

平成22年5月6日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790527
 研究課題名 (和文) 高齢慢性心不全患者におけるアシストペダリングの血管内皮機能へ及ぼす影響の検討
 研究課題名 (英文) Effect of Passive Exercise on Systemic Endothelial Function in Elderly Patients with Chronic Heart Failure
 研究代表者
 小笹 寧子 (OZASA NEIKO)
 京都大学・医学研究科・助教
 研究者番号：30467485

研究成果の概要 (和文)：

本研究は、高齢心不全患者に対するアシストペダリング (他動的な自転車こぎ運動) の効果を検証した無作為化比較試験である。約2週間の運動療法により、アシストペダリング群 (13例) では血管内皮機能の指標である RH-PAT index の改善傾向を認めた (p 値=0.07) が、コントロール群 (14例) では変化が認められなかった。両群において6分間歩行距離の改善を認めた (p 値<0.001)。アシストペダリングは高齢心不全患者の有用な運動方法である可能性が示唆された。

研究成果の概要 (英文) : Passive leg cycle exercise training (PLET) using a servo-dynamically controlled ergometer has been reported to be useful in patients with severely impaired exercise tolerance. The purpose of this study was to perform a pilot study and make a preliminary assessment of the safety and efficacy of supervised PLET on endothelial function in elderly patients with chronic heart failure (CHF). Twenty-seven elderly patients with CHF were prospectively randomized to either PLET group (n = 13) or control group (n = 14). Patients in the PLET group showed a trend toward increase in endothelial function assessed by RH-PAT indexes (p = 0.07), but it remained unchanged in the control group. The significant increase in 6-minute walk distance was observed in both groups (p < 0.001). PLET under the supervised conditions of this study appears to be well tolerated and may be safe for elderly patients with CHF. More research is needed to further evaluate the safety and potential benefits of this approach.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2009年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科臨床医学・循環器内科学

キーワード：臨床心血管病態学・血管内皮機能・運動療法・心不全・高齢者

科学研究費補助金研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全患者の臨床像の特徴である運動耐容能低下の機序は、左室拡張機能低下、骨格筋萎縮および血管内皮機能（血管拡張機能）低下による骨格筋血流低下などが想定されている。近年、安定期にある慢性心不全患者に対して運動療法を行うことにより、心不全の増悪を伴うことなく運動耐容能を増加させることが明らかにされ、有効な治療法のひとつとしてガイドラインにも記載されるようになった。また、慢性心不全に対する運動療法により、血管内皮機能の改善が見られることが示されている（Circulation 98: 2709-2715, 1998）。しかしながら、慢性心不全患者のなかでも特に高度の運動耐容能低下を有する高齢者に対する運動療法は、非常に困難である。困難である原因のひとつは、筋力・持久力の高度低下により一般的な器具（自転車エルゴメータなど）を用いての運動が殆ど行えないことにある。トレーニングの効果を得るためには一般に 5 分～10 分以上の有酸素運動を継続する必要があるとされているが、高度の運動耐容能低下を有するこれらの患者では、1～2 分の自転車こぎすら強い筋疲労につながり、このため積極的運動療法の導入および継続が難しい。われわれの施設では、2004 年 9 月より高度の運動耐容能低下を有する高齢者に対する運動療法として、椅子に座ったまま行うストレッチ体操と低強度レジスタンストレーニング及び足踏み体操を指導してきた。また、2007 年 9 月以降は、アシスト機能付エルゴメータを購入し、高度の運動耐容能低下を認める高齢慢性心不全患者に対して自力によらない、アシストペダリング（下肢をペダルに固定し、外力による他動的な自転車こぎを行うこと）を導入している。アシストペダリングにより通常のエルゴメータ運動同様に血管内皮機能や運動耐容能の改善が得られるのかどうかは、これまでに検証されていない。

2. 研究の目的

本研究は、高度に運動耐容能が低下しており自力での運動療法が困難である高齢慢性心不全患者における、アシストペダリング（下肢をペダルに固定し、外力による他動的な自転車こぎを行うこと）の血管内皮機能へ及ぼす影響を、阻血前後の指尖脈容積変化により評価する、ランダム化比較試験である。本研究は、アシストペダリングの効果を検証するとともに、従来運動療法が困難であった高度に運動耐容能の低下している高齢慢性心不全患者に対する有効な運動療法の方法

開発の手がかりとなると思われる。

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン

ランダム化比較試験

(2) 登録基準

2008 年 8 月より 2010 年 3 月までに、当施設の心大血管リハビリテーション部門に紹介された慢性心不全患者のうち年齢が 65 歳以上で通常のエルゴメータ運動を 5 分以上続けることが不可能と判断された患者連続 30 例。

(3) 除外基準

- ・血行動態が不安定な患者
- ・活動性の炎症性疾患を有する患者
- ・根治不能の悪性腫瘍を有する患者
- ・慢性閉塞性肺疾患を有する患者
- ・透析患者
- ・喫煙中の患者
- ・高度の大動脈弁狭窄または逆流を有する患者
- ・脳血管障害により片麻痺を有する患者
- ・股関節・膝関節・足関節等の整形外科的問題により、エルゴメータ運動が不可能な患者

(4) データの収集

① 対象患者のランダム化

文書による同意を取得後、対象患者は封筒法にてアシストペダリングを行う群（T 群）15 例と、コントロール群（C 群）15 例に割り付けられた。データの収集に先立って、本研究のプロトコルは National Institute of Health の Protocol Registration System (ClinicalTrials.gov) に登録された。また、研究機関である京都大学医学部附属病院医の倫理委員会の承認を得た。

② 患者データ収集

両群において、運動療法開始前に、身長、体重、血圧、脈拍、血管内皮機能評価（RH-PAT index の測定）、運動耐容能評価（6 分間歩行距離の測定）、心臓超音波検査による左室駆出率・左室拡張機能（ E/e' ）の測定、血中マーカー（BNP ; Brain natriuretic peptide 値）測定を行った。血管内皮機能評価には、Endo-PAT2000（Itamar Medical 社製）を用いて朝食前の空腹時に行った。血管内皮機能評価に先立って 12 時間以上心血管作動薬は投与禁止とした。

③ 介入の方法

T 群では、椅子に座って行うストレッチ体操と低強度レジスタンストレーニングに加えて、連続で 15 分間のアシストペダリング

を行った。アシストペダリングにはストレンダスエルゴ 8 (フクダ電子社製) を用い、アシスト回数は 40 回転毎分とした。C 群では、椅子に座って行うストレッチ体操と低強度レジスタンストレーニングは T 群と同様に行うが、アシストペダリングは行わずに椅子に座ったままでの足踏み運動のみを行った。両群とも 2 週間の運動療法を行った。

(4) 患者追跡データ収集

両群において 2 週間の運動療法終了後に、身長、体重、血圧、脈拍、血管内皮機能評価 (RH-PAT index の計測)、運動耐容能評価 (6 分間歩行距離の測定)、心臓超音波検査による左室駆出率・左室拡張機能 (E/e') の測定・血中マーカー (BNP 値) 測定を行った。

(5) エンドポイント

一次エンドポイントは血管内皮機能と設定した。二次エンドポイントは 6 分間歩行距離、左室拡張機能と設定した。

(6) 統計解析

はじめに、両群における患者背景の記述統計を行った。アシストペダリング群と対照群の差について二元変数は χ^2 検定または Fisher の正確検定を用いて評価し、連続変数は t 検定を用いて評価した。

つぎに、各群におけるベースラインおよび運動療法終了後の各指標の変化について連続変数は分布を確認のうえ、対応のある t 検定を用いて群内比較を行った。

また、各群におけるベースラインおよび運動療法終了後の各指標の変化について連続変数は分布を確認のうえ、t 検定を用いて群間比較を行った。

4. 研究成果

(1) 対象患者

2008 年 8 月より 2010 年 3 月まで 30 例の症例登録を行った。30 例中、3 例は同意撤回 1 例、炎症疾患の合併 1 例、悪性腫瘍の合併 1 例にて追跡データ収集前に脱落となった。残り 27 例 (T 群; 13 例、C 群; 14 例) について、運動療法による疾患の増悪は認めず、追跡データ収集を完了した。この 27 例について Intention to Treat の原則に則り統計解析を行った。

全患者の平均年齢は 79 歳で、T 群と C 群の間に有意差は認めなかった。心不全の病因として虚血性心疾患を有する患者は 27 例中 11 例であり、心房細動を有する患者は 27 例中 9 例、慢性腎臓病の合併を有する患者は 27 例中 25 例でありいずれも両群間に有意差は認めなかった。左室駆出率については全患者で中央値が 44% (下限値 23%-上限値 78%) であり、27 例中 10 例が左室駆出率 40%以下の低左室

機能症例であったが、両群間に有意差は認めなかった。循環不全の指標である BNP 値は全患者の中央値が 204pg/ml と高値であったが、両群間に有意差は認めなかった。一方、男性患者は T 群で 9/13 例、C 群で 3/14 例であり、T 群に多かった (χ^2 検定; p 値=0.01)。糖尿病患者は T 群で 8/13 例、C 群で 4/14 例であり、T 群に多い傾向があった (χ^2 検定; p 値=0.08)。

	T群 (n=13)	C群 (n=14)
年齢, mean±SD, y	79±7	80±6
男性, No.	9	3
糖尿病, No.	8	4
慢性腎臓病, No.	12	13
虚血性心疾患, No.	6	5
心房細動	5	4
BMI, median, kg/m ²	20.3	21.8
左室駆出率		
median, %	43	49
≤40%, No.	6	4
BNP, median, pg/ml	184	245
RH-PAT index, median	1.44	1.64
6分間歩行距離, median, m	160	145
E/e' , median*	19.2, (n=12)	18.6, (n=13)

BMI: Body Mass Index, BNP: Brain Natriuretic Peptide.

慢性腎臓病は $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ と定義した。

表 1. 患者背景

(2) 結果

① 運動療法開始前の血管内皮機能・6 分間歩行距離・左室拡張機能

全患者 (27 例) における血管内皮機能の指標 RH-PAT index の中央値は 1.58 (下限値 1.03-上限値 2.96, 正常値: 1.67 以上) と、低下していた。全患者における 6 分間歩行距離の中央値は 150m (下限値 33m-上限値 379m) と、高度の運動耐容能の低下を有していた。左室拡張機能の指標 E/e' は、27 例のうちでも 7 例で計測困難であった (理由: 不整脈の頻発・弁置換術後などによる心エコー組織ドプラ測定困難のため)。計測可能であった全 20 例における E/e' の中央値は 18.6 (下限値 7.8-上限値 70.2, 正常値: 10 未満) と、左室拡張機能低下例が多かった。いずれの指標についても、両群間に有意差は認めなかった。

② 運動療法前後の血管内皮機能・6 分間歩行距離・左室拡張機能の変化- 群内比較

T 群 (13 例) において、運動療法開始前の RH-PAT index の中央値は 1.44 であったが、運動療法後の RH-PAT index の中央値は 1.68 へと改善傾向を認めた (対応のある t 検定; p 値=0.07)。一方 C 群 (14 例) において運動療法

開始前の RH-PAT index の中央値は 1.64、運動療法後の RH-PAT index の中央値は 1.51 と、変化は認められなかった (対応のある t 検定 ; p 値=0.9)。

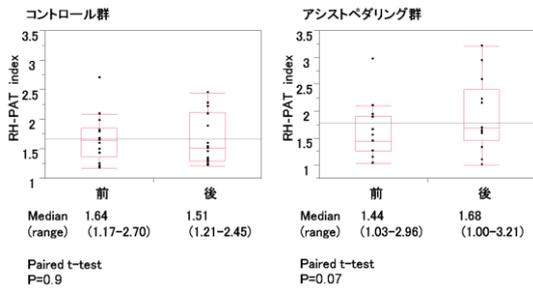


図 1. 運動療法前後の血管内皮機能の変化-群内比較

T 群 (13 例) において、運動療法開始前の 6 分間歩行距離の中央値は 160m であったが、250m へ改善した (対応のある t 検定 ; p 値 = 0.0005)。C 群 (14 例) において、運動療法開始前の 6 分間歩行距離の中央値は 145m であったが、こちらも 212m へ改善した (対応のある t 検定 ; p 値=0.0008)。

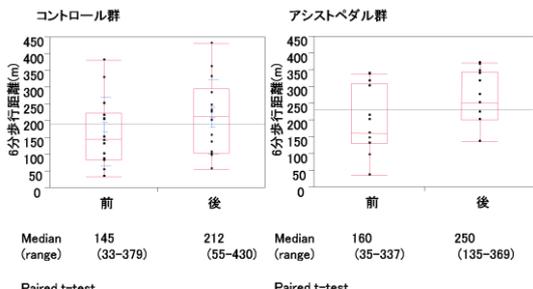


図 2. 運動療法前後の 6 分間歩行距離の変化-群内比較

運動療法開始前の左室拡張機能の指標 E/e' の計測が可能であった症例において、T 群 (9 例) では運動療法開始前の E/e' の中央値は 19.2、運動療法後の E/e' の中央値は 18.8 であり、変化は認められなかった (対応のある t 検定 ; p 値=0.3)。C 群 (11 例) では E/e' の中央値は 18.6、運動療法後の E/e' の中央値は 19.0 であり、やはり変化は認められなかった (対応のある t 検定 ; p 値=0.3)。

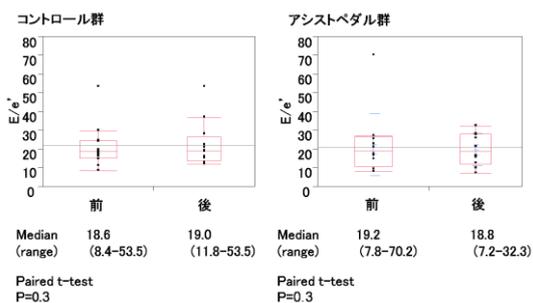


図 3. 運動療法前後の左室拡張機能の変化-群内比較

③運動療法前後の血管内皮機能・6 分間歩行距離・左室拡張機能の変化-群間比較

T 群 (13 例) における運動療法前後の RH-PAT index の変化の平均値は 0.315、一方 C 群 (14 例) における RH-PAT index の変化の平均値は -0.0005 であり、有意差には至らなかったが T 群の方が C 群よりも血管内皮機能の改善が認められる傾向にあった (t 検定 ; p 値 = 0.12)。

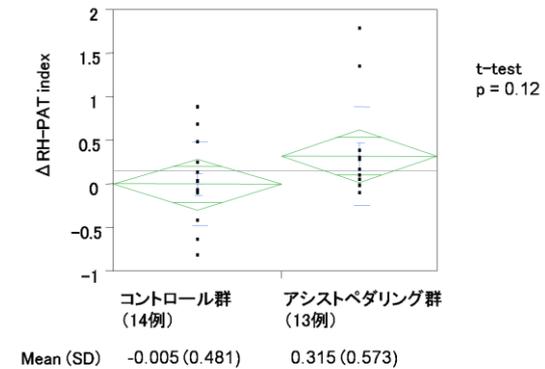


図 4. 運動療法前後の血管内皮機能の変化-群間比較

T 群 (13 例) における運動療法前後の 6 分間歩行距離の変化の平均値は 67.6m、一方 C 群 (14 例) における 6 分間歩行距離の変化の平均値は 42.5m であり有意差は認めないが T 群の方が 6 分間歩行距離の改善度が大きい傾向があった (t 検定 ; p 値 = 0.21)。

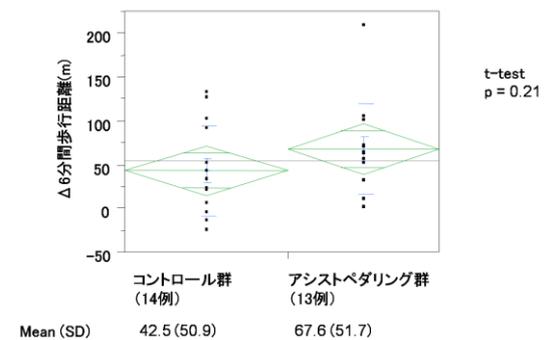


図 5. 運動療法前後の 6 分間歩行距離の変化-群間比較

T 群 (9 例) における運動療法前後の左室拡張機能の指標 E/e' の変化の平均値は 1.42、一方 C 群 (11 例) における E/e' の変化の平均値は 2.15 であり両群間に差は認められなかった (t 検定 ; p 値 = 0.78)。

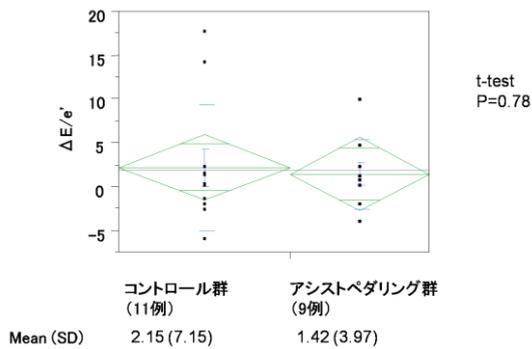


図 6. 運動療法前後の左室拡張機能の変化-群間比較

(3) 考察

アシストペダリングを行った群 (T 群) では、有意差には至らないものの血管内皮機能の指標である RH-PAT index の増加が認められた。一方、椅子に座って行う運動のみを行ったコントロール群 (C 群) では RH-PAT index の改善は認められなかった。両群において、6 分間歩行距離の延長が認められた。両群において、左室拡張機能の改善は認められなかった。

アシストペダリングは 1.5-2.0Mets 相当の軽度の運動である (宮田昭彦、第 74 回日本循環器学会、CP-038)。高度に運動耐容能の低下している高齢心不全患者では、筋肉の委縮、足の浮腫、バランス感覚の障害などのために立位や歩行といった基本的動作も持続困難である。そのため、これらの患者では積極的運動療法が困難であり、日常生活訓練のみの介入にとどまりがちである。今回の検討により、椅子に座って行う運動とアシストペダリングのいずれの方法も安全に施行できることが示された。いずれの方法も歩行能力の改善が得られたが、血管内皮機能の改善についてはアシストペダリングを行った群のみでその傾向が認められた。

アシストペダリングを行うことにより、下肢からの静脈還流量が増加し心拍出量が増加し、下肢筋肉の血流量が増加する (Muraki S. Eur J Appl Physiol. 1996; 74: 23-28)。この血流量の増加によるずり応力の増加は、血管内皮細胞を活性化し、血管内皮機能を改善させ、下肢筋肉の血液循環を改善する可能性がある。一方椅子に座って行う運動でも、ある程度の血流の増加は期待できる。しかし、椅子に座って行う運動は、患者の自発性に依存する部分が多く、高度に運動耐容能の低下しているこれらの患者では易疲労性もあり自発性が低下しているため、血管内皮機能の改善をもたらすまでの運動とは質・量の点で不十分であったと推定される。また、リズムカルなペダリングは脊髄を介して大脳運動

皮質および小脳を活性化し、神経調節性を高めることが報告されている (Fujiwara T. Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine. 2005; 17 : 163-177)。これらの総合的な効果によって、下肢の筋肉運動が改善し、歩行能力の改善につながったと考えられる。

左室拡張機能については、両群とも改善を認めなかった。左室拡張機能の改善が得られるには運動の質・量が不足していた可能性がある。

(4) 今後の課題

本研究は、これまで心不全患者の運動療法として全く報告されていないアシストペダリングの有用性を検証することを目的に、少数例を対象に計画したパイロット研究である。例数が少なく有意差を示すことができなかったが、高齢慢性心不全患者の運動耐容能の改善、血管内皮機能の改善のためにアシストペダリングは有用な運動方法である可能性が示唆された。今後さらに多数例での検討を行い、アシストペダリングの有用性を追求したいと考えている。



図 7. アシストペダリングの様子

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 4 件)

(1) Ozasa N, Morimoto T, Furukawa Y, Hamazaki H, Kita T, Kimura T: Six-Minute Walk Distance in Japanese Healthy Adults General Medicine 2010 in press. 査読あり

(2) 小笹 寧子、「急性冠症候群患者における心臓リハビリテーション」、Coronary Intervention 6: 2010; 63-67. 査読なし

(3) 小笹 寧子 CRTD/ペースメーカー患者の運動耐容能と至的ペースメーカープログラム. 日本心臓リハビリテーション学会誌 14:2009; 65-68. 査読なし

(4) 久保 摩里子、小笹 寧子、秋山 由佳、木村 剛、北 徹: 京大病院における心不全患者に対する心臓リハビリテーション. 日

本心臓リハビリテーション学会誌 14:2009 ;
236-239. 査読なし

〔学会発表〕 (計4件)

- (1) 小笹 寧子、DVD 体操を用いた運動指導とその効果、日本循環器学会、2010年3月6日、京都
- (2) 宮田 昭彦、他動的自転車こぎ運動の循環動態に与える影響の検討、日本循環器学会、2010年3月5日、京都
- (3) 小笹 寧子、CRTD・ペースメーカー患者の運動耐容能と至適ペースメーカープログラム、日本心臓リハビリテーション学会、2008年7月18日、大阪
- (4) 久保 摩里子、京大病院における心不全患者に対する心臓リハビリテーション、日本心臓リハビリテーション学会、2008年7月19日、大阪

〔その他〕

- (1) ホームページ：研究紹介
<http://kyoto-u-cardio.jp/rinsyokenkyu/rinsyo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小笹 寧子 (OZASA NEIKO)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：30467485

(4) 研究協力者

鮎 炳元 (HOU HEIGEN)
京都大学・医学研究科・大学院生
研究者番号：-

吉田 路子 (YOSHIDA MICHIKO)
京都大学医学部附属病院・理学療法部・理学療法士
研究者番号：-

宮田 昭彦 (MIYATA AKIHIKO)
京都大学・医学部・医学部生
研究者番号：-

塩崎 陽子 (SHIOZAKI YOUKO)
京都大学医学部附属病院・理学療法部・健康運動指導士
研究者番号：-