

図2 運動頻度と血圧の降下度の関係  
運動療法中に36回以上の運動療法に参加した例では、血圧は平均  $7.7 \pm 12.1$ mmHg の下降がみられた（開始前に比し  $p < 0.03$ ）。

ホームアップ中4分間の収縮期血圧それぞれ4回の測定結果、およびランブ負荷中は運動時間の短い方の検査の運動終了時までの1分ごとの血圧を加算し、計測回数で除して平均収縮期血圧を求め、各時期の前後の差を平均収縮期血圧降下度とした。平均収縮期血圧降下度は、運動実施期は  $5.0 \pm 3.4$ mmHg 減少で、非運動実施期は  $-1.5 \pm 3.8$ mmHg と上昇した。安静時から運動実施期にわたって5mmHg以上低下した場合を有効とすると、運動療法により27人中13人、48%が有効であった。さらに5例19%が15mmHg以上と著明な改善を示した。

#### 2. 運動頻度と血圧の降下度の関係 (図2)

非運動療法期では血圧は全く変化がなかったが、運動療法期の運動回数と前後の血圧降下度の関係を見ると、運動療法期には明らかに血圧の降下がみられた。さらに、3ヵ月間で30回以上の運動療法に参加した例では、平均  $7.7 \pm 12.1$ mmHg の下降がみられた。

3. BDIについては、非運動期前後では有意な変化はみられなかったが、運動療法により、運動前  $28.2 \pm 9.09$  から  $13.3 \pm 7.4$  と改善 ( $p < 0.01$ ) (図3)、特に問題ありと考えられる13以上の9例では、全員に改善がみられた。

#### 4. 脂質代謝への効果

中性脂肪について、運動療法開始前の採血結果が正常範囲内であった例と、異常高値であった例に分けてみると、正常範囲内の例では、前後で差がなかったのに対し、異常高値例では運動療法実施により有意に改善がみ

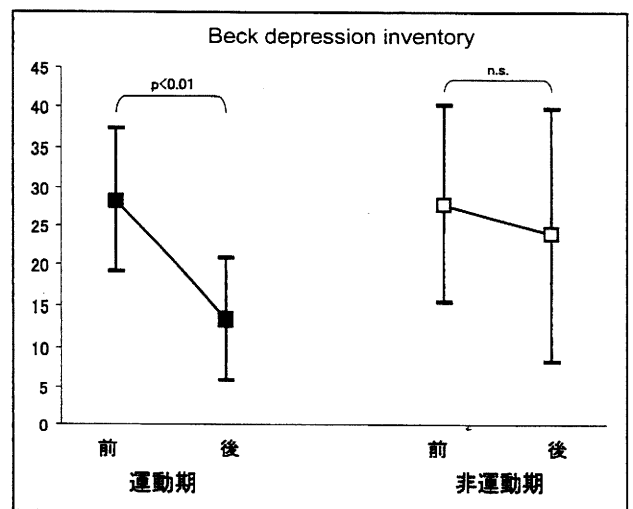


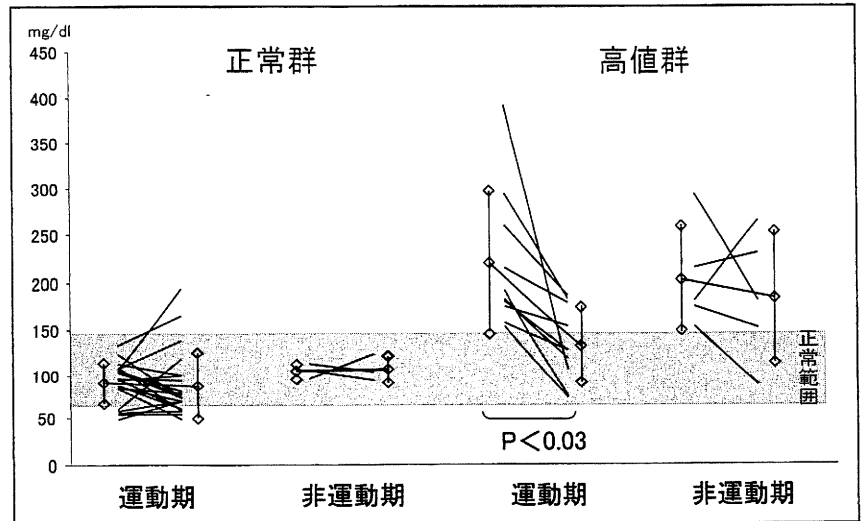
図3 Beck depression inventory (BDI) の抑うつ指数に対する運動療法の効果  
運動療法により抑うつ状態は有意に改善し、とくにBDI > 13の例では全例改善を認めた。

られた ( $p < 0.03$ ) (図4)。しかし、HDLコレステロール、LDLコレステロールについては、運動療法期、非運動療法期ともに有意な変化はみられなかった。

### 結論

本邦においても、軽症高血圧例に対する監視型運動療法に関する報告は数多くある。Nakamuraらは8週間の監視型運動療法で有意な運動耐容能の改善、ならびに血圧の低下を報告している<sup>2)</sup>。しかし、これらの報告の多くは医療施設ないしそれに準じたセッティングでの運動療法であり、一般企業内の運動施設での介入に関する報告は少ない。今回、我々は企業内の各部門連携の下、プログラムを実施し、参加者の健康と生活習慣に対する意識向上を意図した。今回の参加者の運動に対する意識は比較的高く、運動強度の変更を申し出る参加者も多く、運動期先行群では非運動期も運動を継続してしまった例が多かった。一方で、週に3回の運動に参加できなかった例も21例(65%)存在した。血圧低下については、やはり週3回以上の運動参加者での降下度が高かった。栄養指導が1回のみと不十分であったため、脂質代謝の改善は十分とはいえなかったが、中性脂肪が開始前に異常値であった例では改善がみられた。これらの効果は継続することにより、いっそう顕著となることが予想される。特に企業内でのうつ病対策が急がれる中、BDIが運動期に有意に改善した事実は、このような運動療法を軸とした介入は精神衛生管理上も有用と思われる。

図4 中性脂肪に対する運動療法の効果  
 運動前から中性脂肪が正常であった例  
 では変化はみられなかったが、高脂血  
 症例では中性脂肪は低下した。



以上より、企業内での高血圧に対する運動療法を軸とした生活習慣改善プログラムは有効と考えられ、今後は検診で生活習慣の改善や運動習慣の獲得を示指された例を、どのようにこのプログラムに導入していくか、工夫が必要と考えられた。

謝 辞

ご協力いただきましたフクダ電子株式会社・インターリハ株式会社の皆様には厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) Beck AT, Steer RA, Brown GK. Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II). The Psychological Corporation 1996. San Antonio TX. USA.
- 2) Nakamura M, Itoh H, Yanagisawa E, et al : The efficacy of aerobic exercise therapy on hypertensive patients with mild cardiac complications. Ann Acad Med Singapore 1992 ; 21 : 38-41.

## 動脈硬化関連因子の既往を有さない閉塞性睡眠時無呼吸患者の血管内皮機能についての検討

土屋 絢子, 長田 尚彦, 黄 世捷, 高井 学  
 出雲 昌樹, 石橋 祐記, 下郷 卓史, 林 明生  
 木田 圭亮, 米山 喜平, 高橋 英二, 鈴木 健吾  
 明石 嘉浩, 大宮 一人, 三宅 良彦

### 要 約

目的：閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea; OSA）は動脈硬化を促進すると言われている。動脈硬化の初期変化は血管内皮障害であると言われており、その評価法のひとつに、上腕動脈の血管径より求められるFMD（flow-mediated vasodilation）がある。今回OSA患者の初期動脈硬化所見である血管内皮機能障害を進展させる因子について検討を行った。

方法と結果：対象はOSA疑いで当院を受診した63名（男性58名、女性5名）、60歳以下で、動脈硬化性疾患、糖尿病、高血圧などの治療歴や既往歴のないOSA患者（apnea hypopnea index; AHI  $\geq$  5）である。

これらの患者に24時間血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring; ABPM）、血液検査、FMD検査を行い、FMD 5%以上の正常群と5%未満の動脈硬化群の比較を行った。2群間で年齢、AHI、中性脂肪、24時間平均血圧、夜間平均血圧、夜間最低血圧、就寝前血圧には有意差を認め、さらに多変量解析を行い、FMDに関連していたのは年齢とAHIであった。

結論：明らかな糖尿病や高血圧を有しない中高年のOSA患者にとって、早期の動脈硬化進展に最も関与していたのは年齢とOSAの重症度であった。

### はじめに

閉塞性睡眠時無呼吸症候群（obstructive sleep apnea: OSA）は単なる眠気などの自覚症状の原因としてだけでなく、動脈硬化性疾患や心疾患発症の背景としても注目されるようになってきている<sup>1)</sup>。

動脈硬化の初期段階の判定には血管内皮機能が有用とされており<sup>2)</sup>、flow mediated vasodilation (FMD)は血管内皮機能障害の指摘には最もすぐれた検査法と考えられている。これまでに、血管内皮機能障害の程

度が将来の心血管イベントを予測するという報告は多数認められている<sup>3,4)</sup>。また、OSAが血管内皮機能に対して悪影響を及ぼすとした報告も多数ある<sup>5)</sup>。機序としてはOSAによる低酸素、胸腔内圧の変化や加齢などの要因が高血圧症や高脂血症を引き起こし、動脈硬化を促進すると言われており、そこからOSAも血管内皮障害を引き起こすなどの報告もある<sup>6)</sup>。

しかし、OSAに伴う高血圧や脂質代謝異常が動脈硬化を促進するのか、OSA自体が動脈硬化の促進因子なのかどうかについてはこれまでに十分な検討が行われていない。

そこで今回の研究では、加齢性変化を最小限にする

聖マリアンナ医科大学病院循環器内科  
 (受領：平成22年7月29日)

ために、60歳以下の動脈硬化性疾患の既往を有さないOSA患者に対してFMDを施行した。

もしOSAそのものが動脈硬化を促進するのであれば、OSAの治療はより早期の介入が望まれ、またOSAに伴う二次性高血圧症が動脈硬化を促進するのであればOSA患者における血圧管理がより厳密に行われるべきである。

今回の研究は、OSA患者における動脈硬化の初期段階の内皮機能障害に関連する因子が何であるかを調査することを目的とした。

## 方 法

### 対 象

当院に2007年9月から2009年10月まで、日中の傾眠やいびき、無呼吸を主訴に来院した患者の中で、AHI (apnea hypopnea index) が5回/時間以上の睡眠時無呼吸を有し、60歳以下で明らかな動脈硬化性疾患や高血圧、糖尿病などの既往歴がなく、内科的な内服治療歴のない患者を対象とした。自覚的な眠気の評価はESS (Epworth Sleepiness Scale) を使用した。

### Polysomnography

睡眠時無呼吸の評価はスリープウォッチャーE<sup>®</sup>シリーズ (コンプメディクス製、オーストラリア) またはPolymate<sup>®</sup> (TEAC社製、日本) を使用し、入院して評価を行った。睡眠状態に関しては、脳波・眼電図・オトガイ (下顎) 筋の筋電図の記録を行った。また、呼吸状態に関しては、ジェミニセンサを使用し鼻と口からの両者の気流を感知し記録を行い、ストレンゲージセンサを使用し胸腹の呼吸運動の記録を行った。その上で、指先にパルスオキシメトリーを装着し、動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) を検出した。鼻・口気流の停止が10秒間以上持続したものを無呼吸と定義し、鼻・口気流の減少 (通常気流の50%以上の低下) が10秒以上持続したもの、または50%未満であっても、3%以上の酸素飽和度低下を伴ったものを低呼吸と定義した。睡眠1時間あたりの無呼吸および低呼吸の回数をAHI (回/時間) とした。睡眠中のSpO<sub>2</sub> 90%以下の割合を算出した。以上の測定項目を記録後、専属の睡眠担当の検査技師による以下の項目に関するマニュアル解析を行った。Cheyne-Stokes呼吸は、アメリカ睡眠医学会 (AASM) の定義により<sup>7)</sup>、呼吸の振幅が徐々に増加・減少するパターンが最低3回の周期で認められ、AHI 5以上の中枢型無呼吸や低呼吸があることとし、漸増・漸減する周期的呼吸変化が最低10分

以上持続することとした。

### 血液検査

すべての患者に血液生化学検査を施行し、血清クレアチニン、総コレステロール、中性脂肪、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、空腹時血糖、HbA1c、高感度CRP (C-reactive protein) を測定した。

### 24時間血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring : ABPM)

ABPMは、FM-800<sup>®</sup> (フクダ電子社製、日本) を用いて、PSG検査とは異なる日程で外来にて施行した。解析方法はKarioらによる解析方法を用いた<sup>8)</sup>。右上腕にカフを巻き付けて、30分ごと、24時間連続して血圧測定を行った。ABPMの指標は下記の通りである (Fig. 1)。

24時間血圧：24時間のすべての血圧の平均

睡眠時血圧：睡眠時間帯の血圧の平均

覚醒時血圧：覚醒時間帯の血圧の平均

早朝血圧：起床後2時間の平均血圧

起床前血圧：起床前2時間の平均血圧

就寝前血圧：就寝前2時間の平均血圧

夜間最低血圧：夜間最低時を含む平均2時間の血圧

### 血管内皮機能検査

血管内皮機能の評価である上腕動脈のFMDは、室温・湿度を適切に調節した検査室にて、安静空腹時に

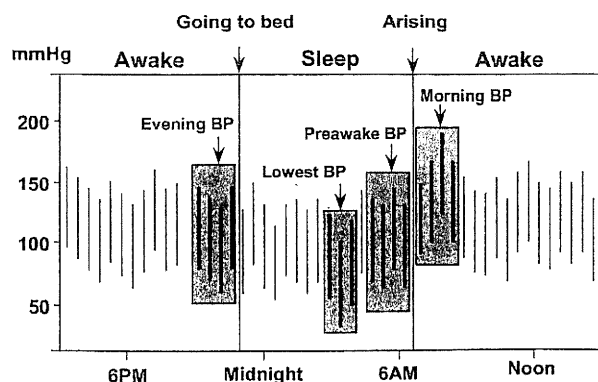


Fig. 1 ABPM data obtained the oscilloscopic method were analyzed according to methods described by Kario et al.<sup>8)</sup> The time zone of blood pressure: 24 h BP, average 24 h BP using ABPM; night BP, average BP during sleep at night; daytime BP, average BP during the rest of the day; BP 1 h before sleep, average BP of 4 readings 2 h before sleep; lowest BP, average BP of 4 readings centered on the lowest reading during sleep; preawake BP; average of 4 readings during the 2 h just before awakening; morning BP, average of 4 readings during the 2 h immediately after awakening.

測定した。測定には、上腕動脈 FMD 測定専用機である UNEXEF18G® (UNEX Inc., 名古屋) を用いた。収縮期血圧の約 50 mmHg 高い圧で上腕を血圧測定用マシネットです 5 分間駆血し、安静時上腕動脈径を基準としたときの駆血解除後 (反応性充血後) の上腕動脈径の拡張率を求め、FMD とした。その後、上腕動脈血管径が安静時径に復した後、ニトログリセリン 75  $\mu$ g (1/4 錠) を舌下投与し、投与前と投与 5 分後、UNEXEF18G にて上腕動脈径を観察し、最大拡張径の安静時径 (ニトログリセリン投与前) に対する変化率を血管内皮非依存性拡張反応 (nitroglycerine-mediated dilation: NMD) として求めた。

FMD と NMD の正常値は報告によりばらつきがあり、FMD 5 ~ 15%, NMD 7 ~ 20% と言われている<sup>9)</sup>。今回は FMD の cutoff 値を 5% とし、5% 以上を正常群、5% 未満を動脈硬化群と定義した。

#### 統計学的解析

測定値はすべて平均値  $\pm$  標準偏差を用いて示した。正常群と動脈硬化群の 2 群間の比較は、対応のない t 検定と  $\chi^2$  検定を用いて行った。統計学的有意差は p 値が 0.05 未満とした。単変量解析にて有意差をもった因子を用いて、stepwise 方式の重回帰解析を行った。

#### 倫理的配慮

本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認 (承認番号 1603) を受けており、エントリーさ

れた全患者には説明による研究への同意を得た。

## 結 果

### 1. 患者背景

本研究の対象者は 63 名 (男性 58 名, 平均年齢 43.3  $\pm$  11.1 歳) であり、FMD 5% 以上の正常群は 31 名、5% 未満の動脈硬化群は 32 名であった。全患者の平均身長は 168.5  $\pm$  7.1 cm, 平均体重は 79.6  $\pm$  17.8 kg, 平均 BMI は 27.9  $\pm$  5.7 kg/m<sup>2</sup> であった (Table 1, 2)。両群間の睡眠に関連した各パラメーターは、AHI は動脈硬化群で 51.1  $\pm$  22.5 回/時間と、正常群の 32.4  $\pm$  25.2 回/時間に比較して有意に高値であった (p < 0.01)。その他、覚醒反応指数 (49.2  $\pm$  22.0 vs. 38.0  $\pm$  22.9 回/時間) と SpO<sub>2</sub> 90% 以下の時間 (14.5  $\pm$  22.9 vs. 6.3  $\pm$  10.3%) は動脈硬化群で高い傾向を示した。しかしながら眠気の自覚症状の評価である ESS をはじめ、REM 睡眠の時間や深睡眠 (Stage 3 + 4) の時間などは両群間に有意差は認められなかった。NMD は動脈硬化群が 15.4  $\pm$  7.9% であり、正常群は 15.4  $\pm$  4.1% と両群間に有意差はなく、NMD が 10% 以下の細動脈硬化を示した症例は認められなかった。

採血結果では中性脂肪値が唯一動脈硬化群で高値を示した (208.4  $\pm$  142.8 vs. 146.4  $\pm$  92.1 mg/dl) 以外は、高感度 CRP, 血糖値を含めてその他両群間に差は認めなかった。

Table 1 All subjects baseline characteristics.

Age (yr)	43.3 $\pm$ 11.1	Cre (mg/dl)	1.1 $\pm$ 1.7
Height (cm)	168.5 $\pm$ 7.1	T-chol (mg/dl)	209.2 $\pm$ 32.0
Weight (kg)	79.6 $\pm$ 17.8	TG (mg/dl)	176.9 $\pm$ 122.8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.9 $\pm$ 5.7	HDL (mg/dl)	49.7 $\pm$ 16.0
Sex (male/female) (n)	58/5	LDL (mg/dl)	135.5 $\pm$ 30.4
AHI (n/hr)	41.6 $\pm$ 25.5	CRP (mg/dl)	0.16 $\pm$ 0.13
Arousal index (n/h)	43.5 $\pm$ 23.0	FPG (mg/dl)	107.3 $\pm$ 15.6
3% ODI (n/h)	42.0 $\pm$ 26.7	HbA1c (%)	5.2 $\pm$ 0.4
4% ODI (n/h)	34.7 $\pm$ 27.5	24 h BP (mmHg)	128.5 $\pm$ 12.1
REM (%)	13.3 $\pm$ 5.5	Day BP (mmHg)	134.9 $\pm$ 12.9
SpO <sub>2</sub> 90% (%)	10.3 $\pm$ 18.0	Night BP (mmHg)	118.5 $\pm$ 13.3
FMD (%)	5.5 $\pm$ 2.8	Evening BP (mmHg)	128.2 $\pm$ 15.0
NMD (%)	15.4 $\pm$ 6.0	Lowest BP (mmHg)	111.7 $\pm$ 13.6
ESS	11 $\pm$ 5.3	Preawake BP (mmHg)	120.4 $\pm$ 13.2
		Morning BP (mmHg)	135.3 $\pm$ 13.5

Definition of abbreviations; BMI: body mass index, AHI: apnea hypopnea index, ODI: oxygen desaturation index, REM: rapid eyeball movement, FMD: flow mediated dilatation, NMD: endothelium independent nitroglycerine mediated vasodilation, ESS: Epworth sleepiness scale. T-chol: total cholesterol, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, CRP: C-reactive protein, FPG: fasting plasma glucose, TG: triglyceride.

**Table 2** Parameters baseline characteristics.

Group (n)	FMD < 5 (32)	5 ≤ FMD (31)	p value
Age (yr)	47.4 ± 9.9	39.3 ± 10.8	p < 0.01
Height (cm)	167.4 ± 7.0	169.5 ± 7.2	p = 0.24
Weight (kg)	79.3 ± 14.7	79.8 ± 20.5	p = 0.89
BMI	28.2 ± 4.6	27.7 ± 6.6	p = 0.74
AHI (n/hr)	51.1 ± 22.5	32.4 ± 25.2	p < 0.01
Arousal index (n/hr)	49.2 ± 22.0	38.0 ± 22.9	p = 0.05
3%ODI (n/hr)	51.3 ± 25.8	33.1 ± 24.8	p < 0.01
4%ODI (n/hr)	43.3 ± 28.0	26.4 ± 24.6	p < 0.05
REM (%)	12.9 ± 5.6	13.7 ± 5.4	p = 0.56
SpO2 90% (%)	14.5 ± 22.9	6.3 ± 10.3	p = 0.69
FMD (%)	3.3 ± 1.3	7.7 ± 2.2	p < 0.01
NMD (%)	15.4 ± 7.9	15.4 ± 4.1	p = 0.99
ESS	11.8 ± 5.1	10.7 ± 5.6	p = 0.50

Definition of abbreviations; BMI: body mass index, AHI: apnea hypopnea index, ODI: oxygen desaturation index, REM: rapid eyeball movement, FMD: flow mediated dilation, NMD: endothelium independent nitroglycerine mediated vasodilation, ESS: Epworth sleepiness scale.

**Table 3** Parameters baseline characteristics.

Group(n)	FMD < 5 (32)	5 ≤ FMD (31)	p value
Cre (mg/dl)	1.4 ± 2.4	0.9 ± 0.2	p = 0.18
T-chol (mg/dl)	211.8 ± 33.7	206.6 ± 30.6	p = 0.51
TG (mg/dl)	208.4 ± 142.8	146.4 ± 92.1	p < 0.05
HDL (mg/dl)	49.8 ± 13.8	49.6 ± 18.1	p = 0.95
LDL (mg/dl)	137.2 ± 28.6	133.8 ± 32.4	p = 0.67
CRP (mg/dl)	0.13 ± 0.12	0.20 ± 0.14	p = 0.12
FPG (mg/dl)	102.2 ± 11.9	110.9 ± 17.1	p = 0.07
HbA1c (%)	5.2 ± 0.4	5.1 ± 0.4	p = 0.22
24 h BP (mmHg)	132.2 ± 12.3	125.0 ± 10.8	p < 0.05
Awake BP (mmHg)	137.4 ± 12.9	132.1 ± 12.5	p = 0.02
Night BP (mmHg)	122.2 ± 14.7	114.8 ± 10.7	p < 0.05
Evening BP (mmHg)	132.2 ± 15.6	124.2 ± 13.6	p < 0.02
Lowest BP (mmHg)	115.9 ± 15.4	107.6 ± 10.2	p < 0.05
Preawake BP (mmHg)	122.8 ± 15.0	117.9 ± 10.8	p = 0.14
Morning BP (mmHg)	139.8 ± 12.8	130.9 ± 12.8	p < 0.01

Definition of abbreviation; Cre: creatinine, T-chol: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL: high density lipoprotein cholesterol, LDL: low density lipoprotein cholesterol, CRP: C reactive protein, FPG: fasting plasma glucose, BP: blood pressure.

## 2. ABPM の結果の比較

ABPM のパラメーターの結果を Table 3 に示す。

24 時間平均血圧 (132.2 ± 12.3 vs. 125.0 ± 10.8 mmHg), 夜間平均血圧 (122.2 ± 14.7 vs. 114.8 ± 10.7 mmHg), 就寝前平均血圧 (132.2 ± 15.6 vs. 124.2 ± 13.6 mmHg), 夜間最低血圧 (115.9 ± 15.4 vs. 107.6 ± 10.2 mmHg), 早朝血圧 (139.8 ± 12.8 vs. 130.9 ± 12.8 mmHg) などの指標は有意に動脈硬化群で高値を示した。その他覚醒時日中平均血圧などの指標には両群間に有意差は認められなかった。

## 3. FMD を規定する因子について

単変量解析にて有意と認められた指標は年齢, AHI,

中性脂肪, 24 時間平均血圧, 夜間平均血圧, 就寝前平均血圧, 夜間最低血圧, 早朝血圧であったため, これらの因子を使用して stepwise 式による重回帰解析を行った。最終的には FMD を規定する因子として残ったのは年齢 (F 値 12.2) と AHI (F 値 13.0) であった。

## 考 察

### 1. これまでの OSA 患者における動脈硬化についての検討

動脈硬化のマーカーである内頸動脈の intima-media thickness (IMT) は, 重症な OSA であるほど有意に

肥厚しているという報告がある<sup>10)</sup>。我々の施設のこれまでの先行研究においても OSA 患者の IMT は肥厚しているという結果であったが、その患者の有する動脈硬化関連因子が増えることにより IMT はさらに厚くなるという結果であった<sup>11)</sup>。一方これらの異常が持続的陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure : CPAP) による OSA 治療介入により改善することも研究報告されている<sup>12)</sup>。これまでの報告をまとめてみると OSA は高血圧や糖尿病とは独立して動脈硬化の発症、進展に関与し<sup>13)</sup>、同時に冠危険因子である高血圧、糖尿病、高脂血症などの病態も悪化させていると考えられる。また血管内皮機能が OSA 患者では障害されていることや、可溶性接着因子 (soluble intercellular adhesion molecule-1)、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor) などの動脈硬化進展因子が OSA 患者の血中で高値を示すことなども報告されている<sup>14,15)</sup>。

しかしながら OSA 患者の動脈硬化発症のメカニズムについてはまだ十分な検討が行われておらず、特に OSA 患者の動脈硬化進展に関わっている ABPM を使用して検討した研究はほとんどない。

## 2. OSA 患者における動脈硬化進展のメカニズムについて

OSA が動脈硬化を進行させる因子としていくつかの機序がこれまで考えられている<sup>6,10,13-15)</sup>。OSA が間欠的低酸素血症と二酸化炭素蓄積を引き起こすことにより、睡眠中の正常な自律神経や血行動態に影響を及ぼし、この反応が一晩中繰り返し起こることにより、末梢血管の収縮などに関与しているとされている<sup>16)</sup>。また OSA では夜間に血圧が上昇することにより、交感神経活性亢進、血管攣縮、炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性などが複雑に絡み合って動脈硬化が進行するとされている<sup>17,18)</sup>。しかしながら OSA では高血圧<sup>19)</sup>、脂質異常症<sup>20)</sup>、糖尿病<sup>21)</sup>などの動脈硬化を促進する疾患の合併も多い。今回の研究結果では OSA の早期動脈硬化を促進する因子としては、年齢と AHI の値で示される無呼吸の重症度が独立した因子であった。

今回の我々の検討では 60 歳以下の、動脈硬化性疾患を有しない、糖尿病などの指摘がない対象者となっている。これまで血管内皮障害に年齢の要因が関わっているとの報告は多数認められる<sup>22)</sup>。今回の研究結果もこれを支持するものである。高齢者になると、加齢により血管内皮機能は低下していき、また様々な合併

疾患を有する確率が高くなっていく。このために今回の検討においても加齢の要因を最小限にするために、60 歳以下の患者を対象にしたが、それでも年齢の要因は極めて重要な因子であった。

これまで、OSA の重症度と血管内皮機能障害の重症度の検討が報告されており、OSA が重症であるほど血管内皮機能障害が強い、動脈硬化の程度が強いとされている<sup>23)</sup>。この背景に重要とされていたのは低酸素血症による酸化ストレスの増大や交感神経活性の上昇などである。特に低酸素血症の程度が高血圧発症、酸化ストレスの増大、炎症を惹起しているとされている<sup>24,25)</sup>。しかしながら我々の検討においては、SpO<sub>2</sub> 90% 以下などの低酸素の指標は有意な指標ではなかった。我々の対象者では SpO<sub>2</sub> 90% 以下の時間は平均で 10.3% 程度であり、最重症型の著しい低酸素血症を引き起こしている症例が少なかったことも要因の一つであるかもしれない。低酸素血症の強い症例が多い対象者の場合には、その程度により血管内皮障害の程度に影響する可能性があると考えられる。しかし我々の対象者は低酸素が著しい症例が少ない対象者であったためにこの影響は少なくなったと考えられた。

その他これまでの結果と異なった要因として以下のことが考えられる。平均の BMI が 27.9 であり、著しい肥満の症例が少なかったことなども関与している可能性がある。肥満が著しい対象者が多いと、肥満低換気症候群などがあり、低酸素が生じやすい可能性がある<sup>26)</sup>。また我々の対象者は全例に ABPM を施行しているために、24 時間にわたり血圧高値が全くないという症例は約 30% 前後しかなく、本研究では高血圧の影響は完全には除外していないため、これまでの研究対象者とは異なった可能性がある。しかし夜間血圧や早朝血圧などが血管内皮機能に対してどのような影響を与えるかを検討することができた。本研究では明らかな高血圧を有し、高血圧治療を行っている症例は除外されている。このことは OSA 由来と考えられる未治療高血圧患者が存在するため、OSA が重症になり夜間血圧に影響を及ぼし血管内皮機能を低下させた症例が含まれたと考えられる。本研究においても 24 時間平均血圧、夜間血圧、夜間最低血圧などの夜間血圧の因子は単変量解析において有意な指標となった。しかし最終的な多変量解析においてはこれらの因子は消え、OSA の重症度の指標である AHI だけが有意な因子となった。我々の施設の Nagata らは、OSA の重症度と血圧の影響に関する検討を行い、OSA が重症

になるにつれ夜間、日中の血圧に影響すると報告している<sup>27)</sup>。このことより本研究対象者では OSA が重症になることにより、夜間血圧や交感神経緊張が亢進することにより内皮機能障害が進行していると考えられた。

### 3. 本研究の限界と展望

本研究では完全には高血圧の影響を除外できなかったため ABPM を行い、24 時間の血圧がすべて正常であり、糖尿病、脂質異常などの関与もない OSA の対象者を抽出し、動脈硬化の要因を探っていく必要がある。しかしながら本邦における中等症以上の OSA のメタボリック症候群の合併率は約 40 ~ 60% 程度とも言われ<sup>28)</sup>、我々の患者においても高血圧が 24 時間コントロールされている症例が 30 ~ 40% 程度であることを考慮すると、OSA の中では全くの血圧、脂質、糖尿病、体重などがすべて正常である症例は極めて少ないと推測される。しかしこの様な症例が集まることにより、さらなる動脈硬化の初期変化に及ぼす要因が解明されると思われる。

また対象者が 63 名であり、症例数が少ないことも本研究の限界であると思われる。今後はさらなる症例を加え、経時的な変化、心血管イベントに与える影響などの検討が加えられることが望ましい。また本研究は男性が全体の 92% であり、対象者に女性の比率が増加してきた場合は、この結果が変化してくる可能性はあると考えられる。

本研究の結果からは明らかな糖尿病や高血圧のない症例においては動脈硬化の進行に最も重要な因子は年齢と OSA 重症度であった。このことからすると糖尿病などを有しない OSA 患者にとって CPAP などにより OSA をコントロールすることは動脈硬化の進展抑制にもつながると考えられた。

### 結 語

明らかな糖尿病や高血圧を有しない中高年の OSA 患者にとって、早期の動脈硬化進展に最も関与していたのは年齢と OSA の重症度であった。OSA 患者の動脈硬化の進展抑制のためには、CPAP などによる OSA のコントロールが重要と考えられた。

稿を終えるにあたり、夜間 PSG 検査を施行していただきました聖マリアンナ医科大学病院臨床検査部の小口由美さん、中山美奈さん、佐久美哲也さん、神澤葉子さん、今山朋子さんに感謝いたします。そして細

部にわたり終始御指導を頂きました聖マリアンナ医科大学 循環器内科のスタッフに心より感謝の意を表します。

### ABSTRACT

#### Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Impaired Endothelial Function without Past History of Arteriosclerosis

Ayako TSUCHIYA, Naohiko OSADA, Seishou KOU, Manabu TAKAI, Hiromitsu SEKIZUKA, Masaki IZUMO, Yuki ISHIBASHI, Takashi SHIMOZATO, Akio HAYASHI, Keisuke KIDA, Kihei YONEYAMA, Eiji TAKAHASHI, Kengo SUZUKI, Yoshihiro AKASHI, Kazuto OMIYA and Fumihiko MIYAKE

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine*

**Background:** Obstructive sleep apnea (OSA) is an independent risk factor for arteriosclerosis and cardiovascular events. Endothelial dysfunction is an early event in the development of arteriosclerosis, that can be assessed non-invasively based on flow-mediated brachial artery vasodilation (FMD) measurements. The association between OSA and cardiovascular arteriosclerosis has not been fully elucidated; direct influence of OSA on endothelial impairment, however, has been suggested.

**Objectives:** The study investigated and assessed several factors that could affect endothelial function in middle-aged OSA patients (apnea hypopnea index; AHI  $\geq 5$ ) without any history of cardiovascular disease, including hypertension and diabetes mellitus.

**Methods:** Sixty-three patients (< 60 years) underwent overnight polysomnography and ambulatory blood pressure monitoring on two separate days. Blood samples and FMD were evaluated. All patients were stratified into the arteriosclerosis group (FMD < 5%) or control group (FMD  $\geq 5\%$ ).

**Results:** Significant differences in age, AHI, triglyceride, 24-h blood pressure (BP), sleep BP, lowest BP,



and evening BP were identified between the two groups. A stepwise multi-regression analysis suggested age and AHI could have close associations with FMD.

Conclusion: In middle-aged OSA patients without any history of diabetes mellitus and hypertension, age and AHI could possibly predict early stages of arteriosclerosis.

#### 文 献

- 1) Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'connor GT, Borand LL, Schwartz JE, Samet JM: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the sleep heart study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**: 19-25
- 2) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R: Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilatation of the brachial artery; a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, **39**: 257-265
- 3) Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington DM: Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults. The Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2007, **115**: 2390-2397
- 4) Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE: Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subject relations to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994, **24**: 1468-1474
- 5) Oflaz H, Cuhadaroglu C, Pamukcu B, Meric M, Ece T, Kasikcioglu E, Koylan N: Endothelial function in patients with obstructive sleep apnea syndrome but without hypertension. *Respiration* 2006, **73**: 751-756
- 6) Kraiczl H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J: Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling: association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 2001, **119**: 1085-1091
- 7) Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman JJ, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Chiong TL, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M: Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005. *Sleep* 2005, **28**: 499-521
- 8) Kario K, Pickering TG, Matsuo T: Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001, **38**: 852-857
- 9) 東 幸仁: 血管内皮機能としての血流依存性血管仕官反応試験 (FMD) の標準化. *Medical Practice* 2007, **24-2** (2): 301-306
- 10) Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohota S, Naito H, Adachi M: Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**: 625-630
- 11) 林 明生, 長田尚彦, 鈴木健吾, 木田圭亮, 出雲昌樹, 石橋祐記, 下郷卓志, 米山喜平, 高橋英二, 田村政近, 東 伸行, 井上康二, 大宮一人, 三宅良彦: 睡眠時無呼吸症候群における High sensitive C-reactive protein および総頸動脈の内中膜複合体厚の測定意義に関して. *日本臨床生理学学会雑誌* 2007, **37**: 241-249
- 12) Ip MSM, Tse HF, Lam B, Tsang KWT, Lam WK: Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169**: 348-353
- 13) Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, Mishima M, Nakamura T, Nakao K, Ohi M: Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation* 1999, **100**: 706-712
- 14) El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJB: Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-severe obstructive sleep apnea. *Chest* 2002, **121**: 1541-1547
- 15) Lavie L: Obstructive sleep apnea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003, **7**: 35-51
- 16) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995, **96**: 1897-1904
- 17) 大塚邦明, 堀田典寛: 睡眠時無呼吸症候群と自律神経内分泌因子への影響血. *圧* 2005, **27**: 1155-1159
- 18) Minoguchi K, Yokoe T, Tanaka A, Ohta S, Hirano T, Yoshino G, O'Donnell CP, Adachi M: Association between lipid peroxidation and inflammation in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2006, **28**: 378-385
- 19) Peppard PE, Young T, Palta M, Skaturd J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000, **342**: 1378-1384
- 20) Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR: Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea: data from randomized controlled trials. *Thorax* 2004, **59**: 777-782
- 21) Ip MSM, Lam B, Matthew NG, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**: 670-676
- 22) Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Lehman JBT, Fan S, Osypiuk E, Vita JA: Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: The Framingham heart study. *Circulation* 2004, **109**: 613-619
- 23) Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo CA,

- Krieger EM, Lorenzi-Filho G: Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**: 613–618
- 24) Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ: 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2003, **124**: 1386–1392
- 25) Akashiba T, Kurashina K, Minemura H, Yamamoto H, Horie T: Daytime hypertension and the efforts of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Internal Med* 1995, **34**: 528–532
- 26) Young T, Skatrud J, Paul E: Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004, **291**: 2013–2016
- 27) Nagata K, Osada N, Shimazaki M, Kida K, Yoneyama K, Tsuchiya A, Yasuda T, Kimura K: Diurnal blood pressure variation in patients with sleep apnea syndrome. *Hypertension Res* 2008, **31**: 185–191
- 28) Sasanabe R, Banno K, Otake K, Hasegawa R, Usui K, Morita M, Shiomi T: Metabolic syndrome in Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 2006, **29**: 315–323

## ACS 治療学の進歩

虚血性心疾患患者に対する  
心臓リハビリテーション

大宮 一人

Cardiac rehabilitation in patients with ischemic heart disease

Kazuto Omiya

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine,  
St. Marianna University School of Medicine

## Abstract

An exercise based cardiac rehabilitation program has proven to be effective for improving exercise tolerance, quality of life, coronary risk factors and many other aspects of life for ischemic heart disease patients. Cardiac rehabilitation will proceed to the second stage after recent dramatic progress in both diagnostic modalities and therapeutic strategies for patients with ischemic heart diseases. The purpose of cardiac rehabilitation may shift from an improvement in mortality to either the primary or secondary prevention of atherosclerotic diseases throughout life. This paper will review the present situation and discuss the future of cardiac rehabilitation in this country, while also elucidating some of the current problems.

**Key words:** cardiac rehabilitation, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, metabolic syndrome

## はじめに

最近の医療技術の進歩により、虚血性心疾患(IHD)に対する診断や治療法が大きく変わってきているのは周知の事実である。急性冠症候群(ACS)治療においては急性期の経皮的冠動脈インターベンション(PCI)中でもステント留置が大多数を占め、患者の在院日数はますます短くなっている。更に、以前は禁忌であった複雑病変や左主幹部病変などにも薬剤溶出性ステント(DES)が留置される場合もみられるようになってきている。またIHDの診断としてはマルチスライスCTアンギオグラフィやMRアンギオグ

ラフィなどが応用され、以前は冠動脈造影を行っていたような症例も患者の負担が少なく外来にて診断可能となってきている。しかしこれらのテクノロジーの進歩によっても、いわゆる不安定プラークを早期に検出して予防的に治療する方法に関しては未解決であるといつてよい。

本稿のテーマはACS治療における心臓リハビリテーション(以下、心臓リハビリ)の最近の動向やエビデンスを論じることであるが、ACSの一つである急性心筋梗塞(AMI)のリハビリは、各種診断技術やPCI治療の進歩、coronary care unit(CCU)における治療の標準化によりかなりの水準で救命がなされ、心機能も残存する

聖マリアンナ医科大学 循環器内科

0047-1852/10/¥40/頁/JCOPY

ようになり一定の効果が上がっている。今後は、IHDの二次予防または一次予防へのシフトが重要であり、特に先に述べたプラーク安定化のための治療戦略として降圧や禁煙、脂質や糖代謝異常の改善とともに運動療法を中心とした心臓リハビリの役割が大きいと考えられる。以下ではそれらの点を中心に最近の心臓リハビリについて概説し、問題点および今後の展望について考察する。

### 1. AMI 治療の変化と心臓リハビリ

近年、前述のように冠動脈内ステント留置などのPCIのdeviceの進歩と普及、CCUにおける合併症の管理などによりAMIの救命率は飛躍的に向上した。急性期に来院すると多くの症例がステントを留置されるため、以前のように急性・亜急性冠閉塞を心配することなく心臓リハビリが進行可能である。更に医療費削減のための入院期間の短縮と相まって、AMI患者の入院期間は短縮の一途をたどっている。

また、最近の傾向としてAMIや狭心症、大動脈解離などの動脈硬化性疾患発症の若年化があげられる。以前は極めてまれであった30-40歳代の発症がごく普通に経験されるようになった。食生活を中心としたライフスタイルの欧米化と、自動車やエスカレーターなどの普及による不活動化などが原因の一つと考えられる。若年発症の場合は身体機能も低下していないため救命率は高いが、逆にいえば再発のリスクも高く、再発した場合は心機能の低下がより大きく将来のうっ血性心不全の予備軍となっていることが予想される。

AMI急性期リハビリ(phase 1)に並行して、患者教育を行うことも必要である。患者本人が自分の病態について理解することは、その後の生活指導や再発予防のための冠危険因子の管理に役立つばかりでなく、リハビリへの意欲をもたせることにもつながるからである。具体的には、患者教室のように幾つかのテーマについて医師や看護師、栄養士、臨床心理士などがそれぞれの立場で行う方法が望ましい。

前述のように、最近ではAMIの入院期間が

短縮しており、これには患者の金銭的負担が減り、包括医療を導入している病院にとっては平均在院日数の短縮が達成できるというメリットもある。しかし、以前は1カ月近くの入院による急性期心臓リハビリ期間が2週間未満まで短縮し、いままでは十分な患者教育や回復期リハビリ参加への動機付けが可能であったものがなかなか困難な状況になっており、我々心臓リハビリにかかわる医療者にとっては次の回復期リハビリにいかにつなげるかが重要な課題となっている。

### 2. IHD 患者における運動療法の効果

IHD患者に対する運動療法の効果としては、日本循環器学会のガイドライン(表1)<sup>1)</sup>にも記載されているように、運動耐容能や心筋虚血閾値、骨格筋のミトコンドリアや毛細管密度などは増加し、最大下同一負荷での心拍数、心筋酸素消費量の指標となる二重積は減少する。すなわち、心筋への負荷を減らし、同一負荷での心筋酸素消費量低下により結果として運動能力を向上させるというメリットがある。また、動脈硬化の予防という観点から、冠危険因子の是正にも有効である。すなわち、動脈硬化に抑制的に働くHDLコレステロールが増加し、中性脂肪、肥満に対する是正効果がある。これらは、運動が、特に冠動脈疾患患者においてその病態を改善させる可能性があることを示すと思われる。

生命予後に関しては、1995年にAgency for Health Care Policy and Research(AHCPR)がまとめたメタアナリシスの結果<sup>2)</sup>によると、心筋梗塞後患者に対する運動療法単独で生命予後を改善したという結果は導き出されなかったが、生活指導、禁煙、カウンセリング、食事指導などの多要素リハビリの結果、予後改善効果が認められた。すなわち、心臓リハビリにおける運動療法を中心とした包括的リハビリの重要性が示されたといつてよい。また、48の論文から抽出した8,940人の冠動脈疾患患者のメタアナリシスによっても、心臓リハビリは総死亡および心臓死を有意に減少させたと報告されている<sup>3)</sup>。

表1 運動療法の身体効果(文献<sup>1)</sup>より引用)

項目	内容	ランク
運動耐容能	最高酸素摂取量増加	A
	嫌気性代謝閾値増加	A
症状	心筋虚血閾値の上昇による狭心症発作の軽減	A
	同一労作時の心不全症状の軽減	A
呼吸	最大下同一負荷強度での換気量減少	A
心臓	最大下同一負荷強度での心拍数減少	A
	最大下同一負荷強度での心仕事量(心臓二重積)減少	A
	左室リモデリングの抑制	A
	左室収縮機能を増悪せず	A
	左室拡張機能改善	B
	心筋代謝改善	B
冠動脈	冠狭窄病変の進展抑制	A
	心筋灌流の改善	B
	冠動脈血管内皮依存性, 非依存性拡張反応の改善	B
中心循環	最大動静脈酸素較差の増大	B
末梢循環	安静時, 運動時の総末梢血管抵抗減少	B
	末梢動脈血管内皮機能の改善	B
炎症性指標	CRP, 炎症性サイトカインの減少	B
骨格筋	ミトコンドリアの増加	B
	骨格筋酸化酵素活性の増大	B
	骨格筋毛細管密度の増加	B
	II型からI型への筋線維型の変換	B
冠危険因子	収縮期血圧の低下	A
	HDLコレステロール増加, 中性脂肪減少	A
	喫煙率減少	A
自律神経	交感神経緊張の低下	A
	副交感神経機能亢進	B
	圧受容体反射感受性の改善	B
血液	血小板凝集能低下	B
	血液凝固能低下	B
予後	冠動脈性事故発生率の減少	A
	心不全増悪による入院の減少	A(CAD)
	生命予後の改善(全死亡, 心臓死の減少)	A(CAD)

A: 証拠が十分であるもの, B: 報告の質は高いが報告数が十分でないもの, CAD: 冠動脈疾患.

この中には運動療法のみを行った論文が39%含まれているが, 多くは包括的リハビリであり, やはり多面的なリハビリが重要であることが示されている.

AMIに対する心臓リハビリが比較的広い地域における患者群の生命予後を改善するという

興味深い報告がなされている<sup>4)</sup>. 米国ミネソタ州オルムステッド郡のAMI患者1,821例を対象に平均6.6年観察したところ死亡774例, 心筋梗塞再発493例であった. 我々の扱う日本人とは予後が全く異なることは驚きである. 3年生存率は非心臓リハビリ群64%に対して心臓リ

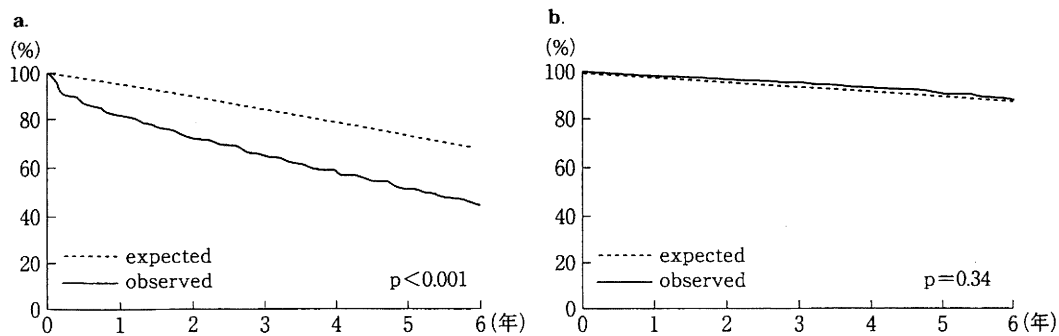


図1 心筋梗塞患者における非心臓リハビリ群(a)と心臓リハビリ群(b)での予測生存曲線(文献<sup>4)</sup>より引用)  
 点線はミネソタ州の予測生存曲線.

ハビリ群 95%と心臓リハビリ群で死亡およびAMI再発がそれぞれ56%、28%減少した。更に退院後3年以内の死亡の48%が心臓リハビリ不参加が原因で起こったことが示された。更に図1<sup>4)</sup>のごとく非心臓リハビリ群では明らかに予後不良であるが、心臓リハビリ群ではその地域の子測生存曲線とほぼ一致したことから、心臓リハビリが比較的広い地域における患者の予後を改善することが示された。

### 3. PCI症例に対するリハビリの効果

狭心症の治療は、内科的薬物療法、PCI治療、冠動脈バイパス術(CABG)が大きな柱であり、存在する虚血の解除目的に運動療法がすべてに優先されるという病態は少ない。狭心症患者に対する運動療法が普及しないのは、一つには定義上は可逆性病態であるため早期に適切な治療を行うことで心筋のダメージがなく日常生活への復帰が容易であること、およびPCIなどで治療した後は胸痛や心筋虚血が改善するなど、患者および医師の側にも、とりあえずの治療が終了したことによる安心感が生じてしまうからであると思われる。

しかし、PCIが成功して有意狭窄がなくなった時点で狭心症の治療が終わったと考えるのは大きな誤りである。近年、その事実を裏付ける報告が相次いでおり、それらを紹介する。Hambrechtら<sup>5)</sup>は、70歳以下の安定狭心症患者101例を、PCI群50例と12カ月の運動training

群51例に無作為に割り付け予後を検討した。すると、training群でevent-free survival rateが88%とPCI群の70%に比べて有意に高値であった(図2)<sup>5)</sup>。つまり、PCIよりも継続した運動trainingの方が予後改善効果に優れていたことになる。更に、Canadian Cardiovascular Societyの狭心症重症度分類を1段階改善するための医療費を比較したところ、training群3,429\$に対してPCI群6,956\$とtraining群で有意に安価であった。結論としては、12カ月の継続的な運動trainingによってevent-free survival rateが有意に高く、医療費も削減され、これは再入院や再血管形成術を予防することによるとし、運動療法の有効性を述べた。

同様の施設から、この101例を2年後の時点まで追跡した結果について報告されている<sup>6)</sup>。慢性的な血管の炎症がACSの引き金となるのではないかという仮説のもと、炎症性サイトカインであるinterleukin(IL)-6、tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ 、インターフェロ $\gamma$ などの血液データが検討された。症例としては同様に2年間の定期的な運動training継続群およびPCI群において検討された。各群ともに2年間の経過の中でAMI発症や再狭窄が、training群の中でもACS発症が少数みられている。12カ月と同様に、24カ月時点においてもtraining群において有意にevent-free survival rateが良好であった( $p < 0.05$ )。検査データではHDLコレステロールがtraining群で有意に増加、高感度CRP

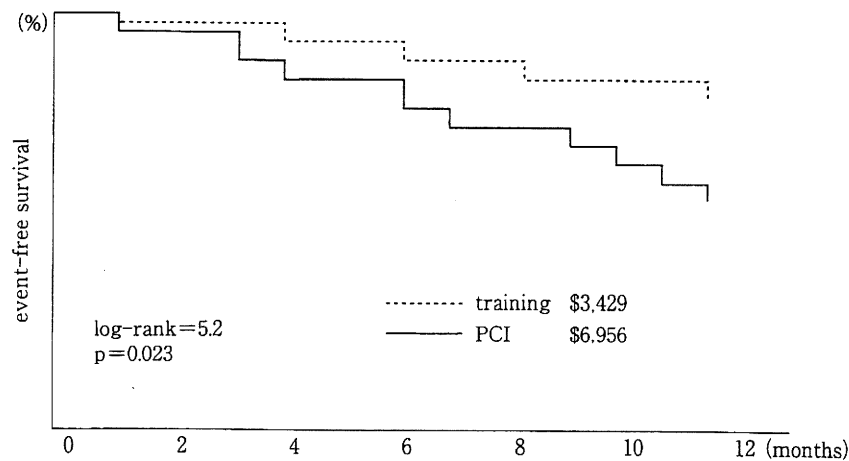


図2 安定狭心症患者における運動療法とPCIの予後比較(文献<sup>9)</sup>より引用)  
training群(点線)においてPCI群(実線)よりも予後が良好であり、医療費も有意に安価であった。

値が減少した。炎症性サイトカインの中では、IL-6のみがtraining群で低下したが、他のサイトカインは両群とも同等であった。この結果は、安定した狭心症患者ではtrainingの継続が炎症性サイトカインの減少、高感度CRPの低下を介して心血管イベントの減少につながるというものである。

また、最近PCIの中でDESが主流となりつつあるが、DESの再狭窄減少効果を示したSIRIUS試験<sup>7)</sup>においては、ステント留置後9カ月後の再狭窄率はDES群で9%と、従来のbare metal stentの36%に比べて有意に低下した。しかし、治療後3年以内の重大死亡事故(死亡、AMI発症)に関してはDES群と従来のステント群の間で有意差がなく、唯一再血行再建率のみがDES群で低値であった。すなわち、DESによっても長期予後は改善できない。この原因としては、ステント部位の再狭窄は予防できても、新規病変の発生および進展は予防できず、新規病変に対する二次予防が重要であることがわかる。Belardinelliら<sup>8)</sup>は、PCI後患者を6カ月間の運動療法群59例と非運動療法群59例に無作為に割り付け、その後の予後の検討を行った。その結果、運動耐容能やQOLは運動療法群で良好であり、33カ月までの心事故回避率(心臓死、MI発症、再PCI、CABG施行)が運動療法群で

有意に良好であった。これらの結果からは、PCI治療は疾患治療のゴールではなく、二次予防のためのスタートであるといえる。

#### 4. メタボリック・シンドロームや過体重を有するIHD患者に対する心臓リハビリ

心臓リハビリの目的は、まずは疾患の再発を予防し、ひいては生命予後を改善するというものが創生期の第一の目的であった。更に、最高酸素摂取量(peak VO<sub>2</sub>)が生命予後の規定因子の一つとされていることから、現在行われている心臓リハビリの運動療法プログラムは身体的脱調節や運動耐容能を改善するために1970年代に作成されたものである。しかし最近では、肥満・メタボリック・シンドロームの患者割合が以前より増えたにもかかわらず運動療法のプログラムは以前のものである。そこで、Adesら<sup>9)</sup>は、過体重およびメタボリック・シンドロームを有するIHD患者に対して、より多くのカロリーを消費するプログラムを提唱している。米国では心臓リハビリに参加する患者の80%以上が過体重であり、50%以上がメタボリック・シンドロームを有しているため、我が国とは状況が異なるが、我が国でも近い将来に同様の問題が起こることが予想される。Adesら<sup>9)</sup>の

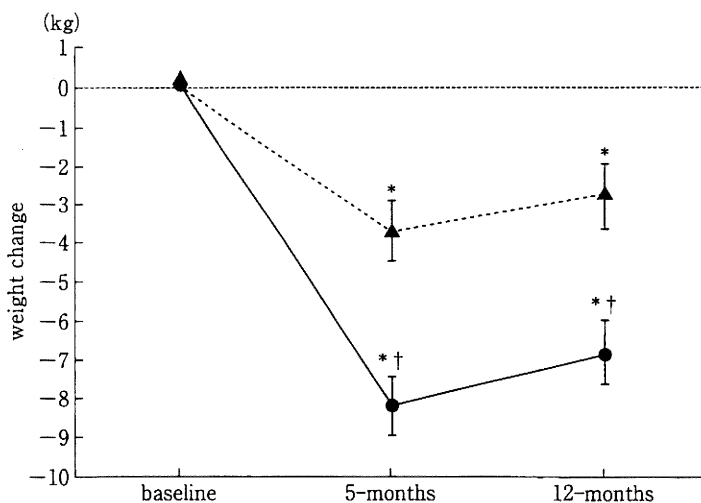


図3 通常の心臓リハビリとよりカロリー消費の大きい心臓リハビリとの体重の経過(文献<sup>9)</sup>より引用)

カロリー消費の高い群(実線)では体重の減少度が通常群(点線)より有意に大きく、その差は12カ月後も持続した。

\* $p < 0.05$  vs baseline, † $p < 0.05$  vs 通常心臓リハビリプログラム

検討によると、従来の週700-800kcalを消費する運動療法と、週3,000-3,500kcalという大きなカロリーを消費するプログラムで検討した結果、体重および体脂肪は后者で2倍低下、体重も有意に低下した。更に、インスリン抵抗性、総/HDLコレステロール比が通常プログラムよりも有意に改善したと述べ、有効性を説いている。更に、1年後の体重のリバウンドも有意に少なく(図3)<sup>9)</sup>、脂質や運動耐容能、PAI-1などの改善率も5カ月時点のものを保っていた

としている。この新しいプログラムは運動強度が従来型のpeak  $\dot{V}O_2$ の65-70%と比べて50-60%と低く、運動時間はセッションあたり従来の25-40分と比べ45-60分と長く、運動頻度は従来の週3回に比べて5-7回となる。実際にリハビリを行う時間が従来型よりもかなり長く、adherenceが良好であることが求められるが、生活スタイルの欧米化が認められる我が国においても早晚取り入れるべきときが来るかもしれない。

## ■ 文 献

- 1) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2006年度合同研究班報告) 心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)(班長:野原隆司, 日本循環器学会ホームページ版。
- 2) 日本心臓リハビリテーション学会(監), 戸嶋裕徳ほか(監訳): 運動療法の効果. 心臓リハビリテーション(Agency for Health Care Policy and Research. Clinical Practice Guideline, Number 17, "Cardiac Rehabilitation"), p96-104, 1996.
- 3) Taylor RS, et al: Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 116: 682-692, 2004.
- 4) Witt BJ, et al: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 44: 988-996, 2004.
- 5) Hambrecht R, et al: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* 109: 1371-1378, 2004.



- 6) Walther C, et al: Regular exercise training with percutaneous intervention leads to a reduction of inflammatory markers and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15: 107-112, 2008.
- 7) Moses JW, et al: Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 349: 1315-1323, 2003.
- 8) Belardinelli R, et al: Exercise training intervention after coronary angioplasty: The ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 37: 1891-1900, 2001.
- 9) Ades PA, et al: High-calorie-expenditure exercise. A new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation* 119: 2671-2678, 2009.

## わが国の心臓リハビリテーションの現状 — 欧米との比較を中心に —

大宮一人<sup>\*1</sup>，伊東春樹<sup>\*2</sup>

### はじめに

以前より，わが国の心臓リハビリテーション（以下心臓リハビリ）は欧米諸国よりも約20年遅れているといわれてきた。それにはいくつかの理由が考えられる。まず日本人は冠動脈疾患などの動脈硬化性疾患の有病率が欧米人に比して明らかに低く，さらに罹患した後の生命予後も良好であることが知られている。その意味からすると世界でも最も虚血性心疾患（IHD）に対して恵まれた民族の1つであるといえる。欧米人は心臓リハビリに参加しないことは明らかに生命予後の悪化と直結しているために，必然的に参加者も増えて，早くから発展したものと思われる。

さらに，日本人は元々農耕民族であり，疾病を受け入れてしまうという国民性がある。日本的ともいうべき滅びの美学，および疾病や死を運命，神から与えられたものとして受容していくという考えがあり，熱心に心臓リハビリに参加していくことを潔しとしない感覚が存在していたように思える。他にも保険収載の遅れなどの行政的な理由などが，わが国の心臓リハビリが欧米に比して遅れてしまった原因であると考えられる。

本稿のねらいは，わが国の心臓リハビリの現状を世界と比較するというものである。保険制度や国民性の異なる国々における単純比較はかなり難

しいが，文献的な内容も含めて考察してみたい。内容の一部は，2009年7月に伊東春樹先生が会長をされた第15回日本心臓リハビリテーション学会のプレナリーセッション「世界の心臓リハビリテーション」から，アメリカの実情は University of Vermont College of Medicine の Prof. Phillip, A. Ades, ヨーロッパについては前の European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) の president である Dr. Hugo Saner の講演内容を参考に構成した<sup>1)</sup>。

### わが国と欧米の IHD 患者の予後の比較

わが国と欧米の IHD の有病率や予後を直接比較した結果は少ないが，OECD 加盟30カ国の中での検討が報告されている<sup>2)</sup>。加盟国の人口10万人当たりの IHD 死亡率が平均で男性150.8，女性77.5であるのに対し，日本はそれぞれ男性44.8，女性21.3と非常に低率である<sup>2)</sup>。代表的な欧米先進国における AMI の死亡率の比較を図-1<sup>3)</sup>に示す。最近では欧米各国の AMI の死亡率は低下してきており，わが国との差は縮まっているのも事実であるが，われわれ日本人は，依然として世界でも有数の良好な予後を期待できる民族であることがいえる。

最近報告された論文では，アメリカのある州における AMI の予後と心臓リハビリの関連が調査された<sup>4)</sup>。Minnesota 州 Olmsted 郡の AMI 患者 1,821 例を平均6.6年観察したところ，その間に

\*1 聖マリアンナ医科大学循環器内科

\*2 財団法人心臓血管研究振興会附属榊原記念病院

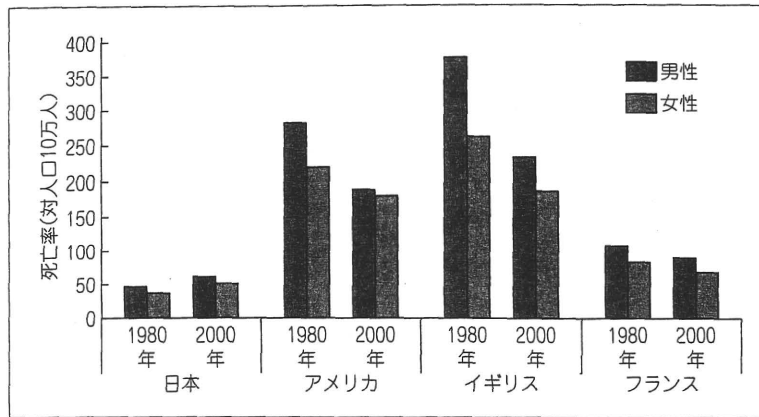


図-1 ▶ わが国と代表的な欧米先進諸国の心筋梗塞死亡率(対人口10万人)(文献3より引用・一部改変)  
 1980年と2000年のわが国と代表的な欧米先進諸国の心筋梗塞による死亡率(対人口10万人、心筋梗塞+その他の虚血性心疾患)を男女別に示した。

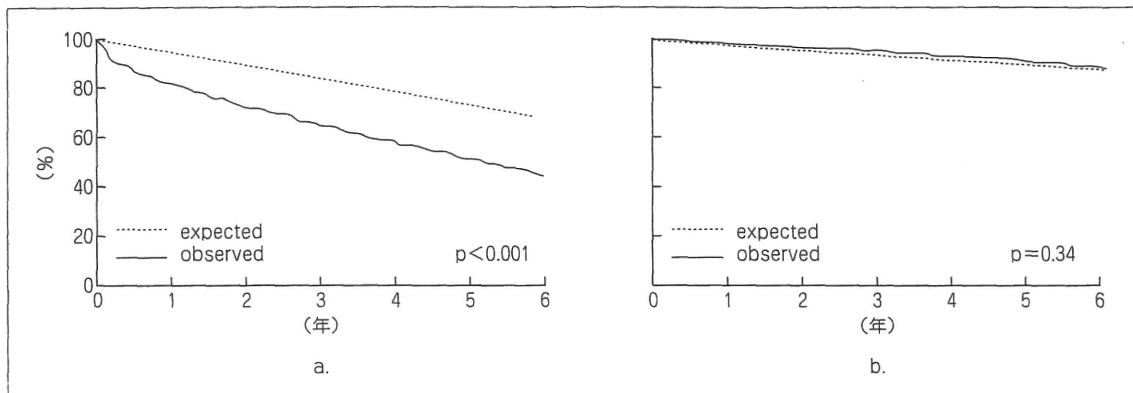


図-2 ▶ 心筋梗塞患者における非心臓リハビリ群(a)と心臓リハビリ群(b)での予測生存曲線(文献4より引用)  
 点線はミネソタ州の予測生存曲線。

774例が死亡、493例が心筋梗塞を再発した。これは明らかな比較データはないが、わが国のAMI患者とは明らかに異なる不良な予後であると思われる。3年生存率は非リハビリ群64%に対してリハビリ群95%とリハビリ群で死亡およびAMI再発がそれぞれ56%、28%減少した。さらに退院後3年以内の死亡の48%が、心臓リハビリ不参加が原因で起こったことが示された。さらに図-2<sup>4)</sup>のごとく、非心臓リハビリ群では明らかに予後不良であるが、心臓リハビリ群ではその地域の予測生存曲線とほぼ一致したことから、心臓リハビリが比較的広い地域における患者の予後を改善することが示された。

やはり欧米人にとっては、心筋梗塞罹患後に心臓リハビリを行わないことは生命にかかわる問題であることから積極的に参加するようになることが動機づけの面からも伺える。ただ、わが国においても、臨床の現場では以前は非常にまれであった30歳代、40歳代のAMIや急性大動脈解離のような動脈硬化性疾患が多くみられるようになってきていることから、今後未来永劫にわたって同様の良好な結果を維持できるかは不透明である。わが国のAMIによる死亡率はほぼ横ばいと考えられるが、ファストフードに代表される食事や生活スタイルの欧米化、自動車やエスカレーターの普及などによって、日本人といっても

今後ともこの優位性を保てるかについては確証がない。

### 保険制度の違いが心臓リハビリに与える影響

国民皆保険が浸透しているわが国においては、いつでも望む時に誰もが同等の高いレベルの医療が受けられることが当然と思われているが、諸外国ではそうではないことも多い。顕著なのがアメリカであり、アメリカにおける心臓リハビリを語る際に、まず考えなければならないのが医療保険制度の複雑さである。

アメリカの公的医療保険は大きく6つに分けられるという<sup>5)</sup>。一般の人が条件を満たせば入れるものに、メディケア(Medicare)、メディケイド(Medicaid)および州子ども医療保険がある。また軍人には現役軍人とその家族のためのトリケア(TRICARE)、退役軍人のためのVAヘルスケアがあり、さらにアメリカインディアンとアラスカ先住民に対する連邦医療プログラムがある。これらの公的医療保険に民間の保険会社による各種保険が入り交じっており、非常に複雑である。さらには、2007年時点でアメリカ国民全体の15%(4,500万人)が保険未加入であることから、心臓リハビリのみならず急性期治療を受けられずに命を落とす例も多いという。現在オバマ大統領が国民皆保険の導入を目指しているが、成立にはまだ少し時間がかかりそうである。これらのうちMedicareはすべての65歳以上の高齢者と障害者に対する外来心臓リハビリを含む医療費をカバーする。適応疾患はAMI後、冠動脈バイパス術(CABG)後、安定狭心症、冠動脈インターベンション(PCI)後、心臓弁置換術後・形成術後、心臓移植後である。外来心臓リハビリのうち36セッションと3～4ヵ月のカウンセリングが保険の適応となる。慢性心不全は1年以内にMIがなければ適応とならず、一部の民間保険のみがカバーする。65歳以下の若い患者は民間保険を利用することが多いが、一般には12～18セッション程度で、軽症患者はよりセッションが少ない傾向である。

心臓リハビリの参加率としてはMedicare加入(65歳以上)の14%は実施に地理的な差異がある。

若い患者の実施率はより高いが、保険適応に依存している。全体的にはアカデミックな環境では40～50%であるが、サービスの不十分な地域では10%未満とかなり差がある。また北部の州は南部に比べて4倍以上参加率が高い。ある報告では、州ごとによる心臓リハビリの実施率と心臓リハビリに利用可能な施設数には正の相関関係がある、としている。

アメリカにおける第Ⅱ相心臓リハビリは、最大心拍数の70～85%、最高酸素摂取量の70～75%の強度でトレッドミル、自転車、ボート漕ぎ、レジスタンストレーニングなどを行うプログラムが主であり、またリスクファクターに関しては脂質、血糖、血圧、肥満度、体力や身体活動能力に着目して介入する。さらに第Ⅱ相のケースマネジメントとして1人の看護師(または理学療法士や運動療法士)が割り当てられ、リスクファクターの管理などを受け持つ。第Ⅲ相は医療保険によってカバーされていないプログラムであり、体重減少プログラムや糖尿病、慢性心不全、末梢血管、高齢者用の身体障害予防プログラムなどがある。

アメリカにおける心臓リハビリの利点としては、冠動脈イベント後の患者のための「標準的治療」として各種学会のガイドラインやMedicareのstatementでも認められていることで導入がしやすくなっている。また、個別の予防的な方向に進んでおり、多くの職種が適材適所において活動していることなどが挙げられる。

逆に欠点としては他の地域と同様の参加率の低さと地域間格差があることが挙げられる。また多くのプログラムでは運動療法のみアプローチが行われていることや、保険の加入状況によっては参加できないこともある。さらに長期間のコンプライアンスはおよそ50%とされる。人種的にも心疾患、とくにAMI後の予後が悪く、心臓リハビリを行うことが生命予後や国益に直接関係すると思われるアメリカにおいても、心臓リハビリへの長期間の参加を促すのは大変なことであるといえる。