

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26750181

研究課題名(和文) 閉塞性動脈硬化症に対する運動療法が酸化ストレスに及ぼす影響

研究課題名(英文) Impact of exercise therapy on oxidative stress in patients with peripheral artery disease

研究代表者

山崎 佐枝子 (YAMASAKI, Saeko)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：50623914

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：閉塞性動脈硬化症(PAD)は動脈硬化性疾患の一つであり、心血管疾患の合併が多く、予後不良な疾患である。運動療法は跛行症状や予後を改善する治療法である。本研究では血管内治療を行ったPAD患者25名を対象とした。血管内治療前と3カ月後の酸化ストレスdiacronreactive oxygen metabolite (d-ROM)、ABI、跛行距離を計測した。治療前後の平均ABI、平均跛行距離、平均d-ROMは治療前0.61、109.9m、472.8U.CARR、治療後、0.91、313.7m、390.2U.CARRであり、有意な改善が得られた。研究の成果から運動療法の普及のための啓発活動を行った。

研究成果の概要(英文)：Peripheral artery disease (PAD) is an atherosclerotic disease. PAD patients often have other cardiovascular disease and poor prognosis. Exercise is effective for claudication and prognosis of patients with PAD. Few hospitals give supervised exercise therapy for PAD and report why exercise is effective for PAD. This study enrolled twenty five PAD patients with claudication. The levels of diacron-reactive oxygen metabolite (d-ROM: an oxidative stress marker), ankle-brachial index (ABI), and maximum walking distance at baseline and at 3 months after endovascular therapy (EVT) were measured. As compared with baseline values, the maximum walking distance, ABI and d-ROM improved significantly after EVT (109.9±104.2 vs. 313.7±271.8 m; 0.61±0.15 vs. 0.91±0.13; 472.8±64.8 vs. 390.2±46.7 U.CARR). We encouraged supervised exercise therapy and explained their effect. We succeeded in increasing cardiac rehabilitation.

研究分野：心臓リハビリテーション

キーワード：循環器、高血圧 心臓リハビリテーション 運動療法 福祉

1. 研究開始当初の背景

閉塞性動脈硬化症は動脈硬化疾患の一つであり、心血管疾患の合併が多く、予後不良な疾患である。間欠性跛行を有する閉塞性動脈硬化症の有病率は60歳以上の6%と報告されているが、安静時は症状を自覚しないため診断されていないことも多い。無症候性の閉塞性動脈硬化症は70歳以上の14.5%にも及ぶ。無症候であっても5年後の非致死的心血管イベント(心筋梗塞や脳卒中)の発生率は20%、死亡率は10%であり、治療介入による予後改善が必要な疾患である(Norgren, L., W. R. Hiatt, et al. Eur J Vasc Endovasc Surg 33 Suppl 1: S1-75.)。

間欠性跛行を有する閉塞性動脈硬化症の治療は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙習慣、肥満などの危険因子の改善、薬物療法、運動療法、血行再建術があるが、適切な治療介入がなされていない場合も多い。特に監視下運動療法は、跛行症状の改善、危険因子の改善のエビデンスがあり(Stewart K, et al: New Engl J Med 2002; 347: 1941-1951)、非侵襲的治療で費用対効果も高いなどメリットがあるにも関わらず、監視下運動療法施設がないこと、虚血性心疾患の合併から安全性に不安があることなどから、あまり普及していない。

運動療法が症状や予後の改善に寄与することについては多くの報告があるが、そのメカニズムについての報告は少ない。運動による一酸化窒素の産生と血管内皮機能の改善が認められているが(Hambrecht R, et al: circulation 1998: 2709-2715)、それ以外の要因の関与も推測されている。近年、酸化ストレスと動脈硬化性疾患の関与が報告され(Loffredo L, et al: Eur Heart J 2007; 28: 608-612)、生活習慣の改善や定期的な運動で酸化ストレスを軽減できるとされているが、疾患治療に着目し応用している例は少なく、閉塞性動脈硬化症に限れば皆無である。

研究代表者は循環器内科医として診療している中で、重度の虚血性心疾患、閉塞性動脈硬化症患者を見るたびに、もう少し早期に介入して、予防することはできなかったか、と考える。そこで2010年に循環器診療の一環として当院にて心臓リハビリテーションを立ち上げたが、まだまだ運動療法の認知度が低いことを感じ、運動療法の有効性、安全性を立証し、さらに普及させたいと考えている。

2. 研究の目的

(1) 間欠性跛行を有する閉塞性動脈硬化症患者において、血管内治療および運動療法は酸化ストレスを改善させることができるか、検証する。

(2) 運動療法の有効性と安全性を立証し、心臓リハビリテーションの普及に貢献する。

3. 研究の方法

(1) 当院に通院または入院中の間欠性跛行を有する閉塞性動脈硬化症患者を対象とする。血管内治療前に採血、冠動脈評価、心機能評価、運動能評価を行う。運動能評価は質問票(SF36やWIIQ)を用いた問診と運動負荷試験(トレッドミル、6分間歩行)で評価する。血管内治療後に、通院可能な患者には、心大血管リハビリテーション室における監視下運動療法を施行、運動療法目的の頻回な通院が困難な患者には、外来受診時の指導による在宅での非監視下運動療法を推奨する。3ヶ月後に運動能を評価し、また採血により古典的な動脈硬化の危険因子とともに、酸化ストレスや高感度CRPなどのバイオマーカーも測定する。

(2) 閉塞性動脈硬化症患者を含めた外来監視下運動療法(心臓リハビリテーション)の経過をまとめて報告する。

4. 研究成果

(1) 間欠性跛行を呈し、血管内治療を行った閉塞性動脈硬化症患者 25 名を対象とした。未治療の冠動脈疾患、症候性の心不全、悪性腫瘍がある症例、維持透析症例は除外した。血管内治療前と 3 カ月後の酸化ストレス diacronreactive oxygen metabolite (d-ROM)、ABI、跛行距離を計測した。跛行距離は 2.4 km/h、12 %のトレッドミルでの連続歩行距離とした。

対象患者の平均年齢 73.6 歳で、25 名中 23 名が男性だった。治療前後の平均 ABI、平均跛行距離、平均 dROM は、治療前 0.61、109 m、472.8 U.CARR、治療後 0.91、313.7 m、390.2 U.CARR であり、有意な改善が得られた(図 1)。治療前後の d-ROM の減少量は、治療前の d-ROM 値と負の相関がみられた ($p < 0.0001$, $r = 0.707$)。治療前の d-ROM 値が高いほど、治療後の d-ROM は減少した。また d-ROM の減少量は、ABI の増加幅や跛行距離の改善距離とも相関した(図 2、図 3)。

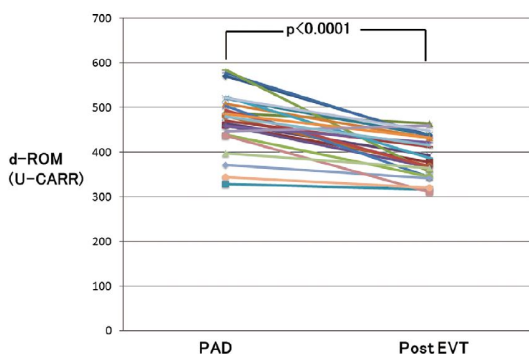


図 1 血管内治療前と治療 3 ヶ月後の dROM 値の比較

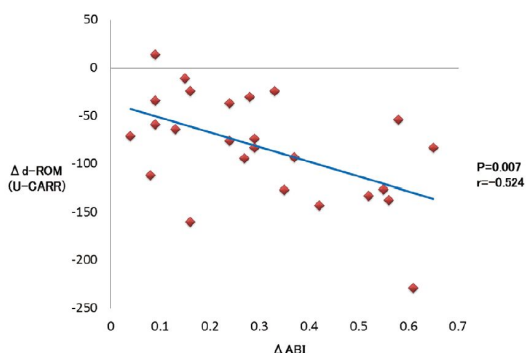


図 2 dROM 値の減少量は ABI の増加幅と相関する

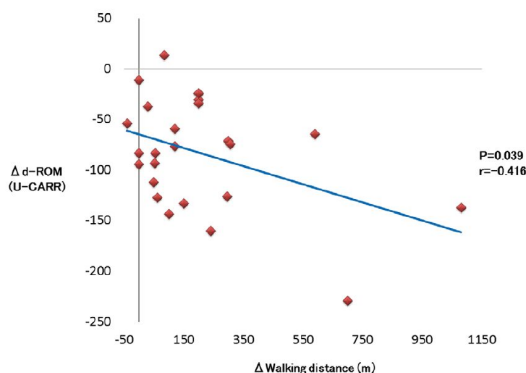


図 3 dROM 値の減少量は跛行距離の改善距離と相関する

本研究は、閉塞性動脈硬化症患者において、血管内治療が酸化ストレスを低下させることを示した。血管内治療による下肢の血流改善が血管内皮機能の改善をもたらした直接効果に加え、跛行症状の改善から運動量、活動量が増加したことも酸化ストレスを低下させた一因と考えられる。適度な運動が酸化ストレスを改善させることは知られており、閉塞性動脈硬化症患者における血管内治療が局所の血流改善だけでなく、全身の動脈硬化疾患の改善に寄与する可能性を示した。

循環器診療において残余リスクの層別化は課題であり、酸化ストレスは注目のバイオマーカーの一つである。今後、酸化ストレスの改善が予後の改善につながる研究へ発展していくことが期待される。

(2) 当院における心臓リハビリテーションの件数は年々増加している(図 4)。課題であった外来心臓リハビリテーションの新規導入患者数も少しずつ増えており、研究の蓄積、発表が広報となり、スタッフや患者の理解につながっていると考えられる。

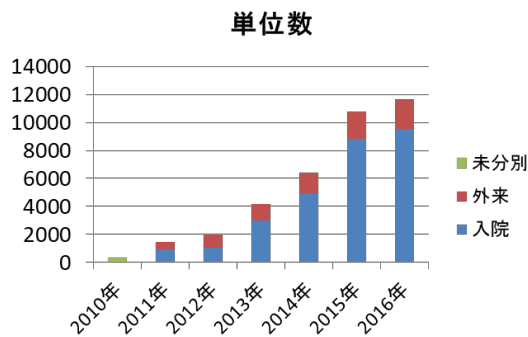


図4 当院の心臓リハビリテーションの単位数の年時推移

心臓リハビリテーションの取り組みを各学会に発表している。国立大学法人ではコメディカルが非常勤で数が少ないため、チーム医療の実践が難しいという現実の中で、当院は数少ない外来心臓リハビリテーションを行っている国公立大学病院であり、注目されている。また研究会の開催や長野県内への普及活動が評価されており、平成29年には日本心臓リハビリテーション学会第2回関東甲信越支部地方会を主催する予定である。

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2件)

Yamasaki S, Izawa A, Koshikawa M, Saigusa T, Ebisawa S, Miura T, Shiba Y, Tomita T, Miyashita Y, Koyama J, Ikeda U. Association between estimated glomerular filtration rate and peripheral arterial disease. J Cardiol 66(5): 430-434, 2015 査読有 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508715000386>

Ebisawa S, Kashima Y, Miyashita Y, Yamasaki S, Abe N, Saigusa T, Miura T, Motoki H, Izawa A, Ikeda U. Impact

of endovascular therapy on oxidative stress in patients with peripheral artery disease. Circ J 78 (6):1445-1450, 2014 査読有 https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/6/78_CJ-13-1341/_article

[学会発表](計5件)

Yamasaki S, Utility of a Clinical Pathway for Patients Implanted Ventricular Assist Device, 第20回心不全学会学術集会、2016.10.8、ロイトン札幌(北海道・札幌)

山崎佐枝子, 植え込み型補助人工心臓3例の経験から退院の律速因子を検討する、第22回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2016.7.17、東京国際フォーラム(東京)

山崎佐枝子, 当院の外来心臓リハの有効性と安全性を検討する、第22回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2016.7.17、東京国際フォーラム(東京)

山崎佐枝子, 心臓リハビリテーションは儲かるのか。当院の収支報告書、第21回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2015.7.19、福岡サンパレス(福岡・福岡)

山崎佐枝子, 当院の外来心臓リハビリテーションの実施状況、第20回日本心臓リハビリテーション学会学術集会、2014.7.19、みやこめっせ(京都・京都)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山崎 佐枝子 (YAMASAKI, Saeko)
信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号: 50623914

(2)研究協力者

海老澤 聡一郎 (EBISAWA, Soichiro)

信州大学・医学部附属病院・講師(特定雇用)

研究者番号：50645439

嘉嶋 勇一郎 (KASHIMA, Yuichiro)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・助教

研究者番号：70545722

池田 宇一 (IKEDA, Uichi)

信州大学・医学部・特任教授

研究者番号：30221063

桑原 宏一郎 (KUWAHARA, Koichiro)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：30402887

青野 美奈子 (AONO, Minako)

信州大学・医学部附属病院・技術補佐員

研究者番号：なし