

図2 糖尿病を合併する高血圧患者の治療計画(JSH2004)

第一次選択薬はACE阻害薬、ARB、長時間作用型カルシウム拮抗薬であるが、病態によってはβ遮断薬やα遮断薬の使用も推奨している。

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004。日本高血圧学会、2004より)

て、高血圧治療ガイドライン2000(JSH2000)ではその目標降圧値は、130/85 mmHgとされていたが、高血圧治療ガイドライン2004(JSH2004)および2009(JSH2009)ではいずれも130/80 mmHgを降圧目標とし、より厳格な降圧が推奨されるようになってきている。さらに、JSH2004では図2のように、第一選択薬としてACE阻害薬、ARB、長時間作用型のカルシウム拮抗薬が推奨され、病態によってはβ遮断薬やα遮断薬の使用も推奨されていたが、改訂されたJSH2009では図3のように、第一選択薬はACE阻害薬、ARBであり、カルシウム拮抗薬は利尿薬と同様に第一選択薬による降圧効果が不十分な場合の第二選択薬の位置づけとなっている。このように、疫学研究が疾患の発症リスクを高める可能性のある危険因子を抽出し、治療介入を伴う臨床研究がその危険因子をコントロールすることでその治療の有効性を明らかにするとともに、危険因子を真のリスクとして位置づけてきた。さらには、対象や治療薬に焦点を絞った臨床試験の成果から、適切な治療目標や個別の病態への治療薬の適応が明らかにされてきた。すなわち、推奨される治療法が細分化されて洗練されたガイドラインの策定につながり、標準的な治療法が確立されて、広く国民の健康と福祉に貢献するところとなる。

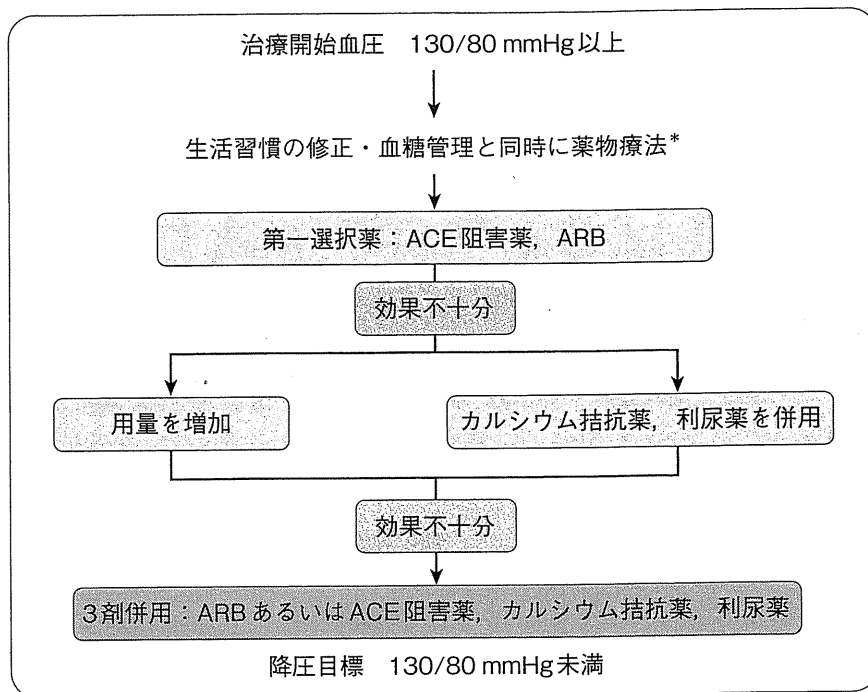


図3 糖尿病を合併する高血圧患者の治療計画(JSH2009)

第一選択薬はACE阻害薬とARBに限定され、効果不十分な場合には同薬の用量を増加するか、カルシウム拮抗薬または利尿薬の併用が推奨されている。

\*血圧が130～139/80～89 mmHgで生活習慣の修正で降圧目標が見込める場合は、3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の修正により降圧を図る。

(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会. 2009より)

## IV 臨床研究によるリスク評価から疫学研究によるリスク評価へ

先に述べたように、前向きの治療介入試験を行うことで危険因子をより強力に同定することができるが、臨床試験の意味は疫学研究の知見の補強にとどまらない。たとえば、HOT試験の本来の目的は、高血圧治療上の至適降圧レベルを決定するもので、カルシウム拮抗薬のフェロジピンを第一選択薬とし、目標とする拡張期圧を  $\leq 90$  mmHg,  $\leq 85$  mmHg,  $\leq 80$  mmHgとなる3群とし、その群間のイベント発症率を評価するものであった<sup>14)</sup>。しかし結果として各群で目標どおりの降圧効果が得られず、3群間に十分な降圧度の差がなかったためか、心血管イベントの発症は3群間に有意差は認められなかった。しかし、血圧値が下がるに従い、主要心血管イベントの発症は低くなる傾向があり、全体として拡張期圧を82.6 mmHgまで下げても死亡率は増加させないことを報告した。この試験では、当初のリサーチ・クエスチョンは依然として解決されず、課題は残されたままであるが、いわゆるJカーブ現象を認めることのない安全域を示した意義を評価する向きもある。

著者らもCASE-J試験のサブ解析として、いくつかの疫学的な解析結果を報告している。CASE-J試験は高リスク高血圧患者において、長期の心血管イベント抑制効果をARBとカルシウム拮抗薬で比較したものであったが、心血管系イベントには両薬剤間の

効果に差がなかったことから、本試験を割付け薬剤とは関係なく、降圧治療を受けた4,728例の高血圧患者をコホートとした観察研究と位置づけてサブ解析を行った。たとえば、このような高血圧患者では、脈圧が大きい患者はそうでない患者に比べて糖尿病が新規に発症するリスクは1.44倍あることを明らかにした<sup>15)</sup>。また、別の解析ではハイリスク高血圧患者の冠動脈疾患発症に関するリスク因子を検討し、一次予防の観点からは、糖尿病と高脂血症のコントロールが重要と考えられること、および二次予防の観点からは、慢性腎臓病と糖尿病のコントロールが重要と考えられることを報告した<sup>16)</sup>。

このように前向き介入試験を疫学的な観察研究として解析する意義として、次の2点があると考えられる。まず、臨床試験でのイベントの評価は然るべき委員会を設けて厳密に行っていること、および患者の追跡率は高く(CASE-J試験では平均3.2年の追跡率が97.1%)、観察研究としての質が高い点にある。次に、通常の疫学研究が一般住民を対象にしているのに対して、臨床試験の対象者はなんらかの疾病患者であり、しかも十分な加療を受けている集団であることから、この情報は医療現場ですぐに応用できる知見と考えている。臨床試験から得られた疫学的知見も広く活用されるべきである。

前述のように、疫学的研究から危険因子や抑制因子の有力な候補として考えられる因子も、前向き試験では実証されない場合もあることから、疫学研究と臨床研究は相補的である。しばしば基礎医学と臨床医学の関係を評して、“Bench to bedside, and bedside to bench”という言い回しがあるが、疫学研究と臨床研究の間もまったく同様に、“Epidemiological study to clinical study, and clinical study to epidemiological study”の関係にあると思われる。ここに疫学研究と臨床研究の接点があると考ええる。

(上嶋健治)

## 参考文献

- 1) Setoguchi S, et al. : Statins and the risk of lung, breast, and colorectal cancer in the elderly, *Circulation*. 115 : 27, 2007.
- 2) Stampfer MJ, et al. : Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease ; Ten-year follow up from the nurses'health study, *N Engl J Med*. 325 : 756, 1991.
- 3) Huney S, et al. : Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women : Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group, *JAMA*. 280 : 605,1998.
- 4) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators : Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women ; principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial, *JAMA*. 288 : 321, 2002.
- 5) Eric BR, et al. : Vitamin E Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease in Men, *N Engl J Med*. 328 : 1450, 1993.
- 6) GISSI-Prevenzione investigators : Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial, *Lancet*. 354 : 447, 1999.
- 7) The heart outcomes prevention evaluation study investigators : Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients, *N Engl J Med*. 342 : 145, 2000.

- 8) Heart Protection Study Collaborative Group : MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial, *Lancet*. 360 : 23, 2002.
- 9) Veterans Administration cooperative study group on antihypertensive agents : Effects of treatment on morbidity in hypertension : results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mmHg, *JAMA*. 202 : 1028, 1967.
- 10) SHEP cooperative research group : Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension : final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP), *JAMA*. 265 : 3255, 1991.
- 11) Beckett NS, et al. for the HYVET study group : Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older, *N Engl J Med*. 358 : 1887, 2008.
- 12) Dahlof B, et al. for the LIFE study group : Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol, *Lancet*. 359 : 995, 2002.
- 13) Ogihara T, et al. for the CASE-J Trial Group : Effects of candesartan compared with amlodipine for treatment of hypertensive patients with high cardiovascular risks in CASE-J trial, *Hypertension*. 51 : 393-398, 2008.
- 14) Hansson L, et al. for the HOT study group : Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial, *Lancet*. 351 : 1755, 1998.
- 15) Yasuno S, et al. : Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients? : A subanalysis of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Diabetes Care*. 33 : 1122, 2010.
- 16) Ueshima K, et al. : Adverse Effects of Coronary Risk Factors on Coronary Events in Japanese High-risk Hypertensive Patients : Primary and Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease in a Subanalysis of the CASE-J Trial, *Circ J*. (in press)

## 12. プラーク安定化に包括的心臓リハビリテーションは有効か？

### 1 序論

心臓リハビリテーションの虚血性心疾患に対する効果としては、冠血流増加・心筋酸素需要減少・赤血球変形能改善による心筋虚血改善効果と、不安定プラーク安定化・血小板活性安定化による急性冠症候群発症予防効果とがある。

これらの効果は、運動療法のみによって得られるものではなく、食事習慣や生活習慣の改善に伴い実現されるため、包括的な心臓リハビリテーションが重要である。

本稿では、包括的心臓リハビリテーションのプラーク安定効果について概説する。

### 2 指針

プラークを安定化させる、あるいは不安定化することを防いで急性冠症候群の発症を予防する目的で包括的心臓リハビリテーションは必須である。

### 3 エビデンス

心臓リハビリテーションは心血管死亡率を1年で約30%減少させ(表1)<sup>1)</sup>、急性冠症候群発生率を約30%減少させる<sup>2)</sup>。急性冠症候群発生のきっかけは不安定プラークの破綻であることから、心臓リハビリテーションはプラークの不安定化予防効果、不安定プラークの安定化効果、不安定プラークの破綻予防効果を有していることがうかがわれる。

プラークの不安定化と破綻には、内因的要素として線維性被膜の脆弱化、リピッドコアの増大、炎症が関与する。外因的要素としては交感神経活性亢進による急激な血圧・心拍数・心収縮力上昇が関与する。

線維性被膜は酸化LDLが増加してマクロファージ由来のMMP(matrix metalloproteinase)分泌が増加することで脆弱化するが、運動療法はLDLコレステロールの酸化を抑制する<sup>3,4)</sup>とともにプラーク内のMMP含量を減少させる(図1)<sup>5)</sup>。また、適切な食事療法を行えばLDLコレステロールが低下してリピッドコアの容積が縮小する。さらに、マクロファージやT cellから分泌されるサイトカインが炎症を促進させるが、運動療法はサイトカイン産生を抑制し(図2)<sup>6)</sup>、炎症の指標である高感度CRPを減少させる(図3)<sup>7)</sup>。

外因的要素に対する運動療法の効果について、運動療法はカテコラミンやアンジオテンシンIIの分泌を低下させ<sup>8)</sup>、一定負荷時の心拍・血圧応答を減弱させる。

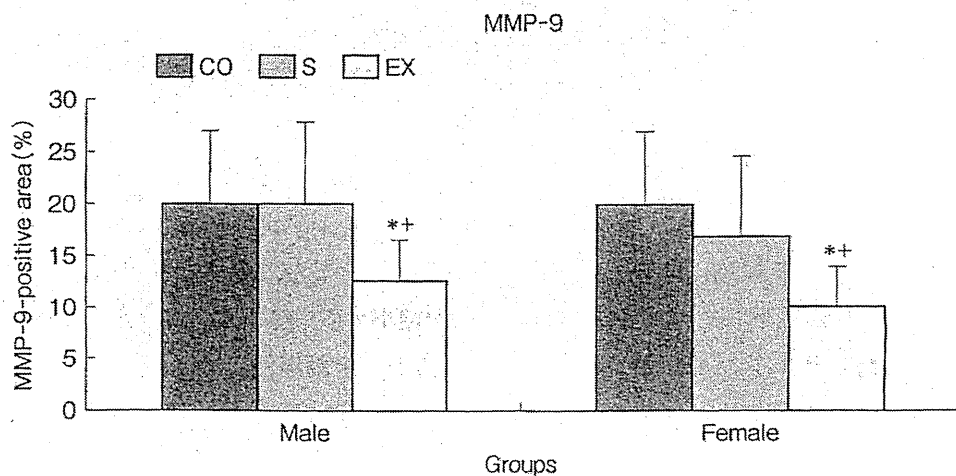
さらに、心臓リハビリテーションは、冠動脈内皮細胞のNO産生を亢進させる<sup>9,10)</sup>。NOは抗動脈硬化作用、抗炎症作用、抗血小板作用を有するため、この機序によってもプラーク安定化を促す。

**表1** 心臓リハビリテーションが心血管死におよぼす影響

Endpoint/time	All interventions			Exercise only			Exercise plus other interventions *		
	OR	95%CI	Studies (n)	OR	95%CI	Studies (n)	OR	95%CI	Studies (n)
Total Mortality (yr)									
1	0.77	0.59, 1.01	20	0.93	0.62, 1.39	6	0.67	0.47, 0.96	14
2	0.74	0.59, 0.92	19	0.67	0.45, 0.98	5	0.77	0.59, 1.02	14
≥3	0.80	0.66, 0.96	21	0.81	0.60, 1.10	6	0.79	0.62, 1.01	15
CVD mortality (yr)									
1	0.78	0.58, 1.04	19	0.98	0.61, 1.59	5	0.68	0.48, 0.98	14
2	0.78	0.60, 1.01	17	0.81	0.46, 1.43	3	0.77	0.57, 1.03	14
≥3	0.78	0.63, 0.96	20	0.85	0.59, 1.22	5	0.74	0.57, 0.96	15
Sudden death (yr)									
1	0.63	0.41, 0.97	15	1.62	0.54, 4.86	2	0.54	0.34, 0.85	13
2	0.76	0.54, 1.06	16	1.12	0.45, 2.80	2	0.71	0.49, 1.02	14
≥3	0.92	0.69, 1.23	17	1.38	0.73, 2.59	3	0.83	0.60, 1.15	14
Fatal MI (yr)									
1	0.67	0.48, 0.94	17	0.70	0.33, 1.47	3	0.67	0.46, 0.97	14
2	0.73	0.54, 0.97	16	0.77	0.34, 1.73	2	0.72	0.53, 0.98	14
≥3	0.75	0.59, 0.95	18	0.73	0.44, 1.19	4	0.75	0.57, 0.99	14
Nonfatal MI (yr)									
1	1.09	0.76, 1.57	17	0.78	0.43, 1.44	3	1.31	0.83, 2.05	14
2	1.10	0.82, 1.47	17	0.90	0.55, 1.50	3	1.22	0.85, 1.74	14
≥3	1.09	0.88, 1.34	20	1.01	0.74, 1.37	5	1.16	0.87, 1.56	15

OR: odds ratio, CI: confidence interval, CVD: cardiovascular disease, MI: myocardial infarction.

\* These included smoking cessation, dietary modification, and stress reduction.

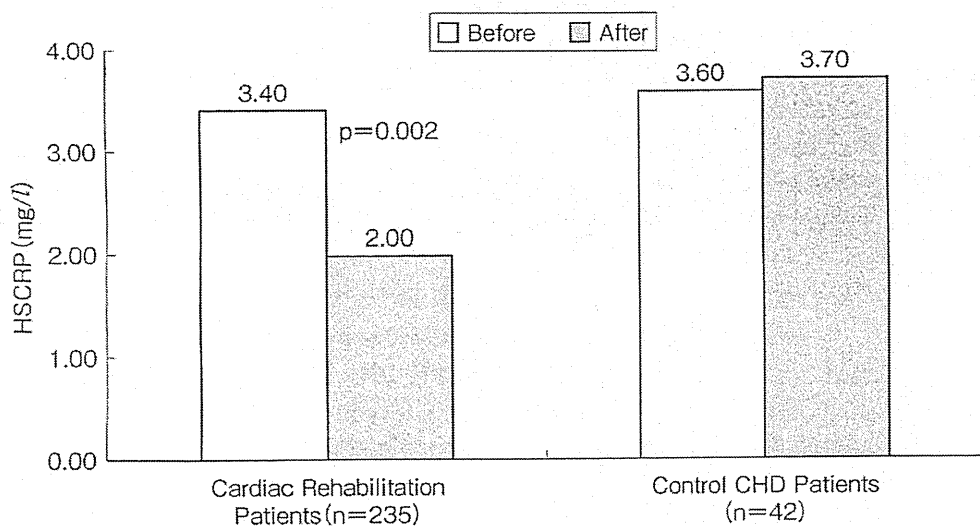
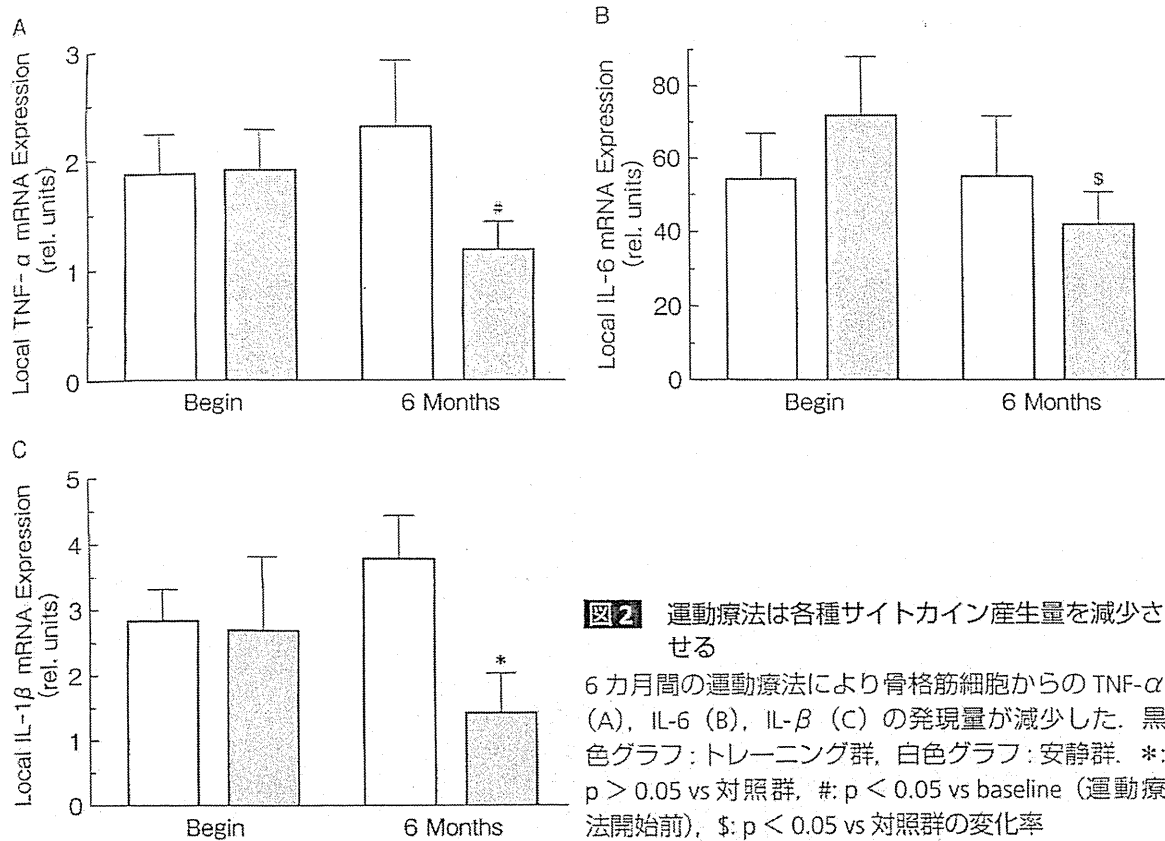


**図1** 運動療法が MMP に及ぼす効果

apoE 欠損マウスに運動療法を行った結果、動脈硬化病巣の MMP9 含量が減少した。

CO: コントロール群, S: 安静群, EX: 運動群

\* : p < 0.05 vs CO, + : p < 0.05 vs S



これらのことにより、心臓リハビリテーションは不安定プラークを安定化させるとともに破綻をきたしにくくさせて心血管イベントを抑制する。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

上記の論文は、心臓リハビリテーションがプラークを安定化させ、破綻を防ぐことを理屈上証明する論文である。実際に、プラークの性状を観察して心臓リハビリテーションのプラークへの効果を直接証明した論文は未だ存在しない。

#### 5 本邦の患者に適用する際の注意点

日本人は食事内容が米国人に比べて理想食に近い。しかし、日本人の方が肥満や糖代謝異常による悪影響を受けやすいことが知られており、心臓リハビリテーションに対する感受性も異なっている可能性がある点には注意を要する。

#### 6 コメント

今後、MRIや冠動脈エコーを用いて、心臓リハビリテーションのプラークへの効果を直接観察した研究が望まれる。

#### ■文献■

- 1) Oldridge NB, Guyatt Gh, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. JAMA. 1988; 260: 945-50.
- 2) Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6(7).
- 3) Ziegler S, Schaller G, Mittermayer F, et al. Exercise training improves low-density lipoprotein oxidability in untrained subjects with coronary artery disease. Arch Phys Med Rehabil. 2006; 87: 265-9.
- 4) Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Kapelouzou A, et al. Effects of exercise training on the severity and composition of atherosclerotic plaque in apoE-deficient mice. J Vasc Res. 2011; 48: 347-56.
- 5) Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003; 42: 861-8.
- 6) Nunes RB, Tonetto M, Machado N, et al. Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. J Appl Physiol. 2008; 104: 1641-7.
- 7) Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR. Reduction in C-reactive protein through cardiac rehabilitation and exercise training. J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1056-61.
- 8) Liu D, Cornish KG, Zucker IH. Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure J. Appl Physiol. 2008; 104: 616-24.
- 9) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 2000; 342: 454-60.
- 10) Sixt S, Beer S, Bluher M, et al. Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. J European Heart Journal. 2010; 31: 112-9.

<安達 仁>



# 動いて治そう 心臓病

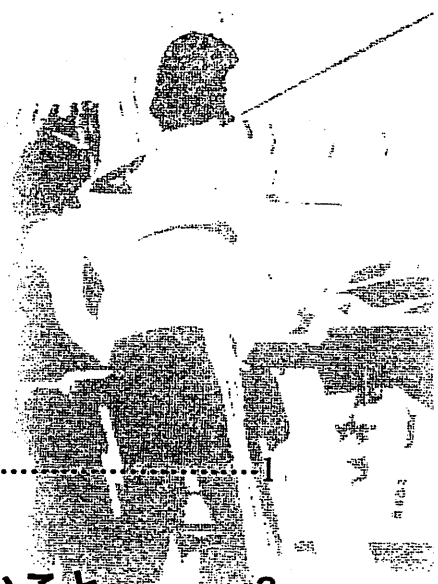
安達 仁

群馬県立心臓血管センター部長



中外医学社

# 目次



はじめに.....1

## **第1章** 運動を始める前に知っておいてほしいこと 3

1. 動くということ、運動は危険ですか?.....3
2. 運動をしないほうがよい心臓病もあります.....4
3. 体を動かしている時の体の反応を知っておきましょう.....5

## **第2章** 病気を知って下さい 11

### A. 狭心症.....11

1. 狭心症ってどういう病気でしょうか.....11
2. 心臓カテーテル治療で狭心症は「治る」?.....12
3. カテーテル治療しかしてくれない病院にかかっていると、  
狭心症はどんどん悪くなります.....15
4. 運動をすると何がよくなるのでしょうか、まず冠危険因子のお話.....21
5. 血栓を予防する効果もあります.....25
6. 「カテーテル治療が成功したから運動はいらないですよ」と  
言われた方へ.....25
7. 運動の効果、追加とまとめ.....26

### B. 心筋梗塞・急性冠症候群.....29

1. 心筋梗塞ってどういう病気ですか?.....29
2. 病院での心筋梗塞の治療.....31
3. 運動するとこんなところがよくなります.....31
4. 運動は、発症後いつからやってよいのでしょうか.....34
5. 運動の仕方は?.....35

C. 心不全	43
1. 心不全は心臓だけの問題ではないんです	43
2. 心不全の人は絶対安静ですか？	46
3. 運動をするとこんな効果があります	48
4. 具体的にどうやって運動をしたらよいのでしょうか	52
D. 心臓手術後	55
1. 心臓手術はどのような人にするのでしょうか	55
2. 心臓手術後の特別な点	55
3. 術後に運動療法を行うことの効果	56
4. 運動の仕方	56

### **第3章 具体的な運動の仕方, 復習** 57

1. 運動の順番	57
2. 有酸素運動	58
3. レジスタンストレーニング	59
4. 暑い日	60
5. ウォームアップ・クールダウン (ストレッチ) の仕方	61

### **第4章 群馬県立心臓血管センターの宣伝です** 62

おわりに	66
------	----



付録 1. 運動前のウォームアップ / 2. 運動後のクールダウン	67
索引	83

うご なお しんぞうびょう  
動いて治そう心臓病

©

発行 2011年5月25日 初版1刷

著者 あ だち ひとし  
安 達 仁

発行者 株式会社 中外医学社  
代表取締役 青 木 滋

〒162-0805 東京都新宿区矢来町62

電 話 (03)3268-2701(代)

振替口座 00190-1-98814 番

印刷・製本/三和印刷(株)

< TO・SH >

ISBN978-4-498-07650-1

Printed in Japan

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構  
(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.  
or.jp) の許諾を得てください。

## 1. 冠動脈疾患の運動 処方

米国公衆衛生局による心臓リハビリテーション（リハビリ）の定義は、①医学的な評価、②運動処方、③冠危険因子の是正、④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とされている。すなわち、運動処方は心臓リハビリテーションの定義にも含まれており、必要不可欠なものである。運動処方とは、実際に患者が有効かつ安全に運動を行うために提示すべきものであり、実際には、①運動の種類、②運動強度、③運動持続時間、④運動の頻度、の各要素を含む必要がある。実際に運動を行う際には、たとえば平地歩行、自転車こぎ、トレッドミル歩行などの運動様式ごとの強度や、レジスタンストレーニングの処方についても付記する。心疾患患者の場合、運動療法の要素のなかで最も重要なのは運動強度をどのように設定するかである。一般的なトレーニングの原則として、過負荷の原則というものがある。これは、大きなトレーニング効果を得るためには強い運動を行う必要があるというものであり、トレーニング効果は運動の強度にある程度までは正比例するという考え方である。しかし、心疾患患者への過大な運動は心筋虚血や

重症不整脈などの有害反応を引き起こし、最悪の場合は死にいたることもあり得る。逆に、安全性のみを考えて非常に軽い強度の運動のみを行っても効果は少なく、当初の目的を果たせないことになる。すなわち、安全性と有効性を加味したうえで運動処方、特に運動強度を決定する必要がある。心疾患患者に対する運動処方は有酸素運動が適しているため、どのようにして患者個々の有酸素運動相当の運動強度を決定するかが最も重要である。運動強度の決定法としては、表1に示すようなものが一般的である。

## ■ 呼気ガス分析を併用した運動処方

心肺運動負荷試験（CPX）を行って運動処方を出す方法であるが、最高酸素摂取量（peak VO<sub>2</sub>）を用いる方法と、嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold；AT）を用いる方法がある。Wassermanら<sup>1)</sup>によって呼気ガス分析による決定法が提唱されて以来、わが国ではATを用いた運動処方が広く行われており、心疾患患者のリハビリテーションの強度設定のために広く応用されている。ATレベル以下の運動は有酸素運動のレベルであり、心疾患患者においても安全かつ有効に施行可能である。

表1 有酸素運動の強度の決定法

1. 最大心拍数の50～70%  
(220-年齢，または実測値，できるだけ実測値を用いる)
2. Karvonen 法  
目標心拍数 = (最大心拍数 - 安静時心拍数) × K + (安静時心拍数)  
定数 K は 0.4～0.6 を用いる，ハイリスク患者では 0.2 程度から開始
3. 最高酸素摂取量の40～60%
4. 嫌気性代謝閾値（AT）による処方  
ATレベルの心拍数（ハイリスクでは1分前の心拍数）  
AT1分前の仕事率（W）
5. 自覚的運動強度（RPE）による処方  
旧 Borg スケール 12～13 程度

実際の AT の決定には, ramp 負荷という直線的漸増負荷試験を呼気ガス分析下に行い, 実際の運動処方では AT 測定により求めた心拍数を用いる。厳密には ramp 負荷法で求めた AT 時の  $\dot{V}O_2$  となるような一段階負荷試験を行い, この時点の心拍数を AT 時心拍数として用いる。しかし, ramp 負荷後にさらに一段階負荷を行うことは煩雑であり, 通常は ramp 負荷試験で決定した AT 時の心拍数か, 1 分前の仕事率 (Watt) を採用する。施設によっては心拍数も AT の 1 分前のものを用いる場合がある。ramp 負荷時の AT 時の仕事率をそのまま採用しない理由としては, 各生理指標の応答には差があり,  $\dot{V}O_2$  の応答が遅れるため, その強度における時定数を考慮する必要があるためである。AT 時の仕事率で処方した場合, その強度はすでに AT を超えているため, およそ 1 分前に遡れば通常は AT レベルを超えることはない。心拍数は運動に対する反応が  $\dot{V}O_2$  よりも速く, AT 時の心拍数による処方が行われるが, 安全域の狭い患者に対しては低めに処方するほうが安全である。

## 呼気ガス分析を併用しない運動処方

### ■ 1 心拍数を用いた処方

#### a. 最高心拍数からの処方

最大運動時の心拍数 (max HR) に対する一定の割合を目標心拍数として用いる方法である。以前は max HR の 65~70% 程度の高強度が用いられていたが, 最近では低強度の運動でも有効であるという報告が多く, 50~70% と下限値が下がっている。運動負荷試験を行い, 実測 max HR 値を用いる場合と, 「220-年齢」の予測最大心拍数を用いる方法がある。予測最大心拍数では実測値とは乖離がみられ, その時点ですでに誤差が生じている。どうしても施行できない場合以外は運動負荷試験を施行し, max HR を実測して処方すべきである。

#### b. Karvonen 法による処方

Karvonen ら<sup>2)</sup>による, 目標心拍数 = (最大心拍数 - 安静時心拍数)  $\cdot$  K + (安静時心拍数) という式より算出される。K は定数であり, 0.4~0.6 が用いられる。つまり, 安全係数を心拍予備能に

表 2 Borg スケール

6	
7	very, very light (非常に楽である)
8	
9	very light (かなり楽である)
10	
11	fairly light (楽である)
12	
13	somewhat hard (ややつらい)
14	
15	hard (つらい)
16	
17	very hard (かなりつらい)
18	
19	very, very hard (非常につらい)
20	

[文献 3) より]

掛けたものを安静時心拍数に加え, 目標心拍数とするものである。しかし, 定数の値によっては, 重症の心疾患患者には負荷量が強すぎる場合があり, 注意が必要である。ハイリスク患者には 0.2 程度からの低めの定数を用いる。

一般的に心拍数を用いて処方する場合, 個々の心拍増加反応のばらつきや心拍数に影響する薬物, たとえばジギタリスや  $\beta$  遮断薬の使用に注意する必要がある。さらに, 慢性心不全患者などの重症心機能低下者においては, 運動に対する心拍応答が鈍化していることがあり, これも注意すべき病態である。さらに慢性心房細動患者やペースメーカー植込み後患者などでは心拍数による処方は困難なことが多く, AT を用いた仕事率による処方が望ましい。

### ■ 2 自覚症状からの処方

自覚的強度による処方はいずれも簡便に運動処方を作成できる方法である。自覚的運動強度 (RPE) による処方は, 旧 Borg 指数 (表 2)<sup>3)</sup>を用い, 「ややつらい」程度の運動を行わせるが, これは 12~13 付近に相当する。自覚的運動強度による処方は患者の主観に左右されるため, その欠点を補うためにトークテストが行われる。これは, 運動中に 30 秒くらいで読める長さの文章を音読してもらい, 息が少し切れるが読み切れるレベルを AT レベルと考えるものである。適当な読み物がない場合は, スタッフと会話をして確認することも可能である。

## II. 虚血性心疾患の リハビリテーション

### 狭心症 PCI 症例に対するリハビリ テーションの効果

最近では狭心症の治療は経皮的冠動脈インターベンション (PCI) が主流となっているが、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。Hambrecht ら<sup>4)</sup>は、70 歳以下の安定狭心症患者 101 例を、PCI 群 50 例と 12 ヶ月のトレーニング群 51 例に無作為に割り付け予後を検討した。すると、トレーニング群で event-free survival rate が 88% と、PCI 群の 70% に比べて有意に高値であった。さらに、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、トレーニング群 \$3,429 に対して PCI 群 \$6,956 と、トレーニング群で有意に安価であった。

この 101 例を 2 年間の定期的なトレーニング継続群および PCI 群において追跡した結果について報告がされている<sup>5)</sup>。慢性的な血管の炎症が急性冠症候群の引き金となるという仮説のもと、炎症性サイトカインである interleukin (IL)-6 などが検討された。12 ヶ月時点と同様に、24 ヶ月時点においてもトレーニング群において有意に event free survival rate が良好であった ( $p < 0.05$ )。HDL コレステロールは運動療法群で有意に増加、高感度 CRP 値が減少した。また IL-6 が運動療法群で低下した。安定した狭心症患者ではトレーニング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ったと考えられる。

また、最近では PCI のなかで薬剤溶出性ステント (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>6)</sup>においては、ステント留置後 9 ヶ月後の再狭窄率は DES 群で 9% と、従来のベアメタルステントの 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の予防できても、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>7)</sup>は、PCI 後患者 6 ヶ月間の運動療法群 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 ヶ月までの心事故回避率 (心死, 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。

### 心筋梗塞後リハビリテーション

最近の考え方では AMI のリハビリは、発症から離床までの急性期 (phase 1, 発症後約 1 週間), 離床後社会復帰までの回復期 (phase 2, 発症後 3~6 ヶ月程度まで), その後生涯にわたって続く維持期 (phase 3) の 3 期に分けて考えるようになってきている (図 1)<sup>8)</sup>。なかでも phase 2 の回復期は、離床から退院までの回復期早期 (early phase 2) と退院後社会復帰までの回復期後期 (late phase 2) に分けられる。これらの phase は、それぞれ目標が異なることを把握する必要がある。

#### ■ 1 AMI 急性期リハビリ (phase 1)

##### α. 急性期リハビリの注意点

心不全や不整脈、狭心症の残存などがない場合、AMI 発症直後の絶対安静・臥床状態は約 1~2 日程度で終了し、徐々に活動範囲を広げていく。1993 年に齋藤宗靖班長のもと作成されたガイドラインでは通常の AMI は 3 週、合併症のない例では 2 週プログラムが推奨された。しかし、最近では AMI の入院期間は短縮し、通常の AMI は 2 週間以内で退院するようになってきている。国立循環器病研究センターでは再灌流療法に成功した Killip I 型で合併症がなく、血中クレアチニンナーゼ (CK) 最高値が 1,500 IU/L 以下では 14 日間のクリニカルパスを、また、なかでも CK 1,500 IU/L 以下の場合には 10 日間プログラムを採用している。その 14 日間プログラムを表 3 に示す。離床から先は phase 2 プログラムに移行



時期区分	回復期 (phase 2)			
	急性期 (phase 1)	回復期早期 (early phase 2)	回復期後期 (late phase 2)	維持期 (phase 3)
心筋梗塞の形態	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"> <li>● 急性期合併症の監視・治療</li> <li>● 段階的身体動作負荷</li> <li>● 心理サポート</li> <li>● 動機づけ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 予後リスク評価</li> <li>● 運動耐容能評価</li> <li>● 運動療法</li> <li>● 教育・生活指導</li> <li>● カウンセリング</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 運動療法</li> <li>● 二次予防</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 運動療法</li> <li>● 二次予防</li> </ul>
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ヵ月	6ヵ月以降
2000年代	発症後4~7日以内	5日~4週間	2~6ヵ月	6ヵ月以降

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

[文献8)より]

表3 急性心筋梗塞症 14日間クリニカルパス

項目	PCI後1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
急性心筋梗塞およびカテーテル検査に伴う合併症を防ぐ		急性心筋梗塞およびカテーテル検査に伴う合併症を防ぐ	急性心筋梗塞に伴う合併症を防ぐ	急性心筋虚血が起きない	心筋虚血が起きない	心筋虚血が起きない	服薬自己管理ができる	退院後の日常生活の注意点について知ることができる		心筋虚血が起きない	退院後の日常生活の注意点について理解ができる		亜最大負荷で虚血がない	退院後の日常生活の注意点についていえる
圧迫帯除去, 創部消毒, 室内排便負荷		尿カテーテル抜去	末梢ライン除去, トイレ排泄負荷		200m 歩行負荷試験, 合格後200m 歩行練習1日3回, 栄養指導依頼	心臓リハビリ室でエントリーテスト, 心臓リハビリ開始日の確認	心臓リハビリ室でエントリーテスト, 心臓リハビリ室では500m 歩行負荷試験		心臓リハビリ室で運動療法 (心臓リハビリ室非エントリー例では, マスターシングル試験または入浴負荷試験)					
圧迫帯除去後床上自由		室内自由	負荷後トイレまで歩行可		200m 病棟内自由		亜最大負荷試験合格後は入浴可および院内自由							
循環器疾患普通食 (1,600 kcal, 塩分6g), 飲水量指示					循環器疾患普通食 (1,600 kcal, 塩分6g), 飲水制限なし									
尿留置カテーテル, 排便: ポータブル便器		尿留置カテーテル, 排便: ポータブル便器	排尿・排便: トイレ使用											
洗面ベッド上, 全身清拭, 背・足介助		洗面: 洗面台使用, 全身清拭, 背・足介助	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用	洗面: 洗面台使用
														患者の希望に合わせて清拭

[国立循環器病研究センター]



表4 運動・作業強度と運動許容条件の関係

	軽い運動	中等度の運動	強い運動
運動・作業強度	3 METs 未満	3~6 METs	6.0 METs を超える
望ましい運動耐容能*	5 METs 未満	5~10 METs	10 METs を超える
軽度リスク	許容	許容	許容あるいは条件付き許容
心疾患のリスク 中等度リスク	許容	条件付き許容	条件付き許容あるいは禁忌
高度リスク	条件付き許容	禁忌	禁忌

\*運動・作業強度を最大運動能の60%で行うとした場合に、望まれる運動耐容能

注：ただし小児においては、運動の強弱と上で示したMETs値の関連は合わないことが多いので別に示した

[長嶋正實ほか：心疾患患者の学校、職域、スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン（2008年改訂版）、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2007年度合同研究班報告）、日本循環器学会ホームページ公開、2008より許諾を得て転載]

することになる。

#### b. 患者教育と phase 2 リハビリへの導入

急性期リハビリに並行して、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、患者教室のようにいく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。この時期は AMI 急性期の入院リハビリの時期であり、以前よりは期間が短いにしても患者に対する動機づけとしては非常に重要な時期である。

## ■ 2 AMI 回復期心臓リハビリ (phase 2)

離床から退院までを前期回復期と考えるようになってきているが、基本的には入院中は phase 1 からの連続プログラムである。退院時の生活指導は、以下のとおりである。

院内リハビリが終了する頃には、退院に向けてのチェックが行われる。AMI にて入院し、退院を許可された場合、患者の最大の関心事は職業への復帰を含めた社会生活への復帰の度合いであろう。AMI の重症度や職種の違い、日常の活動度は患者個々で異なり、その指導はケース・バイ・ケースでかえなければならない。特に問題となるのが肉体労働や職業的ドライバーであり、これに関しても詳細を規定した適切なガイドラインがないため苦慮することが多い。日本循環器学会による運動許容条件に関するガイドラインには、心疾患患者における労働・運動許容条件が運動耐容能

ごとに示されている（表4）<sup>9)</sup>。退院後1ヵ月ぐいの間はできるだけ動的な運動を勧め、静的（静的）要素の強い動作は避けるように指導する。入院中、もしくは退院時に運動負荷試験を施行すれば、さらに詳細な退院後の指導が可能となる。なかでも、CPX を行うことで詳細な生活指導が可能となる。AT や peak  $\dot{V}O_2$  の値を METs に換算してそれぞれ楽にできる運動レベルと最大運動レベルとして示すことで、一般の患者さんにとっても理解がしやすくなるため有効である。

喫煙者の場合は入院中に禁煙指導を行い、禁煙させる。喫煙と動脈硬化、冠動脈疾患との関連は明らかであり、受動喫煙を含めた完全禁煙による再梗塞のリスクが低下するという報告が多くなっている。また、糖尿病や高脂血症、高尿酸血症などの食事・栄養によるものは家族とともに禁煙指導を行い、理解を深めることが重要である。また、心筋梗塞という重篤な病気に罹ったことに対する不安が強い場合が多く、精神科医や心理士によるカウンセリングも有効である。

患者は脱調節を改善し、日常生活に戻っているわけであるが、この時期の患者個々の運動能力には個人差があり、リハビリのゴールも異なる。すなわち、この時期のリハビリは、患者個々のライフスタイルにより適応するような運動能力の増進を図り、円滑な職場復帰などの社会復帰を促進することが目的である。最近の傾向として、前述のようにさまざまな改善により早期退院が可能になる状況になり、社会復帰も早くなっている。社会情勢にもよるが、たとえばドイツのように急性期病院から回復期リハビリ病院に転院してゆっくりとリハビリを行うような社会基盤にはなっていない。

が現状である。この phase の心臓リハビリは運動耐容能の改善が最も期待できる時期であり、その後の phase 3 への継続のためにも重要である。回復期リハビリに参加する患者数をいかに増やしていくかが今後の課題である。

2006 年に出た「AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : 2006 update」<sup>10)</sup>ではさらに運動療法の占める位置が大きくなり、目標として 1 回 30 分、週 7 日、少なくとも週 5 日というものが示された。この時期の運動処方に関しては、基本的には CPX により求めた AT レベルや Karvonen 法を用いるが、運動耐容能が上昇していくために開始時のレベルでは負荷が少ない場合もあり、微調整が必要である。

### ■ 3 AMI 維持期リハビリ (phase 3)

この時期はすでに社会復帰をなしとげた後であり、運動耐容能改善よりは QOL 向上、二次予防による予後の改善が主目的である。特殊な場合を除いて通常は医療施設以外でのリハビリとなる。自宅での歩行が中心の運動以外に、市中のフィットネスクラブやスポーツ同好会、または健康増進施設など維持期運動療法可能な施設において運動を継続することになる。生涯にわたって運動療法を行っていくためには回復期までに運動に対するアドヒアランスを強めておくことが重要であるが、社会復帰を果たしたことによる安心感や日常生活に忙殺され、ドロップアウトしてしまうことも多い。わが国の AMI 再発率に関する詳細なデータは明らかではないが、若年発症の AMI や

大動脈疾患が増加傾向であることから、今後は二次予防にさらに重点を置いた心臓リハビリが重要になってくることが予想される。

### 文 献

- 1) Wasserman K et al : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* **35** : 236, 1973
- 2) Karvonen MJ et al : The effects of training on heart rate, a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn* **35** : 307, 1957
- 3) Borg G : Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* **2** : 92, 1970
- 4) Hambrecht R et al : Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. A randomized trial. *Circulation* **109** : 1371, 2004
- 5) 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, 2008
- 6) 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, 2003
- 7) Belardinelli R et al : Exercise training intervention after coronary angioplasty : The ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* **37** : 1891, 2001
- 8) 後藤葉一 : 心臓リハビリテーション : エビデンスと展望. *J Cardiol Jpn Ed* **3** : 195, 2009
- 9) 長嶋正實ほか : 心疾患患者の学校、職域、スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン (2008 年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007 年度合同研究班報告). 日本循環器学会ホームページ公開. 2008
- 10) Smith SC Jr et al : AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease : 2006 update. *Circulation* **113** : 2363, 2006

### 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テーションの効果

アメリカでは心臓リハビリテーションに参加する患者の 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とされる。わが国とは状況が異なるが、食事や生活習慣の欧米化が著しい日本でも近い将来に同様の問題が起こることが予想される。現在の心臓リハビリテーション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 年代に確立したものである。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の増加にもかかわらず運動療法のプログラムは以前と同様のものが使用されている。Ades らは、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。従来の週 700~800 kcal を消費する運動療法と、週 3,000~3,500 kcal 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後者で 2 倍低下し、体重も有意に低下した。さらに、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ている。また、1 年間の体重のリバウンドも有意に少なく、脂質異常症、運動耐容能、PAI-1 などの改善率も 5 か月時点の時点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の最高酸素摂取量の 65~70% に比べて 50~60% と低く、1 回の運動時間は従来 25~40 分と比べ 45~60 分と長く、頻度は従来 3 回に比べて 5~7 回となる。実際にリハビリを行う時間や頻度が従来よりも長い場合、アドヒアランスが良好であることが求められるが、わが国においても導入が考慮されるべきと考える。

- Ades PA et al : High-calorie-expenditure exercise : a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients. *Circulation* 119 : 2671, 2009

# Effects of Thiazolidinediones on In-Stent Restenosis: A Review of IVUS Studies

Takanori Yasu<sup>1</sup>, Hiroto Ueba<sup>2</sup>,  
Takuji Katayama<sup>2</sup> and Masanobu Kawakami<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>*University of the Ryukyus, Graduate School of Medicine,*  
<sup>2</sup>*Saitama Medical Center, Jichi Medical University,*  
Japan

## 1. Introduction

Patients with metabolic syndrome or type 2 diabetes are at high risk of in-stent-restenosis, although drug-eluting stents reduce the in-stent restenosis rate and target lesion revascularization rate to less than half compared with bare metal stents. (Mintz GS, et al. *J Am Coll Cardiol* 2006) Most clinical trials of systemic pharmacotherapies with ACE inhibitors, statins and antiplatelet agents to reduce restenosis have yielded disappointing results. Proliferation of vascular smooth muscle cells is the predominant mechanism of neointimal hyperplasia leading to restenosis. Insulin resistance is a major factor in metabolic syndrome and type 2 diabetes, and has been demonstrated to represent an independent risk factor for in-stent-restenosis. (Piatti P, et al. *Circulation* 2003) Thiazolidinediones are insulin-sensitizing agents, and reportedly inhibit proliferation of vascular smooth muscle cells in vitro and in animal studies. Recent studies, including our own, (Katayama et al. *Am Heart J* 2007; Takagi et al. *J Am Coll Cardiol Interv* 2009) have highlighted the beneficial effects of thiazolidinediones in reducing neointimal growth after stent implantation. We review herein IVUS studies regarding the effects of thiazolidinedione therapy on in-stent restenosis after coronary stent implantation.

## 2. Effects of thiazolidinedione beyond anti-diabetic actions

Thiazolidinediones activate peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- $\gamma$  in adipose tissue, improving insulin sensitivity and glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. The first thiazolidinedione described, troglitazone, was removed from the market because of hepatotoxic effects. Two glitazones, pioglitazone (Actos; Takeda/Lilly,) and rosiglitazone (Avandia; GlaxoSmithKline) are now commercially available for treatment of diabetes mellitus. Glitazones have been shown to improve specific lipid abnormalities associated with insulin resistance. Treatment with glitazones elevates serum levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, decreases triglyceride levels, and changes the size of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol from small particles to large ones, less atherogenic particles. (Hanefeld M, et al. *Diabetes Care* 2004) Beyond the anti-diabetic activity, thiazolidinediones inhibit inflammatory activity, and migration and