



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全患者における骨格筋障害の診断法および影響する因子の解明に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	仲野, 一平
Description	配架番号 : 2549
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14037号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77946
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ippei_Nakano_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 仲野 一 平

学位論文題名

心不全患者における骨格筋障害の診断法および影響する因子の解明に関する研究
(Studies on skeletal muscle abnormality in patients with heart failure:
Elucidation of novel diagnostic methods and influencing factors)

【背景と目的】

我が国では心不全患者の増加および高齢化が進行しており、今後もさらに増加すると予測されている。一方で依然として高い死亡率のみならず再入院率の高さが臨床的・社会的な問題となっており、心不全の長期的な管理において効果的な治療介入が求められている。心不全患者では種々の要因により骨格筋の障害、サルコペニアを多く合併するが、心不全における骨格筋障害は自覚症状や運動耐容能、予後の悪化とも関連する重要な因子である。現在運動耐容能の低下した心不全患者における唯一の介入法は運動療法であり、運動療法を必要とする骨格筋障害を有する患者を適切に、効率的に診断することが不可欠であるとともに、骨格筋障害のリスクとなりうる要因を排除しサルコペニアの進展を予防していくことが重要である。しかし、現在臨床診療において骨格筋障害を簡便に評価することは困難である。

我々は、心不全患者に合併する骨格筋障害の新たな評価・診断法を開発すること、また心不全患者の骨格筋障害のリスクとなる要因を検討することを目的とし、本研究を行った。

【方法】

心不全患者における骨格筋の量的・質的な障害を簡便に評価する方法として、超音波法による画像的な評価、および血液検査で骨格筋より分泌されるマイオカインの一種である脳由来神経栄養因子 (BDNF: brain-derived neurotrophic factor) を測定することによる評価を検討した。超音波法による評価の検討では、北海道大学病院に通院中の心不全患者 58 名および心不全を有さない対照群 28 名を登録し、運動耐容能や骨格筋量・骨格筋機能の指標を含めた各臨床指標と超音波法により測定した大腿四頭筋厚、大腿四頭筋輝度との関連について検討した。血清 BDNF による評価の検討では、北海道大学病院に通院中の心不全患者 60 名および心不全を有さない対照群 29 名を登録し、運動耐容能や骨格筋量・骨格筋機能の指標を含めた各臨床指標と、ELISA 法により測定した血清 BDNF 値との関連について検討した。また、骨格筋障害に影響を及ぼす因子については、最近骨格筋障害を引き起こすことが報告され心不全治療に多く用いられるループ利尿薬に着目した。多施設コホート研究のデータから心不全患者 155 名におけるループ利尿薬の使用と、骨格筋萎縮の指標である大腿周径との関連を検討した。

【結果】

超音波法により測定した大腿四頭筋厚は全身の骨格筋量を、大腿四頭筋の輝度は骨格筋の質をそれぞれ反映し、いずれも心不全患者で低下していた。心不全患者において筋輝度は年齢、ニューヨーク心臓協会 (NYHA: New York Heart Association) 分類、運動耐容能の指標である最大酸素摂取量 (peak VO2: peak oxygen uptake)、嫌気性代謝閾値 (AT: anaerobic threshold) と相関し、peak VO2 は筋輝度の独立した規定因子であることが示された。血清 BDNF 値は心不全患者で対照群と比べて低下しており、心不全患者において peak VO2, AT および骨格筋機能の指標である 10 m 歩行試験、下肢筋力と相関を示した。一方で骨格筋量の指標である除脂肪量、肥満度指数 (BMI: body mass index) とは相関しなかった。下肢筋

力は血清 BDNF 値の独立した規定因子であると示された。

ループ利尿薬を使用していた心不全患者では使用していなかった患者と比べて大腿周径が有意に減少していた。大腿周径は年齢、BMI、血清ヘモグロビン、ループ利尿薬の使用と関連を示した。ループ利尿薬の使用は大腿周径減少の独立した規定因子であると示された。

【考察】

現在の心不全患者の増加や高齢化の中、長期的な生活の質の維持や再入院抑制、予後の改善にはサルコペニアの進行を抑制することが不可欠であり、適切な骨格筋の評価と運動療法による介入が必要である。しかしながら運動療法の必要な患者や介入の効果をはかる簡便な方法はこれまで存在せず、日常臨床において大きな障壁となっていた。

超音波法による骨格筋の筋厚は全身の骨格筋量を反映するのに対し、筋輝度の上昇は筋内脂肪や線維化を反映し、骨格筋の質をはかる指標であると考えられている。心不全患者において筋厚が減少、筋輝度が上昇し運動耐容能の低下と相関を示したことは、心不全における運動耐容能を主に規定する因子である骨格筋の障害を反映したものであることが示唆され、我々がこれまで報告した心不全患者における骨格筋内脂肪の増加や運動耐容能との関連とも合致する結果であった。超音波法は簡便、非侵襲的であり広く汎用されており、心不全患者の骨格筋障害を診断する指標となり得ることは心不全の臨床診療において有用であると考えられる。

また、マイオカインである BDNF は心不全において特に障害される遅筋より分泌されることから、心不全患者における特徴的な骨格筋障害をよく反映する可能性が示唆される。これまで我々は血清 BDNF が心不全患者の運動耐容能や予後と関連することを報告してきたが、今回の結果から BDNF は骨格筋の量的障害ではなく特に質的障害と関連することが示された。BDNF は骨格筋活動によって産生されと考えられ、骨格筋内のミトコンドリア機能を制御することを通して運動耐容能を既定することが示唆される。骨格筋量は評価する方法はいくつか存在するが、骨格筋の質や機能は日常診療で簡便に測定することが困難であり、血液検査で心不全患者における骨格筋の質的障害を評価できる可能性が示唆されたことは運動療法を必要とする心不全患者の診断や運動療法の効果の評価において有用である可能性があると考えられる。

心不全の管理において骨格筋障害の診断と同様に重要なことは、骨格筋障害を引き起こす因子を明らかにし予防していくことである。最近、ループ利尿薬が様々な病態生理学的な機序のみならず、直接骨格筋に作用し萎縮を引き起こすことが報告された。我々の今回の結果から心不全における体液量の管理のため最も頻用されているループ利尿薬が心不全患者の予後を悪化させる骨格筋萎縮を引き起こす可能性が示唆されたことは、特にサルコペニアのリスクがある患者や運動療法を行っている患者における利尿薬の選択において臨床的に重要な意味をもつと考えられる。

【結論】

今回、我々の研究結果から超音波法による筋厚や筋輝度の測定、あるいは血液検査による血清 BDNF 値の測定は心不全患者の骨格筋の障害を簡便、効率的に評価する手法として有用であることが初めて示された。また、心不全患者における骨格筋障害に影響を及ぼす因子について、ループ利尿薬の使用が骨格筋萎縮と関連したことが初めて示された。

これらの結果をふまえて臨床診療において心不全の骨格筋障害を診断し、適切な介入および予防を行っていくことは心不全患者におけるサルコペニアの抑制と予後を改善する有用な手段となり得ると考えられる。また、この新しい知見は運動療法の恩恵を受ける患者を明らかにし、骨格筋障害の程度をはかることにより運動療法の個別化の普及につながるとともに、心不全由来の骨格筋障害に対する新規の薬物療法等の治療法への重要な手がかりとなり得ると考えられる。