

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500595

研究課題名(和文)末梢動脈疾患の包括的テーラーメイドリハビリテーションの確立

研究課題名(英文)Comprehensive rehabilitation for patients with peripheral arterial disease

研究代表者

安 隆則(yasu, takanori)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：40265278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：虚血性心血管疾患の二次予防教育では、運動と食習慣の行動変容がキーとなる。末梢性動脈疾患(PAD)患者59例、虚血性心疾患(IHD)患者73例、高血圧・慢性腎臓病(CKD)患者222例の身体活動量、栄養状況についての断面調査を行い、引き続きコホート研究として予後調査を実施中である。身体活動量とABIの間には正相関を認め、塩分摂取量は、PAD群およびIHD群で増加傾向を認めた。脂質摂取量は群間差を認めなかったが、3群とも基準値の25%を超えていた。PAD、IHD患者には歩行を中心とした有酸素運動を啓発すべきであり、薬物による脂質低下療法に加え適切な食事療法のさらなる普及が必要である。

研究成果の概要(英文)：Lifestyle modification in physical activity and diet may be a key player for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. We conducted a cross-sectional study on physical activity and nutritional status in outpatients with peripheral arterial disease (PAD, n=59), ischemic heart disease (IHD, n=73) and hypertensive and/or chronic kidney disease (CKD, n=222). Physical activity levels in patients with PAD and/or IHD were significantly lower than in patients with hypertension and/or CKD. A age and gender adjusted linear regression analysis indicated that physical activity levels were positively correlated with ABI. Although lipid profiles of patients with PAD and/or IHD were well controlled by medications, the average value of fat intake for daily total calorie intake was high. Life-style modifications such as increase in physical activity and low fat diet are required in Japanese patients with atherosclerotic diseases

研究分野：人間医工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：運動 食事 末梢動脈疾患

1. 研究開始当初の背景

末梢動脈疾患ならびに虚血性心疾患を有する動脈硬化性疾患患者における包括的リハビリテーションでは、運動習慣と食習慣の行動変容が重要である。近年、我が国では食生活の欧米化、日常生活の利便化などによる運動不足、社会システムの高度化、複雑化の進展によるストレスの増大など、健康に影響する生活習慣が多く変化しており、喫煙や過剰飲酒などともに生活習慣病の原因となっている。身体活動量は歩数、総消費量、活動時間(運動強度)などにより評価され、身体活動量を向上させるためには、歩行などの有酸素運動が有効である。有酸素運動は、内臓脂肪量減少に伴い、インスリン抵抗性を惹起させる TNF- α 、レジスチンなどの脂肪細胞からの悪玉アディポサイトカインの分泌が減少し善玉のアディポネクチンの分泌が増加しインスリン抵抗性を改善させる。「健康づくりのための運動基準 2006」の中で 8000~10000 歩/日が推薦されている。日本循環器学会の「心筋梗塞二次予防に関するガイドライン」の中では、動脈硬化の危険因子の軽減、冠動脈疾患の二次予防の観点からも、身体活動量の向上が推奨されている。

日本人の総脂肪摂取量は年々増加し、中でも動物性脂肪酸やアラキドン酸系列の植物性脂肪酸の摂取が増えている。このような脂肪酸摂取バランスの変化や脂質摂取量の増加が、動脈硬化性疾患の発症と関連している。これまで本邦において動脈硬化性疾患やその予備群における身体活動量と栄養状況を比較した報告はなかったことから、動脈硬化性疾患患者の身体活動量や栄養状況を科学的に正当に評価し、データベースの構築と適切なバイオマーカーを用いた観察研究が必要である。

2. 研究の目的

末梢性動脈疾患(PAD)、虚血性心疾患(IHD)を有する動脈硬化性疾患患者とその予備軍(動脈硬化リスク保有者)の身体活動量、栄養状況についての断面調査を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象：運動制限のない 30 歳以上の外来通院患者から調査への同意が得られ、質問票の回答があった 354 名を対象とした。対象者の内訳及び選択基準は、ABI 0.9 以下を示し

た PAD 患者もしくは過去に PAD と確定診断された患者 59 例、冠動脈造影にて冠動脈が有意狭窄 75%以上を示した患者もしくは過去に IHD と確定診断された 73 例、PAD や IHD を合併していない高血圧・慢性腎臓病(CKD)患者 222 例であった。

(2) 観察・検査項目とその実施期間：年齢、性別、身長、体重、肥満度(BMI)、腹囲、動脈硬化リスク、血液検査データ{脂質プロファイル、クレアチニン、随時血糖、HbA1c}、万歩計による歩数測定と international physical activity questionnaire(IPAQ)を用いて運動習慣の定量的評価、自記式食事歴法質問票(BDHQ)と減塩に対する意識調査票を使用して食習慣の情報、治療内容に関する情報を収集した。また身体活動量に応じて high、moderate、low に category 分けした。category の基準は high : a) 3 日以上強い身体活動を行い、総 MET が 1500 METs \cdot min/week 以上ある場合、b) 5 日以上歩行や中等度の身体活動を組み合わせて行い、総 MET が 3000 METs \cdot min/week 以上ある場合、moderate : a) 3 日以上強い身体活動を 1 日 20 分以上行った場合、b) 5 日以上中等度の身体活動が、歩行を 1 日 30 分以上行った場合、c) 5 日以上歩行か、中等度及び強い身体活動を組み合わせて行い、総 MET が 600 METs \cdot min/week 以上ある場合で、これらのいずれかに該当する場合、low : moderate と high 以外のレベルと定義した。

(3) 統計解析： データは平均値 \pm 標準偏差で表示した。患者背景因子、ABI、PWV、リスクファクター、血圧、血液検査値、IPAQ、BDHQ について、一元配置分散分析を用いて、PAD 群、IHD 群および高血圧 \cdot CKD 群で比較した。PAD、IHD に独立して関連している因子について、多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。なお身体活動量は log 変換後に解析した。統計処理ソフトは JMP Version.7 を使用し、統計学的有意水準は $P < 0.05$ とした。

4. 研究成果

表 1 に本研究の解析対象者 354 名の臨床背景を示す。身体活動量の結果を表 2 に示す。高血圧 \cdot CKD 群と比較して、動脈硬化性疾患である IHD および PAD 群の身体活動量は、IHD 群 766 \pm 937 kcal/週、PAD 群 807 \pm 1109 kcal/週で、有意に低値であった。一方、2 METs 未

満の非活動時間は IHD 群 481 ± 426 min/day、PAD 群 435 ± 279 min/day で有意に高値であった。性・年齢で補正した身体活動量と ABI の間には、有意の正相関を認めていた。すなわち、身体活動量が低下する程、ABI は低値を示す関係にあった(図1)。多重ロジスティック回帰分析により年齢(OR 1.054, p < 0.0001)、男性(OR 0.429, p = 0.0029)、脂質異常症(OR 4.044, p < 0.0001)、糖尿病(OR 2.165, p = 0.0063)、身体活動量(OR 0.554, p = 0.0024)が、PAD、IHD の関連因子として検出された。そのうち、身体活動量は負の因子として検出された(表3)。栄養状況の結果を表4に示す。摂取エネルギー、たんぱく質、炭水化物、脂質の摂取量で群間差は認めなかった。PAD、IHD は脂質制限が必要である疾病にもかかわらず、脂質摂取量は PAD 群 26.0 ± 5.6%、IHD 群 25.8 ± 6.9%、高血圧・CKD 群 26.7 ± 6.0% であり、いずれの群でも基準値の 25% を超えていた。また塩分摂取量は高血圧・CKD 群 5.8 ± 1.3 g/1000kcal/day に比較して、PAD 群 6.5 ± 2.0 g/1000kcal/day、IHD 群 6.2 ± 1.6 g/1000kcal/day で有意に増加していた。

表1 登録患者臨床背景

	高血圧・CKD (n = 222)	IHD (n = 73)	PAD (n = 59)	p値
年齢, years	64.9 ± 12.2	69.7 ± 9.5	70.1 ± 11.7	0.0006
性, 男性 (%)	49.1	71.2	67.8	0.0006
BMI (kg/m ²)	25.5 ± 3.8	25.3 ± 3.7	24.7 ± 3.5	0.3035
収縮期血圧 (mmHg)	129 ± 16	131 ± 18	128 ± 19	0.7711
拡張期血圧 (mmHg)	75 ± 11	73 ± 11	72 ± 12	0.0797
ABI: ankle brachial index	1.11 ± 0.07	1.10 ± 0.08	0.78 ± 0.20	<0.0001
PWV: pulse wave velocity	1682 ± 338	1746 ± 337	1841 ± 603	0.0198
高血圧 (%)	84.2	76.7	72.8	0.0954
糖尿病 (%)	19.4	35.6	42.4	0.0003
脂質異常症 (%)	36.9	74.0	69.5	<0.0001
喫煙 [current + ex smoker], (%)	29.7	46.6	50.9	0.0018
喫煙[current smoker], (%)	7.7	8.2	10.2	0.8300
eGFR (ml/min/1.73m ²)	64.6 ± 20.2	57.6 ± 20.6	57.2 ± 22.6	0.0079
血糖 (mg/dl)	106 ± 24	119 ± 47	117 ± 32	0.0042
HbA1c[JDS値], (%)	5.6 ± 0.7	5.8 ± 0.9	6.1 ± 1.0	0.0008
LDLコレステロール (mg/dl)	108 ± 26	78 ± 22	90 ± 30	<0.0001
HDLコレステロール (mg/dl)	57 ± 16	52 ± 15	56 ± 14	0.0742
トリグリセライド (mg/dl)	141 ± 75	131 ± 69	140 ± 118	0.6612

糖尿病、脂質異常症の合併率においては、IHD および PAD 群で有意に高値であった。喫煙(現在、過去に喫煙していた者)は IHD 群で 46.6%、PAD 群は 50.9% で高値あり、いずれも 3 群間で有意差を認めた。検査値では、eGFR、血糖、HbA1c、LDL コレステロールにおいて 3 群間で有意差を認めた。

表2 IPAQ を用いた身体活動量

	高血圧・CKD (n)	IHD (n)	PAD (n)	p値
身体活動量 (kcal/week)	1588 ± 2660 (222)	766 ± 937 (73)	807 ± 1109 (59)	0.0043
身体活動量, category (low:1, moderate:2, high:3)	1.64 ± 0.73 (222)	1.40 ± 0.55 (73)	1.46 ± 0.65 (59)	0.0149
非活動時間 (min/day)	367 ± 261 (185)	481 ± 426 (59)	435 ± 279 (49)	0.0296

2 METs未満の活動時間

高血圧・CKD 群と比較して、動脈硬化性疾患である IHD および PAD 群の身体活動量 (kcal/week、category) は有意に低値であった。一方、IHD および PAD 群の 2 METs 未満の非活動時間は有意に高値であった。

表3 PAD、IHD に関連する因子

	Odds ratio	95% CI	p値
年齢, (years)	1.054	1.029 – 1.081	<0.0001
性, (male:0, female:1)	0.429	0.242 – 0.750	0.0029
収縮期血圧, (mmHg)	1.001	0.985 – 1.016	0.9109
脂質異常症, (no:0, yes:1)	4.044	2.401 – 6.939	<0.0001
糖尿病, (no:0, yes:1)	2.165	1.244 – 3.789	0.0063
喫煙, (no:0, yes:1)	1.727	0.982 – 3.046	0.0579
身体活動量, category (low:1, moderate:2, high:3)	0.554	0.138 – 0.663	0.0024

CI: confidence interval

多重ロジスティック回帰分析により、すべての因子で補正しても年齢、性、脂質異常症、糖尿病、身体活動量が、PAD、IHD の関連因子として検出された。そのうち、身体活動量は負の因子として検出された。

表4 BDHQ を用いた食事・栄養調査

	高血圧・CKD (n = 202)	IHD (n = 72)	PAD (n = 53)	p値
摂取エネルギー	1686 ± 630	1527 ± 483	1569 ± 619	0.1114
たんぱく質 (% , kcal)	15.0 ± 3.0	15.5 ± 3.3	15.3 ± 3.4	0.4362
炭水化物 (% , kcal)	54.8 ± 8.5	56.9 ± 9.6	55.4 ± 8.7	0.2076
脂質 (% , kcal)	26.7 ± 6.0	25.8 ± 6.9	26.0 ± 5.6	0.4842
脂質 (g/1000kcal/day)	29.4 ± 6.6	28.4 ± 7.7	28.5 ± 6.2	0.4914
植物性脂質 (g/1000kcal/day)	17.0 ± 4.7	15.9 ± 5.1	16.3 ± 4.7	0.1749
動物性脂質 (g/1000kcal/day)	12.3 ± 4.4	12.5 ± 5.5	12.2 ± 5.0	0.9327
飽和脂肪酸 (g/1000kcal/day)	7.1 ± 1.8	7.0 ± 2.2	7.0 ± 2.0	0.8427
多価不飽和脂肪酸 (g/1000kcal/day)	8.0 ± 2	7.6 ± 2.1	7.8 ± 2.0	0.2474
コレステロール (mg/1000kcal/day)	198.5 ± 77.9	197.2 ± 80.9	201.6 ± 84.9	0.9508
緑黄色野菜摂取量 (g/1000kcal/day)	72.3 ± 30.5	77.2 ± 22.8	80.3 ± 37.9	0.1681
魚介摂取量 (g/1000kcal/day)	65.3 ± 25.6	72.8 ± 20.6	74.3 ± 35.1	0.0256
肉類摂取量 (g/1000kcal/day)	41.1 ± 21.9	41.0 ± 13.8	41.7 ± 20.6	0.9782
食塩相当量 (g/1000kcal/day)	5.8 ± 1.3	6.2 ± 1.6	6.5 ± 2.0	0.0126

摂取エネルギー、たんぱく質、炭水化物、脂質の摂取量で群間差は認めなかった。PAD、IHD は脂質制限が必要である疾病にもかかわらず、脂質摂取量はいずれの群でも基準値の

25%を超えていた。また塩分摂取量は PAD 群、IHD 群で増加する傾向であった。

結語： PAD および IHD 患者は身体活動量が低いことが示された。歩行を中心とした有酸素運動による身体活動量の向上の必要性が示された。また、PAD および IHD 患者は脂質管理が良好であるものの、実際の食事では脂質制限は十分ではなかった。薬物療法だけでは不十分であること、食事療法の重要性について啓発する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Aizawa N, Nagahama K, Goya K, Yamazato S, Ikemiyagi H, Oshiro K, Shinzato T, Higashiuesato Y, Ishiki T, Yasu T, Iseki K, Ohya Y: Improvement of congestive heart failure after adaptive servo-ventilation in a patient with end-stage renal disease on hemodialysis: a case report. Int Med (査読有り) 2014 in press

Wada H, Yasu T, Sakakura K, Hayakawa Y, Ishida T, Kobayashi N, Kubo N, Ako J, Momomura S. Contrast echocardiography for the diagnosis of left ventricular thrombus in anterior myocardial infarction. Heart and Vessels (査読有り) in press.

Kujiraoka T, Nakamoto T, Sugimura H, Iwasaki T, Ishihara M, Hoshi T, Horie Y, Ogawa K, Todoroki M, Nakatani Y, Banba N, Yasu T, Hattori H. Clinical significance of plasma apolipoprotein F in Japanese healthy and hypertriglyceridemic subjects. J Atheroscler Thromb 2013(査読有り); 20: 380-390.

Yasu T, Kobayashi M, Matsushita A, Yamakawa K, Momomura S, Ueda S. Dihydropyridine calcium channel blockers inhibit free fatty acid-induced endothelial and rheological dysfunction. Clin Sci (査読有り) 2013; 125:247-55.

総論

安 隆則: 虚血性心疾患の疾病管理プロ

グラムとしての外来型心臓リハビリテーションの効果と普及方策に関する研究

(J-REHAB)分担研究報告書 後藤葉一編集 厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 後藤班)報告書(査読なし)2013; 40.

安 隆則: 全身疾患と弁膜症 鄭 忠和編集 最新医学別冊「弁膜疾患」(査読なし) 2013; 230-233.

安 隆則 末梢動脈疾患の心血管リハビリテーション 日本下肢救済・足病学会誌(査読なし) 2012;4:113-116.

安 隆則 C反応性蛋白 Heart View(査読なし) 2012;16:.153-156.

安 隆則 PADの心血管リハビリテーション Heart ナース(査読なし) 2012;9:880-885.

安 隆則 薬剤性心筋障害 医学のあゆみ(査読なし) 2012;242:267-268.

Yasu T, Katayama T, Ueba H, Kawakami M. Effects of thiazolidinediones on in-stent restenosis: a review of IVUS studies. Intravascular Ultrasound. (査読有り) Edited by Honda Y. 2011;151-157.

〔学会発表〕(計 8 件)

南部路治、安 隆則、大屋祐輔 他: 末梢動脈疾患・虚血性心疾患の低身体活動患者では食事療法および運動療法の啓発とその実践が重要である 第 78 回日本循環器学会総会 東京 2014, 3

Yasu T, et al. Effects of exercise after administration of heparin and lipo-PGE1 for patients with peripheral arterial disease. 第 78 回日本循環器学会総会 東京 2014, 3

安 隆則: 会長講演 血液流動性試験と微小循環 第 20 回日本ヘモレオロジー学会 栃木 2013, 11.

安 隆則: ラウンドテーブル ディスカッション 「末梢動脈疾患に対する包括的リハビリテーション普及に向けて」 第 76 回日本循環器学会総会 東京 2012, 3

小林真由美、安 隆則、相澤直輝、池宮城秀一、大城克彦、伊敷哲也、石田明夫、中元隆明、大屋祐輔: 日本ヘモレオロジー

一学会、神戸 2012, 12.

安 隆則、小林真由美、松下明子、和田浩、菊池佑二、植田真一郎：レニン・アンジオテンシン系阻害薬は脂肪負荷ヒトモデルにおける反応性充血時の心筋微小循環不全を改善する 日本ヘモレオロジー学会、神戸 2012, 12.

南部路治 安 隆則：PAD 運動療法 心臓リハビリテーション学会 2012, 7.

安 隆則、大城克彦、伊敷哲也、百村伸二、荒尾憲司郎、下山博身、植田真一郎、松岡 悟、島田和典、領家 勉、西山安弘、折口秀樹、和気 稔、石川直樹、梶原光嗣、新里 譲、大屋祐輔：日本人下肢末梢動脈疾患患者の運動習慣に関する横断研究 第 17 回心臓リハビリテーション学会、大阪、2011, 7.

〔図書〕(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

安 隆則 (YASU, Takanori)
獨協医科大学・医学部・教授
研究者番号：4 0 2 6 5 2 7 8

(2)研究分担者

百村 伸一 (MOMOMURA, Shinichi)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号：1 0 1 9 0 9 8 5

大屋 祐輔 (OOYA, Yuusuke)
琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号：3 0 2 4 0 9 6 4

佐々木 敏 (SASAKI, Satoshi)
東京大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号：7 0 2 7 5 1 2 1

石田 明夫 (ISHIDA, Akio)
琉球大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：1 0 3 4 3 3 7 8

伊敷 哲也 (ISHIKI, Tetuya)
琉球大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：3 0 3 6 3 6 6 7

岸本 幸明 (KISHIMOTO, Yukiaki)
琉球大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：0 0 5 6 7 0 6 8