

令和 4 年 6 月 27 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11762

研究課題名(和文)冠攣縮性狭心症に対する運動療法の有効性と分子機構の解明

研究課題名(英文)Exercise training for vasospastic angina

研究代表者

松本 泰治(Matsumoto, Yasuharu)

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学塩谷病院・教授

研究者番号：90600528

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：冠攣縮性狭心症(VSA)に合併した冠微小血管拡張障害はアデノシン負荷心筋 dynamic CT Perfusion により評価可能であり、運動耐容能低下に関連していた。さらに標準治療であるカルシウム拮抗薬投与に運動療法を追加することで運動耐容能、胸痛発作頻度が改善し、運動療法の VSA に対する有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、冠攣縮性狭心症の病態において、冠動脈の外膜側の炎症が重要な役割を担うことを明らかにしてきた。冠攣縮性狭心症にしばしば合併する冠微小循環障害を改善しうる定期的運動療法の検討は国内・国外含めて報告がなく、オンリーワンの研究である。本研究結果により、日本や欧米で近年増加している虚血性心臓病の主因の一つである冠攣縮に対する運動生理学的病態の更なる理解および患者の生活の質の向上に大きく寄与しうることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We aimed to examine whether vasodilator capacity of coronary microvessels is impaired in VSA patients, and if so, whether exercise exerts beneficial effects on the top of CCBs. In the former protocol, myocardial blood flow(MBF) on CT perfusion was significantly decreased in the VSA group compared with the Non-VSA group. In the latter protocol, exercise capacity was significantly increased in the Exercise group than in the Non-Exercise group. MBF was also significantly improved after 3 months only in the Exercise group, although there were no significant between-group differences. These results provide the first evidence that, in VSA patients, exercise training on the top of CCBs treatment may be useful to improve physical performance, although its effect on MBF may be minimal.

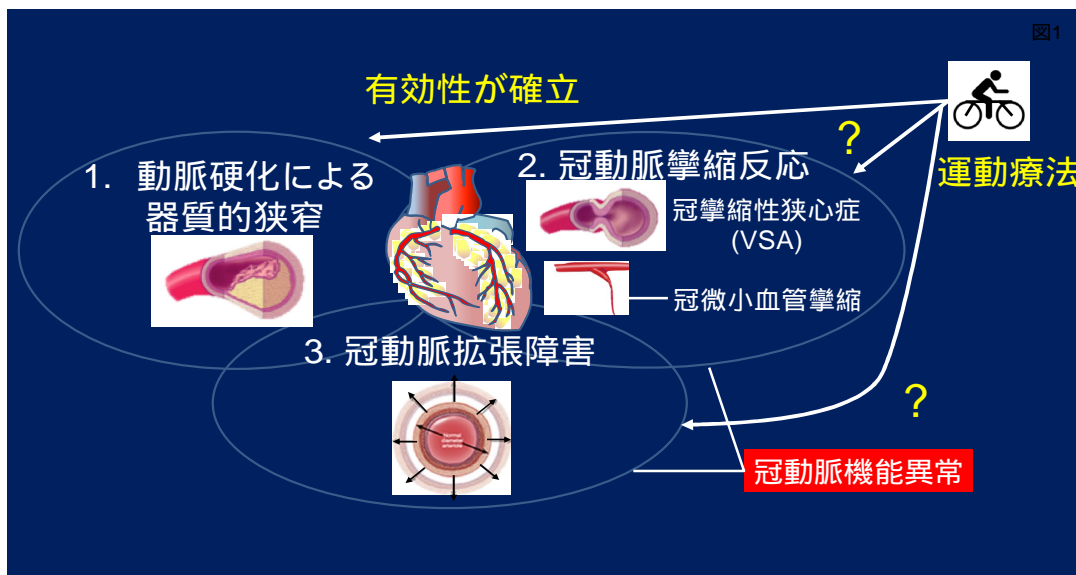
研究分野：循環器内科 心臓リハビリテーション

キーワード：運動療法 狭心症 冠攣縮 CT 運動耐容能 冠微小血管障害

### 1. 研究開始当初の背景

虚血性心臓病の頻度や医療費は増加している。特に冠動脈に過剰な収縮反応を来し、胸痛や突然死を引き起こす冠攣縮性狭心症(VSA)は、日本のみならず、近年は欧州でも多いと報告される。薬剤抵抗性の難治性冠攣縮も問題である。しかし、冠攣縮性狭心症に対する運動療法(心臓リハビリテーション)の有効性や機序は不明である。

我々は、冠攣縮の病態形成に、冠動脈外膜の炎症や血管平滑筋細胞の過収縮分子機構(Rhoキナーゼ活性化)が重要であることを、動物実験および臨床研究にて明らかにしてきた。狭心症は心筋酸素消費量と冠血流による酸素供給の不均衡を基礎にして生じる。機序は、1. プラークによる器質的狭窄、2. 冠攣縮、3. 冠動脈造影検査では見えないレベルの冠微小循環の異常のいずれも重要である。運動療法を中心とした心臓リハビリテーション(心リハ)の効果として、器質的狭窄(プラーク)の進展予防と退縮による心筋虚血、狭心症状の改善などがあり、そのエビデンスに従い、心リハが推奨されている。しかし、本邦での冠攣縮性狭心症は全狭心症の約40%を占めるとされ、冠微小循環の異常を伴うことが多い冠攣縮性狭心症に対する運動療法の有効性や機序は全くわかっていない。その中でもカルシウム拮抗剤等の内服治療でも症状が消退しない難治性冠攣縮が存在し、冠動脈硬化病変を併存する冠攣縮は、将来的に心イベントリスクが高いことも知られている。この冠攣縮性狭心症に対しては、薬物治療だけではなく、運動療法を中心とした心臓リハが狭心症の症状や運動耐容能向上に有効である可能性があるが、その有効性や機序は不明である(図下)。



### 2. 研究の目的

本研究の最終目的は、冠攣縮性狭心症に対する運動療法の有効性の検討およびその機序の解明である。まず、後ろ向き観察研究において、冠攣縮性狭心症患者が狭心症を否定された健常者と比べて、冠微小循環異常や運動耐容能低下などの運動負荷の特徴がないか検討を行う。介入研究では、冠攣縮性狭心症患者において、従来の薬物療法群と薬物療法に運動療法を上乗せした群を比較する臨床試験を実施する。

観察(後ろ向き)研究: 目的. 1. 運動耐容能 2. Perfusion CTによる冠微小血管の拡張機能 3. 運動耐容能及び冠微小血管の拡張機能との関連を、冠攣縮性狭心症患者と狭心症が否定された健常者で比較検討する。

介入研究: 目的. 1. 主要評価項目: 運動耐容能、2. 副次評価項目: 狭心症の症状、冠微小血管血流量の変化(perfusion CT)を、冠攣縮性狭心症患者において通常の薬物療法(Ca拮抗薬)のみの群と薬物療法に運動療法を上乗せした群の2群において比較検討する。

### 3. 研究の方法

観察研究: 冠攣縮性狭心症の治療前の冠微小循環や運動負荷の特徴の解明

プロトコール 1: アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験の結果から VSA と診断された VSA 群と、冠攣縮が誘発されなかった Non-VSA 群の間でアデノシン負荷心筋 dynamic CTP で測定した MBF を比較した。

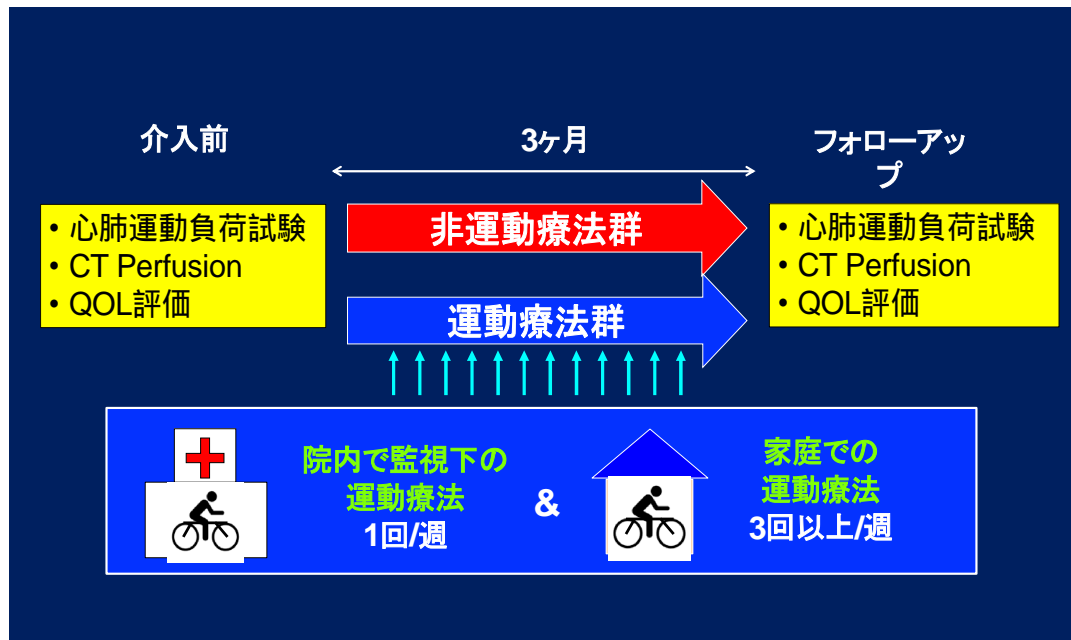
プロトコール 2: アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験の結果から VSA と診断された VSA 群と、冠攣縮が誘発されなかった Non-VSA 群 の間で CPET を用いて運動耐容能を比較した。さらに、VSA 群を冠 微小血管拡張機能の指標である冠血流予備能 (Coronary flow reserve: CFR)

を用いて CFR が保たれた CFR 2.0 群と CFR が低下した冠微小血管拡張障害を有する CFR<2.0 群に分けて運動耐容能を比較した。

介入研究：冠攣縮性狭心症に対する運動療法の有効性の検討

プロトコール 3: アセチルコリン負荷冠攣縮誘発試験の結果、VSA と診断された患者を無作為に運動療法群、非運動療法に割り当てた。試験登録時と 3 ヶ月後にアデノシン負荷心筋 dynamic CTP、CPET による運動耐容能評価、胸痛発作頻度を評価した。

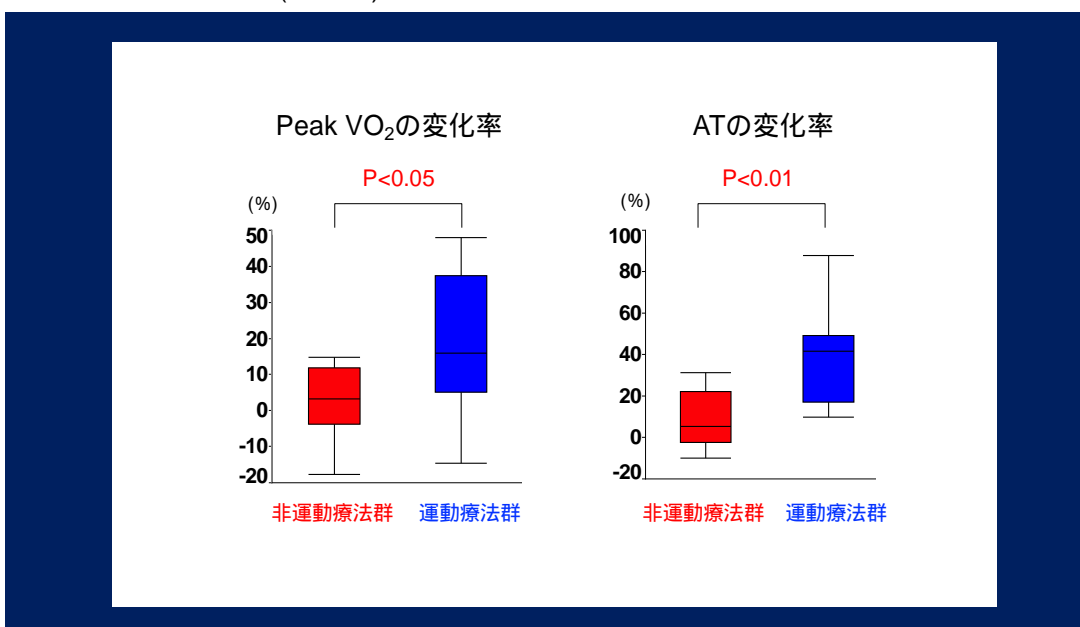
運動介入方法：運動療法群に対して病院及び家庭での運動療法を行う。入院時の心肺運動負荷試験より嫌気性代謝閾値 (AT: anaerobic threshold) レベルの心拍数で運動処方を作成する。週 1 回 1 時間の外来通院によるリハビリテーションに加えて、家庭において週 3 回以上を基準とし、嫌気性代謝閾値に相当する心拍数で 1 回 30 分以上エアロバイクを用いた運動を施行する(図下)。



#### 4. 研究成果

プロトコール 1: Non-VSA 群と VSA 群の間で、年齢、性別、冠危険因子、心臓超音波検査で測定された心機能については有意な差は認めなかった。アデノシン負荷心筋 dynamic CTP で測定した MBF は Non-VSA 群と比較し VSA 群は有意に低値であった ( $P<0.05$ )。

プロトコール 2: Non-VSA 群と VSA 群の間で、年齢、性別、冠危険因子、心臓超音波検査で測定された心機能については有意な差は認めなかった。CPET で測定した運動耐容能に両群で有意な差を認めなかった。一方で、VSA 群において CFR 2.0 群と比較し CFR<2.0 群で有意な運動耐容能の低下を認めた ( $P<0.05$ )。



プロトコール 3: 無作為化後に運動療法群で 1 例が参加を取りやめた。両群間で年齢、性別、冠危険因子、心臓超音波検査で測定された心機能については有意な差は認めなかった。非運動療法群と比較し、運動耐容能は運動療法群で有意に増加した(図上)。さらに、介入後 1 ヶ月目と 3 ヶ月目の胸痛発作頻度は非運動療法群と比較し運動療法群で有意に低下していた(P<0.05) (図下)。アデノシン負荷心筋 dynamic CTP で測定した MBF は運動療法群において介入後に有意に増加したものの、両群間で有意差は認めなかった。

【結語】 VSA に合併した冠微小血管拡張障害はアデノシン負荷心筋 dynamic CTP により評価可能であり、運動耐容能低下に関与していた。さらに、標準治療であるカルシウム拮抗薬投与に運動療法を追加することで運動耐容能、胸痛発作頻度が改善し、運動療法の VSA に対する有効性が示唆された(図下)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Sugisawa J, Matsumoto Y, Takeuchi M, Suda A, Tsuchiya S, Ohyama K, Nishimiya K, Akizuki M, Sato K, Ohura S, Ota H, Ikeda S, Shindo T, Kikuchi Y, Hao K, Shiroto T, Takahashi J, Miyata S, Sakata Y, Takase K, Kohzuki M, Shimokawa H.	4. 巻 328
2. 論文標題 Beneficial effects of exercise training on physical performance in patients with vasospastic angina.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Cardiol.	6. 最初と最後の頁 14-21
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijcard.2020.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kanazawa M, Matsumoto Y, Takahashi K, Suzuki H, Uzuka H, Nishimiya K, Shimokawa H.	4. 巻 27
2. 論文標題 Treadmill exercise prevents reduction of bone mineral density after myocardial infarction in apolipoprotein E-deficient mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur J Prev Cardiol.	6. 最初と最後の頁 28-35
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nishimiya K, Matsumoto Y, Shimokawa H.	4. 巻 40
2. 論文標題 Recent Advances in Vascular Imaging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arterioscler Thromb Vasc Biol.	6. 最初と最後の頁 e313-e321.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ohyama K, Matsumoto M, Shimokawa H.	4. 巻 14
2. 論文標題 Coronary artery spasm and perivascular adipose tissue inflammation: Insights from translational imaging research.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Eur Cardiol.	6. 最初と最後の頁 6-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本泰治
2. 発表標題 構造的心疾患インターベンションと周術期リハ
3. 学会等名 第84回日本循環器学会学術集会 トピックス：心臓リハビリテーション（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本泰治
2. 発表標題 ガイドライン2021
3. 学会等名 日本心臓リハビリテーション学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 Yasuharu Matsumoto, Hiroaki Shimokawa	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 162
3. 書名 Coronary Vasomotion Abnormalities: Treatment of Coronary Artery Spasm	

1. 著者名 松本泰治	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 282
3. 書名 心臓リハビリテーショングリーンノート	

〔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
研究協力者	西宮 健介  (Nishimiya Kensuke)		
研究協力者	大山 宗馬  (Ohyama Kazuma)		
研究協力者	大田 英揮  (Ota Hideki)		

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