

若梅一樹, 東條美奈子, 根本慎司, 亀田 良, 饗庭尚子, 吉田友紀, 町田陽二, 増田 卓, 和泉 徹: 生活習慣病患者における歩数計を利用したセルフモニタリングによる運動 指導は身体活動量を増加させ血管内皮機能の改善につながる. 日循予防誌 47(1): 13-23, 2012.

Niwano S, Hirasawa S, Niwano H, Sasaki S, Masuda R, Sato K, Masuda T, Izumi T: Cardioprotective effects of sarcolemmal and mitochondrial K-ATP channel openers in an experimental model of autoimmune myocarditis. - Role of the reduction in calcium overload during acute heart failure. -. Int Heart J 53: 139-145, 2012.

Kazuya Yamamoto, Naoyuki Kobayashi, Toshiki Kutsuna, Akira Ishii, Takuya Matsumoto, Miyako Hara, Naoko Aiba, Minoru Tabata, Naonobu Takahira, Takashi Masuda: Excessive fall of blood pressure during maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure is induced by vascular malfunction and imbalance of autonomic nervous activity. Therapeutic Apheresis and Dialysis 16(3): 219-225, 2012.

Akihiro Takeuchi, Tomomi Kobayashi, Minoru Hirose, Takashi Masuda, Toshiro Sato, Noriaki Ikeda : Arterial pulsation on a human patient simulator improved students' pulse assessment. Journal of Biomedical Science and Engineering 5: 285-289, 2012.

Kentaro Kamiya, Alessandro Mezzani, Takashi Masuda, Atsuhiko Matsunaga, Pantaleo Giannuzzi : Effects of electrical muscle stimulation in a left ventricular assist device patient. International Journal of Cardiology 160: e44-45, 2012.

Shuhei Yamamoto, Atsuhiko Matsunaga, Kentaro Kamiya, Kazumasa Miida, Yukari Ebina, Kazuki Hotta, Ryosuke Shimizu, Ryota Matsuzawa,

Yoshifumi Abe, Masahiko Kimura, Shinobu Shimizu, Hiroyuki Watanabe, Chiharu Noda, Minako Yamaoka-Tojo, Takashi Masuda, Tohru Izumi: Walking speed in patients with first acute myocardial infarction who participated in a supervised cardiac rehabilitation program after coronary intervention. Int Heart J 53(6): 347-352, 2012.

#### 【上月正博】

上月正博: 心不全患者の運動療法. 「腎臓リハビリテーション」医歯薬出版: 253-257, 2012.

上月正博: イラストでわかる患者さんのための心臓リハビリ入門. 「イラストでわかる患者さんのための心臓リハビリ入門」中外医学社: 1-122, 2012.

上月正博, 長山雅俊: 維持期・在宅の心臓リハビリをどう実践するか(まとめ). 心臓リハビリテーション(JJCR) 17(1): 53-55, 2012.

上月正博, 小山照幸 ほか: 平成 24 年度診療報酬改定について. 心臓リハビリテーション(JJCR) 17(2): 289-292, 2012.

Kohzuki M: A paradigm shift in rehabilitation Medicine: From “adding life to years” to “adding life to years and years to life”. Asian Journal of Human Services 2: 1-7, 2012.

Niu K, Kohzuki M, et al.: Adiponectin pathway attenuates malignant mesothelioma cell growth. Am J Respir Cell Mol Biol 46: 515-523, 2012.

森 信芳, 上月正博: こんなときどうする? 内科医のためのリハビリテーションセミナー(第9回) 心臓 急性心筋梗塞後(解説). Medicina 49(13): 2212-2215, 2012.

Liu M, Kohzuki M, et al.: How did rehabilitation professionals act when faced with the Great East Japan earthquake and disaster?. J Rehabil Med 44: 421-428, 2012.

Ebihara S, Kohzuki M, et al.: Effects of olfactory stimulation on gait performance in frail older adults. Geriatr Gerontol Int 12: 567-568, 2012.

- Ebihara S, Kohzuki M, et al.: Impact of Blunted Perception of Dyspnea on Medical Care Use and Expenditure, and Mortality in Elderly People. *Front Physiol* 3: 1-8, 2012.
- Miura M, Kohzuki M, et al.: Electrical stimulation of the abdomen preserves motor performance in the inactive elderly: a randomized controlled trial. *Tohoku J Exp Med* 228(2): 93-101, 2012.
- Miura M, Kohzuki M, et al.: Functional Changes in the care-needing elderly after surface electrical stimulation to the abdomen. *J Jpn Phys Ther Assoc* 15: 15-20, 2012.
- Muroya Y, Kohzuki M, et al.: Disorders of fatty acid metabolism in the kidney of PAN- induced nephrotic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 303: 1070-1079, 2012.
- Sakamoto Y, Kohzuki M, et al.: Fall prevention using olfactory stimulation with lavender odor in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 60(6): 1005-1011, 2012.
- Kanezaki M, Kohzuki M, et al.: Effect of cigarette smoking on cough reflex induced by TRPV1 and TRPA1 stimulations. *Respir Med* 106: 406-412, 2012.
- Gui P, Kohzuki M, et al.: Urge-to-cough and dyspnea conceal perception of pain in healthy adults. *Respir Physiol Neurobiol* 181: 214-219, 2012.
- 森 信芳, 上月正博: こんなときどうする? 内科医のためのリハビリテーションセミナー(第10回) 心臓 心不全(解説). *Medicina* 50(1): 170-172, 2013.
- 【牧田 茂】  
牧田 茂: 心臓リハビリテーション. 「心臓外科 Knack and Pitfalls 心臓外科治療の要点と盲点」 文光堂: 124-130, 2012.  
牧田 茂: 運動療法. 「先端医学シリーズ 43 「循環器疾患の最新治療」 先端医学技術研究所: 90-93, 2012.  
齊藤友美, 山崎宗隆, 牧田 茂: 当院でリハビリテーションを実施した慢性心不全症例における再入院因子の検討. *日本臨床生理学会雑誌* 42: 103-106, 2012.  
牧田 茂: 社会復帰、リハビリテーションの現状と効用—③高齢者の複合疾患合併に対するリハビリテーション. *心臓* 44: 522-524, 2012.
- 【折口秀樹】  
折口秀樹, 中村好一: シンポジウム6 地域医療と心臓リハビリテーション(まとめ). *心臓リハビリテーション(JJCR)* 18(1): 23-26, 2013.
- 【長山雅俊】  
長山雅俊: 治療について①心臓リハビリテーション. 「内科患者のメンタルケアアプローチ循環器疾患編」 新興医学出版社: 154-158, 2013.  
長山雅俊: 急性心筋梗塞退院後(後期回復期から維持期)のリハビリテーション. 「今日の循環器疾患治療指針第3版」 医学書院: 851-854, 2013.  
長山雅俊: 虚血性心疾患の概論. *臨床栄養* 121(1): 18-25, 2012.  
長山雅俊: 心臓リハビリテーションの現況. *ICUとCCU* 36(6): 415-422, 2012.  
長山雅俊: 心筋梗塞急性期、慢性期のリハビリテーションと運動療法. *診断と治療* 101(1): 136-142, 2013.
- 【大宮一人】  
大宮一人: 心筋梗塞急性期のリハビリテーション. 「今日の循環器疾患治療指針第3版」 医学書院: 849-851, 2013.  
Izawa KP, Watanabe S, Oka K, Osada N, Omiya K: Relation of the three-component model of short form-36 scores to disease severity in chronic heart failure outpatients. *International Journal of Cardiology* 157: 130-131, 2012.

Izawa KP, Watanabe S, Tochimoto S, Osada N, Omiya K, et al.: Relation between maximum phonation time and exercise capacity in chronic heart failure patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 48: 1-7, 2012.

Izawa KP, Watanabe S, Oka K, Osada N, Omiya K, et al.: Upper and lower extremity muscle strength levels associated with an exercise capacity of 5 metabolic equivalents in male patients with heart failure. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 32: 85-91, 2012.

Uematsu M, Akashi YJ, Ashikaga K, Yoneyama K, Kida K, Suzuki K, Omiya K, Miyake F, et al.: Association between heart rate at rest and myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction undergoing cardiac rehabilitation - a pilot study. *Archives of Medical Science* 4: 622-630, 2012.

Izawa KP, Watanabe S, Oka K, Hiraki K, Morio Y, Kasahara Y, Takeichi N, Tsukamoto T, Osada N, Omiya K: Relation between physical activity and exercise capacity of >5 metabolic equivalents in middle- and older-aged patients with chronic heart failure. *Disability & Rehabilitation* 34(22-23): 2018-2024, 2012.

Izawa KP, Watanabe S, Hiraki K, Morio Y, Kasahara Y, Takeichi N, Oka K, Osada N, Omiya K: Determination of effectiveness of accelerometer use in the promotion of physical activity in cardiac patients: A randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 93: 1896-1902, 2012.

Itoh H, Ajisaka R, Koike A, Makita S, Omiya K, Kato Y, et al.: Heart rate and blood pressure response to ramp exercise and exercise capacity in relation to age, gender, and mode of exercise in a healthy population. *Journal of Cardiology* 61:

71-78, 2013.

#### 【西崎真里】

安藤可織, 廣川晴美, 西崎真里: 第2章第3節 肺高血圧症で悩まないために～理学療法士のメッセージ～. 「もう肺高血圧症なんかで悩まない! 岡山医療センターの取り組みから」 *メディカルレビュー社*: 32-43, 2013.

安藤可織, 西崎真里 ほか: 経皮的肺動脈形成術を施行した慢性血栓性肺高血圧症患者に対する心臓リハビリテーション. *心臓リハビリテーション (JJCR)* 17(2): 261-265, 2012.

渡利 太, 横山茂樹, 西崎真里 ほか: 心臓血管外科手術後患者の肺活量の回復に関する要因. *Japanese Journal of Health Promotion and Physical Therapy* 2(3): 113-118, 2012.

安藤可織, 西崎真里 ほか: 当院での肺高血圧症患者における退院時の運動処方. *Therapeutic Research* 33(10): 16-18, 2012.

安藤可織, 西崎真里 ほか: 肺高血圧症患者に対する呼吸筋トレーニングの有用性. *心臓リハビリテーション (JJCR)* 18(1) : 124-129, 2013.

#### 【木村 穰】

Satoshi Kurose, Yutaka Kimura, et al.:

Improvement in endothelial function by lifestyle modification focused on exercise training is associated with insulin resistance in severely obese patients. *Obesity Research*: 2012.

木村 穰: 肥満症治療チームに必要な行動変容理論と各構成要員の役割. *肥満研究* 18(2): 78-84, 2012.

木村 穰: 生活改善を継続するための効果的なサポート. *糖尿病ケア* 9(8): 56-60, 2012.

木村 穰, 岩坂潤二 他: CKD患者の心臓リハビリテーション効果とコメディカルの役割. *心臓リハビリテーション (JJCR)* 17(1): 33-36, 2012.

#### 【安 隆則】

安 隆則: 末梢動脈疾患患者のリハビリテーション.

日本下肢救済・足病学会誌 4: 113-116, 2012.

安 隆則: PAD の心血管リハビリテーション.

Heart 9: 880-885, 2012.

安 隆則: C 反応性蛋白. Heart View 16: 153-156, 2012.

**【鶴川俊洋】**

榎木大介, 山野朋博, 橋本睦美, 椎原香美, 鶴川俊洋: 脳卒中急性期における再発予防を目標とした運動療法指導. 鹿児島リハビリテーション医学研究会誌 23(1): 37-41, 2012.

鶴川俊洋: 身体活動が少なかったために典型的な胸

部症状を認めなかった大動脈弁閉鎖不全症の術後心臓リハビリテーション (症例報告). 鹿児島市医報 51(9): 23-29, 2012.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## Ⅱ. 分担研究報告

虚血性心疾患の疾病管理プログラムとしての外来型心臓リハビリテーションの効果と  
普及方策に関する研究

研究分担者 後藤 葉一 国立循環器病研究センター・循環器病リハビリテーション部長

研究要旨：外来心臓リハビリの効果を検証し普及方策を検討するという全体計画に従い、虚血性心疾患に対する外来心臓リハビリ(J-REHAB前向き)症例登録研究、ICDまたはCRT-D植え込み後患者に対する外来心臓リハビリ(J-REHAB ICD/CRT-D)後ろ向き調査、PCI後の外来心臓リハビリ(J-REHAB PCI)無作為割り付け試験を進めるとともに、個別研究として、慢性心不全に対する心臓リハビリ・運動療法における運動耐容能改善不良の規定因子に関する解析、全国実態調査データを用いてPCI実施施設における外来心臓リハビリ実施状況に関する追加解析を行い、新知見を得た。

## A. 研究目的

虚血性心疾患に対する心臓リハビリテーション(心臓リハビリ)は運動耐容能、QOL、および長期予後に対する有効性が確立されている上、近年欧米では再入院リスクの高い虚血性心疾患・高齢慢性心不全に対して外来型心臓リハビリプログラムが「疾病管理(disease management)プログラム」として2次予防ガイドライン目標の達成・維持(J Cardiopulm Rehabil Prevent 2008;28:180-186)や再入院減少(Circulation 2000;102:2443-2456, JACC 2004;44:810-819)に有効であることが示され、退院後の疾病管理が外来心臓リハビリの新たな役割として注目されている。

しかしわが国では外来心臓リハビリの普及は欧米に比べ著しく遅れている。本研究の目的は、再入院リスクの高い虚血性心疾患・慢性心不全患者に対する外来心臓リハビリの効果が多施設で検証するとともに、わが国において外来心臓リハビリが虚血性心疾患・慢性心不全患者に対する疾病管理プログラムとして普及するための方策を明らかにすることである。第3年度である本年度は、班全体プロトコルの前向き症例登録、後ろ向き調査、前向き無作為割り付け試験を進めるとともに、個別研究において新たな知見を得た。

## B. 研究方法

### 1. 虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリの有効性に関する多施設前向き登録研究(J-REHAB)

虚血性心疾患患者に対する外来通院型心臓リハビリの有効性を前向き登録研究により検討しわが国におけるエビデンスを構築することを目的として、急性心筋梗塞(AMI)・冠動脈バイパス術(CABG)・冠動脈インターベンション(PCI)・慢性心不全で退院後の外来心臓リハビリ参加患者と不参加患者を前向きに登録し、運動耐容能・QOL・予後を追跡する研究班全体プロトコルに分担研究施設として協力した。退院後の外来心臓リハビリへの参加・不参加は、患者の意向に基づいて決定し、登録後3ヶ月、6ヶ月、1年後に追跡調査を実施する。調査項目は、患者背景因子、心臓リハビリ実施状況、運動耐容能、冠危険因子およびBNP、QOL質問票(SF-36・うつ尺度[SDS]・身体活動度[SAS])、予後(再入院、死亡)である。

### 2. ICD/CRT-D後の外来心臓リハビリの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB ICD/CRT-D後ろ向き)

植え込み型除細動器(ICD)または両室ペーシング機能付き植え込み型除細動器(CRT-D)装着後患者に対する外来心臓リハビリの効果と安全性を検証することを目的として、班全体研究計画として実施された多施設後ろ向き調査に協力した。対象は、2001年1月1日～2011年3月31日の期間にICDまたはCRT-Dを装着された慢性心不全患者で、デバイス植え込み手術後3ヶ月以内に症候限界性心肺運動負荷試験(CPX)を受け、外来心臓リハビリへの参加状況を判

定できる症例とした。評価項目は、デバイス植え込み手術日から心臓リハビリ開始までの日数、手術日からCPX検査までの日数、心臓リハビリ開始時および3ヶ月後の運動耐容能、心エコー、BNP、心臓リハビリ実施中の有害事象、1年後までの死亡または入院、ICD/CRT-Dの作動・誤作動の有無、などである。

### 3. 冠動脈インターベンション後外来心臓リハビリの効果に関する前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)

冠動脈病変に対する薬物溶出ステント(DES)を用いたPCI後虚血性心疾患患者に対する外来心臓リハビリの効果と安全性を検証するために、多施設共同前向き無作為割り付け試験を開始した。対象の組み込み基準は、不安定狭心症(UAP)、安定狭心症、無症候性心筋虚血に対してDESを用いたPCI施行後1ヶ月以内の患者で、複数の冠危険因子を有し、運動療法禁忌となる病態を有さず、本研究への参加に同意した症例である。外来心臓リハビリ実施群・非実施群への無作為割り付けをインターネットを用いた中央割り付け方式により京都大学EBM研究センターで行う。

外来心臓リハビリ施行群は、各施設の心臓リハビリプログラム(通常3ヶ月間)にしたがって運動療法および患者教育活動に積極的に参加する。具体的には、外来監視下運動療法に少なくとも2週間に1回以上参加し、在宅運動療法と合わせて1週間の総運動回数が4回以上、運動時間総計が週150分以上、1日総歩数が6000歩以上となることを目標とする。外来心臓リハビリ非施行群は、通常の治療を受ける。両群とも観察開始時および3ヶ月後に採血およびCPXによる運動耐容能評価を受ける。

一次エンドポイントは、心死亡(突然死を含む)または虚血性心事故(UAP/AMI/CABG/PCI実施)とし、二次エンドポイントは、①心疾患による入院、②運動耐容能(最高酸素摂取量[Peak VO<sub>2</sub>])、③QOL (SF-36、SDS、SAS)、④冠危険因子(HbA<sub>1c</sub>、TG、HDL-C、CRP)とした。目標症例数は、研究班全体

で各群200例、合計400例とし、症例登録期間2年、追跡期間3年、計5年の研究期間とした。

### 4. 慢性心不全に対する外来心臓リハビリの効果に関する研究

慢性心不全に対する外来心臓リハビリ・運動療法は、運動耐容能・QOL・長期予後を改善することが示されており、診療ガイドラインにおいても推奨されている。しかし、運動療法による運動耐容能の改善度は症例により様々であり、しかも改善度の規定因子はいまだ明らかにされていない。そこで本研究では、外来心臓リハビリに参加した慢性心不全患者を対象として、運動療法による運動耐容能改善度の規定因子を検討した。対象は、心不全治療目的で入院した後に心臓リハビリプログラムに参加し、心臓リハビリ3ヶ月プログラム開始時および終了時にCPXを受けた191例である。対象を、心臓リハビリ3ヶ月実施後に最高酸素摂取量(peak VO<sub>2</sub>)が増加した改善群143例と増加しなかった非改善群48例に分け、臨床データを比較することにより、運動耐容能改善不良の規定因子を検討した。

### 5. 冠動脈インターベンション実施施設における外来心臓リハビリ実施状況—全国実態調査追加解析

AMIやUAPに対してPCI治療が広く実施され、PCI後の急性冠症候群患者に対して二次予防を目的とした心臓リハビリプログラムへの参加がガイドラインにより推奨されている。しかしわが国のPCI実施施設における退院後の外来心臓リハビリ実施状況はこれまで不明であった。そこで今回、循環器病委託研究20公-7研究班が実施したAMI地域連携パスに関する全国実態調査データを引き継いで、PCI実施施設における外来心臓リハビリ実施状況に関して追加解析を実施した。

調査は2009年に日本循環器学会循環器専門医研修施設934施設と研修関連施設306施設の合計1240施設を対象として郵送法で実施され、回答のあった708施設のうち、PCI実施施設は658施設であった。この658施設を年間PCI実施件数により年間200件

以上の「High-volume施設」262施設と200件未満の「非high-volume施設」396施設とに分け、それぞれにおける病院規模および外来心臓リハビリ実施状況を検討した。

## C. 研究結果

### 1. 虚血性心疾患に対する外来型心臓リハビリの有効性に関する多施設前向き登録研究(J-REHAB)

研究班全体で1060例の症例が登録された。循環器病委託研究15指・2研究班からの移行症例181例を除くJ-REHAB研究班登録の879例のうち、当センターでは計200例を登録し、班全体の登録数達成に大きく貢献した。

2013年4月時点で、3ヶ月間の運動療法実施状況や1年予後データに関する確認作業やデータクリーニング作業が完了していない症例が少数ながら存在するため、以下の記述はデータが確定した996例における暫定解析データである。

臨床背景比較では、外来心臓リハビリ施行群697例は非施行群299例に比べ、高齢で、糖尿病合併率が高く、喫煙率が低率であったものの、基礎疾患、AMI急性期PCI実施率、AMI CK最高値、左室駆出率、血中BNP値、HbA1c値、AMI在院日数、標準治療薬処方率に差は無く、全体としては比較的若年で左室機能の保たれた冠動脈疾患患者であり、両群間でほぼ均等な臨床背景を有していた。外来心臓リハビリ施行群に比べ、施行群は在宅運動療法の1週間あたり回数( $p<0.001$ )および時間( $p<0.001$ )、監視下運動療法参加回数( $p<0.001$ )、1日歩数( $p<0.001$ )が有意に多かった。

両群における開始時および3ヶ月後の運動耐容能を比較すると、Peak VO<sub>2</sub>は開始時および3ヶ月後とも、外来心臓リハビリ施行群が非施行群よりも有意に高値であった。しかし3ヶ月間のPeak VO<sub>2</sub>増加率を比較すると、外来心臓リハビリ施行群で非施行群に比べ増加率が有意に大であった。また血中BNPは、開始時には群間に差が見られなかったが、3ヶ月後には興味深いことに外来心臓リハビリ施行群の方が有意に低値を示した。

2013年4月時点でデータが確定している969例における暫定的な長期(1年後)予後解析データでは、「あらゆる原因による入院」発生率(外来心臓リハビリ非施行群35.1% vs 施行群19.8%、 $p<0.001$ )、「心疾患による入院」発生率(26.4% vs 12.5%、 $p<0.001$ )、「UAPまたはAMI」発生率(5.7% vs 2.2%、 $p<0.001$ )、「虚血性心事故(死亡・UAP・AMI・PCI・CABG)」発生率(14.0% vs 8.0%、 $p<0.001$ )のいずれにおいても、外来心臓リハビリ施行群における事故発生率が非施行群よりも有意に低率であり、外来心臓リハビリ施行群では非施行群に比べ長期予後がより良好であることが示唆された。

### 2. ICD/CRT-D後の外来心臓リハビリの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB ICD/CRT-D後ろ向き)

ICD/CRT-D後の後ろ向き調査に関して、国立循環器病研究センターにおける80例のデータは以下のとおり。平均年齢63歳、左室駆出率26%で、ほぼ全例が高度心機能低下心不全例であった。初回CPX( $n=67$ )では、peakVO<sub>2</sub> 15.1 ml/min/kg (%予測値53.0%)、嫌気性代謝閾値 9.3ml/min/kgと運動耐容能は著明低値であり、VE/VCO<sub>2</sub> slope 35と運動時換気亢進が著明であった。延べ141件のCPX実施中に重篤な不整脈、ICD・CRT-D作動、心不全悪化は認めず、141件中135件(96%)において症候限界まで負荷可能であった。

心臓リハビリは入院中に開始し、退院後外来にて継続した。心臓リハビリ延べ1646件実施中に、重篤な不整脈、ICD・CRT-D作動、心不全悪化は認めなかった。外来心臓リハビリ3か月実施例( $n=44$ )では、peakVO<sub>2</sub>が13%増加し( $p<0.0001$ )、運動耐容能の有意な改善が得られた。以上より、ICD・CRT-D植込み後患者は運動耐容能高度低下を有する心不全患者であり、この患者群に対する症候限界性CPXおよび外来心臓リハビリは安全かつ有効であることが示唆された。

### 3. 冠動脈インターベンション後外来心臓リハビリ



## テーションの効果に関する前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)

本年度も症例組み込みを継続したが、2013年3月現在の登録数は当センターで10例(外来心臓リハビリ施行群5例、非施行群5例)にとどまっている。

組み込み症例が少ない理由として、当センターでの検討では、PCI実施連続284例中、組み込み適格例は83例で、そのうち研究参加同意は6例(7%)、謝絶72例、他研究との重複等5例で、謝絶理由は、72例中63例(88%)において遠方居住・通院困難・多忙などの社会的要因であった。すなわち、外来心臓リハビリの臨床試験では、患者本人の外来心臓リハビリ定期通院が必要となるため仕事や遠方居住が障害となること、さらに研究費の制限のため外来心臓リハビリ料金が自己負担となる点も加わって、薬物治療の臨床試験に比べ研究参加の同意取得が低率にとどまると考えられた。これらの知見は、今後わが国で外来心臓リハビリに関する新たな前向き無作為割り付け試験を企画立案する際に参考とすべきと考えられる。

J-REHAB PCI前向き無作為割り付け試験の今後の進め方に関して班会議で討議した結果、研究参加施設を増やして研究助成期間の3年間終了後も研究を継続することになった。

### 4. 慢性心不全に対する外来心臓リハビリの効果に関する研究

外来心臓リハビリに参加した慢性心不全191例を運動耐容能改善群143例と非改善群48例に分け、臨床背景を比較した(表1)。非改善群は改善群に比べ、高齢者(≥75歳)および女性の比率が有意に高く、基礎疾患として、サルコイドーシス・肥大型心筋症(HCM)・拡張相肥大型心筋症(dHCM)などの特定心筋症の比率が高く、開始時Peak VO2(%予測値)が高かったが、左室駆出率・BNP・貧血・腎機能・冠危険因子・外来心臓リハビリ参加回数(3ヶ月間)には差が無かった。心臓リハビリ3ヶ月実施後のPeak VO2増加率は、定義どおり運動耐容能改善群143例で+17.1±15.5%、非改善群48例で-9.0±8.0%と改善群で

有意に良好であった( $p<0.01$ )。

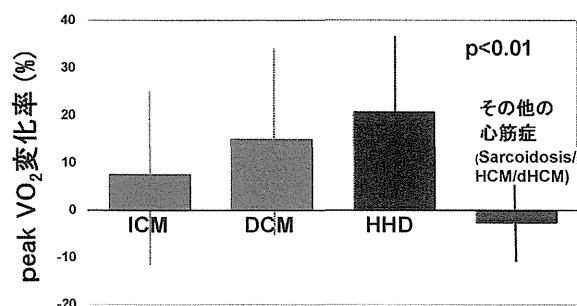
表1. 慢性心不全の外来心臓リハビリ：臨床背景

	改善群(n=143)	非改善群(n=48)	p
年齢(歳)	57±14	61±14	NS
75歳以上 (%)	6	19	<0.05
女性 (%)	10	33	<0.001
基礎疾患			
ICM (%)	36	40	<0.01
DCM (%)	47	35	
HHD (%)	8	2	
特定心筋症 (Sarcoidosis・HCM・dHCM) (%)	3	12	
その他(%)	6	10	
左室駆出率 (%)	27±10	29±12	NS
BNP (pg/mL)	266±269	313±304	NS
Hb (g/dL)	13.0±1.8	12.7±2.0	NS
s-Cr (mg/dL)	1.2±1.0	1.0±0.3	NS
高血圧 (%)	50	46	NS
糖尿病 (%)	33	31	NS
脂質異常症 (%)	49	52	NS
喫煙 (%)	25	27	NS
外来心臓リハビリ参加回数(回)	22.7±10.8	22.0±11.7	NS
開始時 Peak VO2(%予測値)	66.7±13.6	60.2±16.0	p<0.01
Peak VO2 増加率 (%)	17.1±15.5	-9.0±8.0	<0.01

Peak VO2増加率に関与する因子を検討したところ、年齢( $r=-0.19$ ,  $p<0.01$ )、開始時Peak VO2(%予測値) ( $r=-0.32$ ,  $p<0.001$ )が有意な負の相関を示した。また基礎疾患別のPeak VO2増加率は、虚血性心筋症(ICM) 7.6%、拡張型心筋症(DCM) 15.0%、高血圧性心疾患(HHD) 20.7%に対し、特定心筋症では-2.7%と有意に低値を示した( $p<0.01$ ) (図1)。

さらに対照群のうち、左室駆出率25%未満かつPeak VO2 70%未満の重症例について、運動耐容能改善群55例と非改善群25例の3年間の長期予後(死亡または心不全入院発生率)を比較したところ、非改善群は改善群よりも有意に予後不良であった(Hazard ratio 2.32、95% CI: 1.14-4.68、 $P=0.02$ )。

図1. 慢性心不全の外来心臓リハビリ：基礎疾患別の運動耐容能改善率



(ICM: 虚血性心疾患, DCM: 拡張型心筋症, HHD: 高血圧性心疾患, HCM: 肥大型心筋症, dHCM: 拡張肥大型心筋症)

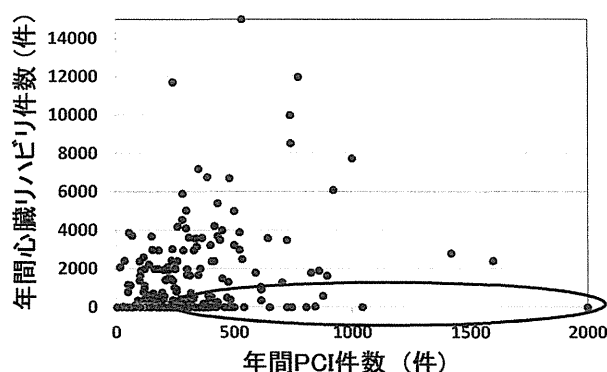
以上より、運動耐容能低下を伴う慢性心不全に対する外来心臓リハビリ・運動療法において、ベースラインの左室駆出率・BNP値・3ヶ月間の外来心臓リハビリ参加回数が同等であっても運動療法効果が乏しい患者群、すなわちNon-responderが存在すること、Non-responder群にはベースラインの運動耐容能が保たれている症例・女性・高齢者・特定心筋症(サルコイドーシス・HCM・dHCM)が多いこと、Non-responder症例はResponder症例に比べて長期予後が不良であることが明らかになった。Non-responder症例に対する対策は未確立であるが、単に従来型の歩行・自転車こぎなどの有酸素運動トレーニングのみを続けるのではなく、低強度レジスタンストレーニングの併用や運動回数や運動強度の細やかな調整など、より個別的な運動処方を検討する必要があると考えられた。

### 5. 冠動脈インターベンション実施施設における外来心臓リハビリ実施状況—全国実態調査追加解析

PCI実施658施設の病院データは、総病床数429±241床、循環器科病床数40±25床、CCU病床数3.9±3.8床、循環器科常勤医師数6.8±7.3人、年間PCI件数213±206件で、中規模～大規模病院であると考えられた。PCI件数が年間200件以上のHigh-volume施設262施設と年間200件未満の非High-volume施設396施設の比較では、総病床数(High-volume 524±284 vs 非High-volume 367±183床、 $p<0.001$ )、循環器科病床数(48±28 vs 34±20床、 $p<0.001$ )、C

CU病床数(5.4±3.9 vs 2.7±3.2床、 $p<0.001$ )、循環器科常勤医師数(10.4±9.8 vs 4.4±3.0人、 $p<0.001$ )、年間PCI件数(388±222 vs 93±51件、 $p<0.001$ )のいずれの項目においてもHigh-volume施設は非High-volume施設より有意に多く、大規模病院であることが示された。興味深いことに、緊急PCI実施率は全体94%、High-volume施設97%、非High-volume施設92%で、施設規模による差はわずかで、いずれもきわめて高率であった。一方、外来心臓リハビリ実施率は、658施設全体で19%と低値であったが、High-volume施設でも31%にすぎず、非High-volume施設ではわずか11%であった。さらに、年間PCI件数と年間心臓リハビリ実施件数との関係を図示すると、年間PCI件数が平均以上であるにもかかわらず心臓リハビリ実施件数が0件という施設が多数存在し(図2)、わが国においてPCIの普及に比べて外来心臓リハビリの普及が不釣り合いに遅れていることが明らかになった。

図2. PCI実施施設における年間PCI件数と心臓リハビリ件数の関係



### D. 考察

近年欧米では、再入院リスクの高い虚血性心疾患・慢性心不全(慢性心不全)に対する疾病管理(disease management)プログラムが再入院を減少させることや(Circulation 2000;102:2443-2456, JACC 2004;44:810-819)、虚血性心疾患患者に対する外来心臓リハビリが2次予防ガイドライン目標の達成・

維持に有効であること(J Cardiopulm Rehabil Prev 2008;28:180-186)が示され、退院後の疾病管理が外来型心臓リハビリの新たな役割として注目されている。しかしわが国では、日本循環器学会循環器専門医研修病院526施設のうち、退院後の外来型心臓リハビリを実施していたのはわずか9%にすぎず、外来型心臓リハビリの普及が著しく遅れているうえ(Circ J 2007;71:173-179)、虚血性心疾患や慢性心不全の長期予後に対する外来型心臓リハビリの効果はこれまで検証されていない。再入院リスクの高い虚血性心疾患・慢性心不全患者が増加しつつある今日、これらの患者に対する疾病管理プログラムとしての外来型心臓リハビリの効果を検証し普及方策を検討する研究はきわめて重要であり、かつ時宜にかなったものである。

第3年度である本年度の国立循環器病研究センターとしての主な成果は、1)虚血性心疾患に対する外来心臓リハビリの有効性に関する前向き登録研究(J-REHAB前向き登録研究)において、当センターとして200例を登録し、研究班全体の成果に大きく貢献し、研究班全体症例の暫定解析において虚血性心疾患に対する外来心臓リハビリが「あらゆる入院」、「心疾患入院」、「UAP・AMIによる入院」、「虚血性心事故(UAP・AMI・PCI・CABG)発生」を有意に抑制することを明らかにしたこと、2)ICD・CRT-D後の外来心臓リハビリの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB ICD/CRT-D)において、当センターとして80例を登録し、研究班全体の成果に大きく貢献し、しかもICD・CRT-D植え込み後患者におけるCPXおよび外来心臓リハビリの安全性と有用性を明らかにしたこと、3)PCI後外来心臓リハビリの効果に関する前向き無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)において、主として社会的理由により研究協力同意取得が困難であることが明らかになり今後の対策が必要であることが明らかになったこと、4)慢性心不全の外来心臓リハビリの効果に関して、同等の心機能や運動参加回数にもかかわらず良好な運動耐容能改善を示すResponder症例と改善が乏しいNon-responder症例とが存在し、Non-responder

症例に対する対策が必要であることを初めて明らかにしたこと、5)PCI実施施設における外来心臓リハビリ実施状況について全国実態調査の追加解析を行い、わが国においてPCIの普及に比べて外来心臓リハビリの普及が不釣り合いに遅れていることを明らかにしたこと、である。

研究班全体の研究成果と同一の項目に関する考察は総括研究報告に記載したとおりであり、重複するのでここでは省略する。第5番目のPCI実施施設における外来心臓リハビリ実施状況に関する全国実態調査の追加解析は、これまでに指摘されていたわが国における外来心臓リハビリの普及の遅れを改めて浮き彫りにした。米国心臓学会(ACCF/AHA)の二次予防ガイドライン2011年版(Circulation 2011;124:2458-2473)では、すべての急性冠症候群(ACS)、PCI、CABG後患者を外来心臓リハビリに参加させることがクラスIとして強く推奨されており、日本循環器学会の二次予防ガイドラインでも心臓リハビリはクラスIとされている。ACSに対してクラスIとして推奨されている緊急PCIについては施設規模にかかわらず90%を超える実施率である一方で、同じくクラスIに挙げられている外来心臓リハビリの普及率が全体で20%未満、High-volume施設に限っても約30%の実施率でしかないことは、エビデンスに基づくガイドラインと診療現場とのギャップがきわめて大きいことを示している。

わが国における外来心臓リハビリの普及の遅れを打開するための方策として、総括研究報告において、1)心大血管リハビリ料の現行施設基準の緩和、2)心臓リハビリを組み込んだ地域連携パスの構築、3)一般市民および医療者に対する心臓リハビリの認知度の向上、4)医療サービスとしての心臓リハビリプログラムの利便性の向上、を挙げた。

本研究は、わが国ですでに保険診療として認められている「外来心臓リハビリ」という既存の多職種介入プログラムを虚血性心疾患患者の退院後の疾病管理プログラムとして活用し、再入院抑制・長期予後改善などの有効性を多施設研究において検証し証明するという点で独創的かつ画期的である。今回得

られた成果の社会的インパクトは多大であると考えられる。

## E. 結論

再入院リスクの高い虚血性心疾患・CABG術後・ICD/CRT-D植え込み後慢性心不全患者に対する外来心臓リハビリの長期予後に対する効果を検証するとともに、わが国において外来型心臓リハビリが疾病管理プログラムとして普及するための方策を明らかにすることを目的として多施設研究および個別研究を進めた。その結果、当センターは、全体計画としての虚血性心疾患に対する外来心臓リハビリ(J-REHAB前向き)症例登録研究、ICDまたはCRT-D植え込み後患者に対する外来心臓リハビリ(J-REHAB ICD/CRT-D)後ろ向き調査、PCI後の外来心臓リハビリ(J-REHAB PCI)無作為割り付け試験の症例集積に大きく貢献するとともに、個別研究として、慢性心不全に対する心臓リハビリ・運動療法における運動耐容能改善不良の規定因子に関する解析、全国実態調査データを用いてPCI実施施設における外来心臓リハビリ実施状況に関する追加解析を行い、これまでわが国で明らかにされていなかった新知見を得た。

併せて研究班全体として、わが国において疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリを広く普及させるための方策として、1)心大血管リハビリ料の現行施設基準の緩和、2)心臓リハビリを組み込んだ地域連携パスの構築、3)一般市民および医療者に対する心臓リハビリの認知度の向上、4)医療サービスとしての心臓リハビリプログラムの利便性の向上、の4点を提示した。本研究の成果が活かされて、今後わが国で疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリが広く普及・発展することを期待する。

## F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

## G. 研究発表

中西道郎, 後藤葉一: 急性心筋梗塞のリハビリテーション, 運動療法. 「今日の治療指針2013年版」医

学書院: 416-417, 2013.

後藤葉一: 狭心症の一般療法と生活指導. 「今日の循環器疾患治療指針第3版」医学書院: 404-407, 2013.

後藤葉一: 心臓手術後のリハビリテーション. 「今日の循環器疾患治療指針第3版」医学書院: 843-845, 2013.

後藤葉一: 心疾患のリハビリテーション. 「今日の循環器疾患治療指針第3版」医学書院: 846-848, 2013.

荒川鉄雄, 後藤葉一: 運動療法・心臓リハビリテーション. 「心不全をマスターする」文光堂: 172-185, 2013.

後藤葉一: 心臓リハビリテーションを慢性心不全治療に活かす. 「変貌する心不全診療」南江堂: 253-267, 2013.

中西道郎, 後藤葉一: 慢性心不全の非薬物療法 運動療法をどのように行うか. Heart View 16: 516-523, 2012.

Endo K, Naito Y, Ji X, Nakanishi M, Noguchi T, Goto Y, Nonogi H, Ma X, Weng H, Hirokawa G, Asada T, Kakinoki S, Yamaoka T, Fukushima Y, Iwai N: MicroRNA 210 as a Biomarker for Congestive Heart Failure. Biological & Pharmaceutical Bulletin 36: 48-54, 2013.

築瀬正伸, 後藤葉一: 心臓移植患者の運動療法. 循環器内科 73: 103-108, 2013.

後藤葉一: 2次予防と薬物療法(心イベント後の薬物療法) 心臓リハビリテーションと薬物療法 ~両者の兼ね合いをどうする~. 月刊循環器 CIRCULATION 3: 70-78, 2013.

後藤葉一: 急性冠症候群患者における心臓リハビリテーション. 日本医師会雑誌 141: 2622, 2013.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性心不全患者の運動時周期性呼吸変動と中枢性睡眠時無呼吸の関連 短期予後への影響

研究分担者 百村伸一 自治医大さいたま医療センター循環器科 教授

研究要旨：慢性心不全患者における運動時周期性呼吸変動（EOV）と運動耐容能、睡眠呼吸障害（SDB）の関連を調べ短期予後への影響を検討した。心肺運動負荷試験（CPX）と簡易アプノモニターを施行した左室収縮障害を有する慢性心不全患者34例を対象に、CPXパラメーター、EOV、SDBの有無を調べ、1年間の心イベント（心不全死、心不全入院）を調査した。EOVは12人（35%）に見られ、EOV症例では中枢性無呼吸指数、VE/VCO<sub>2</sub> slopeが高値、心イベントは7人（心不全死2人、心不全入院5人）で、EOVを有する患者で多く発生した。EOVは慢性心不全患者に少なからず見られ、CSAの合併が多く運動中の換気亢進が認められた。EOVを呈する症例では短期予後が不良であり心不全治療を強化工夫する必要がある。

## A. 研究目的

EOVはCPX施行時に換気量や酸素摂取量などの呼気ガス指標が1分前後の周期で変動するCheyne-Stokes呼吸に類似した現象で、慢性心不全患者の10~50%に見られ重症例が多い。中枢性睡眠時無呼吸（CSA）とEOVは疫学的、病態生理学的に似た現象であり、発生機序には複数の因子が関与しており確立した見解を得ていない。低酸素血症、交感神経緊張など種々の要因により呼吸中枢のCO<sub>2</sub>感受性が亢進していること、また循環時間が延長しPaCO<sub>2</sub>の呼吸中枢への伝達が遅れていることなどが、周期性呼吸を生じる主な機序と推測されている。CSAおよびEOVはいずれも予後指標となるが両者を合併した場合さらに予後不良になることが報告されている。今回慢性心不全患者においてEOVを有する患者の臨床的特徴や、EOVとCSAの合併状況を調べ、短期予後への影響を検討した。

## B. 研究方法

### 1. 対象

2011年1月から12月に当院にて簡易アプノモニターとCPXを施行した、左室収縮障害（EF < 40%）を有する安定期にある慢性心不全患者34例。

### 2. 心肺運動負荷試験（CPX）

心不全安定期において症候限界性CPXを施行し、分時換気量（VE）においてEOVの有無を2人のCPX習熟者により判定した。EOVの定義は周期性の分時換気量変動が安静時振幅の15%以上の大きさで運動時間全体の60%以上持続するものとした。

### 3. 睡眠呼吸障害（SDB）評価

簡易アプノモニターを用い、CPX施行前後2週間以内にSDB評価を行った。呼吸イベントの判定は2007年AASMの成人呼吸障害のルールに準拠した。AHI20以上を中等度以上のSDBありとし、無呼吸成分をもとに中枢性無呼吸指数（CSA-AI）、閉塞性無呼吸指数（OSA-AI）も検討した。

### 4. 心イベント

心不全による再入院あるいは死亡を心イベントとし、その発生状況を診療録より調査した。

### 5. 統計解析

EOVと心イベント発生の有無には $\chi^2$ 検定、その他の2群間比較にはUnpaired - t検定を用いた。統計解析にはStat view 5.0を使用し有意水準は5%未満とした。

## C. 研究結果

### 1. 患者背景

対象患者は34例。男性28例、女性6例、平均年齢64歳、 $\beta$ ブロッカーは全例、ACE阻害薬あるいはARBは88%に投与。約40%の患者がICDもしくはCRTDが植え込まれていた。

### 2. 心肺運動負荷試験

平均peak VO<sub>2</sub>は15.9 ml/kg/minと軽度低下あり、VE / VCO<sub>2</sub> slopeは40.5と高値。EOVは34人中12人（35%）に認め、EOVを有する群ではpeak VO<sub>2</sub>が低い傾向が見られたが有意ではなかった。またVE / VCO<sub>2</sub> slopeが高値であった。

### 3. SDB評価

平均AHIは20.6でCSA-AI 8.4、OSA-AI 2.6とCSA優位であった。EOVとAHI>20以上のSDBは多くの患者で合併して見られ、SDBのあった20人中、EOVのない群では7人中4人（57%）がCSA優位で、EOVを有する群では9人中7人（78%）がCSA優位であった。EOVを有する群では、CSA-AIがより高値であったがOSA-AIは差がなかった。CSA-AIとVE/VCO<sub>2</sub> slopeには正相関がみられ、CSA-AIおよびVE/VCO<sub>2</sub> slopeがいずれも高値の症例ではEOVが多く見られる傾向があった。

### 4. 心イベント

フォローアップ期間11.5 ± 3.6か月、心イベントは7人（心不全死2例、心不全入院5人）。EOVを有する群ではイベント発生率が41%と高値であった（p<0.05）。また、各群の平均AHIをみるとEOVありかつ心イベントありの群で38.4と最も高値であった。その他の心イベント予測因子としては、peak VO<sub>2</sub>低値、VE/VCO<sub>2</sub> slope、CSA-AI、BNP高値（p<0.01）があげられた。

## D. 考察および結論

EOVを有する慢性心不全患者ではCSA合併頻度が高く、CO<sub>2</sub>に対する換気亢進が認められた。またEOVは心イベント発生の予測因子として有用であり、EOVを呈する症例では心不全に対する治療をより工夫、強化する必要があると考える。

## F. 健康危険情報 特記すべきことなし

## G. 研究発表

1. 論文発表 今後予定
2. 学会発表 2012年心臓リハビリテーション学会にて発表（研究協力者 池田奈保子）

## H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## Chronotropic Incompetence Limits Exercise Capacity of Patients with Preserved Ejection Fraction

研究分担者 野原 隆司 （財）田附興風会医学研究所北野病院心臓センター・副院長・センター長

研究要旨：予後良好と思われる心収縮能が保たれている心血管疾患患者の運動耐容能などの予後規定因子に対するCIの影響を評価する

### A. 研究目的

変時性不全（chronotropic incompetence：CI）は、心血管疾患患者で良く認め、運動耐容能低下に関与し、主要心血管イベントや全死亡の独立した危険因子である。しかし、重要性を認識されず、臨床では良く見落とされる。

予後良好と思われる心収縮能が保たれている心血管疾患患者を対象にCIの合併の頻度やCI合併の有無による運動耐容能などの予後予測因子の差異を評価する。

### B. 研究方法

対象は、心血管疾患で当院に入院し、心肺運動負荷試験（CPX）を施行しえた、心収縮能が保たれ（LVEF>45%）、 $\beta$  ブロッカーを内服していない62例。除外項目は、75歳以上、心房細動、弁膜症、クレアチニン $\geq$ 2.0mg/dL。

方法は、心肺運動負荷試験におけるpeak HR基準値の80%未満をCIとし、2群間での運動耐容能および採血データを比較検討する。

評価項目は、運動耐容能と採血データ〔BNP、IL-6、高感度CRP（hs-CRP）など〕。

### C. 研究結果

#### 1. 対象患者背景

65例全体の患者背景は、平均年齢61.8 $\pm$ 8.5歳。性別は、男性；54例、女性；11例。虚血性心疾患；89%。平均LVEF；62 $\pm$ 12%。CI；22例、non CI；42例とCI合併率35%であった。

#### 2. CI（peak HR基準値の80%未満）あり（CI）、なし（non CI）の群間比較

患者背景〔年齢、性別、虚血性心疾患の割合、平均LVEF、冠危険因子（高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙）保有率、内服（Caブロッカー、硝酸薬、ARBとACEI、スタチン）〕における群間差はなし。

採血項目〔BNP、IL-6、高感度CRP（hs-CRP）、Norepinephrine、Cr、HbA1c、Hb〕においても群間差はなし。

運動耐容能においては、peak VO<sub>2</sub>（CI：17.4 $\pm$ 3.2, non CI：20.9 $\pm$ 4.2, p=0.001）、

AT VO<sub>2</sub>（CI：10.3 $\pm$ 1.6, non CI：12.1 $\pm$ 2.3, p=0.002）、peak VO<sub>2</sub>/HR（CI：9.9 $\pm$ 3.0, non CI：9.1 $\pm$ 2.4, NS）、peak VO<sub>2</sub>基準値%（CI：73 $\pm$ 16, non CI：88 $\pm$ 17, p<0.005）、AT VO<sub>2</sub>基準値%（CI：72 $\pm$ 12, non CI：83 $\pm$ 16, p<0.01）、peak WR（CI：80 $\pm$ 24, non CI：100 $\pm$ 28, p<0.01）、VE vs. VCO<sub>2</sub> slope（CI：30.5 $\pm$ 2.9, non CI：27.7 $\pm$ 3.9, p<0.01）、rest BPs（CI：124 $\pm$ 17, non CI：127 $\pm$ 14, NS）、AT BPs（CI：142 $\pm$ 30, non CI：164 $\pm$ 29, p<0.01）、peak BPs（CI：177 $\pm$ 27, non CI：206 $\pm$ 31, p<0.0001）、rest HR（CI：74 $\pm$ 14, non CI：82 $\pm$ 16, p=0.06）、AT HR（CI：89 $\pm$ 13, non CI：103 $\pm$ 15, p<0.001）、peak HR（CI：113 $\pm$ 11, non CI：142 $\pm$ 12, p<0.0001）であった。

peak VO<sub>2</sub>とHR reserveの間には、相関関係（peak VO<sub>2</sub> = 11.874 + 0.149 $\times$ HR reserve, R=0.654, P=0.0001）あり。

3. サブ解析として；心エコーで拡張機能を評価できた患者を対象にして、両群の運動耐容能が、拡張機能に影響をうけるか評価した

拡張能判定は、E/e' >15、もしくは15 > E/e' >8であり、E/A <0.5かつDeT >280 ms、または15 > E/e' >8かつLAVI >40 mL/m<sup>2</sup>を拡張障害ありとした。

CI群で拡張障害ありが9%、拡張障害なしが59%、判定できずが32%。non CI群では、拡張障害ありが15%、拡張障害なしが45%、判定できずが40%。

拡張障害あり、拡張障害なし、判定できずの各群における% peak VO<sub>2</sub>をCIとnon CIの2群でT検定を行った。拡張障害あり（CI：89.7 $\pm$ 14.5, non CI：85.6 $\pm$ 5.2, p=0.756）、拡張障害なし（CI：71.0 $\pm$ 4.0, non CI：82.9 $\pm$ 4.3, p=0.062）、判定できず（CI：73.0 $\pm$ 6.4, non CI：82.9 $\pm$ 3.7, p=0.01）であり、拡張障害のない患者では、CI群で運動耐容能低下の傾向があった。

### D. 考察

Lauer MSらは、フラミンガム研究における喫煙の影響におけるCIの頻度〔男性（非喫煙者15%、

喫煙者 25%)、女性 (非喫煙者 18%、喫煙者 32%) ] では、喫煙者においても CI 合併患者の方が予後不良であると報告している。

Brubaker PH らは、心不全患者での CI 頻度は 25~70% (使用する CI 診断基準により異なる) であり、心不全においても CI 合併患者では予後不良と報告している。

Elhendy A らは、虚血性心疾患患者の CI は、左室機能や心筋虚血の重症度に関係なく、予後規定因子であると報告している。

Savonen KP らは、運動初期の脈拍増加不良よりも運動後半の脈拍増加不良が予後に関係すると報告している。運動耐容能への CI と拡張機能の関与としては、運動により 1 回拍出量が 1.4 倍に対し HR は 2.5 倍も増加する。また、1 回拍出量の増加は、運動開始初期まで。その後の心拍出量の増加は、HR に依存する。このことより、運動耐容能への CI の関与は、拡張機能よりも大きい可能性があるとして Kizman DW らは報告している。

今回、我々のデータは、症例数が少なく、かつ拡張障害の指標データが欠落している症例もあったため、サブ解析での有意差がでなかった。しかしながら、前述のような報告があるため、拡張障害の評価をした症例数を増やし、予後評価も行っていきたい。さらに、経過観察群と外来リハビリテーション実施群との比較ができれば、疾患管理を行う外来リハビリテーションの有用性を示す貴重な報告になりえると考ええる。

## E. 結論

CI は、左室収縮能が保たれた心血管患者の運動耐容能を左室拡張能障害がなくても有意に低下させた。

心機能評価や運動耐容能評価を行う際には、拡張障害や CI も評価し、さらなるリスクの層別化を測ることも必要であると考ええる。

運動療法を行えば、HR response が改善されると報告されているため、疾患管理を行いつつ運動療法を継続する外来リハビリテーションは、CI 合併患者にも有益である。

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表

Chronotropic Incompetence Limits Exercise Capacity of Patients with Preserved Ejection Fraction Eisaku Nakane, Nozomi Tanaka, Ryuji Nohara etc (第 70 回日本循環器学会 2013. 03. 17 発表)

虚血性心疾患の疾病管理プログラムとしての外来型心臓リハビリテーションの効果と  
普及方策に関する研究

研究分担者 代田 浩之 順天堂大学医学部附属順天堂医院・循環器内科 教授

研究要旨：虚血性心疾患患者に対して退院後の外来通院型(第Ⅱ相)心臓リハビリ参加症例と不参加症例を登録し、臨床データ及び予後データを前向きに収集する事で、外来通院型心臓リハビリの有効性を検討しわが国におけるエビデンスの構築を行う。

## A. 研究目的

わが国における虚血性心疾患に対する退院後の外来通院型(第Ⅱ相)心臓リハビリに関して有効性のエビデンスの確立および普及方策の検討を多施設研究として実施する。

## B. 研究方法

急性心筋梗塞、狭心症、冠動脈バイパス術後、慢性心不全などの虚血性心疾患患者に対し、外来通院型(第Ⅱ相)心臓リハビリの臨床データ及び予後データを前向きに収集した前向き登録研究(①)と、薬剤溶出性ステント植え込み後の患者への心臓リハビリの有効性と安全性を評価する前向き無作為割付試験(②)を実施した。何れも、心臓リハビリ参加症例と不参加症例を登録し、登録後3ヶ月、6ヶ月、1年後に追跡調査を実施した。また、倫理面については、個人名が特定できない形で登録・集計し、この研究に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意した。

## C. 研究結果

当院において、①には、49症例を登録した(参加群35症例、不参加群14症例)。両群とも有害事象なく研究追跡期間を終了した。脂質値に関しては、両群ともに改善傾向を認めた。参加群では、運動耐容能・QOLが改善しており、1年後の再検査においても運動耐容能の維持または改善が認められた。また②には1例登録し、現在追跡調査を実施中である。

## D. 考察

心臓リハビリにより、運動耐容能、QOLの改善が認められた。今後、種々のパラメータと長期予後との関連性の検討が必要である。また、薬剤溶出性ステント挿入後患者や植え込み型除細動器植え込み患者など、新たな対象患者での心臓リハビリの安全性・有効性の検討は、我が国におけるエビデンス構築につながると考えられる。

## E. 結論

虚血性心疾患に対する退院後の外来通院型心臓リハビリは、運動耐容能のみならず、QOLを含

めた予後改善にもつながると考えられた。今後各危険因子や運動耐容能の改善における規定因子の検討が必要である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Daida H, *et al.* Effect of cardiac rehabilitation on muscle mass, muscle strength, and exercise tolerance in diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiol.*2013 Epub ahead of print.

2) Daida H, *et al.* High levels of very long-chain saturated fatty acid in erythrocyte correlates with atherogenic lipoprotein profiles in subjects with metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;99:12-8.

3) Daida H, *et al.* Prognostic impact of chronic kidney disease on 10-year clinical outcomes among patients with acute coronary syndrome. *J Cardiol.* 2012;60:438-42.

### 2. 学会発表

1) 代田浩之ら。糖尿病とメタボリックシンドローム症例における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プログラム・抄録集第18回 pageS33(2012.07.)

2) 代田浩之ら。高齢冠動脈バイパス術後患者における心臓リハビリテーション開始時の運動耐容能・下肢筋力への糖尿病の影響。日本心臓リハビリテーション学会プログラム・抄録集第18回 pageS73(2012.07.)

3) 代田浩之ら。CABG術後患者における心臓リハビリテーション：筋量・筋力・運動耐容能に対する糖尿病の影響。第26回日本冠疾患学会学術集会プログラム・抄録集 page312(2012.12.)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



慢性心不全患者の退院時 6 分間歩行距離は心不全の再発による再入院を規定する

研究分担者 増田 卓 北里大学医療衛生学部・リハビリテーション学科 教授

研究要旨：CHF による初回入院患者の退院時 6MWD が、CHF 患者の再入院を予測する有効な臨床評価指標となり得るか否かを検証した。CHF の急性増悪で初回入院し、入院期心臓リハビリテーションが処方された CHF 患者の 252 例を対象とした。臨床的背景因子と退院時に測定した 6MWD を用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、CHF による再入院に影響する因子を抽出した。多重ロジスティック回帰分析では、CHF による再入院に影響を及ぼす有意な独立規定因子は、退院時 6MWD、年齢、LVEF であった。ROC 解析により求められた 6MWD のカットオフ値は 390m（感度 0.75、特異度 0.77）であった。退院時 6MWD は、CHF 患者の再入院を予測する強力な臨床評価指標であり、そのカットオフ値は 390m であった。

## A. 研究目的

慢性心不全 (CHF) 患者は、再入院を繰り返し、生命予後が著しく不良とされる。6 分間歩行距離 (6MWD) が低値を示す患者は、CHF の再発率が高くなるが、CHF の患者の再入院を判別する的確な 6MWD の値は明らかではない。本研究は、CHF による初回入院患者の退院時 6MWD が、CHF 患者の再入院を予測する有効な臨床評価指標となり得るか否かを検証した。

## B. 研究方法

北里大学病院へ CHF の急性増悪で初回入院し、入院期心臓リハビリテーションが処方された CHF 患者の連続 252 例（男 162 例、女 90 例、年齢 69±11 歳）を対象とした。臨床的背景因子と退院時に測定した 6MWD を用いて多重ロジスティック回帰分析を行い、CHF による再入院に影響する因子を抽出した。退院時の 6MWD については、Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析を行い、曲線下面積 Area Under the Curve から 6MWD のカットオフ値を求めた。

## C. 研究結果

CHF の急性増悪で初回入院した 252 例のうち、3 年以内に CHF が急性増悪し再入院した患者は 103 例であった。CHF で再入院した患者は、非再入院の患者と比べて退院時 6MWD が有意に低値であった ( $P < 0.001$ )。多重ロジスティック回帰分析では、CHF による再入院に影響を及ぼす有意な独立規定因子は、退院時 6MWD、年齢、LVEF であった ( $P < 0.001$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.05$ )。6MWD が 1m 短縮する毎の CHF 再入院オッズ比は 1.02 (95%信頼区間 1.01-1.03) であり、ROC 解析により求められた 6MWD のカットオフ値は 390m (感度 0.75、特異度 0.77) であった。6MWD が 390m 以下を示す CHF 患者の再入院予測オッズ比は 12.23 (95% 信頼区間 6.7-22.3) であり、相対危険率は 2.86 (95%信頼区間 2.23-3.64) と判明した。

## D. 考察

退院時 6MWD が 390m を下回ると CHF によって再入院する確率は 12.23 倍高くなるため、この値を用いると再入院リスクを層別化することができると考えられた。CHF 患者の退院時に測定された 6MWD は、CHF が改善し日常生活活動が拡大したことによる運動耐

容能の改善を反映する臨床評価指標であると考えられた。

## E. 結論

患者の再入院を予測する強力な臨床評価指標であり、そのカットオフ値は 390m であった。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shuhei Yamamoto, Takashi Masuda, et al.: Walking speed in patients with first acute myocardial infarction who participated in a supervised cardiac rehabilitation program after coronary intervention. *International Heart Journal* 53(6): 347-352, 2012.
- 2) Kazuya Yamamoto, Takashi Masuda, et al.: Excessive fall of blood pressure during maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure is induced by vascular malfunction and imbalance of autonomic nervous activity. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* 16(3):219-25, 2012.
- 3) Kentaro Kamiya, Takashi Masuda, et al.: Effects of electrical muscle stimulation in a left ventricular assist device patient. *International Journal of Cardiology* 160(3):e44-5, 2012.
- 4) Naoko Aiba, Takashi Masuda, et al.: Usefulness of pet ownership as a modulator of cardiac autonomic imbalance in patients with diabetes mellitus, hypertension and/or hyperlipidemia. *American Journal of Cardiology* 109: 1164-70, 2012.

### 2. 学会発表

- 1) Haruka Ishii, D Takashi Masuda, et al. : Insulin resistance is an independent predictor for impaired exercise tolerance in hypertensive patients without type 2 diabetes mellitus. *Scientific Sessions of American Heart Association, LA, 2012.*

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 植込み型補助人工心臓(LVAD)を装着した重症心不全への心臓リハビリテーションの効果

研究分担者 上月 正博 東北大学大学院医学系研究科・内部障害学分野教授

研究要旨：植込み型補助人工心臓(LVAD)装着後の心臓リハビリテーションの効果を検討するため、運動耐容能およびIADLとQOLの変化を検討した。最高酸素摂取量は初回評価と比較して初回評価より3ヶ月後で有意に増加し、IADLとQOLは自宅退院後に有意に改善した。以上より、植込み型LVAD装着後の心臓リハビリテーションにより運動耐容能は改善し、在宅復帰によってQOLとIADLは改善することが示された。

### A. 研究目的

植込み型LVAD装着前後に心臓リハビリテーションを実施した重症心不全患者の運動耐容能およびquality of life (QOL)とinstrumental activities of daily living (IADL)の変化について検討した。

### B. 研究方法

対象は、2008年10月から2012年5月までに東北大学病院心臓血管外科で植込み型LVAD装着術を施行された10例で、うち2例は体外設置型LVADからの入替え症例であった。心臓リハビリテーションは、術前よりコンディショニングや呼吸法指導を行ない、術後早期から呼吸訓練と起居動作訓練、歩行訓練を適宜行った。歩行が可能になったあと心肺運動負荷試験を行ない、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold:AT)を決定し、有酸素運動（自転車エルゴメータや歩行訓練）、筋力トレーニングを継続した。評価時期として、200m自立歩行が可能となった段階で初回評価、その3ヶ月後に2回目の評価を行なった。IADLの評価はFrenchay Activities Index (FAI)を用いた。QOLの評価はMinnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)を用いた。評価時期は、退院直前に現在の状況および植込み型LVAS装着前を想起しての回答を求めた。

### C. 研究結果

対象10例の年齢は49±12歳、性別は男性8名、女性2名であった。術前の左室駆出率は20±7%であった。原因疾患は、拡張型心筋症8例、薬剤性心筋症1例、筋ジストロフィー1例であった。

peak VO<sub>2</sub>は初回評価時と比べ2回目では有意に(P<0.05)増加したが、ATは2回目では有意に増加しなかった。しかし体外設置型LVADから埋め込み型LVADに移行した2例では、体外設置型LVAD装着3ヵ月後と埋め込み型LVADへの入替え直前(それぞれ体外設置型LVAD装着18ヵ月後と9ヵ月後)のpeak VO<sub>2</sub>、ATを比較したところ、いずれも0.1Mets以下の軽度の上昇にとどまったのに対し、埋め込み型LVAD入替え後は、入れ替え直前と比べてpeak VO<sub>2</sub>は約1.1 METs、ATは約0.6 METs増加を認めた。一方FAI、MLHFQは術前に比

べて退院時で有意に改善した(P<0.05)。

### D. 考察

外設置型LVADより植込み型LVADで運動耐容能について改善した理由として、1)ポンプ構造の違いにより後者のほうが心拍出量が高いこと2)運動時間が後者で長いこと3)術直前状態が後者のほうがよいことなどが考えられた。また、IADLとQOL score改善は自宅退院が可能であるか否かが大きく左右した。

### E. 結論

植込み型LVADは、高拍出のポンプの特性や非監視下運動も可能なことから体外設置型LVADに比較しても運動耐容能の改善効果が大きい。また、退院後にIADL、QOLが大きく改善していることから、在宅復帰が可能となる点が植込み型LVAD装着患者のQOL改善に大きく関与していることが示唆された。

### F. 健康危険情報

特になし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 鈴木文歌、上月正博ほか。植込み型補助人工心臓(LVAD)を装着した重症心不全への心臓リハビリテーションの効果。運動療法と物理療法 2013 (in press)
- 2) Ebihara S, Kohzuki M. et al Effect of aging on cough and swallowing reflexes: implications for preventing aspiration pneumonia. Lung 190: 29-33, 2012

#### 2. 学会発表

- 1) 鈴木文歌、上月正博他。植込み型補助人工心臓(LVAD)を装着した重症心不全への心臓リハビリテーションの効果 第37回日本運動療学会、2012

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

特になし

#### 2. 実用新案登録

特になし

#### 3. その他

特になし

リハビリテーションを実施した慢性心不全症例における再入院因子の検討

研究分担者 牧田 茂 埼玉医科大学国際医療センター・心臓リハビリテーション科教授

研究要旨：当院心臓内科に入院し、心臓リハビリテーションを施行後自宅退院した連続 116 症例を対象とした。退院後 1 年以内に心不全増悪にて当院に再入院した A 群 18 例、再入院しなかった B 群 98 例に分類し、再入院に関与すると思われる 11 項目を分析した。その結果、両群で有意差を認めたのは e-GFR、HbA1c、在院日数であり、心機能や心不全の重症度には有意差が認められなかった。再入院率は 15.5%であり、原因としては感染、出納バランスの過多が多くを占めていた。心不全患者において慢性腎臓病や糖尿病は予後不良の因子と報告されている。心不全増悪による再入院には、残存心機能や重症度よりも、血糖コントロールや腎機能が重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

我が国において、慢性心不全患者の退院後 1 年以内の死亡率は 8%、再入院率は 35%と報告されている。さらに、心不全患者の多くは入退院を繰り返す高齢者であり、その数は増加の一途を辿っている。当院ではリハビリスタッフのみならず医師、看護師や管理栄養士などが心不全患者の再発予防の指導を実施しているが、依然として再入院を多く経験する。そこで、当院における心不全患者の再入院に関わる因子を明らかにするための検討を行った。

#### B. 研究方法

対象を、退院後 1 年以内に心不全増悪にて当院に再入院した A 群 18 例（男性 13 例、女性 5 例）、再入院しなかった B 群 98 例（男性 55 例、女性 43 例）に分類した。診療録による後ろ向き調査とし、再入院に関与すると思われる計 11 項目を分析した。

#### C. 研究結果

基礎疾患は両群ともに陳旧性心筋梗塞が最も多く、A 群の 61%、B 群の 35%を占めていた。両群間において有意差を認めたのは、e-GFR ( $p < 0.01$ )、HbA1c ( $p < 0.05$ )、在院日数 ( $p < 0.05$ ) の 3 項目であった。入院中における最終獲得歩行距離は A 群が  $535 \pm 580.1\text{m}$ 、B 群では  $786.0 \pm 737.4\text{m}$  となり B 群のほうが長かったが有意差は認めなかった。1 年以内の再入院率は 15.5%であり、心不全再増悪の原因は、感染 39%、塩分・水分の過剰摂取 22%、基礎疾患の増悪 11%、腎不全 11%、不明 17%であった。

#### D. 考察

心不全再増悪の原因は感染が誘因となった症例が最多であった。次いで多かったのは塩分・水分の過剰摂取であった。腎機能低下症例においては塩分・水分

の過剰摂取による前負荷増大が心不全増悪を引き起こしやすかったと考えられる。そのため、感染予防や出納バランスの維持を目的とした生活指導や食事指導も強化する必要があると考えられた。

#### E. 結論

心不全増悪による再入院には残存心機能や重症度よりも、腎機能低下や血糖コントロール不良が強く関連しており、それらの管理が再発予防には重要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

齊藤友美、山崎宗隆、牧田茂：当院でリハビリテーションを実施した慢性心不全症例における再入院因子の検討。日本臨床生理学会雑誌 42 (2) : 103-106, 2012

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

「虚血性心疾患の疾病管理プログラムとしての  
外来型心臓リハビリテーションの効果と普及方策に関する研究」

研究分担者 上嶋 健治 京都大学大学院医学研究科・EBM 研究センター特定教授

研究要旨：急性心筋梗塞以外の虚血性心疾患患者で薬剤溶出性ステントによる冠動脈インターベンションを受けた 400 名を対象に、心臓リハビリテーションの効果について心血管イベントなどを指標にして、3 年間の経過観察を行う前向き無作為割付け試験である J-REHAB PCI (UMIN000005177) の中央割付けセンターとして、継続的な割付け業務などを実施するとともに、症例登録推進に向けて積極的に活動した。その研究基盤を構築したが、いまだに予定登録症例数に至ってはならず、さらに参加施設を募るとともに新たに研究資金を獲得した上での研究の継続が望まれる。

### A. 研究目的

本研究は、全体のテーマの中でも「冠動脈インターベンション(PCI)後心臓リハビリテーション(心リハ)の効果に関する前向き無作為割付け試験(J-REHAB PCI : UMIN000005177)」として行ない、薬剤溶出性ステント(DES)による PCI 後の患者(急性心筋梗塞症以外の虚血性心疾患患者)に対する心リハの有効性と安全性を、前向き無作為割付けの多施設研究により検証することで、PCI 後の心リハの有効性に関するエビデンスを構築することにある。

### B. 研究方法

急性心筋梗塞以外の狭心症や無痛性心筋虚血などの虚血性心疾患患者のうち、DES による PCI を受けた患者 400 例を対象に、文書同意を得た上で無作為に心リハ施行群と非施行群に割付け、心リハ施行群は、各施設の心リハプログラムにしたがって、運動療法と患者教育活動に参加する。また、退院後は外来監視下運動療法に参加して、在宅運動療法と合わせて運動療法を 3 ヶ月間継続する。さらにその期間中に、医師または看護師による個人面談を合計 3 回以上受ける。一方、心リハ非施行群では、従来通りの薬物治療や生活指導とする。両群ともに万歩計を貸し出して、1 日の歩数を日誌に記録してモニタする。

その後、心リハ実施状況、運動耐容能、冠危険因子(血糖、HbA1c、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロールなど)、生理活性物質(BNP、高感度 CRP)、QOL (SF-36、うつ尺度、SAS)、予後(再入院、心事故、死亡など)などを 3 年間調査する。

個人情報保護に関しては、匿名化された項目データをインターネット上の web 画面から入力し、データは設定されたサーバへ暗号化通信される。登録された匿名化済みの個別症例データにアクセスできるのは事務局と主治医のみとしている。

分担研究者は本事業の中でも、とくにこの J-REHAB PCI のプロトコルの立案に参画し、例数設定やイベント評価委員会や独立データモニタリング委員会の機能強化に努め、臨床試験として UMIN に登

録し、ID を取得した (UMIN000005177)。また、症例登録用に京都大学大学院医学研究科 EBM 研究センター宛の、e-mail アドレス：

jrehab@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp を開設し、登録および割付けの態勢を築いた。

### C. 研究結果

上記のように研究基盤を構築したが、いまだに予定登録症例数に至っていない。

### D. 考察

PCI に DES を用いることで、再狭窄は減少するが長期生存率は改善しないことが報告されており、長期予後改善のためには冠動脈全般に対する抗動脈硬化介入が必要と考えられる。一方、心リハには抗動脈硬化介入としての役割が期待されるが、DES を用いた PCI 後患者に対する心リハの効果については国内外を通じて未だに報告がなく、その長期効果を明らかにする意義は大きい。さらに参加施設を募るなどの工夫を凝らし、継続した研究資金を獲得した上での研究遂行が望まれる。

また、当センターは本試験のデータセンターとして一定の役割を果たすと同時に、当施設の研究協力者である医療統計家の支援も得て、本研究の他のプロジェクトに関しても症例数の設定や統計解析に関して助言するなど、他の医療機関では十分な対応が取れない部分についての大きな貢献もあった。

### E. 結論

本研究は、運動耐容能はもとより QOL や予後までの心リハの効果に関して、世界に発信できるエビデンスの構築を目指しており、科学的にも日常臨床での医療従事者の意識に対しても、大きなインパクトを与えるものであり、研究の継続が望まれる。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

特になし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

(研究協力者：田中佐智子)