

## 司 会 の 言 葉

座長：千葉大学医学部第三内科 齋藤 俊弘  
心臓血管研究所付属病院 伊東 春樹

早速ですが「運動能からみた心不全」のシンポジウムを始めさせていただきます。

近年多くの心不全治療薬が開発されまして、心不全治療の進歩には目覚ましいものがあります。しかし心不全の評価法をいかにすべきかについては多くの議論があります。また、心不全薬の評価に運動負荷試験を用いることが一般化しつつあります。そこで、今日は当番世話人の谷口先生のご希望もありまして、「運動能から見た心不全」というテーマで新進気鋭の5人の先生方にシンポジストになっていただきまして、このシンポジウムを進めていきたいと思えます。方法としましては、各演者の先生方に12分くらいずつ講演をいただき

まして、それぞれの先生に1～2題の質問をお受けしまして、その後総合討論を行いたいと思えます。司会は私、千葉大学第三内科の齋藤と、心臓血管研究所付属病院の伊東先生で行います。前半の3題を私が司会をしまして、後半を伊東先生にお願いします。プログラムをお配りしてあると思いますが、順番が少し変わります。話の都合から武者先生に最初に話していただきまして、あと山辺先生、富谷先生と、1つずつずらせて話をさせていただきます。

では、早速始めさせていただきます。まず「心不全評価のための運動負荷法の選択」、聖マリアンナ医科大学第二内科の武者先生、お願いします。

齋藤 総合討論に移りたいと思います。まず、今までお話を聞きまして、フロアから何かご質問ございましたらお受けします。ございませんでしょうか……。なかったら、演者間でそれぞれの先生方にぜひ聞いておきたいということがございましたら質問してください。

山辺 武者先生にお伺いしたいのですが、最近、Myers などが、心不全患者の運動負荷試験の optimizing というのを論文に書いていて、運動時間があまり長過ぎず、また短過ぎないということが重要だということを言っています。先生の発表では、個人毎に運動の時間を予め決定するようなプロトコルでトレッドミルを行ったものと、従来の方法でやったものとの間に差があったということなのですが、1人1人の運動時間を予め10分程度になるように決めるということは、意外に難しいのではないかと思うのですが、先生のところでもし何らかの工夫をされておられたら教えてくださいいただきたいのですが。

武者 実際的に負荷をかけてみて、その人が大体どのくらいできるだろうかということでは NYHA などを聞いて推定できると思うのですが、現実的にはお示したように、自覚症状というのは、ほとんどメルクマールにならないのではないかと思います。ただ、大まかのラインとしては、何段階かの中からその人に適切なプロトコルを選んで、負荷時間の目安としては10分を目標として行っております。それがぴったり合うかということ、かなりばらつきが多く、10分を越えることはないのですが、10分を目指して早い人ですと7分ぐらいで終わってしまいます。事前のいろいろな予備調査なしで行なった時には、時間の予測は不可能と思います。ただ、自覚症状的に NYHA で大まかにプロトコルの選択を行って、7分から10分の範囲に入れば一応測定結果が得られるのでよしとしています。事前の調査できちんと目標としての10分までうまく検査できるかということ、なかなかそうはいかないのが現状です。

齋藤 他にございませんでしょうか。

では、次の問題について、それぞれの先生からお話を伺いたいと思います。まず手始めに、今回運動能、運動負荷ということでお話をされているわけですが、一般の人たちからみれば、心不全の患者に運動をさせるなんてとんでもないという考

え方もまだあるかと思うのですが、心不全を評価するのに、運動負荷試験を用いるということの意義について、それぞれの先生方からお話をいただければと思います。武者先生からいかがでしょうか。

武者 運動負荷試験で、心不全の何を評価していくかという目的で決まってくると思います。心不全で自覚症状なり、血行動態なり、酸素輸送能なり、はっきりしたものがあり、それに対するメルクマールを得て行うことが必要で、今は薬の効果判定が一番問題になっていると思います。それから grading というので、日常生活労作の制限を加えるに当たっても、やはり何らかの形で評価をして、grading をしていくわけですので、その1つの手段としての運動負荷試験はあってよいと思います。ただ、そのレベルに合った負荷の内容、プロトコルを選んできちんと評価をしてあげることが大事で、自覚症状だけでは先ほどから言っていますように、1つのメルクマールではあるのですが、あまり科学的なものではない。それを科学のレベルまで引き上げるような意味での1つの手法としての運動負荷試験が有用と思っています。

山辺 測定する指標の種類にもよると思うのですが、私は基本的には心不全の患者での運動負荷試験の診断的意義は cardiac reserve を評価することであると思います。例えば NYHA III度に相当する症状がある患者でも、cardiac function はそれほど障害されていず、活動の自己制限が強いために末梢での adaptation を失ったような例もあるわけで、こういう例は運動負荷をして血行動態測定を行うと、比較的簡単に鑑別することができます。cardiac reserve は、安静時ではわからないので運動負荷試験に患者の病態評価という点で非常に重要だと考えております。

富谷 心不全の負荷試験をする場合には、目的によって違うと思います。心機能を見る場合と、退院するときに運動処方をする場合があると思います。心機能を見るのであれば、先ほど山辺先生もおっしゃいましたが、NYHA のIV度以外は安静時にはわかりませんので、cardiac reserve、運動能を見る上で心不全の負荷は必要なのではないかと思います。

松本 心不全患者においても適度な運動処方に

基づくりハビリテーションをやれば、運動耐容能は向上する、つまり quality of life はよくなるのが最近わかってきました。アメリカなどでは mortality study が広くおこなわれていますが、それに加えて quality of life を高めていくということも、今後の心不全治療において非常に重要なことだと思えます。そういった点で日常労作をどれぐらいの程度までやっていいと許可するという治療方針を決めるという意味で運動負荷試験は非常に有効だと思えます。

小池 まず NYHA のIV度あるいはIII度の重心不全の場合には、もちろん安静時の心機能でいいと思うのですが、軽度の心不全を有する外来通院中の患者さんの心不全を評価する場合には、恐らく自覚症状は客観性が乏しいということがありますので、先ほどの山辺先生のように、cardiac reserve が最も日常生活を規定する、活動能力を反映している指標というように考えられます。そうすると、cardiac reserve は、運動負荷中の最大負荷時の心拍出量になると思うのですが、その測定は比較的困難であります。従って、その指標と相関する非観血的、なおかつ簡単な運動負荷試験で得られる指標というものが大事になってくるということだと思えます。

齋藤 ということですが、フロアから何かご意見ございますか。心不全の評価において運動負荷試験が有用であるという結論になるわけなのですが……。それでは次に、運動負荷試験により心不全の評価を行うために、運動負荷試験を用いる場合、どういうパラメーターを用い、どういう方法で行うのがベターであるかということについてディスカッションをしていきたいと思えます。武者先生、どうでしょうか。

武者 発表の時にもお話しさせていただいたのですが、総論的な立場から言いますと、それぞれの先生方がやられたようなことで、それぞれの内容のパラメーター測定で、それなりの結果が出てくるわけで、先ほどプロトコルの選択と、それから体位の問題、負荷方法の問題を話したのですが、まだどれがベストだというようなことは、現時点ではないと思っています。これからまだまだいろいろな方法論、それから AT にしても、ごく最近一般に出てきたわけで、それが実際に臨床の現場においてはどの程度使えるかということ、ま

だまだ一般臨床検査というわけでもありませんし、暗中模索まではいかないのですが、まだ霧が晴れない状態の中での心不全の運動耐容能の評価ではないかなと思っております。

齋藤 山辺先生はどうですか。

山辺 心不全のための負荷法は、従来やってきました狭心症の虚血性変化を引き起こすための負荷法とは、かなり違った発想が必要だろうと思えます。1つには、function の評価ということになりますので、できる限り生理的な負荷であることが重要になってくると思えます。そういう面ではエルゴメーターがよいのか、トレッドミルがよいのかということは、今後議論の対象になると思えます。もう1つの問題としては、再現性ということがあると思えます。再現性がよければよいほど、まず1つには、変化を検出する sensitivity が良くなるということがあると思えます。再現性のいい負荷法ということでは、先ほど武者先生も言われていましたように、運動時間が短か過ぎたり、長過ぎたりしない10分前後で終るプロトコルを選ぶことが必要です。

もう1つはパラメーターの問題ですが、これは可能であれば、やはり代謝装置を用いて  $\dot{V}O_2$  を定することが、例えば cardiac reserve を評価する上では有利であるだろうと思えます。

齋藤 富谷先生は？

富谷 心不全の負荷法について最初に申し上げますが、心不全の負荷をするためには、安全性を考えなくてはいけないということ、また心機能を見るためには血行動態のパラメーターをとれなくてはいけないということが重要です。これらのことを考えますと、エルゴメーターの方が、しかも低負荷から始めるエルゴメーターがいいのではないかと思います。したがって単一負荷法ではなく、多段階負荷法を行った方がいいのではないかと思います。

次に、パラメーターに関しては、いろいろありますが、われわれは心拍出量、ejection fraction と肺動脈圧を測定しています。運動耐容能の指標には、いくつかのパラメーターがありますが、AT  $\dot{V}O_2$  の測定も有用とは思いますが、運動時間も簡便でいいと思えます。

齋藤 松本先生はどうですか。

松本 慢性心不全患者の運動耐容能を評価する

際の負荷法に関しては、山辺先生もおっしゃいましたように、健常者用のプロトコルを使用すればすぐ患者さんが運動をやめる可能性がありますので、運動時間を10~12分ぐらいに延ばすために、健常人に比べてより軽い負荷方法を使う必要があると思います。つまり心不全治療薬の効果判定の multicenter trial においては、欧米では modified Naughton 法を使って徐々に負荷量を上げていくプロトコルを使用しています。このようにプロトコルには十分注意を払って運動負荷テストをする必要があると思います。

もう1つ別の点ですか、Swan-Ganz catheter による運動負荷中の血行動態測定は最近日本でも約7施設で行われています。坐位よりも臥位の方が行ないやすいと思いますが、臥位では足を車軸に乗せるだけで肺うっ血を増悪させますので、そういう問題点もあるというのは十分認識しておく必要があると思います。もう1点は、stroke volume なども体位によってかなり影響を受けるということも忘れてはならないと思います。トレッドミルにおいて血行動態測定をするのは、現在までほとんど報告がないわけですが、それは fluid field でとるとかなり artifact が生じる為と思います。

齋藤 小池先生はどうですか。

小池 まず心不全患者の運動能の評価としての負荷方法ですが、これはやはりできるだけ日常生活に近い負荷方法がいい。すなわち歩行に近いトレッドミルかエルゴメーターか、どちらがいいかと言うとトレッドミルになるわけなのですが、ただ一番大きな問題は、どんな負荷方法を用いても、仮にトレッドミルで4分運動をした人が、それが6分になったからといって1.5倍の仕事ができるかという点と違うわけですね。そうすると、エルゴメーターの仮に40Wしかできなかった人が60Wできると、これは1.5倍の仕事量になっているわけですので、そういった定量性の面でいうと、やはりエルゴメーターの方に軍配があがるだろうと思います。

次にどんな指標を用いるかということですが、漸増運動負荷試験でエルゴメーターを用いた場合には単純に運動時間が指標として用いることができると思います。あともう1つは、max の cardiac output を反映する最大酸素摂取量がオーソ

ドックスなのですが、一番いい指標だろうと考えられます。ただ、簡便な、患者に負担のかからない負荷方法という点で、ずっと我々も検討してきたわけですが、max までかけずに決められるATが1つの指標なのです。最近我々は、一定量の運動負荷試験を行いまして、例えば40Wとか30Wの負荷試験を6分間だけ行って、その酸素摂取量の response から時定数を計算するわけなのですが、その時定数は漸増運動負荷試験から得られる最大酸素摂取量といい相関を示していました。そうすると、たかだか30W、40Wの負荷試験の方が患者にとってはベターである可能性があります。

その鋭敏性なのですが、ある薬剤の投与前後に薬効評価の指標として、時定数と peak VO<sub>2</sub> の両方を求めたところ、時定数の方は改善しましたが、peak VO<sub>2</sub> は改善しなかったという結果が得られました。現在ではまだはっきりわからないのですが、恐らく時定数も鋭敏性としては非常にいいのではないかと考えております。

齋藤 他に何かフロアから、今の皆さんのご意見に対してご質問ございますでしょうか。

村山 1つは、臨床的経験から言うと、latent な心不全が dominant になって入院してくる患者は、運動をしたということがあるのですね、日常生活で、そういうような *catas trophe* とは言いませんが、運動負荷をやってそういうようなことは経験がないかどうか。激しくやれば多分あると思うのですね。reserve をどこまで見るかという問題が1つと、それから、一般にマスターの2ステップ・テストのように、これは虚血性心疾患を発見するテストとして、実地医家まで十分に一般化されているわけですが、このような目的で一般の人が使っているかどうか。つまり指標を運動耐容能というだけだったら使っているわけですね。ですけれども、それを是認するかどうか、どなたかコメントをいただきたいと思います。

齋藤 それでは今の2つのご質問にお答えいただきたいと思います。まず最初のご質問ですが、latent な心不全が運動負荷することによって dominant になったという経験があるかどうかということに関していかがですか。山辺先生。

山辺 我々の結果の方からお話しさせていただきたいのですが、プロトコルのIIでお示した

ように、運動中の下肢の血流と下肢以外の血流の distribution を測ってみると、重症例ほど、下肢以外の血流は運動中に減少してきます。慢性心不全の患者が、例えば日常的活動において、過労というか、働き過ぎた時にそれが誘因になってうっ血性心不全を起こしてくるということとはしばしば見受けられますが、我々のデータから考えると、そういう活動の最中に腎血流量などの臓器血流量が減少してくるために Na や volume retention を来してくるというメカニズムがあって心不全を増悪させるのではないかと考えます。

我々自身が負荷をどの程度かけているかという点につきましては、ボルグのスケール19というところまで目標にしてかけているのですが、ほとんどの例ではそれで何事もありません。ただ虚血性心筋症の1例で運動後数時間して肺水腫を起こした経験があります。これは過負荷と心筋虚血の両方加わった結果であると思いますが、ボルグの19というのは強い負荷量でありまして、そこまでかければ急性の過負荷によるうっ血性心不全の悪化というのは起こり得る可能性はあると考えております。一般的に心不全の評価、運動能の評価を行う時には、例えばボルグのスケールで17ぐらいを目標にしておけば、私はほとんど問題はないものと考えております。

齋藤 もう1つのご質問ですが一般の日常診療において、心不全の評価に、ルチーンに、運動負荷試験を用いてよいかどうかということはいかがでしょうか。

小池 ちょっと話がずれるかもしれないのですが、心機能低下が強いほど運動療法をやった時に心機能がさらに低下するという報告がありますので、何らかの薬効評価の指標として max までかける運動負荷試験を頻回に行うのはあまりよくないと考えられます。そうすると、やはり max までかけない負荷方法の検討が必要だと思います。ただ、心不全を有しない虚血性心疾患患者の場合は max までかけても危険はないというのが文献上報告されておりますので、そういった対象であれば問題ないと考えられます。

齋藤 どうもありがとうございました。では、時間も少なくなってきましたので最後の問題にうつりたいと思います。心不全の治療薬というのはいろいろありますが、心不全の治療薬

を評価するのに、運動負荷試験、いってみれば短期の負荷なわけですが、そういうものを用いるということが妥当であるかどうかということに関して、皆さんの意見を伺いたいと思います。武者先生、どうでしょうか。

武者 先ほどの評価という面から考えますと、1つの方法論であって、メルクマールを何にするかは別として、1つの手法として運動負荷は非常に有効だろうと考えています。あとは、統一的なもの、それから危険度の少ないようなレベル、心不全に合ったものというのをきちんと把握して、一般の臨床の中で患者に使う場合、先ほど質問にもありましたように、マスターに代わるような、低レベルで十分に心不全の評価ができるような方法論の開発が先だろうとは思いますが、運動負荷は現在はいい方法だと思っています。

齋藤 山辺先生はどうでしょうか。

山辺 一回の薬剤投与による評価では、運動能力が改善する人より改善しない人の方が多いと思いますが、例えば血管拡張剤や強心薬にしましても、一回投与で運動能力が改善した群は慢性期でも改善している可能性は大きいと思います。短期投与で運動能力が改善しなかった症例についても慢性期に改善していく例もあると思います。我々のように、運動中の心ポンプ能力、あるいは肺うっ血の指標としての右心内圧を見ておきますと、例えば PTMC を行った後で運動量、peak VO<sub>2</sub>などは改善しないにもかかわらず血行動態が改善している症例が少なからずあります。そのような例では慢性期に運動改善がおこっても薬剤の血行動態への effect が急性期から慢性期まで失われずに続けば、そういう例は慢性期に運動能が改善してくるのだらうと思っています。

先ほど松本先生が言われた、骨格筋自体に血流を増やすメカニズムが障害されている例では、薬剤投与によって骨格筋には血流は増えないでその他の領域に増えるということになるのでしょうか、これは私は必ずしも悪いことではなくて、先ほども言いましたように、臓器血流というのは、患者が慢性的に活動していく際の生体の homeostasis としては非常に重要な機転を含んでいると考えております。したがって、運動能力が増えないでも心血行動態が改善してくるということは慢性的な改善のベースになるものと考えます。

齋藤 富谷先生。

富谷 この件に関してはあまりよくわかりませんが、薬剤の短期投与で血行動態、運動耐容能を見て、血行動態の方は改善しているけれども、運動耐容能の方が全然改善しないという場合に、将来運動耐容能の改善する可能性はあるのではないかと思います。このことは、心臓の手術後の場合もそうかもしれませんし、PTMC 後にも、いえるのではないかと思います。逆に短期間の薬剤の使用後で、心血行動態にも全く改善が見られない、また運動耐容能にも改善が見られない場合には、将来運動耐容能が改善するということはないように思います。

齋藤 松本先生。

松本 私のお話しました pimobendan では急性投与によって運動耐容能が増え、さらにそれが持続して慢性期にもさらに運動耐容能がよくなっていくということで、これは非常にわかりやすい現象だったわけですが、これとは全く違う現象もあると思います。

まず第1に、アムリノンやミルニノンでは、急性的に使うと血行動態も改善して運動耐容能もよくなり、その効果が2、3カ月間持続するようですが、その後逆に運動耐容能が低下すると報告されています。このような phosphodiesterase inhibitor の場合は心臓を叱咤激励し過ぎるため、数カ月を経た後には心臓の function は逆に低下して、却って運動耐容能は悪くなると考えられます。逆に拡張型心筋症患者に対して使われる  $\beta$ -blocker の場合には、急性期には血行動態を悪くして運動耐容能を悪くするようですが、何カ月か経つと、逆に血行動態と運動耐容能を改善するというようになります。従って、一元的に急性的に効果があるからと言って慢性的に効果があるというものでもありませんから、両方のデータをとる必要性があると思います。

齋藤 小池先生。

小池 急性効果が薬剤の投与で認められればそれでいいわけなのですが、基本的には薬剤を長期間投与するわけですので、長期投与でどういった結果が得られるかというのが一番大事な問題だと思います。単回投与で仮に心機能、運動筋への血流に関するデータが得られても、慢性投与では全然それに反するデータが結構出ておりますので、

基本的には、急性効果では推測し得ない慢性効果というのがあると思います。それは恐らく心機能あるいは運動筋への血流以外の、何かしらプラス  $\alpha$ 、そのへんは全然まだ分からないと思うのですが、広い意味で代謝かもしれませんが、そういったものが恐らく影響していると思いますので、長期投与でどういった結果が出るかというのが重要だと思います。

齋藤 どうもありがとうございました。最後に Parker 先生にコメントをいただきたいと思えます。

Dr. Parker, any comments do you have?

Parker ご討議の内容を理解したことが余りにもすくないので、コメントが難しいのですが、友人の栗田先生がすこし通訳してくださったの少しコメントいたします。

重要なスライドのうちの一つは、EF と運動負荷や酸素消費量の相関が非常に少なかったことを示したものだと思います。しかし、一方で、死亡率を見たすべての治験は EF がもっとも強力な予測評価項目であると知られています。それが運動負荷期間もしくは酸素消費量より重要なことであることの証拠はわかりません。

つぎに、すでにこのことはどなたかコメントされましたが、我々は薬が慢性期使用された結果と、急性期に使用されたときの結果を見るのに注意しなければなりません。

また、経口のイソソルビドジニトレート急性期の血行動態の効果は非常に良好であったが、運動負荷にたいして効果を示さなかった J. Cohn 教授の早期の仕事の例をしております。同時に運動負荷に対して低心拍出量であり、高い楔入圧をもった患者の3カ月の治療で運動の改善が見られていることは長期間の治療の結果にたいして急性期の効果はアンダーエスティメイトすることを示しています。別の方法によるプラゾシンの治験では良好な結果を示した患者が、数カ月の治療では効果が見られませんでした。急性期の薬物の効果のオーバーエスティメイトとアンダーエスティメイトに注意すべきであります。それで、急性期と長期間の両方の試験が必要と考えられます。

一方、イソソルビドジニトレートは低心拍出量の患者になぜ効果がないか実際のところ判りません。VHeft の試験において、イソソルビドジニ

トレートとヒドララジンを広い範囲の EF の患者に投与すると改善をしめした結果から何か明らかになるかもしれないと考えます。

あとひとつのコメントは立位の運動負荷は仰臥位のそれより生理的だと考えていますが、立位の運動負荷と仰臥位の運動負荷では主として血行動態に差が見られます。個人的にはおそらく立位のほうが薬物治療やインターベンションの評価に適しているとかんがえております。

結局、私はプロトコールの選択は Bruce 法が実際のだと思います。1, 2, 3, 4 段階から明らかに多くの段階があります。そして変法についてどなたかすでに指摘されたと思いますが、実際的でなく、他の ramp タイプの運動負荷がおそらく比較的小さな変化を見るのに容易で良い方法だと考えます。

結論をいいますと、もう少し日本語が理解でき

れば、興味あるプログラムにたいして経験したことから考えることができたのですが、有り難うございました。

齋藤 Thank you very much, Parker.

それではこれで「運動能から見た心不全」のシンポジウムを終わらせていただきますが、心不全の診断及び薬物療法の評価ということで、運動負荷試験が必要であるということはおぼろげながら会場の皆さんにおわかりいただけたと思います。今回ここでディスカッションしましたが心不全に対する今後の皆様の研究あるいは診療にすこしでもお役に立てば幸いと思っております。

本日は活発なご討論をいただきありがとうございます。

以上で終わります。どうもご協力ありがとうございました。