

令和元年5月31日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01394

研究課題名(和文)サルコペニア合併の高齢慢性心不全に対する心臓リハビリテーションとASVの併用効果

研究課題名(英文) Combined effects of cardiac rehabilitation and ASV on elderly chronic heart failure complicated with sarcopenia

研究代表者

安達 太郎 (Taro, Adachi)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：70621796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：SERVE-HF試験の結果、ASVの慎重使用を追加記載したことにより研究エントリー数が制限され目標まで達成することができなかったが、研究成果良好例を提示する。繰り返す心不全の増悪で入院歴がある87才女性(握力10kg、BMI 17.0kg/m²)、84才男性(普通歩行速度 1m/sec未満、BMI 18.3kg/m²)、83才男性(普通歩行速度 1m/sec未満、BMI 18.0kg/m²)にASVを導入した。下腿囲、握力、歩行速度、血液検査、心エコー、にて有意な改善は認められなかったが導入後心不全入院はなく経過良好である。ASVの使用により心不全入院が抑制できている可能性があるかと推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SERVE-HF試験の結果、ASVの慎重使用を追加記載したことにより研究エントリー数が制限され目標まで達成することができなかったが、繰り返し入院を繰り返す高齢心不全患者に対してリハビリテーションとASVの併用により心不全入院を回避することが可能である可能性があることがわかった。海外においてADVENT-HF試験が進行中で試験経過が良好であるとの報告があり今後心不全に対するASVの治療が世界的に再開することが予想されている。そのときの基礎データとして研究が再開されスタンダード治療に位置付けられることが期待される上で学術的、社会的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：As a result of the SERVE-HF test, the number of research entries was limited and the target could not be achieved due to the additional description of the careful use of ASV, but good examples of research results are presented. 87-year-old woman (grip strength 10 kg, BMI 17.0 kg / m²), 84-year-old male (normal walking speed less than 1 m / sec, BMI 18.3 kg / m²), 83-year-old man (normal walking speed 1 m ASV was introduced to BMI 18.0 kg / m²) in less than 1 sec, who has been hospitalized with repeated heart failure exacerbation. Although there was no significant improvement in lower leg circumference, grip strength, walking speed, blood test, echocardiography, heart failure hospitalization has not been made after induction and the course is good. It was speculated that the use of ASV may have suppressed heart failure hospitalization.

研究分野：循環器内科

キーワード：サルコペニア 心不全 ASV

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日本における慢性心不全 (chronic heart failure; CHF) 患者の平均年齢は 71 歳であるが、今後さらに高齢者の増加が予想されており、CHF 患者も 2030 年には 130 万人に達すると推定されている。

高齢 CHF 患者は死亡率が高いだけでなく退院後の再入院率が 6 ヶ月後で約 50%、1 年後では約 60~70%と高率であり、超高齢化社会において家族や社会における人的、および経済的な負担はさらに大きくなっていくと考えられ、対策を考慮する必要がある。

CHF の治療としては 遮断薬、ACE 阻害薬等の薬物治療に加えて、心臓リハビリテーション (以下、心リハ) を追加することにより合併症を増加することなく運動耐容能と QOL を改善させ心事故の発生を抑制することが示され、ガイドラインにおいて運動耐容能低下に対しての心リハの重要性が記載されている。

我々の施設も同様に 70 歳以上の CHF 患者に心リハの介入を施行したところ心不全の入院回数を減少する (Log-Rank 19.6, $p < 0.0001$) ことが確認されているため積極的に心リハを導入している。

しかし高齢 CHF 患者は身体活動低下・ホルモン異常・慢性炎症に起因する筋減少症 (サルコペニア) のため体力低下・身体虚弱がおこることが多い。サルコペニアにおける心リハはレジスタンストレーニングが中心になるが、それでも十分なリハビリができない可能性がある。

一方で Cheyne-Stokes 呼吸を治療するために開発された非侵襲的陽圧換気 (NIPPV) の一種である Adaptive Servo Ventilation (ASV) が近年 CHF 患者に対して睡眠時無呼吸症候群の有無に関わらず、後負荷軽減、前負荷軽減、心臓拡張能改善、駆出率改善、心仕事量軽減、自律神経活性安定化することにより CHF を改善することが報告された。さらに夜間睡眠中使用しなくとも間欠的に短時間使用するだけで同様の効果が得られるとも報告されているため ASV を併用したレジスタンストレーニングの効果が期待される。

我々は両心室ペーシングを施行した EF 35%以下の重症 CHF 患者 20 名に対する ASV の長期使用成績について検討し、多変量解析では BNP が独立した予後に対する危険因子であったが、両心室ペーシング植え込み後の ASV 併用療法は ASV 未使用に比較し心不全入院、全死亡の発生率を 72%有意に抑制し、ASV は CHF の予後を十分改善し得ると考えている。

2. 研究の目的

本研究はサルコペニアの診断基準 (65 歳以上で普通歩行速度 1m/sec 未満もしくは握力が男性 25kg 未満、女性 20kg 未満、かつ BMI 18.5kg/m² 未満もしくは下腿囲 30cm 未満と定義する) に当てはまり、急性心不全の診断で昭和大学病院に入院の既往があり、心リハ、ASV を施行したことがない患者 80 名を対象とする。非心リハ群、心リハ単独群、ASV 併用心リハ群の 3 群に封筒法により無作為に割付けを施行し、3 群に対して研究エントリー前、研究開始前、研究開始後 3 ヶ月、研究開始後 6 ヶ月に下記 4 研究の方法及び期間に示す通りに検査を施行する。ASV 併用心リハ群にて身体活動量の増加が得られるか確認し、再入院率、死亡率の低下が得られるか検討する。この研究によりサルコペニアと CHF の関わりについての知見が深まり、サルコペニア合併 CHF 症例に対する ASV と心リハの併用療法による改善の機序が解明され、再入院率、死亡率の減少が確認でき、今後の経済的、社会的に貢献できるものと考えられる。

3. 研究の方法

(1) 実施施設

昭和大学病院にて ASV の導入を施行し、自宅にて ASV を継続使用する。

(2) 評価項目

主要評価項目 (Primary endpoint):

心不全悪化による再入院、全死亡

副次評価項目 (Secondary endpoint)

筋肉量の増加、身体活動量の増加、内臓脂肪の改善、睡眠の質の改善、血液検査

安全性評価項目

有害事象の集計 (自覚症状・他覚所見)

(3) 研究における介入の概要

ResMed 社製 ASV を日中、睡眠中に使用する。設定はデフォルト (EEP 5cmH₂O PS 3~10 cmH₂O) を採用し、マスクはクアトロマスク (口鼻マスク) もしくはアクティバ (鼻マスク) を使用する。ASV 併用心リハ群は、心リハ前に 30 分間 ASV を使用し、加えて夜間は ASV を装着し睡眠していただき、起床時に使用を終了する。

予測される副作用として、ヨーロッパの前向き共同研究にて心血管死亡率の上昇が認められたと報告されているが、日本での他施設共同研究では心不全の改善が認められ、さらに心イベントの発生頻度の上昇は認められていないことより新規で使用する場合には慎重に使用するよう指導されている。

(4) 研究における介入の割付

割付事務局（割付責任者）

割付責任者が非心リハ群、心リハ単独群、ASV 併用心リハ群の 3 群に封筒法により無作為に割付けを施行する。

昭和大学医学部内科学講座循環器内科学部門 講師 渡辺則和（個人情報管理責任者が兼務）が封筒開封日と同意取得に関する記録（同意した旨と同意日）ならびに被験者割付群を診療録に記載する。「割付指示・確認書」は個人情報管理責任者がすべての「割付指示・確認書」を適切に保管する。

(5) 試料（情報）と入手方法

研究エントリー前、研究開始前、研究開始後 3 ヶ月、研究開始後 6 ヶ月にそれぞれ以下の通りに検査を施行する。

研究エントリー前

研究の趣旨を伝えたくて参加の意志を確認した場合、エントリーできるか確認するため下記の情報を得る。

年齢、性別、身長、体重、BMI、下腿囲、普通歩行速度もしくは握力

原疾患名、合併症、既往歴、現在の服用薬

対象はサルコペニアの診断基準に当てはまる患者で、急性心不全の診断で入院の既往があり、心リハ、ASV を施行したことがない患者 80 名。サルコペニアの診断基準は老化に関する長期縦断疫学研究（NILS-LSA）の作成案であるサルコペニア簡易判定法に従い、65 歳以上で普通歩行速度 1m/sec 未満もしくは握力が男性 25kg 未満、女性 20kg 未満、かつ BMI 18.5kg/m² 未満もしくは下腿囲 30cm 未満と定義する。被験者は昭和大学病院に急性心不全で入院した患者を対象とする。

被験者の組み入れ時において、被験者からの同意書の取得について確認する。

研究開始前

身長、下腿囲、握力、歩行速度、Inbody、胸部レントゲン、心電図、採血、尿、FMD、PWV、心エコー、活動量計、ウォッチパット

研究開始後 3 ヶ月

下腿囲、握力、歩行速度、Inbody、胸部レントゲン、心電図、採血、活動量計

研究開始後 6 ヶ月

下腿囲、握力、歩行速度、Inbody、胸部レントゲン、心電図、採血、尿、FMD、PWV、心エコー、活動量計、ウォッチパット

(6) 解析方法

結果の解析は、研究開始前、研究開始後 3 ヶ月、研究開始後 6 ヶ月に施行したバイタル測定、体重測定、握力、歩行速度、Inbody、採血、尿、FMD、PWV、心エコー、活動量計、ウォッチパットの变化量について群間比較を行う。本研究の評価項目として設定した種々の検査・観察項目のデータを JMP Pro 13 を用いて解析比較する。

4. 研究成果

心不全治療における ASV の治療効果について多国籍間で検討された SERVE-HF 試験の結果、ASV 治療群は心血管死亡率がリスクコントロール群に比較して相対的に増加することが報告されたため、2015 年 6 月に日本循環器学会、日本心不全学会から「慢性心不全患者に対して ASV の使用に関する注意喚起のステートメント（第 1 報）」が発表され、研究中止を余儀なくされた。

その後、2016 年 10 月、心不全患者における ASV の使用は禁忌ではなく、慎重に使用するというステートメント（第 2 報）に変更されたため、研究実施計画書、説明文書に上記内容を追加記載し、再度倫理委員会に諮り、2017 年 2 月に承認を得て研究を再開することになった。当初、研究にエントリーする数は充分であると想定していたが、ASV の慎重使用を追加記載したことにより、研究エントリー数が制限され目標まで達成することができなかった。

研究中に心不全の悪化がなく経過良好である症例を提示する。

87 才女性。握力 10kg。BMI 17.0kg/m²。繰り返す心不全の入院歴があるため 2017 年 5 月に ASV を導入した。心エコーにて心機能の有意な改善は認められないが導入後心不全入院はない。

84 才男性。普通歩行速度 1m/sec 未満、BMI 18.3kg/m²。繰り返す心不全の入院歴があるため 2017 年 5 月に ASV を導入した。心エコーにて心機能の有意な改善は認められないが導入後心不全入院はない。

83 才男性。普通歩行速度 1m/sec 未満、BMI 18.0kg/m²。繰り返す心不全での入院歴があるため 2018 年 12 月に ASV を導入した。心エコーにて心機能の有意な改善は認められないが導入後心不全入院はない。

検査値に有意な改善は認められないものの心不全入院が抑制できている可能性があると考えられる。

今後もエントリーしている症例があるため引き続き検討していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 0件)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：木庭新治

ローマ字氏名：Shinji Koba

所属研究機関名：昭和大学

部局名：循環器内科

職名：教授

研究者番号(8桁): 20276546

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。