

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 1 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860574

研究課題名(和文)心臓リハビリテーションによる脳由来神経栄養因子を介した心不全治療の検討

研究課題名(英文)Brain-derived neurotrophic factor and cardiac rehabilitation in patients with heart failure

研究代表者

高潮 征爾(Takashio, Seiji)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50573599

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は心不全患者における脳由来神経栄養因子(BDNF: Brain-derived neurotrophic factor)を評価し、心臓リハビリテーションによるBDNF値の変化と、抑うつ症状や運動耐容能の改善が相関するか検討した。BDNF値は心不全が重症になると低下し、その低下は予後不良因子であった。心臓リハビリテーションによりBDNF値は有意に上昇するが、運動耐容能やBNPの改善とは相関せず、抑うつ症状の指標と相関が見られた。本研究の結果から、心不全患者ではBDNFは低下しており、心臓リハビリテーションによるBDNF上昇は抑うつ症状改善と関連する可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Low levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) potentially play a role in depression. Because depression is associated with increased risk of heart failure (HF), the pathogenic link between HF and depression has attracted clinical attention. We hypothesized that plasma BDNF levels might be decreased in patients with HF and cardiac rehabilitation might be increase BDNF levels in association with improvement of exercise tolerance and depressive symptom. Lower BDNF levels were associated with HF severity and higher incidences of all-cause mortality. After cardiac rehabilitation, plasma BDNF levels were significantly increased, which was associated with improvement of depressive symptom. However, we could not identify the relations between increase of BDNF level and improvement of exercise tolerance. These findings suggest that BDNF levels was decreased and cardiac rehabilitation can improve the depressive symptom with increase of BDNF levels in patients with HF.

研究分野：循環器内科

キーワード：心不全 抑うつ リハビリテーション 脳由来神経栄養因子

1. 研究開始当初の背景

(1) 心不全とうつ病について

心不全患者において、うつ病を合併する頻度が高いことが報告されており、抑うつ状態であることは心不全の独立した予後悪化因子である(Circulation. 2004;3452-6)。一方、心不全患者に対し運動療法を行うことでうつ症状が軽減され、長期の総死亡・入院リスクについても低下が認めることが報告されている(JAMA 2012;308:465-74)。心不全と精神疾患とのかかわりは今後の重要な検討課題になると考えられ、心不全の「予後因子」としてのうつ病に注目する必要があると考えられる。

(2) 脳由来神経栄養因子 (BDNF: Brain-derived neurotrophic factor) について BDNF は主に中枢神経から分泌される神経栄養因子であり、神経細胞の分化、成長に不可欠な因子であり、学習や記憶、情動、糖代謝において重要な働きをする。近年ストレスによって脳内の BDNF が低下し、その低下がうつ病の発症やアルツハイマー病に関連すると報告されている。BDNF は中枢神経系のみならず心血管細胞に働きかけ、血管新生作用(Circulation. 2005;111:1175-83)や心筋梗塞後の抗リモデリング作用(Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012;32:1902-9)を発揮することが基礎実験のデータから明らかになってきており循環器領域においても注目が集まってきている。BDNF はもともと中枢神経から分泌される因子として同定されたが、骨格筋細胞からも分泌されることが明らかにされた(Diabetologia. 2009;52:1409-18)。臨床的にも血漿 BDNF 値は運動に伴い上昇することが報告されており(Arch Phys Med Rehabil. 2013;94:1443-50)、心臓リハビリテーションによる抑うつ症状および心不全改善に骨格筋からの BDNF 産生が寄与している可能性が示唆される。

以上の学術的背景から、心不全患者における BDNF 低下は抑うつ症状、認知機能低下をもたらし、心不全の予後を悪化させるのみならず、抑うつ状態、認知機能低下に伴う運動量、意欲の低下は活動性の低下につながると考えられる。それに対してリハビリテーションは心身を健康に保ち、疾病管理において非常に有効かつ重要な介入手段であると考えられる。我々は心臓リハビリテーションを行った心不全患者では抑うつ症状の改善と運動を介して BDNF が上昇するのではないかと仮説を立てた。本研究から心臓リハビリテーションによる BDNF の上昇が示され、その上昇と抑うつ指標の改善、運動耐容能の改善が関連しているのであれば、心臓リハビリテーションの有効性に関して、BDNF を介して証明できる可能性があり、臨床的に意義のある研究と考えている。

2. 研究の目的

- (1) 心不全患者において心不全症状と血漿 BDNF 値が関連していること。
 - (2) BDNF 値が抑うつ症状と関連し、心臓リハビリテーションによる抑うつ、心不全症状の改善を反映、予測しうるバイオマーカーとなりうること。
 - (3) 心臓リハビリテーションによる抑うつ症状の改善および骨格筋からの BDNF 産生を介して血漿 BDNF 値が上昇し、その上昇が心機能改善や心血管イベント抑制に関連すること。
- 以上3点について検討を行う。

3. 研究の方法

(1)慢性心不全および急性心不全の治療過程における血漿 BDNF 値を測定し、心不全の重症度や心不全を有さない症例(対照群)との比較、治療過程における BDNF 値の変化を評価し、血漿 BDNF 値と相関する因子や予後因子となりうるかを検討する。

(2)心臓リハビリテーションを実施した心不全患者を対象にリハビリ開始前とリハビリ終了時(3ヶ月後)の血漿 BDNF 値を測定する。抑うつ症状のスコア(PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9 および Beck 式抑うつ評価尺度)や心不全の QOL を評価するスコア(MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire)と血漿 BDNF 値の相関を検討する。リハビリ前後の BDNF 値の変化と心不全の重症度を反映する血漿 BNP 濃度の変化や、心肺運動負荷試験(Cardiopulmonary Exercise Test: CPX)によって評価した最大酸素摂取量(Peak VO₂)の変化、上記抑うつ症状のスコアの変化の相関を評価する。

(3)血漿 BDNF 値の変化と筋力の変化や心機能の変化について評価を行う。また心血管イベントの有無について評価を行う。

4. 研究成果

(1)心不全患者における血漿 BDNF 値

血漿 BDNF 値は心不全群(n=242)では対照群(n=80)よりも有意に低値であり(3712 [2124 - 6180] pg/ml vs. 7247 [5388 - 9255] pg/ml, p<0.001)、心不全が重症になるとより低下する傾向が見られた(Figure1)。BDNF 値は BNP 値と負の相関がみられた($r=-0.203, p=0.03$)。61名の急性心不全患者において治療前後で有意に BDNF 値は上昇していた(治療前: 2749 [1380-4161] pg/ml 治療後: 4194 [2356-6916] pg/ml, p=0.003)。退院時の血漿 BDNF 低値(中央値:3172pg/ml 以下)は予後不良因子であった(Figure2)。以上の結果から心不全の重症度に応じて血漿 BDNF 値は低下し、その低下は予後不良を示唆する結果であった。

(2) 心臓リハビリテーション前後の血漿BDNF値と抑うつおよび運動耐容能の変化について

慢性心不全患者で心臓リハビリテーションを実施し、本研究に同意いただいた症例は74名であった。そのうち心臓リハビリテーションを3ヶ月継続し、3ヶ月後のBDNF値が評価可能であったのは49症例であった。血漿BDNF値はリハビリ前後で有意に上昇していた(2477 [1438-4340] pg/ml vs. 5268 [3126-7803] pg/ml; $p < 0.001$, Figure 3)。リハビリ前後でPeak VO₂は有意に上昇し(18.2 ± 5.7 vs. 19.8 ± 7.0 ml/Kg/min; $p = 0.02$)、リハビリ後のQOLスコアおよび抑うつのスコアは有意な改善が見られた(MLHFQ: 37.0 ± 23.7 vs. 25.5 ± 23.4; $p = 0.004$, Beck式抑うつ評価尺度: 10.7 ± 8.2 vs. 7.6 ± 5.6; $p = 0.003$)。

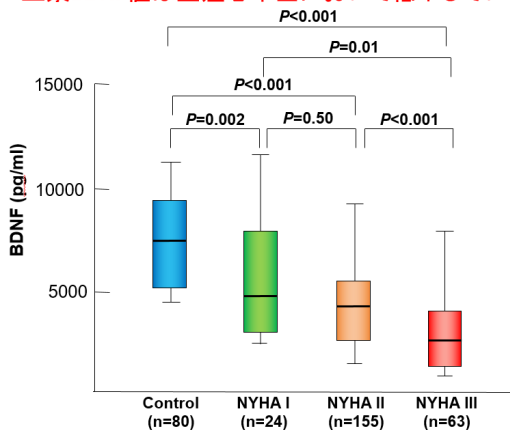
BDNFの変化率はPeak VO₂やBNPの変化率、QOLスコアの変化、心臓リハビリテーションの参加回数と相関関係は見られなかったが、Beck式抑うつ評価尺度の改善度とは有意な相関が見られた($p = 0.01$)。以上の結果から、心臓リハビリテーションにより血漿BDNF値は上昇することが示されたが、その上昇と運動耐容能、BNPの改善と相関は見られなかった。抑うつ指標の改善と相関を認めたことから、心臓リハビリテーションによる抑うつ症状改善がBDNF上昇に関連している可能性が示された。

(3) 血漿BDNF値の変化と筋力の変化や心機能の変化および予後について

血漿BDNF値の変化と握力および膝伸展筋力および左室駆出率の変化に有意な相関は見られなかった。観察期間中の心不全増悪入院は2名のみであり、予後に与える影響は検討できなかった。

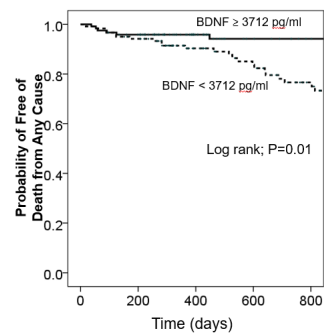
<Figure1>

血漿BDNF値は重症心不全において低下している



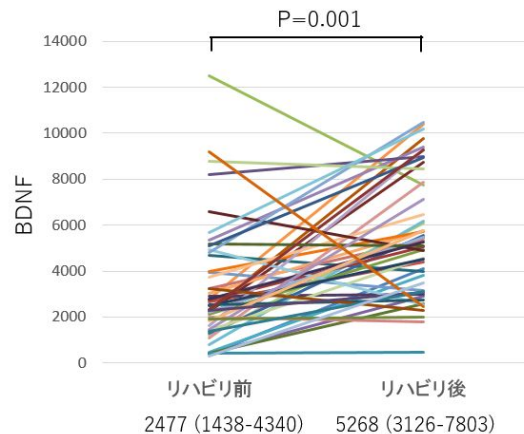
<Figure2>

心不全患者において血漿BDNF低値は死亡率上昇に関連する



<Figure3>

心臓リハビリテーション前後でBDNFは上昇する



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1件)

Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M, Takahama H, Hayashi T, Sugano Y, Izumiya Y, Hokimoto S, Minamino N, Yasuda S, Anzai T, Ogawa H.

Significance of Low Plasma Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor in Patients with Heart Failure. (Am J Cardiol. 2015;116:243-249)

DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.04.018>

査読有り

〔学会発表〕(計3件)

Takashio S, Takahama H, Hayashi T, Minamino N, Sugiyama S, Yasuda S, Ogawa H, Anzai T.

Change of Plasma Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Acute Decompensated Heart Failure.

第79回日本循環器学会総会・学術集会, 2015.4.24-26, 大阪

Takashio S, Sugiyama S, Yamamuro M, Uemura T, Izumiya Y, Yasuda O, Ogawa H

Decreased Plasma Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor Associate with Heart Failure.

第 78 回日本循環器学会総会・学術集会, 2014.3.21-23, 横浜

Takashio S., Sugiyama S, Yamamuro M, Uemura T, Kojima S, Yasuda O, Ogawa H. Significant Association between Decreased Plasma Levels of Brain-derived Neurotrophic Factor in Heart Failure. American Heart Association Scientific Sessions 2013, 2013.11.3-7, Dallas, Texas

6 . 研究組織

(1)研究代表者

高潮 征爾 (TAKASHIO, Seiji)

熊本大学・循環器内科・助教

研究者番号 50573599