

Non-option 虚血症例に対するリハビリテーション

安 隆則

Yasu T: Rehabilitation for patients with non-option ischemic heart and vessel diseases. J Jpn Coron Assoc 2008; 14: 179-181

I. はじめに

食生活の欧米化と交通網の発達の結果としての運動不足は、生活習慣病の増加を招き、虚血性心疾患(狭心症、心筋梗塞)、脳血管疾患、末梢動脈疾患は本邦でも増加の一途をたどっている。2004年8月から薬剤溶出性ステントが日本市場に登場し、比較的太い冠動脈(直径 2.5 mm 以上)の局所的な狭窄病変であれば約 6%という極めて低い再狭窄率で局所治療が可能となった。たしかに薬剤溶出性ステント治療により 1 年程度の短期予後と QOL は改善する。しかし 5 年以上の長期予後はどうであろうか。最近発表された多枝病変に対する冠動脈バイパス術と薬剤溶出性ステントの長期間での大規模臨床試験の結果、長期生存率と再血行再建術の必要性ともに冠動脈バイパス術のほうが若干良い成績が示された¹⁾。薬剤溶出性ステント治療後、根本的な動脈硬化の原因である冠血管危険因子を十分にコントロールしない限り長期予後改善はないわけである。

運動療法をすすめるにあたって施設、マンパワー、ガイドライン^{2,3)}、保険制度の面で本邦は、ドイツや米国と比較し約 20 年遅れているといわれている。本邦では、心疾患患者に対する運動療法のガイドラインが示されたが⁴⁾、後藤らによれば急性心筋梗塞の急性期心臓リハビリを実施している施設は、約 50%、慢性期リハビリは約 10%にとどまり⁵⁾、末梢動脈疾患にいたっては運動療法のガイドラインさえ未だにないのが現状である。

II. Non-option 虚血性疾患に対する再生医療

末梢小血管病変を多く有し run off 不良で、バイパス手術やカテーテルインターベンションの適応外と判断された虚血性疾患を一般に non-option 虚血性疾患と呼ぶ。手取り早い治療法のない non-option 虚血性疾患は、どうしても血管外科医や循環器医から敬遠されがちになってしまう。しかし数年前から non-option 虚血性疾患に研究者の熱い視線が注がれるようになってきた。血管再生医学の登場

である。Isner らは血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のプラスミドを用いた遺伝子治療の有効性を報告し⁶⁾、その後血管新生遺伝子療法に関する多くの基礎研究ならびに臨床研究がほとんど同時進行の形で展開されていった⁷⁻⁹⁾。また Asahara ら¹⁰⁾は、動脈の擦過モデルにおける血管内皮の回復を追ったところ両側から分裂して再生する内皮以外に中央からコロニー状の細胞集団があることに注目し、末梢血液中に血管内皮前駆細胞が存在することを報告した。血管内皮前駆細胞を虚血肢に投与すると血管新生が促進されることが動物モデルで実証された。Non-option 末梢動脈疾患を対象とした TACT 試験では約 6 割の症例で治療後 ankle brachial pressure index (ABI)が 0.1 以上改善した¹¹⁾。

III. 運動療法の位置づけ

運動療法を non-option 虚血性疾患治療の幹に位置づけるということが、筆者らの基本的コンセプトである。血管新生物質の遺伝子治療や自己幹細胞移植、LDL アフェレーシスなど高度医療、高額医療を併用する場合も同様であり、あくまでそれらは運動療法をサポートするまたは運動療法を施行できるまでのブリッジと認識したほうが、患者のためには良い。なぜなら運動療法のコンプライアンスは患者の強くかつ継続した目的意識に依存するところが大きいからである。幹細胞移植を施行後、運動療法をきちんと併用しなければ長期予後の改善を望めないのは、ステントの場合と同じ理屈と考えて良い。担当医は、安価で安全に実行可能な運動処方を non-option 虚血性疾患一人ひとりの病状に即して彼らに与えなければならない。

IV. 運動療法の作用機序

運動による non-option 虚血性疾患の運動能力改善の正確なメカニズムは立証されていない。推測される機序として(図 1)、側副血行路の発達、筋肉の酸素利用効率の改善、最近の報告として循環血液中の内皮前駆細胞の増加と血管新生などがある。Laufs ら¹²⁾は eNOS ノックアウトマウスを用いて、運動トレーニングによる循環血液中の内皮前駆細胞増加は NO を介した機序であることを証明した。

琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学(〒 903-0215 中頭郡西原町字上原 207)
(2007.11.6 受付, 2008.5.14 受理)

運動療法の作用機序

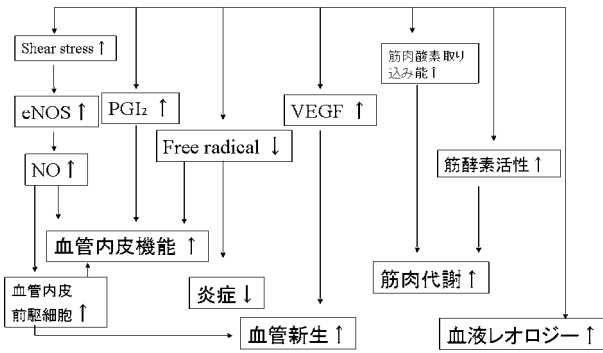


図1 虚血性心血管疾患における運動療法の作用機序

Adams ら¹³⁾ は、虚血性心疾患患者で運動誘発性の虚血が出現患者と、出現しない患者さらに健常者の運動後の血中内皮前駆細胞数と VEGF を経時的に測定した。結果は運動誘発性の虚血出現患者のみ血中内皮前駆細胞数が運動終了 24~48 時間後に約 3 倍にまで増加し、VEGF は運動終了 4 時間後に 4 倍にまで増加しその後両者正常値に回復していくが、虚血非出現患者や健常者ではこのような変化は認められなかったと報告している。一方われわれ¹⁴⁾ は、再灌流療法施行後の残存狭窄を有しない心筋梗塞患者において発症 10 日目と 3 カ月後に血中内皮前駆細胞数を測定し、3 カ月後に血中内皮前駆細胞数と運動耐容能の指標である嫌気性代謝閾値とが相関し、歩行運動を週 240 分以上している群は週 120 分以下の群と比較し血中内皮前駆細胞数が有意に増加していることを報告した。つまり明らかな虚血部位がなくても運動療法により血中内皮前駆細胞数は増加することが示されたことになる。血管内皮機能は心血管イベントの予測に優れる一つのサロゲートマーカーとして認識されているが、Hill ら¹⁵⁾ は、循環血液中の内皮前駆細胞数そのものが独立した心血管イベント予測因子であることを報告しており、運動療法による血管内皮機能改善効果、さらに血管新生効果とその患者の予後を考える上で注目すべき結果であろう。

V. 監視下と非監視下運動療法

Regensteiner らは監視下と非監視下での 3 カ月運動療法効果を末梢動脈疾患患者で無作為割付により比較している¹⁶⁾。非監視下での家庭での運動療法群ではリハビリテーション担当看護師がプログラム開始時にきちんと指導し、さらに毎週電話でこれらの患者と連絡を取っていたのにもかかわらず、3 カ月後のトレッドミル運動能力と QOL に有意な改善は認められなかった。一方で監視下運動療法群では、運動能力と QOL に有意な改善を認めた。しかし現実的には、3 カ月間病院に毎週 3 回通院して運動療法をおこなうことが可能な患者は限られる。筆者らの前施設では、血管造影検査入院時にリハビリ指導士に協力してもら

い約 2 週間集中的に運動のやり方を指導し、その後は万歩計での毎日の歩数チェックをしながらの家庭での運動と、患者の可能な範囲での通院運動療法を組み合わせる施行している。皮膚潰瘍や壊疽のある患者では、感染兆候があれば運動療法は禁忌となるが、なければ筆者らの施設ではリハビリ指導士の監視下でエルゴメーターなど下肢に体重負荷のかからない方法で、患者の症状に合わせて軽い負荷から始めて徐々に負荷をあげるようにしている。運動習慣をつけることがもっとも大切なことであるので、患者には慢性効果を強調し、病状の悪化を防ぐために必要な治療であることを印象づけるようにすることが肝要である。

VI. ヘパリン運動療法

Fujita ら¹⁷⁾ は、ヘパリンが血管新生作用をもつ物質を誘導することに着目し、ヘパリンの難治性狭心症への臨床応用を初めて報告し、Antonicelli ら¹⁸⁾ はヘパリン皮下注射が末梢動脈疾患の歩行距離を 9 カ月後に改善することを報告している。Okada ら¹⁹⁾ はヘパリンの血管新生作用の大部分は肝細胞性増殖因子(HGF)に依存していることを in vitro の系で証明した。われわれは、末梢動脈疾患患者でもヘパリンの投与後数時間血中 HGF 濃度が著明に増大することを示し、さらに運動による虚血誘発を組み合わせた 2 週間のプログラムにより血管新生がさらに促され末梢動脈疾患の症状の軽快をもたらすことを報告した²⁰⁾。ヘパリン運動療法群に割り付けられた症例は、ヘパリン(3000 単位)静脈内投与 10 分後から 1 時間、症候限界性トレッドミルとエルゴメーターを 5~8 セット監視下に施行した。ABI は運動療法群とヘパリン運動療法群に有意差は認められなかったが、トレッドミルによる歩行可能時間は、両群とも時間とともに増加し、3 カ月後にヘパリン運動療法群が運動療法群と比較して有意に延長し、この傾向は 6 カ月後にも認められた。さらに外来診療レベルで実践可能な週 3 回 3 カ月のヘパリン+運動療法プログラムの有効性も報告した²¹⁾。以上よりヘパリン+運動療法は non-option 虚血性疾患において有力な治療プログラムであることが示唆された。

VII. 結 語

運動療法を non-option 虚血性疾患治療の幹に位置づけ、運動習慣の確立をできるだけ監視下におこない、引き続き家庭での非監視型運動に橋渡しする。薬物療法や血管新生療法と併用する場合も、患者には長期予後を決めるのは運動習慣とリスクファクターのコントロールであることを十分に説明する。家族やコメディカルスタッフとの連携をとりながら運動療法をすすめていく。

文 献

- 1) Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH: Drug-eluting

- stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008; **358**: 331-341
- 2) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T: Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; **104**: 2996-3007
 - 3) TransAtlantic inter-Society Consensus (TASC): Management of peripheral arterial disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000; **31**: S1-S278
 - 4) 齋藤宗靖, 谷口興一, 榊原啓文, 片桐 敬, 後藤葉一, 野原隆司, 伊東春樹, 前原和平, 上嶋健治, 中谷武嗣, 川久保清, 岸田 浩, 武者春樹, 山田純生, 高橋幸宏: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2000-2001年度合同研究班報告), 心疾患における運動療法に関する報告. *Circ J* 2002; **66** suppl IV: 1177-1260
 - 5) Goto Y, Saito M, Iwasaka T, Daida H, Kohzuki M, Ueshima K, Makita S, Adachi H, Yokoi H, Omiya K, Mikouchi H, Yokoyama H: Japanese Cardiac Rehabilitation Survey Investigators: Poor implementation of cardiac rehabilitation despite broad dissemination of coronary interventions for acute myocardial infarction in Japan: a nationwide survey. *Circ J* 2007; **71**: 173-179
 - 6) Isner JM, Walsh K, Symes J, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J, Rosenfield K, Weir L, Brogi E, Jurajdy D: Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral arterial disease. *Hum Gene Ther* 1996; **7**: 959-988
 - 7) Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, Seki T, Shimonishi M, Sugimura A, Tashiro K, Shimizu S: Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor. *Nature* 1989; **342**: 440-443
 - 8) Aoki M, Morishita R, Taniyama Y, Kaneda Y, Ogihara T: Therapeutic angiogenesis induced by hepatocyte growth factor: potential gene therapy for ischemic diseases. *J Atheroscler Thromb* 2000; **7**: 71-76
 - 9) Van Belle E, Belle EV, Witzendichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R, Isner JM: Potentiated angiographic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation* 1998; **97**: 381-390
 - 10) Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, Witzendichler B, Schatteman G, Isner JM: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; **275**: 964-967
 - 11) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T, Ikeda U, Shintani S, Masaki H, Amano K, Kishimoto Y, Yoshimoto K, Akashi H, Shimada K, Iwasaka T, Imaizumi T: Therapeutic Angiogenesis using Cell Transplantation (TACT) Study Investigators: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; **360**: 427-435
 - 12) Laufs U, Werner N, Link A: Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; **109**: 220-226
 - 13) Adams V, Lenk K, Linke A, Lenz D, Erbs S, Sandri M, Tarnok A, Gielen S, Emmrich F, Schuler G, Hambrecht R: Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; **24**: 684-690
 - 14) Ikeda N, Yasu T, Kubo N, Nakamura T, Sugawara Y, Ueda S, Ishikawa S, Saito M, Kawakami M, Momomura S: Daily exercise and bone marrow derived CD34⁺/133⁺ cells after myocardial infarction treated by bare metal stent implantation. *Circ J* 2008; **72**: 897-901
 - 15) Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; **348**: 593-600
 - 16) Regensteiner JG, Meyer TJ, Krupski WC, Cranford LS, Hiatt WR: Hospital vs. home-based exercise rehabilitation for patients with peripheral arterial occlusive disease. *Angiology* 1997; **48**: 291-300
 - 17) Fujita M, Sasayama S, Asanoi H, Nakajima H, Sakai O, Ohno A: Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparine pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* 1988; **77**: 1022-1029
 - 18) Antonicelli R, Sardina M, Scotti A, Bonizzoni E, Parciaroni E: Randomized trial of the effects of low-dose calcium-heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication. Italian CAP Study Group. *Am J Med* 1999; **107**: 234-239
 - 19) Okada M, Matsumori A, Ono K, Miyamoto T, Takahashi M, Sasayama S: Hepatocyte growth factor is a major mediator in heparin-induced angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **255**: 80-87
 - 20) Maejima Y, Yasu T, Ueba H, Kobayashi N, Hashimoto S, Kubo N, Kakehashi A, Isobe M, Kawakami M, Saito M: Exercise after heparin administration: new therapeutic program for patients with option arteriosclerosis obliterans. *Circ J* 2005; **69**: 1099-1104
 - 21) 安 隆則, 平原大志, 関根一樹, 前嶋康浩, 池田奈保子, 石田岳史, 小林信彦, 上羽洋人, 久保典史, 藤井幹久, 黒木昌寿, 川上正舒, 齋藤宗靖: 外来で実践可能な閉塞性動脈硬化症に対する薬物運動療法プログラムの検討. *日本心臓リハビリテーション学会誌* 2004; **9**: 108-111