

- [3] Kugiyama K, Doi H, Takazoe K, Kawano H, Soejima H, Mizuno Y, et al. Remnant lipoprotein levels in fasting serum predict coronary events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1999;99:2858–60.
- [4] Karpe F, Boquist S, Tang R, Bond GM, de Faire U, Hamsten A. Remnant lipoproteins are related to intima-media thickness of the carotid artery independently of LDL cholesterol and plasma triglycerides. *J Lipid Res* 2001;42:17–21.
- [5] McNamara JR, Shah PK, Nakajima K, Cupples LA, Wilson PW, Ordovas JM, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular disease risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis* 2001;154:229–36.
- [6] Imke C, Rodriguez BL, Grove JS, McNamara JR, Waslien C, Katz AR, et al. Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1718–22.
- [7] Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Circulation* 2002;105:2107–11.
- [8] Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001;15:2073–84.
- [9] Itabe H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. *Biol Pharm Bull* 2003;26:1–9.
- [10] Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2243–7.
- [11] Holvoet P, Mertens A, Verhamme P, Bogaerts K, Beyens G, Verhaeghe R, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein is a useful marker for identifying patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:844–88.
- [12] Kugiyama K, Sugiyama S, Soejima H, Kawano H, Sakamoto T, Takazoe K, et al. Increase in plasma levels of oxidized low-density lipoproteins in patients with coronary spastic angina. *Atherosclerosis* 2001;154:463–7.
- [13] Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, Van de Werf F, Collen D. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:1487–94.
- [14] Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;103:1955–60.
- [15] Nordin Fredrikson G, Hedblad B, Berglund G, Nilsson J. Plasma oxidized LDL: a predictor for acute myocardial infarction? *J Intern Med* 2003;253:425–9.
- [16] Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Miyauchi K, et al. Circulating oxidized low-density lipoprotein is an independent predictor for cardiac event in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2004;174:343–7.
- [17] Shimada K, Mokuno H, Matsunaga E, Miyazaki T, Sumiyoshi K, Kume A, et al. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2004;27:843–4.
- [18] Meisinger C, Baumert J, Khuseynova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation* 2005;112:651–7.
- [19] Palinski W, Horkko S, Miller E, Steinbrecher UP, Powell HC, Curtiss LK, et al. Cloning of monoclonal autoantibodies to epitopes of oxidized lipoproteins from apolipoprotein E-deficient mice. Demonstration of epitopes of oxidized low density lipoprotein in human plasma. *J Clin Invest* 1996;98:800–14.
- [20] Nakajima K, Saito T, Tamura A, Suzuki M, Nakano T, Adachi M, et al. Cholesterol in remnant-like lipoproteins in human serum using monoclonal anti apo B-100 and anti apo A-I immunoaffinity mixed gels. *Clin Chim Acta* 1993;223:53–71.
- [21] Nakajima K, Okazaki M, Tanaka A, Pullinger CR, Wang T, Nakano T, et al. Separation and determination of remnant-like particles in human serum using monoclonal antibodies to apo B-100 and apo A-I. *J Clin Ligand Assay* 1996;19:177–83.
- [22] Nakada Y, Kurosawa H, Tohyama J, Inoue Y, Ikewaki K. Increased remnant lipoprotein in patients with coronary artery disease—evaluation utilizing a newly developed remnant assay, remnant lipoproteins cholesterol homogenous assay (RemL-C). *J Atheroscler Thromb* 2007;14:56–64.
- [23] Kotani K, Maekawa M, Kanno T, Kondo A, Toda N, Manabe M. Distribution of immunoreactive malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in human serum. *Biochim Biophys Acta* 1994;1215:121–5.
- [24] Miyazaki T, Shimada K, Sato O, Kotani K, Kume A, Sumiyoshi K, et al. Circulating malondialdehyde-modified LDL and atherogenic lipoprotein profiles measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005;179:139–45.
- [25] Definition and the diagnostic standard for metabolic syndrome—committee to evaluate diagnostic standards for metabolic syndrome. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 2005;94:794–809 [in Japanese].
- [26] Eberly LE, Stamler J, Neaton JD. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Relation of triglyceride levels, fasting and nonfasting, to fatal and nonfatal coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2003;163:1077–83.
- [27] Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998;97:1029–36.
- [28] Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213–9.
- [29] Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004;109:III15–9.
- [30] Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb* 2004;11:6–14.
- [31] Hitsumoto T, Takahashi M, Iizuka T, Shirai K. Relationship between preheparin lipoprotein lipase mass concentration in serum and bare metal stent restenosis. *J Cardiol* 2006;48:65–73.
- [32] Itabe H, Takeshima E, Iwasaki H, Kimura J, Yoshida Y, Imanaka T, et al. A monoclonal antibody against oxidized lipoprotein recognizes foam cells in atherosclerotic lesions. Complex formation of oxidized phosphatidylcholines and polypeptides. *J Biol Chem* 1994;269:15274–9.
- [33] Ky B, Burke A, Tsimikas S, Wolfe ML, Tadesse MG, Szapary PO, et al. The influence of pravastatin and atorvastatin on markers of oxidative stress in hypercholesterolemic humans. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1653–62.
- [34] Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, Shimamura K, Uchiyama H, Kimura J, et al. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res* 1996;37:3745–53.

- [35] Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, Mertens A, Rubin SM, Butler J, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well-functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes* 2004;53:1068–73.
- [36] Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes* 2003;52:2346–52.
- [37] Zambon A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999;99:1959–64.
- [38] Weinbrenner T, Schröder H, Escurriol V, Fito M, Elosua R, Vila J, et al. Circulating oxidized LDL is associated with increased waist circumference independent of body mass index in men and women. *Am J Clin Nutr* 2006;83:30–5.
- [39] Yasue H, Nakagawa H, Itoh T, Harada E, Mizuno Y. Coronary artery spasm—clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment. *J Cardiol* 2008;51:2–17.
- [40] Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato KT, Horiguchi H, Shinno K, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1649–54.
- [41] Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Matsuo T, Ogami M, et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. *J Diabetes Complications* 2002;16:60–4.
- [42] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
- [43] Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:481–8.

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)



ScienceDirect



# Effects of a Phase III Cardiac Rehabilitation Program on Physical Status and Lipid Profiles in Elderly Patients With Coronary Artery Disease

## — Juntendo Cardiac Rehabilitation Program (J-CARP) —

Eriko Seki, MD\*; Yoshiro Watanabe, MD\*; Kazunori Shimada, MD\*;\*\*; Satoshi Sunayama, MD\*;  
Tomo Onishi, MS\*\*; Kazunobu Kawakami, BS\*\*; Mizue Sato, RN\*\*; Hiroyuki Sato, MD\*\*;  
Hiroshi Mokuno, MD\*; Hiroyuki Daida, MD\*

**Background** Limited data are available regarding the effects of phase III cardiac rehabilitation on the physical status and risk factors in elderly patients with coronary artery disease (CAD).

**Methods and Results** Thirty-four male CAD patients (>65 years old) were randomly assigned to an intervention group (n=18) or a control group (n=16). The intervention group participated in a phase III cardiac rehabilitation program consisting of exercise training, diet therapy, and weekly counseling for 6 months. In the control group, usual outpatient care was provided. In the intervention group, body mass index, waist size and fat weight significantly decreased; peak  $\dot{V}O_2$  and anaerobic threshold  $\dot{V}O_2$  were maintained; isokinetic peak torques of knee extensor and flexor muscles significantly increased; anterior trunk flexibility was significantly improved. In the control group, all parameters were unchanged except for peak  $\dot{V}O_2$ , which significantly decreased. In the intervention group, serum total cholesterol levels significantly decreased after cardiac rehabilitation. However, high-density lipoprotein-cholesterol and apoA-I levels also decreased. In the control group, no significant change in lipid profile was observed.

**Conclusions** The results suggest that phase III cardiac rehabilitation could be beneficial for elderly patients with CAD. (Circ J 2008; 72: 1230–1234)

**Key Words:** Coronary artery disease; Elderly patients; Exercise; Lipid profile; Phase III cardiac rehabilitation

The rapid growth of the elderly population in Japan has led to a remarkable increase in patients with coronary artery disease (CAD). The elderly have a 2- to 3-fold higher incidence of acute myocardial infarction when compared with younger persons. They also have more complications, resulting in prolonged hospital stays with low physical function and substantially higher fatality rates after CAD events.<sup>1–3</sup> Because of this high rate of mortality and morbidity, primary and secondary prevention are important strategies not only to improve survival but also to maintain the active social life of the elderly population.

Cardiac rehabilitation has been reported as effective for improving coronary risk factors and increasing exercise tolerance in patients with CAD after cardiac events.<sup>4–8</sup> Although the benefits of cardiac rehabilitation have been reported in elderly as well as younger patients,<sup>2–4,7</sup> recent reports suggest that elderly patients are not referred to or vigorously encouraged to attend these programs.<sup>9–11</sup> In

general, cardiac rehabilitation programs are performed in 3 stages: acute stage (phase I), subacute stage (phase II), and chronic stage (phase III). In Japan, most cardiac rehabilitation programs have been phase I and some phase II<sup>12,13</sup> whereas phase III cardiac rehabilitation has not often been performed because until March 2006, it was not covered by Japanese health insurance. Therefore, limited data are available regarding the effects of phase III cardiac rehabilitation on psychological and physical status. We previously reported that a phase III cardiac rehabilitation program, namely the Juntendo Cardiac Rehabilitation Program (J-CARP), significantly improved several aspects of the quality of life for elderly patients with CAD.<sup>11</sup>

In this prospective randomized clinical trial, we assessed the beneficial effects of 6 months of phase III comprehensive cardiac rehabilitation on physical status and coronary risk factors in elderly male Japanese patients with CAD.

## Methods

### Subjects

We prospectively enrolled 39 consecutive male patients who were more than 65 years old with stable CAD attending the outpatient clinic at Juntendo University Hospital. Patients with ongoing congestive heart failure, liver dysfunction (aspartate aminotransferase  $\geq 40$  IU/L), renal dysfunction (creatinine  $\geq 2.0$  mg/dl), or systemic diseases, including malignancy and collagen disease, were excluded. All patients had been referred at least 6 months after a

(Received October 29, 2007; revised manuscript received March 3, 2008; accepted April 3, 2008)

\*Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, \*\*Juntendo Sports Clinic, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

Mailing address: Hiroyuki Daida, MD, Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan. E-mail: daida@med.juntendo.ac.jp

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



major coronary event, such as acute myocardial infarction, coronary artery bypass grafting, or percutaneous coronary intervention. We randomly assigned these patients to an intervention group (n=20) or a control group (n=19). We measured exercise tolerance, muscle strength, and risk factor profiles before and after cardiac rehabilitation. Finally, we obtained data from 34 patients (n=18 and n=16, respectively) for the present study because we could not measure the blood chemistry for 5 subjects under fasting conditions. In the intervention group, subjects participated in an outpatient phase III cardiac rehabilitation program, while the control group received usual outpatient care, including monthly medical examination by the physician in charge. Except for the rehabilitation protocol, standard medical care was provided for both groups. Lipid-lowering drugs and other medications that may affect lipid levels were given at stable doses for at least 4 weeks before entry, and the doses of these medications were not altered during the study period. Subjects received full verbal and written explanations of the nature and purpose of the study, and each gave written informed consent. The study was approved by the Ethical Committee of Juntendo University.

#### Rehabilitation Protocol

In the intervention group, subjects participated in a weekly outpatient phase III cardiac rehabilitation program that included an exercise session, exercise prescription, dietary instruction and an educational program for 6 months as described previously.<sup>11</sup> Supervised exercise sessions at the clinic consisted of approximately 15 min of warm-up exercises including stretching, followed by 20–60 min of continuous upright aerobic exercise (various combinations of walking, bicycling, jogging, and other activities) and light isotonic exercise such as sit-ups and squatting using the patient's own body weight, followed by approximately 15 min of cool-down stretching and calisthenics. The intensity of exercise was prescribed individually at the anaerobic threshold (AT) level as measured by a treadmill exercise test using expiratory gas analysis or a rating of 12–13 on the standard Borg perceived exertion scale. In addition to the weekly supervised exercise sessions, subjects were encouraged to perform aerobic exercise twice weekly ( $\geq 30$  min) at home at an intensity of heart rate of AT or a rating of 12–13 on the Borg scale. Each patient's exercise prescription was periodically adjusted for a gradual increase on the basis of repeated treadmill testing. In the intervention group, patients were instructed about the phase II diet of the American Heart Association at the beginning and every 2 months of the study. An educational program was also given to each subject by physicians and nurses regarding ischemic heart disease and risk factors at baseline. In addition, individual counseling for physical and psychological conditions was basically provided every visit. Subjects were frequently encouraged by physicians, dietitians, nurses, and exercise physiologists to comply with both exercise and dietary instructions throughout the program.

#### Evaluation

In both groups, we evaluated the daily physical activity, physical status, exercise tolerance, strength of thigh muscles, serum lipid levels and glucose tolerance at baseline and after 6 months.

**Daily Physical Activity** Daily physical activity was evaluated using a pedometer (Lifecorder<sup>®</sup>, Suzuken Co, Ltd, Nagoya, Japan), which can record the mean step count

**Table 1** Baseline Characteristics of the Patients

	Intervention group (n=18)	Control group (n=16)	p value
Age (years)	69±3	70±4	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±2.6	23.8±3.2	NS
Hypertension (%)	10 (56)	5 (36)	NS
Current smoker (%)	1 (6)	2 (14)	NS
Diabetes mellitus (%)	7 (39)	5 (36)	NS
Dyslipidemia (%)	11 (61)	7 (44)	NS
Myocardial infarction (%)	9 (50)	9 (64)	NS
PCI (%)	5 (28)	7 (50)	NS
CABG (%)	10 (56)	4 (29)	NS
Ejection fraction (%)	64±12	66±15	NS
Time from last CVE (days)	1,934±1,742	1,514±1,385	NS

Values are mean value ± SD or number and percentage in parentheses. BMI, body mass index; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass grafting; CVE, cardiovascular event (including acute myocardial infarction, PCI, CABG).

and calculated mean energy of physical activity for up to 42 days.

**Physical Parameters** Physical parameters were assessed by body mass index (BMI) and waist circumference. The percentages of body fat and lean body weight were measured by the BOD POD<sup>®</sup> Body Composition System (Life Measurement, Inc, Concord, CA, USA), which analyzes the relationship between pressure and volume to derive the body volume of a subject seated inside a fiberglass chamber. Derivation of body volume, together with measurement of body mass, permits calculation of body density and subsequent estimation of percent fat and fat-free mass.

**Exercise Tolerance** To assess peak oxygen consumption (peak  $\dot{V}O_2$ ) and the AT, all patients underwent treadmill exercise testing (Marquette Max-1, GE Healthcare Bio-Sciences Corp, Piscataway, NJ, USA) using an expiratory gas analysis machine (Vmax-29S, SensorMedics Co, Yorba Linda, CA, USA). After resting, a warm-up was performed for a few minutes at 2.0 km/h, followed by ramp loading (0.6 km/h every minute) until subjective exhaustion, progressive angina, ST-segment depression ( $\geq 2$  mm) or sustained tachyarrhythmia defined by the published guideline.<sup>14</sup> The AT was determined by the "V-slope" method.

**Strength of Thigh Muscles** Strength of the thigh muscles was measured using the Cybex770 system (Cybex Division of Lumex, Ronkonkoma, NY, USA). The isokinetic peak torque of the knee extensor and of the flexor muscles was measured at 180°/s.

**Serum Lipid Profiles** Serum lipid profiles were analyzed after at least 12 h of fasting, and the concentrations of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were determined by standard enzymatic methods using an auto-analyzer. Concentrations of low-density lipoprotein-cholesterol were calculated with Friedewald's equation using the concentrations of TC, HDL-C and TG.

#### Statistical Analysis

The results are expressed as the mean value ± standard deviation. Baseline characteristics of the intervention group and the control group were compared using unpaired t-tests. Data at baseline and after 6 months were compared in each patient by paired t-test to evaluate singular effects of cardiac rehabilitation. A p-value of less than 0.05 was considered significant.



**Table 2** Effects of Cardiac Rehabilitation and Exercise Training on Obesity Indices, Exercise Tolerance, Flexibility, and Daily Physical Activity

	Intervention group		Control group	
	At baseline	After 6 months	At baseline	After 6 months
<i>Obesity indices</i>				
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.4±2.6	22.9±2.5**	23.5±3.1	23.7±3.2
Waist (cm)	86.1±7.3	83.9±7.3**	86.9±9.7	87.3±9.6
% body fat	25.9±5.0	25.0±4.4	27.1±6.1	26.3±5.5
Fat weight (kg)	16.2±4.3	15.2±3.6*	17.5±6.2	17.0±5.8
Lean body weight (kg)	45.8±4.8	45.5±5.1	45.4±4.8	46.2±5.7
<i>Exercise tolerance</i>				
Peak $\dot{V}O_2$ (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	22.8±3.4	24.6±3.1	24.9±3.7	22.4±3.2**
AT $\dot{V}O_2$ (ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> )	12.4±1.6	13.2±2.0	12.6±1.8	12.0±2.0
<i>Strength of thigh muscles isokinetic strength test (180°/s)</i>				
Extension, %Bw	104.2±21.1	114.9±14.5**	96.6±26.9	97.3±29.3
Flexion, %Bw	61.8±19.1	73.8±18.5**	62.5±16.9	67.2±24.4
<i>Flexibility</i>				
Anteflexion of the trunk (cm)	-0.9±12.2	3.1±9.7**	-1.6±9.8	-1.4±9.4
<i>Daily physical activity</i>				
Mean step counts (step/day)	7,887±2,889	8,069±3,149	6,428±2,366	6,385±2,752
Calculated mean energy (kcal/day)	220±101	225±100	187±93	184±104

Values are mean ± SD. \**p*<0.05 compared with baseline, \*\**p*<0.01 compared with baseline.

Peak  $\dot{V}O_2$ , peak oxygen consumption; AT, anaerobic threshold. Other abbreviation see in Table 1.

**Table 3** Effects of Cardiac Rehabilitation and Exercise Training on Lipid Profile and Other Parameters

	Intervention group		Control group	
	At baseline	After 6 months	At baseline	After 6 months
TC (mg/dl)	188±27	179±28*	193±15	188±18
TG (mg/dl)	115±46	121±59	132±80	130±53
HDL-C (mg/dl)	50±13	47±10*	53±13	52±12
LDL-C (mg/dl)	115±20	107±22	113±20	110±22
ApoA-I (mg/dl)	130±22	123±21**	136±28	135±23
ApoB (mg/dl)	104±16	102±19	108±16	106±20
FBS (mg/dl)	99±19	95±15	103±23	97±20
Hemoglobin A <sub>1c</sub> (%)	5.7±0.7	5.8±0.7	6.1±1.2	6.0±1.0

Values are mean ± SD. \**p*<0.05 compared with baseline, \*\**p*<0.01 compared with baseline.

TC, total cholesterol; TG, triglycerides; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; Apo, apolipoprotein; FBS, fasting blood sugar.

## Results

### Baseline Characteristics

The baseline characteristics of the intervention and control groups are presented in Table 1. The mean age of both groups was relatively high because of the inclusion criteria. Age and BMI, as well as the prevalence of smoking, hypertension, and diabetes and other clinical characteristics, were not statistically different between groups.

### Parameters After 6 Months of Cardiac Rehabilitation

No subject in either group showed any worsening of symptoms or had clinical events during this study.

**Obesity Indices** Obesity indices at baseline and after 6 months of rehabilitation in each group is shown in Table 2. Obesity indices and daily physical activity were not significantly different at baseline between the 2 groups. In the intervention group, the BMI (from 23.4±2.6 to 22.9±2.5 kg/m<sup>2</sup>, *p*<0.01), waist circumference (from 86.1±7.3 to 83.9±7.3 cm, *p*<0.01), and fat weight (from 16.2±4.3 to 15.2±3.6 kg, *p*<0.05) significantly decreased and the lean body weight was maintained (from 45.8±4.8 to 45.5±5.1 kg, NS). In the control group, none of the parameters changed.

**Physical Activity and Exercise Tolerance** Exercise tolerance, the strength of the thigh muscles, flexibility of the

trunk, and daily physical activity at baseline and after 6 months of rehabilitation are presented in Table 2. Based on the records of the Lifecorder, daily physical activity did not remarkably improve in either group. The mean step count of the intervention group and of the control group after 6 months went from 7,887±2,889 at baseline to 8,069±3,149 steps/day, and from 6,428±2,366 to 6,385±2,752 steps/day, respectively. The calculated mean energy expenditure of physical activity in the intervention group and the control group went from 220±101 to 225±109 kcal/day, and 187±93 to 184±104 kcal/day, respectively. In the intervention group, peak  $\dot{V}O_2$  and AT  $\dot{V}O_2$  tended to increase after 6 months of rehabilitation (from 22.8±3.4 to 24.6±3.1 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> and 12.4±1.6 to 13.2±2.0 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, respectively). In the control group, however, peak  $\dot{V}O_2$  significantly decreased (from 24.9±3.7 to 22.4±3.2 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>, *p*<0.01) and the AT  $\dot{V}O_2$  did not change during the study period (from 12.6±1.8 to 12.0±2.0 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>). In the intervention group, the isokinetic peak torques of the knee extensor and flexor muscles were significantly increased after 6 months of rehabilitation. In the control group, none of the parameters changed. Moreover, flexibility defined by anteflexion of the trunk was significantly improved in the intervention group (from -0.9±12.2 to 3.1±9.7 cm), but not in the control group (from -1.6±9.8 to -1.4±9.4 cm).



**Serum Lipid Profiles and Glucose Parameters** Serum lipid profiles at baseline and after 6 months of rehabilitation are presented in Table 3. Lipid profiles at baseline were not significantly different between the 2 groups. In the intervention group, the serum TC concentration was significantly decreased after 6 months rehabilitation when compared with baseline (from  $188.1 \pm 26.9$  to  $178.7 \pm 28.3$  mg/dl,  $p < 0.05$ ). The serum concentrations of HDL-C and apoA-I also significantly decreased, but TG did not change during the study period. In the control group, serum lipid profiles did not change at all. In the intervention group, levels of fasting blood sugar tended to decrease (from  $98.6 \pm 18.9$  to  $94.9 \pm 14.5$  mg/dl,  $p = 0.055$ ), although hemoglobin A<sub>1c</sub> remained unchanged. In the control group, none of the parameters changed.

## Discussion

Most studies of cardiac rehabilitation in Japan have examined the effectiveness of phase I or II programs and there is very limited data available regarding phase III. Patients with CAD in the chronic phase still have problems with physical function and coronary risk factors, especially if they are elderly.<sup>12,13,15-17</sup> The J-CARP was designed to examine the effects of an outpatient phase III cardiac rehabilitation program on these parameters in patients over 65 years old with CAD enrolled in a prospective randomized controlled trial.<sup>11</sup> In the present study, elderly CAD patients in the intervention group showed reduced BMI and fat weight without reduction of lean body weight. Although the intervention group was unable to demonstrate a significant improvement of physical fitness, they maintained exercise tolerance for 6 months in contrast to the control group, in which the peak  $\dot{V}O_2$  significantly decreased. In addition, the intervention group showed significantly improved lower muscle strength. Lipid profiles did not show any significant improvement, except for decreased of TC, which may be countered by the decrease in HDL-C levels. These results suggest that cardiac rehabilitation in elderly CAD patients may have beneficial effects on physical function, but may not be sufficient to improve coronary risk factors such as the lipid profile.

### Physical Fitness

In general, peak  $\dot{V}O_2$  is progressively reduced by the aging process itself or in combination with various diseases in elderly subjects.<sup>7,18</sup> Previous studies of elderly participants have indicated a diminished exercise capacity compared with younger subjects; however, similar improvements in aerobic capacity have been observed after exercise training.<sup>19</sup> Ades and Grunvald demonstrated that elderly patients were usually substantially less fit; however, they obtained greater improvements in their aerobic capacity as shown by enhanced peak oxygen consumption and duration of treadmill exercise after cardiac rehabilitation.<sup>20</sup> On the other hand, Lavie et al reported that improvements in cardiopulmonary variables, such as peak  $\dot{V}O_2$ , were relatively small in elderly participants.<sup>7</sup> Compared with several previous studies performed in other countries,<sup>7,19-21</sup> in the present study oxygen consumption was already at higher levels at baseline, which may be why no significant improvement in peak  $\dot{V}O_2$  was observed in the intervention group. Improvements in aerobic exercise capacity are greater in patients with lower exercise capacities than in those with higher exercise tolerance.<sup>7</sup> Elderly patients with CAD have high rates

of disability, partly because of the weakness of the skeletal muscles.<sup>19</sup> Ades et al reported that even activities considered aerobic, such as walking, were limited by reduced leg muscle strength in elderly patients.<sup>22</sup> In elderly patients, improvement of thigh muscle strength may aid in the maintenance of an active lifestyle. A report from the WHO also suggests that improved oxygen efficiency in peripheral skeletal muscle and increased muscle strength may benefit the long-term prognosis.<sup>23</sup> Therefore, we believe that comprehensive cardiac rehabilitation is still an important strategy, even if it cannot improve exercise tolerance in elderly patients with CAD.

### Obesity Indices and Lipid Profiles

In the intervention group, a significant reduction of BMI and percent body fat was observed without a loss of lean body weight after 6 months of cardiac rehabilitation. However, the concentrations of not only TC, but also HDL-C and apoA-I were significantly decreased. It has been frequently reported that cardiac rehabilitation brings favorable changes in plasma lipoprotein levels, such as reductions of TC and TG, as well as a significant increase in the HDL-C level.<sup>2-4</sup> The present program consisting of a weekly supervised exercise session at the clinic with 2 home-based exercise sessions may not be sufficient to increase HDL-C or apoA-I levels. In addition, the subjects in the intervention group were under strict diet therapy during this program. Therefore, HDL-C and apoA-I may have decreased as described previously.<sup>24</sup>

### Study Limitations

There are several potential limitations to the present study. First, some of the negative results may be a result of the small sample size. Second, as discussed earlier, the supervised exercise session at the outpatient clinic was performed only once a week with at least 2 exercise sessions at home. These parameters might not be enough to increase the exercise capacity and to change the metabolic status when compared with previous programs. Third, the present study consisted only of male subjects who were selected from an outpatient clinic. Therefore, the results of this study may not be representative of all elderly patients with CAD.

## Conclusion

Phase III comprehensive cardiac rehabilitation in the intervention group partially but significantly improved several aspects of physical fitness and coronary risk, suggesting that cardiac rehabilitation in the chronic phase may benefit elderly patients with CAD. Further studies with large sample sizes are required to confirm the efficacy of cardiac rehabilitation in the elderly population.

### Acknowledgments

This study was supported by Health Sciences Research Grants from Ministry of Health, Labour and Welfare (Comprehensive Research on Aging and Health). The authors wish to thank each of the participants for their data.

### References

1. Lavie CJ, Milani RV. Factors predicting improvements in lipid values following cardiac rehabilitation and exercise training. *Arch Intern Med* 1993; **153**: 982-988.
2. Lavie CJ, Milani RV, Littman AB. Benefits of cardiac rehabilitation and exercise training in secondary coronary prevention in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 678-683.

3. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation programs on exercise capacity, coronary risk factors, behavioral characteristics, and quality of life in a large elderly cohort. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 177–179.
4. Lavie CJ, Milani RV. Effects of cardiac rehabilitation and exercise training programs in patients > or = 75 years of age. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 675–677.
5. Milani RV, Lavie CJ. Behavioral differences and effects of cardiac rehabilitation in diabetic patients following cardiac events. *Am J Med* 1996; **100**: 517–523.
6. Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and effects of cardiac rehabilitation on depression in the elderly with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; **81**: 1233–1236.
7. Lavie CJ, Milani RV. Disparate effects of improving aerobic exercise capacity and quality of life after cardiac rehabilitation in young and elderly coronary patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; **20**: 235–240.
8. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; **80**: 234–244.
9. Ades PA, Waldmann ML, McCann WJ, Weaver SO. Predictors of cardiac rehabilitation participation in older coronary patients. *Arch Intern Med* 1992; **152**: 1033–1035.
10. Pasquali SK, Alexander KP, Peterson ED. Cardiac rehabilitation in the elderly. *Am Heart J* 2001; **142**: 748–755.
11. Seki E, Watanabe Y, Sunayama S, Iwama Y, Shimada K, Kawakami K, et al. Effects of phase III cardiac rehabilitation programs on health-related quality of life in elderly patients with coronary artery disease. *Circ J* 2003; **67**: 73–77.
12. Goto Y, Itoh H, Adachi H, Ueshima K, Nohara R. Use of exercise cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction. *Circ J* 2003; **67**: 411–415.
13. Goto Y, Saito M, Iwasaka T, Daida H, Kohzuki M, Ueshima K, et al. The Japanese Cardiac Rehabilitation Survey Investigators. Poor implementation of cardiac rehabilitation despite broad dissemination of coronary interventions for acute myocardial infarction in Japan. *Circ J* 2007; **71**: 173–179.
14. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; **106**: 1883–1892.
15. Hellman EA, Williams MA. Outpatient cardiac rehabilitation in elderly patients. *Heart Lung* 1994; **23**: 506–512.
16. Yoshida T, Yoshida K, Yamamoto C, Nagasaka M, Tadaura H, Meguro T. Effects of a two-week, hospitalized phase II cardiac rehabilitation program on physical capacity, lipid profiles and psychological variables in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 2001; **65**: 87–93.
17. Ades PA, Waldmann ML, Meyer WL, Brown KA, Poehlman ET, Pendlebury WW, et al. Skeletal muscle and cardiovascular adaptations to exercise conditioning in older coronary patients. *Circulation* 1996; **94**: 323–330.
18. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 2005; **112**: 674–682.
19. Ades PA, Waldmann ML, Gillespie C. A controlled trial of exercise training in older coronary patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; **50A**: M7–M11.
20. Ades PA, Grunvald MH. Cardiopulmonary exercise testing before and after conditioning in older coronary patients. *Am Heart J* 1990; **120**: 585–589.
21. Ades PA, Savage PD, Brawner CA, Lyon CE, Ehrman JK, Bunn JY, et al. Aerobic capacity in patients entering cardiac rehabilitation. *Circulation* 2006; **113**: 2706–2712.
22. Ades PA, Ballor DL, Ashikaga T, Utton JL, Nair KS. Weight training improves walking endurance in the healthy elderly persons. *Ann Intern Med* 1996; **124**: 568–572.
23. WHO Expert Committee. Physical status: The use and interpretation of anthropometry. *WHO Tech Report Ser* 1995; **854**: 375–409.
24. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1769–1775.



# 重症慢性心不全患者に対する和温療法とその臨床的効果

## Effects of waon therapy in patients with chronic heart failure

正木克由規\*<sup>1</sup>, 島田和典\*<sup>1,2</sup>, 久米淳美\*<sup>1</sup>, 深尾宏祐\*<sup>1</sup>, 西谷美帆\*<sup>1</sup>, 大西 朋\*<sup>1,2</sup>, 角出貴宏\*<sup>2</sup>  
 塩谷みき\*<sup>2</sup>, 立花ゆかり\*<sup>2</sup>, 伊藤佳奈美\*<sup>2</sup>, 高橋真由美\*<sup>2</sup>, 蒲原まなみ\*<sup>2</sup>, 重永麻子\*<sup>2</sup>, 雨田佳代子\*<sup>2</sup>  
 永島由貴\*<sup>3</sup>, 金森 悟\*<sup>3</sup>, 比企 誠\*<sup>1</sup>, 鬼柳 尚\*<sup>1</sup>, 高木篤俊\*<sup>1</sup>, 大村寛敏\*<sup>1</sup>, 代田浩之\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>順天堂大学医学部 循環器内科, \*<sup>2</sup>順天堂大学医学部附属順天堂医院 健康スポーツ室

\*<sup>3</sup>水道橋メディカルクリニック

### 抄 録

【背景】慢性心不全に対する和温療法は、血管内皮機能や心機能を改善させることが報告されている。

【目的】慢性心不全患者における和温療法の効果を、プレチスモグラフィーによる血管内皮機能と種々の血液マーカーにより検討した。

【対象と方法】対象は、当院において和温療法を施行した慢性心不全患者連続8症例（平均年齢65歳、男性4例、平均左室駆出率24%）であり、60℃の低温乾式遠赤外線サウナに10～15分入浴した直後、30分の保温により深部体温を約1℃上昇させた。週3～5回の頻度で計10回施行した前後で、臨床症状、プレチスモグラフィーによる血管内皮機能、種々の血液マーカーを検討した。

【結果】臨床症状は6例で改善し、2症例は不変であった。血管内皮機能（Reactive hyperemia (RH) ratio）5.7 → 9.1倍、RH duration : 78 → 96秒、Flow dept repayment (FDR) : 55 → 107% は有意に改善した（すべてP<0.05）。BNP（512 → 425pg mL）は低下傾向を示し、開始直前にBNPを評価できなかった1例、カテコールアミン持続静注の2症例を除く残りの症例では、全例BNPが低下した。炎症マーカーは、有意な変化を認めなかった。

【結論】慢性心不全患者における和温療法は、安全に施行が可能であり、自覚症状、血管内皮機能の改善をもたらした。和温療法は、重症慢性心不全患者において有用な治療法であると考えられる。

心臓リハビリテーション誌 (JCRC) 24 (1) 151-156 (2009)

Key words : 和温療法 (Waon therapy), 慢性心不全 (chronic heart failure), 血管内皮機能, 低温乾式遠赤外線サウナ浴 (far infrared ray dry sauna)

### はじめに

慢性心不全は、慢性の心臓機能の低下により末梢主要臓器の酸素需要に見合うだけの血液量を十分に拍出できない状態である。その結果、肺または体静脈系にうっ血をきたし、生活機能に障害をもたらす<sup>1)</sup>。慢性心不全症例では、ポンプ機能低下や血管内皮機能低下による心負荷の増大、自律神経や神経体液因子の異常をきたしている。したがって、その治療には、ポンプ機能や血管内皮機能を改善させることが重要である。

Teiらは、慢性心不全の治療法の一つとして和温療法の有効性を報告している<sup>2-4)</sup>。和温療法は、「全身を15

分間均等加温室（器）で保温し、深部体温を約1.0～1.2℃上昇させた後、さらに30分間の安静保温で和温効果を持続させ、終了時に発汗に見合う水分を補給する治療法である」と定義されている。

慢性心不全に対する和温療法は、上腕動脈のFlow-mediated dilatation (FMD) により評価した血管内皮機能、心機能や臨床症状を改善させることが報告されているが、プレチスモグラフィーを用いて血管内皮機能を詳細に評価した報告はない。

今回我々は、重症慢性心不全患者における和温療法の効果を、プレチスモグラフィーによる血管内皮機能と、種々の血液マーカー測定により検討した。



表1 患者背景

症例	年齢 (歳)	性別	BMI	NYHA	EF (%)	BNP (pg/dL) (入院時)	BNP (pg/dL) (開始時)	基礎疾患
1	69	F	17.1	II	29	2,329	570	薬剤性心筋障害
2	53	M	19.9	II	11	621	621	拡張型心筋症
3	64	M	19.2	III	23	2,612	313	拡張型心筋症
4	81	F	17.8	III	20	1,876	1,303	高血圧性心臓病
5	67	M	18.1	II	23	1,942	229	陳旧性心筋梗塞
6	73	M	24.9	II	48	636	250	陳旧性心筋梗塞
7	71	F	17.8	III	19	4,377	164	拡張型心筋症
8	43	F	21.7	III	22	1,657	649	心筋炎後心筋症

BMI : Body mass index, NYHA : New York Heart Association, EF : Ejection fraction, BNP : Brain natriuretic peptide

### 対象と方法

対象は、当院において和温療法を施行した慢性心不全患者連続8症例である。平均年齢 $65 \pm 12$ 歳、男性4例、女性4例。基礎疾患は、拡張型心筋症3人、高血圧性心臓病2人、虚血性心疾患2人、薬剤性心筋障害1人であり、臨床症状は、New York Heart Association (NYHA) 分類 II～III度、心臓超音波にて測定した左室駆出率 (EF) は $24 \pm 11\%$ 、特に6症例はEF25%未満であり、高度の収縮障害を認めた (表1)。

8例中6例は、うっ血性心不全により入院し、安静、酸素、利尿剤、カルベリチド、カテコールアミン等を用いた急性期治療を行い、亜急性期に和温療法を開始した。

和温療法は、 $60^\circ\text{C}$ の低温乾式遠赤外線サウナに10～15分入浴した直後、30分の保温により深部体温を約 $1^\circ\text{C}$ 上昇させた。週3～5回の頻度で和温療法を施行し、計10回施行した前後で、臨床症状の変化、血管内皮機能および血清マーカーを測定し、比較検討した。

血管内皮機能は、プレチスモグラフィーによる反応性充血を用いてRH (reactive hyperemia) ratio, RH duration, FDR (flow debt repayment) を評価した。RH ratioは安静時血流に対する駆血解除後の血流比を、RH durationは駆血解除後の血流が安静時の血流に戻るまでの回復時間、FDRは駆血していた間の血液が駆血解除後に回復する量を示し、それぞれ数値が大きいほど内皮機能が良好と判断される<sup>5)</sup>。血清マーカーは、Brain natriuretic peptide (BNP), Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$ , Interleukin (IL)-6, Matrix metalloproteinase (MMP)-1, Procollagen type III amino-terminal peptide (PⅢP), Monocyte chemotactic protein

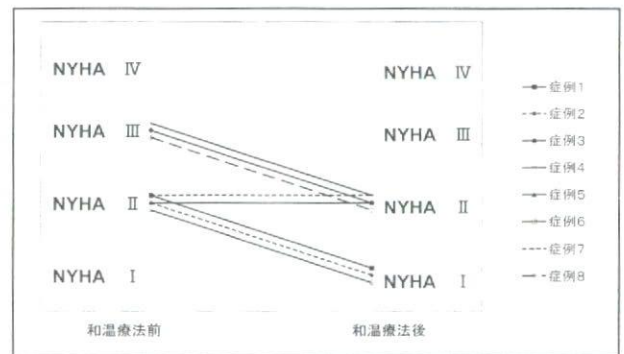


図1 臨床症状の変化

NYHA : New York Heart Association

(MCP)-1, Vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1を測定した。

統計解析は、和温療法前後の各変化量について Student's paired t-test, 2群間の相関について Pearsonの相関係数を用いて解析した。有意水準は両側5%とし、すべての結果は平均 $\pm$ 標準偏差で示した。

### 結果

#### 1. 臨床症状

8症例中6症例の臨床症状が改善し、2症例は変化がなかった (図1)。臨床症状が悪化した症例はなく、症例3, 4はカテコールアミンからの離脱に難渋したが、和温療法導入後に速やかに離脱できた。心不全治療薬の強化が必要となった症例はなかった。4症例は、収縮期血圧が90mmHg以下であったが、問題なく施行できた。

#### 2. 血管内皮機能

RH ratio, RH duration, FDRは、和温療法前後でそれぞれ $5.7 \pm 1.7$ 倍から $9.1 \pm 3.6$ 倍 ( $P = 0.038$ )、 $78 \pm$

図2 血管内皮機能の変化  
RH: reactive hyperemia  
FDR: Flow dept repayment

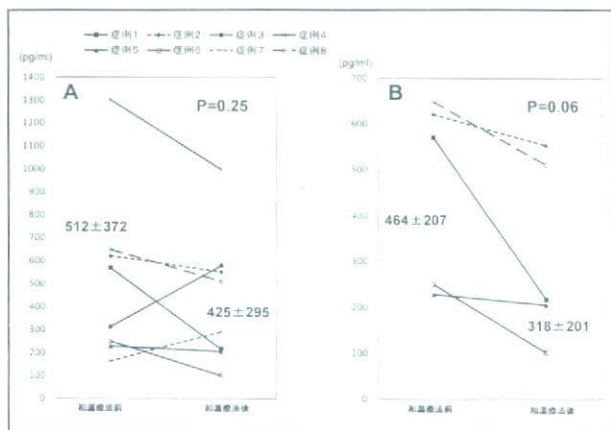
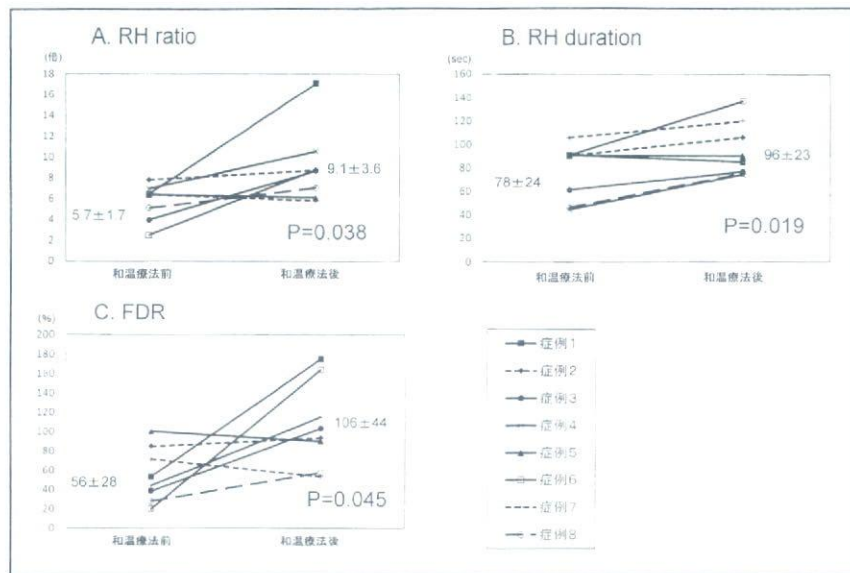


図3 BNPの変化  
A: 全症例, B: カテコールアミン持続静脈例・採血時期不適例を除く5症例

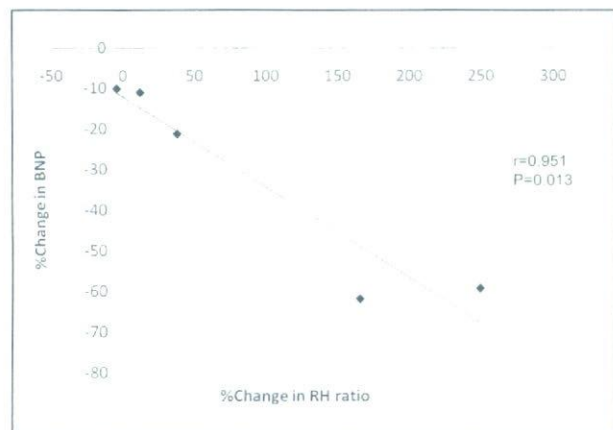


図4 BNP改善率と血管内皮機能改善率との相関  
RH: reactive hyperemia

24秒から  $96 \pm 23$ 秒 ( $P = 0.019$ ),  $55 \pm 28\%$ から  $107 \pm 44\%$  ( $P = 0.045$ ) と有意に改善した (図2: A, B, C).

### 3. BNP

BNPは、和温療法開始時の  $512 \pm 372$ pg/mLから、終了時に  $425 \pm 295$ pg/mLと低下傾向を認めた (図3: A)。開始前の数日以内にBNPを評価できなかった1例 (1週間前に測定)、カテコールアミン持続静注継続していた2症例の計3症例を除いた残りの症例では、全例BNPが低下した ( $464 \pm 207$ pg/mLから  $318 \pm 201$ pg/mL,  $P = 0.06$ ) (図3: B)。この5症例において、BNP改善率と血管内皮機能の改善率とは強い負の相関

を認めた ( $r = 0.95$ ,  $P = 0.013$ ) (図4)。

### 4. 血清マーカー

血清マーカーは、炎症性サイトカインである  $TNF\alpha$ ,  $IL6$ の平均値は低下したが、有意な変化ではなかった。MCP-1, VCAM-1, MMP-1, Ⅲ型コラーゲン合成のマーカーであるPⅢPも有意な変化は認められなかった (表2)。

### 考察

今回我々は、慢性心不全8症例を対象に和温療法を10回施行し、その前後で臨床症状、血管内皮機能、BNPを始めとする種々の血清マーカーの変化を比較検



表2 血清マーカー

	和温療法前	和温療法後	P 値
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	12.4 $\pm$ 13.4	6.6 $\pm$ 5.6	0.34
MCP-1 (pg/mL)	553 $\pm$ 356	572 $\pm$ 460	0.57
VCAM-1 (pg/mL)	396 $\pm$ 205	393 $\pm$ 223	0.15
IL-6 (pg/mL)	51.5 $\pm$ 120	9.6 $\pm$ 6.6	0.35
MMP-1 (ng/mL)	16.9 $\pm$ 13.2	18.3 $\pm$ 21.3	0.69
PⅢP (U/mL)	1.09 $\pm$ 0.63	1.03 $\pm$ 0.48	0.63

TNF: tumor necrosis factor, MCP: monocyte chemotactic protein

VCAM: vascular cell adhesion molecule, IL: interleukin

MMP: matrix metalloproteinase, PⅢP: procollagen type Ⅲ amino-terminal peptide

討した。その結果、RH ratio, RH duration, FDR のいずれの評価においても有意な改善を認め、プレチスモグラフィを用いて評価した血管内皮機能を示す種々の指標が、和温療法により改善することが明らかとなった。実際に臨床症状の改善も認められており、これまでの報告と同様に<sup>2-4)</sup>、和温療法の有効性が確認された。

運動耐容能低下は、末梢血管拡張能と相関することが報告されている<sup>6)</sup>。さらに、この血管拡張能の改善には、血管内皮機能の改善が重要であることが明らかになっている<sup>7)</sup>。血管内皮機能の保持や改善には、血管内皮由来の一酸化窒素 (NO) の産生や合成に関わる内皮由来 NO 合成酵素 (eNOS) の発現が重要である。血管内皮機能が低下すると血管抵抗が上昇し、運動耐容能の低下が起こる。Teiらは、和温療法により、FMD により評価した血管内皮機能が回復すると報告している<sup>3,4)</sup>。その機序は、保温による血管拡張が、前負荷・後負荷を軽減し、1 回拍出量や末梢血管における血流を増加させ、shear stress の増加、eNOS の発現を活性化するためと考えられている<sup>3,4)</sup>。さらに和温療法を反復して行うことで、NO が血管内皮細胞から持続的に産生・放出され、血管内皮機能の改善が保持される。今回我々は、プレチスモグラフィを用いて種々の内皮機能指標が改善することを初めて明らかにした。

全例での解析では、BNP の有意な改善は認められなかった。心不全の亜急性期では、薬物療法や安静・酸素・水分摂取量といった種々の環境因子により BNP は劇的に変化する。したがって、亜急性期に BNP のみで和温療法の効果の評価することは難しいと考えられる。実際に、開始直前に BNP を評価できなかった 1 症例、開始時にカテコールアミン持続静注を継続していた 2 症例を除く、5 症例では全例 BNP が低下しており、改善

傾向が示された。この 5 症例の BNP と血管内皮機能には強い相関が認められており、血管内皮機能の改善と心負荷軽減との関連が示唆された。また本研究は、8 症例の検討であり、多数例での詳細な検討が必要である。最近発表された多施設での検討では、和温療法により BNP が有意に低下することを報告している<sup>8)</sup>。

TNF $\alpha$ 、MCP-1、VCAM-1、IL-6、MMP-1、PⅢP は、和温療法の前後で有意な変化を認めなかった。血清マーカーは種々の因子により修飾される。症例数が少ないため、検出力が不足している可能性が考えられる。

慢性心不全はあらゆる心疾患の終末像であり、心ポンプ機能の低下と運動耐容能の低下を特徴とする。さらに、神経体液因子が活性化され、労作時呼吸困難、浮腫、運動耐容能低下、食欲低下等の症状が出現する。和温療法は、今回我々が報告した血管内皮機能改善の他に、循環動態、運動耐容能、神経体液因子の改善効果、自律神経系・不整脈の改善効果、グレリンの増加による食欲改善効果をもたらされると報告されている<sup>3,4,9,10)</sup>。

入浴は、安静歩行やシャワー浴よりも負荷が大きい (4~5Mets)。この低温乾式サウナは 1.3Mets であり、運動耐容能が低下した症例にも安全に施行可能である。和温療法の推奨される施行頻度は、1 日 1 回、週 3~5 回と報告されていることから、退院後は浴槽での半身浴を用いた和温療法 (41℃10分半身浴後、30分の安静保温) を行うことで同様の効果が期待できると考えられる。また心不全患者は、四肢末梢の冷感を自覚し、悩んでいることが多い。負荷が安静座位と同程度である和温療法は、負担なく全身が温かくなり、心身ともにリラクゼーションさせることができる有用な治療であると考えられる。

## 結 論

和温療法は、血管内皮機能を改善させることにより、慢性心不全に有効であると考えられる。従来の治療と併用でき、かつ安全に施行可能な和温療法は積極的に行う価値があると考えられた。

## 文 献

- 1) 松崎益徳 他：慢性心不全ガイドライン（2005年度版）
- 2) Tei C：Waon therapy：soothing warmth therapy. *J Cardiol* 49（6）：301-304. 2007
- 3) Tei C, Horikiri Y, Park JC et al：Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 91：2582-2590. 1995
- 4) Kihara T, Biro S, Tei C et al：Repeat sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 39（5）：754-759. 2002
- 5) Kiyonagi T, Miyazaki T, Daida H et al：Beneficial effects of telmisartan on lipoprotein profiles and endothelial function in patients with hypertension. *Progress in Medicine* 27（7）：1643-1650. 2007
- 6) Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A et al：Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 85：2119-2131. 1992
- 7) Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al：Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 98：2709-2715. 1998
- 8) Miyata M, Kihara T, Tei C et al：Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure - Results of a prospective multicenter study. *J Cardiol* 52（2）：79-85. 2008
- 9) Nagaya N, Kojima M, Hosoda H et al：Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280：R1483-1487. 2001
- 10) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M et al：Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 104：1430-1435. 2001



## 症例報告

順天堂医学. 2008, 54  
P. 382~386

## 和温療法によりカテコールアミン持続静注から 離脱しえた重症慢性心不全の2例

正木 克由規\*  
YOSHIYUKI MASAKI

島田 和典\*  
KAZUNORI SHIMADA

久米 淳美\*  
ATSUMI KUME

西谷 美帆\*  
MIHO NISHITANI

深尾 宏祐\*  
KOSUKE FUKAO

高木 篤俊\*  
ATSUTOSHI TAKAGI

比企 誠\*  
MAKOTO HIKI

鬼柳 尚\*  
TAKASHI KIYANAGI

大村 寛敏\*  
HIROTOSHI OHMURA

代田 浩之\*  
HIROYUKI DAIDA

今回、われわれは、従来の保存的治療では改善が困難な重症慢性心不全に対し、和温療法の併用により退院可能となった2症例を経験した。和温療法は、深部体温を1.0~1.2℃上昇させることで血管内皮機能を改善し、慢性心不全の病態を改善させた。この和温療法は、従来の治療と併用可能であり、重症心不全に積極的に行う価値があると考えられた。

キーワード：和温療法、慢性心不全、低温乾式遠赤外線サウナ浴、血管内皮機能

## はじめに

慢性心不全は、慢性の心筋障害により心臓の機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要に見合うだけの血液量を絶対的にまたは相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血を来し、生活機能に障害をもたらす<sup>1)</sup>。慢性心不全症例では、ポンプ機能の低下や血管内皮機能の低下による心負荷増大、自律神経・神経体液因子の異常を来しており、その治療には、ポンプ機能や血管内皮機能を改善させることが重要である。

Teiらは慢性心不全の治療の一つとして和温療法の有効性を報告している<sup>2)~4)</sup>。和温療法は、「全身を15分間均等加温室(器)で保温し、深部体温を約1.0~1.2℃上昇させた後、さらに30分間の安静保温で和温効果を持続させ、終了時に発汗に見合う水分を補給する治療法である」と定義されている(図-1)。

今回、われわれは、Teiの方法に60℃の低温乾式遠赤外線サウナ浴による和温療法を併用し、カテコールアミン持続静注療法から離脱しえた2症例を経験したので報告する。

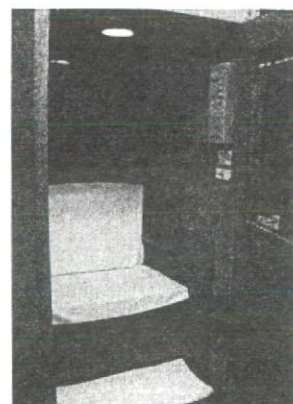
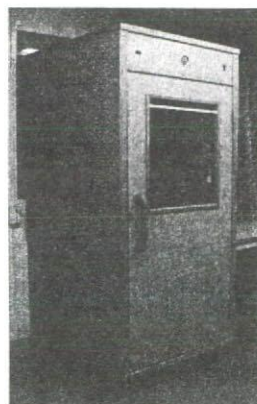


図-1 均等加温室(低温乾式遠赤外線サウナ)

\*順天堂大学医学部内科学教室循環器内科学講座

\* Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

[June 16, 2008 原稿受領] [Jul. 17, 2008 掲載決定]

症例提示

症例1：64歳 男性

主訴：呼吸困難

既往歴：特記すべきものはない

家族歴：特記すべきものはない

現病歴：平成13年より労作時呼吸困難を自覚、徐々に増悪した。平成15年、心機能低下を指摘され、他院にて心臓カテーテル検査を施行し、拡張型心筋症と診断された（生検は未施行）。この時、非持続性心室頻拍が確認され、β遮断薬、塩酸アミオダロンが投与された。

平成19年4月、うっ血性心不全のため同院に入院したが、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミンの持続静注を含む加療にも改善せず、4月17日当院転院となった。

平成19年5月11日、左心室内同期不全（asynchrony）に対し、除細動器付き両室ペースメーカー（CRT-D）留置術を施行し、自覚症状もNYHAⅢ°→NYHAⅡ°に改善したため、平成19年6月2日に退院した。しかし、退院後より再び呼吸困難が出現し、NYHAⅢ°に増悪したため、平成19年6月21日に入院となった。

入院後経過（表-1A、図-2A、図-2B）：フロセミ

表-1A 症例1における和温療法前後の変化

症例1	前	後
体重 (Kg)	50.3	51.3
血圧 (mmHg)	80/61	80/63
<血液生化学検査>		
Hb (g/dl)	13.7	11.7
AST (IU/l)	31	25
ALT (IU/l)	32	17
T-Bil (mg/dl)	1.16	0.82
BUN (mg/dl)	15	15
Cre (mg/dl)	0.75	0.69
BNP (pg/dl)	360	477
IL-6 (pg/ml)	7.2	5.3
MMP-1 (ng/ml)	8.8	6.6
<血管内皮機能>		
RH ratio	4.0	8.7
RH dilation (s)	61.2	76.8
FDR	38.2	103.5

Hb：hemoglobin  
 AST：aspartate aminotransferase  
 ALT：alanine aminotransferase  
 T-Bil：total bilirubin BUN：blood urea nitrogen  
 Cre：creatinine  
 IL-6：interleukin-6 MMP-1：matrix metalloproteinase-1  
 RH：reactive hyperemia FDR：flow debt repayment  
 PWV：pulse wave velocity

ド静注、ミルリノン、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン等の内科治療により、うっ血は改善したが、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミンの減量により、循環動態悪化、尿量減少、肝機能障害が出現するため、塩酸ドパミン、塩酸ドブタミンからの離脱が困難であった。

これに対し、平成19年7月17日より和温療法を開始した。深部体温を約1.0℃上昇させるため60℃15分間の低温乾式遠赤外線サウナ浴後、30分の安静保温を週3～5回行った。深部体温は、舌下体温計を用いて、和温療法前、保温開始時、保温開始15分後、終了時の4回測定した。

7月23日（5回目）には塩酸ドパミン0.5γ、塩酸ドブタミン0.5γに減量し、7月25日（7回目）には塩酸ドブタミン、7月27日（8回目）には塩酸ドパミンを中止した。その後、8月8日（15回目）までサウナ浴を行い、以降は浴槽での半身浴を用いた和温療法（41℃10分半身浴後、30分の安静保温）に切り替えたが、心不全症状の増悪なく、平成19年8月13日に退院となった。

症例2：81歳 女性

主訴：呼吸困難

既往歴：59歳：高度房室ブロック（ペースメーカー留置）、慢性腎不全

家族歴：特記すべきことはない

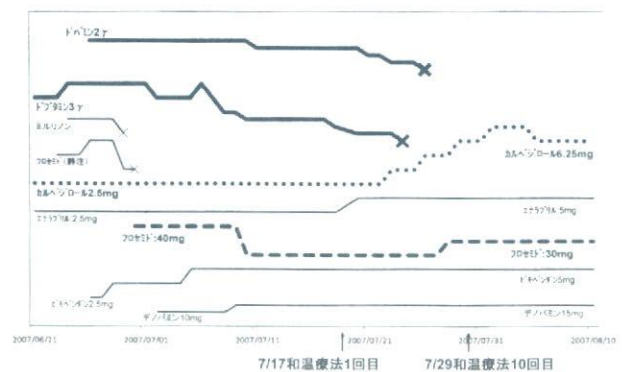


図-2A 症例1 入院後経過

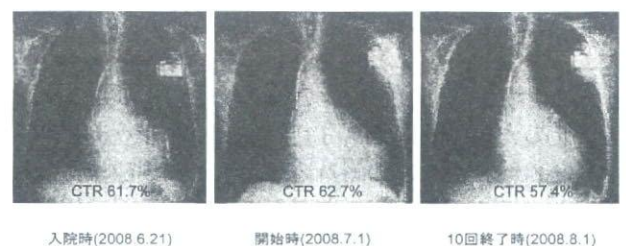


図-2B 症例1 胸部レントゲン



表-1B 症例2における和温療法前後の変化

症例2	前	後
体重 (Kg)	37.0	36.0
血圧 (mmHg)	84/41	88/57
<血液生化学検査>		
Hb (g/dl)	9.5	10.8
AST (IU/l)	13	20
ALT (IU/l)	11	13
T-Bil (mg/dl)	1.12	0.88
BUN (mg/dl)	86	79
Cre (mg/dl)	3.15	3.11
BNP (pg/dl)	1303	998
IL-6 (pg/ml)	12.7	11.6
MMP-1 (ng/ml)	20	17
デシアシルグレリン (fmol/ml)	291	426
アディポネクチン ( $\mu$ g/ml)	56.8	66.8
<血管内皮機能>		
RH ratio	6.9	10.6
RH dulation (s)	44.4	74.4
FDR	43.8	115.1
<PWV>		
右 (cm/sec)	1777	1498
左 (cm/sec)	1861	1535

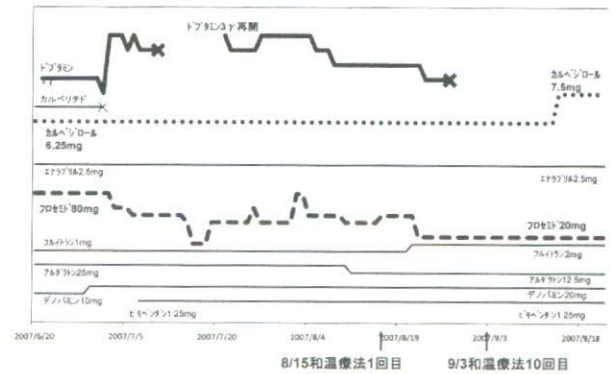


図-3A 症例2 入院後経過

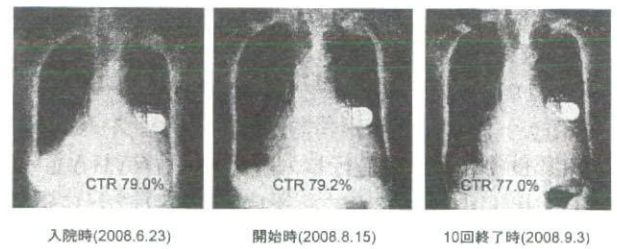


図-3B 症例2 胸部レントゲン

現病歴：平成6年より心機能低下を指摘、高血圧性心臓病による慢性心不全と診断されているが、腎機能障害のため造影剤が使用できず、確定診断には至っていない。その後、慢性心不全増悪のため、入退院を繰り返していた。左心室内同期不全があり、平成19年3月に右室流出路にリードを追加し、bifocal focal pacingとした。

平成19年4月中旬より労作時呼吸困難が出現し、平成19年6月11日に安静時呼吸困難が出現したため、他院に入院となった。保存的加療を続けるも改善せず、6月20日当院に転院となった。

入院後経過（表-1B、図-3A、図-3B）：カルペリチド、塩酸ドブタミンの持続静注により改善傾向したが、塩酸ドブタミン持続静注の減量により循環動態悪化、尿量減少、腎機能障害の増悪が出現した。

これに対し、平成19年8月15日より和温療法を開始した。深部体温を約1.0℃上昇させるため60℃12分間の低温乾式遠赤外線サウナ浴後、30分の安静保温を隔日で継続した。

8月25日（6回目）には塩酸ドブタミン持続静注を1γに減量し、8月27日（7回目）に塩酸ドブタミンを中止した。9月15日（11回目）までサウナ浴を行い、その後、浴槽での半身浴を用いた和温療法に切り替えたが、心不全症状の増悪なく、循環動態は維持できた。

## 考 察

2症例とも重症慢性心不全であり、著明な左室収縮力の低下を認めていた。今回、うっ血性心不全、循環不全となり、症例1は肝障害、症例2は腎障害を合併していた。酸素投与、カテコールアミン持続静注、利尿剤、ペーシング治療に加え、症例1はミルリノン、症例2はカルペリチドを投与することで、循環動態が維持されたが、カテコールアミンの減量・中止が困難であった。しかし、和温療法の併用により、カテコールアミンからの離脱に成功し（図-2A、図-3A）、症例1はNYHA II s、症例2はNYHA II mまで自覚症状が改善した。

特筆すべき点は、血管内皮機能の改善である。今回、Plethysmographyを用いて血管内皮機能の評価したが、両症例とも著明に改善しており、症例2は脈波測定（PWV）も改善している。interleukin-6とmatrix metalloproteinase-1は、両症例とも低下していた。また、腎機能や不整脈への悪影響はなく、症例2では食欲亢進させるグレリンの増加が示された。

慢性心不全はあらゆる心疾患の終末像であり、心ポンプ機能の低下と運動耐容能の低下を特徴とする。徐々に左心室拡大と収縮機能低下が出現し、神経体液因子が活性化され、労作時呼吸困難、浮腫、運動耐容能低下、食欲低下等の症状が出現する。

運動耐容能低下は、末梢血管拡張能と相関することが示され<sup>5)</sup>、この血管拡張能の改善には血管内皮機能の改善が重要であることが明らかになっている<sup>6)</sup>。血管内皮機能は、血管内皮由来の血管拡張物質である一酸化窒素 (NO) の産生や合成に関わる内皮由来NO合成酵素 (eNOS) の発現が重要である。この血管内皮機能の低下により血管抵抗が上昇し、運動耐容能の低下が起こる。Teiらにより、和温療法は血管内皮機能を回復すると報告されている。これは保温による血管拡張が、前負荷・後負荷を軽減し、1回拍出量や末梢血管における血流を増加させ、shear stressの増加、eNOSの発現を活性化すると考えられている<sup>3)4)</sup>。この和温療法を反復して行うことで、NOが血管内皮細胞から持続的に産生・放出され、血管内皮機能の改善が保持される。さらに、神経体液因子の改善効果、自律神経系・不整脈の改善効果、グレリンの増加による食欲改善効果がもたらされ、循環動態、運動耐容能が改善すると報告されている<sup>3)4)7)8)</sup>。

入浴は安静歩行やシャワー浴よりも負荷が大きく、運動強度としては4~5Metsと表わされる。この低温乾式サウナは1.3Metsであり、運動耐容能が低下した症例にも安全に施行可能である。和温療法の推奨される施行頻度は、1日1回、週3~5回と報告されている。退院後は浴槽での半身浴を用いた和温療法 (41℃10分半身浴後、30分の安静保温) を行うことで同様の効果が期待できる。

また、重症心不全患者は、四肢末梢の冷感に悩んでいる事が多い。安静座位と同程度の負荷である和温療法は、無理なく全身が温かくなり、心身共にリラクゼーションする事ができる有用な治療であると考えられる。

## 結 論

和温療法は、血管内皮機能を改善させることにより、慢性心不全に有効であると考えられる。従来の治療と併用でき、かつ安全に施行可能な和温療法は積極

的に行う価値があると考えられた。

## 文 献

- 1) 松崎 益徳, 相澤 義房, 麻野井 英次, 他: 慢性心不全ガイドライン (2005年度版)
- 2) Tei C: Waon therapy: soothing warmth therapy. *J Cardiol*, 2007; **49**: 301~304.
- 3) Tei C, Horikiri Y, Park JC, *et al*: Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation*, 1995; **91**: 2582~2590.
- 4) Kihara T, Biro S, Tei C, *et al*: Repeat sauna treatment improves vasocul endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2002; **39**: 754~759.
- 5) Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, *et al*: Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation*, 1992; **85**: 2119~2131.
- 6) Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, *et al*: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 1998; **98**: 2709~2715.
- 7) Nagaya N, Kojima M, Hosoda H, *et al*: Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001; **280**: 1483~1487.
- 8) Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, *et al*: Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*, 2001; **104**: 1430~1435.



## 心筋梗塞患者に対する運動療法が自律神経活動の日内変動に及ぼす影響について

やまもとかずや<sup>\*1</sup>, やまだともみ<sup>\*2</sup>, さいとうまさかず<sup>\*1</sup>, よねざわりゆうすけ<sup>\*1</sup>, くつなとしき<sup>\*1</sup>, なんりゆうた<sup>\*1</sup>, おぎわてつや<sup>\*1</sup>,  
山本 孝弥<sup>\*1</sup>, 山田 智美<sup>\*2</sup>, 齊藤 正和<sup>\*1</sup>, 米澤 隆介<sup>\*1</sup>, 忽那 俊樹<sup>\*1</sup>, 南里 佑太<sup>\*1</sup>, 小澤 哲也<sup>\*1</sup>,  
おぐら 彩<sup>\*3</sup>, のだ ちる<sup>\*4</sup>, まつながあつひこ<sup>\*1</sup>, ますだ たかし<sup>\*1</sup>, いずみ とおる<sup>\*4</sup>,  
小倉 彩<sup>\*3</sup>, 野田 千春<sup>\*4</sup>, 松永 篤彦<sup>\*1</sup>, 増田 卓<sup>\*1</sup>, 和泉 徹<sup>\*4</sup>

<sup>\*1</sup>北里大学大学院医療系研究科, <sup>\*2</sup>日本心臓血圧研究振興会附属神原記念病院 心臓リハビリテーション室,  
<sup>\*3</sup>北里大学医療衛生学部, <sup>\*4</sup>北里大学医学部 循環器内科学

### 抄 録

【目 的】急性心筋梗塞 (AMI) 患者に対する長期間の運動療法が自律神経活動の日内変動に及ぼす影響については、未だ明確でない。本研究は、AMI 患者に対する回復期リハビリテーション (心リハ) が自律神経活動の日内変動に及ぼす影響について検討した。

【方 法】入院期心リハを終了した AMI 患者 40 例を対象に、6 ヶ月間回復期心リハを継続した継続群 (24 例) と、回復期心リハを 3 ヶ月未満で中断した非継続群 (16 例) に分類した。自律神経活動は、ホルター 24 時間心電図の周波数解析により HF を副交感神経活動、LF/HF を交感神経活動の優位性の指標とし、24 時間の平均値 (total)、日中 (day: 午前 8 時～午後 5 時) と夜間 (night: 午前 0 時～午前 6 時) の平均値、昼夜比 (day/night) を算出した。さらに、運動負荷前後で血漿ノルエピネフリン濃度 (NE) を測定して、その変化量 ( $\Delta$ NE = 運動後 NE - 運動前 NE) を交感神経活動の指標とした。

【結 果】継続群では、6 ヶ月後に HF (total) と HF (night) が有意に増加し、 $\Delta$ NE が有意に減少した (それぞれ  $p < 0.05$ )。LF/HF は、継続群と非継続群ともに有意な変化を示さなかった。

【結 語】回復期心リハの継続によって交感神経活動の亢進が改善され、夜間における副交感神経活動の賦活化が認められた。AMI に対する習慣的な運動療法によって、自律神経活動の不均衡の是正が期待される。

[心臓リハビリテーション (JJCR) 13 (1): 121-124, 2008]

Key words: 急性心筋梗塞, 運動療法, 自律神経活動

### はじめに

急性心筋梗塞 (AMI) は、健常者と比較して交感神経活動が亢進し、副交感神経活動が低下することが知られている<sup>1)</sup>。一方、AMI 患者に対して運動療法を継続すると、副交感神経活動の賦活化と交感神経活動の抑制を生じ、自律神経活動の不均衡が改善することが報告された<sup>2)</sup>。しかし、AMI 患者に対する長期間の運動療法が、自律神経活動の日内変動に及ぼす影響については未だ明確ではない。

そこで本研究では、AMI 患者に対する回復期心臓リハビリテーション (心リハ) が自律神経活動の日内変動に及ぼす影響について検討した。

### 対 象

2002年1月～2006年11月の間に、北里大学病院で入院

期心リハを終了した AMI 患者 40 例を対象に、回復期心リハを 6 ヶ月間継続した継続群 24 例 (平均年齢  $63 \pm 12$  歳, 男性 20 例, 女性 4 例) と回復期心リハを 3 ヶ月未満で中断した非継続群 16 例 (平均年齢  $57 \pm 9$  歳, 男性 14 例, 女性 2 例) に分類した。ただし、中枢神経疾患あるいは整形外科疾患を有する患者は対象から除外した。

### 方 法

患者背景因子として、入院時における年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、安静時血圧と心拍数、および合併症を調査した。さらに、心機能の評価として入院時の冠動脈病変枝数、左室駆出率 (LVEF)、および入院後の血清 CK 最高値 (peak CK) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) を調査した。

本研究では、日常生活における身体活動量を調査する

表1 患者背景因子

	継続群 (n=24)	非継続群 (n=16)	
年齢 (歳)	63±12	57±9	ns
性別 (男/女)	20/4	14/2	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.3±2.0	23.7±2.2	ns
収縮期血圧 (mmHg)	115±18	111±13	ns
拡張期血圧 (mmHg)	72±12	69±11	ns
心拍数 (beats/min)	62±10	61±10	ns
合併症 (%)			
2型糖尿病	32	48	ns
高血圧症	64	40	ns
高脂血症	59	57	ns
冠動脈病変枝数	1.4±0.7	2.0±1.0	ns
Peak CK (IU/dL)	2300±2200	2000±3100	ns
左室駆出率 (%)	56.2±7.9	59.9±8.9	ns
BNP (pg/mL)	89.7±73.2	87.2±101.3	ns

数値は mean±SD で表示, ns: not significant, BMI: body mass index, CK: 血清クレアチンキナーゼ, BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド

ため、国際標準化身体活動質問表日本語版 (IPAQ) short version を用いて1週間の消費エネルギーを推定した<sup>3)</sup>。

自律神経活動の評価は、ホルター24時間心電図 (Ariadelmar reynolds medical, California) から得られた R-R 間隔を Mem-Calc 法 (TARAWA/WIN, 諏訪トラスト, 東京) を用いて周波数解析した。高周波成分 (HF: 0.15~0.40Hz) を副交感神経活動、低周波成分 (LF: 0.04~0.15Hz) と HF の比 (LF/HF) を交感神経活動の優位性の指標として、それぞれ24時間の平均値 (total)、昼間 (day: 午前8時~午後5時) と夜間 (night: 午前0時~6時) の平均値および昼間と夜間の比 (day/night) を算出した<sup>4)</sup>。さらに、トレッドミル運動負荷試験より得られた最高心拍数の75%を目標心拍数 (THR) として、自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を実施した。心電図モニター下で、3分間のウォーミングアップの後、3分間で THR に達するまで負荷強度を漸増させ、THR の負荷強度を10分間維持した。その後、3分間のクールダウンを行い運動負荷を終了した。自転車エルゴメーター運動負荷前と負荷後10分における血漿ノルエピネフリン濃度 (NE) を測定して、運動前 NE に対する運動後 NE の変化量 ( $\Delta$ NE:  $\Delta$ NE = 運動後 NE - 運動前 NE) を交感神経活動の指標とした。

なお、身体活動量および自律神経活動の評価は AMI 発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点で調査した。

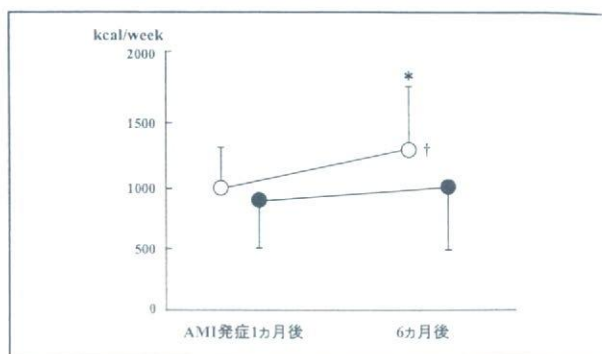


図1 身体活動量の経時的変化

○: 継続群, ●: 非継続群, \*: p<0.05 vs. AMI 発症1ヵ月後, †: p<0.05 vs. 非継続群

### 統計解析

患者背景因子における継続群と非継続群の二群間の比較には、unpaired-t 検定と  $\chi^2$  検定を用いた。また、身体活動量と自律神経活動の各項目については分散分析を用いて測定時期 (AMI 発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点の経時的変化) と群 (継続群と非継続群) の要因の影響を検討し、多重比較には Bonferroni 法を用いた。統計解析には SPSS 12.0 J (SPSS Inc.) を使用し、有意水準を5%未満とした。

### 結果

患者背景因子を表1に示す。患者背景因子および心機能の各指標には、継続群と非継続群の間で有意差を認めなかった。

継続群と非継続群の身体活動量の経時的変化を図1に示す。継続群の身体活動量は、AMI 発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後に有意に増加したが (p<0.05)、非継続群の身体活動量は、AMI 発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点で有意な変化を示さなかった。両群間の比較では、AMI 発症1ヵ月後では両群間に有意差を認めなかったが、6ヵ月後の時点では継続群の身体活動量は非継続群と比較して有意に高値を示した (p<0.05)。

継続群と非継続群の HF の経時的変化を図2に示す。継続群の HF total と HF night は、AMI 発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後に有意に増加したが (それぞれ p<0.05)、HF day および HF day/night は AMI 発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点で有意な変化を示さなかった。非継続群の HF total, HF day, HF night, および HF day/night は、AMI 発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点において有意な変化を示さなかった。両群間の比較で



図2 HFの経時的変化

○：継続群，●：非継続群，\*： $p < 0.05$  vs. AMI発症1ヵ月後，HF：高周波成分，total：24時間の平均値，day：日中（午前8時～午後5時）の平均値，night：夜間（午前0時～6時）の平均値，day/night：日中と夜間の比。

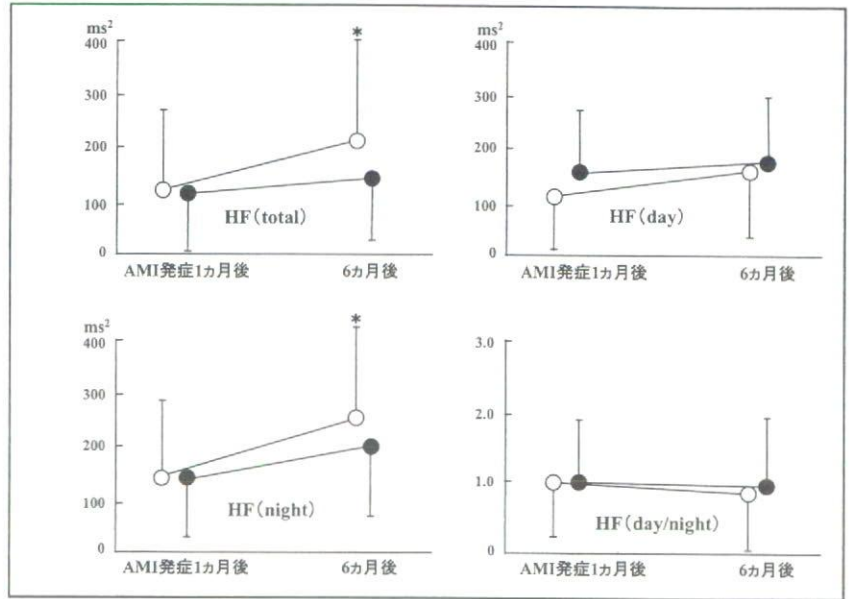
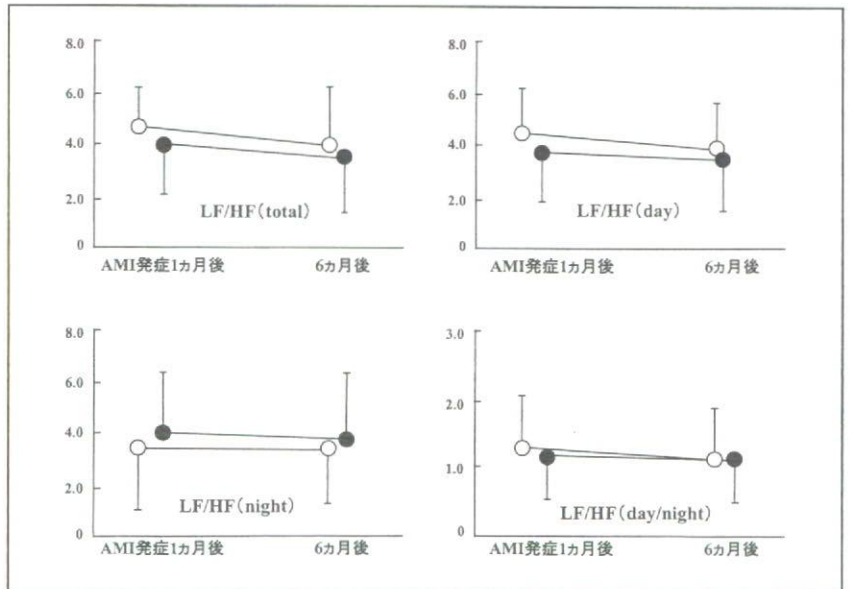


図3 LF/HFの経時的変化

○：継続群，●：非継続群，LF/HF：低周波成分と高周波成分の比，total：24時間の平均値，y：日中（午前8時～午後5時）の平均値，night：夜間（午前0時～6時）の平均値，day/night：日中と夜間の比。



は、HF total, HF day, HF night, および HF day/night は、AMI発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点において両群間で有意差を認めなかった。

継続群と非継続群のLF/HFの経時的変化を図3に示す。継続群と非継続群のLF/HF total, LF/HF day, LF/HF night および LF/HF day/night は、AMI発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後の時点で有意な変化を示さなかった。両群間の比較では、LF/HF total, LF/HF day, LF/HF night および LF/HF day/night は、AMI発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点において両群間で有意差を認めなかった。

継続群と非継続群の $\Delta$ NEの経時的変化を図4に示す。継続群の $\Delta$ NEは、AMI発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後に有意に低下したが ( $p < 0.05$ )、非継続群の $\Delta$ NEはAMI発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点で有意な変化を示さなかった。両群間の比較では、 $\Delta$ NEはAMI発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点において両群間で有意差を認めなかった。

### 考察

健常者に心拍変動解析を行って自律神経活動の日内変動を検討すると、昼間はLF/HFが増加し、夜間はLF/

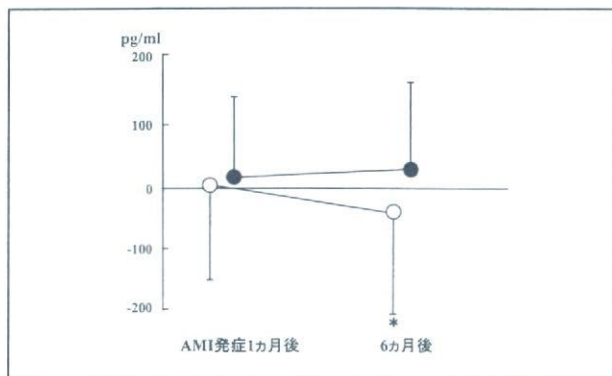


図4 ΔNEの経時的変化

○：継続群，●：非継続群，\*：p<0.05 vs. AMI発症1ヵ月後，NE：血漿ノルエピネフリン濃度，ΔNE：運動負荷前NEに対する運動負荷後NEの変化量

HFの減弱とHFの増加が認められ，交感神経活動は日中に亢進して夜間に減弱し，副交感神経活動は夜間に亢進するとされる<sup>5)</sup>。一方で，本態性高血圧や糖尿病あるいは虚血性心疾患を有する患者では，健常者と比べて自律神経活動の日内変動が減少するといわれている<sup>6)</sup>。

本研究では，継続群のHF totalおよびHF nightは，AMI発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後に有意に増加したが，非継続群のHFは，AMI発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後の時点で有意な変化を認めなかった。また，AMI発症1ヵ月後のHF day/nightは継続群と非継続群ともに0.9であり，いずれの群も副交感神経活動の日内変動が低下していたが，6ヵ月後の時点においても継続群が0.7，非継続群が0.8であり，両群ともにAMI発症1ヵ月後と比較して6ヵ月後の時点で有意な変化を示さなかった。さらに，継続群のΔNEはAMI発症1ヵ月後と比較して，6ヵ月後に有意に減少したが，非継続群のΔNEはAMI発症1ヵ月後と比較して，6ヵ月後の時点で有意な変化を示さなかった。一方，交感神経活動の優位性の指標であるLF/HFは<sup>7)</sup>，継続群ではAMI発症1ヵ月後と6ヵ月後の二時点で変化が認められず，ΔNEの結果と一致していなかった。

このように，運動療法を継続することで，交感神経活動の亢進が改善されて，副交感神経活動が賦活化し，自律神経活動の不均衡が改善される可能性が示された。また，自律神経活動の日内変動では，夜間における副交感神経活動の賦活化が認められたが，昼夜比であるHFやLF/HFのday/night値は6ヵ月の期間では変化を示しておらず，これは，本研究での対象症例が40例と少人数であったことが影響し，有意差が得られなかったものと考えられた。

日常生活での身体活動量の低下は，動脈硬化を促進する独立した危険因子であることが知られている<sup>8)</sup>。また，1週間の身体活動量が1000kcal以下である虚血性心疾患患者は，1年後にはその半数に動脈硬化が有意に進行したと報告されている<sup>9)</sup>。本研究におけるAMI患者は，AMI発症1ヵ月後での1週間の身体活動量は，両群ともに1000kcal未満であったのが，6ヵ月後には継続群の1週間の身体活動量は1000kcal以上に増加していた。

これらのことより，回復期心リハを継続することによって，日常生活の身体活動量が増加して自律神経活動の不均衡が改善され，夜間における副交感神経活動の賦活化が生じると思われた。

## 文 献

- 1) Bigger JT, Fleiss JL et al : Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 18 : 1643-1649, 1991
- 2) Misa O, Haruki I et al : Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 63 : 843-848, 1999
- 3) Cora L, Alison L et al : International physical activity questionnaire 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exec* 35 : 1381-1395, 2003
- 4) Dworschak M, Lorenzl N et al : Diminished circadian rhythm of heart rate variability after aortic surgery appears to be independent of myocardial ischemia. *Jpn Heart J* 44 : 645-654, 2003
- 5) Sapoznikov D, Luria MH et al : Day vs night ECG and heart rate variability patterns in patients without obvious heart disease. *J Electrocardiol* 25 : 175-184, 1992
- 6) Huikuri HV, Niemela MJ, Ojala S et al : Circadian rhythms of frequency domain measures of heart rate variability in healthy subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation* 90 : 121-126, 1994
- 7) Malliani A, Pagani M, Lombardi F et al : Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84 : 482-492, 1991
- 8) Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs (4th edition). Human Kinetics Pub, Champaign, IL, 2003
- 9) Hambrecht R, Niebauer J et al : Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease : effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 22 : 468-477, 1993