

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26750190

研究課題名(和文) 温熱刺激によって慢性心不全患者の骨格筋萎縮を予防する新たな試み

研究課題名(英文) Impact of heat stress to prevent skeletal muscle atrophy in patients with chronic heart failure

研究代表者

森本 陽介 (MORIMOTO, Yosuke)

長崎大学・病院(医学系)・技術職員

研究者番号：40534409

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：慢性心不全患者の筋肉量はどの程度運動できるかを定める重要な因子である。近年では筋肉量が減少する状態をサルコペニアと呼ばれるようになった。一方、筋肉を加温すると筋肉量減少予防が期待できることが報告されているが、慢性心不全患者に対する筋肉加温効果は示されていない。そこで本研究では、その効果検証を目的とし、慢性心不全患者のサルコペニアに及ぼす影響の検討を行った。その結果、心不全の重症度よりも年齢・性別や栄養状態が影響を及ぼす因子であることがわかり、男性におけるサルコペニアと栄養状態は密接な関係があることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Muscle mass of patients with chronic heart failure is an important factor determining the exercise capacity. In recent years, reduced muscle mass has been called sarcopenia. On the other hand, it has been reported that the prevention of reduced muscle mass can be expected by heat stress, but that effect on patients with chronic heart failure has not been shown. In this study, we aimed to examine that effect. Then, we examined the effects of heat stress for sarcopenia on patients with chronic heart failure. As a result, it was found that age, sex and nutritional status are significantly factors, and it was found that sarcopenia and nutritional status in men have a significantly relationship.

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：サルコペニア 心不全 大腿四頭筋筋厚

1. 研究開始当初の背景

慢性心不全患者は心機能不全であるがゆえに急性増悪を繰り返し、再入院を余儀なくされる。本邦における疫学データはないものの、米国では約 600 万人の心不全患者が存在し(1)、約 20% が 30 日以内に、約 35% が 90 日以内に再入院している(2)。急変時は安静臥床のもと嚴重な循環動態の管理が必要となり、慢性心不全患者は入院を繰り返すたびに安静臥床をしいられ、廃用性筋萎縮が生じる。また、我が国は諸外国に例をみないスピードで高齢化が進行しており、加齢に伴う筋萎縮であるサルコペニアを伴う患者が増加し、筋萎縮の進行に拍車をかけている。さらに、近年では慢性心不全自体がサルコペニアを惹起すると報告されており(3)、現在本邦における慢性心不全患者は容易に筋萎縮をきたす状態にあるといえる。臨床においては、薬物治療によって心不全は改善するものの、その改善と運動能力の向上は相関しないことや(4)、慢性心不全患者の運動能力は左室機能よりも骨格筋などの末梢の変化に強く関連すること(5)が報告されている。研究代表者の調査において心不全患者の 200m 歩行困難の原因について検討したところ、筋力低下が 2 番目に多かった。つまり、骨格筋の筋萎縮が筋力低下を引き起こし、それは慢性心不全患者の運動能力を低下させる原因となる重要な機能障害であると言え、ADL・QOL の低下に関わっていると考えられる。

本邦における心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2012 年改訂版)および慢性心不全治療ガイドライン(2010 年改訂版)によると、心不全患者に対する運動療法のエビデンスは確立され、早期離床によって安静期間を短縮することが推奨されている。しかし、研究代表者の臨床経験上、疾患の重症化や患者の高齢化によって治療は難渋し、早期離床すら困難な重症例が多い。また、近年では、敗血症などを契機に四肢麻痺を呈する Intensive care unit-acquired weakness (ICUAW) という概念も提唱され(6)、重症例の安静期間が長期化するリスクは非常に高い。つまり、本邦における慢性心不全患者は、心不全や高齢化によって容易にサルコペニアをきたすリスクが高いことに加え、再入院による安静期間の繰り返しや重症化に伴う安静期間の長期化によって、廃用性筋萎縮をきたすリスクも高いといえる。しかしながら、本邦だけでなく国外の文献を概観しても、運動療法が実施できない安静期間の対応策に

ついての検討は少ない。

筋萎縮を予防する新たな理学療法手段として、近年、温熱刺激が効果的であると報告されている。前所属研究室において、ギプス固定による不動化や微小重力環境による廃用性筋萎縮、ステロイドミオパチーに対して、温熱刺激は筋萎縮を予防する効果があることを明らかにしている。また、その予防メカニズムの主体は Heat shock protein (Hsp) 72 の増加が主体であることも動物実験レベルで明らかにしており、温熱刺激によって Hsp72 を誘導するとその分子シャペロン機能によって筋線維構成タンパク質の合成促進と分解抑制が進み、筋萎縮の予防が可能であると考えられている(7)。このように、動物実験において温熱刺激による予防効果が立証されているにもかかわらず、臨床研究は積極的には実施されていない。実際に臨床で筋を加温する手段は極超短波療法が最善であるが、強力な磁気が医療機器の問題を引き起こす可能性があるため、機器に影響なく簡便に使用できる遠赤外線ホットパックを用いる方法が推奨される。慢性心不全患者に対する温熱刺激の安全性については、和温療法において証明されているものの、急性期における筋の局所的な温熱刺激の安全性は検討されていない。臨床において、温熱刺激の筋萎縮に対する予防効果とその安全性を急性期から認めれば、慢性心不全患者の運動能力を維持できる可能性があり、それは ADL・QOL の維持にも関わってくることが予想される。さらに、心疾患患者において運動能力が高いほど生存率が高いため(8)、温熱刺激は患者の予後に影響する可能性もある。

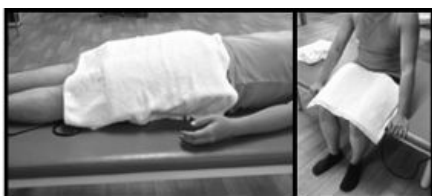
2. 研究の目的

本研究の目的は慢性心不全患者のサルコペニアに及ぼす影響を検討することである。具体的には(1)健常者を対象とした温熱刺激による生体反応の検討と、(2)慢性心不全患者に対するサルコペニアの要因の検討を目的として報告する。

3. 研究の方法

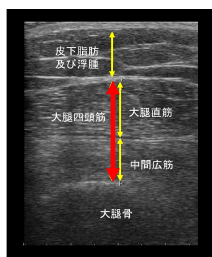
(1) 健常者を対象とした温熱刺激による生体反応の検討を行うため、健常者を対象に温熱刺激を行い、体温を 5 分毎に計測した。温熱刺激の方法は、ICU のような混雑した環境でも使用でき、深部の加温を期待できる遠赤外線ホットパック(サン・マット BS-20)を用いて、以下のプロトコールに従い実施する。

- ・温熱部位：両側大腿四頭筋
- ・温熱強度：38度を維持
- ・実施時間：45分間



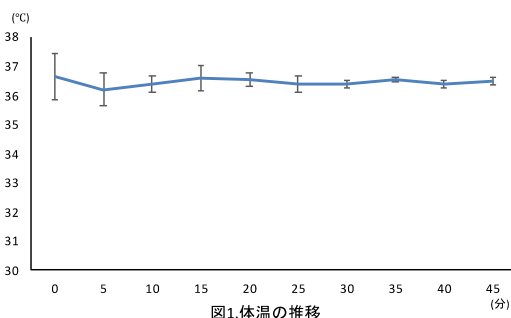
先行研究において38度の低温でも45分加温すればHsp72が増加することが報告されている。実際に使用する際は遠赤外線ホットパックを対象部位にのせ、その上からタオルを巻くことで保温する。

(2) 慢性心不全患者に対するサルコペニアの要因を検討するため、安定した慢性心不全患者70例を対象に後ろ向きコホート研究方法で回帰分析を行なった。目的変数はサルコペニアの指標として大腿四頭筋筋厚(右図)とし、説明変数は基本情報、心機能、心不全項目、身体機能(筋力など)、栄養状態、血液検査所見などとした。



4. 研究成果

温熱刺激実施中の体温の推移(図1)は全てのタイムポイント間で有意差を認めなかった。また、筋温の計測は困難であったが、表在部位は触診による主観的な評価では非温熱部位と比較して皮膚温が上昇していた。



次に、方法2の後ろ向きコホート研究の対象者属性を表1に示す。年齢は中央値71歳で男性55%。心不全の重症度であるNYHA分類では半数以上がclass IIであった。大腿四頭筋筋厚を目的変数とした単回帰分析を行うと、年齢、Alb、TP、Frailty、膝伸展筋力、握力が有意な因子であった(表2)。さらに大腿四頭筋筋厚を目的変数としてこれらの有意な因子とAlbを説明変数とした共分散分析を行うと、性別のみ有意な交互作用を認めた(表3)。サブ解析として男女別で大腿四頭筋筋厚とAlbの回帰分析を行うと、男性のみ有意な関係を認めた(図2)。

表1. 対象者属性

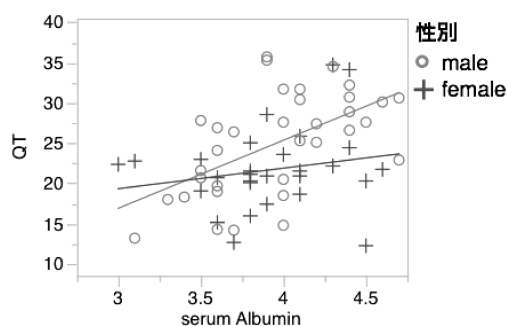
Characteristic	No. (%) or median (IQR)
年齢, median (IQR), y	71 (48.8 to 80.0)
性別, male	36 (55%)
BMI, kg/m ²	22.8 (20.33 to 24.30)
DM	10 (15.2%)
CKD	20 (30.3%)
NT-proBNP, median (IQR), pg/dl	1140.0 (361.9 to 2853.0)
Alb, median (IQR), g/dl	4.0 (3.6 to 4.3)
TP, median (IQR), g/dl	6.8 (6.5 to 7.3)
CRP, median (IQR), mg/dl	0.10 (0.04 to 0.23)
NYHA class, I / II / III / IV	21 (31.8%) / 36 (54.5%) / 9 (13.6%) / 0
LVEF, %	54.5 (31.0 to 65.0)
E/e'	16.1 (11 to 26.5)
HFpEF	42 (63.6%)
Frailty	26 (39.4%)
膝伸展筋力, median (IQR), %	40.4 (31.5 to 54.8)
握力, median (IQR), kgf	25.0 (17.7 to 32.3)
QT, median (IQR), mm	22.8 (19.9 to 27.6)

表2. 大腿四頭筋筋厚を目的変数とした単回帰分析

Variable	Estimate (CI)	Pvalue
年齢, y	-0.18 (-0.12 to -0.26)	<.0001
性別, male	1.72 (0.30 to 3.15)	0.0187
BMI, kg/m ²	0.84 (0.43 to 1.24)	0.0001
DM	-1.34 (-3.34 to 0.72)	0.2021
CKD	0.13 (-1.48 to 1.74)	0.8740
NT-proBNP, pg/dl	0.00 (0.00 to 0.00)	0.7499
Alb, g/dl	6.26 (2.89 to 9.65)	0.0004
TP, g/dl	2.79 (0.29 to 5.30)	0.0294
CRP, mg/dl	1.22 (-2.45 to 4.90)	0.5084
NYHA class, I / II / III / IV	-0.41 (-2.70 to 1.88)	0.7213
LVEF, %	-0.02 (-0.09 to 0.06)	0.6646
E/e'	0.02 (-0.10 to 0.14)	0.7433
HFpEF	-0.12 (-1.67 to 1.43)	0.8765
Frailty	-2.52 (-3.90 to -1.14)	0.0005
膝伸展筋力, %	0.25 (0.17 to 0.34)	<.0001
握力, kgf	0.27 (0.15 to 0.40)	<.0001

表3. QTを目的変数とした共分散分析

Variable	P value	Interaction P value
年齢, y	0.0003	0.9396
Alb, g/dl	0.0226	
性別, male	0.0160	0.0741
Alb, g/dl	0.0013	
BMI, Alb, g/dl	<.0001	0.6742
Frailty, Alb, g/dl	0.0119	0.3906
Alb, g/dl	0.0213	
膝伸展筋力, %	0.0009	0.4406
Alb, g/dl	0.0161	
握力, kgf	0.0007	0.1677
Alb, g/dl	0.0014	



サブグループ解析

Variable	Estimate (CI)	P value
Male	8.45 (4.07 to 12.82)	0.0004
Female	2.54 (-2.37 to 7.45)	0.1396

図2. 性別毎のQTとAlbuminの単回帰分析

<引用文献>

- (1) Lloyd et al. AHA Circulation 121: 2010, e46-4215.
- (2) Gheorghiad et al. JAMA 305: 2011, 2456-2457.
- (3) Anker et al. Arch Med Sci 9: 2013, 166-171.
- (4) Maskin et al. Am J Cardiol 51: 1983, 177-182.
- (5) Coats et al. Br Heart J 72: 1994 S36-S3.
- (6) Lee CM, et al. BMC Med 10: 2012, 115.
- (7) 片岡ら, 理学療法学 34: 2007, 163-166.
- (8) Myers et al. N Engl Med 346: 2002, 793-801.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

Yosuke Morimoto, Motohiro Sekino, Kiyoyuki Eishi, Ryo Kozu: Recovery of muscle weakness and physical function in a patient with severe ICU-acquired weakness following pulmonary embolism: a case report. Clinical case reports, 査読有り, 2018, in press.

田淵優衣, 森本陽介, 矢野雄大, 依祐一, 三尾直樹, 谷川和好, 江石清行, 神津玲: 心臓血管外科手術後の呼吸器合併症がリハビリテーションの進行状況に及ぼす影響. 心臓リハビリテーション, 査読有り, 22巻, 2017, 274-280.

田淵優衣, 森本陽介, 矢野雄大, 依祐一, 佐藤俊太郎, 谷川和好, 江石清行, 神津玲: 心臓血管外科手術後における呼吸不全と呼吸器感染症の発生因子の検討. 胸部外科, 査読有り, 70巻, 2017, 1051-1062.

Masatoshi Hanada, Yuichi Tawara, Takuro Miyazaki, Shuntaro Sato, Yosuke Morimoto, Masato Oikawa, Hiroshi Niwa, Kiyoyuki Eishi, Takeshi Nagayasu, Susumu Eguchi, Ryo Kozu: Incidence of orthostatic hypotension and cardiovascular response to postoperative early

mobilization in patients undergoing cardiothoracic and abdominal surgery. BMC Surg, 査読有り, 17巻, 2017, 111.

[学会発表](計7件)

Yosuke Morimoto, Yudai Yano, Yuichi Tawara, Takuya Fukushima, Yui Tabuchi, Naoki Mio, Kiyoyuki Eishi, Ryo Kozu: Effects of preoperative sarcopenia on progression of rehabilitation in elderly patients following cardiovascular surgery. Australian and New Zealand Society for Sarcopenia and Frailty Research 2017 Annual Meeting. 2017年, オーストラリア(アデレード). 森本陽介, 矢野雄大, 福島卓矢, 田淵優衣, 神津玲, 谷川和好, 河野浩章, 前村浩二: Polypharmacyが慢性心不全患者の身体機能に及ぼす影響. 第3回日本心臓リハビリテーション学会九州支部地方会, 2017年, 鹿児島県鹿児島市. 森本陽介: 術前フレイルが心臓血管外科術後に及ぼす影響. 第11回長崎心臓リハビリテーション研究会, 2017年, 長崎県長崎市. 森本陽介, 馬場妙子, 谷川和好, 前村浩二: 非虚血性慢性心不全患者のサルコペニアは男性患者においてアルブミン値と関連する. 第20回日本心不全学会, 2016年, 北海道札幌市.

矢野雄大, 三尾直樹, 森本陽介, 神津玲, 千葉章代, 米倉剛, 千住秀明: 拡張型心筋症に伴う重症心不全患者のリハビリテーションの経験. 第26回長崎県理学療法学会学術大会, 2015年, 長崎県大村市. 森本陽介, 小柳亮, 関野元裕, 神津玲: 補助人工心臓装着術後に重度の骨格筋萎縮を呈して理学療法に難渋した劇症型心筋炎の1例. 第43回日本集中治療医学会学術集会, 2015年, 兵庫県神戸市. 米倉剛, 河野浩章, 楠本三郎, 三尾直樹, 森本陽介, 矢野雄大, 前村浩二: 非虚血性慢性心不全患者における血管内皮機能と運動耐容能の関連. 第20回日本心臓リハビリテーション学会学術集会, 2014年, 京都府京都市.

[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]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本 陽介 (MORIMOTO, Yosuke)
長崎大学・病院(医学系)・技術職員
研究者番号: 40534409

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者 なし

(4)研究協力者

神津 玲 (KOZU, Ryo)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・
教授

研究者番号:80423622

矢野 雄大 (YANO, Yudai)

長崎大学・病院(医学系)・技術職員

研究者番号:10771389

俵 祐一 (TAWARA, Yuichi)

聖隷クリストファー大学・リハビリテーション
学部・准教授

研究者番号:80781971

三尾 直樹 (MIO, Naoki)

広島大学・大学病院・理学療法士

福島 卓矢 (FUKUSHIMA, Takuya)

長崎大学・病院(医学系)・技術職員