

patients without coronary artery disease documented by coronary arteriography and/or exercise stress scintigraphy were enrolled as controls. All patients in the control group were hospitalized between March 2006 and July 2009 for evaluation of ischemic heart disease or treatment of arrhythmia, diabetes mellitus or dyslipidemia. Exclusion criteria were acute coronary syndrome, left ventricular ejection fraction <40% and age >80 years. All patients gave written informed consent to the study protocol, which was approved by the internal ethical committees.

Blood Sampling and Assay

Fasting blood samples were taken from an antecubital vein at rest before PCI or electrophysiological study, and 20 min and 24 h after PCI. Trained technicians measured the numbers of CD45^{low}/34⁺/133⁺ cell as CPCs, using a fluorescence-activated cell sorting (FACS) system (FACSCalibur; BD Biosciences, CA, USA) with anti-human CD34⁺, CD45⁺ and CD133⁺ antibodies (BD Biosciences) as described previously.⁹ Because baseline CPC counts in peripheral blood did not show a normal distribution (Figure 1a), data are expressed as log₁₀CPC count. High-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) was measured using a monoclonal antibody employing latex (Nanopia CRP; Daiichi Pure Chemical, Tokyo, Japan).⁹ Serum levels of total cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol and plasma glucose were measured using enzymatic methods. Hemoglobin (Hb) A_{1c} levels were assessed by high-performance liquid chromatography.

PCI Procedure

Most PCI procedures were performed as follows. First, the

lesion was pre-dilated with a balloon at nominal pressure after wire passage. Second, a BMS or SES was deployed at almost the rated burst pressure after evaluation by intravascular ultrasonography. If necessary, post-dilation at high pressure was added.

Definitions of Coronary Risk Factors

Coronary risk factors were identified from the medical history or the following hospital data: hyperlipidemia, LDL-C >140 mg/dl; hypertension, systolic blood pressure >140 mmHg or diastolic blood pressure >90 mmHg; diabetes mellitus, HbA_{1c} >6.5%; and obesity, body mass index (BMI) ≥25.0 in accordance with the definition of the Japan Society for the Study of Obesity.

Semi-Quantification of Weekly Exercise

The weekly exercise activity of each patient was quantified by inquiry. One exercise day was defined as walking or jogging exercise for >20 min on that day. Subjects were divided into 3 groups according to the level of weekly exercise: Group 1 (n=23), exercise 0–1 day/week; Group 2 (n=9), exercise 2–3 days/week; and Group 3 (n=20), exercise ≥4 days/week.

Statistical Analysis

Continuous variables that did not show normal distribution were statistically analyzed after logarithmic conversion and were described as mean ± standard deviation (SD), and were compared using 2-way analysis of variance or Student's t-test, as appropriate. Categorical variables were described as frequencies and were compared using χ^2 analysis. Correlations were assessed using Fisher's coefficient (r). Values of

	Control	Angina	P value
Sex (M/F)	50 (36/14)	52 (41/11)	0.566
Age (years)	68±10	66±12	0.153
BMI (kg/m ²)	24±4	25±4	0.491
Obesity, n (%)	16 (32)	22 (42)	0.335
Current smoker, n (%)	21 (42)	29 (56)	0.233
Hypertension, n (%)	25 (50)	31 (60)	0.437
Hyperlipidemia, n (%)	26 (52)	29 (56)	0.855
Diabetes mellitus, n (%)	24 (48)	20 (38)	0.240
Administration of statins, n (%)	12 (24)	20 (44)	0.174
TC (mg/dl)	202±29	193±29	0.116
Triglycerides (mg/dl)	142±76	143±92	0.994
LDL-C (mg/dl)	117±26	111±26	0.217
HDL-C (mg/dl)	52±12	48±15	0.112
HbA _{1c} (%)	6.3±1.2	6.4±1.7	0.882
hsCRP (mg/dl)	0.28±0.35	0.33±0.56	0.822
Serum creatinine (mg/dl)	0.8±0.2	1.2±1.4	0.158
No. of coronary risk factors	2.5±1.3	2.3±1.5	0.458
No. of CD34 ⁺ /CD133 ⁺ cells (/100 μl)			
Median (10–90 th percentile)	67 (37–102)	52 (22–99)	
Log ₁₀ CD34 ⁺ /CD133 ⁺ cell number	1.82±0.20	1.71±0.24	0.0096

Values are expressed as mean±SD or median and 10th to 90th percentile. Blood samples were taken in the morning in a fasting state. BMI, body mass index; TC, total cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; HbA_{1c}, glycohemoglobin A_{1c}; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein.

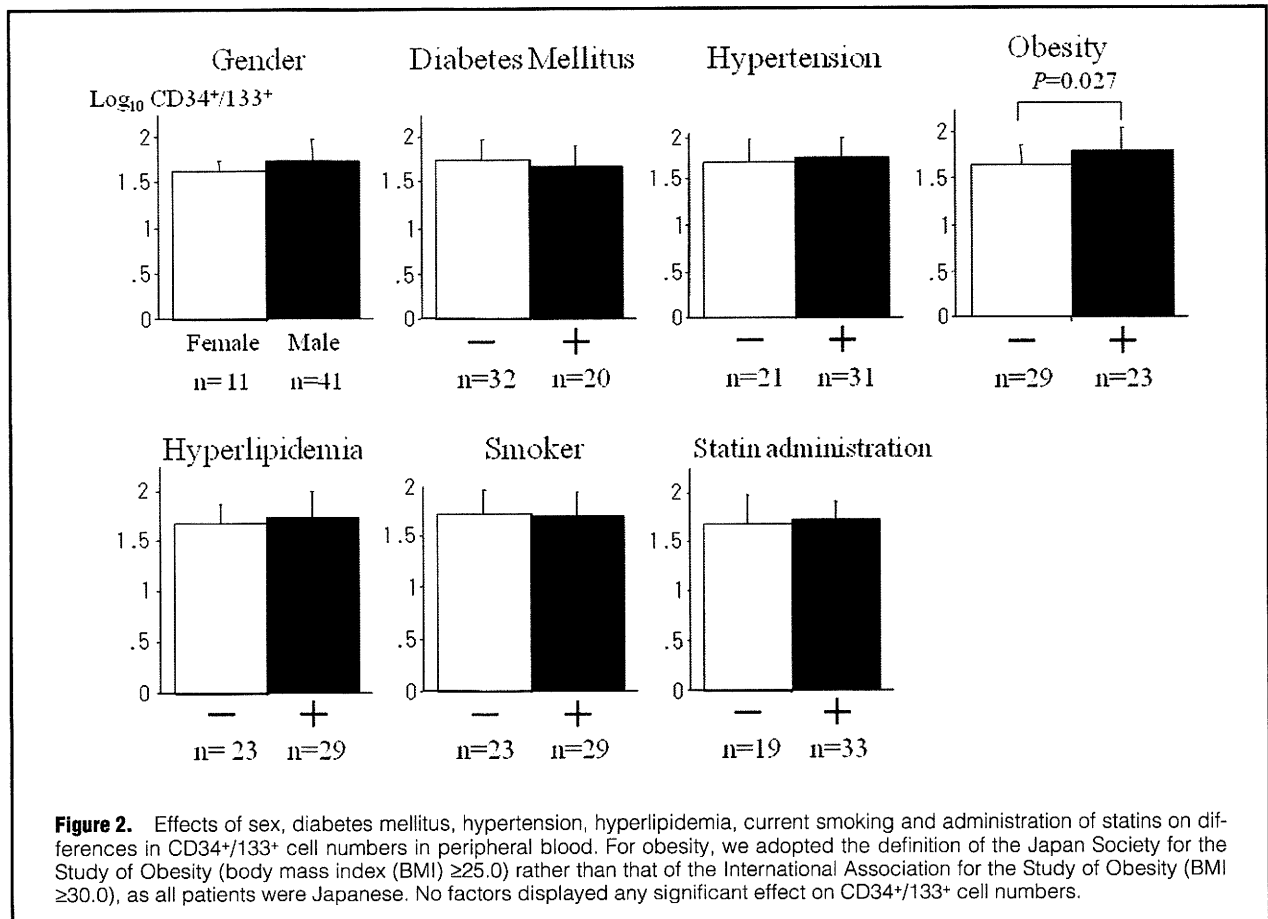


Figure 2. Effects of sex, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, current smoking and administration of statins on differences in CD34⁺/133⁺ cell numbers in peripheral blood. For obesity, we adopted the definition of the Japan Society for the Study of Obesity (body mass index (BMI) ≥25.0) rather than that of the International Association for the Study of Obesity (BMI ≥30.0), as all patients were Japanese. No factors displayed any significant effect on CD34⁺/133⁺ cell numbers.

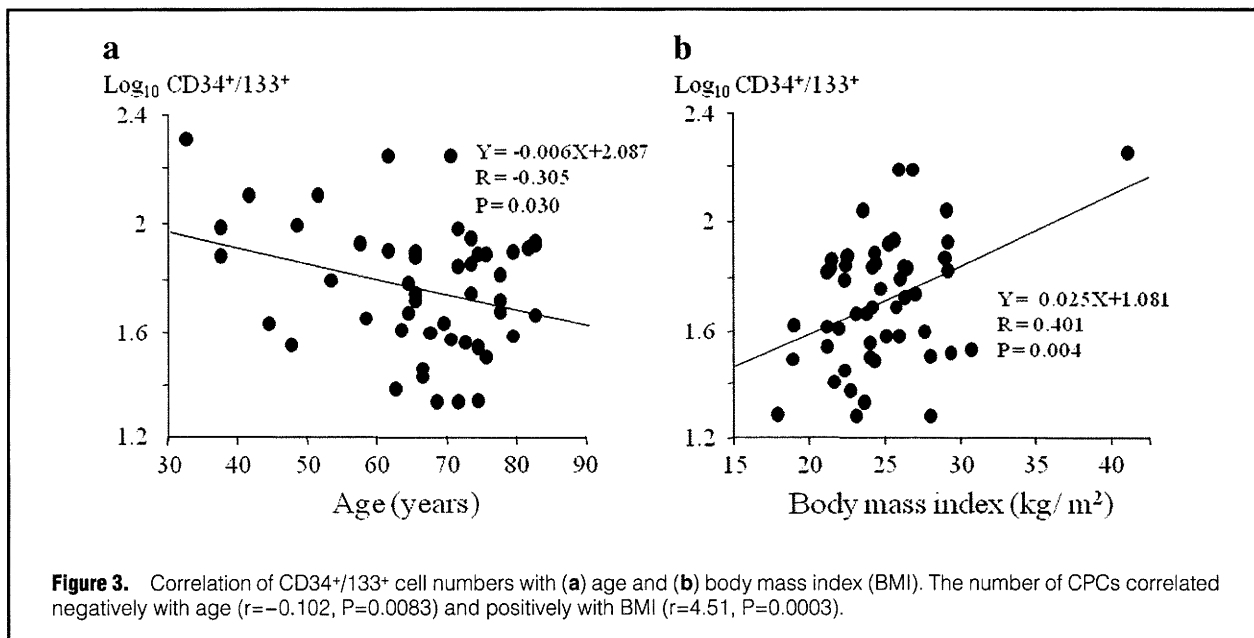
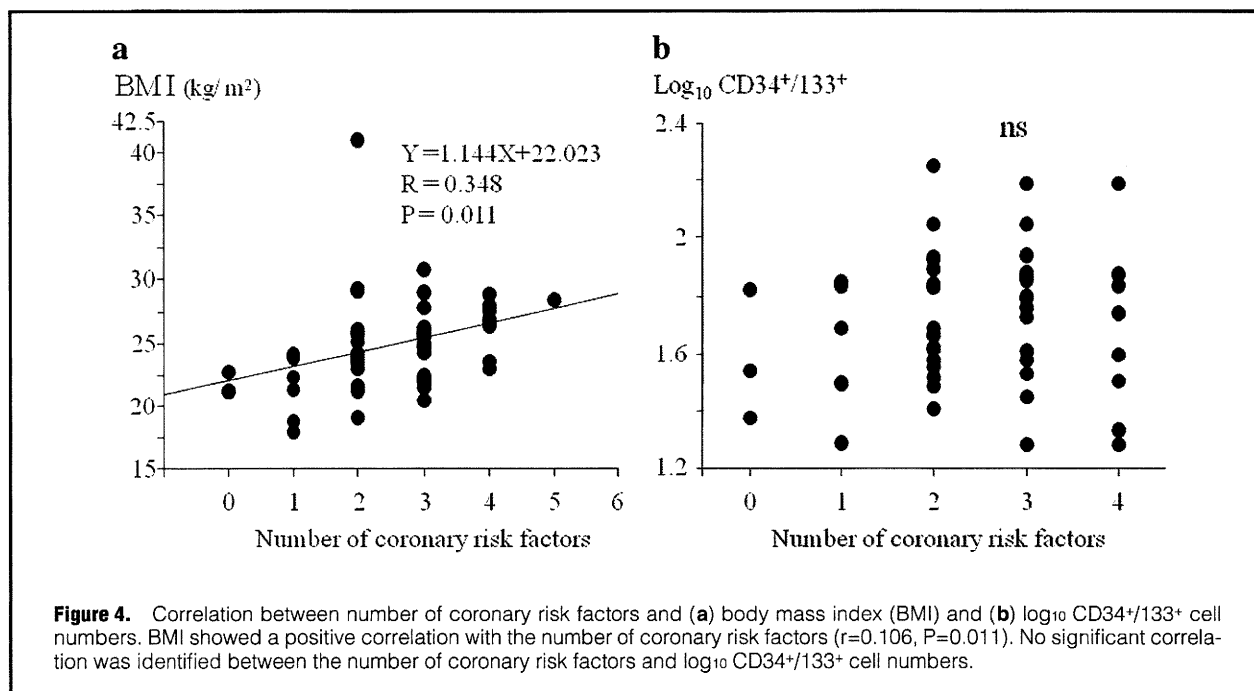


Table 2. Correlation of Each Coronary Risk Factor With Baseline Log₁₀ CD34+/133+ Cell Number

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	R	P value	R	P value
Age (years)	-0.305	0.031	-0.138	0.374
TC (mg/dl)	-0.001	0.571		
LDL-C (mg/dl)	0.0004	0.783		
HbA _{1c} (%)	-0.024	0.243		
hsCRP (mg/dl)	-0.009	0.882		
BMI (kg/m ²)	0.402	0.004	0.332	0.035
No. of coronary risk factors	0.022	0.486		

R, regression coefficient. Other abbreviations see in Table 1.



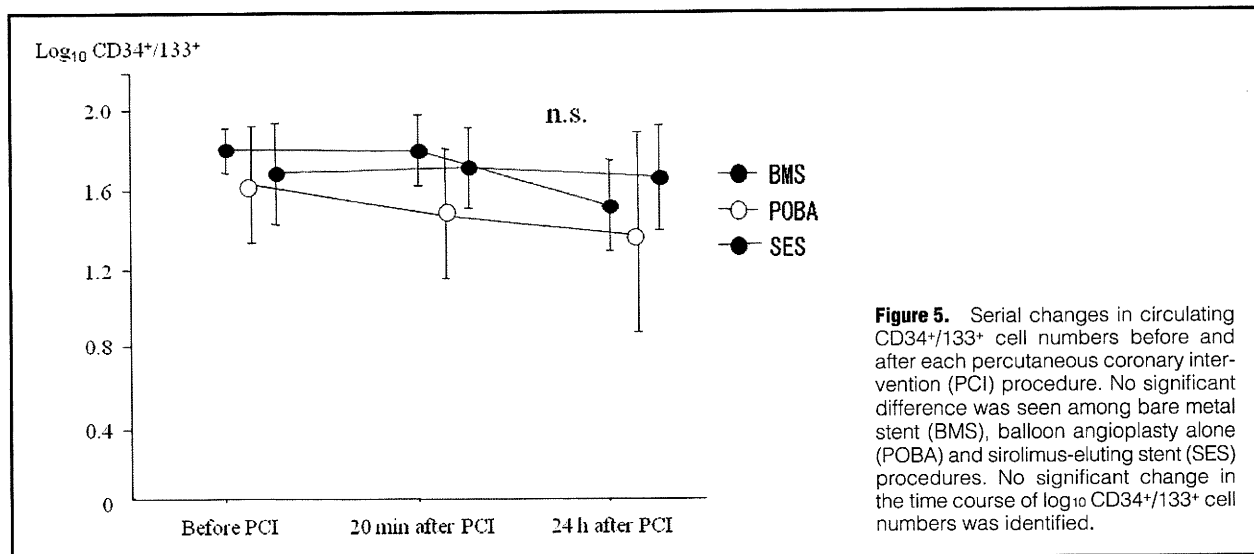


Figure 5. Serial changes in circulating CD34⁺/133⁺ cell numbers before and after each percutaneous coronary intervention (PCI) procedure. No significant difference was seen among bare metal stent (BMS), balloon angioplasty alone (POBA) and sirolimus-eluting stent (SES) procedures. No significant change in the time course of log₁₀ CD34⁺/133⁺ cell numbers was identified.

$P < 0.05$ were considered indicative of statistical significance. Statistical analysis was performed using StatView 5.0 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results

Baseline clinical characteristics of all patients are shown in **Table 1**. The baseline log₁₀ CPC count was significantly lower in the AP group than in the controls (**Table 1**, $P = 0.0096$). During the study period, none of the subjects in the AP group showed a significant elevation of serum creatine kinase more than twice the upper limit of normal. For the AP patients, no significant differences in baseline log₁₀ CPC count were seen among the 3 exercise groups (**Figure 1b**). Although obese patients showed higher log₁₀ CPC counts than non-obese patients, no significant differences in log₁₀ CPC counts were identified between the presence and absence of conventional coronary risk factors such as diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, current smoking or administration of statins (**Figure 2**). Log₁₀ CPC counts tended to be larger in men than in women ($P = 0.10$; **Figure 3**). In the univariate regression analysis, log₁₀ CPC count before PCI correlated with age (**Figure 3a**; $P = 0.030$) and BMI (**Figure 3b**; $P = 0.0038$), but not with lipid profile or HbA_{1c} (**Table 2**). In the multivariate regression analysis, only BMI was an independent attributable factor on log₁₀ CPC counts (**Table 2**, $P = 0.035$). No significant correlation was identified between the number of coronary risk factors and log₁₀ CPC count (**Figure 4**).

The time course of log₁₀CPC count was similar among the 3 PCI groups treated by BMS, SES and POBA. Log₁₀ CPC counts showed no significant changes at 20 min and 24 h after PCI as compared with baseline data (**Figure 5**).

Discussion

The present data show that: (1) baseline CPC count was decreased in AP compared with controls, although CPC count did not predict the long-term prognosis of stable AP patients undergoing PCI; (2) BMI was an independent predictor of CPC count in AP, although other coronary risk factors were not; and (3) no significant changes in CPC counts occurred

within 24 h after PCI.

Feasibility of CPC Count as a Biomarker

EPC quantification by flow cytometry is a simple and pragmatic approach compared with using cell cultures. However, true EPCs (late out-growth endothelial progenitors) as defined by CD34⁺/CD133⁺/VEGFR2⁺ are exceedingly rare in peripheral blood, with an estimated frequency in healthy volunteers of 1 EPC per 20 ml of blood according to our pilot study and previous studies by other investigators.^{11,12} In our pilot study the number of CD34⁺/133⁺/VEGFR2⁺ cells by FACS was 0/100 μ l in 52 of 80 patients with ischemic heart disease, which means that we need to sample at least 100 ml of blood for quantification of true EPCs. Instead of the CD34⁺/CD133⁺/VEGFR2⁺ cell count, the CD34⁺/CD133⁺ cell count is thought to offer a more practical alternative as a clinical biomarker.^{9,13} The decreased CPC count in patients with AP compared with controls in our study may reflect the impaired capacity of vascular repair in AP patients.^{3,5,6,14}

Coronary Risk Factors and CPC Count in Patients With Stable AP

The cumulative number of coronary risk factors, which is known to be predictive of future cardiovascular events, showed no significant association with baseline CPC count in patients with stable AP. Previous reports on the relationship between the cumulative number of risk factors and CPC or EPC counts have been controversial.^{3,5,10,14,15} Hill et al reported that the EPC count defined as colony-forming units on culture was inversely correlated with combined Framingham risk factor score in men without a previous history of heart disease at approximately 50 years old.³ In contrast, Xiao et al showed that EPC count, defined as double-positive-stained cells for DiI-Ac-LDL and lectin on culture, increased slightly with Framingham risk score in a population-based study.¹⁵ These divergent results may be attributable to the lack of a uniform definition for EPCs and differences in the subject populations.

Among the coronary risk factors, age showed an inverse relationship with baseline CPC count in our univariate analysis, in line with previous studies.^{16–19} CPC or EPC counts may decline with advancing age simply because of exhaustion of

stem cells and coexisting atherosclerosis. The level of daily exercise did not affect baseline CPC counts in patients with stable AP, although intensive exercise training has been reported to increase the number of circulating EPCs.^{9,20–22} Even in the high exercise group in the present study, the degree of exercise was much less (>80 min/week) than the highest exercise group in our previous study (>240 min/week) of patients with myocardial infarction.⁹ Statins have a contradictory effect on the number of circulating EPCs: increasing the number and functional activity of EPCs at almost 4 weeks because of mobilization from bone marrow,^{23,24} but decreasing these values at >8 weeks after exhausting mobilization and improving the cells' incorporation at sites of tissue hypoperfusion.²⁵ In fact, statin administration prior to PCI did not affect CPC count in the present study. Our data showing a roughly positive correlation between BMI and CPC count is not consistent with some previous reports.^{3,26,27} A possible explanation is that only 2 severely obese patients (BMI ≥30) were included in the present study. A recent cross-sectional study demonstrated that EPC count was decreased in a severely obese group (BMI ≥30) compared with a normal weight group (BMI ≤25), although EPC count did not differ at all between the normal weight group (BMI ≤25) and moderately overweight group (BMI 25–29.9).²⁸ EPCs have leptin receptors and leptin from adipose tissue has been reported to induce EPC migration.^{29–32} Unfortunately, we did not measure plasma levels of leptin in the present study.

Serial Changes in CPC Count After PCI

CPC counts were unchanged for 24 h after PCI, which coincides with the findings of a previous report concerning progenitor cells defined as CD34⁺.³³ CPCs can home in on denuded arteries after focal coronary endothelial injury as a result of PCI. Banerjee et al showed that CD34/CD31-positive EPC colony-forming units in the peripheral circulation are increased at 12 h after PCI in patients with stable AP (n=20), without any corresponding rise in vascular endothelial growth factor, which mobilizes EPCs from the bone marrow.¹⁰ Interpretation of the circulating CPC count is thus more complex than previously assumed in patients with AP. Further studies are warranted to elucidate whether CPC count offers a useful biomarker for secondary prevention.

Study Limitations

First, we measured CPC count using FACS only. Second, the SD for the measurements was somewhat large, because of the relatively small sample size. Third, to explore acute mobilization of CPCs after PCI, CPC numbers were measured at only 3 time points (just before PCI, and 20 min and 24 h after PCI).

Conclusion

CPC count in AP, which was decreased in comparison with controls, was influenced by age and BMI, but not by other risk factors. No significant changes in CPC counts were noted within 24 h after PCI.

Acknowledgments

We thank Wilfred Y. Fujimoto for his helpful comments regarding the results and Sachimi Jinbo for her technical assistance.

This work was supported by Grant-in-Aid No. 17790496 for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology.

References

- Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; **275**: 964–967.
- Yoshioka T, Ageyama N, Shibata H, Yasu T, Misawa Y, Takeuchi K, et al. Repair of infarcted myocardium mediated by transplanted bone marrow-derived CD34⁺ stem cells in a nonhuman primate model. *Stem Cells* 2005; **23**: 355–364.
- Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyum AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; **348**: 593–600.
- Numaguchi Y, Sone T, Okumura K, Ishii M, Morita Y, Kubota R, et al. The impact of the capability of circulating progenitor cell to differentiated on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; **114**: I-114–I-119.
- Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005; **353**: 999–1007.
- Schmidt-Lucke C, Rössig L, Fichtlscherer S, Vasa M, Britten M, Kämper U, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells predicts future cardiovascular events: Proof of concept for the clinical importance of endogenous vascular repair. *Circulation* 2005; **111**: 2981–2987.
- Zampetaki A, Kirton JP, Xu Q. Vascular repair by endothelial progenitor cells. *Cardiovasc Res* 2008; **78**: 413–421.
- Miura M, Numaguchi Y, Ishii M, Kubota R, Takeuchi T, Imamura A, et al. Differentiation capacity of endothelial progenitor cells correlates with endothelial function in healthy young men. *Circ J* 2009; **73**: 1324–1329.
- Ikeda N, Yasu T, Kubo N, Nakamura T, Sugawara Y, Ueda S, et al. Daily exercise and bone marrow derived CD34⁺/133⁺ cell after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation. *Circ J* 2008; **72**: 897–901.
- Banerjee S, Brilakis E, Zhang S, Roesle M, Lindsey J, Philips B, et al. Endothelial progenitor cell mobilization after percutaneous coronary intervention. *Atherosclerosis* 2006; **189**: 70–75.
- Ingram DA, Mead LE, Tanaka H, Meade V, Fenoglio A, Mortell K, et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells using human peripheral and umbilical cord blood. *Blood* 2004; **104**: 2752–2760.
- Yasu T. Differentiation of endothelial progenitor cells: A useful biomarker? *Circ J* 2009; **73**: 1199–1200.
- Nakamura S, Kimura M, Goto C, Noma K, Yoshizumi M, Chayama K, et al. Cigarette smoking abolishes ischemic preconditioning-induced augmentation of endothelium-dependent vasodilation. *Hypertension* 2009; **53**: 674–681.
- Vasa M, Fichtlschere S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res* 2001; **89**: E1–E7.
- Xiao Q, Kiechl S, Patel S, Oberholzenzer F, Weger S, Mayr A, et al. Endothelial progenitor cells, cardiovascular risk factors, cytokine levels and atherosclerosis: Results from a large population-based study. *PLoS ONE* 2007; **2**: e975, 1–9.
- Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003; **108**: 457–463.
- Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; **45**: 1441–1448.
- Chang EI, Loh SA, Ceradini DJ, Chang EI, Lin SE, Bostidas N, et al. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1 α stabilization during ischemia. *Circulation* 2007; **116**: 2818–2829.
- Scheubel RJ, Zorn H, Silber RE, Kuss O, Morawietz H, Holtz J, et al. Age-dependent depression in circulating endothelial progenitor cells in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2003; **42**: 2073–2080.
- Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jürgens K, et al. Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; **109**: 220–226.
- Rehman J, Li J, Parvathaneni L, Karlsson G, Panchal VR, Temm CJ, et al. Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte/macrophage-derived angiogenic cells. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 2314–2318.
- Steiner S, Niessner A, Ziegler S, Richter B, Seidinger D, Pleiner J, et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery

- disease. *Atherosclerosis* 2005; **181**: 305–310.
23. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, Mildner-Rihm C, Adler K, Tiemann M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; **108**: 391–397.
 24. Vasa M, Fichtlscherer S, Adler K, Aicher A, Martin H, Zeiher AM, et al. Increase in circulating endothelial progenitor cells by statin therapy in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2001; **103**: 2885–2890.
 25. Hristova M, Fach C, Becker C, Heussen N, Liehn EA, Blindt R, et al. Reduced numbers of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease associated with long-term statin treatment. *Atherosclerosis* 2007; **192**: 413–420.
 26. Westerweel PE, Visseren FL, Hager GR, Olijhoek JK, Hofer IE, de Bree P, et al. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs. simvastatin/ezetimibe combination therapy. *Eur Heart J* 2008; **29**: 2808–2817.
 27. Müller-Ehmsen J, Braun D, Schneider T, Pfister R, Worm N, Wielckens K, et al. Decreased number of circulating progenitor cells in obesity: Beneficial effects of weight reduction. *Eur Heart J* 2008; **29**: 1560–1568.
 28. MacEneaney OJ, Kushner EJ, Van Gulder GP, Greiner JJ, Stauffer BL, DeSouza CA. Endothelial progenitor cell number and colony-forming capacity in overweight and obese adults. *Int J Obes* 2009; **33**: 219–225.
 29. Wolk R, Deb A, Caplice NM, Somers VK. Leptin receptor and functional effects of leptin in human endothelial progenitor cells. *Atherosclerosis* 2005; **183**: 131–139.
 30. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; **334**: 292–295.
 31. Goetze S, Bungenstock A, Czupalla C, Eilers F, Stawowy P, Kintscher U, et al. Leptin induces endothelial cell migration through Akt, which is inhibited by PPAR γ -ligands. *Hypertension* 2002; **40**: 748–754.
 32. Miranville A, Heeschen C, Sengenès C, Curat CA, Busse R, Bouloumie A. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. *Circulation* 2004; **110**: 349–355.
 33. Inoue T, Sata M, Hikichi Y, Sohma R, Fukuda D, Uchida T, et al. Mobilization of CD34-positive bone marrow-derived Cells after coronary stent implantation: Impact on restenosis. *Circulation* 2007; **115**: 553–561.

最新! 血管疾患の生理と病理

運動療法の効果とメカニズム

琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学准教授 安 隆則
 琉球大学大学院 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原 207

はじめに

末梢動脈疾患を取り巻く疾病構造は、ここ数10年で大きく様変わりした。かつて多かったバージャー病は減少し、その代わりに動脈硬化性の閉塞症が急増し、大半を占めるようになった。飽食と運動不足により、生活習慣病のまん延が招いた結果と考えられる。

最近の国際コホート研究 REACH^{1~3)} によれば、末梢動脈疾患患者は心筋梗塞や脳卒中既往患者と比較して、より高い心血管死亡率を示している。これを受けて末梢動脈疾患の診断と治療において、さらなる改善の必要性が指摘された。跛行を伴う末梢動脈疾患患者の最高酸素摂取量 (peak VO₂) は同一年齢健常者の約50%と報告されており、これはニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association: NYHA) の心機能分類のⅢに相当し、この運動量の減少はさらに全身の動脈硬化進展を促進する。国際ガイドライン TASC II (TransAtlantic Inter-Society Consensus II)⁴⁾ では、中等症以下の末梢動脈疾患に対して、運動療法を初期治療として強く推奨している (クラス1)。

運動療法は、末梢動脈疾患の生命予後とQOLを改善する土台となる治療方法であり、本稿では末梢動脈疾患における運動の効果とその機序について整理する。

POINT 1

TASC IIでは、重症虚血肢を除く末梢動脈疾患 (peripheral arterial disease: PAD) に対する初期治療として、禁煙や生活習慣病の管理とともに運動療法を強く推奨している。

POINT 2

末梢動脈疾患において、運動療法は筋肉の酸素利用効率の改善、側副血行路と血管新生の促進、内皮機能の改善、血液レオロジーの改善により跛行症状を改善させる。

POINT 3

運動は、筋細胞内 Ca²⁺ 濃度を増加させる。そして、AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) と脱アセチル化酵素 SIRT1 の誘導により PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) を増加させ、骨格筋内でミトコンドリア生合成を促進させる。

◆運動療法の効果

1. 跛行症状の改善作用

間欠性跛行を有する末梢動脈疾患患者を対象とした運動療法のメタアナリシス⁵⁾によると、運動療法（おもに監視下で1回30～60分間を週2～3日、3～6カ月間の条件で、トラック歩行、トレッドミル歩行または下肢運動を施行）は、最大歩行距離を通常治療群と比較して約260m延長させる。

血行再建術は短期間に最大歩行距離を延長せしめるが、1年以上経過すると、積極的運動療法群と比較して差はなくなる。足関節上腕血圧比（ankle-brachial pressure index：ABPI）は、運動療法施行前後で有意な改善をみない。

監視下運動療法と非監視下運動療法の無作為化比較試験のメタアナリシスによれば⁶⁾、監視下運動療法は非監視下と比較して3カ月後の最大歩行距離を約150m延長させる。さらに間欠性跛行を有さない末梢動脈疾患患者においても、監視下運動療法は非監視下型と比較して6カ月間のプログラム終了後に最大歩行距離を有意に延長することが最近報告された⁷⁾。

しかし、運動療法を3カ月間実施しても跛行症状の改善がない症例や、腸骨動脈の高度狭窄病変が疑われる症例では、すみやかに局所診断を行い血行再建療法を実施することが望ましい^{4, 8)}。血行再建バイパス術後に、監視下運動療法を追加することによって、1年後の跛行出現までの時間や最大歩行時間を、施行しない群と比較して延長させることも報告されている⁹⁾。つまり、運動療法は、術後でもさらなるQOL改善をもたらす。

2. 心血管イベントの減少作用

疫学調査データによれば、末梢動脈疾患は年齢とともに増加し、40～50歳での有病率は約1%、

60～65歳で3%、65～70歳では約6%にもなる。PAD患者の約半数が冠動脈疾患を有し、1/3が脳血管疾患を有することから、大半のPAD患者はmonovascular diseaseではなくpolyvascular diseaseであることが示された⁴⁾。間欠性跛行を有するPADの5年生存率は約70%を示し、このデータは大腸がんと同等に不良な予後であることを示している。

PAD患者のおもな死因は、冠動脈や脳血管イベントであることから、心血管イベントをいかにして抑制できるかが重要な治療戦略である。運動療法は、動脈硬化性疾患の2次予防に有用かつ安価で低リスクな介入方法である。しかし、PAD患者において、運動療法が心血管イベントを有意に減少させることを示す強固なエビデンスはいまだにない。

◆実際の監視型運動プログラム

実際に行っている監視型運動プログラムを以下に挙げる。

- ①準備運動としてストレッチを5分間施行する。
- ②最初は3～5分で跛行が出現する速度で1日約30分、週に3回の間欠的な歩行運動を行う。
- ③中等度の跛行症状の出現まで歩き続けてもらい、その後休憩する。疲労しすぎない程度の強度と持続時間を設定する。
- ④数分の休憩後、下肢症状が消失したのを確認してから、再び歩行運動を行う間欠的な歩行運動が末梢動脈疾患運動療法の基本となる。
- ⑤歩行運動終了後に整理体操を5分間行う。
- ⑥しだいに歩行時間を増加させ、60分まで延長する。そして、週3回以上の頻度で実施するように促す。

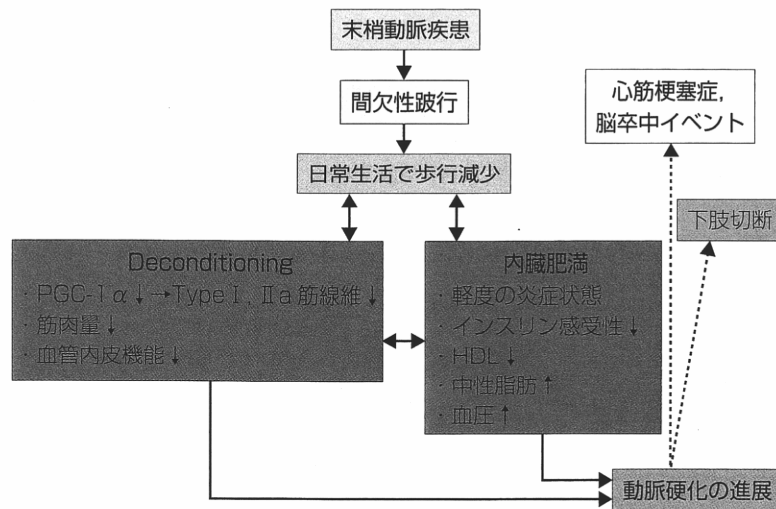


図1 PAD患者における歩行習慣低下の悪影響

間欠性跛行は、日常生活での歩行習慣を減らし、筋線維のミトコンドリアのキーレギュレーターである転写共役因子 PGC-1 α の発現と機能低下を招き、筋内ミトコンドリアの生成が減少し酸素利用効率の低下、炎症、インスリン抵抗性を招く。また歩行運動の減少は筋肉量を減らし、内臓肥満を助長するので、動脈硬化病変が進展しやすくなり、心筋梗塞や脳卒中イベント、下肢切断にいたる割合が増加する。

⑦その後は、万歩計で毎日の歩数チェックをしながら、非監視下での歩行運動へと移行する。

◆運動療法による跛行改善機序

運動トレーニングによる末梢動脈疾患の跛行症状改善の機序は、複雑でいまだに解明されていない。推測される機序としては¹⁰⁾、筋肉の酸素利用効率の改善、筋線維 Type I, IIa/Type IIb, IIx 比の増加、側副血行路の発達、血管内皮機能改善効果、循環血液中の内皮前駆細胞の増加や VEGF (vascular endothelial growth factor, 血管内皮細胞増殖因子) 増加を介した血管新生などがある (図 1, 2)。

Adams らは、運動誘発性の虚血出現患者のみ血中内皮前駆細胞数が運動終了 24 ~ 48 時間後に約 3 倍まで増加し、VEGF は運動終了 4 時間後

に 4 倍まで増加するが、虚血のない患者や健常者ではこのような変化はないと報告している¹¹⁾。

われわれは、再灌流療法施行後で残存虚血を有しない心筋梗塞患者において、発症 10 日目と 3 カ月後に血中内皮前駆細胞数を測定した。そして、週 4 時間以上歩行運動を実施している群は、週 2 時間以下の群と比較して血中の血管内皮前駆細胞数が有意に増加していること、さらに 3 カ月後に血中の血管内皮前駆細胞数と運動耐容能の指標である嫌気性代謝閾値が相関していることを報告した¹²⁾。つまり明らかな虚血部位がなくても、運動療法により血中の血管内皮前駆細胞数は増加することが示されたことになる。

分子生物学的研究¹³⁾により、運動すると筋細胞内 Ca²⁺ 濃度の増加、AMPK と脱アセチル化酵素 SIRT1 の誘導によりミトコンドリアのキーレギュレーターである転写共役因子 PGC-1 α の増加

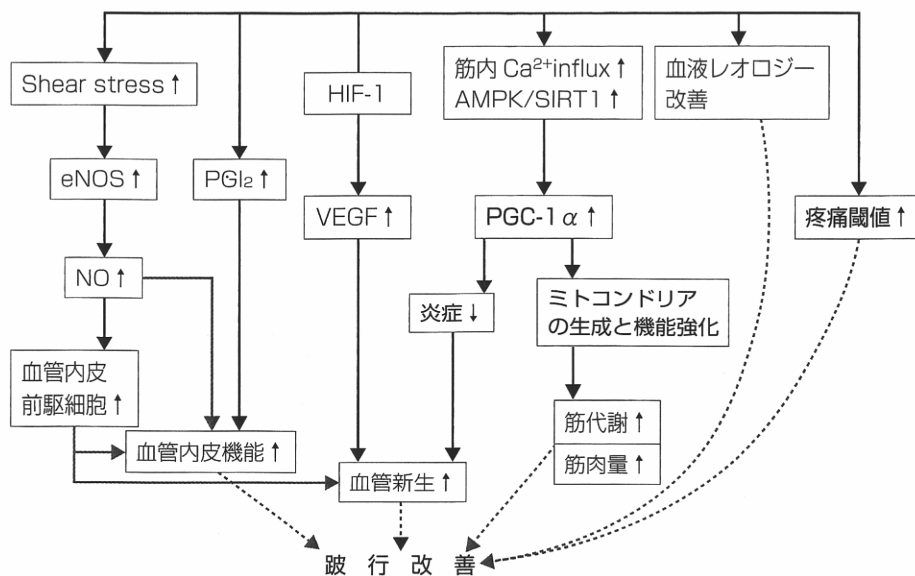


図2 末梢動脈疾患における長期運動療法の跛行改善作用機序

歩行運動は、シェアーストレスを増加させ血管内皮細胞機能を改善する。また繰り返す虚血により VEGF や骨髄由来血管内皮前駆細胞の増加を介して血管新生を促進する。運動は、筋細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加、AMPK と脱アセチル化酵素 SIRT1 の誘導により PGC-1 α を増やし、骨格筋内でミトコンドリア生合成を促進させる。血液流動性を改善させる効果や疼痛閾値の上昇も報告されており、これらが複合的に作用して運動耐容能を改善する。

Shear stress : ずり応力, eNOS : 血管内皮型一酸化窒素合成酵素

が起こり、骨格筋内でミトコンドリア生合成を促進させる (図 2)。その結果 Type I, II a 筋線維の割合が増加する。また運動で誘導される PGC-1 α , SIRT1 や AMPK は抗炎症に働くため、慢性炎症である動脈硬化病変の進行を抑制すると考えられている。

Iwabu らは、善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンとその受容体 (アディポネクチン受容体 1) が、あたかも運動をしたときのように筋細胞内への Ca^{2+} influx (流入) を増加させ、SIRT1/AMPK を誘導し、PGC-1 α の発現増強と活性化を通じてミトコンドリアの生成と機能強化を促すことを明らかにした¹⁴⁾。

◆運動療法の危険因子改善の機序

運動療法は、生活習慣病のリスク管理にも有益である (図 3)。跛行症状のため PAD 患者では歩行運動量が著しく減少し、骨格筋での PGC-1 α が減少している。運動療法は糖代謝において、運動時に筋血流量増大にともなって筋へのインスリン供給が増加し、筋肉組織への糖取込みの増加と運動そのものによる糖利用の促進、さらに PGC-1 α の増加を介してインスリン抵抗性が改善し血糖値を下げる。

脂質代謝において運動は、筋肉組織でのリポタンパクリパーゼ活性の亢進による超低比重リポタンパク (VLDL) 分解と、高比重リポタンパク (HDL) 産生の亢進をもたらす。運動による降圧の機序には、心拍出量の低下や末梢血管抵抗の減

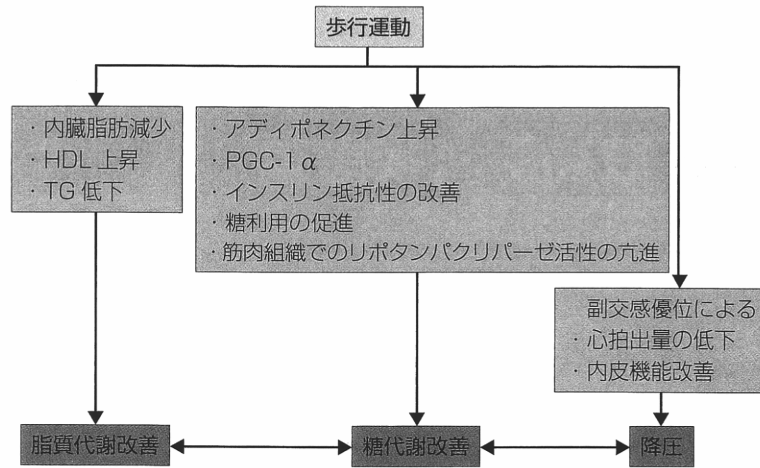


図3 運動療法の危険因子改善の作用機序

長期の歩行運動により内臓脂肪は減少し、HDLの上昇と中性脂肪の減少など脂質代謝が改善する。運動は、筋細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加、AMPK と脱アセチル化酵素 SIRT-1 の誘導により PGC-1 α を増やし、骨格筋内でミトコンドリア生合成を促進させ筋代謝を改善し、抗炎症、インスリン抵抗性改善に作用する。長期の運動は、副交感神経優位となり降圧効果ももたらす。

少、さらにインスリン抵抗性の改善が挙げられる。

●引用・参考文献

- 1) Steg, PG. et al. One-year cardiovascular event rates in out-patients with atherothrombosis. JAMA. 297, 2007, 1197-206.
- 2) Alberts, MJ. et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. Eur Heart J. 30, 2009, 2318-26.
- 3) Yamazaki, T. et al. Prevalence, Awareness and treatment of cardiovascular risk factors in patients at high risk of atherothrombosis in Japan results from domestic baseline data of the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Circ J. 71, 2007, 995-1003.
- 4) Norgren, L. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg. 33, 2007, S1-75.
- 5) Watson, L. et al. Exercise for intermittent claudication (Review). Cochrane Database Syst Rev. Cochrane Database Syst Rev. 4, 2008, CD000990.
- 6) Bendermacher, BL. et al. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2006, CD005263.
- 7) McDermott, MM. et al. Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication. a randomized controlled trial. JAMA. 301 (2), 2009, 165-74.
- 8) 重松 宏ほか. 下肢閉塞性動脈疾患の治療ガイドライン. Circ J. Suppl III. 73, 2009, 1507-69.
- 9) Lundgren F, et al. Intermittent claudication-surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. Ann Surg. 209, 1989, 346-355.
- 10) Stewart, KJ. et al. Exercise training for claudication. N Engl J Med. 347, 2002, 1941-51.
- 11) Adams, V. et al. Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 24, 2004, 684-90.
- 12) Ikeda, N. et al. Daily exercise and bone marrow derived CD34+/133+ cells after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation. Circ J. 72, 2008, 897-901.
- 13) Handschin, C. et al. The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. Nature. 454, 2008, 463-9.
- 14) Iwabu, M. et al. Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1 α and mitochondria by Ca^{2+} and AMPK/SIRT1. Nature. 464, 2010, 1313-9.

ガイドラインを読み解く TASC II

International Guideline for Peripheral Arterial Disease : Trans Atlantic Inter-society Consensus (TASC) II

琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 安 隆則 やす たかのり

[心臓リハビリテーション (JJCR) 15 (1) : 86-88, 2010]

要 旨

末梢動脈疾患に対する国際的な診断、治療の標準化をめざしたガイドラインである Trans atlantic inter-society consensus (TASC) が2007年に改訂された。末梢動脈疾患は年齢とともに増加し、50%が冠動脈疾患を有する。診断には足首上腕血圧比 (Ankle brachial pressure index : ABI) の測定が重要である。重症虚血肢に対しては早期に血行再建、中等度以下の末梢動脈疾患については運動療法と抗血小板療法とリスク管理を行い、症状の改善がなければ血行再建を行う。運動の種類としては、トラック歩行やトレッドミルが良い。監視下での運動療法導入を TASC II では推奨しているが、施設ならびに人的資源の不足により監視型運動指導を提供することが困難な場合には、なるべく早く非監視型運動指導を行うことが患者の予後改善のために肝要である。

はじめに

Trans atlantic inter-society consensus (TASC) は、欧米の脈管学関連の14学会がエビデンスに基づき末梢動脈疾患の診断、治療の標準化をめざし集学的に作成した国際ガイドラインであり、2001年に初版が発表された。その後日本、オーストラリア、南アフリカが参加し、診断技術と治療法の進歩を考慮し2006年に TASC II として改訂された¹⁾。本稿ではリハビリテーションに関係する部分に焦点を当てて TASC II を解説するが、詳細は日本脈管学会編集の翻訳本²⁾が出版されており、こちらを参照していただきたい。

疫 学

末梢動脈疾患の有病率は加齢とともに増加し、40~50歳では約1%だが、65歳を超えると6%以上に増加する。末梢動脈疾患は動脈硬化の一つの表現形であり、他の部位の動脈硬化疾患を合併しやすい。事実、末梢動脈疾患患者の50%が冠動脈疾患を有し、23%が脳血管障害を合併している。間欠性跛行患者の5年生存率は75%と大腸癌とほぼ同程度であり、重症下肢虚血症例 (Fontaine III~IV) においては40%まで落ちる。末梢動脈疾患の中でも、糖尿病合併例は非合併例と比較して5年間以内に心血管イベントを起こす割合が有意に多い。末梢動脈疾患の死因の75%は、心血管イベントに起因する。

診 断

末梢動脈疾患の診断のアルゴリズムを図1に示す。病歴、視診、触診が大切なことは言うまでもないが、TASC II ではその次に足首上腕血圧比 (ABI) の測定を重要視している。ABI ≤ 0.9 であれば末梢動脈疾患と診断し、0.9 以上の場合でも間欠性跛行症状がある場合には歩行運動負荷 (トレッドミル 3.2 km/h 傾斜 10~12% または階段昇降や平地歩行で跛行症状が出現するまで施行、または5分間) 後1分以内に ABI を測定して、≤ 0.9 であれば末梢動脈疾患と診断する。ABI の値が 0.1 減るごとに心血管イベントの相対危険度は10%増加することが報告されており、ABI は心血管イベントの強力な予測因子でもある。TASC II では、画像診断による局所診断の適応を重症下肢虚血と腸骨動脈や大腿動脈

Key words : Atherosclerosis, exercise, peripheral arterial disease

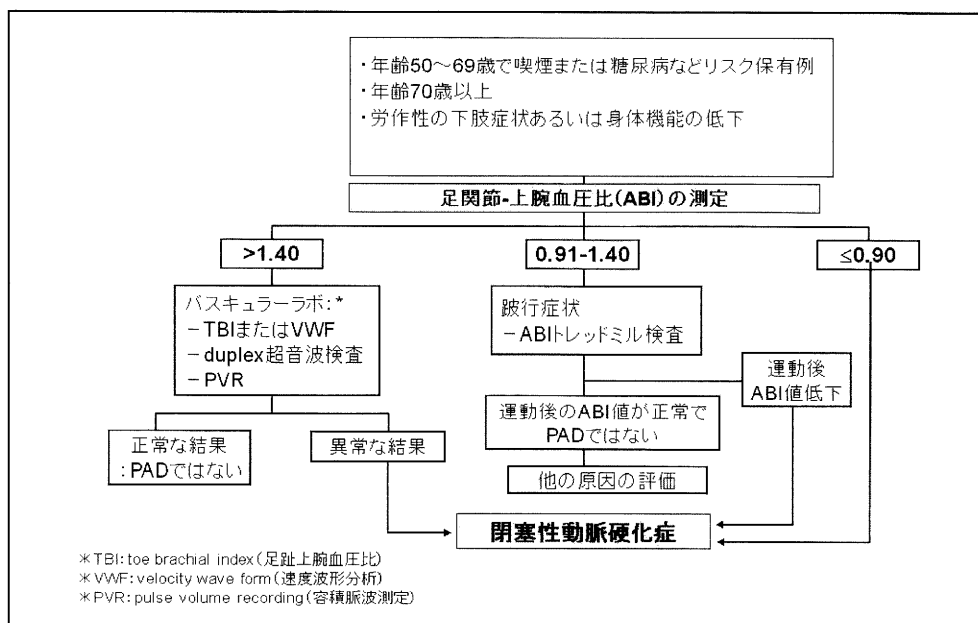


図1 末梢動脈疾患診断のアルゴリズム

ABIが0.9以下であれば診断される。糖尿病や慢性腎不全合併例では血管の石灰化が起これ、見かけ上足関節血圧が上昇している可能性があるため、足首の血圧の代わりに第1趾の血圧を用いる足趾上腕動脈血圧比(TBI)が推奨されている。

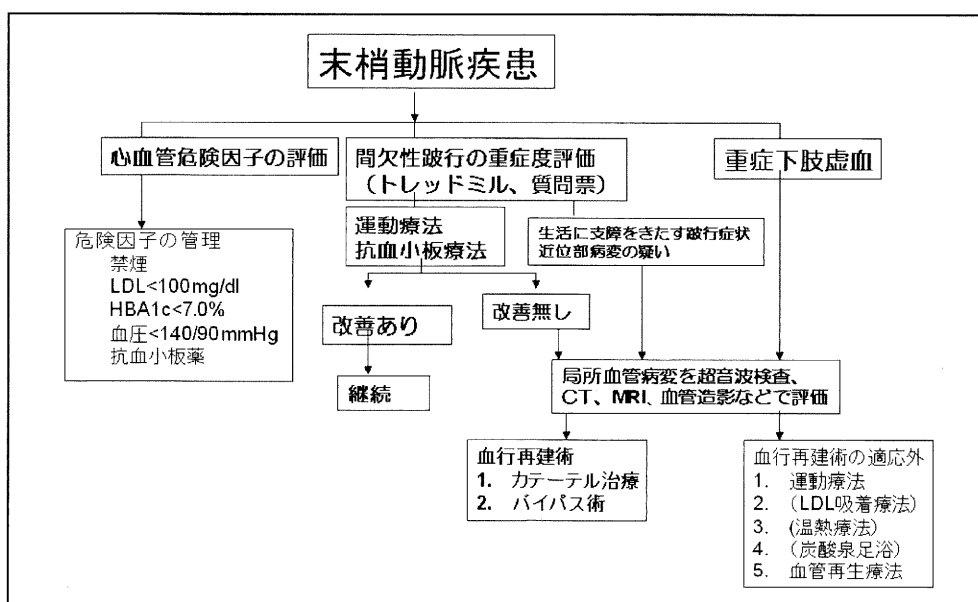


図2 末梢動脈疾患の治療指針 (引用文献1を一部改変)

()内はエビデンス不十分であるが有効性が期待できるもの。

の近位部病変を疑う場合、それ以外で運動療法を3ヵ月施行しても症状が改善しない場合に限定している(図2)。これは、必要以上に画像診断に対して医療資源を投入させないという医療経済に配慮した政策でもある。

治療：心血管系のリスクファクターの管理

TASC IIにおける末梢動脈疾患の治療指針(本邦の現

状に合わせて一部改変)を、図2に示す。15のpopulation studyをメタ解析によるとABI ≤ 0.9は、フラミンガムリスクスコアとは独立して全死亡に寄与する。したがって、ABI ≤ 0.9のグループに対して積極的に動脈硬化危険因子の管理をする。喫煙は末梢動脈疾患の危険因子であり、かつ病態を悪化させ下肢切断のリスクを上げ、バイパスグラフトの閉塞率を増加させ、最終的に生命予

後を悪化させる。喫煙している末梢動脈疾患患者に対しては、禁煙指導を禁煙外来や禁煙教室を開き、家族の協力を得て行う。通常の禁煙指導で禁煙できる確率は5%と低く、禁煙補助薬や抗うつ薬を上手に使用すると禁煙率が上昇する。肥満者には減量を、脂質異常症にはLDLを100 mg/dL以下（日本動脈硬化学会ガイドラインでは120 mg/dL）を目標に食事療法+脂質改善薬を、糖尿病ではHbA1c < 7.0%を目標に血糖をコントロールし、高血圧患者では140/90 mmHg未満を目標にコントロールする。

運動療法

動脈硬化性疾患の治療において運動療法は、生活習慣病のリスク管理として重要な役割を担っており、跛行のために運動不足になりがちな末梢動脈疾患患者では特にその意義は大きい。運動療法導入前に注意すべきことは、

- ①靴下を脱いでもらい視診を行い皮膚潰瘍や色調の変化の有無を調べ、触診を行い皮膚温の低下の有無を調べる。
- ②Fontaine I, IIの軽症から中等症では、監視下での運動療法と抗血小板薬の投薬を行い3~6ヵ月間観察期間を設け、症状の改善がなければ血行再建療法を勧める。特に腸骨動脈病変のような近位部狭窄例では、いたずらに血行再建療法の時期を遅らせてはいけない。
- ③Fontaine III, IVの重症虚血肢では、最初から血行再建療法が推奨される。
- ④本疾患患者は冠動脈疾患の高リスクであり、運動療法開始前に心電図をモニターしながら運動負荷試験

を行い、狭心症症状、ST-T変化や不整脈を確認する。

運動の種類としては、トレッドミル、トラック歩行が良いが、エルゴメーターの併用や水中歩行も良い。監視下での運動療法導入が歩行能力をより改善することは、エビデンスAである。しかし、施設ならびに人的資源の不足により監視型運動指導を提供することが困難な場合にも、なるべく早く非監視型運動指導を行うことが1人1人の患者の予後改善のために肝要である。

実際の監視型運動プログラム

- ①準備運動を5分施行
- ②最初は3~5分で跛行が出現する速度で1日約30分、週に3回の間欠的な歩行運動を行う。
- ③中等度の跛行症状まで歩き続けてもらい、その後休憩する。疲労しすぎない程度の強度と持続時間を設定する。
- ④数分の休憩後下肢症状が消失したのを確認してから再び歩行運動を行う間欠的な歩行運動が、末梢動脈疾患運動療法の基本。
- ⑤歩行運動終了後に整理体操5分を行う。
- ⑥次第に歩行時間を増加させ、60分まで延長させ、週5回の頻度で実施するように促す。

文 献

- 1) Norgren L et al: Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). Eur J Vasc Endovasc Surg 33: S5-S75, 2006
- 2) TASC II Working Group: 下肢閉塞性動脈硬化症の診断・治療指針II (2007). 日本脈管学会 編. メディカルトリビューン, 2007 (M3.24)

末梢動脈疾患に対する運動の効果

Effect of exercise on peripheral arterial disease



安 隆 則

Takanori Yasu

琉球大学大学院医学研究科臨床薬理学

◎末梢動脈疾患において、運動療法は生命予後と QOL を改善する土台となる治療方法である。末梢動脈疾患の国際ガイドライン(Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease : TASC II)では、重症虚血肢を除く中等度以下の末梢動脈疾患に対する初期治療として、禁煙や生活習慣病の管理とともに運動療法を強く推奨している。間欠性跛行を有する患者に歩行運動習慣を身につけてもらうには、非監視型よりも監視型での運動療法のほうが成績よく、エビデンス A で監視型運動療法での導入が推奨されている。運動療法が本疾患患者において運動耐容能を改善する機序は、筋肉の酸素利用効率の改善、側副血行路の発達、血管内皮機能の改善、血管内皮前駆細胞の増加と血管内皮成長因子(VEGF)を介しての血管新生などが推察されている。血行再建術を施す場合でも運動療法との組合せプログラムの重要性を認識し、病態と適性に応じて長期間楽しんで継続できる運動指導を行うことが肝要である。

Key word 末梢動脈疾患, 血管内皮, 運動療法

飽食と運動不足は生活習慣病の蔓延を招き、その結果、わが国においても末梢動脈疾患の有病率は年々増加している。末梢動脈疾患は心血管イベント(心筋梗塞, 脳血管障害, 突然死)のハイリスク群にもかかわらず、わが国では医師の本疾患に対する関心が薄く、欧米諸国と比較して対策が遅れている。運動療法は末梢動脈疾患の生命予後と QOL を改善する土台となる治療方法であり、本稿では末梢動脈疾患に対する運動の効果について知識を整理する。

末梢動脈疾患の診断

靴下を脱いでもらい視診を行い皮膚潰瘍や色調の変化の有無を調べ、触診を行い、皮膚温の低下の有無や足背動脈、後脛骨動脈、膝窩動脈の拍動を調べる。つぎに、足関節上腕血圧比(ankle brachial blood pressure index : ABI)を測定する(図 1)。末梢動脈疾患の国際ガイドライン(Inter-society

consensus for the management of peripheral arterial disease : TASC II)では ABI 測定をすべき対象を、①跛行など下肢の症状のある例、②70 歳以上、③50~69 歳で喫煙や糖尿病など危険因子を有する例、としている。ABI 値が 0.9 以下であれば末梢動脈疾患と診断できる。ABI 測定で注意すべき点として、①ABI>0.9 でも間欠性跛行を呈する場合には 3 分間歩行負荷後に再度 ABI を測定し、0.9 以下を示す症例を見逃さないこと、②糖尿病や慢性腎不全患者で足関節よりも中枢側から Monckeberg 型中膜硬化により見かけ上 ABI 値が正常を示す症例には、足趾上腕血圧比や皮膚灌流圧(SPP)測定で補う必要がある^{1,2)}。また本疾患は下肢の動脈硬化病変に起因し、加齢とともに増加するため、他の部位の動脈硬化疾患とのオーバーラップが非常に多いので、冠動脈疾患や脳血管疾患の合併については十分にワークアップすべきである。

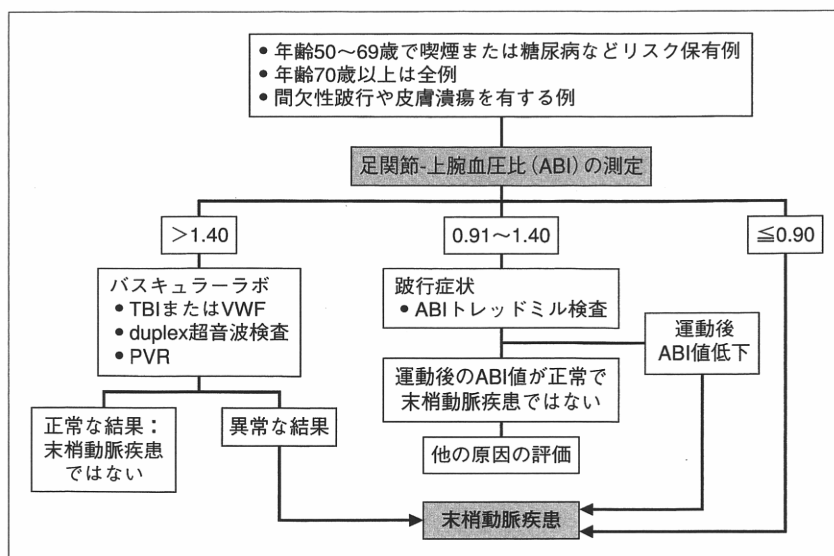


図 1 末梢動脈疾患診断のアルゴリズム

ABI が 0.9 以下であれば末梢動脈疾患と診断される。糖尿病や慢性腎不全合併例では血管の石灰化が起こり、みかけ上足関節血圧が上昇している可能性があるため、TBI などにより末梢動脈疾患を診断することが推奨されている。また、0.91~1.40 でも跛行症状を有する例には、運動負荷後 ABI 測定により評価を行うことが推奨されている。

TBI : toe brachial index (足趾上腕血圧比), VWF : velocity wave form (速度波形分析), PVR : pulse volume recording (容積脈波測定)。

監視型運動療法 vs. 非監視型運動療法

TASC II は重症虚血肢を除く中等度以下の末梢動脈疾患に対する初期治療として、禁煙や生活習慣病の管理とともに歩行運動療法を強く推奨している(図 2)¹⁾。間欠性跛行を有する末梢動脈疾患患者を対象とする監視型運動療法と非監視型運動療法の無作為化比較試験は 9 つあり、監視型は非監視型と比較して 3 カ月後の最大歩行距離を約 150 m 延長させる³⁾。最近の無作為化比較試験の報告では⁴⁾、間欠性跛行を有さない末梢動脈疾患患者においても監視型群は非監視型群と比較して最大歩行距離を有意に延長した。しかし、わが国では運動療法の保険適応がとれたばかりで、施設のインフラ整備や運動指導士などの人的不足により、末梢動脈疾患患者全体の約 1 割にしか監視型運動療法を提供できていないのが現状である(未発表データ)。監視型運動療法を実現できる基盤整備が急務であるが、同時に非監視型運動療法の普及活動も進めていくことが、現実的な賢い戦略であろう。運動療法を 3 カ月間実施し症状の改善がないようであれば、局所診断を行い血行再建療法を

施する。とくに腸骨動脈病変のような近位部狭窄例ではいたずらに血行再建療法の時期を遅らせてはいけない^{1,2)}。Fontaine III, IV の重症虚血肢では最初から局所診断を行い、血行再建療法を早期に実施する^{1,2)}。本疾患患者は約半数に冠動脈疾患を合併するため、運動療法開始前に心電図をモニターしながら運動負荷試験を行い、狭心症症状、ST-T 変化や不整脈が出現しないことを確認する。

実際の監視型運動プログラム

- ① 準備運動としてストレッチを 5 分間行う。
- ② 最初は 3~5 分で跛行が出現する速度で 1 日約 30 分、週に 3 回の間欠的な歩行運動を行う。
- ③ 中等度の跛行症状まで歩き続けてもらい、その後休憩する。疲労しすぎない程度の強度と持続時間を設定する。
- ④ 数分の休憩後、下肢症状が消失したのを確認してからふたたび歩行運動を行う間欠的な歩行運動が、末梢動脈疾患運動療法の基本となる。
- ⑤ 歩行運動終了後に整理体操を 5 分間行う。

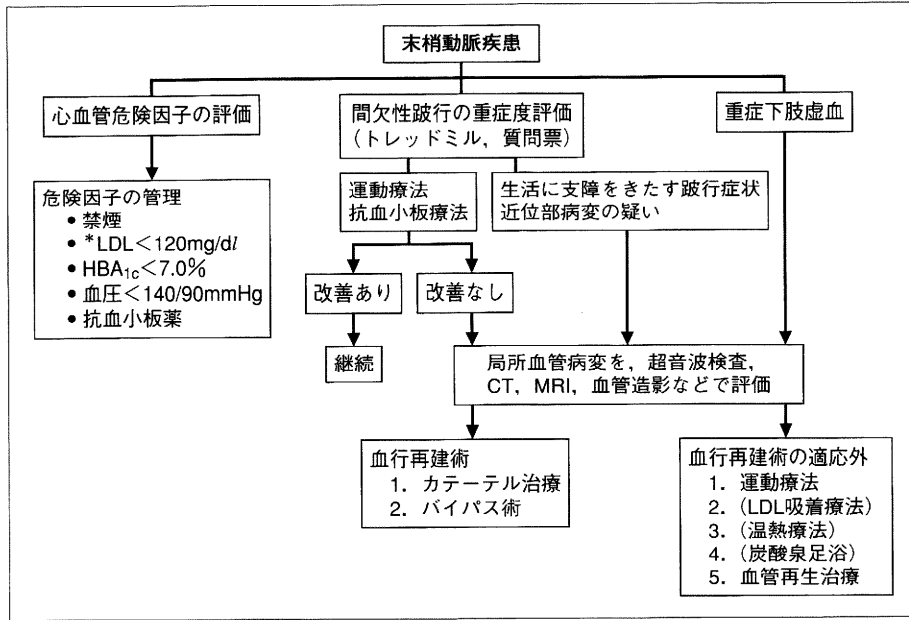


図 2 末梢動脈疾患の治療指針^{1,2)}

()内：エビデンス不十分であるが有効性が期待できるもの。

*LDL：わが国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2007 では目標 LDL<120 mg/dl, 国際ガイドライン(TASC II)では目標 LDL<100 mg/dl で他の血管疾患合併例では<70 mg/dl と解離がある。

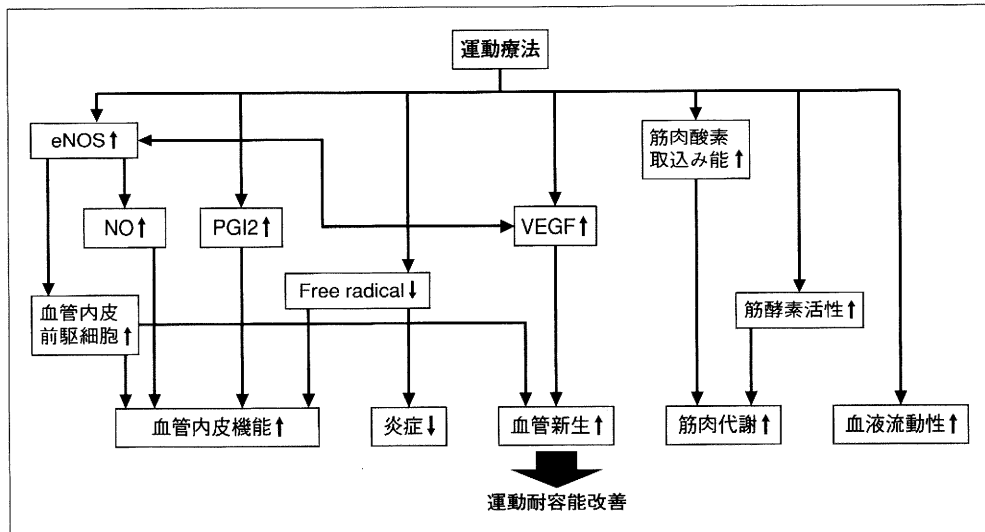


図 3 運動による末梢動脈疾患の運動耐容能改善の機序

歩行運動を長期間(2週間以上)実施することによりシェアストレスを増加させ、血管内皮細胞機能を改善する。また、適度な運動は酸化ストレスを軽減し、繰り返す虚血により vascular endothelial growth factor (VEGF)や骨髄由来血管内皮前駆細胞を介して血管新生を促進する。骨格筋酸素取込み能を増加させたり血液流動性を改善させる効果も報告されており、これらが複合的に作用して運動耐容能を改善する。

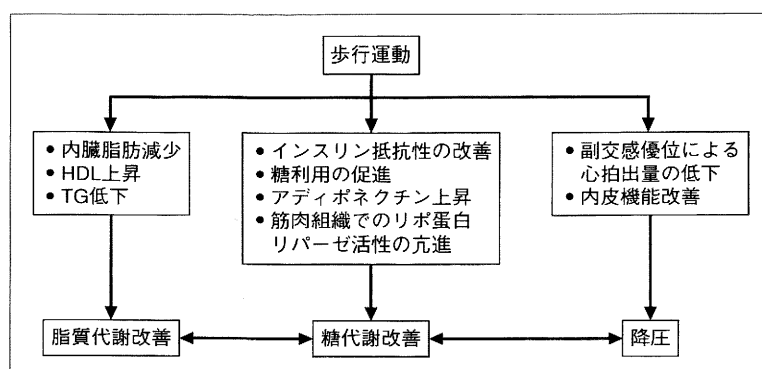


図 4 運動療法の危険因子改善の作用機序
運動療法を継続することにより脂質代謝改善、糖代謝改善、降圧が促され、それぞれの動脈硬化危険因子が軽減する。

⑥ しだいに歩行時間を増加させ、60分まで延長させ、週5回の頻度で実施するように促す。

⑦ その後は万歩計で毎日の歩数チェックをしながら非監視下での歩行運動へと移行する。

バイパス術後であっても、監視型運動療法を追加することによって1年後の跛行出現までの時間や最大歩行時間を延長させることが報告されており、運動療法は術後のさらなるQOL改善をもたらす⁵⁾。

運動療法による運動耐容能改善効果の機序

運動による末梢動脈疾患の運動能力改善が推測される機序として⁶⁾、筋肉の酸素利用効率の改善、側副血行路の発達、血管内皮機能改善効果、循環血液中の内皮前駆細胞の増加やvascular endothelial growth factor(VEGF)増加を介した血管新生などがある(図3)。血管内皮機能とともに、Hillら⁷⁾は循環血液中の内皮前駆細胞数そのものが独立した心血管イベント予測因子であることを報告している。運動療法による血管内皮機能改善効果⁸⁾、運動による循環血液中の内皮前駆細胞増加は、NOを介した機序である⁹⁾。

Adamsら¹⁰⁾は、運動誘発性の虚血出現患者のみ血中内皮前駆細胞数が運動終了24~48時間後に約3倍まで増加し、VEGFは運動終了4時間後に4倍まで一時的に増加するが、虚血のない患者や健康人ではこのような変化はないと報告している。著者らは¹¹⁾、再灌流療法施行後で残存虚血を有しない心筋梗塞患者において発症10日目と3

カ月後に血中内皮前駆細胞数を測定し、3カ月後に血中内皮前駆細胞数と運動耐容能の指標である嫌気性代謝閾値が相関し、週4時間以上歩行運動を実施している群は週2時間以下の群と比較し血中内皮前駆細胞数が有意に増加していることを報告した。つまり明らかな虚血部位がなくても運動療法により血中内皮前駆細胞数は増加することが示されたことになる。

運動療法は生活習慣病のリスク管理としても重要

末梢動脈疾患の治療において、運動療法は生活習慣病のリスク管理としても重要な役割を担っている(図4)。運動による脂質代謝の改善にはインスリン抵抗性の改善、筋肉組織でのリポ蛋白リパーゼ活性の亢進によるVLDL分解とHDL産生の亢進が寄与している。糖代謝においては運動時に筋血流量増大に伴って筋へのインスリン供給が増加し、筋肉組織への糖取込みの増加と運動そのものによる糖利用の促進を介して改善作用を示す。運動による降圧の機序には心拍出量の低下や末梢血管抵抗の減少、さらにインスリン抵抗性の改善があげられる。

まとめ

① 末梢動脈疾患の治療目標は跛行症状の改善と、心血管イベントの減少を含めた予後の改善であり、これら2つの治療目標の達成に運動療法は大きく貢献する。

② 国際ガイドライン(TASC II)は中等症以下の末梢動脈疾患に対して運動療法(監視型で導入)を強く推奨している。

③ Fontaine III, IVの重症虚血肢においては最初から局所診断を行い, 血行再建療法を実施することが望ましい。

文献

- 1) Norgren, L. et al. : Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease(TASC II). *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.*, **33** : S5-S75, 2007.
- 2) Hirsh, A. T. et al. : ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease(lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic) : a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines(Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) : endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation : National Heart, Lung, and Blood Institute : Society for Vascular Nursing : TransAtlantic Inter-Society Consensus : and Vascular Disease Foundation. *Circulation*, **113** : e463-e654, 2006.
- 3) Bendermacher, B. L. W. et al. : Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication(review). *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD005263 : 1-21, 2006.
- 4) McDermott, M. M. et al. : Treadmill exercise and resistance training in patients with peripheral arterial disease with and without intermittent claudication. a randomized controlled trial. *JAMA*, **301**(2) : 165-174, 2009.
- 5) Lundgren, F. et al. : Intermittent claudication-surgical reconstruction or physical training? A prospective randomized trial of treatment efficiency. *Ann. Surg.*, **209** : 346-355, 1989.
- 6) Stewart, K. J. et al. : Exercise training for claudication. *N. Engl. J. Med.*, **347** : 1941-1951, 2002.
- 7) Hill, J. M. et al. : Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.*, **348** : 593-600, 2003.
- 8) Hambrecht, R. et al. : Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, **342** : 454-460, 2000.
- 9) Laufs, U. et al. : Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*, **109** : 220-226, 2004.
- 10) Adams, V. et al. : Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, **24** : 684-690, 2004.
- 11) Ikeda, N. et al. : Daily exercise and bone marrow derived CD34⁺/133⁺ cells after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation. *Circ. J.*, **72** : 897-901, 2008.

* * *

