

原 著

慢性肺気腫患者における運動負荷時の心房性利尿 ペプチドおよび肺循環動態の変化

武田 昭範 松本 博之 高橋 啓 山崎 泰宏 中西 京子
藤田 結花 辻 忠克 藤兼 俊明 清水 哲雄 飛世 克之

要旨：安定期にある慢性肺気腫症患者 12 例（CPE 群）および他の呼吸器疾患患者 9 例（対照群）を対象として、両上肢に各々 1 Kg ずつ加重し、6 分間の上肢屈伸挙上による運動負荷試験を行い、負荷前および負荷時の肺循環動態とガス交換を比較検討した。CPE 群では運動時の酸素消費量は負荷前の約 2 倍に上昇した。平均肺動脈圧は 18.5 ± 3.9 から 25.7 ± 5.1 mmHg へと有意に増加し、肺血管抵抗も上昇した。動脈血酸素分圧（ PaO_2 ）に有意な差は認めなかった。一方、対照群では PaO_2 および肺循環動態に有意な変化は認めなかった。安静時に肺高血圧の認めない CPE 群でも軽い労作により肺高血圧が出現した。肺高血圧の発生機序は肺血管床の減少が主たる成因と考えられた。液性因子としての心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）を測定した。対照群で変化は認めなかったが、CPE 群は運動負荷時で有意に増加した。増加の程度は肺動脈圧の上昇と正の相関があり、運動時の混合静脈血の酸素分圧と負の相関が認められた。この ANP の増加は右心負荷の程度を反映していると考えられた。運動負荷時の ANP の測定は肺高血圧の存在を知る指標としても重要である。

キーワード：慢性肺気腫，運動負荷試験，肺高血圧，心房性ナトリウム利尿ペプチド，

Chronic Pulmonary Emphysema，Exercise test，Pulmonary hypertension，Atrial natriuretic peptide

緒 言

慢性肺気腫（以下 CPE）において肺高血圧症あるいは肺性心の存在は生命予後を規定する因子の一つとして知られている。健常者では運動時にも肺高血圧は出現しないが、CPE では安静時肺高血圧を認めない場合でも、運動により容易に肺高血圧が出現する¹⁾。また、運動時には安静時に見られない低酸素血症を認めることがあり、CPE の病態を評価する際に運動負荷は有用であると考えられる。

今回、我々は CPE を対象として、日常生活程度の軽労作を仮定した 6 分間の上肢挙上屈伸運動を行い、運動前と運動時での肺循環動態を検討したので報告する。また、肺循環系に関わる液性因子としての心房性ナトリウム利尿ペプチド（以下 Atrial natriuretic peptide: ANP）を運動前および運動時に測定し、肺血行動態およびガス交換との関連についても検討した。

対象と方法

臨床的に安定している CPE 群 12 例および対照群 9 例を対象とした。CPE の診断は病歴、理学所見、肺機能検査、胸部 X 線写真および胸部 CT 検査により行った。高血圧、狭心症などの心疾患および他のびまん性呼吸器疾患例は対象から除外した。対照群は肺癌などの限局性肺疾患で、肺循環動態の評価や血管造影が必要と判断した症例である。右心不全や感染のない症状が安定した時期において室内気吸入下、安静仰臥位にて 7 F Swan-Ganz カテーテルを肺動脈に留置して肺動脈圧を測定した。肺動脈および大腿動脈より採血し、血液ガス分析を行った。また、肺動脈血で血漿 ANP 濃度を測定した。ANP はモノクロナール抗体を用いたイムノラジオメトリックアッセイ（IRMA 法）によって測定した。心拍出量（CO）は熱希釈法にて 3 回測定し、その平均値を用いた。安静時の肺循環諸量を測定後、滑車を介し両上肢に各々 1 Kg ずつの砂嚢を加重し、6 分間の上肢の挙上屈伸による運動負荷を施行した。運動負荷終了直前の 1 分間で再び肺循環諸量の測定および血液ガス分析を行った。安静時および運動負荷時の呼気ガス分析はチェストエムアイ社製 AY 500 T を用いて測定した。酸素消

費量 ($\dot{V}O_2$), 炭酸ガス産生量 ($\dot{V}CO_2$), 分時換気量 ($\dot{V}E$) などの換気力学的諸量は各々 30 秒間の平均値として算出した。心拍数は心電図モニターにより算出し, 波形も記録した。すべての検査は被検者に検査の主旨を説明し, 被検者の了解のもとに行った。

なお, 心係数 (CI) は CO を体表面積で除して, 全肺

血管抵抗 (TPR, $\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^5 \cdot \text{m}^2$) は, 平均肺動脈圧 (以下 mPAP, mmHg) を CO で除して算出した。また, mPAP, ANP および $P\bar{V}O_2$ の変化量は運動時と安静時の差を安静時の値で除したものとした。

測定値はすべて平均値 \pm SD で表示し, 統計学的分析には unpaired および paired Student's test を用い, 危険率 5% 以下を有意とした。

成 績

1. 平均年齢は CPE 群 62.5 ± 8.3 歳, 対照群 60.0 ± 6.9 歳で年齢に有意差はなく, 両群とも全例男性であり, 身体計測値にも有意差はなかった。呼吸機能検査では CPE 群で %VC $88.7 \pm 20.4\%$, FEV_{1.0} 1.43 ± 0.72 ml, EFV_{1.0}% $48.7 \pm 14.1\%$ と閉塞性換気障害を呈していた。対照群では呼吸機能検査に異常を認めなかった。動脈血液ガス分析では CPE 群で PaO₂ は 72.6 ± 7.7 Torr と軽度の低下を示し, 対照群に比較し有意に低下していた (Table 1)。

2. 運動時の呼気ガス分析の成績を Table 2 に示す。運動負荷により, CPE 群および対照群の酸素消費量および炭酸ガス産生量は, 安静時の約 2 倍に増加していたが, 両群間に有意の差は認めなかった。また, 重症の CPE

Table 1 Subject Characteristics

	CPE (n = 12)	Control (n = 9)
Age (yr)	62.5 \pm 8.3	60.0 \pm 6.9
Hight (cm)	162 \pm 8	160 \pm 8
Weight (kg)	57 \pm 10	60 \pm 10
VC (L)	2.98 \pm 0.75*	3.42 \pm 0.65
%VC (%)	88.7 \pm 20.4*	102.5 \pm 7.5
FEV _{1.0} (L)	1.43 \pm 0.72**	2.72 \pm 0.60
FEV _{1.0} % (%)	48.7 \pm 14.1**	82.9 \pm 4.6
%DLCO/VA (%)	55.7 \pm 14.9**	103.9 \pm 26.2
pH	7.42 \pm 0.02	7.40 \pm 0.03
PaCO ₂ (Torr)	40.9 \pm 3.4	41.6 \pm 2.1
PaO ₂ (Torr)	72.6 \pm 7.7**	87.5 \pm 8.0

Data shown are mean values \pm SD.

* p < 0.05, ** p < 0.01 vs Control.

Table 2 Results of Expired Gas Analysis

	CPE (n = 12)		Control (n = 9)	
	REST	Exercise	REST	Exercise
$\dot{V}O_2$ (·)	5.4 \pm 1.1	9.9 \pm 2.3	4.6 \pm 0.8	7.7 \pm 1.6
$\dot{V}CO_2$ (·)	3.5 \pm 0.8	6.8 \pm 1.7	3.5 \pm 0.7	6.2 \pm 1.7
V _T (ml)	534 \pm 147	728 \pm 178	520 \pm 112	731 \pm 140
f (/min)	20 \pm 5	24 \pm 6	19 \pm 4	20 \pm 6
$\dot{V}E$ (L/min)	10.2 \pm 2.0	17.1 \pm 3.1	9.4 \pm 0.8	14.2 \pm 3.0
O ₂ -pulse (°)	4.0 \pm 0.8	6.7 \pm 1.3	4.3 \pm 0.6	6.4 \pm 1.3

Data shown are mean values \pm SD. (·), ml/min/kg; (°), ml/min/bpm.

Table 3 Pulmonary Hemodynamics, Blood Gases and ANP During Exercise Test

	CPE (n = 12)		Control (n = 9)	
	REST	Exercise	REST	Exercise
HR (bpm)	72 \pm 13	95 \pm 17**	69 \pm 14	87 \pm 16**
mPAP (mmHg)	18.3 \pm 4.2	25.5 \pm 5.7**	14.6 \pm 2.0	15.2 \pm 2.4
CI (·)	3.2 \pm 0.6	4.6 \pm 1.0**	3.3 \pm 0.7	4.6 \pm 1.1**
PVR (··)	192 \pm 49#	275 \pm 64**	129 \pm 24	102 \pm 16**
$P\bar{V}O_2$ (Torr)	37.6 \pm 2.1	32.6 \pm 1.7**	39.0 \pm 4.5	34.9 \pm 3.1**
PaCO ₂ (Torr)	38.5 \pm 3.5	39.3 \pm 3.7	39.1 \pm 3.2	39.5 \pm 2.4
PaO ₂ (Torr)	72.0 \pm 7.3##	70.2 \pm 8.8##	85.9 \pm 9.3	89.1 \pm 7.1
ANP (pg/ml)	27.7 \pm 13.7	36.6 \pm 15.6**	22.1 \pm 10.8	23.2 \pm 13.5

Data shown are mean values \pm SD. (·), l/min/m²; (··), $\text{dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$.

** p < 0.01 REST vs Exercise respectively.

p < 0.05, ## p < 0.01 control vs CPE.

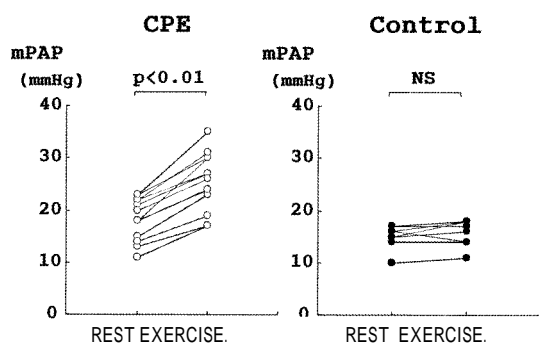


Fig. 1 Changes in mean pulmonary arterial pressure (mPAP) at rest and during exercise in CPE and control subjects.

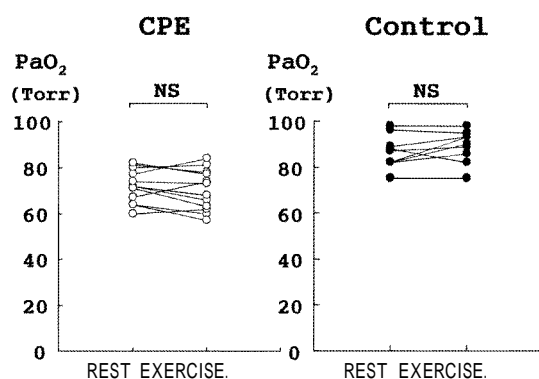


Fig. 2 Changes in arterial oxygen tension (PaO₂) at rest and during exercise in CPE and control subjects.

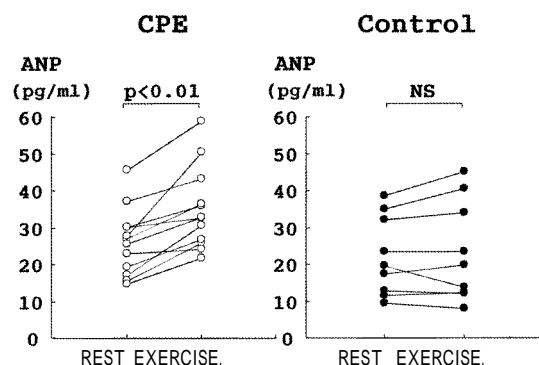


Fig. 3 Changes in atrial natriuretic peptide (ANP) at rest and during exercise in CPE and control subjects.

症例においても6分間の上肢挙上屈伸運動は、比較的容易に行うことができた。

3. 運動負荷時の肺循環動態、動脈血液ガス分析およびANPの変化をTable 3に示す。心拍数および心係数は運動負荷時に両群とも有意に増加した。mPAPはCPE群で安静時の 18.3 ± 4.2 から運動時では 25.5 ± 5.7 mmHgと有意に上昇したが、対照群で変化は見られなかった。Fig. 1にCPE群12例の各々の変化を示したが全例で上

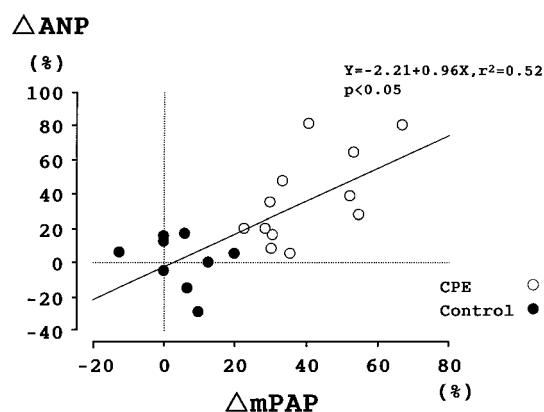


Fig. 4 Relationship between change in mean pulmonary arterial pressure (Δ mPAP) and change in mixed venous atrial natriuretic peptide (Δ ANP). Δ mPAP = (mPAP during exercise - mPAP at rest) / mPAP at rest. Δ ANP = (ANP during exercise - ANP at rest) / ANP at rest.

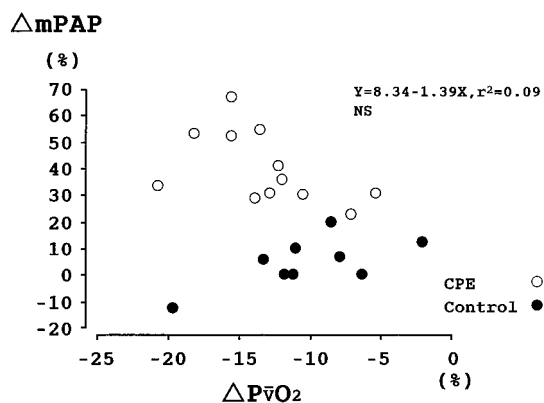


Fig. 5 Relationship between change in mixed venous oxygen tension (Δ P \bar{v} O₂) and change in mean pulmonary arterial pressure (Δ mPAP). Δ P \bar{v} O₂ = (P \bar{v} O₂ during exercise - P \bar{v} O₂ at rest) / P \bar{v} O₂ at rest.

昇していた。また、全肺血管抵抗はCPE群で 192 ± 49 から 275 ± 64 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵ \cdot m²と増加し、対照群では 129 ± 24 から 102 ± 16 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵ \cdot m²と有意に低下していた。動脈血液ガス分析では両群とも運動前と運動時では有意な変化は認められなかった(Fig. 2)。ANPはCPE群で運動負荷により 27.7 ± 13.7 から 36.6 ± 15.6 pg/mlと有意に増加したが、対照群に変化は見られなかった(Fig. 3)。表には示していないが、体血圧に関しては両群とも運動に伴い有意に上昇したが、両群間で差は認めなかった。

4. mPAPおよび混合静脈血酸素分圧(P \bar{v} O₂)とANPの変化量の関係を示す。mPAP変化量とANP変化量の関係では有意な正の相関が見られ、mPAP変化量の増加とともにANP変化量が増加していた(Fig. 4)。mPAP

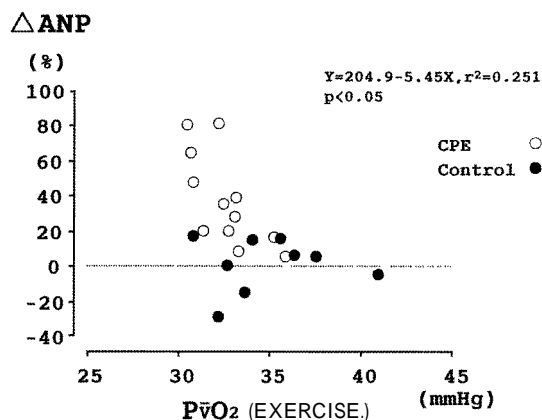


Fig. 6 Relationship between mixed venous oxygen tension during exercise and change in mixed venous atrial natriuretic peptide (ANP).

変化量と $P\bar{v}O_2$ 変化量の間には有意な相関を認めなかった (Fig. 5). また, 運動時の $P\bar{v}O_2$ と ANP 変化量は有意な負の相関が認められた (Fig. 6). 両者の関係は下に凸な放物線を描いており, 運動時の $P\bar{v}O_2$ が 35 Torr 以下では ANP が高値を示した.

考 察

CPE では安静時の肺高血圧を認めない場合でも, 潜在的肺高血圧が存在していることが知られている. また, 運動時には安静時に見られない低酸素血症 (運動誘発性低酸素血症: EIH) を認めることがある²⁾. EIH の要因として \dot{V}_A/\dot{Q} 比の不均衡による venous admixture の効果に加え, 肺循環障害による心拍出量の増加制限による $P\bar{v}O_2$ の低下の関与が挙げられる³⁾. しかし, 多くの CPE 患者でも日常労作時程度の運動負荷で EIH は認めない. 今回の検討では, 上肢屈伸運動という日常生活労作に相当するような軽労作による負荷での肺循環動態の変動について検討した. 負荷量としては多くの症例で安静時 $\dot{V}O_2$ の約 2 倍程度である. 運動時の酸素消費量としては平均 9.9 ± 2.3 ml/min/Kg であり, 机に向かい軽い作業をしている程度である. 今回の検討では CPE 群および対照群とも, 運動による血液ガスの変化は認めていない. 対照群では運動による肺動脈圧や肺血管抵抗の上昇は見られないが, CPE 群では肺動脈圧および肺血管抵抗は運動に伴い有意に増加した. 慢性閉塞性肺疾患における肺高血圧の発生機序として低酸素性肺血管収縮 (HPV) と肺血管床の器質的狭小化が挙げられる⁴⁾. 一般に主たる要因は HPV と考えられているが, 今回の成績では運動中の低酸素血症の出現はなく, 肺血管床の減少に伴い recruitment および distention の代償機構が障害されたことや運動に伴い増加する呼吸運動のための肺

胞の伸展, 変形による血管抵抗の増大が本例の肺高血圧出現の大きな要因と考えられる. また, $P\bar{v}O_2$ は運動時に有意に低下しており, HPV を引き起こした可能性も考えられた.

今回の CPE 群 12 例で安静時に mPAP が 20 mmHg 以上の肺高血圧を認めたのが 5 例で, 他の 4 例は運動により mPAP が 20 mmHg を超えた. 今回呼吸機能上, 軽症から中等症の CPE 症例を対象としたが, 安静時に肺高血圧が認めない例でも, 基礎的な日常生活レベルですでに肺高血圧の出現があり, 常に右心負荷を反復して起こしているといえる. 重症な CPE 患者でも仰臥位での上肢屈伸上運動は比較的容易に施行可能であり, 上肢屈伸上運動自体が, CPE 患者で呼吸に際し動員される腹筋などの運動には影響が少ないため本負荷法を選択した.

心房から分泌され平滑筋弛緩作用や水ナトリウム利尿作用を有する ANP は左心不全時に増加することが報告され⁵⁾臨床応用もされている. しかし, 慢性呼吸不全や肺性心での ANP の動態や意義についての報告は少ない^{6,7)}. 1990 年に Adnot ら⁸⁾は慢性肺疾患患者では血漿 ANP 濃度が上昇していることを報告している. 一般に ANP は左心房だけでなく右心房からも分泌されている. 今回の ANP の測定は混合静脈血で採血したが, 混合静脈血, 動脈血, 静脈血間では差があるといわれており, 混合静脈血が最も高い値を示したと報告されている⁹⁾. ANP 分泌の機序としては, 心筋の stretch¹⁰⁾, 心拍数¹¹⁾, 低酸素¹²⁾などの種々の刺激が報告されている. しかし, 直接の刺激因子として圧負荷による心筋の stretch が最も重要な因子と考えられている¹³⁾. ANP と肺循環動態との関係では, 肺動脈圧の上昇に伴い混合静脈血あるいは動脈血で ANP の分泌の増加を認めている^{9,14)}. 久保ら⁶⁾も慢性呼吸不全患者の急性増悪期に ANP が上昇することを報告しているが, その機序として HPV を原因とする肺動脈圧上昇による右心房の伸展刺激のためと考察している. 今回の成績では CPE 群の ANP は対照群と比較して, 安静時に差はないが, 運動時は有意に高値を示していた. しかも運動時の ANP は mPAP の増加に比例して増加していた. 他の因子 (肺血管抵抗, 心拍数) と ANP の関連は認めなかったため, 我々の検討でも, 圧負荷に伴う右心房の伸展刺激により ANP が分泌された可能性が高い. さらに, 運動時の ANP 分泌の程度は運動時の $P\bar{v}O_2$ に反比例しており, いわゆる critical level といわれている 35 Torr 以下で運動時の ANP 分泌は著明に亢進していた. 運動時の $P\bar{v}O_2$ と mPAP との相関は認めず, $P\bar{v}O_2$ が ANP の分泌に直接作用したかもしれない. 運動により PaO_2 に変化はないが $P\bar{v}O_2$ は有意に低下しており, 肺動脈圧の上昇による機械的因子

に加え、 $P\bar{v}O_2$ の低下という体液性の因子が ANP 分泌に関与している可能性が考えられる。

最近では、心不全患者において末梢静脈血からの採血により ANP を測定し、心負荷の程度を評価する指標として用いられている¹⁵⁾。CPE 患者においても運動負荷時に ANP を測定することで、非侵襲的に肺循環障害すなわち潜在的肺高血圧を知ることができると考えられる。慢性閉塞性肺疾患の予後は $P\bar{v}O_2$ の低下しているものほど悪いという川上ら¹⁶⁾の報告もあり、運動時の ANP の測定は、間接的に慢性閉塞性肺疾患の予後を知る指標の一つとなる可能性が示唆された。

結 語

CPE における軽労作時での肺高血圧の機序は、HPV より肺血管床の狭小化の方が主因と考えられた。また、CPE では労作時に ANP の分泌が亢進しており、肺動脈圧上昇に伴う機械的伸展に加え、 $P\bar{v}O_2$ が刺激因子と考えられた。したがって、運動時の ANP の増加は慢性肺疾患の予後を推定する指標となるかもしれない。

文 献

- 1) 飛田 渉, 田口 治, 長南達也, 他: 換気障害と循環不全. 日胸疾会誌 1989; 27: 143 148.
- 2) Jones NJ: Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic airway obstruction. Clin Sci 1966; 31: 39 50.
- 3) 藤本繁夫, 田中繁宏, 藤井達夫, 他: 運動時低酸素血症の機序と臨床的意義. 呼吸 1996; 15: 1125 1131.
- 4) Ferrer MI: Cor pulmonale (pulmonary heart disease): Present day status. Am Heart J 1975; 89: 657 664.
- 5) Burnett J CJr, Kao PC, Hu DC, et al: Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. Science 1986; 231: 1145 1147.
- 6) 久保 進, 村野至孝, 峰 豊, 他: 慢性呼吸不全における心房性ナトリウム利尿ペプチドの意義. 日胸疾会誌 1987; 25: 843 848.
- 7) Adnot S, Chabrier PE, Andrivet P, et al: Atrial natriuretic peptide concentrations and pulmonary

hemodynamics in patients with pulmonary artery hypertension. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 951 956.

- 8) Adnot S, Andrivet P, Chabrier PE, et al: Plasma levels of atrial natriuretic factor. Renin activity, and aldosterone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1178 1184.
- 9) 平賀俊尚: 慢性肺疾患における心房性ナトリウム利尿ペプチドの動態と治療における意義. 北海道医学雑誌 1991; 66: 201 214.
- 10) Goetz KL, Wang BC, Geer PG, et al: Atrial stretch increases sodium excretion independently of release of atrial peptides. Am J Physiol 1986; 250: R 946 R 950.
- 11) Schiebinger RJ, Linden J: Effect of atrial contraction frequency on atrial natriuretic peptide secretion. Am J Physiol 1986; 251: H 1095 H 1099.
- 12) Baertschi AJ, Adams JM, Sullivan MP: Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo. Am J Physiol 1988; 255: H 295 H 300.
- 13) Edwards BS, Zimmerman RS, Schwab TR, et al: Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. Circ Res 1988; 62: 191 195.
- 14) Kokubu T, Nagae A, Hiwada K, et al: Pulmonary arterial pressure and plasma concentration of natriuretic factor (ANF) in patients with heart disease. Jpn Heart J 1986; 27: 791 796.
- 15) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al: Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans-Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. J Clin Invest 1991; 87: 1402 1412.
- 16) Kawakami Y, Kishi F, Yamamoto H, et al: Relation of oxygen delivery, mixed venous oxygenation, and pulmonary hemodynamics to prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 1983; 308: 1045 1049.

Abstract

Changes in Atrial Natriuretic Peptide and Pulmonary Hemodynamics Induced by Exercise in Patients with Chronic Pulmonary Emphysema

Akinori Takeda, Hiroyuki Matsumoto, Toru Takahashi, Yasuhiro Yamazaki,
Kyoko Nakanishi, Yuka Fujita, Tadakatsu Tsuji, Toshiaki Fujikane,
Tetsuo Shimizu and Katsuyuki Tobise

Department of Internal Medicine, Dohoku National Hospital,
Hanasaki-chou 7, Asahikawa 070 0901, Japan

We studied the changes in pulmonary hemodynamics induced by arm-stretching exercise in 12 patients with chronic pulmonary emphysema (CPE) and 9 control subjects (Controls). Both patients and control subjects underwent right heart catheterization with inspired gas analysis at rest and during exercise for the 6 minute-exercise test. Mean pulmonary arterial pressure (mPAP) in patients with CPE significantly increased from 18.5 ± 3.9 mmHg at rest to 25.7 ± 5.1 mmHg during exercise without decreased oxygen tension of the arterial blood. Both mPAP and total pulmonary resistance increased in proportion to the increases in cardiac output. Mixed venous plasma atrial natriuretic peptide (ANP) was significantly elevated during exercise in patients with CPE, but did not in Controls. There were a significantly positive relationships between ANP and mPAP, and a significantly negative relationships between ANP and $P\bar{v}O_2$ during exercise. These results suggest that pulmonary hypertension during light exercise in cases of CPE may be caused by deterioration of the pulmonary capillary bed, and that ANP may be a useful indicator for evaluating pulmonary hypertension in patients with CPE.