

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：34605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K16452

研究課題名（和文）運動強度に対する呼吸循環応答の標準値開発と臨床応用

研究課題名（英文）Standard value and clinical application of cardiopulmonary response to exercise intensity

研究代表者

宮本 直美 (Miyamoto, Naomi)

畿央大学・健康科学部・助教

研究者番号：10733686

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、健常若年者の運動強度に対する呼吸循環応答の標準値を作成すること、および慢性閉塞性肺疾患患者における運動強度に対する呼吸循環応答の特徴を明確にし、臨床的評価としての有用性を検討することである。
その結果、健常若年者では、運動強度10W当たりの心拍数や呼吸数等の呼吸循環応答の値を算出することができ、標準値となる可能性が示唆された。一方、慢性閉塞性肺疾患患者では、運動強度に対する酸素摂取量の応答速度は遅延していたが、運動強度10W当たりの心拍数や呼吸数等の呼吸循環応答の変化は、運動療法や運動負荷試験を実施する際の指標となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、運動強度に対する呼吸循環応答の標準値を算出し、慢性閉塞性肺疾患患者においては臨床応用に繋げようとするものである。本研究の結果は、健常若年者において、運動強度に対する呼吸循環応答の標準値となる可能性が示唆され、また慢性閉塞性肺疾患患者における結果では、運動療法や運動負荷試験を実施する際の指標となる可能性が示唆された。これは、運動負荷試験が施行できないような重症の呼吸器疾患患者においても、運動制限因子の解釈や治療の効果判定として、臨床応用が期待できると考える。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to develop a standard value of cardiopulmonary response to exercise intensity in healthy individuals, and to investigate the pattern of the cardiopulmonary response relative to increasing work rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

As the results, it was suggested to calculate the standard values of cardiopulmonary response such as the amount of change to heart rate and respiratory rate per 10W of exercise intensity in healthy individuals. On the other hand, the response rate of oxygen uptake to exercise intensity was delayed in COPD patients. It was suggested that these results of change per 10W were a possibility of providing with an index value when performing cardiopulmonary exercise test and exercise therapy in COPD patients.

研究分野：呼吸理学療法

キーワード：運動強度 心拍応答 換気応答 運動負荷 呼吸器疾患 呼吸理学療法

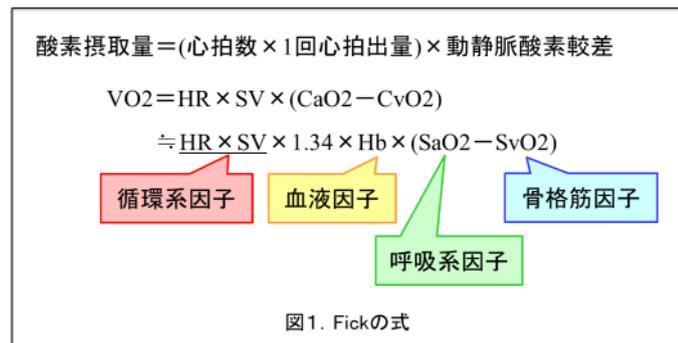
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

運動中、エネルギーの多くは有酸素的に賄われるため、酸素供給機能である呼吸・循環は運動強度の増加に伴って速やかに応答する必要がある。しかし、慢性閉塞性肺疾患(COPD)や間質性肺疾患(ILD)などの呼吸器疾患患者では、運動中の心拍応答が減少・遅延する症例も報告されており、予後との関連性も示されている。この要因としては、疾患の重症度や肺高血圧症の合併が示唆されるが、詳細に検討した報告は少なく、また換気応答についても十分に検討されていない。さらに、運動強度に対する呼吸循環応答のいずれの標準値も明らかにされていない。

漸増負荷試験である Ramp 負荷では、運動強度の増加に伴い酸素摂取量(VO_2)や心拍数(HR)はほぼ直線的に増加する。このため、Ramp 負荷試験からは仕事率(work rate:WR)に対する VO_2 の増加程度を $\Delta VO_2/\Delta WR$ として示すことができる。この $\Delta VO_2/\Delta WR$ は、運動強度に対する VO_2 の応答速度の指標とされ、正常値は 10~20W/min の Ramp 負荷試験で約 10~11ml/min/W であり、年齢や性別による差はほとんどないとされている。一方、循環器疾患患者では、 $\Delta VO_2/\Delta WR$ は低値を示すことが報告されている。外的仕事率(WR)が同じであれば、それを達成するための内的仕事率(VO_2)も同じはずだが、心不全の場合では心機能が対応できないため、同じ WR を行うのに必要な VO_2 は減少し、その不足部分は無酸素的に賄っていると考えられる。

VO_2 は Fick の式で求められ(図1)、 VO_2 を上昇させるには HR や 1 回心拍出量(SV)の上昇が必要である。WR に対する HR、SV の増加程度($\Delta HR/\Delta WR$ 、 $\Delta SV/\Delta WR$)は、 $\Delta VO_2/\Delta WR$ と同様に運動強度に対する HR や SV の応答速度の指標になり得ると考えられる。また、呼吸器疾患患者においては、運動強度に対して VO_2 の上昇が少ない場合、呼吸系因子(換気量の減少、肺での酸素化不良)により VO_2 を上昇できないことが考えられる。



換気量の指標としては分時換気量(VE)、1回換気量(VT)、呼吸数(RR)があり、酸素化の指標は経皮的酸素飽和度(SpO_2)で示すことができる。従って、それぞれ WR に対する増加程度($\Delta VE/\Delta WR$ 、 $\Delta VT/\Delta WR$ 、 $\Delta RR/\Delta WR$ 、 $\Delta SpO_2/\Delta WR$)は、運動強度に対する換気応答および酸素化の応答速度の指標として評価することができると考えられる。また、Fick の式より VO_2 には骨格筋因子も関与している。静脈血酸素飽和度(SvO_2)は、 SpO_2 および骨格筋での酸素抽出能力が決定因子となっており、運動中の骨格筋酸素飽和度(StO_2)の低下は、骨格筋の酸素抽出能力が高いことを示している。さらに、運動中および運動後の心拍応答には、自律神経活動も関与している。このため、運動強度に対する呼吸循環応答の標準値を開発する際には、骨格筋の酸素動態および筋力、自律神経活動を評価することが必要である。

以上のように、運動時の呼吸循環応答には様々な影響因子があり、多面的な評価が必要である。本研究で提案する $\Delta HR/\Delta WR$ や $\Delta VE/\Delta WR$ は、運動強度に対する呼吸循環応答を示す指標に当たる。運動強度に対する呼吸循環応答に関して標準値が開発されれば、呼吸器疾患患者の呼吸循環応答を客観的に評価することが可能となり、臨床において評価や運動処方の一助となると考えられる。

2. 研究の目的

運動強度の増加に伴い酸素摂取量と心拍数は直線的に増加する。運動負荷に対する心拍応答に関しては、呼吸器疾患患者では減少し、予後は不良であると報告されている。しかし、心拍応答は様々な因子の影響を受けるため、標準値に関する検討は十分になされていない。また、呼吸器疾患患者においても、換気障害が運動制限因子になることが多く、心拍応答の検討は少ない。そこで、本研究の目的は、次の2点とする。

- (1) 健常者において、運動強度に対する呼吸循環応答の標準値を作成する。
- (2) 呼吸器疾患患者の運動強度に対する呼吸循環応答を解析し、臨床的評価としての有用性を検討する。

3. 研究の方法

本研究では、2段階に研究を実施した。

- (1) 健常者における運動強度に対する呼吸循環応答の標準値の検討：

健常成人男性 19 名(平均年齢 21.6±2.2 歳)を対象とし、自転車エルゴメーターを用いた Ramp 負荷試験を実施した。Ramp 負荷試験のプロトコルは、安静座位を 3 分後、Warming-up(20W)を 1 分間、その後 20W/分の漸増負荷を症候限界まで実施した。運動負荷中、呼気ガス分析器(MINATO AE-310S)にて VO_2 、HR、VE、VT、RR 等を測定した。また、非侵襲インピーダンス心拍出量計(Physio Flow Q-Link)を用いて SV を測定し、同時にパルスオキシメーター(PULSOX-300i)で SpO_2 、近赤外分光法(NIRS)で大腿四頭筋の StO_2 も測定した。

解析は、各測定項目の安静時と peak 値の変化量(Δ)を算出し、各項目間で相関分析を行った。さらに、WR の増加に対する各項目の変化量も検討した。有意水準はいずれも 5%未満とした。

(2)慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における運動強度に対する呼吸循環応答の特徴：

本研究では、COPD患者で研究協力を得ることが困難であったため、男性COPD患者10名(平均年齢71.6±8.6歳)を対象として、すでに自転車エルゴメーターを用いたRamp負荷試験を測定していたデータを用いて解析した。Ramp負荷試験のプロトコルは、安静座位を3分後、10W/分の漸増負荷で、運動中止基準は症候限界であった。運動負荷中は、呼気ガス分析器にてVO₂、HR、VE、VT、RRを計測し、同時にパルスオキシメーターでSpO₂、NIRSで大腿四頭筋のStO₂も測定した。また、基本特性として、COPDの重症度分類(GOLD)を評価し、身体組成(身長、体重、BMI)、呼吸機能(努力性肺活量、1秒量、1秒率)を計測、動脈血液ガス分析結果も調査した。

解析は、WRに対する変化率を算出し、各項目間で相関分析を行った。有意水準はいずれも5%未満とした。

4. 研究成果

(1)健常者における運動強度に対する呼吸循環応答の標準値の検討：

健常成人男性19名のpeakVO₂は平均40.5±4.6mL/kg/min、ΔVO₂/ΔWRは10.1±0.6mL/min/Wであった。20歳代男性のpeakVO₂の標準値は33.3±6.7mL/kg/minで、10~20W/minのRamp負荷試験でのΔVO₂/ΔWRの正常値は約10~11ml/min/Wであることから、本研究での健常若年者の運動強度に対するVO₂の応答速度は正常である。

また、運動強度10Wあたりの各測定項目の変化量を表1に示す。この結果は、20歳代男性の運動強度に対する呼吸循環応答の指標となり得る可能性が示唆された。

ΔVO₂と各指標の変化との相関関係では、ΔVO₂とΔHR(r=0.574, P=0.01)、ΔVE(r=0.5111, P=0.026)、ΔVT(r=0.796, P<0.001)でそれぞれ正の相関を認めた。これは、SVは最大負荷の40~50%で最大値に達するとの報告もあり、Ramp負荷のような漸増負荷では、運動開始後にSVは増加するものの、負荷途中で上限に達してしまうため、更なる運動負荷に対する循環応答はHRの上昇が必要となることが示唆された。また、呼吸応答に関しては、Ramp負荷中は嫌気性代謝閾値(AT)まではRRはあまり増加せず、VTのみが増加するとの報告もあり、RRを増加させるよりも、VTの増加に伴うVEの上昇が必要であると考えられた。

以上より、本研究の対象者である健常若年者の男性から得られた10Wあたりの各指標の変化量は、同年代男性の運動強度に対する呼吸循環応答の指標となり得る可能性が示唆された。しかし、本研究の対象者数は少数であるため、今後は対象者数を増やして詳細に検討する必要があると考える。

項目	単位	値 (Mean±SD)
HR	(bpm)	4.5±0.6
SV	(ml)	1.6±0.4
VE	(L/min)	3.4±0.7
VT	(ml)	61.1±10.6
RR	(fpm)	1.2±0.4
SpO ₂	(%)	0.22±0.2
StO ₂	(%)	0.23±0.2

(2)慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における運動強度に対する呼吸循環応答の特徴：

男性COPD患者10名の基本特性およびRamp負荷試験によるpeakVO₂を表2に示す。

COPD患者のpeakVO₂は15.0±3.6mL/kg/minで低値を示した。また、ΔVO₂/ΔWRも6.8±1.3mL/min/Wと、健常者の正常値である10~11ml/min/Wよりも低値を示した。さらに、心不全患者を対象としたΔVO₂/ΔWRの報告より、心不全の重症度を示すNYHA(New York Heart Association)の心機能分類でClassIIIレベル(心疾患を有し、著しい身体活動の制限がある)と、心不全が重度な症例と同程度であった(6.7±2.6mL/min/W)。

次に、運動強度10Wあたりの各測定項目の変化量を表3に示す。表1で示した健常者とは年代が異なるため、直接比較はできないが、HRとRRで高値を示し、SpO₂では著明に低値を示した。

ΔVO₂/ΔWRと各指標との相関関係では、peakVO₂(r=0.648, p<0.05)のみ正の相関を認めた。また、ΔVE/ΔWRとΔVT/ΔWR(r=0.661, P<0.05)、ΔVE/ΔWRとΔRR/ΔWR(r=0.648, P<0.05)に正の相関を認めた。

項目	単位	値 (Mean±SD)
BMI	(kg/m ²)	19.6±2.0
GOLD(n)	(I/II/III/IV)	1/2/5/2
PaO ₂	(Torr)	79.9±9.0
PaCO ₂	(Torr)	41.5±3.8
FVC	(L)	2.36±0.74
FVC %pred.	(%)	75.5±21.2
FEV ₁	(L)	1.16±0.53
FEV ₁ %pred.	(%)	45.8±19.7
FEV ₁ /FVC	(%)	50.5±18.2
PeakVO ₂	(ml/kg/min)	15.0±3.6
ΔVO ₂ /ΔWR	(ml/min/W)	6.8±1.3

項目	単位	値 (Mean±SD)
HR	(bpm)	5.1±2.3
VE	(L/min)	3.0±1.1
RR	(fpm)	1.5±0.7
SpO ₂	(%)	-0.6±0.6

以上より、COPD 患者の $\Delta V\text{O}_2/\Delta \text{WR}$ は正常値より著明に低下しており、NYHA で Class III レベルの心不全患者と同程度の値を示した。また、運動強度に対する呼吸循環応答は、同年代の標準値を算出できていないため、比較検討することはできないが、10W 当たりの各指標の変化量は、COPD 患者において、運動療法や運動負荷試験を実施する際の指標となる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 宮本直美, 田平一行
2. 発表標題 Characteristics of the cardiopulmonary response with increasing exercise intensity in patients with COPD
3. 学会等名 欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society International Congress 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本直美, 田平一行
2. 発表標題 運動強度の増加に対する呼吸循環応答の特徴
3. 学会等名 第5回 日本呼吸理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考