

図-4 運動施設のない一般病院でのスポーツ運動療法
 a. 病院待合室を卓球場に。
 b. 会議室でエアロビックダンス。

数が上昇するために多少の心拍数上昇は許容範囲としている。心拍数のほかに自覚的運動強度(RPE)を用いることもある。参加者が熱中するあまり、高強度の運動が長く続いていると指導者が判断した場合は適宜休憩を取り入れ、心拍数の再確認を行うようにしている。

運動頻度は少なくとも週3回行うのがよいとされている。集団スポーツ運動療法は週1~2回行われ、残りは自宅での歩行運動、または他のスポーツ施設で個人的に実施するように指導している。筆者が以前勤務していた一般病院での8年間の集団スポーツ運動療法(図-4)の長期脱落率は63%であった⁷⁾。

脳血管障害に対する運動療法

脳血管障害での運動療法は、いわゆる理学療法分野で主として麻痺に対して神経筋促通訓練、関節可動域訓練や筋力増強訓練などが行われているが、心肺フィットネス向上や動脈硬化性疾患の再発予防に焦点をあてて、有酸素運動主体の運動療法を積極的に導入している施設は少ない。介護予防領域においても、介護度(自立度)が問題とされているために、すでにADL(activities of daily living)が自立している軽症脳卒中患者やTIA(transient ischemic attack)患者を対象に心肺フィットネスを高め、自立度を維持・向上させ、将来の動

脈硬化進行を抑制する目的で運動療法を行うという視点に欠けていると思われる。

脳血管障害患者の日常のリハビリテーション場面で、理学療法士や作業療法士が行う一般的な訓練のみでは、心肺フィットネスを高めるまでの負荷が達成されていないという報告もあり、意識的に有酸素運動を導入していかないと、脳卒中患者の体力不足は解消されない⁸⁾。

すでに、脳卒中の発症予防(一次予防)に関しては、メタ分析で中等度から高強度の身体活動が発症リスクを低減させることが知られている⁹⁾。また再発防止(二次予防)については、看護師を中心とする集約的なケアは患者の行動変容を促し、危険因子(高血圧、BMI高値、身体不活動)を改善させることが示されている¹⁰⁾。

澤ら¹¹⁾は、脳卒中患者に対してAT(anaerobic threshold)レベルでのトレーニングを4週間実施し、トレーニング前後に心肺運動負荷試験による耐容能測定とグルコースクランプ法によるインスリン感受性を測定し、GIR(glucose infusion rate)が有意に改善したことを報告している。また間嶋¹²⁾は、外来通院の脳卒中患者の日常活動量として歩数計を用い、1日平均10,000歩の歩行運動によって、インスリン抵抗性が有意に低下したことを報告している。有酸素トレーニングが心肺フィットネスの改善とともにインスリン抵抗性を改善させることは、動脈硬化性疾患の進展および

表-1 Hamburger Turnerschaft von 1816でのプログラム
一番下に心臓病患者のスポーツがあるが、これがAHG
である。このスポーツクラブの会員数は7,000名を超え
る。

・エアロビックダンス	・体操	・太極拳
・バドミントン	・バレー	・バスケットボール
・アーチェリー	・サッカー	・ハンドボール
・柔道	・空手	・ボウリング
・水泳	・スカッシュ	・ダンス
・テニス	・卓球	・バレーボール
・ちびっ子クラブ(Kinderclub)		
・ガン患者のためのスポーツ(Sport in der Krebsnachsorge)		
・股関節置換術後患者の体操(Orthopaedische Gymnastik)		
・高齢者のスポーツ(Seniorensport)		
・心臓病患者のスポーツ(Ambulante Herzgruppe)		

発症予防に寄与するものと考えられ、脳卒中患者に対しても積極的に有酸素運動を指導することは有用と考えられる。

すでに、AHA(American Heart Association)では脳卒中後の身体活動と運動に関する勧告を出しており、有酸素運動が心血管疾患の発症リスクを抑える効果のあることを挙げている。その具体的実施内容は、歩行・トレッドミル・自転車こぎ・手こぎエルゴメータなどをpeak $\dot{V}O_2$ の40~70%、心拍予備能の40~70%、最大心拍数の50~80%またはRPEの11-14の強度で週3~7回、20~60分実施することとしている。その他の運動では、筋力増強運動と柔軟性を高める運動を神経筋協調運動とともに行うこととしている¹³⁾。

しかしながら、わが国では脳卒中患者が心肺フィットネス向上や動脈硬化性疾患発症予防のために長期にわたり参加できるスポーツ・運動施設や運動指導者はまだ少ないのが現状であり、医療機関との連携も十分とはいえない。今後の発展に期待したい。

慢性期運動療法の問題点と将来

わが国のスポーツクラブや運動施設も単にス

ポーツを行うだけでなく、有患者や虚弱者にも対象を広げてウェルネスに関するさまざまな活動を行い、地域に密着したクラブとしての発想転換が迫られているように思われる。この点先述したドイツを中心とするヨーロッパのスポーツクラブが参考になると思われる。


ドイツでは、地域密着型のスポーツクラブが全国に70,000あまり存在している。ドイツのスポーツクラブは、競技スポーツを志向するチームを頂点として、一般会員も参加できるピラミッド型の構造となっている。大半のクラブは、競技スポーツよりも需要がはるかに多い健康スポーツに焦点を合わせており、公共性を重視し、低料金で会員になることができる。Jリーグが、ドイツのスポーツクラブをモデルにしていることはすでに知られている。心臓病の維持期リハビリテーションはここを中心に展開されている。多くのスポーツクラブには、心臓病患者のための運動プログラムが用意されている。例えば、ハンブルグで最も古いとされているスポーツクラブ、Hamburger Turnerschaft von 1816(1816年に設立された)には数々のスポーツプログラムがあるが、その中に心臓病患者のスポーツも含まれている。また、心臓病患者のプログラム以外にも股関節置換術後患者やがん患者のための良質なプログラムが整備されていることが特筆に値する(表-1)。どんな田舎町に行ってもスポーツクラブが存在し、地域住民が手軽にスポーツに親しめるという素地ができていたのである。

また、施設での運動療法に限らず、例えば公園や歩道での簡単な運動器具や案内板の設置も気軽に運動に親しむ動機づけになるであろう。行政当局者もイベントばかりでなく、地域住民が毎日気軽に運動できるような対策を講じるべきである。この点に関しては、都市整備計画と関連させて考えていく課題であろう。慢性期患者の運動療法が普及するためには、運動施設の充実、指導員ならびに医師の質の向上と量の確保、そしてとりわけ経済的な保証が必要であると結論づけられる。

文 献

- 1) Hamm, L. F., Leon, A. S. : Exercise training for

- the coronary patient. Rehabilitation of the Coronary Patient Wenger, N. K. and Hellerstein, H. K. eds. Churchill Livingstone New York, 367-402, 1992.
- 2) 牧田 茂, 山口樹里: 西ドイツにおける心臓病患者の運動療法について. 臨床スポーツ医学 6: 449-455, 1989.
 - 3) Nohara, R. et al.: Cardiac Sports Rehabilitation for patients with ischemic heart disease. Jpn. Circ. J. 54: 1443-1450, 1990.
 - 4) 村山正博: 運動療法に関する診療基準. Jpn. Circ. J. 55(Suppl. 3): 386-397, 1991.
 - 5) 佐藤真治ら: 太極拳は維持期冠動脈疾患患者の圧受容体反射感受性(BRS)を改善する. 心臓リハビリテーション 13: 53-56, 2008.
 - 6) 佐藤真治ら: 太極拳が高齢心疾患患者の運動耐容能に及ぼす影響. 心臓リハビリテーション 11: 137-139, 2006.
 - 7) 牧田 茂ら: 8年間にわたる長期集団スポーツ運動療法の実績とその評価—運動施設のない一般病院の試み—. 京都医学会雑誌 45: 1-7, 1998.
 - 8) MacKay-Lyons, M. J., Makrides, L.: Cardiovascular stress during a contemporary stroke rehabilitation program: is the intensity adequate to induce a training effect? Arch. Phys. Med. Rehabil. 83: 1378-1383, 2002.
 - 9) Lee, C. D., Folsom, A. R. et al.: Physical activity and stroke risk. A meta-analysis. Stroke 34: 2475-2482, 2003.
 - 10) Joubert, J. et al.: Integrated care improves risk-factor modification after stroke: initial results of the integrated care for the reduction of secondary stroke model. J. Neurosurg. Psychiatry 80: 279-284, 2009.
 - 11) 澤 貴広ら: 脳卒中患者のATレベルの運動療法によるインスリン感受性改善効果の検討. 日本臨床スポーツ医学会誌 9(4): S75, 2001.
 - 12) 間嶋 満: 軽症脳卒中患者におけるインスリン抵抗性の改善に対する歩行の効果. Jpn. J. Rehabil. Med. 46(4): 246-250, 2009.
 - 13) Gordon, N. K. et al.: Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors. Stroke 35: 1229-1239, 2004.



妊婦スポーツの安全管理

好評発売中

妊婦スポーツの安全管理

編集●日本臨床スポーツ医学会学術委員会

❖妊娠中の健康管理・増進のための妊婦スポーツは、適正な運動強度のプログラムはもちろんのこと、十分な安全管理のもとで実施しなければならない。また、母体と胎児という2つの個体の安全管理を同時に行わなければならない。本書では、妊婦のスポーツ活動が母児の各種生理機能に及ぼす影響（メリットとデメリット）、さらに妊婦スポーツの実際について詳細に解説している。

●B5判・136頁・2色刷／定価3,360円(本体3,200円+税5%) ISBN978-4-8306-5140-3

Ⓐ
文光堂
http://www.bunkodo.co.jp
〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7
tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

PAD 患者の評価方法

牧田 茂¹⁾

Key Words 末梢動脈疾患 (PAD) 間欠性跛行 足関節上腕血圧比 (ABI) 近赤外線分光法 (NIRS)

内容のポイント Q&A

Q1 PAD を疑ったらまず何をすべきか？

跛行に関する問診と動脈硬化の状態を評価する。脊椎管狭窄症との鑑別が重要である。PAD 患者は全身の動脈硬化が進行していることが多いので、脳血管系、心循環器系の評価を行い、危険因子を把握する。

Q2 ABI の対象と判定をどのようにしたらよいか？

労作性の下肢症状を呈する患者、50～69 歳で心血管系のリスクファクター（特に糖尿病と喫煙）を有する患者、リスクファクターの有無に関係なく 70 歳以上の患者、以上は ABI を測定することが望ましい。足関節部収縮期血圧 / 上腕動脈収縮期血圧で表され、0.9 以上が正常値である。糖尿病歴の長い患者や透析患者は、動脈壁が高度に石灰化しており、見かけ上 ABI が高値を示すことがある。

Q3 跛行の評価をいかに行うか？

トレッドミルにより歩行運動負荷試験で、疼痛が出現するまでの距離 (initial claudication distance : ICD) と痛みのために歩行不可能となるまでの距離 (absolute claudication distance : ACD) を測定する。トレッドミルがなくても、爪先立ち運動や廊下歩行でも簡便に評価できる。歩行距離が運動療法の効果を最もよく表す。

Q4 血管造影と血管エコーと MRA をどのように使い分ければよいか？

血管造影は「ゴールドスタンダード」な画像検査とみなされているが、ある程度のリスクが伴う。超音波検査法は ABI などの客観的診断法と併用することにより、非侵襲的に病変の有無、狭窄の程度、血管径の計測、プラーク性状、血行動態の観察などの局所の詳細な観察がベッドサイドでリアルタイムに可能で、MD-CT や MRA に比較して造影剤を使用せず安価に診断できるなどの利点がある。末梢動脈疾患に対する治療指針である TASC II においても血管超音波法が推奨されている。

* Evaluation of PAD patients

¹⁾ Shigeru Makita MD

埼玉医科大学国際医療センター心臓リハビリテーション科

末梢動脈疾患(peripheral arterial disease : PAD)の重症度の分類として Fontaine 分類¹と Rutherford 分類²が知られている(表 1)。

間欠性跛行(intermittent claudication)は PAD 患者の訴えとしてよくみられる症状で、動脈の閉塞部位に応じて、腓腹部・大腿部・殿部・腰部の痛みや“脚のつった感じ”が一定の距離の歩行時に出現し、休息により症状が消失することが特徴である。

症状の進行により虚血が増悪すると歩行時のみならず安静時にも痛みが出現し、さらには組織の潰瘍・壊死がみられる、いわゆる重症下肢虚血(critical limb ischemia : CLI)に至る。間欠性跛行のみでは患肢の予後は良好であるが、重症下肢虚血では患肢の切断を余儀なくされる場合もしばしばであり、また生命予後も不良となる³⁾。

PAD はアテローム性動脈硬化症により下肢主幹動脈の狭窄や閉塞をきたす。間欠性跛行を呈する患者の安静時血流は正常である。筋に血液を供給する動脈に閉塞・狭窄があると運動時の筋血流増加が制限されるため、跛行症状と関連のある酸素供給と筋代謝の不均衡が生じる。以上より運動負荷検査や画像診断が重要となる。

PAD の運動療法は Fontaine 分類Ⅱ度がよい適応とされている。本稿では主に PAD 跛行症例の診断について解説する。

■表 1 Fontaine 分類と Rutherford 分類

Fontaine 分類		Rutherford 分類	
度	臨床所見	度 群	臨床所見
I	無症候	0 0	無症候
IIa	軽度の跛行	I 1	軽度の跛行
		I 2	中等度の跛行
IIb	中等度から重度の跛行	I 3	重度の跛行
		II 4	虚血性安静時疼痛
III	潰瘍や壊疽	III 5	小さな組織欠損
		III 6	大きな組織欠損

(日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ，メディカルトリビューン，2008，p50 より)

(1) 問診

まず問診が重要であり、間欠性跛行・痛み・冷感などの症状の有無を聴取する。間欠性跛行では脊柱管狭窄症などの整形外科疾患によるものとの鑑別が臨床的に必要となるため、跛行の症状、運動負荷や体位による症状の変化についての聴取が重要となる。

典型的な跛行症状がない患者、あるいは無症候性患者でも歩行が制限されることがある。併存症(たとえばうっ血性心不全、重症肺疾患、筋骨格系疾患など)のため下肢に症状が生じるまで運動できない患者や運動耐容能のかなり低下した患者では、典型的な跛行症状が生じないことがある。したがって、PAD が疑われる患者には、下肢運動中に歩行能力を限定するようななんらかの制限があるかどうかを問診しなければならない。

(2) 診察

全身の診察にあたっては、両側上腕血圧測定、心雑音聴診、不整脈の評価、腹部の触診(動脈瘤の除外)などが重要となる。PAD の身体所見で、足部の皮膚色調や皮膚温低下、筋萎縮などがみられる。頸動脈、大動脈、大腿動脈の血管性雑音は乱流に起因し、重篤な動脈病変を意味している。

末梢血管の診察には、橈骨動脈、尺骨動脈、上腕動脈、頸動脈、大腿動脈、膝窩動脈、足背動脈および後脛骨動脈の拍動の触診が必要である。後脛骨動脈は内踝部で触診する。健康な成人の少数例において、足関節レベルで前脛骨動脈が分岐するため足背動脈を触知できないことがある。このような場合、前脛骨動脈末梢の状態は足関節で触知できる。また、同様に排骨動脈の終枝が外踝部で触知できることもある。動脈拍動は両下肢で評価すべきである。

内腸骨動脈に単独閉塞のある患者では、殿筋跛行(男性では陰萎)を生じることがある。同様の症状は、総腸骨または外腸骨動脈に狭窄のある患者でもみられる。これらの患者もまた、安静時動脈拍動は正常でも、運動後に足部動脈拍動が消失す

■表2 間欠性跛行の鑑別診断

疾患	部位	有病率	症状	運動による影響	安静による影響	体位による影響	その他の特徴
腓腹部 IC	腓腹筋	成人の 3~5%	痙攣, うずくような不快感	再現性のある発現	直ちに軽減	なし	運動によって非定型の下肢症状を示すことがある
大腿部および殿部 IC	殿部, 腰部, 大腿部	まれ	痙攣, うずくような不快感	再現性のある発現	直ちに軽減	なし	陰萎, 単独の腸骨動脈疾患においては正常な足部動脈拍動を示すことがある
足部 IC	足底弓	まれ	運動時の激しい痛み	再現性のある発現	直ちに軽減	なし	しびれも発現することがある
慢性コンパートメント症候群	腓腹筋	まれ	張るような, 裂けるような痛み	多量の運動(ジョギング)後	非常にゆっくりと治まる	挙上により軽減	典型的な筋肉量の多いスポーツ選手
静脈性の跛行	下肢全体, 腓腹部でより重篤	まれ	張るような, 裂けるような痛み	歩行後	ゆっくりと治まる	挙上により速やかに軽減	腸骨大腿静脈深部静脈血栓症の病歴, 静脈うっ滞, 浮腫の徴候
神経根圧迫	下腿下方に広がる	一般的	鋭く刺すような痛み	座位, 立位または歩行で誘発される	しばしば安静時にも発現	体位変換により改善	腰痛の病歴, 座位により悪化, 仰臥位や座位で軽減
症候性 Baker 嚢腫	膝の後面, 腓腹部下方	まれ	腫脹, 圧痛	運動に伴う	安静時にも発現	なし	間欠的ではない
股関節炎	外側腰部, 大腿部	一般的	うずくような不快感	強度の異なる運動後	すぐには軽減しない	体重負荷がない場合に改善	症状は多様, 変形性膝関節症の病歴
脊柱管狭窄症	大抵両側殿部, 下腿後面	一般的	痛みと脱力感	IC に類似した症状を呈することがある	多様に軽減するが回復に長い時間を要する	腰椎の屈曲で軽減	立位および脊椎伸展で悪化
足部/足関節炎	足関節, 足部, 足底弓	一般的	うずくような痛み	強度の異なる運動後	すぐには軽減しない	体重負荷をなくすことで改善することがある	症状は多様, 活動レベルとの間に連関がみられ安静時にも発現することがある

IC: 間欠性跛行

(日本脈管学会編: 下肢閉塞動脈硬化症の診断・治療指針 II, メディカルトリビューン, 2008, p38 より)

ることがある。足部動脈拍動の消失は足関節血圧の低下と同時に起こるが、これは運動中の筋血管拡張のため末梢血圧を維持するための血流を主幹動脈が(閉塞病変の存在下では)十分供給できないことに起因する。

動脈拍動の触知は有用ではあるが、足部動脈拍動消失は PAD の過剰診断につながりかねない。また一方で、跛行症状から PAD と診断するには不十分である。したがって、PAD の疑われる患者は、足関節上腕血圧比 (ankle-brachial index:

ABI) や後述のその他の血行動態や画像による無侵襲検査により確定診断されなければならない。

(3) 鑑別診断

表2は間欠性跛行の鑑別診断を示している。

腰部脊柱管狭窄症との鑑別は重要であるが、問診にてある程度の鑑別は可能で、その後 MRI などの画像所見を参考に確定する。以下に鑑別診断におけるポイントをあげる。

① 脊柱管狭窄症による下肢症状は緩徐に生じてくる。急性発症の激しい腰痛・背部痛で体動の影

響を認めない場合は、急性大動脈解離を含む血管性疾患や脊椎感染および腫瘍を疑う。大動脈解離や大動脈瘤は致命的な急性疾患であるため鑑別として重要である。特に激しい痛みを伴う場合は、解離・破裂・切迫破裂や分枝動脈の閉塞を起こしていることがある。

② 脊柱管狭窄症による下肢症状は、立位や歩行などにより出現あるいは増悪するのが通常である。安静時や夜間痛を伴う場合は、脊椎感染や腫瘍あるいは血管性疾患を除外する必要がある。また前屈姿勢で歩行したり、前かがみで下肢症状が改善することは、脊柱管狭窄症に特徴的である。間欠性跛行が明白でも前屈姿勢なら長時間自転車に乗ることができる。これに反して PAD による下肢痛の場合には休息によって改善を示すものの、姿勢による改善は認められないのが特徴である。歩き始めからの歩行障害は、腰椎部の狭窄よりも頸椎や胸椎での脊髄症を念頭に置き知覚・運動障害(脱力)を伴うかも知れぬ。

(4) その他の検査

PAD は全身の動脈硬化症を反映するので、脳血管、頸動脈、冠動脈等の評価が必要になる^{4,5)}。また動脈硬化の危険因子(高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙等)の評価や腎機能の評価も重要となる。

(5) その他の評価法

患者の立場に立ち QOL を重視した評価法として、質問紙による評価法が考案されている。SF-36 (Medical Outcomes Short Form 36) と WIQ (Walking Impairment Questionnaire) である。SF-36 は、8 つの健康概念を測定するための複数の質問項目から成り立っている。① 身体機能、② 日常役割機能(身体)、③ 日常役割機能(精神)、④ 全体的健康感、⑤ 社会生活機能、⑥ 体の痛み、⑦ 活力、⑧ 心の健康である。それぞれの下位項目の質問に答えることで健康関連 QOL が評価できる。また WIQ は、PAD に伴う間欠性跛行患者に対して歩行時における不快感の原因と程度、患者の歩行距離、歩行速度、階段を上がる能力を評価する疾患特異的な質問票である。どちらも使用にあたっては申請が必要となるので注意が必要である。



ABI の測定方法 (図 1)

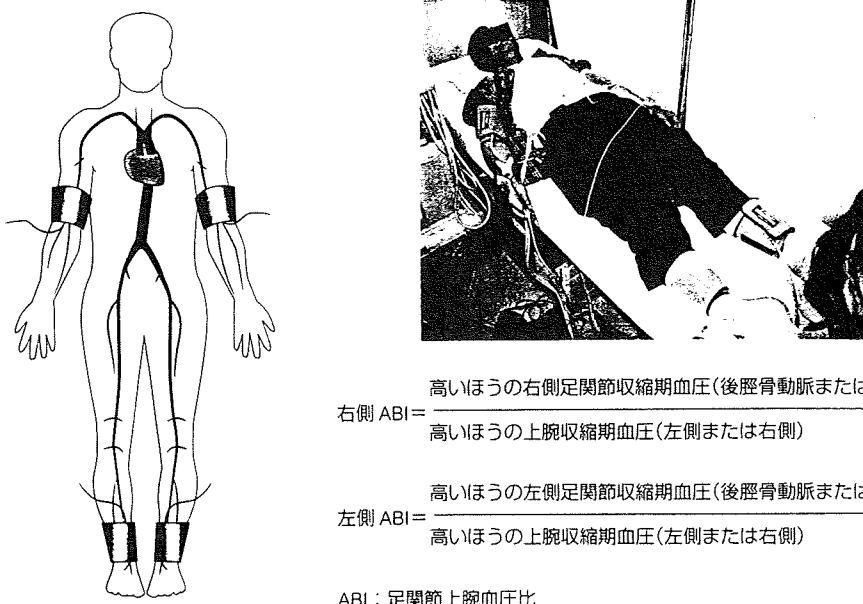
(1) ABI, TBI

足関節部収縮期圧を上腕動脈収縮期圧(左右のうち高いほう)で除した値である足関節上腕血圧比(ankle-brachial index: ABI または ankle-brachial pressure index: ABPI)は簡便に測定可能で、また感度・特異度ともに優れた検査法である。跛行症状の訴えがない患者であっても、心血管系のリスクファクター(糖尿病、高血圧、喫煙等)を有する 50 歳以上の患者ではスクリーニングとして ABI を測定することが“TASC II”をはじめとする各種ガイドラインにより推奨されている³⁾。正常では足関節血圧のほうが若干高いため、ABI は 1.0 よりやや高値となる。ABI が 0.9 以下で PAD が疑われる。

糖尿病患者や血液透析患者などで動脈壁の石灰化がみられる場合、マンシェットで加圧しても下腿動脈の内腔が圧迫されず、見かけ上 ABI が上昇することがある。足関節血圧の著明な高値や ABI が 1.40 を超える場合は評価できない。このような場合には、ABI の代わりに石灰化を免れることの多い足趾上腕血圧比(toe-brachial index: TBI または toe-brachial pressure index: TBPI)を測定することで血行動態の評価が可能である。足趾血圧は足関節血圧より 30 mmHg 程度低く、TBI が 0.7 未満を異常とする。TBI による偽陽性はあまり起こらない。

典型的な跛行を欠く PAD 患者(無症候性あるいは非定型の症状をもつ)では、ABI の低下は下肢機能の低下と強く関連している。これは 6 分間歩行における歩行速度の低下または歩行距離の短縮から判断される。さらに ABI の低下は将来の心血管イベントリスクの強力な予測因子となり (ABI が低いほどより高いリスクを予測する)、その他の標準的なリスクファクターとは独立している。ABI 低下の意義は表 3 のように要約される。

■ 図 1 ABI の測定法



$$\text{右側 ABI} = \frac{\text{高いほうの右側足関節収縮期血圧(後脛骨動脈または足背動脈)}}{\text{高いほうの上腕収縮期血圧(左側または右側)}}$$

$$\text{左側 ABI} = \frac{\text{高いほうの左側足関節収縮期血圧(後脛骨動脈または足背動脈)}}{\text{高いほうの上腕収縮期血圧(左側または右側)}}$$

ABI : 足関節上腕血圧比

ABI は後脛骨動脈または足背動脈における足関節収縮期血圧を測定し、高いほうの値と上腕血圧との比で計算される。

正常範囲 0.9 以下……異常

0.91 ~ 0.99……境界領域

1.0 以上……正常

(日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ，メディカルトリビューン，2008，p40 より)

■ 表 3 ABI 低下の意義

- ・ PAD の診断を確実にする。
- ・ 無症候性(座位)患者で、PAD を見つける。
- ・ 下肢症状の鑑別診断において血管疾患の確定に用いる。
- ・ 下肢機能が低下した(規定の距離あるいは通常の速度での歩行ができない)患者を特定する。
- ・ 長期予後に対する重要な情報を提供する。ABI ≤ 0.90 では心血管系の死亡率のリスクが 3 ~ 6 倍に増大する。
- ・ さらなるリスク層別化に備える。ABI が低値であるほど、予後はさらに不良となる。
- ・ 冠動脈および脳動脈疾患との間に、大いに関連がみられる。
- ・ Framingham リスクスコア 10 ~ 20% の患者における、さらなるリスク層別化に利用可能である。

(日本脈管学会編：下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針Ⅱ，メディカルトリビューン，2008，p41 より)

■ その他の生理学的検査法

(2) 分節的下肢収縮期血圧(segmental limb pressure : SLP)

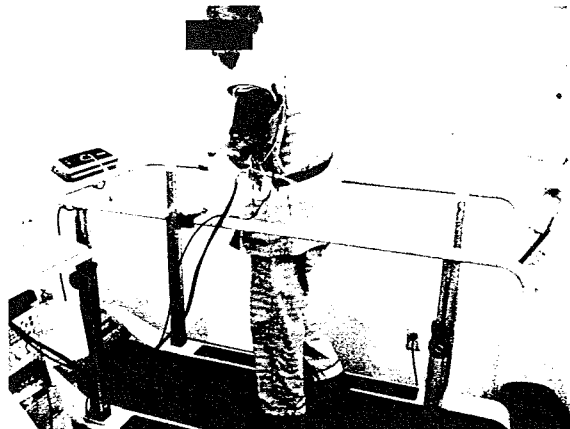
足関節部血圧と同様に、大腿部と腓腹部にカフ

を巻き、各部位での動脈圧を測定する。各分節間の圧較差によって閉塞性病変の存在部位を非侵襲的に診断することができ、治療方針を決定するうえで有用な情報を得ることができる。この方法には次のような限界がある。①安静時にはほとんどあるいは全く圧較差を生じない、単独の中等度狭窄病変(しばしば腸骨動脈)の見落としがあること、②糖尿病性の石灰化を伴う動脈を有する患者では、動脈の圧迫が困難なために誤って高い血圧を示すこと、③動脈の狭窄か閉塞かの鑑別ができないことである。

(3) 経皮的酸素分圧(transcutaneous PO₂ : tcPO₂)

皮膚表面にセンサーを貼付し、無侵襲的に皮膚から拡散してくる酸素分圧を測定する方法である。tcPO₂ は酸素運搬能(動脈血酸素含量×心係数)と高い相関を示す。tcPO₂ は皮膚血流を定量的に測定することで微小循環系の状態を評価可能

■ 図2 トレッドミル運動



負荷試験を行っている

であることが特徴である。

Fontaine III・IV度の重症虚血の評価目的では頻用される。安静時足背部の $tcPO_2$ が臥位で10 mmHg以下、座位で45 mmHg以下の重症虚血肢では保存的治療による症状の改善は困難とされている。

歩行運動負荷試験（トレッドミル運動）（図2）

臨床症状からPADによる間欠性跛行が強く疑われる症例であっても、安静時にはABIが正常であることもしばしば経験される。このような場合、運動負荷によるABIの低下が誘発されれば、PADによる下肢の相対的虚血の存在を診断しうる。

標準的トレッドミル検査では、傾斜10～12%、速度2.4 km/hr (2 mph = 3.2 km/hr という記述もあるが、日本人では速度が速すぎる場合が多い)で歩行距離200 m (または5分間)の負荷を与え、安静時のABI、患者の跛行出現距離 (initial claudication distance : ICD または pain free walking distance : PWD) と最大跛行距離 (absolute claudication distance : ACD または maximum walking distance : MWD) および負荷後の足関節部血圧の回復時間 (recovery time : RT) を測定する。また、一定速度 (3.2 km/hr か 2.4 km/hr) で

傾斜0%から開始し、2分毎2.0% (または3分毎3.5%) ずつ傾斜を上げていきICDとACDを測定する方法もある。

トレッドミル検査では、運動負荷後のABI低下という血行動態の評価だけでなく、歩行距離 (ICD、ACD) および回復時間の測定による歩行機能の評価を定量的に行うことが可能であり、治療効果判定にも有効である。間欠性跛行に対する治療としては第一に運動療法が推奨されるが、運動療法の結果、ABIや画像診断 (血管造影) では必ずしも改善を認めない場合もあり、トレッドミルによる評価が必須である。

トレッドミルがなければ、廊下を歩いたり階段を上ってもよい。またトレッドミル運動のできない患者は、爪先立ち運動 (active pedal plantar flexion) による検査で評価が可能である。

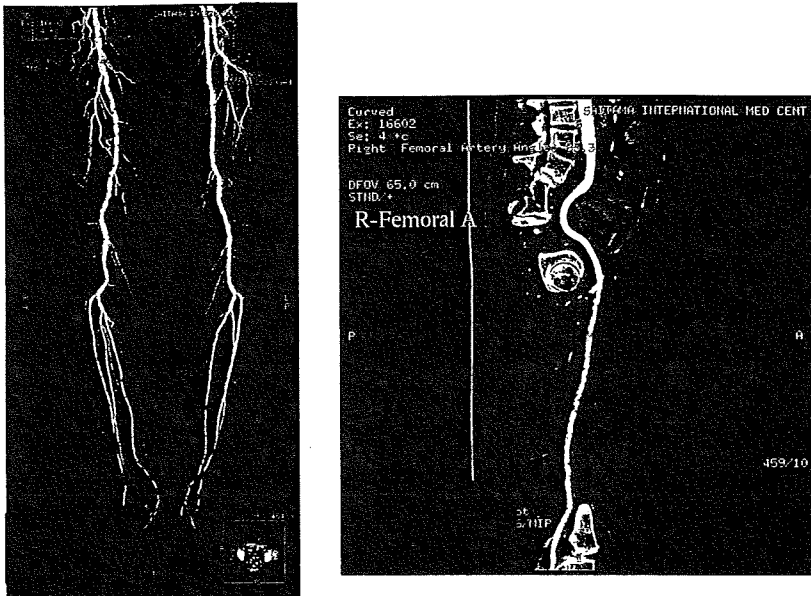
PADの画像診断（図3）

一般的にPAD患者を前にした場合、問診とABI、トレッドミル歩行試験を行った後に超音波検査等を行うことになる。しかし画像診断の適応は、なんらかの血行再建術の対象となる病変が存在するかどうか確認する場合である。跛行距離とそれによる患者の日常生活制限、さらに自立性やセルフケア能力への制限による影響などの観点から血行再建術が考慮される。重症下肢虚血患者に対しては、外科的あるいは血管内治療を妨げるような禁忌が存在しない限り、画像診断と血行再建術が必須となる。

Duplex 超音波検査法、磁気共鳴血管撮影 (magnetic resonance angiography : MRA) やコンピュータ断層血管撮影 (computed tomographic angiography : CTA) の導入によって、侵襲的血管撮影に委ねずに、多くの場合非侵襲的画像診断を用いて行うことが可能となっている。

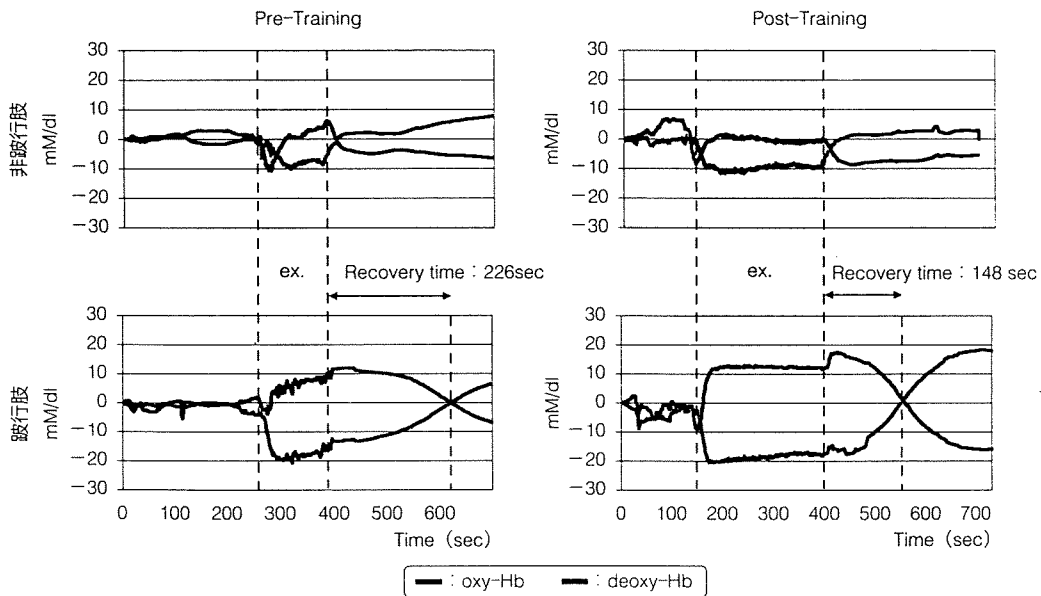
現在用いられている画像診断には、血管撮影、Duplex 超音波検査法、MRA および CTA がある。画像診断法を選択する際には、起こりうる合併症や禁忌が考慮されるべきである。マルチディテクターコンピュータ断層血管撮影 (multidetector

■ 図3 MDCTA 画像(両下肢と右大腿動脈)



63 歳女性、右 PAD(維持透析)。右浅大腿動脈は石灰化を含んだプラークが著明で、多数の 75% 以上の高度狭窄がみられる。右膝窩動脈は高度石灰化のため評価できない。高度狭窄の存在が考えられる。左膝窩動脈にも高度石灰化が認められるが、内腔が同定できる。両側下腿 3 分枝はいずれも著明な石灰化があり、内腔は評価できない。

■ 図4 PAD の運動療法による NIRS パラメーターの変化



86 歳男性、右 PAD。

茶線が酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)、黒線が脱酸素化ヘモグロビン(deoxy-Hb) を示している。

腓腹筋にプローベをつけ、トレッドミル歩行をすると、運動に伴い骨格筋内の筋酸素供給が相対的に不足してきて虚血となる。したがって、oxy-Hb が低下し deoxy-Hb が上昇してくる。跛行肢では運動中の両者の開きが顕著である。運動終了時点から両線の交点までを回復時間(recovery time)とよぶ。組織の虚血の回復程度をあらわし、跛行距離とも相関するといわれている。トレーニング後は運動時間が延長し、回復時間が短くなっている(226 秒から 148 秒)のがわかる。

computed tomographic angiography : MDCTA) では、造影剤 100 ml 前後の負荷が必要となる。腎障害を軽減するためのいくつかの方法が用いられている。ヨード造影剤の使用が制限あるいは避けられるべき場合には、MRA や Duplex 超音波検査法で外科的治療の計画を立てることも可能である。



近赤外線分光法 (NIRS) (図 4)

近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy : NIRS) とは、可視光と赤外光の間にある波長 700 ~ 3000 nm の近赤外光を生体内に投射し、生体組織における酸素化ヘモグロビン・ミオグロビン (oxy-Hb/Mb) と脱酸素化ヘモグロビン・ミオグロビン (deoxy-Hb/Mb) の吸光度の相違を利用して、特定部位における酸素化、脱酸素化ヘモグロビン・ミオグロビンと両者を合わせた総ヘモグロビン・ミオグロビン量 (total-Hb : blood volume)

を知る方法である。ヘモグロビンの酸素化、脱酸素化状態を Lambert-Beer の法則に基づき近似的に計測できる。体力科学分野では、運動時骨格筋の筋酸素動態の評価として用いられている。

PAD 患者では、血流供給の不足により、運動早期に嫌気性代謝が有意となり、酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの差が顕著になり、運動終了後の回復が遅延する。

おわりに

PAD 患者の運動療法に際しては、まず動脈硬化に関する全身の検索と危険因子のコントロール状態を把握し、次に歩行能力の評価をしたうえで計画的な監視下での実施を行う。退院後も定期的な通院運動療法継続が望ましい。心大血管リハビリテーションとして PAD が適応疾患になったことで、今後は積極的に歩行運動療法を臨床現場で応用していくことが期待される。

文献

- 1) Fontaine R et al : Surgical treatment of peripheral circulation disorders. *Helv Chir Acta* 21 : 499-533, 1954.
- 2) Rutherford RB et al : Recommended standard for reports dealing with lower extremity ischemia : revised version. *J Vasc Surg* 26 : 517-538, 1997.
- 3) Norgren L et al : Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Artery Disease (TASC II). *J Vasc Surg* 45(Suppl S) : S5-S67, 2007.
- 4) Bhatt D et al : International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherosclerosis. *JAMA* 295 : 180-189, 2006.
- 5) Aronow WS et al : Prevalence of coexistence of coronary artery disease, peripheral arterial disease, and atherosclerosis brain infarction in men and women > or = 62 years of age. *Am J Cardiol* 74 : 64-65, 1994.

冠動脈バイパス術後患者における インスリン抵抗性の評価 —HOMA-R とグルコースクランプ法との比較—

Evaluation of insulin resistance in patients after coronary artery bypass grafting — Comparison between HOMA-R and glucose clamp technique —

内田龍制*¹, 間嶋 満*², 牧田 茂*¹

キー・ワード : coronary artery bypass grafting, insulin resistance, glucose clamp technique

冠動脈バイパス術, インスリン抵抗性, グルコースクランプ法

〔要旨〕 糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症といった冠危険因子の背景にはインスリン抵抗性(IR)が存在するとされ, 虚血性心疾患の診療において IR を評価することは意義が大きいと考えられる。本研究では冠動脈バイパス術(CABG)後の患者を対象として IR について評価し, さらに IR の簡便な指標として日常診療で多用される HOMA-R と, IR の評価法として最も信頼性が高いとされるグルコースクランプ法とを比較した。結果は, CABG 後の患者は IR を有しており, さらに IR の指標として HOMA-R とグルコースクランプ法との間に有意な相関を認めた。HOMA-R は CABG 後患者における IR の評価に有用と考えられた。

■ 背景と目的

虚血性心疾患(以下 IHD)の危険因子である糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症などは集積しやすいことが知られており, これらの危険因子が集積した病態はインスリン抵抗性(以下 IR)を基盤にもつと考えられている¹⁾。IR は IHD の発症や進展に直接関与することが明らかにされており^{2,3)}, IHD 患者の IR を評価することは IHD の進展抑制, 再発予防の上で意義が大きいと考えられる。

近年, IHD の治療法の一つとして心臓リハビリテーション(以下心リハ)が普及しつつある。心リハは「医学的評価, 運動処方, 冠危険因子是正, 教育およびカウンセリングからなる長期的で包括的なプログラム」と定義され⁴⁾, その効果として運動耐容能の改善, 冠危険因子の是正,

QOL の向上, 生命予後の改善などが知られている。心リハにおける運動療法では主として歩行や自転車こぎなど大筋群を用いる動的な有酸素運動が用いられるが, 有酸素運動には IR を改善させる効果が認められている⁵⁾。IHD は心リハの代表的な対象疾患であり, 心リハを行う IHD 患者の IR を評価することは運動療法を行う上で有用な指標になると考えられる。

IR の評価法にはグルコースクランプ法⁶⁾(glucose clamp 法: 以下 GC 法), minimal model 法⁷⁾, steady state plasma glucose 法⁸⁾(以下 SSPG 法), 75g 経口ブドウ糖負荷試験(以下 75gOGTT), homeostasis model assessment-insulin resistance⁹⁾(以下 HOMA-R)などがある。GC 法は IR 評価法のゴールドスタンダードであり, 最も信頼性が高いとされるが, 手技が煩雑で検査に要する時間もかかり, 日常診療においては用いられることは少ない。minimal model 法や SSPG 法についても同様であり, 日常診療においては広く普及していな

*1 埼玉医科大学国際医療センター心臓リハビリテーション科

*2 埼玉医科大学病院リハビリテーション科

い。一方、空腹時血糖値および空腹時インスリン値で決定されるHOMA-Rは1回の採血で簡便に求められ、さらにGC法で評価したIRと良好な相関を示すとされ、近年IRの指標として日常診療でも多用されている。しかし、IHDのうち冠動脈バイパス術(以下CABG)後の患者を対象としてIRを評価した報告^{10,11)}は少なく、特にIRの指標としてHOMA-RとGC法と比較したものはない。そこで本研究はCABG後で心リハを行っている患者を対象とし、IRの指標としてHOMA-RとGC法を比較し、日常診療において簡便に実施できるHOMA-Rの有用性について検討した。また、健常例に対してHOMA-RとGC法を用いてIRを評価し、CABG後患者のIRと比較検討した。

■ 対 象

対象は当院でCABGを施行した患者12例(以下CABG群)および健常者10例(以下健常群)である(表1)。CABG群の経過は回復期11例、維持期1例である。回復期11例は2004年9月～2006年11月の期間にCABGを施行し、術後に心リハのため当科に転科した症例である。維持期1例はCABG施行から3年2ヵ月経過しており、在宅で心リハを継続している症例である。基礎心疾患は労作性狭心症6例と陳旧性心筋梗塞6例である。合併症として2型糖尿病2例、IGT(impaired glucose tolerance)7例、高血圧症7例、脂質異常症4例を認めた。CABG群が内服中の主な薬剤はアスピリン(12例)、ワルファリンカリウム(11例)、β遮断薬(7例)、Hmg-CoA還元酵素阻害薬(4例)、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(3例)、カルシウム拮抗薬(3例)、フロセミド(2例)であった。

■ 方 法

CABG群のうち回復期11例については術後20±9日、維持期1例については術後3年2ヵ月でGC法を行いIRを評価した。GC法はDeFronzoほか⁶⁾が提唱した方法を簡易化した方法¹²⁾を用いて行った(図1)。具体的には、まず早朝空腹時に安静臥床の状態です静脈から速効型インスリン(ノボリンR:ノボ ノルディスク ファーマ)溶液の持続注入を開始した。インスリンの注入速度は開始時120mU/ml/minとして徐々に減量し、注

入開始後10分で40mU/ml/minとし、以後はこの注入速度を維持した。これにより血中インスリン濃度を60～100μU/mlに維持した。インスリンの注入開始と同時に耳朶から採血し、簡易型血糖測定器(デキスターZII:バイエルメディカル)で血糖値を測定した。以後も同様の方法で5分毎に血糖値を測定した。インスリンの持続注入を開始して4分後に肘静脈からグルコース溶液の持続注入を開始した。グルコース注入速度(glucose infusion rate:以下GIR)は開始時2mg/kg/minとし、以後は血糖値が目標血糖値(100mg/dl)となるよう5分毎にGIRを調節した。検査開始後90～120分でGIRは一定となるが、このときのGIRを目標血糖値で補正した値(以下M値)をIRの指標とした。

GC法を開始する直前に採血を行い、HOMA-Rを以下の計算式で求めた。

$$\text{HOMA-R} = \frac{\text{空腹時血糖値 (mg/dl)} \times \text{空腹時インスリン値 (\mu\text{U/ml})}{405}$$

同時にインスリン分泌能の指標としてhomeostasis model assessment-β cell function¹³⁾(以下HOMA-β)を以下の計算式で求めた。

$$\text{HOMA-}\beta = \frac{(\text{空腹時インスリン値 (\mu\text{U/ml})} \times 360)}{(\text{空腹時血糖値 (mg/dl)} - 63)}$$

健常群に対しては、CABG群と同様の方法で諸検査値を求めた。健常群のM値のmean-1SD値をIR判定の基準とし、この値以上をIR陽性、この値未満をIR陰性とした。

統計学的検討については、本研究では数値を平均値±標準偏差で表記した。相関係数の検定にはSpearmanの順位相関、群間の差の検定にはMann-WhitneyのU検定を用い、危険率5%以下を統計学的に有意差ありとした。

本研究を施行するにあたり、すべての対象者から文書による同意を得た。また、本研究は埼玉医科大学倫理委員会の承認を得た上で行った。

■ 結 果

M値はCABG群5.20±2.37mg/kg/min、健常群8.89±3.26mg/kg/minであり、CABG群のM値は健常群より有意に低値(p=0.007)であった

表 1 患者背景

	CABG 群 (n=12)	健常群 (n=10)	p値
年齢(歳)	61.5±8.7	58.1±4.6	NS
性別(M/F)	11/1	5/5	
BMI (kg/m ²)	23.0±2.1	23.1±2.8	NS
CABG 本数	2.8±0.8	-	
左室駆出率(%)	50±14	-	
空腹時血糖 (mg/dl)	98±9	94±7	NS
空腹時インスリン (μU/ml)	6.6±3.4	4.5±1.6	0.086
HbA1c (%)	5.5±0.2	5.1±0.3	0.007
中性脂肪 (mg/dl)	129±35	158±90	NS
総コレステロール (mg/dl)	207±44	219±36	NS
LDL-C (mg/dl)	143±32	-	
HDL-C (mg/dl)	35±8	-	

NS = not significant

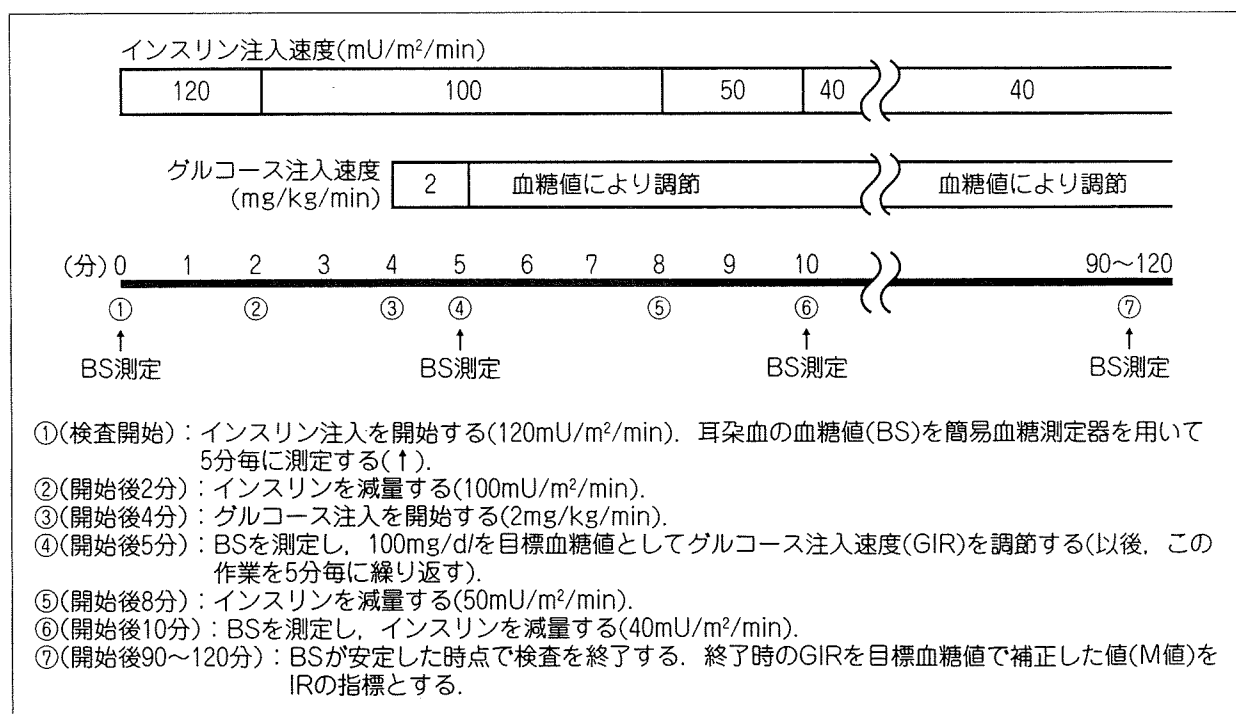


図 1 グルコースクランプ法(文献 6, 12より引用)

(図 2).

健常群のM値の mean-1SD 値は5.63mg/kg/min であり、この値を IR 判定の基準とした結果、CABG 群は 12 例中 9 例が IR 陽性であった。

HOMA-R は CABG 群 1.59±0.82, 健常群 1.05 ±0.38 であり、CABG 群の HOMA-R は健常群より高値の傾向(p=0.060)であった。CABG 群においてM値と HOMA-R との間に有意な負の相

関関係($r = -0.85$, $p = 0.004$)が認められた(図3)。

HOMA-Rを用いたIR判定法のcut off値¹⁴⁾を用いてCABG群を以下の2群, すなわちHOMA-R <1.73 を満たす群とHOMA-R ≥ 1.73 を満たす群に分けた場合, HOMA-R <1.73 を満たす群のM値(6.10 ± 2.00 mg/kg/min)はHOMA-R ≥ 1.73 を満たす群のM値(2.47 ± 0.25 mg/kg/min)より有意に高値($p = 0.012$)であった(図4)。

HOMA- β はCABG群 $74 \pm 42\%$, 健常群 $55 \pm 22\%$ であった。CABG群と健常群との間に有意差は認められず, いずれもインスリン分泌能は保たれていた。

■ 考 察

動脈硬化を背景として生じるIHDの動脈硬化進展の阻止, ひいては再発の予防を考える上で, IHD患者のIRを評価することは重要と考えられる。IRを評価する際は最も信頼性が高いとされるGC法を用いることが理想的であるが, GC法は手技が煩雑で検査に時間がかかり, 日常診療で用いることは実際には困難である。本研究ではCABG後患者の日常診療, 特に外来において簡便にIRを評価する方法として, HOMA-Rの有用性をGC法との比較により検討した。まずGC法を用いてCABG群のIRを評価し, 健常群と比較した。その結果, CABG群のM値は健常群より有意に低値であり, CABG群はIRを有すると考えられた。健常群のM値は他施設における報告¹⁵⁾(M値: 9.13 ± 4.75 mg/kg/min, 健常者40例)と近似した値であった。次にHOMA-Rを用いてCABG群のIRを評価したが, CABG群のHOMA-Rは健常群より高値の傾向であったものの有意差は認められず, GC法を用いた場合とは一致しなかった。その一因として, M値が主に骨格筋のIRを反映するとされているのに対し, HOMA-Rは主に肝臓のIRを反映するとされていることが挙げられる。高インスリン条件下でグルコースを投与するGC法が主に筋組織へのグルコース取り込みを評価しているのに対し, 空腹時血糖値および空腹時インスリン値で決定されるHOMA-Rは主に生理的なインスリンレベルでの肝臓における肝糖放出抑制の程度を評価している¹⁶⁾。このため, 厳密にはGC法とHOMA-Rは別々の現象を評価していると考えられる。また, 非肥満者にお

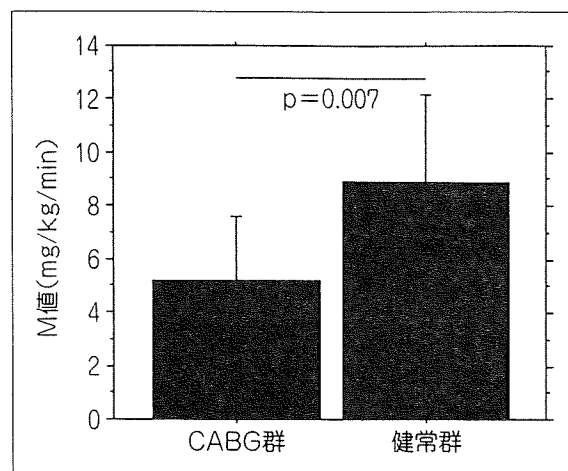


図2 CABG群と健常群におけるM値の比較

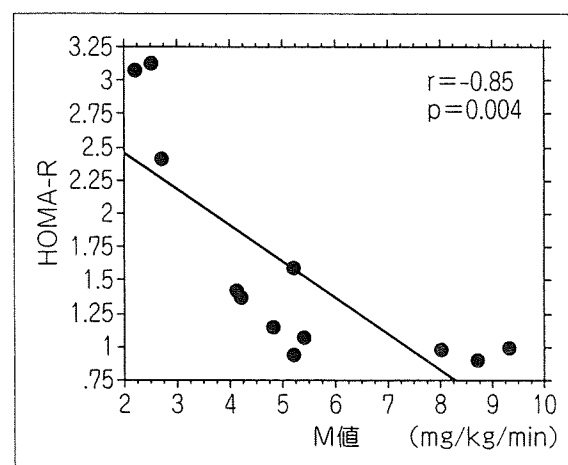


図3 CABG群におけるM値とHOMA-Rとの関連

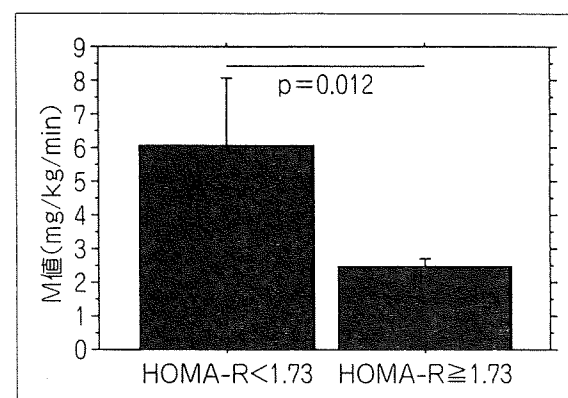


図4 HOMA-RによるIR判定のcut off値(1.73)でCABG群を分けた場合におけるM値の比較

いてはGC法とHOMA-Rとの間に関連を認めないとする報告¹⁷⁾があるが, CABG群のBMIは正常域であり, これも一因として考えられた。なお健常群のHOMA-Rは他施設における報告¹⁸⁾(HOMA-R: 1.1 ± 0.5 , 健常者108例)と近似した

値であった。

CABG 群においてM値とHOMA-Rとの間に有意な負の相関関係が認められ、HOMA-RはIRの指標として矛盾しないと考えられた。老松ほか¹⁴⁾はHOMA-R \geq 1.73をIR陽性のcut off値とした場合、IRの簡便な指標として有用であったと報告している。本研究ではこの指標を用いてCABG群を以下の2群、すなわちHOMA-R $<$ 1.73を満たす群とHOMA-R \geq 1.73を満たす群に分けた。その結果、HOMA-R $<$ 1.73を満たす群はHOMA-R \geq 1.73を満たす群よりM値が有意に高値であった。

以上の結果から、HOMA-RはM値をよく反映しており、CABG後患者におけるIRの評価法として有用と考えられた。また、HOMA-R \geq 1.73を満たす群、すなわちHOMA-Rを用いた評価法でIR陽性と判定される群は、いずれの症例も空腹時血糖値が正常で空腹時インスリン値が高値であった。これは、一般に軽度のIRを有する症例では空腹時血糖値が正常で空腹時インスリン値のみが高値となることを反映していると考えられた。

HOMA-RはIRの簡便な評価法として有用と考えられるが、すべての症例においてIRを反映しているとは言い難い。その一例として、HOMA-Rは正常域にあるものの食後に著明な高インスリン血症をきたす場合が挙げられる。すなわち、一般に75gOGTTにおける血糖値とインスリン値との関係を見ると、空腹時血糖値および空腹時インスリン値は正常域にあるもののブドウ糖負荷後のインスリン値が著明な高値を示す症例が存在する。このような症例は実際にはIRを有していると考えられるが、HOMA-Rは正常域にありIRを反映していない。IRの指標として日常診療の中で用いられるHOMA-Rは、その長所である簡便さ故にIRを有する症例を見逃す場合もあるという短所を有している。

CABG群において手術侵襲がM値に及ぼした影響については、CABG後患者にGC法を用いてIRを評価した報告¹⁹⁾がほとんどなく明確ではない。しかし、CABG群は術後に重篤な合併症をきたすことなく経過し、諸検査はすべて術後2週間以上(平均20日間)経過した時点で実施したため、検査値に及ぼした影響はほとんどない²⁰⁾と考えられる。また、CABG群は一部の症例で β

遮断薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬といったIRに影響を及ぼすことが知られる薬剤を内服中であった。これらの薬剤がM値やHOMA-Rに影響を及ぼした可能性は否定できず、今後は薬剤の影響を考慮して検討することが必要と考えられた。また、本研究は対象とした症例が少数であり、今後は症例数をさらに増やして検討することが必要と考えられた。

■ 結 語

CABG後患者において、HOMA-Rを用いたIRの評価はGC法による評価をよく反映していた。HOMA-Rは外来で簡便に施行可能であり、CABG後患者の日常診療におけるIRの評価法として有用と考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました埼玉医科大学リハビリテーション科間嶋 満教授、同大学国際医療センター心臓リハビリテーション科牧田茂准教授に深謝いたします。

本研究は文部科学省科学研究費補助金より助成を受けました。

文 献

- 1) DeFronzo, R. A. et al. : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 : 173-194, 1991.
- 2) Bressler, P. et al. : Insulin resistance and coronary artery disease. *Diabetologia* 39 : 1345-1350, 1996.
- 3) Tenenbaum, A. et al. : Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am. Heart J.* 153 : 559-565, 2007.
- 4) Wenger, N. K. et al. : Cardiac Rehabilitation. *Clinical Practice Guideline No 17 AHCPR Publication No.96-0672* : 1-26, 1995.
- 5) Oshida, Y. et al. : Long-term mild jogging increases insulin action despite no influence on body mass index or $\dot{V}O_2$ max. *J. Appl. Physiol.* 66 : 2206-2210, 1989.
- 6) DeFronzo, R. A. et al. : Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.* 237 : E214-

- 223, 1979.
- 7) Bergman, R. N. et al. : Lilly lecture 1989. Toward physiological understanding of glucose tolerance. Minimal-model approach. *Diabetes* 38 : 1512-1527, 1989.
 - 8) Harano, Y. et al. : Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 45 : 1124-1127, 1977.
 - 9) Matthews, D. R. et al. : Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 : 412-419, 1985.
 - 10) Doris, R. K. et al. : Insulin resistance after cardiopulmonary bypass in the elderly patient. *Scan Cardiovasc. J.* 41 : 102-108, 2007.
 - 11) Piotr, D. et al. : Beneficial effect of short-term endurance training on glucose metabolism during rehabilitation after coronary bypass surgery. *Chest* 117 : 47-51, 2000.
 - 12) 佐藤祐造ほか : 糖尿病の運動療法に関する研究 (第6報)—インスリンクランプ法によるトレーニング効果の検討. *糖尿病* 26 : 747-754, 1983.
 - 13) Matthews, D. R. et al. : Homeostasis model assessment : insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28 : 412-419, 1985.
 - 14) 老松 寛ほか : インスリン抵抗性の簡便な臨床的評価法に関する検討—本態性高血圧症例での検討. *糖尿病* 43 : 205-213, 2000.
 - 15) 絵本正憲 : インスリン抵抗性指標. *プラクティス* 24 : 531-538, 2007.
 - 16) 浜口朋也ほか : HOMA-R 法. *日本臨床* 64 : 510-514, 2006.
 - 17) 戸田 香ほか : インスリン感受性の測定法に関する検討(第1報)—HOMA-R と Euglycemic Clamp 法との相関. *体質学誌* 63 : 54-59, 2001.
 - 18) 紀田康雄 : インスリン抵抗性指標の基準値—健常者のインスリン, C-ペプチド, HOMA-R. *京都医学会雑誌* 47 : 27-29, 2000.
 - 19) Klaus, F. et al. : Low whole-body insulin sensitivity in patients with ischaemic heart disease is associated with impaired myocardial glucose uptake predictive of poor outcome after revascularisation. *Eur. J. Nucl. Med.* 29 : 991-998, 2002.
 - 20) Thorell, A. et al. : Insulin resistance : a marker of surgical stress. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Met. Care* 2 : 69-78, 1999.

(受付 : 2008年9月26日, 受理 : 2009年2月26日)

Effects of Cardiac Complications on Cardiovascular Events in Japanese High-Risk Hypertensive Patients

— Subanalysis of the CASE-J Trial —

Kenji Ueshima, MD*; Shinji Yasuno, MD*; Koji Oba, MS*; Akira Fujimoto, MS*;
Toshio Ogihara, MD**; Takao Saruta, MD†; Kazuwa Nakao, MD*††

Background: The Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial compared the effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in Japanese high-risk hypertensive patients. The present study aimed to clarify the effect of cardiac complications on cardiovascular events in patients enrolled in CASE-J.

Methods and Results: Cardiac complications were defined as left ventricular hypertrophy (LVH) and ischemic heart disease (IHD). The primary endpoint was a composite of sudden death, cerebrovascular, cardiac, renal and vascular events. The study group was divided into 2,030 and 2,673 patients with and without cardiac complications. During 3.2 follow-up years, cardiovascular events occurred for a rate of 13.6 per 1000 patient-years in patients without cardiac complications, and 23.1 per 1000 patient-years in patients with cardiac complications (adjusted hazard ratio (HR): 2.22; $P < 0.001$). Furthermore, LVH was associated with the onset of cerebrovascular events (adjusted HR: 2.38; $P < 0.001$), whereas IHD was associated with the onset of cardiovascular death (adjusted HR: 2.22; $P < 0.05$), especially sudden death and other cardiac events.

Conclusions: Cardiac complications are independent predictors for cardiovascular events in Japanese high-risk hypertensive patients. In particular, LVH is related to cerebrovascular events and IHD is related to cardiac death and other cardiac events.

Key Words: Coronary heart disease; Hypertension; Hypertrophy; Japanese

Hypertension is one of the major risk factors for cardiovascular (CV) events. Recent advantages of drug treatment are well recognized and lead to better blood pressure (BP) control and prognosis in hypertensive patients. However, the CV events rate is still high in hypertensive patients with other cardiac risks and, moreover, CV risks are known to cluster in hypertensive patients.¹⁻⁴ The importance of identifying complicated CV risk factors has been repeatedly emphasized in national and international guidelines.⁵⁻⁷ These guidelines suggest that initiation of anti-hypertensive treatment, as well as the choice of therapeutic drugs, should be based on a total risk factor evaluation.

channel blocker (CCB), amlodipine, on the incidence of CV events, represented as a composite of sudden death, cerebrovascular, cardiac, renal and vascular events in Japanese high-risk hypertensive patients.^{8,9} The CASE-J trial disclosed that candesartan and amlodipine equally suppressed total CV mortality and morbidity in high-risk hypertensive patients under strict BP control. Furthermore, primary CV events occurred in 134 patients in each of 2 treatment-based regimens and they were much lower than expected.

In this study, we consider the trial as an observational study irrespective of allocated drugs, and clarify the effect of cardiac complications, such as left ventricular hypertrophy (LVH) and ischemic heart disease (IHD), on CV events in Japanese high-risk hypertensive patients.

Editorial p ???

The Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial compared the effects of the angiotensin II receptor blocker (ARB), candesartan, and the calcium-

Methods

Study Design

The CASE-J trial was a prospective, multicenter, randomized, open-label, active-controlled, 2-arm parallel-group comparison study evaluating the efficacy of the ARB, candesartan, and the CCB, amlodipine, for reducing the incidence of CV events in high-risk hypertensive patients.^{8,9} The rationale and complete design of the CASE-J trial have been previously reported.⁸ Briefly, 4,728 patients with high-risk hypertension were randomly assigned to either a candesartan- or amlodipine-based treatment regimen. High-risk was defined as the presence of any one of the following factors: (a) severe hypertension: systolic BP (SBP)/diastolic BP (DBP) $\geq 180/110$ mmHg; (b) type 2 diabetes mellitus; (c) history of stroke or transient ischemic attack (TIA) more

(Received September 15, 2008; revised manuscript received November 28, 2008; accepted December 16, 2008; released online March 12, 2009)

*EBM Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, **Osaka General Medical Center, Osaka, †Keio University, Tokyo and ††Department of Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Mailing address: Kenji Ueshima, MD, EBM Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Yoshida-Konoecho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan. E-mail: k_ueshima@pbh.med.kyoto-u.ac.jp

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp

Table. Baseline Characteristics of the Study Patients

	Cardiac complication (-)	Cardiac complication (+)
n	2,673	2,030
Candesartan (%)	1,347 (50.4)	1,007 (49.6)
Age (years)	63.7±10.5	64.0±10.6
Men (%)*	1,296 (48.5)	1,301 (64.1)
Body mass index (kg/m ²)*	24.7±3.8	24.4±3.4
SBP (mmHg)*	164.5±14.3	160.7±13.7
DBP (mmHg)*	92.5±11.5	90.6±10.7
Heart rate (beats/min)*	73.3±11.0	71.2±11.3
Severe HT (SBP ≥180 and/or DBP ≥110 mmHg)*	716 (26.8)	231 (11.4)
Type 2 diabetes [†] *	1,414 (52.9)	604 (29.8)
Cerebrovascular disease		
Cerebral hemorrhage*	64 (2.4)	22 (1.1)
Cerebral infarction*	225 (8.4)	99 (4.9)
TIA*	62 (2.3)	12 (0.6)
Renal dysfunction		
Proteinuria*	606 (22.7)	299 (14.7)
sCr ≥1.3 mg/dl*	232 (8.7)	135 (6.7)
Vascular disease		
ASO*	38 (1.4)	15 (0.7)

Data are number of patients (%) or mean ± SD.

*P<0.05; cardiac complication (-) vs cardiac complication (+).

[†]Type 2 diabetes mellitus was defined by fasting blood glucose ≥126 mg/dl, casual blood glucose ≥200 mg/dl, hemoglobin A_{1c} ≥6.5%, 2 h blood glucose on 75-g oral glucose tolerance test ≥200 mg/dl, or current treatment with hypoglycemic agents at baseline. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HT, hypertension; TIA, transient ischemic attack; sCr, serum creatinine; ASO, atherosclerosis obliterans.

than 6 months prior to the screening; (d) LVH (SV1+RV5 ≥3.5 mV on ECG and/or left ventricular (LV) wall thickness ≥12 mm on echocardiography), angina pectoris (AP) or history of myocardial infarction (MI) more than 6 months prior to the screening; (e) proteinuria or serum creatinine concentration ≥1.3 mg/dl; (f) arteriosclerotic peripheral artery obstruction. The exclusion criteria are also reported elsewhere⁸ After randomization the enrolled patients were given candesartan administered orally at a dose of 4–12 mg/day or amlodipine administered orally at a dose of 2.5–10 mg/day. The target BPs were determined according to the guideline of the Japanese Society of Hypertension⁷ Finally, 4,703 randomly assigned patients were included in the analysis.

Outcome Measurements

The primary endpoint was the first fatal/non-fatal CV event (a composite of sudden death, which is unexpected death within 24 h without external cause; cerebrovascular events including stroke or TIA; cardiac events including heart failure (HF), AP or acute MI; renal events, including serum creatinine concentration ≥4.0 mg/dl, doubling of the serum creatinine concentration (however, creatinine ≤2.0 mg/dl was not regarded as an event), or end-stage renal disease; and vascular events including dissecting aortic aneurysm or arteriosclerotic occlusion of a peripheral artery)⁸ The event evaluation was performed independently by the Event Evaluation Committee, which was blinded to the assigned treatment groups and adjudicated according to the protocol criteria.

Baseline Characteristics

In the present study, we focused on the cardiac complications of the inclusion criteria in the CASE-J trial as LVH and IHD, including AP or a history of MI. Enrolled patients were divided into 2,030 patients with cardiac complications (LVH alone, IHD alone, and both LVH and IHD: 1,434, 418, and 178 patients, respectively) and 2,673 patients without cardiac complications. **Table** shows their baseline

characteristics. Of the 1,612 patients with LVH, 927 met the ECG criteria, 463 met the echocardiographic criteria, and 222 met both the ECG and echocardiographic criteria for LVH. When we analyzed the data of patients with or without cardiac complications as an observational study, irrespective of allocated drugs, there were statistical differences between the dichotomized groups in the sex ratio, body mass index (BMI), SBP, DBP, heart rate and complicated risk factors. Next, the analyses were adjusted by baseline characteristics as described below.

Statistical Analysis

Data are expressed as mean ± SD or proportions. We compared continuous variables using Student's t-test. Frequency analysis was performed by χ^2 test. The cumulative CV events rate was calculated by the Kaplan-Meier method, and the groups were compared with the log-rank test. The hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs) were estimated using Cox regression analysis. We also used the multiple Cox regression analysis to examine the association between the CV events rate and the effects of cardiac complications adjusted by baseline characteristics (allocated drugs, age, sex, BMI, and complicated risk factors). All statistical tests were 2-sided with an alpha level of 0.05, and were performed using SAS version 9.1 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA).

Results

Changes in BP

BP was strictly controlled to <140/80 mmHg in both groups. However, the mean SBP/DBP was 160.7/90.6 mmHg at baseline and 134.6/76.8 mmHg after 3 years in patients with cardiac complications compared with 164.5/92.5 mmHg at baseline and 135.9/77.2 mmHg after 3 years in patients without cardiac complications. Both SBP and DBP in the patients with cardiac complications were slightly but significantly lower than those without cardiac complications

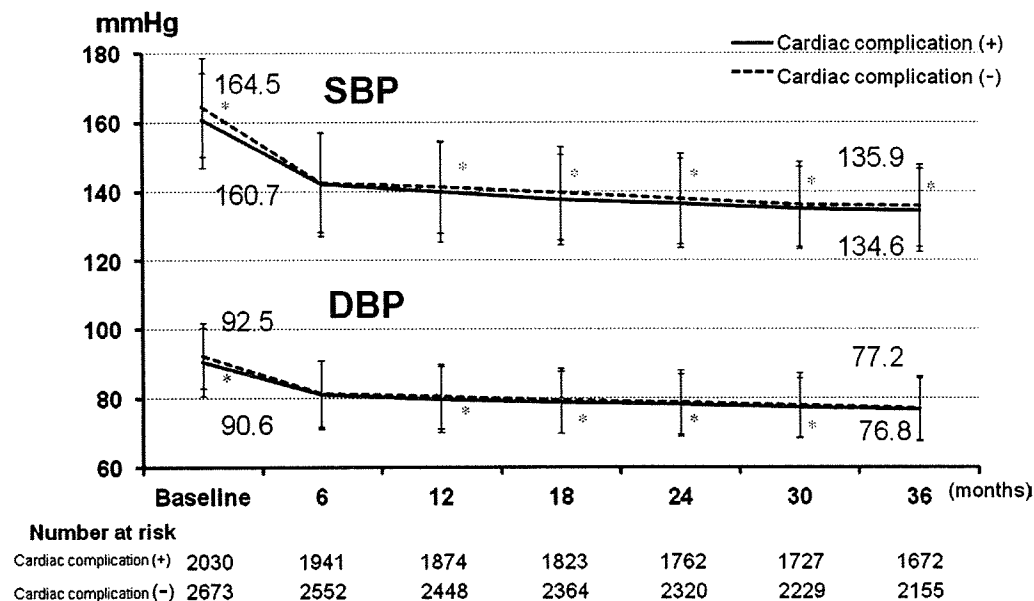


Figure 1. Changes in SBP and DBP during follow-up. Mean SBP and mean DBP measured in the treatment groups and differences between the means. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. *P<0.05; cardiac complication (-) vs cardiac complication (+).

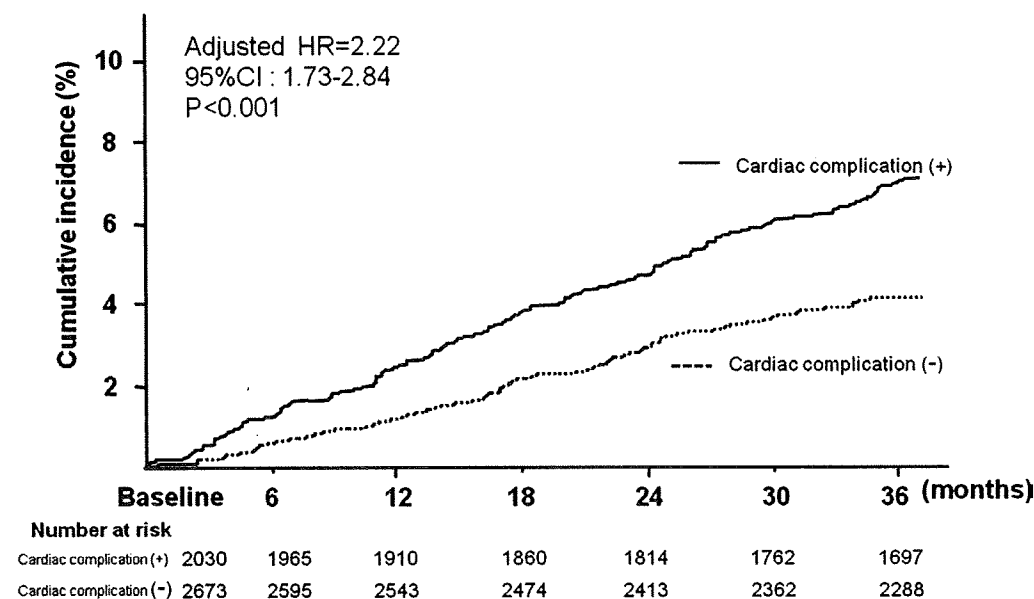


Figure 2. Kaplan-Meier curves for the primary composite endpoint in patients with or without cardiac complications. The primary endpoint was the time to the first cardiovascular event. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

at several points during the follow-up period (Figure 1).

Prognostic Value of Cardiac Complications for CV Events Rate

During 3.2±0.9 years of follow-up, CV events occurred in 118 (4.4%) patients without cardiac complications at baseline for a rate of 13.6 per 1,000 patient-years and in 150 (7.4%) patients with cardiac complications at baseline for a rate of 23.1 per 1,000 patient-years (adjusted HR: 2.22; 95%CI: 1.73–2.84; P<0.001; Figure 2). In addition, we evaluated the prognostic value of the cardiac complications

for each event category. As shown in Figure 3, cardiac complications were associated with the onset of CV death (adjusted HR: 2.14; 95%CI: 1.14–4.02; P=0.018), including sudden death (adjusted HR: 2.79; 95%CI: 1.16–6.70; P=0.022), cerebrovascular events (adjusted HR: 2.27; 95%CI: 1.54–3.35; P<0.001) and other cardiac events (adjusted HR: 2.63; 95%CI: 1.71–4.05; P<0.001), including MI, AP or congestive HF. However, the incidences of renal and vascular events were unaffected by cardiac complications.

Although both complicated LVH and IHD were associated with the CV events rate, there were different effects on