

炭酸ガス再呼吸法による運動負荷時の非侵襲的循環動態評価

Non-invasive evaluation of hemodynamics during mild upright exercise using the CO₂ rebreathing method

久慈 直光

Naomitsu KUJI

Summary

Non-invasive evaluation of systemic hemodynamics during exercise in ischemic heart disease (IHD) was attempted by simultaneous measurement of cardiac output by the CO₂ rebreathing method and indirect blood pressure in 44 males and 7 females with suspected IHD who underwent left ventriculography and coronary angiography. Thirty-nine of the 51 patients had abnormalities in the regional left ventricular systolic function (asynergy) and/or 75% or more stenosis of the major coronary arteries (IHD group). The other 12 patients were free of these findings, and injection of acetylcholine into the coronary arteries did not induce spasm. These patients were used as the control group.

There were no differences in cardiac index (CI), mean blood pressure (MBP), or total peripheral resistance index (TPRI) at rest between the 2 groups.

The IHD group had significantly lower CI ($p < 0.01$) and significantly higher TPRI ($p < 0.05$) during 25 and 50W exercise than the control group. There were no differences in MBP.

A discriminant function using the change in CI (ΔCI : l/min/m²) and the percent change in TPRI (% $\Delta TPRI$: %) during 25W exercise could predict IHD or control patients with probabilities of 82 and 83%, respectively. $D = 3.66 - 1.39 \times (\Delta CI) - 6.67 \times 10^{-3} \times (\% \Delta TPRI)$, where $D \geq 0.3$ indicates IHD, and $D < 0.3$ indicates control.

These results suggest that IHD patients have abnormal systemic hemodynamics during mild upright ergometer exercise, even though the resting hemodynamics are nearly normal. Non-invasive evaluation of hemodynamics by the CO₂ rebreathing method is useful for predicting IHD using discriminant analysis of simple variables (ΔCI and % $\Delta TPRI$ during mild upright exercise).

Key words

CO₂ rebreathing method

Hemodynamics

Exercise testing

Coronary artery disease

はじめに

心疾患の診療において、運動時の心拍出量応答は心予備能力の重要な指標であると考えられる。しかし、従来臨床の場において心拍出量測定に用い

られてきたのは、熱希釈法および色素希釈法による侵襲的方法なので、運動時測定をルーチン化するのは無理であった。CO₂再呼吸法は古くからある心拍出量測定法であるが^{1,2)}、その非侵襲的であることから、最近再び注目されている^{3,4)}。今回われ

横浜市立大学浦舟病院 第二内科
横浜市南区浦舟町 3-46 (〒232)

The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Urafune-cho 3-46, Minamiku, Yokohama 232

Received for publication January 6, 1992; accepted November 2, 1992 (Ref. No. 38-PS16)

われは、虚血性心疾患患者を対象に、このCO₂再呼吸法による心拍出量測定と間接血圧測定を同時に行い、安静時と軽度運動負荷時の循環動態を評価することを試みた。

対 象

対象は虚血性心疾患を疑い、左心室造影と冠動脈造影を行った計51症例である。左心室造影上の asynergy, または冠動脈造影上主要分枝に American Heart Association (AHA) の分類で、75%以上の器質的狭窄病変を有する虚血性心疾患群39例と、どちらも認めない対照群12例として検討した。両群の年齢、身長、体重に有意差を認めなかった (Table 1)。両群ともに呼吸器疾患、心臓弁膜疾患、先天性心疾患、ヘモグロビン濃度12g/dl以下の貧血を有する例は含まれていない。

虚血性心疾患の内訳は、陳旧性心筋梗塞症21例 (うち7例に労作狭心症を合併)、心筋梗塞の既往のない安定労作狭心症18例で、罹患血管枝数などの詳細を Table 2 に示した。安静時左心室造影から求めた陳旧性心筋梗塞症例の左室駆出率は、52.9 ± 12.1% (平均 ± 標準偏差) であった。このうち10例では、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラムで、梗塞周辺または遠隔領域に reversible defect が認められ、うち7例で労作狭心症がみられた。残る11例はQ波梗塞で、運動負荷試験で新たに出現する虚血所見を認めなかった。安定労作狭心症例は、全

Table 1. Physical characteristics of IHD and control patients

	IHD group OMI or AP (n=39)	Control group (n=12)	p value
Male/female	34/5	10/2	
Age (yrs)	60 ± 7	57 ± 10	NS
Body height (cm)	161 ± 7	159 ± 11	NS
Body weight (kg)	60 ± 6	57 ± 11	NS

Mean ± SD.

IHD = ischemic heart disease; OMI = old myocardial infarction; AP = angina pectoris; NS = not significant.

例が冠動脈造影で75%以上の器質的狭窄病変を有し、安静時左心室造影は全周で正常収縮、トレッドミル負荷試験で0.1 mV以上の水平型または下降型のST低下 (虚血性ST低下) を示した。

対照群の12例は、冠動脈造影時に acetylcholine を左冠動脈内に100 μg, 右冠動脈内に50 μgまで注入したが、明らかな冠攣縮を誘発できず、冠攣縮性狭心症の存在も否定された。

方 法

呼吸代謝分析装置として Sensormedicus 製 MMC-4400 を使用し、坐位安静時および坐位エルゴメー

Table 2. Angiographic and clinical characteristics of IHD patients

	OMI (n=21)	AP (n=18)
Diseased vessels		
SVD	14	14
LAD	11	6
RCA	2	5
LCX	1	3
DVD	5	4
LAD+RCA	3	2
LAD+LCX	1	1
RCA+LCX	1	1
TVD	2	0
OMI without exercise induced ischemia	11	
Anterior OMI	8	
Inferior OMI	2	
Lateral OMI	1	
OMI with exercise induced ischemia	10	
Anterior OMI	9	
Inferior OMI	0	
Lateral OMI	1	

SVD = single vessel disease; DVD = double vessel disease; TVD = triple vessel disease; LAD = left anterior descending artery; RCA = right coronary artery; LCX = left circumflex coronary artery.

Other abbreviations as in Table 1.

ター (Bosch 製 ERG551) での軽度 (25W, 50W) の運動時に呼気ガスの breath-by-breath 分析を行い, 12 誘導心電図の記録を 1 分ごとに行った。運動開始の 3 分以後に呼気終末 CO₂ 分圧の動揺 ± 2 mm Hg/分以内, 心拍数の動揺 ± 5/分以内により定常状態を確認後, すでに報告した CO₂ 再呼吸法⁵⁾ により心拍出量測定を行った。同時に心電図同期式自動血圧計 (日本コーリン製 STBP-680) により上腕動脈の間接血圧を測定した。

安静時測定は 3 回, 運動時測定は各段階ごとに 2 回行い, それぞれの平均値を採用した。運動時測定は少なくとも 10 分の間隔を置いて行い, 運動時の心電図上で ST-T 変化がみられた場合, 次の測定は心電図変化が完全に消失した後に行った。

心拍出量・血圧値より, 心係数 (cardiac index: CI), 平均血圧 (mean blood pressure: MBP), 総末梢血管抵抗係数 (total peripheral resistance index: TPRI) を, 以下の式で算出した。

$$CI = \text{心拍出量} / \text{体表面積}$$

$$MBP = \text{拡張期血圧} + (\text{収縮期血圧} - \text{拡張期血圧}) / 3$$

$$TPRI = (MBP / CI) \times 79.92$$

さらに安静時に対する運動時の心係数および総末梢血管抵抗係数の変化量 (それぞれ ΔCI , $\Delta TPRI$), $\Delta TPRI$ の安静時 TPRI に対する百分率 (% $\Delta TPRI$) を算出し, これらの値を検討した。

統計学的処理は Student's *t*-test および判別関数により行い, 数値は平均値 ± 標準偏差で表した。

結 果

虚血性心疾患群患者 39 例の全員が 25W 測定を完了したが, このうち 3 例が 25W 運動時にも狭心症と虚血性 ST 低下を示した。虚血性心疾患群患者で 50W 測定を行ったのは 31 例であり, 25W で心筋虚血徴候のみられた 3 例に加え, 5 例が下肢疲労のために測定を断念した。50W 測定を行った虚血性心疾患群 31 例のうち 5 例が虚血性 ST 低下と狭心症を示し, 残る 26 例では 50W 運動時まで虚血徴候はみられなかった。対照群 12 例全員が 25W

測定を完了, 50W 測定は 9 例で行い, 3 例が下肢疲労のため測定を断念した。対照群には 50W 運動時まで, 心筋虚血徴候を示す者はなかった。

両群で測定した循環動態の安静時と運動負荷時での値を Table 3 に示す。

1. 両群で安静時の心係数, 平均血圧, 総末梢血管抵抗係数に有意差を認めなかった。

2. 25W, 50W 運動時ともに, 虚血性心疾患群の心係数は対照群に比して有意に低値で ($p < 0.01$), 虚血性心疾患群の総末梢血管抵抗係数は対照群に比して有意に高値であった ($p < 0.05$)。運動時の両群の平均血圧に有意差はなかった。

3. 虚血性心疾患群の ΔCI は, 25W, 50W 運動時ともに対照群に比して有意に低値であった ($p < 0.01$)。 $\Delta TPRI$ については, 25W, 50W 運動時の両群間に有意差はなかった。しかし, % $\Delta TPRI$ は, 25W 負荷時の虚血性心疾患群では対照群に比して有意に高値 ($p < 0.05$), 50W 負荷時の虚血性心疾患群でも対照群に比して高値傾向 ($p < 0.1$) であった (Fig. 1)。

4. 25W 負荷時の ΔCI と % $\Delta TPRI$ の 2 指標を用いた判別分析により虚血性心疾患群と対照群の判別を試みたところ, 次の判別関数式が得られた。

$$D = 3.66 - 1.39 \times (\Delta CI) - 6.67$$

$$\times 10^{-3} \times (\% \Delta TPRI)$$

*D = discriminant function

D \geq 0.3 を虚血性心疾患群, D < 0.3 を対照群とした場合, 虚血性心疾患群を 82%, 対照群を 83% の確率で判別可能であった。

考 按

CO₂ 再呼吸法による心拍出量測定の臨床応用について, われわれはすでに Defares 法に基づく独自の試作システムおよび Collier 法に基づく Sensor-medicus 製 MMC-4400 を用いて検討し報告した^{5,6)}。いずれの場合もその精度は良好で, 本法による測定値は色素希釈法および熱希釈法測定値と良好な相関を示し, 再現性も良好であった。今回用いた Collier 法は, 比較的高濃度の CO₂ 再呼吸を要する

Table 3. Comparison of systemic hemodynamics at rest and during exercise between IHD and control groups

	IHD group	Control group	<i>p</i> value
Rest (<i>n</i>)	39	12	
CI (l/min/m ²)	2.9±0.6	3.1±0.6	NS
MAP (mmHg)	96±11	96±10	NS
TPRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	2790±640	2580±460	NS
Exercise at 25W (<i>n</i>)	39	12	
CI (l/min/m ²)	5.0±1.1	6.5±1.2	<0.01
MAP (mmHg)	108±14	117±17	NS
TPRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	1780±370	1440±200	<0.05
ΔCI (l/min/m ²)	2.1±0.8	3.5±1.0	<0.01
ΔTPRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	-1010±470	-1260±520	NS
%ΔTPRI	-35±10	-45±11	<0.05
Exercise at 50W (<i>n</i>)	31	9	
CI (l/min/m ²)	6.2±0.9	7.6±0.7	<0.01
MAP (mmHg)	115±14	110±20	NS
TPRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	1530±310	1140±230	<0.01
ΔCI (l/min/m ²)	3.5±0.9	4.5±0.6	<0.01
ΔTPRI (dyn·sec·cm ⁻⁵ ·m ²)	-1340±560	-1350±530	NS
%ΔTPRI	-45±12	-53±10	<0.10

Mean ± SD.

CI=cardiac index; MAP=mean arterial pressure; TPRI=total peripheral resistance index; ΔTPRI=change in TPRI during exercise; ΔCI=change in cardiac index during exercise; %ΔTPRI=percentage change in total peripheral resistance index. Other abbreviations as in Table 1.

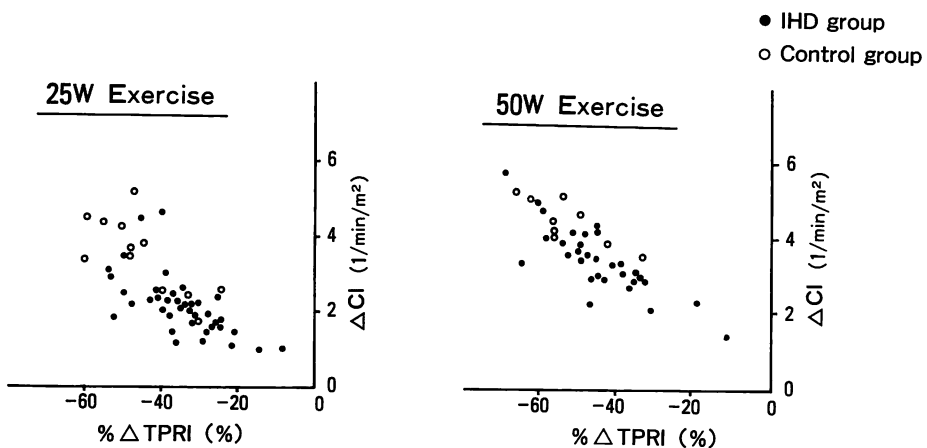


Fig. 1 Relationship between changes in CI and percentage changes in TPRI during ergometer exercise.
Abbreviations as in Table 3.

ため高度運動時の測定は困難であるが、軽中等度の運動では優れた心拍出量測定法である。

今回われわれはこの方法を用いて、虚血性心疾患患者の循環動態を非侵襲的に評価した。

1. 虚血性心疾患患者の安静時循環動態

心血管造影で明らかな虚血性心疾患を有する虚血性心疾患群と、虚血性心疾患の所見を認めない対照群の間に、安静時の心係数、平均血圧、総末梢血管抵抗係数の差はみられなかった。対照群の循環動態が60歳前後の年齢の正常域にあると仮定すると、安静時には虚血性心疾患群の左室ポンプ機能と後負荷との関係は、ほぼ正常に保たれているものと考えられた。

陳旧性心筋梗塞症は梗塞の大きさによりさまざまな程度の左室ポンプ機能低下を示すが、極めて重症の例を除くと、安静時には代償機転により循環動態はほぼ正常域に維持されている。また安定労作狭心症では、原則的に安静時循環動態は正常者と変わらない。虚血性心疾患を含む慢性左室心筋不全では、重症の左室機能不全の場合を除き、安静時循環動態から日常生活での重症度を予測することは、しばしば困難との報告が多い⁷⁻⁹⁾。われわれの成績もこれらの報告と一致するものであった。

2. 虚血性心疾患患者の運動時循環動態

正常者の坐位での亜最大運動では、迷走神経緊張抑制と交感神経緊張増加により、皮膚・腎・腹部内臓の血管は運動時の血圧上昇に対して、内臓血流量の増加を防ぐ程度に軽く収縮する。このとき、運動筋の血管は神経性調節および局所代謝産物による調節により拡張し、血流の再配分が起こる。全身としては、運動時の血圧上昇の程度よりも心拍出量増加が相対的に大きく、総末梢血管抵抗は低下する¹⁰⁾。

これに対して心不全患者では、その重症度に応じて安静時および運動時の心拍出量が制限されている。この結果、過度の交感神経緊張亢進やレニン・アンジオテンシン系あるいは心房利尿ホルモンなどの体液性因子の作動が起こり、さらに細動

脈レベルの比較的大きな抵抗血管での血流量依存性血管拡張反応の低下が起こる¹⁰⁾。このため心不全では、運動時に皮膚・内臓の血管緊張が過度に亢進し、運動筋の血管拡張能も低下するとされている。したがって、心不全では運動時の心拍出量増加制限とともに総末梢血管抵抗の減少が不十分な状態がみられる^{8,10)}。

虚血性心疾患の運動時左室ポンプ機能について、RI心プールイメージングを用いた報告がいくつかみられる^{11,12)}。これらによると、運動時左室ポンプ機能を規定するのは、心筋梗塞の有無と大きさ、運動中に生じる心筋虚血の有無と広さ、そして非虚血部心筋の予備能力とされる。さらに動的運動は左室の前負荷、後負荷をともに増大させるので、左室壁張力を増大させる結果、心筋虚血の増悪を招きやすいと考えられる¹³⁾。

今回の検討で、虚血性心疾患群は対照群に比較して、軽度運動時に心係数増加が制限され、総末梢血管抵抗係数の減少率が小さかった。この心係数増加制限は、運動により誘発される心筋虚血および梗塞巣の存在による全体としての左室ポンプ機能低下を反映するものと考えられる。虚血性心疾患群のうち、50W運動では31例中5例、25W運動では39例中3例のみが、狭心症と虚血性ST低下を示したので、自覚症状・心電図変化に先立ち、虚血性心疾患の運動時循環動態異常が検出された可能性が考えられた。

虚血性心疾患患者では運動時の心拍出量増加予備能力が低下しているため、心不全患者と同様に末梢血管の過度の収縮が起こる可能性がある。一方で、この末梢循環の異常は心不全に特有なものではなく、非活動的な生活により身体活動性が低下した状態にも起こることが知られている¹⁰⁾。虚血性心疾患患者の多くは非活動的な生活様式を営むと予想され、このために虚血性心疾患群では総末梢血管抵抗係数の減少が制限されたとも考えられる。しかし、今回の対照群も、虚血性心疾患群と同様に非活動的な生活を営む集団であることが予想された。したがって、この末梢循環の異常を

もっぱら身体活動性低下により説明することはできず、少なくとも一部は運動時左室ポンプ機能低下を原因として、神経体液性因子の作動または細動脈レベルの大きな抵抗血管の変化を介して引き起こされた状態と考えられる。

3. 非侵襲的循環動態評価の応用について

虚血性心疾患のスクリーニングは、運動負荷試験での虚血性 ST 低下を基準に判定が行われてきた。また、その重症度判定では狭心症や呼吸困難出現による運動耐容能低下が重要な所見とされ、症状や ST 低下出現までの時間、その時点の心拍数に注目して判定が行われてきた。しかし、虚血性心疾患の運動時の循環動態異常については、これを評価する簡便で非侵襲的な方法がなかったため、検討されることは少なかった。

今回われわれが検討した対象(虚血性心疾患診断のために左心室造影と冠動脈造影を行った患者群)では、非侵襲的循環動態評価により得られる ΔCI と $\% \Delta TPRI$ の 2 指標に判別関数を用いて、明らかな虚血性心疾患を有する患者および有さない患者を比較的高い確率で判別可能であった。したがって、虚血性心疾患を疑われた 60 歳前後の人々を対象とした場合、本法は虚血性心疾患の診断に、比較的高い感度と特異度を有することが期待された(それぞれ 82% および 83%)。CO₂ 再呼吸法は、呼吸ガス分析装置を必要とすることと、測定に比較的長い時間を要することが欠点である。しかし従来の運動負荷心電図法と本法を組み合わせることによって、虚血性心疾患患者の診断上有用な情報を得られることが期待された。重症度判定への応用については今後さらに検討を重ねる必要があると考えられた。

心拍出量と総末梢血管抵抗の評価は、虚血性心疾患のみではなく、高血圧症の病態でも重要な意義をもち^{6,14,15)}、また加齢による生理的变化があるので、年齢により判定基準が変動する可能性もある。さらに、身体活動性低下状態があれば、循環系予備能力低下の結果として、この 2 つは変化する。本研究の非侵襲的循環動態評価法を虚血性心

疾患患者の臨床に応用するためには、心拍出量と総末梢血管抵抗に影響をもたらすこれらの問題の整理が必要であり、今後それぞれの場合での検討が必要と考えられた。

また今回の非侵襲的循環動態評価法では前負荷増大の程度を直接的には明らかにできないことを、念頭におくべきと思われる。前負荷により心拍出量-総末梢血管抵抗関係が影響を受けるので、心エコー図法などにより左室拡張末期径などの前負荷増大の指標を把握して、検討に役立てることが望ましいと考えられる。

結 論

CO₂ 再呼吸法による心拍出量測定と間接血圧測定を同時に行い、虚血性心疾患患者の循環動態を非侵襲的に評価した。虚血性心疾患患者群の安静時循環動態は対照群と差を認めなかったが、軽度運動時には対照群に比較して心係数増加が制限され総末梢血管抵抗係数の減少率が不十分であった。この循環動態の特徴に注目すると、本法は虚血性心疾患の診断上に有用な情報をもたらすことが期待された。

要 約

虚血性心疾患を疑われ、左心室造影と冠動脈造影を施行した 51 例を対象に、CO₂ 再呼吸法による心拍出量測定と間接血圧測定を同時に行い、非侵襲的に安静時と運動時の循環動態評価を行った。51 例のうち 39 例は、左心室造影上 asynergy を有するか、冠動脈主要分枝に AHA 分類 75% 以上の器質的狭窄病変を有する虚血性心疾患患者群であった。残りの 12 例にはこれらの異常所見がなく、acetylcholine の左右冠動脈内注入により冠攣縮を誘発できず、これを対照群とした。

1. 両群で安静時の心係数、平均血圧、総末梢血管抵抗係数に有意差を認めなかった。したがって、虚血性心疾患群の安静時の左室ポンプ機能と後負荷との関係は対照群と同様に保たれていると考えられた。

2. 25W, 50W 運動時ともに、虚血性心疾患群では対照群に比較して心係数が有意に低値で ($p < 0.01$), 総末梢血管抵抗係数は有意に高値であった ($p < 0.05$). 運動時に両群の平均血圧に有意差はなかった. 軽度運動時に虚血性心疾患群では対照群に比較して心係数増加が制限され, 総末梢血管抵抗係数の減少率が小さかった.

3. 上記の血行動態上の特徴に注目し, 安静時に対する運動時の心係数の変化量 (ΔCI) と総末梢血管抵抗係数の変化率 ($\% \Delta TPRI$) の 2 指標に判別関数を用いて, 虚血性心疾患群と対照群の判別を試みた. その結果, 狭心症や虚血性 ST 低下の発現と無関係に, 軽度運動負荷 (25W) により, 虚血性心疾患群を 82%, 対照群を 83% の確率で判別可能であった. したがって, 本研究の非侵襲的循環動態評価法は, 虚血性心疾患の診断上, 有用な情報を提供することが期待された.

文 献

- 1) Collier CR : Determination of mixed venous CO₂ tensions by rebreathing. *J Appl Physiol* **9** : 25-29, 1956
- 2) Defares JG : Determination of PvCO₂ from the exponential CO₂ rise during rebreathing. *J Appl Physiol* **13** : 159-164, 1958
- 3) Kirby TE : The CO₂ rebreathing technique for determination of cardiac output. *J Cardiac Rehabil* **5** : 132-138, 1985
- 4) Jones NL : *Clinical Exercise Testing*. WB Saunders, Philadelphia, 1988, pp186-196
- 5) Kuji N, Tochikubo O, Shimizu M, Minamizawa K, Kimura K, Nihei T, Ishii M : Non-invasive measurement of cardiac output by the CO₂ rebreathing method and its reliability in clinical practice. *Circ Res* **39** : 579-585, 1991 (in Japanese)
- 6) Tochikubo O, Ishii M, Minamizawa K, Miyajima E, Kuji N, Saitoh J, Nakamura Y : Fully automatic, noninvasive measurement of cardiac output by means of the CO₂ rebreathing method and its clinical application to hypertensive patients. *Jpn Heart J* **31** : 461-476, 1990
- 7) Franciosa JA, Willen M, Zieche S : Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* **51** : 831-836, 1983
- 8) 木全心一 : 心不全 最近の進歩. *Cardiac Practice* **1** : 17-23, 1990
- 9) Massie BM : Exercise tolerance in congestive heart failure. *Am J Med* **84** (Supp 13A) : 75-82, 1988
- 10) Zelis R, Sinoway L, Musch T, Davis D : Vasoconstrictor mechanisms in congestive heart failure. *Mod Concept Cardiovasc Dis* **58** : 7-12, 1989
- 11) Nicod P, Corbett JR, Firth BG, Lewis SE, Rude RE, Huxley R, Willerson JT : Prognostic value of resting and submaximal exercise radionuclide ventriculography after acute myocardial infarction in high-risk patients with single and multivessel disease. *Am J Cardiol* **52** : 30, 1983
- 12) Nakatoh H, Murakami E, Takekoshi N, Matsui S, Emoto J, Matoba M, Fukuoka T, Enyama H, Doyoshita H, Kosaka M : Left ventricular pump function during ergometer stress in patients with myocardial infarction. (in Japanese) *Circ & Res* **35** : 1281-1287, 1987
- 13) 芹澤 剛 : 虚血と心不全. *現代医療* **22** : 525-530, 1990
- 14) Weber KT, McElroy PA : Systemic hypertension. *in* *Cardiopulmonary Exercise Testing* (ed by Weber KT, Janicki JS), WB Saunders, Philadelphia, 1986, pp235-254
- 15) 柳沼淑夫 : 末梢血管. *日本臨床* **44** (臨増) : 244-250, 1986