

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09128

研究課題名(和文) 包括的リハビリテーションの冠動脈粥腫親展抑制に関する研究

研究課題名(英文) Impact of comprehensive rehabilitation on coronary plaque volume and components in coronary artery disease patients

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は心臓リハビリテーションによる冠動脈CT造影上のプラークの量・質的变化を検討した前向き研究である。2016年8月から2017年12月に冠動脈硬化症の診断で冠動脈CTを施行した12名(男性10名、平均年齢 64 ± 9 歳)を登録した。心肺運動負荷試験より3.6メッツの有酸素運動を指示し、日常活動度は 9633 ± 3847 歩/日であった。1年後冠動脈CTを実施し、プラークの解析が可能であった1例(標的血管は左前下行枝)では、Labeling methodを用いたplaque解析の結果、プラーク体積、脂質成分ともに減少を認め、量的にも質的にも改善を認めた。CTによるプラーク質量解析も可能であった。

研究成果の概要(英文)：This study is a prospective study that examined quantity and qualitative alteration of the atherosclerotic plaque using the coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients with coronary artery disease (CAD) participating cardiac rehabilitation. We enrolled 12 CAD patients (10 men, average age 64 ± 9 years old) who underwent CCTA between December, 2017 and August, 2016. We recommended to have aerobic exercise of 3.6 METs based on the result of cardiopulmonary exercise test, and their physical activity was 9633 ± 3847 steps/day. After 1 year, in one case (the target vessel was left anterior descending artery) that was available for plaque analysis, the plaque volume and lipid component volume were reduced using Labeling method. Cardiac rehabilitation may retard coronary plaque progression and reduce lipid component in CAD patients. The evaluation of the quality of the plaque was possible using CCTA.

研究分野：動脈硬化症

キーワード：急性冠症候群 320列冠動脈CT 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効果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%前後である事が報告されている。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が重要である事が示された。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。

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。運動習慣と心血管病の発症を解析した疫学研究、1970年代に施行された介入試験、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。

一方、われわれは運動療法と食事指導の組み合わせである非薬物療法を中心とした包括的リハビリテーションによる介入が、冠動脈粥腫(プラーク)の進展(粥腫容積の増加)予防に果たす役割を解明するための前向き介入試験を実施してきた。ACSを対象に6か月の運動療法を施行し、6か月時の血管内超音波検査によって運動量と冠動脈プラーク体積の増加が逆相関すること、またプラークの安定化が得られることを報告した。しかしながら、血管内超音波では観察できる血管に限られており、冠動脈全体の変化を評価することは困難である。また介入期間が短い等の課題もある。近年、冠動脈CTの技術が急速に進歩し、冠動脈の粥状硬化を冠動脈全体で評価可能となった。

これまで心臓リハビリテーションの効果を冠動脈CTで評価した報告は存在しない。粥腫安定化はACSの発症予防という観点から臨床的に重要な意味を有するが、粥腫安定化を臨床的に画像診断により評価することには限界があった。最近の画像診断の進歩は著しく、血管内超音波や赤外線を用いたOptical Coherence Tomography(OCT)により組織性状を詳細に評価することが可能になった。しかしながら、これらの方法は侵襲的である上に、限られた範囲の冠動脈の観察にとどまるという大きな限界がある。冠動脈全体での変化がどのように生じているかは十分に検討されていない。新しく開発された320列冠動脈CTは、低被曝で冠動脈全体を評価することができる(図1-3)。我々は既に冠動脈のプラーク量、プラーク性状をより客観的、定量的に評価できるLabeling methodを用いたplaque解析softwareを開発し、血管内超音波所見との整合性も確認報告している。この技法により、個々の患者の冠動脈硬化を総合的に評価することも可能である。運動療法が冠動脈全体の粥種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。

本研究では、包括的心臓リハビリテーションが冠動脈CTで捉える冠動脈粥腫の質と量をどの様に変えるかを検証するものである。これまでの血管内超音波を用いた冠動脈の局所の評価だけでなく、冠動脈全体の変化をと

らえて、より総合的な冠動脈硬化の重要度を評価することによって包括的心臓リハビリテーションの意義を明確にできると考えられる。

図1：左) 左前下行枝
右) 上記部位の Labeling method を用いた plaque 解析(桃色部分：脂質成分)

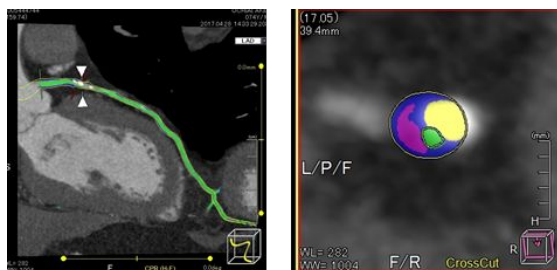


図2：左回旋枝



図3：右冠状動脈



2. 研究の目的

本研究の目的は心臓リハビリテーションによって冠動脈 CT 造影上のプラークの量や質がどのように変化するかを検討するものである。我々は既に冠動脈のプラーク量、プラーク性状をより客観的、定量的に評価できる Labeling method を用いた plaque 解析 software を開発している(図1)が、本研究ではその技法を用いて、心臓介入による冠動脈プラークの量的質的改善が得られるかを画像診断で示すことである。

3. 研究の方法

急性冠症候群患者を含む冠動脈硬化症を対象とした粥状硬化病変を 320 列 CT で観察、12 か月の包括的心臓リハビリテーション後に再度、同方法にて冠動脈全体での粥状硬化病変を評価する。運動療法介入により 1) 粥

状硬化病変の量や質がどの様に変化、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。

320 列 CT 画像は、Labeling method を用いた plaque 解析 software にて、冠動脈のプラーク量、プラーク性状を定量的に評価する

[図1：桃色部分が脂質成分に富むプラークに相当する]。

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。

対象患者は冠動脈疾患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従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。期間中に、医師と心臓リハビリスタッフによる二次予防教育・生活指導を受ける。包括的心臓リハビリテーションは、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 12 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 60~70% 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、来室時には心臓リハビリスタッフとの個別面談を設け、実施状況を確認し、積極的な運動介入を勧める。週 1 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。また、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。

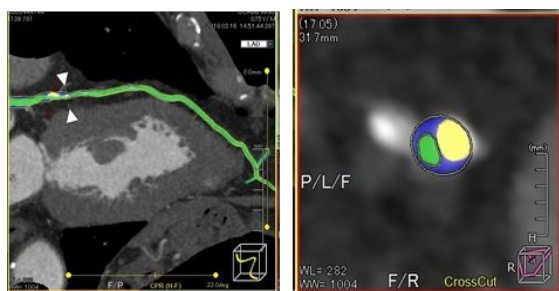
4. 研究成果

2016 年 8 月から 2017 年 12 月まで、冠動脈硬化症の診断で冠動脈 CT を施行した 12 名を登録した。平均年齢は 64 ± 9 歳であり、10 名が男性であった。

冠動脈硬化症の病型に関しては、急性冠症候群が 2 例、労作性狭心症が 3 名、冠動脈硬化症が 6 名、無症候性心筋虚血が 1 例であった。標的血管は左前下行枝が 8 例、左回旋枝が 2 例、右冠状動脈が 2 例であった。冠危険因子は高血圧症が 7 名、糖尿病が 3 例、脂質異常症が 9 名、喫煙が 2 名であった。脂質データは、TG 値 164 ± 125 mg/dl、HDL-C 値 52 ± 8 mg/dl、LDL-C 値 105 ± 42 mg/dl で、空腹時血糖値は 104 ± 15 mg/dl、HbA1c 値は $6.4 \pm 1.4\%$ 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、Peak $\dot{V}O_2$ 20.6 ± 3.9 ml/kg/min であり、心肺運動負荷試験より求めた嫌気性代謝閾値(12.8 ± 2.5 ml/kg/min)より、約 3.6 メッツの有酸素運動を指示した。運動実施状況として日常活動度は、 9633 ± 3847 歩/日であった。1 年後フォロー冠動脈 CT (図 4) を実施し、プラークの解析が可能であった 1 例の

結果を提示する。標的血管は左前下行枝であり、Labeling method を用いた plaque 解析では冠動脈プラーク体積は 871mm^3 644mm^3 、脂質成分は 13.5mm^3 (1.5%) 8.2mm^3 (1.2%) と、量的にも質的にも改善を認めており、プラークの質の評価も可能であった。今後は残り 11 症例の 1 年後の冠動脈 CT の評価が終了次第最終解析予定である。

図 4 : 左) 左前下行枝 (1 年後)
右) 上記部位の Labeling method を用いた plaque 解析 (桃色部分 : 脂質成分)



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. Takamura K, Fujimoto S, Kondo T, Hiki M, Kawaguchi Y, Kato E, Daida H,"Incremental Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Angiography: High-Risk Plaque Characteristics in Asymptomatic Patients,"J Atheroscler Thromb, 2017;24:1174-1185

2. Okai I, Dohi T, Okazaki S, Jujo K, Nakashima M, Otsuki H, Tanaka K, Arashi H, Okabe R, Nagura F, Nara Y, Tamura H, Kurata T, Kawashima H, Kyono H, Yamaguchi J, Miyauchi K, Kozuma K, Hagiwara N, Daida H,"Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Rotational Atherectomy - J2T Multicenter Registry.,Circ J. 2017 Sep 21.

3. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, Shitara J, Endo H, Doi S, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Ogita M, Kasai T, Hassan A, Okazaki S, Isoda K, Shimada K, Suwa S, Daida H,"Preprocedural High-Sensitivity C-Reactive Protein Predicts Long-Term Outcome of Percutaneous Coronary Intervention.,Circ J, 2017; 81:90-95

[学会発表](計 6 件)

1. 藤本進一郎 冠動脈 FFR-CT の有効性 第 31 回日本冠疾患学会、大阪、2017.12

2. Takamura K, Fujimoto S, Kawaguchi Y, Hiki M, Kato E, Aoshima C, Kumamaru K, Daida H. Usefulness of New Plaque Characteristics Analysis Software Employing the Labeling Method for Autopsy Cases. SCCT 2017 12th Annual Scientific meeting, Washinton DC, USA 2017.7

3. Kawaguchi Y, Fujimoto S, Kawasaki T, Kumamaru KK, Dohi T, Kato E, Aoshima C, Takamura K, Kato Y, Hiki M, Okazaki S, Rybicki FJ, Daida H. The Predictive Factors Affecting Diagnostic Accuracy in On-Site Operated Novel CT-Fractional Flow Reserve Based on Fluid and Structural Interaction. 90th Scientific Session, Anaheim, USA 2017.11

4. Kawaguchi Y, Fujimoto S, Kumamaru K, Dohi T, Ri K, Yamada S, Takamura K, Kato E, Hiki M, Kato Y, Okazaki S, Daida H. The Predictive Factors Affecting Diagnostic Performance on Novel CT-Fractional Flow Reserve Based on Fluid Structural Interaction. SCCT 2017 12th Annual Scientific meeting, Washinton DC, USA 2017.7

5. Miho Yokoyama, Katsumi Miyauchi, Kazunori Shimada, Takayuki Yokoyama, Mitsuhiro Kunimoto, Shohei Ouchi, Tetsuro Aikawa, Megumi Shimizu, Akio Honzawa, Kosuke Fukao, Shinya Okazaki, Hiroyuki Daida Impact of Physical Activity on Coronary Plaque Volume and Components in Acute Coronary Syndrome Patients after Early-Phase II Cardiac Rehabilitation. The 82th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Osaka, Japan 2018. 3

6. 加藤 悦郎、藤本 進一郎、高村 和久、川口 裕子、青島 千紘、比企 誠、隈丸

加奈子、代田 浩之 320 列冠動脈 CT による
1 回転撮像から解析した Transluminal
attenuation gradient (TAG)の機能的狭窄診
断における臨床的意義 第 65 回日本心臓病
学会学術集会，大阪，2017. 9

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕なし

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

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

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

藤本 進一郎 (FUJIMOTO, SHINICHIROU)
順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号：70385871

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