

心臓足首血管指数
(Cardio-Ankle Vascular Index; CAVI)を指標とした
血管弾性能と身体機能の関連性の検討

埼玉県立大学大学院保健医療福祉研究科
博士論文

2021 年 3 月

1791001

小川 明宏

略語一覧

5MWS	Five-meter walking speed	5m 歩行速度
5RSST	Five-repetition sit-to-stand time	5 回椅子立ち上り時間
6MWD	Six minutes walking distance	6 分間歩行距離
6MWT	Six minutes walking test	6 分間歩行試験
ABI	Ankle-brachial index	足首上腕血圧比
ADL	Activities of daily livings	日常生活動作
AF	Arterial fibrillation	心房細動
AIx	Augmentation index	脈波増大係数
Alb	Albumin	アルブミン
AMI	Acute myocardial infarction	急性心筋梗塞
AT	Anaerobic threshold	嫌気性代謝閾値
AWGS	Asia working group for sarcopenia	アジアサルコペニア ワーキンググループ
baPWV	Brachial-ankle pulse wave velocity	上腕-足首脈波伝播速度
BDNF	brain-derived neurotrophic factor;	脳由来神経栄養因子
BIA	Body impedance analysis	生体電気インピーダンス 分析
BMI	Body mass index	ボディマス指数
BNP	Brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプ チド
BP	Blood pressure	血圧
BRS	Baroreflex sensitivity	圧受容体反射感受性
cfPWV	Carotid-femoral pulse wave velocity	頸動脈-大腿動脈脈波伝播 速度
CAVI	Cardio-ankle vascular index	心臓足首血管指数
CO	Cardiac output	分時心拍出量
CPK	Creatine phospho kinase	クレアチンホスホ キナーゼ
CPX	Cardio-pulmonary exercises testing	心肺運動負荷試験
Cre	Creatine	クレアチニン
dBp	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DM	Diabetes mellitus	糖尿病
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収
E/e'	Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity	拡張早期波弁輪速度比
EF	(Left ventricular) Ejection fraction	左室駆出率
FMD	Flow-mediated dilatation	血流依存性血管拡張反応
H/M	Heart/Mediastinum	心縦隔比

HA	Healthy adult	健常成人
haPWV	Heart-ankle pulse wave velocity	心臓-足首脈波伝播速度
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HF	Heart failure	心不全
hfPWV	Heart-femoral pulse wave velocity	大腿動脈脈波伝播速度
HR	Heart rate	心拍数
HT	Hypertension	高血圧
ICM	Ischemic cardio myopathy	虚血性心筋症
IMT	Intima-media thickness	内膜中膜複合体
MoCA	Montreal cognitive assessment	モントリアル認知アセスメント
MIBG	¹²³ I-metaiodobenzylguanidine	¹²³ I-MIBG 心筋シンチグラフィ
MMSE	Mini-mental state examination	ミニメンタルステート検査
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
PWV	Pulse wave velocity	脈波伝播速度
QOL	Quality of life	生活の質
RAS	Renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
RH-PAT Index	Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry Index	反応性充血による血管内皮機能指数
sBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SMI	Skeletal muscle mass index	四肢骨格筋指数
SV	Stroke volume	一回心拍出量
VCO ₂	Carbon dioxide output	二酸化炭素排出量
VE	Ventilatory equivalent	換気等量
VO ₂	Oxygen uptake	酸素摂取量
WR	Washout rate	洗出率
WR	Work rate	仕事率

要旨

高齢心不全患者の増加は、患者の生活の質の低下や医療費の増加などの観点から大きな課題となり、心不全患者の病態の解明やリハビリテーションなど予後改善のための研究が求められている。心疾患患者においては、心機能や運動耐容能が再入院率や予後に影響することが知られている。運動時などの全身循環において、心臓と骨格筋を繋ぎ全身に酸素や栄養を供給しているのは血管であり、血管の弾性能は心臓の後負荷や末梢組織への血流を調整している。この血管弾性能を定量的に評価するためには、研究が進められ多くの測定機器が開発される中で、上腕-足首脈波伝播速度(Brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV)は、測定が比較的簡便なため国内で普及した。しかしながら、baPWVは血压依存性により動脈弾性能の評価時の血压の影響を受けてしまう課題があった。この課題を解決し血压非依存性の血管弾性能の指標として心臓足首血管指数(Cardio-ankle vascular index; CAVI)が開発された。CAVIは動脈硬化の指標として、心血管イベントやリスクファクターとの関連が報告されており、また心機能の改善度との関連や薬剤等によるCAVIの変化から、血管弾性能の指標として有用が示されてきた。しかしながら、CAVIを指標とした血管弾性能が、心機能や身体機能に対してどのような役割を担っているのか十分に検討されておらず不明である。

本論文では予備研究として、右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行い、運動前後のCAVIを測定し、CAVIの測定結果から心臓-足首PWV(Heart-ankle PWV; haPWV)を算出し、運動による即時的な血管弾性能の変化について検証した。これにより局所的な短時間の運動は、即時的に血管弾性能が変化することが明らかになった。また血管弾性能

指標としての CAVI の有用性を検証するために、CAVI と haPWV における各測定時期の血圧(Blood pressure; BP)や心拍数(Heart rate; HR)との関連性や運動前の四肢骨格筋指数(Skeletal muscle mass index; SMI)との関連性を検討した。haPWV は BP と関連しており、BP 変動の影響を受けていたが、CAVI は BP とは関連しなかった。更に haPWV は SMI と関連を認めなかったが、CAVI は SMI と関連を認めた。これらの結果より、血管弾性能は筋収縮などの運動により即自的に変化する指標であり、血管弾性能の指標として CAVI を用いることで「血管拘縮」などの血管の本来の硬さを精確に評価できることが示唆された。

研究Ⅰでは、急性心筋梗塞(Acute myocardial infarction; AMI)患者の最高酸素摂取量($\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$)や ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ(^{123}I -metaiodobenzylguanidine ; MIBG)による心臓自律神経機能および CAVI の関連性を検討した。これにより $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と MIBG と CAVI の関連認め、全身的な運動における心臓自律神経機能と血管弾性能による骨格筋への血流調整が示唆された。

研究Ⅱでは、AMI 患者と心不全(Heart failure ;HF)患者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ に寄与する因子を検討し、両患者群で CAVI が $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子であった。これにより、全身運動の際には血管弾性能が良好なほど、骨格筋血流も良好に保たれることが示唆された。また AMI や HF など異なる病態であっても血管弾性能は、身体機能に関わる重要な因子であるという知見が得られた。

研究Ⅲでは、高齢者 HF 患者のサルコペニアの合併状況における CAVI との関連性、および CAVI に寄与する因子を検証した。その結

果，高齢 HF 患者においてサルコペニア合併は CAVI 高値を示し，CAVI に影響する因子を補正しても同様の結果であった．更に CAVI は 6 分間歩行距離などの身体機能と関連し，6 分間歩行距離は CAVI の寄与因子であった．これらの結果から，骨格筋代謝の低下が末梢循環に影響し血管弾性能の低下に影響することが示唆された．また，全身的な運動機能が，静脈還流や血管拡張物質の分泌などを介して，血管弾性に影響することも考えられ，持久力的な運動による血管弾性能の改善の可能性が示された．

研究Ⅳは介入研究として，HF 患者と AMI 患者を対象に，右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行い，運動による即時的な CAVI の変化を検証した．その結果，HF 患者と AMI 患者の両患者群で運動直後に運動側の CAVI の低下を認めた．一方で非運動側では AMI 患者と HF 患者で運動直後の CAVI の変化が異なり，AMI 患者では CAVI 低下を認めたが，HF 患者では変化を認めなかった．このことは，心不全患者の内皮機能障害により NO の分泌低下が影響し，全身的な血管弾性能の変化にまで至らなかった可能性が考えられた．しかしながら，運動側の CAVI の変化により，血管弾性能が障害されている可能性が高い心疾患患者でも，局所的な運動で血管弾性能の改善が示された．

これらの研究により，運動時の心臓-骨格筋連関における血管弾性能の果たす役割や，全身循環機能における血管弾性能と骨格筋との相補的な役割が示唆された．この結果は，身体機能と血管機能の関連性を明確にし，血管弾性能の評価が心疾患患者の重症度の層別化や運動療法の効果判定の指標として有用であることを示した新たな知見である．

目 次

1 章 序論

1.1	国内における心不全患者の現状と課題	P.6
1.2	心不全における骨格筋障害	P.9
1.3	器質的動脈硬化と機能的動脈硬化	P.12
1.4	血管内皮機能および器質的・機能的血管弾性能の指標	P.15
1.4.1	内膜中膜複合体(Intima-Media thickness; IMT)	P.15
1.4.2	血管内皮機能測定 (Flow-mediated dilatation ; FMD, Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry Index ; RH-PAT Index)	P.15
1.4.3	中心血圧・脈波増大係数 Augmentation index ; Aix	P.16
1.4.4	Stiffness parameter β	P.17
1.4.5	脈波伝播速度(Pulse wave velocity; PWV)	P.17
1.4.6	心臓足首血管指数(Cardio-Ankle Vascular Index ; CAVI)	P.18
1.5	CAVI に関する国内外の研究	P.22
1.6	CAVI と身体機能の関連性	P.26
1.7	本論文における測定項目について	P.30
1.7.1	血管弾性能 CAVI	P.30
1.7.2	血行動態	P.30
1.7.3	体組成	P.30
1.7.4	運動耐容能	P.31
1.7.4.1	心肺運動負荷試験(Cardio-pulmonary exercises testing; CPX)	P.31
1.7.4.2	6 分間歩行試験	P.34

1.7.5	心臓自律神経機能	P.34
1.7.6	身体機能の測定	P.35
1.7.6.1	握力測定	P.35
1.7.6.2	5メートル歩行試験	P.36
1.7.6.3	5回椅子立ち上がり試験	P.36
1.7.7	心臓超音波検査	P.36
1.7.8	血液・生化学検査	P.37
1.8	本研究の目的	P.37

2 章 予備研究 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動による 血管弾性能の変化および CAVI 有用性の検討

2.1	目的	P.39
2.2	研究方法	
2.2.1	対象	P.39
2.2.2	方法	P.39
2.2.3	解析	P.41
2.3	研究結果	P.45
2.4	考察	P.54
2.5	小括	P.56

3 章 研究Ⅰ 急性心筋梗塞における最高酸素摂取量と 心臓交感神経機能および血管弾性能 CAVI の関連性

3.1 目的	P.57
3.2 研究方法	
3.2.1 対象	P.57
3.2.2 方法	P.59
3.2.3 解析	P.59
3.3 研究結果	P.60
3.4 考察	P.65
3.5 小括	P.68

4 章 研究Ⅱ 心疾患患者における最高酸素摂取量の寄与因子の検討

研究Ⅱ-1 心筋梗塞患者における最高酸素摂取量と CAVI の関連性

4.1 目的	P.69
4.2 研究方法	
4.2.1 対象	P.69
4.2.2 方法	P.70
4.2.3 解析	P.70
4.3 研究結果	P.71
4.4 考察	P.77
4.5 小括	P.78

研究Ⅱ-2 心不全患者における最高酸素摂取量と CAVI の関連性

4.6 目的	P.79
--------	------

4.7	研究方法	
4.7.1	対象	P.79
4.7.2	方法	P.80
4.7.3	解析	P.80
4.8	研究結果	P.81
4.9	考察	P.87
4.10	小括	P.88

5 章 研究Ⅲ 高齢心不全患者における身体機能と血管弾性能 CAVI の関連性

研究Ⅲ-1 高齢心不全患者におけるサルコペニアと血管弾性能 CAVI		
5.1	目的	P.90
5.2	研究方法	
5.2.1	対象	P.90
5.2.2	方法	P.93
5.2.3	解析	P.96
5.3	研究結果	P.96
5.4	考察	P.104
5.5	小括	P.106
研究Ⅲ-2 高齢心不全患者における血管弾性能 CAVI の規定因子の検討		
5.6	目的	P.107
5.7	研究方法	
5.7.1	対象	P.107
5.7.2	方法	P.107

5.7.3	解析	P.108
5.8	研究結果	P.108
5.9	考察	P.114
5.10	小括	P.115
6 章	研究Ⅳ 心疾患患者に対する等尺性収縮運動と CAVI 変化 および健常者との比較	
6.1	目的	P.116
6.2	研究方法	
6.2.1	対象	P.116
6.2.2	方法	P.117
6.2.3	解析	P.117
6.3	研究結果	P.120
6.4	考察	P.126
6.5	小括	P.131
7 章	総括	P.132
8 章	本研究の限界と今後の展望	P.137
9 章	結論	P.139
10 章	謝辞	P.140
11 章	引用文献	P.141

1章 序論

1.1 国内における心不全患者の現状と課題

現在、国内における心疾患による死亡は悪性新生物に次いで多く、心不全による死亡は心疾患の中でも最も死亡数が多い¹⁾。日本循環器学会が実施した循環器疾患診療実態調査²⁾では、2017年度の国内の心不全患者は約29万人であり、心不全パンデミックと表現されるように、今後更なる心不全患者の増加が推測される³⁾。加えて日本は世界の中でも高齢化率が高く、高齢心不全患者の増加が患者個人の生活の質や医療経済的な観点の双方から課題となっている。そのため、これらの課題への対策が急務であり、2018年には「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法(循環器対策基本法)」が成立した⁴⁾。心不全の原因疾患は様々であるが、中でも虚血性心疾患の割合が近年上昇していることが登録研究⁵⁾で示されている。しかしながら、心不全患者の再入院や死亡率などに関わる因子は未だ十分に解明されていないことも多く、循環器病の病態解明、新たな治療法や診断技術の開発、リハビリテーション等の予後改善等に関する研究の推進が望まれている⁴⁾。

心不全は心収縮機能の低下から組織の血液供給が低下し、また拡張機能障害から静脈還流の障害が生じる病態であり、全ての心疾患が最終的にその状態となる症候群である。高齢心不全患者は心臓の機能障害のみではなく、身体の脆弱性に関わる問題も合併していることが多い。その一つに筋力などの身体機能の低下に伴う歩行などの基本動作や日常生活動作の低下が挙げられ、これにより日常生活において介助を要する状態となる。日本循環器学会の急性・慢性心不全診療ガイドライン⁶⁾におい

て、心不全は「なんらかの心臓機能障害，すなわち，心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果，呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し，それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義されている．更に心不全は4段階のリスクステージに分類され⁷⁾，虚血性心疾患等の初発症から，入退院を繰り返す経過の中で身体機能の低下が進行し，やがて終末期を迎える事が多々ある(図1-a)．これらのことから心疾患患者において，心機能のみでなく身体機能も予後に影響を与える重要な因子である．

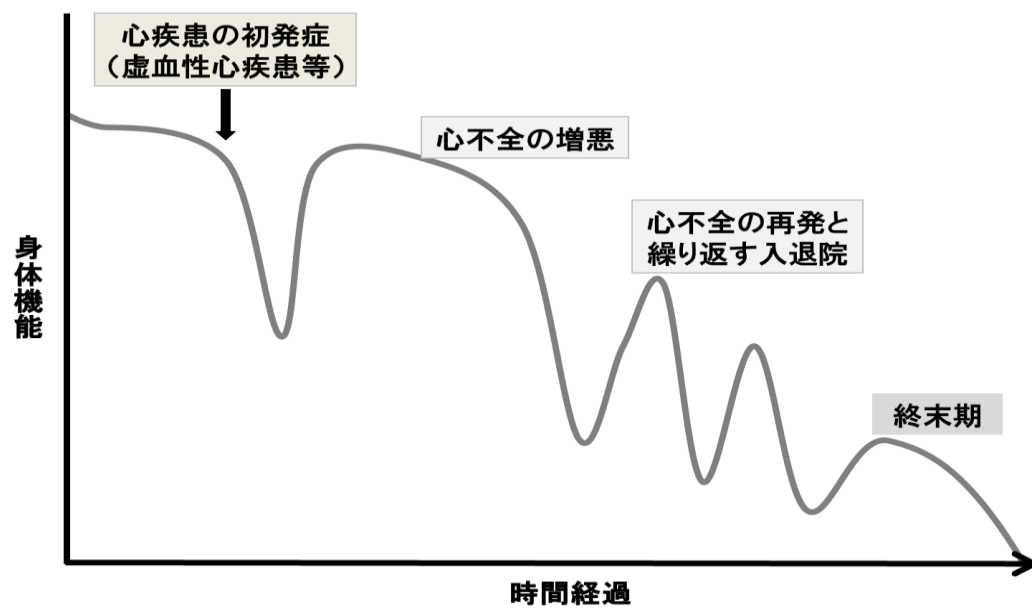


図 1-a 心疾患経過と身体機能の低下(文献 4,6,8 より引用改変)

急性心筋梗塞等による初回の入院から，加齢に伴う身体機能低下と，その後の心不全増悪により，入退院を繰り返すうちに予後の悪化を来す．

1.2 心不全患者における骨格筋障害

酸素摂取量などの運動耐容能は心血管疾患患者の予後に影響を与える因子であり、重要な指標である⁹⁾。心不全患者の運動耐容能低下の要因は、心不全症状による安静臥床や活動量低下のみではなく、図 1-b に示すように多くの要因が運動耐容能の低下に関与している。その中でも心不全の病態として骨格筋障害が生じることが近年注目されている。心不全による骨格筋障害の病態メカニズムは、自律神経機能障害、特に交感神経系の過剰亢進や神経体液性因子の分泌による骨格筋の異化の促進、筋線維型における遅筋線維から速筋線維への置換、またミトコンドリアの量的変化や酸化能低下による骨格筋代謝機能の低下、など多くの要因が関与し運動耐容能の低下を惹き起こす¹⁰⁻¹³⁾。

骨格筋障害の概念としては、サルコペニア(筋力減少症)が健常者から疾患を有する患者まで多くの領域で研究が進められている。サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋の量的低下と筋力や身体機能の低下の両方が含まれ、加齢のみが原因の場合には原発性(一次性)サルコペニアとし、それ以外の不活動や栄養障害および疾患に伴うものは二次性サルコペニアと定義される¹⁴⁾。心不全患者におけるサルコペニア合併については、心不全の進行段階では骨格筋量の低下が観察され、運動能力の低下や虚弱性を助長し、心不全における有害転帰のリスクマーカーとなる可能性がある¹⁵⁻¹⁷⁾。これには心不全患者を対象にサルコペニアの合併による生存率を調査した研究において、サルコペニア合併が有意に生存率の低下を引き起こしたとの報告が裏付けている¹⁸⁾。これらのことから、心不全患者のサルコペニア等の骨格筋障害の予防と改善は、心不全患者の予後の改善にとって非常な重要な点である。

加齢以外のサルコペニアの進展機序としては、インスリン抵抗性や慢性炎症による骨格筋の異化や消耗状態が関与すると考えられている¹⁹⁾。また動脈硬化の進展には、高血圧や糖尿病、喫煙などの心血管疾患の危険因子による血管内皮障害が先行する²⁰⁾。さらに血管内皮障害に炎症や酸化ストレスなどが関与することで心血管イベントに繋がる^{21,22)}。この様にサルコペニアと動脈硬化の進展には共通する点も多く、動脈硬化などの血管弾性能の障害がサルコペニア発生の上流に位置するとも報告されている²³⁾。

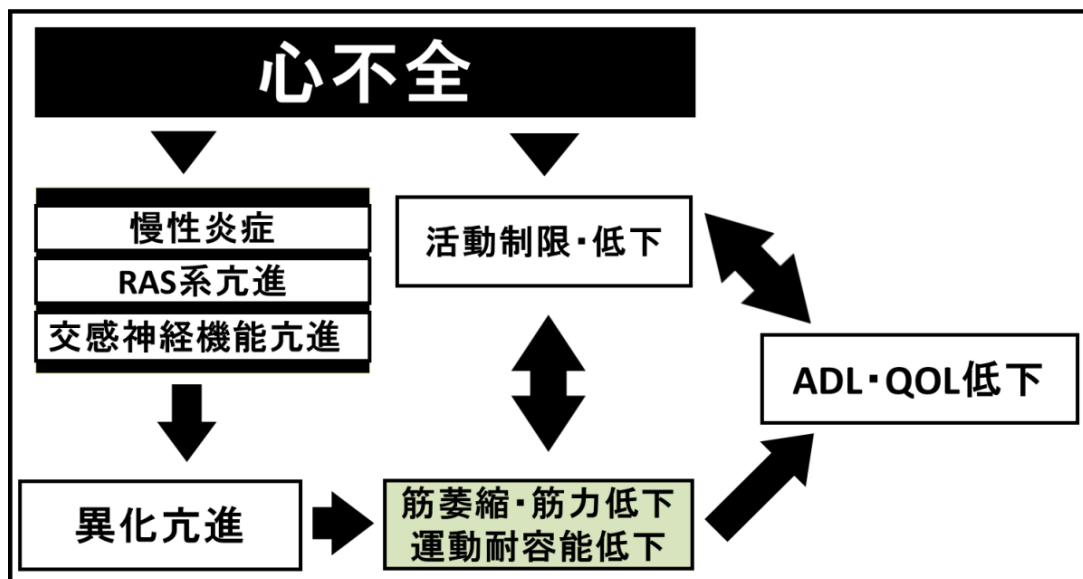


図 1-b 心不全の病態と身体機能低下(文献 13 を引用改変)

心不全患者の身体機能低下は，活動制限や安静のみではなく，心不全症状にも起因する．また心不全症状の増悪と身体機能低下は，更なる活動量の制限を引き起こす悪循環を惹起する．

1.3 動脈の器質的変化と機能的変化

動脈硬化などの血管弾性能の障害は，器質的変化と機能的変化に区分することができる．器質的変化は，アテローム性硬化症のように内膜下に形成されるプラークが主体となり血管内腔の狭小化を生じる．機能的変化は，動脈硬化進行の初期から生じる血管内皮機能障害と血管伸展性の低下や平滑筋細胞などの中膜の硬化である．図 1-c には動脈硬化の進展過程と血管弾性能の障害状況を示す．血管伸展性の低下や中膜の硬化など「血管拘縮」を呈した状態は，血管弾性能の低下と本論文では定義する．これら器質的・機能的動脈硬化は加齢や生活習慣病により進行し，虚血性心疾患や弁膜症などの心疾患の発症に繋がる^{24,25)}．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²⁶⁾では，運動療法の効果として運動耐容能の改善がエビデンスレベル A であるが，対して冠動脈病変の進行の抑制(エビデンスレベル B)や冠動脈，末梢動脈血管内皮機能の改善(エビデンスレベル C)はエビデンスが低くなる．更には大動脈の機能的弾性能の改善についてはガイドラインにも明示されておらず，現段階で運動療法の効果が十分に解っていない．

運動耐容能や身体機能は心臓と骨格筋の連動した機能により反映され，心機能や身体機能の改善を目的に医学的治療やリハビリテーションが行われている．同時に心臓と骨格筋を繋ぐのは血管であり，特に心臓より拍出される血液と共に酸素や栄養などを末梢組織に輸送・供給する動脈の役割は重要である．そのため，動脈硬化により血管弾性能の低下が進行すれば，骨格筋などの抹消組織の血液供給の低下を引き起こすことが考えられた．しかしながら，運動耐容能や身体機能に関する研究では，心機能や骨格筋量・筋力をアウトカムとして進められてきたが，血管弾

性能を指標とした研究は明確な見解が得られていない．この背景として，血管機能の測定には様々な機器が存在し，各機器が血管内皮機能や血管壁肥厚などの動脈硬化進展状況および血管弾性能などと，評価指標の相違が認められた．そのため統一した指標で，定量的・簡易的にかつ再現性の高い方法で測定されなかったことが要因の一つとして考えられた．

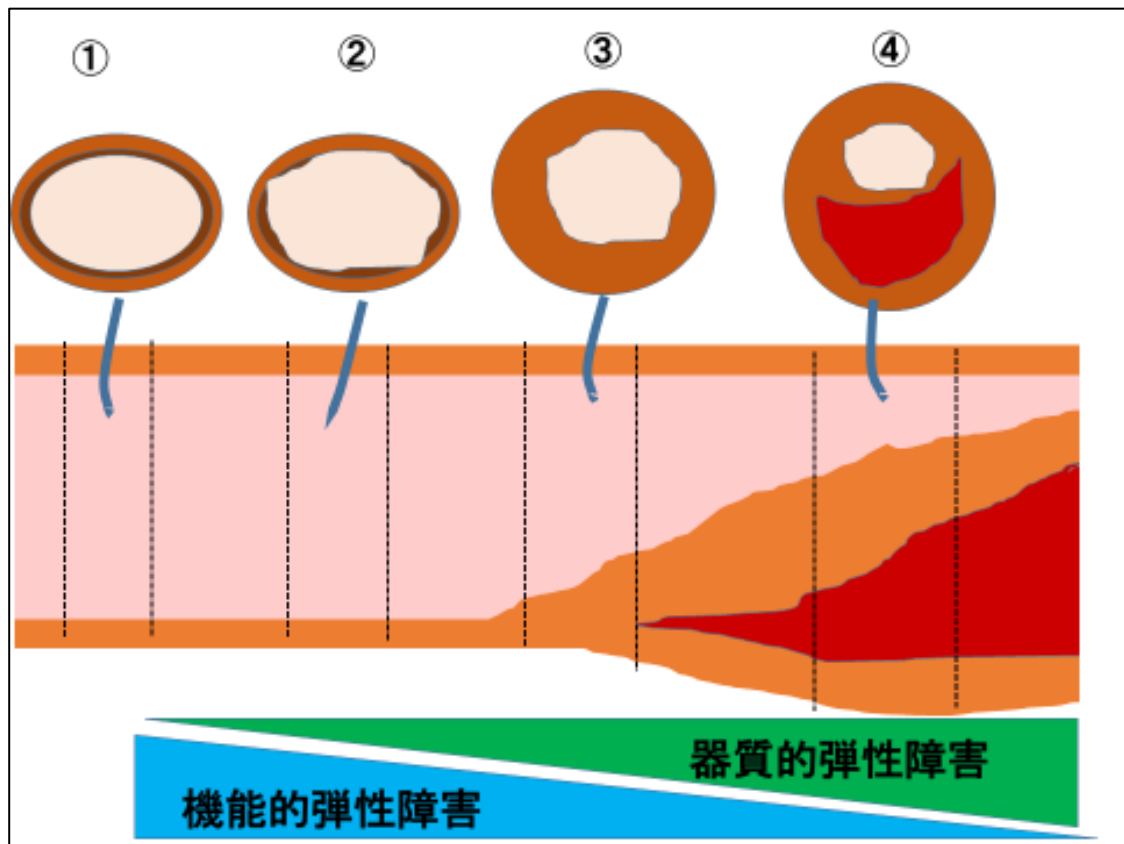


図 1-c 動脈硬化の進展過程と血管弾性能の障害状況(文献 27 より引用改変)

- ① 正常の血管
- ② 血管内皮機能の低下
- ③ 血管壁の肥厚
- ④ 粥腫(プラーク)の形成

動脈硬化の進展よりも先に内皮障害が生じる．これに伴い機能的弾性障害が始まり，血管壁の肥厚・硬化と共に機能的弾性障害が進行する．

1.4 血管内皮機能および器質的・機能的血管弾性能の指標

器質的及び機能的血管障害を定量化するという研究が進められる中で、臨床的に多くの動脈硬化や血管内皮機能および血管弾性能の指標や測定機器が用いられている。

1.4.1 内膜中膜複合体(Intima-Media thickness; IMT)

プラークなどによる器質的に血管内腔が狭小化した状態は超音波検査により評価が可能であり，中でも頸動脈壁の内膜中膜複合体(Intima-Media thickness; IMT)の測定が広く用いられており²⁸⁾，更にこれをプラークスコアとして点数化することで心疾患イベントのリスク判定の有用性が報告されている²⁹⁾。

1.4.2 血管内皮機能測定(Flow-mediated dilatation ; FMD, Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry Index ; RH-PAT Index)

血管内皮機能の測定には，血流依存性の血管拡張反応を評価する Flow-mediated dilatation ; FMD や Reactive hyperemia peripheral arterial tonometry Index ; RH-PAT Index がある²⁷⁾。FMD は超音波を用いて安静時の上腕動脈血管径を測定し，前腕部をマンシェットにて 5 分間 sBP よりも 30～50mmHg 程度高い圧にて駆血し阻血状態とする。阻血状態から動脈血流を開放することで，短時間の内に上腕動脈で血流増加が起こる反応性充血が生じ，血管内皮へのずり応力が増大する。これにより一酸化窒素(Nitric oxide ; NO)等の血管拡張物質が血管内皮から放出され，血管平滑筋細胞に作用し上腕動脈拡張が生じるため，動脈径を測定し変化率を評価する³⁰⁾。虚血性心疾患による心不全患者を対象とし平均 14 か月間追跡した研究では，FMD 変化率が 4.6%以下の患者群は 4.6%よりも高かった患者群に比べ，心血管イベントや再入院率，死

亡率が高かったとの報告されている³¹⁾。しかしながら、FMD 計測には高いカフ圧による患者への身体的な負担、更には検査機器・手技の統一がなされていないことも FMD 測定値の施設間でのばらつきに影響するとされており³²⁾、簡易的に測定が困難なことが臨床的な活用の課題と考えられた。RH-PAT は、左右の指に指尖細動脈血管床の容積脈波を検出する専用プローブを装着し、5 分間脈波を測定し、その後 5 分間片腕を駆血したあとの再灌流刺激に反応する容積脈波の経時的増加から、動脈の拡張機能を測定する検査法である。本検査によりフラミンガムリスクスコアでは低リスクと評価された患者に対して、RH-PAT スコアを加えることで、リスクの再判別やより詳細なリスク層別化が可能になると報告されている³³⁾。また慢性腎不全患者を対象とした研究では $RHI < 1.69$ で有意に心血管イベントが多く発生したと報告されているが³²⁾、未だに明確な基準値が定まっていないことや FMD 同様に患者の身体的負担の問題がある。

1.4.3 中心血圧・脈波増大係数 Augmentation index ; AIx

上行大動脈や胸腹部大動脈の血圧は中心血圧ともよばれ、心臓・脳・腎臓で作動する血圧とされる³⁵⁾。中心血圧や橈骨動脈血圧などの波形分析に基づいて算出される反射波の指標として Augmentation index ; AIx があり、中心血圧や AIx は全身的な動脈弾性やトーンスを反映し、臓器障害と関連する指標とされる³⁶⁾。中心血圧や AIx の増加は将来の動脈硬化の進展や心血管疾患の発症を促進する危険因子であることが知られている³⁷⁾。中心血圧測定のゴールドスタンダードは、上行大動脈内に挿入したマノメータ付きカテーテルを用いた直接法による測定であるが³⁴⁾、間接的・非侵襲的に中心血圧や AIx を測定する機器が臨床的には用いら

れている．しかしながら，非侵襲的な中心血圧の測定法が複数あり中心血圧や AIx の基準値が明確でないこと，また AIx は動脈弾性以外にも，多くの因子で影響されるパラメータであり，これらを用いて動脈弾性能を精確に評価するには更なる検討が必要である．

1.4.4 Stiffness parameter β

超音波を用いた局所の動脈弾性の指標として Stiffness parameter β があり，これは収縮期および拡張期の心拍動に伴う血管径の変化と測定時の血圧から算出される．また血圧変動により血管伸展性は変化するが，測定時血圧で補正することにより血圧の影響を受けにくい指標として，本来の血管の硬さの評価を可能にした．しかしながら動脈の局所的な評価に限定されているため，長さを持った動脈全体の評価は困難である．

1.4.5 脈波伝播速度(Pulse wave velocity; PWV)

大動脈や頸動脈などの動脈弾性能の指標として，脈波伝播速度(Pulse wave velocity; PWV)は国内外で用いられてきた．脈波は，心臓の収縮により血液が大動脈に拍出された際に発生する血管への圧力変化が末梢方向に伝達する時の波動を示し，PWV はその脈波が血管壁を伝わる速度を示す．そのため動脈硬化などが進行し血管弾性能が障害されれば PWV は速くなる．PWV には測定部位ごとでいくつかの測定機器が存在し，欧州では頸動脈-大腿動脈 PWV(Carotid-femoral PWV ; cfPWV)が主流であり，その他，大動脈 PWV(Heart-femoral PWV ; hfPWV)や hfPWV を拡張期血圧 80mmHg で補正した hfPWV(長谷川式)があるが，国内では上腕-足首 PWV(Brachial-ankle PWV; baPWV)が比較的簡便に検査可能であり再現性も高いことから普及した．しかしながら baPWV は血圧依

存性が強いことや、足首と上腕の時間差に対応した距離が確定できない、などの 2 つの問題がある³⁸⁾。

1.4.6 心臓足首血管指数 (Cardio-Ankle Vascular Index ; CAVI)

これらの問題を解決し、全身の血管弾性能を非侵襲的に測定する指標として、心臓足首血管指数(Cardio-ankle vascular index; CAVI)が国内や欧州を中心に広く用いられている³⁹⁾。CAVI 測定の原理は以下の通り、局所の血管弾性能を表す Stiffness parameter β ^{40,41)}を元に Bramwell-Hill の口径変化率の式⁴²⁾を応用することで血管弾性能を定量化した。

$$\text{Stiffness parameter } \beta = \ln (P_s / P_d) \cdot D_d / \Delta D$$

$$\text{口径変化率 } D_d / \Delta D = 2\rho \cdot PWV^2 / \Delta P$$

上記の式に定数 a および b により調整し、CAVI 値の算出は以下の式で決定される。

$$\text{CAVI} = a \{ (2\rho / \Delta P) \cdot \ln (P_s / P_d) PWV^2 \} + b$$

ここで、 P_s および P_d はそれぞれ収縮期および拡張期血圧を表し、 D_d は拡張期の血管口径、 ΔD は口径変化、 PWV は大動脈起点から脛骨動脈と大腿動脈の接合部までの脈波伝播速度、 ΔP は $P_s - P_d$ 、 ρ は血液密度である。CAVI 測定の原理について図 1-d に示す。

CAVI による動脈硬化度の判定としては、表 1-a に示す通り $\text{CAVI} \geq 9.0$ は動脈硬化の可能性が高いと判断される。CAVI による血管弾性能は加齢により上昇し、更に性差が認められ同年代で比べると女性よりも男性が高値である(図 1-e)。

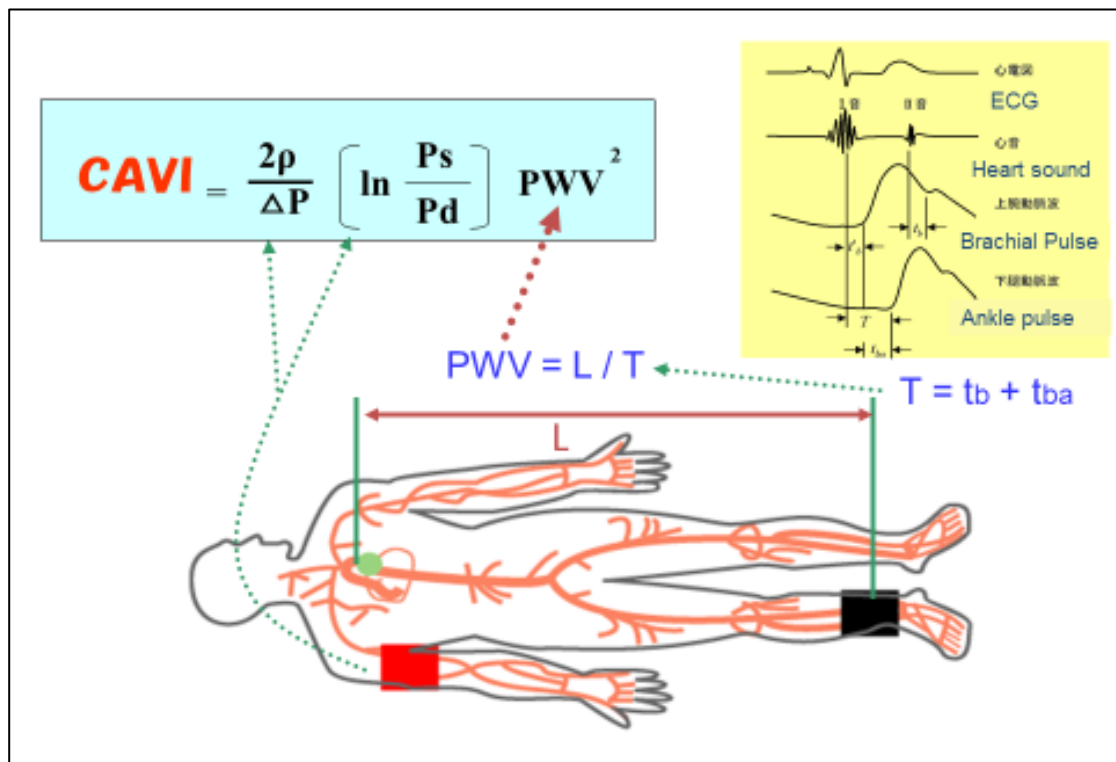


図 1-d CAVI 測定の原理(文献 39 より引用)

CAVI の算出は Stiffness parameter $\beta = \ln (P_s / P_d) \cdot Dd / \Delta D$ と口径変化率 $Dd / \Delta D = 2 \rho \cdot PWV^2 / \Delta P$ により成り立つ．これにより CAVI は理論上血圧依存性がなく，ある一定の長さをもつ動脈に一定の口径変化をもたらすのに必要な脈圧の自然対数比となる．

表 1-a CAVI による動脈硬化度の判定基準(文献 39 より引用)

CAVI 値	判 定
$CAVI < 8.0$	正 常
$8.0 \leq CAVI < 9.0$	境 界
$9.0 \leq CAVI$	動脈硬化

CAVI; Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数)

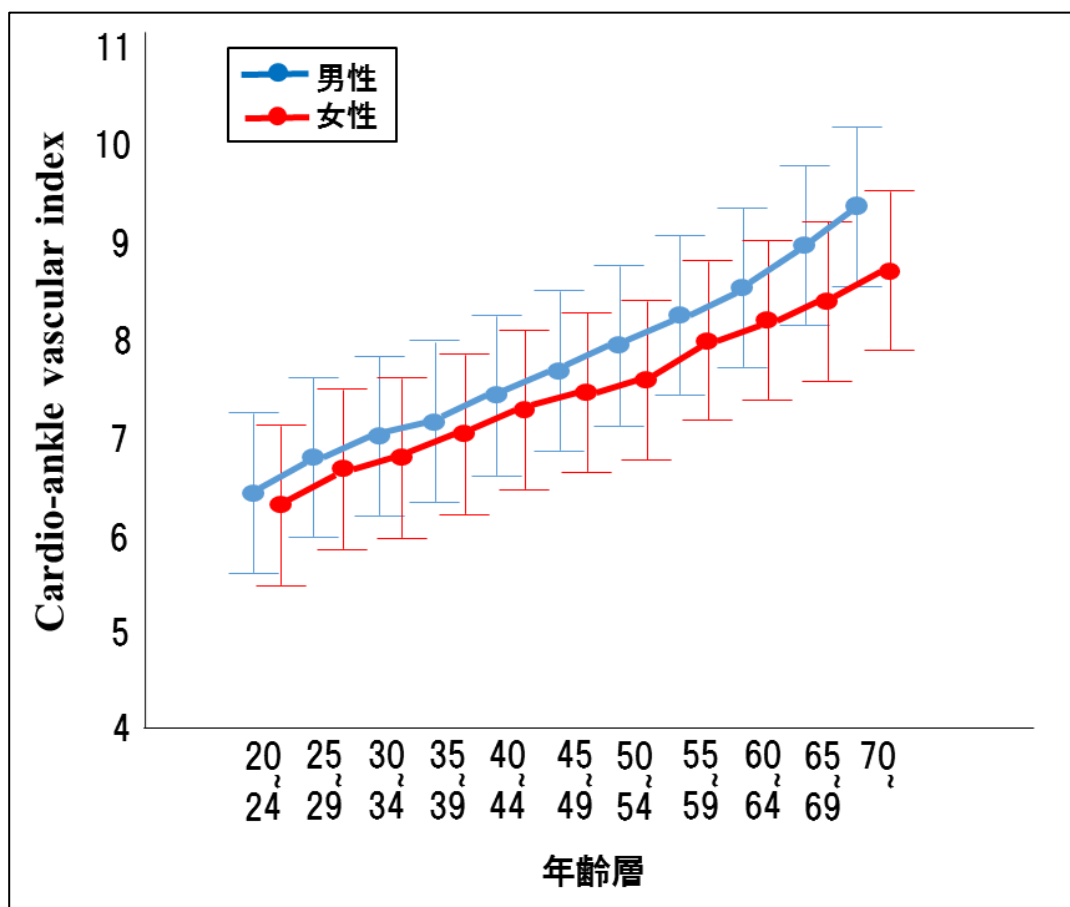


図 1-e 年齢・性別による CAVI 値の推移(文献 43,44 より引用改変)
 年齢の上昇と共に CAVI は上昇し，同年代では男性が高値を示す．

1.5 CAVI に関する国内外の研究

CAVI は動脈硬化の判定が可能なことから、動脈硬化疾患との関連性が報告されている。虚血性心疾患が疑われ心臓カテーテル検査を施行した 109 例を対象とした検討においては、CAVI・超音波による IMT・プラークスコアが冠動脈の狭窄病変数の増加に伴い有意に高値を示し、CAVI と冠動脈疾患の既往が病変枝数に対して独立した危険因子であったと報告されている⁴⁵⁾。また脳梗塞既往者の CAVI と IMT の比較検討を行い、ROC 解析の曲線下面積は CAVI で 0.835、IMT で 0.598 であり、CAVI の寄与度が高かった⁴⁶⁾。更に Saji ら⁴⁷⁾は脳梗塞未発症者・ラクナ梗塞・アテローム血栓性梗塞患者の 3 群で CAVI 値を比較し、血管病変の進行に伴い CAVI 値が有意に高値となっていたことを示している。この様に動脈硬化性疾患との関連性の高さから、CAVI による動脈硬化度の判定の有用性が示された。

また CAVI は測定時の血圧に影響を受けない血管弾性能の指標である。これは Shirai ら⁴⁸⁾の研究で、血管平滑筋細胞に作用する降圧剤である α 遮断薬では血圧と同様 CAVI は低下するが、心臓に作用する降圧剤である β 遮断薬の投与では血圧は低下しても CAVI は低下しないことが証明されていた。この研究では baPWV も測定し、同様の薬剤投与時に baPWV は血圧依存性に低下を認めており、動脈弾性能の指標としての CAVI の有用性が示された。また CAVI が血管弾性能を反映していることを裏付ける研究として、健常者 31 例と虚血性心疾患が既往にあり治療を受けた患者 25 例に対して、血管拡張物質である NO の分泌を促すニトログリセリン 0.3mg を舌下投与し CAVI の経時的変化を検討した⁴⁹⁾。その結果、健常者と虚血性心疾患患者の両群において 5 分後には

CAVI の低下を認め、このことは平滑筋細胞が NO に反応し血管弾性能が改善し、更に動脈硬化性疾患を有した患者でも血管弾性能は保たれ反応することを示している。更に心機能と CAVI との関連については、心不全にて入院した患者 30 例において、CAVI 改善度と左室駆出率(Left ventricular ejection fraction; LVEF)改善度の相関を認めたと報告されている⁵⁰⁾。また CAVI が影響を受ける要因の一つとしてストレスが報告されている。東日本大震災の直後に震源地より 300km 離れた地点で、健康者では CAVI 値が上昇し、冠危険因子を有する患者でも震災前の CAVI 値に比べ有意に CAVI 上昇認め、このことは震災や余震による日常的なストレスが血管弾性能の障害を引き起こしたと示されている⁵¹⁾。この様に CAVI は単なる動脈硬化の指標ではなく、変動する血管弾性能を捉える指標である。CAVI の測定を通じて心臓と血管の連関の評価や疾患のリスク層別化が可能となり、更には CAVI が心臓の後負荷を反映し⁵²⁾、血管弾性能が循環動態に重要な役割をはたしていることが先行研究で示されている。CAVI の変動に関する因子を図 1-f に示す。

CAVI は動脈硬化の判定指標として臨床的に用いられてきたが、動脈硬化や加齢以外にも CAVI 値の変化について多く検討がなされてきた。これらの先行研究により、CAVI は単なる動脈硬化の指標ではなく、様々な要因で悪化や改善が認められる血管弾性能の指標であるということが解ってきた。また血管弾性能指標の中でも CAVI は信頼性や再現性が高くかつ簡便に測定が可能である。本研究における血管弾性能と身体機能の関連性を検討する上では、血管弾性能指標として定量的に信頼性の高い結果が得られることが重要であり、そのために今回測定機器として CAVI を選択した。

一方で CAVI の測定にも限界があり，明らかな末梢動脈病変がある状態，即ち足首-上腕血圧比(Ankle-brachial index ; ABI)が 0.9 以下，重度の大動脈弁膜症，心房細動などでは脈波の検出が不安定となり CAVI 測定の精度が低下する．そのため，CAVI 測定に際しては ABI も同時に計測しており，その結果をもって CAVI 値の判定を行う必要がある．また，CAVI 値の算出には haPWV が含まれている．haPWV の血圧依存は動物実験により CAVI と比較されているが⁵⁴⁾，血圧など循環動態に影響を来す可能性のある心疾患を対象とすること，また静脈還流量に影響する骨格筋と血管弾性能の関連を検討することから，CAVI における血圧非依存性の再検証が必要であると考えられた．更に運動により血管弾性能が変化することを検証する為に，健常成人を対象とした予備的な研究が必要であると考えられた．予備研究の詳細については 2 章に示す．

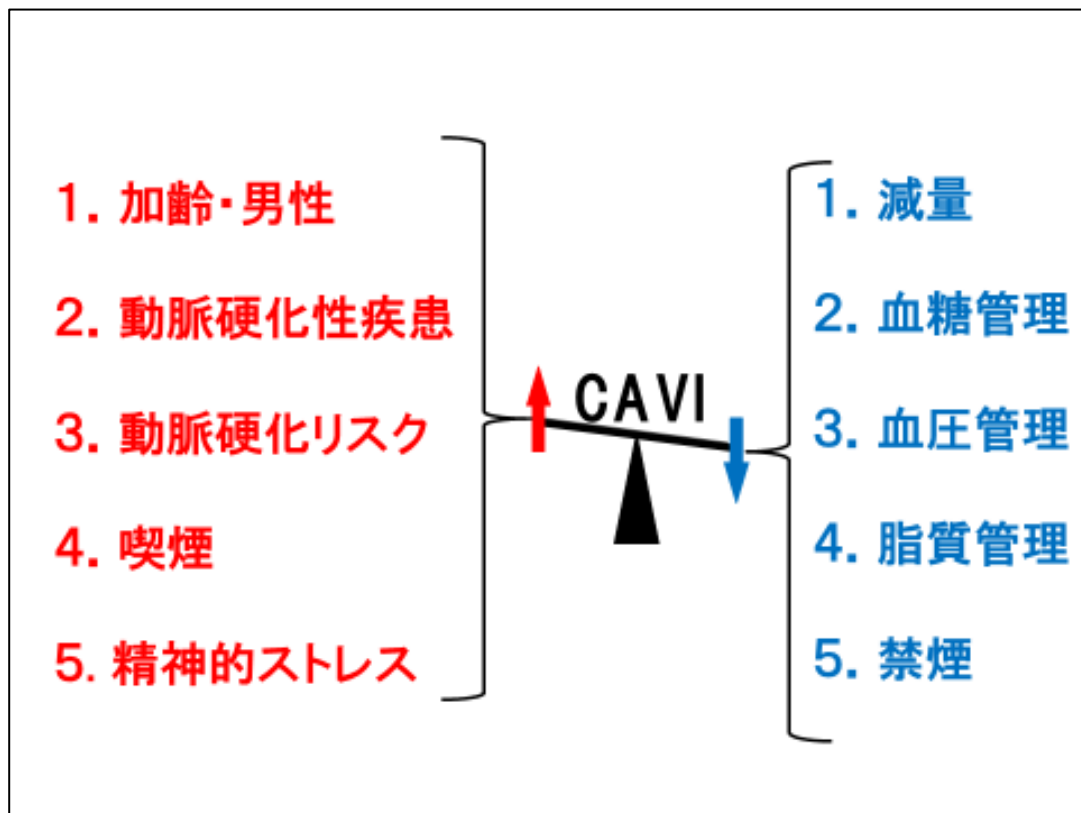


図 1-f CAVI 変動に関連する因子(文献 53 より引用改変)

CAVI の上昇に関連する因子は、加齢、男性、動脈硬化疾患やリスク、更に精神的なストレスとなる。一方で、CAVI を低下させる因子は、減量、血糖・血圧・脂質及び禁煙となり、心血管疾患のリスク因子と関連する。

1.6 CAVI と身体機能の関連性

血管弾性能と身体機能や骨格筋の関連性についての先行研究は、定期健康診断を行った 40-64 歳の中年男性 3,356 名を対象に体組成や血管弾性能として CAVI が検討された。その結果、 $CAVI \geq 9.0$ のグループが $CAVI < 9.0$ のグループよりも骨格筋量が低下していた⁵⁵⁾。更にこの研究では、骨格筋欠乏状態(適正除脂肪体重・実測除脂肪体重)により 4 グループに分けた際にも、骨格筋欠乏状態が重度なほど CAVI 高値であったことが報告されている。また 45 歳以上の 366 名のボランティアを対象とした研究では⁵⁶⁾、動脈硬化指標として CAVI, cfPWV, AIx を測定し、またサルコペニア診断のために体組成や握力などの身体機能を測定し、各動脈弾性指標とサルコペニアの関連性を検討した。その結果、SMI と CAVI, AIx は関連したが cfPWV が関連せず、心血管リスクファクターを調整しても CAVI がサルコペニアに寄与することを報告されている。このように健常者における骨格筋量やサルコペニアと血管弾性能の指標である CAVI との関連性が報告されており、骨格筋に対する血管弾性能の重要性が示されている。更に血管弾性能と酸素摂取量の関連性では、50~80 歳の高齢者を日常的な活動量と心血管リスクの状況に応じて、活動的健康群・不活動健康群・不活動高リスク群の 3 グループに分け、これらのグループに血管弾性能として cfPWV, 心肺運動負荷試験にて酸素摂取量を測定した。この結果、cfPWV は 3 グループで活動量が低下しリスクが高くなるほど上昇し、酸素摂取量と cfPWV には関連性があったと報告されている⁵⁷⁾。しかしながら、この研究では動脈弾性の指標として血圧依存性があり、患者間比較に問題があるとされる cfPWV を動脈弾性の指標として用いており、結果の解釈に注意が必要である。血管弾性能指

標に CAVI を用いた先行研究では、国内の糖尿病や心血管疾患の既往のない、高血圧を合併している者を含む 30-64 歳の中年男性 77 例と 65-79 歳の高齢男性 80 例に対して CAVI と CPX による $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ を測定し、CAVI と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の関連性を検討した⁵⁸⁾。この結果、CAVI と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ は年齢や Body mass index(BMI)を調整しても関連を示し、更に CAVI に寄与する因子としては年齢と中心血圧と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ であった。このように、血管弾性能の指標として CAVI や PWV を用いて身体機能と血管弾性能の関連を検討した報告はされているが^{57,58)}、主に健常者を対象とした報告であり、血管弾性能が障害されている可能性が高い心疾患患者を対象とした報告はない。心疾患患者においては運動耐容能などの身体機能が再入院率や死亡率と関連する重要な因子であることが知られており^{59,60)}、心臓リハビリテーションによる予後改善効果や再入院率の低下などが報告されている^{61,62)}。しかしながら、心疾患患者における身体機能と血管弾性能との関連性や、運動時の心臓と骨格筋の連関における血管弾性能の役割は不明な点が多く、運動による血管弾性能の改善効果も検討されていない。

健常者を対象とした先行研究の結果を鑑みると、動脈は心臓と末梢の骨格筋等の器官を繋ぎ血液を通す単なる管ではなく、弾性能をもって全身循環の調整に関わる一つの器官としての役割を果たしていることが推測された⁵¹⁾。そのため、血管弾性能の低下は「血管拘縮」として、運動時の心臓の後負荷の増加を惹起し、更に骨格筋への血液供給の低下も生じ、心機能や身体機能に影響を与えと考えられた。同時に骨格筋機能は静脈還流や筋分泌物質などを通じて血管弾性能に関与している可能性も考えられた。

心臓と骨格筋に対する血管弾性能の役割や骨格筋と血管弾性能の関係において、推測される仮説は以下の通りである．運動時には骨格筋への血液を供給するために、心拍出量の増加により心負荷が高まるが、動脈は弾性能を高めて心臓の後負荷を軽減する⁵⁰⁾．この時に動脈の弾性能により末梢への血液供給も増加する．更に安静時よりも血流は早く、多量となるためにずり応力が生じ、血管の弾性能は向上する．このように、血管と骨格筋で相補的に行わる循環活動を運動時の血管弾性能の向上として捉えられると考えられた．更に、血管弾性能の障害を呈した心疾患患者において、血管弾性能の障害は骨格筋や心機能に影響し、身体機能や運動耐容能の低下を惹起すると考えられた．これらの現象を検証する為に、血管弾性能の定量的評価が可能な CAVI を評価機器として用いて、血管弾性能と心疾患患者の運動耐容能や骨格筋機能の関連を検証し、心臓-骨格筋の連関における血管弾性能の果たす役割を確認することが可能であると考えられた(図 1-g)．

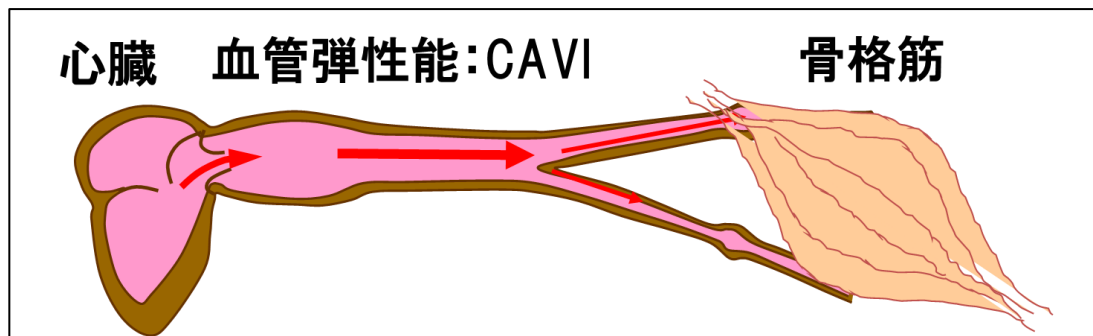


図 1-g 心臓-骨格筋の連関における血管弾性能

心臓と骨格筋を繋ぐ血管は単なる血液を通すための管ではなく，血管弾性能を調節し，心臓の後負荷の軽減や骨格筋血流を行なう重要な役割を担っている．

1.7 本論文における測定項目について

1.7.1 血管弾性能 CAVI

CAVI は血管スクリーニングシステム VaSera1500(フクダ電子, 東京)を用いて測定した^{38,39)}。測定方法は, 被験者を仰臥位にして頭部を正中位に保持した状態で, 両側の上腕と足首にカフを巻き 10 分間の安静後に検査を行った。血行動態へのカフ圧の影響が最小となるように 30~50mmHg の低カフ圧を適用した。血圧(Blood pressure; BP)を測定し, CAVI を測定した。心房細動を有している場合には, 習熟した 3 名の検査者によって脈波の形態を確認した。

1.7.2 血行動態

血行動態としては, 一回心拍出量(Stroke volume ; SV)や心拍数(Heart rate ; HR)および分時心拍出量(Cardiac output; CO)を測定した。血行動態の測定には, インピーダンス法による非観血式心拍出量モニター(AESCULON-mini, OSYPKA MEDICAL, Germany)を使用した。非観血的心拍出量モニターは術中の血行動態の評価等に用いられている⁶³⁾。

測定方法は左頸部および左体幹側部に 4 つの心電用電極を設置し, 大動脈内を流れる赤血球の配向変化を, 導電性の変化として捉えることで, SV を測定する電気的速度測定法を用い, HR, SV, CO を連続的に記録した⁶⁴⁾。CO は SV と HR の積により算出される。

1.7.3 体組成

体組成の測定方法には二重エネルギー X 線吸収 Dual-energy X-ray Absorptiometry; DXA)法と生体電気インピーダンス分析(Body impedance analysis; BIA)法がある⁶⁵⁾。本研究における体組成の測定には BIA 法を用いた体組成計(MC-980A; タニタ株式会社, 東京)により

測定した。BIA 法による体組成測定は、DXA 法による筋肉量と脂肪量との間に強い相関関係を検出している⁶⁶⁾。患者の年齢、性別、身長を入力することで、BIA 装置により部位別の筋肉量(上肢・下肢・体幹)を測定した。測定結果より両側上肢・下肢の骨格筋の総量；四肢骨格筋量を算出し、四肢骨格筋量指数(Skeletal muscle mass index; SMI)を算出した。SMI は四肢骨格筋量を身長(m)の 2 乗で除したものとして、以下のよう
に定義した。

$$\text{SMI} = \text{四肢骨格筋量(kg)} / \text{身長 (m)}^2$$

1.7.4 運動耐容能

身体機能の指標として運動耐容能は、筋力や心肺機能など総合的な機能の指標として臨床的に重要であり、心不全の定義においても運動耐容能の低下が明示されている⁶⁾。運動耐容能の定量的な評価として、呼気ガス分析を用いた心肺運動負荷試験(Cardio pulmonary exercises testing; CPX)と 6 分間歩行試験を行った。

1.7.4.1 心肺運動負荷試験(CPX)

呼気ガス分析を用いた CPX は、生体の代謝反応を間接的に捉え多くの指標を得ることが可能である⁶⁷⁾。その中でも酸素摂取量($\dot{V}O_2$)は健常者から疾患を有した患者まで多くの研究に用いられている。 $\dot{V}O_2$ は心機能や骨格筋機能等により規定され、以下の Fick の理論式で表される⁶⁸⁾。

$$\text{Fick 理論式: } \dot{V}O_2 = \text{SV} \times \text{HR} \times \text{動静脈酸素較差}$$

SV と HR は心臓などの中枢性因子であり、動静脈酸素較差は骨格筋量や筋線維タイプおよびミトコンドリア酸化能などの末梢性因子とされ、骨格筋機能とも言い換えられる。最高酸素摂取量($\dot{V}O_{2 \text{ Peak}}$)の低下は、健常者と心血管疾患患者の双方において生存率に影響を与えると報告され

ている⁶⁹⁾。また心不全患者の運動負荷試験の限界は心機能よりも骨格筋疲労に依ることが多く¹²⁾、強心薬投与により心拍出量等の血行動態が改善しても運動時の酸素摂取量は改善を認めないと報告される⁷⁰⁾。これらにより、 $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ において骨格筋機能の役割が大きいことが示されている。

CPX による最高酸素摂取量の測定方法は、運動負荷中の呼吸(breath by breath 法)により酸素摂取量($\dot{V}O_2$)や二酸化炭素排出量($\dot{V}CO_2$)および呼吸数・換気量などを測定し、これらの測定値より分時換気量($\dot{V}E$)を算出できる⁶⁷⁾。また呼気ガス分析は、連続的に採血を行う必要のあった運動中の骨格筋のエネルギー代謝状況や呼吸循環器系によるエネルギー代謝への影響を間接的・非侵襲的に分析可能である。

CPX の測定プロトコルは、研究 I ではトレッドミルにより、1.3 km/h・傾斜 0 %にて 4 分間のウォーミングアップ後、同速度で 1 分後傾斜 6%、2 分後傾斜 12%にアップし、その後は傾斜 12%にて毎分 0.6 km/h アップする負荷にて測定した。研究 II では、自転車エルゴメーターにより 10 watt/分または 20 watt/分で直線的に負荷する直線的漸増(ramp)負荷法にて、自覚的疲労による限界や虚血症状の出現等の症候限界性にて酸素摂取量を測定した。CPX の間、心拍数や ST-T 変化および新たな不整脈出現の有無を 12 誘導心電図にて継続的に循環器内科医が観察した。終了基準はガイドライン⁷¹⁾に従って実施した。CPX により測定を行った指標を表 2-a に示す。

表 2-a CPX の指標 ^{67,72)}

測定指標	説 明
$\dot{V}O_2$ AT, ml/kg/min.	嫌気性代謝閾値の分時酸素摂取量
$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$, ml/kg/min.	最高（症候限界性の）分時酸素摂取量
HR AT, beat/min.	嫌気性代謝閾値時点での心拍数
$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$, beat/min	最高酸素摂取量時点での心拍数
$\dot{V}O_2/\text{HR}_{\text{Peak}}$, ml/beat	最高酸素摂取量時点での酸素脈. 一心拍当たりの酸素消費の指標. 正常値は概ね 10mL/拍以上
VE vs $\dot{V}CO_2$ slope	換気血流不均衡分布. 心不全患者の重症度を表し, 34 以上は予後不良
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta\text{WR}$, ml/min/watt	負荷量(watt)に対する酸素摂取量の増加度を表す. 正常値約 10 mL/min/watt 低値の場合, 活動筋での酸素摂取量の増加に対し $\dot{V}O_2$ の増加が乏しい状態

$\dot{V}O_2$;Oxygen uptake(酸素摂取量), AT; Anaerobic threshold(嫌気性代謝閾値), HR;Heart rate(心拍数), VE;Ventilatory equivalent(換気等量), $\dot{V}CO_2$;Carbon dioxide output(二酸化炭素排出量) WR;Work rate(仕事率)

1.7.4.2 6 分間歩行試験

CPX は客観的に運動耐容能の評価が可能であり，多くの有益な指標が得られるという一方で，機器設備が高コストであることや測定結果の解析に習熟を要することなどのデメリットもある．これらのことから，CPX の代替となる評価が重要であり，その一つとして 6 分間歩行試験 (Six minutes walking test; 6MWT)がある．6MWT はスペースが確保できれば比較的簡便に運動耐容能の測定が可能であることから，心臓リハビリテーションの臨床場面においても患者評価や研究アウトカムとして広く用いられている．心不全患者の生存率を調査した研究では，5 年後の生存状況において生存群に比して死亡群では有意に 6 分間歩行距離 (Six minutes walking distance; 6MWD)が低値を示しており，6MWT が 5 年間フォローアップ期間中の全死因死亡率の独立した予測因子であったと報告されている⁷²⁾．また心不全患者において 6MWD は酸素摂取量と相関を示し，心疾患予後因子となることが報告されている^{73,74)}．

6MWT の測定方法は，30m の直線上の始点と終点に目印としてコーンを配置し，被験者は 30m 区間を可能な限り早く歩行し，ストップウォッチにて 6 分間測定し，総歩行距離を測定した⁷⁵⁾．

1.7.5 心臓自律神経機能

心臓自律神経機能の評価としては，¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ (¹²³I-metaiodobenzylguanidine ; MIBG)がある．MIBG は心臓交感神経機能のイメージング製剤であり，ノルエピネフリンと類似した構造を持つ．そのため，心臓における MIBG 集積は交感神経終末機能を反映し，集積の状態から心筋の除神経などの心臓交感神経機能障害の評価が可能である⁷⁶⁾．評価には心臓(Heart ; H)と縦隔(Mediastinum ; M)の

MIBG 集積状態を心縦隔比(H/M)として算出する．測定は投与後 15 分の早期像 H/M と投与後 3～4 時間の後期像 H/M，及び早期像に対する後期像の割合として洗出し率(Washout rate: WR)を測定する．測定結果の解釈としては，早期像 H/M は交感神経終末におけるノルエピネフリンの取込み能力を反映し，後期像 H/M はその保持能力を反映する．これらのことから,後期像 H/M の低下や洗出し率の亢進は，心不全における心臓交感神経機能障害を表している⁷⁷⁾．MIBG による心臓交感神経障害の判定の有用性としては，ST 上昇型 AMI 患者の洗出し率の亢進が心疾患を起因とする突然死や心不全の増悪，不整脈の誘発などとの関連や心不全患者の後期像 H/M の低下が予後不良の予測因子であると報告されている⁷⁸⁻⁸⁰⁾．

測定には，デジタルガンマカメラ E.CAM signature(東芝メディカルシステムズ，栃木)を用い，MIBG を 111MBq 注入後 15 分程度と 4 時間後の 2 回撮像した．測定後の平面像より，心臓(Heart: H)と縦隔(Mediastinum: M)に関心領域を設定し，解析ソフト smart MIBG にて早期像・後期像 H/M より得られた WR を算出した．検査は，放射線科医師が MIBG 注入し，放射線技師が撮影を行った．

1.7.6 身体機能の測定

1.7.6.1 握力

AWGS のサルコペニア診断において筋力の指標として握力の評価が示されている．また健常者や高血圧患者を対象に AI x などの動脈硬化度と握力が関連したとされており^{81,82)}，測定が簡便で有用な指標である．

握力測定には、デジタル握力計(TKK-5401, 竹井機器工業, 日本)を使用した。対象患者は立位で上肢を下垂した状態で左右の握力を連続で測定した。測定結果は握力の強い方を採用した。

1.7.6.2 5メートル歩行試験

歩行速度は高齢者の死亡率や入院の重要な予測因子である^{83,84)}。本研究では5m歩行速度(Five-meter Walking Speed; 5MWS)を測定した。この試験には、床に1mと5mの長さが記された直線の廊下を使用した。患者は廊下を歩行したが、加速と減速をコントロールするために内側の5mの範囲を終えるまでの時間を記録した。そのため、測定時には1m前から歩行を開始し、ストップウォッチを用いて左足または右足のいずれかが5mの開始点のマーキングを踏むか、越えた時点で測定を開始し、左足または右足が終点のマークを踏むか越えた時点で測定を終了した。

1.7.6.3 5回椅子立ち上がり試験

5回椅子立ち上がり試験は筋力や身体機能の指標として有用な検査であり、ヨーロッパのサルコペニア診断では5回椅子立ち上がり時間(Five-repetition sit-to-stand time; 5RSST)が評価項目として使用されている¹⁴⁾。5回椅子立ち上がり時間の測定方法は、最初に椅子から立ち上がる能力をテストするために、背もたれが真っすぐな椅子に患者は腕を胸の前で交差し座った状態から1回立ち上がるように指示を行った。成功した場合、患者には立ち座り動作をできるだけ早く5回続け、最終的に5回目は立位姿勢を保持するように指示した⁸⁵⁾。測定用の椅子は床から座面まで40.0cmの高さのものを使用した。

1.7.7 心臓超音波検査

心臓超音波検査により心機能測定を行った。収縮機能として EF, 拡張機能として左室流入血流速波形の拡張早期波形(E)と拡張期僧帽弁輪部移動速度の拡張早期波形(e')の比 ; E/e'を用いた。測定は American Society of Echocardiography のガイドライン^{86,87)}従って、超音波検査に習熟した臨床検査技師が行い、これらの結果を診療録より抽出した。

1.7.8 血液・生化学検査

血液・生化学検査により、アルブミン(Albumin; Alb), クレアチニン(Creatine; Cre), 脳性ナトリウム利尿ペプチド(Brain natriuretic peptide; BNP), ヘモグロビン(Hemoglobin; Hb), 最大クレアチンホスホキナーゼ(Creatine phospho kinase-Max; CPK-Max)を診療録より抽出した。

1.8 本研究の目的

心疾患患者においては、身体機能の低下が生存率などの予後に影響することが知られている⁹⁾。高齢な心疾患患者にとっては、日常生活を送る際に過度に心負荷をかけずに身体活動が行えることが重要である。その為には、心臓と骨格筋の連動した機能が重要であり、この連動した機能こそ酸素摂取量や 6 分間歩行距離に示される運動耐容能と言い替えられる。しかしながら、心臓と骨格筋が連動して良好な循環や身体機能を保つためには、これらを繋ぐ血管の弾性能が良好な状態にあることが重要である。即ち運動時に心臓の負荷を軽減し血液を動脈に溜め込む機能、そして骨格筋が効率的に活動を行えるように血液供給を行う機能である。先行研究においては、健常者を対象に、血管弾性能と骨格筋機能の関連性は報告されている^{55,56)}。しかしながら、心疾患患者についてこれらの

関連性は十分に検討されていない．血管弾性能の障害を惹起している可能性が高い心疾患患者においては，血管弾性能と骨格筋機能および身体機能が関連し，血管弾性能が身体機能に影響する重要な因子であると考えられた．

そのため本論文では，心疾患患者における血管弾性能指標 CAVI と身体機能および骨格筋機能の関連性を検討し，心疾患患者における血管弾性能の重要性を検証する．これにより血管弾性能は心機能や身体機能と同様に心疾患の予後に関わる指標であり，心臓-骨格筋連関における血管弾性能の役割を解明することを目的とした．

2章 予備研究 右側大腿四頭筋等尺性収縮運動による血管弾性能の変化および CAVI 有用性の検討

2.1 目的

健常者の骨格筋量や $\dot{V}O_2$ Peak と血管弾性能の関連性が示されていることから^{55,56)}，健常者においては，筋収縮を伴う運動を行うことにより，血管弾性能の変化や運動時の骨格筋への血液供給の増加が生じると考えられた．そのため，血管弾性能指標を用いて運動による即時的な血管弾性能の変化を捉えることを目的に，健常成人(Healthy adult ; HA)を対象に予備的研究を行った．さらに，血管弾性能の指標として CAVI の有用性を検証するために，PWV との比較を行った．

2.2 研究方法

2.2.1 対象

対象は HA 33 例とした．HA の特性について表 2-a に示す．

研究の参加に当たり，対象者には口頭と書面にて本研究の目的や手順を研究実施者が十分な説明を行い，同意を得た．また本研究実施に当たり，東邦大学医療センター佐倉病院の倫理委員会にて承認を得た(承認番号 S18063)．

2.2.2 方法

2.2.2.1 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動

運動として右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行った(図 2-a)．大腿四頭筋の等尺性収縮運動は膝関節運動を伴わずに大腿四頭筋の最大収縮が得られる筋収縮様式であり，運動方法は 1 回の等尺性収縮運動を 5 カ

ウント保持し 10 回実施した．対象者には運動時には息こらえを行わず息を吐きながら行うように指導した．左側は運動を行わず安静とした．

2.2.2.2 CAVI 測定

CAVI 測定は，左右の CAVI を運動前，運動直後，運動後 5 分の 3 回測定した．測定方法は 1.8.1 に示す方法で行った．

2.2.2.3 血行動態評価

実験中の血行動態の評価をインピーダンス法による非観血式心拍出量モニター(AESCULON-mini, OSYPKA MEDICAL, Germany)にて継続的に測定した．測定は 1.8.2 に示した方法で行った．

2.2.2.4 体組成測定

体組成計(MC-980A; Tanita Corp. Tokyo, Japan)により測定し，四肢骨格筋量の結果より SMI を算出した．体組成の測定および SMI の算出については 1.8.3 に示す方法にて行った．

全ての測定項目の実施・測定手順を図 2-b に示す．

2.2.2.4 PWV の算出

血管スクリーニングシステム VaSera1500(フクダ電子，東京)による CAVI 測定データを元に，心臓・足首脈波伝播速度(haPWV)を以下の式により算出した³⁹⁾．

$$\text{haPWV (m/sec)} = \text{血管長(L)} / (\text{tb} + \text{tba}) \times 10$$

2.2.3 解析

各測定時期においては血圧・心拍数・CAVI・haPWV の比較を Friedman 検定にて行い，Steel-Dwass 検定にて多重比較した．

また運動前・運動直後・運動後 5 分の CAVI と haPWV における血圧や心拍数との関連，および運動前の CAVI・haPWV と SMI の関連性を Spearman の順位相関係数にて検討した．統計的有意水準は 5%とし，解析には SPSS Ver21.0(IBM, 東京)を使用した．

表 2-a 健常成人の特性

HA n=33		
年齢, 歳		27.0 (22.0, 34.0)
BMI, kg/m ²		22.0 (19.9, 24.7)
女性, n(%)		5 (15.2)
sBP, mmHg		124.0 (117.0, 130.5)
dBp, mmHg		76.0 (78.5, 81.0)
HR, bpm		67.5 (60.3, 73.5)
CAVI	Rt	6.3 (5.8, 7.1)
	Lt	6.3 (6.0, 7.1)
haPWV, m/sec.	Rt	6.48 (5.96, 6.81)
	Lt	6.50 (5.91, 6.97)
SMI, kg/m ²		7.61 (7.21, 8.28)

HA;Healthy adult(健常成人), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), haPWV;Heart ankle pulse wave velocity(上腕足首脈波伝播速度), SMI;Skeletal muscle index(四肢骨格筋指数)

値は中央値(四分位範囲)

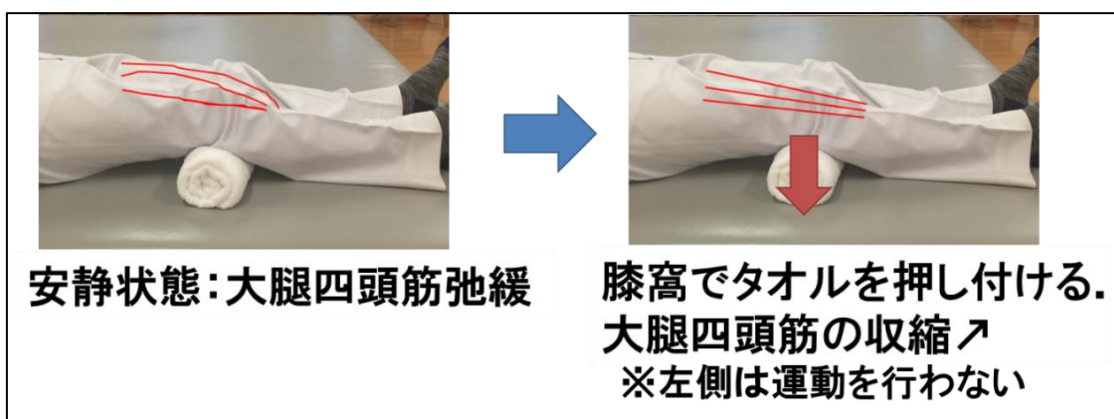


図 2-a 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動の方法

運動方法として，右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を 1 セット当たり 5 カウント持続して筋収縮を行い 10 回行った． 左側の下肢は動かさずに安静とした．

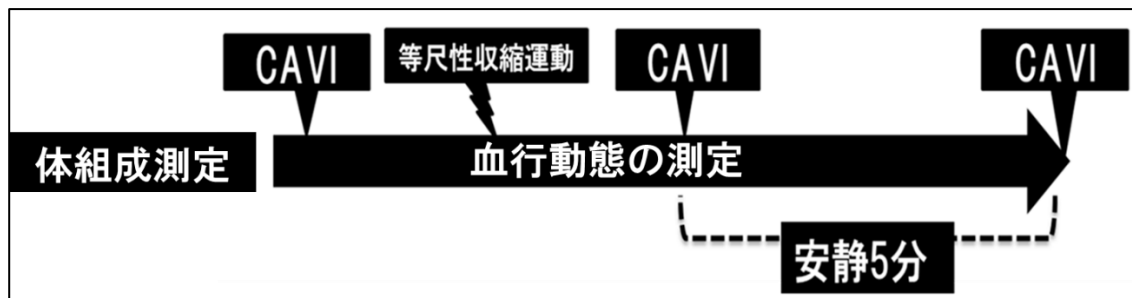


図 2-b 研究の実施・測定手順

測定手順として

- ①体組成測定を行い
- ②安静臥位で両側の CAVI を測定(運動前)
- ③右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を 5 カウント×10 回
- ④安静臥位で両側の CAVI を測定(運動直後)
- ⑤5 分間の安静臥位の後 CAVI 測定(運動後 5 分)

2.3 研究結果

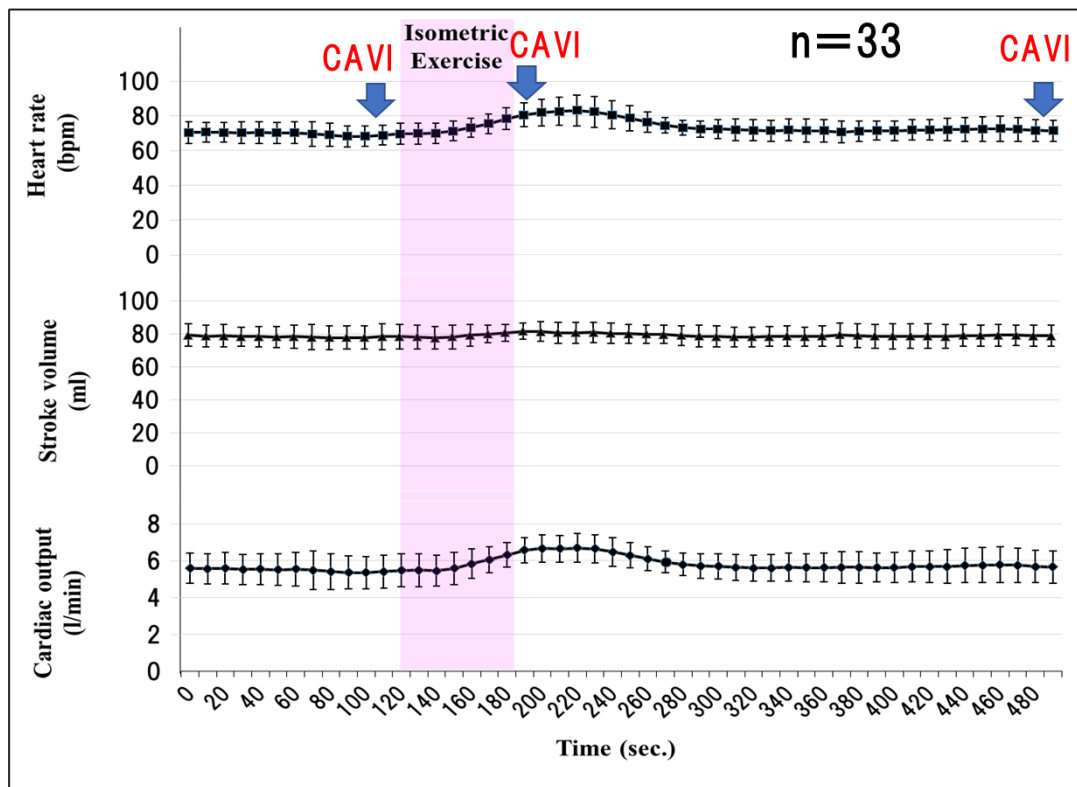
2.3.1 血行動態

安静時から運動時および運動終了までの血行動態は、図 2-c に示すように右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動の途中から HR の上昇が認められた。一方で SV には明らかな変化を認めなかった。CO も同様に運動途中から増加が認められた。

2.3.2 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動による CAVI, haPWV, 血圧, 心拍数の変化

右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動により、血圧は sBP・dBP 共に有意な変化を認めなかった。HR は運動直後に有意に上昇し、運動後 5 分には運動前と同様まで低下を認めた。CAVI-Rt は運動前に比べ有意に運動直後に低下を認め、CAVI-Lt も同様の変化を示した。haPWV-Rt は運動前に比べ有意に運動直後に低下し、haPWV-Lt は変化を認めなかった。

右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動による CAVI, haPWV, 血圧, 心拍数の変化を図 2-d へ示す。



平均±標準偏差

図 2-c 測定時の血行動態

非侵襲性心拍出量モニターにより血行動態を HR と SV を測定し CO を算出した。

桃色の帯の部分には右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行っている部分である。血行動態として、HR は運動途中から上昇し運動後にピークを迎えた。一方で SV は明らかな変化を認めなかった。そのため CO は HR に依存的に増加した。

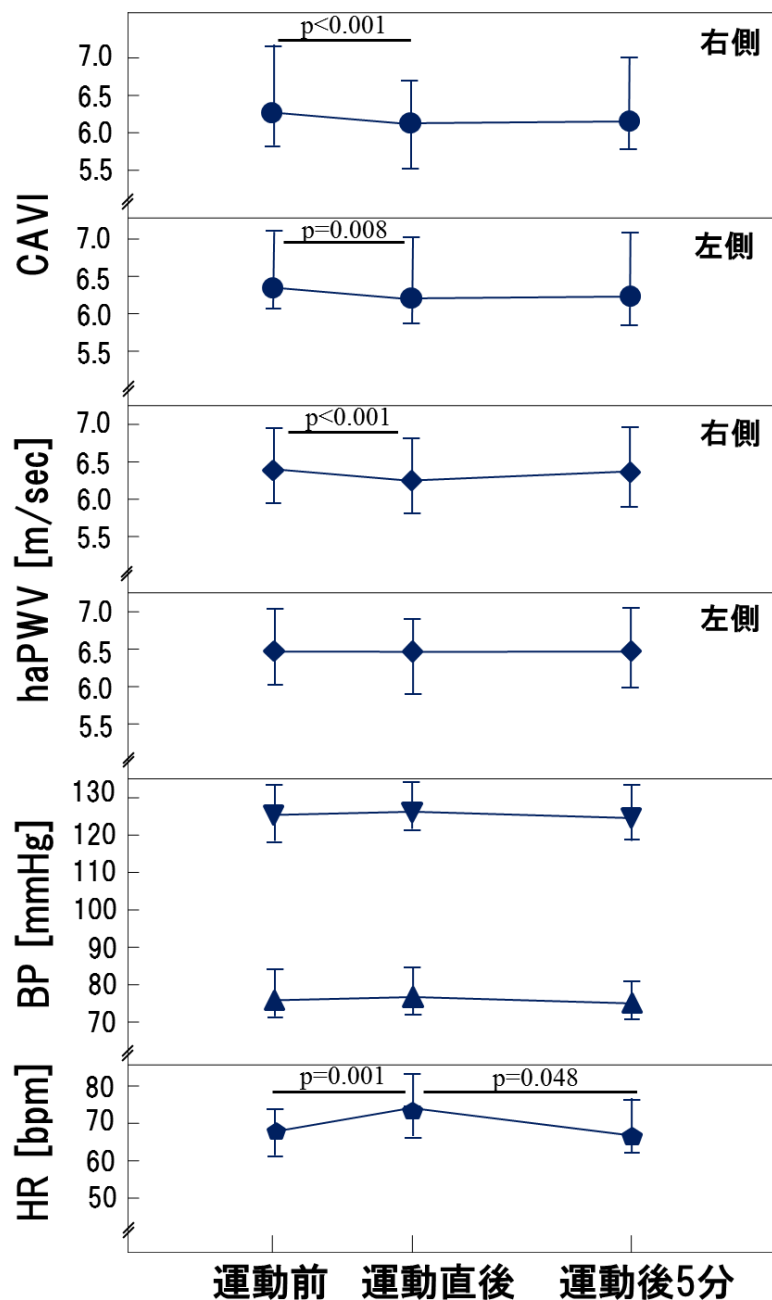


図 2-d 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動による CAVI, ha-PWV, 血圧, 心拍数の変化

CAVI; Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), haPWV; Heart ankle pulse wave velocity(上腕足首脈波伝播速度), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR; Heart rate(心拍数) 中央値(四分位範囲)

2.3.3 各測定時期の CAVI, ha-PWV の血圧と心拍数との関連性

運動前の CAVI は Rt と Lt とともに sBP, dBP, HR に有意な相関を認めなかった．一方で haPWV は Rt と Lt とともに sBP と dBP において相関を認めた．HR とは有意な相関を認めなかった(表 2-b)．

運動直後の CAVI は Rt と Lt とともに sBP・dBP・HR に有意な相関を認めなかった．一方で haPWV は Rt と Lt とともに sBP と dBP において相関を認めた．HR とは有意な相関を認めなかった(表 2-c)

運動後 5 分の CAVI は運動側である Rt において, dBP と HR に相関を認めた．sBP には有意な相関を認めなかった．CAVI-Lt では sBP・dBP に有意な相関を認めなかったが, HR とは相関を認めた．一方で haPWV は Rt と Lt とともに dBP と相関を認めた．sBP と HR とは有意な相関を認めなかった(表 2-d)．

2.3.4 運動前の CAVI, haPWV の SMI との関連性

CAVI は Rt・Lt とともに SMI と有意な負の相関を認めた．一方で haPWV では SMI と有意な相関を認めなかった．図 2-e に左右の CAVI と SMI の散布図, 図 2-f に左右の haPWV と SMI の散布図を示す．

表 2-b 運動前の CAVI, haPWV の血圧, 心拍数との関連性

運動前		Spearman's rank correlation coefficient (ρ)					
		sBP	p値	dBP	p値	HR	p値
CAVI	Rt	-0.067	0.712	0.153	0.396	-0.141	0.531
	Lt	-0.050	0.782	0.156	0.385	-0.149	0.509
haPWV	Rt	0.338	0.054	0.542	< 0.001**	-0.016	0.942
	Lt	0.400	0.021*	0.561	< 0.001**	-0.023	0.319

sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), haPWV;Heart ankle pulse wave velocity(上腕足首脈波伝播速度)

値は中央値(四分位範囲)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

表 2-c 運動直後の CAVI, haPWV の血圧, 心拍数との関連性

運動直後		Spearman's rank correlation coefficient (ρ)					
		sBP	p値	dBP	p値	HR	p値
CAVI	Rt	0.031	0.865	0.202	0.259	-0.310	0.160
	Lt	-0.047	0.796	0.170	0.344	-0.296	0.181
haPWV	Rt	0.398	0.022*	0.583	<0.001**	-0.166	0.461
	Lt	0.354	0.043*	0.548	<0.001**	-0.218	0.329

sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), haPWV;Heart ankle pulse wave velocity(上腕足首脈波伝播速度)

値は中央値(四分位範囲)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

表 2-d 運動 5 分後の CAVI, haPWV の血圧, 心拍数との関連性

運動後5分		Spearman's rank correlation coefficient (ρ)					
		sBP	p値	dBP	p値	HR	p値
CAVI	Rt	-0.101	0.577	0.354	0.043*	-0.396	0.041
	Lt	-0.147	0.415	0.335	0.057	-0.436	0.023*
haPWV	Rt	0.267	0.133	0.637	<0.001**	-0.303	0.124
	Lt	0.208	0.246	0.605	<0.001**	-0.303	0.124

sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), haPWV;Heart ankle pulse wave velocity(上腕足首脈波伝播速度)

値は中央値(四分位範囲)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

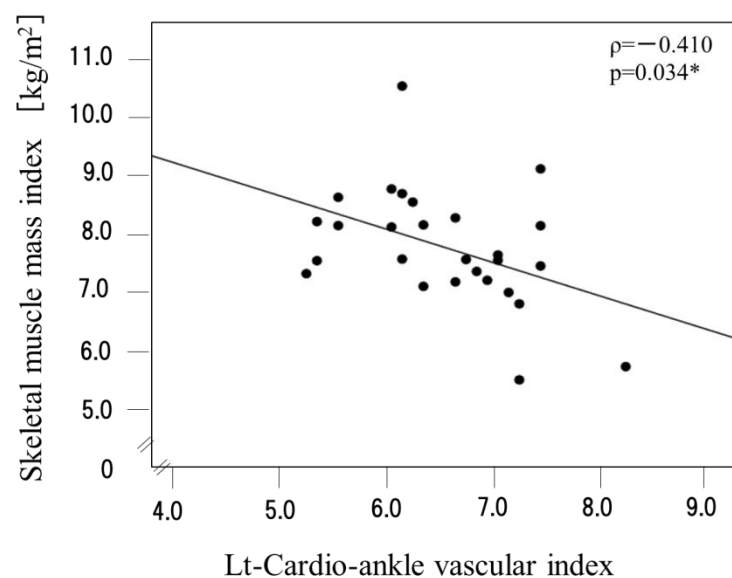
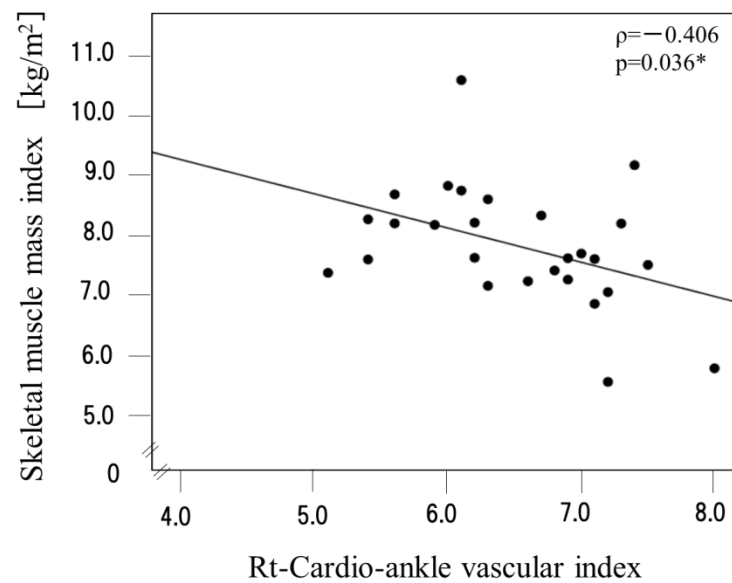


図 2-e 左右 CAVI と SMI の散布図

上図は右 CAVI と SMI の散布図であり，下の図は左 CAVI と SMI の散布図である．左右 CAVI と SMI は負の相関が認められた．

CAVI; Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数)，SMI; Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)，Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$,

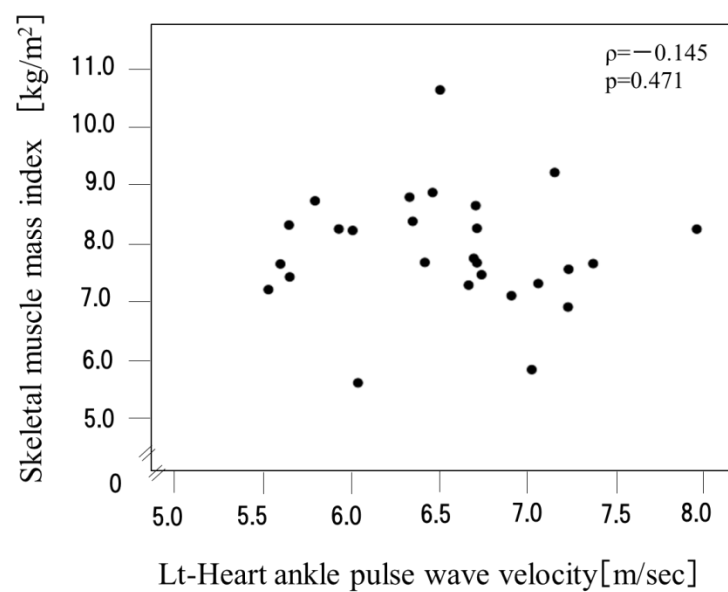
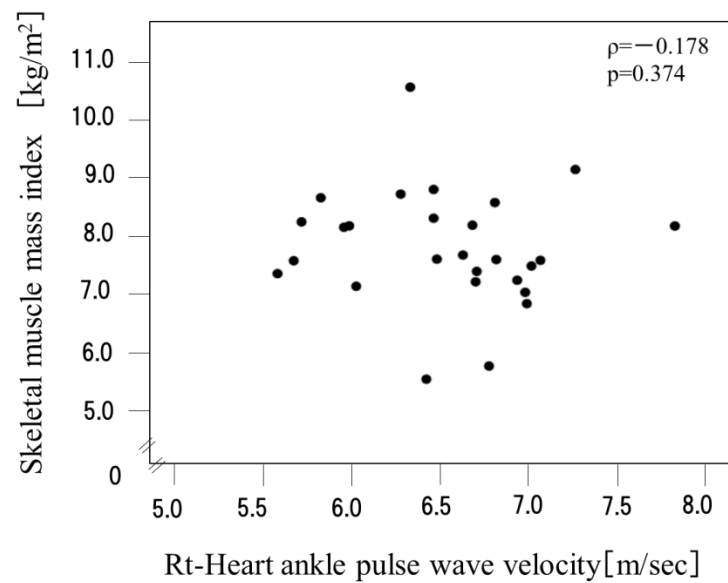


図 2-f 左右 haPWV と SMI の散布図

上の図は右 haPWV と SMI の散布図であり，下の図は左 haPWV と SMI の散布図である．haPWV は左右共に SMI との相関を認めなかった．
 haPWV; Heart ankle pulse wave velocity(上腕足首脈波伝播速度)，
 SMI; Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)，
 Spearman の順位相関係数

2.4 考察

本研究では運動による即時的な血管弾性の変化を捉えるために、HA に対して右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を実施し、血管弾性能を測定した。更に CAVI の有用性を検証するために、CAVI 測定データを元に他の血管弾性能指標である haPWV を算出し、血圧や心拍数および SMI との関連性を検討した。

本研究の結果は、等尺性収縮運動により血管弾性能の指標である CAVI と haPWV は即時的な改善を認めており、弾性血管の拡張反応により血管弾性が改善していることが推察された。血管拡張には内因性 NO など血管拡張物質の分泌が関与しており、運動による血流増加は血管壁のずり応力を増加し NO 分泌を促す⁸⁸⁾。健常高齢者を 6 週間の運動介入群とコントロール群に割り付け、NO の酸化物である亜硝酸(Nitrite)と硝酸塩(Nitrate)の比 Nitrite/ Nitrate(NOx)と血管弾性として baPWV を測定した研究では⁸⁹⁾、介入群の NOx の上昇と baPWV の改善が報告されている。本研究においては NO 測定を行っていないが、NO 分泌の促進を推察できる現象として CO の増加が認められた。

また本研究の対象者において CO は HR の上昇に依存しており、更に CAVI と haPWV の変化と HR の変化は連動していた。運動時の骨格筋代謝には筋自体の機能が重要であるが、同時に骨格筋への十分な血液供給の必要性がある。このことから本研究では運動時に血管弾性能は CO と連動して骨格筋への血液供給に関与していることが示唆された。更に右側の大腿四頭筋の等尺性収縮運動のような局所的な運動でも即時的にも血管弾性が改善することを示して、血管弾性能の即時的な変化を検証した本研究の意義は大きいと考えられた。

血管弾性能の指標として PWV は古くから用いられているが、測定機器により観測する脈波の測定部位が異なるため基準値も異なる³⁵⁾。また国内では測定の簡便さから baPWV が普及したが、測定時の血圧に影響を受けるため、血管拘縮状態などの血管固有の弾性の評価には限界があった。これらの問題を解決する測定機器として CAVI は開発され、その測定原理には PWV と Stiffness parameter β が用いられている。本研究においては、各測定時の CAVI と haPWV における BP や HR の関連性では、haPWV の血圧依存性と CAVI の血圧非依存性が明確となった。即ち haPWV は血圧変動と連動しているのに対して、CAVI では血圧と独立した変化を示していた。その一方で、運動 5 分後では CAVI-Rt と dBP に相関を示し、CAVI が高いと dBP も高値を示した。動脈硬化の進展初期には dBP の上昇が認められるが⁹⁰⁾、本研究では動脈硬化の進展よりも、むしろ運動に伴う動脈の拡張反応の程度を捉え、このことが CAVI との関連性を認めたと考えられた。これらことより運動や薬物投与などの血圧変動を伴う際にも、CAVI を用いることで血管弾性能を精確に評価することが可能と考えられた。

更に本研究では、骨格筋量の指標である SMI における CAVI と haPWV の関連性を検討し、CAVI は SMI と関連するが haPWV は関連しなかった。地域在住の健常高齢者を対象とした研究では⁵⁶⁾、SMI と CAVI に関連を認めることが報告されており、先行研究を支持する結果となった。しかしながら、同じ血管弾性能の指標である haPWV では関連を認めておらず、このことは CAVI による血管弾性能の評価は、骨格筋と血管弾性能の関連性を検討する上で有用性が高いことが示された。

2.5 小括

今回、血管弾性能が運動により即時的に変化する指標であると仮説を立て、予備研究として右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行い、血管弾性能の変化を検証した。この結果、運動直後に血管弾性能の改善を認め、これにより運動時の骨格筋への血流分配や血液供給に血管弾性能が関与していることが示唆された。また、短期間で局所的な運動でも即時的に血管弾性能が改善するという新たな知見が得られた。

また CAVI と haPWV の比較により、CAVI は血圧非依存性で血管固有の弾性能を評価することが可能で、血管弾性能の指標として有用であることが立証された。更に、血管弾性の指標である CAVI と骨格筋量は関連するため、CAVI を指標とした血管弾性能と骨格筋には何らかの相補的な影響があることが考えられた。

3 章 研究 I 急性心筋梗塞における最高酸素摂取量と心臓交感神経機能および血管弾性能 CAVI の関連性

3.1 目的

心疾患患者において最高酸素摂取量低下や自律神経機能障害は生命予後に影響する重要な指標である^{9,78)}。一方で心臓とその他の臓器や骨格筋を繋ぐ動脈の弾性機能が酸素摂取量や自律神経機能と関連するのか十分検討されていなかった。心疾患患者の身体活動において、自律神経機能と血管弾性能が関与することを検証した。

3.2 研究方法

3.2.1 対象

東邦大学医療センター佐倉病院で2012年から2014年に急性心筋梗塞(Acute myocardial infarction : AMI)にて入院後、心臓リハビリテーションを行い、退院時にCPXとCAVIを測定したAMI患者15例とし、MIBGは検査が可能であった8例を対象とした。本研究の対象患者の背景を表3-aに示す。

研究参加に当たり、対象患者に口頭と書面にて本研究の目的や手順を研究実施者が十分に説明し同意を得た。また研究実施に当たり東邦大学医療センター佐倉病院および埼玉県立大学の倫理委員会にて承認を得た(承認番号2012-016, 24708)。

表 3-a AMI 患者の背景

		n=15
年 齢		66.0±9.6
BMI		23.8±2.6
Peak CPK (IU/l)		1137.1±1096.4
CR期間 (日)		11.1±7.7
男 性		12(80.0)
高血圧		7(46.7)
脂質異常症		9(60.0)
喫煙歴あり		12(80.0)
責任病変枝	右冠動脈	4(26.7)
	左前下行枝	10(66.7)
	左回旋枝	1(6.6)

AMI;Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞), BMI;Body mass index(ボディマス指数), CPK; Creatine phospho kinase(クレアチンホスホキナーゼ), CR;Cardiac rehabilitation(心臓リハビリテーション)

3.2.2 方法

以下の全ての測定項目は，医学的治療が終了した退院前に実施した．

3.2.2.1 CAVI 測定

血管弾性能の指標として CAVI を血管スクリーニングシステム Vasera1500（フクダ電子，東京）にて測定した．測定方法については本文 1.8.1 の方法にて実施した．

3.2.2.2 心肺運動負荷試験

$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ は呼気ガス分析を用いた CPX にて測定した．測定方法については本文 1.8.4.1 の方法にて実施した．

3.2.2.3 心臓自律神経機能の測定

心臓自律神経機能の評価方法としては，MIBG を測定した．方法は，本文 1.8.5 の方法にて実施した．

3.2.2.4 心臓超音波検査

心臓超音波検査にて心機能の指標として，EF と E/e' を測定した．測定方法については本文 1.8.7 の方法にて実施した．

3.2.3 解析

Shapiro-Wilk 検定にて正規性を確認し，各指標の関連性を Pearson 積率相関係数にて検討した．解析には，SPSS ver.21.0(IBM. 東京)を用い，統計的有意水準は 5%とした．結果は，平均値±標準偏差を記載した．

3.3 研究結果

AMI 患者の退院時の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と MIBG 各指標, CAVI 等の臨床データは表 3-b に示す.

$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と MIBG 指標の相関は, 早期像 H/M は相関係数 $r=0.85$, 寄与率 $r^2=0.72(p=0.008)$, 後期像 H/M は $r=0.79$, $r^2=0.62(p=0.01)$ と有意な相関を認めた. 一方, WR は有意な相関を認めなかった(図 3-a). これらの結果から, $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と心臓自律神経機能との間の関連が示された. CPX における安静時 HR と最高 HR の差(最高 HR-安静時 HR ; ΔHR)と MIBG 各指標間の相関関係は, ΔHR と早期像 H/M は $r=0.80$, $r^2=0.64(p=0.034)$, 後期像 H/M が $r=0.86$, $r^2=0.74(p=0.006)$ であった. ΔHR と WR は有意な相関を認めなかった. このことから, 運動時心拍応答と心臓自律神経機能の間には関連があることが示された. 同時に, $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と ΔHR は $r=0.71$, $r^2=0.50(p=0.009)$ と有意な相関を認め, $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と運動時心拍応答の関連も示された.

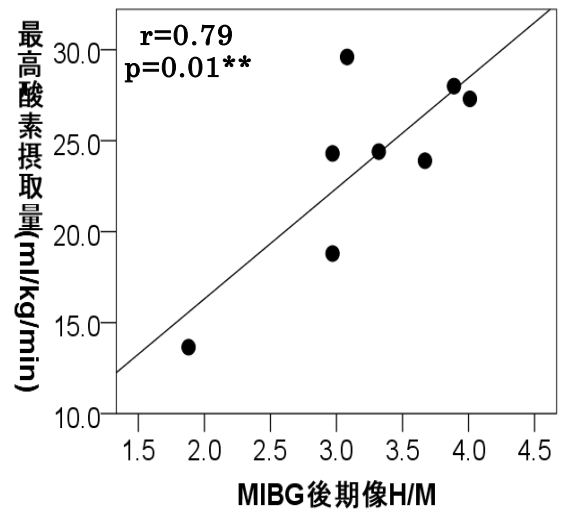
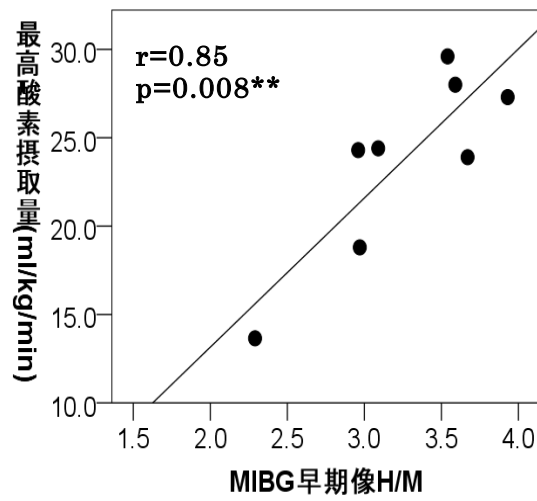
CAVI と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ は, $r=-0.67$, $r^2=0.45(p=0.006)$ と有意な相関を認めた(図 3-b). このことから, 血管弾性能の低下と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の低下に関連が示された.

また, CAVI と MIBG の各指標間の相関については, 早期像 H/M は $r=-0.76$, $r^2=0.58(p=0.028)$, 後期像 H/M は $r=-0.84$, $r^2=0.71(p=0.009)$ であり, WR が $r=0.70$, $r^2=0.49(p=0.048)$ と有意な相関を認めた(図 3-c). これらの結果から, 今回対象とした AMI 患者においては, 血管弾性能と心臓自律神経機能との関連が示された.

表 3-b AMI 患者の臨床データ

			N
CPX	VO _{2 Peak} (ml/kg/min)	21.2 ± 5.1	15
	安静時 HR (回/分)	73.1 ± 11.8	15
	最高 HR (回/分)	129.7 ± 16.1	15
	ΔHR (最高 HR－安静時 HR)	56.6 ± 18.7	15
CAVI		8.7 ± 1.3	15
MIBG	早期像 H/M	3.3 ± 0.5	8
	後期像 H/M	3.2 ± 0.7	
	洗出率(%)	24.4 ± 12.4	
	左室駆出率(%)	65.4 ± 11.8	15
	左室拡張末期径(mm)	44.7 ± 3.5	15

CPX; Cardio-pulmonary exercise testing(心肺運動負荷試験), VO_{2 Peak}; Oxygen uptake_{Peak}(最高酸素摂取量), HR; Heart rate(心拍数), CAVI; Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), MIBG; ¹²³I-metaiodobenzylguanidine(¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ), H/M; Heart/Mediastinum(心縦隔比)
平均 ± 標準偏差



$r=-0.43$
 $p=0.285$

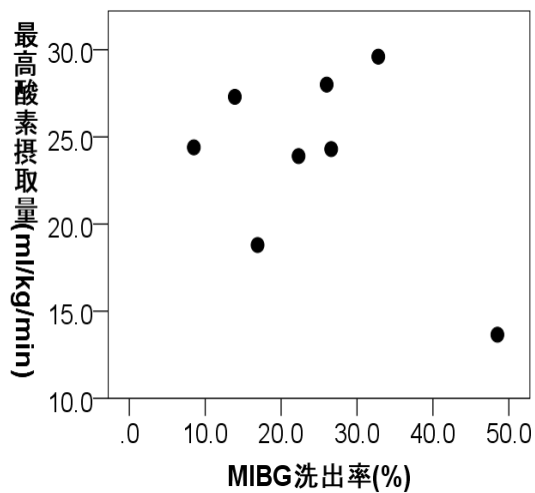


図 3-a $\dot{V}O_2$ Peak と MIBG 各指標の関連性

酸素摂取量は心臓自律神経機能 MIBG の早期像と後期像と相関を認めたが、洗出率とは相関を認めなかった。

Pearson 積率相関係数 $**$; $p < 0.01$, n.s.; 有意差なし

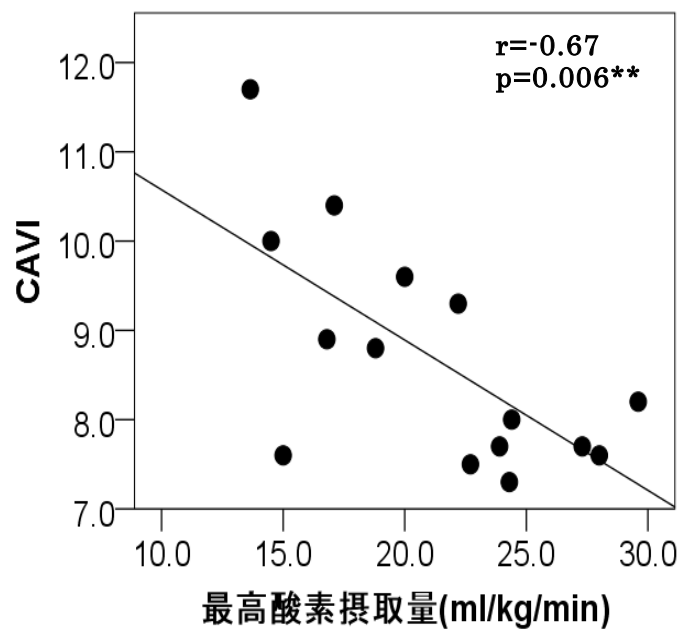


図 3-b $\dot{V}O_{2 \text{ Peak}}$ と CAVI の関連性

血管弾性能 CAVI と酸素摂取量は相関を認めた.

Pearson 積率相関係数 $** ; p < 0.01$

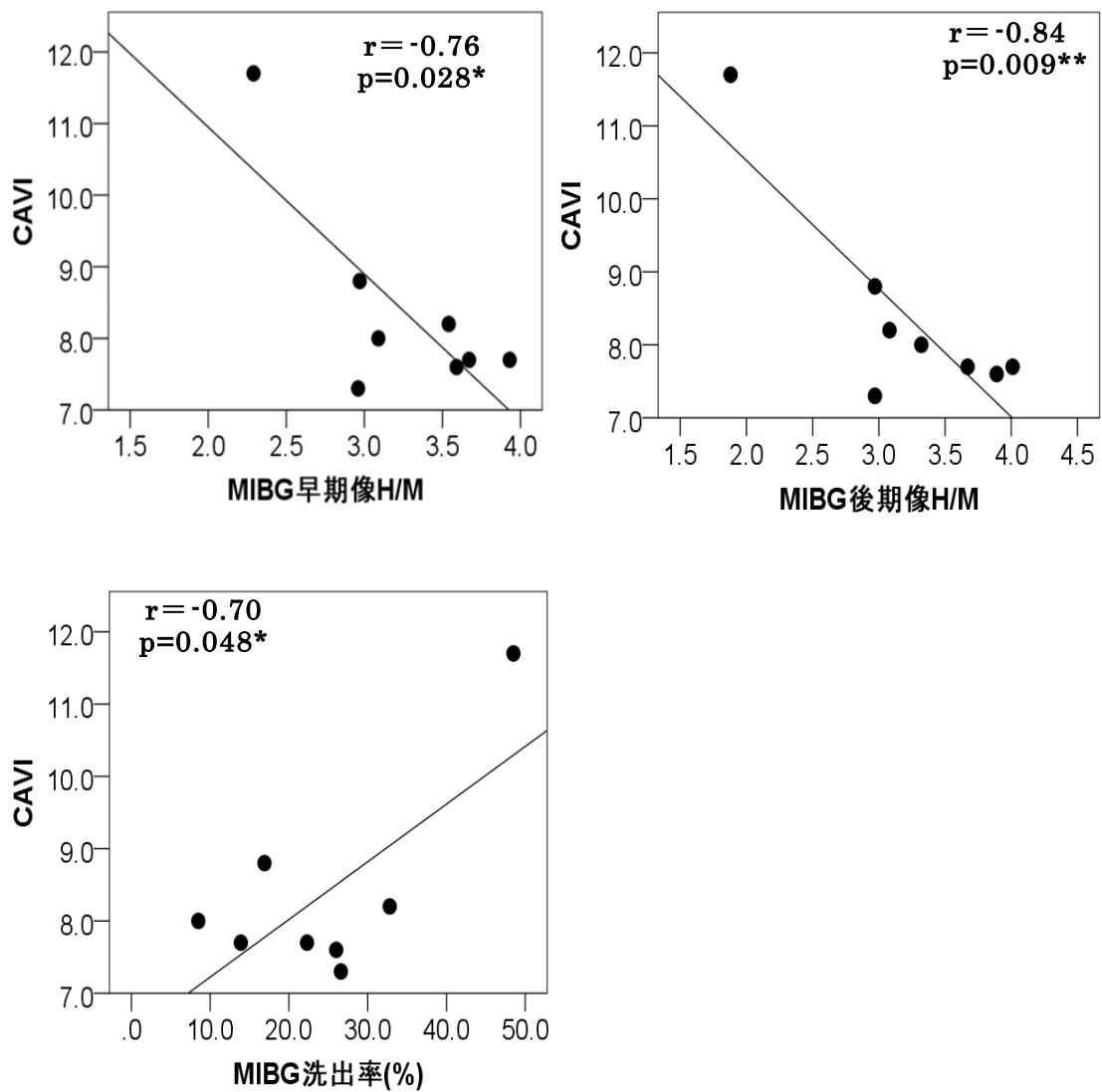


図 3-c MIBG と CAVI の関連性

血管弾性能 CAVI と心臓自律神経機能 MIBG の早期像と後期像および洗出率はそれぞれ相関を認めた。

Pearson 積率相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

3.4 考察

$\dot{V}O_2$ Peak は心機能や末梢組織の酸化能により規定され，これらの調節には心臓自律神経機能や血管弾性能が重要な役割を果たす⁹¹⁻⁹³⁾．しかしながら，これら因子間の関連性については不明な点が多い．本研究では，心疾患の生命予後規定因子とされる $\dot{V}O_2$ Peak と心臓自律神経機能指標として MIBG および血管弾性能指標 CAVI の関連性を横断的に検討した．

MIBG は放射性同位体を用いた心臓交感神経活性をイメージする製剤であり，ノルエピネフリンと類似した構造を持つ．MIBG 集積は交感神経終末機能を反映し，心筋除神経等の心臓自律神経機能障害の評価が可能である⁷⁷⁾．早期 H/M は心臓交感神経終末での MIBG 取込み機能，後期 H/M は保持する機能を評価し，早期像と後期像より得られた WR 上昇は心臓自律神経機能障害を示す．結果においては $\dot{V}O_2$ Peak と MIBG 各指標の関連が認められた．酸素摂取量は，SV と HR 及び動静脈酸素較差の積で表され，SV と HR は心機能等の中枢性因子であり，動静脈酸素較差は骨格筋量やミトコンドリア機能などの末梢性因子に影響を受ける⁹⁴⁾．本研究の結果， $\dot{V}O_2$ Peak と MIBG の早期像・後期像 H/M の関連は，心臓自律神経機能による心機能への影響が考えられた．このことを裏付ける結果として，早期像・後期像 H/M と Δ HR の関連が挙げられる．運動時の心拍応答に心臓自律神経機能の役割は重要であり，心不全患者は慢性的な心臓自律神経機能障害により，中等度以上の運動におけるノルエピネフリンの増加が少なく心拍反応が低下するために，重症例ほど運動時の HR 増加が減少すると報告されている⁹⁵⁾．また，左室機能低下が高度になるにつれて後期像 H/M 低下と WR 上昇が顕著となると報告されている⁹⁶⁾．これらのことから，心臓自律神経機能障害に伴う SV や HR

の調節障害が生じ $\dot{V}O_2$ Peak の低下が推察された．また，圧受容体反射感受性(Baroreflex sensitivity;BRS)は心拍反応を司ることから酸素摂取量を規定し，運動時の循環反応は BRS を介した心臓自律神経機能による HR や収縮力等の調整，および血管弾性能が重要であると報告されている⁹⁷⁾．本研究において， $\dot{V}O_2$ Peak と Δ HR は相関し，運動時の心拍応答が保たれている者が $\dot{V}O_2$ Peak も高いことが認められた．これらより，心臓自律神経機能障害と $\dot{V}O_2$ Peak の関連は，運動時心拍応答の減弱に伴う心拍出量減少，及び末梢血管抵抗増加に伴う骨格筋血流の低下のためと考えられた．

心臓自律神経機能と血管弾性能の関連については，酸素摂取量は末梢血管拡張性に伴い増加するが，持続的な自律神経機能の亢進は細動脈の血管拡張反応を抑制し，骨格筋への酸素供給量を低下させる．また，MIBG 後期像 H/M と運動中の運動筋血管拡張能及び反応性充血が関連すると報告されている⁹⁸⁾．このことから，本研究の結果は自律神経機能の障害に伴う血管弾性能の低下により MIBG と CAVI の関連性を示していたと考えられた．

本研究結果において，心臓自律神経機能の指標である MIBG の測定が可能であったのは 8 例と全体の約半数であり，その背景としては，心臓自律神経機能障害に影響する糖尿病罹患患者の除外や，核医学検査の侵襲性による循環器内科医の検査実施への判断が影響していたことが考えられた．自律神経機能における運動時の心臓や血管などの循環器系の調節機構は，骨格筋への血流分配において重要な役割を示すと考えられる⁹⁹⁾．しかしながら，症例数の少なさから本研究結果のみで心臓自律神経

機能と最高酸素摂取量および血管弾性能の関連を言及できず、更なる検討が必要と考えられた。

動脈弾性能は、心拍動に合わせ流れる血液を定常流に近い形に変えるウインドケッセル効果により、心収縮期には大血管は拡張して血液を貯留し、心拡張期に大血管が収縮することで定常的に骨格筋等の末梢器官へ血液供給を行っている¹⁰⁰⁾。そのため、血管弾性能の低下は末梢器官への血液供給量を減少させると考えられた。このことより、CAVI と $\dot{V}O_2$ Peak の関連は、動脈硬化の進展による血管弾性能指標 PWV の低下が骨格筋等への血液供給量低下を惹起し^{93,94)}、動静脈酸素含有量較差の低下が生じたためと考えられた。先行研究における動脈伸展性は血压依存性の高い PWV による評価であり、本研究は血压非依存性の CAVI により血管弾性能と最高酸素摂取量の関係を認めたことから、信頼性は高い結果と考えられた。また、最高酸素摂取量と日常的な活動量の関連が報告されており¹⁰¹⁾、身体活動量が多いほど全身的な循環動態の変化が生じやすいと考えられ、これについては予備研究のインピーダンス法による心拍出量計測時の運動に伴う心拍数や心拍出量の増加機序からも示された。更に Endes ら¹⁰²⁾により、50 歳以上の中高齢者において、身体活動が高いほど CAVI による動脈硬化度が低いことが報告されている。これらのことから、活動量の低下は酸素摂取量の低下と血管弾性能の障害を生じ、本研究結果である血管弾性能 CAVI と最高酸素摂取量の関連性は、AMI 患者の身体活動量を反映している可能性が考えられた。本研究結果は、運動などの身体活動量が CAVI 値に影響を与えている可能性が考えられた。そのため、運動などを含めた身体活動量の増加は、運動筋への血流分配や静脈還流の増加に伴う心拍数や心拍出量の増加により血管弾

性能を改善し、このことが心臓-骨格筋連関に寄与し最高酸素摂取量の増加に繋がることが推察された。

3.5 小括

研究 I において、AMI 患者の $\dot{V}O_2$ Peak と血管弾性能 CAVI、および MIBG は相関を認め、心臓自律神経機能や身体機能および血管弾性能がそれぞれ関連するという新たな知見であった。これは、AMI 患者の全身的な活動においては、運動時の心拍応答が保たれることで心拍出量が増加し、これを大血管の弾性能により拍出された血液を受け止めて貯留し末梢組織へ供給する。これにより、骨格筋への安定した血液供給が可能になると考えられ、心臓自律神経機能や血管弾性能が、身体活動時の循環動態において重要な役割を担っていることが示唆された。

しかしながら、本研究では CAVI や MIBG 以外に $\dot{V}O_2$ Peak に関連する要因を検討しておらず、その他の臨床指標も含め $\dot{V}O_2$ Peak に寄与する因子を検討していく必要性が考えられた。

4 章 研究Ⅱ 心疾患患者における最高酸素摂取量の寄与因子の検討

研究Ⅱ-1 急性心筋梗塞患者における最高酸素摂取量の規定因子としての CAVI

4.1 目的

研究Ⅱ-1 では, AMI 患者の予後因子として重要である $VO_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性を検討し, 血管弾性能 CAVI が $VO_{2\text{ Peak}}$ に寄与する因子であるということを仮説立て, 検証した.

4.2 研究方法

4.2.1 対象

東邦大学医療センター佐倉病院で 2017 年から 2019 年までに入院し, AMI の診断にて治療目的に入院し, 心臓リハビリテーションを実施し退院時に CPX を施行した AMI 患者 61 例である.

研究参加への説明と同意は, オプトアウトにて東邦大学医療センター佐倉病院のホームページ上に掲載した. また研究実施に当たり 東邦大学医療センター佐倉病院および埼玉県立大学の倫理委員会にて承認を得た(承認番号 S18042, 30501).

4.2.2 方法

以下の測定項目はすべて治療が終了し病態の安定した退院前に実施した。

4.2.2.1 CAVI 測定

血管弾性能の指標として CAVI を血管スクリーニングシステム Vasera1500(フクダ電子, 東京)にて測定した。測定は本文 1.8.1 の方法にて実施した。

4.2.2.2 心肺運動負荷試験

$\dot{V}O_2$ Peak は呼気ガス分析を用いた CPX にて測定した。測定は本文 1.8.4.1 の方法にて実施した。

4.2.2.3 体組成測定

SMI を算出するために、四肢骨格筋量を体組成計(BIA; MC-980A; Tanita Corp. Tokyo, Japan)により測定した。測定は本文 1.8.3 の方法にて実施した。

4.2.2.4 心臓超音波検査

心臓超音波検査にて心機能の指標として、EF と E/e'を測定した。測定方法は本文 1.8.7 の方法にて実施した。

4.2.3 解析

Spearman の順位相関係数にて $\dot{V}O_2$ Peak と CAVI 等の臨床指標との関連性を検討した。更に $\dot{V}O_2$ Peak と有意な相関を認めた指標を独立因子として、Stepwise の重回帰分析を行い、 $\dot{V}O_2$ Peak の寄与因子を抽出した。統計的有意水準は 5%とし、解析には SPSS Ver21.0(IBM, 東京)を使用した。

4.3 研究結果

4.3.1 急性心筋梗塞患者の特性

患者特性を表 4-a に示す.

4.3.2 CPX 結果

CPX の結果について表 4-b に示す.

4.3.3 AMI 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性

$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と有意な相関を認めたのは年齢 ($\rho=-0.323$, $p=0.013$), Cre ($\rho=-0.285$, $p=0.029$), BNP ($\rho=-0.435$, $p=0.002$), Hb ($\rho=0.297$, $p<0.001$), E/e' ($\rho=-0.386$, $p=0.006$), CAVI ($\rho=-0.437$, $p=0.001$), SMI ($\rho=0.386$, $p=0.003$)であった. AMI 患者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性を表 4-c に示し, $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と CAVI との散布図を図 4-a に示す.

4.3.4 AMI 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ への寄与因子

AMI 患者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の規定因子の抽出のために, $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ との相関を認めた年齢, Cre, BNP, Hb, E/e', CAVI, SMI を投入し重回帰分析を行った結果, 規定因子として 2 つの Model が成立した. Model 1 では CAVI ($\beta = -0.558$; $p<0.001$) が抽出され($r = 0.558$, $r^2 = 0.311$), Model 2 では CAVI ($\beta = -0.476$; $p<0.001$)と Hb ($\beta = 0.374$; $p = 0.005$)が抽出された($r = 0.666$, $r^2 = 0.444$). AMI 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ 規定因子の結果を表 4-d へ示す.

表 4-a 急性心筋梗塞患者の特性

Variable	AMI (<i>n</i> = 61)
Male, <i>n</i> (%)	52 (85.2)
Age, years	65.0 (54.0, 73.5)
BMI, kg/m ²	22.6 (21.0, 25.4)
sBP, mmHg	115.0 (106.3, 127.0)
dBP, mmHg	76.0 (64.0, 83.0)
HR, bpm	60.0 (55.8, 66.8)
Alb, g/dL	4.0 (3.6, 4.2)
Cre, mg/dL	0.92 (0.81, 1.06)
BNP, pg/mL	81.7 (60.3, 151.8)
Hb, mg/dL	13.5 (12.1, 14.4)
CPK _{max} ,	2096.5 (1182.0, 3303.3)
EF, %	60.0 (51.0, 67.0)
E/e'	10.2 (9.0, 13.6)
CAVI	8.9 (8.2, 10.2)
SMI, kg/m ²	7.3 (6.4, 8.4)

AMI;Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞), Male(男性), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic Blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), Hb;Hemoglobin(ヘモグロビン), CPK; Creatine phospho kinase(クレアチンホスホキナーゼ), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)

中央値(四分位範囲)

表 4・b 急性心筋梗塞患者の CPX 結果

Variable	AMI (n = 61)
VO ₂ AT, ml/kg/min.	13.8 (11.7, 15.4)
Peak, ml/kg/min.	17.7 (15.9, 20.8)
HR AT, beat/min.	103.5 (90.5, 110.8)
Peak, beat/min	123.5 (107.0, 133.8)
VO ₂ /HR Peak, ml/beat	9.4 (7.9, 10.9)
VE vs VCO ₂ slope	32.0 (28.6, 37.0)
ΔVO ₂ /ΔWR, ml/min/watt	8.1 (7.3, 9.0)

AMI;Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞), VO₂;Oxygen uptake(酸素摂取量), AT; Anaerobic threshold(嫌気性代謝閾値), HR;Heart rate(心拍数), VE;Ventilatory equivalent(換気等量), VCO₂;Carbon dioxide output(二酸化炭素排出量) WR;Work rate(仕事率)

値は中央値 (四分位範囲)

表 4-c AMI における $\dot{V}O_2$ Peak と臨床指標の関連性

Variable	AMI	
	correlation coefficient (ρ)	p-value
Age	-0.323	0.013*
BMI	0.200	0.126
sBP	-0.041	0.755
dBP	-0.077	0.563
HR	-0.249	0.062
Alb	0.217	0.099
Cre	-0.285	0.029*
BNP	-0.435	0.002**
Hb	0.484	<0.001**
CPK max	0.031	0.816
EF	0.124	0.378
E/e'	-0.386	0.006**
CAVI	-0.437	0.001**
SMI	0.386	0.003**

AMI; Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic Blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR; Heart rate(心拍数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), Hb; Hemoglobin(ヘモグロビン), CPK; Creatine phospho kinase(クレアチンホスホキナーゼ), EF; Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), CAVI; Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), SMI; Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)

Spearman の順位相関係数

* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

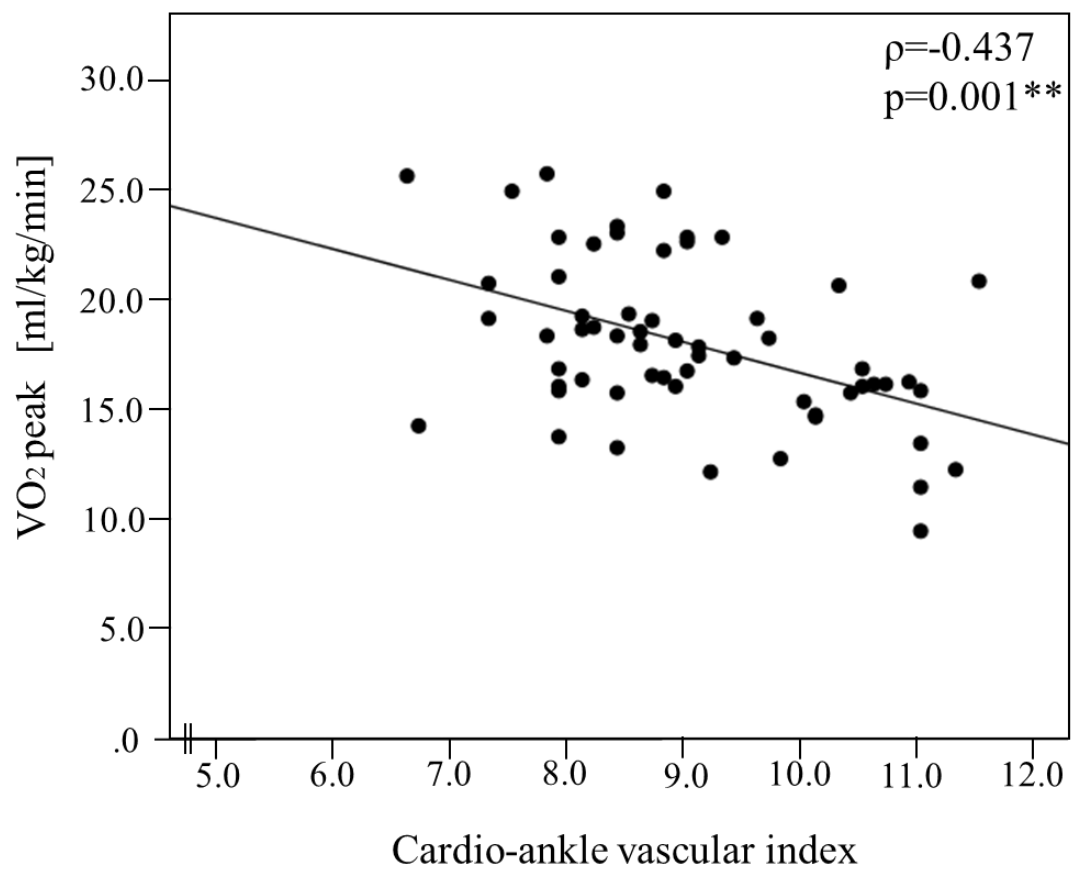


図 4-a AMI 患者における CAVI と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の散布図

AMI 患者の血管弾性能 CAVI と最高酸素摂取量は相関を認めた。

$^{**}; p < 0.01$

表 4-d AMI 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ への寄与因子

Model	Variable	r	r^2	β	p-value
Model 1	CAVI	0.558	0.311	-0.558	<0.001**
Model 2	CAVI	0.666	0.444	-0.476	<0.001**
	Hb			0.374	0.005**

CAVI; Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), Hb; Hemoglobin(ヘモグロビン)

重回帰分析(Stepwise) ** ; $p < 0.01$

4.4 考察

我々は先行研究にて AMI 患者を対象に $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と CAVI の関連性を報告しており¹⁰³⁾、今回は新たにその他の臨床指標も含め $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ との関連性を検討した。結果として、 $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と関連を認めたのは、CAVI をはじめ、年齢、BNP、Hb、E/e', SMI であった。これらの結果からは、全身的な循環動態や骨格筋代謝が酸素摂取量と関連することが推測された。即ち、心臓の拡張能が保たれて十分に血液を充満した後、心収縮期に入ると大動脈は弾性能により拡張して血液を貯留し、再び心拡張期にはエラスチン線維による弾性復元力で血管収縮することで、連続的に骨格筋等の末梢組織へ血液供給を行う¹⁰⁴⁾。更に末梢の骨格筋では、ヘモグロビンによる筋組織の酸素化と骨格筋代謝能力が酸素摂取量に影響を与えている。これらの事は、全身運動における心臓-血管-骨格筋連関と捉えることができる。そのため、本研究における CAVI と $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の相関は、動脈の血管弾性能の低下により骨格筋等への血液供給量低下を惹起し、これにより動静脈酸素含有量較差の低下が生じるためと考えられた。また先行研究において、地域在住高齢者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と骨格筋量は関連を示したと報告されている¹⁰⁵⁾。この点に関して先行研究同様の結果であり、Fick 式の示す骨格筋機能が SMI に相当すると考えられた。

AMI 患者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子として CAVI が認められた。 $\dot{V}O_2$ の限界因子は、(1)呼吸システム内に存在し、動脈内酸素濃度を適切な水準に維持できるか、(2)心機能に存在し、活動筋への O_2 運搬量がどの程度か、(3)末梢循環系に存在し、必要とする血液をどこまで適切に還流することができるか等であり、このことから運動時の骨格筋など末梢組織の血流分配をいかに最適に行うかが重要と報告されている¹⁰⁶⁾。また本研究の

$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ へ寄与する因子として、Model 2 では Hb も寄与因子として抽出された。貧血は心不全の増悪因子であり、組織酸素化不良は骨格筋における代謝反応の低下を惹起する¹⁰⁷⁾。これらのことから、AMI の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ には血管弾性能による末梢組織への血流分配および血液供給が保たれていることを前提として、更に骨格筋組織への良好な酸素化が寄与することが示唆された。

4.5 小括

AMI 患者を対象に $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性を検討し、更に $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子を検証した。 $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ などの全身的な運動時には心臓拡張機能や血管弾性能、骨格筋量や組織酸素化が関連し、このことは酸素摂取量における心臓-血管-骨格筋連関の役割を示している。更には、血管弾性能 CAVI とヘモグロ빈は $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ に寄与し、AMI 患者における全身的な運動限界は血管弾性による組織の血液分配と血液供給に規定され、更に骨格筋などの組織の良好な酸素化が重要であることが新たな知見として示された。

研究Ⅱ-2 心不全患者における最高酸素摂取量の規定因子としての CAVI

4.6 目的

心不全患者における酸素摂取量は予後因子として重要であるが⁹⁾、心不全(Heart failure ; HF)患者では、病因や病期により重症度なども様々であり、AMI 患者よりも複雑な病態を呈する。これら AMI とは病態の異なる HF 患者において、 $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ に関連する因子を検討し、更に血管弾性能 CAVI は HF 患者においても $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子であると仮説を立て、立証することを目的とする。

4.7 研究方法

4.7.1 対象

東邦大学医療センター佐倉病院で 2017 年から 2019 年までに入院し、HF 診断にて治療目的に入院し、心臓リハビリテーションを実施し退院時に CPX を施行した HF 患者 57 例である。

研究参加への説明と同意は、オプトアウトの形式にて東邦大学医療センター佐倉病院のホームページ上に掲載した。また研究実施に当たり東邦大学医療センター佐倉病院および埼玉県立大学の倫理委員会にて承認を得た(承認番号 S18042, 30501)

4.7.2 方法

以下の測定項目はすべて退院前の病態が安定した状態で実施した。

4.7.2.1 CAVI 測定

血管弾性能の指標として CAVI を血管スクリーニングシステム Vasera1500(フクダ電子, 東京)にて測定した。測定は本文 1.8.1 の方法にて実施した。

4.7.2.2 心肺運動負荷試験

$\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ は呼気ガス分析を用いた CPX にて測定した。測定は本文 1.8.4.1 の方法にて実施した。

4.7.2.3 体組成測定

SMI を算出するために、四肢の骨格筋量を体組成計(BIA; MC-980A; Tanita Corp. Tokyo, Japan)により測定した。測定は本文 1.8.3 の方法にて実施した。

4.7.2.4 心臓超音波検査

心臓超音波検査にて心機能の指標として、EF と E/e'を測定した。測定は本文 1.8.7 の方法にて実施した。

4.7.3 解析

Spearman の順位相関係数にて $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と CAVI 等の臨床指標との関連性を検討した。更に $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と有意な相関を認めた指標を独立変数とした Stepwise の重回帰分析を行い、 $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子を抽出した。統計的有意水準は 5%とし、解析には SPSS Ver21.0(IBM, 東京)を使用した。

4.8 研究結果

4.8.1 患者特性

患者特性を表 4-e に示す.

4.8.2 CPX 結果

CPX 指標の結果について表 4-f に示す.

4.8.3 HF 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性

HF 患者において $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と有意な相関を認めたのは年齢 ($\rho=-0.323$, $p=0.014$), Alb ($\rho=0.301$, $p=0.026$), BNP ($\rho=-0.325$, $p=0.016$), Hb ($\rho=0.297$, $p=0.028$), CAVI ($\rho=-0.356$, $p=0.008$)であった. $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と SMI には明らかな相関を認めなかった. HF 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性を表 4-g へ示す.

4.8.4 HF 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ 規定因子

HF 患者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の規定因子の抽出のために, $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ との相関を認めた年齢, Alb, BNP, Hb, CAVI を投入し重回帰分析を行った結果, 規定因子として CAVI ($\beta = -0.390$; $p = 0.002$)が抽出された($r = 0.390$, $r^2 = 0.152$). HF における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ 規定因子の結果を表 4-h へ示す.

表 4-e 心不全患者の特性

Variable	HF <i>n</i> = 57
Male, <i>n</i> (%)	43 (75.4)
Age, years	63.5 (53.0, 75.0)
BMI, kg/m ²	22.6 (20.4, 26.0)
sBP, mmHg	115.5 (105.8, 124.0)
dBP, mmHg	72.0 (62.0, 77.5)
HR, bpm	70.0 (62.0, 77.5)
Alb, g/dL	4.0 (3.7, 4.4)
Cre, mg/dL	1.00 (0.84, 1.25)
BNP, pg/mL	163.1 (76.1, 260.7)
Hb, mg/dL	14.7 (12.7, 16.4)
EF, %	38.0 (26.8, 49.5)
E/e'	13.5 (10.2, 20.0)
CAVI	9.1 (7.9, 10.1)
SMI, kg/m ²	7.1 (6.0, 8.4)

HF;Heart failure(心不全), Male(男性), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), Hb;Hemoglobin(ヘモグロビン), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)

値は中央値（四分位範囲）

表 4・f 心不全患者の CPX 結果

Variable	HF <i>n</i> = 57
VO ₂ AT, ml/kg/min.	12.0 (10.4, 13.6)
Peak, ml/kg/min.	14.9 (12.2, 17.9)
HR AT, beat/min.	102.0 (92.0, 117.0)
Peak, beat/min	117.5 (102.8, 133.3)
VO ₂ /HR Peak, ml/beat	7.6 (6.3, 10.0)
VE vs VCO ₂ slope	35.4 (29.7, 39.4)
ΔVO ₂ /ΔWR, ml/min/watt	8.1 (7.3, 9.5)

HF;Heart failiure(心不全), VO₂;Oxygen uptake(酸素摂取量), AT; Anaerobic threshold(嫌気性代謝閾値), HR;Heart rate(心拍数), VE;Ventilatory equivalent(換気等量), VCO₂;Carbon dioxide output(二酸化炭素排出量) WR;Work rate(仕事率)

中央値 (四分位範囲)

表 4-g HF 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と臨床指標の関連性

Variable	HF	
	correlation coefficient (ρ)	<i>p</i> -value
Age	-0.323	0.014*
BMI	-0.009	0.949
sBP	-0.091	0.497
dBp	-0.110	0.410
HR	-0.096	0.477
Alb	0.301	0.026*
Cre	-0.157	0.244
BNP	-0.325	0.016*
Hb	0.297	0.028*
EF	-0.245	0.086
E/e'	-0.207	0.162
CAVI	-0.356	0.008**
SMI	0.257	0.072

HF;Heart failure(心不全), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), Hb;Hemoglobin(ヘモグロビン), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

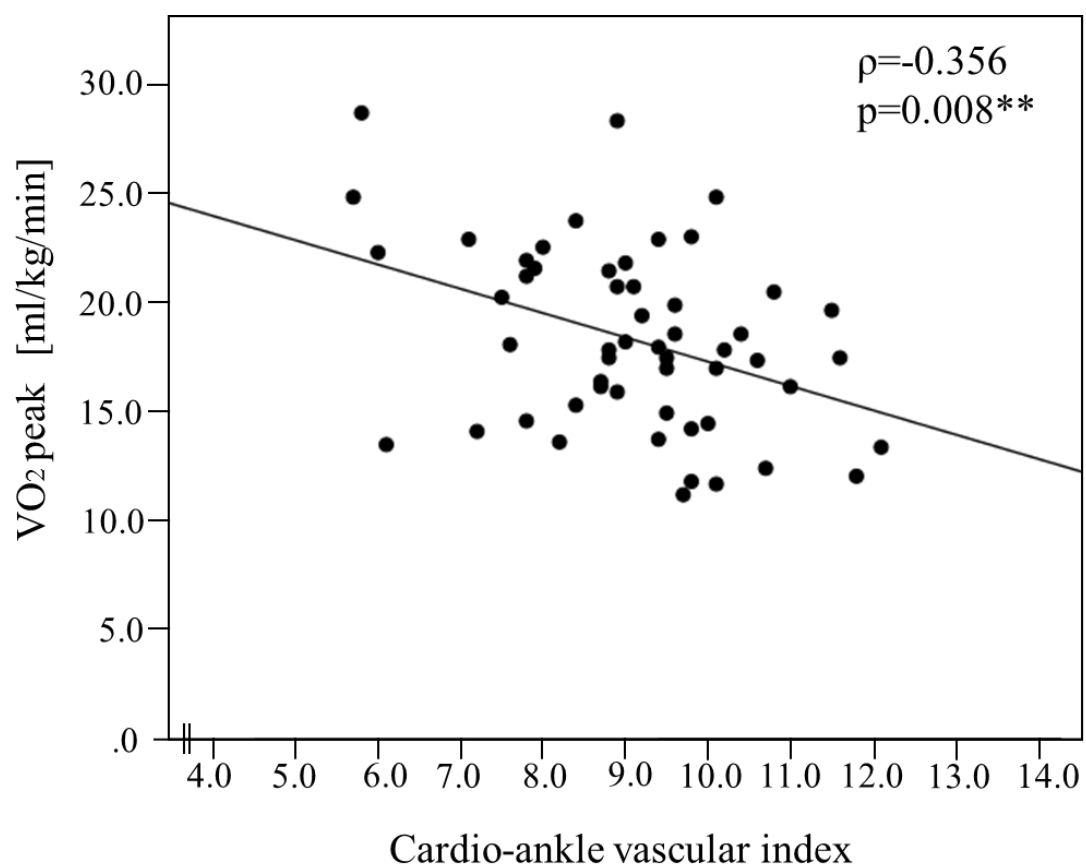


図 4-b HF 患者における CAVI と VO_2 Peak の散布図

HF 患者において，血管弾性能 CAVI と酸素摂取量は相関を認めた．

$^{**}; p < 0.01$

表 4-h HF 患者における $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子

Variable	r	r^2	β	p-value
CAVI	0.390	0.152	-0.390	0.002**

HF;Heart failure(心不全), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数)

重回帰分析(Stepwise)

** ; $p < 0.01$

4.9 考察

本研究においては、AMI 患者と病態の異なる HF 患者においても $\dot{V}O_2$ Peak に関連する指標と寄与因子の検証を行った。

我々は先行研究において AMI 患者を対象に $\dot{V}O_2$ Peak と CAVI の関連性を報告しており¹⁰³⁾、今回は新たに HF 患者に対しても同様の検討を行い、HF 患者においても $\dot{V}O_2$ Peak と CAVI の関連性を認めた。動脈の中でも近位大動脈は弾性線維に富み、心収縮期には拡張して血液を貯留し、心拡張期にはエラスチン線維による弾性復元力で血管収縮することで、連続的に骨格筋等の末梢組織へ血液供給を行う¹⁰⁴⁾。そのため、本研究における CAVI と最高酸素摂取量の関連は、動脈の血管弾性能の低下が骨格筋等への血液供給量低下を惹起し、動静脈酸素含有量較差の低下が生じるためと考えられた。また HF 患者は骨格筋量の指標である SMI と $\dot{V}O_2$ Peak の相関を認めず、これには心不全患者の骨格筋の質的な変化の影響が考えられた。心不全に伴う骨格筋障害は骨格筋萎縮のみでなく、筋線維型の置換などを生じ、その影響で運動耐容能の低下を惹起し、このことより心機能よりも骨格筋の代謝機能が酸素摂取量の重要な因子であることが示されている¹²⁾。そのため、本研究結果より骨格筋の量的評価のみでは心不全の骨格筋障害を十分には把握できない点が考えられた。

心不全の病期は American College of Cardiology Foundation と American Heart Association の分類が用いられており¹⁰⁸⁾、AMI 患者は虚血性心疾患の初期発症のステージ B に相当し、本研究の対象となる HF 患者はステージ C 以降の状態にあり、明らかな心不全兆候が出現する。本研究にて AMI 患者とは病態の異なる HF 患者において、 $\dot{V}O_2$ Peak の規定因子について検討を行ない、CAVI が規定因子として抽出された。

$\dot{V}O_2$ の限界因子は(1)呼吸システム内に存在し、動脈内酸素濃度を適切な水準に維持できるか、(2)心機能に存在し活動筋への O_2 運搬量がどの程度か、(3)末梢循環系に存在し必要とする血液をどこまで適切に還流することができるか等が関与していると報告されている¹⁰⁶⁾。このことから運動時には、骨格筋等の末梢組織への血流分配をいかに最適に行えるかが重要と考えられた。また動脈硬化による心臓の後負荷増加は、心筋酸素需要を増加し、ピーク運動時の心拍出量減少を生じて心肺機能低下を惹起するとも報告されている¹⁰⁹⁾。このことより、血管弾性能が障害されると、骨格筋が運動を継続できるだけの十分な血液の供給が保持できず、更に血管弾性能の低下により心負荷増大が生じる。この二つの要因により運動継続が困難になり酸素摂取量が低下することが考えられた。Shiba ら¹¹⁰⁾の CAVI を用いた血管弾性能の検討において、動脈弾性が低下すると、網膜の末梢血管の血流は定常流から拍動流に変化し、血液供給が低下すると報告されている。このことより、末梢組織である骨格筋でも同様のことが生じていることが推察された。

4.10 小括

HF 患者の病態としては骨格筋障害があり、骨格筋量が $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と関連せず、骨格筋の量的な評価より質的な評価の重要性が示唆された。この点は AMI 患者とは異なり、病態の違いがこれらの結果へ影響していることが考えられた。しかしながら、HF 患者においても退院時の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ と CAVI は関連し、HF 患者の $\dot{V}O_{2\text{ Peak}}$ の寄与因子は CAVI であった。このことは、病態に関わらず、HF 患者でも全身的な運動限界は血管弾性によ

る組織の血液分配と血液供給により規定されるという新たな知見が得られ、これにより、心臓-骨格筋連関における血管弾性能の役割が示された。

5 章 研究Ⅲ 高齢心不全患者における身体機能と血管弾性能 CAVI の関連性

研究Ⅲ-1 高齢心不全患者におけるサルコペニアと血管弾性能 CAVI

5.1 目的

健常者におけるサルコペニアと血管弾性能の関連性は報告されているが^{55,56)}、心疾患患者においては十分に検討されていない。特に HF 患者においては、心不全の病態としての骨格筋障害の影響から、骨格筋の量的な評価と同時に、さらに質的な評価も重要であると考えられた。血管弾性能による骨格筋血流の影響から、HF 患者においても血管弾性能 CAVI とサルコペニアは関連を示すと仮説立て、立証することを目的に研究を実施した。

5.2 研究方法

5.2.1 対象

東邦大学医療センター佐倉病院で 2017 年から 2019 年までに入院し、心臓リハビリテーションを実施した HF 患者 235 例を調査した。研究への取込み基準として、1)65 歳以上の患者、2)入院中に CAVI と体組成の測定を行った患者とした。除外基準は、1)65 歳未満の患者、2)維持透析中の患者、3)CAVI か体組成どちらかの評価を行っていない者、4)ABI \leq 0.9 の患者とした。最終的に本研究の対象患者は男性 62 例、女性 38 例の合計 100 例であった。対象患者の取込み基準を図 5-a に示す。

研究参加への説明と同意は、オプトアウトの形式にて東邦大学医療

センター佐倉病院のホームページ上に掲載した．また研究実施に当たり
東邦大学医療センター佐倉病院および埼玉県立大学の倫理委員会にて承認を得た(承認番号S18042, 30501)

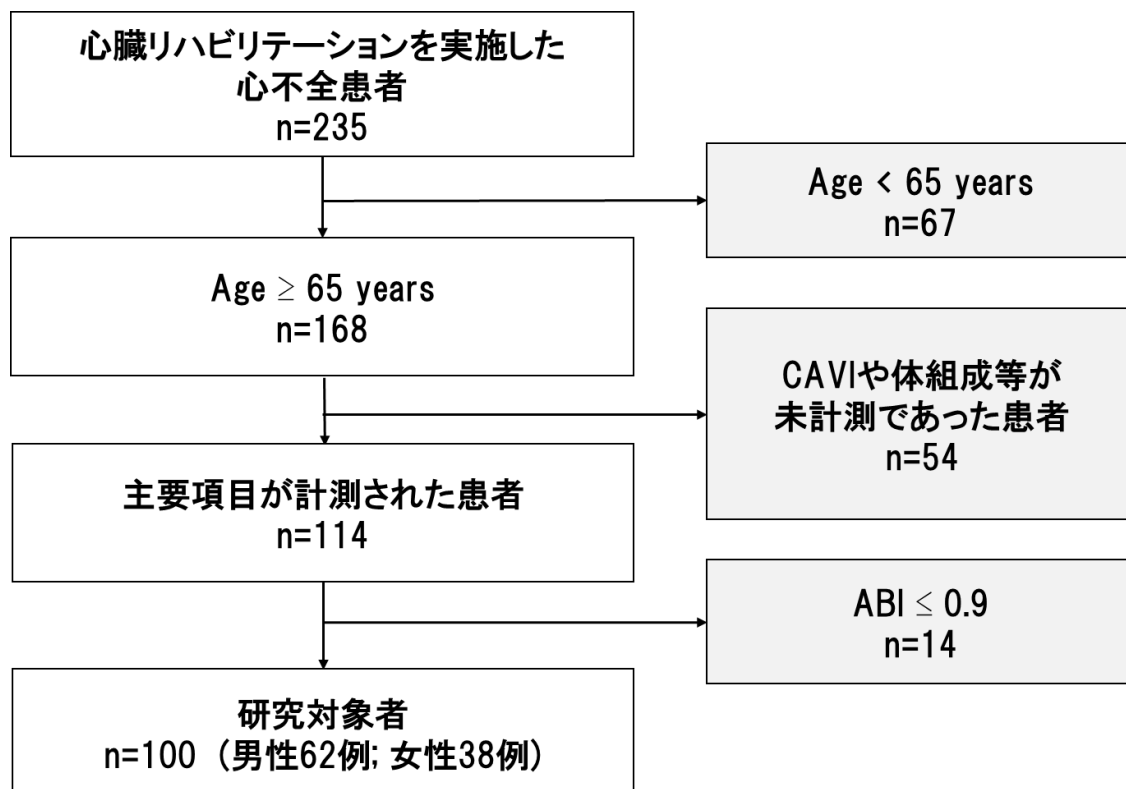


図 5-a 対象患者の取込み基準

心不全にて入院し心臓リハビリテーションを行った患者 235 例の内、168 例が 65 歳以上の HF 患者であった。その内 114 例は CAVI と体組成などの臨床データが評価されていた。さらに CAVI 値に影響する ABI ≤ 0.9 の患者 14 例が除外され、研究対象となったのは 100 例(男性 62 例, 女性 38 例)であった。

5.2.2 方法

以下の全ての指標は退院前の病態が安定した状態で測定を行った。

5.2.2.1 CAVI 測定

血管弾性能の指標として，血管スクリーニングシステム VaSera1500(フクダ電子，東京)を用いて CAVI を測定した．測定方法の詳細は本文 1.8.1 に示す．

5.2.2.2 体組成測定

体組成は，生体電気インピーダンス分析を用いた体組成計(MC-980A; Tanita Corp.Tokyo, Japan)により測定した．測定は本文 1.8.3 の方法にて行った．

5.2.2.3 身体機能評価

握力測定

握力測定には，電子握力計(武井科学器械株式会社，東京，日本)を使用した．測定は本文 1.8.6.1 の方法にて行った．

5 メートル歩行試験

歩行速度は高齢者の死亡率や入院の重要な予測因子である^{76,77)}．サルコペニアを評価するために 5MWS を測定した．測定は本文 1.8.6.2 の方法にて行った．

5 回椅子立ち上がり試験

身体能力を評価するために，座位から起立までの 5 回の反復時間(Five-repetition sit-to-stand time; 5RSST)を測定した．測定は本文 1.8.6.3 の方法にて行った．

6 分間歩行試験

運動耐容能の評価として 6MWT にて 6MWD を計測した．測定は本文 1.8.4.2 の方法にて行った．

5.2.2.4 心不全診断

本研究では Framingham 心不全基準を適用した．Framingham 心不全診断基準は，主要基準（発作性夜間呼吸困難，起座呼吸，頸静脈怒張，Ⅲ音奔馬調律，胸部 X 線による心胸郭比 $\geq 50\%$ ，胸部 X 線による肺水腫，ラ音聴取）とマイナー基準（末梢性浮腫，夜間咳嗽，運動時の呼吸困難，肝肥大，胸水，頻脈）から構成されている¹¹¹⁾．循環器内科医がこれらの所見の有無を確認し診断した．

5.2.2.5 サルコペニアの診断

高齢者の骨格筋障害として筋力減少症（サルコペニア）が注目されている．サルコペニアは加齢に伴う筋量の減少として説明されていたが¹¹²⁾，現在では，骨格筋の量的低下と筋力や身体機能などの質的低下の両方が含まれている¹¹³⁾．加えて，加齢に伴うものを原発性(一次性)サルコペニアとし，それ以外の不活動や栄養障害および疾患に伴うものは二次性サルコペニアと定義される¹³⁾．サルコペニアの基準についてアジアサルコペニアワーキンググループ(Asia working group for sarcopenia; AWGS)のガイドライン¹¹⁴⁾では，握力や歩行速度および SMI により診断をおこなっている(図 5-b)．そのため，本研究においては 65 歳以上の高齢 HF 患者のサルコペニアの合併状況を，AWGS のガイドラインに基づき定義した．

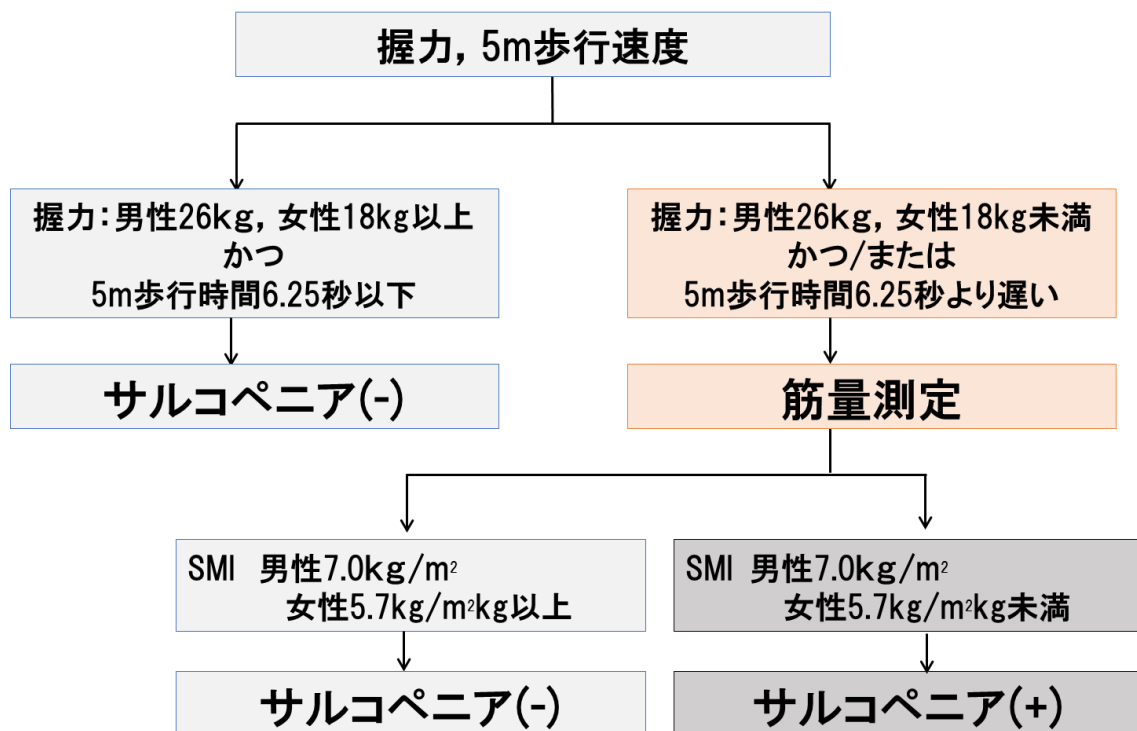


図 5-b AWGS のサルコペニア診断(文献 114 を参考に作成)

サルコペニア診断はアジアワーキンググループのサルコペニア診断に則り，握力と歩行速度および体組成による四肢骨格筋指数(SMI) にて判定を行った。

5.2.3 解析

サルコペニア合併の有無により対象患者は Sarcopenia(-)と Sarcopenia (+)の 2 群に区分し，2 群間の患者特性と臨床指標を Mann-Whitney U 検定と χ^2 二乗検定にて比較した．更に共分散分析を用いて年齢，性別，心房細動，虚血性心筋症を調整し，2 群間の CAVI 値を比較した．結果は，平均値±標準偏差および中央値(四分位範囲)で記載した．統計的有意水準は 5%とし，解析は SPSS ver.21.0(IBM，東京)を用いて行った．

5.3 研究結果

5.3.1 サルコペニア罹患状況

本研究の対象となった高齢 HF 患者に対しては AWGS のガイドラインに則りサルコペニア診断を行った結果，図 5-c に示す通り Sarcopenia(-)が 53 例，Sarcopenia (+)が 47 例であった．

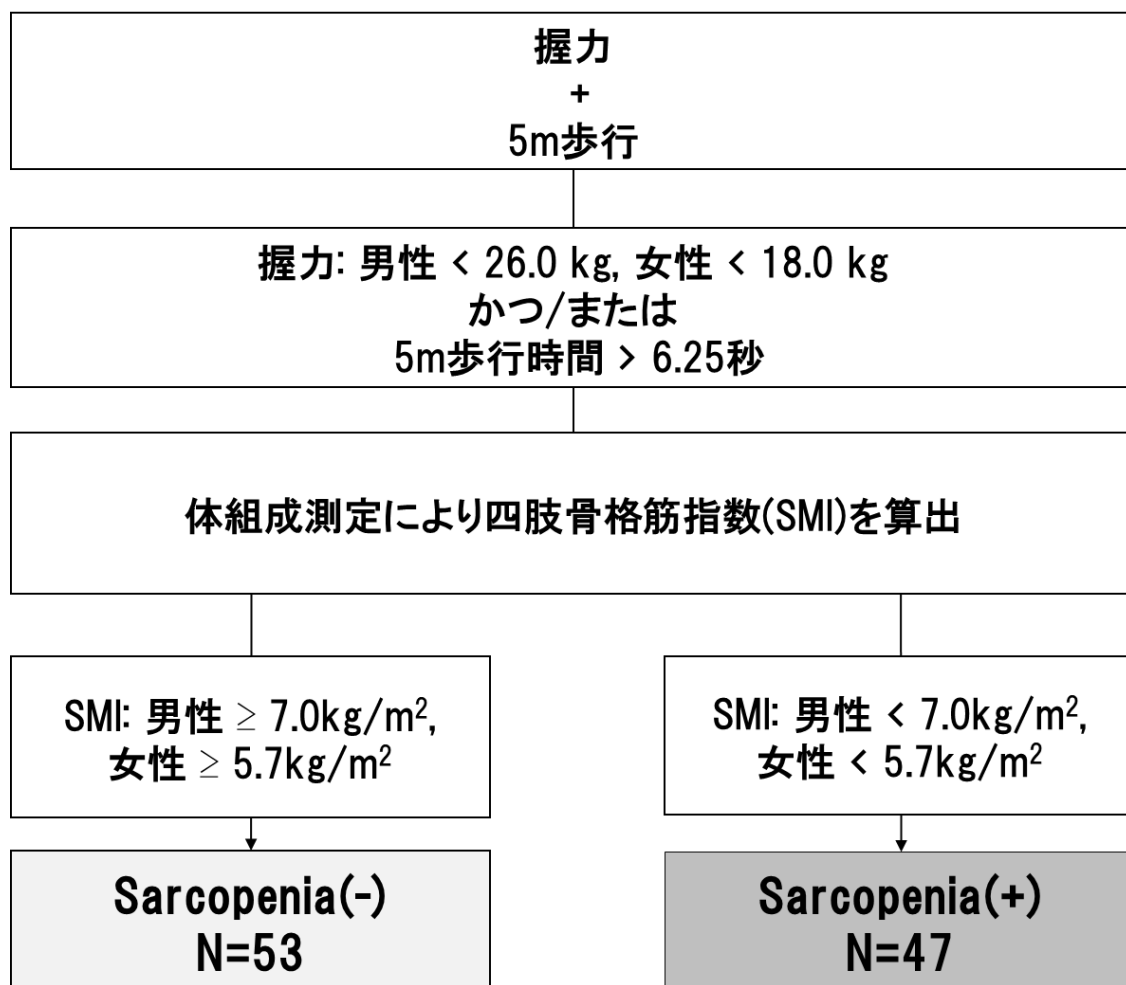


図 5-c サルコペニア合併状況

65 歳以上の HF 患者に対し握力・5m 歩行試験・体組成による四肢骨格筋量より四肢骨格筋指数(SMI)を算出しサルコペニア診断を行った。その結果サルコペニアの合併の無い者は 53 例, サルコペニアを合併していたものは 47 例であった。

5.3.2 患者特性および身体機能の比較

サルコペニア合併の有無による患者特性は表 5-a に示す通り，Sarcopenia(+)で有意に年齢が高く($p < 0.001$)，一方で BMI は低値を示した($p < 0.001$)．生化学検査や心臓超音波検査による EF，拡張能 E/e'は有意差を認めなかった．血管弾性能 CAVI では Sarcopenia(+)が有意に高値を示した($p = 0.001$)．心不全の病因が虚血性心疾患であった患者は Sarcopenia (-)で 14 例(26.4%)であり，Sarcopenia(+)では 12 例(25.5%)と両群とも有意差を認めなかった．サルコペニア合併の有無による入院期間の長さに有意差はなかった(20.0 日 vs. 19 日， $p = 0.505$)．Sarcopenia(+)では心臓リハビリテーション実施期間が長い傾向にあった(6.0 日 vs. 8.0 日， $p = 0.051$)．骨格筋量および身体機能としては，サルコペニア(+)は有意に SMI が低値であり($p < 0.001$)，握力が弱く($p < 0.001$)，5MWS および 5 回椅子立ち上がり時間が遅い状態であった($p < 0.001$)．更に 6MWD も Sarcopenia (+)は有意に歩行距離が短い結果であった($p < 0.001$)．骨格筋量および身体機能の比較を表 5-b に示す．

表 5-a 高齢 HF 患者の特性

Variable	All patients N=100	Sarcopenia(-) N=53	Sarcopenia(+) N=47	p-value
Male, n (%)	62 (62.0)	37 (69.8)	25 (53.2)	0.066
Age, years	77.0 (71.0, 81.0)	75.0 (68.0, 79.5)	80.0 (75.0, 84.0)	<0.001**
BMI, kg/m ²	20.9 (18.9, 24.3)	22.5 (20.2, 25.7)	19.3 (18.1, 21.4)	<0.001**
sBP, mmHg	121.0 (110.0, 135.8)	121.0 (107.5, 135.0)	121.0 (111.0, 136.0)	0.722
dBp, mmHg	74.0 (68.0, 77.8)	74.0 (68.5, 80.0)	73.0 (67.0, 83.0)	0.536
HR, bpm	68.0 (59.3, 77.8)	66.0 (59.5, 77.5)	69.0 (59.0, 78.0)	0.906
Alb, g/dL	3.80 (3.58, 4.00)	3.80 (3.60, 4.00)	3.80 (3.48, 4.00)	0.247
Cre, mg/dL	1.00 (0.76, 1.29)	0.94 (0.75, 1.23)	1.00 (0.77, 1.37)	0.578
BNP, pg/mL	165.7 (101.9, 373.7)	158.7 (89.2, 463.4)	184.6 (115.8, 329.0)	0.567
EF, %	41.5 (30.0, 63.0)	40.5 (30.0, 60.8)	48.0 (30.0, 66.0)	0.685
E/e'	15.8 (10.6, 20.4)	15.6 (9.8, 20.4)	16.9 (12.9, 24.1)	0.383
CAVI	9.8 (9.0, 10.7)	9.5 (8.9, 10.1)	10.1 (9.5, 11.0)	0.001**
ICM, n (%)	26 (26.0)	14 (26.4)	12 (25.5)	0.552
Stroke, n (%)	11 (11.0)	6 (11.3)	5 (10.6)	0.585
Smoking, n (%)	12 (12.0)	6 (11.3)	6 (12.8)	0.532
Complications, n (%)				
AF	47 (47.0)	26 (49.1)	21 (44.7)	0.407
HT	45 (45.0)	28 (52.8)	17 (36.2)	0.071
DM	45 (45.0)	24 (45.3)	21 (44.7)	0.556
DL	30 (30.0)	17 (32.1)	13 (27.7)	0.397
Use of medications, n (%)				
Ca-antagonists	24 (24.0)	17 (32.1)	7 (14.9)	0.037*
RAS-inhibitors	42 (42.0)	26 (49.1)	16 (34.0)	0.094
α -blockers	4 (4.0)	1 (1.9)	3 (6.4)	0.265
β -blockers	70.0 (70.0)	41 (77.4)	29 (63.0)	0.082
Diuretics	88 (88.0)	47 (88.7)	41 (87.2)	0.532
Statins	26 (26.0)	14 (26.4)	12 (25.5)	0.552
Antidiabetic	27 (27.0)	11 (20.8)	16 (34.0)	0.102

HF;Heart failure(心不全), Male(男性), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic Blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), Hb;Hemoglobin(ヘモグロビン), CPK; Creatine phospho kinase(クレアチンホスホキナーゼ), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), ICM;Ischemic cardio miopathy(虚血性心筋症), Stroke(脳卒中), Smoking(喫煙), Complications(合併症), AF; Arterial fibrillation(心房細動), HT; Hypertension(高血圧), DM; Diabetes mellitus(糖

尿病), Ca-antagonists;Calcium- antagonists(カルシウム拮抗剤), RAS-inhibitors; Renin-angiotensin-aldosterone system(レニン-アンジオテンシン系阻害剤)

Mann-Whitney U 検定, χ^2 二乗検定 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

中央値 (四分位範囲)

表 5-b 高齢 HF 患者における骨格筋量および身体機能の比較

Variable	All patients N=100	Sarcopenia(-) N=53	Sarcopenia(+) N=47	p-value
SMI, kg/m ²	6.37 (5.68, 7.38)	7.14 (6.28, 8.01)	5.77 (5.30, 6.28)	<0.001**
Handgrip strength, kg	21.7 (16.2, 28.2)	25.5 (20.2, 31.8)	17.1 (13.9, 22.7)	<0.001**
5MWS, second	5.00 (4.22, 6.31)	4.63 (4.10, 5.45)	5.76 (4.71, 7.33)	<0.001**
5RSST, second	13.0 (10.5, 17.6)	11.2 (9.4, 14.1)	15.9 (12.3, 24.3)	<0.001**
6MWD, meter	357.0 (285.0, 411.0)	385.0 (323.0, 428.0)	295.0 (232.0, 375.0)	<0.001**

HF;Heart failure(心不全), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数), Handgrip strength(握力), 5MWS;Five-meter Walking Speed(5m 歩行速度), 5RSST;Five-repetition sit-to-stand time(5 回椅子立ち上がり時間), 6MWD;Six-minutes Walking distance(6 分間歩行距離)

Mann-Whitney U 検定
値は中央値(四分位範囲)

* ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

5.3.3 サルコペニア合併状況による CAVI 値の比較

本研究の患者特性においては Sarcopenia (+)は Sarcopenia (-)に比較して有意に CAVI 値は高値を示したが、同時に年齢も高齢であった。CAVI 値は加齢と共に上昇するため、年齢やその他 CAVI 値に影響すると思われる性別、心房細動、虚血性心筋症を調整し CAVI 値の比較を行った。その結果、図 5-d に示す通り、Sarcopenia(+)で有意に CAVI 高値を示した($p=0.004$)。

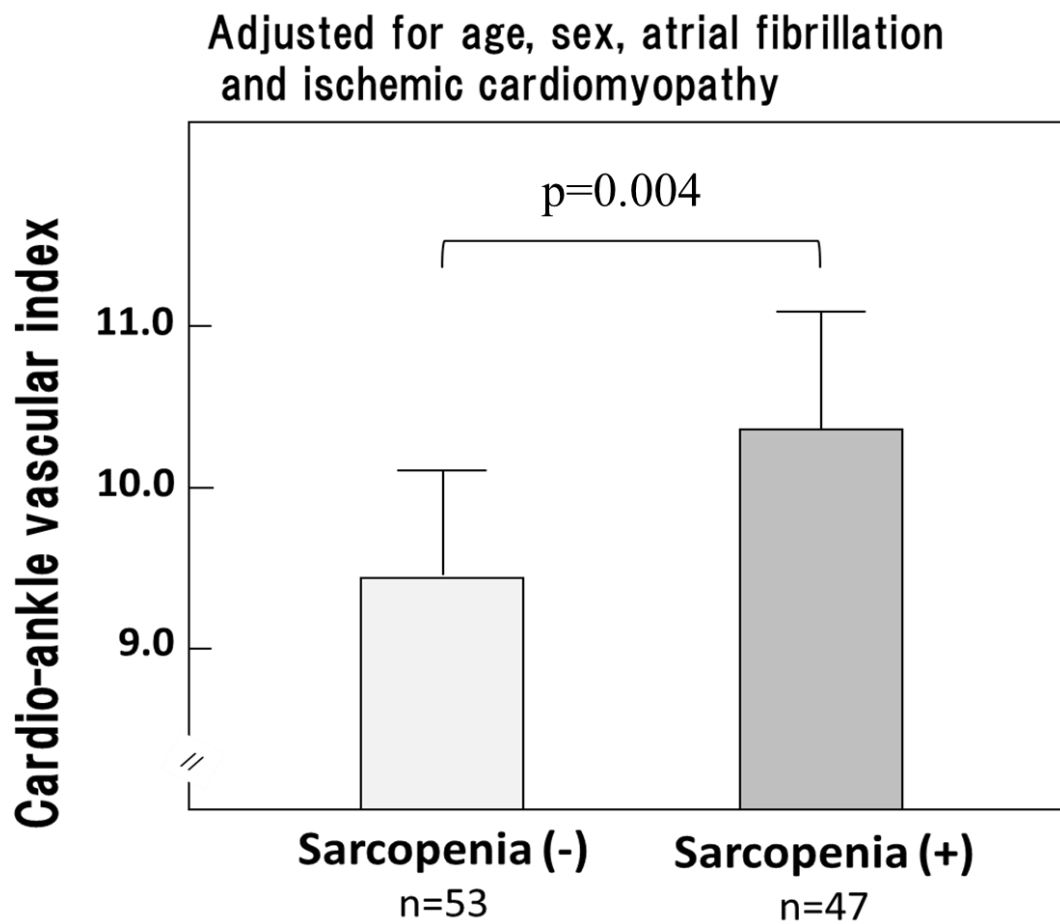


図 5-d 高齢 HF 患者におけるサルコペニア有無と CAVI

年齢・性別・心房細動・虚血性心筋症を補正しても，Sarcopenia(+)の CAVI は Sarcopenia(-)よりも有意に高値を示していた．

共分散分析

5.4 考察

Kirkham ら⁵⁶⁾は英国の高齢者における CAVI とサルコペニアとの間の独立した関連を報告しており、これは CAVI の有用性を反映し PWV は関連しなかった。我々は日本人の高齢心不全患者の CAVI と身体機能との関連性を検討した。本研究では、年齢、性別、心房細動、虚血性心筋症を調整した後でも、サルコペニアを合併した患者では、サルコペニアを合併していない患者に比べて CAVI が高いことが示された。これらの結果から、心不全患者における身体機能は CAVI との関連性が示唆された。

日本人の 65～89 歳の地域在住高齢者におけるサルコペニアの合併率は約 22.0%と報告されている¹¹⁵⁾。一方で、本研究の対象となった高齢心不全患者では 47.0%にサルコペニアの合併を認めており、地域在住高齢者よりも高齢心不全患者ではサルコペニア合併率が高いことが観察された。サルコペニアの発症には様々な因子が関与しているが、インスリン抵抗性や慢性炎症による血管機能障害、およびテストステロンなどの性ホルモンの低下が引き金となっている可能性がある^{25,116)}。一方で、Anker ら¹¹⁷⁾により、筋萎縮を呈する心不全患者において成長ホルモンが増加していても、成長ホルモンの抵抗性を呈しており、この原因は心不全に伴う炎症性サイトカインの増加であると報告されている。また、心不全モデルマウスの実験では、心不全時に脂肪炎症が生じ、全身のインスリン抵抗性の発症に関与したと報告されている¹¹⁸⁾。ヒトでの報告では、BMI が同程度の肥満患者では、インスリン抵抗性の高い者はインスリン感受性が保たれた者よりも脂肪組織の炎症が高く¹¹⁹⁾、炎症と心不全重症度の関連が報告されている¹²⁰⁾。このように、心不全の同化と異

化の不均衡は、慢性炎症やインスリン抵抗性などの加齢と心不全の病態により生じ、サルコペニアなどの骨格筋障害を引き起こすと考えられた^{116,121)}。また、本研究の対象者も 65 歳以上の高齢 HF 患者であることから、インスリン抵抗性や慢性炎症の病態を呈し、骨格筋障害や血管弾性能に影響していたことが考えられた²⁵⁾。血管弾性能は加齢とともに低下し、動脈硬化と密接に関係している。同時に加齢による身体機能の低下は日常生活活動の低下を招き、血管弾性能の低下を進行させるという悪循環を引き起こす。このように血管弾性能とサルコペニア発症は加齢や疾病により同時に進行する病態として捉えることができた。

心不全患者における骨格筋機能障害の病態機序としては、慢性炎症や交感神経活動による筋力低下の亢進、神経体液性因子の過剰産生による骨格筋異化作用の亢進、タンパク質同化機能の低下を伴う分子機序が報告されている¹²²⁻¹²⁵⁾。また高齢者 HF 患者における動脈硬化と骨格筋異化が相互に影響し合う可能性が考えられた。インスリン抵抗性は、動脈硬化の上昇を引き起こす骨格筋の損失の潜在的なメカニズムである可能性が考えられた。近年、骨格筋はマイオカインと呼ばれる様々なサイトカインや他のペプチドを合成して放出する分泌器官であると考えられている。骨格筋細胞からのマイオカイン分泌の減少がインスリン抵抗性に関与していると報告されている¹²⁶⁾。

加齢は血管機能障害とサルコペニアの両方の進行に影響するが、本研究ではサルコペニアを有する高齢心不全患者において年齢などの因子を調整しても CAVI が有意に高かった。したがって、高齢心不全患者の血管機能障害と骨格筋機能障害の関連性は、加齢性変化のみではなく病態として関連することが考えられた。

5.5 小括

研究Ⅲ-1では高齢者 HF 患者のサルコペニアの合併状況を調査し，サルコペニアの合併状況と CAVI の関連性を検討した．高齢 HF 患者においてサルコペニア合併は健常高齢者に比べて高いことが認められた．更にサルコペニア合併は CAVI が高値であり，これは CAVI 値に影響する因子を補正してもサルコペニア合併した高齢 HF 患者が CAVI 高値を示した．これらのことより，心不全の病態がサルコペニア等の骨格筋障害を助長し，これら骨格筋障害は血管弾性能の低下にも関連するという新たな知見が示された．

研究Ⅲ-2 高齢心不全患者に血管弾性能 CAVI の規定因子の検討

5.6 目的

高齢 HF 患者における血管弾性能 CAVI とサルコペニア診断における身体機能や骨格筋量の関連性については不明であり，身体機能においてどのような機能が血管弾性能 CAVI に関連するかを明確にする必要があると考えられた．研究Ⅲ-2 では，本研究Ⅲ-1 の患者の各臨床指標と血管弾性能 CAVI の関連性を検討し，血管弾性能 CAVI に寄与する因子を検証した．

5.7 研究方法

5.7.1 対象

研究Ⅲ-1 の対象患者である 65 歳以上の高齢 HF 患者 100 例を対象とした．患者の特性，身体機能や体組成結果は表 5-a，5-b に示す．

研究参加への説明と同意は，オプトアウトの形式にて東邦大学医療センター佐倉病院のホームページ上に掲載した．また研究実施に当たり東邦大学医療センター佐倉病院および埼玉県立大学の倫理委員会にて承認を得た(承認番号 S18042, 30501)

5.7.2 方法

測定項目は研究Ⅲ-1 の CAVI, SMI, 身体機能の評価である握力, 5MWS, 5RSST, 6MWD を使用した．その他の臨床指標として血液・生化学データ，心臓超音波検査結果を診療録より抽出した．

5.7.3 解析

CAVI と他の臨床パラメータとの関連性を Spearman の順位相関係数を用いて分析した．更に相関の認められた項目に対して Stepwise の重回帰分析を用いて CAVI の寄与因子を抽出した．統計的有意水準は 5%とし，解析には SPSS ver.21.0(IBM, 東京) を用いた．

5.8 研究結果

5.8.1 高齢心不全患者における CAVI と臨床指標の関連性

CAVI と各検査指標の関連性は Table 3 に示す．有意な相関を認めたのは，年齢($\rho=0.325$, $p<0.01$), EF($\rho=0.316$, $p<0.01$), 握力($\rho=-0.326$, $p<0.05$), 5mWS($\rho=0.287$, $p<0.05$), 5RSST($\rho=0.301$, $p<0.05$), 6MWD($\rho=-0.350$, $p<0.01$)であった．表 5-c に Sarcopenia(-)の高齢 HF 患者の CAVI と臨床指標の関連性，表 5-d に Sarcopenia(+)の高齢 HF 患者の CAVI と臨床指標の関連性，表 5-e には全高齢 HF 患者の CAVI と臨床指標の関連性を示す．

5.8.2 高齢心不全患者における CAVI への寄与因子

CAVI へ寄与する因子を抽出するために年齢，EF，握力，5RSST，6MWD を説明変数として重回帰分析を行った．表 5-f に示すとおり，6MWD が寄与因子として抽出された($\beta=-0.334$, $p<0.01$)．

表 5-c Sarcopenia(-)の高齢 HF 患者の CAVI と臨床指標の関連性

Variable	Spearman's rank correlation coefficient (ρ)	n=53
		p-value
Age	0.240	0.083
BMI	0.180	0.198
Alb	-0.019	0.896
Cre	0.042	0.764
BNP	-0.299	0.031*
EF	-0.038	0.812
E/e'	0.216	0.213
sBP	0.054	0.703
dBp	-0.104	0.459
HR	-0.035	0.805
SMI	0.069	0.631
Handgrip strength	-0.102	0.468
5MWS	0.185	0.185
5RSST	0.218	0.150
6MWD	-0.304	0.034*

HF;Heart failure(心不全), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数), Handgrip strength(握力), 5MWS;Five-meter Walking Speed(5m 歩行速度), 5RSST;Five-repetition sit-to-stand time(5 回椅子立ち上がり時間), 6MWD;Six-minutes Walking distance(6 分間歩行距離)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

表 5-d Sarcopenia(+)の高齢 HF 患者の CAVI と臨床指標の関連性

n=47		
Variable	Spearman's rank correlation coefficient (ρ)	p-value
Age	0.025	0.868
BMI	0.196	0.187
Alb	0.256	0.086
Cre	0.241	0.103
BNP	0.323	0.028*
EF	-0.099	0.601
E/e'	-0.013	0.949
sBP	0.177	0.235
dBp	0.186	0.211
HR	0.019	0.899
SMI	0.115	0.467
Handgrip strength	0.194	0.197
5MWS	-0.139	0.364
5RSST	-0.029	0.868
6MWD	-0.094	0.559

HF;Heart failure(心不全), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数), Handgrip strength(握力), 5MWS;Five-meter Walking Speed(5m 歩行速度), 5RSST;Five-repetition sit-to-stand time(5 回椅子立ち上がり時間), 6MWD;Six-minutes Walking distance(6 分間歩行距離)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

表 5・e 全高齢 HF 患者における CAVI と臨床指標の関連性

		n=100
Variable	Spearman's rank correlation coefficient (ρ)	p-value
Age	0.252	0.011*
BMI	-0.017	0.867
Alb	0.067	0.511
Cre	0.184	0.066
BNP	-0.007	0.945
EF	-0.047	0.698
E/e'	0.148	0.250
sBP	0.112	0.267
dBp	0.017	0.864
HR	0.005	0.957
SMI	-0.144	0.169
Handgrip strength	-0.204	0.043*
5MWS	0.216	0.035*
5RSST	0.328	0.003**
6MWD	-0.347	0.001**

HF;Heart failure(心不全), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), Age(年齢), BMI; Body mass index(ボディマス指数), Alb; Albumin(アルブミン), Cre; Creatine(クレアチン), BNP; Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド), EF;Ejection fraction(左室駆出率), E/e'; Ratio of early transmitral filling velocity to early diastolic velocity(拡張早期波弁輪速度比), sBP; Systolic blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数), Handgrip strength(握力), 5MWS;Five-meter Walking Speed(5m 歩行速度), 5RSST;Five-repetition sit-to-stand time(5 回椅子立ち上がり時間), 6MWD;Six-minutes Walking distance(6 分間歩行距離)

Spearman の順位相関係数 * ; $p < 0.05$, ** ; $p < 0.01$

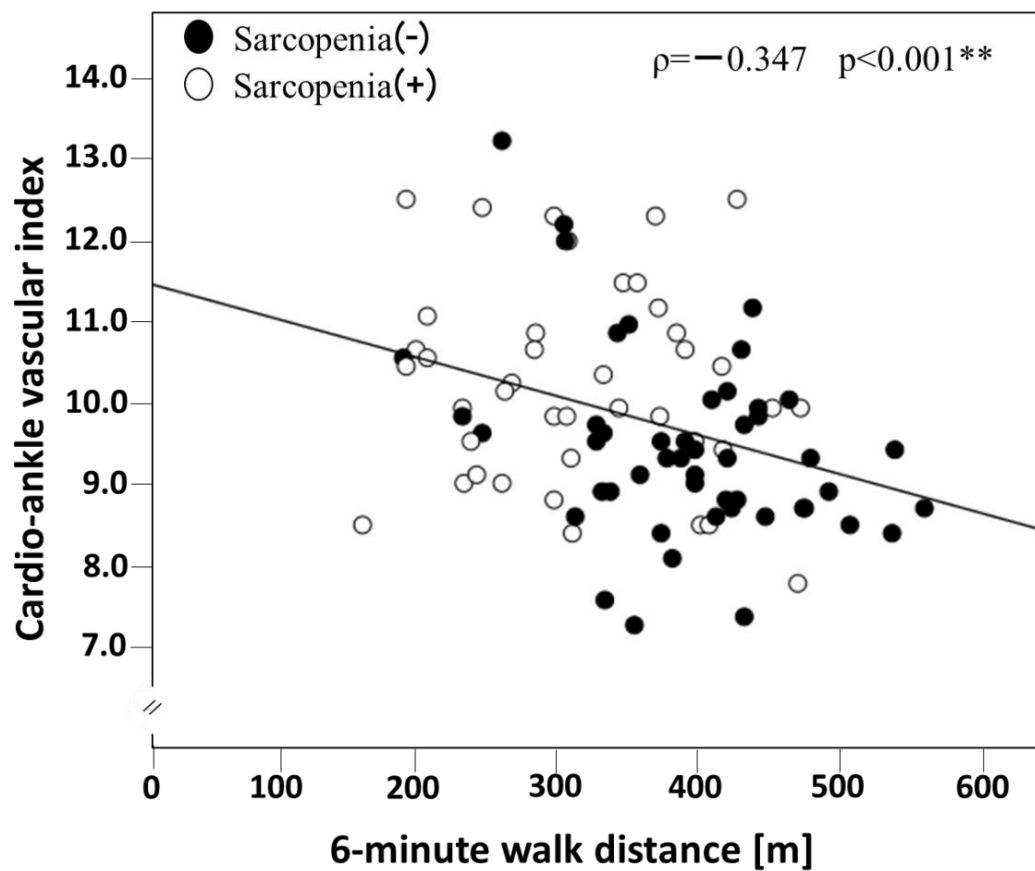


図 5-e 全高齢 HF 患者における CAVI と 6MWD の散布図

高齢 HF 患者において，血管弾性能 CAVI と運動耐容能指標である 6MWD は相関を認めた．

Spearman の順位相関係数 ** ; $p < 0.01$

表 5-f HF 患者における CAVI への寄与因子

Variable	R	R ²	β	p-value
6MWD	0.334	0.119	-0.334	<0.001**

HF;Heart failure(心不全), 6MWD;Six-minutes Walking distance(6分間歩行距離)

Stepwise の重回帰分析 ** ; $p < 0.01$

5.9 考察

Im ら⁵⁵⁾により CAVI を用いた中年男性の筋量減少と血管弾性能との関連は報告されている．本研究の対象である 65 歳以上の高齢 HF 患者においては，SMI と CAVI との関連性が認めず，CAVI は握力，5MWS，5RSST，6MWD などの身体機能パラメータと関連した．この関連性は HF 患者の骨格筋障害による影響が考えられ，心不全患者は骨格筋の萎縮に加えて骨格筋の異常(ミトコンドリアの酸化能低下や筋線維型の置換等)を伴うと報告されている^{122,127)}．そのため骨格筋機能の低下が筋力や運動能力に影響を与え，血管弾性能と身体機能との関連性を認めたと考えられた．Newman ら¹²⁸⁾により，筋量よりも握力や下肢筋力などの身体機能が死亡リスクと関連していることが報告されている．

更には本研究では，重回帰分析により，6MWD が血管弾性能の独立した決定因子として同定された．6MWD は身体機能や心機能および生活の質等，いくつかの評価指標の一部として使用されてきたが^{129,130)}，今回の研究では，6MWD が血管弾性能の独立した寄与因子であることが明らかになった．酸素摂取量は心機能と骨格筋機能によって制御されており，運動能力のゴールドスタンダードである⁶⁸⁾．HF 患者の 6MWD と酸素摂取量に相関があることが示されており，6MWD は心疾患の予後マーカーとして使用できる^{73,74)}．したがって，骨格筋機能の改善は血管弾性能を改善し，これにより心不全患者の予後改善に寄与する可能性が考えられた．

5.10 小括

研究Ⅲ-2では高齢 HF 患者の CAVI と身体機能の関連性を検討し，どのような身体機能が血管弾性能に寄与する因子となるかを検証した．結果として，血管弾性能 CAVI の寄与因子は 6MWD であり，全身的な運動機能が血管弾性能にとっても重要であるということが示唆された．これらは血管弾性能と身体機能が，運動時の全身循環に相補的な役割を担っていることが示された．即ち，血管弾性能の障害は末梢の骨格筋への血流供給の低下を惹き起こし身体機能の低下が生じる．一方で，身体機能の低下も静脈還流量の低下など全身循環へ影響し，血管弾性能の低下を惹起することが考えられた．

6 章 研究Ⅳ 心疾患患者に対する等尺性収縮運動と CAVI 変化および健常者との比較

6.1 目的

動脈硬化などの器質的な血管弾性能の低下は不可逆的なものであると考えられるが，機能的な血管弾性能は先行研究において薬物投与などにより CAVI が変化することが報告されている^{48,49)}．心疾患患者の機能的な血管弾性能の低下を「血管拘縮」と仮説立て，運動に伴う即時的な血管弾性能の改善を立証する目的にて，HF・AMI 患者を対象に等尺性収縮運動による介入を行い CAVI が変化することを検証した．更に，心疾患を有していない HA と比較することで，血管弾性能の変化の状態を検証した．

6.2 研究方法

6.2.1 対象

対象は 2 章の予備的研究の対象となった HA 33 例を対照群とし，HF 患者 61 例および AMI 患者 50 例とした．HF 患者と AMI 患者については，当院にて医学的な治療や心臓リハビリテーションを入院中に実施し，退院前の治療が終了した状態で検査や測定および運動を行った．

研究の参加に当たり，対象者には書面にて本研究の目的や手順を研究実施者が十分な説明を行い，同意を得た．また本研究実施に当たり，東邦大学医療センター佐倉病院および埼玉県立大学の倫理委員会にて承認を得た(承認番号 S18063, 30501)

6.2.2 方法

6.2.2.1 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動

運動として右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行った(図 6-a). 運動方法は 1 回の等尺性収縮運動を 5 秒間保持し 10 回実施した. 血圧上昇や過度な心負荷が生じることを避けるため, 対象者には運動時に息こらえを行わず呼気を促した. 運動負荷は, 心臓リハビリテーションで推奨される最大挙上重量(1 Repetition Maximum)の 50%前後の中等度以下で行った¹³¹⁾. 左側は運動を行わず安静とした.

6.2.2.2 CAVI 測定

CAVI 測定は, 左右の CAVI を運動前, 運動直後, 運動後 5 分の 3 回測定した. 測定方法は 1.8.1 に示す方法で行った.

研究の測定手順を図 6-b に示す.

6.2.3 解析

HA, HF, AMI の各対象者の特性等を Kruskal-Wallis 検定にて比較し, 多重比較した. また HF 患者と AMI 患者の各測定時期における血圧・心拍数・CAVI などの比較をフリードマン検定にて行い, 多重比較した. また運動前・運動直後・運動後 5 分の CAVI の変化度(Δ CAVI)を算出し, HA・HF・AMI の 3 群間の Δ CAVI を Kruskal-Wallis 検定にて比較した. 統計的有意水準は 5%とし, 解析には SPSS Ver21.0(IBM, 東京)を使用した.

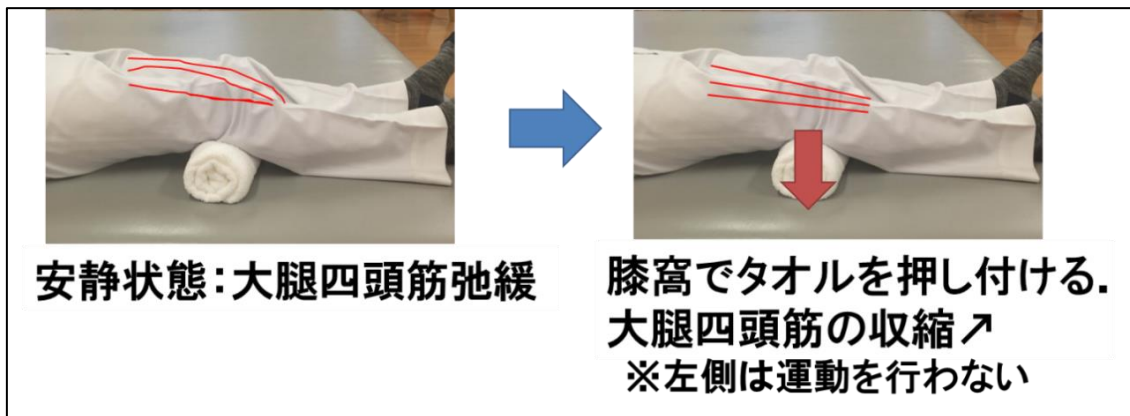


図 6-a 右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動の方法

運動方法として，右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を 1 セット当たり 5 カウント持続して筋収縮を行い 10 回行った．左側の下肢は動かさずに安静とした．

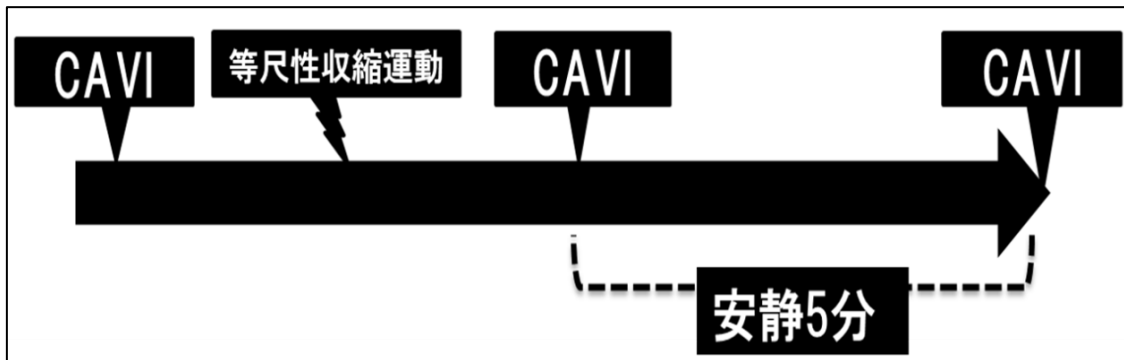


図 6-b. CAVI 測定の手順

測定手順として

- ①安静臥位で両側の CAVI を測定（運動前）
- ②右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を 5 カウント×10 回
- ③安静臥位で両側の CAVI を測定（運動直後）
- ④5 分間の安静臥位の後 CAVI 測定（運動後 5 分）

6.3 研究結果

6.3.1 対象者の特性

HA は HF や AMI に比べて有意に年齢が若く (27.0 歳 vs 74.0 歳 vs 69.0 歳; $p<0.05$), 女性の割合が少なく (7.4% vs 29.5% vs 28.0%; $p<0.05$), CAVI が低値であり (6.3 vs 9.2 vs 9.2; $p<0.05$), 更に SMI が高値であった (7.69 vs 6.86 vs 7.02; $p<0.05$). 対象者の特性を表 6-a に示す.

6.3.2 HF 患者の等尺性収縮運動による CAVI, 血圧, 心拍数の変化

HF 患者では右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動により, sBP は運動後 5 分で運動前と運動直後に比べて有意な低下を示した. また dBP は運動前に比べて, 運動直後と運動後 5 分に有意な低下を認めた. HR は運動直後に有意な上昇を認め, 運動後 5 分で低下した. CAVI-Rt も運動直後に有意に低下し運動後 5 分で再び上昇した. 一方で CAVI-Lt では有意な変化を認めなかった. HF 患者の等尺性収縮運動による CAVI, 血圧, 心拍数の変化を図 6-c に示す.

6.3.3 AMI 患者の等尺性収縮運動による CAVI, 血圧, 心拍数の変化

AMI 患者では右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動により, sBP は運動前に比して運動直後に有意な低下を認めた. 一方で dBP には有意な変化を認めなかった. HR は運動直後に有意な上昇を認め, 運動後 5 分で低下した. CAVI-Rt も運動直後に有意に低下し運動後 5 分で再び上昇した. CAVI-Lt は運動前に比べて運動直後に有意な低下を認めた. AMI 患者の等尺性収縮運動による CAVI, 血圧, 心拍数の変化を図 6-d に示す.

6.3.4 対象群間の CAVI 変化度(Δ CAVI)の比較

HA, HF 患者, AMI 患者の 3 群間では, Δ CAVI に有意な差を認めなかった. Δ CAVI の比較について表 6-b に示す.

表 6-a 対象者の特性

	HA n=33	HF n=61	AMI n=50	p 値
年齢, 歳	27.0 (22.0, 34.0)	74.0 (62.5, 81.0)	69.0 (58.5, 76.0)	a.b
BMI, kg/m ²	22.0 (19.9, 24.7)	21.6 (19.0, 25.3)	21.8 (20.1, 24.6)	n.s.
女性, n(%)	5 (15.2)	18 (29.5)	14 (28.0)	a,b
sBP, mmHg	124.0 (117.0, 130.5)	131.0 (119.3, 147.8)	122.5 (113.3, 138.8)	n.s.
dBp, mmHg	76.0 (78.5, 81.0)	80.5 (74.0, 89.5)	78.5 (71.8, 86.0)	n.s.
HR, bpm	67.5 (60.3, 73.5)	63.0 (54.0, 72.0)	63.0 (55.0, 69.0)	n.s.
CAVI	Rt 6.3 (5.8, 7.1)	9.2 (8.6, 10.5)	9.2 (8.4, 10.3)	a.b
	Lt 6.3 (6.0, 7.1)	9.3 (8.5, 10.1)	9.2 (8.2, 10.2)	a.b
SMI, kg/m ²	7.61 (7.21, 8.28)	6.86 (5.73, 7.86)	7.02 (6.10, 7.82)	a.b

HA;Healthy adytl(健常成人), HF;Heart failuire(心不全), AMI;Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞), BMI; Body mass index(ボディマス指数), sBP; Systolic Blood pressure(収縮期血圧), dBp; Diastolic blood pressure(拡張期血圧), HR;Heart rate(心拍数), CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数), Rt;Right(右), Lt;Left(左), SMI;Skeletal muscle mass index(四肢骨格筋指数)

中央値 (四分位範囲)

群間比較 ; Kruskal-Wallis 検定, 多重比較 ; Steel-Dwass 検定

a: HA vs HF; p<0.05

b: HA vs AMI; p<0.05

c: HF vs AMI; p<0.05

n.s. ; no significant

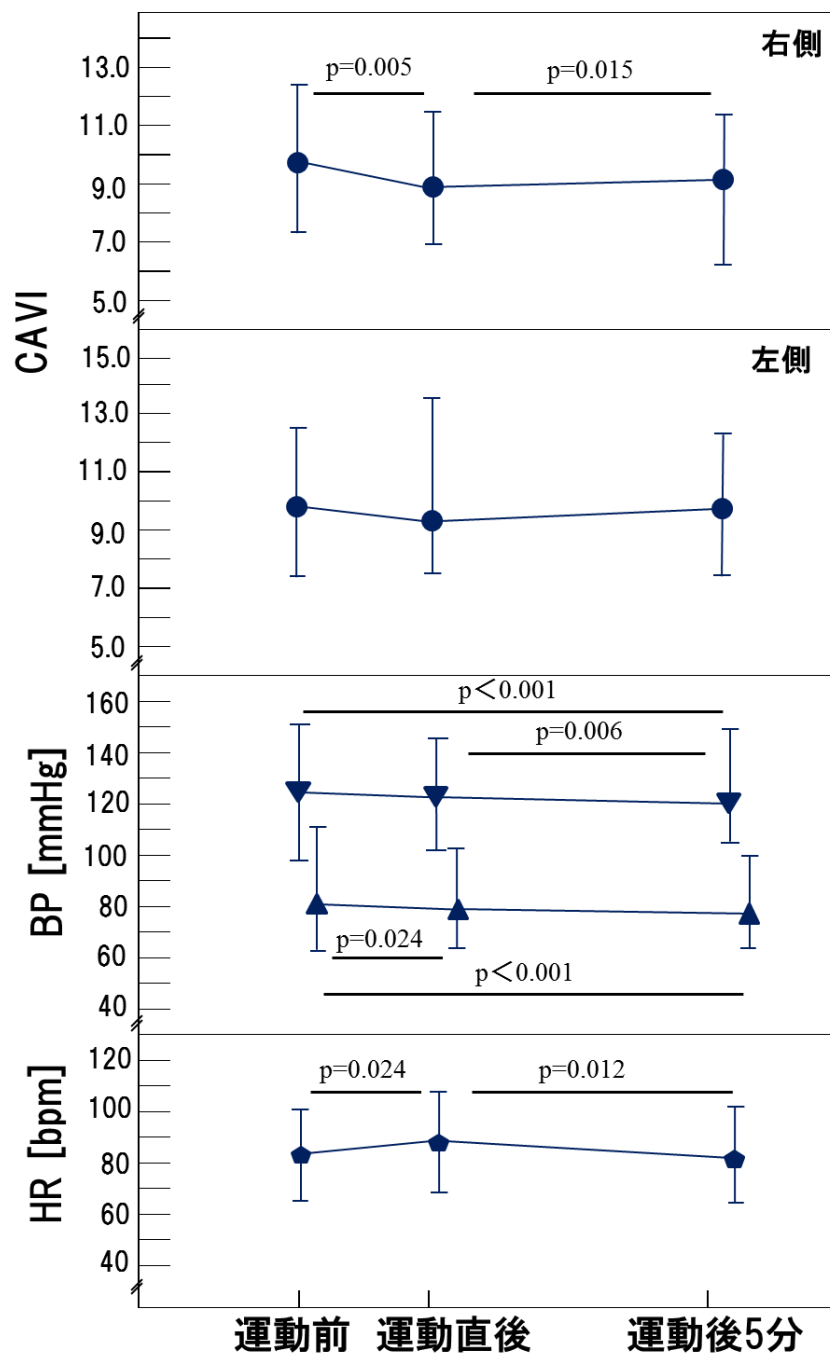


図 6-c HF 患者の等尺性収縮運動による CAVI，血圧，心拍数の変化
 HF;Heart failure(心不全)，CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数)，sBP; Systolic Blood pressure(収縮期血圧)，dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧)，HR;Heart rate(心拍数)，

中央値（四分位範囲）
 測定時期比較；Friedman 検定，多重比較；Steel-Dwass 検定

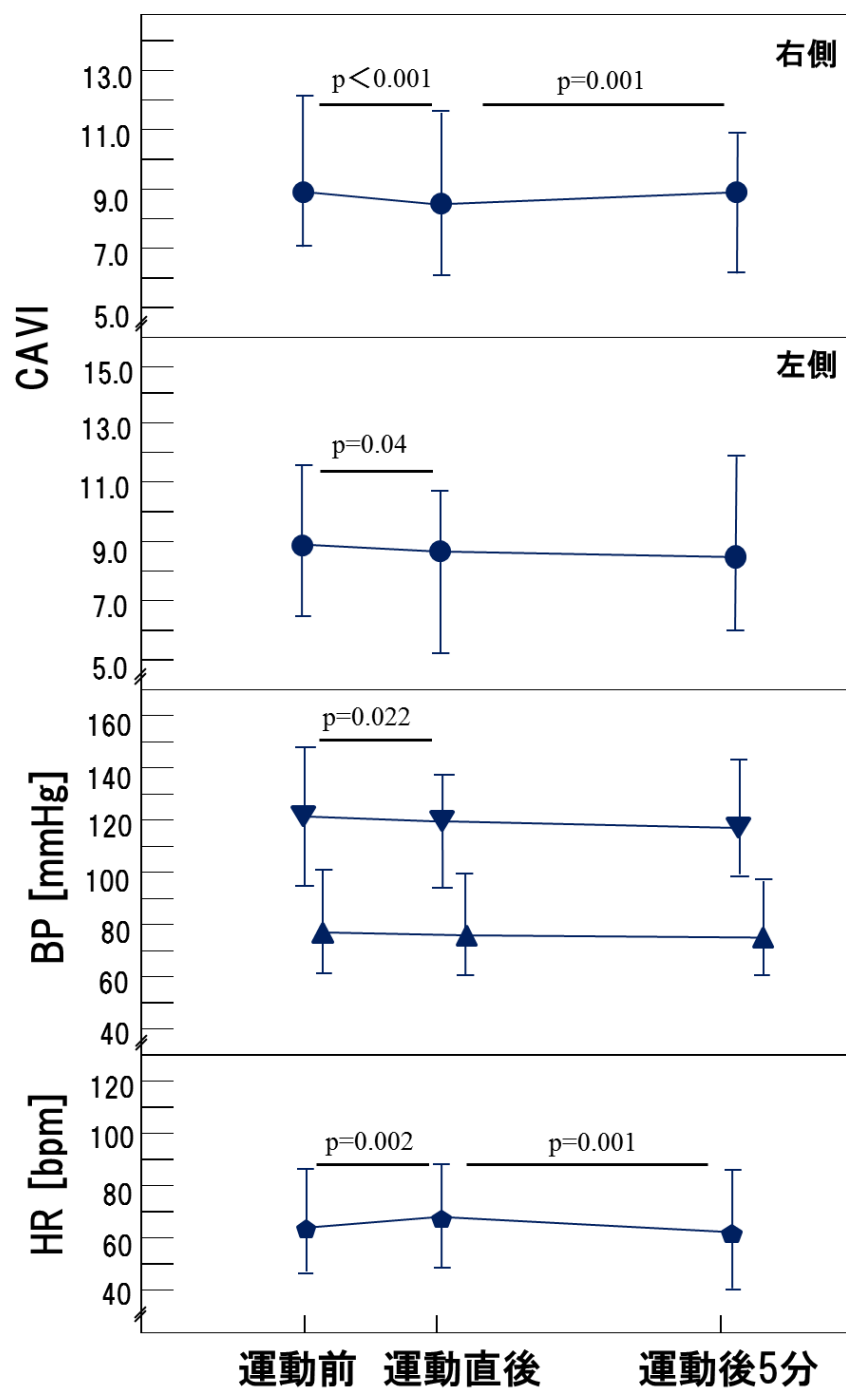


図 6-d AMI 患者の等尺性収縮運動による CAVI，血圧，心拍数の変化
 AMI;Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞)，CAVI;Cardio-ankle vascular index(心臓足首血管指数)，sBP; Systolic Blood pressure(収縮期血圧)，dBP; Diastolic blood pressure(拡張期血圧)，HR;Heart rate(心拍数)，

中央値（四分位範囲）
 測定時期比較；Friedman 検定，多重比較；Steel-Dwass 検定

表 6-b ΔCAVI の比較

		HA n=33	HF n=61	AMI n=50	p 値
Δ CAVI-Rt	運動直後・前	-0.3 (-0.5, -0.1)	-0.4 (-0.8, 0.1)	-0.4 (-0.6, -0.1)	n.s.
	5 分・運動直後	0.1 (-0.1, 0.3)	0.3 (-0.2, 0.7)	0.3 (-0.2, 0.6)	n.s.
	5 分・前	-0.1 (-0.3, 0.1)	-0.2 (-0.3, 0.1)	0.0 (-0.4, 0.3)	n.s.
Δ CAVI-Lt	運動直後・前	-0.2 (-0.4, 0.1)	-0.1 (-0.4, 0.3)	-0.3 (-0.6, 0.1)	n.s.
	5 分・運動直後	0.1 (-0.2, 0.3)	0.1 (-0.3, 0.6)	0.0 (-0.3, 0.6)	n.s.
	5 分・前	-0.1 (-0.3, 0.0)	0.1 (-0.4, 0.5)	-0.1 (-0.5, 0.3)	n.s.

HA;Healty adult(健常成人), HF;Heart failuire(心不全), AMI;Acute myocardial infarction(急性心筋梗塞), Δ;Delta(変化度), Rt;Right(右), Lt;Left(左)

中央値 (四分位範囲)

群間比較 ; Kruskal-Wallis 検定, 多重比較 ; Steel-Dwass 検定

n.s. ; no significant

6.4 考察

CAVI を指標とした血管弾性能は運動により改善するという仮説により，HF 患者や AMI 患者に対して右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を実施し，CAVI や血行動態の変化を検討した．

その結果は sBP と dBP の変化状況は両群で異なっていた．HF 患者では sBP が運動後 5 分に低下し，dBP は運動直後から低下した．一方で AMI 患者では運動直後に sBP が低下し，dBP は変化を認めなかった．血圧を規定するものは心拍出量と末梢血管抵抗であり，運動により心拍出量は上昇することから，本研究の血圧低下に寄与するのは末梢血管抵抗の低下と考えられた．血管弾性能の障害の進行過程では，まず末梢血管抵抗の増加により sBP と dBP の双方の上昇が始まり，更に加齢などの要因が加わり大血管の弾性機能が障害されると dBP の低下が生じる¹³²⁾．本研究の結果として等尺性収縮運動により CAVI に即時的な改善を認めており，弾性血管の拡張反応が改善していることが推察できた．CAVI が心臓の後負荷を示すことから⁵⁰⁾，sBP および dBP の低下は後負荷の軽減が生じていることが考えられた．一方で，AMI と HF の BP 変化と非運動側の Lt-CAVI の変化の違いについては，病期の違いの影響が考えられた．心不全の病期分類^{8,108)}では，AMI 患者は虚血性心疾患の初期発症に相当し，HF 患者は心不全兆候が出現する状態にある．そのため，AMI 患者では，HA 同様に骨格筋機能は保たれ運動に伴う NO 産生が促進された可能性が考えられた．この結果，全身的，即時的な血管拡張反応が生じ，運動直後の sBP と非運動側である Lt-CAVI の低下が推察された．一方で，HF 患者の血管拡張反応の低下には，内皮機能異常の関与と，血管内皮からの NO 産生障害によることが報告されている¹³³⁾．

このことから、AMI との CAVI 変化の違いは、心不全の病態に伴う NO 産生と分泌の低下を来していた可能性が考えられた。また HF の分類として、左室収縮機能が保たれ拡張障害主体の Heart failure with preserved ejection fraction(HFpEF)があり、これらの患者は高齢女性に多く、高血圧症の罹患率が高い傾向にあるが、一方で左室収縮機能の低下した Heart failure with reduced ejection fraction(HFrEF)は、虚血性心疾患が原因となることが多く¹³⁴⁾、HFrEF と HFpEF では病態が異なると報告されている¹³⁵⁾。そのため、病態の影響で BP 等の変動にばらつきが生じていた可能性が考えられた。対象者の特性において血圧が、HA が 124.0mmHg(117.0, 130.5), AMI 患者 122.5mmHg(113.3, 138.8), HF 患者 131.0mmHg(119.3, 143.8)であり、有意差を認めないが HF 患者の血圧の高さが示されていた。これらのことから、本研究の HF 患者には HFrEF と HFpEF が混在していた可能性が考えられた。しかしながら、本研究においては、詳細な分類の比較を行うには症例数が少なく、HF を分類し比較を行っていない。HF の病態解明の為に、今後は詳細な分類による検討が必要と考えられた。

心疾患患者に対するレジスタンストレーニングの負荷量は、最大挙上重量(1 Repetition Maximum)の 50%前後の中等度以下である¹³¹⁾。等尺性収縮運動は、関節運動を伴わずに筋の最大収縮が得られる運動であり、臨床的にも骨折等による固定後の患者に用いることが多々あるが、心疾患に対しての等尺性収縮運動は、血圧上昇などによる心負荷の増大が懸念され、かつては禁忌とされていた。しかしながら、近年では呼吸方法などの運動指導を行うことにより、レジスタンストレーニングの手段として取り入れられている¹³⁾。本研究においても、等尺性収縮運動の実施

時には息こらえを行わず，筋収縮時に息を吐きながら，5 カウントの収縮を 10 回実施するように指導を行った．これにより過負荷とならずに安全にレジスタンストレーニングの実施が可能であったと考えられた．更に心疾患患者に対する等尺性収縮運動を実施することにより血圧の即時的な低下を認めた．これには，運動時の動筋に対する血液供給のために血管の弾性能が改善し，これにより心臓後負荷が軽減した可能性が考えられた．このことにより，適切な運動指導と局所的で低負荷レジスタンストレーニングにより，血管弾性の改善が期待できることと，運動療法の安全性の根拠を補填する結果が示された．しかしながら，心疾患患者は自律神経機能障害などを合併している可能性もあり，循環動態の反応遅延なども考慮し，更に時間を延長して観察していく必要が考えられた．

本研究の主要項目である CAVI の変化については，等尺性収縮運動のような局所的な運動により即時的にはあるが血管弾性能 CAVI の改善を認めた．先行研究において，20 代の学生に対して最大負荷の 50% 程度の負荷による自転車エルゴメーターによる運動を行うことで CAVI の変化を認めたと報告されている¹³⁶⁾．本研究ではエルゴメーターのような全身的な運動でなく局所的なレジスタンストレーニングでも CAVI の改善を認めた．この様に，器質的にも動脈硬化が進行している心疾患患者においても血管弾性の改善を認めたこと，更に健常者と年齢が大きく異なっても同様に血管弾性能が変化することを立証した点は，非常に新規性が高く意義が大きいと考えられた．この血管弾性の変化の要因として，一つは筋収縮の筋ポンプ作用による静脈還流量の増加など機械的刺激，加えて筋血流の増加に伴うずり応力の増加が NO 等の血管拡張物質

の分泌を促進していることが考えられた。NO 分泌については、特に予備研究における HA の非運動側である左側の CAVI が有意に運動直後に低下することが、この考察を補強する結果として示された。さらに、動脈硬化の進展により器質的な血管弾性能の低下を惹起している AMI 患者や HF 患者においては、疾患を有していない HA と同程度の血管弾性能の改善が示されたことの意義が大きいと考えられた。これは先行研究の健常者と心血管疾患患者に対するニトログリセリン投与による CAVI の変化⁴⁹⁾と類似した結果であり、このことから心疾患患者においても運動により NO が産生されることが推察された。また、近年では骨格筋から分泌されるマイオカインの研究が注目されており、運動時のマイオカイン分泌による血管への関与も示されていた¹²⁶⁾。マイオカインの一つとして、脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor; BDNF) が同定されており¹³⁷⁾、HF 患者の血中 BDNF レベルは同年代の健常者よりも低く、BDNF レベルと $\dot{V}O_2$ Peak が関連することが報告されている¹³⁸⁾。また BDNF は、冠動脈や末梢血管の成長・発達など心血管システムの維持に重要な役割を担っていることが示され¹³⁹⁾、運動による BDNF 等のマイオカイン分泌促進が、血管弾性能の改善に寄与することが推察された。

本研究では HF や AMI と同年代の健常者を対象群としていないことが限界として考えられた。しかしながら、年齢が大きく異なる HA と AMI, HF の Δ CAVI は有意差を認めず、等尺性収縮運動により同様の変化が示された。更に、健常高齢者へ 6 週間の運動介入を行うことで NO_x の上昇と baPWV の改善が報告されている⁸⁹⁾。この報告は、血管弾性能指標が baPWV であるため慎重な解釈が求められるが、高齢者においても運動

により血管弾性能が改善することが示唆された。更に、健常高齢者に対する介護予防活動では、レジスタンストレーニングとは異なるが、6 ヶ月間の太極拳の実施により CAVI 改善が認められたと報告されている¹⁴⁰⁾。これらのことから、高齢な心疾患患者であっても運動により血管弾性能の改善が期待できることが推察された。

本研究は心疾患患者に対する介入研究ではあるが、即時的な介入のみで遠隔期の長期的な介入効果までは言及できない。Dobšák ら¹⁴¹⁾により、心不全患者に対して 12 週間・36 セッションの心臓リハビリテーションの際に筋電気刺激と有酸素運動を実施し、CAVI の改善を認めたと報告されている。心臓リハビリテーションにおける運動療法は、急性期での管理下での運動療法のみでなく、在宅・社会復帰後の運動の継続性が重要であり¹³¹⁾、運動の継続により NO 分泌が促進され、血管弾性能の慢性的な改善効果が期待できると考えられた。そのため、等尺性収縮運動のような局所的な運動の継続が、ベースラインの CAVI 改善に効果があるか縦断的に検討する必要があると考えられた。また NO 分泌を目的に心拍出量を増加させるために、全身的な持久力トレーニングや等尺性収縮の運動頻度の増加、および柔軟体操も有効である可能性が考えられ、様々な運動様式による効果的な運動の探索など、更なる検討が必要と考えられた。また本研究の対象者である HF 患者にはサルコペニアを有する者が含まれ、これらの患者の CAVI はサルコペニアを合併していない患者に比べて有意に高値を示していた¹⁴²⁾。そのため、サルコペニアの改善状況と CAVI の変化など縦断的な検討が必要と考えられた。

6.5 小括

研究Ⅳで予備研究の HA を対象群として，HF 患者および AMI 患者に対して，右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動を行い，血管弾性能 CAVI の即時的变化を検証した．その結果，HF 患者と AMI 患者において即時的に血管弾性が改善し，これは健常者や病態の異なる患者群でも同様に生じる事が解った．本研究により，心疾患患者においても健常者と同様に骨格筋収縮と血管弾性能の関係性が観察できたことと，局所的な運動でも心疾患患者の血管弾性能を即時的に改善できることを立証できたことの意義は大きい．このことは，健常者と同様に動脈硬化性の進行している心疾患であっても，運動に対する血液供給を行うために，血管弾性能が保持されていることや，NO などの血管拡張物質の分泌が促進された可能性が高いことが示された．

7 章 総括

酸素摂取量は分時心拍出量と動静脈血酸素含有量の積で表され、このことより心機能と骨格筋機能が円滑に連動する必要がある⁶⁶⁾。この連動した働きを心臓-骨格筋連関とすると、心臓と骨格筋を直接的に繋ぐものとして血管が存在する。血管の中でも動脈は弾性能をもって末梢組織への血液供給に関与していると考えられ、本論文では、血管弾性能指標としての CAVI の有用性を立証し、いくつかの研究を行い、仮説を検証してきた。具体的には、AMI 患者や HF 患者の血管弾性能 CAVI と身体機能やサルコペニア等の骨格筋障害との関連性を検討し、血管弾性能の心臓-骨格筋連関における役割の解明に迫った。更には健常者や HF 患者および AMI 患者に対して、局所的な大腿四頭筋等尺性収縮運動を行い、血管弾性能 CAVI の即時的な運動効果の検証を行った。

心疾患患者の心臓自律神経機能と血管弾性能は全身循環において連動して働き、これらの機能がどの程度良好に保たれているかにより酸素摂取量が規定されることが考えられた。運動時における末梢の血流調整は、血圧反応とは異なり、交感神経の増加に関わらず下肢の血管床が増加し、この結果として骨格筋血流も増加するとされる¹⁴³⁾。この調節機構が自律神経機能障害により十分に機能しなければ、運動時において骨格筋への適切な血流分配が困難となる。このことが AMI 患者の MIBG による心臓自律神経機能と血管弾性能 CAVI の関連性から推察された。

AMI 患者や HF 患者の $\dot{V}O_2$ Peak との関連では、CAVI による動脈弾性能による末梢組織への酸素供給への影響が考えられた。先行研究では、69 例の正常血圧の患者と 142 例の高血圧患者を対象に血管弾性能指標として AI_x と IMT および PWV を評価し、認知機能検査として Mini-

Mental State Examination; MMSE と Montreal Cognitive Assessment; MoCA を測定した¹⁴⁴⁾。この結果、MMSE 低下への寄与因子は AIx であり、MoCA 低下への寄与因子は IMT であったと報告されている。また CAVI を用いた研究では CAVI 高値群と正常群の 1 年後の MMSE を評価した結果、CAVI 高値群では MMSE の低下が有意であったと報告されている¹⁴⁵⁾。動脈弾性能が認知機能に影響するメカニズムは、動脈の機能的・器質的弾性能の障害により、脳組織に慢性的な低灌流や虚血状態が発生しているためと報告されている¹⁴⁶⁾。その為、血管弾性能の障害による低灌流や虚血状態は、骨格筋においても同様の状態を呈し、この結果として $\dot{V}O_2$ Peak と CAVI の関連性を認めたと考えられた。また CAVI は心機能や心臓後負荷の軽減にも関与し⁵⁰⁾、このことから、心機能と骨格筋の円滑な連動に対する血管弾性の働きから、身体活動に寄与していることが推察された。同時に、AMI 患者では骨格筋量やヘモグロビンによる組織の酸素化も骨格筋代謝に関与し、運動限界を規定していることが示唆された。

一方で HF 患者では病態の違いから、AMI 患者との相違点も認められた。具体的には、AMI 患者では骨格筋量指標である SMI は酸素摂取量と関連したが、HF 患者では関連を認めなかった。国内の地域在住高齢者を対象とした研究において、SMI と $\dot{V}O_2$ Peak は関連性を認めたと報告されている¹⁰⁵⁾。本研究の対象者である AMI 患者は大部分が初発 AMI であり、慢性心不全を呈した状態ではないことから、身体機能は健常高齢者と近似している。しかしながら HF 患者は病因や病期等により AMI よりも複雑な病態を呈している可能性が高い。そのため筋線維型の置換やミトコンドリア酸化能の低下など HF 患者の骨格筋障害が影響している

ことが考えられた^{11,12)}。しかしながら AMI, HF の $\dot{V}O_2$ Peak との臨床指標関連因子は異なるにも関わらず、血管弾性能 CAVI は両患者群の $\dot{V}O_2$ Peak の寄与因子であった。このことは病態に関わらず、全身循環における血管弾性能の役割の重要性を裏付けているものと考えられた。

また骨格筋機能や身体機能における CAVI への影響も考えられ、血管弾性能と骨格筋機能は相補的な役割を担い全身的な運動機能に関与していることが考えられた。高齢 HF 患者におけるサルコペニア合併では CAVI 高値を示し、このことは骨格筋機能障害による血管弾性能への影響も考えられた。筋萎縮などの骨格筋障害が生じると毛細血管数の減少と血管縮小化が生じ、この毛細血管の変化は血管内皮細胞の壊死によるものと報告されている¹⁴⁷⁾。そのため、HF 患者におけるサルコペニアの合併状態では、骨格筋では微小循環障害により骨格筋代謝が障害され、動脈では内皮障害による血管弾性能の低下が生じていることが推察された。また、四肢血流の低下は、血管コンダクタンス(血液の流れやすさ)の低下や血管抵抗の増大によるもので、その原因は安静時の NO 産生能の低下や交感神経アドレナリン受容体の感受性の亢進とも報告されている¹⁴⁸⁾。そのため、HF 患者の血管内皮障害による血管弾性能の低下と RAS 活性などの交感神経機能の亢進に伴う末梢血流障害や骨格筋代謝障害などがサルコペニアを促進する可能性が示唆された。

また高齢 HF 患者において 6MWD は CAVI と相関し、CAVI の寄与因子として認められた。6MWD は $\dot{V}O_2$ Peak と相関し、心不全の予後因子としての有用な運動耐容能の指標である^{73,74)}。HF 患者において運動耐容能は、心機能ではなく身体機能に依存することが多いとされている¹²⁾。このことは先の述べたように、心不全に伴う骨格筋障害の影響が大きい

ためである。また、歩行などの周期的な全身運動では骨格筋収縮により静脈還流量の増加が生じ、これにより心拍出量などの全身循環に影響を与える。我々は成人男性を対象に足関節の底背屈運動を実施し、運動前後の HR や SV を測定し、運動後に SV や HR が上昇したことを報告した¹⁴⁹⁾。このことにより 6MWD などの全身的な身体活動により静脈還流量が増加し、血管弾性能に関与している可能性が考えられ、持久力を向上するような運動により血管弾性能の改善が期待できることが示された。

運動による血管弾性能の改善は、AMI 患者と HF 患者に対する右側大腿四頭筋の等尺性収縮運動による CAVI の即時的な改善からも示された。この改善のメカニズムは、血管弾性能による運動筋に対する血液供給の増加、骨格筋からは筋ポンプ作用による静脈還流量の増加と運動に伴う心拍応答の増加が考えられた。また心拍出量の増加に対しても血管弾性能は心負荷を軽減し、更に拍出量の増加は必ず応力を生じ、NO による血管拡張反応を促進することが考えられた。また骨格筋から分泌されるマイオカインによるインスリン感受性の改善や血管新生因子などの作用などから血管機能への関与も報告されている¹⁵⁰⁾。これら血管弾性能と骨格筋機能による相補的な活動が、酸素摂取量などの身体活動において重要な役割を担っていることが考えられた(図 7-a)。

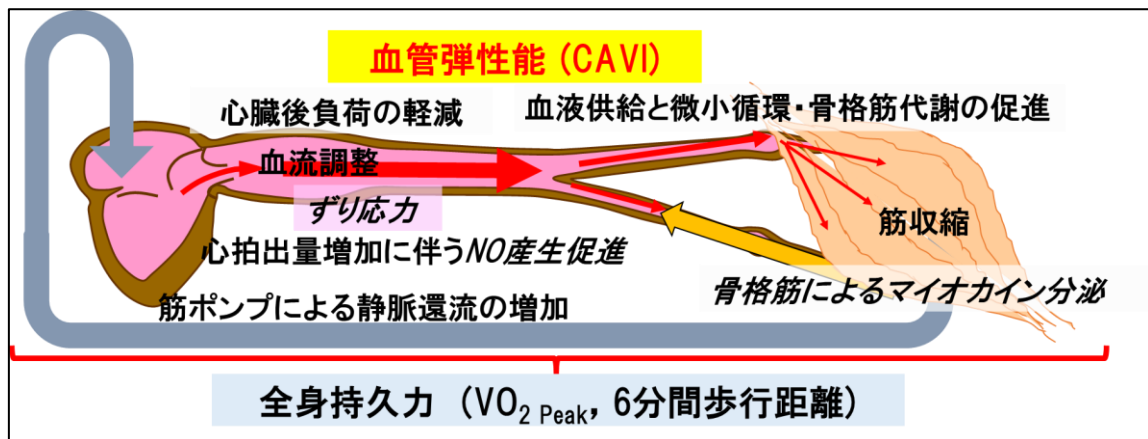


図 7 心臓-骨格筋連関における血管機能

運動時において血管弾性能は、拍出する血液を貯留し心後負荷を軽減する。また骨格筋に対して血液の供給を行い運動時の骨格筋代謝を促進する。同時に骨格筋では、筋ポンプ作用により静脈還流量が増加し、これに伴い循環血液量が増加する。これは心拍出量の更なる増加に繋がり、血流増加によるずり応力が生じ、血管拡張反応が促される。またマイオカインなどの筋分泌物質も血管の弾性能の向上に関与している可能性がある。これら血管と骨格筋による相補的な活動が円滑な全身運動に寄与する。

8 章 本研究の限界と今後の展望

本論文にはいくつかの限界が存在する．まず対象患者はすべて HF や AMI にて急性期治療を行った患者であり，投薬などの影響を完全には除外することはできない．また，単一施設での研究であるため，一般化するにはより多くの症例を多施設で共同研究する必要があると考えられた．

血管弾性能 CAVI は安静時の測定であり，運動時の血管弾性能がどの程度反映されるか不明である．更には運動による血管弾性能の改善は，即時的な介入効果のみであり長期的な介入研究にまでは至っていない．また被験者の中には慢性心房細動を有した患者が含まれている．心房細動は脈波の検出が不安定となる可能性があった．しかしながら本研究では対象者の脈波の安定を確認しながら解析を行った．心房細動の発生率は高齢者心不全患者で高くなる傾向がある¹⁵¹⁾．そのため，心房細動を除外して検討する事よりも，心房細動を含めた病態を解明することが，高齢者の心不全患者を対象とした研究を行う上で重要と考えられた．

骨格筋量は BIA で評価しており，骨格筋組織は一般的に体内の脂肪組織よりもはるかに多くの水分を含んでいるため，心不全患者では浮腫により骨格筋量が過大評価されている可能性があった．しかしながら，本研究の対象患者は入院中に心臓リハビリテーションを受けており，心不全が安定した状態で退院時に体組成を測定しているため，心不全による過剰な体水分は減少し体組成測定の精度も高いと考えられた．

更に NO やマイオカインのメカニズムを立証していくには，これらを測定していく必要があり，本研究結果のみでは言及できない．

しかしながら，AMI 患者や HF 患者を対象に血管弾性能 CAVI と身体機能について多くの視点で検討を行った報告はない．また，非侵襲的に

局所的な運動による生体の血管弾性能の変化を捉え、さらに動脈硬化による器質的血管弾性能の低下を有する心疾患患者に対しても、同様の知見が示された意義を大きい。これらの知見は、血管弾性能と骨格筋等の運動機能に関する研究領域を広げる基盤となる研究と考えられた。

以上の事を踏まえ、今後は更に長期的な介入効果や様々な運動様式による検討、更には動的な血管弾性能の測定系の開発などを視野に研究を進めていくことが望まれると考えられた。

9 章 結論

本論文では、動脈による血管弾性能が心臓の後負荷を軽減し、骨格筋への定常的な血液供給を行っていることから、心疾患患者において血管弾性能の低下が、身体機能の低下に関与することが示唆された。またサルコペニアなどの骨格筋障害や運動機能は血管弾性能と関連を示し、骨格筋代謝障害や末梢循環不全などが血管弾性能に影響していることも考えられた。さらには、血管弾性能は筋収縮を伴う局所的な運動により即自的に改善することが示唆され、これは動脈硬化の進展により器質的な血管弾性障害を呈する心疾患患者でも示された。このことは、血管弾性能が運動により改善できることを示唆していた。

本研究の結果により、心疾患患者の全身運動時の心臓-骨格筋連関における血管弾性能の果たす役割が示唆され、また骨格筋機能も血管弾性能に関与し、血管弾性能と骨格筋機能は身体活動等において相補的に機能していることが示唆された。このことより、血管弾性能の低下である「血管拘縮」は身体機能に悪影響をもたらし、身体機能の評価と同時に血管機能を評価することで患者の状態の把握やリスク層別化に繋げることができると考えられた。

リハビリテーションの評価や効果判定に血管弾性能を加えることの重要性を示した本論文の意義は大きい。更に運動により血管弾性能の改善も期待できることは、血管弾性能の改善を目的にリハビリテーションを行うことが患者の予後改善に繋がる可能性が期待できると考えられた。高齢社会を迎え、我々はどのようにリハビリテーションを提供し社会に貢献できるかを考える必要があり、その中で骨格筋と血管機能を意識した心臓リハビリテーションを開拓していくことが望まれると考えられた。

10 章 謝辞

博士研究の推進に当たり、データ測定などにご協力頂きました東邦大学医療センター佐倉病院循環器内科の中神隆洋先生，清川甫先生，岩川幹弘先生，リハビリテーション部の寺山圭一郎さん，秋葉崇さん，寺本博さん，土谷あかりさんに感謝を申し上げます。

大学院内部障害ゼミにおいて，埼玉県立大学大学院の木戸聡史先生には研究推進のアイデアや適切なご助言を賜りました。誠にありがとうございました。また，同期として共に切磋琢磨してきた博士後期課程の善田督史さんにはいつも励まされました。ありがとうございました。そして，それぞれの研究についてディスカッションを重ねてきた内部障害ゼミの修士課程の皆様には多くの刺激を頂きましたことに感謝申し上げます。

血管機能学という新たな領域に出会う機会を与えてくださり，院内研究会や論文の執筆に当たっても，多大なるご支援とご指導を賜りました，みはま病院・東邦大学名誉教授の白井厚治先生，東邦大学循環器内科学講座准教授の清水一寛先生に深謝申し上げます。

博士論文では，詳細な点までご指導賜りました副指導教員の滑川道人先生，田中健一先生に御礼を申し上げます。

そして，長い間，臨床と大学院の両立の生活を陰ながら支えてくれた家族にも感謝します。

最後に，本論文は丸岡弘先生のご指導のもとに作成されました。丸岡先生には，至らない点の多い私を修士課程からの十年間に渡り，時に厳しく，時にあたたかく見守って下さり，ご指導ご鞭撻を賜りましたことに深く感謝の意を表して謝辞と致します。

11 章 引用文献

- 1) 厚生労働省．平成 30 年(2018)人口動態統計(確定数)の概況．
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei18/dl/11_h7.pdf
- 2) 日本循環器学科会．循環器疾患診療実態調査報告書(2019 年度実施・公表)
http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2018web.pdf
- 3) Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail*. 2015 Sep;17(9):884-92
- 4) 厚生労働省．健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法．
https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=80ab6708&dataType=0&pageNo=1
- 5) Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011; 75: 823-33
- 6) 日本循環器学会．急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017 年改訂版）．https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
- 7) 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice

guidelines. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL. *Circulation*. 2013 Oct 15; 128 (16): e240-327.

- 8) Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, Grady K, Hershberger RE, Kutner J, Masoudi F, Spertus J, Dracup K, Cleary JF, Medak R, Crispell K, Piña I, Stuart B, Whitney C, Rector T, Teno J, Renlund DG. Consensus statement: Palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail*. 2004 Jun;10(3):200-9
- 9) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood J. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*, 2002; 346: 793-801.
- 10) Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr*. 2002 Feb; 21(1):1-14.
- 11) Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H. Skeletal muscle abnormalities in heart failure. *Int Heart J* 2015; 56: 475-84.
- 12) Okita K, Kinugawa S, Tsutsui H. Exercise intolerance in chronic heart failure--skeletal muscle dysfunction and potential

therapies. *Circ J*. 2013; 77(2):293-300.

- 13) 小川明宏. 【内部障害患者に対するレジスタンストレーニング】 心疾患患者に対するレジスタンストレーニング. *理学療法*. 32(6): 494-500
- 14) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul; 39(4):412-23.
- 15) Uchmanowicz I, Loboż-Rudnicka M, Szelać P, Jankowska-Polanska B, Loboż-Grudzien K. Frailty in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014; 11: 266–73.
- 16) Kato A. Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure. *Future Cardiol* 2013; 9: 767–70.
- 17) Szulc P, Feyt C, Chapurlat R. High risk of fall, poor physical function, and low grip strength in men with fracture the STRAMBO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016 Jun; 7(3):299-311.
- 18) Lopez PD, Nepal P, Akinlonu A, Nekkalapudi D, Kim K, Cativo EH, Visco F, Mushiyevev S, Pekler G. Low Skeletal Muscle Mass Independently Predicts Mortality in Patients with Chronic Heart

- Failure after an Acute Hospitalization. *Cardiology*. 2019; 142 (1):28-36.
- 19) Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The role of inflammation in age-related sarcopenia. *Front Physiol*. 2017 ; 8 : 1045.
- 20) Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002 Aug 20;106(8):913-9
- 21) Inoue T, Node K : Vascular failure ; A new clinical entity for vascular disease. *J Hypertens* .2006; 24 : 2121-30
- 22) Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jan;13(1):1-7
- 23) Angulo J, El Assar M, Rodríguez-Mañas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Molecular Aspects of Medicine* 2016; 50: 1–32
- 24) 有田 幹雄. メタボリックシンドロームの予防と治療 メタボリックシンドロームの病態と運動(循環器疾患の立場から). *日本臨床スポーツ医学会誌* (1346-4159)16 巻 3 号 285-90
- 25) Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, Ginsberg HN, Koschinsky ML, Marcovina SM, Moriarty PM, Rader DJ, Remaley AT, Reyes-Soffer G, Santos RD, Thanassoulis G, Witztum JL, Danthi S,

- Olive M, Liu L. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein (a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Jan 16; 71(2):177-92.
- 26) 日本循環器学会． 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(2011 年度合同研究班報告).
- http://www.jacr.jp/web/pdf/RH_JCS2012_nohara_h_2015.01.14.pdf
- 27) 東条美奈子, 血管内皮機能を診る. 南江堂, 2016 ; 第 3 版
- 28) 北川 達士, 船橋 一真. 頸動脈エコー検査の横断的、縦断的検討. 人間ドック (1880-1021)34 巻 5 号 Page710-7
- 29) Tada Hayato, Nakagawa Tamami, Okada Hirofumi, Nakahashi Takuya, Mori Mika, Sakata Kenji, Nohara Atsushi, Takamura Masayuki, Kawashiri Masa-aki. Clinical Impact of Carotid Plaque Score rather than Carotid Intima-Media Thickness on Recurrence of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Events. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* (1340-3478)27 ; 1 : 38-46
- 30) Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 2005; 568: 357-69
- 31) Shechter M, Matetzky S, Arad M, et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 588-93

- 32) Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, Parker B, Widlansky ME, Tschakovsky ME, Green DJ. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300: H2-12.
- 33) Rubinshtein R, Kuvshinov JT, Soffler M, et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J* 2010; 31: 1142-8.
- 34) Hirata Y, Sugiyama S, Yamamoto E, et al : Endothelial function and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2014 ; 173 : 481-6
- 35) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87
- 36) 日本循環器学会． 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン (2011–2012 年度合同研究班報告)． https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2013_yamashina_h.pdf
- 37) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur*

Heart J 2010; 31: 1865-71.

- 38) 甲谷 友幸. 血管機能 (PWV/CAVI) でどう評価する? 循環器ジャーナル. 67 巻 4 号 P532-8
- 39) Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). J Atheroscler Thromb. 2006 Apr; 13 (2):101-7.
- 40) Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, Okumura A, Moritake K. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. J Biomech. 1980; 13(2):175-84.
- 41) Kawasaki T, Sasayama S, Yagi S, Asakawa T, Hirai T. Non-invasive assessment of the age related changes in stiffness of major branches of the human arteries. Cardiovasc Res. 1987 Sep; 21(9):678-87.
- 42) Bramwell JC, Hill AV : Velocity of the pulse wave in man. Proc Roy Soc B : 298-306, 1922
- 43) Namekata T, Suzuki K, Ishizuka N, Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. BMC Cardiovasc Disord. 2011 Aug 10; 11:51.
- 44) 高田正信, 島倉淳泰 : CAVI の原理と血管機能. 新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて, 白井厚治, 高田正信, 檜垣實男, 松崎益徳 (編), 日経メディカル開発, 東京, 2009
- 45) Nakamura K, Tomaru T, Yamamura S, Miyashita Y, Shirai K,

- Noike H. Cardio-ankle vascular index is a candidate predictor of coronary atherosclerosis. *Circ J.* 2008 Apr; 72(4):598-604.
- 46) 白井厚治：CAVI が拓く新たな血管機能学．新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて，白井厚治，高田正信，檜垣實男，松崎益徳(編)，日経メディカル開発，東京，pp22－33，2009
- 47) Saji N, Kimura K, Yagita Y, et al.; Comparison of arteriosclerotic indicators inpatients with ischemic stroke: *Hypertens Res* 38(5):323-8
- 48) Shirai K, Song M, Suzuki J, Kurosu T, Oyama T, Nagayama D, Miyashita Y, Yamamura S, Takahashi M. Contradictory effects of β 1- and α 1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI)-CAVI independent of blood pressure. *J Atheroscler Thromb.* 2011; 18(1):49-55.
- 49) Shimizu K, Yamamoto T, Takahashi M, Sato S, Noike H, Shirai K. Effect of nitroglycerin administration on cardio-ankle vascular index. *Vasc Health Risk Manag.* 2016 Aug 3; 12:313-9.
- 50) Zhang C, Ohira M, Iizuka T, Mikamo H, Nakagami T, Suzuki M, Hirano K, Takahashi M, Shimizu K, Sugiyama Y, Yamaguchi T, Kawana H, Endo K, Saiki A, Oyama T, Kurosu T, Tomaru T, Wang H, Noike H, Shirai K. Cardio-ankle vascular index relates to left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. A retrospective study. *Int Heart J.* 2013;54(4):216-21
- 51) Shimizu K, Takahashi M, Shirai K. A huge earthquake hardened arterial stiffness monitored with cardio-ankle vascular

- index. J Atheroscler Thromb. 2013;20(5):503-11.
- 52) Hayashi K, Yamamoto T, Takahara A, Shirai K. Clinical assessment of arterial stiffness with cardio-ankle vascular index: theory and applications. J Hypertens 2015; 33: 1742-57; discussion 1757.
- 53) 清水一寛, 柴友明, 白井厚治. 画像診断と機能検査の位置づけ, 動脈弾性能. Medicina.Vol.50 No.6 2013-6
- 54) Sakuma Kiyoshi, Shimoda Akira, Shiratori Hiroaki, Komatsu Tetsuya, Watanabe Kento, Chiba Tatsuo, Aimoto Megumi, Nagasawa Yoshinobu, Hori Yuichi, Shirai Kohji, Takahara Akira. Journal of Pharmacological Sciences (1347-8613)140 巻 2 号 205-20
- 55) Im IJ, Choi HJ, Jeong SM, Kim HJ, Son JS, Oh HJ. The association between muscle mass deficits and arterial stiffness in middle-aged men. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017 Dec; 27(12):1130-5.
- 56) Kirkham FA, Bunting E, Fantin F, Zamboni M, Rajkumar C. Independent association between cardio-ankle vascular index and sarcopenia in older U.K. Adults. J Am Geriatr Soc 2019; 67: 317-22.
- 57) Deiseroth A, Streese L, Köchli S, Wüst RS, Infanger D, Schmidt-Trucksäss A, Hanssen H. Exercise and Arterial Stiffness in the Elderly: A Combined Cross-Sectional and Randomized Controlled Trial (EXAMIN AGE). Front Physiol. 2019 Sep 4; 10:1119.

- 58) Tanisawa K, Ito T, Sun X, Kawakami R, Oshima S, Gando Y, Cao ZB, Sakamoto S, Higuchi M. Cardiorespiratory Fitness is a Strong Predictor of the Cardio-ankle Vascular Index in Hypertensive Middle-aged and Elderly Japanese Men. *J Atheroscler Thromb.* 2015; 22(4):379-89
- 59) McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, Roger VL. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):135-41.
- 60) Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J.* 2013 Feb; 34(7):512-9.
- 61) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al : 10-year exercise training in chronic heart failure : a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 60 : 1521–8, 2012
- 62) O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al : Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure : HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 301 : 1439–50, 2009
- 63) Yoshitake Shuichi, Miyamoto Takashi, Tanaka Yuki, Naito Yuji . Non-invasive measurement of cardiac output using AESCULON mini after Fontan operation. *Pediatrics*

International Vol.59(2) : 141-4

- 64) 平和物産株式会社, 非観血式心拍出量モニターエスロンミニ. 体外循環技術(2011);38(3):452-4
- 65) Pietrobelli A, Morini P, Battistini N, Chiumello G, Nuñez C, Heymsfield SB. Appendicular skeletal muscle mass: prediction from multiple frequency segmental bioimpedance analysis. Eur J Clin Nutr, 1998 ;52:507-11.
- 66) Malavolti M, Mussi C, Poli M, Fantuzzi AL, Salvioli G, Battistini N, Bedogni G. Cross-calibration of eight-polar bioelectrical impedance analysis versus dual-energy X-ray absorptiometry for the assessment of total and appendicular body composition in healthy subjects aged 21-82 years. Ann Hum Biol
- 67) Adachi H. Cardiopulmonary Exercise Test. Int Heart J. 2017 Oct 21;58(5):654-65.
- 68) Karpman VL. The theoretical analysis of Fick's equation. On the centennial of the use of Fick's principle in physiology. Z Kardiol. 1975; 64: 801-8.
- 69) Wilson JR, Martin JL, Ferraro N. Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. Am J Cardiol. 1984 May 1;53(9):1308-15.
- 70) American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement of Cardiopulmonary Exercise Testing. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-277.

- 71) Tsurugaya H, Adachi H, Kurabayashi M, Ohshima S, Taniguchi K. Prognostic impact of ventilatory efficiency in heart disease patients with preserved exercise tolerance. *Circ J.* 2006 Oct; 70(10):1332-6.
- 72) Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 505969.
- 73) Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest*, 1996; 110: 325-32.
- 74) Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Lavatelli A, Giordano A. Assessment of oxygen uptake during the 6-minute walking test in patients with heart failure: preliminary experience with a portable device. *Am Heart J*, 1997; 134:203-6.
- 75) ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016;193:1185
- 76) 日本循環器学会 2009 年度合同研究班. 心臓核医学検査ガイドライン(2010 年改訂版):12-14. <https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2010tamaki.h.pdf>
- 77) 石田良雄, 福岡周司, 下津順子, 佐々木達哉, 鎌倉史郎, 安村良男, 宮分邦夫, 下村克朗, 谷明博. 心不全重症度評価における心拍変動解析と 123I-MIBG 心筋イメージングの意義. *心臓* (1997);29(4):351-360

- 78) Kasama S, Toyama T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Minami K, Ichikawa S, Matsumoto N, Sato Y and Kurabayashi M. Prognostic value of cardiac sympathetic nerve activity evaluated by ¹²³I-m-iodobenzylguanidine imaging in patients with ST-segment elevation myocardial infarction, *Heart* (2011);97(1):20-6
- 79) Arimoto T, Tada H, Igarashi M, Sekiguchi Y, Sato A, Koyama T, Yamasaki H, Machino T, Kuroki K, Kuga K and Aonuma K. High washout rate of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging predicts the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation, *Journal of cardiovascular electrophysiology* (2011);22(12):1297-1304
- 80) Nakata T, Wakabayashi T, Kyuma M, Takahashi T, Hashimoto A, Ogata H, Tsuchihashi K and Shimamoto K. Prognostic implications of an initial loss of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake and diabetes mellitus in patients with left ventricular dysfunction, *Journal of Cardiac Failure* (2003);9(2):113-21
- 81) Lima-Junior D, Farah BQ, Germano-Soares AH, Andrade-Lima A, Silva GO, Rodrigues SLC, Ritti-Dias R. Association between handgrip strength and vascular function in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 2019; 41(7):692-5.
- 82) Yamanashi H, Kulkarni B, Edwards T, Kinra S, Koyamatsu J, Nagayoshi M, Shimizu Y, Maeda T, Cox SE. Association between atherosclerosis and handgrip strength in non-hypertensive

populations in India and Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2018 Jul; 18(7):1071-8.

83) Cesari M, Kritchevsky SB, Penninx BW, et al. Prognostic value of usual gait speed in well-functioning older people—results from the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1675-80.

84) Lo AX, Donnelly JP, McGwin G, Bittner V, Ahmed A, Brown CJ. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults 65 years with heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 797-801

85) Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-94.

86) Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the

- European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005; 18: 1440–63.
- 87) Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 1–39. e14.
- 88) Wang YX, Liu HB, Li PS, Yuan WX, Liu B, Liu ST, Qin KR. Dynamics in Endothelial Cells Exposed to Exercise-Induced Wall Shear Stress. Cell Mol Bioeng. 2018 Oct 8;12(1):107-120
- 89) Otsuki T, Namatame H, Yoshikawa T, Zempo-Miyaki A. Combined aerobic and low-intensity resistance exercise training increases basal nitric oxide production and decreases arterial stiffness in healthy older adults. J Clin Biochem Nutr. 2020 Jan; 66(1):62-66.
- 90) Franklin SS. Hypertension in older people: part 1. J Clin Hypertens (Greenwich). 2006 Jun; 8(6):444-9.
- 91) 高橋哲也：心機能低下を伴う高齢者の運動療法．中部リハビリテーション雑誌 2011; 6: 9-14.
- 92) Katz SD, Zheng H: Peripheral Limitations of Maximal Aerobic Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. J Nucl Cardiol 2002; 9: 215-25.
- 93) 富山博史，山科 章：「PWV」の立場から心血管疾患発症・増悪リスク評価指標としての上腕一足首間脈波速度の現状と限界．臨床高

- 血圧 2010; 9: 196-207.
- 94) 信太雅洋：内部障害理学療法テキスト．山崎裕司，川俣幹雄，丸岡弘（編），南江堂，2009，pp37-8.
- 95) Karayannis G, Kitsios G, Kotidis H, Triposkiadis F. Left atrial remodelling contributes to the progression of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction to chronic symptomatic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2008 Feb;13(1):91-8
- 96) Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, Egashira S, Masaki H, Ashihara T, Fukuyama T. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Dec; 26(7):1594-9.
- 97) 小河繁彦：運動生理学のニューエビデンスー圧受容器反射による循環調節．宮村実晴（編），真興交易株式会社医書出版部，2012，pp278-84.
- 98) Spranger MD, Krishnan AC, Levy PD, O'Leary DS, Smith SA. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 309: H1440-1452, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015 Nov; 309(9):H1440-52.
- 99) 渡辺重行，新井恵美・他：心疾患患者における血管機能と運動耐容能・交感神経活性との関連．*循環器専門* 2006; 14: 41-7.
- 100) 水谷 徹：脳血管病理の鑑別診断．*脳神経外科速報* 2009; 19: 162-3.

- 101) Kwon SB, Ahn JW, Lee SM, Lee J, Lee D, Hong J, Kim HC, Yoon HJ. Estimating Maximal Oxygen Uptake From Daily Activity Data Measured by a Watch-Type Fitness Tracker: Cross-Sectional Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019 Jun 13; 7(6): e13327.
- 102) Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Autenrieth CS, Wanner M, Martin B, Stolz D, Pons M, Turk A, Bettschart R, Schindler C, Künzli N, Probst-Hensch N, Schmidt-Trucksäss A. Physical activity is associated with lower arterial stiffness in older adults: results of the SAPALDIA 3 Cohort Study. *Eur J Epidemiol* . 2016 Mar;31(3):275-85
- 103) 小川 明宏, 清水 一寛, 山本 智幸, 寺山 圭一郎, 中神 隆洋, 清川 甫, 中川 晃一, 白井 厚治. 急性心筋梗塞における退院時の最高酸素摂取量と予後規定因子との関連 心筋シンチグラムと心臓足首血管指数による検討. *臨床理学療法研究* (1883-3373)32 巻 Page1-5(2015.08)
- 104) 勝田 新一郎. 血圧の生理学. *動物の循環器* (0910-6537)52 巻 1 号 Page1-10(2019.)
- 105) Sugie M, Harada K, Takahashi T, Nara M, Ishikawa J, Koyama T, Kim H, Tanaka J, Fujimoto H, Obuchi S, von Haehling S, Kyo S, Ito H. Relationship between skeletal muscle mass and cardiac function during exercise in community-dwelling older adults. *ESC Heart Fail*. 2017 Nov; 4(4):409-16.
- 106) 福場良之. VO2 max の規定要因. *BME*. 1994 Vol.8, No.11, p46-

- 107) von Haehling S, Jankowska EA, Ponikowski P, Anker SD.
Anemia in heart failure: an overview of current concepts.
Future Cardiol. 2011 Jan;7(1):119-29.
- 108) Clyde W Yancy, Mariell Jessup, Biykem Bozkurt, Javed
Butler, Donald E Casey Jr, Mark H Drazner, Gregg C Fonarow,
Stephen A Geraci, Tamara Horwich, James L Januzzi, Maryl R
Johnson, Edward K Kasper, Wayne C Levy, Frederick A Masoudi,
Patrick E McBride, John J V McMurray, Judith E Mitchell,
Pamela N Peterson, Barbara Riegel, Flora Sam, Lynne W
Stevenson, W H Wilson Tang, Emily J Tsai, Bruce L Wilkoff,
American College of Cardiology Foundation/American Heart
Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA
guideline for the management of heart failure: a report of the
American College of Cardiology Foundation/American Heart
Association Task Force on practice guidelines.
- 109) Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis
and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and
emerging clinical indications. Vascul Pharmacol. 2016 Feb; 77:1-
7.
- 110) Shiba T, Takahashi M, Matsumoto T, Shirai K, Hori Y.
Arterial stiffness shown by the cardio-ankle vascular index is an
important contributor to optic nerve head microcirculation.
Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017 Jan; 255(1):99-105.

- 111) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-6.
- 112) Rosenberg, I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989, 50, 1231-1233.
- 113) Marzetti, E. Imaging, functional and biological markers for sarcopenia: The pursuit of the golden ratio. *J. Frailty Aging*, 2012, 1, 97-98.
- 114) Chen L-K, Liu L-K, Woo J, Assantachai P, Auyeung T-W, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*, 2014; 15:95–101.
- 115) Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 911-5.
- 116) Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, D'Antona G, Gheorghiadu M, Taegtmeyer H. Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids. *Am J*
- 117) Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, Ranke MB, Poole-Wilson PA, Giustina A, Dietz R, Coats AJ. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Aug;38(2):443-52.

- 118) Shimizu I, Yoshida Y, Katsuno T, Tateno K, Okada S, Moriya J, Yokoyama M, Nojima A, Ito T, Zechner R, Komuro I, Kobayashi Y, Minamino T. p53-induced adipose tissue inflammation is critically involved in the development of insulin resistance in heart failure. *Cell Metab.* 2012 Jan 4;15(1):51-64
- 119) Gauthier MS, Ruderman NB. Adipose tissue inflammation and insulin resistance: all obese humans are not created equal. *Biochem J.* 2010 Sep 1; 430(2): e1-4.
- 120) Hedayat M, Mahmoudi MJ, Rose NR, Rezaei N. Proinflammatory cytokines in heart failure: double-edged swords. *Heart Fail Rev.* 2010 Nov; 15(6):543-62.
- 121) Vincent HK, Raiser SN, Vincent KR. The aging musculoskeletal system and obesity-related considerations with exercise. *Ageing Res Rev.* 2012 Jul; 11(3):361-73.
- 122) Middlekauff HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 537-46.
- 123) Yoshida T, Tabony AM, Galvez S, et al. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45: 2322-32.
- 124) Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H. Skeletal muscle abnormalities in heart failure. *Int Heart J* 2015; 56: 475-84.

- 125) Kadoguchi T, Kinugawa S, Takada S, et al. Angiotensin II can directly induce mitochondrial dysfunction, decrease oxidative fibre number and induce atrophy in mouse hindlimb skeletal muscle. *Exp Physiol* 2015; 100: 312-22.
- 126) Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol*. 2013; 3: 1337-62.
- 127) Drexler H, Riede U, Münzel T, König H, Funke E, Just H. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1751-9.
- 128) Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, Rubin SM, Harris TB. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jan; 61(1):72-7.
- 129) Chambela MC, Mediano MFF, Ferreira RR, et al. Correlation of 6-min walk test with left ventricular function and quality of life in heart failure due to Chagas disease. *Trop Med Int Health* 2017; 22: 1314-21.
- 130) Shoemaker MJ, Curtis AB, Vangsnes E, Dickinson MG. Clinically meaningful change estimates for the six-minute walk test and daily activity in individuals with chronic heart failure. *Cardiopulm Phys Ther J* 2013; 24: 21-9.
- 131) 日本心臓リハビリテーション学会 心臓リハビリテーション標準プログラム策定部会. 心不全の心臓リハビリテーション標準プロ

グラム(2017 年版). http://www.jacr.jp/web/wp-content/uploads/2015/04/shinfuzen2017_2.pdf

- 132) 江藤胤尚. 収縮期血圧および拡張期血圧の病態生理学的な意義. 血圧 2003;vol.10: No.7
- 133) Hirooka Y, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Endo T, Ando S, Takeshita A. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine-induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation*. 1994 Aug; 90(2):658-68.
- 134) Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009 Jun 23; 119(24):3070-7.
- 135) Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EAV. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020 Jan 18;9(1):242
- 136) Zhou Z, He Z, Yuan M, Yin Z, Dang X, Zhu J, Zhu W. Longer rest intervals do not attenuate the superior effects of accumulated exercise on arterial stiffness. *Eur J Appl Physiol*. 2015 Oct; 115(10):2149-57.
- 137) Pedersen BK, Pedersen M, Krabbe KS, et al: Role of exercise-induced brain-derived neurotrophic factor production in

- the regulation of energy homeostasis in mammals. *Exp Physiol* 94(12): 1153-1160, 2009
- 138) Fukushima A, Kinugawa S, Homma T, Masaki Y, Furihata T, Yokota T, Matsushima S, Abe T, Suga T, Takada S, Kadoguchi T, Katsuyama R, Oba K, Okita K, Tsutsui H. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels are correlated with exercise intolerance in patients with heart failure. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 12; 168(5): e142-4.
- 139) Pius-Sadowska E, Machaliński B. BDNF - A key player in cardiovascular system. *J Mol Cell Cardiol.* 2017 Sep; 110:54-60.
- 140) Mori K, Nomura T, Akezaki Y, Yamamoto R, Iwakura H. Impact of Tai Chi Yuttari-exercise on arteriosclerosis and physical function in older people. *Arch Gerontol Geriatr.* Mar-Apr 2020; 87:104011.
- 141) Dobšák P, Tomandl J, Spinarova L, Vitovec J, Dusek L, Novakova M, Jarkovsky J, Krejci J, Hude P, Honek T, Siegelova J, Homolka P. Effects of neuromuscular electrical stimulation and aerobic exercise training on arterial stiffness and autonomic functions in patients with chronic heart failure. *Artif Organs.* 2012 Oct; 36(10):920-30.
- 142) Ogawa A, Shimizu K, Nakagami T, Maruoka H, Shirai K. Physical Function and Cardio-Ankle Vascular Index in Elderly Heart Failure Patients. *Int Heart J.* 2020 Jul 30;61(4):769-775
- 143) Keller DM, Fadel PJ, Ogoh S, Brothers RM, Hawkins M,

- Olivencia-Yurvati A, Raven PB. Carotid baroreflex control of leg vasculature in exercising and non-exercising skeletal muscle in humans. *J Physiol*. 2004 Nov 15; 561(1):283-93.
- 144) Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memória CM, Machado MF, Bor-Seng-Shu E, Nogueira RC, Mansur AJ, Massaro AR, Nitrini R, Macedo TA, Bortolotto LA. Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Jan; 20(1):22-30.
- 145) Yukutake T, Yamada M, Fukutani N, Nishiguchi S, Kayama H, Tanigawa T, Adachi D, Hotta T, Morino S, Tashiro Y, Aoyama T, Arai H. Arterial Stiffness Predicts Cognitive Decline in Japanese Community-dwelling Elderly Subjects: A One-year Follow-up Study. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(6):637-44
- 146) Scuteri A, Wang H. Pulse wave velocity as a marker of cognitive impairment in the elderly. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 4: S401-10
- 147) 小河繁彦：運動生理学のニューエビデンス—圧受容器反射による循環調節．宮村実晴（編），真興交易株式会社医書出版部，2012，P250-8.
- 148) Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, Giusti C, Salvetti A. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2896-901

- 149) 秋葉 崇, 小川 明宏, 寺山 圭一郎, 土谷 あかり, 中川 晃一, 榑原 隆次, 丸岡 弘. 足関節底背屈運動が血行動態と自律神経系に与える影響. 理学療法科学 32 卷 5 号 P695-9
- 150) Demontis F, Piccirillo R, Goldberg AL, Perrimon N. The influence of skeletal muscle on systemic aging and lifespan. *Aging Cell*. 2013 Dec; 12(6):943-9.
- 151) Akao M, Chun YH, Wada H, et al. Current status of clinical background of patients with atrial fibrillation in a communitybased survey: the Fushimi AF Registry. *J Cardiol* 2013; 61: 260-6.