

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16986

研究課題名(和文) 高齢心不全患者のフレイルに対する運動療法の効果に影響する因子の検討

研究課題名(英文) An exploratory investigation of factors influencing effect of exercise on frailty in older patients with heart failure

研究代表者

小西 正紹 (KONISHI, Masaaki)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：60530152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の対象施設である横浜市立大学附属病院で34例、横浜市立大学附属市民総合医療センターで110例の症例を登録した。これらの症例におけるデータを統合し、高齢心不全患者のフレイルに対する運動療法の効果に影響する因子を明らかにした。横浜市立大学附属病院の症例についてはフェリチン、血清鉄、総鉄結合能、カルニチン分画(総カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチン)、TNF- $\alpha$ (高感度)、インターロイキン-6(IL-6)を測定し、サブ解析として運動療法の効果に影響する因子を同定した。これらの結果は英文医学雑誌に投稿予定となっている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果は、過去の研究では明らかにならなかった、高齢心不全患者のフレイルに対する運動療法の効果に影響する因子を明らかにすることができた。この結果をもとに、フレイルを合併した高齢心不全患者に運動療法を行う上での注意点を認識することができた。またこれらの指標は、高齢心不全患者のフレイルを改善するために介入すべき項目の一部となる可能性が示唆される。これらの項目に対する介入研究をデザインする根拠となるため、今後の研究のために重要な基礎的結果となった。

研究成果の概要(英文)：A total of 34 cases were enrolled at Yokohama City University Hospital and 110 cases at Yokohama City University Medical Center, the facilities for this study. Data from these cases were integrated to identify factors affecting the effect of exercise therapy on frailty in elderly heart failure patients. Ferritin, serum iron, total iron binding capacity, carnitine fraction (total carnitine, free carnitine, acylcarnitine), TNF- $\alpha$  (high sensitivity), and interleukin-6 (IL-6) were measured in the Yokohama City University Hospital cases, and factors affecting the effect of exercise therapy were identified as subanalysis. These results will be submitted to an English-language medical journal.

研究分野：循環器内科

キーワード：フレイル 心不全

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

我が国の高齢心不全患者は増加の一途をたどっている。心不全患者の生命予後を改善する治療としてはACE阻害薬や 遮断薬などが確立されているが、高齢心不全患者には生活機能が制限されている症例も多く、必ずしも生命予後の改善が患者の幸福につながらない可能性がある。その中で、加齢に伴う心身の脆弱性を表すフレイル(Frailty)は5つの指標から構成された概念で、適切な介入により生活機能の維持・向上、要介護状態の予防が期待される。高齢心不全患者のフレイルを改善することは、生命予後を改善するのと同様もしくはそれ以上に臨床的、社会的に重要である可能性がある。しかし、現在に至るまで、高齢心不全患者を対象とした、フレイルの改善を評価した大規模な研究は行われていない。一方、研究代表者らは、予備的研究において、急性心筋梗塞患者472例を平均5.5年間追跡し、フレイルの代表的指標である歩行速度が心機能などの他因子とは独立した予後予測因子であることを明らかにした。また、フレイルへの介入としては運動療法・栄養療法があげられるが、研究代表者らは予備的研究において、高齢心不全患者には低栄養が高頻度に合併することを報告し、それが運動療法の効果を不十分にすればかりか病状をむしろ悪化させる可能性も懸念されている。以上から、栄養状態は、心不全患者に対する運動療法の効果発現における重要な規定因子である可能性が高く、この点が明らかになれば、心不全患者の運動療法前の栄養評価を行う根拠になり、また将来的には栄養介入を試みる根拠ともなりうる。

### 2. 研究の目的

高齢心不全患者において、運動療法開始前の栄養状態を含めたどのような因子がフレイル指標改善に影響するかを明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

<研究デザイン> 多施設前向きコホート観察研究

<研究対象者数> 100名。

選択基準：心不全と診断され外来心リハを施行する65歳以上の患者。左室駆出率40%以下、最高酸素摂取量が基準値80%以下又はヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)が80pg/mL以上の状態のもの(心リハの保険適応条件)。心リハは「心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2012年改訂版)」ののっとり6か月間行う。

除外基準：同ガイドライン記載の運動療法の禁忌症例(不安定狭心症、重症で症状のある弁膜症、代償されていない心不全、コントロールされていない不整脈、等)。

<研究期間> 2年間

<観察・検査項目>

・患者情報(既往歴・合併症を含む) 血圧、脈拍

・心機能(心電図・心エコー所見)

・栄養状態(質問票[MNA-SF]、体組成[BIA法及び身体計測による]、血液検査所見[アルブミン、総コレステロール、リンパ球数、鉄、フェリチン、総鉄結合能、カルニチン、インターロイキン6、TNF- $\alpha$ ])

<評価項目(アウトカム)>

・フレイル指標の各項目(特に歩行速度、握力、SPPB) それぞれの変化率・変化量

・運動耐用量(心肺運動負荷によるpeakVO<sub>2</sub>、6分歩行) それぞれの変化率・変化量

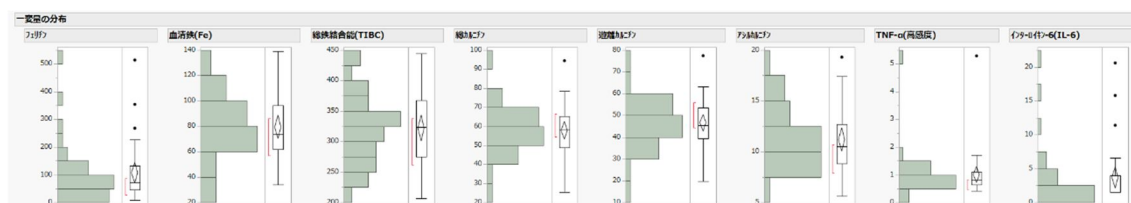
SPPB: バランス、歩行速度、椅子立ち上がりテストの3項目による評価指標。

<統計解析>

評価項目に影響する因子を患者背景因子、心機能、栄養状態を含む全因子から、多変量(ロジスティック回帰分析または線形重回帰分析)解析で抽出する。

### 4. 研究成果

本研究の対象施設である横浜市立大学附属病院で34例、横浜市立大学附属市民総合医療センターで110例の症例を登録した。これらの症例におけるデータを統合し、高齢心不全患者のフレイルに対する運動療法の効果に影響する因子を明らかにした。横浜市立大学附属病院の症例についてはフェリチン、血清鉄、総鉄結合能、カルニチン分画(総カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチン) TNF- $\alpha$  (高感度)、インターロイキン-6(IL-6)を測定し、サブ解析として運動療法の効果に影響する因子を同定した。これらの結果は英文医学雑誌に投稿予定となっている。



本研究の結果は、過去の研究では明らかになっていなかった、高齢心不全患者のフレイルに対する運動療法の効果に影響する因子を明らかにすることができた。この結果をもとに、フレイルを合併した高齢心不全患者に運動療法を行う上での注意点を認識することができた。またこれらの指標は、高齢心不全患者のフレイルを改善するために介入すべき項目の一部となる可能性が示唆される。これらの項目に対する介入研究をデザインする根拠となるため、今後の研究のために重要な基礎的結果となった。

なお新型コロナウイルスの蔓延により、本研究へのエントリーは予定より著しく遅れた。そのため、同時並行で当施設でのデータを基にした解析、論文化を行い、本研究の論理構築に必要な基礎的研究とした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Masaaki Konishi et al.	4. 巻 1
2. 論文標題 Prognostic impact of upper and lower extremity muscle mass in heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ESC Heart Failure	6. 最初と最後の頁 732-737
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ehf2.14195	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 該当する

1. 著者名 Masaaki Konishi et al.	4. 巻 3
2. 論文標題 Prognostic impact of muscle and fat mass in patients with heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle.	6. 最初と最後の頁 568-576
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcsm.12702	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 該当する

1. 著者名 Masaaki Konishi et al.	4. 巻 1
2. 論文標題 Association of weight change and in-hospital mortality in patients with repeated hospitalization for heart failure	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Cachexia Sarcopenia Muscle.	6. 最初と最後の頁 642-652
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jcsm.13170	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------