

令和 2 年 6 月 29 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K01458

研究課題名（和文）フレイルと心不全の相互関連因子探索と心臓リハビリテーションの有効性に関する研究

研究課題名（英文）Exploration of factors related to frailty and heart failure and effectiveness of cardiac rehabilitation

研究代表者

窪園 琢郎（Kubozono, Takuro）

鹿児島大学・医歯学域医学系・講師

研究者番号：00598013

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：心不全患者における病態解明のために、フレイルやサルコペニアの評価に有用とされている、筋力や採血結果と運動耐容能との関連性を病態別に評価を行った。握力が最大運動能の指標であるpeak V02と関連した一方で、QUESもまた関連することが明らかとなった。また、採血で得られるリンパ球数や好中球/リンパ球比、栄養指標であるconutが心不全の重症度や運動耐容能と関連し、心不全患者におけるリンパ球数の意義が明らかとなった。さらに、左心不全と肺高血圧による右心不全を比較し、両者の運動耐容能との関連因子が異なっており、病態別に治療ターゲットを変えていく必要があることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、心不全患者において、骨格筋筋力をはじめとした全身の機能が低下し、健康障害を起こしやすい脆弱な状態、いわゆる虚弱（フレイル）を合併することが問題となっているが、その病態は解明されていない。今回、慢性心不全とフレイルの指標を比較することにより、フレイルの新たな病態が明らかとされた。これにより、新たな側面とした心不全の評価方法や治療ターゲットが明らかとされた。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify the pathology for heart failure with frailty, we evaluated the relationship between exercise capacity and muscle strength and blood sampling data. While grip strength was associated with peak V02, QUES was also found to be associated. Moreover, the number of lymphocytes was related to severity, which is an index of the severity of heart failure, and the significance of the number of lymphocytes in patients with heart failure was clarified. Furthermore, we examined the factors related to exercise tolerance in left heart failure and right heart failure due to pulmonary hypertension. It was revealed that the factors related to exercise tolerance were different in left heart failure and right heart failure due to pulmonary hypertension.

研究分野：循環器内科、心不全

キーワード：心不全 運動耐容能 バイオマーカー フレイル

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景

慢性心不全は、様々な心疾患を背景とした心ポンプ機能の低下・慢性うっ血により引き起こされ、交感神経やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に代表される神経体液性因子の著明な亢進、心機能の低下や末梢筋肉の萎縮、血管内皮機能の低下など、様々な病態が複雑に関連しあつた症候群と定義される。一方、フレイルは、何らかの基礎疾患や加齢などにより、予備能が低下した状態となり、炎症などが関与し、筋肉の量や質が低下することにより衰弱し、筋力の低下、活動性の低下、認知機能の低下、精神活動の低下など健康障害を起こしやすい脆弱な状態と定義されている(右図; JACC 63: 747-762, 2014 より作図)。

以上のように、心不全とフレイルは病態が関連している。

一般人と比べ心不全患者にはフレイルの合併が多いとされており、高齢心不全だけでなく、若年の心不全患者でさえ、3分の1もの症例がフレイルを合併していると報告されている(Rev Esp Cardiol. 61: 835-842, 2008)。フレイル合併心不全は、合併していない心不全と比較し、予後が悪いことが知られている(右図 Am Heart J 166: 768-774, 2013)。さらに、心不全による再入院率や、QOL が有意に低下していると報告されている。そのため、フレイル合併心不全の病態の解明は極めて重要であるが、病態や発症機序に関する報告はほとんどない。どのような心不全患者にフレイルが合併するか探索することにより、心不全患者のフレイル合併予防が期待できる。

また、すでにフレイルを合併した心不全患者に対する治療は確立されていない。多職種による心臓リハビリテーションは、筋力の増強や運動耐容能、栄養状態を改善が期待でき、全身状態の改善に有効である。その効果から、フレイル合併心不全にも有効である可能性が期待される。しかし、フレイル合併心不全に対する心臓リハビリテーションの報告は少なく、その効果発現機序は不明である。

以上のように、フレイル合併心不全の病態を明らかとし、フレイル合併心不全に対する多職種による心臓リハビリテーションの治療方法を探求することは、臨床的に極めて重要である。

2. 研究の目的

近年、心不全患者において、骨格筋筋力をはじめとした全身の機能が低下し、健康障害を起こしやすい脆弱な状態、いわゆる虚弱(フレイル)を合併することが問題となっているが、その病態は解明されていない。一方、心不全に対する心臓リハビリテーションは、筋力の増強や運動耐容能を増加し、全身状態の改善に有効である。その効果から、フレイル合併心不全にも有効である可能性が期待されるが、有用性や効果発現機序については明らかとされていない。本研究の目的は、慢性心不全とフレイルの合併する機序や過程における骨格筋・脂肪・骨代謝との関連性を調査し、バイオマーカーや画像診断にて、フレイル合併心不全の病態を明らかとし、フレイル合併心不全に対する心臓リハビリテーションの方法を探求することである。

3. 研究の方法

入院もしくは通院している慢性心不全患者 200 例を対象とする。フレイル合併心不全の有無を評価する。心不全の重症度を安静時心エコーやバイオマーカー、血管機能を用いて評価し、心肺運動負荷試験や運動時心拍出量にて運動時の評価も行う。筋肉、脂肪、骨、栄養

状態を、各種バイオマーカーや画像診断を用いて評価する。得られた結果を用いて、フレイルと心不全の相互関連因子を明らかにする。心臓リハビリテーションを5ヶ月間行い、心臓リハビリテーション前後で検査結果を比較する。

4. 研究成果

(1) 心不全患者における握力と運動耐容能の関連

心不全の加療目的に入院した症例を対象に心肺運動負荷試験から得られる指標とフレイルの指標となる筋力(握力)との関連を調査した。

平均年齢は 58 ± 14 歳、EF の平均は $45 \pm 4\%$ であった。PeakV02, VE/VC02 slope, OUES の平均値はそれぞれ 16.4 ± 0.9 ml/min/kg, 32.6 ± 2.5 , 1526 ± 112 であった。また、平均握力は 24.9 ± 1.9 kg であった。線形回帰分析において、握力は PeakV02 と OUES で有意な正の相関を認め (PeakV02: $R=0.56$, $p=0.0232$, OUES: $R=0.62$, $p=0.0103$)。一方、VE/VC02 slope は握力と有意な相関関係は認めなかった。

これまで、心不全患者における筋力の意義は様々報告されてきたが、心肺運動負荷試験を用いた具体的な運動耐容能との比較はされていない。VE/VC02 slope は心不全患者の予後と関連することが知られているが、握力とは関連を認めなかった。最大運動能の指標である Peak V02 と握力は有意な関連を認め、さらに、OUES との関連が示され、新たな知見が得られた。

(2) 心不全患者におけるバイオマーカーの意義

BNP は心不全患者の重症度や予後に密接に関連しており、心不全の診断や重症度評価のゴールドスタンダードに位置づけられている。近年、総リンパ球数や好中球/リンパ球数、CONUT が栄養評価ツールの要素として利用され注目されている。これまで、それらの指標と心不全の重症度の比較はされていない。そこで、我々は、BNP を用いた心不全の重症度や運動耐容能とそれらの指標の意義を検討した。

当院に心不全にて通院あるいは入院された症例を対象とした。年齢及び BMI はリンパ球数と有意な関連は認めなかった。また、心エコーにおける収縮能の指標である EF と拡張能の指標である E' のいずれもリンパ球数と有意な関連は認めなかった。しかし、心不全の重症度の指標である BNP 及び Log BNP はリンパ球数と有意な関連を認め、多変量解析において、Log BNP はリンパ球数と独立した関連があることが示された。また、好中球/リンパ球数及び CONUT は、運動耐容能の指標と有意な関連があることも示された。

(3) 心不全患者の病態別にみた筋力及び筋肉量と運動耐容能関連因子の検討

心不全は左心不全や右心不全、急性心不全や慢性心不全、収縮障害や拡張障害など、様々な分類がなされており、それぞれの病態は異なっている。我々は、左心不全と肺高血圧による右心不全の病態解明目的にそれぞれの筋力や筋肉量と運動耐容能関連因子を検討した。

当院に入院した左心不全 27 例と肺高血圧による右心不全 16 例を比較した。筋力は握力、筋肉量は下腿周囲径を用いて評価した。平均握力は心不全群で 29 ± 8 kg, 肺高血圧群で 25 ± 8 kg であった。平均下腿径は心不全群で 40 ± 4 cm, 肺高血圧群で 41 ± 5 cm であった。左心不全において、最大酸素脈と下腿周囲径が関連したのに対し、肺高血圧による右心不全では、最大酸素脈と握力が関連した。

なぜそのような結果になったかは本研究からは明らかとできないが、両群の病態が異なる

っており、運動耐容能改善に向けた治療のターゲットが異なることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Satoko Ojima, Takuro Kubozono, Shin Kawasoe, Masaaki Miyata, Mitsuru Ohishi
2. 発表標題 Comparison in the Association of Muscle Strength and Exercise Capacity between Chronic Heart Failure and Pulmonary Hypertension
3. 学会等名 第82回日本循環器学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島聡子、窪菌琢郎、川添晋、宮田昌明、大石充
2. 発表標題 心疾患患者における好中球 / リンパ球比は Peak V02 の独立した規定因子である
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松井宏樹、小島聡子、窪菌琢郎、川添晋、宮田昌明、野口慶久、橋口照人、大石充
2. 発表標題 心疾患患者における握力と関連する因子の検討
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小島 聡子、窪菌 琢郎、川添 晋、宮田 昌明、大石 充
2. 発表標題 心疾患患者における CONUT スコアは最大酸素摂取量と関連する
3. 学会等名 第4回日本心臓リハビリテーション学会九州地方会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	宮田 昌明 (Miyata Masaaki) (00347113)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	池田 義之 (Ikeda Yoshiyuki) (00573023)	鹿児島大学・医歯学域医学系・講師 (17701)	
研究分担者	大石 充 (Ohishi Mitsuru) (50335345)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授 (17701)	