

## 心臓移植と運動耐容能について

長田 尚彦\*

### はじめに

米国での心臓移植はこの10年間でまれに施行されるに過ぎなかった治療法から、末期心不全患者に対する標準的な治療法へ容認されるようになってきた。サイクロスポリンを代表とする免疫抑制剤の急速な進歩により、術後患者の Quality of Life や生存率などは飛躍的に改善している。今回筆者が St. Louis 大学留学中に研究してきたデータを基に 1) 米国での心臓移植の現状, 2) 心臓移植後の運動耐容能, 3) 心臓移植後の運動時循環動態, 4) 心臓移植後の運動トレーニングの効果, などについて文献的考察を加え述べる。

### 米国の心臓移植の現状について

St. Louis 大学のデータによると心臓移植後の5年生存率は73%まで改善してきている(1985-1995年)<sup>1)</sup>。その一方で心不全患者は年々増加し続け、年間新たに診断される心不全患者の数は約40万人程度と推定されている。そしてアメリカでは年間340万ドルの予算が心不全関連に費やされているにも関わらず、心不全が直接死因で毎年4万人が死亡している。米国ではドナー不足のため心臓移植は年間2500例程度と限定されており、心臓移植により効果が得られる可能性があると考えられる多くの心不全患者が心臓移植を受けられない現状がある。この様な状況下では心臓移植の実施はその必要性が最も高く、かつ移植により得られる効果が最も高いと期待される患者に移植を限定せざるを得ない<sup>2,3)</sup>。すなわち非経口強心薬や機械的補助循環を受けるために頻回の入院を必要とする、または退院困難な重篤な患者、あるいは難治性心

室性不整脈のある重篤な患者から選択することには問題ないと考えられている。そのため近年では前述したような重篤な心不全患者 (Status 1) に心臓移植する頻度が増えてきている。それに反してそれ以外のレシピエント (Status 2) に対する心臓移植の頻度は減少しており、移植を受けるまでの時間は年々伸びてきているのが現状である<sup>4)</sup>。これらの背景から Status 2 の患者に対する心臓移植には厳格な診断基準が必要であるとされている。これまでの心臓移植の適応の診断基準に関するガイドラインとしては、American Heart Association (AHA) 科学ステートメント 2 や American College of Cardiology (ACC) Bethesda 会議録 3 などが挙げられる<sup>2,3)</sup>。

### 心臓移植の適応決定基準

第25回 Bethesda conference で心臓移植のレシピエントの適応基準についてガイドラインとしてまとめられたものが1993年の JACC に掲載された<sup>3)</sup>。このガイドラインの基本は心不全に対する内科的治療が不十分のまま安易に心臓移植が施行する病院や医者が多いことに対して、Stevenson らが主張した強力な血管拡張薬と利尿薬投与 (tailored therapy) を試みることの必要性の主張が取り入れられたためである。その結果として血管拡張薬や利尿薬の経静脈的投与から経口投与へと持続的に投与された状況下で運動負荷試験を施行し peak  $\dot{V}O_2$  を測定し、心不全患者を下記の3群に分類した。

#### A) 心臓移植の適応承認

- 1) peak  $\dot{V}O_2 < 10 \text{ ml/min/kg}$
- 2) CABG または PTCA 不能で日常生活活動に制限のある重症心筋虚血
- 3) 治療に不適応の再発性、有症状性心室性不整脈

\*聖マリアンナ医科大学第二内科

B) 心臓移植の適応可能性あり

- 1) peak  $\dot{V}O_2 < 14$  ml/min/kg で日常生活活動に大きな制限
- 2) CABG または PTCA 不能で再発性, 不安定虚血
- 3) 患者の不養生によらない体液バランスや腎機能の不安定性

C) 心臓移植の適応不十分

- 1) Ejection Fraction < 20%
- 2) NYHA III あるいは IV の既往
- 3) 心室性不整脈の既往
- 4) peak  $\dot{V}O_2 > 15$  ml/min/kg で他の適応のないもの

その後 AHA の医学/科学ステートメントでまとめられたガイドラインが1995年の Circulation に掲載され, 新たなガイドラインとして示された. しかし, そのステートメントにおいても peak  $\dot{V}O_2$  の測定が心臓移植の適応決定に重要な役割を果たしていた<sup>2)</sup>.

心臓移植後の運動耐容能と経時的変化

心臓移植後の運動耐容能についてはこれまで多くの報告があり, 術後患者は健常人に比較して低運動耐容能を示すことが報告されている. 著者らの検討<sup>1)</sup>では peak  $\dot{V}O_2$  は術前  $14.2 \pm 3.7$  ml/min/kg から術後1年で  $20.8 \pm 5.4$  ml/min/kg に, % predicted peak  $\dot{V}O_2$  は術前  $45.5 \pm 11.6\%$  から術後1年で  $68.5 \pm 16.6\%$  に改善していた. しかし術後1年以降は経時的変化ではその後大きな変化を認めず, この心臓移植後に改善した運動能力は術後9年間までは持続していた (図1).

これまでの Martin らや Labovitz らの多くの報告<sup>5-9)</sup>でも, 心臓移植患者の運動耐容性は健常人に比較して低値を示すとされる. また Mandak らの報告<sup>10)</sup>によると術後60カ月までの運動耐容能は術後1年目から変わらなかったとしている. また ejection fraction, 肺動脈圧, 心拍出量などの心血管動態は健常人とほぼ同程度まで改善し, その後のそれらの経時的変化はなかったと報告している.

Kao らは運動中の酸素摂取量動態を健常人と比較検討している. これによれば心臓移植患者の最高酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) は健常人に比較して低値を示した. また運動量に対する酸素摂取量の増加反応すなわち運動効率は心臓移植患者と健常人

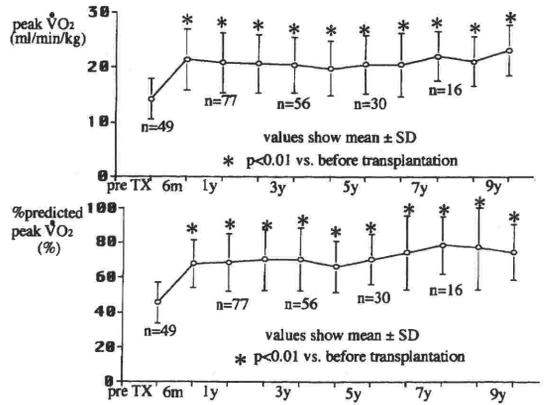


図1 心臓移植後の peak  $\dot{V}O_2$  の経時的変化

Osada et al, AJC 79 : 451-456, 1997<sup>1)</sup>より引用

と差がなかったとしている. このため心臓移植患者は運動時間が短いことにより peak  $\dot{V}O_2$  が低値を示すと報告している<sup>11,12)</sup>.

以上より心臓移植後は術前に比較して運動耐容能は改善するが, 健常人の値の70%程度である. また心臓移植患者の運動効率はほぼ健常人と同じであるが, 運動が早期終了しているため peak  $\dot{V}O_2$  が低値を示していると考えられる.

心臓移植後の運動負荷時循環調節

移植心は心移植術に基づく除神経のため迷走神経緊張が欠如しており安静時頻脈傾向を示す. 我々のデータでも術後1年目の安静時平均心拍数は  $100.3 \pm 12.2$  beat/min (n=77) であった<sup>1)</sup>. 一方運動開始後の心拍数反応は健常人と比べ心拍数増加反応の立ち上がりは遅く, 最高心拍数は健常人に比較して低値である. この原因としては移植心における心拍数の増加は副腎や交感神経末端から分泌されるカテコラミンの血中濃度に依存するためと考えられている. 従来健常人の運動中の心拍数増加は脳からの交感神経刺激の直接入力によって大部分は支配されていることが知られている. しかし, 除神経した移植心にはその交感神経の直接入力欠如しているため, 脳の命令は脊髄を通して副腎に到達しエピネフリンを中心としたカテコラミンの血中濃度上昇を介して運動中の心拍数増加などの循環調節が行われている. そのため運動中の血中カテコラミン濃度増加が得られる

のに時間的な遅れが生じるため、運動中心拍、血圧上昇反応は健常群より遅れるとされる<sup>11,13,14</sup>。かつ運動終了直後もカテコラミンの血中濃度は速やかに減少しないため、運動終了後の心拍、血圧反応は健常群に比して遅れ、安静時値に復するのが遅れるとされる<sup>15</sup>。

しかし、近年では移植後数年経過すると除神経された移植心に神経支配再分布 (reinnervation) が生じ、これらの心拍、血圧反応が回復してくるとのいくつかの報告がある<sup>13,14,16</sup>。これについては組織学的な検討や心拍血圧反応など変化がこれまで報告されているが、いまだ研究段階といわざるを得ない。著者らのデータからは神経支配再分布が存在したとしても、その運動能力に対する効果は術後9年間の経過ではほとんどみられなかった<sup>1</sup>。

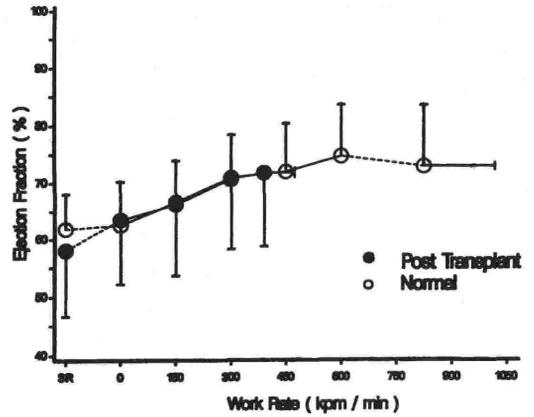


図2 心臓移植後の運動中の心収縮能の変化 (Ejection fraction)

Kao AC et al, Circulation 89 : 2605-2615, 1994<sup>12</sup>より引用

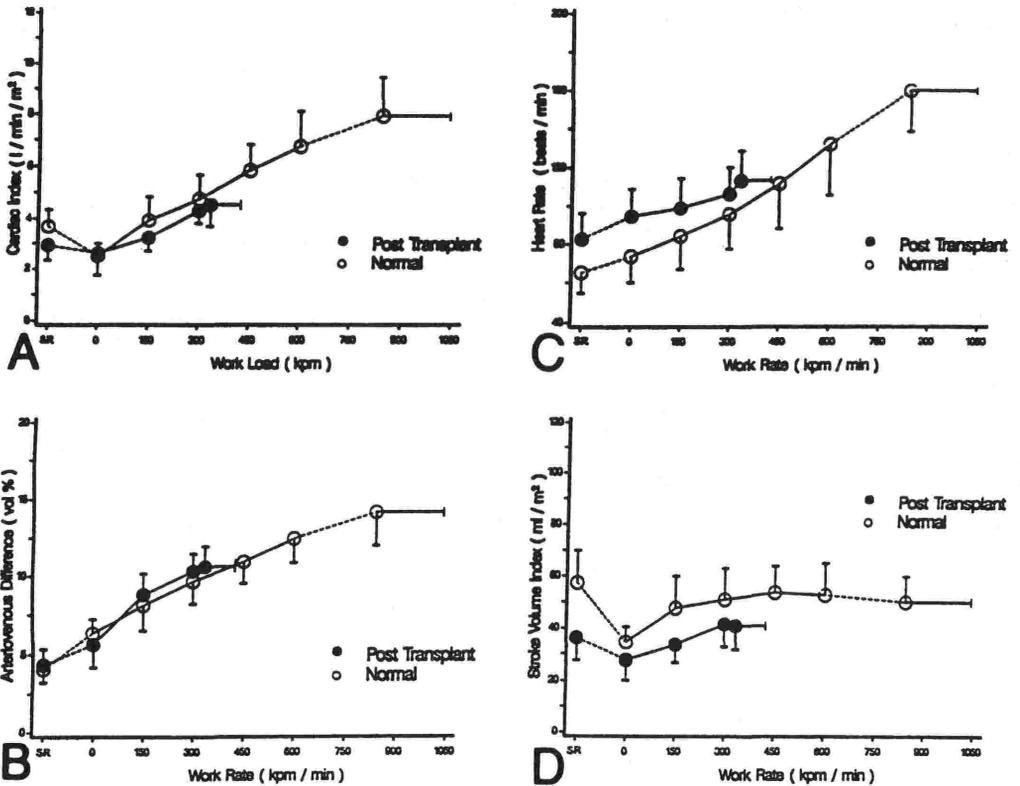


図3 心臓移植後の運動中の各因子の変化 (A: cardiac index, B: arteriovenous difference, C: heart rate, D: stroke volume index)

Kao AC et al, J Heart Lung Transplant 14 : 11-22, 1995<sup>11</sup>より引用

心臓移植後の運動中循環動態

運動中の心機能や観血的な心内圧データなどに関する報告はこれまで多数みられる。それらでは安静時及び運動中の ejection fraction (EF) は健常人と心臓移植患者で有意差は見られなかったとしている (図 2)。運動終了時点での最高心拍出量は心臓移植患者で有意に低値を示したが、酸素摂取量動態と同様に同じ運動負荷強度での心拍出量は健常人と心臓移植患者では有意差は見られなかった。前述したように安静時心拍数や運動初期の心拍数は心臓移植患者で高値傾向を示すが、一回拍出量は心臓移植患者で有意に低値を示し、結果としてその積で求められる心拍出量は両群で有意差はなかった<sup>11,12)</sup> (図 3)。心臓移植患者で peak  $\dot{V}O_2$  が低い理由と同じように、運動を早期に終了してしまうため最高心拍出量も低値を示すと

考えられる。

この運動が早期に終了してしまう一背景として運動中の肺動脈圧などが関与していると考えられる。安静時の右房圧や肺動脈楔入圧 (PCWP) は健常人と心臓移植患者で有意差はないが、安静時の平均肺動脈圧や肺血管抵抗などは心臓移植患者で有意に高値を示すことが報告されている。また運動中の右房圧, PCWP, 平均肺動脈圧は運動早期より急激に上昇することが報告されており (図 4), これが一運動制限因子となっている可能性が推察される<sup>12)</sup>。

心臓移植患者の運動療法の効果

心臓移植患者への運動療法効果については、多くの報告でその有効性が示されている。最大運動能力を向上させるのに有効な運動療法の頻度、強度、期間などについてはいくつかの報告があ

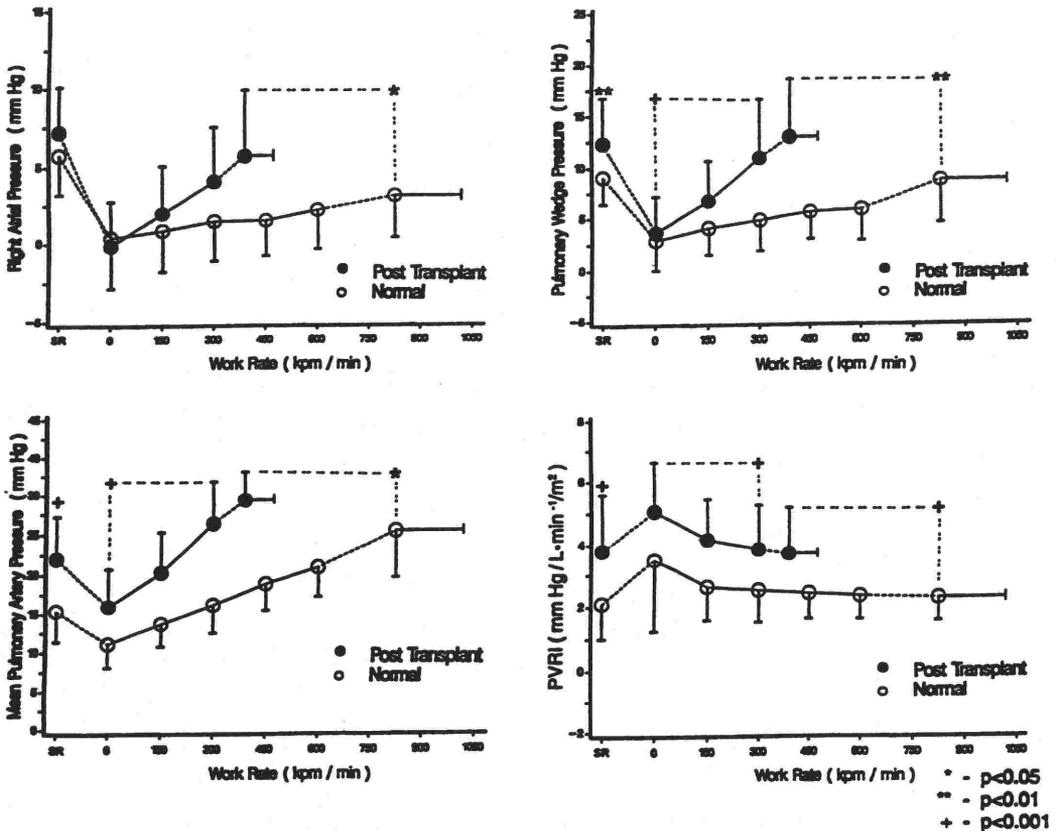


図 4 心臓移植後の運動中各因子の変化 (RAP, mean PAP, PCWP, PVRI)

Kao AC et al, Circulation 89 : 2605-2615, 1994<sup>12)</sup>より引用

る<sup>17-20)</sup>。心臓リハビリの効果は亜最大負荷時の酸素摂取量や心拍数動態には影響を与えず、最大運動能力（最高酸素摂取量、最高血圧、最高心拍数）のみを改善するとされた<sup>12)</sup> (図5)。これは心筋梗塞患者に対する運動療法の一効果である運動効率改善は期待できず、むしろ運動効率を変化させずに運動時間を延長させ最大運動能力を改善すると考えられている。これは前述したように同一負荷レベルの運動中の心拍出量や酸素摂取量は心臓移植患者と健常人と差がないことより、運動効率は運動療法によっても改善しないためと考えられた。

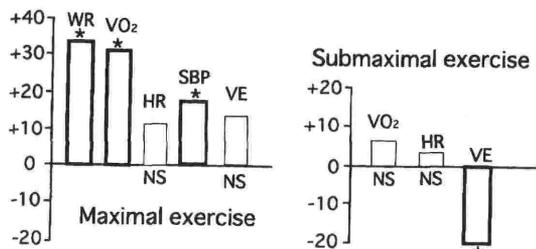


図5 心臓移植患者の運動療法効果  
Niset et al, *Cardiology* 75 : 311-317, 1988<sup>19)</sup>より引用

### まとめ

心臓移植候補決定には運動負荷試験による酸素摂取量測定はきわめて重要な検査であると考えられている。心臓移植後は運動中のEFなどの心収縮力はほぼ健常人と同等のレベルまで回復するが、最大運動能力は健常人レベルまで回復せず平均で健常人の70%前後であった。心臓移植患者の低運動耐容能の原因として除神経した移植心、運動中の肺動脈圧やPCWPなどの上昇が関与していると推察された。心臓移植後の運動トレーニング効果は運動効果を変化させずに、運動時間を延長させ最大運動能力を改善させることにあるといえる。

### 文献

- 1) Osada N, Chaitman BR, Donohue T, et al : Long-term cardiopulmonary exercise performance after heart transplantation. *Am J of Cardiol* 79 : 451-456, 1997
- 2) Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al : Selection and treatment of candidates for heart transplantation. *Circulation* 92 : 3593-3612, 1995

- 3) Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al : Recipient guidelines/ Prioritization. *J Am Coll Cardiol* 22 : 21-31, 1993
- 4) Votavka TV, Swartz MT, Reedy JE, et al : Heart transplantation charges: Status 1 versus Status 2 patients. *J Heart Lung Transplant* 14 : 366-372, 1995
- 5) Martin TW, Gaucher J, Pupa LE, et al : Response to upright exercise after cardiac transplantation. *Clin Cardiol* 17 : 292-300, 1994
- 6) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al : Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83 : 778-786, 1991
- 7) Labovitz AJ, Drimmer AM, McBride LR, et al : Exercise capacity during the first year after cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 64 : 642-645, 1989
- 8) Pope SE, Stinson EB, Daughters GT, et al : Exercise response of the denervated heart in long-term cardiac transplant recipients. *Am J Cardiol* 46 : 213-218, 1980
- 9) Stevenson LW, Sietsema K, Tillisch JH, et al : Exercise capacity for survivors of cardiac transplantation or sustained medical therapy for stable heart failure. *Circulation* 81 : 78-85, 1990
- 10) Mandak JS, Aaronson KD, Mancini DM : Serial assessment of exercise capacity after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 14 : 468-478, 1995
- 11) Kao AC, Trigt PV, Shaeffer-McCall GS, et al : Allograft diastolic dysfunction and chronotropic incompetence limit cardiac output response to exercise two and six years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 14 : 11-22, 1995
- 12) Kao AC, Trigt PV, Shaeffer-McCall GS, et al : Central and peripheral limitation to upright exercise in untrained cardiac transplant recipients. *Circulation* 89 : 2605-2615, 1994
- 13) Quigg RJ, Rocco MB, Gauthier DF, et al : Mechanism of the attenuated peak heart rate response to exercise after orthotopic cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 14 : 338-344, 1989
- 14) Kaye DM, Esler M, Kingwell B, et al : Functional and neurochemical evidence for partial cardiac sympathetic reinnervation after cardiac transplantation in humans. *Circulation* 88 : 1110-1118, 1993
- 15) Ehrman J, Keteyian S, Fedel F, et al : Cardiovascular responses of heart transplant recipients to graded exercise testing. *J Appl Physiol* 73 : 260-264, 1992
- 16) Rudas L, Pflugfelder PW, Menkis AH, et al : Evolution of heart rate responsiveness after orthotopic cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 68 : 232-236, 1991
- 17) Kavanagh T, Yacoub MH, Mertens DJ, et al : Cardiorespiratory responses to exercise training after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 77 : 162-171, 1988
- 18) Kavanagh T : Exercise training in patients after heart transplantation. *Herz* 16 : 243-250, 1991
- 19) Niset G, Coustry-Degre C, Degre S : Psychosocial and physical rehabilitation after heart transplantation: 1-year follow-up. *Cardiology* 75 : 311-317, 1988
- 20) Banner NR : Exercise physiology and rehabilitation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 4 : S237-240, 1992