

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：32622

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K01471

研究課題名(和文) 心臓リハビリテーションの炎症性サイトカインを介した有用性の解明

研究課題名(英文) Beneficial effects of cardiac rehabilitation through mobilization of inflammatory cytokines

研究代表者

正司 真 (Makoto, Shoji)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：50384392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：心臓リハビリテーション(心リハ)は重要な動脈硬化の予防戦略となる。一方動脈硬化の形成、進展には脂肪細胞を介した炎症性サイトカインのネットワークが関与する。急性冠症候群を発症した患者の炎症性サイトカイン濃度を発症直後から6ヵ月後まで測定し臨床検査データと炎症性サイトカインの推移を長期にわたり追跡した。当初は登録研究を予定したがコロナ禍であり当院で過去に心臓リハに参加し完遂した患者24例に対し後方視的に解析と検討を行った。IL-6は急性期において産生増加し、高感度CRPや白血球と強い相関を認めた。一方で高感度TNF- $\alpha$ は慢性期においても検出され続けており、特に慢性期の炎症の多寡に関与した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心リハは本邦のみならず、世界の循環器領域のガイドラインにおいて二次予防の観点から強く推奨されている。運動療法を中心とした心リハは比較的簡易に導入でき、今後さらに増加が予想される急性冠症候群患者に対して非常に有益である。運動療法の炎症性サイトカインと脂質プロファイルに着目したメカニズムの考察はその導入に説得力を持たせ、さらには患者の早期社会復帰、二次予防という観点においても多大な意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Cardiac Rehabilitation (CR) has beneficial effects to prevent arteriosclerotic change. Meanwhile, inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- $\alpha$  involve arteriosclerosis through modulating adipocytes. In this study, we investigated the changes of inflammatory cytokines in the CR attenders with Acute Coronary Syndrome (ACS) and the relationship with biochemical data. The concentration of IL-6 in CR attenders with ACS is significantly increased and correlated with hi-sensitive CRP and WBC. On the other hands, hi-sensitive TNF- $\alpha$  is continued to increase, and it reflect the severity of inflammation in chronic phase.

研究分野：循環器内科

キーワード：心臓リハビリテーション 動脈硬化 炎症性サイトカイン

### 1. 研究開始当初の背景

(1)心臓リハビリテーション(心リハ)は 患者の病態・重症度に関する医学的評価、医学的評価に基づく運動処方と運動トレーニング、冠危険因子の軽減と二次予防を目指す患者教育、心理社会的因子および復職就労に関するカウンセリングで構成される包括的プログラムである(Wenger NK, et al. AHCPH Publication. No.96-0672,1995)。

運動療は心リハの中心的役割を担い、重要な動脈硬化の予防戦略となる。

(2)動脈硬化は慢性の軽度炎症状態であり、炎症促進性サイトカインと抗炎症性サイトカインのバランスにより病変が進行する。前者では Interleukin-6(IL-6)、IL-8、TNF-alpha、Interferon- $\gamma$  が、後者では IL-10 などが含まれる。炎症作用と抗炎症作用を併せ持つ IL-6 が TNF-alpha との共作用において動脈硬化の進展、脂質プロファイルに与える機序の詳細は、上記の仮説にも関わらず未だ明らかにされていない。さらに、運動療法を行った急性冠症候群の患者の血清炎症性サイトカインを長期にわたり横断的かつ経時的に測定、追跡し、運動療法の治療反応性や脂質プロファイルとの関連を調査した報告はない。

### 2. 研究の目的

本施設では臨床研究として心リハ導入患者の身体生活強度と冠血管イベント、死亡率との関連を検討し、報告した(Koba S, et al. J Atheroscler Thromb. 2011;18:1029-30)。

さらに基礎研究で血管傷害マウスを作成し新生内膜を測定し、炎症性サイトカイン IL-6 が炎症反応を介して新生内膜形成に関与することを示し(Shoji M, et al. J Atheroscler Thromb.2014;21:304-12、2011;18:250-60)、炎症と動脈硬化に関する知見を臨床、基礎研究の両面において蓄積してきた。

以上の背景から本研究の目的は急性冠症候群の患者における炎症の波及と脂質プロファイルとの推移を長期にわたり観察し、運動療法の効果のメカニズムを明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

(1)急性冠症候群の診断で当院に入院し心臓カテ - テル検査、冠動脈ステント留置術を施行した患者を対象とする。急性冠症候群発症急性期(入院時)及び慢性期(発症後6ヵ月後)に昭和大学病院で血液採取を行い当院検査室で標準測定法とヘパリンマンガン沈殿法を用いて末梢血液中の脂質パラメーターを測定する(LDL-C、small dense LDL、HDL-C、ApoB、LP(a))(Koba S, et al. Atherosclerosis. 2006;189:206-14)。

また採取した検体の血清はELISA法を用いて炎症性サイトカインを測定する

(測定項目 TNF-alpha、IL-6)。

(2)臨床データの改善度と炎症性サイトカインの推移、脂質プロファイルの変化との相関を統計学的に評価する(Spearmanの順位相関係数の算出)。

### 4. 研究成果

(1)当初は登録研究を予定したがコロナ禍であり、当院で過去に心リハに参加した患者46例に対し後方視的に解析と検討を行った。46症例中急性期と慢性期の2ポイントで炎症性サイトカインの測定を行ったのは30症例であった。急性期と慢性期との間隔の平均観察期間は173.2日であった。全症例の平均年齢は63.1歳であり男性は36例、78.2%であった。炎症性サイトカインIL-6は急性期で平均値8.4pg/ml、慢性期で2.5pg/ml、前後での変化率は-40%であった。一方高感度TNF-alphaは急性期で平均値0.9pg/ml、慢性期1.0pg/ml、変化率は25%であった。

(2)上記の30症例中で心臓リハプログラムを完遂したのは24症例であった。平均観察期間は158.0日であった。全症例の平均年齢は63.9歳であり男性は18例、75%であった。IL-6は急性期で平均値11.0pg/ml、慢性期で2.7pg/ml、前後での変化率は-39.5%であった。一方高感度TNF-alphaは急性期で平均値0.9pg/ml、慢性期1.1pg/ml、変化率は29.1%であった。

(3)上記24症例について更なる検討を行った。

背景 全24症例

高血圧	糖尿病	脂質異常症	現在喫煙	冠危険因子の家族歴
37.5%	20.8%	41.6%	41.6%	25%

BMI	体脂肪	右ABI	左ABI	peak CK
24.3±3.6	26.8±5.6%	1.1±0.1	1.2±0.1	2342.5±2211.5IU/L

また peak wave velocity(PWV)は右で1518.0±418.9m/s、左で1481.3±341.1m/sであった。

(4)

急性期、慢性期における IL-6、高感度 TNF-alpha と血液生化学検査との相関

急性期	相関係数	p	慢性期	相関係数	p
IL-6 hsCRP	<b>0.68</b>	<b>0.0003</b>	IL-6 hsCRP	<b>0.66</b>	<b>0.0004</b>
IL-6 WBC	<b>0.83</b>	<b>&lt;.0001</b>	IL-6 WBC	0.38	0.08
IL-6 peak CK	-0.04	0.86	IL-6 peak CK	-0.10	0.64
IL-6 EPA/AAA	0.25	0.26	<b>IL-6 EPA/AAA</b>	<b>0.46</b>	<b>0.03</b>
TNF-alpha hsCRP	0.33	0.11	TNF-alpha hsCRP	0.25	0.24
TNF-alpha WBC	0.22	0.30	<b>TNF-alpha WBC</b>	<b>0.53</b>	<b>0.01</b>
TNF-alpha peak CK	-0.12	0.57	TNF-alpha peak CK	0.06	0.77
TNF-alpha EPA/AAA	-0.08	0.72	TNF-alpha EPA/AAA	0.03	0.88
<b>IL-6 TNF-alpha</b>	<b>0.44</b>	<b>0.03</b>	<b>IL-6 TNF-alpha</b>	<b>0.64</b>	<b>0.0008</b>

IL-6 高感度 TNF-alpha の変化率と血液生化学検査の変化率との相関

	相関係数	p		相関係数	p
IL-6 LDL	-0.13	0.55	TNF-alpha LDL	-0.25	0.24
IL-6 sdLDL	-0.25	0.23	TNF-alpha sdLDL	-0.28	0.19
IL-6 MDA LDL	-0.26	0.21	TNF-alpha MDA LDL	-0.18	0.40
IL-6 LP(a)	0.04	0.86	TNF-alpha LP(a)	-0.21	0.32
IL-6 EPA/AAA	0.008	0.97	TNF-alpha EPA/AAA	-0.10	0.67
IL-6 FBS	-0.37	0.08	TNF-alpha FBS	-0.13	0.56
IL-6 RLP-C	-0.34	0.10	TNF-alpha RLP-C	-0.09	0.67
IL-6 HDL	-0.09	0.69	TNF-alpha HDL	-0.25	0.24
IL-6 TG	-0.29	0.17	TNF-alpha TG	0.03	0.90
IL-6 T-Cho	-0.02	0.91	TNF-alpha T-Cho	-0.28	0.18
IL-6 UA	0.03	0.87	TNF-alpha UA	0.01	0.96
IL-6 apo-E	0.02	0.93	TNF-alpha apo-E	-0.15	0.48
IL-6 TNF-alpha	0.21	0.32			

(5)結果のまとめ

急性冠症候群を発症し心リハを完遂した連続 24 症例に対して検討を行った。平均観察期間は 158.0 日、平均年齢は 63.9 歳であった。IL-6 は急性期で平均値 11.0pg/ml、慢性期で 2.7pg/ml、前後での変化率は -39.5%であった。高感度 TNF-alpha は急性期で平均値 0.9pg/ml、慢性期 1.1pg/ml、変化率は 29.1%であった。

急性期の IL-6 は hsCRP(p=0.0003)、WBC(p<0.0001)と有意な正の相関を示した。高感度 TNF-alpha は急性期において有意な相関を示す項目は確認されなかったが、IL-6(p=0.03)と有意な正の相関を示した。

慢性期において IL-6 は hsCRP(p=0.0004)、EPA/AA(p=0.03)と有意な正の相関を示した。高感度 TNF-alpha は WBC(p=0.01)と有意な正の相関を示した。また急性期と同様に IL-6(p=0.0008)と有意な正の相関を示した。

IL-6 と高感度 TNF-alpha の変化率と脂質マーカー、LDL、sdLDL、MDA LDL、LP(a)、EPA/AAA、RLP-C、HDL、TG、T-Cho、apo-E、その他に血糖、尿酸値の変化率と比較したが有意な相関は認めなかった。また IL-6 と高感度 TNF-alpha の変化率においても有意な相関は認めなかった。

(6)考察

IL-6 は先行研究からも指摘されている通り、急性期の炎症反応と強い相関を示した。また慢性期においても hsCRP と相関を示した点が興味深い。さらに慢性期では EPA/AA とも正相関を示した。EPA/AA は冠動脈疾患の発症、再発のマーカーとしても近年注目されており、さらに症例数を増やしての検討が必要である。

高感度 TNF-alpha は急性期と慢性期との変化率が 29.1%であり、慢性期の WBC と正相関を示した。IL-6 とは一部相関を示したもののその変化率においては解離しており、慢性期のリモデリングマーカーとしての有用性を評価するためにさらに大規模かつ長期間の観察が望ましい。

脂質との変化率においては本研究において有意な相関は確認されなかった。

IL-6 と高感度 TNF-alpha を長期間観察した研究は散見される程度であり、今後更なる検討が求められる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木庭 新治  (Koba Shinji)  (20276546)	昭和大学・医学部・教授   (32622)	
研究分担者	角田 史敬  (Tsunoda Fumiyoshi)  (60384393)	昭和大学・医学部・講師   (32622)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関