

201120009A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

わが国の生活習慣病における一次予防のための

運動基準策定を目的とした大規模介入研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成24 (2012) 年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
わが国の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定を目的とした 規模介入研究	1
下川宏明	
II. 分担研究報告	
1.	13
代田浩之、島田和典	
2.	15
北風政史、朝倉正紀	
3.	17
三浦俊郎	
4.	18
門上俊明	
5.	19
下川宏明、福本義弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
IV. 研究成果の刊行物・別刷	27

I . 統括研究報告

わが国の生活習慣病における一次予防のための運動基準策定を目的とした
大規模介入研究

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総括研究報告書

わが国の生活習慣病における
一次予防のための運動基準策定を目的とした大規模介入研究

主任研究者 下川 宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授

研究要旨

【背景】近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。本研究では、この大規模コホート集団を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行った。

【方法】我々は、過去3年間の厚生労働省科研費研究（平成18～20年度）により、大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベース（1万人登録）を確立した。

本研究では、既に登録観察研究を行っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団に対して、「健康づくりの運動指針2006」を基にした運動療法の指導を行い、個々人の身体活動量評価と生活習慣病の程度・症状の重症度・身体活動能力・心機能・基礎心疾患・心血管イベント・予後などとの相関を比較検討した。

【結果】日常診療において、各主治医から身体活動量の増加に関する指導が入っているにもかかわらず、経年的に低下していることが明らかとなった。次に、本研究に登録した対象患者を身体活動量の変化により4群に分類し（高→高、高→低、低→高、低→低）、3年間の急性心不全入院および新規心血管病入院（急性心不全・急性心筋梗塞以外の治療目的）を検討した。その結果、低→低群で、急性心不全の新たな発症が最も多く、高→高群で最も少ないことが明らかとなった。また、急性心不全以外の治療目的（冠動脈インターベンションなど）の発症も、低→低群で最も多く、高→高群で最も少ないことが明らかとなった。

【結語】今回、大規模な日本人の生活習慣病コホート集団において、一次予防に必要な運動基準策定のための詳細な基礎データが初めて得られることにより、わが国の医療や国民福祉に大きく貢献することが期待される。

分担研究者氏名・所属機関名および所属機関における職名

代田 浩之

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・教授

北風 政史

国立循環器病研究センター・部長

三浦 俊郎

山口大学大学院器官制御医科学・准教授

門上 俊明

済生会二日市病院・部長

福本 義弘

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・准教授

A. 研究目的

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている（図1）。本研究では、この大規模コホート集団を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行う。

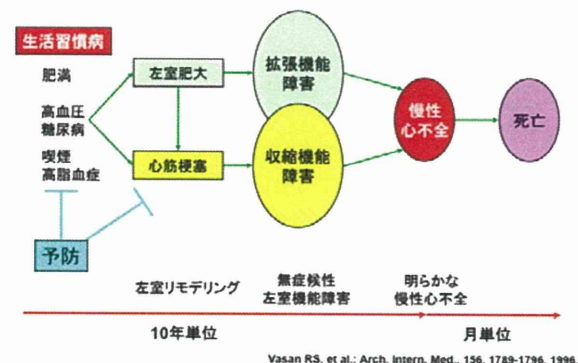


図1. 生活習慣病と心血管病の関連

B. 研究方法および進捗状況

我々は、過去3年間の厚生労働省科研費研究（平成18～20年度）により、大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベース（1万人登録）を確立している（図2）。



図2. 本研究における全国大規模コホート

対象患者：参加施設およびその関連施設において既に生活習慣病の登録観察研究を行っている20歳以上の患者。文書による同意の得られる患者はすべて登録対象とする。目標症例数は10,000例で既に10,000例の登録が終了している。

図3に研究計画の概要を示す。

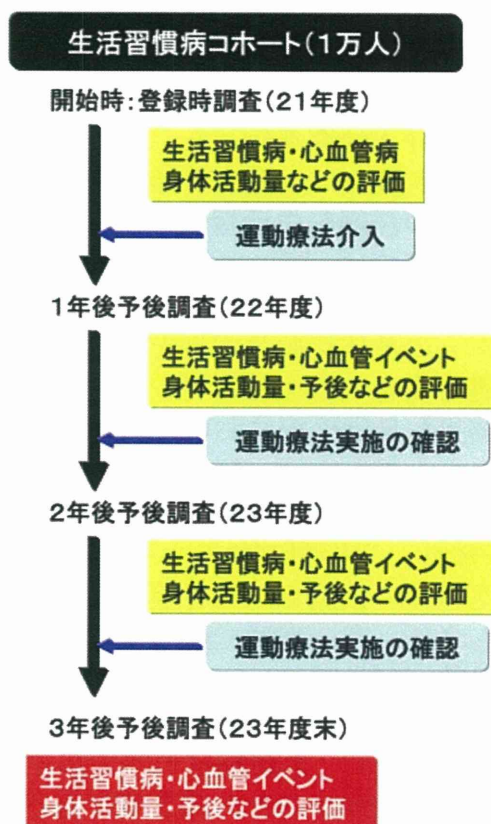


図3. 本研究の概要

登録時調査（21年度）：

以下の8項目について登録する。

- ① 年齢、性別、身長、体重、腹囲
- ② 生活習慣病の合併の程度：メタボリックシンドローム（中性脂肪、HDL コレステロール、血圧、空腹時血糖）、高血圧、糖尿病、高脂血症
- ③ 合併症疾患の有無：心疾患（虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、そ

- の他)、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動
 ④ 症状の重症度 (NYHA 分類、ACC/AHA の心不全分類)
 ⑤ 心機能評価 (心エコー)
 ⑥ 治療内容 (薬剤名、手術 (弁手術、冠動脈バイパス術など) の有無)
 ⑦ 身体活動能力 (Specific Activity Score; SAS)
 ⑧ 身体活動量評価。(図 4、健康づくりの運動指針 2006 より)。
 この評価では、「身体活動」「運動」「生活活動」を身体活動の強さの単位である「メッツ」に身体活動の実施時間を掛けた「エクササイズ(Ex)」(=メッツ・時)を用いて評価する。

	活動内容				運動	生活活動	合計
	月	火	水	木			
月	通勤 通勤				0Ex	2Ex	2Ex
火	通勤 通勤				0Ex	2Ex	2Ex
水	通勤 通勤		ゴルフ		1Ex	2Ex	3Ex
木	通勤 通勤				0Ex	2Ex	2Ex
金	通勤 通勤				0Ex	2Ex	2Ex
土	犬と散歩 犬と散歩	子供と遊ぶ 子供と遊ぶ	子供と遊ぶ 子供と遊ぶ		0Ex	3Ex	3Ex
日	犬と散歩 犬と散歩	洗濯 洗濯	洗車 洗車	散歩 散歩	2Ex	3Ex	5Ex
	合計				3Ex	16Ex	19Ex

図 4. 身体活動量評価表

1 年後および 2 年後予後調査 (平成 22 および 23 年度)

評価項目:

観察期、1 年後、2 年後に以下の項目を評価。最長 5 年まで追跡する。

- ①年齢、性別、身長、体重、腹囲
- ②生活習慣病の合併の程度:メタボリックシンドローム (中性脂肪、HDL コレステロール、血圧、空腹時血糖)、高血圧、糖尿病、高脂血症
- ③合併症疾患の有無:心疾患 (虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動
- ④症状の重症度 (NYHA 分類、ACC/AHA の心不全分類)
- ⑤心機能評価 (心エコー)
- ⑥治療内容 (薬剤名、手術 (弁手術、冠動脈バイパス術など) の有無)、
- ⑦入院の有無 (検査入院は除く)
- ⑧死亡 (全死亡、心血管死)

⑨身体活動能力 (Specific Activity Score; SAS)

⑩身体活動量評価

(図 5、健康づくりの運動指針 2006 より)

現時点で上記項目①～⑦は全例で登録が終了している。上記項目⑧に関しては 9,000 例の登録が終了しており、更に登録を継続・追加している。身体活動量が不十分な症例にはその都度主治医から運動療法の介入が行われている。

介入方法:

日常の外来診療において、健康手帳 (図 6) を全患者に手渡し、体重および腹囲のコントロールを指標として、身体活動量を評価しながら運動療法を施行する。運動量の目標は、「健康づくりの運動指針 2006」を基に、ライフスタイルや年齢・合併症の程度に応じた身体活動量を決定する。

内臓脂肪減少シート
 無理なく内臓脂肪を減らすために
 ～運動と食事でバランス良く～

腹囲が男性95cm以上、女性90cm以上の方は、次の①～⑤の順番に計算して、自分にあった腹囲の減少法を作成してみましょう。

①あなたの腹囲は? ① cm

②当面目標とする腹囲は? ② cm
メタボリックシンドロームの基準値は男性94cm、女性90cmですが、それを大幅に超える場合は、無理せず段階的な目標を立てましょう。

③当面の目標達成までの期間は?
 確実にじっくりコース: ①-② cm ÷ 1cm/月 = ③ か月
 急いでがんばるコース: ①-② cm ÷ 2cm/月 = ③ か月

④目標達成まで減らさなければならないエネルギー量は?
 ①-② cm × 7,000kcal = ④ kcal
 ④ kcal ÷ ③ か月 ÷ 30日 = 1日あたりに減らすエネルギー kcal

⑤そのエネルギー量はどのように減らしますか?
 1日あたりに減らすエネルギー kcal → 運動で kcal → 食事で kcal

図 5. 身体活動量評価表

まず、身体活動量の評価結果から現在の運動量が目標と比べてどうなっているのか把握し、運動量の目標を設定する。運動習慣のない患者は、週に 2 Ex から始め、慣れてきたら 4 Ex を目標に少しずつ運動量を増加させる。既に運動を週に 4 Ex 以上実施している患者は 10 Ex を目標に運動量を増やすなど、体力に応じた運動指導をするようにする (図 6)。

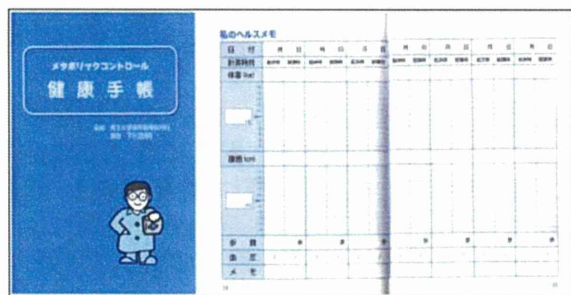


図 6. 健康づくりの運動指針2006より

(倫理面での配慮)

本研究は「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して研究を計画・実施するが、特に以下の倫理的配慮を行う。(1) **倫理委員会の審査**: 研究対象患者のプライバシー保護を確実にするために、倫理委員会において倫理面に対する配慮が十分に行われているか審査を受けた上で承認を得て実施する。倫理委員会が設置されていない施設の参加を可能にするために、各々の参加施設(大学病院など)の倫理委員会に審査を依頼する。(2) **対象患者からの同意取得**: 研究に際しては、あらかじめ研究内容、意義と危険性およびプライバシー侵害の恐れがないこと、同意しなくても不利益は受けないこと、同意は随時撤回できることを患者に説明し、文書で同意を得る。(3) **匿名性**: 症例の登録は、各施設におけるIDで行い、データがどの症例のものかは診療を担当した主治医のみが把握している。研究担当者はIDがどの患者のものか特定できないため患者のプライバシーは保護される。さらに、データベースには別の症例コードを入力するためデータベースから患者個人を特定することは困難である。

C. 研究結果

今回、新規発症心血管イベントに関する解析を行った。まず、研究期間中の身体活動量の変化を示す(図7)。

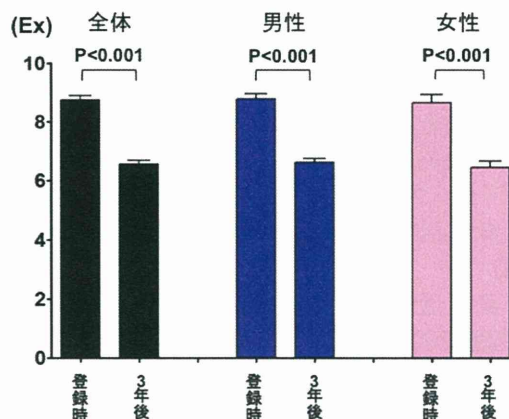


図 7. 登録時と3年次でのExの比較

この結果からも明らかなように、日常診療において、各主治医から身体活動量の増加に関する指導が入っているにもかかわらず、経年的に低下していることが明らかとなった。

次に、図8に示すように本研究に登録した対象患者を身体活動量の変化により4群に分類し、3年間の急性心不全入院および新規心血管病入院(急性心不全・急性心筋梗塞以外の治療目的)を検討した。

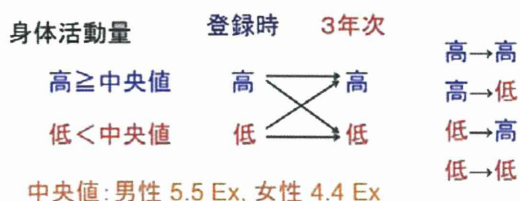


図 8. 登録時→3年次の身体活動量の変化による分類

その結果男女とも、低→低群で、急性心不全の新たな発症が最も多く、高→高群で最も少ないことが明らかとなった(図9)。

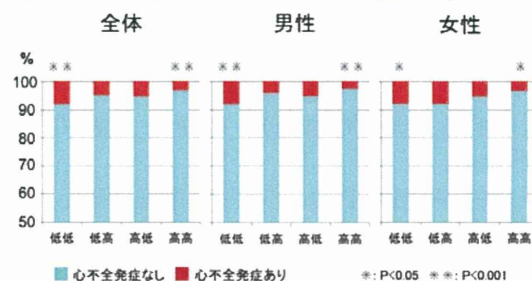


図 9. 登録時→3年次の身体活動量の変化と観察期3年間の急性心不全発症

また、急性心不全以外の治療目的(冠動脈インターベンションなど)の発症も、低→低群で最も多く、高→高群で最も少ないことが明らかとなった(図10)。

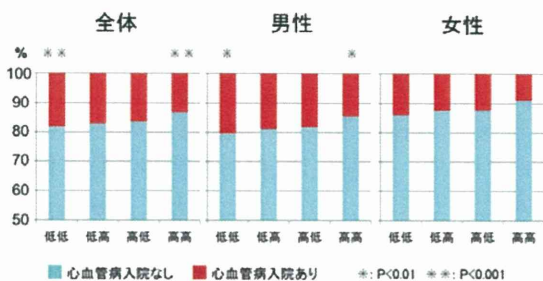


図 10. 登録時→3年次の身体活動量の変化と観察期3年間の新規心血管病入院～急性心不全以外の治療目的の入院（冠動脈インターベンションなど）～

次に、心血管イベントの発症における生活習慣病・登録時身体活動量のインパクトに関する検討を行った。表 1 に示すように全体では、身体活動量高値と低値では年齢差が有意に大きく、高血圧を有することもその傾向にあった。

	Ex低値群	Ex高値群	P value
性別	男性 70.1%	71.0%	N.S.
	女性 29.9%	29.0%	
年齢(歳)	69.4±0.2	65.4±0.3	< 0.001
血圧(mmHg)			
収縮期	128.6±0.4	128.7±0.4	N.S.
拡張期	73.6±0.2	73.4±0.3	N.S.
心拍数(/min)	69.4±0.2	69.4±0.2	N.S.
高血圧	46.7%	30.6%	= 0.054
高脂血症	44.0%	28.7%	N.S.
糖尿病	15.4%	9.7%	N.S.
左室駆出率(%)	62.5±0.8	62.8±1.2	N.S.
BNP(pg/ml)	145.1±5.1	143.9±6.7	N.S.

表 1. Ex低値群と高値群の患者背景

男女別で検討すると、年齢のみに有意差を認めた(表 2)。

	男性			女性		
	Ex低値群	Ex高値群	P value	Ex低値群	Ex高値群	P value
年齢(歳)	68.6±0.3	64.9±0.3	< 0.001	71.3±0.4	66.7±0.5	< 0.001
血圧(mmHg)						
収縮期	128.4±0.4	128.7±0.5	N.S.	128.9±0.7	128.5±0.8	N.S.
拡張期	73.7±0.3	73.5±0.3	N.S.	73.4±0.4	73.2±0.5	N.S.
心拍数(/min)	70.1±0.3	70.5±0.4	N.S.	71.2±0.5	70.3±0.6	N.S.
高血圧	46.8%	30.7%	N.S.	46.8%	30.2%	N.S.
高脂血症	43.7%	29.0%	N.S.	44.7%	27.9%	N.S.
糖尿病	15.3%	9.9%	N.S.	15.9%	9.3%	N.S.
左室駆出率(%)	61.8±0.3	61.5±0.4	N.S.	64.2±2.6	66.1±4.1	N.S.
BNP(pg/ml)	145.2±6.6	138.4±7.8	N.S.	144.9±7.0	156.9±13.2	N.S.

表 2. Ex低値群と高値群の男女別患者背景

さらに、新規急性心不全入院の多変量解析を行った(図 11)。

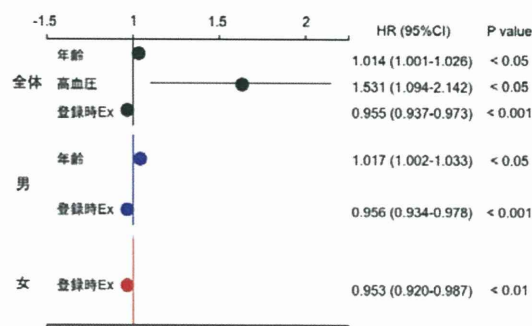


図 11. 急性心不全入院の相対危険度(多変量解析)

図 11 に示すように全体では、高齢であること、高血圧を有することが急性心不全の発症に関与し、登録時に身体活動量が多いと急性心不全の発症が低かった。男性で解析すると、高齢であると急性心不全の発症が増加し、登録時の身体活動量が多いとその発症が減少した。女性では、年齢には関係なく、登録時の身体活動量が多いことが急性心不全の発症を減少させた。

急性心筋梗塞・急性心不全以外の治療目的の入院(冠動脈インターベンションなど)に関する多変量解析では、全体では、年齢が低いことと登録時の身体活動量が多いことが、これらの心血管病の新規発症を減少させた。男性で解析すると、登録時の身体活動量が多いとその発症が減少し、女性では、年齢が高いことと、登録時の身体活動量が多いことがその発症を減少させた。

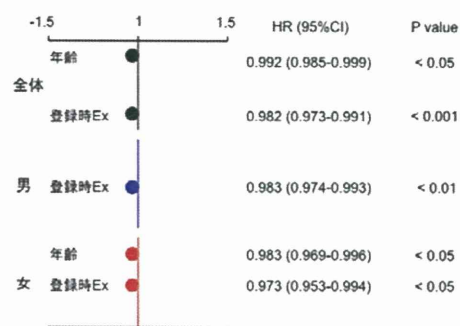


図 12. 心血管病入院の相対危険度(多変量解析)

D. 考察

本研究の特色として、第一に、本研究では我々が過去の厚生労働省班研究で確立した、大規模かつ詳細な生活習慣病データベース(1万人)を用いて、日本人の生活習慣病における一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究を行う点に特色がある。第二に、1万人の生活習慣病患者に対し

て、「健康づくりの運動指針2006」を基に、身体活動運動量の実態の解析・運動療法の介入を行う点で独創的である。この大規模コホート集団全例に運動療法介入を行う点において、国内に前例が無く、独創的である。

近年我が国では、食生活の欧米化や運動不足に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病の頻度が増加の一途をたどっている。生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子であり、早期からの介入の重要性が指摘されている。しかし、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準については、その策定を目指した大規模介入研究がまだ行われていないため、十分な基礎的データがないのが現状である。従って生活習慣病が激増しているわが国においてこそ、その是正を目的としたこのような研究は取り組むべき緊急性の高い課題である。

慢性心不全は生活習慣病の末期状態であり、運動療法の介入が生活習慣病を抑制し、心血管病および慢性心不全の発症予防につながると考えられ、その結果、医療費の削減につながると考えられる。これは临床上の利点になるのみでなく、医療経済の観点からも大きな利点である。従って、本研究は社会的にも意義深いものであり、その研究結果は、今後の日本の医療の質の向上を通じて、患者の予後改善をもたらすとともに医療経済上の効果も期待され、国民医療の増進に大きく寄与することが期待される（図13）。

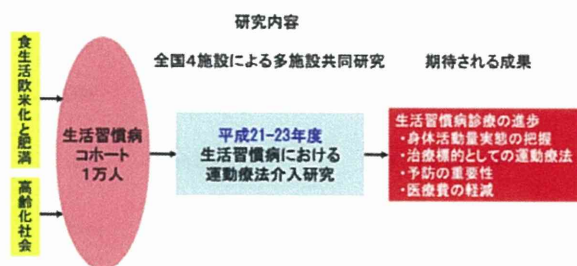


図13. 本研究のフローチャート（目的・方法・期待される効果）

E. 結論

今回の解析から、低い身体活動量が急性心不全やその他の心血管病の新規発症に関与していることが明らかとなった。引き続き、本研究を継続し、長期の観察を行って行くが、本研究で得られた患者登録データに基づいて、日本人の生活習慣病における一次予防のための運動基準に関する策定を目指した基礎的データが得られれば、早期より効果的に

生活習慣病を予防することが可能になり、臨床応用できる極めて有用なエビデンスが得られることが期待される。今回、全症例で各主治医から運動量増加の指導が入ったにもかかわらず、高齢化に伴い経年的に身体活動量が低下していったことをふまえ、運動を阻害する因子が何か、明らかにしていく必要があると考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1) 国内

学会発表 3件

わが国の慢性心不全の成因における糖尿病の意義 福本義弘、下川宏明（東北大学病院 循環器内科）（栗原市医師会学術講演会、栗原、平成23年9月15日）

弁機能障害は女性の心血管疾患患者の予後を増悪させる：CHART-2研究より。後岡広太郎、柴 信行、三浦正暢、河野春香、下川宏明 第4回日本性差医学・医療学会学術集会（2月5-6日、2011年、下関）

わが国の慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義：性差の観点から。川名暁子、三浦 裕、福本義弘、柴 信行、下川宏明、三浦俊郎、代田浩之、朝倉正紀、山田 明、筒井裕之 第4回日本性差医学・医療学会学術集会（2月5-6日、2011年、下関）

市民公開講座 1件

心臓の不調が気になる方に～心不全 福本義弘、下川宏明（東北大学病院 循環器内科）（第4回元気！健康！フェア in とうほく、仙台、平成24年4月28日）

(2) 海外

学会発表 4件

New insights into cardiovascular prevention and rehabilitation: From bench to bedside. Shimokawa H. EuroPrevent 2011 Congress (April 15, 2011, Geneva, Switzerland)

Albuminuria predicts the mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction independent of glomerular filtration rate –An interim analysis of the CHART-2 study- Miura M, Shiba N, Nochioka K, Kohno H, Sugaya M, Shimokawa H. European Society of

Cardiology 2011 (August 27-31, 2011, Paris)

Clinical characteristics and prognosis of patients with post-capillary reactive pulmonary hypertension caused by left heart disease. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Satoh K, Miura Y, Nochioka K, Yamamoto S, Shimokawa H. European Society of Cardiology 2011 (August 27-31, 2011, Paris)

Statin use, but not low density lipoprotein cholesterol levels, is associated with better survival in Japanese patients with ischemic heart failure -Interim Analysis of the CHART-2 Study- Nochioka K, Shiba

II. 分担研究報告

N, Miura M, Shimokawa H. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 12-16, 2011, Orlando, USA)

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

生活習慣病症例における心血管イベント発症のリスク因子について

研究分担者 代田浩之 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・教授
研究分担者 島田和典 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学・准教授

研究要旨：生活習慣病を有する症例を登録し、総死亡や心血管イベント発症を含む予後調査を行った。その結果、メタボリックシンドロームは、高血圧合併の有無や糖尿病合併の有無にかかわらず、イベント発症のリスク因子であった。また、運動耐容能は、特に高齢者において短期間に低下し、運動介入がその低下を抑制したことから、イベント発症予防には、年齢を考慮した適切な運動プログラムが重要であることが示唆された。

A. 研究目的

我が国では、食生活の欧米化や身体活動の低下に伴い、メタボリックシンドロームを始めとする生活習慣病が増加している。本研究は、生活習慣病症例における心血管イベント発症のリスク因子を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、生活習慣病データベースに登録した症例、および当科における循環器疾患データベースを用いて、総死亡や心血管イベント発症を含めた予後調査を行い、それらのイベント発症に関連するリスク因子を検討した。

C. 研究結果

当科で生活習慣病データベースに登録した症例において、3年間の死亡率は7.1%であった。当科の循環器疾患データベースでの検討では、高血圧合併の有無や糖尿病合併の有無にかかわらず、メタボリックシンドロームはイベント発症のリスク因子であった。また、運動耐容能は、特に高齢者において短期間に低下し、運動介入はその低下を抑制した。さらに、運動介入群は、非施行群に比較しその臨床予後を改善した。

D. 考察

メタボリックシンドロームにおける脂質代謝異常は、non-HDLコレステロールやsmall-dense LDLの増加が特徴であり、これらの脂質プロファイルは、我々の検討からも心血管イベント発症に関連した。また、高血糖の持続は、筋力や運動耐容能の低下にも関連した。したがって、生活習慣病症例における適切な運動介入は、脂質異常の改善や運動耐容能を保持することにより、総死亡や心血管イベントの発症を抑制する可能性が示唆された。

E. 結論

運動介入が特に高齢者の運動耐容能の低下を抑制したことから、イベント発症予防には、年齢を考慮した適切な運動プログラムが重要である

ことが示唆された。

G. 研究発表

論文発表

1. Fukushima Y, Ohmura H, Mokuno H, Kajimoto K, Kasai T, Hirayama S, Miyauchi K, Miida T, Amano A, **Daida H**. Non-high-density lipoprotein cholesterol is a practical predictor of long-term cardiac death after coronary artery bypass grafting. *Atherosclerosis*. 221:206-11;2012.
2. Nishitani M, **Shimada K**, Sunayama S, Masaki Y, Kume A, Fukao K, Sai E, Yamashita H, Ohmura H, Onishi T, Shioya M, Sato H, Shimada A, Yamamoto T, Amano A, **Daida H**. Impact of diabetes on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 58:173-180;2011.
3. Fukushima Y, Hirayama S, Ueno T, Dohi T, Miyazaki T, Ohmura H, Mokuno H, Miyauchi K, Miida T, **Daida H**. Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*. 412:1423-7;2011.
4. Yaginuma K, Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Amano A, **Daida H**. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. *Int Heart J*. 52:372-6;2011.
5. Nishino A, Kasai T, Miyauchi K, Nakajima N, Yokoyama T, Yokoyama K, Kurata T, **Daida H**. Long-term effect of metabolic syndrome with and without diabetes mellitus on coronary revascularization in Japanese patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 34:610-6;2011.
6. Masaki Y, **Shimada K**, Kojima T, Miyauchi K, Inoue K, Kiyonagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Kume A, Miyazaki T, Ohmura H, Ohsaka A, **Daida H**. Clinical significance of the measurements of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with coronary artery disease who have undergone elective drug eluting stent implantation. *J Cardiol*. 57:303-310;2011.
7. Dohi T, Miyauchi K, Okazaki S, Yokoyama T, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, **Daida H**. Long-term impact of mild chronic kidney disease in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary interventions. *Nephrol Dial Transplant*. 26:2906-11;2011.
8. Onishi T, **Shimada K**, Sato H, Seki E, Watanabe Y, Sunayama S, Ohmura H, Masaki Y, Nishitani M, Fukao K, Kume A, Sumide T, Mokuno H, Naito H, Kawai S, **Daida**

- H.** Effects of phase III cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events in elderly patients with stable coronary artery disease. *Circ J.* 74:709-714;2010.
9. Kasai T, Miyauchi K, Kajimoto K, Kubota N, Dohi T, Kurata T, Amano A, **Daida H.** The adverse prognostic significance of the metabolic syndrome with and without hypertension in patients who underwent complete coronary revascularization. *J Hypertens.* 27:1017-24;2009.

学会発表

1. **Daida H.** Kasai T. The Heart Care Network Groups. Association between cardiovascular events and comprehensive management for lifestyle-related disease by general practitioners. AHA Scientific Sessions 2009, Orlando, 2009
2. **Daida H.** Intensive lipid lowering therapy aiming plaque regression and stabilization. Taiwan Society of Cardiology

Annual Meeting, Taipei, 2010

3. **Daida H.** Lifestyle change and ischemic heart disease in Japanese population: Lessons from the epidemiological studies. the American College of Cardiology 59th Annual Scientific Session, Atlanta, 2010
4. **Daida H.** Human coronary plaque regression by aggressive intervention on dyslipidemia. ISFA congress, Vienna, Sept 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

慢性心不全患者における
運動基準策定を目的とした研究

研究分担者 北風政史 国立循環器病研究センター・部長
研究分担者 朝倉正紀 国立循環器病研究センター・室長

研究要旨

食生活の欧米化や運動不足に伴い、頻度が増加している生活習慣病は、虚血性心臓病や高血圧性心臓病の発生を通して慢性心不全に至る重要な危険因子である。早期の介入により、一次予防に必要な運動基準策定を目指した大規模介入研究がすすめられ、分担研究者として、登録およびフォローを継続して行った。特に、運動に対するアンケート調査の充実をめざし、様々な手法でアンケート収集に努めた。この、大規模な日本人の生活習慣病コホート集団において、一次予防に必要な運動基準策定のための詳細な基礎データが初めて得られることにより、わが国の医療や国民福祉に大きく貢献することが期待される。

A. 研究目的

我が国では、食生活の欧米化や運動不足などの生活習慣が変化したことにより、メタボリック症候群として注目されている生活習慣病の頻度が増加し、社会問題となっている。この生活習慣病の増加は、虚血性心疾患や高血圧性心臓病の発生を増加させ、最終的に慢性心不全に至ることから、心不全発症および進展予防として、生活習慣の早期からの介入の必要性が重要だと考えられる。そのため、慢性心不全のない患者もしくは軽度の症状を呈する慢性心不全患者に対して、運動などの状況をフォローすることで、運動量と慢性心不全の発生、進展などのかかわりを明らかにすることが目的である。その目的を達成すべく、分担研究者として、症例の登録およびフォローを行うことを目的とした。

B. 研究方法

対象患者:既に生活習慣病の登録観察研究を行っている20歳以上の患者。文書による同意の得られる患者として登録を完了している。年に1度、下記に示す項目を調査収集し、EDCシステムを用いて、東北大学の中央事務局にデータの送付を行うこととしている。

(調査項目)

- ①年齢、性別、身長、体重、腹囲
- ②生活習慣病の合併の程度:メタボリックシンドローム(中性脂肪、HDLコレステロール、血圧、空腹時血糖)、高血圧、糖尿病、高脂血症

- ③合併症疾患の有無:心疾患(虚血、高血圧、心筋症、弁膜症、不明、その他)、脳血管障害、腎不全、慢性心房細動
- ④症状の重症度
(NYHA分類、ACC/AHAの心不全分類)
- ⑤心機能評価(心エコー)
- ⑥治療内容(薬剤名、手術(弁手術、冠動脈バイパス術など)の有無)
- ⑦入院の有無(検査入院は除く)
- ⑧死亡(全死亡、心血管死)
- ⑨身体活動能力(Specific Activity Score; SAS)
- ⑩身体活動量評価

(倫理面での配慮)

本研究はヘルシンキ宣言および「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して行う。

C. 研究結果

研究方法に従い、データベースへの登録を進めた。1年に1回のフォローのため、臨床研究補助員のサポートのもと、外来におけるデータ収集に努力した。さらに、アンケート調査に関しては、郵送などによる調査も行い、できるだけ全数調査になるように努力をした。

D. 考察

参加している心不全患者の方々からは、前向きな協力が得られることが多かった。ただ、

開業医など当センターでのフォローが終了した患者もあり、これらの患者さまへのアンケート収集を行うことへの工夫が必要だと考えられた。

E. 結論

慢性心不全における運動の評価をするための臨床研究に参加し、患者登録およびフォローに努めた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

わが国の慢性心不全におけるメタボリックシンドロームの意義：性差の観点から、川名暁子、三浦 裕、福本義弘、柴 信行、下川宏明、三浦俊郎、代田浩之、朝倉正紀、山田 明、筒井裕之 第4回日本性差医学・医療学会学術集会（2月5-6日、2011年、下関）

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

心不全患者における
運動療法介入研究

研究分担者 三浦俊郎 山口大学大学院器官制御医科学・准教授

研究要旨 心不全患者の運動量と心不全再発防止効果についての検討

A. 研究目的

心不全患者の重症度と運動療法の適否に関する検討

重症度を考慮した運動量を策定することが重要であると考えられ、適切な運動量の決定基準について今後さらに検討が必要である。

B. 研究方法

心不全患者と心不全のないメタボリック症候群の患者において日常の運動量をアンケート調査によって計算し、長期予後との関連について検討する。

E. 結論

心不全患者の予後改善に適切な運動は有用である。

C. 研究結果

研究は完遂していないが、適度の運動は心不全患者の予後を改善するが、強度の運動は心不全を増悪させる傾向が認められた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

D. 考察

心不全患者に対する運動療法は 心不全の

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

汎用ソフトを用いて作成したSPECT/CT融合画像による有意の冠動脈病変検出能についての検討

研究分担者 門上俊明 済生会二日市病院・部長

研究要旨

あたらしく開発された汎用ソフトを用いて作成したSPECT/CT融合画像を用いると、従来のように冠動脈CTのみを用いて診断する場合よりも、有意の冠動脈病変検出能がすぐれていることがわかった。

A. 研究目的

どの撮像機器にも適用できる汎用画像解析ソフト (VINCENT, Fuji Film Inc.) を用いて作成したSPECT/CT融合画像が、臨床的に有用な冠動脈病変検出能をもつかどうかを明らかにする。

B. 研究方法

冠動脈疾患が疑われた49症例について、負荷心筋SPECT、冠動脈CT、カテーテルによる冠動脈造影をそれぞれ実施し、SPECT/CT融合画像を用いた冠動脈病変診断能を、冠動脈CT単独による診断能と比較検討した。このときカテーテルによる冠動脈造影検査を対照標準とした。病変検出感度、特異度、陽性および陰性予測値を検討項目とした。

C. 研究結果

49症例の計145分枝について検討し、SPECT/CT融合画像による診断法での病変検出感度、特異度、陽性および陰性予測値は、それぞれ80%、94%、77%、95%であった。いっぽうCT画像のみを用いた診断法での病変検出感度、特異度、陽性および陰性予測値は、それぞれ77%、77%、46%、93%であった。これらの検討項目のうち、陽性予測値は、融合画像法の方がCT単独法よりも有意にすぐれていた。

D. 考察

SPECT/CT融合画像を用いた冠動脈病変診断がCTのみを用いた方法よりも正確に心筋虚血の責任病変を検出することができるこ

とが明らかになりつつあるが、従来提供されていた融合画像作成ソフトは特定の撮像機器を必要とする点から、広く一般臨床の現場に適用することが困難であった。本研究で有用性が確認された汎用ソフトは撮像機器を問わずに幅広く適用できることから、融合画像を用いた正確な冠動脈病変診断の恩恵をより多くの症例にもたらすことができると考えられる。

E. 結論

今回用いた汎用ソフトで作成したSPECT/CT融合画像では、CT単独の場合よりも冠動脈病変検出能が高かった。これまで一部の機器ユーザーに限られていた融合画像の利用を、広く一般に大きく広げることができるという点で臨床的有用性が高いと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kadokami T, Ando S, Momii H, Yoshida M, Narita S, Fukunaga T, Nishi J, Tamura A. Diagnostic performance of cardiac fusion images from myocardial perfusion imaging and multi-slice computed tomography coronary angiography for assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions: an observational study. Nucl Med Commun. 2012;33:60-68.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

心不全患者における
予後不良規定因子の探索研究

研究代表者 下川宏明 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・教授
研究分担者 福本義弘 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学・准教授

研究要旨

後毛細血管性肺高血圧症 (pc-PH) は左心疾患に伴うPHであり、血行動態的に受動性pc-PHと肺動脈病変を有する反応性pc-PHに分類されるが、その臨床的特徴は不明である。左心疾患に伴う安定慢性心不全の連続676例を対象、解析した。676例の内、pc-PHは158例、その内、反応性pc-PHが58例であった。logistic回帰では女性が反応性pc-PHに関連した(調整OR 2.16, $p=0.03$)。またpc-PHはnon-PHより有意に予後不良であり($p<0.001$)、さらに反応性pc-PHは受動性pc-PHより予後不良であった($p=0.05$)。Coxハザード解析ではPVR上昇が独立した予後規定因子(調整HR1.18, $p=0.02$)であった。pc-PH、特に反応性pc-PHは予後不良であり、さらなる加療の余地があることから、正確な血行動態診断が求められる。

A. 研究目的

左心系心疾患において、後毛細血管性肺高血圧症の合併はその予後不良因子である。発症機序としては、左心系心疾患により上昇した左室拡張末期圧が左房圧および肺動脈へ伝搬することによるが、受動的伝搬する受動性後毛細血管性肺高血圧症と、更に肺動脈の収縮が加わった反応性後毛細血管性肺高血圧症の2種類に分類される。しかしながら、この後毛細血管性肺高血圧症の2つのタイプにおける臨床的重要性は不明である。

左心系心疾患を有する安定慢性心不全患者に合併する後毛細血管性肺高血圧症、特に受動性と反応性後毛細血管性肺高血圧症の臨床的差異および生命予後に与える影響を検討した。

B. 研究方法

2000～2010年、東北大学病院循環器内科で右心カテーテルにて血行動態評価を行った1685例の内、左心系心疾患を有しNYHA \geq IIである安定慢性心不全患者676例を解析対象とし、カテーテル記録及び診療から臨床的特徴、血行動態、生命予後について比較検討した。

C. 研究結果

676名の内、158名に後毛細血管性肺高血

圧症(平均肺動脈圧 \geq 25mmHgかつ平均肺動脈楔入圧 $>$ 15mmHg)を認め、58名が反応性後毛細管性肺高血圧症(肺血管抵抗 $>$ 2.5 Wood単位)、残り100名が受動性後毛細血管性肺高血圧症(肺血管抵抗 \leq 2.5 Wood単位)であった。単変量ロジスティック回帰では、4つの因子が反応性後毛細血管性肺高血圧症と関連したが、多変量解析では女性(オッズ比 2.12, 95%信頼区間 1.05-4.30, $P=0.03$)が唯一の独立した規定因子であった。平均2.6年のフォローアップ期間中、125名(18%)が死亡し、その内訳は、22名が反応性後毛細管性肺高血圧症、24名が受動性後毛細血管性肺高血圧症であった。多変量COX比例ハザードモデルでは肺血管抵抗の上昇が死亡の独立した予後規定因子であった(ハザード比1.18, 95%信頼区間 1.03-1.35, $P=0.02$)。Kaplan-Meier解析では反応性後毛細血管性肺高血圧症患者は、受動性後毛細血管性肺高血圧症患者あるいは後毛細血管性肺高血圧合併のない患者と比較して、有意に予後不良であった。また反応性後毛細血管性肺高血圧症の存在は、虚血性心疾患の有無や左室駆出率によらず、有意な予後不良因子であった。

D. 考察

本研究の新知見を要約すると以下の3点で

ある。

i) 女性はreactive post-capillary PHの唯一の独立した規定因子であった

ii) reactive post-capillary PH群の予後はno PH群、passive post-capillary PH群と比較して予後不良であった

iii) PVRの上昇はNYHA \geq 2以上の左心系心疾患による安定慢性心不全患者の独立した予後規定因子であった

エストロゲンを含め、post-capillary PH、特にpassive pc-PHとreactive pc-PHの発症メカニズムに関するさらなる研究が必要である。その際、左心機能のみならず、右心機能の評価も重要であり、これからの前向き観察研究により post-capillary PHおよび post-capillary PHの種類が発症頻度、新たなリスク因子(女性ホルモン値、閉経の有無など)の同定が可能であると考えられる。更に慢性心不全の予後規定因子であるpost-capillary PHに対する介入研究が挙げられる。

E. 結論

これらの結果から、反応性後毛細血管性肺高血圧症は女性に多く、左心系心疾患による肺高血圧症の重要な独立した予後予測因子であることが示された。従って、反応性後毛細血管性肺高血圧症は左心系心疾患によ

る肺高血圧症の重要な治療標的になりうることを示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, Miyamichi-Yamamoto S, Aoki T, Miura Y, Nochioka K, Satoh K, Shimokawa H. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ J.* 2012 Apr 25;76(5):1235-44.

2. 学会発表

第15回 日本心不全学会学術集会、鹿児島、平成23年10月14日
福本義弘 (東北大学病院 循環器内科)
心不全ガイドラインを見直す

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表