

慢性腎不全患者の心予備能に関する研究 ——等尺性運動負荷試験による検討——

奈良県立医科大学第1内科学教室

千頭敏史

NONINVASIVE STUDIES ON CARDIOVASCULAR RESPONSE TO ISOMETRIC HANDGRIP EXERCISE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

SATOSHI CHIKAMI

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received January 31, 1990

Summary: The hemodynamic responses to isometric handgrip(IHG)exercise were studied in 33 patients with chronic renal failure in comparison with 15 normal subjects (Group N). The patients were classified by serum creatinine(Scr)level: Group F₁; 18 cases with Scr 2.0-4.9 mg/dl, Group F₂; 15 cases with Scr 5.0 mg/dl and more. Studies were conducted at rest and immediately, 1 and 5 minutes after IHG exercise at 50% of maximum voluntary contraction for one minute, and consisted of simultaneous recording of mechanocardiogram and echocardiogram. The relations between clinical data and hemodynamic indices in 33 patients with chronic renal failure were analyzed.

(1) At rest, stroke index(SI)was increased and left ventricular ejection fraction(EF) and mean velocity of circumferential fiber shortening(mVcf)tended to increase in Group F₁ as compared with Group N. While in Group F₂, corrected pre-ejection period(PEPc)increased and ET/PEP decreased as compared with Group N; besides, EF and mVcf tended to decrease as compared with Group F₁. These findings suggest that myocardial contractility decreases with aggravation of renal failure.

(2) Hemodynamic indices in 33 patients with chronic renal failure were closely related to mean blood pressure(MBP)and Scr.

(3) IHG exercise resulted in a significant rise in heart rate, MBP, cardiac index, EF, mVcf and ET/PEP and a significant shortening of PEPc in Group F₁ and F₂, which showed left ventricular reserve. In Group F₂, IHG exercise resulted in an insignificant rise in SI and changes in PEPc and ET/PEP were less than in Group F₁. Thus, augmentation of myocardial contractility induced by IHG exercise tends to decrease with aggravation of renal failure.

Index Terms

isometric handgrip exercise, chronic renal failure, mechanocardiography, echocardiography

はじめに

慢性腎不全の病態は腎機能の障害度によって規定される。Seldin ら¹⁾は慢性腎不全における糸球体濾過量(GFR)と臨床症状を対比して、GFRが正常の50%以下になると血清尿素窒素の軽度上昇や貧血を、30%以下になると高窒素血症・貧血・アシドーシスの増悪や電解質異常をきたし、さらに5~10%以下になると消化器系、神経系、筋肉系、心・血管系に関連したいわゆる尿毒症症状が出現すると述べているが、代償機序により腎機能障害が高度になるまで無症状に経過することも少なくない。透析導入時の合併症としては心不全が最も高率である²⁾。心不全の成因としては、腎不全の進行に伴う水・Naの貯留、高血圧、貧血、電解質異常、アシドーシスといった内部環境の悪化による容量負荷・圧負荷の影響が考えられている³⁾⁴⁾⁵⁾。また末期腎不全に特有な心筋病変として尿毒症性心筋症(uremic cardiomyopathy)の存在も推測されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。臨牀的にはかかる腎不全末期の心不全発症を予防することが腎疾患患者の治療管理上きわめて重要であり、そのためには慢性腎不全保存期における腎疾患の病態、心臓に対する容量負荷・圧負荷と心筋収縮性・心予備能の関係を明らかにする必要がある。

そこで著者は保存期慢性腎不全患者の心行動態を心機図・心エコー図法を用いて非侵襲的に測定し、また等尺性運動負荷試験に対する諸循環指標の反応動態を観察して、慢性腎不全保存期における病態・腎機能障害度と心予備能の関係について検討した。

方 法

1. 対象

奈良県立医科大学第1内科および関連病院に通院あるいは入院中の慢性腎不全患者33例(男性21例、女性12例)を対象とした(Table 1)。心筋梗塞・糖尿病などの全身性疾患を有する患者、心エコー図で心のう液貯留の認められる患者、臨床症状・胸部X線像でうっ血性心不全を呈する患者は除外した。慢性腎不全は血清クレアチン(Scr)2.0 mg/dl以上とし、Scr 2.0~4.9 mg/dlの18例を軽度腎不全群(F₁群)、5.0 mg/dl以上の15例を高度腎不全群(F₂群)とした。健康男性15例を健康群(N群)とした。

2. 心機図・心エコー図の記録

左半側臥位、半呼吸停止状態において心電図(II誘導)・心音図・頸動脈波・心エコー図の同時記録を行った。心音図は東芝製マイクロフォンHSM-4を胸骨左縁第2肋間に置いて記録した。頸動脈波はフクダ電子社製ピッ

クアップTY-303を右総頸動脈上に当てて記録した。Mモード心エコー図は東芝セクタ式電子走査超音波診断装置SSH-11Aを用い、2.4 MHzのプロープを胸骨左縁第3肋間または第4肋間に置いて記録した。ビーム入射方向の適否は超音波心断層図法によって確認した。心電図・心音図・頸動脈波・心エコー図は東芝ラインスキャンレコーダLSR20-Aを用い、紙送り速度毎秒100 mmで同時記録した。

3. 等尺性運動負荷試験

等尺性運動負荷試験は、握力計を用いて最大握力を測定した後、その50%強度の運動を1分間負荷した。心機図・心エコー図の記録は安静時(負荷前)、等尺性握力(isometric handgrip; IHG)負荷直後、1分および5分の4時点で行い、それぞれの記録時に水銀血圧計を用いて右上腕動脈血圧を測定した。

4. 循環指標の計測

各測定項目の計測には、安定して記録された連続3心拍波形を使用した。

心機図：心拍数(HR; beats/min)、前駆出時間(PEP; msec)、左室駆出時間(ET; msec)を計測し、心拍補正は教室の補正式⁹⁾に従い、前駆出時間の補正值(PEP_c)、左室駆出時間の補正值(ET_c)を算出した。

心エコー図：左室拡張終期径(Dd; cm)、左室収縮終期径(Ds; cm)を計測して、左室容積をTeichholz法¹⁰⁾ $V=7.0 \times D^3 / (2.4 + D)$ によって求めた。さらに1回拍出係数(SI; ml/m²)、心係数(CI; l/min/m²)、左室駆出分画(EF; %)、左室円周平均短縮速度(mVcf; circ/sec)、全末梢抵抗係数(TPRI; dynes·sec·cm⁻⁵/m²)、心仕事係数(CWI; kg·m/min/m²)を算出した。

Table 1. Age and sex of 15 normal subjects and 33 patients with chronic renal failure

Age(y)	Group					
	N		F ₁		F ₂	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
20~29	8	0	3	1	4	1
30~39	7	0	2	0	1	5
40~49	0	0	4	0	1	0
50~	0	0	4	4	2	1
Total	15	0	13	5	8	7
	15		18		15	

Group N; normal subjects (av age 29.0 yrs),

Group F₁; Scr 2.0~4.9 mg/dl (av age 45.9 yrs),

Group F₂; Scr 5.0 mg/dl and more (av age 38.3 yrs).

統計処理：各指標の測定値は、平均土標準偏差で示した。群間比較の検定には分散分析を、対応のある測定値の差の検定には Student's t 検定を用いた。

成 績

1. 慢性腎不全患者の心行動態

慢性腎不全患者と健常者における HR・平均血圧 (MBP) と、心機図・心エコー図から求めた循環指標の計測値を Fig. 1, Table 2 に示した。

(1) 腎不全重症度との関係

HR は N 群・F₁群に比して F₂群で増加 (P<0.05), MBP は N 群に比して F₁群・F₂群で上昇 (P<0.01), F₂群でより上昇傾向を示した。PEPc は N 群に比して F₁群・F₂群で延長していた (F₁群; P<0.05, F₂群; P<0.01)。ETc については 3 群間に有意の差がなかったが、N 群・F₁群に比して F₂群で短縮傾向がみられた。ET/PEP は N 群に比して F₁群で低下傾向を示し、F₂群で低下していた (P<0.01)。SI は N 群に比して F₁群でのみ増加 (P<0.05), CI は N 群に比して F₁群・F₂群で増加 (P<0.01) を示した。N 群に比して、EF は F₁群で増大傾向、F₂群で低下傾向を示し、mVcf は F₁群でのみ増大傾向を示した。TPRI は 3 群間に差がなく、CWI は N 群に比して F₁

群・F₂群で増大していた (P<0.01)。

(2) 腎不全背景因子との関係

1) 単相関による検討

慢性腎不全患者 33 例について、心機図・心エコー図から求めた循環指標計測値と臨床検査値との単相関を求めた (Table 3)。

PEPc は MBP および Scr と正相関 (p<0.05) を、ETc は MBP と負相関 (P<0.05) を示した。ET/PEP は MBP と負相関 (P<0.01) を、Scr および尿素窒素 (BUN) とそれぞれ負相関 (p<0.05) を示した。EF は MBP および Scr と負相関 (P<0.01), BUN と負相関 (P<0.05), S-Na と正相関 (P<0.05) を示し、mVcf は BUN と負相関 (P<0.05) を示した。

2) 重相関による検討

PEPc, ETc, ET/PEP, SI, CI, EF および mVcf をそれぞれ目的変数とし、MBP, Scr, 血清総蛋白濃度 (TP), ヘマトクリット (Ht), S-Na, S-K および心胸比 (CTR) を説明変数として重回帰式を求めた。このさい寄与率の小さい説明変数を順次消去して回帰式を更新し、AIC 最小基準によって最小回帰式を選択した結果を Table 4 に示した。

PEPc については MBP と Scr が、ETc については

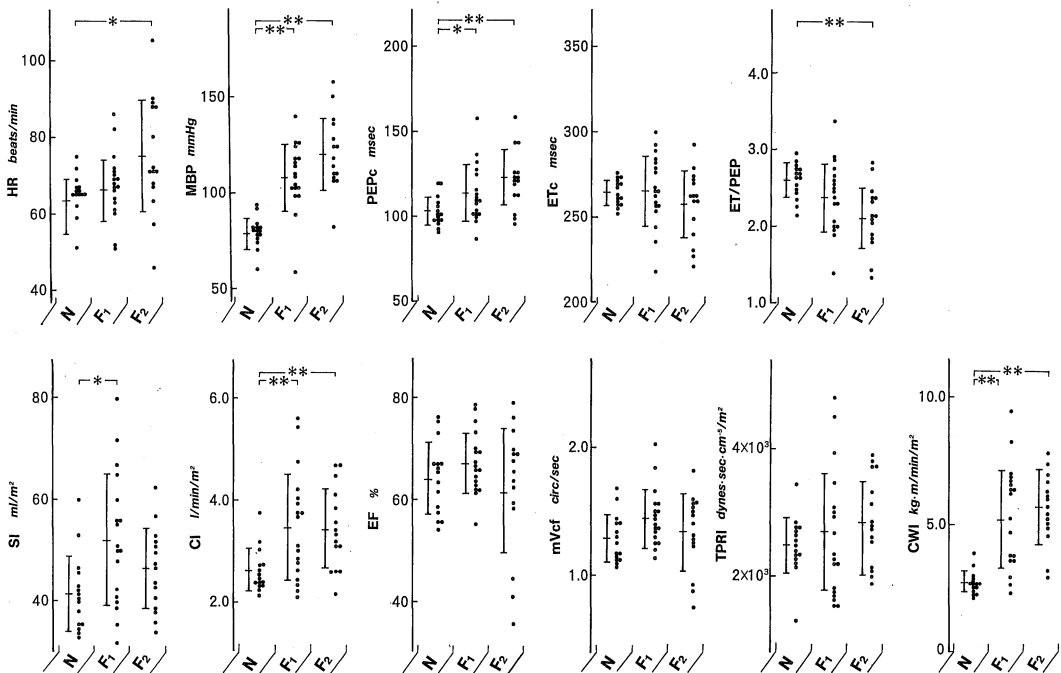


Fig. 1. Comparison of hemodynamic measurements between normal subjects and patients with chronic renal failure classified by serum creatinine level. *; p<0.05, **; p<0.01.

Table 2. Hemodynamic measurements in normal subjects and patients with chronic renal failure classified by serum creatinine level before and after IHG exercise at 50 % MVC for one minute. (mean \pm SD)

Item	IHG	Group		
		N	F ₁	F ₂
HR <i>beats/min</i>	Before	63.4 \pm 5.6	66.2 \pm 8.1	75.1 \pm 15.0*
	Immed after	67.4 \pm 7.2††	74.1 \pm 10.9††	80.9 \pm 16.3††
	1 min after	65.1 \pm 5.5	71.1 \pm 12.2	76.5 \pm 15.6†
	5 min after	63.1 \pm 6.0	70.5 \pm 11.3	74.3 \pm 15.5
MBP <i>mmHg</i>	Before	78.9 \pm 7.9	108.1 \pm 17.6**	120.3 \pm 19.3**
	Immed after	87.7 \pm 10.0††	114.8 \pm 19.1††	126.6 \pm 17.0††
	1 min after	82.6 \pm 8.7	112.7 \pm 17.3††	119.5 \pm 17.7
	5 min after	79.5 \pm 6.7	110.6 \pm 18.3	119.8 \pm 18.3
PEPc <i>msec</i>	Before	103.1 \pm 8.6	113.2 \pm 16.8*	122.7 \pm 16.5**
	Immed after	95.5 \pm 10.3††	105.2 \pm 15.2†	118.0 \pm 15.9†
	1 min after	100.6 \pm 10.1	108.4 \pm 15.5†	118.5 \pm 13.8
	5 min after	102.3 \pm 12.1	114.5 \pm 16.9	120.8 \pm 15.9
ETc <i>msec</i>	Before	264.5 \pm 7.6	265.5 \pm 21.0	257.4 \pm 20.2
	Immed after	261.0 \pm 8.3†	264.2 \pm 16.0	263.7 \pm 18.8††
	1 min after	267.7 \pm 8.6	272.6 \pm 19.2†	261.1 \pm 21.3††
	5 min after	267.7 \pm 8.3	265.9 \pm 19.9	259.0 \pm 23.3
ET/PEP	Before	2.59 \pm 0.23	2.39 \pm 0.47	2.13 \pm 0.42**
	Immed after	2.76 \pm 0.26†	2.56 \pm 0.48†	2.24 \pm 0.44†
	1 min after	2.68 \pm 0.27	2.56 \pm 0.46††	2.20 \pm 0.41
	5 min after	2.66 \pm 0.33	2.37 \pm 0.45	2.17 \pm 0.45
SI <i>ml/m²</i>	Before	41.6 \pm 7.6	52.2 \pm 13.1*	46.3 \pm 8.2
	Immed after	43.6 \pm 7.4††	57.2 \pm 13.7†	50.3 \pm 10.2
	1 min after	42.7 \pm 7.9	53.8 \pm 16.7	47.7 \pm 7.7
	5 min after	42.0 \pm 7.9	51.1 \pm 12.8	45.3 \pm 7.7
CI <i>l/min/m²</i>	Before	2.61 \pm 0.42	3.47 \pm 1.06**	3.44 \pm 0.78**
	Immed after	2.91 \pm 0.43††	4.26 \pm 1.24††	4.06 \pm 1.12††
	1 min after	2.76 \pm 0.49†	3.85 \pm 1.40†	3.68 \pm 1.02
	5 min after	2.63 \pm 0.44	3.62 \pm 1.08	3.34 \pm 0.72
EF <i>%</i>	Before	64.2 \pm 7.1	67.3 \pm 6.3	62.2 \pm 12.8
	Immed after	66.7 \pm 6.7†	70.8 \pm 6.7†	66.0 \pm 13.3†
	1 min after	64.7 \pm 6.8	67.6 \pm 6.6	64.5 \pm 11.7
	5 min after	64.5 \pm 7.9	66.9 \pm 6.0	62.6 \pm 13.3
mVcf <i>circ/sec</i>	Before	1.29 \pm 0.19	1.45 \pm 0.23	1.34 \pm 0.30
	Immed after	1.41 \pm 0.18††	1.61 \pm 0.28†	1.48 \pm 0.31††
	1 min after	1.30 \pm 0.18	1.46 \pm 0.25	1.41 \pm 0.29
	5 min after	1.26 \pm 0.20	1.44 \pm 0.22	1.33 \pm 0.31
TPRI <i>dynes\cdotsec\cdotcm⁻⁵/m²</i>	Before	2472 \pm 455	2691 \pm 925	2934 \pm 840
	Immed after	2460 \pm 467	2386 \pm 987†	2680 \pm 888†
	1 min after	2460 \pm 497	2645 \pm 1053	2826 \pm 1102
	5 min after	2490 \pm 487	2697 \pm 1083	3025 \pm 976
CWI <i>kg\cdotm/min/m²</i>	Before	2.76 \pm 0.44	5.18 \pm 1.93**	5.69 \pm 1.47**
	Immed after	3.43 \pm 0.43††	6.65 \pm 2.06††	7.06 \pm 1.93††
	1 min after	3.06 \pm 0.52††	5.97 \pm 2.38†	6.05 \pm 1.91
	5 min after	2.80 \pm 0.50	5.45 \pm 1.77	5.47 \pm 1.32

Abbreviations : IHG ; isometric handgrip, MVC ; maximum voluntary contraction, HR ; heart rate, MBP ; mean blood pressure, PEPc ; corrected pre-ejection period, ETc ; corrected left ventricular ejection time, SI ; stroke index, CI ; cardiac index, EF ; left ventricular ejection fraction, mVcf ; mean velocity of circumferential fiber shortening, TPRI ; total peripheral resistance index, CWI ; cardiac work index. Compared with Group N : * ; p<0.05, ** ; p<0.01. Compared with before IHG exercise : † ; p<0.05, †† ; p<0.01.

Table 3. Correlation coefficients between hemodynamic measurements and clinical data in 33 patients with chronic renal failure

Item	PEPc	ETc	ET/PEP	SI	CI	EF	mVcf
MBP	0.34*	-0.36*	-0.44**	-0.20	0.06	-0.51**	-0.25
Scr	0.36*	-0.25	-0.38*	-0.25	-0.07	-0.43**	-0.32
BUN	0.27	-0.31	-0.32*	-0.23	-0.12	-0.38*	-0.32*
TP	-0.10	-0.02	0.05	-0.27	-0.21	-0.11	-0.13
Alb	-0.01	-0.05	-0.04	-0.28	-0.30	-0.19	-0.25
Ht	-0.16	-0.14	0.09	-0.04	-0.05	0.16	0.27
S-Na	-0.30	0.15	0.29	0.03	-0.07	0.34*	0.28
S-K	-0.12	0.21	0.13	-0.02	0.01	0.03	-0.05
CTR	0.13	-0.15	-0.17	0.09	0.10	-0.16	-0.16

* ; p<0.05, ** ; p<0.01.

Table 4. Multiple regression analysis in 33 patients with chronic renal failure

PEPc	=0.217 MBP+1.107 Scr+85.152 (0.151) (0.099) R=0.429 P.V.E. (%)=18.4
ETc	=-2.917 Scr-1.212 Ht+318.548 (0.004) (0.010) R=0.481 P.V.E. (%)=23.1
EP/PEP	=-0.008 MBP-0.026 Scr+3.378 (0.031) (0.119) R=0.502 P.V.E. (%)=25.2
SI	=-0.906 Scr-3.568 TP+78.617 (0.039) (0.033) R=0.425 P.V.E. (%)=18.1
CI	=-0.178 TP+4.729 (0.213) R=0.210 P.V.E. (%)=4.4
EF	=-0.240 MBP-0.895 Scr-2.535 TP+114.359 (0.006) (0.021) (0.065) R=0.634 P.V.E. (%)=40.2
mVcf	=-0.005 MBP-0.101 TP+0.015 Ht+2.183 (0.058) (0.049) (0.018) R=0.481 P.V.E. (%)=23.2

() ; significance probability, R ; multiple correlation coefficient, P.V.E. ; proportion of variation explained by all predictor variables.

Scr と Ht が説明変数として選択され、PEPc および ETc の両者に対して Scr の寄与が大であった。ET/PEP については MBP と Scr が説明変数として選ばれ、MBP の寄与が大きかった。

SI については Scr と TP が、CI については TP が説明変数として選択された。EF については MBP、Scr および TP が説明変数として選ばれ、寄与率の最も大きい

のは MBP であった。mVcf については MBP、TP および Ht が説明変数として選択され、Ht の寄与率が大であった。

2. 等尺性握力負荷に対する心脈管反応

IHG 負荷に対する循環指標の反応を Fig. 2, Fig. 3 に、負荷直後、1分、5分における計測値を Table 2 に示した。

(1) HR および MBP

HR は IHG 負荷直後には N 群・F₁群・F₂群の 3 群で増加したが(P<0.01)、負荷後 1 分には F₂群でのみ増加しており(P<0.05)、他の 2 群では前値に復帰した。MBP は負荷直後に 3 群で上昇(P<0.01)、負荷後 1 分には F₁群でなお上昇(P<0.01)を示し、N 群・F₂群では前値に復帰した。

IHG 負荷直後における HR と MBP の変化量(Δ)を Fig. 4 に示した。IHG 負荷による MBP 上昇の程度は N 群に比して F₁群・F₂群で小さいのに対して、HR 増加の程度は N 群に比して F₁群・F₂群で大きかった。

(2) 心臓図指標

PEPc は 3 群で負荷直後に短縮し(N 群 ; P<0.01, F₁群・F₂群 ; P<0.05)、その程度は F₂群が小さい傾向を示した。負荷後 1 分には F₁群のみが短縮(P<0.05)を示し、他の 2 群は前値に戻った。ETc は N 群では負荷直後に短縮し(P<0.05)、負荷後 1 分で前値に戻った。F₁群では負荷直後には有意の変化を示さなかったが、負荷後 1 分に延長し(P<0.05)、5分に回復した。F₂群では負荷直後と 1 分に延長(P<0.01)を示し、負荷後 5 分には前値に戻った。ET/PEP は 3 群で負荷直後に増大したが(P<0.05)、その程度は F₂群で小さい傾向がみられた。負荷後 1 分には F₁群でのみ増大しており(P<0.01)、N 群・F₂群では前値に復帰していた。

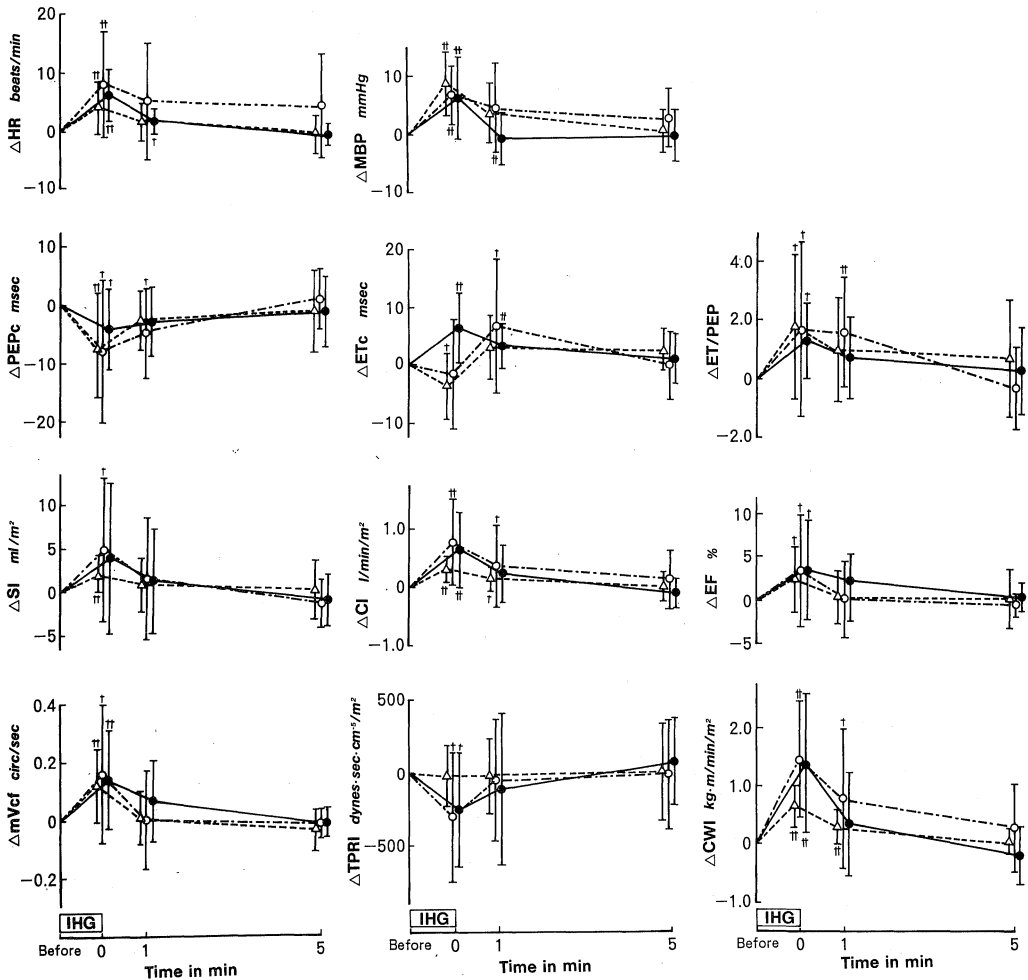


Fig. 2. Variation of hemodynamic measurements in normal subjects and patients with chronic renal failure classified by serum creatinine level before and after IHG exercise. Δ ; Group N, \circ ; Group F₁, \bullet ; Group F₂. †; $p < 0.05$, ††; $p < 0.01$.

(3) 心エコー図指標

SIはN群・F₁群で負荷直後に増加したが(N群; $P < 0.01$, F₁群; $P < 0.05$), 負荷後1分には前値に戻った。F₂群では有意の変化がみられなかった。CIは負荷直後には3群で増加しており($P < 0.01$), 負荷後1分でもN群・F₁群では増加($P < 0.05$)を示したが, 負荷後5分には前値に回復した。EFは3群で負荷直後に増大し($P < 0.05$), 負荷後1分には前値に戻った。

mVcfは3群で負荷直後に増大し(N群・F₂群; $P < 0.01$, F₁群; $P < 0.05$), 3群とも負荷後1分には前値に戻った。TPRIはN群では負荷によって有意の変化を示さなかったが, F₁群・F₂群では負荷直後に減少($P < 0.05$)を示した。CWIは3群で負荷直後に増大し($P < 0.01$), その程

度はF₁群・F₂群で大きかった。負荷後1分でもN群・F₁群では増大しており(N群; $P < 0.01$, F₁群; $P < 0.05$), 負荷後5分には前値に復帰した。

考 察

1. 慢性腎不全の重症度と心血管動態

慢性腎不全患者では水・Naの貯留, 貧血, 高窒素血症によって循環血液量の増加と血圧の上昇を招き, 容量負荷・圧負荷の増大をきたすことが知られている。また貧血による心筋酸素不足, 代謝性アシドーシス, 電解質異常は心筋代謝そのものに影響し, 二次性副甲状腺機能亢進, Ca代謝障害は心筋の収縮性に直接影響する可能性もある⁴⁾⁵⁾。腎機能障害に伴うこれらの病態は腎不全の進行

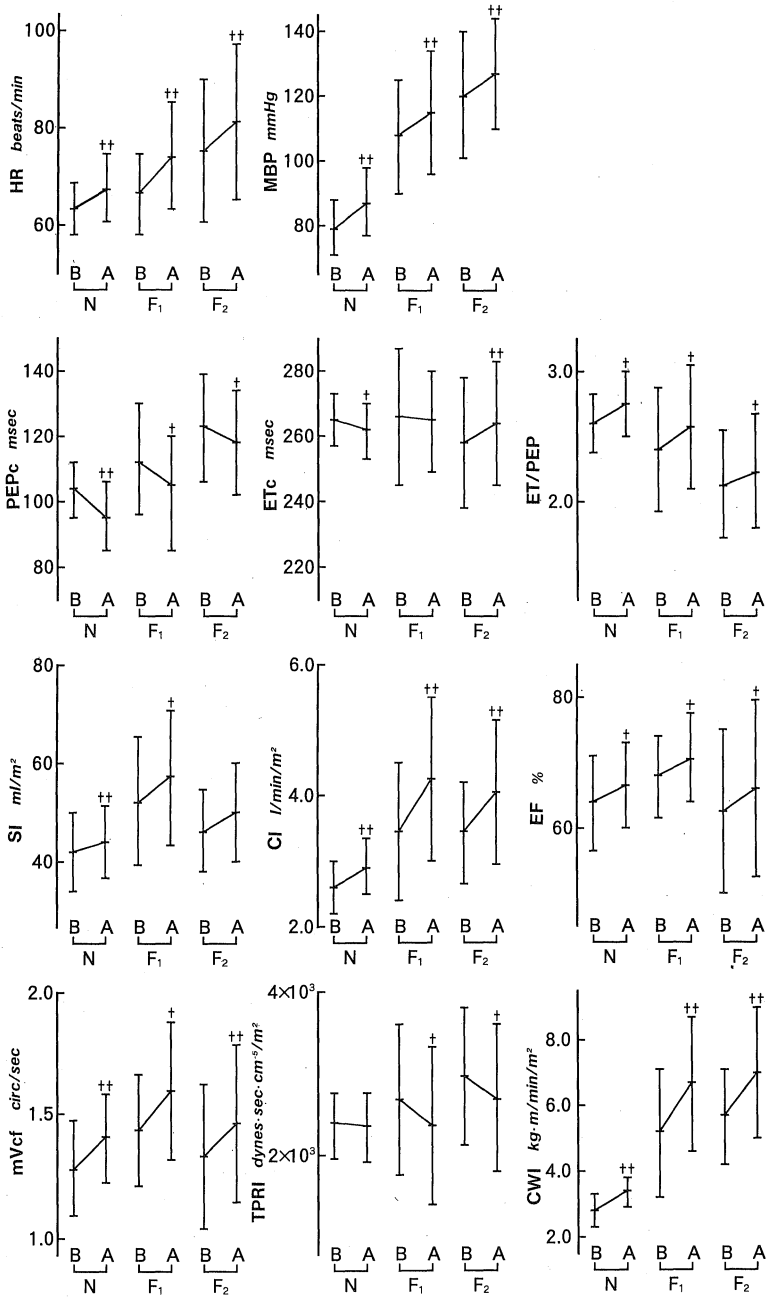


Fig. 3. Changes in hemodynamic measurements before and immediately after IHG exercise in normal subjects and patients with chronic renal failure. B; before IHG exercise, A; immediately after IHG exercise. †; $p < 0.05$, ††; $p < 0.01$.

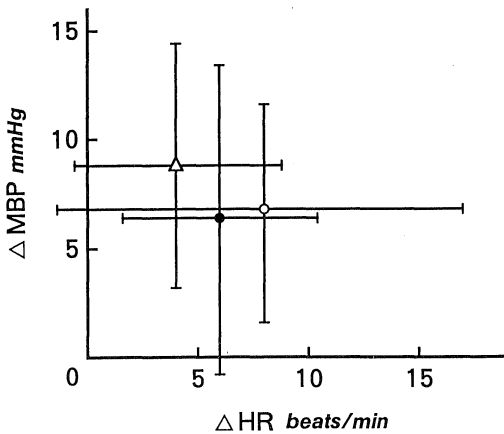


Fig. 4. Changes in heart rate and mean blood pressure before and immediately after IHG exercise in normal subjects and patients with chronic renal failure classified by serum creatinine level. Δ ; Group N, \circ ; Group F₁, \bullet ; Group F₂.

とともに代償機転の破綻をきたし、心血行動態の異常が顕在化する と推測される。したがって慢性腎不全患者の管理にあたって、腎機能が低下しはじめたならば早期から心血行動態を精密に観察し、異常の発現を見逃すことのないよう注意する必要がある。

腎機能評価の臨床指標としては通常クレアチニンクリアランス値(Ccr)すなわち GFR, または Scr が用いられる。アメリカ心臓協会腎部門では腎機能障害の重症度を GFR と Scr を対比させて分類し、Scr 5.0 mg/dl 以上は GFR が正常の 20% 以下に相当するとしている¹¹⁾。Seldin ら¹²⁾の病期分類では腎機能代償不全期にあたり、高窒素血症・貧血・アシドーシス・電解質異常などの内部環境の悪化が促進される時期にあたる。著者は腎機能指標として Scr を用い、Scr 2.0~4.9 mg/dl を軽度腎不全、Scr 5.0 mg/dl 以上を高度腎不全として、両群の心血行動態について健常群を対照として検討した。

(1) 循環動態

慢性腎不全保存期における心拍出量について、斎藤¹²⁾は心不全のない慢性腎不全患者(Scr \geq 3.0 mg/dl)55 例の循環動態を impedance cardiograph を用いて検討し、血圧の上昇、心係数の増加がみられるが、全末梢抵抗には健常群との間に差がみられなかったとして、心拍出量の増加が血圧上昇の 1 因であると述べている。また、透析導入直前の慢性腎不全患者において、心拍出量が増加しているにもかかわらず肺動脈毛細管圧の上昇を伴う症例があり、心機能の低下が考えられるとする報告¹³⁾もみ

られる。

慢性腎不全保存期の患者を対象とした著者の成績では、軽度腎不全群・高度腎不全群とも健常群に比して平均血圧の上昇、心係数の増加がみられた。全末梢抵抗係数は軽度腎不全群・高度腎不全群とも健常群との間に差がなかった。すなわち慢性腎不全保存期の症例は高拍出状態を呈しており、それが血圧の上昇、心仕事量の増大をひき起こしていると考えられる。また軽度腎不全群と高度腎不全群はともに心拍出量が増加しているが、1 回拍出量は軽度腎不全群でのみ有意に増加しており、心拍数は高度腎不全群でのみ増加していた。すなわち軽度腎不全群の高拍出状態は 1 回拍出量の増加により、高度腎不全群のそれは心拍数の増加による可能性が考えられる。

(2) 心筋収縮性

1967 年に Bailey ら⁶⁾が尿毒症性心筋症(uremic cardiomyopathy)の概念を提唱して以来、尿毒症に特有の心機能低下病態があるとする報告もみられるが¹⁴⁾¹⁵⁾、この尿毒症における心筋収縮性の問題は今日なお議論の多いところであり、今後解明すべき重要な課題の 1 つといえる。Lewis ら¹⁶⁾は尿毒症を伴う慢性腎不全患者 14 例について左室収縮時相を検討し、正常血圧群では健常群と差がなかったが、高血圧群においては PEP の軽度延長と ET/PEP の低下が認められたとして、これらの心機能異常は最小血圧の上昇によるものと述べている。教室の Ishikawa ら¹⁷⁾は慢性糸球体腎炎 70 例を臨床病型別¹⁸⁾に分類して心機能所見を検討し、腎不全型では PEP の延長、ET の短縮、ET/PEP の低下が認められたことから、心筋収縮性の低下があると推測し、これら心機能異常に関与する因子として血圧上昇と腎機能低下を挙げている。斎藤¹²⁾はまだ心不全を伴わない慢性腎不全患者について、PEP の延長と ET/PEP の低下を認め、これらの変化は心筋収縮性の低下によるという。西牟田¹⁹⁾は慢性腎不全患者 20 例を Ccr 値によって 3 群に分け、心エコー図を用いて心機能を検討し、Ccr 10 ml/min 以下の高度腎不全群では左室駆出分画の低下があり、腎機能の低下とともに心ポンプ機能の低下を招くとしているが、mVcf については健常群との間に有意の差を認めていない。

今回の著者の成績では、健常群に比して、PEPc が軽度腎不全・高度腎不全の両群で延長し、ET/PEP が高度腎不全群で低下しており、Ishikawa ら¹⁷⁾、斎藤¹²⁾の成績と一致していた。腎不全患者における PEP の延長は等容収縮時間の延長によるとする報告¹⁷⁾があり、今回の心機能異常は心筋収縮性の低下を示唆する所見と考えられ

る。mVcfは健常群に比して軽度腎不全群で増大傾向を示し、高度腎不全群では軽度腎不全群より低下傾向を示した。左室駆出分画は健常群に比して軽度腎不全群で増大傾向を、高度腎不全群で低下傾向を示し、腎不全の進行とともに心筋収縮性の低下することを示唆している。

(3) 腎不全背景因子の影響

保存期慢性腎不全患者の心行動態には、前述のように多彩な背景因子が複雑に関与している可能性が考えられる。そこで著者は慢性腎不全患者の臨床検査値と循環指標とがどのような関係を示すかについて検討した。単相関でみると、PEPcとET/PEPは血圧およびScrと相関し、ETcは血圧と相関した。これら心機能異常に関与する要因としては高血圧が重要であり、腎機能の低下も関係すると考えられる。1回拍出係数と心係数は臨床検査値との間に有意の相関関係を示さなかった。左室駆出分画は血圧、Scr、BUN、S-Naと相関しており、mVcfはBUNと相関していた。つまり慢性腎不全保存期の心筋収縮性に関与する要因としては、高血圧が重要であり、腎機能の低下も関与するものと考えられる。

つぎに、単相関による検討において心機能異常に関係があると考えられた臨床検査値が、どのような組合せで慢性腎不全患者の心機能に関与しているかを知るため、重相関分析による検討を行った。PEPcおよびET/PEPについては血圧とScrが関係しており、寄与率はPEPcについてはScrが、ET/PEPについては血圧が最も大であった。ETcについてはScrとHtが寄与し、寄与率はScrが大きかった。すなわちPEPcの延長およびET/PEPの低下には血圧の関与が大きく、慢性腎不全患者における血圧管理の重要性が示された。またETcの短縮にScrとHtが寄与していたことは、心収縮期時相の指標であるETcと腎不全の重症度との関連が強いことを示しており、興味深い。

心エコー図から求めた1回拍出係数についてはScrと血清総蛋白濃度が寄与し、心係数には血清総蛋白濃度が関係していた。左室駆出分画については血圧、Scrおよび血清総蛋白濃度が寄与し、寄与率は血圧が最も大であった。mVcfには血圧、血清総蛋白濃度およびHtが寄与し、Htの寄与が大であった。つまり、高血圧とScrの増加が心筋収縮性に関与する因子であることが示唆される。また血清総蛋白濃度とHtが各循環指標と相関したが、慢性腎不全患者における低蛋白血症は軽度であることから、貧血が循環血漿量の増加をもたらすためではないかと考えられる。

2. 慢性腎不全患者の心予備能

(1) IHG 負荷と心予備能

心疾患において心機能の障害が軽度の場合には、代償機転が働くために安静時には臨床症状がなく、運動負荷によってはじめて心機能の低下を発見できることが少ない。運動負荷試験の方法として、日常の臨床では自転車エルゴメータ法、トレッドミル法などの等張性運動負荷と、handgrip法による等尺性運動負荷が用いられている。等張性運動負荷は運動耐容能の評価に用いられ、等尺性運動負荷は体動がないために心機能・心エコー図による心機能評価に適する方法とされる²⁰⁾²¹⁾。

IHG負荷が心行動態におよぼす影響は、健常者では血圧の上昇が特徴的の所見であり²²⁾²³⁾、心拍数・心拍出量の増加もみられる²⁴⁾²⁵⁾。血圧上昇の機序についてはいまだ明らかでないが、心拍数の増加は主として副交感神経の急速な除去によるとされている²⁰⁾²⁶⁾。IHG負荷による1回拍出量の変化は、健常者では軽度増加²¹⁾、不変²⁵⁾、軽度減少²⁴⁾²⁷⁾とさまざまであるが、心疾患患者では減少する²⁴⁾²⁷⁾。全末梢抵抗は健常者²⁵⁾²⁸⁾および高血圧性心疾患²⁸⁾²⁹⁾では変化せず、高齢者³⁰⁾および虚血性心疾患²⁸⁾では増大するとされている。Stefadourousら³¹⁾は健常者を対象として心エコー図で観察し、IHG負荷では左室駆出分画・mVcfに変化を認めなかったと述べているが、谷口²¹⁾は定滑車重量負荷法を用い左室駆出分画・mVcfの増大を認めたとしている。

著者の成績によると、健常者はIHG負荷によって心拍数の増加、平均血圧の上昇、心係数の増加、心仕事係数の増大をきたし、心予備能が動員されることを示した。全末梢抵抗係数は不変であったにもかかわらず、PEPcとETcが短縮し、ET/PEPは増大、1回拍出係数は増加、左室駆出分画・mVcfは増大した。この成績はStefadourousら³¹⁾と異なり、谷口²¹⁾と一致するものであり、IHG負荷によって心筋収縮性の増大することを示唆している。IHG負荷による心脈管反応の回復過程については、心拍数と血圧の速やかに回復することが知られているが、著者の成績では、心係数の増加と心仕事係数の増大が負荷後1分でもなお持続していた。その他の循環指標は回復が速やかで、心拍数・平均血圧などは負荷後1分には前値に復帰していた。

(2) 慢性腎不全の重症度と心予備能

渡辺ら³²⁾は、慢性腎不全患者を対象として自転車エルゴメータ法による運動負荷を行い、腎不全群(Scr; 3.1 mg/dl以上)における心拍出量の増加が腎機能正常群・中等度障害群(Scr; 1.5~3.0 mg/dl)に比して大であったと述べている。一方、IHG負荷に対する心機能の応答を観察した報告は、維持透析患者に関するものが多く、慢性腎不全保存期の症例を対象とした報告はみられな

い、著者は保存期慢性腎不全患者に IHG 負荷を行い、軽度腎不全・高度腎不全の両群で負荷により心拍数の増加、平均血圧の上昇、心係数の増加および心仕事係数の増大を認めた。つまり腎不全例では動員される心予備能のあることを示した。負荷による心係数の増加幅および心仕事係数の増大は健常群に比して大きく、前記渡辺ら³²⁾の成績と、負荷法の相違にもかかわらず一致していた。ただし、IHG 負荷の場合には全末梢抵抗係数が軽度腎不全群・高度腎不全群で減少したのに対し、健常群では変化を生じなかった。慢性腎不全患者における IHG 負荷時の心係数増加の成因には、この全末梢抵抗の減少も関与する可能性がある。軽度腎不全群では、IHG 負荷によって左室駆出分画・mVcf の増大、1 回拍出係数の増加、PEPc の短縮、ET/PEP の増大が認められ、心筋収縮性の増大が示唆される。高度腎不全群においても、左室駆出分画・mVcf は増大したが、負荷直後における 1 回拍出係数の増加は有意でなかった。つまり心予備能の動員が心拍数の増加によって行われている可能性が考えられる。また高度腎不全群では負荷に伴う PEPc 短縮と ET/PEP 増大の程度が、健常群・軽度腎不全群に比して小さい傾向を示し、ETc は健常群における短縮とは逆に延長した。すなわち高度腎不全群における左室収縮時相は、IHG 負荷によって健常群とは異なる反応を示し、左室収縮時相に影響をおよぼす因子である血圧が、健常群と同様に上昇した。このことから、高度腎不全例では負荷に対する心予備能の動員に際して、心筋収縮性の増大反応が減少すると考えられる。IHG 負荷による心脈管反応の回復過程については、軽度腎不全群において心係数の増加と心仕事係数の増大が負荷後 1 分でも存続して健常群と同じ反応動態を示した。高度腎不全群では心係数・心仕事係数は負荷後 1 分で前値に復帰したが、心拍数は負荷後 1 分においても変化が残った。等尺性運動負荷後の心拍数の回復遅延が心機能低下例の特徴であるとする谷口²¹⁾の報告を考え合わせると、高度腎不全群における心拍数の回復遅延は心筋収縮性の低下を反映するものといえる。

以上より、保存期慢性腎不全患者では腎不全の進行とともに心筋収縮性が低下し、このため IHG 負荷による心筋収縮性の増大が高度腎不全例では減少するものと推察される。

ま と め

慢性腎不全保存期の病態・腎機能障害度と心行動態および心予備能との関係を明らかにする目的で、血清クレアチニン(Scr)2.0~4.9 mg/dl の軽度腎不全群(18

例)、5.0 mg/dl 以上の高度腎不全群(15 例)および健常群(15 例)について握力計による等尺性運動(IHG)負荷試験を実施した。心行動態は血圧・心機図・心エコー図を用いて、安静時(負荷前)、負荷直後、1 分および 5 分の 4 時点で観察した。臨床検査値と心行動態との関係についても検討した。

(1) 軽度腎不全群では血圧の上昇、心拍出量の増加(主として 1 回拍出量の増加による)、PEPc の延長、左室駆出分画・mVcf の増大傾向がみられ、高度腎不全群ではより高度の血圧の上昇、心拍出量の増加(主として心拍数の増加による)、PEPc の延長、ET/PEP の低下が認められた。軽度腎不全では心筋収縮性が保持されているが、腎不全の進行とともに左室駆出分画・mVcf の低下例が増加し、心筋収縮性の低下を示した。

(2) 臨床検査値の中では血圧, Scr, Ht, 血清総蛋白濃度が心筋収縮性の変化に影響していた。

(3) 腎不全群では IHG 負荷に対し心予備能の動員が認められた。そのさい軽度腎不全群は主として心筋収縮性の増大によって心拍出量を増やしたが、腎不全の進行とともにこの心筋収縮性の増大反応が低下し、高度腎不全群では心拍数の増加によって心拍出量を増加させることが示された。

謝 辞

本論文の要旨は、第 25 回日本腎臓学会総会(昭和 57 年 11 月 20 日、東京)において発表した。

稿を終るに臨み、本研究のご指導と論文のご校閲をいただいた石川兵衛教授、論文のご校閲とご助言をいただいた第 3 外科学北村惣一郎教授、病態検査学の中野博教授に深謝いたします。あわせて終始ご指導、ご教示いただいた籠島忠講師ならびに心臓グループ諸兄のご協力に感謝します。

文 献

- 1) Seldin, D.W., Carter, N.W. and Recton, C.R.: Diseases of the kidney (Strauss, M.B. and Welt, L. G., eds.). 2nd ed., vol.1 Little Brown and Co., Boston, p211, 1971.
- 2) 鈴木好夫, 三村信英: 本邦臨床統計集. 日本臨床 41: 1061, 1983.
- 3) Derow, H.A.: The heart in renal disease. Circulation 10: 114, 1954.
- 4) Kotler, M.N. and Segal, B.L.: Cardiovascular problems in chronic renal failure. Geriatrics 39: 69, 1984.

- 5) **Davis, C.L. and Henrich, W.L.**: Cardiac performance in chronic renal failure. *Int. J. Artif. Organs* 8: 7, 1985.
- 6) **Bailey, G.L., Hampers, C.L. and Merrill, J.P.**: Reversible cardiomyopathy in uremia. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs* 13: 263, 1967.
- 7) **Prosser, D. and Parsons, V.**: The case for a specific uraemic myocardopathy. *Nephron* 15: 4, 1975.
- 8) **Pehrsson, S.K. and Lins, L.E.**: The role of trace elements in uremic heart failure. *Nephron* 34: 93, 1983.
- 9) 石川兵衛, 長雄正博, 長谷川昌三, 星加泰宏, 須基浩昌, 籠島 忠, 山尾洋成, 松本善孝: 健康若年者100例の心機図計測値にかんする検討. *奈医誌*. 26: 69, 1975.
- 10) **Teichholz, L.E., Kreulen, T., Herman, M.V. and Gorlin, R.**: Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *Am. J. Cardiol.* 37: 7, 1976.
- 11) **American Heart Association**: Criteria for the evaluation of the severity of established renal disease. *Circulation* 44: 306, 1971.
- 12) 斎藤正之: 慢性腎不全患者の心機能にかんする研究. *慈医誌*. 94: 71, 1979.
- 13) **Hampl, H., Schäfer, G.E. and Kessel, M.**: Haemodynamic state in severe chronic renal failure. *Nephron* 39: 102, 1985.
- 14) **Scheuer, J. and Stezoski, S.W.**: The effects of uremic compounds on cardiac function and metabolism. *J. Molecular Cell. Card.* 5: 287, 1973.
- 15) **Klein, J., McLeish, K., Hodsden, J. and Lordon, R.**: Hypertrophic cardiomyopathy: An acquired disorder of end-stage renal disease. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 29: 120, 1983.
- 16) **Lewis, B.S., Milne, F.J. and Goldberg, B.**: Left ventricular function in chronic renal failure. *Br. Heart J.* 38: 1229, 1976.
- 17) **Ishikawa, H., Sumoto, H., Hasegawa, S., Nagao, M., Matsumoto, Y., Botan, Y. and Soda, T.**: Cardiovascular function in chronic glomerulonephritis. *Mechanocardiographic study. Jpn. Cir. J.* 43: 115, 1979.
- 18) 武内重五郎, 中本 安: 慢性腎炎. *最新医学* 21: 683, 1966.
- 19) 西牟田堯: 慢性腎不全患者における心エコー図による左心動態にかんする研究. *慈医誌*. 94: 265, 1979.
- 20) **Kino, M., Lance, V.Q., Shahamatpour, A. and Spodick, D.H.**: Effects of age on responses to isometric exercise. Isometric handgrip in noninvasive screening for cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 90: 575, 1975.
- 21) 谷口興一: 循環器負荷試験法 (水野 康, 福田市蔵編). 第2版, 診断と治療社, p330, 1986.
- 22) **Lind, A.R., Taylor, S.H., Humphreys, P.W., Kennelly, B.M. and Donald, K.W.**: The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin. Sci.* 27: 229, 1964.
- 23) **Donald, K.W., Lind, A.R., McNicol, G.W., Humphreys, P.W., Taylor, S.H. and Staunton, H.P.**: Cardiovascular responses to sustained (static) contractions. *Circ. Res.* 21 (Suppl.): 15, 1967.
- 24) **Helfant, R.H., DeVilla, M.A. and Meister, S.G.**: Effect of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance. *Circulation* 44: 982, 1971.
- 25) **Stefadouros, M.A., Grossman, W., El Shahawy, M. and Witham, A.C.**: The effect of isometric exercise on the left ventricular volume in normal man. *Circulation* 49: 1185, 1974.
- 26) **Freyschuss, U.**: Elicitation of heart rate and blood pressure increase on muscle contraction. *J. Appl. Physiol.* 28: 758, 1970.
- 27) 宮沢光瑞, 本名孝夫, 池田成昭, 白土邦男, 高橋良一, 渋谷秀雄, 大谷昌平, 林 健郎, 立木 楷, 石川 敏司, 香取 曠: Isometric Handgrip による左室機能の評価. *心臓* 7: 657, 1975.
- 28) 渡辺 坦, 傅 隆泰, 東後千穂子, 加藤和三, 小山 晋太郎: 心疾患に対する Handgrip 試験の臨床応用. I. 虚血性および高血圧性心疾患. *心臓* 6: 199, 1974.
- 29) **Hoel, B.L., Lorentsen, E. and Lund-Larsen, P.G.**: Haemodynamic responses to sustained hand-grip in patients with hypertension. *Acta Med. Scand.* 188: 491, 1970.
- 30) 渡辺 坦, 傅 隆泰, 東後千穂子, 加藤和三, 小山 晋太郎: Handgrip 試験の臨床応用. II. 健常例における加齢の影響. *心臓* 7: 1293, 1975.

- 31) **Stefadouros, M.A., Grossman, W., El Shahawy, M., Stefadouros, F. and Witham, A.C. :** Noninvasive study of effect of isometric exercise on left ventricular performance in normal man. *Br. Heart J.* **36** : 988, 1974.
- 32) **渡辺孝太郎, 紅露恒男 :** 腎機能障害時における血行動態—運動負荷試験による検討—. *日腎誌*, **28** : 897, 1986.