

慢性心不全患者の運動療法

山崎元、大西祥平、勝川史憲、辻秀一、木下訓光

1、バックグラウンド

虚血性心疾患（IHD）患者に対する侵襲的ならびに非侵襲的治療手段が進歩し延命効果が顕著になるにつれて、心不全患者が増している。慢性心不全の治療は心臓病学にとっての永遠のテーマであり、その治療法は近年目覚ましい変化がある。Waagsteinが1975年に心不全に対する遮断薬治療を最初に報告し、その後の追試で改善例が多く発表されるようになってきている。遮断薬は心不全例に投与することは全く禁忌とされてきた薬剤であった。現在ではmetoprololの拡張型心筋症（DCM）に対する効果判定を二重盲検法を行い、

遮断薬は心機能の改善がみられ、心臓移植への移行例が少ないとする結果が得られている。心機能の改善機序がまだ明らかではなく、延命効果に対する答えは出ていないにせよ、心機能の改善は期待できることは間違いない。また最近になって、そもそも降圧薬として開発されたアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACE阻害薬）であるcaptopril（カプトリル）やenalapril（レニベース）の投与が、慢性心不全の臨床所見ならびに長期予後の改善に確立した治療法になった。アンギオテンシン、アルドステロン、カテコラミンおよび心房性利尿ホルモンなど心不全による循環不全から生ずる神経体液性因子の異常を改善することがその作用機序としてされている。それに加えて、安静こそ最高の治療とされていた慢性心不全に対して運動療法が行なわれるようになったのである。

2、心臓リハビリテーション

心臓リハビリテーションとは、心疾患患者の体力、心理、職業の面からの社会的な治癒を目指すことを意味し、その中でも運動療法が中心的な役割をなす。IHD患者に対する運動療法は古くから行われ、その方法ならびに有用性は欧米ですでに30年前には確立したものになった。しかし、心不全の合併例については禁忌とされてきた。急性心不全の患者は勿論のこと、慢性で安定した心不全の患者であっても身体活動は必要最小限にするように指導されてきた。DCMの患者に対して1年間にもわたる長期のベッドレストを行って心機能の改善がみられたことを根拠に、かなりの数の施設でDCM患者に絶対安静が実践された時期もあった。一方では、15年前頃から、心ポンプ機能が低下したIHD患者を対象として運動療法を行い、心ポンプ機能の増悪はなく運動耐容能の改善が期待できるとする報告が散見されるようになった。今日ではIHDのみならずDCMなどの慢性心不全例に対しても積極的な運動療法が欧米では行われるようになってきている¹⁻⁸⁾。

我が国においては、心筋梗塞患者に限って言えば、急性期のリハビリとしての病院内運動療法システムはほぼ確立して広く行われるようになってきている。しかし、回復期や維持期における運動療法については、施設や人員の不足あるいは財政的な問題が大きく、とても普及しているとはいえない。よって、在宅療法が求められる慢性心不全患者の運動療法は、我が国ではこれから開発すべき分野である。しかし、日本循環器学会学術委員会の運動療法に関する実態調査⁹⁾では、心不全患者を今後の運動療法の対象者としたいと答えた施設が少なからずあり、慢性心不全の運動療法への関

心度が高まっていることは事実である。

3 運動耐容能の規定因子

1) 心ポンプ機能と運動耐容能との不一致

運動耐容能の評価は、日常の診療において疾患の診断のみならず治療の方針決定や効果の判定に極めて重要な意味を持つ。心不全患者にとっても、運動耐容能はQOLさらには生命予後を決める因子である。一方、心不全患者の予後を決めるもう一つの重要な因子に心ポンプ機能がある。一般に用いられているのは駆出率(EF)などの収縮期の指標である。心ポンプ機能と運動耐容能とは密接な関係にあることは事実である。心不全診断の指標の一つとして運動耐容能が低いことが挙げられ、またアスリートや健常者では心臓の機能や形態が運動耐容能を反映する。ところが、心不全の患者の運動耐容能と中枢性の因子である心ポンプ機能の重症度との間には粗な相関しか見られない^{4,10)}。たとえば、EFが20%に満たないようなDCMの患者が、何ら支障なく日常生活を送り、NYHAのClass Iに分類されることも少なくない。心ポンプ機能と運動耐容能が一致しない一因として、現在用いられている心ポンプ機能の指標が安静時しかも仰臥位のものであり、運動耐容能を測定するような環境、つまり立位しかも運動時の評価が正確にできないという技術的な問題もある。

一方、運動耐容能は収縮期の指標とは一致しないが、拡張期の指標と相関するという成績もある¹¹⁾。左室のコンプライアンス低下に伴って拡張末期圧が高くなり、一回拍出量の低下を招くという考えである。さらには肺循環動態と対比した成績もある。運動耐容能のよい指標である最大酸素摂取量(VO₂max)は安静時の左室EFとは関係無く、右室のEFと相関したという¹²⁾。その説明として、左心不全が肺血管抵抗を増して右室のEFを下げる。その結果、左室の充満が不十分で一回拍出量が減るとする考察である。しかし、右室の機能とは関連ないとする成績も出されている¹³⁾。

また、心不全例では運動時には過換気が起こることが知られている。つまり、炭酸ガス排泄量に

比較して換気量が多い(VE/VCO₂が大となる)。生理的死腔が増すことや肺静脈圧が高いことがその機序として考えられている。死腔が増す結果換気血流の不均衡分布が起こる。しかしそれらの変化自体は運動耐容能の低下に直接関与するものではない。その証拠に、動脈血酸素含量は心不全でも正常に保たれ、運動時に肺静脈圧が上昇しても酸素分圧、炭酸ガス分圧は安静時と余り変化しないことが知られている。

よって心不全例の運動耐容能を規定する最も重要な因子は、運動エネルギーを出す骨格筋への血流減少や骨格筋自体の変化であると考えられている。すなわち、VO₂maxは、中枢性(心拍出量)と末梢性(動静脈酸素較差)の2つの因子により規定され

$$\begin{aligned} \text{VO}_2\text{max} &= \text{心拍出量} \times \text{動静脈酸素較差} \\ &= \text{一回拍出量} \times \text{心拍数} \times (\text{動脈血酸素含量} - \text{静脈血酸素含量}) \end{aligned}$$

の関係にある。心不全例では、交感神経受容体の数や感度が減少して、運動によってもたらされる inotropic effects ならびに chronotropic effects が健常者に比較して弱い。しかも骨格筋が変化を来たし動静脈酸素較差を大きくすることができない¹⁴⁾。

2) 骨格筋の異常

運動耐容能を規定する末梢性因子である骨格筋については、心不全患者では骨格筋自体の変化と局所血流の減少が起こる。

A. 形態と機能変化

心不全例では身体活動量低下が原因と考えられる骨格筋の萎縮が見られることが多い。健常人において各種の運動様式で動員される筋肉量に比例してVO₂が変化すると同様に、心不全では身体活動の低下による骨格筋萎縮という二次的な因子が運動耐容能を減少させる⁴⁾。さらには、心筋代謝の低下も起こるとされている。MRIを用いてクレアチンリン酸(PCr)の分解によるエネルギー産生(ADP+PCr + H⁺ → ATP + Cr)を心不全患者と健常者と比較すると、前者において同じ運動で

も P_i / PCr 比は大きく、しかも pH は明らかに低値である²⁻⁴⁾。形態的にはミトコンドリア量の減少があり、生化学的には有酸素代謝機構の酸化系酵素活性の低下がみられる^{2,4)}。しかもそれらの変化は慢性心不全の経過期間が長いほど強くなる。心不全患者では、筋線維タイプも健常者とは異なり、酸化系酵素活性や毛細血管密度が高く疲労しにくい遅筋 (Type 1) が少なくなり、速筋 (Type 2B) が多い。Type 2B の筋線維も細く脂質の含量が増す¹⁵⁾。

それらの形態・機能の変化が、局所の嫌気性代謝の出現時期が早くなり代謝性アシドーシスを来たしやすい状態、すなわち運動耐容能の低下と直接関連する。

B. 血流量の減少

心不全患者の運動時の末梢血管の対応は悪い。つまり、下肢の血管抵抗が高く、血流予備能も低い。心から拍出された血液分布が運動をするには効率的ではない。考え方を変えると、運動時に多量の血流量を要求する骨格筋への血流を押さえることによって重要臓器への血流量維持に働く防御反応とも言える。血管抵抗の増大には norepinephrin, renin, angiotensin II, vasopressin などの血管収縮物質の関与が考えられている。血管拡張予備能自体も低下している。心不全患者では、四肢の一過性血流遮断後に起こる反応性充血の量が低いことが知られている。心不全患者にみられる血中 norepinephrine の増加などによる交感神経の緊張と迷走神経トーンスの減少¹⁶⁻¹⁸⁾は、突然死をおこす独立した危険因子とも考えられる。

慢性の経過をたどっている心不全例では、血流を増したからといって骨格筋レベルの酸素摂取量の増加がただちにみられるものではない。血管拡張作用のある薬剤の投与では急性の改善はみられず長期で効果がでてくるとした成績は、血行動態の変化に対して末梢が反応するには、ある程度の時間がかかることを意味している。よって、心ポンプ機能の改善がただちに末梢の血管にも反応を及ぼすというわけにはいかない。その点では、心臓移植直後の血行動態変化を検討した成績¹⁹⁾が

もっとも説得力がある。心臓移植直後、心ポンプ機能自体は正常になったにせよ末梢の反応は移植前と変化がない。そして身体活動を正常に戻した後に、末梢の血管拡張能などの反応が著明に改善する。すなわち、末梢の反応は身体活動により変化するのである。四肢の反応性充血についても、トレーニングで増しトレーニングを止めることによって減ることがわかっている。

以上述べてきた形態・機能の変化、ならびに血流量の減少については、deconditioningに見られる変化を顕著にしたものにほかならない。

C. その他

ごく一部の心不全患者の骨格筋の異常は、deconditioningだけでは説明できない機序によって起こる可能性もある。たとえば、DCM の患者に一部では、大きな筋肉の廃用性萎縮のみならず手指の小さな骨格筋にも異常が見られ、また心筋のみならず上腕の骨格筋のような部位でもミオパチーがみられるという。Na-K ポンプ活性の低下といった代謝面の変化、低酸素血症を繰り返すことにより free radical が蓄積することによってミトコンドリアの DNA が変質を来たす、ことなどが機序として考えられている⁷⁾。

4 運動療法の効果

慢性心不全患者において、運動耐容能の低下が身体活動量の低下による末梢変化に規定されていることが明らかな以上、運動療法が運動耐容能の改善と QOL の向上に当然つながることになる。

IHD を基礎疾患とした NYHA クラス 2-3 (平均 EF=19.6%) の 17 例の慢性心不全患者に 8 週間の運動療法を行った crossover study⁵⁾がある。自宅において一日 20 分のサイクルエルゴを最大心拍数の 60-80% の強度で週 5 回というプロトコルである。その結果、運動耐容能は増し、 VO_2max は 13.2 - 15.6 cc / min / kg と増加、安静時心電図の RR interval やパワースペクトル解析から運動療法により交感神経から副交感神経優位になっていることが示された。 VO_2max の変化は 2.4cc/min/kg

とあまり大きくないが、もともと低い心不全患者のにとっては18%の改善度はめざましい変化といえる。この報告では運動療法後には一回拍出量の増加も認めている。

NYHA クラス 2-3 の DCM を主とした無作為抽出 9 例に 6 ヶ月の長期にわたる運動療法を行った成績⁶⁾が最近出た。運動療法前後で VO₂max などの換気応答変化をみて下肢骨格筋のバイオプシーを行った。運動強度については、導入 3 週間からは VO₂max の 70% で 40 分毎日と質量ともに高いものであった。その結果、運動療法群では VO₂max が 31% 増し (17.5 → 23.3 ml/min/kg)、嫌気性代謝出現のレベルの改善、さらには、それらの指標の改善度と骨格筋の酸化酵素活性の改善度が並行した。運動耐容能が低い、あるいは左室機能障害が高度の例ほど改善度が著明であった。運動療法群では、運動負荷時の心拍出量には前後で差がなかったが、療法後に心拍数の減少があり一回拍出量の増加がみられた。心拍出量の増加と Vo₂max の改善度とが相関したことから、この 6 ヶ月のプロトコールにおいては中枢性因子の改善が運動耐容能の改善に関与していることを意味した。IHD のみならず DCM の心不全例でも運動療法により一回拍出量が増加したことになる。一方では、換気閾値の改善度がミトコンドリアの形態変化と相関したことから、骨格筋の変化の関与も意味した。コントロール群ではこれらの指標に 6 ヶ月間で変化がなかった。このプロトコールには、EF 20%でしかも心室頻拍が記録されているハイリスク患者で心臓移植を予定している者が対象例に含まれていた。あまりに重症な心不全の患者には運動療法が適応にならないと考えるのが当然であるが、心臓移植の適応例でも運動耐容能や血行動態の改善が見られるという結果であった。

虚血性心疾患、とくに広範囲前壁梗塞後の心不全例では、運動により前負荷・後負荷ともに増大し壁のストレスを増すことにより、左室の内腔拡大を来し、左室は球状に変形して心筋組織のいわゆる再構築 (リモデリング²⁰⁾) が起こり、さらに心機能の低下といった悪循環を起こす危険性があると考えられる。しかし、前壁梗塞発症後 1 -

2 ヶ月から運動療法を開始して 6 ヶ月後の評価を行った成績では、左室機能低下例 (EF<40%) において左室の拡大と形態変化が起こったが、対照とした非運動群でも同様な所見が見られていることから運動の影響ではないと考察している。その成績は心不全例は対象からはずしているが、虚血性心疾患の心不全例でも運動療法により末梢ばかりでなく心ポンプ機能の改善をみたとする報告あり、大多数例の心筋梗塞では運動療法は左室リモデリングに影響を及ぼさないと考えてよい。運動療法を梗塞後どの時期に開始するかが重要と言える。

5、温浴療法

運動ではない非薬物療法として、温浴療法が鹿児島大の鄭らにより試みられている²¹⁾。温浴がもたらす血管拡張作用を期待したものであり、一般には不相当とされた NYHA クラス 4 の心不全患者の温浴まで可能とした点が興味深い。温浴中に全身ならびに肺血管抵抗の低下が顕著であり、それに伴った心拍出量の増加が認め、温浴後には肺循環系の圧の低下もみられた。実施に際しては、温水浴中の静水圧による静脈還流の増加がもたらす悪影響と体温上昇がもたらす血管拡張作用のバランスを考える必要があり、41 °C の温水に 10 分間、脚を伸ばした座位で心臓の高さ位までの浅い入浴を鄭らは行っている。まだ、急性の血行動態変化を検討した成績に限られているが、心不全患者の QOL 向上が期待できる手段と考えられる。

6、おわりに

20 年前には安静こそ最高の治療と考えていた慢性心不全の患者を対象とした運動療法の効用が次第にはっきりしてきた。運動療法は、止めたら元に戻ってしまい長期間続けて初めて意味を持つ。自宅で行わなければならない。よって安全性の確認やインフォームド・コンセントが必須となる。そのためか今日までの優れた臨床研究は、米国からのものは少なく英国やドイツあるいはカナ

ダなどからが多い。延命効果に関しての報告も近いうちに出るものと思われる。

文献

1) Kothe K, et al. : Practical aspects of exercise therapy in congestive heart failure. 心臓リハビリテーション 1:27-37, 1996

2) Sullivan MJ, et al. : Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. Circulation 78:506-515, 1988

3) Massie BM: Exercise tolerance in congestive heart failure : Role of cardiac function, peripheral blood flow, muscle metabolism and effect of treatment. Am J Med 84(Suppl 3A); 75-82, 1988

4) Sullivan MJ, et al.: Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: Relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. Circulation 84; 1597-1607, 1991

5) Coats AJS, et al.: Controlled trial of physical training in chronic heart failure : Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. Circulation 85:2119-2131, 1992

6) Giannuzzi P, et al.: Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction: Results of the exercise in anterior myocardial infarction(EAMI) trial. J Am Coll Cardiol 22: 1821-1829, 1993.

7) Hambrecht R, et al. : Physical Training in the patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. J Am Coll Cardiol 25:1239-1249, 1995

8) McKelvie RS, et al.: Effects of exercise training in the patients with congestive heart failure: A critical review. J Am Coll Cardiol 25; 789-796, 1995

9) 村山正博ほか: 医療期間における心疾患患者の運動療法に関する実態調査. Jpn Circ J 58(Puppl III): 1062-1607, 1994

10) Meiler SE, et al.: An analysis of the determinants of exercise performance in congestive heart failure. Am Heart J 113:1207-1217, 1987

11) Pouleur H, et al.: Relation of diastolic function and exercise capacity in ischemic left ventricular dysfunction : Role of beta-agonists and beta-antagonists. Circulation 82(suppl 2) :189-196, 1990

12) Baker JB, et al. : Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. Am J Cardiol 54:596-599, 1984

13) Szlachic J, et al.: Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 55:1037-1042, 1985

14) Myers J, et al. : Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. Ann Int Med 115 : 377-386, 1991

15) Lipkin DP, et al.: Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 18:187-195, 1988

16) Cohn JN, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. N Eng J Med 311:819-823, 1984

17) Saul JP, et al.: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. Am J Cardiol 61:1292-1299, 1988

18) Colucci WS, et al. : Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure : Role of postsynaptic beta-adrenergic desensitization. Circulation 80:314-323, 1989

19) Sinoway LI, et al. : Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. Am J Cardiol 61: 1021-1027, 1988

20) Jugdutt BI, et al. : Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: Importance of regional left ventricular function and topography. J Am Coll Cardiol 12 :362-372, 1988

21) Tei C, et al. : Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. Circulation 91: 2582-2590, 1995