

運動療法の効果に関する EBM (STENT vs. Exercise; PET Study など)

長山 雅俊

Nagayama M: **The evidence about the effectiveness of the exercise training for the patients with ischemic heart disease (STENT vs. Exercise; PET Study etc).** J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 40-44

I. はじめに

近年、心筋梗塞急性期の冠血行再建や低侵襲冠動脈バイパス術の普及により、心臓リハビリテーション（以下、心リハ）も大きく変ってきた。入院中予後は著しく良くなった反面、入院期間も短縮されたため、ともすれば何の介入もないまま、1週間程度の入院期間で退院日を迎えることも多い。また、狭心症に対する冠動脈形成術では、日帰りで行う施設もあるなど、さらにその傾向は強い。しかしながら、冠血行再建術は冠動脈病変に対する局所治療であり、急性期治療の効果は絶大である反面、長期予後は必ずしも良くない。本稿では冠動脈疾患についての運動療法を中心とした心リハについてのエビデンスをまとめ、冠動脈疾患に対する包括的介入の重要性について解説する。

II. 身体活動の冠動脈疾患一次予防効果

これまでの多くの疫学研究により、日常生活において運動習慣を有し身体活動度が高い人は冠動脈疾患の発症リスクが低いことが報告されている。そのなかでも The Harvard Alumni Health Study（ハーバード卒業生の健康に関する研究）は、運動と虚血性心疾患をはじ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。その成果は現在まで多くの論文によって報告されているが、1986年には17,000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1/4~1/3リスクが低いことを報告している¹⁾。また、虚血性心疾患に関する最も新しい報告では、1週間に2100 kJ未満のエネルギー消費量しかない人と比べ、2100~4199, 4200~8399, 8400~12,599, 12,600 kJ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²⁾。すなわち、日常生活における身体活動度が低いことは、それ自体が重要な冠危険因子ということができ、運動習慣が冠動脈疾患の一次予防に有効であることは確立した事実である。

III. 虚血性心疾患における心リハの効果

1. 心筋梗塞の予後改善効果

心筋梗塞についての予後改善効果についての報告も多い。包括的リハビリテーションについてのメタアナリシスでは、心血管系死亡が20~25%減少し（図1）、運動療法単独でも15%減少することが明らかとなっており^{3,4)}、また冠動脈イベントの低下も認められている⁵⁾。最近の報告では、48編の無作為割付け試験における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（ $p=0.15$ ）⁶⁾。その他、1821例の心筋梗塞患者における心リハへの参加の有無での予後を比較したところ、心リハ参加群では死亡は56%、心筋梗塞再発は28%減少したという驚くべき効果が報告された（図2）⁷⁾。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⁸⁾、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、高脂血症、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生を防ぐこと⁹⁾、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^{10,11)}などが有力である。また、左室機能障害を伴う虚血性心疾患を中心とした慢性心不全患者への1年間の運動療法が心不全悪化による再入院や心臓死を有意に減少させたという報告^{12,13)}もあり、適切な運動療法が施行された場合、心不全を伴う症例においてもその有用性が期待できることが示唆されている。

2. 運動耐容能への効果

心疾患患者における運動耐容能低下は、心機能低下に基

財団法人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)

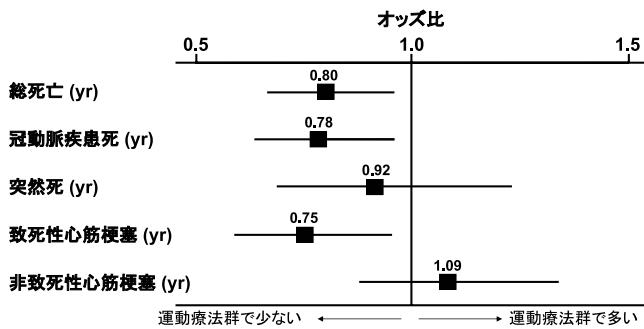


図1 運動療法が心筋梗塞患者の予後に及ぼす影響 (メタアナリシス) (O'Connor GT, et al: Circulation 1989; 80: 234-244⁴⁾ より引用改変)

4554名の心筋梗塞後患者を対象とした、22の無作為割付け前向き研究のメタアナリシスの結果、3年間の観察で、総死亡、冠動脈疾患死、致死性心筋梗塞の発生において20~25%の減少効果認められた。

づく循環障害によるものばかりでなく、過度の安静や身体活動量の低下によるディコンディショニングによる骨格筋の機能障害などが原因となっている。すなわち、心疾患患者は心臓が悪い以上に、身体機能が悪いという特徴を有している。心疾患患者に適切な運動療法がなされた場合のトレーニング効果は、最高酸素摂取量を15~25%増加させることが期待できる。また、トレーニング開始時の運動能力が乏しい症例ほど、トレーニング効果が期待でき、臨床の現場では最高酸素摂取量が2倍以上に伸びる例を経験することもある。運動療法による運動耐容能改善の機序は、運動療法により心機能そのものが良くなるという、いわゆる中枢効果はあまり期待できないという見解が強い。運動筋における毛細管密度の増加やミトコンドリアおよびその酵素活性の変化が好氣的代謝の改善を促し、さらに血管内皮機能の改善から運動時の骨格筋血流増加反応を良くする¹⁴⁾という末梢効果が運動耐容能改善の機序の主体だとされる。健常者であっても心疾患やその他の疾患を有する患者であっても、身体能力を1METs増加させることによって生命予後を10~20%改善することができるという報告が

あるが¹⁵⁾、運動耐容能を増加させることはQOLを良くすることばかりでなく、生命予後をも改善させることが証明されている。

3. 冠循環への効果

心疾患患者への運動療法は心臓への中核効果が期待できないというが、運動療法は冠動脈疾患患者の狭心症閾値を上昇させ、狭心症状を改善することが知られている。以前は運動による一時的な心筋虚血が血管新生を刺激し、側副血行路の発育を促すことが期待されていたが、これに関しては一定の見解が得られていない。しかしながら、心臓核医学検査で評価すると運動療法により心筋灌流が改善することが証明されている¹⁶⁾。また、運動療法を中心とした包括的な介入によって、冠動脈硬化が退縮するといういくつかの興味深い報告が散見される。いずれも運動療法と食事療法により、介入群において冠動脈狭窄の進行例が少なく、冠動脈硬化の退縮が介入群にのみ認められている¹⁷⁻¹⁹⁾。

IV. Hambrechtらの興味深い業績

ドイツ東部に位置するライプツヒ大学心臓センターのHambrechtらのグループは、1991年以降、虚血性心疾患に対する運動療法の効果を様々な角度から検討し、多くの興味深い報告を繰り返している。

1. 冠動脈狭窄病変の進行の抑制および退縮

1990年以前には一度でき上がった冠動脈硬化は、進展することはあっても退縮することは極めて稀であるというのが定説であった。それを打ち破ったのが、1992年に同グループのSchulerが報告した以下のような論文である²⁰⁾。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とに分け、運動療法+低脂肪食ダイエット群には、毎週最低2時間の運動療法への参加と1日20分のホームエクササイズを義務づけ、食事療法はAHA (American Heart Association) の勧告 phase 3 を厳守させるが高脂血症治療薬は服用させないというプロトコルであった。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

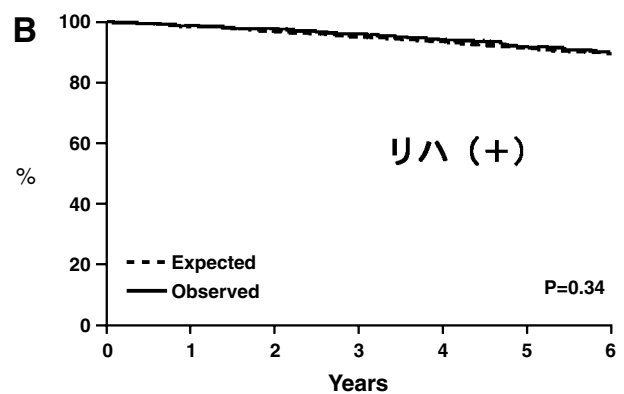
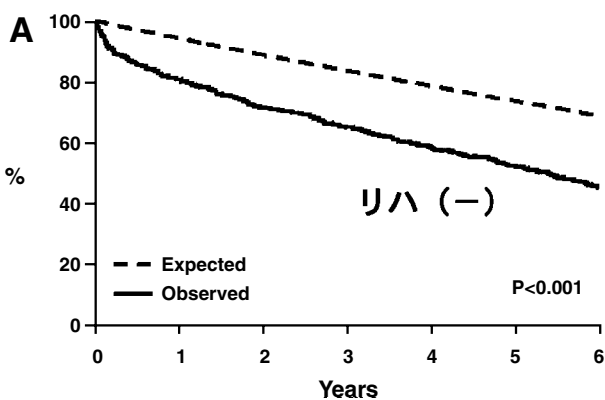


図2 心筋梗塞後の心臓リハビリテーションの効果 (Witt BJ, et al: J Am Coll Cardiol 2004; 44: 988-996⁷⁾ より引用改変) 心リハを行った例と行わなかった例との生命予後比較 (破線はミネソタ州の予測生存曲線)

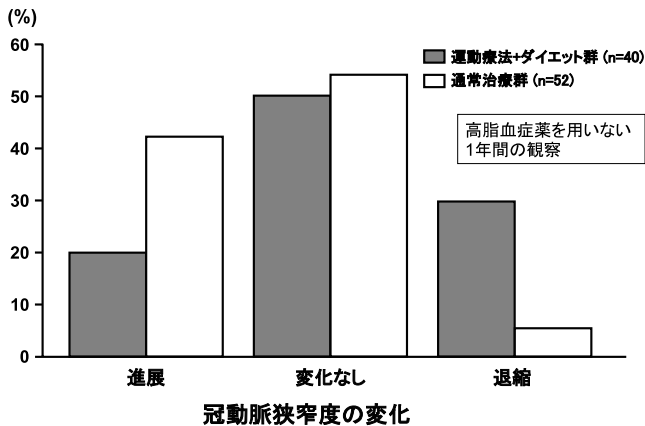


図3 運動と低脂肪食が冠動脈硬化性病変の進展に対する効果 (Schuler G, et al: Circulation 1992; 86: 1-11²⁰⁾ より引用改変)

運動療法+低脂肪食グループで23%が進展、45%は不変であったが、残りの32%に退縮を認めた。一方、通常治療群では48%もの例が進展し、35%が不変、退縮が認められたのは17%のみであった(図3)。すなわち、通常治療群では冠動脈狭窄病変の進行を抑制させることは困難であり、逆に運動療法+低脂肪食グループでは多くの例に狭窄病変の退縮が期待できることを証明したわけである。また、冠動脈造影上狭窄病変の変化が認められないにもかかわらず、運動負荷心筋血流シンチにおける冠灌流に明らかな改善を認める例が存在した。その原因は当然、冠側副血行路の発達が予想され、同グループのNiebauerらが検証したが²¹⁾、運動療法の有無によって冠側副血行路の発達には差がなく、冠動脈狭窄度の進展や退縮にのみ関連したという結果であった。また、Niebauerらは上記113例の6年後の冠動脈病変を追跡しているが、運動療法+低脂肪食グループでは通常治療群に比べ、有意に冠動脈硬化性病変の進展が遅いという結果であった($p < 0.0001$)¹⁸⁾。サブスタディとして、6年後にも冠動脈病変の退縮が認められた例では、 1784 ± 384 kcal/週(おおよそ1週間に4時間程度の中等度有酸素運動に相当)のエネルギー消費が運動によってなされていた。

2. 血管内皮機能の改善

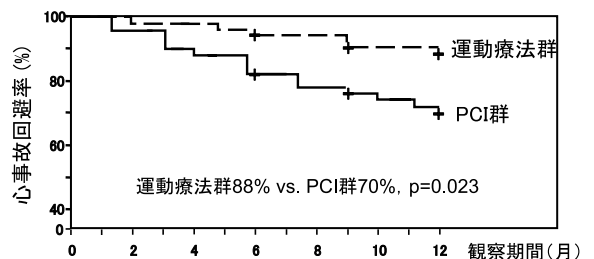
運動療法を行った例のうち、冠動脈硬化が進展している例においても核医学検査などでの冠灌流の改善が認められることから、冠動脈硬化の退縮や冠側副血行路の発達以外にもう一つの重要な機序として、冠動脈内皮機能にも注目されるようになった。彼らは19名の狭心症患者を無作為に運動療法群とコントロール群に分け、アセチルコリンによる冠灌流の評価を血管内ドップラー流量計を用いて計測し、QCA (quantitative coronary angiography) による心外膜側の冠動脈血管径を評価した結果、4週間後には運動療法群でのみ両者の有意な改善を認めている²²⁾。引き続き、さらにユニークな研究が行われている。冠動脈バイパス術を予定している狭心症患者を運動療法群とコントロー

ル群とに分け、4週間後に手術時に使用しない部位の内胸動脈切片を採取し検討したところ、運動療法群では内胸動脈の一酸化窒素合成酵素(NOS)がmRNAおよび蛋白レベルで有意に増加していることが観察された。また、同時に測定された内胸動脈の血流速度から、アセチルコリンによる内皮依存性血流増加反応の改善が確認されている²³⁾。

以上より、彼らは安定狭心症患者に対する運動療法の効果は確実に存在し、その機序として、冠動脈硬化の進展の抑制と退縮および血管内皮機能の改善が重要であることを証明した。

3. STENT vs. Exercise ; 安定狭心症に対する治療はどちらが有効か? (PET study²⁴⁾)

それでは実際に狭心症に対する運動療法はどの程度有効であろうか。近年における狭心症治療は、確実にPCIに向いており、運動療法はあくまでもサブとしての役割程度としか考えられていない。Hambrechtらは²⁴⁾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(PCI, スtent)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カ月後の自覚症状の変化には差を認めず、12カ月後の運動能力は、運動療法群でのみ有意に改善していた。また、12カ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%, $p = 0.023$) (図4)。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(\$3429 vs. \$6956, $p < 0.001$)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。



PCI群	50	41	35
運動療法群	51	48	45

図4 STENT vs. 運動療法; 安定狭心症に対する治療はどちらが有効か? (Hambrecht R, et al: Circulation 2004; 109: 1371-1378²⁴⁾ より引用改変)

V. 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い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限り、再発する可能性が極めて高いといえる。多くの医療者は感覚的にはそれに気づきながらも、実際の診療に運動療法や患者教育を導入できないでいるのは、それを必須な治療であると真に考えていないからに他ならない。運動療法は導入や継続が必ずしも容易ではなく、一方、不安定狭心症をはじめとする重症例では冠血行再建が明らかに優る。現代における冠動脈疾患に対する理想的な治療戦略は、冠血行再建プラス包括的介入による心臓リハビリテーションであり、両者の利点を上手に組み合わせたコンビネーションが最も有効であろう。

文 献

- 1) Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC: Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; **314**: 605-613
- 2) Lee IM, Paffenbarger RS Jr: Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 293-299
- 3) Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, Rimm AA: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; **260**: 945-950
- 4) O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM, Paffenbarger RS Jr, Hennekens CH: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; **80**: 234-244
- 5) Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H, Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL: Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 1992; **86**: 340-344
- 6) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N: 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
- 7) Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, Killian JM, Meverden RA, Allison TG, Reeder GS, Roger VL: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 988-996
- 8) Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A: Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized, controlled study. *Circulation* 2000; **102**: 2588-2592
- 9) Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, Ades PA, Berra K, Blumenthal JA, Certo CM, Dattilo AM, Davis D, DeBusk RF, et al: Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clin Pract Guidel Quick Ref Guide Clin* 1995; **17**: 1-23
- 10) Froelicher V, Jensen D, Genter F, Sullivan M, McKirnan MD, Witztum K, Scharf J, Strong ML, Ashburn W: A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* 1984; **252**: 1291-1297
- 11) Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Grunze M, Methfessel S, Hauer K, Kubler W: Myocardial perfusion and regression of coronary artery disease in patients on a regimen of intensive physical exercise and low fat diet. *J Am Coll Cardiol* 1992; **19**: 34-42
- 12) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A: Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; **99**: 1173-1182
- 13) Pina IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, Fletcher BJ, Fleg JL, Myers JN, Sullivan MJ; American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention: Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; **107**: 1210-1225
- 14) Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G: Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; **98**: 2709-2715
- 15) Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; **346**: 793-801
- 16) 李 林雪, 野原隆司ほか: 慢性冠動脈疾患に対する長期集団運動療法効果の評価。呼と循 1996; **44**: 745-752
- 17) Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, Brown SE, Gould KL, Merritt TA, Sparler S, Armstrong WT, Ports TA, Kirkeeide RL, Hogeboom C, Brand RJ: Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; **280**: 2001-2007
- 18) Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kalberer B, Weiss C, von Hodenberg E, Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kubler W: Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; **96**: 2534-2541
- 19) Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, Grunze M, Kalberer B, Hauer K, Schlierf G, Kubler W, Schuler G: 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
- 20) Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, Niebauer J, Hauer K, Neumann J, Hoberg E, Drinkmann A, Bacher F, Grunze M, et al: Regular physical exercise and low-fat diet. Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; **86**: 1-11
- 21) Niebauer J, Hambrecht R, Marburger C, Hauer K, Velich T, von Hodenberg E, Schlierf G, Kubler W, Schuler G: Impact of intensive physical exercise and low-fat diet on

- collateral vessel formation in stable angina pectoris and angiographically confirmed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 771–775
- 22) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; **342**: 454–460
- 23) Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G: Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; **107**: 3152–3158
- 24) Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, Erbs S, Kluge R, Kendziorra K, Sabri O, Sick P, Schuler G: Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; **109**: 1371–1378