

Non-option 虚血症例に対する運動療法の考え方

安 隆則

Yasu T: Exercise training for non-option ischemic diseases. J Jpn Coron Assoc 2006; 12: 58-60

I. はじめに

本邦でも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、虚血性疾患（狭心症、心筋梗塞、脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症）は増加の一途をたどっている。昨年（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2.5mm以上）の局所的な狭窄病変であれば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。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は現在進行中であり、その結果を待たなければ解答は得られないが、筆者は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薬剤溶出性ステントによる長期予後改善はないと考える。あたりまえのことではあるが、冠血管危険因子を十分にコントロールしない限り、新しい病変が雨後のタケノコのように出てくるからである。米国では患者に覚えやすいキャッチコピー「あなたのABCは大丈夫？」で冠血管危険因子コントロールに対する患者の意識向上をはかり、患者参加型で費用対効果の良い具体的な予防医療を展開している（AはHbA1c, Bはblood pressure, Cはcholesterol）。ABC放送では毎日のように、禁煙コマercialをBush大統領自ら出演して進めている。

運動療法に関しても、米国やドイツは施設の充実度、人的資源の投入、具体的なガイドライン^{1,2)}、そしてそれを支える保険制度と、日本の現状と比較すると約20年の開きがあるといわれている。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³⁾、急性心筋梗塞の急性期心臓リハビリテーション（以下、リハビリ）を実施している施設は約半分、慢性期リハビリは10%、閉塞性動脈硬化症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 虚血性疾患の概念と血管再生医工学

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。手っ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た。血管再生医工学の登場である。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⁴⁾、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⁵⁾。現在、海外ではベンチャー企業が参入しVEGFの遺伝子や蛋白を用いた臨床試験が、そして国内ではMorishitaらを中心とした肝細胞増殖因子（HGF）⁶⁻⁸⁾を用いた臨床試験が進行中である。またAsaharaら⁹⁾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。骨髄単核球には血管内皮系幹細胞（表面マーカーが現時点でも正式に決定はされていない³⁾）が約0.1%以下で存在し、それ以外の造血系幹細胞はVEGF, angiopoietin-1などの血管内皮増殖因子や成熟促進因子を出す。Non-option閉塞性動脈硬化症患者を対象としたTACT試験（Lancet）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¹⁰⁾。

III. 運動療法はnon-option虚血性疾患治療の幹

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（low-density lipoprotein）apheresisなどの高度医療、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

自治医科大学大宮医療センター循環器科（〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼 1-847）

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 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ぬ。

IV. Non-option 虚血性疾患に対する運動療法作用機序

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、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¹¹⁾ 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。Adams ら¹²⁾ は、虚血性心疾患患者で運動誘発性の虚血が出現患者と、非出現患者、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 倍まで増加し、VEGF は運動終了 4 時間後に 4 倍まで増加し、その後両者とも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。運動療法による血管新生効果、さらに血管内皮機能改善効果¹³⁾ において注目される報告である。

V. 監視下と非監視下運動療法

運動療法は閉塞性動脈硬化症の運動能力および社会環境での歩行能力を有意に改善することが報告されており、したがって TASC によれば²⁾、とくに禁忌がなければ運動療法、それも監視下運動療法が閉塞性動脈硬化症に対して推奨されている。Regensteiner らは監視下と非監視下での 3 カ月運動療法効果を、閉塞性動脈硬化症患者で無作為割付により比較している¹⁴⁾。非監視下での家庭での運動療法群では、リハビリ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 に有意な改善は認められた。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行うことが可能な患者は限られる。筆者らの施設では、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で施行している。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、患者の症状にあわせて軽い

負荷から始めて徐々に負荷をあげるようにしている。運動習慣を付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付けるようにしていただきたい。一度習慣が確立されれば、運動をしないと気持ちが悪くなり、その後の指導が楽になる。

VI. ヘパリン+運動療法

Fujita ら¹⁵⁾ 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+運動の難治性狭心症への臨床応用を初めて報告し、Tateno ら¹⁶⁾ は川崎病後の慢性閉塞冠動脈病変を有する若い患者にヘパリン+運動療法が運動耐容性と側副血行路の発達に有効であったことを、Antonicelli ら¹⁷⁾ はヘパリン皮下注射が閉塞性動脈硬化症の歩行距離を 9 カ月後に改善することを報告している。Okada ら¹⁸⁾ はヘパリンの血管新生作用の大部分は HGF に依存していることを *in vitro* の系で証明した。筆者らは、閉塞性動脈硬化症患者でも血中 HGF 濃度がヘパリンの投与後数時間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、閉塞性動脈硬化症の症状の軽快をもたらすことを報告した¹⁹⁾。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監視下に 5~8 セット施行した。

さらに、外来診療レベルで実践可能な週 3 回 3 カ月プログラムの有効性を運動療法群と比較してみると、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。ABI は試験開始時と 2 週間後に両群間に差は全くなく、3 カ月後に運動療法群と比較してヘパリン運動療法群が上昇傾向を示したが、統計学的有意差は認められなかった²⁰⁾。現在、筆者らの施設では、non-option 閉塞性動脈硬化症と虚血性心疾患の患者には、インフォームドコンセントを得た後で積極的にヘパリン+運動療法を採用し成果を得ている。

VII. リスクファクターの改善

禁煙、肥満の是正、糖尿病や高血圧や高脂血症などの生活習慣病の治療として、薬物療法に加え運動療法が重要な位置を占めるのは周知の事実である。禁煙は生活習慣や生活環境との関連が深く、家族を巻き込んでの指導が効果的で、運動療法の継続が禁煙の継続にも良い効果を期待できる。

VIII. ま と め

運動療法を non-option 虚血性疾患治療の幹に位置付け、運動習慣の確立をできるだけ監視下に行い、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。

家族やパラ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) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T: Exercise standards for testing and training: a statement for health-care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; **104**: 1694-1740
- 2) Dormandy JA, Rutherford RB: Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Med Biol* 2000; **31**: S1-S278
- 3) 齋藤宗靖, 谷口興一, 榊原啓文, 片桐 敬, 後藤葉一, 野原隆司, 伊藤春樹, 前原和平, 上嶋健治, 中谷武嗣, 川久保清, 岸田 浩, 武者春樹, 長嶋正實, 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
- 4) Isner JM, Walsh K, Symes J, Pieczek A, Takeshita S, Lowry J, Rosenfield K, Weir L, Brogi E, Jurayj D: Arterial gene transfer for therapeutic angiogenesis in patients with peripheral artery disease. *Hum Gene Ther* 1996; **7**: 959-988
- 5) Gowdak LH, Poliakova L, Wang X, Kovesdi I, Fishbein KW, Zacheo A, Palumbo R, Straino S, Emanuelli C, Marrocco-Trischitta M, Lakatta EG, Anversa P, Spencer RG, Talan M, Capogrossi MC: Adenovirus-mediated VEGF₁₂₁ gene transfer stimulates angiogenesis in normoperfused skeletal muscle and preserves tissue perfusion after induction of ischemia. *Circulation* 2000; **102**: 565-571
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Van Belle E, Witzendichler B, Chen D, Silver M, Chang L, Schwall R, Isner JM: Potentiated angiogenic effect of scatter factor/hepatocyte growth factor via induction of vascular endothelial growth factor: the case for paracrine amplification of angiogenesis. *Circulation* 1998; **97**: 381-390
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Laufs U, Werner N, Link A, Endres M, Wassmann S, Jurgens K, Mische E, Bohm M, Nickenig G: Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation* 2004; **109**: 220-226
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) Tateno S, Terai M, Niwa K, Jibiki T, Hamada H, Yasukawa K, Honda T, Oana S, Kohno Y: Alleviation of myocardial ischemia after Kawasaki disease by heparin and exercise therapy. *Circulation* 2001; **103**: 2591-2597
- 17) Antonicelli R, Sardina M, Scotti A, Bonizzoni E, Parciarioni 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
- 18) 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
- 19) 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 non-option arteriosclerosis obliterans. *Circ J* 2005; **69**: 1099-1104
- 20) 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. *心臓リハ* 2004; **9**: 108-111