

冠動脈バイパス術後早期の血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値と回復期運動時心機能の関連

櫻井繁樹* 安達 仁* 富田智之* 磯部直樹* 外山卓二*
内藤滋人* 星崎 洋* 野上昭彦* 大島 茂* 谷口興一*

冠動脈バイパスグラフト術(CABG)後では一過性に運動耐容能が低下するといわれている¹⁾。一方、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心機能の指標として利用されているが²⁾、CABG後においても上昇するという報告がある³⁾。こうした報告からCABG後のBNPの上昇が術後の心機能を反映している可能性がある。本研究においてCABG後のBNP値と回復期の運動耐容能との関連、および運動耐容能の改善との関連について検討した。

§ 方法

対象：群馬県立循環器病センターにおいて待機的にCABGを施行した狭心症患者中、術後に心肺運動負荷試験(CPX)を行い得た28例(男性11例, 女性4例, 平均年齢60±9歳)である。BNP値に影響を与えられとされる急性心筋梗塞例・心筋症・高血圧性心臓病・腎不全合併例は対象から除外した。患者背景は表1に示すとおりである(表1)。

方法：術前およびCABG後7日目に採血を行いBNPを測定した。術後7日目のBNP値の中央値は100 pg/mlであったので、BNP 100 pg/ml以下をL群(n=15例)、101 pg/ml以上をH群(n=13例)として2群に分類した(表1)。

CABG後2週間以内に心肺運動負荷試験(CPX)を施行し運動耐容能を評価した。さらに4週間後にCPXを行い運動耐容能の改善を調べた。負荷は座位自転車エルゴメータを用い、安静4分、20 w 定常負荷4分の後、毎分10 wのランプ負荷を加えるというプロトコルで行った。胸骨解離などの運動負荷による合併症を防ぐため、術後2週間目に行ったCPXではRCP

(respiratory compensation point)までの負荷にとどめた。Wassermanらの方法により嫌気性代謝域値(AT)およびRCPを求め⁴⁾、ATにおける $\dot{V}O_2$ 、RCPにおける $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}O_2/HR$ 、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ および $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ を測定した。これらの指標と術後7日目のBNP値との関連を調べるとともにH群、L群の間で比較を行った。また、これら指標の変化によりH群、L群の間の運動耐容能の改善性の相違を比較した。

§ 結果

術後2週間の運動耐容能と術後BNPとの関連：

ATにおける $\dot{V}O_2$ はH群で低い傾向を認めたが2群間に有意な差はなかった(L:11.9±1.9 vs. H:11.6±1.3 ml/min/kg)。RCPにおける $\dot{V}O_2$ はL群で高い傾向があり(L:14.5±2.0 vs. H:13.4±1.3 ml/min/kg, p=0.062)。RCPでの $\dot{V}O_2/HR$ はL群:7.6±1.4 ml/min/beatでH群:6.1±1.4 ml/min/beatに比べ有意に高かった(p=0.013)(図1)。RCPにおける $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ はL群で低い傾向があった(L:41.0±6.9 vs. H:46.5±9.2, p=0.082)。 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ には有意な差を認めなかった(L:7.6±1.4 vs. H:6.8±2.2 ml/min/watt)。RCPにおける $\dot{V}O_2/HR$ と術後7日目のBNPの関係を調べると負の相関(r=-0.53)を認めた(図2)。

術後の運動耐容能の改善と術後BNPとの関連：

術後14日目および28日目のCPXデータは、L群においてRCPにおける $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (41.0±6.9 vs. 39.3±1.1, p=0.016)と $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ (7.6±1.4 ml/min/watt vs. 8.9±1.3 ml/min/watt, p=0.035)の改善を認めたが、H群においてはいずれの指標においても改善を認めなかった(図3)。

表 1 Patients characteristics

	total	Group L BNP ≤ 100pg/ml	Group H BNP > 100pg/ml	L vs H p value
BNP(pre CABG), pg/ml	154.2 ± 127.5	22.8 ± 61.8	21.5 ± 100.4	0.168
n(M/F)	28(18/10)	15(11/4)	13(7/6)	0.283
Age, y	60 ± 9	57 ± 8	66 ± 8	<0.005
Clinical history				
OMI, %	64 %	60 %	69 %	0.611
Hypertension, %	25 %	20 %	31 %	0.512
Hyperlipidemia, %	64 %	67 %	62 %	0.778
DM, %	43 %	40 %	46 %	0.743
Graft, n	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.0	3.0 ± 1.0	0.479
ACC, min	72.4 ± 25.5	76.3 ± 30.6	67.5 ± 17.3	0.381
Ejection fraction(LVG)				
pre CABG, %	60 ± 7	63 ± 20	57 ± 13	0.507
post CABG, %	64 ± 11	65 ± 12	63 ± 11	0.641

ACC: Aortic crossclamping

Values are mean ± SD

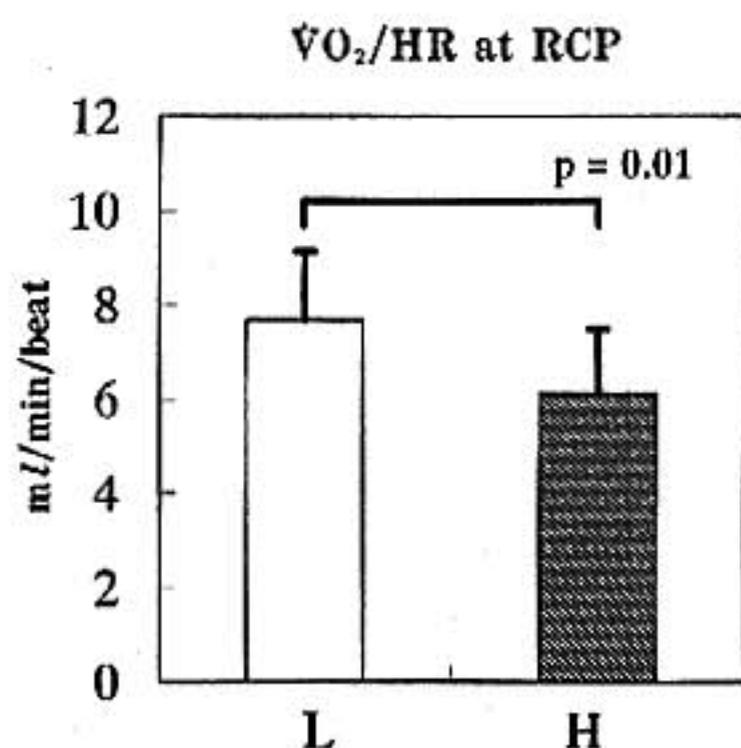


図 1 Results of CPX parameters performed at day 7 after CABG. $\dot{V}O_2/HR$ at respiratory compensation point (RCP) is larger in group L (BNP ≤ 100pg/ml) than in group H (BNP > 100pg/ml). Values represent means ± SD.

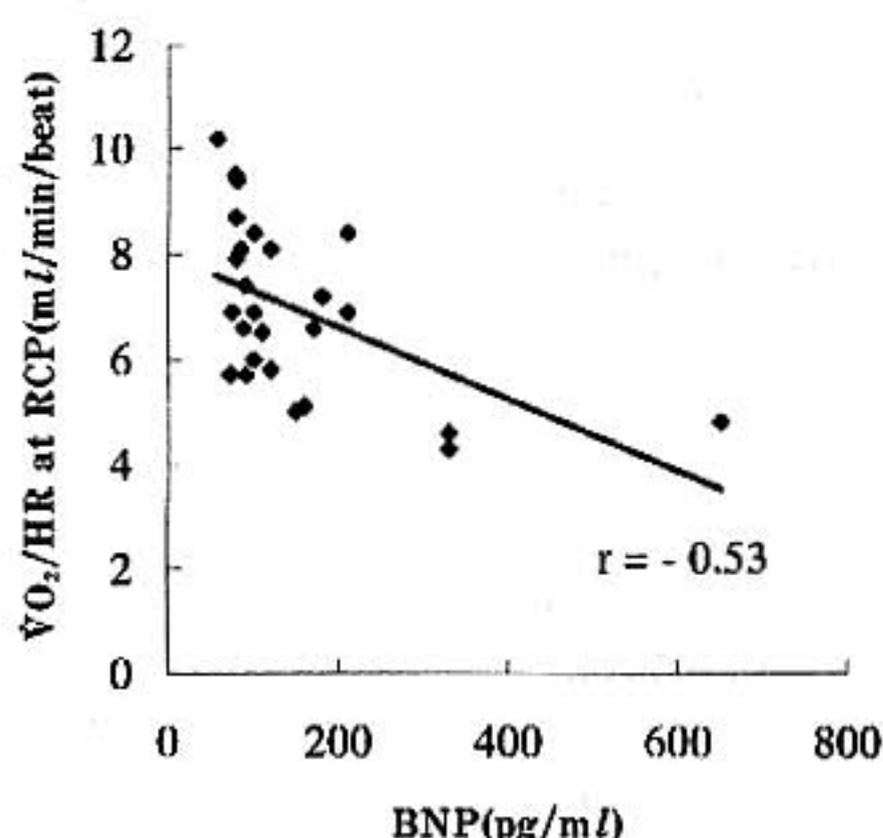


図 2 $\dot{V}O_2/HR$ at RCP correlated to plasma level of BNP at day 7 ($r = -0.53$, $p < 0.01$).

§ 考按

術後の血中BNPが高い症例では術後の運動耐容能低下が強くその後の運動耐容能の改善も不良であった。大動脈遮断時間など手術手技に起因する手術侵襲と術後BNP値との関連は認めず、2群間でも差を認めていない。また、術前のBNP値には有意な差はなく、術前のBNP値と術後の運動耐容能の関連は認めておらず術前の心負荷や手術侵襲は2群間で大きな差はなかったと考えられる。術後のBNP値上昇は個々の心臓の問題であり、予備能が低下しているような例

において術後BNPが上昇したと推察される。不全心において運動負荷時にBNPが上昇しやすいことは知られている。CABGが強大な負荷試験のような影響を心臓にもたらしたために、術後BNPが上昇し、さらに術後の運動時心機能が低下していたと思われる。

BNPと運動耐容能との関連において術後のBNP値とRCPにおける $\dot{V}O_2/HR$ との間に負の相関を認めた。RCPでは動静脈酸素含量較差は十分に開いていると考えられるのでRCPにおける $\dot{V}O_2/HR$ は最大酸素脈にほぼ等しいと考えられる。最大酸素脈は最大

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RCP

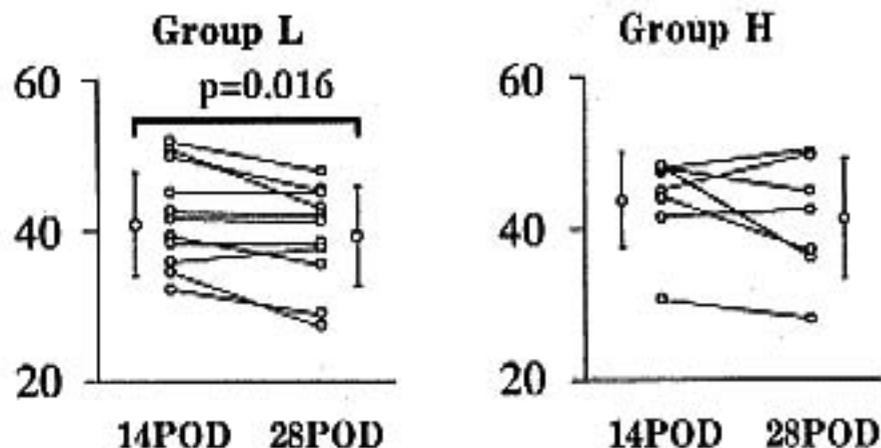


図 3 The patients of group L improved in $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RCP, but the exercise tolerance of patients of group H did not recover. Values represent means \pm SD.

運動時の一回心拍出量を反映しているのので術後BNPが上昇した例ほど最大運動時の一回心拍出量が小さいと考えられる。

本研究の結果より術後のBNP測定により回復期の運動耐容能がある程度予測可能であると考えられ、CABG後の術後管理やリハビリテーションを進めるうえで術後のBNPの測定は有用であると思われた。

§ 文献

- 1) Murabayashi T, Itoh H, Kato M, et al : Factors affecting exercise capacity after coronary bypass grafting. *Kyobu Geka Jun* 1997 ; 50 (6) : 450-458
- 2) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al : Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993 ; 87 : 464-469
- 3) Mair P, Mair J, Bleier J, et al : Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta May* 1997 ; 6 261 (1) : 57-68
- 4) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ, et al : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986 ; 60 : 2020
- 5) Matsumoto A, Hirato Y, Momomura S, et al : Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 139-145

糖尿病症例における心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害と血中 ANP, BNP 濃度

大蔵勝弥* 諸井雅男* 酒井英行* 山口 徹* 小森広美** 大井一輝**

糖尿病では微小レベルの心障害(心筋細胞や微小循環)が存在するとされており,これら何らかの形で心機能に影響すると考えられる。一方血中ナトリウム利尿ペプチド濃度は心機能障害の指標であり,特に脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は左室拡張期圧を鋭敏に反映し,軽症の心疾患でも軽度高値を示すが,糖尿病による微小レベルの心障害の場合でも,同様になる可能性があると考えられる。

本研究では糖尿病症例で,心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害を反映する可能性のある,負荷タリウム心筋シンチの左室全体の洗い出し率と,血中心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)およびBNP濃度を比較検討した。

§ 対象と方法

対象は明らかな器質的心疾患を有しない糖尿病症例17例である(表1)。以下の条件を満たす例のみとした——狭心症,心不全症状を認めない,安静および負荷心電図,胸部X線写真,心臓超音波で器質的異常所見を認めない,アデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)

負荷心筋シンチで心電図変化,およびSPECT像で初期,後期像共に局所の欠損を認めない。

評価した項目は,血中ANPおよびBNP濃度と,ATP負荷タリウム心筋SPECTにおける左室全体の洗い出し率(ATPW_oR)である。両者の相関を検討した。

ATP負荷タリウム心筋シンチは,ATP 0.16 mg/kg/mlを6分間静注,5分でタリウム 111 MBqを静注,終了直後と4時間後のSPECT短軸断層より Bulls eye mapを作成し,各ピクセルでのwashout rateの左室全体の平均値をATPW_oRとした。

§ 結果

17例のATPW_oRは $36 \pm 8\%$,血中ANP濃度は 16 ± 7 pg/ml(正常,43 pg/ml以下),血中BNP濃度は 19 ± 13 pg/ml(正常18 pg/ml以下)であった。ATPW_oRと血中BNP濃度の間には負の相関を認めた($r = -0.51$, $p = 0.04$)(図1)。ATPW_oRと血中ANP濃度の間には相関を認めなかった。

表1 患者背景(n=17)

性別:男11例,女7例
年齢:53±7歳
平均罹病期間:10±5年
HbA1c:7.8±0.8%
治療:食事療法1例,経口糖尿病薬14例 インスリン2例

*東邦大学大橋病院第3内科

** 同 糖尿病科

(〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6)

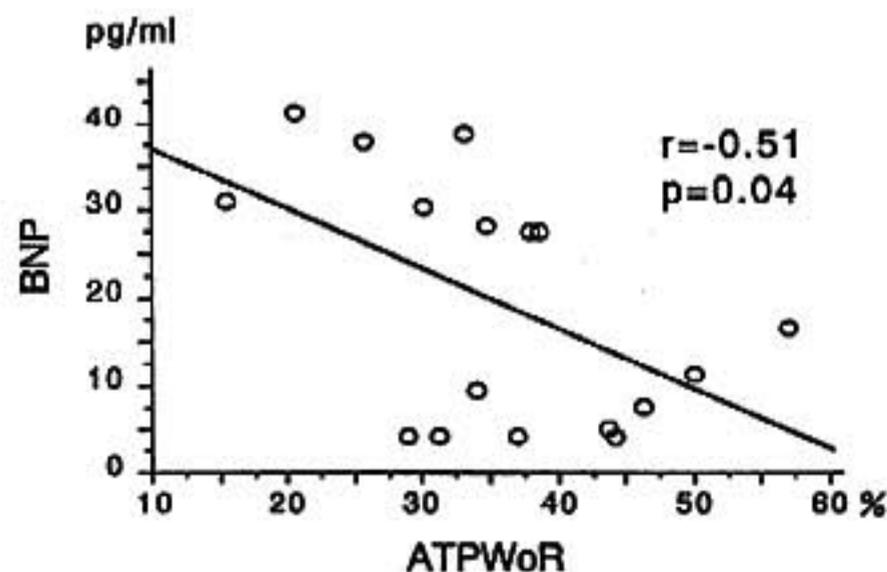


図1 ATPWoRと血中BNP濃度

§ 考按

今回の17例は器質的心疾患を示唆する所見を認めていない症例である。糖尿病では特に器質的な心臓合併症が明らかでない場合でも、微小レベルの心障害が存在するとされている。PETを使った研究⁴⁾では、冠動脈に異常がない糖尿病症例で myocardial flow reserve が低下しており、微小循環障害が存在することが示されている。しかしPETは施行できる施設に限られる。

一般に冠動脈造影で異常所見を認めない場合、運動負荷タリウム心筋シンチでの左室全体の washout rate の低下は、微小レベルの心障害(心筋細胞障害または微小循環障害)を反映すると考えられる²⁾。したがって、左室全体の washout rate の評価は、他の一般的な非侵襲的検査では検出できない、軽度な異常所見を見出せる可能性がある。今回は負荷タリウム心筋シンチは運動負荷ではなくATP負荷で行った。その理由は運動負荷の場合 washout rate の値が信頼性を持つには、十分な運動時の心拍数の増加(110~120/分以上)が必要だが³⁾、全例がこれを達成することは、下肢や視力障害の為不可能であると考えられたからである。ただし薬物負荷のうち、ジピリダモール負荷では肝などの集積が多く、かつこの個人差が大きいため、やはり左室 washout rate 自体の信頼性に問題があるという報告がある⁴⁾。ATPは半減期がジピリダモールより短いという相違があるが、この問題については今後の検討が必要である。

血中BNP濃度は左室拡張期圧を反映し⁵⁾、また心室 stretchにより高値となる⁶⁾。今回の症例は明らかな器質的心疾患がないにもかかわらず平均血中BNP濃度が軽度高値(正常上限値)を示し、ATPW_oRと負の相関を示した。このことは微小レベルでの心障害が、軽度ながらも左室拡張期圧や心室 stretch に影響している可能性があると考えられ、血中BNP濃度を測定することにより、微小レベルでの心障害を推測し得ることが示唆された。

心房負荷を反映する血中ANP濃度は全く正常範囲であった。

§ 結語

明らかな器質的心疾患を認めない糖尿病症例で、血中BNP濃度の軽度の上昇が、心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害を反映している可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al: Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472
- 2) 元田 憲, 五十嵐 豊, 水野清雄, ほか: 運動負荷心筋シンチグラフィによる肥大型心筋症の検討——Washout rateを中心に. *J Cardiography* 1986; 16: 893
- 3) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, ほか: 運動負荷 201 Tl 心筋シンチ断層法における Diffuse slow washout pattern の意義. *核医学* 1991; 28: 691
- 4) Ruddy TD, Gill JB, Finkelstein, et al: Myocardial uptake and clearance of thallium-201 in normal subjects: Comparison of dipyridamole-induced hyperemia with exercise stress. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 547
- 5) 松本晃裕, 平田恭信, 西村伸一, ほか: 慢性心不全患者における運動時の血中ANPおよびBNP濃度の変化と血行動態との関連. *ホルモンと臨床* 1993; 41: 459
- 6) Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, et al: Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1105

Head-up tilt 試験陽性例における血中カテコラミン およびベータエンドルフィンの変動に関する検討

高瀬凡平* 里村公生* 荒川 宏* 渋谷利雄* 大鈴木孝* 中村治雄*
栗田 明** 勝然秀一*** 上畑昭美*** 五十嶋一成***

Head-up tilt 試験で診断される神経調節性失神症例の病態に血中 epinephrine 値の変動が関与するとされており¹⁾, 我々も同様の成績をこれまで報告してきた²⁾. このときの epinephrine は副腎より分泌されると考えられる. 一方, beta-endorphin は身体的および精神的 stress により ACTH と同様の動態を示し, epinephrine と同様の变化を示すと考えられる. また我々は beta-endorphin が無症候性心筋虚血の病態に関与することも報告してきた³⁾. Beta-endorphin は自律神経系の活動にも関与すると報告されているため⁴⁾, epinephrine とともに神経調節性失神症例の病態に関与する可能性が考えられる. そこで, 神経調節性失神症例において head-up tilt 試験施行時に血漿 epinephrine および beta-endorphin 値との関係を検討した.

§ 方法

対象は原因不明の失神発作を有する男性例 11 例で平均年齢は 26 ± 13 歳であった. Head-up tilt 試験の protocol は 80 度の passive tilt とし 20 分間の tilt で陰性であった場合, nitroglycerin の点滴静注負荷を実施した. Nitroglycerin 負荷は 20 分間施行することとし, $250 \mu\text{g}/\text{h}$ より開始し 3 分毎に $250 \mu\text{g}/\text{h}$ ずつ増加する漸増法を用い失神発作が誘発されない場合最大 $1500 \mu\text{g}/\text{h}$ まで増量した. 心電図を連続記録し, 血圧を 1 分毎に自動血圧計(日本コーリン BP 203)を用いて Korotkoff 法にて測定した. 陽性基準は心拍数および

血圧の低下をともなう臨床症状の出現(失神, 失神前駆症状)とした.

血漿 epinephrine および beta-endorphin 値の測定は, 肘静脈より経時的に以下の時点で採血した. すなわち, 安静仰臥位および head-up tilt 試験中症状発現時または head-up tilt 試験終了時に採血, 測定した. Beta-endorphin は RIA 法(pg/ml)で norepinephrine は HPLC 法(pg/ml)にて測定した. 本研究においては安静仰臥位および head-up tilt 試験中で症状発現時の beta-endorphin, norepinephrine および epinephrine 値を head-up tilt 試験陽性症例と陰性症例で比較検討した. 両群間の比較には unpaired Student's t test を用い $p < 0.05$ を有意とした.

§ 結果

陽性症例は 5 例(20 ± 2 歳), 陰性症例は 6 例(30 ± 17 歳)であった. 図 1 に安静仰臥位および head-up tilt 試験中症状発現時または head-up tilt 試験終了時における両群間の norepinephrine 値の比較を示す. 安静仰臥位時(182 ± 52 vs $220 \pm 71 \text{ pg}/\text{ml}$)および head-up tilt 試験中(448 ± 323 vs $535 \pm 120 \text{ pg}/\text{ml}$)とも norepinephrine 値には両群間に差は認められなかった. 一方, 図 2, 3 に示したように安静仰臥位には両群間の epinephrine 値, beta-endorphin 値に差は認められなかったが(epinephrine, 20 ± 7 vs $30 \pm 14 \text{ pg}/\text{ml}$; beta-endorphin, 12 ± 3 vs $9 \pm 3 \text{ pg}/\text{ml}$, ns), head-up tilt 試験中症状発現時または head-up tilt 試験終了時においては陽性群では陰性群に比べ有意に epinephrine 値および beta-endorphin 値は大きかった(epinephrine, 76 ± 15 vs $40 \pm 4 \text{ pg}/\text{ml}$, $p < 0.05$; beta-endorphin, 18 ± 6 vs $10 \pm 2 \text{ pg}/\text{ml}$, $p < 0.05$). 殊に陽性群では head-up tilt 試験にて症状が誘発された際に全症例で beta-endorphin 値の増加が認められた

*防衛医科大学第 1 内科

** 同 研究センター
(〒 359-8513 所沢市並木 3-2)

***自衛隊中央病院内科
(〒 154-8532 東京都世田谷区池尻 1-2-24)

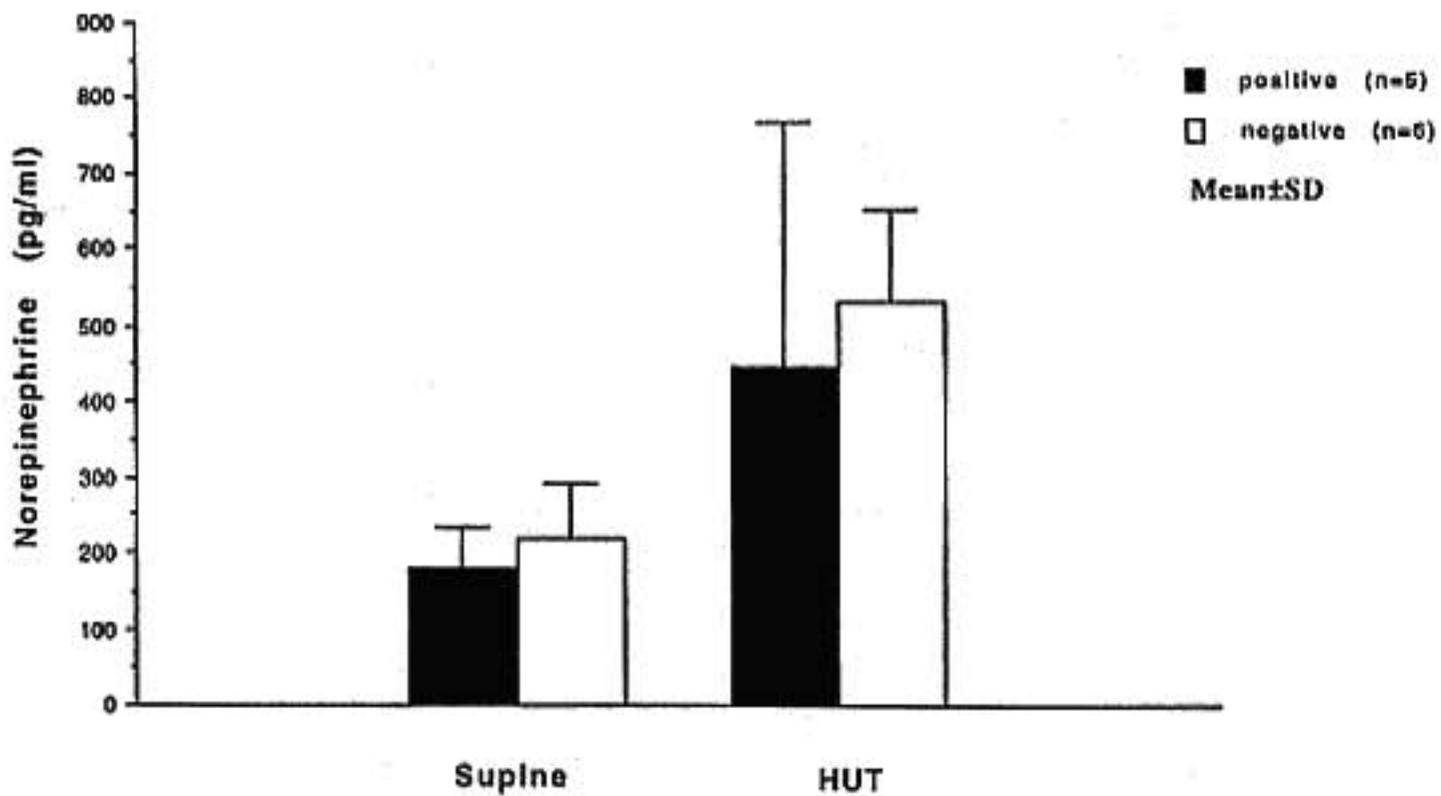


図 1 陽性例と陰性例における norepinephrine 値の比較

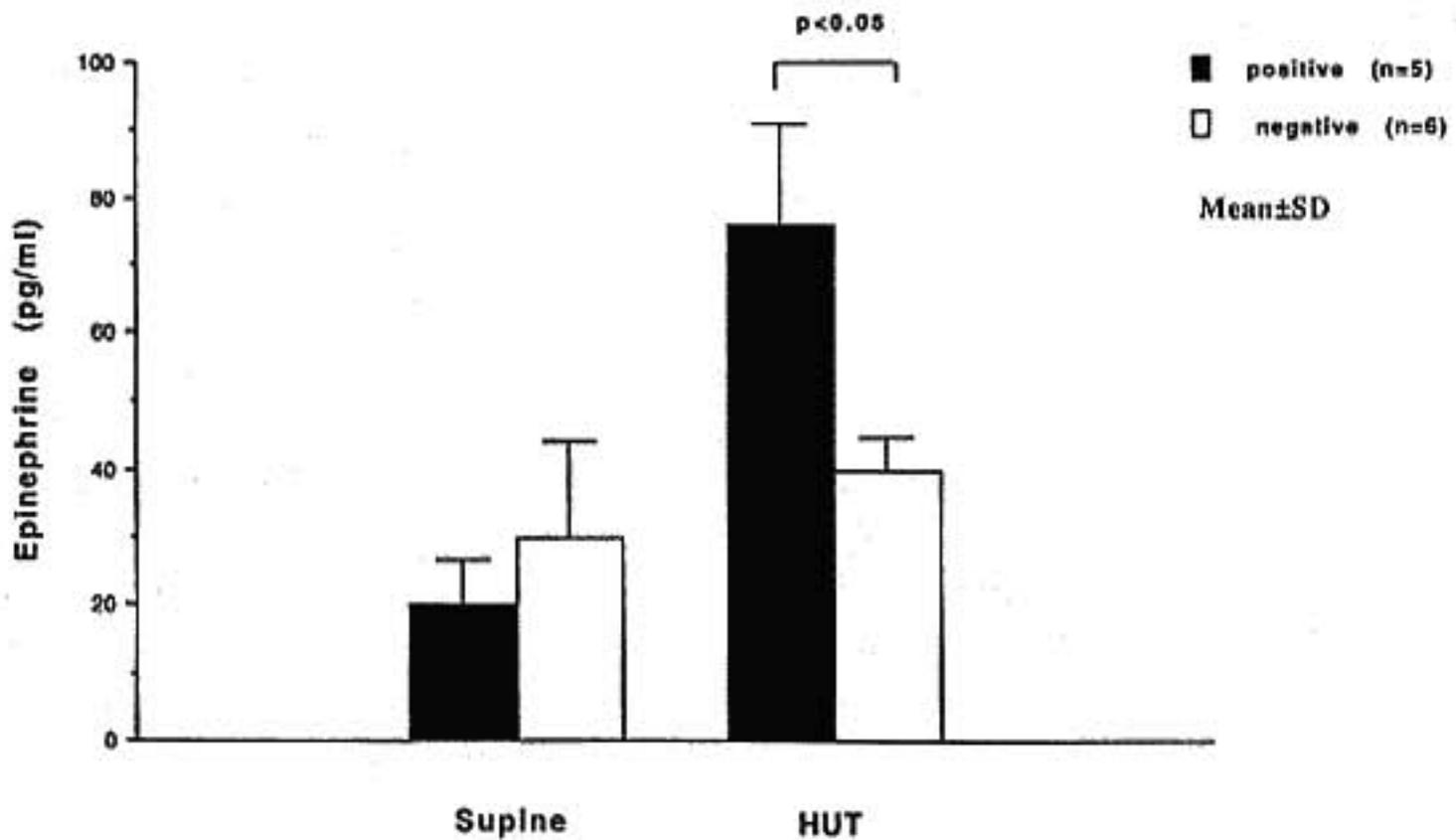


図 2 陽性例と陰性例における epinephrine 値の比較

(図 3).

§ 考按

Head-up tilt 試験で神経調節性失神発作が誘発された際に epinephrine および beta-endorphin 値の有意の増加が認められた。神経調節性失神発作の病態における epinephrine の関与に関しては報告があるが¹⁾, beta-endorphin 値の変動に関する詳細な報告は少な

い²⁾。Beta-endorphin は心筋虚血や身体的 stress および運動 training などにより増加する stress 反応性物質であるとともに、自律神経系の活動に関与するとされている^{3,4)}。本研究からは、beta-endorphin が神経調節性失神発作の原因物質であるのか失神発作の結果増加したものであるのか不明であるが、beta-endorphin が神経調節性失神発作の病態に何らかの関与をしていることが示唆される。本研究成績は、Jaffocate らの報

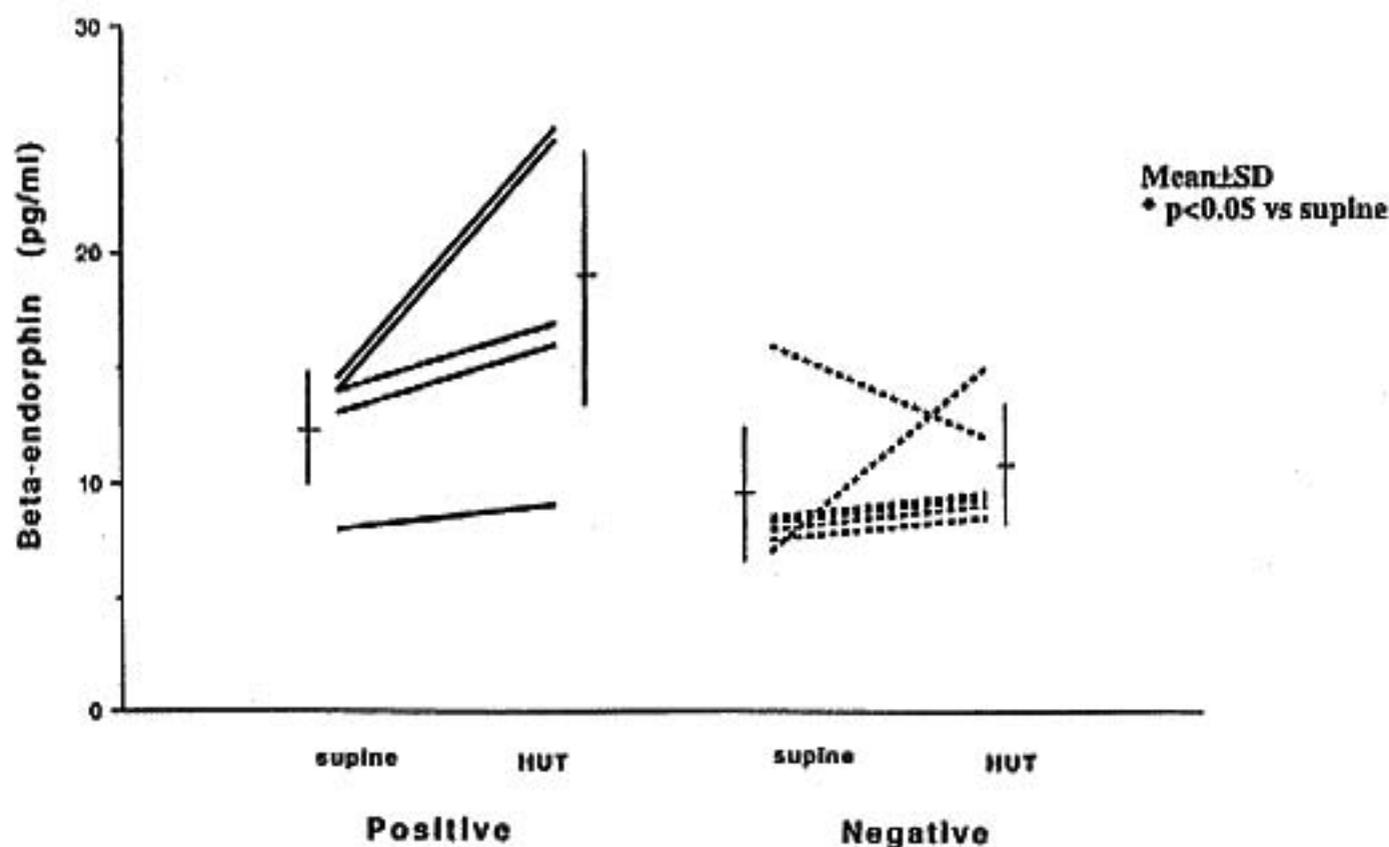


図3 陽性例と陰性例における beta-endorphin 値変化の比較

告⁴⁾に近い。また、神経調節性失神発作誘発時における epinephrine 値の増加は Sra ら¹⁾の報告に近い。

症例数は限られているが、本研究から神経調節性失神発作の病態における epinephrine の役割が再度確認されるとともに beta-endorphin の関与が示唆された。

§ 文献

- 1) Sra JS, Murthy A, Natale MR, et al : Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994 ; 73 : 33-37
- 2) Takase B, Uehata A, Katsushika S, et al : Significance of circulatory epinephrine levels in exercise-induced neurally mediated syncope.

Circulation 1997 ; 96 : 1-265

- 3) Kurita A, Takase B, Uehata A, et al : Differences in plasma beta-endorphin and bradykinin levels between patients with painless or with painful myocardial ischemia. *Am Heart J* 1992 ; 123 : 304-309
- 4) Jaffcoate WJ, Rees LH, McLoughlin L, et al : Beta-endorphin in human cerebrospinal fluid. *Lancet* 1978 ; 8081 : 119-121
- 5) Pico F, Perez-paredes M, Fuentes T, et al : Role of endogenous opioids in tilt-induced syncope and its relationship with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent neurally mediated syncope. *PACE* 1997 ; 20 : 1218

圧受容体反射感受性低下による運動負荷初期と後期の心拍反応性の変化

福間長知* 及川恵子* 馬淵浩輔* 松田裕之* 富村正登* 福間祐美子*
齊藤 勉* 草間芳樹* 宗像一雄* 岸田 浩* 早川弘一*

運動負荷時の心拍反応は、運動負荷初期は副交感神経緊張の急速な減衰により生じ、負荷後期は代謝性因子の刺激を介した交感神経系の活性化により頻脈化すると報告されている。運動負荷に対する心拍反応性の障害、いわゆる chronotropic incompetence は、この運動負荷初期と後期において作用する制御機構が機能しない状態と理解されるが、その詳細は明らかでない。

そこで本研究は、運動負荷時の心拍反応性に影響を与える因子の一つとして神経性循環調節機構に注目し、重要な神経性調節系である圧受容体反射感受性が心拍反応性を変化させるか否かを、運動負荷初期と後期に分けて検討した。

§ 対象と方法

対象は、Bruce 法による treadmill 運動負荷試験にて stage II 以上の負荷が可能であり、圧受容体反射感受性(BRS)を測定し得た 19 例、男 14 例、女 5 例、年齢 62 ± 6 歳。対象を BRS により、BRS が 6 msec/mmHg 以上の BRS 良好群 10 例と、 6 msec/mmHg 未満の BRS 不良群 9 例に分類した。なお、対象には自律神経作動薬服用例、運動により虚血が誘発される例および心機能障害例は含まれていない。

Treadmill 運動負荷試験は、Bruce 法に基づき行い、負荷終了点は、目標心拍数到達もしくは Borg score 17 以上の下肢疲労とした。BRS は、phenylephrine 投与後の昇圧に対する圧受容体反射を介した心電図 RR 間隔の延長反応により算出した。

心拍反応は、運動負荷各段階毎に、負荷前に対する %増加率として評価。また、代謝性因子に対する心拍

反応性の指標として Wilkoff らの報告²⁾に従い chronotropic index (CI) を求めた。

§ 結果

年齢、性、糖尿病および高血圧症の罹患率は、BRS 良好群 10 例と不良群 9 例の間で有意差はなかった。

運動負荷試験成績は、運動負荷量、負荷前血圧・心拍両群間に差がないが、最大血圧は BRS 不良群が良好群に比し大で、最大心拍数は BRS 不良群が良好群に比し小であった。負荷中止理由は、BRS 良好群が目標心拍数到達のため終了する例が多く、不良群は下肢疲労により終了する例が高頻度であった。

運動負荷開始後各ステージの最初の 1 分における心拍反応は、運動負荷初期および運動負荷後期において BRS 不良群が良好群に比し低下していた(図 1)。運動負荷開始 6 分時における代謝性因子に対する心拍反応 (CI) は、BRS 不良群が良好群に比し低下していた(図 2)。これらのことは、BRS 不良群では、下肢疲労が生じ易く代謝性因子による交感神経系への刺激が強いと予想されるにも関わらず、心拍反応性が低いことを示唆している。

§ 考察

神経性調節機構の一つである圧受容体反射系の機能が、運動負荷時の心拍反応性に如何なる影響を与えるかを負荷の各 phase 毎に調べた。

本研究の結果、圧受容体反射感受性障害は、運動負荷前半および負荷後半の両時期における心拍反応性の低下と関連し、chronotropic incompetence の機序の一つとなると考えられた。

副交感系の機能と関連する運動負荷初期の心拍反応が圧受容体反射感受性と相関することは、phenylephrine 法により測定された圧受容体反射感受性が副

*日本医科大学第 1 内科
(〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

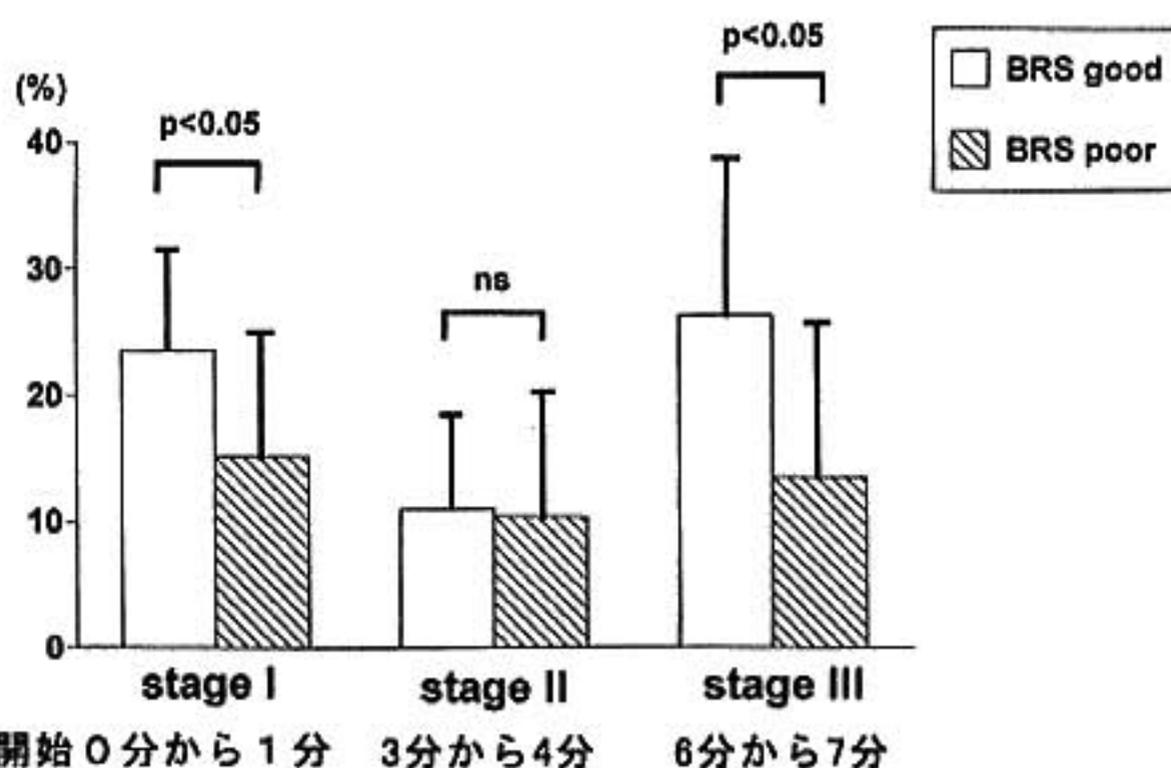


図 1 BRS 良好群と不良群の運動負荷各 phase の心拍反応性

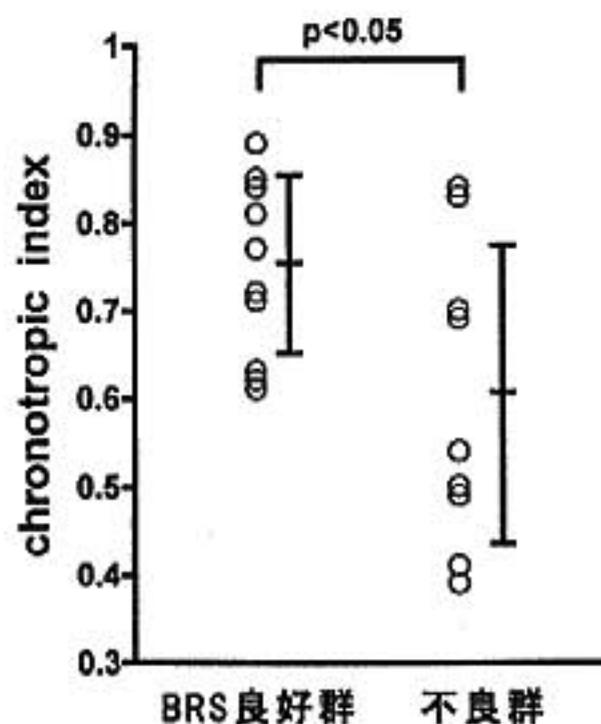


図 2 負荷開始後 6 分時の chronotropic index の比較

交感系の緊張を反映する点から説明可能である。圧受容体反射感受性低下を示す例では、運動負荷前の副交感系の緊張が低く、負荷によりもたらされる緊張の減衰が相対的に低値となるため心拍が十分に反応しないと考えられる。

運動負荷後半の心拍反応、特に嫌気性代謝閾値以降の心拍反応は、交感神経系の活性化に強く影響を受けると考えられている。本研究では、圧受容体反射機能の障害が負荷後期の心拍反応の低下および CI (代謝性因子に対する心拍の反応性) 減弱と関連したことから、圧受容体反射系は交感神経系を介した心拍反応にも関与することが示唆される。

Melcher A ら³⁾により圧受容体反射感受性は運動負

荷中も機能し続けると報告されているが、本研究は圧受容体反射機能の異常が運動負荷の心拍反応(特に後期の交感神経性の心拍反応)に影響を与えることを示した初めての研究である。

Chronotropic incompetence と圧受容体反射機能低下はともに予後不良を予測する因子であると報告されている。本研究の結果は、chronotropic incompetence による予後不良の機序が圧受容体反射を代表とする神経性調節機構の障害を介したものであることを示唆するものかも知れない。本研究は今後、液性因子の測定等のさらなる検討を加え発展させる必要があると考えられる。

§ 結語

圧受容体反射機能は、運動負荷時の心拍反応に対し、負荷初期と負荷後期の両時期において影響を与える。

§ 文献

- 1) Camm AJ, et al: Chronotropic Incompetence Part II: Clinical Implications. *Clin Cardiol* 1996; 19: 503-508
- 2) Wilkoff BL, et al: A Mathematical Model of the Exercise Cardiac Chronotropic Response to Exercise. *J Electrophysiol* 1989; 3: 176-180
- 3) Melcher A and Donald DE: Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am J Physiol* 1981; 241: H 838-H 849

運動による圧受容体反射感受性の変化

中町隆史* 佐藤 廣** 山本真千子*** 土田英希*
金子 隆** 小川研一* 飯塚昌彦*

近年、圧受容体反射感受性(BRS)は心疾患患者の突然死の予測指標として有用であるとされている¹⁾²⁾が、侵襲的検査方法であるため汎用が困難であり、また安静仰臥位のみで調べられていた。一方、自律神経活動は姿勢の変化や運動で変化することが知られている。したがってBRSも姿勢の変化や運動で変化する可能性がある。そこで今回我々は連続的に記録した血圧と心電図から自己の血圧変動に対しての心拍応答(R-R間隔)を非侵襲的BRS測定法であるsequential法³⁾⁴⁾を用いて測定した。今回はその基礎的検討の1つとして、日常生活レベルの運動においてBRSが変化するか又その場合どの程度変化するかについて検討した。

§ 対象

本研究の主旨を理解した上で同意を得た平均年齢35.1±10.1歳の健常人13名(男性7名、女性6名)を対象とした。

§ 方法

運動負荷試験の方法として座位自転車エルゴメーターを使用しwarming up 20 watts 3分に続けて30秒毎に5 wattsの症候限界性多段階負荷と翌日に50 watts 7分1段階負荷を行った。サンプリングパラメーターとして血圧、R-R間隔、酸素摂取量を各々フィナプレス、心電図、呼気ガス分析にて連続的に測定した。血圧および心電図のアナログ信号はA/D変換器

(PCN-2198, ネオローク社, 東京)を介してパーソナルコンピューター(PC 9801 VX, 日本電気, 東京)に転送し、1000 HzのサンプリングによりR-R間隔(RRI)と収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧を蓄積した。安静時と1段階負荷時各5分間のBRSをsequential法(SBPとRRIが3連続以上同じ方向に変化する時の直線相関関係式を求め、 r^2 が0.85以上の傾きの平均)にて解析した。

§ 統計

測定値は平均値±標準誤差で表わし、統計処理はt検定により行い、危険率5%未満を有意とみなした。

§ 結果

運動により心拍数、収縮期血圧は増加し、BRSは減少した(表1)。酸素摂取量は安静時、Square負荷、Peak exerciseの順に増加を示した(図1)。50 watts負荷は最大酸素摂取量の約54.9%であった。% peak $\dot{V}O_2$ とBRS減少率の相関関係を調べたところ $r=0.71$, $p<0.01$ と正の直線相関関係を示した(図2)。

§ 考察

通常収縮期血圧が上昇した際は心拍数が減少し、逆に収縮期血圧が下降した際は心拍数は増加するようにホメオスタシスが働いておりその一部としてBRSが作動している。しかし運動負荷中では収縮期血圧、心拍数共に増加を示す。この際BRSがどう変化しているかは今まで報告が少なく不明な点が多かった。今回非侵襲的BRSの測定法としてシーケンス法を用いることにより運動時のBRSを測定することが可能となり、今回この方法を用いてBRSを測定した所、安静時に比べ、日常生活活動レベルで有意に減少し、その減少の割合は相対的運動強度と密接な関係があっ

*獨協医科大学第1内科

(〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880)

**財団法人心臓血管研究所

(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)

***宮城大学

表 1

	Rest	50 watts square	p value
HR(/min)	79±7	113±14	p<0.0001
SBP(mmHg)	115±15	141±15	p<0.0001
DBP(mmHg)	70±12	73±17	NS
BRS(msec/mmHg)	8.2±2.7	2.6±1.2	p<0.0001
$\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	4.3±0.5	15.4±1.8	p<0.0001

SBP：収縮期血圧, DBP：拡張期血圧, BRS：圧受容体反射感受性,
 $\dot{V}O_2$ ：酸素摂取量, 平均値±標準誤差

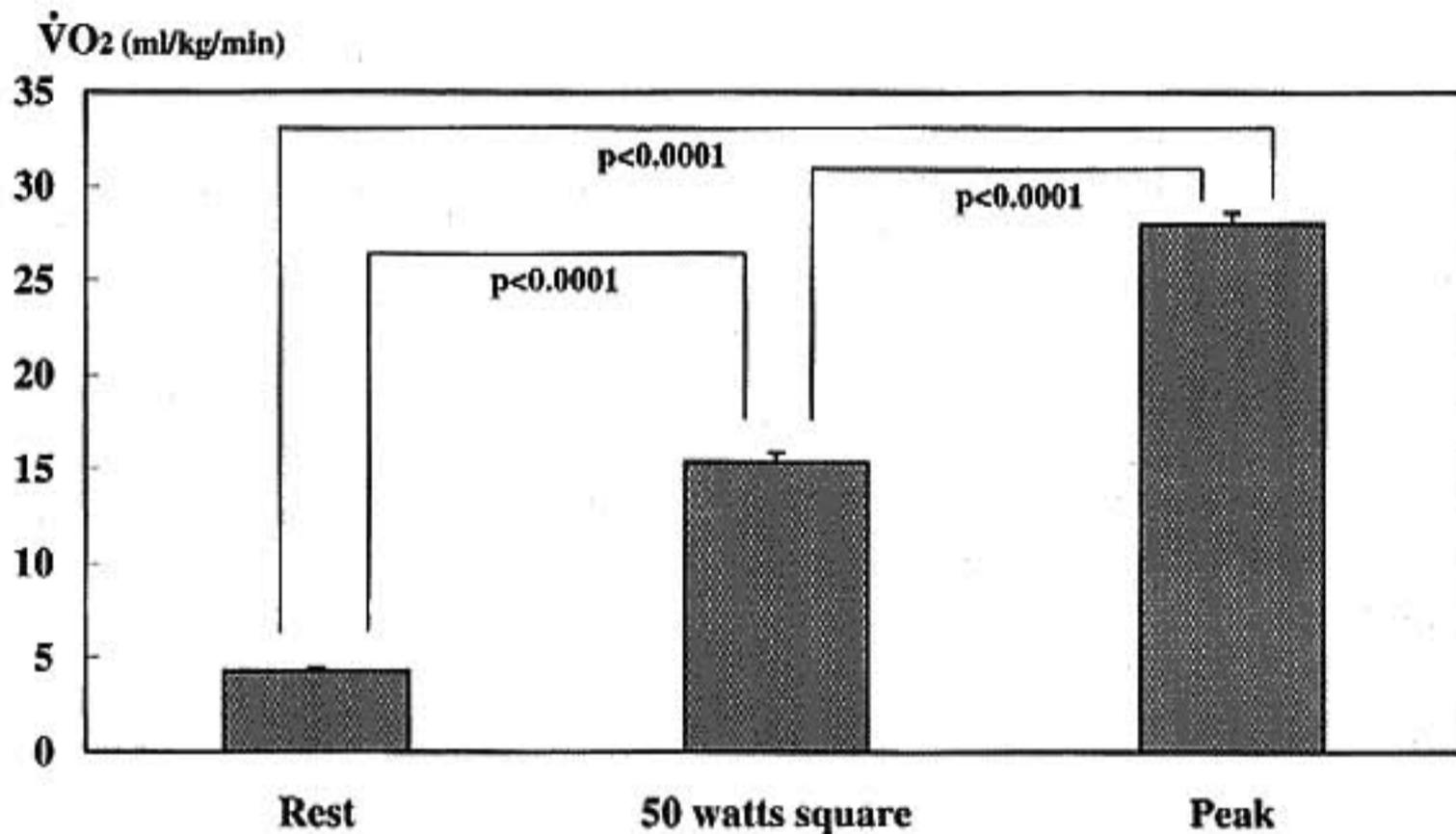


図 1 酸素消費量

Rest：安静時酸素消費量, 50 watts square：50 watts 負荷時の酸素消費量, Peak：最大酸素消費量

Reduction rate (%)

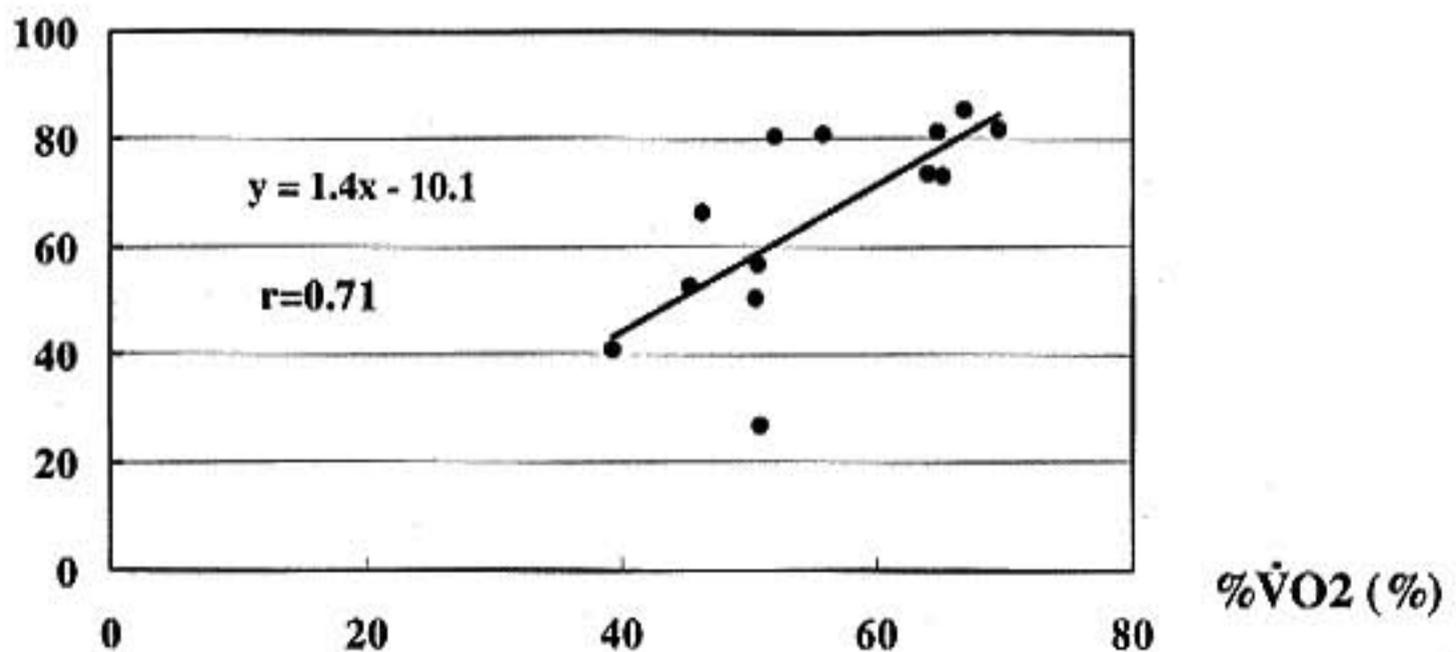


図 2 最大運動負荷に対する 50watts 運動負荷の酸素消費量の割合と圧受容体反射感受性の運動負荷による減少率の割合との相関関係

た。このことは安静時のみならず運動中の BRS を評価することが心疾患患者の突然死予測に重要と考えられた。

§ 文献

- 1) Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al : Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991 ; 83 : 945-952
- 2) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al : Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a

first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988 ; 78 : 816-824

- 3) Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, et al : Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988 ; 254 : H 377-383
- 4) Watkins LL, Grossman P and Sherwood A : Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996 ; 28 : 238-243

陳旧性心筋梗塞症における運動回復期の 血圧調節と動脈圧受容体反射の検討

湯浅文雄* 彦坂 誠* 湯山令輔* 元廣将之* 杉浦哲朗* 岩坂壽二*

運動時における体血圧は運動筋への血流を規定する重要な因子である。動脈圧受容体反射は急激な体血圧の変動を調節し、運動時の心行動態に関与すると報告されている¹⁾。しかし、運動回復期における動脈圧受容体反射と心行動態の関係については未だ明らかではない。本研究では陳旧性心筋梗塞症例における運動回復期の血圧調節機構と動脈圧受容体反射感受性(BRS)の関係を検討した。

§ 対象および方法

新たな残存虚血病巣を有さない発症後 20 ± 5 病日経過した陳旧性心筋梗塞症 40 例(平均年齢 55 ± 8 歳, 男性 25 例, 女性 15 例, 前壁梗塞 28 例, 下壁梗塞 12 例, 左室駆出率は $60 \pm 7\%$)を対象とした。なお、不整脈、弁膜症、糖尿病などの症例は除外した。48 時間休薬の後、心電図、橈骨動脈より動脈カテーテル、内頸静脈よりスワンガンツカテーテル挿入下で安静臥床 30 分後にフェニレフリン静注法により R-R 間隔と収縮期血圧の関係より動脈圧受容体反射感受性(BRS)を測定した。その後、坐位エルゴメーターを用いた 25 W 3 分間漸増の症候限界性心肺運動負荷試験を施行し、最大運動時、運動回復期 2 分、5 分に測定各諸量を検出した。測定項目は Fick 法より心拍出量(CO)を、規定の式より末梢体血管抵抗(SVR)を、収縮期血圧と拡張期血圧より平均体血圧(meanBP)を算出した。また、動脈カテーテルより血中ノルアドレナリン(NOR)を測定した。

§ 結果

1) meanBP と CO, SVR の関係(図 1)

運動回復期 2 分、5 分において meanBP は CO と有意な関係を認めなかった。しかし、meanBP は SVR と運動回復期 2 分において $r=0.72$, $p<0.001$ の有意な正の関係を、運動回復期 5 分において $r=0.62$, $p<0.001$ の有意な正の関係を認めた。

2) BRS と SVR, meanBP の関係(図 2)

BRS と SVR は運動回復期 2 分、5 分に $r=-0.53$, $r=-0.47$, $p<0.01$ の各々有意な負の関係を認めた。BRS と meanBP は運動回復期 2 分、5 分に $r=-0.57$, $r=-0.55$, $p<0.01$ の各々有意な負の関係を認めた。

3) 運動時 CO 増加良好例(I 群: % CO $\geq 100\%$, n=27)と不良例(II 群: % CO $< 100\%$, n=13 例)の比較検討(図 3, 4)

BRS は I 群 6.5 ± 2.4 , II 群 4.5 ± 2.3 msec/mmHg と II 群において有意に低値であった。NOR, meanBP は最大運動時、運動回復期を通じて両群間で差を認めなかった。しかし、SVR は I 群に比し II 群で有意に高値を示した。

§ 考按

本研究の結果、動脈圧受容体反射は運動回復期の血圧調節機構に関与している可能性が示唆された。

運動回復期の血圧調節機構は心拍出量ではなく末梢血管抵抗に依存されている²⁾。この末梢血管抵抗に関与する因子として、自律神経機能や血管内皮機能およびその両者の関与が報告されている³⁾が未だ明らかではない。動物実験⁴⁾によると、運動負荷中の動脈圧受容体反射は作動点が高圧側に rest されるため、機能が一見低下して測定されるが、その gain は変わらず運動負荷中の心行動態の調節に関与していると示唆されている。我々も以前に運動負荷時の心行動態と動脈圧受容体反射の間に有意な関係があることを報告

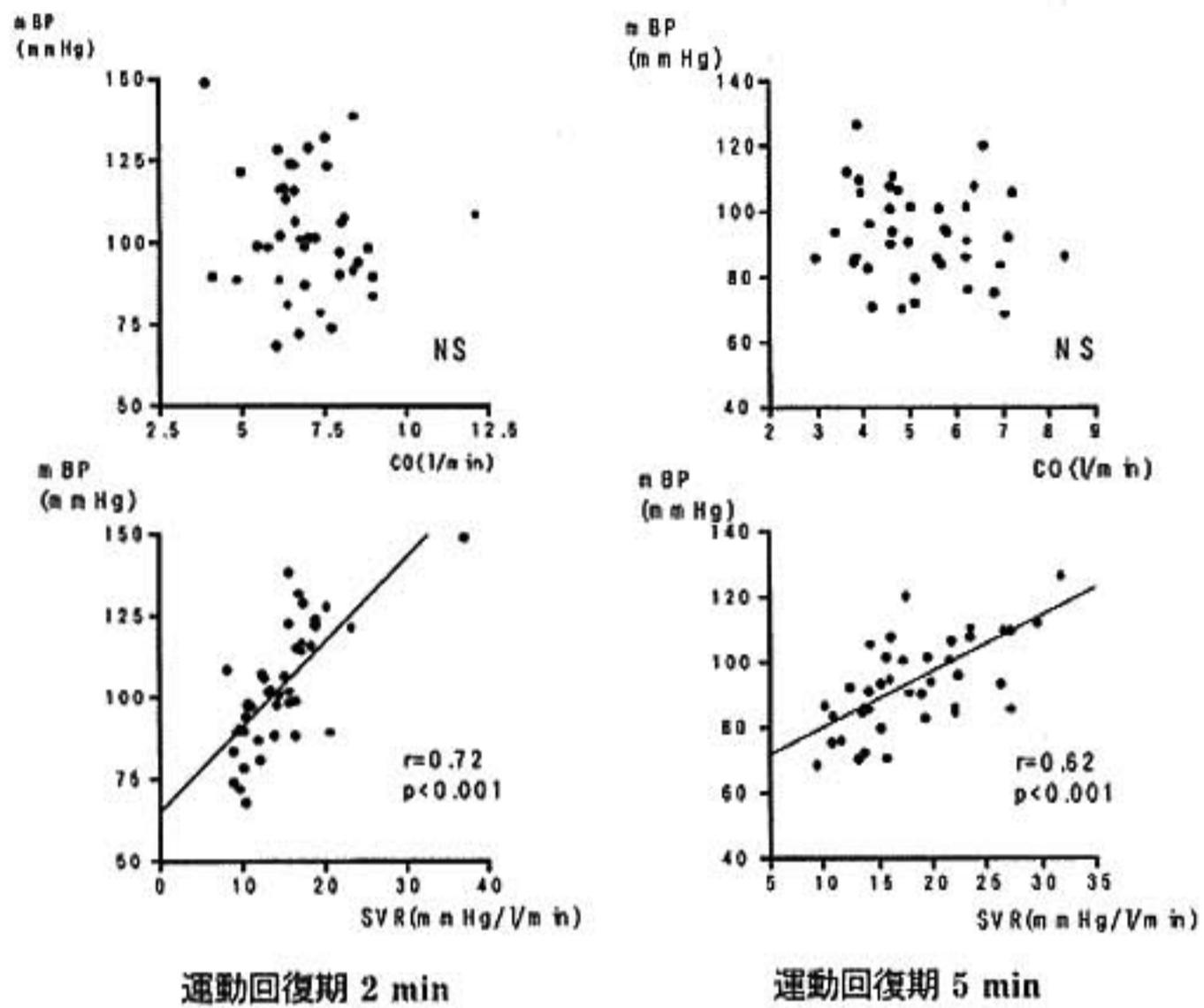


図 1 体血圧と心拍数, 末梢体血管抵抗の関係

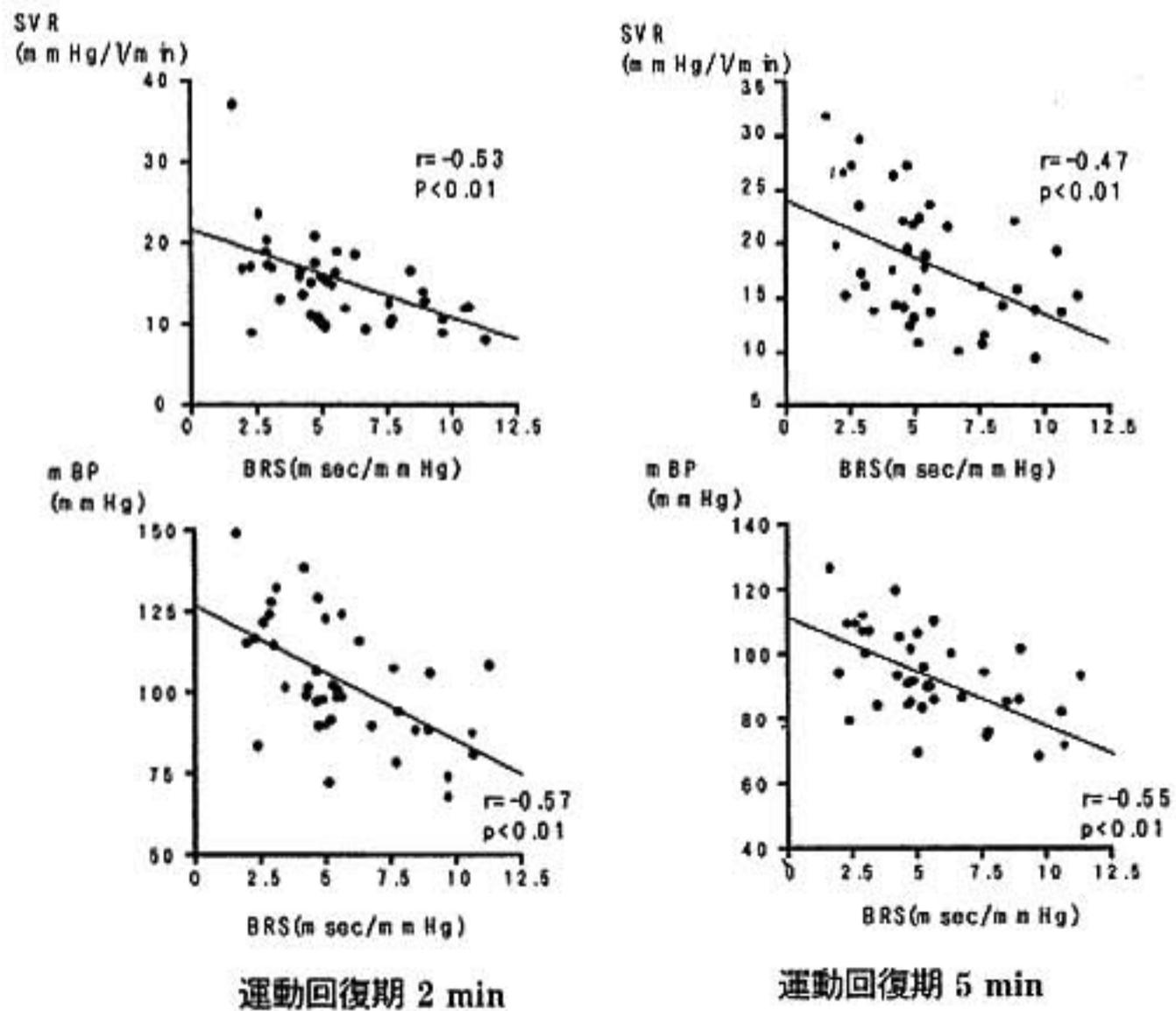


図 2 動脈圧受容体感受性と体血圧, 体血管抵抗の関係

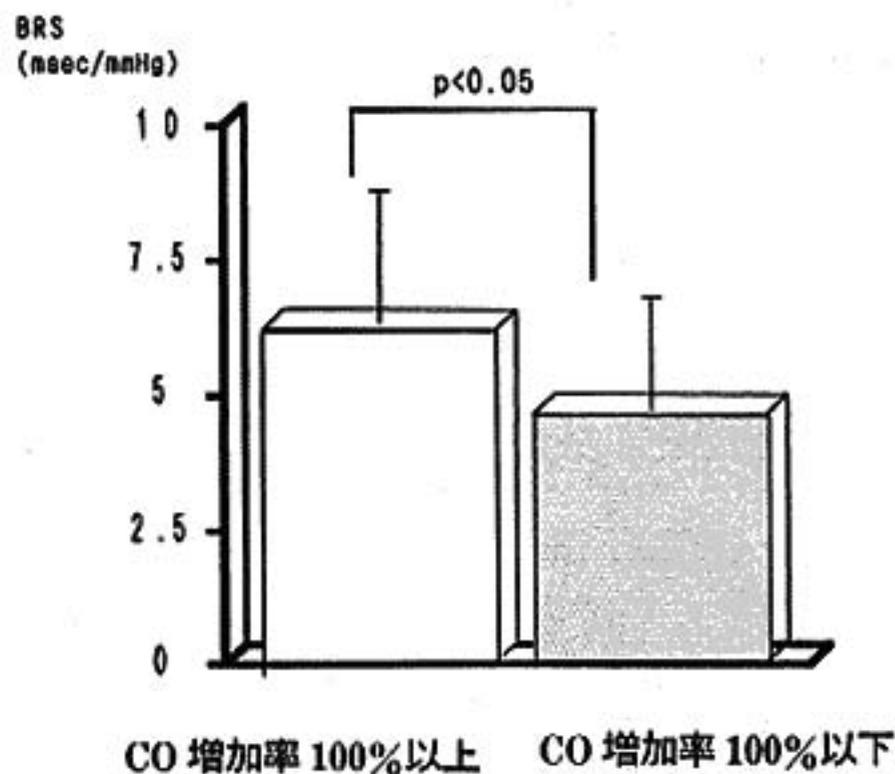


図3 運動時心拍出量増加率の良好例と不良例の比較検討

したり。この結果は、言い換えれば、運動回復期においても動脈圧受容体反射が作動し得る可能性を示唆している。本研究において運動回復期の末梢血管抵抗、体血圧と動脈圧受容体反射に有意な負相関関係を認めたことは運動回復期の血圧調節に動脈圧受容体反射が関与していると考えられる。

運動時心拍出量低値例では圧受容体反射はより低下し、運動回復期の末梢血管抵抗は高値を示し、血圧は保持されていた。この結果より、低左室機能不全例では血圧低下を防ぐ為に安静時、運動時および回復期を通じ末梢血管抵抗が高く維持されていることが示唆される。

今回我々は安静時の動脈圧受容体反射を用いて検討したが、近年、sequential法による運動中の動脈圧受容体反射の測定も可能となり、今後さらなる検討が必要と考える。

§ 結語

運動回復期の血圧調節機構に動脈圧受容体反射の関与が示唆された。

§ 文献

- 1) Walgenbach SC and Donald DE: Role of arterial and cardiopulmonary mechanoreceptors in

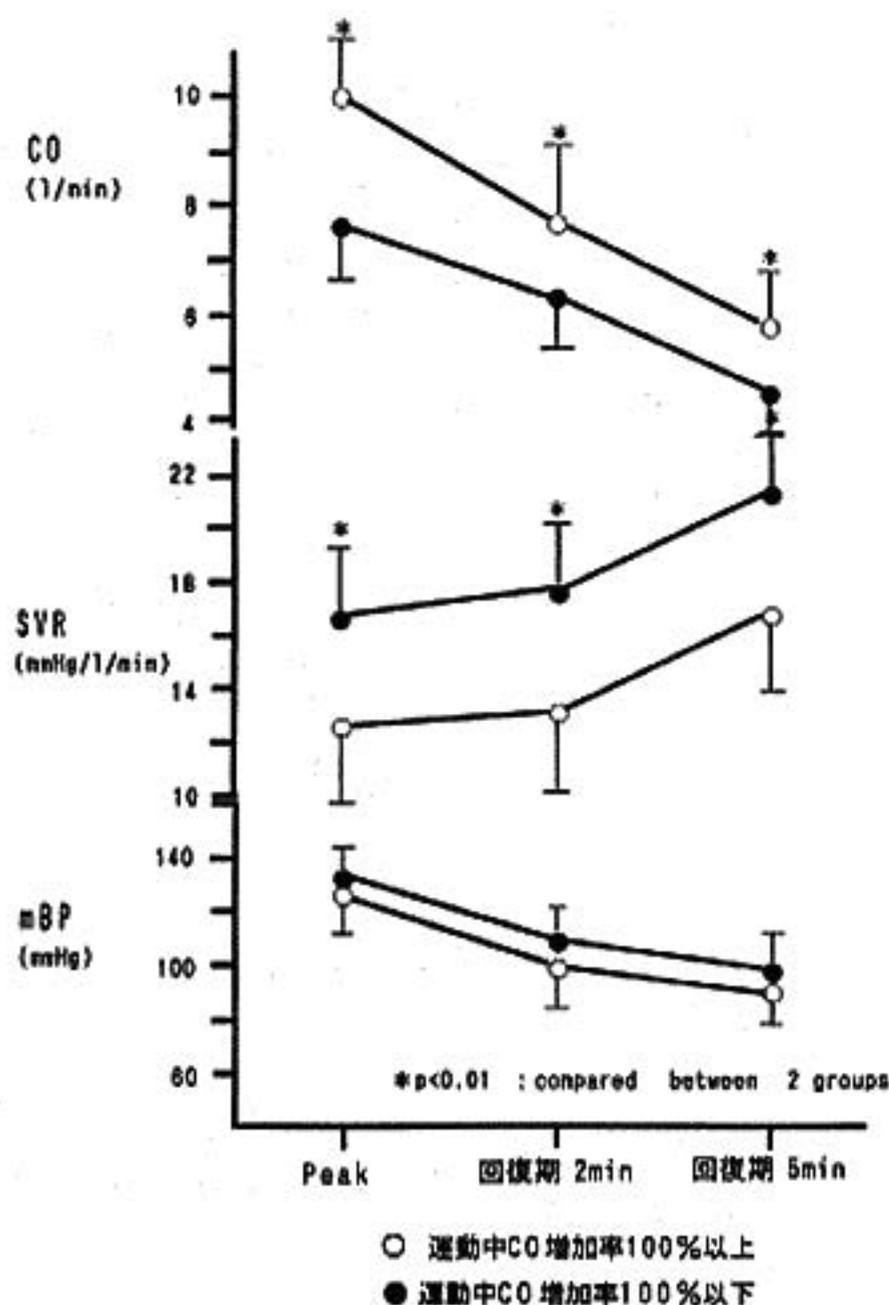


図4 両群における最大運動時、回復期のCO, SVR, mBPの変化

the regulation of arterial pressure during rest and exercise in conscious dog. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 467-475

- 2) Sumimoto T, Kaida M, Yuasa F, et al: Skeletal muscle hypoperfusion during recovery from maximal supine bicycle exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 841-844
- 3) Melcher A: Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am J Physiol* 1981; 241: H 838-849
- 4) Yuasa F, Sumimoto T and Hattori T: *Journal of the American College of Cardiology (suppl)* 1997; 269 A

肥大型心筋症の運動負荷回復期 における血圧反応の意義

人見信彦* 北岡裕章* 近藤史朗* 古野貴志*
瀬尾宏美* 近森大志郎* 土居義典*

肥大型心筋症(HCM)は、運動負荷中に異常な血圧反応を示すことが知られており、McKennaらは、運動中の異常な血圧反応を有する患者は突然死をきたす恐れのある予後不良の一群であるとしている¹⁾。

一方、我々は、拡張型心筋症における運動負荷で、運動負荷回復期における異常な血圧反応を有する患者は、交感神経活性の亢進と心拍出量回復の遅延した重症例であることを報告している²⁾。しかし、HCMにおける運動負荷回復期における血圧反応の意義に関する検討は少ない³⁾。

本研究の目的は、HCM患者の運動負荷回復期における血圧反応の意義を明らかにすることである。

§ 対象と方法

HCM患者66例(52±12歳)を対象とし、明らかな心疾患を認めない25例をコントロールとした。無投薬下に修正Bruce法によるトレッドミル運動負荷テストを施行し、運動負荷回復期血圧の指標として運動終了3分目の収縮期血圧を運動時最大収縮期血圧で除した値(以下PBP3)を用い、HCMにおける運動負荷回復期血圧反応の意義を検討した。またPBP3の意義をさらに明らかにする目的でエルゴメーターを用いた心肺運動負荷試験を行い、運動耐容能との関連について検討した。なお、今回の検討からは修正Bruce protocolでStage1を達成できず運動負荷が不十分な例、診断時20歳以下の若年者HCM、診断時すでに拡張相に移行していると考えられる症例、冠動脈疾患を合併している症例は除外した。

§ 結果

(1) HCMコントロールの比較

PBP3は、コントロール群が 0.78 ± 0.08 に対し、HCM群は 0.88 ± 0.12 で、HCM患者において有意にPBP3高値を呈していた($p < 0.001$)。

(2) PBP3からみた予後

コントロール群のPBP3のMean+1SDの0.86でHCM群を2群に分け、心事故の発生を検討した。心事故としては、突然死と心不全の発症とした。図1に示すようにPBP3高値なgroup2において心事故の発生が多い傾向を示した。失神および心室頻拍の既往、突然死の家族歴、心エコー所見等の臨床事項には2群間で差を認めなかった。次に2群間で血圧反応の違いについて検討した。安静時血圧・運動時には差を認めないものの、group2はgroup1に比し、同じ運動時間にも関わらず運動時最大血圧が低く、血圧の上昇が有意に小さかった。さらに、終了3分目の血圧はむしろgroup2で高くなっていた(表1)。

(3) 運動耐容能とPBP3

PBP3とpeak VO₂の間では有意な負の相関を認めた(図2)。

§ 考察

本研究より、HCM患者における運動負荷回復期の血圧反応は予後推測に有用であり、予後不良なHCMにおいてPBP3が高値を示す理由として運動時の血圧上昇が少ないことに加え、運動終了後に血圧が低下しにくいことが示された。従来より運動時に血圧の上昇が小さいHCMは予後不良なことが知られているが、HCMにおける突然死は、運動中のみならず運動終了後にも生じることが知られており、運動終了後に血圧が低下し難いということは重要である。血圧が低下し難い理由としては、以下の機序が想定される。

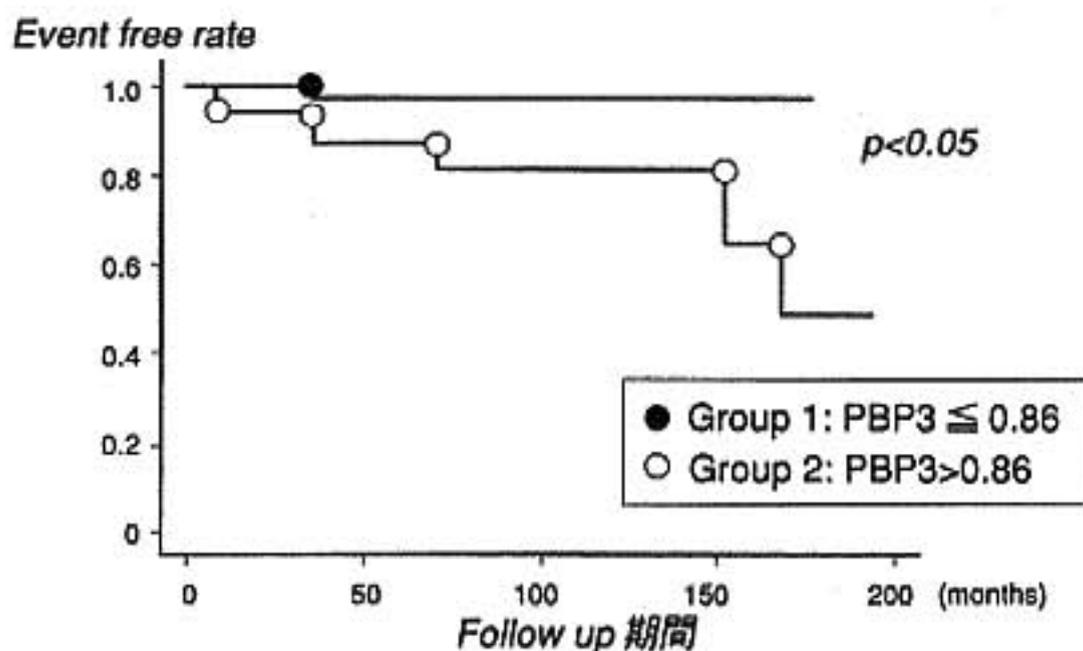


図 1

表 1

	Group 1	Group 2	
運動時間	433 ± 133	417 ± 133	n.s.
安静時収縮期 BP	126 ± 18	130 ± 17	n.s.
運動時最大血压	189 ± 32	164 ± 23	$p < 0.001$
運動後 3 分目血压	146 ± 21	157 ± 22	$p < 0.05$
血压上昇度 (最大血压 - 安静時血压)	63 ± 23	34 ± 17	$p < 0.001$

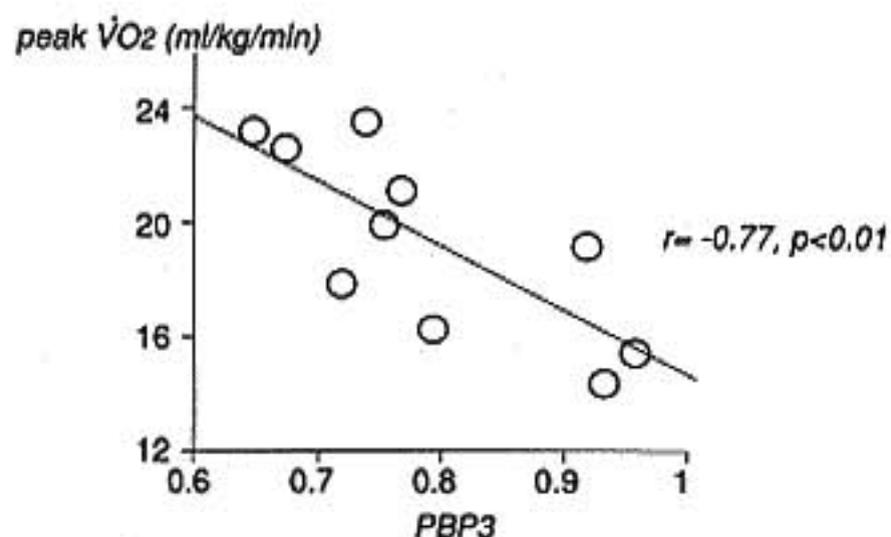
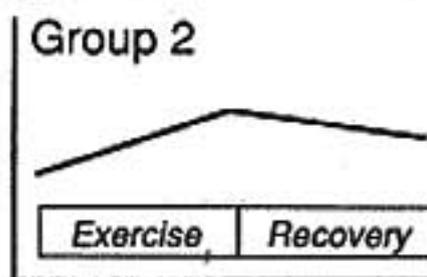
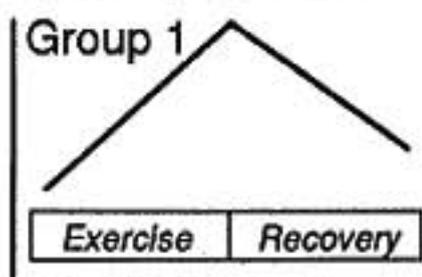


図 2

PBP 3 が高値な例では最大酸素摂取量が低値なことより、運動中の心拍出量の増加が不良であり、運動中に生じた大きな酸素負債を補うため回復期において、運動耐容能正常例にくらべ、むしろ高い心拍出量が必

要とされるためと考えられた。しかし、血压は血流のみで規定されるわけではなく、末梢血管抵抗が重要な因子である。もし、HCM 患者において以前に報告されているような運動中の末梢血管の調節障害が存在すれば、血压上昇の異常をきたす可能性がある。今回は末梢血管反応との関連については検討できていないが、今回の対象では、運動に伴い血压低下が生じる例はなく、大部分が flat な血压反応を示す症例であり、運動に伴い末梢血管抵抗が低下するような症例は含まれていないと考えられた。

§ 総括

HCM の運動負荷回復期における異常な血压反応は、運動耐容能の低下と関連し、予後推測因子の 1 つとなりうる可能性が示唆された。

§ 文献

1) Sadoul N, Prasad K, Elliot PM, Bannerjee S, et al : Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997 ; 96 : 2987-2991

2) 北岡裕章, 高田 淳, 人見信彦, ほか : 拡張型心筋症の運動負荷回復期における血圧反応の意義. *心臓* 1998 ; 30 (suppl 3) : 34-35

3) 鼠尾祥三, 井上省三, 河原洋介, ほか : 肥大型心筋症における運動負荷終了後血圧反応の臨床的意義. *J Cardiol* 1996 ; 27 : 65-71

心筋虚血指標として運動誘発性 QRS 幅の増大

田原宣広* 高木 洋** 砂川賢二**
 田口敦史* 松尾清隆* 須山和弘* 栗田隆志*

冠動脈疾患例では、運動で誘発された心筋虚血の発生に伴い、心室興奮伝導時間の延長のため QRS 幅が延長することが知られており、その変化から虚血診断や重症度判定の指標としようとする試みがいくつか報告^{1)~3)}されてきた。運動負荷心電図の虚血診断は、主に ST 変化でなされている一方で、中年女性や安静時 ST-T 変化例での診断精度が低いこともよく知られている。この QRS 幅の変化を精度良く測定できれば、それは ST とは独立した指標として有用なものとなる可能性がある。しかしながら QRS 幅の変化を指標とする際の主な問題点として、従来の肉眼計測では QRS 幅の微小変化を捉えることが極めて困難なことが挙げられる。本検討では、デジタル記録された多誘導心電図の QRS 幅変化を高精度に解析することにより、一枝病変例を主体とする比較的軽症例であっても運動誘発性心筋虚血に伴う QRS 幅の延長が検出できるか、また、PTCA 後にこれが改善するかどうかを検討した。

§ 対象および方法

対象は症候的、運動負荷試験、冠動脈造影等の臨床経過より PTCA が必要と判断された 16 例(男 14 例, 59±13 歳)。うち心筋梗塞既往が 6 例で、1 枝病変 12 例、2 枝病変 4 例で平均病変枝数は 1.3 枝であった。 β blocker を 4 例で、抗不整脈剤を 3 例で服用していたが、PTCA 前後で投薬の変更はなかった。PTCA は 1 例のみ 2 枝に施行、他は全て 1 枝に対して行った。全例、正常洞調律例であり、脚ブロック、左室肥大例はあらかじめ除外した。

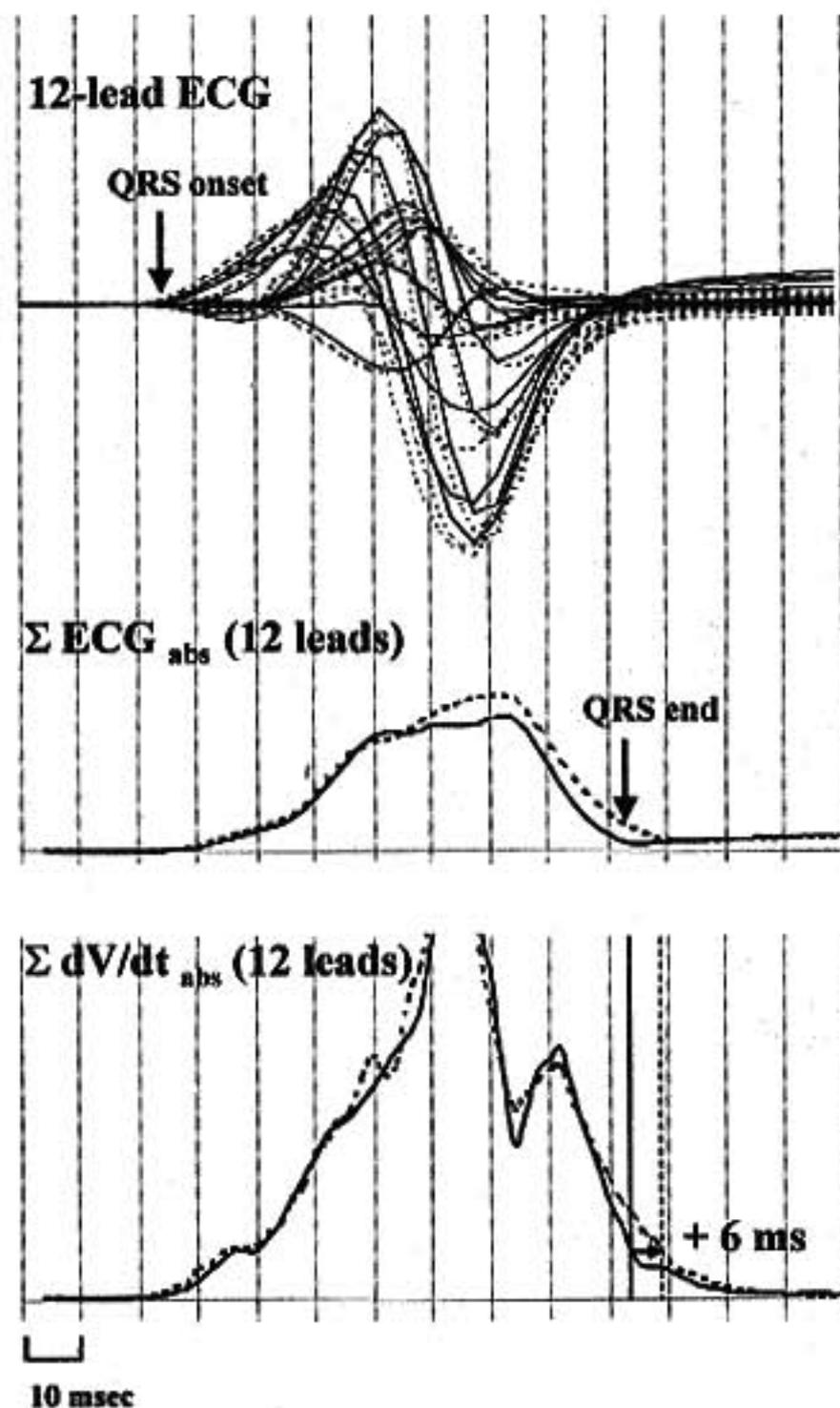


図 1 QRS 幅計測法

上段：安静時と回復期 1 分における 12 誘導心電図，中段： ΣECG_{obs} ；QRS 電位の基線に対する絶対値を全誘導加算したもの，下段： $\Sigma dV/dt_{obs}$ ；全誘導電位の一次微分の絶対値を全誘導加算したもの。
 —：安静時 ……：回復期 1 分

*国立循環器病センター内科心臓部門

** 同 研究所

(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

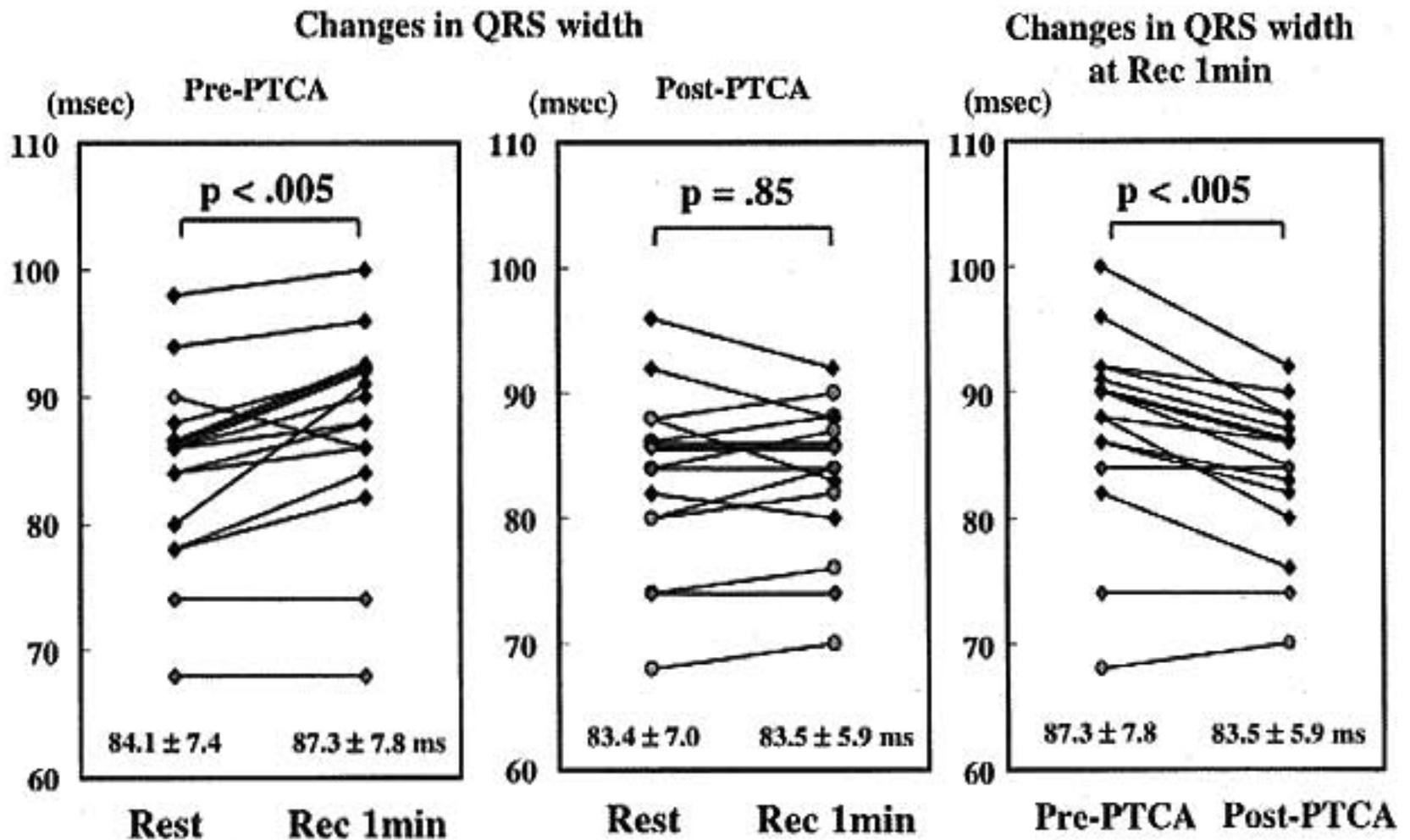


図2 安静時と回復期1分におけるQRS幅変化
 PTCA前(左), PTCA後(中央), PTCA前後での回復期1分におけるQRS幅変化(右)
 Rest: 安静時QRS幅, Rec 1 min: 回復期1分のQRS幅

負荷法は Modified Bruce Protocol に準じた我々の施設独自の protocol を用い, 症候限界性または年齢予測最高心拍数の 90% までの亜最大運動負荷を行った。負荷試験中は, 3 誘導で心電図モニターを行い, 各 stage の終点で血圧測定と標準 12 誘導心電図を記録した。負荷時間の影響を除外するために 16 例中 10 例では, PTCA 前と同一運動時間で負荷を中止した。安静時から, 運動中, 回復期 6~8 分までの全経過の 8 誘導(四肢 2 誘導, 胸部 6 誘導)心電図記録を 500 Hz でハードディスクに記録した。

QRS 幅の変化を一誘導のみで客観的に決定することは, Computer 解析でも困難であったため, 以下のような方法で計測した。まず, 1 心拍毎の RR 間隔を認識した後, 安静時および運動回復期 1 分の 2 つの時点における 8 誘導心電図信号から 12 誘導心電図を算出, これを 5 心拍加算平均した心電図波形で QRS 幅の変化を評価した。次に, 2 つの時点における 12 誘導心電図波形を Computer ディスプレイ上に表示し, それぞれの最早期心室興奮時間 QRS onset を決定, それぞれの onset が一致するように再表示した(図 1 上段)。さらに, QRS 電位の基線に対する絶対値を全誘導加算したもの (ΣECG_{abs} , 図 1 中段), 全誘導電位の一次微分の絶対値を同様に加算したもの ($\Sigma dV/dt_{abs}$, 図 1 下段) も同時に表示し, これら ΣECG_{abs} および $\Sigma dV/dt_{abs}$ から, 運動前後の QRS 幅の変化を測定した。

§ 結果

運動時間を PTCA 前後で揃えた条件下 (10/16 例) において, PTCA 前後で運動時間, 最大負荷時の収縮期血圧に変化は認めず, PTCA 後に最大負荷時の心拍数は増加した (125 ± 20 vs 138 ± 21 bpm, $p < 0.05$)。PTCA 後にも有意の ST 低下を 2 例(うち 1 例は運動時胸痛も出現)認めたが, ともに末梢に狭窄病変が残存する例であった。

PTCA 前には, 安静時に比べ, 回復期 1 分の QRS 幅は 3 例を除く 13 例で延長し, 2 例が不変であった。運動により QRS 幅は, 84.1 ± 7.4 から 87.3 ± 7.8 に延長した ($p < 0.01$, 図 2 左)。一方, PTCA 後には運動により QRS 幅は 7 例が延長したものの, 不変 5 例, 短縮 4 例であり, 全体では安静時 83.4 ± 7.0 , 回復期 1 分 83.5 ± 5.9 ms と不変であった(図 2 中央)。回復期 1 分の QRS 幅を PTCA 前後で比較すると, 16 例中 13 例が短縮, 2 例が不変, 1 例のみが延長し, 全体で 3.8 msec 短縮した (87.3 ± 7.8 から 83.5 ± 5.9 ms, $p < 0.01$, 図 2 右)。

§ 考察

本検討では, デジタル化した多誘導心電図信号の波形解析により運動誘発性の心筋虚血に伴う QRS 幅延長が心筋虚血発生の指標となるか否か検証した。その

結果、1枝病変例を主体とした軽症例であっても、運動によるQRS幅の延長を検出することは可能であり、さらにこの変化はPTCA後に軽減することが確認された。

本検討では、2 msecの精度(500 Hz サンプリング)で解析した。肉眼計測と異なり、単に拡大表示することのみで多くの例で運動後のQRS幅の延長を容易に確認することができたが、その客観的な定量化は必ずしも容易ではなかった。特に、単独誘導でQRS endを決定することはしばしば困難であったため、QRS電位およびその一次微分の全誘導加算値を算出することよりQRS幅の変化を定量化した。このようなことは、従来の肉眼計測では全く不可能なことであり、これは客観的な測定が可能であるという点とともに、デジタル信号処理の大きな利点と考えられた。中年女性や安静時ST-T変化例などのST虚血診断が困難な症例で、このQRS幅の変化がどのような意義をもつかは興味深く、今後の課題としたい。

§ 総括

多誘導心電図信号を高精度で解析すれば、運動によるQRS幅の微小な変化も心電図虚血診断と治療効果判定にとって有用な指標となることが示唆された。

§ 文献

- 1) Staffan A, et al: Computer analysis of exercise-induced changes in QRS duration in patients with angina pectoris and in normal subjects. *Am Heart J* 1986; 111: 903-908
- 2) Andreas M, et al: Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: A marker of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993; 126: 1320-1325
- 3) Rolf FB, et al: QRS prolongation as an indicator of risk of ischemia-related ventricular tachycardia and fibrillation induced by exercise. *Am Heart J* 1995; 129: 542-548

運動負荷誘発性脚ブロックを呈する症例の検討

大野忠広* 上嶋健治* 金矢宣紀* 小林 昇* 鎌田潤也*
山崎琢也* 斉藤雅彦* 原田雅子* 平盛勝彦*

運動負荷試験中に一過性の脚ブロックが誘発されることがある。その頻度は0.19~1.1%とされているが、本邦では多数例をまとめた報告が少なく、その臨床像、機序、予後等は未だ明らかにされていない。今回、我々は運動負荷誘発性脚ブロックを呈する症例について、当院における頻度とその臨床的背景を検討したので報告する。

§ 対象と方法

1993年1月から1997年8月までに当院で施行した延べ5,577回のトレッドミル運動負荷試験(TMET)および自転車エルゴメータ負荷心筋シンチグラム(EX-R1)で、完全左脚ブロック(CLBBB)または完全右脚ブロック(CRBBB)が誘発された19件13例(CLBBB 6例, CRBBB 7例, 平均年齢 63 ± 10 歳)の臨床的背景を評価し、経過を観察した。表1, 2に症例の一覧を示す。

§ 結果

1. 運動負荷誘発性脚ブロックの出現頻度は0.34% (19件/5,577回)であった。2. 脚ブロック出現時、正常伝導回復時の平均心拍数はそれぞれ 118 ± 21 bpm, 89 ± 17 bpmで、CLBBB群, CRBBB群間に有意差はなかった。3. 最大心拍数に対する脚ブロック出現時心拍数の割合をみると、約1/3の症例が目標心拍数付近である81~90%の範囲にあった。また、出現時に比し、回復時の心拍数は低かった(図1)。4. 脚ブロックの出現様式には、正常伝導のQRS群中に完全脚ブロックパターンのwide QRS波が出現し、そのwide QRS波の頻度が増えていく場合(12例: 症例L-1, 2,

4, 5, 6, R-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)と、QRS波の伝導時間が徐々に延長し、やがて完全脚ブロックを呈する場合(1例: 症例L-3)の二通りがあった(図2)。5. Master運動負荷試験を含めて、負荷試験の再検が行われた8例(症例L-1, 2, 3, 4, 6, R-2, 5, 6)全例に脚ブロックが誘発され、再現性は高かった。しかしそのうち2例(症例L-1, R-2)では、原疾患である狭心症へ新たな内服治療を加えた結果、負荷による脚ブロックの誘発は認められなくなった。6. 経過を追跡し得た10例中、一過性脚ブロックが持続した例は7例(L-2, 3, 4, 5, R-3, 5, 6)で、脚ブロックが消失した例は2例(症例L-1, R-2)および恒常的なCLBBBに移行した例は1例(症例L-6)であった。また、1例(症例R-2)に洞機能不全症候群の併発を認めた。

§ 総括

運動負荷誘発性脚ブロックの再現性は比較的良好であった。また脚ブロックの出現様式には二通りあること、心筋虚血の関与する例が存在することが示された。予後は良好と考えられたが、恒常的な脚ブロックに移行する例も認められた。

§ 文献

- 1) Boran KJ, Oliveros RA, Boucher CA, et al: Ischemia-associated intraventricular conduction disturbances during exercise testing as a predictor of proximal left anterior descending coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1098
- 2) Wane VS, Bishop RL, Cook L, et al: Exercise-induced bundle branch block. *Am J Cardiol* 1983; 52: 283
- 3) 青木俊和, 西川英郎, 本康宗信, ほか: トレッド

表 1 運動負荷誘発性左脚ブロックを呈する症例

AP : Angina Pectoris, OMI : Old Myocardial Infarction, HHD : Hypertensive Heart Disease, Paf : Paroxysmal Atrial Fibrillation, AR : Aortic Regurgitation, MK : Magen Krebs, DM : Diabetes Mellitus, HR : Heart Rate, THR : Target Heart Rate, RD : Redistribution, PTCA : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, H-ECG : Holter Electrocardiogram.

症例	年齢	性	基礎疾患	運動負荷	終 点	出現時 HR/THR	回復時 HR	備 考	追跡期間
L-1	52	M	AP, OMI	TMET	ブロック出現	142/151	117	前壁, 心尖部に RD(+)	Ca 拮抗薬を追加し, 以後 運動負荷誘発性脚ブロッ ク(-), 1 カ月後 PTCA 施行
				EX-RI	ブロック出現	124/142	88		
				TMET	THR	150/151	99		
L-2	60	M	AP	EX-RI	胸痛 3/X	107/137	88	前壁, 心尖部に RD(+)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+) HR 84 ↑
L-3	69	M	HHD, Paf	TMET	ブロック出現	96/136	75	narrow QRS → wide QRS RD(-)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+) HR 92 ↑
				EX-RI	ブロック出現	95/128	84		
L-4	60	M	AR	EX-RI	下肢疲労	100/136	87	RD(-)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+) HR 100 ↑
L-5	69	M	AP, MK	TMET	息切れ	115/136	69		H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+) HR 90 ↑
L-6	81	F	OMI, DM	EX-RI	THR	118/118	97	前壁, 心尖部に RD(+)	6 カ月後恒常的な脚ブ ロックに移行
平均	65.2	5/1				116.3	89.3		

表 2 運動負荷誘発性右脚ブロックを呈する症例

VPC : Ventricular Premature Contraction, AP : Angina Pectoris, PTCA : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, Paf : Paroxysmal Atrial Fibrillation, AR : Aortic Regurgitation, AMI : Acute Myocardial Infarction, HT : Hypertension, CRF : Chronic Renal Failure, HR : Heart Rate, THR : Target Heart Rate, RD : Redistribution, CABG : Coronary Artery Bypass Graft, AVR : Aortic Valve Replacement, H-ECG : Holter Electrocardiogram.

症例	年齢	性	基礎疾患	運動負荷	終 点	出現時 HR/THR	回復時 HR	備 考	追跡期間
R-1	46	M	VPC	TMET	THR	156/156	134	動悸(+)	H-ECG : 脚ブロック(-)
R-2	60	M	AP post PTCA	EX-RI	下肢疲労	97/137	90	前壁に RD(+) → re-PTCA RD(-)	他院で Dipyridamole 追 加し, 以後運動負荷誘発 性脚ブロック(-) 3 年後洞機能不全症候群 を併発
				TMET	THR	115/145	78		
				EX-RI	THR	120/137	102		
R-3	59	M	AP, Paf	TMET	THR	81/145	68		H-ECG : 脚ブロック(+)
R-4	65	M	AP, Af	TMET	THR	122/144	75		H-ECG : 脚ブロック(-)
R-5	70	M	AP, AR	EX-RI	下肢疲労	99/128	72	RD(-)	CABG・AVR 後, 頻脈依 存性左脚ブロック(+) HR 65 ↑
R-6	53	M	AMI, HT	EX-RI	THR	124/142	80	下壁に RD(+)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+) HR 90 ↑, 胸痛(-) 狭心発作時右 脚ブロック(+)
				TMET	THR	148/150	95		
R-7	75	M	AP, CRF	TMET	THR	131/131	90	負荷終了直後脚 ブロック出現	
平均	61.1	7/0				119.3	88.4		

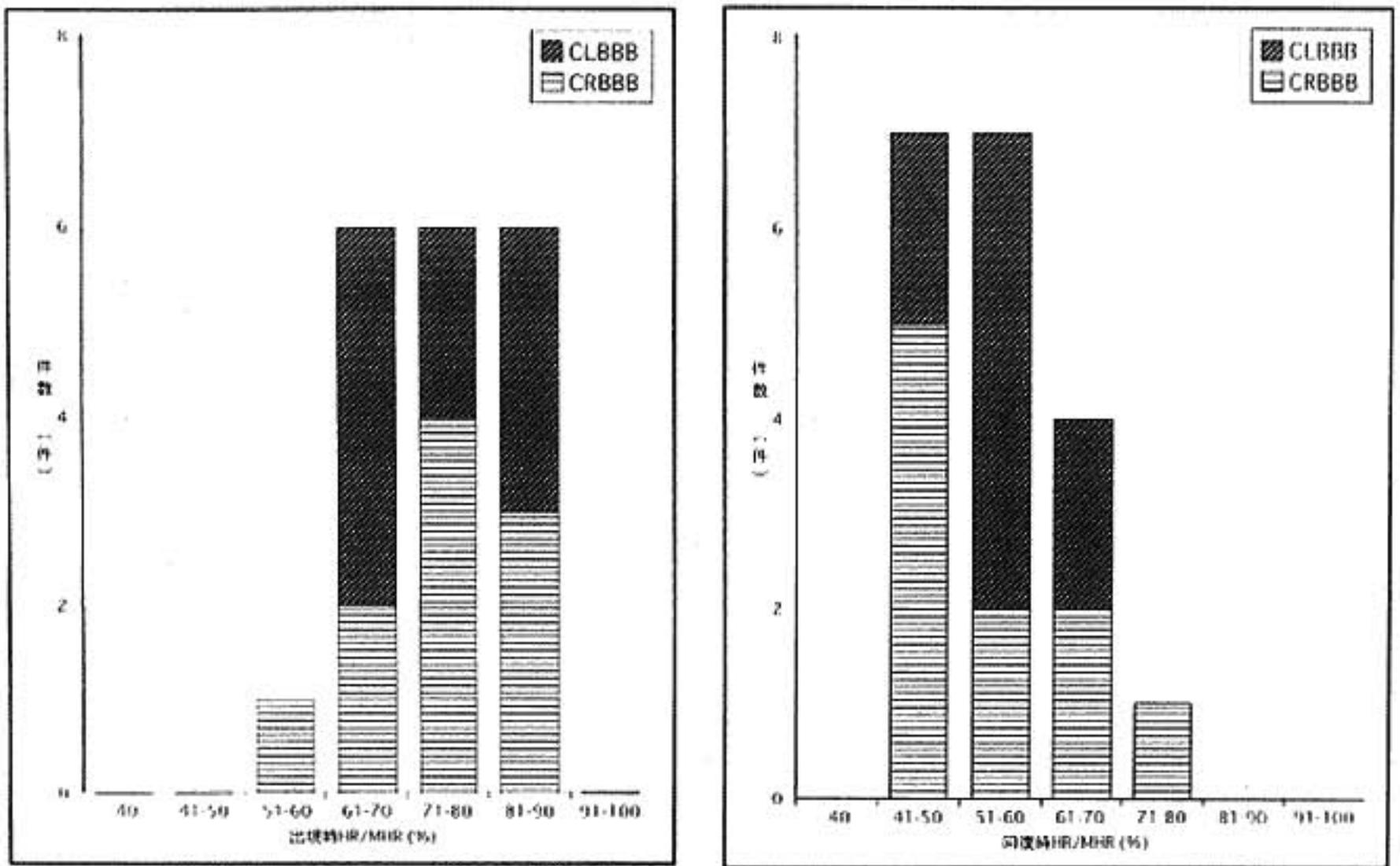


図1 左：最大心拍数に対する脚ブロック出現時の心拍数の割合
 右：最大心拍数に対する正常伝導回復時の心拍数の割合

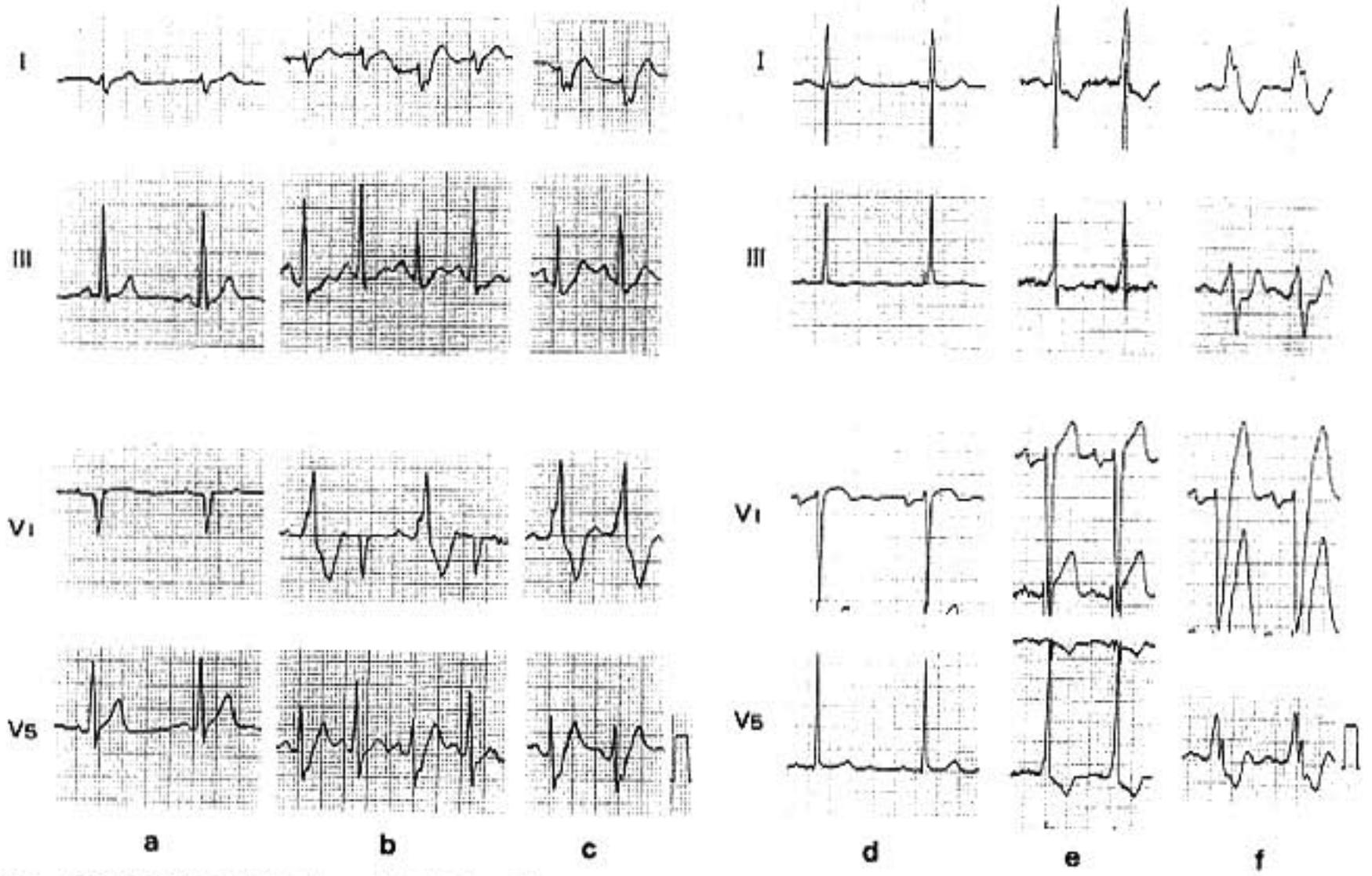


図2 運動負荷誘発性脚ブロックを呈する例
 左：wide QRS 波の頻度が増していく例(症例 R-2 EX-RI). a：負荷前, BP HR 71. b：負荷中, HR 120. c：負荷終了直後, HR 115(bpm).
 右：QRS 時間が延長していく例(症例 L-3 EX-RI). d：負荷前, HR 57. e：負荷中, HR 92. f：負荷終了直後, HR 100(bpm).

ミル運動負荷試験にて運動負荷誘発性左脚ブロックを呈する症例の臨床的意義および予後についての検討. 呼吸と循環 1992; 40: 797

4) Sechi LA, De Carli A, Zingaro L, et al: Resoru-

tion of rate-related left bundle branch block after nitrate therapy. *Eur Heart J* 1996; 17: 150

前壁梗塞例における運動負荷時陰性U波による 冠動脈病変と心筋 viability の予測

三羽邦久* 井川晃彦* 中川圭子* 平井忠和* 井上 博*

運動時前胸部誘導における陰性U波の出現は急性前壁虚血を示す重要な心電図所見である^{1)~3)}。労作性狭心症においては左前下行枝近位部有意狭窄を示す特異的な所見として認識されている¹⁾。しかしながら、前壁心筋梗塞回復期における同所見の臨床的意義は明らかではない。本研究では前壁心筋梗塞患者の回復期に見られる運動時前胸部誘導陰性U波の出現の臨床的意義を冠動脈病変と心筋 viability の診断の観点から検討した。

§ 対象と方法

急性前壁梗塞発症後3-6週間に無投薬下にトレッドミル運動負荷試験、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィおよび冠動脈造影を施行した152例より、心房細動、WPW症候群、脚ブロックなどの伝導障害や異型狭心症を合併する例を除外し、運動時前胸部誘導陰性U波の出現の有無により次の順に比較検討した。

①左前下行枝有意(>75%)狭窄例101例(男87,女14,60±9歳(平均±標準偏差))。

②この内、左前下行枝が完全または亜完全閉塞(TIMI grade:0-2)を呈した56例(男49,女7,60±10歳)。

③更にこの内、Q波梗塞で運動負荷時ST上昇例29例(男23,女6,61±11歳)。

トレッドミル運動負荷試験:Bruce法にて行い、0.1mV以上のST偏位を有意とした。陰性U波は、T-P間隔に見られる0.05mV以上の陰性波がV₃またはV₄を含む誘導で認められた時、有意とした。

冠動脈造影:左前下行枝閉塞はTIMI grade:0を完全、grade:1または2を亜完全閉塞とした。左前

下行枝への側副血行循環はRentrop分類⁴⁾に従い、grade:2または3を“良好”とした。

運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィ:最大摂取部に対するカウント比で70%未満の領域を欠損部とし、前壁中隔心尖部領域の欠損部がエルゴメーター運動負荷4時間後にカウント比が10%以上増加し60%以上となった時、再分布ありとした。

§ 結果

表1-3に結果をまとめた。運動時前胸部誘導陰性U波(+群と(-)群の間に、年齢、性別、非Q波梗塞の頻度、異常Q波出現誘導数、運動負荷時ST上昇の頻度、運動負荷誘発狭心痛の頻度には有意差はなかった(表1)。

①左前下行枝有意狭窄例では、運動時前胸部誘導陰性U波(+群は(-)群に比し、左前下行枝完全または亜完全閉塞の頻度が有意に高く、左前下行枝への側副血行循環が良好に発達している例、多枝病変例が有意に多かった(表1)。

②左前下行枝が完全または亜完全閉塞例でも同様に、運動時前胸部誘導陰性U波(+群は(-)群に比し、左前下行枝完全閉塞の頻度が有意に高く、左前下行枝への側副血行循環が良好に発達している例、多枝病変例が有意に多く、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィにおける前壁中隔心尖部領域の欠損部の再分布も有意に高率に見られた(表2)。

③この内、Q波梗塞で運動負荷時ST上昇例に限っても、左前下行枝への側副血行循環が良好に発達している例が有意に多く、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィにおける前壁中隔心尖部領域の欠損部の再分布も有意に高率に見られた(表3)。

したがって、前壁梗塞例における運動負荷時前胸部誘導陰性U波による心筋 viability (²⁰¹Tl再分布)の診

表 1 前壁梗塞患者における臨床および各検査所見の対比

	運動負荷時陰性U波		
	(+)		(-)
n	24		77
年齢	61±9	NS	59±9
男(%)	21(88%)	NS	66(86%)
非Q波梗塞	3(13%)	NS	19(25%)
異常Q波出現誘導数	2.9±2.1	NS	3.2±2.4
運動負荷時 ST ↑	13(54%)	NS	38(49%)
運動負荷時狭心痛	11(46%)	NS	23(30%)
左前下行枝			
TIMI : grade 0	19(79%)	p<0.01	24(31%)
grade 0-2	20(83%)	p<0.05	36(47%)
近位部(Seg 6) : grade 0-2	10(42%)	NS	23(30%)
良好側副血行循環	22(92%)	p<0.01	28(36%)
多枝病変	16(67%)	p<0.05	29(38%)
左室駆出分画<50%	10(42%)	NS	38(49%)

表 2 左前下行枝閉塞, 前壁梗塞例における対比

	運動負荷時陰性U波		
	(+)		(-)
n	20		36
左前下行枝			
TIMI : grade 0	19(95%)	p<0.05	24(67%)
近位部(Seg 6)	10(50%)	NS	23(64%)
良好側副血行循環	20(100%)	p<0.05	22(61%)
多枝病変	14(70%)	p<0.05	12(33%)
左室駆出分画<50%	9(45%)	NS	21(58%)
²⁰¹ Tl シンチグラフィ			
再分布	17(85%)	p<0.01	14(39%)

断精度は、左前下行枝が完全または亜完全閉塞例で感受性 55% (17/31), 特異性 88% (22/25), Q波梗塞, 運動負荷時 ST 上昇例で感受性 67% (8/12), 特異性 88% (15/17)であった。

§ 考察

回復期心筋梗塞患者において梗塞部心筋の viability の有無を判定することは、特に左室機能低下例における長期予後の改善を期する血行再建療法の適応を決定する為に必須である。急性心筋梗塞発症後に見られる良好な側副血行循環は生存心筋の存在を示唆すると言¹⁰⁾。本研究の結果より、左前下行枝高度器質的狭窄を有する前壁梗塞例では、運動負荷時前胸部誘導陰性U波は良好な側副血行循環の発達を示す特異的な所見であり、梗塞部に虚血に曝された生存心筋の存在を

表すことが判明した。本所見による生存心筋の予測は、特に異常Q波を伴った誘導での運動時 ST 上昇例において見逃せない有用な方法である。

§ 結語

運動負荷時前胸部誘導陰性U波の出現は回復期前壁心筋梗塞患者、特に左前下行枝閉塞例(high-risk 群)における血行再建療法のより良い選択の一助となる。

§ 文献

- 1) Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, et al: Exercise-induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 1979; 60: 1014-1020

表 3 左前下行枝閉塞, 前壁 Q 波梗塞, 運動負荷時 ST 上昇例における対比

	運動負荷時陰性 U 波	
	(+)	(-)
n	10	19
年齢	63±8	NS 59±11
男(%)	9(90%)	NS 14(74%)
運動負荷時狭心痛	4(40%)	NS 8(42%)
左前下行枝		
TIMI : grade 0	10(100%)	NS 13(68%)
近位部病変 (Seg 6)	3(30%)	NS 10(53%)
良好側副血行循環	10(100%)	p<0.05 11(58%)
多枝病変	5(50%)	NS 4(21%)
左室駆出分画<50%	3(30%)	NS 12(63%)
²⁰¹ Tl シンチグラフィ 再分布	8(80%)	p<0.05 4(21%)

- 2) Miwa K, Murakami T, Kambara H, et al : U wave inversion during attacks of variant angina. *Br Heart J* 1983 ; 50 : 378-382
- 3) Miwa K, Miyagi Y, Fujita M, et al : Transient terminal U wave inversion as a more specific marker for myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993 ; 125 : 981-986
- 4) Fujita M, Ohno A, Wada O, et al : Collateral circulation as a marker of the presence of

viable myocardium in patients with recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1991 ; 122 : 409-414

- 5) Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al : An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1825-1831

先天性 QT 延長症候群についての 運動負荷による QT dispersion の変化

横山詩子* 柴田利満* 岩本眞里* 安井 清* 小林博英* 山岡貢二*
佐近琢磨* 川名伸子* 瀧岡浄宏* 西澤 崇* 新村一郎*

我々は運動で失神発作が誘発される運動誘発性先天性 QT 延長症候群(LQTS)において、運動負荷後 2, 3 分より突然の QT 延長が認められることを報告した。今回、LQTS における運動後の QT 延長と QT dispersion(QTD)の関係について検討した。

§ 対象

LQTS 8 名, 10-37 歳, 平均年齢 19.5 歳, 男:女=3:5. 無症候性 QT 延長群(QTP) 8 名, 11-18 歳, 平均年齢 14.5 歳, 男:女=4:4, 正常群(NL) 8 名, 9-34 歳, 平均年齢 17.8 歳, 男:女=5:3 の 3 群に分けて検査を施行した。

§ 方法

最大心拍数 180 bpm を目標に約 3 分の重最大走行負荷を行い、運動負荷前安静時、負荷後 1, 3, 6 分の標準 12 誘導心電図を 50 mm/sec で臥位にて記録した。同一個人ですべての心電図に共通する誘導を 6 誘導以上選び、各誘導で連続する 3 心拍の QT 間隔を DIGITIZER で計測し、各誘導の QTc 平均値について QTD を求め分散分析で統計処理を行った。

§ 結果

LQTS の安静時、1 分、3 分、6 分後の平均心拍数は、58 bpm, 106 bpm, 87 bpm, 86 bpm であった。QTP は各々、67, 111, 90, 89 であり、NL は 75, 133, 108, 102 であった。Bazett の式で補正した QTc の運動負荷による変化を図 1 に示す。LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の 8 名の平均は各々、473 msec(S.D.=46), 571 msec(S.D.=38), 578 msec(S.D.=37), 524

msec(S.D.=43)であった。QTP は各々、461(31), 450(34), 520(41), 490(18)であり、NL は 400(35), 398(28), 441(20), 448(37)であった。LQTS で負荷 1 分後、3 分後で安静時に比べ有意な QTc の増大を認め、その値は他の 2 群に対しても有意差を認めた。

同様に補正した QaT 間隔は(Q 波から T 波頂点までの時間)、LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の平均は、各々、391 msec(S.D.=42), 458 msec(S.D.=43), 478 msec(S.D.=42), 442 msec(S.D.=45)であった。QTP は各々、377(32), 315(35), 388(29), 404(17)であり、NL は 317(25), 285(22), 314(24), 342(15)であった。QaT でも LQTS で安静時にたいし負荷 1 分後、3 分後の有意な増大が認められた。

QTcD の結果を図 2 に示す。LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の 8 名の平均は各々、40 msec(S.D.=25), 29 msec(S.D.=9), 90 msec(S.D.=30), 35 msec(S.D.=9)であった。QTP は各々、49(27), 56(12), 60(36), 51(25)であり、NL は 23(11), 26(11), 23(7), 28(11)であった。LQTS で安静時に比べて負荷 3 分後の有意な QTcD の増大を認めた。他の 2 群は安静時に対して負荷後の有意な QTcD の増大は認められず、負荷後 3 分の LQTS の QTcD の値は他の 2 群に対しても有意な増大であった。

同様に QaT dispersion についても調べた。LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の 8 名の平均は各々、44 msec(S.D.=22), 48 msec(S.D.=26), 63 msec(S.D.=28), 42 msec(S.D.=16)であった。QTP は各々、83(49), 40(10), 68(40), 58(40)であり、NL は 26(10), 24(7), 23(10), 35(15)であった。これでは LQTS で負荷後 3 分に増大は認められるものの、QTP との間で一定の傾向はなく、他の 2 群に比較し負荷後 3 分で有意差はなかった。

以上より LQTS にのみ負荷後 3 分の有意な QTcD

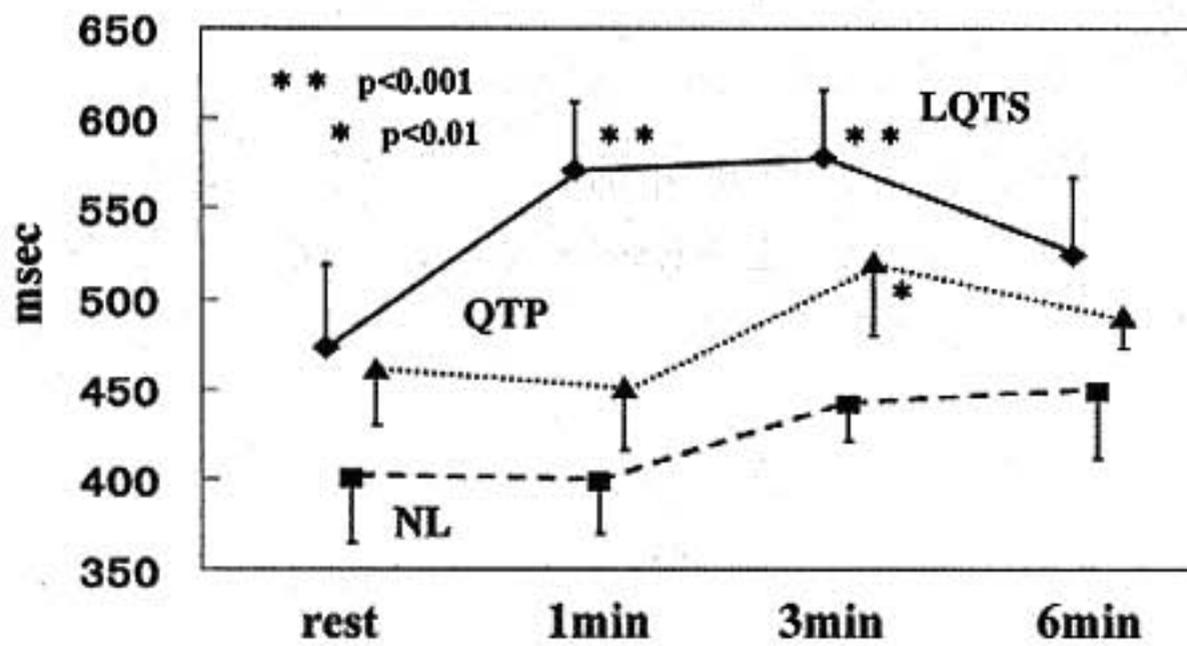


図 1 QTc

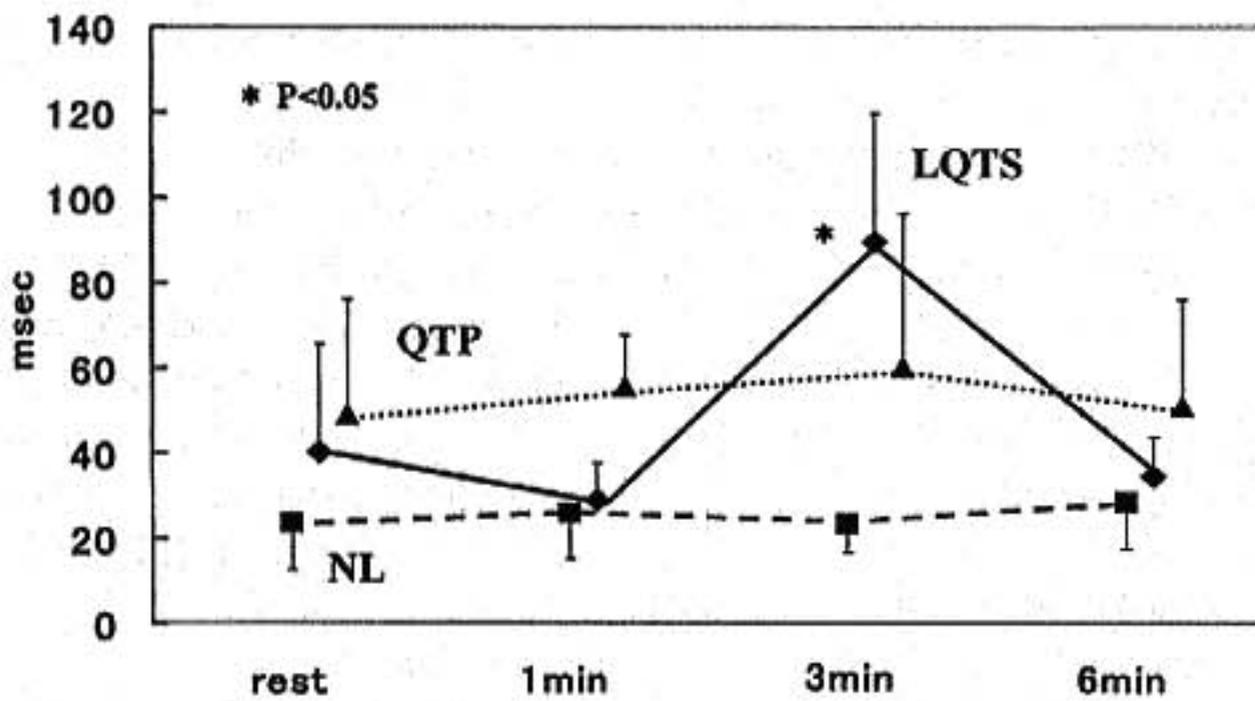


図 2 QTc dispersion

の増大が認められた。

§ 考察

先天性 QT 延長症候群において QTD の増大が報告され、正常群との比較がなされている^{1)~3)}。今回我々はこの中でも運動により失神発作が誘発される LQTS において QTcD を計測し、特に運動との関連を調べた。その結果、運動負荷後の QT 延長にともない再分極過程のばらつきの増大を認めた。この運動後の QTD の一時的な増大が機能的リエントリーによる心室頻拍を起こしやすい素地を作っている可能性があり、TdP 発生への関与が示唆された。学校検診などで多く抽出される QTP においては、運動後の QTD の有意な増大は認められなかった。

§ 結語

運動誘発性先天性 QT 延長症候群において運動負

荷後の QT 延長にともない再分極過程のばらつきの増大を認めた。これは機能的リエントリーによる心室頻拍を起こしやすい素地を作っていると考えられ、TdP 発生への関与が示唆された。

§ 文献

- 1) Priori SG, et al : Dispersion of the QT interval. A Marker of Therapeutic Efficacy in the Idiopathic Long QT Syndrome. *Circulation* 1994 ; 89 : 1681-1689
- 2) Kautzner J and Malik M : QT Interval Dispersion and its Clinical Utility. *PACE* 1997 ; 20 (Pt. II) : 2625-2640
- 3) Surawicz B : Will QT Dispersion Play a Role in Clinical Decisionmaking? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 ; 7 : 777-784

呼気ガス分析を併用した起立負荷試験

第1報：正常心構造例を対象にして

砂川博史*

健常者の血行動態に起立負荷試験が与える効果は、既に調べられている。例えば、成人においては、起立に伴う静水圧増大は、静脈系の反応性緊張増加にも拘わらず、約 200 ml の循環血液量の減少が生じる(下肢プレチスモグラフィから)。この様な効果に対して、通常は、心収縮力の増大と動脈系の収縮(末梢血管抵抗の増大)を動員して代償するが、代償応答はアドレナリンの分泌増進の結果であり、しからば、次の様な変化をもたらすと予想される。すなわち、

- a) 心拍数の増加
- b) 換気量増加, 酸素消費量増加, 炭酸ガス排出量増加
- c) RQ 増加

§ 目的

従来から行われている、小児における起立負荷試験は 10 分間の自発的起立を行い、起立前臥位との血圧や脈拍数、心電図パターンの変化を見るものであるが、よく知られているように、訴えが OD(起立性低血圧, Orthostatic Dysregulation) に典型的でありながら血圧が低下しない例や、軽度の変化しか示さない例があり、起立負荷試験の結果を陽性とするか否か、迷うことも少なくない。そこで、我々はもう少しより良い解釈を行うには負荷中に体内で生じている代謝や血行動態の変化を検出する必要性があると考え、その一つの方法として呼気ガス分析の併用を試みた。

§ 対象と方法

対象は 6~17 歳の男女で、心内構造に異常がなく「OD 調査表」上 OD に一致しなかった例である。方法

は呼気収集マスクを装着後、5 分間座位安静、続いて立位 10 分間の負荷を行った。ガス分析装置はミナト医科学 AE 280 を用い、RQ, VE, VO_2/VE , ETO_2 , $FECO_2$, HR, BP を、連続的に計測し、安静座位の終わり 1.5 分、起立負荷終了前 1.5 分の平均値をデータとした。上に述べた予測から、起立負荷に対して VO_2 , VCO_2 , VE がともに安静座位よりも増加する場合を正常の反応と定義すると、43 例が該当した(N群)。増加の判定は Paired t-test を当てはめ、 $p < 0.05$ で有意変化とした。以下にこの N 群の解析結果を示す。

§ 結果

個別例の実測値の変化を図 1 a(VO_2) と同 b(FEO_2) に示す。個別には変化に乏しい例もあるが、全体を纏めてみると、統計学的には有意の変化を示した。 VO_2 , VCO_2 , VE, RQ の増加は定義より、当然の変化である。その他のパラメータについても表 1 に纏めて示した。呼吸数は殆ど変化を示さなかったが、脈拍数は有意な増加であった。血圧は収縮期は変化せず、拡張期圧は僅かだが、確かな上昇を示した。 $OIE(=VO_2/VE)$ と $FECO_2$ は有意に低下、 FEO_2 と ETO_2 は有意に増加した。

§ 考按

VO_2 と VCO_2 の増加は、血圧低下に抗するためにエネルギー消費が増加したことを意味する。同時に換気量が増加しており、その一部は、換気応答の亢進が理由と考えられる。また、 FEO_2 および ETO_2 の増加と $FECO_2$ 減少は、いずれも、肺換気血流比のバランスが、相対的な換気過剰の方向で悪くなったことを示している。呼吸数の増加は、例数が少ないこともあり、有意の増加反応には至らなかったが、例えば不変とすれば、一回換気量の増加があるはずで、この場合、肺血流の

*福岡市立こども病院循環器科
(〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1)

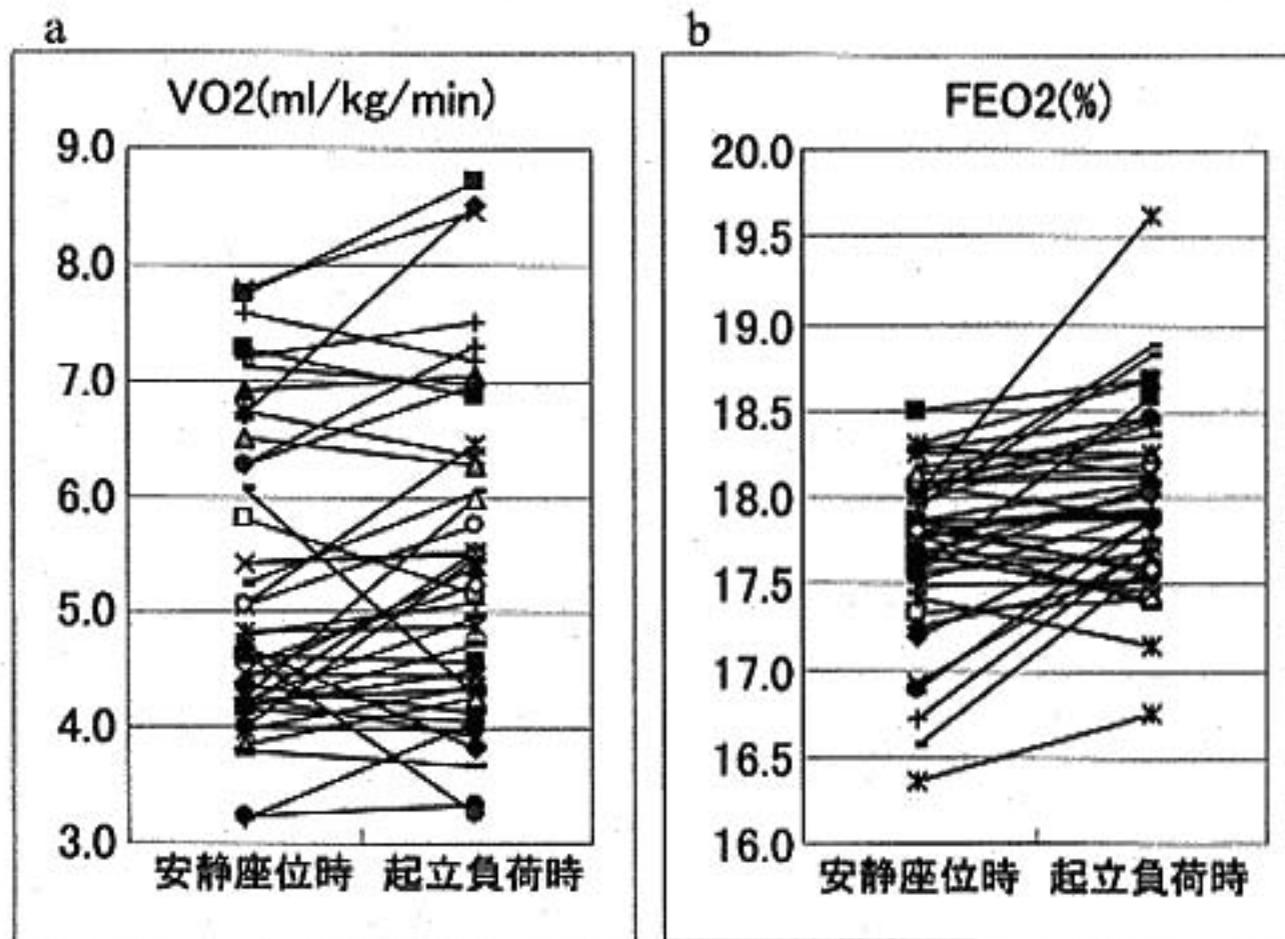


図 1

低下がアンバランスの理由とも言える。一方、呼吸数が増加する反応が当然とすれば、死腔換気量の増加から換気効率が低下した結果と解される。どちらの解釈が妥当かは、冒頭に述べた如く、立位による静脈系の血液プーリングが少なからずあることを考えると、前者の実効循環血流量が減少した可能性の方が高い。

いずれにしろ、起立状態では、座位と比べ、相対的にエネルギー消費が増え、エネルギー源がやや糖質にシフトし、心拍数の増加と拡張期圧の上昇で、各臓器への血流を維持している様子が窺われる。今回の対象を考えると、立位を維持する程度のエネルギー消費量の増加でATを越える筈はなく、RQの変化は、nuro-

phumoral な刺激の所為と解釈できる。以上の如く、起立負荷によって減少した実効循環血流量を、一見適切に代償した結果は、換気量と嫌氣的代謝の相対的増加を伴っていた。この変化を一言で言うならば、カテコラミン効果といえよう。

§ 結論

起立負荷により肺換気血流バランスが変動し、エネルギー代謝のバランスも変動した。これらの変化が、臨床症状とどの様な関係にあるか、今後、確かな低血圧を伴うようなOD症例などを含めた臨床例を重ねて検討してゆく必要がある。

表 1

正常		平均	標準 偏差	例数	差	差の標 準偏差	t	自由度	p	
RQ	負荷前安静	0.869	0.075							
	立位 10 分後	0.911	0.135	43	-0.04201	0.11	-2.441	42	0.018960	*
VO ₂	負荷前安静	5.19	1.30							
	立位 10 分後	5.46	1.43	43	-0.26688	0.75	-2.327	42	0.024878	*
VCO ₂	負荷前安静	4.52	1.23							
	立位 10 分後	4.98	1.52	43	-0.45228	1.03	-2.875	42	0.006321	*
呼吸数	負荷前安静	16.9	6.32							
	立位 10 分後	18.3	8.35	10	-1.38	4.09	-0.874	9	0.404821	ns
VE	負荷前安静	212.3	66.54							
	立位 10 分後	254.3	100.05	43	-42.0233	74.41	-3.703	42	0.000615	*
OIE	負荷前安静	25.3	4.23							
	立位 10 分後	22.7	4.68	43	2.615065	4.09	4.196	42	0.000138	*
FEO ₂	負荷前安静	17.7	0.48							
	立位 10 分後	18.0	0.52	43	-0.27351	0.44	-4.043	42	0.000220	*
ETO ₂	負荷前安静	15.4	0.62							
	立位 10 分後	15.8	0.84	43	-0.44981	0.70	-4.234	42	0.000122	*
FECO ₂	負荷前安静	2.84	0.396							
	立位 10 分後	2.66	0.357	43	0.187628	0.31	3.911	42	0.000329	*
HR	負荷前安静	81.3	12.15							
	立位 10 分後	94.9	15.05	43	-13.593	9.27	-9.618	42	0.000000	*
収縮期血圧	負荷前安静	115.7	13.08							
	立位 10 分後	115.5	9.94	43	0.255814	7.62	0.220	42	0.826809	ns
拡張期血圧	負荷前安静	68.0	10.93							
	立位 10 分後	73.1	10.28	43	-5.06977	11.37	-2.924	42	0.005554	*

肥満男児における運動耐容能

笠原悦夫* 山根知英子* 大橋雄二* 山口俊樹** 川久保 清**

近年、小児肥満は成人期に跨って虚血性心疾患をはじめ種々の成人疾患の有病率や死亡率と関連していることが判ってきた¹⁾。また小児期の肥満の成因には、過剰な栄養摂取と共に身体活動の低下も指摘され、その治療にはライフスタイルに根ざした適切な運動指導が求められている²⁾。一方、この日常活動を支える原動力の大きな体力要素となるのが運動耐容能であるが、小児の体力は性別、体格変化に加え、発育段階の個人差にも影響される³⁾。さらに疾病児では、その障害が運動耐容能に影響し、疾病児を運動指導する際の基礎的な考え方の困難さにつながっているものと考えられる。本研究の目的は、肥満男児において運動耐容能と肥満の程度や年齢との関連、個々の経年的な診療介入の体力的影響を検討することを目的とした。

§ 対象と方法

対象は外来診療で関わった、8から15歳までの肥満男児と一般男児総計80人で、特定の疾患や薬物等の運動耐容能に影響する要因を持つものは除外した。対象の属性を表1に4つの年齢階層別に示す。

初診時に、体格の計測を行って年齢・性別・身長標準体重より肥満度(%)を割り出した(表1)。

運動負荷は、自転車エルゴメータ(モナーク社製)を用いてランブ負荷中(12 watt/分)の呼気ガスをbreath-by-breath法(ミナト医科学社製 AE 280 S)により測定し、V-slope法により嫌気性閾値(以下AT)と症候限界での最高酸素摂取量(以下PeakVO₂)を計測した。

さらに、9人の中等度以上の肥満男児(平均肥満度40%以上)では、年1、2回の入院管理による指導と、2~3カ月おきに外来で体格の評価と併せ、食事と日常活動向上の介入指導を行った。これら同一対象について運動耐容能(PeakVO₂, AT)を体格の変化と合わせて経年的に測定した。

統計分析は、2つの項目の関連の比較を単純相関係数を用いて比較し、多群間の差、および異なる2群間はそれぞれANOVA, Student's t testにより検定し、p<0.05で有意差ありとした。

§ 結果

1) 肥満度とPeakVO₂, AT(ml/kg/min)との関連
 $y = -0.2897x + 45.788$ ($y = \text{PeakVO}_2$, $x = \text{肥満度}$ %)

$n = 80$, $r = 0.6008$, $p < 0.001$

$y = -0.2440x + 31.073$ ($y = \text{AT}$, $x = \text{肥満度}$ %)

$n = 80$, $r = 0.6845$, $p < 0.001$

肥満の重症度とPeakVO₂およびATで示される運動耐容能との間には負の相関があり、肥満が身体運動能の低下につながることが示された。

2) 年齢階層による横断的比較(表2)

対象の4つの年齢階層で検討すると、体重で除さない値(ml/min)では、年齢と共にPeakVO₂とATは増大するが、体重で除した値(ml/kg/min)で、ATは8-9歳と14-15歳の群との間で有意な差を、PeakVO₂

表1 対象の年齢階層別の属性

年齢群	n	身長(cm)	体重(kg)	肥満度(%)
G 1(8-9歳)	13	135±4	40.3±8.1	33.0±18.3
G 2(10-11歳)	15	145±9	48.3±12.3	30.2±19.0
G 3(12-13歳)	37	155±9	54.0±12.8	22.8±25.7
G 4(14-15歳)	15	168±8	70.5±17.7	25.0±28.7

*JR 東京総合病院小児科
 (〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-1-3)

**東京大学医学部保健管理学教室
 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

表 2 年齢階層別の心肺機能

	Peak VO ₂		AT	
	(ml/min)	(ml/kg/min)	(ml/min)	(ml/kg/min)
G 1	1450±169	37.7±10.9	817±95	21.5±5.1**
G 2	1759±371	38.1±11.2	1053±268	22.8±7.5
G 3	1874±438	36.1±10.6*	1273±319	25.1±9.2
G 4	2964±899	43.2±11.2*	1891±550	29.4±11**

*: G 3 vs G 4, **: G 1 vs G 4 でともに $p < 0.05$ で有意差あり

では 12-13 歳と 14-15 歳の間で差がみられ、全体に思春期後半に向けて運動耐容能の増大が認められた。

3) 年齢階層別の運動時心拍数の比較(表 3)

年齢階層別の AT および Peak 時の心拍数では、ほぼ同等の心拍応答を示していたが、肥満児を中心とする本対象児では最大心拍数は年齢予想よりも低く抑えられていた。

4) 中等度以上の肥満児の年当たりの肥満度改善と運動耐容能(PeakVO₂, AT)の関連

年当たりの肥満度改善(%)と PeakVO₂(ml/kg/min)の間には良好な負の相関が認められ($p < 0.05$)、肥満が悪化すると運動耐容能は下がり、肥満の改善により身体運動能は増していた。しかし、有酸素運動能のよい指標とされる AT では、年当たりの肥満度改善との間に関連が認められなかった。

§ 考按

近年の学校保健調査によれば、肥満児総数の増加と低年齢層での頻度の増加が指摘されている。小児期に放置された肥満は 7 割以上がそのまま成人肥満に移行し、将来の生活習慣病予備群となっている⁹⁾。さらに、Must ら¹⁰⁾の 50 年以上に及ぶ縦断研究の中で、思春期での肥満の既往は成人期の成人病疾病の増加のみならず、種々の疾病死亡率にも影響を及ぼしていると報告している。これらのことから、身体運動の指導を含めた基本的なライフスタイルに根ざした肥満治療を小児期から行うことが重要である。

本研究において、小児期の肥満は運動耐容能の低下と密接に関連し、身体活動低下の要因となっていることが示された。しかし肥満児でも、健常男児と同様に

表 3 年齢階層別の運動時心拍数

	ATHR (bpm)	% HRmax at AT (%)	HRmax (bpm)
G 1	138±11	77.3±5.2	179±14
G 2	132±14	73.5±7.3*	177±17
G 3	142±18	81.1±7.9*	172±16
G 4	141±16	78.4±7.1	179±10

*: G 2 vs G 3 $p < 0.05$ で有意差あり

思春期の二次成長期において、体格の伸びを補足する運動耐容能の向上がみられ、男性ホルモン分泌に起因する速筋群の発達により PeakVO₂ の伸びが期待できる。この思春期前後の生理的変化の時期に合わせた運動指導が有効であると考えられた。

また、肥満児の経年的な診療介入の効果では、肥満度の改善は PeakVO₂ で示される運動耐容能と関連が認められたが、AT などの肥満の脂質代謝改善に直接結びつくと考えられる有酸素運動能の増大は得られなかった。小児科診療でしばしば見受けられる肥満のリバウンドやウエイトサイクリングを防ぐためにも、食事指導や生活指導に偏らない、より積極的で有効な運動指導介入が必要であることが示唆された。

§ 文献

- 1) Must A, et al: Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: A follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935. *N Eng J Med* 1992; 327: 1350-1355
- 2) DiPietro L, et al: A 40-year history of overweight children in Stockholm: Life-time overweight, morbidity and mortality. *Int J Obes* 1994; 18: 585-590
- 3) Epstein LH, et al: Exercise in treating obesity in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 428-435
- 4) Reybrouck TM, et al: Ventilatory anaerobic threshold in healthy children: Age and sex differences. *Eur J Appl Physiol* 1985; 54: 278-284
- 5) 厚生省心身障害研究。小児期からの成人病予防に関する研究。(平成 4, 5 年報告)平成 5, 6 年

健常例における定常運動負荷時の 運動筋酸素化率動態の意義 近赤外線分光法(NIRS)による検討

渡辺重行¹⁾ 仁科秀崇¹⁾ 石山実樹¹⁾ 山口 巖¹⁾ 鯨坂隆一²⁾
稲葉 武³⁾ 江田一彦⁴⁾ 武安法之⁵⁾ 坂本和彦⁶⁾
外山昌弘⁷⁾ 杉下靖郎⁷⁾ 斎藤 巧⁸⁾ 山内孝義⁹⁾

光拡散方程式に基づく空間分解法による近赤外線分光法(NIRS)¹⁾を用いて組織の酸素化率を知ることができる。酸素化率とは測定組織内のヘモグロビン、ミオグロビンの酸素飽和度のことであり、動脈血酸素飽和度が一定であるとき SdO_2 の低下は組織の酸素摂取、すなわち動静脈酸素較差に比例する指標を与えるものと考えられる。図1は嫌気性代謝閾値(AT)以下の6分間の定常負荷時に得られた、運動筋の SdO_2 変化である。 SdO_2 の実測値と、それを指数関数に最小自乗法により回帰した曲線とを同時に示してある。この例では運動開始から約10秒の time delay の後、 SdO_2 は急激かつ指数関数的に減少したのちほぼ定常状態に至っている。この時、運動開始時の SdO_2 減少の時定数 $\tau-SdO_2$ は運動筋の酸素摂取増加反応の指標になると考えられ、また、定常状態後の SdO_2 の減少度 ΔSdO_2 は、その運動強度における運動筋の酸素摂取の指標になると考えられる。

本研究の目的は、運動筋における運動時の SdO_2 の低下を運動筋の酸素摂取の指標として用い、定常運動負荷時の、 SdO_2 変化の時定数 $\tau-SdO_2$ と $\dot{V}O_2$ 変化の phase II の時定数 $\tau-\dot{V}O_2$ との関連および、 SdO_2 の低下度と運動耐容能との関連を明らかにすることにある。

§ 対象と方法

対象は、安静時心機能の正常な9例(男性8例、女性1例、年齢 58 ± 8 歳)であった。座位エルゴメータによる心肺運動負荷テストを施行、1分間10 W 増の漸増負荷試験により換気閾値(VT)を決定したのち、VT時の $\dot{V}O_2$ の80%の運動強度による6分間の定常負荷を行った。この際、呼気ガスを1呼吸毎に測定し、酸素摂取量 $\dot{V}O_2$ の増加反応 phase II の時定数 $\tau-\dot{V}O_2$ を決定、同時に島津製作所製 OM-100 AS により、NIRS を右大腿外側広筋上で3秒毎に測定した。

§ 結果

SdO_2 は多くの例で運動開始後、静脈還流の増加により一旦上昇した後、数秒から十数秒の time delay の後、指数関数的に減少した。これらの例では、最小自乗法による回帰によりその減少の時定数 $\tau-SdO_2$ および SdO_2 の減少度 ΔSdO_2 を求めることが可能であった。ただし1例では SdO_2 は運動開始後一旦減少した後漸増するパターンを示し、指数関数に近似するには不適切であり τ の解析からは除外し、 ΔSdO_2 は、定常負荷最後の2分間の SdO_2 の平均値より求めた。

図2に $\dot{V}O_2$ の τ と SdO_2 の τ の測定結果を示す。 $\tau-SdO_2$ は平均 13 ± 9 秒であり、 $\tau-\dot{V}O_2$ の平均 30 ± 4 秒より有意に小であり、症例毎にみても全例で $\tau-SdO_2$ は $\tau-\dot{V}O_2$ より小であった。すなわち、健常例においては、運動開始時の運動筋の酸素摂取は $\dot{V}O_2$ に先行して定常に至ると考えられた。 SdO_2 が一旦減少した後漸増した1例においても、 SdO_2 の最低点に至るまでの時間は $\dot{V}O_2$ の τ より小であった。

酸素摂取量は血流量と組織の動静脈酸素較差との積で表されることより、 $\dot{V}O_2$ の増加反応の時定数 τ は、血流量の増加反応すなわち酸素供給側の因子と、組織の動静脈酸素較差の増加反応、すなわち筋においての

¹⁾筑波大学臨床医学系内科
(〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)

²⁾同 体育科学系

³⁾筑波大学附属病院機能検査部

⁴⁾水戸協同病院

⁵⁾筑波メディカルセンター病院内科

⁶⁾水戸中央病院内科

⁷⁾筑波記念病院

⁸⁾総合守谷第一病院

⁹⁾日立製作所水戸総合病院内科

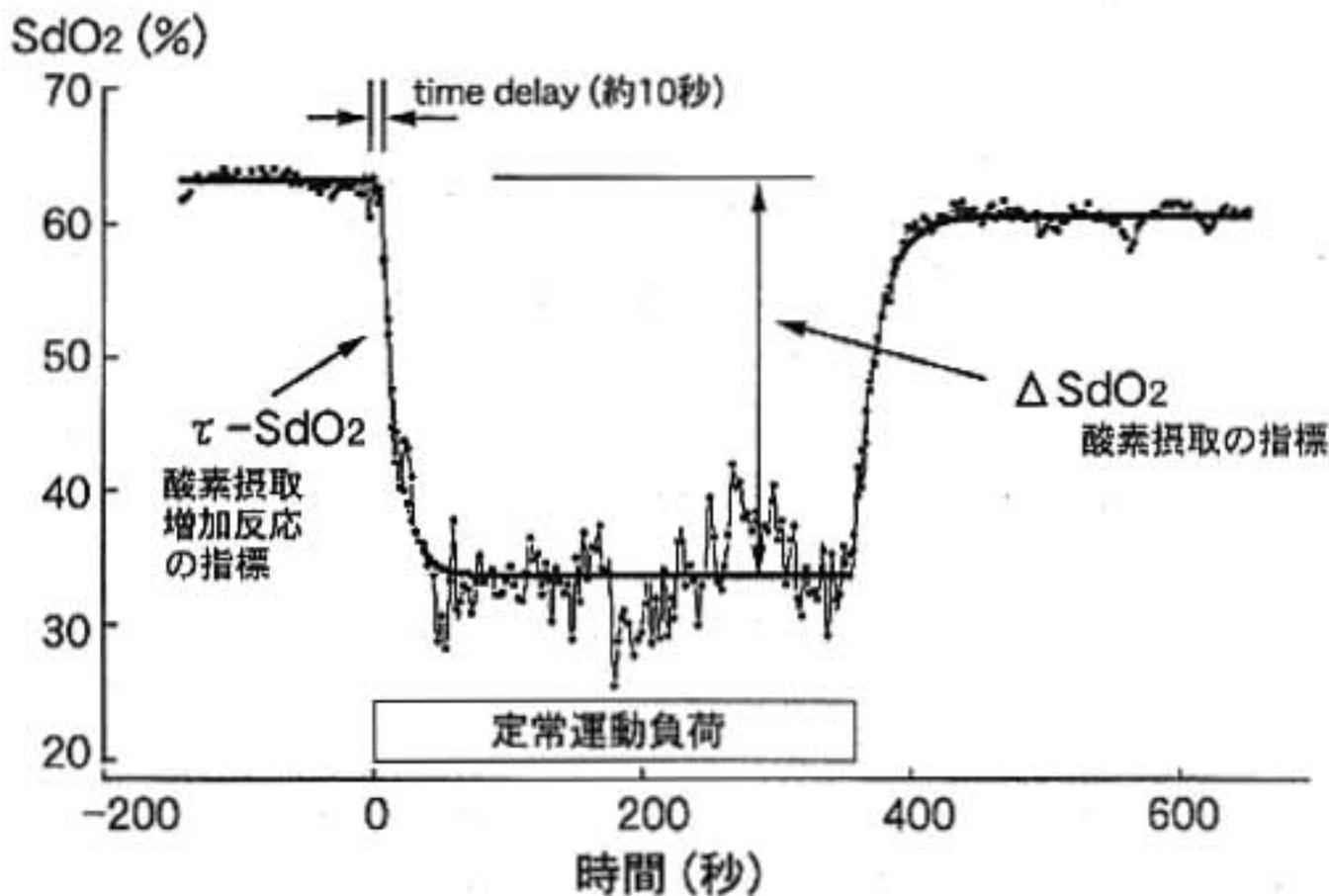


図1 嫌気性代謝閾値以下の6分間の定常負荷時に得られた運動筋のSdO₂変化の1例(52歳男性)

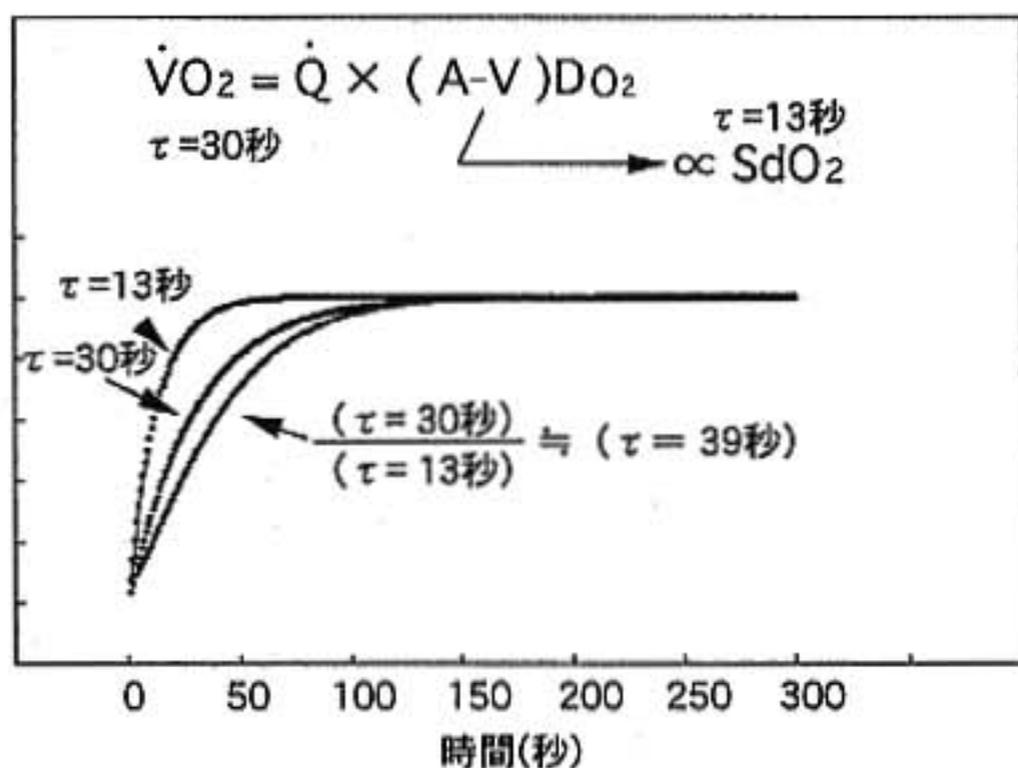
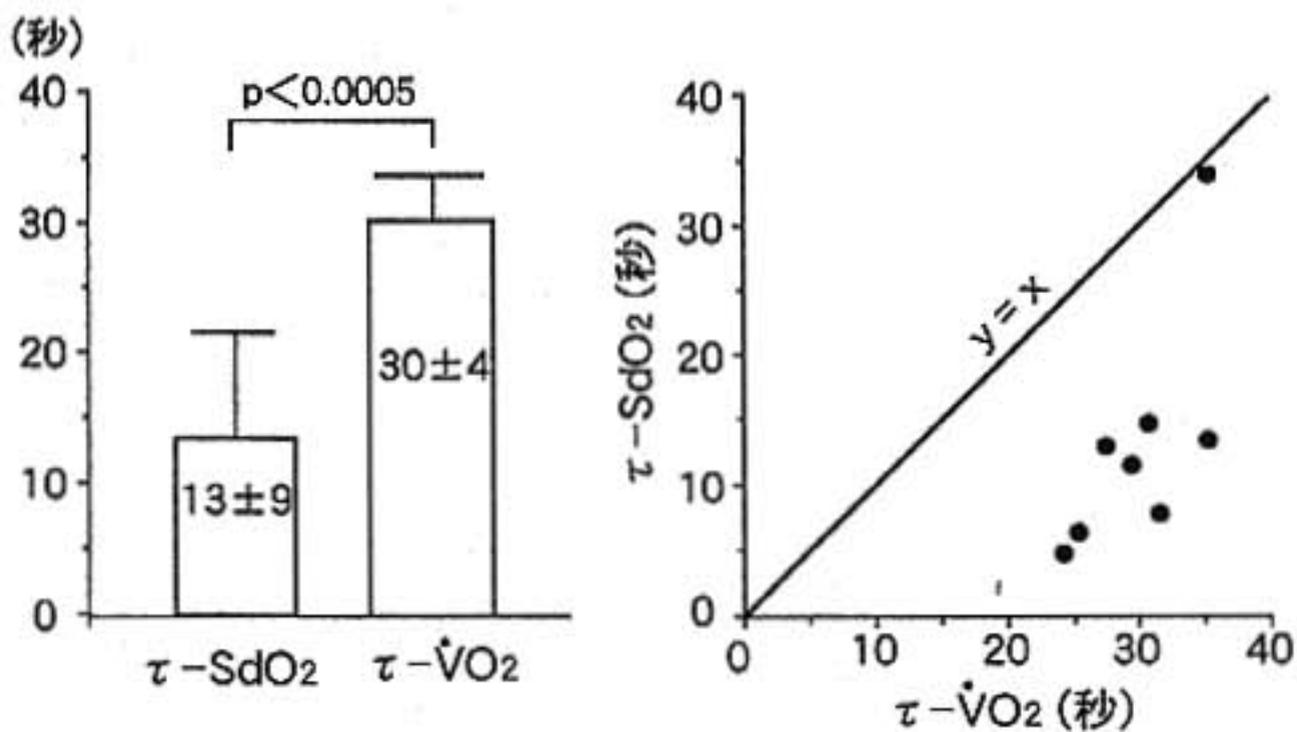


図2 $\dot{V}O_2$ の τ とSdO₂の τ の測定結果および τ 決定のシミュレーション

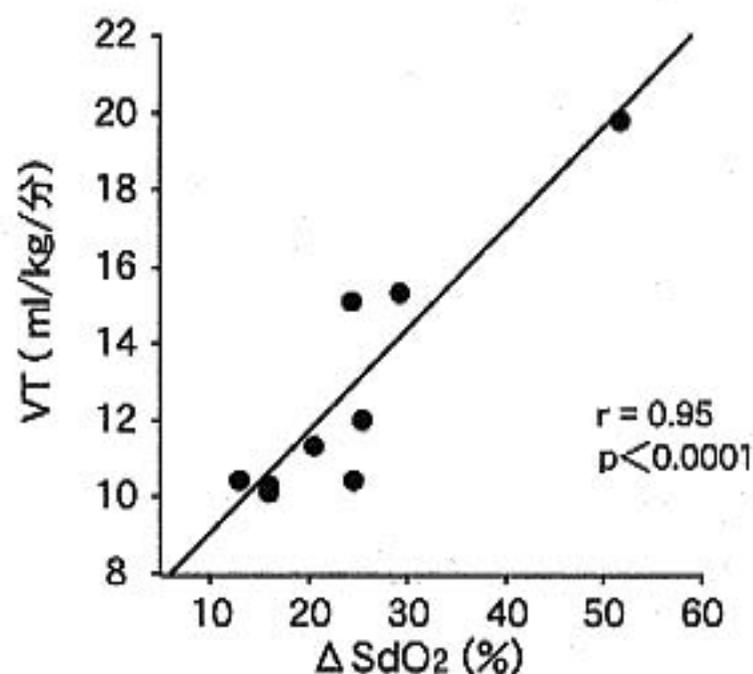


図3 ΔSdO_2 と換気閾値 VT との関連

酸素摂取の両者に規定されていると考えられる。図2は SdO_2 の τ 13 秒に対し、 $\dot{V}O_2$ の τ が 30 秒となるためには、血流量 Q の τ が何秒であると考えられるかをシミュレーションしたもので、血流量 Q の τ は 39 秒と想定された。

図3に ΔSdO_2 と換気閾値 VT との関連を示す。両者は $r=0.95$ と良好な正相関を示した。 ΔSdO_2 は VT の 80% という相対的に同一の負荷量における、骨格筋の酸素摂取の程度を反映すると考えられるが、これが健常例においては VT を強く規定する因子であると考えられた。

§ 考按

NIRS には、種々の方式があるが³²⁾、光拡散方程式に基づく空間分解法による NIRS の SdO_2 評価により、安静時心機能の正常な例では、 $\dot{V}O_2$ の τ が運動筋の酸素摂取能より酸素供給側の因子に主に依存していることが示唆された。 $\dot{V}O_2$ の τ は心機能に関連し、また β 遮断薬の投与により延長する³⁾ ことなどから酸素輸送系の機能に依存すると考えられており、これに一致する結果であった。また、同法により相対的に同一負荷量における骨格筋酸素摂取を反映すると考えられる ΔSdO_2 が VT を強く規定する因子であることも示唆された。以上より、同法を用いた NIRS による SdO_2 動態評価は、運動筋の酸素摂取や運動耐容能に関する有用な情報を提供する可能性が考えられた。

§ 文献

- 1) 岩本慎一, 老川幸夫, 小田一郎, ほか: 拡散方程式の定常解を用いた呼吸スペクトル解析. 医用電子と生体工学 1996; 34 (特別号): 194
- 2) Ferrari M, et al: Oxidative metabolism in muscle. *Phil Trans R Soc Lond* 1997; B352: 677-683
- 3) Hughson RL and Smyth GA: Slower adaptation of $\dot{V}O_2$ to steady state of submaximal exercise with β -blockade. *Eur J Appl Physiol* 1983; 52: 107-110

Amlodipine, Carvedilol および Nifedipine の 急性投与における心臓交感神経機能への影響

近藤 幸* 野村昌弘* 由岐中道子* 三谷智美* 大木 崇* 伊東 進*
中屋 豊** 井上 実*** 黒澤裕之*** 田沢周作*** 石田 聡***

Dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬は、反射性の交感神経活性の亢進がみられるが、Amlodipine は、その影響がほとんどないと報告されている¹⁾²⁾。今回我々は、高血圧自然発生ラット (SHR) に Nifedipine および Amlodipine の急性経口投与による心臓交感神経機能におよぼす影響について¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにて検討し、交感神経遮断薬である Carvedilol と比較した。

§ 対象および方法

SHR 系ラット (12 週齢) を対照群 (C 群)、Amlodipine 投与群 (A 群, 3 mg/kg)、Carvedilol 投与群 (CAR 群, 20 mg/kg) および Nifedipine 投与群 (N-low 群: 低用量 3 mg/kg, N-high 群: 高用量 30 mg/kg) の各 6 匹の 4 群に分けて、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを行った。各種降圧薬は胃ゾンデで経口投与した。ペントバルビタール麻酔下にて、ラットの大動脈静脈より¹²³I-MIBG を 600 μ Ci を静注し、ガンマカメラ (PRISM 2000, Shimazu/Picker 社製) を用いて、30 分後 (早期像) および 4 時間後 (後期像) の planar 像を撮像した。心臓 (H) および縦隔 (M) に関心領域を設定し、平均カウントより心臓縦隔比 (H/M 比) を算出した。また、早期像および後期像より洗い出し率 (% WR) を求め、各群で比較した。さらに、¹²³I-MIBG 投与後、4 時間 20 分後に心臓を摘出し、well 型 γ -カウンターにて心筋 MIBG 集積 (% dose/g) を計測した。

§ 結果

1. 各群における脈拍数および血圧

各群における脈拍数および血圧下降度を表 1 a に示した。C 群と比較し、N-low 群の脈拍数は有意に増加し ($p < 0.05$)、N-high 群ではさらに増加していた ($p < 0.01$)。一方、CAR 群の脈拍数は有意に低下した ($p < 0.05$)。しかし、A 群の脈拍数は C 群と比較し有意な変化を認めなかった。

各群における平均血圧の下降度は平均約 22~26 mmHg で、各群間で有意差を認めなかった。

2. 各群における H/M 比

早期像および後期像における H/M 比を表 1 b に示した。N-low 群および N-high 群の H/M 比は C 群に比して早期像および後期像ともに有意に低下していた ($p < 0.05$)。しかし、A 群および CAR 群の H/M 比は C 群に比して有意差を認めなかった。

3. 各群における洗い出し率 (% WR)

各群における % WR を表 1 c に比較した。C 群に比して N-low 群および N-high 群の % WR は有意に亢進していた ($p < 0.05$)。A 群および CAR 群は C 群と比較し有意差は認めなかった。

4. 各群における心筋 MIBG 集積

各群における心筋 MIBG 集積値を表 1 d に示した。C 群に比して A 群および N-low 群では有意に低下し ($p < 0.05$)、N-high 群ではさらに低下していた ($p < 0.01$)。CAR 群は C 群と比較し有意差は認めなかった。

§ 考察

MIBG はノルエピネフリンのアナログであり、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経をイメージングできる³⁾。MIBG の取り込みの低下は心臓交感神経の機能障害を示し、洗い出し率の亢進は心臓交感神経活性の亢進を示す⁴⁾。本研究では、Dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬である Nifedipine と Amlodipine

*徳島大学医学部第 2 内科

** 同 特殊栄養

(〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50)

***第一ラジオアイソトープ研究所

表 1

		C群	N-low群	N-high群	A群	CAR群	
a	脈拍数(bpm)		388±34*	392±29**	365±26	310±14**	
	平均血圧下降(mmHg)	343±20	-23.8±5.3	-25.7±5.9	-22.0±3.1	-24.5±3.6	
b	H/M比	早期像	2.94±0.10	2.80±0.11*	2.62±0.25*	2.89±0.08	3.01±0.06
		後期像	2.30±0.15	1.92±0.33*	1.86±0.40*	2.26±0.20	2.32±0.15
c	% WR (%)	21.1±5.0	28.6±6.5*	31.4±7.1*	24.7±6.3	21.2±6.2	
d	心筋 MIBG 集積 (% Dose/g)	1.81±0.12	1.48±0.27*	1.27±0.30***	1.56±0.23*	1.70±0.21	

mean±SD, p* < 0.05, p** < 0.01 and p*** < 0.005 vs C群

および交感神経遮断薬である Carvedilol における心臓交感神経活動について、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにて検討した。

Nifedipine 投与後の血漿ノルエピネフリン濃度は急激に上昇し約 1 時間でピークに達する⁹⁾が、Amlodipine 投与後の血漿ノルエピネフリン濃度は低下すると報告されている¹⁰⁾。一方、Carvedilol 投与後では動脈血内ノルエピネフリン濃度は変化しないが、冠状静脈洞内ノルエピネフリン濃度は低下すると報告されている⁹⁾。

今回の検討では、Nifedipine 投与後は、洗い出し率が有意に亢進し、心筋 MIBG 集積値が有意に低下していた。これらの洗い出し率の亢進や心筋 MIBG 集積値の低下は、Nifedipine 投与後の血漿ノルエピネフリン濃度の上昇に基づくものであると考えられる。

Amlodipine 投与後では脈拍数の増加はなく、洗い出し率は亢進せず、H/M 比の低下は認めなかった。心筋 MIBG 集積値の低下は軽度にとどまり、Amlodipine 投与後に血漿ノルエピネフリン濃度は低下するという Leenen の報告¹⁰⁾を支持すると考えられた。

Carvedilol によるノルエピネフリン濃度の増加がみられないと報告⁹⁾されており、本研究でも carvedilol 投与後は H/M 比の低下はなく、洗い出し率は亢進せず、心筋 MIBG 集積値は低下しなかったことから、従来の報告とほぼ一致した所見であった。

§ 結語

本研究より、急性経口投与によっても Nifedipine は心臓交感神経機能亢進を引き起こすが、Amlodipine および Carvedilol は心臓交感神経機能を亢進しない薬剤であると考えられた。

§ 文献

- 1) Leenen FH: 1,4-Dihydropyridines versus beta-blocker for hypertension: Are either safe for the heart? *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 397-402
- 2) Leenen FH: Clinical relevance of 24 h blood pressure control by 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996; 9: 97-104
- 3) Minardo JD, Tuli MM, Mock BH, et al: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 1988; 78: 1008-1019
- 4) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, et al: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* 1989; 30: 1182-1191
- 5) 細野昌宏, 道善公美, 比留間徹, ほか: Cilnidipine (FRC-8653) を投与した無麻酔高血圧自然発症ラット (SHR) における反射性頻脈に関する検討. *薬理と治療* 1995; 23: 3029-3040
- 6) Gilbert ED, Abraham WT, Olsen S, et al: Comparative hemodynamic left ventricular functional and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-2825

運動負荷心電図同期 ^{99m}Tc -Tetrofosmin 心筋・HSAD 心プール Sequential Dual SPECT による心内膜下虚血検出の試み

皿井正義* 近藤 武* 立木秀一** 松葉 玲* 篠崎仁史*
元山貞子* 石川恵美子* 徳田 衛* 古田敏也*
江尻和隆** 南 一幸** 菱田 仁* 渡邊佳彦*

§ 目的

心内膜下虚血を描出するため、運動負荷心電図同期 ^{99m}Tc -Tetrofosmin (Tf) 心筋・HSAD 心プール Sequential Dual SPECT を施行した。

§ 対象

全3例で、労作性狭心症2例、陳旧性心筋梗塞1例であった。

§ 方法

自転車エルゴメータ運動負荷を行い、亜最大運動負荷時に Tf 740 MBq を静注し、さらに1分間運動を続けて終了した。50分後に心電図同期 Tf 心筋 SPECT (SPECT 1) を撮像した。その直後に、体動を許さず HSAD 740 MBq 静注し、心電図同期 Tf 心筋 SPECT + 心プール SPECT (SPECT 2) を撮像した。SPECT 2 から SPECT 1 を減算し、心電図同期心プール SPECT を得た。得られた各々の画像をパーソナルコンピュータ上で加工し、Tf 心筋 SPECT と心プール SPECT を重ね合わせて、心内膜下虚血の検出を試みた。狭心症の症例1では、別の日に安静時にも同検査を施行し、運動負荷時と比較した。

§ 結果

症例1 (図1)

71歳、男、狭心症。冠動脈造影所見は RCA #2 50%、#4 PD 75%、LAD #6 50%、#9 90%、LCX #11 75%であった。運動負荷時には、CM5誘導で有意な虚血性 ST 低下を認めた。運動負荷時 SPECT では、側壁か

ら下後壁にかけて心内膜下に取り込み低下所見を認めしたが、安静時の SPECT ではその所見を認めなかった。これらの所見は冠動脈病変に一致しており、心内膜下虚血を画像化できたと考えられた。

症例2 (図2)

61歳、男、狭心症。冠動脈造影所見は RCA #1 90%であった。運動負荷時には、CM5誘導で有意な虚血性 ST 低下を認めた。運動負荷時 SPECT では下壁に貫壁性の取り込み低下を認め、それより広い範囲で心内膜下に取り込み低下所見を認めた。この所見は冠動脈病変に一致しており、心内膜下虚血を示していると考えられた。

症例3 (図3)

59歳、男、陳旧性心筋梗塞。冠動脈造影所見は RCA #4 PD 90%、LAD #6 25%であった。運動負荷時に有意な ST 低下所見を認めた。運動負荷時 SPECT は心基部下壁の心内膜下に取り込み低下を認め、この所見は冠動脈病変と一致し、心内膜下虚血を示すものと考えられた。

§ 考按

心内膜下虚血の画像化に関する論文はあまり多くない。杉原ら¹⁾は肥大型心筋症に対して運動負荷タリウム心筋シンチを施行し、一過性の左室内腔の拡大を確認し、それが心内膜下虚血によって引き起こされると推定した。しかし、この方法では心内膜面が描出できないため心内膜下虚血を画像化することはできない。MRI では Gd-DTPA で造影することにより、心筋梗塞の壁深達度を評価することが可能であるとの報告²⁾があるが、一過性の虚血は Gd-DTPA 造影 MRI では画像化できない。そこで我々は、心筋 SPECT と心プール SPECT を重ね合わせ、画像処理ソフト上で両 SPECT の心内膜面が接するまで cut off 値やガンマ

*藤田保健衛生大学医学部循環器内科

** 同 衛生学部診療放射線技術学科
(〒470-1192 豊明市杏掛町田楽ヶ窪 1-98)

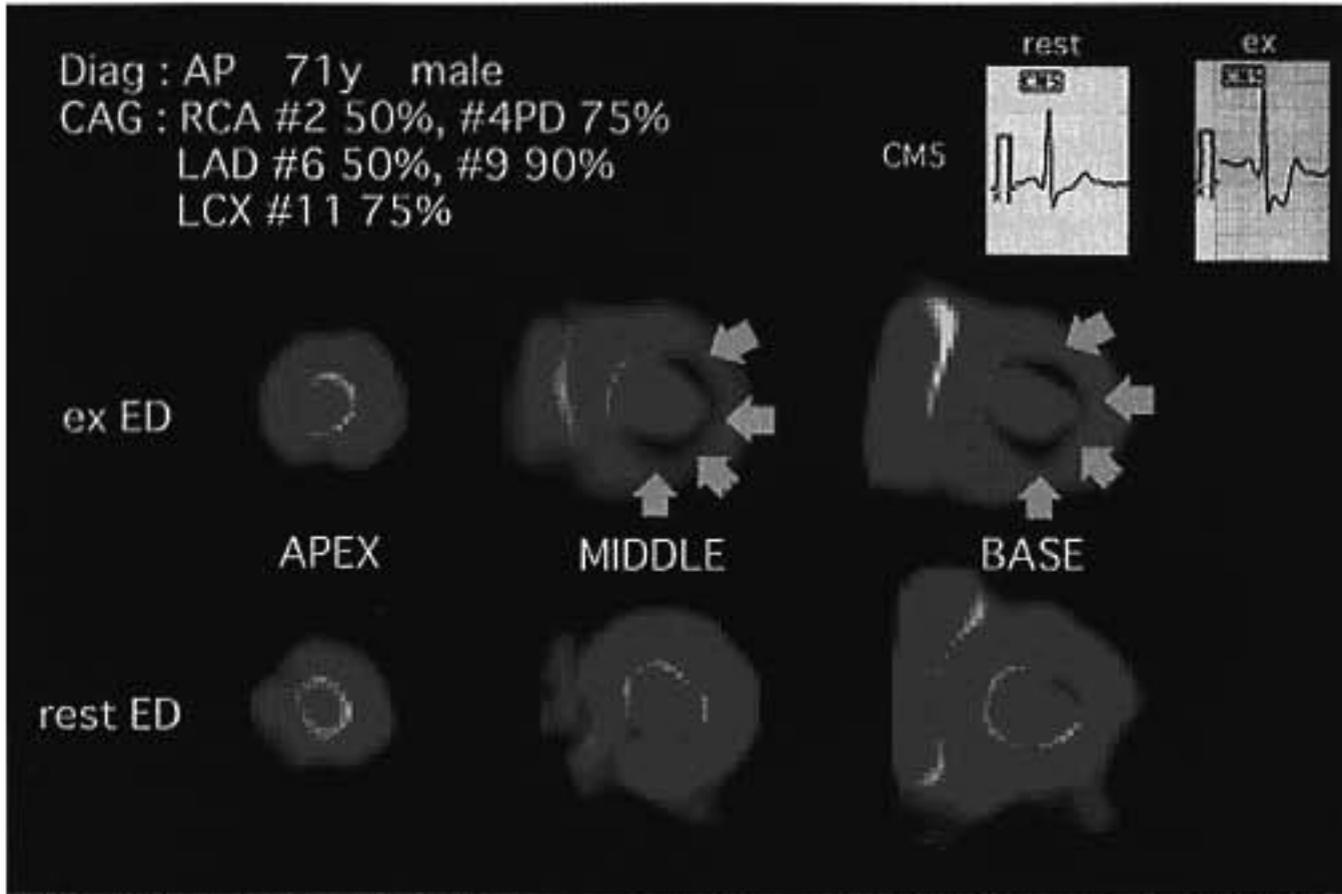


図 1 症例 1
 運動負荷時は、側壁から下後壁にかけての心内膜下に取り込み低下所見を認めた
 が、安静時ではその所見を認めなかった。矢印は心内膜下虚血を示す。

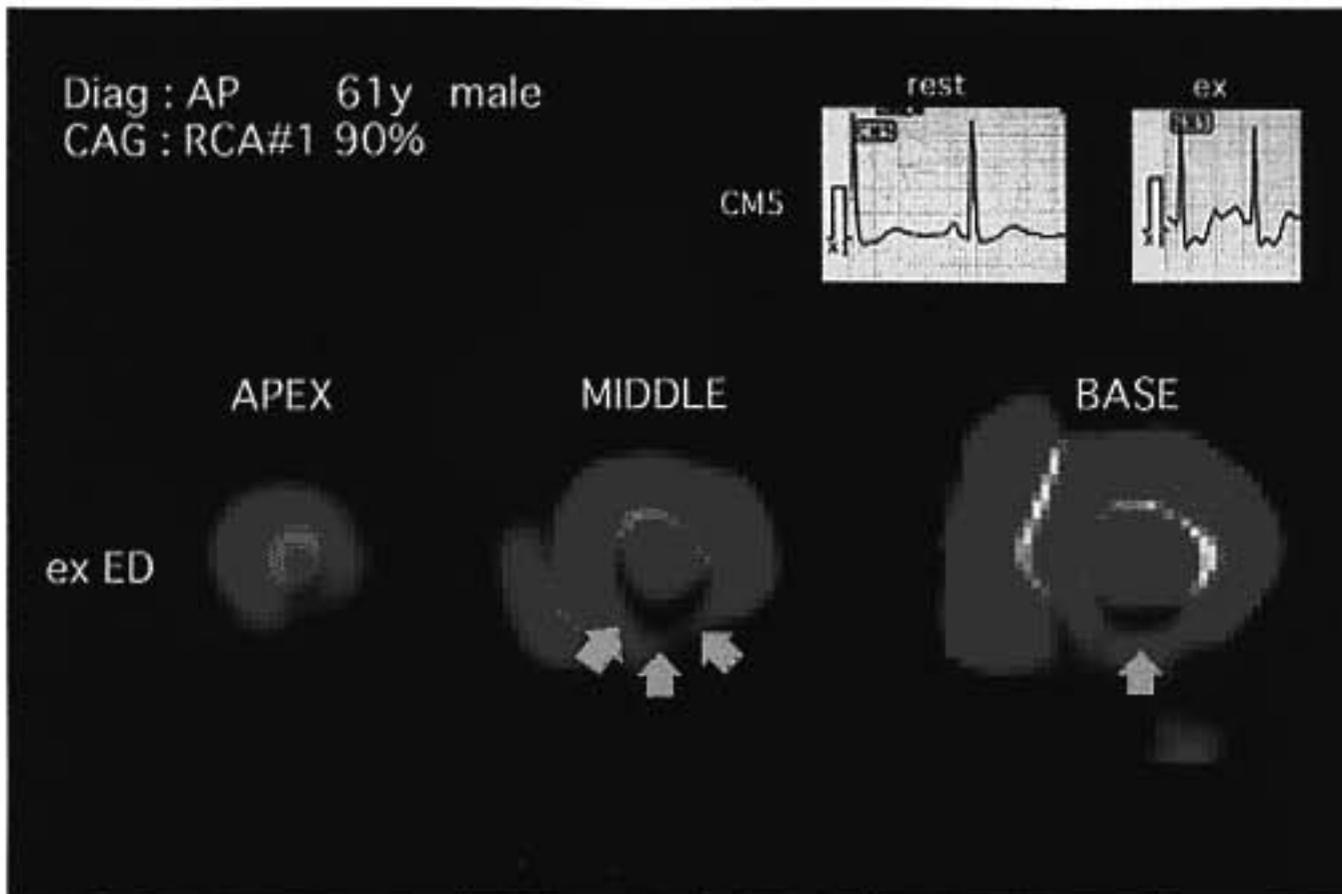


図 2 症例 2
 下壁に貫壁性の取り込み低下を認め、それより広い範囲で心内膜下に取り込み低
 下所見を認めた。矢印は心内膜下虚血部位を示す。

を変化させ、心内膜下虚血を画像化することを試みた。
 狭心症、心筋梗塞の局所的な心内膜下虚血は心内膜下
 の三日月型の欠損領域として検出することができた。

§ 結語

1. 心内膜下虚血を検出するために運動負荷心電図
 同期^{99m}Tc - Tetrofosmin 心筋・HSAD 心プール

Sequential Dual SPECT を行った。

2. 全例で心内膜下虚血が検出され、これらの部位は
 冠動脈造影所見とよく一致していた。

§ 文献

1) 杉原洋樹, 志賀浩治, 馬本郁男, ほか: 肥大型心
 筋症の運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおけ

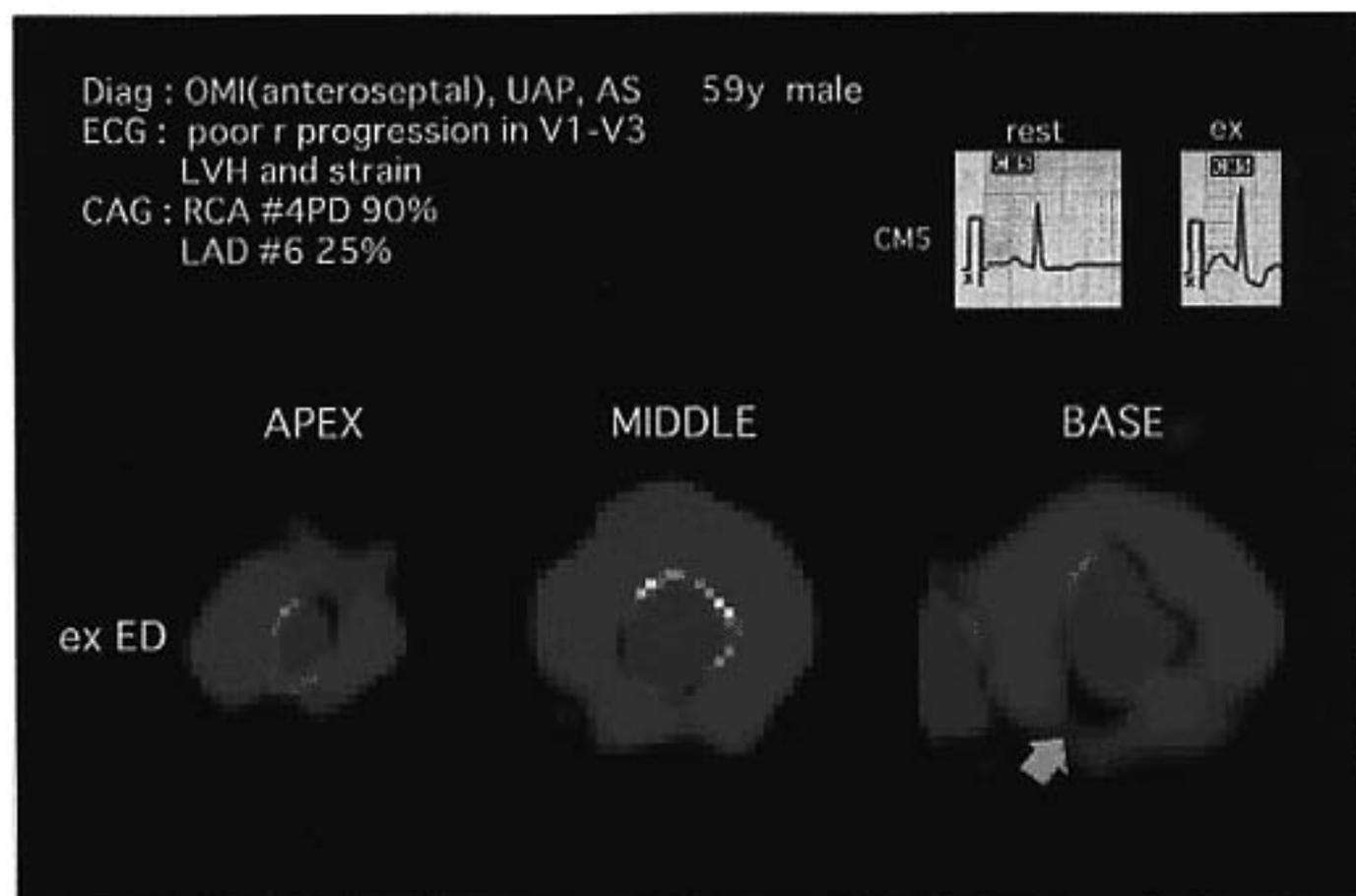


図 3 症例 3

心基部下壁の心内膜下に取り込み低下を認めた, 矢印は心内膜下虚血部位を示す,

る一過性左室内腔拡大所見の検討. 核医学 1990 ;
27 : 1281-1289

2) 石川忠美子, 近藤, 武, 黒川 洋, ほか : 急性心

筋梗塞における Gd-DTPA 造影 MRI の造影パター
ンからみた梗塞の壁深達度と臨床所見. 日磁医
誌 1997 ; 17 : 361-369

慢性心不全患者における 運動時総動脈コンプライアンスの二相性変化

三次 実* 前原和平* 小松宜夫* 廣坂 朗* 丸山幸夫*

総動脈コンプライアンス(Ca)は、末梢血管抵抗とともに左室駆出特性を規定する重要な因子の一つであり、高血圧や加齢により低下すること¹⁾、心不全では安静時のCaは不変²⁾あるいは低下する³⁾ことが報告されている。一方、運動時のCaは、軽い負荷強度にて健常人では増大傾向を、心不全では低下傾向を示す⁴⁾と報告されているが、心不全の中等量から最大強度の運動時には、血管拡張性、血管収縮性因子の両者が過剰に動員されることが知られ⁵⁾、この負荷強度においてCaがどのように変化するかは明らかではない。今回我々は、慢性心不全患者において、軽量負荷から最大負荷まであげていく過程でCaがいかに変動していくかを明らかにし、各種運動指標と比較検討した。

§ 対象および方法

対象は慢性心不全患者、男性9例、女性7例、36歳から69歳までの平均 55 ± 3 歳の計16例である。NYHA心機能分類ではI度が7例、II度が7例、III度が2例であった。

上行大動脈あるいは上腕動脈に動脈カテーテルを、肺動脈にスワンガンツ・カテーテルを挿入し、臥位自転車エルゴメーターによる症候限界性、多段階漸増心肺運動負荷試験を施行した。第一段階は座位自転車エルゴメーターによるランプ型多段階漸増負荷試験から予め求めた 10 ml/kg/分 の負荷量(Ex 10)とし、第二段階以降、4分ごとに各患者の運動耐容能に応じて $15 \sim 25 \text{ W}$ ずつ負荷を漸増した。各段階3分から4分にかけて血行動態および血中ノルエピネフリン濃度の測定を行った。動脈圧は連続的にデータレコーダーに記録し、試験終了後、Simonら⁶⁾の方法に準じ、動脈拡張期圧を単指数関数により近似しCaを求めた。

§ 結果

最高酸素摂取量は $18.1 \pm 1.4 \text{ ml/kg/分}$ 、最高心係数は $7.1 \pm 0.8 \text{ l/m}^2/\text{分}$ であり、総末梢血管抵抗は安静時 $1,119 \pm 68$ から最大負荷時 $602 \pm 38 \text{ mmHg} \cdot \text{秒/l}$ まで減少した。Caは、安静時 1.29 ± 0.10 、Ex 10 1.47 ± 0.19 、最大負荷時 $1.18 \pm 0.16 \text{ ml/mmHg}$ と全体としては有意の変化を示さなかった。しかし最高酸素摂取量と安静時Caの関係を見ると(図1a)有意な正の直線的相関関係が認められ、運動耐容能が大きいほど安静時のCaが高いことが示された。同様に安静時のCaと最高心係数の間にも正の相関関係が認められた。一方Caの運動による変化率と最高酸素摂取量との関係を見ると(図1b)、両者の間には直線的な負の相関関係が認められ、最高心係数との関係も同様であった。このことは、運動耐容能の高いものでは強い運動強度でCaは低下することを意味する。次いで、NYHA I度の7例とNYHA II, III度の9例に分けて、負荷強度によるCaの変化を検討した。NYHA I度では心係数の増加率はII, III度に比し有意に大であり、CaはEx 10にて増大し、最大負荷時には低下した。これに対しII, III度では、運動強度によるCaの有意な変化は認められなかった。他の運動指標との比較では、Caの変化率は運動時の動脈圧の変化率、ノルエピネフリンの変化率および末梢血管抵抗の低下率との間に相関を認めなかった。

§ 考察

Caは主に大動脈をはじめとする太い導管動脈のコンプライアンスを反映する⁷⁾とされ、コンプライアンスが高いほど左室駆出には有利となる。本研究の結果は、運動耐容能の保たれた軽症心不全において軽量負

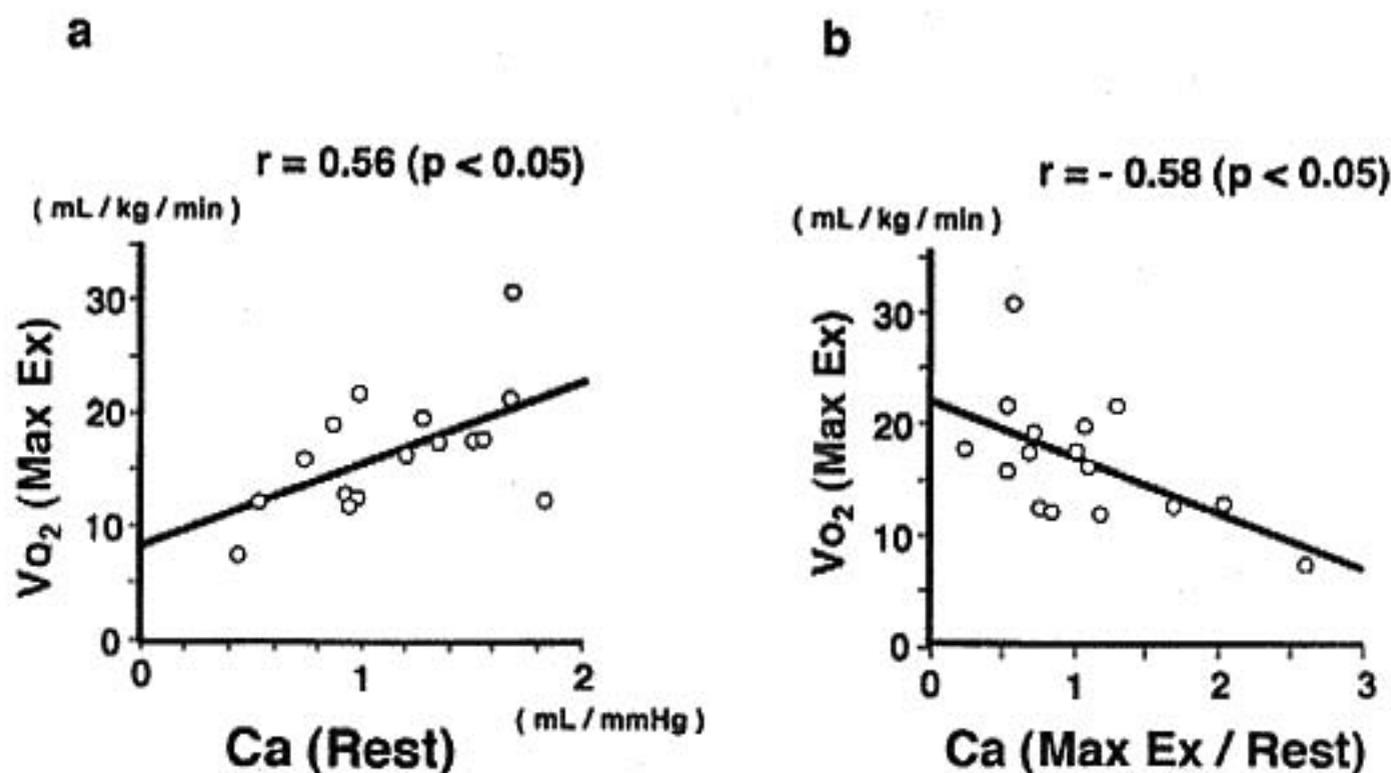


図 1 a: 安静時総動脈コンプライアンス(Ca (Rest))と最高酸素摂取量(VO_2 (Max Ex))との関係
 b: 最大負荷時と安静時の総動脈コンプライアンスの比(Ca (Max Ex/Rest))と最高酸素摂取量(VO_2 (Max Ex))との関係

荷ではCaは上昇し、従来の報告²⁾に矛盾しないものであった。しかし、最大の運動強度ではCaは逆に減少に転じ、二相性の変化を示した。一方運動耐容能の低いものでは安静時にはCaが低いが、最大運動強度では増加することが示され、このことは心不全が重症になるほど最大運動時には血管拡張性因子が優勢になり、Caが増加して低下した左室駆出を代償している可能性が示唆された。

§ 結語

運動耐容能の低い慢性心不全では、総動脈コンプライアンスは最大負荷時にむしろ増大し、左室の駆出を有利にしている可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Simon AC, Safar ME, Levenson JA, et al: An evaluation of large arteries compliance in man. *Am J Physiol* 1979; **237**(5): H 550-554
- 2) Laskey WK, Parker HG and Ferrari VA: Estimation of total systemic arterial compliance in humans. *J Appl Physiol* 1990; **69**(1): 112-119
- 3) Ogilvie RI and Sluis DZ: Effect of chronic rapid ventricular pacing on total vascular capacitance. *Circulation* 1992; **85**: 1524-1530
- 4) Kinugawa T, Ogino K, Kitamura H, et al: Catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide at rest and during submaximal exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1996; **312**(3): 110-117

左室機能不全に伴う前壁心筋梗塞症例における QTc dispersion の経時的変化に対する ACE 阻害薬 および運動療法の効果

橋本重正* 大村延博* 久保典史* 仲田郁子* 藤井幹久* 齋藤宗靖*

QT dispersion (QTd) は QT 時間のばらつき・不均一性を意味し、心室筋の再分極過程の空間的なばらつきを示す指標とされ¹⁾、近年突然死や致死的不整脈の予測因子として注目されている^{2,3)}。我々は左室機能不全に伴う前壁心筋梗塞症例において QTd の経時的変化、運動療法と ACE 阻害薬の QTd への影響を検討した。

§ 対象と方法

初回前壁梗塞症例で急性期の左室造影で駆出率 45% 以下の連続 48 名に対し二通りの無作為割り付けを行った。

(1) ACE 阻害薬である delapril に関して delapril 群 (以下 D 群) 24 名と placebo (P) 群 24 名に分け、発症 1 週間以内に実薬または偽薬を 7.5 mg から服用開始、最大で 60 mg まで漸増し維持量とした。

(2) 運動療法 (T) 群 24 名には監視型運動療法を退院時から 12 週実施した。運動強度は退院時の心肺運動負荷試験での嫌気性閾値レベルの心拍数で、1 日 2 回、1 回 20 分、週 3 回の監視型運動療法 (トレッドミルまたはエルゴメーター法) を行った。非運動療法 (C) 群 24 名には日常労作以上の運動を禁止した。二つの無作為化により DT 群、DC 群、PT 群そして PC 群の 4 群に分かれる。心房細動症例、抗不整脈薬・強心薬使用例は除外した。

QT 時間は、本試験への急性期投入時、退院時と慢性期に計測し、心臓カテーテル検査は入院時、退院時、慢性期に実施した。

QT 時間は標準 12 誘導心電図から求め、Bazett の式を用いて QTc を求め、QTc 時間の最大値と最小値

の差を QTc dispersion (QTcd) と定義した。

§ 結果

1) 症例背景：D 群 22 名と P 群 21 名の 2 群間、T 群 22 名と C 群 21 名の 2 群間、また DT 群 12 名、DC 群 10 名、PT 群 10 名、PC 群 11 名の 4 重群間に差はみられなかった (表 1)。

2) QTcd の推移：2 名の心房細動例を除外、3 名が脱落したため 43 名について解析した。QTcd は急性期から退院時に有意に増大し (各 84.3 ± 32.6 msec, 103.2 ± 38.5 msec, $p < 0.005$)、退院時から慢性期 (発症から約 4 カ月後) には再び有意に減少した (103.2 ± 38.5 msec, 84.9 ± 30.5 msec, $p < 0.05$)。

3) Delapril および運動療法の QTcd への影響：D 群と P 群、T 群と C 群には分散分析では有意差をみないが、delapril に関しては、退院時までには両群とも QTcd の増大はあるものの、慢性期には D 群で減少傾向が顕著 (74.5 ± 30.8 と 96.5 ± 30.8 msec, $p = 0.02$) であった。また T 群で慢性期の減少が軽度みられたが有意差はなかった (図 1)。

4) 4 重群間では分散分析で有意差はみられなかったが、慢性期の QTcd は DC 群が PT 群より有意に減少した (各 69.7 ± 21.6 , 100.4 ± 31.9 msec, $p = 0.03$) (図 1)。

5) QTcd と左室収縮終期容積係数 (ESVI)・左室拡張終期容積係数 (EDVI) の間には、急性期、退院時とも有意な相関をみなかったが、慢性期には正の相関が示された (EDVI で $r = 0.39$, $p = 0.01$, ESVI で $r = 0.35$, $p = 0.02$)。

QTcd と駆出率とは有意な相関なく、CK 最高値との間には急性期と退院時で負の相関 (それぞれ $r = -0.55$, $p = 0.001$, $r = -0.37$, $p = 0.04$) がみられた。左室容積の変化に着目すると EDVI, ESVI とともに退院

表 1 症例背景

D群とP群においてACE阻害薬の内服以外有意差なし、Delapril/Training(DT)群、Delapril/Control(DC)群、Placebo/Training(PT)群、Placebo/Control(PC)群の4群間でも背景因子に有意差なし。

	ACE阻害薬の有無		運動療法の有無	
	Delapril群	Placebo群	Training群	Control群
症例	22	21	22	21
男性	17(77.3%)	16(76.2%)	16(72.7%)	17(81.0%)
年齢	57.6±10	62.1±10.7	57.3±10.4	62.3±10.2
Killip I	16(72.7%)	15(71.4%)	17(77.3%)	14(66.7%)
II	5(22.7%)	4(19.0%)	4(18.2%)	5(23.8%)
III	2(9.1%)	2(9.5%)	1(4.5%)	2(9.5%)
CK最高値(IU/l)	4553.7±2563.9	3657.3±1889.1	3987±2736.4	4176.7±1839.7
1枝病変例	18(81.8%)	19(90.5%)	21(95.5%)	16(76.2%)
再灌流成功	19(86.4%)	14(66.7%)	16(72.7%)	17(81.0%)
急性期梗塞責任血管開存	19(86.4%)	16(76.2%)	17(77.3%)	18(85.7%)
急性期EF(%)	41.3±6.6	39.1±8.4	41.4±6.6	38.8±8.5
急性期EDVI(ml/m ²)	79.8±20.3	75.2±22.7	78.2±18.2	76.7±24.9
急性期ESVI(ml/m ²)	47.3±14.8	45.7±14.9	45.8±12.3	47.3±17.2
内服薬				
ACE阻害薬	22(100%)	0(0%)	12(54.5%)	10(47.6%)
硝酸薬	21(95.5%)	18(85.7%)	20(90.9%)	19(90.5%)
Ca拮抗薬	6(27.3%)	10(47.6%)	7(31.8%)	9(42.9%)
利尿薬	5(22.7%)	7(33.3%)	8(36.3%)	4(19.0%)
β遮断薬	1(4.5%)	2(9.5%)	1(4.5%)	2(9.5%)
digitalis	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

数字は例数、括弧内は%。データは平均±標準偏差で示した。

CK: creatine kinase, EF: ejection fraction, EDVI: end-diastolic volume index, ESVI: end-systolic volume index, ACE: angiotensin converting enzyme

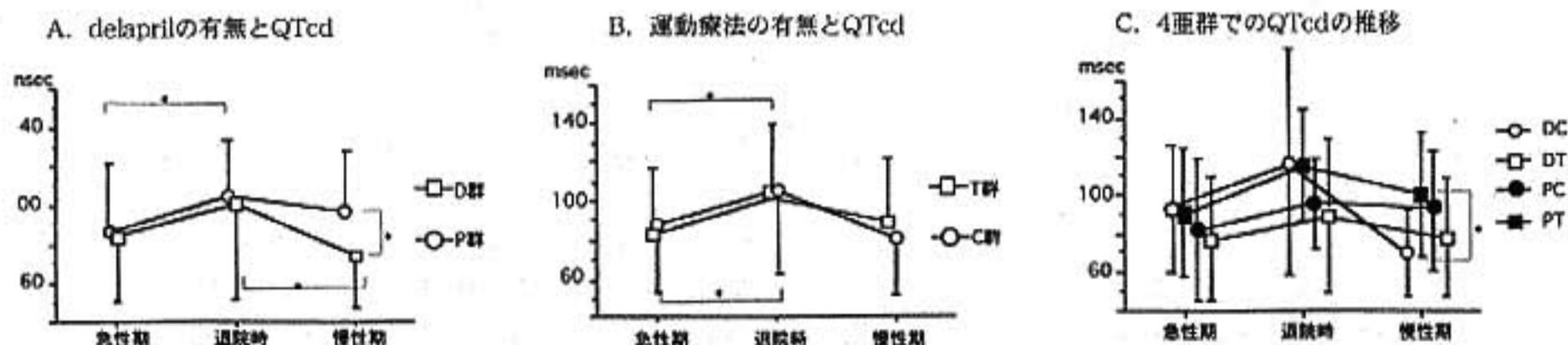


図 1 QTc dispersion の推移

A, B, Cいずれも反復測定分散分析では有意差なし。*: t検定, $p < 0.05$

QT時間は標準12誘導心電図においてQRSの立ち上がりからT波が基線に復するまでとし、各誘導で可能な限り連続3回のQT時間をもとめ、平均QT時間を各誘導のQT時間とした。QT時間の正確な評価が不可能な場合、その誘導は対象とせず12誘導中で9誘導以上に正確なQT時間の計測がなされた場合を検討の対象とした。

D群: delapril群, P群: placebo群, T群: training群, C群: control群。

表 2 左室容積変化

	DT	DC	PT	PC
N(名)	12	10	9	11
Δ EDVI(m ³ /m ²)				
急性期から退院時	9.9±12.9	15.0±22.2	8.4±15.7	12.5±15.9
退院時から慢性期 #	4.1±8.0	-13.2±13.5	5.1±7.1 *	-3.2±12.8
急性期から慢性期	4.2±12.0	6.8±15.9	4.7±9.1	3.7±13.9
Δ ESVI(m ³ /m ²)				
急性期から退院時	14.0±11.1	1.8±25.8	13.5±13.7	9.3±13.8
退院時から慢性期 #	1.5±6.1	-10.3±8.6	3.5±7.5	-3.6±9.2
急性期から慢性期	5.7±10.7	-3.5±16.0	8.2±10.2	0.1±10.8

Δ EDVI(m³/m²): EDVIの増加分, Δ ESVI(m³/m²): ESVIの増加分, #一元配置分散分析でp=0.02, * t検定でp<0.05, ** p<0.01

時から慢性期での変化分のみ有意差(p=0.02)を示した。すなわち DC 群における減少傾向が顕著であった(表 2)。

§ 考察

急性心筋梗塞症における QTd の推移については、急性期には一旦増大、回復期には減少し⁴⁾、慢性期はさらに減少することが報告されているが³⁾、我々の結果では QTcd は急性期から 1 カ月かけて徐々に増大し、慢性期には減少した。本研究は梗塞量の大きい広範前壁梗塞症例での検討であり、梗塞部癒痕形成過程での電気的不均一性が他の報告で扱った症例より大きく、回復もより遷延した結果と考えられた。次いで、この過程に ACE 阻害薬や運動療法が影響を及ぼすかについて検討した。QTcd は全群では急性期から退院時に増大し、慢性期に再度減少する傾向があるが、ACE 阻害薬使用群では軽減傾向が強く、運動療法群で逆に低下が緩やかであった。しかしながら、4 亜群で検討してみると DC 群は PT 群に比して有意に QTcd が小であった。このことから ACE 阻害薬は QTcd を減少させ、運動療法は減少を抑制することが考えられた。QTd 増大が残存心筋量減少や梗塞責任血管開存率低下と関連する報告¹⁷⁾もあるが、今回の検討では慢性期の QTcd は左室容積と正の相関を示し、退院時から慢性期での左室容積は DC 群が 4 亜群で最も減少した。このことより、QTcd の推移の差には梗塞後左室拡張の影響、すなわち左室リモデリングが影響する可能性が考えられた。

§ 結語

左室機能低下を伴う前壁梗塞症例では QTcd は退院時までには増加するが、その後減少に転じた。QTcd の評価の際は急性心筋梗塞の発症からの時期で QTcd が動的に変わりうる点が留意されるべきであり、慢性期に QTcd が ACE 阻害薬使用群で低下し、運動療法群ではその低下が緩やかであった。QTcd の推移は梗塞後左室リモデリングに伴う左室拡張の反映である可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Zabel M, Portnoy S and Franz MR: Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746-752
- 2) Barr CS, Naas A and Freeman M: QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-329
- 3) Glancy JM, Garratt C and Woods KL: QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-948
- 4) Glancy JM, Garratt CJ and de Bono GD: Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol* 1996; 57: 55-60
- 5) Barr CS, Naas AA, Fenwick M, et al: Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 328-333

6) Schneider CS, Voth E, Baer FM, et al : QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 96 : 3913-3920

7) Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, et al : Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction : Primacy of patency status of the infarct-related artery. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 1027-1035

磁気共鳴スペクトロスコピー(31 P-MRS)を用いた 慢性心不全患者の骨格筋代謝能測定と 下腿局所トレーニング効果の評価

大坪光典* 米澤一也* 沖田孝一* 花田亜希子*
甲谷哲郎* 北嶋 顕* 西島宏隆**

これまでの慢性心不全患者における局所骨格筋に関する報告では、骨格筋代謝能の指標として運動時のクレアチンリン酸・細胞内 pH の変動や、定常運動終了後回復期におけるクレアチンリン酸動態の時定数が用いられている¹⁾。しかし定常運動中のクレアチンリン酸動態に関しては、その意義は十分に検討されていない。我々は以前に心不全患者における局所運動中のクレアチンリン酸動態の時定数が骨格筋代謝能の指標となり得ることを報告している²⁾。

また、近年心不全と運動療法が注目されるようになっている^{3,4)}。我々の施設では、磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて心不全患者の下腿局所骨格筋トレーニングに関する検討を行い、その効果を報告している⁵⁾。

§ 目的

- 1) 磁気共鳴スペクトロスコピー(31 P-MRS)を用いて、骨格筋代謝能の評価法について検討する。
- 2) 心不全患者における下腿局所トレーニング療法の効果を検討する。

§ 対象と方法

対象は慢性心不全患者 16 人(NYHA II 13 人, III 3 人)および健常者 10 人。両群間の平均年齢に有意な差はなかった(心不全群 54.4±5.7 歳, 健常群 55.7±7.1 歳)。

① 31 P-MRS

磁気共鳴スペクトロスコピーを用いてクレアチンリン酸(PCr)、無機リン(Pi)のシグナルを求めた。クレアチン

リン酸は、標準化クレアチンリン酸(PCr/(PCr+Pi))として表した。また、PCr と Pi の chemical shift の差から細胞内 pH を求めた。

② 下腿底屈運動

症例ごとに最大負荷量を決定するため、予備試験として漸増負荷試験を行い、次に定常負荷試験を施行した。負荷強度は漸増負荷試験で施行し得た最大負荷量の 70%相当とし、40 回/分の頻度で 6 分間施行した。

《研究 1：下腿骨格筋代謝能の評価》

心不全群、健常群の全例に右足関節底屈運動を施行させ、その最中に 31 P-MRS を用いて下腿骨格筋代謝能を測定した。骨格筋代謝能の指標として、標準化クレアチンリン酸・細胞内 pH を測定した。さらに心不全群 16 人においては局所運動終了後回復期 5 分間におけるクレアチンリン酸動態の時定数(τ_{off})、局所運動中 6 分間のクレアチンリン酸動態の時定数(τ_{on})を求めて、両者の相関を検討した。

《研究 2：下腿局所トレーニング》

トレーニング期および非トレーニング期を random に 8 週間ずつ設けた crossover study を行った。トレーニング内容は右足関節底屈運動であり、1 分間に 40 回の頻度で 6 分間、1 日 4 セット施行させた。トレーニング期・非トレーニング期終了時点で下腿底屈運動時の骨格筋代謝能を測定した。研究 2 には、心不全群 16 人のうち 7 人が参加した。

§ 結果

《研究 1》

心不全群と健常群の骨格筋代謝の比較では、標準化クレアチンリン酸・細胞内 pH とともに心不全群で有意に低下していた($p < 0.01$, ANOVA)。

心不全群の τ_{off} は 57.8±12.3 sec, τ_{on} は 74.3±23.0 sec だった。両者の間には $r = 0.70$, $p < 0.01$ の相

*北海道大学医学部循環器内科

(〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

**札幌市中央健康づくりセンター

(〒060-0063 札幌市中央区南 3 条西 11 丁目)

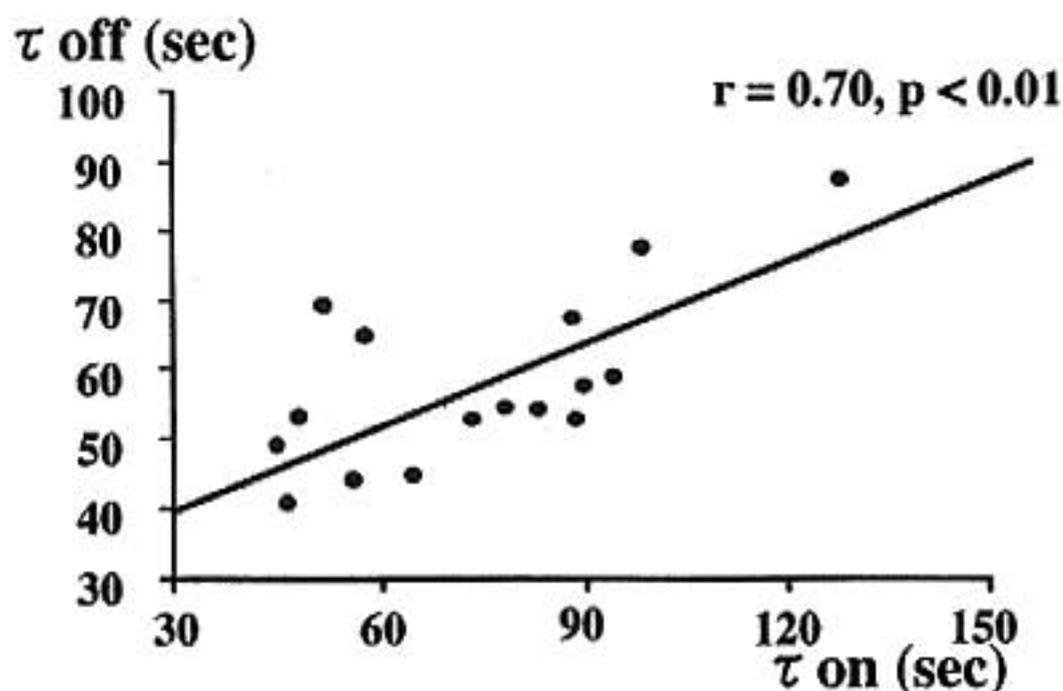


図1 局所運動中のクレアチン燐酸の時定数(τ_{on})と運動終了後回復期のクレアチン燐酸の時定数(τ_{off})の相関関係

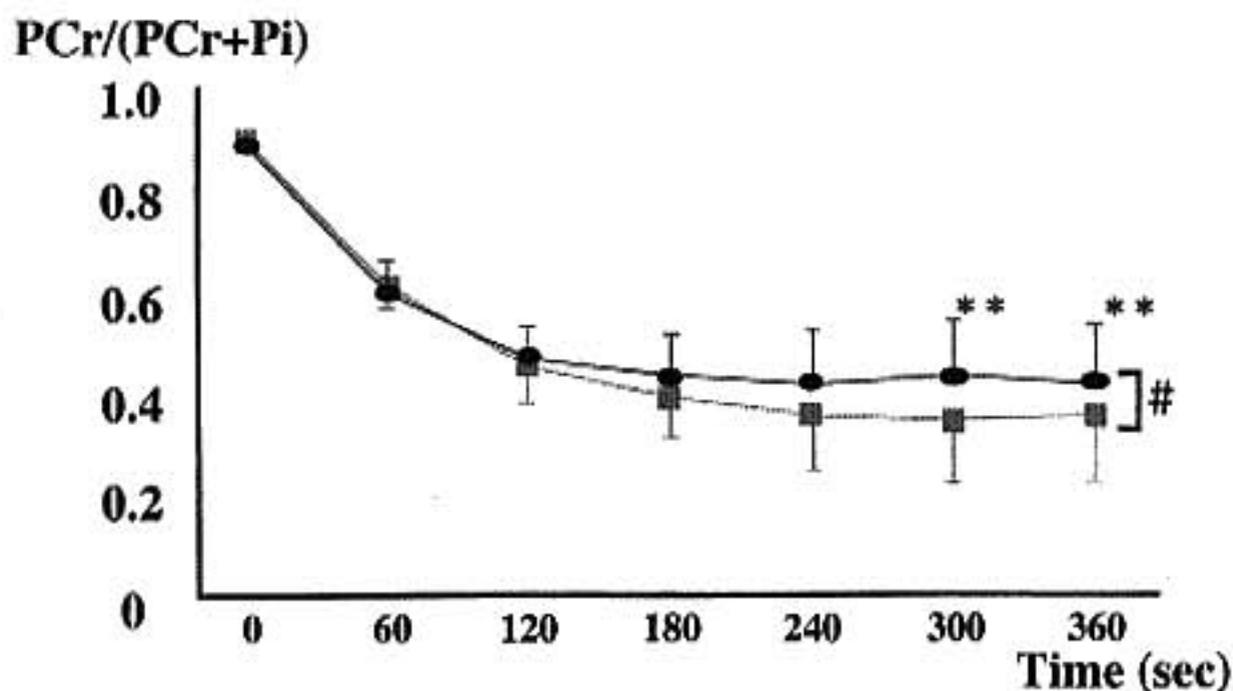


図2 トレーニング期および非トレーニング期における標準化クレアチン燐酸の変動
 トレーニング期(●), 非トレーニング期(■), ** $p < 0.01$ by paired t test, # $p < 0.05$ by ANOVA

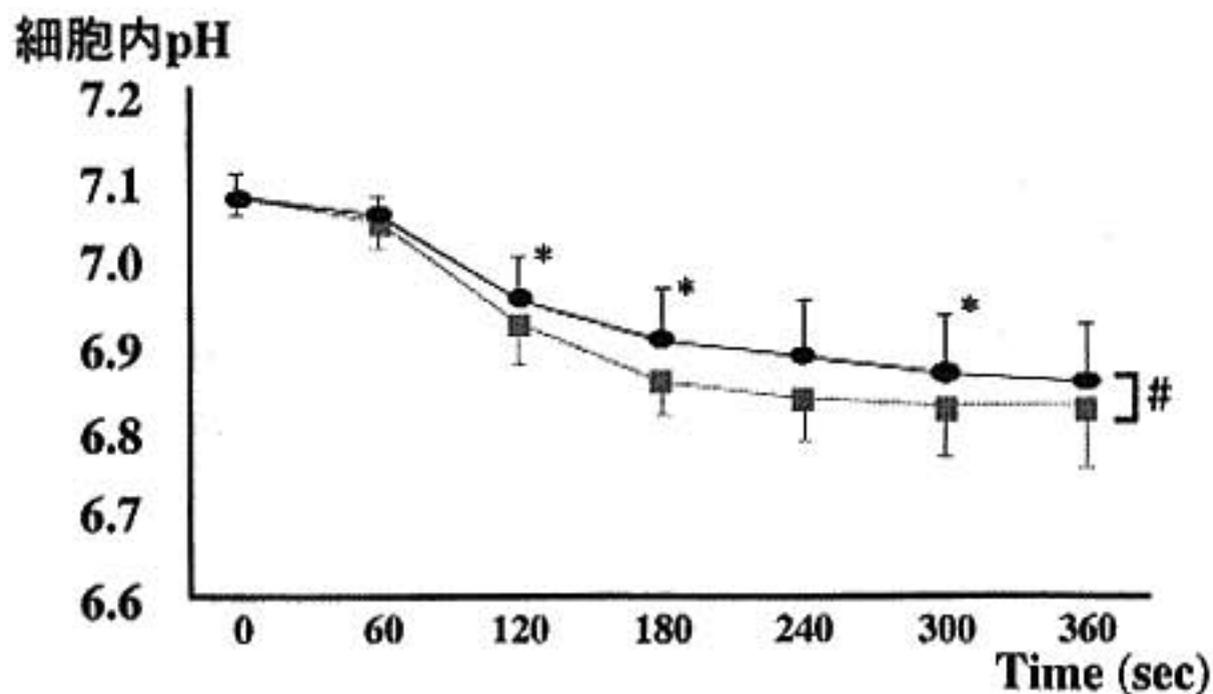
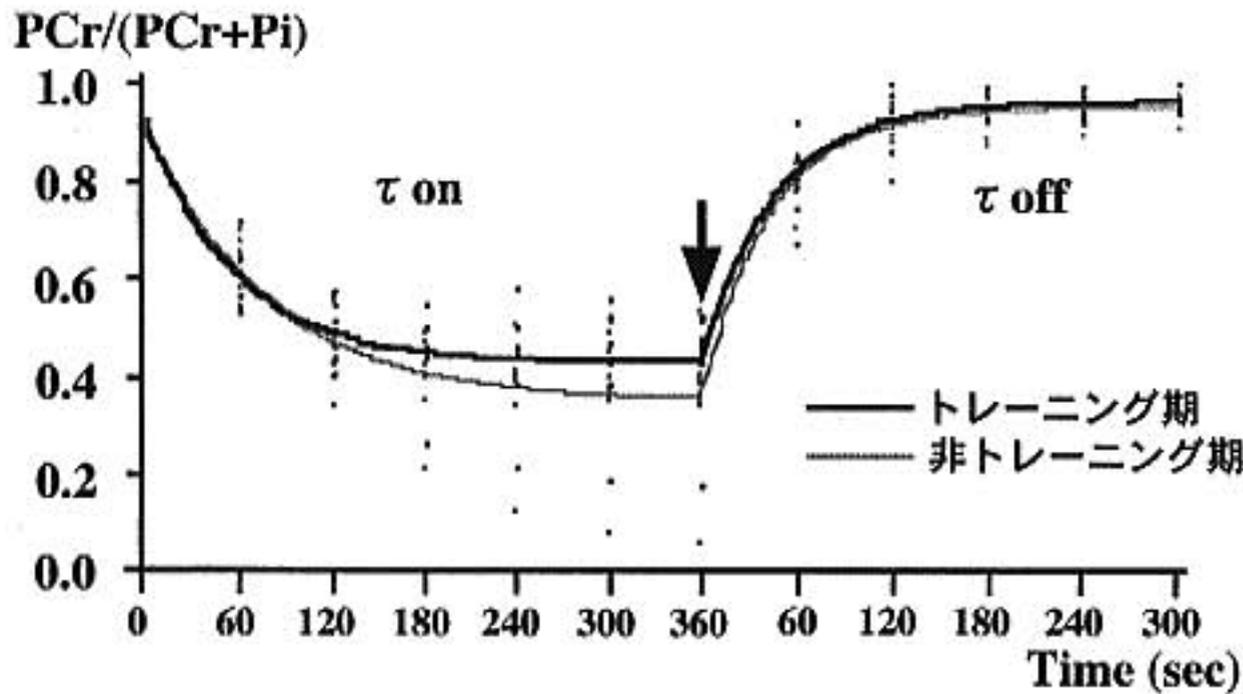


図3 トレーニング期および非トレーニング期における細胞内pHの変動
 トレーニング期(●), 非トレーニング期(■), * $p < 0.05$ by paired t test, # $p < 0.05$ by ANOVA



◀図4 トレーニング期および非トレーニング期における標準化クレアチン磷酸の時定数(矢印は運動の終了を示す)

関関係が認められた(図1)。健常群の τ_{on} は 54.0 ± 22.3 sec であり、心不全群と比較して有意な差を認めた ($p < 0.05$, unpaired t test)。

《研究2》

心不全患者7人における右下腿局所トレーニング前後の比較では、標準化クレアチン磷酸・細胞内 pH はトレーニング期で有意に高値を示した(図2, 3)。 τ_{off} はトレーニング期で 47.1 ± 8.9 sec, 非トレーニング期で 62.4 ± 13.4 sec であり、有意差を認めた ($p < 0.05$, paired t test: 図4)。また、 τ_{on} はトレーニング期で 53.2 ± 33.5 sec, 非トレーニング期で 88.2 ± 25.7 sec であり、 τ_{off} と同様に有意差を認めた ($p < 0.01$, paired t test: 図4)。

§ 考按

今回の検討で右下腿局所運動において、心不全群では健常群に比較して骨格筋有酸素代謝能が低下していることを確認した。

Meyer は、定常運動終了後のクレアチン磷酸動態の時定数 (τ_{off}) は有酸素代謝能の指標であることを実験的に示しているが¹⁾、定常運動中のクレアチン磷酸動態の時定数 (τ_{on}) については十分な検討が行われていない。今回の検討で τ_{on} と τ_{off} の間に相関があったことから、 τ_{on} が骨格筋有酸素代謝能の指標となり得ることが示唆された²⁾。心不全群と健常群の比較において、標準化クレアチン磷酸・細胞内 pH とともに τ_{on} にも有意差が認められたことは、 τ_{on} が有酸素代謝能の指標となり得ることの裏付けであると考えられた。

Minotti ら³⁾、Stratton ら⁴⁾ は心不全患者における前腕局所トレーニングにより局所骨格筋有酸素代謝が改善することを報告しているが、今回の我々の検討により、心不全患者では下腿骨格筋においても局所トレーニングで骨格筋有酸素代謝能が改善することが示された⁵⁾。

§ 結語

- 1) 磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて、心不全患者での骨格筋代謝能の低下を確認し、局所トレーニングによる骨格筋代謝改善を評価することが可能だった。
- 2) 定常運動中のクレアチン磷酸動態の時定数は骨格筋有酸素代謝能の指標となり得ると考えられた。

§ 文献

- 1) Meyer RA: A linear model of muscle respiration explains monoexponential phosphocreatine changes. *Am J Physiol* 1988; 254: C 548-533
- 2) Ohtsubo M, Yonezawa K, Okita K, et al: The time constant of skeletal muscle phosphocreatine depletion curve during constant-load exercise: A new indicator of oxidative capacity and estimator of training efficacy. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 751
- 3) Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL, et al: Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1990; 86: 751-758
- 4) Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos, et al: Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1575-1582
- 5) Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H, et al: Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 437-443

低左室機能患者に対する運動療法

心筋梗塞後と拡張型心筋症との比較

後藤葉一* 財田滋穂* 安村良男* 安田 聡* 相原直彦*
森井 功* 佐藤 徹* 高木 洋** 原 泰志**

心不全は心疾患患者の主要な死因として重要であるばかりでなく、患者の運動耐容能を低下させることにより、快適な日常生活(QOL)を阻害する病態(morbidity)の原因としても重要である。近年、慢性心不全や低左室機能患者に対する運動療法が運動耐容能を向上させ、患者の自覚症状や活動度の改善に有効であるとの報告がある^{1)~3)}。

一方、慢性心不全に対する薬物治療の大規模臨床試験において、虚血性心疾患に基づく心不全(虚血性心不全)と虚血性心疾患以外の心疾患に基づく心不全(非虚血性心不全)とで、 β 遮断薬やカルシウム拮抗薬の予後改善効果に差があるとの報告がある。たとえばビソプロロールを使用したCIBIS試験⁴⁾、アムロジピンを使用したPRAISE試験⁵⁾において、非虚血性心不全患者の長期生存率はこれらの薬剤で有意に改善したが、虚血性心不全患者では生存率の改善は見られなかった。これらの結果から、虚血性心不全と非虚血性心不全との間に、病理生理学的な違いがある可能性も推測されている⁶⁾。

しかしこれまでの心不全に対する運動療法の報告では、虚血性心不全と非虚血性心不全とを分けて運動療法効果の違いの有無を検討したものは見あたらない。したがって、虚血性心不全と非虚血性心不全の間で、運動療法効果およびその機序に差があるか否かはいまだ明らかでない。今回我々は、急性心筋梗塞症(AMI)回復期に低左室機能を示した患者と β 遮断薬治療導入期の拡張型心筋症(DCM)を対象に3カ月間の運動療法を施行し、その前後で運動耐容能指標を評価し、両疾患群の間で、運動耐容能の改善率およびその改善

機序に差があるか否かを検討した。

§ 方法

1) 対象

対象は、AMIの診断で国立循環器病センターに入院して急性期治療を受け、回復期心臓リハビリテーションに参加した患者のうち、慢性期左室造影における左室駆出率が55%以上であった32例(AMI-H群)と左室駆出率が35%未満であった18例(AMI-L群)、および心不全安定期にあるDCM患者で、 β 遮断薬導入と同時に運動療法を開始した14例(DCM群)である。全例3カ月間の運動療法プログラムを完了した。

2) 運動療法プログラム

国立循環器病センターで施行している急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションプログラムの概要を図1に示す。また低左室機能および心不全患者に対する運動療法プログラムを表1に示す。AMI後患者は左室駆出率が低くても心不全に陥っていない例があるのに対し、DCM例はほぼ全例において急性心不全あるいは慢性心不全の急性増悪の病歴を認めたため、運動プログラムとしては運動強度、運動持続時間、頻度において、DCMの方がやや低めになっている。

3) 心肺運動負荷試験

運動療法開始約1週間目と3カ月終了時に、呼気ガス分析を併用した症候限界性ランブ式(15 watt/分)漸増負荷型坐位自転車エルゴメーター負荷試験を施行した。呼気ガス分析はミナト社製AE 280を用い、breath-by-breath法にて分時換気量(VE)、酸素摂取量(VO_2)、二酸化炭素排泄量(VCO_2)を測定した。運動耐容能の指標として最大負荷量(peak W)、最高酸素摂取量(peak VO_2)、換気効率を反映する指標としてVEと VCO_2 との直線関係の勾配(VE/ VCO_2 slope)、心ポンプ機能を反映する指標として酸素摂取

*国立循環器病センター内科心臓部門

** 同 研究所循環動態機能部

(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

回復期心臓リハビリテーションプログラム (国立循環器病センター)

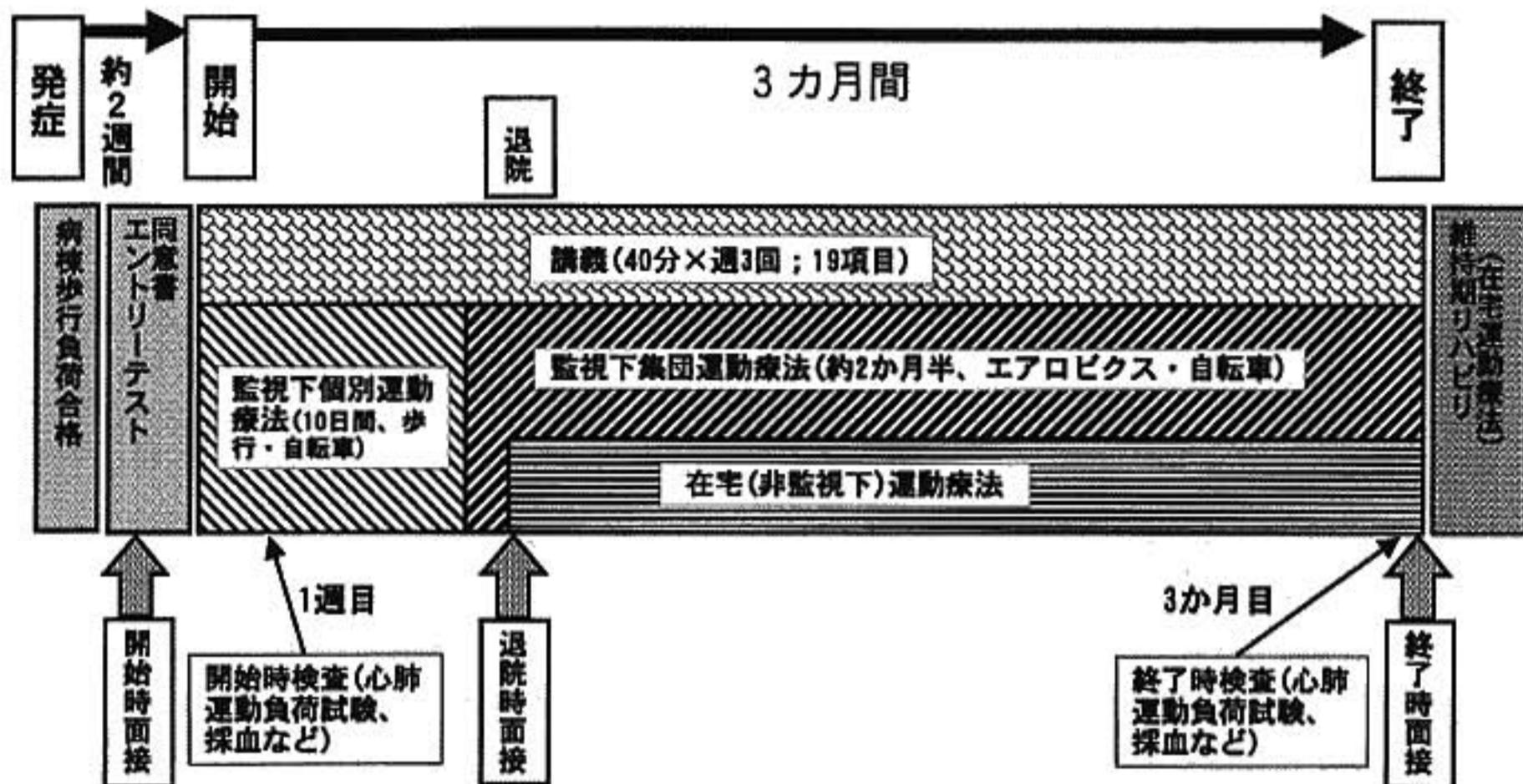


図1 国立循環器病センターにおける回復期心臓リハビリテーションプログラム

一般病棟で500m歩行負荷試験を終了した患者は、心臓リハビリテーションプログラム開始前に平地トレッドミル歩行によるエントリーテストとインフォームドコンセントを受ける。リハビリテーションプログラムは運動療法と集団講義・個別面談からなる。運動療法は当初監視下個別運動療法から開始され、次いで監視下集団運動療法、非監視下在宅運動療法の併用へと移行し、3カ月間継続される。退院時および3カ月終了時には担当医師および看護婦から個別面談において運動処方が指導される。ただし重症拡張型心筋症などの高リスク例では、3カ月間監視下個別運動療法を継続する場合もある。

表1 心筋梗塞後心機能低下例および拡張型心筋症に対する運動療法プログラム

	急性心筋梗塞回復期	拡張型心筋症
開始時期	発症約2週間後、500m歩行負荷試験合格後	急性心不全入院約1カ月後の安定期、β遮断薬導入とほぼ同時
運動の種類	歩行、自転車エルゴメーター、エアロビクス	歩行、自転車エルゴメーター
運動強度 開始初期	歩行70~80m/分×10分間と自転車こぎ20W×10分間から開始、自覚的運動強度(Borg指数12~13)を目安に漸増	
到達目標	①心拍数予備能の35~50%(Karvonenの式: $[HR_{max} - HR_{rest}] \times k + HR_{rest}$) ②AT時の心拍数(peak VO ₂ の40~60%) ③Borg指数12~13	
運動持続時間	1回20分から開始、50~90分まで漸増	1回20分から開始、30~50分まで漸増
頻度	3~5回/週	3回/週
期間	3カ月間	

量増加分と負荷量(work rate)増加分との比($\Delta VO_2 / \Delta WR$)を評価した。

4) 統計

3群間の諸指標の比較は分散分析により行い、post

hoc分析はBonferroni法に従った。同一群内の運動療法前後の指標はpaired t-testにより比較した。p<0.05を有意とした。

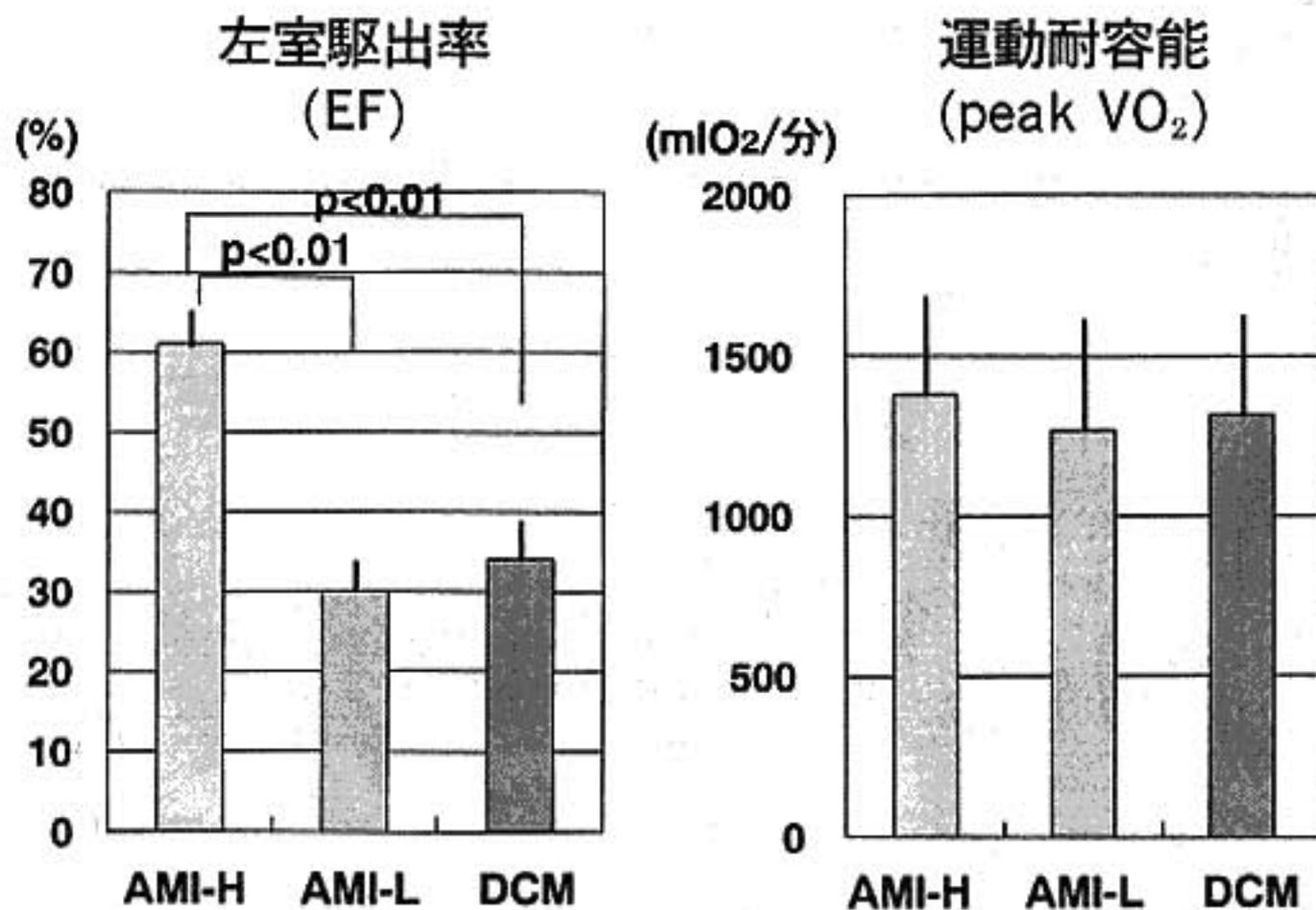


図 2 3群における運動療法開始時の左室駆出率と運動耐容能の比較
左室駆出率(EF)はAMI-L群とDCM群がAMI-H群に比べ有意に低値であった。運動耐容能(peak VO₂)には3群間で有意差は見られなかった。

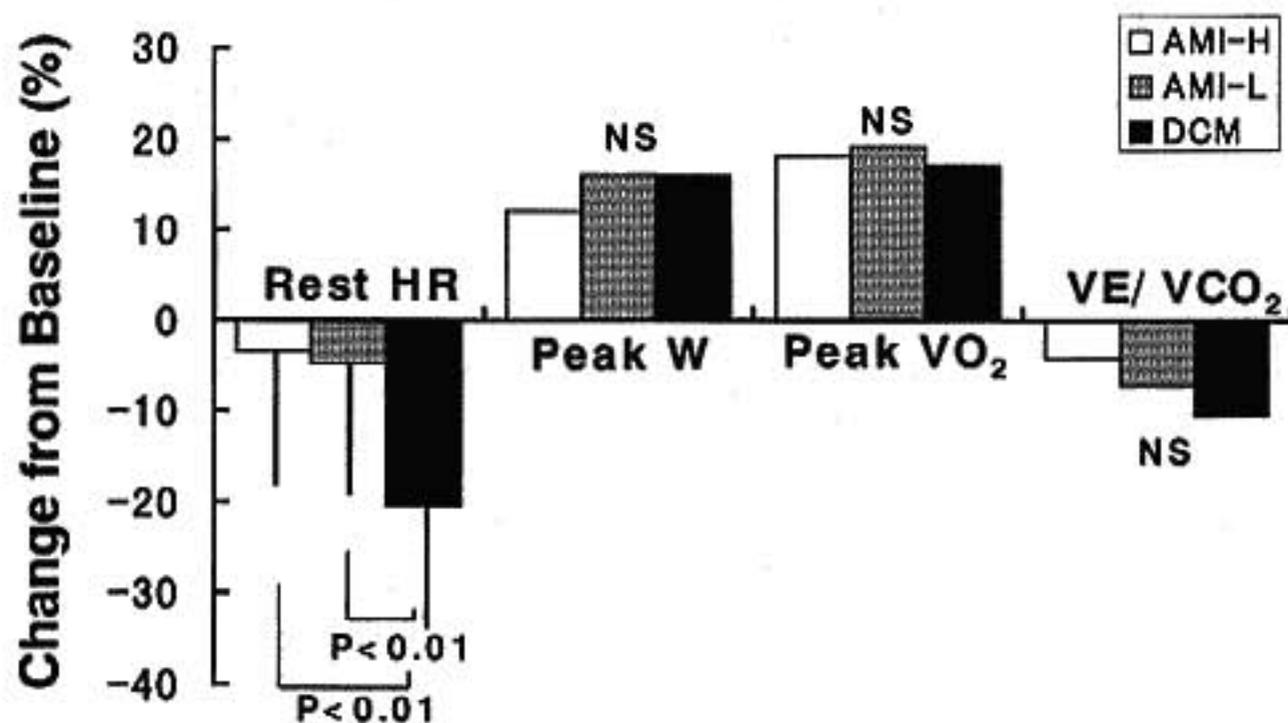


図 3 3カ月間の運動療法前後における安静時心拍数、最高負荷量、最高酸素摂取量、VE/VCO₂ slope の変化率
安静時心拍数(Rest HR)は、DCM群において他の2群に比しより大きな低下が見られた。最高負荷量(peak W)、最高酸素摂取量(peak VO₂)、VE/VCO₂ slope はいずれの群においても運動療法開始時よりも有意に改善したが、その変化分には3群間で有意差は見られなかった。

§ 結果

平均年齢はAMI-H群61±9歳、AMI-L群59±9歳、DCM群51±9歳で、DCM群が他の2群に比し若かった。運動療法開始時の左室駆出率はAMI-H群61±5%、AMI-L群30±4%、DCM群34±5%で、AMI-H群に比較しAMI-L群、DCM群で低かったが、AMI-L群とDCM群の間に有意差はなかった(図2)。運動療法開始時のpeak VO₂には3群間で差が見

られなかった(図2)。

3カ月間の運動療法の結果、安静時の心拍数はいずれの群でも低下し、その減少率はAMI-H 3.5%、AMI-L 4.8%、DCM 20.5%で、DCM群のみ有意であった(図3)。これはDCM群において3カ月間の運動療法期間中にβ遮断薬が漸増されたためと考えられる。最高負荷量はいずれの群においても運動療法後に有意に増加し、その増加率はAMI-H群12±9%、AMI-L群

16±14%, DCM 群 16±9% で 3 群間に差はなかった。同様に peak VO_2 もいずれの群においても有意に増加し、その増加率(18±19% vs 19±17% vs 17±14%)には 3 群間で差はなかった。さらに換気効率を反映する VE/VCO_2 slope はいずれの群でも有意に低下し、その低下率は 3 群間で有意差はなかった(低下率: 4.3% vs 7.2% vs 10.6%)。一方、 $\Delta VO_2/\Delta WR$ はいずれの群でも有意な変化を示さず、またその変化率に 3 群間で差はなかった。なおプログラム後期における運動療法中心拍数と最大心拍数との比は、AMI-H 群 73±11%, AMI-L 群 72±13%, DCM 群 58±1% であり、DCM 群の運動は相対的に低強度であったと考えられるが、 β 遮断薬により心拍数増加反応が修飾された可能性もある。

§ 考察

本研究の結果、AMI 後に最高左室機能低下を示す患者と、心不全安定期にある DCM 患者において、運動療法は同程度に運動耐容能の改善をもたらすこと、しかも運動生理学的には両群の運動耐容能機序に明らかな差が認められないことが示された。

AMI-L 群と DCM 群とは年齢には差があるものの、左室機能低下は同程度であった。この両者で peak VO_2 および換気効率の改善率や $\Delta VO_2/\Delta WR$ の変化に差がなかったことは、運動療法による運動耐容能の改善機序に心不全の原因疾患の関与が少ないことを示唆している。さらに peak VO_2 が増加する一方、 $\Delta VO_2/\Delta WR$ が不変であったことは、運動耐容能改善機序に、同一負荷時の心拍出量増加反応の変化の関与が少ないことを示唆している。

最初に述べたように、虚血性心不全と非虚血性心不全との間で、ピソプロロール(CIBIS 試験⁶⁾)やアムロジピン(PRAISE 試験⁹⁾)の治療効果に差があることから、これら 2 つの病態に本質的な差異があるか否かが議論されてきた⁶⁾。CIBIS 試験や PRAISE 試験以外にも、ブシンドロールの 3 カ月投与により拡張型心筋症では自覚症状、血行動態、左室駆出率が有意に改善したが、虚血性心筋症ではいずれも改善しなかったとの報告もある⁷⁾。Bristow ら⁸⁾は拡張型心筋症の方が虚血性心筋症よりも β 受容体のダウンレギュレーションの程度が強いこと、および虚血性心筋症では β 受容体の uncoupling が強いことを示した。さらに Brillantes ら⁹⁾は、虚血性心筋症では拡張型心筋症と異なり、細胞内カルシウム動態に関与する筋小胞体のカルシウム放出チャンネルの mRNA の発現が低下していることを報告した。これらの知見は、虚血性心不全と非虚血性心不全の間に本質的な病態生理学的差異が存在する可

能性を示唆するものであった。

しかしその後の研究で、虚血性心筋症と拡張型心筋症の間で、血中ノルエピネフリン濃度に差は見られず、また β 受容体の mRNA の減少の程度は同程度であること¹⁰⁾、筋小胞体カルシウム放出チャンネルも蛋白量レベルでは虚血性心筋症と拡張型心筋症とで差がないことが報告され¹¹⁾、さらに臨床的にもカルベジロールにより虚血性心不全、非虚血性心不全ともに長期生存率が改善することが示された¹²⁾¹³⁾。したがって、虚血性心不全と非虚血性心不全との差異は本質的なものではなく、運動耐容能改善機序に大きな差異が生じる必然性はないと考えられる。

さらに、左室機能高度低下例(AMI-L 群および DCM 群)でも左室機能非低下例(AMI-H 群)と同様の改善が認められたことは、運動耐容能基礎値およびその改善率が左室収縮機能の低下度およびその原因疾患に依存しないことを示している。この事実は、これまでの運動耐容能が左室駆出率と相関しないという報告と合致するものであるとともに、低左室機能患者でも運動療法の効果が期待しうることを示している¹⁴⁾。

本研究の問題点として、後ろ向き研究であること、症例数が十分に多くないこと、また DCM 群における β 遮断薬の漸増の影響により AMI-L 群と DCM 群との運動強度を合致させることが困難であったことがあげられる。

今後の課題として、まず第 1 に低左室機能例のうち、運動療法の適応となる症例の選択基準が明らかにされなければならない。左室駆出率のみで運動療法の適応に制限を加えるべきではないと思われるが、左室機能低下が進行しつつある DCM 例では慎重な注意が必要である。一方、心不全重症度の点では一般的な適応は NYHA II~III 度とされ、NYHA IV 度の症例が運動療法のメリットを享受できるか否かはいまだ不明である¹⁵⁾。第 2 に心機能低下症例や心不全例に対する最適運動強度が明らかにされなければならない。最近、低強度の運動療法でも運動耐容能改善に有効であるとの報告が見られる¹⁶⁾。我々のプログラムでも DCM 例の運動中心拍数は最大心拍数の 55~60% 以下、または AT レベル以下であり、低強度でありながら運動耐容能の改善が示されている。ただし低強度トレーニングが高強度以上に有用か否かはいまだ不明である。第 3 に運動耐容能のみならず、神経体液因子、自律神経系¹⁷⁾、骨格筋機能¹⁸⁾、QOL¹⁹⁾、そして最終的には長期生命予後に対する運動療法の効果が明らかにされる必要がある。

§ 結論

低左室機能を示す AMI 回復期患者と β 遮断薬導入

期 DCM 患者に対して低強度運動療法を施行した。その結果、両群はほぼ同等の運動耐容能の改善を示し、かつ両群の運動生理学的機序に明らかな差は認められなかった。

§ 文献

- 1) Sullivan MJ, Higginbotham MB and Cobb FR : Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1988 ; 78 : 506-515
- 2) Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al : Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992 ; 85 : 2119-2131
- 3) Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al : Physical training in patients with stable chronic heart failure : Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *JACC* 1995 ; 25 : 1239-1249
- 4) CIBIS Investigators and committees : A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994 ; 90 : 1765-1773
- 5) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al : Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1107-1114
- 6) 後藤葉一, 角田 等 : Ischemic cardiomyopathy の臨床病態. *循環器 Today* 1997 ; 1 : 1157-1165
- 7) Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al : β -blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991 ; 84 : 2426-2441
- 8) Bristow MR, Anderson FL, Port JD, et al : Differences in β -adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991 ; 84 : 1024-1039
- 9) Brillantes AM, Allen P, Takahashi T, et al : Differences in cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) expression in myocardium from patients with end-stage heart failure caused by ischemic versus dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1992 ; 71 : 18-26
- 10) Ihl-Vahl R, Eschenhagen T, Kubler W, et al : Differential regulation of mRNA specific for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in human failing hearts. Evaluation of the absolute cardiac mRNA levels by two independent methods. *J Moll Cell Cardiol* 1996 ; 28 : 1-10
- 11) Schillinger W, Meyer M, Kuwajima G, et al : Unaltered ryanodine receptor protein levels in ischemic cardiomyopathy. *Moll Cell Biochem* 1996 ; 160-161 : 297-302
- 12) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-1355
- 13) Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group : Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997 ; 349 : 375-380
- 14) McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, et al : Effects of exercise training in patients with congestive heart failure : A critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 789-796
- 15) Mancini DM, Henson D, Manca JL, et al : Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995 ; 91 : 320-329
- 16) Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al : Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 975-982
- 17) Kiilavuori K, Toivonen L, Naeveri H, et al : Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 490-495
- 18) Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al : Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1067-1073
- 19) Kavanagh T, Myers MG, Baigrie R, et al : Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure : Effects of 12 months' aerobic training. *Heart* 1996 ; 76 : 42-49

●シンポジウム「心不全における運動負荷試験と運動療法」

総合討論

座長：竹内 徹 (東京医科大学第2内科)

武者春樹 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院循環器内科)

武者(座長) どうもありがとうございました。それでは総合討論を竹内先生の座長で進めていただきます。

竹内(座長) 個々の演題質問でも、総合討論でdiscussionするべき本日の主題に近いようなことが一部討論され、また後藤先生もご自身の演題でまとめに近いようなことを述べられましたが、心不全と運動で検討するべきことは以下のことと考えております。心不全患者さんの運動耐容能は心機能を必ずしも表すものではない。要するに末梢機能の影響がだいぶある。すなわち、心不全の代償機構、また末梢機能を改善することによって運動耐容能がどれだけ良くなるか。根本的な問題は長期予後がどうなるか、対象の選択、効果は末梢機能はすぐに出てくるのですが、最後の演題にありましたように中枢効果というか心臓効果がどうであるか。そういうところがまだまだ検討していかなくてはいけない問題だと思います。

時間が30分しかありませんので手短かにいきたいと思っております。最初に三次先生は、総動脈コンプライアンスということについて話されて、これは代償機転について話されたのだと思っておりますが、三次先生の演題に対して、演者間、あるいは会場から何かご発言はないでしょうか……。これは正常者のデータがなく、その代用だと思っておりますがNYHAのI度とIII度の患者の群間で比較して、たしかNYHA I度のほうは酸素摂取量が10ccくらいまではコンプライアンスは増大する。それがIII度の患者では不変であるということです。正常者ですと、その結果を反映しますと、更に増大するということがよろしいのでしょうか。

三次 正常者はやっていないのですが、予測される

結果としては、最初に増大すると思っております。ただ、正常者でも最大負荷まで行った場合にはどういうふうになるかは予測が付きません。

竹内(座長) もう一つ、心不全患者さんですと、運動時の血圧を維持するとかそういうようなことで末梢血管抵抗が上がりますね。コンプライアンスと末梢血管抵抗は違うのですが多少の関連はあると思っております。その辺はどう解釈したらよいのでしょうか。

三次 総動脈コンプライアンスは大動脈起始部の値の一部は反映されている。80%以上は大動脈起始部の値が反映されているのですが、末梢血管抵抗のほうはむしろ末梢のほうの影響が強いということで、違いがありますけれども、両者が左室駆出に関して規定しているとは思わないです。

竹内(座長) そうしますと、III度のほうは末梢血管抵抗も上がるし、コンプライアンスも増大しない、よけい悪い、という解釈ですか。

三次 III度のほうはコンプライアンスが、結果的にはあまり上がっていないのですが、I度のほうは、運動すると逆にコンプライアンスが低下するという所見がありますので、そのことからすると、III度のほうがコンプライアンスの低下を防ぐと考えられると思っております。

竹内(座長) これが実際の運動療法と何か関係があるかどうか……。難しいかもしれませんが。

三次 まず軽度の運動量では、心不全患者さんでも程度の軽い患者さんではコンプライアンスが上昇するので、こういった軽度の運動を続けることではコンプライアンスを増大させて心機能にも良い影響を及ぼすと思っております。ただ、重症な患者さんに過大な負荷を続けることに関しては、あまり影響は良くないかもしれま

せん。

竹内(座長) 先程だいたい 10 ml と区切りましたね。10 ml というとは 3 METs もあるかないかということですが、それとの兼ね合いはどうなのでしょう。

三次 10 を選んだということは歩行時の運動量ということで、比較的軽いということと、もう一つは、運動耐容能のさまざまなばらつきがありましたので、一つの基準として 10 を選びました。

竹内(座長) いろいろな重症度に応じてどう変わるか、また、10 というのはたまたま切った点なので、今後は運動量でどういう変化をするのかを教えてください。どうもありがとうございました。

次に、橋本先生は、ACE 阻害剤の影響と、運動療法の影響、特に急性期から退院までは QTc dispersion は拡大するというので、慢性期に ACE 阻害剤を使ったコントロールの症例がいちばん差が少なくなってきた、使わないトレーニング群との間に有意差が出たということですね。そうしますと、運動療法をする左心機能の悪い方には ACE 阻害剤が使われたほうがよろしいという一つの示唆になるのでしょうか。

橋本 QTc dispersion の点からいうと、そういうことになろうかと思えます。以前、私どもの施設のほうから発表している remodeling のことも兼ね合わせて考えますと、早期のトレーニングはボリュームを大きくしていたということと、今回は QTc dispersion の改善を阻害している可能性があったということで、運動療法についてもマイナスの印象をもっています。

竹内(座長) そうすると ACE 阻害剤がそれを改善する機序もやはり remodeling の悪化を防いだということでの機序ということになりますか。

橋本 今回みているデータではそのような傾向があるのですが、文献等をみますと、陳旧性心筋梗塞では QTc dispersion が 70 mmsec 以上で viable な心筋量が少ないというデータもありまして、volume だけの問題でいいのかわかりません。この患者群では volume と QTc dispersion は一応有意な相関は出ましたがひとつの因子とみております。

後藤(国立循環器病センター) 橋本先生にちょっとお聞きしたいのですが、先生のところの一連のお仕事はランダム化されていますし、インパクトが大きいのです。この結果から早期の運動療法をひかえるべきだと言われますと、我々のところは、ランダム化されていなくて「やってもいいのではないか」と思いながらやっているの、こういうデータをどう考えるか非常に難しいと思います。一つは我々のところの印象では、再灌流が成功しておれば、ほとんどの例は実際に remodeling してこないのです。BNP なども下がってきます。慢性期に remodeling が起こってくるような症例は BNP もずっと下がってこないし、そういう例は、特に LAD の再灌流が不成功な例です。先生のところのデータをみますと、トレーニングしていないほうの群は、再灌流不成功の例が、有意差はなかったのですがちょっと多いような印象があります。ですから、この群の中で、何かこれを良くない方向へ引っ張っている特定の例があるのではないかという気がしたのですが。

橋本 先程お示ししたのは、デラプリルとプラセボ群の梗塞責任血管の開存率のデータだったのです。

後藤 私が申し上げたいのは、この結果はこうだから運動療法は早期にすべきではないということではなくて、こういう症例のなかでこういう例は早期には運動療法をひかえたほうがよいのではないかというもっていき方のほうがよいのではないかという気がするのです。おそらく運動療法をやっても大丈夫な症例がたくさんあると思います。

橋本 このスタディーは駆出率 45% 以下というような群を選んで申しておりますので、それ以外の群、例えば駆出率がもっと良い症例についての急性期の運動療法については言及していません。

後藤 駆出率 45% 以下でも再灌流が成功していれば、remodeling はあまりこないという印象をもっています。たぶん BNP は、これからかなり良い指標になっていくだろうと思うのですが、BNP の経過が比較的早期に下がってくる例はあまり問題ないのではないかと、いつまでも高値の例は少し remodeling を起こしてくる危険があると思います。運動を全くやめたほうがいいのか low level にとどめたほう

が良いのかはちょっとわかりませんが、そういう印象をもっています。

竹内(座長) 聖マリアンナ医大の田辺先生のところで、心筋梗塞のBNPと運動療法のデータをとっていらっしゃるね、何かコメントがありましたら……。

田辺 いまの後藤先生のご意見に賛成です。運動療法をやっていると、特に前壁梗塞でBNPの高い例は通常1カ月から3カ月、6カ月とどんどんBNPは下がってくるのですが、前壁梗塞で高い例で運動療法をしますと、その下がりが悪いという傾向を私たちはデータとして持っています。左室造影で明らかにremodelingを起こしたという症例は非常に少ないです。ですからBNPなどを指標にして運動療法の開始時期とか、1週間の頻度などを適宜決めていけば、あまりremodelingは起きないのではないかと考えています。1カ月時点のところで先程言われたLADが再灌流失敗例で、かなりremodelingが予測される例について、3カ月目から運動療法を行った例が2例ありますが、その2例では順調に心機能の改善を認めておりますし、その後の経過で、心不全の増悪などを一切認めておりませんので、やはりLAD領域の再灌流がうまくいかなかった例でremodelingが予測される例には少し遅く、しかも低強度の運動療法が良いのではないかと考えております。

大村(共同演者・自治医科大) Remodelingの前壁について良いか悪いかということですが、まず最初に後藤先生のご質問に対してお答えしたいと思います。サブグループに分けて、何か足を引っ張っている例があるのではないかとということで、我々はそれも検討したのですが、そのような極端な症例で、これを外せば有意差がなくなるというような症例はございません。

もう一つ再灌流のことについていわせていただくと、LADで再灌流が成功したらremodelingは起こらないというのは考え違いだと思います。時間的な経過、その他諸々あるでしょうけれども、うちの症例はかなり早い時期に再灌流に成功しても何をもってremodelingとするかという点、私の考えでは後壁の正常心筋と思われたところの動きだというふうに最終的には判断したいと思っております。そこのところが悪くなっていく症例は現

実に存在します。特に若い症例で、ばつんとLADが詰まって、その再灌流に3時間後に成功しても、大きくなる症例は大きくなります。この症例はやっても良いのではないか悪いのではないかという個々の症例についての答えは、もうちょっとあとになれば出るのでありますが、実はデータでremodelingを起こしやすい症例というのは運動負荷でわかってくるわけですが、最初の時点でそれをやったら良いかどうか——80%大丈夫だから良いか、そういう問題とはちょっと違って、これだけやってランダムイズして、massとして悪いということをごひ認識していただきたいと私は常々思っています。

もう一つ、後藤先生にお願いなのですが、ぜひとも追試をしていただきたいと思うのです。先生のところには高速CTがありますので、私どものところのようになにもパイプラインで懸命に説得してカテを何べんもやる必要はないわけです。ですから時期をおいて高速CTを使ってやっていただきたい。高速CTのほうがシンプソン法に照らしても絶対に正確なESVIが出るはずで、それをぜひ見たいのです。うちでも導入してもらうように強く希望しているのですが、ずっと待っているところです。

竹内(座長) 広範前壁心筋梗塞患者の運動方法が左室remodelingに及ぼす影響については話が尽きないと思いますが時間がないので先に進ませていただきますが、大坪先生、血流非依存性に骨格筋の代謝が改善するということだと思いますが、血流非依存性ということの定義はどのようになさっているのでしょうか。

大坪 今回はお示ししませんでした。前回のこの研究会において、プレティスモグラフィで血流量を測ってございましてそれで有意差が出なかったの、血流とは独立しているのではないかと考えております。

竹内(座長) 骨格筋を鍛えるということで、BORGスケールが良くなっていますが、QOLはどのくらいになるか、またリハビリなどでは、老年者で骨も萎縮しているような人に対して有用だということなどを聖マリアンナ医大の山田先生等が見ておられますが、これを今後どのように応用していくか、またこういうものをぜひやるべき対象とか、その辺についてはいかがでしょうか。

大坪 今回の検討は基礎的な検討で、むしろ全身的トレーニングへの第一歩と考えています。最初の発想が、心機能が低下していてあまり動けない方にトレーニングできないだろうか、局所運動であれば、それほど心負荷が大きくなることができるだろうということだったのですが、今後の展望としましては、例えば体をパーツと考えまして、これまでに前腕のみトレーニングしたら前腕の骨格筋代謝が良くなったという報告がありますので、左の前腕、右の前腕、あるいは今回お示したような右の下腿、左の下腿というように順ぐり順ぐりにトレーニングしていけば、少し運動耐容能が伸びるのではないかとというような考え方が一つです。また、先程から虚血のほうでトレーニングのお話が出ていますけれども、今回我々は心不全患者が対象なのでちょっとお話は違うと思いますが、MIのリハビリ、あるいは心不全で長期臥床をしていらっしゃる方で、突然歩いてくださいというのは難しい話ですし、しかも症状フリーになってから立って歩き出すまである程度の時間があるだろうというときに、テンポラリーなトレーニングとして、こういう局所的なトレーニングをワンポイント挟んでおけば、それから引き続く全身トレーニングにうまく移行できるのではないかと考えています。

竹内(座長) 後藤先生は、心筋梗塞の左心機能の悪い症例とDCMの症例に運動療法をなさいまして、改善の機序には差がないということでした。これは非虚血性の心筋症のほうが予後が比較的良いということなので、そういう観点で差が出るか出ないかということを見て差がなかったということですが、運動強度として虚血性心疾患の場合はいわゆる中等度60~70%くらいで、DCMは60%未満くらいということですが、最初にそれを選ぶ根拠とありますか、その辺はフィーリングとかなかなか難しいと思いますが、それを教えていただけますか。

後藤 今回の症例はMIについては以前からやっています、いろいろなペーパーもありますし、運動強度はほぼ確立されてきた感があるのですが、DCMについては、これまでの報告を見ますとかなり強い負荷といたしますかトレーニングを行っています。Peak VO₂の70%くらいのheart rateでやっているという報告が

あるのですが、そこまでかけていいかどうか、ちょっと確信がない。そこまでかけると悪いのではないかとということもあって、かなり遠慮して低めから始めたということです。そして結果的にあとで見ると、この程度になっていたということです。もう少しかけてもよかったのかもしれませんが。

竹内(座長) 年齢予測心拍とかheart rate reserveの60%から50%くらいでも、いわゆる運動効果は期待できるということは間違いのないことだと思います。

後藤 もう一つ、βブロッカーも同時に始めて漸増していますので、トレーニングの3カ月の初期と後期ではβブロッカーのdoseが違います。そのこともあって運動強度の設定が困難と感じました。

竹内(座長) 低強度でも効果が出るということを確認した、貴重なデータだと思います。

稲田先生のご発表は長期間リハビリテーションを持続すれば左心機能が悪い人でも、中枢効果ではないかと思いますが、心機能が改善するというようなご趣旨だったと思います。私たちも末梢効果はすぐ簡単にわかります。例えば運動療法をやると、同じ運動で心拍が下がったり血圧が下がったりする。しかし中枢効果をつかむということが今までできなかったのですが、先生のところはPETがあったり、エコーをやるとか、いろいろなことで検討されています。先程、後藤先生からもご質問があったのですが、短期間ではなくて、今回の発表の6カ月から12カ月にかけてそのような改善が出てきたということだと思いますが、その辺の時期を長くすればよいのか、また、これは中枢機構の改善と私は解釈したのですが、その機序等について、先程もちろっとご質問がありましたが、もう1回お話ししていただければと思います。

稲田 長期運動療法においてはEFが改善するということ、昨年急性心筋梗塞において発表させていただきました。今回は心不全においてもそういうデータが出ました。それがなぜかというのは非常に難しいところなのですが、我々がはっきりとみているのは、まだタリウムシンチでの心筋血流の改善ということくらいで、あとは代謝面のこととか、自律神経系の改善とか、その辺がどのように影響しているかということに関してははっきりしませ

ん、だから自律神経面とか、いろいろな面で EF というものに何かの改善効果があるということになれば、DCM 等においても改善効果が認められるかもしれません。今年の AHA では心不全ということで DCM の患者群も含めた検討で EF が多少改善するということが発表されていましたが、我々のところでは虚血においては長期運動療法をすることによって、主には虚血の改善ということがメインで EF の改善が認められるのではないかと考えています。

野原(共同演者・京都大) ちょっと付け加えさせていただきます。先程の後藤先生との会話でも出たのですが、要するに我々が心機能が良くなっているのではないかという根拠にはいくつかあります。一つは最初に稲田先生が示してくれましたように end systolic volume が減っているのです。これは言ってみれば E max が上がる、あるいは EDV が変わっていませんので要するに after load が下がる。この辺りのことを考えていかなければいけないと思うのですが、after load はあまり変わっていないのです。少なくとも血圧についてはあまり変わっていない。そうすると、やはり収縮性が上がるのか、それについては、虚血性心疾患ですから虚血がかなり関与している可能性はある。もう一つは代償性の肥大がある可能性は否定できません。それは我々はチェックしていません。もう一つは、先程言いましたように心筋シンチで我々は非常に多くの改善例をみています。50 数%の改善があります。そういうようなことがバックグラウンドにありまして、末梢循環ももちろんあると思いますが、その辺が根拠になっていまして心機能の改善があるのではないかと思うのです。今日話させていただいたのは、そのことが一つと、もう一つは、運動は remodeling を悪化させるものではないのだということとを強調したかったのです。この二つのことを是非わかっていただきたいかったです。

武者 生理的な変化で考えていくと、安静時の ESV がより低下するというのがわからないのです。運動で生理的に変化していくのであれば、運動時に対応する ESV が小さくなるのはわかるのですが、もともと少なくとも安静時に症状がない、out put が保たれているようなレベルのところでの改善が起こってくるとい

うのが良く理解できません。Chamber が大きくなっていますから、その分で、ESV がもともとと同じ量であれば EF は必然的に大きくなります。それプラス、ESV がより小さくなるというのは、より特殊な状況になってこないかと現れないのではないのでしょうか。

野原 しかし梗塞周囲の虚血ですから、ハイパーネーションとか、繰り返されたスターニングとか、そういうものがあったとしてもいいわけですね。それに対して積極的なアプローチが運動によって起こってもおかしくないのではないかと考えています。先生が言われるように、exercise induced ischemia が関係するものについては確かにそう言えますけれども、安静時に虚血が関与したというわけ……。

武者 これは周辺の虚血は残っていないのでしょうか？
野原 我々が確認しているものはエクササイズシンチで、そのシンチ上の変化は実際にあるわけです。それはこの症例についてすべて検討したわけではありませんが、横一線で並べた場合にそれがあるということで、少なくとも梗塞周囲であるとか、あるいは three vessels であれば、虚血が確認できないものがたくさんあると思います。そういうものについては、少なくとも関与してくる可能性はある。それについてはすべて細かく解析していくのはなかなか難しいと思います。

竹内(座長) Remodeling が起きるか、中枢機構か末梢機構か、予後とか、短い時間ではディスクッションできないのですが、要するに今日の主題が心不全の運動療法ということで、去年の日本心臓リハビリテーション学会でも心不全の運動療法ということでしたが、今日の各演者の先生方から、どういう対象でどのくらいの心機能の患者さんには運動療法をしようか、一言ずつ言っていたらどうでしょう。三次先生からいかがでしょうか。

三次 先ほど示したデータでも、やはり NYHA I 度の患者さんでは初期にはコンプライアンスが増大していますので、比較的軽い心不全の患者さんには運動療法は適していると思います。ただ、その EF との関連については、今回は検討できなかったもので、引き続き検討したいと思います。

竹内(座長) 橋本先生、いかがでしょうか。

橋本 私の検討では、それに答えるようなデータはないのですが、印象としては decondition-

ing を起こさないくらいの運動であれば、EF が落ちている人とか、ischemic であっても DCM であってもいいと思うのですが、私たちのデータである AT レベルというのは無理だろうと思います。至適レベルはわかりかねます。

竹内(座長) 例えば運動負荷誘発の虚血があるような人はもちろん運動はいけませんね。

橋本 そうですね。

竹内(座長) 大坪先生はちょっと検討が違うかもしれませんが、いかがですか。

大坪 局所トレーニングの立場からいいますと、うっ血性心不全で1週間以上臥床して、なかなか立ち上がるのが困難だということであれば、症状フリーになった辺りから、比較的軽いトレーニングであればできるだろうということ、運動強度に関しては先程の発表のときに、まず漸増負荷試験で各症例の最大強度を決めると言いましたけれども、実際に1RMのだいたい30%相当の強度が今回我々がやった定常負荷運動の強度ですので、そのくらいのところから始められるのではないかと考えております。

竹内(座長) 後藤先生、いかがでしょうか。

後藤 基本的にはEFはあまり関係ないだろうと考えていますが、少なくともMIとDCMで、MIについては全例リハビリの対象にはなると思います。DCMについては急性心不全がコントロールされているということが大事だと思います。運動強度については先程も言いましたようにlow levelから漸増していくのが安全なのでしょうが、ターゲットという点では、まだこれから検討が必要で、ATレベルというのは一応目安にはしていますけれども、本当にそれが良いのか、あるいはあまり関係ないのか、まだわからない状況です。今は自覚症状が非常に大事だという気がしています。

竹内(座長) 稲田先生、いかがでしょうか。

稲田 我々の検討でも、EFが低下している患者さんにおいても、ある程度安全に運動療法は行われると考えております。運動療法によって、我々の検討では心筋の虚血が改善されとか、場合によっては自律神経系が改善する。自律神経系が改善することによって不整脈を軽減させることができるかもしれません。運動療法は速効性で不整脈を軽減できるとか虚

血が改善できるというものではありませんので、初期の段階としては、運動することによって不整脈が誘発されるとか、また一般的なことですけれども、虚血で血圧がどんと下がるような患者さんの場合は、かなり慎重に考え、場合によっては運動療法は施行せずに、その辺のコントロールをきちっとしてから運動療法を開始すべきと考えています。

竹内(座長) 皆さんのご意見で、明らかな顕著なうっ血性心不全がない方だったら慎重に運動療法は始めてよいだろうということだと思えます。効果の面、長期予後、remodelingの問題もあって、なかなか結論が出ないのですが、時間がきましたので、齋藤先生、最後に一言、お願いします。

齋藤(自治医科大) このシンポジウムを企画しましたのは、まさにいま行われたようなディスカッションを聞いたかったということでございます。心不全の運動療法あるいは運動ということに関しては、改善の機序もわかっていませんし、いまの稲田先生のお話にもありますように、まだわからないところがたくさんございますし、適応と禁忌もまだ全然わかっておりません。後藤先生がよくまとめてくれましたけれども、運動処方もわかっていません。また、長期的にやった場合に何か悪いことが起きないかということが出ていません。3カ月やったら良くなったというデータはあっても、3年、5年たったらmortalityが高かったとか、あるいは心不全を再三起こすようになったとか、いろいろな長期予後に関することもまたデータが不足しております。ですから機会があるたびこういったディスカッションをもっていただいで、しかも研究的な目をもって「心不全の運動」というものに取り組んでいただきたいと思えます。

竹内(座長) どうもありがとうございました。

演者の先生、大変ありがとうございました。会場の皆様もご静聴、活発なご討議をありがとうございました。これでこのセッションを終了させていただきます。

齋藤(世話人・自治医科大) 本日は遅くまで活発なご討論をありがとうございました。おかげさまで無事に第45回の循環器負荷研究会を終了できました。演者の先生方、座長の労をおとりいただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

冠動脈バイパス術後早期の血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値と回復期運動時心機能の関連

櫻井繁樹* 安達 仁* 富田智之* 磯部直樹* 外山卓二*
内藤滋人* 星崎 洋* 野上昭彦* 大島 茂* 谷口興一*

冠動脈バイパスグラフト術(CABG)後では一過性に運動耐容能が低下するといわれている¹⁾。一方、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は心機能の指標として利用されているが²⁾、CABG後においても上昇するという報告がある³⁾。こうした報告からCABG後のBNPの上昇が術後の心機能を反映している可能性がある。本研究においてCABG後のBNP値と回復期の運動耐容能との関連、および運動耐容能の改善との関連について検討した。

§ 方法

対象：群馬県立循環器病センターにおいて待機的にCABGを施行した狭心症患者中、術後に心肺運動負荷試験(CPX)を行い得た28例(男性11例、女性4例、平均年齢60±9歳)である。BNP値に影響を与えられとされる急性心筋梗塞例・心筋症・高血圧性心臓病・腎不全合併例は対象から除外した。患者背景は表1に示すとおりである(表1)。

方法：術前およびCABG後7日目に採血を行いBNPを測定した。術後7日目のBNP値の中央値は100 pg/mlであったので、BNP 100 pg/ml以下をL群(n=15例)、101 pg/ml以上をH群(n=13例)として2群に分類した(表1)。

CABG後2週間以内に心肺運動負荷試験(CPX)を施行し運動耐容能を評価した。さらに4週間後にCPXを行い運動耐容能の改善を調べた。負荷は座位自転車エルゴメータを用い、安静4分、20 w定常負荷4分の後、毎分10 wのランプ負荷を加えるというプロトコルで行った。胸骨解離などの運動負荷による合併症を防ぐため、術後2週間目に行ったCPXではRCP

(respiratory compensation point)までの負荷にとどめた。Wassermanらの方法により嫌気性代謝域値(AT)およびRCPを求め⁴⁾、ATにおける $\dot{V}O_2$ 、RCPにおける $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}O_2/HR$ 、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ および $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ を測定した。これらの指標と術後7日目のBNP値との関連を調べるとともにH群、L群の間で比較を行った。また、これら指標の変化によりH群、L群の間の運動耐容能の改善性の相違を比較した。

§ 結果

術後2週間の運動耐容能と術後BNPとの関連：

ATにおける $\dot{V}O_2$ はH群で低い傾向を認めたが2群間に有意な差はなかった(L:11.9±1.9 vs. H:11.6±1.3 ml/min/kg)。RCPにおける $\dot{V}O_2$ はL群で高い傾向があり(L:14.5±2.0 vs. H:13.4±1.3 ml/min/kg, p=0.062)。RCPでの $\dot{V}O_2/HR$ はL群:7.6±1.4 ml/min/beatでH群:6.1±1.4 ml/min/beatに比べ有意に高かった(p=0.013)(図1)。RCPにおける $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ はL群で低い傾向があった(L:41.0±6.9 vs. H:46.5±9.2, p=0.082)。 $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ には有意な差を認めなかった(L:7.6±1.4 vs. H:6.8±2.2 ml/min/watt)。RCPにおける $\dot{V}O_2/HR$ と術後7日目のBNPの関係を調べると負の相関(r=-0.53)を認めた(図2)。

術後の運動耐容能の改善と術後BNPとの関連：

術後14日目および28日目のCPXデータは、L群においてRCPにおける $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (41.0±6.9 vs. 39.3±1.1, p=0.016)と $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ (7.6±1.4 ml/min/watt vs. 8.9±1.3 ml/min/watt, p=0.035)の改善を認めたが、H群においてはいずれの指標においても改善を認めなかった(図3)。

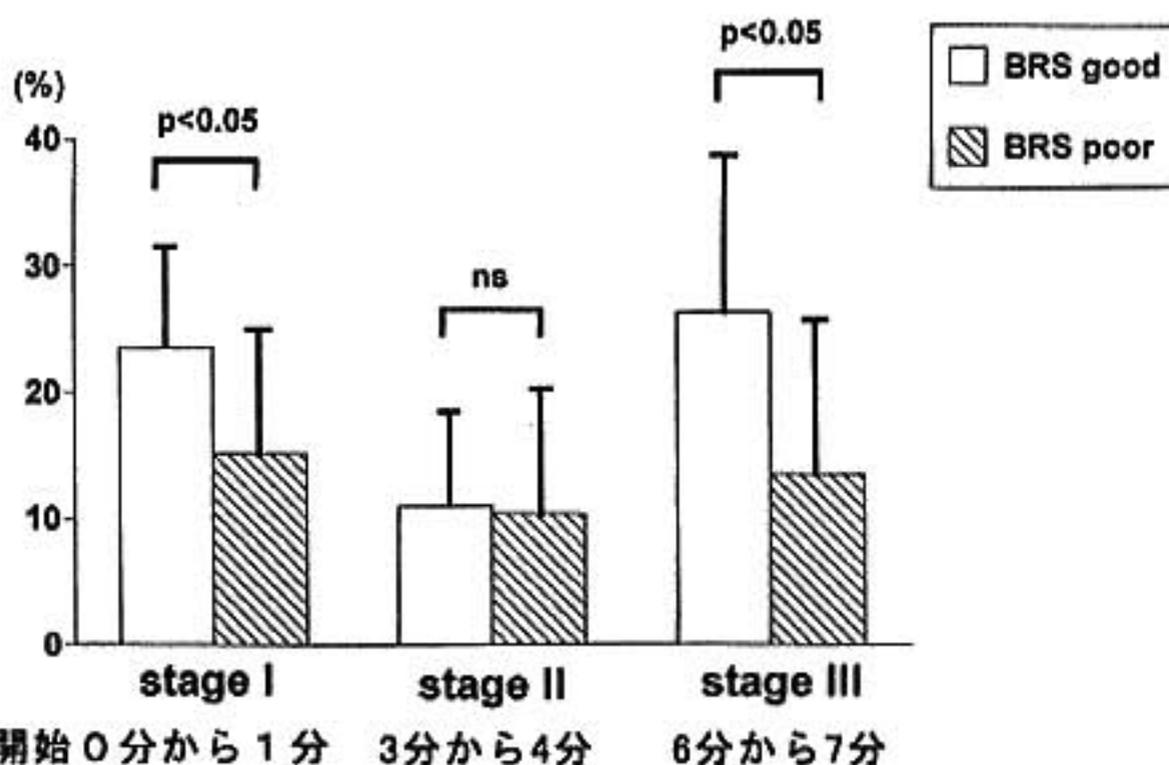


図 1 BRS 良好群と不良群の運動負荷各 phase の心拍反応性

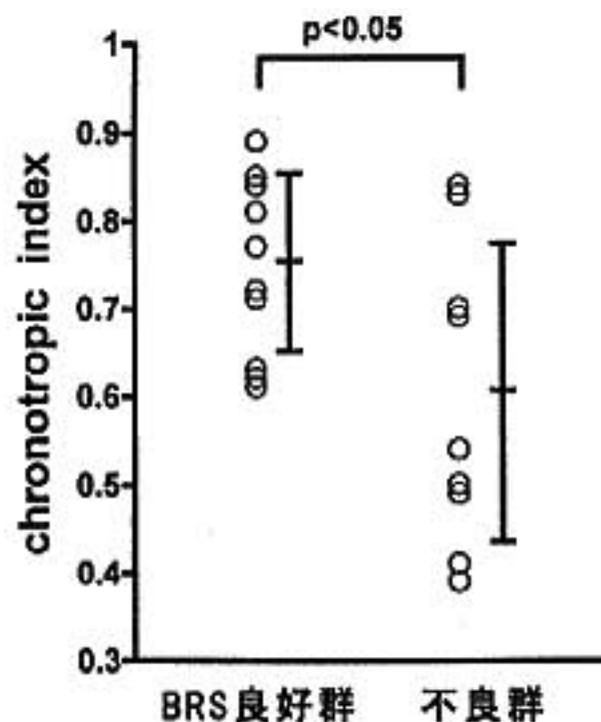


図 2 負荷開始後 6 分時の chronotropic index の比較

交感系の緊張を反映する点から説明可能である。圧受容体反射感受性低下を示す例では、運動負荷前の副交感系の緊張が低く、負荷によりもたらされる緊張の減衰が相対的に低値となるため心拍が十分に反応しないと考えられる。

運動負荷後半の心拍反応、特に嫌気性代謝閾値以降の心拍反応は、交感神経系の活性化に強く影響を受けると考えられている。本研究では、圧受容体反射機能の障害が負荷後期の心拍反応の低下および CI (代謝性因子に対する心拍の反応性) 減弱と関連したことから、圧受容体反射系は交感神経系を介した心拍反応にも関与することが示唆される。

Melcher A ら²⁾により圧受容体反射感受性は運動負

荷中も機能し続けると報告されているが、本研究は圧受容体反射機能の異常が運動負荷の心拍反応(特に後期の交感神経性の心拍反応)に影響を与えることを示した初めての研究である。

Chronotropic incompetence と圧受容体反射機能低下はともに予後不良を予測する因子であると報告されている。本研究の結果は、chronotropic incompetence による予後不良の機序が圧受容体反射を代表とする神経性調節機構の障害を介したものであることを示唆するものかも知れない。本研究は今後、液性因子の測定等のさらなる検討を加え発展させる必要があると考えられる。

§ 結語

圧受容体反射機能は、運動負荷時の心拍反応に対し、負荷初期と負荷後期の両時期において影響を与える。

§ 文献

- 1) Camm AJ, et al: Chronotropic Incompetence Part II: Clinical Implications. *Clin Cardiol* 1996; 19: 503-508
- 2) Wilkoff BL, et al: A Mathematical Model of the Exercise Cardiac Chronotropic Response to Exercise. *J Electrophysiol* 1989; 3: 176-180
- 3) Melcher A and Donald DE: Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am J Physiol* 1981; 241: H 838-H 849

運動による圧受容体反射感受性の変化

中町隆史* 佐藤 廣** 山本真千子*** 土田英希*
金子 隆** 小川研一* 飯塚昌彦*

近年、圧受容体反射感受性(BRS)は心疾患患者の突然死の予測指標として有用であるとされている¹⁾²⁾が、侵襲的検査方法であるため汎用が困難であり、また安静仰臥位のみで調べられていた。一方、自律神経活動は姿勢の変化や運動で変化することが知られている。したがってBRSも姿勢の変化や運動で変化する可能性がある。そこで今回我々は連続的に記録した血圧と心電図から自己の血圧変動に対しての心拍応答(R-R間隔)を非侵襲的BRS測定法であるsequential法³⁾⁴⁾を用いて測定した。今回はその基礎的検討の1つとして、日常生活レベルの運動においてBRSが変化するか又その場合どの程度変化するかについて検討した。

§ 対象

本研究の主旨を理解した上で同意を得た平均年齢35.1±10.1歳の健常人13名(男性7名、女性6名)を対象とした。

§ 方法

運動負荷試験の方法として座位自転車エルゴメーターを使用しwarming up 20 watts 3分に続けて30秒毎に5 wattsの症候限界性多段階負荷と翌日に50 watts 7分1段階負荷を行った。サンプリングパラメーターとして血圧、R-R間隔、酸素摂取量を各々フィナプレス、心電図、呼気ガス分析にて連続的に測定した。血圧および心電図のアナログ信号はA/D変換器

(PCN-2198, ネオログ社, 東京)を介してパーソナルコンピューター(PC 9801 VX, 日本電気, 東京)に転送し、1000 HzのサンプリングによりR-R間隔(RRI)と収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧を蓄積した。安静時と1段階負荷時各5分間のBRSをsequential法(SBPとRRIが3連続以上同じ方向に変化する時の直線相関関係式を求め、 r^2 が0.85以上の傾きの平均)にて解析した。

§ 統計

測定値は平均値±標準誤差で表わし、統計処理はt検定により行い、危険率5%未満を有意とみなした。

§ 結果

運動により心拍数、収縮期血圧は増加し、BRSは減少した(表1)。酸素摂取量は安静時、Square負荷、Peak exerciseの順に増加を示した(図1)。50 watts負荷は最大酸素摂取量の約54.9%であった。% peak $\dot{V}O_2$ とBRS減少率の相関関係を調べたところ $r=0.71$, $p<0.01$ と正の直線相関関係を示した(図2)。

§ 考察

通常収縮期血圧が上昇した際は心拍数が減少し、逆に収縮期血圧が下降した際は心拍数は増加するようにホメオスタシスが働いておりその一部としてBRSが作動している。しかし運動負荷中では収縮期血圧、心拍数共に増加を示す。この際BRSがどう変化しているかは今まで報告が少なく不明な点が多かった。今回非侵襲的BRSの測定法としてシーケンス法を用いることにより運動時のBRSを測定することが可能となり、今回この方法を用いてBRSを測定した所、安静時に比べ、日常生活活動レベルで有意に減少し、その減少の割合は相対的運動強度と密接な関係があっ

*獨協医科大学第1内科
(〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880)
**財団法人心臓血管研究所
(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)
***宮城大学

表 1

	Rest	50 watts square	p value
HR(/min)	79±7	113±14	p<0.0001
SBP(mmHg)	115±15	141±15	p<0.0001
DBP(mmHg)	70±12	73±17	NS
BRS(msec/mmHg)	8.2±2.7	2.6±1.2	p<0.0001
$\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	4.3±0.5	15.4±1.8	p<0.0001

SBP：収縮期血圧, DBP：拡張期血圧, BRS：圧受容体反射感受性,
 $\dot{V}O_2$ ：酸素摂取量, 平均値±標準誤差

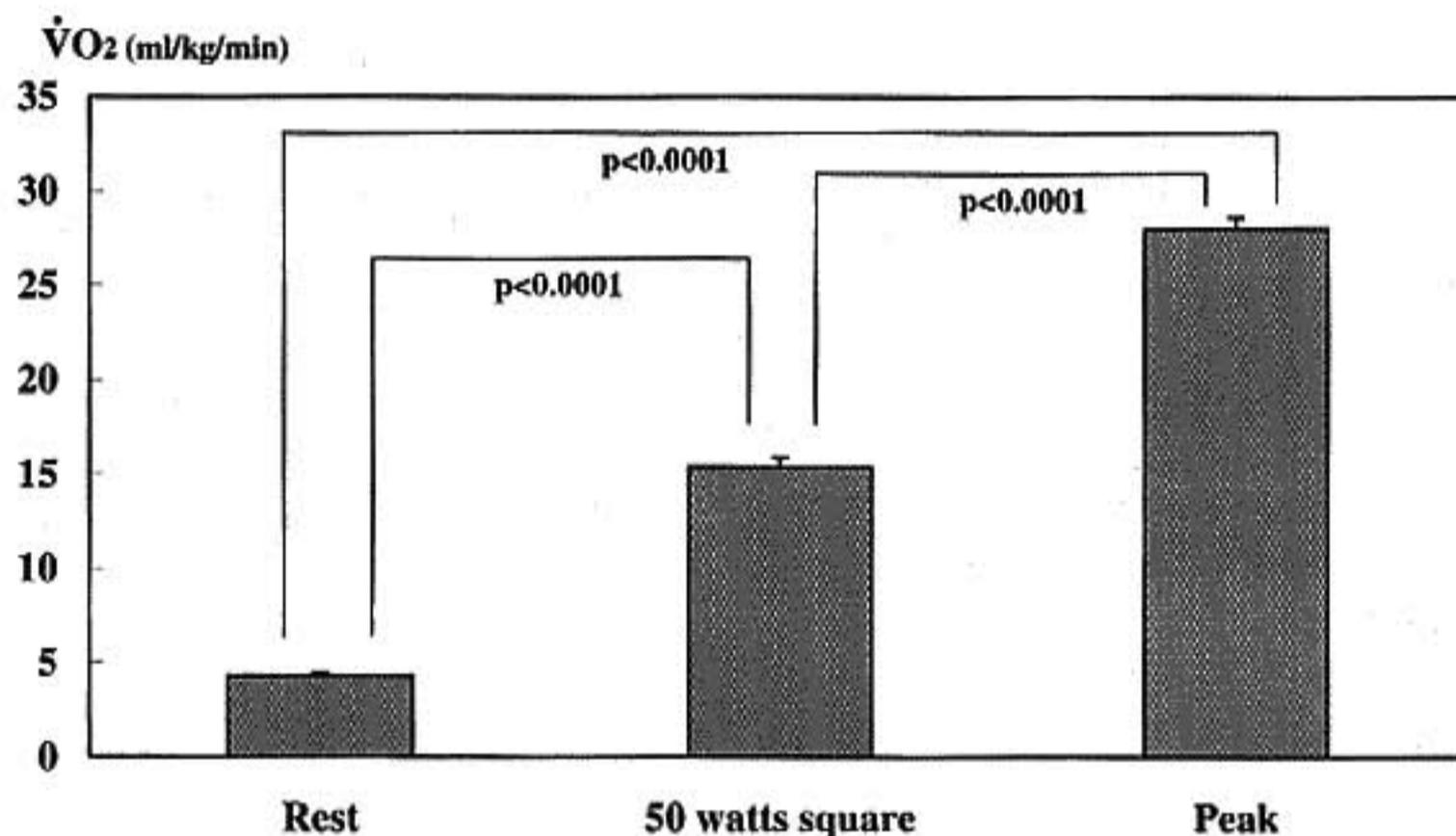


図 1 酸素消費量

Rest：安静時酸素消費量, 50 watts square：50 watts 負荷時の酸素消費量, Peak：最大酸素消費量

Reduction rate (%)

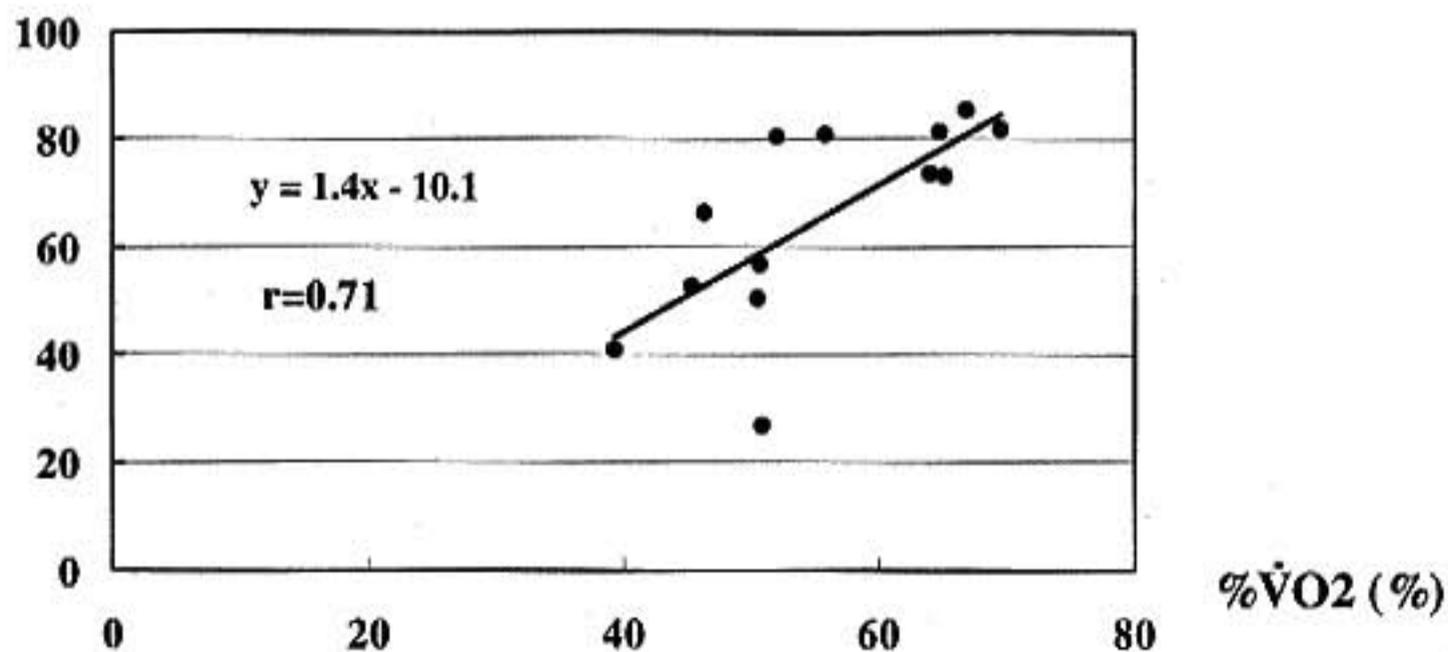


図 2 最大運動負荷に対する 50watts 運動負荷の酸素消費量の割合と圧受容体反射感受性の運動負荷による減少率の割合との相関関係

た。このことは安静時のみならず運動中の BRS を評価することが心疾患患者の突然死予測に重要と考えられた。

§ 文献

- 1) Farrell TG, Paul V, Cripps TR, et al : Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991 ; 83 : 945-952
- 2) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al : Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a

first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988 ; 78 : 816-824

- 3) Bertinieri G, Di Rienzo M, Cavallazzi A, et al : Evaluation of baroreceptor reflex by blood pressure monitoring in unanesthetized cats. *Am J Physiol* 1988 ; 254 : H 377-383
- 4) Watkins LL, Grossman P and Sherwood A : Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method. *Hypertension* 1996 ; 28 : 238-243

陳旧性心筋梗塞症における運動回復期の 血圧調節と動脈圧受容体反射の検討

湯浅文雄* 彦坂 誠* 湯山令輔* 元廣将之* 杉浦哲朗* 岩坂壽二*

運動時における体血圧は運動筋への血流を規定する重要な因子である。動脈圧受容体反射は急激な体血圧の変動を調節し、運動時の心行動態に関与すると報告されている¹⁾。しかし、運動回復期における動脈圧受容体反射と心行動態の関係については未だ明らかではない。本研究では陳旧性心筋梗塞症例における運動回復期の血圧調節機構と動脈圧受容体反射感受性(BRS)の関係を検討した。

§ 対象および方法

新たな残存虚血病巣を有さない発症後 20 ± 5 病日経過した陳旧性心筋梗塞症 40 例(平均年齢 55 ± 8 歳, 男性 25 例, 女性 15 例, 前壁梗塞 28 例, 下壁梗塞 12 例, 左室駆出率は $60 \pm 7\%$)を対象とした。なお、不整脈、弁膜症、糖尿病などの症例は除外した。48 時間休薬の後、心電図、橈骨動脈より動脈カテーテル、内頸静脈よりスワンガンツカテーテル挿入下で安静臥床 30 分後にフェニレフリン静注法により R-R 間隔と収縮期血圧の関係より動脈圧受容体反射感受性(BRS)を測定した。その後、坐位エルゴメーターを用いた 25 W 3 分間漸増の症候限界性心肺運動負荷試験を施行し、最大運動時、運動回復期 2 分、5 分に測定各諸量を検出した。測定項目は Fick 法より心拍出量(CO)を、規定の式より末梢体血管抵抗(SVR)を、収縮期血圧と拡張期血圧より平均体血圧(meanBP)を算出した。また、動脈カテーテルより血中ノルアドレナリン(NOR)を測定した。

§ 結果

1) meanBP と CO, SVR の関係(図 1)

運動回復期 2 分、5 分において meanBP は CO と有意な関係を認めなかった。しかし、meanBP は SVR と運動回復期 2 分において $r=0.72$, $p<0.001$ の有意な正の関係を、運動回復期 5 分において $r=0.62$, $p<0.001$ の有意な正の関係を認めた。

2) BRS と SVR, meanBP の関係(図 2)

BRS と SVR は運動回復期 2 分、5 分に $r=-0.53$, $r=-0.47$, $p<0.01$ の各々有意な負の関係を認めた。BRS と meanBP は運動回復期 2 分、5 分に $r=-0.57$, $r=-0.55$, $p<0.01$ の各々有意な負の関係を認めた。

3) 運動時 CO 増加良好例(I 群: % CO $\geq 100\%$, n=27)と不良例(II 群: % CO $< 100\%$, n=13 例)の比較検討(図 3, 4)

BRS は I 群 6.5 ± 2.4 , II 群 4.5 ± 2.3 msec/mmHg と II 群において有意に低値であった。NOR, meanBP は最大運動時、運動回復期を通じて両群間で差を認めなかった。しかし、SVR は I 群に比し II 群で有意に高値を示した。

§ 考按

本研究の結果、動脈圧受容体反射は運動回復期の血圧調節機構に関与している可能性が示唆された。

運動回復期の血圧調節機構は心拍出量ではなく末梢血管抵抗に依存されている²⁾。この末梢血管抵抗に関与する因子として、自律神経機能や血管内皮機能およびその両者の関与が報告されている³⁾が未だ明らかではない。動物実験⁴⁾によると、運動負荷中の動脈圧受容体反射は作動点が高圧側に rest されるため、機能が一見低下して測定されるが、その gain は変わらず運動負荷中の心行動態の調節に関与していると示唆されている。我々も以前に運動負荷時の心行動態と動脈圧受容体反射の間に有意な関係があることを報告

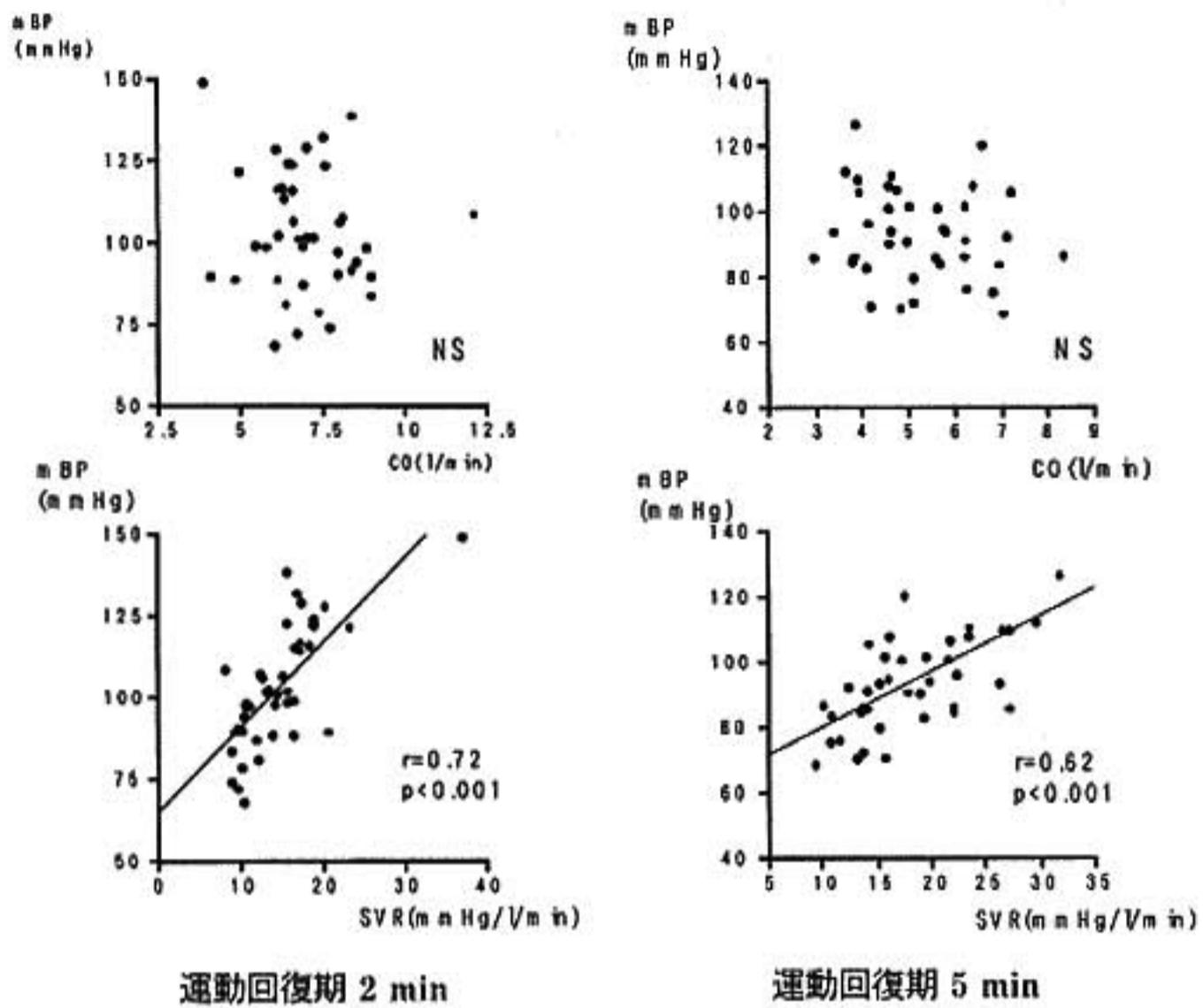


図 1 体血圧と心拍数、末梢体血管抵抗の関係

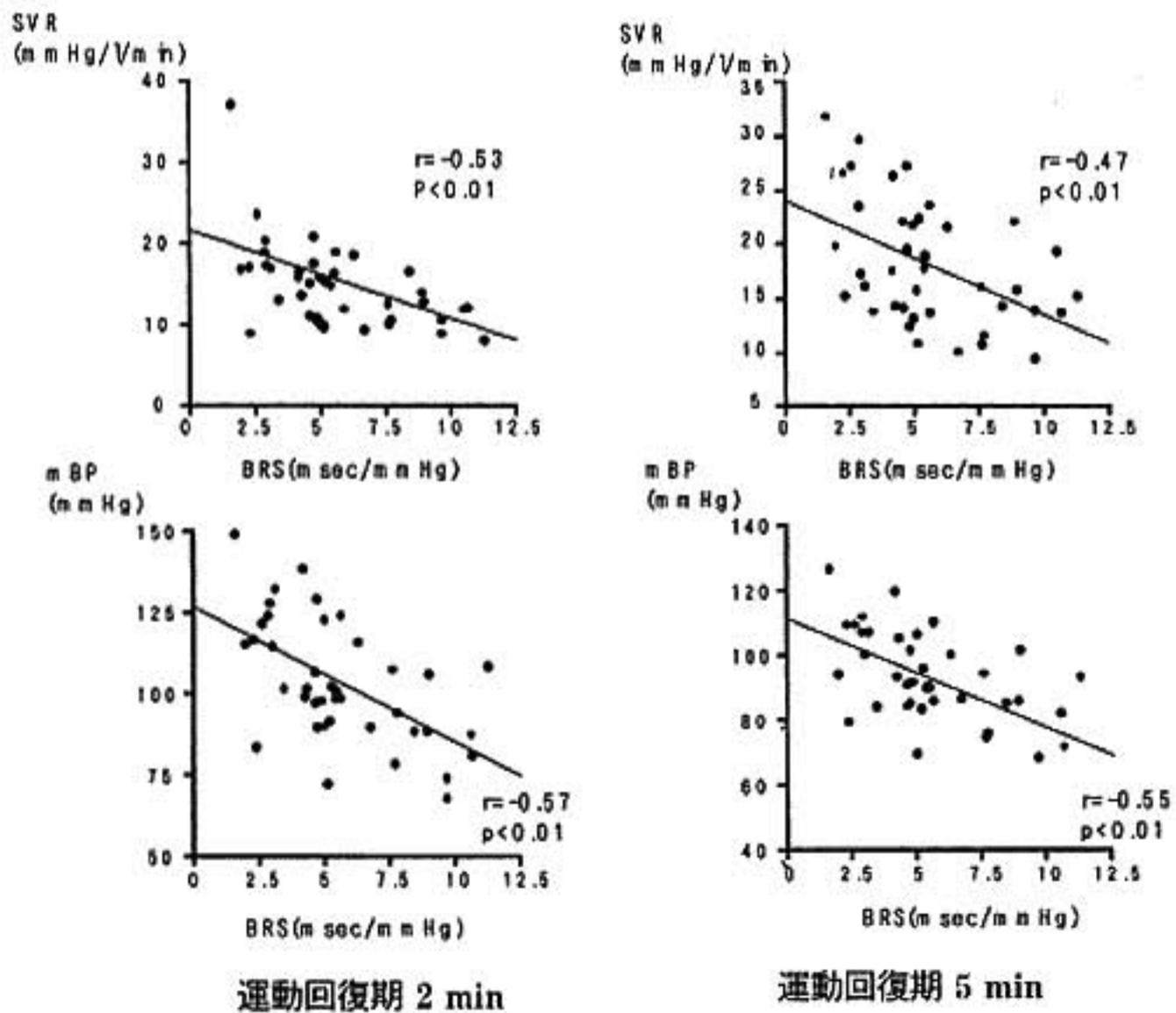


図 2 動脈圧受容体感受性と体血圧、体血管抵抗の関係

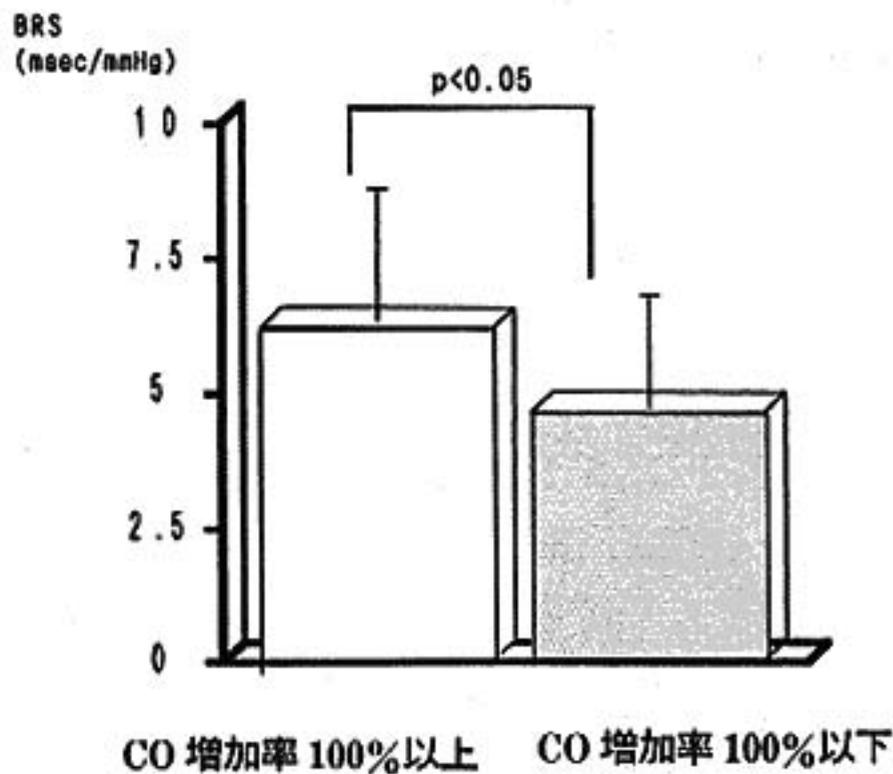


図3 運動時心拍出量増加率の良好例と不良例の比較検討

したり。この結果は、言い換えれば、運動回復期においても動脈圧受容体反射が作動し得る可能性を示唆している。本研究において運動回復期の末梢血管抵抗、体血圧と動脈圧受容体反射に有意な負相関関係を認めたことは運動回復期の血圧調節に動脈圧受容体反射が関与していると考えられる。

運動時心拍出量低値例では圧受容体反射はより低下し、運動回復期の末梢血管抵抗は高値を示し、血圧は保持されていた。この結果より、低左室機能不全例では血圧低下を防ぐ為に安静時、運動時および回復期を通じ末梢血管抵抗が高く維持されていることが示唆される。

今回我々は安静時の動脈圧受容体反射を用いて検討したが、近年、sequential法による運動中の動脈圧受容体反射の測定も可能となり、今後さらなる検討が必要と考える。

§ 結語

運動回復期の血圧調節機構に動脈圧受容体反射の関与が示唆された。

§ 文献

- 1) Walgenbach SC and Donald DE: Role of arterial and cardiopulmonary mechanoreceptors in

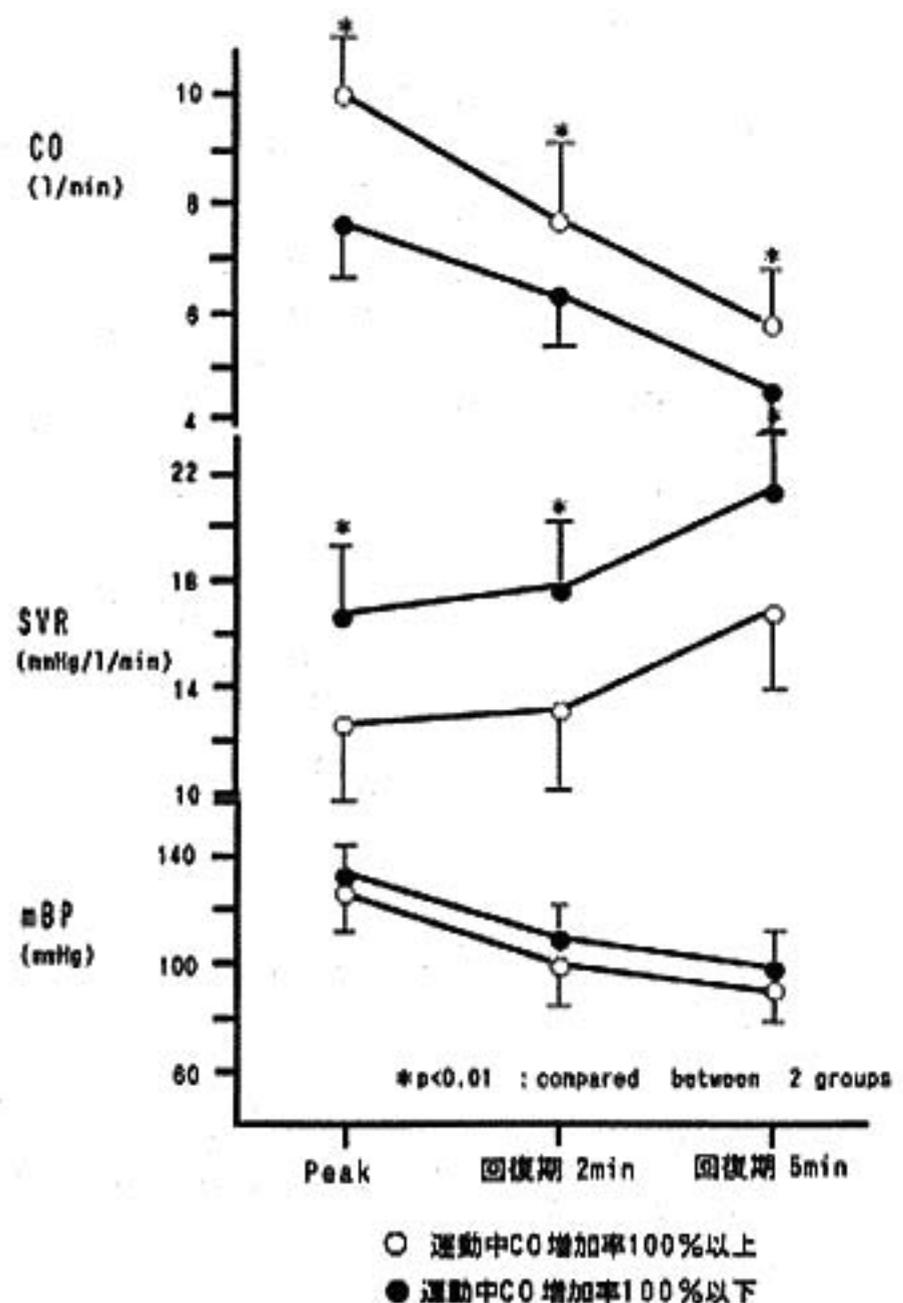


図4 両群における最大運動時、回復期のCO, SVR, mBPの変化

the regulation of arterial pressure during rest and exercise in conscious dog. *Mayo Clin Proc* 1984; 59: 467-475

- 2) Sumimoto T, Kaida M, Yuasa F, et al: Skeletal muscle hypoperfusion during recovery from maximal supine bicycle exercise in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 841-844
- 3) Melcher A: Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am J Physiol* 1981; 241: H 838-849
- 4) Yuasa F, Sumimoto T and Hattori T: *Journal of the American College of Cardiology (suppl)* 1997; 269 A

肥大型心筋症の運動負荷回復期 における血圧反応の意義

人見信彦* 北岡裕章* 近藤史朗* 古野貴志*
瀬尾宏美* 近森大志郎* 土居義典*

肥大型心筋症(HCM)は、運動負荷中に異常な血圧反応を示すことが知られており、McKennaらは、運動中の異常な血圧反応を有する患者は突然死をきたす恐れのある予後不良の一群であるとしている¹⁾。

一方、我々は、拡張型心筋症における運動負荷で、運動負荷回復期における異常な血圧反応を有する患者は、交感神経活性の亢進と心拍出量回復の遅延した重症例であることを報告している²⁾。しかし、HCMにおける運動負荷回復期における血圧反応の意義に関する検討は少ない³⁾。

本研究の目的は、HCM患者の運動負荷回復期における血圧反応の意義を明らかにすることである。

§ 対象と方法

HCM患者66例(52±12歳)を対象とし、明らかな心疾患を認めない25例をコントロールとした。無投薬下に修正Bruce法によるトレッドミル運動負荷テストを施行し、運動負荷回復期血圧の指標として運動終了3分目の収縮期血圧を運動時最大収縮期血圧で除した値(以下PBP3)を用い、HCMにおける運動負荷回復期血圧反応の意義を検討した。またPBP3の意義をさらに明らかにする目的でエルゴメーターを用いた心肺運動負荷試験を行い、運動耐容能との関連について検討した。なお、今回の検討からは修正Bruce protocolでStage1を達成できず運動負荷が不十分な例、診断時20歳以下の若年者HCM、診断時すでに拡張相に移行していると考えられる症例、冠動脈疾患を合併している症例は除外した。

§ 結果

(1) HCMコントロールの比較

PBP3は、コントロール群が 0.78 ± 0.08 に対し、HCM群は 0.88 ± 0.12 で、HCM患者において有意にPBP3高値を呈していた($p < 0.001$)。

(2) PBP3からみた予後

コントロール群のPBP3のMean+1SDの0.86でHCM群を2群に分け、心事故の発生を検討した。心事故としては、突然死と心不全の発症とした。図1に示すようにPBP3高値なgroup2において心事故の発生が多い傾向を示した。失神および心室頻拍の既往、突然死の家族歴、心エコー所見等の臨床事項には2群間で差を認めなかった。次に2群間で血圧反応の違いについて検討した。安静時血圧・運動時間には差を認めないものの、group2はgroup1に比し、同じ運動時間にも関わらず運動時最大血圧が低く、血圧の上昇が有意に小さかった。さらに、終了3分目の血圧はむしろgroup2で高くなっていた(表1)。

(3) 運動耐容能とPBP3

PBP3とpeak VO₂の間では有意な負の相関を認めた(図2)。

§ 考察

本研究より、HCM患者における運動負荷回復期の血圧反応は予後推測に有用であり、予後不良なHCMにおいてPBP3が高値を示す理由として運動時の血圧上昇が少ないことに加え、運動終了後に血圧が低下しにくいことが示された。従来より運動時に血圧の上昇が小さいHCMは予後不良なことが知られているが、HCMにおける突然死は、運動中のみならず運動終了後にも生じることが知られており、運動終了後に血圧が低下し難いということは重要である。血圧が低下し難い理由としては、以下の機序が想定される。

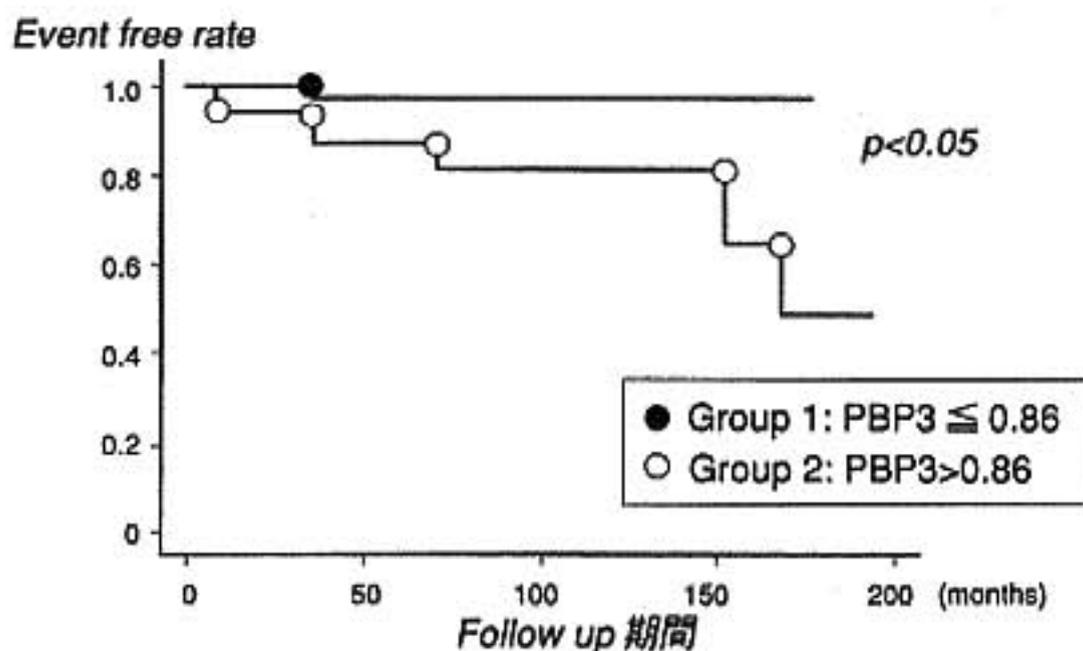


図 1

表 1

	Group 1	Group 2	
運動時間	433 ± 133	417 ± 133	n.s.
安静時収縮期 BP	126 ± 18	130 ± 17	n.s.
運動時最大血压	189 ± 32	164 ± 23	$p < 0.001$
運動後 3 分目血压	146 ± 21	157 ± 22	$p < 0.05$
血压上昇度 (最大血压 - 安静時血压)	63 ± 23	34 ± 17	$p < 0.001$

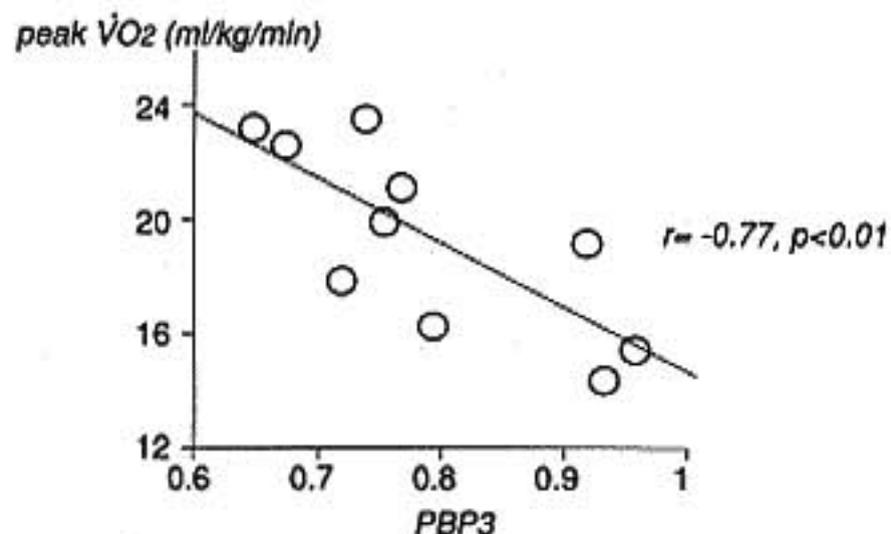
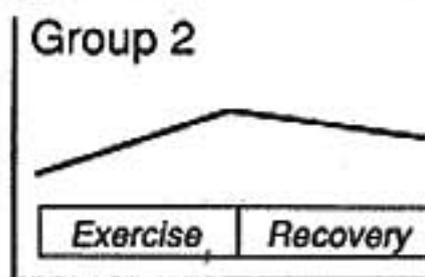
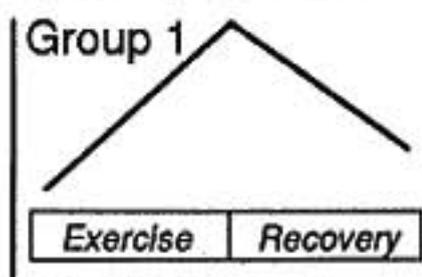


図 2

PBP 3 が高値な例では最大酸素摂取量が低値なことより、運動中の心拍出量の増加が不良であり、運動中に生じた大きな酸素負債を補うため回復期において、運動耐容能正常例にくらべ、むしろ高い心拍出量が必

要とされるためと考えられた。しかし、血压は血流のみで規定されるわけではなく、末梢血管抵抗が重要な因子である。もし、HCM 患者において以前に報告されているような運動中の末梢血管の調節障害が存在すれば、血压上昇の異常をきたす可能性がある。今回は末梢血管反応との関連については検討できていないが、今回の対象では、運動に伴い血压低下が生じる例はなく、大部分が flat な血压反応を示す症例であり、運動に伴い末梢血管抵抗が低下するような症例は含まれていないと考えられた。

§ 総括

HCM の運動負荷回復期における異常な血压反応は、運動耐容能の低下と関連し、予後推測因子の 1 つとなりうる可能性が示唆された。

§ 文献

1) Sadoul N, Prasad K, Elliot PM, Bannerjee S, et al : Prospective prognostic assessment of blood pressure response during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997 ; 96 : 2987-2991

2) 北岡裕章, 高田 淳, 人見信彦, ほか : 拡張型心筋症の運動負荷回復期における血圧反応の意義. *心臓* 1998 ; 30 (suppl 3) : 34-35

3) 鼠尾祥三, 井上省三, 河原洋介, ほか : 肥大型心筋症における運動負荷終了後血圧反応の臨床的意義. *J Cardiol* 1996 ; 27 : 65-71

表 1 Patients characteristics

	total	Group L BNP ≤ 100pg/ml	Group H BNP > 100pg/ml	L vs H p value
BNP(pre CABG), pg/ml	154.2 ± 127.5	22.8 ± 61.8	21.5 ± 100.4	0.168
n(M/F)	28(18/10)	15(11/4)	13(7/6)	0.283
Age, y	60 ± 9	57 ± 8	66 ± 8	<0.005
Clinical history				
OMI, %	64 %	60 %	69 %	0.611
Hypertension, %	25 %	20 %	31 %	0.512
Hyperlipidemia, %	64 %	67 %	62 %	0.778
DM, %	43 %	40 %	46 %	0.743
Graft, n	2.9 ± 1.0	2.7 ± 1.0	3.0 ± 1.0	0.479
ACC, min	72.4 ± 25.5	76.3 ± 30.6	67.5 ± 17.3	0.381
Ejection fraction(LVG)				
pre CABG, %	60 ± 7	63 ± 20	57 ± 13	0.507
post CABG, %	64 ± 11	65 ± 12	63 ± 11	0.641

ACC: Aortic crossclamping

Values are mean ± SD

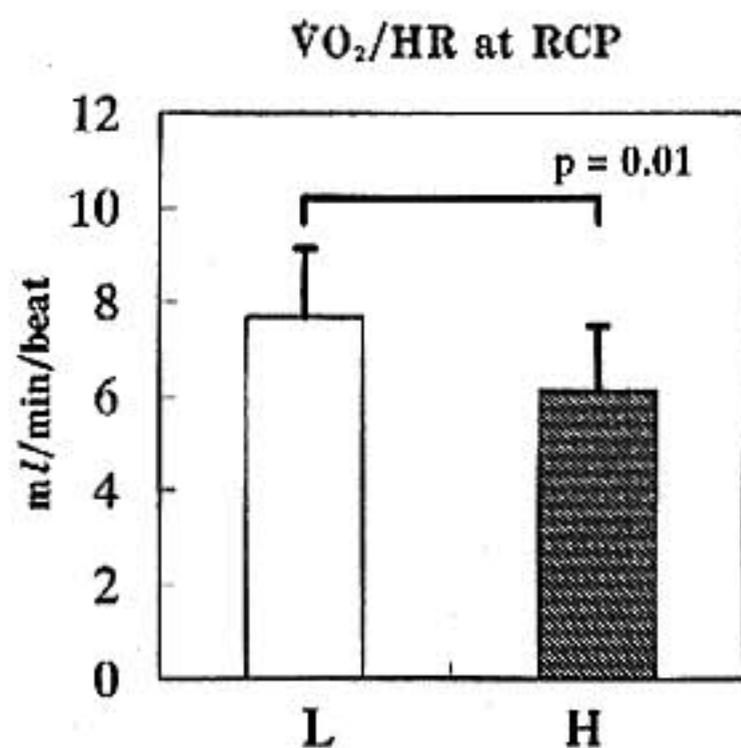


図 1 Results of CPX parameters performed at day 7 after CABG. $\dot{V}O_2/HR$ at respiratory compensation point (RCP) is larger in group L (BNP ≤ 100pg/ml) than in group H (BNP > 100pg/ml). Values represent means ± SD.

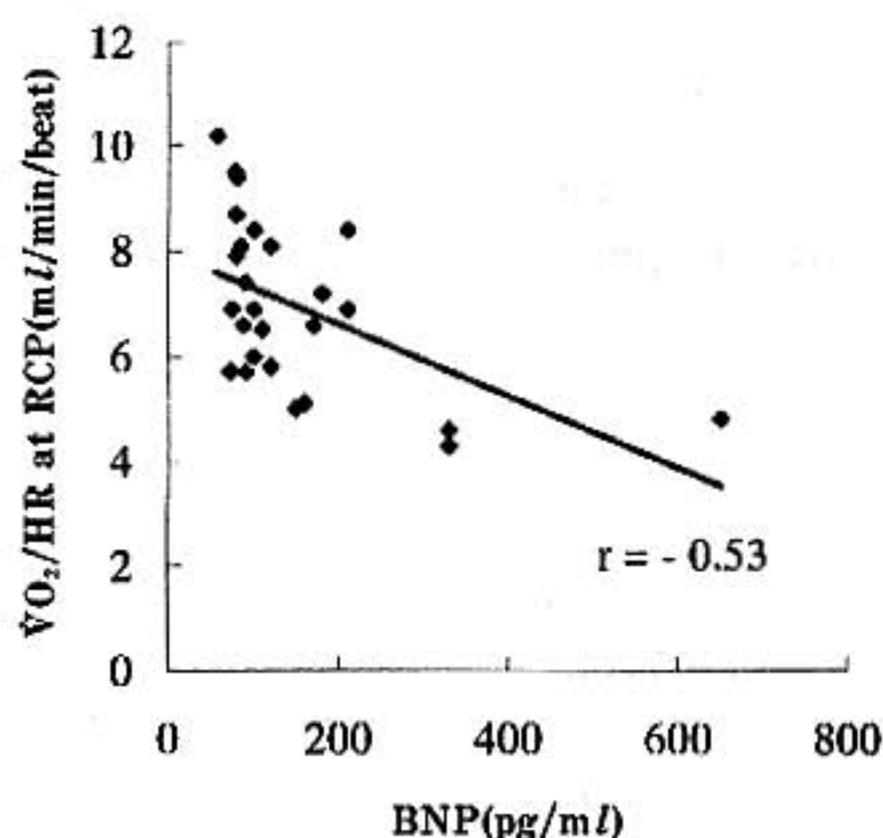


図 2 $\dot{V}O_2/HR$ at RCP correlated to plasma level of BNP at day 7 ($r = -0.53$, $p < 0.01$).

§ 考按

術後の血中BNPが高い症例では術後の運動耐容能低下が強くその後の運動耐容能の改善も不良であった。大動脈遮断時間など手術手技に起因する手術侵襲と術後BNP値との関連は認めず、2群間でも差を認めていない。また、術前のBNP値には有意な差はなく、術前のBNP値と術後の運動耐容能の関連は認めず術前の心負荷や手術侵襲は2群間で大きな差はなかったと考えられる。術後のBNP値上昇は個々の心臓の問題であり、予備能が低下しているような例

において術後BNPが上昇したと推察される。不全心において運動負荷時にBNPが上昇しやすいことは知られている。CABGが強大な負荷試験のような影響を心臓にもたらしたために、術後BNPが上昇し、さらに術後の運動時心機能が低下していたと思われる。

BNPと運動耐容能との関連において術後のBNP値とRCPにおける $\dot{V}O_2/HR$ との間に負の相関を認めた。RCPでは動静脈酸素含量較差は十分に開いていると考えられるのでRCPにおける $\dot{V}O_2/HR$ は最大酸素脈にほぼ等しいと考えられる。最大酸素脈は最大

心筋虚血指標として運動誘発性 QRS 幅の増大

田原宣広* 高木 洋** 砂川賢二**
田口敦史* 松尾清隆* 須山和弘* 栗田隆志*

冠動脈疾患例では、運動で誘発された心筋虚血の発生に伴い、心室興奮伝導時間の延長のため QRS 幅が延長することが知られており、その変化から虚血診断や重症度判定の指標としようとする試みがいくつか報告^{1)~3)}されてきた。運動負荷心電図の虚血診断は、主に ST 変化でなされている一方で、中年女性や安静時 ST-T 変化例での診断精度が低いこともよく知られている。この QRS 幅の変化を精度良く測定できれば、それは ST とは独立した指標として有用なものとなる可能性がある。しかしながら QRS 幅の変化を指標とする際の主な問題点として、従来の肉眼計測では QRS 幅の微小変化を捉えることが極めて困難なことが挙げられる。本検討では、デジタル記録された多誘導心電図の QRS 幅変化を高精度に解析することにより、一枝病変例を主体とする比較的軽症例であっても運動誘発性心筋虚血に伴う QRS 幅の延長が検出できるか、また、PTCA 後にこれが改善するかどうかを検討した。

§ 対象および方法

対象は症候的、運動負荷試験、冠動脈造影等の臨床経過より PTCA が必要と判断された 16 例(男 14 例, 59±13 歳)。うち心筋梗塞既往が 6 例で、1 枝病変 12 例、2 枝病変 4 例で平均病変枝数は 1.3 枝であった。 β blocker を 4 例で、抗不整脈剤を 3 例で服用していたが、PTCA 前後で投薬の変更はなかった。PTCA は 1 例のみ 2 枝に施行、他は全て 1 枝に対して行った。全例、正常洞調律例であり、脚ブロック、左室肥大例はあらかじめ除外した。

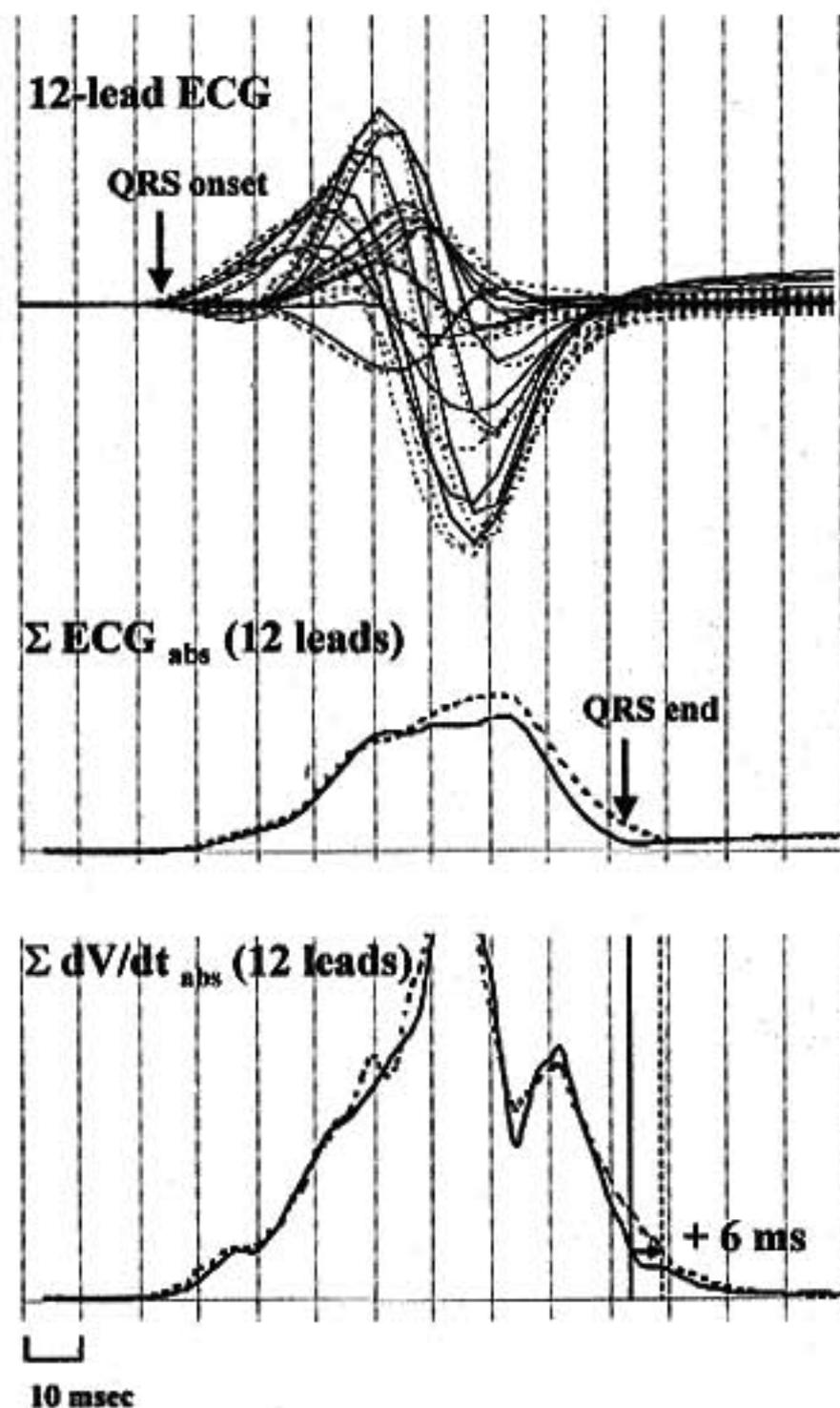


図 1 QRS 幅計測法

上段：安静時と回復期 1 分における 12 誘導心電図，中段： ΣECG_{obs} ；QRS 電位の基線に対する絶対値を全誘導加算したもの，下段： $\Sigma dV/dt_{obs}$ ；全誘導電位の一次微分の絶対値を全誘導加算したもの。
—：安静時 ……：回復期 1 分

*国立循環器病センター内科心臓部門

** 同 研究所

(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

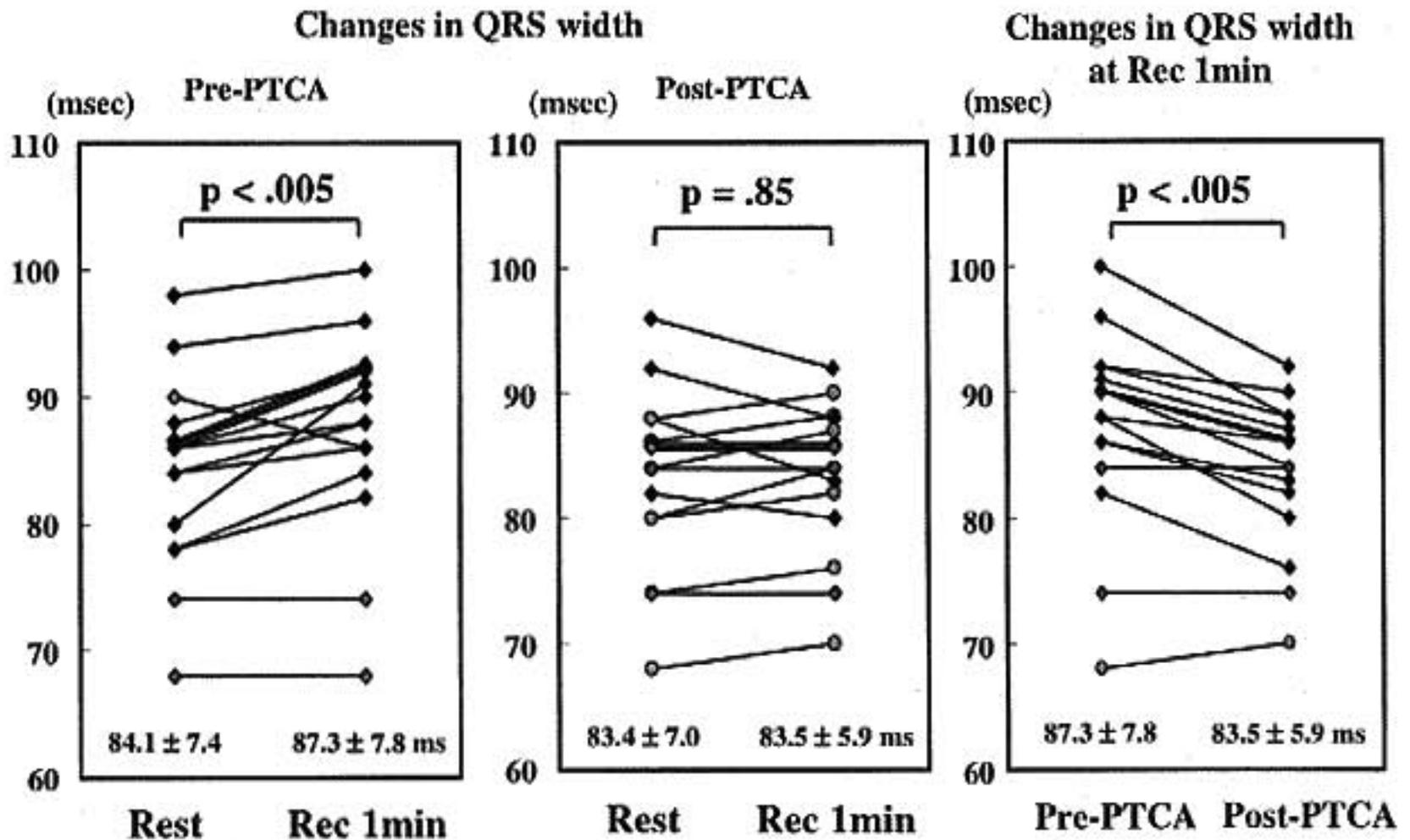


図2 安静時と回復期1分におけるQRS幅変化
 PTCA前(左), PTCA後(中央), PTCA前後での回復期1分におけるQRS幅変化(右)
 Rest: 安静時QRS幅, Rec 1 min: 回復期1分のQRS幅

負荷法は Modified Bruce Protocol に準じた我々の施設独自の protocol を用い, 症候限界性または年齢予測最高心拍数の 90% までの亜最大運動負荷を行った。負荷試験中は, 3 誘導で心電図モニターを行い, 各 stage の終点で血圧測定と標準 12 誘導心電図を記録した。負荷時間の影響を除外するために 16 例中 10 例では, PTCA 前と同一運動時間で負荷を中止した。安静時から, 運動中, 回復期 6 ~ 8 分までの全経過の 8 誘導(四肢 2 誘導, 胸部 6 誘導)心電図記録を 500 Hz でハードディスクに記録した。

QRS 幅の変化を一誘導のみで客観的に決定することは, Computer 解析でも困難であったため, 以下のような方法で計測した。まず, 1 心拍毎の RR 間隔を認識した後, 安静時および運動回復期 1 分の 2 つの時点における 8 誘導心電図信号から 12 誘導心電図を算出, これを 5 心拍加算平均した心電図波形で QRS 幅の変化を評価した。次に, 2 つの時点における 12 誘導心電図波形を Computer ディスプレイ上に表示し, それぞれの最早期心室興奮時間 QRS onset を決定, それぞれの onset が一致するように再表示した(図 1 上段)。さらに, QRS 電位の基線に対する絶対値を全誘導加算したもの (ΣECG_{abs} , 図 1 中段), 全誘導電位の一次微分の絶対値を同様に加算したもの ($\Sigma dV/dt_{abs}$, 図 1 下段) も同時に表示し, これら ΣECG_{abs} および $\Sigma dV/dt_{abs}$ から, 運動前後の QRS 幅の変化を測定した。

§ 結果

運動時間を PTCA 前後で揃えた条件下 (10/16 例) において, PTCA 前後で運動時間, 最大負荷時の収縮期血圧に変化は認めず, PTCA 後に最大負荷時の心拍数は増加した (125 ± 20 vs 138 ± 21 bpm, $p < 0.05$)。PTCA 後にも有意の ST 低下を 2 例(うち 1 例は運動時胸痛も出現)認めたが, ともに末梢に狭窄病変が残存する例であった。

PTCA 前には, 安静時に比べ, 回復期 1 分の QRS 幅は 3 例を除く 13 例で延長し, 2 例が不変であった。運動により QRS 幅は, 84.1 ± 7.4 から 87.3 ± 7.8 に延長した ($p < 0.01$, 図 2 左)。一方, PTCA 後には運動により QRS 幅は 7 例が延長したものの, 不変 5 例, 短縮 4 例であり, 全体では安静時 83.4 ± 7.0 , 回復期 1 分 83.5 ± 5.9 ms と不変であった(図 2 中央)。回復期 1 分の QRS 幅を PTCA 前後で比較すると, 16 例中 13 例が短縮, 2 例が不変, 1 例のみが延長し, 全体で 3.8 msec 短縮した (87.3 ± 7.8 から 83.5 ± 5.9 ms, $p < 0.01$, 図 2 右)。

§ 考察

本検討では, デジタル化した多誘導心電図信号の波形解析により運動誘発性の心筋虚血に伴う QRS 幅延長が心筋虚血発生の指標となるか否か検証した。その

結果、1枝病変例を主体とした軽症例であっても、運動によるQRS幅の延長を検出することは可能であり、さらにこの変化はPTCA後に軽減することが確認された。

本検討では、2 msecの精度(500 Hz サンプリング)で解析した。肉眼計測と異なり、単に拡大表示することのみで多くの例で運動後のQRS幅の延長を容易に確認することができたが、その客観的な定量化は必ずしも容易ではなかった。特に、単独誘導でQRS endを決定することはしばしば困難であったため、QRS電位およびその一次微分の全誘導加算値を算出することよりQRS幅の変化を定量化した。このようなことは、従来の肉眼計測では全く不可能なことであり、これは客観的な測定が可能であるという点とともに、デジタル信号処理の大きな利点と考えられた。中年女性や安静時ST-T変化例などのST虚血診断が困難な症例で、このQRS幅の変化がどのような意義をもつかは興味深く、今後の課題としたい。

§ 総括

多誘導心電図信号を高精度で解析すれば、運動によるQRS幅の微小な変化も心電図虚血診断と治療効果判定にとって有用な指標となることが示唆された。

§ 文献

- 1) Staffan A, et al: Computer analysis of exercise-induced changes in QRS duration in patients with angina pectoris and in normal subjects. *Am Heart J* 1986; 111: 903-908
- 2) Andreas M, et al: Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: A marker of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993; 126: 1320-1325
- 3) Rolf FB, et al: QRS prolongation as an indicator of risk of ischemia-related ventricular tachycardia and fibrillation induced by exercise. *Am Heart J* 1995; 129: 542-548

運動負荷誘発性脚ブロックを呈する症例の検討

大野忠広* 上嶋健治* 金矢宣紀* 小林 昇* 鎌田潤也*
山崎琢也* 斉藤雅彦* 原田雅子* 平盛勝彦*

運動負荷試験中に一過性の脚ブロックが誘発されることがある。その頻度は0.19~1.1%とされているが、本邦では多数例をまとめた報告が少なく、その臨床像、機序、予後等は未だ明らかにされていない。今回、我々は運動負荷誘発性脚ブロックを呈する症例について、当院における頻度とその臨床的背景を検討したので報告する。

§ 対象と方法

1993年1月から1997年8月までに当院で施行した延べ5,577回のトレッドミル運動負荷試験(TMET)および自転車エルゴメータ負荷心筋シンチグラム(EX-R1)で、完全左脚ブロック(CLBBB)または完全右脚ブロック(CRBBB)が誘発された19件13例(CLBBB 6例, CRBBB 7例, 平均年齢63±10歳)の臨床的背景を評価し、経過を観察した。表1, 2に症例の一覧を示す。

§ 結果

1. 運動負荷誘発性脚ブロックの出現頻度は0.34% (19件/5,577回)であった。2. 脚ブロック出現時、正常伝導回復時の平均心拍数はそれぞれ118±21 bpm, 89±17 bpmで、CLBBB群, CRBBB群間に有意差はなかった。3. 最大心拍数に対する脚ブロック出現時心拍数の割合をみると、約1/3の症例が目標心拍数付近である81~90%の範囲にあった。また、出現時に比し、回復時の心拍数は低かった(図1)。4. 脚ブロックの出現様式には、正常伝導のQRS群中に完全脚ブロックパターンのwide QRS波が出現し、そのwide QRS波の頻度が増えていく場合(12例: 症例L-1, 2,

4, 5, 6, R-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7)と、QRS波の伝導時間が徐々に延長し、やがて完全脚ブロックを呈する場合(1例: 症例L-3)の二通りがあった(図2)。5. Master運動負荷試験を含めて、負荷試験の再検が行われた8例(症例L-1, 2, 3, 4, 6, R-2, 5, 6)全例に脚ブロックが誘発され、再現性は高かった。しかしそのうち2例(症例L-1, R-2)では、原疾患である狭心症へ新たな内服治療を加えた結果、負荷による脚ブロックの誘発は認められなくなった。6. 経過を追跡し得た10例中、一過性脚ブロックが持続した例は7例(L-2, 3, 4, 5, R-3, 5, 6)で、脚ブロックが消失した例は2例(症例L-1, R-2)および恒常的なCLBBBに移行した例は1例(症例L-6)であった。また、1例(症例R-2)に洞機能不全症候群の併発を認めた。

§ 総括

運動負荷誘発性脚ブロックの再現性は比較的良好であった。また脚ブロックの出現様式には二通りあること、心筋虚血の関与する例が存在することが示された。予後は良好と考えられたが、恒常的な脚ブロックに移行する例も認められた。

§ 文献

- 1) Boran KJ, Oliveros RA, Boucher CA, et al: Ischemia-associated intraventricular conduction disturbances during exercise testing as a predictor of proximal left anterior descending coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1983; 51:1098
- 2) Wane VS, Bishop RL, Cook L, et al: Exercise-induced bundle branch block. *Am J Cardiol* 1983; 52:283
- 3) 青木俊和, 西川英郎, 本康宗信, ほか: トレッド

表 1 運動負荷誘発性左脚ブロックを呈する症例

AP : Angina Pectoris, OMI : Old Myocardial Infarction, HHD : Hypertensive Heart Disease, PAF : Paroxysmal Atrial Fibrillation, AR : Aortic Regurgitation, MK : Magen Krebs, DM : Diabetes Mellitus, HR : Heart Rate, THR : Target Heart Rate, RD : Redistribution, PTCA : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, H-ECG : Holter Electrocardiogram.

症例	年齢	性	基礎疾患	運動負荷	終 点	出現時 HR/THR	回復時 HR	備 考	追跡期間
L-1	52	M	AP, OMI	TMET	ブロック出現	142/151	117	前壁, 心尖部に RD(+)	Ca 拮抗薬を追加し, 以後 運動負荷誘発性脚ブロッ ク(-), 1 カ月後 PTCA 施行
				EX-RI	ブロック出現	124/142	88		
				TMET	THR	150/151	99		
L-2	60	M	AP	EX-RI	胸痛 3/X	107/137	88	前壁, 心尖部に RD(+)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+), HR 84 ↑
L-3	69	M	HHD, PAf	TMET	ブロック出現	96/136	75	narrow QRS → wide QRS RD(-)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+), HR 92 ↑
				EX-RI	ブロック出現	95/128	84		
L-4	60	M	AR	EX-RI	下肢疲労	100/136	87	RD(-)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+), HR 100 ↑
L-5	69	M	AP, MK	TMET	息切れ	115/136	69		H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+), HR 90 ↑
L-6	81	F	OMI, DM	EX-RI	THR	118/118	97	前壁, 心尖部に RD(+)	6 カ月後恒常的な脚ブロ ックに移行
平均	65.2	5/1				116.3	89.3		

表 2 運動負荷誘発性右脚ブロックを呈する症例

VPC : Ventricular Premature Contraction, AP : Angina Pectoris, PTCA : Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PAF : Paroxysmal Atrial Fibrillation, AR : Aortic Regurgitation, AMI : Acute Myocardial Infarction, HT : Hypertension, CRF : Chronic Renal Failure, HR : Heart Rate, THR : Target Heart Rate, RD : Redistribution, CABG : Coronary Artery Bypass Graft, AVR : Aortic Valve Replacement, H-ECG : Holter Electrocardiogram.

症例	年齢	性	基礎疾患	運動負荷	終 点	出現時 HR/THR	回復時 HR	備 考	追跡期間
R-1	46	M	VPC	TMET	THR	156/156	134	動悸(+)	H-ECG : 脚ブロック(-)
R-2	60	M	AP post PTCA	EX-RI	下肢疲労	97/137	90	前壁に RD(+) → re-PTCA RD(-)	他院で Dipyridamole 追 加し, 以後運動負荷誘発 性脚ブロック(-) 3 年後洞機能不全症候群 を併発
				TMET	THR	115/145	78		
				EX-RI	THR	120/137	102		
R-3	59	M	AP, PAF	TMET	THR	81/145	68		H-ECG : 脚ブロック(+)
R-4	65	M	AP, Af	TMET	THR	122/144	75		H-ECG : 脚ブロック(-)
R-5	70	M	AP, AR	EX-RI	下肢疲労	99/128	72	RD(-)	CABG・AVR 後, 頻脈依 存性左脚ブロック(+) HR 65 ↑
R-6	53	M	AMI, HT	EX-RI	THR	124/142	80	下壁に RD(+)	H-ECG : 頻脈依存性左 脚ブロック(+), HR 90 ↑, 胸痛(-) 狭心発作時右脚 ブロック(+)
				TMET	THR	148/150	95		
R-7	75	M	AP, CRF	TMET	THR	131/131	90	負荷終了直後脚 ブロック出現	
平均	61.1	7/0				119.3	88.4		

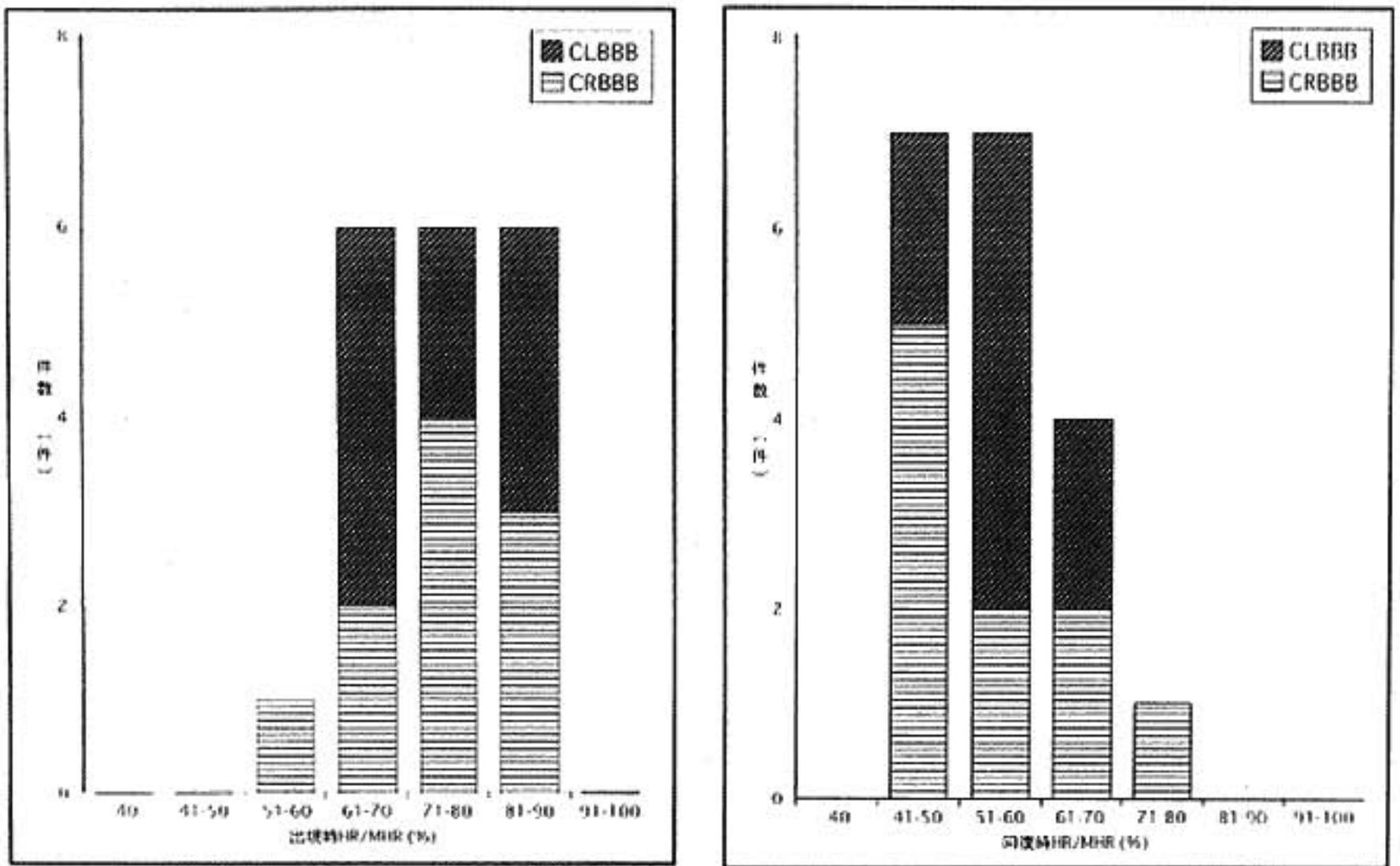


図 1 左：最大心拍数に対する脚ブロック出現時の心拍数の割合
 右：最大心拍数に対する正常伝導回復時の心拍数の割合

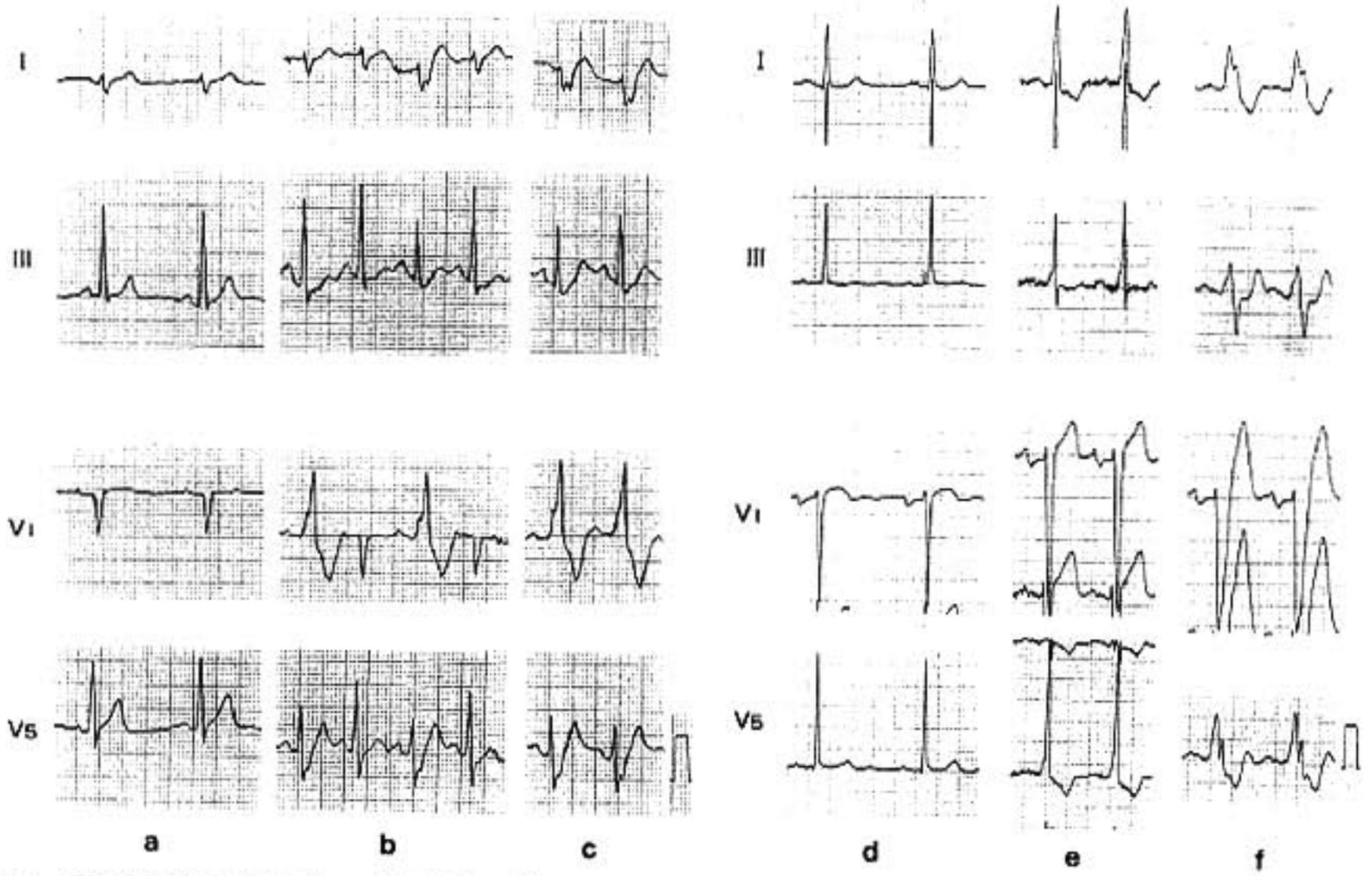


図 2 運動負荷誘発性脚ブロックを呈する例
 左：wide QRS 波の頻度が増していく例(症例 R-2 EX-RI). a：負荷前, BP HR 71. b：負荷中, HR 120. c：負荷終了直後, HR 115(bpm).
 右：QRS 時間が延長していく例(症例 L-3 EX-RI). d：負荷前, HR 57. e：負荷中, HR 92. f：負荷終了直後, HR 100(bpm).

ミル運動負荷試験にて運動負荷誘発性左脚ブロックを呈する症例の臨床的意義および予後についての検討. 呼吸と循環 1992; 40: 797

4) Sechi LA, De Carli A, Zingaro L, et al: Resoru-

tion of rate-related left bundle branch block after nitrate therapy. *Eur Heart J* 1996; 17: 150

前壁梗塞例における運動負荷時陰性U波による 冠動脈病変と心筋 viability の予測

三羽邦久* 井川晃彦* 中川圭子* 平井忠和* 井上 博*

運動時前胸部誘導における陰性U波の出現は急性前壁虚血を示す重要な心電図所見である^{1)~3)}。労作性狭心症においては左前下行枝近位部有意狭窄を示す特異的な所見として認識されている¹⁾。しかしながら、前壁心筋梗塞回復期における同所見の臨床的意義は明らかではない。本研究では前壁心筋梗塞患者の回復期に見られる運動時前胸部誘導陰性U波の出現の臨床的意義を冠動脈病変と心筋 viability の診断の観点から検討した。

§ 対象と方法

急性前壁梗塞発症後3-6週間に無投薬下にトレッドミル運動負荷試験、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィおよび冠動脈造影を施行した152例より、心房細動、WPW症候群、脚ブロックなどの伝導障害や異型狭心症を合併する例を除外し、運動時前胸部誘導陰性U波の出現の有無により次の順に比較検討した。

①左前下行枝有意(>75%)狭窄例101例(男87,女14,60±9歳(平均±標準偏差))。

②この内、左前下行枝が完全または亜完全閉塞(TIMI grade:0-2)を呈した56例(男49,女7,60±10歳)。

③更にこの内、Q波梗塞で運動負荷時ST上昇例29例(男23,女6,61±11歳)。

トレッドミル運動負荷試験:Bruce法にて行い、0.1mV以上のST偏位を有意とした。陰性U波は、T-P間隔に見られる0.05mV以上の陰性波がV₃またはV₄を含む誘導で認められた時、有意とした。

冠動脈造影:左前下行枝閉塞はTIMI grade:0を完全、grade:1または2を亜完全閉塞とした。左前

下行枝への側副血行循環はRentrop分類⁴⁾に従い、grade:2または3を“良好”とした。

運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィ:最大摂取部に対するカウント比で70%未満の領域を欠損部とし、前壁中隔心尖部領域の欠損部がエルゴメーター運動負荷4時間後にカウント比が10%以上増加し60%以上となった時、再分布ありとした。

§ 結果

表1-3に結果をまとめた。運動時前胸部誘導陰性U波(+群と(-群)の間に、年齢、性別、非Q波梗塞の頻度、異常Q波出現誘導数、運動負荷時ST上昇の頻度、運動負荷誘発狭心痛の頻度には有意差はなかった(表1)。

①左前下行枝有意狭窄例では、運動時前胸部誘導陰性U波(+群は(-群)に比し、左前下行枝完全または亜完全閉塞の頻度が有意に高く、左前下行枝への側副血行循環が良好に発達している例、多枝病変例が有意に多かった(表1)。

②左前下行枝が完全または亜完全閉塞例でも同様に、運動時前胸部誘導陰性U波(+群は(-群)に比し、左前下行枝完全閉塞の頻度が有意に高く、左前下行枝への側副血行循環が良好に発達している例、多枝病変例が有意に多く、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィにおける前壁中隔心尖部領域の欠損部の再分布も有意に高率に見られた(表2)。

③この内、Q波梗塞で運動負荷時ST上昇例に限っても、左前下行枝への側副血行循環が良好に発達している例が有意に多く、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラフィにおける前壁中隔心尖部領域の欠損部の再分布も有意に高率に見られた(表3)。

したがって、前壁梗塞例における運動負荷時前胸部誘導陰性U波による心筋 viability (²⁰¹Tl再分布)の診

表 1 前壁梗塞患者における臨床および各検査所見の対比

	運動負荷時陰性U波		
	(+)		(-)
n	24		77
年齢	61±9	NS	59±9
男(%)	21(88%)	NS	66(86%)
非Q波梗塞	3(13%)	NS	19(25%)
異常Q波出現誘導数	2.9±2.1	NS	3.2±2.4
運動負荷時 ST ↑	13(54%)	NS	38(49%)
運動負荷時狭心痛	11(46%)	NS	23(30%)
左前下行枝			
TIMI : grade 0	19(79%)	p<0.01	24(31%)
grade 0-2	20(83%)	p<0.05	36(47%)
近位部(Seg 6) : grade 0-2	10(42%)	NS	23(30%)
良好側副血行循環	22(92%)	p<0.01	28(36%)
多枝病変	16(67%)	p<0.05	29(38%)
左室駆出分画<50%	10(42%)	NS	38(49%)

表 2 左前下行枝閉塞, 前壁梗塞例における対比

	運動負荷時陰性U波		
	(+)		(-)
n	20		36
左前下行枝			
TIMI : grade 0	19(95%)	p<0.05	24(67%)
近位部(Seg 6)	10(50%)	NS	23(64%)
良好側副血行循環	20(100%)	p<0.05	22(61%)
多枝病変	14(70%)	p<0.05	12(33%)
左室駆出分画<50%	9(45%)	NS	21(58%)
²⁰¹ Tl シンチグラフィ			
再分布	17(85%)	p<0.01	14(39%)

断精度は、左前下行枝が完全または亜完全閉塞例で感受性 55% (17/31), 特異性 88% (22/25), Q波梗塞, 運動負荷時 ST 上昇例で感受性 67% (8/12), 特異性 88% (15/17)であった。

§ 考察

回復期心筋梗塞患者において梗塞部心筋の viability の有無を判定することは、特に左室機能低下例における長期予後の改善を期する血行再建療法の適応を決定する為に必須である。急性心筋梗塞発症後に見られる良好な側副血行循環は生存心筋の存在を示唆すると言¹⁰⁾。本研究の結果より、左前下行枝高度器質的狭窄を有する前壁梗塞例では、運動負荷時前胸部誘導陰性U波は良好な側副血行循環の発達を示す特異的な所見であり、梗塞部に虚血に曝された生存心筋の存在を

表すことが判明した。本所見による生存心筋の予測は、特に異常Q波を伴った誘導での運動時 ST 上昇例において見逃せない有用な方法である。

§ 結語

運動負荷時前胸部誘導陰性U波の出現は回復期前壁心筋梗塞患者、特に左前下行枝閉塞例(high-risk 群)における血行再建療法のより良い選択の一助となる。

§ 文献

- 1) Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, et al: Exercise-induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 1979; 60: 1014-1020

表 3 左前下行枝閉塞, 前壁 Q 波梗塞, 運動負荷時 ST 上昇例における対比

	運動負荷時陰性 U 波	
	(+)	(-)
n	10	19
年齢	63±8	NS 59±11
男 (%)	9 (90 %)	NS 14 (74 %)
運動負荷時狭心痛	4 (40 %)	NS 8 (42 %)
左前下行枝		
TIMI : grade 0	10 (100 %)	NS 13 (68 %)
近位部病変 (Seg 6)	3 (30 %)	NS 10 (53 %)
良好側副血行循環	10 (100 %)	p<0.05 11 (58 %)
多枝病変	5 (50 %)	NS 4 (21 %)
左室駆出分画 < 50 %	3 (30 %)	NS 12 (63 %)
²⁰¹ Tl シンチグラフィー 再分布	8 (80 %)	p<0.05 4 (21 %)

- 2) Miwa K, Murakami T, Kambara H, et al : U wave inversion during attacks of variant angina. *Br Heart J* 1983 ; 50 : 378-382
- 3) Miwa K, Miyagi Y, Fujita M, et al : Transient terminal U wave inversion as a more specific marker for myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993 ; 125 : 981-986
- 4) Fujita M, Ohno A, Wada O, et al : Collateral circulation as a marker of the presence of

viable myocardium in patients with recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1991 ; 122 : 409-414

- 5) Sabia PJ, Powers ER, Ragosta M, et al : An association between collateral blood flow and myocardial viability in patients with recent myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1825-1831

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RCP

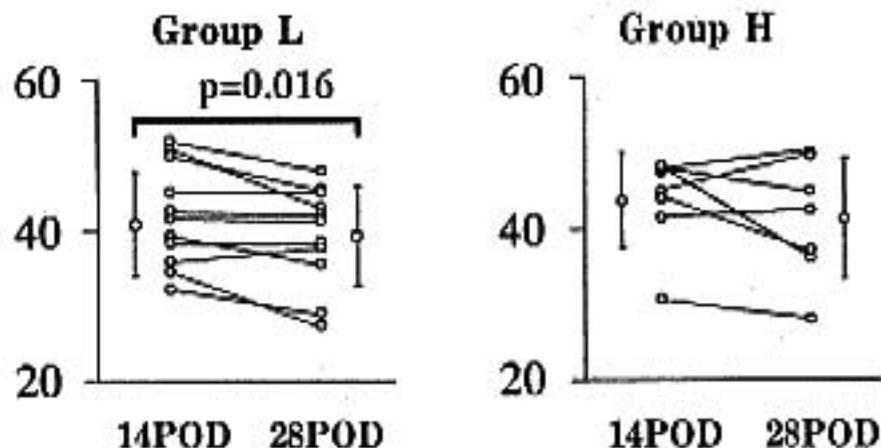


図 3 The patients of group L improved in $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at RCP, but the exercise tolerance of patients of group H did not recover. Values represent means \pm SD.

運動時の一回心拍出量を反映しているのので術後BNPが上昇した例ほど最大運動時の一回心拍出量が小さいと考えられる。

本研究の結果より術後のBNP測定により回復期の運動耐容能がある程度予測可能であると考えられ、CABG後の術後管理やリハビリテーションを進めるうえで術後のBNPの測定は有用であると思われた。

§ 文献

- 1) Murabayashi T, Itoh H, Kato M, et al : Factors affecting exercise capacity after coronary bypass grafting. *Kyobu Geka Jun* 1997 ; 50 (6) : 450-458
- 2) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al : Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993 ; 87 : 464-469
- 3) Mair P, Mair J, Bleier J, et al : Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta May* 1997 ; 6 261 (1) : 57-68
- 4) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ, et al : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986 ; 60 : 2020
- 5) Matsumoto A, Hirato Y, Momomura S, et al : Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1995 ; 129 : 139-145

先天性 QT 延長症候群についての 運動負荷による QT dispersion の変化

横山詩子* 柴田利満* 岩本真里* 安井 清* 小林博英* 山岡貢二*
佐近琢磨* 川名伸子* 瀧岡浄宏* 西澤 崇* 新村一郎*

我々は運動で失神発作が誘発される運動誘発性先天性 QT 延長症候群(LQTS)において、運動負荷後 2, 3 分より突然の QT 延長が認められることを報告した。今回、LQTS における運動後の QT 延長と QT dispersion(QTD)の関係について検討した。

§ 対象

LQTS 8 名, 10-37 歳, 平均年齢 19.5 歳, 男:女=3:5. 無症候性 QT 延長群(QTP) 8 名, 11-18 歳, 平均年齢 14.5 歳, 男:女=4:4, 正常群(NL) 8 名, 9-34 歳, 平均年齢 17.8 歳, 男:女=5:3 の 3 群に分けて検査を施行した。

§ 方法

最大心拍数 180 bpm を目標に約 3 分の重最大走行負荷を行い、運動負荷前安静時、負荷後 1, 3, 6 分の標準 12 誘導心電図を 50 mm/sec で臥位にて記録した。同一個人ですべての心電図に共通する誘導を 6 誘導以上選び、各誘導で連続する 3 心拍の QT 間隔を DIGITIZER で計測し、各誘導の QTc 平均値について QTD を求め分散分析で統計処理を行った。

§ 結果

LQTS の安静時、1 分、3 分、6 分後の平均心拍数は、58 bpm, 106 bpm, 87 bpm, 86 bpm であった。QTP は各々、67, 111, 90, 89 であり、NL は 75, 133, 108, 102 であった。Bazett の式で補正した QTc の運動負荷による変化を図 1 に示す。LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の 8 名の平均は各々、473 msec(S.D.=46), 571 msec(S.D.=38), 578 msec(S.D.=37), 524

msec(S.D.=43)であった。QTP は各々、461(31), 450(34), 520(41), 490(18)であり、NL は 400(35), 398(28), 441(20), 448(37)であった。LQTS で負荷 1 分後、3 分後で安静時に比べ有意な QTc の増大を認め、その値は他の 2 群に対しても有意差を認めた。

同様に補正した QaT 間隔は(Q 波から T 波頂点までの時間)、LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の平均は、各々、391 msec(S.D.=42), 458 msec(S.D.=43), 478 msec(S.D.=42), 442 msec(S.D.=45)であった。QTP は各々、377(32), 315(35), 388(29), 404(17)であり、NL は 317(25), 285(22), 314(24), 342(15)であった。QaT でも LQTS で安静時にたいし負荷 1 分後、3 分後の有意な増大が認められた。

QTcD の結果を図 2 に示す。LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の 8 名の平均は各々、40 msec(S.D.=25), 29 msec(S.D.=9), 90 msec(S.D.=30), 35 msec(S.D.=9)であった。QTP は各々、49(27), 56(12), 60(36), 51(25)であり、NL は 23(11), 26(11), 23(7), 28(11)であった。LQTS で安静時に比べて負荷 3 分後の有意な QTcD の増大を認めた。他の 2 群は安静時に対して負荷後の有意な QTcD の増大は認められず、負荷後 3 分の LQTS の QTcD の値は他の 2 群に対しても有意な増大であった。

同様に QaT dispersion についても調べた。LQTS で安静時、1 分、3 分、6 分後の 8 名の平均は各々、44 msec(S.D.=22), 48 msec(S.D.=26), 63 msec(S.D.=28), 42 msec(S.D.=16)であった。QTP は各々、83(49), 40(10), 68(40), 58(40)であり、NL は 26(10), 24(7), 23(10), 35(15)であった。これでは LQTS で負荷後 3 分に増大は認められるものの、QTP との間で一定の傾向はなく、他の 2 群に比較し負荷後 3 分で有意差はなかった。

以上より LQTS にのみ負荷後 3 分の有意な QTcD

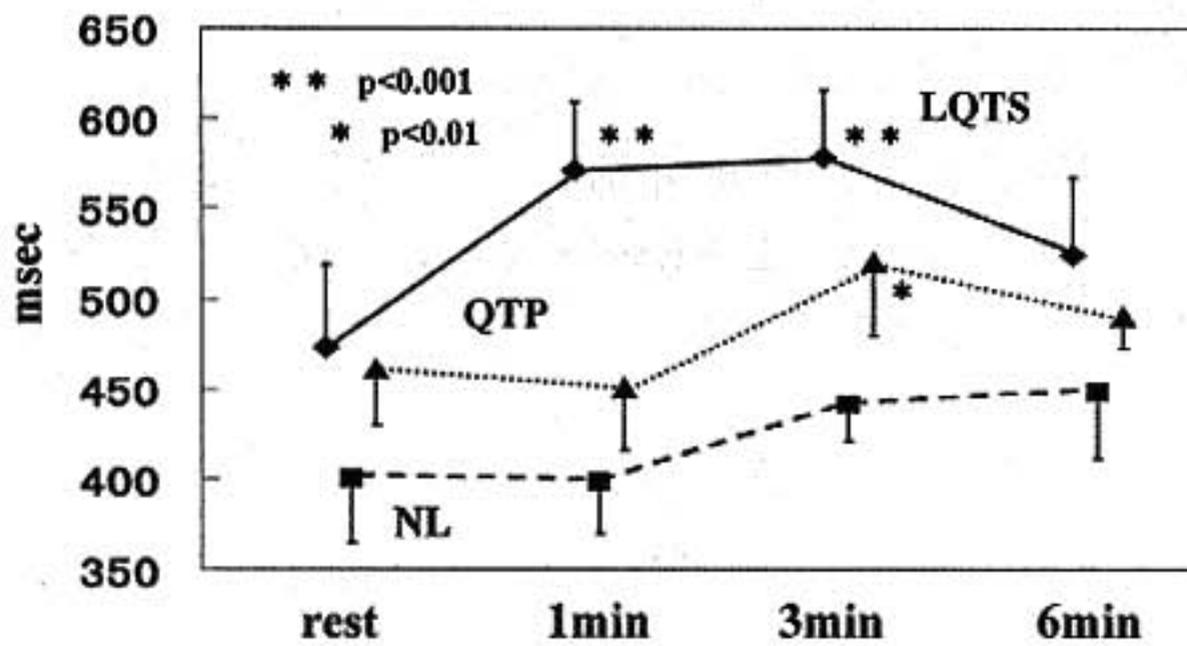


図 1 QTc

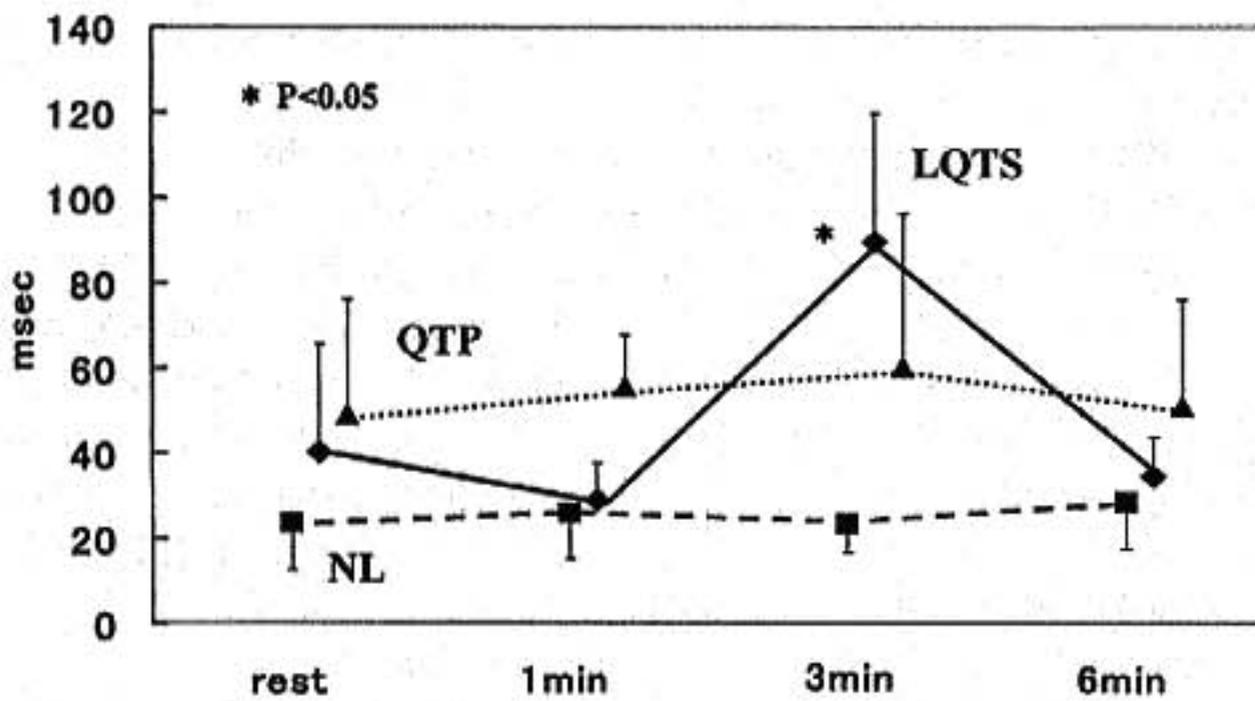


図 2 QTc dispersion

の増大が認められた。

§ 考察

先天性 QT 延長症候群において QTD の増大が報告され、正常群との比較がなされている^{1)~3)}。今回我々はこの中でも運動により失神発作が誘発される LQTS において QTcD を計測し、特に運動との関連を調べた。その結果、運動負荷後の QT 延長にともない再分極過程のばらつきの増大を認めた。この運動後の QTD の一時的な増大が機能的リエントリーによる心室頻拍を起こしやすい素地を作っている可能性があり、TdP 発生への関与が示唆された。学校検診などで多く抽出される QTP においては、運動後の QTD の有意な増大は認められなかった。

§ 結語

運動誘発性先天性 QT 延長症候群において運動負

荷後の QT 延長にともない再分極過程のばらつきの増大を認めた。これは機能的リエントリーによる心室頻拍を起こしやすい素地を作っていると考えられ、TdP 発生への関与が示唆された。

§ 文献

- 1) Priori SG, et al : Dispersion of the QT interval. A Marker of Therapeutic Efficacy in the Idiopathic Long QT Syndrome. *Circulation* 1994 ; 89 : 1681-1689
- 2) Kautzner J and Malik M : QT Interval Dispersion and its Clinical Utility. *PACE* 1997 ; 20 (Pt. II) : 2625-2640
- 3) Surawicz B : Will QT Dispersion Play a Role in Clinical Decisionmaking? *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996 ; 7 : 777-784

呼気ガス分析を併用した起立負荷試験

第1報：正常心構造例を対象にして

砂川博史*

健常者の血行動態に起立負荷試験が与える効果は、既に調べられている。例えば、成人においては、起立に伴う静水圧増大は、静脈系の反応性緊張増加にも拘わらず、約 200 ml の循環血液量の減少が生じる(下肢プレチスモグラフィから)。この様な効果に対して、通常は、心収縮力の増大と動脈系の収縮(末梢血管抵抗の増大)を動員して代償するが、代償応答はアドレナリンの分泌増進の結果であり、しからば、次の様な変化をもたらすと予想される。すなわち、

- a) 心拍数の増加
- b) 換気量増加, 酸素消費量増加, 炭酸ガス排出量増加
- c) RQ 増加

§ 目的

従来から行われている、小児における起立負荷試験は 10 分間の自発的起立を行い、起立前臥位との血圧や脈拍数、心電図パターンの変化を見るものであるが、よく知られているように、訴えが OD(起立性低血圧, Orthostatic Dysregulation) に典型的でありながら血圧が低下しない例や、軽度の変化しか示さない例があり、起立負荷試験の結果を陽性とするか否か、迷うことも少なくない。そこで、我々はもう少しより良い解釈を行うには負荷中に体内で生じている代謝や血行動態の変化を検出する必要性があると考え、その一つの方法として呼気ガス分析の併用を試みた。

§ 対象と方法

対象は 6~17 歳の男女で、心内構造に異常がなく「OD 調査表」上 OD に一致しなかった例である。方法

は呼気収集マスクを装着後、5 分間座位安静、続いて立位 10 分間の負荷を行った。ガス分析装置はミナト医科学 AE 280 を用い、RQ, VE, VO_2/VE , ETO_2 , $FECO_2$, HR, BP を、連続的に計測し、安静座位の終わり 1.5 分、起立負荷終了前 1.5 分の平均値をデータとした。上に述べた予測から、起立負荷に対して VO_2 , VCO_2 , VE がともに安静座位よりも増加する場合を正常の反応と定義すると、43 例が該当した(N群)。増加の判定は Paired t-test を当てはめ、 $p < 0.05$ で有意変化とした。以下にこの N 群の解析結果を示す。

§ 結果

個別例の実測値の変化を図 1 a(VO_2) と同 b(FEO_2) に示す。個別には変化に乏しい例もあるが、全体を纏めてみると、統計学的には有意の変化を示した。 VO_2 , VCO_2 , VE, RQ の増加は定義より、当然の変化である。その他のパラメータについても表 1 に纏めて示した。呼吸数は殆ど変化を示さなかったが、脈拍数は有意な増加であった。血圧は収縮期は変化せず、拡張期圧は僅かだが、確かな上昇を示した。 $OIE(=VO_2/VE)$ と $FECO_2$ は有意に低下、 FEO_2 と ETO_2 は有意に増加した。

§ 考按

VO_2 と VCO_2 の増加は、血圧低下に抗するためにエネルギー消費が増加したことを意味する。同時に換気量が増加しており、その一部は、換気応答の亢進が理由と考えられる。また、 FEO_2 および ETO_2 の増加と $FECO_2$ 減少は、いずれも、肺換気血流比のバランスが、相対的な換気過剰の方向で悪くなったことを示している。呼吸数の増加は、例数が少ないこともあり、有意の増加反応には至らなかったが、例えば不変とすれば、一回換気量の増加があるはずで、この場合、肺血流の

*福岡市立こども病院循環器科
(〒810-0063 福岡市中央区唐人町 2-5-1)

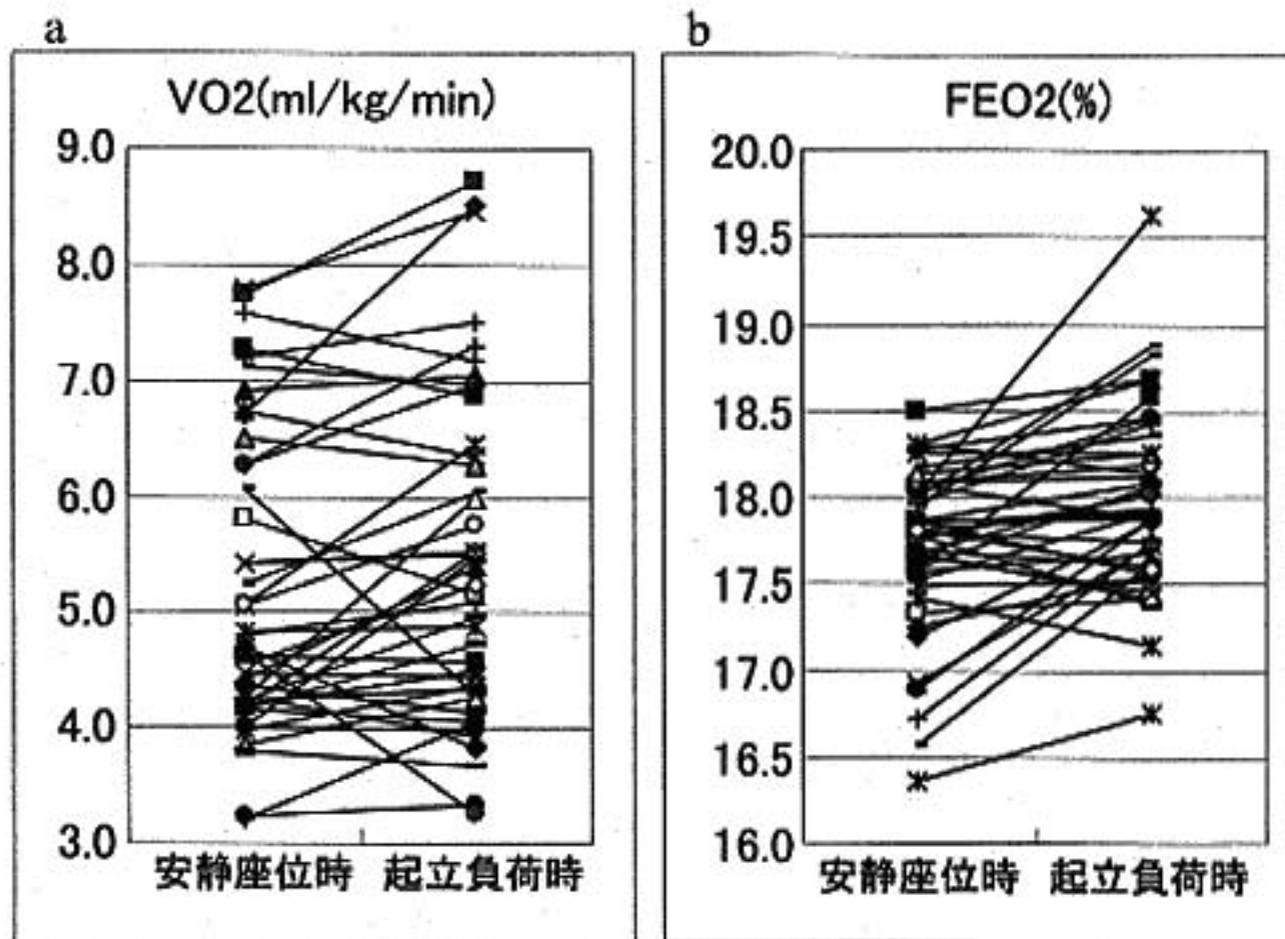


図 1

低下がアンバランスの理由とも言える。一方、呼吸数が増加する反応が当然とすれば、死腔換気量の増加から換気効率が低下した結果と解される。どちらの解釈が妥当かは、冒頭に述べた如く、立位による静脈系の血液プーリングが少なからずあることを考えると、前者の実効循環血流量が減少した可能性の方が高い。

いずれにしろ、起立状態では、座位と比べ、相対的にエネルギー消費が増え、エネルギー源がやや糖質にシフトし、心拍数の増加と拡張期圧の上昇で、各臓器への血流を維持している様子が窺われる。今回の対象を考えると、立位を維持する程度のエネルギー消費量の増加でATを越える筈はなく、RQの変化は、nuro-

phumoral な刺激の所為と解釈できる。以上の如く、起立負荷によって減少した実効循環血流量を、一見適切に代償した結果は、換気量と嫌氣的代謝の相対的増加を伴っていた。この変化を一言で言うならば、カテコラミン効果といえよう。

§ 結論

起立負荷により肺換気血流バランスが変動し、エネルギー代謝のバランスも変動した。これらの変化が、臨床症状とどの様な関係にあるか、今後、確かな低血圧を伴うようなOD症例などを含めた臨床例を重ねて検討してゆく必要がある。

表 1

正常		平均	標準 偏差	例数	差	差の標 準偏差	t	自由度	p	
RQ	負荷前安静	0.869	0.075							
	立位 10 分後	0.911	0.135	43	-0.04201	0.11	-2.441	42	0.018960	*
VO ₂	負荷前安静	5.19	1.30							
	立位 10 分後	5.46	1.43	43	-0.26688	0.75	-2.327	42	0.024878	*
VCO ₂	負荷前安静	4.52	1.23							
	立位 10 分後	4.98	1.52	43	-0.45228	1.03	-2.875	42	0.006321	*
呼吸数	負荷前安静	16.9	6.32							
	立位 10 分後	18.3	8.35	10	-1.38	4.09	-0.874	9	0.404821	ns
VE	負荷前安静	212.3	66.54							
	立位 10 分後	254.3	100.05	43	-42.0233	74.41	-3.703	42	0.000615	*
OIE	負荷前安静	25.3	4.23							
	立位 10 分後	22.7	4.68	43	2.615065	4.09	4.196	42	0.000138	*
FEO ₂	負荷前安静	17.7	0.48							
	立位 10 分後	18.0	0.52	43	-0.27351	0.44	-4.043	42	0.000220	*
ETO ₂	負荷前安静	15.4	0.62							
	立位 10 分後	15.8	0.84	43	-0.44981	0.70	-4.234	42	0.000122	*
FECO ₂	負荷前安静	2.84	0.396							
	立位 10 分後	2.66	0.357	43	0.187628	0.31	3.911	42	0.000329	*
HR	負荷前安静	81.3	12.15							
	立位 10 分後	94.9	15.05	43	-13.593	9.27	-9.618	42	0.000000	*
収縮期血圧	負荷前安静	115.7	13.08							
	立位 10 分後	115.5	9.94	43	0.255814	7.62	0.220	42	0.826809	ns
拡張期血圧	負荷前安静	68.0	10.93							
	立位 10 分後	73.1	10.28	43	-5.06977	11.37	-2.924	42	0.005554	*

肥満男児における運動耐容能

笠原悦夫* 山根知英子* 大橋雄二* 山口俊樹** 川久保 清**

近年、小児肥満は成人期に跨って虚血性心疾患をはじめ種々の成人疾患の有病率や死亡率と関連していることが判ってきた¹⁾。また小児期の肥満の成因には、過剰な栄養摂取と共に身体活動の低下も指摘され、その治療にはライフスタイルに根ざした適切な運動指導が求められている²⁾。一方、この日常活動を支える原動力の大きな体力要素となるのが運動耐容能であるが、小児の体力は性別、体格変化に加え、発育段階の個人差にも影響される³⁾。さらに疾病児では、その障害が運動耐容能に影響し、疾病児を運動指導する際の基礎的な考え方の困難さにつながっているものと考えられる。本研究の目的は、肥満男児において運動耐容能と肥満の程度や年齢との関連、個々の経年的な診療介入の体力的影響を検討することを目的とした。

§ 対象と方法

対象は外来診療で関わった、8から15歳までの肥満男児と一般男児総計80人で、特定の疾患や薬物等の運動耐容能に影響する要因を持つものは除外した。対象の属性を表1に4つの年齢階層別に示す。

初診時に、体格の計測を行って年齢・性別・身長標準体重より肥満度(%)を割り出した(表1)。

運動負荷は、自転車エルゴメータ(モナーク社製)を用いてランブ負荷中(12 watt/分)の呼気ガスをbreath-by-breath法(ミナト医科学社製 AE 280 S)により測定し、V-slope法により嫌気性閾値(以下AT)と症候限界での最高酸素摂取量(以下PeakVO₂)を計測した。

さらに、9人の中等度以上の肥満男児(平均肥満度40%以上)では、年1、2回の入院管理による指導と、2~3カ月おきに外来で体格の評価と併せ、食事と日常活動向上の介入指導を行った。これら同一対象について運動耐容能(PeakVO₂, AT)を体格の変化と合わせて経年的に測定した。

統計分析は、2つの項目の関連の比較を単純相関係数を用いて比較し、多群間の差、および異なる2群間はそれぞれANOVA, Student's t testにより検定し、p<0.05で有意差ありとした。

§ 結果

1) 肥満度とPeakVO₂, AT(ml/kg/min)との関連
 $y = -0.2897x + 45.788$ (y=PeakVO₂, x=肥満度%)

n=80, r=0.6008, p<0.001

$y = -0.2440x + 31.073$ (y=AT, x=肥満度%)

n=80, r=0.6845, p<0.001

肥満の重症度とPeakVO₂およびATで示される運動耐容能との間には負の相関があり、肥満が身体運動能の低下につながることが示された。

2) 年齢階層による横断的比較(表2)

対象の4つの年齢階層で検討すると、体重で除さない値(ml/min)では、年齢と共にPeakVO₂とATは増大するが、体重で除した値(ml/kg/min)で、ATは8-9歳と14-15歳の群との間で有意な差を、PeakVO₂

表1 対象の年齢階層別の属性

年齢群	n	身長(cm)	体重(kg)	肥満度(%)
G 1(8-9歳)	13	135±4	40.3±8.1	33.0±18.3
G 2(10-11歳)	15	145±9	48.3±12.3	30.2±19.0
G 3(12-13歳)	37	155±9	54.0±12.8	22.8±25.7
G 4(14-15歳)	15	168±8	70.5±17.7	25.0±28.7

*JR 東京総合病院小児科
 (〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-1-3)

**東京大学医学部保健管理学教室
 (〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

表 2 年齢階層別の心肺機能

	Peak VO ₂		AT	
	(ml/min)	(ml/kg/min)	(ml/min)	(ml/kg/min)
G 1	1450±169	37.7±10.9	817±95	21.5±5.1**
G 2	1759±371	38.1±11.2	1053±268	22.8±7.5
G 3	1874±438	36.1±10.6*	1273±319	25.1±9.2
G 4	2964±899	43.2±11.2*	1891±550	29.4±11**

*: G 3 vs G 4, **: G 1 vs G 4 でともに $p < 0.05$ で有意差あり

では 12-13 歳と 14-15 歳の間で差がみられ、全体に思春期後半に向けて運動耐容能の増大が認められた。

3) 年齢階層別の運動時心拍数の比較(表 3)

年齢階層別の AT および Peak 時の心拍数では、ほぼ同等の心拍応答を示していたが、肥満児を中心とする本対象児では最大心拍数は年齢予想よりも低く抑えられていた。

4) 中等度以上の肥満児の年当たりの肥満度改善と運動耐容能(PeakVO₂, AT)の関連

年当たりの肥満度改善(%)と PeakVO₂(ml/kg/min)の間には良好な負の相関が認められ($p < 0.05$)、肥満が悪化すると運動耐容能は下がり、肥満の改善により身体運動能は増していた。しかし、有酸素運動能のよい指標とされる AT では、年当たりの肥満度改善との間に関連が認められなかった。

§ 考按

近年の学校保健調査によれば、肥満児総数の増加と低年齢層での頻度の増加が指摘されている。小児期に放置された肥満は 7 割以上がそのまま成人肥満に移行し、将来の生活習慣病予備群となっている¹⁾。さらに、Must ら²⁾の 50 年以上に及ぶ縦断研究の中で、思春期での肥満の既往は成人期の成人病疾病の増加のみならず、種々の疾病死亡率にも影響を及ぼしていると報告している。これらのことから、身体運動の指導を含めた基本的なライフスタイルに根ざした肥満治療を小児期から行うことが重要である。

本研究において、小児期の肥満は運動耐容能の低下と密接に関連し、身体活動低下の要因となっていることが示された。しかし肥満児でも、健常男児と同様に

表 3 年齢階層別の運動時心拍数

	ATHR (bpm)	% HRmax at AT (%)	HRmax (bpm)
G 1	138±11	77.3±5.2	179±14
G 2	132±14	73.5±7.3*	177±17
G 3	142±18	81.1±7.9*	172±16
G 4	141±16	78.4±7.1	179±10

*: G 2 vs G 3 $p < 0.05$ で有意差あり

思春期の二次成長期において、体格の伸びを補足する運動耐容能の向上がみられ、男性ホルモン分泌に起因する速筋群の発達により PeakVO₂ の伸びが期待できる。この思春期前後の生理的変化の時期に合わせた運動指導が有効であると考えられた。

また、肥満児の経年的な診療介入の効果では、肥満度の改善は PeakVO₂ で示される運動耐容能と関連が認められたが、AT などの肥満の脂質代謝改善に直接結びつくと考えられる有酸素的運動能の増大は得られなかった。小児科診療でしばしば見受けられる肥満のリバウンドやウエイトサイクリングを防ぐためにも、食事指導や生活指導に偏らない、より積極的で有効な運動指導介入が必要であることが示唆された。

§ 文献

- 1) Must A, et al: Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents: A follow-up of the Harvard Growth Study of 1992 to 1935. *N Eng J Med* 1992; 327: 1350-1355
- 2) DiPietro L, et al: A 40-year history of overweight children in Stockholm: Life-time overweight, morbidity and mortality. *Int J Obes* 1994; 18: 585-590
- 3) Epstein LH, et al: Exercise in treating obesity in children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 428-435
- 4) Reybrouck TM, et al: Ventilatory anaerobic threshold in healthy children: Age and sex differences. *Eur J Appl Physiol* 1985; 54: 278-284
- 5) 厚生省心身障害研究。小児期からの成人病予防に関する研究。(平成 4, 5 年報告)平成 5, 6 年

健常例における定常運動負荷時の 運動筋酸素化率動態の意義 近赤外線分光法(NIRS)による検討

渡辺重行¹⁾ 仁科秀崇¹⁾ 石山実樹¹⁾ 山口 巖¹⁾ 鯨坂隆一²⁾
 稲葉 武³⁾ 江田一彦⁴⁾ 武安法之⁵⁾ 坂本和彦⁶⁾
 外山昌弘⁷⁾ 杉下靖郎⁷⁾ 斎藤 巧⁸⁾ 山内孝義⁹⁾

光拡散方程式に基づく空間分解法による近赤外線分光法(NIRS)¹⁾を用いて組織の酸素化率を知ることができる。酸素化率とは測定組織内のヘモグロビン、ミオグロビンの酸素飽和度のことであり、動脈血酸素飽和度が一定であるとき SdO_2 の低下は組織の酸素摂取、すなわち動静脈酸素較差に比例する指標を与えるものと考えられる。図1は嫌気性代謝閾値(AT)以下の6分間の定常負荷時に得られた、運動筋の SdO_2 変化である。 SdO_2 の実測値と、それを指数関数に最小自乗法により回帰した曲線とを同時に示してある。この例では運動開始から約10秒の time delay の後、 SdO_2 は急激かつ指数関数的に減少したのちほぼ定常状態に至っている。この時、運動開始時の SdO_2 減少の時定数 $\tau-SdO_2$ は運動筋の酸素摂取増加反応の指標になると考えられ、また、定常状態後の SdO_2 の減少度 ΔSdO_2 は、その運動強度における運動筋の酸素摂取の指標になると考えられる。

本研究の目的は、運動筋における運動時の SdO_2 の低下を運動筋の酸素摂取の指標として用い、定常運動負荷時の、 SdO_2 変化の時定数 $\tau-SdO_2$ と $\dot{V}O_2$ 変化の phase II の時定数 $\tau-\dot{V}O_2$ との関連および、 SdO_2 の低下度と運動耐容能との関連を明らかにすることにある。

§ 対象と方法

対象は、安静時心機能の正常な9例(男性8例、女性1例、年齢 58 ± 8 歳)であった。座位エルゴメータによる心肺運動負荷テストを施行、1分間10 W 増の漸増負荷試験により換気閾値(VT)を決定したのち、VT時の $\dot{V}O_2$ の80%の運動強度による6分間の定常負荷を行った。この際、呼気ガスを1呼吸毎に測定し、酸素摂取量 $\dot{V}O_2$ の増加反応 phase II の時定数 $\tau-\dot{V}O_2$ を決定、同時に島津製作所製 OM-100 AS により、NIRS を右大腿外側広筋上で3秒毎に測定した。

§ 結果

SdO_2 は多くの例で運動開始後、静脈還流の増加により一旦上昇した後、数秒から十数秒の time delay の後、指数関数的に減少した。これらの例では、最小自乗法による回帰によりその減少の時定数 $\tau-SdO_2$ および SdO_2 の減少度 ΔSdO_2 を求めることが可能であった。ただし1例では SdO_2 は運動開始後一旦減少した後漸増するパターンを示し、指数関数に近似するには不適切であり τ の解析からは除外し、 ΔSdO_2 は、定常負荷最後の2分間の SdO_2 の平均値より求めた。

図2に $\dot{V}O_2$ の τ と SdO_2 の τ の測定結果を示す。 $\tau-SdO_2$ は平均 13 ± 9 秒であり、 $\tau-\dot{V}O_2$ の平均 30 ± 4 秒より有意に小であり、症例毎にみても全例で $\tau-SdO_2$ は $\tau-\dot{V}O_2$ より小であった。すなわち、健常例においては、運動開始時の運動筋の酸素摂取は $\dot{V}O_2$ に先行して定常に至ると考えられた。 SdO_2 が一旦減少した後漸増した1例においても、 SdO_2 の最低点に至るまでの時間は $\dot{V}O_2$ の τ より小であった。

酸素摂取量は血流量と組織の動静脈酸素較差との積で表されることより、 $\dot{V}O_2$ の増加反応の時定数 τ は、血流量の増加反応すなわち酸素供給側の因子と、組織の動静脈酸素較差の増加反応、すなわち筋においての

¹⁾筑波大学臨床医学系内科
(〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)

²⁾ 同 体育科学系

³⁾筑波大学附属病院機能検査部

⁴⁾水戸協同病院

⁵⁾筑波メディカルセンター病院内科

⁶⁾水戸中央病院内科

⁷⁾筑波記念病院

⁸⁾総合守谷第一病院

⁹⁾日立製作所水戸総合病院内科

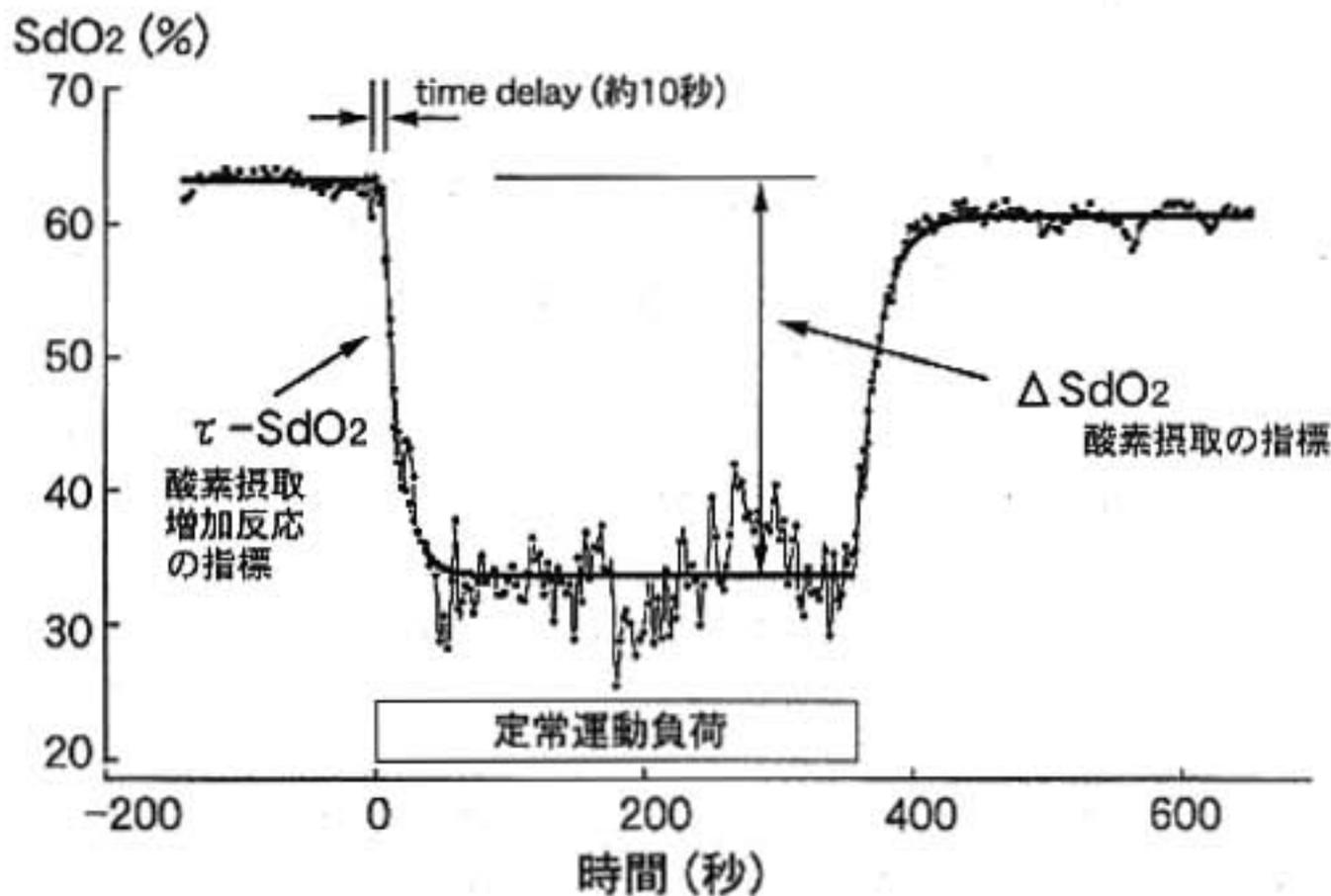


図1 嫌気性代謝閾値以下の6分間の定常負荷時に得られた運動筋のSdO₂変化の1例(52歳男性)

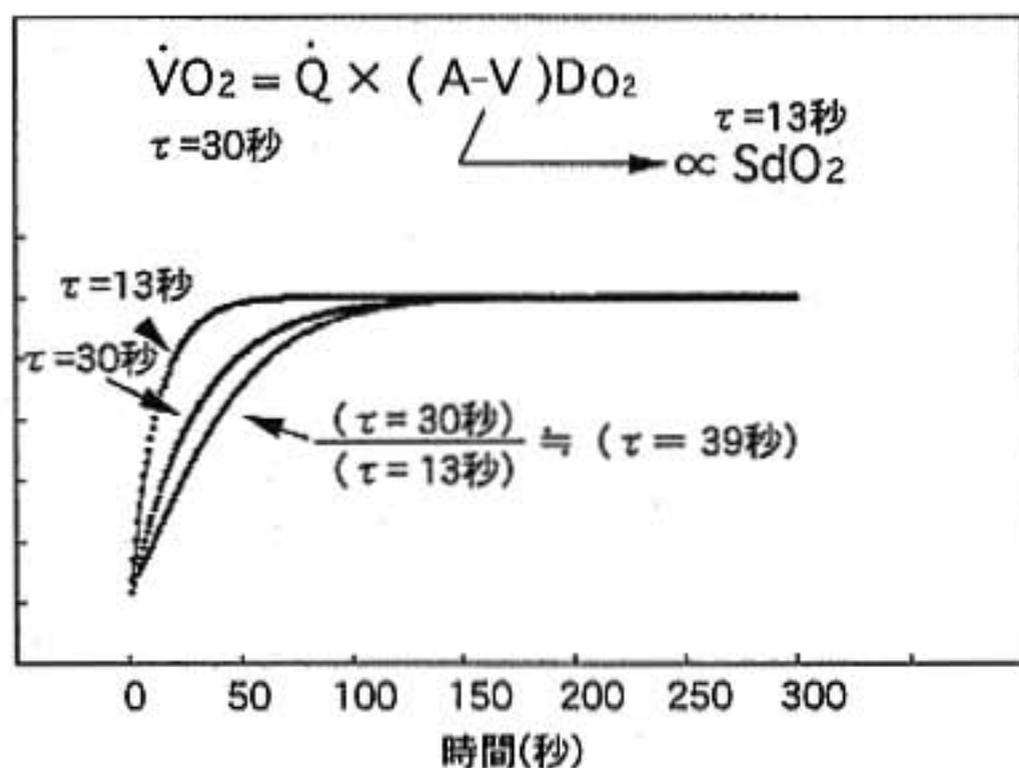
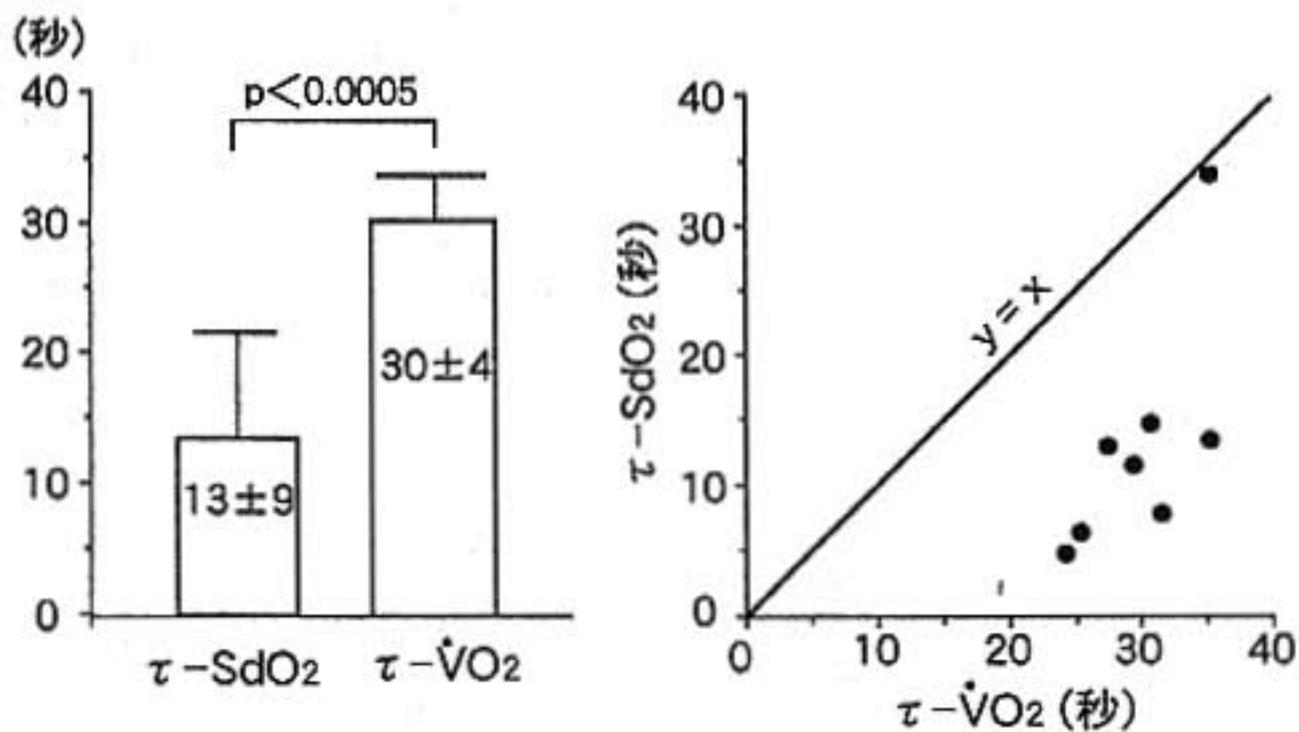


図2 $\dot{V}O_2$ の τ とSdO₂の τ の測定結果および τ 決定のシミュレーション

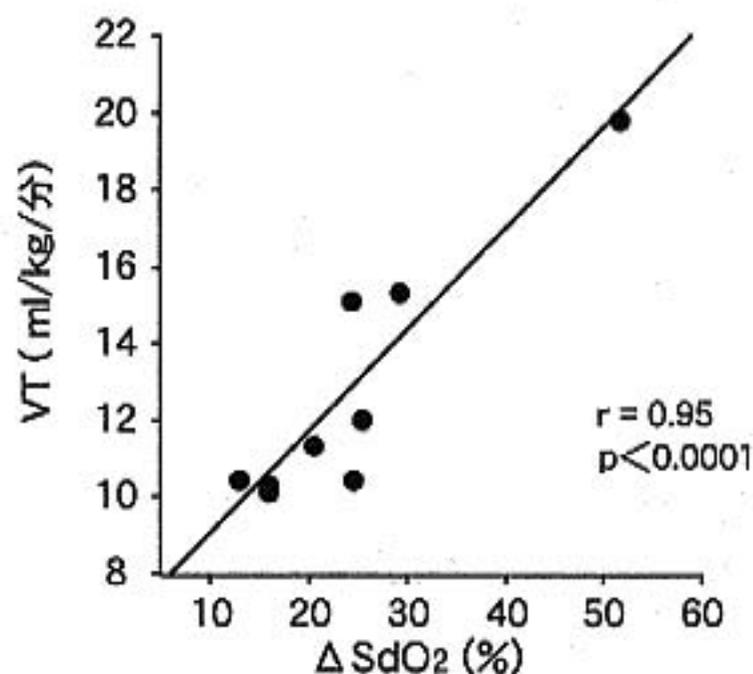


図3 ΔSdO_2 と換気閾値 VT との関連

酸素摂取の両者に規定されていると考えられる。図2は SdO_2 の τ 13 秒に対し、 $\dot{V}O_2$ の τ が 30 秒となるためには、血流量 Q の τ が何秒であると考えられるかをシミュレーションしたもので、血流量 Q の τ は 39 秒と想定された。

図3に ΔSdO_2 と換気閾値 VT との関連を示す。両者は $r=0.95$ と良好な正相関を示した。 ΔSdO_2 は VT の 80% という相対的に同一の負荷量における、骨格筋の酸素摂取の程度を反映すると考えられるが、これが健常例においては VT を強く規定する因子であると考えられた。

§ 考按

NIRS には、種々の方式があるが³²⁾、光拡散方程式に基づく空間分解法による NIRS の SdO_2 評価により、安静時心機能の正常な例では、 $\dot{V}O_2$ の τ が運動筋の酸素摂取能より酸素供給側の因子に主に依存していることが示唆された。 $\dot{V}O_2$ の τ は心機能に関連し、また β 遮断薬の投与により延長する³⁾ ことなどから酸素輸送系の機能に依存すると考えられており、これに一致する結果であった。また、同法により相対的に同一負荷量における骨格筋酸素摂取を反映すると考えられる ΔSdO_2 が VT を強く規定する因子であることも示唆された。以上より、同法を用いた NIRS による SdO_2 動態評価は、運動筋の酸素摂取や運動耐容能に関する有用な情報を提供する可能性が考えられた。

§ 文献

- 1) 岩本慎一, 老川幸夫, 小田一郎, ほか: 拡散方程式の定常解を用いた呼吸スペクトル解析. 医用電子と生体工学 1996; 34 (特別号): 194
- 2) Ferrari M, et al: Oxidative metabolism in muscle. *Phil Trans R Soc Lond* 1997; B352: 677-683
- 3) Hughson RL and Smyth GA: Slower adaptation of $\dot{V}O_2$ to steady state of submaximal exercise with β -blockade. *Eur J Appl Physiol* 1983; 52: 107-110

糖尿病症例における心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害と血中 ANP, BNP 濃度

大蔵勝弥* 諸井雅男* 酒井英行* 山口 徹* 小森広美** 大井一輝**

糖尿病では微小レベルの心障害(心筋細胞や微小循環)が存在するとされており,これら何らかの形で心機能に影響すると考えられる。一方血中ナトリウム利尿ペプチド濃度は心機能障害の指標であり,特に脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)は左室拡張期圧を鋭敏に反映し,軽症の心疾患でも軽度高値を示すが,糖尿病による微小レベルの心障害の場合でも,同様になる可能性があると考えられる。

本研究では糖尿病症例で,心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害を反映する可能性のある,負荷タリウム心筋シンチの左室全体の洗い出し率と,血中心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)およびBNP濃度を比較検討した。

§ 対象と方法

対象は明らかな器質的心疾患を有しない糖尿病症例17例である(表1)。以下の条件を満たす例のみとした——狭心症,心不全症状を認めない,安静および負荷心電図,胸部X線写真,心臓超音波で器質的異常所見を認めない,アデノシン三リン酸二ナトリウム(ATP)

負荷心筋シンチで心電図変化,およびSPECT像で初期,後期像共に局所の欠損を認めない。

評価した項目は,血中ANPおよびBNP濃度と,ATP負荷タリウム心筋SPECTにおける左室全体の洗い出し率(ATPW_oR)である。両者の相関を検討した。

ATP負荷タリウム心筋シンチは,ATP 0.16 mg/kg/mlを6分間静注,5分でタリウム 111 MBqを静注,終了直後と4時間後のSPECT短軸断層より Bulls eye mapを作成し,各ピクセルでのwashout rateの左室全体の平均値をATPW_oRとした。

§ 結果

17例のATPW_oRは $36 \pm 8\%$,血中ANP濃度は 16 ± 7 pg/ml(正常,43 pg/ml以下),血中BNP濃度は 19 ± 13 pg/ml(正常18 pg/ml以下)であった。ATPW_oRと血中BNP濃度の間には負の相関を認めた($r = -0.51$, $p = 0.04$)(図1)。ATPW_oRと血中ANP濃度の間には相関を認めなかった。

表1 患者背景(n=17)

性別:男11例,女7例
年齢:53±7歳
平均罹病期間:10±5年
HbA1c:7.8±0.8%
治療:食事療法1例,経口糖尿病薬14例 インスリン2例

*東邦大学大橋病院第3内科

** 同 糖尿病科

(〒153-8515 東京都目黒区大橋 2-17-6)

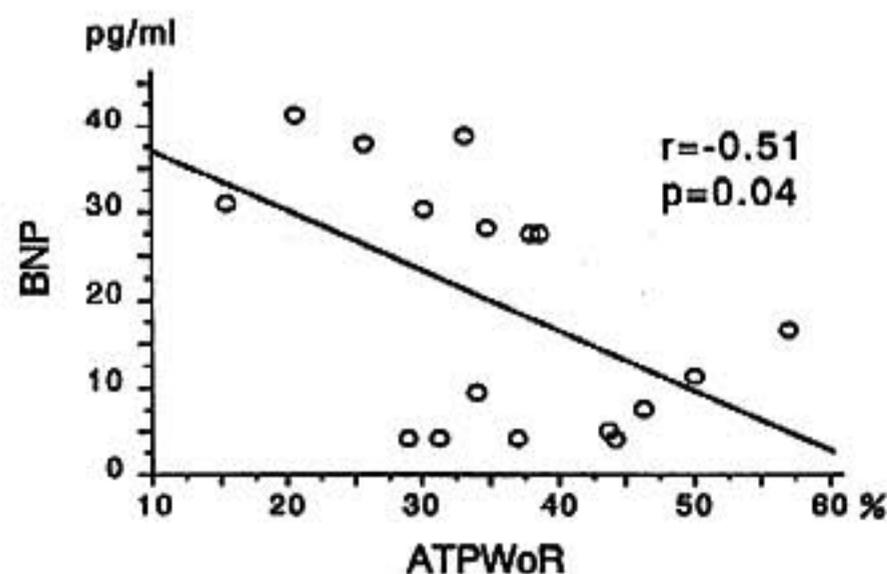


図1 ATPWoRと血中BNP濃度

Amlodipine, Carvedilol および Nifedipine の 急性投与における心臓交感神経機能への影響

近藤 幸* 野村昌弘* 由岐中道子* 三谷智美* 大木 崇* 伊東 進*
中屋 豊** 井上 実*** 黒澤裕之*** 田沢周作*** 石田 聡***

Dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬は、反射性の交感神経活性の亢進がみられるが、Amlodipine は、その影響がほとんどないと報告されている¹⁾²⁾。今回我々は、高血圧自然発生ラット (SHR) に Nifedipine および Amlodipine の急性経口投与による心臓交感神経機能におよぼす影響について¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにて検討し、交感神経遮断薬である Carvedilol と比較した。

§ 対象および方法

SHR 系ラット (12 週齢) を対照群 (C 群)、Amlodipine 投与群 (A 群, 3 mg/kg)、Carvedilol 投与群 (CAR 群, 20 mg/kg) および Nifedipine 投与群 (N-low 群: 低用量 3 mg/kg, N-high 群: 高用量 30 mg/kg) の各 6 匹の 4 群に分けて、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィを行った。各種降圧薬は胃ゾンデで経口投与した。ペントバルビタール麻酔下にて、ラットの大腿静脈より¹²³I-MIBG を 600 μ Ci を静注し、ガンマカメラ (PRISM 2000, Shimazu/Picker 社製) を用いて、30 分後 (早期像) および 4 時間後 (後期像) の planar 像を撮像した。心臓 (H) および縦隔 (M) に関心領域を設定し、平均カウントより心臓縦隔比 (H/M 比) を算出した。また、早期像および後期像より洗い出し率 (% WR) を求め、各群で比較した。さらに、¹²³I-MIBG 投与後、4 時間 20 分後に心臓を摘出し、well 型 γ -カウンターにて心筋 MIBG 集積 (% dose/g) を計測した。

§ 結果

1. 各群における脈拍数および血圧

各群における脈拍数および血圧下降度を表 1 a に示した。C 群と比較し、N-low 群の脈拍数は有意に増加し ($p < 0.05$)、N-high 群ではさらに増加していた ($p < 0.01$)。一方、CAR 群の脈拍数は有意に低下した ($p < 0.05$)。しかし、A 群の脈拍数は C 群と比較し有意な変化を認めなかった。

各群における平均血圧の下降度は平均約 22~26 mmHg で、各群間で有意差を認めなかった。

2. 各群における H/M 比

早期像および後期像における H/M 比を表 1 b に示した。N-low 群および N-high 群の H/M 比は C 群に比して早期像および後期像ともに有意に低下していた ($p < 0.05$)。しかし、A 群および CAR 群の H/M 比は C 群に比して有意差を認めなかった。

3. 各群における洗い出し率 (% WR)

各群における % WR を表 1 c に比較した。C 群に比して N-low 群および N-high 群の % WR は有意に亢進していた ($p < 0.05$)。A 群および CAR 群は C 群と比較し有意差は認めなかった。

4. 各群における心筋 MIBG 集積

各群における心筋 MIBG 集積値を表 1 d に示した。C 群に比して A 群および N-low 群では有意に低下し ($p < 0.05$)、N-high 群ではさらに低下していた ($p < 0.01$)。CAR 群は C 群と比較し有意差は認めなかった。

§ 考察

MIBG はノルエピネフリンのアナログであり、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経をイメージングできる³⁾。MIBG の取り込みの低下は心臓交感神経の機能障害を示し、洗い出し率の亢進は心臓交感神経活性の亢進を示す⁴⁾。本研究では、Dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬である Nifedipine と Amlodipine

*徳島大学医学部第 2 内科

** 同 特殊栄養

(〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50)

***第一ラジオアイソトープ研究所

表 1

		C群	N-low群	N-high群	A群	CAR群	
a	脈拍数(bpm)		388±34*	392±29**	365±26	310±14**	
	平均血圧下降(mmHg)	343±20	-23.8±5.3	-25.7±5.9	-22.0±3.1	-24.5±3.6	
b	H/M比	早期像	2.94±0.10	2.80±0.11*	2.62±0.25*	2.89±0.08	3.01±0.06
		後期像	2.30±0.15	1.92±0.33*	1.86±0.40*	2.26±0.20	2.32±0.15
c	% WR (%)	21.1±5.0	28.6±6.5*	31.4±7.1*	24.7±6.3	21.2±6.2	
d	心筋 MIBG 集積 (% Dose/g)	1.81±0.12	1.48±0.27*	1.27±0.30***	1.56±0.23*	1.70±0.21	

mean±SD, p* < 0.05, p** < 0.01 and p*** < 0.005 vs C群

および交感神経遮断薬である Carvedilol における心臓交感神経活動について、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにて検討した。

Nifedipine 投与後の血漿ノルエピネフリン濃度は急激に上昇し約 1 時間でピークに達する⁹⁾が、Amlodipine 投与後の血漿ノルエピネフリン濃度は低下すると報告されている¹⁰⁾。一方、Carvedilol 投与後では動脈血内ノルエピネフリン濃度は変化しないが、冠状静脈洞内ノルエピネフリン濃度は低下すると報告されている⁹⁾。

今回の検討では、Nifedipine 投与後は、洗い出し率が有意に亢進し、心筋 MIBG 集積値が有意に低下していた。これらの洗い出し率の亢進や心筋 MIBG 集積値の低下は、Nifedipine 投与後の血漿ノルエピネフリン濃度の上昇に基づくものであると考えられる。

Amlodipine 投与後では脈拍数の増加はなく、洗い出し率は亢進せず、H/M 比の低下は認めなかった。心筋 MIBG 集積値の低下は軽度にとどまり、Amlodipine 投与後に血漿ノルエピネフリン濃度は低下するという Leenen の報告¹⁰⁾を支持すると考えられた。

Carvedilol によるノルエピネフリン濃度の増加がみられないと報告⁹⁾されており、本研究でも carvedilol 投与後は H/M 比の低下はなく、洗い出し率は亢進せず、心筋 MIBG 集積値は低下しなかったことから、従来の報告とほぼ一致した所見であった。

§ 結語

本研究より、急性経口投与によっても Nifedipine は心臓交感神経機能亢進を引き起こすが、Amlodipine および Carvedilol は心臓交感神経機能を亢進しない薬剤であると考えられた。

§ 文献

- 1) Leenen FH: 1,4-Dihydropyridines versus beta-blocker for hypertension: Are either safe for the heart? *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10: 397-402
- 2) Leenen FH: Clinical relevance of 24 h blood pressure control by 1,4-dihydropyridines. *Am J Hypertens* 1996; 9: 97-104
- 3) Minardo JD, Tuli MM, Mock BH, et al: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. *Circulation* 1988; 78: 1008-1019
- 4) Glowniak JV, Turner FE, Gray LL, et al: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging of the heart in idiopathic congestive cardiomyopathy and cardiac transplants. *J Nucl Med* 1989; 30: 1182-1191
- 5) 細野昌宏, 道善公美, 比留間徹, ほか: Cilnidipine (FRC-8653) を投与した無麻酔高血圧自然発症ラット (SHR) における反射性頻脈に関する検討. *薬理と治療* 1995; 23: 3029-3040
- 6) Gilbert ED, Abraham WT, Olsen S, et al: Comparative hemodynamic left ventricular functional and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94: 2817-2825

運動負荷心電図同期 ^{99m}Tc -Tetrofosmin 心筋・HSAD 心プール Sequential Dual SPECT による心内膜下虚血検出の試み

皿井正義* 近藤 武* 立木秀一** 松葉 玲* 篠崎仁史*
元山貞子* 石川恵美子* 徳田 衛* 古田敏也*
江尻和隆** 南 一幸** 菱田 仁* 渡邊佳彦*

§ 目的

心内膜下虚血を描出するため、運動負荷心電図同期 ^{99m}Tc -Tetrofosmin (Tf) 心筋・HSAD 心プール Sequential Dual SPECT を施行した。

§ 対象

全3例で、労作性狭心症2例、陳旧性心筋梗塞1例であった。

§ 方法

自転車エルゴメータ運動負荷を行い、亜最大運動負荷時に Tf 740 MBq を静注し、さらに1分間運動を続けて終了した。50分後に心電図同期 Tf 心筋 SPECT (SPECT 1) を撮像した。その直後に、体動を許さず HSAD 740 MBq 静注し、心電図同期 Tf 心筋 SPECT+心プール SPECT (SPECT 2) を撮像した。SPECT 2 から SPECT 1 を減算し、心電図同期心プール SPECT を得た。得られた各々の画像をパーソナルコンピュータ上で加工し、Tf 心筋 SPECT と心プール SPECT を重ね合わせて、心内膜下虚血の検出を試みた。狭心症の症例1では、別の日に安静時にも同検査を施行し、運動負荷時と比較した。

§ 結果

症例1 (図1)

71歳、男、狭心症。冠動脈造影所見は RCA #2 50%、#4 PD 75%、LAD #6 50%、#9 90%、LCX #11 75%であった。運動負荷時には、CM5誘導で有意な虚血性 ST 低下を認めた。運動負荷時 SPECT では、側壁か

ら下後壁にかけて心内膜下に取り込み低下所見を認めたが、安静時の SPECT ではその所見を認めなかった。これらの所見は冠動脈病変に一致しており、心内膜下虚血を画像化できたと考えられた。

症例2 (図2)

61歳、男、狭心症。冠動脈造影所見は RCA #1 90%であった。運動負荷時には、CM5誘導で有意な虚血性 ST 低下を認めた。運動負荷時 SPECT では下壁に貫壁性の取り込み低下を認め、それより広い範囲で心内膜下に取り込み低下所見を認めた。この所見は冠動脈病変に一致しており、心内膜下虚血を示していると考えられた。

症例3 (図3)

59歳、男、陳旧性心筋梗塞。冠動脈造影所見は RCA #4 PD 90%、LAD #6 25%であった。運動負荷時に有意な ST 低下所見を認めた。運動負荷時 SPECT は心基部下壁の心内膜下に取り込み低下を認め、この所見は冠動脈病変と一致し、心内膜下虚血を示すものと考えられた。

§ 考按

心内膜下虚血の画像化に関する論文はあまり多くない。杉原ら¹⁾は肥大型心筋症に対して運動負荷タリウム心筋シンチを施行し、一過性の左室内腔の拡大を確認し、それが心内膜下虚血によって引き起こされると推定した。しかし、この方法では心内膜面が描出できないため心内膜下虚血を画像化することはできない。MRI では Gd-DTPA で造影することにより、心筋梗塞の壁深達度を評価することが可能であるとの報告²⁾があるが、一過性の虚血は Gd-DTPA 造影 MRI では画像化できない。そこで我々は、心筋 SPECT と心プール SPECT を重ね合わせ、画像処理ソフト上で両 SPECT の心内膜面が接するまで cut off 値やガンマ

*藤田保健衛生大学医学部循環器内科

** 同 衛生学部診療放射線技術学科
(〒470-1192 豊明市杏掛町田楽ヶ窪 1-98)

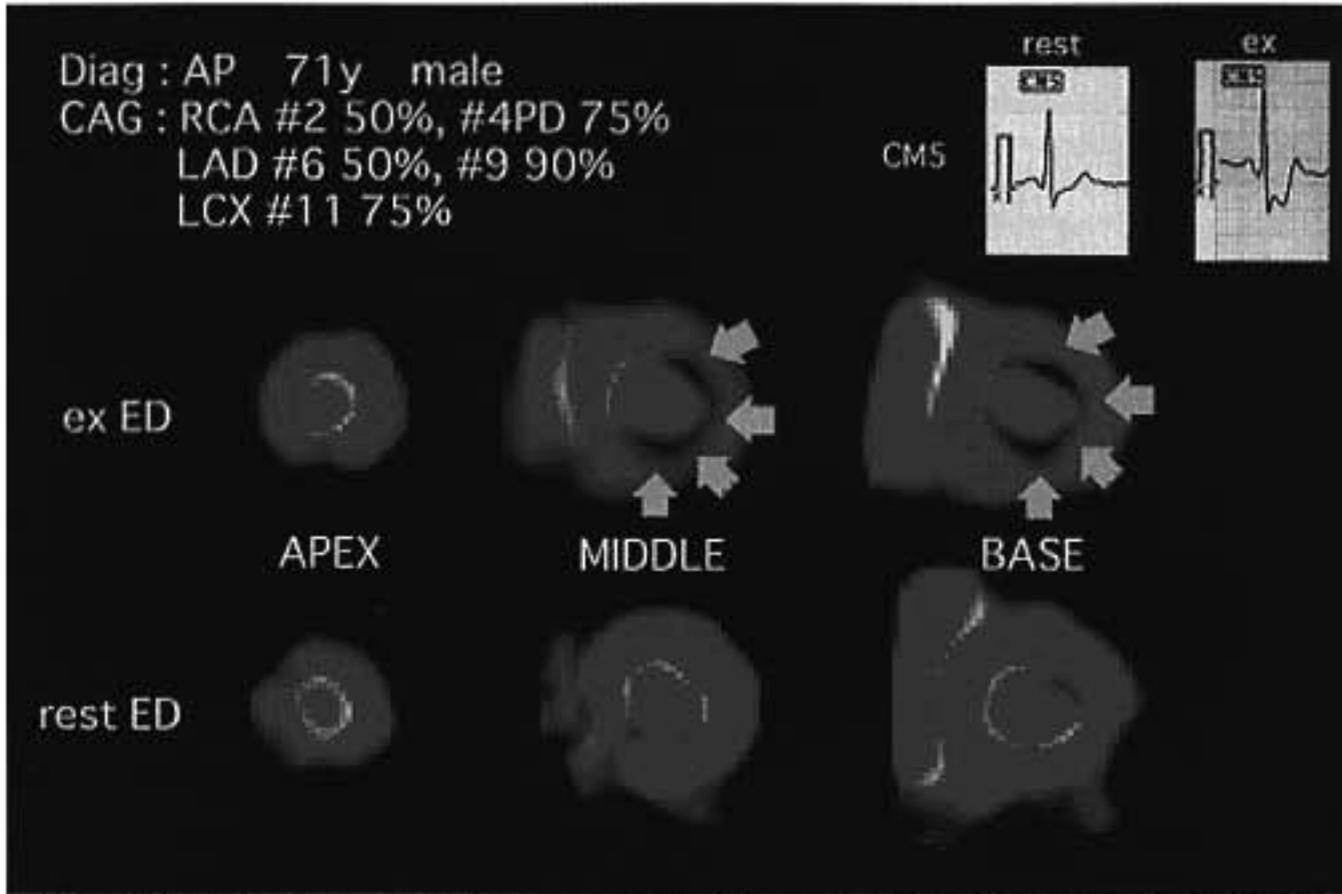


図 1 症例 1
 運動負荷時は、側壁から下後壁にかけての心内膜下に取り込み低下所見を認めた
 が、安静時ではその所見を認めなかった。矢印は心内膜下虚血を示す。

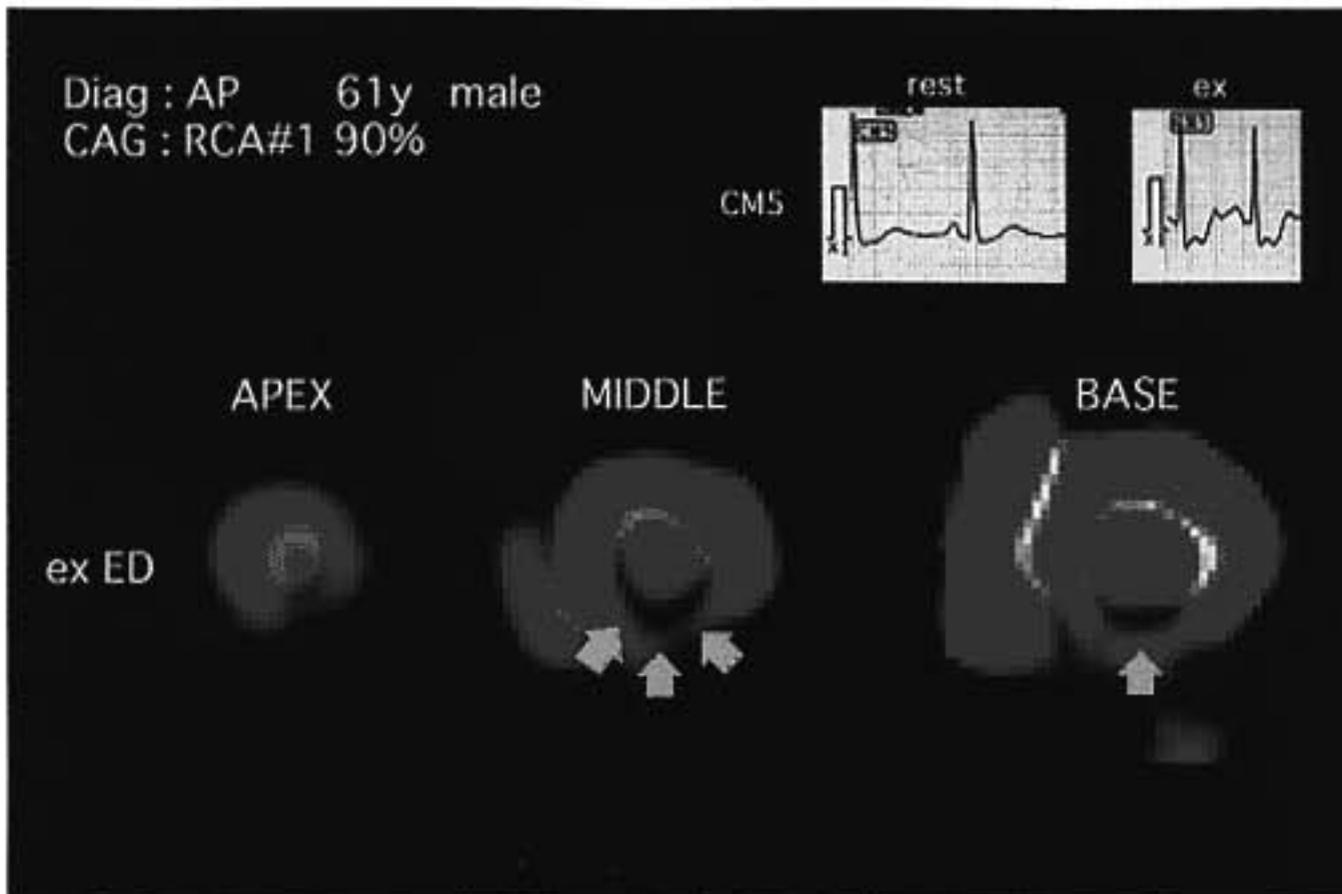


図 2 症例 2
 下壁に貫壁性の取り込み低下を認め、それより広い範囲で心内膜下に取り込み低
 下所見を認めた。矢印は心内膜下虚血部位を示す。

を変化させ、心内膜下虚血を画像化することを試みた。
 狭心症、心筋梗塞の局所的な心内膜下虚血は心内膜下
 の三日月型の欠損領域として検出することができた。

Sequential Dual SPECT を行った。

2. 全例で心内膜下虚血が検出され、これらの部位は
 冠動脈造影所見とよく一致していた。

§ 結語

1. 心内膜下虚血を検出するために運動負荷心電図
 同期^{99m}Tc - Tetrafosmin 心筋・HSAD 心プール

§ 文献

1) 杉原洋樹, 志賀浩治, 馬本郁男, ほか: 肥大型心
 筋症の運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおけ

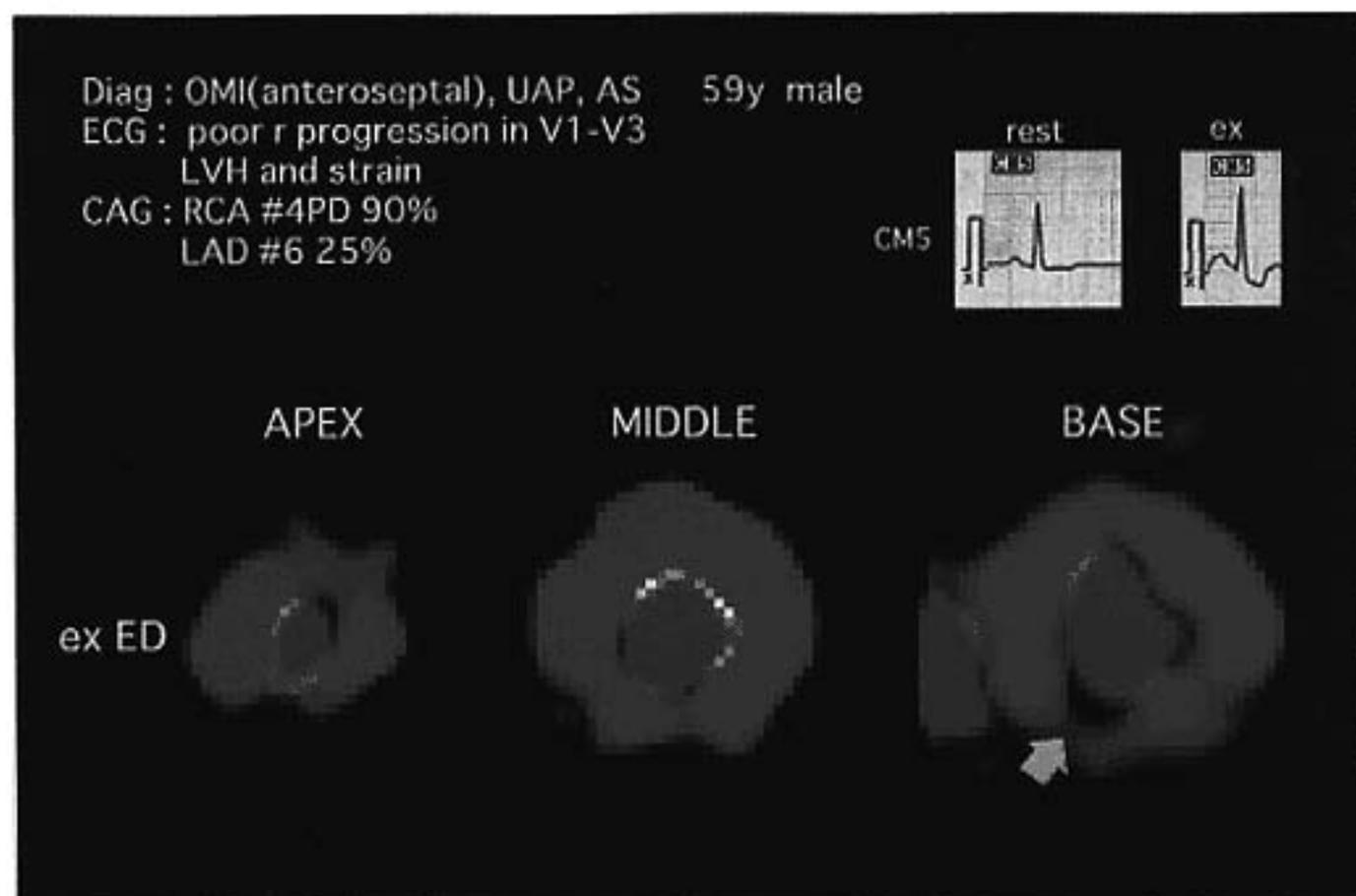


図 3 症例 3

心基部下壁の心内膜下に取り込み低下を認めた, 矢印は心内膜下虚血部位を示す,

る一過性左室内腔拡大所見の検討. 核医学 1990 ;
27 : 1281-1289

2) 石川忠美子, 近藤, 武, 黒川 洋, ほか : 急性心

筋梗塞における Gd-DTPA 造影 MRI の造影パター
ンからみた梗塞の壁深達度と臨床所見. 日磁医
誌 1997 ; 17 : 361-369

慢性心不全患者における 運動時総動脈コンプライアンスの二相性変化

三次 実* 前原和平* 小松宜夫* 廣坂 朗* 丸山幸夫*

総動脈コンプライアンス(Ca)は、末梢血管抵抗とともに左室駆出特性を規定する重要な因子の一つであり、高血圧や加齢により低下すること¹⁾、心不全では安静時のCaは不変²⁾あるいは低下する³⁾ことが報告されている。一方、運動時のCaは、軽い負荷強度にて健常人では増大傾向を、心不全では低下傾向を示す⁴⁾と報告されているが、心不全の中等量から最大強度の運動時には、血管拡張性、血管収縮性因子の両者が過剰に動員されることが知られ⁵⁾、この負荷強度においてCaがどのように変化するかは明らかではない。今回我々は、慢性心不全患者において、軽量負荷から最大負荷まであげていく過程でCaがいかに変動していくかを明らかにし、各種運動指標と比較検討した。

§ 対象および方法

対象は慢性心不全患者、男性9例、女性7例、36歳から69歳までの平均 55 ± 3 歳の計16例である。NYHA心機能分類ではI度が7例、II度が7例、III度が2例であった。

上行大動脈あるいは上腕動脈に動脈カテーテルを、肺動脈にスワンガンツ・カテーテルを挿入し、臥位自転車エルゴメーターによる症候限界性、多段階漸増心肺運動負荷試験を施行した。第一段階は座位自転車エルゴメーターによるランプ型多段階漸増負荷試験から予め求めた 10 ml/kg/分 の負荷量(Ex 10)とし、第二段階以降、4分ごとに各患者の運動耐容能に応じて $15 \sim 25 \text{ W}$ ずつ負荷を漸増した。各段階3分から4分にかけて血行動態および血中ノルエピネフリン濃度の測定を行った。動脈圧は連続的にデータレコーダーに記録し、試験終了後、Simonら⁶⁾の方法に準じ、動脈拡張期圧を単指数関数により近似しCaを求めた。

張期圧を単指数関数により近似しCaを求めた。

§ 結果

最高酸素摂取量は $18.1 \pm 1.4 \text{ ml/kg/分}$ 、最高心係数は $7.1 \pm 0.8 \text{ l/m}^2/\text{分}$ であり、総末梢血管抵抗は安静時 $1,119 \pm 68$ から最大負荷時 $602 \pm 38 \text{ mmHg} \cdot \text{秒/l}$ まで減少した。Caは、安静時 1.29 ± 0.10 、Ex 10 1.47 ± 0.19 、最大負荷時 $1.18 \pm 0.16 \text{ ml/mmHg}$ と全体としては有意の変化を示さなかった。しかし最高酸素摂取量と安静時Caの関係を見ると(図1a)有意な正の直線的相関関係が認められ、運動耐容能が大きいほど安静時のCaが高いことが示された。同様に安静時のCaと最高心係数の間にも正の相関関係が認められた。一方Caの運動による変化率と最高酸素摂取量との関係を見ると(図1b)、両者の間には直線的な負の相関関係が認められ、最高心係数との関係も同様であった。このことは、運動耐容能の高いものでは強い運動強度でCaは低下することを意味する。次いで、NYHA I度の7例とNYHA II, III度の9例に分けて、負荷強度によるCaの変化を検討した。NYHA I度では心係数の増加率はII, III度に比し有意に大であり、CaはEx 10にて増大し、最大負荷時には低下した。これに対しII, III度では、運動強度によるCaの有意な変化は認められなかった。他の運動指標との比較では、Caの変化率は運動時の動脈圧の変化率、ノルエピネフリンの変化率および末梢血管抵抗の低下率との間に相関を認めなかった。

§ 考察

Caは主に大動脈をはじめとする太い導管動脈のコンプライアンスを反映する⁷⁾とされ、コンプライアンスが高いほど左室駆出には有利となる。本研究の結果は、運動耐容能の保たれた軽症心不全において軽量負

*福島県立医科大学第1内科
(〒960-1295 福島市光が丘1)

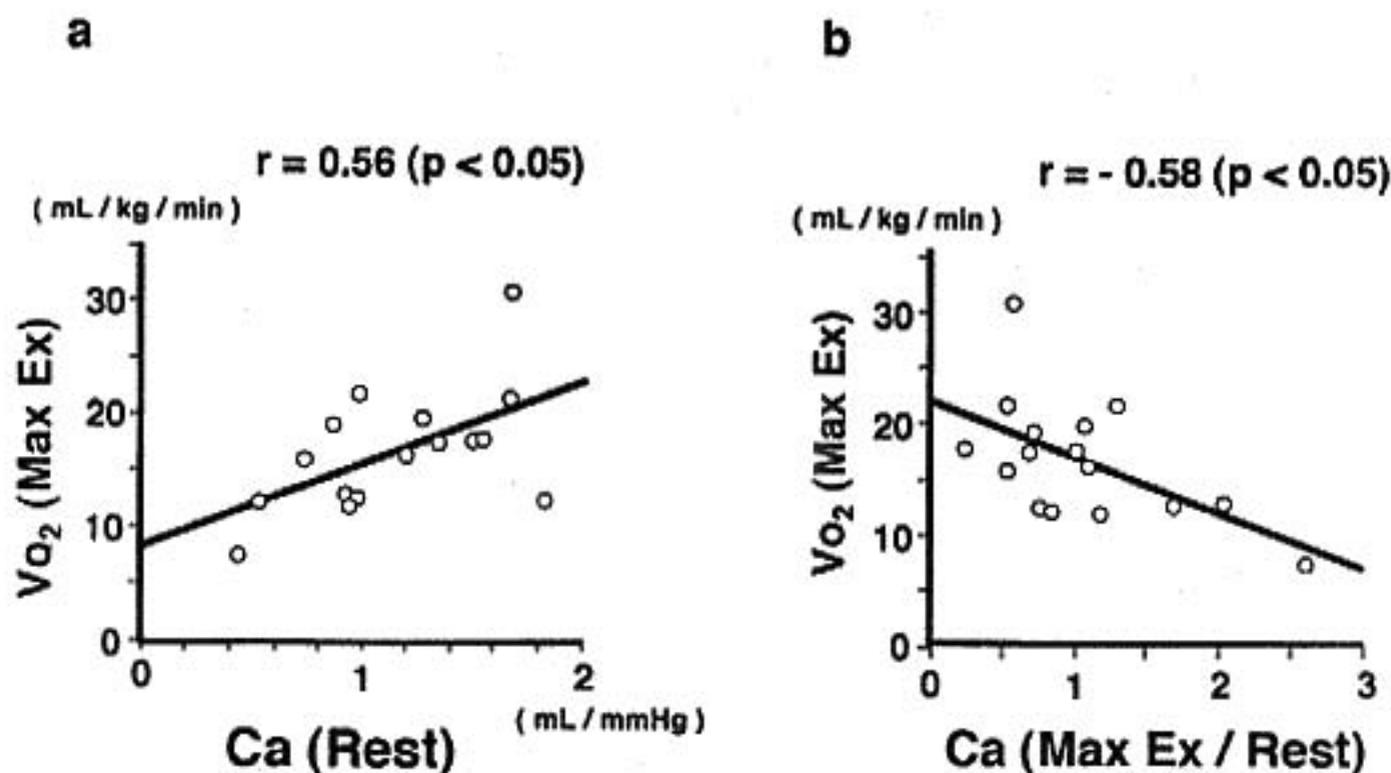


図 1 a: 安静時総動脈コンプライアンス(Ca (Rest))と最高酸素摂取量(VO_2 (Max Ex))との関係
 b: 最大負荷時と安静時の総動脈コンプライアンスの比(Ca (Max Ex/Rest))と最高酸素摂取量(VO_2 (Max Ex))との関係

荷ではCaは上昇し、従来の報告²⁾に矛盾しないものであった。しかし、最大の運動強度ではCaは逆に減少に転じ、二相性の変化を示した。一方運動耐容能の低いものでは安静時にはCaが低いが、最大運動強度では増加することが示され、このことは心不全が重症になるほど最大運動時には血管拡張性因子が優勢になり、Caが増加して低下した左室駆出を代償している可能性が示唆された。

§ 結語

運動耐容能の低い慢性心不全では、総動脈コンプライアンスは最大負荷時にむしろ増大し、左室の駆出を有利にしている可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Simon AC, Safar ME, Levenson JA, et al: An evaluation of large arteries compliance in man. *Am J Physiol* 1979; **237**(5): H 550-554
- 2) Laskey WK, Parker HG and Ferrari VA: Estimation of total systemic arterial compliance in humans. *J Appl Physiol* 1990; **69**(1): 112-119
- 3) Ogilvie RI and Sluis DZ: Effect of chronic rapid ventricular pacing on total vascular capacitance. *Circulation* 1992; **85**: 1524-1530
- 4) Kinugawa T, Ogino K, Kitamura H, et al: Catecholamines, renin-angiotensin-aldosterone system, and atrial natriuretic peptide at rest and during submaximal exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Med Sci* 1996; **312**(3): 110-117

左室機能不全に伴う前壁心筋梗塞症例における QTc dispersion の経時的変化に対する ACE 阻害薬 および運動療法の効果

橋本重正* 大村延博* 久保典史* 仲田郁子* 藤井幹久* 齋藤宗靖*

QT dispersion (QTd) は QT 時間のばらつき・不均一性を意味し、心室筋の再分極過程の空間的なばらつきを示す指標とされ¹⁾、近年突然死や致死的不整脈の予測因子として注目されている^{2,3)}。我々は左室機能不全に伴う前壁心筋梗塞症例において QTd の経時的変化、運動療法と ACE 阻害薬の QTd への影響を検討した。

§ 対象と方法

初回前壁梗塞症例で急性期の左室造影で駆出率 45% 以下の連続 48 名に対し二通りの無作為割り付けを行った。

(1) ACE 阻害薬である delapril に関して delapril 群 (以下 D 群) 24 名と placebo (P) 群 24 名に分け、発症 1 週間以内に実薬または偽薬を 7.5 mg から服用開始、最大で 60 mg まで漸増し維持量とした。

(2) 運動療法 (T) 群 24 名には監視型運動療法を退院時から 12 週実施した。運動強度は退院時の心肺運動負荷試験での嫌気性閾値レベルの心拍数で、1 日 2 回、1 回 20 分、週 3 回の監視型運動療法 (トレッドミルまたはエルゴメーター法) を行った。非運動療法 (C) 群 24 名には日常労作以上の運動を禁止した。二つの無作為化により DT 群、DC 群、PT 群そして PC 群の 4 群に分かれる。心房細動症例、抗不整脈薬・強心薬使用例は除外した。

QT 時間は、本試験への急性期投入時、退院時と慢性期に計測し、心臓カテーテル検査は入院時、退院時、慢性期に実施した。

QT 時間は標準 12 誘導心電図から求め、Bazett の式を用いて QTc を求め、QTc 時間の最大値と最小値

の差を QTc dispersion (QTcd) と定義した。

§ 結果

1) 症例背景: D 群 22 名と P 群 21 名の 2 群間、T 群 22 名と C 群 21 名の 2 群間、また DT 群 12 名、DC 群 10 名、PT 群 10 名、PC 群 11 名の 4 重群間に差はみられなかった (表 1)。

2) QTcd の推移: 2 名の心房細動例を除外、3 名が脱落したため 43 名について解析した。QTcd は急性期から退院時に有意に増大し (各 84.3 ± 32.6 msec, 103.2 ± 38.5 msec, $p < 0.005$)、退院時から慢性期 (発症から約 4 カ月後) には再び有意に減少した (103.2 ± 38.5 msec, 84.9 ± 30.5 msec, $p < 0.05$)。

3) Delapril および運動療法の QTcd への影響: D 群と P 群、T 群と C 群には分散分析では有意差をみないが、delapril に関しては、退院時までには両群とも QTcd の増大はあるものの、慢性期には D 群で減少傾向が顕著 (74.5 ± 30.8 と 96.5 ± 30.8 msec, $p = 0.02$) であった。また T 群で慢性期の減少が軽度みられたが有意差はなかった (図 1)。

4) 4 重群間では分散分析で有意差はみられなかったが、慢性期の QTcd は DC 群が PT 群より有意に減少した (各 69.7 ± 21.6 , 100.4 ± 31.9 msec, $p = 0.03$) (図 1)。

5) QTcd と左室収縮終期容積係数 (ESVI)・左室拡張終期容積係数 (EDVI) の間には、急性期、退院時とも有意な相関をみなかったが、慢性期には正の相関が示された (EDVI で $r = 0.39$, $p = 0.01$, ESVI で $r = 0.35$, $p = 0.02$)。

QTcd と駆出率とは有意な相関なく、CK 最高値との間には急性期と退院時で負の相関 (それぞれ $r = -0.55$, $p = 0.001$, $r = -0.37$, $p = 0.04$) がみられた。左室容積の変化に着目すると EDVI, ESVI とともに退院

表 1 症例背景

D群とP群においてACE阻害薬の内服以外有意差なし、Delapril/Training(DT)群、Delapril/Control(DC)群、Placebo/Training(PT)群、Placebo/Control(PC)群の4群間でも背景因子に有意差なし。

	ACE阻害薬の有無		運動療法の有無	
	Delapril群	Placebo群	Training群	Control群
症例	22	21	22	21
男性	17(77.3%)	16(76.2%)	16(72.7%)	17(81.0%)
年齢	57.6±10	62.1±10.7	57.3±10.4	62.3±10.2
Killip I	16(72.7%)	15(71.4%)	17(77.3%)	14(66.7%)
II	5(22.7%)	4(19.0%)	4(18.2%)	5(23.8%)
III	2(9.1%)	2(9.5%)	1(4.5%)	2(9.5%)
CK最高値(IU/l)	4553.7±2563.9	3657.3±1889.1	3987±2736.4	4176.7±1839.7
1枝病変例	18(81.8%)	19(90.5%)	21(95.5%)	16(76.2%)
再灌流成功	19(86.4%)	14(66.7%)	16(72.7%)	17(81.0%)
急性期梗塞責任血管開存	19(86.4%)	16(76.2%)	17(77.3%)	18(85.7%)
急性期EF(%)	41.3±6.6	39.1±8.4	41.4±6.6	38.8±8.5
急性期EDVI(ml/m ²)	79.8±20.3	75.2±22.7	78.2±18.2	76.7±24.9
急性期ESVI(ml/m ²)	47.3±14.8	45.7±14.9	45.8±12.3	47.3±17.2
内服薬				
ACE阻害薬	22(100%)	0(0%)	12(54.5%)	10(47.6%)
硝酸薬	21(95.5%)	18(85.7%)	20(90.9%)	19(90.5%)
Ca拮抗薬	6(27.3%)	10(47.6%)	7(31.8%)	9(42.9%)
利尿薬	5(22.7%)	7(33.3%)	8(36.3%)	4(19.0%)
β遮断薬	1(4.5%)	2(9.5%)	1(4.5%)	2(9.5%)
digitalis	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)

数字は例数、括弧内は%。データは平均±標準偏差で示した。

CK: creatine kinase, EF: ejection fraction, EDVI: end-diastolic volume index, ESVI: end-systolic volume index, ACE: angiotensin converting enzyme

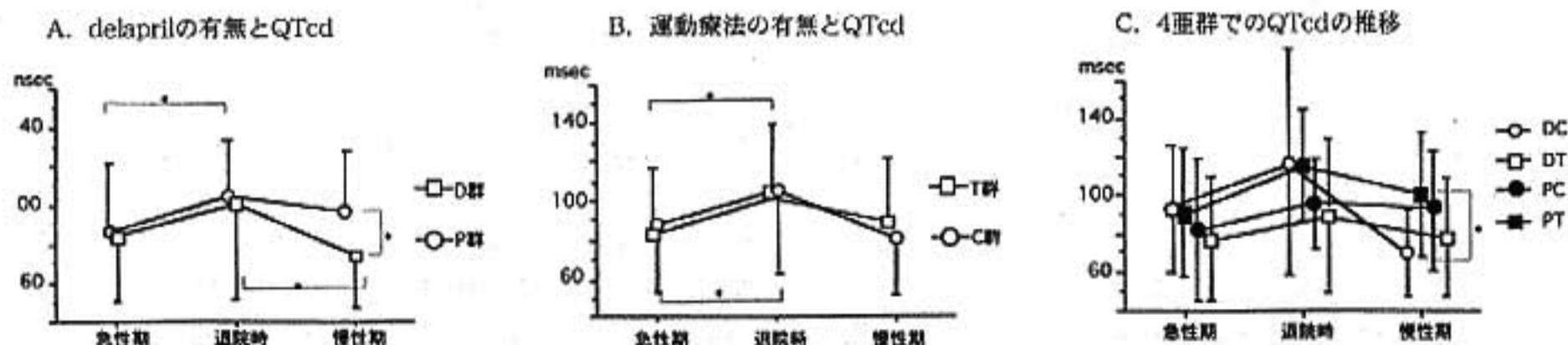


図 1 QTc dispersion の推移

A, B, Cいずれも反復測定分散分析では有意差なし。*: t検定, $p < 0.05$

QT時間は標準12誘導心電図においてQRSの立ち上がりからT波が基線に復するまでとし、各誘導で可能な限り連続3回のQT時間をもとめ、平均QT時間を各誘導のQT時間とした。QT時間の正確な評価が不可能な場合、その誘導は対象とせず12誘導中で9誘導以上に正確なQT時間の計測がなされた場合を検討の対象とした。

D群: delapril群, P群: placebo群, T群: training群, C群: control群。

表 2 左室容積変化

	DT	DC	PT	PC
N(名)	12	10	9	11
Δ EDVI(m ³ /m ²)				
急性期から退院時	9.9±12.9	15.0±22.2	8.4±15.7	12.5±15.9
退院時から慢性期 #	4.1±8.0	-13.2±13.5	5.1±7.1 *	-3.2±12.8
急性期から慢性期	4.2±12.0	6.8±15.9	4.7±9.1	3.7±13.9
Δ ESVI(m ³ /m ²)				
急性期から退院時	14.0±11.1	1.8±25.8	13.5±13.7	9.3±13.8
退院時から慢性期 #	1.5±6.1	-10.3±8.6	3.5±7.5	-3.6±9.2
急性期から慢性期	5.7±10.7	-3.5±16.0	8.2±10.2	0.1±10.8

Δ EDVI(m³/m²): EDVIの増加分, Δ ESVI(m³/m²): ESVIの増加分, #一元配置分散分析でp=0.02, * t検定でp<0.05, ** p<0.01

時から慢性期での変化分のみ有意差(p=0.02)を示した。すなわち DC 群における減少傾向が顕著であった(表 2)。

§ 考察

急性心筋梗塞症における QTd の推移については、急性期には一旦増大、回復期には減少し⁴⁾、慢性期はさらに減少することが報告されているが³⁾、我々の結果では QTcd は急性期から 1 カ月かけて徐々に増大し、慢性期には減少した。本研究は梗塞量の大きい広範前壁梗塞症例での検討であり、梗塞部癒痕形成過程での電気的不均一性が他の報告で扱った症例より大きく、回復もより遷延した結果と考えられた。次いで、この過程に ACE 阻害薬や運動療法が影響を及ぼすかについて検討した。QTcd は全群では急性期から退院時に増大し、慢性期に再度減少する傾向があるが、ACE 阻害薬使用群では軽減傾向が強く、運動療法群で逆に低下が緩やかであった。しかしながら、4 亜群で検討してみると DC 群は PT 群に比して有意に QTcd が小であった。このことから ACE 阻害薬は QTcd を減少させ、運動療法は減少を抑制することが考えられた。QTd 増大が残存心筋量減少や梗塞責任血管開存率低下と関連する報告¹⁷⁾もあるが、今回の検討では慢性期の QTcd は左室容積と正の相関を示し、退院時から慢性期での左室容積は DC 群が 4 亜群で最も減少した。このことより、QTcd の推移の差には梗塞後左室拡張の影響、すなわち左室リモデリングが影響する可能性が考えられた。

§ 結語

左室機能低下を伴う前壁梗塞症例では QTcd は退院時までには増加するが、その後減少に転じた。QTcd の評価の際は急性心筋梗塞の発症からの時期で QTcd が動的に変わりうる点が留意されるべきであり、慢性期に QTcd が ACE 阻害薬使用群で低下し、運動療法群ではその低下が緩やかであった。QTcd の推移は梗塞後左室リモデリングに伴う左室拡張の反映である可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Zabel M, Portnoy S and Franz MR: Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: An isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 746-752
- 2) Barr CS, Naas A and Freeman M: QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994; 343: 327-329
- 3) Glancy JM, Garratt C and Woods KL: QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 945-948
- 4) Glancy JM, Garratt CJ and de Bono GD: Dynamics of QT dispersion during myocardial infarction and ischemia. *Int J Cardiol* 1996; 57: 55-60
- 5) Barr CS, Naas AA, Fenwick M, et al: Enalapril reduces QTc dispersion in mild congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 328-333

§ 考按

今回の17例は器質的心疾患を示唆する所見を認めていない症例である。糖尿病では特に器質的な心臓合併症が明らかでない場合でも、微小レベルの心障害が存在するとされている。PETを使った研究⁴⁾では、冠動脈に異常がない糖尿病症例で myocardial flow reserve が低下しており、微小循環障害が存在することが示されている。しかしPETは施行できる施設に限られる。

一般に冠動脈造影で異常所見を認めない場合、運動負荷タリウム心筋シンチでの左室全体の washout rate の低下は、微小レベルの心障害(心筋細胞障害または微小循環障害)を反映すると考えられる²⁾。したがって、左室全体の washout rate の評価は、他の一般的な非侵襲的検査では検出できない、軽度な異常所見を見出せる可能性がある。今回は負荷タリウム心筋シンチは運動負荷ではなくATP負荷で行った。その理由は運動負荷の場合 washout rate の値が信頼性を持つには、十分な運動時の心拍数の増加(110~120/分以上)が必要だが³⁾、全例がこれを達成することは、下肢や視力障害の為不可能であると考えられたからである。ただし薬物負荷のうち、ジピリダモール負荷では肝などの集積が多く、かつこの個人差が大きいため、やはり左室 washout rate 自体の信頼性に問題があるという報告がある⁴⁾。ATPは半減期がジピリダモールより短いという相違があるが、この問題については今後の検討が必要である。

血中BNP濃度は左室拡張期圧を反映し⁵⁾、また心室 stretchにより高値となる⁶⁾。今回の症例は明らかな器質的心疾患がないにもかかわらず平均血中BNP濃度が軽度高値(正常上限値)を示し、ATPW_oRと負の相関を示した。このことは微小レベルでの心障害が、軽度ながらも左室拡張期圧や心室 stretch に影響している可能性があると考えられ、血中BNP濃度を測定することにより、微小レベルでの心障害を推測し得ることが示唆された。

心房負荷を反映する血中ANP濃度は全く正常範囲であった。

§ 結語

明らかな器質的心疾患を認めない糖尿病症例で、血中BNP濃度の軽度の上昇が、心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害を反映している可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al: Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1472
- 2) 元田 憲, 五十嵐 豊, 水野清雄, ほか: 運動負荷心筋シンチグラフィによる肥大型心筋症の検討——Washout rateを中心に. *J Cardiography* 1986; 16: 893
- 3) 成田充啓, 栗原 正, 村野謙一, ほか: 運動負荷 201 Tl 心筋シンチ断層法における Diffuse slow washout pattern の意義. *核医学* 1991; 28: 691
- 4) Ruddy TD, Gill JB, Finkelstein, et al: Myocardial uptake and clearance of thallium-201 in normal subjects: Comparison of dipyridamole-induced hyperemia with exercise stress. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 547
- 5) 松本晃裕, 平田恭信, 西村伸一, ほか: 慢性心不全患者における運動時の血中ANPおよびBNP濃度の変化と血行動態との関連. *ホルモンと臨床* 1993; 41: 459
- 6) Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, et al: Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1105

6) Schneider CS, Voth E, Baer FM, et al : QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 96 : 3913-3920

7) Karagounis LA, Anderson JL, Moreno FL, et al : Multivariate associates of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction : Primacy of patency status of the infarct-related artery. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 1027-1035

磁気共鳴スペクトロスコピー(31 P-MRS)を用いた 慢性心不全患者の骨格筋代謝能測定と 下腿局所トレーニング効果の評価

大坪光典* 米澤一也* 沖田孝一* 花田亜希子*
甲谷哲郎* 北嶋 顕* 西島宏隆**

これまでの慢性心不全患者における局所骨格筋に関する報告では、骨格筋代謝能の指標として運動時のクレアチンリン酸・細胞内 pH の変動や、定常運動終了後回復期におけるクレアチンリン酸動態の時定数が用いられている¹⁾。しかし定常運動中のクレアチンリン酸動態に関しては、その意義は十分に検討されていない。我々は以前に心不全患者における局所運動中のクレアチンリン酸動態の時定数が骨格筋代謝能の指標となり得ることを報告している²⁾。

また、近年心不全と運動療法が注目されるようになっている^{3,4)}。我々の施設では、磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて心不全患者の下腿局所骨格筋トレーニングに関する検討を行い、その効果を報告している⁵⁾。

§ 目的

- 1) 磁気共鳴スペクトロスコピー(31 P-MRS)を用いて、骨格筋代謝能の評価法について検討する。
- 2) 心不全患者における下腿局所トレーニング療法の効果を検討する。

§ 対象と方法

対象は慢性心不全患者 16 人(NYHA II 13 人, III 3 人)および健常者 10 人。両群間の平均年齢に有意な差はなかった(心不全群 54.4±5.7 歳, 健常群 55.7±7.1 歳)。

① 31 P-MRS

磁気共鳴スペクトロスコピーを用いてクレアチンリン酸(PCr)、無機リン(Pi)のシグナルを求めた。クレアチン

リン酸は、標準化クレアチンリン酸(PCr/(PCr+Pi))として表した。また、PCr と Pi の chemical shift の差から細胞内 pH を求めた。

② 下腿底屈運動

症例ごとに最大負荷量を決定するため、予備試験として漸増負荷試験を行い、次に定常負荷試験を施行した。負荷強度は漸増負荷試験で施行し得た最大負荷量の 70%相当とし、40 回/分の頻度で 6 分間施行した。

《研究 1：下腿骨格筋代謝能の評価》

心不全群、健常群の全例に右足関節底屈運動を施行させ、その最中に 31 P-MRS を用いて下腿骨格筋代謝能を測定した。骨格筋代謝能の指標として、標準化クレアチンリン酸・細胞内 pH を測定した。さらに心不全群 16 人においては局所運動終了後回復期 5 分間におけるクレアチンリン酸動態の時定数(τ_{off})、局所運動中 6 分間のクレアチンリン酸動態の時定数(τ_{on})を求めて、両者の相関を検討した。

《研究 2：下腿局所トレーニング》

トレーニング期および非トレーニング期を random に 8 週間ずつ設けた crossover study を行った。トレーニング内容は右足関節底屈運動であり、1 分間に 40 回の頻度で 6 分間、1 日 4 セット施行させた。トレーニング期・非トレーニング期終了時点で下腿底屈運動時の骨格筋代謝能を測定した。研究 2 には、心不全群 16 人のうち 7 人が参加した。

§ 結果

《研究 1》

心不全群と健常群の骨格筋代謝の比較では、標準化クレアチンリン酸・細胞内 pH とともに心不全群で有意に低下していた($p < 0.01$, ANOVA)。

心不全群の τ_{off} は 57.8±12.3 sec, τ_{on} は 74.3±23.0 sec だった。両者の間には $r = 0.70$, $p < 0.01$ の相

*北海道大学医学部循環器内科

(〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

**札幌市中央健康づくりセンター

(〒060-0063 札幌市中央区南 3 条西 11 丁目)

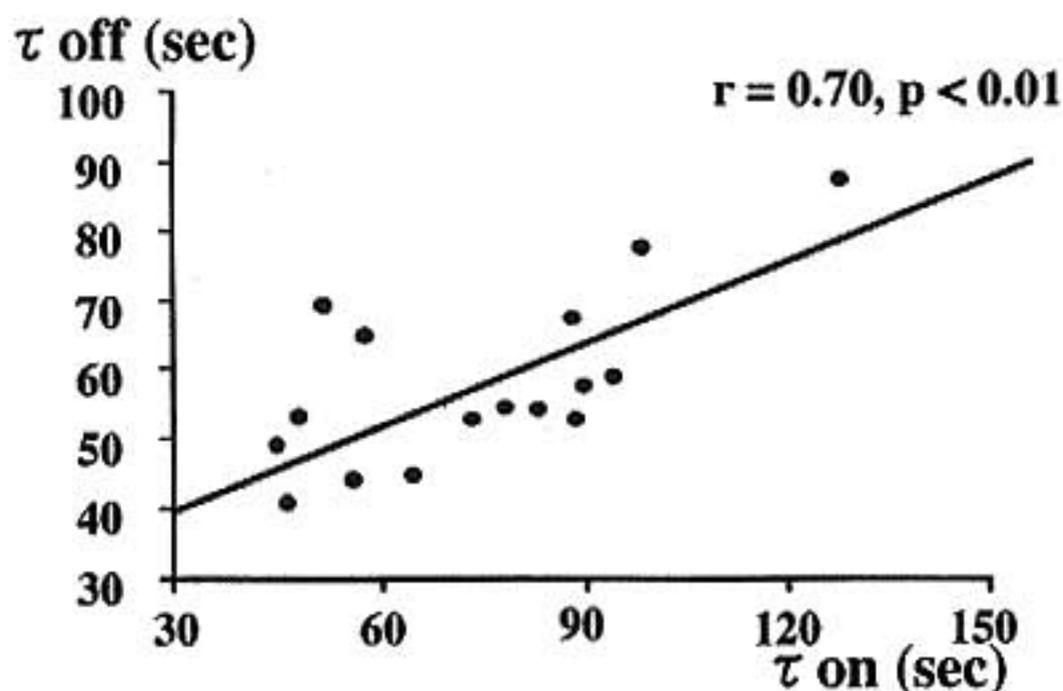


図1 局所運動中のクレアチン燐酸の時定数(τ_{on})と運動終了後回復期のクレアチン燐酸の時定数(τ_{off})の相関関係

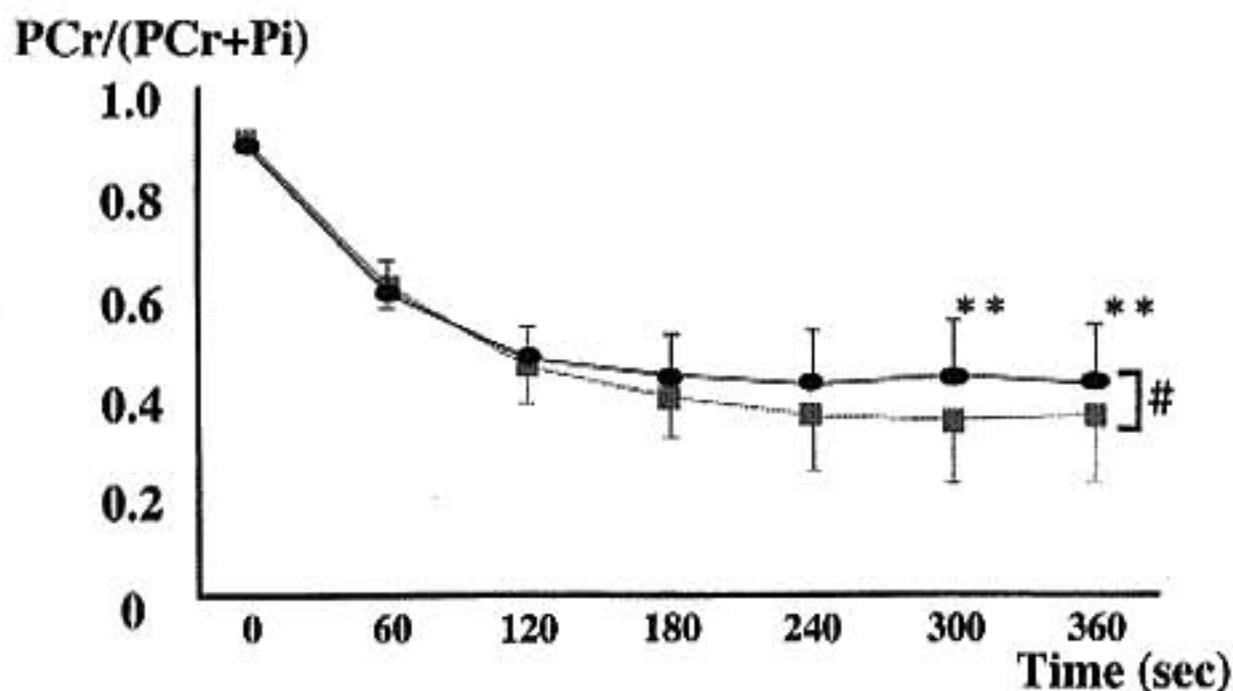


図2 トレーニング期および非トレーニング期における標準化クレアチン燐酸の変動
 トレーニング期(●), 非トレーニング期(■), ** $p < 0.01$ by paired t test, # $p < 0.05$ by ANOVA

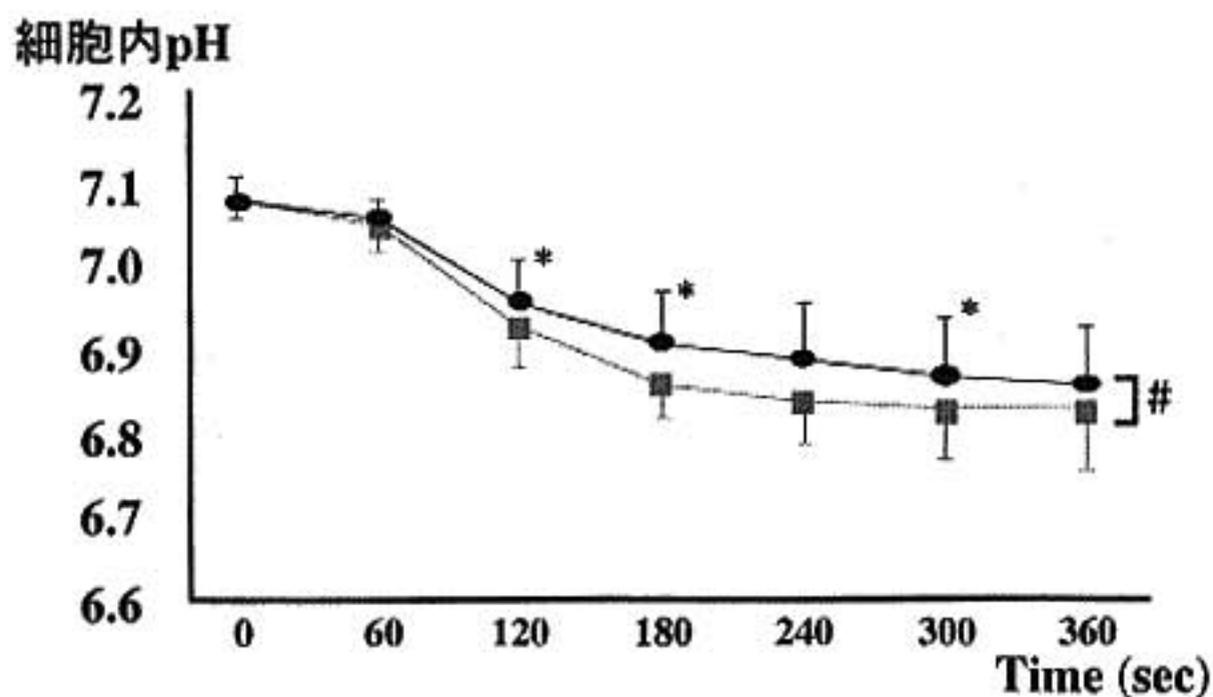
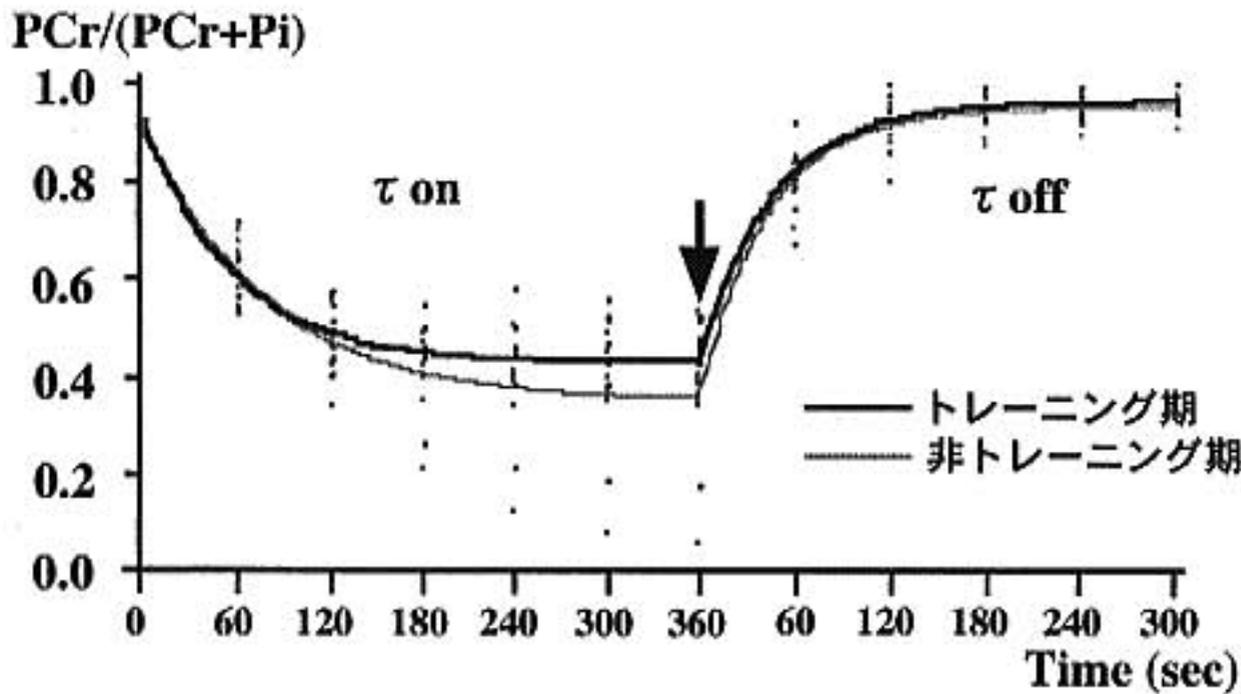


図3 トレーニング期および非トレーニング期における細胞内pHの変動
 トレーニング期(●), 非トレーニング期(■), * $p < 0.05$ by paired t test, # $p < 0.05$ by ANOVA



◀図4 トレーニング期および非トレーニング期における標準化クレアチン磷酸の時定数(矢印は運動の終了を示す)

関関係が認められた(図1)。健常群の τ_{on} は 54.0 ± 22.3 sec であり、心不全群と比較して有意な差を認めた ($p < 0.05$, unpaired t test)。

《研究2》

心不全患者7人における右下腿局所トレーニング前後の比較では、標準化クレアチン磷酸・細胞内 pH はトレーニング期で有意に高値を示した(図2, 3)。 τ_{off} はトレーニング期で 47.1 ± 8.9 sec, 非トレーニング期で 62.4 ± 13.4 sec であり、有意差を認めた ($p < 0.05$, paired t test: 図4)。また、 τ_{on} はトレーニング期で 53.2 ± 33.5 sec, 非トレーニング期で 88.2 ± 25.7 sec であり、 τ_{off} と同様に有意差を認めた ($p < 0.01$, paired t test: 図4)。

§ 考按

今回の検討で右下腿局所運動において、心不全群では健常群に比較して骨格筋有酸素代謝能が低下していることを確認した。

Meyer は、定常運動終了後のクレアチン磷酸動態の時定数 (τ_{off}) は有酸素代謝能の指標であることを実験的に示しているが¹⁾、定常運動中のクレアチン磷酸動態の時定数 (τ_{on}) については十分な検討が行われていない。今回の検討で τ_{on} と τ_{off} の間に相関があったことから、 τ_{on} が骨格筋有酸素代謝能の指標となり得ることが示唆された²⁾。心不全群と健常群の比較において、標準化クレアチン磷酸・細胞内 pH とともに τ_{on} にも有意差が認められたことは、 τ_{on} が有酸素代謝能の指標となり得ることの裏付けであると考えられた。

Minotti ら³⁾、Stratton ら⁴⁾ は心不全患者における前腕局所トレーニングにより局所骨格筋有酸素代謝が改善することを報告しているが、今回の我々の検討により、心不全患者では下腿骨格筋においても局所トレーニングで骨格筋有酸素代謝能が改善することが示された⁵⁾。

§ 結語

- 1) 磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて、心不全患者での骨格筋代謝能の低下を確認し、局所トレーニングによる骨格筋代謝改善を評価することが可能だった。
- 2) 定常運動中のクレアチン磷酸動態の時定数は骨格筋有酸素代謝能の指標となり得ると考えられた。

§ 文献

- 1) Meyer RA: A linear model of muscle respiration explains monoexponential phosphocreatine changes. *Am J Physiol* 1988; 254: C 548-533
- 2) Ohtsubo M, Yonezawa K, Okita K, et al: The time constant of skeletal muscle phosphocreatine depletion curve during constant-load exercise: A new indicator of oxidative capacity and estimator of training efficacy. *Circulation* 1997; 96 (suppl I): 751
- 3) Minotti JR, Johnson EC, Hudson TL, et al: Skeletal muscle response to exercise training in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1990; 86: 751-758
- 4) Stratton JR, Dunn JF, Adamopoulos, et al: Training partially reverses skeletal muscle metabolic abnormalities during exercise in heart failure. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1575-1582
- 5) Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H, et al: Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 437-443

低左室機能患者に対する運動療法

心筋梗塞後と拡張型心筋症との比較

後藤葉一* 財田滋穂* 安村良男* 安田 聡* 相原直彦*
森井 功* 佐藤 徹* 高木 洋** 原 泰志**

心不全は心疾患患者の主要な死因として重要であるばかりでなく、患者の運動耐容能を低下させることにより、快適な日常生活(QOL)を阻害する病態(morbidity)の原因としても重要である。近年、慢性心不全や低左室機能患者に対する運動療法が運動耐容能を向上させ、患者の自覚症状や活動度の改善に有効であるとの報告がある^{1)~3)}。

一方、慢性心不全に対する薬物治療の大規模臨床試験において、虚血性心疾患に基づく心不全(虚血性心不全)と虚血性心疾患以外の心疾患に基づく心不全(非虚血性心不全)とで、 β 遮断薬やカルシウム拮抗薬の予後改善効果に差があるとの報告がある。たとえばビソプロロールを使用したCIBIS試験⁴⁾、アムロジピンを使用したPRAISE試験⁵⁾において、非虚血性心不全患者の長期生存率はこれらの薬剤で有意に改善したが、虚血性心不全患者では生存率の改善は見られなかった。これらの結果から、虚血性心不全と非虚血性心不全との間に、病理生理学的な違いがある可能性も推測されている⁶⁾。

しかしこれまでの心不全に対する運動療法の報告では、虚血性心不全と非虚血性心不全とを分けて運動療法効果の違いの有無を検討したものは見あたらない。したがって、虚血性心不全と非虚血性心不全の間で、運動療法効果およびその機序に差があるか否かはいまだ明らかでない。今回我々は、急性心筋梗塞症(AMI)回復期に低左室機能を示した患者と β 遮断薬治療導入期の拡張型心筋症(DCM)を対象に3カ月間の運動療法を施行し、その前後で運動耐容能指標を評価し、両疾患群の間で、運動耐容能の改善率およびその改善

機序に差があるか否かを検討した。

§ 方法

1) 対象

対象は、AMIの診断で国立循環器病センターに入院して急性期治療を受け、回復期心臓リハビリテーションに参加した患者のうち、慢性期左室造影における左室駆出率が55%以上であった32例(AMI-H群)と左室駆出率が35%未満であった18例(AMI-L群)、および心不全安定期にあるDCM患者で、 β 遮断薬導入と同時に運動療法を開始した14例(DCM群)である。全例3カ月間の運動療法プログラムを完了した。

2) 運動療法プログラム

国立循環器病センターで施行している急性心筋梗塞症回復期心臓リハビリテーションプログラムの概要を図1に示す。また低左室機能および心不全患者に対する運動療法プログラムを表1に示す。AMI後患者は左室駆出率が低くても心不全に陥っていない例があるのに対し、DCM例はほぼ全例において急性心不全あるいは慢性心不全の急性増悪の病歴を認めたため、運動プログラムとしては運動強度、運動持続時間、頻度において、DCMの方がやや低めになっている。

3) 心肺運動負荷試験

運動療法開始約1週間目と3カ月終了時に、呼気ガス分析を併用した症候限界性ランブ式(15 watt/分)漸増負荷型坐位自転車エルゴメーター負荷試験を施行した。呼気ガス分析はミナト社製AE 280を用い、breath-by-breath法にて分時換気量(VE)、酸素摂取量(VO_2)、二酸化炭素排泄量(VCO_2)を測定した。運動耐容能の指標として最大負荷量(peak W)、最高酸素摂取量(peak VO_2)、換気効率を反映する指標としてVEと VCO_2 との直線関係の勾配(VE/ VCO_2 slope)、心ポンプ機能を反映する指標として酸素摂取

*国立循環器病センター内科心臓部門

** 同 研究所循環動態機能部

(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

回復期心臓リハビリテーションプログラム (国立循環器病センター)

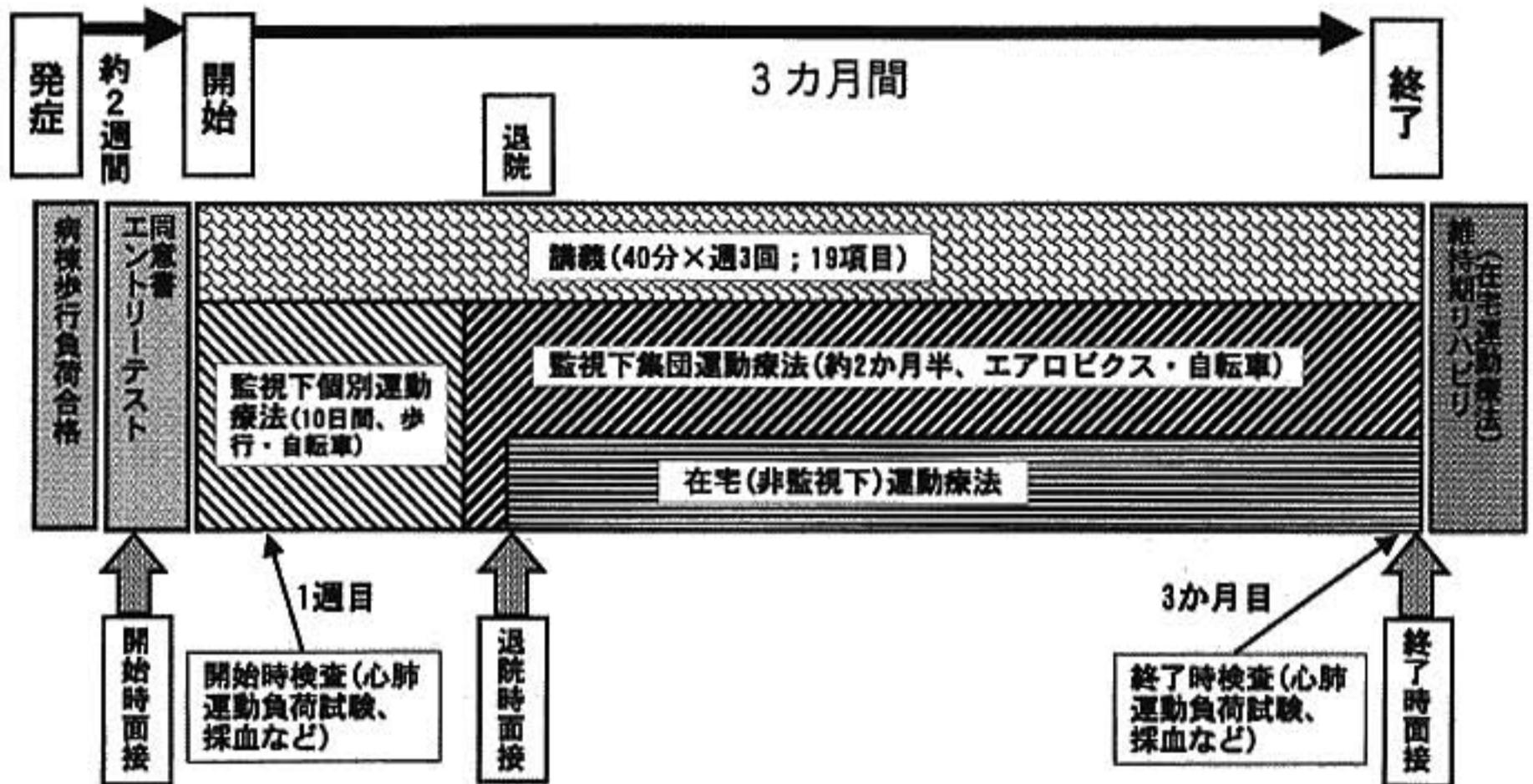


図1 国立循環器病センターにおける回復期心臓リハビリテーションプログラム

一般病棟で500m歩行負荷試験を終了した患者は、心臓リハビリテーションプログラム開始前に平地トレッドミル歩行によるエントリーテストとインフォームドコンセントを受ける。リハビリテーションプログラムは運動療法と集団講義・個別面談からなる。運動療法は当初監視下個別運動療法から開始され、次いで監視下集団運動療法、非監視下在宅運動療法の併用へと移行し、3カ月間継続される。退院時および3カ月終了時には担当医師および看護婦から個別面談において運動処方が指導される。ただし重症拡張型心筋症などの高リスク例では、3カ月間監視下個別運動療法を継続する場合もある。

表1 心筋梗塞後心機能低下例および拡張型心筋症に対する運動療法プログラム

	急性心筋梗塞回復期	拡張型心筋症
開始時期	発症約2週間後、500m歩行負荷試験合格後	急性心不全入院約1カ月後の安定期、β遮断薬導入とほぼ同時
運動の種類	歩行、自転車エルゴメーター、エアロビクス	歩行、自転車エルゴメーター
運動強度 開始初期	歩行70~80m/分×10分間と自転車こぎ20W×10分間から開始、自覚的運動強度(Borg指数12~13)を目安に漸増	
到達目標	①心拍数予備能の35~50%(Karvonenの式: $[HR_{max} - HR_{rest}] \times k + HR_{rest}$) ②AT時の心拍数(peak VO ₂ の40~60%) ③Borg指数12~13	
運動持続時間	1回20分から開始、50~90分まで漸増	1回20分から開始、30~50分まで漸増
頻度	3~5回/週	3回/週
期間	3カ月間	

量増加分と負荷量(work rate)増加分との比($\Delta VO_2 / \Delta WR$)を評価した。

4) 統計

3群間の諸指標の比較は分散分析により行い、post

hoc分析はBonferroni法に従った。同一群内の運動療法前後の指標はpaired t-testにより比較した。p<0.05を有意とした。

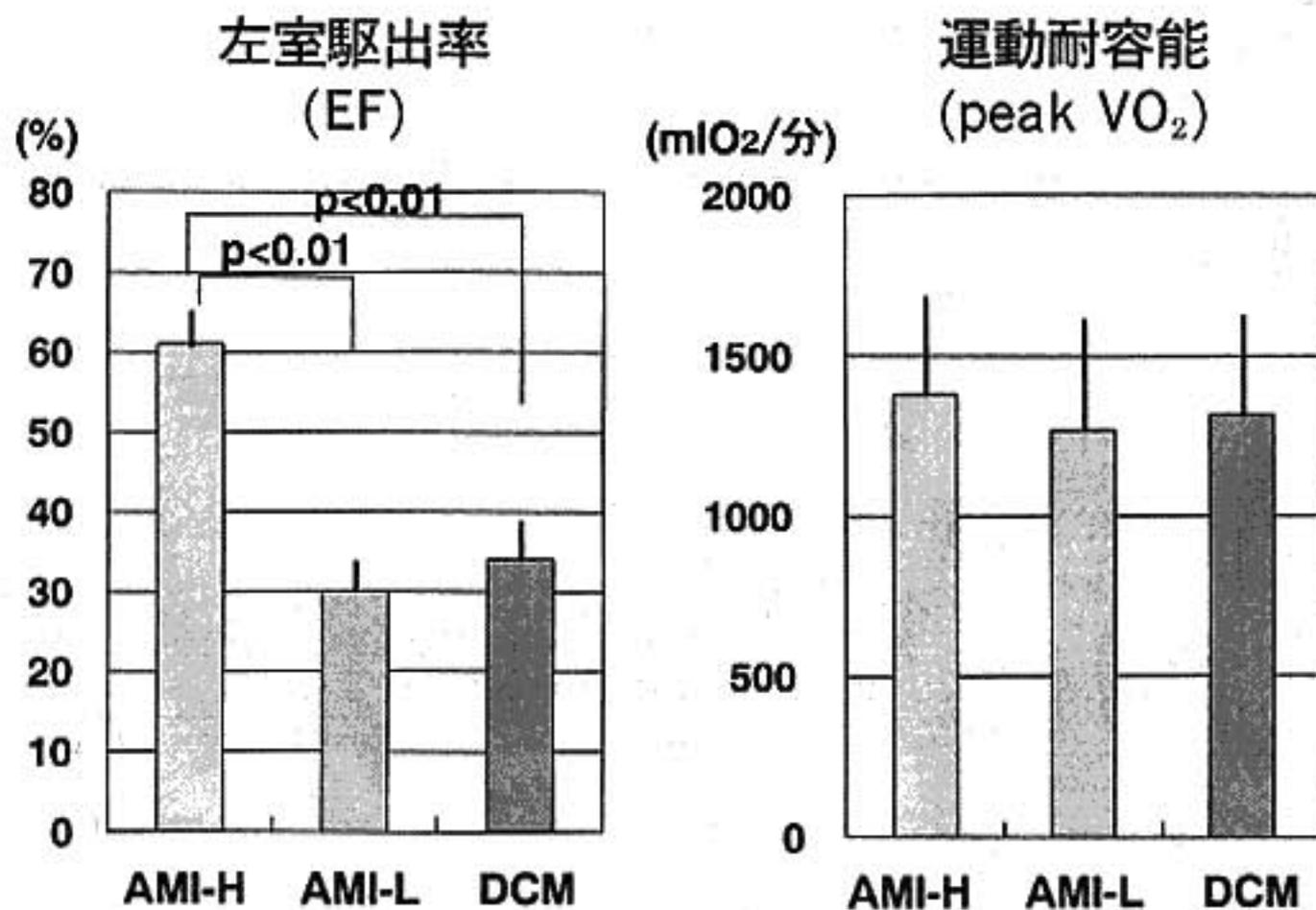


図 2 3群における運動療法開始時の左室駆出率と運動耐容能の比較
左室駆出率(EF)はAMI-L群とDCM群がAMI-H群に比べ有意に低値であった。運動耐容能(peak VO₂)には3群間で有意差は見られなかった。

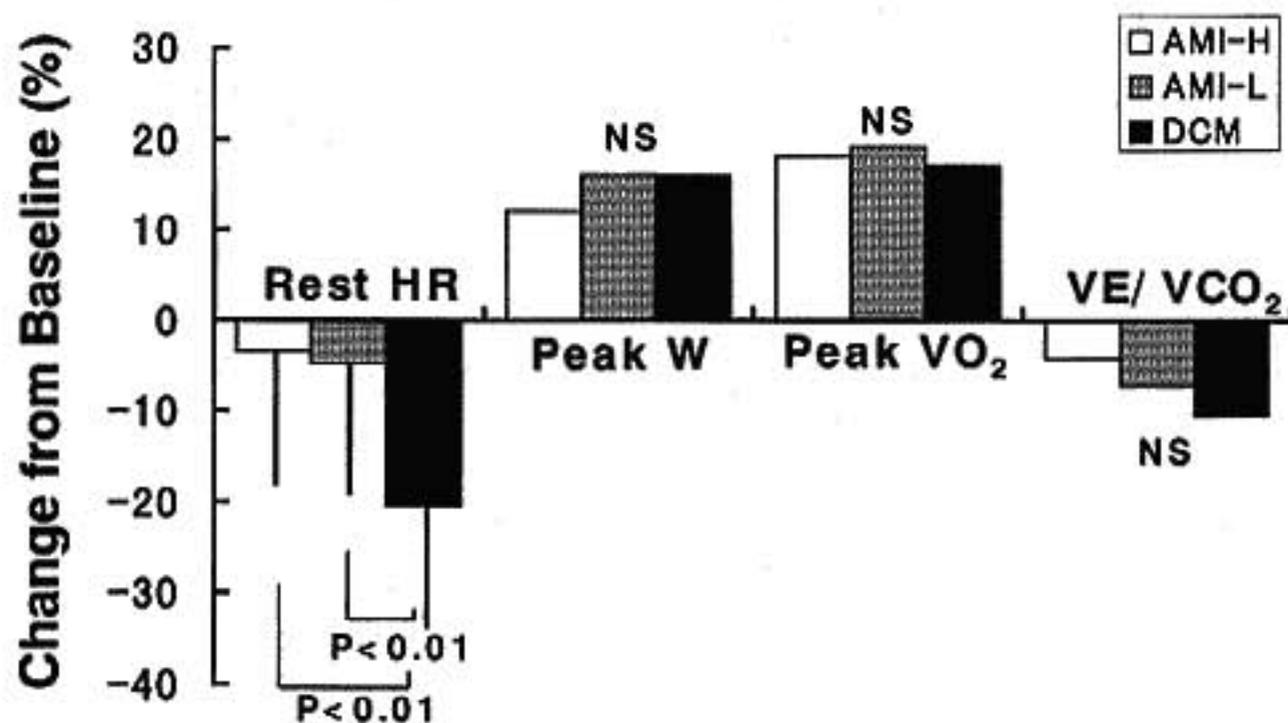


図 3 3カ月間の運動療法前後における安静時心拍数、最高負荷量、最高酸素摂取量、VE/VCO₂ slope の変化率
安静時心拍数(Rest HR)は、DCM群において他の2群に比しより大きな低下が見られた。最高負荷量(peak W)、最高酸素摂取量(peak VO₂)、VE/VCO₂ slope はいずれの群においても運動療法開始時よりも有意に改善したが、その変化分には3群間で有意差は見られなかった。

§ 結果

平均年齢はAMI-H群61±9歳、AMI-L群59±9歳、DCM群51±9歳で、DCM群が他の2群に比し若かった。運動療法開始時の左室駆出率はAMI-H群61±5%、AMI-L群30±4%、DCM群34±5%で、AMI-H群に比較しAMI-L群、DCM群で低かったが、AMI-L群とDCM群の間に有意差はなかった(図2)。運動療法開始時のpeak VO₂には3群間で差が見

られなかった(図2)。

3カ月間の運動療法の結果、安静時の心拍数はいずれの群でも低下し、その減少率はAMI-H 3.5%、AMI-L 4.8%、DCM 20.5%で、DCM群のみ有意であった(図3)。これはDCM群において3カ月間の運動療法期間中にβ遮断薬が漸増されたためと考えられる。最高負荷量はいずれの群においても運動療法後に有意に増加し、その増加率はAMI-H群12±9%、AMI-L群

16±14%, DCM 群 16±9% で3群間に差はなかった。同様に peak VO₂ もいずれの群においても有意に増加し、その増加率(18±19% vs 19±17% vs 17±14%)には3群間で差はなかった。さらに換気効率を反映する VE/VCO₂ slope はいずれの群でも有意に低下し、その低下率は3群間で有意差はなかった(低下率: 4.3% vs 7.2% vs 10.6%)。一方、 Δ VO₂/ Δ WR はいずれの群でも有意な変化を示さず、またその変化率に3群間で差はなかった。なおプログラム後期における運動療法中心拍数と最大心拍数との比は、AMI-H 群 73±11%, AMI-L 群 72±13%, DCM 群 58±1% であり、DCM 群の運動は相対的に低強度であったと考えられるが、 β 遮断薬により心拍数増加反応が修飾された可能性もある。

§ 考察

本研究の結果、AMI 後に最高左室機能低下を示す患者と、心不全安定期にある DCM 患者において、運動療法は同程度に運動耐容能の改善をもたらすこと、しかも運動生理学的には両群の運動耐容能機序に明らかな差が認められないことが示された。

AMI-L 群と DCM 群とは年齢には差があるものの、左室機能低下は同程度であった。この両者で peak VO₂ および換気効率の改善率や Δ VO₂/ Δ WR の変化に差がなかったことは、運動療法による運動耐容能の改善機序に心不全の原因疾患の関与が少ないことを示唆している。さらに peak VO₂ が増加する一方、 Δ VO₂/ Δ WR が不変であったことは、運動耐容能改善機序に、同一負荷時の心拍出量増加反応の変化の関与が少ないことを示唆している。

最初に述べたように、虚血性心不全と非虚血性心不全との間で、ピソプロロール(CIBIS 試験⁶⁾)やアムロジピン(PRAISE 試験⁹⁾)の治療効果に差があることから、これら2つの病態に本質的な差異があるか否かが議論されてきた⁶⁾。CIBIS 試験や PRAISE 試験以外にも、ブシンドロールの3カ月投与により拡張型心筋症では自覚症状、血行動態、左室駆出率が有意に改善したが、虚血性心筋症ではいずれも改善しなかったとの報告もある⁷⁾。Bristow ら⁸⁾は拡張型心筋症の方が虚血性心筋症よりも β 受容体のダウンレギュレーションの程度が強いこと、および虚血性心筋症では β 受容体の uncoupling が強いことを示した。さらに Brillantes ら¹⁰⁾は、虚血性心筋症では拡張型心筋症と異なり、細胞内カルシウム動態に関与する筋小胞体のカルシウム放出チャンネルの mRNA の発現が低下していることを報告した。これらの知見は、虚血性心不全と非虚血性心不全の間に本質的な病態生理学的差異が存在する可

能性を示唆するものであった。

しかしその後の研究で、虚血性心筋症と拡張型心筋症の間で、血中ノルエピネフリン濃度に差は見られず、また β 受容体の mRNA の減少の程度は同程度であること¹⁰⁾、筋小胞体カルシウム放出チャンネルも蛋白量レベルでは虚血性心筋症と拡張型心筋症とで差がないことが報告され¹¹⁾、さらに臨床的にもカルベジロールにより虚血性心不全、非虚血性心不全ともに長期生存率が改善することが示された¹²⁾¹³⁾。したがって、虚血性心不全と非虚血性心不全との差異は本質的なものではなく、運動耐容能改善機序に大きな差異が生じる必然性はないと考えられる。

さらに、左室機能高度低下例(AMI-L 群および DCM 群)でも左室機能非低下例(AMI-H 群)と同様の改善が認められたことは、運動耐容能基礎値およびその改善率が左室収縮機能の低下度およびその原因疾患に依存しないことを示している。この事実は、これまでの運動耐容能が左室駆出率と相関しないという報告と合致するものであるとともに、低左室機能患者でも運動療法の効果が期待しうることを示している¹⁴⁾。

本研究の問題点として、後ろ向き研究であること、症例数が十分に多くないこと、また DCM 群における β 遮断薬の漸増の影響により AMI-L 群と DCM 群との運動強度を合致させることが困難であったことがあげられる。

今後の課題として、まず第1に低左室機能例のうち、運動療法の適応となる症例の選択基準が明らかにされなければならない。左室駆出率のみで運動療法の適応に制限を加えるべきではないと思われるが、左室機能低下が進行しつつある DCM 例では慎重な注意が必要である。一方、心不全重症度の点では一般的な適応は NYHA II~III 度とされ、NYHA IV 度の症例が運動療法のメリットを享受できるか否かはいまだ不明である¹⁵⁾。第2に心機能低下症例や心不全例に対する最適運動強度が明らかにされなければならない。最近、低強度の運動療法でも運動耐容能改善に有効であるとの報告が見られる¹⁶⁾。我々のプログラムでも DCM 例の運動中心拍数は最大心拍数の 55~60% 以下、または AT レベル以下であり、低強度でありながら運動耐容能の改善が示されている。ただし低強度トレーニングが高強度以上に有用か否かはいまだ不明である。第3に運動耐容能のみならず、神経体液因子、自律神経系¹⁷⁾、骨格筋機能¹⁸⁾、QOL¹⁹⁾、そして最終的には長期生命予後に対する運動療法の効果が明らかにされる必要がある。

§ 結論

低左室機能を示す AMI 回復期患者と β 遮断薬導入

期 DCM 患者に対して低強度運動療法を施行した。その結果、両群はほぼ同等の運動耐容能の改善を示し、かつ両群の運動生理学的機序に明らかな差は認められなかった。

§ 文献

- 1) Sullivan MJ, Higginbotham MB and Cobb FR : Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1988 ; 78 : 506-515
- 2) Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al : Controlled trial of physical training in chronic heart failure. *Circulation* 1992 ; 85 : 2119-2131
- 3) Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al : Physical training in patients with stable chronic heart failure : Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *JACC* 1995 ; 25 : 1239-1249
- 4) CIBIS Investigators and committees : A randomized trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study. *Circulation* 1994 ; 90 : 1765-1773
- 5) Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al : Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 1107-1114
- 6) 後藤葉一, 角田 等 : Ischemic cardiomyopathy の臨床病態. *循環器 Today* 1997 ; 1 : 1157-1165
- 7) Woodley SL, Gilbert EM, Anderson JL, et al : β -blockade with bucindolol in heart failure caused by ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991 ; 84 : 2426-2441
- 8) Bristow MR, Anderson FL, Port JD, et al : Differences in β -adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1991 ; 84 : 1024-1039
- 9) Brillantes AM, Allen P, Takahashi T, et al : Differences in cardiac calcium release channel (ryanodine receptor) expression in myocardium from patients with end-stage heart failure caused by ischemic versus dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 1992 ; 71 : 18-26
- 10) Ihl-Vahl R, Eschenhagen T, Kubler W, et al : Differential regulation of mRNA specific for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in human failing hearts. Evaluation of the absolute cardiac mRNA levels by two independent methods. *J Moll Cell Cardiol* 1996 ; 28 : 1-10
- 11) Schillinger W, Meyer M, Kuwajima G, et al : Unaltered ryanodine receptor protein levels in ischemic cardiomyopathy. *Moll Cell Biochem* 1996 ; 160-161 : 297-302
- 12) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al : The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1349-1355
- 13) Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group : Randomized, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *Lancet* 1997 ; 349 : 375-380
- 14) McKelvie RS, Teo KK, McCartney N, et al : Effects of exercise training in patients with congestive heart failure : A critical review. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 25 : 789-796
- 15) Mancini DM, Henson D, Manca JL, et al : Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995 ; 91 : 320-329
- 16) Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al : Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 975-982
- 17) Kiilavuori K, Toivonen L, Naeveri H, et al : Reversal of autonomic derangements by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. *Eur Heart J* 1995 ; 16 : 490-495
- 18) Hambrecht R, Fiehn E, Yu J, et al : Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure and fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1067-1073
- 19) Kavanagh T, Myers MG, Baigrie R, et al : Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure : Effects of 12 months' aerobic training. *Heart* 1996 ; 76 : 42-49

●シンポジウム「心不全における運動負荷試験と運動療法」

総合討論

座長：竹内 徹 (東京医科大学第2内科)

武者春樹 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院循環器内科)

武者(座長) どうもありがとうございました。それでは総合討論を竹内先生の座長で進めていただきます。

竹内(座長) 個々の演題質問でも、総合討論でdiscussionするべき本日の主題に近いようなことが一部討論され、また後藤先生もご自身の演題でまとめに近いようなことを述べられましたが、心不全と運動で検討するべきことは以下のことと考えております。心不全患者さんの運動耐容能は心機能を必ずしも表すものではない。要するに末梢機能の影響がだいぶある。すなわち、心不全の代償機構、また末梢機能を改善することによって運動耐容能がどれだけ良くなるか。根本的な問題は長期予後がどうなるか、対象の選択、効果は末梢機能はすぐに出てくるのですが、最後の演題にありましたように中枢効果というか心臓効果がどうであるか。そういうところがまだまだ検討していかなくてはいけない問題だと思います。

時間が30分しかありませんので手短かにいきたいと思っております。最初に三次先生は、総動脈コンプライアンスということについて話されて、これは代償機転について話されたのだと思っておりますが、三次先生の演題に対して、演者間、あるいは会場から何かご発言はないでしょうか……。これは正常者のデータがなく、その代用だと思っておりますがNYHAのI度とIII度の患者の群間で比較して、たしかNYHA I度のほうは酸素摂取量が10ccくらいまではコンプライアンスは増大する。それがIII度の患者では不変であるということです。正常者ですと、その結果を反映しますと、更に増大するということがよろしいのでしょうか。

三次 正常者はやっていないのですが、予測される

結果としては、最初に増大すると思っております。ただ、正常者でも最大負荷まで行った場合にはどういうふうになるかは予測が付きません。

竹内(座長) もう一つ、心不全患者さんですと、運動時の血圧を維持するとかそういうようなことで末梢血管抵抗が上がりますね。コンプライアンスと末梢血管抵抗は違うのですが多少の関連はあると思っております。その辺はどう解釈したらよいのでしょうか。

三次 総動脈コンプライアンスは大動脈起始部の値の一部は反映されている。80%以上は大動脈起始部の値が反映されているのですが、末梢血管抵抗のほうはむしろ末梢のほうの影響が強いということで、違いがありますけれども、両者が左室駆出に関して規定しているとは思わないです。

竹内(座長) そうしますと、III度のほうは末梢血管抵抗も上がるし、コンプライアンスも増大しない、よけい悪い、という解釈ですか。

三次 III度のほうはコンプライアンスが、結果的にはあまり上がっていないのですが、I度のほうは、運動すると逆にコンプライアンスが低下するという所見がありますので、そのことからすると、III度のほうがコンプライアンスの低下を防ぐと考えられると思っております。

竹内(座長) これが実際の運動療法と何か関係があるかどうか……。難しいかもしれませんが。

三次 まず軽度の運動量では、心不全患者さんでも程度の軽い患者さんではコンプライアンスが上昇するので、こういった軽度の運動を続けることではコンプライアンスを増大させて心機能にも良い影響を及ぼすと思っております。ただ、重症な患者さんに過大な負荷を続けることに関しては、あまり影響は良くないかもしれま

Head-up tilt 試験陽性例における血中カテコラミン およびベータエンドルフィンの変動に関する検討

高瀬凡平* 里村公生* 荒川 宏* 渋谷利雄* 大鈴木孝* 中村治雄*
栗田 明** 勝然秀一*** 上畑昭美*** 五十嶋一成***

Head-up tilt 試験で診断される神経調節性失神症例の病態に血中 epinephrine 値の変動が関与するとされており¹⁾, 我々も同様の成績をこれまで報告してきた²⁾. このときの epinephrine は副腎より分泌されると考えられる. 一方, beta-endorphin は身体的および精神的 stress により ACTH と同様の動態を示し, epinephrine と同様の变化を示すと考えられる. また我々は beta-endorphin が無症候性心筋虚血の病態に関与することも報告してきた³⁾. Beta-endorphin は自律神経系の活動にも関与すると報告されているため⁴⁾, epinephrine とともに神経調節性失神症例の病態に関与する可能性が考えられる. そこで, 神経調節性失神症例において head-up tilt 試験施行時に血漿 epinephrine および beta-endorphin 値との関係を検討した.

§ 方法

対象は原因不明の失神発作を有する男性例 11 例で平均年齢は 26 ± 13 歳であった. Head-up tilt 試験の protocol は 80 度の passive tilt とし 20 分間の tilt で陰性であった場合, nitroglycerin の点滴静注負荷を実施した. Nitroglycerin 負荷は 20 分間施行することとし, $250 \mu\text{g}/\text{h}$ より開始し 3 分毎に $250 \mu\text{g}/\text{h}$ ずつ増加する漸増法を用い失神発作が誘発されない場合最大 $1500 \mu\text{g}/\text{h}$ まで増量した. 心電図を連続記録し, 血圧を 1 分毎に自動血圧計(日本コーリン BP 203)を用いて Korotkoff 法にて測定した. 陽性基準は心拍数および

血圧の低下をともなう臨床症状の出現(失神, 失神前駆症状)とした.

血漿 epinephrine および beta-endorphin 値の測定は, 肘静脈より経時的に以下の時点で採血した. すなわち, 安静仰臥位および head-up tilt 試験中症状発現時または head-up tilt 試験終了時に採血, 測定した. Beta-endorphin は RIA 法(pg/ml)で norepinephrine は HPLC 法(pg/ml)にて測定した. 本研究においては安静仰臥位および head-up tilt 試験中で症状発現時の beta-endorphin, norepinephrine および epinephrine 値を head-up tilt 試験陽性症例と陰性症例で比較検討した. 両群間の比較には unpaired Student's t test を用い $p < 0.05$ を有意とした.

§ 結果

陽性症例は 5 例(20 ± 2 歳), 陰性症例は 6 例(30 ± 17 歳)であった. 図 1 に安静仰臥位および head-up tilt 試験中症状発現時または head-up tilt 試験終了時における両群間の norepinephrine 値の比較を示す. 安静仰臥位時(182 ± 52 vs $220 \pm 71 \text{ pg}/\text{ml}$)および head-up tilt 試験中(448 ± 323 vs $535 \pm 120 \text{ pg}/\text{ml}$)とも norepinephrine 値には両群間に差は認められなかった. 一方, 図 2, 3 に示したように安静仰臥位には両群間の epinephrine 値, beta-endorphin 値に差は認められなかったが(epinephrine, 20 ± 7 vs $30 \pm 14 \text{ pg}/\text{ml}$; beta-endorphin, 12 ± 3 vs $9 \pm 3 \text{ pg}/\text{ml}$, ns), head-up tilt 試験中症状発現時または head-up tilt 試験終了時においては陽性群では陰性群に比べ有意に epinephrine 値および beta-endorphin 値は大きかった(epinephrine, 76 ± 15 vs $40 \pm 4 \text{ pg}/\text{ml}$, $p < 0.05$; beta-endorphin, 18 ± 6 vs $10 \pm 2 \text{ pg}/\text{ml}$, $p < 0.05$). 殊に陽性群では head-up tilt 試験にて症状が誘発された際に全症例で beta-endorphin 値の増加が認められた

*防衛医科大学第 1 内科

** 同 研究センター
(〒 359-8513 所沢市並木 3-2)

***自衛隊中央病院内科
(〒 154-8532 東京都世田谷区池尻 1-2-24)

せん。

竹内(座長) 先程だいたい 10 ml と区切りましたね。10 ml というとは 3 METs もあるかないかということですが、それとの兼ね合いはどうなのでしょう。

三次 10 を選んだということは歩行時の運動量ということで、比較的軽いということと、もう一つは、運動耐容能のさまざまなばらつきがありましたので、一つの基準として 10 を選びました。

竹内(座長) いろいろな重症度に応じてどう変わるか、また、10 というのはたまたま切った点なので、今後は運動量でどういう変化をするのかを教えてください。どうもありがとうございました。

次に、橋本先生は、ACE 阻害剤の影響と、運動療法の影響、特に急性期から退院までは QTc dispersion は拡大するというので、慢性期に ACE 阻害剤を使ったコントロールの症例がいちばん差が少なくなってきた、使わないトレーニング群との間に有意差が出たということですね。そうしますと、運動療法をする左心機能の悪い方には ACE 阻害剤が使われたほうがよろしいという一つの示唆になるのでしょうか。

橋本 QTc dispersion の点からいうと、そういうことになろうかと思えます。以前、私どもの施設のほうから発表している remodeling のことも兼ね合わせて考えますと、早期のトレーニングはボリュームを大きくしていたということと、今回は QTc dispersion の改善を阻害している可能性があったということで、運動療法についてもマイナスの印象をもっています。

竹内(座長) そうすると ACE 阻害剤がそれを改善する機序もやはり remodeling の悪化を防いだということでの機序ということになりますか。

橋本 今回みているデータではそのような傾向があるのですが、文献等をみますと、陳旧性心筋梗塞では QTc dispersion が 70 mmsec 以上で viable な心筋量が少ないというデータもありまして、volume だけの問題でいいのかわかりません。この患者群では volume と QTc dispersion は一応有意な相関は出ましたがひとつの因子とみております。

後藤(国立循環器病センター) 橋本先生にちょっとお聞きしたいのですが、先生のところの一連のお仕事はランダム化されていますし、インパクトが大きいのです。この結果から早期の運動療法をひかえるべきだと言われますと、我々のところは、ランダム化されていなくて「やってもいいのではないか」と思いながらやっているの、こういうデータをどう考えるか非常に難しいと思います。一つは我々のところの印象では、再灌流が成功しておれば、ほとんどの例は実際に remodeling してこないのです。BNP なども下がってきます。慢性期に remodeling が起こってくるような症例は BNP もずっと下がってこないし、そういう例は、特に LAD の再灌流が不成功な例です。先生のところのデータをみますと、トレーニングしていないほうの群は、再灌流不成功の例が、有意差はなかったのですがちょっと多いような印象があります。ですから、この群の中で、何かこれを良くない方向へ引っ張っている特定の例があるのではないかという気がしたのですが。

橋本 先程お示ししたのは、デラブリルとプラセボ群の梗塞責任血管の開存率のデータだったのです。

後藤 私が申し上げたいのは、この結果はこうだから運動療法は早期にすべきではないということではなくて、こういう症例のなかでこういう例は早期には運動療法をひかえたほうがよいのではないかというもっていき方のほうがよいのではないかという気がするのです。おそらく運動療法をやっても大丈夫な症例がたくさんあると思います。

橋本 このスタディーは駆出率 45% 以下というような群を選んで申しておりますので、それ以外の群、例えば駆出率がもっと良い症例についての急性期の運動療法については言及していません。

後藤 駆出率 45% 以下でも再灌流が成功していれば、remodeling はあまりこないという印象をもっています。たぶん BNP は、これからかなり良い指標になっていくだろうと思うのですが、BNP の経過が比較的早期に下がってくる例はあまり問題ないのではないかと、いつまでも高値の例は少し remodeling を起こしてくる危険があると思います。運動を全くやめたほうがいいのか low level にとどめたほう

が良いのかはちょっとわかりませんが、そういう印象をもっています。

竹内(座長) 聖マリアンナ医大の田辺先生のところで、心筋梗塞のBNPと運動療法のデータをとっていらっしゃるね、何かコメントがありましたら……。

田辺 いまの後藤先生のご意見に賛成です。運動療法をやっていると、特に前壁梗塞でBNPの高い例は通常1カ月から3カ月、6カ月とどんどんBNPは下がってくるのですが、前壁梗塞で高い例で運動療法をしますと、その下がりが悪いという傾向を私たちはデータとして持っています。左室造影で明らかにremodelingを起こしたという症例は非常に少ないです。ですからBNPなどを指標にして運動療法の開始時期とか、1週間の頻度などを適宜決めていけば、あまりremodelingは起きないのではないかと考えています。1カ月時点のところで先程言われたLADが再灌流失敗例で、かなりremodelingが予測される例について、3カ月目から運動療法を行った例が2例ありますが、その2例では順調に心機能の改善を認めておりますし、その後の経過で、心不全の増悪などを一切認めておりませんので、やはりLAD領域の再灌流がうまくいかなかった例でremodelingが予測される例には少し遅く、しかも低強度の運動療法が良いのではないかと考えております。

大村(共同演者・自治医科大) Remodelingの前壁について良いか悪いかということですが、まず最初に後藤先生のご質問に対してお答えしたいと思います。サブグループに分けて、何か足を引っ張っている例があるのではないかとということで、我々はそれも検討したのですが、そのような極端な症例で、これを外せば有意差がなくなるというような症例はございません。

もう一つ再灌流のことについていわせていただくと、LADで再灌流が成功したらremodelingは起こらないというのは考え違いだと思います。時間的な経過、その他諸々あるでしょうけれども、うちの症例はかなり早い時期に再灌流に成功しても何をもってremodelingとするかということ、私の考えでは後壁の正常心筋と思われたところの動きだというふうに最終的には判断したいと思っております。そこのところが悪くなっていく症例は現

実に存在します。特に若い症例で、ばつんとLADが詰まって、その再灌流に3時間後に成功しても、大きくなる症例は大きくなります。この症例はやっても良いのではないか悪いのではないかという個々の症例についての答えは、もうちょっとあとになれば出るのでありますが、実はデータでremodelingを起こしやすい症例というのは運動負荷でわかってくるわけですが、最初の時点でそれをやったら良いかどうか——80%大丈夫だから良いか、そういう問題とはちょっと違って、これだけやってランダムイズして、massとして悪いということをごひ認識していただきたいと私は常々思っています。

もう一つ、後藤先生にお願いなのですが、ぜひとも追試をしていただきたいと思うのです。先生のところには高速CTがありますので、私どものところのようになにもバイブレインで懸命に説得してカテを何べんもやる必要はないわけです。ですから時期をおいて高速CTを使ってやっていただきたい。高速CTのほうがシンプソン法に照らしても絶対に正確なESVIが出るはずで、それをぜひ見たいのです。うちでも導入してもらうように強く希望しているのですが、ずっと待っているところです。

竹内(座長) 広範前壁心筋梗塞患者の運動方法が左室remodelingに及ぼす影響については話が尽きないと思いますが時間がないので先に進ませていただきますが、大坪先生、血流非依存性に骨格筋の代謝が改善するということだと思いますが、血流非依存性ということの定義はどのようになさっているのでしょうか。

大坪 今回はお示ししませんでした。前回のこの研究会において、プレティスモグラフィで血流量を測ってございましてそれで有意差が出なかったの、血流とは独立しているのではないかと考えております。

竹内(座長) 骨格筋を鍛えるということで、BORGスケールが良くなっていますが、QOLはどのくらいになるか、またリハビリなどでは、老年者で骨も萎縮しているような人に対して有用だということなどを聖マリアンナ医大の山田先生等が見ておられますが、これを今後どのように応用していくか、またこういうものをぜひやるべき対象とか、その辺についてはいかがでしょうか。

大坪 今回の検討は基礎的な検討で、むしろ全身的トレーニングへの第一歩と考えています。最初の発想が、心機能が低下していてあまり動けない方にトレーニングできないだろうか、局所運動であれば、それほど心負荷が大きくなることができるだろうということだったのですが、今後の展望としましては、例えば体をパーツと考えまして、これまでに前腕のみトレーニングしたら前腕の骨格筋代謝が良くなったという報告がありますので、左の前腕、右の前腕、あるいは今回お示したような右の下腿、左の下腿というように順ぐり順ぐりにトレーニングしていけば、少し運動耐容能が伸びるのではないかとというような考え方が一つです。また、先程から虚血のほうでトレーニングのお話が出ていますけれども、今回我々は心不全患者が対象なのでちょっとお話は違うと思いますが、MIのリハビリ、あるいは心不全で長期臥床をしていらっしゃる方で、突然歩いてくださいというのは難しい話ですし、しかも症状フリーになってから立って歩き出すまである程度の時間があるだろうというときに、テンポラリーなトレーニングとして、こういう局所的なトレーニングをワンポイント挟んでおけば、それから引き続く全身トレーニングにうまく移行できるのではないかと考えています。

竹内(座長) 後藤先生は、心筋梗塞の左心機能の悪い症例とDCMの症例に運動療法をなさいまして、改善の機序には差がないということでした。これは非虚血性の心筋症のほうが予後が比較的良いということなので、そういう観点で差が出るか出ないかということを見て差がなかったということですが、運動強度として虚血性心疾患の場合はいわゆる中等度60~70%くらいで、DCMは60%未満くらいということですが、最初にそれを選ぶ根拠とありますか、その辺はフィーリングとかなかなか難しいと思いますが、それを教えていただけますか。

後藤 今回の症例はMIについては以前からやっています、いろいろなペーパーもありますし、運動強度はほぼ確立されてきた感があるのですが、DCMについては、これまでの報告を見ますとかなり強い負荷といたしますかトレーニングを行っています。Peak VO₂の70%くらいのheart rateでやっているという報告が

あるのですが、そこまでかけていいかどうか、ちょっと確信がない。そこまでかけると悪いのではないかとということもあって、かなり遠慮して低めから始めたということです。そして結果的にあとで見ると、この程度になっていたということです。もう少しかけてもよかったのかもしれませんが。

竹内(座長) 年齢予測心拍とかheart rate reserveの60%から50%くらいでも、いわゆる運動効果は期待できるということは間違いのないことだと思います。

後藤 もう一つ、βブロッカーも同時に始めて漸増していますので、トレーニングの3カ月の初期と後期ではβブロッカーのdoseが違います。そのこともあって運動強度の設定が困難と感じました。

竹内(座長) 低強度でも効果が出るということを確認した、貴重なデータだと思います。

稲田先生のご発表は長期間リハビリテーションを持続すれば左心機能が悪い人でも、中枢効果ではないかと思いますが、心機能が改善するというようなご趣旨だったと思います。私たちも末梢効果はすぐ簡単にわかります。例えば運動療法をやると、同じ運動で心拍が下がったり血圧が下がったりする。しかし中枢効果をつかむということが今までできなかったのですが、先生のところはPETがあったり、エコーをやるとか、いろいろなことで検討されています。先程、後藤先生からもご質問があったのですが、短期間ではなくて、今回の発表の6カ月から12カ月にかけてそのような改善が出てきたということだと思いますが、その辺の時期を長くすればよいのか、また、これは中枢機構の改善と私は解釈したのですが、その機序等について、先程もちろっとご質問がありましたが、もう1回お話ししていただければと思います。

稲田 長期運動療法においてはEFが改善するということ、昨年急性心筋梗塞において発表させていただきました。今回は心不全においてもそういうデータが出ました。それがなぜかというのは非常に難しいところなのですが、我々がはっきりとみているのは、まだタリウムシンチでの心筋血流の改善ということくらいで、あとは代謝面のこととか、自律神経系の改善とか、その辺がどのように影響しているかということに関してははっきりしませ

ん、だから自律神経面とか、いろいろな面で EF というものに何かの改善効果があるということになれば、DCM 等においても改善効果が認められるかもしれません。今年の AHA では心不全ということで DCM の患者群も含めた検討で EF が多少改善するということが発表されていましたが、我々のところでは虚血においては長期運動療法をすることによって、主には虚血の改善ということがメインで EF の改善が認められるのではないかと考えています。

野原(共同演者・京都大) ちょっと付け加えさせていただきます。先程の後藤先生との会話でも出たのですが、要するに我々が心機能が良くなっているのではないかという根拠にはいくつかあります。一つは最初に稲田先生が示してくれましたように end systolic volume が減っているのです。これは言ってみれば E max が上がる、あるいは EDV が変わっていませんので要するに after load が下がる。この辺りのことを考えていかないといけないと思うのですが、after load はあまり変わっていないのです。少なくとも血圧についてはあまり変わっていない。そうすると、やはり収縮性が上がるのか、それについては、虚血性心疾患ですから虚血がかなり関与している可能性はある。もう一つは代償性の肥大がある可能性は否定できません。それは我々はチェックしていません。もう一つは、先程言いましたように心筋シンチで我々は非常に多くの改善例をみています。50 数%の改善があります。そういうようなことがバックグラウンドにありまして、末梢循環ももちろんあると思いますが、その辺が根拠になっていまして心機能の改善があるのではないかと思うのです。今日話させていただいたのは、そのことが一つと、もう一つは、運動は remodeling を悪化させるものではないのだということとを強調したかったのです。この二つのことを是非わかっていただきたいかったです。

武者 生理的な変化で考えていくと、安静時の ESV がより低下するというのがわかりません。運動で生理的に変化していくのであれば、運動時に対応する ESV が小さくなるのはわかるのですが、もともと少なくとも安静時に症状がない、out put が保たれているようなレベルのところでの改善が起こってくるとい

うのが良く理解できません。Chamber が大きくなっていますから、その分で、ESV がもともとと同じ量であれば EF は必然的に大きくなります。それプラス、ESV がより小さくなるというのは、より特殊な状況になってこないかと現れないのではないのでしょうか。

野原 しかし梗塞周囲の虚血ですから、ハイパーネーションとか、繰り返されたスターニングとか、そういうものがあったとしてもいいわけですね。それに対して積極的なアプローチが運動によって起こってもおかしくないのではないかと考えています。先生が言われるように、exercise induced ischemia が関係するものについては確かにそう言えますけれども、安静時に虚血が関与したというわけ……。

武者 これは周辺の虚血は残っていないのでしょうか？
野原 我々が確認しているものはエクササイズシンチで、そのシンチ上の変化は実際にあるわけです。それはこの症例についてすべて検討したわけではありませんが、横一線で並べた場合にそれがあつたということ、少なくとも梗塞周囲であるとか、あるいは three vessels であれば、虚血が確認できないものがたくさんあると思います。そういうものについては、少なくとも関与してくる可能性はある。それについてはすべて細かく解析していくのはなかなか難しいと思います。

竹内(座長) Remodeling が起きるか、中枢機構か末梢機構か、予後とか、短い時間ではディスクッションできないのですが、要するに今日の主題が心不全の運動療法ということで、去年の日本心臓リハビリテーション学会でも心不全の運動療法ということでしたが、今日の各演者の先生方から、どういう対象でどのくらいの心機能の患者さんには運動療法をしてよいか、一言ずつ言っていたらどうでしょう。三次先生からいかがでしょうか。

三次 先ほど示したデータでも、やはり NYHA I 度の患者さんでは初期にはコンプライアンスが増大していますので、比較的軽い心不全の患者さんには運動療法は適していると思います。ただ、その EF との関連については、今回は検討できなかったもので、引き続き検討したいと思います。

竹内(座長) 橋本先生、いかがでしょうか。

橋本 私の検討では、それに答えるようなデータはないのですが、印象としては decondition-

ing を起こさないくらいの運動であれば、EF が落ちている人とか、ischemic であっても DCM であってもいいと思うのですが、私たちのデータである AT レベルというのは無理だろうと思います。至適レベルはわかりかねます。

竹内(座長) 例えば運動負荷誘発の虚血があるような人はもちろん運動はいけませんね。

橋本 そうですね。

竹内(座長) 大坪先生はちょっと検討が違うかもしれませんが、いかがですか。

大坪 局所トレーニングの立場からいいますと、うっ血性心不全で1週間以上臥床して、なかなか立ち上がるのが困難だということであれば、症状フリーになった辺りから、比較的軽いトレーニングであればできるだろうということ、運動強度に関しては先程の発表のときに、まず漸増負荷試験で各症例の最大強度を決めると言いましたけれども、実際に1RMのだいたい30%相当の強度が今回我々がやった定常負荷運動の強度ですので、そのくらいのところから始められるのではないかと考えております。

竹内(座長) 後藤先生、いかがでしょうか。

後藤 基本的にはEFはあまり関係ないだろうと考えていますが、少なくともMIとDCMで、MIについては全例リハビリの対象にはなると思います。DCMについては急性心不全がコントロールされているということが大事だと思います。運動強度については先程も言いましたようにlow levelから漸増していくのが安全なのでしょうが、ターゲットという点では、まだこれから検討が必要で、ATレベルというのは一応目安にはしていますけれども、本当にそれが良いのか、あるいはあまり関係ないのか、まだわからない状況です。今は自覚症状が非常に大事だという気がしています。

竹内(座長) 稲田先生、いかがでしょうか。

稲田 我々の検討でも、EFが低下している患者さんにおいても、ある程度安全に運動療法は行われると考えております。運動療法によって、我々の検討では心筋の虚血が改善されとか、場合によっては自律神経系が改善する。自律神経系が改善することによって不整脈を軽減させることができるかもしれません。運動療法は速効性で不整脈を軽減できるとか虚

血が改善できるというものではありませんので、初期の段階としては、運動することによって不整脈が誘発されるとか、また一般的なことですけれども、虚血で血圧がどんと下がるような患者さんの場合は、かなり慎重に考え、場合によっては運動療法は施行せずに、その辺のコントロールをきちっとしてから運動療法を開始すべきと考えています。

竹内(座長) 皆さんのご意見で、明らかな顕著なうっ血性心不全がない方だったら慎重に運動療法は始めてよいだろうということだと思えます。効果の面、長期予後、remodelingの問題もあって、なかなか結論が出ないのですが、時間がきましたので、齋藤先生、最後に一言、お願いします。

齋藤(自治医科大) このシンポジウムを企画しましたのは、まさにいま行われたようなディスカッションを聞いたかったということでございます。心不全の運動療法あるいは運動ということに関しては、改善の機序もわかっていませんし、いまの稲田先生のお話にもありますように、まだわからないところがたくさんございますし、適応と禁忌もまだ全然わかっておりません。後藤先生がよくまとめてくれましたけれども、運動処方もわかっていません。また、長期的にやった場合に何か悪いことが起きないかということが出ていません。3カ月やったら良くなったというデータはあっても、3年、5年たったらmortalityが高かったとか、あるいは心不全を再三起こすようになったとか、いろいろな長期予後に関することもまたデータが不足しております。ですから機会があるたびこういったディスカッションをもっていただいで、しかも研究的な目をもって「心不全の運動」というものに取り組んでいただきたいと思えます。

竹内(座長) どうもありがとうございました。

演者の先生、大変ありがとうございました。会場の皆様もご静聴、活発なご討議をありがとうございました。これでこのセッションを終了させていただきます。

齋藤(世話人・自治医科大) 本日は遅くまで活発なご討論をありがとうございました。おかげさまで無事に第45回の循環器負荷研究会を終了できました。演者の先生方、座長の労をおとりいただきました先生方に厚く御礼申し上げます。

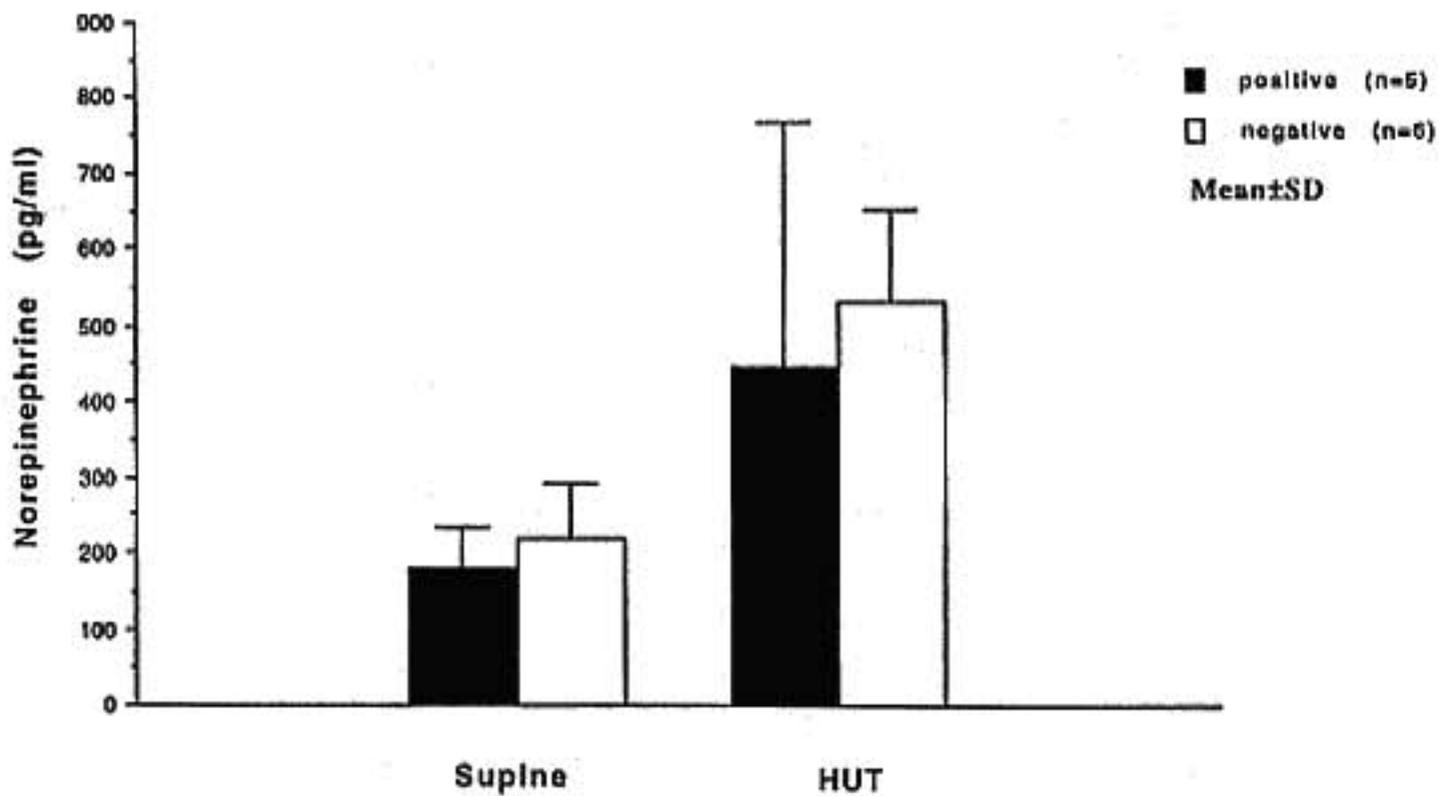


図 1 陽性例と陰性例における norepinephrine 値の比較

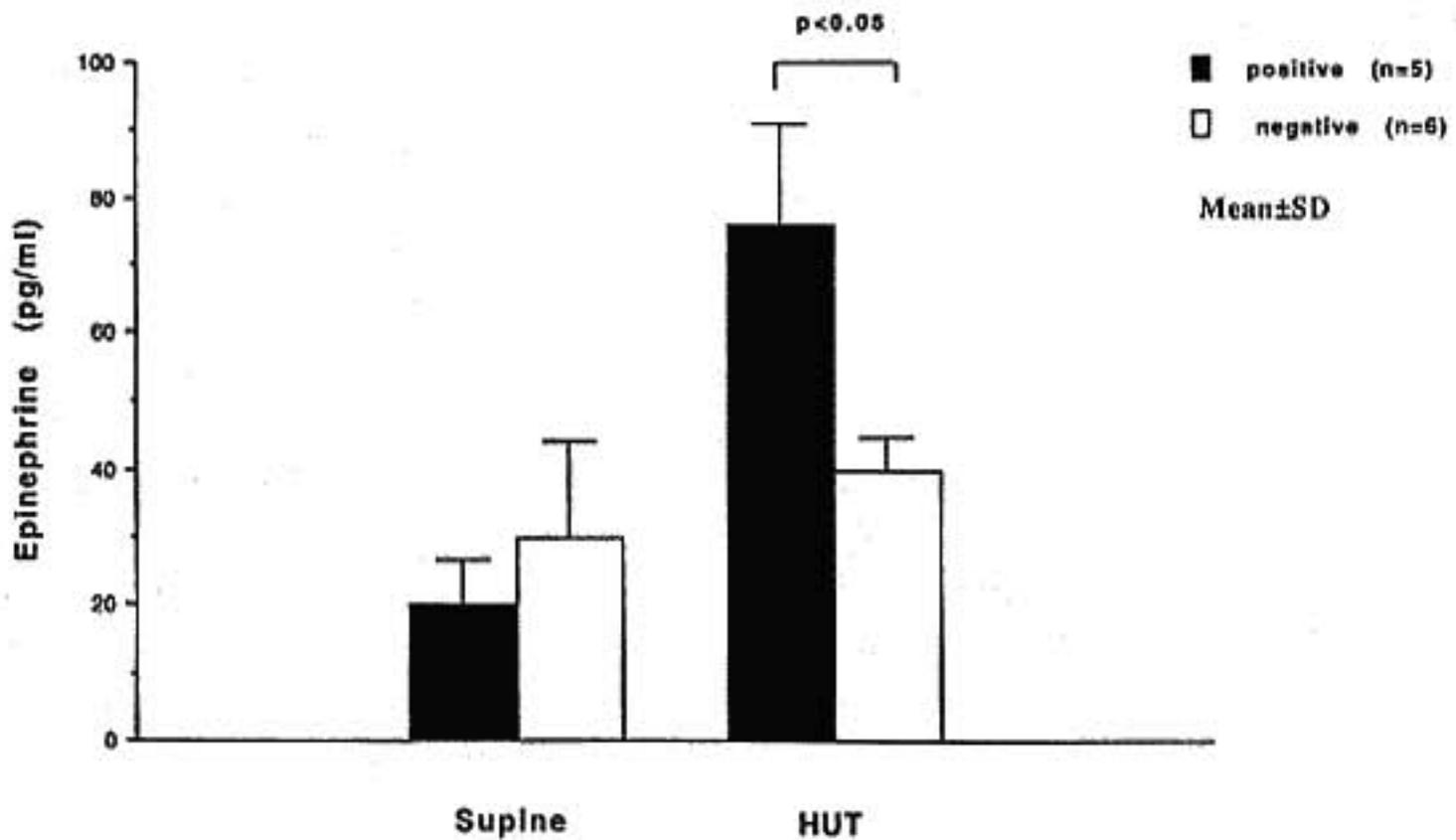


図 2 陽性例と陰性例における epinephrine 値の比較

(図 3).

§ 考按

Head-up tilt 試験で神経調節性失神発作が誘発された際に epinephrine および beta-endorphin 値の有意の増加が認められた。神経調節性失神発作の病態における epinephrine の関与に関しては報告があるが¹⁾, beta-endorphin 値の変動に関する詳細な報告は少な

い²⁾。Beta-endorphin は心筋虚血や身体的 stress および運動 training などにより増加する stress 反応性物質であるとともに、自律神経系の活動に関与するとされている^{3,4)}。本研究からは、beta-endorphin が神経調節性失神発作の原因物質であるのか失神発作の結果増加したものであるのか不明であるが、beta-endorphin が神経調節性失神発作の病態に何らかの関与をしていることが示唆される。本研究成績は、Jaffocate らの報

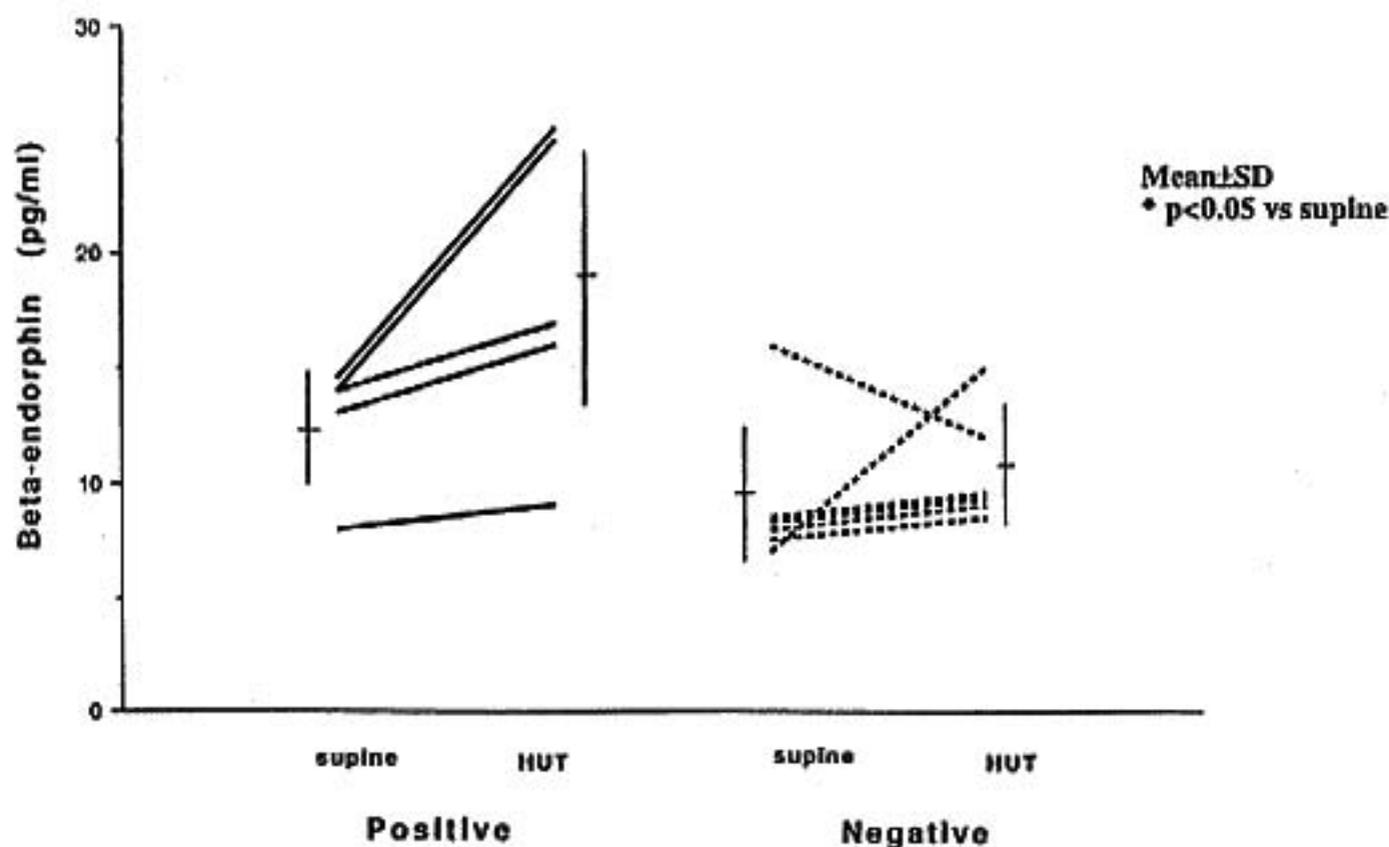


図3 陽性例と陰性例における beta-endorphin 値変化の比較

告⁴⁾に近い。また、神経調節性失神発作誘発時における epinephrine 値の増加は Sra ら¹⁾の報告に近い。

症例数は限られているが、本研究から神経調節性失神発作の病態における epinephrine の役割が再度確認されるとともに beta-endorphin の関与が示唆された。

§ 文献

- 1) Sra JS, Murthy A, Natale MR, et al : Circulatory and catecholamine changes during head-up tilt testing in neurocardiogenic (vasovagal) syncope. *Am J Cardiol* 1994 ; 73 : 33-37
- 2) Takase B, Uehata A, Katsushika S, et al : Significance of circulatory epinephrine levels in exercise-induced neurally mediated syncope.

Circulation 1997 ; 96 : 1-265

- 3) Kurita A, Takase B, Uehata A, et al : Differences in plasma beta-endorphin and bradykinin levels between patients with painless or with painful myocardial ischemia. *Am Heart J* 1992 ; 123 : 304-309
- 4) Jaffcoate WJ, Rees LH, McLoughlin L, et al : Beta-endorphin in human cerebrospinal fluid. *Lancet* 1978 ; 8081 : 119-121
- 5) Pico F, Perez-paredes M, Fuentes T, et al : Role of endogenous opioids in tilt-induced syncope and its relationship with isoproterenol-dependent and isoproterenol-independent neurally mediated syncope. *PACE* 1997 ; 20 : 1218

圧受容体反射感受性低下による運動負荷初期と後期の心拍反応性の変化

福間長知* 及川恵子* 馬淵浩輔* 松田裕之* 富村正登* 福間祐美子*
齊藤 勉* 草間芳樹* 宗像一雄* 岸田 浩* 早川弘一*

運動負荷時の心拍反応は、運動負荷初期は副交感神経緊張の急速な減衰により生じ、負荷後期は代謝性因子の刺激を介した交感神経系の活性化により頻脈化すると報告されている。運動負荷に対する心拍反応性の障害、いわゆる chronotropic incompetence は、この運動負荷初期と後期において作用する制御機構が機能しない状態と理解されるが、その詳細は明らかでない。

そこで本研究は、運動負荷時の心拍反応性に影響を与える因子の一つとして神経性循環調節機構に注目し、重要な神経性調節系である圧受容体反射感受性が心拍反応性を変化させるか否かを、運動負荷初期と後期に分けて検討した。

§ 対象と方法

対象は、Bruce 法による treadmill 運動負荷試験にて stage II 以上の負荷が可能であり、圧受容体反射感受性(BRS)を測定し得た 19 例、男 14 例、女 5 例、年齢 62 ± 6 歳。対象を BRS により、BRS が 6 msec/mmHg 以上の BRS 良好群 10 例と、 6 msec/mmHg 未満の BRS 不良群 9 例に分類した。なお、対象には自律神経作動薬服用例、運動により虚血が誘発される例および心機能障害例は含まれていない。

Treadmill 運動負荷試験は、Bruce 法に基づき行い、負荷終了点は、目標心拍数到達もしくは Borg score 17 以上の下肢疲労とした。BRS は、phenylephrine 投与後の昇圧に対する圧受容体反射を介した心電図 RR 間隔の延長反応により算出した。

心拍反応は、運動負荷各段階毎に、負荷前に対する %増加率として評価。また、代謝性因子に対する心拍

反応性の指標として Wilkoff らの報告²⁾に従い chronotropic index (CI) を求めた。

§ 結果

年齢、性、糖尿病および高血圧症の罹患率は、BRS 良好群 10 例と不良群 9 例の間で有意差はなかった。

運動負荷試験成績は、運動負荷量、負荷前血圧・心拍両群間に差がないが、最大血圧は BRS 不良群が良好群に比し大で、最大心拍数は BRS 不良群が良好群に比し小であった。負荷中止理由は、BRS 良好群が目標心拍数到達のため終了する例が多く、不良群は下肢疲労により終了する例が高頻度であった。

運動負荷開始後各ステージの最初の 1 分における心拍反応は、運動負荷初期および運動負荷後期において BRS 不良群が良好群に比し低下していた(図 1)。運動負荷開始 6 分時における代謝性因子に対する心拍反応 (CI) は、BRS 不良群が良好群に比し低下していた(図 2)。これらのことは、BRS 不良群では、下肢疲労が生じ易く代謝性因子による交感神経系への刺激が強いと予想されるにも関わらず、心拍反応性が低いことを示唆している。

§ 考察

神経性調節機構の一つである圧受容体反射系の機能が、運動負荷時の心拍反応性に如何なる影響を与えるかを負荷の各 phase 毎に調べた。

本研究の結果、圧受容体反射感受性障害は、運動負荷前半および負荷後半の両時期における心拍反応性の低下と関連し、chronotropic incompetence の機序の一つとなると考えられた。

副交感系の機能と関連する運動負荷初期の心拍反応が圧受容体反射感受性と相関することは、phenylephrine 法により測定された圧受容体反射感受性が副

*日本医科大学第 1 内科
(〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

第45回 循環器負荷研究会

●I. 神経体液性因子

- 1) 冠動脈バイパス術後早期の血中脳性ナトリウム利尿ペプチド値と回復期運動時心機能の関連
群馬県立循環器病センター 櫻井繁樹, ほか……1
- 2) 糖尿病症例における心筋細胞障害あるいは心臓微小循環障害と血中 ANP, BNP 濃度
東邦大学 大蔵勝弥, ほか……4
- 3) Head-up tilt 試験陽性例における血中カテコラミンおよびベーターエンドルフィンの変動に関する検討
防衛医科大学校 高瀬凡平, ほか……6

●II. 圧受容体反射と心血管反応

- 4) 圧受容体反射感受性低下による運動負荷初期と後期の心拍反応性の変化
日本医科大学 福間長知, ほか……9
- 5) 運動による圧受容体反射感受性の変化
心臓血管研究所 中町隆史, ほか……11
- 6) 陳旧性心筋梗塞症における運動回復期の血圧調節と動脈圧受容体反射の検討
関西医科大学 湯浅文雄, ほか……14
- 7) 肥大型心筋症の運動負荷回復期における血圧反応の意義
高知医科大学 人見信彦, ほか……17

●III. 運動負荷心電図

- 8) 心筋虚血指標として運動誘発性 QRS 幅の増大
国立循環器病センター 田原宣広, ほか……20
- 9) 運動負荷誘発性脚ブロックを呈する症例の検討
岩手医科大学 大野忠広, ほか……23
- 10) 前壁梗塞例における運動負荷陰性U波による冠動脈病変と心筋 viability の予測
富山医科薬科大学 三羽邦久, ほか……27
- 11) 先天性 QT 延長症候群についての運動負荷による QT dispersion の変化
横浜市立大学 横山詩子, ほか……30

●IV. 換気応答・運動耐容能

- 12) 呼吸ガス分析を併用した起立負荷試験
—第1報: 正常心構造例を対象にして—
福岡市立こども病院 砂川博史, ほか……32
- 13) 肥満男児における運動耐容能
JR 東京総合病院 笠原悦夫, ほか……35

●V. 薬剤効果・新しい方法

- 14) 健常例における定常運動負荷時の運動筋酸素化率動態の意義
—近赤外線分光法(NIRS)による検討—
筑波大学 渡辺重行, ほか……37
- 15) Amlodipine, Carvedilol および Nifedipine の急性投与における心臓交感神経機能への影響
徳島大学 近藤 幸, ほか……40
- 16) 運動負荷心電図同期^{99m}Tc-Tetrofosmin 心筋・HSAD 心プール Sequential Dual SPECT による心内膜下虚血検出の試み
藤田保健衛生大学 皿井正義, ほか……42

●シンポジウム「心不全における運動負荷試験と運動療法」

- 1) 慢性心不全患者における運動時総動脈コンプライアンスの二相性変化
福島県立医科大学 三次 実, ほか……45
- 2) 左室機能不全に伴う前壁心筋梗塞症例における QTc dispersion の経時的変化に対する ACE 阻害薬および運動療法の効果
自治医科大学 橋本重正, ほか……47
- 3) 磁気共鳴スペクトロスコピー(31P-MRS)を用いた慢性心不全患者の骨格筋代謝能測定と下腿局所トレーニング効果の評価
北海道大学 大坪光典, ほか……51
- 4) 低左室機能患者に対する運動療法
—心筋梗塞後と拡張型心筋症との比較—
国立循環器病センター 後藤葉一, ほか……54

- 総合討論 ……………59

第45回 循環器負荷研究会

日時：平成10年2月7日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：齋藤宗靖（自治医科大学）