

酸素運動はトレッドミル歩行, または自転車エルゴメータを Borg 10~12
で, 15~30分×1~2回/日×3~5日/週, レジスタンストレーニングは
Borg 10~11で, 5~10回を1セットとし, 2~3種類程度×1~2セット
×2~3日/週.

[文 献]

- 1) Kavanagh T et al : Prediction of long-term prognosis in 12169 men referred for cardiac rehabilitation. *Circulation* 106 : 666-671, 2002
- 2) Bertony AG et al : Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27 : 699-703, 2004
- 3) Lisa W et al : Abnormal skeletal muscle capillary recruitment during exercise in patients with type 2 diabetes mellitus and microvascular complications. *J Am Coll Cardiol* 53 : 2175-2183, 2009
- 4) Wu YW et al : Impaired exercise capacity in diabetic patients after coronary bypass surgery : effects of diastolic and endothelial function. *Cardiology* 110 : 191-198, 2008
- 5) Timothy AB et al : Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 : 2880-2885, 2007
- 6) 野原隆司 他 : 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2007年改訂版). 日本循環器学会 循環器病の診断と治療に関するガイドライン
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_h.pdf
- 7) Smart N et al : Exercise training for patients with heart failure : a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 116 : 693-706, 2004
- 8) Fleeter GF et al : Exercise standarts for testing and training : a statement for healthcare professionals from the american heart association. *Circulation* 104 : 1694-1740, 2001

a. 予防

③ 循環器領域での運動療法の重要性： 明日から取り組むための基礎知識

中根英策 (北野病院心臓センター)
野原隆司 (北野病院)

Introduction

運動療法は、以前は身体のdeconditioningを改善させ、早期に社会復帰させることを目的としていたが、運動療法の有効性が証明されるに伴い、現在では、予後・QOLの改善、二次予防が主な目的となっている。ただ、目的を達するためには、運動療法に加えて患者教育・カウンセリング・栄養指導・喫煙指導などを含めた包括的リハビリテーションが必要である。今回、運動療法の重要性・施行方法・将来の展望について述べる。

運動療法の効果・安全性

運動療法の効果を表1で示す。

(1) 運動耐容能

運動耐容能は、心疾患患者の予後に影響を与える。

運動耐容能を評価する指標として酸素摂取量(VO_2)が使用されるが、Manciniらは、心移植候補の重症心不全患者[駆出率(ejection fraction; EF)30%以下]を対象にした試験で、最大酸素摂取量(peak VO_2)が、14mL/min/kg (4METs)以下の予後がきわめて不良であったと報告した²⁾。Myersらは、心疾患患者や正常人関係なく、peak VO_2 が5METs以下の人は予後不良であることを示した³⁾。また、駆出率が

保たれた心不全(EF50%以上、heart failure preserved EF; HFpEF)と駆出率が低下した心不全(EF40%未満、HF reduced EF; HFrEF)の予後は、同等に悪い⁴⁾が、その原因としてHFpEFとHFrEFのpeak VO_2 が同程度低下していることが考えられる(HFpEF VS HFrEF; 14.2 vs 13.1mL/min/kg; $p=0.4$)⁵⁾。

運動耐容能は安静時の心機能(EFなど)とは相関せず⁶⁾、安静時の心機能よりも予後と相関する⁷⁾。当院のデータでも、EFが40%未満でも運動耐容能が5METs以上の患者は、EF40%以上の患者と心事故発生率(心臓死と心不全による入院)は同等に低く、EF40%以上でも5METs以下の患者との比較では、心事故発生率が低い傾向にあった。

運動耐容能(peak VO₂)は、最大心拍出量(酸素供給能)と最大動脈酸素含有量較差(末梢での酸素利用能)の積であるが、主に末梢での酸素利用能に規定される。Tanabeらは、経皮的僧帽弁交連切開(percutaneous transluminal mitral commissurotomy; PTMC)前後で最大心拍出量は有意に増加したがpeak VO₂は増加しないことを示した⁸⁾。慢性心不全による末梢での酸素利用能低下の機序は、Adamsらのreviewでは⁹⁾、心機能低下によるレニン-アンジオテンシン系・交感神経活性化、それに続く酸化ストレスや炎症性サイトカインの活性化(TNF- α , IL-6, IL-1 β)により、

- ①骨格筋量低下：ubiquitin proteasome system (UPS)の活性化、IGF-1 (insulin-like growth factor-1)活性低下やapoptosis
- ②骨格筋酸化酵素活性の低下：PGC-1 alpha (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha)の活性低下による筋原線維の変化(oxidative type I fibersからglycolytic type II b fiberにshift)やミトコンドリアの生合成低下、iNOS (inducible nitric oxide synthase)によるミトコンドリア機能低下
- ③骨格筋毛細血管密度低下：血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)低下やendothelial apoptosis
- ④ADL低下によるdeconditioningが関与する。運動耐容能は、骨格筋量、骨格筋ミトコンドリア量、type I fibers、

表1 心疾患を有する患者の運動療法の有用性とその機序(文献1より引用)

エビデンスレベルA
①運動耐容能増加が期待できる
②日常生活同一労作における症状の軽減による生活の質(quality of life; QOL)の改善が期待できる
③左室収縮機能およびリモデリングを増悪しない
④冠動脈事故発生率の減少が期待できる
⑤虚血性心不全における心不全増悪による入院の減少が期待できる
⑥冠動脈疾患および虚血性心不全における生命予後の改善が期待できる
⑦収縮期血圧の低下が期待できる
⑧HDLコレステロールの上昇、中性脂肪の低下が期待できる
⑨虚血性心疾患の全死亡率低下が期待できる
⑩虚血性心疾患の心死亡率低下が期待できる
⑪致死性心筋梗塞再発率の低下が期待できる
エビデンスレベルB
①同一労作における心拍数と換気量の減少が期待できる
②左室拡張機能の改善が期待できる
③交感神経緊張低下が期待できる
④冠動脈病変の進行抑制が期待できる
⑤CRP、炎症性サイトカインの減少など炎症性指標の改善が期待できる
⑥血小板凝集能、血液凝固能低下が期待できる
⑦圧受容体反射の改善が期待できる
⑧副交感神経活動増加による心拍変動や圧受容体反射感受性の増大や、交感神経活動や心拍数の減少が期待できる
エビデンスレベルC
①安静時、運動時の総末梢血管抵抗の減少が期待できる
②最大動脈酸素較差の増大が期待できる
③心筋灌流の改善が期待できる
④冠動脈、末梢動脈血管内皮機能の改善が期待できる
⑤骨格筋ミトコンドリア密度と酸化酵素の増加、II型からI型への筋線維の再変換が期待できる
⑥冠動脈硬化巣の安定化によるプラーク破壊の防止が期待できる
⑦冠動脈硬化進展の炎症の抑制が期待できる

骨格筋酸化酵素活性能、骨格筋毛細血管密度と正の相関関係、type II b fibersと負の相関関係を示す^{9,10)}。また、慢性心不全では、骨格筋内のカルシウム輸送系(excitation-contraction coupling)の異常も認める¹⁰⁾。交感神経活性化により、骨格筋内のRyR(ryanodine receptor)1が収縮期以外でも開放しやすくなり、収縮期の筋小胞体からのカルシウム放出が低下、細胞質内のカルシウム上昇によるミトコンドリア障害を

引き起こす。RyR1活性と運動耐容能は、相関関係を認める。また、SERCA(sarcoendoplasmic reticulum Ca ATPase)活性の低下も認める。

運動療法は、運動耐容能を改善させる¹¹⁾。特に運動療法開始前の運動耐容能が低いほど改善効果は大きい¹²⁾。また、HFrEF患者も運動療法により運動耐容能が改善する¹³⁾。

運動耐容能改善の機序としては、運動療法により酸素供給能(最大心拍出量)

も改善するが¹⁴⁾、やはり末梢での酸素利用能改善が主と考える。末梢での酸素利用能改善の機序を図1で示す。また、運動により骨格筋内のカルシウム輸送系も改善させる¹⁵⁾。運動により虚血性心疾患の場合は、心筋灌流の改善や同一負荷強度での心仕事量減少による心筋虚血閾値の改善も考えられる¹⁶⁾。

運動耐容能は、予後を規定している重要な因子であること、末梢での酸素利用能が主に運動耐容能を規定していることより、予後をより良く改善していくためには、心機能の改善だけでは不十分で運動療法による末梢での酸素利用能改善も必要である。

(2) 二次予防効果

Belardinelliらは、PCI(percutaneous coronary intervention)施行後患者[急性心筋梗塞(acute myocardial

infarction ; AMI)患者は30%]を半年間の運動療法実施群と非実施群に分けて、運動療法群が心事故(心死亡, AMI, 再PCI, CABG)発生と再入院を有意に減少させた¹⁷⁾。機序としては、運動療法群のみ冠危険因子と虚血閾値が有意に改善していることより、冠危険因子の是正と冠動脈内皮機能の改善が関与していると考えられる。また、Hambrechtは、アセチルコリンによる冠動脈収縮反応から、運動療法による冠動脈内皮機能改善を示した¹⁸⁾。

現在、虚血性心疾患に対するPCIが盛んに行われているが、COURAGE試験では、安定狭心症患者で、冠危険因子のコントロールが厳密にできていれば、予後にPCIの有無は関係ないことを示された¹⁹⁾。また、Hambrechtは、安定型狭心症患者(75%以上の冠動脈狭窄+負荷シンチグラフィ陽性)で、PCI

群と運動療法群に割付して、12カ月追跡したが、運動療法群のほうが、心事故が有意に低かった²⁰⁾。イベントの内訳をみると、PCI群が運動療法群と比べて新規病変が多かったことより、PCIは局所治療であるのに対し、運動療法は冠危険因子是正、内皮機能改善により、冠動脈全体の動脈硬化の進行を予防する本質的な治療といえる。ただ、COURAGE試験のサブ解析やHanchamovitchらの報告では、安定狭心症でも負荷心筋シンチグラフィで、虚血領域が心筋全体の10%以上認められた症例では、予後改善には薬物療法よりPCIのほうが良いという結果であるので^{21,22)}、安定狭心症でも虚血領域が大きければPCIは必要であるが、長期的な予後を考えるとPCIだけでは不十分で、その後の冠動脈全体の動脈硬化進行予防のための薬剤療法や包括的な心

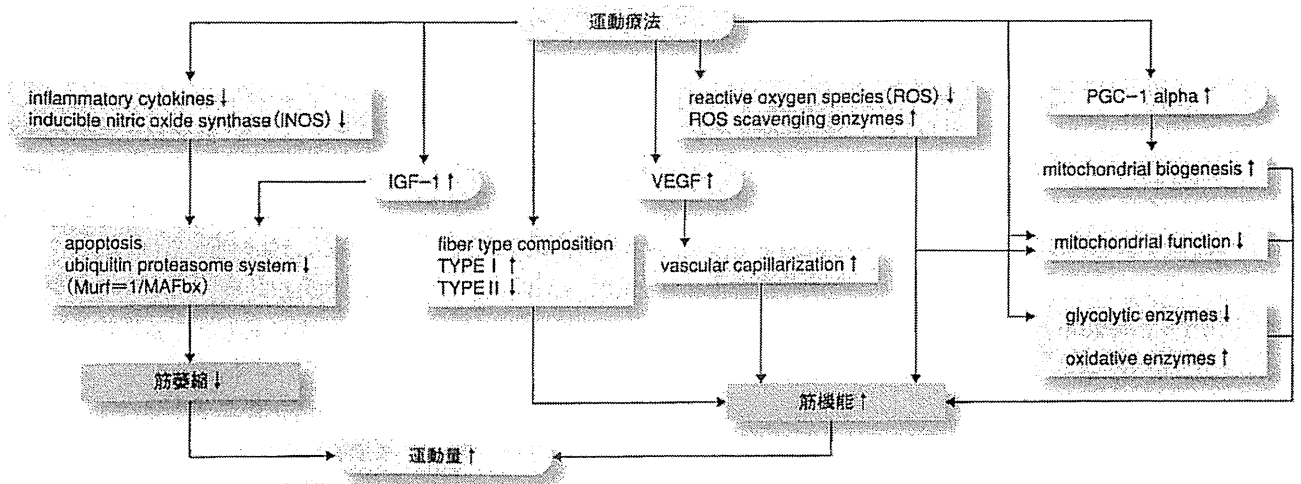


図1 末梢での酸素利用能改善の機序(文献9より引用)

臓リハビリテーション(運動療法・栄養指導・禁煙指導など)が必要となる。

(3) 予後

虚血性心疾患を対象としたメタアナリシスでは、運動療法群で有意に総死亡率と心死亡率の低下を認めた²³⁾。

慢性心不全に関しては、Belardinelliらは、慢性心不全患者(EF40%以下)を対象に運動療法群が対象群と比べて、優位に心死亡率が低下した¹¹⁾。また、ExTraMATCH研究では、慢性心不全患者(平均EF=28%)を対象にメタアナリシスを施行したが、運動療法群で有意に死亡率の低下を認めた²⁴⁾。2009年に発表されたHF-ACTION試験は、今までにない前向き多施設無作為大規模試験(対象患者=2,331例)となった²⁵⁾。対象は、少なくとも6週間至適心不全治療したにもかかわらずNYHAがⅡ～Ⅳの心不全症状があり、EFが35%未満の患者(非虚血性心疾患=49%)。運動群は、週3回の監視型運動療法を開始、1カ月半以降に家庭用の運動器機と心拍計を貸し出して非監視型運動療法を開始し、3カ月後に完全に非監視型運動療法に移行する。一次エンドポイントは、全死亡または入院、二次エンドポイントは、全死亡、心死亡、心血管疾患による入院の複合エンドポイントと心死亡、心不全による入院の複合エンドポイントであったが、両エンドポイントとも両群間で有意差を認めなかった。ベースライン時の主要な予後規定因子(心不全の病因、心肺運動試験時間、EF、Beck Depression

InventoryⅡスコア、心房細動や心房粗動)を調整すると、全死亡または入院が運動療法で有意に低下した。本試験で、エンドポイントに有意差は認めなかったが、予後規定因子調整後とはいえ対象患者の45%が植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator; ICD)または心臓再同期療法(cardiac resynchronization therapy; CRT)が入っている重症心不全で、患者の95%がβ遮断薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensinⅡ receptor blocker; ARB)またはアンジオテンシン変換酵素阻害薬(angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI)を服用している状況で有意差を認めたことは、運動療法による予後改善効果は、十分あると考える。

(4) 精神的効果とQOL

心疾患患者の約30%が抑うつ状態や不安感を引き起こし、抑うつ状態は、心血管イベントや予後に悪影響を与える²⁶⁾。Whooleyらは、うつ症状による心血管イベントリスク上昇は、行動要因(喫煙・服薬コンプライアンス・身体活動量)、特に身体活動量低値が起因すると示した²⁷⁾。

運動療法は、運動耐容能軽減による症状軽減や抑うつ状態を軽減して、QOLを改善する¹¹⁾。HF-ACTIONのサブ解析では、運動療法を行うと監視型運動療法が終了した3カ月後からQOLは対象群と比較して有意に改善し、長期にわたって持続した²⁸⁾。

(5) 安全性

Smartらの報告では、運動療法に関係する致死的事故は、60,000人・時間以上の運動療法において0件としている²⁹⁾。わが国でも、今井らの報告では、88,373人・時間の運動療法において、運動療法に関連する不整脈事故は皆無であった³⁰⁾。AMI後や慢性心不全患者の運動療法による、左室リモデリングの影響であるが、AMI後と慢性心不全患者の対象群では左室容量が増加したのに対し、運動群では不変または減少し、EFが改善したことより、運動療法の左室リモデリングの抑制効果が示唆される³¹⁾。

運動療法の実際

(1) 適応患者

心大血管疾患リハビリテーション料の対象となる患者は、急性心筋梗塞、狭心症、開心術後、大血管疾患(大動脈解離、解離性大動脈瘤、大血管術後)、慢性心不全(EF40%以下、peak VO₂が基準値の80%以下またはBNPが80mg/dL以上)、末梢動脈閉塞疾患(間欠性跛行を呈する)である。

(2) 運動処方

運動処方とは、心疾患患者の運動耐容能に応じて適切に有酸素運動が行えるように指導することである。運動処方では、運動強度・運動時間・頻度について指導を行う。運動強度は、酸素摂取量や心拍数や自覚症状から設定される。

表2 運動処方(文献1より引用)

a: 有酸素運動

	強度			頻度		
	% Peak VO ₂ (%)	Karvonen係数(k値)	自覚的運動強度(Borg指数)	時間(分)	1日あたりの頻度(回)	1週あたりの頻度(日)
軽度負荷	20~40未満	0.3~0.4未満	10~12未満	5~10	1~3	3~5
中等度負荷	40~60未満	0.4~0.6未満	12~13	15~30	1~2	3~5
高度負荷	60~70	0.6~0.7	13	20~60	1~2	3~7

b: レジスタンストレーニング

	強度		回数		頻度
	%最大1回反復重量(%1RM)	自覚的運動強度(Borg指数)	1セット当たりの回数	セット数(回)	1週間あたり(日)
軽度負荷	20~30%	10~11	8~15	1~3	2~3
中等度負荷	40~60%	11~13	8~15	1~3	2~3
高度負荷	80%	13~16	8~15	1	2~3

表3 自覚的運動強度(Borg指数)

20	もう限界
19	非常にきつい(very very hard)
18	
17	かなりきつい(very hard)
16	
15	きつい(hard)
14	
13	ややきつい(somewhat hard)
12	
11	楽である(fairly light)
10	
9	かなり楽である(very light)
8	
7	非常に楽である(very very light)
6	

心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドラインでは、運動処方は表2のように示されている。レジスタンストレーニングは、deconditioningを有する患者や筋力水準が低い高齢者や女性では運動プログラムのなかの重

要な部分を占める。脈拍数からの設定は、karvonenの式(最大脈拍数-安静時脈拍数×k+安静時脈拍数)から求める。自覚症状からの運動強度の評価はBorg指数が使用される(表3)。

(3)運動療法の監視

AHAガイドラインでは、病態や心機能や運動耐容能や既往歴から4段階にリスクの層別化を行い、心電図モニターや活動レベルや監視の指針が示されている(表4)。

運動療法の展望

(1)運動療法の参加率・継続率

上記のとおり、運動療法の重要性を示したが、わが国では、運動療法を含めた心臓リハビリテーション(以下リハビリ)認定施設は、日本循環器学会循環器専門医研修病院の12%で、回復期心臓リハビリ実施率は20%で、外来通院型の心臓リハビリ実施率も9%と低値であった³²⁾。また、運動療法を導入しても継続の問題もある。国立循環器病センターの報告では、退院後に

表4 運動療法の適応と禁忌, リスクの層別化(文献1より引用)

クラス	対象者	心血管疾患の状況, 臨床所見	制限監視
クラスA	健康人	①無症状で冠危険因子のない45歳未満の男性, 55歳未満の女性 ②無症状あるいは心疾患のない45歳以上の男性あるいは55歳以上の女性, かつ危険因子が2個以内 ③無症状あるいは心疾患のない45歳以上の男性あるいは55歳以上の女性, かつ危険因子が2個以上	活動レベルのガイドライン: 制限不要 監視: 不要 心電図・血圧モニター: 不要
クラスB	安定した心血管疾患を有し, 激しい運動でも合併症の危険性が低いがクラスAよりはやや危険性の高い人	以下のいずれかに属するもの ①安定した冠動脈疾患 ②中等症以下の弁膜症, 重症狭窄症と閉鎖不全を除く ③先天性心疾患 ④EF30%未満の安定した心筋症, 肥大型心筋症と最近の心筋炎はのぞく ⑤運動中の異常応答がクラスCの基準に満たないもの 臨床所見(以下のすべてを満たすこと) ①NYHA IあるいはII ②運動耐容能6METs以下 ③うっ血性心不全のないもの ④安静時あるいは6METs以下で心筋虚血のないもの ⑤運動中, 収縮期血圧が適切に上昇するもの ⑥安静時・運動中ともに心室頻拍のないもの ⑦満足に自己管理のできること	活動レベルのガイドライン: 運動処方を作成してもらい個別化する必要あり 監視: ①運動セッションへの初回参加時には, 医療スタッフによる監視が有益 ②自己管理ができるようになるまで習熟したスタッフの監視が必要 ③医療スタッフはACLSにおける研修が望ましい ④一般スタッフはBLSの研修が望ましい 心電図・血圧モニター: 開始初期6~12回は有用
クラスC	運動中に心血管合併症を伴う中から高リスクの患者, あるいは自己管理ができなかったり, 運動レベルを理解できないもの	以下のいずれかに属するもの ①冠動脈疾患 ②中等症以下の弁膜症, 重症狭窄症と閉鎖不全を除く ③先天性心疾患 ④EF30%未満の安定した心筋症, 肥大型心筋症と最近の心筋炎はのぞく ⑤十分コントロールされていない心室性不整脈 臨床所見(以下のいずれかを満たすこと) ①NYHA IIIあるいはIV ②運動耐容能6METs未満, 6METs未満で虚血が出現する, 運動中に血圧が低下する, 運動中の非持続性心室頻拍出現 ③原因のあきらかでない心停止の既往(心筋梗塞に伴うものなどは除く) ④生命を脅かす医学的な問題の存在	活動レベルのガイドライン: 運動処方を作成してもらい個別化する必要あり 監視: 安全性が確認されるまでは, 毎回, 医学的監視が有益 心電図・血圧モニター: 安全性が確認されるまで, 通常12回以上必要
クラスD	活動制限を要する不安定な状態	以下のいずれかに属するもの ①不安定狭心症 ②重症で症状のある弁膜症 ③先天性心疾患 ④代償されていない心不全 ⑤コントロールされていない不整脈 ⑥運動により悪化する医学的な状態の存在	活動レベルのガイドライン: 状態が改善するまで, 活動は認められない

運動療法を含めた外来通院型心臓リハビリの1か月以上の継続率は52%程度であった³²⁾。今後, 参加率と継続率を上げていくことが必要である。参加率を上げるためには, 運動療法の導入基準を明確に示したり, クリニカルパスに運動療法を組み入れて, 適応患者の取りこぼしがないようにする必要

がある。継続率を上げるためには, 限られた入院期間内に患者(家族も含めて)に運動療法の必要性を教育するシステムをコメディカルも含めて構築する必要がある。また非監視型心臓リハビリは, 心事故のリスクが低い虚血心疾患患者では外来通院型心臓リハビリ(監視型)と同等に予後や運動耐容

能改善や冠危険因子を是正させるため³³⁾, 非監視型的心臓リハビリを積極的に導入する必要がある。ただ, 退院前に心疾患の重症度の評価と運動処方を行い, 定期的に運動状況や疲労度や心疾患の状況をチェックして, 運動処方の変更が必要である。また, 紹介元の診療所に戻っても運動療法を含めた

心臓リハビリを継続するために、地域連携パスに組み入れる必要がある。

(2)長期入院を防ぐための

早期運動療法の導入と和温療法
近年、高齢者の心不全の入院が増加

している。高齢者の心不全患者は、入院前のdeconditioningに加え、入院後の臥床によるさらなる筋力低下、嚥下機能の低下などにより、心不全が改善しても入院が長期化する。高齢者心不全患者に対する入院早期からのレジス

タンストレーニングが、ADLをより早く改善させ、結果として入院期間が短縮したという報告もあり³⁴⁾、早期運動療法の導入は、今後さらに必要になると考える。当院でも開心術後ではあるが、早期での運動療法(早くて抜管1時間

文献

- 1) 野原隆司, 安達 仁, 伊東春樹, ほか: 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン(2007年改訂版). 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). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2007_nohara_h.pdf
- 2) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83: 778-786, 1991.
- 3) Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 346: 793-801, 2002.
- 4) Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 355: 260-269, 2006.
- 5) Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al: Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 288: 2144-2150, 2002.
- 6) Franciosa JA, Park M, Levine TB, et al: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 47: 33-39, 1981.
- 7) Dutcher JR, Kahn J, Grines C, et al: Comparison of left ventricular ejection fraction and exercise capacity as predictors of two-and five-year mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 99: 436-441, 2007.
- 8) Tanabe Y, Suzuki M, Takahashi M, et al: Acute effect of percutaneous transvenous mitral commissurotomy on ventilatory and hemodynamic responses to exercise. *Circulation* 88: 1770-1778, 1993.
- 9) Adams V, Doring C, Schuler G, et al: Impact of physical exercise on alterations in the skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Frontiers in Bioscience* 13: 302-311, 2008.
- 10) Middlekauff HR: Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Failure* 3: 537-546, 2010.
- 11) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al: Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Circulation* 99: 1173-1182, 1999.
- 12) Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, et al: Patients with large myocardial infarction gain a greater improvement in exercise capacity after exercise training than those with small to medium infarction. *Clin Cardiol* 26: 280-286, 2003.
- 13) Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, et al: Exercise training in old patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 3: 659-667, 2010.
- 14) Mezzani A, Corra U, Giannuzzi P: Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 13: 13-20, 2008.
- 15) Ferreira JCB, Bacurau AV, Junior CRB, et al: Aerobic exercise training improves Ca²⁺ handling and redox status of skeletal muscle in mice. *Experimental Biology and Medicine* 235: 497-505, 2010.
- 16) Froelicher V, Jensen D, Genter F, et al: A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* 252: 1291-1297, 1984.
- 17) Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al: Exercise training intervention after coronary angioplasty: ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 37: 1891-1900, 2001.

後)導入以降のADLが、導入前と比べて速やかに改善している。

また、ADLが高度に低下して運動療法が導入できない場合は、和温療法や電気刺激療法^{35,36)}など、他の治療法との併用も今後必要であると考える。

和温療法は、室温60℃に均一管理できる遠赤外線乾式サウナを用いる。和温療法により、心不全症状・EF・BNPの改善、心不全死または心不全による再入院の低下を認める。メカニズムとしては、eNOSを介する内皮機能の改

善により、前負荷・後負荷が軽減され、心拍出量や肺うっ血を改善させる。また、和温療法は、ADLの低い患者(ベット上でも)でも施行可能である。

- 18) 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* 342: 454-460, 2000.
- 19) Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356: 1503-1516, 2007.
- 20) Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 109: 1371-1378, 2004.
- 21) Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. *Circulation* 117: 1283-1291, 2008.
- 22) Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al: Comparison of short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 107: 2900-2906, 2003.
- 23) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, 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.
- 24) ExTraMATCH Collaborative: Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 328: 189-192, 2004.
- 25) O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al: Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. *JAMA* 301: 1439-1450, 2009.
- 26) Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 91: 999-1005, 1995.
- 27) Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al: Depression symptom, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA* 300: 2379-2388, 2008.
- 28) Flynn KE, Pina HL, Whellan DJ, et al: Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure. *JAMA* 301: 1451-1459, 2009.
- 29) Smart N, Marwick TH: Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med* 116: 693-706, 2004.
- 30) 今井 俊, 野原隆司, 石原俊一, ほか: 心疾患運動療法現場における安全性について. *臨床運動療法研究会誌* 2: 23-27, 2000.
- 31) Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al: Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 108: 554-559, 2003.
- 32) Goto Y: Cardiac rehabilitation: evidence and perspective. *J Cardiol Jpn Ed* 3: 195-215, 2009.
- 33) Dalal HM, Zawada A, Jolly K, et al: Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340: c1133, 2010.
- 34) 櫻木 悟, 大河啓介, 徳永尚登, ほか: 高齢者心不全患者に対する入院早期からの筋力トレーニングの効果. *心臓リハビリテーション* 11: 59-62, 2006.
- 35) Miyata M, Tei C: Waon therapy for cardiovascular disease. *Circ J* 74: 617-621, 2010.
- 36) Maillefert JF, Eicher JC, Walker P, et al: *J Cardiopulm Rehabil* 18: 277-282, 1998.

虚血性心疾患の 心臓リハビリテーション

財団法人田附興風会医学研究所北野病院心臓センター

副部長 中根英策 部長・副院長 野原隆司
Elsaku Nakane Ryuji Nohara

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=運動療法と考えられがちであるが、AHCPR(Agency for Health Care Policy and Research)の心臓リハビリガイドラインでは、心臓リハビリテーションの定義について、米国公衆衛生局による心臓リハビリテーションの記述を引用して次のように記載されている¹⁾。

心臓リハビリテーションとは、医学的な評価、運動処方、冠危険因子の是正、教育およびカンセリングからなる長期にわたる包括的なプログラムである。このプログラムでは、個々の患者の心疾患に基づく身体的・精神的影響をできるだけ軽減して、突然死や再梗塞のリスクを是正し、症状を調整し、動脈硬化の過程を抑制あるいは逆転させ、心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目標とする。

近年、心臓リハビリテーションの予後改善効果が示されており、上記目標に加えて最終的には予後改善を目的とする^{2,3)}。

心臓リハビリの効果と安全性

運動療法の効果を表1に示す⁴⁾。

1. 冠危険因子の是正

冠危険因子の是正が虚血性心疾患の二次予防に有効であることが示され、ガイドラインでは積極的な冠危険因子の是正が奨励されているにもかかわらず、現在も冠危険因子の是正は不十分である^{5,6)}。Kotseva

らは、70歳以下のPCI・CABG後、急性心筋梗塞患者を対象に、冠危険因子是正における達成率の聞き取り調査をヨーロッパ17カ国で3回(1995～96年:EUROASPIRE I, 1999～2000年:EUROASPIRE II, 2006～07年:EUROASPIRE III)にわたって実施⁷⁾。EUROASPIRE IからIIIにかけて降圧薬・脂質低下剤などの内服薬投与の割合が増加しているにもかかわらず、喫煙・血圧高値(≥140/90または糖尿病患者は≥130/80)の割合は変化なく、肥満(BMI≥30)・糖尿病(自己申告)の割合はむしろ有意に増加していた。また、総コレステロール高値(≥174mg/dL)の割合は有意に低下しているが(94.5%→76.7%→46.2%)、なお達成率が半分程度と低い状態であった(表2)。以上の結果から、冠危険因子の是正には薬剤投与だけでは不十分で、厳密にライフスタイルを管理するための患者教育が必要であり、包括的心臓リハビリの必要性が示唆される。

Woodらは、EUROASPIRE試験の結果を受けて、冠動脈疾患二次予防プログラム(EUROACTION)を作成し、ヨーロッパ8カ国で80歳以下のACSまたは労作性狭心症の既往のある患者をプログラム施行群(n=1,589)と通常治療群(n=1,499)に割り付けて、1年後の二次予防目標の達成率を評価⁸⁾した。禁煙・血圧の達成率はプログラム群で有意に高値であったが、総コレステロール・LDLコレステロールの達成率は、両群差を認めなかった。ただ、両群スタチンを80%以上内服しているためか、両群とも達成率は高値であった(LDLコレステロールで、

表1 心疾患を有する患者の運動療法の有用性とその機序 (文献1より引用)

EUROASPIRE A	<ol style="list-style-type: none"> 1. 運動耐容能増加が期待できる 2. 日常生活同一労作における症状の軽減による生活の質 (Quality of Life : QOL) の改善が期待できる 3. 左室収縮機能およびリモデリングを増悪しない 4. 冠動脈事故発生率の減少が期待できる 5. 虚血性心不全における心不全増悪による入院の減少が期待できる 6. 冠動脈疾患および虚血性心不全における生命予後の改善が期待できる 7. 収縮期血圧の低下が期待できる 8. HDL コレステロールの上昇, 中性脂肪の低下が期待できる 9. 虚血性心疾患の全死亡率低下が期待できる 10. 虚血性心疾患の心死亡率低下が期待できる 11. 致死性心筋梗塞再発率の低下が期待できる
EUROASPIRE B	<ol style="list-style-type: none"> 1. 同一労作における心拍数と換気量の減少が期待できる 2. 左室拡張機能の改善が期待できる 3. 交感神経緊張低下が期待できる 4. 冠動脈病変の進行抑制が期待できる 5. CRP, 炎症性サイトカインの減少など炎症性指標の改善が期待できる 6. 血小板凝集能, 血液凝固能低下が期待できる 7. 圧受容体反射の改善が期待できる 8. 副交感神経活動増加による心拍変動や圧受容体反射感受性の増大や, 交感神経活動や心拍数の減少が期待できる
EUROASPIRE C	<ol style="list-style-type: none"> 1. 安静時, 運動時の総末梢血管抵抗の減少が期待できる 2. 最大動静脈酸素較差の増大が期待できる 3. 心筋灌流の改善が期待できる 4. 冠動脈, 末梢動脈血管内皮機能の改善が期待できる 5. 骨格筋ミトコンドリア密度と酸化酵素の増加, II型からI型への筋線維の再変換が期待できる 6. 冠動脈硬化巣の安定化によるプラーク破壊の防止が期待できる 7. 冠動脈硬化進展の炎症の抑制が期待できる

表2 冠危険因子の罹患率と内服薬投与状況の推移

	EUROASPIRE I (1995 ~ 1996 年)	EUROASPIRE II (1999 ~ 2000 年)	EUROASPIRE III (2006 ~ 2007 年)
Risk Factors			
喫煙	20.3%	21.2%	18.2%
肥満	76.8%	79.9%	82.7%*
高血圧	58.1%	58.3%	60.9%
総コレステロール	94.5%	76.7%*	46.2%* ‡
糖尿病	17.4%	20.1%	28.0%* ‡
内服薬			
高血小板剤	80.8%	83.6%	93.2%* ‡
βブロッカー	56.0%	69.0%*	85.5%* ‡
全ての降圧剤	84.5%	90.6%*	96.8%* ‡
全ての脂質降下剤	32.2%	62.7%*	88.8%* ‡

* p<0.05 : vs EUROASPIRE I ‡ p<0.05 : vs EUROASPIRE II

プログラム群は81%, 通常治療群は75% (P = 0.07).
また, BMIとHbA1cの達成率は両群差を認めな
かった. 1年後での身体活動目標値 (30分以上の運動

を週4回以上)の達成率がプログラム群で54%と低
値であるため, BMIとHbA1cの達成率を改善する
ためには, 運動療法の継続が必要であると思われる.

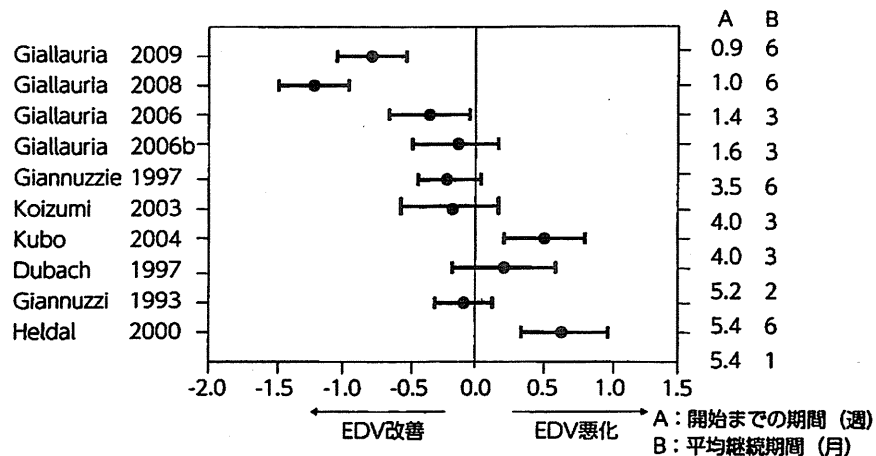


図1 心臓リハビリテーション開始までの期間とリハビリ継続期間が、左室筋リモデリング(左室末期容量; EDV)に与える影響

2. 内皮機能への効果

内皮機能は、冠危険因子の是正や内服薬投与(ACEI やスタチン)で改善するが⁹⁾、運動療法単独でも内皮機能改善効果がある。Hambrechtらは、内皮機能障害(アセチルコリンによる冠動脈異常収縮)を示し、冠危険因子を有していない患者を対象に運動療法による冠動脈内皮機能改善の有無を検討した¹⁰⁾。4週間運動療法により内皮機能の改善(アセチルコリンによる冠動脈異常収縮が軽減、平均最高血流速度の上昇と冠動脈血流予備能の改善)を認めた。非運動療法群は、改善は認めず、運動療法による内皮機能の改善の機序として、Hambrechtらは、ずり応力からAkt活性化を介するeNOSの増加¹¹⁾、血管でのNAD(P)H oxidaseとアンギオテンシンII type1受容体発現低下を介するROSの低下¹²⁾の関与を示している。

3. 心機能への効果

心筋梗塞後患者に関して、運動療法による心室リモデリング悪化が危惧されるが、Giannuzziらは、初回Q wave MIで左室駆出率が40%未満の患者を対象に、発症3~5週間後より運動療法を行った患者の心機能を評価した¹³⁾。半年間の運動療法により、有意に運動耐容能と左室駆出率が改善したがコント

ロール群は改善せず、一方、コントロール群では、左室拡張末期容量と収縮末期容量が有意に拡大したのに対し、運動群では拡大を認めなかった。また、心筋梗塞後のリモデリングについての運動療法の影響を評価した12編の論文のメタアナリシスでは、心筋梗塞発症から運動療法導入までの期間が短いほど(1週間以内)、運動療法を長期継続するほど(3カ月以上)、運動療法により左室リモデリングが改善した¹⁴⁾(図1)。以上の結果から、心筋梗塞後の患者に対する運動療法は、左室リモデリングに悪影響を与えず、左室リモデリングの予防および改善効果を期待するには、むしろ運動療法の早期導入と長期継続が必要である。

4. 自律神経・不整脈への効果

運動療法は、自律神経系に良い効果をもたらす。Iellamoらは、CABG後の患者を対象に副交感神経活性の指標とされる心拍変動と圧受容体反射感受性(baroreflex sensitivity; BRS)改善の有無を検討した¹⁵⁾。2週間の運動療法により、心拍変動とBRSとも有意に改善させた(心拍変動: 7920 ± 15.5 から 8513 ± 20.5ms, BRS: 3.0 ± 0.3 から 5.3 ± 0.7ms/mm; p < 0.01)。また、La Rovereらは、心筋梗塞後の患者を対象に運動療法によるBRS改善の有無

と予後を検討した¹⁶⁾。4週間の運動療法により、BRSが26%改善(非運動群は改善せず)。また、10年の観察期間で、運動療法により有意にBRSが改善した群(responders)の予後は、BRSが改善しなかった群(nonresponders)と非運動群と比較して有意に予後が良好であった(死亡率:0% vs 23%; $p = 0.04$)。

不整脈に対する運動療法の効果に関する臨床研究は少ない。AHCPRの心臓リハビリガイドラインでは、4編の無作為対象試験と1編の関節研究で不整脈に対する運動療法の効果を見た論文が示されている(運動療法による心室性不整脈の出現頻度の影響を検討)が、一定の結論が得られていない¹⁾。

ベルリンでの疫学研究では、運動時のVFによる死亡の頻度は、基礎疾患に関係なく日常の活動レベルが低いほど高いという結果であった(sedentary groupのVF発生頻度:4.7deaths/105 person-years, most active groupでは、0.9deaths/105person-years)¹⁷⁾。また、心筋梗塞後の運動療法を中心とした心臓リハビリの予後を評価した22編の無作為試験のメタアナリシスでは、突然死のオッズ比が1年後で有意に低下(0.63 [0.41 ~ 0.97])した¹⁸⁾。突然死発症に心室頻拍や心室細動などの重篤な不整脈がかなりの割合でかかわっていることから、運動療法による、重症心室性不整脈の発症抑制に寄与している可能性がある。また、動物実験では、運動療法による心室細動閾値が有意に上昇することが示されている¹⁹⁾。運動療法による心室細動閾値上昇の考えられる機序としては、副交感神経活性の上昇、 β 受容体数や感受性の正常化²⁰⁾、自律神経バランスの改善による心室心筋の活動電位の再分極のばらつきの改善²¹⁾、NCX1やSERCA活性の正常化による心筋内のカルシウム輸送経路の異常の改善²²⁾などが考えられる。

5. 運動耐容能への効果

運動耐容能は、心疾患患者の予後に影響を与える。運動耐容能を評価する指標として酸素摂取量(VO_2)が使用されるが、Manciniらは、心移植候補の重症心不全患者(EF30%以下)を対象にした試験

で、最大酸素摂取量(peak VO_2) 14mL/min/kg (4METs)以下の予後が極めて不良であったと報告した²³⁾。Myersらは、心疾患患者や正常人関係なく、peak VO_2 が5METs以下の人は予後不良であることを示した²⁴⁾。

運動耐容能は安静時の心機能(EFなど)とは相関せず²⁵⁾、安静時の心機能よりも予後と相関する²⁶⁾。

運動耐容能(peak VO_2)は、最大心拍出量(酸素供給能)と最大動静脈酸素含有量較差(末梢での酸素利用能)の積であるが、主に末梢での酸素利用能に規定される。Tanabeらは、PTMC前後で最大心拍出量は有意に増加したがpeak VO_2 は増加しないことを示した²⁷⁾。末梢での酸素利用能低下の機序は、Adamsらのreviewでは²⁸⁾、心機能低下によるレニン-アンジオテンシン系・交感神経活性化、それに続く酸化ストレスや炎症性サイトカインの活性化(TNF- α , IL-6, IL-1 β)により、①骨格筋量低下(ubiquitin proteasome system:UPS)の活性化、IGF-1(insulin-like growth factor-1)活性低下やapoptosisが関与、②骨格筋酸化酵素活性の低下(PGC-1 α : peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 α)の活性低下による筋原線維の変化(oxidative type I fibersからglycolytic type II b fiberにshift)やミトコンドリアの生合成低下、iNOSによるミトコンドリア機能低下が関与、③骨格筋毛細血管密度低下; VEGF低下やendothelial apoptosisが関与、④ADL低下によるdeconditioningが関与する。また、運動耐容能は、骨格筋量、骨格筋ミトコンドリア量、type I fibers、骨格筋酸化酵素活性、骨格筋毛細血管密度と正の相関関係、type II b fibersと負の相関関係を示す^{28,29)}。また、運動耐容能低下の原因として、骨格筋内のカルシウム輸送系(excitation-contraction coupling)の異常も関与する²⁹⁾。

運動療法は、運動耐容能を改善させる³⁰⁾。特に運動療法開始前の運動耐容能が低いほど改善効果は大きい³¹⁾。運動耐容能改善の機序としては、運動療法

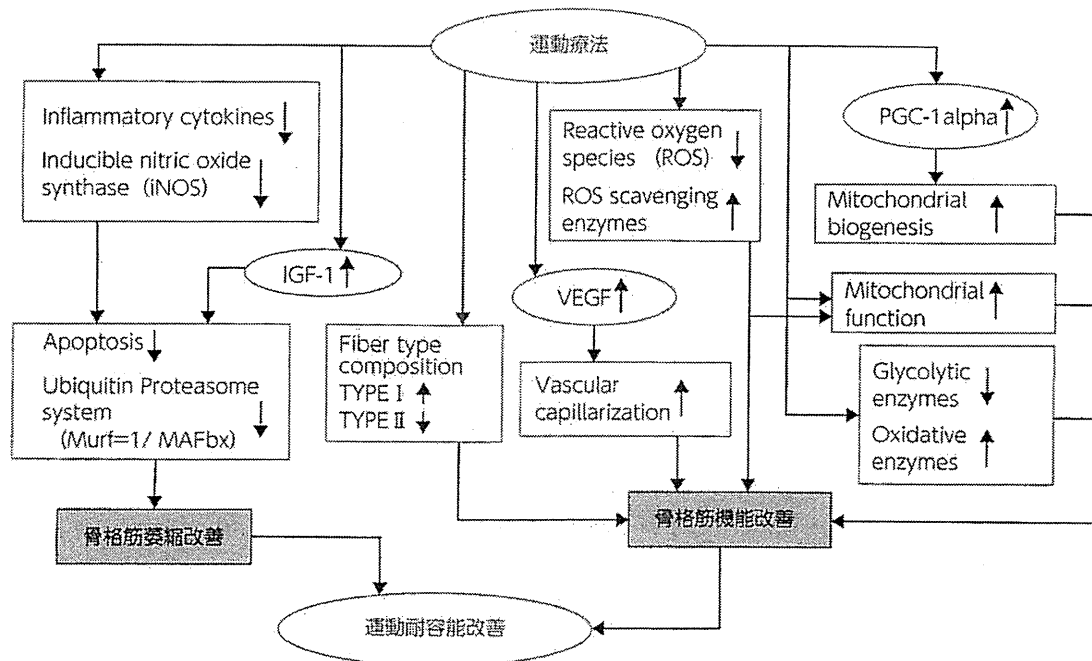


図2 末梢での酸素利用能改善の機序 (文献 28 より引用)

により酸素供給能 (最大心拍量) も改善するが³²⁾, やはり末梢での酸素利用能改善が主と考える. 末梢での酸素利用能改善の機序を図2で示す. また, 運動により骨格筋内のカルシウム輸送系も改善させる³³⁾. その他の運動による運動耐容能の改善の機序として心筋灌流の改善や同一負荷強度での心仕事量減少による心筋虚血閾値の改善も考えられる³⁴⁾.

運動耐容能は, 予後を規定している重要な因子であること, 末梢での酸素利用能が主に運動耐容能を規定していることより, 特に心筋梗塞後の心機能低下患者の予後をより良く改善していくためには, PCIやCABGなどによる心機能の改善だけでは不十分で運動療法による末梢での酸素利用能改善が必要である.

6. 精神的効果とQOL

心疾患患者の約30%が抑うつ状態や不安感を引き起こし, 抑うつ状態は, 心血管イベントや予後に悪影響を与える³⁵⁾. Whooleyらは, うつ症状による

心血管イベントリスク上昇は, 行動要因 (喫煙・服薬コンプライアンス・身体活動量), 特に身体活動量低値が起因すると示した³⁶⁾.

運動療法は, 運動耐容能軽減による症状軽減や抑うつ状態を軽減して, QOLを改善する³⁰⁾. HF-ACTIONのサブ解析では, 運動療法を行うと監視型運動療法が終了した3カ月後からQOLは対象群と比較して有意に改善し, 長期にわたって持続した³⁷⁾.

7. 安全性

Smartらの報告では, 運動療法に関係する致死的事故は, 60,000人・時間以上の運動療法において0件としている³⁸⁾. わが国でも, 今井らの報告では, 88,373人・時間の運動療法において, 運動療法に関連する不整脈事故は皆無であった³⁹⁾.

PCI全盛時代での心臓リハビリの必要性

虚血性心疾患に対するPCIは, 再狭窄が最大の問

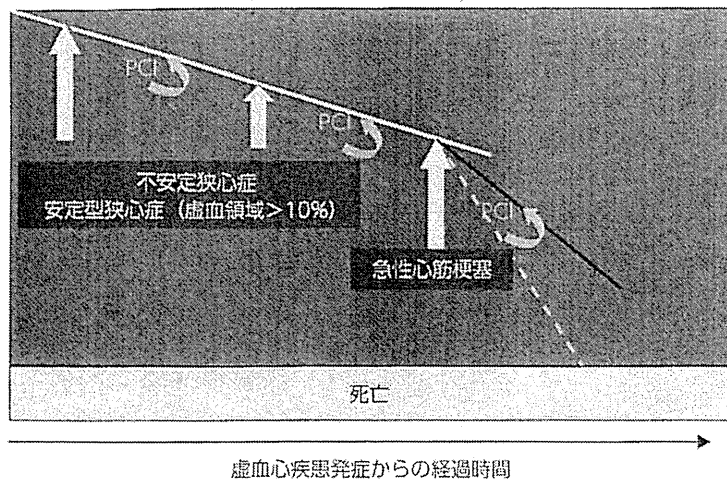


図3 虚血性心疾患の自然歴 (イメージ)

白線の傾きが虚血性心疾患患者の予後を示す。傾きが急峻になるほど予後が不良となる。

題点であったが、DES (drug eluting stent) の出現により、再狭窄率が劇的に改善され、以前はCABGを行っていた症例でもPCIで行われるようになってきた。19編のDESとBMS (bare metal stent) を比較した無作為対象試験のメタアナリシスでは、再狭窄率は、BMS:31.7%からDES:10.5%とDESによって有意に減少した。しかしながら、総死亡率、Q-wave MIやnon-Q MIの発症率では、DESとBMSで有意差は認めなかった⁴⁰⁾。2007年に発表されたCOURAGE試験では、安定型狭心症患者 (70%以上の冠動脈狭窄+負荷試験で陽性) で、冠危険因子のコントロールが厳密にできていれば、予後にPCIの有無は関係ないことが示された⁴¹⁾。また、Hambrechtは、安定型狭心症患者 (75%以上の冠動脈狭窄+ストレスシンチ陽性) で、PCI群と運動療法群に割り付けして、12カ月追跡したが、運動療法群のほうがむしろ心事故が有意に低い結果となった。またイベントの内訳をみると、PCI群が運動療法群と比べて新規病変が多かった⁴²⁾。ただ、COURAGE試験のサブ解析やHanchamovitchらの報告では、安定型狭心症でも負荷心筋シンチで、虚血領域が心筋全体の10%以上認めた症例では、予後

改善には薬物療法よりPCIのほうが良いという結果であるので^{43, 44)}、安定型狭心症でも虚血領域が大きければPCIは必要である。しかしながら、ACS患者に対するPCIも同様であるが、PCIによる予後改善は、あくまでACSや広範囲の安定型狭心症の罹患により一時的に低下した予後を罹患前のレベルに戻しているだけである (図3)。心筋梗塞だとたとえPCIを施行しても罹患前の予後レベルには改善しないし、狭心症であっても繰り返しPCIを行うことで造影剤による腎機能悪化等で、長期的にみれば予後を悪化させている可能性がある。要するに、虚血性心疾患患者の予後より良くするためには、PCIをする機会をできるだけなくすことが必要であり、PCI以上にPCI後の冠危険因子の是正や内皮機能の改善が重要となる。

また、前述したEUROASPIRE・EUROACTION試験の結果から考えると、冠血管因子の是正は内服療法だけでは不十分で、心臓リハビリの必要性が示唆される^{7, 8)}。Goelらは、ミネソタ州オルムステッド郡で行われたPCI患者観察研究の14年間のデータを使用して、PCI後の心臓リハビリ介入による予後の効果を後ろ向きに検討 (n = 2,395) した²⁾。解

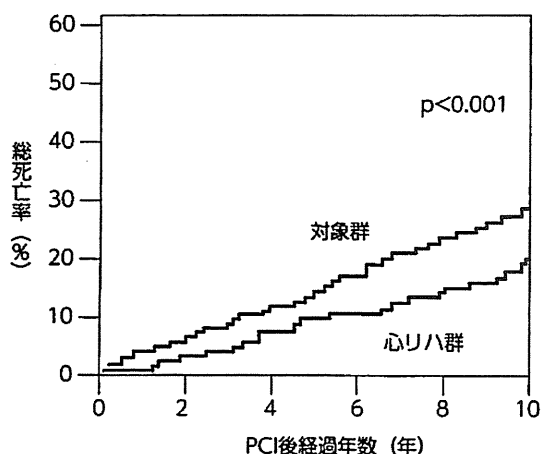


図4 propensity scoreによるバイアスに関連する因子調整後の心リハと予後との関係

析には、propensity score を使用してバイアスにかかわる因子を調整した。観察患者の約40% (964人) が、PCI後3カ月以内に心臓リハビリプログラムに1回以上参加、平均参加回数は13.5回であった。観察期間の中央値は6.3年であった。検討の結果、PCI後に心リハに参加した患者の総死亡リスクが、非参加患者と比較して46%相対的に低下した(図4)。また、AMI後の患者に対する心臓リハビリテーションによる予後改善効果も示されている³⁾。以上の結果から、虚血性心疾患患者の長期予後を考えて治療を行うのであれば、PCI後の心臓リハビリは必須であり、今後心臓リハビリテーションがもっと普及していく必要がある。

運動療法の展望

1. 運動療法の参加率・継続率

上記のごとく、心臓リハビリの重要性を示したが、わが国では、運動療法を含めた心臓リハビリ認定施設は日本循環器学会循環器専門医研修病院の12%で、回復期心臓リハビリ実施率は20%、外来通院型の心臓リハビリ実施率も9%と低値であった⁴⁵⁾。ま

た、運動療法を導入しても継続の問題もある。国立循環器病研究センターの報告では、退院後に運動療法を含めた外来通院型心臓リハビリの1カ月以上の継続率は52%程度であった⁴⁵⁾。今後、参加率と継続率を上げていくことが必要である。参加率を上げるためには、運動療法の導入基準を明確に示したり、クリニカルパスに運動療法を組み入れて、適応患者の取りこぼしがないようにする必要がある。継続率を上げるためには、限られた入院期間内に患者(家族も含めて)に運動療法の必要性を教育するシステムをコメディカルも含めて構築する必要がある。

また非監視型心臓リハビリは、心事故のリスクが低い虚血性心疾患患者では外来通院型心臓リハビリ(監視型)と同等に予後や運動耐容能改善や冠危険因子を是正させるため⁴⁶⁾、非監視型の心臓リハビリを積極的に導入する必要がある。ただ、退院前に心疾患の重症度の評価と運動処方を行い、定期的に運動状況や疲労度や心疾患の状況をチェックして、運動処方の変更が必要である。また、紹介元の診療所に戻っても運動療法を含めた心臓リハビリを継続するために、地域連携パスに組み入れる必要がある。

2. 長期入院を防ぐための早期運動療法の導入

近年、高齢者の虚血性心疾患や心不全の入院が増加している。高齢者の心不全患者は、入院前のdeconditioningに加え、入院後の臥床によるさらなる筋力低下、嚥下機能の低下などにより、心不全が改善しても入院が長期化する。高齢者心不全患者に対する入院早期からのレジスタンストレーニングが、ADLをより早く改善させ、結果として入院期間が短縮したという報告もあり⁴⁷⁾、早期運動療法の導入は、今後さらに必要になると考える。当院でも開心術後ではあるが、早期での運動療法(早くて抜管1時間後)導入以降のADLが、導入前と比べて速やかに改善している。

また、ADLが高度に低下して運動療法が導入できない場合は、WAON療法や電気刺激療法^{48,49)}など、他の治療法との併用も今後必要であると考えられる。

WAON療法は、室温60℃に均一管理できる遠赤外線乾式サウナを用いる。WAON療法により、心不全症状・EF・BNPの改善、心不全死または心不全による再入院の低下を認める。メカニズムとしては、eNOSを介する内皮機能の改善により、前負荷・後負荷が軽減され、心拍出量や肺うっ血を改善させる。また、WAON療法は、ADLの低い患者（ベッド上）でも施行可能である。

●参考文献

- 1) AHCPR/NIHLB: Clinical Practice Guideline "Cardiac Rehabilitation". 心臓リハビリテーション, 日本心臓リハビリテーション学会監訳, 東京, トーアエイヨー (協和企画), 1996.
- 2) Goel, K. et al. Impact of cardiac rehabilitation on mortality and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention in the community. *Circulation*. 123, 2011, 2344-52.
- 3) Witt, BJ. et al. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol*. 44, 2004, 988-96.
- 4) 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. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2007年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2005_matsuzaki_h.pdf (2011年10月閲覧).
- 5) Anderson, JL. et al. 2011 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 123, 2011, e426-e579.
- 6) Antman, EM. et al. ACC/AHA guideline for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 110, 2004, e82-e292.
- 7) Kotseva, K. et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 373, 2009, 929-40.
- 8) Wood, DA. et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individual at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 371, 2008, 1999-2012.
- 9) Egashira, K. et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 89, 1994, 2519-24.
- 10) Hambrecht, R. et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 342, 2000, 454-60.
- 11) Hambrecht, RH. et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 107, 2003, 3152-8.
- 12) Hambrecht, R. et al. Impact of regular physical activity on the NAD(P) Hoxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 111, 2005, 555-62.
- 13) Giannuzzi, P. et al. Attenuation of unfavorable remodeling by exercise training in postinfarction patients with left ventricular dysfunction: results of the exercise in left ventricular dysfunction (ELVD) trial. *Circulation*. 96, 1997, 1790-7.
- 14) Haykowsky, M. et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 12, 2011, 92.
- 15) Iellamo, F. et al. Effect of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 102, 2000, 2588-92.
- 16) Rovere, La. et al. Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 106, 2002, 945-9.
- 17) Bartels, R. et al. Effect of physical activity on incidence of sudden death. Study of the Berlin-Reinickendorf and Berlin-Spandau population. *Med Klin(Munich)*. 92, 1997, 319-25.
- 18) O'Connor, GT. et al. An overview if randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation*. 80, 1989, 234-44.
- 19) George, E. et al. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. *Circulation*. 69, 1984, 1182-9.
- 20) Holycross, BJ. et al. Exercise training normalizes β -adrenoceptor expression in dogs susceptible to ventricular fibrillation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293, 2007, H2702-9.
- 21) Fujimoto, S. et al. Effect of exercise training on the heart rate variability and QT dispersion of patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*. 63, 1999, 577-82.
- 22) Lu, L. et al. Exercise training normalizes altered calcium-handling proteins during development of heart failure. *J Appl Physiol*. 92, 2002, 1524-30.
- 23) Mancini, DM. et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 83, 1991, 778-86.
- 24) Myers, J. et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 346, 2002, 793-801.
- 25) Franciosa, JA. et al. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol*. 47, 1981,

- 33-9.
- 26) Dutcher, JR. et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and exercise capacity as predictors of two-and five-year mortality following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 99, 2007, 436-41.
 - 27) Tanabe, Y. et al. Acute effect of percutaneous transvenous mitral commissurotomy on ventilatory and hemodynamic responses to exercise. *Circulation.* 88, 1993, 1770-8.
 - 28) Adams, V. et al. Impact of physical exercise on alterations in the skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Frontiers in Bioscience.* 13, 2008, 302-11.
 - 29) Middlekauff, HR. Making the case for skeletal myopathy as the major limitation of exercise capacity in heart failure. *Circ Heart Failure.* 3, 2010, 537-46.
 - 30) Belardinelli, R. et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. *Circulation.* 99, 1999, 1173-82.
 - 31) Sakuragi, S. et al. Patients with large myocardial infarction gain a greater improvement in exercise capacity after exercise training than those with small to medium infarction. *Clin Cardiol.* 26, 2003, 280-6.
 - 32) Mezzani, A. et al. Central adaptations to exercise training in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev.* 13, 2008, 13-20.
 - 33) Ferreira, JCB. et al. Aerobic exercise training improves Ca²⁺ handling and redox status of skeletal muscle in mice. *Experimental Biology and Medicine.* 235, 2010, 497-505.
 - 34) Froelicher, V. et al. A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 252, 1984, 1291-7.
 - 35) Frasure-Smith, N. et al. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation.* 91, 1995, 999-1005.
 - 36) Whooley, MA. et al. Depression symptom, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA.* 300, 2008, 2379-88.
 - 37) Flynn, KE. et al. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure. *JAMA.* 301, 2009, 1451-9.
 - 38) Smart, N. et al. Exercise training for patients with heart failure : a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med.* 116, 2004, 693-706.
 - 39) 今井優ほか. 心疾患運動療法現場における安全性について. *臨床運動療法研究会誌.* 2, 2000, 23-7.
 - 40) Roiron, C. et al. Drug elution stents : an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart.* 92, 2006, 641-9.
 - 41) Boden, WE. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med.* 356, 2007, 1503-16.
 - 42) Hambrecht, R. et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. *Circulation.* 109, 2004, 1371-8.
 - 43) Shaw, LJ. et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden. *Circulation.* 117, 2008, 1283-91.
 - 44) Hachamovitch, R. et al. Comparison of short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 107, 2003, 2900-6.
 - 45) GOTO, Y. Cardiac rehabilitation : evidence and perspective. *J Cardiol Jpn Ed.* 3, 2009, 195-215.
 - 46) Dalal, HM. et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation : Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 340, 2010, c1133.
 - 47) 櫻木悟ほか. 高齢者心不全患者に対する入院早期からの筋力トレーニングの効果. *心臓リハビリテーション.* 11, 2006, 59-62.
 - 48) Miyata, M. et al. Waon therapy for cardiovascular disease. *Circ J.* 74, 2010, 617-21.
 - 49) Maillefert, JF. et al. *J Cardiopulm Rehabil.* 18, 1998, 277-82.



available at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jjcc



Original article

Impact of diabetes on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients after coronary artery bypass grafting

Miho Nishitani (MD)^a, Kazunori Shimada (MD, FJCC)^{a,b,*},
Satoshi Sunayama (MD)^a, Yoshiyuki Masaki (MD)^a, Atsumi Kume (MD)^a,
Kosuke Fukao (MD)^a, Eiryu Sai (MD)^a, Haruyo Yamashita (MD)^a,
Hirotoshi Ohmura (MD)^a, Tomo Onishi (PhD)^b, Miki Shioya (BS)^b,
Hiroyuki Sato (MD)^{b,c}, Akie Shimada (MD)^d, Taira Yamamoto (MD)^d,
Atsushi Amano (MD, FJCC)^d, Hiroyuki Daida (MD, FJCC)^a

^a Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

^b Juntendo Sports Clinic, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

^c Department of General Medicine, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

^d Department of Cardiovascular Surgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 6 January 2011; received in revised form 25 May 2011; accepted 26 May 2011

Available online 13 July 2011

KEYWORDS

Cardiac
rehabilitation;
Coronary artery
bypass grafting;
Diabetes mellitus;
Exercise tolerance;
Muscle strength;
Muscle mass

Summary

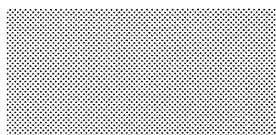
Background: The impact of diabetes mellitus (DM) on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients who had undergone coronary artery bypass grafting (CABG) has not been fully elucidated.

Methods: We enrolled 329 consecutive patients who received cardiac rehabilitation (CR) after CABG (DM group, $n=178$; non-DM group, $n=151$) and measured lean body weight, mid-upper arm muscle area (MAMA), and handgrip power (HGP) at the beginning of CR. We also performed an isokinetic strength test of the knee extensor (Ext) and flexor (Flex) muscles and a cardiopulmonary exercise testing at the same time.

Results: No significant differences in risk factors, including age, gender, number of diseased vessels, or ejection fraction were observed between the 2 groups. The levels of Ext muscle strength, peak oxygen uptake, and anaerobic threshold were significantly lower in the DM group than in the non-DM group (all $p < 0.05$). Both peak oxygen uptake and MAMA correlated with Ext and Flex muscle strength as well as HGP (all $p < 0.005$). The MAMA, HGP, and Ext muscle strength were lower in patients who received insulin therapy than in those who did not. Interestingly, fasting glucose levels significantly and negatively correlated with Ext muscle strength.

* Corresponding author at: Department of Cardiovascular Medicine, Juntendo University School of Medicine, 2-1-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan. Tel.: +81 3 5802 1056; fax: +81 3 5689 0627.

E-mail address: shimakaz@juntendo.ac.jp (K. Shimada).



Conclusions: These data suggest that DM patients had a lower muscle strength and exercise tolerance than non-DM patients. Moreover, a high glucose level may affect these deteriorations in DM patients after CABG.

© 2011 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Individuals with diabetes mellitus (DM) are at an increased risk of coronary artery disease (CAD) and DM patients with CAD have poor prognosis [1]. Indeed, DM patients have a 2–4 times higher risk of developing CAD and mortality due to CAD compared with non-DM patients [2]. DM patients benefit from revascularization techniques such as percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting (CABG). However, the benefit is less and the risks and complications are greater in DM patients than in non-DM patients. Previous studies have reported a high incidence of bypass graft dysfunction and mortality even in DM patients who underwent CABG [3].

It is clear that cardiac rehabilitation (CR) has numerous benefits such as modulation of risk factors and prevention of future cardiovascular events [4]. The improvement in peak $\dot{V}O_2$ after CR significantly reduces cardiovascular morbidity and mortality in patients with CAD [5]. However, Savage et al. demonstrated that in more than 20% of the patients who enrolled for CR, there was no improvement in peak $\dot{V}O_2$, and that the diagnosis for DM is negatively associated with the improvement in peak $\dot{V}O_2$ [6]. Vergès et al. reported a significant inverse relationship between fasting blood glucose levels and change in peak $\dot{V}O_2$ in CR participants with DM after acute coronary events [7].

However, the association between muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients with or without DM after CABG has not been fully elucidated. The aim of the present study was to investigate the impact of DM on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in patients who had undergone CABG.

Methods

Subjects

We enrolled 329 consecutive patients who received CR after CABG at the Juntendo University Hospital from July 2002 to February 2005. The patients were divided into 2 groups: patients with DM (DM group, $n=178$) and patients without DM (non-DM group, $n=151$) according to the guideline of the Japan Diabetes Society (JDS), including a history of medical treatment, fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl or casual plasma glucose ≥ 200 mg/dl and hemoglobin (Hb) A1c (JDS) $\geq 6.1\%$ [8]. All patients participated in CR after 6–8 days of undergoing CABG. All subjects gave written informed consent and the ethical committee of the institution approved this study.

Measurements

We assessed body composition, muscle strength, and exercise tolerance at the beginning of CR. Anthropometric parameters were assessed using body mass index and waist

circumference. Triceps skin-fold thickness of the dominant hand was measured in millimeters using a caliper, while the mid-upper arm circumference was measured in centimeters using a tape measure. The mid upper-arm muscle area (MAMA) was calculated according to the standard formula [9]. Moreover, we measured the handgrip power (HGP) of the dominant hand. The percentages of body fat and lean body weight were measured by a BOD POD® (Life Measurement, Inc., Concord, CA, USA), as we described previously [10,11]. In addition, thigh muscle power was measured using the Cybex770 system (Cybex Division of Lumex, Ronkonkoma, NY, USA), as reported earlier [10,11]. The isokinetic peak torques of the knee extensor (Ext) and flexor (Flex) muscles were measured at 60°/s; these were adjusted by body weight according to the following formula: strength (Nm) $\times 100$ /body weight (kg). Patients underwent ergometer testing (Corival 400, Lobe B.V., Groningen, Netherlands) using an expiratory gas analysis machine (Vmax-295, SensorMedics Co., Yorba Linda, CA, USA) to measure peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$) and the anaerobic threshold (AT). After a rest period, a warm-up was performed for a few minutes at 20 W, followed by ramp loading (15 W/min) until subjective exhaustion, progressive angina, ST-segment depression (≥ 2 mm), or sustained tachyarrhythmia. The AT point was determined by the "V-slope" method.

Statistical analyses

Results are expressed as the mean \pm standard deviation and were analyzed using the StatView software (Version 5.0J for Windows, SAS Institute, Cary, NC, USA). Comparisons between the DM and non-DM groups were performed by a two-tailed Student's *t*-test. Correlation coefficients (*r*) were determined by linear regression analysis. Statistical significance of the correlation coefficients was determined by the method of Fisher and Yates. A *p*-value of less than 0.05 was considered significant.

Results

Characteristics of the study subjects

Clinical characteristics and anthropometric parameters of the subjects are presented in Tables 1 and 2. One hundred and seventy-eight patients (54%) were diagnosed as having DM. No significant differences in risk factors, including age, gender, number of diseased vessels, ejection fraction, and physiological variables were observed between the DM and non-DM groups. Three hundred and twenty-five patients (99%) received complete revascularization using the off-pump operation. Eight patients (4%) who had undergone re-CABG were in the DM group. No significant differences were observed between the 2 groups for the concomitant use of drugs such antiplatelet agents, calcium-channel blockers, β -blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors,