

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10806

研究課題名（和文）心臓リハビリテーションと心肺運動負荷検査(CPX)による心血管疾患の予後予測

研究課題名（英文）Prognosis prediction for cardiovascular disease using cardiopulmonary exercise testing (CPX) in cardiac rehabilitation program

研究代表者

北島 研 (Kitajima, Ken)

福岡大学・医学部・准教授

研究者番号：70469378

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、心臓・大血管リハビリテーション（心臓リハビリ）において心肺運動負荷検査（CPX）を用いて特に65歳以上の高齢者における心血管疾患の予後予測因子を検討した。心臓リハビリ通院中の高齢な心臓・大血管疾患罹患患者において、心臓リハビリ前後で心機能向上と加齢に伴う腎機能の低下速度を抑制することを報告した。更なる検証を要するが、運動耐容能向上が予後改善指標となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会での心不全が増加する心不全パンデミックを2030年に迎えるにあたり、効果的な対策となりうる心臓リハビリテーションを活用して行った基礎実験と臨床研究にまたがる研究であった。身体活動を適切に行い、健康寿命を延長させることが、少子高齢化時代の医療費抑制に役立つことができると考えられた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used cardiopulmonary exercise testing (CPX) during cardiac and large vessel rehabilitation to examine prognostic predictors of cardiovascular disease, particularly in elderly people aged 65 years or older. We reported that cardiac rehabilitation (cardiac rehab) improved cardiac function and suppressed the rate of decline in renal function associated with aging in elderly patients with cardiac and large vessel disease undergoing outpatient cardiac rehab. Although further verification is required, it was suggested that improved exercise tolerance may be an indicator of improved prognosis.

研究分野：脂質代謝

キーワード：高齢者心疾患 心腎保護効果 心肺運動負荷試験(CPX) 高比重リポ蛋白(HDL)機能 抗動脈硬化作用 抗酸化作用 炎症性サイトカイン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、急性心筋梗塞の治療や心臓弁膜症の心臓手術に際して、デバイスの改良や新たな出現が相次ぎ、平均年齢の上昇とともに手術適応の上限年齢も上昇し続けている。しかし先進的な高度医療であるがゆえ、医療費上昇の原因になり得ることが十分に推測される。また高齢のため筋力・筋肉量の減少(サルコペニア)、さらには精神面、活動性が低下し虚弱な状態(フレイル)が併発した場合、高価な薬剤やデバイスではなく、生理的で非侵襲的、かつ経済的な治療法である心臓リハビリテーション(心臓リハビリ)が選択されるべきである。

心臓リハビリの実施に際して、心血管疾患患者が入院治療を行った後に早期退院や活動的な社会生活を促すため、重症度、安全性を踏まえ運動耐容能を評価して適切な活動許容範囲を指導することは極めて重要である。その際、患者個人の必要度に応じた心臓リハビリを可能とする検査が、心肺運動負荷試験(**cardiopulmonary exercise testing: CPX**)である。**CPX**機器は、運動負荷心電計と運動時の呼気ガス分析装置からなり、心機能評価の他、体力測定、心不全の病態把握など様々なデータが測定可能であり、心臓リハビリの心血管疾患改善の機序の証明に役立っている。

これまでの研究により心臓リハビリには、体重減の結果、血圧値や血清脂質値の改善、心臓リモデリング、抗炎症作用、腎保護効果など様々な効果が考えられ、急性心筋梗塞を含む心血管病の2次予防に早期からの心臓リハビリが勧められているものの、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、心血管疾患罹患者を対象とした心臓リハビリの施行期間中、運動耐容能を**CPX**で評価、及び経過観察し、血液検体により腎機能や血清脂質、**BNP**機能を測定することにより、心臓リハビリによる動脈硬化治療の機序を解明し、腎機能や心血管病の予後を推測可能とすることである。

近年心臓リハビリの心血管保護効果が証明されてきたこともあり、その他の血管疾患である慢性腎臓病(**CKD**)に対する保護・改善効果も注目されている。心臓リハビリが実臨床の現場で確立されてきた背景より、本研究の主眼として心臓リハビリの心腎保護機能解明を取り上げた。

3. 研究の方法

現代の高齢化社会においては、心血管疾患罹患者も高齢化していることから、対象は高齢心血管疾患罹患者として、心臓リハビリが及ぼす様々な影響について調査した。

福岡大学・医の倫理委員会の承認を得られた研究計画書に基づき、福岡大学病院にて外来心臓リハビリテーションを施行した患者を対象に臨床研究を行った。心臓リハビリ開始時、その後は1年毎に**CPX**による**peak VO2**測定と心臓超音波検査による左室駆出率測定と、血液中の**BNP**、およびクレアチニンから推測した糸球体濾過量に関して、最大5年間まで後ろ向きに観察研究を行った。

4. 研究成果

65歳以上の心臓リハビリ通院中患者**131**名の最大5年間の後ろ向き観察研究において、心機能向上と加齢に伴う腎機能の低下速度を抑制することを報告した。血中脳中利尿ペプチド(**BNP**)、心臓超音波での左室収縮能(**LVEF**)は改善傾向、**CPX**によって測定された運動耐容能は開始2年まで改善、その後緩徐に低下し、腎機能を示す推定糸球体濾過量(**eGFR**)も低下傾向にあった。慢性心臓病(**CKD**)患者では運動耐容能は上昇傾向で、**eGFR**は年齢を考慮しても軽微な低下に留まっていた。

65歳以上の患者では長期間の心臓リハビリにより心血管疾患の予後が改善されると期待された。心血管疾患罹患者は高血圧症、糖尿病、脂質異常症、肥満などの複数の危険因子を抱えていることが多いため、心血管疾患のケアに加えて、彼らの健康問題に対する包括的なケアを提供する必要がある。また慢性腎臓病(**CKD**)も高齢者に多い現状がある。**eGFR**は腎機能を推定する上で有用なツールであるが、高齢者は筋肉量が少なく食事中的タンパク質摂取量が少ないため、血清**Cr**に基づく**eGFR**が偏っている可能性もある。図1(A)に示すように、**eGFR**は3年間毎年減少し、その後ベースラインから5年間維持された。**eGFR**は通常**1mL/分/年**の進行速度で減少するため、本研究は、継続的な心臓リハビリが**CKD**の進行を抑制することを示すことができた。長期心臓リハビリプログラム中の心血管疾患罹患患者の場合、身体活動が心血管疾患のリスク低下と関連していることが示されているため、患者の身体活動能力に応じて運動処方を修正する必要が示唆された。

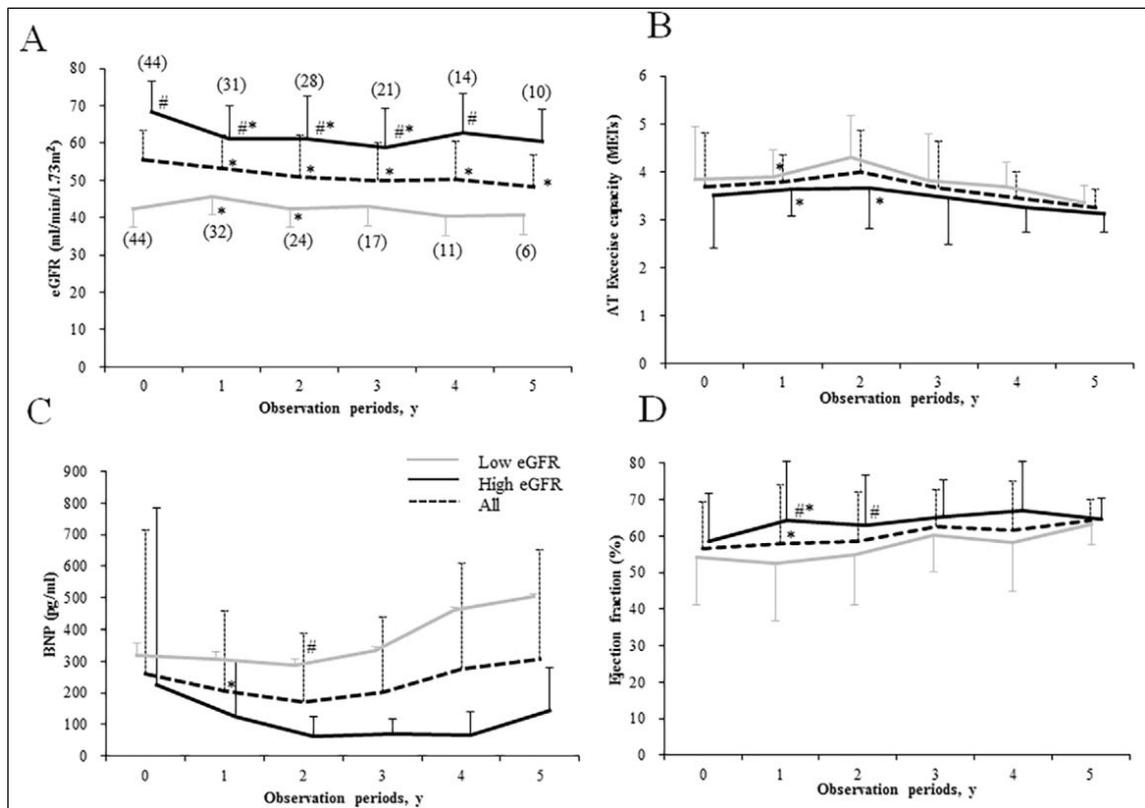


図1 (A)推定糸球体濾過量 (eGFR) (B)CPXでのAT値 (C)血中BNP値 (D)心臓超音波での左室駆出率 数値は平均 ± 標準偏差 * p<0.05 vs.開始時 # p<0.05 vs.低値 eGFR 群。

eGFR は対象患者全体で 5 年後に 55.4 ± 14.8 mL/分/ 1.73 m² から 48.1 ± 13.6 mL/分/ 1.73 m² に変化した。

心臓リハビリ開始時の eGFR により、対象患者を高値 eGFR 群と低値 eGFR 群に分けて心臓リハビリ開始後から最大 5 年間観察を行った。低値 eGFR 群では、eGFR は 1 年目に 42.9 ± 7.9 mL/min/ 1.73 m² に増加し、その後 5 年目に 41.1 ± 8.6 mL/min/ 1.73 m² に減少した(図 1A)。高値 eGFR 群では、eGFR は 5 年目に 67.8 ± 7.8 mL/min/ 1.73 m² から 59.9 ± 12.4 mL/min/ 1.73 m² に変化した。両グループとも、eGFR はゆっくりと増加および減少した。その結果、eGFR は 5 年間の観察期間を通じて維持された。

すべての患者において、CPX で測定した AT での運動耐容能は、ベースラインの 3.7 ± 1.0 METs から 5 年後に 3.3 ± 0.5 METs に変化した(図 1B)。5 年間で、AT は、低値 eGFR 群では 3.7 ± 1.1 METs から 3.2 ± 0.4 METs に、高値 eGFR 群では 3.7 ± 0.9 METs から 3.3 ± 0.6 METs に変化した。高齢の心血管疾患患者における通常の老化の影響を考慮すると、運動能力は自然に低下しているように見えるが、実際には心臓リハビリプログラムによって維持されていた可能性も示唆された。

血中 BNP はベースラインの 260 ± 452 pg/mL から 5 年後に 308 ± 345 pg/mL に変化した(図 1C)。この期間に、BNP は、低値 eGFR 群では 288 ± 37 pg/mL から 467 ± 6 pg/mL に、高値 eGFR 群では 229 ± 538 pg/mL から 148 ± 132 pg/mL に変化した。標準偏差が大きく、統計的有意差は付かなかった。

心臓超音波検査で測定した左室駆出率は、ベースラインの $56.5 \pm 13.1\%$ から 5 年後には $64.3 \pm 9.9\%$ に増加した(図 1D)。この期間、低値 eGFR 群では LVEF は $56 \pm 13\%$ から $65 \pm 6\%$ に、高値 eGFR 群では $57 \pm 13\%$ から $63 \pm 15\%$ に変化した。心臓リハビリ開始 3 年後の時点では、両群間に有意差は認めなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 北島研、三浦伸一郎	4. 巻 48(5)
2. 論文標題 心臓リハビリテーションと抗加齢のための運動	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 32-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Morita H, Suematsu Y, Morita K, Yano Y, Sakamoto M, Matsuda T, Kaino K, Teshima R, Ura N, Fujita M, Tazawa R, Nakagawa H, Kitajima K, Kamada S, Fujimi K, Miura SI	4. 巻 10
2. 論文標題 Difference in Prognosis between Continuation and Discontinuation of A 5-Month Cardiac Rehabilitation Program in Outpatients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3306
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10153306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 氏福佑希、藤見幹太、松田拓朗、手島礼子、戒能宏治、中川洋成、藤田政臣、末松保憲、北島研(18人中9番目)、坂本摩耶、頼永桂、田澤理絵、林田好生、桑原豪、和田秀一、鎌田聡、三浦伸一郎	4. 巻 98
2. 論文標題 開胸術後せん妄の発症が術後肺炎や入院期間に及ぼす影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 82-85
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kuzuhara S, Suematsu Y, Yorinaga K, Fujimi K, Kitajima K, Saku K, Nakagawa T, Miura S.	4. 巻 47
2. 論文標題 Role of Nurses in Comprehensive Care for Cardiac Rehabilitation by a Multidisciplinary Team : a Questionnaire Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 福岡大学医学紀要	6. 最初と最後の頁 61-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 戒能宏治、松田拓朗、藤見幹太、手島礼子、北島研、氏福佑希、中川洋成、坂本摩耶、藤田政臣、田澤理絵、塩田悦仁、鎌田聡、三浦伸一郎	4. 巻 97
2. 論文標題 心血管病患者の体力と身体機能スクリーニングにおけるロコモチェックシートの有用性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 95-98
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitajima,K., Miura,S.I.	4. 巻 58
2. 論文標題 Author's Reply: How to demonstrate the impact of cardiac rehabilitation on cardio-renal protection	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3480-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimi,K., Imaizumi,T., Suematsu,Y., Kitajima,K., Ueda,T., Ishida,T., Futami,M., Ujifuku,Y., Matsuda,T., Sakamoto,M., Horita,T., Teshima,R., Kaino,K., Fujita,M., Arimura,T., Shiga,Y., Shiota,E., Miura,S.I.	4. 巻 292
2. 論文標題 Differential prognostic impact between completion and non-completion of a 5-month cardiac rehabilitation program in outpatients with cardiovascular diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Cardiology	6. 最初と最後の頁 13-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijcard.2019.06.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ken Kitajima, Kanta Fujimi, Takuro Matsuda, Masaomi Fujita, Kouji Kaino, Reiko Teshima, Yuki Ujifuku, Tomoe Horita, Maaya Sakamoto, Tadaaki Arimura, Yuhei Shiga, Etsuji Shiota, Shin-ichiro Miura	4. 巻 -
2. 論文標題 Possibility of Cardio-renal Protection by Long-term Cardiac Rehabilitation in Elderly Patients with Cardiovascular Diseases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.2281-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kitajima K, Fujimi K, Miura S.
2. 発表標題 Continuous Cardiac Rehabilitation Improves the Physical Capacity in Elderly Cardiovascular Disease Patients
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北島 研
2. 発表標題 アンチエイジングのための栄養・運動「心臓リハビリテーションから考える抗加齢のための運動」
3. 学会等名 第4回日本抗加齢医学会 九州地方会 学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北島研、藤見幹太、氏福佑希、手島礼子、戒能宏治、坂本摩耶、松田拓朗、中川洋成、藤田政臣、鎌田聡、三浦伸一郎
2. 発表標題 慢性腎臓病を有する高齢者患者における長期心臓リハビリテーションの有効性
3. 学会等名 第26回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北島研、藤見幹太、矢野祐依子、末松保憲、三浦 伸一郎
2. 発表標題 Effect for HDL Function during Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure Patients
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北島研, 藤見幹太, 氏福祐希, 戒能宏治, 坂本摩綾, 手島礼子, 松田拓朗, 藤田政臣, 三浦伸一郎
2. 発表標題 心臓リハビリテーションによる高齢者での長期心腎保護作用
3. 学会等名 第25回日本心臓リハビリテーション学会学術集会・大阪
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島研, 藤見幹太, 藤田正臣, 戒能宏治, 手島礼子, 松田拓朗, 氏福祐希, 堀田朋恵, 坂本摩綾, 三浦伸一郎
2. 発表標題 高齢者の運動耐容能に対する心臓リハビリテーションの効果
3. 学会等名 第24回日本心臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ken Kitajima, Kanta Fujimi, Yuhei Shiga, Tada-aki Arimura, Eiji Yahiro, Shin-ichiro Miura
2. 発表標題 高齢心疾患患者における心臓リハビリテーションでの運動耐容能の改善と心腎保護の観察結果
3. 学会等名 第22回日本心不全学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北島 研, 藤見 幹太, 藤田 政臣, 戒能 宏治, 手島 礼子, 松田 拓朗, 氏福 佑希, 堀田 朋恵, 坂本 摩綾, 末松 保憲, 三浦 伸一郎
2. 発表標題 高齢者に対する心臓リハビリテーションの多面的効果
3. 学会等名 日本心臓リハビリテーション学会 第4回九州支部地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北島 研、藤見 幹太、三浦 伸一郎
2. 発表標題 高齢者における心臓リハビリテーションによる心腎保護作用
3. 学会等名 第9回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会
4. 発表年 2019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	三浦 伸一郎 (Miura Shin-ichro) (20343709)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	
研究分担者	朔 啓二郎 (Saku Keijiro) (40183371)	福岡大学・医学部・教授 (37111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------