

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591071

研究課題名(和文)運動療法による粥腫の安定化作用に関する検討

研究課題名(英文) Impact of exercise therapy on stabilization of coronary plaque after acute coronary syndrome.

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：40197596

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：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、IB-IVUSを施行した40例を登録した。平均年齢は 60 ± 11 歳、男性は37名であった。28例がST上昇型心筋梗塞症例であり、標的病変は左前下行枝が22例、左回旋枝が5例、右冠動脈が13例であった。冠危険因子に関しては、高血圧症が23名、脂質異常症が39名、糖尿病が11名、喫煙が17名であった。20名が積極的運動療法群、残り20名が通常運動療法群として経過観察中である。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。IB-IVUSの評価が終了次第最終解析予定である。

研究成果の概要(英文)：We enrolled 40 patients with ACS who had been treated by emergency percutaneous coronary intervention for culprit lesions and having an untouched non-culprit target lesion of <25% stenosis that could be visualized by IB-IVUS. The average age was 60 ± 11 years old, and thirty-seven were male. Twenty-eight patients had ST elevated MI. The culprit lesions included 22 left anterior descending arteries, 5 left circumflex arteries, and 13 right coronary arteries. With regard to coronary risk factors, 23 patients had hypertension, 39 patients had dyslipidemia, 11 patients had diabetes, and 17 patients had smoking. Patients were assigned into the aggressive CR group (n=20) and the usually CR groups (n=20). No significant differences of age, gender, coronary risk factors, number of diseased vessels, or ejection fraction, were observed between the two groups. Until now, restudy of IB-IVUS had completed in 32 out of 40 subjects. We expect that the final analysis will be completed in early August.

研究分野：動脈硬化症

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

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。近年、急性冠症候群患者は、経皮的冠動脈インターベンションの普及により、入院期間の短縮と早期社会復帰が可能となっている。我が国での急性冠症候群患者の治療状態と、その後のアテローム血栓性イベントの発症について評価した登録研究 (The Prevention of Atherothrombotic Incidents Following Ischemic Coronary attack: PACIFIC registry) では、これまでの海外のデータと比較して、日本では、高頻度で冠動脈インターベンションが施行され、その成功率は高く、院内、及び短期予後は良好であることが示された。しかしながら、再梗塞、心不全、Quality of Life 低下等のリスクは残存し、長期予後に関しては依然として多くの課題が残されている。Belardinelli らは冠動脈ステントを含む冠動脈インターベンション後患者を対象とした無作為割り付け試験において、6ヶ月間の運動療法実施群は非実施群に比較して再狭窄率には差がなかったが、33ヶ月後までの心事故回避率および再入院回避率が有意に良好であったと報告している。これらの報告は、虚血性心疾患に対して冠動脈インターベンション治療だけでは心筋梗塞発症や冠動脈硬化進展に対する予防硬化の限界を示唆するものであり、心臓リハビリテーションが虚血性心疾患の根本的治療となり得る可能性を示すものである。Kamakura らは、早期再灌流に成功した心機能低下のない予後リスク良好 (65才未満・再灌流成功・最高CPK値 6,000U/L 以下・左室駆出率 40%以上) の心筋梗塞症例において、冠危険因子の保有率が高いこと、外来型心臓リハビリテーション参加群では冠危険因子の有意な改善が見られることを報告している。予後リスク良好な心筋梗塞症例においても、外来型心臓リハビリが有効であることが示唆されている。41カ国の多施設研究 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes; OASIS) では、急性冠症候群後の薬物療法は遵守されているが、一方で禁煙の実施率は約 70%、食事療法、運動療法の実施率は 30% 前後であることが報告されている。また、禁煙、食事療法、運動療法を包括的に実施していた者は、心血管イベント発症が 52% 低下したと報告されており、急性冠症候群後の長期予後を改善するためには、禁煙、食事療法、運動療法の実践、すなわち包括的心臓リハビリテーションが重要であることが示された。急性冠症候群では、発症前の責任冠動脈病変の約 7 割が 50% 以下の軽度狭窄であり、その病因は不安定プラークの破綻と局所の急性血栓形成による血管閉塞であることをふまえると、冠動脈疾患患者の長期予後を

改善するためには、責任病変に対する冠動脈インターベンションなどの侵襲的治療を行うことだけでは不十分で、非責任病変にも不安定プラークを有する “vulnerable patient” として早期発見、早期介入を行う必要がある。

このように、動脈硬化性疾患の予防治療は血圧、脂質異常、糖尿病に対する薬物治療に加え、ガイドラインで示されているように治療の基本が運動療法と食事療法の生活習慣改善にあることはいままでのない。

しかし、これら非薬物療法は介入方法の客観的尺度を示すことが難しいこともあり、動脈硬化の進展・退縮に関する研究は少ない。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。運動療法が冠動脈疾患の心血管事故を減少させ長期予後を改善させることは、すでに明らかであるが、この機序には、運動療法による古典的冠危険因子の改善だけでは説明できない因子が少なくとも 40% 存在すると報告されている。これには運動療法の血管に対する直接的な作用が考えられている。急性冠症候群の責任病変となる不安定プラークの形成には、古典的冠危険因子のみならず、血管の機能障害も含め、多面的な病態基盤を有している。

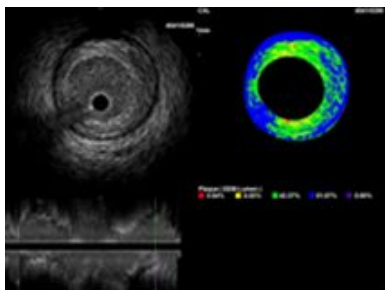
運動療法による抗動脈硬化作用に関しては、継続的な運動療法により冠動脈狭窄病変の進行抑制や退縮が得られることが報告されている。Hambrecht らは、冠動脈疾患患者の冠動脈病変と身体活動量の関係を検証し、病変部位を退縮するために必要な身体活動量 (運動量 + 生活活動量) を週 2,200 kcal と算出した。

我々は、冠動脈造影や血管内超音波法を用いて、スタチンの粥状硬化に対する効果を報告してきた。2004年には、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硬化を血管内超音波法により検討し、世界に先駆けて報告した。

さらに我々の施設において、急性冠症候群患者における回復期心臓リハビリテーションの冠動脈プラーク退縮効果を血管内超音波を用いて検討したところ、冠動脈プラークの変化量は、身体活動量と有意な負の相関を認めた。積極的な身体活動は、冠動脈プラークを退縮させる可能性が示唆された。

今回の研究意義はプラークの質に対する画像診断法である IB-IVUS[図 1] や Optic Coherence Tomography (OCT) を用いて、運動療法介入による冠動脈プラークの質的改善が得られるかを画像診断で示すことである。

図 1 : IB-IVUS での不安定プラーク例



2 . 研究の目的

粥腫安定化は急性冠症候群の発症予防という観点から臨床的に重要な意味をもつが、安定化を病理学的に示すことはできても、臨床的に画像診断で示すことには限界があった。最近の画像診断の進歩は著しく、IB-IVUS や赤外線を用いた OCT によって組織性状をある程度把握することが可能になった。

本研究の目的は、ここ数年で確立されたプラークの質に対する画像診断である IB-IVUS や Optic Coherence Tomography (OCT) を用いて、運動療法介入による冠動脈粥腫の急性冠症候群予防に直結する質的改善が得られるかを検討する前向き介入試験である。本研究はこれらの観点から運動の効果を粥腫の画像診断から解析する世界で初めての試みである。積極的な運動療法が冠動脈全体の粥腫の質と量の変化につながることを示すことは運動療法の有用性にさらに新しい情報を提供することになる。さらにこの事実は臨床的な運動療法の普及に役立つばかりでなく、予防医学の観点からも国民の保健衛生に及ぼす影響は大きいと考えられる。

3 . 研究の方法

急性冠症候群患者を対象に粥状硬化病変を IB-IVUS あるいは OCT で観察、5 か月の包括的心臓リハビリテーション後に再度、同部位を評価する。運動療法介入により 1) 粥状硬化病変の質がどのように変化、安定化するか、2) 運動量や血液マーカーとプラークの性状変化に相関があるかを検討する。

急性冠症候群の症例でカテーテル治療後に血管内超音波を行い責任血管[図 2 : 赤色部分]と非責任病変[図 1 : 黄色部分]の冠動脈プラークを観察し、8 ~ 10 ヶ月後に同じ部位のプラークを観察する[図 3]。

薬物療法はガイドラインに基づく標準的な治療を継続する。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% 未満を目標とする。

対象患者は全例急性冠症候群患者であることから、発症後 1 ヶ月間は通常のプログラムにしたがい全例を包括的リハビリテーションと食事指導を受ける。慢性期に積極

的運動療法群と通常治療群に割り付ける。期間中に、医師と心臓リハビリテーションスタッフによる二次予防教育・生活指導を受ける。

積極的運動療法群は、外来監視下運動療法を週 1 回以上参加し、在宅運動療法と合わせて 1 週間の総運動回数が 4 回以上、運動時間総計が週 150 分以上、1 日総歩数が 9,000 歩以上を目標として運動療法を 5 ヶ月間継続する。2 か月目以降は、監視下のもと運動耐容能の 80% 強度での運動および積極的な筋力トレーニングを実施し、月 1 回の心臓リハビリテーションスタッフとの個別面談を設け、毎週電話または電子メールにより実施状況を確認し、積極的な運動介入を勧める。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および 10 分のクールダウンを組み合わせたプログラムとし、週 3 回の積極的運動療法を施行する。通常治療群は、外来監視下運動療法(20 分 2 セットの有酸素運動、および前後 10 分間のウォーミングアップとクールダウン)を 2 週間に 1 回以上参加し、1 日総歩数が 6,000 歩以上となることを目標として運動療法を 5 ヶ月間継続する。その期間中に、医師と心臓リハビリテーションスタッフによる二次予防教育・生活指導を受ける。各群ともに万歩計を貸し出して、一日歩数および身体活動量を確認する。

図 2 :

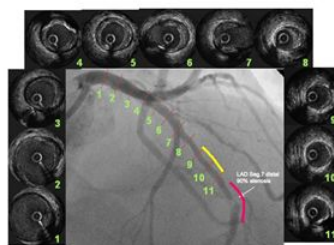
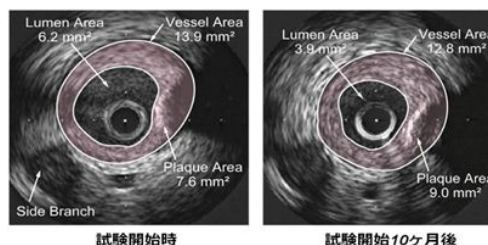


図 3 :



4 . 研究成果

2013 年 2 月から 2015 年 3 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、IB-IVUS を施行した 40 例を登録した。OCT による評価も 4 症例に施行した。平均年齢は 60 ± 11 歳、男性は 37 名 (93%)

であった。28 例が ST 上昇型心筋梗塞症例であり、標的病変は左前下行枝が 22 例 (55%)、左回旋枝が 5 例 (12%)、右冠状動脈が 13 例 (33%) であった。病変枝数は、23 名 (57%) が一枝病変、13 名 (33%) が二枝病変、4 名 (10%) が三枝病変であった。平均左室駆出率は、 $52 \pm 9\%$ であり、平均最大 CPK 値は、 $2,665 \pm 2,332 \text{ IU/l}$ であった。

冠危険因子に関しては、高血圧症が 23 名 (57%)、脂質異常症が 39 名 (97%)、糖尿病が 11 名 (28%)、喫煙が 17 名 (42%) であった。また、虚血性心疾患の既往歴のあるものは 4 名 (10%) であった。

開始時の体格指数は $24.7 \pm 2.9 \text{ kg/m}^2$ (体脂肪率 $24 \pm 5\%$)、ウエスト径 $89 \pm 9 \text{ cm}$ 、中性脂肪値 $178 \pm 91 \text{ mg/dl}$ 、HDL-C 値 $43 \pm 9 \text{ mg/dl}$ 、LDL-C 値 $127 \pm 42 \text{ mg/dl}$ で、空腹時血糖値は $120 \pm 41 \text{ mg/dl}$ 、HbA1c 値は $6.1 \pm 0.8\%$ であった。

開始時心肺運動負荷試験では、運動負荷による虚血性変化、不整脈の出現は認めず、運動療法開始が可能であった。

運動耐容能に関しては、最高酸素摂取量は $16.2 \pm 2.7 \text{ ml/kg/min}$ であり、嫌気性代謝閾値 ($10.6 \pm 1.9 \text{ ml/kg/min}$) より、約 3 メッツの有酸素運動を指示した。開始時 2 ヶ月の在宅運動療法実施状況は、1 日総歩数が $7,346 \pm 2,183$ 歩、1 日平均運動量が $296 \pm 377 \text{ kcal}$ であった。

20 名が積極的運動療法群、残り 20 名が通常運動療法群として経過観察中である。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。経過観察中、両群とも運動中の心イベント、その他の合併症は認めていない。

現在 32 名が IB-IVUS の評価が終了している。運動耐容能に関しては、心臓リハビリテーション介入終了時には、最高酸素摂取量は $21.2 \pm 4.0 \text{ ml/kg/min}$ と有意な改善を認めた。また、再検査までの期間に、心不全や不安定狭心症による入院は認めなかった。

再評価時における体格指数は $24.0 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$ (体脂肪率 $22 \pm 5\%$)、ウエスト径 $84 \pm 9 \text{ cm}$ 、採血データは、中性脂肪値 $138 \pm 52 \text{ mg/dl}$ 、HDL-C 値 $44 \pm 7 \text{ mg/dl}$ 、LDL-C 値 $85 \pm 14 \text{ mg/dl}$ で、空腹時血糖値は $93 \pm 9 \text{ mg/dl}$ 、HbA1c 値は $5.7 \pm 0.6\%$ であった。中性脂肪値と LDL-C 値は、開始時データと比較して有意に低下していた。

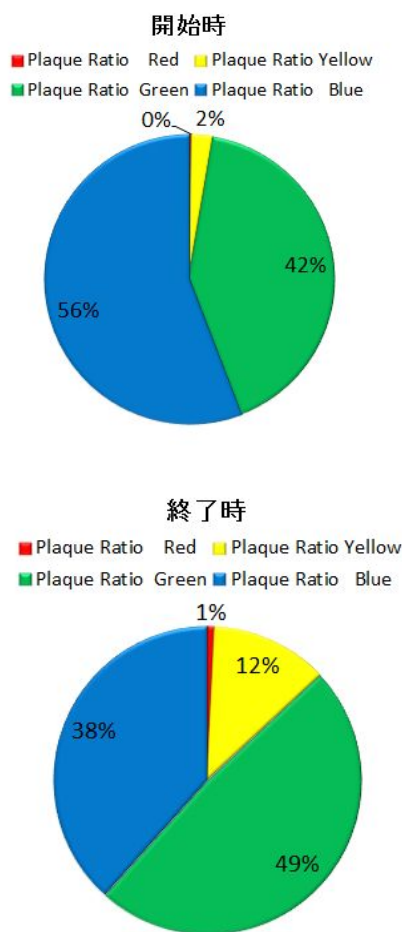
現在 20 例の IB-IVUS の解析が終了し、そのうち 14 例に前後の解析が可能であった。14 例の解析結果に関しては、平均解析病変長は $11.9 \pm 5.5 \text{ mm}$ で冠動脈プラークは $91.3 \pm 67.0 \text{ mm}^2$ から $83.7 \pm 61.8 \text{ mm}^2$ と $7.2 \pm 5.2\%$ の有意な変化量の減少がみられた。プラークの質的評価に関しては、線維化成分 [図 3: 緑色部分] は $41.5 \pm 17.4\%$ から $49.6 \pm 8.1\%$ と有意な増加、脂質成分 [図 3: 青色部分] は $55.8 \pm 18.9\%$ から $39.2 \pm 11.4\%$

と有意な減少が認められた。冠動脈プラークの減少と安定化が示唆された [図 4]。

14 例のうち、10 例が積極的運動療法群、4 例が通常治療群であった。10 例の積極的運動療法群では、血管内腔面積は $139.9 \pm 89.4 \text{ mm}^2$ から $135.9 \pm 85.0 \text{ mm}^2$ と保持され、冠動脈プラークは $105.1 \pm 69.3 \text{ mm}^2$ から $96.1 \pm 64.7 \text{ mm}^2$ と減少していた。4 例の通常治療群では、血管内腔面積は $88.9 \pm 72.8 \text{ mm}^2$ から $88.4 \pm 75.6 \text{ mm}^2$ と保持され、冠動脈プラークは $57.0 \pm 53.3 \text{ mm}^2$ から $52.8 \pm 46.9 \text{ mm}^2$ と減少していた。

残り 20 名の IB-IVUS の最終評価が終了次第最終解析予定である。

図 4 : IB-IVUS 解析結果



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 8 件)

- 1) 小西 宏和, 宮内 克己, 代田 浩之 (以下省略計 13 名、2・13 番目) Impact of lipoprotein(a) as residual risk on long-term outcomes in patients after percutaneous coronary intervention. 査読有、

- Am J Cardiol. 2015 ;115:157-60.
- 2) 宮崎 哲朗, 島田 和典, 代田 浩之 (以下省略計 8 名 3・8 番目) The high molecular weight adiponectin level is associated with the atherogenic lipoprotein profiles in healthy Japanese males. 査読有、J Atheroscler Thromb. 2014;21:672-9.
 - 3) 小西 宏和, 宮内 克己, 代田 浩之 (以下省略計 11 名、2・11 番目) Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. 査読有、J Cardiol. 2014 ;64:171-4.
 - 4) 横山 美帆, 宮内 克己, 島田 和典, 代田 浩之 (以下省略計 11 名、1・2・3・11 番目) Effects of phase II comprehensive cardiac rehabilitation on coronary plaque volume after acute coronary syndrome. 査読有、Int Heart J. In Press.
 - 5) 内藤 亮, 宮内 克己, 代田 浩之 (以下省略計 11 名、2・11 番目) Clinical outcomes following percutaneous coronary intervention before and after introduction of drug-eluting stent. 査読有、Cardiovasc Interv Ther. 2015 Apr 18. Epub ahead of print .
 - 6) 小西 宏和, 宮内 克己, 代田 浩之 (以下省略計 12 名、2・12 番目) Long-term effect of β -blocker in ST-segment elevation myocardial infarction in patients with preserved left ventricular systolic function: a propensity analysis. 査読有、Heart Vessels. 2015 Jan 9. Epub ahead of print.
 - 7) 荻田 学, 宮内 克己, 代田 浩之 (以下省略計 12 名、2・12 番目) Impact of preprocedural high-sensitive C-reactive protein levels on long-term clinical outcomes of patients with stable coronary artery disease and chronic kidney disease who were treated with drug-eluting stents. 査読有、J Cardiol. 2015 Jan 5. Epub ahead of print .
 - 8) 蔡 荣龍, 島田 和典, 宮内 克己, 代田 浩之 (以下省略計 13 名、2・3・13 番目) Increased cystatin C levels as a risk factor of cardiovascular events in patients with preserved estimated glomerular filtration rate after elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. 査読有、Heart Vessels. 2015 Apr 12. Epub ahead of print.

〔学会発表〕(計 5 件)

- 1) 代田 浩之
教育セッション：我が国における冠動脈疾患の予防戦略
第 128 回日本循環器学会北陸地方会
2014.7.6 金沢大学 十全講堂(金沢)
- 2) 代田 浩之
Residual risks for diabetic patients with coronary artery disease 2015.3.15
第 64 回米国心臓学会議
San Diego (America)
- 3) 代田 浩之
プラーク退縮と安定化を目指した積極的脂質低下療法の意義 2014.10.12
第 28 回日本臨床内科医学会
盛岡市民文化ホール (岩手県盛岡市)
- 4) 代田 浩之
日本の臨床研究の現状と展望 JAPAN-ACS
第 62 回日本心臓病学会 2014.9.27
仙台国際センター (宮城県仙台市)
- 5) 代田 浩之
LDL-C コントロール後の残余リスクへのアプローチ
沼津内科医会学術講演会 2014.9.19
沼津リバーサイドホテル (静岡県沼津市)

〔図書〕(計 1 件)

- 1) 代田浩之 日本医事新報社
循環器疾患 治療過程で遭遇する諸問題の解決法
2014 年 12 月発行 総ページ数:413 ページ

6. 研究組織

(1) 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

(2) 連携研究者

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

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

横山 美帆 (YOKOYAMA, MIHO)
順天堂大学・医学部・助教
研究者番号：60407301