

A Study on Clinical Significance and Hemodynamic Determinants of Anaerobic Threshold in Patients with Ischemic Heart Disease

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7757

虚血性心疾患患者の運動耐容能評価における嫌気性代謝閾値の意義とその規定要因に関する研究

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

麻野井 英 次

(昭和59年11月29日受付)

虚血性心疾患患者における嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold, AT) の臨床的意義と、その血行動態上の規定要因を明らかにする目的で、陳旧性心筋梗塞22例、狭心症6例、非定型的胸痛1例の計29例において、Bruceのプロトコルによる最大下トレッドミル負荷試験を施行した。ATは体酸素消費量に対する肺換気量の比が急峻な増加を開始する時点の体酸素消費量で表し、安静および運動時の心拍数、直接動脈圧、心拍出量、および動脈血乳酸、血漿ノルエピネフリン濃度と対比検討した。呼気ガス分析によるATは血中乳酸測定によるATと良い相関を示した。ATと心カテーテル検査による安静時左室機能との相関は乏しかったが、New York Heart Association心機能分類によるI度13例のATは、II度16例のそれより有意に高かった。対象はATに基づき、I群、 $AT > 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (8例) ; II群、 $25 \leq AT < 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (12例) ; III群、 $AT \leq 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (9例) の3群に分類された。安静および運動時の心拍数と平均血圧は、3群間に有意差がみられなかった。これに対し運動3分で、III群の1回拍出量はI群より有意に小さく、また総末梢血管抵抗と動静脈酸素較差はI群より大きい傾向がみられた。AT出現付近の運動では、1回拍出量、心拍出量および総末梢血管抵抗の3群間の差はさらに大きくなった。一方このときの動静脈酸素較差は3群間に差がみられなかったが、症例により同程度のATであっても異なった値を示した。ATは安静および運動3分の血漿ノルエピネフリン濃度と有意な負の相関を示し、とりわけ後者との相関が優れていた。今回の成績から、ATは安静時よりも運動時の心ポンプ機能の障害の程度や、交感神経機能を良く反映すると考えられる。また、陳旧性心筋梗塞などの虚血性心疾患において、ATは主に運動時の1回拍出量により規定されるが、個々の症例においては、動静脈酸素較差も大きな修飾因子となっていると結論される。

Key words anaerobic threshold, ischemic heart disease, cardiac output, arterio-venous oxygen difference

心疾患患者の重症度評価は、患者間の比較のみならず治療の選択、経過観察のうえでも重要であり、評価法はなるべく客観性をもったものでなければならぬ。従来よりNew York Heart Association (NYHA) の心機能旧分類¹⁾がその簡便さからよく用いられてきたが、この方法は種々の問題点を含んでいる²⁾。すなわち重症度判定が専ら患者の息切れ、動悸、疲労、胸痛などの自覚症状に基づいての判断により行われる結果、やや客観性に乏しい欠点があり、また診断基準の要である「日常動作」の内容が定義されていないために、評価に変動を生ずるおそれのあることを否定できない。そこで、Canadian Cardiovascular Societyは、

日常動作の具体的内容を盛り込んだ狭心症の重症度分類を呈示した³⁾。さらに1981年、Goldmanら⁴⁾は、症状発現の契機となる日常動作を、体酸素消費量と対比させることにより運動能力を分類する方法を提案し、その有用性を報告した。一方、近年、運動負荷試験により完遂できた最大運動量をもって、重症度が評価されるようになってきたが⁵⁻⁸⁾、この方法は前述の評価法をより客観化させたものといえよう。ただしこの運動負荷によって知られる最大運動能力も、患者の息切れ、疲労、胸痛などの自覚症状の出現により規定される最大運動能力を示すものであり、酸素運搬能力の限界を意味する真の最大運動能力⁹⁾を必ずしも反映するもの

Abbreviations: AT, anaerobic threshold; NYHA, New York Heart Association.

ではない。従って評価結果が、患者の我慢強さなどの主観的要因に左右される可能性を免れず、また心疾患患者全例に、このような最大負荷を行うことは危険である場合も少なくない。かかる理由から、心疾患患者の重症度評価に際しては、今日なお、より簡便かつ安全にして客観的な方法が求められている現状と考えられる。

およそ、虚血性心疾患においては、心ポンプ機能によって規定される運動能力を知ることが重要であるが、狭心痛や心電図変化により運動が中止された場合、その運動能力は必ずしも心ポンプ機能による許容限界を反映していない。心ポンプ機能の指標としては心拍出力が特に重要であるが、これは運動による体酸素需要の増大に応じて増加する。もし心機能障害のため、十分な心拍出力の増加が得られない場合には、運動組織への酸素供給に支障をきたすことが予想される。こ

のような運動中の体酸素消費量を、炭酸ガス排泄量、肺換気量などと同時に連続的に測定することにより、非観血的に求められる嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold, AT) の概念は、Wassermanら¹⁰⁾により提唱され、心疾患患者ではこれが低値を示すことから、運動能力や重症度評価に有用であるという報告がみられる¹¹⁻¹³⁾。そこで著者はトレッドミル負荷試験を用い、最大下運動で出現するATを測定し、これが安静および運動時の血行動態とどのような関連性をもつかを検討することにより、虚血性心疾患患者の運動耐容能評価におけるATの意義と、血行動態面からみた規定要因を明らかにしたので報告する。

対象および方法

明らかな肺疾患、貧血、心臓弁膜症などを認めない陳旧性心筋梗塞22例、狭心症6例、非定型的胸痛1例

Table 1. Clinical characteristics and data by exercise. Group I, $AT > 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; Group II, $25 \geq AT > 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$; Group III, $AT \leq 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Abbreviations and signs: NYHA, New York Heart Association; AT, anaerobic threshold; $\dot{V}O_2$, oxygen consumption, M, male; F, Female; OMI, old myocardial infarction; A, anterior infarction; I, inferior infarction; P, posterior infarction; L, lateral infarction; AP, angina pectoris; LAD, left anterior descending artery; CX, circumflex artery, RCA, right coronary artery; S(+), documented coronary arterial spasm; HR, target heart rate, SOB, shortness of breath; ST ↓, ST depression greater than 2mm; ST ↑, ST elevation greater than 1mm; *, patients taking isosorbide dinitrate.

Case	Age	Sex	Diagnosis	Coronary arteriography (% narrowing)	NYHA	AT ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)		Endpoint		
						Gas	Lactate	HR	$\dot{V}O_2$ ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	
Group I (n=8)	T. S.	48	M	OMI (A)	LAD 50 S(+)	I	29.7	25.4	HR	32.2
	A. H.	67	M	OMI (I)	LAD 90, CX100, RCA100	I	28.1	24.0	Fatigue	30.7
	Y. S.*	42	M	OMI (I)	LAD 50, RCA100	II	26.3	—	ST ↓	28.1
	N. M.*	66	M	OMI (P, L)	LAD 60, CX95	II	25.6	25.6	Fatigue	28.5
	S. K.*	48	M	OMI (I, P)	LAD 99, CX95	I	27.4	—	Chest pain	29.8
	Y. H.	59	M	AP	CX25 S(+)	II	26.0	—	ST ↓	29.5
	W. K.	59	M	AP	CX25, RCA25 S(+)	I	26.3	—	SOB	27.1
	I. Y.	45	F	Atypical chest pain	—	I	29.9	—	HR	32.0
Group II (n=12)	A. T.*	52	M	OMI (A, L)	LAD 99	I	23.8	21.6	ST ↑	24.9
	N. M.	49	M	OMI (I)	LAD 75, CX50, RCA99	I	24.0	22.9	HR	26.6
	S. T.	61	M	OMI (A)	LAD 75	I	24.5	24.5	Fatigue	31.2
	M. T.	54	M	OMI (A)	LAD 25, CX40 S(+)	I	22.1	23.8	HR	32.2
	K. K.*	50	M	OMI (A)	LAD 90	I	21.9	21.0	HR	31.4
	H. T.	47	M	OMI (A, L)	LAD 99, CX75	II	21.0	18.2	ST ↑	25.4
	T. T.	52	M	OMI (I)	RCA50 S(+)	I	21.6	20.9	HR	27.2
	K. H.	65	M	OMI (A, L)	—	I	22.5	18.1	ST ↓	27.6
	T. M.*	53	M	OMI (I, L), AP	LAD 75, CX90, RCA100	II	22.9	—	Chest pain	26.2
	F. S.*	52	M	OMI (A), AP	LAD 90, CX50, RCA50	II	20.8	20.8	ST ↓	25.0
	I. Y.	53	M	OMI (L), AP	LAD 99	II	21.6	—	Chest pain	32.4
	O. M.	59	M	AP	CX25 S(+)	I	24.0	24.0	ST ↓	29.4
Group III (n=9)	A. T.	69	M	OMI (I)	—	II	19.4	18.5	SOB	20.4
	K. T.	50	M	OMI (I)	LAD 100, CX100, RCA90	II	20.0	—	SOB	26.7
	M. S.*	55	M	OMI (I, L)	CX100, RCA95	II	20.0	20.3	ST ↓	23.7
	A. K.*	67	M	OMI (I)	—	II	17.5	14.3	HR	25.4
	A. T.	50	M	OMI (A)	—	II	19.5	18.9	SOB	26.5
	U. Z.	64	M	OMI (I, L), AP	LAD 99, CX95, RCA100	II	16.1	16.2	Chest pain	18.0
	K. T.	65	M	AP	—	II	17.1	17.1	ST ↓	19.7
	T. K.	54	M	AP	LAD 75, CX40 S(+)	II	19.2	17.0	Chest pain	26.4
	W. F.*	54	M	AP	LAD 30 S(+)	II	18.0	13.9	Fatigue	26.6

の合計 29 例を対象とした(表 1)。男性 28 例, 女性 1 例, 年齢は 42 歳から 69 歳 (平均 55.5 ± 7.4 歳) であり, いずれも NYHA 心機能分類 I, II 度の症例である。左室および冠動脈造影は 23 例に施行し, 主要冠動脈の 75% 以上の器質的狭窄を有意病変とした。

トレッドミル負荷試験は Bruce らのプロトコール¹⁴⁾に従った多段階漸増法とした (stage I, $1.7 \text{ mile} \cdot \text{hr}^{-1}$, 10%; stage II, $2.5 \text{ mile} \cdot \text{hr}^{-1}$, 12%; stage III, $3.4 \text{ mile} \cdot \text{hr}^{-1}$, 14%; stage IV, $4.2 \text{ mile} \cdot \text{hr}^{-1}$, 16%, 各 stage 3 分間)。運動中止点は狭心痛出現が 5 例, ST レベルの 2 mm 以上の下降ないし 1 mm 以上の上昇が 9 例, 息切れあるいは疲労が 8 例であり, 残りの 7 例では年齢別予測最大心拍数¹⁵⁾の 90% の到達であった。

全例食後 2 時間以上経たときに, 少なくとも 30 分間以上の安静臥床をさせた後, 検査を施行した。左上腕動脈にカニューレを留置して, 直接動脈圧を心拍数と同時記録し, キュベットを用いた色素希釈法 (Waters 社製 DCR-702A) により, 心拍出量を安静臥位, 立位 7 分後, 運動開始後 3 分 (stage I), および AT 出現 1~2 分以内に測定した。29 例中 19 例は検査前 24 時間以上服薬が中止されたが, 残り 10 例は治療薬として isosorbide dinitrate が投与されており, 服薬約 4 時間後に検査が行われた。無投薬下で負荷を行った 19 例中 18 例については, 心拍出量測定と同時に動脈血採血を行い, 血漿ノルエピネフリン濃度を高速液体クロマトグラフィー-THI 法¹⁶⁾にて測定した。さらに 21 例については, 運動中 1.5 分から 3 分ごとに動脈血採血を行い, 動脈血乳酸を酵素法¹⁷⁾により測定した。また全例において, 運動全経過を通じて肺換気量と体酸素消費量を 30 秒間隔で連続測定した (アニマ社製 Auto-aerobics R 1500 S)。AT の判定は血中乳酸の急激な増加開始点とし, (図 1 下段), 呼気ガス分析からみた場合は Caiozzo ら¹⁸⁾の方法に従い, 肺換気量と体酸素消費量の直線関係が失われ, 前者が急激な増加を開始するとき, すなわち肺換気量と体酸素消費量の比が, プラトー相から連続的増加に移行する変曲点とし (図 1 中段), いずれもこの時の体酸素消費量 ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) で表した (図 1 上段)。なお総末梢血管抵抗と動静脈酸素較差は次式よりそれぞれ算出した。

- 1) 総末梢血管抵抗 ($\text{dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$)
= 平均動脈圧 (mmHg) \div 心係数 ($1 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$) $\times 80$
- 2) 動静脈酸素較差 ($\text{ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$)
= 体酸素消費量 ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) \div 心拍出量 ($1 \cdot \text{min}^{-1}$)

安静および運動時のこれら血行動態と AT との関係

については, 後述するように対象を AT により 3 群に分け比較検討した。

諸計測値はいずれも平均値 \pm 標準偏差で示し, 有意差の検定には Student test を用い, 危険率 5% 以下を有意とした。

成 績

1. 心機能重症度と AT

運動中の動脈血乳酸の急激な増加は $15.8 \pm 2.4 \text{ mg} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$ から始まり, このときの体酸素消費量 (X) は呼気ガス分析による AT (Y) と $r=0.87$, $Y=0.87 X + 4.11$, $p < 0.0005$ の良好な相関を示した (図 2)。

呼気ガス分析による AT と, 安静時左室拡張終期圧 (図 3 上段) および左室造影より求めた拡張終期容量 (図 3 中段) との間には, 一定の傾向は見られなかった。また左室駆出分画との間にも, 有意の相関は認められなかった (図 3 下段)。冠動脈造影所見より, 対象を 0 ないし 1 枝病変群 15 例と, 2 ないし 3 枝病変群 8 例に分け AT を比較すると, 前者は $23.4 \pm 3.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 後者は $22.4 \pm 4.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であ

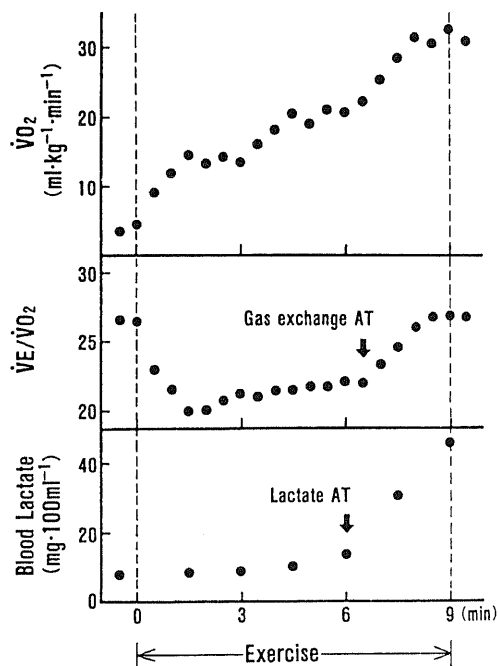


Fig. 1. An example of the simultaneous determination of anaerobic threshold (AT) by respiratory and blood lactate measurements. Arrows indicate the onset of anaerobic metabolism. $\dot{V}O_2$, oxygen consumption; VE, minute ventilation.

り、両群間に差はみられなかった。

予測最大酸素消費量¹⁹⁾に関しては、無投薬下で負荷を施行した 19 例について、運動中の心拍数と体酸素消費量との回帰直線より、外挿法により予測最大心拍数に対応する酸素消費量から算出した。図 4 は呼気ガス分析から求めた AT (Y) と、予測最大酸素消費量 (X) との関係を示す。両者は $r=0.59$, $Y=0.27 X+12.60$, $p<0.01$ の相関を示し、AT は予測最大酸素消費量の 61.6% に相当した。対象を NYHA I 度 13 例と II 度 16 例に分け AT を比較すると (図 5), 前者は $25.1 \pm 2.9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 後者は $20.7 \pm 3.1 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、AT は重症例ほど低値を示した。

2. 安静および運動時の血行動態と AT

前述の検討結果に基づき、対象を $AT > 25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 8 例 (I 群), $25 \geq AT > 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 12 例 (II 群), $AT \leq 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 9 例 (III 群) の 3 群に分け、安静および運動時の血行動態と AT との関係と比較した。各群の年齢は I 群 54.3 ± 9.7 歳で、II 群 53.9 ± 5.2 歳, III 群 58.7 ± 7.5 歳で 3 群間に差がなかった。また isosorbide dinitrate 使用例の割合は、I 群 3 例 (37.5%), II 群 4 例 (33.3%), III 群 3 例 (33.3%) であった (表 1)。

3 群の心拍数に関しては (図 6 上段), 安静時心拍数では臥位 (I 群, $65.6 \pm 8.7 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$; II 群, $65.1 \pm 10.9 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$; III 群, $69.6 \pm 14.6 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$) および立位 (I 群, $73.6 \pm 11.7 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$; II 群, $74.8 \pm 13.9 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$; III 群, $78.2 \pm 17.8 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$) とも 3 群間に有意の差がなかった。また運動 3 分では、III 群 ($104.4 \pm 20.9 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$), II 群 ($96.9 \pm$

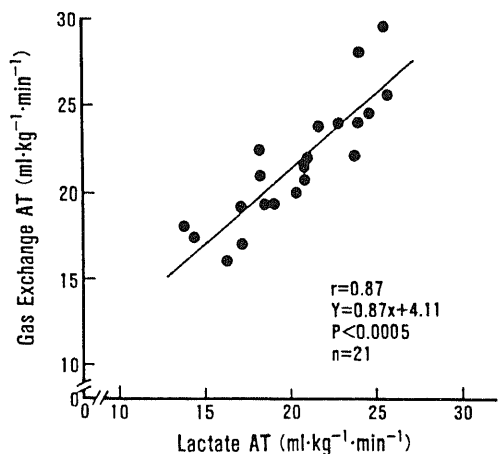


Fig. 2. Comparison of anaerobic threshold (AT) determined by blood lactate measurements with that by respiratory measurements.

$13.9 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$, I 群 ($90.4 \pm 11.9 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$) の順に多い傾向を認めたが、その差は有意ではなかった。AT 付近の心拍数についても 3 群間で差を認めな

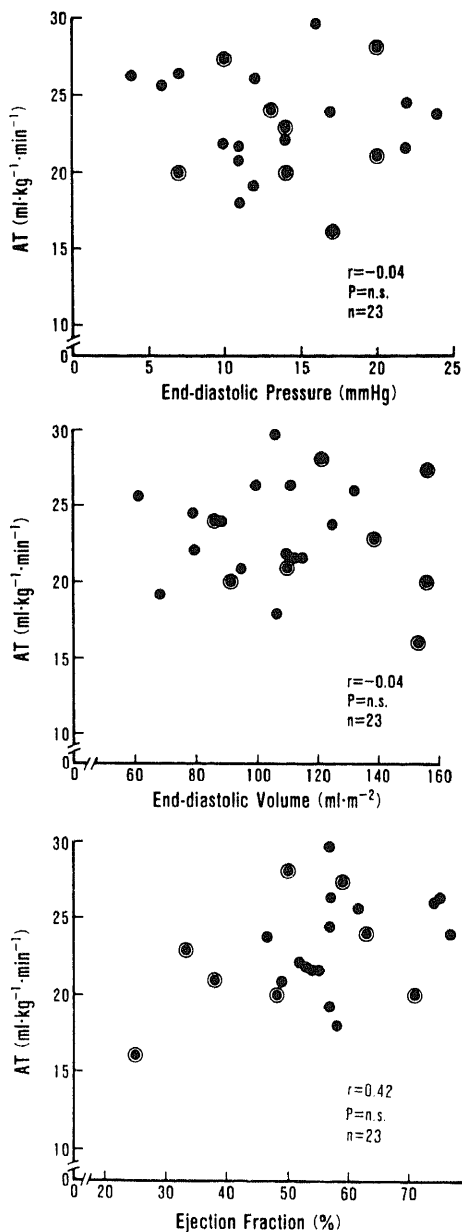


Fig. 3. Comparison between anaerobic threshold (AT) and resting left ventricular function assessed by cardiac catheterization. There were poor correlations between the two factors. ●, patients with insignificant coronary artery disease or one vessel disease; ⊖, patients with two- or three- vessel disease.

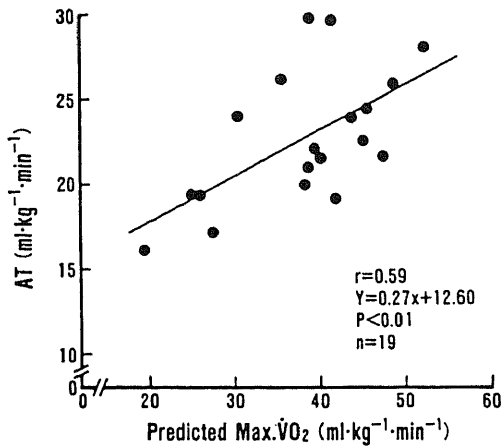


Fig. 4. Correlation between anaerobic threshold (AT) and predicted maximal oxygen consumption (Max. $\dot{V}O_2$).

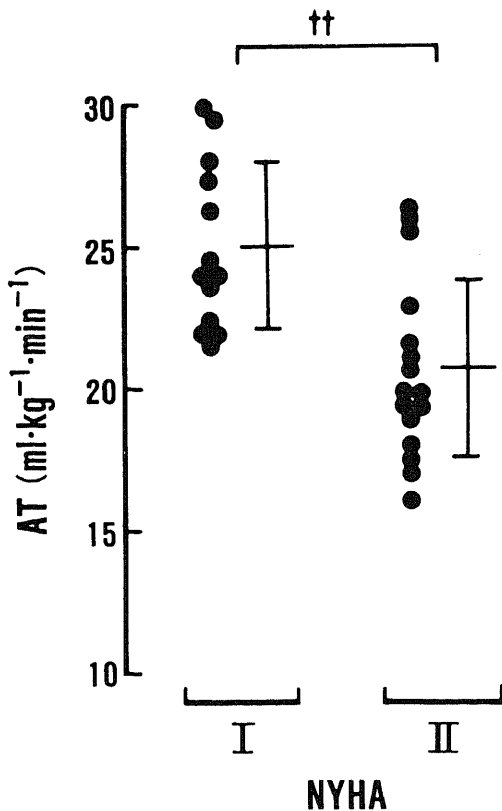


Fig. 5. Relationship between functional class (New York Heart Association) and anaerobic threshold (AT). ††, $p < 0.001$.

かった (I 群, 117.1 ± 12.9 beats \cdot min $^{-1}$; II 群, 116.8 ± 17.7 beats \cdot min $^{-1}$; III 群, 115.7 ± 16.0 beats \cdot min $^{-1}$).

平均動脈圧についても(図6下段)、安静時、および運動時ともに3群間に差がなかった。すなわち安静臥位、立位、運動3分、AT付近の平均動脈圧は、I群ではそれぞれ、 96.4 ± 16.4 mmHg, 104.4 ± 17.0 mmHg, 110.8 ± 11.6 mmHg, 116.5 ± 16.1 mmHgであり、II群ではそれぞれ 90.3 ± 13.8 mmHg, 96.0 ± 11.2 mmHg, 106.7 ± 14.0 mmHg, 113.3 ± 13.2 mmHg, III群ではそれぞれ 93.2 ± 19.6 mmHg, 100.3 ± 15.0 mmHg, 116.0 ± 16.7 mmHg, 120.7 ± 19.5 mmHgであった。

一方、心係数に関しては(図7上段)、安静臥位(I群, 2.99 ± 0.59 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$; II群, 2.72 ± 0.79 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$; III群, 2.34 ± 0.38 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$)では、III群はI群より有意に小さかった。また、立位(I群, 2.29 ± 0.51 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$; II群, 2.20 ± 0.73 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$; III群, 1.79 ± 0.35 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$)、および運動3分(I群, 5.21 ± 1.24 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$; II群, 4.50 ± 1.13 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$; III群, 4.04 ± 0.65 l \cdot min $^{-1} \cdot$ m $^{-2}$)

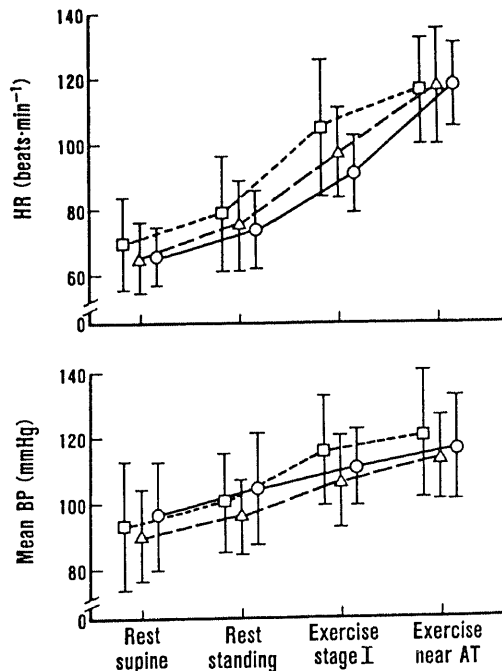


Fig. 6. Heart rate (HR) and mean blood pressure (mean BP) responses to standing and exercise. They are shown in circles for group I, in triangles for group II and in squares for group III.

でも、III群はI群より小さい傾向がみられたが、その差は有意でなかった。しかし、AT付近では、3群間の心係数の差は更に顕著となり（I群、 $7.34 \pm 1.431 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；II群、 $5.35 \pm 1.201 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；III群、 $4.55 \pm 0.811 \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ）、II群およびIII群はI群より有意に小さかった。

同様に1回拍出係数に関しても（図7下段）、ATの小さいものほど1回拍出係数は小さく、この傾向は安静時よりも運動時、さらにAT付近で最も著しかった。すなわち安静臥位（I群、 $46.2 \pm 10.2 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；II群、 $41.7 \pm 8.9 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；III群、 $35.2 \pm 10.9 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ）と、立位（I群、 $31.8 \pm 8.6 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；II群、 $30.3 \pm 9.6 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；III群、 $24.2 \pm 8.1 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ）では、III群でI群より小さい傾向をみたがその差は有意でなかった。しかし運動3分（I群、 $58.3 \pm 13.3 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；II群、 $46.4 \pm 10.0 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；III群、 39.4 ± 10.5

$\text{ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ）では、III群はI群より有意に小さく、II群は両者の中間に位置した。AT付近（I群、 $59.5 \pm 11.0 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；II群、 $46.8 \pm 10.2 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ；III群、 $37.7 \pm 8.0 \text{ ml} \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ）ではII群、III群はともにI群より有意に小さく、またIII群はII群より小なる傾向がみられた。

次に総末梢血管抵抗については（図8上段）安静臥位（I群、 $2658 \pm 666 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；II群、 $2885 \pm 986 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；III群、 $3306 \pm 1025 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ）、および立位（I群、 $3842 \pm 1225 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；II群、 $3692 \pm 1238 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；III群、 $4697 \pm 1377 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ）では3群間に有意差はみられなかった。しかし運動3分（I群、 $1793 \pm 511 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；II群、 $2009 \pm 594 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；III群、 $2368 \pm 672 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ）では、III群がI群より高値を示す傾向がみられ、さらにAT付近（I群、 $1406 \pm 355 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；II群、 $1012 \pm 258 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ；III群、 $1012 \pm 258 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$ ）では、III群がI群より有意に低値を示す傾向がみられた。

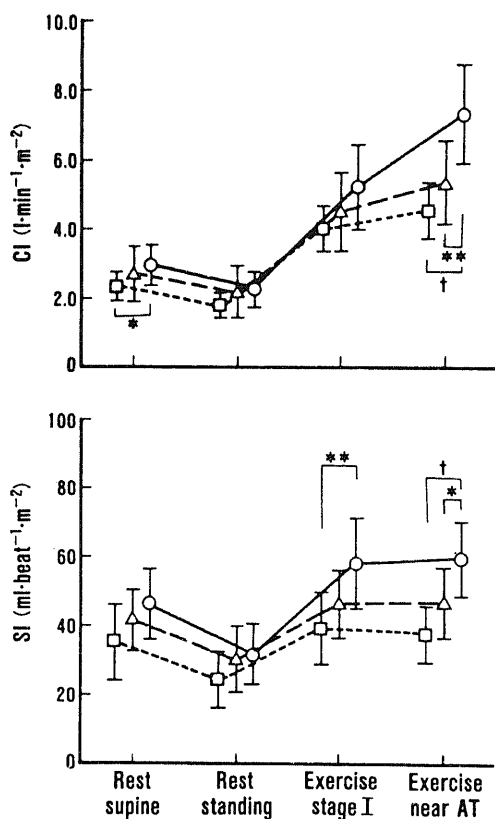


Fig. 7. Cardiac index (CI) and stroke index (SI) responses to standing and exercise. They are shown in circles for group I, in triangles for group II and in squares for group III. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; †, $p < 0.005$.

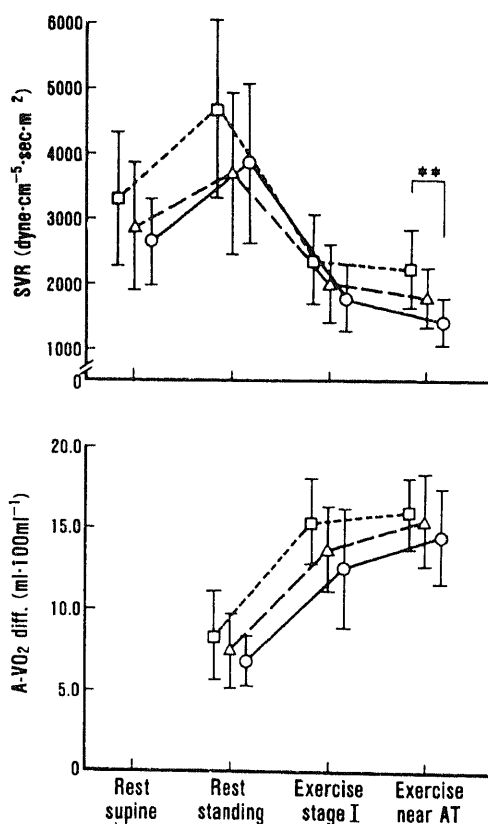


Fig. 8. Systemic vascular resistance (SVR) and arterio-venous oxygen difference (A- VO_2 diff.). They are shown in circles for group I, in triangles for group II and in squares for group III. **, $p < 0.01$.

$\text{sec} \cdot \text{m}^2$; II群, $1773 \pm 460 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$; III群, $2233 \pm 602 \text{ dyne} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{sec} \cdot \text{m}^2$) においては、この傾向が一層顕著となり、III群とI群の間に有意差が認められた。

動静脈酸素較差は(図8下段)、立位(I群, $6.8 \pm 1.6 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; II群, $7.5 \pm 2.3 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; III群, $8.4 \pm 2.7 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$)では3群とも同様であったが、運動3分(I群, $12.5 \pm 3.7 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; II群,

$13.7 \pm 2.6 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; III群, $15.4 \pm 2.6 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$)では、III群がI群より大きい傾向がみられた。これに対しAT付近(I群, $14.4 \pm 2.9 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; II群, $15.4 \pm 2.8 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$; III群, $15.8 \pm 2.2 \text{ ml} \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$)では、3群間に差が見られなかった。

安静時血漿ノルエピネフリン濃度は(図9), ATが低い症例ほど高値を示し、両者間には、臥位 $r = -0.53$, $p < 0.05$, 立位 $r = -0.59$, $p < 0.05$ の負の相関

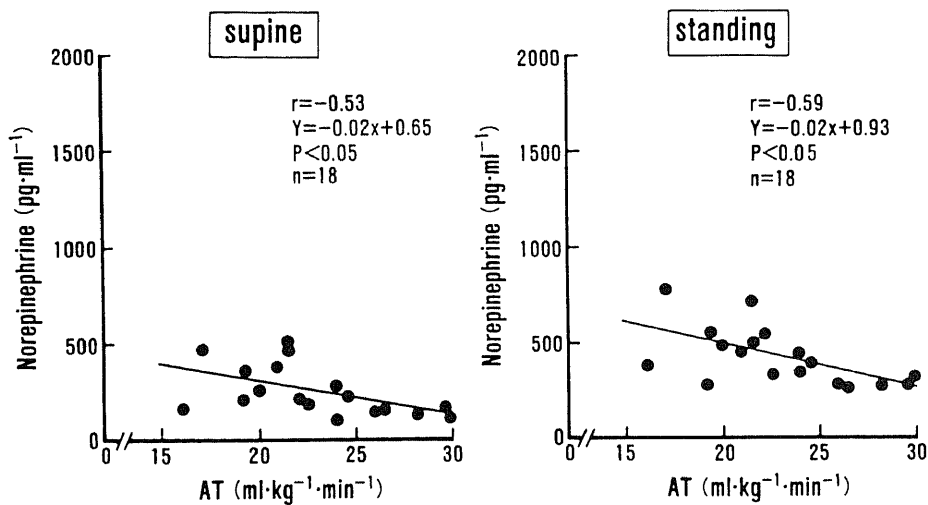


Fig. 9. Supine and standing plasma norepinephrine levels measured at rest. A significant relationship was seen to exercise capacity as measured by anaerobic threshold (AT).

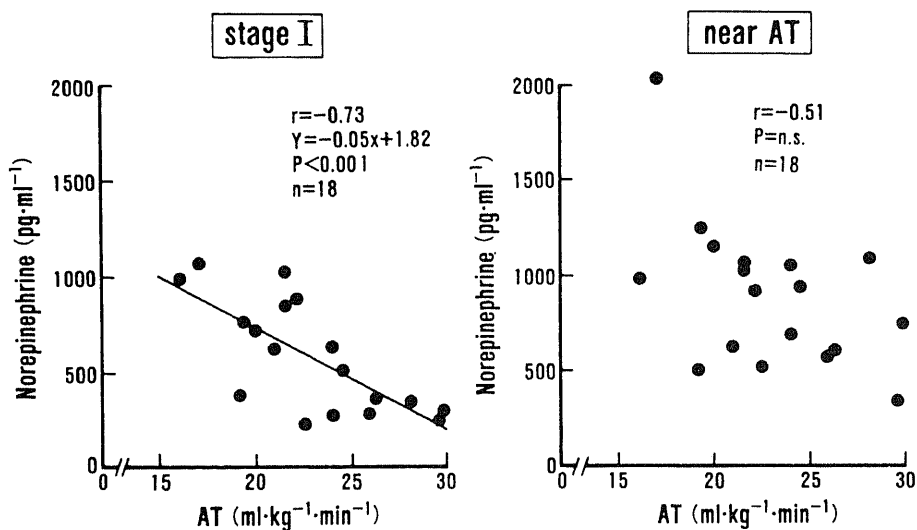


Fig. 10. Plasma norepinephrine levels measured during exercise. A significant negative correlation was observed between plasma norepinephrine levels at a 3-min exercise (stage I) and anaerobic threshold (AT).

が認められた。同様の傾向は、運動3分での血漿ノルエピネフリン濃度とATの間にも認められ、その相関は $r = -0.73$, $p < 0.001$ と、安静時より良好であった(図10左)。一方AT付近では(図10右)、両者間に有意の相関はみられなかった。

全症例について、AT付近の心係数(X)と動静脈酸素較差(Y)とを対比してみると(図11)、両者間には $r = -0.69$, $Y = -0.14X + 21.68$, $p < 0.0001$ の相関が認められ、心係数の小さい症例ほど動静脈酸素較差が大きい傾向が認められた。またATが大きい症例ほど右上方に、小さい症例ほど左下方に分布したが、同程度のATであっても、心係数が大きく動静脈酸素較差の小さい症例、またその逆の症例があった。

考 察

1. 虚血性心疾患患者におけるATの臨床的意義

虚血性心疾患、特に陳旧性心筋梗塞を有する心機能低下例の運動中止理由は、狭心症発作、心電図ST偏位などによる場合と、息切れ、疲労などの心ポンプ機能障害によると考えられる場合がある⁷²⁰。今回の対象でも29例中の約半数14例(48%)は、狭心症ないし心電図変化により運動が中止された。これらの症例に対

し心ポンプ機能の限界を知る目的で、息切れや疲労の発現に至るまで負荷を加えることは、重篤な合併症を誘発する危険性を増し実際的ではない²¹⁾²²⁾。このように、虚血性心疾患患者の運動耐容能評価に際しては、自覚症状出現までの最大運動を必ずしも行えない症例が少なくないこと、また一方では、狭心痛、心電図変化により規定される運動耐容能は、必ずしも心ポンプ機能による許容限界を反映していないことに留意しなければならないと思われる。以上より、虚血性心疾患においては特に、負荷試験の安全性の面から、前述のような最大運動より低レベルの負荷にて、狭心症状や心電図変化とは独立した、心ポンプ機能により規定される運動能力を評価する客観的指標が必要と考えられる。

中等度以上の運動において、運動筋に対し好気性代謝に十分な酸素供給がなされないとき、嫌気性代謝の関与により、筋肉内から血中への乳酸放出が増大することが知られている²³⁾²⁴⁾。Wassermanら¹⁰⁾は連続多段階負荷中の呼気ガス分析を連続的に行うことにより、血中乳酸の増加開始点を、重炭酸系の緩衝作用を介した炭酸ガス排泄量、分時換気量の非直線的増加開始点としてとらえ、これをATと呼び、この時点の体酸素

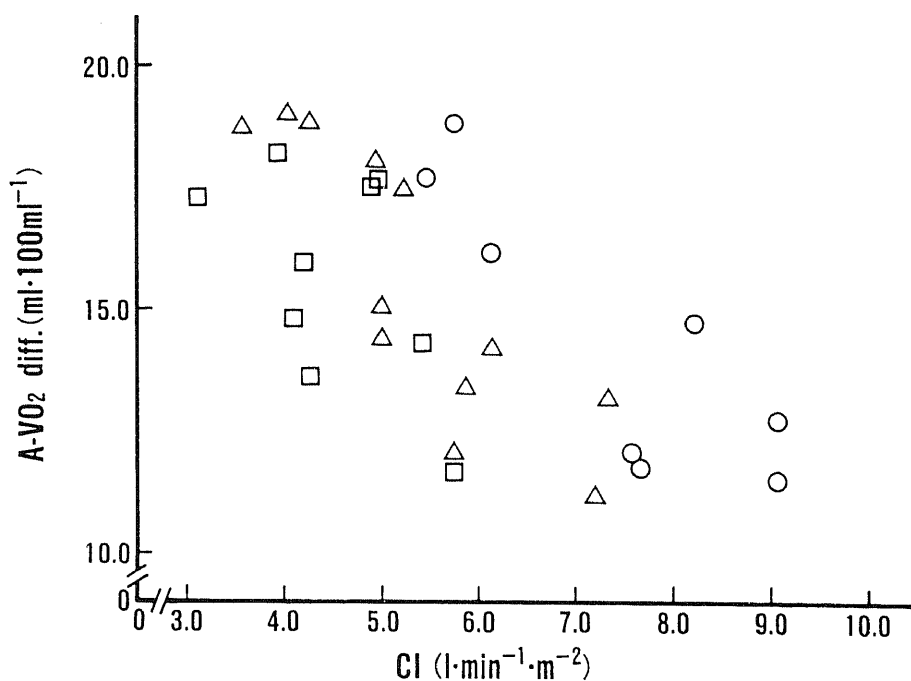


Fig. 11. Relationship between cardiac index (CI) and arterio-venous oxygen difference (A-VO₂ diff.) at exercise near anaerobic threshold. Circles, group I; triangles, group II; squares, group III.

消費量で表した。Davisら²⁵⁾はトレッドミル負荷法を用いた正常者のATは $32.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、真の最大酸素消費量の63.2%に相当すると報告している。一方Matsumuraら¹⁹⁾によれば、ATは自覚的の最大酸素消費量の約70%に相当するといわれ、Weberら¹²⁾も同様の結果を示している。本研究では、最大下運動中の心拍数と体酸素消費量より求めた予測最大酸素消費量とATとを対比検討した。その結果、ATは予測最大酸素消費量の61.6%に相当し、Davisらの実測最大酸素消費量に対する割合に近似していた。以上から、ATは必ずしも自覚的の最大運動を行わなくても検出可能であり、また患者の自覚症状に影響されない客観的運動能力の指標となり得るものと考えられる。

近年ATについて、運動筋繊維の組成や生化学的特性に関する基礎的検討²⁶⁾²⁷⁾に加えて、運動選手の運動耐容能評価や、トレーニングおよび薬剤の運動耐容能に及ぼす効果の評価などの検討が行われ²⁸⁻³⁰⁾、その運動生理面への応用が盛んになっている。しかし一方では、ATが必ずしも運動筋細胞の低酸素状態を反映しないとすの考えや³¹⁾、負荷方法や運動に動員される筋群の大小によりATが異なるとする報告が²⁵⁾あり、ATの臨床的意義とその応用に関しては未だ論議が少なくない。また呼吸ガス分析によるATの決定法についても種々の方法が呈示されている。例えば、Wassermanら¹⁰⁾は連続的な負荷量の増加に対し、(1)分時肺換気量の非直線的増加、(2)炭酸ガス排泄量の非直線的増加、(3)炭酸ガス分画の減少を伴わない呼気終末酸素分画の減少、のいずれかによりATが決定できると述べ、呼吸商の増加は検出率、再現性ともに低いとしている。Caiozzoら¹⁸⁾も、分時肺換気量、炭酸ガス排泄量、呼吸商、および分時肺換気量と体酸素消費量の比を連続測定することにより求めたATを、血中乳酸測定によるATと対比し、分時肺換気量と体酸素消費量の比によるATが再現性に優れ、乳酸測定によるATと最も良く相関したと報告している。今回著者が用いたATは、Caiozzoらと同様に、肺換気量と体酸素消費量の比を30秒間隔で連続的に測定し、そのプラトー相から連続的増加に移行する時点の体酸素消費量で表した。この値は同時に測定した血中乳酸によるATと良い相関を示した。

心疾患患者のATに関する成績については、心疾患患者でこれが低値を示すとすものがあり¹¹⁾¹²⁾、さらに、NYHA心機能分類や自覚症状出現までの最大酸素消費量でみた場合には、重症例ほどATが小さいとする報告¹³⁾がある。これらはいずれも対象に心筋症や心臓弁膜症を多く含んでおり、虚血性心疾患のみを対象としたものではない。著者の検討では、陳旧性心筋

梗塞などの虚血性心疾患においては、NYHA I度のATはII度より有意に大なる傾向を示したものの、両群でATに差がない症例も多く含まれていた。これを説明するものとして、第1に、前述のようにNYHA分類が自覚症状という主観的所見に基づいていること、第2に、対象例が狭心症症状と心不全症状の両者を合併していることによると解釈される。

2. 安静および運動時の血行動態とATとの関係

心疾患患者における運動耐容能と心機能との関係について、良好な運動耐容能を示すものは良好な心機能を有すると、一般的には考えられている¹⁾が、これまでに心疾患患者における運動耐容能評価の客観的方法が確立されていないこともあり、両者を厳密に対比した報告は少ないものと考えられる。Franciosaら⁷⁾⁸⁾³²⁾は心不全患者を対象として、最大運動時間と安静時の左室拡張終期径、平均左室円周短縮速度、左室駆出分画および心拍出量との間にそれぞれ有意な相関を認めなかったが、運動時の心拍出量は運動耐容能と密接に関係することを報告し、安静時心機能からは運動耐容能を予測できないと結論した。同様に、心不全患者の症状発現までの最大酸素消費量と安静時心機能とを比較したCohnら⁶⁾の報告でも、両者間の相関は認められなかった。さらにBengeら²⁰⁾の検討によると、安静時左室駆出分画が30%以下の症例のうち約半数が、正常の運動耐容能を示したことから、運動耐容能は必ずしも安静時心機能を反映しないとす。

今回著者は運動耐容能の指標としてATを用い、血行動態と対比検討した結果、ATが安静時よりも運動時の心ポンプ機能を良く反映していることを知った。すなわち、ATは罹患冠動脈枝数、安静時の左室拡張終期圧および容量、駆出分画とは有意な関係を示さなかった。一方、ATの違いによる1回拍出量の差異は、安静臥位や立位よりも運動3分で明らかとなり、AT付近ではこれが更に顕著となった。一方、Matsumuraら¹⁹⁾はATが安静時肺動脈楔入圧と負の相関を示すとす、著者の成績とはやや異なる報告をしているが、その理由はおそらく、彼らがより重症な症例を対象とし、また僧帽弁膜症などのように、肺動脈楔入圧の上昇が必ずしも左室機能不全に由来しない症例も含めた点にあると考えられる。

以上のように、ATなどによって知られる運動耐容能が、運動時心ポンプ機能を比較的良く反映しているものの、安静時心機能との関連性に乏しい理由として、第1に、運動により誘発される左室機能異常は、臨床症状や安静時心機能異常より先行する可能性があること³³⁾、そして特に虚血性心疾患においては、運動により新たに生ずる心筋虚血が心機能低下を招くこと³⁴⁾、第

2に、ATや最大酸素消費量はいずれも、運動組織への総合的酸素運搬能力に依存するのに対し、安静時心機能はその直接的指標とはいえないことがあげられる。すなわち、律動的運動時には運動筋における酸素需要の増大に対応するために、心臓だけでなく、肺、末梢循環および自律神経系などの多くの因子が重要な役割を演ずるからである³⁵⁾。

3. 交感神経機能とATとの関係

従来より心不全患者においては、心筋内カテコールアミン含量が少なく、安静時および運動時の血漿カテコールアミン濃度が、正常者より高値を示すことが知られているが³⁶⁾³⁷⁾、その臨床的意義については未だ不明な点が少ない。そして交感神経系が心不全患者の運動耐容能と、どのような関連性をもつかについての検討は少なく³⁸⁾³⁹⁾、さらにATとの関係についての詳細な検討はない。今回の成績では、ATと安静時の血漿ノルエピネフリン濃度との間に負の相関を認めた。この成績は、Francisら³⁸⁾が心不全患者の運動耐容能の指標として、最大酸素消費量を用いた場合の成績に一致している。さらに、運動3分(Bruce stage I)での血漿ノルエピネフリン濃度とATとの関係については、その相関が安静時より優れていた。このことは、運動耐容能が低い症例ほど低レベルの運動ですでに交感神経系の亢進がもたらされていることを示唆するものである。このような交感神経機能の亢進が何によって惹起されるのかは明らかではないが、可能性として、心ポンプ機能不全や末梢血管の拡張特性の低下⁴⁰⁾⁴¹⁾による末梢組織の低灌流と、これに伴う低酸素状態がその要因と考えられている⁴²⁻⁴⁴⁾。また心不全にみられる圧反射の減弱も交感神経系亢進の助長因子となっていることが知られている⁴⁵⁾。

従って、今回の検討で明らかとなった、運動時の1回拍出量と心拍出量、血漿ノルエピネフリン濃度、ATの3者間の密接な関連性は、運動時の心ポンプ機能障害による運動筋血流の不十分な増加が、早期に好気的代謝の限界への到達をもたらし、低いATと交感神経系の亢進を招来したことを意味すると解釈される。その際、交感神経系の亢進が適度であれば、非運動器官の血管収縮により運動筋血流はある程度維持されるものと考えられる⁴⁶⁾⁴⁷⁾。しかし交感神経系の緊張が過度に亢進した場合には、強い α 交感神経刺激作用によって運動筋血管も収縮し、さらにこれに伴う後負荷増大による心拍出量増加の制限も加わって、運動筋血流の増加は抑制される。その結果、運動筋組織の低酸素状態が増強され、交感神経機能がさらに亢進するという悪循環に陥る可能性が考えられる⁴⁰⁾⁴⁶⁾。

4. ATの規定要因

運動量の増加とともに体酸素消費量は増大するが、肺におけるガス交換が正常に行われている場合には、体酸素消費量は心拍出量と動静脈酸素較差の増加に依存している。好気的運動能力の規定要因に関しては、Kajiser⁴⁸⁾が、正常人においては心拍出量や運動筋血流よりも、運動筋における酸素摂取能力が好気的運動能力のより重要な規定因子であると述べている。一方心疾患患者については、これまでに自覚症状出現までの最大運動時の血行動態に関する報告がある。Rousseauら⁴⁹⁾は、陈旧性心筋梗塞患者の最大運動時の動静脈酸素較差は、正常者と差がなかったが、このときの1回拍出量が少なかったことから、梗塞患者における最大酸素消費量の減少は、運動時の心筋虚血に基づく1回拍出量の減少に起因すると報告している。

今回、虚血性心疾患患者の好気的運動能力の指標として用いたATの規定要因に関しては、AT出現付近における心拍数、平均動脈圧はATの大小で差がなかったが、Weberら¹²⁾の報告と同様に1回拍出量と心拍出量はAT低下群ほど小さかった。一方AT付近の総末梢血管抵抗はAT低下群ほど増大していたのに対し、動静脈酸素較差には群間で差がみられなかった。しかし個々の症例についてみると、同じATであっても動静脈酸素較差は幅広く分布し、症例によりその程度に違いが認められた。以上の所見から、陈旧性心筋梗塞などの虚血性心疾患患者の主たるATの規定要因は、運動中の1回拍出量の増加の程度と考えられるが、個々の症例においては、動静脈酸素較差も大きな修飾因子となっていると思われる。

運動中の動静脈酸素較差は、身体トレーニングにより増大することが知られているが⁴⁹⁾⁵⁰⁾、その規定因子の1つである酸素摂取能力は、運動筋における代謝速度と密接に関係するといわれている⁴⁸⁾。事実、ATや最大酸素消費量の大きいものでは、好気的代謝能力の大きいslow-twitch fiberの運動筋における割合が増加していることが報告されている²⁶⁾。一方、動静脈酸素較差のもう1つの規定因子である血流再分布については、 α 交感神経遮断薬であるprazosinにより運動時血管収縮を抑制すると、心拍出量は増加するが、動静脈酸素較差は逆に減少し、体酸素消費量はprazosin投与前の運動と変らなるとする報告⁵¹⁾からも、その重要性を推測することができる。虚血性心疾患患者では、心筋梗塞からの回復期や狭心症発作に対する不安がある場合など、極度に身体活動を控えている症例があること、また頻用される抗狭心症薬の多くが、血管拡張作用を有していることなどから、症例により運動中の動静脈酸素較差に違いが生ずることが予想される。従って今回の対象についても、個々の症例の身体トレーニ

ング状態の差異，一部の症例における抗狭心症薬の影響などが，前述のような動静脈酸素較差の違いをもたらした可能性が考えられる。

AT 出現付近の総末梢血管抵抗は，AT の低い例ほど高値を示し，この傾向は運動3分での比較より顕著であった。もし，AT で示される血中乳酸の急峻な増加開始点が，運動筋におけるある一定の低酸素状態を反映していると仮定した場合，AT 低下群にみられた高い血管抵抗は，非運動器血管のより強い収縮，あるいは Zelis ら⁴⁾が報告したような，運動筋血管の拡張特性の減少の存在を示唆すると考えられる。今回の検討で，AT 付近では AT の大小により動静脈酸素較差に違いがみられず，またこのときの血漿ノルエピネフリン濃度も AT と相関がなかったことから，AT 低下群にみられた高い血管抵抗はむしろ運動筋血管の拡張特性の減少に起因しており，このことが運動筋血流の制限，ひいては AT の運動早期出現の一因となっている可能性もあるように思われる。これらの点をさらに明確にするためには，今後運動時の局所血流量，すなわち運動筋血流および腹腔臓器，皮膚などの非運動器官血流と血管抵抗の測定が必要と思われる。

結 論

1. 運動中の呼気ガス分析により測定された AT は，血中乳酸測定による AT とよく一致し，臨床的重症例ほど低値を示した。

2. AT は運動時の心ポンプ機能を良く反映し，その障害の程度や交感神経機能の亢進と密接に関係していた。

3. 虚血性心疾患患者では，AT は主に運動時の1回拍出量により規定されるが，個々の症例においては，動静脈酸素較差も大きな修飾因子となっていた。

以上より，虚血性心疾患患者における AT の測定は，狭心症状や心電図変化とは別個に，主として運動中の心ポンプ機能により規定される運動耐容能を，客観的かつ安全に評価する方法として意義あると結論する。

謝 辞

稿を終るに臨み，御指導，御校閲を賜った恩師金沢大学第一内科服部信教授に深甚の謝意を表します。また終始暖かい御指導，御教示を戴いた心臓血管研究所付属病院院長加藤和三先生，および東京大学第二内科杉本恒明教授に心から感謝いたします。また本研究の遂行に際し終始御協力と御援助を戴いた心臓血管研究所飯沼宏之先生，山本真千子研究助手ならびに諸先生，および金沢大学第一内科池田孝之博士をはじめ循環器班の諸先生に感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は第47回日本循環器学会総会で発表した。

文 献

- 1) **The Criteria Committee of the New York Heart Association**: Disease of the heart and blood vessels, 6th ed., p110-114, Little, Brown and Company, Boston, 1964.
- 2) **Selzer, A. & Cohn, K.**: Functional classification of cardiac disease: A critique. *Am. J. Cardiol.*, **30**, 306-308 (1972).
- 3) **Campeau, L.**: Grading of angina pectoris. *Circulation*, **54**, 522-523 (1976).
- 4) **Goldman, L., Hashimoto, B., Cook, F. & Loscalzo, A.**: Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: Advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, **64**, 1227-1234 (1981).
- 5) **Patterson, J. A., Naughton, J., Pietras, R. J. & Gunnar, R. M.**: Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am. J. Cardiol.*, **30**, 757-762 (1972).
- 6) **Cohn, J. N. & Francis, G. S.**: Problems in clinical evaluation, p367-376. In E. Braunwald, M. B. Mock & J. Watson (ed.), *Congestive heart failure: Current research and clinical applications*, Grune & Stratton, New York, 1982.
- 7) **Franciosa, J. A., Ziesche, S. & Wilen, M.**: Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure: Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am. J. Med.*, **67**, 460-466 (1979).
- 8) **Franciosa, J. A., Leddy, C. L., Wilen, M. & Schwartz, D. E.**: Relation between hemodynamic and ventilatory responses in determining exercise capacity in severe congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **53**, 127-134 (1984).
- 9) **Astrand, P.**: Quantification of exercise capacity and evaluation of physical capacity in man, p88-89, In E. H. Sonnenblick & M. Lesch (ed.), *Exercise and heart disease*, Grune & Stratton, Inc., New York, 1976.
- 10) **Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyal, S. N. & Beaver, W. L.**: Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.*, **35**, 236-243 (1973).
- 11) **Wasserman, K. & McIlroy, M. B.**: Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac

- patients during exercise. *Am. J. Cardiol.*, **14**, 844-852 (1964).
- 12) **Weber, K. T., Kinasewitz, G. T., Janicki, J. S. & Fishman, A. P.**: Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*, **65**, 1213-1223 (1982).
- 13) **Matsumura, N., Nishijima, H., Kojima, S., Hashimoto, F., Minami, M. & Yasuda, H.**: Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation*, **68**, 360-367 (1983).
- 14) **Bruce, R. A. & Hornsten, T. R.**: Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, **11**, 371-390 (1969).
- 15) **岡本 登**: 循環器負荷試験法—理論と実際—(水野・福田編), 第1版, 44~103頁, 診断と治療社, 東京, 1978.
- 16) **Euler, U. S. & Floding, I.**: A fluorimetric micromethod for differential estimation of adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiol. Scand.*, **33**, suppl., 118, 45-56 (1955).
- 17) **Gutman, I. & Wahlefeld, A. W.**: L-(+)-lactate determination with lactate dehydrogenase and NAD, p1464-1468. In H. U. Bergmeyer (ed.), *Methods of enzymatic analysis*, 2th English ed. Verlag Chemie, Weinheim, 1974.
- 18) **Caiozzo, V. J., Davis, J. A., Ellis, J. F., Azus, J. L., Vandagriff, R., Prietto, C. A. & McMaster, W. C.**: A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. *J. Appl. Physiol.*, **53**, 1184-1189 (1982).
- 19) **Andersen, K. L., Shephard, R. J., Denolin, H., Varnauskas, E. & Masironi, R.**: Fundamentals of exercise testing, p29, W. H. O., Geneva, 1971.
- 20) **Benge, W., Litchfield, R. L. & Marcus, M. L.**: Exercise capacity in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation*, **61**, 955-959 (1980).
- 21) **Bruce, R. A., Gey, G. O. Jr., Cooper, M. N., Fisher, L. D. & Peterson, D. P.**: Seattle heart watch: Initial clinical circulatory and electrocardiographic responses to maximal exercise. *Am. J. Cardiol.*, **33**, 459-469 (1974).
- 22) **McHenry, P. L.**: Risks of graded exercise testing. *Am. J. Cardiol.*, **39**, 935-937 (1977).
- 23) **Wasserman, K. & Whipp, B. J.**: Exercise physiology in health and disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, **112**, 219-249 (1975).
- 24) **Astrand, P. & Rodahl, K.**: *Textbook of work physiology*, 2nd ed., p307-315, McGraw-Hill Inc., New York, 1977.
- 25) **Davis, J. A., Vodak, P., Wilmore, J. H., Vodak, J. & Kurtz, P.**: Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. *J. Appl. Physiol.*, **41**, 544-550 (1976).
- 26) **Ivy, J. L., Withers, R. T., Handel, P. J. V., Elger, D. H. & Costill, D. L.**: Muscle respiratory capacity and fiber type as determinants of the lactate threshold. *J. Appl. Physiol.*, **48**, 523-527 (1980).
- 27) **Rusko, H., Rahlkila, P. & Karvinen, E.**: Anaerobic threshold, skeletal muscle enzymes and fiber composition in young female cross-country skiers. *Acta Physiol. Scand.*, **108**, 263-268 (1980).
- 28) **Davis, J. A., Frank, M. H., Whipp, B. J. & Wasserman, K.**: Anaerobic threshold alterations caused by endurance training in middle-aged men. *J. Appl. Physiol.*, **46**, 1039-1046 (1979).
- 29) **Hughson, R. L. & MacFarlane, B. J.**: Effect of propranolol on the anaerobic threshold and maximum exercise performance in normal man. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **59**, 567-573 (1981).
- 30) **Weber, K. T., Kinasewitz, G. T., West, J. S., Janicki, J. S., Reichel, N. & Fishman, A. P.**: Long-term vasodilator therapy with trimazosin in chronic cardiac failure. *N. Engl. J. Med.*, **303**, 242-250 (1980).
- 31) **Jöbsis, F. F. & Stainsby, W. N.**: Oxidation of NADH during contractions of circulated mammalian skeletal muscle. *Resp. Physiol.*, **4**, 292-300 (1968).
- 32) **Franciosa, J. A., Park, M. & Levine, T. B.**: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **47**, 33-39 (1981).
- 33) **Borrer, J. S., Bacharach, S. L., Green, M. V., Kent, K. M., Henry, W. L., Rosing, D. R., Seides, S. F., Johnson, G. S. & Epstein, S. E.**: Exercise-induced left ventricular dysfunction in symptomatic and asymptomatic patients with aortic regurgitation: Assessment with radionuclide cineangiography. *Am. J. Cardiol.*, **42**, 351-357 (1978).

- 34) Rainwater, J., Steele, P., Kirch, S., LeFree, M., Jensen, D. & Vogel, R.: Effect of propranolol on myocardial perfusion images and exercise ejection fraction in men with coronary artery disease. *Circulation*, **65**, 77-81 (1982).
- 35) Smith, E. E., Guyton, A. C., Manning, R. D. & White, R. J.: Integrated mechanisms of cardiovascular responses and control during exercise in the normal human, p1-23. In E. H. Sonnenblick & M. Lesch (ed.), *Exercise and heart disease*, Grune & Stratton, Inc., New York, 1976.
- 36) Chidsey, C. A., Harrison, D. C. & Braunwald, E.: Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **27**, 650-654 (1962).
- 37) Mäurer, W., Ablasser, A., Suggau, W., Hausen, M., Helmus, G. & Kübler, W.: Veränderungen des myokardialen Katecholamin-Stoffwechsels und Verhalten der Plasma-Katecholamine bei Patienten mit chronischer Aorten-insuffizienz. *Z. Kardiol.*, **70**, 540-546 (1981).
- 38) Francis, G. S., Goldsmith, S. R. & Cohn, J. N.: Relationship of exercise capacity to resting left ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive heart failure. *Am. Heart J.*, **104**, 725-731 (1982).
- 39) Francis, G. S., Goldsmith, S. R., Ziesche, S. M. & Cohn, J. N.: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **49**, 1152-1156 (1982).
- 40) Zelis, R., Flaim, S., Nellis, S., Longhurst, J. & Moskowitz, R.: Autonomic adjustments to congestive heart failure and their consequences, p237-247. In A. P. Fishman (ed.), *Heart failure*. Hemisphere Publishing, Corporation, New York, 1978.
- 41) Zelis, R. & Longhurst, J.: The circulation in congestive heart failure, p283-314. In R. Zelis (ed.), *The peripheral circulation*. Grune & Stratton, New York, 1975.
- 42) Lehmann, M., Wybitul, K., Kapp, R., Spielberger, B. & Keul, J.: Correlations of hemodynamic parameters with plasma catecholamines in patients with congestive cardiomyopathy. *Clin. Cardiol.*, **5**, 493-499 (1982).
- 43) Mäurer, W., Tschada, R., Manthey, J., Ablasser, A. & Kübler, W.: Catecholamines in patients with heart failure, p236-245. In W. Delius, E. Gerlach, H. Grobecker & W. Kübler (ed.), *Catecholamines and the heart*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1981.
- 44) Longhurst, J. & Zelis, R.: Cardiovascular responses to local hindlimb hypoxemia: Relation to the exercise reflex. *Am. J. Physiol.*, **237**, H359-H365 (1979).
- 45) Eckberg, D. L., Drabinsky, M. & Braunwald, E.: Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **285**, 877-883 (1971).
- 46) Zelis, R. & Flaim, S. F.: Hemodynamic effects of vasodilator drugs, p441-449. In P. M. Vanhoutte & I. Leusen (ed.), *Vasodilatation*. Raven Press, New York, 1981.
- 47) Nellis, S. H., Flaim, S. F., McCauley, K. M. & Zelis, R.: α -stimulation protects exercise increment in skeletal muscle oxygen consumption. *Am. J. Physiol.*, **238**, H331-H339 (1980).
- 48) Kaijser, L.: Limiting factors for aerobic muscle performance: The influence of varying pressure and temperature. *Acta Physiol. Scand.*, suppl. **346**, 1-96 (1970).
- 49) Rousseau, M. F., Brasseur, L. A. & Detry, J. M. R.: Hemodynamic determinants of maximal oxygen intake in patients with healed myocardial infarction: Influence of physical training. *Circulation*, **43**, 943-949 (1973).
- 50) Detry, J. M. R., Rousseau, M., Vandembroucke, G. & Kusumi, F.: Increased arteriovenous oxygen difference after physical training in coronary heart disease. *Circulation*, **44**, 109-118 (1971).
- 51) Rubin, S. A., Chatterjee, K., Gelberg, H. J., Ports, T. A., Brundage, B. H. & Parmley, W. W.: Paradox of improved exercise but not resting hemodynamics with short-term prazosin in chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **43**, 810-815 (1979).

A Study on Clinical Significance and Hemodynamic Determinants of Anaerobic Threshold in Patients with Ischemic Heart Disease Hidetsugu Asanoi, the First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 - J. Juzen Med. Soc., 93, 818-831 (1984)

Key words: Anaerobic threshold, Ischemic heart disease, Cardiac output, Arterio-venous oxygen difference

Abstract

In order to evaluate the clinical significance and the hemodynamic determinants of anaerobic threshold (AT), submaximal treadmill exercise was performed by means of the Bruce's protocol, in 22 patients with healed myocardial infarction, 6 with angina pectoris and one with atypical chest pain. At rest and during exercise, the heart rate, the direct blood pressure and the cardiac output were measured and the AT was determined as an oxygen consumption when the abrupt increase in ventilatory equivalent for oxygen consumption occurred. Arterial blood lactate was measured in 21 patients and plasma norepinephrine in 18. The AT determined in this manner well correlated with that determined by the blood lactate measurement, but did poorly with the left ventricular function at rest. The AT of 16 patients with functional class II (New York Heart Association) was significantly lower than that of 13 patients with class I. According to the ATs determined, three groups were defined: group I, $>25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (8 patients); group II, $20\text{-}25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (12 patients); group III, $\leq 20 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (9 patients). No significant differences were demonstrated in the heart rate and the mean blood pressure during rest and exercise. However, inter-group differences in other hemodynamic parameters were more prominent during exercise than at rest. At a 3-min exercise, the stroke volume in group III was significantly less than that in group I, and the systemic vascular resistance and arterio-venous oxygen difference in group III showed a tendency to remain greater than those in group I. At exercise near the appearance of AT, major hemodynamic parameters, such as the stroke volume, cardiac output and systemic vascular resistance were different among the groups. Arterio-venous oxygen difference varied among patients with similar ATs. A significant negative correlation was found between the plasma norepinephrine levels and the ATs both at rest and during exercise. Among them, the norepinephrine levels at a 3-min exercise best negatively correlated with the ATs. These observations suggest that low values of the AT represent an impaired pumping capacity of the heart during exercise in association with an increased sympathetic activity. The reduced stroke volume is considered to be a major limiting factor for the AT in patients with ischemic heart disease such as old myocardial infarction. In addition, peripheral mechanisms may modify the AT depending upon individuals because the range of arterio-venous oxygen difference is wide near the appearance of AT.