3

心不全の息切れの機序と
それに対するリハビリテーションPathophysiological Mechanisms of Dyspnea in Patients with
Heart Failure and Rehabilitation

牧田 茂*

Shigeru Makita

Key words : 心不全／息切れ／換気血流不均衡／死腔／心肺運動負荷試験

要旨

心不全患者においては、労作時の過度な換気増大は、息切れとなって症状にあらわれる。これは、換気血流不均衡から生じる死腔の増大と慢性的な肺静脈圧の増加による肺血管障害、気管支の過反応による気道抵抗上昇から生じる。運動生理学的には分時換気量（VE）を増加させている要因は死腔換気量（VD）であり、心不全での呼吸パターンの変化と換気血流不均衡増加の主たる原因となる。運動中の肺毛細管圧の上昇や肺胞壁・間質の浮腫などは肺コンプライアンスの低下を招き、一回換気量増加を妨げる。そこで、VEを増加させるために呼吸数が増加する、いわゆる浅く速い呼吸となって、解剖学的死腔に起因するVDが増加する。運動中の心拍出量の増加が少ないことは、換気血流不均衡によるVDを増加させ、あわせて心不全での運動中のVDを増すこととなり、その結果二酸化炭素排泄量に対するVEが増加する。

心不全の定義と所見

心不全とは、心臓に器質的あるいは機能的異常が生じて、心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難や倦怠感の症状が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する症候群と定義されている。心外膜や心筋疾患、心内膜疾患、弁膜症、冠動脈疾患、大動脈疾患、内分泌異常など、さまざまな要因により引き起こされる。しかしながら、心不全の多くは、左室機能障害が関与していることが多く、また臨床的にも左室機能によって治療や評価方法が変わってくるため、左室駆出率が低下し

た心不全（heart failure with reduced ejection fraction : HFrEF）と左室駆出率が保たれた心不全（heart failure with preserved ejection fraction : HFpEF）とに大きく分かれている。HFrEFの主要原因として、冠動脈疾患と拡張型心筋症など心筋疾患が挙げられる。一方、HFpEFの原因としては、心房細動や冠動脈疾患、糖尿病、脂質異常症などが挙げられる。

心不全の症状としては、左房圧上昇による肺うっ血の結果として、労作時の息切れや動悸、易疲労感を呈するが、軽症の場合安静時には無症状である。重症化すると夜間発作性呼吸困難や起座呼吸を生じ、安静時でも動悸や息苦しさを伴う。右房圧上昇による体静脈うっ血の症状としては、食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、腹部膨満感、下腿・大腿浮腫、体重増加などがある。低心拍出量に基づ

* 埼玉医科大学国際医療センター
心臓リハビリテーション科
(〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1)
E-mail : mshigeru-stm@umin.ac.jp

図1 心不全患者の息切れの関連因子模式図
(文献1より改変)

く症状としては、易疲労感、脱力感、腎血流低下に伴う乏尿・夜間多尿、チアノーゼ、四肢冷感、記憶力低下、集中力低下、睡眠障害、意識障害などがある。本稿では、心不全に生じる息切れ（または呼吸困難）の病態生理学的機序について概説する。

心不全における 息切れの病態 (図1)

労作時の呼吸困難は心不全患者に特徴的な自覚症状である。左室充満圧が増加した結果として、上昇した肺毛細管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure: PCWP) によって肺間質液が貯留する。その結果、肺コンプライアンスが低下して求心性迷走神経末端の傍毛細管受容器 (juxta-pulmonary capillary receptor) が刺激され、頻呼吸や息切れを引き起こす^{1, 2)}。しかしながら、これらは急性心不全の反応として理解されており、慢性期の状態が安定した状態の心不全については、労作時の心ポンプ機能低下から引き起こされる換気血流不均衡ならびに換気異常が主たる要因であるといわれている³⁾。これらの特徴的な症状を理解するためには、運動時における循環動態と換気機構に着目する必要がある。さらに、骨格筋機能異常

表1 心不全の運動耐容能低下の病態生理学的メカニズム (文献4より改変)

心臓
・収縮または拡張障害
・一回拍出量の減少
・充満圧の上昇
・二次的な肺高血圧と右室障害
・僧帽弁逆流
・心拍予備能の低下
呼吸
・二酸化炭素産生に対する過剰な分時換気量増大
・肺高血圧とそれによる肺血管障害と線維化
・換気血流不均衡
・肺胞浮腫
骨格筋
・筋量の減少
・タイプ IIb 線維に対するタイプ IIa 線維の相対的減少
・酸化酵素活性と ATP 産生の減少
・高エネルギー基質合成の遅延
血管内皮
・一酸化窒素の減少
・活性酸素の増加
・ずり応力に対する拡張反応の低下
神経体液性
・交感神経活性の増加
・迷走神経活性の低下
・炎症性サイトカインの増加

や末梢血管拡張反応の低下、神経体液性因子の異常が心不全患者には認められ、これらが総合的に関連して運動耐容能低下を招いている (表1)⁴⁾。安静時の左室駆出率で示される心ポンプ機能と運動耐容能は相関しないことはよく知られている^{5, 6)}。また、慢性心不全患者に dobutamine などの強心薬や血管拡張薬を投与し心拍出量を増加させても運動能力は改善しないことが報告されている⁷⁾。これらは、心不全患者の運動耐容能低下が心ポンプ機能低下だけでは説明がつかないことを意味している。

1. 循環動態

重最大下や最大負荷時に心拍出量が低下すると、一回拍出量が減少し、心拍予備能が低下する。通常、運動時の循環反応は左室収縮末期容積と拡張末期容積双方のバランスがとれて拍出量が増加

表2 呼吸器疾患と心不全による呼吸困難を訴える患者の運動時反応の違い
(文献4より改変)

	心不全	呼吸器疾患
peakVO ₂	減少してプラトーになる	減少するがプラトーにならない
換気閾値	減少する	正常または減少する ；達しないこともある
呼吸予備能 1- (peak VE/MVV)	> 20%	< 15%
酸素飽和度	正常	しばしば低下> 5%
VE/VCO ₂ slope	上昇することがある	しばしば上昇する
運動後 FEV ₁	安静時から変化なし	安静時と比べ減少することがある

FEV₁ : 1 秒量

MVV : 最大換気量

VE : 分時換気量

VE/VCO₂ : 二酸化炭素に対する換気等量

VO₂ : 酸素摂取量

するが、左室駆出率の低下した心不全患者では、このバランスが崩れて左室短縮が不十分になることで特徴づけられる。ポンプ機能が低下すると、運動時に左室拡張末期圧が上昇し二次的な肺高血圧が生じ、その結果として右心不全が引き起こされる。弁輪拡大や乳頭筋不全による僧帽弁逆流の場合がこれにあたる。拡張不全があると、左室充満抵抗が増大する。左室の拡張充満は心室腔の圧とコンプライアンス、拡張時間に依存している。正常時には、運動時における左室拡張充満速度が大きくなり、左室の拡張能（伸展能：distensibility）が増大し、その結果圧増大を伴わず左室の拡張容積が増加する。拡張障害があり、運動時の伸展能が低下しているとき、左室の拡張末期圧は急速に上がり、肺毛細管楔入圧は上昇し、その結果として次に述べる換気の異常を惹起し息切れが生じる⁸⁾。

2. 換気機構

慢性心不全患者には、恒常的な肺静脈圧上昇による線維化が進んだ構造的な肺血管障害が認められ、また横隔膜の筋力も低下しているといわれている¹⁾。肺うっ血がない場合でも、運動時に二酸化炭素産生増加と比例せずに分時換気量が著しく増大

する^{3, 8)}。しかし、多くの心不全患者にとって呼吸の予備能は保たれており、動脈血中の低酸素血症は起こらない。心不全患者では、心肺運動負荷試験中の嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold：AT）は早期に出現する。静脈血の脱酸素化は最大限であり、酸素摂取量はしばしばプラトーになる。これらの事実は、運動耐容能低下が肺による制限より循環による制限によっていることを示している（表2）⁴⁾。

心不全患者は運動に対する心拍応答が低いので、低い仕事率でも混合静脈血酸素濃度は最低値に達し、動静脈酸素較差は最大に達する。その結果、酸素脈（動静脈酸素較差と一回拍出量の積に相当する）は低い値に止まる。酸素輸送と酸素利用の低下のため無酸素代謝からのエネルギー産生が増加し、VO₂/ΔWRは低下してくる⁹⁾。

二酸化炭素排泄に必要な換気量については、VE/VCO₂ slope や minVE/VCO₂で表される。この値は生命予後指標としても利用されており、高ければ高いほど予後不良となる。この要因として、慢性心不全患者の換気血流不均衡、特に換気に対して肺血流量が少ない換気血流比（VA/Q）ミスマッチを生じ、その結果、生理学的死腔と一回換

気量比を表す死腔換気率 (VD/VT) が増加することである⁹⁾。死腔換気率と peakVO₂は逆相関を示すことが報告されている¹⁰⁾。これはガス交換の効率すなわち換気効率の悪さを示しており、心不全における換気ドライブ増大 (呼吸困難や息切れ) の主要因とされている。また、心不全患者は低い仕事率で容易に代謝性アシドーシスが発生する。低い仕事率でも相対的な酸素不足のため嫌気性代謝が亢進し、乳酸が過剰に産生され、重炭酸イオンによる緩衝の結果、二酸化炭素が増加して換気が増大する。これらの要因が重なり、慢性心不全患者の運動時の呼吸困難につながっているとされている⁹⁾。

心不全のリハビリテーション

慢性心不全患者に対する運動トレーニングは、心不全の補完的な治療手段として確立しており、American College of Cardiology (ACC) や American Heart Association (AHA) でもクラス I として推奨されている。運動トレーニングは、最高酸素摂取量、循環機能、自律神経機能、末梢血管ならびに骨格筋機能を運動耐容能と同じく向上させる。心不全患者の運動トレーニング効果として報告されているのは、peakVO₂が 18~25% 増加し、運動時間が 18~34% 延長する。自覚症状や身体機能レベルや QOL も改善する。心不全の運動療法については、低強度 (peakVO₂の 40~50%) を 8~12 週間実施することによりトレーニング効果が認められるが、中程度から高強度の運動療法 (peakHR の 70~80%) が多くの研究で行われている⁴⁾。

近年報告された HF-ACTION (Heart Failure : A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) 研究では、外来通院中の心不全患者 2,331 人を通常治療群とそれに運動療法を追加する群に無作為割り付けし、30 カ月間追跡し

た結果、運動療法群で QOL の有意な改善がみられ、心血管イベントや予後については一次解析で有意な改善はみられなかったが、背景因子の補正後に総死亡または入院のリスクが 11% 低下 ($p=0.03$)、心血管死亡または心不全入院のリスクが 15% 低下した ($p=0.03$)¹¹⁾。

呼吸筋トレーニング

運動時の換気による運動制限で、呼吸筋疲労あるいは呼吸筋筋力低下自体が注目される所となり、呼吸筋力の臨床評価指標として利用されている最大吸気圧 (maximal inspiratory pressure : PImax) を測定し、トレーニングすることで運動耐容能が増加するという報告がされている。Meyer ら¹²⁾は、244 名の心不全患者と健常コントロール間の PImax を比較したところ、PImax が心不全群は 28% 低下しており、1 年後死亡の強い予測因子であったと述べている。Dell'Ago ら¹³⁾は、慢性心不全患者 32 名を無作為に呼吸筋トレーニング群とコントロール群に分け、トレーニング群は 12 週間にわたって 1 日 30 分の呼吸筋トレーニングを毎日実施したところ、トレーニング群の PImax, peakVO₂, VE vs VCO₂ slope, QOL スコアが有意に改善し、コントロール群は変わらなかったとしている。また、トレーニング前後の PImax と peakVO₂の変化には有意な正相関が認められた。

しかしながら、心不全患者における呼吸筋トレーニングの機序や適応、また強度や負荷量について、さらに有酸素トレーニングプログラムに中どのよう組み込むのか、そして最終的には呼吸筋トレーニングが心不全患者の予後や QOL にどれだけ貢献するのが十分にまだ解明されていない。心不全患者の呼吸筋トレーニングの今後の展開が注目される。

文 献

- 1) Mancini DM : Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1995 ; **37** : 347-370
- 2) Paintal AS : Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. *J Physiol* 1969 ; **203** : 511-532
- 3) Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR : Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure : intact ventilator control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1998 ; **77** : 552-559
- 4) Downing J, Balady GJ : The role of exercise training in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011 ; **58** : 561-569
- 5) Franciosa JA, Park M, Levine TB : Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981 ; **47** : 33-39
- 6) Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, Coleman RE, Cobb FR : Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983 ; **51** : 52-60
- 7) Maskin CS, Forman R, Sonnenblick EH, Frishman WH, LeJemtel TH : Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1983 ; **51** : 177-182
- 8) Buller NP, Poole-Wilson PA : Mechanism of the increased ventilator response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1990 ; **63** : 281-283
- 9) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ : Principles of Exercise Testing and Interpretation : Including Pathophysiology and Clinical Applications. 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2012 : pp 107-128
- 10) Wasserman K, Zhang YY, Gitt A, Belardinelli R, Koike A, Lubarsky L, Agostoni TG : Lung function and exercise gas exchange in chronic heart failure. *Circulation* 1997 ; **96** : 2221-2227
- 11) O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis SJ, Leifer ES, Kraus WE, Kitzman DW, Blumenthal JA, Rendall DS, Miller NH, Fleg JL, Schulman KA, McKelvie RS, Zannad F, Piña IL : HF-ACTION Investigators : Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure : HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009 ; **301** : 1439-1450
- 12) Meyer FJ, Borst MM, Zugek C, Kirschke A, Schellberg D, Kübler W, Haass M : Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure. Clinical correlation and prognostic significance. *Circulation* 2001 ; **103** : 2153-2158
- 13) Dell'Ago P, Chiappa GR, Guths H, Stein R, Ribeiro JP : Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness : a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; **47** : 757-763