

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590824

研究課題名(和文) 加速ベッドを使った心血管疾患の新しい治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a Novel Therapeutic Strategy for Cardiovascular Disease With Use of Accelerating Bed

研究代表者

藤田 正俊 (FUJITA MASATOSHI)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50190046

研究成果の概要(和文)：

運動と同様の効果が得られる加速ベッドによる“受動運動”の慢性安定狭心症患者の運動耐容能、冠血流予備能、血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。狭心症患者では、運動耐容能、安静時およびアデノシン負荷での心筋灌流の改善、左室リモデリングの抑制が認められた。冠血流予備能の改善が健常成人のみならず冠動脈疾患患者でも認められた。2型糖尿病患者では、低下した血管内皮機能が改善し、血管内皮前駆細胞が増加することが判明した。加速ベッド治療は、心血管疾患に対する新しい治療法としての可能性が見出された。

研究成果の概要(英文)：

The whole-body periodic acceleration (WBPA) bed has recently been developed as a “passive exercise” device by providing increased pulsatile shear stress for improvement of vascular endothelial function. In the present study, we evaluated the effects of the WBPA treatment on exercise tolerance in patients with chronic stable angina, coronary flow reserve in healthy subjects and patients with coronary artery disease, and vascular endothelial function in type 2 diabetic patients. In angina patients, 20 sessions of the WBPA treatment improved the treadmill exercise tolerance, myocardial perfusion at rest and during adenosine infusion, and left ventricular remodeling. Only one session of the WBPA treatment ameliorated coronary flow reserve in patients with coronary artery disease as well as in normal subjects. In type 2 diabetic patients, the impaired vascular endothelial function was augmented by 10 sessions of the WBPA treatment, and the improvement was associated with the increase in the number of endothelial progenitor cells. These promising results of the WBPA treatment provide a possibility that the treatment will be a novel therapeutic strategy for a variety of cardiovascular diseases.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：循環器内科学

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：加速ベッド，動脈硬化，狭心症，糖尿病，血管内皮機能，運動耐容能，血管内皮前駆細胞，Endo-PAT

1. 研究開始当初の背景

加速ベッドは 2002 年に米国マイアミ大学の Sackner 博士によって発明・開発されたものであり、米国では FDA (Food and Drug Administration) の認可を受けている (Sackner MA, et al. Chest 127:30-9, 2005)。加速ベッドの血管内皮に及ぼす急性効果は、中等度の自転車エルゴメータ負荷と同等であることが判明している (Sackner MA, et al. Chest 128:2794-803, 2005)。我々も、加速ベッドの安全性と血管内皮からの一酸化窒素 (NO) 産生増加作用を報告している (Fujita M, et al. Int J Angiol 14:11-4, 2005)。さらに、加速ベッドによる治療前後で血管内皮機能の代表的指標である上腕動脈の反応性充血による血管拡張反応 (Flow-mediated Vasodilation: FMD) が改善することを確認している (Matsumoto T, et al. Circ J 72:139-43, 2007)。

(1) 動脈硬化に基づく心筋梗塞、脳梗塞等による心血管イベント発生抑制が高齢者社会の大きな課題の一つとなっている。循環器病学の一つのパラダイムである血管内皮機能の改善が動脈硬化進展抑制につながることを本研究により実証することには大きな意義が存在するものと思われる。

(2) 冠側副血行循環を発達させることによって労作狭心症を治療しようとする運動療法は、その歴史を 30 年前に遡ることができる (Nolewajka AJ, et al. Circulation 60:114-21, 1979)。その作用機序として、運動によって冠側副血行血管を介する血流量が増加して、生来の冠側副血行血管にかかる負荷が増し、結果として数多くの血管増殖因子が発現し冠側副血行血管が成長すること (Arteriogenesis), 心筋虚血が生じて毛細血管の新生が促進されること (Angiogenesis) が挙げられている。特に前者が大きな役割を果たしていることが一般に認識されている (Fujita M, et al. Heart 90:246-50, 2004)。さらに我々は、ヘパリンの冠側副血行循環発達増強作用に着目して、“ヘパリン運動療法”を労作狭心症に対する新しい治療法として提唱した (Fujita M, et al. Circulation 70:1022-9, 1988, Fujita M, et al. Eur Heart J 21:270-4, 2000)。最近、我々は、ヘパリンの側副血行血管発達増強作用を徐放化 bFGF との同時投与により再確認した (Arai Y, et al. Circ J 71:412-7, 2007)。しかしながら、この治療法は運動困難な特に高齢者に対しては適さなかった。加速ベッドの出現はこのような患者にとって大きな福音となることが予想される。

(3) 心不全治療における運動療法の有用性が近年注目を浴びている。この主たる効果は末梢細小動脈の内皮機能改善に伴う骨格筋への血流増加、心機能改善作用に求められている。血管内皮機能改善効果が実証されている加速ベッドによる治療効果は十分期待される。さらに、心筋そのものに対する改善効果は、加速ベッドにより冠動脈内皮細胞からの NO 分泌が促進され、不全心筋の酸化ストレスを介するシグナル伝達が抑制されることにその機序を求めることができる (Smith RS Jr., et al. Life Sci 76:2457-71, 2005)。最近、ヘパリンの新しい作用として NO の Bioavailability を高める作用が注目されている (Baldus S, et al. Circulation 113:1871-8, 2006)。従って、ヘパリン前投与により、加速ベッドの心不全改善効果が増強されることが期待される。

2. 研究の目的

高齢者社会の到来と共に、加齢に伴う心血管疾患、特に動脈硬化、虚血性心疾患、心不全の罹患率の増加が大きな問題となっている。

運動習慣が健康維持・増進に重要な役割を果たすことはよく知られている。運動効果の代表的なものとして、血管内皮機能の維持・改善を介する動脈硬化の進展防止、冠側副血行循環発達による心筋虚血改善、末梢循環改善による心不全患者の身体活動能力改善が挙げられる。しかしながら、高齢者をはじめとして十分な強度の運動実施が困難な者が多数存在する。本研究では、加速ベッドによる治療が動脈硬化進展を予防するか、虚血性心疾患を改善するかを検討する。

3. 研究の方法

(1) 北野病院に入院中の、冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術が適応とならない運動困難な狭心症患者 26 名を対象とし、13 名では加速ベッドによる治療を 1 日 45 分 20 日間実施し、残りの 13 名を対照群 (通常の抗狭心症薬による治療) とする。加速ベッドでの負荷量は毎分 120~180 回、頭から足の方向に $\pm 0.25g$ の加速度とする。治療前後でトレッドミル運動負荷テストでの運動耐容能、アデノシン負荷セスタミビ心筋シンチグラフィでの灌流欠損を比較した。

(2) 健常成人 15 例、冠動脈疾患患者 20 例を対象に、1 回の加速ベッド治療前後で冠動脈血流予備能を検討した。左前下行枝遠位部での血流速度を経胸壁ドップラーエコー法で測定し、冠血流予備能は、アデノシン負荷中

の平均拡張期速度を安静時での値で除することにより算出した。

(3) 2型糖尿病患者を対象とし、加速ベッドによる治療を毎分120～180回、加速度 $\pm 0.25\text{g}$ で1回45分間、計10回を1週間で実施した。治療前後でEndo-PATを用い、血管内皮機能の指標であるRHI (reactive hyperemia index) とフローサイトメトリー法により測定された循環血中EPC (endothelial progenitor cell) 数を比較した。

4. 研究成果

(1) 26例 (平均年齢 68 ± 10 (標準偏差) 歳) のPCI, CABGいずれもが適応とならない陳旧性心筋梗塞を有する狭心症患者を、安静群 (n=13) とヘパリン前投与 (5,000U, i.v.) 下での加速ベッド治療群 (n=13) に割り付けた。加速ベッドによる治療は、負荷加速度 $\pm 2.2\text{m}/\text{秒}^2$ で、1回45分間、計20回を4週間で実施した。研究期間中、すべての患者は適切な内科的治療を受けた。治療前後での標準ブルース法によるトレッドミル運動負荷テストでの0.1mV ST低下までの運動時間の伸びは、加速ベッド治療群の方が安静群より有意に大きかった (139秒 対 -25 秒, $p < 0.05$)。0.1mV ST低下時点での二重積の伸びも同様の結果であった (3,500mmHg \times 拍/分 対 -900 mmHg \times 拍/分, $p < 0.05$)。治療前後でのアデノシン負荷心筋シンチグラフィでの灌流欠損の改善度も加速ベッド治療群の方が有意に良好であった (5 対 ± 0 , $p < 0.05$)。更に、安静時の左室駆出分画の改善度も加速ベッド治療群が有意に大きかった (5% 対 $\pm 0\%$, $p < 0.05$)。

以上より、加速ベッドによる新しい治療法は、難治性狭心症患者の心筋虚血を軽減し、心機能および運動耐容能を改善することが判明した。

(2) 加速ベッド治療は全例で悪影響なく安全に実施し得た。加速ベッド治療前後で心拍数、収縮期血圧に差はなかった。冠血流予備能は、 3.3 ± 1.0 から 3.7 ± 1.1 へと有意に ($p < 0.01$) 増加した。左前下行枝に有意狭窄を有する8例でも、冠血流予備能は 2.4 ± 0.4 から 2.7 ± 0.5 へと有意に増加した。

以上より、加速ベッド治療は、健常成人および冠動脈疾患患者の冠血流予備能を改善させることが判明した。

(3) フローサイトメトリー法により測定された2型糖尿病患者の循環血中EPC数は、リスクファクターを持たない非糖尿病患者より低値であること ($33.9 \pm 35.1 / 10^5$ vs. $38.2 \pm 47.6 / 10^5$)、他のリスクファクターも

糖尿病と同等の影響を循環血中EPC数に与える可能性があることが示唆された。また、加速ベッド治療は、血管内皮機能が低下している2型糖尿病患者に対し、血管内皮機能の指標であるRHIを改善させる効果をもつ可能性が示唆され (1.62 ± 0.36 vs. 1.76 ± 0.29)、循環血中EPC数も加速ベッド治療により増加した ($54.1 \pm 50.5 / 10^5$ vs. $85.7 \pm 82.6 / 10^5$)。個々の患者における循環血中EPC数とRHIの増加率は正の相関を示した ($r = 0.421$)。これらの結果により、加速ベッド治療は今後の血管内皮機能障害に対する新しい治療法としての可能性が見出された。

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4件)

- ① Miyamoto S, Fujita M, Inoko M, Oba M, Hosokawa R, Haruna T, Izumi T, Saji Y, Nakane E, Abe T, Ueyama K, Nohara R: Effect on treadmill exercise capacity, myocardial ischemia, and left ventricular function as a result of repeated whole-body periodic acceleration with heparin pretreatment in patients with angina pectoris and mild left ventricular dysfunction. The American Journal of Cardiology 査読有 107(2):168-174, 2011.
<http://repository.kulib.kyoto-u.ac.jp/dspace/bitstream/2433/134603/1/j.amjcard.2010.09.007.pdf>
- ② Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T, Kono Y, Jissho S, Taguchi H, Maeda K, Yoshiyama M, Fujita M, Yoshikawa J: "Passive exercise" using whole body periodic acceleration: effects on coronary microcirculation. American Heart Journal 査読有 159(4):620-626, 2010.
- ③ 藤田正俊: 心不全の病態, 治療の新たな展望. Osaka Heart Club 査読無 32(8):9-10, 2009.
- ④ Matsumoto T, Fujita M, Tarutani Y, Yamane T, Takashima H, Nakae I, Horie M: Whole-body periodic acceleration enhances brachial endothelial function. Circulation Journal 査読有 72(1):139-143, 2008.

[学会発表] (計8件)

- ① Takase B, Nagata M, Fujita M: Acute effect of whole-body periodic acceleration on brachial flow-mediated vasodilation assessed by a novel semi-automatic vessel chasing system of

- UNEXEF18G. BIT' s 2nd Annual International Congress of Cardiology-2010, 2010, 12, 8, Shanghai.
- ② Fukuda S, Shimada K, Fujita M, Yoshiyama M, Yoshikawa J: Acute effects of whole-body periodic acceleration on coronary microcirculation and insulin resistance in type 2 diabetic patients. BIT' s 2nd Annual International Congress of Cardiology-2010, 2010, 12, 8, Shanghai.
- ③ Miyamoto S, Inoko M, Haruna T, Oba M, Saji Y, Nakane E, Abe T, Sasaki K, Itoh H, Fukuda T, Nakashima J, Tanaka N, Ueyama K, Nohara R, Fujita M: Whole-body periodic acceleration with a horizontal motion platform ameliorates exercise tolerance through peripheral effects in chronic heart failure patients and old myocardial infarction. BIT' s 2nd Annual International Congress of Cardiology-2010, 2010, 12, 8, Shanghai.
- ④ Takahashi Y, Fukuda S, Shimada K, Fujita M: Whole-body periodic acceleration mobilizes CD34⁺/KDR⁺ cells in type 2 diabetic patients. BIT' s 2nd Annual International Congress of Cardiology-2010, 2010, 12, 8, Shanghai.
- ⑤ Miyamoto S, Inoko M, Haruna T, Oba M, Saji Y, Nakane E, Abe T, Sasaki K, Itoh H, Fukuda T, Nakashima J, Tanaka N, Ueyama K, Nohara R, Fujita M: Treatment with whole body periodic acceleration with a horizontal motion platform reverses left ventricular remodeling in patients with old myocardial infarction. The 59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 2010, 3, 14, Atlanta.
- ⑥ Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T, Kono Y, Jisso S, Taguchi H, Maeda K, Yoshiyama M, Fujita M, Yoshikawa J: Whole body periodic acceleration improves coronary microcirculation in healthy subjects and patients with coronary artery disease. The 59th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology, 2010, 3, 14, Atlanta.
- ⑦ Miyamoto S, Inoko M, Haruna T, Oba M, Uehara K, Nakae E, Abe T, Sakaki K, Itoh H, Fukuda T, Nakashima J, Tanaka N, Ueyama K, Nohara R, Fujita M: Novel treatment with whole body periodic acceleration with a horizontal motion platform improves exercise capacity, myocardial ischemia and left

ventricular function in intractable angina patients. European Society of Cardiology Congress 2009, 8, 29, Barcelona.

- ⑧ Miyamoto S, Fujita M, Nohara R, Hosokawa R, Inoko N, Nagai K, Nakane E, Oba M, Ueyama K, Uehara K: Novel treatment with periodic acceleration with a horizontal motion platform for anginal patients. European Society of Cardiology Congress 2008, 8, 31, Munich.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 正俊 (FUJITA MASATOSHI)
京都大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：50190046

(3) 連携研究者

松本 鉄也 (MATSUMOTO TETSUYA)
滋賀医科大学・医学部・講師
研究者番号：70273406
宮本 昌一 (MIYAMOTO SHOICHI)
(財) 田附興風会・心臓センター・副部長
研究者番号：30435557