

平成30年6月18日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16351

研究課題名(和文) 腹部大動脈瘤への心臓リハビリテーションの安全性の確立と保護的作用について

研究課題名(英文) The safety and effectiveness of cardiac rehabilitation for abdominal aortic aneurysm

研究代表者

中山 敦子(Nakayama, Atsuko)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60529147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：まず腹部大動脈瘤への心臓リハビリテーションの安全性を確認するために、大規模後ろ向き検討を行った。結果、安全かつ、有益であった。その際の報告は、AHA学会新聞とJ Am Heart Assoc. 2018 Feb 27;7(5)に掲載された。また前向き検討では、42名の腹部大動脈瘤患者が参加し、運動療法によって腹部大動脈瘤が縮小する例も見られた。また特殊採血、TGF- $\beta$ 1、IL6の測定では、TGF- $\beta$ 1では瘤の拡大傾向に有意差が見られなかったが、IL6では運動療法群で低い傾向であり瘤拡大と弱い正相関関係にあった。前向き検討に關しても今後、論文化を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：We conducted a retrospective cohort study on patients with a small AAA before surgery. The risk for AAA repair was much lower in the rehabilitation group after matching. AAA expansion rate was slower in the rehabilitation group (before matching: rehabilitation versus nonrehabilitation group,  $2.3 \pm 3.7$  versus  $3.8 \pm 3.4$  mm/y [ $P=0.008$ ]; after matching: rehabilitation versus nonrehabilitation group,  $2.1 \pm 3.0$  versus  $4.5 \pm 4.0$  mm/y [ $P<0.001$ ]). Elevation of blood pressure during exercise was positively correlated with AAA expansion rate after the rehabilitation program ( $r=0.569$ ,  $P<0.001$ ). Cardiac rehabilitation protects against the expansion of small AAAs and mitigates the risk associated with AAA repair, possibly because of the decreased elevation of blood pressure during exercise. The report was published. Cardiac Rehabilitation Protects Against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm. J Am Heart Assoc. 2018 Feb 27;7(5).

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：AAA cardiac rehabilitation

## 1. 研究開始当初の背景

腹部大動脈瘤患者は本邦においても増加の一途をたどり、潜在的腹部大動脈瘤の推定患者数は 200 万人と言われている(総務庁統計局「国勢調査報告(2012)」)。大動脈瘤は破裂をすれば高率に死に至る疾患であるが、破裂のメカニズム解明や疫学的研究は未だ十分ではない。東京都監察医務院によると、2003-2004 年の 2 年間で大動脈瘤破裂による突然死は 42 件程度であり(村井達哉, 疫学, 新しい診断と治療の ABC, 2007)、欧米と異なりほとんどの症例が破裂前に診断されている可能性が示唆されている。虚血性心疾患などの診療時に冠動脈造影を行うことの多い本邦では偶発的に無症状の大動脈瘤が発見されることが多いが、大動脈瘤に対する効果的な内科的治療がほとんど確立されていないため、瘤が外科的治療適応となるまで経過観察しているのが現状である。small aneurysm の時点で何らかの治療を行うことで外科的治療を回避できれば、患者負担を軽減し、医療経済的にも有益であると考え。そのため薬剤による瘤退縮を目指した研究も多数進行しているが、動物実験での成功に留まり Marfan 症候群以外ではヒトへの実用化はほとんど成功していない。そこで、薬剤以外の内科的治療の介入手段として心リハが挙げられる。

心リハは既に血管内皮機能改善効果、交感神経亢進の低下、骨格筋ミトコンドリア増加、抗炎症効果などを介して、心疾患患者の社会復帰のニーズに応えながら再入院率の低下や死亡率の低下に貢献していることが証明されている。大動脈瘤患者に心リハを行えば、その臨床研究の過程で運動負荷の安全性も確認できるため、日常診療では必要な情報とされながらも今まで疑問であった「大動脈瘤患者に運動負荷を行ってよいか?」の可否判断が可能となり、未知数とされていた大血管患者に対する運動療法を確立することができる。更に大血管に対する心リハの保護的効果が明らかとなれば、手術の回避や手術時期延長に影響し、最終的には患者 QOL や予後改善に貢献できると考える。

また大動脈瘤の拡大には、IL-6 などの炎症性のサイトカインが増えると報告されているが、過去の報告では瘤切除片などにおいて組織線維化を起こす増殖因子である TGF

1(transforming growth factor 1)の発現増加や活性亢進も報告されている。大動脈の解離や瘤を形成することの多い Marfan 症候群は、FBN1 遺伝子の変異により発症し、骨格系、眼系、心血管系等に特徴的な病変を示す常染色体優性遺伝性の全身性結合組織疾患である。一方、TGF 受容体遺伝子(TGFBR1, TGFBR2)の変異により発症する Loey-Dietz 症候群においても、Marfan 症候群に酷似した症状を呈し、大動脈瘤を形成する(Loeys BL, et al, N Engl J Med. 2006)。さ

らに最近の分子生物学的研究により、Marfan 症候群の発症機序に関しても、変異タンパクによる構造異常より、むしろ TGF シグナル異常による機能異常が諸症状の根底にあると考えられるようになってきている。2006 年には TGF のシグナル伝達を抑制することで知られる AT1 受容体拮抗薬であるロサルタンの経口投与により、Marfan 症候群モデルマウスにおける大動脈瘤の発症を抑制したと報告され、Marfan 症候群を母集団としたヒト臨床試験でも AT1 受容体の有効性が確認されている。各大動脈瘤の動物モデルにおいても TGF の mRNA 発現量は上昇しており、瘤形成に大きな役割を果たしていることが考えられるが、TGF を介した瘤形成の詳細なカスケードは未だ明らかになっていない。以上より、大動脈瘤を評価する際に分子生物学的マーカーとして各種炎症所見に加えて、TGF 1 も同時に評価することが重要と考えられる。また心不全や線維化のマーカーとして BNP(brain natriuretic peptide)は臨床上簡便に利用できる指標である。

## 2. 研究の目的

申請者は過去に本邦最大の腹部大動脈瘤手術症例データベース(腹部大動脈瘤手術症例 1056 例、破裂症例 186 例を含む)を構築し、冠動脈疾患が瘤拡大と逆相関の関係にあることを報告し、大動脈瘤と動脈硬化の進行がパラレルな関係ではないことを再確認した(Nakayama A, Atherosclerosis. 2012)。

また破裂性大動脈瘤症例では、低コレステロール血症の患者が有意に多く、破裂症例では慢性炎症の存在が示唆された(Nakayama A, Heart Vessels. 2014)。申請者が更に腹部大動脈瘤術後患者の CRP を調べると、心リハ群において CRP の低下率が高かった(平成 26 年度日本心臓リハビリテーション学会で発表)。これらより抗炎症作用のあると言われて心リハは、瘤拡大に抑制的に働く可能性が高いと考えられ、本研究は腹部大動脈瘤の外科的治療適応に至らない段階の患者に対して心リハを行い、安全性と効果を確認することを目的とする。

## 3. 研究の方法

東大病院における腹部大動脈瘤患者 40 名を登録する。腹部大動脈瘤の定義は、瘤の最大横径が 3cm 以上のものとし、拡大速度が早いとされる Marfan 症候群の中膜壊死による動脈瘤、炎症性・外傷性動脈瘤、嚢状瘤は除外する。本研究では、手術に至る前の小動脈瘤(5.5cm 以下)が適応となる。被験者より研究参加の同意を得た後、40 名のうちランダムに選択された 20 名「心リハ群」を当院 22 世紀医療センター 7 階心臓リハビリテーション室(心リハ室)にて包括的心臓リハビリテーシ

ョンに導入する。心リハの導入を行わなかった残りの 20 名は「非心リハ群」として通常の外来診療を行う。

【心リハプロトコル】ストレッチを中心とした準備体操 20 分から始まり、心肺機能検査(CPX)にて測定された運動強度が AT レベルの運動療法(エルゴメーター)を 1 回 40 分を行い、計 60 分を 1 セットとして週に 3 回の頻度で、心リハの保険適応期間である 150 日間行う。患者背景などはカルテ情報より取得し、薬剤の内服状況もカルテより取得する。運動耐容能は、心リハ開始時と 3 ヶ月後、5 ヶ月後に CPX にて評価する。また心リハ開始時、5 ヶ月後でそれぞれ血液検査(血算、生化学、凝固、血糖、BNP などの一般項目と TGF 1、IL-6 の特殊項目)、腹部血管エコー検査(循環器内科医師が心リハ室で実施)、心理アンケート(看護師が面談)を施行する。TGF 1、IL-6 は、採血後に検体を心リハ室の冷蔵庫に保存し、SRL に提出する。栄養士による栄養相談は、心リハ開始時に行い、3 ヶ月後 5 ヶ月後で被検者に栄養管理と禁煙継続の有無を確認する。運動中止基準は基本的に「リハビリテーション医療における安全管理・推進のためのガイドライン」(日本リハビリテーション医学会診療ガイドライン委員会、医歯薬出版 2006)に従うが、本研究では安全面に配慮し、収縮期血圧 160mmHg 以上もしくは拡張期血圧 120mmHg 以上を中止とする点が通常的心リハ中止基準(収縮期血圧 200mmHg 以上)と異なる。

非心リハ群では、登録時と登録 5 ヶ月後に心リハ室にて心リハ群と同様に採血(一般項目、TGF 1、IL-6)と腹部血管エコー検査を行う。最初の 1 年では腹部大動脈瘤患者における安全な心リハプロトコルを確立することを目的とするため、必要に応じて運動中止基準を適正化する。安全性を確立した後に、腹部大動脈瘤患者における運動療法として研究成果を発表する。

心リハ群(計 20 名)と非心リハ群(計 20 名)とを比較し、心リハによる大動脈瘤拡大速度の抑制効果が得られるか、血管エコー検査で評価する。血管エコーは瘤最大横径を測定し、経過日数より瘤径拡大速度を計算する。同時に研究期間に施行された血液検査にて得られた炎症マーカー(WBC、CRP、IL-6)や線維化マーカー(TGF 1、BNP)を評価し、それぞれの値が変動するかどうか変動率や差を比較し、心リハによる抗炎症作用や抗線維化作用の有無を明らかにする。

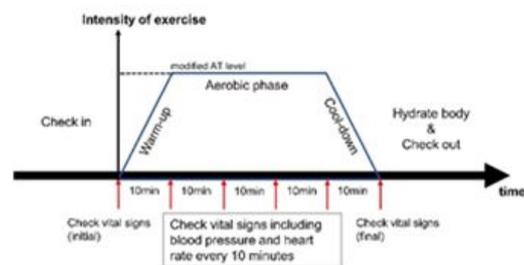
観察期間中に起こったイベントはすべて記録し、上記の得られた検査結果を統計的に単変量、多変量解析し、国内外の学会で発表し、論文に投稿する。多変量解析の補正因子は、年齢、性別、高血圧、高脂血症、糖尿病、腎機能障害、スタチン系薬剤、ACE/ARB を考える。

#### 4. 研究成果

本研究は医学部倫理委員会での承認に約 1 年を要した。理由としては、動脈瘤患者への運動負荷で瘤が破裂する risk が考えられるとこのことであったため、海外の文献で安全が証明されていること、本邦でも一部の施設で問題なく運動負荷を行っていることなどを提示し、最終的に承認を得た。その経緯からも本研究の意義は深いと考え、まず腹部大動脈瘤への心臓リハビリテーションの安全性を確認するために、大規模後ろ向き検討を行った。結果、大動脈瘤患者への心リハは安全かつ、有益であった。その際の報告は、AHA 学会新聞の取材を受け、J Am Heart Assoc. 2018 Feb 27;7(5)にも掲載され、世界中の大動脈瘤術前患者に心臓リハビリテーションへの方向性を示した。

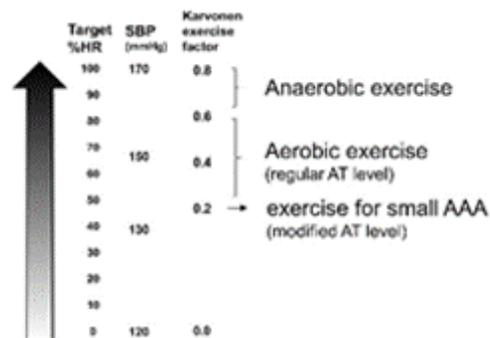
#### 大動脈瘤患者の運動負荷プロトコル(図 1)

ガイドラインに基づいた通常のプロトコルを採用した。



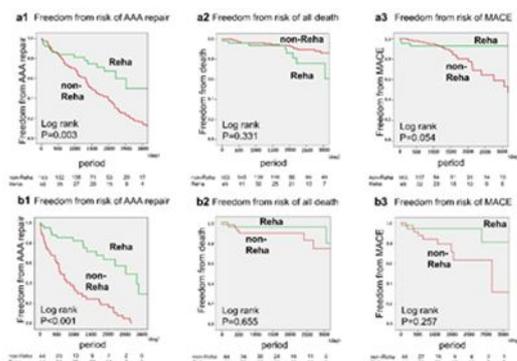
#### 大動脈瘤患者への運動負荷レベル(図 2)

収縮期血圧 150mmHg を運動時の上限に設定し、上限を超えた場合は、運動を中止にした。これは、通常の AT 負荷による運動よりも低い負荷である。

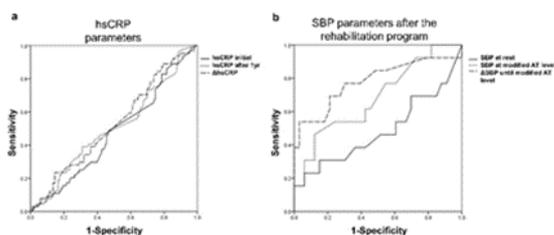


**生存曲線の解析において、心リハ群では手術待機時間が長かった。(図3)**

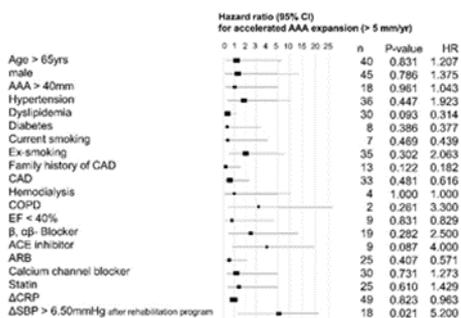
一方、死亡や MACE には両群で有意差がなかった。上段：マッチング前、下段：マッチング後。



**ROC 曲線による検定で、瘤拡大抑制に関与した因子の解析では、WBC、CRP は無関係であった。一方、運動時の収縮期血圧は瘤拡大抑制に有意に関与していた。(図4)**



**ロジスティック検定では、運動時の収縮期血圧の上昇( SBP)が、6.5mmHg 以上で瘤拡大リスクが高かった(HR5.2、P=0.021)。(図5)**



続いて、前向き検討では、42 名の大動脈瘤患者が参加し、運動療法によって腹部大動脈瘤が縮小する例も見られた。その際に低負荷の運動にすることが瘤拡大抑制にはたらくと考えられた。また特殊採血、TGF 1、IL6 の測定では、TGF 1 では瘤の拡大傾向に有意差が見られなかったが、IL6 では運動療法群で低い傾向であり瘤拡大と弱い正相関関係にあった。前向き検討に関しても今後、論文化を行う予定である。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 7 件)

1. Cardiac Rehabilitation Protects Against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm.

Nakayama A, Morita H, Nagayama M, Hoshina K, Uemura Y, Tomoike H, Komuro I. 査読有 J Am Heart Assoc. 2018 Feb 27;7(5). pii: e007959. doi: 10.1161/JAHA.117.007959.

2. Correction to: High-intensity aerobic interval training can lead to improvement in skeletal muscle power among in-hospital patients with advanced heart failure.

Taya M, Amiya E, Hatano M, Maki H, Nitta D, Saito A, Tsuji M, Hosoya Y, Minatsuki S, Nakayama A, Fujiwara T, Konishi Y, Yokota K, Watanabe M, Morita H, Haga N, Komuro I. 査読有

Heart Vessels. 2018 Feb 20. doi: 10.1007/s00380-018-1132-6.

3. Usefulness of central venous saturation as a predictor of thiamine deficiency in critically ill patients: a case report.

Numata G, Koderia S, Kiriyaama H, Nakayama A, Amiya E, Kiyosue A, Hatano M, Takimoto E, Watanabe M, Komuro I. 査読有

J Intensive Care. 2017 Nov 6;5:61. doi: 10.1186/s40560-017-0255-7.

4. An exploratory study on the efficacy and safety of a BCAA preparation used in combination with cardiac rehabilitation for patients with chronic heart failure.

Takata M, Amiya E, Watanabe M, Hosoya Y, Nakayama A, Fujiwara T, Taya M, Oguri G, Hyodo K, Takayama N, Takano N, Mashiko T, Uemura Y, Komuro I. 査読有

BMC Cardiovasc Disord. 2017 Jul 27;17(1):205. doi: 10.1186/s12872-017-0639-6.

5. Correct Diagnosis of Wild-Type Transthyretin-Related Amyloidosis Followed by the Introduction of a Novel Therapy in a Patient With Cardiac Wall Thickening of Unknown Cause.

Sawada N, Nakayama A, Takahashi M, Tanaka M, Morita H, Akazawa H, Komuro I. 査読有 Int Heart J. 2017 Feb 7;58(1):147-150. doi: 10.1536/ihj.16-224.

6. Inverse Correlation Between Calcium Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms.

Nakayama A, Morita H, Hayashi N, Nomura Y, Hoshina K, Shigematsu K, Ohtsu H, Miyata T, Komuro I. 査読有  
Circ J. 2016;80(2):332-9. doi:  
10.1253/circj.CJ-15-1065.

7. A Food-Derived Flavonoid Luteolin Protects against Angiotensin II-Induced Cardiac Remodeling.

Nakayama A, Morita H, Nakao T, Yamaguchi T, Sumida T, Ikeda Y, Kumagai H, Motozawa Y, Takahashi T, Imaizumi A, Hashimoto T, Nagai R, Komuro I. 査読有  
PLoS One. 2015 Sep 1;10(9):e0137106. doi:  
10.1371/journal.pone.0137106.  
eCollection 2015.

〔学会発表〕(計 4 件)

・国際学会

90th American Heart Association Scientific Sessions 2017 (Morita Hiroyuki, Los angles, CA,USA:2017/11/11-15)  
Nakayama A, Morita H, Nagayama M, Komuro I, Tomoike H.  
The Cardiac Rehabilitation Protects Against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm.

88th American Heart Association Scientific Sessions 2015 (Orlando,FL,USA:2015/11/7-10) eAbstract Session  
Nakayama A, Nagayama M, Morita H, Komuro I, Tomoike H.  
The Appropriate Biomarker Of A Cardiac Rehabilitation In The Patients With Post Abdominal Aortic Aneurysm Repair.

・国内学会

第 81 回日本循環器学会総会・学術集会(金沢:2017年3月17日-19日)  
The Cardiac Rehabilitation Protects against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm: the Long-Term Follow-up Study in Tokyo.  
Nakayama A, Hiroyuki M, Nagayama M, Komuro I, Tomoike H.

第 23 回日本心臓リハビリテーション学会学術集会(長野:2017年7月15日-17日)  
超高齢者心不全患者における現状と問題点について  
中山敦子、長山雅俊

〔図書〕(計 1 件)

AHA daily newspaper 2017/11/15  
Cardiac Rehabilitation Protects Against the Expansion of Abdominal Aortic Aneurysm.

Nakayama A, Morita H, Nagayama M, Hoshina K, Uemura Y, Tomoike H, Komuro I.

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者  
中山 敦子 (NAKAYAMA. Atsuko)  
東京大学・医学部付属病院・助教  
研究者番号: 60529147

(2)研究分担者 ( )

研究者番号:

(3)連携研究者 ( )

研究者番号:

(4)研究協力者 ( )