

原 著

肺結核後遺症における運動時の肺換気、
循環障害と組織低酸素症について

山 本 司**・長尾啓一

千葉大学保健管理センター

岡田 修・安田順一・田辺信宏
加藤邦彦・栗山喬之

千葉大学医学部肺癌研究施設内科**

受付 平成7年11月30日

受理 平成8年2月27日

RELATION OF PULMONARY HEMODYNAMICS AND VENTILATION TO
TISSUE HYPOXIA DURING EXERCISE IN PATIENTS WITH
TUBERCULOSIS SEQUELAETsukasa YAMAMOTO*, Keiichi NAGAO, Osamu OKADA, Jun-ichi YASUDA,
Nobuhiro TANABE, Kunihiko KATO and Takayuki KURIYAMA

(Received 30 November 1995/Accepted 27 February 1996)

We examined a relationship between tissue hypoxia and pulmonary hemodynamics or ventilatory capacity during rest and exercise in patients with tuberculosis sequelae. Nine patients performed exercise test until their symptom limit. Mean pulmonary arterial pressure (\bar{P}_{PA}) during exercise was plotted against cardiac index (C.I.) from rest to maximum exercise in each patient. In most of the patients, the changes of \bar{P}_{PA} showed linear relation with the C.I., and a slope (P-F slope) was obtained from the regression equation in each patient, and it was used as an index of circulatory disability during exercise. At the same time a coefficient of oxygen delivery (COD) was calculated and mixed venous oxygen tension ($P\bar{v}O_2$) was measured to evaluate a tissue hypoxia at rest and during exercise. The changes of COD were similar to those of $P\bar{v}O_2$ during exercise. COD positively correlated with $P\bar{v}O_2$ ($R=0.873$, $P<0.01$) from rest to maximal exercise, indicating that the values of $P\bar{v}O_2$ depended on those of COD. P-F slope negatively correlated with S.I. ($R=-0.887$, $P<0.01$), oxygen transport ($R=-0.780$, $P<0.01$), COD ($R=-0.827$, $P<0.01$) and $P\bar{v}O_2$ ($R=-0.760$, $P<0.01$) at maximal exercise. Whereas no significant relationship between ventilatory variables and COD or $P\bar{v}O_2$ was noted at maximal exercise. In conclusion, the patients with pulmonary tuberculosis sequelae who had a steep P-F slope

* From the Health sciences center, Chiba University, 1-33 Yayoi-cho, Inage-ku, Chiba-city, Chiba 263 Japan.

showed low mixed venous oxygen tension during exercise as a result of limited oxygen transport in consequence of low stroke volume.

Key words : Late sequelae of pulmonary tuberculosis, Pressure-Flow relationship, Tissue hypoxia, Coefficient of oxygen delivery

キーワード: 肺結核後遺症, 圧-流量関係, 組織低酸素症, 酸素運搬係数

緒 言

肺結核後遺症 (Tb seq) は慢性呼吸不全や肺性心の原因疾患の一つとして, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) とともに本邦において重要な疾患群である。肺実質の線維化, 無気肺などによる肺血管床の減少に加え, 肺胞低換気に伴う低酸素血症や高炭酸ガス血症によるアシドーシスは, 機能的な血管攣縮の原因となり肺高血圧につながる。またこの肺高血圧の存在は, 運動負荷時の低酸素血症やアシドーシスに伴う肺血管抵抗の増大とあいまって, 右心後負荷の増大を引き起こす。このことから肺結核後遺症症例においては, 運動中の心拍出量の増加に制限をきたし, 組織低酸素症を悪化させる可能性があると考えられる。そこで, 今回は肺結核後遺症において自覚的に耐えられる最大負荷量まで運動負荷を行い, 運動負荷時の肺循環動態と組織低酸素症の関係について検討することを目的とした。

対象および方法

安定期にある陈旧性肺結核症患者9例(男性5名, 女性4名)を対象にした。平均年齢は61.7歳である。胸部X線所見の内訳は, 1側の胸郭成形術施行例3例, 両側胸膜肺腫2例, 1側胸膜肺腫1例, 右側人工気胸術施行例1例, 右側上葉線維化および無気肺+両側胸膜肥厚1例, 右側上葉線維化および無気肺1例であった。症状安定期に肺機能検査, 血液ガス分析を行い, その後1週間以内に右心カテーテル検査を施行した。Swan-Ganzカテーテル(Edwards社製)を用い, 右内頸静脈より挿入し, 透視下に右肺動脈内に留置した。また左撓骨動脈より20Gテフロン針を挿入し, 心電図とともに肺動脈, 撓骨動脈の圧波形を同時記録した。呼吸, 循環動態安定後, 室内気吸入時の心拍数, 肺動脈圧(P_{PA}), 心拍出量(C.O.), 撓骨動脈圧(P_{SA})を測定し同時に動脈血, 混合静脈血の血液ガス分析を行った。

測定終了後, 室内気吸入下でサイクルエルゴメーター(Ergomet 300, Siemens Elema)を用い, 仰臥位にて運動負荷を行った。運動負荷の方法は, 20 watts よ

り開始し, 3分毎に各症例毎に5-10 watts ずつ負荷量を増加させる多段階漸増法を用い, 症候限界性に自覚的最大の負荷をかけた。増加させる負荷量は, 検査前日に座位にて施行した運動負荷により得られた最大負荷量を参考とし, 患者毎にあらかじめ決定した。負荷前, 負荷中1分毎, 負荷終了時に肺動脈圧波形, 心拍出量の測定を行い, 平均肺動脈圧の測定を行った。また3分毎, 終了時に動脈血, 混合静脈血の血液ガス分析を行った。

今回運動中の肺循環障害の程度を定量化する方法として, 多段階漸増法により症候限界性に運動負荷を行った際の肺動脈平均圧-流量関係を用いた。最大運動負荷をかけることで, 症例の個々の運動能を検出するとともに, 負荷量毎の負荷時間を3分に設定し, 各負荷レベルにおいて肺循環, 換気動態が定常状態になったことを確認の上, 測定を行った。この運動負荷中の \bar{P}_{PA} をY軸, C. I. (以下に定義)をX軸にプロットし, その回帰直線の傾きを求めた(P-F slope)。また換気諸量については, ミナト医科学社製RM300を用い, Breath by breath methodにて酸素消費量($\dot{V}O_2$), 分時換気量(\dot{V}_E), 一回換気量(V_T)を測定した。統計学的解析はpairedおよびunpaired Student's t testを用い, 危険率5%以下を有意とした。肺循環換気諸量およびCODの値は次の式から求めた。

$$C.I. = C.O. / BSA \quad (l/min/m^2)$$

$$S.I. = C.I. / HR \quad (ml/min/m^2/beat)$$

$$PAR = (\bar{P}_{PA} - \bar{P}_w) \times 79.968 / C.O. \quad (dyne \cdot sec/cm^5)$$

$$O_2 \text{ transport} = C.I. \times CaO_2 \times 10 \quad (ml/min/m^2)$$

$$COD \text{ (coefficient of oxygen delivery)} =$$

$$CaO_2 / (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$$

$$CaO_2 = 1.39 \times Hb \times SaO_2 + 0.0031 \times PaO_2,$$

$$C\bar{v}O_2 = 1.39 \times Hb \times S\bar{v}O_2 + 0.0031 \times P\bar{v}O_2$$

$$O_2\text{-pulse} = \dot{V}O_2 / HR$$

$$RF = \dot{V}_E / V_T$$

C.O. ; cardiac output, C.I. ; cardiac index, S.I. ; stroke volume index, HR ; heart rate, BSA ; body surface area, \bar{P}_{PA} ; mean pulmonary arterial pressure, \bar{P}_w ; pulmonary capillary

wedge pressure, PAR ; pulmonary arteriolar resistance, CaO₂ ; arterial oxygen content, C \bar{v} O₂ ; mixed venous oxygen content, O₂-pulse ; oxygen pulse, \dot{V} O₂ ; oxygen consumption, RF ; respiratory frequency

結 果

1) 肺機能検査値, 運動負荷量, 運動前後の肺循環諸量, 血液ガスの変化

%肺活量が38.8%, %一秒率が83.1%と拘束性換気障害が著明であり, 残気率(RV/TLC, 7名で測定)は49.8%と高値の傾向, 肺拡散能(%DLco, 4名で測定)は45.6%と低値の傾向を示した(Table 1)。最大運動負荷時, 平均の運動負荷量は27.2 watts, 10名中4名が20 watts(第1段階)で運動終了となった。

Table 1 Anthropometric and Pulmonary Functional Data

Ht (cm)	158.0±9.3
BW (kg)	50.1±10.5
BSA (m ²)	1.48±0.17
Hb (g/dl)	12.9±2.1
FVC (L)	1.10±0.26
%FVC (%pred.)	38.8±12.7
FEV _{1.0} (L)	0.90±0.23
FEV _{1.0} (%)	83.1±12.7
%FEV _{1.0} (%pred.)	38.1±8.0
RV/TLC (%)	49.8±9.0 (n=7)
%DLco (%pred.)	45.6±18.2 (n=4)

mean±S.D.

運動終了の原因は, 呼吸困難感もしくは下肢の疲労であった。安静時の肺小動脈抵抗(PAR)は188 dyne·sec/cm⁵であった。安静時から最大運動負荷時にかけて \bar{P}_{PA} は17.4 mmHgから39.2 mmHgまで上昇し, 運動負荷により全例, 著明な肺動脈圧の上昇を認めた。心係数の変化は3.24 L/min/m²から5.84 L/min/m²と2倍弱の増加であった。PaO₂は72.8 mmHgから58.2 mmHgに低下, PaCO₂は47.9 mmHgから53.2 mmHgに増加, P \bar{v} O₂は38.8 mmHgから29.0 mmHgに低下した(Table 2)。

2) 運動負荷前後の換気諸量, 酸素運搬能, CODおよび混合静脈血酸素分圧(P \bar{v} O₂)の変化

分時換気量は安静時9.1 L/minから最大運動負荷時23.0 L/minまで増加, 一回換気量は393 ml/breathから560 ml/breathまで増加した(Table 3)。最大運動負荷時に一回換気量が肺活量に占める割合(V_T/VC)は49.5%に達した。酸素運搬能は安静時538 ml/min/m²から最大運動負荷時857 ml/min/m²まで, 酸素消費量は4.8 ml/min/kgから最大運動負荷時に14.6 ml/min/kgまでの増加にとどまり, CODは4.2から2.3まで減少した(Table 3)。運動によって酸素運搬能が大きく増加している症例においてはCODの低下の程度が小さい傾向が認められた。運動前後においてCODとP \bar{v} O₂の変化をみると, 全症例においてほぼ同様に低下を認めた。また全プロットについての関係をみると, 両者の間には良好な正の相関関係を認め, 最大運動負荷時にCODが低値となる症例は同時にP \bar{v} O₂も低値となる傾向を認めた(R=0.82, P<0.01)(Fig. 1)。

Table 2 Changes of Pulmonary Circulatory and Blood Gas Data from Rest to Maximal Exercise

	R	E-max
\bar{P}_{PA} (mmHg)	17.4±2.4	39.2±8.5 **
C.I. (l/min/m ²)	3.24±0.51	5.84±1.03 **
S.I. (ml/beat/m ²)	37.9±2.1	49.3±6.2 **
HR (beats/min)	86.7±16.8	116.2±18.0 **
PAR (dyne·sec/cm ⁵)	188±43	
P-F slope		8.8±3.4
PaO ₂ (mmHg)	72.8±13.8	58.2±15.9 **
PaCO ₂ (mmHg)	47.9±6.1	53.2±8.4 *
P \bar{v} O ₂ (mmHg)	38.8±3.6	29.0±4.4 **

R ; at rest * ; P<0.05
E-max ; at maximal exercise ** ; P<0.01 Rest vs. E-max
mean±S.D.

3) 運動時肺動脈圧—流量関係

安静時から運動終了時に至るまで一分毎に \bar{P}_{PA} および CI を同一平面上にプロットすると、この関係は Fig. 2 に 1 例を示すように、良好な直線回帰が得られた。この直線の傾き (P-F slope) を運動時の肺循環障害の指標として用いた。同一症例における運動中のプロット数は、平均 5.7 であり、これらの回帰係数はいずれの症例においても 0.9 以上であった。P-F slope の平均値は 8.8 mmHg/L/min/m² であった (Table 2)。

4) 最大運動負荷時の $P\bar{v}O_2$ ($P\bar{v}O_2-E$) および COD (COD-E) と肺循環、換気諸量の関連

$P\bar{v}O_2-E$ および COD-E と、最大運動負荷時の一回拍出係数 (S.I.-E) (各々 $R=0.807, P<0.01, R=$

$0.700, P<0.01$) および P-F slope (各々 $R=-0.760, P<0.01, R=-0.827, P<0.01$) が良好な相関を認め、最大運動負荷時の一回拍出量の小さい者、および P-F slope のより急峻な者は、最大運動負荷時の COD および $P\bar{v}O_2$ が低くなる傾向を認めた。しかし、動脈血液ガス値、肺換気諸量と COD, $P\bar{v}O_2$ との間には有意の関係は認めなかった (Table 4)。

5) P-F slope と最大運動負荷時の酸素運搬能および一回拍出係数との関連

P-F slope と最大運動負荷時の酸素運搬能および一回拍出係数との関連についてみると、いずれも有意の負の相関を認め (各々 $R=-0.780, P<0.01, R=-0.887, P<0.01$)、P-F slope の急峻な症例は、最大運動負荷時に酸素運搬と一回拍出係数の制限が認めら

Table 3 Changes of Ventilatory Variables, Oxygen Transport, COD from Rest to Maximal Exercise and Work Load Max

	R	E-max
\dot{V}_E (L/min)	9.1±1.4	23.0±4.4**
V_T (ml)	393±101	560±190*
RF (breaths/min)	23.9±3.7	43.3±10.1**
$\dot{V}O_2$ (L/min/kg)	4.8±1.3	14.6±1.6**
O_2 -pulse (ml/beat)	2.7±0.4	6.0±1.7**
O_2 transport (ml/min/m ²)	538±66	857±151**
COD	4.2±0.7	2.3±0.4**
Work Load (watts)		27.2±9.7

R ; at rest * ; P<0.05
E-max ; at maximal exercise ** ; P<0.01 Rest vs. E-max
mean ± S.D.

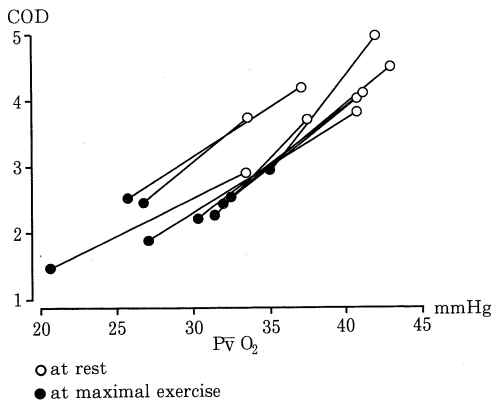


Fig. 1 Changes of COD and Mixed Venous Oxygen Tension from Rest to Maximal Exercise in all Patients

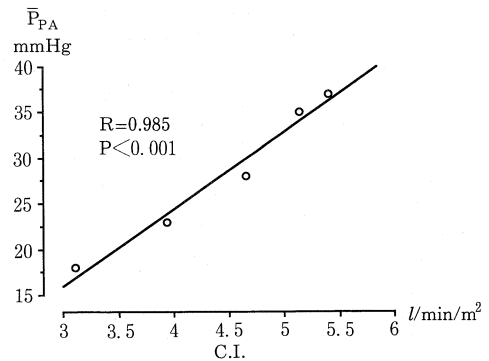


Fig. 2 Pulmonary Arterial Pressure—Flow Relationship during Exercise

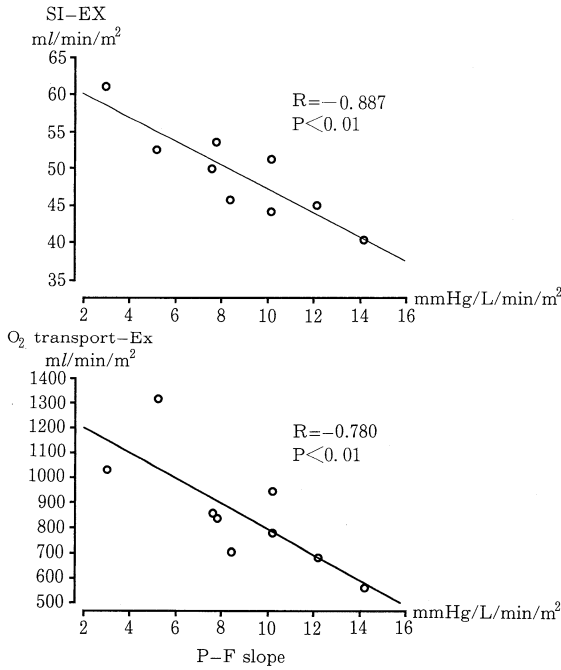


Fig. 3 Relationship between P-F Slope and Stroke Volume Index, Oxygen Transport at Maximal Exercise

れた (Fig. 3)。

考 察

肺結核後遺症 (Tb seq) は、高齢化や肺機能の低下とともに慢性呼吸不全をきたす頻度が高く¹⁾、肺高血圧症や肺性心の原因疾患として、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) とならび本邦においては重要な位置を占める疾患群であり、器質的、機能的な機序から肺高血圧をきたすことが多い。

COPD においては肺高血圧と組織低酸素症は予後の規定因子であることが報告されており²⁾³⁾、長期的な酸素療法が予後を改善する機序も肺高血圧や組織低酸素症の改善による可能性が指摘されている⁴⁾。肺高血圧や組織低酸素症の存在が、肺結核後遺症においても、予後に関連する可能性があり⁵⁾、低酸素を伴う本疾患に対しても長期的酸素療法が広く施行されている。病態の正確な把握およびリハビリの指導を行う上で、肺高血圧と組織低酸素症の程度を、安静時ばかりでなく労作時においても把握することは重要であると考えられる。

今回対象とした症例の肺動脈平均圧 (\bar{P}_{PA}) は 14-21 mmHg の間に分布しており、肺高血圧 ($\bar{P}_{PA} \geq 20$ mmHg) を呈していた症例は 2 例であったが、運動時

Table 4 Correlation Coefficients between Physiological Parameters and $P\bar{v}O_2$ or COD at Maximal Exercise

	$P\bar{v}O_2-E$	COD-E
$\bar{P}_{PA}-R$	0.538	0.063
$\bar{P}_{PA}-E$	0.519	0.406
S.I.-R	-0.338	-0.633
S.I.-E	0.807*	0.700*
P-F slope	-0.760*	-0.827*
PaO_2-R	0.506	-0.056
PaO_2-E	0.537	-0.085
$\dot{V}O_2-R$	-0.348	-0.510
$\dot{V}O_2-E$	-0.139	-0.384
\dot{V}_E-R	0.025	0.376
\dot{V}_E-E	-0.042	0.064
V_T-R	-0.064	0.181
V_T-E	0.372	0.269

R ; at rest * ; $P < 0.01$
E ; at maximal exercise

には全症例が著明な肺動脈圧の上昇を示した。運動によって肺内圧が上昇すると、肺動脈楔入圧の臨床的評価が難しく、運動中の肺動脈楔入圧測定が技術的にも困難であったため、今回肺血管抵抗に代わる運動中の肺循環障害の評価方法として、肺動脈圧と心係数の関係を定量化することを試み、この関係を直線回帰して得られた直線の傾き (P-F slope) を運動中の肺循環障害の指標として用いた。これまでのわれわれの検討では慢性閉塞性肺疾患において、この関係はほぼ直線の関係が得られ、肺拡散能や最大酸素消費量と関連し、病態の評価に有用と思われたが⁶⁾、今回の症例でも良好な直線回帰の関係が得られた。

組織低酸素症をきたす機序の一つとして、肺のガス交換能や肺循環動態の障害により酸素運搬能が低下することが考えられる。今回は、安静時のみならず運動負荷を加えた状態で、肺結核後遺症の組織酸素化の状態を、肺ガス交換能や肺換気循環動態と対比することにより検討を行った。

組織低酸素症の指標としては、混合静脈血酸素分圧 ($P\bar{v}O_2$) および酸素運搬係数 COD (coefficient of oxygen delivery) を用いた。生体における組織酸素化は個々の臓器によって代謝の状態が異なるため、全身の組織酸素化の状態を評価するためには、より包括的な指標が必要であるが、この指標と考えられる平均組織酸素分圧は、混合静脈血酸素分圧にほぼ一致すると言われている⁷⁾。また呼吸不全症例においても組織酸素化をみる上で $P\bar{v}O_2$ が有用なことが Mithoefer らによって明ら

かにされた⁹⁾。

一方 COD も、組織酸素化の指標とされたが⁸⁾⁹⁾、COD を Fick の式 $CO = \dot{V}O_2 / (CaO_2 - C\bar{v}O_2)$ で変形すると、 $COD = C.A. \times CaO_2 / \dot{V}O_2 = O_2 \text{ transport} / \dot{V}O_2$ となり、酸素運搬能を酸素消費量で補正した値として理解できる。すなわち組織低酸素状態を評価する上で、COD は酸素運搬に依存した要素を表現していると考えられる。混合静脈血酸素分圧は酸素運搬能が、正常の値を下回ると急速に低下することが知られており¹⁰⁾、組織酸素化に及ぼす酸素運搬能の重要性は明らかであるが、同時に酸素運搬に依存した組織低酸素状態の評価において COD は有用であると考えられる。

しかし組織酸素化は酸素運搬のみに依存するわけではなく、運動時などでは毛細管床の開大や毛細血管網密度が増大して有効な拡散距離が縮小するなど組織レベルでの代償が起こり得るため、一律に酸素供給量だけで組織の酸素化の状態は評価することはできない。すなわち末梢への酸素供給は、主として血流と末梢組織での酸素の拡散の2つの要素に依存しているが、COD と $P\bar{v}O_2$ を同時に測定し比較することによってその依存の程度を評価し得る¹¹⁾。

今回の症例において、この両者の間には良い相関が認められたが、同一症例での運動前後の値の変化をみると、運動によって COD の低下に伴って同様に $P\bar{v}O_2$ も低下しており (Fig. 1)、これらの症例の運動中の組織低酸素症の増悪は、相対的な酸素運搬の低下に依存する傾向が強いことを示すと考えられる。

今回の検討においては、組織低酸素症の程度は P-F slope で評価した運動中の肺循環動態の悪化の程度と関連があり、最大運動負荷時の COD、 $P\bar{v}O_2$ はいずれも P-F slope と有意の負の相関を認め、P-F slope の急峻なものほど運動時の酸素運搬能は低い傾向が認められた。さらに P-F slope と最大運動負荷時の一回拍出量は有意の負の相関を認め、P-F slope は、運動負荷時の一回拍出係数を規定する要素の一つとして重要であると考えられた。

肺結核後遺症においては肺切除や胸郭成形術とともに、周囲肺組織の虚脱や線維化による圧迫などの二次的な変化が器質的肺血管床減少の原因として考えられ¹²⁾¹³⁾、また胸膜肥厚などに伴う肺泡低換気も低酸素血症や高炭酸ガス血症の増悪をきたすことで血管攣縮による機能的肺血管減少に寄与すると考えられる¹⁴⁾。これらの機序により血管床の器質的機能的減少の程度が大きい症例においては、安静時に肺高血圧を認めない症例においても運動中の右心後負荷の増大が大きく、一回拍出量を十分増加させることができないものと推察される。

今回の運動負荷量は、20-30 watts という日常労作

でも容易に到達する運動量であり、これらの結果は肺高血圧に至っていない症例においても軽労作で容易に肺高血圧に曝され、日常慢性的に組織低酸素状態におかれている可能性を示すものと考えられる。すなわち肺高血圧や呼吸不全の程度が比較的軽い症例でも、日常生活やリハビリテーションなどを行う上で、個々人の循環動態や右心負荷の程度を正しく評価し、適切な運動負荷量を設定し、きめ細かい生活指導を行う必要があると思われる。

謝 辞

本研究に御協力して頂いた沼津市立病院内科吉田康秀先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 69 回結核病学会総会 (長崎市) において発表した。

文 献

- 1) 芳賀敏彦：結核症における呼吸機能障害の発生と対策. 結核. 1989 ; 64 ; 105-119.
- 2) Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. : Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1981 ; 36 : 752-758.
- 3) 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 Eng J Med. 1983 ; 308 : 1045-1049.
- 4) Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group : Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. Ann. Intern. Med. 1980 ; 93 : 391-398.
- 5) 安田順一, 栗山喬之 : 第 65 回総会シンポジウム, 結核後遺症 4. 病態生理の立場から (循環). 結核. 1990 ; 65 : 855-865.
- 6) 山本 司, 岡田 修, 栗山喬之, 他 : 慢性閉塞性肺疾患における酸素吸入に対する肺血管反応性と運動時の肺循環動態との関連. 日胸疾会誌. 1994 ; 32 : 225-231.
- 7) Tenney SM : A theoretical analysis of the relationship between venous blood and mean tissue oxygen pressures. Respir Physiol. 1974 ; 20, 283-296.
- 8) Mithoefer JC, Holford FD, Keighley JF : The effect of oxygen administration on mixed venous oxygenation in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1974 ; 66 : 122-132.
- 9) Radwan L, Daum S : Evaluation of mixed venous oxygenation on arterial blood in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 1980 ; 40 : 194-200.
- 10) Miller MJ : Tissue oxygenation in clinical medicine : an historical review. *Anesth Analg*. 1982 ; 61 : 527-535.
- 11) Tenney SM, Mithoefer JC : The relationship of mixed venous oxygenation to oxygen transport : With special reference to adaptations to high altitude and pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1982 ; 125 : 474-479.
- 12) Ryouzou Ogushi : Pulmonary hemodynamics in thoracoplastic patients with pulmonary tuberculosis. *Jpn J Appl Physiol*. 1993 ; 23 : 261-270.
- 13) 大塚義郎, 蛇沢 晶 : 肺結核後遺症による肺高血圧症 : 病理と臨床. 1991 ; 9 : 1014-1021.
- 14) 安田順一, 岡田 修, 栗山喬之 : 肺結核後遺症における肺循環動態と胸部X線所見との関連性について. *結核*. 1994 ; 69 : 409-418.