心臓リハビリは冠動脈疾患患者の長期予後を改善するか？

長山 雅俊

Masatoshi Nagayama: Does the cardiac rehabilitation improve the long term prognosis of the patient with coronary artery disease? J Jpn Coron Assoc 2015; 21: 38-42

I. はじめに

急性心筋梗塞をはじめとする急性冠症候群は、急性期冠血行再建療法の登場により、その急性期予後は著しく改善した。しかしながら、局所治療であるカテーテル治療のみでは、長期予後改善効果は十分ではない。長期予後の改善には薬物治療に加え、運動療法、食事指導、生活指導、ストレス管理などの包括的な介入が重要である。この包括的な介入こそが包括的心臓リハビリテーション(以下、心リハ)であり、その予後改善効果には様々なエビデンスが報告されている。また、虚血性心疾患は予防が可能な疾患群である。一次予防としての心リハの重要性は、二次予防に劣るものではない。本稿では心リハの有用性のエビデンスを中心に述べる。

II. 運動療法の身体効果

心リハは、急性心筋梗塞発症後の患者管理の手法として発展してきた学問である。その原則は、長期臥床が身体ばかりではなく、心理・社会的にも deconditioning(脱調節状態)を引き起こすこと、そして適切な心リハビリテーションが deconditioning を reconditioning(再調節)することができるなど、長期臥床の弊害と運動療法の有効性を説いたものである¹⁾。日本循環器学会や日本心臓リハビリテーション学会など、9つの学会の合同研究班による「心血管疾患における心リハビリテーションに関するガイドライン」では、運動療法の身体効果を Table 1 のようにまとめている²⁾。その一方、再発予防を目的とした心リハビリテーションでは、運動療法だけでは不十分であり、患者教育や栄養指導など、包括的な介入の重要性が強調されている。

III. 冠動脈疾患の一次予防効果

冠動脈疾患に対する一次予防手段として運動の有効性

は確立されている³⁾。The Harvard Alumni Health Study は、運動と虚血性心疾患を初めとした生活習慣病との関連について、長期にわたって調査を重ねている前向きコホート研究である。1万7千人あまりの対象者の検討から、1週間に 2000 kcal 以上のエネルギー消費を伴う身体活動・運動を行った人は、それよりも少ないエネルギー消費の人よりも総死亡、心血管および呼吸器疾患による死亡が4分の1から3分の1リスクが低いことを報告している⁴⁾。また、Lee らは、一週間におよそ 500 キロカロリー未満のエネルギー消費量しかない人と比べ、500~1000 kcal, 1000~2000 kcal, 2000~3000 kcal, 3000 kcal 以上の消費量の人、虚血による心事故発生の危険率が 0.90, 0.81, 0.80, および 0.81 と有意に低値であったと報告している⁵⁾。

IV. 狭心症の予後改善効果

「心血管疾患における心リハビリテーションに関するガイドライン」ではクラス I として、冠動脈疾患患者への予後改善を目的とした心リハの実施は推奨される、としている。Ornish ら⁶⁾は中等度から重度の冠動脈病変を有する 48 人を、介入群(野菜中心の低脂肪食、禁煙、ストレスコントロール、中等度の運動)と対照群に分け、1年後の冠動脈造影を評価したところ、介入群における平均冠動脈狭窄度は、40%から 37.8%に退縮した一方、対照群では 42.7%から 46.1%へ悪化した。介入群の 82%で平均の冠動脈狭窄が退縮したと報告している⁷⁾。一方、1992年にドイツの Schuler ら⁸⁾は、冠動脈造影によって確定診断された 113 例の安定狭心症患者を無作為に運動療法+低脂肪食ダイエット群と通常治療群に分け、1年後に冠動脈造影を再検した結果、最小血管径を呈した病変は、運動療法+低脂肪食ダイエット群で 20%が進展、50%は不変であったが、残りの 30%に退縮を認めたと報告している。一方、通常治療群では 42%の例が進展し、54%が不変、退縮が認められたのは 4%のみであった(Fig. 1)。この両研究は、高脂血症治療薬非投与下での研究であり、スタチンの予後改善効果が証明されている現代では不可能な研究プロトコルであり、

日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院循環器内科
(〒183-0003 東京都府中市朝日町 3-16-1)
doi: 10.7793/jcoron.21.002

Table 1 運動療法の身体効果(文献2より一部改変)

項 目	内 容	ランク
運動耐容能	最高酸素摂取量増加	A
	嫌気性代謝閾値増加	A
症 状	心筋虚血閾値の上昇による狭心症発作の軽減	A
	同一労作時の心不全症状の軽減	A
呼 吸	最大下同一負荷強度での換気量減少	A
	最大下同一負荷強度での心拍数減少	A
心 臓	最大下同一負荷強度での心仕事量(二重積)減少	A
	左室リモデリング抑制	A
	左室収縮機能を増悪せず	A
	左室拡張機能改善	B
	心筋代謝改善	B
	冠狭窄病変の進展抑制	A
冠 動 脈	心筋灌流の改善	B
	冠動脈血管内皮依存性、非依存性拡張反応の改善	B
中心循環	最大動静脈酸素較差の増大	B
	安静時、運動時の総末梢血管抵抗減少	B
末梢循環	末梢動脈血管内皮機能の増大	B
	CRP、炎症性サイトカイン減少	B
炎症性指標	ミトコンドリアの増加	B
	骨格筋酵素活性の増大	B
骨 格 筋	骨格筋毛細管密度の増加	B
	II型からI型への筋線維型の変換	B
冠危険因子	収縮期圧の低下	A
	HDL コレステロール増加、中性脂肪減少	A
	喫煙率減少	A
	交感神経緊張の低下	A
自律神経	副交感神経緊張亢進	B
	圧受容体反射感受性の改善	B
血 液	血小板凝集能低下	B
	血液凝固能低下	B
予 後	冠動脈性事故発生率の減少	A
	心不全増悪による入院の減少	A (CAD)
	生命予後の改善(全死亡、心臓死の減少)	A (CAD)

A: 証拠が十分であるもの, B: 報告の質は高いが報告数が十分でないもの

CAD: 冠動脈疾患

極めて重要な研究である。また Ornish らは、5 年間の生活習慣修正介入試験において、介入群では狭心症の症状が改善し、冠動脈狭窄度は介入群では 41.3% から 1 年目 38.5%, 5 年目 37.3% へと減少、対照群では 40.7% から 1 年目 42.3%, 5 年目 51.9% と有意に増加し、介入群との間に有意差を認めている。2003 年にはテキサスの Gould らが、409 人の安定冠動脈疾患の患者に Gould Guideline への参加を呼びかけ、2 年後の局所心筋血流と 5 年間の心事故発生率を検討している⁹⁾。この Gould Guideline は、十分なスタチンを投与の上、野菜中心の超低脂肪食(総カロリーに対する脂質の比率を 10% 未満)、低コレステロール・低糖質食と運動や禁煙、ストレス管理を中心としたプログラムである。彼らは参加者をその管理状態により、良好群、不良群、中間群の 3 群に分けて検討したところ、良好群では PET で評価した心筋局所の血流改善がよく、5 年間の心事故発生は明らかに少なかった(Fig. 2)と報告している。Hambrecht ら¹⁰⁾は、安定狭心症に対して、ステント治療と運動療法を中心とした心リハのどちらが有効かを検討し

ている。101 名の安定狭心症患者を運動療法群と冠動脈インターベンション(ステント)群とに無作為に割り付けして、運動療法群には毎日 20 分間の自転車エルゴメータによる運動療法を施行した。その結果、6 ヶ月後の自覚症状の変化には差を認めず、12 ヶ月後の運動能力は、運動療法群でのみ有意に改善していた。また、12 ヶ月間における心血管事故(心死亡、脳卒中、冠動脈バイパス術、PCI、急性心筋梗塞、不安定狭心症、狭心症の悪化による入院)回避率では運動療法群の方が PCI 群よりも有意に良好であった(運動療法群 88% vs. PCI 群 70%, $p=0.023$)。心事故の内訳としては、不安定狭心症となり PCI となった例と狭心症の悪化による入院が PCI 群で多かったが、その原因は前回の PCI 施行部の再狭窄ではなく、多くは新規冠動脈病変の出現によるものであった。また、医療経済効果として、労作狭心症重症度分類である CCS 分類の 1 段階の改善を得るための医療費が運動療法群で有意に低い(\$3,429 vs. \$6,956, $p<0.001$)という結果であった。すなわち、安定狭心症に対する運動療法は、QOL 改善、心事故抑制効果、医

Fig. 1 運動と低脂肪ダイエットが冠動脈硬化性病変の進展に対する効果 (文献7より改変)

療費抑制効果においてPCIに有意に優れたという結果であった。Hambrechtら¹¹⁾は、1週間の余暇活動エネルギー消費量と冠動脈病変との関係も検討しており、退縮例でのエネルギー消費量は週に2200 kcal程度であり、一次予防に必要なエネルギー消費量とほぼ同じであることを明らかにしている。

V. 冠動脈インターベンション後の予後改善効果

Berardinelliら¹²⁾は、急性心筋梗塞後含む冠動脈インターベンション術後(POBAまたはBMS)の患者を6ヵ月間の運動療法実施群と非実施群に無作為割り付けし、運動療法群では33ヵ月後までの心事故回避率および再入院回避率が有意に良かったと報告している。また、羽田ら¹³⁾は、ベアメタルステント留置後の患者148名を対象に、無作為割り付けにより運動療法の効果を7ヵ月の時点で検討している。再狭窄率は運動療法群20.2%で、対照群の37.5%と比べて有意に低く、またステント留置部の最小狭窄径は運動療法群 2.23 ± 0.28 mmに対し、対照群では 1.73 ± 0.36 mmと有意に運動療法群が大であったと報告している。ステント内再狭窄は通常の動脈硬化による狭窄とは異なることから、再狭窄防止の機序としては、shear stress増大による非障害内皮からの一酸化窒素由来の血管拡張、酸化ストレスの軽減や内膜平滑筋の進入の抑制、血液粘張性の減少などが考えられている¹⁴⁻¹⁶⁾。近年、DESの登場により、ステント内再狭窄は激減しているが、冠動脈ステント留置後の再発は、治療後1年間の再発は再狭窄によるものと、新規病変によるものに差はないが、1年後以降は徐々に新規病変による再発が多くなってくることが知られており、慢性期での再発はDESを選択したからといって逃れられない¹⁷⁾。

VI. 冠動脈バイパス術後の予後改善効果

心リハの予後改善効果における検討で、急性心筋梗塞を含まない冠動脈バイパス術後単独の症例で検討した報告

Fig. 2 Gould Guideline 遵守状況別
心事故(死亡, 心筋梗塞, PCI, CABG)発生率
(文献9より改変)

は少ない。Hedbäckら¹⁸⁾は術後に包括的な心リハプログラムに参加することによって、10年後の無事故生存率が有意に少なかったことを報告している(心リハ群: 対照群=20.4%:46.9%)。また、Packら¹⁹⁾は846例のバイパス術後患者における心リハの10年間の予後調査をしているが、心リハに参加することによって全死亡は46%減少し、心リハの効果は年齢や性、糖尿病の有無、陳旧性心筋梗塞の有無とは独立したものであった。

VII. 心筋梗塞後の予後改善効果

心筋梗塞についての予後改善効果については以前から数多く報告されている。最もエビデンスレベルの高い報告は2004年にTaylorらから報告された48編の無作為割り付け試験における8940例を対象としたメタアナリシスで、運動療法を主体とした心リハにより、急性心筋梗塞患者の総死亡率が心リハに参加しない通常治療と比べ20%低下($p=0.005$)、心死亡率が26%低下($p=0.002$)することが報告されている。非致死性心筋梗塞発症も21%減少したが、残念ながら有意差はなかった($p=0.15$) (Fig. 3)²⁰⁾。また、同年Wittらは、1821例の心筋梗塞患者を平均6.6年追

Fig. 3 心臓リハビリテーションの予後改善効果²⁰⁾
48編の無作為割り付け試験のメタアナリシス

Fig. 4 心筋梗塞後の心臓リハビリテーションの効果
心リハを行った例と行わなかった例との生命予後比較
1821例の心筋梗塞患者における心リハの参加の有無での予後と比較したところ、心リハ参加群では死亡は56%、心筋梗塞再発は28%減少した。
(破線はミネソタ州の予測生存曲線)
(文献21より改変)

跡し、心リハへの参加の有無での予後と比較したところ、3年生存率は心リハ参加群で95%、不参加群で64%と心リハ参加群で有意に良好であり、心リハに参加することにより死亡は56%、心筋梗塞再発は28%減少させる効果があったと報告した(Fig. 4)²¹⁾。その後も予後改善効果については数多く報告されている。予後改善の機序は、①運動療法により交感神経活動の抑制と副交感神経活動の亢進が得られ、それが心室細動閾値を上昇させ、突然死のリスクを減らすこと、②高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙などの冠危険因子の是正の結果により、冠動脈プラークの安定化から急性冠症候群の発症を防ぐこと、③さらに運動療法は冠動脈内皮機能の改善から冠予備能を高めることによって心筋虚血閾値を高めることなどが有力である。

VIII. おわりに

以上のように、冠動脈疾患に対する運動療法を中心とした心臓リハビリテーションの効果は既に確立されていると言っても過言ではない。PCIやCABGはあくまでも冠動脈狭窄に対する局所治療であり、冠危険因子や生活習慣を改善しないかぎり、再発する可能性が極めて高いと言える。運動療法の導入や継続は薬を飲むように必ずしも容易ではないが、医師自らがその重要性をよく理解し、患者に分かりやすく、確信と誠意を持って、心リハへの参加勧めることも重要な医療技術である。

本論文に関して、開示すべき利益相反関係は無い。

文 献

- 1) Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al: Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation* 1968; **38**(5 Suppl): VIII1-78
- 2) 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(2012年改訂版, 班長 野原隆司) 運動療法の有用性とその機序[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf]
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン：虚血性心疾患の一次予防ガイドライン. *Jpn Circ J* 2001; **65**(5 Suppl): 999-1065
- 4) Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, et al: Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; **314**: 605-613
- 5) Lee IM, Paffenbarger RS: Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity: The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 293-299
- 6) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al: Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. *Lancet* 1990; **336**: 129-133
- 7) Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, et al: Regular physical exercise and low-fat diet: Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; **86**: 1-11
- 8) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; **280**: 2001-2007
- 9) Sdringola S, Nakagawa K, Nakagawa Y, et al: Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 263-272
- 10) Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, et al: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: A randomized trial. *Circulation* 2004; **109**: 1371-1378
- 11) Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al: Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; **22**: 468-477
- 12) Belardinelli R, Paolini I, Cianci G, et al: Exercise training intervention after coronary angioplasty: The ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1891-1900
- 13) 羽田龍彦, 玉井秀夫, 武田晋作, 他: スtent治療後の運動療法. *心臓リハビリテーション* 2000; **6**: 66-70
- 14) Williams MA, Fleg JL, Ades PA, et al: Secondary prevention of

- coronary heart disease in the elderly (with emphasis on patients > or=75 years of age): An American Heart Association scientific statement from the Council on Clinical Cardiology Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. *Circulation* 2002; **105**: 1735–1743
- 15) Bernstein RD, Ochoa FY, Xu X, et al: Function and production of nitric oxide in the coronary circulation of the conscious dog during exercise. *Circ Res* 1996; **79**: 840–848
 - 16) Kubo H, Yano K, Hirai H, et al: Preventive effect of exercise training on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Jpn Circulation J* 1992; **56**: 413–421
 - 17) Cutlip DE, Chhabra AG, Baim DS, et al: Beyond restenosis: Five-year clinical outcomes from second-generation coronary stent trials. *Circulation* 2004; **110**: 1226–1230
 - 18) Hedbäck B, Perk J, Hornblad M, et al: Cardiac rehabilitation after coronary artery bypass surgery: 10-year results on mortality, morbidity and readmissions to hospital. *J Cardiovasc Risk* 2001; **8**: 153–158
 - 19) Pack QR, Goel K, Lahr BD, et al: Participation in cardiac rehabilitation and survival after coronary artery bypass graft surgery: A community-based study. *Circulation* 2013; **128**: 590–597
 - 20) 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* 2004; **116**: 682–692
 - 21) Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, et al: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 988–996