

心臓 PET にて評価した冠微小循環障害のある非閉塞性冠動脈狭心症症例に対する監視下運動療法の有用性

Clinical Effects of Supervised Cardiac Rehabilitation in Patients With Angina and Non-Obstructive Coronary Artery Disease and Coronary Microcirculatory Dysfunction Assessed by Cardiac PET

高村悠平*¹, 三浦史郎*², 井上志乃*¹, 小澤真廣*¹, 野本洋輔*¹, 安藤 彰*³, 大畑孝則*², 山下武廣*²

要 旨

【目 的】冠微小循環障害（CMD）を有する非閉塞性冠動脈狭心症（ANOCA）患者に対する監視下運動療法の有効性を後ろ向きに検討した。

【方 法】対象は当院で ANOCA と診断され、心臓 PET で得られた心筋血流予備能比（MFR）が 2.5 未満であった 24 例とした。90 日間以上の外来での監視下運動療法完遂の有無により、運動療法群 13 例、対照群（非運動療法群）11 例の 2 群に分け、MFR や心肺機能評価の変化を比較検討した。

【結 果】運動療法群では MFR や Peak VO₂, Peak WR, Peak VO₂/HR が改善したのに対して、対照群ではいずれの項目でも有意な変化はなかった。

【結 論】監視下運動療法が、CMD を有する ANOCA 症例の冠微小循環の改善や運動耐容能の向上に寄与する可能性が示された。

〔心臓リハビリテーション（JJCR）31（3・4）：250-255, 2025〕

Key words：狭心症，ANOCA，冠微小循環，運動療法，非閉塞性冠動脈狭心症

1. 背 景

狭心症は胸痛症状や運動耐容能低下により患者の QOL を低下させるだけではなく、心筋虚血に伴う致死性不整脈により突然死などを引き起こし、生命を脅かすイベントにつながる疾患である¹⁾。狭心症を診断する上で冠動脈造影検査（CAG）がゴールドスタンダードとされてきたが、典型的な胸痛や検査所見から狭心症が疑われて CAG を施行した患者の約半数に冠動脈の有意狭窄が認められないことが明らかになっており²⁾、最近では非閉塞性冠動脈狭心症（angina with non-obstructive coronary artery disease：ANOCA）として注目されている。その発生機序として心外膜側あるいは冠微小血管の攣縮、冠微小循環障害（coronary microvascular dysfunction：CMD）があり、これらの患者の半数以上が CMD を有していると報告されている^{3,4)}。また、CMD

の成因は、冠微小血管の構造的・器質的または機能的な異常に起因し、①血管収縮性の亢進、②冠微小血管の拡張不全、③冠微小血管抵抗の増大と考えられている。このため、これらの成因を侵襲的・包括的精査（interventional diagnostic procedure：IDP）によって、判別し治療方針を決定することが我が国のガイドラインでも推奨されている³⁾。ただし、IDP は侵襲的検査であるため反復に制限があることから、治療効果判定に向かない点が指摘できる。そのため、冠微小血管の拡張機能を評価する方法として¹³N-ammonia を用いた陽電子放射断層撮影法（positron emission tomography：PET）が注目されている。負荷時と安静時の心筋血流量（myocardial blood flow：MBF）を定量し、心筋血流予備能（myocardial flow reserve：MFR）の低下を判定することで、CMD を非侵襲的に診断できる最も正確な画像診断法の 1 つとされている³⁻⁵⁾。我が国のガイドラインでも、「安定した

*¹札幌孝仁会記念病院リハビリテーション部、*²札幌孝仁会記念病院循環器内科、*³札幌孝仁会記念病院画像診断部

慢性的な胸部症状を有しているが、心外膜冠動脈に有意狭窄を認めない症例において、 ^{13}N -ammonia PET を用いた心筋血流評価を考慮する」と記載されており、推奨 Class は IIa, エビデンスレベルは B と位置付けられている³⁾。

ANOCA の治療として、 β 遮断薬や Ca 拮抗薬などの薬物療法の有効性が報告されているが、現時点で確立されたものは存在しない⁶⁾。また、国内外のガイドラインでは^{3,7)}、ANOCA に対する運動療法を主軸とした包括的心臓リハビリテーションが強く推奨されているものの、その効果を検討した報告は少なく、有効性を支持するための十分な根拠が不足している。そこで本研究では、 ^{13}N -ammonia PET を用いて MFR の低下を証明された ANOCA 症例に対し、5 ヶ月の外来での監視下運動療法を施行しその前後での運動耐容能や心筋血流指標を比較することで、その有効性を検討した。

2. 対象および方法

a) 対 象

2018 年 11 月から 2022 年 3 月にかけて当院で ANOCA と診断された 32 例のうち、診断時と 5 ヶ月後のフォローアップ時に ATP 負荷心筋血流 ^{13}N -アンモニア PET ならびにサイクルエルゴメーターでの心肺運動負荷試験 (CPX) 施行した 24 例を研究対象とした。対象基準は、①労作時や安静時の胸部症状を有しており、②CAG や冠動脈 CT で 50% 以上の器質的狭窄や血流予備量比 0.80 以下などで定義される flow-limiting な生理的・機能的虚血を生じる狭窄がなく、③ ^{13}N -ammonia を用いた心筋血流 PET で得られた $\text{MFR} < 2.5$ とした⁶⁾。診断された全ての症例に対して、禁煙や栄養管理などの日常生活指導に加えて、日本循環器学会のガイドラインに従い⁸⁾、外来での通院型監視下運動療法への参加を促した上で、参加希望者には週 2 回を目標とした監視下運動療法を行い、非参加者には CPX の結果に基づいた運動指導を行った。監視下運動療法に参加した症例のうち、最終実施率が予定実施回数の 50% 以上でかつ 90 日間以上実施した症例を運動療法群 (13 例)、監視下運動療法に未参加もしくは参加率や日数が満たなかった症例を対照群 (11 例) として 2 群に分け、開始前と開始 5 ヶ月後の MFR や心肺機能評価の変化を後ろ向きに比較検討した。

b) 評価項目

1) 基本情報、医学的情報

年齢や性別、バイタルサイン、BMI、併存疾患、服薬情報を電子カルテ上から収集した。

2) CPX

CPX は、運動負荷装置 (コリバル, ロード社)、心臓運動負荷モニタリングシステム (MLX-1000, フクダ電子社製)、呼気ガス分析装置 AE-300S (ミナト社) を用いて測定した。

負荷プロトコールは自転車エルゴメーターでの Ramp 負荷 (10-20W Ramp) とし、安静 2 分、ウォーミングアップ 3 分とした。運動の中止基準は、症候限界もしくは運動負荷試験の中止基準に従った⁵⁾。評価項目は、最高酸素摂取量 (Peak VO_2)、最高仕事率 (Peak WR)、最高酸素脈 ($\text{Peak VO}_2/\text{HR}$) とした。

3) ^{13}N -アンモニア PET

PET 画像データは 64 列 CT (SOMATOM Definition AS+, Siemens Healthcare, Germany) と全身用 LSO-PET 検出器 ($4.0 \times 4.0 \times 20.0\text{mm}$ crystals) 搭載の Biograph mCT Flow 64-4R (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) を用いて 3 次元リストモードで収集された。まず、減弱補正用の computed tomography スキャン (120kV , 20mAs , and 4.0mm slice collimation) が実施され、アデノシン負荷剤 (0.16mg/kg/min) が投与された 3 分後に ^{13}N -アンモニア (3.0MBq/kg) を静脈投与と同時に心電図同期及び呼吸同期された薬剤負荷 PET スキャンが実施された。その後、50 分以上経過後に ^{13}N -アンモニア (3.0MBq/kg) を追加投与し安静時 PET スキャンが実施された。収集された PET データは TrueX + TOF (ultraHD-PET), iteration 2, subset 21, matrix 256×256 , FWHM 5.0mm Gaussian filter の条件で再構成された。さらに、再構成された PET 画像は、syngo.via (Siemens Healthcare, Germany) を用いて解析された。これにより得られた薬物負荷時と安静時の MBF の比から MFR が算出された。

c) 監視下運動療法

ガイドラインで推奨されている安定狭心症に対する運動療法を参考にしてプログラムを構成した⁸⁾。

1) ウォーミングアップ/クールダウン：座位で行う 5 分間程度のセルフストレッチを、運動療法の開始時と終了時に実施した。

2) 有酸素運動：サイクルエルゴメーターを使用し、連続で 20~30 分間行った。運動強度は、心肺運動負荷試験から得られた嫌気性代謝閾値 (AT) 時の心拍数または AT1 分前の運動強度、あるいは ST が 1.0mm 低下する心拍数 - 10bpm を目安としつつ、自覚症状をモニタリングしながら適宜調整した。

3) レジスタンストレーニング：機器を用いた等張性運動を、レッグプレス、レッグエクステンション、ヒップアダクション、ローイングの 4 種類、各 15 回実施した。負荷強度は Borg scale 12~13 を目安として適宜調整した。

d) 統計解析

ベースラインの臨床データの群間比較は、フィッシャーの正確確率検定と Mann-Whitney の U 検定を使用した。ベースラインとフォローアップ時の差の有意性は Wilcoxon 符号順位検定を使用して評価した。統計解析には、統計ソフト

EZR を用い、統計学的有意水準は 5% 未満とした。

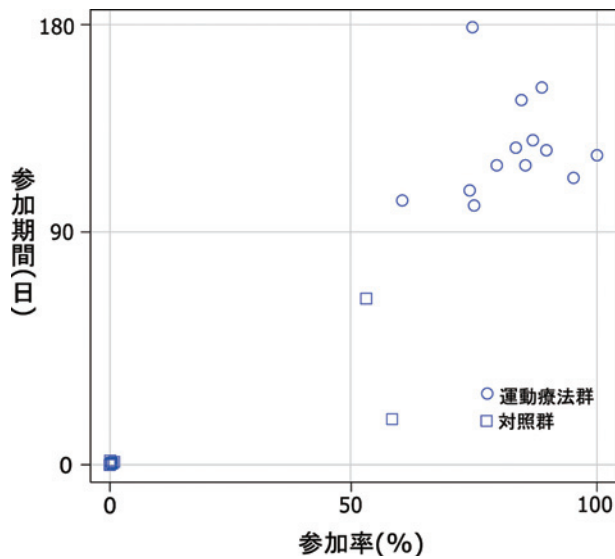


図 1 運動療法への参加率と参加期間

e) 倫理的配慮

本研究は札幌孝仁会記念病院での倫理審査委員会の承認（承認番号：2022-8）を受け実施した。後ろ向き観察研究のため、対象者からの同意は免除されている。

3. 結果

a) 患者背景

対象となった 24 例のうち、15 例が監視下運動療法に参加し、9 例は参加をしなかった。COVID-19 の院内流行による外来リハビリの中断や参加者自身の都合により、参加者のうち 2 例の期間が 90 日間未満で運動療法群の基準に満たず、運動療法群は 13 例、対照群は 11 例となった（図 1）。患者背景では、いずれの項目も 2 群間に有意な差は認めなかった（表 1）。

b) MFR 及び心肺運動機能の変化

各群内での介入前後比較では、運動療法群では MFR（前中央値 1.7 [1.5, 2.0]，後 2.1 [1.9, 2.5]， $p < 0.01$ ）や Peak VO_2 （前中央値 14.2 [12.2, 15.8]，後 15.2 [13.8, 19.1]，mL/

表 1 患者背景

	合計 (n=24)	運動療法群 (n=13)	対照群 (n=11)	P 値*
年齢, 歳	74 [73, 80]	74 [74, 80]	75 [71, 81]	0.88
男性, n (%)	12 (12)	7 (54)	5 (45)	1
BMI, kg/m ²	23.0 [21.8, 26.1]	23.5 [22.8, 26.4]	22.3 [21.9, 24.8]	0.34
収縮期血圧, mmHg	136 [130, 152]	132 [130, 150]	138 [133, 159]	0.49
拡張期血圧, mmHg	76 [69, 84]	78 [67, 85]	74 [71, 81]	0.98
心拍数, bpm	73 [59, 83]	71 [65, 79]	74 [59, 84]	0.86
併存疾患				
慢性腎臓病, n (%)	2 (8)	1 (8)	1 (9)	1
脂質異常症, n (%)	16 (67)	7 (54)	9 (82)	0.21
糖尿病, n (%)	9 (38)	4 (31)	5 (46)	0.68
高血圧症, n (%)	15 (63)	8 (62)	7 (64)	1
服薬情報				
B 遮断薬	6 (25)	4 (31)	2 (18)	0.65
Ca 拮抗薬	8 (33)	3 (23)	5 (46)	0.39
生化学データ				
Hb, g/dL	13 [11, 15]	13 [12, 15]	12 [11, 13]	0.27
HbA1c, %	6.0 [5.9, 6.9]	6.0 [5.7, 6.1]	6.3 [5.9, 6.9]	0.34
eGFR, mg/min/1.73m ²	61 [55, 67]	59 [51, 66]	65 [60, 71]	0.27
NT-proBNP, pg/mL	167 [81, 487]	160 [82, 443]	173 [84, 549]	0.89
LDL, mg/dL	96 [81, 116]	92 [81, 112]	98 [77, 119]	0.66
PET 指標				
安静時 MBF, mL/g/min	1.0 [0.9, 1.1]	1.0 [0.8, 1.1]	1.0 [0.9, 1.2]	0.52
負荷時 MBF, mL/g/min	1.8 [1.3, 2.1]	1.6 [1.3, 2.1]	1.8 [1.5, 2.1]	0.51
MFR	1.7 [1.5, 2.0]	1.7 [1.5, 2.0]	1.7 [1.6, 1.9]	0.62
CPX 指標				
Peak VO_2 , mL/kg/min	14.0 [12.4, 17.1]	14.2 [12.4, 15.8]	13.4 [12.1, 17.2]	0.93
Peak work rate, watt	57 [43, 70]	61 [44, 69]	53 [41, 71]	0.62
Peak VO_2/HR , mL/kg/min/beat	7.9 [6.4, 9.7]	9.0 [6.7, 9.6]	7.3 [6.2, 9.4]	0.35

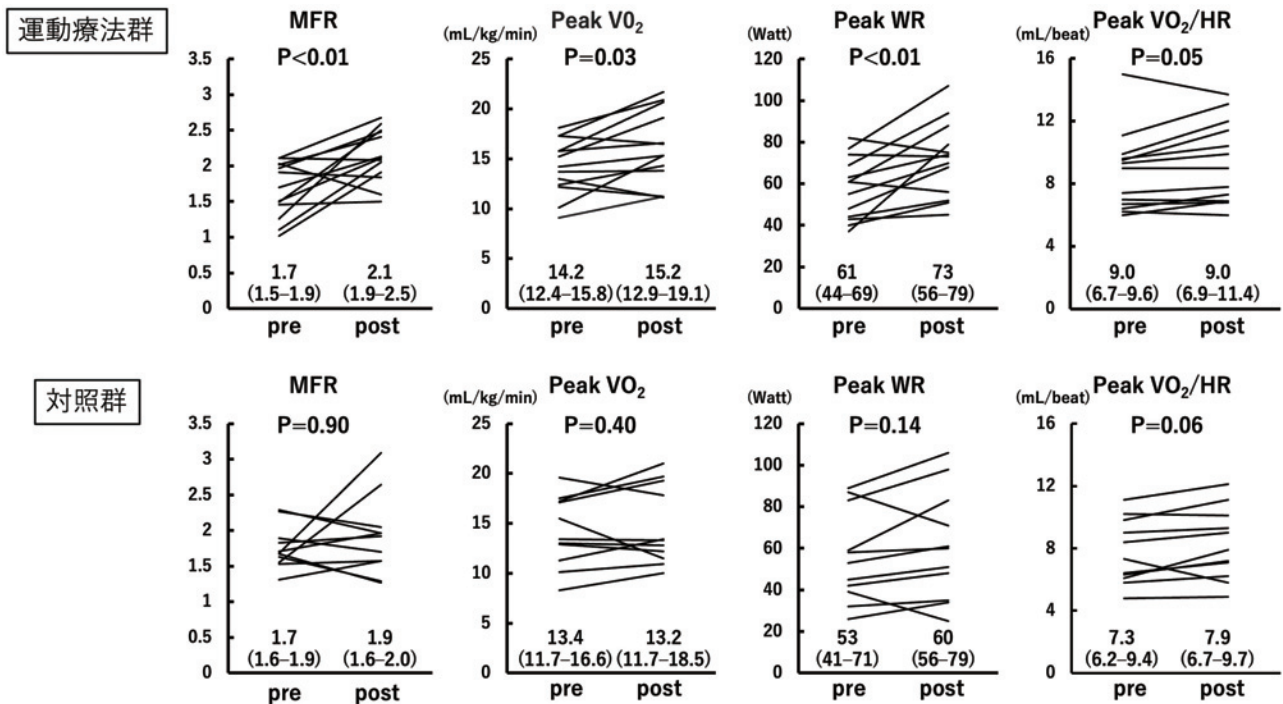


図2 各群の MFR と心肺運動機能の変化

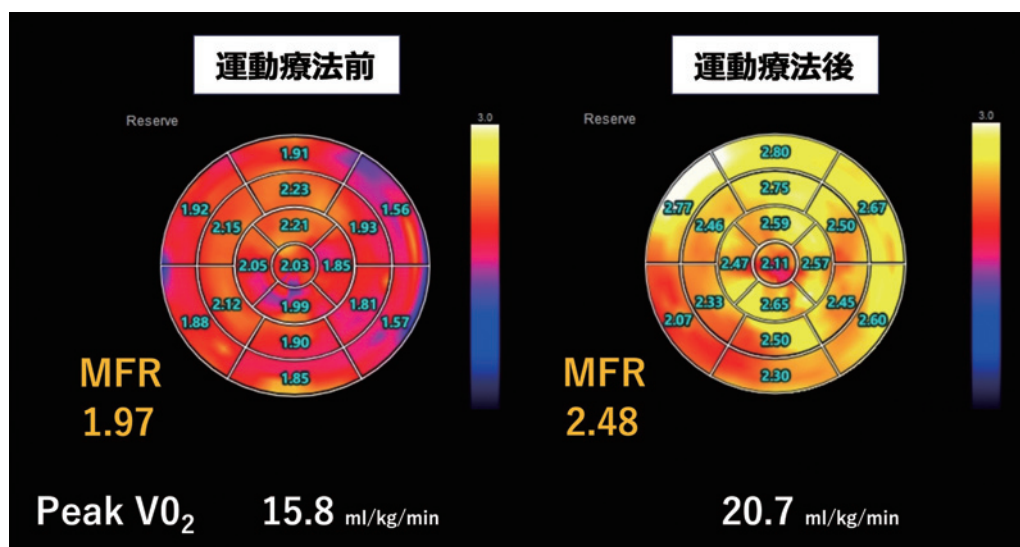


図3 運動療法群の1例. 70歳代 男性. 運動療法前後の MFR と Peak VO₂ の変化

kg/min, $p=0.03$), Peak WR (前中央値 61 [44, 69], 後 73 [56, 79], Watt, $p<0.01$), Peak VO₂/HR (前中央値 9.0 [6.7, 9.6], 後 9.0 [6.9, 11.4], mL/beat, $p=0.05$) が改善したのに対して, 対照群ではいずれの項目でも有意な変化はなかった(図2). 図3に運動療法群の典型例を示す.

4. 考 察

本研究は CMD を有する ANOCA 症例に対する監視下運動療法が心筋血流及び心肺機能に及ぼす影響を検討することを目的に, 外来での通院型監視下運動療法完遂の可否に

より2群に分け, PET で得られた心筋血流量や CPX を用いた心肺機能評価をそれぞれの群で前後比較検討した. その結果, 運動療法群では MFR や Peak VO₂ が改善した一方で, 対照群では改善を認めなかったことから, 監視下運動療法が冠微小循環の改善や運動耐容能の向上に寄与する可能性が示された.

運動療法が冠微小循環に与える影響を検討した臨床研究は少ないが⁹⁾, Larsen らは, Doppler 法により測定した冠血流予備能(CFR)2.5未満を低下基準として診断された ANOCA 患者に対して, 12 週間の高強度インターバルトレーニング

を行った群で CFR が改善したことを報告した¹⁰⁾。加えて、CFR の改善は血流依存性血管拡張反応やニトログリセリン誘発性内皮非依存性血管拡張反応の改善と相関しており、運動療法が血管内皮機能や血管平滑筋機能の改善を介して、冠微小循環を改善させると推測されていた。また、CMD の病態機序には、細胞内の活性酸素種の過剰生成による酸化ストレスとそれらに伴う炎症反応の関与や¹¹⁾、RhoA/Rho キナーゼ経路の活性化による活性酸素、一酸化窒素による血管拡張反応の阻害、エンドセリン 1 による血管収縮活性の増強などが報告されている^{12~14)}。運動療法は、抗酸化作用や抗炎症作用、Rho キナーゼ経路の抑制、一酸化窒素産生の増加、エンドセリン 1 濃度の減少等の効果が報告されており、これらの機序により冠微小循環の改善につながった可能性が考えられる^{15~17)}。また、運動耐容能も同様に改善した要因として、MFR に加えて 1 回心拍出量の指標となる Peak VO_2/HR が改善していることから、冠血流量の増加に伴う運動時の心拍出量増加の関与が考えられる¹⁸⁾。加えて、Peak WR も改善していることから、心機能のみならず骨格筋筋力の改善が寄与していると考えられる。

本研究の限界として、後ろ向き研究であることから統計的な検出力が不足していることや、症例数が少なく患者背景の偏りを調整できていない点が挙げられる。また、院外での身体活動量を把握できておらず、両群各々、院外での活動量や運動量に差異が生じていて結果に影響している可能性が考えられる。加えて、薬物療法の介入や遵守率、生活習慣病の改善に関して十分評価されていない点も限界点の 1 つである。以上から、今後はより症例数を増やしての検討や、前向きの研究が必要と考える。しかしながら、PET で評価された ANOCA 患者に対する運動療法の有無にて分けられた 2 群両方に対して、運動耐容能の前後変化、PET による心筋血流の前後変化を詳細に観察した研究は今までにはなく、今後重要な知見になると考える。

5. 結 論

¹³N-ammonia を用いた心筋血流 PET を用いて心筋血流予備能低下と定義された冠微小循環障害のある ANOCA 患者 24 症例に対して、外来監視下運動療法の完遂の有無により 2 群分けを行い、運動耐容能の前後変化、PET による心筋血流の前後変化を後ろ向きに比較解析した。運動療法群は MFR や Peak VO_2 の有意な改善がみられた。一方、対照群は両者の指標で改善を認めなかった。これらの所見より、運動療法が冠微小循環機能や運動耐容能の改善に寄与する可能性が示された。

利益相反

本研究に関する著者の利益相反なし。

文 献

- 1) Shimokawa H: 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J* 35(45): 3180-3193, 2014
- 2) Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al: Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 362(10): 886-895, 2010
- 3) Hokimoto S, Kaikita K, Yasuda S, et al: JCS/CVIT/JCC 2023 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) and Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 87(6): 879-936, 2023
- 4) Chen C, Wei J, AlBadri A, et al: Coronary Microvascular Dysfunction - Epidemiology, Pathogenesis, Prognosis, Diagnosis, Risk Factors and Therapy. *Circ J* 81(1): 3-11, 2016
- 5) Schindler TH, Dilsizian V: Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Considerations and Noninvasive Diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 13(1 Pt 1): 140-155, 2020
- 6) Marinescu MA, Loffler AI, Ouellette M, et al: Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging* 8(2): 210-220, 2015
- 7) Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al: 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 42(1): 17-96, 2021
- 8) Makita S, Yasu T, Akashi YJ, et al: JCS/JACR 2021 Guideline on Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease. *Circ J* 87(1): 155-235, 2022
- 9) Kissel CK, Nikolettou D: Cardiac Rehabilitation and Exercise Prescription in Symptomatic Patients with Non-Obstructive Coronary Artery Disease-a Systematic Review. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 20(9): 78, 2018
- 10) Larsen AI, Saeland C, Vegsundvag J, et al: Aerobic high-intensity interval exercise training in patients with angina and no obstructive coronary artery disease: feasibility and physiological effects. *Eur Heart J Open* 3(2): oead030, 2023
- 11) Masi S, Rizzoni D, Taddei S, et al: Assessment and pathophysiology of microvascular disease: recent progress and clinical implications. *Eur Heart J* 42(26): 2590-2604, 2021
- 12) Crea F, Montone RA, Rinaldi R: Pathophysiology of Coronary Microvascular Dysfunction. *Circ J* 86(9): 1319-1328, 2022
- 13) Dyakova EY, Kapilevich LV, Shylko VG, et al: Physical exercise associated with NO production: signaling pathways and significance in health and disease. *Front Cell Dev Biol* 3: 19, 2015
- 14) Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, et al: Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol* (1985) 95(1): 336-341, 2003
- 15) Oh-ishi S, Kizaki T, Ookawara T, et al: Endurance training improves the resistance of rat diaphragm to exercise-induced oxidative stress. *Am J Respir Crit Care Med* 156(5): 1579-1585, 1997

- 16) Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, et al: Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 42(5): 861-868, 2003
 - 17) Bai H, Sun J, Du G, et al: Association of moderate aerobic exercise and rho-associated kinase 2 concentration in subjects with dyslipidemia. *Arch Med Sci* 13(4): 807-812, 2017
 - 18) Leone DM, Magoon MJ, Arunkumar N, et al: Novel techniques for quantifying oxygen pulse curve characteristics during cardiopulmonary exercise testing in tetralogy of fallot. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis* 17: 2024
-

(受付日令和 7 年 5 月 19 日／受理日令和 7 年 9 月 8 日)