

平成30年6月7日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16368

研究課題名(和文)急性心不全に対する早期リハビリテーションの安全性と効果に関する研究

研究課題名(英文) Effects of acute phase intensive exercise training in patients with acute decompensated heart failure. (ACTIVE-ADHF trial)

研究代表者

神谷 健太郎 (Kamiya, Kentaro)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号：10448970

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)：本研究は心不全の急性増悪で入院した患者に対する早期運動療法の安全性と効果を多施設研究によって検証することを目的として施行された。本試験3施設の倫理委員会で研究の遂行について承認が得られ、UMINの臨床試験登録を行ったのちに試験を開始した。また、後ろ向き観察研究として、本試験におけるアウトカム指標として用いている運動機能指標やサルコペニア指標の臨床的意義に関する論文を執筆し、国際誌に報告した。症例数の蓄積を継続してきたが、症例数が目標症例数に達していないため、倫理委員会へ平成31年3月末までの症例登録期間の延長申請を行い受理された。結果が得られ次第、本試験の結果は国際誌へ報告する予定である。

研究成果の概要(英文)：Little is known about the effects of exercise based rehabilitation programs in acute heart failure (AHF) patients. We hypothesized that early rehabilitation would be efficacious in AHF patients. The ACTIVE-ADHF (Effects of acute phase intensive exercise training in patients with acute decompensated heart failure) trial is a multicenter, randomized controlled trial that will enroll patients from 3 hospitals in Japan. The primary endpoint of the trial is the change in 6-min walk distance between baseline and 2 weeks. Primary results of this trial are anticipated in 2019.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：早期運動療法 急性心不全 理学療法

1. 研究開始当初の背景

心不全患者に対する運動療法を中心とした心臓リハビリテーションは、再入院リスクの減少や QOL の向上に有効であることが明らかとなっており、ガイドラインでも標準的に施行すべき治療のひとつとなっている。

一方で、過去に行われた臨床研究の大半は、安定期の外来心不全患者であった。近年、早期リハビリテーションの有効性が様々な疾患で明らかとなっているが、急性心不全においては未だ、十分検証されているとは言い難い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)コホート研究において急性心不全患者における運動機能の実態や評価の意義を把握すること、(2)急性心不全によって入院した患者に対する早期リハビリテーションの有効性を検証することである。

3. 研究の方法

研究デザイン：

- (1)後ろ向きコホート研究
- (2)多施設無作為化比較対照試験

研究対象

(1) 北里大学病院心臓リハビリテーション室で運動機能および体格指標の測定を施行した心血管疾患患者

(2) 下記の適格基準を満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とする。

適格基準

(2) の介入試験については、以下の適格基準とした。

・倫理委員会承認日から平成 31 年 3 月までの間に北里大学病院、北里大学メディカルセンター、ならびに亀田総合病院に入院した 30 歳以上の急性心不全患者のうち、研究の目的や内容を理解し、研究への参加に文書にて同意の得られた症例 135 例

(2) の介入試験については、以下の除外基準とした。

(以下の疾患や状態を呈する患者)

- ・入院時 BNP < 100 pg/ml の患者
- ・重度の認知機能低下 (MMSE<18) を有する患者
- ・急性冠症候群を有する患者
- ・低強度の運動で誘発される心筋虚血を有する患者
- ・安静時心拍数 > 120/分を有する患者
- ・急性の感染性心内膜炎、急性の心筋炎および心膜炎を有する患者
- ・最近の心不全増悪入院歴 (1 ヶ月以内) を有する患者
- ・症候性の重症大動脈および僧房弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症を有する患者
- ・重症の肺高血圧症を有する患者
- ・心内血栓を有する患者

- ・未治療の重症不整脈を有する患者
- ・安静時血圧 > 180mmHg を有する患者
- ・研究開始時起座呼吸の患者
- ・高容量の静注強心薬投与している患者
- ・補助循環装置を装着している患者
- ・酸素化不良な患者
- ・入院中人工呼吸器使用した患者
- ・大動脈解離の既往、大動脈瘤・解離を有する患者
- ・コントロール不良の糖尿病患者
- ・閉塞性動脈硬化症 (Fontain -) を有する患者
- ・最近の塞栓症を有する患者
- ・透析患者
- ・血清クレアチニン 3.0mg/dl を有する患者
- ・重度の貧血を有する患者
- ・推定予後<1 年を有する患者
- ・1 ヶ月前から独歩不可の患者
- ・妊婦、授乳婦、妊娠している可能性がある患者

・目標症例数

- (1) 特に設定なし
- (2) 135 例

以下は、(2) の介入試験における方法の詳細について記載する。

急性期リハビリテーションの概要

介入群におけるリハビリテーション介入は、起坐呼吸の状態がなくなり、低拍出症候群の状態を脱したのちに速やかに開始する。リハビリテーションの内容は、骨格筋ストレッチ、歩行練習、バランス練習、エルゴメータやトレッドミルを用いた有酸素運動を中心に施行する。運動療法時間は 1 日 20 分×2 セットから開始し、心不全の増悪がないことを確認しながら 40 分×2 セットまで漸増する。

研究の期間

研究実施期間：倫理委員会承認日～平成 32 年 3 月 31 日

症例登録期間：倫理委員会承認日～平成 31 年 3 月 31 日

症例追跡期間：倫理委員会承認日～平成 32 年 3 月 31 日

調査項目

患者背景因子：年齢、性別、身長、体重、body mass index、内服薬、既往歴、身体所見、胸部 X 線検査、12 誘導心電図検査、心エコー図検査 (左室収縮末期径、左房径、左室駆出率)、血液検査、フレイルインデックス

運動療法施行時の指標：運動前後の血圧、心拍数、呼吸数、自覚的運動強度ならびに心電図。

質問紙による ADL・QOL 指標、身体活動量など

運動機能・認知機能：等尺性膝伸展筋力，握力， Short physical performance battery，快適歩行速度，6分間歩行距離、身体活動量、認知機能など

アウトカム指標：

1次アウトカム：6分間歩行距離

2次アウトカム：運動機能、退院後 30 日間の心不全再入院および死亡、心機能および腎機能の変化

主解析：

(1) コホート研究については、主要アウトカムを全死亡とする

(2) 早期リハビリテーション群と対照群の1次エンドポイントおよび2次エンドポイントをベースライン時と各時点での群内および群間の比較に統計学的手法を用いて解析する。統計学的な有意水準は、危険率5%未満とする。

4. 研究成果

(1) コホート研究

a. サルコペニアの有病率について

65歳以上の高齢者1603名を対象として、サルコペニアの有病率を調査した結果、全対象者の29.7%にサルコペニアを認め、加齢とともにその有病率は上昇し、75歳以上で40.1%、85歳以上で62.6%であった。また、女性、心不全患者においてサルコペニアの有病率が高かった。(図1)

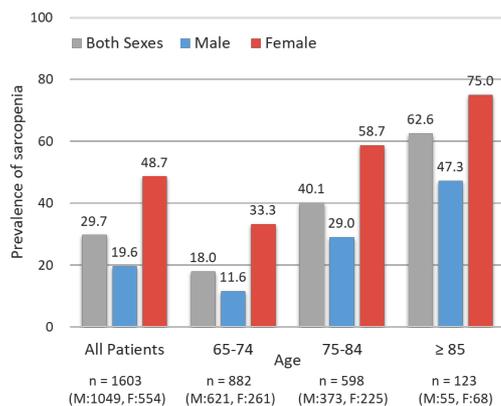
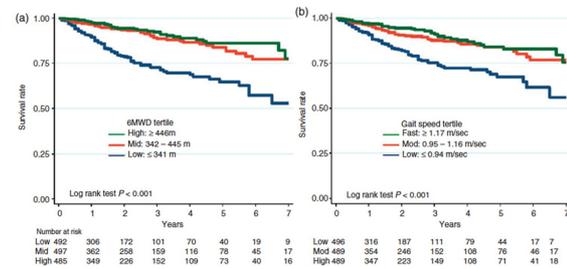


図1：高齢心疾患患者のサルコペニア有病率 (Kamiya et al. JCSM Clinical Reports. 2017)

b. 歩行速度および6分間歩行の予後予測能

(2)の研究においては、6分間歩行を1次アウトカム、歩行速度を2次アウトカムとして設定している。これらの指標の予後予測能に関する報告は、欧米人や地域在住高齢者を対象とした研究が主体である。本研究では、1474名の心疾患患者を対象とし、歩行速度と6分間歩行の予後予測能を評価した。

その結果、いずれの指標も心疾患やその他の臨床的背景因子に関する因子を加味しても、予後予測に有用な因子であることが明らかとなった(図2)。



6分間歩行距離

歩行速度

図2：6分間歩行距離、歩行速度と生命予後

Kamiya K, et al. Eur J Prev Cardiol. 2018

また、予後予測能をROC曲線の曲線化面積で比較したところ、6分間歩行距離と歩行速度の予後予測能に違いは認められなかった。

(2) 多施設無作為化比較対照試験

平成31年3月末にて症例登録を完了し、解析を行う。研究成果は国際誌へ報告予定である。

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)

[雑誌論文](計17件)

- Kamiya K, Hamazaki N, 他12名. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. Eur J Prev Cardiol. 2018;25:212-219. [査読あり] DOI:10.1097/HJH.0000000000001700.
- 神谷健太郎: 理学療法士からみた PICS. Intensivist. 2018;10:177-188. [査読あり]
- Kamiya K, Hamazaki N, 他8名. Sarcopenia: prevalence and prognostic implications in elderly patients with cardiovascular disease. JCSM Clinical Reports. 2017;2:e00041. <https://jcsm-clinical-reports.info/index.php/jcsm-cr/article/view/41> [査読あり]
- Tanaka S, Kamiya K, (equal contribution), 他9名. Utility of SARC-F for Assessing Physical Function in Elderly Patients With Cardiovascular Disease. J Am Dir Assoc. 2017;18:176-81. [査読あり] DOI:10.1016/j.jamda.2016.10.019.
- Kamiya K, Masuda T, 他10名. Prognostic Usefulness of Arm and Calf Circumference in Patients ≥65 Years of Age with Cardiovascular Disease. Am J Cardiol. 2017;119:186-91. [査読あり] DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.040.
- 神谷健太郎, 松永篤彦, 東條美奈子, 増田卓, 阿古潤哉: 心血管疾患患者における

サルコペニア評価と意義. 日循予防誌. 2017;52:255-260. [査読あり]
神谷健太郎: 循環器理学療法と臓器関連. 理学療法ジャーナル. 2017;51:673-678. [査読なし]
神谷健太郎. 治す理学療法 虚血性心疾患の心臓リハビリテーション 病態の理解から最近のエビデンスまで. 理学療法学. 2017;44:21-25. [査読なし]
神谷健太郎: 心不全とサルコペニア. Geriatric Medicine. 2017;55:61-64. [査読なし]
Kamiya K, Masuda T, 他 12 名. Complementary role of arm circumference to body mass index in risk stratification in heart failure. J Am Coll Cardiol HF. 2016;4:265-73. [査読あり]
DOI:10.1016/j.jchf.2015.11.010.
Tanaka S, Kamiya K, 他 9 名. Low ankle brachial index is associated with the magnitude of impaired walking endurance in patients with heart failure. Int J Cardiol. 2016;224:400-405. [査読あり]
DOI:10.1016/j.ijcard.2016.09.060.
Kamiya K, Satoh A, 他 9 名. Safety of neuromuscular electrical stimulation in patients implanted with cardioverter defibrillators. J Electrocardiol. 2016;49:99-101. [査読あり]
DOI:10.1016/j.jelectrocard.2015.11.006.
神谷健太郎, 他 11 名: 急性心不全患者に対する早期理学療法の安全性と効果に関する多施設共同研究. 理学療法学. 2016;43:146-147. [査読なし]
田中伸弥, 増田卓, 神谷健太郎, 他 12 名: Short Physical Performance Battery は心不全で入院した後期高齢者の退院時における歩行能力を予測する. 日循予防誌. 2016;51:1-9. [査読あり]
神谷健太郎: 高齢循環器疾患患者におけるサルコペニア指標と心臓リハビリテーション. Therapeutic Research. 2016;37:504-505. [査読なし]
神谷健太郎: 内部障害に対する運動療法の最前線 慢性心不全に対する運動療法の最前線. 理学療法学. 2016;43:342-348. [査読なし]
Kamiya K, Masuda T, 他 13 名. Quadriceps strength as a predictor of mortality in coronary artery disease. Am J Med. 2015;128:1212-19. [査読あり]
DOI:10.1016/j.amjmed.2015.06.035.

〔学会発表〕(計 8 件)

Kamiya K, et al. Objectively measured frailty score and mortality in elderly patients hospitalized for heart failure. Heart Failure 2018, 2018.

神谷健太郎: 高齢フレイル心不全に対する運動療法介入. 第 82 回日本循環器学会

学術集会. 2018 年
神谷健太郎: 超高齢者心不全の心リハ ~ 介入点はどこにあるか~. 第 21 回日本心不全学会学術集会. 2017 年

神谷健太郎: 超急性期の心臓リハビリテーション. 理学療法士の立場から. 第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会. 2017 年

Kamiya K, et al. Sarcopenia; prevalence and prognosis in elderly patients with cardiovascular disease. 国際老年医学会, San Francisco, 2017.

Kamiya K. Sarcopenia and Cardiovascular Disease. The 2nd Asian Conference for Frailty and Sarcopenia. 2016.

Kamiya K, et al. Gait speed provides prognostic capability comparable to 6-min walk test in elderly patients with cardiovascular disease. Heart Failure 2016, 2016.

Kamiya K, et al. Mid-upper arm circumference is a better predictor of mortality than calf circumference in patients with heart failure. Heart Failure 2016, 2016.

〔図書〕(計 6 件)

濱崎伸明, 神谷健太郎. 神経筋電気刺激療法. 西田修 監修, 飯田有輝 編 早期リハビリテーションの実践. Medical View, 2018;142-154.

神谷健太郎, 松永篤彦. 慢性心不全. 内山靖 編 エビデンスに基づく理学療法 クイックリファレンス. 医歯薬出版, 2017;82-86.

神谷健太郎. サルコペニアと心不全. 荒井秀典 編 サルコペニアがいろん. 東京: ライフサイエンス出版, 2017;68-69.

神谷健太郎. 第 5 章検査の解釈. 内昌之, 高橋哲也 編. これでわかる! 「なぜ」から導く循環器疾患のリハビリテーション. 東京: 金原出版, 2015:42-57.

神谷健太郎. 心不全治療の最新知識 3. リハビリテーション. 百村伸一, 鈴木誠編. 慢性心不全のあたらしいケアと管理. 東京: 南江堂, 2015:139-142.

神谷健太郎, 松永篤彦. 疾患・病態からみたエビデンスに基づく理学療法の実践: 慢性心不全. 内山靖 編. エビデンスに基づく理学療法(第 2 版). 東京: 医師薬出版, 2015:227-242.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

神谷 健太郎 (KAMIYA, Kentaro)

北里大学・医療衛生学部・講師

研究者番号: 10448970