

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書平成 10 年度

高齢者虚血性心疾患における冠危険因子と運動療法および
食事療法の有用性に関する研究

代田浩之 順天堂大学循環器内科学講師

研究協力

山口 洋 順天堂大学循環器内科学教授
佐藤裕之 順天堂大学循環器内科学講師
中島滋夫 順天堂大学循環器内科学助手
杵野浩司 順天堂大学循環器内科学助手
砂山 聡 順天堂大学循環器内科学助手
渡辺善郎 順天堂大学循環器内科学助手

研究要旨

高齢の虚血性心疾患患者においてその特殊性を考慮した運動と食事指導のプログラム(phase III cardiac rehabilitation) を外来ベースで開発し、その効果を評価した。前期、後期 6 ヶ月の 2 期クロスオーバー法で、対象者は封筒法により、前期の介入群と前期対照群に無作為に割り付けた。介入群は食事療法と監視下運動療法を主体とした心臓リハビリテーションプログラムに週 1 回参加し、少なくとも週 2 回の自宅での運動を行った。対照群は通常の外来に通院した。前期介入群 9 名、前期対照群 6 名の臨床背景は年齢、高血圧、糖尿病、喫煙歴の有無に差を認めなかった。病変枝数の分布には若干の差を認めたが、症例数が少ないためと考えられた。左室駆出率、PTCA あるいは CABG の既往に差は認めなかった。血清脂質を両群間で比較すると、中性脂肪が前期対照群で 219 ± 101 mg/dl と介入群 108 ± 31 mg/dl より有意に高値であったが、LDL コレステロールなど他の脂質に有意差は認めなかった。LDL コレステロールは平均で $113-123$ mg/dl と比較的 low 値であった。前期介入群と対照群に食事内容に差を認めなかった。心肺運動試験によって測定した運動能力は、Peak VO₂/ kg、Peak Heart Rate、などの各指標も両群間で差を認めなかった。Peak VO₂/ kg は $21.5-24.3$ ml/min/kg と健常者に比べてやや低値であった。今回の対象者は外来通院中の臨床的に安定した冠動脈疾患患者であり、食事内容、から見ると良く管理されている集団といえるが、血清脂質レベルでは LDL コレステロールはやや高く、また、運動耐容能の低いことが特徴であった。

A. 研究目的

近年わが国では生活様式の欧米化と高齢化社会の到来によって、循環器疾患の患者数が漸増し、厚生省患者調査によると年齢階級別傷病別入院受療率、外来受療率ともに 65 歳以上は循環器疾患が第 1 位である。国民衛生の動向（厚生統計協会）によると心疾患は 40 歳以上の男性、55 歳以上の女性で第 2 位。80 歳以上の男性、75 歳以上の女性の第 1 位の死因である。虚血性心疾患患者の長期予後と生活の質は心筋梗塞や脳梗塞など動脈硬化性疾患の再発によって制限されるため、欧米では再発を防ぐべく二次予防のプログラムが普及している。壮年者において運動療法、食事療法が虚血性心疾患のリスクファクターを改善し、長期予後を改善することがいくつかの臨床研究で明らかにされているが、特に高齢者においては、治療すべきリスクファクターや治療の方法、治療の目標値などが明確でない。リスクファクターの改善によりもたらされる長期効果も明らかでない。

リスクファクターの改善には食事療法と運動療法を中心とした生活様式の改善が基本であり、さらに薬物療法が追加されるべきであるが、高齢者においても薬物の副作用を避けること、活動性と生活の質の向上を図ること、さらに cost-effectiveness の面からも運動療法と食事療法がまず強調されるべきである。

本研究では高齢の虚血性心疾患患者において冠危険因子の特徴を把握し、高齢者の特殊性を考慮した運動と食事指導のプログラム(phase III cardiac rehabilitation) を外来ベースで開発し、その効果を評価して、高齢者の虚血性心疾患の二次予防戦略を検討するものである。

B. 研究方法

対象) 順天堂大学循環器内科に受診した虚血性心疾患患者で以下の項目を満たすものを対象とした。1) 年齢65歳以上の男性 2) 冠動脈造影上有意狭窄病変を持つか、明らかな心筋梗塞の既往がある。3) 冠動脈疾患のイベントから少なくとも6ヶ月が経過している。4) 独歩が可能で、定期的に循環器内科に通院が可能である。5) 本研究に written informed consent が得られる。

方法) 前期、後期6ヶ月の2期クロスオーバー法。対象者は封筒法により、前期の介入群と後期介入群に無作為に割り付けた。介入群は食事療法と監視下運動療法を中心とした心臓リハビリテーションプログラムに週1回参加し、少なくとも週2回の自宅での運動を行った。後期介入群は通常の外来に通院した。前期を6ヶ月間とし、この時点で介入群と後期介入群がクロスオーバーして、さらに6ヶ月後期の観察を行こととした(図1)。

運動プログラム

外来通院中に監視下運動療法を中心とした phaseIII の心臓リハビリテーションプログラムに週1回参加し、少なくとも週2回の自宅での運動を行った。(計24 session と education) 運動処方プログラムに導入する時に行われた心肺運動負荷検査に基づいて Aerobic threshold (AT) レベルを設定し、専門のトレーナーが個別に処方した。院内で行われる各 session は10分間の warm-up と30-40の運動、及び10分間の cool-down から構成した。運動内容は歩行、軽い jogging、bicycling、軽い筋力強化などである。

食事指導

食事は3日間の食事記入表に基づいて、経験のある栄養士が内容を定量評価し、指導した。American Heart Association (AHA) step II diet に沿って指導した。

Counseling

各 session の前後には看護婦、保健婦が個別に面接し、運動、食事の他、禁煙やその他の生活指導を随時行った。

観察項目

運動能力

トレッドミルを用いた症候限界性の心肺運動負荷試験によって、最大酸素摂取量、嫌気性閾値、脚筋力及び柔軟性を評価した。

一般的な危険因子

高血圧、糖尿病、喫煙、総コレステロール、Low-density lipoprotein (LDL) コレステロール、中性脂肪、High-density lipoprotein (HDL) コレステロール、Apoprotein A-I A-II B、E、Lp(a) を測定し、75g-Glucose tolerance test を実施した。

低比重リポ蛋白(LDL)の被酸化性

血漿約 4ml より段階的超遠心法にて LDL 分画を単離する。この LDL(100 μ g) に対して銅イオン(100 μ M)により酸化を誘導し生成する共役ジエンを比色計にて OD234 で 5分おきに 400分まで測定し lag time を計算し被酸化性の指標とする。また、血漿及び LDL 中の過酸化脂質をチオバルビタール試験(TBARS)により定量した。

LDL の粒子サイズによる分類

血漿を用いて 2~16%のポリアクリルアミド密度勾配電気泳動法にて LDL の粒子サイズを決定し、小型粒子(small dense) LDL と正常粒子 LDL に分類した。

前腕動脈超音波検査

早朝空腹時に 7.5MHz リニアプローブにて前腕動脈の血管径および血流速度の測定を行う。コントロール測定後、マンシエットによる hyperemia 後を血管内皮依存性の血管拡張とし、ニトログリセリンの舌下投与後を内皮非依存性の血管拡張として測定した。

頰部超音波検査

超音波断層装置は 7.5MHz リニアプローブを使用した。患者を仰臥位として、左右の総頸動脈から内頸動脈起始部までの長軸像、短軸像を描出し、総頸動脈の球部手前 15mm およびさらにその 15mm 近位、球部、内頸動脈近位 10mm の 4 セグメントに分割し、近位壁、遠位壁の 8カ所、左右合計 16カ所の IMT の平均値、最大値を測定した。

生活の質のスコア

東大国際交流室福原先生の協力により米国 New England Medical Center の SF36 によるアンケート調査を行った。またストレス、鬱症状、不安症状の評価のために STAI (Spielberger, C.D.)、 SDS (W. Zung)の質問票を使用した。

統計解析

2群間の背景因子と各危険因子は連続変数である危険因子においては t 検定を用い、名義変数である危険因子の場合は χ^2 検定により両群間を比較した。

C. 結果 (平成 11 年 3 月 31 日現在の進行状況) と考察

登録基準に合う 16 名の症例に研究への参加を依頼し、15 名から了承を得て、登録した。前期介入群 9 名、後期介入 6 名の臨床背景、登録時冠危険因子、食事内容、運動耐容能の評価を表 1-4 に示す。臨床背景 (表 1) では年齢、高血圧、糖尿病、喫煙歴の有無に差を認めなかった。病変枝数の分布には若干の差を認めたが、まだ登録中で症例数が少ないためと考えられた。左室駆出率、PTCA あるいは CABG の既往に差は認めなかった。

血清脂質 (表 2) を両群間で比較すると、中性脂肪が前期対照群で 219 ± 101 mg/dl と介入群 108 ± 31 mg/dl より有意に高値であったが、Body mass index、% Fat、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールに有意差は認め

なかった。LDL コレステロールは平均で 113-123 mg/dl と動脈硬化学会のガイドラインには及ばないが、比較的低値であった。前期介入群と後期介入群に摂取カロリー、脂肪、コレステロール、蛋白、糖分、塩分および P/S 比など食事内容に差を認めなかった（表 3）。全体では国民栄養調査 1998 年の 70 歳以上の結果とほぼ同様であり、American Heart Association の step I diet に近い値であった。心肺運動試験によって測定した運動能力（表 4）は、Peak VO₂、Peak VO₂/kg、Peak Heart Rate、および AT での各指標も両群間で差を認めなかった。全体の Peak VO₂/kg は同年齢層の健常対照に比べると、正常下限からやや低下していることが示唆された。今回の対象者は外来通院中の臨床的に安定した冠動脈疾患患者であり、食事内容、血清脂質レベルから見ると良く管理されている集団といえるが、運動耐容能はやや低いことが特徴と言える。

D. 結論

今回対象とした 65 歳以上平均 70 歳の男性の冠動脈疾患患者は食事についてはビタミン E の摂取量を除いてはほぼ指導内容に沿った内容の集団であったが、血清脂質レベルでは LDL コレステロール 113-123 mg/dl と動脈硬化学会のガイドラインには及ばなかった。また前期介入群と後期介入群は無作為割り付けによって群間差なく割り付けられており、今後、目標症例数まで登録を継続し、この集団における冠危険因子の特徴を明らかにすると共に、phase III 心臓リハビリテーションの効果を明らかにして行く予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表（別冊を添付）

2. 学会発表

Watanabe, Y., Sunayama, S., Shimada, K., Sawano, M., Mokuno, H., Daida, H., Yamaguchi, H.: Troglitazone Improves Endothelial Function in Patients with Insulin Resistance. 71st Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Dallas, Texas, U.S.A. November 8-11, 1998. *Circulation*, (Suppl.1): I-111, 1998.

Shimada, K., Mokuno, H., Watanabe, Y., Sawano, M., Satou, H., Daida, H.: Association Between Chlamydia Infection and Coronary Artery Disease in Japanese Population. 71st Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Dallas, Texas, U.S.A. November 8-11, 1998. *Circulation*, (Suppl.1): I-169; 1998.

Kuwabara, Y., Daida, H., Yokoi, H., Yamaguchi, H., Masuda, Y.: A Meta-Analysis of Randomized Trials of Probucol to reduce Restenosis After Coronary Angioplasty. 71st Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Dallas, Texas, U.S.A. November 8-11, 1998. *Circulation*, (Suppl.1): I-348, 1998.

Sawano, M., Watanabe, Y., Ohmura, H., Shimada, K., Mokuno, H., Daida, H., Yamaguchi, H. : Ser447-Ter. Mutation of Lipoprotein Lipase Gene Modulates the Plasma HDL Levels and LDL Subfraction in Japanese Subjects. 71st Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Dallas, Texas, U.S.A. November 8-11, 1998. *Circulation*, (Suppl.1): I-532, 1998.

Nakamura, M., Sekimori, R., Sato, T., Kaise, H., Kim, M-J., Inoue, K., Miyauchi, K., Daida, H., Yamaguchi, H. : A novel antioxidant (BO-653) suppressed proliferation of VSMC and neointimal thickening in rabbit balloon injury mode. 71st Annual Scientific Sessions of American Heart Association, Dallas, Texas, U.S.A. November 8-11, 1998. *Circulation*, (Suppl.1): I-741, 1998.

Watanabe, Y., Ohmura, H., Sawano, M., Mokuno, H., Daida, H., Yamaguchi, H. : Human Paraoxonase (PONA) Genotype Determines the Susceptibility to Oxidation of High-Density Lipoprotein (HDL) Particle. 47 th Annual Scientific Session of American College of Cardiology, Atlanta, Georgia, U.S.A. March 29-April 1, 1998. *Am Coll Cardiol*, 31(Suppl.A) : 148A, 1998.

Sawano, M., Watanabe, Y., Ohmura, H., Shimada, H., Mokuno, H., Daida, H., Yamaguchi, H. : Lipoprotein Lipase Gene Polymorphisms: Associations with Coronary Artery Disease and Lipoprotein Levels in Japanese Population. 47 th Annual Scientific Session of American College of Cardiology, Atlanta, Georgia, U.S.A. March 29-April 1, 1998. *Am Coll Cardiol*, 31(Suppl.A) : 148A, 1998.

Sunayama, S., Watanabe, Y., Ohmura, H., Sawano, M., Ohmura, T.C., Itoh, S., Mokuno, H., Daida, H., Yamaguchi, H. :Effect of Troglitazone in Nondiabetic Patients with Coronary Artery Disease. 47 th Annual Scientific Session of American College of Cardiology, Atlanta, Georgia, U.S.A. March 29-April 1, 1998. *Am Coll Cardiol*, 31(Suppl.A) : 468A, 1998.

Mokuno, H., Daida, H., Watanabe, Y., Iwama, H., Yokoi, H., Yamaguchi, H. : Hyperhomocysteinemia is one of independent risk factors for coronary artery disease in Japanese. 11 th International Symposium on Atherosclerosis, Paris, France. October 5-9, 1997. *Neth J Med*, 52(Suppl.): S28, 1998.

島田和典、杵野浩司、渡辺嘉郎、澤野真人、岩間義孝、横井 尚、代田浩之、櫻井秀彦、山口 洋、 : クラミジア感染は急性冠症候群と関連する。第 63 回日本循環器学会総会学術集会, 東京, March 27-29, 1999. *Jpn Circ J*, 63(Suppl.1): 342, 1999.

谷本享生、中村 泰、横井 尚、代田浩之、山口 洋、山本 平、高澤賢次、細田泰之 : 冠血行再建術を施行した糖尿病患者の予後の検討-PTCA と CABG の比較も含めて- 第 63 回日本循環器学会総会学術集会, 東京, March 27-29, 1999. *Jpn Circ J*, 63(Suppl.1): 522, 1999.

星 誠一郎、渡辺嘉郎、横井 尚、代田浩之、山口 洋、山本 平、高澤賢次、細田泰之 : 心機能別にみた冠動脈バイパス術後長期予後への冠危険因子の関与について。第 63 回日本循環器学会総会学術集会, 東京, March 27-29, 1999. *Jpn Circ J*, 63(Suppl.1):549, 1999.

鈴木宏昌、代田浩之、河合祥雄、大井川哲也、砂山 聡、山口 洋、相澤忠範：再狭窄病変における 4-hydroxy-2-nonenal protein adducts の免疫組織学的検討. 第 63 回日本循環器学会総会学術集会, 東京, March 27-29, 1999. Jpn Circ J, 63(Suppl.1):594, 1999.

澤野真人、渡辺嘉郎、島田和典、岩間義孝、杵野浩司、横井 尚、代田浩之、櫻井秀彦、山口 洋：LPL 遺伝子多型と血清脂質および冠動脈硬化症との関連. 第 63 回日本循環器学会総会学術集会, 東京, March 27-29, 1999. Jpn Circ J, 63(Suppl.1):651, 1999.

岩間義孝、杵野浩司、渡辺嘉郎、島田和典、澤野真人、濱田千江子、代田浩之、山口 洋：腹膜透析中の慢性腎不全例における高ホモシステイン血症と頸動脈硬化症の関連について. 第 46 回日本心臓病学会学術集会, 東京, September, 9-11. J Cardiol., 32(Suppl.1):176, 1998.

島田和典、杵野浩司、渡辺嘉郎、澤野真人、横井 尚、代田浩之、櫻井秀彦、山口 洋：血清クラミジア抗体価と冠動脈硬化症との関連. 第 46 回日本心臓病学会学術集会, 東京, September, 9-11. J Cardiol., 32(Suppl.1):263, 1998.

田中幹夫、代田浩之、横井 尚、蔵田 健、佐藤 仁、中村 泰、櫻井秀彦、山口 洋：治療法の変遷に伴って高齢者心筋梗塞患者の急性期予後は改善しているか？第 46 回日本心臓病学会学術集会, 東京, September, 9-11. J Cardiol., 32(Suppl.1): 269, 1998.

砂山 聡、渡辺嘉郎、島田和典、澤野真人、木村寛敏、杵野浩司、代田浩之、山口 洋：ヒトグリタゾンの非糖尿病例における糖、脂質代謝改善作用. 46 回日本心臓病学会学術集会, 東京, 1998, September. J Cardiol., 32(Suppl.1): 330, 1998.

代田浩之：再狭窄はどこまで予防できるか？抗酸化剤、ステント、放射線療法の実験成績から. ワークショップ. 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会, 千葉, December 10-11, 1998. 動脈硬化, 26(Suppl.1): 85, 1998.

山口 洋、代田浩之、杵野浩司：循環器内科医の立場から. サテライトセミナー 平成10年度日本動脈硬化学会冬季大会, 千葉, December 10-11, 1998. 動脈硬化, 26(Suppl.1):103, 1998.

島田和典、杵野浩司、渡辺嘉郎、澤野真人、代田浩之、山口 洋：冠動脈硬化症とヘパリン静注前リポ蛋白リパーゼとの関連. 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会, 千葉, December 10-11, 1998. 動脈硬化, 26(Suppl.1):132, 1998.

澤野真人、渡辺嘉郎、木村寛敏、島田和典、杵野浩司、代田浩之、山口洋:LPL 遺伝子多型 (Ser447Ter) と血清脂質および冠動脈硬化症との関連. 平成 10 年度日本動脈硬化学会冬季大会, 千葉, December 10-11, 1998. 動脈硬化, 26(Suppl.1):133, 1998.

表 1 臨床背景

	前期介入群 n=9	後期介入群 n=6	p-value
年齢 (才)	70±2	71±4	ns
高血圧	67%	33%	ns
糖尿病	44%	50%	ns
喫煙	78%	100%	ns
心筋梗塞の既往	67%	33%	ns
PTCA の既往	33%	50%	ns
CABG の既往	56%	17%	ns
1 枝病変	56%	17%	0.05
多枝病変	44%	83%	
左室駆出率(%)	62±13	66±21	ns

表 2 冠危険因子(登録時)

	前期介入群 n=9	後期介入群 n=6	p-value
Body mass index(kg/m ²)	23.0±2.8	24.1±2.6	ns
% Fat	25.1±6.4	26.7±2.0	ns
Total cholesterol(mg/dl)	198±32	209±22	ns
Triglyceride(mg/dl)	108±31	219±101	.008
HDL-cholesterol(mg/dl)	53±14	51±11	ns
LDL-cholesterol(mg/dl)	123±24	113±22	ns

表3 食事内容の評価

	前期介入群 n=9	後期介入群 n=6	p-value
総カロリー kcal/day	1,678±233	1750±473	ns
脂肪 g/day	47±12	49±10	ns
コレステロール mg/day	255±44	242±159	ns
蛋白 g/day	64.3±11.5	70.4±22.9	ns
糖質 g/day	222±23	228±59	ns
塩分 g/day	8.9±1.9	10.1±1.5	ns
P/S 比	1.15±0.36	1.06±0.21	ns

表4 運動耐容能

	前期介入群 n=9	後期介入群 n=6	p-value
Peak VO ₂ (ml/min)	1342±368	1582±382	ns
Peak VO ₂ / kg (ml/min/kg)	21.5±4.5	24.3±4.7	ns
Peak Heart Rate(beats/min)	115±29	128±22	ns
VO ₂ at AT(ml/min)	775±155	825±183	ns
VO ₂ /kg at AT (ml/min/kg)	12.5±1.6	12.6±2.6	ns
Heart Rate at AT(beats/min)	88±15	91±11	ns

E. 研究発表

1. 論文発表（別冊を添付）

19980172

報告書 P. 11－16は下記に掲載

Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm

Hirotohi Ohmura, Yoshiro Watanabe, Chie Hatsumi, Hitoshi Sato, Hiroyuki Daida, Hiroshi Mokuno, Hiroshi Yamaguchi
Atherosclerosis. Volume 142, pp.179-184, 1999

19980172

報告書 P. 17－20は下記に掲載

Comparison of Peak Exercise Oxygen Uptake in Men Versus Women in Chronic Heart Failure Secondary to Ischemic or Idiopathic Dilated Cardiomyopathy

Hirotooshi Daida, Thomas G. Allison, Bruce D. Johnson, Ray W. Squires, and Gerald T. Gau

American Journal of Cardiology. Volume 80, pp.85-88, 1997

19980172

報告書 P. 21－26は下記に掲載

Lack of Increased Coronary Atherosclerotic Risk Due to Elevated Lipoprotein(a) in Women \geq 55 Years of Age

Satoshi Sunayama, Hiroyuki Daida, Hiroshi Mokuno, Hiroshi Miyano, Hisashi Yokoi, Young Joon Lee, Hidehiko Sakurai, Hiroshi Yamaguchi
Circulation. Volume 94, pp.1263-1268, 1996

19980172

報告書 P. 27-31は下記に掲載

**Sequential Assessment of Exercise Tolerance in Heart Transplantation
Compared With Coronary Artery Bypass Surgery After Phase II Cardiac
Rehabilitation**

Hiroyuki Daida, Ray W. Squires, Thomas G. Allison, Bruce D. Johnson, and
Gerald T. Gau

American Journal of Cardiology. Volume 77, pp.696-700, 1996

19980172

報告書 P. 32－39は下記に掲載

**Peak Exercise Blood Pressure Stratified by Age and Gender in
Apparently Healthy Subjects**

Hiroyuki Daida, Thomas G. Allison, Ray W. Squires, Tood D. Miller, and
Gerald T. Gau

Mayo Clinic Proceedings. Volume 71 Number 5, pp.445-452, 1996

19980172

報告書 P. 40-44は下記に掲載

**Further Increase in Oxygen Uptake During Early Active Recovery
Following Maximal Exercise in Chronic Heart Failure**

Hiroyuki Daida, Thomas G. Allison, Bruce D. Johnson, Ray W. Squires, and
Gerald T. Gau

Chest. Volume 109 Number 1, pp.47-51, 1996

19980172

報告書 P. 45-50は下記に掲載

**高 Homocysteine 血症の冠動脈バイパス術後における伏在静脈グラフト
病変への関与**

岩間義孝, 杵野浩司, 横井尚, 代田浩之, 山口洋, 細田泰之

Journal of Cardiology. Volume 32, pp.357-362, 1998

19980172

報告書 P. 51-58は下記に掲載

Small LDL 症例における抗動脈硬化作用を有する HDL サブクラスの検討

初見智恵, 杵野浩司, 大村寛敏, 渡辺嘉郎, 代田浩之, 山口洋
動脈硬化. 26 卷 1 号, pp.1-8, 1998