

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350910

研究課題名(和文) 罹病高齢者の生活習慣病修飾因子と生命予後情報を用いた運動処方最適化指針基盤の確立

研究課題名(英文) Impact of regular physical activity on prognosis after acute myocardial infarction

研究代表者

佐藤 洋(SATO, Hiroshi)

関西学院大学・人間福祉学部・教授

研究者番号：10294092

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：国民的疾患である心筋梗塞発症後において適切な運動が、長期予後を改善することが期待されている。しかし、real-worldでの実情は明らかでなく、大阪急性冠症候群研究会に登録された急性心筋梗塞生存退院例5170例において運動習慣・能力との5年予後との関連の調査を行い運動の意義について検討した。退院後の定期的運動習慣は22.3%のみに認められ、5年間の累積死亡率は3.47%と非定期的運動群7.94%に比し有意に少ないが、梗塞サイズなどの多変量解析により有意差は消失した。しかし高運動強度、運動習慣の獲得と予後改善効果は有意に関連しており、心筋梗塞後の運動習慣獲得の意義が示された。

研究成果の概要(英文)：Impacts of regular physical activity on prognosis are examined in large scale, real-world settings because varieties of confounding factors could influence the favorable effect of exercise seen in small clinical studies. Regular physical activity at 3-month after MI were seen 1180 patients (22.3%, total n=5170). Cumulative mortality at 5-year after MI was 3.5%, which was lower than that in the patients without regular physical activity (3990 patients, 7.9% log-rank p<0.001). However, the difference was not statistically significant in the multivariate analysis. Mortality at 5-year after MI was highest in the patients' activity changed from active to inactive after MI and was lowest in those changed from inactive to active. Mortality at 5-year after MI was highest in lowest quartile of maximum physical capacity. We conclude that regular physical activity apparently related to better prognosis after AMI, but was not an independent predictor for 5-year mortality.

研究分野：循環器内科学および健康科学

キーワード：心筋梗塞 運動習慣 運動能力 予後 冠危険因子 生活習慣

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病の終末像の一つである急性心筋梗塞は、特に高齢者において生命予後ならびに健康寿命に及ぼす影響が大きい。本邦における急性心筋梗塞症例の死亡率は発症後5年で20-25%程度とされ、そのうち発症30日以内の急性期死亡率は10%前後とされる。研究代表者らが大阪地区心臓救急25施設と共同で組織する大阪急性冠症候群研究会(OACIS)の心筋梗塞後5年追跡データでは、この急性期死亡率は1998-2000年では10%から2004-2006年では6%に低下しているが、残念ながら生存退院後の年間平均死亡率はこの10年間を通じて2-3%であり慢性期予後は改善していない。特に70歳代、80歳代の年間死亡率は、11%、21%と極めて高い(J Am Coll Cardiol. 2004ほかOACIS由来の英文原著合計42編)。心筋梗塞の急性期死亡率は、重症度、再灌流治療の有無などにより規定され、その改善は主として急性期の医学的治療に起因するものであり、急性期の予後規定因子は、慢性期死亡の30-40%を説明するに過ぎない。また生存退院後の二次予防においても治療薬の進歩が十分反映されつつあり、むしろ健康維持のための対策が十分でないことに起因すると考えられる。急性期治療の成績向上に伴い、より重症症例が救命されて生存退院し、生存退院例の重症度が上昇している昨今、心筋梗塞生存退院症例へ対策を講ずることの重要性は日に日に高まっている。

一方で、予後に及ぼす影響が大きいとされる運動に関しては、リハビリテーションの観点から適切な運動が身体機能上有用であり、心筋梗塞長期予後を改善することは自明と演繹されてきた。しかしその根拠は、比較的若い年齢層を対象にした小規模な介入試験データが主体であり、かつエンドポイントは生命予後ではなく身体機能などの代替のものである。虚血や心不全を伴う高齢者では、運動の実態は千差万別であり、多様性に富むリアルワールドの高齢患者の日常生活での運動能力を包括的に検討した研究は未だ行われていない。これまで1万例以上の心筋梗塞5年予後を追跡した本研究者の症例登録予後データは極めて貴重であり、退院後の生活状況、特に運動習慣、身体活動強度とのデータの統合は、生命予後、健康的生活寿命に関わる因子を考察する上で極めて重要であることが期待されている。

2. 研究の目的

心筋梗塞生存者を対象に、疾患重症度、リスク因子、生活因子、生命予後バイオマーカーを加味した上で、身体活動強度の生命予後、健康寿命に及ぼす影響を明らかにし、運動と健康維持に関わるデータを統合することでエビデンスとし運動・身体活動指針の基盤を

確立するものである。具体的には、心筋梗塞予後データベースの拡充を図りながら、運動習慣、運動強度に関するデータを調査追加し、下記の4つの項目について明らかにする。身体運動強度、運動習慣の生命予後、健康寿命に及ぼす影響を層別に明らかにする。運動指標と他の古典的危険因子や心機能、心不全指標、冠血管リスク、生命予後バイオマーカーとの相互関係を検討し、特に高齢者における運動指標の独立性を明らかにする。運動習慣に影響する因子として疾患重症度の他に、独居、抑うつ気分の生活因子を取り上げ、運動習慣に対する促進・抑制因子を同定する。日本人において、年齢別、男女別、心機能別などの層別に身体運動強度、運動習慣と生命予後、健康との関連を定量的に記述し、運動・身体活動指針の基盤的データとして確立する。

3. 研究の方法

1998年から2012年9月までに大阪急性冠症候群研究会心筋梗塞データベースに登録された11208例の疾患情報ならびに予後データを利用しつつ、さらに運動習慣データ、生活因子の収集を行い、データ追加入力を行った。これらの症例の中で、生存退院例で、退院後3か月の時点での運動習慣、運動強度が調査可能であった症例5170例を解析対象とした。予後に影響する因子として、性別、年齢、BMI、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、STEMI、Killip分類、再灌流治療有無、多枝病変、最終TIMI分類、内服治療薬 Depression status by SDSスコアによる抑うつ気分、独居、心不全重症度(NYHA class)の影響を検討した。予後の差異についてはロジック検定を行う他、多変量解析においては、年齢、性別、BMI、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙歴、退院時主要処方、再灌流療法有無、退院後3ヶ月でのNYHA分類、独居、SDS値、METSで調整を行った。

4. 研究成果

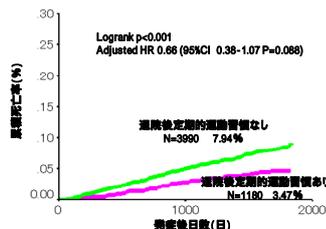
(1)運動習慣と長期予後：

退院後の定期的運動習慣は1180例(22.3%)に認められ、3990例(77.7%)では定期的運動習慣を認めなかった。定期的運動習慣を有する群では、有さない群に比較して、男性が多く、BMIが大きく、脂質異常症の既往率が高く、再灌流両方の施効率が高く、最終TIMI IIIの率が高く、ACEまたはARBの処方率、遮断薬の処方率、スタチンの処方率、抗血小板薬の処方率、最大運動強度(METS)が有意に高値であった。またCa拮抗薬、硝酸薬SDS値、独居率、NYHA II度以上の頻度が有意に低値であった。一方、年齢、高血圧、糖尿病、喫煙率、STEMIの頻度、入院時のKillip分類、多枝病変の頻度に関しては定期的運動習慣の

ない群と比較して有意差を認めなかった。

5年間の累積死亡率は3.47%と非定期的運動群(3990例)7.94%に比し少ないが(log-rank $p<0.001$)。多変量解析の結果 adjusted HR 0.66(95%CI 0.38-1.07, $p=0.088$)と有意差はなかった。

急性心筋梗塞患者における退院後定期的運動習慣の有無と退院後5年死亡との関連



大塚急性心筋梗塞研究(ACSIS)に登録された急性心筋梗塞患者のうち、生存期間、かつ退院後3ヶ月の運動習慣調査を完了した5170名。多変量解析は年齢、性別、BMI、高血圧、糖尿病、喫煙歴、退院時主要処方、再灌流療法有無、退院後3ヶ月でのNYHA分類、独居、SDS値、METSで調整した。

多変量解析は年齢、性別、BMI、高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙歴、退院時主要処方、再灌流療法有無、退院後3ヶ月でのNYHA分類、独居、SDS値、METSで調整した。

(2) 運動習慣の有無と患者背景

定期的運動習慣の有無について統計的有意差を有する項目は、下記の表のとおりである。

	習慣なし	習慣あり	p
男性	76.4%	85.3%	<0.001
BMI	22.8	23.3	0.009
脂質異常	43.8	50.2	<0.001
再疎通	89.1%	93.1	<0.001
TIMI III	87.1	91.6	<0.001
ARB/ACE	74.4	80.3	<0.001
遮断薬	46.5	55.9	<0.001
Ca拮抗薬	23.4	16.0	<0.001
スタチン	39.0	51.1	<0.001
血小板薬	97.8	99.1	0.004
硝酸薬	42.5	25.2	0.004
SDS値	41.1	39.3	<0.001
METS値	5.6	6.3	0.032
独居	17.0	14.2	0.025
NYHA>2	78.8	61.9	<0.001

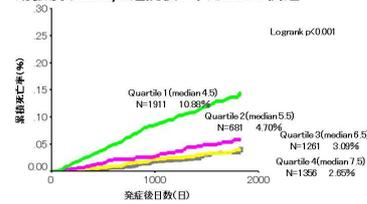
他の年齢、高血圧、糖尿病、喫煙歴、STEMI、多枝病変、利尿薬の頻度には有意差を認めなかった。二項ロジスティック回帰分析の結果、定期的運動の有無の規定因子としては、男性、脂質異常、SDS低値、NYHA 2未満、METS高値が有意であった。従って運動習慣は、比較的運動能力の保たれていて、心機能の高く抑うつ気分の低い群であることが示された。

(3) 運動強度と長期予後

運動強度別に4群に分けると運動強度の最も低い群で(median 4.5mets, $n=1911$)で累積死亡率が10.9%と他の群 Quartile 2(median 5.5Mets, $n=681$)の4.7%、quartile 3(median 6.5mets, $n=1261$)の3.1%、

Quartile 4(median 7.5 Mets, $n=1365$)の2.7%より優位に高かった(Logrank $p<0.001$)。

急性心筋梗塞患者における退院後3ヶ月時点での運動強度(METS)と退院後5年死亡との関連

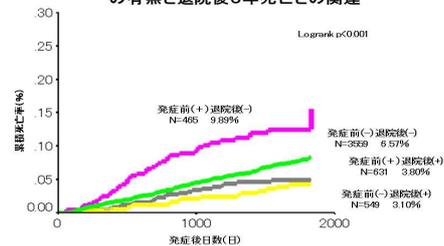


対象: 1989年4月~2011年12月にかけて大塚急性心筋梗塞研究(ACSIS)に登録された急性心筋梗塞患者のうち、生存期間、かつ退院後3ヶ月アンケートにて運動強度の有無を回答した5299例

(4) 心筋梗塞発症前後での運動習慣の変化と予後

心筋梗塞発症前後の運動習慣の変化を検討すると、退院後に運動を中止した群で予後が最も悪い傾向(9.9%)にあった。発症前に運動習慣がなく発症後に運動を開始した群では3.1%と低率であった。

急性心筋梗塞患者における発症前・退院後定期的運動習慣の有無と退院後5年死亡との関連



(5) 運動習慣変化の規定因子と死因

退院後の運動習慣消失と関わる因子は、NYHA 2以上HR 0.36(95%CI 0.23-0.55, $p=0.00$)、運動を新たに開始する因子は、男性 2.94 遮断薬 1.33 スタチン 1.59であった。運動習慣がある場合の心臓死36人中10人は0.85%と非心臓死1.86%より低値であったが/1144人、運動習慣がない場合は心臓死2.16%、非心臓死2.76%と心臓死の割合が高値であった。

(6) まとめ

心筋梗塞発症後に運動の必要性が指導されているが、定期的な運動習慣を有する頻度は結果(1)で示されたように決して高率ではないのが現状である。また運動習慣の有無は独立した予後規定因子ではなかったが、運動習慣や運動強度は、予後との関連は明白であることが示された。特に新たな運動習慣の獲得は、良好な予後と明白に関連していることが示された。ただし以上の結果から一律の運動導入により心臓死が減少するかについては本研究からは推定できない。今後の介入試験が待たれる。

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 13 件)

Sakata Y, Nakatani D, Hara M, Suna S, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I; OACIS Investigators. Impact of coronary collaterals on in-hospital and 5-year mortality after ST-elevation myocardial infarction in the contemporary percutaneous coronary intervention era: a prospective observational study. *BMJ Open* in press 2016 (査読あり)

Masuda M, Nakatani D, Hikoso S, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Kitamura T, Minamiguchi H, Okuyama Y, Uematsu M, Yamada T, Iwakura K, Hamasaki T, Sakata Y, Sato H, Nanto S, Hori M, Komuro I, Sakata Y. Clinical Impact of Ventricular Tachycardia and/or Fibrillation during the Acute Phase of Acute Myocardial Infarction on In-Hospital and 5-Year Mortalities in the Percutaneous Coronary Intervention Era. *Circ J* in press 2016 (査読あり)

Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I; OACIS Investigators. Subclinical elevation of high-sensitive troponin T levels at the convalescent stage is associated with increased 5-year mortality after ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiol*. 2016 Apr;67(4):314-20. (査読あり)

Doyle, F., McGee, H., Conroy, R., Conradi, H.J., Meijer, A., Steeds, R., Sato, H., Stewart, D.E., Parakh, K., Carney, R., Freedland, K., Anselmino, M., Pelletier, R., Bos, E.H., De Jonge, P. Systematic review and individual patient data meta-analysis of sex differences in depression and prognosis in persons with myocardial infarction: A MINDMAPS study. *Psychosomatic*

Medicine 2015 77(4), 419-428 (査読あり)

van Loo HM, van den Heuvel ER, Schoevers RA, Anselmino M, Carney RM, Denollet J, Doyle F, Freedland KE, Grace SL, Hosseini SH, Parakh K, Pilote L, Rafanelli C, Roest AM, Sato H, Steeds RP, Kessler RC, de Jonge P. Sex dependent risk factors for mortality after myocardial infarction: individual patient data meta-analysis. *BMC Med*. 2014 Dec 17;12:242 (査読あり)

Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Matsumoto S, Hara M, Kitamura T, Ueda Y, Iwakura K, Sato H, Hamasaki T, Nanto S, Hori M, Komuro I. Clinical impact of acute hyperglycemia on development of diabetes mellitus in non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2014 Apr;63(4):274-80. (査読あり)

Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Sugitani T, Ozaki K, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Tanaka T, Hori M, Komuro I, OACIS Investigators. Renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms and 5-year mortality in survivors of acute myocardial infarction: a report from the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study. *Int Heart J*. 2014;55(3):190-6. (査読あり)

Eda Hiro R, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Hara M, Kitamura T, Sato H, Yamashita S, Nanto S, Hikoso S, Sakata Y, Hori M, Hamasaki T, Komuro I; OACIS Investigators. Association of lifestyle-related factors with circadian onset patterns of acute myocardial infarction: a prospective observational study in Japan. *BMJ Open*. 2014 Jun 6;4(6):e005067. (査読あり)

Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Ozaki K, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Tanaka

T, Hori M, Komuro I;OACIS Investigators.
Reduced risk of recurrent myocardial infarction
in homozygous carriers of the chromosome 9p21
rs1333049 C risk allele in the contemporary
percutaneous coronary intervention era: a
prospective observational study. *BMJ*
Open. 2014;4(8):e005438 (査読あり)

Masahiko Hara, Yasuhiko Sakata, Daisaku
Nakatani, Shinichiro Suna, Masaya Usami, Sen
Matsumoto, Toshifumi Sugitani, Masami
Nishino, Hiroshi Sato, Tetsuhisa
Kitamura, Shinsuke Nanto, Toshimitsu
Hamasaki, Masatsugu Hori, Issei
Komuro Comparison of 5-Year Survival After
Acute Myocardial Infarction Using
Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor
Versus Angiotensin II Receptor Blocker. *Am J*
Cardiol 2014;114:1-8 (査読あり)

Kitamura T, Sakata Y, Nakatani D, Suna S,
Usami M, Matsumoto S, Hara M, Hamasaki T,
Nanto S, Sato H, Hori M, Iso H, Komuro I.
Living alone and risk of cardiovascular events
following discharge after acute myocardial
infarction in Japan. *J Cardiol.* 2013
Oct;62(4):257-62 (査読あり)

Suna S, Sakata Y, Nakatani D, Okuda K,
Shimizu M, Usami M, Matsumoto S, Hara M,
Ozaki K, Mizuno H, Minamino T, Takashima S,
Nishino M, Matsumura Y, Takeda H, Tanaka T,
Sato H, Hori M, Komuro I. Decreased mortality
associated with statin treatment in patients with
acute myocardial infarction and
lymphotoxin-alpha C804A polymorphism.
Atherosclerosis. 2013 Apr;227(2):373-9. (査読
あり)

Anna Meijer, Henk Jan Conradi, Elske
Bos, Matteo Anselmino, Robert Carney, Johan
Denollet, Frank Doyle, Kenneth
Freedland, Sherry Grace, Seyed Hamzeh

Hosseini, Deirdre Lane, Louise Pilote, Kapil
Parakh, Chiara Rafanelli, Hiroshi Sato, Richard
Steeds, Catharina Welin, Peter De Jonge.
Adjusted prognostic association of
post-myocardial infarction depression with
mortality and cardiovascular events: an
individual patient data meta-analysis. *British*
Journal of Psychiatry. 2013 203(2)90-102 (査
読あり)

(学会発表)(計9件)

Usami M, Sakata Y, Nakatani D, Mizuno H,
Suna S, Matsumoto S, Shimizu M, Sato H.
Impact of Regular Physical Activity on Prognosis
after Myocardial Infarction: the OACIS Study.
Epidemiology and Preventuin and Lifestyle and
Cardiometabolic Health 2016 Scientific Sessions
at Pheonix, Arizona on 1-4 March 2016, Hyatt
Regency Pheonix, Arizona USA

Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami
M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H,
Kitamura T, Hikoso S, Sakata Y, Nanto S,
Hamasaki T, Hori M, Komuro I, on behalf of the
OACIS Investigators. Subclinical Elevation of
High Sensitive Troponin T Levels at the
Convalescent Stage Is Predictive for 5-Year
Mortality After ST-Elevation Myocardial
Infarction. *American College of Cardiology*
scientific Session 2014 March 29-31, 2014
Washington Convention Center, Washington D.C.
USA

Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, Suna S,
Usami M, Hara M, Kitamura T, Sasaki T, Sato H,
Hori M, Nanto S, Komuro I. Optimal Target
Range of Blood Pressure Control after Acute
Myocardial Infarction Determined by the CART
Analysis 第78回日本循環器学会総会 March
21-23, 2014 東京国際フォーラム 東京

Suna S, Sakata Y, Nakatani D, Usami M,
Matsumoto S, Hara M, Nishino M, Sato H, Hori

M, Nanto S, Komuro I, on behalf of the OACIS investigators. Challenges of the Osaka Acute Coronary Insufficiency Study for the Publicity and Continuity 第78回日本循環器学会総会・学術集会 March 21-23, 2014 東京国際フォーラム 東京

Hara M, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Matsumoto S, Sugitani T, Nishino M, Sato H, Kitamura T, Nanto S, Hamasaki T, Hori M, Komuro I, on behalf of the OACIS Investigators. Superior Long-term Prognostic Impact of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors to Angiotensin II Receptor Blockers After ST-Elevation Myocardial Infarction. American Heart Association scientific Session 2013 Nov 16-20, 2013 Dallas Convention Center, Dallas, USA

Matsumoto S, Sakata Y, Nakatani D, Suna S, Usami M, Hara M, Hamasaki T, Sato H, Hori M, Nanto S, Komuro I. Usefulness of Classification and Regression Trees (CART) Analysis to determine Optimal Ranges of Clinical Parameters Associated with Prognosis after Acute Myocardial Infarction. American Heart Association scientific Session 2013 Nov 16-20 2013 Dallas Convention Center, Dallas, USA

松本専、坂田泰彦、中谷大作、砂真一郎、宇佐美雅也、原正彦、北村哲久、佐々木達也、佐藤洋、南都伸介、堀正二、小室一成 S1-1 心筋梗塞症例における血圧・脂質・血糖と予後との関係 第61回日本心臓病学会学術集会シンポジウム1 安定冠動脈疾患に対する治療戦略 (抄録集 P144)、2013年9月20日-22日、ホテル日航、熊本

宇佐美雅也、坂田泰彦、中谷大作、砂真一郎、松本専、原正彦、佐藤洋、南都伸介、堀正二、小室一成急性心筋梗塞患者における退院後遠隔期の糖尿病新規発症率とその危険因子 第61回日本心臓病学会学術集会シ

ンポジウム S2-4 糖尿病患者の心疾患治療の evidence(抄録集 P147)、2013年9月20日-22日、ホテル日航、熊本
原正彦、坂田泰彦、中谷大作、砂真一郎、北村哲久、宇佐美雅也、松本専、佐藤洋、南都伸介、堀正二、小室一成 第9番染色体短腕21番領域の遺伝子多型がリスクアレルのホモ接合体の場合、初回心筋梗塞生存退院後の再梗塞発生率が低値となる
第33回心筋梗塞研究会 2013年7月6日 T K P ガーデンシティ品川、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0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0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
佐藤 洋 (SATO, Hiroshi)
関西学院大学・人間福祉学部・教授
研究者番号：10294092

(2) 研究分担者
坂田 泰彦 (SAKATA, Yasuhiko)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：90379206

(3) 連携研究者
()

研究者番号：