

201222015B

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成22年度～24年度 総合研究報告書

平成25（2013）年3月

研究代表者 後藤 葉一

国立循環器病研究センター

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成22年度～24年度 総合研究報告書

平成25（2013）年3月

研究代表者 後藤 葉一

国立循環器病研究センター

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

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

平成22年度～24年度 総合研究報告書

研究代表者

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

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

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

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

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

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

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

折口 秀樹 九州厚生年金病院・内科部長

安達 仁 群馬県立心臓血管センター・心臓リハビリテーション部長

長山 雅俊 (公財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院・循環器内科部長

大宮 一人 聖マリアンナ医科大学・循環器内科 准教授

西崎 真里 国立病院機構岡山医療センター・リハビリテーション科 医師

木村 穰 関西医科大学・健康科学科 教授

安 隆則 獨協医科大学日光医療センター・心臓・血管内科 教授

鶴川 俊洋 国立病院機構鹿児島医療センター・リハビリテーション科 医長

総合研究報告書 目次

I. 総合研究報告

「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」 後藤葉一	-----	1
--	-------	---

II. 提言

「わが国において虚血性心疾患・心不全の疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリを普及させるための方策」	-----	19
--	-------	----

III. 研究計画資料

資料 1. 「虚血性心疾患に対する外来型心臓リハの有効性に関する多施設前向き登録研究(J-REHAB 前向き)」研究計画書	-----	23
資料 2. 「ICD/CRT-D 後の外来心臓リハ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)」研究計画書		

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 35

V. 研究成果の刊行物・別刷

----- 59

「IV. 研究成果一覧表」のうち、○を付けた刊行物の別刷りを掲載

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
（総合）研究報告書

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

研究代表者 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：欧米に比べて外来型心臓リハビリテーション(心臓リハビリ)の普及が著しく遅れているわが国の現状を踏まえ、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が多施設で検証するとともに、わが国において外来型心臓リハビリが普及するための方策を明らかにすることを目的として、前向き多施設症例登録(J-REHAB前向き登録)、CABG後後ろ向き調査(J-REHAB CABG)、ICD・CRT-D装着後後ろ向き調査(J-REHAB ICD/CRT-D)、PCI後無作為割り付け試験(J-REHAB PCI)および個別研究を進め、外来心臓リハビリが虚血性心疾患およびCABG後患者の長期予後を改善すること、ICD・CRT-D後植え込み後および慢性心不全患者の運動耐容能を安全に増加させることをわが国において初めて明らかにした。併せて、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を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点を提言した。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における
職名

後藤葉一 国立循環器病研究センター・循環器リハ
ビリテーション部(心臓血管内科)・部長
百村伸一 自治医大さいたま医療センター・循環器
科 教授
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
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
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
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
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
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
折口秀樹 九州厚生年金病院・内科部長
安達 仁 群馬県立心臓血管センター・心臓リハビ
リテーション部長
長山雅俊 (公財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原
記念病院・循環器内科部長
大宮一人 聖マリアンナ医科大学・循環器内科 准
教授
西崎真里 国立病院機構岡山医療センター・リハビ

リテーション科 医師

木村 穰 関西医科大学・健康科学科 教授

安 隆則 獨協医科大学日光医療センター・心臓・血
管内科 教授

鶴川俊洋 国立病院機構鹿児島医療センター・リハ
ビリテーション科 医長

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、生活の質(QOL)、および長期予後に対する有効性が確立されている上、欧米では再入院リスクの高い虚血性心疾患・慢性心不全に対して「外来心臓リハビリ」が退院後の疾病管理(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・維持や再入院減少に有効であることが示され注目されている。

しかしわが国では、退院後の疾病管理プログラムとなるべき外来心臓リハビリの普及は著しく遅れており、2004年の全国実態調査では、循環器専門医研修施設526施設のうち、緊急PCI実施施設は92%であったのに対し、退院後の外来心臓リハビリ実施施設はわずか9%にすぎなかった。さらに5年後の2009年の全国実態調査においても、循環器専門医研修施設597施設のうち外来心臓リハビリ実施施設は21%へと増加が見られたものの、PCI実施施設の96%に比

べると依然として著しく低率であった。

本研究では、わが国におけるこのような現状を踏まえ、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疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリの効果を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を目的とする。研究期間の3年間において、班全体プロトコールとしての前向き症例登録、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、個別研究において重要な新知見を得た。

B. 研究方法

3年間の研究期間に、研究班全体の研究(全体研究)として、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)、②冠動脈バイパス術後外来心臓リハビリテーションの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB CABG)、③ICD/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)、④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)、⑤わが国において虚血性心疾患・心不全の疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリを普及させるための方策の検討、を実施し、それに加えて個別研究として、①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)、②急性心筋梗塞後の予後低リスク患者に対する外来心臓リハの有効性に関する検討、③高度左室機能低下心不全に対する心臓リハビリの効果に関する研究、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、を実施した。

【全体研究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めざす。具体的には、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)・慢性心不全患者で、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前向き研究に登録し、臨床データ及び予後データを収集する。

対象症例の組み込み基準は、虚血性心疾患患者(AMI後、狭心症、CABG後、心不全)で、運動療法禁忌となる病態を有さず、本研究への参加を承諾した症例で、除外基準は、脳血管障害や整形外科疾患等により運動療法が困難な症例、近日中にPCIやCABGの実施が予定されている例、慢性腎不全($Cr>3.0$ mg/dl)、肝障害($GPT>200U/L$)、その他重篤な他臓器疾患や運動療法が禁忌となる病態を有する例とした。

外来通院型心臓リハビリへの参加・不参加は、登録時の患者自身の意向に基づいて決定した。心臓リハビリ参加症例は、各施設の心臓リハビリプログラムにしたがって退院後の回復期運動療法および患者教育活動に積極的に参加した。運動療法の目標としては、外来通院型監視下運動療法に週1回以上(できれば2~3回)参加し、運動処方に基づく運動療法の合計実施時間が少なくとも週150分以上となるように在宅運動療法を追加実施することとした。在宅運動療法については、実施状況を日誌に記録し、担当医が確認した。心臓リハビリの実施期間は開始から3~5ヶ月間を原則とした。心臓リハビリ不参加症例は、保険診療に基づく通常の治療を受けることとした。

対象症例について、登録後3ヶ月、6ヶ月、1年後に追跡調査を実施した。調査項目は、患者背景因子、臨床データ、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。

なお解析は、登録時の患者申告により心臓リハビリ施行・非施行群に分けた「当初申告別解析」と、研究プロトコールに基づき実質的な心臓リハビリ施

行・非施行を判定した「実質施行別解析」の両方を実施することとした。

【全体研究2】冠動脈バイパス術後外来心臓リハビリテーションの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB CABG)

近年人工心肺を使用しない「オフポンプCABG(OPCAB)」が普及しCABG術後の在院日数が短縮しているため、従来型の長期病院滞在型心臓リハビリは実施が困難となっている。また、これまでわが国ではCABG術後の外来心臓リハビリが退院後の運動耐容能や長期予後(再入院・死亡など)に及ぼす効果に関する多施設研究は実施されていない。そこで本研究では、OPCABが普及し術後在院日数が短縮しつつあるわが国において、CABG後の外来心臓リハビリが退院後の運動耐容能と長期予後に及ぼす効果を明らかにすることを目的として、多施設後ろ向き観察研究を実施した。

対象は、本研究班参加施設でCABGを受けた患者で、運動療法禁忌となる病態を有さず、かつ術後約2~3週間後と約3ヶ月後(2~6ヶ月後)の運動耐容能検査データが存在する症例。医学的理由により心臓リハビリが実施できなかった症例および運動療法実施状況が不明の症例は除外した。心臓リハビリ施行例の定義は、運動療法実施が十分(週3回、150分以上)であったことが明らかな例とし、心臓リハビリ非施行例の定義は、心臓リハビリプログラムにエントリーされず日常生活レベル以上の積極的な運動療法を実施しなかった、または心臓リハビリプログラムにエントリーされたものの退院後の監視下運動療法・在宅運動療法を含めた運動実施回数が週2回以下(週120分未満)、のいずれかを満たす症例とした。

調査項目は、患者背景因子、臨床データ、心臓リハビリ実施状況、運動耐容能、冠危険因子、職場復帰状況、長期予後(再入院、死亡)とした。

【全体研究3】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)装着後患者では、長期安静による身体デコンディショニングと致死的不整脈や通電ショックへの不安・恐怖によるQOL低下が問題となっている。これらの患者に対し運動療法をおこなうことにより、運動耐容能の増加、不安・抑鬱の軽減、QOLの改善が期待できるが、医師および患者の両方に、ICD・CRT-D装着後に運動を実施することへの不安があることと、わが国では外来通院型心臓リハビリ実施施設がきわめて少ないことから普及していない。

そこで、ICD・CRT-D植え込み後患者に対する外来型心臓リハビリの効果と安全性を検証するために、多施設後ろ向き調査を実施した。対象は、本研究参加施設において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。本年度は昨年度に引き続き、症例数を蓄積し、追加の解析を実施した。

【全体研究4】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)治療は再狭窄を減少させるものの、DES留置局所の新生内膜被覆遅延や再内皮化障害に起因する遅発性ステント血栓症が新たな問題として浮上している状況で、DESを用いたカテーテルインターベンション(PCI)後患者に対する外来型心臓リハビリの効果と安全性を検証するために、前向き無作為割り付け多施設研究を計画した。具体的には、複数の冠危険因子を保有し、冠動脈DES留置術を受けた狭心症・無症候性心

筋虚血患者400例を無作為に外来心臓リハビリ群と非施行群とに割り付け、運動耐容能・冠危険因子・3年後までの長期予後を追跡・評価する。

対象の組み込み基準と除外基準は以下のとおりである。組み込み基準：急性心筋梗塞(AMI)以外の虚血性心疾患(不安定狭心症、安定狭心症、無症候性心筋虚血)に対してDESを用いた緊急PCIまたは待機的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。除外基準：AMIに伴うPCI実施症例(心臓リハビリ参加の有効性が確立済み)、運動療法の障害となる脳血管障害および整形外科疾患・慢性腎不全・肝障害・その他重篤な他臓器疾患や運動療法が禁忌となる病態を有する例、過去3ヶ月以内のCABG、近い将来のCABG予定、外来監視下運動療法に通院することが困難な症例。

無作為割り付けの方法は以下のとおりである。参加各施設でDESを用いたPCIを受けた患者を対象として、無作為に外来心臓リハビリ施行群と非施行群に割り付ける。割り付けは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できれば週1回以上(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。3ヶ月の心臓リハビリプログラム終了後も、在宅運動療法を継続する。外来心臓リハビリ非施行群は、通常の治療を受ける。両群ともに1日歩数を日誌に記録していただく。

調査項目は次のとおりである。a)患者背景因子(観察開始時データ)、b)運動実施状況(3ヶ月間)、c)運動耐容能検査(3ヶ月心臓リハビリ前後)、d)冠危険因子、e)生理活性物質、f)QOL(SF-36、SDS[うつ尺度]、SAS[身体活動度]、g)予後調査(3年後まで)。

エンドポイントは次のとおりである。一次エンドポイント：心死亡(突然死を含む)または虚血性心

故(UAP/AMI/CABG/PCI実施)(ただし、登録開始時に予定されたPCI/CABGおよび確認CAG入院は除く)。二次エンドポイント：①心疾患による入院(ただし、登録開始時に予定されたPCI/CABGおよび確認CAG入院は除く)、②運動耐容能(最高酸素摂取量Peak VO₂)、③QOL(SF-36、SDS、SAS)、④冠危険因子(HbA_{1c}、TG、HDL-C、高感度CRP)

目標症例数は、各群200例、合計400例とする。必要症例数算定の根拠として、無事故生存率を非施行群(対照群)75%、施行群88%とすると、Power 80%、危険率5%で検出するためには各群180例以上必要であり、脱落率を合計10%と想定すると、各群200例以上の登録が必要と算定されるので、これに基づき目標登録症例数を各群200例、合計400例とする。

(倫理面への配慮)

本研究は、疫学研究倫理指針および臨床研究倫理指針に従って実施される。虚血性心疾患に対する心臓リハビリにおいて、欧米では約6万人・時間に1件の心停止が生じるとされ、わが国の過去の成績では回復期心臓リハビリプログラム中の致死事故は約40万人・時間で0件であった。心臓リハビリ自体はすでに健康保険適応が認められた通常の医療行為であり、本研究においては、特別な介入を実施する計画はないため、対象患者に対して通常の診療において予測される以上の身体的危険性や不利益が生じることはない。調査結果は個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この研究への参加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する。本研究への協力の同意は強制ではなく研究対象者の自由意思によるものであり、同意しなくても研究対象者の不利益になることはない。この研究は、国立循環器病研究センターおよび各研究分担者施設の倫理委員会で承認されている。

【全体研究5】わが国において虚血性心疾患・心不全の疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリを普及させるための方策の検討

本報告書の冒頭に述べたとおり、わが国では、虚

血性心疾患・慢性心不全患者の退院後の疾病管理プログラムとなるべき外来型心臓リハビリの普及は著しく遅れており、2009年の全国実態調査でも循環器専門医研修施設597施設における外来心臓リハビリ実施率は21%にすぎず、PCI実施率96%に比べると著しく低率である。本研究班では、今後わが国において虚血性心疾患・慢性心不全患者に対する疾病管理プログラムとしての外来型心臓リハビリを広く普及させるための方策について検討した。検討結果は、別項に「提言」として掲載する。

【個別研究】

【個別研究1】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。

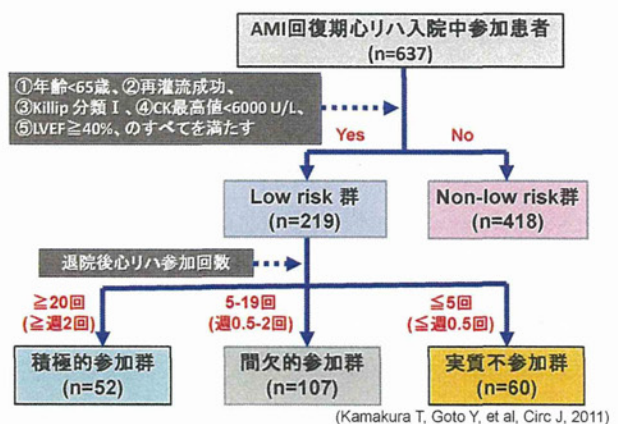
調査は2009年に日本循環器学会循環器専門医研修施設934施設と研修関連施設306施設の合計1240施設を対象として郵送法で実施され、回答のあった708施設のうち、PCI実施施設は658施設であった。この658施設を年間PCI実施件数により年間200件以上の「High-volume施設」262施設と200件未満の「非high-volume施設」396施設とに分け、それぞれにおける病院規模および外来心臓リハビリ実施状況を検討した。

【個別研究2】急性心筋梗塞後の予後低リスク患者に対する外来心臓リハビリの有効性に関する検討

AMIに対するプライマリーPCIが普及した結果、梗塞サイズが小さく、左室収縮機能が保持され、残

存狭窄のない若年患者では身体デコンディショニングが軽く、退院・社会復帰をめざす心臓リハビリの必要性は低下している。このような症例における外来心臓リハビリの必要性はこれまで証明されていない。この問題を検証するために、AMI回復期患者637例を、予後に関して低リスクであると考えられる低リスク群219例とそれ以外の非低リスク群418例とに分け、生涯リスクとしての冠危険因子複合保有の頻度とそれらに対する外来心臓リハビリの効果を評価した。低リスク群の基準として、「年齢<65歳、急性期再灌流成功、Killip I型、クレアチンキナーゼ最高値(Peak CK)<6,000U/L、LVEF \geq 40%」の5項目すべてを満たす例とし、それ以外の例を非低リスク群とした(図1)。さらに予後低リスク群のうち、回復期外来型心臓リハビリ3ヶ月プログラムに合計20回(平均週2回)以上参加した52例を積極的参加群、合計5回以下(平均週0.5回未満)しか参加しなかった60例を実質不参加群とし、両群における冠危険因子および運動耐容能を比較した。

図1. 若年低リスクAMI患者の抽出フローチャート



【個別研究3】高度左室機能低下心不全に対する心臓リハビリの効果に関する研究

慢性心不全に対する心臓リハビリ・運動療法が安全かつ有効であることが報告されているが、β遮断薬投与中かつ高度心機能低下症例における安全性および有効性については報告されていない。そこで、当センターにおいてβ遮断薬を投与されしかも左室機能(左室駆出率LVEF<25%)および運動耐容能(Pe

ak VO2<70%)が高度に低下したCHFに対する心臓リハビリの効果と安全性を検討した。対象はβ遮断薬投与中で、LVEF<25%かつPeak VO2<70%を満たす45例で、3ヶ月間の心臓リハビリ参加群33例と、不参加群12例に分けた。心臓リハビリ参加群は、入院中に低～中強度の運動療法を開始し、外来でも在宅運動療法と合わせて週3-5回継続した。不参加群は心臓リハビリ/運動療法は実施せず、通常の薬物治療を継続した。3ヶ月間の研究期間の前後で運動耐容能、心エコー、BNPを評価した。

【個別研究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 VO2)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。

C. 研究結果

【全体研究】

【全体研究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)

本研究班参加施設で前向き症例登録を進めた結果、当初目標の800例を上回る1060症例が登録された(表1)。登録症例全体の臨床特性は、平均年齢64歳、男

性85%、基礎疾患はAMI 58%、CABG後21%、PCI後13%、慢性心不全 8%であった。左室駆出率(LVEF)はAMIでは52%、CABG後56%、慢性心不全 34%で予想どおり慢性心不全で低値であった。保有する冠危険因子は、脂質異常症80%、高血圧症63%、糖尿病/IGT 46%、喫煙40%、肥満29%であり、当初の想定どおり冠危険因子を高率に保有する虚血性心疾患患者が登録された。登録時の最高酸素摂取量(Peak VO2)正常予測値比は平均71%と低下していた。

表1. J-REHAB前向き登録 施設別症例数

施設名	登録数
国立循環器病研究センター	200
榊原記念病院	184
自治医大さいたま医療センター	66
北野病院	25
順天堂大学	49
北里大学	59
東北大学	7
埼玉医科大学	16
九州厚生年金病院	18
群馬県立心臓血管センター	70
聖マリアンナ医科大学	59
岡山医療センター	23
関西医科大学	65
琉球大学	22
鹿児島医療センター	16
委託15指-2より移行	181
合計	1060

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。

両群の臨床背景比較(表2)では、外来心臓リハビリ施行群は非施行群に比べ、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。

表 2. J-REHAB前向き登録：臨床背景比較

	外来心リハ非施行群(n=299)	施行群(n=697)	p
年齢(歳)	62±11	65±11	<0.01
男性 (%)	87	84	NS
HT (%)	61	62	NS
DM/IGT (%)	39	48	<0.05
喫煙 (%)	46	35	<0.001
肥満 (%)	30	27	NS
MI 既往 (%)	14	11	NS
基礎疾患 (AMI/CABG)(%)	61/17	58/23	NS
AMI 急性期 PCI (%)	93	91	NS
AMI CK 最高値	2677±2559	2737±2670	NS
左室駆出率 (%)	52±12	52±11	NS
BNP (pg/mL)	146±175	160±189	NS
HbA1c (%)	6.0±1.2	5.9±1.0	NS
AMI 在院日数 (日)	17.3±10.8	18.0±8.1	NS
ACEI/ARB (%)	75	70	NS
β 遮断薬 (%)	68	68	NS
スタチン (%)	72	74	NS

両群の運動療法実施状況を表 3 に示す。外来心臓リハビリ非施行群に比べ、施行群は明らかに在宅運動療法の 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)が多かった。

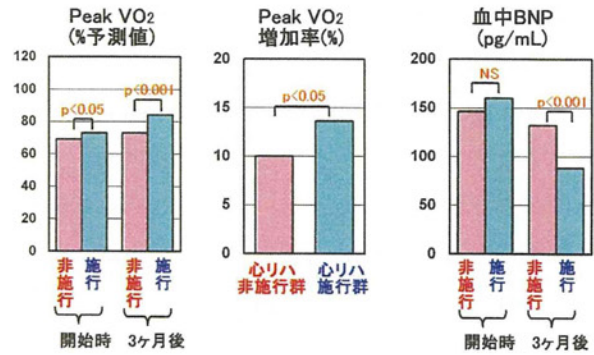
表 3. J-REHAB前向き登録：運動療法実施状況

	外来心リハ非施行群(n=299)	施行群(n=697)	p
在宅運動療法回数 (回/週)	1.4±1.9	4.3±2.1	<0.001
在宅運動療法時間 (分/週)	89±99	233±158	<0.001
監視下運動療法回数 (回/月)	1.4±1.7	4.6±3.2	<0.001
1 日歩数 (歩/日)	4455±2435	7153±3040	<0.001

両群における開始時および3ヶ月後の運動耐容能およびBNPを図 2 に示す。Peak VO₂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 VO₂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。

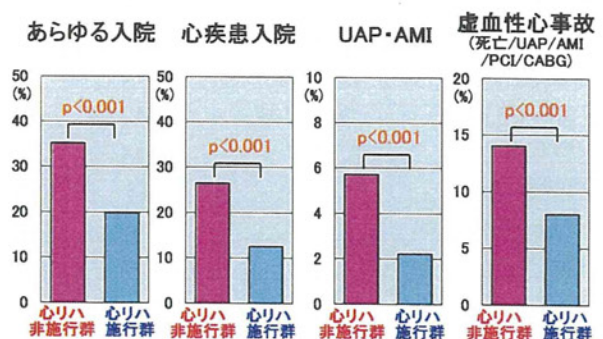
図 2. J-REHAB前向き登録：運動耐容能およびBNP



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)予後解析データを図 3 に示す。「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。

これらのデータは背景因子未補正のデータであるものの、両群間の臨床背景に著しい差が無かったことから、おそらく背景因子補正後にも外来心臓リハビリ施行群における良好な運動耐容能と長期予後が有意差を持って示されると予測される。最終データは、残る少数例におけるデータクリーニング確定後のKaplan-Meier生存曲線およびCox比例ハザード解析を待つ必要がある。

図 3. J-REHAB前向き登録：長期予後比較



【全体研究2】冠動脈バイパス術後外来心臓リハビリテーションの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB CABG)

全体の登録症例数は354例であった。2名の解析医師が予後データをブラインドされた状況で、症例ごとに運動実施状況を検討し、あらかじめ決められた分類基準に基づき外来心臓リハビリ施行群242例、非施行群107例、運動療法実施状況判定不能5例に分類した。そのうち、心臓リハビリ施行群2例、非施行群1例において、長期予後におけるイベント発生の有無が不明であったため、この3例を除外した施行群240例、非施行群106例について解析を行った(表4)。

臨床背景では、心臓リハビリ施行群は非施行群に比べ、有意に高齢で、左室駆出率が良好、β遮断薬処方率が低かったものの、全体としては比較的若年で冠危険因子保有率が高く、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。注目されるべきことは、OPCABの比率および動脈グラフトのみの比率がともに70%近くを占める点であり、近年のわが国におけるCABGの動向を反映した患者群であると言える。

表4. CABG後の外来心臓リハビリ：臨床背景比較

	外来心リハ非施行群(n=106)	心リハ施行群(n=240)	p
年齢(歳)	63±11	66±8	<0.05
男性 (%)	85.7	88.3	NS
HT (%)	74.3	68.8	NS
DM/IGT (%)	50.5	53.4	NS
HLP (%)	83.0	75.4	NS
喫煙 (%)	28.4	32.2	NS
肥満(BMI≥25) (%)	32.7	22.7	NS
OMI (%)	24.5	22.6	NS
PCI 既往 (%)	24.5	22.6	NS
3 枝病変 (%)	56.2	65.3	NS
左室駆出率 (%)	51.4±13.3	55.4±12.8	<0.05
OPCAB (%)	68.1	69.4	NS
緊急手術 (%)	9.5	9.8	NS
グラフト 4 本以上 (%)	44.8	52.3	NS
動脈グラフトのみ (%)	70.2	63.7	NS
在院日数(日)	28.6±20.9	26.3±13.0	NS

ACEI/ARB (%)	26.7	21.4	NS
β遮断薬 (%)	74.3	59.4	<0.05
スタチン (%)	41.0	36.1	NS
開始時 CRP (mg/dL)	2.0±2.1	1.7±1.9	NS
" Hb (g/dL)	11.8±1.7	11.8±1.7	NS
" Cr (mg/dL)	0.87±0.2	0.91±0.3	NS
" BNP (pg/mL)	149±139	164±147	NS

運動耐容能については、ベースラインのPeak VO₂(体重補正值)および予測値比、嫌気性代謝閾値(AT)は両群で同等であったが、3ヶ月間の運動療法実施回数および時間はともに心臓リハビリ施行群の方が有意に多く、3ヶ月後には心臓リハビリ施行群が非施行群に比べて有意に大きいPeak VO₂、ATの増加率を示した(表5)。

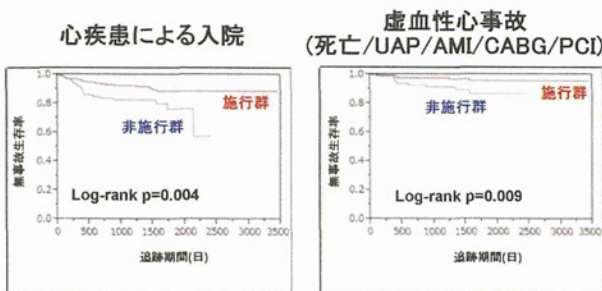
表5. CABG後の外来心臓リハビリ：運動耐容能

	心リハ非施行群(n=106)	心リハ施行群(n=240)	p
開始時運動耐容能			
Peak VO ₂ (mL/kg/min)	17.2±4.8	17.0±4.3	NS
Peak VO ₂ (%予測値)	64±15	68±17	NS
AT (mL/kg/min)	10.7±2.3	10.7±2.4	NS
3ヶ月間の運動療法実施			
在宅運動療法実施回数(回/週)	1.8±2.1	4.9±2.2	<0.001
監視下運動療法参加回数(回/月)	3.3±2.5	6.9±4.4	<0.001
監視下・在宅運動療法時間(分/週)	116±96	360±214	<0.001
3ヶ月後運動耐容能増加			
Peak VO ₂ 増加率 (%)	18.8±20.1	26.2±24.4	p<0.05
AT 増加率 (%)	17.2±4.8	17.0±4.3	p<0.05

長期予後に関しては、心疾患による入院の発生率は心臓リハビリ施行群で8.3%、非施行群で18.9%と施行群で有意に低率であり(p=0.006)、Kaplan-Meier曲線のLog-rank testでも有意差(p=0.004)が認められた(図4)。また虚血性心事故(死亡・UAP・AMI・再CABG・PCI)の発生率も心臓リハビリ施行群2.9%、非施行群9.4%と施行群で有意に低率であり(p=0.011)、Kaplan-Meier曲線のLog-rank testでも有意差(p=0.003)が認められた。Cox比例ハザード解析では、外来心臓リハビリ参加が有意な予後規定因子として

同定された。さらに興味深いことに、心疾患入院および虚血性心事故のいずれのKaplan-Meier曲線(図1)においても、両群の生存曲線が3ヶ月間の外来心臓リハビリプログラムが終了した約半年後から乖離し始めている。この所見は心臓リハビリ期間中に医療スタッフによる直接監視により心事故が防止されたのではなく、運動療法や生活指導の長期予後に対する効果が遅れて出現したことを示唆するものと考えられる。

図4. CABG後の外来心臓リハビリ：長期予後比較



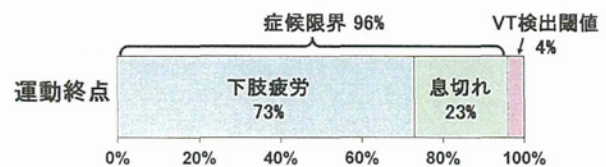
【全体研究3】ICD/CRT-D後の外来心臓リハビリの効果に関する多施設後ろ向き調査(J-REHAB ICD/CRT-D後ろ向き)

ICD・CRT-D植え込み後慢性心不全症例を多施設で調査した結果、研究班全体で149例の症例データが集積された。臨床背景は、平均年齢62±14歳、男性88%、装着デバイスは、ICD66%/CRT-D34%、装着理由は心室細動/持続性心室頻拍41%、非持続性心室頻拍35%であった。基礎疾患は陳旧性心筋梗塞が77%を占め、LVEF 35±16%、BNP 464±889pg/mLと低心機能であった。投薬としてβ遮断薬が94%、アミオダロンが39%に投与されていた。デバイス植え込み術からCPXまでの日数は平均25±25日、植え込み後7日以内の実施は45例、8～14日の実施は20例で、合計65例が植え込み手術後14日以内のCPX実施であった。

CPXにおける到達最高心拍数は102拍/分で、心室頻拍検出設定心拍数143拍/分より大幅に低値であり、おそらく心不全および治療薬の影響によるChronotropic incompetenceによると考えられた。その結果、運動終点は全体の73%が下肢疲労、23%が息切れで、

心室頻拍検出閾値到達による負荷中止はわずか4%に過ぎなかった(図5)。全例において運動負荷試験中の致死的不整脈出現やデバイスの作動・誤作動などの有害事象は無く、ICD・CRT-D植え込み症例に対する症候限界性CPXが安全であることが示された。またPeak VO₂は15.7±5.4ml/kg/min(正常比61±19%)と低値であったことから、ICD・CRT-D植え込み症例は低心機能かつ運動耐容能低下を有する心不全患者群であり、植え込み手術後に外来心臓リハビリを必要とする患者群であることが明らかになった。

図5. ICD・CRT-D植え込み後患者における症候限界性心肺運動負荷試験(CPX)の運動終点



入院・外来を含む心臓リハビリ実施例は149例中56例で、デバイス植え込み術からリハビリ室での心臓リハビリ開始までの日数は平均30±35日(1～175日)。内訳は、1週間以内が10例、8-14日が18例で、全体の50%が植え込み手術後2週間以内に心臓リハビリを開始していた。

デバイス植え込み後に外来心臓リハビリに参加し3ヶ月プログラム前後にCPXを受けたのは35例であった。3ヶ月間の外来心臓リハビリ施行後に、Peak VO₂は894±317ml/min(14.8±3.8ml/kg/min)→998±417ml/min(16.1±5.2ml/kg/min、p<0.05)へ、Peak VO₂予測値比も57±16→65±16%(p<0.001)へとそれぞれ有意に増加し、Peak VO₂増加率は平均16±18%であった。一方、デバイス植え込み後に外来心臓リハビリに参加せず直後および3ヶ月後にCPXを受けた15例では、Peak VO₂は845±291ml/min(14.4±3.8ml/kg/min)→864±258ml/min(15.2±3.5ml/kg/min、NS)、Peak VO₂予測値比は53±10→57±11%(NS)、Peak VO₂増加率は10±18%で、観察期間中における運動耐容能の有意な改善は見られなかった。また3ヶ月間の心臓リハビリ実施中に、致

死的不整脈出現やICD/CRT-Dの作動・誤作動などの有害事象の発生は認めなかった。以上のデータより、ICD/CRT-D装着症例におけるCPXおよび外来心臓リハビリの安全性と有用性が確認できた。なお2013年3月時点で、まだ予後データが確定できていない症例が少数例残っているため、本研究助成期間の3年間終了後も予後データの最終確認を継続する予定である。

【全体研究4】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)

本年度は各施設において症例組み込みを継続した。しかし2013年3月現在の登録数は班全体でわずか30例(外来心臓リハビリ施行群15例、非施行群15例)にとどまっている。

組み込み症例が少ない理由として、国立循環器病研究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。

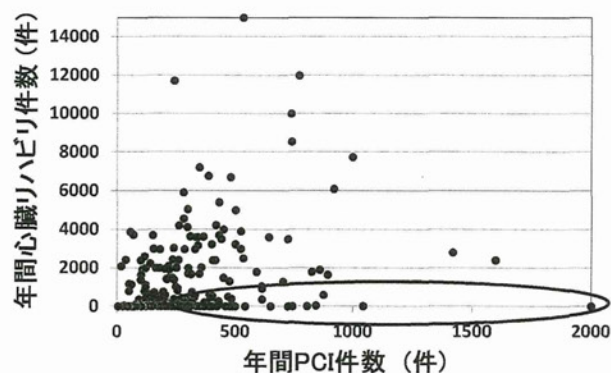
【個別研究】

【個別研究1】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)、CCU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6)、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6. 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



【個別研究2】急性心筋梗塞後の予後低リスク患者に対する外来心臓リハの有効性に関する検討

AMI後の予後低リスク群は非低リスク群に比べ、若年で(平均年齢55歳 vs 65歳, $p<0.01$)、再灌流成功率が高く(100% vs 76%, $p<0.001$)、入院時心不全が無く(Killip \geq II; 0% vs 13%, $p<0.01$)、Peak CKが低く(2,458 vs 3339 U/L, $p<0.01$)、LVEFが高値(49% vs 44%, $p<0.01$)であることに加え、BNPが低値(76 vs 210 pg/mL, $p<0.001$)であり、予後に関して定義どおり低リスクであると考えられた。ところが冠危険因子に関しては、低リスク群の方が高リスク群より脂質異常症(59% vs 49%, $p<0.05$)、喫煙者(72% vs 49%, $p<0.05$)の頻度が有意に高く、結果として冠危険因子3個以上保有者の頻度(49% vs 39%, $p<0.05$)が低リスク群において有意に高率であった(表6)。

表6. 予後低リスク群と非低リスク群における冠危険因子保有状況

	Low Risk群 (n=219)	Non-Low Risk群 (n=418)	p
年齢(歳)	55 \pm 7	65 \pm 9	<0.01
男性(%)	88	83	NS
Killip \geq II (%)	0	13	<0.01
peak CK (U/L)	2458 \pm 1444	3339 \pm 2639	<0.01
LVEF (%)	49.1 \pm 6.8	44.4 \pm 10.4	<0.01
BNP (pg/ml)	75.7 \pm 70.9	209.8 \pm 202.0	<0.001
HT (%)	57	56	NS
DM/IGT (%)	47	42	NS
HLP (%)	59	49	<0.05
肥満 (%)	28	27	NS
喫煙 (%)	72	49	<0.001
冠危険因子\geq3個 (%)	49	39	<0.05

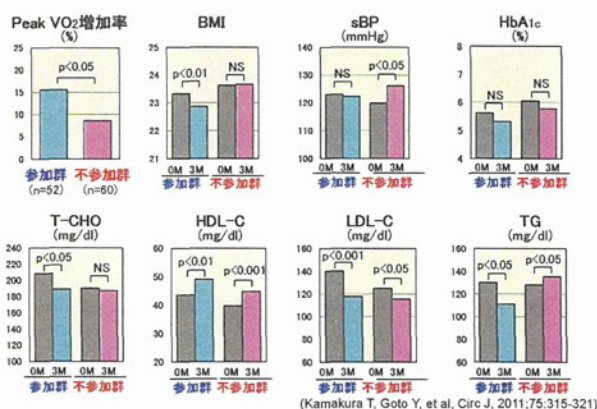
(Kamakura T, Goto Y, et al, Circ J, 2011;75:315-321)

予後低リスク群のうち、回復期外来型心臓リハ積極的参加群52例と実質不参加群60例との比較では、ベースラインの運動耐容能(Peak VO₂; 23.4 vs 23.6 ml/min/kg, NS)は同等で、両群の背景因子に大きな差はなかったが、3ヶ月間の心臓リハ参加回数には大きな差があり(26 \pm 5回 vs 1 \pm 2回, $p<0.001$)、定義どおり積極的参加と実質不参加が確認された。3ヶ月後には実質不参加群では収縮期血圧($p<0.05$)、中性脂肪($p<0.05$)が有意に悪化したのに対し、積極

的参加群では、BMI($p<0.01$)、総コレステロール($p<0.05$)、中性脂肪($p<0.05$)が有意に改善した。また積極的参加群では実質不参加群に比べ運動耐容能(Peak VO₂)改善率が有意に大きかった(15.6% vs 8.6%, $p<0.05$)(図7)。

以上より、急性期PCIが成功し予後に関して低リスクであると考えられる若年AMI患者では、生涯リスクとしての冠危険因子複合保有の頻度は高リスク患者より高いこと、および予後低リスク患者であっても外来心臓リハへの積極的参加により運動耐容能・冠危険因子改善効果が得られること、が明らかとなり、退院後の外来型心臓リハプログラムが予後低リスクAMI患者に対する疾病管理プログラムとして有効であることが示された。

図7. 予後低リスクAMI患者に対する外来心臓リハの効果



(Kamakura T, Goto Y, et al, Circ J, 2011;75:315-321)

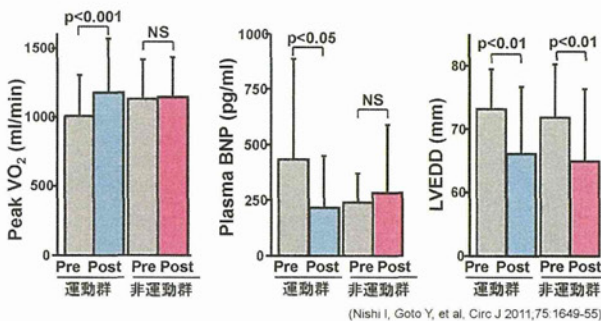
【個別研究3】高度左室機能低下心不全に対する心臓リハビリの効果に関する研究

心臓リハビリ参加群と不参加群の比較では、研究開始時には、年齢(心臓リハビリ参加群51歳 vs 不参加群52歳)、 β 遮断薬投与率(100% vs 100%)、左室拡張期径(70 vs 70mm)、LVEF(18% vs 18%)、血中BNP(365 vs 215pg/mL)、Peak VO₂正常比(51% vs 55%)にはいずれも有意差を認めなかった。3ヶ月後には、心臓リハビリ参加群において、有意なPeak VO₂増加(+16%, $p<0.001$)、最大負荷量増加(+16%, $p<0.001$)、左室拡張期径縮小(73 \rightarrow 66mm, $p<0.01$)、BNP下降(432 \rightarrow 214 pg/mL, $p<0.05$)を認めた

(図8)。一方、不参加群では、左室拡張期径縮小(72→65mm, $p<0.01$)は認めたものの、Peak VO₂(+1%, NS)、最大負荷量(-2%, NS)、BNP238→281 pg/mL, NS)には有意な変化は認めなかった。さらに全体としてPeak VO₂増加率とBNP下降率との間に有意な相関($r=0.63$, $p<0.001$)を認め、運動耐容能増加が大きい例ほどBNP下降が良好であることが示された。

安全性に関して、心臓リハビリ参加群33例中1例(3%)が心不全悪化により途中で脱落したが、運動中に発生した有害事象は無かった。

図8. 高度心機能低下重症心不全に対する運動療法の効果



【個別研究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

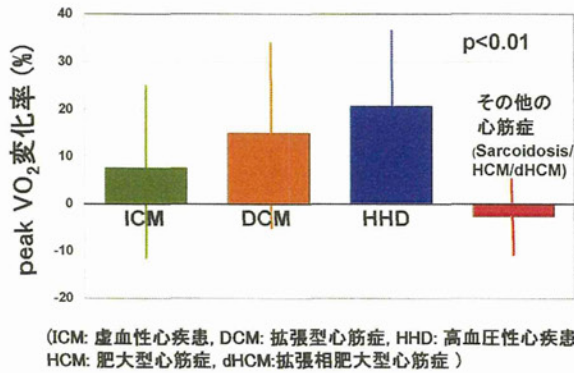
運動耐容能改善群143例と非改善群48例との臨床背景比較を表7に示す。非改善群は改善群に比べ、高齢者(≥75歳)および女性の比率が有意に高く、基礎疾患として、サルコイドーシス・肥大型心筋症(HCM)・拡張相肥大型心筋症(dHCM)などの特定心筋症の比率が高く、開始時Peak VO₂(%予測値)が高かったが、左室駆出率・BNP・貧血・腎機能・冠危険因子・外来心臓リハビリ参加回数(3ヶ月間)には差が無かった。心臓リハビリ3ヶ月実施後のPeak VO₂増加率は、定義どおり運動耐容能改善群143例で+17.1±15.5%、非改善群48例で-9.0±8.0%と改善群で有意に良好であった($p<0.01$)。

表7. 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			<0.01
ICM(%)	36	40	
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 VO ₂ (%予測値)	66.7±13.6	60.2±16.0	$p<0.01$
Peak VO ₂ 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9)。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9. 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



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。

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 Prevent 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。

本研究の全体研究の主な成果として、下記の4点が挙げられる。すなわち、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、当初目標を上回る登録症例数について1年までの予後追跡を完了し、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)CABG後外来心臓リハビリの効果に関する後ろ向き調査(J-REHAB CABG)において、わが国で過去最多の346例の症例データを集積し、Kaplan-Meier生存曲線による詳細な解析を行い、CABG後の外来心臓リハビリ参加が「心疾患による入院」、「虚血性心事故」を有意に抑制することを明らかにしたこと、3)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、わが国で過去最多の149例の症例を集積し、暫定解析において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、4)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、である。

J-REHAB多施設前向き登録研究では当初目標を

上回る1060例が登録され、1年予後追跡調査が完了した。登録症例の臨床特性は予想どおり冠危険因子を高率に保有する虚血性心疾患患者であり、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退院後の心イベントを有意に抑制し予後を改善するという結果が得られた。本前向き登録研究はわが国で過去最大の外来心臓リハビリに関するレジストリーであり、これまで欧米でのエビデンスに依存してきたわが国において、初めて独自のエビデンスが構築される意義はきわめて大きい。今後、データクレンジングを完了し最終解析を行い、学会発表および論文文化を行う予定である。

J-REHAB CABGは、わが国で過去最多の外来心臓リハビリ参加症例データを集積し、Kaplan-Meier生存曲線およびCox比例ハザード解析による詳細な解析を行い、CABG後の外来心臓リハビリ参加が「心疾患による入院」、「虚血性心事故」を有意に抑制することを明らかにした点で画期的と言える。これまでわが国におけるCABG後の心臓リハビリの効果に関する報告は、対象患者がオンポンプCABGかつ静脈グラフト使用症例であり、評価項目は運動耐容能または静脈グラフト開存率であった。今回のJ-REHAB CABGでは、OPCABおよび動脈グラフト使用患者がそれぞれ全体の70%近くを占め、しかも運動耐容能だけでなく長期予後に対する改善効果をも証明した。後ろ向き調査とはいえ、世界的にも重要なデータである。

J-REHAB ICD/CRT-Dでは、わが国で過去最多のICD・CRT-D植え込み後CPX実施症例が集積され、暫定解析において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が明らかにされた。これまで海外では少数例の無作為割り付け試験において外来心臓リハビリの有用性が報告されているが、多数例の報告は無く、また症候限界性最大運動負荷試験と併せて安全性と有効性を検討した報告は見あたらない。その意味で本研究の意義は大きく、今後早急に、残る症例の予後追跡を完了する予定である。

J-REHAB PCI無作為割り付け試験は、DESを使

用したPCI後患者に対する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であり、プロトコールは世界的に見ても斬新なものであった。ところが研究協力同意取得率がきわめて低率で、3年間の研究期間中に十分な症例を蓄積することができなかった点できわめて残念である。患者が研究協力を謝絶する理由の主なもの、遠方居住あるいは仕事のために外来心臓リハビリに通院できないという社会的理由であった。これは、外来心臓リハビリでは薬物治療と異なり患者自身が少なくとも週1回定期的に通院しなければならないという身体介入試験特有の条件に由来するものであり、研究プロトコールの微修正では対応できない根本的問題である。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考慮すべき点と考えられる。J-REHAB PCI試験自体は、の今後の進め方に関して班会議で討議した結果、研究協力施設を増やして症例を蓄積し、研究を継続する予定である。

また、本研究の個別研究の成果として、以下の4点が明らかにされた。1)わが国のPCI実施施設では、外来心臓リハビリ実施率が全体で19%、High-volume施設に限定しても31%と低く、依然として普及がきわめて遅れていること、2)若年・再灌流成功・心機能良好で予後に関して低リスクとされるAMI患者においても外来心臓リハビリは有効であること、3)高度心機能低下・運動耐容能低下を有する重症心不全症例に対する心臓リハビリ・運動療法は安全かつ運動耐容能改善・BNP下降に有効であること、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、である。

まず、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。

次に、急性期PCIが成功し予後に関して低リスクである若年AMIにおいても外来型心臓リハの有用性が示されたことは、プライマリーPCIが普及しているわが国においてきわめて大きな意味を持つ。近年、急性期PCIが成功し心機能が保持された若年AMI患者は予後に関して低リスクとみなされ、十分な教育や管理を行われないうまま早期に退院する傾向がある。しかしLloyd-Jonesら(Circulation 2006;113:791-8)は、1年程度の短期予後としては低リスク症例であっても、生涯リスクとしての冠危険因子複合の重要性を報告しており、その点で本研究の結果はきわめて意義深いと考えられる。

慢性心不全の外来心臓リハビリの効果に関して、本研究では高度心機能低下(左室駆出率25%未満)および運動耐容能低下(Peak VO₂ 70%未満)を有する重症慢性心不全に対する運動療法が運動耐容能改善とBNP低下に対して有効であることを示した。さらに、左室低心機能および運動耐容能低下を有する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、同等の心機能低下や運動参加回数であるにもかかわらず、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症例は予後不良であることを示した。慢性心不全に対する運動療法の最適な運動様式や運動強度に関してこれまで厳密な比較試験は実施されておらず、これまでは従来型の「有酸素持久

運動」が実施されてきた。今回の結果から、Non-responder症例の運動耐容能と長期予後を改善するためには、新たな運動様式の開発や個別の対応が必要であることが示唆され、今後の発展につながる成果が得られた。

なお、本研究班では当初、慢性心不全の疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリの有効性を前向き無作為割り付け試験により検証する研究計画案が立案され、その実行可能性について班内で議論が戦わされた。しかし、①外来心臓リハビリ施行群患者に対して実施される運動療法・生活指導を非施行群(対照群)患者に対して実施しないことの倫理的問題、②外来心臓リハビリ非施行群(対照群)患者に対してもある程度の運動療法・生活管理を推奨せざるを得ないことによるクロスオーバー効果、③先行したJ-REHAB PCIの進捗状況から判断して、現在のわが国で慢性心不全に対する外来心臓リハビリの長期予後効果を検証するに足る研究協力同意症例(400~800例)を集積することが相当困難であるという見通し、が挙げられ、議論の末、最終的に慢性心不全患者を対象とする前向き無作為割り付け試験は断念することとなった。

上述のとおり本研究班において、J-REHAB PCIでは3年間の研究期間内に十分な症例数を達成することができず、慢性心不全の前向き無作為割り付け試験計画案は実施を断念することとなった点は不十分点であり、きわめて残念であるとともに今後の大きな反省材料である。しかし、この3年間に得られたJ-REHAB前向き、J-REHAB CABG、J-REHAB ICD/CRT-D等、わが国における外来心臓リハビリの有効性を証明した研究成果は、この不十分点を補って余りある有意義なものと考えられる。

わが国では虚血性心疾患や慢性心不全の罹患率や再発率は欧米より低く、これまで退院後の長期疾病管理は重視されてこなかった。これに関連して、虚血性心疾患や慢性心不全患者に対する退院後の外来心臓リハビリの普及もきわめて遅れている。しかし近年、高齢慢性心不全患者や冠危険因子複数保有若年虚血性心疾患患者が増加しており、退院後の疾病