

Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

研究分担者 伊波 巧
杏林大学 医学部循環器内科学 学内講師

研究要旨

背景：肺動脈性肺高血圧症（PAH）の徴候は労作時呼吸困難であり、それに伴う運動耐容能の低下である。血行動態が改善した PAH 患者でも運動耐容能が低下していることがあるが、中枢および末梢の因子が運動耐容能に及ぼす影響は不明である。我々は、薬物治療後に血行動態が正常化した PAH 患者において、運動能力と換気効率に寄与する因子を探索した。

方法と結果：安静時の平均肺動脈圧が 30mmHg 以下の PAH 患者 82 例（年齢：中央値 46 [四分位範囲、39-51] 歳、男性：女性：23：59）を登録した。右心カテーテルを用いた心肺運動負荷試験により、6 分間歩行距離と最大酸素消費量で示される運動能力と、分時換気量対二酸化炭素排出量の勾配(VE/VCO₂ slope) で示される換気効率を評価した。平均肺動脈圧は 21 (17~25) mmHg、6 分間歩行距離は 530 (458~565) m、最大酸素消費量は 18.8 (14.8~21.6) mL/min./kg であった。6 分間歩行距離を最もよく予測した多変量モデルには、最大負荷時動脈混合静脈酸素量差 ($\beta=0.46$, $P<0.001$) が含まれ、最大酸素消費量の予測因子には、最大負荷時心拍出量 ($\beta=0.72$, $P<0.001$)、最大負荷時動脈混合静脈酸素量差 ($\beta=0.56$, $P<0.001$)、安静時平均肺動脈圧 ($\beta=-0.25$, $P=0.026$) が含まれた。VE/VCO₂ slope を最もよく予測したパラメータは、安静時平均肺動脈圧 ($\beta=0.35$, $P=0.041$) であった。大腿四頭筋の筋力は、運動能力 (6 分間歩行距離： $\rho=0.57$, $P<0.001$ ；最大負荷時酸素消費量： $\rho=0.56$, $P<0.001$) と中等度の相関があり、換気効率 ($\rho=-0.32$, $P=0.007$) とは弱い相関があった。結論：血行動態が正常化した PAH 患者における運動耐容能の低下には、中枢および末梢因子が密接に関係している。

共同研究者：飛田和基、合田あゆみ、照屋浩司、西田悠一郎、竹内かおり、菊池華子、河野隆志、田代祥一、山田深、佐藤徹、副島京子

A. 研究目的

内科的治療後に血行動態が正常化した PAH の低リスク患者において、侵襲的運動負荷試験を用いて、運動能力 (6 分間歩行距離 [6-MWD]、最大酸素消費量 [Peak VO₂]) および換気効率 (分時換気量対二酸化炭素排出量勾配[VE/VCO₂ slope]) に寄与する因子を同定することである。また、血行動態および機能的パラメータと骨格筋力との関係も明らかにした。

B. 研究方法

2013 年 5 月から 2021 年 3 月までの間に、右心カテーテル検査 (RHC) による心肺運動負荷試験を受け、安静時 PAP がほぼ正常 (≤ 30 mmHg) であった PAH 患者を対象とした。これらのデータは臨床ルーチンで記録されたもので、解析はレトロスペクティブであった。除外基準は以下の通り：膠原病組織疾患に伴う PAH (運動耐容能は様々な因子の影響を受ける)、高 mPAP (> 30 mmHg)、安静時肺動脈楔入圧 (PAWP) 上昇 (≥ 15 mmHg)。ランブ法に従い、電磁ブレーキ付きサイクルエルゴメーター (Nuclear Imaging Table with Angio Ergometer; Lode BV, Groningen, The Netherlands) を用いて、臥位で症状制限のある漸増的心肺

運動負荷試験を行った。サイクリング中、患者の脚は高くしていた。テストは、3分間の休息時間、エルゴメーター設定 10W (60rpm) での3分間のウォームアップ、6秒ごとに1W ずつ運動負荷を増加させるテスト (合計 10W/分) で構成された。筋力測定は、膝伸展筋力を、ハンディダイナモメーター (μ Tas F-1 ; アニマ社、東京、日本) を用い、メーカーの指示に従い、標準化された方法で測定した。患者にはダイナモメータの足を取り付けたベンチに座ってもらい、膝関節と股関節を 90°の角度に曲げたままダイナモメータを患者の下腿遠位部に固定した。大腿四頭筋の等尺性最大筋力値を両下肢について2回測定し、大きい方の値を記録した後、左右の大腿四頭筋筋力値を平均した。トルク(N・m)は、ピーク力(N)×機械的腕長(cm)/100 で算出した。機械的腕長は足関節から膝関節までの距離で表した。最後に、値を体重で割って正規化した。

C. 研究結果

82例 (年齢: 46 [39-51] 歳、女性: 59 [72%]) のデータを解析した。PAHの病態は、特発性 (N=67)、遺伝性 (N=2)、門脈性 (N=5)、心房中隔欠損症 (修復後) (N=5)、薬剤性 (N=2)、HIV 関連 (N=1) であった。世界保健機関 (WHO) の機能クラス I と II の患者割合はそれぞれ 95%と 5%であった。外来酸素療法を必要とした患者は 16例 (20%) であった。プロスタグランジン I₂ の静脈内投与、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ V 型阻害薬、経口プロスタサイクリンアナログ、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の処方率はそれぞれ 57%、90%、59%、23%、23%であった。診断から運動負荷試験までの期間の中央値は 96 カ月 (48~144 カ月) であった。初診時の mPAP は 50 (41-62) mmHg、6-MWD は 426 (280-514) m であった。心肺運動負荷試験時の安静時では、mPAP 21(17-25)mmHg、CO 4.9(4.4-6.0)L/min、PVR 2.3(1.5-3.4)Wood units であり、ほぼ正常な血行動態を示唆した。6-MWD の中央値は 530 (458-565) m であった。大腿四頭筋筋力は 1.3 (1.1-1.6) N・m/kg であり、健常者と比較して筋力低下が示唆された。

6-MWD は女性 ($\beta=-0.29$, $P=0.013$)、ヘモグロビン値 ($\beta=0.26$, $P=0.037$)、最大負荷時動脈混合静脈酸素量較差[C (a-v) O₂] ($\beta=0.46$, $P<0.001$) と関連していた。Peak VO₂ は、女性 ($\beta=-0.39$, $P<0.001$)、安静時 mPAP ($\beta=-0.46$, $P<0.001$) および PVR ($\beta=-0.36$, $P=0.001$)、mPAP/CO slope ($\beta=-0.23$, $P=0.039$)、最大負荷時 SaO₂ ($\beta=0.28$, $P=0.012$) と CO ($\beta=0.55$, $P<0.001$)、最大負荷時 C(a-v)O₂ ($\beta=0.50$, $P<0.001$) であった。VE/VCO₂ slope は、安静時 mPAP ($\beta=0.39$, $P<0.001$) および PVR ($\beta=0.27$, $P=0.013$)、最大負荷時 C(a-v)O₂ ($\beta=-0.22$, $P=0.044$) と関連していた。

多変量回帰分析の結果、6-MWD を最もよく予測した多変量モデルには、最大負荷時 C(a-v)O₂ ($\beta=0.46$, $P<0.001$) と女性 ($\beta=-0.23$, $P=0.033$) が含まれていた。一方、Peak V O₂ を最もよく予測したモデルには、最大負荷時 CO ($\beta=0.72$, $P<0.001$)、最大負荷時 C(a-v) O₂ ($\beta=0.56$, $P<0.001$)、安静時 mPAP ($\beta=-0.25$, $P=0.026$) が含まれていた。VE/VCO₂ slope を最もよく予測したパラメータは、安静時の mPAP であった ($\beta=0.35$, $P=0.041$)。モデルの分散インフレーション因子はすべて <2 であった。

D. 考察

本研究により、血行動態が正常化した低リスクの PAH 患者において、6-MWD は筋酸素抽出量と強く相関し、Peak V O₂ は末梢および血行動態パラメータと相関し、換気パラメータ (VE/VCO₂ slope) は主に血行動態機能と相関することが明らかになった。大腿四頭筋力は運動能力と中等度の相関を示し、換気効率とは弱い相関を示した。このことは、末梢機能が血行動態的に正常化した PAH 患者の運動耐容能に影響を及ぼす可能性を示唆している。さらに、大腿四頭筋力は、低リスク患者においても血行動態パラメータと相関していた。本研究により、低リスク PAH 患者における 6-MWD、Peak VO₂、および VE/VCO₂ slope の主な要因が明らかになった。中枢および末梢の因子は運動耐容能の低下に密接に関係している。

E. 結論

PAH 患者における 6-MWD は末梢因子に大きく影響される可能性があり、Peak VO₂ は血行力学的因子と

末梢因子に関連することが示された。対照的に、 VE/VCO_2 slope は血行動態因子に関連している。血行動態が正常化した低リスクの PAH 患者では、中枢性因子と末梢性因子の両方が運動不耐性に関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文

Tobita K, Goda A, Teruya K, Nishida Y, Takeuchi K, Kikuchi H, Inami T, Kohno T, Tashiro S, Yamada S, Satoh T, Soejima K. Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2023 Jun 6;12(11):e026890.

ORIGINAL RESEARCH

Exercise Capacity and Ventilatory Efficiency in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension

Kazuki Tobita, PT, PhD; Ayumi Goda , MD, PhD; Koji Teruya , MD, PhD; Yuichiro Nishida, PT, MSc; Kaori Takeuchi , MD; Hanako Kikuchi, MD; Takumi Inami, MD, PhD; Takashi Kohno , MD, PhD; Syoichi Tashiro, MD, PhD; Shin Yamada , MD, PhD; Toru Satoh , MD, PhD; Kyoko Soejima , MD, PhD

BACKGROUND: The symptom for identification of pulmonary arterial hypertension (PAH) is dyspnea on exertion, with a concomitant decrease in exercise capacity. Even patients with hemodynamically improved PAH may have impaired exercise tolerance; however, the effect of central and peripheral factors on exercise tolerance remains unclear. We explored the factors contributing to exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with hemodynamically normalized PAH after medical treatment.

METHODS AND RESULTS: In total, 82 patients with PAH (age: median 46 [interquartile range, 39–51] years; male:female, 23:59) and mean pulmonary arterial pressure ≤ 30 mmHg at rest were enrolled. The exercise capacity, indicated by the 6-minute walk distance and peak oxygen consumption, and the ventilatory efficiency, indicated by the minute ventilation versus carbon dioxide output slope, were assessed using cardiopulmonary exercise testing with a right heart catheter. The mean pulmonary arterial pressure was 21 (17–25) mmHg, and the 6-minute walk distance was 530 (458–565) m, whereas the peak oxygen consumption was 18.8 (14.8–21.6) mL \cdot min $^{-1}$ ·kg $^{-1}$. The multivariate model that best predicted 6-minute walk distance included peak arterial mixed venous oxygen content difference ($\beta=0.46$, $P<0.001$), whereas the best peak oxygen consumption predictors included peak cardiac output ($\beta=0.72$, $P<0.001$), peak arterial mixed venous oxygen content difference ($\beta=0.56$, $P<0.001$), and resting mean pulmonary arterial pressure ($\beta=-0.25$, $P=0.026$). The parameter that best predicted minute ventilation versus carbon dioxide output slope was the resting mean pulmonary arterial pressure ($\beta=0.35$, $P=0.041$). Quadriceps muscle strength was moderately correlated with exercise capacity (6-minute walk distance; $\rho=0.57$, $P<0.001$; peak oxygen consumption: $\rho=0.56$, $P<0.001$) and weakly correlated with ventilatory efficiency ($\rho=-0.32$, $P=0.007$).

CONCLUSIONS: Central and peripheral factors are closely related to impaired exercise tolerance in patients with hemodynamically normalized PAH.

Key Words: 6-minute walk distance ■ exercise capacity ■ hemodynamics ■ muscle strength ■ pulmonary arterial hypertension ■ ventilatory efficiency

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is characterized by a progressive increase in pulmonary artery pressure (PAP) and pulmonary vascular resistance (PVR), eventually leading to right heart failure and death.¹ Although PAH-specific therapies have recently been established to improve patient survival,² there are cases wherein exercise intolerance persists despite these

treatments; therefore, it is common to encounter patients with PAH and clinically normal hemodynamics who have decreased physical capacity. Moreover, exercise intolerance is associated with a decline in quality of life.³

Although the pathophysiology underlying exercise intolerance is usually characterized by central and peripheral factors, several peripheral abnormalities have

Correspondence to: Ayumi Goda, Department of Cardiovascular Medicine, Kyorin University Hospital, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181-8611, Japan. Email: ayumix34@yahoo.co.jp

This article was sent to Alexandros Briassoulis, MD, PhD, Guest Editor, for review by expert referees, editorial decision, and final disposition.

For Sources of Funding and Disclosures, see page 9.

© 2023 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

JAHA is available at: www.ahajournals.org/journal/jaha