

## 原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法中の心肺リハビリテーションの可能性

## Feasibility of Cardiopulmonary Rehabilitation in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Intravenous Prostacyclin Infusion Therapy

内 昌 之  
佐 地 勉  
原 田 孝

Masayuki UCHI, RPT  
Tsutomu SAJI, MD, FJCC  
Takashi HARADA, MD

### Abstract

**Objectives.** To evaluate cardiopulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension who had severe heart failure.

**Methods.** The subjects comprised 11 men and 13 women aged 5 to 37 years old with idiopathic pulmonary arterial hypertension, who received cardiopulmonary rehabilitation following the start of continuous intravenous prostacyclin administration between January 1999 and September 2003. Fifteen patients were categorized in New York Heart Association (NYHA) functional class- and 9 were class- on admission. Patients received cardiopulmonary rehabilitation consisting of breathing exercise, training of upper extremity muscles, gait training, bicycle ergometer training, and treadmill walking for 30 to 60 min per day, 5 days a week. Cardiothoracic ratio, NYHA class, heart rate, pulse oximeter saturation, plasma levels of human atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide, tricuspid regurgitation, and right ventricular myocardial index (RV Tei index) were evaluated by echocardiography, lower extremity muscle strength, ambulation ability, Barthel index, and 6-minute walking distance at the beginning and end of cardiopulmonary rehabilitation.

**Results.** The average period of cardiopulmonary rehabilitation was 6.7 weeks. There was no deterioration in cardiothoracic ratio, human atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide levels, tricuspid regurgitation, RV Tei index and pulse oximeter saturation. The results also showed decreased heart rate at rest ( $p = 0.007$ ), and improved NYHA class ( $p = 0.010$ ), lower extremity strength ( $p < 0.001$ ), ambulation ability ( $p < 0.001$ ), Barthel index ( $p < 0.001$ ), and 6-minute walking distance ( $p = 0.001$ ).

**Conclusions.** Cardiopulmonary rehabilitation is safe and effective for idiopathic pulmonary arterial hypertension patients in NYHA class- and during intravenous prostacyclin infusion without deterioration of cardiac functions, despite the conventional contraindication.

J Cardiol 2005 Nov; 4(5): 183-193

### Key Words

■Heart failure ■Hypertension, pulmonary ■Prostacyclin ■Rehabilitation

### はじめに

原発性肺高血圧症は疫学的には約100万人に1-2人とまれであるが<sup>1)</sup>, 肺血管収縮を伴う原因不明の肺血

管抵抗の上昇により右室不全をきたし, 診断の時点から5年以内にほとんどが死亡する極めて予後が不良の疾患である<sup>2,3)</sup>. 従来, 症状が進行した本症の治療においては安静が原則とされ, 運動機能や日常生活動作

東邦大学医学部医学科 リハビリテーション医学研究室: 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Tokyo

**Address for correspondence:** UCHI M, RPT, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University, Omori-Nishi 6-11-1, Ota-ku, Tokyo 143-8541; E-mail: masayuki@med.toho-u.ac.jp

Manuscript received February 16, 2005; revised April 22 and August 8, 2005; accepted August 9, 2005

RPT = registered physical therapist

能力を改善することは困難であった<sup>4)</sup>。プロスタサイクリン( prostacyclin: PGI<sub>2</sub> )は1982年に米国でRubinら<sup>5)</sup>による臨床試験結果が報告され, 1995年9月に本疾患に対する注射製剤が米国食品医薬品局に承認された薬剤で, 我が国では1999年1月28日に静注用PGI<sub>2</sub>製剤 epoprostenol( フローラン )が承認された。PGI<sub>2</sub>は強力な血小板凝集作用と血管拡張作用を有し, 持続静注療法により肺血管抵抗・肺動脈圧を減少させ, 心拍出量を改善させる<sup>6)</sup>。従来禁忌とされてきたNew York Heart Association( NYHA )心機能分類<sup>7)</sup> - 度の本疾患に対する心肺リハビリテーション( 以下, 心肺リハビリ )の新しい考え方が本治療導入後は必要と考えられる。本疾患に対するPGI<sub>2</sub>持続静注療法における心肺リハビリとその効果に関して文献的検索をした結果, 現時点では十分な知識が得られないことが判明したので検討を行った。

本研究では強い心不全を合併した本症に対しPGI<sub>2</sub>持続静注療法の開始後早期より心肺リハビリを実施し, 心機能, 運動耐容能, 下肢筋力, 日常生活動作の変化を観察し, 本疾患における心肺リハビリの影響と可能性について報告する。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は1999年1月 - 2003年9月に, 原発性肺高血圧症の診断でPGI<sub>2</sub>持続静注療法の開始後, 心肺リハビリを施行した24症例( 男性11例, 女性13例, 年齢範囲5 - 37歳, 平均年齢11.4 ± 6.4歳 )で, 入院時のNYHA心機能分類は 度15例, 度9例であった( Table 1 )。健常者13例( 男性5例, 女性8例, 年齢範囲4 - 35歳, 平均年齢12.2 ± 8.2歳 )を運動耐容能調査の対照群とした。15歳未満の児の親への説明を含め全例においてインフォームド・コンセントを得た。

### 2. 方法

#### 1) 治療開始時期

PGI<sub>2</sub>の持続投与は直視下開胸術により皮下トンネルを介して中心静脈へ挿入したBrovia( Hickman )カテーテルから, バッテリー駆動の携行用輸液ポンプ( Deltec製CADDポンプ )によって行われた<sup>8)</sup>。PGI<sub>2</sub>の持続静注開始後, 循環動態の安定と自覚症状の改善が認められた時点, 1.1 - 20.3週, 平均3.0週後から心肺

リハビリを開始した。

#### 2) 各種評価

##### (1) 心機能

心胸郭比( cardiothoracic ratio: CTR ), NYHA心機能分類, 心拍数, 経皮的動脈血酸素飽和度( pulse oximeter saturation: SpO<sub>2</sub> ), 血漿ヒト心房性Na利尿ペプチド( plasma human atrial natriuretic peptide: hANP ), 血漿脳性Na利尿ペプチド( plasma brain natriuretic peptide: BNP ), 心エコー上のtricuspid regurgitation( TR ), right ventricular myocardial index( RV Tei index )を検索した。

##### (2) 運動機能

下肢筋力 Danielsら<sup>9)</sup>の徒手筋力検査法により膝関節伸筋筋力を0: 筋収縮なし, 1: 筋収縮出現, 2: 重力除去肢位で全可動域の運動可能, 3: 重力に抗して全可動域の運動可能, 4: 抵抗に抗して全可動域の運動可能, 5: 正常筋力の6段階に分類した。

歩行能力 Hofferの実用歩行能力分類<sup>10)</sup>により, 1: 屋内・外とも歩行可能, 2: 屋内歩行可能, 3: 訓練時歩行可能, 日常は車椅子, 4: 歩行不能に分類した。

##### (3) 日常生活動作

Barthel index<sup>11)</sup>により食事, 移乗, 整容, トイレ動作, 入浴, 平地歩行, 階段昇降, 更衣, 排便, 排尿の10項目の合計値( 0: 全介助から100: 自立 )を求めた。

##### (4) 運動耐容能

平地歩行が介助なく可能な症例については, 酸素吸入の有無にかかわらず, 6分間歩行テストを実施し歩行距離を測定した。症候限界性心肺運動負荷試験はリスクが高く実施不能であった。

#### 3) 心肺リハビリプロトコル

American College of Sports Medicineによる心疾患患者に対する運動処方, ならびに米国University of Southern California University Hospital, Heart and Lung Transplant protocolの段階的運動負荷をもとに以下のプロトコルを設定した<sup>12)</sup>。

##### (1) 起居動作と歩行訓練

ベッドサイドでの起居動作法の評価と指導を行い, 自力での起き上がりと30分間の端座位保持が可能であれば, 車椅子の自力駆動を開始した。介助なしで起立が可能な下肢筋力が獲得できたら歩行器を用いた病棟内歩行を, 5分間に60mの平地監視下歩行が可能となったら看護師の付き添いによる病棟内の歩行を開始

Table 1 Patient characteristics

Patient No.	Age (yr)	Sex	PGI <sub>2</sub> (ng/kg/min)	CTR (%)	hANP (pg/ml)	BNP (pg/ml)	TR (mmHg)	RV Tei index
1	5.4	F	8.0	66.0	380	129.0	67.0	1.22
2	6.5	M	2.8	58.6	190	248.0	124.4	0.67
3	7.0	M	5.0	51.7	36	121.0	122.0	1.77
4	7.8	F	2.0	50.0	170	252.0	94.9	0.95
5	8.1	M	4.0	64.0	240	263.0	65.0	1.29
6	8.3	F	6.0	63.0	120	480.0	57.0	0.99
7	8.5	F	3.0	56.6	140	36.2	121.3	1.22
8	8.5	M	2.0	52.3	66	91.9	70.0	
9	8.7	F	2.0	57.7	130	122.0	114.9	1.74
10	8.8	M	3.0	48.0	33	102.0	103.0	1.05
11	10.8	M	6.0	51.3	45	108.0	90.3	1.47
12	11.2	F	2.0		210	504.0	120.2	1.53
13	11.2	M	8.0	65.0	370	1150.0	85.0	1.35
14	11.6	F	2.0	49.9	19	65.8	131.3	1.02
15	11.7	F	3.0	57.5	230	587.0	69.3	1.59
16	12.4	M	3.0	53.6	89	124.0	113.1	0.93
17	12.6	M	3.0	51.0	24	94.4	111.0	0.52
18	13.4	F	2.0	48.8	31	32.0	121.4	1.39
19	13.9	M	6.0	52.3	87	261.0	58.0	2.06
20	14.1	F	2.3	58.0	98	248.0	70.3	
21	15.4	M	4.0	63.0	330	621.0	93.0	1.10
22	17.6	F	2.0	54.0	60	129.0	120.0	1.35
23	20.9	F	2.0	60.4	46	104.0		
24	37.8	F	3.0	52.3			56.3	

PGI<sub>2</sub> = prostacyclin; CTR = cardiothoracic ratio; hANP = human atrial natriuretic peptide; BNP = brain natriuretic peptide; TR = change of tricuspid regurgitation; RV = right ventricular; F = female; M = male.

した。息切れや呼吸困難が出現せずに10分間の歩行が可能となったらジムでの運動を開始した。ジムでは自転車エルゴメーター(松下電工製 EP352-H)を用いて15・50Wの負荷での走行と、トレッドミル(日本工電製 STM-1420)による0.5・4.0km/hrでの歩行をそれぞれ20分間を上限に実施した。平地歩行が介助なく可能であれば、スロープと階段の昇降を行い、その後約30分間の屋外歩行を実施した。

(2) 呼吸法指導

胸郭のストレッチ, 上・下部胸式呼吸法, 吸気筋のトレーニングと, 起立動作時における呼吸法について指導を行った。

(3) 上肢の運動

合成ゴム製のエラスティックバンド(Thera-Band)を使用して上肢の抵抗運動を行った。その際、息こらえが生じず肩関節水平外転が全可動域運動可能な負荷

とし、筋力の向上に応じて強度を漸増した。

(4) 実施時間と頻度

心肺リハビリの実施時間帯は午後2・6時まで、実施時間は30・60分間、実施頻度は週5日間とした。幼児症例の初期評価と数回の訓練時には母親、主治医、看護師が同伴し実施した。

4) モニタリングと運動休止基準

心肺リハビリ施行前に自覚症状の聴取と他覚的所見の観察を行い、血圧、呼吸数を測定し、メモリー機能付きパルスオキシメーター(TEIJIN M-44)で示指指尖の探触子よりSpO<sub>2</sub>と心拍数を連続的に監視した。SpO<sub>2</sub>測定に際しては肢位の変化による誤差を最小限に抑えるため、心肺リハビリ開始前は椅子座位で、歩行時は探触子装着側の前腕を側腹部に軽く保持し計測した。エルゴメーターとトレッドミルでの初回運動負荷は原則的にテレメーター心電計(フクダ電子 DS-502)

による監視下で行った。

心肺リハビリ休止の基準は、American Heart Association(AHA)<sup>3)</sup>、European Society of Cardiology(ESC)ワーキンググループの勧告<sup>14)</sup>をもとに以下のように設定した。

#### (1) 自覚症状

開始前の倦怠感、運動中Borg scale<sup>15)</sup>14以上の呼吸困難感が生じた場合は休止した。

#### (2) 他覚的所見

実施により冷汗や手指末梢の冷感が観察された場合は休止し、その後の負荷を軽減した。

#### (3) 血圧

実施により血圧低下がみられた場合と、脈圧が10mmHg以下の場合には運動を中止した。PGI<sub>2</sub>の投与量変更後と前日より20mmHg以上の変動がみられた場合は、各肢位・動作ごとに測定した。

#### (4) SpO<sub>2</sub>

酸素吸入の有無にかかわらず90%以上に維持した。

#### (5) 心拍数

安静時心拍数が100回/min以上の場合には慎重に対応し、実施中の心拍数が(220-年齢)×80%を超えた際には休止した。

#### (6) 呼吸数

安静時の呼吸数が平常より5回/min以上変動した場合はより慎重に運動負荷を行い、運動中の呼吸数が40回/min以上となった場合は休止した。

#### (7) 統計学的処理

評価の結果は実施期間により短期群(30日未満、14例)と長期群(30日以上; 10例)に、症例の年齢より小児群(12歳未満; 10例)と青年群(12歳以上; 3例)に分類し分析を行った。

測定値は平均±標準偏差で示した。2群の対応する変数の中央値の差の比較にはWilcoxon順位和検定を、2群の独立した変数の差の検定にはMann-WhitneyのU検定を、2変量の相関にはSpearmanによる順位相関係数の検定を適用した。その際、必要なデータが欠落していた患者は分析から除外し、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。検定はすべて両側検定とし、SPSS for window(Version 8.01J SPSS Japan Co.)によりパーソナルコンピューターを用いて計算した。

## 結 果

### 1. 実施期間とPGI<sub>2</sub>投与量

PGI<sub>2</sub>投与量は心肺リハビリ開始時が $3.59 \pm 1.90$  ng/kg/min、退院時が $5.78 \pm 2.73$  ng/kg/minで、実施期間は $47.6 \pm 45.2$ 日であった。

### 2. 心機能

開始時と退院時におけるCTR( $55.9 \pm 5.5\%$  →  $54.7 \pm 4.4\%$ ; Fig. 1), hANP( $136.7 \pm 111.2$  →  $129.7 \pm 116.9$  pg/ml; Fig. 2), BNP( $255.4 \pm 260.7$  →  $207.8 \pm 214.8$  pg/ml; Fig. 3), TR( $94.7 \pm 25.7$  →  $97.1 \pm 22.4$  mmHg; Fig. 4), RV Tei index( $1.3 \pm 0.3$  →  $1.4 \pm 0.6$ ; Fig. 5)には、いずれも心肺リハビリ施行後に統計学的に有意な増減は認められなかったが、NYHA心機能分類は改善した( $p = 0.010$ ; Fig. 6)。さらに、CTRとhANP(開始時:  $r = 0.796$ ,  $p < 0.01$ , 退院時:  $r = 0.525$ ,  $p < 1.05$ ), CTRとBNP(開始時:  $r = 0.637$ ,  $p < 0.01$ , 退院時:  $r = 0.428$ ,  $p < 0.05$ ), hANPとBNP(開始時:  $r = 0.756$ ,  $p < 0.01$ , 退院時:  $r = 0.594$ ,  $p < 0.01$ )には、それぞれ有意な相関がみられた。

### 3. 心拍数とSpO<sub>2</sub>

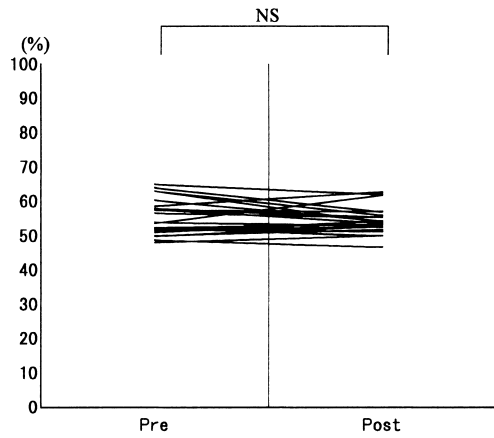
安静時心拍数はリハビリ開始時の $95.1 \pm 15.4$ /minから退院時の $87.2 \pm 15.4$  minに有意に低下し( $p = 0.007$ ; Fig. 7)、実施期間が30日以上(症例:  $84.9 \pm 14.9$ /min)でこの傾向が強かった( $p = 0.016$ )。安静時SpO<sub>2</sub>は開始時が $97 \pm 3.4\%$ 、退院時が $98 \pm 1.8\%$ と有意な変化は認められなかった。

### 4. 酸素

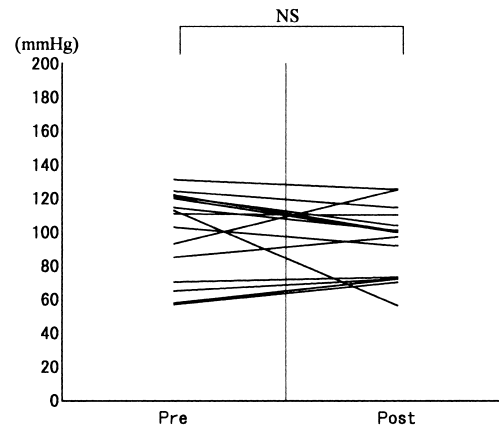
開始時は全例で経鼻酸素を使用し、毎分のO<sub>2</sub>流量は3lが6例、2lが16例、1lが2例で、退院時には3lが1例、2lが16例、1lが4例、酸素離脱3例であった。

### 5. 下肢筋力

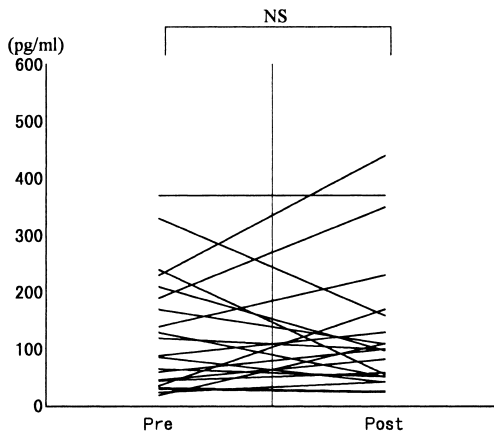
徒手筋力検査法による下肢筋力の変化をFig. 8に示した。心肺リハビリ施行後に下肢筋力は増加し( $p < 0.001$ )、実施期間が30日以上(症例)においてより高い改善傾向を示した( $r = 0.445$ ,  $p < 0.005$ )



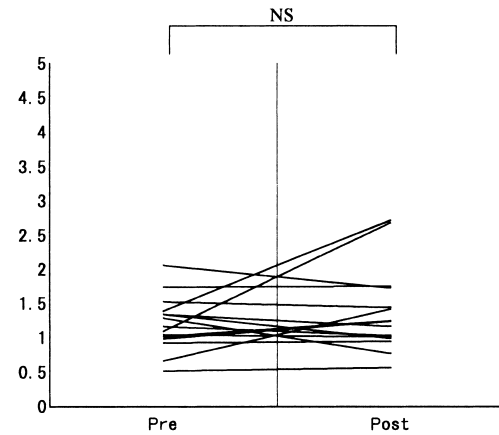
**Fig. 1** Cardiothoracic ratio before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation ( $55.9 \pm 5.5\%$  vs  $54.7 \pm 4.4\%$ )



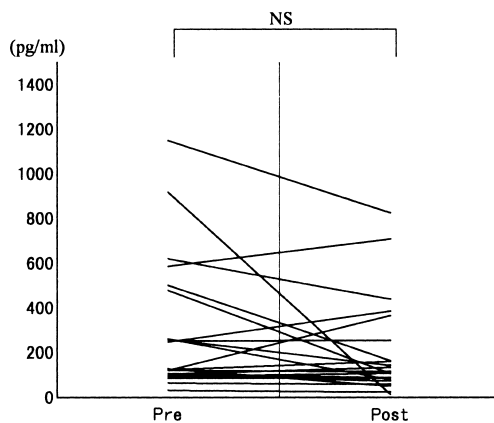
**Fig. 4** Tricuspid regurgitation before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation ( $94.7 \pm 25.7$  vs  $97.1 \pm 22.4$  mmHg)



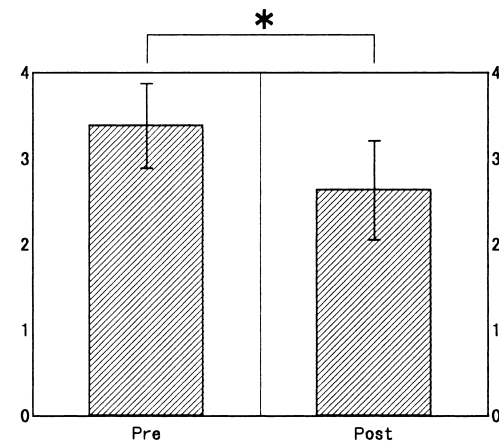
**Fig. 2** Plasma human atrial natriuretic peptide level before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation ( $136.7 \pm 111.2$  vs  $129.7 \pm 116.9$  pg/ml)



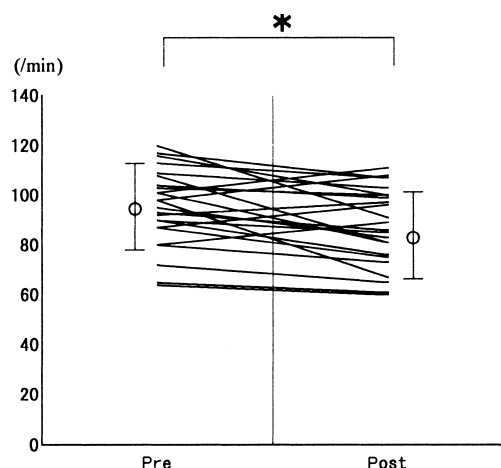
**Fig. 5** Right ventricle myocardial index before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation ( $1.3 \pm 0.3$  vs  $1.4 \pm 0.6$ )



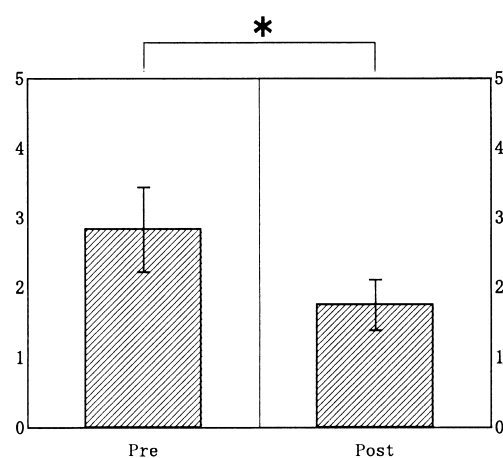
**Fig. 3** Plasma brain natriuretic peptide level before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation ( $255.4 \pm 260.7$  vs  $207.8 \pm 214.8$  pg/ml)



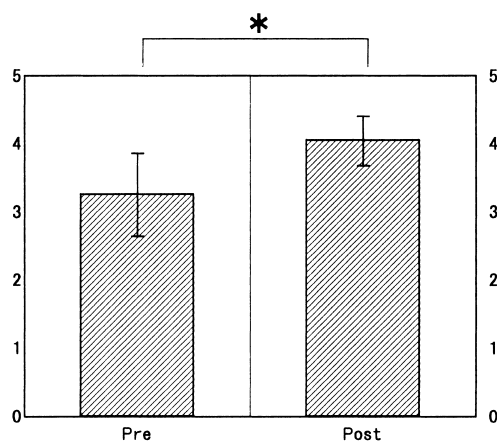
**Fig. 6** Change in NYHA classification before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation  
\*  $p = 0.01$  (Wilcoxon test)  
NYHA = New York Heart Association.



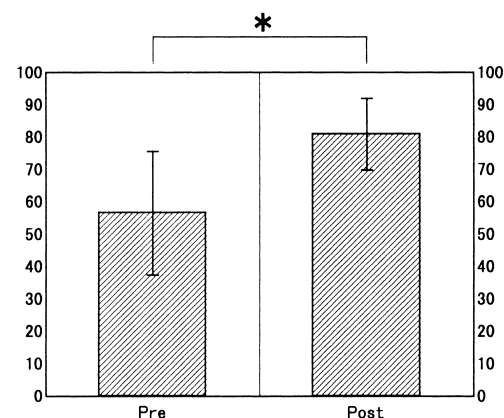
**Fig. 7** Change in heart rate at rest before( pre ) and after( post )cardiopulmonary rehabilitation  
\*  $p = 0.007$ ( Wilcoxon test )



**Fig. 9** Functional ambulation ability( Hoffer score )before( pre )and after( post )cardiopulmonary rehabilitation  
\*  $p < 0.001$ ( Wilcoxon test )



**Fig. 8** Change in muscle strength( Knee extensor muscle strength )before( pre )and after( post )cardiopulmonary rehabilitation  
\*  $p < 0.001$ ( Wilcoxon test )



**Fig. 10** Activities of daily living( Barthel index )before( pre )and after( post )cardiopulmonary rehabilitation  
\*  $p < 0.001$ ( Wilcoxon test )

## 6. 実用歩行能力

Hofferの分類による実用歩行能力は心肺リハビリ施行後に改善し( $p < 0.001$ ; Fig. 9), 実用歩行能力と下肢筋力には, 開始時( $r = -0.597, p < 0.01$ ), 退院時( $r = -0.528, p < 0.01$ )ともに関連性が認められた.

## 7. 日常生活動作

Barthel indexはFig. 10のように心肺リハビリ施行後に改善し( $p < 0.001$ ), 食事, 更衣, 整容, 排泄は全例で可能となったが, 屋外歩行, 階段の昇降, 公共の交通機関の利用は多くの症例でなお困難であった. ま

た, 日常生活動作能力は安静時心拍数との間で開始時( $r = -0.540$ ; Fig. 11), 退院時( $r = -0.703$ ; Fig. 12)とも高い相関が認められた( $p < 0.01$ ). さらに, 日常生活動作能力と実用歩行能力には開始時( $r = -0.414, p < 0.05$ ), 退院時( $r = 0.607, p < 0.01$ )とも関連性がみられた.

## 8. 運動耐容能

心肺リハビリ施行前後の歩行距離の変化をFig. 13に示した. 対照群は小児群が $651.5 \pm 115.1$ m, 青年群が $553.0 \pm 60.2$ m, 総合で $628.7 \pm 111.4$ mであった. これに対して症例では開始時で小児群が $280.3 \pm 96.2$ m, 青年群が $342.6 \pm 84.5$ m, 退院時で小児群が

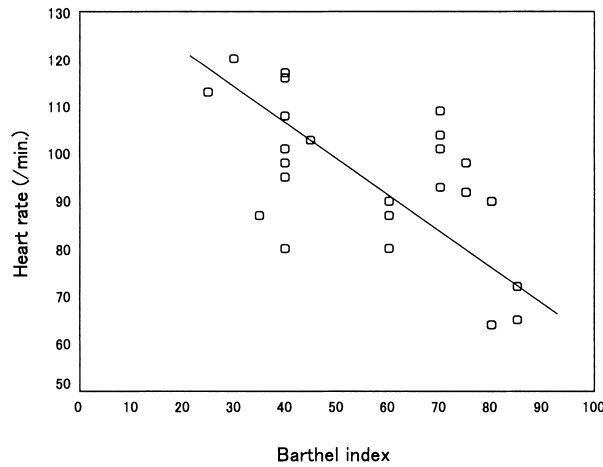


Fig. 11 Correlation of heart rate and Barthel index before cardiopulmonary rehabilitation ( $r = -0.540, p < 0.01$ )

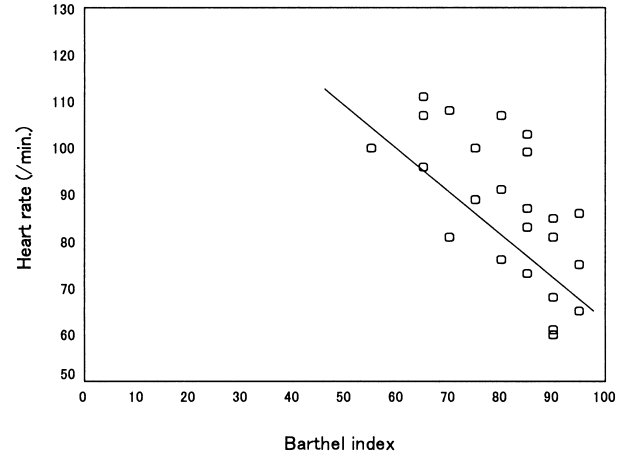


Fig. 12 Correlation of heart rate and Barthel index after cardiopulmonary rehabilitation ( $r = -0.703, p < 0.01$ )

332.6 ± 94.1 m, 青年群が 374.3 ± 77.8 m であった。対照群と比べて歩行距離はいずれも低値であったが、全例で心肺リハビリ施行後に延長が認められた ( $p = 0.001$ )。歩行距離の制限理由は自覚症状(疲労感)と心拍数の上昇で、SpO<sub>2</sub>の低下は10%以内であった。また、開始から退院までが短期の症例ほど、開始時 ( $r = -0.534, p < 0.05$ )、退院時 ( $r = -0.517, p < 0.05$ )とも高い歩行距離を示していたが、実施日数とNYHA心機能分類には統計学的関連性は認められなかった。

### 考 察

1. 心肺リハビリが本症の心肺機能に及ぼした影響  
 心肺リハビリ開始時と終了時でCTR, hANP, BNP, TR, RV Tei indexに明らかな悪化が生じず、NYHA心機能分類の改善が得られたことにより、PGI<sub>2</sub>持続静注療法下では十分な監視下であれば心不全の悪化を惹起せずに心肺リハビリの実施が可能と考えられた。またこの期間中、CTR, hANP, BNPの変動は相互に関連性を示し、左室機能不全に起因する慢性心不全症例に対する運動療法<sup>16)</sup>と同様に心不全の変動を鋭敏に示す有用なマーカーであった。

安静時心拍数は心肺リハビリ施行後に有意に低下し、実施期間が30日以上症例でこの傾向が強かった。心不全患者に対する運動療法の効果についてCoatsら<sup>17)</sup>は安静時の左室拡張末期圧、左室拡張末期容量、心係数、駆出率に変化なく、平均運動時間の延

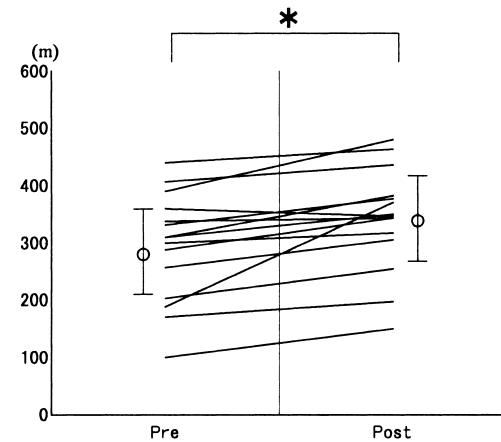


Fig. 13 Six-minute walk distance before (pre) and after (post) cardiopulmonary rehabilitation. \*  $p = 0.001$  (Wilcoxon test)

長と安静時および亜最大運動時の心拍数の減少、自律神経機能の改善、骨格筋の好氣的代謝能の改善が得られたと報告している。今回の測定により確認された安静時心拍数の低下は、PGI<sub>2</sub>持続静注療法開始からの期間からみて本治療法による直接的な心不全改善作用が主体と考えられた。また、安静時SpO<sub>2</sub>については開始時と退院時で明らかな変動が認められなかった。

### 2. 下肢筋力と実用歩行能力

下肢筋力は心肺リハビリ施行後に増加が認められ、実施期間30日以上症例で高い傾向を示した。骨格筋の筋力低下は成因により筋原性、神経原性、廃用性に大別され、本疾患における筋力低下は心不全による

活動制限を主たる原因とする廃用性が主体とみられる<sup>16)</sup>。廃用性の筋力低下に対する筋力トレーニングでは、初期の作用は主として運動単位の参画パターンの改善やインパルスの発射頻度の増加を伴う最大筋放電量の増加といった神経的要因に依存し、3-5週以降になると筋の組織学的な変化が生ずる<sup>18)</sup>。本研究では実施期間が30日以上症例において筋力の改善は高く、これは心肺リハビリの継続によって初期における神経学的要因とその後の筋の組織学的改善に対しても効果的に作用した結果と考えられた。

実用歩行能力は心肺リハビリ施行後に改善し、これは下肢筋力の増強と相関を示していた。大腿四頭筋は膝関節における強力な伸展筋で、歩行や荷重下での動作において重要な役割を果たす。心肺リハビリによって得られた大腿四頭筋の筋力改善は、立位・歩行の安定性に寄与し実用歩行能力の改善に影響を及ぼしたものと考えられた。

### 3. 日常生活動作

Barthel indexは60点以上で基本的な日常生活動作の自立が高いといわれており<sup>19)</sup>、心肺リハビリ開始時の $56.46 \pm 19.08$ から $80.83 \pm 11.10$ と全例で改善し、1例を除き屋内日常生活動作の獲得が達成されていた。また、Barthel indexは開始時、退院時ともに安静時心拍数と高い相関を示し、さらに日常生活動作と実用歩行能力には開始時、退院時ともに関連性がみられた。本症の日常生活動作は下肢筋力と実用歩行能力に大きく依存しており、心肺リハビリ施行後の筋力増加が移動能力の改善をもたらす日常生活動作の拡大に関与したと考えられた。

### 4. 本疾患における心肺リハビリが運動耐容能に及ぼす影響

運動耐容能の改善には、筋線維の肥大、毛細血管網の増加など、骨格筋の組織構造の変化と代謝面の変化が影響しこれらが混在している。代謝面の変化としては筋グリコーゲンの増加や<sup>20)</sup>、ミトコンドリアの酸化酵素活性の増加により末梢の酸素抽出が増加し、混合静脈血酸素含有量が減少することが実験的に示されている<sup>21)</sup>。さらに、Adamopoulosら<sup>22)</sup>は運動療法によって骨格筋の好氣的代謝能が改善すると報告している。

本疾患では病状の進行に伴い重症例ほど心室中隔が左室へ突出し、左室の三日月状変形・狭小化や平坦化を招き、右室圧、右房圧上昇による心不全症状と、左房圧低下、左心系循環血流低下という右室肥大が左心を圧迫した両心不全の状態を呈すると考えられる。これらによる左室の扁平・狭小化や拡張末期容量の減少が低心拍出症状をきたし、運動耐容能に大きく影響を及ぼしている。したがって、運動によって最大心拍出量は増加せず、収縮期血圧が上昇しない。さらに、運動により末梢血管抵抗が低下すると運動の継続が困難となる<sup>23)</sup>。本症に対するPGI<sub>2</sub>持続静注療法は強力な血管拡張作用、血小板凝集作用、血管平滑筋増殖抑制作用を有し<sup>24)</sup>、その効果は肺血管抵抗の低下と心拍出量の増加が主で、その後1-3ヵ月で肺動脈圧の低下が生ずる<sup>6,25)</sup>。

有酸素運動は骨格筋の血管拡張を助け、心臓の後負荷を軽減し<sup>17)</sup>、持久力トレーニングは毛細血管分布を増大させ、運動中の全末梢抵抗(後負荷)を減少させるとの報告がある<sup>26-28)</sup>。また、運動は血管運動中枢を介して迷走神経の緊張低下と交感神経活動の亢進をもたらす交感神経コリン作動性血管拡張、CO<sub>2</sub>、H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>による代謝性血管拡張が生じ<sup>20)</sup>、交感神経系の緊張はレニン・アンジオテンシン系が前負荷を増大する因子ともなりうる<sup>17)</sup>。Haggendalら<sup>29)</sup>は呼吸循環領域の運動負荷においては嫌気性閾値(anaerobic metabolism threshold: AT)レベル以上になると、カテコラミン分泌が急激に増加して代償性に交感神経活性が異常に亢進するため危険な状況となると述べている。組織への酸素供給の欠乏が生ずると、血中乳酸濃度が急激に増加してアシドーシスを招き、呼吸中枢への刺激となり換気量の増加が惹起されるため<sup>20)</sup>、本症における心肺リハビリを実施する際にはATを超さない範囲での運動が適切といえる。

今回の調査における運動の休止理由は心拍数の増加と末梢の冷感、運動に伴う疲労感で、運動に伴い生じた四肢末梢の冷感・発汗は本症の心肺リハビリにおいて運動を休止すべき重要な徴候とみられた。さらに開始直後には筋力・運動耐容能ともに改善を示し、その後筋力の増加は治療期間に依存していたが、歩行距離とリハビリ実施期間には明らかな関連性はみられなかった。僧帽弁狭窄症に対する経皮的経静脈的僧帽弁交連切開術 percutaneous transvenous mitral commissuro-



tomy: PTMC)後の運動耐容能の調査では、PTMC直後に肺動脈圧と肺毛細血管圧は運動療法の有無にかかわらず改善し、最大酸素摂取量と最大運動強度はPTMC直後から改善し、その後の回復には末梢効果が大きくかかってくるためATとAT時の運動強度は1-6ヵ月かけて徐々に増加し、3ヵ月以上に及ぶ運動療法の継続が効果的としている<sup>30,31)</sup>。肺血管血流量の増加と運動耐容能の改善にはこのように時間的な差異が生ずることが示されており、本症に対する心肺リハビリにより最大筋力は経時的に改善を示したが、平均47日という今回の調査期間においては、有酸素系の筋活動の影響を強く受ける歩行距離の改善と実施日数との明らかな関連性は生じなかったものと推察された。

筋収縮におけるエネルギー供給では、収縮開始直後にはクレアチンリン酸やATPのエネルギーによる無酸素反応により、その後は解糖により生成されたピルビン酸、脂肪酸の酸化によるアセチルCoAがTCAサイクルで酸化される有酸素系の反応で産生されるATPを利用する<sup>26)</sup>。本症に対する心肺リハビリで重要とみられるのは、筋組織において運動継続が可能なATPを産出するための運動強度に見合った酸素供給の維持である。本疾患に対するPGI<sub>2</sub>持続静注療法下での心肺リハビリは、PGI<sub>2</sub>による心不全改善作用に加え一定の血流から取り込める酸素量を増加し、混合静脈血酸素含有量を減少させ<sup>32)</sup>、これらによる骨格筋の代謝亢進が運動耐容能に影響を及ぼした可能性があると考えられた。

心不全治療に対する考え方は安静が原則であったが<sup>33)</sup>、近年では心機能に悪影響を与えない範囲(AT以下)の運動療法はデコンディショニングを防ぎ、生活

の質の改善に有効性が報告されるようになった<sup>34, 35)</sup>。心不全症例に対する運動療法についてAHAガイドライン<sup>36)</sup>ではNYHA旧分類のⅡ度を禁忌とし<sup>13)</sup>、ESCではⅡ度が相対的禁忌<sup>14)</sup>とされ、適応は拡大傾向にある。本疾患に対するPGI<sub>2</sub>の持続静注療法下における心肺リハビリの効果と作用機序については、なお不明な点が多く、本調査により得られた種々の変化はPGI<sub>2</sub>による作用が主体と考えられるが、PGI<sub>2</sub>持続静注療法下では心肺リハビリの実施が可能で、これにより下肢筋力の増強が得られ、実用歩行能力、日常生活動作の改善に有用と考えられた。

#### 研究の限界

今回の研究における限界は、1) 対照試験との比較検討ができなかったため、PGI<sub>2</sub>による直接的な心不全の改善とリハビリによる影響を明確に判断することができなかった。2) 年齢分布が5-37歳と広がった。3) 病状が軽度から重度の症例が混在していた点であった。

#### 結 論

致命的進行性疾患とされる本疾患において、PGI<sub>2</sub>の持続静注療法により、従来の安静を基本とした治療から慎重な医学的管理下であれば、心機能の悪化を惹起することなく心肺リハビリの実施が可能と考えられた。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、東邦大学医療センター大森病院、循環器センター小児部門の中山智孝先生に深甚なる感謝の意を表します。

#### 要 約

目的: 強い心不全を合併した原発性肺高血圧症例で、プロスタサイクリン持続静注療法後早期より心肺リハビリテーションを開始し、心機能、運動機能、運動耐容能に及ぼす影響を検討した。

方法: 対象は1999年1月-2003年9月にプロスタサイクリン持続静注療法の開始後、心肺リハビリテーションを施行した24症例(年齢範囲5-37歳、男性11例、女性13例)で、入院時New York Heart Association(NYHA)心機能分類はⅡ度15例、Ⅲ度9例であった。運動耐容能に関する対照群を健康者13例とした。呼吸法、上肢筋のトレーニング、歩行訓練、自転車エルゴメーター、トレッドミル歩行を1日30-60分間、週5日間実施した。心胸郭比、NYHA心機能分類、心拍数、pulse oximeter saturation、血漿ヒト心房性Na利尿ペプチド、血漿脳性Na利尿ペプチド、心エコー上のtricuspid regurgitation、right ventricular myocardial index(RV Tei index)を検索し、下肢筋力、実用歩行能力、日常生活動作能力(Barthel index)、6分間歩行距離(歩行距離)を測定した。

結果: 心肺リハビリテーション実施期間は平均6.7週で, 心胸郭比, ヒト心房性Na利尿ペプチド, 脳性Na利尿ペプチド, tricuspid regurgitation, RV Tei index, pulse oximeter saturationに悪化は認められず, 安静時心拍数は低下し( $p = 0.007$ ), NYHA 心機能分類( $p = 0.010$ ), 下肢筋力( $p < 0.001$ ), 実用歩行能力( $p < 0.001$ ), Barthel index( $p < 0.001$ )の改善がみられ, 歩行距離は延長した( $p = 0.001$ ).

結論: プロスタサイクリン持続静注療法下では, 十分な管理下であれば, 従来禁忌とされていたNYHA心機能分類, 度の本疾患に対して, 心機能の悪化を惹起することなく心肺リハビリテーションの実施が可能と考えられた.

*J Cardiol* 2005 Nov; 46(5): 183 - 193

## 文献

- 1) Moride Y, Abenheim L: Epidemiology of primary pulmonary hypertension. *in* Primary Pulmonary Hypertension: Lung Biology in Health and Disease: Volume 9(ed by Rubin LJ, Rich S), Marcel Decker, New York, 1997; pp 163 - 178
- 2) 佐地 勉: 原発性肺高血圧の治療の変遷と最新の考え方. *小児診療* 1997; **60**: 35 - 45
- 3) 国枝武義, 岡野嘉明, 京谷晋吾: 原発性肺高血圧症の最新の内科治療. *医事新報* 1998; **3837**: 11 - 17
- 4) 佐地 勉, 中山智孝, 中村九里子: 小児期肺高血圧と運動管理. *Cardiovasc Med-Surg* 2002; **4**: 17 - 23
- 5) Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE: Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; **66**: 334 - 338
- 6) McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S: Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; **338**: 273 - 277
- 7) The Criteria Committee of the New York Heart Association: *Disease of the Heart and Blood Vessels*, 6th Ed. Little, Brown & Co, Boston, 1964; pp 110 - 114
- 8) 佐地 勉, 中山智孝, 石北 隆, 竹内大二, 加藤麻耶, 小澤安文, 星田 宏, 松裏裕行: 肺高血圧症の治療: 原発性肺高血圧症に対するプロスタサイクリン持続静注療法. *小児臨* 1999; **62**: 683 - 691
- 9) Daniels L, Worthingham C 著, 津山直一(東野修治訳): 徒手筋力検査法, 第4版. 協同医書, 東京, 1980; pp 74 - 75
- 10) Hoffer MM, Feiwell E, Petty R, Perry J, Bonnett C: Functional ambulation in patients with myelomeningocele. *J Bone Joint Surg Am* 1973; **55**: 137 - 148
- 11) Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; **14**: 61 - 65
- 12) アメリカスポーツ医学会 編(日本体力医学会体力科学編集委員会 監訳): 運動処方指針, 第5版. 南江堂, 東京, 1997; pp 137 - 148
- 13) Balady GJ, Fletcher BJ, Froelicher ES, Hartly LH, Krauss RM, Oberman A, Pollock ML, Taylor CB: Cardiac rehabilitation programs: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association: AHA Medical/Scientific Statement: Positioning Statement. *Circulation* 1994; **90**: 1602 - 1610
- 14) Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology: Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001; **22**: 125 - 135
- 15) Borg G: Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehabil Med* 1970; **2**: 92 - 98
- 16) 近藤健男, 出江紳一: 心疾患における筋力トレーニング. *臨床リハ* 2003; **12**: 599 - 604
- 17) Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C: Controlled trial of physical training in chronic heart failure: Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; **85**: 2119 - 2131
- 18) 岡西哲夫: 筋力強化の変遷とその背景. *PTジャーナル* 2001; **35**: 379 - 386
- 19) 小林 武: 日常生活活動. *in* 標準理学療法学専門分野理学療法評価学(内山 靖 編), 第1版. 医学書院, 東京, 2001; pp 208 - 217
- 20) 佐藤徳太郎, 渡辺裕志: 運動医学. *in* 内部障害のリハビリテーション(佐藤徳太郎 編), 医歯薬出版, 東京, 1999; pp 5 - 10
- 21) Meldon JH: Theoretical role of myoglobin in steady-state oxygen transport to tissue and its impact upon cardiac output requirements. *Acta Physiol Scand* 1976; **440**: S93 (abstr)
- 22) Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, Arnolda L, Meyer T, Thompson CH, Dunn JF, Stratton J, Kemp GJ, Radda GK, Rajagopalan B: Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1101 - 1106
- 23) 佐地 勉, 中山智孝, 松裏裕行: 原発性肺高血圧症. *小児内科* 2001; **33**(Suppl): 514 - 515
- 24) 京谷晋吾: 肺高血圧症に対するプロスタサイクリン療法. *呼吸と循環* 2003; **59**: 865 - 871
- 25) 岡野嘉明: 原発性肺高血圧症の治療. *循環器* 1998; **43**: 169 - 183
- 26) Blomqvist C G, Saltin B: Cardiovascular adaptations to physical training. *Ann Rev Physiol* 1983; **45**: 169 - 189
- 27) Hudlicka O: Growth of capillaries in skeletal and cardiac muscle. *Circ Res* 1982; **50**: 451 - 461
- 28) Ingjer F, Brodal P: Capillary supply of skeletal muscle fibers in untrained and endurance-trained women. *Eur J Appl Occup Physiol* 1978; **38**: 291 - 299
- 29) Haggendal J, Hartley LH, Saltin B: Arterial noradrenaline concentration during exercise in relation to the relative work levels. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; **26**: 337 - 342

- 30) 松本晃裕, 百村伸一: PTMCと運動時血行動態・運動耐容能. *Cardiac Prac* 1994; **5**: 327 - 331
- 31) Newell JP, Kappagoda CT, Stoker JB, Deverall PB, Watson DA, Linden RJ: Physical training after heart valve replacement. *Br Heart J* 1980; **44**: 638 - 649
- 32) 山本 司, 栗山喬之: 肺性心. *in* 呼吸器疾患の運動療法と運動負荷テスト(谷本晋一 編), 第1版. 克誠堂出版, 東京, 1993; pp 204 - 210
- 33) Burch GE, McDonald CD: Prolonged bed rest in the treatment of ischemic cardiomyopathy. *Chest* 1971; **60**: 424 - 430
- 34) Conn EH, Williams RS, Wallance AG: Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 296 - 300
- 35) Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO: Effect of 12 months of intense exercise training on stroke volume in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983; **67**: 1194 - 1199
- 36) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T: Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; **104**: 1694 - 1740