



## Dependence of peak oxygen uptake on oxygen transport capacity in chronic heart failure : comparison of graded protocol and fixed protocol

矢坂, 義則

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1999-07-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2353

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002353>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	矢坂義則	(兵庫県)
博士の専攻	博士(医学)	
分野の名称		
学位記番号	博ろ第1705号	
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当	
学位授与の日付	平成11年7月14日	
学位論文題目	Dependence of peak oxygen uptake on oxygen transport capacity in chronic heart failure; comparison of graded protocol and fixed protocol (心不全患者における最大酸素摂取量と酸素輸送能との関連性:多段階漸増負荷法と定常負荷法を用いた検討)	
審査委員	主査 教授 横山光宏 教授 水野耕作 教授 尾原秀史	

### 論文内容の要旨

#### 諸言

運動耐容能の低下は慢性心不全患者に特徴的に見られ、心不全の重症度や予後に関係している。酸素輸送能は、心予備能の決定因子の一つであるが、健常人では最大酸素摂取量のもっとも重要な規定因子である。しかし、慢性心不全患者では症候限界性の多段階漸増運動負荷法で決定される運動能と左心機能との間には明らかな関係は認められていない。このことは、慢性心不全患者に対しては多段階運動負荷法、もしくは症候限界負荷そのものが心予備能を決定する負荷法として不適切であるかもしれないことを示唆している。より容易に最大運動に導くことのできる負荷方法があれば慢性心不全患者で最大酸素摂取量が制限されているメカニズムの解明に有用であると思われる。この仮説は異なる負荷方法を比較することで検証し得る。運動中の下肢静脈酸素分圧の測定は酸素摂取量が酸素輸送能によって制限されているかを確認するための有用な方法である。本研究の目的は下肢静脈酸素分圧と下肢血流量を異なる負荷方法、すなわち多段階運動負荷法と定常負荷法で測定し、慢性心不全患者における酸素輸送能が最大酸素摂取量を規定しているかどうかを明らかにすることである。

#### 対象ならびに方法

13例の安定した慢性心不全患者を対象とした。平均年齢は $58 \pm 9$ 才で、NYHA心機能分類ではClass Iが4例、Class IIが7例でClass IIIが2例であった。原疾患は陳旧性心筋梗塞症が7例、特発性拡張型心筋症が3例と弁膜疾患が3例で、全例の平均左室駆出率は $43.6 \pm 9.9\%$ 、左室拡張末期圧 $14 \pm 5$ mmHg、血中ノルアドレナリン濃度は $315 \pm 212$ pg/mlであり、軽～中等度の慢性心不全を対象とした。狭心症、肺疾患、貧血さらに末梢血管疾患を有する患者は対象から除外した。全ての患者で書面でのインフォームドコンセントが得られた。

9例の患者に心血管系の薬剤(ジギタリス:6例、利尿剤:7例、血管拡張剤:9例)が投与されていたが、血管拡張剤は検査の少なくとも36時間前より中止された。患者が多段階最大運動負荷法に慣れるため、検査実施2～7日前に多段階最大運動負荷を実施した。負荷には電気制御の自転車エル

ゴメーター (Siemens Elema 380B, Germany) を使用した。

全ての患者に症候限界性の多段階最大運動負荷と定常運動負荷を施行した。多段階運動負荷の負荷量は3分ごとに25Wづつ漸増し、終了時の自覚症状は全例高度の倦怠感もしくは息切れであった。多段階運動負荷後1時間の休憩をはさみ定常運動負荷を行った。定常負荷の負荷量は多段階負荷で到達した最大負荷より1ステージ上の負荷量とした。全ての患者で定常負荷の2分間以上の運動が可能であった。

両運動負荷前の安静時および運動負荷中に呼気ガス分析、右心圧、動脈圧、血液ガス分析さらに下肢血流量を測定した。呼気ガス分析はRM-300 system (Minato IkaGaku, Japan) を用い、プレス・バイ・プレス法で測定し、酸素摂取量は30秒毎の平均値を用いた。ポリエチレンカテーテルを橈骨動脈に、5穴の7.5Fスワンーガンツ・カテーテルの先端を経静脈的に肺動脈に、さらに5Fのサーモダイリューション・カテーテルを外腸骨静脈に挿入し、1分毎に採血するとともに下肢血流量を測定した。1312Blood Gas Manager (Instrumentation Laboratory, USA) を用い、pH、動脈酸素分圧、二酸化炭素分圧を測定し、得られた結果から、血中酸素含量、動脈酸素較差 ( $a-vO_2$  diff)、下肢動脈酸素較差 (Leg  $a-vO_2$  diff)、心拍出量 (Q) さらに下肢酸素摂取量 (leg VO<sub>2</sub>) を算出した。

### 結果ならびに考案

両負荷法での最高酸素摂取量は多段階運動負荷法で $813 \pm 194$ L/min、定常負荷法で $971 \pm 203$ L/minと定常負荷が有意に ( $p < 0.001$ ) 大であった。このことは多段階漸増運動負荷法での最高酸素摂取量は最大酸素摂取量に到達していないことを示している。現在、臨床的には多段階漸増運動負荷で最大運動に到達したときに得られる酸素摂取量を最大酸素摂取量として代用し、漸増負荷時に酸素摂取量のプラトーが確認されれば最大酸素摂取量に到達したものとされている。しかし、酸素摂取量のプラトーの同定は技術的に困難な点があり、現在でも議論のある点である。今回の定常負荷の方が最高酸素摂取量がより大であった理由として、最大運動に到達するための比較的長時間の漸増負荷では、慢性心不全患者に見られる筋力低下、モチベーションの低下等が原因となり生理的最大負荷に到達し得なかつたものと考えられる。一方、健常人では運動負荷時間が長すぎても、短すぎても最大酸素摂取量を過小評価することが知られている。しかしながら、長時間の運動負荷の完遂が困難な慢性心不全患者においては、今回の平均2.2分という短時間の定常運動負荷でより大きな最高酸素摂取量が得られたことは、適切な負荷量の短時間負荷を選択することで、より大きな酸素摂取量が得られることを示している。

血行動態の変化としては、多段階漸増運動負荷法に比べると定常負荷法では、最大運動時のQは ( $10.73 \pm 3.73$ L/min →  $11.37 \pm 3.34$ L/min) 6 %の増加に止まったのに対し (NS)、 $a-vO_2$  diffは ( $7.90 \pm 1.40$ Vol% →  $8.82 \pm 1.31$ Vol%) 12 %の有意な増加を示し ( $p < 0.001$ )、定常運動で得られた酸素摂取量の増加には、Qとともに  $a-vO_2$  diffが関与していることが示された。末梢運動部位では定常負荷法によるLBFとleg  $a-vO_2$  diffの増加が有意であり [(LBF:  $5.047 \pm 1.896$  vs  $5.915 \pm 1.958$ L/min,  $p < 0.001$  (17 %の増加), leg  $a-vO_2$  diff:  $10.16 \pm 1.69$  vs  $10.71 \pm 1.61$ Vol%,  $p < 0.001$  (5 %の増加)]、下肢の酸素摂取量の増加にはLBFの増加の方が大きく関与していると考えられた。両負荷法で見られたQとLBFの増加の違いは、定常負荷での血流分布の変化を示している。定常負荷ではより大きな代謝的 requirement が出現するため、非活動組織への血流を犠牲にして、末梢骨格筋への血流を増大させているものと考えられる。一方、両負荷での下肢静脈酸素分圧の差は有意ではあるが非常に小さく ( $21.0 \pm 5.2$  vs  $19.5 \pm 5.3$ mmHg,  $p < 0.001$ )、下肢動脈の酸素分圧はLBFの増加により維持されている。下

肢静脈のpHの低下は有意に大で( $7.17 \pm 0.05$  vs  $7.15 \pm 0.05$ ,  $p < 0.01$ ), 下肢静脈の二酸化炭素分圧の上昇は有意に大であった( $68.8 \pm 6.9$  vs  $72.7 \pm 6.3$  mmHg,  $p < 0.01$ )。これらにより, 毛細血管における酸素解離曲線は右方にシフトするものと考えられる。しかし, この右方シフトは酸素分圧が低い状態では酸素解離に及ぼす影響は少ないため  $\text{leg a-vO}_2 \text{ diff}$  の増大に寄与する効果は少ないと考えられる。これらのことから, 定常負荷で認められた酸素摂取量の増加には, 活動骨格筋への酸素輸送能がより重要であることが示唆される。

これまで, 最大酸素摂取量の規定因子として, 酸素輸送能と酸化酵素活性のいずれが重要かが議論されてきた。近年, 健常人でのトレーニングによる最大酸素摂取量の増加には酸素輸送能がより重要であることが明らかにされた。慢性心不全患者においても, 心拍出量, 肺血行動態や骨格筋血流量などの酸素輸送能の障害が運動耐容能の低下に重要であることが明らかになっている。一方, 好気性筋繊維の萎縮や酸化酵素活性の減少による骨格筋機能の低下も運動耐容能の低下をもたらすとされているが, このような場合には酸素輸送能と運動耐容能との間には関連はみられない。しかし, 本研究では下肢静脈酸素分圧と最高酸素摂取量との間に  $y = 22.9x + 525$ ,  $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$  の有意な正の一次相関関係が認められた。このことは, 慢性心不全患者においても健常人と同様に, 酸素拡散圧が有酸素運動能を規定する重要な一因であることを示しており, 慢性心不全患者での最大酸素摂取量は酸素輸送能に依存していると考えられた。

#### 結論

今回の研究で, 慢性心不全患者に対する多段階漸増運動負荷法では生理的最大運動負荷に必ずしも到達していないことが明らかとなり, さらに, より大きな負荷量の定常運動負荷を追加することにより, 慢性心不全患者における酸素摂取量が酸素輸送能に規定されていることが解明された。

#### 論文審査の結果の要旨

運動耐容能の低下は慢性心不全患者に特徴的に見られ, 心不全の重症度や予後に関連している。酸素輸送能は心予備能の決定因子の一つであるが, 健常人では最大酸素摂取量のもっとも重要な規定因子である。しかし, 慢性心不全患者では症候限界性の多段階漸増負荷法で決定される運動能と左心機能との間には明かな関係は認められていない。このことは, 慢性心不全患者に対して多段階運動負荷法, もしくは症候限界負荷そのものが心予備能を決定する負荷法として不適切であるかもしれないことを示している。より容易に最大運動に導くことのできる負荷方法があれば慢性心不全患者で最大酸素摂取量が制限されているメカニズムの解明に有用と考えられる。この仮説は異なった負荷方法を比較することで検証し得る。運動中の下肢静脈酸素分圧の測定は酸素摂取量が酸素輸送能によって制限されているかを確認するための有用な方法である。本研究の目的は下肢静脈酸素分圧と下肢血流を異なる負荷方法, すなわち多段階運動負荷法と定常負荷法で測定し, 慢性心不全患者における酸素輸送能が最大酸素摂取量を規定しているかどうかを明らかにすることである。

13例の安定した慢性心不全患者を対象とした。平均年齢は58歳で, NYHA心機能分類ではClass Iが4例, Class IIが7例, Class IIIが2例であった。原疾患は陳旧性心筋梗塞7例, 特発性拡張型心筋症3例, 弁膜疾患3例で, 全例の平均左室駆出率は43.6%, 左室拡張末期圧14mmHg, 血中ノルアドレナリン濃度は315pg/mlであり, 軽~中等度の慢性心不全を対象とした。全ての患者でインフォームドコンセントが得られた。全ての患者で自転車エルゴメーターを用いて症候限界性の多段階運動負荷と定常運動負荷が施行された。多段階運動負荷の負荷量は3分ごとに25Wづつ漸増し, 終了時の

自覚症状は高度の倦怠感もしくは息切れであった。多段階運動負荷の後1時間の休憩をはさみ定常運動負荷を行った。定常負荷の負荷量は多段階負荷で到達した最大負荷より1ステージ上の負荷量とした。全ての患者で2分間以上の充分な運動が可能であった。両運動負荷の安静時および運動負荷中に呼気ガス、右心圧、動脈圧、血液ガスさらにサーモダイリコーション法によって下肢血流量を測定した。

最高酸素摂取量は多段階運動負荷法に比べて、定常負荷法で有意な増加を示した。このことは多段階漸増運動負荷法での最高酸素摂取量は最大酸素摂取量に到達していないことを示している。一方、運動時間に関する検討では長時間の運動負荷の完遂が困難な慢性心不全患者においては適切な負荷量での短時間負荷を選択することで、すなわち平均2.2分という短時間の定常運動負荷でより大きな最高酸素摂取量が得られた。今回の定常負荷で最高酸素摂取量がより増加した理由として、慢性心不全患者に見られる筋力低下、モチベーションの低下等が原因で、最大運動に誘導するための比較的長時間の漸増負荷では生理的最大負荷に到達し得なかったものと考えられる。血行動態の変化としては、心拍出量（Q）は最大運動時6%の増加に止まったのに対し（NS）、動脈酸素較差（ $a-vO_2$  diff）は12%の有意な増加を示し、定常運動で得られた酸素摂取量の増加には、Qとともに $a-vO_2$  diffが関与していることが示された。末梢運動部位では下肢血流量（LBF）と leg  $a-vO_2$  diffの有意な増加が認められたが、LBFの増加がより下肢の酸素摂取量の増加に関与していると考えられた。両負荷法で見られたQとLBFの増加様式の違いは、定常負荷での血流分布の変化を示している。このことは、慢性心不全患者の心拍出量の増加は収縮能もしくは拡張能の低下により制限されているが、末梢骨格筋血管は末梢の代謝要求の大きさにより変化することで説明される。定常負荷ではより大きな代謝的 requirementが出現するため、非活動組織への血流を犠牲にして、末梢骨格筋への血流を増大させているものと考えられる。一方、両負荷での下肢静脈酸素分圧の変化は有意ではあるが非常に低値であり、下肢動脈の酸素分圧はLBFの増加により維持されている。下肢静脈のpHは有意に減少し、下肢静脈の二酸化炭素分圧は有意に増加した。これらにより、毛細管血管における酸素解離曲線は右方にシフトするものと考えられる。しかし、この右方シフトは酸素分圧が低い状態では酸素解離に及ぼす影響は少ないためleg  $a-vO_2$  diffの増大に寄与する効果は少ないと考えられる。これらのことから、定常負荷で認められた酸素摂取量の増加には、活動骨格筋への酸素輸送能がより重要であると考えられる。これまで、最大酸素摂取量の規定因子として、酸素輸送能と酸化酵素活性のいずれが重要かが議論されてきた。近年、健常人でのトレーニングによる最大酸素摂取量の増加には酸素輸送能がより重要であることが明かにされた。本研究で下肢静脈酸素分圧と最大酸素摂取量との間に有意な正の一次相関関係が認められた。このことは、慢性心不全患者においても健常人と同様に、酸素拡散圧が無酸素運動能を規定する重要な一因であることを示しており、慢性心不全患者での最大酸素摂取量は酸素輸送能に依存していると考えられた。

本研究は慢性心不全患者を対象に多段階運動負荷法と定常負荷を用いて酸素輸送能と酸素摂取量の関係を評価したものであるが、慢性心不全患者に対する多段階漸増運動負荷法では生理的最大運動負荷に必ずしも到達していないことが明かとなり、さらに、より大きな負荷量の定常運動負荷を追加することにより、慢性心不全患者における酸素摂取量が酸素輸送能に規定されていることが解明された。以上の成績は新しい重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。