

軽症高血圧症の心肥大進展予測としての Treadmill 運動負荷試験の有用性 運動負荷レベルと血圧反応からの検討

高岡典子* 富山博史* 吉田秀夫* 西川英輔* 木原友康* 渡辺剛毅*
中山 豪* 坂本直哉* 諸岡 茂* 道場信孝* 日野原重明**

§ 目的

軽症高血圧は明らかな臓器障害がなく、連続的に変化する血圧高の一点である随時血圧のみより、その重症度を評価することには限界がある。心肥大は血圧高とは独立した心血管疾患発症の危険因子であり、軽症高血圧の重症度評価の指標として有用である¹⁾。我々は、軽症高血圧において心肥大の程度の評価および、その進展の予測にトレッドミル最大運動負荷時の血圧が有用であることを報告した²⁾。しかし、症候限界性最大運動負荷試験は、その施行に要する時間が長く、多数例の施行には大きな制約があり、また、過剰な血圧の上昇に伴う危険性も存在する。しかし、軽度の運動負荷で得られる血圧の変化より左室肥大の進展度が評価できれば、迅速、かつ、安全に行える低レベル運動負荷試験が臨床上有用とみなされる。今回は、軽症高血圧の重症度および予後評価に対する運動負荷時血圧変動の有用性について、トレッドミル症候限界性運動負荷試験の3分、6分、そして最大負荷時の血圧変化と心肥大の程度、および、その進展との関連から検討した。

§ 方法

対象は、ライフプランニングセンターにおいて、経年的に健康診断にて過去3年間の拡張期血圧が90 mmHg以上であり、軽症高血圧と診断され、心肥大の進展なく非薬物療法のみで3年以上経過観察が可能であった中年男性軽症高血圧69例(43±3歳)である。経過観察開始時および終了時に以下の指標を測定した。1. 随時血圧(Ps/Pd)は安静座位5分で測定した。2. 運動負荷時血圧: Bruceのプロトコールでトレッドミル

による症候限界性最大運動負荷試験を施行し負荷3分(3 Ps/Pd)、6分(6 Ps/Pd)、そして最大負荷時の血圧(Psmax/Pdmax)で評価した。なお、いずれの血圧も聴診法(K音法)にて測定した。3. 左室心筋重量係数(LVMI)はMモード心エコー記録(SSH-1, 東芝)よりDevereuxらの式³⁾にて求めた左室心筋重量を体表面積で除して算出した。

§ 結果

経過観察中にPs/Pdは(141±12/92±8 → 140±14/92±9 mmHg)と有意な変化を示さなかったが、LVMIは(106±21 → 125±28 g/m²)と有意に増大した。表1に観察開始時および終了時のLVMIと各血圧の相関を示す。LVMIとPsmaxの相関は観察開始時にr=0.55(p<0.01)であり、そして終了時にはr=0.55(p<0.01)となって、CPs, 3Ps, 6Psとの相関より良好であった。また観察開始時のPsmaxは観察終了時のLVMIとも有意な相関(r=0.60, p<0.01)を示した。

表1 観察開始時および終了時における、各血圧値と左室心筋重量係数との相関係数

	開始時	p-value	終了時	p-value
CPs	0.17	ns	0.35	p<0.05
CPd	0.13	ns	0.19	ns
3Ps	0.27	p<0.05	0.36	p<0.01
3Pd	0.22	p<0.05	0.30	p<0.05
6Ps	0.28	p<0.05	0.42	p<0.01
6Pd	0.19	ns	0.31	p<0.05
Psmax	0.55	p<0.01	0.55	p<0.01
Pdmax	0.29	p<0.05	0.36	p<0.01

*帝京大学医学部第3内科
(〒299-91 市原市姉崎 3426-3)
**ライフプランニングセンター

上より再狭窄を予測する上では、運動負荷所見のみならず患者背景も考慮する必要があると考えられた。

§ 文献

- 1) Holmes DR, et al: Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) : a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood institute. *Am J Cardiol* 1984 ; 53 : 77 c-81 c
- 2) Leimgruber PP, et al : Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with sing-

levesseldisease. *Circulation* 1986 ; 73 : 710-717

- 3) Renkin J, et al : Detection of restenosis after successful coronary angioplasty improved clinical decision making with use of a logistic model combining procedural and follow-up variables. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 16 : 1333-1340
- 4) Bourassa MG, et al : Clinical, physiologic, anatomic and procedural factor predictive of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 368-376

高齢者トレッドミル運動負荷プロトコルの開発

健常高齢者と心疾患患者との比較

小松邦光* 武者春樹* 山本雅庸* 田辺一彦* 村山正博*

高齢者に対するトレッドミル運動負荷プロトコルは、低負荷から開始し、漸増幅は小さく、負荷時間は短く、歩行速度より傾斜角度の増加により負荷を増加させることが望ましい、などの条件が示されている¹⁾。また、最大酸素摂取量は25歳の約45 ml/min/kgを頂点とし、10年で5~10%ずつ低下²⁾し、高齢者では運動耐容能の低下も著しいことから、高齢者に適応した負荷法が必要である。高齢者トレッドミル運動負荷試験において、Bruce法とNaughtonのプロトコルを基にしたunit METs法の比較検討を行ったが、Bruce法は十分な負荷が得られる反面、負荷量が急激に増加し、初期心拍・血圧反応が大きく、過負荷になる可能性があり、unit METs法は心拍・血圧反応とも緩徐だが、十分な負荷量が得られないなどの問題点が明らかになった³⁾。そこでこれらの問題点を踏まえて、本邦健常高齢者の標準酸素摂取量⁴⁾を参考として、山本による酸素摂取量予測式⁵⁾を用いた新たな多段階式の高齢者用プロトコルを作成し、心疾患高齢者に対する適応の可否について検討した。

§ 対象および方法

対象は、65歳以上の明らかな心疾患を持たない健常高齢者10名(男性3名、女性7名)平均年齢74.0±5.7歳、心疾患高齢者21名(男性11名、女性10名)平均年齢73.7±5.1歳で、トレッドミル運動負荷試験高齢者用プロトコルにおける心拍数・血圧反応の変化について比較検討を行った。本法は表1に示すように、健常および心疾患の高齢者が安全かつ十分な負荷が得られるように、負荷初期は速度を抑制し、傾斜角度で負荷量を得るようにし、10分で推定酸素摂取量が約25 ml/min/kgに到達する1分毎の多段階方式である。

§ 結果

心疾患患者の心拍数増加は、図1左に示すようにほぼ健常者と同様の経過を示し、急激な増加は認められなかった。収縮期血圧変化の推移(図1右)は、心疾患患者では健常者に比べ、負荷開始前より約15 mmHg高値で、症例間の較差が大きいためSDの範囲が大きいが、負荷に伴う増加は両者ともに負荷初期から緩徐で、心拍数と同様に急激な増加は認めなかった。負荷中止理由(図2)は、健常高齢者、心疾患患者とも、220-

表1 高齢者多段階負荷試験プロトコル

Stage Number	Speed (Km/h)	Grade (%)	Time (sec.)
I	0.4	4.5	60
II	1.1	6.3	60
III	1.8	7.7	60
IV	2.4	8.9	60
V	2.9	10.0	60
VI	3.3	11.0	60
VII	3.8	11.8	60
VIII	4.2	12.6	60
IX	4.5	13.4	60
X	4.9	14.1	60
XI	5.2	14.8	60
XII	5.5	15.5	60
XIII	5.9	16.1	60
XIV	6.1	16.7	60
XV	6.4	17.3	60
XVI	6.7	17.9	60
XVII	7.0	18.4	60
XVIII	7.3	19.0	60
XIX	7.5	19.5	60
XX	7.7	20.0	60

*聖マリアンナ医科大学第2内科
(〒216 川崎市宮前区菅生 2-16-1)

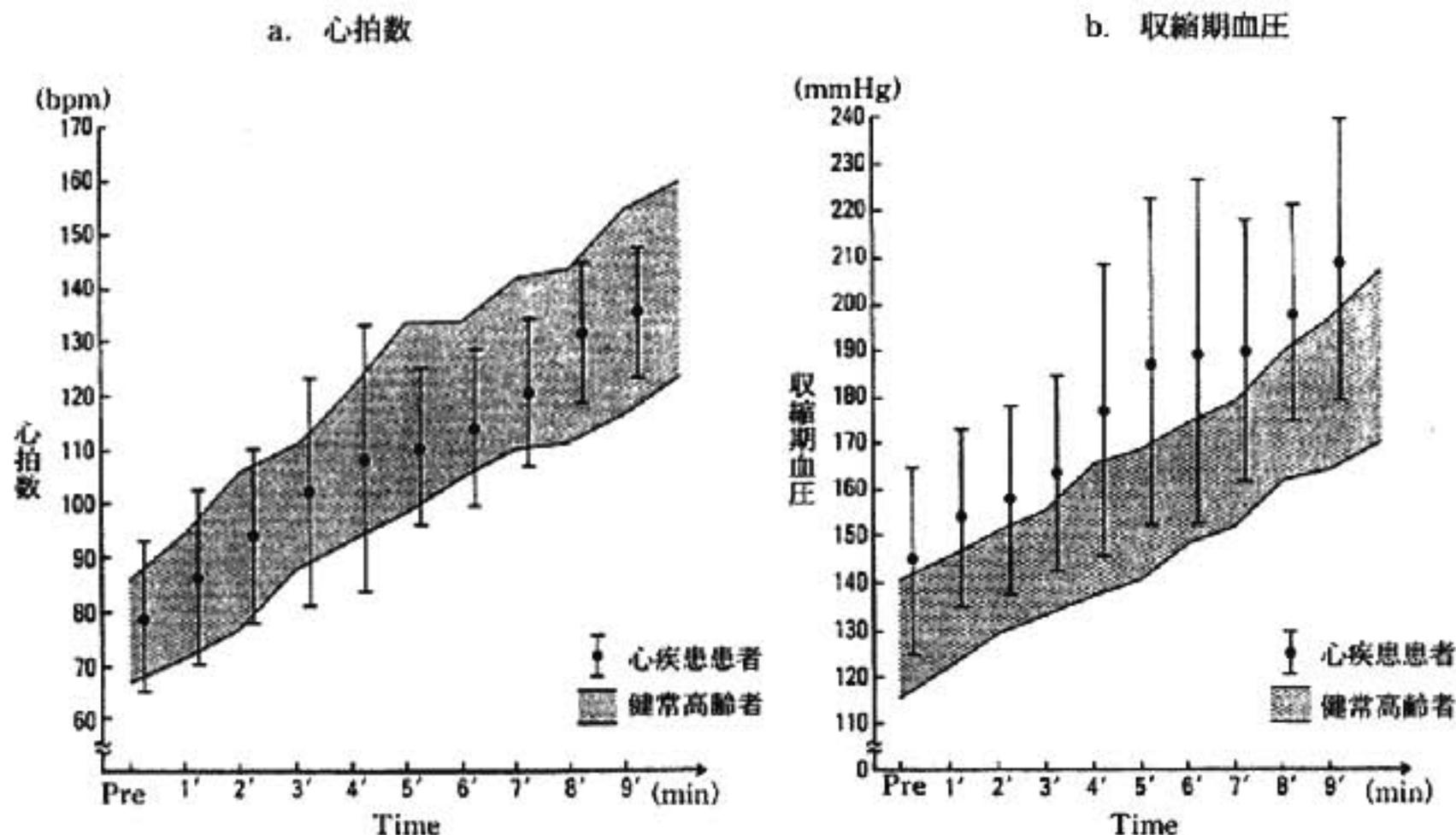


図1 心拍数と収縮期血圧の推移の比較

健康高齢者の平均±1SDの範囲をスクリーンで示した。心疾患患者は平均±1SDをプロットで示した。

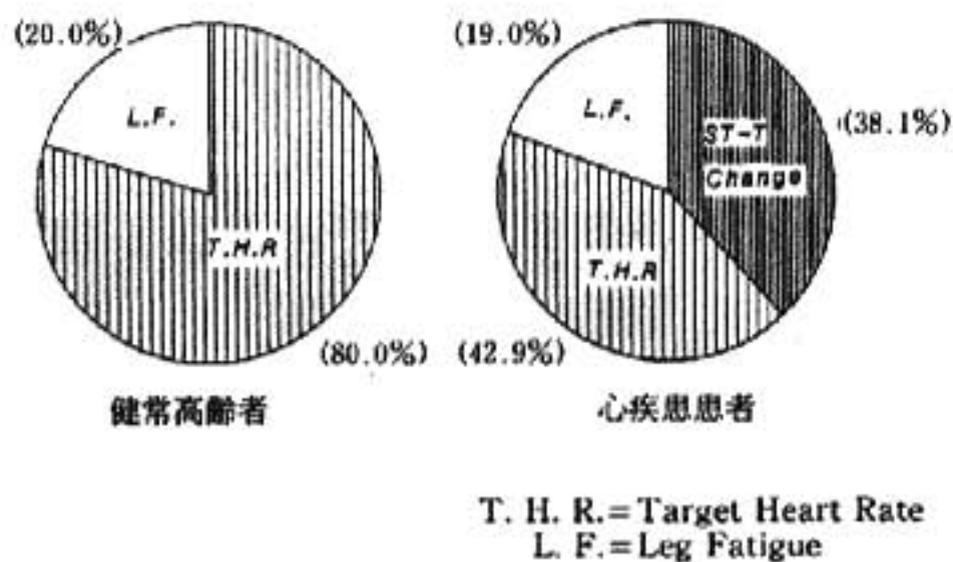


図2 負荷中止理由

年齢を目標心拍数とした目標心拍数到達(T. H. R.)、または虚血性ST 2 mm以上下降の診断的中止による負荷中止が全体の約80%を占めた。

§ 考察

トレッドミル運動負荷試験を外来患者で行う場合、初回に、検査自体に対する戸惑いと、他動的歩行に対する慣れ、当初から速い速度に対応できないという問題が負荷開始直後の血圧、心拍数の著しい増加の原因となっている。負荷初期にウォーミングアップを行うことは有用であるが、検査時間の制約や、被験者の歩行能力が未知なことなどから、外来診療では施行困難

なのが現状である。今回作成した高齢者多段階負荷法は、より低速から開始することにより、検査への慣れとウォーミングアップを兼ね備え、高齢者の負荷初期における心拍数、血圧反応の急激な上昇を防ぎ、高齢者が歩行可能速度内で診断確定または、目標心拍数到達による負荷終点となる運動負荷が可能であった。

§ 結語

高齢者に対する運動負荷法として、10分で推定酸素摂取量 25 ml/min/kg に到達する高齢者多段階負荷法を作成施行した。本法は、健康高齢者、心疾患患者とも、目標心拍数到達または負荷中止基準をみたすまで負荷が行えた症例が80%を占め、心拍数・収縮期血圧変化はBruce法やunit METs法と比較すると、負荷開始直後の急激な増加がなく、負荷開始から負荷終点までほぼ直線的な増加を認め、一過性の過負荷がなく、安全に十分な負荷がかけられ、心疾患患者を含め、高齢者において有用なプロトコールであると考えられた。

§ 文献

- 1) 斎藤宗靖：高齢者の運動負荷試験。心臓病と運動負荷試験。中外医学社、1990、123-125
- 2) Buskirk EG and Hodgson JL: Age and aerobic power: the rate of change in men and women.

Federation Proc 1987; 46: 1824-1829

- 3) 小松邦光, 南家俊彦, 春日井啓悦, ほか: 高齢者トレッドミル試験における虚血診断におけるプロトコール選択の基準に関する検討. 日本老年医学会雑誌 1992; 29(7・8): 605-606
- 4) 日本循環器学会 “運動に関する診療基準委員会”

(班長: 村山正博): 日本人の運動時呼吸循環指標の標準値. 1990年度報告. *Japanese Circulation Journal* 1992; 56: (suppl V) 1513-1523

- 5) 山本雅庸: トレッドミル ramp 負荷のための酸素摂取量予測式と臨床応用. 日本臨床生理学会雑誌 1993; 23: 17-29

心臓リハビリテーションにおける 一定心拍負荷法の開発

池田安宏* 高木 洋* 川田 徹* 杉町 勝*
川口 鎮* 尖戸稔聡* 砂川賢二*

近年、心臓疾患患者に対する心臓リハビリテーションは生命予後、生活の質の向上を改善するために、重要であることが指摘されている¹⁾。実際にリハビリを行ううえで、安全かつ効果的に行うためには、目標心拍数を設定し運動負荷を行うことが推奨されている²⁾。運動負荷中に心拍数を目標値に近い値に保つためには患者の心拍応答に応じて運動負荷量をうまく変化させてやるのが重要であるが、これまでの運動負荷装置には心拍応答をフィードバックさせて負荷量を決定する機能が不十分であった。そのためリハビリ中に、患者に過剰な運動負荷がかかったり、あるいは負荷が不十分となる可能性があった。そこで我々は生体の心拍応答をフィードバックさせて最適負荷量を決定する運

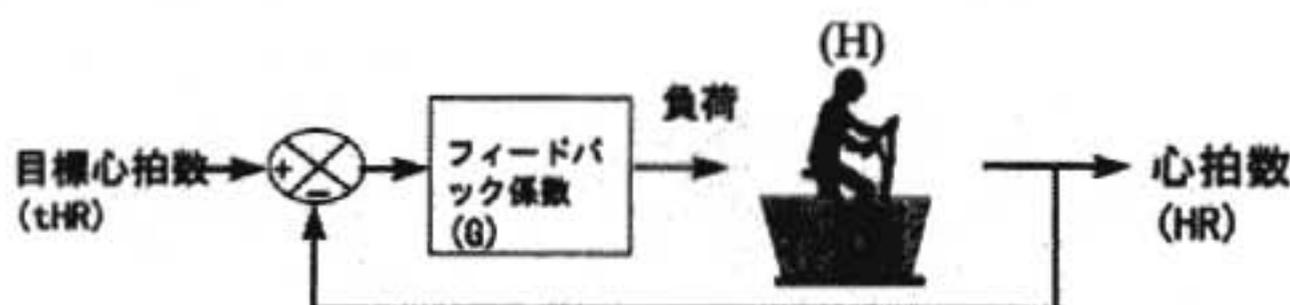
動負荷システムの開発を試みた。

§ 対象

検討を行った対象は、健常人男性 10 名(平均 33 歳)、心筋虚血の徴候のない陳旧性心筋梗塞の患者 10 名(平均 58 歳、NYHA 1 度 8 名、2 度 2 名)であった。

§ 方法

まず運動負荷に対する心拍応答の動的な特性を定量的に知るために、まず健常人男性 4 名にエルゴメーターランダム運動負荷法³⁾を行い、負荷値(ワット数)から心拍までの応答特性(伝達関数 H であらわす。)を求めた。得られた応答特性の平均を成人男子の運動負荷

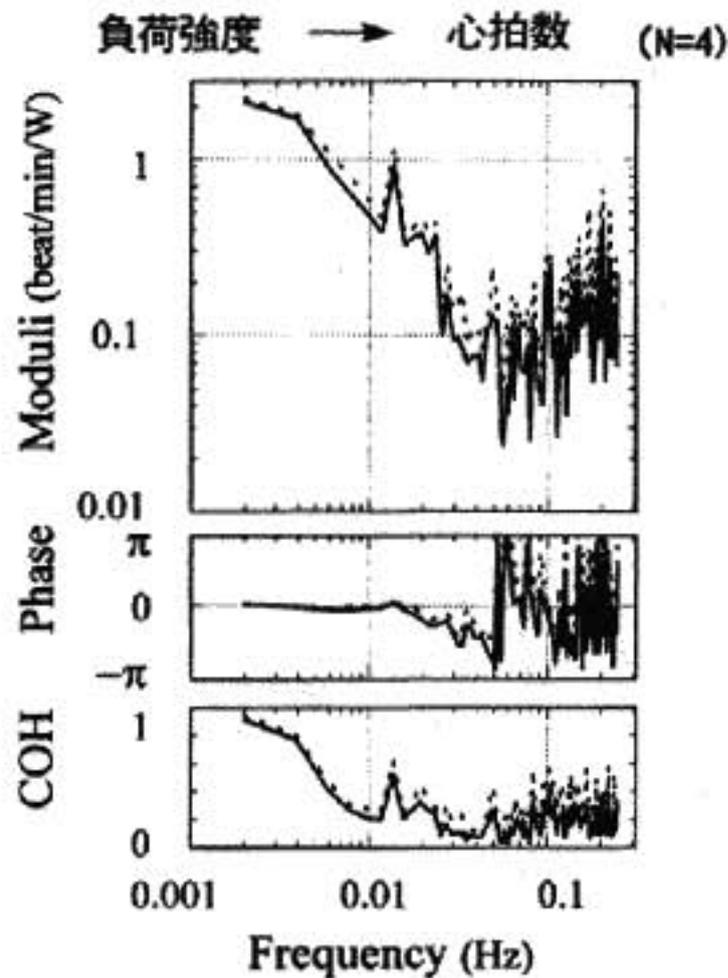


$$HR = \frac{GH}{1 + GH} \cdot tHR$$

$$G = K_p + \frac{K_i}{f}$$

図 1 心拍制御エルゴメーターの原理

この閉ループ制御系においては心拍数(HR)は上の式であらわされる。H は負荷に対する被験者の心拍数の応答特性である。心拍を目標値(tHR)に近づけるためにフィードバック係数Gによって系のゲインが調節される。フィードバック係数Gは比例定数 K_p 、および積分定数 K_i という定数で構成した。f は周波数を意味する変数である。



◀図 2 負荷強度から周波数までの伝達特性
 入力：負荷ワット数(W)，
 出力：心拍数(beat/min)。
 上段：周波数ごとの入出力の振幅比，
 中段：入出力の位相差，下段：入出力間のコヒーレンス関数。

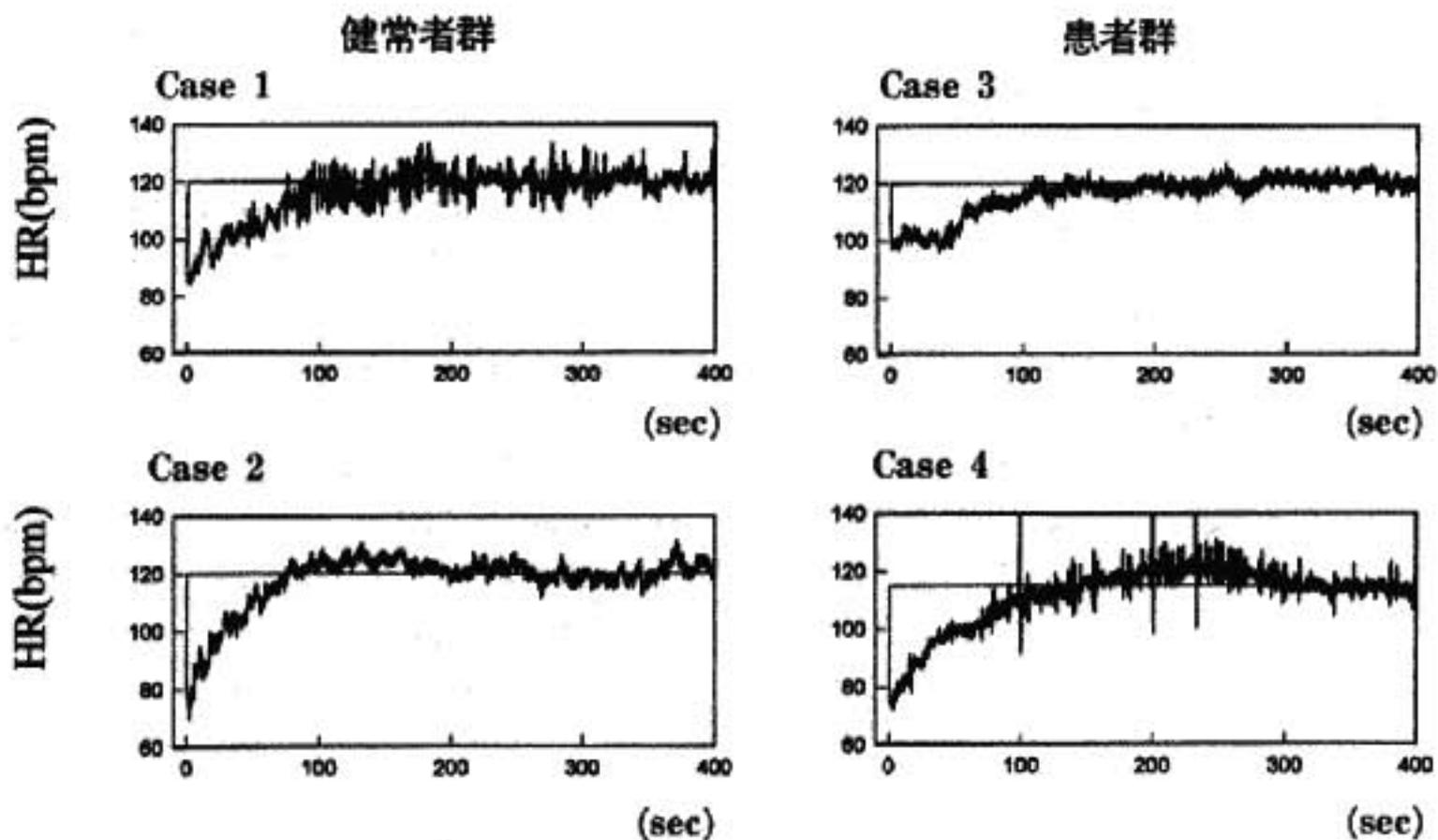


図 3 一定心拍負荷の代表例

に対する心拍応答特性とした。

実際の心拍数を目標値に近づけるためには、目標値と実測値の間の誤差をゼロにする負帰還系を構築することが必要である。図1は負帰還系のシステムのスキーマを示したものである。図のように被験者(負荷に対する応答特性をHであらわす。)に対し、精度よく実測値に近づけるために比例積分制御によるシステムを作成した⁴⁾。このシステムの制御に必要な最適のフィードバック係数(比例数 K_p 、積分定数 K_i)は安定でかつ

精度の高い応答をする最適な値を数値解析により決定した。

決定したフィードバック係数を用いて構築した負荷システムで健常者ならびに陳旧性心筋梗塞患者に運動負荷を行い、心拍数制御の精度を検討した。

§ 結果および考察

健常者4名で求めた負荷量から心拍までの伝達関数は、図2に示されるごとく、低域通過型フィルターの

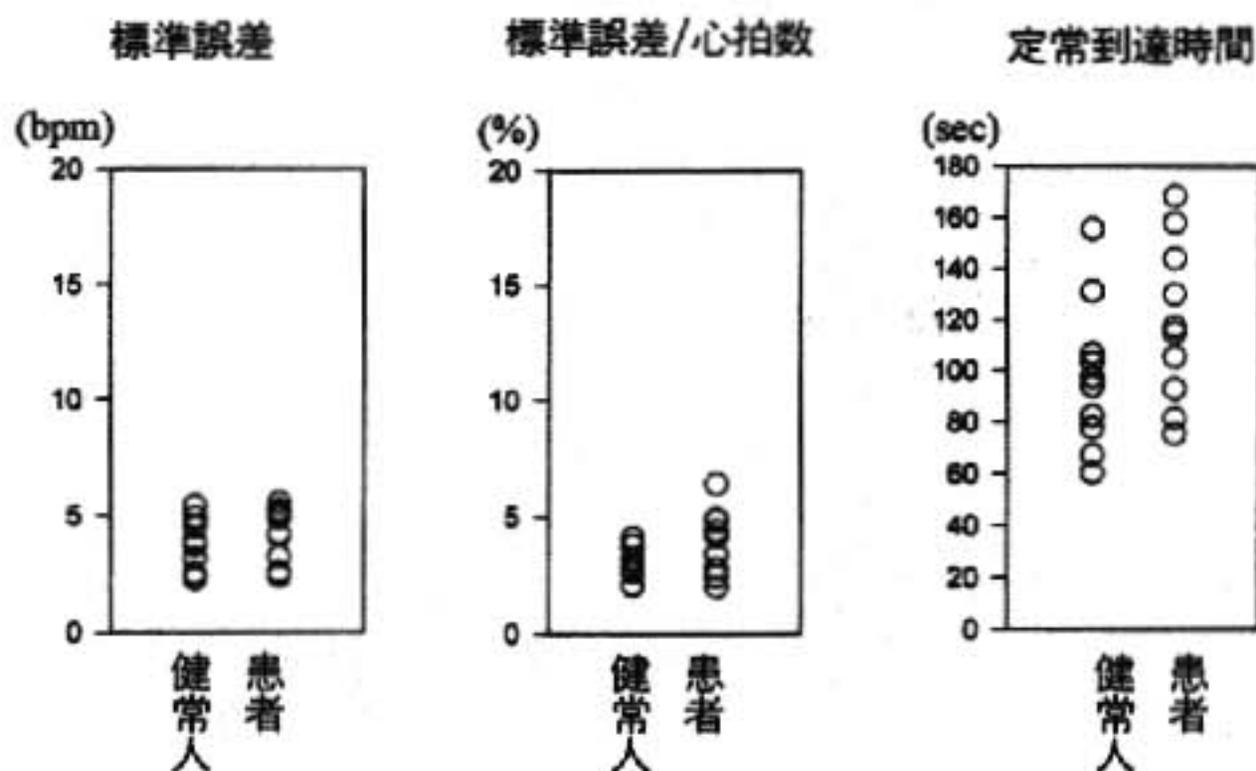


図4 周波数の目標値に対する標準誤差

性質を示していた(実線)。これは負荷の緩やかな変動に対しては心拍は大きな振幅で変動するが、速い変動に対しては小さな振幅でかつ位相の遅れた応答であることを意味している。また図の点線で示される標準偏差は小さく平均の伝達関数とほぼ平行していることより、負荷に対する心拍の応答特性の個人個人での差はわずかであると考えられた。

心拍応答のパターンに健常人では大きな個人差がみられなかったため、ほかの被験者についても同じ伝達関数から求めた比例定数、積分定数を用いて心拍制御を行った。陳旧性心筋梗塞の患者も比較的心機能の保たれている患者であったため、健常人で求めた定数で代用した。

図3は代表的な4例を示したものである。各例とも約100秒前後で目標心拍数に達し安定した心拍負荷の応答が得られた。図4は全例で目標値と実測値の間の誤差をプロットしたものである。健常者群、陳旧性心筋梗塞群ともに平均心拍数の4.5%の誤差範囲で心拍制御を行うことが可能であった。以上のようにこの方法は心疾患患者のリハビリの運動負荷を安全かつ正確に行うために、有効であると考えられた。

ただし心疾患患者のリハビリを行う上で、従来の方法で行ったリハビリと、一定心拍で精度よく行った場合のリハビリを比較したときに、患者の生活の質、生

命予後の改善効果に差があるかについては現時点では判断できない。今後検討すべき課題であると考えられた。

§ 文献

- 1) Comparison of a rehabilitation programme, a counseling programme and usual care after an acute myocardial infarction: results of a long-term randomized trial. P. R. E. COR. Group. *Eur Heart J* 1991; 12: 612-616
- 2) Fardy PS, et al: Cardiac Rehabilitation, Adult Fitness, and Exercise Testing, 2nd edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1988
- 3) Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M, et al: Percutaneous transvenous mitral commissurotomy immediately restores quick response of VO_2 to mild exercise despite insignificant increases in peak VO_2 . *Heart and Vessels* 1995; 10: 323-327
- 4) Johansson R: System Modeling and Identification, Prentice Hall, Englewood Cliffs, NJ 07632 1993
- 5) 土谷武士, ほか: 現代制御工学, 産業図書, 東京, 1991

新しいトレッドミル心肺運動試験プロトコールの検討

中野 博* 安保泰宏* 森 紳* 永井伸枝* 上出真一*
 武田 浩* 近松 均* 菱田 仁* 渡邊佳彦* 外畑 巖**

§ 目的

新しく考案した小刻み漸増プロトコールを用いてトレッドミル心肺運動試験(TMXT)を行い、従来のBruce原法¹⁾(B法)での成績と比較して、本法の日常臨床におけるTMXTプロトコールとしての妥当性を検討した。

§ 方法

30~49歳(平均36.8歳)の健常成人男性21例を対象とした。速度1.0mph、傾斜10%を第1段階とし、B法の傾斜を保持したまま、各段階速度を機械的にほぼ均等に3分割し、各段階を1分間とした小刻み漸増法、いわゆるramp方式(R法)のTMXTプロトコールを考案した(表1)。R法の3分毎の外的仕事率は、B法の各段階の仕事率と同一である。R法およびB法による症状制約TMXTを、同一被験者に対しおよそ1週間以内に各々1回ずつ行った。

TMXTはフクダ電子製MAT-2100およびML-5000、コーリン電子製STBP-780Bを用いて行い、心拍数(HR)、収縮期血圧(SBP)は1分毎に計測した。換気応答はマインハート社製呼気ガス分析装置オキシコンΣを用い、breath by breath法により分時酸素摂取量($\dot{V}O_2$)、分時二酸化炭素排出量($\dot{V}CO_2$)、分時換気量($\dot{V}E$)を求め、peak $\dot{V}O_2$ 、V slope法またはCaiozzo法による無酸素性作業閾値(AT)、および酸素脈(O_2 pulse)を測定した。自覚的運動強度(Borg指数)も1分毎に評価した。

§ 結果

両プロトコールを用いて施行したTMXTにおい

て、心筋虚血、重症不整脈および異常血圧反応はみられず、全例all outにて終了した。

運動時間はR法が792.9±89.0秒、B法が719.0±90.9秒と前者で有意($p<0.01$)に長かったが、個々の例での運動終了時の外的仕事率はほぼ同一であった。Peak $\dot{V}O_2$ 、peak HR、peak SBP、peak PRPおよびpeak O_2 pulseには両者間に有意差はなく、それらはむしろ近似していた。

B法では運動段階の進行に伴い $\dot{V}O_2$ 、HRが階段状に増加したのに対し、R法ではそれらはほぼ直線状に漸増した(図1)。B法と外的仕事率が同一となる3分毎の $\dot{V}O_2$ 、HRは常にR法でやや小であったが、両者が大いにかげ離れた数値となることはなかった。

ATの検出率は、R法が21例中18例(85.7%)、B法が10例(47.6%)と明らかに前者で優れていた。AT値は前者で27.4±4.4 ml/kg/min、後者では26.3±2.9であり、両者間に有意差はなかった。AT検出時間はR法で有意に長かったが、その際のHR、SBP、 O_2 pulseおよびBorg指数には有意差はみられず、両方式でのAT検出時のBorg指数はいずれも12前後であった。R法、B法の両者でATが得られた10例においても、両AT値(R法で25.9±2.7 ml/kg/min、B法では26.3±2.9)(図2)およびAT検出時のHR(R法で142.2±16.1 bpm、B法では136.8±14.2)はいずれも比較的類似した値を示し、有意差はみられなかった。

§ 考察

Whippら²⁾により提唱された自転車エルゴメータによるramp負荷法はTMXTへの適用が検討され、本邦でもあらかじめ求めた $\dot{V}O_2$ 予測式を利用して理論的根拠に立脚したトレッドミルramp負荷法の開発がみられる³⁾。

今回考案したプロトコールは、Bruce法を基として

*藤田保健衛生大学医学部内科

(〒470-11 豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98)

**常滑市民病院内科

表 1 小刻み漸増方式トレッドミル心肺運動試験プロトコール

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
速度(mph)	1.0	1.4	1.7	2.0	2.3	2.5	2.8	3.1	3.4	3.7	4.0	4.2	4.5	4.8	5.0
傾斜(%)	10	10	10	10	10	12	12	12	14	14	14	16	16	16	18

(各段階 1 分間)

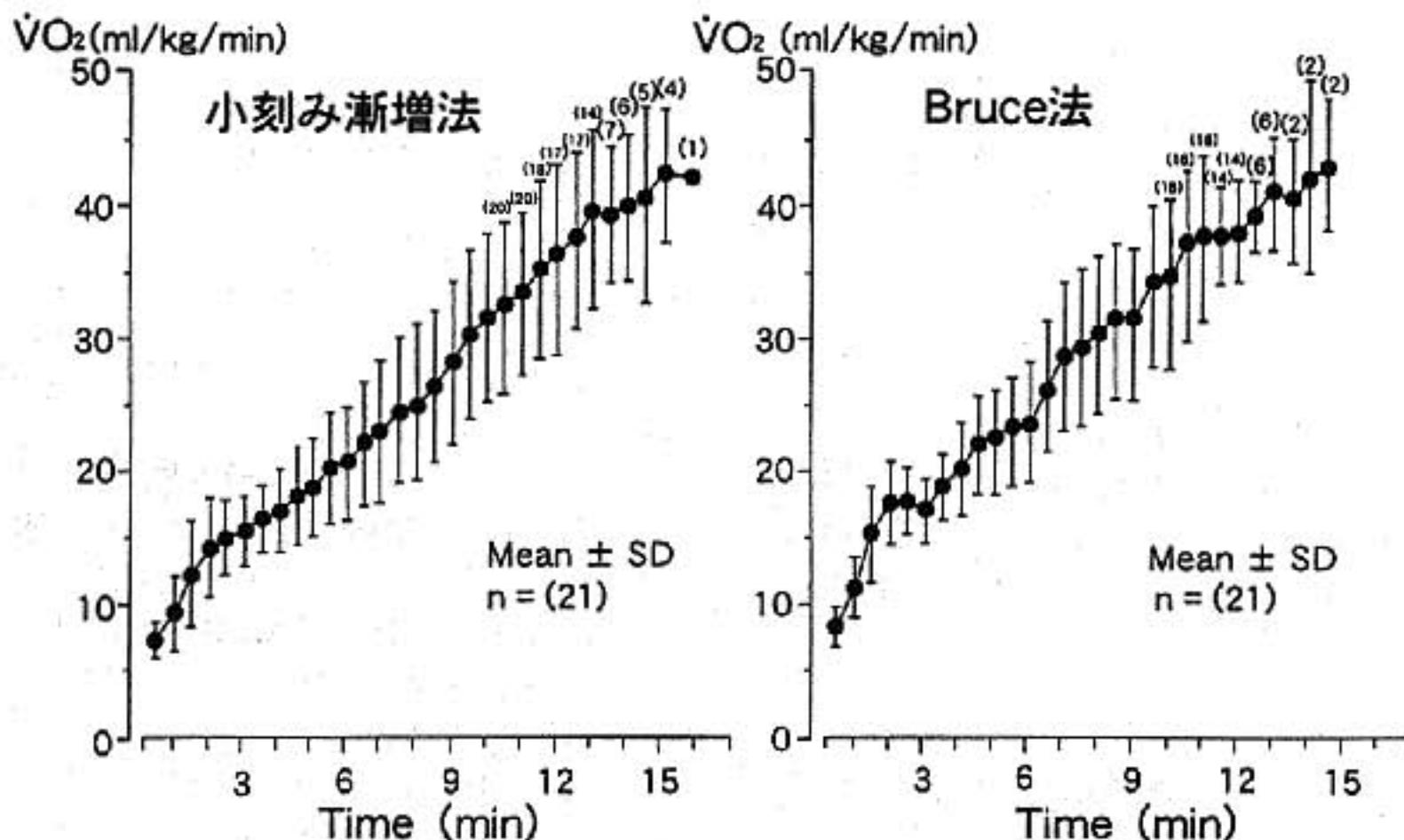
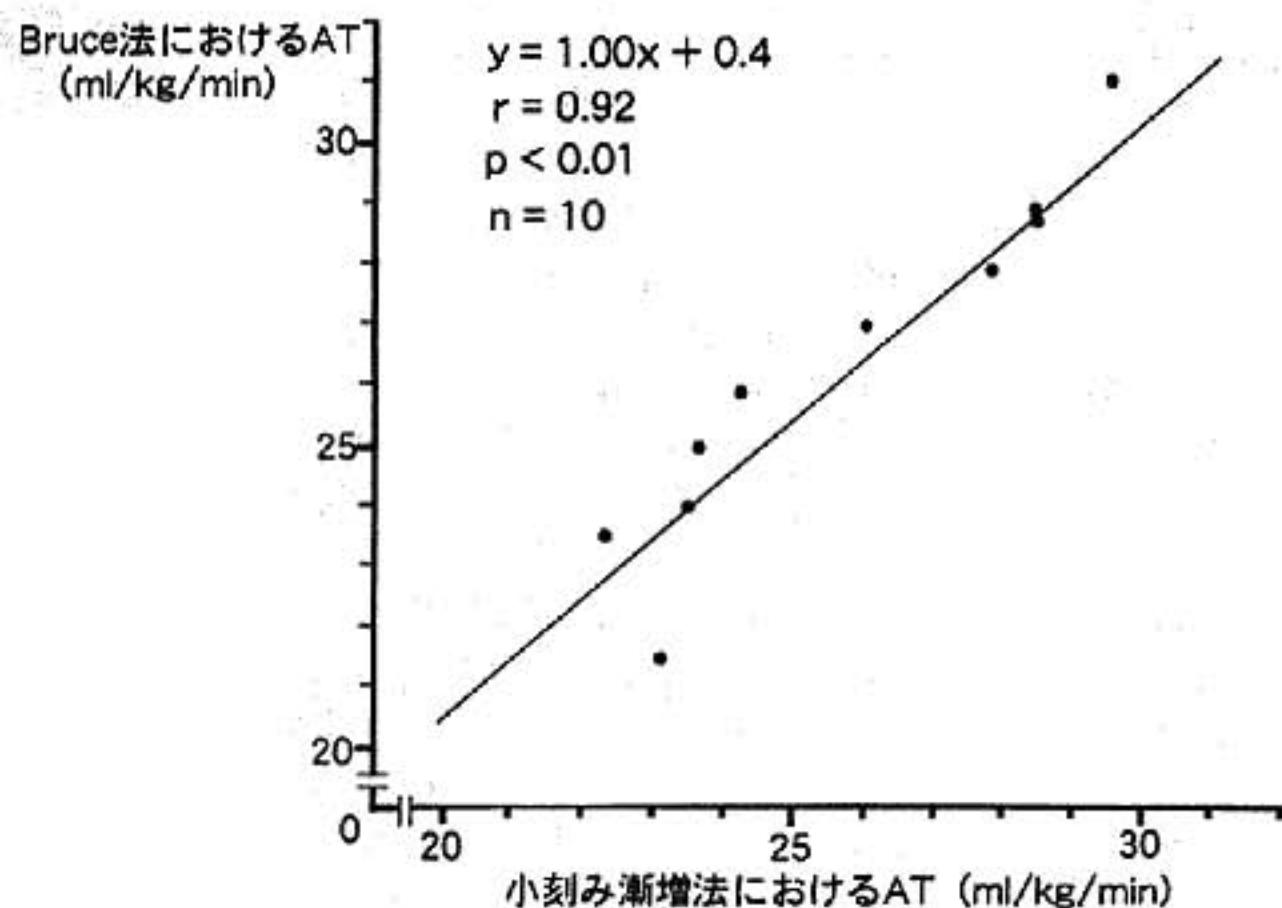


図 1 小刻み漸増法および Bruce 法によるトレッドミル心肺運動試験での $\dot{V}O_2$ の経時的推移



◀ 図 2 小刻み漸増法および Bruce 法によるトレッドミル心肺運動試験での AT 値の関連

機械的・簡易的に修正・改変したものではあるが、運動に対する $\dot{V}O_2$ や HR などの生体応答が比較的 smooth であり、AT の検出率も良好であった。また、

peak $\dot{V}O_2$ 値をはじめとする各 peak 値、あるいは AT 値や AT 検出時の HR, Borg 指数には R 法および B 法の両運動方式で差がみられなかった。したがって、

両者にある程度の互換性は保持されており、R法による新規の成績と、過去あるいは他施設において実施されたB法での成績との比較検討も可能と思われた。運動に対する換気応答、血圧・心拍数反応の観点からは、R法は日常臨床に用いるTMXTプロトコールとして妥当であると考えられた。

一方、心筋虚血検出に対する診断精度に関しては今後の検討課題であるが、虚血反応を含めた種々な生体応答の再現性はB法よりR法で優れていることが予測され、薬効評価を目的としたTMXTにおける利用も期待される。

§ 文献

- 1) Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, et al: Exercising testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963; 32: 742-756
- 2) Whipp BJ, Davis JA, Torres F, et al: A test to determine parameters of aerobic function during exercise. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1981; 50: 217-221
- 3) 伊東春樹, 谷口興一: 心不全患者のための Ramp 負荷試験. *Coronary* 1989; 6: 41-49
- 4) 山本雅庸: トレッドミル ramp 負荷のための酸素摂取量予測式と臨床応用. *日本臨床生理学会誌* 1993; 23: 17-29

§ 考按

これまで運動負荷試験時の血圧が心肥大の評価や、その後の血圧上昇など、予後の予測において肯定的なものと否定的な見解がある⁴⁾。それぞれの研究において、運動負荷の方法は様々であり、それらの差が個々の研究の結果に影響していると考えられる。運動負荷試験には、最大負荷と最大下負荷の二つの方法があるが、高血圧における左室肥大の程度や、その進展について両者の有用性を比較した研究はない。これまで最大下レベルの負荷試験に比べて、最大負荷試験の有用性は、心筋虚血の診断や体力評価において、すでに確立されている。高血圧症は症例数も多く、最大下レベルでも最大負荷と同様の結果が得られれば臨床に有用と考えられる。今回の検討では、経過観察開始時のトレッドミル運動負荷試験における負荷3分、6分の血圧より、最大運動負荷時収縮期血圧が最も心肥大の程度およびその進展の度合いと良好な相関を示したことから、結局、運動負荷試験による軽症高血圧の心肥大重症度や、その進展の予測には症候限界性最大運動負荷試験が必要であると結論される。

運動による血圧上昇には、末梢細動脈の硬化や交感神経緊張の亢進などが関与するとされているが⁵⁾、一方、心肥大のため運動に伴う不十分な心拍出量の増大が過剰な血圧上昇を来すとの意見もあり⁶⁾、過剰な血圧上昇が原因なのか結果なのか結論は得られていない。

今回の検討は、最大運動負荷時血圧の心肥大の進展予測への有用性が確認されたが、高血圧診療における重要な問題は、心血管合併症の予防である。これまでの検討では、運動耐容能の低下が予後の予測因子であることが確認されているが⁷⁾、運動負荷時の血圧上昇

の態様が、予後の予測因子となるか否かは明確ではない。今後、薬物療法も含めて継続的な経過観察が必要と考えている。

§ 文献

- 1) Levy D, Anderson KM, Savage DD, et al: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-178
- 2) Tomiyama H, Doba N, Kushiro T, et al: Prediction of progression of left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *Hypertens Res* 1992; 15: 155-162
- 3) Devereux RB and Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-718
- 4) Devereux RB and Pickering TG: Relationship between ambulatory or exercise blood pressure and left ventricular structure: prognostic implication. *J Hypertens* 1990; 8: S 125-S 134
- 5) Conway J: Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. *Physiol Rev* 1984; 64: 627-628
- 6) Lund-Johansen P: 24-year follow-up of hemodynamics in essential hypertension during rest and exercise. *Hypertension* 1991; 18: III 54-III 61
- 7) Blair SN, Kohn HW, Paffenberger RS, et al: Physical fitness and all-cause mortality. *JAMA* 1989; 262: 2395-3401

運動負荷心電図での Macruz' index の有用性

籾 義仁* 上嶋健治* 橋本浩哉* 鎌田潤也*
千葉 誠* 細川俊一* 中居賢司* 平盛勝彦*

§ 目的

運動負荷心電図での虚血の指標として、STの上昇や低下^{1)~3)}、septal Qの消失⁴⁾、R波の増高⁵⁾など、STやQおよびRの変化については多くの報告がある。しかしP波は、その波高が低いためかほとんど注目されてこなかった。心電図のP波は心房負荷を反映することから、Macruz' index (P width/PR segment)で運動負荷試験前後の心房負荷の程度を評価し、虚血性心疾患例の心機能や原疾患の重症度などとの関連を検討した。

§ 対象と方法

胸痛を主訴として、トレッドミル運動負荷試験と心臓カテーテル検査を施行した洞調律の連続70例を対象とした。男42例と女28例(平均年齢62±7.8歳)、正常(NL)群9例、狭心症(AP)群20例、心筋梗塞症(MI)群19例、心筋梗塞症+狭心症(MI+AP)群22例であった。トレッドミル運動負荷試験は、日本光電社製STS-8100を用いて、Bruceプロトコールで行った。

各群の運動負荷試験前の安静臥床時と負荷直後の心電図のII誘導のMacruz' index⁶⁾を計測し、後日行った心臓カテーテル検査から得られた諸指標〔冠動脈病変枝数、左室駆出分画(LVEF)、左室拡張末期圧(LVEDP)、肺動脈楔入圧(PCWP)]と対比した。なおMacruz' indexは、筋電図や発汗や呼吸の影響による基線のゆらぎのために生じる計測誤差を最小とするためSTS-8100によって加算平均された運動負荷前および直後の心電図波形から計測した。統計処理には、対応のないt検定および χ^2 検定を用い、有意水準を5%とした。

§ 結果

各群間の背景因子を表1に示した。NL群で女性の割合が高く($p<0.05$)、MI+AP群で左回旋枝(LCX)例が多く、また多枝病変例が多かった。LVEFは、NL群とAP群に比べて、MI群とMI+AP群で低値($p<0.05$)を示した。PCWPに関しても、同様であった($p<0.01$)。LVEDPは、MI+AP群が他の3群に比べ高値($p<0.05$)を示した。安静時のMacruz' indexは、NL群1.6±0.6、AP群1.8±0.5、MI群2.1±0.9、MI+AP群2.2±0.6と、NL群に比べてMI群、MI+AP群で高値($p<0.05$)であった。また、運動負荷直後のMacruz' indexは、NL群1.6±0.4、AP群2.2±0.8、MI群2.6±1.4、MI+AP群2.4±0.8で、NL群に対して他の3群が高値($p<0.01$)を示し、安静時に比べてNL群に対する他の3群の差がさらに強調された(図1)。MI群でのみ安静時Macruz' indexとLVEDPに $r=0.52$ の相関関係を認めた($p<0.05$)。

§ 考察

Macruz' indexは心房負荷を定量的に表すもので、正常値は1.0~1.6であり、1.6より大が左房負荷を示し、1.0より小が右房負荷を示すとされている。安静時のAP群のMacruz' indexは正常値を示すが、運動負荷直後のAP群では虚血による左室壁運動異常のため左室拡張末期圧の上昇、さらには左房圧上昇を示し、Macruz' indexは高値となると考えられる。また、MI群では安静時から左室駆出力の低下を認めてMacruz' indexも高値となり、運動負荷直後には元来壁運動異常の上に心拍数上昇や血圧上昇が伴うため左室拡張末期圧が安静時よりも高くなり、Macruz' indexもさらに高値となると考えられる。しかし運動負荷直後のMI+AP群では両房負荷となるため、みかけ上Macruz' indexはMI群よりもかえって低値となったと考

表 1 対象例の背景因子

	NL群	AP群	MI群	MI+AP群
年齢	59.0±3.0	62.8±1.3	61.9±2.4	62.5±1.4
M/F	1/8*	14/6	15/4	12/10
冠動脈病変				
LAD	0	12	15	15
LCX	0	7	6	15
RCA	0	8	5	9
1枝	0	13	12	9
2枝	0	7	7	9
3枝	0	0	0	4
LVEF	66.3±7.4	68.3±2.4	52.4±3.9*	49.5±2.9**
LVEDP	11.7±2.0	10.2±1.7	13.0±2.0	15.9±1.7*
PCWP	(5)	4.3±1.8	11.0±1.3**	8.4±1.5**

*: p<0.05 ** : p<0.01 平均±標準誤差

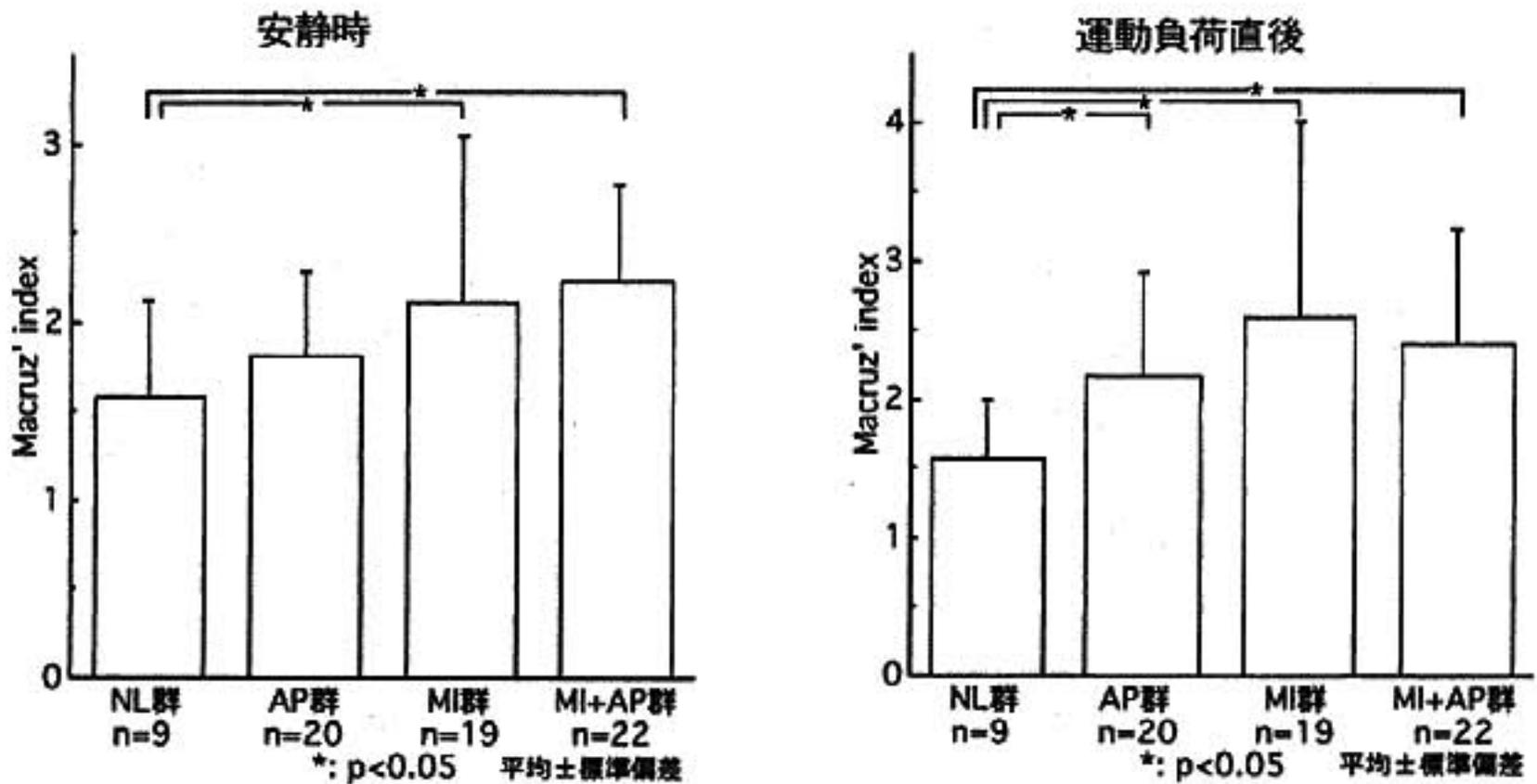


図 1 安静時および運動負荷直後の Macruz' index

えられる。

安静時MI群以外ではMacruz' indexとLVEDPとの相関関係を認めなかった。Macruz' indexは心房負荷を定量化する指標ではある。しかし、左房負荷の成因として左房圧上昇、左房容積増大、左房筋層肥大、心房内伝導障害など種々のものが考えられる⁷⁾。単に左房圧のみがMacruz' indexの規定因子でないことと、ここに示したLVEDPは安静時に計測されたものであり、運動負荷直後のLVEDPとの比較がなされていないことなどが影響した可能性がある。

以上より、運動負荷試験前後でのMacruz' indexを計測することは、左心機能評価に有用な情報を与え、これにより虚血性心疾患患者の臨床的重症度や安静時

心機能を推定しうると考えた。

§ 文献

- 1) Chahine RA, et al: The Evolutionary Patterns of Exercise-induced ST Segment Depression. *J Electrocardiol* 1979; 12: 235-240
- 2) Goldman S, Tselos S and Cohn K: Marked Depth of ST Segment Depression During Treadmill Exercise Testing. *Chest* 1976; 69: 729-733
- 3) Weiner DA: Exercise Testing for Diagnosis and Severity of Coronary Disease. *J Cardiac Rehab* 1981; 1: 438-445
- 4) Morales-Ballejo H, Greenberg PS, Ellestad

MH, et al : Septal Q Wave in Exercise Testing.
Am J Cardiol 1981 ; 48 : 247-251

- 5) Bonoris PE, Greenberg PS, Christison GW, et al : Evaluation of R Wave Amplitude Changes versus ST-Segment Depression in Stress Testing. *Circulation* 1978 ; 57 : 904-910

6) Macruz R, Perloff JK, Case RB, et al : A Method for the Electrocardiographic Recognition of Atrial Enlargement. *Circulation* 1958 ; 17 : 882-889

- 7) 森 博愛, 日浅芳一, 中屋 豊 : 心電図 P 波の臨床. 医学出版社, 132-138

SMI 患者に対する VEST 負荷試験 薬物効果の判定

羽田龍彦* 野原隆司*

§ 目的

Cohn¹⁾ I型, II型の silent myocardial ischemia (SMI) 患者についてそれぞれ携帯型連続心機能モニター (VEST) を用いてアテノロールおよびニソルジピンの心機能に及ぼす影響²⁾について評価した。

§ 対象および方法

高血圧症を有する SMI, Cohn I型患者 9名(男性 3名, 女性 6名, 平均年齢 61.4 ± 5.0) に対して, アテノロール服用 1カ月前後で VEST 装着下に, 1) 冷水負荷試験, 2) 過換気負荷試験, 3) 計算負荷試験, 4) トレッドミル運動負荷試験を施行した。また陳旧性心筋梗塞症 (OMI) の SMI, Cohn II型患者 10名(全例男性, 平均年齢 59.8 ± 10.8) に対しては, ニソルジピン服用 1カ月前後で VEST 装着下に, 1) トレッドミル負荷試験, 2) 内田クレベリン精神検査³⁾, 3) ジピリダモール負荷試験を行った。このそれぞれに 30秒毎の end diastolic volume (EDV), end systolic volume (ESV), ejection fraction (EF) の変化, および血圧, 心拍数, 心電図変化を検討した。冷水負荷試験とは, 氷水に両手首まで 3分間つけるストレス負荷試験で末梢の交感神経を緊張させる。過換気負荷試験は 1分間に 50回の深呼吸を 3分間繰り返させ, 呼吸性アルカローシスとし, カテコールアミン放出および細胞内カルシウムイオンを上昇させるストレス負荷試験である。Cohn I型患者に用いた計算負荷試験は, 例えば 10,000 から順に 28ずつ引き算をさせ, その答えを 1分間にできるだけ多く記載するといったもので中枢性に交感神経を刺激する。トレッドミル負荷試験は Bruce 法で下肢の疲労限界, あるいは心電図上の虚血出現まで行った。Cohn II型患者に用いた計算負荷試験は, “内田クレベ

リン精神検査用紙⁴⁾を用いて前半 15分, 休憩 5分, 後半 10分の検査を行った。ジピリダモール負荷試験は, 心電図モニター下に 0.56 mg/kg を 4分間かけて静注した。また解析はバックグラウンドとして左室拡張末期カウントの 75% の値を用いた。

§ 結果

アテノロール投与群では, 投与 1カ月後, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数は安静時 ($169 \pm 20 \rightarrow 138 \pm 13$, $103 \pm 8 \rightarrow 80 \pm 15 \text{ mmHg}$, $73 \pm 9 \rightarrow 58 \pm 10 \text{ beats/min}$ (以下単位省略)), 冷水負荷試験時の peak 値は ($230 \pm 32 \rightarrow 185 \pm 19$, $122 \pm 15 \rightarrow 99 \pm 14$, $81 \pm 9 \rightarrow 62 \pm 8$), 計算負荷試験時の peak 値は ($215 \pm 32 \rightarrow 172 \pm 17$, $121 \pm 16 \rightarrow 93 \pm 14$, $78 \pm 10 \rightarrow 60 \pm 9$) と有意に低下を示した ($p < 0.05$)。過換気負荷試験でも, 収縮期血圧と心拍数が有意に低下を示した ($178 \pm 25 \rightarrow 152 \pm 16$, $81 \pm 17 \rightarrow 62 \pm 13$, $p < 0.05$)。またトレッドミル負荷試験のピーク時, 即ちトレッドミル負荷試験終了直前の収縮期血圧は有意な改善を認めなかったが ($230 \pm 31 \rightarrow 203 \pm 35$), 心拍数は有意に低下した ($135 \pm 17 \rightarrow 104 \pm 11$, $p < 0.05$)。また運動耐容能は有意に改善を示した ($7.7 \pm 1.7 \rightarrow 8.4 \pm 1.6 \text{ min}$, $p < 0.05$)。

EF は, 安静時 ($54 \pm 8 \rightarrow 60 \pm 6\%$ (以下単位省略)), 冷水負荷試験時 ($37 \pm 16 \rightarrow 48 \pm 6$) および計算負荷試験時 ($43 \pm 9 \rightarrow 49 \pm 5$) で有意に改善を示した ($p < 0.05$)。トレッドミル負荷試験は, maximum EF, 即ち運動負荷試験中一番高い値を示した EF 値およびトレッドミルピーク時 EF, 終了直前の EF のいずれでもアテノロール投与前後で有意な改善を認めなかった。

次にアテノロール投与前後での EF, EDV, ESV の各種負荷試験ピーク時における増加率, 低下率を調べた。冷水負荷試験ならびに計算負荷試験は, ESV の増加の程度が小さくなることにより EF は有意に改善を

*京都大学医学部第 3 内科

(〒606 京都市左京区聖護院川原町 54)

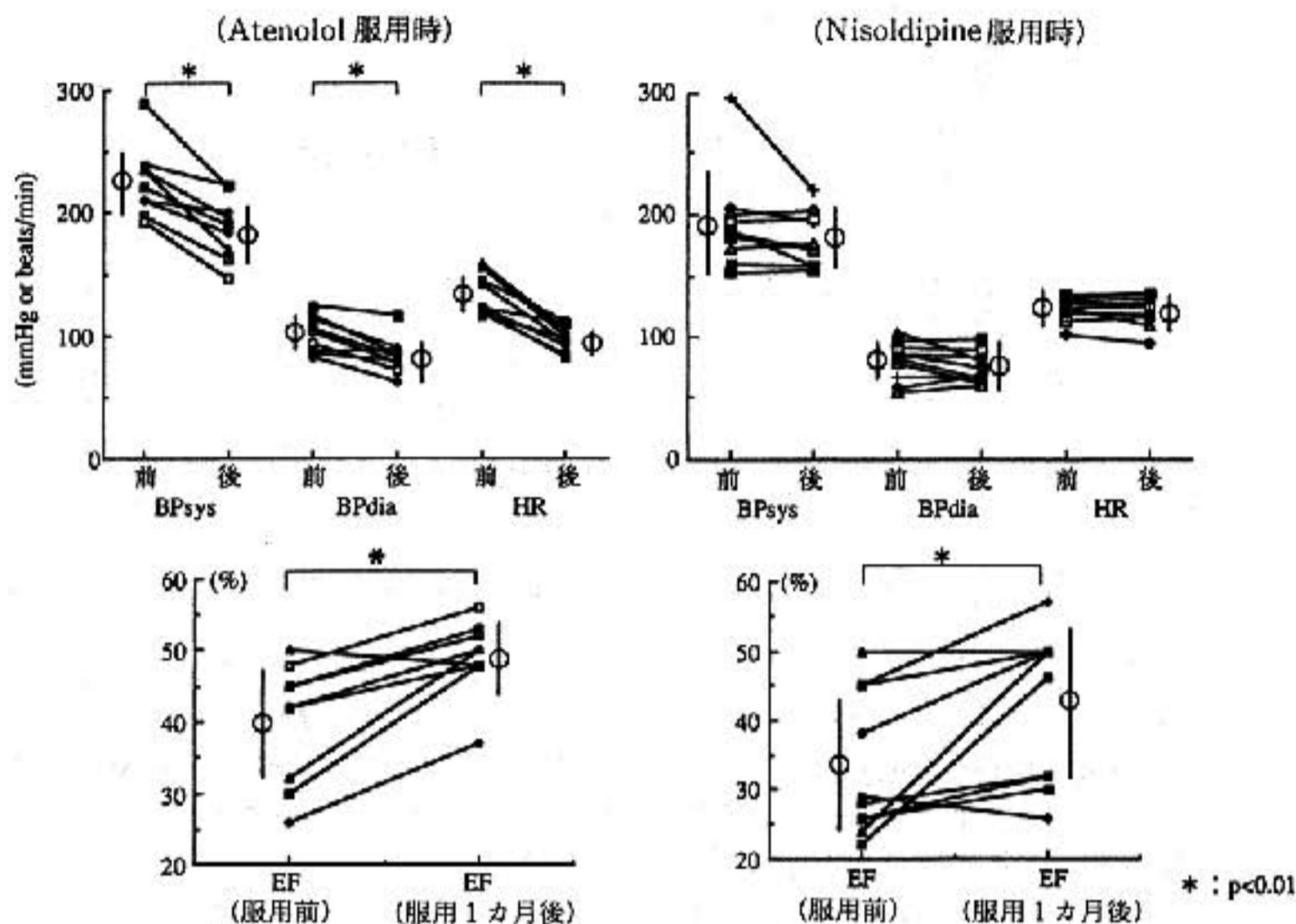


図1 Atenolol服用時およびnisoldipine服用時それぞれについてのトレッドミル運動負荷試験 submaximum point の血圧, 心拍数, EF の変化
上段: 血圧および心拍数の服薬前後の変化, 下段: EF の服薬前後の変化(説明文中)

示した。

ニソルジピン投与群の1カ月後において, 安静時では収縮期血圧と拡張期血圧が有意に低下し($133 \pm 18 \rightarrow 124 \pm 19$, $79 \pm 12 \rightarrow 74 \pm 12$, $p < 0.05$), 計算負荷試験では収縮期血圧のみ有意に低下を示した($200 \pm 42 \rightarrow 174 \pm 22$, $p < 0.05$). トレッドミル運動負荷試験ピーク時では, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 心拍数のいずれにも有意な改善を認めなかった。運動耐容能はニソルジピン投与により有意に改善した($7.9 \pm 2.0 \rightarrow 8.7 \pm 1.6$ min, $p < 0.05$). EF は安静時($45 \pm 9 \rightarrow 53 \pm 10$), トレッドミル maximum EF ($51 \pm 9 \rightarrow 61 \pm 13$), peak 時 EF ($33 \pm 10 \rightarrow 40 \pm 11$), 計算負荷時 ($32 \pm 8 \rightarrow 40 \pm 9$), ジピリダモール負荷時 ($32 \pm 7 \rightarrow 40 \pm 8$) のすべてにおいて有意な改善を示した ($p < 0.05$).

次に, ニソルジピン投与前後での各種負荷試験ピーク時の EF, ESV, EDV の増加率, 低下率について調べた。アテノロール時と同様, 計算負荷試験, ジピリダモール負荷試験両者ともに, ESV の増加の程度が小さくなることにより EF は有意に改善を示した。

図1は, トレッドミル運動負荷試験の submaximum point, 即ち運動終了直前のコントロールと同じ負荷時間で服用前後の血圧, 心拍数, EF を比較したものである。アテノロール服用時では, 血圧 ($225 \pm 27/101 \pm 14 \rightarrow 188 \pm 24/84 \pm 14$ (sys./dia.)) 並びに心拍数 (133 ± 16

$\rightarrow 97 \pm 10$) が有意に低下し, EF も有意に改善した ($40 \pm 8 \rightarrow 49 \pm 5$, $p < 0.05$). 一方, ニソルジピン服用時では血圧並びに心拍数に変わりなく EF のみ有意に改善を示した ($33 \pm 10 \rightarrow 42 \pm 11$, $p < 0.05$).

§ 考按

以上の結果により両薬剤とも安静時血圧の降圧効果を認めた。また種々ストレス負荷試験については, 虚血改善に伴う ESV の減少が EF の改善につながる事が判明した。トレッドミル運動負荷試験では, 両薬剤ともに運動耐容能は増加した。また submaximum point では, アテノロールは服用前と比べて血圧, 心拍数の低下並びに EF の上昇を認めたが, ニソルジピンでは血圧, 心拍数に変わりなく EF の上昇を認め両薬剤に心機能改善作用の違いを認めた。よって VEST は SMI 患者の正確な診断や, 日常労作時を含めた各種のストレス時の薬剤選択を含めた治療方針の決定に有効な手段となると考えられた⁴⁾。

§ 文献

- 1) Cohn PE: Silent myocardial ischemia: Clarification, prevalence and prognosis. *Am J Med* 1985; 79(suppl 3 A): 2
- 2) Caprio LD: Acute effects of Nisoldipine, Pro-

pranolol, and their combination in patients with chronic stable angina: a double-blind, randomized, cross-over, placebo-controlled study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1990; 16: 325-330

3) 塩見利明: 内田クレペリン(計算作業)検査中の血圧変動に対するニソルジピン錠の影響. 臨床と研

究 1993: 1

4) Mohiuddin IH, Nohara R, et al: Detection of exercise-induced silent ischemia and the sequence of ischemic events in coronary artery disease by radionuclide ambulatory ventricular function monitoring. *Jpn Circ J* 1994; 58: 689-697

PTCA 直後の冠予備能測定における theophylline の効果

大久保知之* 三田浩司* 田本重美* 木下 勲*
高田 淳* 和久幸子* 石原 正* 大澤仲昭*

冠予備能は、冠血管最大拡張時(peak)と安静時(baseline)の冠血流量の比として算出され、冠動脈狭窄病変の血行動態的評価の指標として用いられている¹⁾。PTCA 直後では、冠動脈造影上、狭窄病変の良好な拡張が得られたにもかかわらず、冠予備能は低下していることが報告されている²⁾。冠予備能低下の原因として、baseline の冠血流量の増加(種々の血管作動物質、虚血等による)と、peak の冠血流量の低下(冠抵抗血管の機能異常または、心外膜血管での残存狭窄病変などによる)が考えられている。PTCA 直後では、虚血等による adenosine の増加により baseline の冠血流量が増加している³⁾可能性がある。したがって、adenosine の影響を除外した状態で冠予備能が測定されるのなら、冠予備能はより正確な冠血行動態的評価の指標となる可能性がある。そこで、我々は PTCA 直後に adenosine の拮抗薬である theophylline (T) を投与し、その前後で冠予備能を測定し検討した。

§ 方法

対象は、PTCA に成功した労作性狭心症 49 例(CAD 群: 男 35 例, 女 14 例, 平均年齢 62 ± 7 歳)と冠動脈造影にて異常を認めなかった胸痛症候群 5 例および冠動脈疾患 10 例の非狭窄血管枝(対照群: 男 8 例, 女 7 例, 平均年齢 63 ± 9 歳)である。対象血管枝は、CAD 群では、LAD 23 例, LCX 13 例, RCA 13 例で、対照群では、LAD 7 例, LCX 2 例, RCA 6 例であった。ドブラーガイドワイヤー(Flowwire, Carionometrics)を対象血管枝の末梢に留置し平均冠血流速(APV, cm/s)を測定した。APV の測定は、対照群では冠動脈造影後、CAD 群では、PTCA 後 10 分に APV が安定した状態で行った。冠予備能を、papaverine 10mg の

冠動脈内注入時(peak)の APV と baseline の APV の比から求めた。その後、T (3 mg/kg) を静脈内投与し、5 分後に冠予備能の測定を行った。

§ 結果

この研究を通し、心拍数、平均血圧には、有意な変化を認めなかった(表 1)。T 投与前、baseline の APV は、CAD 群は対照群に比べ有意に ($p < 0.01$) 高かったが、peak の APV は両群間に差を認めなかった(表 1)。T 投与後、baseline APV は、両群ともに低下したが CAD 群で低下の程度が大きい傾向にあった(表 1)。peak の APV は両群間に差を認めなかった(表 1)。冠予備能は、T 投与前、CAD (2.1 ± 0.7) 群は対照群 (3.4 ± 0.8) に比べ有意に ($p < 0.001$) 低下していた(図 1)。T 投与後、対照群は (3.5 ± 0.7) と T 投与前と変化を示さなかったのに対し、CAD 群 (2.4 ± 0.9) は T 投与前に比べ有意に ($p < 0.001$) 上昇した(図 1)。

§ 考按

この研究では、過去の報告²⁾と同様 PTCA 直後の冠予備能は低値を示した。Baseline の APV は、PTCA 直後は対照群と比較し高かったが、peak の APV は CAD 群と対照群で差を認めなかったことより、冠予備能低下の原因として PTCA 直後の baseline の APV の上昇が考えられる。この状態で adenosine の拮抗薬である theophylline を投与すると、peak APV は変化しなかったが baseline の APV は低下し、その結果、冠予備能は上昇した。このことより、PTCA 直後の baseline APV 上昇に adenosine が関与していることが推察される。以上より、PTCA 直後での冠予備能測定は、theophylline 投与下において、冠血行動態をより正確に評価する可能性がある。

表 1 全身, および冠血行動態

	theophylline投与前		theophylline投与後	
	Baseline	Peak	Baseline	Peak
心拍数 (beats/min)				
CAD群 (n=49)	72±16	72±15	68±14	74±16
对照群 (n=15)	79±12	79±14	73±25	79±18
平均血圧 (mmHg)				
CAD群 (n=49)	113±22	85±19	110±22	80±23
对照群 (n=15)	113±15	93±15	121±44	93±19
平均冠血流速度 (APV, cm/sec)				
CAD群 (n=49)	28±13	53±23*	23±11†	52±21*
对照群 (n=15)	18±7	56±16*	16±7†	54±15*

*p<0.001 vs baseline, †p<0.01 vs theophylline前, ‡p<0.001 vs theophylline前, §p<0.05 vs 对照群, ||p<0.01 vs 对照群

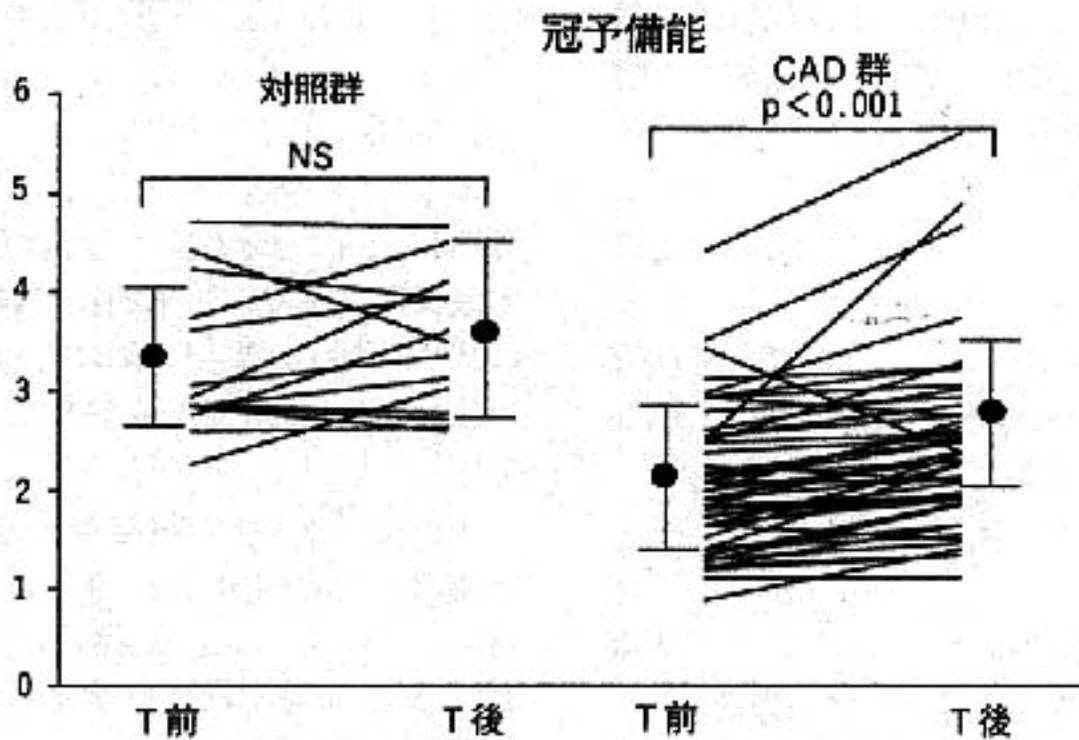


図 1 Theophylline (T) 投与前後で冠予備能は对照群では変化しなかったが, CAD 群で上昇した。

§ 文献

1) Deychak YA, and Wasserman AG: Doppler guide wire flow-velocity indexes measured distal to coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion. *Am Heart J* 1995; 2: 219-227

2) Anderson HV and Willerson JT: Coronary

Artery Flow Monitoring Following Coronary Interventions. *Am J Cardiol* 71(14): 62 D-69 D

3) Olsson RA, Snow JA and Gentry MK: Adenosine Metabolism in Canine Myocardial Reactive Hyperemia. *Circulation Research* 1978; 3: 358-362

心不全患者の運動耐容能および神経体液性因子 に及ぼすスピロラクトンの効果

加藤雅彦* 野口法保* 面谷博紀* 尾崎就一*
衣川 徹* 松本辰彦* 荻野和秀* 都田裕之*
小竹 寛* 真柴裕人** 重政千秋*

心不全治療として ACE 阻害剤とループ利尿剤が一般的に広く使われているが、最近カリウム保持性利尿剤のスピロラクトンを追加する三剤併用療法が重症慢性心不全に有用との報告が認められる^{1)~3)}。今回、中等症慢性心不全患者におけるスピロラクトン併用療法の効果を検討するため、ループ利尿剤と ACE 阻害剤投与中の慢性心不全患者にスピロラクトン 25 mg/日、16 週間の追加投与を行い、自覚症状、諸検査成績、運動耐容能および神経体液性因子に及ぼす効果を検討した。

§ 対象と方法

急性心不全または心不全の急性増悪にて入院加療後、外来通院中の慢性心不全患者 8 名(全例男性、平均年齢 68±5 歳)、NYHA 心機能分類 II 度(6 例)、III 度(2 例)の症例を対象とした。基礎心疾患は拡張型心筋症 5 例、陳旧性心筋梗塞 3 例であった。クレアチニン 2 mg/dl 以上の腎機能障害例は対象より除外した。全例フロセミドとエナラプリルの投与を受けており、2 例を除きジギタリス製剤の投与を受けていたが、カリウム製剤の投与されている症例はなかった。スピロラクトン 25 mg/日、16 週間の投与前後で NYHA 心機能分類、胸部 X 線検査、心臓超音波検査を行った。運動負荷試験は呼気ガス分析下に、坐位自転車エルゴメーターにて 4 分間の warming up の後、1 分間に負荷量を 10 watt ずつ増加させる ramp 負荷を症候限界性に行った。上腕動脈留置針より、安静臥床および運動ピーク時に採血し、血漿ノルエピネフリン、血漿レニン活性、アンジオテンシン II、アルドステロン濃度

を測定した。スピロラクトン投与後に投与前と同一条件下に心肺運動負荷試験を再検した。

§ 結果

スピロラクトン投与前後で、8 例中 2 例に NYHA 心機能分類上の改善が認められた。投与前後で左房径、左室拡張末期径、収縮末期径に有意な変化は認められず、駆出分面にも有意な変化は認められなかった。胸部 X 線上心胸郭比は有意に縮小した(表 1)。

スピロラクトン投与前後で運動ピーク時の運動時間(8.4±0.8 vs. 8.4±0.9 分, n. s.)と work rate(94±11 vs. 96±15 watt, n. s.)には差を認めなかった。AT および peak $\dot{V}O_2$ は有意な変化を示さず、 O_2 pulse にも有意な変化が認められなかった(図 1)。安静時および運動ピーク時の血漿ノルエピネフリン、レニン活性は、スピロラクトン投与後に有意に上昇した。安静時のアルドステロンは増加傾向を示した(図 2)。

§ 考按および結語

ACE 阻害剤とループ利尿剤の投与を受けている中等症慢性心不全患者を対象にスピロラクトンの慢性併用効果を検討したところ、NYHA 心機能分類の改善と心胸郭比の縮小が認められた。これはスピロラクトンの利尿作用に基づく効果であると考えられた。スピロラクトン投与前後において心肺運動負荷試験上 AT, peak $\dot{V}O_2$, O_2 pulse には変化を認めず、運動耐容能の改善は認められなかった。スピロラクトンは腎の遠位尿細管でアルドステロン受容体と拮抗して抗アルドステロン作用を呈するため、血中アルドステロン濃度は上昇し、レニン-アンジオテンシン系は見かけ上賦活化されることが予想される⁴⁾。本検討においても、スピロラクトン投与後に安静時および運動時

*鳥取大学医学部第 1 内科

(〒 683 米子市西町 86)

**呉共済病院

(〒 737 呉市西中央 2-3-28)

表 1 心エコー図および心胸郭化の変化

項目	スピロノラク トン投与前	投与後	p value
心エコー図指標			
左房径 (mm)	34.3±2.2	34.9±1.8	n.s.
左室拡張末期径 (mm)	58.3±2.0	57.5±2.1	n.s.
左室収縮末期径 (mm)	46.4±2.9	44.3±3.2	n.s.
駆出分画 (%)	40.4±5.5	47.4±6.3	n.s.
心胸郭化 (%)	53.8±1.1	50.4±1.5	p<0.01

数値は平均±標準誤差を示す。n.s.: not significant.

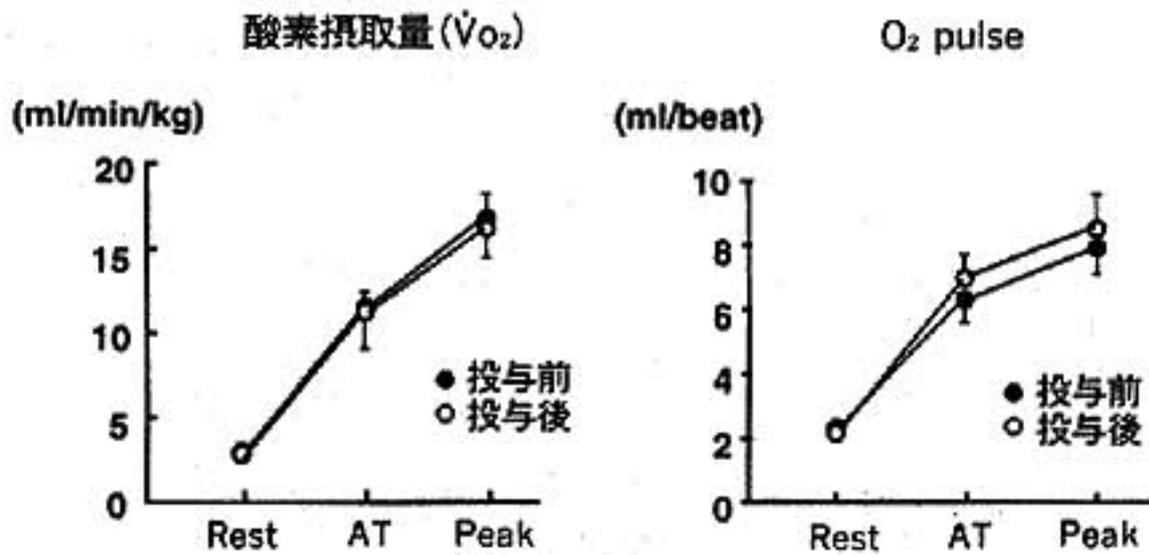


図 1 スピロノラクトン投与前後の運動時酸素摂取量および酸素脈の変化
Rest: 安静時, AT: AT(anaerobic threshold)時,
Peak: 運動ピーク時

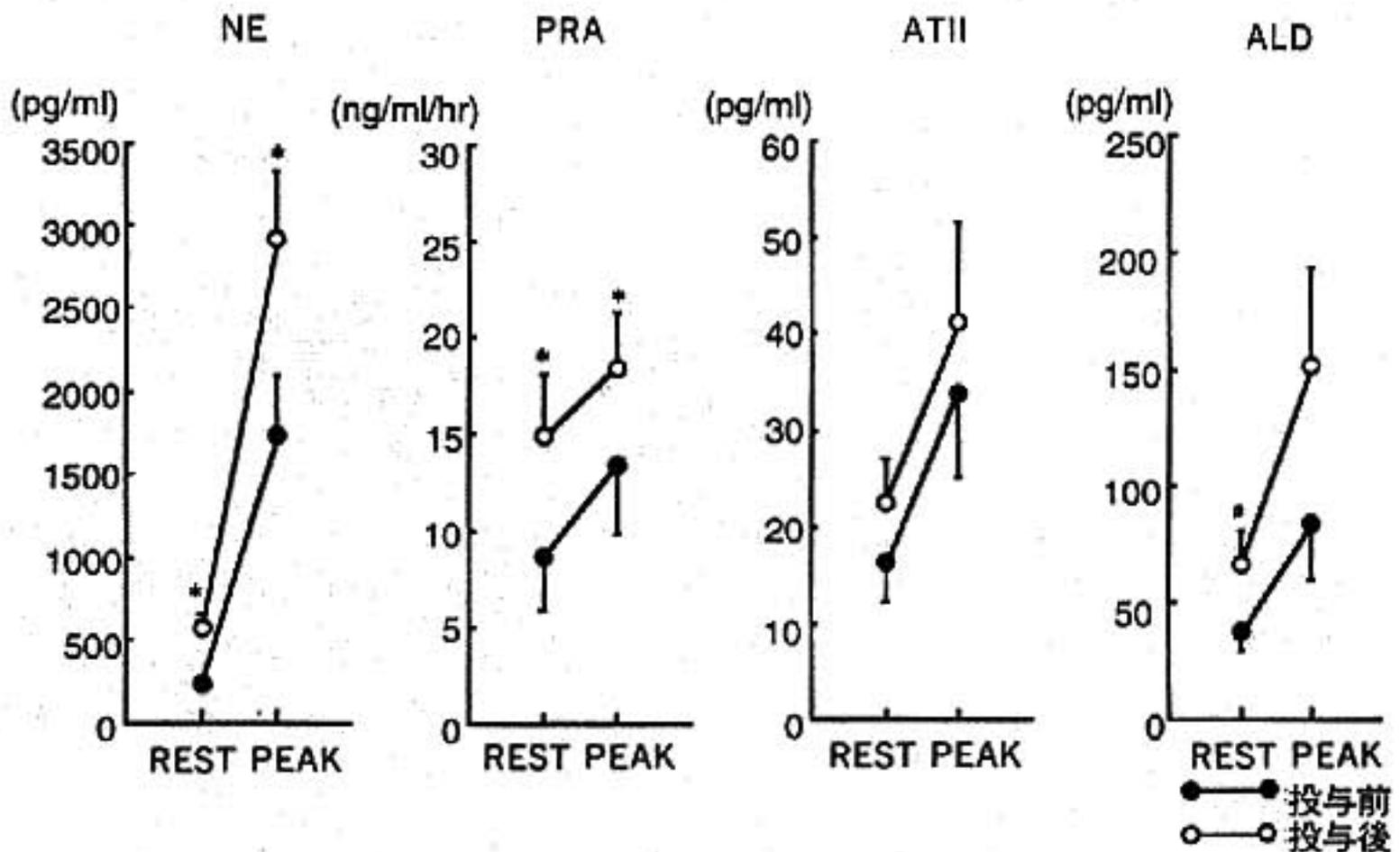


図 2 スピロノラクトン投与前後における運動時ノルエピネフリン(NE), レニン活性(PRA), アンジオテンシンII(AT II), およびアルドステロン(ALD)の反応
Rest: 安静時, Peak: 運動ピーク時, *p<0.05 vs 投与前, †p<0.1 vs 投与前

運動負荷試験時非梗塞部 ST 上昇例の 冠動脈病変の予測 QT 時間の変化を指標として

小林信彦* 大村延博* 塚本喜昭* 仲田郁子* 魚住博記*
 疋田博之* 阿部真也* 岩中久和* 久保典史*
 安 隆則* 勝木孝明* 藤井幹久* 斎藤宗靖*

運動負荷試験時の非梗塞部 ST 上昇が重症虚血の所見であることは、Braunwald¹⁾、Goldberger²⁾、Fletcher³⁾らもそろって指摘するところである。この場合、高度な器質的冠動脈病変に基づく虚血であれば、冠動脈造影を含む集中治療の開始が望ましいが、一方で運動誘発性冠攣縮の可能性も考えられる^{1)~3)}。治療方針の決定に際しては両者の鑑別が必要となるが、負荷時の心電図変化から冠動脈病変の鑑別を試みた報告は見られない。一方、心筋梗塞や狭心症発作時の QT 時間延長は臨床しばしば経験するところであり、QT 延長は心筋虚血の指標のひとつと考えられる⁴⁾。そこで今回我々は、運動負荷に際し非梗塞部 ST 上昇を来した症例において、QT 時間の変化から冠動脈病変の予測が可能か否かを検討した。

§ 対象と方法

対象は運動負荷試験(マスター試験、トレッドミルまたはエルゴメーター試験)に際し、非梗塞部で一過性に 0.1 mV 以上の ST 上昇を認め、その後 24 時間以内に冠動脈造影を施行し得た 20 症例である。全例とも負荷試験終了時にニトログリセリンを使用している。運動負荷時の 12 誘導心電図記録より、負荷前、ST 上昇時および ST が基線に復した時の 3 点で QT 時間を測定し、高度器質的冠病変の有無による QT 変化の相違を検討した。ここで高度器質的冠病変は、十分量のニトログリセリン冠注後、実測 85% 以上の冠動脈狭窄あるいは血栓像を示すものと定義した。

§ 結果

対象患者 20 名のうち高度器質的冠病変を認めたものは 12 名(以下、器質病変群とよぶ)、認めなかったも

のは 8 名(以下非器質病変群とよぶ)であった。負荷試験時の QTc の推移を各群で検討したところ、非器質病変群では負荷前・ST 上昇時・ST 回復時の 3 点で差が見られなかったのに対し、器質病変群では ST 回復時点の QTc が負荷前に比べ有意に延長していた(負荷前 0.399 ± 0.02 、ST 回復時 0.448 ± 0.030 、 $p < 0.001$; 図 1, 2)。

そこで、各症例の負荷前 QTc を X 軸、ST 回復時 QTc を Y 軸にしてプロットすると、 $Y=X$ のラインおよび $Y=0.42$ のラインを境界として両群はほぼ分離された(図 3)。器質病変群では非器質病変群に比べ

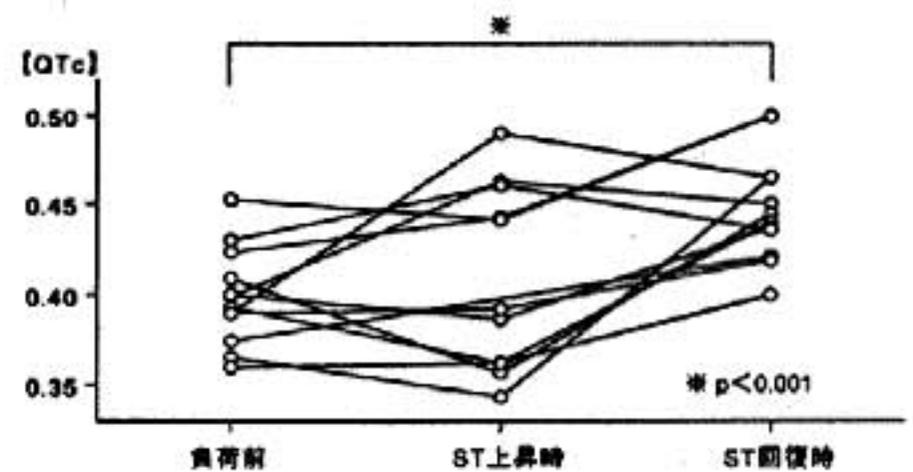


図 1 器質冠病変群12名の QTc

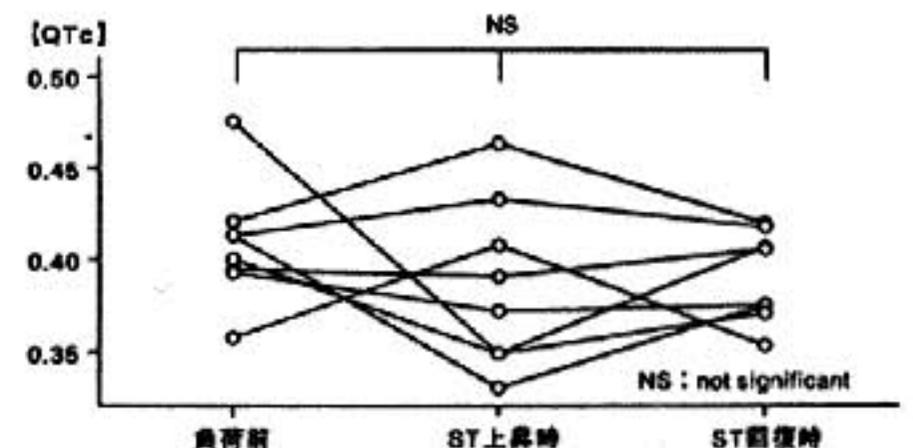


図 2 非器質冠病変群 8 名の QTc

*自治医科大学付属大宮医療センター心臓血管科
 (〒330 大宮市天沼町 1-847)

のノルエピネフリン、レニン活性は有意に上昇し、安静時のアルドステロンは増加傾向を示した。

§ 文献

- 1) van Vliet AA, Donker AJM, Nauta JJP, et al: Spironolactone in congestive heart failure refractory to high-dose loop diuretic and low-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Am J Cardiol* 1993; 71: 21 A-28 A
- 2) Dahlstrom U and Karlsson E: Captopril and spironolactone therapy in patients with refrac-

tory congestive heart failure. *Curr Ther Res* 1992; 51: 235-248

- 3) Zannad F: Angiotensin-converting enzyme inhibitor and spironolactone combination therapy new objectives in congestive heart failure treatment. *Am J Cardiol* 1993; 71: 34 A-39 A
- 4) Hensen J, Abraham WT, Durr JA, et al: Aldosterone in congestive heart failure. analysis of determinants and role in sodium retention. *Am J Nephrol* 1991; 11: 441-446

L-アルギニン静脈注射による自律神経活動の影響

心拍変動解析による検討

野村昌弘* 中屋 豊** 渡部克介* 岸 史子* 斎藤 憲*
三好宏和* 西條哲也* 由岐中道子* 大木 崇* 伊東 進*

L-アルギニン由来の一酸化窒素(NO)は、内皮細胞由来弛緩因子(EDRF)として、また、非アドレナリン、非コリン作動性神経の媒介因子として血管平滑筋を弛緩することにより、また、神経細胞間のcGMPを介する情報伝達物質として循環調節に関与することが明らかになっている¹⁾²⁾。今回、我々は、硝酸イソソルピド(ISDN)およびNOの前駆物質であるL-アルギニン(L-Arg)の投与による自律神経機能に対する影響について、心拍変動解析を用いて検討を行った。

§ 対象および方法

健康ボランティアを対象として、L-Argを30g含有した300ml輸液点滴投与(8例；L-Arg群)およびISDNを5mg含有した300ml点滴投与(6例；ISDN群)を行った。点滴針挿入に伴う自律神経系への影響を避けるために、生理的食塩水を30分間投与したうえでL-ArgあるいはISDNを30分間にて投与した。

安静時から静脈内点滴投与終了まで、仰臥位の姿勢でホルター心電図を記録した。記録した心電図波形は、長時間心電図記録解析装置(フクダ電子社製ホルターワークステーション, DMW-9000 H)を用いて再生し、心電図RR間隔データをパーソナルコンピューター(NEC 9801)に通信ケーブル(RS-232 C)を介して転送した。心拍変動解析は、フクダ電子社製スペクトル解析ソフトを用いて、5分毎にRR間隔変動係数(CV_{RR})、RR₅₀、低周波成分(LF power；0.04-0.15 Hz)、高周波成分(HF power；0.15-0.40 Hz)およびLF/HF比を求めた。周波数解析は512心拍を用いた。

§ 結果

1. 心拍変動時系列解析による検討

ISDN投与にて、RR₅₀は投与前(16±5.2)、15分後(13.5±0.3)、30分後(12.5±3.2)、CV_{RR}は投与前(4.3±0.2%)、15分後(5.3±0.8%)、30分後(4.8±0.1%)と有意な変動を示さなかった。一方、L-Arg投与にて、RR₅₀は投与前(17.8±7.5)、15分後(29.9±8.8)、30分後(23.4±8.9)、CV_{RR}は投与前(4.2±0.4%)、15分後(5.2±0.6%)、30分後(4.9±0.7%)と有意に増加した(p<0.05)。

2. 心拍変動スペクトル解析による検討

図1にISDNおよびL-Arg投与前後のLF power、HF powerおよびLF/HF比を示す。LF powerは、ISDNおよびL-Arg投与にて、ISDN群およびL-Arg群ともに有意に増加した(p<0.05)。HF powerは、ISDN群では有意な変動を示さなかったが、L-Arg群では投与開始5分後より有意に増加を示した(p<0.05)。LF/HF比はISDN群およびL-Arg群ともに投与後に有意に増加を示した(p<0.05)。

§ 考察

心拍変動スペクトル解析は心電図RR間隔の変動成分を各周波数ごとに検討する方法で、0.25 Hzおよび0.1 Hzにピークをもつ特徴ある周波数帯域が分離でき、それぞれHF powerおよびLF powerと呼ばれる。HF成分は心臓副交感神経によって媒介され、そのpower値は副交感神経レベルを反映する。また、LF powerは交感神経と副交感神経の両者が反映されるが、LF/HF比は交感神経のレベルを反映する^{3)~5)}。

本研究では、ISDN投与にて交感神経レベルを反映するLF power値およびLF/HF比が増加した。これは、ISDN投与による血管拡張に伴う反射性の交感神経活性の亢進と考えられ、Mallianiらの報告と一致し

*徳島大学医学部第2内科

** 同 特殊栄養学

(〒770 徳島市蔵本町 2-50-1)

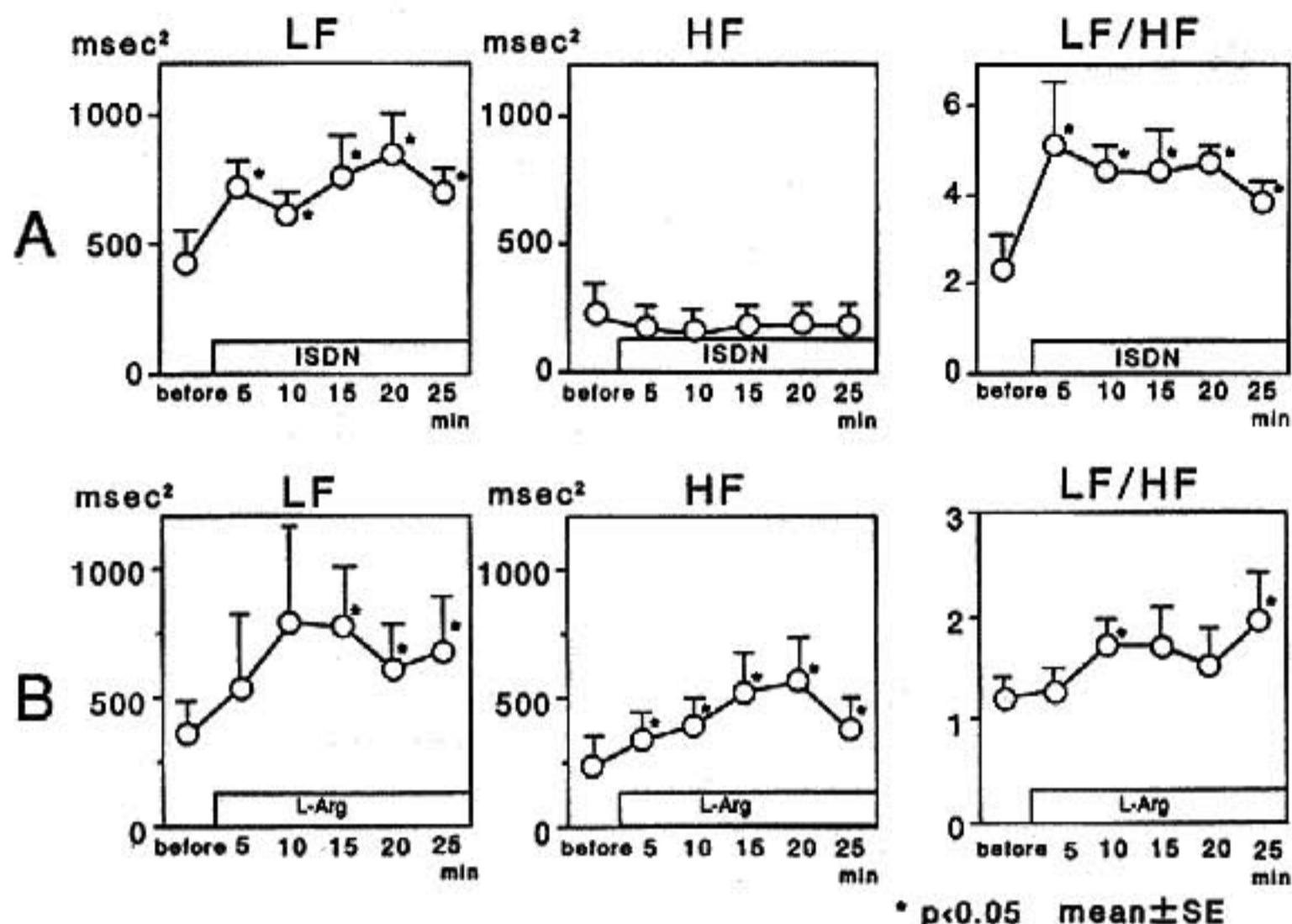


図1 硝酸イソソルビドおよびL-アルギニン投与における心拍変動スペクトル解析
 硝酸イソソルビド: ISDN, L-アルギニン: L-Arg, A: ISDN 投与, B: L-Arg 投与

た⁶⁾。しかしL-Arg投与では、LF powerおよびLF/HF比はISDN投与と同様に投与後に増加を示したが、同時に副交感神経緊張を示すHF powerの有意な増加もみられた。さらに、心拍時系列解析においても副交感神経機能をあらわす CV_{RR} および RR_{50} は、L-Arg投与後に増加を示した。血管では、ノルアドレナリンを伝達物質とする収縮性の交感神経の存在は明らかであるが、副交感性の血管拡張性神経の存在は認められていない。今回の検討より、L-アルギニン/NO経路がなんらかの神経伝達物質として作用し副交感神経緊張をもたらしている可能性があると考えられた。

§ 結語

L-アルギニン/NO経路は、血管拡張作用以外に自律神経系への作用もあり、神経伝達物質として作用している可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Palmer RMJ, Ashton DS and Moncada S: Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; **333**: 664-

666

- 2) Toda N: Relaxant responses to transmural stimulation and nicotine of dog and monkey cerebral arteries. *Am J Physiol* 1982; **243**: H 145-153
- 3) Sayers B, McA: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; **16**: 17-32
- 4) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; **67**: 199-204
- 5) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Cir Res* 1986; **59**: 178-193
- 6) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, et al: Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; **84**: 482-492

最大エントロピー法(MEM)による 運動負荷時心拍変動スペクトル解析

長山雅俊* 武山純一郎* 岡林宏明* 山田智広*
金井隆之* 斎藤 朗* 藤田良範* 片桐 敬*

近年、心拍変動スペクトル解析(HRV)を用いた自律神経機能の評価が普及し、有用性が唱えられているが運動負荷におけるHRVの報告は少ない。また、従来の解析法の中心であるFFTは解析法の限界として約2分間のデータ量を必要とし、運動中の動的変化の解析には適さない。我々は少ないデータにおいても高い分解能が得られる最大エントロピー法(MEM)による運動負荷中のHRVを試みた。

§ 方法

対象は正常4例、労作性狭心症8例、陳旧性心筋梗塞3例、肥大型心筋症3例、その他2例の計20例(男16例、女4例、年齢 51.2 ± 14.2 歳)。Bruce法あるいはトレッドミルramp法を用いて症候限界性運動負荷試験を施行した。RR間隔はMarquette社製Case 15のTTL出力からGMS社製SRR-5に1kHzのsampling rateでA/D変換後、パーソナルコンピュータに転送し、諏訪トラスト社製MemCalc 1000を用い、30秒毎のデータを解析した。HRVは低周波成分LF(0.04~0.15 Hz)および高周波成分(0.15~0.40 Hz)のパワースペクトル積分値(PSD)とその比LF/HFの経時変化を検討した。

§ 結果

解析時間間隔の差によるPSDの変化を示す(図1)。正常例における負荷中のPSDを30秒、1分、2分毎の解析から表すと、LF、HFの両者とも解析時間が長くなると短時間での解析を移動平均して得られるような値となり、LFにおいて懸念される解析時間が短いことによるPSDの過小評価はないと考えられた。この症例におけるPSDはLF、HFとも安静時にあ

る程度の揺らぎを呈しながら運動開始後速やかに減少しはじめ、中等度以上の負荷レベルではほとんど“0”付近で経過し、負荷終了後は緩徐な回復を呈した。図2には26歳健常男性例と29歳男性Eisenmenger症候群例を示した。ともに運動開始後LF、HFは減少し、運動中は“0”付近で経過したが、Eisenmenger症候群例ではHF powerは安静時より低値を示し、非常に低負荷強度から減少しはじめ、回復期にはLF、HFともいくつかのburstを認めた。また、両者においてLF/HFの経時変化には一定の傾向を認めなかった。以上の様な傾向は他の症例でも同様であり、運動負荷中のPSDの経時変化の特徴を示すと、1)LF、HFとも中等度以上の運動強度では疾患差はなく“0”付近で経過する。2)HFの減少する速さは疾患により差がある可能性がある。3)回復期のPSDのburstは疾患差よりも負荷強度による差と考えられる。4)LF/HFの経時変化には一定の傾向を認めない、であった。

§ 考察

律動運動時の自律神経活動は中等度の運動強度までは副交感神経活動の抑制が起こり、それ以後は交感神経活動の亢進が起こるとされる¹⁾。これはHRVを用いた検討でもある程度指示されている^{2,3)}。HF powerが迷走神経活動を表していることに異論はないが、従来交感神経活動の指標とされてきたLF/HFに関しては運動中に増加しないという報告もあり評価は一定ではない。本研究ではHFの変化は従来の報告と同様運動開始後速やかに減少したが、LF/HFには一定の傾向を認めなかった。この原因としてLF/HFが運動中の交感神経活動を反映しないと言うのは簡単だが、その前に本研究の問題点として次のことが挙げられる。それは今回用いた解析周波数帯域が主に安静時に使用される周波数帯域を用いていることである。Perini

*昭和大学医学部第3内科
(〒142 東京都品川区旗の台 1-5-8)

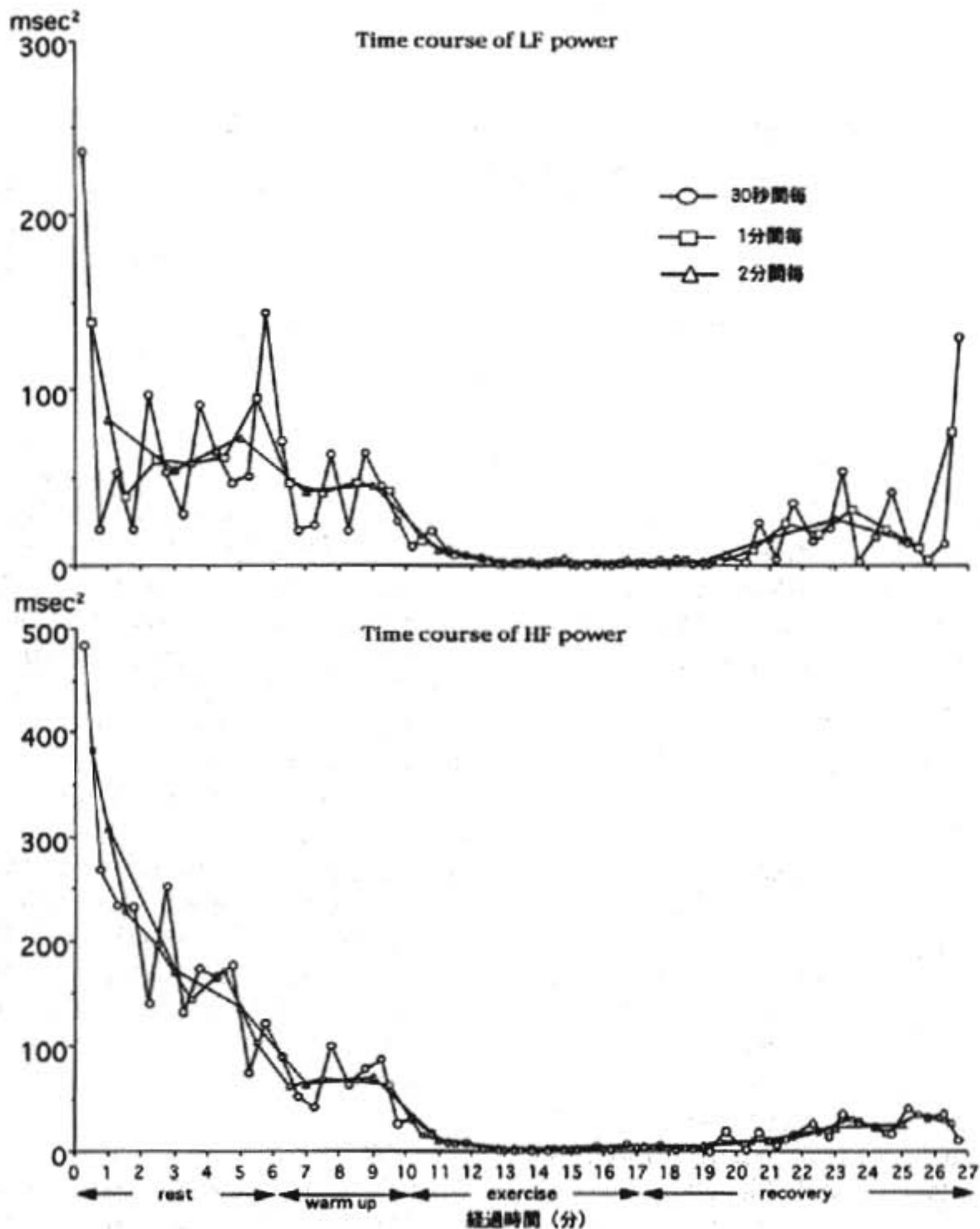


図1 解析時間による差(上段: LF power, 下段: HF power)
37 y male, normal subject, Treadmill ramp protocol

ら²⁾も運動により HF のピークはより高周波数側に移動し、LF のピークは逆により低周波数領域へと移動することを報告している。また、我々も 0.4-1.0 Hz のいわゆる VHF パワーの total power に対する割合が、運動により呼吸周波数が増加するにしたがって増加することを確認している。したがって、運動中の LF、HF は両者とも若干解析すべき周波数帯域が異なってくるわけである。また、回復期の PSD の burst が負荷強度による差と考えられるのは、異なる運動強度によ

る検討³⁾から、運動強度が低いほど LF、HF とも回復期に多くの burst を呈すると考える。以上、運動負荷中の 30 秒毎という短時間の心拍変動スペクトル解析が可能であることを示した。運動開始後 HF が減少し、中等度以上の運動強度から "0" 近くで推移することはあたかも迷走神経活動の運動中の変化を期待させるが、運動とともに呼吸周波数や一回換気量の変化などによる解析周波数帯域の移動などもあり、今後の検討を要する。

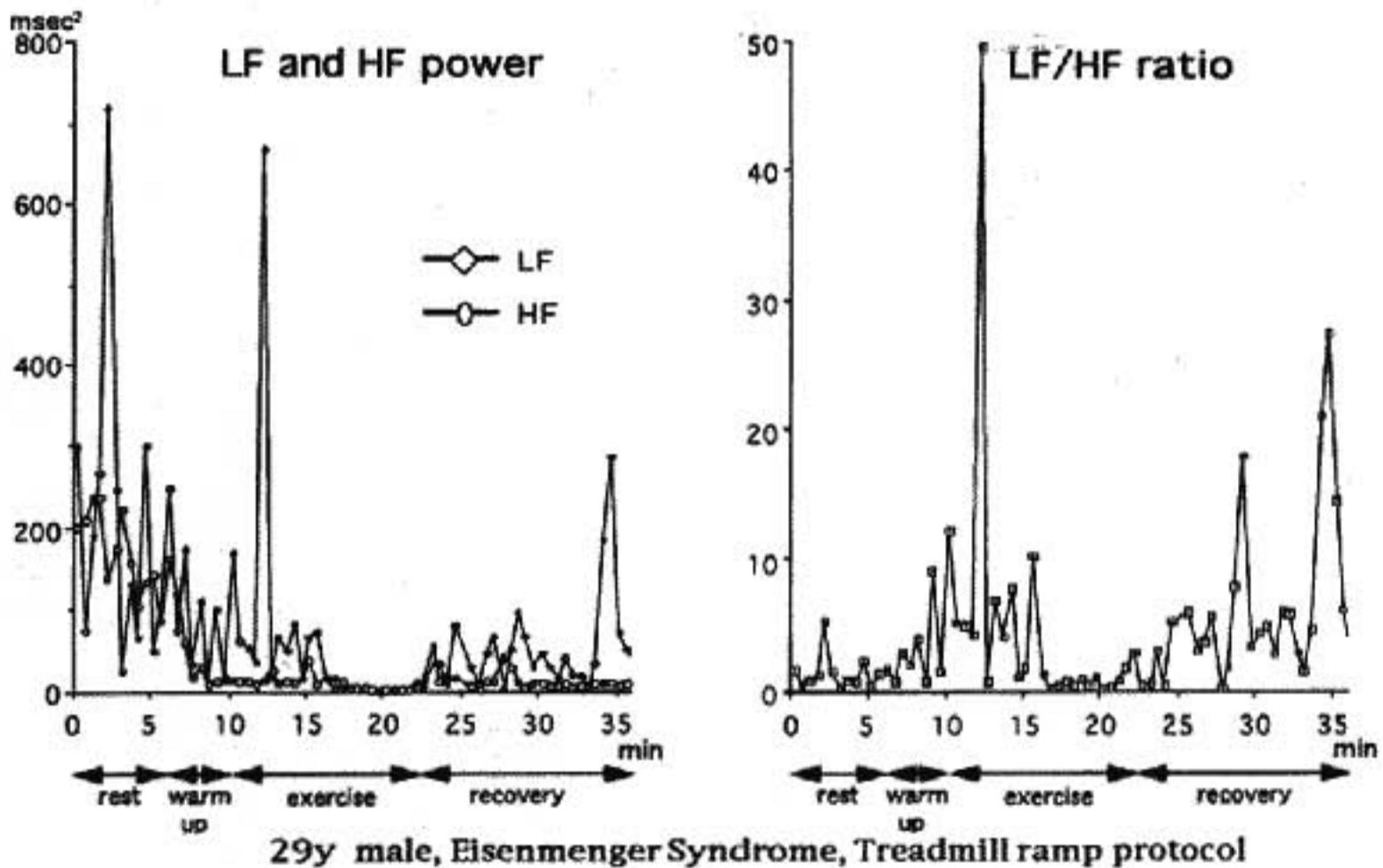
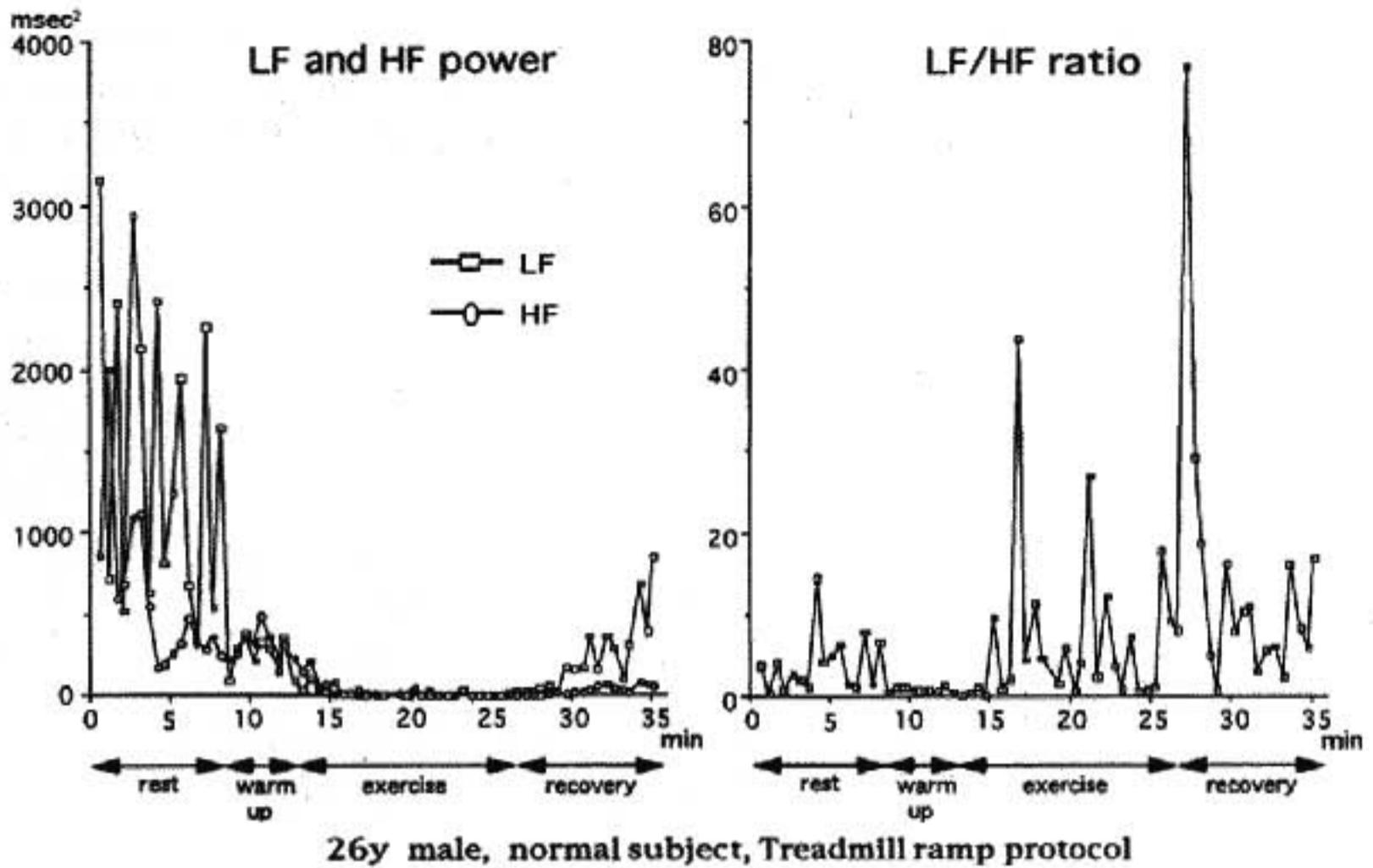


図 2

§ 文献

1) Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, et al: Control of heart rate by the autonomic nervous system. *Cir Res* 1966; 19: 400-411
 2) Yamamoto Y and Hughson RL: Coarse grain- ing spectral analysis: a new method for study- ing heart rate variability. *Am J Physiol* 1991; 71: 1143-1150

3) 佐藤 廣, 山本真千子, 阿部七郎, ほか: 心不全 患者における運動中の自律神経活動の変化. *自律 神経* 1994; 31: 14-19
 4) Perini R, Orizio C, Baselli G, et al: The influence of exercise intensity on the power spectrum of heart rate variability. *Eur J Appl Physiol* 1990; 61: 143-148
 5) Perini R, Orizio C, Milesi S, et al: Body position

affects the power spectrum of heart rate variability during exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993 ; **66** : 207-213

6) Nagayama M and Katagiri T : Mem spectral

analysis of heart rate variability in work load test. A recent advance in time series analysis by maximum entropy method. Hokkaido University Press, 1994, 163-176

運動選手における心拍数変動と 心肺運動負荷試験に関する検討

高瀬凡平* 栗田 明* 上畑昭美* 三谷秀樹*
西岡利彦* 永吉広和* 里村公生* 中村治雄*

運動選手では自律神経活動の程度を示す心拍数変動指標が健常者に比べ高値であることや、運動トレーニングが心拍数変動指標を増加させることが²⁾報告されている。しかしこれまでに、運動の種目と心拍数変動指標の関係、および運動の種目別に心拍数変動指標と心肺運動負荷試験の結果を比較検討した報告は少ない。そこで本研究では、異なった種目の運動選手の心拍数変動指標を調べ、また心肺運動負荷試験の結果と心拍数変動指標の関係を検討した。

§ 対象および方法

対象は、国体級のレスリング選手 10 例(21±2 歳)および近代五種選手 10 例(20±2 歳)とした。

心拍数変動指標の測定のため、24 時間ホルター心電図を Marquette Holter system にて記録し、同社製心拍数変動 software 002 A にて解析し、time domain および frequency domain の各心拍数変動指標を求めた。Time domain 指標としては、mean RR, SDNN, SDANN, SD, rMSSD(それぞれ ms), pNN 50(%)を求め、frequency domain 指標としては total(0.01-1.0 Hz), low(0.04-0.15 Hz), high frequency spectra(0.15-0.40 Hz)をそれぞれ求め、low frequency と high frequency spectra の比(LF/HF)も算出した。

心肺運動負荷試験は、仰臥位自転車エルゴメーター試験を用い、Rode 社製エルゴメーター装置にて 4 分間のウォームアップ後に 1 分毎に 24 ワットずつ漸増する symptom-limits の運動負荷試験とした。呼気ガス分析にはチェスト社製分析器を用い最大酸素摂取量および V-slope 法により嫌気性代謝閾値を測定した。

§ 結果

代表的 1 日の種目別のトレーニング内容を表 1 に示した。レスリング選手では、午前中は駆け足、筋力トレーニング、午後スパーリングであった。一方、近代五種選手では、午前中は馬術、射撃、フェンシング、午後はクロスカントリー、水泳であった。

両種目選手の心肺運動負荷試験、time domain および frequency domain 心拍数変動指標の結果を表 2 に示す。運動耐容時間、最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値のいずれの指標もレスリング選手に比べ近代五種選手に有意に大である傾向が認められた。また time domain および frequency domain 心拍数変動指標の比較では、心肺運動負荷試験の結果とは逆に、mean RR, SD, rMSSD, pNN 50 はレスリング選手に有意に高値で、SDNN, SDANN も高値である傾向が認められた。さらに total spectra, low frequency および high frequency spectra はいずれもレスリング選手に有意な高値を示し、LF/HF はレスリング選手に低値であった。

レスリング選手と近代五種選手で心肺運動負荷試験の結果と心拍数変動指標が異なる動態を示したので、各種目別に心拍数変動指標と心肺運動負荷試験の結果との関係を調べた(表 3)。レスリング選手における両者の関係では、mean RR と最大酸素摂取量および嫌気

表 1 運動選手種目別のトレーニング内容

	レスリング	近代五種
AM	5 km 走, 筋力トレーニング	馬術 射撃 フェンシング
PM	スパーリング	クロスカントリー (15 km 走) 水泳(5,000 m)

表 2 レスリング選手および近代五種選手における心肺運動負荷試験と心拍数変動指標の比較

	レスリング選手	近代五種選手
心肺運動負荷試験		
運動耐容時間(s)	793±59	913±79*
最大酸素摂取量(V _{O₂} ; ml/min/kg)	36.8±6.5	50.6±6.7*
嫌気性代謝閾値(V _{O₂} ; ml/min/kg)	27.3±5.5	40.5±2.1*
心拍数変動指標		
Mean RR(ms)	894±78	787±71*
SDNN(ms)	211±53	178±43
SDANN(ms)	188±52	160±45
SD(ms)	95±23	70±12*
rMSSD(ms)	55±16	36±9*
pNN 50(%)	26±10	13±6*
Total spectra(ms)	59±14	43±7*
Low frequency spectra(ms)	36±10	27±4*
High frequency spectra(ms)	22±7	14±3*
LF/HF	1.60±0.12	1.94±0.35*

Mean±SD, *p<0.05 vs レスリング選手

表 3-1 レスリング選手における心拍数変動指標と呼気ガス分析結果の相関関係

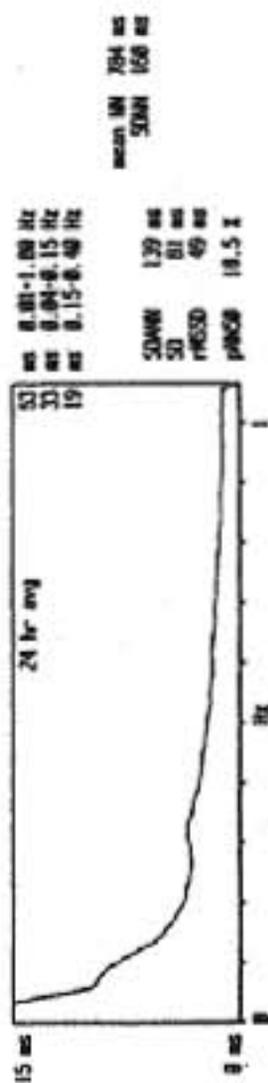
	最大酸素摂取量(V _{O₂})	嫌気性代謝閾値(V _{O₂})
Mean RR	r=0.64*	r=0.77*
SDNN	r=0.40	r=0.46
SDANN	r=0.41	r=0.48
SD	r=0.26	r=0.34
rMSSD	r=0.04	r=0.12
pNN50	r=0.01	r=0.11
TS	r=0.16	r=0.32
LF	r=0.12	r=0.32
HF	r=0.01	r=0.15
LF/HF	r=0.43	r=0.58

*p<0.05

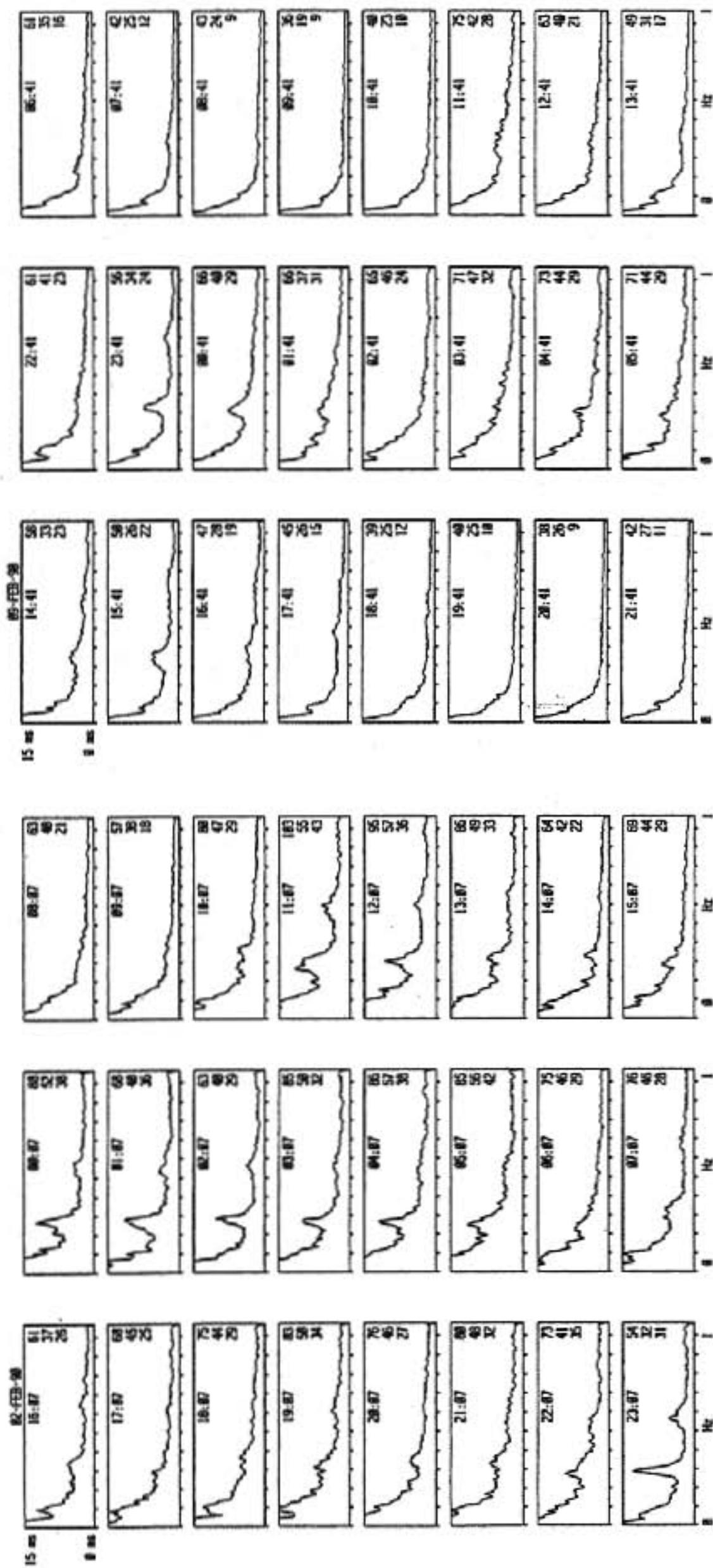
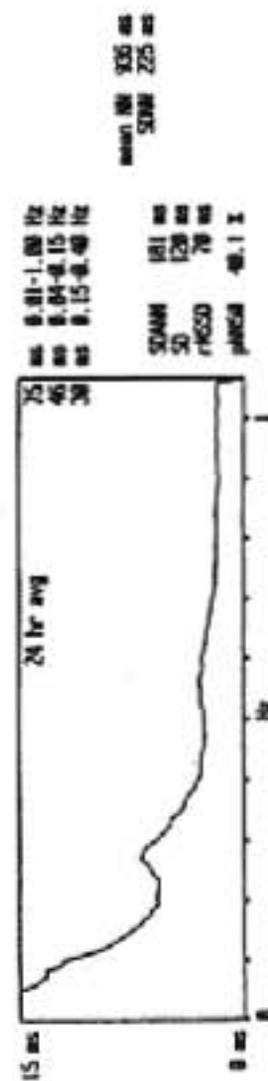
表 3-2 近代五種選手における心拍数変動指標と呼気ガス分析結果の相関関係

	最大酸素摂取量(V _{O₂})	嫌気性代謝閾値(V _{O₂})
Mean RR	r=-0.16	r=0.02
SDNN	r=0.20	r=-0.09
SDANN	r=0.15	r=-0.16
SD	r=0.02	r=0.16
rMSSD	r=-0.33	r=-0.05
pNN 50	r=-0.33	r=-0.11
TS	r=0.06	r=0.33
LF	r=0.05	r=0.36
HF	r=-0.43	r=-0.03
LF/HF	r=0.62	r=-0.03

近代五種選手 (20歳, 男性)



レスリング選手 (20歳, 男性)



運動耐容時間 (s) 787
 最大酸素摂取量 (ml/min/kg) 34
 嫌気性代謝閾値 (ml/min/kg) 27

926
 52
 49

図 1 代表例

第39回 循環器負荷研究会

●I. 肥大・虚血

- 1) 軽症高血圧症の心肥大進展予測としての Treadmill 運動負荷試験の有用性
—運動負荷レベルと血圧反応からの検討—
帝京大学 高岡典子, ほか……1
- 2) 運動負荷試験時非梗塞部 ST 上昇例の冠動脈病変の予測
—QT 時間の変化を指標として—
自治医科大学 小林信彦, ほか……3
- 3) 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 ECT における多枝病変判別のための指標
—運動負荷レベルと血圧反応からの検討—
浜松医科大学 倉田千弘, ほか……5
- 4) PTCA 成功例の再狭窄判定における運動負荷試験の有用性
久留米大学 榎 早苗, ほか……8

●II. 負荷方法

- 5) 高齢者トレッドミル運動負荷プロトコールの開発
—健康高齢者と心疾患患者との比較—
聖マリアンナ医科大学 小松邦光, ほか……11
- 6) 心臓リハビリテーションにおける一定心拍負荷法の開発
国立循環器病センター研究所 池田安宏, ほか……14
- 7) 新しいトレッドミル心肺運動試験プロトコールの検討
藤田保健衛生大学 中野 博, ほか……17
- 8) 運動負荷心電図での Macruz' index の有用性
岩手医科大学 篠 義仁, ほか……20

●III. 薬剤関係

- 9) SMI 患者に対する VEST 負荷試験
—薬物効果の判定—
京都大学 羽田龍彦, ほか……23
- 10) PTCA 直後の冠予備能測定における theophylline の効果
大阪医科大学 大久保知之, ほか……26
- 11) 心不全患者の運動耐容能および神経体液性因子に及ぼすスピロノラクトンの効果
鳥取大学 加藤雅彦, ほか……28

●IV. 自律神経

- 12) L-アルギニン静脈注射による自律神経活動の影響
—心拍変動解析による検討—
徳島大学 野村昌弘, ほか……31
- 13) 最大エントロピー法 (MEM) による運動負荷時心拍変動スペクトル解析
昭和大学 長山雅俊, ほか……33
- 14) 運動選手における心拍数変動と心肺運動負荷試験に関する検討
防衛医科大学校 高瀬凡平, ほか……37
- 15) 圧受容体反射感受性と運動負荷時血圧・心拍応答の関係
日本医科大学 福岡長知, ほか……41

●V. 酸素摂取

- 16) 坐位自転車エルゴメーター運動による最高酸素摂取量時の
下肢筋エネルギー代謝の検討
— ^{31}P -MRS を用いて—
北海道大学 沖田孝一, ほか……44
- 17) 本態性高血圧患者の運動時ならびに回復期の換気亢進
和歌山県立医科大学 橋爪俊和, ほか……47
- 18) 異なる二種の負荷法に対する OIES の再現性の検討
—Dash 法と Bruce 原法による比較—
名古屋大学 馬場礼三, ほか……50

●VI. 酸素摂取, AT

- 19) ランプ負荷時血漿乳酸動態のシミュレーション
山形大学 山口一郎, ほか……52
- 20) 二酸化炭素換気当量 ($\dot{V}\text{E}/\dot{V}\text{CO}_2$) の変化のパターンと運動耐容能の
関係についての検討
山口大学 古谷雄司, ほか……54
- 21) 心疾患例における運動能力および関連指標の経年変化
筑波記念病院 斎藤 巧, ほか……56
- 22) PTMC による運動中止理由の変化と換気様式
富山医科薬科大学 石瀬 久也, ほか……59

●VII. 心不全・心機能

- 23) 心不全患者におけるステップ負荷時血行動態の評価
国立循環器病センター 中山泰徳, ほか……62
- 24) 心不全症例における可溶性腫瘍壊死因子レセプターの意義
—トレッドミル運動負荷前後の検討—
山形大学 熱海裕之, ほか……65
- 25) 左心耳血流への心拍数の影響
—心房ペーシングによる検討—
長崎大学 木崎嘉久, ほか……68

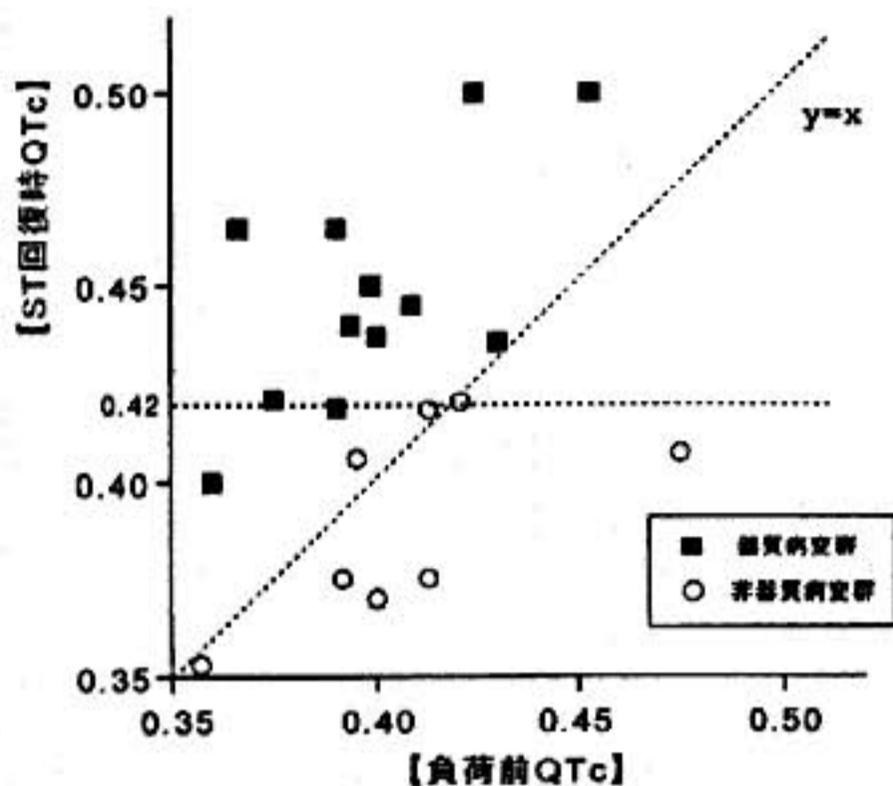


図3 負荷前QTcとST回復時QTc

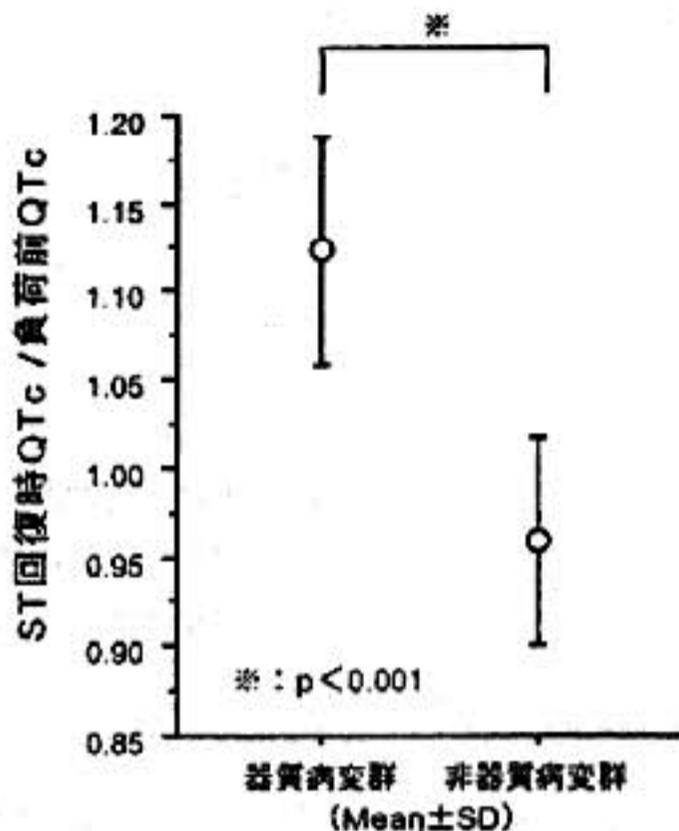


図5 両群におけるST回復時QTc/負荷前QTcの比較

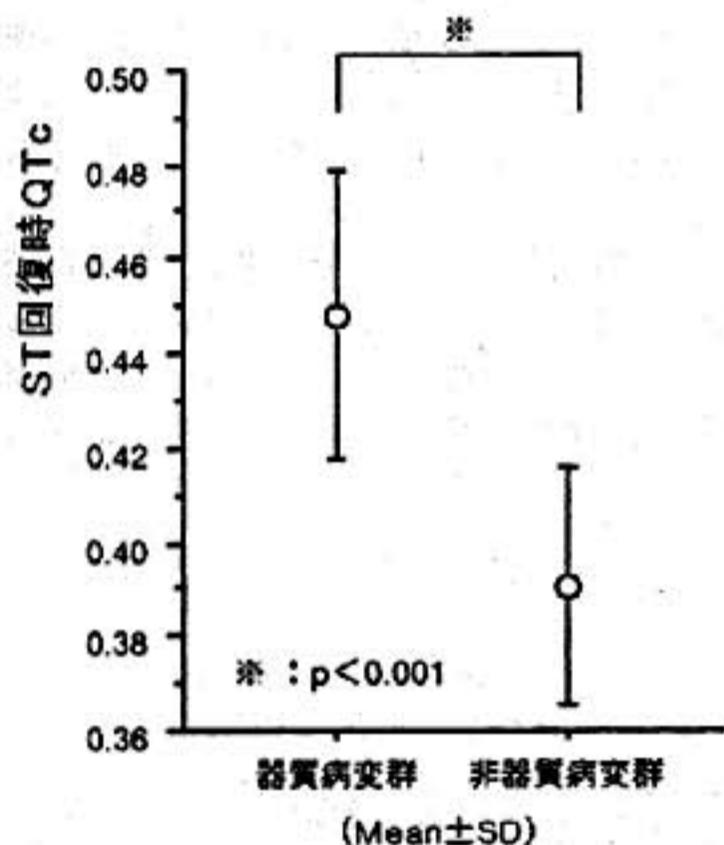


図4 両群におけるST回復時QTcの比較

ST回復時QTcが有意に延長しており(器質病変群 0.448 ± 0.030 , 非器質病変群 0.390 ± 0.025 , $p < 0.001$; 図4), またST回復時QTcの負荷前QTcに対する比も器質病変群で延長していた(器質病変群 1.123 ± 0.065 , 非器質病変群 0.959 ± 0.059 , $p < 0.001$; 図5).

さらに, ST回復時点でのQT延長から冠動脈病変の予測がどの程度可能か検討してみた。まず, ST回復時点でのQTc > 0.42 秒を高度冠動脈病変の診断基準とすると, 感度83%, 特異度100%で高度器質的冠病変の予測が可能であった。また, ST回復時QTc/負荷前QTc > 1 を診断基準とした場合も, 感度100%, 特異度75%で高度器質病変の予測が可能であった。

§ 考按

以上の結果より, ST回復時点でのQTc延長は高度器質的冠動脈病変の存在を示唆する指標と考えられた。QT時間の延長には血中電解質の変化や薬物等種々の要因が関与するが, 心筋虚血もその一因になると考えられている²⁴⁾。高度器質的冠病変によるST上昇に際しては負荷中止後も心筋虚血が遷延し, ST回復時点でのQT延長を来す可能性が考えられる。運動負荷試験において非梗塞部ST上昇を来し, ST回復時点でQTが延長している場合は, 高度器質的冠病変の可能性が高く, 集中治療の開始が望ましいと考えられる。

§ 結語

運動負荷試験時に非梗塞部ST上昇を認めた場合, ST回復時点でQTが延長している症例では高度器質的冠病変を有する可能性が高い。

§ 文献

- 1) Braunwald E: Heart Disease 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992, 166
- 2) Goldberger AL: Myocardial Infarction 4th ed. St Louis, Mosby-Year Book Inc, 1991, 185
- 3) Fletcher GF, et al: Exercise Standards. *Circulation* 1990; 82: 2286-2322
- 4) Laakso M, et al: Diseases and drugs causing prolongation of the QT interval. *Am J Cardiol* 1987; 59: 862

性代謝閾値との間にも有意の正の相関関係が、time domain 指標のうち SDNN, SDANN, SD とこれらの間には正の相関関係を示す傾向が得られた。一方、近代五種選手における結果では心拍数変動指標と最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値との間には一定の関係は認められなかった。

図1に兩種目の代表例を示す。心拍数変動指標はレスリング選手に、心肺運動負荷試験の指標は近代五種選手に大であった。

§ 考按

レスリング選手では近代五種選手に比べ、運動耐容時間、最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値が有意に低値であったが、24時間心電図より得られた心拍数変動指標は有意に高値を示した。また、心拍数変動指標と心肺運動負荷試験の関係を調べるとレスリング選手では相関関係を示す傾向が認められたが、近代五種選手では認められなかった。レスリング選手では比較的 aerobic なトレーニングが多く、近代五種選手では aerobic および anaerobic なトレーニングが混在している(表1)。したがって aerobic トレーニングの量の差が本研究におけるレスリング選手と近代五種選手の自律

神経機能と心肺運動機能との関係の解離を来した可能性が考え得る。Dixon ら¹⁾らは、athlete と sedentary 例の比較では athlete において心拍数変動指標が高値であるとしており、Meersman²⁾らは、aerobic fitness の良好なものほど心拍数変動指標が高値であるとし、心拍数変動におよぼす aerobic な運動の影響を述べている。さらに Goldsmith ら³⁾も同様の知見を得ている。これらの報告は本研究の結果に近い。

以上より、自律神経機能と心肺運動機能の関係は運動種目ごとに aerobic トレーニング等のトレーニング様式により異なることが示唆された。

§ 文献

- 1) Dixon EM, et al: Neural regulation of heart rate variability in endurance athletes and sedentary controls. *Cardiovas Res* 1992; 26: 712
- 2) Meersman RED, et al: Heart rate variability and aerobic fitness. *Am Heart J* 1993; 125: 726
- 3) Goldsmith RL, et al: Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *JACC* 1992; 20: 552

圧受容体反射感受性と 運動負荷時血圧・心拍応答の関係

福間長知* 岸田 浩* 富村正登* 葉梨亜矢* 哲翁弥生* 多田祐美子*
佐野純子* 齊藤 勉* 草間芳樹* 宗像一雄* 早川弘一*

運動負荷時の心血管系の応答を規定するひとつの因子として神経性調節機構が挙げられるが、運動負荷時の神経性因子の役割の詳細は明らかでない。そこで我々は、運動負荷時の循環調節に対する神経性因子の関与を評価するため、重要な神経性循環調節機構である圧受容体反射の機能を測定し運動負荷時血圧・心拍応答との関係を調べた。

§ 対象と方法

対象は Bruce 法による Treadmill 運動負荷試験において stage II 以上の負荷が可能であった 22 例(男 15 例, 女 7 例, 年齢 62 ± 8 歳)で、全例に対し運動負荷試験と圧受容体反射感受性測定試験を同時期に実施した。対象には心不全例および虚血性心疾患例は含まれていない。

運動負荷試験は Treadmill 法にて、試験方法は Bruce のプロトコールに基づいて行った。収縮期血圧と心拍数を負荷前および負荷開始から stage II 終了時(開始後 6 分)まで 1 分毎に測定し、運動負荷開始後各時点の血圧・心拍の負荷前に対する%増加率を算出し評価した。

圧受容体反射感受性(BRS)は、 α 交感神経刺激薬である phenylephrine ($2.0-4.0 \mu\text{g}/\text{kg}$) 経静脈的投与後の昇圧(ΔSBP mmHg)に対して生じる圧受容体反射を介した心電図 RR 間隔延長反応(ΔRR msec)によって求めた($\text{BRS} = \Delta\text{RR} / \Delta\text{SBP}$ msec/mmHg)。

§ 結果

1) BRS と運動負荷時血圧応答の関係は、運動負荷開始後 1 分において $r = -0.463$ ($p < 0.05$) の負相関関係を示したが、開始後 6 分では有意の相関関係は見られ

なかった(図 1)。この BRS と血圧応答の相関関係を負荷中 1 分毎に検討すると負相関関係を示すのは開始後 1 分のみで、stage II 以降は弱い正相関関係が見られた。

BRS と運動負荷時心拍応答の関係は、運動負荷開始後 1 分および 6 分において、それぞれ $r = 0.434$ ($p < 0.05$) と $r = 0.633$ ($p < 0.01$) の有意な正相関関係を示した(図 2)。この正相関関係は負荷中の 1 分毎の検討においても stage I および stage II を通して保たれた。

2) BRS と負荷時血圧・心拍応答に影響をおよぼす背景因子を検討するため、対象を BRS 良好群($\text{BRS} \geq 5$ msec/mmHg) 12 例と BRS 不良群($\text{BRS} < 5$ msec/mmHg) 10 例の 2 群に分け比較した。

BRS 良好群と不良群の間には、年齢、性、糖尿病および高血圧合併頻度、運動負荷量、運動負荷中止理由に差を認めなかった。

BRS と運動負荷時応答の関係は、BRS 良好群では負荷開始後 1 分の BRS と収縮期血圧増加率の負相関関係($r = -0.514$) および BRS と 1 分・6 分の心拍数増加率の正相関関係(各々 $r = 0.501$, $r = 0.619$) は明らかであったが、BRS 不良群では相関関係はなかった。

§ 考察

本研究の結果から、phenylephrine により求めた BRS は運動負荷時の血圧・心拍応答と密接に関連することが明らかになった。

BRS と運動負荷時血圧応答の関係は、負荷早期(負荷開始後 1 分)には負相関関係を示し、血圧を安定化させるために圧受容体反射が機能したが、以後その関係は消失した。これは圧受容体反射が運動負荷の早期のみ本来の機能を果たし、その後負荷に順応した状態を維持し血圧は上昇すると考えられる。Bristow らに

*日本医科大学第 1 内科

(〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5)

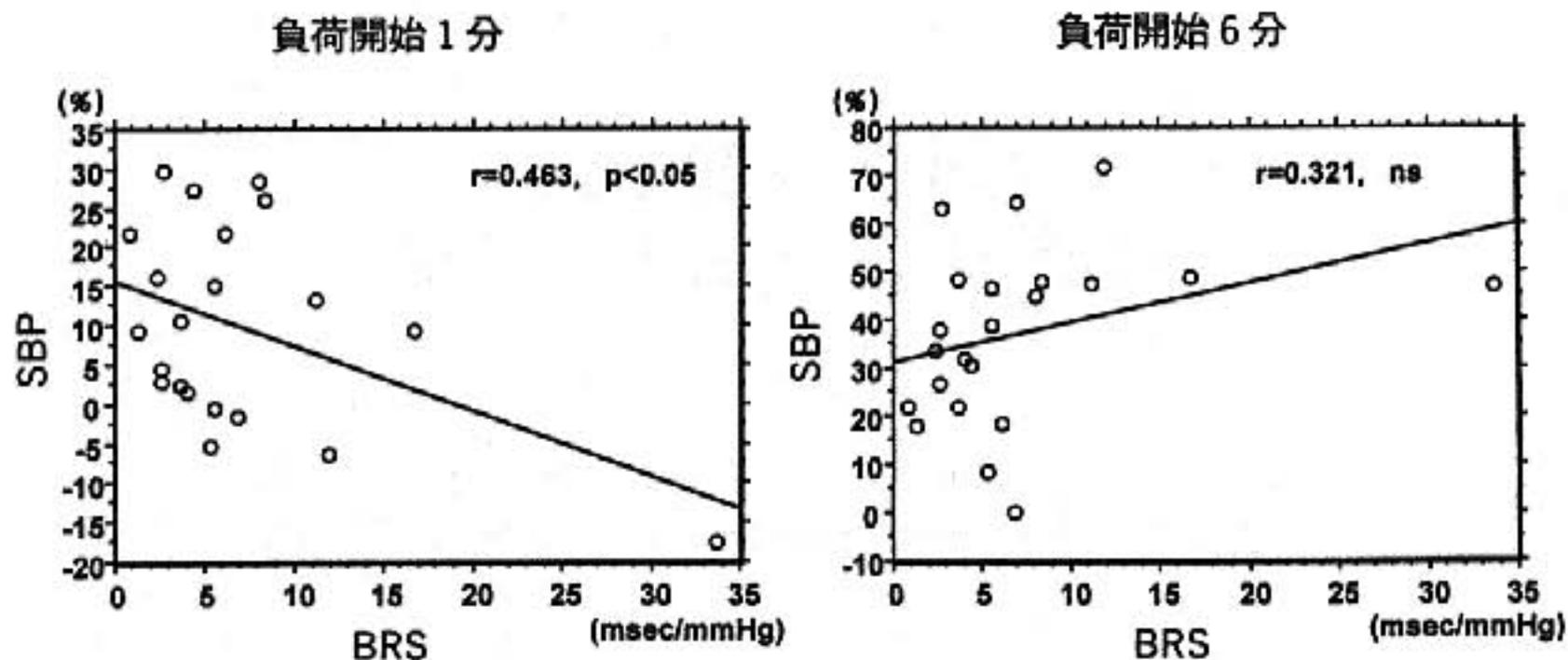


図1 圧受容体反射感受性と負荷時血圧応答の関係

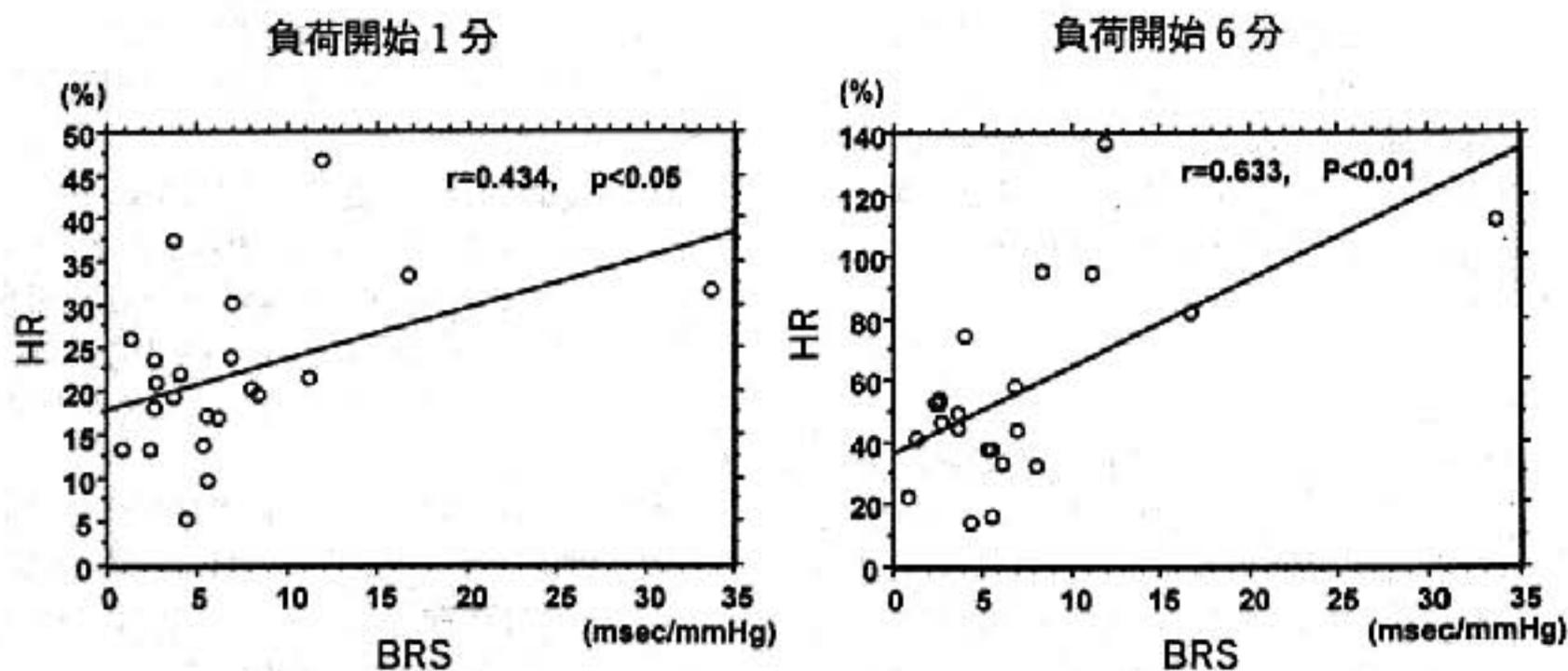


図2 圧受容体反射感受性と負荷時心拍応答の関係

よれば、運動負荷中 BRS は急速に低下することを報告しており、我々の結果と矛盾しない。

BRS と負荷時心拍応答の関係は、負荷早期より開始後 6 分まで正相関関係を保ち続けた。この機序として、本研究で用いた BRS は phenylephrine 投与後の昇圧に対する圧受容体反射を介した心臓副交感神経緊張を指標としており、圧受容体の機能とともに心臓副交感神経機能をも表すことがその一因と考えられる。

臨床的背景因子と運動負荷試験成績は BRS 良好群と不良群間で差を認めなかったが、BRS と負荷時血圧・心拍応答の相関関係は、BRS 良好群では認められたのに対し、不良群では相関を示さなかった。このことは、圧受容体反射は BRS が良好に反応するならば、負荷時血圧・心拍応答に機能するが、不良例では負荷時応答が神経性以外の因子に強く影響されることを示すと考えられる。

運動負荷中における圧受容体反射は、その機能が低く調節系としての役割は少ないとみなされてきたが¹⁾、最近の報告によれば、圧受容体反射の作動点が高圧側に reset されるため、機能が一見低下して測定されるが、その gain は変わらず心行動態を調節することが明らかになった²⁾³⁾。今後、運動負荷に適応するために神経性因子が如何なる循環調節機能を果たしているのか、またその臨床的意義を明らかにするため、運動負荷中の BRS 測定や液性因子との関連性を検討すべきであると考えられる。

§ 結語

Phenylephrine 法による圧受容体反射感受性と運動負荷時血圧・心拍応答との関係を調べた結果、神経性循環調節は運動負荷時においても機能し、血圧・心拍応答に影響を与えたと考えられた。

§ 文献

- 1) Bristow JD, et al: Effect of bicycling on the baroreflex regulation of pulse interval. *Circ Res* 1971; 28: 582-592
- 2) Walgenbach SC, et al: Role of arterial and cardiopulmonary mechanoreceptors in the regulation of arterial pressure during rest and

exercise in conscious dog. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 467-475

- 3) Melcher A, et al: Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am J Physiol* 1981; 241: H 838-H 849

坐位自転車エルゴメーター運動による 最高酸素摂取量時の下肢筋エネルギー代謝の検討 ³¹P-MRS を用いて

沖田孝一* 大坪光典* 米沢一也* 西島宏隆* 北島 顕*

運動時の骨格筋代謝について、これまで多くの研究が筋生検や ³¹P-Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) を用いて行われてきた。我々も前腕や下腿の筋肉を中心に研究を行ってきたが、MRS では装置の限界のため小さな筋の局所運動が対象となり、最大酸素摂取量に至るような大きな筋の運動を観察することは困難であった。一方、筋生検は侵襲的であり、また運動中の生検が困難なため最大運動時のデータを正確に観察することはできなかった。近年、Harris ら^{2,3)}は、阻血によって phosphocreatine (PCr) の代謝を短時間停止できることを証明した。この方法は metabolic freeze 法⁴⁾と呼ばれているが、我々は本法を MRS に応用し、非侵襲的に坐位自転車エルゴメーターによる最大運動到達時の骨格筋代謝を観察した。さらに同運動における大腿筋と下腿筋の代謝の違いを調べた。

§ 対象

対象は男子学生 7 人(年齢 24±1.5 歳, 身長 170±3.0 cm, 体重 62.6±5.0 kg)。MR 装置はシーメンス社製 Magnetom 1.5 T(テスラ)、直径 80 mm の表面コイルを用いた。

§ 方法

1. 対象筋の安静時 MR スペクトルを測定した。2. MR 装置外で坐位自転車エルゴメーターを用いて Ramp 負荷を行った。3. 最大運動到達時に 200 mmHg の圧で大腿カフを瞬時に膨らませ、下肢を阻血し、同時に運動を中止した。4. すみやかに被験者を MR 装置へ搬送し、MR スペクトルを測定した(全阻血時間は約 4 分間以内)。5. 他日、運動負荷室にて同じ運動を行

い、最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値などを測定した。また、基礎実験として阻血後の下肢骨格筋スペクトルが数分間変化しないことを確認した。

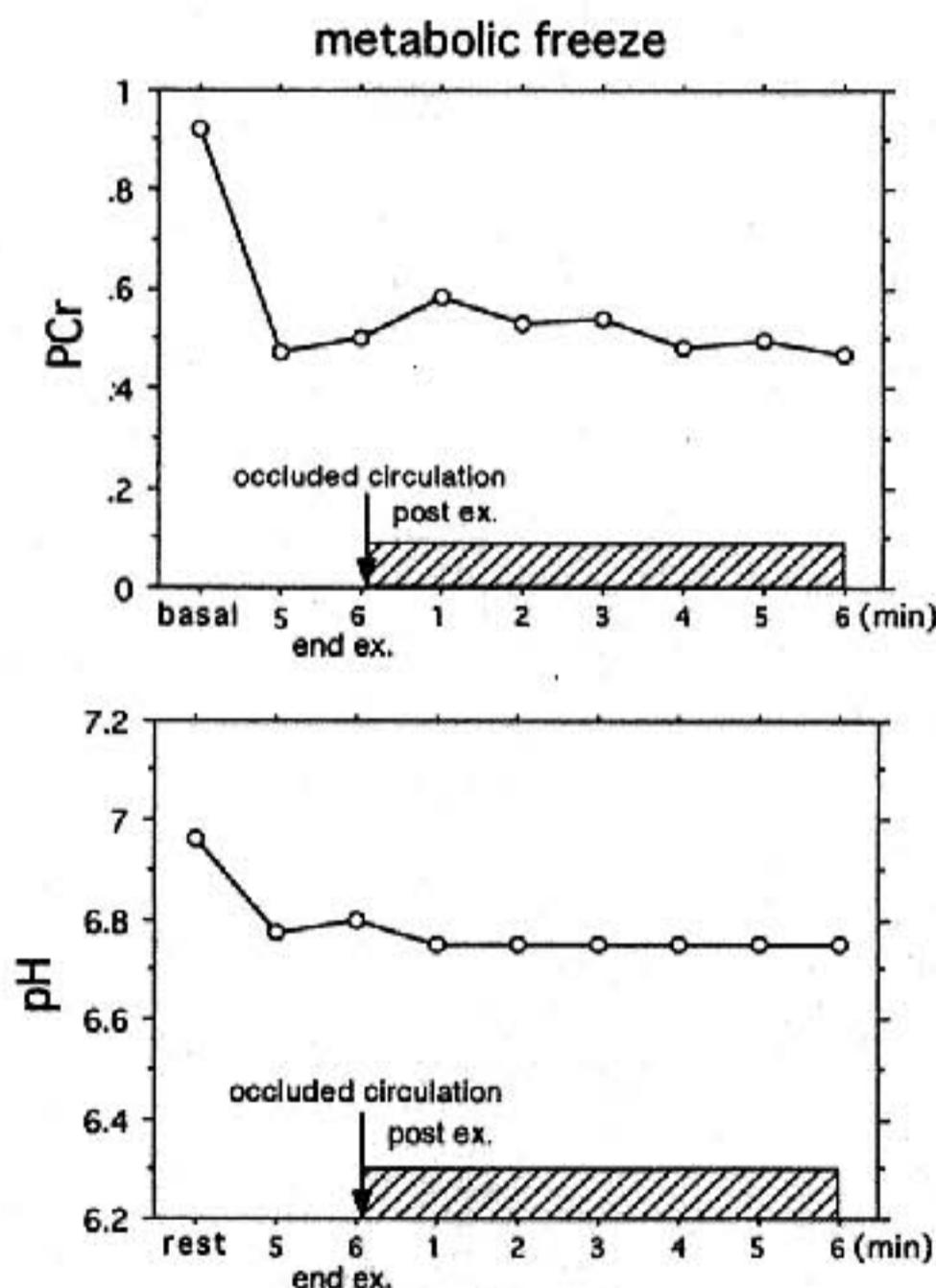


図 1 Metabolic freeze 法：下腿局所運動(6 分間の定常運動)終了時、大腿に装着したカフを瞬間的に膨らませ阻血した後の PCr と pH の変化
阻血後 PCr と pH はほとんど変化していない。

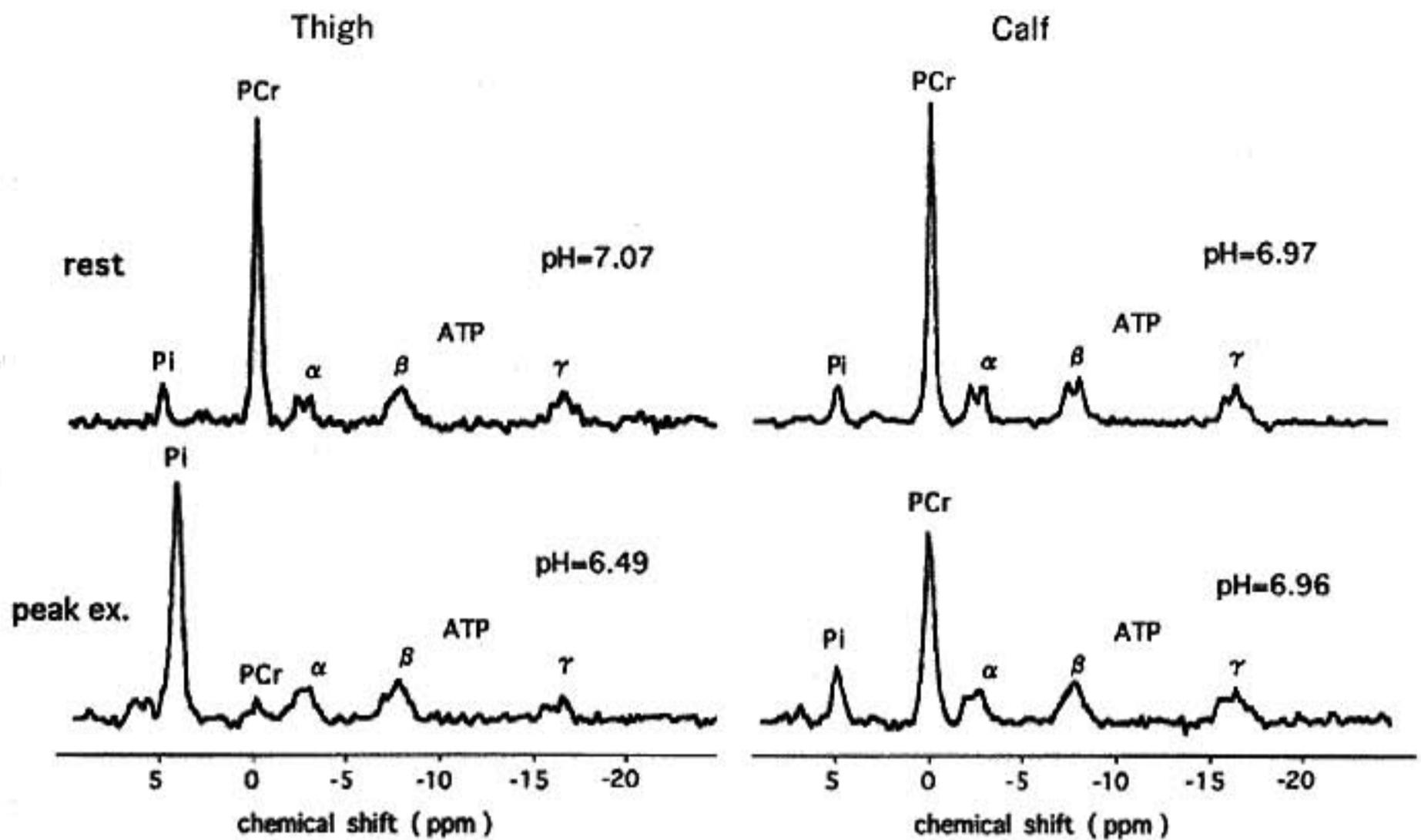
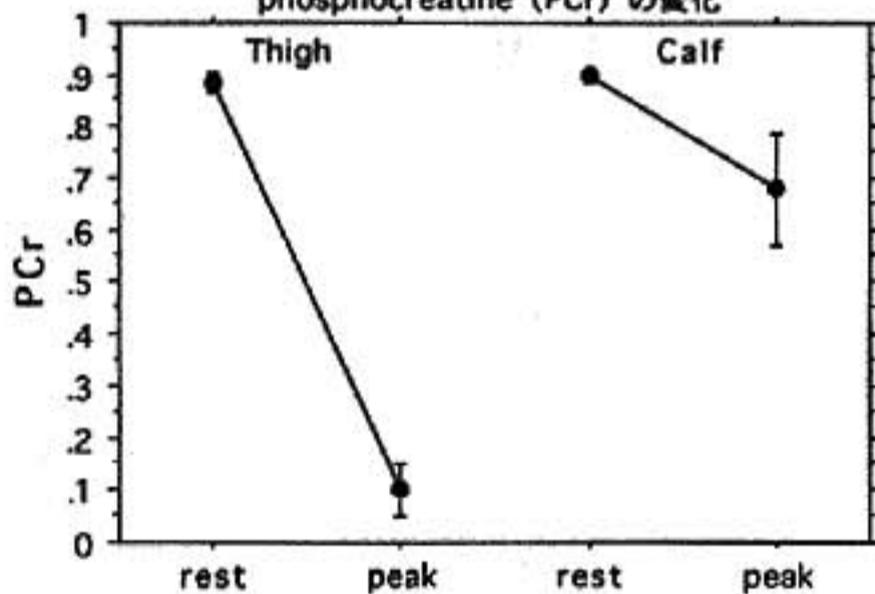
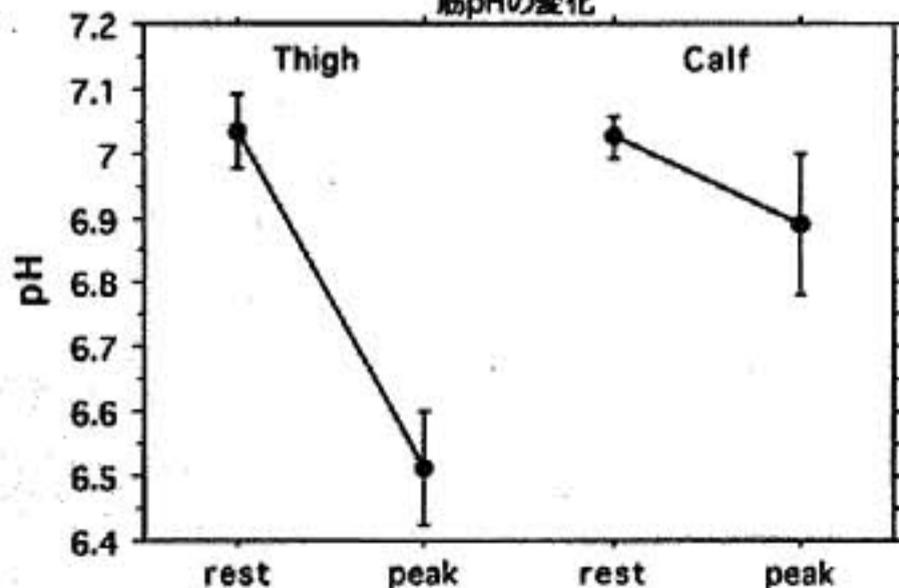


図 2 坐位自転車エルゴメーターによる最大運動時 MR スペクトルの変化
 大腿四頭筋では PCr がほぼ枯渇し、pH が著明に低下しているのに比べ(左)、下腿三頭筋では PCr, pH の変化は軽度であった(右)。

坐位自転車エルゴメーターによる最大運動時の phosphocreatine (PCr) の変化



坐位自転車エルゴメーターによる最大運動時の 筋pHの変化



◀ 図 3 大腿四頭筋では全例で PCr がほぼ枯渇している(上図左)。大腿四頭筋では全例で著明に pH が低下しているが、下腿三頭筋では軽度の変化である(下図)。
 *PCr は標準化して PCr/(Pi+PCr) で表した。
 *筋細胞内 pH は、 $6.75 + \log(\sigma - 3.27) / (5.69 - \sigma)$
 : σ は PCr に対する Pi (無機リン) peak の位置

§ 結果

坐位自転車エルゴメーターによる最大運動時の基礎データは次の通りである。最大心拍数：184±13 bpm, 最大 work rate：284±24.5 watt, 最大 R：1.14±0.04, 最大酸摂取量：49.9±9.2, 嫌気性代謝閾値：32.2±7.7 ml/min/kg.

§ Metabolic freeze

図1は、下腿三頭筋の局所運動(6分間の定常運動)の際に metabolic freeze を行った結果である。運動中止と同時に阻血を行い、6分間の経過を調べたが、PCr, pH は運動終了時の値からほとんど変化していない。図2は、代表例の坐位自転車エルゴメーターによる最大運動到達時の MR スペクトルである。最大運動時に大腿四頭筋では、PCr シグナルがほぼ消失しており、pH も 7.07 から 6.49 と著明に低下している。一方、下腿三頭筋では非常に軽い変化のみである。このように坐位自転車エルゴメーター運動では大腿筋と下腿筋のエネルギー代謝に大きな違いがあることがわかる。全例の PCr, pH の変化を図3に示す。最大運動時に大腿四頭筋では、全例 PCr がほぼ枯渇していたが、下腿三頭筋では平均して軽度の減少のみであった。また、最大運動時の pH は大腿四頭筋にて平均 7.03 から 6.51 と著明に低下していたが、下腿三頭筋では平均 7.03 から 6.89 と軽度の低下のみであった。以上のことから全身運動と考えられている坐位自転車エルゴメーターの運動限界は大腿四頭筋のエネルギー代謝の限界に強く関連していることが推察された。そこで、より日常的な運動に近いトレッドミルではどのようなになっているか1例につき調べてみた。トレッドミルは Bruce 法と Balke 法の2通りの方法で行った。Balke 法とは、トレッドミルスピードを一定にして傾斜のみを増していくもので、最後まで歩くプロトコルである。一方、Bruce では、最後に被験者は走ることになる。2つのトレッドミルとも、エルゴメーターとは反

対に下腿三頭筋においてより大きく PCr が低下していた(Bruce：0.23, Balke：0.26)。しかし、PCr は枯渇までには至っていなかった。このことからトレッドミル運動の限界は下肢骨格筋のエネルギー代謝の限界ではなく、心肺機能などその他の因子に関連していると考えられた。

§ 結語

1) Metabolic freeze 法と³¹P-MRS により坐位自転車エルゴメーターによる最大運動到達時の骨格筋代謝を観察できた。2) 大腿四頭筋では PCr はほぼ枯渇し、pH の低下が大きかったが、下腿三頭筋では軽度の変化しか認めなかった。坐位自転車エルゴメーターによる運動の限界は大腿四頭筋のエネルギー代謝の限界に強く関連していると考えられる。

§ 文献

- 1) Gonzales JM, Bernus G, et al : Development and characterization of an ergometer to study the bioenergetics of the human Quadriceps muscle by ³¹P-NMR spectroscopy inside a standard MR scanner. *MRM* 1993 ; 29 : 575-581
- 2) Sahlin K, Harris RC, Nyland B and Hultman E : Lactate content and pH muscle samples obtained after dynamic exercise, *Pflugers Arch* 1976 ; 367 : 143-149
- 3) Harris RC, Edwards RH, Hultman E, et al : The time course of phosphorylcreatine resynthesis during recovery of the quadriceps muscle in man. *Pflugers Arch* 1976 ; 367 : 137-142
- 4) Donna MM, Chance, Wilson, et al : Detection of abnormal calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 1234-1240

本態性高血圧患者の運動時ならびに回復期の換気亢進

橋爪俊和* 有田幹雄* 谷河浩二* 佐谷 修* 羽野卓三* 西尾一郎*

高血圧患者における降圧療法に運動が取り入れられ効果を上げている¹⁾が、運動にともなう換気の変動が正常血圧者と異なるか否かについては報告は少ない。最高酸素摂取量が正常血圧者に比べ高血圧患者では軽度低下²⁾し、嫌気性代謝が増大³⁾すると報告されている。一方慢性心不全患者では運動時の換気の亢進などについても多くの報告⁴⁾⁻⁶⁾がある。しかし高血圧患者では、運動時の換気亢進に関する報告は見られない。そこで今回我々は高血圧患者において運動に対する換気の亢進について正常血圧者と比較した。

§ 対象と方法

対象は未治療の本態性高血圧患者(H群, WHO I-II期, 14例, 男11例, 女3例)と正常血圧者(N群, 13例, 男12例, 女1例)で、年齢はH群 51 ± 11 歳, N群 47 ± 9 歳であった。安静時血圧はH群 $156 \pm 19/92 \pm 9$ mmHg, N群 $127 \pm 14/83 \pm 7$ mmHgであった。運動負荷は坐位自転車エルゴメーター(Combi 232 C)による症候限界性漸増負荷を施行(25ワットより開始, 2分毎に25ワット漸増)した。心電図, 血圧は1分毎に測定した。ミナト社製RM 200による呼気ガス分析を併用し、換気指標として酸素摂取量($\dot{V}O_2$), 二酸化炭素排泄量($\dot{V}CO_2$), 換気量($\dot{V}E$)を運動終了後5分まで連続測定した。2群において換気指標の動態を比較し、さらに運動中および回復期の $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ 関係から直線回帰による傾きを求め2群で比較した。統計学的検定にはt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

§ 結果

(1)運動耐容能：運動持続時間, 運動負荷でH群, N群間の有意な差はなかった。

(2)換気諸標の動態：最高 $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ は両群で有意差を認めなかった(図1)。運動終了5分後では $\dot{V}O_2$ および $\dot{V}E$ の安静時からの変化量がともにH群で有意に大きく、運動終了後では $\dot{V}O_2$ および $\dot{V}E$ の安静時レベルへの回復が遅延していた(図1)。

(3) $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slope：両群における代表例で運動中ならびに終了後の $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slopeを図2に示す(図2)。運動に対する換気応答としての $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slopeを2群で比較すると、H群が 34.4 ± 4.7 , N群が 27.2 ± 4.2 とH群で有意に高かった。また運動終了後の $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slopeもH群 33.4 ± 4.9 , N群 27.5 ± 4.4 でH群が有意に高かった(図3)。

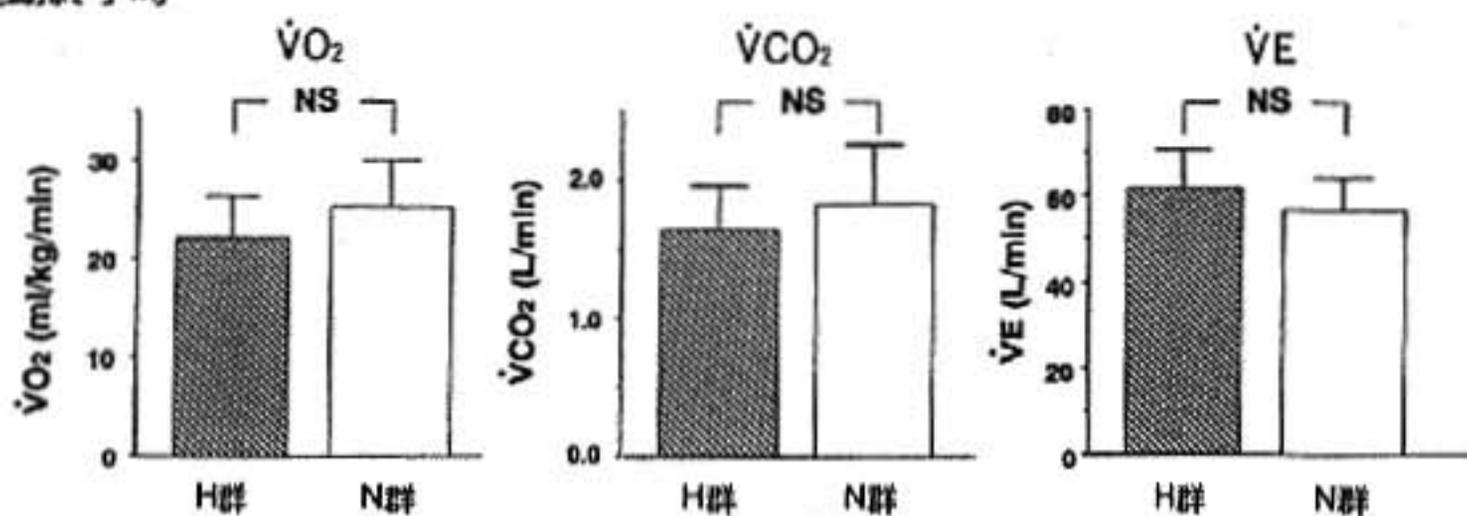
§ 考察

高血圧患者では降圧療法の一環として運動療法の重要性が認識されている¹⁾が、高血圧患者の運動時心肺機能が正常血圧者とどのように異なるかは明確ではない。高血圧患者では最高酸素摂取量の低下²⁾や嫌気性代謝の亢進の存在³⁾が認められているが、今回の研究のような換気の亢進については報告がみられない。運動時の換気の亢進はSullivanら⁴⁾, Bullerら⁵⁾, 中西ら⁶⁾により心不全例において $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ を換気の指標として報告されている。今回の研究では高血圧患者でも運動による $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slopeが高値を示し、運動時に換気が亢進することが示された。またこの換気亢進が運動終了時にも $\dot{V}O_2$ や $\dot{V}E$ の安静時レベルへの回復遅延に関与する可能性もあると考えられた。

高血圧患者では左室拡張能低下による左室拡張充満圧は上昇がみられる⁷⁾ことから、運動時には心不全例の血行動態に類似することも考えられる。そのため心不全例と同様に換気血流比不均等分布などの機序⁸⁾により換気が亢進することも考えられる。しかし、高血圧患者では動脈化学受容体の感受性亢進により換気が

*和歌山県立医科大学循環器内科
(〒640 和歌山市七番丁 27)

運動終了時



回復期5分における換気指標の安静時からの変化量

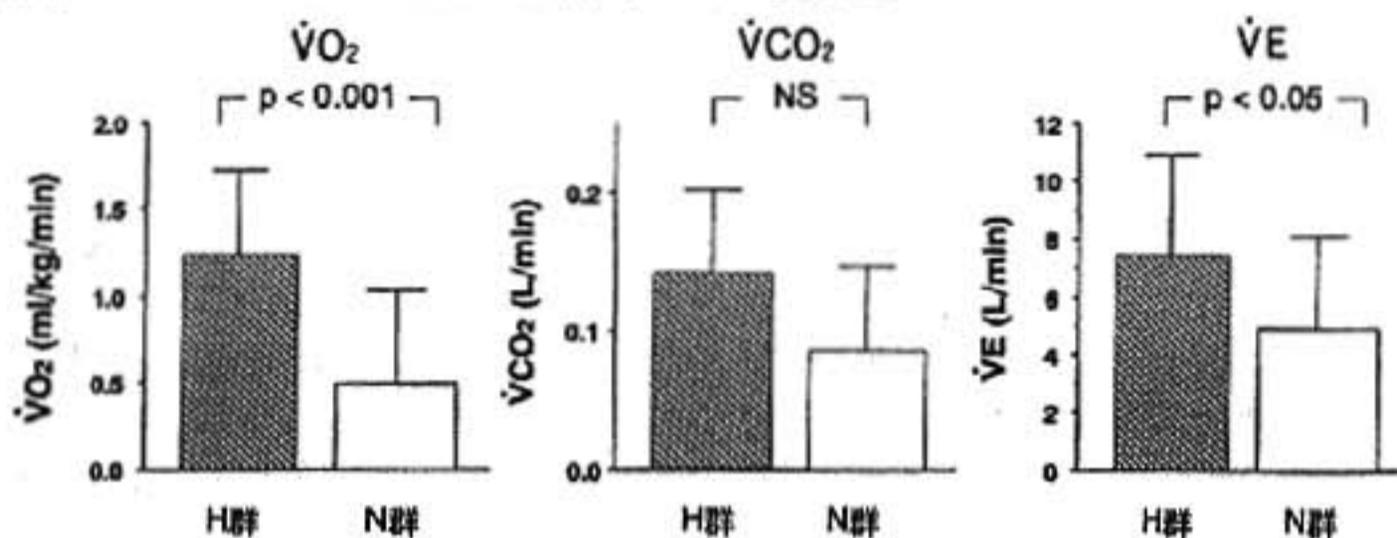


図1 運動終了時および回復期5分における換気指標

上段：運動終了時の $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$ (H群：高血圧群, N群：正常血圧群)

下段：回復期(運動終了後)5分における安静時からの換気諸指標の変化量

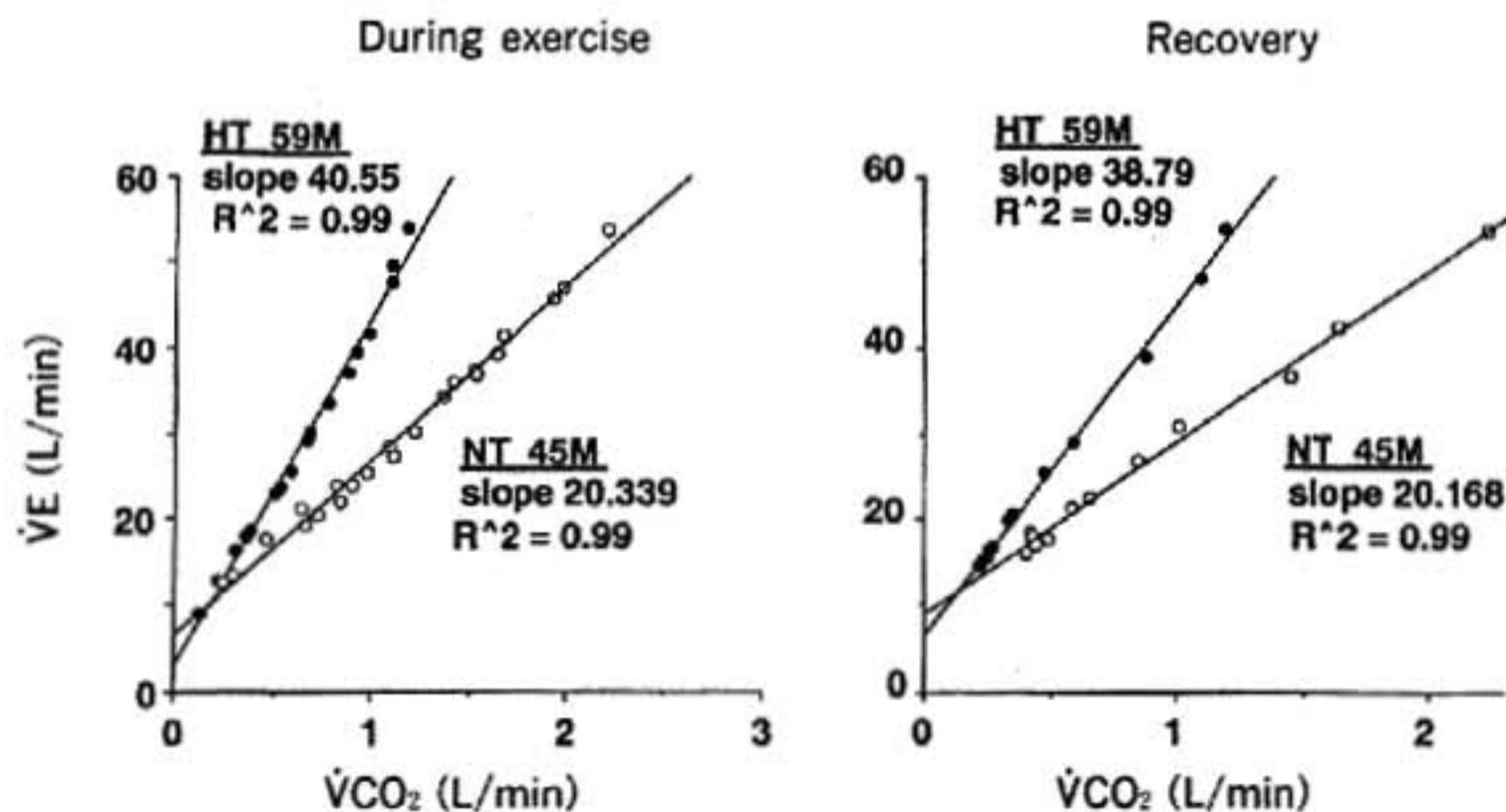


図2 運動中ならびに回復期における $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ 関係(症例显示)

左：運動中, 右：回復期(運動終了後5分まで)

Open circle が正常血圧者の1例で, closed circle が高血圧患者の1例を示す。

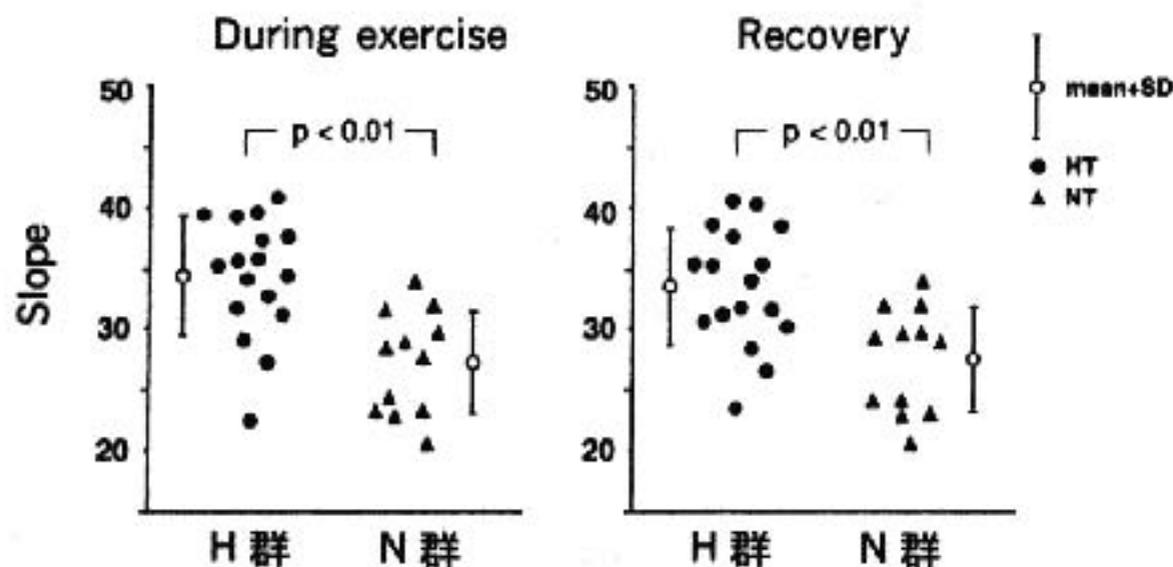


図3 運動中ならびに回復期における $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope
 左：運動中，右：回復期(運動終了後5分まで)
 (H群：高血圧群，N群：正常血圧群)

亢進する可能性⁷⁾も考えられており、心不全例とは異なる機序の存在も考えられる。今回の対象は臨床的に心不全をきたすような重篤な症例はないため、運動による血圧上昇や循環動態の変化より、換気中枢の異常も否定できない。一般に換気の促進は二酸化炭素がもっとも強い影響をもつ⁸⁾が、高血圧患者ではこの二酸化炭素に対する換気中枢の反応性が変化している可能性も考えられた。しかし今回の研究では動脈血二酸化炭素分圧や呼気終末二酸化炭素分圧などについての検討を行っていないため、二酸化炭素に対する呼吸中枢の反応性については解明されたわけではない。またこのような換気亢進が生体にとってどのような意義をもつのかも明らかではなく、今後これらの点を解明する必要があると考えられた。

§ 文献

1) Nelson L, Jennings GL, Esler MD, et al : Effects of changing levels of physical activity on blood pressure and haemodynamics in essential hypertension. *Lancet* 1986 ; ii : 473-476
 2) Fargard R, Staessen J and Amery A : Maximal aerobic power in essential hypertension. *J Hypertens* 1988 ; 6 : 859-865

3) Modesti PA, Olivo G, Pestelli F, et al : Aerobic metabolism in hypertensive patients during exercise stress test. *Am J Hypertens* 1994 ; 7 : 469-473
 4) Sullivan MJ, Higginbotham MB and Cobb FE : Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure : intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988 ; 77 : 552-559
 5) Buller NP and Poole-wilson PA : Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1990 ; 63 : 281-283
 6) 中西宣文, 小林欣夫, 岡野義明, ほか : 慢性心不全重症度の一指標としての $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope の意義. 呼と循 1994 ; 42 : 471-475
 7) Trzebski A, Tafil M, Zoltowski M, et al : Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension. *Cardiovasc Res* 1982 ; 116 : 163-172
 8) Haldane JS and Priestley JG : The regulation of the lung-ventilation. *J Physiol* 1905 ; 32 : 225-229

運動負荷²⁰¹Tl 心筋 ECT における 多枝病変判別のための指標

倉田千弘* 若林 康* 岡山憲一* 正田 栄* 山崎 昇** 俵原 敬***

§ 背景と目的

運動負荷心電図に限らず運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチにおいても多枝病変の同定は容易ではない。これまで、広範な²⁰¹Tl 欠損、肺野²⁰¹Tl 集積の増加、²⁰¹Tl 左室像の一過性拡大、²⁰¹Tl 洗い出し率の全体的低下など様々な指標が多枝病変もしくは重症冠動脈疾患の検出のために提唱されている¹⁻⁴⁾。これらの指標は互いに相関する可能性が高く、勿論、全ての指標を評価する必要はない。今回の検討の目的は、これら指標の中から運動負荷²⁰¹Tl 心筋 ECT における多枝病変判別のための最適な指標を選び出すことである。

§ 対象と方法

同時期に運動負荷²⁰¹Tl 心筋 ECT と冠動脈造影を施行した連続 110 例を対象とした。冠動脈造影所見は、0 枝病変 24 例、1 枝病変 42 例、2 枝病変 27 例、3 枝病変 17 例であった。座位自転車エルゴメーターによる多段階漸増負荷を行い、胸痛・重症不整脈・血圧低下・疲労を endpoint とした。負荷終了 1 分前に²⁰¹Tl を約 4 mCi 静注し、負荷終了 5 分後と 4 時間後から各々、負荷直後像と遅延像を撮像した。²⁰¹Tl 心筋 ECT の撮像は γ カメラを 180 度回転し 32 方向から 1 方向 20 秒収集にて行った。

²⁰¹Tl 心筋 ECT における局所左室心筋の²⁰¹Tl 取り込みは、左室心筋を 9 領域に分割し各領域の²⁰¹Tl 集積を正常の 3 から高度低下の 0 まで 4 段階にスコア化して評価した。このような視覚的評価により負荷直後像から遅延像へとスコアの増加が認められ、なおかつ、

circumferential profile analysis による washout rate の異常低下を伴う時、その領域に一過性欠損を認めると判定した。負荷直後像における²⁰¹Tl 取り込みスコアの合計 (Initial Score)、並びに、一過性欠損を示した領域のスコアの増加分の合計 (Δ Score) を求めた。肺野²⁰¹Tl 集積は、直後正面像で左室心筋と肺野に関心領域を置き、そのカウント比 (Lung/Heart) により評価した。また、負荷直後像の左室中央にあたる水平長軸断面において、左室中心を通る左室長軸との垂直線上で心室中隔と側壁の peak count 点を求め、その距離 (Initial Width) から左室サイズを評価した。同様に遅延像における左室サイズ (Delayed Width) を求め、一過性左室サイズの変化量 (Δ Width = Initial Width - Delayed Width) を算出した。Circumferential profile analysis で求めた washout rate が全領域で健常者の正常下限 (mean - 2 SD) を下回る時、洗い出し率の全体的低下 (diffuse slow washout: DSW) があると判定した。さらに、負荷直後の体軸横断像において左室壁、左室腔、および右肺野に正方形の関心領域を置き、そのカウント数 (各々、M, C, L) を計測し、それらの比 (C/M, L/M, L/C) を算出した⁵⁾。

上記の Initial Score, Δ Score, Lung/Heart, Initial Width, Δ Width, DSW, C/M, L/M, および L/C の計 9 個の指標について、罹患冠動脈枝数との関係を ANOVA または χ^2 検定により解析し、さらに計 9 指標の中から多枝病変の有無を判別できる独立した指標を stepwise discriminant analysis により求めた。検定の有無水準は $p < 0.05$ とした。

§ 結果

図 1 に示すように、いずれの指標も罹患病変枝数により有意差を認めた (全て ANOVA または χ^2 検定で $p < 0.01$)。そこで、全 9 指標から、多枝病変の判別因

*浜松医科大学第 3 内科

**浜松医科大学

(〒431-31 浜松市半田町 3600)

***浜松赤十字病院内科

(〒430 浜松市高林 1-5-30)

異なる二種の負荷法に対する OIES の再現性の検討

Dash 法と Bruce 原法による比較

馬場礼三* 長野美子* 後藤雅彦* 長嶋正實* 横田充弘**

小児の日常生活における運動様式の特徴のひとつとして、warming up なしでいきなり強い運動を開始することが知られている¹⁾。したがって、トレッドミル運動負荷試験のプロトコルとして広く用いられている Bruce 法や Ramp 法のような漸増負荷プロトコルは小児の運動様式を必ずしもよく表しているものではない。我々の施設では以前より、このような運動様式にできるだけ近い負荷方法として Dash 法²⁾を用いている。これは、Bruce 法のステージ I から IV までを 15 秒刻みに 1 分間で終了させ、1 分後にステージ V になるようにし、残りを各ステージ 3 分ごとに上げていくというものである。この Dash プロトコルで得られる心拍応答は、到達心拍数や、負荷後の回復のしかたなどの点で Bruce 法と同様のものであることが知られているが³⁾、呼気ガス分析の諸指標がこれら 2 つの負荷法によって求めた場合にどの程度一致するかについては報告されていない。今回の研究の目的は、Bruce 法と Dash 法という 2 種の負荷法によって呼気ガス分析の諸指標を求め、その再現性を検討することである。

§ 対象と方法

対象は、心房中隔欠損症の術前または術後症例、諸検査によって基礎心疾患を否定された胸痛症例、運動によって消失した心室期外収縮症例等の当科受診症例 13 名である。負荷方法は Bruce 原法と Dash 法の 2 種のトレッドミル負荷プロトコルを用い、自覚的最大の負荷まで行った。2 つの負荷検査の間隔は約 1 週間とし、その順序はランダムとした。呼気ガス分析装置はミナト社製 AE 280 を用い、各呼吸毎に得られたデータを 15 秒毎に平均して解析に用いた。呼気ガス分析の

パラメーターは、最大酸素摂取量 (peak VO_2)、負荷終末換気量 (peak VE)、換気閾値 (VAT)、酸素摂取効率勾配 (OIES) を用い、合わせて最大心拍数 (peak HR) も求めた。なお、VAT は二酸化炭素換気当量 (VE/VCO_2) が増加せず、酸素換気当量 (VE/VO_2) が持続的な増加に転じる点の酸素摂取量によって求め⁴⁾、OIES は負荷中の酸素摂取量 (VO_2) を換気量 (VE) の対数関数として表したときの log 項についての係数を用いた⁵⁾。データは平均値と標準偏差で表した。各負荷法によって求めたパラメーター平均値の比較には対応のある t 検定を用い、相関の検定には最小自乗法を用いた。危険率 0.05 以下をもって統計学的に有意差ありと判定した。

§ 結果

2 種の負荷法で求めた peak HR, peak VO_2 , および OIES の平均値間には有意な差を認めなかったが、peak VE と VAT は Dash 法によって求めた値の方が高かった (表 1)。また、VAT 以外の各指標はこれら 2 種の負荷法で求めた値の間には有意な相関を認めた。特に OIES は両負荷試験間の相関係数が 0.93 と、peak VO_2 よりも高い相関を示した (表 1)。

OIES はいずれの負荷法で求めた場合も peak VO_2 と良好な相関を示したのに対し、VAT は Bruce 法で求めた場合のみに peak VO_2 と弱い相関を示したのみであり、Dash 法で求めた VAT と peak VO_2 の間には有意な相関を認めなかった (表 2)。

§ 考察

筆者らの施設では、以前より小児の運動負荷試験として Dash 法によるトレッドミル運動負荷を行っているが、本負荷法の利点は、(a) 小児の日常の運動様式により近いこと、(b) 他の負荷法に比して検査時間が短

*名古屋大学医学部小児科

** 同 検査部

(〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

表 1 2種の負荷法によって求めた各指標の再現性

	peak HR (bpm)	peak VE (ml/min/kg)	peak VO ₂ (ml/min/kg)	VAT (ml/min/kg)	OIES
Bruce	192±15	1,440±160	35.0±3.5	18.6±5.5	37.4±6.1
Dash	191±12	1,550±200	36.1±4.8	23.9±5.1	38.5±6.2
平均値の比較	n.s.	p<0.01	n.s.	p<0.01	n.s.
相関係数	0.82(p<0.01)	0.77(p<0.01)	0.81(p<0.01)	0.51(n.s.)	0.93(p<0.01)

数値は平均値±標準偏差

表 2 換気閾値および酸素摂取効率勾配と最大酸素摂取量との相関

	VAT vs. peak VO ₂	OIES vs. peak VO ₂
Bruce 法	0.59(p<0.05)	0.79(p<0.01)
Dash 法	0.50(n.s.)	0.76(p<0.01)

VAT: 換気閾値, OIES: 酸素摂取効率勾配,
peak VO₂: 最大酸素摂取量

くてすむこと, (c)最大心拍数や負荷後の回復パターン, 血圧の反応等は小児の標準的な負荷法である Bruce 法と同様のものが得られること等があげられる¹⁾。今回の結果では, 本負荷法によって求めた peak VO₂ および OIES は Bruce 法で求めたものと同等であり, 運動耐容能の評価を目的とした場合においても Dash 法は有用であることが示された。

一般に VAT は負荷の増大が急であれば高い値を示すと言われており, 今回の結果でも, Dash 法において Bruce 法より高い値が得られている⁴⁾。このように, VAT は異なるプロトコールに対する再現性や peak VO₂ との相関が乏しく, 小児の運動耐容能の指標としての利用価値は低いと考えられる。

一方, OIES は2つの負荷法で求めた値の間に, peak VO₂ を上回る極めて良好な再現性を認めた。その理由

のひとつとして, OIES を亜最大負荷でほぼ正確な算出が可能であるために負荷強度の違いによって影響を受けることが少ないのに対し, 自覚的 maximum に基づく peak VO₂ の判定は, 特に低年齢小児の場合, 検者や被験者のモチベーションに左右されるところが大であることが考えられる。

これらの結果から, 最大負荷を必要とせずに求められる運動耐容能の指標として VAT との OIES を比較した時, 少なくとも小児においては OIES のほうが負荷法の影響を受けにくく, 使いやすい指標であると考えられる。

§ 文献

- 1) 長嶋正實, ほか: 運動負荷心電図, 小児医学 1991; 24: 855-871
- 2) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al: Principles of exercise testing and interpretation. 2nd ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1994, 64-65
- 3) 馬場礼三, ほか: 運動負荷中の換気量と酸素摂取量の関係に注目した新しい運動耐容能の指標 (OIES), 心臓 1995; 27(特別号 5): 38-40
- 4) 砂川博史: 小児の運動負荷テスト, Annual Review 循環器 1993, 中外医学社, 1993, 183

ランプ負荷時血漿乳酸動態のシミュレーション

山口一郎* 小松栄一* 宮澤光瑞**

血漿乳酸濃度が一定以上の運動強度に対して指数関数的非直線変化する現象は以前から知られてきたが¹⁾²⁾, その機序を定量的に説明した報告はない。本研究の目的は運動時乳酸産生・除去動態についての知見をモデル化してシミュレーション実験を行い, 上記非直線現象が合理的に説明可能か否かを検証することである。

§ 基本概念

Wasserman らの AT 概念によると, 運動時に筋細胞内で無酸素的に過剰産生された乳酸はほぼ全量が水素イオンと乳酸基に解離し, 水素イオンは重炭酸イオンで緩衝されて水と炭酸ガスとなる。乳酸基と炭酸ガスは血中に拡散し, 前者は蓄積するが後者は呼気に排出される。一連の反応は分子レベルで1対1の関係にあり, したがって乳酸過剰産生量は炭酸ガス過剰排泄量と等しく, 後者の測定により定量評価できる。

血中からの乳酸除去に関して, 我々は下肢運動時の上肢動静脈乳酸濃度比, つまり除去率が運動強度に依らずほぼ一定との知見を得ている³⁾。このことは半透膜を介する単純拡散現象に対応するもので, この動態が全身の循環においても成り立つと仮定した。

§ 方法

健常者を想定してランプ負荷時(25 W/min)の呼吸動態等を表1のように設定した。条件1)と2)から好氣的に産生される炭酸ガス量が時間の関数として表される。1)と3)より AT 以降の炭酸ガス排泄量が時間の関数として計算され, 好氣的に産生された分を差し引く

表1 シミュレーションの条件

- 1) 分時酸素摂取量は1分毎に 300 mL/min 宛直線増加する。
- 2) 呼吸商は全経過を通じて 0.8 で不変。
- 3) 運動3分後に AT, 以降の V スロープの傾きは 1.4 で一定。
- 4) 安静時血漿乳酸濃度は 1.0 mmol/L。
- 5) 循環血漿量は 3.0 L で不変。
- 6) 乳酸過剰産生は炭酸ガス過剰排泄と量的にも時間的にも等しい。
- 7) 乳酸除去量は濃度に比例する (除去率 30% 一定)。

ことによって乳酸産生に伴う過剰排泄が導かれる。6)より, この過剰分を気体常数で除して乳酸産生量(モル)が時間の関数として得られる。

今回のモデルでは循環系に存在する血漿を一つの部屋(compartment)と仮定した。最終評価対象である血漿乳酸濃度は血漿中の総乳酸量を5)の血漿量で除して計算される。血漿中の総乳酸量は4)と5)から求められる安静値から, AT 以降では上記の産生量を時間積分した量宛増加すると同時に7)の分だけ減少する。以上の条件をパーソナルコンピュータ(EPSON PC-386)上で稼働する時系列連続系シミュレータ SIGMA (NEC)に記述し, 血漿乳酸濃度を 0.6 秒毎に計算した。

§ 結果

図1に結果を示す。血漿乳酸濃度は矢印で示した AT から 17 秒後に 0.1 mmol/L 増加し, 以後次第に傾きを増して約 3 分後に 10 mmol/L を越えた。この増加過程は対数圧縮により概ね直線化した(図省略)。

*山形大学医学部臨床検査医学
(〒990-23 山形市飯田西 2-2-2)

**天童市立天童病院
(〒994 天童市大字天童 4310)

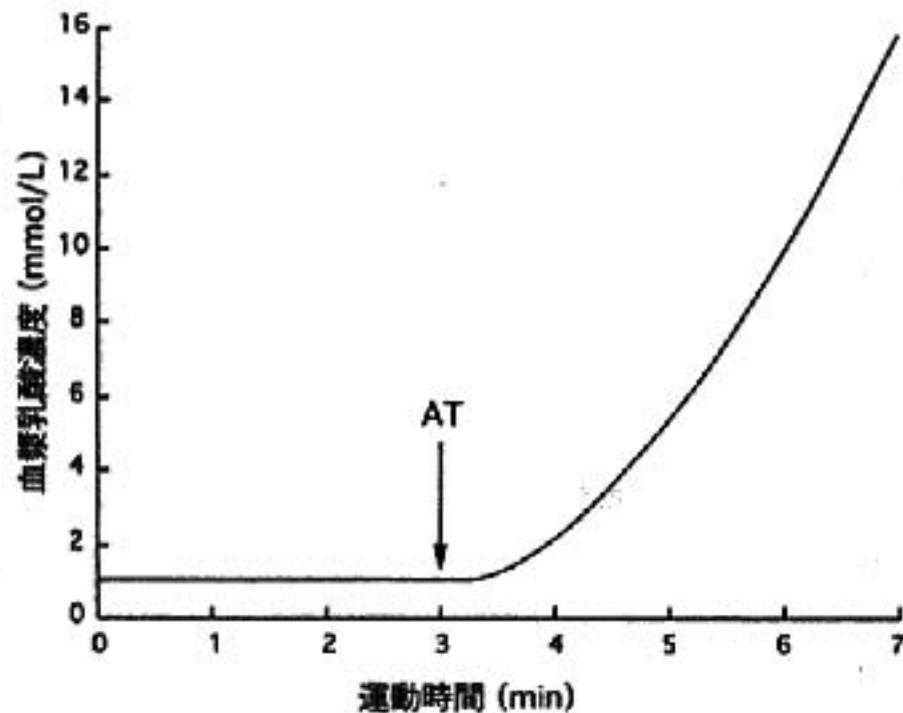


図1 シミュレーションの結果

5 考察と結語

今回のシミュレーション実験の方法論は、得られた結果が実態に即しているか否かによって仮説の妥当性を評価するものである。我々は今回得られた結果(図1)は充分実態に則していると考えている。むしろこれ以上単純化し得ない簡単なモデルでこの様な成績が得られたことが意外でさえあった。今回のモデルの主要素は基本概念で示した乳酸産生および除去動態である。したがって、結果より仮説—基本概念—の妥当性が支持されたと解釈される。

モデル化のための具体的仮定(表1)には厳密には正しくない事項、根拠に乏しい事項が含まれている。2)は内呼吸の基質(糖質、脂質の割合)が一定であること

に対応するがその保証はない。特にAT以降においては定量的資料がほとんどない。5)は運動強度依存性に最大30%程度まで減少する³⁾。6)は量的には問題がないが、時間的には緩衝の場(運動筋細胞質)から観察の場(乳酸イオン-動脈、炭酸ガス-口)までの移行に時間を要し、それらが等しい保証はない。7)が上肢だけでなく全身の循環で成り立つ根拠は乏しい。ただしこれらは何れも部分的な修飾要素であり、全体の大枠—乳酸産生および除去—を崩す性質のものではない。一つ一つを明確な根拠のもとにモデルに追加すれば更に精密なシミュレーションが実現されよう。

以上より、運動時血漿乳酸濃度変化の大枠は乳酸産生における Wasserman らの概念および血漿外への拡散現象による除去によって合理的に説明可能であると結論された。

5 文献

- 1) 山口一郎, 小松栄一, 宮澤光瑞: 運動負荷試験における乳酸測定—動静脈較差, 乳酸閾値, 最大値について—. 最新医学 1986; 41 (2): 402-404
- 2) Yeh MP, Gardner RM, Adams TD, et al: "Anaerobic threshold": problems of determination and validation. *J Appl Physiol* 1983; 55: 1178-1186
- 3) Yamaguchi I, Ohnuma O and Miyazawa K: Hemococentration in exercise testing: A method for correcting the effect on blood analysis from hematocrit measurement. *Jpn J Appl Physiol* 1991; 21: 335-341

二酸化炭素換気当量($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)の 変化のパターンと運動耐容能の関係についての検討

古谷雄司・石崎浩史・内山和俊・原田雅彦・
中村浩士・中村安真・松崎益徳*

1990年 Bullers ら¹⁾は、 $\dot{V}E$ と $\dot{V}CO_2$ 関係の slope を total ventilatory response とし、最大酸素摂取量と良好な相関のあることを示した。1992年 Davey ら²⁾は、二酸化炭素換気当量($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)の最小点がトレーニング後に低下し、トレーニングにより optimal ventilatory performance が改善すると報告した。1992年 Clark ら³⁾は、Bruce のプロトコルを用い、二酸化炭素換気当量の変化のパターンを運動初期に減少しプラトウに達する L 型、運動初期に減少し運動後半で上昇する U 型および運動開始後すぐに上昇する型の 3 種類に分け、この順に運動耐容能は低下すると報告した。

今回二酸化炭素換気当量の変化のパターンと運動耐容能の関係について検討した。

§ 方法

健常者 4 名、各種心疾患患者 77 名の計 81 名(男性 65 名、女性 16 名、平均年齢 56 歳)を対象に、安静 3 分、warm-up 4 分、10 watt ramp による呼気ガス分析を計 90 回行った。運動耐容能の指標として peak $\dot{V}O_2$ および AT を求めた。二酸化炭素換気当量の最低点、すなわち呼吸代償点の二酸化炭素換気当量を $RC-\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ とし、最大の換気効率を表す指標とした。また二酸化炭素換気当量の変化のパターンを表す指標として $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 (R-W)/(R-RC)$ を求め、 $\dot{V}E$ と $\dot{V}CO_2$ の回帰直線の傾きを slope とした。

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2 (R-W)/(R-RC)$ の求め方を図 1 に示す。 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 (R-W)/(R-RC)$ は安静時の二酸化炭素換気当量の平均を R、warm-up 4 分の最後の 15 秒の二酸化炭素換気当量の平均を W、呼吸代償点の二酸化炭素換気当量を RC とし、安静時から warm-up までの変化(R-W)を安静時から呼吸代償点までの変化

(R-RC)で除して求めた。この指標が 100%に近いほど二酸化炭素換気当量は warm-up 後、変化しないことを示す。Slope は、安静時から呼吸代償点までのデータを用い、縦軸に $\dot{V}E$ (l/分)を横軸に $\dot{V}CO_2$ (ml/分)をとり、回帰直線を求め、その傾きを slope とし、Buller ら¹⁾の total ventilatory response と同様の指標とした。

§ 結果

二酸化炭素換気当量の変化のパターンと peak $\dot{V}O_2$ 、AT の関係を図 2 に示す。Peak $\dot{V}O_2$ と二酸化炭素換気当量の変化のパターンには $r = -0.29$ の粗な相関を認め、warm-up 後も二酸化炭素換気当量が減少し続ける例の方が peak $\dot{V}O_2$ は高値を示したが、AT と二酸化炭素換気当量の変化のパターンには有意な相関はなかった。

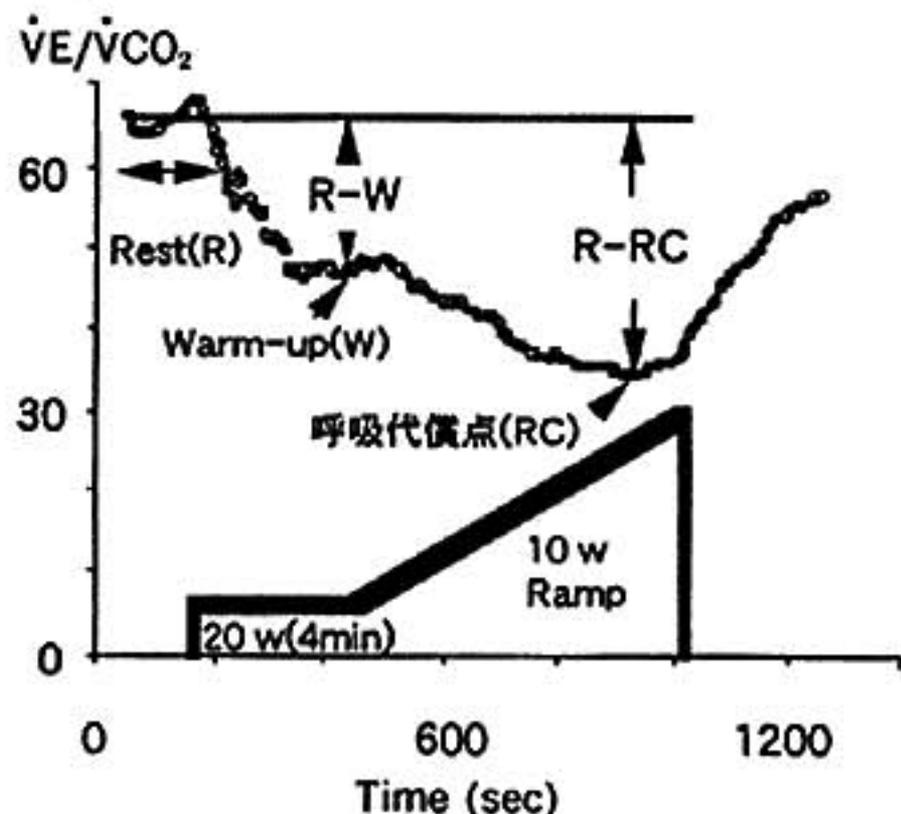


図 1 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 (R-W)/(R-RC)$ の求め方

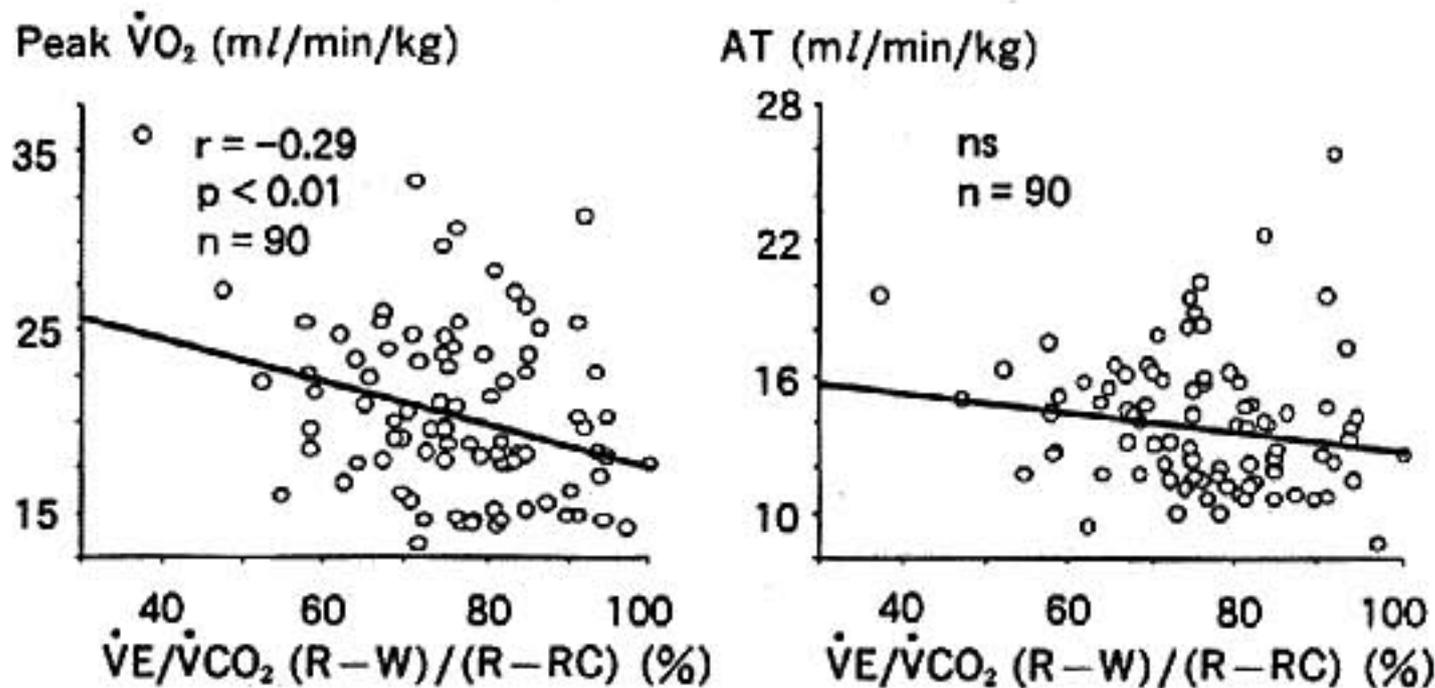


図 2 二酸化炭素換気当量の変化のパターンと運動耐容能の関係

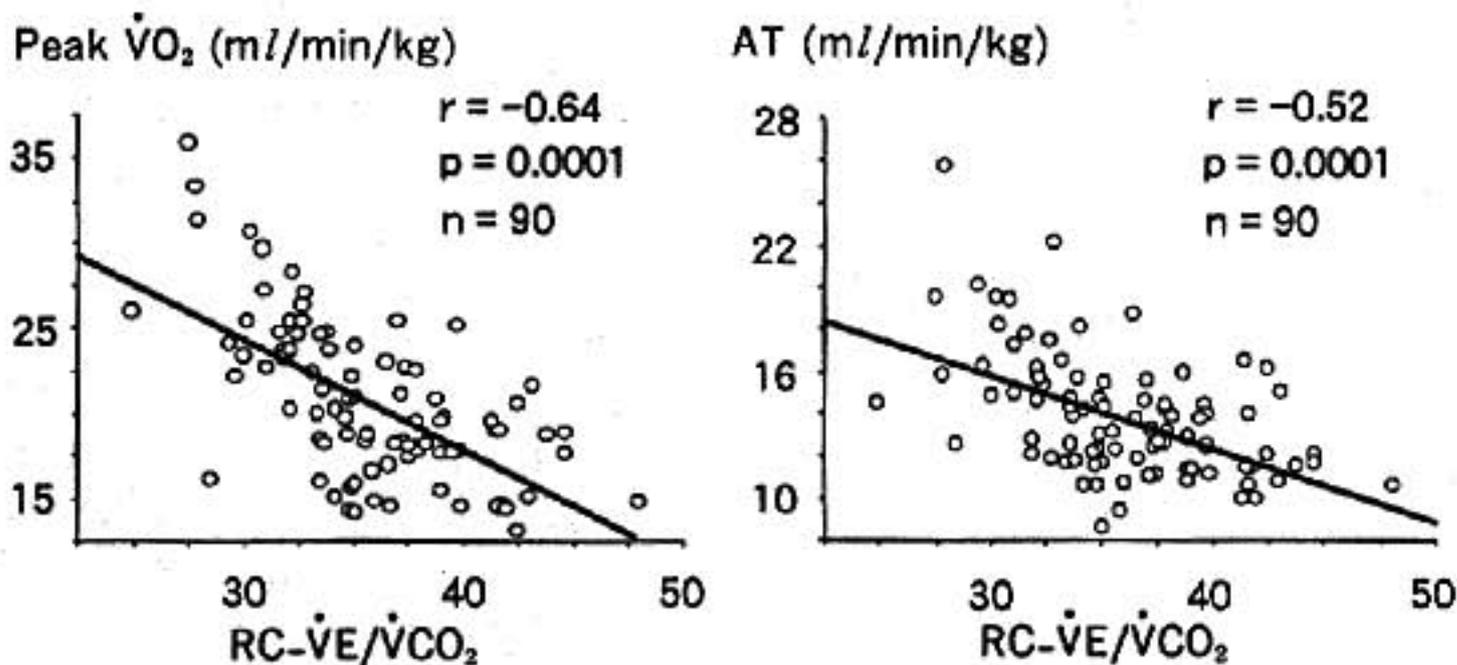


図 3 呼吸代償点の二酸化炭素換気当量と運動耐容能の関係

呼吸代償点の二酸化炭素換気当量($RC-\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)と運動耐容能の関係を図 3 に示す。Peak $\dot{V}O_2$ 、AT と $RC-\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ には各々 $r = -0.64$ 、 $r = -0.52$ の相関を認め、呼吸代償点の二酸化炭素換気当量が高い例ほど運動耐容能は低下しており、二酸化炭素換気当量の変化のパターンよりも最大の換気効率を示すと考えられる呼吸代償点の二酸化炭素換気当量の方が運動耐容能を良く反映すると考えられた。

§ まとめ

二酸化炭素換気当量の変化のパターンから運動耐容能を推定することは困難で、二酸化炭素換気当量の変化のパターンよりも呼吸代償点の二酸化炭素換気当量の方が運動耐容能を良く反映すると考えられた。

§ 文献

- 1) Buller NP, Poole-Wilson PA: Mechanism of the increased ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Br Heart J* 1990; 63: 281-283
- 2) Davey P, Meyer T, Coats A, et al: Ventilation in chronic heart failure: effects of physical training. *Br Heart J* 1992; 68: 473-477
- 3) Clark AL, Poole-Wilson PA and Coats AJS: Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1326-1332

心疾患例における運動能力および関連指標の経年変化

齋藤 巧* 外山昌弘* 山内孝義** 鯉坂隆一***
渡辺重行*** 坂本和彦*** 杉下靖郎*** 稲葉 武†

加齢に伴い、運動能力が低下することが知られている。Itohらは、加齢により最高酸素摂取量、嫌気性代謝閾値(以下 Peak $\dot{V}O_2$, AT, 単位ともに ml/kg/分)はともに低下し、日本人健常男性の場合、

$$\text{Peak } \dot{V}O_2 = 0.38 \times \text{年齢} + 52.1$$

$$\text{AT} = -0.22 \times \text{年齢} + 32.3$$

なる式に近似されると報告している¹⁾。本研究の目的は、虚血性心疾患を中心とした心疾患患者の運動能力およびその関連指標の経年変化につき検討することにある。

§ 対象と方法

対象は男性心疾患患者 24 例(初回検査時 57 ± 8 歳)であり、全例症状が安定し、経過中、血行再建術や運動療法を受けていない。内訳は陳旧性心筋梗塞 7 例、冠動脈形成術またはバイパス術後の労作性狭心症 6 例、服薬にて発作が抑制されている冠攣縮性狭心症 7 例、その他 4 例で、全例運動負荷試験で虚血性変化を認めなかった。運動負荷には座位自転車エルゴメーターを用い、4 分間の warming up 後毎分 10 W 漸増の ramp 負荷、または 20 W から毎分 10 W 漸増の多段階負荷のいずれかの症候限界性運動負荷試験を施行し、呼気分析により分時換気量($\dot{V}E$)、酸素摂取量($\dot{V}O_2$)、二酸化炭素排泄量($\dot{V}CO_2$)を測定し、これらより Peak $\dot{V}O_2$, AT, および $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ を同定ないし算出し、運動能力指標ならびに関連指標とした。また同時期に

断層心エコー図を施行し、左室拡張終期径(以下 LVDd)、左室内径短縮率(以下 % FS)を求め、心機能の指標とした。

さらに平均 4.3 ± 0.7 年後に運動負荷試験および断層心エコー図を再度実施し、それぞれの経年変化について比較検討した。

§ 結果

運動能力指標では、AT は 15.7 ± 2.4 から 13.2 ± 2.7 へ、Peak $\dot{V}O_2$ は 20.9 ± 2.4 から 17.6 ± 2.9 へともに有意に低下した。一方、 $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ は 26.0 ± 4.0 から 25.9 ± 4.0 と変化を認めなかった(図 1)。また AT, Peak $\dot{V}O_2$ の低下を、Itoh らによる日本人健常男性の加齢による低下の予測値と比較すると、低下率の平均で、AT で $6.1 \pm 0.3\%$ 低下の予測に対し $14.7 \pm 3.9\%$ 、Peak $\dot{V}O_2$ は $7.8 \pm 0.3\%$ の低下の予測に対し $15.2 \pm 2.6\%$ と低下率は有意に大であった。

心機能指標では、LVDd は 49 ± 5 mm から 48 ± 7 mm、% FS も $33 \pm 9\%$ から $33 \pm 8\%$ と、両者ともに全体としては一定の傾向は示めさず、有意な変化は認めなかった(図 2)。運動能力指標の経年変化を % FS 低下例と非低下例とに分けて比較した。AT は % FS 低下例で予測値 14.2 ± 2.6 に対し実測値 12.3 ± 2.5 、非低下例で予測値 15.6 ± 1.8 に対し実測値 13.1 ± 2.4 とともに実測値が予測値より有意に低値を示し、Peak $\dot{V}O_2$ は % FS 低下例で、予測値 18.7 ± 2.6 に対し実測値 17.2 ± 3.1 、非低下例で予測値 19.6 ± 2.3 に対し実測値 17.6 ± 2.6 とともに有意差はなかったものの実測値がより低値を示す傾向を認めた(図 3)。

すなわち、心機能の経年的な低下の有無に関わらず、AT, Peak $\dot{V}O_2$ は加齢による予測値よりも低値を示した。

*筑波記念病院内科

(〒300-26 つくば市大字要 1187)

**日立製作所水戸総合病院内科

(〒321 ひたちなか市石川町 20-1)

***筑波大学臨床学系内科

† 同 附属病院臨床検査部

(〒305 つくば市天王台 1-1-1)

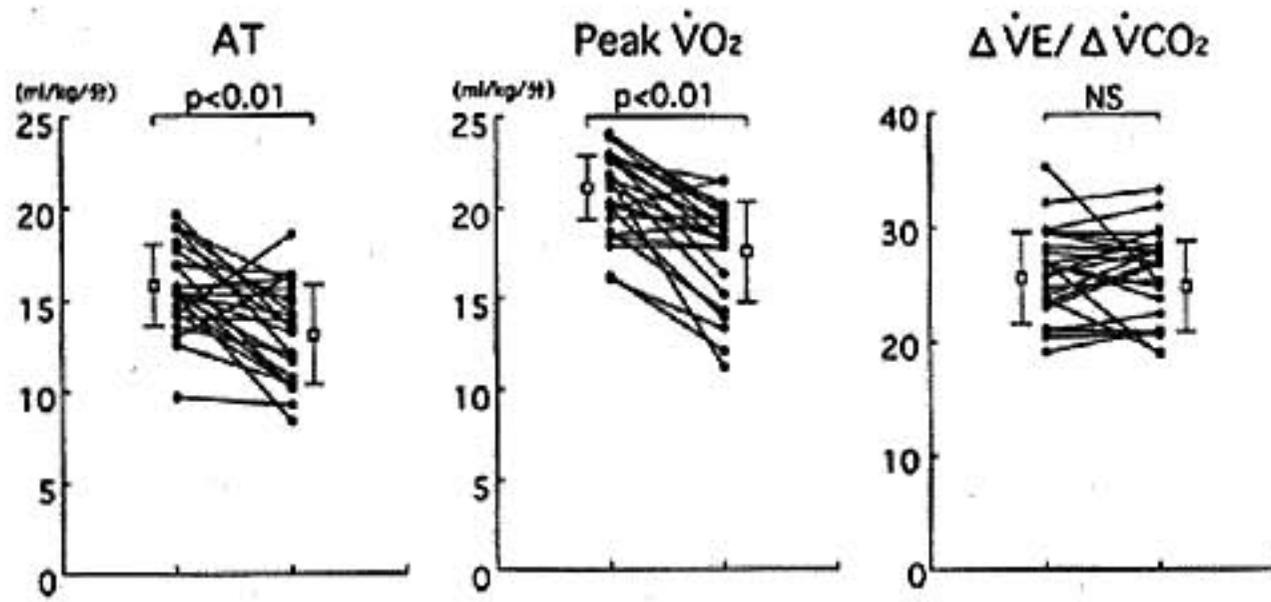


図 1 各運動耐性指標の経年変化

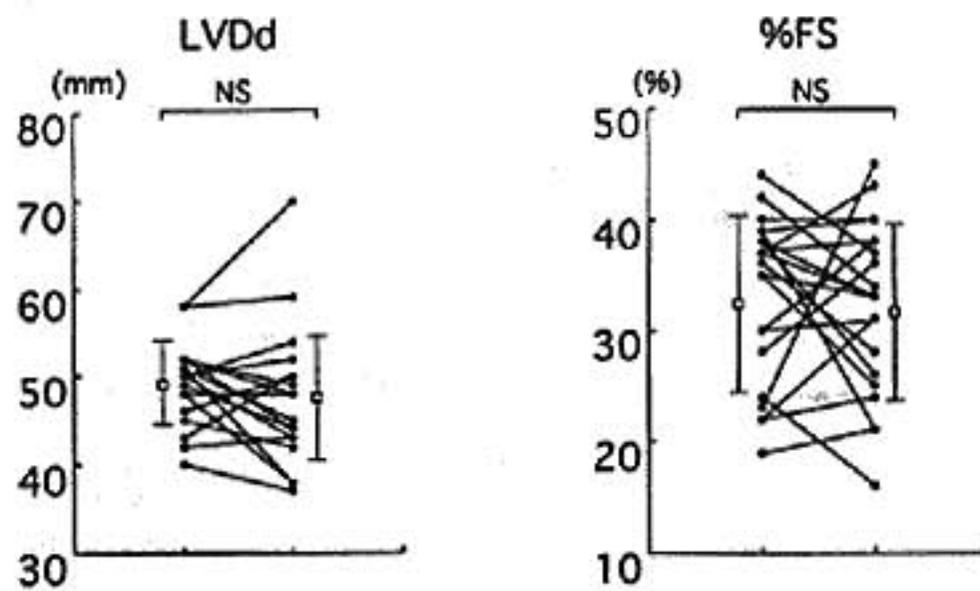


図 2 心機能指標の経年変化

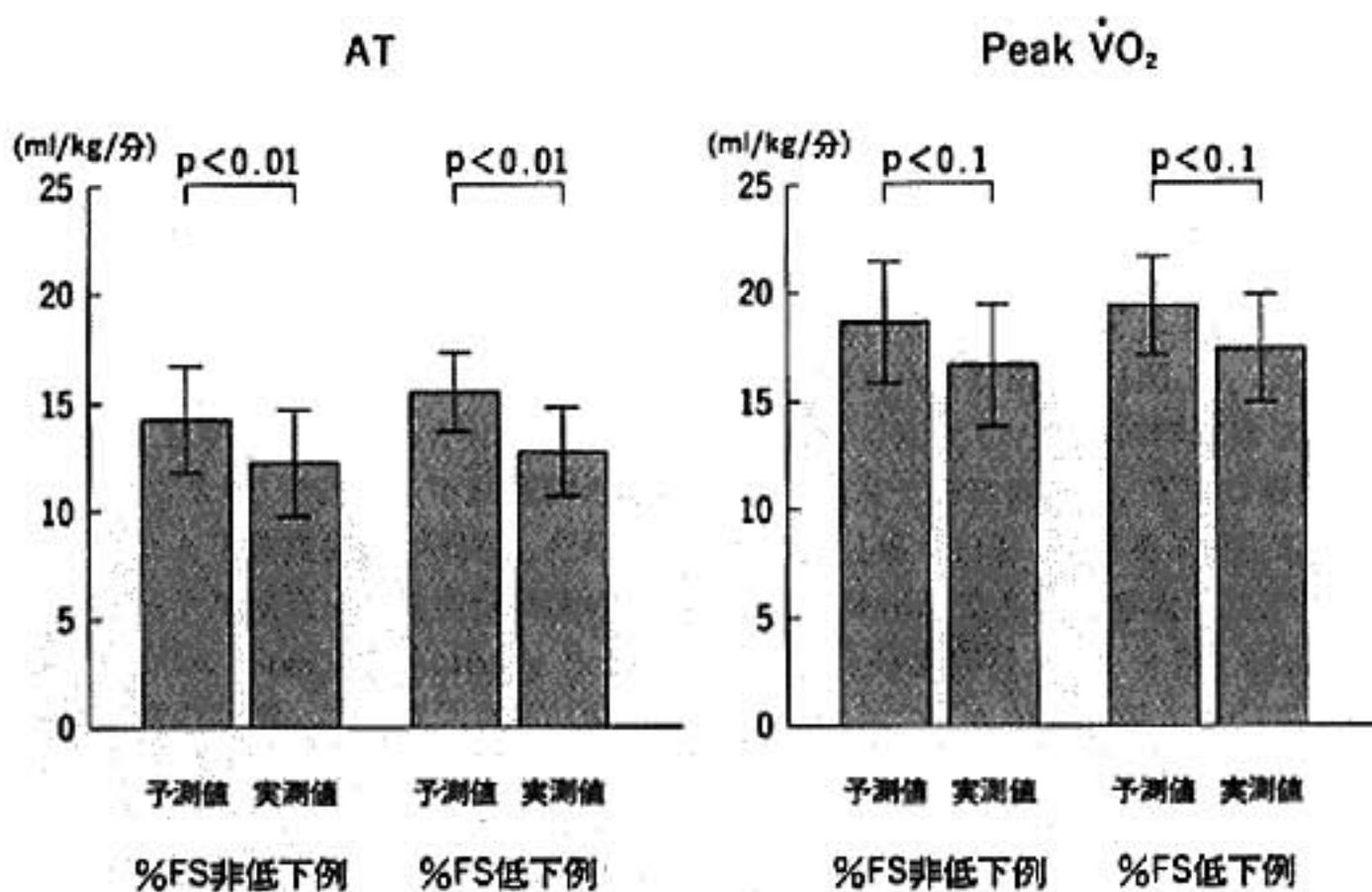


図 3 AT, Peak $\dot{V}O_2$ の加齢による低下予測値との比較

予測値: Itoh らの日本人健常男性の加齢に基づく低下予測値¹⁾, $AT = -0.22 \times \text{年齢} + 32.3$, $Peak \dot{V}O_2 = -0.38 \times \text{年齢} + 52.1$

§ 考按

加齢に伴う運動能力の変化に関してはこれまでもいくつかの報告がある。Posnerらは平均39歳と68歳の2群について検討し、Peak $\dot{V}O_2$ 、ATともに加齢によって低下するが、Peak $\dot{V}O_2$ の低下が相対的に大で、その機序は骨格筋の中で Type II fiberの減少の方が Type I fiberの減少よりも相対的に大であるためであるとした²⁾。またJanickiらは、平均9.3カ月の短期間の経過では、軽症慢性心不全患者における運動耐性指標の変化は小さいと報告している³⁾。本研究では、Peak $\dot{V}O_2$ 、ATは経年的に有意に低下し、その低下の程度は、日本人健常男性の加齢による低下よりも大であると考えられた。その機序は、心機能の低下のみでは説明しきれず、患者の仕事や運動習慣の制限などによる physical deconditioning の関与が示唆された。

また $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ に関しては、Poulinらは55歳から86歳までの健常人での検討で、 $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ は加齢とともに増大し、それは加齢による死腔換気の増大に伴うものであると報告したが⁴⁾、本研究は経過観察期間が平均4.3年間と短かったためか変化を認めず、他の運動能力指標と差異を認めた。

§ 結語

男性心疾患患者の運動能力および関連指標の経年変化について検討した。その結果、1) Peak $\dot{V}O_2$ 、ATは

有意に低下し、その低下は日本人健常男性の加齢により予測される低下よりも大であった。2) $\Delta\dot{V}E/\Delta\dot{V}CO_2$ は経年変化を認めなかった。3) 運動耐性低下の機序として、心機能低下とともに physical deconditioning の影響が考えられた。

§ 文献

- 1) Itoh H, Koike A, Taniguchi K, et al: Severity and pathophysiology of heart failure on the basis of anaerobic threshold(AT) and related parameters. *Jpn Circ J* 1989; 53: 146-154
- 2) Posner JD, Gorman KM, Klein HS, et al: Ventilatory threshold: measurement and variation with age. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1519-1525
- 3) Janicki JS, Gupta S, Ferris ST, et al: Long-term reproducibility of respiratory gas exchange measurements during exercise in patients with stable cardiac failure. *Chest* 1990; 97: 12-17
- 4) Poulin MJ, Cunningham DA, Paterson DH, et al: Ventilatory response to exercise in men and women 55 to 86 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 408-415

PTMC による運動中止理由の変化と換気様式

石瀬久也* 麻野井英次* 宮城匡子* 石坂真二* 和田 攻* 井上 博*

経皮的僧帽弁交連裂開術(PTMC)直後より患者の自覚症状が速やかに改善することが知られているが¹⁾, その機序は必ずしも明確ではない。最近 Tanabe らは PTMC により運動時代償性過換気の改善が運動耐容能の改善よりも早期に出現することと, それが生理学的死腔の減少によるものであることを報告した²⁾。一方 Sullivan らは慢性心不全患者の炭酸ガス換気当量($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$)が運動中止理由が呼吸困難であった群と, 下肢疲労であった群とで差がなかったことを報告しており³⁾, 代償性過換気の改善が直接, 呼吸困難感の改善に結びつくかについてはまだ結論が出ていないのが現状である。

そこで今回, PTMC 直後に自覚症状が同程度改善しても, 運動中止理由が呼吸困難のままであった患者と呼吸困難から下肢疲労に変化した患者が存在する点に注目し, PTMC 後の運動中止理由の変化が運動時換気様式とどの様に関連するかについて検討した。

§ 対象および方法

対象は当科で施行された PTMC 成功例 39 例中, 術前と術後 2 週の運動中止理由が息切れのみであった症例(DD 群: 6 例)と, 息切れから明らかに下肢疲労に変化した症例(DF 群: 7 例)である。下肢疲労のままであった症例や息切れと下肢疲労とが混在した症例は除外した。心臓カテーテル検査による血行動態の評価は術前と術後 4 週に行い, Specific Activity Scale (SAS) による身体活動能の評価, 心肺運動負荷試験, 安静時呼吸機能検査は術前と術後 2 週に行った。SAS は問診により症状が出現する最小運動量を Mets で定量化したもので, 日常身体活動レベルでの自覚症状の鋭敏な評価法である。座位エルゴメーターを用いた心

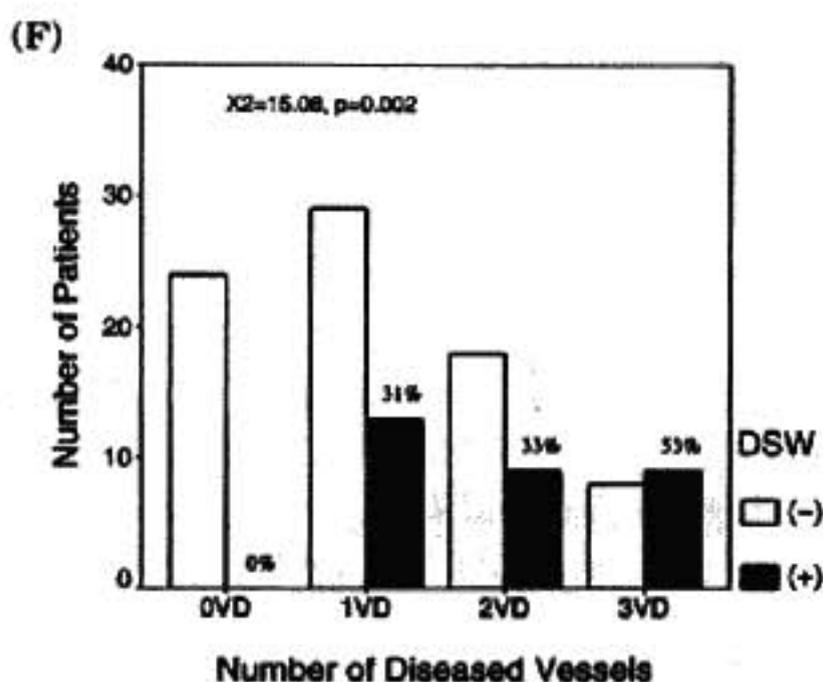
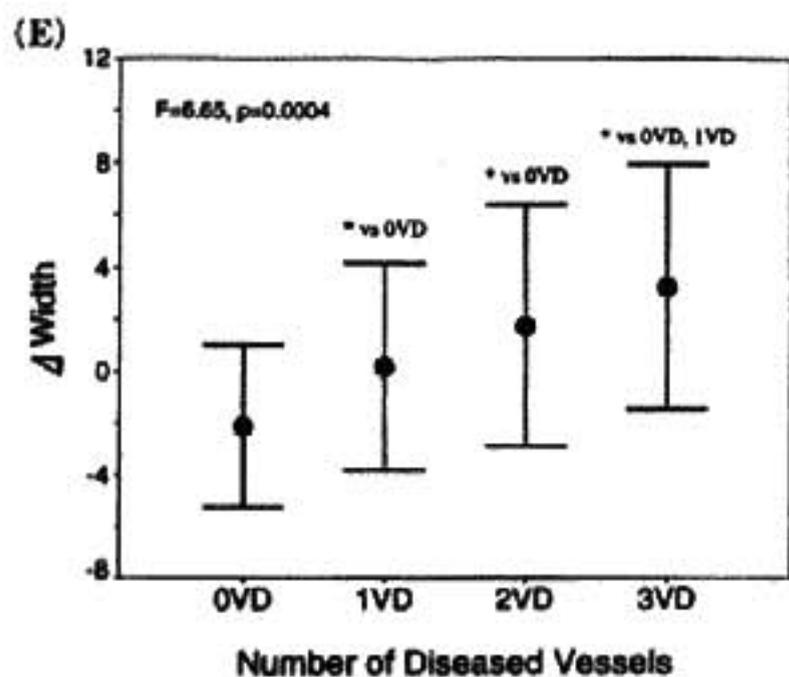
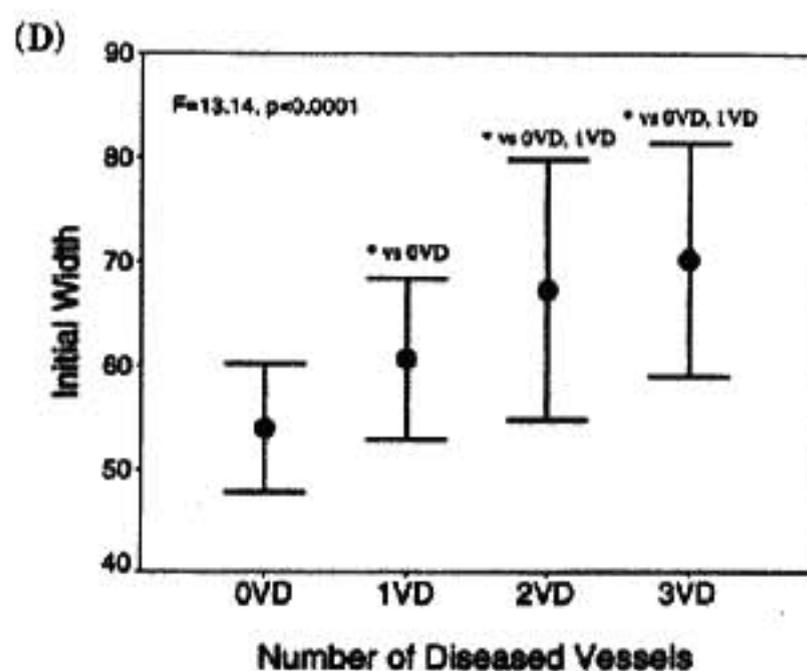
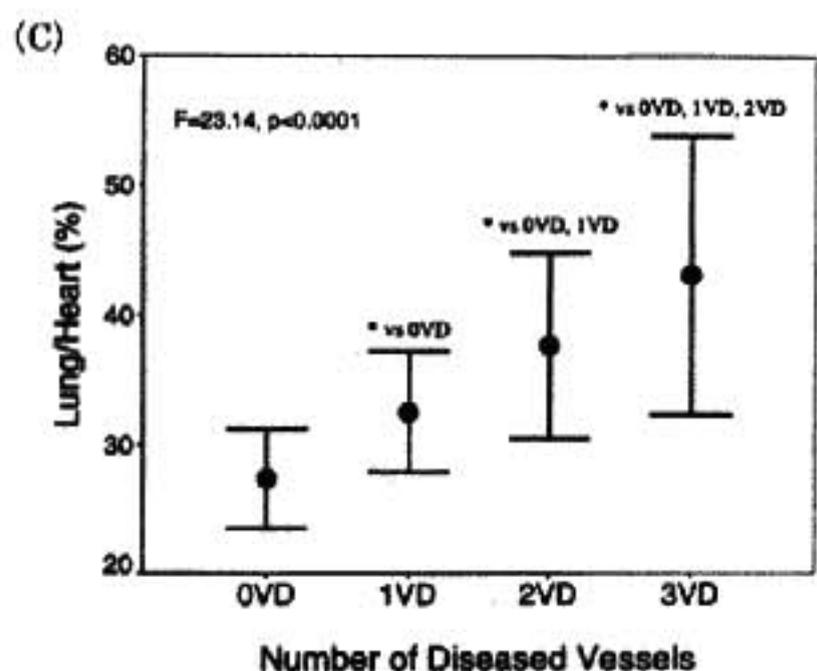
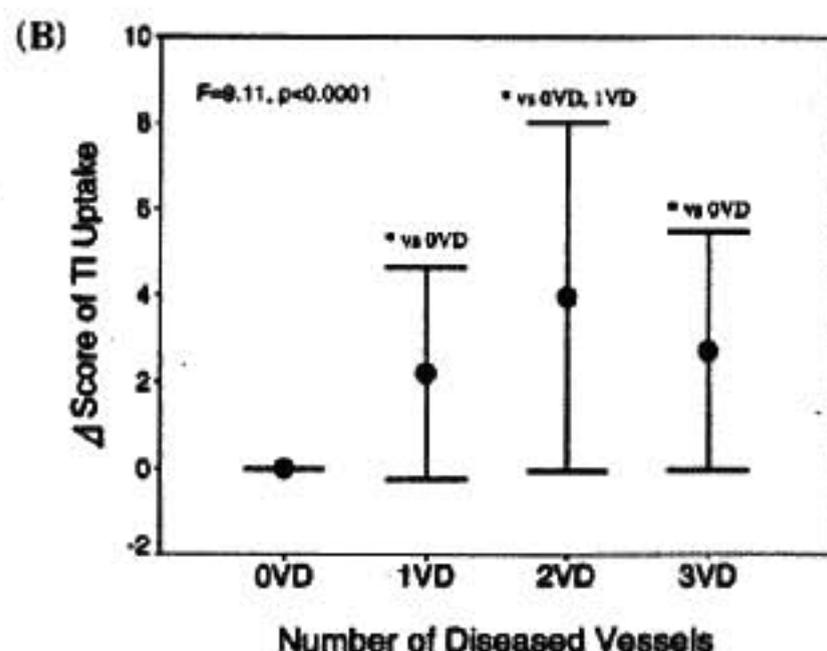
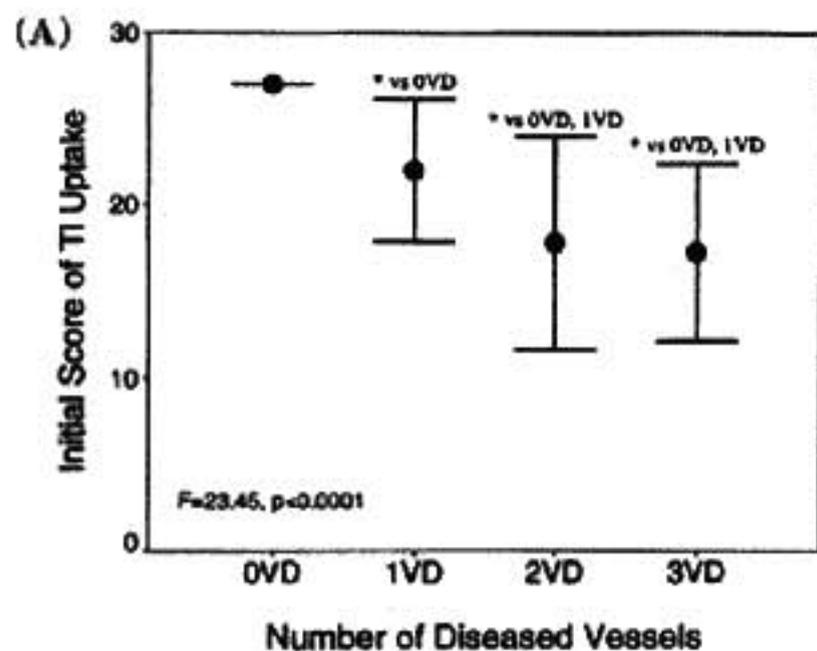
肺運動負荷試験では, anaerobic threshold(AT), 最大酸素摂取量(Peak $\dot{V}O_2$), 呼吸数(RR), 一回換気量(TV)を求め, さらに運動時換気応答を評価する目的で, 分時換気量($\dot{V}E$)と炭酸ガス排泄量($\dot{V}CO_2$)関係の回帰直線の傾き: $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope を算出した。我々が健常者 116 名で検討した slope の正常値は 24.7 ± 3.7 であり, 32 を換気応答の正常上限とした⁴⁾。

§ 結果

術前の房室間圧較差(DD 群: $13 \pm 4 \rightarrow 6 \pm 3$ mmHg, DF 群: $10 \pm 5 \rightarrow 5 \pm 2$ mmHg), 弁口面積(DD 群: $1.0 \pm 0.2 \rightarrow 1.8 \pm 0.4$ cm², DF 群: $0.9 \pm 0.4 \rightarrow 1.7 \pm 0.7$ cm²)には両群で差がなく術後同程度改善した。SAS は DD 群: $4.3 \pm 1.4 \rightarrow 6.3 \pm 0.9$ Mets, DF 群: $5.3 \pm 1.5 \rightarrow 7.3 \pm 0.4$ Mets と術前は両群間で差がなく術後同程度改善した。運動耐容能(AT, Peak $\dot{V}O_2$), 安静時呼吸機能(% FVC, 1 秒率)は術前両群間に差はなく, 術後 2 週では有意な変化を示さなかった。 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は DF 群では $36 \pm 9 \rightarrow 31 \pm 6$ と術後有意に改善したが, DD 群では $33 \pm 14 \rightarrow 30 \pm 7$ と有意な改善は認められなかった(図 1)。運動時換気様式は図 2 のごとく変化した。DF 群では RR(X 軸)-TV(Y 軸)関係は左上方に偏位し, TV は最大負荷($1117 \pm 157 \rightarrow 1257 \pm 145$ ml)およびその 50% 負荷量($787 \pm 84 \rightarrow 884 \pm 74$ ml)でともに増大した。一方 DD 群の TV は 50% 負荷量($671 \pm 197 \rightarrow 764 \pm 194$ ml)で増加する傾向を示したにとどまり最大負荷では術前と差がなかった。

§ 考按

PTCM 後の運動中止時の息切れの消失は, 最大負荷時の TV の増加ならびに $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope の改善と密接に関連していた。以前に Sullivan らは運動中の

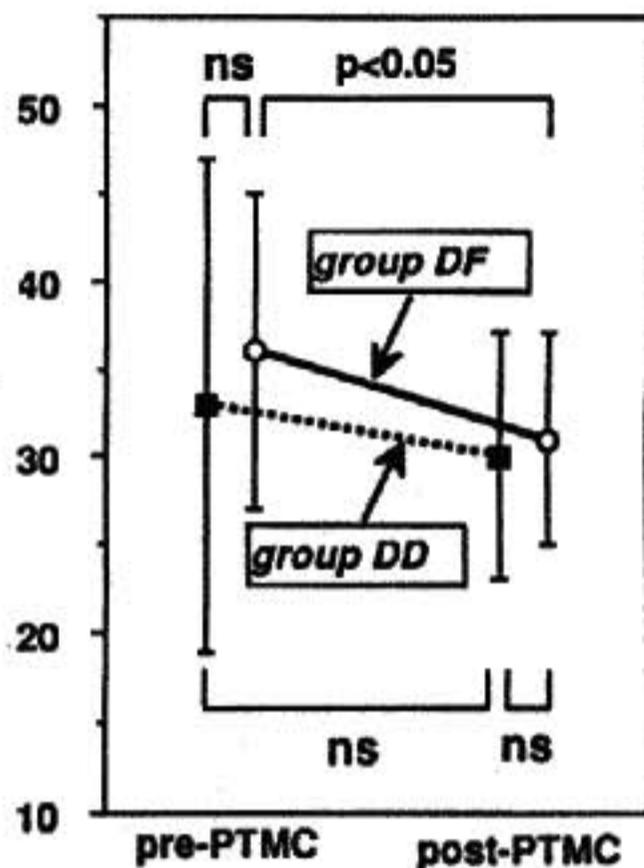


子を stepwise discriminant analysis により求めると、多枝病変 44 例と 0 枝/1 枝病変 66 例の判別、並びに、多枝病変 44 例と 1 枝病変 42 例の判別のいずれの場合にも、Lung/Heart と Initial Score が有意な判別指標であった(いずれも $p<0.0001$)。

§ 考察と結語

今回、検討した計 9 個の指標は、いずれも冠動脈病

変枝数により有意に異なり、全て多枝疾患の判別に有用である可能性が示された。しかし、stepwise discriminant analysis によれば、Lung/Heart と Initial Score のみが有意な判別指標であり、局所左室心筋の ^{201}Tl 取り込みの評価に加えるべき指標としては Lung/Heart で十分であると考えられる。すなわち、 ^{201}Tl 左室像の一過性拡大や ^{201}Tl 洗い出し率の全体的低下という指標から得られる重症度の情報は、



◀ 図 1 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope の変化

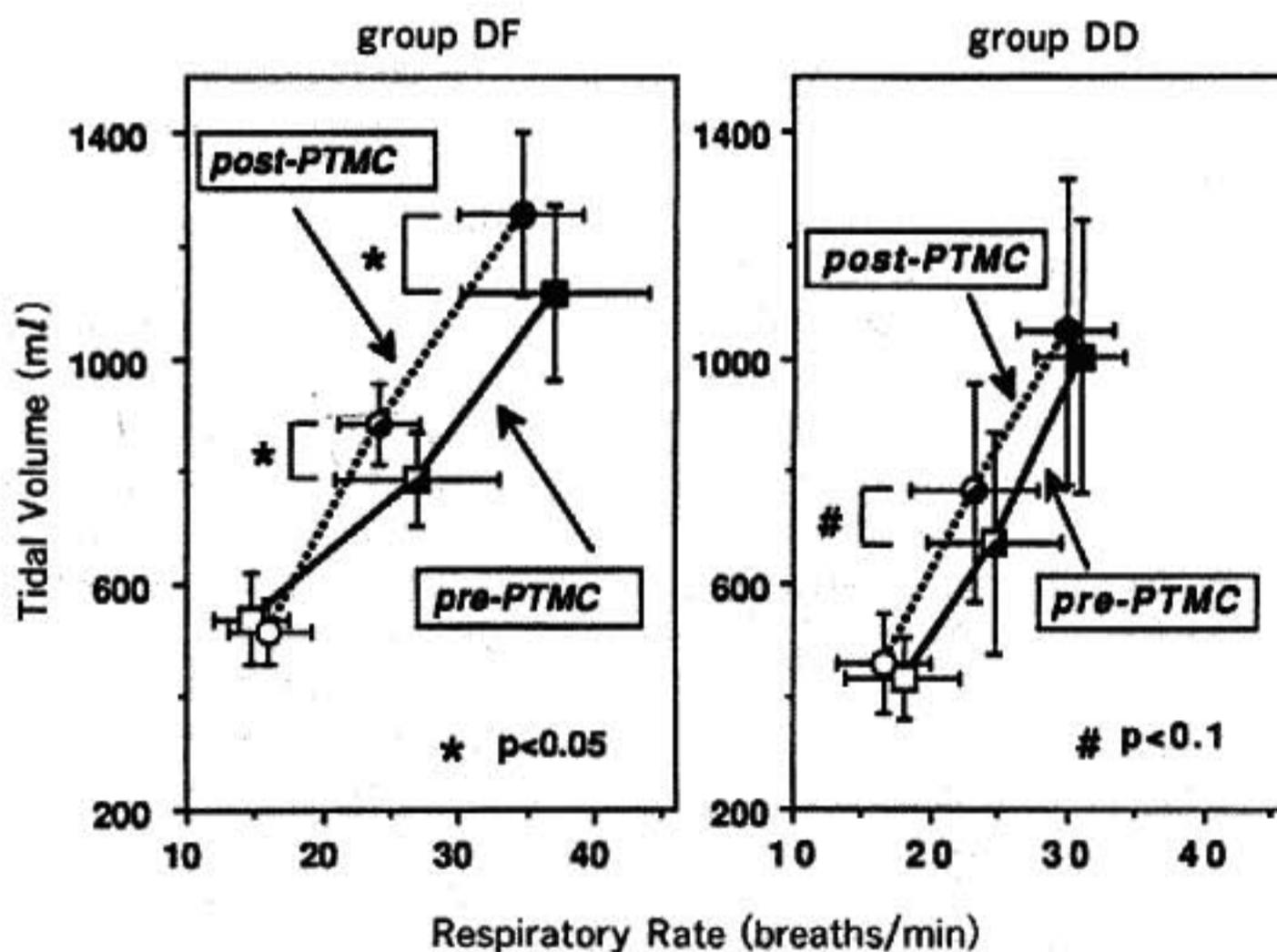


図 2 運動時換気様式の変化

□○：安静時，◐◑：最大の50%負荷時，■●：最大負荷時

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ と種々の血行動態の対比から、低心拍出状態が換気血流不均衡をもたらす生理学的死腔率を増大させる可能性を指摘した²⁾。しかし、彼らが示した運動時の心拍出量と $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ との逆相関はばらつきが多いことから、心拍出量以外の要素も考慮する必要がある。我々は先に肺血流シンチグラムと運動時換気様式との対比から、心不全患者の中でも代償性過換気を示

すものは速く浅い換気様式を呈し、これが肺血管床および間質の器質的変化に起因する換気血流不均衡と肺のコンプライアンスの低下に関連する可能性を報告した⁴⁾。今回の検討で運動中止理由が呼吸困難から下肢疲労に変化したDF群でPTMC後、運動時代償性過換気が改善し、より深い換気様式に変化していたことは、同群においてPTMC後の肺静脈圧の低下が運動

時の換気血流不均衡と肺のコンプライアンスの改善をもたらしたと考えられる。また今回は示さなかったが、術後早期に息切れが消失しなかった症例においても、3カ月後には全例で同様の運動時の代償性過換気と換気様式の改善を伴って息切れが消失した。この様な症例においては急激な血行動態の改善が直ちに換気血流不均衡や肺のコンプライアンスの改善に結び付かなかったものと考えられ、その原因として術前の肺血管床および間質の器質的変化がより強く、その改善に時間を要した可能性が示唆される。

§ 文献

- 1) McKay CR, Kawanishi DT, Kotleski A, et al: Improvement in exercise capacity and exercise hemodynamics 3 month after double-balloon, catheter balloon valvuloplasty treatment of patients with symptomatic mitral stenosis. *Circulation* 1988; 77: 1013-1021
- 2) Tanabe Y, Suzuki M, Takahashi M, et al: Acute effect of percutaneous transvenous mitral commissurotomy on ventilatory and hemodynamic responses to exercise. Pathophysiological basis for early symptomatic improvement. *Circulation* 1993; 88: 1770-1778
- 3) Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR, et al: Increased exercise ventilation in patients with heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 552-559
- 4) Wada O, Asanoi H, Miyagi K, et al: Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 125: 790-798

心不全患者におけるステップ負荷時血行動態の評価

中山泰徳* 高木 洋* 岡野嘉明* 中西宣文* 下村克朗*

心不全患者では、最大負荷に対する酸素摂取量 (Peak VO_2) が低いばかりでなく、定量負荷に対する VO_2 の初期応答が低値を示し、定常状態に達するまでに時間遅れが大きいことが報告されている¹⁾²⁾。このような運動時 VO_2 の過渡応答異常は、血行動態異常に起因すると考えられるが、十分な検討はなされていない。本検討では、慢性心不全に対し、Step 負荷時の VO_2 と血行動態の過渡応答の評価を行い、その有用性を検討した。

§ 対象および方法

慢性の心不全患者 23 例 (D 群男 19 例女 4 例、平均年齢 54 ± 13 歳、NYHA II 15 例、III 8 例) と運動習慣がなく平均年齢に差のない健常者 12 例 (C 群男 7 例、女 5 例、平均年齢 52 ± 16 歳) に対し、坐位自転車エルゴメーター 50 W の定量負荷 (6 分間) を施行した。D 群の基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞 14 名、拡張型心筋症 8 名、その他 1 名で、平均の左室駆出率 (EF) は $38 \pm 11\%$ 、Peak VO_2 は $18.7 \pm 2.4 \text{ ml/min/kg}$ であった。1 呼吸毎の VO_2 の測定は Minato 社製の AE 280 を用い、心拍数 (HR) はフクダ電子 ML 5000 を体動脈圧 (BP) は水銀血圧計を用い測定した。心拍出量 (CO) は SOBRA 社の CIC-1000 を用い胸部に 0.5 mA、50 kHz の交流電流を流しその電流路の内側で電圧変化からえられるインピーダンスより 30 秒毎に求めた。以上より平均体動脈圧 (mBP)、1 回拍出量 (SV)、体血管抵抗 (SVR) を算出し、非線形最小 2 乗法を用い VO_2 、CO、SVR の時定数 (TC) を求めた。

§ 結果

61 歳男性の健常例および 61 歳陳旧性心筋梗塞患者

の代表例において VO_2 は心不全例で定常に達するのがわずかに遅れた (図 1)。HR、mBP については著明な差は認められないが、CO は心不全例では運動早期からの増加量が小さく運動終了前まで上昇が継続した。C 群および D 群で比較すると、HR はどの時点においても有意な差はなかったが、D 群において運動の持続に伴い緩徐に上昇していく傾向が見られた。mBP は安静時のみ D 群で低値を示した。運動開始直後にこの差は消失したが D 群で低い傾向は持続した。D 群では VO_2 の初期応答が小さく、定常に達するまでに時間遅れがあることが予想されたが、各時点で比較すると個体差が大きいためわずかな差が見られたのみであった (図 2)。SV は C 群では運動早期に上昇が認められ 2 分で定常に達したのに対し、D 群では初期増加量が小さく、緩徐な増加が持続した。CO は有意に初期増加量が D 群で低く、その後は徐々に小さくなり運動後期には両群ともほぼ同程度まで増加した (図 2)。SVR は D 群の低下は遅れており、約 4 分間において C 群と同等まで低下した (図 2)。 VO_2 の時定数は D 群で $61 \pm 17 \text{ sec}$ 、C 群で $40 \pm 10 \text{ sec}$ ($p < 0.01$) と D 群で +53% 延長していた。一方、CO の時定数は C 群に比し D 群で +197% ($110 \pm 42 \text{ sec}$ VS. $37 \pm 14 \text{ sec}$, $p < 0.01$)、SVR も同様に D 群で +160% ($65 \pm 14 \text{ sec}$ VS. $25 \pm 11 \text{ sec}$, $p < 0.01$) 延長し、それらの差は VO_2 の差に比し著明に大きかった (図 3)。

§ 考察

心不全患者の運動耐応能の評価に多段階漸増負荷施行時の peak VO_2 が、広く用いられているが、この peak VO_2 は客観性に欠けるという欠点があり、また必ずしも機能を反映しない³⁾⁴⁾。重症心不全および呼吸不全患者等に最大負荷を施行することは、少なからず病態悪化の可能性があり、軽度の負荷による評価が望ま

*国立循環器病センター

(〒565 吹田市藤白台 5-7-1)

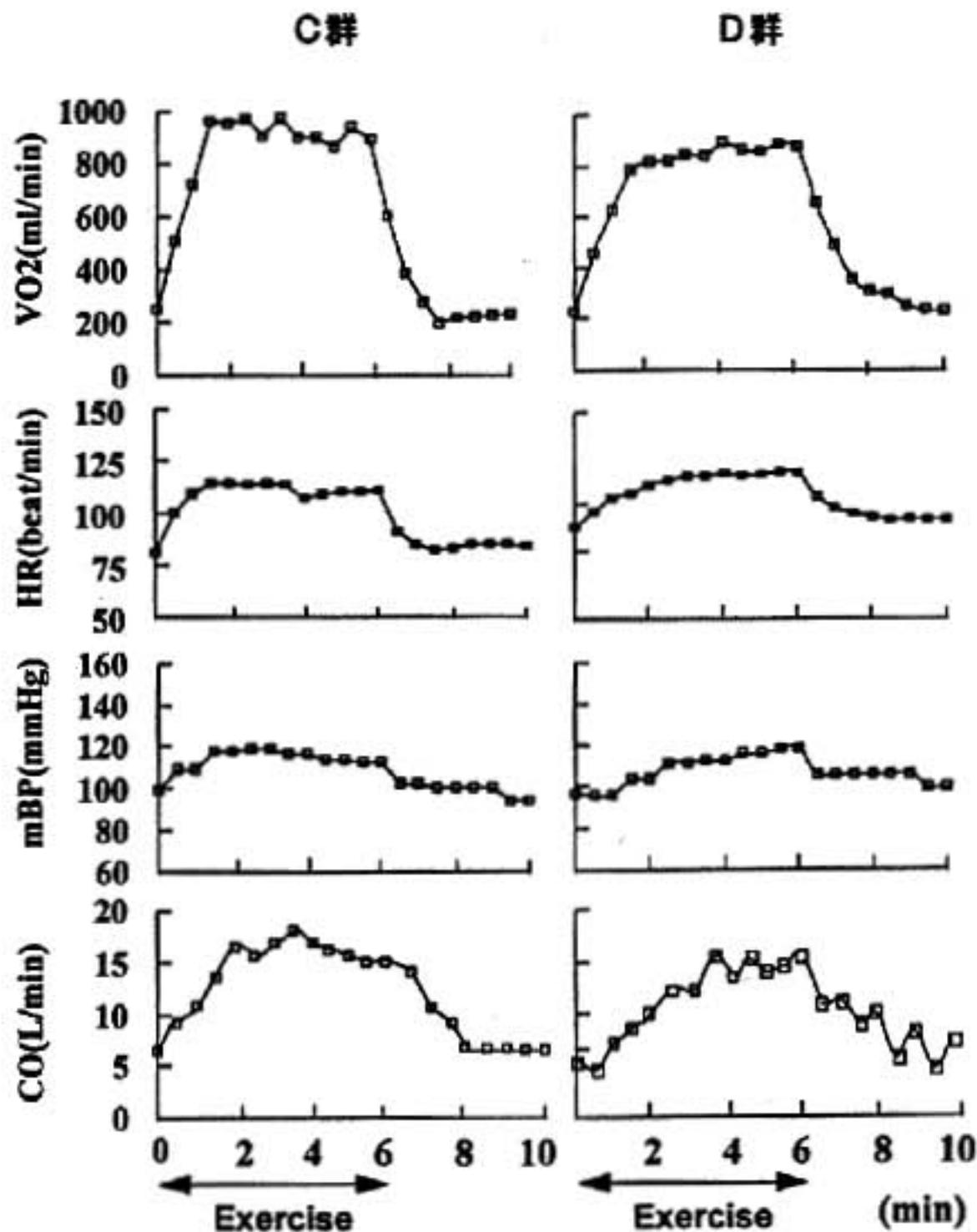


図1 正常群と心不全群の代表例

れる。このため今回の検討では、軽度の Step 負荷を施行し VO_2 および血行動態の指標を測定し検討した。

心不全患者において健常群に比し VO_2 の運動早期の応答が遅延することが報告されている⁹⁾。今回の検討では、個体差が大きいためか、 VO_2 の絶対値の差は比較的小さかった。時定数には約 1.5 倍の差がみられ他の報告と一致したが overlap も大きかった。一方心不全患者では健常群に比して、運動開始後の時定数が約 3 倍と著明な CO の応答の遅れが存在し、また SVR の時定数の低下に著明な遅延が見られ、これらは VO_2 の応答異常よりも大きかった。心不全患者では運動早期の VO_2 の上昇の遅れは、運動早期に O_2 extraction をより増大させることで代償されていると考えられた。また心不全患者の運動時の SVR の低下の著明な遅延は、末梢血管の拡張反応性が障害されている可能性を示唆した。

心不全患者の軽度の Step 負荷時の心拍出量および末梢血管抵抗の動態異常は VO_2 に比して著明であっ

たことから、両者を併用することにより、より精度の高い評価が可能となると考えられた。

§ 文献

- 1) Wasserman K: New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation* 1988; 78: 1060-1071
- 2) Koike A, Hirose M, Adachi H, et al: Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise rather than peak exercise in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90(5): 2324-2332
- 3) Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, et al: Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1985; 51: 52-60
- 4) Francis GS, Goldsmith SR and Cohn JN: Relationship of exercise capacity to resting left

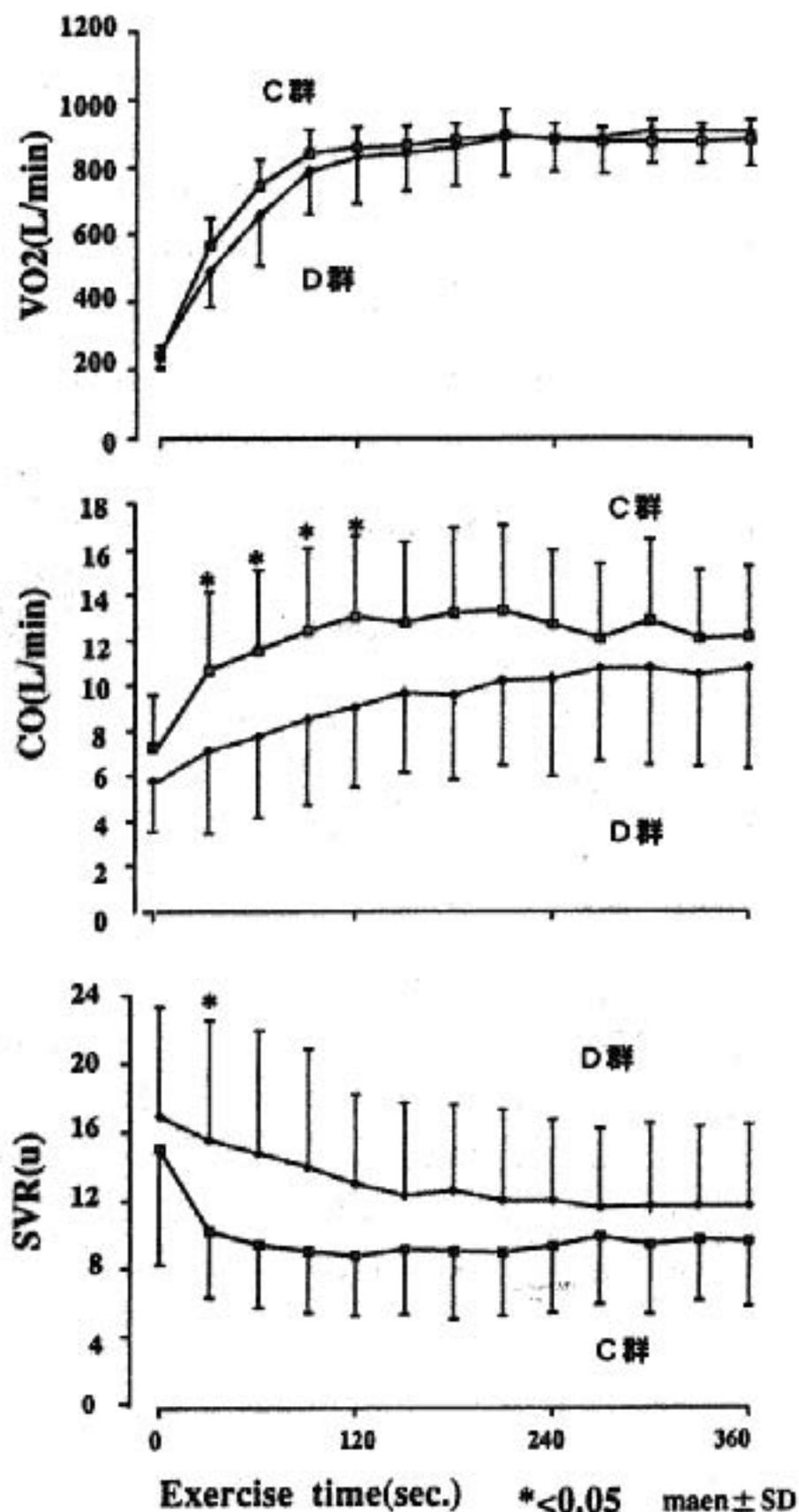


図 2 定量負荷における血行動態の変化

ventricular performance and basal plasma norepinephrine levels in patients with congestive

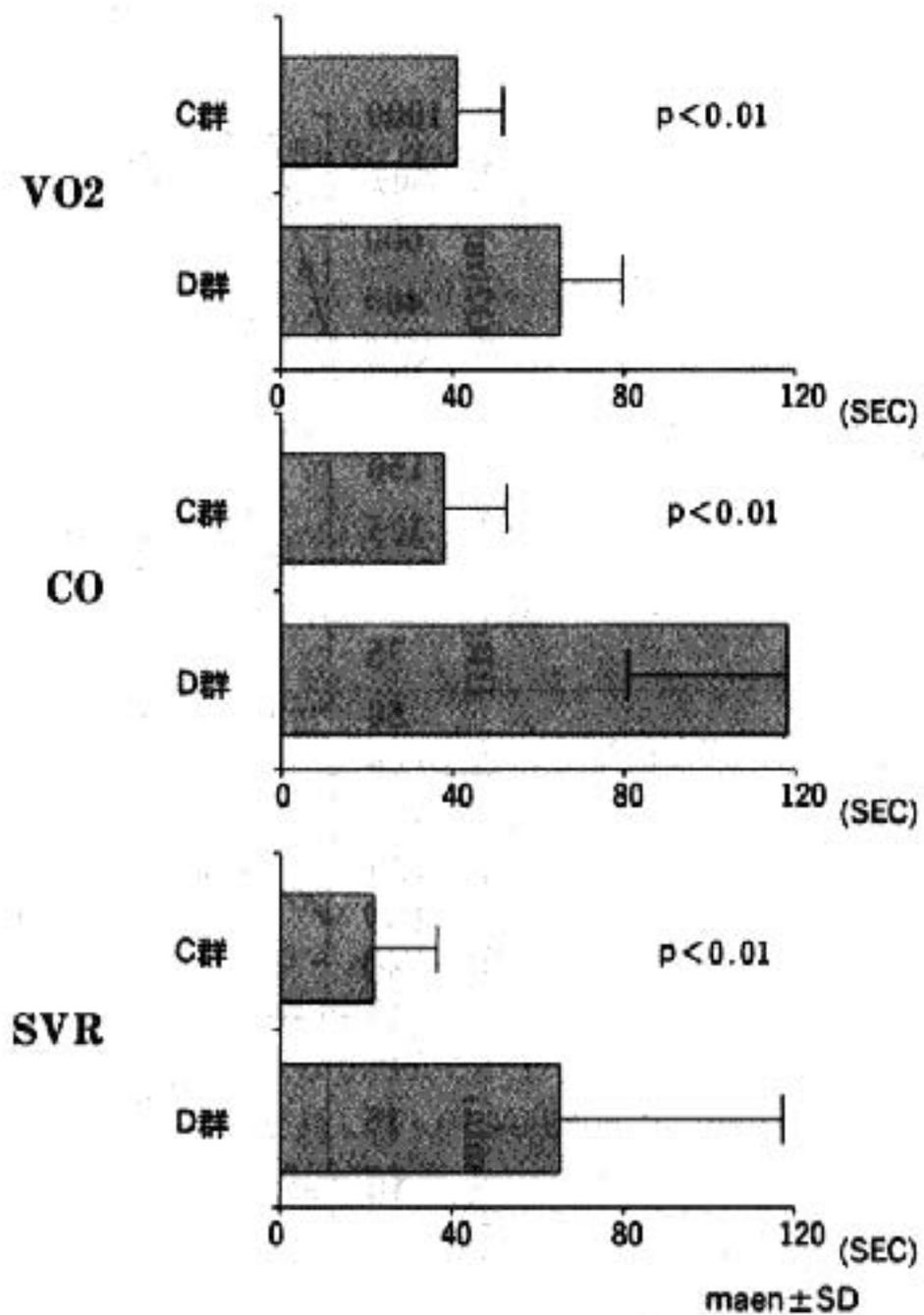


図 3 正常群と心不全群における VO_2 , CO, SVR の時定数の比較

- heart failure. *Am Heart J* 1982 ; 104 : 725-731
 5) Sietsema KE, Cooper DM, Perloff JK, et al : Dynamics of oxygen uptake during exercise in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1986 ; 73 : 1137-1144

心不全症例における 可溶性腫瘍壊死因子レセプターの意義 トレッドミル運動負荷前後の検討

熱海裕之* 山口清司* 中村秀範* 野崎直樹* 志賀亮子* 友池仁暢*

心不全患者の血中腫瘍壊死因子(以下 TNF)が高値を示し¹⁾, TNF が心筋収縮に対して抑制的に働くことから²⁾, 心不全の病態生理にサイトカインが関係していると考えられている。

我々は, 種々の刺激で血中に溶解し TNF の働きを修飾すると言われる³⁾可溶性 TNF レセプター(以下 sTNFR)に注目し, 心不全症例における運動耐容能との関係や運動負荷時変動について検討を行った。

§ 対象と方法

対象は NYHA II 度～III 度の心不全症例, 男 15 例, 女 1 例, 計 16 例(HF)で, 年齢は 37 歳から 70 歳(平均 53.7 歳)である。原疾患は拡張型心筋症 12 例, 弁膜症 3 例, 陳旧性心筋梗塞 1 例, 左室駆出率は 23-60% (平均 40.6%)であった。また, 健常人 5 例を Control とした。呼気ガス併用トレッドミル運動負荷試験を ramp 法にて行い, 負荷前および負荷直後に採血して, sTNFR I & II を ELIZA 法にて測定した。トレッドミルはフクダ電子社製 MAT 2500, 呼気ガス分析はミナト医科社製 AE 280 S を用いた。検討は sTNFR の運動負荷前後の変動および運動耐容能 (Peak VO₂, ATVO₂) との関係について行った。

§ 結果

1. 運動耐容能(表 1)

HF の Peak VO₂ から重症度分類⁴⁾を行うと, class A 3: 2 例, class A 2: 3 例, class A 1: 6 例, class B: 3 例, class C: 2 例で, Control では class A 4: 3 例, class A 3: 2 例であった。HF の class A を mild HF, class B, C を moderate HF とした。

2. sTNFR の運動負荷による変動(図 1)

sTNFR I は, Control では負荷前 978±24 (平均±標準誤差) pg/ml から負荷後 1,151±62 pg/ml へ, mild HF では 1,016±94 pg/ml から, 1,193±218 pg/ml へ, moderate HF では 1,296±164 pg/ml から 1,651±282 pg/ml へと有意差はないが増加する傾向を認めた。sTNFR II は, Control では 1,167±93 pg/ml から 1,188±64 pg/ml へとほとんど増加しなかった。mild HF では 1,819±163 pg/ml から 1,951±177 pg/ml へ, moderate HF では 2,125±275 pg/ml から 2,440±340 pg/ml へと有意に (p<0.05) 増加した。

3. 運動耐容能と sTNFR の関係(図 2)

Peak VO₂ と sTNFR I について, HF 全体では r=0.52, moderate HF では r=0.99 と共に負の相関 (p<0.05, p<0.001) を認めた。Peak VO₂ と sTNFR II について, HF 全体では相関を認めなかったが, moderate HF 例では r=0.72 と負の相関 (p<0.01) を認めた。

ATVO₂ と sTNFR I について, HF 全体で r=0.54, moderate HF で r=0.99 と共に負の相関 (p<0.05, p<0.01) を認めた。ATVO₂ と sTNFR II につ

表 1 運動耐容能

Class*	Peak VO ₂ (ml/kg/min)	HF	Control
A A4	35~40		3
A A3	30~35		2
A A2	25~30	2] ^a
A A1	20~25	3	
B	16~20	6	
C	10~16	3] ^b
D	6~10	2	
E	~6		

*山形大学医学部第 1 内科
(〒990-23 山形市飯田西 2-2-2)

*Weber-Janicki 分類, ^a: mild HF, ^b: moderate HF

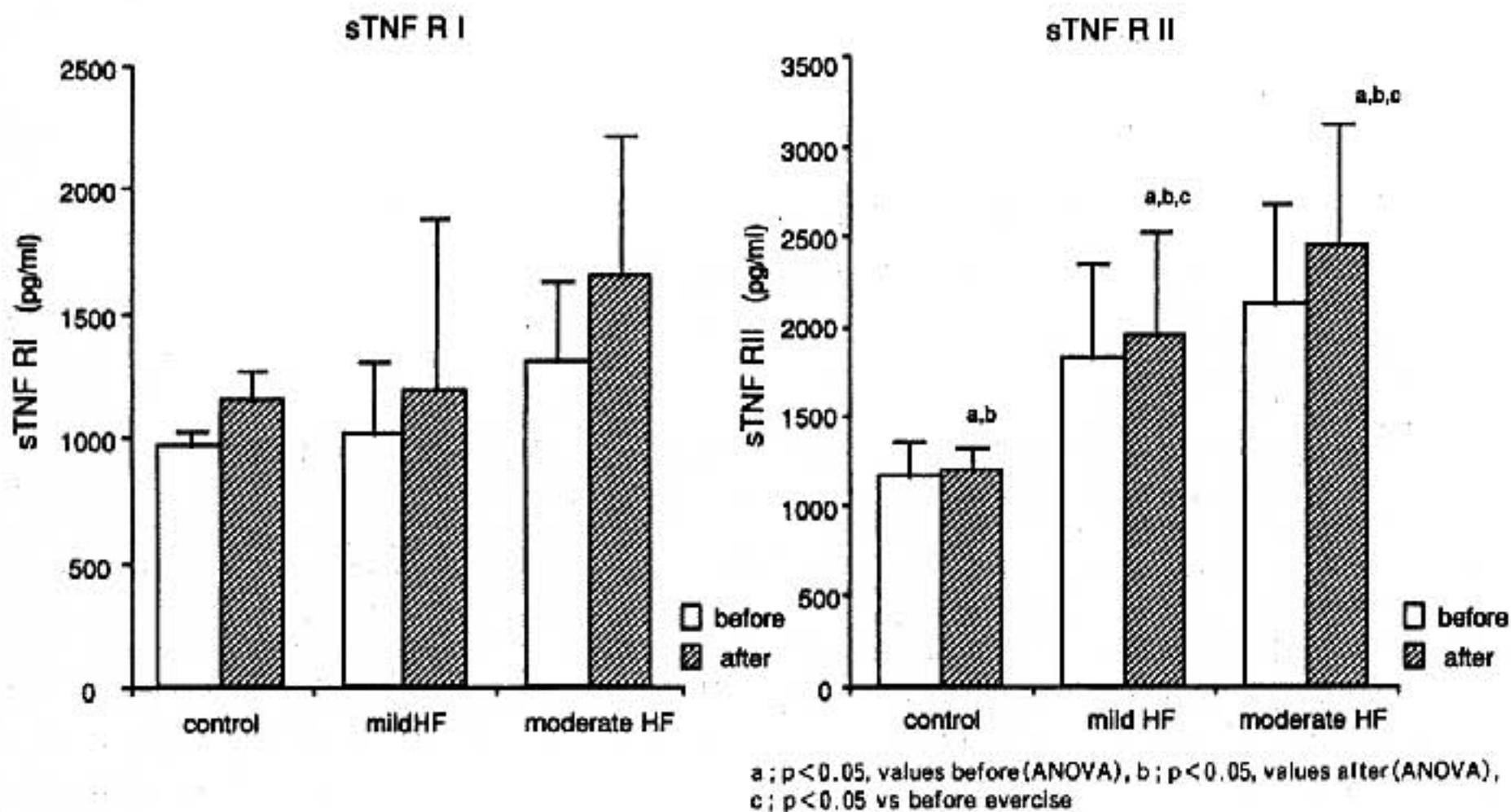


図 1 sTNFR I & II の運動負荷前後における変動

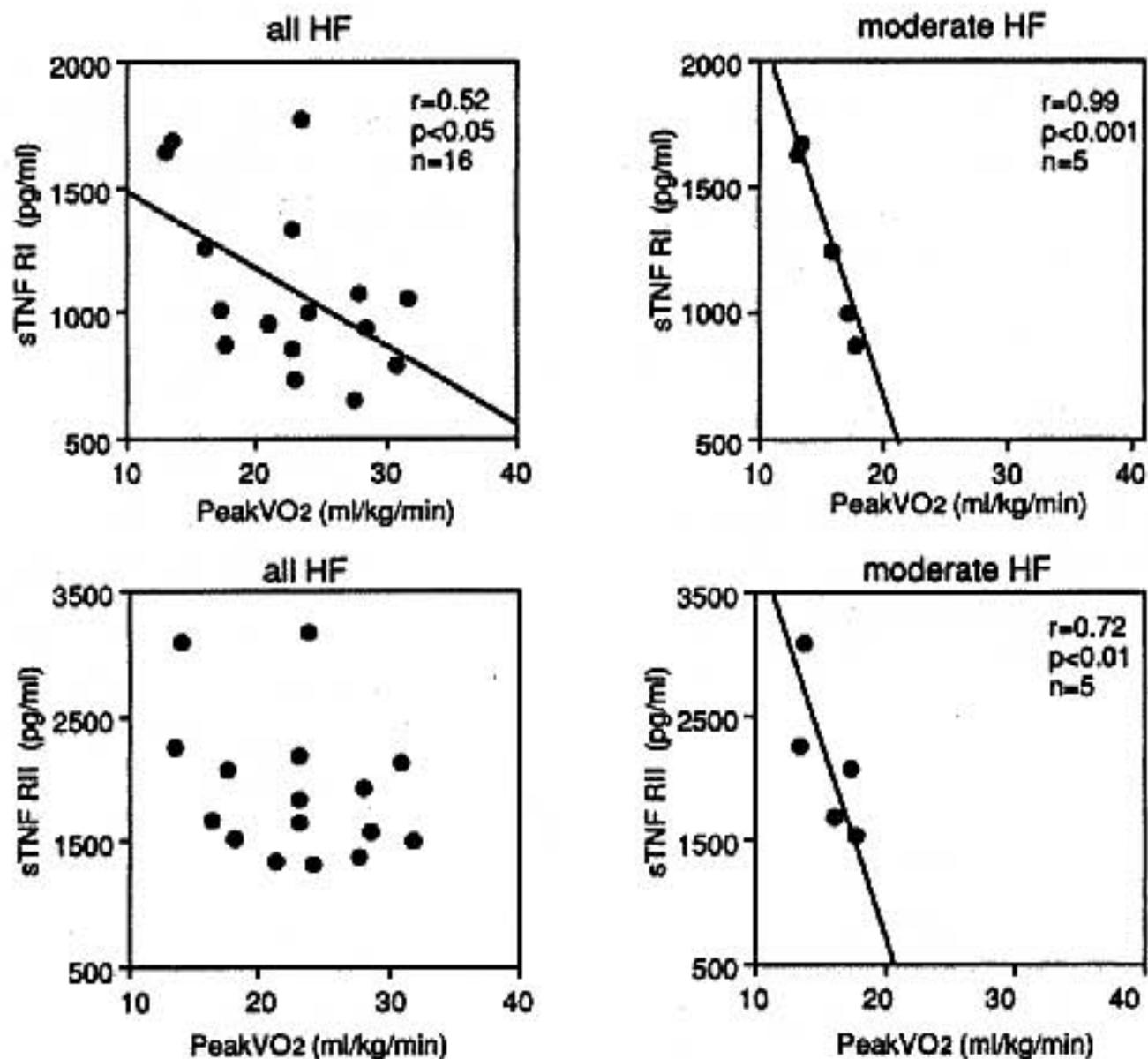


図 2 運動耐容能(Peak VO₂)と sTNFR I & II の関係

いて、HF 全体で $r=0.53$, moderate HF で $r=0.72$ と共に負の相関 ($p<0.05$, $p<0.01$) を認めた。

§ 考察

TNF は悪性腫瘍、感染、膠原病で血中濃度が上昇すると言われている。心不全症例においても悪性腫瘍などと同様に TNF が高値を示すことが報告され¹⁾、また、TNF は *in vitro* で心筋収縮に対して抑制的に働くことから²⁾、心不全病態と TNF の関係が最近注目されている。

sTNFR は TNFR の細胞ドメインが種々の刺激で血中に溶解したもので、TNF と結合しその働きを修飾すると考えられている。TNF が増加する疾患では sTNFR が疾患の病態生理に深く関与する可能性があるが、心不全症例では十分な検討は行われていない。本研究の結果から、心不全において sTNFR が高値を示すこと、特に重症度が高い例でより高値であることが判明した。

心不全の重症度や予後に運動耐容能が大きく関与し、治療効果判定や心臓移植の時期決定に Peak VO_2 や AT VO_2 が指標として用いられている³⁾。また、心不全症例に対し最大運動負荷時の 50~60% 程度の運動を行うことが QOL を保つために推奨され、心不全例に心肺運動負荷試験の実施は不可欠である。心不全病態に運動が及ぼす影響を検討することは極めて重要な課題である。

健常人においては、TNF を含めたサイトカインの運動による影響について、通常運動で変動はないとの報告⁴⁾や上昇する⁵⁾との報告があり一定の見解にいたっていない。本研究の結果から、健常人および心不全例共に sTNFR は増加し、運動耐容能と相関した。しかし、sTNFR の負荷後の増加程度は大きいものではなく、sTNFR I と sTNFR II の大きな違いは見いだせなかった。今後カテコールアミンなどの他の液性因子との比較や負荷後の経時的変化を検討する必要がある。

TNFR は広範囲の細胞に発現されており、TNF 自体も細胞死誘導以外に多様な生物活性を有している。サイトカインと心不全病態との関係を明らかにするためにさらに詳細な臨床的、実験的検討を行う必要がある。

§ 結語

心不全において安静時 sTNFR は高値を示し運動耐容能と相関を認め、心不全病態に密接な関与をしていることが示唆された。運動によりさらに増加するが、その機序については今後検討を要する。

§ 文献

- 1) Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 1990; 323: 236-241
- 2) Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, et al: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *SCIENCE* 1992; 257: 387-389
- 3) Schall TJ, Lewis M, Koller KJ, et al: Molecular cloning and expression of a receptor for human tumor necrosis factor. *Cell* 1990; 61: 361-370
- 4) Spinaz GA, Keller U and Brockhaus M: Release of soluble receptors for tumor necrosis factor (TNF) in relation to circulating TNF during experimental endotoxemia. *J Clin Invest* 1992; 90: 533-536
- 5) Weber KJ and Janicki JS: *Cardiopulmonary Exercise Testing*. WB Sanders Company, Philadelphia, 1988
- 6) Roul G, Moulichon ME, Bareiss, P, et al: Exercise peak VO_2 determination chronic heart failure. is it still of value? *Eur Heart J* 1994; 15: 495-502
- 7) Haar PM, Pedersen BK, Forsgaard A, et al: Effect of physical exercise on *in vitro* production of interleukin 1, interleukin 6, tumor necrosis factor- α , interleukin 2, and interferon- γ . *Int J Sports Med* 1991; 12: 223-227
- 8) Dufaux B and Oder U: Plasma elastase- α 1-antitrypsin, neopterin, tumor necrosis factor and soluble interleukin-2 receptor after prolonged exercise. *Int Sports Med* 1989; 10: 434-438

左心耳血流への心拍数の影響

心房ペーシングによる検討

木崎嘉久* 山近史郎* 布廣龍也* 小出優史* 川原史生* 羽野 修*
平田哲也* 香江 篤* 植山千秋* 戸田源二* 早野元信* 矢野捷介*

左心房特に左心耳内の血栓の有無を観察することは塞栓症を予防する上で非常に重要である。Verhorstら¹⁾は塞栓症既往のある症例では既往のない症例に比べて左心耳内血流速度が有意に低下していると報告し、Muggeら²⁾は左心耳内血流速度の低下している症例での塞栓症合併の危険性を指摘している。また、Kortzら³⁾は心拍数により左心耳内血流パターンが変化すると報告している。しかし、左心耳内血流速度に対する心拍数の影響はこれまで検討されていない。そこで今回ペーシング負荷による心拍数変化が左心耳内血流速度に及ぼす影響を同一症例で検討した。

§ 対象および方法

対象はペーシング頻度毎分 180 まで 1 対 1 房室伝導を示し、ペーシング下経食道心エコー図法にて左心耳内血流速度を測定した 4 症例で内訳は表 1 に示す。

方法は、臨床電気生理検査終了後右心耳内にペーシング電極を留置し、7 日以内にペーシング下経食道心エコー図法で左心耳内血流速度を Video テープに記録した。ペーシング頻度は毎分 90, 110, 130, 150, 180 とした。血流速度は Video テープより再生し 1 対 1 房室伝導時の安定した個所で測定した。得られた左心耳

内血流は駆出血流 (emptying flow) と充満血流 (filling flow) からなり、各々の最大駆出血流速度 (Ve)、最大充満血流速度 (Vf) およびその比 (Ve/Vf) を用いて心拍数変化の影響を検討した (図 1)。

§ 結果

1. ペーシング負荷前の安静時左心耳内血流速度は表 1 に示すように、測定時の心拍数がほぼ同程度であるにも拘らず、Ve, Vf は各症例においてばらつきが認められた。流速の低い症例 3 と 4 は発作性心房細動例であった。

2. 最大駆出血流速度 (Ve) は各症例ともペーシング頻度の増加と共に上昇していたが、毎分 130 あるいは 150 以上からは低下に転じた (図 2 左)。

3. 最大充満血流速度 (Vf) は負荷前に比してペーシング頻度の増加による変動は小さいが、毎分 150 以上のペーシングでは症例 2 の 1 例を除き減少傾向を示した (図 2 中央)。

4. 血流速度比 (Ve/Vf) では症例 4 のように一時的に上昇する場合もあるが、各症例ともペーシング頻度の増加により減少した (図 2 右)。

表 1 対象症例

症例	年齢・性	基礎不整脈	基礎心疾患	安静時心拍数 (/min)	Ve (cm/min)	Vf (cm/min)
No. 1	64 男	洞不全症候群	高血圧	64	99.3	63.3
No. 2	67 男	発作性上室性頻拍症	潜在性WPW症候群	68	92.3	49.0
No. 3	69 男	発作性心房細動	WPW症候群(A)	58	29.0	15.0
No. 4	60 男	発作性心房細動	WPW症候群(A)	72	22.7	16.3

Ve: 最大駆出血流速度, Vf: 最大充満血流速度。

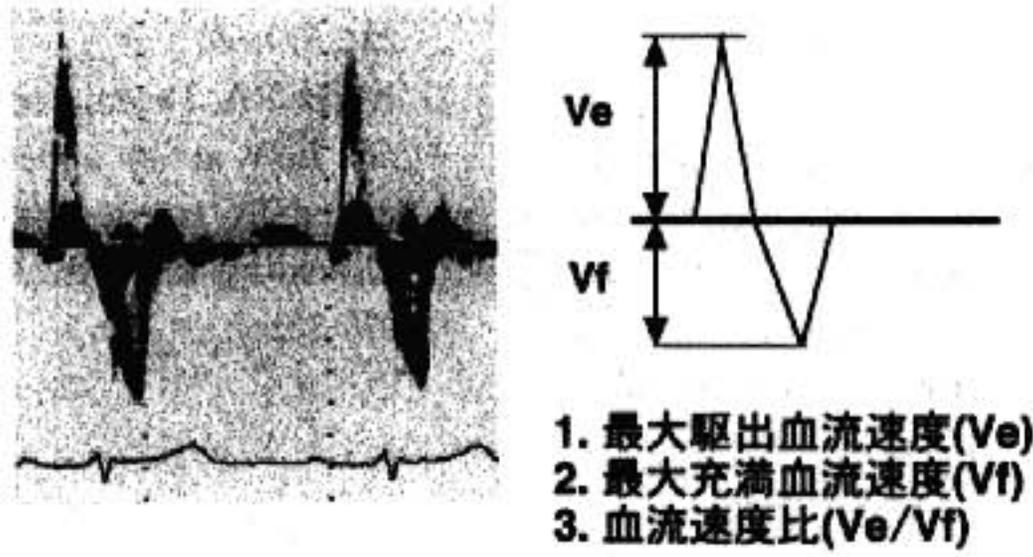


図1 左心耳内血流ドップラー記録

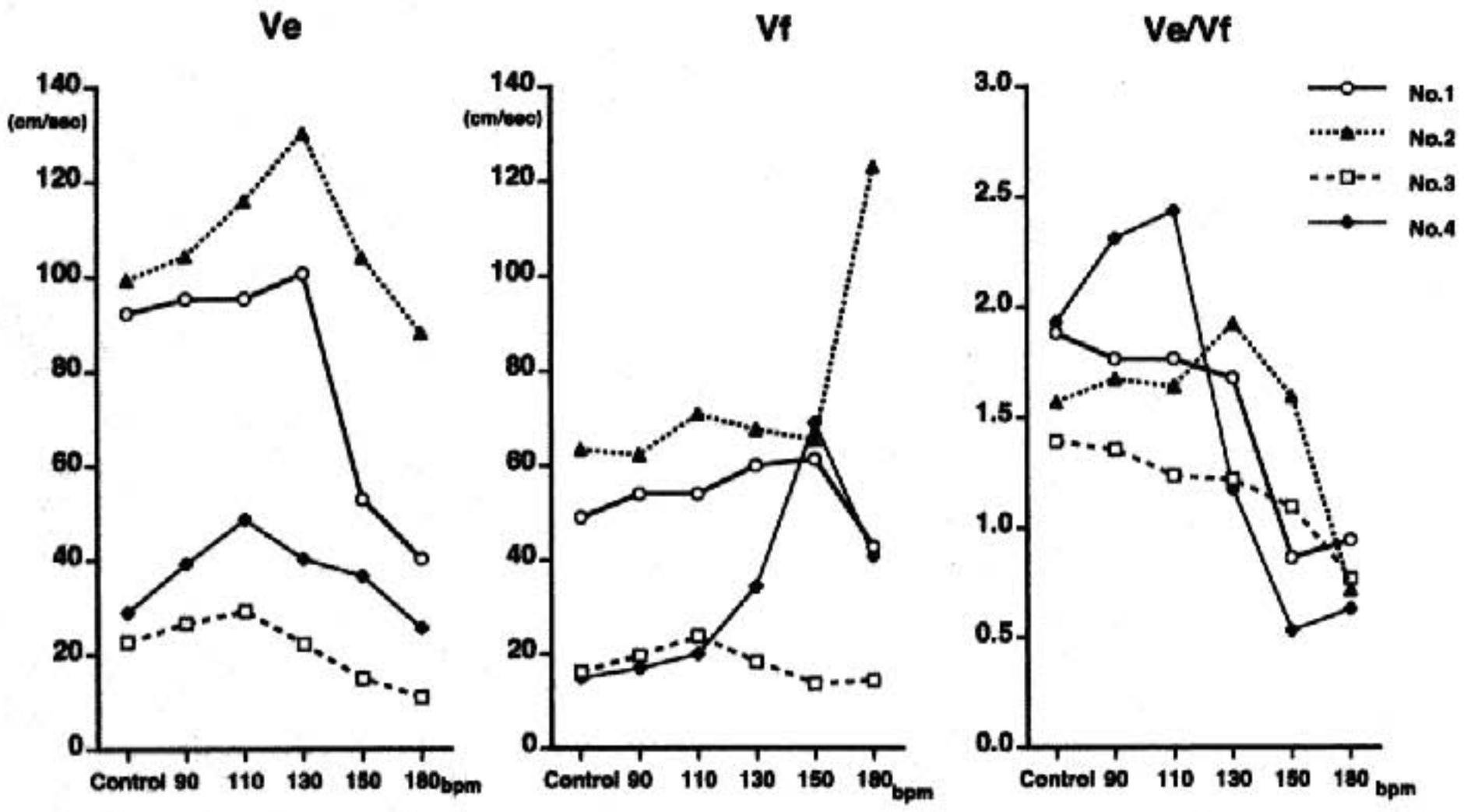


図2 ペーシングによる左心耳内血流速度の変化
Ve: 最大駆出血流速, Vf: 最大充満血流速。

§ 考按

左心耳内血流速度は心拍数の増加と共にやや上昇し、高度の頻拍になると低下に転じる傾向が認められた。特に、高度の頻拍時では充満血流速の低下に比して駆出血流速の低下の方が強い結果が得られた。

左心耳は血栓形成の好発部位であり、種々の環境変化による左心耳機能の検討は臨床的にも重要である。今回は左心耳内血流量や容積としての評価は行っていないが、高度の頻拍時に充満血流速が優位となる現象は、左心耳が左房内における貯留機能の一部として作用していることを示唆する所見かもしれない。左心耳内血流速度は、左房機能、左心耳容積、左室拡張機

能等の多因子の影響が考えられ、その測定には呼吸変動やペーシングによる測定部位の移動、ペーシングの直接的影響など考慮すべき点もある。今後は、更に症例を増やすと共に心拍数変化に伴う左心耳面積変化、心房収縮能や基礎不整脈疾患との関係、心房細動時の血流記録などにも検討を広める予定とする。

§ 文献

1) Verhorst P, Kamp O, Visser CA, et al: Left atrial appendage flow velocity assessment using transesophageal echocardiography in nonrheumatic atrial fibrillation and systemic

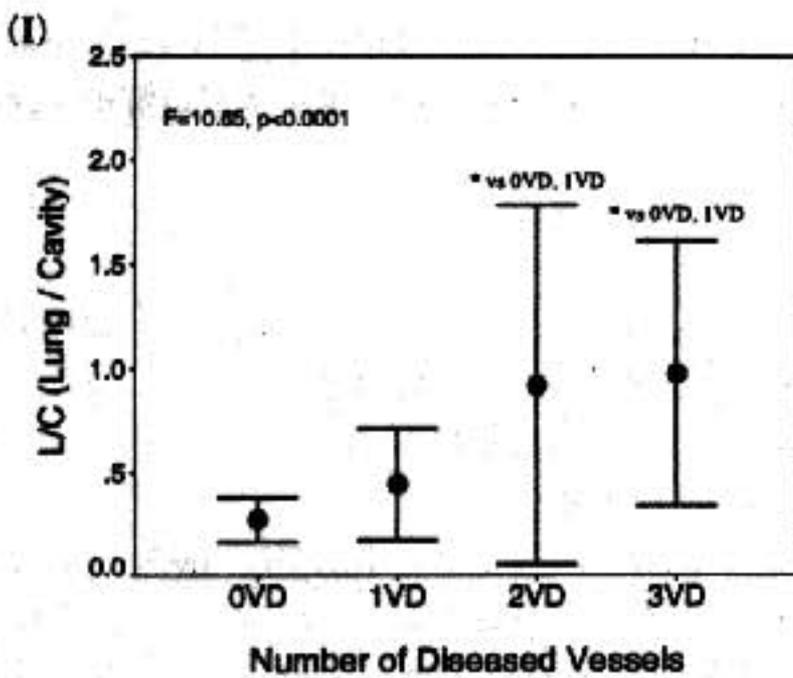
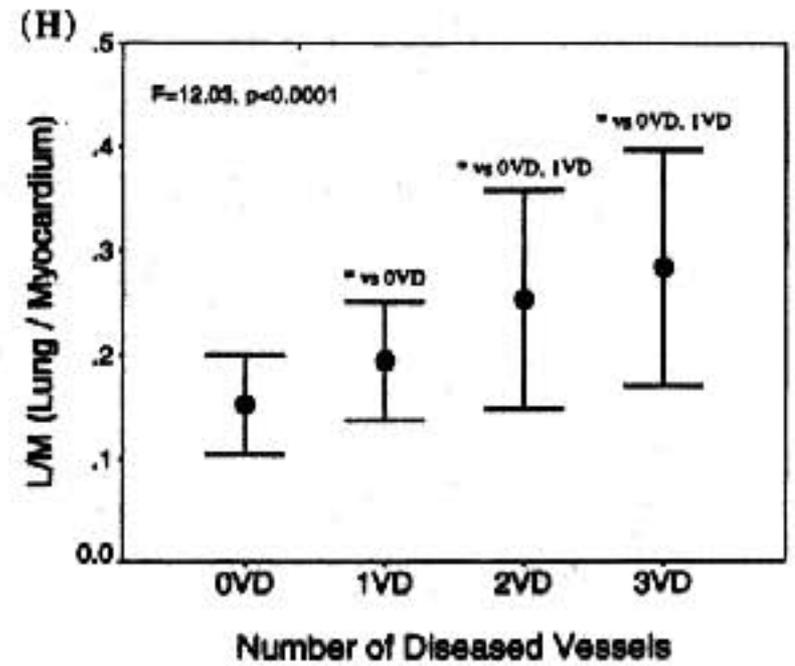
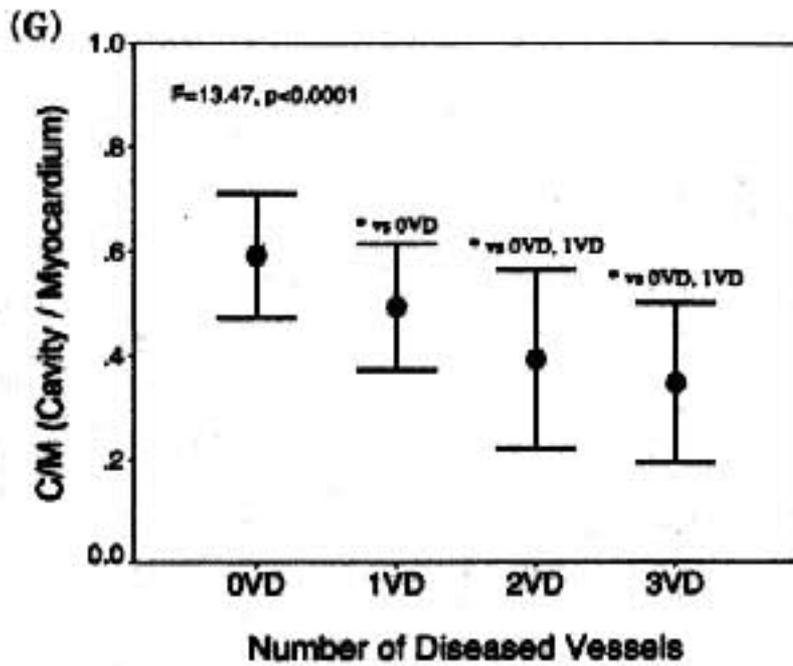


図 1 (A) Initial Score, (B) Δ Score, (C) Lung/Heart, (D) Initial Width, (E) Δ Width, (F) DSW, (G) C/M, (H) L/M, および, (I) L/C の計 9 個の指標と罹患冠動脈枝数との関係
error bar は SD を表わす。*多重比較により有意差 [p<0.05] を認める。

Lung/Heart と Initial Score の二つの指標の中に含まれると考えられる。また、Lung/Heart と Initial Score が多枝疾患の判別に有用であるということは、それらによって冠動脈疾患の重症度を判定できる可能性を示唆する。

§ 文献

- 1) Kurata C, Tawarahara K, Taguchi T, et al: Lung thallium-201 uptake during exercise emission computed tomography. *J Nucl Med* 1991; **32**: 417-423
- 2) Takeishi Y, Toyo-oka I, Ikeda K, et al: Dilatation of the left ventricular cavity on dipyridamole thallium-201 imaging: a new marker of triple-vessel disease. *Am Heart J* 1991; **121**: 466-475

- 3) Iskandrian AS, Heo J, Lemlek J, et al: Identification of high-risk patients with left main and three-vessel coronary artery disease using stepwise discriminant analysis of clinical, exercise, and tomographic thallium data. *Am Heart J* 1993; **125**: 221-225
- 4) Travin MI, Boucher CA, Newell JB, et al: Variables associated with a poor prognosis in patients with an ischemic thallium-201 exercise test. *Am Heart J* 1993; **125**: 335-344
- 5) Roberti RR, Van Tosh A, Baruchin MA, et al: Left ventricular cavity-to-myocardial ratio: a new marker for detecting resting left ventricular dysfunction directly from tomographic thallium perfusion scintigraphy. *J Nucl Med* 1993; **34**: 193-198

embolism. *Am J Cardiol* 1993 : 71 : 192-196

- 2) Mugge A, Kuhn H, Daniel WG, et al: Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994 :

23 : 599-607

- 3) Kortz RA, Delemarre BJ, van Dantzig JM, et al: Left atrial appendage blood flow determined by transesophageal echocardiography in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993 : 71 : 976-981

PTCA 成功例の再狭窄判定における 運動負荷試験の有用性

榎 早苗* 平野浩二* 山鹿昭彦* 野田武彦* 橋本隆一* 古賀義則*
今泉 勉* 西山安浩** 葉 昌義** 戸嶋裕徳** 豊増功次***

経皮的冠動脈形成術 (以下 PTCA) は、虚血性心疾患の治療法として、広くその有用性は認識されている。しかし PTCA 後に再狭窄が 30-40% の頻度で生じており¹⁾、依然として未解決の大きな問題となっている。したがって、PTCA 成功後の経過観察において再狭窄を予測することは重要である。一般には自覚症状や多段階運動負荷試験 (MST) を用いて推定しているが、一方で再狭窄がないにもかかわらず MST にて ST 下降を認めることがあり再狭窄の判定を困難にしている。そこで今回はいかなる臨床所見および運動負荷所見が再狭窄判定に有用であるか検討した。

§ 対象・方法

対象は初回 PTCA により完全血行再建が得られ、PTCA 施行 6 カ月以内 (平均 4.3 カ月) に冠動脈造影検査および MST を施行し得た 91 例 (男 77 例, 女 14 例, 平均 59 ± 8 歳)。冠動脈造影所見の内訳は 1 枝病変 51 例, 2 枝病変 33 例, 3 枝病変 7 例であった。MST はトレッドミルによる症候限界性の運動負荷試験とし、PTCA 施行 1 週間後 (早期) と 6 カ月以内の再造影前 (後期) の 2 度施行した。再狭窄は Holmes の定義に従い 1) PTCA により拡張した径の 50% 以上, 2) 再造影時の残存狭窄が実測 60% 以上, 3) PTCA 直後の狭窄度より 30% 以上の狭窄進行とした。再狭窄との関連の検討項目は、1) 患者背景 (年齢, 性別, 心筋梗塞, 高血圧, 高尿酸血症, 糖尿病, 肥満, 喫煙歴), 2) 運動負荷所見 (運動耐容能, 最大心拍数, 最大収縮期圧, ST 下降度, ST 下降の誘導数 Rate-Pressure-Product (RPP), 中止基準), 3) PTCA 所見 (標的血管, 病変枝数, PTCA 後の残存狭窄度, PTCA 後の胸痛の再発) とし、再狭窄との関連を単変量解析を用いて検討した。

§ 結果

再狭窄は 91 例中 40 例 (44%) に認められた。両群の患者背景については、再狭窄群に糖尿病の頻度が高い (再狭窄群 33% vs 非再狭窄群 10%, $p < 0.01$) 以外は有意な差は認められなかった。

運動負荷所見については、早期では再狭窄群および非再狭窄群に有意差は認めなかった (表 1)。一方後期では、再狭窄群においては ST 下降の誘導数 2 誘導数以上、運動中の胸痛や心電図変化といった心徴候による中止理由の頻度が非再狭窄群に比べて有意に高かった (表 1)。ST 下降単独に関しては再狭窄群 19 例 (48%) 非再狭窄群 14 例 (27%) で再狭窄に多い傾向を示したが、有意差は認めなかった。

冠動脈造影所見では両群間に有意差は認めなかった。

以上の因子について単変量解析を行ったところ冠危険因子としての糖尿病, 総コレステロール値 180 mg/dl 以上, また運動負荷所見として後期に行った運動負荷試験の ST 下降の誘導数 2 誘導以上および心徴候による中止理由が再狭窄と関連する因子であった (表 2)。

§ 考按

PTCA 後の再狭窄と関連する因子については狭心症を初め PTCA 後の残存狭窄度, MST での ST 下降など多くの報告がある^{2)~4)}。今回の検討でも再狭窄を予測する上で後期の MST における ST 下降の誘導数や心徴候による中止理由は重要であると考えられた。また MST にて有用な所見を認めない場合には、糖尿

* 久留米大学医学部第 3 内科
(〒 830 久留米市旭町 67)

** 久留米大学医療センター循環器科

*** 同 保健体育センター

表 1 再狭窄群および非再狭窄群の比較

運動負荷所見<早期>			
	再狭窄群 n=40	非再狭窄群 n=51	p 値
安静時心拍数(/分)	72±13	74±11	N.S.
安静時収縮期血圧(mmHg)	124±19	128±17	N.S.
最大心拍数(/分)	138±14	139±21	N.S.
最大収縮期血圧(mmHg)	181±24	178±25	N.S.
運動耐容能(METs)	7.1±1.8	7.2±2.1	N.S.
ST下降≥1mm(例)	17(43%)	13(25%)	N.S.
ST下降の誘導数≥2(例)	14(35%)	11(22%)	N.S.
心微候の中止(例)	10(25%)	10(20%)	N.S.
運動負荷所見<後期>			
	再狭窄群 n=40	非再狭窄群 n=51	p 値
安静時心拍数(/分)	66±15	69±10	N.S.
安静時収縮期血圧(mmHg)	130±19	131±18	N.S.
最大心拍数(/分)	132±21	134±24	N.S.
最大収縮期血圧(mmHg)	183±35	177±24	N.S.
運動耐容能(METs)	7.4±1.9	7.7±1.9	N.S.
ST下降≥1 mm(例)	19(48%)	14(27%)	N.S.
ST下降の誘導数≥2(例)	19(48%)	13(25%)	0.05
心微候による中止(例)	15(38%)	5(10%)	0.003
胸痛	4	0	
ST下降(2 mm以上)	8	2	
ST上昇(2 mm以上)	1	2	
陰性U波	1	0	
不完全左脚ブロック	1	0	
心室性期外収縮	0	1	

表 2 再狭窄に対する単変量解析

		相対危険度	p 値
糖尿病	なし		
	あり	5.51	0.01
総コレステロール値	<180 mg/dl		
	≥180 mg/dl	2.57	0.04
ST下降の誘導数(後期)	<2		
	≥2	2.70	0.04
中止基準(後期)	心微候以外		
	心微候	5.52	0.004

病や高脂血症といった患者背景を考慮し、再狭窄を予測する必要があると思われた。一方 Renkin ら²⁾の報告とは異なり、今回は狭心症状、ST 下降での再狭窄予測は困難であった。これは再狭窄の定義に Holmes らの定義を用いたことで感度が鈍くなったことや PTCA 後の胸痛の再発に非典型的な胸痛も含めたためと考えられた。

§ 結語

- 1) 再狭窄は 91 例のうち 40 例 (44%) に認められた。
- 2) 糖尿病、高脂血症といった患者背景が再狭窄との関連を認めた。
- 3) 運動負荷所見においては、早期の運動負荷所見は再狭窄とは関連がなかったものの、後期の ST 下降の誘導数と心微候による中止理由は、関連を認めた。以

第39回 循環器負荷研究会

日時：平成6年8月6日

会場：東京商工会議所国際会議場

世話人：早川弘一（日本医科大学）