

慢性貧血症における高心拍 出量状態の検討

Studies of hyperkinetic circulatory state in chronic anemia

高橋みどり
黒川 信悟
露崎 輝夫
木川田隆一

Midori TAKAHASHI
Shingo KUROKAWA
Teruo TSUYUSAKI
Ryuichi KIKAWADA

Summary

To clarify the hemodynamics of anemia, 28 patients with iron deficiency anemia were investigated in respect to their parameters of left ventricular (LV) systolic and diastolic function. The subjects were categorized in three groups: 1) patients (pts) with severe anemia, whose hemoglobin (Hb) concentration was less than 7 g/dl (N=7); 2) pts with moderate anemia, whose Hb concentration was between 7 and 10 g/dl (N=13); and 3) pts with mild anemia whose Hb concentration was between 10 and 12 g/dl (N=8). Changes in hemodynamic parameters were observed before and after treatment in 14 subjects. These results were compared with those of normal subjects (N=11).

In the anemic patients, LV stroke volume (SV), and heart rate both increased. An increase in SV was accompanied by an increase in LV preload (LV diastolic diameter=LVDd by M-mode echocardiography) and an increase in the Doppler parameters of early diastolic filling (peak velocity in the rapid filling phase, acceleration rate, and deceleration rate). SV correlated roughly with LVDd ($r=0.44$, $p<0.05$). In addition, the indices of LV contractility as measured by the pulsed Doppler method (ET/PEP) and by M-mode echocardiography (mVcf) also increased. These factors which contributed to hyperkinetic circulation were restored as the anemia improved.

It was concluded that an increase in SV is an important determinant of high cardiac output in chronic anemia, because it parallels the severity of anemia. The change in SV is preload-dependent, and is suspected of being LV contractility-dependent.

Key words

Chronic anemia High output state Left ventricular performance

はじめに

慢性貧血症における循環動態の特徴は高心拍出量状態であるとされている¹⁻³⁾。我々も、以前に貧血症の重症度が増すにつれて心拍出量 (CO) が

有意に増大することをみている⁴⁾。心拍出量は一回心拍出量 (SV) と心拍数 (HR) の積で表わされるから、高心拍出量はそれぞれの増加によって生ずるものと推察される。SV の増す主要因としては、循環血液量の増加、心筋収縮力の増加、末梢

北里大学医学部 内科
相模原市北里 1-15-1 (〒228)

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine, Kitasato 1-15-1, Sagami-hara 228

Received for publication February 16, 1989; accepted July 26, 1989 (Ref. No. 36-248)

血管抵抗の拡張と血液粘稠度の低下に基づく末梢血管抵抗 (TPR) の低下など, いくつかの機転が報告されている^{3,5)}. 本研究では, 慢性貧血症例の血行動態について, 主として同一症例における貧血の治療前後の心エコー図上, 各種パラメーターを分析検討した. さらに貧血症を重症度別に分け, これらのパラメーターの群間比較を行った.

対象および方法

対象

対象は器質的心疾患を有しない鉄欠乏性貧血症 (IDA) の女性 28 例 (年齢 16~53 歳, 平均年齢 38.9 ± 12.2 歳) の外来患者である. **Table 1** のように, 対象は血色素 (Hb) < 7 g/dl の重症群 7 例, $7 \leq \text{Hb} < 10$ g/dl の中等症群 13 例, $10 \leq \text{Hb} < 12$ g/dl の軽症群 8 例に区分した. このうちの 14 例については, 治療前と鉄剤投与約 2 ヶ月後において比較検討を行った. なお 14 例中 4 例では貧血症の回復傾向を認めたものの, Hb の正常化までには至らなかった. また, 健常 11 例 (女性, 年齢 17~53 歳, 平均年齢 36.8 ± 13.6 歳) を対照群とした (**Table 1**). 各 IDA 群と対照群の年齢に有意差はなかった.

方法

使用装置は Hewlett Packard 製 77020AC 超音波断層装置で, 使用探触子周波数は 2.5 MHz である. 被検者は安静左側臥位とし, 心尖部アプローチにより左室長軸断面像を描出し, 左室流入波形を僧帽弁輪中央部で, 左室流出路波形を大動脈弁直下で記録した. この際ビームと長軸とのなす角度 θ は 20 度以下とし, 心電図, 心音図を同時

に記録し, 超音波パルス・ドップラー法により計測した血流速度波形は, 紙送り速度 100 mm/sec にて strip chart に記録した. 左室流入波形より急速流入平均加速度 (ACR), 平均減速度 (DCR), 最高流速 (R), 心房収縮期の最高流速 (A), R/2 から R に加速するまでの時間 (AHT), R から R/2 に減速するまでの時間 (DHT) を計測した. 左室流出路波形より, 左室の駆出時間 (ET), 前駆出時間 (PEP) を計測した (**Fig. 1**). また, 傍胸骨アプローチにより左室長軸断層像を描出し, 収縮期における大動脈弁輪径 (D) を計測した. 一方, M モード心エコー図より左室拡張終期径 (LVDd), 左室収縮終期径 (LVDs), 平均円周線維短縮速度 (mVcf) を求めた. SV は, デジタイザー (Graphtec-510 mK2) を用いて, Lewis ら⁶⁾ の方法で左室流出路波形から時間速度積分 (TVI) を連続する 3 心周期について計測して平均値を求め, 断面積 $\text{CSA} = \pi \times D^2 / 4$ と計算し, $\text{SV} = \text{CSA} \times \text{TVI}$ にて算出した.

成績の統計学的有意差の検定には Wilcoxon-test を用いて, $p < 0.05$ を有意とした. なお, 結果については平均値 \pm 標準偏差で示した. 回帰直線は最小二乗法によって求めた.

結果

1. IDA 治療前後における循環動態の変化

1. 左室ポンプ機能に関する因子: IDA 14 例における Hb は, 治療前の 7.8 ± 2.1 から治療後は 12.1 ± 2.0 g/dl に改善した. SV は 70.62 ± 11.81 から 58.61 ± 8.09 ml へ, また LVDd は 50.4 ± 4.4 から 46.5 ± 3.3 mm となり, LVDd の

Table 1. Numbers, mean age, and mean hemoglobin (Hb) concentration of the subjects

	Numbers	Age	Hb (g/dl)
Iron deficiency anemia (IDA)			
Severe (Hb < 7 g/dl)	7	38.0 ± 14.8	5.4 ± 1.3
Moderate ($7 \leq \text{Hb} < 10$ g/dl)	13	38.8 ± 11.1	8.7 ± 0.6
Mild ($10 \leq \text{Hb} < 12$ g/dl)	8	40.1 ± 10.7	10.7 ± 0.5
Normal controls	11	36.8 ± 13.6	13.2 ± 0.7

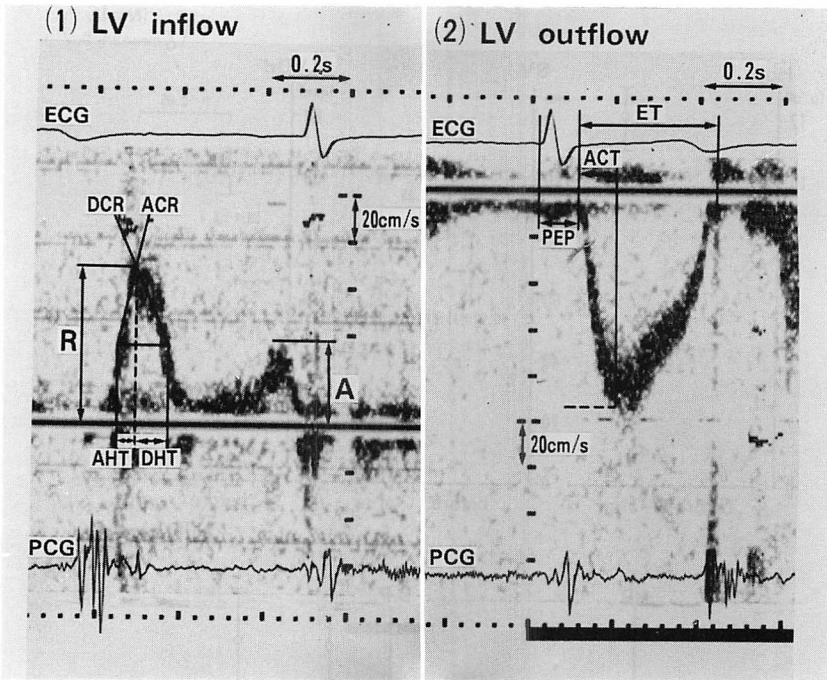


Fig. 1. Pulsed Doppler echocardiographic measurements.

R=peak velocity in the rapid filling phase; A=peak velocity in the atrial contraction phase; ACR=acceleration rate; DCR=deceleration rate; AHT=acceleration half time; DHT=deceleration half time; ET=ejection time; PEP=pre-ejection time; ACT=acceleration time.

拡大が改善するとともに、治療前に見られた SV の増加が有意に減少した ($p < 0.05$)。心拍数と血圧は治療前後で有意な変化を認めなかった (Fig. 2)。

2. 左室収縮性指標: mVcf は 11.5 ± 0.12 から 0.97 ± 0.14 circ/s へと治療により減少した ($p < 0.05$)。PEP は 74.8 ± 10.51 から 86.19 ± 10.15 msec へと治療により延長し ($p < 0.05$)、ET に関しては有意な変化を認めなかった。したがって ET/PEP は 4.31 ± 0.68 から 3.60 ± 0.47 へと減少した ($p < 0.05$)。いかえれば、これらのパラメーターのすべては、治療前の方が有意に高値を示した (Fig. 3)。

3. 左室拡張期機能指標: Fig. 4 に示すように、ACR は 695.5 ± 186.7 から 521.8 ± 125.7 cm/sec² へ DCR は 506.8 ± 160 から 340.2 ± 130.3 cm/

sec² へ、R は 71.2 ± 15.8 から 58.5 ± 10.4 cm/sec へと、いずれも治療後には減少した ($p < 0.05$)。しかし、A, AHT, DHT には有意な変化を認めなかった。

2. 貧血症の重症度と各種パラメーターの対比

SV は重症群で 76.3 ± 13.4 、中等症群で 66.9 ± 6.6 、軽症群で 59.7 ± 2.98 ml と、貧血が重症であるほど大であったが ($p < 0.05$)、軽症群と対照群とは有意な差を認めなかった (Fig. 5)。また、SV を体表面積で除した SVI を求めると、重症群で 52.2 ± 9.6 、中等症群で 43.2 ± 6.7 ml/m²、と前者で有意に大であった ($p < 0.05$)。Fig. 6 に示すように、心拍数は重症群で 77.6 ± 9.9 、中等症群で 72.8 ± 14.4 、軽症群で 62.9 ± 6.4 beats/min であり、重症群と中等症群は軽症群とそれぞれ有意な差を認め ($p < 0.05$)、重症例で増加する傾向を示

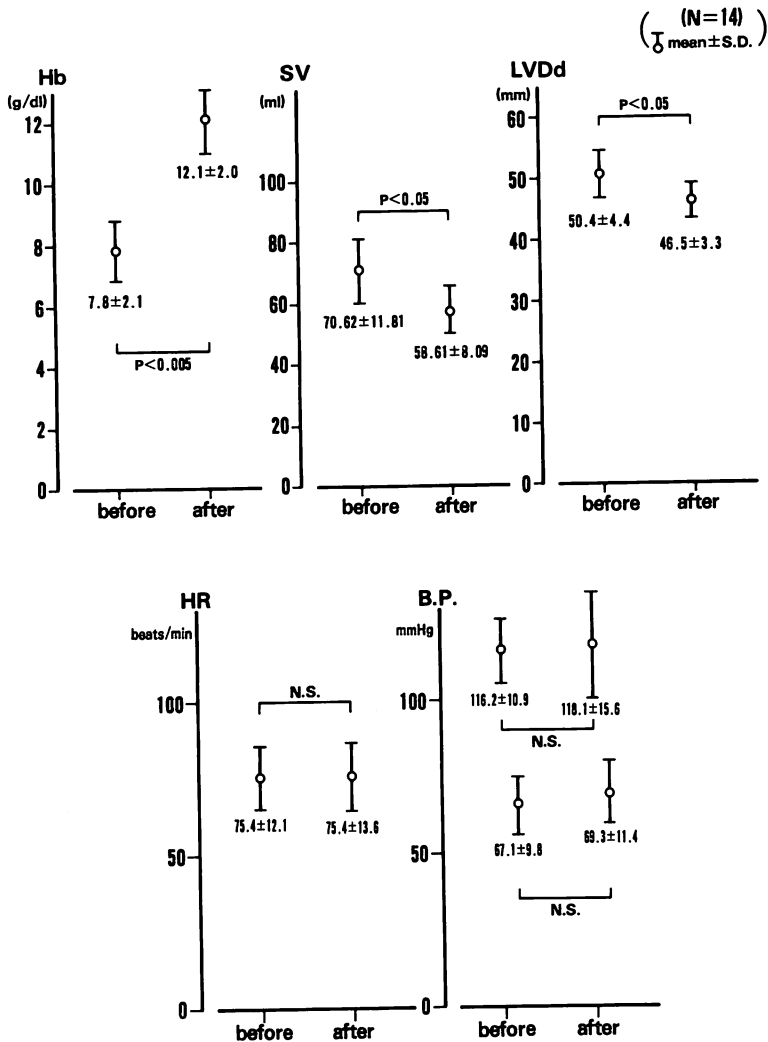


Fig. 2. Changes in the parameters related to LV pump performance (SV, LVDd) before and after treatment.

Hb=hemoglobin; HR=heart rate; BP=blood pressure.

した。

PEPは重症群で 72.4 ± 10.6 , 中等症群で 87.0 ± 10.5 , 軽症群で 90.0 ± 10.0 msec の値を示し, 重症群で有意な短縮を認めた ($p < 0.05$).

LVDdは重症群で 52.0 ± 3.1 , 中等症群で 50.7 ± 4.2 , 軽症群で 47.9 ± 4.1 mm と, 重症群の値は軽症群や対照群に比し有意に大であった ($p <$

0.05).

Rは重症群で 79.7 ± 15.0 , 中等症で 63.9 ± 10.4 , 軽症群で 58.1 ± 12.4 cm/min で重症群の値は有意に大であった ($p < 0.05$).

Fig. 7に示すように, 以上のパラメーターのうち LVDd と SV は $y = 1.05X + 12.5$ ($r = 0.44$, $p < 0.05$) の正の相関関係を示し, 貧血症の重症化

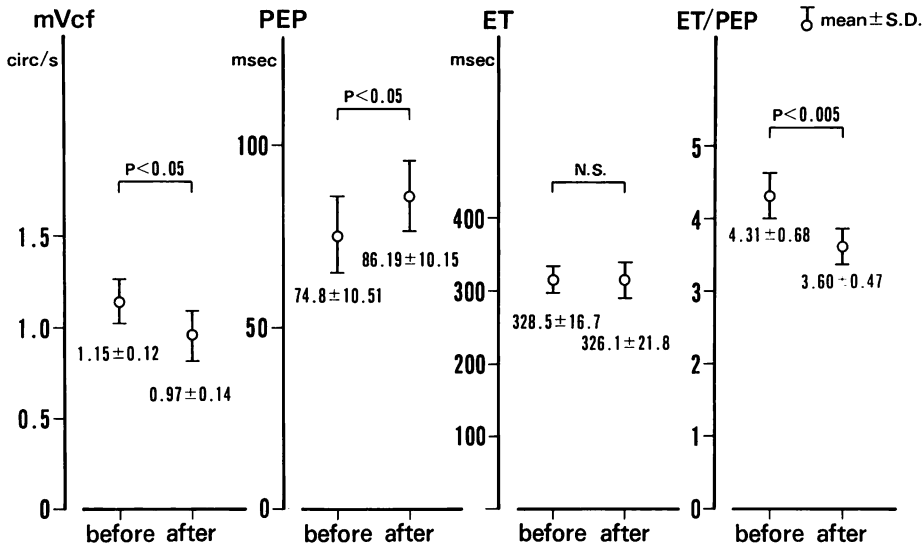


Fig. 3. Comparison of parameters of left ventricular contractility (mVcf, PEP, ET and ET/PEP) before and after treatment.

とともに SV が増す原因の一つは前負荷の増しによることが示された。

考 按

慢性貧血症では Hb が 7 g/dl 以下になると心拍出量が増加するとされている^{3,7,8)}。ただし、心拍出量増大の機序に関しては前述の報告で検討されているものの、いまだ十分に解明されているとは言えない。とくに、ドップラー心エコー図法による研究の報告は少ないので、今回我々は主として心エコー図上のパラメーターと貧血症との関連性について検討した。

1. 一回拍出量の増加と心拍数の増加

慢性貧血症では心拍数が増加し、頻脈傾向になるといわれている¹⁻³⁾。しかし、本研究では治療前後で有意な心拍数の差は認められなかった。これは治療によっても貧血症が回復しなかった例を含んでいることが一因と思われた。実際、重症例別にみた際には、軽症例を除くと心拍数の増加は明らかで、Hb 10 g/dl 未満から心拍数の増加が出現した。貧血症時の心拍数の増加は主として自律

神経系の関与による交感神経緊張状態の結果であることが、Glick ら⁹⁾のイヌを用いた動物実験から推察される。今回の成績では貧血症がさらに進むと心拍数の増加は頭打ちになる傾向にあった。しかし、一回心拍出量は重症になればなるほど増加が大であった。これらの結果は、心拍出量の増加は心拍数の増加よりも一回心拍出量の増加によるところが大きいという Murray ら¹⁰⁾の報告と矛盾しなかった。ただし、彼らも、Hb 3 g/dl 以下になるとそれ以上の一回心拍出量の増加は認めなかったと報告している。つまり一回心拍出量の増加も、貧血症がある限度を越せば、それ以上続くわけではないと思われる。

2. 前負荷の増加

心エコー図上の前負荷の指標として LVDd が用いられるが、今回の成績では治療後は治療前に比べ、わずかではあるが、有意な減少を認めた。重症度別にみると、重症群では LVDd の拡大は明らかで、他の 2 群では有意な拡大を認めなかった。Florenzano ら¹¹⁾によれば LVDd はわずかにしか増大せず、正常と比較し有意な差はなかった

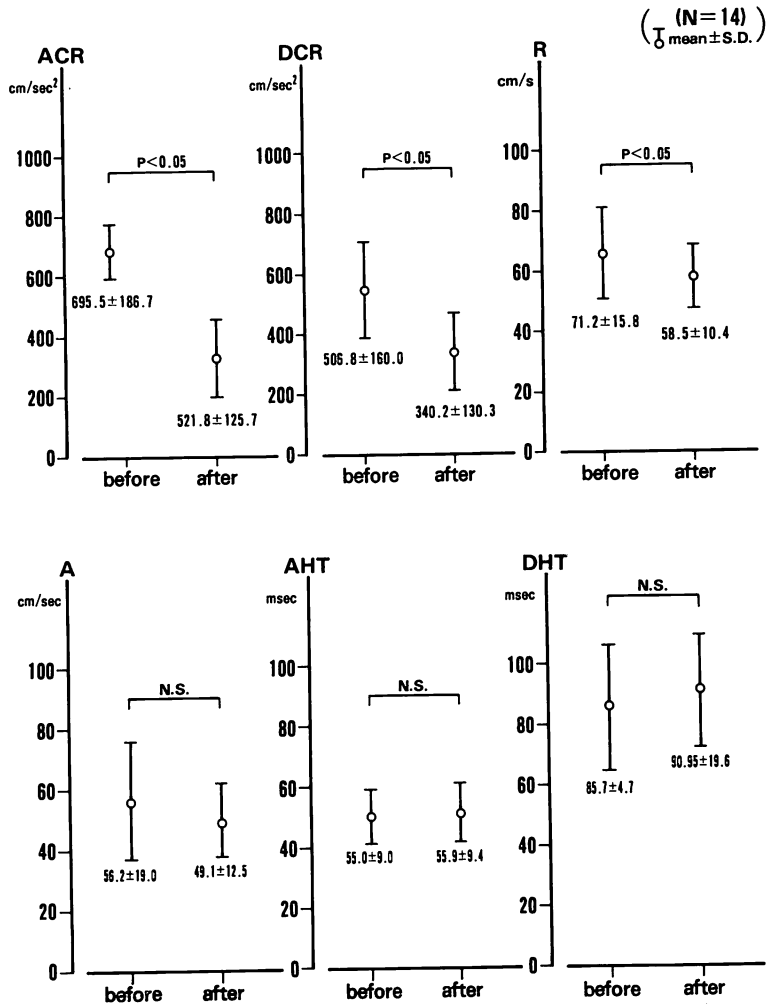


Fig. 4. Comparisons of parameters related to LV diastolic function (ACR, DCR, R, A, AHT and DHT) before and after treatment.

という。つまり LVDd が明らかに増大するには、貧血症がかなり進行した状態でなければならず、貧血時の前負荷指標の変化は軽症では出現しにくいと推察された。Fowler ら^{12,13}や Escobar ら⁵)も動物実験によって、貧血時の一回心拍出量の増加には前負荷の影響は大ではなかったと報告している。また前負荷は不変¹⁴)ないし減少¹⁵)するという報告もある。しかし、一回心拍出量と LVDd の関連が弱いとしても、ここに示した成績では両

者の正の相関関係は有意であった。前負荷の増しは循環血液量の増しや循環時間の短縮によるという^{7,16,17})報告もあるが、我々が以前に検討した結果では、循環血液量の増加はなかった⁴)。

3. 左室収縮指標

左室の力学的機能特性として左室心筋収縮性とポンプ機能があげられる。ポンプ機能は Frank-Starling 効果や後負荷に影響されるのに対し、左室心筋収縮性は前負荷、後負荷に影響されない心

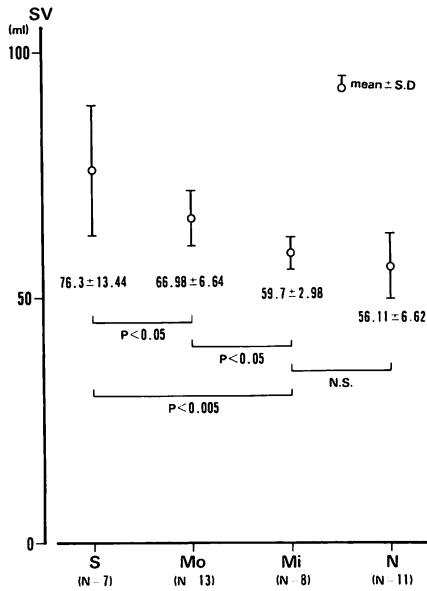


Fig. 5. Relationship between stroke volume (SV) and grade of iron deficiency anemia.

S=severe; Mo=moderate; Mi=mild; N=normal control.

筋自体の収縮性を意味する。現在のところ、前負荷や後負荷に影響されない心筋収縮性指標はない。本研究では、いわゆる左室収縮性指標の一つである左心収縮時相を計測し、また心エコー図上の指標である mVcf を求め、これらに心拍数や前負荷、後負荷などのいくつかの因子が関与している点を考慮しつつ検討した。PEP は治療前とくに重症群で有意に短縮し、ET はほぼ不変、したがって ET/PEP は治療前、有意に高値を示した。ただし Abdullah ら¹⁸⁾は、重症貧血症で心不全を来すようになると ET/PEP は減少すると報告しているの、注意する必要がある。mVcf についても治療前が有意に大で、この結果は Florenzano¹¹⁾らの結果と一致した。以上より貧血症の際、左室収縮性指標の亢進を認めるものの、心筋収縮性の増大を直接証明することはできなかった。しかし、実験的に Escobar ら⁵⁾は、左室心筋収縮性の増加が一回心拍出量の増加をもたらしたと報告している。

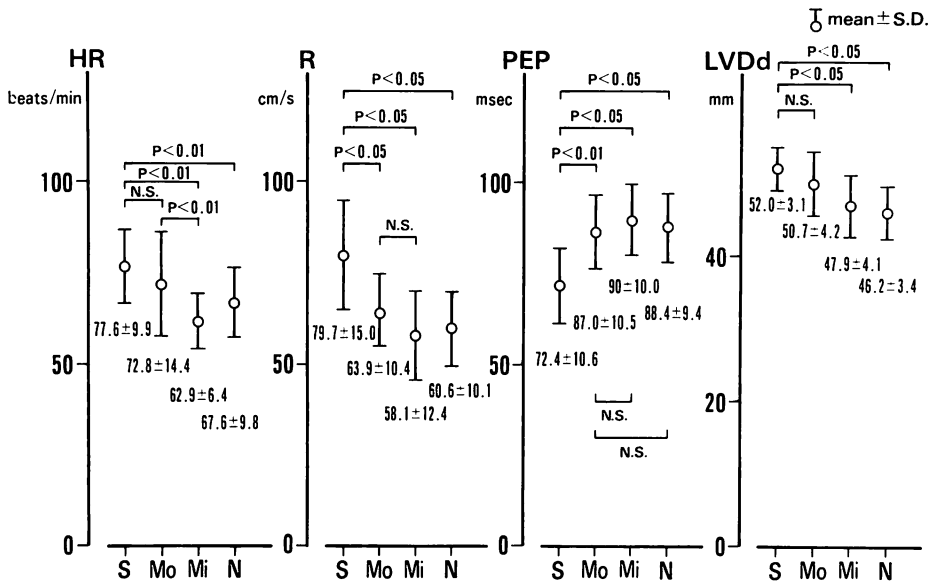


Fig. 6. Relations of the severity of anemia to heart rate (HR), rapid filling flow velocity (R), pre-ejection period (PEP) and left ventricular end-diastolic dimension (LVDd).

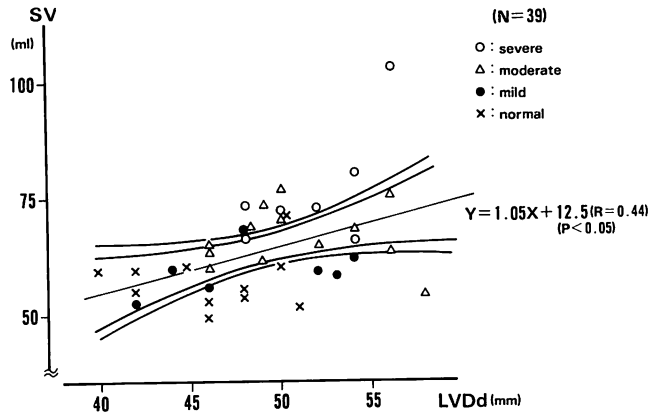


Fig. 7. Relationship between stroke volume (SV) and left ventricular end-diastolic dimension (LVDd).

4. 左室拡張期指標

心エコー図上の左室拡張期指標であるACR, DCR, Rは、貧血時、増加を認めたが、これは前負荷の増大にある程度の役割を演じている可能性が考えられる。なお、以前の報告では、貧血症が悪化するとともに末梢血管抵抗が減少することを観察している⁴⁾が、この因子も左室の emptying effect に基づいて一回心拍出量を増加させると思われる。なお、全末梢血管抵抗が減少する機序としては、末梢血管径の拡張や血液粘度の減少が考えられている⁷⁾。

結 論

慢性貧血症における高心拍出量状態の出現はHb 10 g/dl 以下で認められ、一回心拍出量や心拍数の増加に基づく。この際、重症群では一回心拍出量の増加によるところが大であった。心エコー図上の各種パラメーターの変化は、重症群でより明らかになった。

要 約

慢性貧血症の28例を重症度別に①重症(Hb < 7 g/dl) 7例, ②中等症(7 ≤ Hb < 10 g/dl) 13例, ③軽症(10 ≤ Hb < 12 g/dl) 8例の各群に分類し、それぞれの状態における循環動態を観察し、貧血

症の特徴的変化である高心拍出量状態について検討した。また慢性貧血症14例については治療前後の循環動態の変化も調べた。

1. 中等症以上の貧血症群において、一回心拍出量の増加、心拍数の増加を認めたが、重症群では一回心拍出量の増加が大で、心拍数の増加は中等症群と大差なく、頭打ちの傾向を認め、高心拍出量状態を呈する機転として重症例ほど一回心拍出量の関与が大と思われた。また、軽症群の血行動態は正常群と有意な差を認めなかった。

2. 慢性貧血症における心エコー図上のパラメーターとして、中等症以上で有意な前負荷の増大(LVDdの拡大)を認めた。さらに、左室収縮性指標の亢進(mVcfの増加, ET/PEPの増加)、左室拡張期機能指標の亢進(R, ACR, DCRの増加)が有意に認められた($p < 0.05$)。これらは、軽症、中等症例では有意な変化を示さず、重症例で明らかな変化を認めた。

文 献

- 1) Sanghvi LM, Sharma R, Misra SN: Cardiovascular disturbances in chronic severe anemia. *Circulation* 15: 373-378, 1957
- 2) Roy SB, Bhatia ML, Mathur VS, Virmani S: Hemodynamic effects of chronic severe anemia. *Circulation* 28: 346-356, 1963

- 3) Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO: Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* **83**: 425-426, 1972
- 4) Takahashi M, Fujino Y, Tsuyusaki T, Kikawada R: The mechanisms of hyperkinetic circulation in chronic anemia. *Kitasato Med* **17**: 126-133, 1987
- 5) Escobar E, Jones NL, Rapaport E, Murray JF: Ventricular performance in acute normovolemic anemia and effects of beta blockade. *Am J Physiol* **211**: 877-884, 1966
- 6) Lewis JF, Kuo LC, Nelson JG, Limacher MC, Quinones MA: Pulsed Doppler echocardiographic determination of stroke volume and cardiac output: Clinical validation of two new methods using the apical window. *Circulation* **70**: 425-431, 1984
- 7) Duke M, Abelmann W: The hemodynamic response to chronic anemia. *Circulation* **39**: 503-515, 1969
- 8) Brannon, ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA: The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. *J Clin Invest* **24**: 332-336, 1945
- 9) Glick G, Plauth WH, Braunwald E: Role of the autonomic nervous system in the circulatory response to acutely induced anemia in unanesthetized dogs. *J Clin Invest* **43**: 2112-2124, 1964
- 10) Murray JF, Escobar E: Circulatory effects of blood viscosity: Comparison of methemoglobinemia and anemia. *J Appl Physiol* **25**: 594-599, 1968
- 11) Florenzano F, Diaz G, Regonesi C, Escobar E: Left ventricular function in chronic anemia: Evidence of noncatecholamine positive inotropic factor in the serum. *Am J Cardiol* **54**: 638-645, 1984
- 12) Fowler NO, Bloom WL, Ward JA: Hemodynamic effects of hypervolemia with and without anemia. *Circ Res* **6**: 163-167, 1958
- 13) Fowler NO, Shabetai R, Anderson D, Braunstein JR: Some circulatory effects of experimental hypovolemic anemia. *Am Heart J* **60**: 551-561, 1960
- 14) Clarke TNS, Roberts CP, Biro G, Foex P, Bennett MJ: Aortic input impedance and left ventricular energetics in acute isovolumic anaemia. *Cardiovasc Res* **12**: 49-55, 1978
- 15) Fowler NO, Holmes JC: Dextran-exchange anemia and reduction in blood viscosity in the heart-lung preparation. *Am Heart J* **68**: 204-213, 1964
- 16) Cropp GJA: Cardiovascular function in children with severe anemia. *Circulation* **39**: 775-784, 1969
- 17) Guyton AC, Richardson TQ: Effect of hematocrit on venous return. *Circ Res* **9**: 157-164, 1961
- 18) Abdullah AK, Siddiqui MA, Tajuddin M: Systolic time intervals in chronic anemia. *Am Heart J* **94**: 287-291, 1977