

# 慢性閉塞性肺疾患患者の運動制限に 及ぼす呼吸性因子の検討

新潟大学医学部第二内科学教室（主任：荒川正昭教授）

幸 村 克 喜

A Study of Respiratory Factor Influencing  
Exercise Limitation in Chronic Pulmonary  
Disease Patients

Katsuki KOHMURA

*Department of Medicine (II)*  
*Niigata University School of Medicine*  
(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)

To clarify the cause of dyspnea on exercise, 29 COPD patients were studied by stepwise incremental exercise test by ergometer.

The main cause of exercise limitation was ventilatory limitation.  $\dot{V}O_2$  max correlated with  $FEV_{1.0}$ , % RV, RV/TLC, SGaw,  $\dot{V}E_{max}$  and  $\Delta PaCO_2$ . Therefore, the ventilatory limitation seems to be to (1) decreased ventilatory capacity caused by intrinsic airway obstruction, extrinsic dynamic compression of airway and respiratory muscle fatigue, and (2) increased ventilatory requirement caused by low DLco and high  $O_2$  equivalent.

Concerning to circulating factors, COPD patients showed low DLco, low  $O_2$  pulse and rapid increase of hight of  $P_{II}$  on ECG. I think that low DLco and low  $O_2$  pulse indicate low cardiac output and rapid increase of hight of  $P_{II}$  indicate the elenation of pulmonary resistance. Therefore, circulating factors also seem to be one of the limiting factors.

In conclusion, the main cause of exercise limitation on COPD patients was ventilatory limitation, but circulating factors also seemed to be related to exercise limitation. And the decrease of  $PaO_2$  by exercise correlated with DLco at rest, especially in CPE patients, it should be considered in case of introduce of home oxygen therapy.

---

Key words: COPD, Exercise limitation, Ventilatory limitation, Circulating factors

慢性閉塞性肺疾患, 運動制限, 換気制限, 循環系因子

---

Reprint requests to: Katsuki KOHMURA,  
Department of Internal Medicine, Niigata  
Prefectural Tsugawa Hospital,  
Tsugawa, Niigata 959-44, JAPAN.

別刷請求先:

〒959-44 新潟県東蒲原郡津川町津川 200  
県立津川病院内科 幸村克喜

## I. 緒 言

高令者社会の到来と共に、老人の慢性疾患が問題となってきたが、近代産業の急速な発達、自動車の増加などによる大気汚染も加わって、呼吸器系慢性疾患、特に慢性閉塞性肺疾患 chronic obstructive pulmonary disease (COPD) の増加は著しく、その対策が検討されている。特に、換気障害に起因する労作時の息切れ<sup>1)2)</sup>は、患者にとって深刻な問題であり、最終的には在宅酸素療法に導入される症例が多い。著者は、労作時息切れを訴える COPD 患者に運動負荷試験を行い、(1) 労作時息切れ、特に運動能を規定する要因は何か、(2) 在宅酸素療法の導入にあたり、労作の程度と  $\text{PaO}_2$  低下の関連を安静時の検査値から判断できるか否かについて、若干の検討を行ったので報告する。

## II. 対 象

当科外来に通院している、American Thoracic Society の定義に該当する COPD 患者のなかで、労作時息切れを訴えている29例を対象とした。その内訳は、男22例、女7例、年令28~80才、平均  $63.7 \pm 6.5$  才であった。対象症例の臨床診断は、病歴、症状、胸部レ線像、さらに安静時呼吸機能などより、慢性肺気腫 chronic pulmonary emphysema (CPE) 16例、びまん性汎細気管支炎 diffuse panbronchiolitis (DPB) 4例、慢性気管支炎 chronic bronchitis (CB) 2例、気管支拡張症 bronchiectasis (BE) 3例で、残りの4例は混合型の COPD と考えられた。また、対象を大きく CPE 群 (16例：平均年令  $68.3 \pm 6.5$  才) と気管支炎 (Br) 群 (9例：平均年令  $53.3 \pm 14.7$  才) の2群に分けて、各々の特徴を検討した。さらにコントロール群として、健常群 (volunteers) 10例 (男9例、女1例、年令25~32才、平均  $26.3 \pm 3.1$  才) と拘束性障害の代表である間質性肺炎 interstitial pneumonia (IP) 群7例 (男6例、女1例、年令53~72才、平均  $63.1 \pm 6.6$  才) を検討した。

## III. 方 法

### 1. 安静時呼吸機能

健常群を除いて、COPD 患者と IP 患者について、症状安定期に検査を行った。スパイロメトリーは 13.5 L Benedict-Roth 型 spirometer により、機能的残気量 functional residual capacity (FRC) は閉鎖式 He 希釈法で測定し、それを基にして総肺気量 total lung capacity (TLC) と残気量 residual volume (RV) を

算出した。肺拡散能 diffusing capacity は1回呼吸法で測定し (DLco)、そのガスは gaschromatography で分析した。そして、肺活量 vital capacity (VC) は Baldman ら、その他のパラメーターは Cotes の予測式から、標準値を算出し、%で表現した。フローボリュームは、Wedge 型 spirometer を用いて X-Y recorder に描記させ、最大呼吸流速 peak flow rate (PFR) を測定した。特異的気道コンダクタンス specific airway conductance (SGaw) は、圧型 body plethysmography を用いて測定した気道抵抗と FRC より算出し、また食道バルーンを用いて圧量曲線を求め、最大吸気位の食道内圧 maximal esophageal pressure ( $\text{Pes max}$ ) と静肺コンプライアンス static compliance (Cst) を算出した。

### 2. 運動負荷 (段階的漸増負荷) 試験

1の測定時から2週間以内に、Monark 社製 ergometer を用いて、心電図モニターや血圧監視しながら、1分ごとの段階的漸増負荷試験を行った。すなわち、サドル上で3分間の安静の後、1分ごとに 30 kpm 負荷を漸増し、自覚的に運動を継続できなかった時、血圧及び心拍数が最大予測値の85%に達した時、危険な不整脈の出現した時に、中止した。呼吸ガスは、J バルブ (死腔量 100 ml) を通して、Chest 社製肺機能測定器 RS-1100 より1分ごとに分析し、また AIC 社製  $\text{CO}_2$  analyzer RAS-41 により呼気終末  $\text{CO}_2$  濃度を測定した。血液ガスは、左橈骨動脈に留置したテフロン針より2分ごとに採血して、真興交易社製 acid base laboratory ABL 3 を用いて分析し、残りの血液からベーリンガーキットを用いた吸光度法により乳酸を測定した。

### 3. 最大分時換気量 maximal voluntary ventilation (MVV)

運動負荷試験後、充分休息をおいて、13.5 L Benedict-Roth 型 spirometer を用いて、12秒間の最大換気を行い、5倍算して1分あたりの量とした。

### 4. 最大吸気呼吸筋力 maximal inspiratory and expiratory pressure ( $\text{P}_i \text{ max}$ , $\text{P}_e \text{ max}$ )

Black 及び Hyatt の方法<sup>3)</sup>と同じ様に、直径 2 mm、長さ 15 mm の leak を作り、FRC より最大吸気、呼気口腔内圧を圧 transducer で測定した。

## IV. 結 果

### 1. 運動負荷試験

表 1 は、COPD 群全例、IP 群と健常群について、安静時の呼吸機能の各パラメーターと血液ガス分析値、

**Table 1** Parameters of respiratory function or resting and exertion in COPD and IP patients and Healthy controls.

	Subjects	CO•PD (n=29)	CPE (n=16)	Br (n=9)	IP (n=7)	Healthy controls (n=10)
Respiratory Function Parameters	Age	63.7±12.0	68.3±6.5*	53.3±14.7*	763.1±6.6	26.3±6.6
	%VC	91.0±21.9	94.0±18.7	83.4±23.8	90.2±17.4	
	FEV <sub>1.0</sub> (L)	1.33±0.71	1.17±0.63	1.50±0.90	2.37±0.63	
	FEV <sub>1.0</sub> %	46.1±14.4	39.0±12.1	55.4±13.5		
	%TLC	114.3±14.4	120.3±12.0*	103.1±13.4*	79.7±13.9	
	RV/TLC (%)	51.1±7.2	52.6±6.4	50.0±8.8	32.8±7.0	
	%DLco	71.0±25.7	57.2±21.6*	88.1±22.4*	56.8±10.3	
	DLco/V <sub>A</sub> (ml/mmHg)	4.08±1.73	2.89±0.89**	5.68±1.38**	3.87±0.93	
	PFR (L/sec)	3.79±1.95	3.26±1.58	4.35±2.45	6.85±0.77	
	Cst (L/cmH <sub>2</sub> O)	0.305±0.128	0.369±0.098	0.153±0.039	0.113±0.061	
	SGaw (L/cmH <sub>2</sub> O•sec)	0.060±0.035	0.052±0.028	0.083±0.036		
	PaO <sub>2</sub> rest (torr)	82.7±13.8	84.1±13.0	80.1±17.4	92.2±12.6	100.1±7.2
	PaCO <sub>2</sub> rest (torr)	40.4±4.1	39.7±3.6	40.9±4.3	35.2±3.1	36.8±2.8
Data of Maximal Exercise	$\dot{V}O_2$ max/kg (ml/kg)	27.4±12.7	23.0±10.9	35.0±14.9	18.6±5.6	59.9±10.1
	$\dot{V}_E$ max (L/min)	37.7±13.2	34.2±12.4	42.5±16.1	52.5±16.6	73.1±9.1
	HR max (/mn)	126.9±22.1	121.4±20.5	139.4±21.8	125.1±20.0	160.5±15.4
	O <sub>2</sub> pulse max (ml)	11.1±4.4	9.7±4.9	12.3±4.5	9.2±2.2	22.1±2.3
	$\Delta PaO_2$ (torr)	12.4±10.3	17.7±9.6*	6.2±7.4	22.9±8.5	1.1±9.0
	$\Delta PaCO_2$ (torr)	3.9±3.3	4.6±4.3	3.9±3.4	1.3±3.3	0.1±4.2
	$\Delta AaDO_2$ (torr)	14.7±8.84	17.1±8.0	11.7±7.3	25.5±7.9	13.6±5.0
	$\Delta V_D/V_T$	0.14±0.09	0.12±0.09	0.18±0.10	0.08±0.06	
	P <sub>I</sub> max (cmH <sub>2</sub> O)	41.1±13.3				87.3±23.4
	P <sub>E</sub> max (cmH <sub>2</sub> O)	33.2±16.1				108.0±28.8

\* CPE vs Br p&lt;0.05

\*\* CPE vs Br p&lt;0.01

最大運動負荷時の各パラメーター、血液ガス分析値、AaDO<sub>2</sub>、V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>の安静時と運動時の差を、それぞれ平均値で示した。

CPE群とBr群の呼吸機能パラメーターをみると、TLCの予測値に対する割合(%TLC)は、各120.3±12.0と103.1±13.4%、DLcoの予測値に対する割合(%DLco)は、各57.2±21.6と88.1±22.4%、DLcoの肺胞換気量に対する値(DLco/V<sub>A</sub>)は、2.89±0.98と5.68±1.38 ml/mmHgで、両群間に有意差がみられた。

運動中断の理由をみると、循環系の安全域を越えたため、検者が中止させた症例は8例であったが、その中止理由は、血圧上昇が1例、心拍数上昇が6例、心電図でST低下0.2mV以上が1例であった。呼吸困難を訴えて、自ら中止した症例は14例であったが、下肢疲労によるものが7例みられた。

COPD群全体の体重当たりの最大酸素摂取量 maximal O<sub>2</sub> consumption per minute ( $\dot{V}O_2$  max)は27.4±12.7 ml/kgで、健常群の59.9±10.0 ml/kgの半分以下であった。COPD群の中では、CPE群が23.0±10.9 ml/kgで、Br群の35.0±14.9 ml/kgに比べ、有意差はなかったが、低い傾向がみられた。またIP群も、18.6±5.6 ml/kgと低値を示したが、VCの予測値に対する割合(%VC)は、COPD群との間に差がなかった(IP群:90.2±17.4%、COPD群:91.0±21.9%)。

運動負荷時最大換気量 minute ventilation during maximum work ( $\dot{V}_E$  max)と最大換気能力の指標であるMVVとの関係を図1-aに示したが、COPD群は、健常群に比べて、最大運動負荷において換気も最大限に行っているといえる。また、 $\dot{V}_E$  maxと $\dot{V}O_2$  maxとの関係をみると(図1-b)、相関係数0.787と強い相

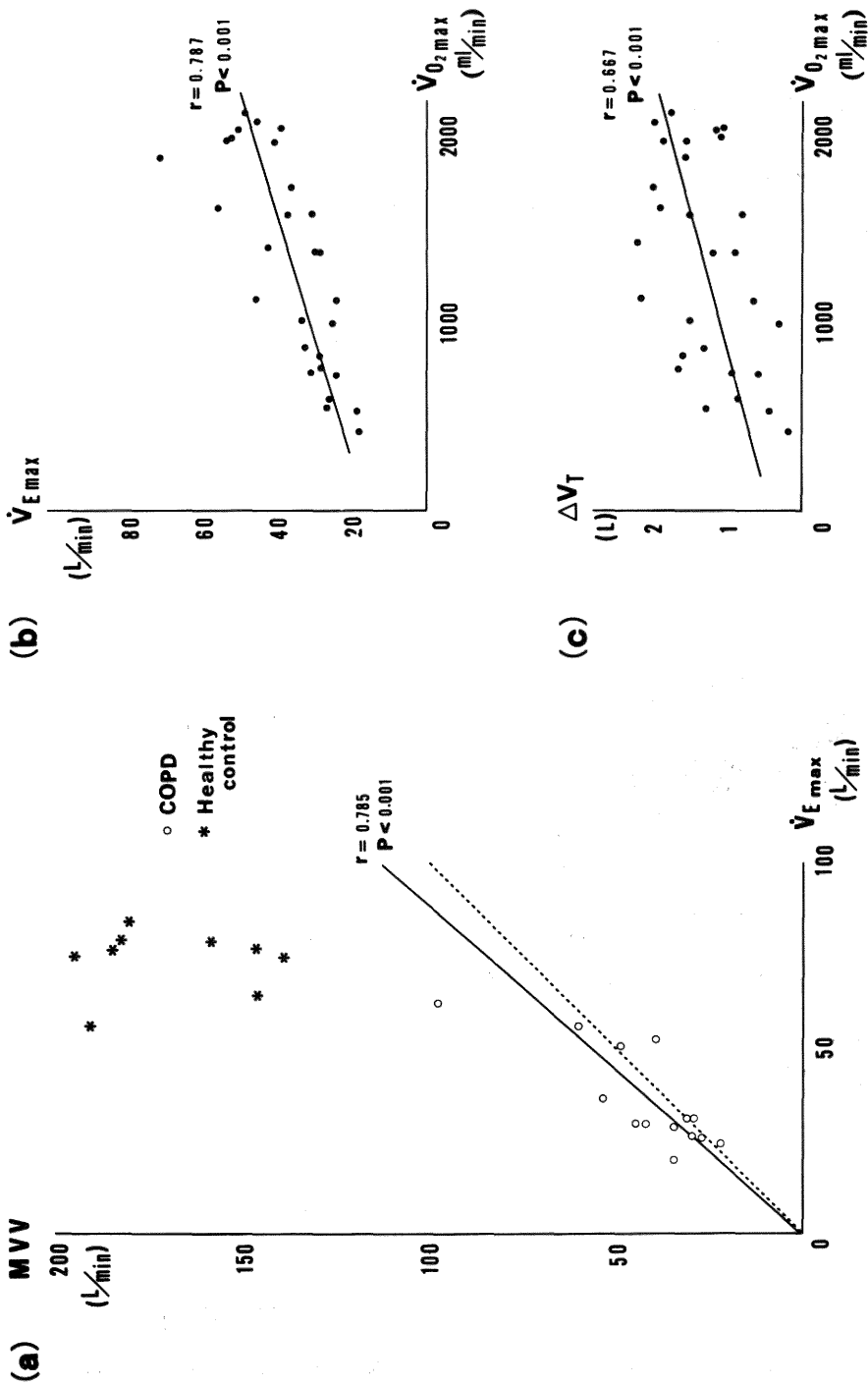


Fig. 1 Relationship between (a) MVV and  $\dot{V}_{E\max}$ , (b)  $\dot{V}_{E\max}$  and  $\dot{V}_{O_2\max}$ , and (c)  $\Delta V_T$  and  $\dot{V}_{O_2\max}$  in COPD.

関を示した ( $p < 0.01$ ). さらに, 図 1-c に  $\dot{V}_{O_2 \max}$  と一回換気量 tidal volume ( $V_T$ ) の関係を示したが,  $V_T$  を安静時に比べて増すことができる症例ほど, 高い運動能力をもっていた。

図 2-a は, 安静時, 運動の中間点, 最大負荷時における  $O_2$  当量 ( $\dot{V}_E/V_{O_2}$ ) を示したものである。漸次低下していく症例は, 明らかに換気制限が運動を中断させたと思われるが, この 6 例の換気パターンを図 2-b, c に示した。点線の 3 例に対し, 実線の 3 例は運動中断前に

$V_T$  が減少し, 呼吸数 ( $f$ ) が急激に増加して浅く速い呼吸となっていた。

次に, 循環系の最大心拍数 heart rate during maximal work (HR max) をみると, COPD 群全例では平均  $126.9 \pm 22.1/\text{min}$  で, 健常群の  $160.5 \pm 15.4/\text{min}$  より低かったが, IP 群 ( $125.1 \pm 20.0/\text{min}$ ) とほぼ同じであった (表 1)。病型別では, CPE 群は  $121.4 \pm 20.5/\text{min}$  で, 有意差はないが, Br 群 ( $139.4 \pm 21.8/\text{min}$ ) より低い傾向がみられた。

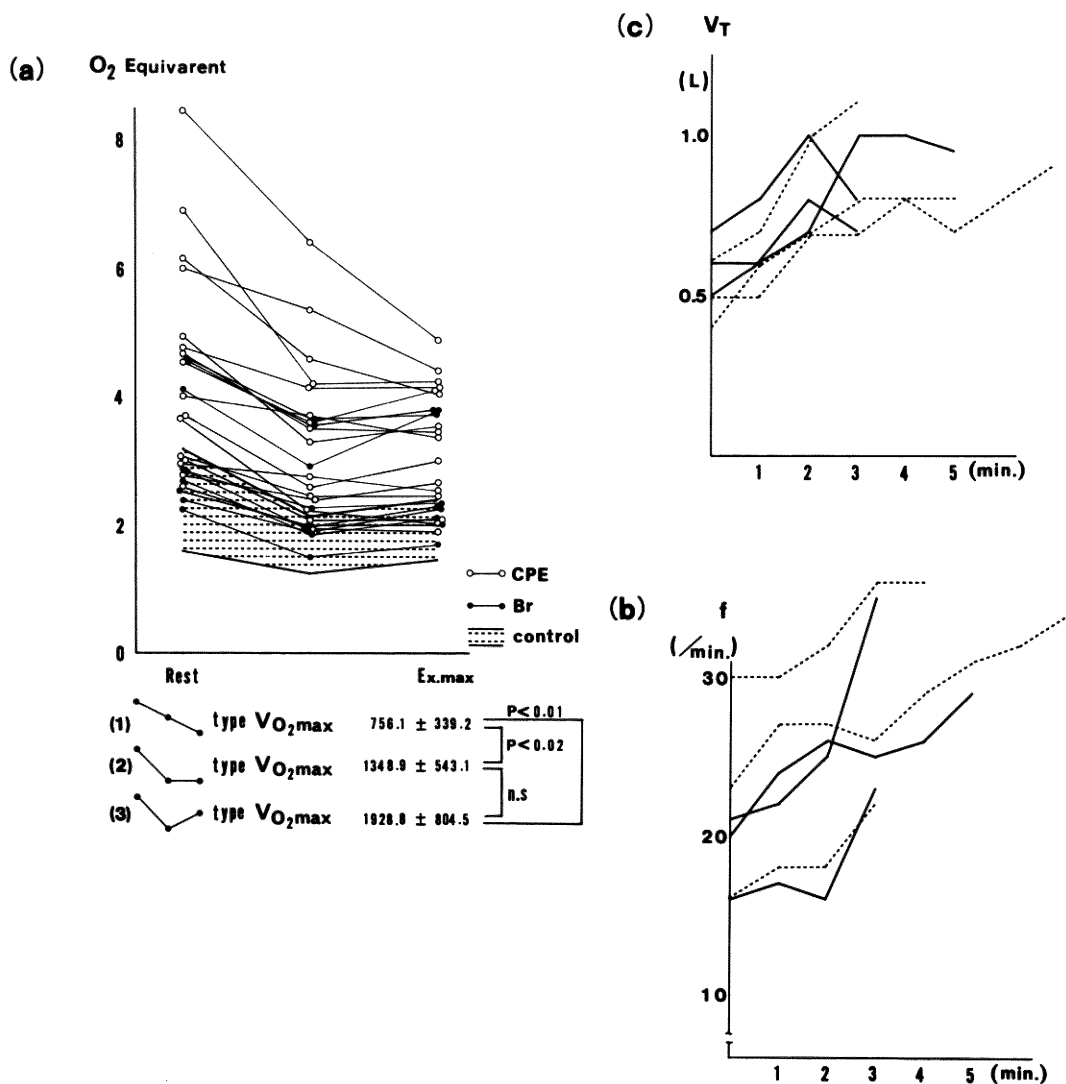
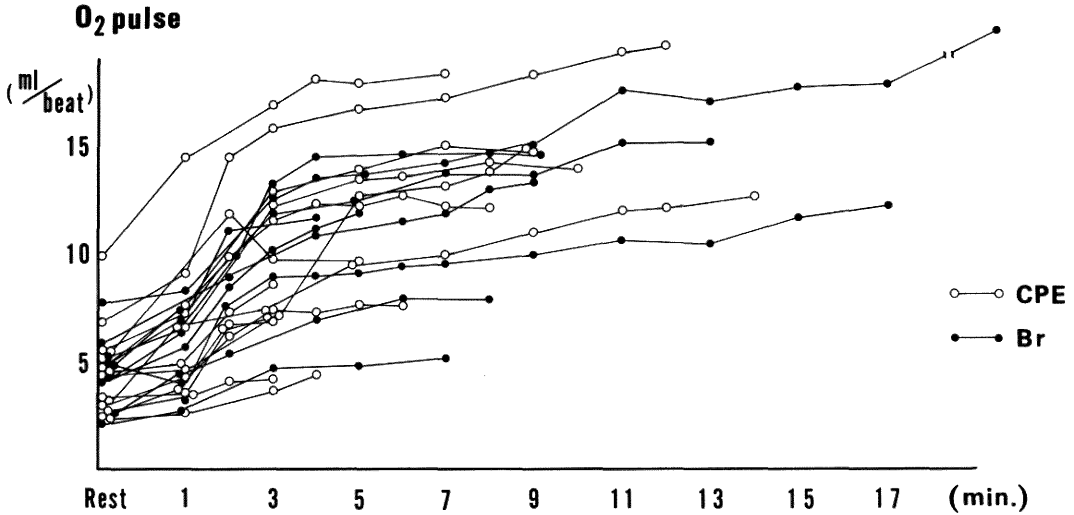


Fig. 2 (a)  $O_2$  equivalent at resting, middle of exercise and maximal exercise points in COPD patients and healthy controls. (b, c) Change of frequency ( $f$ ) and Tidal Volume ( $V_T$ ) or exercise in COPD patients.

Fig. 3 Time course of  $O_2$  pulse in COPD patients.

$\dot{V}O_2$  を HR で除した酸素脈  $O_2$  pulse は、1 回心拍出量と相関するといわれ<sup>4)</sup>、心機能を表現しているとみなされる。その最大運動負荷時の値  $O_2$  pulse max は、健常群  $22.1 \pm 2.3$  ml/min に対し、COPD 群全例が  $11.1 \pm 4.4$  ml/min、IP 群が  $9.2 \pm 2.2$  ml/min と、いずれも低値を示した。また、病型別では、CPE 群が  $9.7 \pm 4.2$  ml/min、Br 群が  $12.3 \pm 4.5$  ml/min であった。図 3 は、 $O_2$  pulse の経時的变化を示すが、CPE 群、Br 群とも、徐々に上昇していく症例と、急速に上昇した後平衡状態になる症例がみられた。

血液ガス分析において、 $\Delta PaO_2$  と  $\Delta PaCO_2$  は、安静時と最大運動負荷時の差を示す。 $\Delta PaO_2$  は、COPD 群全例は  $12.4 \pm 10.3$  torr で、健常群の  $1.1 \pm 9.0$  torr と比べ、有意に低下した。病型別では、CPE 群が  $17.7 \pm 9.6$  torr で、Br 群の  $6.2 \pm 7.4$  torr に比べ、有意に低下していた。また、IP 群は  $22.9 \pm 8.5$  torr で、COPD 群全例や CPE 群より、低下の程度が大であった。以上の  $PaO_2$  の経時的变化を図 4-a に示した。Br 群でも、 $PaO_2$  が漸次低下していく例が少数みられたが、CPE 群や IP 群では、ほとんどの例が低下傾向を示した。

図 5 には、安静時と最大運動負荷時の  $PaO_2$  の変化を示した。表 2 には、CPE 群と Br 群の  $\Delta PaO_2$  を示した。両者の 1 秒量には有意差がなかったが、(CPE 群  $1.17 \pm 0.63$  L, Br 群  $1.50 \pm 0.90$  L)  $\Delta PaO_2$  には有意差がみられた (CPE 群  $17.7 \pm 9.6$  torr, Br 群

Table 2 Difference of  $\Delta PaO_2$  between CPE and Bronchitis groups is shown.

	CPE	Br	
	(n=16)	(n=9)	
FEV <sub>1.0</sub> (L)	$1.17 \pm 0.63$	$1.50 \pm 0.90$	NS
$\Delta PaO_2$ (torr)	$17.7 \pm 9.6$	$6.2 \pm 7.4$	p<0.05
	(n=16)	(n=9)	
FEV <sub>1.0</sub> (L)	$0.98 \pm 0.16$	$0.96 \pm 0.20$	NS
$\Delta PaO_2$ (torr)	$13.6 \pm 7.9$	$7.4 \pm 7.2$	NS
$\Delta PaO_2 / \Delta \dot{V}O_2$	$2.50 \pm 2.36$	$0.80 \pm 0.96$	NS

$6.2 \pm 7.4$  torr)。また、1 秒量がほとんど同じである CPE 群 10 例と Br 群 6 例を描出して比較しても、有意差はなかったが CPE 群が大きい傾向がみられた (CPE 群  $13.6 \pm 7.9$  torr, Br 群  $7.4 \pm 7.2$  torr)。さらに、運動量の増加に対する  $PaO_2$  の低下を示す  $\Delta PaO_2 / \Delta \dot{V}O_2$  を検討しても、CPE 群 ( $2.50 \pm 2.36$  torr/L) の方が、Br 群 ( $0.80 \pm 0.96$  torr/L) より大きい傾向であった。

次に  $PaCO_2$  についてみると、COPD 群全例では、最大運動負荷時には、安静時 ( $40.4 \pm 4.1$  torr) より  $3.94 \pm 3.30$  torr 上昇した (表 1)。病型別では、CPE 群の上昇は  $4.6 \pm 4.3$  torr で、Br 群の上昇 ( $3.9 \pm 3.4$  torr) との間に有意差はなかった。図 4-b に、 $PaCO_2$  の経時的变化を示したが、COPD 群全例では、 $PaCO_2$  がほとんど変化しない例と、次第に蓄積されてゆく症例がみられたが、CPE 群と Br 群との間に、病型による差は

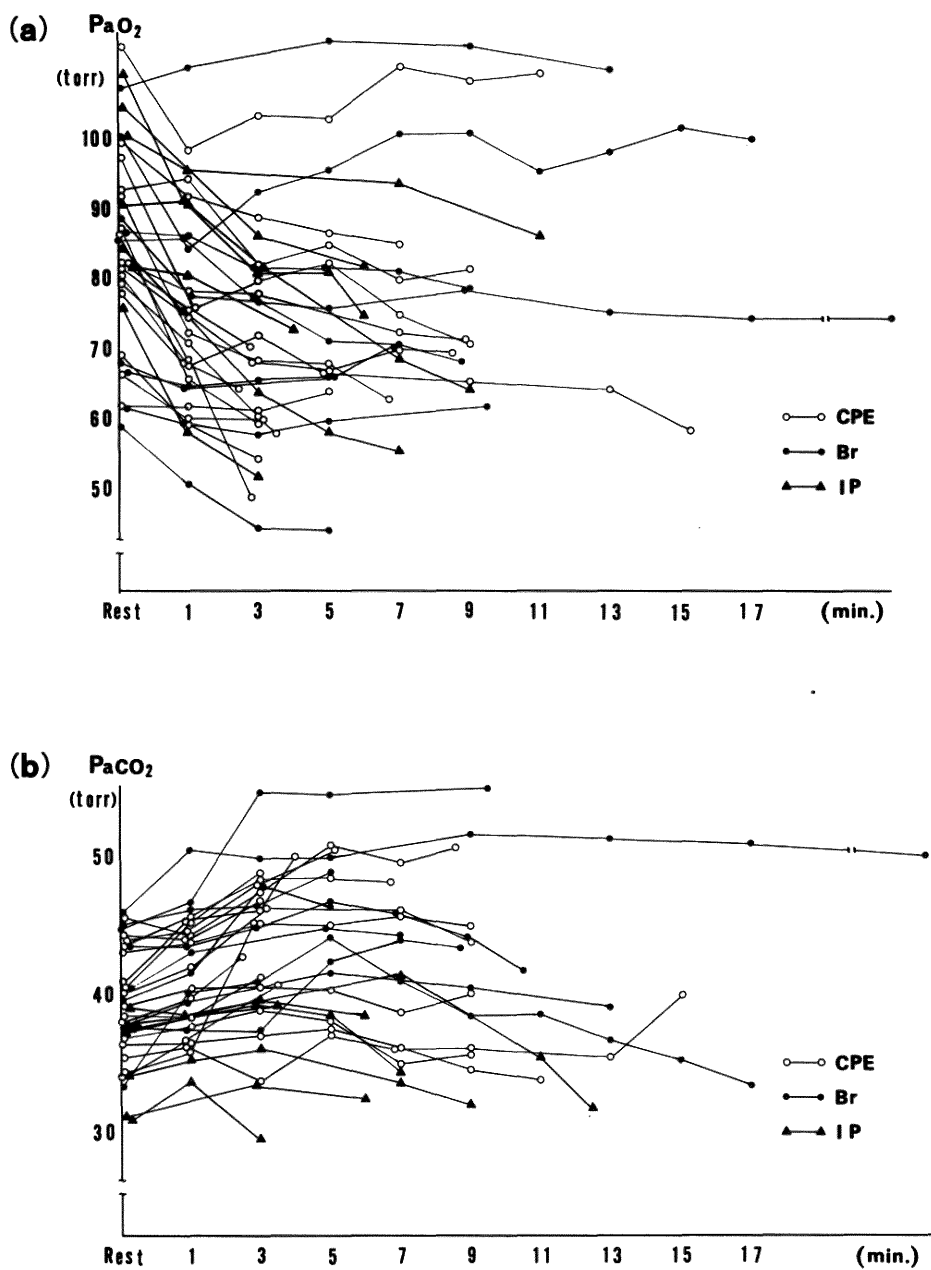


Fig. 4 Time course of (a)  $\text{PaO}_2$  and (b)  $\text{PaCO}_2$  in COPD and IP patients.

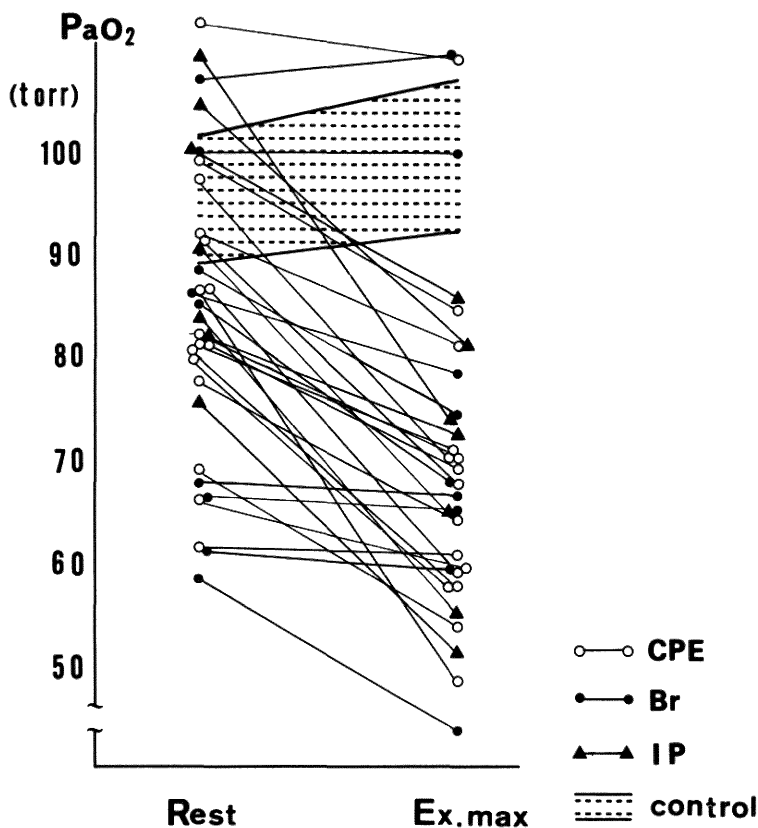


Fig. 5  $\text{PaO}_2$  Levels at resting and maximal exercise in COPD and IP patients and Healthy controls.

認められなかった。また、IP 群では、運動開始後  $\text{PaCO}_2$  は一時上昇したが、最大負荷に近づくにつれて、再び低下する傾向がみられた。

心電図の変化から運動負荷の影響を推測するため、ECG II 誘導の P 波の高さの変化 ( $\Delta P_{II}$ ) と  $\Delta \text{PaO}_2$  の相関を検討した (図 6-a)。COPD 群全例では、両者の間には全く相関がみられなかったが、CPE 群に限ると、 $\text{PaO}_2$  の低下する例ほど P 波の増高が大きい傾向が見られた。一方、運動を長く持続できる症例ほど、P 波が高くなる傾向がみられたが、少ない運動量で呼吸困難を訴えて中断した症例にも、P 波が急激に高くなる症例があった。そこで、 $\dot{V}_{O_2 \max}$  に対する P 波高の変化と  $O_2 \text{ pulse}$  との関係を検討した (図 6-b)。その結果、両者の間には  $r = -0.652$  ( $p < 0.001$ ) の強い負の相関が認められた。すなわち、P 波が急激に高くなる症例ほど、 $O_2 \text{ pulse max}$  の増加が少なかった。

## 2. $\dot{V}_{O_2 \max}$ (あるいは $\dot{V}_{O_2 \max}/\text{kg}$ ) と安静時検査値、 $\Delta \text{PaO}_2$ 、 $\Delta \text{PaCO}_2$ との関係

表 3 に、 $\dot{V}_{O_2 \max}$  と安静時の呼吸機能パラメーター、 $\Delta \text{PaO}_2$ 、 $\Delta \text{PaCO}_2$  とを比較した結果を示した。ただし、体重で補正してあるパラメーターについては、 $\dot{V}_{O_2 \max}/\text{kg}$  と比較した。その結果、 $\dot{V}_{O_2 \max}$  は一秒量 forced expiratory volume in one second ( $\text{FEV}_{1.0}$ )、 $\%RV$ 、 $RV/TLC$ 、 $SGaw$  といった閉塞性障害を示す指標との間に強い相関がみられ、また  $\%DLco$ 、 $DLco/V_A$  とも有意な相関が認められた。さらに、検討した症例が 12 例と少なかったが、 $P_1 \text{ max}$ 、 $P_E \text{ max}$  との間にも、強い相関がみられた。一方、運動負荷による  $\Delta \text{PaCO}_2$  や  $\dot{V}_E \text{ max}$  との間にも相関がみられたが、 $\Delta \text{PaCO}_2$  とは相関しなかった。

表 4 は、 $\Delta \text{PaO}_2$ 、 $\Delta \text{PaCO}_2$ 、さらに運動量の変化に対する  $\Delta \text{PaO}_2$  ( $\Delta \text{PaO}_2/\Delta \dot{V}_{O_2}$ ) と呼吸機能パラメーター



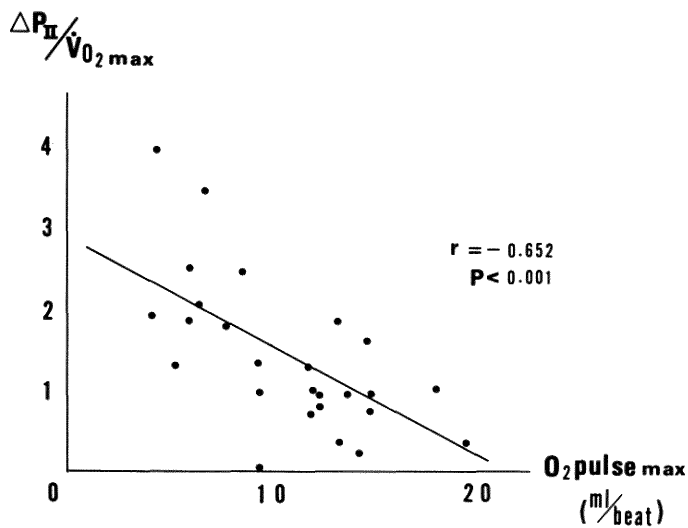
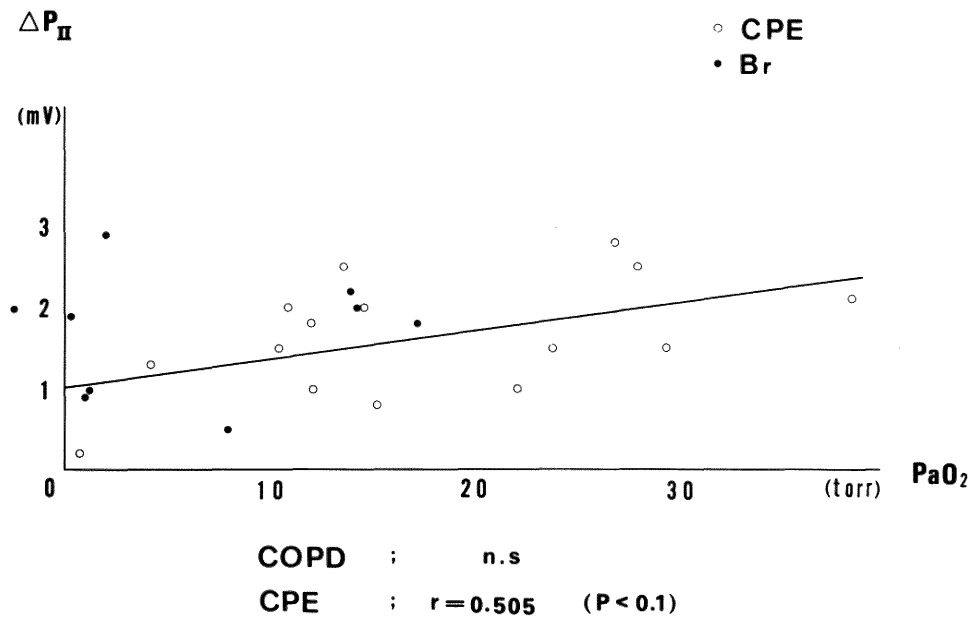


Fig. 6 Relationship between (a) P<sub>II</sub> high and PaO<sub>2</sub> at resting and (b)  $\Delta P_{II}/\dot{V}O_{2 \max}$  and O<sub>2</sub> pulse max on maximal exercise in COPD patients.

**Table 3** Correlation between  $\dot{V}O_2$  max or  $\dot{V}O_2$  max/kg and Respiratory Function or Blood Gas Analysis Parameters.

	$\dot{V}O_2$ max/kg	
%VC	n.s	
FEV <sub>1.0</sub> %	n.s	
%RV	r = -0.373	p < 0.05
RV/TLC	r = -0.498	p < 0.01
%DLco	r = 0.456	p < 0.02
SGaw	r = 0.464	p < 0.02
C <sub>SL</sub>	n.s	
	$\dot{V}O_2$ max	
FEV <sub>1.0</sub> %	r = 0.645	p < 0.001
PFR	n.s	
DLco/V <sub>A</sub>	r = 0.522	p < 0.01
PaO <sub>2</sub>	n.s	
PaCO <sub>2</sub>	n.s	
P <sub>I</sub> max	r = 0.757	p < 0.01
P <sub>E</sub> max	r = 0.729	p < 0.01
$\Delta PaO_2$	n.s	
$\Delta PaCO_2$	r = -0.442	p < 0.02
$\dot{V}_E$ max	r = 0.788	p < 0.001

との関係を示した。 $\Delta PaO_2$  は、%DLco とのみ有意な相関がみられた。また、安静時 PaO<sub>2</sub> が低いほど、 $\Delta PaO_2$  が有意に大きかった。これを、CPE 群と Br 群との間で比較したが、いずれも症例数が少なく、有意差はなかったが、CPE 群では、安静時 PaO<sub>2</sub> と  $\Delta PaO_2$  の間に負の相関傾向がみられた ( $r = -0.470$  p < 0.1)。 $\Delta PaO_2$  を運動量の変化を示す  $\Delta \dot{V}O_2$  で除した値 ( $\Delta PaO_2 / \Delta \dot{V}O_2$ ) については、%DLco, DLco/V<sub>A</sub> との間に、 $\Delta PaO_2$  より強い負の相関がみられた。また、O<sub>2</sub> pulse max とも強い負の相関が認められた。一方、 $\Delta PaCO_2$  は閉塞性障害を示す安静時呼吸機能パラメーター (FEV<sub>1.0</sub>, RV/TLC, SGaw) との間に、相関がみられた。

## V. 考 察

### 1. 労作時の息切れ、運動能を規定する要因

COPD 患者の運動制限については、最近我国でも活発な研究が行われているが、いずれもその主たる要因は換気機能の低下によることで一致している<sup>5)6)</sup>。今回の検討結果でも、表 3 に示したように、 $\dot{V}O_2$  max は FEV<sub>1.0</sub>, %RV, SGaw など、閉塞性障害に関係する指標や  $\dot{V}_E$  max と強い相関があり、換気の増加が十分えられないために

**Table 4** Correlation between  $\Delta PaO_2$ ,  $\Delta PaO_2 / \Delta \dot{V}O_2$  or  $\Delta PaCO_2$  and Respiratory Function or Blood Gas Analysis Parameters.

(a)

	$\Delta PaO_2$	
%VC	n.s	
FEV <sub>1.0</sub>	n.s	
RV/TLC	n.s	
%DLco	r = -0.382	p < 0.05
C <sub>ST</sub>	n.s	
SGaw	n.s	
PaO <sub>2</sub>	r = -0.502	p < 0.1
PaCO <sub>2</sub>	n.s	
O <sub>2</sub> pulse max	n.s	

(b)

	$\Delta PaO_2 / \Delta \dot{V}O_2$	
%DLco	r = -0.479	p < 0.01
DLco/V <sub>A</sub>	r = -0.433	p < 0.05
C <sub>ST</sub>	n.s	
O <sub>2</sub> pulse max	r = -0.628	p < 0.001
PaO <sub>2</sub>	r = -0.500	p < 0.01

(c)

	$\Delta PaCO_2$	
%VC	n.s	
FEV <sub>1.0</sub>	r = -0.556	p < 0.01
RV/TLC	r = -0.565	p < 0.01
SGaw	r = -0.594	p < 0.01
%DLco	n.s	
PaCO <sub>2</sub>	r = -0.651	p < 0.001

$\dot{V}O_2$  max が増加しないという結果であった。これには、COPD 患者の気道狭窄と Dynamic compression が関係している<sup>7)</sup>といわれる。また、 $\Delta PaCO_2$  が大きい程  $\dot{V}O_2$  max が小さく、即ち運動による要求換気の増加に実際の換気が追従できない、いわゆる換気容量の低下が換気制限の第 1 の要因と考えられる。

さらに、運動において V<sub>T</sub> を増加できる症例ほど  $\dot{V}O_2$  max は高く (図 1-c)、また、P<sub>I</sub> max, P<sub>E</sub> max といった呼吸筋力とも相関を示し (表 3)、肺の基本構造上機械的に不利な条件以外にも、換気 generator である呼吸筋の機能低下が、換気容量低下の一つの要因であると考えられる。呼吸筋機能には、trans diaphragmatic pressure (P<sub>di</sub>)<sup>8)</sup>, tension-time index (TT<sub>di</sub>)<sup>8)</sup>, 横隔膜筋電図などの客観的評価の他、臨床的に paradoxical

monement<sup>9)</sup> や rapid shallow breathing<sup>9)</sup>, respiratory alternans<sup>9)</sup> などが報告されている。図 2-b, C に示すように、臨床的には浅く速い呼吸が、呼吸筋疲労を表わしていると思われるが、TTdi を小さくして呼吸仕事量を減少するための自然の工夫ともいえる<sup>10)</sup>。

$\dot{V}_{O_2}$  max は拡散能とも相関を示したが、肺胞や血管床の破壊によって換気血流不均等（以下  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等）が強まり、低酸素や死腔拡大のため、同じ酸素を摂取するのに換気量が多く必要となることが換気制限の第2の要因と思われる。図 2-a において、 $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$  は健常群に比べて、3時点いずれも高値で、運動による  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等の改善も軽度であり、換気必要量の増大が示された。また、 $\dot{V}_E/\dot{V}_O$  の経過で、漸次低下していく症例（図 2-a 下の(1)）は、他の症例より平均  $\dot{V}_{O_2}$  max が有意に低く、図示していないが、乳酸最高値も 30 mg/dl 以下で、いわゆる Anaerobic threshold まで達しないで換気制限が出現したと考えられる。

COPD 患者の場合、循環系因子は直接運動制限因子とはならないとする報告が多いが<sup>11)12)</sup>、心拍数が予測最大値に近づき、心拍出量が頭打ちの状態は、循環系の限界の1つを表わすと考えられる。心拍数が予測最大値の85%以上に達したのは6例いたが、 $O_2$  pulse が平衡状態まで達して、かつ心拍数が増加した症例ほど、循環制限も加わっていると思われる。循環系因子の1つである血管系については、運動負荷によっても、肺血管抵抗が低下せず、肺動脈圧も高くなることが、循環制限の要因といわれている<sup>13)</sup> が、実証できなかった。

ところで、P波は、心電図上右房と左房の脱分極によって合成させたものであるが、通常Ⅱ誘導で振幅も、幅も最大となることが知られている。P波は、運動によって次第に波高が増大するが、これには交感神経の緊張亢進や心臓仕事量の増大などが関与しており、低酸素血症自体もP波高を増大させるといわれる<sup>14)</sup>。図 6-b で、運動量に対するP波高の増大 ( $\Delta P_{II}/\dot{V}_{O_2}$  max) の程度が大きい程、 $O_2$  pulse max が小さいことを示したが、P波高の増大が肺血管抵抗上昇による肺動脈圧上昇と関係していると考えれば、この肺動脈圧上昇が心拍出量の増加を抑えていると考えられる。低酸素血症の変化とP波高の変化は、図 6-a に示したように、CPE 群にのみ相関傾向がみられたが、CPE 群では、拡散能が有意に低く、肺胞血管床の破壊を反映している。このため、運動による血管床の予備能が不足して、 $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等の改善が小さく、低酸素血症が進むと考えられ<sup>15)</sup>、一方、肺血管抵抗の上昇により心拍出量が制限されると考えら

れる。これに、肺胞気  $O_2$  分圧 ( $P_{AO_2}$ ) 低下による hypoxic pulmonary vasoconstriction がより作用を増強している。また、肺胞気動脈血  $O_2$  分圧較差 ( $AaDO_2$ ) の開大の程度が大きく、死腔率 ( $V_D/V_T$ ) の改善が小さいことも<sup>16)</sup>、同様の機序で、心拍出量の増加制限に関連すると思われる。

## 2. 運動による $PaO_2$ の低下を安静時検査から予測できるか

$\Delta PaO_2$  は、肺機能のうち拡散能とのみ有意の相関があり、前に述べたように、CPE 群では、安静時の血液ガスが正常域にあっても、運動によって急激に低酸素となる可能性があると思われる。これは Jones らの報告<sup>17)</sup>と同じであるが、その後種々の報告があり、現在では、病型により  $PaO_2$  の低下の程度を予測できないという意見が主流である<sup>18)19)</sup>、今回の検討結果では、1秒量のほとんど同じ症例で比べても、CPE 群では、Br 群に比べて、 $PaO_2$  の低下の程度がかなり大きく、病型による差がみられた。しかし、Br 群でも、重症例では  $DLco$  が低下する場合があります、このような症例では、 $\Delta PaO_2$  も大きい結果であった。また、安静時の  $PaO_2$  が低いほど、 $\Delta PaO_2$  は有意に大きく、肺胞低換気や  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等などによって、安静時すでに低酸素となっている例では、運動による換気や血流の供給不足からさらに低酸素が強まることは当然考えられる。特に CPE 群では、 $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等の大きい症例ほど、運動により換気を増加させることができて、肺胞血管床の破壊から酸素の拡散が不十分なため、低酸素血症がより増強すると考えられる。

$\Delta PaO_2$  を運動量の変化でみると ( $\Delta PaO_2/\dot{V}_{O_2}$ )、拡散能とはさらに強い相関がみられ、 $O_2$  pulse max が小さい症例ほど、急速に  $PaO_2$  の低下が認められた（図 6-b）。最近、 $PaO_2$  だけでなく、組織の酸素化を表わすといわれる中心静脈血  $O_2$  分圧 ( $P\bar{v}O_2$ ) 測定の重要性が指摘されている<sup>20)</sup>。Fick の式から導かれるように、 $P\bar{v}O_2$  の低下は、 $PaO_2$  の低下と心拍出量の低下によるもので、 $DLco$  の低い症例は組織 hypoxia がより強いと考えられる。

$DLco$  の低下例では、運動時  $PaO_2$  が低下する傾向にあることは、間質性肺疾患だけでなく、閉塞性肺疾患でも指摘されている。しかし、Owens ら<sup>21)</sup>のように、その関係をはっきり認めている報告は少ない。症例数を重ねる必要があるが、 $PaO_2$  の低下は運動による  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等の増大が主因と考えられており、 $\dot{V}_A/\dot{Q}$  不均等の一指標である  $DLco$  は、在宅酸素療法導入の際に考

慮に入れるべき指標であると思われる。

## VI. 結 語

COPD 患者29例に段階的漸増運動負荷試験を行い、運動制限因子と  $\text{PaO}_2$  低下について検討した。運動制限の最大因子は、呼吸性因子である換気制限で、これには2つの要因が考えられた。 $\dot{V}_{O_2} \text{ max}$  が、 $\text{FEV}_{1.0}$ , %RV, RV/TLC, SGaw,  $\dot{V}_E \text{ max}$ ,  $\Delta\text{PaCO}_2$  と相関したことから示される気道狭窄や dynamic compression が、そして、 $\dot{V}_{O_2} \text{ max}$  と  $P_1 \text{ max}$ ,  $P_E \text{ max}$  の相関や浅く早い呼吸で示される呼吸筋疲労が関与した、換気容量の低下が第1の要因で、DLco の低値や  $\text{O}_2$  当量高値で示される換気要求の増大が第2の要因である。循環系因子は、直接の制限にはならないが、DLco や  $\text{O}_2 \text{ pulse}$  の低値で表わされる心拍出量制限や心電図上の  $P_{II}$  高の増大で表わされる肺血管抵抗の上昇が関係していると思われた。

また、運動による  $\text{PaO}_2$  の低下は安静時 DLco と関連し、特に CPE ではその関係が強く、在宅酸素療法の際に考慮に入れるべきと思われた。

## 謝 辞

終りに、御指導を頂いた新潟大学医学部第2内科学教室、荒川正昭教授、また、御協力を頂いた国立高田病院来生 哲院長、第2内科学教室呼吸研究グループに深謝致します。

## 参 考 文 献

- 1) Spiro, S.G.: Exercise testing in clinical medicine. Brit. J. Dis. Chest 71: 145~171, 1977.
- 2) Williams, M.H.Jr. and Zohman, L.R.: Cardio pulmonary function in chronic obstructive emphysema. Am. Rev. Resp. Dis. 80: 689~699, 1959.
- 3) Black, L.F. and Hyatt, R.E.: Maximal respiratory pressures in normal values and relationship to age and sex. Am. Rev. Resp. Dis. 99: 696~701, 1969.
- 4) Reindell, H.: Funktionsdiagnostik des gesunden und Kranken Herzens. Thime. Stuttgart: 1967.
- 5) 栗原直嗣, 藤本繁夫: 慢性閉塞性肺疾患患者の最大運動負荷時における動脈血乳酸測定の意味。呼と循 29: 3~13, 1981.
- 6) 太田勝康: 慢性閉塞性肺疾患患者における運動能力に関する研究。阪市医誌, 30: 85~109, 1981.
- 7) Wasserman, K. and Whipp, B.J.: Exercise physiology in health and disease. Am. Rev. Resp. Dis. 112: 219~249, 1975.
- 8) Bellemare, F. and Grassino, A.: Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J. Appl. Physiol. 55: 8~15, 1983.
- 9) Roussos, C. and Macklem, P.T.: The respiratory muscles. N. Eng. J. Med. 307: 786~797, 1982.
- 10) 菊池喜博: 呼吸筋力の指標。呼吸 3: 1282~1288, 1984.
- 11) Jones, N.L., Jones, G. and Edwards, R.H.T.: Exercise Tolerance in Chronic Air way Obstruction. Am. Rev. Resp. Dis. 103: 477~491, 1971.
- 12) Nery, L.E., Wasserman, K. and French, W.: Contrasting cardiovascular and respiratory response to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary disease. Chest 83: 446~453, 1983.
- 13) Mahler, D.A., Matthay, R.A. and Berger, H.J.: Right ventricular exercise performance in senile obstructive airway disease. Am. Rev. Resp. Dis. 125: 80, 1982.
- 14) Ishikawa, K., Kini, P.M. and Pipberger, H.V.: P wave analysis in 2464 orthogonal electrocardiograms from normal subjects and patients with atrial overload. Circulation. 48: 565~574, 1973.
- 15) Brown, H.V. and Wassermann, K.: Exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease. Med. Clin. North Amer. 65: 525~547, 1981.
- 16) Jacob, L., Donald, A.M., SF Paul Man, Herbert, P.W. and Richard, A.M.: Exercise impairment in chronic obstructive Pulmonary disease. Clin. Chest Med. 8: 121~143, 1984.
- 17) Jones, N.L.: Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic airway obstruction. Clin. Sci., 31: 39~50, 1966.
- 18) Mine, V.D., Lee, H.M., Dolan, G.F., Light, R.W., Bell, J. and Vasovez, P.: Hypoxemia during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am. Rev. Resp. Dis. 120: 787~794, 1979.

- 19) **Hughes, J.A., Gray, B.J. and Hutchison, D.C.S.:** Changes in transcutaneous oxygen tension during exercise in pulmonary emphysema. *Thrax* **39**: 424~431, 1984.
- 20) **Mithoefer, J.C., Ramirez, C. and Cook, W.:** The effect of mixed venous oxygenation on arterial blood in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **117**: 259~264, 1979.
- 21) **Owens, G.R., Rogers, R.M. and Pennock, B.E.:** The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *New Ery. J. Med.* **310**: 1218~1221, 1984.

(平成5年1月21日受付)

---