

令和元年6月20日現在

機関番号：32203

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K16367

研究課題名(和文)慢性心不全における運動療法効果を阻害する因子の検討

研究課題名(英文)Clinical characteristic of non-responder to exercise therapy in chronic heart failure

研究代表者

上野 明日香(栗原)(Ueno, Asuka)

獨協医科大学・医学部・助教

研究者番号：50725546

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文): 目的は慢性心不全に対する運動療法のnon-Responderの背景因子を明らかにすることである。対象は20歳以上85歳以下心肺運動負荷試験(CPX)で得られたpeakV02が16未満の慢性心不全患者で5か月間の心臓リハビリテーションに参加し全プロトコールを実施できた18例。運動療法導入6か月後のpeakV02の増加が5%未満または心血管イベント発生例(non-responder)は8例で6か月時の大腿四頭筋伸展力が低く、初回peakV02と夜間のLF/HFに正の相関傾向がみられた。ホルター心電図でのT波オルタナンス(TWA)と中間周波数成分/高周波数成分(LF/HF)に2群間の差はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の意義は、第一に慢性心不全患者において運動療法の効果を阻害する背景因子を明らかにし、効果的な個別化リハビリテーション介入プログラムに貢献すること。第二に、突然死や交感神経活性との関連を調べ、予後改善のためのevidenceを構築することである。

今回、エントリー数と解析可能な患者数がともに少なく、統計学的評価が不十分な部分があったため、プロトコールと患者登録・追跡方法の再検討を加え、本研究を継続することにより上記の意義を達する計画である。

研究成果の概要(英文): Aim is to explore the clinical characteristics of exercise non-responder in chronic heart failure. We defined exercise non-responder as less than 5% increase in peakV02 after five-month cardiac rehabilitation program or cardiovascular events. Study subjects were 18 with chronic heart failure (non-responder, 8; responders, 10). Non-responder showed lower quadriceps muscle extension after cardiac rehabilitation. There were no significant differences in T-wave alternans (TWA), intermediate frequency components / high frequency components (LF / HF) in Holter ECG. There was a positive correlation trend between initial peakV02 and nighttime LF / HF. TWA positive was identified in only one patient, and the statistical evaluation regarding TWA was not undergone.

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：心臓リハビリテーション 運動耐容能 T波オルタナンス(TWA) 心拍変動解析 交感神経活性

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 運動療法効果阻害因子の探索的研究の必要性

心臓リハビリテーションの中で運動療法は中心的な役割を担っている。運動療法は心臓への作用だけでなく、骨格筋、呼吸筋、血管内皮、自律神経系などにも好影響を及ぼし、QOLと長期予後の改善に効果的である。しかし、実際の臨床現場では、適切な運動処方にもかかわらず運動耐容能の改善の乏しい患者が少なからず存在しており、この原因について臨床的かつ社会的背景から検討した研究は少ない。本研究では、慢性心不全患者を対象として、peak VO₂の基礎値からの増加が5%未満または心血管イベント(全死亡、非致死性急性心筋梗塞症、非致死性心不全入院)発生例を運動療法 non-responder と定義した。

慢性心不全患者の治療において、長期予後と相関する運動耐容能を改善させることは最重要課題である。したがって運動療法の運動耐容能改善効果を阻害する因子を明らかにすることは、リハビリテーション医学に大きく寄与する。

本研究の目的は、慢性心不全患者において運動療法の効果を阻害する臨床的かつ社会的背景因子を明らかにし、効果的な個別化リハビリテーション介入プログラムに貢献することである。

(2) ホルター心電図でのT波オルタナンスと心拍変動解析の意義

ホルター心電図でのT波オルタナンスとは、心電図上のT波が1拍ごとに交互に変化する現象のことで心臓突然死の予知指標としてはもっともエビデンスレベルが高く陰性的中率は約99%と報告されている。慢性心不全患者においてT波オルタナンスの有無が運動療法の効果(運動耐容能)に及ぼす影響は不明である。また、自律神経活性を反映する心拍変動とは心拍の変化を表す尺度で、心拍の周期変動の周波数成分のうち、中間周波数成分/高周波数成分(LF/HF)は交感神経機能の指標とされる。交感神経活性は、慢性心不全の病態や予後に深く関与しているため、慢性心不全患者の運動療法においてLF/HFが予後や効果予測のパラメータとなりうる予測される。

本研究では、ホルター心電図でのT波オルタナンスとLF/HFが運動療法の効果と予後に与える影響も合わせて検討する。

2. 研究の目的

(1) 慢性心不全に対する運動療法を含めた包括的心臓リハビリテーションにおいて、運動耐容能の改善の乏しい例や新規心血管イベント発生例の背景因子を探索し、効果的なリハビリテーション介入ポイントを解明する。

(2) ホルター心電図でのT波オルタナンスと心拍変動解析が運動療法の運動耐容能改善効果に与える影響を検討する。

3. 研究の方法

対象：20歳以上85歳以下のNYHA II以上の慢性心不全患者でかつ心肺運動負荷試験(CPX)で得られた最高酸素摂取量(peak VO₂)が16未満であり、獨協医科大学日光医療センターの心臓リハビリテーションプログラムならびに本研究に参加することに同意した患者。除外項目は歩行運動困難な例、血清クレアチニン値3mg/dl以上、主治医が不適切と判断した例。

試験デザイン：単施設前向きコホート研究

(1) 運動療法開始前に、年齢、性別、BMI、動脈硬化リスク(喫煙、高血圧、脂質異常症、糖尿病)の有無、CPX、心臓超音波検査、血液検査などの検査データ、大腿周囲径や大腿四頭筋伸展力などの骨格筋に関するデータ、携帯型心電図におけるLF/HF、T波オルタナンス測定を症例登録票に記載する。ライフコーダによる1日の歩数を測定し運動習慣を定量的に評価する。これらをもとにデータベースを作成する。CPXで運動耐容能を評価後、嫌気性代謝閾値1分前の強度と嫌気性代謝閾値時の心拍数を目標に、監視下運動療法を週2回~3回、3ヶ月間施行し、以後は非監視下運動療法に移行する。

(2) 運動療法開始後の評価

運動療法導入3ヶ月後に上記同項目を再評価する。6ヶ月後と12ヶ月後にCPX、採血、採尿をおこない、国際標準化身体活動質問票による1日当たりの身体活動量とライフコーダによる歩数を計測した。当初24ヶ月後に予後調査を行う計画としたが、プロトコルを完遂できた患者数が少なく、予後調査は3ヶ月後に行った。

(3) データの解析

作成したデータベースより、運動療法 non-Responder と Responder の各パラメータを単変量解析で比較し、独立した規定因子を探索する。データの解析は、統計ソフト JMP。

4. 研究成果

エントリーした30名のうち、必要なデータを収集できた18名について解析した。

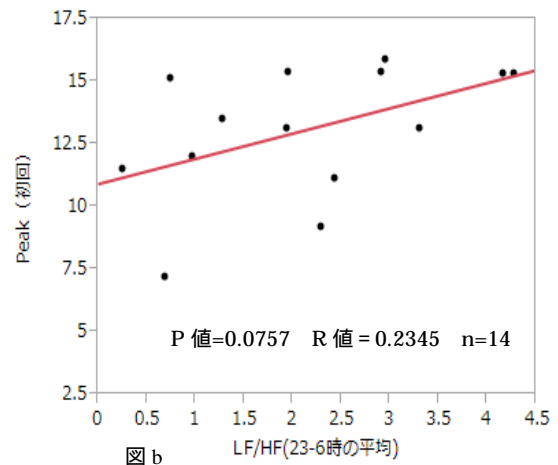
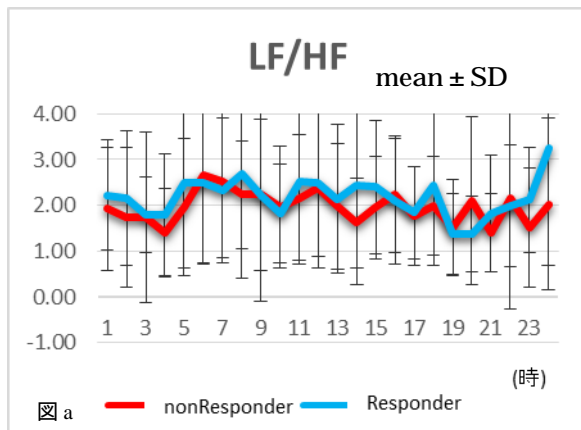
(1) non-Responder 8名、Responder 10名の各パラメータを単変量解析し、Responder で PAD 患者が有意に多い結果となった(p値=0.0454)。しかし、先行研究では non-Responder で PAD 患者が多い結果であり、今回の研究の母集団が小さいことが結果に影響した可能性が考えられた。また統計学的有意差はなかったが、Responder では、大腿四頭筋伸展力が、運動療法介入後から3ヶ月、6ヶ月にかけて増大する傾向がみとめられた。(表)

	Responder	Non-Responder	P 値
	10 例	8 例	
年齢	72.7 ± 7.29	70.6 ± 7.12	
男性 (n)	5(50%)	5(63%)	
BMI	21.5 ± 2.08	23.1 ± 2.46	
ABI(低値)	0.995 ± 0.18	1.09 ± 0.06	
PAD	3(30%)	0	0.0454

現在喫煙 有	0	0
過去喫煙 有	3	0
高血圧	5(50%)	0
脂質異常症	6(60%)	1(13%)
糖尿病	5(50%)	1(13%)
虚血性心疾患	8(80%)	1(13%)
HCM	0	0
DCM	0	0
MR	0	0
PM	0	0
ICD/CRT	0	0
PAD	0	0
開心術施行	1(10%)	1(13%)
脳血管障害	2(20%)	0
Af	0	0
COPD	0	1(13%)
E F	54.8 ± 18.2	57.3 ± 10.6
E/A	1.1 ± 1.08	14 ± 1.29
TR-PG	20.9 ± 18.1	19.1 ± 11.4
外来心リハ通院回数(回/月)	4.9 ± 2.8	1.47 ± 1.8
AT(初回)	10.0 ± 2.71	10.4 ± 1.7
Peak(初回)	12.6 ± 3.16	13.6 ± 1.81
VE _v : VCO ₂ slope (初回)	37.4 ± 4.82	33.1 ± 5.38
HR at AT 初回	95.3 ± 15.5	99.4 ± 14.7
WBC (/ μL)	5505 ± 1585	6204 ± 1692
Hb (g/dL)	12.8 ± 1.6	12.1 ± 1.49
CRP(μg/mL)	0.23 ± 0.33	0.3 ± 0.63
UN(mg/dL)	18 ± 2.91	17.3 ± 6.95
CRE(mg/dL)	0.99 ± 0.26	0.8 ± 0.22
eGFR(mL/min/1.7)	56.2 ± 17.3	62.2 ± 16.1
U A(mg/dL)	6.42 ± 1.05	5.8 ± 2.1
HDL-C(mg/dL)	45.8 ± 14.7	44.4 ± 8.63
LDL-C(mg/dL)	94.3 ± 56.4	82.6 ± 17.6
HbA1c(%)	6.3 ± 1.3	6.0 ± 0.77
BNP (pg/mL)	171.8 ± 182.9	152.7 ± 145.3
抗血小板薬	8(80%)	1(13%)
抗凝固薬	0	1(13%)
スタチン	7(70%)	0
Ca拮抗薬	2(20%)	0
ACE阻害薬	2(20%)	0
ARB	4(40%)	0
セララ・アルダクトン	0	0
遮断薬	6(60%)	0
利尿薬	1(10%)	0
全死亡	0	1(13%)
心血管死亡	0	0
心不全入院	2(20%)	0
ACS 入院	0	0
CVD 入院	0	0
通院回数/月	5.3 ± 3.0	3.3 ± 2.85
歩数/日(介入前)	3122 ± 2490	3523 ± 2284
歩数/日(介入後)	3525 ± 2567	3050 ± 1053
20分以上歩く日数/週(前)	2.6 ± 2.1	2.2 ± 1.3
20分以上歩く日数/週(後)	4.5 ± 2.3	2.5 ± 0.6

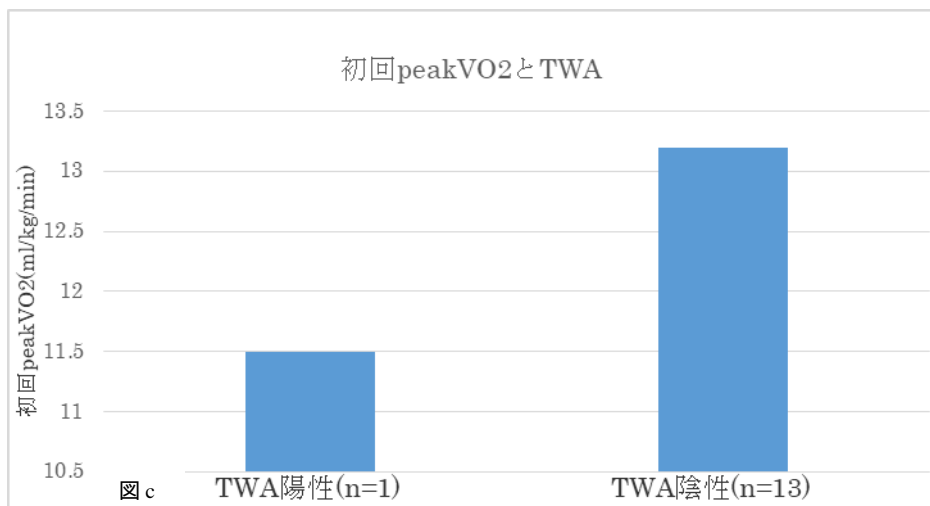
独居	2	0
車運転あり	5	0
大腿四頭筋伸展力(開始時)	25.4 ± 9.65	27.4 ± 15.3
大腿四頭筋伸展力(3か月後)	29.0 ± 8.18	24.9 ± 5.69
大腿四頭筋伸展力(6か月後)	30.6 ± 9.27	23.7 ± 5.67
大腿周囲径(開始時)	46.8 ± 14.41	45.2 ± 5.94
大腿周囲径(3か月後)	45.2 ± 3.83	45.4 ± 4.05
大腿周囲径(6か月後)	45.7 ± 4.08	45.5 ± 4.86
TWA 陽性(開始時)	1(10%)	0
TWA 陽性(3か月後)	0	1(13%)

(3) 時間帯ごとの LF/HF を Responder と non-Responder で検討すると、夜間 non-Responder で LF/HF が軽度上昇する傾向がみられた。(図 a)

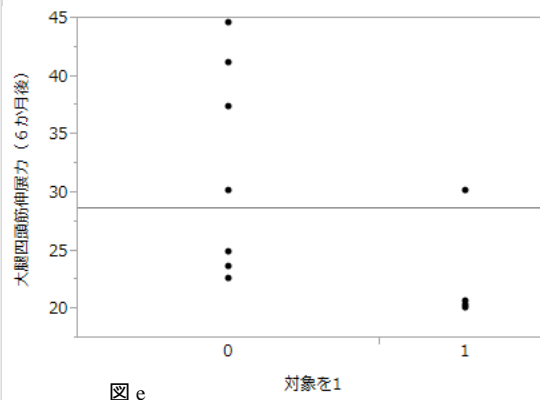
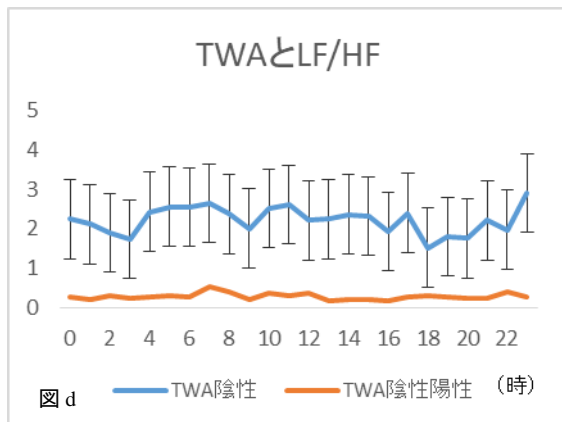


この結果を受け、23時から6時までの各個人の LF/HF 平均と初回 peakVO₂ との相関を検討したところ有意差はなかったが、初回 peakVO₂ と夜間の LF/HF の間には正の相関の傾向がみられた。(図 b)

(4) 初回 peakVO₂ と TWA の関係については TWA 陽性が 1 例、陰性が 13 例であり、統計学的評価は困難であった。(図 c)



また、TWA と LF/HF の相関については、TWA 陽性群で LF/HF が高値となる仮説をたてたが、結果は TWA 陰性群の LF/HF が高値となった。(図 d)しかし、TWA 陽性が 1 名のみであり上記と同様の理由で統計学的評価が困難だった。



(5) non-Responder あるいは 心不全入院のイベントありの患者について、上記(1)と同様に各パラメータを単変量解析すると、統計学的有意差はなかったが、6ヶ月後の大腿四頭筋伸展力が小さい傾向がみられた。(図 e)

結語：心臓リハビリテーション non-Responder は Responder と比較して運動療法介入後から3ヶ月、6ヶ月時に大腿四頭筋伸展力が低い傾向がみられた。ホルター心電図での TWA、LF/HF については、有意差はなかったが、初回 peakVO₂ と夜間の LF/HF の間には正の相関の傾向がみられた。TWA 陽性患者が1例のみのため、TWA に関する統計学的評価は困難だった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

1. 工藤玲佳、田村由馬、田宮創、落合香、餅脩佑、須藤誠、江原恭介、永坂優美、寺島雅人、鶴見知己、坪山優、小野崎智寿子、山口佳奈、原弘子、板倉朋世、齋藤ゆみ、杉村浩之、堀江康人、上野明日香、星合愛、安隆則．運動中の映像視聴による運動効率と自律神経活動の影響 ～健常成人パイロットスタディー～．Total Rehabilitation Research(TRR). 6: 73-82 2018. DOI: https://doi.org/10.20744/trr.6.0_73 (査読あり)
2. 江原恭介、田村由馬、須藤誠、田宮創、落合香、工藤玲佳、寺島雅人、鶴見己、清水理葉、松下恭、福田宏嗣、星合愛、上野明日香、杉村浩之、堀江康人、安隆則．末梢動脈疾患患者の運動療法効果と心理的要因の関連．Total Rehabilitation Research(TRR). 6: 22-32 2018. DOI: https://doi.org/10.20744/trr.6.0_22 (査読あり)
3. 餅脩佑、田村由馬、浅田宏史、落合香、江原恭介、工藤玲佳、永坂優美、田宮創、河邊篤彦、上野明日香、上間貴子、石川まゆ子、杉村浩之、堀江康人、安隆則．骨格筋電気刺激を含む段階的リハが奏功した慢性血栓性肺高血圧症の1例 日本心臓リハビリテーション学会誌 23(2-4):179-183, 2017. (査読あり)
4. Ueno A, Kawabe A, Sugiyama T, Ishikawa M, Uema A, Shimoyama M, Horie Y, Hoshi T, Sugimura H, Yasu T. Out-of-hospital cardiac arrest related to coronary arterial spasm in three elderly patients with no obstructive coronary artery disease. Journal of Cardiology Cases 16:154-157, 2017. doi: 10.1016/j.jccase.2017.07.003 (査読あり)
5. 田村由馬、落合香、江原 恭介、田宮創、上野明日香、石川まゆ子、清水理葉、松下恭、福田宏嗣、堀江康人、杉村 浩之、上月正博、安隆則．重複障害者において、ベルト式骨格筋電気刺激の併用が奏効した一例. 日本心臓リハビリテーション学会誌. 22(4):313-316. 2016 (査読あり)
6. 田村由馬、浅田宏史、落合香、江原恭介、餅脩佑、永坂優美、河邊篤彦、上野明日香、上間貴子、石川まゆ子、下山正博、堀江康人、杉村浩之、中元隆明、安隆則：心不全患者の新たな骨格筋電気刺激における心内圧及び心超音波を用いた至適強度の確立と、運動機能及び超

音波筋厚の改善効果 福田記念医療技術振興財団情報大 29号:75-81, 2016.

〔学会発表〕(計 66 件)

1. 安隆則、田村由馬、高橋英里、餅脩佑、河邊篤彦、杉山拓史、星合愛、上間貴子、上野明日香、堀江康人、杉村浩之、長尾萌子.慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対する肺動脈拡張術後リハビリテーション.第 66 回日本心臓病学会学術集会.大阪国際会議場.2018.9.8.日本心臓病学会学術集会抄録 66 回,EP-173.2018
2. 鶴見知己、田村由馬、田宮創、寺島雅人、星合愛、上野明日香、石川まゆ子、下山正博、堀江康人、安隆則：3 ヶ月間の透析中の運動療法における骨格筋と Short Physical Performance Battery の変化 第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2018.7.14 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）一般口演
3. 田村由馬、工藤玲佳、須藤誠、寺島雅人、鶴見知己、田宮創、上野明日香、下山正博、星合愛、清水理葉、安隆則：地域在住要介護者の塩分および座位時間と服薬状況の関連 - 通所系介護施設共同研究による調査 - 第 24 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2018.7.14 パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）ポスター
4. 安隆則、田宮創、田村由馬、落合香、鶴見知己、星合愛、下山正博、上野明日香、河邊篤彦、中谷祐己、堀江康人：糖尿病性腎症患者のリハビリ戦略 第 63 回日本透析医学会学術集会・総会 2018.7.1 神戸国際会議場（兵庫県神戸市）ポスター
5. 上野明日香、藤原智亜紀、河邊篤彦、石川まゆ子、安隆則：CRT-D 植え込みと心臓リハビリテーションが効果的であった、冠動脈バイパス術後の重症慢性心不全患者の症例 第 22 回心臓リハビリテーション学会学術集会,2016.7. 17（ポスター）東京
6. 安隆則、藤原智亜紀、田村由馬、上野明日香、杉山拓史、河邊篤彦、上間貴子、石川まゆ子、下山正博、中元隆明：高齢化時代の地方型包括的心リハにおける多職種共通教育ツールを活用した切れ目のないシステムをめざして 第 22 回心臓リハビリテーション学会学術集会,2016.7. 17（口演）東京
7. 上野明日香、河邊篤彦、浅田宏史、石川まゆ子、下山正博、堀江康人、杉村浩之、中元隆明、安隆則：ASV、薬物運動療法が有効であった拡張型心筋症の症例 第 52 回日本臨床生理学会総会 2015,10.31 大宮
8. 栗原明日香、河邊篤彦、浅田宏史、石川まゆ子、下山正博、堀江康人、杉村浩之、中元隆明、安隆則：6 年前にたこつぼ心筋症と診断されていた、重症多枝攣縮を合併した肥大型心筋症の症例 第 63 回日本心臓病学会学術集会 2015,9.18 一般演題（ポスター）横浜
9. 栗原明日香、藤原智亜紀、清水理葉、河邊篤彦、杉山拓史、浅田宏史、下山正博、堀江康人、星俊安、杉村浩之、中元隆明、安隆則：慢性心不全における運動療法ノンレスポンダーの臨床的背景に関する検討と課題 第 21 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2015,7.19 一般演題（口演）福岡

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕 なし

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：安 隆則

ローマ字氏名：(YASU, takanori)

研究協力者氏名：田村 由馬

ローマ字氏名：(TAMURA, yuuma)