

が出現し、いったん減少した運動負荷心電図の演題が再び一時的に増加した。しかし全体としては、運動負荷心電図より循環器画像診断（運動負荷およびドプタミン負荷心エコー、薬物負荷 SPECT, PET など）の演題のほうが多いというのが、大きな流れであった。この年代の特徴は、対象疾患として虚血性心疾患に関する演題が減少する一方で、心不全に関する演題が増加し、CPX では換気応答（VE/VCO₂ slope）に関する演題が増加したことである。すなわち、心不全における運動耐容能の規定因子、運動時換気亢進、運動療法、自律神経（心拍変動、圧受容体反射）、神経体液因子、血管内皮機能、予後予測などの演題が増加した。

2001年以降は、ひき続き画像診断、心不全、自律神経と運動負荷との関連に関する演題が多かったが、新たな傾向として、周期性呼吸変動（Oscillatory ventilation）などの CPX 指標による予後予測、骨格筋エネルギー代謝、新しい運動耐容能規定因子（貧血、糖尿病、インスリン抵抗性、睡眠時無呼吸症候群など）、酸化ストレス・炎症マーカー（CRP、アディポサイトカインなど）の演題がみられるようになった。最近の演題の特徴として、運動負荷試験を虚血性心疾患診断のツールとしてではなく、心不全の病態解明や治療効果予測・予後予測のツールとして追求する流れが強まっている。また、多変量解析の手法を用いて運動耐容能の規定因子や運動負荷試験による予後予測を行う研究が増加した。

ただし1990年前後には、年2回合計で60題程度あった一般演題の応募が、2000年にはシンポジウムを除くと年間30題程度まで減少したため、2001年以降は年1回の開催となった。しかし、その後も応募演題数の減少傾向は止まらず、2007年の第57回研究会以降の世話人・運営幹事の話し合いの結果、2008年の第58回研究会をもって終了することとなった。

第58回最終回研究会の内容

今回は一般演題として、①循環器負荷の新手法・新領域、②運動耐容能とその規定因子、③運動負荷による予後予測指標、の3つのセッションにおいて合計13題が発表された。このうち筆者が興味深く感じたのは、「循環器医療センター心疾患診療マネジメントシステムを利用した虚血性心疾患のスクリーニングの一考」（岩手医大・長井瑞祥先生）、「高齢者の左室心機能に対する温浴負荷の影響」（筑波大学・野上佳恵先生）、「血流制限を併用した低強度レジスタンス運動時の骨格筋の代謝的負

荷：単回および複数セットからなるプロトコルに関する検討」（北翔大学・高田真吾先生）、「運動時のVO₂の周期変動の程度は、心不全重症度と予後に関連する」（国循センター・谷口琢也先生）、「小児および成人先天性心疾患患者での運動関連心臓指標は遠隔期の心事故、死亡を予測する」（国循センター・石原温子先生）であった。

終了記念特別企画として、「循環器負荷研究会の到達点と展望」と題する講演が京都大学・上嶋健治先生、小嶋病院・外畑巖先生、日本医科大学・岸田浩先生、北野病院・野原隆司先生の4氏により行われた。まず、上嶋健治先生は発表演題の歴史的変遷を解析し、1975～1990年には診断法としての運動負荷試験の精度や安全性に関する演題が30～40%と多かったが、1990～2007年は呼気ガス分析や心不全に関するものが40～50%を占めるようになったと報告した。外畑巖先生は研究会創設当初のメンバーとしての立場から歴史を振り返り、本研究会の名称が運動負荷試験のみならず、体位変換・温熱・薬物負荷など様々なストレス負荷を包含する意図をもって命名され、また討論に十分な時間をとる方針としたことが、33年間にわたり盛会を維持し得た理由であろうと述べた。岸田浩先生は、わが国における運動負荷基準やガイドライン策定メンバーとしての立場から、本研究会がわが国の負荷試験方法の基準作成に貢献してきたと述べた。野原隆司先生は、循環器医療における負荷試験の展望と題して、循環器医療における負荷試験は、これまでマクロ的な身体統合能力を評価することにより診断・予後予測・治療効果判定に用いられてきたが、今後は負荷に対する予備能や調節能力をミクロの分子生物学的手法により把握することが可能となり、さらに発展するであろうと述べた。

特別企画の講演終了後に、歴代最多発表者（1位：国循センター・大内秀雄先生、2位：共立女子大・川久保清先生、3位：防衛医大・高瀬凡平先生）、歴代最多発表施設（1位：国循センター、2位：筑波大学、3位：日本医大）、歴代最多座長（1位：元・聖マリアンナ医大・村山正博先生、2位：群馬県立心臓血管センター・谷口興一先生、3位：北野病院・野原隆司先生）の表彰式が行われた。

最後に、ディベートセッション「運動負荷試験か、薬物負荷イメージングか、冠動脈CTか」が行われ、運動負荷試験派として榊原記念病院・伊東春樹先生、薬物負荷イメージング派として国循センター・石田良雄先生、

冠動脈 CT 派として桜橋渡辺病院・小山靖史先生がそれぞれの立場から自分が担当するモダリティーの優位性を主張した。このセッションでは、トータライザーを用いて、会場の聴衆の評価をリアルタイムで集計した。その結果、「心疾患患者のマネジメントにおいて、今後最も広く普及すると思われる検査法」として、冠動脈 CT 検査が挙げられたが、「もっと活用されるべきであると思われる検査法」として運動負荷試験が挙げられた。

このディベートセッションを企画した当事者として筆者は、循環器疾患検査法には、①スクリーニング法として心筋虚血を検出する、②冠動脈疾患患者において治療方針選択の情報を得る、③冠動脈疾患および心不全における予後予測法として、高リスク患者または“vulnerable patient”を検出する、という3つの意義・目的があり、運動負荷試験、薬物負荷イメージング、冠動脈 CT はそれぞれ長所と弱点を有するので、循環器内科医は個々の検査法の特徴を十分把握したうえで目の前の患者に最も適したモダリティーを選択することが重要であり、またそれこそが循環器内科医の醍醐味であると考えている。

**循環器負荷研究会の終了にあたって：
安静時循環器病学と運動時循環器病学**

循環器負荷研究会は当初、運動負荷心電図に関する種々の問題を議論する場として創設され、現在では画像

診断や CPX にとって代わられたとはいえ、わが国の循環器診断学における負荷方法や診断基準の統一化に大きく貢献したばかりではなく、その後30年以上にわたり運動負荷や薬物負荷による心疾患の診断・病態評価・予後予測に関して多数の若手循環器科医に勉強の場を提供し続けたという点で、その役割を十分果たしたといえる。ただし、循環器負荷研究会の終了は、循環器疾患の臨床において負荷試験の意義が消失したことを意味するのではなく、負荷心エコー・負荷 SPECT・運動負荷呼吸ガス分析などの発展で示されるとおり、負荷検査の意義がより増大し専門分化したことの現れと捉えるべきであろう。

今日の循環器診療において大きな比重を占める心エコー・CT・MRI・心臓カテーテル検査所見のほとんどは、安静臥床時に得られる所見である。ところが循環器疾患の症状や心事故は身体的または精神的ストレス負荷時に生じることが多く、安静時の検査結果のみからは正しい診断や病態評価が困難である。したがって、今後とも循環器疾患のより良い臨床の実践には、安静臥床時の所見に基づく安静時循環器病学 (resting cardiology) だけではなく、運動負荷時の生体反応所見に基づく運動時循環器病学 (exercise cardiology) を活用することが必須であると確信する。最後に、これまで本研究会を支えてこられた世話人、運営幹事、そして参加者の皆様に、心から感謝の意を表したい。

慢性心不全の運動療法

Exercise therapy for chronic heart failure

特集

後藤 葉一
GOTO Yoichi

心不全 2009

Key words 運動耐容能 身体デコンディショニング 血管内皮機能
左室リモデリング 疾病管理プログラム

慢性心不全における運動耐容能低下の機序

慢性心不全患者では、労作時に息切れ・呼吸困難や易疲労感などの運動耐容能低下症状が出現し、運動耐容能の指標である最高酸素摂取量 (peak VO_2) は低下する。ところが、この peak VO_2 の低下は安静時左室収縮機能 (左室駆出率 LVEF) の低下と相関せず、むしろ骨格筋の筋萎縮や筋力低下と相関することから、慢性心不全患者の運動耐容能低下の直接的な原因は左室収縮機能低下よりも骨格筋の機能低下 (すなわち末梢機序) にあると考えられている¹⁾。

この骨格筋の機能低下の原因として、骨格筋の灌流低下や好氣的エネルギー代謝異常のほかに、内皮依存性血流増加反応の低下、心不全における炎症性サイトカイン上昇による筋萎縮 (心臓悪液質 cardiac cachexia)、自律神経機能低下があげられている。さらに、過度の安静により筋萎縮・骨粗鬆症・自律神経障害・内分泌障害などの種々の身体調節異常 (身体デコンディショニング physical deconditioning) が生じることが知られており、これにより心不全患者の運動耐容能がさらに低下する。

国立循環器病センター心臓血管内科 部長

つまり心不全患者の運動耐容能低下の機序として、心拍出量低下・内皮機能低下など心不全の病態に基づく部分と、過剰な安静により生じた廃用症候群という人為的な部分があると言える。



運動負荷と運動療法の違い

運動中には交感神経活性が増加し、心拍数・血圧が上昇する。心拍数や血圧の過上昇は不全心に対して過大な負荷となり、また交感神経活性の増加は直接的な心筋細胞傷害作用を有することから、30年前には心不全の治療法として運動を避け安静を守ることが推奨されていた。しかし、現在では以前とは逆に、安定した慢性心不全に対して運動療法が推奨されるようになった^{2)~4)}。

この治療方針の大きな変化には、2つの理由があげられる。第1は上述のとおり、身体デコンディショニングという長期臥床の弊害が明らかとなり、過剰な安静療法はむしろ有害であることが認識されてきたことである。第2は、1回の運動負荷により交感神経活性や心拍数は上昇するもののその上昇は一過性であり、むしろ適度な強さの運動を繰り返し継続することにより副交感神経活動が活性化され安静時心拍数が低下するほか、次項に述べる多くの好ましい効果があることが分かってきたことである。すなわち、1回の強い運動 (=

表1 慢性心不全に対する運動療法の効果

1. 全身機能に対する効果
a) 運動耐容能：改善
b) 末梢効果
1) 骨格筋：筋量増加，筋力増加，好氣的代謝改善，抗酸化酵素発現増加
2) 呼吸筋：機能改善
3) 血管内皮：内皮依存性血管拡張反応改善，一酸化窒素合成酵素(eNOS)発現増加
c) 神経体液因子
1) 自律神経機能：交感神経活性抑制，副交感神経活性増大，心拍変動改善，換気応答改善
2) 炎症性サイトカイン：TNF α ・IL-6低下，CRP 低下
2. 心臓に対する効果
a) 左室機能：安静時左室駆出率不変または軽度改善，運動時心拍出量増加反応改善，左室拡張早期機能改善
c) 冠循環：冠動脈内皮機能改善，運動時心筋灌流改善，冠側副血行路増加
d) 左室リモデリング：悪化させない(むしろ抑制)，BNP 低下
3. 心理的要因に対する効果
a) 不安抑うつ：軽減
b) QOL：健康関連 QOL 改善
4. 長期予後に対する効果
a) 心不全再入院：減少
b) 死亡率：無事故生存率改善，総死亡率低下(メタ解析)

運動負荷)は心臓に対して過大な負荷となり悪影響を及ぼす可能性があるが，適度な強さの運動の繰り返し(=運動療法)は，むしろ心不全を悪化させることなく多くの好ましい効果を発揮するというわけである。より端的に言うと，運動習慣のない人が突然強い運動を行うことは危険であるが，運動習慣のある人が行う適度な運動は有益ということである。

慢性心不全に対する運動療法の効果

これまでの研究により，慢性心不全に対する運動療法には表1に示す多様な効果があることが明らかにされている²⁾。慢性心不全の運動療法の効果を，①全身機能に対する効果，②心臓に対する効果，③心理的要因に対する効果，④長期予後に対する効果，に分けて以下に述べる。

1. 全身機能に対する運動療法の効果

1) 運動耐容能への効果

慢性心不全に対する運動療法の最も顕著な効果は運動耐容能の改善であり，これにより患者の運動時自覚症状が軽減する。これまでの報告による

と，左室収縮機能の中等度～高度低下(LVEF 平均20～30%)と運動耐容能の中等度低下(peak VO₂ 10～20ml/分/kg)を示す慢性心不全患者に対して，低強度～中等度の運動強度(peak VO₂の40～70%程度)で2～6ヵ月間の運動療法を施行すると，15～30%(平均約20%)のpeak VO₂の増加が得られるという。国立循環器病センターでの検討では，この運動耐容能の改善は，運動療法開始時の心機能(LVEF)とは関係がなく，開始時運動耐容能が低い例ほど改善率が大きいことが示されている。

またこの運動耐容能増加効果は， β 遮断薬服用中患者においても認められ，また β_1 受容体選択薬と非選択薬との間で差がない⁵⁾。拡張期心不全については報告が少ないが，拡張不全患者(LVEF>45%)に対する運動療法により，収縮不全患者(LVEF<35%)と同様の運動耐容能の改善が得られたとの観察研究報告⁶⁾がある。

2) 末梢への効果：骨格筋・血管内皮機能

運動療法による運動耐容能増加効果のかなりの部分は，骨格筋や末梢血管などの末梢機序を介するものであると考えられている¹⁾⁴⁾。すなわち心不全に対する運動療法により，骨格筋の筋肉量・

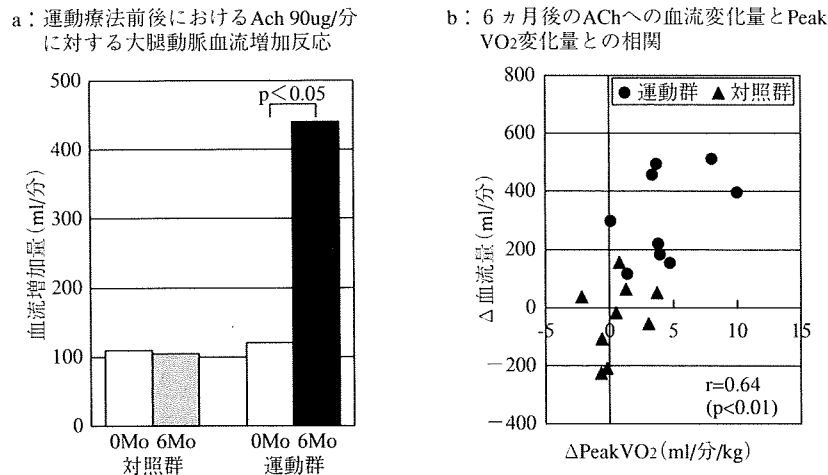


図1 心不全患者の血管内皮機能に対する運動療法の効果

慢性心不全患者を6ヵ月間の運動療法群と非運動療法群に無作為に割り付けし、その前後でアセチルコリン(ACh)注入に対する大腿動脈血流反応と運動耐容能(Peak VO₂)を評価した。運動療法によりAChに対する血流増加反応が改善し、血流増加量(Δ血流)とPeak VO₂改善度(ΔPeak VO₂)とが有意に相関した。(Hambrecht R. et al: Circulation 98: 2709-2715, 1998より引用)

ミトコンドリア容積の増加、骨格筋代謝および機能の改善、呼吸筋機能の改善が見られ、これらが運動耐容能の改善と相関することが示されている。

また、心不全に対する運動療法により内皮依存性血管拡張能の改善が認められ、この血管拡張反応の改善度と運動耐容能の改善度が相関することから、血管内皮機能の改善が運動耐容能改善機序の一つと考えられている(図1)⁷⁾。血管内皮機能改善は、血管内皮の一酸化窒素合成酵素(eNOS)活性化によるNO産生能増加に基づくもので、末梢血管拡張作用のほか、抗動脈硬化作用・抗酸化作用をもたらすとされ、心不全の病態にとって好ましいと考えられる。なお運動療法で得られた内皮機能改善効果は永続せず、運動中止後1ヵ月以内に消滅してしまう。

3) 神経体液因子への効果：自律神経・炎症性サイトカイン

運動療法により心不全患者の自律神経機能指標が改善すること、すなわち、副交感神経系が活性化され交感神経系が抑制されることが報告されている(図2)⁸⁾。交感神経活動の亢進は心不全悪化や不整脈出現・突然死に関係することから、交感

神経活動を抑制する効果は心不全患者の長期予後改善につながる可能性がある。さらに、運動療法が心不全患者の血中炎症性サイトカイン(TNF α , IL-6)を低下させることも報告されている(図3)⁹⁾。炎症性サイトカインが高値であるほど心不全が重症で予後が不良とされているため、炎症性サイトカインの低下は心不全の病態の改善を意味するが、これらが運動療法による長期予後改善効果と直接関連するかどうかは不明である。

2. 心臓に対する運動療法の効果

運動療法は狭心症患者の冠循環を改善することが知られている。心不全においても虚血性心疾患による場合には、運動療法により運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおける心筋灌流が改善し、冠動脈造影上の冠側副血行路が増加することが報告されている。

運動療法の左室収縮機能への効果は顕著なものではなく、安静時の左室収縮機能(LVEF)は変わらないか、またはわずかに(+3%)改善するとされる¹⁰⁾。一方、左室拡張機能指標のうち、拡張早期流入速度や弛緩速度が改善することが報告されている。

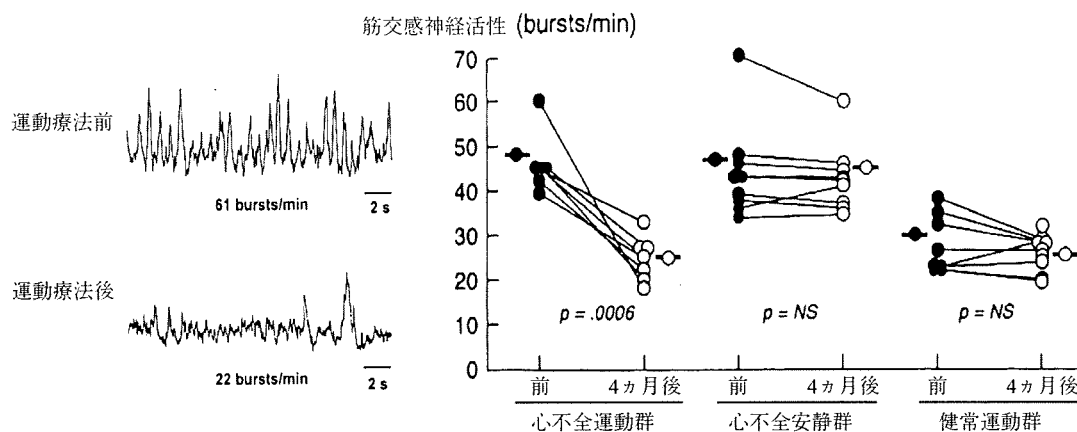


図2 運動療法による心不全患者の交感神経活性低下

慢性心不全患者(NYHA II~III, LVEF 35%)に4ヵ月間の運動療法または安静を実施し, その前後で筋交感神経活性(MSNA)を微小電極法(microneurography)で測定した. 筋交感神経活性は運動療法後に著明に低下した. (Roveda F, et al : J Am Coll Cardiol 42 : 854-860, 2003より引用)

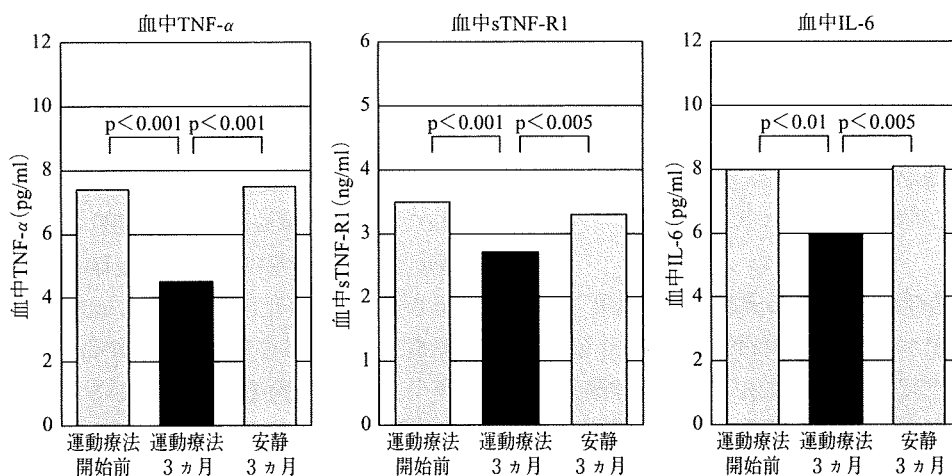


図3 心不全患者の血中炎症性サイトカインに対する運動療法の効果

24人の慢性心不全患者(左室駆出率平均23%)に3ヵ月間の運動療法と3ヵ月間の安静期間をクロスオーバー割り付けしたところ, 血中腫瘍壊死因子(TNF)- α , 可溶性TNF受容体1(sTNF-R1), インターロイキン(IL)-6はいずれも運動療法期間に低下し, 安静期間に上昇を示した.

なおTNF- α の変化率(% Δ TNF α)は運動耐容能の増加率(% Δ peak VO $_2$)と有意に相関した($r = -0.54$). (Adamopoulos S, et al : J Am Coll Cardiol 39 : 653-663, 2002より引用)

左室リモデリングとは, 広範な心筋梗塞後に過大な心負荷により左心室が進行性に拡大し, ついには心不全に陥ることをさす. 1980年代に, 「運動療法が左室リモデリングを悪化させる可能性がある」との報告が発表され, 議論が起きた. しかしその後ELVD-CHF研究において, 非運動群において左室容積が増加したのに対し, 運動群では左室容積が減少しLVEFが改善したことから,

心不全に対する運動療法はむしろ左室リモデリング抑制効果を有すると結論されている(図4)¹¹⁾. さらに複数の無作為割り付け試験において, 心不全に対する運動療法が, 左室リモデリング進展および長期予後予測の指標である血中BNPやNT-proBNPを低下させることが報告されている. ただし広範前壁心筋梗塞例において, 運動群では非運動群に比べ左室容積が縮小しにくいことが報告

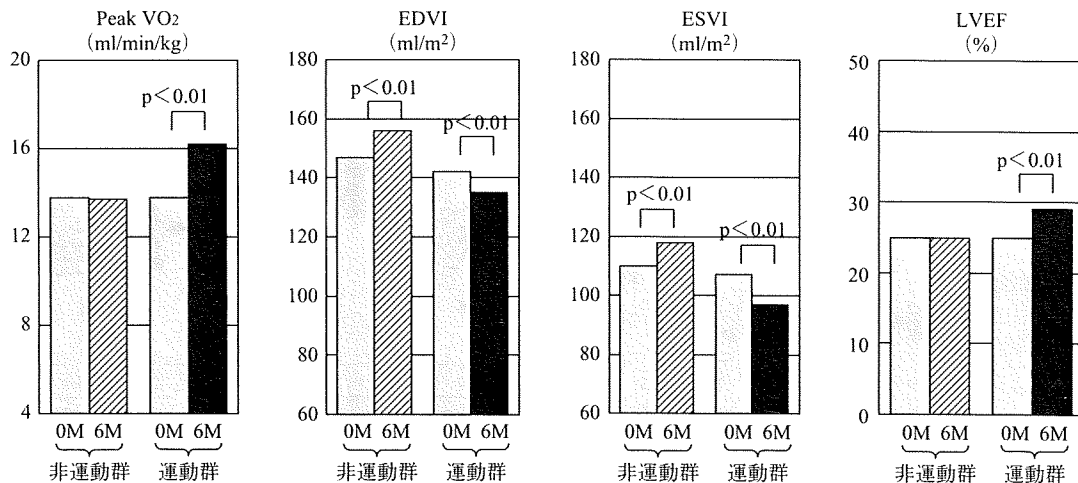


図4 心不全の運動療法の抗リモデリング効果(ELVD-CHF試験)

慢性心不全患者90名(LVEF $25 \pm 4\%$, β 遮断薬服用20%)を非運動群(45名)と運動群(45名)に無作為割付けし, 6ヵ月後に運動耐容能, 心エコー検査を実施した. 運動群では最高酸素摂取量(Peak VO₂), 左室駆出率(LVEF)が改善し, 左室容積(左室拡張末期容積係数[EDVI], 収縮末期容積係数[ESVI])の縮小が見られたが, 非運動群ではむしろ左室拡大が見られた. (Giannuzzi P, et al: Circulation 108: 554-559, 2003より引用)

されているので, リモデリングの高リスク例(たとえば広範前壁梗塞, LVEF<40%, 左前下行枝再灌流不成功例など)では運動強度を低めに設定することが望ましいと思われる²⁾¹²⁾.

3. 心理的要因に対する運動療法の効果

運動療法が心不全患者の不安, 抑うつを軽減し, 生活の質(QOL)を改善することはほぼ確立されている²⁾. また, 最近増加しつつある埋め込み型除細動器(ICD)または心臓再同期療法兼除細動器(CRT-D)装着後患者では, 長期安静による身体デコンディショニングに加え, ICDの放電ショックに対する精神的恐怖により日常生活でのQOLが低下している場合が少なくない. これらの患者が心臓リハビリに参加することにより, 運動耐容能が増加するとともに, 不安・抑うつ状態が軽減しQOLが改善することが報告されている¹³⁾.

4. 長期予後に対する運動療法の効果

慢性心不全患者の長期予後に対する運動療法の効果については, 運動療法を実施するほうが実施しない場合より心不全再入院や心臓死が減少すると報告されている.

9編の報告のメタ解析を行ったExTraMaTCH研究¹⁴⁾では, 801症例(平均年齢61歳, 開始時NYHA 2.6度, LVEF 28%, Peak VO₂ 15.4ml/kg/分)が運動療法実施群(395例)と非実施群(406例)とに無作為割付けされ, 生存率(p=0.015), 無事故生存率(死亡+入院, p=0.018)ともに運動療法実施群が有意に良好であり, 運動療法が心不全患者の長期予後を改善することが示されている(図5).

一方, 安全性についても60,000人・時間の運動トレーニングにおいて, 運動に直接関連した死亡はなく, 心事故(死亡/入院/運動プログラム中断)は運動実施群56例と非運動群75例(p=0.05)であり, 死亡は26例と41例(p=0.06)であったことから, 医学的に管理された心不全の運動療法は安全と考えられる.

また, 2008年11月にニューオーリンズで開催された米国心臓協会(AHA)学術集会において, 慢性心不全に対する運動療法の大規模臨床試験(HF-ACTION)の結果が発表され, すでに β 遮断薬を含む薬物治療を実施されている慢性心不全患者に運動療法を上乗せすることにより, 運動耐容能とQOLの改善および心事故(心死亡/心不全入院)の

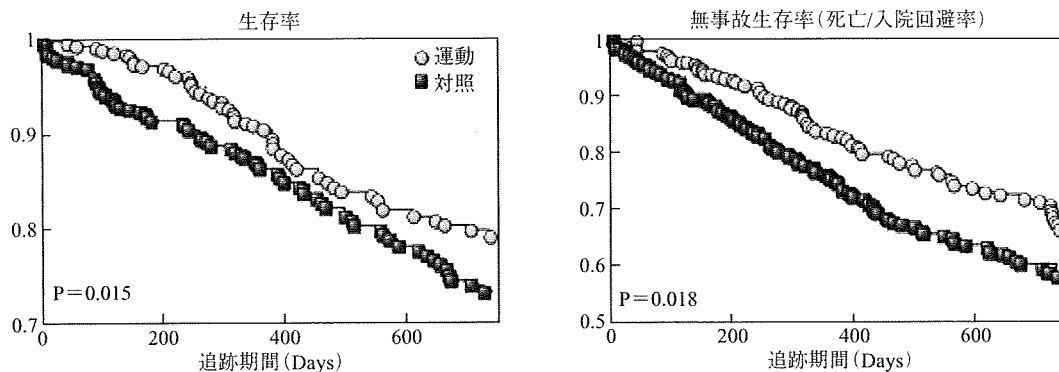


図5 慢性心不全の運動療法の長期予後改善効果
心不全・左室機能低下に対する運動療法の報告9編におけるメタアナリシス。801症例(平均年齢61歳, NYHA 2.6度, LVEF 28%, Peak VO₂ 15.4ml/kg/分)を運動療法群(395例)と対照群(406例)とに無作為割付けした結果, 生存率, 無事故生存率とも運動療法群の方が有意に良好であった。(ExTraMATCH collaborative: BMJ 328: 189-192, 2004より引用)

減少が得られることが明らかになった。

以上より運動療法の慢性心不全患者の運動耐容能, 骨格筋機能, 末梢血管拡張能, QOL, 長期予後を改善する多面的な効果を有すると言える。これらの成績に基づき, 2005年に米国心臓病学会(ACC/AHA)から発表された心不全の治療ガイドライン¹⁵⁾では, 運動療法はステージC(現在活動性または治療中)の心不全に対して, Class I(有効性は確実)として推奨されている。

慢性心不全に対する運動療法の適応

運動療法の適応となるのは, 安定期にあるコントロールされた心不全で, NYHA II~III度の症例である。「安定期にある」とは, 少なくとも過去1週間において心不全の自覚症状(呼吸困難, 易疲労性など)および身体所見(浮腫, 肺うっ血など)の増悪がないことをさす。「コントロールされた心不全」とは, 体液量が適正に管理されていること(“euvolemic”), 具体的には, 中等度以上の下肢浮腫がないこと, および中等度以上の肺うっ血がないことなどをさす。

なお, わが国では, 平成18年4月の診療報酬改定により慢性心不全が「心大血管リハビリテーション」の対象疾患として承認された。対象となる慢性心不全の条件として, ①LVEF ≤40%, ②

血中BNP ≥80pg/ml, ③最高酸素摂取量 ≤80%のいずれかを満たすこととされている。

心不全に対する運動療法の実際

1. 心不全の運動療法における運動処方

心不全患者は原因疾患や重症度が一様ではないため, 運動療法は, 臨床所見や運動負荷試験に基づいて医師が決定した運動処方に従って個別に運動メニューを作成したうえ, 慎重に実施すべきである。運動負荷試験としては, 呼気ガス分析を用いた症候限界性漸増式心肺運動負荷試験(CPX)が推奨される。原則として, 心電図モニターを用いた監視下運動療法から開始されるべきであり, 安全性が確認されたのち非監視下在宅運動療法に移行する。表2に現時点で推奨される心不全に対する運動処方を示す²⁾。

2. 心不全の運動療法における注意事項

心不全に対する運動療法を安全かつ有効に実施するためには, 経過中のモニタリングと定期的な運動処方の見直しが必須である。運動負荷量が過大であれば心不全が悪化する可能性があるが, 逆に負荷量が過小であれば運動療法効果が不十分となる。毎回の運動療法開始前および運動中に自覚症状・身体所見のチェックと心電図モニターの監

表2 心不全の運動療法における運動処方(文献2より引用)

運動の種類	・歩行(初期は屋内監視下), 自転車エルゴメータ, 軽いエアロビクス体操, 低強度レジスタンス運動 ・心不全患者には, ジョギング, 水泳, 激しいエアロビクスダンスは推奨されない
運動強度	【開始初期】 ・屋内歩行50~80m/分×5~10分間または自転車エルゴメータ10~20W×5~10分間程度から開始する ・自覚症状や身体所見をめやすにして1ヵ月程度をかけて時間と強度を徐々に増量する ・簡便法として, 安静時HR+30拍/分(β 遮断薬投与例では安静時HR+20拍/分)を目標HRとする方法もある 【安定期到達目標】 a) 最高酸素摂取量(peak VO ₂)の40~60%のレベルまたは嫌気性代謝閾値(AT)レベルのHR b) 心拍数予備能(HR reserve)の30~50%, または最大HRの50~70% ・Karvonenの式([最高HR-安静時HR]×k+安静時HR)において, 軽症(NYHA I~II)ではk=0.4~0.5, 中等症~重症(NYHA III)ではk=0.3~0.4 c) 自覚的運動強度(RPE または Borg 指数): 11("楽である")~13("ややきつい")のレベル
運動持続時間	・1回5~10分×1日2回程度から開始, 1日30~60分(1回20~30分×1日2回)まで徐々に増加させる
頻度	・週3~5回(重症例では週3回, 軽症例では週5回まで増加させてもよい) ・週2~3回程度, 低強度レジスタンス運動を併用してもよい
注意事項	・開始初期1ヵ月間はとくに低強度とし, 心不全の増悪に注意する ・原則として開始初期は監視型, 安定期では監視型と非監視型(在宅運動療法)との併用とする ・経過中は, 常に自覚症状, 体重, 血中BNPの変化に留意する

視を行うとともに, 定期的に医師が面接を行い, 患者の自覚症状, 身体所見, 血中BNP, 運動耐容能検査などの成績に基づいて, 現在の運動量が適切かどうかを評価する. 運動療法導入1~2週間後に, 体重の増加やうっ血の増強を伴う一過性の心不全の増悪が出現することがあるが, 多くの場合, 水分制限や利尿薬の一時的増量, 運動量の一時減量で対処可能である.

運動療法開始1ヵ月後および3ヵ月後にCPXを実施して運動処方(トレーニング心拍数)の改訂を行う. 1ヵ月経過後は, 安定例では在宅非監視下運動療法に移行可能であるが, 重症心不全では安全確保とコンプライアンス維持の観点から, 週1回程度の外来通院型監視下運動療法との併用が望ましい.

3. 学習指導とカウンセリング

慢性心不全の心臓リハビリテーションを成功させるためには, 患者に対して慢性心不全の管理全般にわたる知識と実践技術を教育することが重要である. すなわち, ①心不全に関する正しい知識(心不全の病態, 増悪の誘因, 増悪時の初期症状, 冠危険因子など)の伝達, ②生活改善・再発予防

への動機付けと対策の徹底(食事療法, 服薬指導, 自己検脈指導, 増悪予防の方法など), ③日常生活での活動許容範囲, について本人および家族に十分教育する.

とくに体重を毎日測定し記録するよう指導することは, 運動療法を安全に施行するうえでも有用である. また集団教育だけでなくカウンセリングとして個人面談を実施し, 社会復帰や職場復帰へのアドバイス, 不安やうつ状態などについての相談を行うことも重要である. 検査の結果を患者に伝達し, 運動療法の効果が現れていることを認識させることは, 患者のモチベーションや自己管理意識を高めるうえで有用である.

心不全の疾病管理プログラムと心臓リハビリテーション

近年, 腎不全・貧血・糖尿病・慢性閉塞性肺疾患など複数の併存疾患を有し, 再入院リスクが高い高齢心不全患者が急速に増加しつつあり, このような患者では, 治療のゴールは生存率改善(=mortality 低下)から運動耐容能改善・QOL 向上・再入院回避(morbidity 低下)へとシフトすべ

きであると思われる。この点に関して欧米では、慢性心不全患者に対して医師・看護師・薬剤師・栄養士・理学療法士・訪問看護師などの多職種が、「疾病管理プログラム(disease management program)」として、退院前教育・食事指導・服薬指導・カウンセリング・退院後の電話や訪問を含む介入(多職種介入 Multidisciplinary intervention)を体系的に実施することにより、再入院率低下、QOL 改善、医療費節減を期待できるとの報告が増加している¹⁶⁾¹⁷⁾。

これまでの報告においては、疾病管理プログラ

ムと心臓リハビリテーション(運動療法)プログラムは別のもので、必ずしも両者の間に連携や統合が見られなかったが、心臓リハビリテーションプログラムでは運動療法だけでなく再発予防のための生活指導や冠危険因子是正教育も行われるので、心不全の疾病管理プログラムとしての役割を十分期待できる¹⁷⁾。今後、心不全に対する心臓リハビリテーションと疾病管理プログラムの連携・融合により、QOL 向上と予後改善をめざす心不全治療が実現することが期待される。

文 献

- 1) Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS : Exercise limitation in chronic heart failure : Central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 28 : 1092-1102, 1996.
- 2) 野原隆司, 安達 仁, 伊東春樹ほか : 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2007年改訂版). 日本循環器学会ホームページ http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_d.pdf
- 3) Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology : Working Group Report. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 22 : 125-135, 2001.
- 4) Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, et al : AHA Scientific Statement. Exercise and heart failure. A Statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 107 : 1210-1225, 2003.
- 5) Demopoulos L, Yeh M, Gentilucci M, et al : Nonselective beta-adrenergic blockade with carvedilol does not hinder the benefits of exercise training in patients with congestive heart failure. *Circulation* 95 : 1764-1767, 1997.
- 6) Smart N, Haluska B, Jeffriess L, et al : Exercise training in systolic and diastolic dysfunction : Effects on cardiac function, functional capacity, and quality of life. *Am Heart J* 153 : 530-536, 2007.
- 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) Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al : The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure : a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 42 : 854-860, 2003.
- 9) Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, et al : Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/Soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 39 : 653-663, 2002.
- 10) Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, et al : A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 49 : 2329-2336, 2007.
- 11) Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al : Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure : results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 108 : 554-559, 2003.
- 12) 後藤葉一 : 慢性心不全の心臓リハビリテーションをどう実践するか. *モダンフィジシャン* 24 : 483-488, 2004.
- 13) Fitchet A, Doherty PJ, Bundy C, et al : Comprehensive cardiac rehabilitation programme for implantable cardioverter-defibrillator patients : a randomized controlled trial. *Heart (British Cardiac Society)* 89 : 155-160, 2003.
- 14) ExTraMATCH collaborative : Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 328 : 189-192, 2004.
- 15) Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al : ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) : *Circulation* 112 : e154-e235, 2005.
- 16) Grady KL, Dracup K, Kennedy G, et al : Team management of patients with heart failure. A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 102 : 2443-2456, 2000.
- 17) 後藤葉一 : 慢性心不全マネジメントの将来像. *治療* 89 : 1986-1996, 2007.

心臓リハビリテーション：エビデンスと展望

Cardiac Rehabilitation: Evidence and Perspective

後藤 葉一

Yoichi GOTO, MD, FICC

国立循環器病センター心臓血管内科

要約

心臓リハビリテーションは1970年代には「身体デコンディショニングを是正し社会復帰を迅速かつ安全に実現する短期的介入」と認識されていた。しかしその後多数のエビデンスが蓄積され、現在では心臓リハビリテーションは単なる体力回復訓練や単なる冠危険因子改善介入ではなく、「多面的効果 (pleiotropic effects) により心疾患患者の予後とQOLの改善を目指す長期的介入」と認識されるようになり、急性心筋梗塞や慢性心不全治療のガイドラインにおいて推奨されている。しかしながら、わが国においてその普及はきわめて遅れている。本稿では、虚血性心疾患と慢性心不全に対する心臓リハビリテーションの有効性のエビデンスについて概説するとともに、心臓リハビリテーションを新規に立ち上げ円滑に運営するために必要な事項と今後の展望について述べる。

<Keywords> 運動療法
慢性心不全
長期予後

左室リモデリング
血管内皮機能
疾病管理

J Cardiol Jpn Ed 2009; 3: 195-215

心臓リハビリテーションの定義と概念の変遷

1. 心臓リハビリテーションの定義

心臓リハビリテーション(心臓リハビリ)の定義や概念は、治療法の進歩や社会環境の変貌に伴って変化してきた(表1)。1964年の世界保健機構(WHO)の定義¹⁾では、身体活動能力だけでなく精神的・社会的因子の重要性について言及されているものの、二次予防やリスク評価については触れられていない。これに対して1995年の米国公衆衛生局(U.S. Public Health Service)の定義²⁾では、心理社会的側面に加えて医学的評価や二次予防を含む包括的管理プログラムとしての役割が追加されている。さらに2005年のAHA声明³⁾では、心臓リハビリの目的として長期予後改善が明確に掲げている。最新のAACVPR/ACC/AHA文書⁴⁾では1995年と同じ定義を採用しており、この定義が現時点でのコンセンサスと考えられる。

これらの考えに基づくと、しばしば心臓リハビリと混同される「心疾患に対する運動療法」は心臓リハビリの中に包

含されるものであって、決して「運動療法 = 心臓リハビリ」ではない。現在の包括的心臓リハビリの構成要素として、①患者の病態・重症度に関する医学的評価、②医学的評価に基づく運動処方と運動トレーニング、③冠危険因子の軽減と二次予防を目指す患者教育、④心理社会的因子および復職就労に関するカウンセリング、の4つが挙げられる²⁾。

2. 心臓リハビリテーションの概念の変遷

心臓リハビリの今日的意義を理解するには、その概念の歴史の変遷をたどるのが適切と思われる⁵⁾。

1) 1970年代以前：早期離床・早期社会復帰を目指す心臓リハビリテーション

1940年代までは急性心筋梗塞症(AMI)患者における身体活動は心破裂・心不全・突然死を生じるとの懸念から発症から6~8週間、すなわち心筋梗塞巣が病理学的に癒痕化するまでの期間はベッド上安静が厳格に実践されていた。1950年代になると早期離床の試みが始まり、1960年代には「身体デコンディショニング physical deconditioning」の概念(長期安静臥床の弊害として運動耐容能低下、心拍血圧調節異常、骨格筋廃用性萎縮、骨粗鬆症などの身体調節異常が生じること)が確立され、早期離床・早期退院・早期社

国立循環器病センター心臓血管内科
565-8565 吹田市藤白台 5-7-1
E-mail: ygoto@hsp.ncvc.go.jp
2009年4月2日受付, 2009年4月6日受理

表1 心臓リハビリテーションの定義.

発表者	発表年	内容
世界保健機構 (WHO) ¹⁾	1964年	心臓リハビリとは、心疾患患者が、患者自身の努力により、地域社会においてできるだけ正常な地位(職業)を回復し活動的に暮らすことをめざして、可能な限り良好な身体的・精神的・社会的状態を得るために必要とされる行動の総和である。
米国公衆衛生局 (U.S. Public Health Service) ²⁾	1995年	心臓リハビリとは、医学的評価、運動処方、冠危険因子是正、教育、およびカウンセリングからなる長期にわたる包括的プログラムである。このプログラムは、個々の患者の心疾患に基づく身体的・精神的影響を最小限にとどめ、突然死や再梗塞のリスクを軽減し、症状をコントロールし、動脈硬化の進行過程を安定化または退縮させ、心理社会的および職業的状況を改善することを目的とする。
米国心臓協会 (AHA) ³⁾	2005年	心臓リハビリテーションとは、心疾患患者の身体的、心理的、社会的機能を最適化し、基礎にある動脈硬化の進行を安定化・遅延・退縮させ、それにより罹病率と死亡率を低下させることを目指す協調的多面的介入である。
米国心血管肺リハビリテーション学会/米国心臓病学会/米国心臓協会 (AACVPR/ACC/AHA) ⁴⁾	2007年	1995年米国公衆衛生局と同じ。

会復帰の流れが速まった⁶⁾。

1970年代になると、早期に離床しても心事故や死亡などが増加しないことが明らかにされ、心電図テレメトリーによる監視下リハビリプログラムが普及した結果、合併症のないAMIの入院期間は約2週間にまで短縮した。この時期の心臓リハビリは、「身体デコンディショニングを是正し社会復帰を迅速かつ安全に実現する短期的介入」と認識されていた。

2) 1980年代以降：長期予後とQOLの改善を目指す心臓リハビリテーション

1980年代になると、米国ではAMI患者の入院期間は14日から約10日間へ短縮し、退院後の外来通院型(第2相Phase II)心臓リハビリが広まった。さらに臨床経過と退院前運動負荷試験結果から低リスクと判定された症例には非監視下運動療法が可能であるとする「リスク層別化risk stratification」の概念が生まれた。

またこの時期には無作為割り付け試験が多数実施され、心臓リハビリ参加により虚血性心疾患患者の死亡率が低下することが明らかにされた²⁾。これらの結果を踏まえて、長期予後とQOLの改善を目指す二次予防プログラムとして、運動療法だけでなく患者教育やカウンセリングを含む「包括的心臓リハビリcomprehensive cardiac rehabilitation」の重要性が認識されるようになった。現在では心臓リハビリは、ACC/AHAのST上昇型急性心筋梗塞(STEMI)ガイドライ

ンにおいてClass Iのランクで推奨されている⁷⁾。また1990年代以降、慢性心不全に対する心臓リハビリ・運動療法が再入院・心死亡減少を含む多くの有益な効果をもたらすことが報告され、慢性心不全に対しても推奨されるようになった^{2,5)}。

3) 日本の心臓リハビリテーションの歴史

一方、わが国の心臓リハビリの歴史を見ると、1950年代の木村登(久留米大学)教授による積極的運動療法の試みは世界的に見ても先進的な業績であった⁸⁾。しかしその後、1982年に厚生省戸嶋班によりAMI 4週間リハビリプログラムが発表され、1996年に厚生省齋藤班により3週間プログラムが発表されたが、欧米に比べ20年以上遅れている状況であった。ようやく2002年に日本循環器学会合同研究班により「心疾患における運動療法に関するガイドライン」が発表され、2008年に「心大血管疾患のリハビリガイドライン」として改訂されている⁹⁾。

3. 心臓リハビリテーションの時期的区分

心臓リハビリはその実施時期から「急性期(第I期phase I)」、「回復期(第II期phase II)」、「維持期(第III期phase III)」の3つの時期に分類されてきた⁹⁾。筆者は、リハビリの形態(監視レベル)や内容を考慮すると、回復期を「回復期早期」と「回復期後期」に分類するのが適切であると考えている(図1)⁵⁾。急性期リハビリはCCUまたは病棟において

時期区分	急性期 (Phase I)	回復期 (Phase II)		維持期 (Phase III)
		回復期早期 (Early Phase II)	回復期後期 (Late Phase II)	
リハビリの 形態	入院監視下 (CCU または病棟)	入院監視下 (リハビ リ室) ~ 外来監視下	外来監視下 ~ 在宅非監視下	地域施設監視下 ~ 在宅非監視下
リハビリの 内容	<ul style="list-style-type: none"> 急性期合併症の監視・治療 段階的身体動作負荷 心理サポート 動機づけ 	<ul style="list-style-type: none"> 予後リスク評価 運動耐容能評価 運動療法 教育・生活指導 カウンセリング 	<ul style="list-style-type: none"> 運動療法 二次予防 	<ul style="list-style-type: none"> 運動療法 二次予防
リハビリの 目標	身の回りの活動	退院・家庭復帰	社会復帰・復職	生涯にわたる快適な生活の維持
1970~80年代	発症後約2週間	3~8週間	2~6カ月	6カ月以降
2000年代	発症後4~7日以内	5日~4週間	2~6カ月	6カ月以降

図1 急性心筋梗塞症の心臓リハビリテーションの時期的区分。

監視下で実施され、その期間として、1970~80年代には発症後約2週間が想定されていたが、現在では発症後約1週間、小梗塞例では発症後3~4日間に短縮している。回復期早期リハビリは入院中にリハビリ室において監視下で開始され、退院後は外来リハビリ室での監視下運動療法に引き継がれる。その期間は1970~80年代には発症後3週目~8週までが想定されていたが、現在では発症5日目ごろ~4週までに短縮している。回復期後期リハビリとしては、外来での監視下運動療法と在宅非監視下運動療法が併用されるが、低リスク例では在宅非監視下運動療法のみの実施も可能である。

心臓リハビリテーションの有効性のエビデンス

虚血性心疾患^{2,3,9-12)}および慢性心不全^{2,9,13-15)}に対する心臓リハビリの効果は、患者にとって直接メリットとなる効果、すなわち「患者アウトカムに関連する効果」と、患者にとって直接のメリットは不明であるものの生物学的に好ましいと考えられる「生物学的効果」とに分けられる(表2)。

1. 患者アウトカムに関連する効果

1) 運動耐容能

運動耐容能低下は心疾患患者の自覚症状(労作時呼吸困難・易疲労性)を形成する主要なQOL障害要因である。

その機序に関して、運動耐容能(peak VO₂や運動時間)と左室収縮機能指標(左室駆出率)との相関は低いこと、種々の治療介入により心拍量などの血行動態は直後から改善するにもかかわらず運動耐容能の改善は遅れることなどの事実から、主要な機序は左室収縮機能低下ではなく、骨格筋の筋肉量減少や筋代謝異常、血管拡張能低下、エルゴ受容体反射(ergoreflex)亢進などの末梢因子であると考えられている^{13,16)}。また心不全患者では、長期安静臥床による身体デコンディショニング⁶⁾の結果、運動耐容能がさらに低下している。

心不全患者など運動耐容能低下を示す心疾患患者に運動療法を主体とした心臓リハビリを実施することにより、身体運動能力が増加し、患者の運動時自覚症状が軽減する^{2,3,9-15)}。運動療法によるpeak VO₂の増加は、運動療法開始時のLVEFや血中BNPとは相関しないが、開始時peak VO₂とは逆相関し、運動耐容能が低い例ほど改善率が大きいことが示されている^{2,3,5,10)}。この運動耐容能増加効果は、β遮断薬服用中患者においても認められる(図2)^{17,18)}。

2) 狭心症症状

安定労作性狭心症では、狭心症発作出現に至るまでの運動耐容能が改善し、その結果狭心症発作回数やニトログリセリン使用量が減少し、QOLが改善する¹⁹⁻²¹⁾。その機序として、①自律神経活動改善(副交感神経活性化)の結果、

表2 虚血性心疾患および心不全に対する心臓リハビリテーション/運動療法の効果.

- A. 患者アウトカムに対する効果 (患者にとって有益な効果)
- 1) 運動耐容能改善・心不全症状の軽減
 - 2) 狭心症症状の軽減
 - 3) 心理的側面: 不安・抑うつ・QOL 改善
 - 4) 虚血性心疾患の長期予後: 生命予後改善 (心血管死亡・総死亡率低下), 狭心症・PCI後の心事故減少 (虚血性心疾患再入院・再血行再建)
 - 5) 心不全の長期予後: 心事故 (死亡・再入院) 減少
- B. 生物学的効果 (患者にとって直接の利益はないが生物学的に好ましいと考えられる効果)
- 1) 冠危険因子の是正 (血中脂質, 耐糖能, 血圧, 肥満)
 - 2) 心臓への効果
 - a) 左室機能: 安静時左室駆出率不変または軽度改善, 運動時心拍出量増加反応改善, 左室拡張早期機能改善
 - b) 冠循環: 冠動脈内皮機能改善, 運動時心筋灌流改善, 冠側副血行路増加
 - c) 左室リモデリング: 悪化させない (むしろ抑制), BNP 低下
 - 3) 末梢効果
 - a) 骨格筋: 筋量増加, 筋力増加, 好氣的代謝改善, 抗酸化酵素発現増加
 - b) 呼吸筋: 機能改善
 - c) 血管内皮: 内皮依存性血管拡張反応改善, 一酸化窒素合成酵素 (eNOS) 発現増加
 - 4) 血液所見
 - a) 炎症マーカー: 炎症性サイトカイン (TNF α) 低下, CRP 低下
 - b) 血液凝固線溶系: 改善
 - 5) 自律神経
 - a) 自律神経機能: 交感神経活性抑制, 副交感神経活性増大, 心拍変動改善
 - b) 換気応答: 改善, 呼吸中枢 CO $_2$ 感受性改善

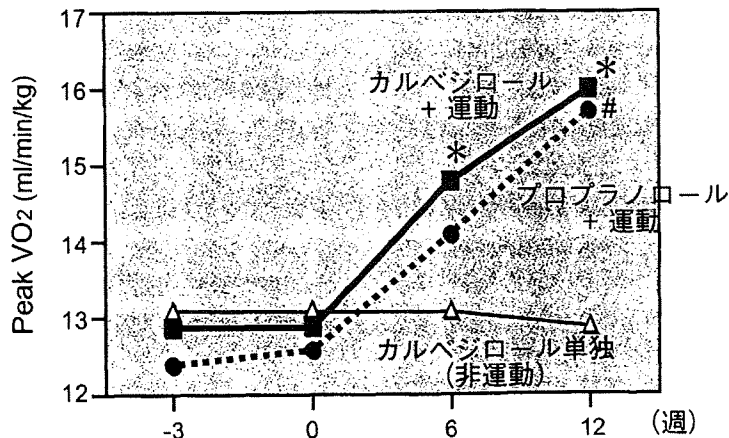


図2 心不全の運動療法とβ遮断薬.

β遮断薬服用中の慢性心不全患者23名 (平均LVEF23%) を, プロプラノロール + 運動群 (n=7), カルベジロール + 運動群 (n=8), カルベジロール + 非運動群 (n=8) に割付けた. 12週間後の運動耐容能 (Peak VO $_2$) は運動療法施行群でのみ改善し, β遮断薬単独では改善しなかった. またカルベジロールとプロプラノロールの間ではPeak VO $_2$ の増加の程度に差がなかった. (文献17より引用)

同一運動負荷量における心拍数が低下することにより心筋酸素消費量が減少し, 狭心症発作が生じにくくなること, および②冠血管内皮機能改善や冠側副血行路発達により心筋

灌流が改善し, 心筋酸素消費量がより高いレベルに上昇するまで心筋虚血が生じなくなること, の2つが考えられている²⁰⁾. またFujitaら²²⁾は, 労作性狭心症患者にヘパリンを

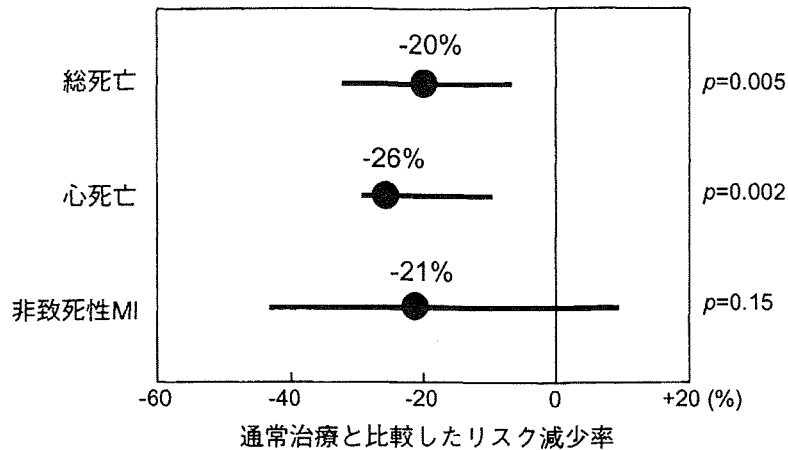


図3 冠動脈疾患患者に対する心臓リハビリテーションの予後改善効果。

冠動脈疾患患者に対する心臓リハビリテーションの予後改善効果を検討した前向き無作為割り付け試験48編(対象患者合計8,940名)のメタアナリシスの結果、心臓リハビリテーションは通常治療に比べ総死亡を20%減少、心死亡を26%減少させた。非致死性心筋梗塞(MI)は減少傾向を示した。(文献5に基づいて作図)

前投与して運動療法を実施することにより、冠動脈側副血行路の発達が進められ、狭心症閾値が上昇し、運動耐容量が改善することを報告している。現在ではこの機序は、ヘパリンによる肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor, HGF)の遊離増加に基づく血管新生作用によるものと理解されている。

3) 心理的側面：不安・抑うつ・QOL

AMI後には、約15%の患者が重症のうつ状態に陥り、軽症の患者も含めると不安・抑うつ状態と判定される患者は約40%に上り²³⁾、抑うつを有する患者は予後不良であることが示されている^{23,24)}。これに対して心臓リハビリは、不安・抑うつを軽減し、生活の質(QOL)を改善する効果を有するとされる²⁾。わが国のデータにおいても、心臓リハビリがAMI後患者のQOLおよび不安・抑うつを改善することが報告されている²⁵⁻²⁷⁾。

心不全患者においても、運動療法が不安、抑うつを軽減し、QOLを改善することはほぼ確立されている^{9,13,28)}。しかしQOLの改善度は運動耐容量の改善度と必ずしも相関しないことから、QOL改善を得るためには必ずしも強い運動は必要ないかもしれない²⁹⁾。

4) 虚血性心疾患の長期予後

心臓リハビリの長期予後改善効果に関しては、Taylorら¹¹⁾が48編の無作為割り付け試験における8940例を対象

としたメタアナリシスを実施し、運動療法を主体とした心臓リハビリにより虚血性心疾患患者の総死亡率が通常治療と比較して20%低下し、心死亡率が26%低下すること、また非致死性心筋梗塞発症も21%減少傾向を示すことを報告している(図3)。さらにサブグループ解析により、再灌流療法が一般的になった1995年以前と以降の報告で総死亡に効果に有意差がないと報告している。これらの数字はβ遮断薬やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の予後改善効果に匹敵するものである。さらに、Oldridgeら³⁰⁾は、心臓リハビリテーションに関して治療効果を得るために必要な治療人数(Number needed to treat, NNT)を計算し、総死亡については32~72名、運動耐容量については5名、健康関連QOLについては12名と報告し、心臓リハビリが他の治療法に比べて非常に効率的な治療であることを強調している。

これらを踏まえて、米国心臓病学会および心臓協会(ACC/AHA)のAMI治療ガイドライン2004年版³¹⁾および最新の2007年改訂版⁷⁾において、AMI後に心臓リハビリを実施することがClass Iとして推奨されている。これらの事実は、心臓リハビリテーションが単に社会復帰までの理学療法・身体トレーニングにとどまらず、薬物治療と並んで虚血性心疾患患者の長期予後改善を目指す治療法の一つであることを示している。

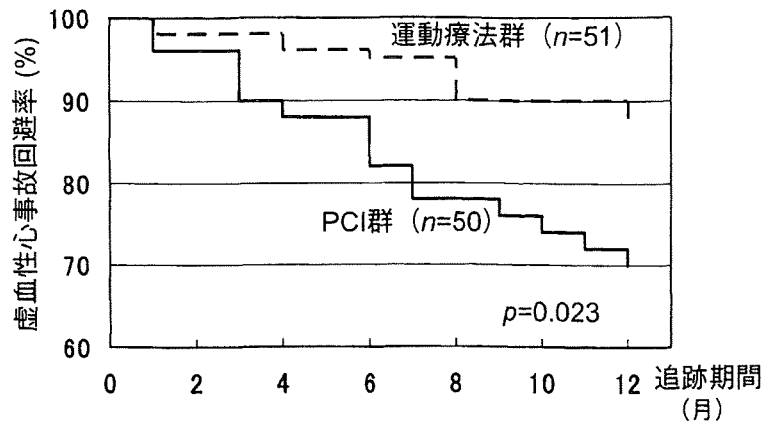


図4 安定狭心症に対する運動療法とPCIの予後改善効果の比較。

安定狭心症患者101名を運動療法群と冠動脈インターベンション (PCI) 群とに無作為割付けし、12カ月間追跡した結果、標的病変血行再建率には差がなかったが、虚血性心事故 (= 心死亡、脳卒中、心肺停止、冠動脈バイパス術、PCI、不安定狭心症入院) 回避率は運動療法群の方がPCI群よりも良好であった (88% vs 70%, $p = 0.023$)。またカナダ循環器学会 (CCS) 分類の運動耐容能1段階分の改善を得るための医療費はより低額であった (\$ 3429 vs \$ 6956, $p < 0.001$)。 (文献20より引用)

5) 安定狭心症の長期予後

またHambrechtら³²⁾は、安定狭心症患者を運動療法群とPCI (ステント) 群とに無作為割付けして12カ月間追跡し、心事故抑制効果と医療費節減効果において運動療法がPCIに勝ることを明らかにした (図4)。この成績と2007年に発表されたCOURAGE試験³³⁾の結果を合わせると、PCIは冠動脈の局所に対する姑息的治療であって冠動脈全体の動脈硬化の進行に対して無力であるのに対し、運動療法は冠動脈全体の動脈硬化に対する本質的な治療であると言える。ただしPCIと運動療法は相互に対立する二者択一の治療法ではなく併用すべきものであることは言うまでもない。

6) PCI後の長期予後

さらにBerardinelliら³⁴⁾はETICA試験において、冠動脈ステントを含むPCI後患者を6カ月間の運動療法実施群と非実施群に無作為割り付けし、運動療法実施群では非実施群に比べ運動耐容能およびQOLがより大きく改善し、33カ月後までの心事故 (心死亡、AMI、再PCI、冠動脈バイパス術) 回避率および再入院回避率が有意に良好であったと報告した (図5)。したがってPCIが成功し残存狭窄がなくなった患者でも、運動療法を実施することが有用である。

わが国では、羽田ら³⁵⁾が金属ステント留置後患者を心臓リハビリ参加群と通常治療群に割り付けした結果、7カ月後

の運動耐容能は心臓リハビリ参加群においてのみ改善が見られ、再狭窄率は心臓リハビリ群の方が通常治療群よりも有意に低率であったと報告している。なお、DESを用いたPCI後患者に対する心臓リハビリの効果については現在のところ報告がない。

7) 慢性心不全の長期予後

慢性心不全の長期予後に関しては、運動療法施行群で非施行群より心不全再入院や心臓死が減少すると報告されている²⁸⁾。9編の報告のメタ分析を行ったExTraMaTCH研究³⁶⁾では、生存率、無事故生存率 (死亡 + 入院) とともに運動療法群が有意に良好であり、運動療法が心不全患者の予後を改善することが示された (図6)。一方、Smartら³⁷⁾のメタ分析では、2,387名に運動療法が施行され、Peak VO₂は平均17%増加した。60,000人・時間の運動トレーニングにおいて、運動に直接関連した死亡はなく、報告された心イベント (死亡/入院/運動プログラム中断) は運動群56例と非運動群75例 ($p = 0.05$) であり、死亡は26例と41例 ($p = 0.06$) であった。この結果から、心不全の運動療法は安全かつ有効であり、心不全患者の心イベントを減少させる効果があると結論されている。

以上より運動療法は、慢性心不全患者の運動耐容能、骨格筋機能、末梢血管拡張能、QOL、長期予後を改善する

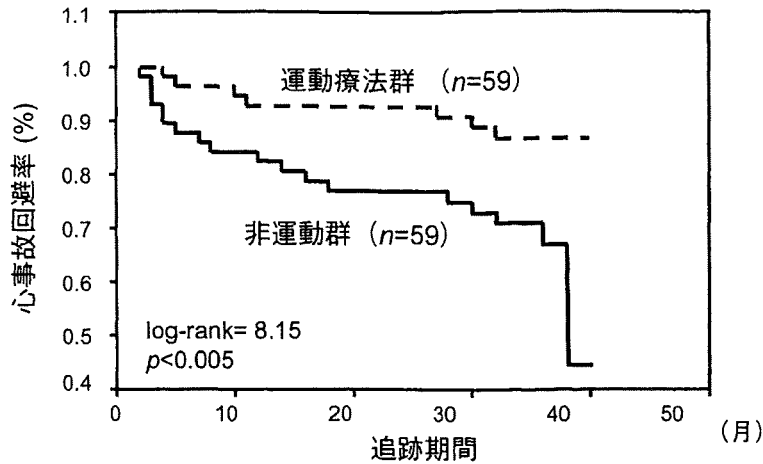


図5 冠動脈インターベンション後患者に対する運動療法の効果 (ETICA試験). PCI後患者を運動療法群 (59名) と非運動療法群 (59名) とに無作為割付けし, 運動群は運動療法を6カ月間実施した. 対象例の50%がAMI, 69%がステント挿入患者であった. 6カ月後の再狭窄率に差はなかったが, 運動耐容能 (PVO2) およびQOLは運動療法群で有意に良好であり, 33カ月後までの心事故回避率 (心死亡, AMI, PCI, CABG) および再入院回避率は運動群で有意に良好であった. (文献21より引用)

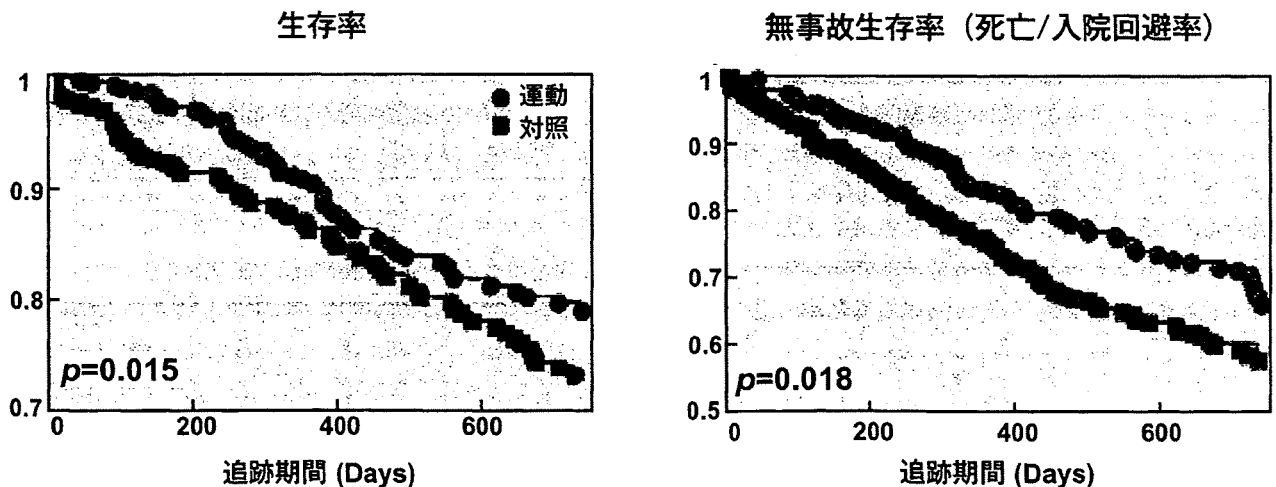


図6 慢性心不全の運動療法の長期予後改善効果. 心不全・左室機能低下に対する運動療法の報告9編におけるメタアナリシス. 801症例 (平均年齢61歳, NYHA 2.6度, LVEF 28%, Peak VO2 15.4 ml/kg/分)を運動療法群 (395例) と対照群 (406例) とに無作為割付けした結果, 生存率, 無事故生存率とも運動療法群の方が有意に良好であった. (文献36より引用)

多面的な効果を有すると言える. これらの成績を踏まえて米国心臓病学会 (ACC/AHA) の慢性心不全診療ガイドライン2005年版³⁸⁾において, 運動療法はステージC (現在活動性または治療中) の心不全に対して, Class Iとして記載されている.

8) 長期予後改善効果の機序

心臓リハビリ・運動療法による長期予後改善の機序について, いくつかの可能性が挙げられている. 具体的には, 1) 包括的心臓リハビリによる冠危険因子の改善 (ただしこれだけでは予後改善効果のすべてを説明しきれないとされ

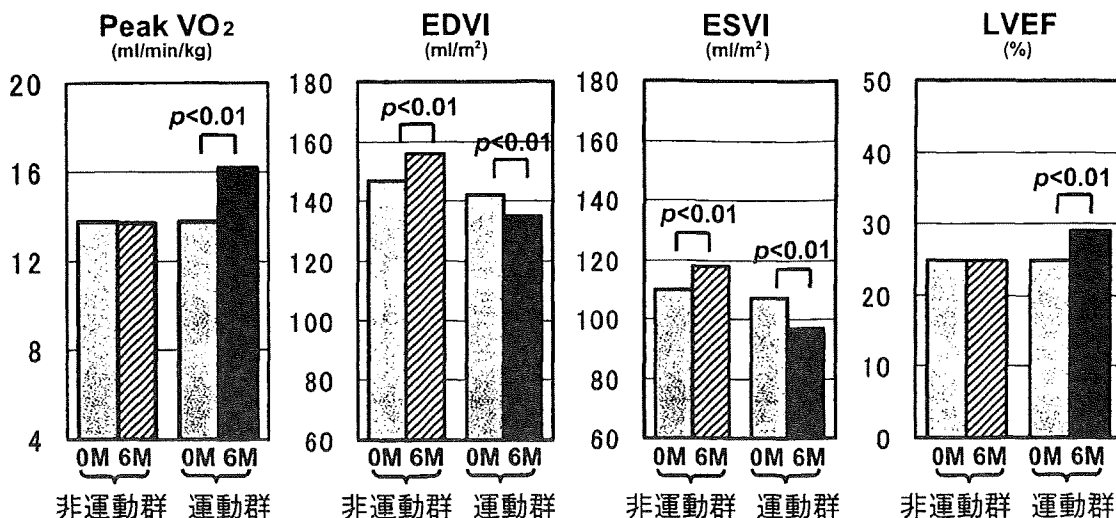


図7 心不全の運動療法の抗リモデリング効果 (ELVD-CHF 試験).

慢性心不全患者 90 名 (LVEF $25 \pm 4\%$, β 遮断薬服用 20%) を非運動群 (45 名) と運動群 (45 名) に無作為割付けし, 6 カ月後に運動耐容能, 心エコー検査を実施した. 運動群では最高酸素摂取量 (Peak VO₂), 左室駆出率 (LVEF) が改善し, 左室容積 (左室拡張末期容積係数 [EDVI], 収縮末期容積係数 [ESVI]) の縮小がみられたが, 非運動群ではむしろ左室拡大がみられた. (文献 48 より引用)

る), 2) 運動療法の抗動脈硬化・抗サイトカイン・抗炎症作用 (おそらく血管内皮機能改善・酸化ストレス抑制効果を紹介するもの), 3) 自律神経機能の改善 (交感神経活動の抑制と副交感神経活動の活性化), 4) 抗虚血作用 (血管新生作用・心拍数低下・凝固線溶系改善などを介するもの) が挙げられている. 筆者はこれらのうち, 内皮機能改善効果と自律神経機能改善とが有力と考えるが, 現在のところ未確定である. 個々の項目について次項で述べる.

2. 生物学的効果

1) 冠危険因子の是正

心臓リハビリにより古典的冠危険因子およびインスリン抵抗性の改善が得られることが明らかにされている^{2-3,9-10,39,40}. ただし現在では, 心臓リハビリの予後改善効果は冠危険因子の改善のみを介するものではないとの考えが優勢である^{3,41}.

2) 心臓への効果: 冠循環, 心機能, 左室リモデリング, BNP

運動療法の冠循環に対する効果については, 冠動脈コンプライアンス改善, 内皮依存性血管拡張反応, 側副血行路促進作用, 血管新生作用を介し, 心筋灌流を改善させるとされている³. 虚血性心筋症患者において, 8 週間の運動療

法により, タリウム心筋シンチグラムにおける心筋灌流が改善するとともに, 冠動脈造影上の冠側副血行路が増加することを報告している⁴². さらに長期にわたる継続的な運動療法により, 冠動脈狭窄病変の進行の抑制や退縮が得られることが報告されている^{43,44}.

運動療法の左室収縮機能への効果は顕著なものではなく, 安静時の左室収縮機能 (LVEF) は変わらないか, またはわずかに (+3%) 改善するとされる⁴⁵. 一方, 左室拡張機能指標のうち, 拡張早期流入速度や弛緩速度が改善することが報告されている⁴⁶.

左室リモデリングへの影響については AMI 後左室機能低下患者を対象にした ELVD 研究⁴⁷ や心不全患者を対象にした ELVD-CHF 研究⁴⁸ において, 非運動群において左室容積が増加したのに対し, 運動群では左室容積が不変または減少し LVEF が改善したことから, AMI 後の左室機能低下患者や心不全患者に対する運動療法は左室リモデリング抑制効果を有すると結論されている (図 7). さらに複数の無作為割付け試験において, 心不全に対する運動療法が左室リモデリング進展および長期予後予測の指標である血中 BNP および NT-proBNP を低下させることが報告されている⁴⁹. ただし, 広範前壁梗塞例において非運動群に比べ運動群にお

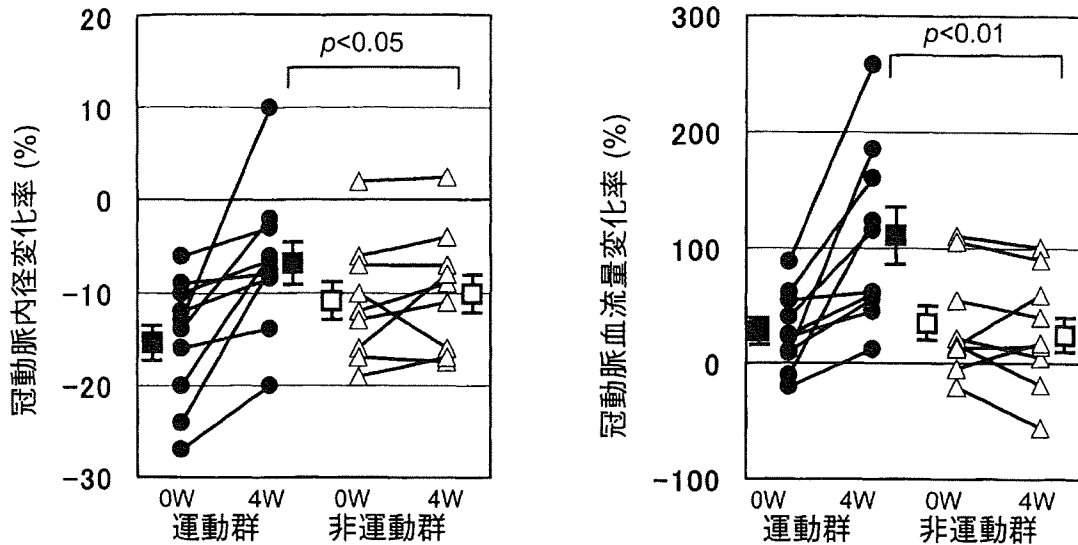


図8 冠動脈内皮機能に対する運動療法の効果.

冠動脈1枝病変患者(糖尿病・高血圧・高脂血症・喫煙・左室機能低下を除く)19名を運動群10名, 非運動群9名に割り付けし, 運動群10名は最高HRの80%で, 10分×6回/日, 4週間の自転車こぎ運動を実施した。4週間後にアセチルコリン冠動脈内投与に対する冠動脈内径, 冠動脈血流量(ドプラー)の反応を評価したところ, 運動群においてのみ内皮依存的血管拡張反応および血流増加反応がみられた。(文献57より引用)

いて左室容積の縮小不良が報告されている⁵⁰⁾ので, リモデリングの高リスク例(たとえば広範前壁梗塞, LVEF < 40%, 左前下行枝再灌流不成功例など)では運動強度を低めに設定することが望ましい⁵¹⁾。

3) 骨格筋

運動療法による運動耐容能増加効果の多くは骨格筋や末梢血管などの末梢機序を介するものと考えられている¹³⁻¹⁵⁾。すなわち心不全に対する運動療法により, 骨格筋の筋肉量・ミトコンドリア容積の増加, 骨格筋代謝および機能の改善, 呼吸筋機能の改善が見られ, これらが運動耐容能の改善と相関することが示されている^{52,53)}。さらに, 骨格筋における抗酸化酵素(Cu/Zn SOD, GSH-Px)の遺伝子発現増加⁵⁴⁾やインスリン感受性改善⁵⁵⁾が明らかにされている。

4) 血管内皮機能

運動療法は血管内皮機能を改善する。Hambrechtら⁵⁶⁾は, 冠動脈バイパス術予定の狭心症患者において, 運動療法が内胸動脈の一酸化窒素合成酵素(NOS)の蛋白発現増加とそれに由来する内皮依存的血流増加反応改善をもたらすことを報告している。また彼らは狭心症患者において, 4週間の運動療法(自転車エルゴメータ)が冠動脈の内皮依存的拡張反応を改善することも報告している⁵⁷⁾(図8)。さらに最近

では, 冠動脈疾患患者に対する運動療法が内皮依存的機序を介して末梢血内皮前駆細胞(EPC)を増加させることが報告され⁵⁸⁾, 運動療法による内皮機能改善がEPC動員を介して血管新生促進作用にも関与していることが示唆されている。血管内皮機能の低下は動脈硬化や血栓症の発生機序に関わることから, 現在では内皮機能の改善が運動療法の子後改善効果の重要な機序の一つと考えられている。

一方, 心不全患者に対する運動療法においても内皮依存的血管拡張能の改善が認められ, この改善度と運動耐容能の改善度が相関することから, 血管内皮機能の改善が運動耐容能改善機序の一つと考えられている⁵⁹⁾。血管内皮機能の改善は, 運動療法中の血流増加によるずり応力増加の結果, 血管内皮の一酸化窒素合成酵素(eNOS)が活性化されNO産生能が増加することによって考えられている。なお運動療法で得られた内皮機能改善効果は永続せず, 運動中止後1カ月で消退してしまう⁶⁰⁾。

5) 炎症マーカー・酸化ストレス

単回・高強度の運動は血中CRPの一過性上昇を来すが, 逆に継続的な運動習慣によりCRPの低下が見られ^{61,62)}, 運動療法の抗炎症作用が動脈硬化プラークの安定化に寄与する可能性がある。また冠動脈バイパス術予定患者に

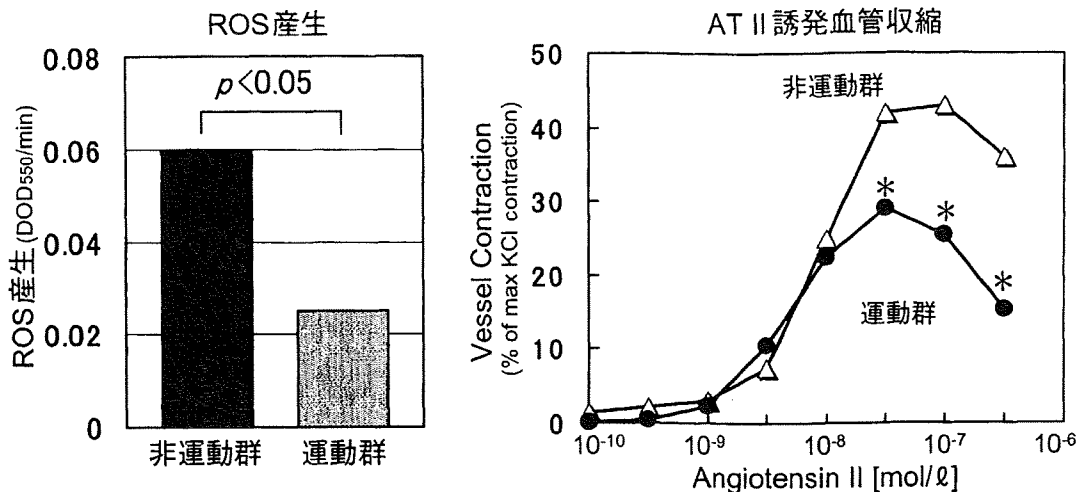


図9 運動療法による血管保護作用。
CABG予定のCAD患者45名を運動療法群と非運動群に割付け、運動群は4週間自転車エルゴメータで運動。4週後の手術時に内胸動脈(LITA)標本を採取し、活性酸素種(ROS)産生とAT II誘発血管収縮反応を測定。(文献63より引用)

対する運動療法が内胸動脈血管壁における活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)産生を減少させ、内皮機能を改善するとともにアンジオテンシンII由来の血管収縮を抑制することが報告されている(図9)⁶³。これらの結果から、運動療法による酸化ストレス抑制効果がNOS活性化とともに血管保護効果の重要な機序であると考えられる。

さらに心不全患者において、運動療法が血中サイトカインや炎症マーカーを低下させること⁶⁴、骨格筋局所のサイトカイン(TNF α , IL-6, IL-1 β)の異常発現を低下させること⁶⁵、抗酸化酵素遺伝子(Cu/Zn SOD, GSH-Px)の発現を増加させること⁶⁶が報告されている。ただし、これらの炎症マーカー抑制・抗酸化ストレス作用が運動療法による予後改善の直接的な機序であるかどうかは今後の課題である。

6) 血液凝固線溶系

このほか運動療法の効果として、血小板凝集能の抑制⁶⁷、線溶活性の改善(内因性組織プラスミノゲン活性化因子の増加, PAI-1活性の低下), フィブリノーゲンの低下などを介する抗血栓作用⁶⁸が知られている。

7) 自律神経・換気応答

運動療法自律神経系にも好影響をもたらす。すなわち交感神経活性抑制と副交感神経活性増強を介して、心拍変動(heart rate variability)と圧受容体反射感受性(Baroreflex sensitivity: BRS)を改善させる^{69,70}。その結果、運動療法は

心臓の電気生理学的安定性を増し、心室細動閾値を上昇させ、心臓突然死予防効果を持つと考えられている⁷¹。

運動療法により心不全患者の自律神経機能指標が改善すること、すなわち、交感神経系が抑制され副交感神経系が活性化されることが示されており^{72,73}、これが心不全の運動療法の予後改善効果を説明する機序である可能性がある。また運動療法により、心不全患者の運動時換気亢進、すなわち換気量(VE)-二酸化炭素排泄量(VCO₂)関係勾配(VE/VCO₂ slope)増加が改善する⁷⁴。心不全患者の運動時換気亢進は、生理学的死腔の増加のほか呼吸中枢のCO₂感受性の亢進によると考えられ、VE/VCO₂ slopeの増加(>34)は予後不良の指標とされる⁷⁵。

8) Pleiotropic effects

以上の多岐にわたる生物学的効果を概観すると、心臓リハビリは1970年以前に想定された単なる体力回復訓練や1980年代に想定された単なる冠危険因子改善介入ではなく、「多面的効果(pleiotropic effects)を有する先進的心血管治療法」である可能性を秘めていると言える。

3. 患者特性：年齢・性別・基礎疾患・拡張期心不全・ICD装着後

女性や高齢の心不全患者では運動療法による運動耐容能改善が少ない⁷⁶が、QOLの改善度には性別や年齢による差