

徐脈性不整脈患者の運動時
換気様式に対する心拍数増
加ペースングの効果

Effects of chronotropic
responsive cardiac pac-
ing on ventilatory re-
sponse to exercise in
patients with bradycar-
dia

谷 昌尚
藤木 明
麻野井英次
水牧 功一
吉田 繁樹
辻 博
篠山 重威

Masanao TANI
Akira FUJIKI
Hidetsugu ASANOI
Kouichi MIZUMAKI
Shigeki YOSHIDA
Hiroshi TSUJI
Shigetake SASAYAMA

Summary

To identify the effect of chronotropic responsive cardiac pacing on ventilatory responses to exercise, 9 patients with chronotropic incompetence underwent paired cardiopulmonary exercise tests with fixed demand rates (AAI, VVI) and chronotropic responsive (AAIR, VVIR, DDD) pacing modes.

Compared with fixed rate pacing, chronotropic responsive pacing increased peak oxygen uptake and delayed the attainment of the anaerobic threshold (AT) with a higher level of oxygen consumption ($p < 0.01$). Dyspnea was a major symptom that limited exercise time in 7 patients with fixed rate pacing, which was prominent with chronotropic responsive pacing. Ventilation ($\dot{V}E$) and the ratio of ventilation to CO_2 production ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) were consistently higher with fixed rate pacing during exercise. To compare the responses between the 2 pacing modes with the same work loads under aerobic conditions, we measured ventilatory variables one min prior to the AT as obtained with fixed rate pacing. When switching the pacing mode from fixed rate pacing to chronotropic responsive pacing, $\dot{V}E$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ decreased significantly from 22.0 ± 7.8 to 19.8 ± 6.8 l/min, and from 37.4 ± 5.4 to 33.6 ± 5.2 , respectively. Tidal volume did not change, but respiratory frequency decreased more with chronotropic responsive pacing ($p < 0.05$). Although peak $\dot{V}E$ did not differ between the 2 pacing modes, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ decreased more with chronotropic responsive pacing ($p < 0.01$). Respiratory frequency decreased and tidal volume increased more with chronotropic responsive pacing ($p < 0.05$).

This study suggests that chronotropic responsive cardiac pacing attenuates exertional dyspnea by

富山医科薬科大学医学部 第二内科
富山市杉谷 2630 (〒930-01)

The Second Department of Internal Medicine, To-
yama Medical and Pharmaceutical University, Sugi-
tani 2630, Toyama 930-01

Received for publication April 15, 1991; accepted September 20, 1991 (Ref. No. 37-148)

improving ventilatory responses to exercise as well as increasing the cardiac output in patients with chronotropic incompetence.

Key words

Chronotropic incompetence

Ventilatory response to exercise

Dyspnea

Cardiac pacing

はじめに

完全房室ブロック, 洞不全症候群¹⁾などの徐脈性不整脈患者では, 一般的に運動に対する心拍数増加反応は悪い. このような心拍数増加反応が悪い (chronotropic incompetence) 患者にしばしば認められる労作時息切れは, 生理的心拍数増加機能を有する心臓ペースング (chronotropic responsive cardiac pacing) によって改善することが多い. このことは, いくつかの研究でも報告されている^{2,3)}が, その生理学的機序については述べられていない. 一般的には, このような患者に認められる労作時息切れは, 運動時の心拍出量増加不良により, 運動筋に対する酸素供給が不足し, 早期に嫌気性代謝による乳酸産生が生じ, 過剰な炭酸ガス産生が呼吸促進を引き起こすためと考えられる⁴⁾. しかしながら, このような患者では, 過激な運動ばかりでなく, 日常の軽度な労作においてもしばしば息切れを認めることがある. このことから, chronotropic incompetence をもつ患者における運動時息切れの発生には, 運動による早期の嫌気性代謝亢進以外にも何らかの要因が関与するものと考えられる.

我々は chronotropic incompetence をもつ患者の労作時息切れを生じる機序を明らかにするために, 心肺運動負荷試験を用いて運動中の換気様式を観察し, またそれに対する心拍数増加ペースングの効果について検討した.

対象と方法

運動負荷が可能, かつ chronotropic incompetence がある洞不全症候群 3 例, 完全房室ブロック 6 例の計 9 例を対象とした. この chronotropic incompetence は, 最大運動時の心拍数が予測心

拍数の 75% 以下⁵⁾であるものとした. 年齢は 40-84 歳 (平均 66 ± 13 歳) であった. 洞不全症候群には Medtronic 製体動感知型心拍応答型ペースメーカーが, また, 完全房室ブロックには DDD または VVI ペースメーカーが植え込まれていた (Table 1). 合併症として 2 例に呼吸機能障害が認められた. 1 例は気管支喘息, 他は中等度の肺気腫であったが, いずれも 1 ヶ月以上症状は安定していた. 心不全患者は除外した.

負荷は, DDD ペースメーカーが植え込まれていた患者では坐位エルゴメーターを用いた. 負荷をかけない状態で 1 分間に 60 回の cycling を 3 分間続けた後, 15-20 watts から負荷を開始し, 毎分 5-10 watts ずつ増加した. 体動感知型心拍応答型ペースメーカーが植え込まれた患者と, エルゴメーターをこげない患者では, Bruce⁶⁾ または Weber⁷⁾ のプロトコールによる treadmill を用いた. 全例数回の試運動後, 心拍数固定ペースング (AAI, VVI) と心拍数増加ペースング (AAIR, VVIR, DDD) の 2 種類のペースング様式で, 心肺運動負荷試験を行なった. 最初の負荷試験前, 少なくとも 15 分前に心拍数固定ペースングモード, あるいは心拍数増加ペースングモードに設定した. 2 度目の負荷試験は 1 週間後に, 1 度目と異なるペースングモードに設定して行なった (Table 2). 設定するペースングモードの順序は無作為に決定したが, VVI ペースメーカーが植え込まれた 2 例では, プログラマーで心拍数を増加させる方法で, VVIR モードとして負荷を行なった. 全例負荷試験の少なくとも 3 時間前より絶食とし, 設定されるペースングモードは知らされなかった. 運動は息切れあるいは下肢疲労が出現するまで続けた. 運動終了後, 各患者に対し, 運動を制限した症状が主に息切れであるか, 下肢

Table 1. Clinical characteristics and pacemaker settings of patients

Patient	Age/sex	Diagnosis	Pacemaker	Pacemaker setting		Implant
				Activity threshold	Rate response	
1	62/M	SSS	AAI-Act	Medium	10	14 days
2	67/M	SSS	AAI-Act	Medium	10	14 days
3	73/F	SSS Asthma	AAI-Act	Medium	10	14 days
4	82/M	CAVB Amphysema	DDD			14 days
5	61/F	CAVB	DDD			16 months
6	40/F	CAVB	DDD			12 months
7	63/F	CAVB	VVI			3 years
8	84/F	CAVB	VVI			6 years
9	60/M	CAVB	DDD			14 days

SSS=sick sinus syndrome ; CAVB=complete atrioventricular block ; AAI-Act=AAI-Activitrax (Medronics Co).

Table 2. Pacing modes and exercise protocol

Patient	Pacing modes	Exercise	Protocol
1	AAIR-7 days-AAI	Treadmill	Bruce
2	AAI-7 days-AAIR	Treadmill	Weber
3	AAI-7 days-AAIR	Treadmill	Weber
4	VVI-7 days-DDD	Ergometer	Unloading (3 min)+15 watts+5 watts/min
5	DDD-7 days-VVI	Ergometer	Unloading (3 min)+15 watts+5 watts/min
6	DDD-7 days-VVI	Ergometer	Unloading (3 min)+20 watts+10 watts/min
7	VVI-7 days-VVIR	Ergometer	Unloading (3 min)+15 watts+5 watts/min
8	VVI-7 days-VVIR	Treadmill	Weber
9	DDD-7 days-VVI	Ergometer	Unloading (3 min)+15 watts+5 watts/min

疲労であるかをたずねた。

呼気ガス分析は、ミナト製呼気ガス分析器 RM280 による breath-by-breath 法を用いた。炭酸ガスは赤外線吸収法、酸素はジルコニウム線法、また換気量は熱線法で測定した。これらの方法により、分時換気量 ($\dot{V}E$)、酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$)、炭酸ガス排泄量 ($\dot{V}CO_2$)、炭酸ガス換気当量 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)、呼気終末酸素分圧 (PETO₂)、呼気終末炭酸ガス分圧 (PETCO₂) などを測定した。嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold : AT) は、Wasserman ら⁸⁾ の定義する $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が減少あるいは一定である間に、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加し始める点として計測した。

心拍数は連続的に監視し、安静時と運動中 1 分毎に血圧と 12 誘導体表心電図を記録した。

統計学的処理は paired t 検定を用いて行ない、危険率 5% 未満を有意とした。

成 績

運動中の心拍数は、心拍数固定ペースングに比べ心拍数増加ペースングで常に高く (Fig. 1)、平均最大心拍数は前者の 72 ± 26 /分 に比べ、後者では 122 ± 13 /分であった (Fig. 2A)。平均運動時間も心拍数固定ペースングでの 10.5 ± 2.3 分に比べ 12.4 ± 2.2 分と、心拍数増加ペースングで有意に延長した (Fig. 2B)。運動強度が増すにつれて、す

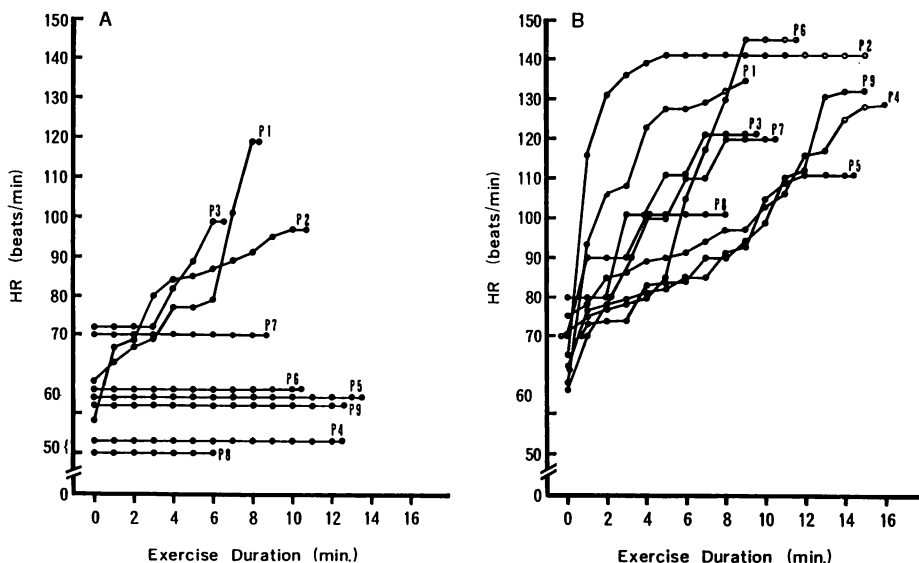


Fig. 1. Heart rate response at one min intervals during exercise with fixed rate pacing mode (A) in comparison with rate-responsive or DDD pacing mode (B).
 HR=heart rate; P=patients' number.

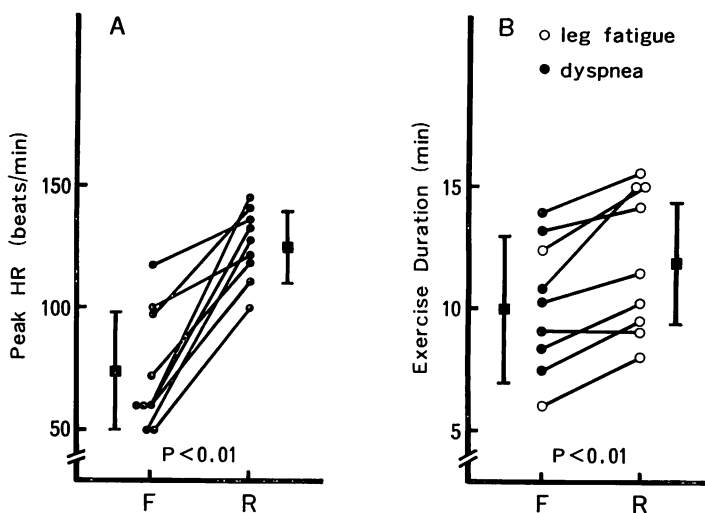


Fig. 2. Peak exercise heart rate (A), exercise duration and major symptom limiting exercise (B) with fixed rate pacing mode (F) in comparison with rate-responsive or DDD pacing mode (R).

Though exercise duration did not differ between the 2 pacing modes in one patient with sick sinus syndrome (patient 1), his major symptom limiting exercise changed from dyspnea with AAI pacing to leg fatigue with AAIR pacing.

すべての患者が息切れと下肢疲労を認めた。運動中止の主な症状は、心拍数固定ペースングでは息切れ7例、下肢疲労2例であったが、心拍数増加ペースングでは全例下肢疲労であった (Fig. 2B)。

呼気ガス分析所見: Fig. 3 に代表的な一例 (患者 No. 4) の実記録を示す。心拍数は VVI モードでは 50/分と一定であり、DDD モードでは 70/分から 128/分へと増加した。運動時間は 12 分 40 秒 (60 watts) から 16 分 (75 watts) へ、peak $\dot{V}O_2$ は 865 ml/分から 1,062 ml/分と、VVI モードに比べ DDD モードにて増加した。AT 到着時間も 6 分 40 秒 (30 watts) から 9 分 30 秒 (45 watts)、その時の $\dot{V}O_2$ は 550 ml/分から 652 ml/分へと、DDD モードで増加した。また呼吸曲線で明らかなように、VVI モードでは DDD モードに比べて、常に換気が亢進している。さらにこの時の炭酸ガス換気当量は、DDD モードに比べ、VVI モードで常に高値であった (Fig. 4)。運動中止の主症状は VVI モードでは息切れであったものが、DDD モードでは下肢疲労へと変化した。

平均の最大酸素摂取量は 745 ± 124 ml/分から 934 ± 162 ml/分と、心拍数増加ペースングで増加し、AT 到達時間は 6.1 ± 2.5 分から 8.1 ± 3.8 分へ、またその時の酸素摂取量も 576 ± 101 ml/分から 682 ± 84 ml/分へと、心拍数増加ペースングで増加した (Fig. 5)。

安静時の換気量および炭酸ガス換気当量は、心拍数固定ペースングと心拍数増加ペースングで差は認められなかった。

両ペースングモードでの呼気ガス分析所見を好氣的運動での同じ負荷量で比較するため、心拍数固定ペースングでの AT 前 1 分の時点の負荷量で測定した (Fig. 6)。炭酸ガス換気当量は 37.4 ± 5.4 から 33.6 ± 5.2 、分時換気量は 22.0 ± 7.8 l/分から 19.8 ± 6.8 l/分へと、心拍数固定ペースングに比べ、心拍数増加ペースングで有意に減少した。一回換気量には差がなかったが、呼吸数は 26.2 ± 4.1 /分から 22.6 ± 5.2 /分へと、心拍数増加ペースングで有意に減少した。酸素摂取量は心拍数固定

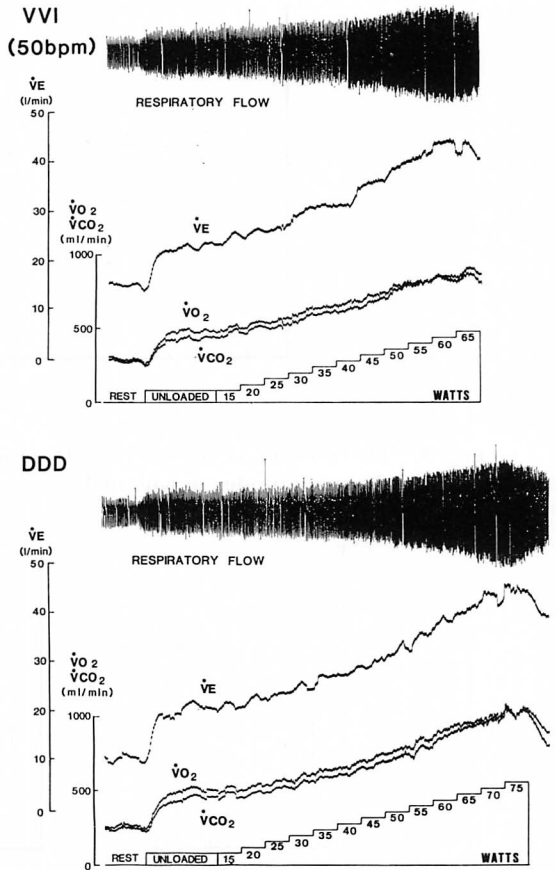


Fig. 3. The breath-by-breath response in respiratory gas exchange at rest and during exercise with the 2 pacing modes in patient 4.

Exercise was performed using bicycle ergometer. Heightened ventilation is shown with VVI pacing compared with DDD pacing.

$\dot{V}E$ =minute ventilation; $\dot{V}O_2$ =minute oxygen uptake; $\dot{V}CO_2$ =minute CO_2 production.

ペースングで 526 ± 99 ml/分、心拍数増加ペースングで 538 ± 106 ml/分と、有意差はなかったが、 O_2 pulse は 8.2 ± 2.2 ml/beat から 5.8 ± 0.9 ml/beat と、心拍数増加ペースングで有意に減少した。

最大運動時の両ペースングモードでの呼気ガス分析所見を比較すると (Fig. 7)、炭酸ガス換気当量は、 35.2 ± 4.9 から 31.4 ± 4.2 へと、心拍数固

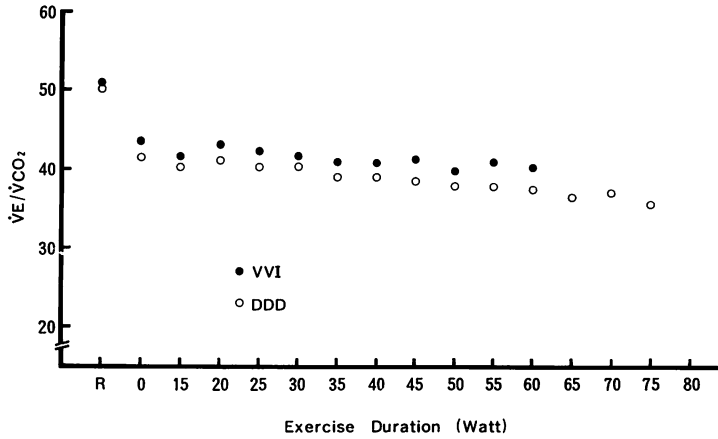


Fig. 4. The ratio of ventilation to CO₂ production ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) at rest and during exercise with the 2 pacing modes in patient 4.

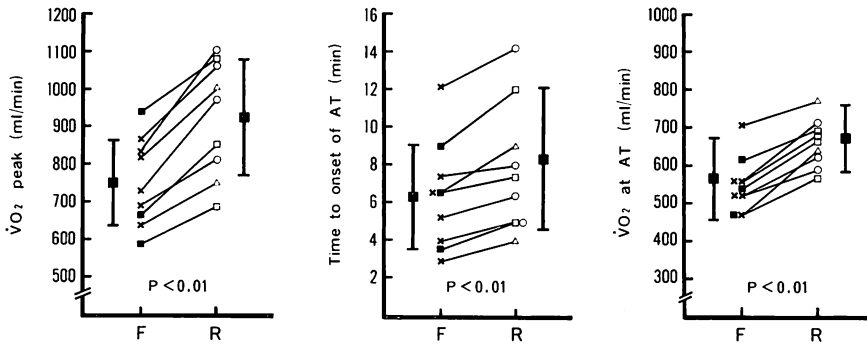


Fig. 5. Peak oxygen uptake and anaerobic threshold with fixed rate pacing mode (F) in comparison with rate-responsive or DDD pacing mode (R).

$\dot{V}O_2$ =minute oxygen uptake; AT=anaerobic threshold; \times =VVI; \circ =DDD; \triangle =VVIR; \blacksquare =AAI; \square =AAIR.

定ペースに比べ、心拍数増加ペースで有意に低かった。分時換気量には有意差はなかったが、呼吸数は心拍数固定ペースでの 33.2 ± 5.8 /分に比べ、心拍数増加ペースで 32.1 ± 5.6 /分とやや減少し、一回換気量は心拍数固定ペースでの $1,108 \pm 166$ ml に比べ、心拍数増加ペースで $1,188 \pm 201$ ml と増加した。O₂ pulse は 10.2 ± 3.4 ml/beat から 7.9 ± 1.6 ml/beat と、心拍数増加ペースで有意に減少した。

すべての例において、呼吸終末酸素分圧は心拍数固定ペース時に比べ、心拍数増加ペース

時に常に低く、呼吸終末炭酸ガス分圧は常に高かった。

考 察

今回の研究では、心拍数増加ペース (AAIR, VVIR, DDD) は心拍数固定ペース (AAI, VVI) に比べて、1) 最大心拍数を増加させ、2) 運動時間を延長させ、3) 最大酸素摂取量、および 4) AT での酸素摂取量を増加させた。これは、両ペースモードの運動中の心拍出量増加の差によるものであろう。

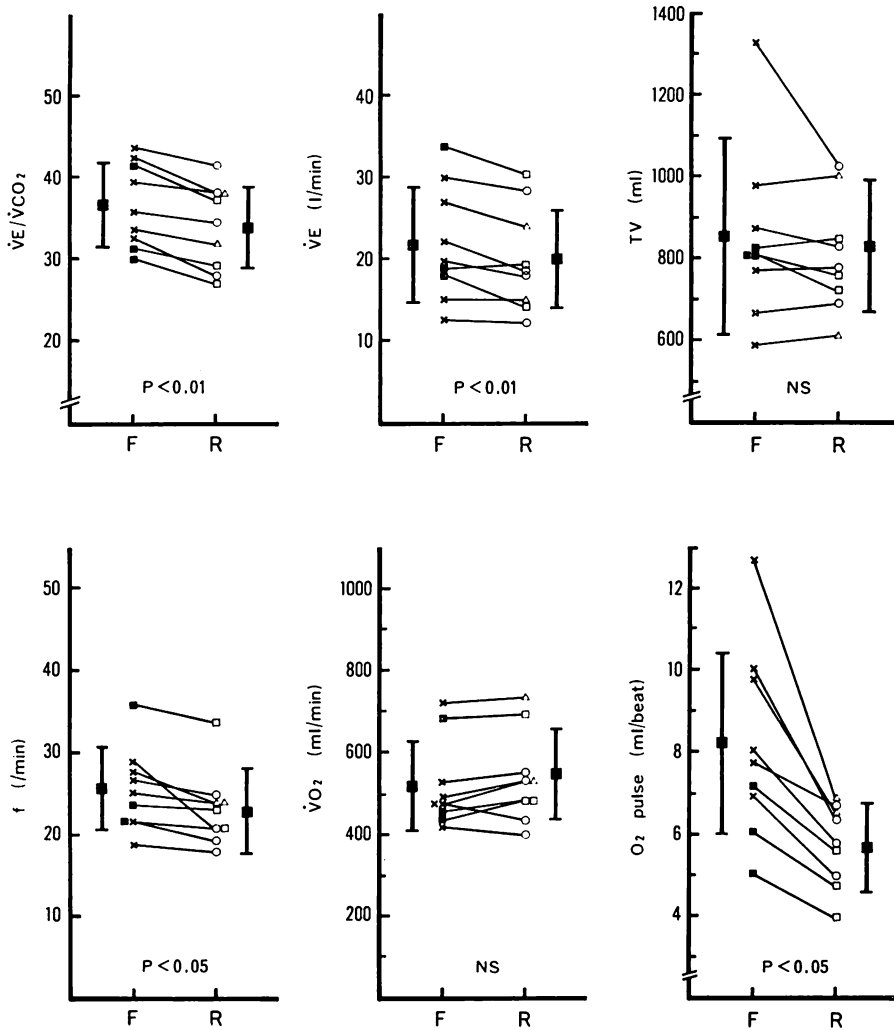


Fig. 6. Ventilatory variables one min prior to the anaerobic threshold obtained with fixed rate pacing mode.

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ =ventilatory equivalents for CO_2 production; $\dot{V}O_2$ =minute oxygen uptake; $\dot{V}E$ =minute ventilation; f =respiratory frequency; TV=tidal volume; O_2 pulse= $\dot{V}O_2/HR$; F=fixed rate pacing mode; R=rate-responsive or DDD pacing mode; x=VVI; o=DDD; △=VVIR; ■=AAI; □=AAIR.

一方、心拍数増加ペースは、心拍数固定ペース時に認められた労作時息切れを著明に改善した。我々の患者では炭酸ガス換気当量と分時換気量は、運動中、心拍数増加ペース時に比べ、心拍数固定ペースにおいて常に増加して

いた。炭酸ガス排泄に対する換気量の比、すなわち炭酸ガス換気当量は、一般的に換気促進の指標とされている^{9,10}。好氣的運動として定めた心拍数固定ペースでのAT前1分の同じ負荷量でみると、炭酸ガス換気当量および分時換気量

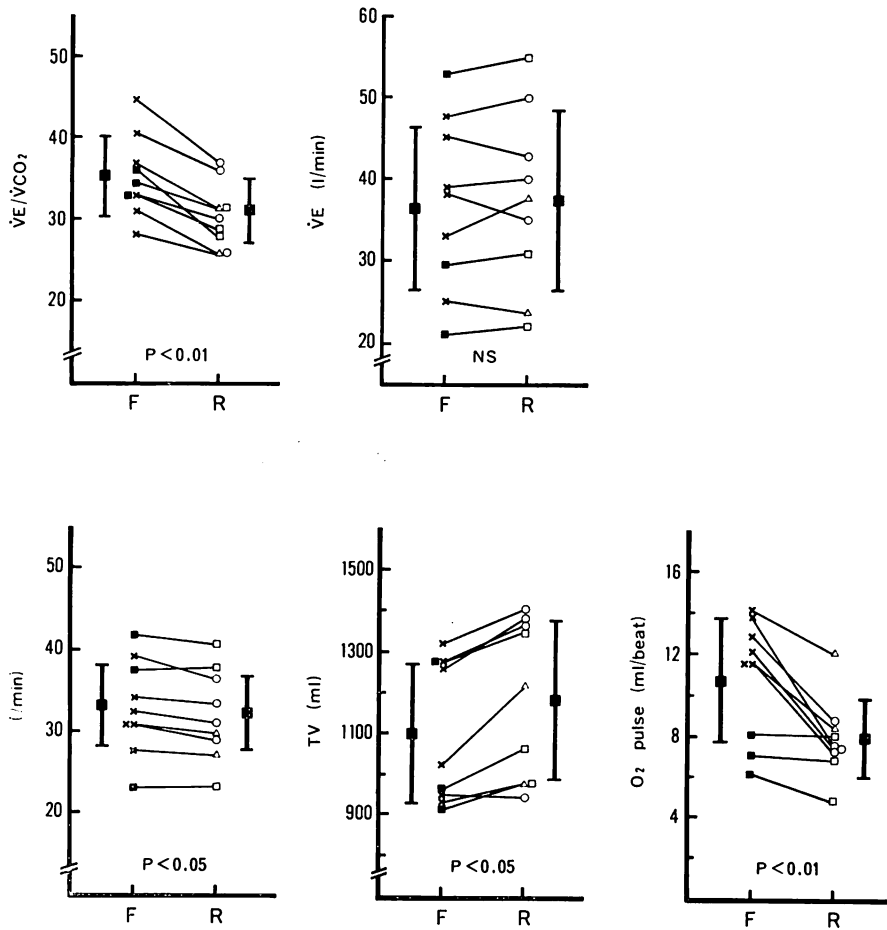


Fig. 7. Ventilatory variables at peak exercise.
Abbreviations and symbols: see Fig. 6.

は、いずれも心拍数増加ペースに比べ、心拍数固定ペースにおいて有意に増加していた。また最大運動時では、分時換気量に差はないものの、炭酸ガス換気当量は心拍数固定ペースにおいて有意に増加していた。これらの所見は、心拍数固定ペースでは、心拍数増加ペースに比べて、嫌氣的運動時ばかりでなく、好氣的運動時においても換気の亢進が存在することを示唆する。したがってこのように、好氣的運動から既に換気が亢進していることが徐脈性不整脈患者の労作時息切れの発生の重要な一因であろう。

炭酸ガス換気当量は、肺における換気血流不均衡の間接的な指標とされ、その上昇は肺の生理学的死腔の増加または hyperventilation を示唆する¹¹⁾。今回の研究における心拍数固定ペースでの炭酸ガス換気当量の増加の機序には、心拍数固定ペースでの一回拍出量の増加が関与しているものと考えられる。運動中の一呼吸量は VVIR または VDI ペース時に比べ、VVI ペース時に増加すると報告されており¹²⁾、このことは AAIR と AAI ペースの関係にもあてはまるであろう。一方、VVI に対する DDD

と VVIR, および AAI に対する AAIR の比較では, それぞれ心房, 心室の同期性が異なる. しかし **Figs. 5-7** で示すように, 炭酸ガス換気当量と分時換気量は, 全例で心拍数固定ペースングに比し, 心拍数増加ペースングで減少し, しかも各モード間での変化の程度に差は認めなかった. このことから, 心房, 心室の同期性の差は, 各モード間の比較に共通した運動時心拍数の差に比べ, 換気様式に及ぼす影響は小さいものと考えられる. したがって, 心拍数固定ペースングによる運動中の一回拍出量の増加が, 肺血流量に何らかの影響を及ぼし, 換気血流不均衡を生じ, あるいは右室拡張期容量の増加が, 右室壁の stretch receptor を刺激¹³⁾して, 換気を亢進することが推測される. AT 以後の運動では, 乳酸アシドーシスによる呼吸性代償がこの傾向を増大させると考えられる.

呼吸機能障害患者では, 呼吸自体の仕事量が増加し¹⁴⁾, このことが息切れの重要な原因となる¹⁵⁾. 今回の研究では二例の患者が閉塞性肺疾患を合併していたが, とともに心拍数固定ペースングに比し, 心拍数増加ペースングで換気は著明に改善し, 息切れも軽快した. このことは, 呼吸機能障害のある徐脈性不整脈患者における労作時息切れに対しても, 心拍数増加ペースングは有用であることを示している.

結 論

徐脈性不整脈患者の運動時換気様式と, それに対する心拍数増加ペースングの効果について, 心肺運動負荷試験を用いて検討した.

1. 運動負荷試験を制限した主症状は, 心拍数固定ペースングでは息切れ7例, 下肢疲労2例であったが, 心拍数増加ペースングでは全例下肢疲労であった.
2. 心拍数増加ペースングでは, 心拍数固定ペースングに比し, AT および最大酸素摂取量が増加した.
3. 心拍数増加ペースングでは, 心拍数固定ペースングに比し, 好氣的運動時より炭酸ガス換気

当量および換気量が減少した.

以上より, 徐脈性不整脈患者の労作時息切れは, 好氣的運動時より始まる過剰換気が原因であると考えられ, 心拍数増加ペースングは, 運動時心拍出量の増加に加え, 換気様式を改善することにより, これを軽快させる可能性が示唆された.

要 約

徐脈性不整脈患者における労作時息切れの機序を明らかにするために, 運動時換気様式とそれに対する心拍数増加ペースングの効果, 心肺運動負荷試験 (CPX) を用いて検討した. 完全房室ブロック6例, 洞不全症候群3例の計9例を対象とした. 年齢は40-84歳. 男4例, 女5例. 全例心拍数を固定した場合 (AAI, VVI) と運動中心拍数を増加させた場合 (AAIR, VVIR, DDD) のペースングモードで, 2回負荷試験を行ない, 呼気ガスの指標を比較した.

心拍数固定ペースングに比べ, 心拍数増加ペースングでは, 最大心拍数は増加し, 運動時間は延長し, 最大酸素摂取量は増加し, 嫌気性代謝閾値 (AT) も増加した ($p < 0.01$). 運動を制限した主症状は, 心拍数固定ペースングで息切れ7例, 下肢疲労2例であったが, 心拍数増加ペースングでは全例下肢疲労であった.

換気量 ($\dot{V}E$) と炭酸ガス換気当量 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$) は心拍数固定ペースングにおいて常に増加していた. 好氣的運動の同じ負荷量で両ペースングモードでの換気指標を比較するために, 心拍数固定ペースングでの AT 前1分の負荷量で測定すると, $\dot{V}E$ と $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ は心拍数固定ペースングでおのおの 22.0 ± 7.8 l/min, 37.4 ± 5.4 であったものが, 心拍数増加ペースングではおのおの 19.8 ± 6.8 l/min, 33.6 ± 5.2 と減少した ($p < 0.01$). 一回換気量には差はなかったが, 呼吸数は 26.2 ± 4.1 /分から 22.6 ± 5.2 /分と, 心拍数増加ペースングで減少した ($p < 0.05$). 最大運動時では, $\dot{V}E$ には差がなかったが, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ は心拍数増加ペースングで減少した ($p < 0.01$). 呼吸数は心拍数固定ペース

ングで増加し, 一回換気量は心拍数増加ペースで増加した ($p < 0.05$).

徐脈性不整脈患者では, 心拍数増加ペースは運動時心拍出量の増加に加え, 換気様式を改善することにより, 労作時息切れを軽快させる可能性が示唆された.

文 献

- 1) Holden W, McAnulty JH, Rahimtoola SH: Characterization of heart rate response to exercise in sick sinus syndrome. *Br Heart J* **40**: 923-930, 1978
- 2) Lipkin DP, Buller N, Frenneaux M, Ludgate L, Lowe T, Webb SC, Krikler DM: Randomized crossover trial of rate responsive activitrac and conventional fixed rate ventricular pacing. *Br Heart J* **58**: 613-616, 1987
- 3) Rozkovec A, Papouchado M, James MA, Kendrick AH, Clarke LM, Rees JR: The relationship of symptoms to performance in paced patients with breathlessness. *Eur Heart J* **10**: 63-69, 1989
- 4) 村松博文, 加藤林也, 石川真一, 外畑 巖: 人工ペースメーカー植え込み患者の運動耐容能および運動に対する呼吸循環反応. *日内会誌* **78**: 1729-1735, 1989
- 5) Ellestad MH: Stress testing. *in* Principles and Practice. FA Davis, Philadelphia, 1980, p 370
- 6) Bruce RA: Exercise testing of patients with coronary artery disease: Principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res* **3**: 323-332, 1971
- 7) Weber KT, Janicki JS: *Cardiopulmonary Exercise Testing*. WB Saunders, Philadelphia, 1986, p 147
- 8) Wasserman K: Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* **76** (Suppl VI): 29-39, 1987
- 9) Dempsey JA, Vidruk EH, Mitchell GS: Pulmonary control systems in exercise: Update. *Fed Proc* **44**: 2260-2270, 1985
- 10) Whipp BJ: Ventilatory control during exercise in humans. *Ann Rev Physiol* **45**: 393-413, 1983
- 11) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ: *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987, p 41
- 12) Rossi P, Rognoni G, Occhetta E, Aina F, Prando MD, Plicchi G, Minella M: Respiration-dependent ventricular pacing compared with fixed ventricular and atrial-ventricular synchronous pacing: Aerobic and hemodynamic variables. *J Am Coll Cardiol* **6**: 646-652, 1985
- 13) Jones PW, Huszczuk A, Wasserman K: Cardiac output as a controller of ventilation through changes in right ventricular load. *J Appl Physiol* **53**: 218-224, 1982
- 14) Fishman AP, Ledlie JF: Dyspnea. *Bull Eur Physiopathol Resp* **15**: 789-804, 1979
- 15) Weber KT, Janicki JS: *Cardiopulmonary Exercise Testing*. WB Saunders, Philadelphia, 1986, p 290