

心不全における呼吸運動機能に関する研究

所属機関 獨協医科大学第一内科
研究者名 飯塚 昌彦

《研究の概要》

心不全は生命予後の著しく悪質な事、日常生活の制限による損失、さらにその罹患患者数の急激な増加などの要因により臨床医学上の最も重要な症候の一つである。本疾患による日常生活の制限の最も主要な因子として運動耐容能の低下がある。この徴候はひとり心機能の異常に依るものではなく続発あるいは合併する呼吸機能の異常を原因としている。本研究の目的は心不全における呼吸運動機能を循環器研究者のみでなく呼吸器研究者との共同研究により新たな観点を開かんとする事であった。

研究方法は個々の分担研究者が上記目的に沿って対象・研究方法の選択を行い研究を推進した。対象は個々の施設における慢性心不全患者を中心とした臨床研究がなされ、一部ではユニークな血行動態異常を有する僧帽弁狭窄症の経皮経管的交連切開術の前後で検討が行われた。

心不全における呼吸器障害の診断面では、胸部 X 線 CT の有用性が示された。本症に伴う換気機能障害が早期には閉塞性換気障害により、その障害部位は末梢気道にあることが明らかにされた。本症における運動時の心機能と呼吸機能の詳細な検討により、従来強調されていた骨格筋機能にくわえて疾患の主座である心機能の代償機序の異常から呼吸機能障害を招来することが示され、運動療法が心予備能を改善させることが明らかとなった。またこのようないわゆる心予備能の障害には自律神経機能の異常が見られることが示された。

研究者氏名及び所属機関

研究者氏名	所属機関及び地位	分担研究課題
飯塚昌彦	獨協医科大学第一内科学 教授	呼吸困難の解析
白土邦男	東北大学医学部第一内科学 教授	呼吸器疾患の心機能
谷口興一	群馬県立循環器病センター 院長	運動機能
半田俊之介	東海大学医学部第一内科学 教授	肺循環・換気機能
芹沢 剛	埼玉医科大学第二内科学 教授	運動機能と自律神経機能の関係

研 究 報 告

I 研究目的

心不全は主として心疾患を原因とする絶対的あるいは相対的な機能障害である。しかし、この疾患は病理学的に一元的に定義される疾患単位では無く臨床症候群であり、その主要な特徴は著しい生命予後の悪化と日常生活における Quality of Life の障害である。本疾患における日常生活の障害をもたらす所以は運動耐容能低下とそれに伴う、あるいはその制限要因としての呼吸困難である。運動耐容能低下の徴候は息切れ、下肢疲労、動悸として出現し、その背景となる病態生理学的変化は心拍出量の増加の減弱と肺うっ血の出現であるとされてきた。この2つはいずれも呼吸困難をもたらすがその病態生理学的理解は一方は心後方障害、他方は心前方障害として専ら心血行動態的機序に依っていた。前者は、運動負荷時の末梢酸素消費量の上昇に対して心不全患者は心拍出量の増加の減弱が動脈血酸素分圧の低下を招き運動筋における嫌気性エネルギー産生代謝による酸性血症を介して呼吸困難を惹起するというものであった。運動負荷時に肺うっ血が出現しガス交換機能を障害し低酸素血症をもたらすとこの病態生理学的機序は、運動時には必ずしも肺毛細管圧の上昇を来さないとの最近の知見により血行動態的機序の説明は破綻したといえる。近年つぎつぎと明らかにされている局所血管作動性物質の産生・作用やサイトカイン、自律神経調節の関与などが代わってその機序の説明を担うようになってきている。しかしながら、研究領域・分野の専門化は循環器内科学臨床においても例外ではなく、心不全研究は専ら循環器学領域の研究者により遂行されている。呼吸困難という徴候が呼吸運動障害に直裁に関連していることを踏まえれば呼吸器学的観点に立った心不全病態の解明が非常に少ないことは奇異であると云える。事実、心不全における肺コンプライアンスの低下、気道抵抗の上昇をはじめとする換気機能障害が心不全の呼吸運動障害の機序を形成し、いわゆる心臓喘息の徴候を出現させることが知られている。しかしその詳細を循環器学・呼吸器学の両面から検討した研究は少ない。また労作時の心不全徴候に関与するいわゆる心予備能

の減弱は最近では専ら骨格筋機能障害に帰着したがごとき議論が一部に見受けられる。しかし心不全の背景となる最大の因子は他ならぬ心機能の障害であり、運動時の自律神経を介した調節機構と相まって呼吸機能に加えて運動時心機能のより詳細な観察が必要である。

本研究の目的は前述の背景を踏まえて、循環器学、呼吸器病学の両分野の研究者の共同研究として心不全の呼吸運動機能を解明しようとするところにある。

II 研究計画及び材料と方法

1. 左心機能障害に伴う呼吸器症状を規定する因子として肺内水分量の増加と換気機能低下が考えられる。肺内水分量の増加は左室拡張期流入障害の結果左房圧の上昇が惹起され肺静脈圧―肺毛細管圧上昇に伴うと考えられる。一方肺内水分量の定量的評価は方法論的に著しく困難なことから臨床的に妥当かつ実施可能な方法により検証した研究報告は少ない。そこで、組織における X 線吸収度を簡便に表現する指標として CT 値を用い、肺内水分量を定量的に評価しようと試みた。対象を冠動脈疾患あるいは弁膜性心疾患で明らかな左心機能障害を有し、さらに胸部単純 X 線検査にて明らかな肺うっ血所見を呈するものとし胸部単純 CT 検査を行った。この検査結果を縦軸に CT ピクセル数、横軸に CT 値をとった座標上に展開したヒストグラムをコンピューターを用いて作製し、この座標上で左心機能障害による肺うっ血を有する対照群と健常群を比較した。さらに、肺内水分量を表現する指標としてピクセル数と CT 値の積を求め肺毛細管圧との関係を直線相関検定にて検討した。

2. 急性左心機能障害の徴候として心臓喘息があり、この病態生理学的機序として肺毛細管圧の上昇により血管外への体液成分の移動の結果肺間質の水分貯留が起こるためと説明され、これが気道平滑筋攣縮や気道内膜の腫脹を主な病態生理学的機序とする気管支喘息と異なる点であるとされていた。しかし心臓喘息の初期症状・徴候は気管支喘息と全く同様の呼気性呼吸困難、乾性ラ音を伴う喘鳴であり、肺内水分量増加を示す湿性ラ音は発出現後暫く時間を置いてから聴取される。そこで左心機能障害のうち肺動脈圧上昇を主徴候とする僧帽弁狭窄症で経皮経菅的僧帽弁交連切開術 (PTMC) を行った症例を対象として術前にスパイロメトリーにて換気機能検査を行い、僧帽弁狭窄が解除された後、少なくとも 24 時間以上後の同検査結果と比較検討した。

3. 心不全患者では肺うっ血に伴う肺コンプライアンスの低下、気道抵抗の上昇などに基づく換気機能の低下に加えて、低酸素血症、高二酸化炭素血症、運動・労作、肺内刺激などの換気換気促進因子による換気需要の増大が生じる。換気機能予備能と換気需要のバランスに破綻が生じると換気努力が増加して呼吸困難が発生する。この現象に置いて急性例と慢性例ではその閾値が異なることが知られている。ここでは慢性心不全患者における労作性呼吸困難の機序を解析するため、運動負荷試験を行い運動負荷前、中、後の動脈血ガス分析、動脈圧、肺動脈圧、および心拍出量を連続的に測定し検討した。また呼吸困難の自覚症状定量化には Hugh-Jones の基準を用いた。

4. 心不全患者における呼吸困難の機序は、労作に伴う左室拡張期圧の上昇が肺うっ血を招き、肺の伸展性の低下、肺胞におけるガス交換障害をきたすことによるとされている。そこで、心不全患者の労作性呼吸困難を中心とした自覚症状と客観的な心不全重症度との関連につき検討するため、慢性うっ血性心不全患者 45 例につき動脈血ガス分析と心エコー

法による血行動態指標を観察し検討した

5. 運動療法により自覚症状の改善が得られるが、安静時の左室駆出分画は変化しないことからこの改善は専ら骨格筋機能の改復に伴う運動耐容能の増加に依るもので心機能の変化は見られないとの見解が一般的である。しかし、運動耐容能は運動時の息切れ、動悸、易疲労感などの自覚症状により規定されることから運動中の心機能の変化におよぼす運動療法の効果を検証する必要がある。近年、呼気ガス分析を併用した心肺運動負荷試験に対する理解が深まりそこから得られるパラメーターの意味するところが明確となってきた。殊に最高酸素脈 (peak V_{O_2}/HR) や終末呼気二酸化炭素分圧 (PETCO₂) 等のパラメーターが運動中の心機能を良く反映することが知られるようになった。そこで慢性心不全に運動負荷療法を長期間行った場合に運動中の心機能がどのように変化するかを評価するため、NYHA II から III 度の慢性心不全患者 11 例を対象として心肺運動負荷試験を用いて検討を行った。まず全例に心肺運動負荷試験を行い AT 値を決定した。その後対象を運動療法を行う群 (EX 群) 6 例と安静療法群 (SED 群) 5 例に分け、EX 群に対しては AT レベルの有酸素運動療法を 3 ヶ月間施した。3 ヶ月後に再び心肺運動負荷試験を両群に行い指標の変化を群間で比較検討した。

6. 僧帽弁狭窄症の血行動態的異常は主として肺循環系への圧負荷状態であり、左室機能に強い障害が無い点でユニークであり、さらにこれに対する経皮経営的僧帽弁交連切開術は開胸という強い外乱が加わらず瞬時に血行動態異常を解除できるため、その前後における循環調節諸因子の変化は病態生理学的機序の理解に大いに貢献すると考えられる。殊に循環調節因子のうち自律神経調節は心不全病態を形成する主要な因子である。そこで PTCA 前後の交感神経活性の変化を観察するため、PTCA を施行した 16 例につき術前後で運動負荷を行い静脈血中ノルエピネフリン濃度を測定し検討した。

7. 運動時には骨格筋群での酸素需要が増し、これに対して心臓は自律神経調節により心拍数を増加させる。健常者と心不全患者ではこの際の自律神経活動様式が異なる。そこで心拍変動スペクトル解析により両者の運動負荷中の交感神経活動と副交感神経活動の変化を観察した。運動負荷には自転車エルゴメーターを用い、20watt、3 分のウォーミングアップ後 5watt/30sec の漸増負荷法を用いた。交感神経指標には静脈血中ノルエピネフリン濃度を測定し、副交感神経活動の指標として心拍変動スペクトルの高周波成分を用いた。

III 研究成果

1. 胸部単純 CT の CT 値—ピクセル数ヒストグラムによる肺うっ血症例と健常例との比較では、前者は後者に比して左方への明らかな移動、すなわち CT 値の増加が左右両肺の上中下肺野で観察された。健常肺の CT 値が -950 から -750 に分布するのに対しうっ血肺の CT 値は -750 から -650 に分布した。(図 1) また、肺うっ血症例の左右上中下 6 肺野において、肺うっ血を示す CT 値をとるピクセル数の全ピクセル数に対する比を % 表示した値 (%PXL) はスワングアンツカテーテルにより計測した肺動脈毛細管圧といずれも有意な正の直線相関を示した。(図 2)

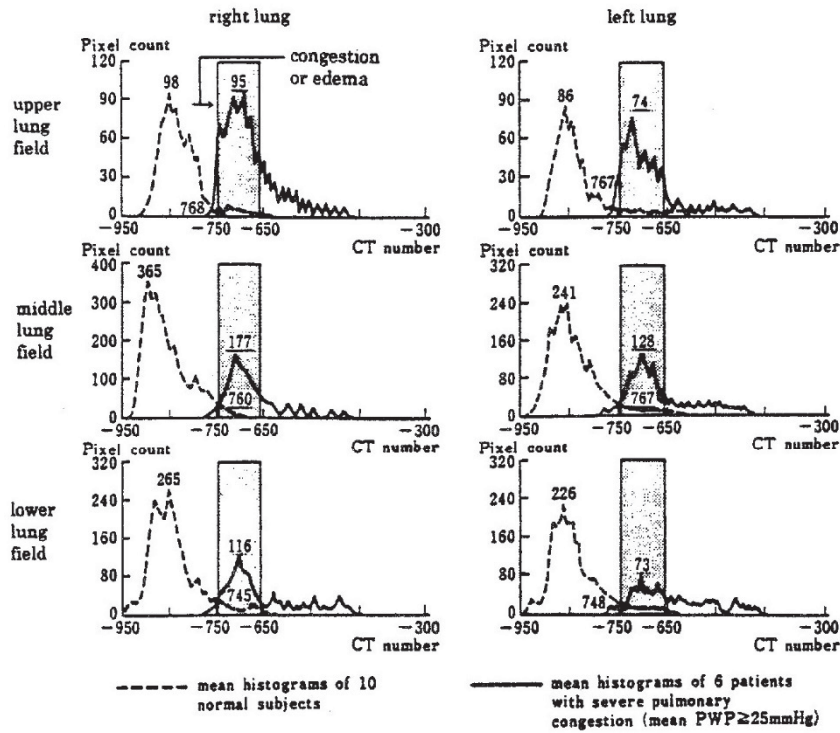


FIGURE 1. Each histogram of weighted mean CT numbers in the ten normal subjects and in the six patients with severe left heart failure within extents of ROI corresponding to the whole lung field except for the heart, large blood vessels, and tracheas. The CT numbers of each lung fields on each CT scanning picture in ten normal control subjects are within the range of -650 to 950 HU, with the peak about -860 HU. In contrast, values for the six patients were within the range of about -620 to -730 HU and the peak is about -700 HU. Note that histograms of both groups are crossed with each other at about -750 HU in each lung field.

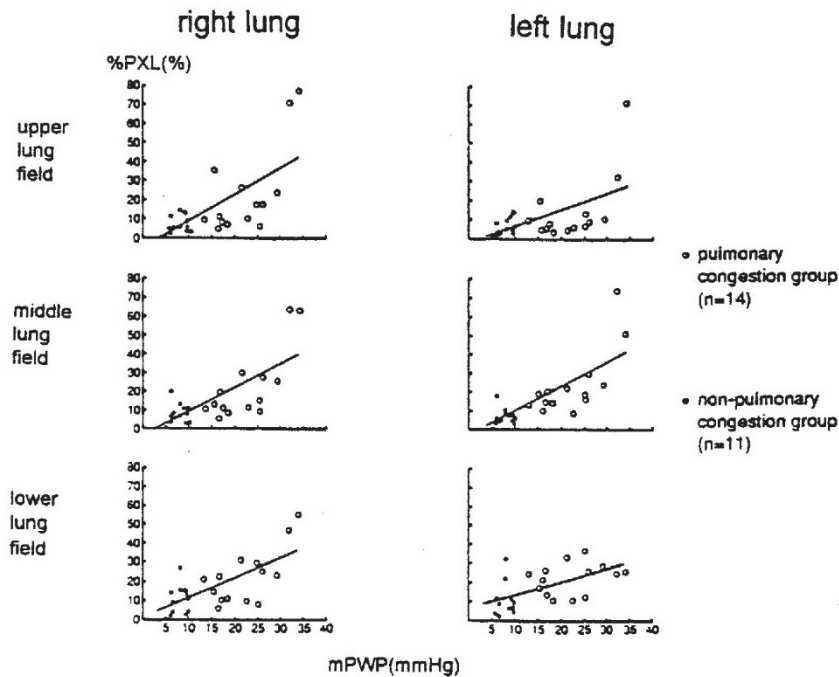


FIGURE 2. Correlation between mPWP (X axis) and %PXL (Y axis) in 25 patients (pulmonary congestion group, n=14; nonpulmonary congestion group, n=11). A significant linear correlation was observed in each field, the correlation coefficient being $r=+0.536$ to 0.750 ($p<0.01$).

2. PTCAにより僧帽弁口面積は $0.98 \pm 0.17 \text{cm}^2$ から $1.92 \pm 0.24 \text{cm}^2$ に有意に拡大したが、これに伴う換気機能の変化では肺活量 (VC)、%肺活量 (%VC) は術前値は正常で、術後に変化無かったのに対し (図 3)、気道の閉塞性換気機能指標である最大呼気流量 (PEFR)、1秒率 (FEV₁%) は術前は正常値以下に低下していたが術後有意に増加した細気管支レベルの気道抵抗を反映する V₅₀、V₂₅、V₅₀/V₂₅ も術前値は低地で、術後有意に増加した (図 5)。

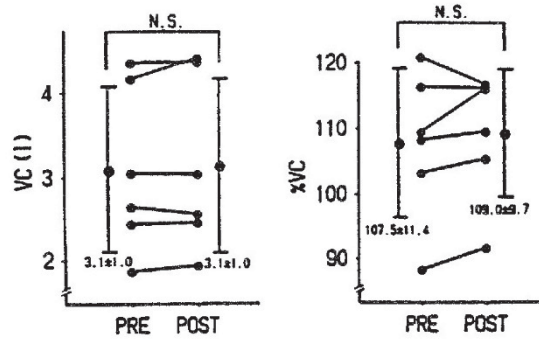


図 3 VC and %VC before and after PTMC
These neither changed significantly.

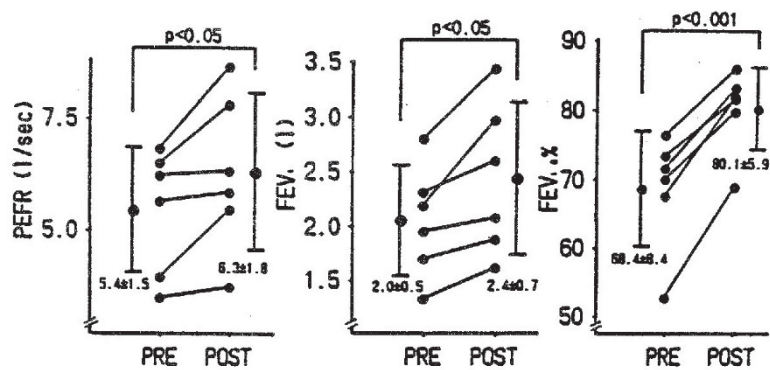


図 4 PEFR, FEV₁, and FEV₁% before and after PTMC.
All were significantly higher after PTMC.

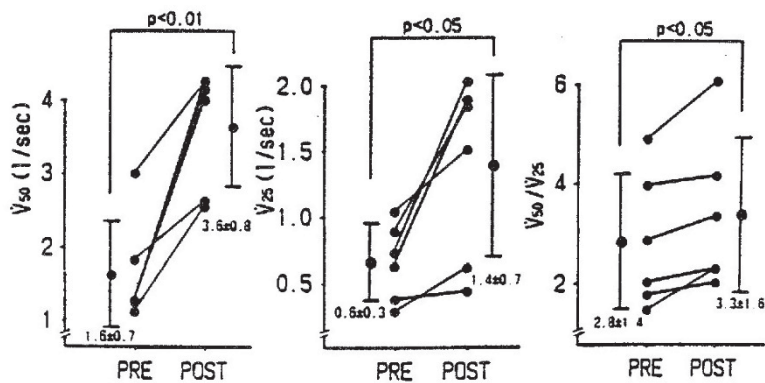


図 5 \dot{V}_{50} , \dot{V}_{25} , and $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ before and after PTMC
All were significantly higher after PTMC.

3. 心不全患者では安静時に比して運動負荷中では心拍数、肺動脈拡張期圧は上昇した。安静時に正常下限を示した心拍出量の増加は少なく、動静脈酸素含量較差は運動により一層開くのが認められた。

4. 入院時の NYHA 心機能分類はIV度 23 例、III度 21 例、II度 1 例であったが、退院時にはIV度は無く、III度 3 例、II度 28 例、I度 14 例に改善していた。これに対応する客観的指標は、まず動脈血ガス所見ではIV度で低酸素血症をみとめたが、二酸化炭素分圧、pHには異常を認めなかった。退院時には医連れの群でも差は無かった。しかし心エコー図法による左室拡張末期径、収縮末期径および左室駆出分画ではIV度群で左室径の拡大と左室駆出分画の低下を認めた。運動負荷における運動耐容能の指標とした心拍数と収縮期血圧の積と左室駆出分画、動脈血ガス所見との関連性の検討では一定の傾向は見出せ無かった。

5. 左室駆出分画の変化は両群間で差が無かった。一方、ATはEX群で有意に増加し、運動療法3ヶ月後にはSED群に対し有意に高値を示した。AT時負荷量、最大酸素摂取量も同様の変化を示した(表1)。心予備能を表す20watt負荷時心拍数はEX群で有意に低下したが、SED群では変化しなかった(図6)。運動中の心機能指標である peak VO₂/HRは、EX群で3ヶ月ごとに有意に増加し(図7)、その増加度もEX群で有意に高値であった(図8)。運動中の心拍出量の指標である PETCO₂は、EX群で3ヶ月後に有意に高く(図9)、その増加度も有意に高値を示した(図10)。

表1 運動療法による運動耐容能の変化

			Ex	Sed
pre-ex. therapy	AT	(ml/min/kg)	13.2 ± 3.5	12.1 ± 0.8
	AT	(watt)	36.2 ± 13.1	28.0 ± 7.2
	peak VO ₂	(ml/min/kg)	16.2 ± 3.7	15.5 ± 2.1
	peak ex.	(watt)	57.5 ± 16.2	55.3 ± 18.0
post-ex. therapy	AT	(ml/min/kg)	15.5 ± 1.1 ^{##}	11.5 ± 0.1
	AT	(watt)	43.2 ± 4.1 [#]	27.5 ± 10.6
	peak VO ₂	(ml/min/kg)	21.1 ± 5.0 [*]	15.1 ± 3.5
	peak ex.	(watt)	75.4 ± 31.9	51.5 ± 34.6

Values are mean ± SD. abbreviations: ex.: exercise, AT: anaerobic threshold

*: p<0.05 vs. pre-ex. therapy ##: p<0.01 vs. Sed #: p<0.05 vs. Sed

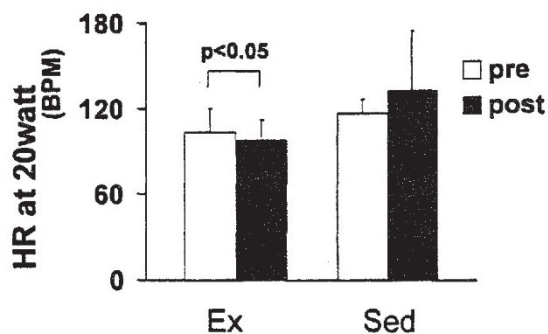


図6 20 watt 負荷時の心拍数

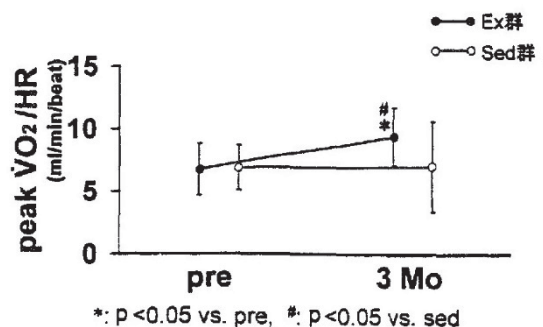


図7 最高酸素脈 (peak O₂ pulse) の変化

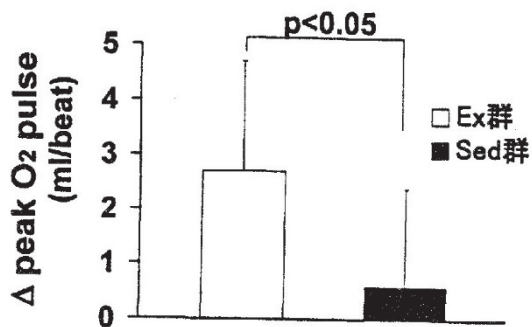


図 8 運動療法群と安静群の最高酸素脈の変化度の違い

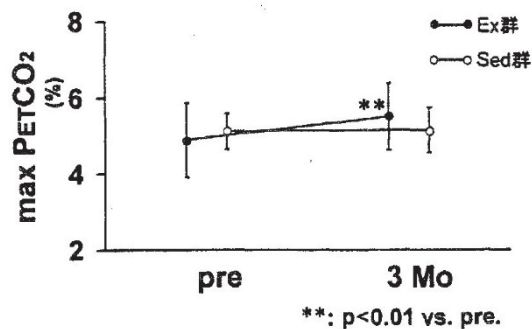


図 9 呼吸性代償開始点における終末呼気二酸化炭素濃度 (max P_{ETCO_2}) の変化

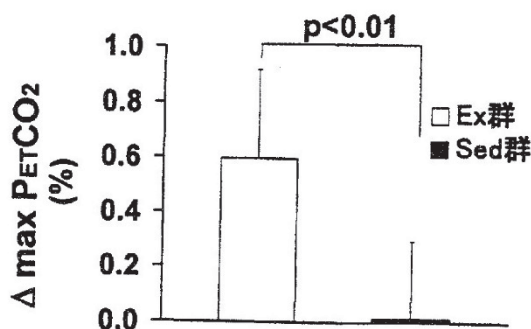


図 10 運動療法群と安静群の max P_{ETCO_2} の変化度の違い

6. PTCA 前の安静時と最大運動負荷時値のノルアドレナリン (NA) 値を基準値として術後 1 週間、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月における NA 値の変化は図 11 に示される如くであった。すなわち、術後経過と共に安静時 NA 値は有意に低下したが、最大運動負荷時間の増加に関わらず NA 値は変化しなかった。最大運動負荷時の酸素摂取量と酸素脈は術後経過と共に増加した (図 12)。

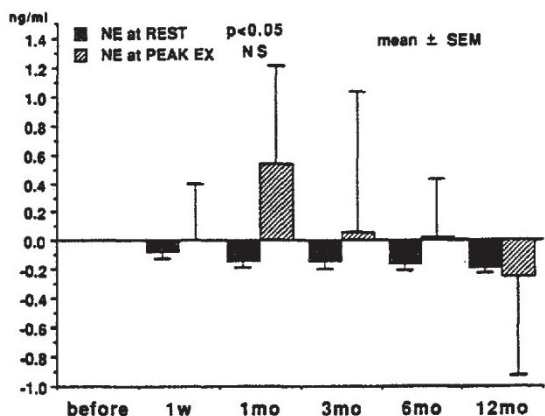


図 11 安静時 (NE at REST) および最大運動負荷時 (NE at PEAK EX) の血中ノルエピネフリン濃度。安静時血中ノルエピネフリン濃度は時間経過とともに有意に減少を示したが、最大運動負荷時の血中ノルエピネフリン濃度は運動時間が増したにも関わらず変化は認められなかった。

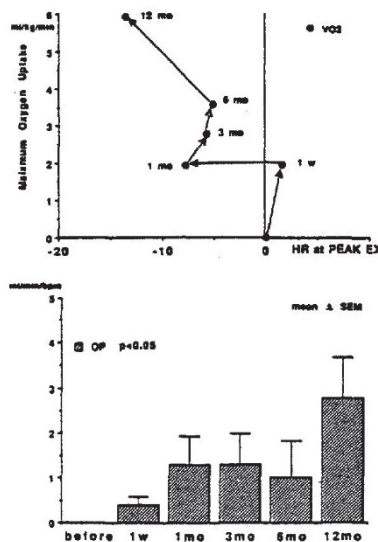


図 12 最大運動負荷時の心拍数の酸素摂取量の推移 (上段)。O₂ パルス (OP) の時間的推移 (下段)

7. 健常者では軽度の運動では高周波成分 (HF) が指数関数的に減少し、血中ノルエピ

ネフリン濃度はほぼ一定であった。中等度ないし高度の運動になると血中ノルエピネフリン濃度は増加し始めたが、HFの減少は僅かであった(図13上段)。一方心不全患者ではHFは安静時に健常者に比較して既に低下しており、運動中の減少は僅かであった。他方血中ノルエピネフリン濃度は軽度な運動から上昇を開始していた(図13下段)。

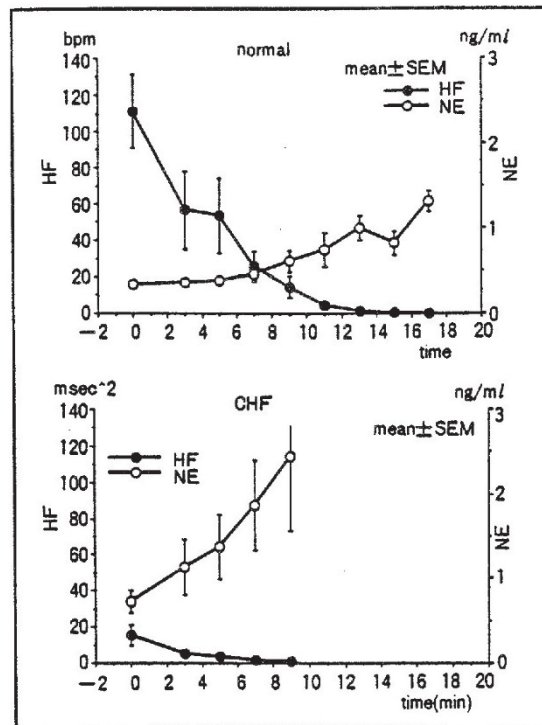


図13 運動中の交感神経活動と副交感神経活動
上段は健常者、下段は心不全患者。

IV 考察

1. 胸部CT画像のCT値—ピクセル数ヒストグラムにより従来視覚的、主観的診断に依っていた肺うっ血所見を客観的に表示し得た。また%PXLと肺動脈毛細管圧が有意な直線正相関を示したことから、左心機能障害を呈する症例ではその肺うっ血は主に血行動態的異常に基づくとの従来からの機序の理解の妥当性を客観的に証明し得た。更にこの指標を用いることで肺うっ血の定量的評価が可能であり、胸部X線写真や血行動態的異常が現れる以前の早期の肺うっ血でも診断できる可能性が示された。

2. 今回対象とした僧帽弁狭窄症例の呼吸機能障害は拘束性換気障害は見られず末梢気道を障害の主座とした閉塞性換気障害を呈していた。僧帽弁狭窄症の呼吸機能障害はsmall airway obstruction、ガス拡散障害、上肺野中心の血流分布とそれに対応した肋骨型、奇異型換気機能様式が特徴といわれている。今回対象とした僧帽弁狭窄症は軽症であり、このような症例では上肺野における肺血管床recruitmentが上肺野の相対的肺血流増加を助長し、肺静脈拡張やリンパ流の変化を惹起して、末梢呼吸気管支の圧迫や浮腫をもたらした末梢気道の閉塞性換気障害を来したと考えられる。PTMCによりこの病態生理学的機序が解除され上肺野における肺血流不均等分布が改善し、これに伴って換気機能障害が消退したと考えられた。

3. 健常者では運動負荷に伴い心拍数、心拍出量が増加しても左室拡張期圧の上昇は軽度に止まる。しかし、慢性心不全例では心拍出量の増加は軽度であり、肺動脈拡張期圧の上昇が著しい。労作に伴い容易に肺循環系の圧上昇が起こることから、肺コンプライアンスが急速に低下することが示唆された。労作に伴う呼吸困難の機序の一因として肺循環系の圧上昇を考慮すべきであることが示された。

4. 労作性呼吸困難と心肺諸量の異常については、換気機能に関わる要因として肺うっ血とこれに伴う肺コンプライアンスの低下、気道抵抗の上昇など呼吸機能障害が重要である。換気ドライブに関わる諸因子をさらに詳細に検討することが必要である。

5. 成績から慢性心不全患者に対し運動負荷療法を施した結果、安静時の心機能は不変であったが運動中の心機能を有意に改善した。20watt レベルの運動負荷は約 3Mets に相当する運動量であり、日常生活では更衣、車の運転、軽いシャワー程度の運動量である。従ってこのレベルにおける運動での心拍数の低下が運動療法によりもたらされたことは、日常生活において動悸を減弱させる効果があると考えられる。最大負荷時における 1 心拍あたりの酸素摂取量である最高酸素脈が増加したことから、運動負荷療法により最大運動中の 1 回心拍出量が増加したことが示唆される。同様に PETCO₂ の増加は、心拍出量増加による肺血流量の増加に伴い換気血流不均等分布が改善したことを示す。このように運動療法は安静時心機能は変化させず運動時の心予備能を改善させることが示され、骨格筋機能の改善のみが運動療法の奏功機序ではなく、運動時心機能の改善が明らかとなった。

6. PTMC 後経過と共に安静時 NA 値が低下したのは術後交感神経活性が低下したことを表し、心不全状態の改善を反映したと考えられる。心拍は自律神経により制御されており、安静時および最大運動負荷時の NA 値の変化と心拍数変化のあいだに正の直線相関が認められたことより、安静時、最大運動負荷時ならびにウォーミングアップ後の心拍数の低下はおもに交感神経活動の低下によると考えられる。一方、最大酸素摂取量は術後経過と共に増加し、心拍数が交感神経活動の低下により減少したことを考え合わせると 1 回心拍出量の増加によるものと考えられる。

7. 運動負荷時の自律神経応答における健常者と心不全患者の特徴を比較すると、健常者では軽度の運動では副交感神経活動の消退が起こり、中等度から高度の運動に至って交感神経活動亢進が起こり心拍数の増加をもたらしたと考えられる。一方心不全患者では安静時において既に副交感神経活動は低下しており、軽度な運動レベルに於いても心拍数の増加は交感神経活動の亢進に依っていることが伺われた。両者の自律神経バランス状態を重ね合わせて考察すると、心不全患者での軽度の運動中のそれは健常者での中等度から高度の運動における自律神経バランスに相当する。すなわち心不全患者は安静時で既に運動負荷状態の自律神経バランスにあり、これは低下した心機能を代償するために交感神経活動が動員されていることを示すものであると考えられた。

8. 異常の研究結果を統合すると、心不全における呼吸運動機能の障害は一つには換気機能障害によりもたらされ、細気管支レベルにおける閉塞性障害がその機序として一定の役割を担っている。心不全における運動耐容能の低下はこの換気機能障害にくわえて、従来から知られていた骨格筋機能異常に加えて左室機能障害の因子も少なくないことが示され、労作時の心機能代償機序における自律神経の関与も重要な因子となることが伺えた。

V 研究成果の発表

1. Kato S, Nakamoto T, Iizuka M.: Early diagnosis and Estimation of pulmonary congestion and edema in patients with left-sided heart diseases from histogram of pulmonary CT number. Chest 109: 1439-1445, 1996
2. 大沼天、加藤土郎、小川研一、飯塚昌彦ほか：経皮的径静脈的僧帽弁交連切開術の呼吸機能改善効果と肺血管床への影響について。日胸疾会誌 35: 261-266, 1997
3. 佐藤廣、山本真千子ほか：心不全患者における運動中の自律神経による心拍制御の異常。循環器専門医 3: 293-300, 1996
4. 佐藤廣、山本真千子、阿部七郎ほか：僧帽弁狭窄患者における運動中の心拍応答と自律神経活動に対する僧帽弁交連切開術の効果および時間的推移。心臓 26: 87-89, 1994
5. 安達智之、小坂橋紀通、谷口興一ほか：心不全患者における運動中の心機能は運動療法により改善する。循環制御 18: 338-340, 1997
6. 飛田渉、黒沢一、白土邦男ほか：肺気腫の手術適応と呼吸困難改善の機序。内科側の進歩。日胸疾会誌 34: 169-171, 1996
7. 椎名豊、楠崎滋、半田俊之介ほか：心不全による入院例と左室駆出率。Thraputic Reserch 17: 447-452, 1996
8. Yoshikawa K. Handa S. et al.: Effect of a new beta-blocker, nipradilol, on cardiac function and neurohumoral factors in idiopathic dilated cardiomyopathy. Jap Circ J 60: 285-292, 1996