

維持透析患者の運動耐容能に関する研究

腎性貧血の関与とエリスロポエチン治療の影響

奈良県立医科大学第1内科学教室

上村 史朗

EXERCISE TOLERANCE IN MAINTENANCE HEMODIALYSIS PATIENTS : RENAL ANEMIA AND THE EFFECT OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

SHIRO UEMURA

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received August 29, 1991

Summary : In this study the effects of renal anemia on exercise tolerance and cardiac function were evaluated in maintenance hemodialysis patients. Twenty-seven patients were classified into two groups according to hemoglobin concentration (Hb) level (Group A1: patients with Hb 7.0g/dl or more; Group A2: patients with Hb 7.0g/dl or less). Peak oxygen consumption ($\dot{V}O_2$ peak) and anaerobic threshold (AT) were measured by cardio-pulmonary exercise test, echocardiography was carried out and arterial blood oxygen transport capacity (O_2 transport capacity) was calculated. Further, the fourteen patients of Group A2 were re-examined after correction of anemia by recombinant human erythropoietin (EPO).

(1) The exercise tolerance of maintenance hemodialysis patients was significantly reduced, about 50 per cent compared with the control group, and Group A2 showed lower $\dot{V}O_2$ peak and AT level than Group A1.

(2) There was a significant correlation between Hb and exercise tolerance, and a closer correlation was shown between O_2 transport capacity and exercise tolerance.

(3) There were significant elevations in $\dot{V}O_2$ peak (17.6 ± 4.9 to 22.5 ± 4.5 ml/min/kg) and AT (9.8 ± 3.6 to 13.4 ± 3.3 ml/min/kg) after improvement of renal anemia by EPO.

(4) Because of improvement of anemia by EPO, left atrial dimension, left ventricular end-diastolic dimension and left ventricular mass were decreased.

(5) Because of improvement of anemia by EPO, each significant decrease was shown in heart rate, pressure rate product, blood lactate concentration and plasma norepinephrine concentration during steady-state exercise.

These findings suggest that patients with anemia who are undergoing maintenance hemodialysis show remarkably decreased exercise tolerance, and correction of anemia by EPO improves cardiac function, exercise tolerance and neurohumoral response to exercise.

Index Terms

erythropoietin, exercise tolerance, maintenance hemodialysis, renal anemia

はじめに

維持透析療法は慢性腎不全の治療法として1960年に初めて臨床応用されて以来急速に普及し、本邦において維持透析を受けている患者は1988年に約10万人に達した。さらに透析技術の進歩と患者管理の向上とともに長期透析が可能となり、透析期間10年以上の症例が1万例を超えるにいたっている¹⁾。透析期間の長期化に伴って心・脳血管系病変の合併が増加しているものの、透析患者の短期および長期予後は明らかに改善されている²⁾。しかし、維持透析患者の日常生活における身体活動量は低く、十分な社会生活への復帰が達成されていないのが現状である。したがって、維持透析患者の身体活動能力つまり運動耐容能を改善し、快適な社会生活への参加を促すように生活指導を行うことが急務となっている。

そこで著者は維持透析患者の運動耐容能の低下をきたす規定因子の解明の一助として運動前後の心肺機能を呼気ガス分析法によって測定し、運動耐容能と心行動態および動脈血酸素運搬能を検討した。さらに、recombinant human erythropoietin (EPO) 投与による腎性貧血の改善が運動耐容能・心行動態・体液性因子におよぼす影響について検討した。

方 法

1. 維持透析患者における貧血の程度と心機能および運動耐容能に関する検討

(1) 対象

対象は奈良県立医科大学第1内科および関連病院に通院中の維持透析患者27例(HD群)、男性16例、女性11例で、平均年齢は 47.1 ± 7.9 歳であり、慢性腎不全の基礎疾患は慢性糸球体腎炎25例、多発性嚢胞腎1例、不明1例であった。対象患者のヘモグロビン(Hb)濃度は平均

7.4 ± 1.6 g/dl、透析期間は平均 50.4 ± 34.5 カ月であった。

対象の選択基準：1) 慢性腎不全のため維持透析中の患者。2) 年齢は20歳以上60歳未満で通常の日常生活が可能であること。3) 透析期間が6カ月以上であること。4) 糖尿病・膠原病などの全身性疾患を合併していないこと。5) 心疾患・慢性閉塞性肺疾患など腎臓以外の臓器に重大な合併症のないこと。

なお、習慣的な運動トレーニングを行っていない健康男性12例(平均年齢 38.2 ± 6.1 歳)を健康対照群(C群)とした。

貧血の程度による区分：貧血と運動耐容能との関係を検討するため、対象をHb濃度7.0g/dl以上(軽度貧血群；A1群)の12例とHb濃度7.0g/dl未満(高度貧血群；A2群)の15例に区分した。Hb濃度はA1群で 8.8 ± 1.4 g/dl、A2群で 6.2 ± 0.5 g/dlであり、その他の臨床所見については両群間で差がなかった(Table 1)。

説明と同意：対象患者には本研究の実施前に研究の主旨を説明し、文書あるいは口頭により同意を得た。

(2) 運動耐容能の測定

運動耐容能は血液透析実施日の翌日午前中に、電気制御型自転車エルゴメータ(Lode社製Corival 400)を用いて自覚症状と呼気ガス分析指標をもとに、直線的漸増運動負荷法によって測定した。負荷中、12誘導心電図(Marquette社製case 12)を連続記録し、血圧(Paramed社製model 9350)を1分ごとに測定した。呼気ガス分析は被検者に死腔量150mlのフェイスマスクを装着させ、Medical Graphics社製心肺機能運動負荷検査装置CES2001を用いて行った。被検者の1呼吸ごとの呼気ガス分析の結果から分時酸素摂取量($\dot{V}O_2$)、分時二酸化炭素排泄量($\dot{V}CO_2$)、分時換気量($\dot{V}E$)を連続的に観察した。

直線的漸増運動負荷法(ramp負荷法)³⁾⁴⁾：自転車エルゴメータ負荷はペダルの回転数を1分間60回転とし、4分間の慣らし運動の後、負荷量を1分間10wattsの割合

Table 1. Clinical profiles of patients on maintenance hemodialysis

Item	HD		
	All cases	Group A1 Hb ≥ 7.0 g/dl	Group A2 Hb < 7.0 g/dl
Number of patients	27	12	15
men/women	16/11	8/4	8/7
chronic glomerulonephritis	25	11	14
polycystic kidney disease	1	1	0
uncertain	1	0	1
Age	47.1 ± 7.9	44.5 ± 9.4	47.4 ± 7.9
Duration of hemodialysis (mos.)	50.4 ± 34.5	45.0 ± 27.9	54.7 ± 38.5
Hemoglobin concentration (g/dl)	7.4 ± 1.6	8.8 ± 1.4	6.2 ± 0.5

Abbreviations ; HD ; hemodialysis, Hb ; hemoglobin concentration

で連続的に増加させ、最大運動負荷量は自覚症状限界時とした。運動耐容能判定の指標には自覚症状限界による負荷中止時の運動負荷量(WL peak)、酸素摂取量(\dot{V}_{O_2} peak)および嫌気性代謝域値⁹⁾⁶⁾⁷⁾を用いた。

嫌気性代謝域値(anaerobic threshold; AT): Wasermanらの方法に準じ、 \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} が増加せずに \dot{V}_E/\dot{V}_{O_2} が増加し始める時点⁸⁾⁹⁾、または呼気ガス中の $\dot{V}_{O_2}-\dot{V}_{CO_2}$ 関係曲線の変移点¹⁰⁾における酸素摂取量とし、さらに、最大運動時の酸素脈(O_2 pulse peak)を算出した。

(3) 心エコー図検査

心エコー図検査は運動負荷試験の直前に安静左側臥位で実施した。東芝社製セクタ式電子走査超音波心断層装置SSH-160Aを用い、胸骨左縁第3肋間より2.5MHzの探触子によって乳頭筋レベルの左室短軸像を描出し、その方向で左室短軸径と左房径のMモードを記録した。計測はアメリカ心臓協会の勧告¹¹⁾に準じ、左房径(LAD; cm)、左室拡張終期径(LVDd; cm)、左室収縮終期径(LVDs; cm)、心室中隔壁厚(IVSTh; cm)、左室後壁厚(LVPWTh; cm)を計測し、さらにこれらの計測値から左室内径短縮率(LVFS; %)、左室壁厚(LVWTh; cm)、左室重量(LVmass; g)を下式を用いて算出した。

$$LVWTh = IVSTh + LVPWTh$$

$$LVFS = (LVDd - LVDs) / LVDd$$

$$LVmass = 1.04 \times [(IVSTh + LVPWTh + LVDd)^3 - LVDd^3] - 13.6^{12)}$$

(4) 心拍出量・全末梢血管抵抗の測定

心拍出量(cardiac output; CO): 運動負荷開始直前に安静坐位で、指示薬としてindocyanine greenを使用した色素希釈法で行った。1回10mgを肘静脈から急速に注入し、耳殻に装着したear pieceで色素濃度の変化を記録しCOを計算した。なお、測定値の比較・統計処理にはCOを体表面積で除した心係数(cardiac index; CI)を用いた。

全末梢血管抵抗(total peripheral resistance; TPR)についても成績の比較・統計処理には全末梢血管抵抗係数(total peripheral resistance index; TPRI)を用いた。その計算式は下記によった。

$$TPRI = \text{平均動脈圧} / CI \times 1,332 \text{ (dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} / \text{m}^2)$$

(5) 血液検査

運動負荷試験直前に肘静脈・動脈より採血し、赤血球数、Hb濃度、ヘマトクリット値、動脈血ガスを測定した。さらに、動脈血酸素運搬能(arterial blood oxygen transport capacity; O_2 transport capacity)を動脈血酸素容量とCOから下記の計算式によって算出した。

$$O_2 \text{ transport capacity} = 1.35 \times Hb \times \text{動脈血酸素飽和度} \times CO \times 10 \text{ (ml/min)}$$

2. EPOによる貧血の改善と心機能および運動耐容能の変化に関する検討

(1) 対象

維持透析患者の貧血と運動耐容能の関係を検討した27例のうちHb濃度7.0g/dl未満の14例(男性8例、女性6例、平均年齢47.1±7.9歳、透析期間54.7±38.5カ月)についてEPO投与による腎性貧血の改善と心機能および運動耐容能の変化を検討した。

本試験期間中は生活習慣・高血圧治療薬を含めた併用薬は用法・用量を変更しないこととした。

(2) EPO投与方法

腎性貧血の改善を目的としてEPO(1回3000単位)を毎回透析終了時に静脈内投与した。貧血改善の目標はHb濃度10g/dl以上に設定した。

(3) 運動耐容能の測定

EPO投与前と投与後の貧血改善時の2時点で運動負荷試験、心エコー図検査、血液検査を施行した。運動負荷試験は直線的漸増運動負荷法で行い、さらに定量運動負荷時の心行動態・体液性因子の変化を観察した。

定量運動負荷法: 10分間の安静後に自転車エルゴメータを用いて、多くの日常労作の運動量に相当すると考えられる30watts負荷を5分間行った。安静時と運動負荷開始約5分後の心行動態の安定したと考えられる2時点で動脈血ガス分析、CO測定を行い、さらに血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン濃度(PAC)、血漿アンジオテンシンII濃度(PAG II)、エピネフリン濃度(PE)、ノルエピネフリン濃度(PNE)、血中乳酸値(LA)を測定した。

また、安静時および定量運動負荷中の動脈血酸素運搬能を求めた。

3. 推計学的処理

各測定値は平均値±標準偏差で示し、測定値の差の有意性の検定として2群間の比較にはStudent's t検定を、3群間以上の比較には分散分析で有意性が見られた場合にScheffe F-testを用いた。

結 果

1. 維持透析患者の運動耐容能

(1) 貧血の程度と運動耐容能

1) \dot{V}_{O_2} peak

C群は38.0±5.6ml/min/kg、HD群は19.4±6.3ml/min/kgであり、C群に比してHD群は有意に低値を示した。さらにHb濃度7.0g/dl以上のA1群は23.5±5.

0ml/min/kg, Hb 濃度 7.0g/dl 未満の A 2 群は 16.2 ± 5.3 ml/min/kg であり, C 群, A1 群に比して A 2 群は有意に低値を示した。

2) AT

C 群は 19.0 ± 3.4 ml/min/kg, HD 群は 11.1 ± 4.0 ml/min/kg であり, HD 群は C 群に比して有意に低値を示した。また A 1 群は 13.7 ± 2.8 ml/min/kg, A 2 群は 9.1 ± 3.6 ml/min/kg であり, C 群, A 1 群に比して A 2 群は有意に低値を示した。

$\dot{V}O_2$ peak に対して AT は, C 群で 50.0%, HD 群で 57.2%, A 1 群で 58.3%, A 2 群で 56.2% に相当した。

3) WL peak

C 群は 135.9 ± 19.0 watts, HD 群は 71.6 ± 16.6 watts であり, HD 群は有意に低かった。A 1 群は 81.3 ± 10.4 watts, A 2 群は 63.9 ± 16.5 watts であり, C 群, A 1 群

に比して A 2 群は有意に低値を示した。

4) O_2 pulse peak

C 群は 15.6 ± 2.6 ml/min, HD 群は 7.1 ± 2.6 ml/min であり HD 群は有意に低かった。さらに A 1 群は 8.4 ± 2.3 ml/min, A 2 群は 6.1 ± 2.4 ml/min であり, C 群, A 1 群に比して A 2 群は有意に低値を示した (Table 2, Fig. 1)。

(2) 貧血の程度と安静時心行動態

1) 心拍数および CI

C 群に比して A 1 群, A 2 群は高値の傾向を示したが, 貧血の程度による有意の差はみられなかった。

2) TPRI

C 群は 2389 ± 318 dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ /m 2 , A 1 群は 1973 ± 352 dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ /m 2 , A 2 群は 1310 ± 253 dynes \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ /m 2 であり, A 2 群は最も低値であった ($p < 0.05$)。

Table 2. Exercise tolerance in maintenance hemodialysis patients

Group	$\dot{V}O_2$ peak ml/min/kg	AT ml/min/kg	WL peak watts	O_2 pulse peak ml/min
C	38.0 ± 5.6	19.0 ± 3.4	135.9 ± 19.0	15.6 ± 2.6
HD	$19.4 \pm 6.3^{**}$	$11.1 \pm 4.0^{**}$	$71.6 \pm 16.6^{**}$	$7.1 \pm 2.6^{**}$

** $p < 0.01$

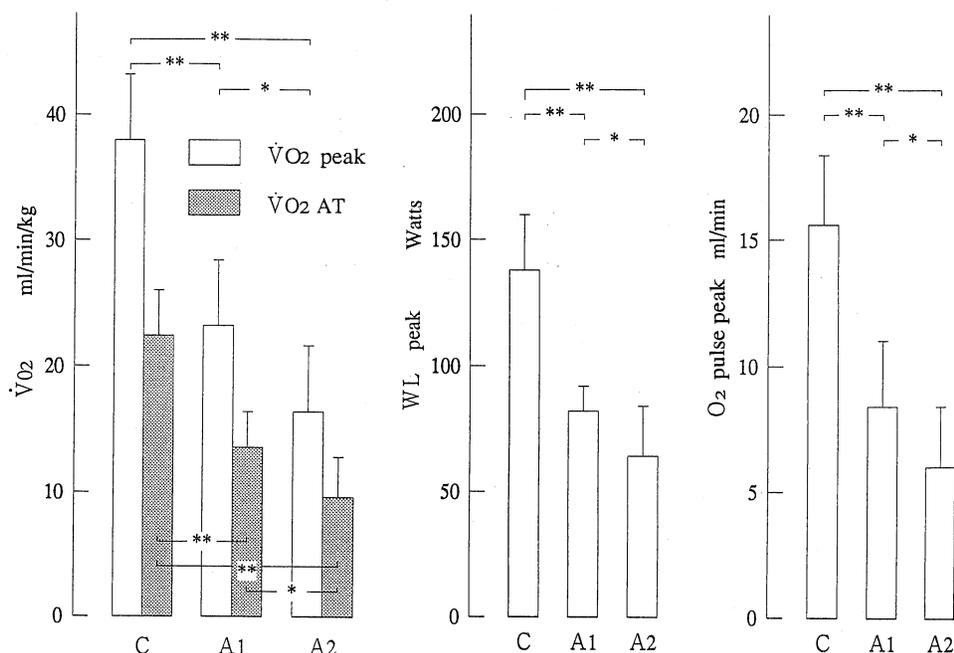


Fig. 1. Oxygen consumption ($\dot{V}O_2$ peak, AT), peak work rate (WL peak), peak oxygen pulse (O_2 pulse peak) for groups C, A1 and A2. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

3) 動脈血酸素運搬能

C群は 901.1 ± 223.7 ml/min, A1群は 899.5 ± 218.7 ml/min, A2群は 679.2 ± 156.1 ml/min であり, A2群は最も低値を示した ($p < 0.05$). A2群では安静状態ですでに動脈血酸素運搬能の低下が認められた (Table 3).

4) 心エコー図指標

LADはC群 3.2 ± 0.2 cm, A1群 3.4 ± 0.4 cm, A2群 3.9 ± 0.4 cm であり, A2群ではC群に比して増大していた ($p < 0.05$). LVDdはC群 4.9 ± 0.2 cm, A1群 5.0 ± 0.4 cm, A2群 5.3 ± 0.4 cm であり, A2群ではC群に比して増大していた ($p < 0.05$). LVDs, LVFSおよびLVWThは3群間に差がなかった. LVmassはC群 201.0 ± 33.3 g, A1群 258.8 ± 57.7 g, A2群 289.1 ± 60.5 g であり, A2群がC群に比して高値を示した ($p < 0.05$).

(3) 貧血の程度および酸素運搬能と運動耐容能

Hb濃度は $\dot{V}O_2$ peak との間に $r = 0.62$ ($p < 0.01$), ATとの間に $r = 0.65$ ($p < 0.01$) の正相関を示した. 動脈血酸素運搬能は $\dot{V}O_2$ peak との間に $r = 0.78$ ($p < 0.01$), ATとの間に $r = 0.78$ ($p < 0.01$) の高い正相関があり (Fig. 2), 運動耐容能の低下に貧血および酸素運搬能の関与が大きいことを示した.

2. EPOによる貧血の改善と運動耐容能の変化

(1) 末梢血液所見の変化

EPO投与期間は平均 14.0 ± 2.8 週で, 赤血球数は $213.5 \pm 38.7 \times 10^4 / \text{mm}^3$ から $323.5 \pm 40.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ($p < 0.001$) に, Hb濃度は 6.2 ± 0.5 g/dl から 10.5 ± 0.8 g/dl ($p < 0.001$) に, ヘマトクリット値は 19.3 ± 2.1 % から 30.7 ± 2.7 % ($p < 0.001$) にそれぞれ増加し, 全例において貧血

の改善が認められた.

(2) 運動耐容能の変化

$\dot{V}O_2$ peak および AT の推移を Fig. 3 に示した. EPO投与によって $\dot{V}O_2$ peak は 17.6 ± 4.9 ml/min/kg から 22.5 ± 4.5 ml/min/kg ($p < 0.01$) に, AT は 9.8 ± 3.6 ml/min/kg から 13.4 ± 3.3 ml/min/kg に増加した ($p < 0.01$). AT は EPO投与前で $\dot{V}O_2$ peak の 55.7%, 投与後で $\dot{V}O_2$ peak の 60.0% に相当した.

また WLpeak は 67.3 ± 16.8 watts から 81.5 ± 17.7 watts に, O_2 pulse peak は 6.6 ± 2.4 ml/min から 8.2 ± 2.8 ml/min にそれぞれ増加した.

(3) 心血管動態および体液性因子の変化

1) 安静時血行動態

貧血の改善によって心拍数は 86.3 ± 12.0 /min から 80.5 ± 10.6 /min に減少し, 平均血圧および拡張期血圧は上昇したが収縮期血圧は変化しなかった. 血圧の高度上昇のために降圧薬の変更を必要とした症例はなかった. CI は 5.4 ± 2.4 l/min/m² から 4.1 ± 1.6 l/min/m² に減少し, TPRI は 1284 ± 251 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵/m² から 1980 ± 419 dynes \cdot sec \cdot cm⁻⁵/m² に増大した.

動脈血酸素運搬能は 657.3 ± 150.1 ml/min から 773.3 ± 190.1 ml/min に増加した (Table 4).

2) 心エコー図指標

EPO治療による心エコー図指標の変化を Table 5 に示した.

貧血の改善に伴って LAD は 3.9 ± 0.4 cm から 3.2 ± 0.4 cm に, LVDd は 5.3 ± 0.4 cm から 4.8 ± 0.4 cm にいずれも短縮した ($p < 0.01$). LVDs は短縮傾向を示した.

Table 3. Hemodynamic parameters and arterial blood oxygen transport capacity at rest for groups C, A1 and A2

Parameter	Group C	Group A1	Group A2
HR beats/min	72.8 ± 9.5	82.7 ± 9.5	85.1 ± 11.5
MBP mmHg	81.6 ± 5.0	108.3 ± 11.6	90.1 ± 19.5
PRP $\times 10^3$ mmHg/min	8.6 ± 1.6	12.5 ± 2.3	11.0 ± 2.6
CI l/min/m ²	2.9 ± 1.2	4.7 ± 1.8	5.7 ± 1.7
TPRI dynes \cdot sec \cdot cm ⁻⁵ /m ²	2389 ± 318	1973 ± 352	1310 ± 253
O ₂ transport capacity ml/min	901.1 ± 223.7	899.5 ± 218.0	679.2 ± 156.1

Abbreviations: HR; heart rate, MBP; mean blood pressure, PRP; pressure rate product, CI; cardiac index, TPRI; total peripheral resistance index, O₂ transport capacity; arterial blood oxygen transport capacity. Group classification is as Table 1. All values are mean \pm SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

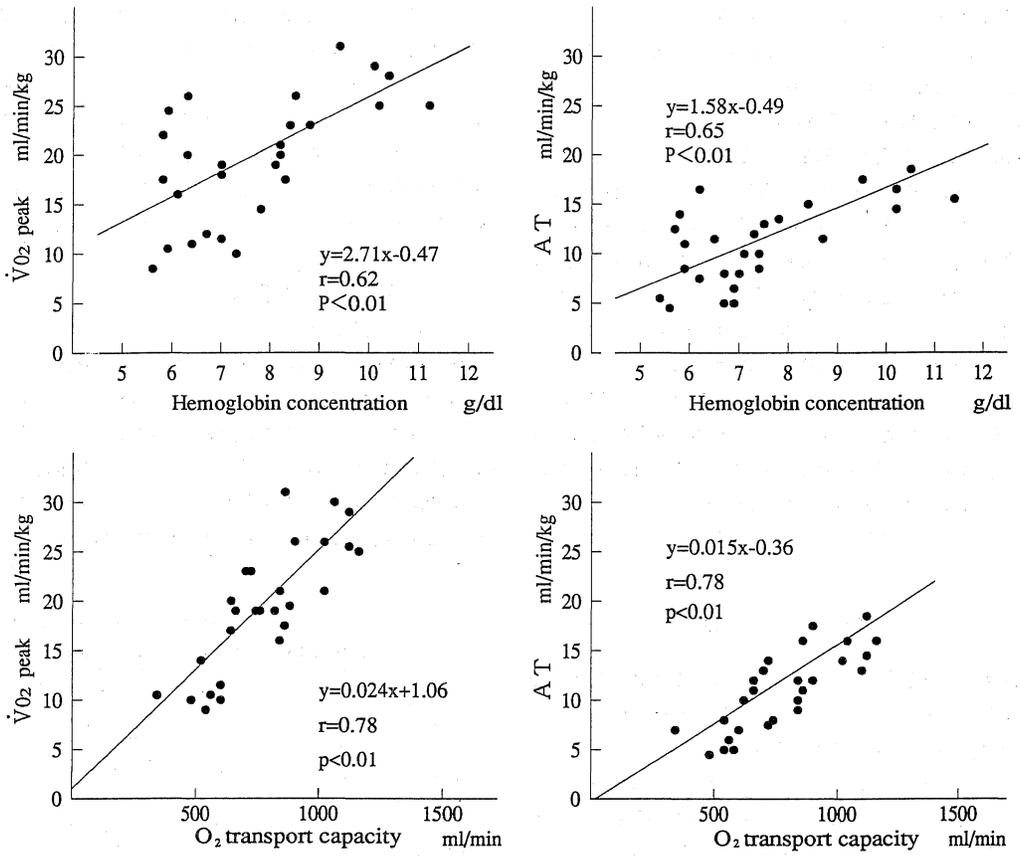


Fig. 2. Correlations of hemoglobin concentration to $\dot{V}O_2$ peak (upper left) and AT (upper right), O_2 transport capacity to $\dot{V}O_2$ peak (lower left) and AT (lower right).
Abbreviations: $\dot{V}O_2$ peak; peak oxygen consumption, AT; anaerobic threshold

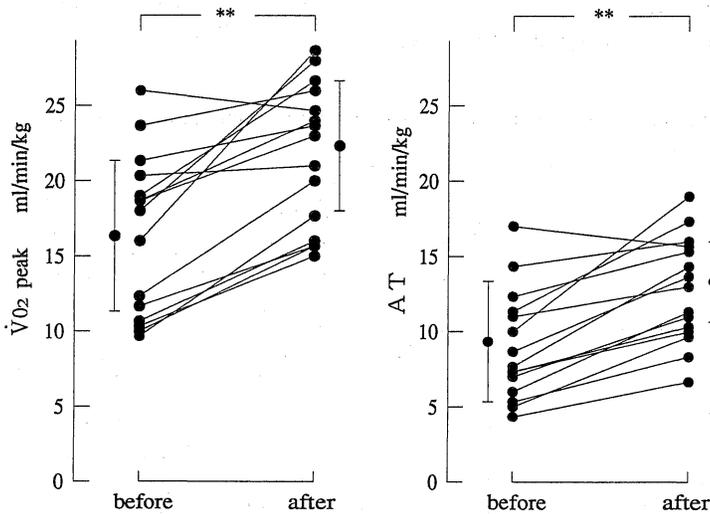


Fig. 3. Changes in $\dot{V}O_2$ peak (left) and AT (right) before and after EPO treatment. ** $p < 0.01$

LVFSは36.1±3.9%から31.4±5.7%に低下し(p<0.05), LVWThは変化しなかったが, LVmassは289.3±69.7gから227.7±43.7gに減少した(p<0.01).

3) 定量運動負荷時血行動態

30watts 定量運動負荷時には貧血改善前後で心拍数は117.9±12.6/minから102.5±30.4/minに, 二重積(PRP)は19.8×10³mmHg/minから16.6×10³mmHg/minにいずれも低下したが(p<0.05), 平均血圧, CIは変化しなかった. 動脈血酸素運搬能は707.4±152.3ml/minから1064.7±270.3ml/minに増加した(p<0.05).

4) 安静時および定量運動時の体液性因子

Table 6に示すように, 貧血の改善前後で, 安静時の体液性因子は変化しなかったが, 定量運動負荷時の血中乳酸値は4.07±1.18mmol/lから2.58±0.85mmol/lに, ノルエピネフリン濃度は1.27±0.42ng/mlから0.98±0.28ng/mlにともに減少した(p<0.01).

考 察

透析技術・患者管理の向上とともに維持透析患者の予後は著しく改善されてきた. しかし, 維持透析患者の日常身体活動レベルは低く, 社会生活に制限を受けており¹³⁾, 生活の質(quality of life; QOL)が損なわれていることが指摘されている. 長期にわたる透析生活を一層有意義なものにするためにはQOLの向上が不可欠であり, その対策の一つとして運動耐容能に関する検討とその改善方法の確立が求められている.

維持透析患者は, 水電解質異常・代謝性アシドーシス・腎性貧血などのような代謝的要因や高血圧・シャント造設による容量負荷のような力学的要因に加え, 透析ご

との内部環境の急激な変化に曝されており, 透析が心血管系におよぼす影響は大きい. とくに貧血が高度になると, より高拍出性の病態を示すようになり, 心機能の代償機序が不十分になると身体活動能力の低下を招くことになる. また, 医師の不適切な生活指導や患者自身の身体活動制限によって心血管系, 骨格筋がdeconditioningの状態に陥ることも身体活動能力低下の一因と考えられる.

1. 維持透析患者の運動耐容能

(1) 運動耐容能の指標

最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)と $\dot{V}O_{2peak}$: 健常者の運動耐容能は最大酸素摂取量を指標として評価されているが, 疾患患者では最大運動負荷量まで負荷できないことが多い. 患者は自覚症状が出現すると, 病態への影響を恐れて主観的な判断で運動を中止してしまう可能性があり, $\dot{V}O_{2max}$ を正確に測定することが困難であるので, 本研

Table 5. Changes in echocardiographic parameters before and after EPO treatment

		Before EPO	After EPO
LAD	cm	3.9±0.4	3.2±0.4**
LVdD	cm	5.3±0.4	4.8±0.4**
LVDs	cm	3.4±0.4	3.3±0.4
LVWTh	cm	2.3±0.2	2.2±0.2
LVFS	%	36.1±3.9	31.4±5.7*
LVmass	g	289.3±69.7	227.7±43.7**

Abbreviations: LAD; left atrial dimension, LVdD; left ventricular end-diastolic dimension, LVDs; left ventricular end-systolic dimension, LVWTh; left ventricular wall thickness, LVFS; left ventricular fractioning shortening, LVmass; left ventricular mass. All values are mean±SD. *p<0.05, **p<0.01

Table 4. Changes in hemodynamic parameters and arterial blood oxygen transport capacity before and after EPO treatment

Parameter	Before EPO		After EPO	
	at rest	at 30W-ex.	at rest	at 30W-ex.
MBP mmHg	84.4±18.8	99.8±21.2	93.9±17.6	100.4±21.8
PRP ×10 ³ mmHg/min	10.7±2.9	19.8±6.0	10.3±2.2	16.6±4.2
CI l/min/m ²	5.4±2.4	5.9±2.0	4.1±1.6	5.6±2.6
TPRI dynes·sec·cm ⁻⁵ /m ²	1284±251	1548±319	1980±419	1749±469
O ₂ transport capacity ml/min	657.3±150.1	707.4±152.3	773.3±190.1	1064.7±270.3

Abbreviations: HR; heart rate, MBP; mean blood pressure, PRP; pressure rate product, CI; cardiac index, TPRI; total peripheral resistance index, O₂ transport capacity; arterial blood oxygen transport capacity. All values are mean±SD. *p<0.05, **p<0.01

Table 6. Changes in humoral factors before and after EPO treatment

Parameter	Before EPO		After EPO	
	at rest	at 30W-ex.	at rest	at 30W-ex.
PRA ng/ml/h	10.97±11.27	11.84±11.80	10.19±7.96	10.74±8.66
PAC pg/ml	940.0±1524.2	1063.4±1677.9	652.7±689.4	753.9±878.4
PAGII pg/ml	31.6±27.3	34.9±26.9	29.5±25.4	25.0±18.9
PE ng/ml	0.076±0.051	0.115±0.072	0.062±0.042	0.093±0.047
PNE ng/ml	0.65±0.25	1.27±0.42	0.64±0.29	0.98±0.28
LA mmol/l	1.41±0.39	4.07±1.18	1.18±0.34	2.58±0.85

Abbreviations: PRA; plasma renin activity, PAC; plasma aldosterone concentration, PAG II; plasma angiotensin II concentration, PE; plasma epinephrine, PNE; plasma norepinephrine, LA; blood lactate. All values are mean ±SD. **p<0.01

究では息切れ・下肢疲労感などの自覚症状出現をもって判定する運動中止時の酸素摂取量 $\dot{V}O_{2peak}$ を求め、これを $\dot{V}O_{2max}$ に近似する運動耐容能の指標とした。

嫌気性代謝域値 AT: 本研究では1呼吸ごとに連続して呼気ガス分析を行い、その成績から求められるATを運動耐容能の客観的な指標として用いた。ATとは、Wassermanらにより、運動負荷量を直線的に漸増すると骨格筋代謝において好気性エネルギー代謝に嫌気性エネルギー代謝が付加され始める時点の酸素摂取量と定義されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾¹⁴⁾。呼気ガス分析法によって非侵襲的に求められるATは、最大運動量以下の負荷で再現性をもって安全に運動耐容能を評価でき、また患者の主観的要因に影響されにくいという利点を有する指標であり、有酸素運動能力つまり持久性運動能力を反映すると考えられる。最近、ATは最大運動負荷を施行し難い心疾患・肺疾患患者などの運動耐容能の評価に繁用され始めている。

(2) 貧血と運動耐容能

呼気ガス分析法によって維持透析患者の運動耐容能を検討した従来の報告では、自転車エルゴメータ、トレッドミルなど運動負荷方法が異なり、また負荷量の設定も多様であるが、最大運動負荷時の酸素摂取量は約15から24ml/min/kgであると報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。この値は年齢を一致させた健常対照者の最大酸素摂取量の約40から60%に相当している。本研究では維持透析患者の $\dot{V}O_{2peak}$ は健常対照者の51%、ATは58%に相当し、諸家の報告¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾と同様に運動耐容能の低下が示された。

維持透析患者では高度の貧血が認められるため、当然、貧血と運動耐容能との間に因果関係の存在が推測されるが、両者の間には有意の相関が認められるという報告¹⁹⁾²⁰⁾と、認められないという報告²¹⁾があり、意見の一致がみられていない。

本研究では、高度貧血群(Hb<7.0g/dl)の $\dot{V}O_{2peak}$ が

健常対照者の約43%、ATが約49%であったのに対し、軽度貧血群(Hb≥7.0g/dl)ではそれぞれ62%、72%であり、貧血が高度になるほど運動耐容能の低下することが示され、透析患者の運動耐容能の規定因子として貧血は重要な要因であると考えられる。

さらに本研究では、 $\dot{V}O_{2peak}$ およびATは、ヘモグロビン濃度との間にそれぞれ $r=0.62$ ($p<0.01$)、 $r=0.65$ ($p<0.01$)の正相関を、また動脈血酸素容量と心拍出量の積として表される動脈血酸素運搬能との間にそれぞれ $r=0.78$ ($p<0.01$)、 $r=0.78$ ($p<0.01$)の高い正相関を示した。このことは、維持透析患者において貧血は運動耐容能の主要な制限因子になるが、運動負荷時に貧血の程度に見合った心機能の代償が働かない症例では運動耐容能の低下を招くことを示している。すなわち貧血の程度と運動耐容能の関係についての意見の不一致は、貧血に対する心機能の代償の程度の差が関与しているものと推測される。また、高度貧血群では安静時の動脈血酸素運搬能が対照群・軽度貧血群よりも低下しており、貧血が高度になると安静状態においてすでに末梢組織への酸素運搬能が低下していることを示している。

2. EPOによる腎性貧血の改善が心機能および運動耐容能におよぼす影響

腎性貧血が主にエリスロポエチンの欠乏に起因することは周知の通りである²²⁾。最近、腎性貧血がEPO治療によって著明に改善されることがWinearlsら²³⁾およびEschbachら²⁴⁾により報告されている。従来から高度の貧血に対しては輸血による治療が行われ、貧血の一過性の改善とともに自覚症状の改善をみる症例の多いことが知られている。Mayerら¹⁸⁾は最近、短期間のEPO治療によって貧血の改善と運動耐容能の増大を認めている。しかしEPOによって貧血の改善が持続した場合の心機能、運動耐容能、運動時の身体反応におよぼす影響について

は詳細な報告がない。

(1) 運動耐容能に対する効果

維持透析患者についてEPOにより貧血を改善すると自覚症状と自覚的運動能力の改善がみられるという報告が散見される²⁵⁾。

本研究ではEPOを約14週間投与した結果、投与前に比してヘモグロビン濃度が平均4.3g/dl増加し、 \dot{V}_{O_2} peakが約22%、ATが約27%増加した。安静時の酸素摂取量を3.5ml/min/kg(1MET)として酸素摂取量を換算すると、貧血時のATは約2.8MET_s、 \dot{V}_{O_2} peakは約5.0MET_sに相当する。日常生活労作の運動量を見ると、炊事程度の労作が約2.7MET_s、普通の速さの歩行が約3.0MET_sに相当する²⁶⁾ので、高度の貧血を伴う患者はこの程度の運動ですですにATを超えてしまうことになる。つまり、日常生活の労作ですですにAT以上の運動を反復することになり、嫌気性エネルギー産生の動員が延長されるので好ましくない。EPOにより貧血が改善された後では、ATは約3.8MET_s、 \dot{V}_{O_2} peakは約6.4MET_sに増加しているので、EPO治療は \dot{V}_{O_2} peakおよびATの増加、日常生活労作の種類・程度および持続的活動の範囲の拡大をもたらす、生活の質を向上させるといえる。

このような運動耐容能の改善は一義的にはヘモグロビン値の上昇つまり酸素運搬能で示される末梢組織への酸素供給量の増加に基づくと考えられるが、その他の因子として、EPO投与による赤血球中の2,3-DPG濃度の増加²⁷⁾に伴うヘモグロビンの酸素親和性の低下、末梢動脈伸張性の増大²⁸⁾、貧血に対する心機能の代償に伴う運動時の循環反応の改善などの関与も示唆される。

(2) 安静時心行動態に対する効果

Lowら²⁹⁾はEPO投与による貧血の改善後に左室内径の縮小とともに左室駆出分画・左室内径短縮率の増大を認めている。貧血の改善は左室内径の縮小をもたらすが、左室収縮性については貧血改善後に減少したという報告³⁰⁾もあり、心収縮性におよぼす影響についてはまだ一定の見解が得られていない。

本研究における安静時の心行動態をみると、EPO投与前に比して投与後に心拍数・心係数の減少、平均血圧の上昇、全末梢血管抵抗の増大、左房径・左室拡張終期径の縮小が認められ、左室内径短縮率の減少傾向がみられた。左室壁厚は不変であったが、左室重量は約3ヵ月という比較的短期の観察にもかかわらず減少した。

末梢血管抵抗の変化については、Neffら³¹⁾が維持透析患者に赤血球輸血を行い、貧血の改善ともなって末梢血管抵抗の増大を認めたとしている。この機序について、貧血が高度の場合には組織への酸素供給が減少するため

に末梢血管は拡張しているが、貧血が改善されると末梢組織の低酸素状態が是正されて末梢血管の拡張が解除される結果、相対的に末梢血管抵抗が増大することになると述べている。また、高度貧血を伴う維持透析患者では全血粘性は健常例の約50%に低下しており、EPO治療によるヘマトクリット値の上昇に伴って血液粘性も増加することが報告されており³²⁾³³⁾、末梢血管抵抗の増大には血液レオロジーの観点からも影響が考えられる。

心重量の減少は貧血の改善によって有効循環血漿量が減少し、高拍出状態が是正されて左室内径の縮小したことによると考えられる。なお、本研究では、EPO投与によって末梢血管抵抗・血液粘性が増大し、高血圧が増悪したために治療の変更を余儀なくされた症例はなかった。

(3) 運動時心行動態および体液性因子におよぼす効果

直線的漸増運動負荷法による測定結果から \dot{V}_{O_2} peakとATで示される運動耐容能はEPO治療によって改善されることが明らかになった。さらに著者は運動負荷による心行動態および体液性因子の変化がEPO治療によってどのような影響を受けるかを正確に把握するため、EPO治療前および治療後に、それぞれ30watts定量運動を5分間負荷し、負荷の直前と負荷中止直前(循環動態が安定した時点)に測定を行った。その結果、治療後には治療前と比較して運動負荷に対する心拍数の増加度が減少し、心筋酸素摂取量を反映するPRPの増加度が減少した。これはEPO治療後の貧血の改善によって、動脈血酸素容量(O₂ capacity)が増加し、運動負荷による心仕事量の増大を軽減させた結果と考察される。

EPO治療前の定量運動負荷では血中乳酸値の上昇が健常対照者の約2倍であった。Parrishら³⁴⁾も、維持透析患者では軽い運動負荷量で血中乳酸値が高度に上昇すると報告し、その成因は腎不全状態が骨格筋の解糖系代謝に影響を与えるためと推測している。本研究におけるEPO治療後の成績では、定量運動による血中乳酸値の上昇が健常対照者と同じ程度に改善されている。したがってEPO治療前の運動による著しい乳酸値の上昇は末梢組織への酸素供給の低下が主因と考えられよう。ノルアドレナリン濃度についても同様の傾向がみられ、定量運動負荷が交感神経緊張およびす影響も貧血の改善により軽減されることが考えられる。

ま と め

維持透析患者27例を対象に呼気ガス分析法を用いて運動耐容能を客観的に評価し、その規定因子について解

析するとともに、そのうち14例を対象にEPO投与による腎性貧血の改善が心行動態および運動耐容能におよぼす影響を検討した。

(1) 維持透析患者の \dot{V}_{O_2} peakおよびATは健常対照者に比して低く、運動耐容能の低下を示し、とくに高度貧血群でその傾向が大であった。運動耐容能低下の原因は腎性貧血による動脈血酸素容量の低下と心機能代償機序の程度が関与するためと考えられた。

(2) EPO投与による貧血の改善に伴い、 \dot{V}_{O_2} peakおよびATで示される運動耐容能が増大し、定量運動負荷に対する血中乳酸値の増加度および交感神経反応は減少した。

(3) 貧血の改善に伴い、安静時に心拍数の減少、左室内径の短縮、左室心筋重量の減少、心拍出量の減少、末梢血管抵抗の増大が認められ、高拍出状態の是正が示された。

以上、維持透析患者では貧血の改善により身体活動能力の増大、QOLの改善が認められる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師石川兵衛教授に深甚なる謝意を捧げるとともに、御校閲、御助言をいただきました第3外科学講座北村惣一郎教授、救急医学講座宮本誠司教授に深謝致します。さらに直接、御指導、御教示いただきました籠島 忠講師に深謝致します。また、終始、研究にご協力していただきました第1内科学教室心臓グループの諸兄に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第35回日本透析療法学会総会ならびに第27回日本臨床生理学会総会において発表した。

文 献

- 1) 小高通夫：わが国の透析療法の現況(1988)。透析会誌。22：221, 1989.
- 2) Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D. J. and Scribner, B. H. : Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N. Engl. J. Med. 290 : 697, 1974.
- 3) Davis, J. A., Whipp, B. J., Lamarra, N., Hustman, D. J., Frank, M. H. and Wasserman, K. : Effect of ramp slope on determination of anaerobic parameters from the ramp exercise test. Med. Sci. sports Exerc. 14 : 339, 1982.
- 4) Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y. and Whipp, H. J. : in Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger, Philadelphia, p58, 1987.
- 5) Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyal, S. N. and Beaver, W. L. : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. J. Appl. Physiol. 35 : 236, 1973.
- 6) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement in exercise testing. Clin. Chest Med. 5 : 77, 1984.
- 7) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. Am. Rev. Resp. Dis. 129(Supple) : 35, 1984.
- 8) David, J. A., Vodak, P., Wilmore, J. H., Vodak, J. and Kurtz, P. : Anaerobic threshold and maximal aerobic power for three modes of exercise. J. Appl. Physiol. 41 : 544, 1976.
- 9) Caiozzo, V. J., Davis, J. A., Ellis, J. F., Azus, J. L., Vandagriff, R., Prietto, C. A. and McMaster, W. C. : A comparison of gas exchange indices used to detect the anaerobic threshold. J. Appl. Physiol. 53 : 1184, 1982.
- 10) Beaver, W. L., Wasserman, K. and Whipp, B. J. : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. J. Appl. Physiol. 60 : 2020, 1986.
- 11) Sahn, D. J., Demaria, A., Kisslo, J. and Weyman, A. : Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography : Result of a survey of echocardiographic measurement. Circulation 58 : 1072, 1978.
- 12) Devereux, R. B. and Reichek, N. : Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation 55 : 613, 1977.
- 13) Gutman, R. A., Stead, W. W. and Robinson, R. R. : Physical activity and employment status of patients on maintenance dialysis. N. Engl. J. Med. 304 : 309, 1981.
- 14) 谷口興一：Anaerobic threshold. 呼吸と循環 36 : 157, 1988.
- 15) Barnea, N., Drory, Y., Lapidot, E., Reisin, E., Eliahou, H. and Kellermann, J. J. : Exercise tolerance in patients on chronic hemodialysis. Isr. J. Med. Sci. 16 : 17, 1980.
- 16) Zabetakis, P. M., Gleim, G. W., Pasternack, F. L., Saraniti, A., Nicholas, J. J. and Michelis, M.

- F. : Long-duration submaximal exercise conditioning in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 18 : 17, 1982.
- 17) **Painter, P., Rehak, D. M., Hanson, P., Zimmermann, S. W. and Glass, N. R.** : Exercise capacity in hemodialysis, CAPD and renal transplant patients. *Nephron* 42 : 47, 1986.
- 18) **Mayer, G., Thum, J., Cada, E. M., Stummvoll, H. K. and Graf, H.** : Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int.* 34 : 525, 1988.
- 19) **Mayer, G., Thum, J. and Graf, H.** : Anemia and reduced exercise capacity in patients on chronic hemodialysis. *Clin. Science* 76 : 265, 1989.
- 20) **Ulmer, H. E., Greiner, H., Schuler, H. W. and Scharer, K.** : Cardiovascular impairment and physical working capacity in children with renal failure. *Acta Paediatr. Scand.* 67 : 43, 1976.
- 21) 露木和夫, 山家敏彦, 赤池 真, 野村正征, 柏原正彦, 張 光哲, 海老根東雄 : 慢性血液透析患者における最大有酸素運搬能力の切限因子に関する研究. 透析会誌. 20 : 619, 1987.
- 22) **Adamson, J. W., Eschbach, J. W. and Finch, C. A.** : The Kidney and erythropoiesis. *Am. J. Med.* 44 : 725, 1968.
- 23) **Winearls, C. G., Oliver, D. O., Pippard, M. J., Reid, C., Downing, M. R. and Cotes, P. M.** : Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anemia of patients maintained by chronic hemodialysis. *Lancet* ii : 1175, 1986.
- 24) **Eschbach, J. W., Egrie, J. C., Downing, M. R., Browne, J. K. and Adamson, J. W.** : Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. *N. Engl. J. Med.* 316 : 73, 1987.
- 25) **Lundin, A. P.** : Quality of life; Subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin. Nephrol.* 9 Suppl. : 22, 1989.
- 26) **Wasserman, K., Hansen, J. E., Sue, D. Y. and Whipp, H. J.** : *in* Principles of exercise testing and interpretation. Lea & Febiger, Philadelphia, p267, 1987.
- 27) **Rapoport, I., Engelhardt, I., Drung, I., Holzhutter, H. and Schmidt, G.** : Influence of erythropoietin treatment on 2, 3-diphosphoglycerate and O₂-affinity of red cells in children with renal failure. *Biomed. Biochim. Acta* 49 Suppl. : 280, 1990.
- 28) **London, G. M., Zins, B., Pannier, B., Naret, C., Berthelot, J. M., Jacquot, C., Safar, M. and Druke, T. B.** : Vascular changes in hemodialysis patients in response to recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 36 : 878, 1989.
- 29) **Low, I., Grutzmacher, P., Bergmann, M. and Schoeppe, W.** : Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin. Nephrol.* 31 : 26, 1989.
- 30) **Verbeelen, D., Bossuyt, A., Smitz, J., Herman, A., Dratwa, M. and Jomckheer, M. H.** : Hemodynamics of patients with renal failure treated with recombinant human erythropoietin. *Clin. Nephrol.* 31 : 6, 1989.
- 31) **Neff, M. S., Kim, K. E., Persoff, M., Onesti, G. and Swartz, C.** : Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 43 : 876, 1971.
- 32) **Schaefer, R., Leschke, M., Strauer, B. and Heidland, A.** : Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am. J. Nephrol.* 8 : 449, 1988.
- 33) **Macdougall, I. C., Lewis, P. L., Saunders, M. J., Cochlin, D. L., Davies, M. E., Hutton, R. D., Coles, G. A. and Williams, J. D.** : Exercise capacity, fistula blood flow and rheological studies during treatment with rHuEPO in hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transpl.* 4 : 319, 1989.
- 34) **Parrish, A. E.** : The effect of minimal exercise on blood lactate in azotemic patients. *Clin. Nephrol.* 16 : 35, 1981.