

慢性心不全患者の酸素摂取量に及ぼす運動療法の影響

Effect of Exercise Therapy on Oxygen Consumption in Patients With Chronic Heart Failure

小林 康之
 安達 仁*¹
 櫻井 繁樹*¹
 種畑 昌明*¹
 磯部 直樹*¹
 外山 卓二*¹
 内藤 滋人*¹
 星崎 洋*¹
 大島 茂*¹
 谷口 興一*¹
 伊東 春樹*²

Yasuyuki KOBAYASHI, BS
 Hitoshi ADACHI, MD*¹
 Shigeki SAKURAI, MD*¹
 Masaaki TANEHATA, MD*¹
 Naoki ISOBE, MD*¹
 Takuji TOYAMA, MD*¹
 Shigeto NAITO, MD*¹
 Hiroshi HOSHIZAKI, MD*¹
 Shigeru OSHIMA, MD*¹
 Koichi TANIGUCHI, MD, FJCC*¹
 Haruki ITOH, MD, FJCC*²

Abstract

The effect of exercise training on $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ was studied in 12 patients (11 men, one woman, mean age 62 ± 9 yr) with chronic heart failure (old myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, patients after coronary arterial bypass graft surgery and patients after aortic valve replacement). Cardiopulmonary exercise testing was performed to decide the exercise tolerance and assess the $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$. Patients underwent physical training at the anaerobic threshold for 3 months. Cardiopulmonary exercise testing was performed after the second week and after the third month. The anaerobic threshold increased at the third month compared with before exercise testing and the second week ($p < 0.05$, respectively) (before exercise testing: 13.6 ± 2.0 ml/min/kg, the second week: 14.7 ± 2.5 ml/min/kg, the third month: 16.2 ± 2.1 ml/min/kg). The $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ increased at the second week compared with before exercise testing (before exercise testing: 8.9 ± 1.9 ml/min/W, the second week: 10.6 ± 1.9 ml/min/W, $p < 0.05$), but significantly decreased at the third month compared with the second week (the third month: 9.4 ± 1.7 ml/min/W, $p < 0.05$). Serial increase of the anaerobic threshold and the peak $\dot{V}O_2$ /heart rate suggests that the exercise tolerance and cardiac function of the patients improved significantly. The increase of the $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ after the first 2 weeks seemed to depend on the luxury blood supply to both working and non-working muscles. The decrease of $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ at the third month may be due to the redistribution of the blood flow to the working muscles.

J Cardiol 1999; 34(5): 267-272

Key Words

■ Exercise tests (oxygen transport ability)

■ Heart failure

■ Oxygen consumption

はじめに

心疾患患者に対する運動療法にはさまざまな良好な

効果があり¹⁾, 次第に日本でも普及しつつある。心不全患者に対する運動療法は、運動耐容能を改善させることが報告されており^{2,3)}, 労作時の息切れ感や下肢

群馬県立循環器病センター 検査課, *¹循環器科: 〒371-0004 群馬県前橋市亀泉町甲3-12; *²心臓血管研究所 内科, 東京臨床 laboratory, *¹Department of Cardiology, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Gunma; *²Department of Internal Medicine, The Cardiovascular Institute, Tokyo

Address for reprints: KOBAYASHI Y, BS, Clinical Laboratory, Gunma Prefectural Cardiovascular Center, Kameizumi-cho Ko 3-12, Maebashi, Gunma 371-0004

Manuscript received November 17, 1998; revised July 5, 1999; accepted July 27, 1999

疲労感などの自覚症状の改善に役立っているものと考えられる。

運動耐容能は心肺運動負荷試験(以下、運動負荷試験)により評価することができる。運動負荷試験における評価項目として、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold: AT)や最高酸素摂取量[peak oxygen consumption (peak $\dot{V}O_2$)]がよく用いられる⁴⁾が、酸素輸送能の指標として、単位仕事率(work rate: WR)当たりの酸素摂取量($\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$)も有用であるといわれている⁵⁾。本指標は、性別、体格などによる影響を受けず、健常人では正常値が $10.2 \pm 1.0 \text{ ml/min/W}$ であり⁶⁾、心不全⁷⁻⁹⁾や末梢循環障害⁹⁾の患者では低値を示し、運動者では高値を示すといわれている⁵⁾。

しかし一方では、心不全患者に運動療法を施行すると、本指標が運動療法後、一時増加した後、慢性期には再び低下することが散見される。そこで今回我々は、心不全患者の運動療法が指標の値にどのような影響を与えるかについて経時的に検討した。

対象と方法

New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 I-II 度の、陳旧性心筋梗塞患者 5 例、拡張型心筋症患者 2 例、心臓バイパス術後患者 3 例、大動脈弁置換術後患者 2 例、計 12 例(男性 11 例、女性 1 例、平均年齢 62 ± 9 歳)を対象とした。

研究目的を患者に説明し、同意を得た後、運動負荷試験を行った。試験にはミナト医科学製 AE280S を用いて、各呼吸ごとに呼気ガスサンプリングを行い、分時換気量(ventilation rate: VE)、 $\dot{V}O_2$ および二酸化炭素排出量(carbon dioxide output: $\dot{V}CO_2$) を測定した。負荷装置として自転車エルゴメーター(MedGraphics 製, CPE-2000)を用いた。負荷法は、安静 4 分、20 W ウォームアップ 4 分、その後、10 W/min の割合で漸増する ramp 負荷を症候限界性に行った。V-slope 法により AT を求めた¹⁰⁾。 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は ramp 開始 1 分目から呼吸性代償開始点までを一次回帰して求めた。

運動療法は AT レベルでの運動強度で 3 ヶ月間行った。すなわち、運動負荷試験により決定された AT をもとに、AT 時の W 数における自転車エルゴメーターによる運動療法、および AT 時の $\dot{V}O_2$ になるような歩行運動を、1 日 1 回、30 分間行った。運動療法開始 2 週目および 3 ヶ月目に同一プロトコルにて運動負荷試

験を施行した。運動療法中に投与薬剤の変更はなかった。

同一症例における経時的な変化は、繰り返しのある分散分析法を用いて検討し、 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

Figs. 1-A, B に AT 値($\dot{V}O_2$) および AT 時の仕事率を示す。AT 値は運動療法前、2 週目、3 ヶ月目にそれぞれ 13.6 ± 2.0 , 14.7 ± 2.5 , $16.2 \pm 2.1 \text{ ml/min/kg}$ で、経時的に増加した。仕事率に関しても同様な結果であった。

Peak $\dot{V}O_2$ は運動療法前、2 週目、3 ヶ月目において、それぞれ 17.1 ± 3.1 , 22.1 ± 2.4 , $22.9 \pm 2.6 \text{ ml/min/kg}$ と、運動療法前に比べ、2 週目、3 ヶ月目に有意に増加した(**Fig. 1-C**)。また、最大仕事率も同様に、それぞれ 62.3 ± 5.4 , 81.2 ± 7.6 , $82.4 \pm 6.6 \text{ W}$ と、運動療法前に比べて 2 週目、3 ヶ月目に有意な増加を示した(**Fig. 1-D**)。

最大負荷時の 1 回心拍出量の指標である最高酸素脈[peak $\dot{V}O_2$ /heart rate(HR)] は、運動療法前、2 週目、3 ヶ月目において、それぞれ 7.8 ± 1.6 , 8.9 ± 2.3 , $9.7 \pm 1.7 \text{ ml/beat}$ と、運動療法前に比べて 2 週目、3 ヶ月目に有意に増加した(**Fig. 2**)。

$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は運動療法前 $8.9 \pm 1.9 \text{ ml/min/W}$ であったものが、2 週目には $10.6 \pm 1.9 \text{ ml/min/W}$ と有意($p < 0.05$)に増加した。しかし、3 ヶ月目には $9.4 \pm 1.7 \text{ ml/min/W}$ と 2 週目と比較して有意($p < 0.05$)に低下した(**Fig. 3**)。

考 察

本検討では、心不全患者での $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は運動療法開始後、二相性の変化を示した。すなわち、NYHA 心機能分類 I-II 度の心不全患者に AT レベルの運動療法を行った結果、運動療法導入時に軽度低下していた $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ の値が、運動療法開始初期の 2 週間目には増加して正常値に達するが、さらに運動療法を続けると、3 ヶ月目には本指標は逆に有意に低下するという結果であった。運動療法後の酸素輸送能力の変化に関しては、伊東ら¹¹⁾も透析中の患者についての検討で、本研究と同程度の $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ の低下を示している。

この指標は単位仕事率当たりに使用した酸素の量を

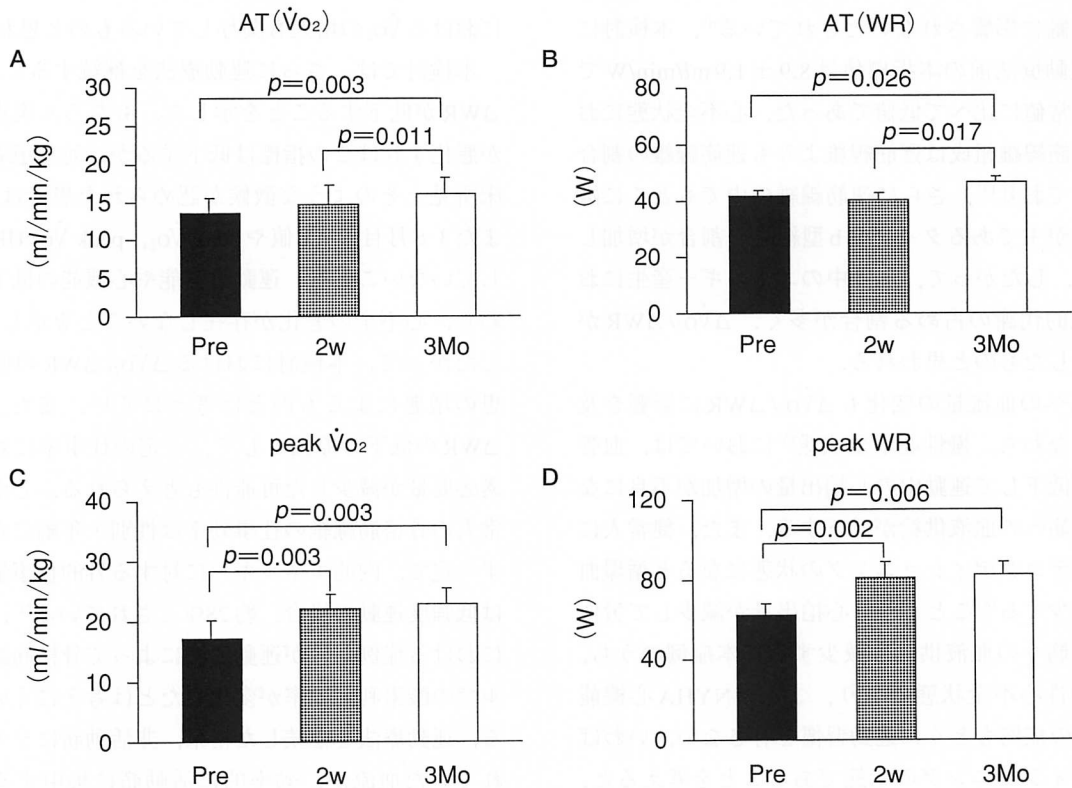


Fig. 1 Serial changes in exercise tolerance

Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) and work rate (WR) at the anaerobic threshold (AT) (A and B) and at peak exercise (C and D) increased continuously by physical training.

Pre = before exercise; 2w = 2 weeks after exercise; 3Mo = 3 months after exercise.

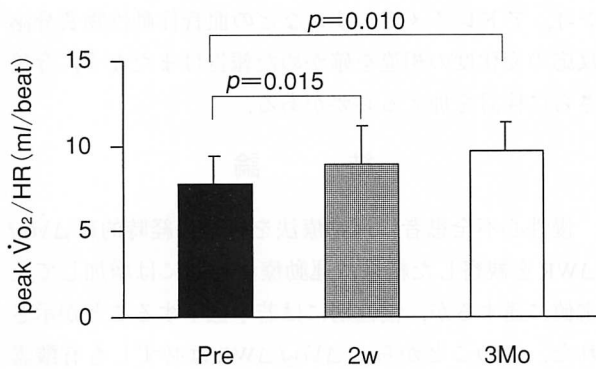


Fig. 2 Change in peak $\dot{V}O_2/HR$

Peak $\dot{V}O_2/HR$ gradually increased through this period. Cardiac output during exercise apparently improved. Abbreviations as in Fig. 1.

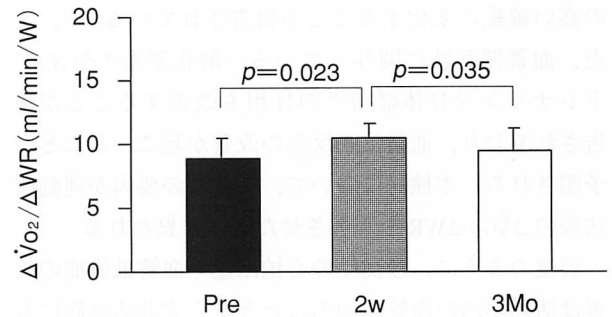


Fig. 3 Serial changes in $\Delta \dot{V}O_2/\Delta WR$

$\Delta \dot{V}O_2/\Delta WR$ showed a biphasic pattern. Abbreviations as in Fig. 1.

表しており、運動中の酸素負債に相関すると報告されており¹²⁾、有酸素能力の指標とされている⁵⁾。また、本指標は運動耐容能の指標であるAT値やpeak $\dot{V}O_2$ とも正の相関を示す¹²⁾。しかし、運動負荷試験中のフェ

イスマスクレレベルにおける $\dot{V}O_2$ は活動筋で使用された酸素量のみではなく、非活動筋における酸素摂取量も含まれるため、運動中に非活動筋に流れる血液量が多いと $\dot{V}O_2$ は高値となり、 $\Delta \dot{V}O_2/\Delta WR$ も高値を示す。

$\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ の正常値は $10.2 \pm 1.0 \text{ ml/min/W}$ であり、性別や年齢に影響されないとされている⁶⁾。本検討における運動療法前の本指標値は $8.9 \pm 1.9 \text{ ml/min/W}$ であり、正常値に比べて低値であった。心不全状態における骨格筋線維組成は速筋線維よりも遅筋線維の割合が増加しており¹³⁾、さらに速筋線維の中でもとくに嫌氣的代謝が主であるタイプII b型線維の割合が増加している¹⁴⁾。したがって、運動中のエネルギー産生における無氣的代謝の占める割合が多く、 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ が低値を示したものと思われる。

活動筋への血流量の変化も $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ に影響を及ぼす。すなわち、慢性心不全状態¹⁵⁾においては、血管拡張能が低下して運動中の心拍出量の増加が不良になり、労作筋への血液供給が低下する。また、健常人においてもデコンディショニングの状態になると循環血流量が減少する¹⁶⁾ことより、心拍出量が減少して労作時に骨格筋への血液供給は減少する。本症例のうち、多くは慢性心不全状態であり、また、NYHA心機能分類I度の症例もとくに運動習慣を有さない、いわばデコンディショニングの状態であることを考えると、本検討における運動療法開始前の $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ 低値の原因として、この労作筋への血流不足が重要であると考えられる。

運動療法を行うと、骨格筋線維組成がより酸化能力の高い線維に変化することが報告されている^{17,18)}。また、血管開存性に関与している一酸化窒素¹⁹⁾や β -アドレナリン受容体経路²⁰⁾の作用も改善することが報告されており、血管拡張反応の改善が起こったことが予測される。本検討において、これらの要因が運動療法後の $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ を改善させたものと思われる。

前述のように、運動中の心拍出量や血管拡張能の改善は活動筋内の血管床のみにとどまらず非活動筋にも及ぶ。すなわち、運動中に非活動筋にも血流が豊富に回り、ペダルを回す運動以外の上腕などの骨格筋収縮においても十分に酸素が使えるようになる。運動療法

後に $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ が増加した機序には、この非活動筋における $\dot{V}O_2$ の増大も関与しているものと思われる。

本検討では、さらに運動療法を継続すると、 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ が低下することを示した。もちろん疾患の状態が悪化すればこの指標は低下するが、対象患者群に臨床所見上そのような徴候が認められた患者はいない。また3ヵ月目のAT値や $\text{peak } \dot{V}O_2$ 、 $\text{peak } \dot{V}O_2/\text{HR}$ が低下していないことも、運動耐容能や心機能の低下、すなわち、心不全の悪化が存在しないことを示している。したがって、本検討における $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ の低下は疾患の増悪によるものとは考えにくい。また、 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ の低下の原因として、一定の仕事率に対する酸素必要量が減少した可能性も考えられる。しかし、健常人の骨格筋線維の仕事効率は性別・年齢にかかわらず一定で、内的エネルギーに対する外的仕事量の割合は低強度運動の場合、約28%とされている²¹⁾。本検討における症例だけが運動療法によって骨格筋線維レベルでの酸素利用効率が変化したとは考えにくい。むしろ、運動療法を継続した結果、非活動筋にシャントされていた血流が、効率的に活動筋に集中するようになったために、非活動筋における無駄な酸素利用が減少して $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ が減少したものと考えられる。しかしこの機序については、運動療法前後での上下肢の骨格筋血流変化度の相違や、一酸化窒素、エンドセリン-1、アドレノメデュリンなどの血管作動性物質分泌反応の変化度の相違を確かめた報告はまだなく、今後さらに検討を加える必要がある。

結 論

慢性心不全患者に運動療法を行い、経時的に $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ を観察した結果、運動療法初期には増加して正常値に達するが、慢性期には若干低下することが示された。このことから、 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は必ずしも有酸素能力のみを示す指標ではないと考えられた。

要 約

心疾患患者12例(男性11例, 女性1例, 平均年齢 62 ± 9 歳)を対象に運動療法を行い, 運動効率の変動を心肺運動負荷試験を用いて検討した. 対象は慢性心不全状態(NYHA心機能分類I-II度)にある陳旧性心筋梗塞, 拡張型心筋症, 心臓バイパス術後および大動脈弁置換術後の患者である. 心肺運動負荷試験にて嫌気性代謝閾値(AT)を決定し, ATレベルで3ヵ月間運動療法を施行した. 開始2週目と3ヵ月目に心肺運動負荷試験を行い $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ を測定した. 投与薬剤に変更はなく, 心肺運動負荷試験のプロトコルに変更はなかった. AT値は運動療法開始前 13.6 ± 2.0 , 開始2週目 14.7 ± 2.5 , 3ヵ月目 16.2 ± 2.1 ml/min/kgで, 3ヵ月目において開始前および2週目に比べて有意($p < 0.05$)に増加した. $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は運動療法開始前 8.9 ± 1.9 , 2週目 10.6 ± 1.9 , 3ヵ月目 9.4 ± 1.7 ml/min/Wと2週目には開始前に比べて有意($p < 0.05$)に増加したが, 3ヵ月目には2週目に比べて逆に有意($p < 0.05$)に低下した. 最高酸素摂取量は運動療法開始前の 17.1 ± 3.1 ml/min/kgに比べて, 2週目 22.1 ± 2.4 , 3ヵ月目 22.9 ± 2.6 ml/min/kgと有意に増加した. 以上より, 心疾患患者に運動療法を行うと, $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は初期には正常値上限まで増加し, その後, 正常範囲内であるが, やや減少することが示された. AT値および最高酸素脈が持続的に増加したことより, 患者の運動耐容能や心機能はこの期間中悪化しなかったものと考えられる. 一方, $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ が2週目に正常値とされる数値以上に増加し, 以後, やや低下したことは, 運動療法開始初期, 活動筋以外に血流が分配されたために酸素摂取量が増加し, その後, 活動筋を中心とした血流の再配分が生じたことを意味するのではないかと考えられた.

以上より, $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ は必ずしも有酸素能力のみを示す指標ではないと考えられた.

J Cardiol 1999; 34(5): 267-272

文 献

- International Society and Federation of Cardiology: *in Myocardial Infarction: How to Prevent, How to Rehabilitate*. Scientific Council on Rehabilitation of Cardiac Patients, 1983; pp63-68
- Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A: Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995; **91**: 2775-2784
- Conn EH, Williams RS, Wallace AG: Exercise responses before and after physical conditioning in patients with severely depressed left ventricular function. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 296-300
- Itoh H, Taniguchi K, Koike A, Doi M: Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 1990; **81**(Suppl II): II-31-II-37
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp JW, Casaburi R: Measurements during integrative cardiopulmonary exercise testing. *in Principles of Exercise Testing and Interpretation*, 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994; pp57-59
- Hansen JE, Sue DY, Wasserman K: Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984; **129**: S49-S55
- Hansen JE, Sue DY, Oren A, Wasserman K: Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 669-674
- Auchincloss JH Jr, Ashutosh K, Rana S, Peppi D, Johnson LW, Gilbert R: Effect of cardiac, pulmonary, and vascular disease on one-minute oxygen uptake. *Chest* 1976; **70**: 486-493
- Sietsema KE, Cooper DM, Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Canobbio MM, Whipp BJ, Wasserman K: Dynamics of oxygen uptake during exercise in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1986; **73**: 1137-1144
- Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; **60**: 2020-2027
- 伊東春樹, 谷口興一: Anaerobic threshold(AT). *in 循環器負荷試験法*(水野 康, 福田市蔵編), 改訂第3版. 診断と治療社, 東京, 1991; pp287-290
- 山崎直人, 玉井 淳, 岡野嘉明, 高木 洋, 佐藤 徹, 宮尾雄治, 相原直彦, 後藤葉一: 心疾患患者において $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ が変化する機序に関する検討. *心臓* 1996; **28**(Suppl 5): 109-111
- Drexler H, Riede U, Munzel T, Konig H, Funke E, Just H: Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; **85**: 1751-1759
- Massie BM, Simonini A, Sahgal P, Wells L, Dudley GA: Relation of systemic and local muscle exercise capacity to skeletal muscle characteristics in men with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 140-145
- Ontkean M, Gay R, Greenberg B: Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Circ Res* 1991; **69**: 1088-1096
- Hung J, Goldwater D, Convertino VA, McKillop JH, Goris ML, DeBusk RF: Mechanisms for decreased exercise capacity after bed rest in normal middle-aged men. *Am J*

- Cardiol 1983; **51**: 344–348
- 17) Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, Niebauer J, Weigel C, Hilbrich L, Adams V, Riede U, Schuler G: Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; **29**: 1067–1073
 - 18) Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G: Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; **25**: 1239–1249
 - 19) Koller A, Huang A, Sun D, Kaley G: Exercise training augments flow-dependent dilation in rat skeletal muscle arterioles: Role of endothelial nitric oxide and prostaglandins. *Circ Res* 1995; **76**: 544–550
 - 20) Sylvestre-Gervais L, Nadeau A, Nguyen MH, Tancrede G, Rousseau-Migneron S: Effects of physical training on beta-adrenergic receptors in rat myocardial tissue. *Cardiovasc Res* 1982; **16**: 530–534
 - 21) Wasserman K, Whipp BJ: Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; **112**: 219–249