

2013/5023A

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因と

その対策に関する研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 下川 宏明

平成26（2014）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究 3
下川宏明（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学）

II. 分担研究報告

1. 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究 9
安田 聡（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）
2. 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究 11
矢野 雅文（山口大学大学院 器官病態内科学）
3. 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究 13
代田 浩之（順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学）
4. 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究 17
門上 俊明（福岡県済生会二日市病院 循環器内科）
5. 生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究 19
坂田 泰彦（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 23

IV. 研究成果の刊行物・別刷 29

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

研究代表者：下川 宏明（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野）

研究要旨

現在、わが国では、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。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であると考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベースを確立し、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を行い、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例が多く存在することを明らかにしてきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。本研究により、運動療法介入が容易になり、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

A. 研究目的

我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の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、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を開始している。しかし、実際には、様々な理由により十分な運動療法が行えない症例を多く認めることも判明してきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的としている。本研究では、多施設に渡る前向きコホート研究により、身体活動の年次変化の基本レベルが、CHF患者の主な心血管イベントの出現への影響を及ぼすかを検討した。更に、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討する。

B. 研究方法

本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査している。

本研究では既に全国共同研究のためのウェブ登録システムを確立しており、既存のシステムを利用してすぐに開始することが可能である。

（倫理面への配慮）

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承認を得た上で実施する。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）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や意義、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等を患者に説明し、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確実に保護される。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

後述の、慢性心不全患者における身体活動量と心血管イベントの研究により、ベースラインでの低い身体活動量は全死亡や心血管イベントとの関連性が強く、同じく年次観察による運動量の低下はフォローアップ期間での同

(図1)運動量アンケート

【4】運動量 運動阻害因子アンケート (平成 24 年度版)

記入日：平成 年 月 日

ID：●●●●●● 性別(姓)：_____

このアンケートは皆様の日常生活での「身体活動量」と「運動しにくく因子」を調べるものです。
1日当たり何分行っているのか、もっと近いものをOを記入して下さい。

普通のスピードでの歩行・散歩	0	5	10	30	60分	その他(分)
早歩き	0	5	10	30	60分	その他(分)
自転車にのる	0	5	10	30	60分	その他(分)
草むしり	0	5	10	30	60分	その他(分)
農作業(畑仕事など)	0	5	10	30	60分	その他(分)
体操(ラジオ体操など)	0	5	10	30	60分	その他(分)
ゴルフ	0	5	10	30	60分	その他(分)
軽いジョギング、社交ダンス	0	5	10	30	60分	その他(分)
水泳、ランニング	0	5	10	30	60分	その他(分)
その他()	0	5	10	30	60分	その他(分)
()	0	5	10	30	60分	その他(分)

引き続き、運動しにくく感じている患者さんは以下の各項目について当てはまる番号に○をつけて下さい。

当てはまるものがない場合は「16.その他」に具体的な内容をお答え下さい。

1. 忙しくて時間がない	9. 運動が苦手だから
2. 経済的な理由で運動できない	10. 運動できる場所・施設がない
3. やり方がわからない	11. 自宅と運動できる場所が遠い
4. 運動が辛いから	12. 整形外科の病気(腰痛・膝痛など)があるため
5. 一緒にする仲間がない	13. その他の病気のため(病名:)
6. 意思が弱く長続きしない	14. 主治医から勧められていない・止められているから
7. おっくうだから・面倒くさいから	15. 特別運動しなくても、十分動いているから必要ない
8. 習慣がないから	16. その他(具体的に)

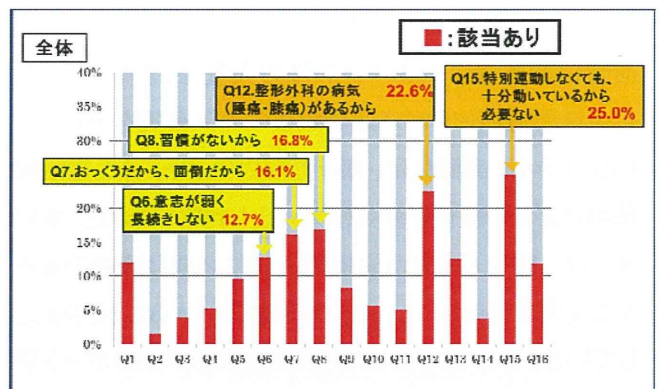
ご協力ありがとうございました

様のイベントと強い関連性が見られた。これを受け、現在の研究では、同じ大規模コホート集団を対象として、運動阻害要因に関するアンケート(図 1)を実施し、その結果を踏まえ、運動阻害要因の影響を含めた解析を進めた。

様のイベントと強い関連性が見られた。これを受け、現在の研究では、同じ大規模コホート集団を対象として、運動阻害要因に関するアンケート(図 1)を実施し、その結果を踏まえ、運動阻害要因の影響を含めた解析を進めた。

平成 24-26 年度の予定でデータ及びイベント発生の追跡と年次毎のアンケート収集を継続しており、現時点で平成 24 年度のアンケートデータ収集はほぼ終了し順調に経過している。その結果の一部より、整形外科的疾患が運動阻害要因として特に挙げられる頻度が高いことが示され、その他、ソーシャルキャピタル関連の項目にもある程度の頻度があることも示された(図 2)。

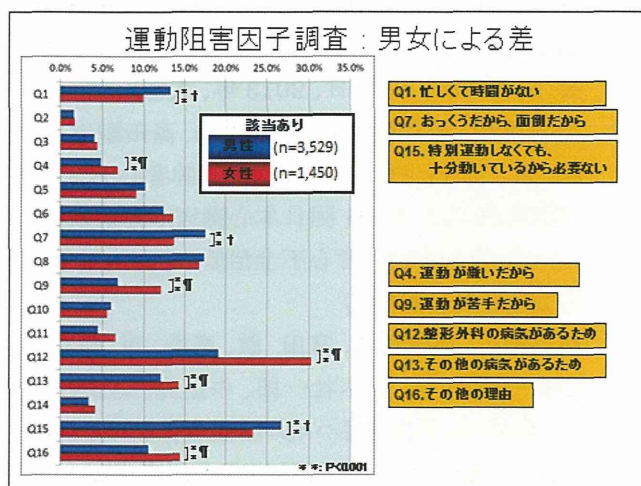
(図2)全症例における運動阻害要因



また興味深いことにこれらの運動阻害因子には性差を認め、整形外科的疾患の存在は女性においてより高い頻度で運動阻害要因となっていることが明らかとなった。(図3)。

さて、昨年度までの調査により全国多施設の Stage C/D(AHA/ACC)の慢性心不全(CHF)患者(n=3,603)のうち、メタボリック症候群(MetS)を有する割合は 37%このほり、これは、本邦における一般人口を対象としたコホート研究と比較し、約 2 倍であることがわかっている。そこで

(図3) 運動阻害要因における性差



本年度は次の段階として、多施設に渡る前向きコホート研究により、身体活動量のベースラインでの値及び年次変化が、CHF 患者の主な心血管イベントの出現へ影響を及ぼすかを検討した。対象のうち、アンケートによりベースラインで Ex のデータが得られた StageA/B/C/D の CHF 患者(n=7,292)であり、更に、4,353 人の患者で3年間のフォローアップ期間に Ex の年次変化のデータが参照できた。これら対象を Stage A/B と Stage C/D における中央値を用いて高運動量(高 Ex)群と低運動量(低 Ex)群に2群化した。ベースラインにおける身体活動量は全死亡、心不全による入院、その他の心血管イベント(急性心筋梗塞、脳卒中、心不全入院を除く)のリスク増加に強い関連性を認めた。更に、身体活動量の年次変化に関する解析を行い、これについても全死亡、心不全による入院、心血管イベントに強い関連性が見られた。

本研究により、身体活動量が CHF 患者の長期予後を改善する治療ターゲットになりうることが示唆された。

D. 考察

1万人の生活習慣病患者登録データに基づいた本研究により、生活習慣病の増悪因子である身体活動量の低下原因、及びその向上に対する阻害要因が明らかになれば、運動療法介入が容易になる。更に、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

現在、わが国では、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。さらに超高齢化社会を迎えており、生活習慣病を原因とする心血管病患者数の増加、頻回の入退院、それに伴う多種類の薬剤の併用は医療費の高騰を引き起こしており、心血管病に対する効果的・効率的予防治療法の確立は、大幅な医療費抑制効果が期待される。従って本研究は、実際の医療を担当する医師ばかりでなく、厚生労働行政にも有用な情報を提供し、最終的には国民の保険、医療、福祉の向上に貢献することが期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

- Miura M, Sakata Y, Nochioka K, Takahashi J, Takada T, Miyaya S, Hiramoto T, Tamaki K, Shiba N, Shimokawa H. Prognostic impact of blood urea nitrogen changes during hospitalization in patients with acute heart failure syndrome. *Circ J*. 2013;77:1221-1228.
- Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H, for the CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Nutritional Status in Asymptomatic Patients with Cardiac Diseases -A Report from the CHART-2 Study-. *Circ J*. 2013;77:2318-2236.
- Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Nihei T, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H; Miyagi AMI Registry Study Investigators. Emergency care of acute myocardial infarction and the great East Japan earthquake disaster. *Circ J*. 2014 25;78:634-643..
- Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa

H; CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:309-316.

5. Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H. Crucial role of rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34:1260-1271.
6. Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shioto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H. Circadian variation of rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J*. 2014;78(5):1183-1190.

2. 学会発表

1. Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Subclinical microalbuminuria is associated with poor prognosis in patients with chronic heart failure with preserved renal function -A Report from the CHART-2 Study- American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 16-20, 2013, Dallas, USA)
2. Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Factors influencing transition to symptomatic heart failure in Stage-B asymptomatic patients -A report from the CHART-2 Study-. European Society of Cardiology 2013 (August 31 - September 4, Amsterdam, Netherlands)
3. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Miura M, Takada T, Tadaki S, Ushigome R, Shimokawa H. Prognostic impact of statin in

Japanese patients with heart failure with preserved ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-第17回日本心不全学会学術集会(11月28日~30日、2013年、大宮)

4. 坂田泰彦、後岡広太郎、三浦正暢、高田剛史、高橋 潤、下川宏明:本邦における高齢者心不全症例の臨床的特徴. 第61回日本心臓病学会学術集会シンポジウム5:高齢者心不全治療の現状と展望.(9月20-22日、熊本市)
5. 高田剛史、坂田泰彦、宮田 敏、高橋 潤、後岡広太郎、三浦正暢、但木壮一郎、牛込亮一、山内 毅、下川宏明:心不全発症ハイリスク患者における新規心不全発症規定因子 -CHART-2研究-第24回日本疫学会学術集会(1月23日~25日、2014年、仙台)

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

研究分担者：安田 聡、朝倉 正紀（国立循環器病研究センター 心臓血管内科）

研究要旨

現在、わが国では、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。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であると考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベースを確立し、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を行い、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例が多く存在することを明らかにしてきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。本研究により、運動療法介入が容易になり、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

A. 研究目的

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している。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であるが、超高齢社会を迎えたわが国の身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、その対策を講ずることが重要である。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。

・服薬内容

- ・イベントの有無（急性心筋梗塞、脳卒中など）
- ・心疾患の有無
- ・非薬物療法の有無
- ・心エコー検査による左室駆出率
- ・生化学的検査（BNPなど）
- ・運動量アンケート
- ・運動阻害因子アンケート

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、個人情報保護法等などにに基づき、倫理面に配慮する。

B. 研究方法

2013年度においても、毎年継続して施行している調査を2008年度に登録した慢性心不全患者に対して、施行する。調査項目は、下記の項目である。

- ・属性（身長、体重、腹囲、血圧、心拍数）
- ・心不全症状（NYHA分類、STAGE分類、SAS分類）
- ・合併症・既往歴

C. 研究結果

2013年度において、当センターにて外来通院している患者に対して、調査項目に関する情報収集を行った。またその際に、昨年度に引き続き、運動量アンケートおよび運動阻害因子アンケートを施行した。また、当センターに外来通院時に情報収集ができなかった症例に対しては、運動量アンケート、運動阻

害因子アンケートを郵送し、アンケートに対する調査を施行した。可能な限り、生存の確認をするように努めた。

D. 考察

慢性心不全患者に対して、2008 年度より収集を開始しており、この 2, 3 年間で死亡症例が散見されるようになってきた。また運動量アンケートにおいても、整形外科的疾患による運動量制限も多く、心不全患者に対する運動量には心不全以外の多くの因子が関与していることが改めて示された。心臓リハビリテーションの重要性が示唆されるが、慢性心不全患者の運動を考えるうえでも大変重要な結果が得られつつある。今後も継続したフォローを続ける。

E. 結論

慢性心不全患者において、生存、心不全に関する情報、運動量およびその阻害因子に関するアンケートを施行した。運動を阻害する因子において、心不全のみならず、多岐にわたることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

研究分担者：矢野 雅文（山口大学大学院器官病態内科学）

研究要旨

現在、わが国では、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。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子と考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベースを確立し、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を行い、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例が多く存在することを明らかにしてきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。本研究により、運動療法介入が容易になり、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

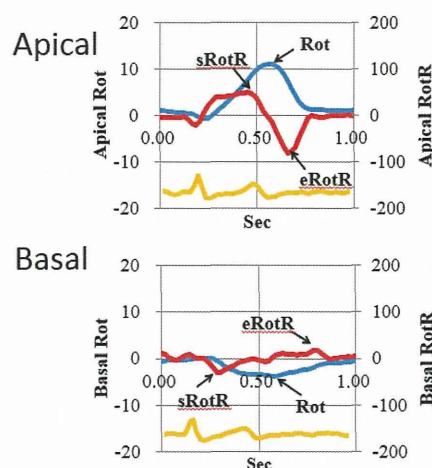
A. 研究目的

慢性心不全患者において運動耐容能は生命予後やQOLの強力な予測因子とされる。運動負荷心エコー図検査法による運動耐容能評価については、これまでに洞調律例でその有用性が示されているが、心房細動例においてはまだ報告がない。

持続性心房細動患者に対する運動耐容能評価において、低負荷での運動負荷心エコー図検査法の有用性を評価する。

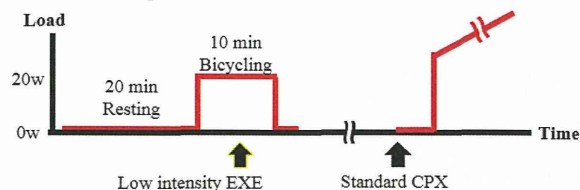
B. 研究方法

左室駆出率の保たれた持続性心房細動患者29例に対して、低負荷（20wで10分間程度のエルゴメーター負荷）での運動負荷心エコー図検査を実施した。ただし持続性心房細動以外の不整脈、重症弁疾患、COPD、虚血性心疾患は除外した。2次元スペクトルトラッキング法による画像解析で、安静時および運動時における左室心尖部および心基部の収縮期回転運動（Rot）、収縮期および拡張早期の回転速度（sRotR、eRotR）を測定し、連続5心拍で平均した。また、運動負荷心エコー図検査を施行して24時間以内に、



最大運動負荷で呼気ガス分析法を施行して最大酸素摂取量を求め、心エコー図指標と比較・検討した。

< Exercise protocol >



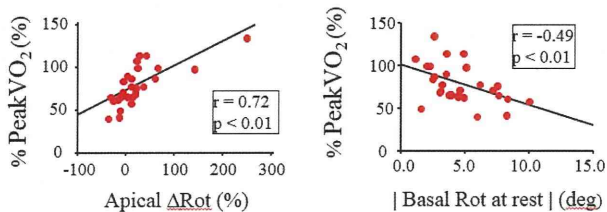
（倫理面への配慮）

本臨床試験計画は、研究班内で十分な検討を行い、さらにIRB臨床試験審査委員会で審査承認を経て完成された。

試験実施にあつては被験者の人権に配慮し、文書を用いて適切な説明を行った上で同意を得る。重篤な有害事象等の重要な情報については適宜被験者に伝えた。

C. 研究結果

%peak VO₂ が保たれていた 15 例と低下していた 14 例において conventional な心エコーの各指標の中で運動時の E/e' のみが、有意な差を認めた (7.9±2.6 vs 9.5±6.7, p<0.05)。単変量回帰分析では、心尖部における安静時 Rot (r=0.72, p<0.01), ΔRot, 安静時の心基部 Rot 値は最大酸素摂取量と相関した (r=-0.49, p<0.01)。多変量回帰分析では、心尖部における Rot 値の運動時変化率、ならびに心基部における安静時 Rot 値は最大酸素摂取量の独立した予測因子であった。



D. 考察

運動時の収縮性の増大には、左室の特に内膜側での回転運動の増大が重要な役割を果たしていると考えられ、Rot 値が運動耐容能の予測因子になった可能性がある。

E. 結論

低負荷による運動負荷心エコー図法を用いて、持続性心房細動患者の運動耐容能を予測できる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

特に無し

2. 学会発表

1. 内田耕資, 和田靖明, 上山 剛, 山科貴裕, 奥田真一, 村上和華子, 明連武樹, 有吉 亨, 原田典子, 田中伸明, 矢野雅文 「労作時息切れの病態解明に運動負荷心エコー図検査が有用であった一例」 第 103 回日本循環器学会中国地方会 米子 2013. 10. 26.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

特に無し

2. 実用新案登録

特に無し

3. その他

特に無し

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

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）

研究要旨

現在、わが国では、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。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であると考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベースを確立し、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を行い、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例が多く存在することを明らかにしてきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。本研究により、運動療法介入が容易になり、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

A. 研究目的

我が国では、食生活の変化や身体活動度の低下に伴い、メタボリックシンドロームを代表とする生活習慣病が激増している。本研究は、昨年度に引き続き生活習慣病症例における運動習慣の状況、その阻害因子、心血管イベント発症のリスク因子を検討した。

B. 研究方法

生活習慣病患者データベースに登録した症例に対し、運動習慣の状況と予後調査を行った。さらに、当科におけるPCI、CABG、CCU、心臓リハビリ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の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針を遵守して研究を計画・実施し、守秘義務に従って患者及びその親族のプライバシーを遵守する。本研究は本質的には各臨床循環器医が自らの意思で行うものである。患者個人情報は各主治医が把握管理する。これには通常のカルテ

管理と同等の注意を払う。本研究は、ヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針を遵守して研究を計画・実施し、守秘義務に従って患者及びその親族のプライバシーを遵守する。本研究は本質的には各臨床循環器医が自らの意思で行うものである。患者個人情報は各主治医が把握管理する。これには通常のカルテ管理と同等の注意を払う。

C. 研究結果

当科のデータベースの検討において、急性冠症候群の発症とリゾホスファチジン酸との関連、冠動脈疾患と極長鎖脂肪酸との関連、高分子アディポネクチンと動脈硬化惹起性リポ蛋白との関連を明らかにした。急性冠症候群症例や血行再建術施行症例における高中性脂肪血症、高HbA1c値、血中MMP値が予後と関連すること、大動脈弁狭窄症における新規拡張機能評価法が予後予測に役立つこと、心筋MRS法により心筋内中性脂肪蓄積と左室の生理的リモデリングとは関連することを報告した。また、冠動脈疾患合併糖尿病患者に対する運動療法と筋量、筋力、運動耐容能改善との関連を報告した。現在、生活習慣病患者データベースに登録した症例の心血管イベント発症の詳細、運動習慣との関連について検討を継続し

ている。

D. 考察

生活習慣と密接に関連する脂肪酸代謝や耐糖能異常、高中性脂肪血症は、我々の検討からも心血管イベント発症に関連した。また、耐糖能異常は、骨格筋量や筋力、さらに運動耐容能の低下と関与することを明らかにした。これらの代謝異常改善のためにも身体活動の維持は重要であると考えられる。

E. 結論

生活習慣の中でも運動習慣、特に身体活動量を維持することは、種々の危険因子の是正や心血管イベント発症予防に極めて重要であることが示唆された。運動や身体活動の維持に対する阻害要因を詳細に検討することは、我が国における生活習慣病の予防対策において、重要なエビデンス構築につながると考えられる。

1. 論文発表

1. Maruyama M, Daimon M, Kawata T, Kasai T, Ichikawa R, Miyazaki S, Ohmura H, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Early Hemodynamic Performance of the Trifecta Bioprosthetic Valve in Patients With Aortic Valve Disease. *Circ J.* 2014 in press.
2. Konishi H, Miyauchi K, Kasai T, Tsuboi S, Ogita M, Naito R, Katoh Y, Okai I, Tamura H, Okazaki S, Daida H. Long-term prognosis and clinical characteristics of young adults (≤ 40 years old) who underwent percutaneous coronary intervention. *J Cardiol.* 2014 in press
3. Miyazaki T, Hiki M, Shimada K, Kume A, Kiyonagi T, Sumiyoshi K, Daida H. High Molecular Weight Adiponectin Level is Associated with Atherogenic Lipoprotein Profiles in Healthy Japanese Males. *J Atheroscler Thromb.* 2014 in press.
4. Miyazaki T, Shimada K, Hiki M, Kume A, Kitamura Y, Oshida K, Yanagisawa N, Kiyonagi T, Matsumori R, Daida H. High hexacosanoic acid levels are associated with coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2014;223:429-433.
5. Nishizaki Y, Shimada K, Tani S, Ogawa T, Ando J, Takahashi M, Yamamoto M, Shinozaki T, Miyauchi K, Nagao K, Hirayama A, Yoshimura M, Komuro I, Nagai R, Daida H. Significance of Imbalance in the Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids in Patients with Acute Coronary Syndrome, *Am J Cardiol.* 2014;113:441-445.
6. Ohmura T, Iwama Y, Kasai T, Kato T, Suda S, Takagi A, Daida H. Impact of pre-discharge nocturnal pulse oximetry (sleep-disordered breathing) on postdischarge clinical outcomes in hospitalized patients with left ventricular systolic dysfunction after acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2014;113:697-700.
7. Naito R, Miyauchi K, Ogita M, Kasai T, Kawaguchi Y, Tsuboi S, Konishi H, Okazaki S, Kurata T, Daida H. Impact of admission glycemia and glycosylated hemoglobin A1c on long-term clinical outcomes of non-diabetic patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2014;63:106-111.
8. Ogita M, Miyauchi K, Miyazaki T, Naito R, Konishi H, Tsuboi S, Dohi T, Kasai T, Yokoyama T, Okazaki S, Kurata T, Daida H. Low high-density lipoprotein cholesterol is a residual risk factor associated with long-term clinical outcomes in diabetic patients with stable coronary artery disease who achieve optimal control of low-density lipoprotein cholesterol. *Heart Vessels.* 2014;29:35-41.
9. Ichikawa R, Daimon M, Miyazaki T, Kawata T, Miyazaki S, Maruyama M, Chiang SJ, Suzuki H, Ito C, Sato F, Watada H, Daida H. Influencing factors on cardiac structure and function beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:38.
10. 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. Effect of cardiac

rehabilitation on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol*. 2013;61:216-221.

11. Dohi T, Miyauchi K, Ohkawa R, Nakamura K, Kurano M, Kishimoto T, Yanagisawa N, Ogita M, Miyazaki T, Nishino A, Yaginuma K, Tamura H, Kojima T, Yokoyama K, Kurata T, Shimada K, Daida H, Yatomi Y. Increased lysophosphatidic acid levels in culprit coronary arteries of patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2013; 229:192-197.
12. Sai E, Shimada K, Yokoyama T, Sato S, Miyazaki T, Hiki M, Tamura Y, Aoki S, Watada H, Kawamori R, Daida H. Association between Myocardial Triglyceride Content and Cardiac Function in Healthy Subjects and Endurance Athletes. *PLOS ONE*. 2013;8:e61604.
13. Matsumori R, Miyazaki T, Shimada K, Kume A, Kitamura Y, Oshida K, Yanagisawa N, Kiyanagi T, Hiki M, Fukao K, Hirose K, Ohsaka H, Mokuno H, Daida H. High levels of very long-chain saturated fatty acid in erythrocytes correlates with atherogenic lipoprotein profiles in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99:12-18.

2. 学会発表

1. Yokoyama M, Shimada K, Kume A, Masaki Y, Fukao K, Sai E, Yoshihara T, Tsuruta R, Yamamoto T, Amano A, Daida H. Prognostic impact of exercise tolerance and muscle strength in diabetic patients after offpump coronary artery bypass grafting. 78th Annual Meeting of JCS, Tokyo, 2014.3.
2. Eiryu Sai, Shimada K, Miyauchi K, Ogita M, Tsuboi S, Tamura H, Okazaki S, Kurata T, Yoshihara T, Miyazaki T, Daida H. Clinical Significance of Measurement of 1,5-anhydroglucitol in patients with coronary artery disease and acute coronary

syndrome. 78th Annual Meeting of JCS, Tokyo, 2014.3.

3. Miyazaki T, Shimizu M, Takagi A, Kato T, Suda S, Hiki M, Hayashi H, Kasai T, Shimada K, Miyauchi K, Daida H. Coenzyme Q10 levels are associated with occurrence of cardiogenic shock and in-hospital death in patients admitted to coronary care unit. 78th Annual Meeting of JCS, Tokyo, 2014.3.
4. Miyazaki T, Suda S, Takagi A, Kato T, Suda S, Hiki M, Hayashi H, Kasai T, Shimada K, Miyauchi K, Daida H. Serum DPP-IV concentrations are associated with patients with acute decompensated heart failure 78th Annual Meeting of JCS, Tokyo, 2014.3.
5. Yoshihara T, Shimada K, Fukao K, Sai E, Hamad A, Miyazaki T, Daida H. Omega 3 polyunsaturated fatty acids suppress the development of abdominal aortic aneurysm in apoE-deficient mice by skewing macrophages toward M2 phenotype. 78th Annual Meeting of JCS, Tokyo, 2014.3.
6. Miyazaki T, Shimada K, Takagi A, Kato T, Suda S, Hiki M, Hayashi H, Kasai T, Miyauchi K, Daida H. Increased arachidonic acid levels and activation of delta5 desaturase are associated with patients with venous thromboembolism. 78th Annual Meeting of JCS, Tokyo, 2014.3.
7. Yoshihara T, Shimada K, Fukao K, Sai E, Alshahi H, Miyazaki T, Daida H. Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppresses development of abdominal aortic aneurysm in apoE-deficient mice by shifting the balance of macrophages from M1 to M2. American Heart Association Scientific Session 2013. 16-20 11, 2013. Dallas.
9. Shimada K, Daida H. Smoking and Heart Disease. The 10th AFACT Conference 2013. Chiba, Tokyo. August 19, 2013.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

研究分担者：門上 俊明（福岡県済生会二日市病院 循環器内科）

研究要旨

現在、わが国では、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。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であると考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベースを確立し、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を行い、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例が多く存在することを明らかにしてきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。本研究により、運動療法介入が容易になり、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

A. 研究目的

本邦においても患者数が年々増加している心房細動は、おもに心原性脳塞栓症の発症リスクが高まることにより患者の予後を悪化させることが知られている。心房細動に関連して発症する心原性脳塞栓症を予防する目的でワルファリンによる抗凝固療法が広く行われているが、さまざまな要因によりワルファリンの薬効や代謝が影響をうけるため、PT-INRを治療域内(1.6-2.6)に維持することがしばしば困難である。今回の研究では、日本人患者における良好なワルファリンコントロールを阻害する因子について検討することを目的とした。

B. 研究方法・結果

163人のワルファリンによる抗凝固療法を行っている非弁膜症性心房細動患者を対象に、ワルファリン療法の質(Time in Therapeutic Range: TTR)に影響を与える諸因子(ワルファリン代謝酵素の遺伝子多型を含む)を解析した。

全体の平均TTRは $79.5 \pm 20.1\%$ であった(PT-INRターゲットを1.6-2.6と設定した場合)。

検討された諸因子のうちTTRを低下させる因子として有意性

($p < 0.05$)が判明したのは、低身長、血清クレアチニン高値、クレアチニンクリアランス低値、女性、心不全、であった。これらのうちさらに多変量解析によって独立したTTR低下因子と認められたのは、女性($P < 0.05$)と心不全($p < 0.01$)であった。CYP2C9とVKORC1の遺伝子多型の存在はワルファリン維持量に影響を与える因子ではあったが、TTRを低下させる因子としては認められなかった。

(倫理面への配慮)

院内倫理委員会の承認を得た。

C. 考察・結論

今回対象としたワルファリンによる抗凝固療法を行っている日本人の非弁膜症性心房細動患者では、日本独自のコントロールターゲット設定のもとで(PT-INR 1.6-2.6)全体としては良好なワルファリンコントロールの質を達成できていた。女性であることと、心不全を合併していることがワルファリンコントロールの質を低下させる要因であった。

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomita H, Kadokami T, Momii H, Kawamura N, Yoshida M, Inou T, Fukuizumi Y, Usui M, Funakoshi K, Yamada S, Aomori T, Yamamoto K, Uno T, Ando S; ATTACK-WF research group. Patient factors against stable control of warfarin therapy for Japanese non-valvular atrial fibrillation patients. *Thromb Res.* 2013;132:537-542.

2. 学会発表

特に無し

3. その他

特に無し

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

生活習慣病予防のための運動を阻害する要因とその対策に関する研究

研究分担者：坂田 泰彦（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野）

研究要旨

現在、わが国では、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。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であると考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。我々は、過去6年間の厚生労働省科研費研究（平成18～23年度）により、全国規模の大規模かつ詳細な生活習慣病患者データベースを確立し、既に生活習慣病に対する運動療法の介入研究を行い、実際には様々な理由により十分な運動療法が行えない症例が多く存在することを明らかにしてきた。本研究では、日本人の生活習慣病予防に必要な運動を阻害する要因を明らかにし、その対策を検討することを目的とする。本研究では、既に「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っている20歳以上10,000例の生活習慣病コホート集団において、運動療法が不十分な症例に対し、毎年その阻害要因を調査する。本研究により、運動療法介入が容易になり、生活習慣病の早期からその進行を効果的に予防することが示されれば、生活習慣病の結果生じる心血管病の発症が予防でき、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。

A. 研究目的

高齢化社会の進行により心血管病患者は急増することが予想される。心血管病(CVD)患者では介護予防の必要性が高いが、その必要性の有無と予後の関連は不明である。不十分な身体活動量は生活習慣病の増悪因子であると考えられるが、超高齢社会を迎えたわが国における身体活動量の向上に対する阻害要因が明らかにし、速やかにその対策を講ずることが重要である。本分担研究では心不全患者に多い要介護症例に注目して検討を行っている。2009年までの要介護認定者は全国で475万人と報告されており、このうち約26%はより軽度の要支援の状態である。介護重症度の改善と要支援から要介護への増悪予防が健康寿命の延長にとって第一の戦略であると考えられる。介護対象の原因疾患として最も多いのは脳血管疾患による身体障害であり全体の約28%を占めるが、我が国の心血管疾患患者における要介護対象者の特徴・重症度の進展・予後についての知見は皆無である。本研究は、第二次東北慢性心不全登録研究(CHART-2)研究に登録された10,219名の心血管疾患患者の身体障害・介護要求度とその予後を調査し、生活機能増悪による要介護重症度進展に関わる要因と

運動阻害因子について検討した。

B. 研究方法

CHART-2研究の登録患者に対し、2011年に介護予防アンケート調査を実施し予後との関連を調べた。CHART-2研究に登録された症例のうち、介護予防必要度について厚生労働省が作成した介護予防のための基本チェックリストに基づいてアンケート調査を実施した4,174例について、介護予防が必要な症例の頻度や特徴、予後について検討した。カルテの調査やデータモニタリング、イベント調査は研究補助員が参加24施設を月2回訪問し行った。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、個人情報保護法などに基づき、倫理面に配慮した。またデータは個人情報を除外した上で暗号化され登録し、データ管理システムへのアクセスは、パスワードで厳重に制限している。

C. 研究結果

介護予防必要例は Stage B(心不全なし)で 30.4%、Stage C/D(心不全あり)で 38.6%を占め、CVD の重症度に関わらず高齢・女性が多く、脳卒中の既往・運動機能低下が顕著であった。約 1.1 年の追跡の結果、全死亡・心不全入院・心筋梗塞・脳卒中の複合イベントは、心不全の有無に関わらず介護予防必要例で有意に多く(図)、多変量解析で背景因子を補正後も同様であった(Stage B: HR 1.73、Stage C/D: HR 2.59、各々 $P < 0.001$)。

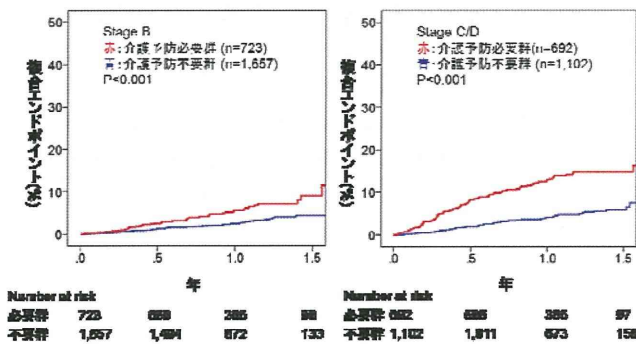


図 介護予防必要例の複合イベントに対する生存曲線

D. 考察

本研究により介護予防が必要な CVD 患者は予後が不良であること、そしてそれに対して早急な介入や厳重な経過観察が必要であることが示された。今後、こうした介護予防症例に対する介護などの介入試験が必要である。

E. 結論

介護予防が必要な CVD 患者は予後不良であり、早急な介入や厳重な経過観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Usefulness of Combined Risk Stratification with Heart Rate and Systolic Blood Pressure in the Management of Chronic Heart Failure -A Report from the CHART-2 Study-. *Circ J.* 2013;25:77:2954-2962.

- Nochioka K, Sakata Y, Takahashi J, Miyata S, Miura M, Takada T, Fukumoto Y, Shiba N, Shimokawa H, for the CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Nutritional Status in Asymptomatic Patients with Cardiac Diseases -A Report from the CHART-2 Study-. *Circ J.* 2013;77:2318-2236.
- Hao K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Sakata Y, Nihei T, Tsuburaya R, Shiroto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Yasuda S, Shimokawa H: Miyagi AMI Registry Study Investigators. Emergency care of acute myocardial infarction and the great East Japan earthquake disaster. *Circ J.* 2014;78:634-643.
- Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H; CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2014;16:309-316.

2. 学会発表

- Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shiba N, Shimokawa H. Subclinical microalbuminuria is associated with poor prognosis in patients with chronic heart failure with preserved renal function -A Report from the CHART-2 Study-. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions (November 16-20, 2013, Dallas, USA)
- Takada T, Sakata Y, Miyata S, Takahashi J, Nochioka K, Miura M, Tadaki S, Shimokawa H. Different impact of anemia in chronic heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction -A report from the CHART-2 Study-. 第 17 回日本心不全学会学術集会 (11 月 28 日~30 日、2013 年、大宮)
- Miura M, Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, Takada T, Tadaki S, Takahashi J, Shimokawa H. Prognostic impact of urine protein in diabetic patients with ischemic heart failure -A report from the CHART-2 Study-. 第 17 回日本心不全学会学術集