

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350590

研究課題名(和文)慢性心不全における血清ミオスタチンの意義と骨格筋萎縮に関する運動療法介入研究

研究課題名(英文) Impact of exercise and serum Myostatin associated with 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全患者においても在宅にて実施可能で、一定のアドヒアランスを維持したレジスタンストレーニング法とウォーキングの併用を運動処方とし、2ヶ月間の期間、70%以上のアドヒアランスを電話調査によるモニタリングを行い、実施する介入群とウォーキングを中心とした通常運動指導のみの2群に無作為割付をおこなった。

対象28名を運動介入群(15人)、通常群(13人)に無作為に割付した。Peak V02(最大酸素摂取量)及びAT(嫌気性代謝域値)について両群における変化率を検討したところATでは介入群の方が有意な改善効果を認めた。(介入群vs通常群; $11 \pm 6\%$ vs $6 \pm 13\%$, $p=0.0027$)

研究成果の概要(英文)：Back ground: It is still unknown that adequate exercise prescription of aerobic and low grade resistance training in patients with moderate symptom of heart failure. The Aim of this study is to clarify additional low grade resistance training intervention to usual aerobic exercise including the change of some biomarkers associated muscle wasting. Method; 28 patients were initially randomized to usual training group ($n=13$) and additional resistance training group ($n=15$). Result: There was no significant difference between 2 groups at the baseline characteristics. The change ratio in Anaerobic threshold(AT) in additional training group was significant higher than that of usual training group. There were not significant difference in Peak V02 as well as serum concentration of Myostatin, BDNF between groups. Conclusion: Additional low grade resistance training may lead to improve the AT in patients with moderate heart failure. However, we could not find the improvement of biomarkers

研究分野：リハビリテーション学

キーワード：慢性心不全 運動耐容認能力 嫌気性代謝域値 ミオスタチン

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全は高血圧、虚血性心疾患弁膜症、心筋症などの基礎心疾患を有する病態の末期像である。心肥大、心筋リモデリングを経て代償期から非代償期に移行し慢性心不全に至る。しかし遮断薬、ACE阻害薬といった薬物療法、ICD、CRTDのような非薬物治療がなされても慢性心不全患者の生命予後改善には限界がある。慢性心不全患者の予後規定因子として運動耐容能が重要であり⁸⁾、慢性心不全患者の治療として運動療法が期待されている。慢性心不全では骨格筋の委縮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る。本研究では、監視型心臓リハビリテーションが施行できない慢性心不全患者を対象に非監視型筋力強化プログラムを通常の運動指導に加えた在宅心臓リハビリテーションの有効性の検討を行う。

2. 研究の目的

慢性心不全患者における非監視型在宅心臓リハビリテーションの有効性を検討することを目的とすること。

3. 研究の方法

試験のアウトライン

同意取得後に、無作為に通常運動療法群と在宅強化運動療法群に割り付けし、介入前後の運動耐容能、バイオマーカーの変化を検証する。

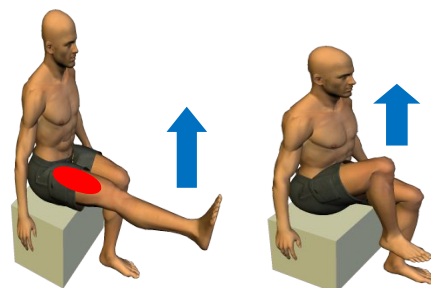
被験者の試験参加予定期間は登録期間：2015年4月1日から2016年12月29日までとし、年齢、性(男、女)、NYHA心機能分類(度、度)を割付因子として無作為に割り付ける。運動療法の概略を示す。2群とは通常運動療法群：通常運動指導と

在宅強化運動療法群：通常運動指導に加え非監視型筋力強化プログラムを実施するものとする。

- (1) 通常運動指導：担当医師が日本循環器学会ガイドラインに即して歩行の運動処方を行う。運動強度の目安：
(a) 心拍予備能の30-50%、または最大心拍数の50-70%
* karvonenの式
(最高心拍数-安静心拍数) × k NYHA心機能分類 I-II : k=0.4-0.5, NYHA III : k=0.3-0.4 とする。
(b) Borg 指数 11-13 (自覚的運動強度では楽～ややつらいレベル)
- (2) 在宅強化運動療法：上記運動処方指示に加えて以下の非監視型在宅筋力強化プログラムを行う。具体的には
(1) 座位での膝伸ばし、(2) 座位での大腿上げ、(3) ハーフスクワット、(4) 立位でのつま先立ちの4種の自重を用いた低強度レジスタンススタンストレーニング
(1)～(4) のトレーニング。1運動5～10回程度×2サイクル
1日2回を基本とする。

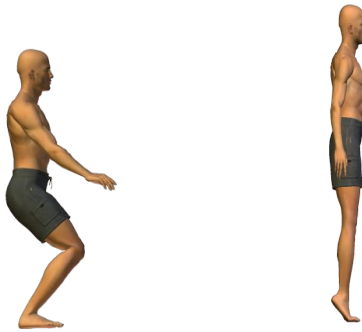
* 本研究で指導した自重を用いた下肢筋力トレーニング

- (1) 座位での膝伸ばし
(2) 座位での大腿上げ



(3) 立位でのハーフスクワット

(4) 立位でのつま先立ち



4 研究成果

通常群と介入群に割付し、背景因子の比較を表1に示す。

	通常群	介入群	p
	n=13	n=15	
年齢	65±16	69±12	0.50
性別	M7 F6	M11 F4	0.28
NYHA	II;12 III;1	II;13 III;2	0.53
BNP	281±266	354±313	0.53
Peak VO2	13.3±4.9	14.8±2.9	
EF	36±12	30±11	0.18
eGFR	48±16	47±19	0.85
HT	5/13	2/15	0.09
DM	5/13	3/15	0.22
B-blocker	13/13	15/15	0.00
ACE/ARB	13/13	15/15	0.00
MRA	6/13	9/15	0.77

年齢、性別、NYHA 心機能分類は割付しているため有意差はない。そのほか血清 BNP 腎機能、並存疾患、内服薬（遮断薬、ACE 阻害薬または ARB は全例で導入されており、2 群間の有意差は認めなかった。

その背景での母集団で介入後の運動耐容能を評価した。Peak VO₂ の前後変化率において有意差は認めなかったが（図 1-1、1-2）、AT(嫌気性代謝域値)はそれぞれの群でリハビリ前後での有意差はなかったものの、介入群の方が通常群に比較して改善率が有意に高かった。（通常群-11%、介入群+6%）（図 2-1、2-2）

図 1-1

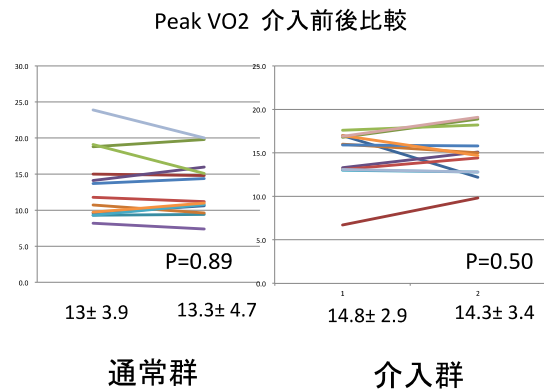


図 1-2

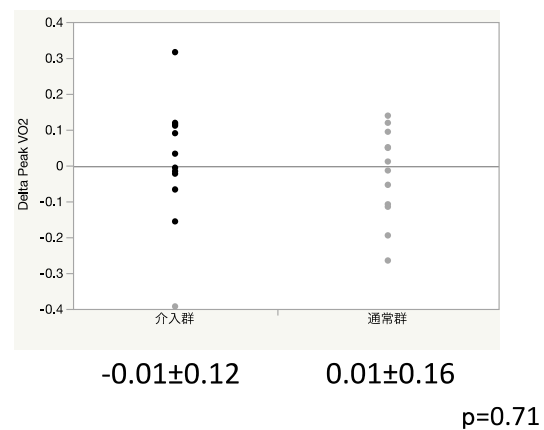


図 2-1

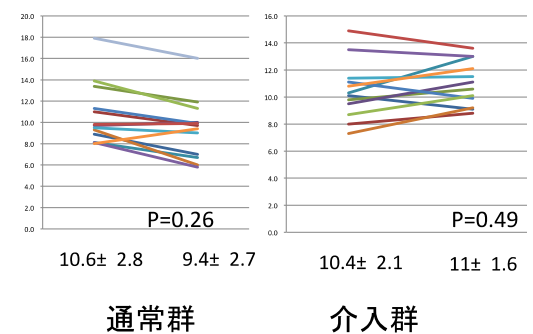
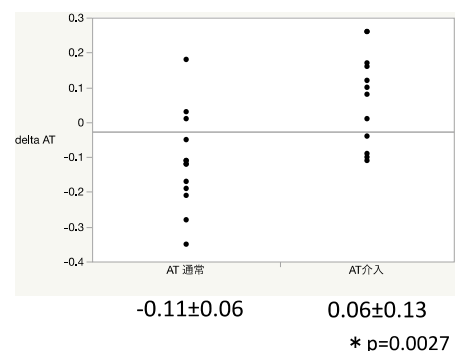
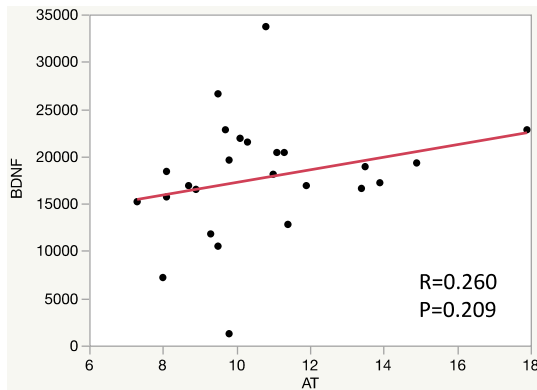


図 2-2



また本研究では血清 BDNF と AT には有意な相関は認めなかった。(図 3)

図 3



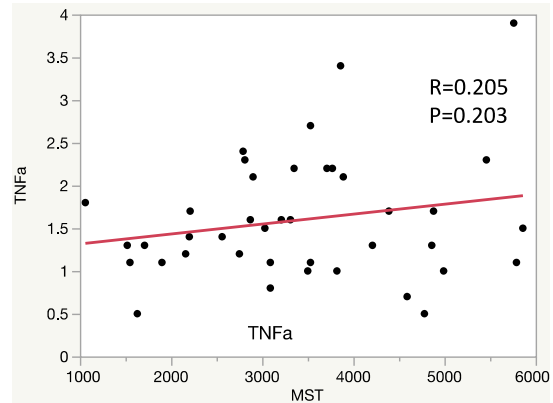
先行研究では BDNF は心不全や精神疾患、糖尿病など多様な病態で低下すると報告されている神経栄養因子であり、近年中枢神経系では神経細胞の再生に、末梢骨格筋では筋収縮とともに分泌される因子として運動耐容量を構成する骨格筋に関連する因子として注目されている。運動耐容量 (Peak V02 及び AT) と血清 BDNF の間には正相関があるとする報告もあるが、本研究ではその関係性は見出せなかった。

本研究では中東度以上の比較的高齢者 (平均年齢通常群 65 歳、介入群 69 歳) であり、2 ヶ月の短期間での在宅介入では Peak V02 を上昇させるまでの効果は得られなかった。

しかし、有酸素運動の運動処方箋の基準となり、かつ有酸素運動の安全性の上限である指標としての AT については介入群で有意に改善があり、今後の在宅レベルでの中等度以上の慢性心不全における心臓リハビリテーションにおいて一つの知見が得られたと考える。すなわち、低強度での自重を用いたレジスタンス運動を加えた在宅リハビリテーションでも介入する意味がある可能性が示唆された。

血清マーカーについては骨格筋代謝に関連する因子として血清ミオスタチン及び血清

BDNF を測定した。特にミオスタチンは炎症性サイトカインを介して運動療法前後で低下するとの先行研究もあり、両者の相関を検討した。我々の研究では有意な相関は認めなかった。(図 4)



また血清マーカーの運動療法介入での変化を検証したところでは血清 BDNF (図 5)、血清ミオスタチン (図 6)、IL-1, IL-6 を測定したが、改善度に関しては 2 群間で有意差は認めなかった。

図 5

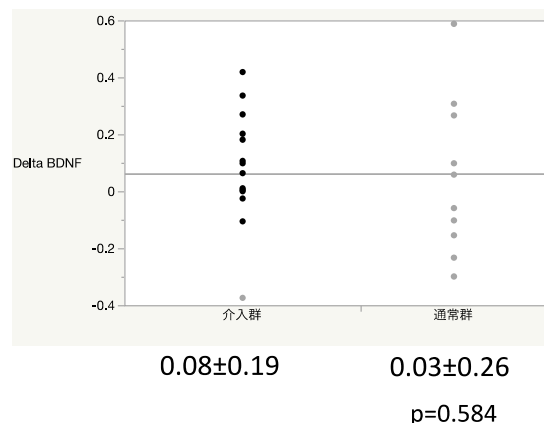
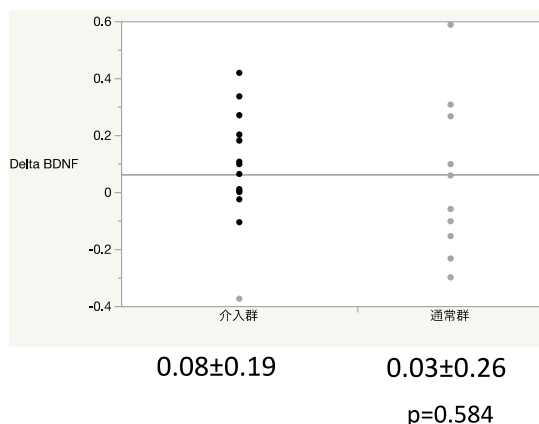


図 6



以上から、本研究では介入群において AT 値の有意な改善率の変化を認めたものの、介入するバイオマーカー、サイトカインには運動介入の前後で有意な変化は見られなかったことになる。慢性心不全での有酸素運動療法は有用であることが先行研究で示されているが高齢者、中等度以上の慢性心不全例における運動処方については未だ不明な点が多い。本研究ではサンプル数が少数であることとミオスタチンなどの骨格筋関連蛋白については血清での検討であり局所の骨格筋の介入結果を反映していない可能性があることも限界点として考えられる。

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)

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