

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461054

研究課題名(和文) 心臓リハビリテーション困難患者に対する新規非薬物心不全治療の開発

研究課題名(英文) Development of novel non-drug heart failure therapy for patients with cardiac rehabilitation difficulties

研究代表者

飯野 健二 (Iino, Kenji)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号：30400485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：心不全患者に対する心臓リハビリテーションの有用性が報告されているが、運動リハビリテーションが不可能な患者も存在する。本研究では、心臓リハビリテーションが困難な患者に対する非運動療法でのリハビリ手法を検討した。(a) Remote ischemic preconditioning(RIPC)の介入は、腎機能の維持、酸化ストレスの軽減に参与した。(b) 吸気筋トレーニングの介入は早期の自覚症状の改善とBNPの低下傾向を認めた。以上より、運動療法困難な慢性心不全患者においてRIPCと吸気筋トレーニングは心臓リハビリテーションの一手法となりうる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Efficacy of cardiac rehabilitation is reported for the patient with chronic heart failure. However, there are a lot of patients with exercise cardiac rehabilitation difficulties. Therefore, this study examined that the new rehabilitation for exercise impossible patients. (a) Remote ischemic preconditioning (RIPC) prevent the progression of the renal failure and decrease the oxidative stress. (b) Inspiratory muscle training (IMT) improve the symptoms in early phase, and decrease the level of BNP later. Conclusion: RIPC and IMT may have a possibility of the one of the New rehabilitation in patients with difficult for exercise rehabilitation.

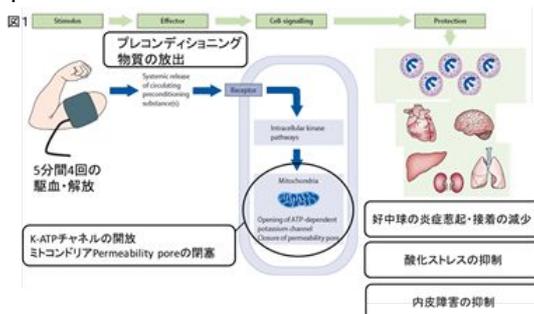
研究分野：医歯薬学

キーワード：心臓リハビリテーション リハビリ困難 遠隔虚血プレコンディショニングRIPC 吸気筋トレーニングIMT

1. 研究開始当初の背景

心臓リハビリテーションが心不全患者の予後を改善させることが報告されて以降、心臓リハビリテーションの重要性が認識され、各種心不全患者に対して導入されている。一方、現在の心臓リハビリテーションは運動療法が中心となっており、この運動療法としての心臓リハビリテーションを享受できない患者が存在することも現実の臨床では多く経験することである。運動療法が不可能な患者の生命予後は不良であるにもかかわらず、日本循環器学会のガイドラインでは、それらの患者に対する心臓リハビリについては言及されていない。以上の理由から、心臓リハビリテーション困難患者に対する新規心臓リハビリテーション法の開発が望まれている。近年、急性心筋梗塞の患者に対して上腕を5分圧迫、5分解放を4サイクル施行するRemote ischemic preconditioning (RIPC)の介入により、心筋梗塞サイズが減少することが報告された (Hans EB at al.Lancet 2010)。また、このRIPCによる冠動脈バイパス術後の心筋障害抑制効果、予後改善効果も報告されている (Matthias Lancet 2013)。さらに、私達は、RIPCという手法を造影剤腎症の予防に適用することにより、造影剤による腎機能障害発症を抑制することを報告した (Iino Circ J 2013)。RIPCの効果の作用機序として、抗炎症作用、酸化ストレス抑制、血管内皮障害の抑制効果などが報告されている (図1.Rajesh K Lancet 2009)。心不全患者においても、これらの抑制が心不全状態の改善に重要であることが認識されている。以上より、RIPCを心不全患者に導入することにより、心不全改善効果がもたらされる可能性がある。

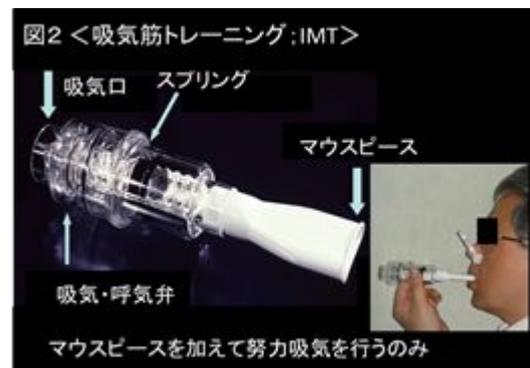
図1



また、近年、慢性呼吸器疾患、特に COPD 患者に対する呼吸筋トレーニング(図2)の予後改善効果が報告されている。呼吸筋トレーニングとは一般に、呼吸をする際に呼吸筋に負荷を与え、意識的に呼吸させることにより筋力強化を図る方法である。慢性心不全患者では、徐々に骨格筋力が低下するとともに、30～50%に呼吸筋力の低下を伴うことが知られている。この換気能力の制限が運動耐用能の制限因子となることが推測されていることから、最大吸気口腔内圧 (maximal

inspiratory pressure; PImax) は酸素摂取量、日常活動能力、最大運動負荷時の呼吸困難出現頻度、再入院率および死亡率とも関連し、慢性心不全の予後判定指標となっている。近年、この呼吸筋力の低下に対して、吸気に抵抗負荷を加えた吸気筋トレーニング (inspiratory muscle training ; IMT) が試みられており、心不全患者に対する IMT 負荷により吸気筋力、運動対応能、QOL の改善が報告されている (Lin Cardiopulm Phys Ther J 2012)。以上より、運動療法困難患者に対して、IMT の導入により、心不全の改善効果が期待できる可能性が考慮される。

図2



2. 研究の目的

心不全患者に対する心臓リハビリテーションの有用性が報告されているが、運動リハビリテーションが不可能な患者も多数存在する。本研究の目的は、心臓リハビリテーションが困難な患者に対する新たな手法の開発である。

遠隔虚血プレコンディショニング (Remote ischemic preconditioning : RIPC) 吸気筋トレーニング (inspiratory muscle training ; IMT)

以上の効果について検討し、そのメカニズムを解明することで、心不全患者の予後改善を目指した新しい治療アプローチを確立したい。

3. 研究の方法

慢性心不全でリハビリ困難患者において研究参加に対する文書同意が得られた患者を対象とし、ベースラインのデータを収集し、患者をコントロール群、RIPC群(上腕を5分圧迫、5分解放を4サイクル施行)、IMT群(50%PImax 1回15分、1日2回)にランダム化してリハビリを導入し、下記について検討し、新しいリハビリ手法の有用性とそのメカニズムを検討する。

- (1)心臓超音波検査を用いた心臓の形態、機能評価
- (2)心不全の液性因子マーカー評価 (BNP)
- (3)血液生化学検査 (腎機能、炎症マーカー ; HsCRP, PTX3、酸化ストレスマーカー : DROMs)
- (4) Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire を用いた Quality of Life

(QOL)の測定

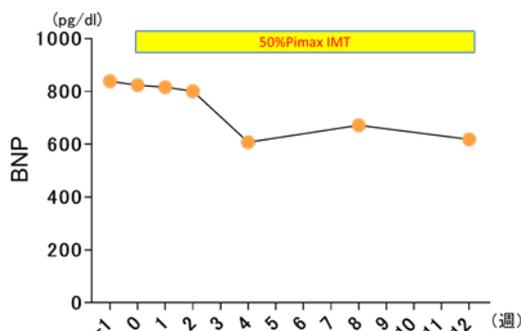
4. 研究成果

心臓超音波検査を用いた心収縮能は RIPC 群の前後では有意な変化を認めなかった。また、IMT 群においても、収縮能の有意な変化は認めなかった。BNP の変化については、RIPC 群においては前後にて有意な改善を認めなかったものの、IMT 群では改善傾向を認めた。腎機能については、RIPC 群と IMT 群においてコントロール群に比して有意なクレアチニンの上昇を認めなかった。炎症マーカーについては、両群にて有意な変化を認めなかった。酸化ストレスマーカーについては、RIPC 群、において低下傾向にあった。また、QOL については、RIPC 群においては有意な変化を認めなかったものの、IMT 群では、早期からの改善を認めた。IMT 群においては、有意に P<sub>lmax</sub> の改善を認めた。

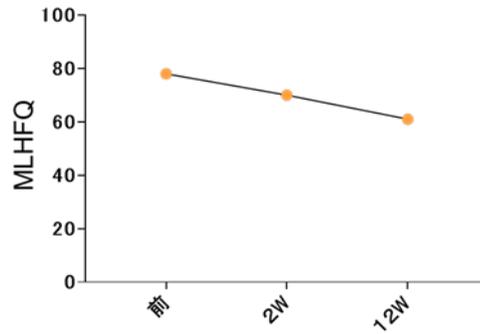
以上のごとくの結果であり、RIPC は液性因子の一部の改善を認め、酸化ストレスの低下と腎機能の増悪を予防する可能性があり、この結果として長期的に心不全の増悪を抑制することが期待される。また、IMT については、吸気筋のトレーニング群では、早期より自覚症状の改善を認めることで QOL の改善につながったと考えられた。また、IMT 施行にて、吸気筋(横隔膜、外肋間筋、肋軟骨監視)、呼吸補助筋(胸鎖乳突筋、斜角筋群、僧帽筋、脊柱起立筋)などの筋肉群のトレーニングとなり、P<sub>lmax</sub> の改善へとつながり自覚的な呼吸困難感の改善につながるものと考えられる。また、今回は、50%P<sub>lmax</sub> 1回 15分、1日 2回で施行したが、最大吸気筋力 P<sub>lmax</sub> の増強効果は、20~40%P<sub>lmax</sub> 1回 15分、1日 2回でも認められること、さらには、70%P<sub>lmax</sub> で 30回を一日 2セットと回数の設定でも効果が認められることも報告されていることから、IMT の強度、頻度、時間に関する検討も必要と考えられる。

本検討から、運動療法困難な慢性心不全患者において RIPC と吸気筋トレーニングは心臓リハビリテーションの一手法となりうる可能性があることが示唆された。

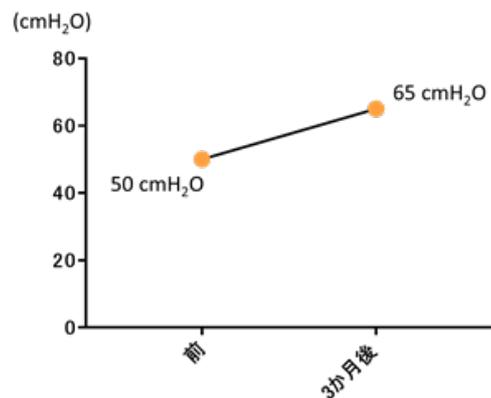
< BNP の変化 : I M T 導入例 >



< Q O L の変化 : I M T 導入例 >



< P<sub>lmax</sub> 変化 : I M T 導入例 >



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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

飯野健二、渡邊博之、相原健志、高橋祐介、阿部起実、木村俊介、新保麻衣、飯野貴子、小坂俊光、伊藤宏、運動リハビリ困難患者に対する吸気筋トレーニングの有用性 第 23 回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 2017 岐阜

〔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：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

飯野健二 (IINO Kenji)  
秋田大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：30400485 研究者番号：

### (2) 研究分担者

渡邊博之 (WATANABE Hiroyuki)  
秋田大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：80323145

伊藤宏 (ITO Hiroshi)  
秋田大学・その他部局等・特任教授  
研究者番号：10232464

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )