

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500612

研究課題名(和文)多疾患有病者の早期社会復帰に必要な回復期心臓リハビリテーションの介入方法の確立

研究課題名(英文)A novel intervention of phase II cardiac rehabilitation for patients with multiple complications to advance their social reintegration

研究代表者

増田 卓(MASUDA, TAKASHI)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：30165716

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：生活習慣病患者はインスリン抵抗性を有し、骨格筋の代謝障害が生じている。本研究は、生活習慣病患者におけるインスリン抵抗性の増大が、嫌気性代謝閾値に与える影響を検討した。

生活習慣病患者をHOMA-R高値群と低値群に分類し、心肺運動負荷試験で嫌気性代謝閾値(AT)までの運動時間とAT時の酸素摂取量(VO<sub>2</sub> AT)を測定した。

HOMA-R高値群は、低値群と比べてATまでの運動時間とVO<sub>2</sub> ATが低下し(P<0.05, P<0.05)、VO<sub>2</sub> ATはHOMA-Rと負の相関を示した(r=-0.433, P<0.05)。インスリン抵抗性が増大した生活習慣病患者は、身体活動量に関わらず嫌気性代謝閾値が低下した。

研究成果の概要(英文)：Increased insulin resistance is closely correlated with exercise capacity in patients with hypertension (HT) and/or dyslipidemia (DL), because it is known to impair the energy metabolism in skeletal muscles. The aim of this study was to investigate the influence of insulin resistance on exercise capacity in patients with HT and/or DL.

Homeostasis model assessment ratio (HOMA-R) was assessed and oxygen uptake (VO<sub>2</sub>) at anaerobic threshold (VO<sub>2</sub> AT) and peak VO<sub>2</sub> were measured by cardiopulmonary exercise testing. The exercise capacity was assessed using ratios of measured VO<sub>2</sub> to predicted VO<sub>2</sub> AT and predicted peak VO<sub>2</sub> (%VO<sub>2</sub> AT and %peak VO<sub>2</sub>, respectively).

The %VO<sub>2</sub> AT and %peak VO<sub>2</sub> were significantly lower in the high HOMA-R group than in the low HOMA-R group (P<0.05, respectively), and negatively correlated with HOMA-R (r=0.339, P<0.05 and r=0.522, P<0.05, respectively). The present study showed that increased insulin resistance decreased exercise capacity in patients with HT and/or DL.

研究分野：リハビリテーション科学・福祉工学

科研費の分科・細目：リハビリテーション医学

キーワード：心臓 リハビリテーション 自律神経活動 多疾患有病者 運動療法

### 1. 研究開始当初の背景

生活習慣病患者の独立した予後規定因子として、運動耐容能があげられる。生活習慣病患者では、内臓脂肪の蓄積やミトコンドリアの機能低下によってインスリン抵抗性が增大することが知られている。インスリン抵抗性は、運動時の骨格筋エネルギー代謝の指標である ATP 産生能と負の相関関係を示す。運動時の骨格筋エネルギー代謝の障害は、運動耐容能を制限することが知られている。そのため、インスリン抵抗性の増大は、運動時の骨格筋エネルギー代謝の障害を介して運動耐容能を低下することが推察される。

### 2. 研究の目的

生活習慣病患者は増加の一途をたどり、さらに複数の全身疾患を合併している場合が多い。このような患者には、患者の全身状況を考慮した個別の心臓リハビリテーションが実施されるが、その適応基準は未だ明確ではない。本研究は、回復期心臓リハビリテーションにおいて、患者の状態を層別化して、安全で効果的な、さらに早期の社会復帰が期待できる回復期リハビリテーションの運用マニュアルを作成することである。加えて、本研究では生活習慣病患者におけるインスリン抵抗性の増大が、嫌気性代謝閾値および運動耐容能に与える影響について検討した。

### 3. 研究の方法

研究 1: 北里大学病院内科外来に通院中の生活習慣病患者 62 例を対象とした。糖尿病を合併する者は対象から除外した。患者背景因子として年齢、性別、body mass index、安静時の血圧と心拍数、合併症、服薬状況を診療録より調査した。空腹時血清インスリン濃度と空腹時血糖の値よりインスリン抵抗性の指標である Homeostasis Model Assessment Ratio (HOMA-R) を算出した。Ramp 法にて心肺運動負荷試験を行い、呼気ガス分析より嫌気性代謝閾値までの運動持続時間(Time AT)を測定した。下肢筋力として等尺性膝伸展筋力を測定した。加速度計付歩数計を 2 週間装着して、1 日あたりの平均活動量を身体活動量の指標とした。患者を HOMA-R 2.50 の HOMA-R 高値群と HOMA-R<2.50 の HOMA-R 低値群の 2 群に分類した。Time AT と患者背景因子、HOMA-R、下肢筋力、身体活動量との関係を Pearson の積率相関係数を用いて検討した。Time AT を従属変数、Time AT と有意な相関関係を認めた項目を独立変数として重回帰分析を行い、嫌気性代謝閾値低下に關与する因子を検討した。研究 2: 北里大学病院内科外来に通院中の生活習慣病患者 50 例を対象とした。糖尿病を合併する者、最大運動時のガス交換比が 1.0 未満の者は対象から除外した。患者背景因子、インスリン抵抗性、下肢筋力、身体活動量を研究 1 と同様の方法で測定した Ramp

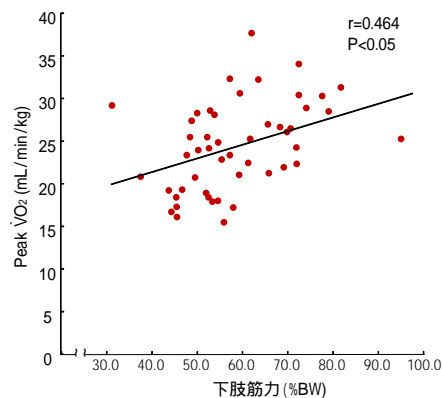
法にて心肺運動負荷試験を行い、呼気ガス分析より最高酸素摂取量(peak V02)を測定し、運動耐容能の指標とした。自律神経活動は、心肺運動負荷試験時のホルター心電図から得られた R-R 間隔を周波数解析し高周波成分を副交感神経活動の指標、高周波成分と低周波成分の比を交感神経活動の指標とした。研究 1 と同様の方法で患者を 2 群に分類した。Peak V02 と患者背景因子、HOMA-R、下肢筋力、身体活動量との関係を Pearson の積率相関係数を用いて検討した。Peak V02 を従属変数、peak V02 と有意な相関関係を認めた項目を独立変数として重回帰分析を行い、運動耐容能低下に關与する因子を検討した。

### 4. 研究成果

研究 1: Time AT は、年齢、HOMA-R と有意な負の相関関係を示し、下肢筋力、身体活動量と有意な正の相関関係を示した。Time AT の独立した規定因子として、下肢筋力、身体活動量、HOMA-R が抽出された。

研究 2: Peak V02 は、年齢、BMI、HOMA-R と有意な負の相関関係を示し、下肢筋力、身体活動量と有意な正の相関関係を示した。Peak V02 の独立した規定因子として、身体活動量、HOMA-R、下肢筋力、BMI が抽出された。

糖尿病を合併しない生活習慣病患者において、インスリン抵抗性の増大は嫌気性代謝閾値および運動耐容能低下の独立した規定因子であった。



### 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 10 件、全て査読有り)

Misako Yokoyama, Takeshi Kaname, Minoru Tabata, Kazuki Hotta, Ryosuke Shimizu, Kentaro Kamiya, Daisuke Kamekawa, Michitaka Kato, Ayako Akiyama, Mitsuaki Ohta, Takashi Masuda: Hippotherapy improves muscle hypertonia caused by an autonomic imbalance in children with spastic cerebral palsy. Kitasato

Medical Journal, 43(1): 67-73, 2013.  
饗庭 尚子, 堀田 一樹, 田畑 稔, 横山美佐子, 神谷健太郎, 清水良祐, 亀川大輔, 加藤倫卓, 中村 賢, 増田 卓: ペットを飼育する急性心筋梗塞患者における周波数領域・非線形領域解析を用いた心拍変動に関する検討. ストレス科学 27(4): 410-418, 2013.

Kazuki Hotta, Kentaro Kamiya, Ryosuke Shimizu, Misako Yokoyama, Misao Nakamura-Ogura, Minoru Tabata, Daisuke Kamekawa, Ayako Akiyama, Michitaka Kato, Chiharu Noda, Atsuhiko Matsunaga, Takashi Masuda: Stretching Exercises Enhance Vascular Endothelial Function and Improve Peripheral Circulation in Patients With Acute Myocardial Infarction. International Heart Journal 54 (2): 59-63, 2013.

亀田良, 東條美奈子, 若梅一樹, 根本慎司, 北里梨紗, 吉田友紀, 東條大輝, 町田陽二, 饗庭尚子, 増田 卓, 和泉 徹: 冠動脈疾患およびその高リスク患者において、血中 Pentraxin 3 (PTX3)濃度は LDL/HDL 比と関連する. 日循予防誌 48(1): 9-16, 2013.

Kentaro Kamiya, Alessandro Mezzani, Takashi Masuda, Atsuhiko Matsunaga, Pantaleo Giannuzzi: Effects of electrical muscle stimulation in a left ventricular assist device patient. International Journal of Cardiology 160(3):e44-5, 2012.

Shuheii Yamamoto, Atsuhiko Matsunaga, Kentaro Kamiya, Kazumasa Miida, Yukari Ebina, Kazuki Hotta, Ryosuke Shimizu, Ryota Matsuzawa, Yoshifumi Abe, Masahiko Kimura, Shinobu Shimizu, Hiroyuki Watanabe, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Takashi Masuda, Tohru Izumi: Walking speed in patients with first acute myocardial infarction who participated in a supervised cardiac rehabilitation program after coronary intervention. International Heart Journal 53(6): 347-352, 2012.

Akihiro Takeuchi, Tomomi Kobayashi, Minoru Hirose, Takashi Masuda, Toshiro Sato, Noriaki Ikeda: Arterial pulsation on a human patient simulator improved students' pulse assessment. Journal of Biomedical Science and Engineering 5: 285-289, 2012.

Kazuya Yamamoto, Naoyuki Kobayashi, Toshiki Kutsuna, Akira Ishii, Takuya Matsumoto, Miyako Hara, Naoko Aiba, Minoru Tabata, Naonobu Takahira, Takashi Masuda: Excessive fall of blood pressure during maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure is induced by vascular

malfunction and imbalance of autonomic nervous activity. Therapeutic Apheresis and Dialysis 16(3):219-25, 2012.

Naoko Aiba, Kazuki Hotta, Misako Yokoyama, Guoqin Wang, Minoru Tabata, Kentaro Kamiya, Ryosuke Shimizu, Daisuke Kamekawa, Keika Hoshi, Minako Yamaoka-Tojo, Takashi Masuda: Usefulness of pet ownership as a modulator of cardiac autonomic imbalance in patients with diabetes mellitus, hypertension and/or hyperlipidemia. American Journal of Cardiology 109: 1164-70, 2012.

Niwano S, Hirasawa S, Niwano H, Sasaki S, Masuda R, Sato K, Masuda T, Izumi T.: Cardioprotective effects of sarcolemmal and mitochondrial K-ATP channel openers in an experimental model of autoimmune myocarditis. -Role of the reduction in calcium overload during acute heart failure- International Heart Journal 53: 139-145, 2012.

[学会発表](計3件)

Takashi Masuda, Minoru Tabata, Kentaro Kamiya, Shuheii Yamamoto, Minako Yamaoka-Tojo, Tohru Izumi: Preventive effects of phase II cardiac rehabilitation against the rehospitalization in middle-aged patients with chronic heart failure. 6<sup>th</sup> ICOH International Conference on Work Environment and Cardiovascular Diseases, 東京, 2013.03.27-30

Kazuki Hotta, Kentaro Kamiya, Shuheii Yamamoto, Mari Kawano, Yukari Ebina, Minoru Tabata, Chiharu Noda, Takashi Masuda: Peripheral Arterial Disease with Fontaine Stage 1 is an Independent Predictor of Reduced Exercise Capacity in Coronary Artery Disease Patients. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013.3.15-17.

Kazuki Hotta, Payal Ghosh, Bei Chen, Maria A. Rojas, Hae-Sun La, Glenn Sapp, Rhumit Patel, Atsuhiko Matsunaga, Takashi Masuda, Judy M Delp: Muscle Stretching Enhances Nitric Oxide-dependent Vasodilation in Skeletal Muscle Arterioles of Aged Rats. 第77回日本循環器学会学術集会, 横浜, 2013.03.15-03.17.

[図書](計5件)

増田 卓: この症状を見逃さない 戦略的循環器疾患の診かた 監修: 和泉徹. Pp176-184, 南山堂, 東京 2014.

増田 卓: 今日の治療指針 2013年版 総編集: 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢. pp414-16,

医学書院，東京 2013.

増田 卓：そうだったんだ！脂肪酸-循環器疾患との深い関係 編集：伊藤 浩．Pp153-7，文光堂，東京 2013.

増田 卓：心臓リハビリテーション 編集：上月正博．pp405-412，医師薬出版，東京 2013.

増田 卓：エビデンスに基づく循環器病予防医学 監修：和泉 徹 .pp37-48，南山堂，東京 2012.

## 6．研究組織

### (1)研究代表者

増田 卓 (MASUDA, Takashi)  
北里大学・医療衛生学部・教授  
研究者番号：30165716

### (2)研究分担者

野田千春 (NODA, Chiharu)  
北里大学・医学部・助教  
研究者番号：80365080

小倉 彩 (OGURA, Misao)  
北里大学・医療衛生学部・助教  
研究者番号：10337991