

Recently, adiponectin was reported to have a cardioprotective effect against ischemia-reperfusion injury (11) and hemodynamic stress (12,13) in mice. Interestingly, it has been reported that the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide shows a positive correlation with the plasma adiponectin concentration in patients with chronic heart failure (14).

Given these experimental and clinical observations, we hypothesized that natriuretic peptides might increase adiponectin production in patients with heart failure to protect the cardiovascular system. Accordingly, in the present study, we investigated whether natriuretic peptides could directly increase adiponectin production by these adipocytes (and the cellular mechanisms involved) and confirmed this effect on adiponectin in the clinical setting.

Methods

Agents. Both human ANP and BNP were purchased from Sigma-Aldrich (St. Louis, Missouri). HS142-1, a functional guanylyl cyclase-A type receptor antagonist, was provided by Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. (Mishima, Japan). A cGMP analog (8-pCPT-cGMP) and a selective cGMP-dependent protein kinase G (PKG) inhibitor (R_p-8-Br-PET-cGMP-S) were obtained from Biolog Life Science Institute (Bremen, Germany). An antibody directed against mouse adiponectin (MAB3608) was purchased from Chemicon International, Inc.

Primary culture and in vitro study of human adipocytes. Subcutaneous adipocytes derived from the adipose tissue of 6 women were obtained commercially together with culture medium from Zen-Bio, Inc. (Research Triangle Park, North Carolina). The donors were nonsmokers with a mean body mass index of 27.0 kg/m² (range 25.9 to 29.1 kg/m²) and an average age of 47 years (range 29 to 63 years). Cells were maintained in adipocytes maintenance medium (i.e., AM-1) containing Dulbecco's modified Eagle medium/Ham's F-12 (1:1, v/v), 3% fetal calf serum, 15 mmol/l HEPES (pH 7.4), biotin, pantothenate, human insulin, 1 μmol/l dexamethasone, 100 U/ml penicillin, 100 μg/ml streptomycin, and 0.25 μg/ml amphotericin B at 37°C in a humidified atmosphere of 95% air/5% CO₂. The medium was changed every 2 days. Primary cultures of the adipocytes were used to examine the effects of natriuretic peptides (ANP or BNP) on the expression of adiponectin.

Before these experiments, the cells were plated in adipocyte basal medium (i.e., BM-1) containing Dulbecco's modified Eagle medium/Ham's F-12 (1:1, volume/volume), 15 mmol/l 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (pH 7.4), biotin, and pantothenate for 24 h. Then the indicated concentrations of either natriuretic peptide (from 10⁻¹¹ to 10⁻⁹ mol/l) were added to the BM-1 medium. After 24 h of incubation, the medium was harvested for Western blotting to measure the secretion of adiponectin, and the cells were also harvested for ribonucleic acid (RNA) analysis. The effect of each natriuretic peptide on adiponectin messenger ribonucleic acid (mRNA) levels

was determined by quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR).

Measurement of adiponectin.

In patients with CHF, the plasma adiponectin concentration was measured by the use of an ELISA kit (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan) according to the manufacturer's protocol. Adiponectin secretion by primary cultured human adipocytes was assessed by Western blotting of the culture medium, as previously described (15), and the immunoreactive bands were quantified by densitometry (Molecular Dynamics, Sunnyvale, California).

Reverse transcriptional-PCR. Total RNA was extracted from adipocytes derived from human white fat with the use of RNA-Bee-RNA Isolation Reagent (Tel-Test, Inc., Gainesville, Florida). Then, 200 ng of total RNA was reversed transcribed and amplified by the use of an Omniscript RT kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's protocol. The forward primers for type A guanylyl cyclase receptor (GC-A) and natriuretic peptide receptor (NPR)-C were 5'-CCAGTCCAAGTCTTTGCCAA-GACAGCA and 5'-GGAAGACATCGTGCGCAATA, respectively, and the reverse primers for GC-A and NPR-C were 5'-CATTGTGTAGAAACAGCATGCCCTTGA-CGA and 5'-TGCTCCGGATGGTGTCACT, respectively. As a positive control, we used the samples of human cardiac tissue under the protocol approved by the institutional review board of the National Cardiovascular Center (No. 14-18) (16).

Quantitative real-time PCR analysis. Quantitative real-time PCR was performed as described previously (17). Oligonucleotide primers and TaqMan probes for human adiponectin and glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase were purchased from Applied Biosystems (Foster City, California).

Subjects and design of the clinical study. We prospectively studied 30 consecutive CHF patients who were admitted to the emergency department of the National Cardiovascular Center between April and July 2006. The exclusion criteria were as follows: age >80 years, cardiogenic shock or hypotension (systolic blood pressure <100 mm Hg), and renal failure (serum creatinine >2.0 mg/dl). This study was approved by the Committee on Human Investigation of the National Cardiovascular Center, and all patients who participated gave informed consent. The 30 patients were randomized to 2 groups, a human atrial natriuretic peptide (hANP) group consisting of 15 patients who received administration of hANP and a control group consisting of 15 patients who were administered saline. In the hANP group, from immediately after the diagnosis of

Abbreviations and Acronyms

ANP	= atrial natriuretic peptide
BNP	= brain natriuretic peptide
CHF	= congestive heart failure
GC-A	= type A guanylyl cyclase receptor
hANP	= human atrial natriuretic peptide
NPR	= natriuretic peptide receptor
PKG	= protein kinase G

acute exacerbation of CHF, hANP (0.025 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) was infused intravenously for 3 days. The study protocol did not restrict or specify any other diagnostic or therapeutic strategies. Blood for measuring the plasma adiponectin level was sampled before and 1 and 7 days after finishing the administration of hANP or saline (days 1, 4, and 10, respectively) (Fig. 3A).

Statistical analysis. For analysis of differences between the various treatments of adipocytes, analysis of variance was performed, followed by the appropriate post-hoc test. The differences in adiponectin levels between days 1 and 4 in each group were tested with a paired *t* test. The changes in adiponectin levels from day 1 to 4 between ANP group and saline group was tested with an unpaired *t* test. Results are expressed as the mean \pm SEM, and *p* values of <0.05 were considered significant.

Results

Effect of natriuretic peptides on the expression and secretion of adiponectin by primary cultured human adipocytes. First, we checked the expression of GC-A and NPR-C mRNA by using reverse transcriptional-PCR. As shown in Figure 1A, both GC-A and NPR-C mRNA was detectable in primary cultured human adipocytes. To investigate the effects of natriuretic peptides on the regulation of adiponectin production in adipocytes, we incubated primary cultured human adipocytes with recombinant ANP. When ANP was used at a concentration of 10^{-10} mol/l (pathological plasma concentration), it increased adiponectin mRNA expression after 6 h of incubation and reached a maximum after 12 h (Fig. 1B). Next, we incubated human adipocytes with ANP at the concentration of from 10^{-11} mol/l (normal plasma concentration) to 10^{-9} mol/l (pharmacological plasma concentrations) and demonstrated enhanced adiponectin mRNA expression and adiponectin secretion into the medium in a dose-dependent manner, whereas these changes were completely inhibited by pretreatment with HS142-1 (Figs. 1C and 1D). Incubation of adipocytes with BNP also increased the expression of adiponectin mRNA in a dose-dependent manner and this effect was completely blocked by pretreatment with HS142-1 (Figs. 1E and 1F).

Involvement of cGMP/PKG signaling in natriuretic peptide-induced synthesis of adiponectin. Because both ANP and BNP exert their biological effects by promoting cGMP production, to investigate the role of the GC-A/cGMP/PKG signaling pathway in adiponectin production, we measured the changes of cGMP in ANP-treated primary cultured human adipocytes. We found that incubation with ANP increased the cGMP level and that this effect was blunted by co-treatment with HS142-1 (data not shown). Next, we treated human adipocytes with the cGMP analog 8-pCPT-cGMP and the PKG inhibitor (R_p)-8-Br-PET-cGMP-S. The activation of PKG by 8-pCPT-cGMP (50 $\mu\text{mol}/\text{l}$ for 12 h) produced an increase of adiponectin

mRNA expression similar to that observed after incubation with ANP. The effect of ANP on adiponectin mRNA expression was abolished in the presence of (R_p)-8-Br-PET-cGMP-S (100 nmol/l) (Fig. 2A). Consistent with these findings, adiponectin secretion into the culture medium also was increased by stimulation of the cGMP/PKG-dependent pathway (Fig. 2B). These results suggested that natriuretic peptides promote adiponectin synthesis via the GC-A/cGMP/PKG-dependent pathway.

Increase of plasma adiponectin levels in CHF patients treated with hANP. To confirm the effect of natriuretic peptides on the production of adiponectin, we conducted the clinical study. Thirty consecutive patients who met the inclusion criteria were enrolled in this clinical study. Fifteen patients were randomized to the ANP group, and 15 were assigned to the saline group. Baseline variables and treatments of the 2 groups are shown in Table 1. There were no differences in baseline clinical characteristics, hemodynamics, biochemical data, or medications. There was also no significant difference in the baseline plasma level of adiponectin between the 2 groups. As shown in Figure 3B, the plasma level of adiponectin did not change throughout the study in the saline group. On the other hand, the plasma adiponectin level at 1 day after finishing the administration of hANP (day 4) was significantly increased compared with the baseline value (day 1) in the ANP group, and it returned to baseline by 7 days after the completion of hANP infusion (day 10). These results suggested that hANP infusion led to an increase of the plasma adiponectin level in patients with CHF.

Discussion

In the present study, we demonstrated a novel effect of natriuretic peptides (ANP and BNP) on the production of adiponectin by adipocytes in both experimental and clinical studies. First, we clearly demonstrated that pathophysiological and pharmacological concentrations of either ANP or BNP increased adiponectin synthesis by primary cultured human adipocytes. Second, we showed that administration of recombinant ANP increased the plasma adiponectin level in patients with CHF.

ANP and BNP play an important role in the regulation of cardiovascular homeostasis. Their actions are primarily mediated via GC-A, which is expressed in various tissues and organs, including the kidneys, blood vessels, adrenal glands, and heart (18). Consistent with a previous report (19), we demonstrated that GC-A and NPR-C are expressed by human adipocytes. In the present study, we demonstrated a novel effect of both ANP and BNP on primary cultured human adipocytes, which was that pathophysiological or pharmacological concentrations of both peptides augmented adiponectin production by human adipocytes, with this effect being inhibited by treatment with HS142-1. Furthermore, we demonstrated that natriuretic peptides augment the production of adiponectin via a cGMP-dependent

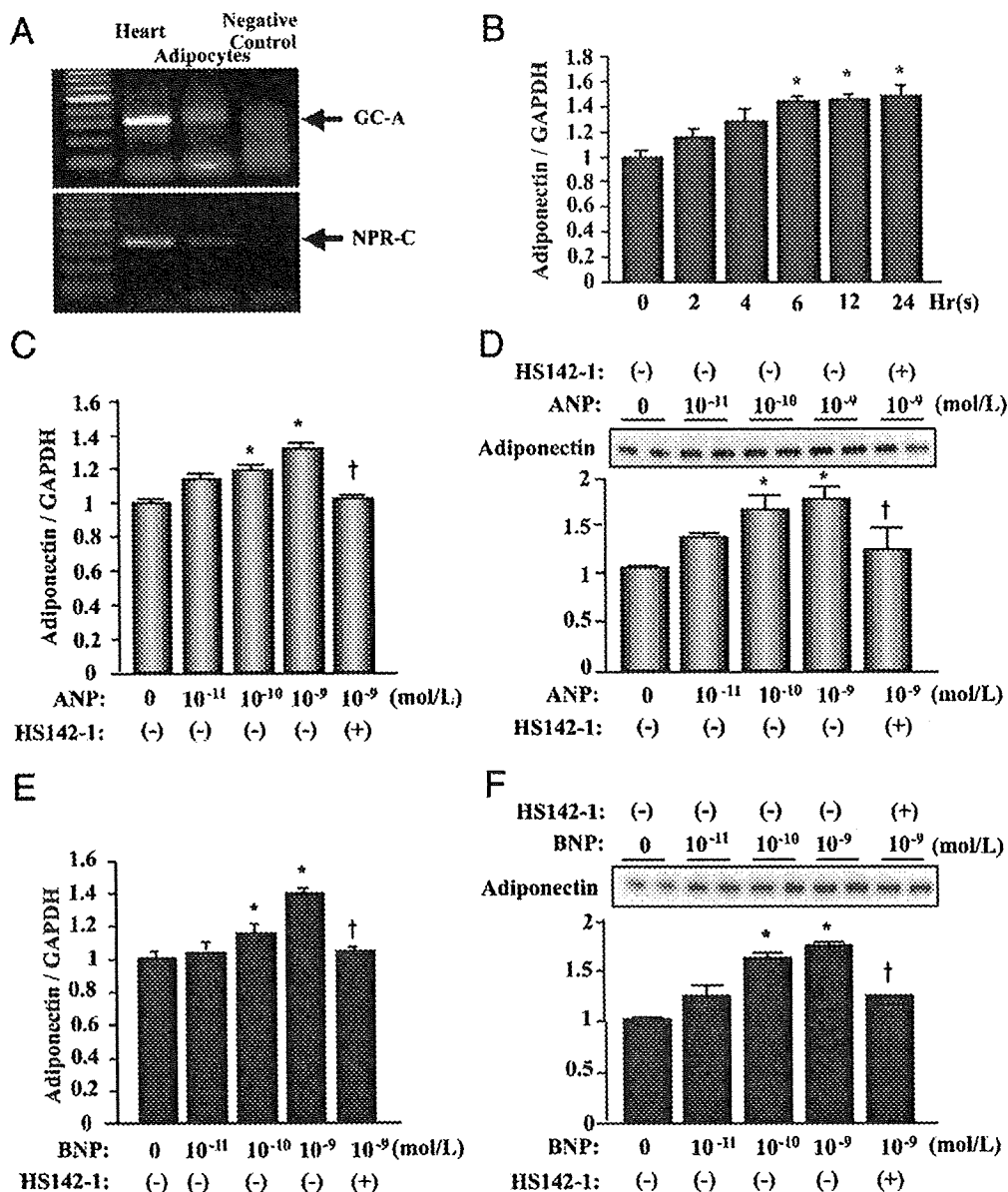


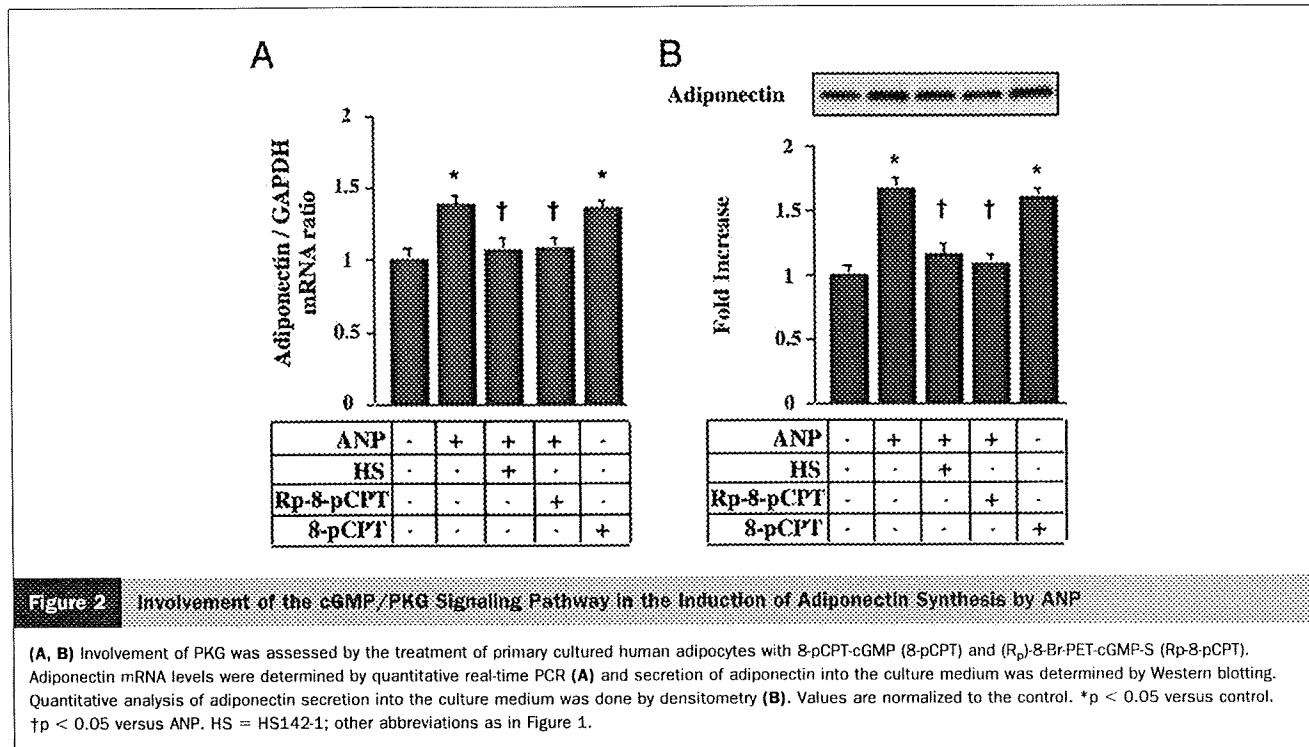
Figure 1 Effect of Natriuretic Peptides on the Expression and Secretion of Adiponectin by Primary Human Adipocytes

(A) Expression of GC-A receptors (top) and NPR-C (bottom) mRNA by primary cultured human adipocytes. Reverse-transcription PCR revealed expression of both GC-A receptors and NPR-C by human adipocytes. (B) Effect of ANP (10⁻¹⁰ mol/l) on the expression of adiponectin mRNA as determined by quantitative real-time PCR. (C) Dose-dependent effect of ANP on adiponectin mRNA expression, as determined by quantitative real-time PCR. Human adipocytes were treated with the indicated concentrations of ANP for 24 h. (D) Dose-dependent effect of ANP on adiponectin secretion into the culture medium. (Top) A representative Western blot of adiponectin. (Bottom) Quantitative analysis of adiponectin by densitometry. Values are normalized to the control. *p < 0.05 versus control, †p < 0.05 versus ANP 10⁻⁹ mol/l. (E) Dose-dependent effect of BNP on adiponectin mRNA expression, as determined by quantitative real-time PCR. (F) Dose-dependent effect of BNP on adiponectin secretion into the culture medium as determined by Western blotting. (Top) Representative Western blot of adiponectin. (Bottom) Quantitative analysis of adiponectin by densitometry. Values are normalized to the control. *p < 0.05 versus control, †p < 0.05 versus BNP 10⁻⁹ mol/l. ANP = atrial natriuretic peptide; BNP = brain natriuretic peptide; GC-A = type A guanylyl cyclase receptor; mRNA = messenger ribonucleic acid; NPR-C = natriuretic peptide receptor C; PCR = polymerase chain reaction.

pathway. These findings are important evidence that ANP and BNP regulate adiponectin production by human adipocytes.

Intravenous infusion of nesiritide (recombinant human BNP) has been reported to have beneficial hemodynamic

effects in patients with CHF (4,5). The use of ANP also has been reported to have beneficial effects in patients with acute myocardial infarction (20,21). These beneficial effects have been attributed to the cardiovascular-protective actions of natriuretic peptides, including diuresis, natriuresis, vaso-



dilation, and reduction of activity of the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin-aldosterone system (3-5). In the present study, we administered recombinant ANP to patients with CHF and observed the changes of plasma adiponectin. The plasma adiponectin level of the ANP group was increased at 1 day after the finish of ANP administration compared with that in the control group, and then returned to baseline by 7 days after the completion of administration in patients with CHF.

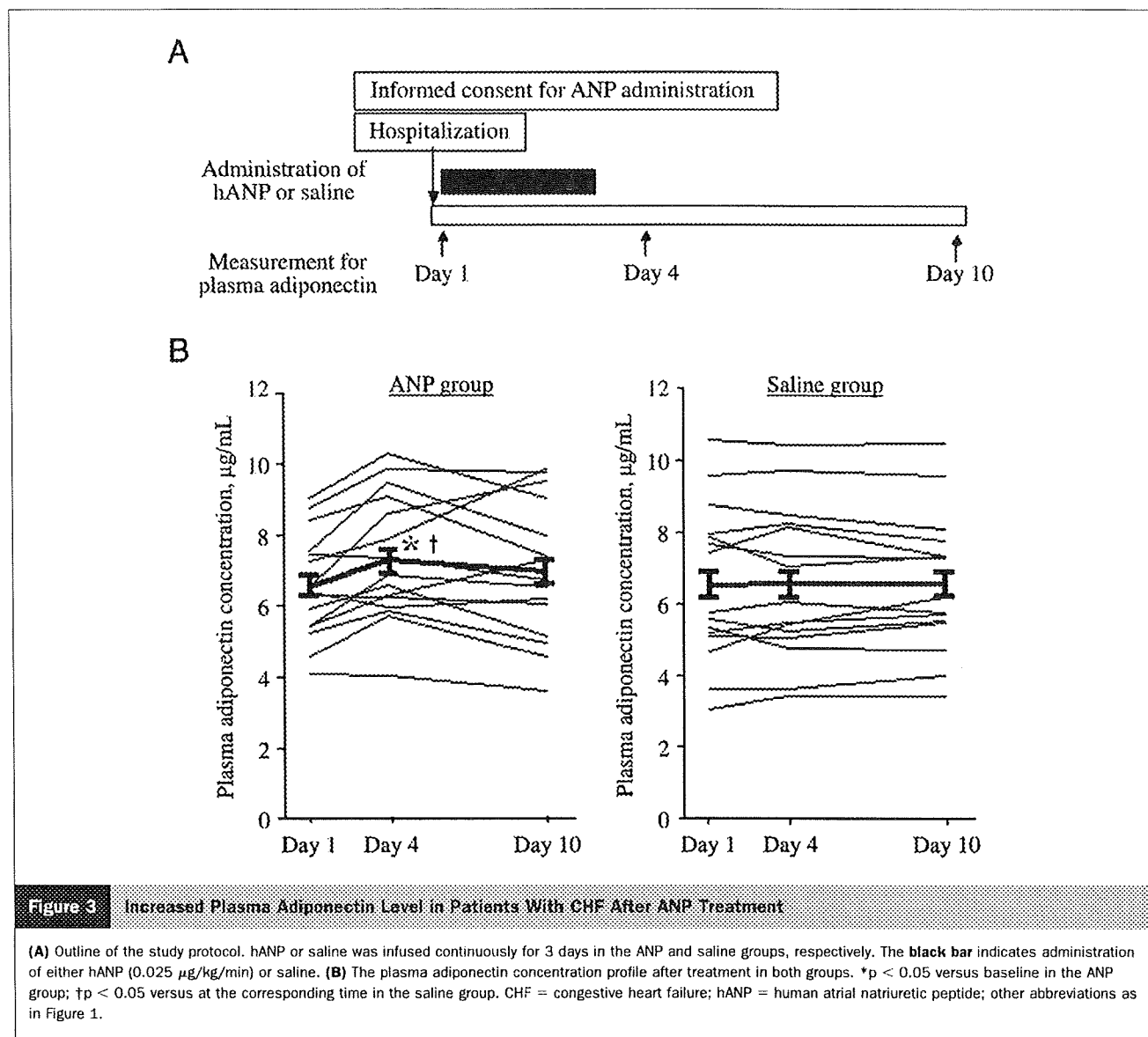
Importantly, Moro et al. (22) showed that ANP did not affect the secretion of adiponectin in human abdominal

adipose tissue from overweight women. This result may appear contradict ours, but we believe that is not the case. First, the concentration of ANP they used (10^{-6} mol/l) in the experiment of cultured adipocytes was greater than our concentration. Second, our data that recombinant ANP increased the plasma adiponectin levels were drawn from patients with heart failure, whereas the data of Moro et al. (22) were from cultured fat tissues of overweight women who underwent plastic surgery. However, they also demonstrated the potential stimulatory effect of ANP on adiponectin production from human adipose tissue in the presence of

Table 1 Clinical Characteristics of the 2 Groups

	hANP Group (n = 15)	Saline Group (n = 15)	p Value
Age (yrs)	60 ± 19	69 ± 19	NS
Sex (male/female)	9/6	10/5	NS
Heart rate (beats/min)	62 ± 11	66 ± 7	NS
Body mass index (kg/m ²)	21.4 ± 1.1	21.1 ± 1.7	NS
Systolic blood pressure (mm Hg)	116 ± 9	113 ± 9	NS
Diastolic blood pressure (mm Hg)	76 ± 12	74 ± 6	NS
NYHA functional class (II/III)	14/1	10/5	NS
LVEF by echocardiography (%)	32 ± 2	31 ± 8	NS
Plasma BNP (pg/ml)	506 ± 39	537 ± 33	NS
Other medications n (%)			
Loop diuretics	9 (60)	10 (67)	NS
Spironolactone	5 (33)	8 (53)	NS
ACEI or ARB	12 (80)	11 (80)	NS
Beta-blockers	13 (86)	12 (80)	NS

ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARB = angiotensin II receptor blockers; BNP = brain natriuretic peptide; hANP = human atrial natriuretic peptide; LVEF = left ventricular ejection fraction; NS = not significant; NYHA = New York Heart Association.



hormone-sensitive lipase inhibitor, which inhibits the formation of lipolysis-derived byproducts by ANP-induced lipolysis (22).

Recently, Yu et al. (23) demonstrated the increased ANP-induced lipolysis rates in large adipocytes compared with small adipocytes. Thus, the difference of adipocyte size between patients with CHF and obesity might contribute to the different pattern of adiponectin secretion. Finally, catecholamines also are involved in the control of lipolysis in humans (24). Thus, the prolonged exposure of high plasma level of catecholamines or the treatment with beta-adrenergic receptor blockers in patients with CHF also might affect the distinct pattern of adiponectin secretion from adipocytes. Although precise mechanisms are unknown, the human adipocytes could secrete adiponectin when the certain stress was loaded. However, it remains possible that factors such as tumor necrosis factor- α (25)

and alpha-adrenergic stimulation (26), both of which are increased in patients with CHF, may influence the expression of adiponectin or that adiponectin levels are affected by medical treatment, so further investigations are needed.

It is not clear whether ANP augments the plasma adiponectin levels in healthy subjects because of the ethical problems. However, we have reported that the plasma adiponectin level increased along with an increase of plasma BNP levels in 1,538 healthy subjects (27). These results suggest that an increase of natriuretic peptides augments the plasma adiponectin levels and exerts a cardioprotective effect in clinical settings.

Under normal conditions the adult heart utilizes predominantly fatty acids to derive the majority of its energy (28). However, metabolic remodeling such as a marked shift in substrate preference away from fatty acids toward glucose is observed in hypertrophic and failing hearts and the decrease

in fatty acid oxidation is not fully compensated for by an increase in glucose oxidation (29). Thus, the failing heart suffers from chronic energy starvation (30). Insulin resistance also is common in patients with heart failure (31). Adiponectin improves both glucose metabolism and insulin resistance via the AMPK signaling pathway (32). Therefore, we believe that the administration of recombinant natriuretic peptide has beneficial effects on cardiac energy metabolism via adiponectin in patients with CHF.

Interestingly, the plasma adiponectin level was reported to be decreased in patients with risk factors for heart failure (9,33-35) and increased along with BNP after the onset of heart failure (14). Although approximately 10% increase in adiponectin levels in the ANP group seems relatively small, this would not be the case because there was about a 20% reduction in plasma adiponectin levels in patients with coronary artery disease compared with those in control subjects (35), which leads us to believe that the 10% increase in adiponectin is important from the viewpoint of pathophysiology of heart diseases. Therefore, we hypothesized that ANP and/or BNP regulates the plasma level of adiponectin in patients with CHF and conducted this study.

Conclusions

We demonstrated that natriuretic peptides increase the production of adiponectin by human adipocytes, as well as in patients with CHF. These findings may help to shed more light on the pathophysiology of heart failure.

Acknowledgments

The authors thank Yukari Arino and Kieko Segawa for their secretarial work and Maki Miyoshi and Yoko Motomura for their excellent technical assistance.

Reprint requests and correspondence: Dr. Masafumi Kitakaze, Department of Cardiovascular Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565-8565, Japan. E-mail: kitakaze@zmf6.so-net.ne.jp.

REFERENCES

1. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
2. Stanek B, Frey B, Hulsmann M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:436-42.
3. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
4. Mills RM, LeJemtel TH, Horton DP, et al. Sustained hemodynamic effects of an infusion of nesiritide (human b-type natriuretic peptide) in heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Natrecor Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:155-62.
5. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:246-53.
6. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
7. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004;109:42-6.
8. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334-41.
9. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305-13.
10. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
11. Shibata R, Sato K, Pimentel DR, et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005;11:1096-103.
12. Shibata R, Ouchi N, Ito M, et al. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nat Med* 2004;10:1384-9.
13. Liao Y, Takashima S, Maeda N, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin-deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *Cardiovasc Res* 2005;67:705-13.
14. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;112:1756-62.
15. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-9.
16. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation* 2004;110:705-12.
17. Tsukamoto O, Minamino T, Okada K, et al. Depression of proteasome activities during the progression of cardiac dysfunction in pressure-overloaded heart of mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;340:1125-33.
18. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10:1111-4.
19. Sengenès C, Zakaroff-Girard A, Moulin A, et al. Natriuretic peptide-dependent lipolysis in fat cells is a primate specificity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R257-65.
20. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007;370:1483-93.
21. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1820-6.
22. Moro C, Klimcakova E, Lolmede K, et al. Atrial natriuretic peptide inhibits the production of adipokines and cytokines linked to inflammation and insulin resistance in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetologia* 2007;50:1038-47.
23. Yu J, Yu HC, Kim KA, et al. Differences in the amount of lipolysis induced by atrial natriuretic peptide in small and large adipocytes. *J Pept Sci* 2008;14:972-7.
24. Moro C, Galitzky J, Sengenès C, Crampes F, Lafontan M, Berlan M. Functional and pharmacological characterization of the natriuretic peptide-dependent lipolytic pathway in human fat cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:984-92.
25. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7.
26. Fasshauer M, Klein J, Neumann S, Eszlinger M, Paschke R. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Lett* 2001;507:142-6.

27. Ohara T, Kim J, Asakura M, et al. Plasma adiponectin is associated with plasma brain natriuretic peptide and cardiac function in healthy subjects. *Hypertens Res* 2008;31:825–31.
 28. Makinde AO, Gamble J, Lopaschuk GD. Upregulation of 5'-AMP-activated protein kinase is responsible for the increase in myocardial fatty acid oxidation rates following birth in the newborn rabbit. *Circ Res* 1997;80:482–9.
 29. van Bilsen M, Smeets PJ, Gilde AJ, van der Vusse GJ. Metabolic remodelling of the failing heart: the cardiac burn-out syndrome? *Cardiovasc Res* 2004;61:218–26.
 30. Shen W, Asai K, Uechi M, et al. Progressive loss of myocardial ATP due to a loss of total purines during the development of heart failure in dogs: a compensatory role for the parallel loss of creatine. *Circulation* 1999;100:2113–8.
 31. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:527–32.
 32. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002;8:1288–95.
 33. Della Mea P, Lupia M, Bandolin V, et al. Adiponectin, insulin resistance, and left ventricular structure in dipper and nondipper essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2005;18:30–5.
 34. Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595–9.
 35. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypo-adiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:85–9.
-

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, FJCC

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着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週目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

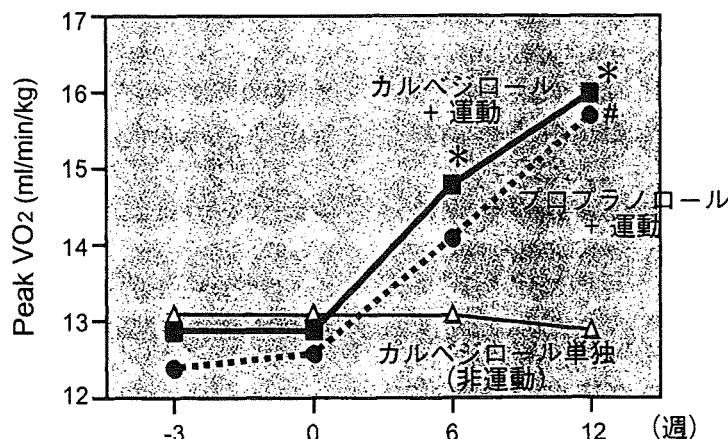


図2 心不全の運動療法とβ遮断薬.

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 VO₂) 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 VO₂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

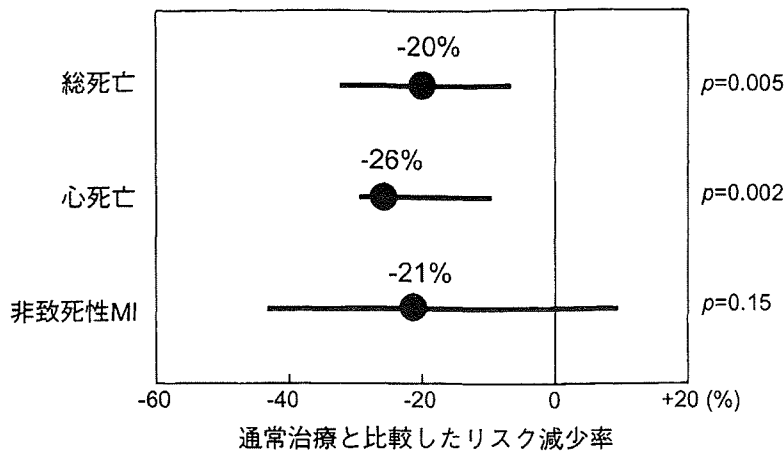


図3 冠動脈疾患患者に対する心臓リハビリテーションの予後改善効果。
 冠動脈疾患患者に対する心臓リハビリテーションの予後改善効果を検討した前向き無作為割り付け試験48編(対象患者合計8,940名)のメタアナリシスの結果、心臓リハビリテーションは通常治療に比べ総死亡を20%減少、心死亡を26%減少させた。非致死性心筋梗塞(MI)は減少傾向を示した。(文献5に基づいて作図)

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促進され、狭心症閾値が上昇し、運動耐容能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能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、運動耐容能については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。

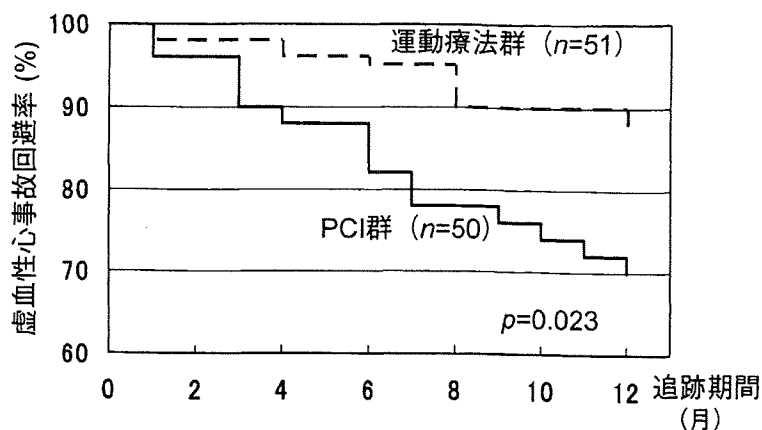


図4 安定狭心症に対する運動療法とPCIの予後改善効果の比較。

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

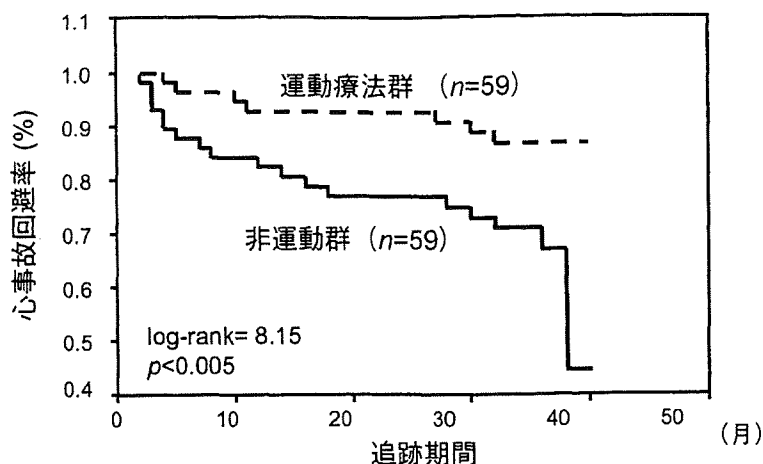
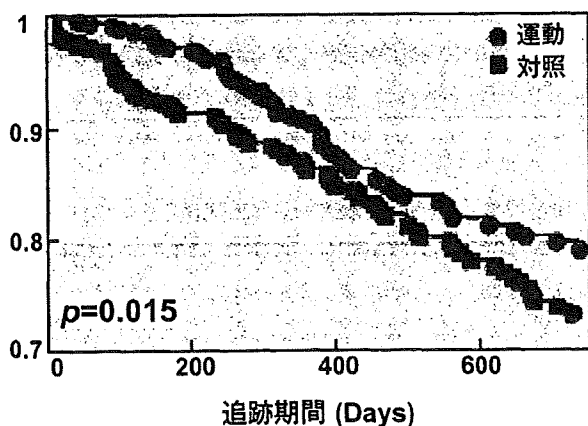


図5 冠動脈インターベンション後患者に対する運動療法の効果 (ETICA 試験). PCI後患者を運動療法群 (59名) と非運動療法群 (59名) とに無作為割付けし, 運動群は運動療法を6カ月間実施した. 対象例の50%がAMI, 69%がステント挿入患者であった. 6カ月後の再狭窄率に差はなかったが, 運動耐容能 (PVO2) およびQOLは運動療法群で有意に良好であり, 33カ月後までの心事故回避率 (心死亡, AMI, PCI, CABG) および再入院回避率は運動群で有意に良好であった. (文献21より引用)

生存率



無事故生存率 (死亡/入院回避率)

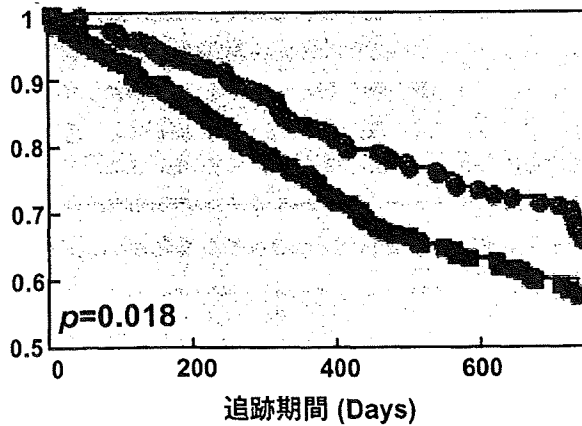


図6 慢性心不全の運動療法の長期予後改善効果. 心不全・左室機能低下に対する運動療法の報告9編におけるメタアナリシス. 801症例 (平均年齢 61歳, NYHA 2.6度, LVEF 28%, Peak VO2 15.4 ml/kg/分) を運動療法群 (395例) と対照群 (406例) とに無作為割付けした結果, 生存率, 無事故生存率とも運動療法群の方が有意に良好であった. (文献36より引用)

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

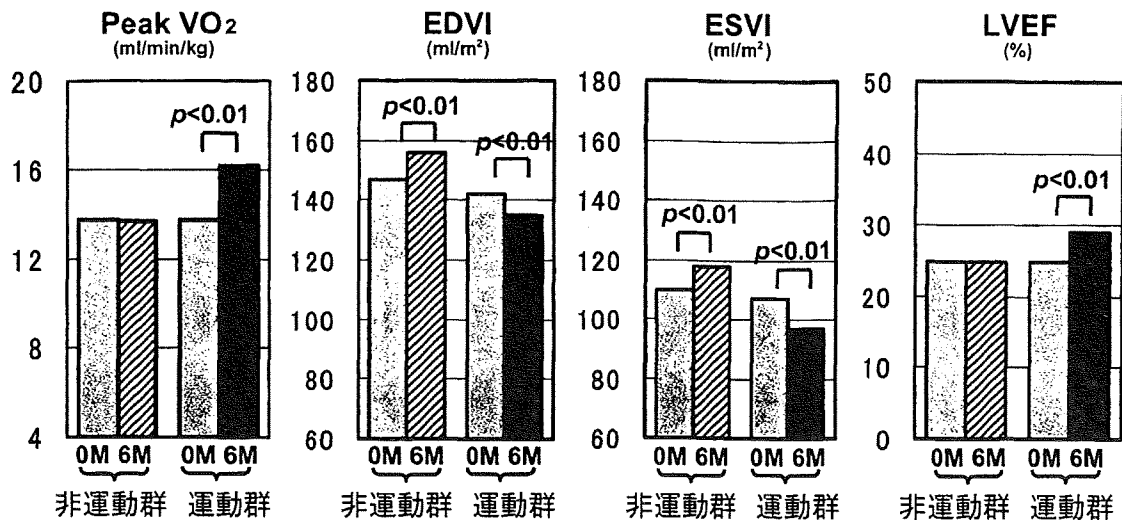


図7 心不全の運動療法の抗リモデリング効果 (ELVD-CHF試験).

慢性心不全患者90名 (LVEF25 ± 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

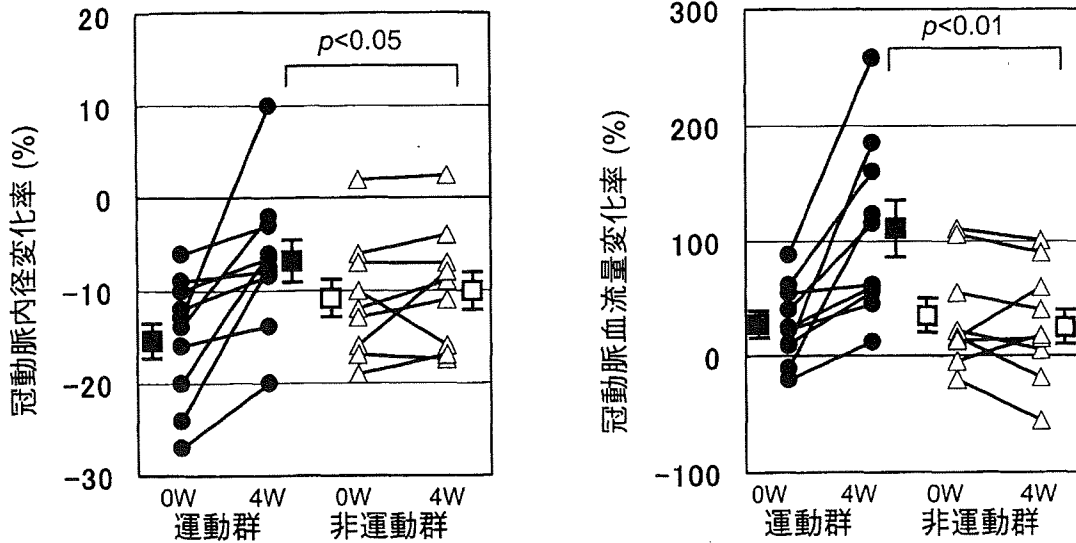


図8 冠動脈内皮機能に対する運動療法の効果。

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性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性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性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性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予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性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ると考えられている。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

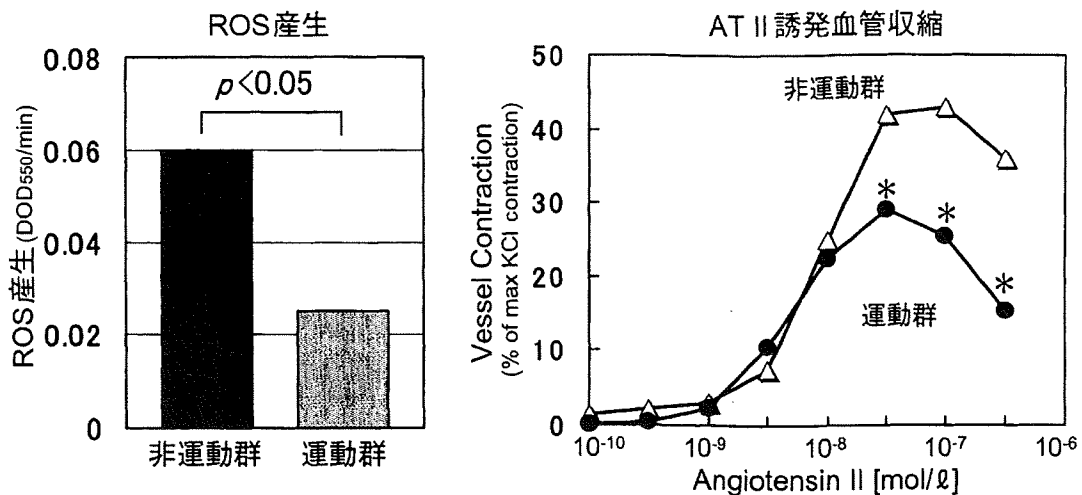


図9 運動療法による血管保護作用。

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

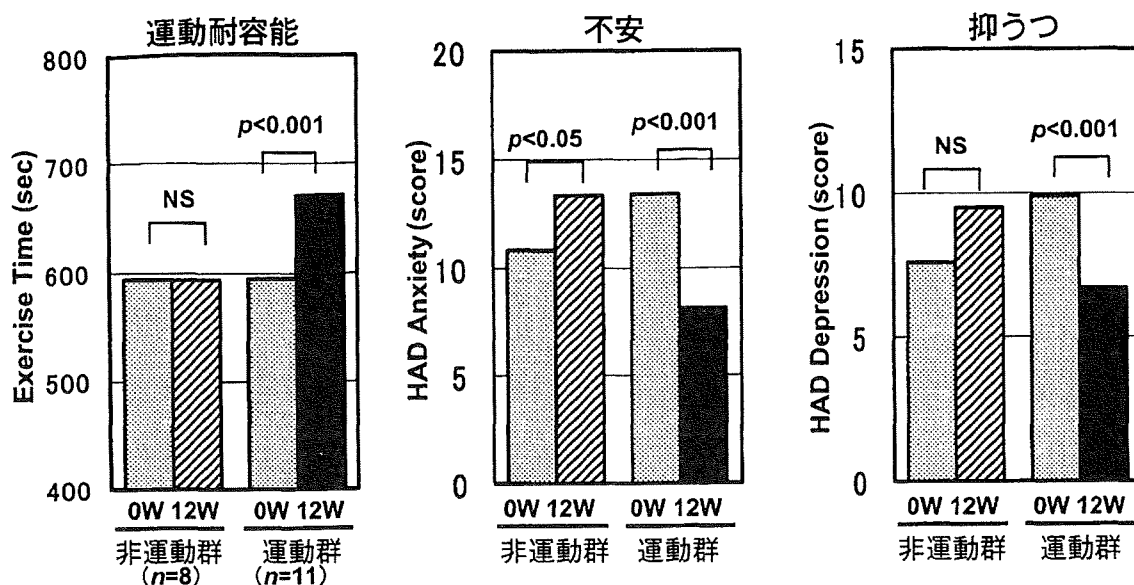


図10 ICD植え込み患者に対する運動療法の効果。
ICD植え込み患者13名を包括的心臓リハビリ12週間にクロスオーバー割付けし、前後で運動耐容能、不安抑うつスコアを評価した。非運動群では不安、抑うつスコアが悪化したのに対し、運動群では運動耐容能が増加し、不安、抑うつスコアが改善した。(文献79より引用)

はないとされる⁷⁷⁾。ただし高齢心不全患者に対する運動療法は、いまだデータが少ない。一方、心不全の基礎疾患が虚血性であっても非虚血性であっても運動療法は有効であるものの、虚血性では非虚血性に比べ運動耐容能の改善が少ないとの報告もある。β遮断薬服用の有無では効果は変わらない^{17,18)}。

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⁷⁸⁾がある。

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。これらの患者に対して運動療法を行うことにより、運動耐容能の増加とともに不安・抑鬱の軽減やQOLの改善が得られる⁷⁹⁾(図10)。

心臓リハビリテーションプログラムの運営

ここでは心臓リハビリテーションプログラムの運営について、まず心

臓リハビリの新規立ち上げに必要なものについて述べ、次にプログラム運営上の諸問題として、1)プログラムの質の管理、2)初期参加率、3)退院後継続率、4)職種間・部門間の連携について述べたあと、さらに次項で採算性について述べる。なお、心臓リハビリ実施に際しての心肺運動負荷試験、運動処方、運動療法の適応と禁忌などの具体的内容についてはガイドライン^{9,21)}および他書⁵⁾を参照されたい。

1. 心臓リハビリテーションの新規立ち上げ

米国では2,621施設もの心臓リハビリプログラムが運営され、そのほとんどが外来心臓リハビリプログラムであるのに対し、わが国では心臓リハビリ認定施設は2006年に297施設で、しかも外来心臓リハビリ実施施設は100施設以下と報告されている^{80,81)}。今後、心臓リハビリの需要の増加に伴い、新規立ち上げを計画する施設が増加すると見込まれる。

1) 新規立ち上げに必要なもの

心臓リハビリの新規立ち上げには、施設・設備などのハード面の整備とスタッフ養成・プログラム作成などのソフト面の準備が必要である(表3)。現行(平成20年改訂)の施設基準では施設(I)と(II)とがあるが、中規模以上の病院

表3 心臓リハビリテーションの新規立ち上げに必要なもの。

<p>A. ハード面</p> <p>1) 専用リハビリ室</p> <ul style="list-style-type: none"> ・施設基準：(I) は 30 m² 以上, (II) は 20 m² 以上 ・更衣・ロッカー室, 受付・待機スペースなど (外来通院型心臓リハビリ実施の場合) <p>2) 施設基準で設置が義務づけられている設備・機器</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 酸素供給装置 (2) 除細動器：自動体外式除細動器 (AED) でも可 (3) 心電図モニター装置 (4) トレッドミル又はエルゴメータ (5) 血圧計：水銀血圧計と自動血圧計の両方を設置する (6) 救急カート (7) 運動負荷試験装置：施設内に設置されていけばよい <p>3) 義務づけられていないが設置が望ましい機器</p> <ol style="list-style-type: none"> (8) 12 誘導心電計 (9) 体重計, 体脂肪率計 (10) 経皮的酸素飽和度モニター (11) 血糖測定装置 (12) 呼気ガス代謝測定装置：運動負荷検査室に設置する (13) 筋力測定装置 (14) 大型タイマーまたは時計 (15) レジスタンストレーニング用器材 (セラバンド, ダンベルなど) (16) Borg 指数表示板 (17) ストップウォッチ, 巻き尺：6 分間歩行テスト用 (18) 講義用プロジェクター・スクリーン <p>4) 教育案内ツール：説明文書, リハビリ手帳, 教育用パンフレットなど</p> <p>B. ソフト面</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) スタッフの確保：経験のある専従 PT/看護師, 専任医師, その他 (検査技師, 運動指導士, 栄養士, 薬剤師など) 2) 心臓リハビリプログラム：AMI 用, CABG 用など, 院内クリティカルパスと連携する。 3) 運動処方決定基準：心肺運動負荷試験 (CPX) に基づく処方が理想的 4) 教育プログラム：心疾患, 冠危険因子, 二次予防, 食事, 服薬, 運動などに関して, 医師/コメディカルが講義

であれば採算性を考慮すると施設 (I) の基準を取得すべきであり, また入院患者だけでは採算性に必要な症例数を確保できないことおよび心臓リハビリの予後改善効果は退院後も長期継続することによりはじめて得られることから, ぜひとも外来通院心臓リハビリが実施可能な方式とすべきである。現行の施設基準については, 他書で解説されている^{5,82)}。

2) 専用の訓練室

平成 20 年改訂の施設基準では, 少なくとも病院については 30 m² 以上, 診療所については 20 m² 以上の心臓リハビリ専用の機能訓練室が必要と規定されている。ただしこの場合の「専用」の解釈として, 心臓リハビリの運動療法を実施する時間帯については他のリハビリとは兼用できないが, 心臓

リハビリを実施する時間帯以外の時間帯において他のリハビリの訓練室として使用することは差し支えないとされている。

運動療法施設が備えるべきスペースの種類として, 1) 運動スペース (待機スペースを含む), 2) 体力測定 (負荷試験) スペース, 3) 教育スペース (講義・面談など), 4) 記録・監視スペース, 5) 緊急処置スペース, 6) ユーティリティスペース (更衣・ロッカー・受付など), が必要である。このうち運動スペースについては, たとえ狭くともストレッチ運動・エアロビクス体操用のスペースを確保し, 音楽に合わせて体操するなど楽しく運動できる工夫をすることにより, 継続率の向上を期待できる。患者説明・教育のためのスペースは心臓リハビリに必須であり, 小規模施設では講義室と個人面談室 (カウンセリング室) を兼用してもよい。しかし大規模

施設では患者数が多く、講義室でのリハビリ開始時の説明と面談室での退院後生活指導が同時進行することもあるため、講義室とは別に個人面談室があることが望ましい。

今後の心臓リハビリでは、在院日数のいっそうの短縮により、入院患者の比率が低下し外来通院患者が増加すると見込まれるので、外来参加患者向けの受付、更衣室、ロッカー、トイレなどの設置が必要である。このほか、運動前後の患者および付き添い家族用の休憩・待機スペースも必要である。

3) 設備と機器

現行の施設基準で設置が義務づけられているのは表3の1)~7)の項目である。8)~18)の機器については施設基準による義務づけはないが、包括的心臓リハビリを安全かつ有効に実施するためには設置が望ましいものである。

4) 心臓リハビリテーションに必要な職種

心臓リハビリに必要な職種として、施設基準により配置が規定されている職種と、実際の業務内容から必要と考えられる職種とを区別する必要がある。現行の施設基準 (I) では医師1名と看護師・理学療法士2名で少なくとも合計3名、施設基準 (II) では医師1名と看護師または理学療法士いずれか1名で少なくとも合計2名の医療スタッフが必要である。

実際の心臓リハビリ業務においては、患者の病態を把握し指導教育を行う上で看護師の役割が重要であり、循環器科 (CCU) 勤務を経験し、虚血性心疾患患者の心電図モニター監視や緊急対処に慣れた看護師が望ましい。また術後早期患者や高齢心不全患者の運動療法には理学療法士が必須である。このほか、ストレッチ・エアロビクス体操の際に運動指導士、患者講義に栄養士・薬剤師、運動耐容能検査・運動機器操作に臨床検査技師、心理カウンセリングに臨床心理士の参画が望ましい^{5,9,83)}。重要な点は、心臓リハビリに意欲のあるコメディカルとその活動をサポートする医師を配置することである。

5) ソフト面の整備

スタッフ以外のソフト面の整備として、運動プログラム、運動処方決定基準、教育プログラムを作成する必要があるが、これらは各施設の参加患者数、心臓リハビリ室の広さ、運動機器の種類などを考慮して具体的に決定する。この場合、すでに心臓リハビリを実施している他施設を見学に行くことにより実際のプログラム運営のイメージが具体化するので、ぜひ他施設の見学をお勧めする。

2. 運営上の諸問題

1) 心臓リハビリプログラムの質の管理

心臓リハビリを立ち上げた後は、プログラムの円滑な維持および質の管理が課題となる。具体的な課題として、心臓リハビリ業務の円滑な遂行、患者安全の確保、初期参加率の向上、長期継続率の向上が重要であり、このほか患者満足度の向上、スタッフの働き甲斐の向上、採算性の維持などが挙げられる。心臓リハビリ業務の円滑な遂行のためには、スタッフ間の意思疎通が重要であり、医師も含めた多職種カンファレンスや業務改善ミーティングを頻繁に持つことが重要である。また患者安全の確保のために、全スタッフが参加する緊急対応のシミュレーションやBLSトレーニングを実施すること、および転倒リスクや虚血・心不全リスクを有する患者をあらかじめリストアップして監視を怠らないこと、などが必要である。

なお、プログラムの質の管理に関して米国心臓学会/米国心肺リハビリテーション学会から、プログラムの質の評価指標 (performance measure) や標準的な心臓リハビリ・二次予防プログラムが備えるべき項目 (core components) が提示されている^{4,12,84,85)}。この中には、心臓リハビリプログラムへの患者紹介体制、医師による管理・監視体制、緊急対応体制、患者の医学的リスク評価、冠危険因子の評価と是正、抑うつ評価、運動耐容能評価と運動療法などが記載されており、これらの事項をきちんと整備・実践することが求められている。

2) 初期参加率の向上

心臓リハビリを最初から知っている患者はきわめて少ないため、患者の希望により病棟担当医が心臓リハビリをオーダーする方式では参加率はきわめて低くなる。心臓リハビリの有効性はエビデンスとして確立されておりガイドラインでも推奨されていることから、AMI、CABGなどの院内クリティカルパスに心臓リハビリを組み込んで、廊下歩行が可能となった時点で確実に心臓リハビリのオーダーが実施されるようなシステムにしておくことが重要である。国立循環器病センターでは、AMI患者のクリティカルパス (14日間コース) において4日目に200m歩行負荷試験に合格した後、5日目に担当医による心臓リハビリオーダーの有無とエントリーテストの結果を看護師がチェックするシステムになっている⁵⁾。これにより担当医の指示漏れを防止することができるようになった。