

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591069

研究課題名(和文) 肥満による左室拡張能と血管内皮機能への影響、およびその運動療法の効果に関する検討

研究課題名(英文) Impact of Obesity on Left Ventricular Diastolic Function

研究代表者

宮坂 陽子 (MIYASAKA, Yoko)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：10343675

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：器質的心疾患のない成人洞調律患者692人(平均年齢 59±15歳、女性 50%)を対象とし、肥満(BMI値30以上)が左室拡張能に独立して関与するか否かを検討した。対象患者のうち538人(78%)に左室拡張能障害を認めた。多変量解析を用いて危険因子の関与を除外すると、肥満は独立して左室拡張能障害と有意な関与が認められた(オッズ比; 2.98、95%信頼区間; 1.12-7.88)。一方過体重(BMI値25から30未満)は、左室拡張能障害と有意な関係は認められなかった。肥満の改善が、左室拡張能障害の改善や将来の心血管イベントの発症を抑制するか否かのさらなる検討が望まれる。

研究成果の概要(英文)：Both obesity and left ventricular (LV) diastolic dysfunction are associated with an increased risk of cardiovascular morbidity and mortality. There is a paucity of data as to whether obesity is independently associated with LV diastolic dysfunction. Adult patients those with EF≥50% and no cardiac structural abnormalities were prospectively included. Body mass index was evaluated as a categorical variable (overweight 25.0 to <30.0; and obese ≥30). Of a total number of 692 patients (26% overweight, 8% obese), 538 (78%) had abnormal LV diastolic function. In multivariate analyses, obesity was associated with LV diastolic dysfunction independent of cardiovascular risk factors and LV mass (Odds ratio: 2.98, 95% confidence interval: 1.12-7.88). Overweight was not independently associated with LV diastolic dysfunction. Whether interventions of weight reduction improves LV diastolic dysfunction and lower the risk for cardiovascular outcome requires further study.

研究分野：医歯薬学

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：肥満 心エコー 左室拡張能

1. 研究開始当初の背景

肥満と左室拡張能障害は共に将来の心血管系イベントの危険因子になると報告されている。しかし、肥満は高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症などを伴うことが多く、肥満が独立して左室拡張能障害の危険因子になりうるか否か、また肥満患者の運動療法による肥満の是正により左室拡張能が改善するか否かは明らかにされていない。

(1) 左室拡張能障害と心血管イベントの関係

左室拡張能は心臓超音波の左室流入血流速波形、肺静脈血流速波形、組織ドブラ血流速波形 (表 1)、また左房容積により非侵襲的に評価できる新しい心機能評価である。また、左室拡張能は左室収縮能から独立した心血管系イベントの危険因子として現在注目されている。

表 1: 左室拡張能障害の重症度評価

(Redfield, M. M. et al. JAMA 2003; 289: 194-202.)

	左室流入血流	肺静脈血流	組織ドブラ
正常	0.75<E/A<1.5 DT>140 ms	S≥D MV Adur> PV A <sub>R</sub> dur	E/e'<10
1度	E/A≤0.75	S>D MV Adur> PV A <sub>R</sub> dur	E/e'<10
2度	0.75<E/A<1.5 DT>140 ms	S<D or MV Adur+30ms< PV A <sub>R</sub> dur	E/e'≥10
3度	E/A>1.5 DT<140 ms	S<D or MV Adur+30ms< PV A <sub>R</sub> dur	E/e'≥10
4度	E/A>1.5 DT<140 ms	S<D or MV Adur+30ms< PV A <sub>R</sub> dur	E/e'≥10

E=拡張早期波最大流速; A=心房収縮期波最大流速; S=収縮期順行性血流波最大流速; D=拡張期順行性血流波最大流速; MV Adur=心房収縮期波持続時間; PV A<sub>R</sub>dur =逆行性血流波持続時間; e' =組織ドブラ拡張早期波最大流速。

(2) 肥満人口の増加とその影響

近年、欧米だけでなく日本においても肥満患者が増加していることが報告され問題となっている。また、脂肪細胞には非常に多くの分泌蛋白が含まれ、血管内細胞増殖因子が増加する傾向にあることが明らかとなってきた。血管内細胞増殖因子は動脈硬化促進効果を伴い、またレニン・アンジオテンシン系が亢進する結果アンジオテンシン II が増加し、心筋組織の線維化や体流量・循環血液量の増

加をもたらし、左室拡張能の障害をきたすと考えられており、高血圧や糖尿病などない患者でも、肥満の存在だけで左室拡張能が障害される可能性が示唆される。

2. 研究の目的

(1) 肥満の左室拡張能への関与の検討

肥満は左室拡張能障害の独立した危険因子になりうるか否かを検討する。

(2) 運動療法が左室拡張能に与える影響

肥満患者の運動療法により左室拡張能は改善するか否かを検討する。

3. 研究の方法

(1) 肥満患者の左室拡張能評価

経胸壁心臓超音波検査を予定された成人洞調律患者で、既往に先天性心疾患、心臓弁膜症、心臓ペースメーカーや植え込み型除細動器留置、心筋梗塞、左室収縮能障害のない患者を研究対象とし、臨床的背景、心臓超音波データを収集した。左室拡張能は、左室流入血流速波形、肺静脈血流速波形、組織ドブラ血流速波形を用いた Mayo clinic の分類に従い、「1度拡張能障害」以上を左室拡張能障害と定義した。肥満の定義は、WHO /NIH 分類に従い、BMI (body mass index) 値 25kg/m<sup>2</sup> 未満を正常体重、BMI 値 25kg/m<sup>2</sup> から 30kg/m<sup>2</sup> 未満を過体重、BMI 値 30kg/m<sup>2</sup> 以上を肥満とした。Logistic 多変量解析を用いて危険因子の関与を除外し、肥満が左室拡張能障害に独立して関与するか否かを検討した。

(2) 運動療法の及ぼす効果

肥満外来で 6 ヶ月間の運動療法を予定された患者 39 例 (平均年齢 61 ± 7 歳; 男性 21%) を対象とし、仰臥位にて内頸動脈壁に超音波検査を行い、組織ドブラ法による壁運動伸展性の指標である Strain rate (SR) を、6 ヶ月間の運動療法前後に測定した。6 ヶ月間の積

極的介入は運動療法士、栄養士、臨床心理士のチームによる食事・運動療法・カウンセリングにより行った。運動療法は有酸素運動(エルゴメータ、トレッドミル等、1回約30分間)を主運動として、レジスタンストレーニング(腹筋、スクワット、ヒップリフト等、10回2セット)を含む監視型運動療法を、週3回・6ヶ月間施行した。運動強度は心肺運動負荷試験を施行し、呼気ガス分析により無酸素運動閾値(AT)を求め、AT強度で行った。食事療法は基礎代謝から1日の摂取カロリーを計算し、食事内容を指導した。以後、自宅での食事を毎日記録してもらい、毎月1回受診時の再確認を6ヶ月間施行した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 肥満患者の左室拡張能評価

全ての対象基準を満たす692人(平均年齢59±15歳、女性50%、高血圧症48%、糖尿病16%)を対象とした。うち538人(78%)に左室拡張能障害を認めた。また、正常体重が460例、過体重が177例、肥満が55例であった。肥満患者は正常体重患者に比し、有意に若年で、左室心筋重量が重く、高血圧症、左室拡張能障害の割合(正常体重77% vs. 肥満91%、 $P<0.05$ )が有意に高かった。単変量解析では、高齢(オッズ比; 1.14、95%信頼区間; 1.02-1.28、 $P=0.03$ )、女性(オッズ比; 1.45、95%信頼区間; 1.01-2.09、 $P=0.04$ )、糖尿病(オッズ比; 2.03、95%信頼区間; 1.11-3.72、 $P=0.02$ )、左室心筋重量係数の増加(オッズ比; 1.01、95%信頼区間; 1.00-1.02、 $P<0.01$ )が左室拡張能障害と有意な関与が認められた。多変量解析を用いて年齢、性別、危険因子の関与を除外すると、肥満は独立して左室拡張能障害と有意な関与が認められた(オッズ比; 2.98、95%信頼区間; 1.12-7.88、 $P=0.03$ )。その独立した関係は、多変量解析に左室心筋重量係数を加えても変化しなかった(オッズ比; 2.88、

95%信頼区間; 1.08-7.68、 $P=0.04$ )。一方過体重は、左室拡張能障害と有意な関係は認められなかった。

##### (2) 運動療法の及ぼす効果

運動療法前後で体重は有意に減少し(運動療法前 $55.3 \pm 8.8$  kg; 運動療法後 $54.5 \pm 8.6$  kg、 $P<0.05$ )、SRは運動療法前後で有意に増加した(運動療法前 $1.97 \pm 0.90$ ; 運動療法後 $2.44 \pm 1.02$ 、 $P<0.05$ )。

##### (3) 結論

肥満は独立して、左室拡張能障害に関与することが示唆された。ひき続き、運動療法による肥満の改善による血管機能の改善に加え、ひいては心血管系イベントを予防することが可能かどうかの調査が望まれる。

#### 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1件)

(1) Dote K, Miyasaka Y, Tsujimoto S, Motohiro M, Maeba H, Suwa Y, Iwasaka T.

Obesity as an independent risk for left ventricular diastolic dysfunction in 692 Japanese patients.

Obes Res Clin Pract 2012; 6: e207-e2013.

査読有, doi:10.1016/j.orcp.2012.01.001

[学会発表](計8件)

(1) Suwa Y, Miyasaka Y, Tsujimoto S, Maeba H, Shiojima I.

Predictors of heart failure development in patients with severe aortic stenosis. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年03月22日, 東京国際フォーラム, 東京都.

(2) Tsujimoto S, Miyasaka Y, Suwa Y, Maeba H, Yamamoto K, Shiojima I.

Diastolic wall strain as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with preserved ejection fraction.

第77回日本循環器学会学術集会, 2013年03月16日, パシフィコ横浜, 横浜市, 神奈川県.

(3) Tsujimoto S, Miyasaka Y, Suwa Y, Maeba H, Yamamoto K, Shiojima I.

Diastolic wall strain as an independent predictor of cardiovascular events in Japanese patients with preserved ejection fraction.

62<sup>th</sup> American College of Cardiology, 2013年3月9日, San Francisco, CA, USA.

(4) Miyasaka Y.

Clinical implications of left atrial size.

第23回日本心エコー学会学術集会 (招待講演), 2012年4月20日, 大阪国際会議場, 大阪市, 大阪府.

(5) Miyasaka Y, Tsujimoto S, Suwa Y, Yuasa F, Maeba H, Iwasaka T.

Obesity as a risk for left ventricular diastolic dysfunction independent of cardiovascular risk factors and left ventricular mass.

61<sup>th</sup> American College of Cardiology, 2012年3月24日, Chicago, IL, USA.

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

宮坂陽子 ( MIYASAKA Yoko )

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 10343675

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし