

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 藤木 伸也
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 965 号
学位授与の日付 令和2年9月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Adipokines in patients with heart failure under rehabilitation
(心臓リハビリテーション実施心不全患者におけるアディポカイン)

論文審査委員 主査 教授 土田 正則
副査 教授 齋藤 昭彦
副査 講師 岡本 竹司

博士論文の要旨

【背景と目的】

フレイルは高齢者における活動性の低下や認知機能・精神活動の低下といった、健康障害を起こしやすい脆弱な状態を指す。心不全患者においては、高齢者に限らず、フレイルが生じやすいことが指摘されており、フレイルの有病率は18～54%と報告されている。フレイルは心不全患者における独立した予後予測因子として死亡率や再入院率の悪化に関連しており、身体活動、精神状態、および生活の質に悪影響を及ぼす。

加齢に伴う体組成の変化、特に骨格筋量、握力、および骨密度は、フレイルを構成する重要な要素であり、サルコペニアおよび骨粗しょう症の合併により、身体活動は著しく低下する。一方で筋肉や骨は、加齢以外にも炎症など様々な影響を受け変化する。炎症はフレイルと心不全の両方の病因に関係しているとされるが、両疾患の病態は複雑であり、複数の生理学的なシグナル伝達経路の調節不全が指摘されている。脂肪組織から分泌されるアディポカインは炎症や代謝機能の調節に働いているが、アディポカインの調節不全も加齢性のフレイルに関わると言われている。アディポカインの調節不全は心不全においても同様に認められるため、申請者らは、心不全患者におけるフレイルの発症や悪化とアディポカインの調節不全が関連しているかを明らかにする第一歩として、心不全患者におけるアディポカインと骨格筋・骨との関連を調べた。

【方法】

対象は、2014年2月から8月に新潟大学歯学総合病院を含む6施設で回復期心臓リハビリテーションを行ったうつ血性心不全の患者とした。心臓移植、または妊娠の6週間前に心筋梗塞、脳卒中、血栓塞栓症などの心血管イベントが発生した患者、透析患者は除外した。すべての患者から書面によるインフォームドコンセントが得たうえで、研究に必要な検査が実施された。

体組成は二重エネルギーX線吸収測定法 (DEXA) を利用して、骨塩密度、除脂肪量、および脂肪量を評価した。除脂肪量を骨格筋量と定義し、それぞれを身長で補正した値 (骨格筋量: ASMI、脂肪量: AFMI、骨塩量: ABMD) を算出した。またスメドレー式握力計を用いて握力を測定した。アディポカインは、血清中

の腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン-6 (IL-6)、アディポネクチン、レプチンを測定した。

連続変数とカテゴリー変数は、それぞれ平均±標準偏差と数値(パーセンテージ)として表示した。変数間の関係は線形回帰分析を使用した。すべての統計分析は、SPSS 23.0 (IBM Corporation) を使用して実施した。両側検定にて0.05未満のp値は統計的に有意であるとみなした。

【結果】

56人の患者が研究期間中に心臓リハビリテーションを受け、そのうち35人の患者が研究選択基準を満たし研究に参加した。対象は、男性が25名(71%)、平均年齢は67±14歳で、患者10人(29%)は60歳未満であった。基礎心疾患は虚血性心疾患が最も多く、左室駆出率の平均は45±19%であった。5人(14%)の肥満患者(体格指数(BMI) > 25 kg / m²)と6人の低体重患者(17%) (BMI < 18.5 kg / m² 未満)が含まれた。

アディポカインと身体機能について線形回帰分析では、アディポネクチンおよびレプチンが握力との逆相関を認めた(アディポカイン: $r=-0.36$, $p=0.03$ 、レプチン: $r=-0.35$, $p=0.04$)。TNF- α とIL-6は握力との相関関係を示さなかった。ASMIは測定された4つのアディポカインとは関連を認めなかった。レプチンはAFMIと強い正相関を認めた($r=0.78$, $p<0.01$)が、他の3つのアディポカインとAFMIに相関関係は認めなかった。アディポネクチンはABMDと逆相関していた($r=-0.46$, $p<0.01$)。

【考察】

本研究では、アディポカインが心不全患者の身体機能や体組成に関連していることを示した。心不全によりアディポカインの調節不全が生じ、それがフレイルの発症や悪化に関与するといった流れを想起させる結果であった。

脂肪組織は、アディポネクチンなどの抗炎症性アディポカインと、TNF- α 、IL-6、レプチンなどの炎症誘発性アディポカインを分泌する。近年、加齢に伴う免疫機能の低下がフレイルの発症に関連することが報告され、その背景としてアディポカインの調節不全が注目されている。TNF- α およびIL-6の上昇はフレイルの悪化と相関しており、アディポネクチンとIL-6はフレイルを合併した高齢者で増加し、握力と歩行速度と逆相関すると報告されている。心不全患者ではアディポカインの調節不全が生じるため、今回認められたアディポネクチンやレプチンと握力との逆相関関係から、心不全患者に生じるフレイルがアディポカインの調節不全に影響を受けている可能性が考慮された。

またアディポカインと脂肪量および骨塩量との関連も確認された。特に骨塩量との逆相関を認めたアディポネクチンは、骨代謝を促進させることが示されている。心不全の患者では、運動不足、ループ利尿薬による治療など、骨粗鬆症に対する複数の危険因子が存在しているが、アディポネクチンの増加が骨代謝に影響しフレイルの形成に寄与する可能性も示唆された。

【結論】

アディポカインは、心不全患者の握力と骨塩密度に関連していた。アディポカインの調節不全は、心不全のフレイルの発症や悪化に影響する可能性が示唆された。

審査結果の要旨

申請者らは、心不全患者におけるフレイルの発症や悪化とアディポカインの調節不全に関連しているかを明らかにする目的で、心不全患者におけるアディポカインと骨格筋・骨との関連を前向きに多施設で調査した。

対象は回復期心臓リハビリテーションを行ったうつ血性心不全の患者で、体組成、骨塩密度、除脂肪量、脂肪量、握力を測定した。アディポカインは、血清中の腫瘍壊死因子- α 、インターロイキン-6、アディ

ポネクチン、レプチンを測定した。

35人の患者が研究選択基準を満たし研究に参加した。アディポカインと身体機能について線形回帰分析では、アディポネクチンおよびレプチンが握力との逆相関を認め、レプチンは脂肪量と強い正相関を認めた。アディポネクチンは骨塩量と逆相関していた。

アディポカインは、心不全患者の握力と骨塩密度に関連していた。アディポカインの調節不全は、心不全のフレイルの発症や悪化に影響する可能性が示唆された。

本研究では、慢性心不全リハビリ期において、アディポカインが心不全患者の身体機能や体組成に関連していることを示した。心不全によりアディポカイン調節不全がフレイルの発症や悪化に関与する可能性を見出した点で、学位論文としての価値を認める。