

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17578

研究課題名（和文）フレイル合併高齢心不全患者への非監視型心臓リハビリテーションの有効性とその最適化

研究課題名（英文）The effectiveness and optimization of self-monitored cardiac rehabilitation in elderly heart failure patients with frailty.

研究代表者

小森 孝洋 (Komori, Takahiro)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：80406107

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究はCOVID-19流行の影響が大きく、最終的な登録患者数は27名、計画通りに実施できた患者は5名であった。非監視型心臓リハビリテーションの実施後は、LVEFの上昇、LVDDの縮小、peak V02、peak V02/HRの上昇、VE/VCO2 slopeの減少、MMSE、MoCA-Jの低下が認められ、心不全やフレイルの改善に有効であった。

次に27名の患者でBDNFの低い患者の特徴を横断的に解析した。BDNF中央値で2群に分けたところ、BDNF低値群は高齢で心血管合併症を多く有し、細胞外水分量と体水分量が多く、MoCA-JとMMSEが低値であった。BDNFのフレイルへの関与が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究では仮説を検証するための十分なデータが不足していたが、非監視型心臓リハビリテーションが心不全自体や、合併しているフレイルの状態を改善させるのに有効である可能性が示唆された。また、BDNFがそれらに関係している可能性も考えられた。通院心臓リハビリテーションに参加できない患者は依然として多いため、非監視型であっても心臓リハビリテーションを推奨する裏付けになると考えられる。また、マイオカインの一つであるBDNFが身体機能や認知機能に果たす役割が推察され、リハビリテーションがもたらす体液因子の影響解明に役立つものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：COVID-19 pandemic greatly affected the progress of this research. We finally enrolled 27 patients, and only 5 patients were able to perform the study as planned. After self-monitored cardiac rehabilitation, left ventricular diastolic dimension decreased, left ventricular ejection fraction increased, peak V02 increased, peak V02/HR increased, VE/VCO2 slope decreased, MMSE and MoCA-J scores decreased. Cross-sectional analysis of the characteristics of 27 patients of low BDNF was performed. When divided into two groups by median BDNF, the low BDNF group was older, had a higher prevalence of cardiovascular disease, had higher extracellular water content (ECW/TBW) and body water content, MoCA-J and MMSE were lower in the low BDNF group than in the high BDNF group.

The present research suggested that self-monitored cardiac rehabilitation may improve heart failure itself and frailty. It also suggested that BDNF may be associated with frailty and exercise capacity.

研究分野：医学

キーワード：心不全 リハビリテーション 認知機能 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

心不全患者は高齢化社会の進行とともに増加しており、心不全患者の生活の質や健康寿命を延伸させることが心不全再発予防、介護負担の軽減に役立つ。運動療法は身体的・精神認知的フレイルの改善に有効であることが明らかであるが、通院型の監視型運動療法の参加率は低く、全入院患者の1割にも満たない。非監視下に個人に合った方法で日常生活に運動を取り入れることが重要であるが、その手段は確立されていない。

### 2. 研究の目的

- 1) 認知機能評価を MoCA-J 問診票により行うこと
- 2) マルチセンサー24 時間血圧計およびウェアラブル活動量計で心不全の血行動態および生活環境情報を評価すること
- 3) フレイルの進行した心不全患者への運動療法として、自宅でのセルフトレーニングを行うこと
- 4) 運動療法が認知機能・身体機能へ与える影響をマイオカインと関連させて検討すること

### 3. 研究の方法

自治医科大学附属病院へ心不全の診断で入院し、状態が安定した患者、もしくは、外来通院中の安定した心不全患者計 50 名を対象とする。対象者には基本検査、身体機能評価、認知機能評価を行う。検査は退院 1 か月後、もしくは外来通院中であれば同意が得られたのちに実施する。検査から約 2 週間後に、検査結果を基に作成した個別の運動プログラムを理学療法士から患者へ指導する。運動は、非監視型の心臓リハビリテーションとして、個別の運動プログラムによるセルフトレーニングを患者自身で実施する。実施状況は記録用紙へ記録する。開始から 6 か月後に身体機能・認知機能の評価を行い、有効性を検討する。

### 4. 研究成果

本研究は 2020 年度から開始する予定であったが、2020 年 2 月に始まった COVID-19 感染拡大により研究実施内容の大きな変更を余儀なくされた。診療、研究が大きく制限され、研究自体の実施が制限される期間が断続的に生じた。また、患者の生活行動も COVID-19 流行に伴う非常事態宣言の発出により制限を受け、外出を自粛する意識が生じた。そのため非監視型心臓リハビリテーションを行うとした本計画は、計画通りに実施できなくなった。COVID-19 流行を考慮した研究期間延長措置を利用し、研究期間の延長申請を行ったが、その間も COVID-19 の断続的な流行が発生したことや、患者の生活行動が COVID-19 流行前と同等には回復しなかったことから、研究継続は困難と判断した。

本研究では最終的に 27 名の患者を登録したが、計画通りに実施できた患者は 5 名にとどまった。

#### 研究 1 非監視型心臓リハビリテーションの効果

計画通りに実施できた患者 5 名は、平均年齢  $66.8 \pm 11.2$  歳、男性 2 名、女性 3 名。平均 BMI  $18.9 \pm 2.6 \text{ kg/m}^2$  である。

心不全で入院し、心不全症状が軽快した時点で 24 時間血圧測定、心肺運動負荷試験、認知機能検査、心臓超音波検査、血液検査を行った。運動療法の指導を行い、退院 6 か月後に検査を再検した。

変数	運動療法前	運動療法後	P-value
NT-proBNP (pg/ml)	4009 (946, 7109)	5509 (1178, 20937)	0.20
BDNF (pg/ml)	18600 (13800, 21650)	16600 (12950, 21300)	0.72
LVEF (%)	$32 \pm 20$	$40 \pm 21$	0.35
LVDd (mm)	$60 \pm 14$	$56 \pm 12$	0.15

Peak V02 (ml/min/kg)	10.6±1.6	13.3±6.2	0.41
Peak V02/HR	4.6±0.8	5.3±2.5	0.50
VE/VC02 slope	56.6±15.3	54.7±16.8	0.78
MMSE スコア	26.5±3.8	28.2±1.7	0.26
MoCA-J スコア	23.5±5.0	26.8±3.9	0.01

検査値は平均±SD もしくは中央値（4分位区間）で表示

運動療法の前後では、LVEFの上昇、LVDDの縮小、peak V02、peak V02/HRの上昇、VE/VC02 slopeの減少、MMSE、MoCA-Jの低下が認められた。5例での検討のため統計学的有意差がついたのはMoCA-Jスコアのみであったが、非監視型運動療法であっても心不全の状態、心肺機能、認知機能の改善をもたらす可能性が考えられた。

本検討の問題点としては、組み入れ患者数が少なかったことが第一に挙げられる。また、経過観察中の患者行動を完全に管理していたわけではないため、指示通りに運動を行ったかどうかははっきりしないことも問題である。また、心不全治療に用いた薬剤が遅発性に効果を発揮して心不全の改善をもたらした可能性もあるため、本結果が運動療法だけの効果と断定することはできない。

## 研究2 心不全患者におけるBDNFとフレイル指標との関係

BDNFは心不全の運動耐容能や予後と関連することが報告されている。また、認知機能が低下している場合低値を示すことも報告されている。BDNFは心不全において、運動耐容能、認知機能の両方と関連した指標であることを考え、検討を行った。

本研究は登録できた27名の患者が心不全改善後に測定したBDNFと体組成、認知機能を含むフレイル指標を横断的に解析した。BDNFの中央値の19300pg/mlで2群に分け、BDNF低値群の特徴を検討した。

表2. 患者背景

変数	BDNF 低値群 (N=12)	BDNF 高値群 (N=11)	P-value
年齢, 歳	73 ± 7	64 ± 15	
男性, n (%)	9 (75.0)	6 (54.5)	0.30
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.0 ± 2.9	23.1 ± 4.3	
高血圧既往, n (%)	10 (83.3)	6 (54.5)	0.13
糖尿病, n (%)	5 (41.7)	4 (36.4)	0.80
心房細動, n (%)	5 (41.7)	3 (27.3)	0.47
HFrEF, n (%)	10 (83.3)	8 (44.4)	0.54
HFmrEF, n (%)	0 (0.0)	1 (9.1)	0.29
HFpEF, n (%)	2 (16.7)	2 (18.2)	0.92
心血管薬剤			
Ca拮抗薬, n (%)	1 (8.3)	3 (27.3)	0.23
ACE阻害薬, n (%)	3 (25.0)	1 (9.1)	0.32
ARB, n (%)	3 (25.0)	6 (54.5)	0.15
ARNI, n (%)	5 (41.7)	4 (36.4)	0.80
阻害薬, n (%)	9 (75.0)	10 (90.9)	0.32
利尿薬, n (%)	8 (66.7)	7 (63.6)	0.88
アルドステロン拮抗薬, n (%)	10 (83.3)	9 (81.8)	0.92
トルバブタン, n (%)	5 (41.7)	1 (9.1)	0.08
SGLT2阻害薬, n (%)	10 (83.3)	7 (63.6)	0.28
抗血小板剤, n (%)	4 (33.3)	3 (27.3)	0.75

ワルファリン, n (%)	3 (25.0)	4 (36.4)	0.55
DOAC, n (%)	4 (33.3)	3 (27.3)	0.75
Creatinine, mmol/L	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.33
Hematocrit, %	39.9 ± 4.2	43.2 ± 3.9	0.06
空腹時血糖, mmol/L	126 ± 37	146 ± 44	0.27
Hemoglobin A1c, %	6.3 ± 0.9	6.5 ± 0.6	0.50
NT-proBNP, pg/ml	1603 (991, 2624)	668 (279, 2000)	0.38
BDNF, pg/ml	13650 (13025, 17275)	21900 (20300, 23900)	<0.01
LVDd, mm	58 ± 10	57 ± 12	0.84
LVEF, %	33.9 ± 14.8	36.4 ± 17.2	0.71
peak VO <sub>2</sub> , ml/kg/min	13.1 ± 3.0	14.6 ± 4.1	0.48
Peak VO <sub>2</sub> /HR	6.6 ± 2.9	8.1 ± 2.5	0.35
VE/Vco <sub>2</sub> slope	52.5 ± 18.4	34.9 ± 9.6	0.04
MoCA-J スコア	24.2 ± 4.0	26.5 ± 3.1	0.16
MMSE スコア	27.5 ± 3.0	28.4 ± 2.0	0.41
MoCA-J <26, n (%)	7 (63.6)	2 (20.0)	0.04
MMSE <22, n (%)	1 (9.1)	0 (0)	0.32
筋肉量, kg	42.1 ± 8.0	37.5 ± 7.7	0.30
体脂肪率, %	21.2 ± 11.4	32.4 ± 9.2	0.06
体水分量, L	33.1 ± 6.2	29.3 ± 5.9	0.27
ECW/TBW	0.41 ± 0.01	0.39 ± 0.01	0.03
診察室 SBP, mmHg	100 ± 19	93 ± 11	0.34
診察室 DBP, mmHg	61 ± 9	58 ± 10	0.51
診察室 PR, bpm	72 ± 8	63 ± 9	0.02
24 時間 SBP, mmHg	103 ± 12	102 ± 11	0.88
24 時間 DBP, mmHg	67 ± 8	68 ± 8	0.83
24 時間 PR, bpm	65 ± 8	66 ± 9	0.71
覚醒時 SBP, mmHg	106 ± 11	105 ± 13	0.85
覚醒時 DBP, mmHg	69 ± 9	70 ± 9	0.88
覚醒時 PR, bpm	66 ± 9	67 ± 9	0.80
就寝中 SBP, mmHg	96 ± 13	97 ± 12	0.90
就寝中 DBP, mmHg	62 ± 8	64 ± 9	0.61
就寝中 PR, mmHg	64 ± 8	64 ± 8	0.82
Extreme dipper, n (%)	0 (0)	2 (20)	0.10
Dipper, n (%)	7 (58.3)	1 (10.0)	0.02
Non-dipper, n (%)	4 (33.3)	4 (40.0)	0.75
Riser, n (%)	1 (8.3)	3 (30.0)	0.19

検査値は平均 ± SD もしくは中央値 (4 分位区間) で表示

BDNF の中央値をカットオフとして全体を 2 群に分けて検討したところ、BDNF 低値群は高齢で心血管合併症を有する割合が多く、細胞外水分量 (ECW/TBW) と体水分量が多かった。認知機能スコアの MoCA-J と MMSE も BDNF 低値群では低値であった。横断解析からは、BDNF は心不全患者において身体的・精神認知的フレイルや、運動耐容能と関連することが推測された。

今回の研究では仮説を検証するための十分なデータが不足していたが、非監視型心臓リハビリテーションが心不全自体や、合併しているフレイルの状態を改善させるのに有効である可能性が示唆された。また、BDNF がそれらに関係している可能性も考えられた。本仮説の検証のためには、COVID-19 流行によるライフスタイルの変化を考慮して患者への介入方法を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Komori Takahiro, Hoshide Satoshi, Tabei Ken ichi, Tomimoto Hidekazu, Kario Kazuomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Quantitative evaluation of white matter hyperintensities in patients with heart failure using an innovative magnetic resonance image analysis method: Association with disrupted circadian blood pressure variation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Hypertension	6. 最初と最後の頁 1089-1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jch.14204	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2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 小森孝洋、星出聡、苅尾七臣
2. 発表標題 シンポジウム「脳と心臓・血管」血圧変動と脳変性
3. 学会等名 第3回日本認知症予防学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Komori T, Hoshide S, Kario K
2. 発表標題 Abnormal Circadian Blood Pressure Rhythm is Associated with Cognitive Impairment in Not Only Elderly Patients but also Young Patients with Heart Failure
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Session 2019（国際学会）
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
---------------------------	-----------------------	----

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