

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 9 月 20 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590910

研究課題名（和文） 運動療法による冠動脈粥腫退縮に関する研究

研究課題名（英文） Impact of exercise therapy on regression of coronary atherosclerotic plaque.

研究代表者

代田 浩之（DAIDA HIROYUKI）

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：40197566

研究成果の概要（和文）：

本研究は、運動療法や食事療法を含めた包括的心臓リハビリテーションプログラムの冠動脈プラーク進展に及ぼす影響を、血管内超音波（IVUS）にて観察した前向き研究である。2009年4月から2012年2月まで、急性冠症候群の診断で冠動脈インターベンションに成功し、IVUSを施行した41例（男性38名、平均年齢60±6歳）を登録した。41例のうち16名が包括的心臓リハビリテーションプログラム群、25名が通常治療群であった。6ヶ月後のIVUS所見（血管容積、内腔容積、冠動脈プラーク容積）は、両群間で有意差を認めなかったが、冠動脈プラークと日常活動度について検討したところ、冠動脈プラークの変化量は、日常活動度と有意な負の相関を認めた。身体活動量の増加は、冠動脈プラークの退縮に関連する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We investigated the effects of comprehensive cardiac rehabilitation (CR) on coronary plaque volume changes and vascular remodeling in patients after acute coronary syndrome (ACS). We enrolled 41 consecutive patients after ACS and patients were divided into the CR (16 patients) and the non-CR group (25 patients). Plaque volume and vascular remodeling were not significantly changed in the two groups during 6 months. However, percent change in plaque volume showed a significant negative correlation with daily physical activity. Intensive physical activity may result in coronary plaque regression in patients after ACS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 21年度	1,200,000	360,000	1,560,000
平成 22年度	1,500,000	450,000	1,950,000
平成 23年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：急性冠症候群、血管内超音波、冠動脈プラーク、血管リモデリング、包括的心臓リハビリテーション、身体活動量

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

1. 研究開始当初の背景

我が国における生活習慣の変化は、脂質異常症や糖代謝異常症例の増加、さらには冠動脈疾患や脳血管疾患患者の増加をもたらした。脂質低下療法による冠動脈疾患や脳血管疾患の発症・再発予防効果は、多くの国内外における介入試験によって明らかにされている。特にスタチンによる治療効果は、1次予防から2次予防まで幅広くその有効性が確認されている。さらに、近年の冠動脈造影や冠動脈血管内超音波法などの画像診断の進歩により、積極的脂質低下療法が冠動脈プラークを退縮させることも報告されている。我々は、冠動脈造影や血管内超音波法(IVUS)を用いて、スタチンの粥状硬化に対する効果を報告してきた。特に、急性冠症候群患者におけるスタチンの冠動脈プラーク退縮効果を IVUS により検討し、世界に先駆けて報告した。

一方、このような動脈硬化性疾患の予防や治療の基本は、運動や身体活動量の維持と食事療法を含めた生活習慣の改善であることはいままでもない。しかしながら、これら非薬物療法の動脈硬化の進展や退縮に関する研究は少なく、1) 運動習慣と心血管病の発症を解析した疫学研究、2) 1970年代に施行された介入試験、3) 1990年代の少数の冠動脈造影による進展退縮試験などに限られている。

2. 研究の目的

本研究は、運動療法と食事指導を中心とした包括的心臓リハビリテーションが、冠動脈プラークの進展や退縮に対してどのような影響を及ぼすかを IVUS にて観察する前向き多施設介入試験である。

3. 研究の方法

急性冠症候群症例を対象とし、カテーテル治療時に IVUS を施行し、責任病変とそれ以外の冠動脈プラークを観察し、6ヶ月後に再度同部位のプラークを評価した。包括的心臓リハビリテーション群は、週3回の積極的な運動療法と定期的な食事指導を実施し、通常治療群は包括的心臓リハビリテーションを施行しない通常治療とした。包括的心臓リハビリテーションは、当施設のスポーツクリニックを用いて、運動負荷試験を施行後、健康運動指導士による運動処方と管理栄養士による食事指導、さらに看護師による生活指導を行った。運動療法は、原則として週3回監視下で10分のウォームアップと20分2セットの有酸素運動、10分のクールダウンを組み合わせたプログラムとし、食事療法は月1回の日本循環器学会2次予防ガイドラインに基づいた個別指導を行った。外来通院は月1回とし、薬物療法は、ガイドラインに基づく標準的な治療を継続した。血圧 130/80mmHg 未満、LDL コレステロール 100mg/dl 未満、糖尿病患者は HbA1c 6.5% (JDS) 未満を目標とした。

4. 研究成果

2009年4月から2012年2月まで、急性冠症候群の診断で冠動脈インターベンションに成功し、IVUSを施行した41例(男性38名、平均年齢60±6歳)を登録した。41例のうち16名が包括的心臓リハビリテーション群であり、25名が通常治療群であった。両群において、年齢、性別、冠危険因子の保有率、左室駆出率に有意差は認めなかった。LDL-C値は、包括的心臓リハビリテーション群

(115±43mg/dl から 76±16mg/dl)、通常治療群 (125±43mg/dl から 82±21mg/dl) とともに有意に低下した。ウエスト径 (88.9±9.1cm から 84.6±7.5cm) や体脂肪量 (18.1±6.3kg から 15.9±4.1kg) は、包括的疾患心臓リハビリテーション群において有意に低下したのに対し、通常治療群では有意な変化は認めなかった。

Peak VO₂ は、包括的疾患心臓リハビリテーション群 (14.0±2.4ml/kg/min から 20.0±4.6ml/kg/min)、通常治療群 (15.6±3.3ml/kg/min から 21.3±4.5ml/kg/min) とともに有意な改善を認めた。

下肢筋力は、包括的疾患心臓リハビリテーション群 (141.8±50.7Nm/kg×100 から 173.5±48.0 Nm/kg×100) において有意に改善したのに対し、通常治療群では変化は認めなかった。

IVUS 所見では、血管容積変化率 (包括的疾患心臓リハビリテーション群-1.0±9.0%、通常治療群-1.4±16.0%)、内腔容積変化率 (包括的疾患心臓リハビリテーション群 4.3±16.7%、通常治療群-0.2±24.2%)、プラーク容積変化率、(包括的疾患心臓リハビリテーション群-4.5±9.0%、通常治療群：-3.0±13.3%) であり、それぞれ両群間に有意差を認めなかった。さらに、冠動脈プラークと日常の身体活動度について検討したところ、冠動脈プラーク容積の変化量は、日常活動度と有意な負の相関を認めた (r=-0.45, p=0.02)

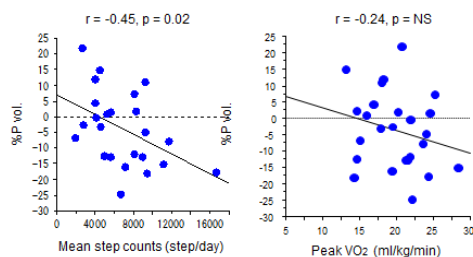


図 1: 日常活動度とプラーク退縮

これまで、スタチンによる積極的脂質低下療法により冠動脈プラークは陰性リモデリングを伴って退縮することが確認されている。今回、冠動脈プラークに対する包括的疾患心臓リハビリテーションの直接的な効果は明らかではなかったが、運動指導による身体活動度の維持が、冠動脈プラークの退縮を起こす可能性が示唆された。

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 3 件)

- ① 宮内 克己、代田 浩之 (以下省略計 15 名、1・2 番目) Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy the extended JAPAN-ACS study. 査読有、Circ J. 2012;76:825-32.
- ② 小島 貴彦、宮内 克己 (以下省略計 18 名、2 番目)、代田 浩之 (18 番目) Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J). 査読有、Circ J. 2011;75:1071-9.
- ③ 土肥 智貴、宮内 克己 (以下省略計 10 名、2 番目)、代田 浩之 (10 番目) Plaque regression determined by intravascular ultrasound predicts long-term outcomes of patients with acute coronary syndrome. 査読有、J Atheroscler Thromb. 2011;18:231-9.

〔学会発表〕（計4件）

- ① 宮内 克己、第76回日本循環器学会総会、
Effects of Aldosterone on coronary
plaque volume in hypertensive patients
with stable coronary artery disease in
ALPS-J subanalysis. 2012年3月17日、
福岡国際会議場（福岡）
- ② 西谷 美帆、第76回日本循環器学会総会、
Effects of cardiac rehabilitation on
muscle mass, muscle strength, and
exercise tolerance in diabetic
patients after coronary artery bypass
grafting. 2012年3月18日、福岡国際
会議場（福岡）
- ③ 代田 浩之、第75回日本循環器学会総会、
Azelnidipine and Amlodipine
Anti-Coronary Atherosclerosis Trial
in Hypertensive Patients Undergoing
Coronary Intervention by Serial
Volumetric Intravascular Ultrasound
in Juntendo (ALPS-J). 2011年3月19
日、パシフィコ横浜（横浜）
- ④ 代田 浩之、第75回日本循環器学会総会、
Relationship Between Advanced
Glycation End Products and Plaque
Progression in Patients with Acute
Coronary Syndrome; The Japan-ACS
Sub-study. 2011年3月19日、パシフ
ィコ横浜（横浜）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

代田 浩之 (DAIDA HIROUKI)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号：40197566

(2) 研究協力者

宮内 克己 (MIYAUCHI KATUMI)
順天堂大学・医学部・前任准教授
研究者番号：60200119

島田 和典 (SHIMADA KAZUNORI)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：60327814

西谷 美帆 (NISHITANI MIHO)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：60407301

木庭 新治 (KOBAYASHI SHINJI)
昭和大学・医学部・講師
研究者番号：20276546