

図3 男性の高齢IHD患者の運動機能

割合：地域在住高齢者の各運動機能の平均値を100%とした時の高齢IHD患者の各運動機能の割合、FR：functional reach、IPS：姿勢安定度評価指標。

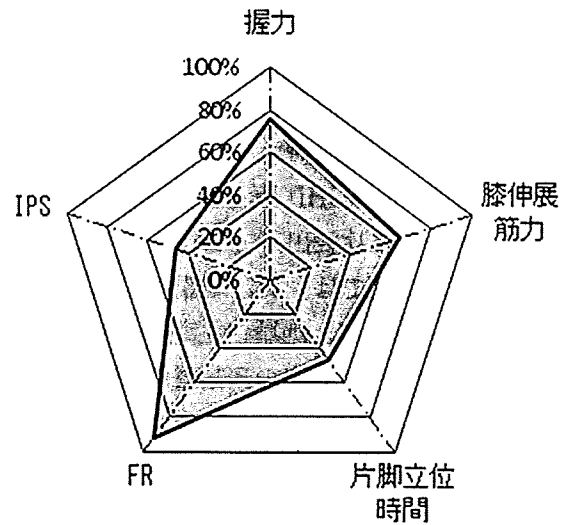


図4 女性の高齢IHD患者の運動機能

割合：地域在住高齢者の各運動機能の平均値を100%とした時の高齢IHD患者の各運動機能の割合、FR：functional reach、IPS：姿勢安定度評価指標。

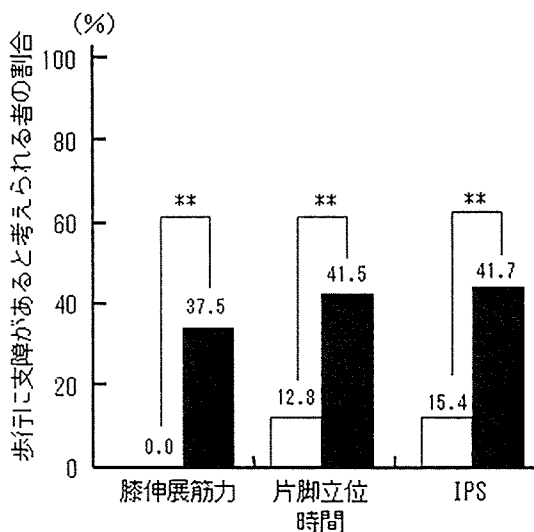


図5 歩行に支障があると考えられる者の割合 (男性)

■：地域在住高齢者、■：高齢IHD患者、IPS：姿勢安定度評価指標、\*\*：P<0.01。

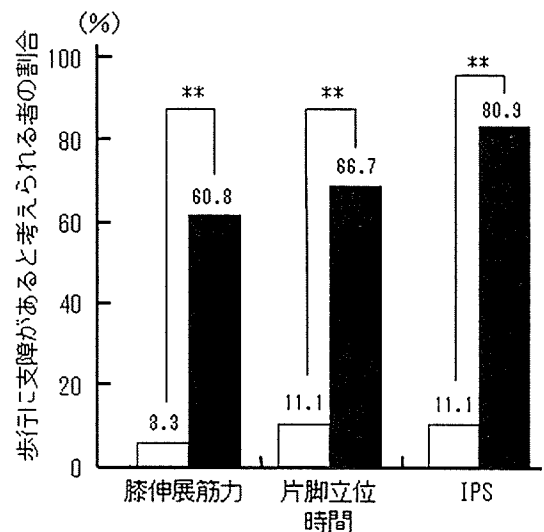


図6 歩行に支障があると考えられる者の割合 (女性)

■：地域在住高齢者、■：高齢IHD患者、IPS：姿勢安定度評価指標、\*\*：P<0.01。

びIPS 41.7%であった。なお、男性の高齢IHD患者の膝伸展筋力、片脚立位時間およびIPSが歩行に必要とされる値を下回った症例の割合は地域在住高齢者と比べて有意に高い割合を示した(すべて、P<0.01)。一方、女性の地域在住高齢者では膝伸展筋力8.3%、片脚立位時間11.1%およびIPS 11.1%であったのに対し、高齢IHD患者では膝伸展筋力60.8%、片脚立位時間66.7%およびIPS 80.9%であった。なお、女性の高齢IHD患者の膝伸展筋力、片脚立位時間およびIPSが歩行に

必要とされる値を下回った症例の割合は地域在住高齢者と比べて有意に高い割合を示した(すべて、P<0.01)。

#### IV. 考 察

心疾患は、それ自体がADL障害を引き起こし<sup>3)</sup>、ADL障害の割合は壮年者よりも高齢者において大きいことが報告されている<sup>3)</sup>。ADL障害には骨格筋筋力やバランス機能などの運動機能の低下が

関与することから<sup>11)</sup>、高齢IHD患者のADL障害を予防するためには心機能の他に運動機能を評価し、その特性を把握する必要がある。しかし、これまでの先行研究では測定機器や測定条件が統一されておらず、高齢IHD患者と地域在住高齢者の運動機能を厳密に比較出来ていない可能性があった。そこで本研究では、測定機器と測定条件を統一して高齢IHD患者と地域在住高齢者の運動機能を比較し、高齢IHD患者の運動機能の特性を把握することを目的とした。

まず、運動機能の特性を全体的に捉えると、高齢IHD患者の運動機能は地域在住高齢者と比べて低下しているが、男女間で運動機能の低下率に違いがあり、とくに女性では運動機能の低下率が大きいことが認められた。高齢IHD患者の運動機能が低下している理由として、身体活動量の低下は運動機能低下と密接な関係があることから<sup>12)13)</sup>、入院前からの身体活動量低下に伴う運動機能の低下と入院初期の安静臥床に伴う身体的deconditioningの影響が考えられた。また、男女間で運動機能の低下率に違いが見られる理由として、入院期間中における身体活動量は男性よりも女性の方が少ないことから<sup>14)</sup>、身体活動量の差異が運動機能の低下率の性差として現れたと思われる。

次に、各運動機能別に高齢IHD患者の特性を捉えると、握力に関しては男女ともに地域在住高齢者の約7～8割であったのに対し、膝伸展筋力は地域在住高齢者の6～7割に低下していた。先行研究によると、日常生活の中で、下肢は上肢よりも抗重力位での運動や歩行が多いために臥床による影響を受けやすいことが報告されている<sup>15)</sup>。したがって、上肢筋力よりも下肢筋力の低下率が大きい理由として、入院後の安静臥床が下肢筋力の低下に影響した可能性が考えられた。また、高齢IHD患者のバランス機能については、各指標間で低下率に乖離が認められた。片脚立位時間は、男女ともに地域在住高齢者と比較して有意な低下を認め、男性では7割、女性では5割に低下していた。片脚立位時間の低下率が男女間で違う理由として、高齢IHD患者の膝伸展筋力と片脚立位時間には有意な相関があることから<sup>16)</sup>、膝伸展筋力の低下率

の差異が片脚立位時間の低下率の性差として表れたと思われる。さらに、FRとIPSの結果に関して、FRは男女ともに地域在住高齢者の9割であったのに対し、IPSは男女ともに高齢IHD患者が地域在住高齢者よりも有意に低下しており、男性は7割、女性は5割に低下していた。各指標の特性として、FRは前方1方向のみのバランス機能を反映しているのに対し<sup>17)</sup>、IPSは前後左右4方向のバランス機能を反映している<sup>6)</sup>。したがって、今回の結果から、FRだけでは高齢IHD患者のバランス機能を捉えきれない可能性があると思われる。

本研究の結果から、高齢IHD患者の各運動機能の低下の程度を把握することが出来たが、さらにADLに支障をきたす可能性があるか否かの視点で検討を加えるために、膝伸展筋力40% BW<sup>9)</sup>、片脚立位時間20秒<sup>10)</sup>およびIPS 1.12<sup>6)</sup>を下回った症例の割合を算出して、高齢IHD患者と地域在住高齢者を比較した。すると、男女ともに高齢IHD患者の方が地域在住高齢者よりも歩行に支障があると考えられる者の割合が有意に高く、とくに女性では膝伸展筋力が歩行に支障があると考えられる者の割合は6割、片脚立位時間で6割、IPSで8割に及んだ。したがって、歩行が自立している高齢IHD患者であっても、退院後に何らかの理由で身体活動量が減少し運動機能が低下すると、容易にADL障害を引き起こす可能性があると思われる。

以上のことから、高齢IHD患者の骨格筋筋力とバランス機能は地域在住高齢者よりも低下しており、とくに男女ともにバランス機能の低下が著しいことが特性として示された。現在、入院期心疾患患者に対する運動療法として有酸素運動やレジスタンストレーニングを中心とした運動療法が展開されている<sup>7)</sup>。しかしながら、入院期高齢IHD患者に対しては、骨格筋筋力のみならずバランス機能を含めた運動機能の評価と介入を行い、退院後のADL障害を予防することが必要であると考えられた。

なお本研究の限界として、対照者はシルバー人材センターの中から募っており、地域で自立した生活をしている集団の中でもとくに活動的な集団であった可能性がある。したがって、高齢IHD患者と地域在住高齢者の運動機能の差異が大きく

出た可能性が考えられた。また、歩行に支障がある者の定義として、膝伸展筋力と片脚立位時間は歩行が自立しているか否かを判別するカットオフ値を使用しているのに対し、IPSは歩行に介助を必要としないが監視が必要な者の平均値を代替のカットオフ値として使用した。そのため、一番差の認められたIPS指標については、膝伸展筋力や片脚立位時間で用いた基準よりも軽いADL障害を、歩行に支障がありと過剰に区分した可能性が考えられる。これらのことから、各々の指標間の比較、特にカットオフ値の定まっていないIPSについては、今後とも慎重な検討が必要であると思われる。

(本論文の要旨は、第45回日本循環器病予防学会・日本循環器管理研究協議会総会：一般演題(示説)において発表された。)

## 文 献

- 1) 厚生統計協会. 図説 国民衛生の動向. 財団法人厚生統計協会, 2008; 40-41.
- 2) 山崎裕司, 山田純生, 渡辺敏, 他. 急性心筋梗塞患者にみられる歩行障害. 理学療法学, 1993; 20: 307-311.
- 3) Pinsky JL, Jette AM, Branch LG, et al. The Framingham disability study: relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. *Am J Public Health* 1990; 80: 1363-1367.
- 4) Gure TR, Kabeto MU, Blaum CS, et al. Degree of disability and patterns of caregiving among older Americans with congestive heart failure. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 70-76.
- 5) 松永篤彦: 心臓機能の障害と理学療法. 系統理学療法学 内部障害系理学療法. 居村茂幸(編), 医歯薬出版株式会社, 東京: 22-54, 2006.
- 6) 望月 久. バランス能力の評価指標とバランス障害に対する運動療法の検討. 運動療法と物理療法, 2004; 15: 236-241.
- 7) 斎藤宗靖. 厚生省循環器病研究「循環器疾患のリハビリテーションに関する研究」. 平成8年度業績集, 1996; 1-55.
- 8) 土肥豊. リスクとその対策. *Medicina*, 1976; 138: 1068.
- 9) 西島智子, 小山理恵子, 内藤郁菜, 他. 高齢患者における等尺性膝伸展筋力と歩行能力との関係. 理学療法科学, 2004; 19: 95-99.
- 10) 石井玲, 松永篤彦, 神谷健太郎, 他. 入院期心疾患患者の歩行自立度判定における片脚立位時間検査の有用性. 呼吸と循環, 2006; 54: 295-300.
- 11) Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995; 332: 556-561.
- 12) IslamMohammad M., 岡田暁直, RogersMichael E., 他. 高齢者における日常生活活動量と健康関連体力及び機能的体力との関連性. 健康医科学研究助成論文集, 2002; 17: 114-123.
- 13) 井澤和夫, 渡辺敏, 森尾裕志, 他. 心大血管疾患患者における入院期の身体活動量とその関連要因についての検討. 心臓リハビリテーション, 2008; 13: 176-179.
- 14) Mahoney JE. Gender difference in hallway ambulation by older adults hospitalization for medical illness. *WMJ* 1999; 98: 40-43.
- 15) 柳東次郎, 梅津祐一. 廃用による筋力低下のメカニズム. *MEDICAL REHABILITATION*, 2006; 72: 27-33.
- 16) 笠原美千代, 山崎裕司, 青木詩子, 他. 高齢患者における片脚立位時間と膝伸展筋力の関係. 体力科学, 2001; 50: 369-373.
- 17) Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, et al. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J gerontol* 1990; 45: M192-197.

## ABSTRACT

**Not only muscle strength but also balance function has deteriorated  
in elderly inpatients with ischemic heart disease.**

**Shuhei Yamamoto<sup>\*1</sup>, Atsuhiko Matsunaga<sup>\*2</sup>, Akira Ishii<sup>\*1</sup>,  
Takuya Matsumoto<sup>\*1</sup>, Kazuki Hotta<sup>\*1</sup>, Ryouzuke Shimizu<sup>\*1</sup>,  
Hidetoshi Suzuki<sup>\*1</sup>, Shinya Matsushima<sup>\*1</sup>, Kentaro Kamiya<sup>\*2</sup>,  
Kazumasa Miida<sup>\*2</sup>, Yumi Takahashi<sup>\*2</sup>, Mari Kawano<sup>\*2</sup>,  
Takashi Masuda<sup>\*1</sup> and Tohru Izumi<sup>\*3</sup>**

\*<sup>1</sup> Graduate School of Medical Sciences, Kitasato University, Kanagawa, Japan

\*<sup>2</sup> Cardiac Rehabilitation Room, Kitasato University Hospital, Kanagawa, Japan

\*<sup>3</sup> Department of International Medicine and Cardiology, School of Medicine, Kitasato University, Kanagawa, Japan

**Objective:** Although many cardiac patients reportedly lack aerobic capacity and muscle strength, very few studies have documented motor functions including balance function in these patients. The purpose of this study was to clarify the characteristics of motor functions in elderly patients with ischemic heart disease (IHD) by comparing them with community-dwelling elderly people.

**Methods:** Subjects comprised 363 elderly inpatients (269 males, 94 females) with IHD (IHD) and 75 age-matched elderly people (39 males, 36 females) without IHD (non-IHD), aged 65 to 80 years old. We collected data on the personal profile, and measured motor functions including handgrip strength (HS), leg strength (LS) and balance functions (one leg standing [OLS], functional reach [FR] and an index of postural stability [IPS]). Motor functions of IHD were measured at hospital discharge. Moreover, each motor function of IHD was expressed as a percentage of the mean value of non-IHD.

**Results:** There were no differences in the personal profile between the two groups. In male, HS, LS, OLS, FR and IPS of IHD decreased to 74.2%, 71.2%, 68.7%, 91.2% and 67.7% of non-IHD, respectively. In female, HS, LS, OLS, FR and IPS of IHD decreased to 75.5%, 64.2%, 46.9%, 92.7% and 46.4% of non-IHD, respectively. Moreover, the ratio of patients that indicated less than the functional level to prevent disability was significantly higher in IHD than in non-IHD ( $p < 0.01$ , respectively).

**Conclusion:** These findings demonstrate that motor functions of IHD patients may be characterized by decreases in both muscle strength and balance function, and that the degree of the deterioration of balance function is larger in females than in males. Therefore, it is important for elderly patients with IHD to have their motor functions evaluated including not only muscle strength but also balance function before hospital discharge.

**Key Words :** *ischemic heart disease, elderly, balance function, activities of daily living*

Received Aug. 5 • Accepted Dec. 11, 2009.

(JJCDP 45:1-8, 2010)

## Beneficial Effects of L- and N-type Calcium Channel Blocker on Glucose and Lipid Metabolism and Renal Function in Patients with Hypertension and Type II Diabetes Mellitus

Takashi Masuda,<sup>1</sup> Misao N. Ogura,<sup>1</sup> Tatsumi Moriya,<sup>3</sup> Naonobu Takahira,<sup>1</sup> Takuya Matsumoto,<sup>2</sup> Toshiki Kutsuna,<sup>2</sup> Miyako Hara,<sup>2</sup> Naoko Aiba,<sup>2</sup> Chiharu Noda<sup>4</sup> & Tohru Izumi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Department of Rehabilitation, Kitasato University School of Allied Health Sciences, Kanagawa, Japan

<sup>2</sup> Department of Angiology and Cardiology, Kitasato University Graduate School of Medical Sciences, Kanagawa, Japan

<sup>3</sup> Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

<sup>4</sup> Department of Cardio-angiology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

### Keywords

Albuminuria; Amlodipine; Cilnidipine; Dyslipidemia; eGFR; N-type Ca channel; Renoprotective effect.

### Correspondence

Takashi Masuda, Department of Rehabilitation, Kitasato University School of Allied Health Sciences, Kanagawa 228-8555, Japan.  
Tel.: +81-42-778-9699;  
Fax: +81-42-778-9709;  
E-mail: tak9999@med.kitasato-u.ac.jp

doi: 10.1111/j.1755-5922.2009.00126.x

It has been proved that cilnidipine has N-type calcium channels inhibitory activity as well as L-type calcium channels and inhibits excessive release of nor-epinephrine from the sympathetic nerve ending. This study was undertaken to compare the efficacy of amlodipine (an inhibitor of L-type calcium channels) and cilnidipine (an inhibitor of both L-type and N-type calcium channels) in patients with hypertension and type II diabetes mellitus. Seventy-seven hypertensive patients were divided into two groups according to presence/absence of type II diabetes mellitus. In these two groups of patients, the effects of amlodipine and cilnidipine on glucose and lipid metabolism and renal function were compared.

As for glucose and lipid metabolism, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-R) level in the non-diabetic group and triglyceride in the diabetes group were significantly lower with cilnidipine than with amlodipine. As regards renal function in the diabetic group, estimated glomerular filtration rate (eGFR) was significantly higher and urinary albumin/creatinine ratio was significantly lower with cilnidipine than with amlodipine.

Cilnidipine which inhibits N-type calcium channels is more useful for patients with hypertension and diabetes mellitus from its effects on glucose and lipid metabolism and renal function.

## Introduction

In recent years, the number of patients with diabetes mellitus and that of patients suffering from both diabetes mellitus and hypertension have been increasing in Japan. It has been reported that proteinuria develops more frequently in patients with diabetes mellitus and hypertension than in those with diabetes mellitus but without hypertension [1]. It has also been reported that the incidence of hypertension in diabetic patients is about twice as high as that in nondiabetic patients [2].

It was shown that strict blood glucose control and anti-hypertensive therapy significantly reduced the incidence of myocardial infarction, sudden death, and cerebral in-

farction as well as deaths related to these diseases in UKPDS36 [3]. Also a subanalysis of UKPDS38 and HOT studies showed that strict blood pressure control reduced the incidence of cardiovascular disease in patients with both diabetes and hypertension [4,5]. Thus, the goals of antihypertensive therapy in diabetics with hypertension have been proposed. According to the latest guidelines (ADA2004, JNC-VII, ESH/ESC2007, and JSH2009), the common goal of antihypertensive therapy is to attain a blood pressure of <130/80 mmHg.

Currently, dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) are the most frequently used antihypertensive drugs in Japan. Because CCBs primarily inhibit L-type calcium channels and thus reduce blood pressure, they

stimulate sympathetic nerve activity, leading to a reflexive increase of heart rate. Such effects are observed not only with short-acting CCBs but also with long-acting CCBs [6]. Over the past decade, a new type of CCBs, which can inhibit not only L-type calcium channels but also N- or T-type calcium channels, have been developed and used increasingly more frequently for hypertension treatment.

T-type calcium channels are present in nerve tissue, heart, kidney, smooth muscle, and many endocrine organs. It has been reported that T-type calcium channels are involved in atrial pacing, vascular smooth muscle contraction, cell proliferation, hormone secretion, etc., and that they are inhibited by mibefradil and efonidipine [7]. On the other hand, N-type calcium channels are abundantly found in the nervous system particularly in peripheral sympathetic nerve endings and are involved in the release of norepinephrine [8]. N-type calcium channels are inhibited by  $\omega$ -conotoxin and cilnidipine [9,10]. It has been reported that cilnidipine reduces excessive excitation of the sympathetic nervous system and the release of norepinephrine from sympathetic nerve endings [11], and consequently suppresses reflexive tachycardia and stress-induced blood pressure elevation [12,13].

This study was undertaken to compare the effects of amlodipine (an inhibitor of L-type calcium channels) and cilnidipine (an inhibitor of both L-type and N-type calcium channels) on glucose and lipid metabolism and renal function in patients with hypertension and type II diabetes mellitus.

## Materials and Methods

### Subjects

The participants of this study were 77 patients with essential hypertension receiving antihypertensive therapy or having blood pressure  $\geq 140/90$  mmHg without antihypertensive therapy at the Outpatient Internal Medicine Clinic of the Kitasato University Hospital and who were in conditions of performing exercise tests. Patients with secondary hypertension, patients with a history of angina attack within the previous year, patients with a history of heart failure or myocardial infarction, patients on maintenance hemodialysis and patients with central nervous disorder or osteoarticular disease were excluded from this study.

Prior to the study, approval was obtained from the Kitasato University Hospital Ethics Committee and informed consent was obtained from each patient in writing. At the start of the study, the patients were divided into two groups according to the presence/absence of diabetes mellitus (DM): DM (+) group (35 patients with

DM) and DM (-) group (42 patients without DM). DM was diagnosed by plasma glucose level (a fasting plasma glucose  $\geq 126$  mg/dL or a 2-h postprandial plasma glucose level of  $\geq 200$  mg/dL). Type II DM was defined clinically from presence of obesity, family history of diabetes mellitus and personal history of ketosis. All DM patients in this study were diagnosed as type II. Dyslipidemia was defined on the basis of abnormal lipid level (LDL-Cholesterol (LDL-C)  $\geq 140$  mg/dL; HDL-Cholesterol (HDL-C)  $< 40$  mg/dL; Triglyceride (TG)  $\geq 150$  mg/dL). Ischemic change was diagnosed by significant ST change of ECG in treadmill exercise test. Left ventricular hypertrophy on ECG was determined by Sokolow-Lyon criterion ( $SV1 + RV5$  or  $RV6 \geq 40$  mm or R in a VL  $\geq 11$  mm).

### Study Design

We compared the effects of two drugs using a cross-over design, that is, by administering cilnidipine (10–20 mg) or amlodipine (2.5–7.5 mg) for the first 8–9 months and then switching the initially administered drug to the other drug for another 8–9 months. Forty-seven patients were enrolled to amlodipine first group and 30 patients to cilnidipine first group.

The goal of blood pressure was set at  $\leq 130/85$  mmHg, and attempts were made to keep the blood pressure at this level for 4 months or longer. During the study period, no CCB other than cilnidipine or amlodipine was used, and other antihypertensive drugs that had been used before the study, were used without modification of the dose level. Attempts were made to achieve the goal blood pressure by adjusting the dose levels of cilnidipine and amlodipine.

Blood was sampled after an overnight fast and the following measurements were performed at the end of the dosing period of each drug. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure and heart rate were measured with automated sphygmomanometer (FB-300, Fukuda Denshi, Tokyo, Japan). Serum concentrations of total cholesterol, HDL-C, LDL-C and TG were determined by the enzymatic methods with an autoanalyzer (JCA-MB8040, JEOL, Tokyo, Japan). Serum insulin was assayed using a chemiluminescent enzyme immunoassay system (Lumipulse Presto, Fujirebio, Tokyo, Japan). Plasma renin activity and aldosterone were measured by using the Renin RIA Kit (Renin Kit, TFB, Tokyo, Japan) and the Aldosterone RIA Kit (Aldosterone Kit, TFB, Tokyo, Japan), respectively. From the measured parameters, insulin resistance index (HOMA-R: homeostasis model assessment insulin resistance) [14], estimated glomerular filtration rate (eGFR) [15], and the urinary albumin/creatinine [16] were calculated.

**Table 1** Baseline characteristics

	Total	DM (-)	DM (+)	P
No. of cases (male/female)	77 (53/24)	42 (27/15)	35 (26/9)	N.S.
Age (years)	44–75 (64 ± 8)	49–75 (65 ± 8)	44–75 (63 ± 9)	N.S.
No. of patients with risk factors (%)				
Dyslipidemia	31 (40.3)	14 (33.3)	17 (48.6)	N.S.
Ischemic heart disease	30 (39.0)	14 (33.3)	16 (45.7)	N.S.
Smoker	14 (18.2)	5 (11.9)	9 (25.7)	N.S.
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 2.9	24.1 ± 2.7	25.2 ± 3.0	N.S.
ECG findings				
No. of cases (%) LVH	14 (18.2)	6 (14.3)	8 (22.9)	N.S.
Ischemic change	30 (39.0)	14 (33.3)	16 (45.7)	N.S.
Chest X-ray findings				
Cardiothoracic ratio (%)	50.1 ± 5.2	50.3 ± 6.0	49.9 ± 4.2	N.S.

DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus; No., number; ECG, electrocardiogram; LVH, left ventricular hypertrophy; Ischemic change, this means ischemic change in ECG findings; N.S., not significant.

All parameters were expressed as the mean ± SD. The data on each parameter collected during each treatment period were processed as data for the cilnidipine group and amlodipine group, separately. Data were analyzed with paired and unpaired *t*-test or  $\chi^2$ -test. Period effects were not detected for every outcome measure in the present study, when they were estimated by subtracting values of second treatment period from ones of first treatment period and compared between amlodipine–cilnidipine group and cilnidipine–amlodipine group by using *t*-test. The level of statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

## Results

Table 1 summarizes the baseline characteristics of the patients enrolled for this study. The mean age of the entire study population ( $n = 77$ ) was  $64 \pm 8$  years. BMI averaged  $24.6 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>. There were 42 patients in the DM (-) group and 35 in the DM (+) group. Average diabetes duration in this study was  $8.5 \pm 7.3$  years.

There was no significant difference between the DM (+) group and the DM (-) group in terms of male-to-female ratio, frequency of other complications, percentage of smokers, BMI, ECG findings, and chest X-ray findings.

Table 2 lists the drugs used in combination with CCBs. Angiotensin receptor blockers, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, diuretics, beta- and alpha-blockers were used as antihypertensive drugs in combination with CCBs. Statins were employed to treat dyslipidemia. In terms of percentage of patients for whom any of

**Table 2** Concomitant medication

	Total	DM (-)	DM (+)
No. of antihypertensive drugs	2.2 ± 1.1	2.4 ± 1.1	2.0 ± 1.1
Antihypertensive drugs, no. of cases (%)			
ARB	30 (39.0)	16 (38.1)	14 (40.0)
ACE inhibitors	13 (16.9)	6 (14.3)	7 (20.0)
$\beta$ -blockers	26 (33.8)	18 (42.9)	8 (22.9)
Diuretics	21 (27.3)	12 (28.6)	9 (25.7)
$\alpha$ -blockers	2 (2.6)	2 (4.8)	0 (0.0)
Antihyperlipidemic agents, no. of cases (%)			
Statins	15 (19.5)	7 (16.7)	8 (22.9)
Others	9 (11.7)	4 (9.5)	5 (14.3)
Antidiabetic agents, no. of cases (%)			
Insulin	15 (19.5)	0 (0.0)	15 (42.9)
Hypoglycemic agents	13 (16.9)	0 (0.0)	13 (37.1)
Diet therapy	7 (9.1)	0 (0.0)	7 (20.0)

DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus; ARB, angiotensin receptor blocker; ACE, angiotensin converting enzyme; no., number.

these drugs was concomitantly used, there was no significant difference between the DM (+) group and the DM (-) group. Of all DM (+) patients, 43% were under insulin therapy, 37% were under oral hypoglycemic agents and 20% were under diet therapy alone.

Table 3 shows the baseline data of the patients enrolled for this study. There were no significant differences in any data between cilnidipine first treatment and amlodipine first treatment.

There were no significant differences in systolic blood pressure ( $128 \pm 10$  mmHg vs.  $128 \pm 9$  mmHg) and diastolic blood pressure ( $76 \pm 7$  mmHg vs.  $76 \pm 7$  mmHg)

**Table 3** Baseline data

	Amlodipine first	Cilnidipine first	P
<b>Total</b>			
SBP (mmHg)	139.7 ± 15.4	139.2 ± 15.3	N.S.
DBP (mmHg)	83.2 ± 9.5	83.1 ± 9.1	N.S.
HR (beats/min)	68.7 ± 7.8	68.4 ± 7.6	N.S.
Fasting plasma glucose (mg/dL)	126.9 ± 25.3	125.8 ± 28.2	N.S.
HbA1c (%)	6.0 ± 1.1	6.3 ± 1.2	N.S.
T.C. (mg/dL)	213.6 ± 34.7	212.7 ± 33.8	N.S.
Triglyceride (mg/dL)	128.5 ± 62.9	134.3 ± 57.1	N.S.
HDL-C. (mg/dL)	58.2 ± 17.6	56.7 ± 15.2	N.S.
LDL-C. (mg/dL)	127.4 ± 24.0	129.2 ± 22.9	N.S.
BUN (mg/dL)	17.4 ± 4.2	16.8 ± 4.3	N.S.
Creatinine (mg/dL)	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4	N.S.
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	75.8 ± 21.4	77.7 ± 22.5	N.S.
Aldosterone (pg/mL)	86.7 ± 35.3	85.5 ± 33.1	N.S.
Plasma renin activity (ng/mL/h)	2.4 ± 2.6	2.2 ± 2.8	N.S.
<b>DM (-)</b>			
SBP (mmHg)	136.9 ± 13.2	136.3 ± 15.8	N.S.
DBP (mmHg)	81.8 ± 8.7	81.4 ± 9.7	N.S.
HR (beats/min)	68.4 ± 8.2	66.6 ± 7.7	N.S.
Fasting plasma glucose (mg/dL)	113.5 ± 13.0	109.4 ± 15.6	N.S.
HbA1c (%)	5.3 ± 0.4	5.4 ± 0.4	N.S.
T.C. (mg/dL)	207.8 ± 34.9	213.0 ± 34.8	N.S.
Triglyceride (mg/dL)	120.6 ± 60.4	133.9 ± 58.6	N.S.
HDL-C. (mg/dL)	58.4 ± 18.5	56.4 ± 15.9	N.S.
LDL-C. (mg/dL)	120.9 ± 21.3	123.4 ± 21.5	N.S.
BUN (mg/dL)	16.6 ± 3.6	15.6 ± 3.3	N.S.
Creatinine (mg/dL)	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.2	N.S.
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	83.4 ± 17.8	83.8 ± 19.6	N.S.
Aldosterone (pg/mL)	83.3 ± 37.2	82.6 ± 34.2	N.S.
Plasma renin activity (ng/mL/h)	1.8 ± 1.5	1.6 ± 1.8	N.S.
<b>DM (+)</b>			
SBP (mmHg)	143.2 ± 17.5	142.5 ± 14.5	N.S.
DBP (mmHg)	85.0 ± 10.4	85.2 ± 8.3	N.S.
HR (beats/min)	69.1 ± 7.7	70.5 ± 7.2	N.S.
Fasting plasma glucose (mg/dL)	143.4 ± 27.5	145.0 ± 28.0	N.S.
HbA1c (%)	6.9 ± 1.0	7.3 ± 1.0	N.S.
T.C. (mg/dL)	220.7 ± 34.4	212.4 ± 34.2	N.S.
Triglyceride (mg/dL)	138.2 ± 55.1	134.9 ± 58.0	N.S.
HDL-C. (mg/dL)	57.9 ± 17.3	56.9 ± 15.1	N.S.
LDL-C. (mg/dL)	135.3 ± 25.5	135.8 ± 23.6	N.S.
BUN (mg/dL)	18.5 ± 4.9	18.1 ± 5.2	N.S.
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.5	N.S.
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	66.4 ± 22.4	70.6 ± 24.2	N.S.
Aldosterone (pg/mL)	90.8 ± 34.3	88.8 ± 32.9	N.S.
Plasma renin activity (ng/mL/h)	3.2 ± 3.4	3.0 ± 3.5	N.S.

DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; T. C., total cholesterol; HDL-C., HDL-cholesterol; LDL-C., LDL-cholesterol; N.S., not significant.

between cilnidipine treatment and amlodipine treatment, after the dosages of each drug were adjusted to achieve goal blood pressure. Meanwhile there was no significant difference in heart rate between cilnidipine treatment and amlodipine treatment.

The average doses of cilnidipine were  $14.6 \pm 5.1$  mg/day in the DM (+) group and  $13.5 \pm 4.7$  mg/day in the DM (-) group. The average doses of amlodipine were  $4.4 \pm 2.1$  mg/day in the DM (+) group and  $4.5 \pm 1.9$  mg/day in the DM (-) group. There were no significant differences in these doses of cilnidipine and amlodipine between the DM (+) group and the DM (-) group.

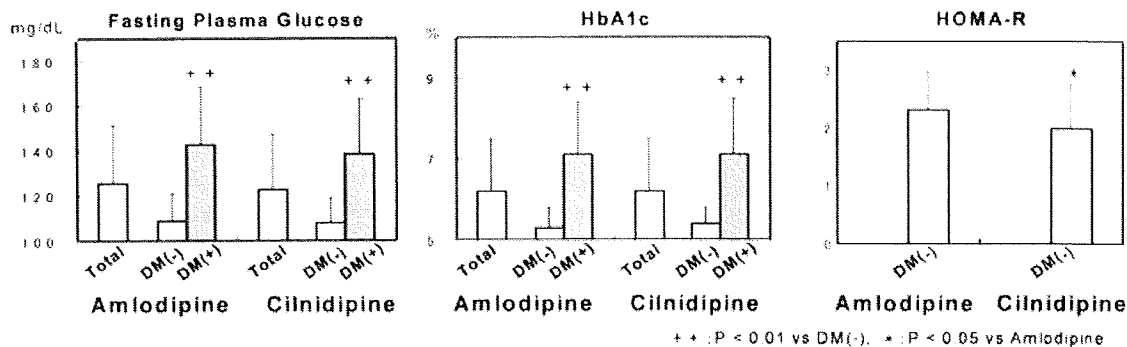
Figure 1 shows the effects of cilnidipine and amlodipine on glucose metabolism after treatment. There were no significant differences in terms of fasting blood glucose level and HbA1c level between cilnidipine treatment and amlodipine treatment, when analysis was made on the entire population, the DM (+) group or the DM (-) group. However, fasting blood glucose level and HbA1c level were significantly higher in the DM (+) group than in the DM (-) group, whether administered cilnidipine or amlodipine. HOMA-R in the DM (-) group was significantly lower with cilnidipine treatment than with amlodipine treatment.

Figure 2 shows the effects of cilnidipine and amlodipine on lipid metabolism after treatment. There were no significant differences between the cilnidipine treatment and amlodipine treatment in terms of total cholesterol, HDL-C and LDL-C level, when the analysis was performed on the entire population, the DM (+) group or the DM (-) group. TG was significantly higher with amlodipine treatment in the DM (+) group than in the DM (-) group, while this parameter did not differ significantly with cilnidipine treatment between the DM (+) group and the DM (-) group.

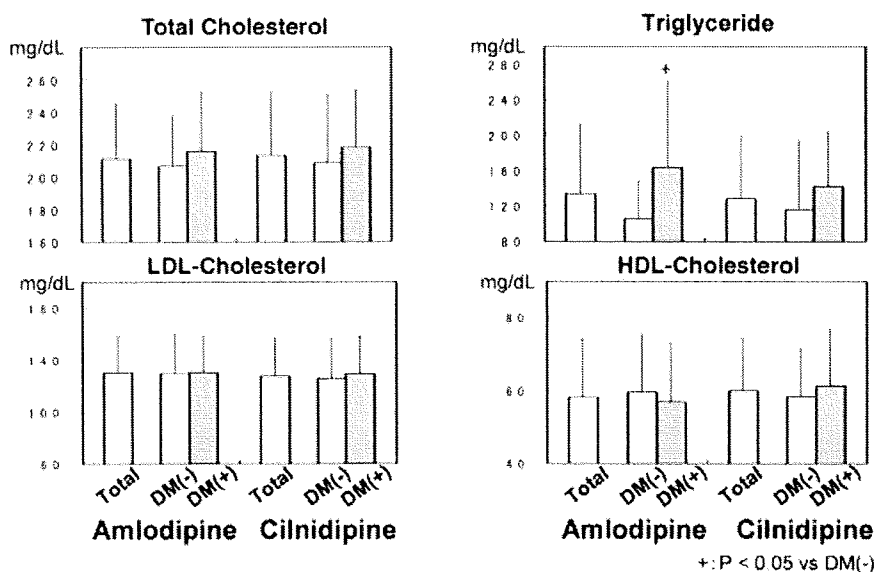
Figure 3 shows the effects of cilnidipine and amlodipine on renal function after treatment. There were no significant differences between cilnidipine treatment and amlodipine treatment in terms of BUN and serum creatinine, when the analysis was performed on the entire population, the DM (+) group or the DM (-) group. Serum creatinine was significantly higher and eGFR was significantly lower in the DM (+) group than in the DM (-) group, whether administered cilnidipine or amlodipine. When the entire population and DM (-) group were analyzed, eGFR with cilnidipine treatment did not differ significantly from that with amlodipine treatment. In the DM (+) group, however, eGFR was significantly higher with cilnidipine treatment than with amlodipine treatment. When the entire population was analyzed, the urinary albumin/creatinine ratio was significantly lower with cilnidipine treatment than with amlodipine treatment. Also in the DM (+) group, urinary albumin/creatinine ratio was significantly lower with cilnidipine treatment than with amlodipine treatment.

Figure 4 shows the effects of cilnidipine and amlodipine on plasma renin activity and aldosterone after treatment.





**Figure 1** Effects of cilnidipine and amlodipine on glucose metabolism after treatment. HbA1c, hemoglobin A1c; HOMA-R, homeostasis model assessment insulin resistance; DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus.



**Figure 2** Effects of cilnidipine and amlodipine on lipid metabolism after treatment. DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus.

There was no significant difference in terms of plasma aldosterone between cilnidipine treatment and amlodipine treatment, when analysis was made on the entire population, the DM (+) group or the DM (-) group. On the other hand, when the entire population and DM (+) group were analyzed, plasma renin activity was significantly lower with cilnidipine treatment than with amlodipine treatment.

## Discussion

New CCBs that inhibit calcium channel subtypes have been developed over the past decade. Treatment of hypertension has been carried out not only using long-acting CCBs but also other CCBs selected on the basis of

the characteristics of the calcium channel subtype they block. It is well known that amlodipine acts on L-type calcium channels abundantly expressed on vascular smooth muscle [17], and cilnidipine acts on N-type calcium channels that abound in the sympathetic nervous system as well as on L-type calcium channels [8]. Therefore, we compared the efficacy of amlodipine with that of cilnidipine using a cross-over study design in hypertensive patients.

The two drugs were administered to all patients, irrespective of the presence/absence of diabetes mellitus. Attempts were made to reduce the blood pressure of each patient to the goal of blood pressure control, without modifying the dose of concomitantly used antihypertensive drugs such as beta-blockers. Among the patients in

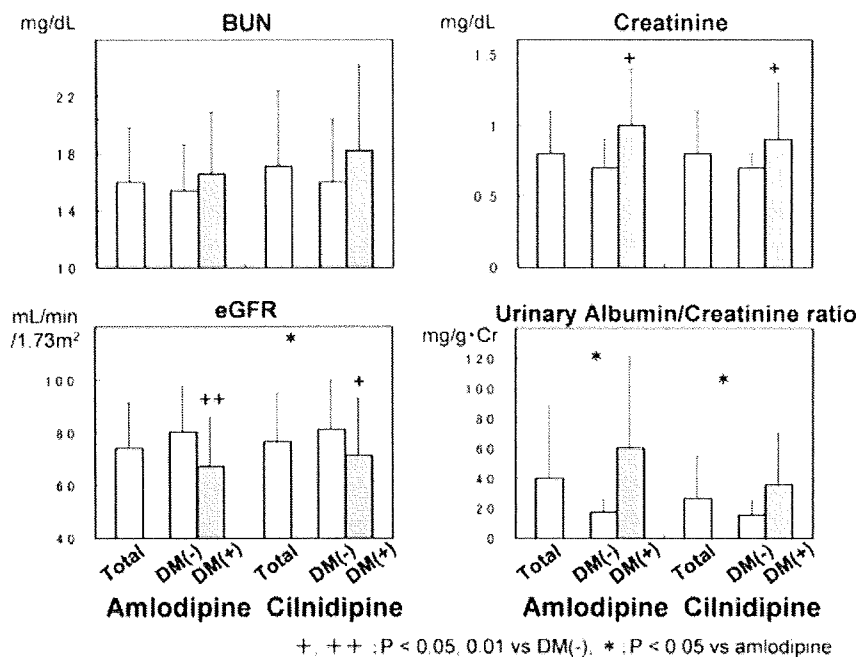


Figure 3 Effects of cilnidipine and amlodipine on renal function after treatment. BUN, blood urea nitrogen; eGFR, estimated glomerular filtration ratio; DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus.

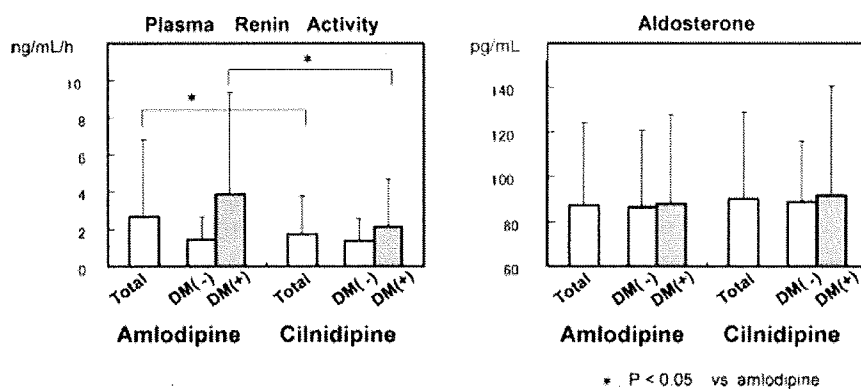


Figure 4 Effects of cilnidipine and amlodipine on neurohumoral factors after treatment. DM (+), patients with diabetes mellitus; DM (-), patients without diabetes mellitus.

whom the goal blood pressure was attained, the heart rate with cilnidipine did not differ significantly from that with amlodipine. Hoshida et al. [12] reported that in a study using ABPM, amlodipine elevated daytime and nocturnal heart rate, while cilnidipine reduced daytime and nocturnal heart rate. In the present study, 34% of the patients were given beta-blockers to restrict excessive elevation of heart rate. Therefore, the heart rate data collected from the patients of this study may not have reflected adequately the inhibitory effects of cilnidipine on N-type calcium channels.

As for glucose metabolism, neither fasting blood glucose nor HbA1c with amlodipine differed significantly from those with cilnidipine in the DM (+) or DM (-) groups. In the DM (-) group, HOMA-R was significantly lower with cilnidipine than with amlodipine, indicating that insulin resistance was improved by cilnidipine. In this regard, a previous study in patients with essential hypertension demonstrated that cilnidipine significantly increase the glucose infusion rate (GIR) [18]. Moreover, also in an animal study, treatment of fructose-fed rats with cilnidipine resulted in a significant increase of GIR

[19]. The results from this study were identical to those of these previous reports. Furthermore, considering a report that glucose tolerance was higher and insulin level was lower in high fat diet-fed mice with deficient N-type calcium channel  $\alpha_{1B}$  subunit as compared to wild type mice [20], it seems likely that the mechanism for improvement of insulin resistance achieved with cilnidipine probably involves the N-type calcium channel inhibitory action of cilnidipine.

Concerning lipid metabolism, neither total cholesterol, HDL-C nor LDL-C levels with amlodipine differed significantly from those with cilnidipine in DM (+) or DM (-) groups. With amlodipine, TG was significantly higher in DM (+) group than in DM (-) group, while no such difference was noted with cilnidipine. These results indicate that cilnidipine reduces TG in hypertensive patients with diabetes mellitus. Besides, TG decreased in the above-mentioned N-type calcium channel deficient mice that were fed a high-fat diet, as compared to the wild type mice [20]. It seems therefore likely that the N-type calcium channel inhibitory action of cilnidipine is also involved in the improvement of the lipid profile with cilnidipine.

When dealing with hypertensive patients who also have diabetes, it is essential to suppress the onset and progression of renal dysfunction. Blood pressure control is important in suppressing the onset of renal dysfunction [21]. It was reported that antihypertensive therapy suppressed the progression of renal dysfunction [22]. Regarding glomerular kinetics, it has been shown that inhibition of angiotensin II suppresses the elevation of glomerular pressure. Among CCBs, cilnidipine has been reported to reduce glomerular pressure [23]. Furthermore, regarding the effects of cilnidipine and amlodipine on renal function, Kojima et al. reported that the level of urinary protein elevated after amlodipine treatment in urinary protein positive hypertensive patients as compared to its baseline level, while there was no significant difference in the level of urinary protein before and after cilnidipine treatment [24]. Fujita et al. conducted a CARTER study involving patients with hypertension and chronic renal disease, demonstrating that urinary protein during renin-angiotensin inhibitor therapy was further reduced by concomitant use of cilnidipine but it was not further reduced by concomitant amlodipine use [25]. The results from the present study were identical to those of the previous reports. A possible mechanism for the renoprotective effects of cilnidipine, unlikely the other CCBs, has been explained as follows. Since L-type calcium channels are present primarily on afferent arterioles, the inhibition of these channels causes dilation of only afferent arterioles, resulting in an elevation of glomerular pressure. On the other hand, N-type calcium channels,

which are located in sympathetic nerve endings, control both afferent and efferent arterioles, thus resulting in well-balanced dilation of both arterioles. In practice, an experiment using an animal model (L-NAME/SHR) revealed that cilnidipine dilated both afferent and efferent arterioles, resulting in reduction of glomerular pressure and urinary protein [23]. Furthermore, secretion of renin from periglomerular cells can be reduced as a result of sympathetic suppression induced by cilnidipine through the inhibition of N-type calcium channels, which is considered as another mechanism for the renoprotective effects of cilnidipine [26]. This mechanism is supported by the result from the present study that plasma renin activity was significantly lower with cilnidipine than with amlodipine. In the present study, hypertensive patients with diabetes showed significantly higher eGFR and significantly lower urinary albumin level with cilnidipine than with amlodipine, suggesting that cilnidipine induces not only a reduction in glomerular pressure but it also improves the glomerular filtration ratio. However, since little direct evidence is available for the role by the sympathetic nervous system in albuminuria and glomerular pressure, further studies are needed on this topic.

In conclusion, CCB which inhibits L- and N-type calcium channels may be useful for patients with hypertension and diabetes mellitus from its effects on lipid metabolism and renal function.

## Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Guthrie RM, Lot JA. Screening for proteinuria in patients with hypertension or diabetes mellitus. *J Fam Pract* 1993;**37**:253-256.
2. Iimura O. Insulin resistance and hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 1996;**19**:S1-S8.
3. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): Prospective observational study. *BMJ* 2000;**321**:412-419.
4. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703-713.
5. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: Principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;**351**:1755-1762.

6. Eguchi K, Kario K, Shimada K. Differential effects of a long-acting angiotensin converting enzyme inhibitor (temocapril) and a long-acting calcium antagonist (amlodipine) on ventricular ectopic beats in older hypertensive patients. *Hypertens Res* 2002;**25**:329–333.
7. Tanaka H, Shigenobu K. Pathophysiological significance of T-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels: T-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels and drug development. *J Pharmacol Sci* 2005;**99**:214–220.
8. Hirning LD, Fox AP, McCleskey EW, et al. Dominant role of N-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels in evoked release of norepinephrine from sympathetic neurons. *Science* 1988;**239**:57–61.
9. Sher E, Pandiella A, Clementi F. Omega-conotoxin binding and effects on calcium channel function in human neuroblastoma and rat pheochromocytoma cell lines. *FEBS Lett* 1988;**235**:178–182.
10. Uneyama H, Takahara A, Dohmoto H, Yoshimoto R, Inoue K, Akaike N. Blockade of N-type  $\text{Ca}^{2+}$  current by cilnidipine (FRC-8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones. *Br J Pharmacol* 1997;**122**:37–42.
11. Nap A, Mathy MJ, Balt JC, Pfaffendorf M, van Zwieten PA. The evaluation of the N-type channel blocking properties of cilnidipine and other voltage-dependent calcium antagonists. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;**18**:309–319.
12. Hoshida S, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Shimada K. Comparison of the effects of cilnidipine and amlodipine on ambulatory blood pressure. *Hypertens Res* 2005;**28**:1003–1008.
13. Minami J, Kawano Y, Makino Y, Matsuoka H, Takishita S. Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium antagonist, on autonomic function, ambulatory blood pressure and heart rate in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 2000;**50**:615–620.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;**28**:412–419.
15. Levy AS, Coresh J, Greene T, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;**145**:247–254.
16. Bakker AJ. Detection of microalbuminuria. Receiver operating characteristic curve analysis favors albumin-to-creatinine ratio over albumin concentration. *Diabetes Care* 1999;**22**:307–313.
17. Angus JA, Wright CE, Xi Q. Targetting voltage-gated calcium channels in cardiovascular therapy. *Lancet* 2000;**356**:1287–1289.
18. Yagi S, Goto S, Yamamoto T, Kurihara S, Katayama S. Effect of cilnidipine on insulin sensitivity in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2003;**26**:383–387.
19. Takada M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Togashi N, Shimamoto K. Effects of cilnidipine on muscle fiber composition, capillary density and muscle blood flow in fructose-fed rats. *Hypertens Res* 2001;**24**:565–572.
20. Takahashi E, Ito M, Miyamoto N, Nagasu T, Ino M, Tanaka I. Increased glucose tolerance in N-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel alpha (1B)-subunit gene-deficient mice. *Int J Mol Med* 2005;**15**:937–944.
21. Vupputuri S, Batuman V, Muntner P, Bazzano LA, Lefante JJ, Whelton PK, He J. Effect of blood pressure on early decline in kidney function among hypertensive men. *Hypertension* 2003;**42**:1144–1149.
22. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;**123**:754–762.
23. Zhou X, Ono H, Ono Y, Frohlich ED. N- and L-type calcium channel antagonist improves glomerular dynamics, reverses severe nephrosclerosis, and inhibits apoptosis and proliferation in an l-NAME/SHR model. *J Hypertens* 2002;**20**:993–1000.
24. Kojima S, Shida M, Yokoyama H. Comparison between cilnidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases. *Hypertens Res* 2004;**27**:379–385.
25. Fujita T, Ando K, Nishimura H, Ideura T, Yasuda G, Isshiki M, Takahashi K. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2007;**72**:1543–1549.
26. Ammons WS, Koyama S, Manning JW. Time dependence of mechanisms in the renin response to renal nerve stimulation. *J Auton Nerv Syst* 1983;**8**:361–371.

# 多次元の血圧反射機能感受性定量診断

## Baroreflex sensitivity of the Heart and Artery

やん べともゆき 山家智之\*1, こん の 敏 \*1, さいじょうよしふみ 西條芳文\*1, しらいしやすゆき 白石泰之\*1, にっ た しんいち 仁田新一\*1, こうづきまさひろ 上月正博\*2, よしざわ まこと 吉澤 誠\*3,  
 すきた のりひろ 杉田典大\*3, たなか あきら 田中 明\*4, やまぐち たすく 山口 濟\*5, かたひらよしあき 片平美明\*5, あきの のりひさ 秋野能久\*6, しげた ひねいち 柴田宗一\*7, わたなべ まこと 渡辺 誠\*7,  
 みびきよしあき 三引義明\*7, おおさわ のぼる 大沢 上\*7, さとう なおし 佐藤 尚\*7

\*1東北大学 加齢医学研究所, \*2東北大学大学院 医学系研究科, \*3東北大学 サイバーサイエンスセンター, \*4福島大学 理工学部  
 \*5東北厚生年金病院 循環器センター, \*6宮城社会保険病院 循環器科, \*7宮城県立循環器呼吸器病センター

### 抄 録

心不全患者では自律神経機能の障害が観測されており、心臓リハビリにおいて、自律神経機能の定量診断は重要なフォローアップのパラメータになる。東北大学は、心拍数だけでなく、動脈系、心収縮力の血圧反射機能の感受性を定量的に診断することができる全く新しい血圧反射機能測定装置を發明し、特許申請を行った(特願2006-271105)。これまで血圧反射機能の感受性については、血圧変化に対する心拍数の反応における回帰直線の傾きなどで診断を行ってきたが、この方法では心臓の反応は計測できるが、血管や動脈系、左室の収縮性の血圧反射機能については診断することができない。そこで新しく發明された診断装置では、血圧の変動と、動脈の弾性を計測することで、回帰直線から血管の血圧反射の反応性を定量的に診断することができる方法論により動脈血圧反射機能の感受性の定量診断を具現化した。さらにインピーダンス法により心拍出量を計測することで、心収縮性の血圧反射機能の定量診断も具現化している。發明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、および各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、血管の弾性を診断し、血圧の変動に対する血管弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。さらに、インピーダンス法で心拍出量をモニターすることで、心収縮力の左室支配血圧反射の機能診断も具現化している。倫理委員会を経た臨床試験において、健常者に比べ高血圧をもつ症例においては、心臓の血圧反射機能と動脈の血圧反射の感受性がともに低下している傾向が観測されており、高血圧の病態を形成する一部になっている可能性が考えられた。自律神経機能の改善のために、自律訓練法などの応用も提案されている。そこで急性効果の確認のために血圧反射機能の比較を行ったが、自律訓練法の訓練中にむしろ交感神経の賦活化が観測される結果になった。今後、高血圧だけでなく脳神経疾患、自律神経疾患、糖尿病などに伴う自律神経障害、循環器疾患等の精密な診断と治療に幅広い応用が期待できる。

[心臓リハビリテーション (JJCR) 14 (1): 108-114, 2009]

Key words: 動脈血圧反射, 血圧反射感受性, 脈波伝播速度, 自律神経反射, 脈波伝播時間

### 緒 言

うっ血性心不全の症例には、自律神経機能の障害が認められることが知られており、心拍変動は心不全の病態を反映する最も重要なパラメータの一つである。したがって、心臓リハビリテーションにおいてもその重症度の定量的な診断のために、循環動態のゆらぎについての正確に診断をしていけば、医学的に精密なりハビリテーションを施行できることになる。心拍変動や循環動態のゆらぎのパラメータについては、いくつかの方法論につ

いて報告が行われているが、周期性のゆらぎ成分については、呼吸性周期のゆらぎ成分と、より低周波のゆらぎ成分として0.1Hz前後のゆらぎ成分の存在が重要である。この10秒前後の周期のゆらぎ成分は、血圧反射機能の発振によって発生するという仮説が提唱されている。

血圧反射機能は、生体の恒常性を維持する最も重要な制御機構であり、本態性高血圧患者の一部においては、この血圧反射制御の感受性が障害され、血圧が上昇しても自律神経を介した制御機構が働かず、血圧が上昇した

まま維持されることが知られている<sup>1-6)</sup>。特に若年性の高血圧では、この自律神経制御機構の破綻が、本態性高血圧症の病態において、極めて重要な役割を担っていることが報告されている<sup>7-10)</sup>。

これまで、心臓の血圧反射機能の感受性については、血圧を変化させる薬剤などを投与することによる血圧変動に対する反応性の心拍数の変化を計測し、血圧の変動量に対する心拍数の変動量から最小二乗法を用いた回帰直線の傾きを計算することにより、診断が行われてきた<sup>1-10)</sup>。しかしながら、心拍数の変動を観測するだけでは、心臓を支配する自律神経に関する反応性は診断することができるが、動脈系の血管抵抗を支配する自律神経の反応性に関しては診断することはできない。

生理学の教科書にもあるように、例えば、交感神経の緊張時には、心臓交感神経の反応で、心拍数は増加するが、血管系に関しては抵抗血管の拡張などにより、血流量を増加させる方向へ働く<sup>11)</sup>。さらに、血管の反応性も臓器ごと、部位ごとに異なる。このように、自律神経系に関しては、地域性の反応があることが知られており、人体の臓器ごと、領域ごとに異なる反応を呈することも多く、心臓の反応だけで全体を診断することは、必ずしも正しくない。神経変性疾患や糖尿病などで自律神経障害をきたす場合には、自律神経障害の程度は部所により様々な度合いを示すので、心臓と血管の自律神経障害は独立させて診断する必要がある。さらに動脈硬化などにより血管弾性が変化すれば、動脈系の反応性も低下するので、これも、心臓とは独立させて診断しなければならない。

しかしながら、これまでに、動脈系の血圧反射機能を診断する方法論に関しては、その方法論自体、報告されておらず、メドラインで国際医学文献を渉猟しても検索できず、特許庁の特許検索、アメリカ・ヨーロッパの特許検索においてもこのような方法論の特許は過去に申請されていない。また心臓の血圧反射には、心拍変動だけでなく、心臓の収縮性についても自律神経機能の支配が報告されているが、心臓の収縮性についての血圧反射特性については、過去に報告は行われていない。

つまり、現在まで行われてきた心拍数だけを計測する血圧反射機能の診断法では、洞結節を支配する自律神経機能は診断できるが、血管支配の自律神経、心収縮力を支配する自律神経は診断することができない。

そこで、東北大学加齢医学研究所および関連病院群、サイバーサイエンスセンター、大学院医学系研究科、フクダ電子、福島大学などの研究チームは、新しく動脈系

の血圧反射機能を発明し、特許の申請を行い、開発を進めている。以下に概要を説明する。

### 血圧反射機能診断装置の概略

動脈系を支配する自律神経の反応は、必ずしも全く心臓の自律神経反応と同じ方向に反応するわけではなく、様々な外乱や病態の変化に応じて、様々な対応を行ってホメオスタシスを維持している<sup>12-14)</sup>。そこで、血圧反射機能における心臓の反応性だけでなく、動脈の反応性を計測する装置を発明した<sup>15)</sup>。

発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、および各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、動脈の弾性を診断し、血圧の変動に対する動脈弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。この代表例では、心電図と脈波のみの極めて安価で簡便な計測で、血管の血圧反射機能の診断を具体化している。

すなわち、心電図のR波の発生、あるいは心音図のII音の発生により、心臓の収縮開始時点を規定する。心臓収縮の開始時点は、心電図、心音図のほか、超音波による心臓断層法、ドプラ法による血流計測なども応用できるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。さらに上腕、手首、指先、大腿部、あるいは足首などで計測された脈波の立ち上がり時点から、脈波が心臓から到達した時点を計測する。脈波の波形における立ち上がり時点の決定法は、最小脈波からの立ち上がり点による計測、波形の一次微分や二次微分による計測などが考えられるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。また、脈波の計測部位は体外から非侵襲的に計測できる場所ならどこでも可能であり、さらに超音波による血管断層から計測される方法や、ドプラによる動脈波の計測を用いてもよく、MRIの血流波形やCTによる断層像を用いても良いが、これらの方法論に限定されることはない。これらの方法論により、脈波伝播時間の連続計測を行い、血圧の変動に対する反応性の脈波伝播時間の変動を計測する。これと同時に、血圧の変動に対する心拍の変化を計測することにより、血管の血圧反射機能と同時に、心拍の血圧反射機能も計測することができる原理になる。さらに、インピーダンス法により一回拍出量をモニターすれば、心拍変動だけでなく、心収縮性の血圧反射機能定量診断も行うことができる。

さて、脈波伝播速度を使って血圧反射機能を診断する

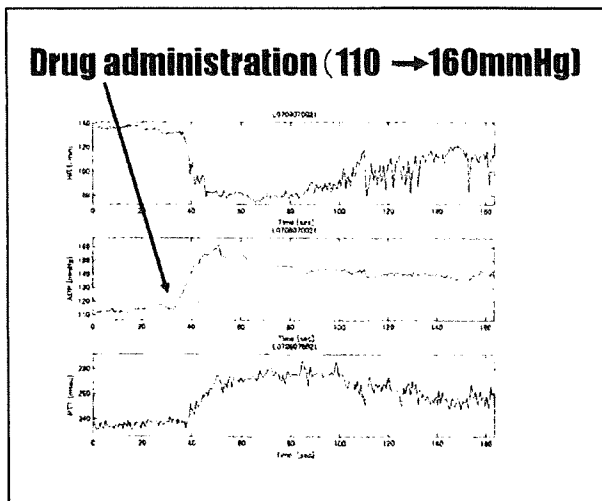


図1 薬剤性の血圧変動に対する血圧反射の時系列記録  
メトキサミンの投与により収縮期血圧が上昇し、血圧反射によって心拍出量が減少し、血管が拡張するので、血圧反射によって心拍数が減少し、脈波伝播速度は増大する。

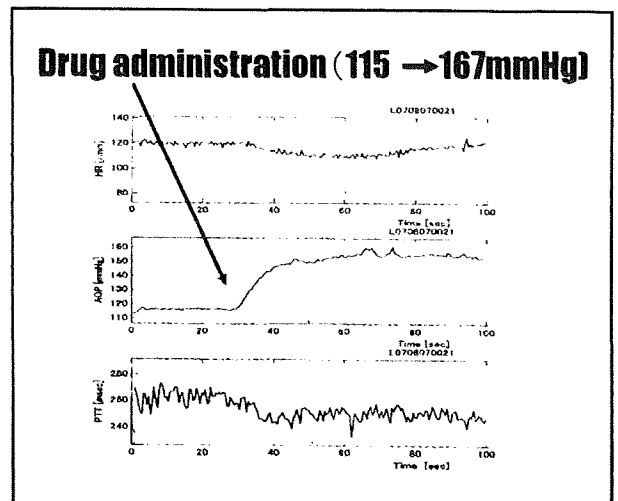


図2 自律神経遮断後の血圧上昇に対する血圧反射の消失の時系列記録  
薬剤性の自律神経遮断により、血圧反射に対する心拍数、脈波伝播時間の反射性変化が消失している。

ことは可能だろうか？

臨床試験に入る前に、動物実験によりこの問題について研究を行った。実験は、健康なヤギを使って行った。図1に提示するように血圧を薬剤性に突然上昇させると、反射性に心拍数は低下し、脈波伝播時間は延長する。ところが、薬理的に自律神経を遮断すると、この血圧反射による反応は消失する(図2)。すなわち、心拍数、脈波伝播時間に現れる血圧反射機能は、明らかに自律神経系によって制御されていることがわかる。自律神経を介した血圧反射機能は心拍、および脈波伝播時間に発現しているので、これを計測すれば、自律神経系の定量診断が具現化する可能性が示唆されたことになる。これらの結果から、心拍、脈波伝播時間から心臓と動脈の血圧反射機能を、同時に診断することができることが判明したので、臨床への展開を試みた。

本研究におけるデータ計測においては、健康ボランティアならびに血圧の高いボランティアなどに対し、倫理委員会認可後、インフォームドコンセント採取の後、計測を行った。対象に心電図モニターを行い、および橈骨動脈に置いた脈圧センサで、脈波の計測を試みた。心電図計測、脈波計測は、比較的簡単に具現化できる汎用性の高いシステムである。図3に代表的な計測システムを提示する。このシステムに、インピーダンス法による心拍出量計測を加えれば、心収縮性の血圧反射機能も計算することができる。

さて、体表からの脈波計測により、本当に、対象の動

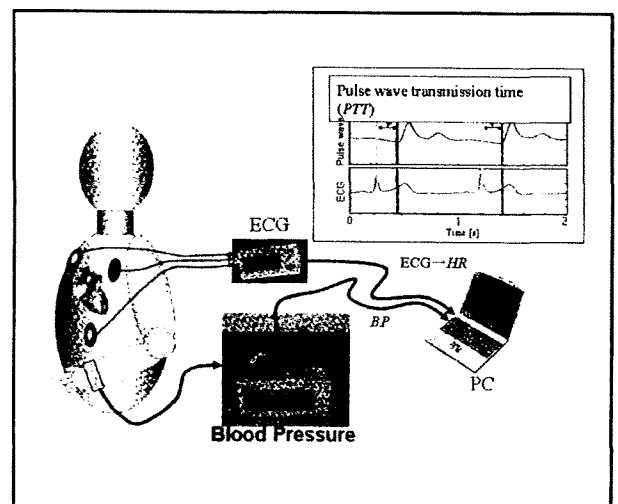


図3 動脈の血圧反射機能診断装置の測定システムの一形態  
心電図のR波から、橈骨動脈の脈波の立ち上がりまでの時間遅れまでのタイムラグにより、脈波伝播時間(Pulse wave transmission time: PTT)が計算される。

脈に伝播される脈動を計測することができているのであろうか？

これを評価するためには、対象となる動脈自身の脈動をリアルタイム計測して観測する必要がある。そこで超音波診断法を用いて、対象となる動脈の内径をオートトレースして時系列変化を観測した。図4に提示するように、検査される動脈内径の時系列変動は、ほぼ体表からのセンサによって観測される動脈圧の変動と同様の形態であり、大動脈弁閉鎖による diastolic notch も観測され

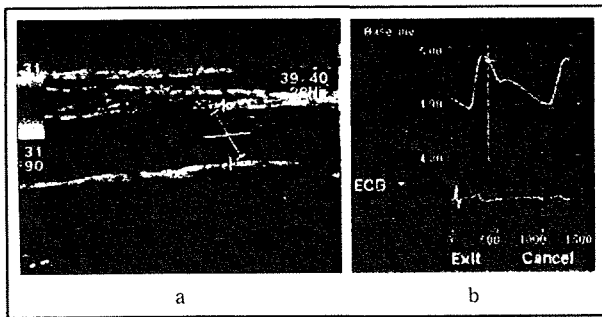


図4 動脈内径の時系列変化

a) 超音波診断法を用いた計測動脈内径のBモード画像と、内径のオートトレース。  
 b) 動脈内径の時系列曲線と心電図記録。  
 超音波診断法により動脈の内径の時系列曲線をオートトレースし、その時系列曲線を観測すると(a)、動脈圧波形とほぼ同様の時系列曲線が得られ、心電図のR波から、脈波伝播時間の後に、動脈の拡張が開始している(b)。すなわち、計測動脈に伝播される脈波による内径の時系列変動が、ダイレクトに脈波によって診断されていることになる。



図5 東北大学病院検査室における臨床試験の一例

医学系研究科倫理委員会の審査を経た後、橈骨動脈脈波、心電図が同時記録されている。ティルトベッドに乗る被験者は大学院医学系研究科内部障害学の上月教授。

ている。したがって、簡便な体表からの圧センサにより、動脈の脈動は観測し得るものと推測された。

これらの基礎実験に則り、動脈の血圧反射機能測定を行った(図5)。心電図および脈波データをADコンバータを介してパーソナルコンピュータに入力し、心拍変動と血圧変動、脈波伝播時間の時系列に対してスプライン補間を用いた方法論により、再サンプリングを行い、離散データとしてデジタル化した後に、平均、標準偏差などの統計量解析を行った。遅れ時間の決定のためには相互相関関数の数学的方法論を応用し、血圧の変動と脈波伝播時間の変動の相互相関関数における最大値を、遅れ時間のポイントとして採用した。また、血圧の変動と心拍変動の相互相関関数における最大値を、遅れ時間のポイントとして採用した。さらに、呼吸性的変動成分を除くために、周波数のバンドパスフィルターを応用し、低周波領域の帯域を抽出して解析に供した。

血圧の変動量をX軸にとり、これに対する脈波伝播時間の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の脈波伝播時間を計測してY軸にとり、得られた2次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから血管の血圧反射機能を計算する。

血圧の変動量をX軸にとり、これに対する心拍数の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の心拍数を計測してY軸にとり、得られた2次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから心拍の血圧反射機能を計算する。

さらに、計測された時系列の周波数解析を行い、低周波ゆらぎ、高周波ゆらぎなどをスペクトル解析結果から算出することができるシステムを構築した。これらの計算により、自律神経機能の推定を行うことができるだけでなく、低周波領域の伝達関数から、 $p$ マックスを推定し、線形性の推定も行うことができる<sup>16-18)</sup>。

この動脈圧反射機能を定量診断する方法論について評価するために、自律神経機能を改善する方法論として定評があるシュルツらによる「自律訓練法」に関して、血圧反射機能の観点から解析を試みた。

## 結果

成人男子の計測データの一例を図6に提示する。右上段の時系列データは、再サンプリング後の時系列曲線であり、座位と仰臥位における心拍、血圧、脈波伝播時間の時系列を提示している。統計処理により座位と臥位の平均値心拍変動RR50,CVRRなどが自動計算されると同時に、スペクトル解析によるゆらぎの解析が行われ、交感神経機能、副交感神経機能のバランスの診断が具現化しており、心拍変動のスペクトル解析、血圧変動のスペクトル解析を行うことができるが、脈波伝播時間のスペクトル解析は新しい方法論であり、世界に過去の報告がないので、動脈系を支配する自律神経機能を診断する新しい方法論として今後の症例の蓄積による研究の進展が待たれる。

脈波伝播時間のスペクトル解析により、血管運動性の自律神経機能の診断が具現化する可能性があるものと期



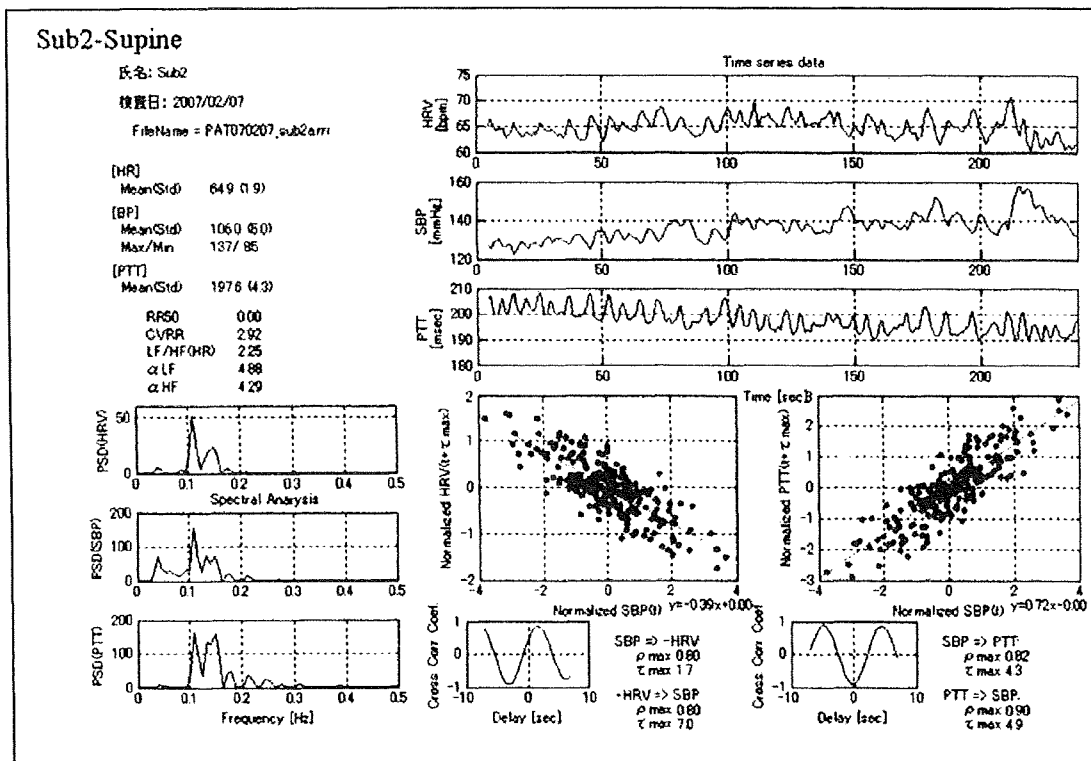


図6 心臓と動脈の血圧反射機能診断装置の検査結果の一例  
 被験者の心拍、血圧、脈波伝播時間の時系列と、それぞれの時系列のスペクトル解析結果。心臓と動脈の血圧反射機能の回帰直線が右下に提示されている。

表1 自律訓練法の血行動態に与える影響

	Before	During	After
HR	66.8±9.6	67.2±8.3	66.7±9.0
BP	119.5±8.2	120.2±10.7	117.8±12.0
PTT	144.0±15.6	144.7±16.4	144.6±16.0
SV	80.9±13.4	82.1±13.4	80.3±13.8
TPR	16.0±2.2	15.8±2.3	15.7±2.5

表2 自律訓練法の血圧反射機能に与える影響

	Before	During	After
LF/HF	1.76±0.87	5.85±4.82	2.19±1.59
BP-HR	0.64±0.30	0.73±0.31	0.72±0.29
BP-PTT	0.30±0.16	0.43±0.22	0.38±0.15
BP-SV	0.22±0.02	0.02±0.01	0.02±0.01

待される。2つの時系列信号の間の相互相関関数が計算され、遅れ時間の決定から血圧反射機能の感受性が計算できる。

本発明における血圧反射感受性計測システムにおいては、心臓の血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能も計測できる点に最大の特徴がある。相互相関関数による遅れ時間の設定の後、血圧の上昇に対する脈波伝播時間の変動を求め、血管の血圧反射機能における感受性の評価を行う。その一例を提示する。

血圧反射機構のメカニズムを考察すれば、血圧が増加すると、反射的に血圧を低下させるために血管が緩み、

血管の弾性が柔らかくなる方向へ向かうので、脈波伝播時間は増加する方向へ向かう理論である。そこで、相互相関関数の計算結果から反射機能の遅れ時間を計算し、血圧変動に対する血管の弾性の反射性の反応を計算したところ、図6に提示するように、時系列にゆらぎが存在するためにばらつきは認めるものの、血圧が増加すると脈波伝播時間は増加する傾向を明らかに認め、有意の正相関が観測されているのがわかる。倫理委員会の審査を経て本研究において計測した症例においては、安定した計測が可能な例では、ほぼ全ての症例で正相関が観測される傾向を認めた。したがって、血圧変動と脈波伝播時

間変動の最小二乗による回帰直線の傾きから、動脈系の血圧反射機能が計算できる原理になる。動脈血圧反射機能の感受性を示す傾きの計算にあたっては、周波数フィルターを用いて相互相関から計算される周波数帯域をバンドパスフィルターで選択して解析に供した。図6に結果の一例を提示する。

方法論の確立ののち、シュルツの「自律訓練法」に関して実験を試みた。被験者は13例の健康成人男子であり、インフォームドコンセントを書面で採取。20分間の安静の後、シュルツのプロトコルに則り、自律訓練法を試みた(表1)。症例は全て自律訓練法の経験のない初回検査である。血行動態の時系列曲線に有意な変動は観測されなかったが、初回のためか、自律訓練法の試行中にLF/HFの増大傾向を認め、交感神経の賦活する傾向がある可能性を認め、また、脈波伝播時間に診る動脈の血圧反射機能に関しては、自律訓練法の試行中は安静時に比較して感受性が増加し、訓練後に低下する傾向を認めている(表2)。

このように、自律訓練法には、血圧反射機能を介した自律神経機能に対する効果があるのかもしれない。

## 考 察

言うまでもなく、本態性高血圧症の発症において、血圧反射機能は最も重要な循環動態制御機構の一つであり、これまでに膨大な様々な方向性からの研究が行われてきている。生理学の教科書には、血圧の上昇に対する血圧反射を介した心拍数の減少が、ホメオスタシスの概念を説明する代表例として採り上げられている。

これらの研究は全て血圧制御における心拍の関与を提示したデータであり、血圧反射制御系における血管の要因の関与について報告した論文はほとんどなく、また、血管の弾性に血圧反射制御の感受性を計測する方法論の診断機器は、過去の特許文献を検索しても、日本、米国、EU特許には、一つもない。

最近、本邦で開発され普及しつつある腕と足首の脈波計測による脈波伝播速度の簡便な計測装置は、臨床最前線における血管弾性の簡便な計測を具現化した。動脈硬化などで障害される血管弾性のパラメータとして急速に普及している<sup>19-22)</sup>。この方法論を応用すれば、世界で初めて、生体の血圧反射制御機構の血管反応性に注目した血圧反射感受性が計測できる原理となるので、新しい知的財産として特許を申請した<sup>15)</sup>。

本システムにより、心拍変動のパラメータや心拍変

動、血圧変動のスペクトル解析による自律神経機能評価だけでなく、脈波伝播時間のスペクトル解析も行うことができる。動脈系のゆらぎ解析は過去に報告がなく、地域性反応がある自律神経系における新しい機能診断として、将来性が注目される。

この新しいシステムは、心拍に現れる心臓血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能感受性も計測することができるので、新しい方法論として、脳神経系に疾患をもつ患者や、自律神経疾患をもつ患者、糖尿病の自律神経機能障害、循環器疾患の患者や高血圧患者などにおける適切なフォローアップなどへ幅広い応用が期待される。すなわち、脳神経系の機能障害や自律神経機能障害では、心臓だけでなく血管系の精密な自律神経機能を行うことにより精密な診断と治療が具現化することが期待できる。

## 結 語

心臓の血圧反射を診断する方法論についてはこれまで様々なアプローチが試みられてきたが、血管系の血圧反射機能を診断する方法論は、現在、世界中に一つも存在しない。心臓だけでなく動脈系の自律神経機能を精密に定量的に診断することで、より正確な自律神経機能の診断が具現化するものと大きく期待される。

## 文 献

- 1) Alexander N, DeCuir M: Sinoaortic baroreflex system and early pressure rise in renal hypertensive rabbits. *Am J Physiol* 213 (3): 701-705, 1967 Sep
- 2) Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW et al: R Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation* 39 (1): 48-54, 1969 Jan
- 3) Hesse C, Charkoudian N, Liu Z et al: Baroreflex sensitivity inversely correlates with ambulatory blood pressure in healthy normotensive humans. *Hypertension* (Epub ahead of print): 2007 May 14
- 4) Ormezzano O, Baguet JP, Francois P et al: Is there any real target organ damage associated with white-coat normotension? *Clin Auton Res* 14 (3): 160-166, 2004 Jun
- 5) Lantelme P, Khettab F, Custaud MA et al: Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens* 20 (5): 935-944, 2002 May
- 6) Lantelme P, Milon H, Gharib C et al: White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension*

- 31 (4) : 1021-1029, 1998 Apr
- 7) Eckberg DL : Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation* 59 (4) : 632-636, 1979 Apr
  - 8) Welsh K, Ward A, Hanson P : Exercise blood pressure and baroreflex function in borderline hypertensive and normotensive young men. *Clin Sci (Lond)* 68 (6) : 631-638, 1985 Jun
  - 9) Iwase N, Takata S, Okuwa H et al : Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. *J Hypertens* 2 (suppl 3) : S409-411, 1984 Dec
  - 10) Labrova R, Honzikova N, Maderova E et al : Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res* 54 (6) : 593-600, 2005
  - 11) 血管の神経性調整と液性調節. “新生理学講義” 鈴木泰三, 星 猛. 編. 南山堂, pp191-198, 1980
  - 12) Reid JL, Dollery CT : Central and peripheral catecholamine mechanisms in circulatory control. *Cardiology* 61 (suppl 1) : 113-124, 1976
  - 13) Monahan KD : Effect of Aging on Baroreflex Function in Humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Epub ahead of print] 2007 Apr 18
  - 14) Leotta G, Rabbia F, Milan A et al : Effects of birth weight on spontaneous baroreflex sensitivity in adult life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 17 (4) : 303-310, 2007 May
  - 15) 特許出願 2006 - 271105, 発明者 : 山家智之, 吉澤 誠, 仁田新一 他, 出願人 : 東北大学, 福島大学, フクダ電子, 「血管血圧反射機能診断装置」
  - 16) Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A et al : Evaluation of the Effect of Visual Stimulation on Humans by Simultaneous Experiment with Multiple Subjects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 5 (1) : 5572-5575, 2005
  - 17) Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A et al : Assessment of emotional reaction induced by visual stimulation based on cross-correlation between pulse wave transmission time and heart rate in the Mayer wave-band. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 4 : 2411-2414, 2004
  - 18) Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A et al : Related Articles Quantitative evaluation of the effect of visually-induced motion sickness using causal coherence function between blood pressure and heart rate. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 4 : 2407-2410, 2004
  - 19) Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K et al : Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 25 (3) : 359-364, 2002 May
  - 20) Yambe T, Kovalev YA, Milyagina IA et al : A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother* 58 : S91-94, 2004 Oct
  - 21) Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y et al : Chronoecological health watch of arterial stiffness and neuro-cardio-pulmonary function in elderly community at high altitude (3524 m), compared with Japanese town. *Biomed Pharmacother* 59 (suppl 1) : S58-67, 2005 Oct
  - 22) Yambe T, Meng X, Hou X et al : Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomed Pharmacother* 59 (suppl 1) : S177-179, 2005 Oct

## 日常生活における中等度以上の活動頻度 および 活動継続時間の特徴と運動耐容能の関係

Frequency and duration of moderate to vigorous physical activity  
and its relationship with exercise capacity among participants  
in Phase III cardiac rehabilitation program

かわむらたかゆき<sup>\*1</sup>, いしだあつこ<sup>\*2,3</sup>, かなざわまさゆき<sup>\*2</sup>, もり のぶよし<sup>\*2</sup>, いたう おさむ<sup>\*2</sup>, こうづきまさひろ<sup>\*2</sup>  
河村孝幸<sup>\*1</sup>, 石田篤子<sup>\*2,3</sup>, 金澤雅之<sup>\*2</sup>, 森 信芳<sup>\*2</sup>, 伊藤 修<sup>\*2</sup>, 上月正博<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>東北福祉大学 予防福祉健康増進センター, <sup>\*2</sup>東北大学大学院医学系研究科 内部障害学分野  
<sup>\*3</sup>医療法人川平内科

### 抄 録

**【目 的】**健康増進や心血管疾患の予防を目的とした運動指針では moderate, あるいは3METs 以上の活動強度で行われる身体活動量を確保することが推奨されている。本研究では, 4秒ごとの身体活動強度を評価, 記録可能な装置を用いて, 維持期心臓リハビリテーション教室に参加する虚血性心疾患患者, および冠危険因子を有する者の中等度以上の身体活動パターンと運動耐容能の関係について検討した。

**【対象および方法】**維持期心臓リハビリテーション教室に参加している10名(男性8名, 女性2名, 年齢68±7歳, BMI 24.8±4.6kg/m<sup>2</sup>)が多メモリー加速度計付歩数計(Lifecorder EX 4秒版, LC<sub>4</sub>)を装着し, ランダムに選んだ月~金曜日までの連続する5日間のデータを分析した。同時期に心肺運動負荷試験を実施し, 換気性作業閾値(VO<sub>2@VT</sub>)と最高酸素摂取量(VO<sub>2@peak</sub>)を求めた。

**【結 果】**対象者のVO<sub>2@VT</sub>, およびVO<sub>2@peak</sub>は, それぞれ12.3±4.1mL/kg/min, 20.7±4.9mL/kg/minであった。LC<sub>4</sub>によって評価した中等度以上の累積身体活動時間は37.0±29.2min/dayであり, 8秒以上, 16秒以上, 32秒以上, 60秒以上, 120秒以上, 180秒以上持続して実施された中等度以上の累積身体活動時間は33.6±28.1min/day, 29.7±26.2min/day, 25.2±23.0min/day, 19.6±18.4min/day, 11.5±11.6min/day, 7.8±8min/dayであった。中等度以上の累積身体活動時間とVO<sub>2@VT</sub>の間には, 継続時間幅に関わらずr=0.64~0.76の有意な正の相関(p<0.05)が認められたが, VO<sub>2@peak</sub>との間には有意差は認められなかった。

**【結 語】**日常生活において, 中等度以上の身体活動時間を継続的, 断続的に関わらず確保することは, 日常活動子備能を規定するVO<sub>2@VT</sub>の維持・改善に寄与する可能性が示唆された。

〔心臓リハビリテーション (JJCR) 14 (1) : 119-122, 2009〕

Key words : 身体活動量, 心肺運動負荷試験, 維持期心臓リハビリテーション, 換気性作業閾値

### はじめに

健康増進や心血管疾患の予防を目的とした運動指針では「3METs以上」の活動強度で行われる身体活動量を確保することが推奨されている<sup>1-3)</sup>。中高年者でコントロールされている慢性疾患を有する者については, 10分間以上持続した「中等度, または高強度(主観的疲労感に基づく)」の身体活動を1日合計20~30分間, 週3~5日以上行うことが目標とされている<sup>4)</sup>。心臓リハビリテーションにおける運動療法では, 心肺運動負荷試験

(CPX)によって求められた換気性作業閾値(VO<sub>2@VT</sub>)を, 回復期~維持期における運動療法施行時の運動処方作成や入院前の日常活動強度水準を推定しうる値であることから, 患者教育の場面においても活用されている<sup>5)</sup>。動脈硬化性疾患の二次予防として, 食事療法に加え, 身体活動量の確保と活動水準を満たすうえで前提となる運動耐容能の改善が, とりわけ重要と考えられている<sup>6,7)</sup>。一方で, 虚血性心疾患患者の運動耐容能は同性, 同年代の健常者に比べて低値であることが報告されている<sup>5,8)</sup>。これまでに, 健常者を対象とした加速度計