

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32653

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23700631

研究課題名(和文) 運動療法が心不全での骨格筋萎縮とミオスタチンに及ぼす影響に関する研究

研究課題名(英文) The effect of exercise training to muscle wasting in patients with heart failure

研究代表者

鈴木 豪 (Suzuki, Tsuyoshi)

東京女子医科大学・医学部・助教

研究者番号：10349764

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)：心不全患者における血清マーカーと運動耐容能および四肢骨格筋量との関連を明らかにすること。心肺運動負荷試験でのPeakVO₂(運動耐容能)、換気指標(VE/VC0₂ slope)と血清ミオスタチン濃度、BDNF値を測定して相関を検討した。研究1では四肢骨格筋量と運動耐容能力の間には正相関があることが示された。また研究2ではミオスタチン値と筋量の関連を検討したが有意な相関は見られなかった。しかし性別に差がある可能性が示唆された。研究3では血清BDNF値とPeak VO₂ およびVE/VC0₂ slopeとの関連を検討したところVE/VC0₂ slopeとBDNFには有意な負の相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：The aim of our study is to clarify the relationship between exercise tolerance and skeletal muscle mass volume in patients with heart failure. We investigated patients who are compensated with NYHA functional class II or III. Study 1 suggested there are positive correlation between muscle mass volume and Peak VO₂ derived from cardiopulmonary exercise testing. Study 2 suggested that there were no significant relationship between serum levels of myostatine and skeletal muscle volume.

In Study 3, we found there were positive correlation between serum levels of BDNF and VE/VO₂ slope although no relationship were seen between Peak VO₂ and BDNF in other previous reports,

研究分野：リハビリテーション

キーワード：ミオスタチン 慢性心不全 筋萎縮

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全に対する治療は 1990 年代から β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬が治療の骨格となっている。慢性心不全の治療は近年、薬物療法および非薬物療法が飛躍的に進歩したといえる。しかしながらこれらの治療がなされても未だ NYHA 心機能分類ⅢまたはⅣ度から脱することが困難な群が存在する。このような群に対して付加的治療としての運動療法が期待される。慢性心不全に対する運動療法については 1990 年以降有益性についての報告がなされている。運動療法を行うことで Peak V02 が +15~30% 上昇し運動耐容能が改善するとされている。長期予後に関しては Belardinelli ら、ExtraMATCH, および HF-ACTION 試験にて慢性心不全における運動療法の安全性および有効性が示されている。本来運動療法の適応である慢性心不全のうち、NYHA II~III 度の中等~重症例における運動療法の意義、運動耐容能における改善効果は未だ明らかではない。慢性心不全では骨格筋の委縮(悪液質=cachexia)や筋委縮に伴うエルゴリフレックス、過剰換気応答などの現象がみられとくに Cachexia は生命予後規定因子として認識されつつあるが、骨格筋成長抑制物質である myostation の心不全における意義などの報告がなされ、運動療法と筋委縮改善の機序にも Biomaker での考察がなされつつある。

しかし慢性心不全における運動療法の長期での骨格筋委縮に対する予防効果、または筋委縮に関連する血清マーカーの経時的変化は未だ不明な点が多い。欧米で行われているリハビリテーションは監視型で週 3~5 回と頻度が多く、日本での中等度以上の慢性心不全患者に対して施行可能であるのか課題がある。この点、低強度レジスタンストレーニングを含む在宅運動療法は通院頻度が少なくても運動耐容能の改善が期待されるが、このプロトコールが中等度以上の慢性心不全患者に耐えられるかどうかは不明である。

2. 研究の目的

慢性心不全患者を対象に、運動療法が骨格筋に与える影響や運動耐容能と血清マーカーとの関連について検討すること

3. 研究の方法

(1) 第 1 研究としてパイロット試験として中等度以上の慢性心不全患者における運動耐容能と四肢骨格筋量および筋力との関係について検討した。運動耐容能は心肺運動負荷試験 (CPX) での Peak V02 を測定、骨格筋量は DEXA 法で四肢骨格筋量の体表面積補正值の関連について検討した。

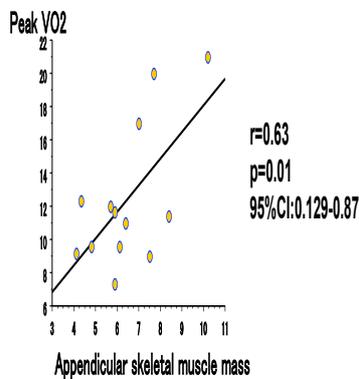
(2) 第 2 研究としては四肢骨格筋量と骨格筋萎縮関連タンパクであるミオスタチンの相関について検討した。

(3) 第 3 研究としては血清のサイトカイン値、骨格筋萎縮関連タンパクであるミオスタチン値の濃度を測定した。心不全加療前後でのマーカーの推移および運動耐容能との関連について検証した。

4. 研究成果

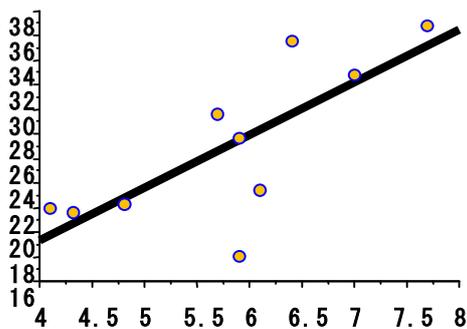
(1) 研究1 : 13 例の慢性心不全患者 (平均年齢 61 歳、平均左室駆出率 22%、平均血清 BNP 値 315 pg/ml, NYHA II;10 名、III 度 2 名を対象とした。測定しえた peak VO₂ =12.3 ±5.3 ml/min/kg であった。Peak VO₂ と四肢骨格筋の指標 (Appendicular skeletal muscle mass) との関連を検討したところ、両者の間には強い正相関を認めた。(r=0.63, p=0.01) また四肢骨格筋量と Peak VO₂ の間にも強い正相関があった (握力 r=0.75, p=0.009, 大腿四頭筋筋力 r=0.67, p=0.02) (*学会発表①)

四肢骨格筋量(Appendicular skeletal muscle mass)とpeak VO₂との関係



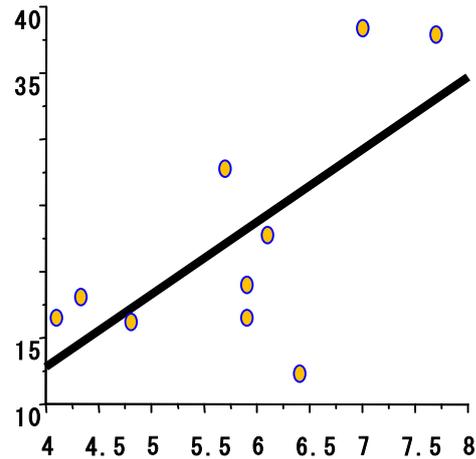
握力と四肢骨格筋量の関係

(r=0.75, p=0.009)



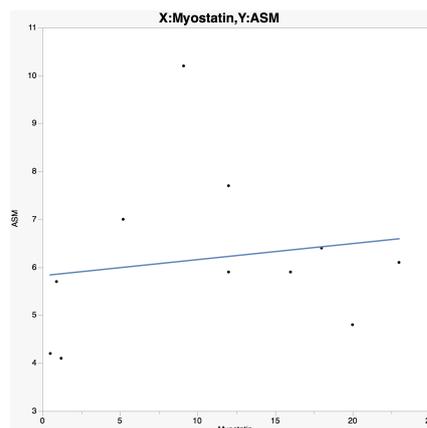
大腿四頭筋力と四肢骨格筋量の関係

(r=0.75, p=0.009)

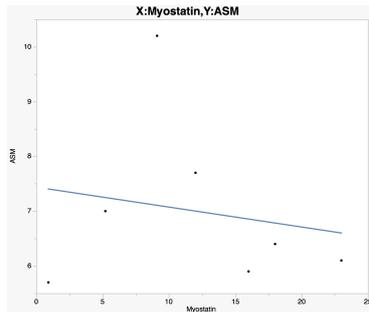


(2) 第2研究 ; 11 例の慢性心不全患者に対して DEXA 法による四肢骨格筋量測定を行い採血から得られた血清ミオスタチン値との関連について検討した。症例全体では両者の間には有意な相関関係は見られなかった。

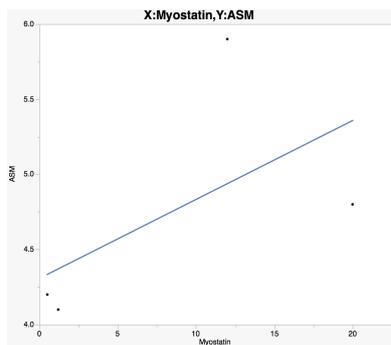
(r=0.15, p=0.64) しかし、骨格筋萎縮関連タンパクであるミオスタチンについては閉塞性肺疾患を対象とした研究で男性において骨格筋量との間に負の相関があるとする先行研究があり、当研究でも男女別に検討してみた。統計的には有意ではないものの男性では負の関連の傾向があり (r=-0.1) 女性では正の傾向があった (r=0.38) 骨格筋量自体に本来性別の差があることも起因していると考えられる。(*学会発表②)



ASM(四肢骨格筋量)と血清ミオスタチン濃度の関係 ($r=0.15, p=0.64$)



ASM(四肢骨格筋量)と血清ミオスタチン濃度の関係：男性 ($r= -0.17, p=0.70$)



ASM(四肢骨格筋量)と血清ミオスタチン濃度の関係：女性 ($r= 0.59, p=0.40$)

(3) 研究3 血清マーカーと運動耐容能および換気指標との関連を評価した。

14例の慢性心不全患者に対して運動耐容能 Peak V02 と換気指標 VE/VC02 slope の2つに指標と血清マーカー、ミオスタチン値と血清 BDNF 値の関連を検討した。

ミオスタチンは前述のごとく骨格筋萎縮に関連する因子である。一方 BDNF は慢性心不全では低下することが知られており、骨格筋由来で産生されるとする報告とうつ病や統合失調症など精神疾患で脳内の産生が低下することが報告されており近年、心脳連関という観点から注目されている因子である。今回の検討では、Peak V02 と BDNF には有意な相関を認めなかったが(表2)、血清 BDNF の間には有意な負の相関を認めた ($r=-0.68, p=0.01$) (表1) 一方で国内の施設からの報

告では前者 (Peak V02 と BDNF) には正の相関があるとする先行研究もあり、我々の検討で同様の結果がでなかったことはサンプルサイズが影響した可能性もある。しかしこの点は未だ不明な点が多く報告も少ないため今後の継続研究が必要と考えられる。

表1 VE/VC02 slope と血清 BDNF の関係 ($r=-0.68, p=-0.01$)

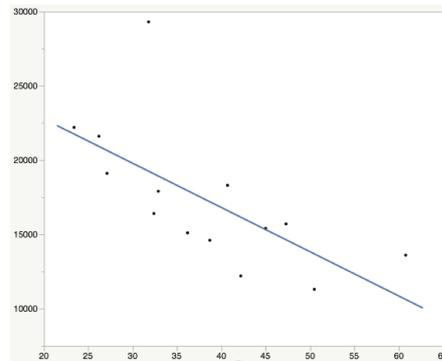
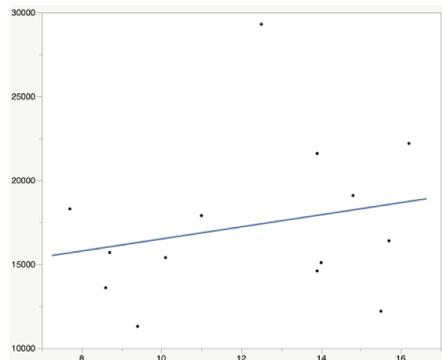


表2 Peak V02 と血清 BDNF の関係 (有意な相関なし)



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

① 発表者 (代表) : 鈴木 豪

発表標題 : Relationship between muscle volume and serum myostatin level in patients with heart failure

日本心不全学会 2014 年 10 月 10 日 大阪

② 発表者 (代表) : 鈴木 豪

発表標題 : 慢性心不全における四肢骨格筋量と心肺運動負荷試験における Peak V02 の関連

日本心臓病学会 2013 年 9 月 20 日 熊本

6. 研究組織

(1) 研究代表者 鈴木 豪 (Suzuki Tsuyoshi)

東京女子医科大学医学部助教

研究者番号 : 10349764