新しい心臓リハビリテーション —全身加速ベッドと四肢駆血を冠血流予備能(CFR)から評価する—

福田 祥大¹ 島田 健永²

要 旨：経胸壁心エコー検査(TTDE)によって冠動脈左前下行枝の冠血流予備能(CFR)が測定できる。冠動脈に狭窄がない状態では CFR は冠微小循環の状態を反映する。我々の検討において受動運動である全身加速ベッドと、四肢駆血による remote ischemic conditioning は CFR を増加させることが判明した。全身加速ベッドと remote ischemic conditioning は冠微小循環を改善することで、新たな心臓リハビリテーションとして有用である可能性が示された。(J Jpn Coll Angiol 2014; 54: 67-71)

Key words: cardiac rehabilitation, coronary flow reserve, echocardiography

はじめに

心臓リハビリテーションとは、心疾患症例の基礎に存在する動脈硬化過程の進展を抑制または退行させ、疾患罹患率や死亡率を低下させることを目的としている包括的な考えである。運動療法は、心臓リハビリテーションにおいて中心的な役割を担い、心血管疾患やその危険因子である慢性疾患(高血圧や糖尿病、高脂血症など)の1次および2次予防に有用であることが広く認識されている¹⁾。しかし、整形外科疾患や脳血管疾患、呼吸器疾患による身体的機能制限をもつ症例の数も年々増加しており、このような症例では運動療法の不徹底により心血管疾患の危険性が増加することが予想される。「十分に運動療法ができない症例に、どのように運動療法を行うか」、この問題は新たに克服すべき課題である。

経胸壁心エコー検査(TTDE)を用いて、冠動脈の血流を描出し、その予備能(CFR)を算出することができる。CFRは主に冠動脈狭窄と冠微小循環に規定されるため、冠動脈に狭窄のない状態では冠微小循環を反映する。冠微小循環障害は、一部、冠動脈の血管内皮機能障害と関連し、長期の心血管予後を増悪させる。よって、TTDE

による CFR の測定は冠微小循環障害の指標として、さまざまな治療効果判定に応用されている。今回我々は、受動運動の1つである全身加速ベッドと、四肢駆血による remote ischemic conditioning が冠微小循環に与える効果を検討し、新たな心臓リハビリテーションの可能性を検討した。

冠血流予備能測定

TTDE から左前下行枝近位部の冠血流が良好に描出され、その血流速度を測定することが可能である(Fig. 1)²⁾。アデノシンやジピリダモールなどの血管拡張剤を投与することで冠微小血管を拡張させ、冠血流速の増加率、つまり CFR を測定することができる。CFR は 40~50% の冠動脈狭窄下から低下し、その後狭窄率に応じてさらに低下することから、CFR を用いて左前下行枝の有意な狭窄を診断できることが報告されている。従来、CFR の測定には冠動脈カテーテル法やポジトロン断層撮影法(PET)などが使用されてきた。しかしこれらの方法は侵襲的であり費用が高く、繰り返し行うことが困難であった。TTDE による CFR の測定は、簡便・生理的かつ非侵襲的で検査費用が安いと繰り返し施行することができる。

CFR は冠動脈狭窄と冠微小循環によって規定されるため、冠動脈に狭窄を認めない症例の CFR は主に冠微小循環障害の程度を反映すると考えられる。よって、TTDE

¹産業医科大学第2内科

²大阪市立大学大学院医学研究科循環器病態内科学
第54回日本脈管学会総会(2013年10月、東京)シンポジウム7「血管内皮機能改善のための最新治療」にて発表
doi: 10.7133/jca.14-00009

Figure 1 Transthoracic Doppler echocardiography (TTDE) image demonstrating the technique of measurement of coronary flow reserve (CFR) in the left anterior descending coronary artery (LAD). A modified foreshortened 2-chamber view is applied to explore the flow in the distal portion of the LAD (arrows). Coronary blood flow velocity is obtained at baseline and after intravenous infusion of adenosine triphosphate at a rate of 0.14 mg/kg per min for 2 min to produce hyperemia. CFR is calculated as the ratio of hyperemic to basal mean diastolic flow velocity.

による CFR の測定は、さまざまな薬剤や心血管リスクファクターが冠血流に与える影響や血行再建術後の冠微小循環障害の変化を目的とした研究に広く活用されている^{3,4)}。その際は CFR が日内変動や女性における性周期の影響を受けることを考慮しなければならない^{5,6)}。

CFR の改善を治療目標にすることは妥当なのか？この疑問を解決するため、近年、冠動脈に狭窄がない対象として、CFR で表現される冠微小循環障害と長期予後の関連が検討されている。従来、冠動脈狭窄を診断においては、CFR 2.0 がカットオフ値として一般的に用いられている。一方、Dimitrow らは、TTDE による CFR の正常値を 3.0 以上と報告している⁷⁾。しかし、臨床の場合において、冠動脈に狭窄がないにもかかわらず CFR が 2.0 と 3.0 の間を示す症例にしばしば遭遇する。これらの症例では、冠微小循環障害が存在するために CFR が低下している可能性がある。高血圧⁸⁾、糖尿病⁹⁾、慢性腎疾患¹⁰⁾、狭心症¹¹⁾などで生じる CFR 値の低下、冠微小循環障害は長期予後を悪化させることが報告されている。このことは、CFR で示される冠微小循環障害を改善することは、長期予後を改善する可能性をも示唆している。我々は受

Figure 2 Image of WBPA system, consisted of a motion platform with a gurney-like appearance, driven by a two-flywheel motor assembly. The supine subject lays on a mattress placed on the motion platform for repetitive head-to-foot movements delivered at approximately 140 cycles/min and g of $\pm 2.2 \text{ m/sec}^2$ for 45 min. The foot board for strapping the subject's feet enclosed in shoes is utilized to couple the body to the motion platform during the treatment.

WBPA, whole body periodic acceleration

動運動の 1 つである全身加速ベッドと、四肢駆血による remote ischemic conditioning が新しい心臓リハビリテーションの 1 つとなりえるか否か、冠微小循環障害への影響の観点から検討した。

全身加速ベッド

受動運動は運動療法が十分に施行できない症例において、通常の運動療法に代わる、もしくは運動療法を補完することでき、心血管疾患が予防できる可能性がある。近年登場した全身加速ベッドは、受動運動の 1 つであり、身体を長軸方向に反復性運動させ、血管の shear stress を増大させる (Fig. 2)。血管の shear stress を増大させることは運動療法の重要な効用の 1 つであり、NO の産生を増やし、eNOS を活性化する。これまでの知見では、全身加速ベッドは動物実験で心筋血流量を増大させることが確認されている¹²⁾。Rokutanda らは、下肢動脈の血流を遮断したマウスに全身加速ベッドを行い、血管新生への有用な効果を確認した¹³⁾。Matsumoto らは全身加速ベッドを 4 週間 (合計 20 回) 行うことで、上腕動脈血流依存性血管拡張反応 (FMD) が改善することを報告した¹⁴⁾。Miyamoto らは、虚血性心疾患症例を対象に 4 週間の全身加速ベッドを行い、その前後で運動負荷心筋シンチグラムを施行した。その結果、全身加速ベッドにより運動耐用能、心筋虚血、心機能がいずれも改善した¹⁵⁾。我々は、45 分間の加速ベッドを単回施行し、全身加速

ベッドが冠微小循環に与える急性効果を検討した。冠動脈疾患を有する20例を対象に、うち8名では冠動脈に有意な狭窄を認めた。全身加速ベッドを施行した結果、CFRは全身加速ベッド直後に改善することを確認した(2.8 ± 0.7 to 3.1 ± 0.8 , $p < 0.001$)¹⁶⁾。この効果は冠動脈に有意な狭窄を有する症例でも同等であった。これらの所見は、全身加速ベッドが末梢血管だけでなく、心筋微小循環にも有益な効果をもたらし、心臓リハビリテーションの一環として応用可能であることを示している。

Remote ischemic conditioning

心筋梗塞や狭心症などの虚血性心疾患では、冠動脈に狭窄や閉塞が生じ、心筋虚血が生じている。これまでの報告によって、短期間の心筋虚血状態を経験することによって、狭心症や心筋梗塞の程度が軽減するという現象が知られており、この現象は「ischemic preconditioning」と呼ばれている¹⁷⁾。しかし、このischemic preconditioning効果を臨床において再現するためには、カテーテルによる侵襲的な処置が必要となり、幅広く臨床応用することができなかった。

Remote ischemic conditioningとは、非虚血部位の一過性虚血が虚血部位の組織障害を軽減するという概念である¹⁸⁾。多くの報告では、両上肢を200 mmHgで5分間駆血、5分間解除を4回繰り返すことでremote ischemic conditioningが施行されている。この方法は非侵襲的で患者への負担が少ないためさまざまな心疾患への応用が可能である。心筋梗塞急性期¹⁹⁾、心疾患・非心疾患の術後²⁰⁾、冠血行再建術後²¹⁾などにおけるremote ischemic conditioningの心保護作用が報告されている。さらに、血管内皮機能を改善し^{22, 23)}、炎症性サイトカインを抑制することが知られている^{24, 25)}。一方、これらの因子(血管内皮機能、炎症性サイトカイン)は慢性心不全と共通の増悪因子である。そこで我々はremote ischemic conditioningが慢性心不全症例に有益な効果を与えることができると仮定し、以下の検討を行った。血行動態の安定している慢性心不全患者10名を対象として、1週間1日2回remote ischemic conditioningを施行し、その前後でTTDEによるCFR測定を行った。本検討においても、上述したように両上肢の駆血によってremote ischemic conditioningを行った。結果、CFRは 1.9 ± 0.4 から 2.3 ± 0.7 へ有意に改善した($p < 0.05$)。この研究にあたり、我々は四肢駆血によるremote ischemic conditioningを簡便に行える機器を開発した(**Fig. 3**)。ボタンを押すと血圧カフが自動で5分間駆血、5分間解除を4回繰り返すようにプログラムされて

Figure 3 Our custom-made RIC device. Two blood-pressure cuffs (arrows) are connected to the body of the system. Four cycles of inflation and deflation of the blood pressure cuff are programmed in the system, which enables automatic RIC treatment. RIC, remote ischemic conditioning

いる。この機器を用いれば自宅で容易にremote ischemic conditioningを行うことができる。

おわりに

人口の高齢化や医療の発展によって、複数の疾患を合併する症例は増加している。これらの症例では十分に心臓リハビリテーション、とくに運動療法が施行できない。全身加速ベッドとremote ischemic conditioningは冠微小循環障害を改善することで、新たな心臓リハビリテーションの1つとなりえる可能性がある。

利益相反

著者全員が利益相反はありません。

文 献

- 1) Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al: Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007; **116**: 1094–1105
- 2) Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al: Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by Doppler echocardiography: comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998; **32**: 1251–1259
- 3) Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al: Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young

- adults. *JAMA* 2001; **286**: 436–441
- 4) Kubo T, Fukuda S, Hirata K, et al: Comparison of coronary microcirculation in female nurses after day-time versus night-time shifts. *Am J Cardiol* 2011; **108**: 1665–1668
 - 5) Hirata K, Shimada K, Watanabe H, et al: Modulation of coronary flow velocity reserve by gender, menstrual cycle and hormone replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1879–1884
 - 6) Fukuda S, Shimada K, Maeda K, et al: Circadian variation in coronary flow velocity reserve and its relation to α 1-sympathetic activity in humans. *Int J Cardiol* 2012; **157**: 216–220
 - 7) Dimitrow PP, Galderisi M, Rigo F: The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2005; **3**: 18
 - 8) Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, et al: Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2012; **97**: 1758–1765
 - 9) Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, et al: Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007; **50**: 1354–1361
 - 10) Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, et al: Prognostic value of coronary flow reserve on long-term cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2013; **112**: 928–932
 - 11) Nakanishi K, Fukuda S, Shimada K, et al: Impaired coronary flow reserve as a marker of microvascular dysfunction to predict long-term cardiovascular outcomes, acute coronary syndrome and the development of heart failure. *Circ J* 2012; **76**: 1958–1964
 - 12) Adams JA, Mangino MJ, Bassuk J, et al: Regional blood flow during periodic acceleration. *Crit Care Med* 2001; **29**: 1983–1988
 - 13) Rokutanda T, Izumiya Y, Miura M, et al: Passive exercise using whole-body periodic acceleration enhances blood supply to ischemic hindlimb. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**: 2872–2880
 - 14) Matsumoto T, Fujita M, Tarutani Y, et al: Whole-body periodic acceleration enhances brachial endothelial function. *Circ J* 2008; **72**: 139–143
 - 15) Miyamoto S, Fujita M, Inoko M, et al: Effect on treadmill exercise capacity, myocardial ischemia, and left ventricular function as a result of repeated whole-body periodic acceleration with heparin pretreatment in patients with angina pectoris and mild left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2011; **107**: 168–174
 - 16) Fukuda S, Shimada K, Kawasaki T, et al: “Passive exercise” using whole body periodic acceleration: effects on coronary microcirculation. *Am Heart J* 2010; **159**: 620–626
 - 17) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; **74**: 1124–1136
 - 18) Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, et al: Regional ischemic ‘preconditioning’ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; **87**: 893–899
 - 19) Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, et al: Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; **375**: 727–734
 - 20) Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P, et al: Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2013; **382**: 597–604
 - 21) Hoole SP, Heck PM, Sharples L, et al: Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 2009; **119**: 820–827
 - 22) Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, et al: Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; **285**: H579–588
 - 23) Loukogeorgakis SP, Panagiotidou AT, Broadhead MW, et al: Remote ischemic preconditioning provides early and late protection against endothelial ischemia-reperfusion injury in humans: role of the autonomic nervous system. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 450–456
 - 24) Harkin DW, Barros D’Sa AA, McCallion K, et al: Ischemic preconditioning before lower limb ischemia—reperfusion protects against acute lung injury. *J Vasc Surg* 2002; **35**: 1264–1273
 - 25) Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, et al: The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics* 2004; **19**: 143–150

Whole Body Periodic Acceleration and Remote Ischemic Conditioning as New Modalities for Cardiac Rehabilitation: Insights from Coronary Flow Reserve

Shota Fukuda¹ and Kenei Shimada²

¹ Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health,
School of Medicine, Kitakyushu, Japan

² Department of Internal Medicine and Cardiology, Osaka City University School of Medicine, Osaka, Japan

Key words: cardiac rehabilitation, coronary flow reserve, echocardiography

Recent advances in transthoracic Doppler echocardiography (TTDE) allow for noninvasive, physiological assessment of coronary flow reserve (CFR) in the left anterior descending coronary artery. CFR has been considered as a physiological index of coronary microcirculation in the absence of epicardial coronary narrowing. We demonstrated that whole body periodic acceleration (WBPA) as a passive exercise and remote ischemic conditioning (RIC) whereby repeated brief episodes of ischemia at a site distant from the heart increased CFR values, indicating the potential of WBPA and RIC as new devices for cardiac rehabilitation.

(J Jpn Coll Angiol 2014; **54**: 67–71)