

侵襲的治療の長期予後と心臓リハビリテーション

西谷 美帆, 宮内 克己

Nishitani M, Miyauchi K: Long-term prognosis after revascularization therapy in patients with ischemic heart disease and the significance of cardiac rehabilitation for improving cardiovascular events. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 45-50

I. はじめに

侵襲的治療とされる冠血行再建術である、冠動脈インターベンション (PCI) と冠動脈バイパス手術 (CABG) はここ 10 数年で著しい進歩を遂げ、手技的に確立された。成功率は 95% を越え、合併症も数% という低率となっているだけでなく、その適応も広がっている。とくに PCI は薬剤溶出ステントの登場で再狭窄という大きな問題が克服され、さらに適応が拡大されている。ここで留意すべきは冠血行再建術はあくまで局所の治療であり、血管全体の治療ではない点である。PCI は局所治療の代表であり、潜在的病変の治療適応はなく、バイパス手術にしても冠動脈硬化の進展を止めるわけではない。したがって長期予後を改善するかどうかは、その後の内科治療に依存することになる。ことに動脈硬化の進展阻止のためには、原因となる冠危険因子の管理が重要であり、その基本は食事と運動療法ということになる。今回のレビューでは冠血行再建術後の長期予後を見直し、医療の技術革新とともに予後がどう改善しているか、その過程で危険因子管理の重要性、とくに運動療法の臨床的意義について概説する。

II. PCI と CABG の長期予後

PCI と CABG の予後については、これまで 8 つの臨床試験をまとめた Pocock の報告¹⁾ と 13 の臨床試験のメタアナリシスの Hoffman らの報告²⁾ がある。前者は平均 2.7 年の追跡で経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 1710 例と CABG 1661 例の死亡率はそれぞれ 4.6%, 4.4% で、生命予後は両群に差がないことを示したものである。また、死亡と心筋梗塞をあわせたエンドポイントも 7.6% vs. 7.9% で両群に差を認めなかったが、再血行再建率は PTCA 群が 33.7% と CABG 群の 3.3% に比べ有意に高値で、1 年以内のクラス 2 以上の狭心症状増悪も PTCA 群が多かった。また、後者は 7964 人の患者を詳細に解析したメタアナリシスで、その特徴は前向き臨床試験のみを解析したもので 8 年間という長期追跡結果であり、ステント使用、糖尿病、多枝病変別

の層別解析も施行している点にある。全体の結果を図 1 に示すが、5 年生存率では CABG が 1.9% 勝っていたが、1, 3, 8 年では差は認められない。ただし、多枝病変では 5 年, 8 年の長期生存率は、それぞれ 2.3% ($p=0.025$), 3.4% ($p=0.030$) と CABG が優位であった。また、再血行再建術はステント使用の有無にかかわらず、また 8 年までのすべての期間で CABG 群が有意に少なかった (図 2)。糖尿病患者での予後は 4 年で CABG 群が有意に良好であったが、非糖尿病患者では差は認めなかった。

III. ステント時代の長期予後

ステント時代の PCI と CABG の長期予後比較の観察研究が報告されている。多枝病変患者のうち 22,102 人の PCI 群と 37,212 人の CABG 群を平均 3 年追跡し、生命予後と再血行再建術を比較している。この試験はランダム試験ではないが日常臨床に即して方針が決定されているため、CABG 群で高齢 (65 歳 vs. 67 歳)、糖尿病や腎不全の頻度が高い、病変枝数が高い、左室駆出率が低いなど不利な点が多かったが、背景因子を補正した予後でも CABG 群で有意に良好であった (表 1)³⁾。再 CABG は 7.8% vs. 0.3%、再 PCI は 27.3% vs. 4.6% と再血行再建術は PCI 患者で有意に多く認めた。また前下降枝近位部を含む 3 枝病変または 2 枝病変とも、生命予後に関しては CABG 群が PCI 群に比べ補正ハザード比はそれぞれ 0.64 (95%CI, 0.56-0.74), 0.76 (95%CI, 0.60-0.96) と有意に良好であった (表 2)。とくに注目すべきは、前下降枝近位部を含む 3 枝病変患者のステント群 2165 人と CABG 群 20,857 人との比較では、糖尿病の有無や左室駆出率 40% 以上・未滿を問わず、背景因子を補正しない場合でも CABG 群で予後は有意に良好という結果となった点である。つまり、前下降枝近位部を含む 3 枝病変では、CABG 群は背景因子が悪いにもかかわらず予後は有意に良好であった。

ステントと CABG の予後を前向きに検討した臨床試験としては ERCA II⁴⁾ と ARTS⁵⁾ が報告されている。ERCA II では PCI 群と CABG 群それぞれ 225 人を 5 年追跡し、両群の生存率 (92.8% vs. 88.4%)、非致死的心筋梗塞回避率 (97.3% vs. 94%) に差は認めなかった。再血行再建術回避

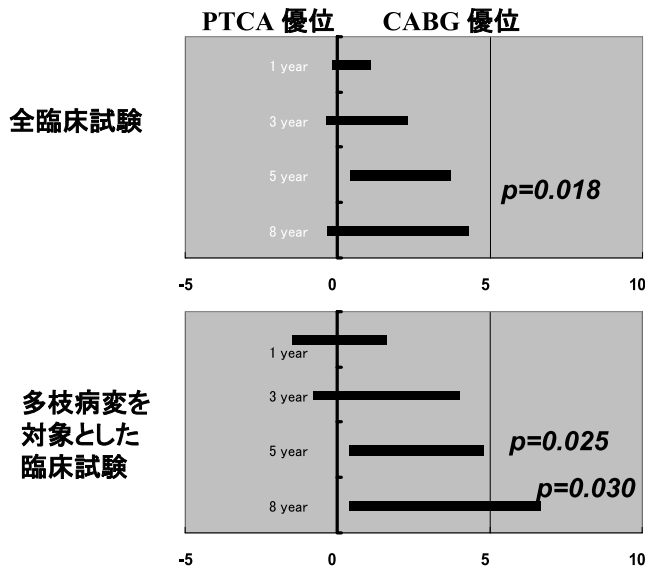


図1 1, 3, 5, 8年後の生存率 (Hoffman SN, et al: J Am Coll Cardiol 2003; 41, 1293-1304⁴⁾ を引用改変)

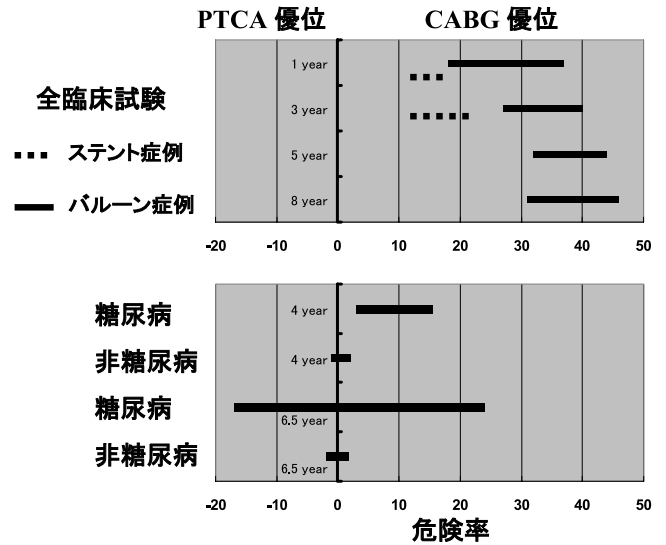


図2 再血行再建術と糖尿病症例の生命予後 (Hoffman SN, et al: J Am Coll Cardiol 2003; 41, 1293-1304⁴⁾ を引用改変)

表1 PCIとCABGにおける血行再建術後の生命予後比較

	背景因子補正なし				背景因子で補正			
	PCI	CABG	HR	95%CI	PCI	CABG	HR	95%CI
2枝+前下降枝なし								
1年	96.4	95.5			96	96.9		
2年	94.2	93.6			93.7	95.2		
3年	92.4	90.6	1.05	0.84-1.31	91.4	93.3	0.75	0.58-0.98
2枝+前下降枝								
1年	95.2	95.5			94.7	95.9		
2年	93.1	93.6			92.3	94		
3年	91.2	91.4	0.97	0.85-1.10	89.8	92.1	0.75	0.66-0.86
3枝病変+前下降枝								
1年	90.9	94.3			91.5	94.3		
2年	87.8	91.9			88.1	92		
3年	84.9	89.2	0.67	0.59-0.77	84.4	89.3	0.64	0.56-0.74

Kaplan-Meier 生存曲線上の1年, 2年, 3年での生存率

背景因子は左室駆出率, 糖尿病, 心不全, 慢性閉塞性呼吸器疾患, 頸動脈狭窄症, 閉塞性動脈硬化症, ショック, 腎不全, 脳梗塞, 年齢, 性別で補正した。

PCI: percutaneous coronary intervention, CABG: coronary artery bypass graft, HR: hazard ratio, CI: confidential interval

Hannan EL, et al: N Engl J Med 2005; 352: 2174-2183³⁾ より引用改変

率も 71.5% vs. 92.4%, 心血管事故回避率も 65.3% vs. 76.4% と CABG 群で有意に予後が良好であり, これらの結果はバルーンを用いた試験結果と差はなかった。ARTS は PCI 群と CABG 群それぞれ 600 人と 606 人を 5 年間追跡した試験であるが, 5 年での死亡はそれぞれ 48 人 (8.0%) vs. 46 人 (7.6%) と差は認めず, 糖尿病群に限った解析では 13.4% vs. 8.3% と CABG 群で良好であるが, 統計的有意差は認めなかった。一方, 心血管事故を死亡, 脳卒中, 心筋梗塞とした心血管事故回避率も 18.2% vs. 14.9%, 再血行再建術率も 8.3% vs. 30.3% と CABG 群で有意に良好であっ

た。また心・脳血管事故回避率も 58.3% vs. 78.2% と CABG 群で良好となった。これらステントを用いた長期予後では, 生命予後に関しては多枝病変の左室機能低下例や糖尿病症例では CABG 群有意であるが, そのほかの症例では予後に差は認められない。ただし, 再血行再建術を加えた心血管事故は依然 CABG 群優位の結果となった。

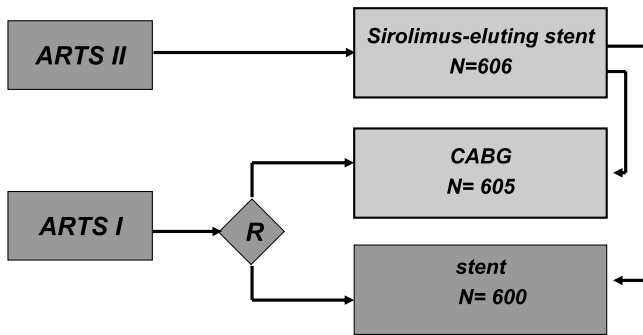
IV. 薬剤溶出ステント時代の長期予後

さらに最近临床上使用可能となった薬剤溶出ステント (DES) の長期予後の成績も報告されている。ARTS II は

表2 CABG後の死亡に対する補正ハザード比(95%CI)をPCIと比較した生命予後

Anatomic subgroup	All	Diabetics	LVEF<40%	LVEF>40%
2-vessel, no LAD disease	0.75 (0.58-0.98)	0.69 (0.46-1.03)	0.95 (0.59-1.52)	0.69 (0.51-0.93)
2-vessel, including nonproximal LAD	0.76 (0.60-0.96)	0.59 (0.40-0.87)	1.01 (0.67-1.55)	0.67 (0.50-0.89)
2-vessel, including proximal LAD	0.75 (0.66-0.86)	0.71 (0.57-0.88)	0.64 (0.51-0.81)	0.82 (0.69-0.97)
3-vessel, including nonproximal LAD	0.74 (0.62-0.90)	0.65 (0.49-0.85)	0.64 (0.48-0.87)	0.76 (0.60-0.96)
3-vessel, including proximal LAD	0.64 (0.56-0.74)	0.69 (0.55-0.86)	0.68 (0.54-0.85)	0.6 (0.50-0.72)

CABG: coronary artery bypass graft, CI: confidential interval, PCI: percutaneous coronary intervention, LAD: left anterior descending, LVEF: left ventricular ejection fraction
 Hannan EL, et al: N Engl J Med 2005; 352: 2174-2183³⁾ より引用改変



Primary endpoint: MACCE free survival at 1 year.

図3 ARTS I, II 試験デザイン

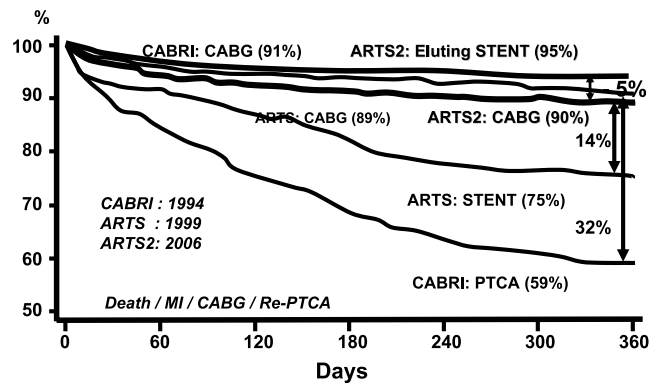


図5 心血管事故回避率(CABGとバルーン, スtent, 薬剤溶出stentとの予後比較)
 Serruys PW: Eur Heart J 2002; 23: 757-759 より引用改変

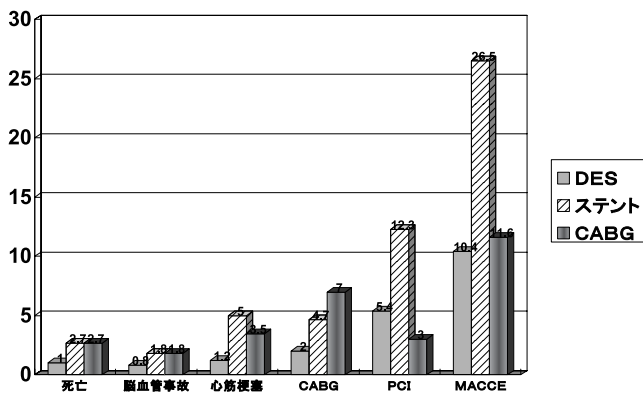


図4 1年での心脳血管事故(全死亡, 脳血管事故, 心筋梗塞, 再血行再建)

ARTSのデータを用いてDESとCABGの1年後の予後と比較したものである(図3)。図4に示した割付数であるが、従来stentがCABGに劣っていた心血管事故回避率がDESの使用によってCABGと並んだ(とくに再狭窄率が有意に減少したことで再PCI率が著しく減少した)。同等の背景因子でどちらの治療方針でも取れる場合は、少な

くとも1年までは予後は同等となった。

時代の推移で、PCIもバルーンからstent、さらにDESへと進歩し、CABGに当初劣っていた心血管事故回避率も図5に示すようにまずstentで大きく縮まり、さらにDESの登場で同等になった。

V. 本邦でのPCIとCABGの長期予後

これまで欧米での時代の変遷に伴う長期予後について述べてきたが、本邦での成績についても触れておく。従来、欧米に比べ本邦での虚血性心疾患の頻度も低く、冠動脈硬化の重症度も軽いことからその生命予後や心筋梗塞など大きな心血管事故も少ないといわれてきた。しかし、実際にはどうであろうか。われわれの施設では22年前の1984年からPCIは開始され、データベースと追跡調査からPCIとCABGの長期予後をまとめた。当院で1984年1月から1992年12月までに施行されたPCIの連続748例とCABGの連続1231例の長期生存率と、両群における糖尿病・多枝病変例の生存率を後ろ向きに調査した。両群ともに平均年齢は59歳、平均追跡期間12年であった。図6に示すよう

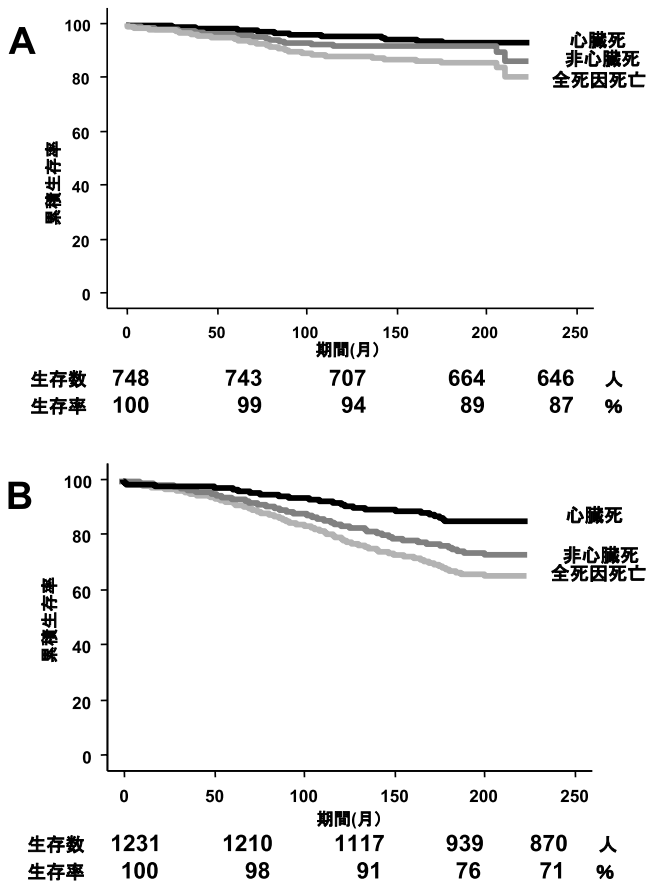


図6 長期予後
A) PCI 後, B) CABG 後

に、全死亡はPCI 102例 (13%), CABG 361例 (29%)で、このうち心臓死はPCI 41例 (5%), CABG 112例 (9%)であった。非心臓死中、悪性腫瘍死が33例、81例と有意に多かった。さらに、糖尿病・多枝病変症例PCI 371例とCABG 392例の2群の生存率は、5年でそれぞれ88% vs. 89%, 10年で75% vs. 71%で差は認めないが、心血管事故(死亡, 心筋梗塞, 心不全, 再血行再建)回避率は5年83% vs. 87%, 10年46% vs. 68% (p=0.03)とPCI群で劣っていた。この検討は後ろ向きでありPCI群に比べCABG群で重症例が多く、CABG群で背景因子が不利であるにもかかわらず長期予後に差を認めないことになる。

われわれの結果を欧米の結果と比較すると、生存率はPCI群, CABG群ともに予後良好となる。良好である理由は、冠危険因子が欧米に比べ軽く、結果として冠動脈硬化の程度が軽く、左室機能が良好であると推測される。しかし、背景因子、とくに冠危険因子は食生活の欧米化などで、欧米に近づいており、虚血性心疾患の頻度が増加しているだけでなく、重症化も進んでおり、最終的には予後も悪化することが懸念される。このような現状を打破すべく、スタチンなどの薬物治療も目覚ましい進歩を遂げているが、生活習慣の改善として運動療法が見直されている。

VI. 心臓リハビリテーションの変遷

Malloryらが心筋梗塞治療過程の病理的検討で梗塞巣の癒着には3~4週間を要すると報告したことから、虚血性心疾患や心不全の治療の原則は安静とされ、運動療法は禁忌と考えられた。その一方で、すでに約200年前にHeberdenらが狭心症患者に毎日30分の木挽き作業を継続させたところ狭心症がほとんど消失したことを報告している。このように心臓リハビリテーション(心リハ)の功罪に関する一定の見解は確立されていなかったが、1964年Harrisonらは長期臥床の弊害を初めて報告し、1968年にはStaltinらが長期臥床の弊害と運動療法の有用性を報告し、現在では早期離床から心リハ、早期退院というコースが標準化している。

本邦では1970年、厚生省循環器病委託研究「心疾患の心リハビリテーションシステム開発に関する研究」が発足し、心筋梗塞発症から4週間で退院する当時では画期的心リハ・プログラムが提言された。さらに現在では2週間から3週間プログラムに短縮されたものが基準となり、急性心筋梗塞症、狭心症および開心術後に対しては、発症より6カ月間の健康保険適応が認められている。

VII. 心臓リハビリテーションの位置づけ

冠血行再建術はここ数10年で劇的に進歩したが、PCIやCABGのみで生命予後や生活の質(QOL)の長期予後改善させることはない。虚血性心疾患の基本は動脈硬化であり、生活習慣の改善、とくに冠危険因子の管理が重要となる。生活習慣病の管理の主軸となるのは食事療法、運動療法であるが、後者は漫然として具体性に乏しいことが多く、この指導には具体的に強度や持続を含めた指導が重要であり、包括的心リハの導入の必要性がある。心リハとは医学的評価、運動処方、冠危険因子の是正、教育およびカウンセリングからなる長期に行われる包括的プログラムと定義されている。しかし、多くの医師が虚血性心疾患治療の一つとして運動療法を考慮しているにもかかわらず、急性冠症候群患者の多くは退院後の監視型心リハ・プログラムに組み込まれていないのが現状である。実際、後藤らによる「我が国における心疾患リハビリテーションの実態調査と普及促進に関する研究」によれば、急性心筋梗塞後心リハを実施している施設は7~22%、さらに外来通院型心リハを実施している施設は0~9%で、参加者は心筋梗塞患者の5~12%と極めて低率である。わが国ではCAG(coronary angiography)やPCIの普及に比べて梗塞後回復期心リハ、とくに外来型心リハの普及が著しく遅れており、普及促進が急務である。こういった現状で心リハを普及させるには、医療側の必要性の認識と患者の納得と承諾が必要不可欠であるが、そのためには心リハを施行することでの利益(生命, 心事故, QOLの改善)を示す臨床的エビデンスが必要となる。

VIII. 心臓リハビリテーションによる臨床的利益

虚血性心疾患患者が心リハを行うことで主要心血管事故が減少するシステマチック・レビューは既に報告されている。心筋梗塞やバイパス術後、PCI 後、CAG で冠動脈硬化症と診断された患者を対象にした 42 件の臨床試験がある。死亡、非致死的心筋梗塞、再血行再建術などのエンドポイントの発症率は、心リハの介入で 636/3863 (16.5%) と非リハ群の 734/3820 (19.2%) に比べ相対危険率は 15% 有意に減少した。一方、運動療法単独と通常治療群を比較したこれまでの 12 件の臨床試験の結果でも、死亡率は心リハ群 7.2%、非リハ群 9.5% と相対危険率が 24% 有意に減少したが、心血管事故は 14.1% vs. 16.8% と、相対危険率を 15% 減少させたが有意ではなかった。また、米国医療政策研究局 (AHCPR; Agency for Health Care Policy and Research) はそれまでの心リハに関する論文を検討し、①運動耐容能、②自覚症状、③脂質代謝、④禁煙率、⑤ QOL、⑥死亡率、⑦安全性、の 7 項目が心リハによって改善したことを報告している。安全性に関する検討では、心リハ・プログラム中に心血管事故が発生するリスクは極めて低率で、10 万人当たり 2~3 人、運動中・直後の致死事故も 11 万~78 万人に 1 人であり、安全性に関しては問題ないと考えられる。一方、リハビリの目的は社会復帰など生活の質の向上も期待されているが、この点に関するエビデンスは現在認められていない。心リハの有益性が証明されたことから、ガイドラインでは虚血性心疾患の心リハを推奨している。

このように心リハによる臨床的利益が証明されているが、とくにエンドポイントに結びつく冠危険因子の是正と運動耐容能の改善も注目されている。冠危険因子の改善が虚血性心疾患の予後を改善することは多くのメタアナリシスで明らかにされているが、危険因子の是正が血管内皮機能や抗炎症効果の改善、あるいは抗酸化作用に働き、結果的にアテロームの退縮やプラークの安定化と破綻防止により、心筋梗塞発症あるいは突然死予防へ結びつくと考えられている。運動耐容能の増加の機序は、1) 最大酸素摂取量が増大し、心肺機能および末梢循環の改善や骨格筋での適合性の上昇、2) 骨格筋の嫌気性代謝産物である乳酸の産生が抑えられ、その結果アシドーシスに対する呼吸性代償作用が減弱し、呼吸困難や息切れが感じにくくなる、3) 心筋酸素消費量の抑制、などが関与している。また、運動療法によって期待される全般的効果は表 3 に示す通りである。

冠動脈事故後やバイパス術後患者では、強い不安と消極的な気持ちが重なり 30~50% が精神的に不安定となるが、精神的なストレスは冠動脈疾患患者の予後を悪化させ、動脈硬化の進行を促進する。運動療法はこの面でも優れた効果を発揮し、不安定な精神状態を改善させ、QOL (仕事への満足度、家庭生活、社会生活、性生活) を改善させる⁶⁾。とくに第 2 相心リハは運動耐容能、健康関連 QOL が個々

表 3 運動療法の効果

A. 確立された運動療法効果

運動療法で増加が期待

最大酸素摂取量、身体的運動能力、1 回拍出量、骨格筋血流量

骨格筋ミトコンドリア活性、HDL コレステロール

運動療法で減少が期待

心拍数、収縮期血圧、double product、乳酸値、中性脂肪、脂肪組織

B. 確立されていないが期待される運動療法効果

心筋収縮力増加、抗不整脈作用、側副血行路の促進、血小板凝集抑制、情動ストレスに対する耐性、アチボネクチン増加

齋藤宗靖: 急性心筋梗塞症のリハビリテーション. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション, 木全心一編, 南江堂, 東京, 2005 より引用改変

の参加意欲に影響を与えることが既に報告されているが、当院では開心術後の患者を対象に健康関連 QOL と心リハ継続との関連を検討したところ、心リハ参加群と不参加群で運動耐容能に差異は認めないが、SF-36 下位尺度の身体機能は心リハ参加群で有意に良好であった。この結果は、主観的身体機能と客観的な運動能力指標とは一致しないことを意味しているが、心疾患患者は一定の運動耐容能を有するにもかかわらず、心理的側面から自らの身体活動を過剰に制限してしまうと推測された。このことが心リハ不参加の要因となり、さらに不参加が運動耐容能低下につながり、さらには冠危険因子の悪化などにより長期予後を悪化させる可能性がある。この悪循環を断ち切るためにも、その患者に適合した運動耐容能の設定と運動処方の実施を進める必要がある。

IX. ま と め

冠血行再建術後の長期予後は、病変が複雑で重症であれば当然予後は悪くなり、これまでは CABG が PCI に勝るといわれてきた。しかし、ステントの登場で心血管事故回避率が CABG に並び、薬剤溶出ステントで再血行再建術の頻度も CABG と同等となった。しかし、長期の予後には変化はなく、この点に関しては動脈硬化の進展に依存している。実際、メカトリアルでスタチンの有用性が相次いで証明されている。しかし、根本にあるのは生活習慣であり、この生活習慣の改善なしに長期予後の改善もありえないのである。運動療法がこの点においても重要な一躍を担うことが最近明らかになってきた。

文 献

- 1) Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB 3rd, Hamm CW, Puel J, Hueb W, Goy JJ, Rodriguez A: Meta-analysis of randomized trial comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet* 1995; **346**: 1184-1189
- 2) Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Pauker SG, Salem

- DN, Wong JB: A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one- to eight-year outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 1293–1304
- 3) Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA: Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2174–2183
 - 4) Rodriguez AE, Baldi J, Fernandez Pereira C, Navia J, Rodriguez Alemparte M, Delacasa A, Vigo F, Vogel D, O'Neill W, Palacios IF; ERACI II Investigators: Five-year follow-up of the Argentine randomized trial of coronary angioplasty with stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II). *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 582–588
 - 5) Serruys PW, Ong AT, van Herwerden LA, Sousa JE, Jatene A, Bonnier JJ, Schonberger JP, Buller N, Bonser R, Disco C, Backx B, Hugenholtz PG, Firth BG, Unger F: Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease: the final analysis of the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 575–581
 - 6) Pasquali SK, Alexander KP, Coombs LP, Lytle BL, Peterson ED: Effect of cardiac rehabilitation on functional outcomes after coronary revascularization. *Am Heart J* 2003; **145**: 445–451