

## 運動時血流配分に及ぼす心機能の影響

内本定彦・吉岡公夫・中西宣文・橋爪俊和・  
深見健一・土師一夫・平盛勝彦\*

従来より心不全患者における運動耐容能の低下の原因として、作働骨格筋への血流分布の障害が報告されている<sup>1)2)</sup>。しかしそれらは慢性心不全を対象としたものでいわゆるトレーニング効果が関与している可能性があり、心機能が直接血流分布に及ぼす影響については未だに不明な点が多い。そこで今回我々は、同程度のトレーニング状態にあると考えられる発症1カ月以内の急性心筋梗塞症患者における運動時血流配分に及ぼす心機能の影響について検討したので報告する。

## § 対象と方法

狭心症を有さない回復期急性心筋梗塞症患者9例(全例男性、平均年齢 $57.3 \pm 7.3$ 歳)を対象に、臥位自転車エルゴメータ運動負荷試験を行った。表1に測定項目および測定機器を示す。運動負荷プロトコールは

0 W 2分の空転後、2分毎に30 W ずつ漸増する多段階漸増法とし、運動終点は原則的に症候限界性とした。

また測定された一側下肢流量を2倍したものを下肢血流量(Leg Flow)とし、図1に示すごとく運動中の心拍出量とLeg Flowとの関係が視覚的に狭くなるパターンを示したA群(上段、4例)と広くなるパターンを示したB群(下段、5例)について、両群間の血行動態・運動耐容能の差異について検討した。

## § 結果

図2に実測データを示す。症例は53歳の男性で、下壁心筋梗塞発症後1カ月目に当検査が施行された。大腿静脈血酸素飽和度( $S_{leg}O_2$ )は運動開始早期に急激な低下を示し、以後の低下は初期に比し緩徐であった。

図3に嫌気性代謝閾値(AT)と安静時左室駆出分

表1 測定項目および使用機器

仰臥位運動負荷		Cycle ergometer (System 380 B)
肺動脈圧	PAm	Opti-catheter system (Oximetry system OX-III)
心拍出量(熱希釈法)	CO	
	$SvO_2$	
酸素飽和度	$SaO_2$	Ear oximeter (BIOX III)
	$S_{leg}O_2$	Opti-catheter system
呼気ガス濃度	$FO_2, FCO_2$	Mass spectrometer (MGA1100-B)
換気諸量	$\dot{V}E, \dot{V}O_2, \dot{V}CO_2$	Respiro monitor (RM-300)
その他	HR, BP	ECG Manitor & Hg Monometer

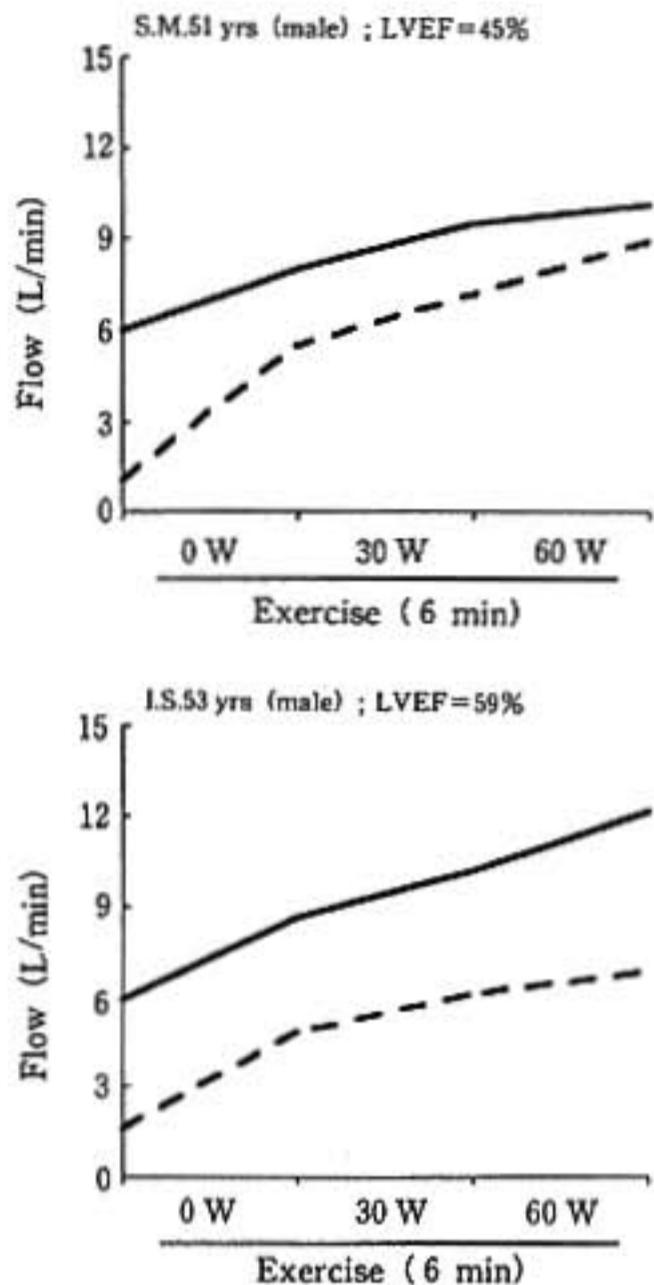


図1 安静時および運動中の心拍出量と下肢血流量との関係  
実線は心拍出量，破線は下肢血流量

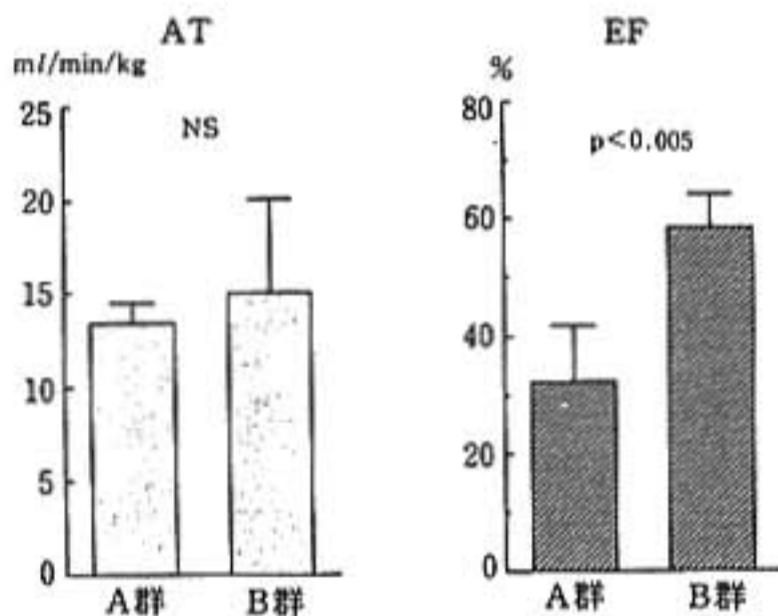


図3 嫌気性代謝閾値と左室駆出分画  
AT: Anaerobic Threshold, EF: Ejection Fraction

画 (EF) を示す。両群で AT には有意差を認めなかったが、EF は A 群で低値を示した。

図4に安静時および運動中の心行動態を示す。平均肺動脈圧 (PAm) は各負荷量で有意の差はなかった

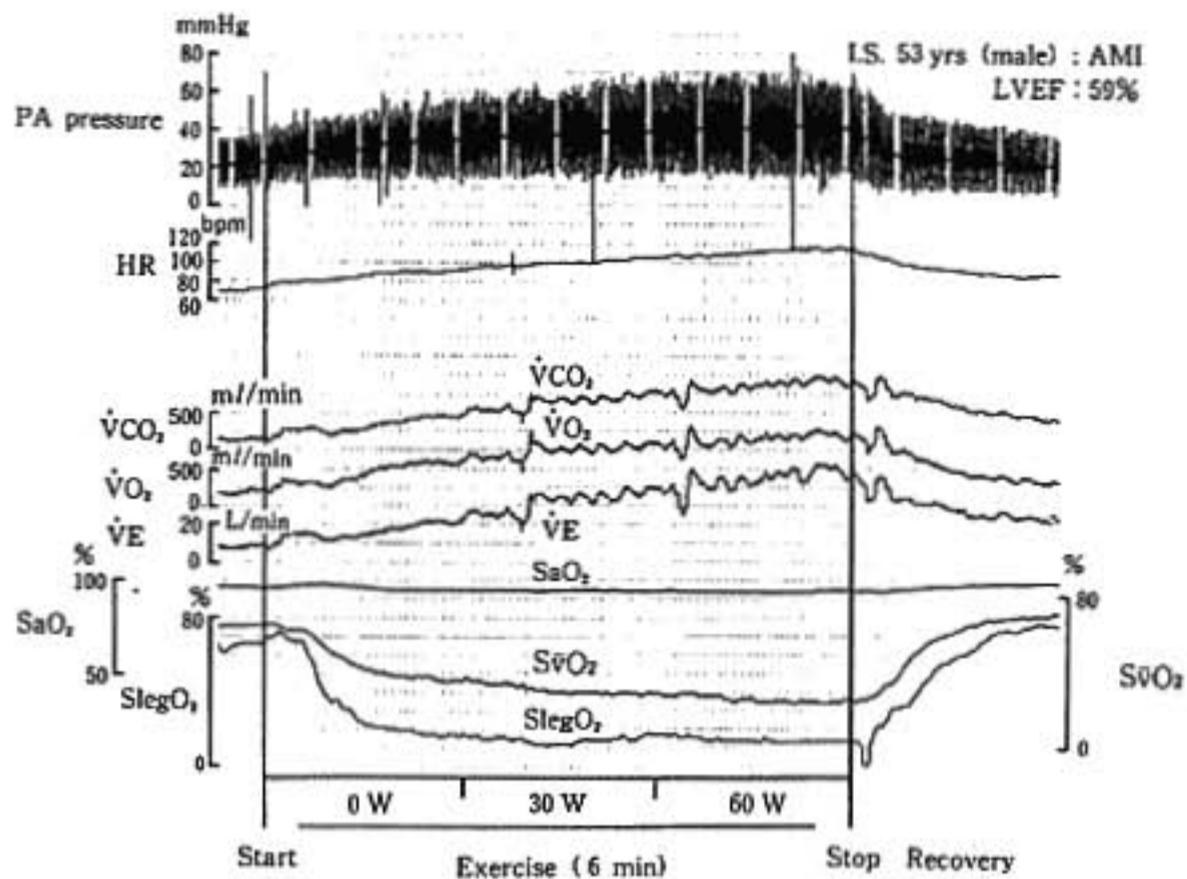


図2 実測データ

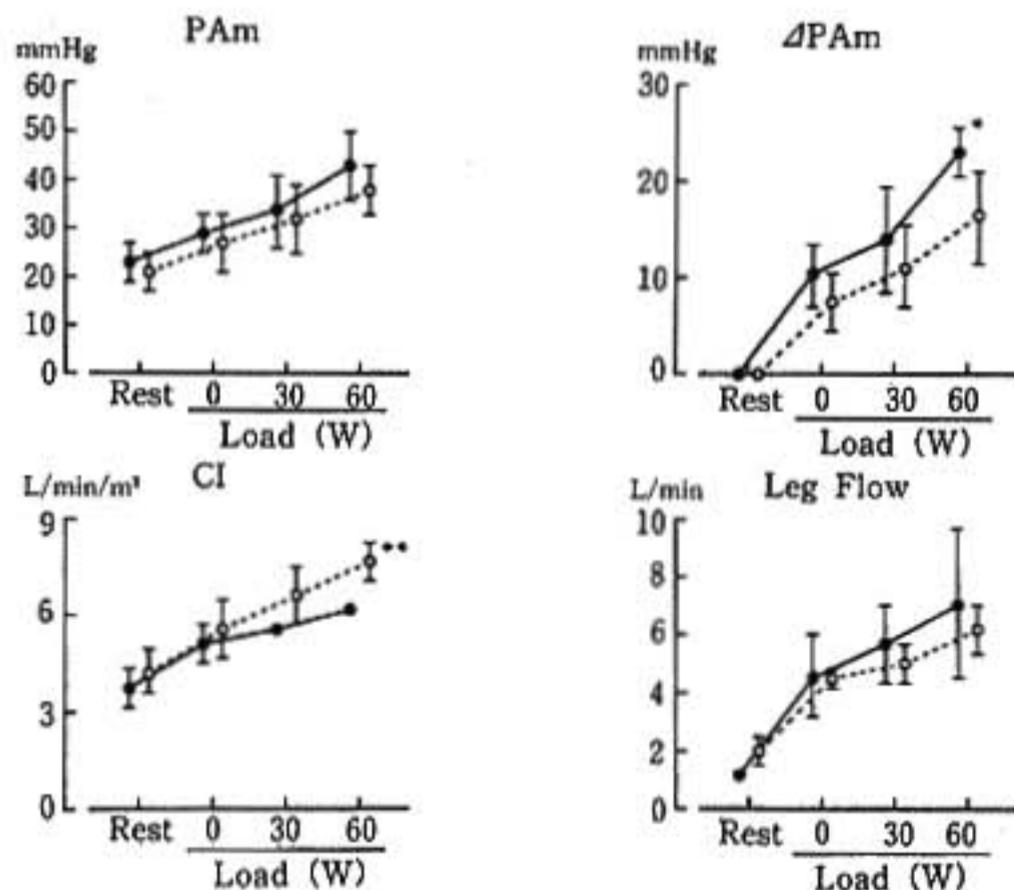


図4 安静時および運動中の心・血行動態  
実線はA群，破線はB群。\*: p<0.05, \*\*: p<0.01

が、安静時 PAm からの変化量  $\Delta PAm$  は 60 W 時 A 群で高値を示した。心拍出係数 (CI) は 60 W 時 A 群で低値を示した。Leg Flow は各負荷量で有意差はなかった。

## § 考察

心不全患者の作働骨格筋への血流を測定することは、その病態を把握する上で重要である。Sorlie ら<sup>3)</sup>は熱希釈法を用いて下肢血流を測定し、電磁流量計と非常に良い相関があることを報告しており、Martin ら<sup>4)</sup>も同様の報告を行っている。Wilson<sup>1)</sup>らは、運動耐容能の低下した例では心拍出量が低下しており、そのため下肢血流量も低下し、そのことが運動耐容能の低下の原因であると報告している。今回我々は、同程度の活動度すなわちトレーニング状態にあると考えられる急性心筋梗塞症回復期の患者について、心機能障害が運動時血流配分に及ぼす影響について検討した。

運動中の  $S_{leg}O_2$  は運動開始早期に最低値に近づくことから、下肢への酸素供給が運動開始早期を除き flow dependent であると考えられた。すなわち下肢血流量が、運動の規定因子となることを示している。心拍出量と下肢血流量との関係から A 群と B 群に分け、心血行動態や運動耐容能について比較してみると、A 群は B 群に比し EF および 60 W 時の CI は低値を示し、60 W 時の  $\Delta PAm$  は高値を示したことから、A 群は B 群より心機能障害が強いと考えられた。しかし両群は AT に差がないことより、運動耐容能には差はないものと考えられた。このことから A 群では心機能の低下を血流配分の変化により Leg Flow を確保し、

運動耐容能を保持していると考えられた。

## § 結語

急性心筋梗塞症患者の心機能障害に対し、運動耐容能保持のために血流再配分が有効に働いているものと推測された。

## § 文献

- 1) Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, et al : Exercise intolerance in patients with chronic heart failure : role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 69 : 1079-1087, 1984
- 2) Lejemtel TH, Maskin CS, Lucido D, et al : Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 74 : 245-251, 1986
- 3) Sorlie D, Myhre K : Determination of lower leg blood flow in man by thermodilution. *Scand J Clin Invest* 37 : 117-124, 1977
- 4) Sullivan MJ, Beckley PD, Hanson KM, et al : In vivo validation of a thermodilution system designed to measure peripheral blood flow. *Med Instrumentation* Vol. 19 : 38-40, 1985

## 運動負荷時における循環動態，特に左室駆出率 (LVEF) と心房性 Na ペプチド (ANP) との関係

河野道世\* 野呂忠慈\* 清水完悦\*  
川野龍彦\* 望月俊直\* 木川田隆一\*

心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の上昇の機序として心房圧や心房筋の伸展<sup>1)</sup>をはじめとして種々の因子についての報告があり，心不全例<sup>2)</sup>，虚血性心疾患例<sup>3)</sup>等さまざまな病態についてさらに運動負荷<sup>4)5)</sup>を取り入れて検討されているが，心収縮性をも加味した心ポンプ機能指標の左室駆出率 (LVEF) との関係を見たものはわずかししか見当らない。そこで今回我々は，LVEF と ANP の関係について，心筋梗塞例で検討した。

### § 対象と方法

対象は，初回急性心筋梗塞 (MI 群) 21 例，平均年齢 58.5 歳で，NYHA 心機能分類上，I～II 度の安定した状態の症例および健康成人 (N 群) 14 例，平均 43.0 歳で，MI 発症後約 7 週で検討した。運動負荷方法はこれらの対象に定量型エルゴメーターを用いて，仰臥位で 0.5 および 1.0 W/kg と，比較的定量負荷を各々 8 分間行い，安静時および 1.0 W/kg 負荷時の LVEF，血漿 ANP 値，また 1 分間ごとに血圧，心拍数，安静時の循環血液量 (CBV) を測定した。LVEF は<sup>99m</sup>Tc ヒト血清アルブミンを用いてマルチゲート法により，ANP 値は丸茂ら<sup>6)</sup>の方法にしたがって計測した。なお血圧はマンシェット法により測定し，心拍数は心電図より求めた。

### § 成績

1) 安静時，1.0 W/kg 負荷時における LVEF (図 1 左)：MI 群では各々 38±12%，41±18%，N 群では 51±5%，63±8% で，MI 群は N 群に比し安静時，負荷時とも低値を示した ( $p < 0.01$ )。また負荷時には両

群とも有意な上昇がみられたが，その増加の程度は MI 群の高が低値だった。

2) 安静時，1.0 W/kg 負荷時における ANP 値 (図 1 右)：MI 群では各々 75±38，118±60 pg/ml，また N 群では 34±11，53±19 pg/ml で，MI 群の方が有意に高値だった ( $p < 0.01$ )。また各群における安静時および負荷時の ANP の変化， $\Delta$ ANP についてみると，MI 群は 42±43 pg/ml，N 群の 19±13 pg/ml に比して有意に大だった。

3) 安静時，1.0 W/kg 負荷時における収縮期血圧 (Ps)，心拍数 (HR)，循環血液量 (CBV) (図 2)：Ps は各群とも負荷時に有意な上昇をみたが，安静時，負荷時とも 2 群間に有意差はみられなかった。HR では，安静時，負荷時とも N 群に比し MI 群で有意に高く，また両群とも負荷時に有意に増加していた。CBV は N 群の方が大だった。

4) MI 群における ANP と HR との関係 (図 3)：安静時，負荷時とも ANP と HR には相関はみられず，またその増加の程度を示す % $\Delta$ ANP と % $\Delta$ HR との間にも相関がみられなかった。

5) MI 群における ANP と LVEF の関係 (図 4)：安静時における ANP と LVEF の関係 (図 4 上) は  $r = -0.43$  の負の相関がみられた。すなわち心ポンプ機能の低下している例ほど ANP は高値を示していた。また負荷時 (図 4 下) には  $r = -0.46$  と，安静時と同様に負の相関がみられた。

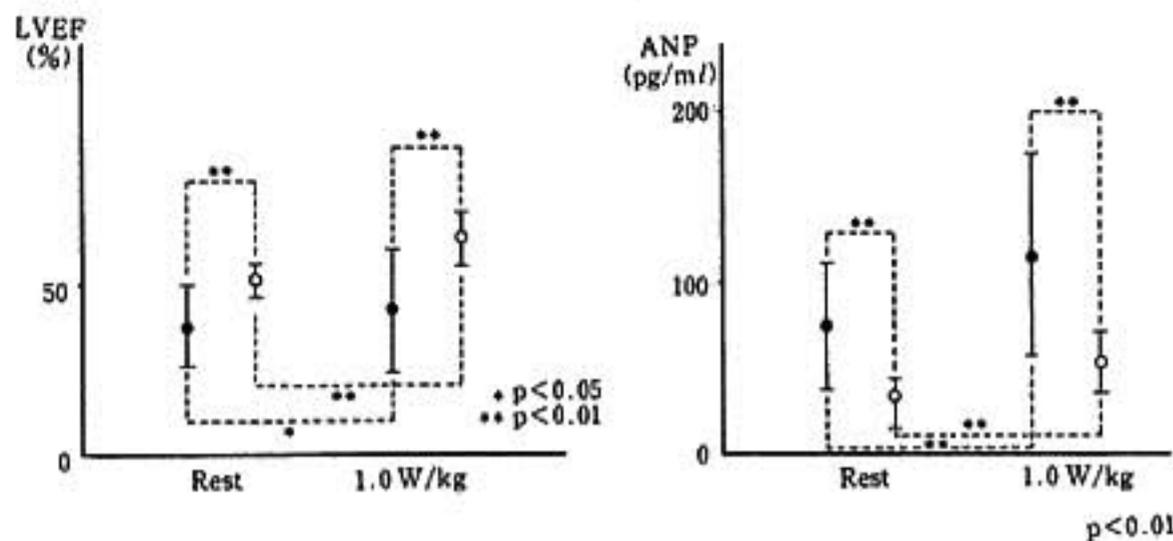
### § 考按

ANP の分泌に関与する因子として，① 心房圧の上昇，② 心房筋の伸展，③ 心室からの分泌，④ 心拍数，⑤ 交感神経，⑥ そのほか年齢，運動の強度，時間等が挙げられる。

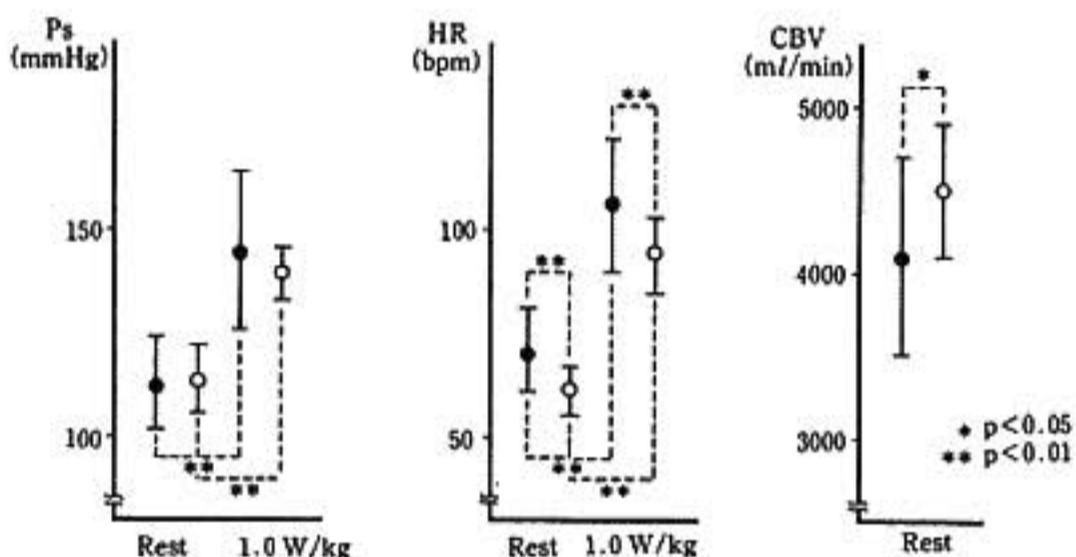
今回，最も大切な所見は，安静時，負荷時の ANP 値

\*北里大学医学部内科

(〒228 相模原市北里 1-15-1)



◀ 図 1 左 : LVEF at rest and during exercise in patients with MI (●) and normal controls (○) 右 : Plasma ANP at rest and during exercise in patients with MI (●) and normal controls (○)



◀ 図 2 Ps, HR and circulating blood volume (CBV) between patients with MI (●) and normal controls (○)

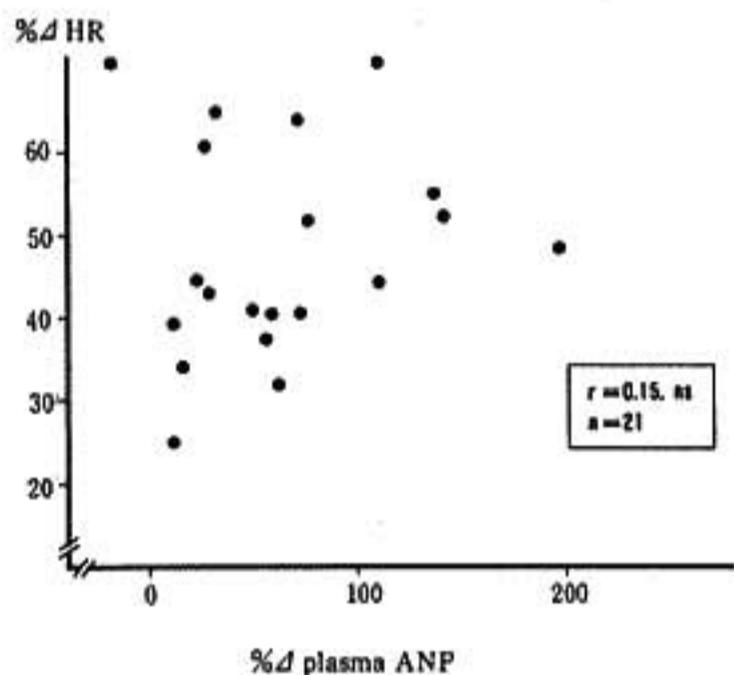


図 3 Relations between %Δ plasma ANP and %Δ HR

が LVEF と負の相関を示したことで、この理由としては、心機能低下例では、心房圧、心房筋の伸展が HR の関与よりも重要な因子として推測されるが、最近では心室からの ANP 分泌の成績もあり、そのため LVEF と逆相関した可能性も考えられる。また交感神経系の関与と考えられるが、今後これについては検討する予定である。

安静時 ANP は、年齢が高くなるほど高値になると報告されている。我々の対象では、各群間で年齢に有意差があった。しかし MI 群の値が N 群の 2 倍以上と著しい違いがあり、また我々の用いた assay 法では、

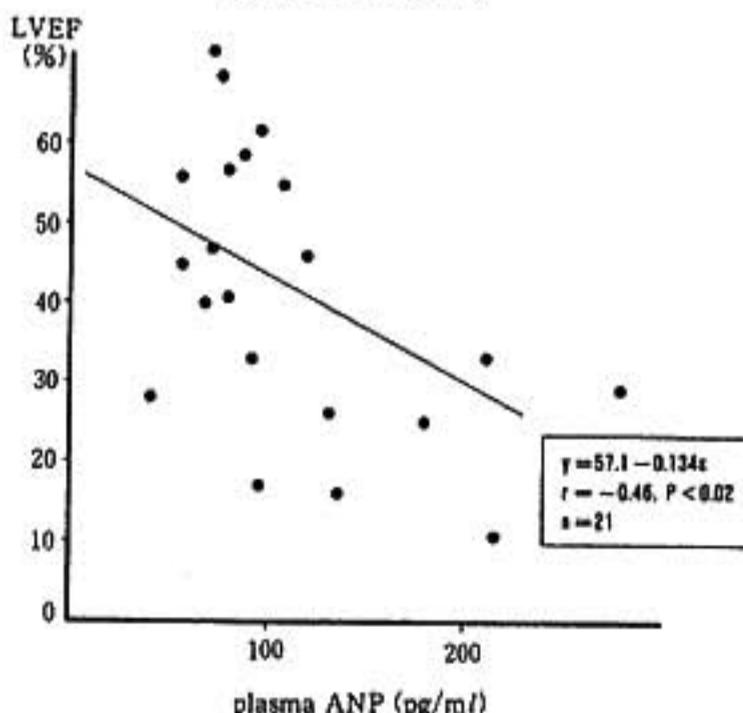
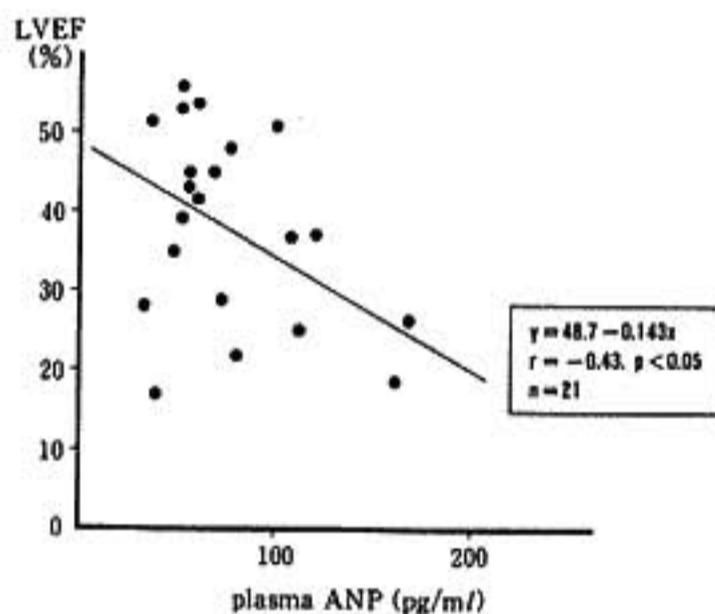


図 4 上 : Relations between plasma ANP and LVEF at rest 下 : Relations between plasma ANP and LVEF during exercise

年齢による大きな違いがないと報告されていることから、今回の ANP 値の MI 群と N 群の差は、年齢によるものよりも病態の違いによるものと考えられる。

運動負荷による ANP の上昇についても、上述の因子によることが推測される。HR に関しては特発性上室性頻拍症で ANP が上昇するとの報告<sup>8)</sup>もみられるが、我々の検討でも、MI 群は N 群に有意差をもって高値を示していたが、負荷後でも 106±17 bpm 程度で、頻拍症の範疇には入らず、また ANP と絶対値および増加率ともに相関がみられなかったことから、HR はあまり関与していないと考えられる。

## § 結論

1) 急性心筋梗塞 (MI 群) の LVEF は、健常成人 (N 群) に比し、安静時、エルゴメーター負荷時とも有意に低かった。2) MI 群の Plasma ANP 値は、安静時、負荷時とも N 群より有意に高かった。3) Ps は、2 群とも負荷時に有意な上昇を見たが、安静時、負荷時とも 2 群間に有意差はなかった。4) MI 群の HR は、安静時、負荷時とも N 群より有意に高かったが、MI 群において両時点とも ANP の相関はみられず、また % $\Delta$ ANP と % $\Delta$ HR でも相関はみられなかった。5) MI 群で ANP と LVEF は、安静時、負荷時とも負の相関をみた。

以上より、MI 群における ANP 値は、安静時、負荷時とも収縮期心機能と密接な関係があることが示唆された。

## § 文献

1) Brooks SE, Robert SZ, Thomas RS, et al : Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of

atrial natriuretic factor. *Circ Res* 62 : 191-195, 1988

- 2) Raine AEG, Erne P, Burgisser E, et al : Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 315 : 533-537, 1986
- 3) Matsubara H, Nishikawa M, Umeda Y, et al : The role of atrial pressure in secreting atrial natriuretic polypeptides. *Am Heart J* 113 : 1457-1463, 1987
- 4) Donckier JE, De Coter PM, Buyschaert M : Effect of exercise on plasma atrial natriuretic factor and cardiac function in men and women. *Eur J Clin Invest* 18 : 415-419, 1988
- 5) Nakamura T, Ichikawa S, Sakamaki T, et al : Effect of exercise on circulating atrial natriuretic peptide and left ventricular ejection fraction in healthy persons and patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 29 : 761-770, 1988
- 6) Marumo F, Sakamoto H, Ando K, et al : A highly sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide (ANP) in human plasma and urine. *Biochem Biophys Res Commun* 137 : 231-236, 1986
- 7) Ohashi M, Fujio N, Nawata H, et al : High plasma concentration of human atrial natriuretic polipeptide in aged men. *J Clin End Metab* 64 : 81-85, 1987
- 8) Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, et al : Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal tachycardia. *N Engl J Med* 312 : 1196, 1985

## 固定心拍下の負荷における ANP の変動 VVI mode および DVI mode での検討

三穂乙哉・ 山崎辰男・ 鈴木康弘・ 井上 肇・  
吉川 誠・ 外丸晃久・ 岡野 弘・

固定心拍下の運動負荷試験では心機能障害の差がより明確に評価できることが知られている<sup>1)</sup>。我々は pacemaker 植え込み患者を対象とし DVI mode (以下 D)、および VVI mode (以下 V) の両心拍固定 mode での運動負荷を行い、心房性 Na 利尿ホルモン (以下 ANP) の変動を中心に検討し、その意義を検討した。

対象は pacemaker 植え込み患者 13 名で、男性 6 名、女性 7 名、平均年齢 72.7 歳、基礎疾患は、AV ブロック 9 名、SSS 4 名である (表 1)。

### § 方法

検査当日昼食は絶食、12:00 より Bed 上安静とした。Mode は DDD mode より 12:00 に V, rate 80 として、60 分後より負荷を開始した。負荷は 33% MVC の HG 負荷を 5 分間施行した。測定は血圧と色素希釈法による心拍出量測定を負荷前、5 分に行った。採血は肘静脈より行い、5 例では負荷前、1 分、5 分、10 分に  $\alpha$ -hANP, c-GMP, c-AMP, NE を測定した。負荷後 5 分の  $\alpha$ -hANP 値は、他点より有意に高かった (p<0.01)、残りの 8 例では負荷前、5 分のみ採血した。その後 mode を D, rate 80 に変更し、60 分間の安静臥床の後同様の負荷を行った。尚 8 例は V より、4 例は D より負荷を開始した (図 1)。負荷にて自己心拍が 80 以上となった 2 例は、負荷時の D の結果を削除した。

### § 結果

V と D の安静時 data の比較では、SBP, CI は D で有意に高かった。逆に  $\alpha$ -hANP は V で有意に高く、かつ

data の分散が大であった。V での負荷では SBP, DBP は有意に上昇した。D での負荷では SBP の有意な上昇の他、 $\alpha$ -hANP, c-GMP が有意に上昇した (表 2)。 $\alpha$ -hANP の変化を中心に示すと、V では data の分散が非常に大であった。V 時の心房 rate に関して全例検討はしなかったが、室房伝導が証明されている 4 症例では、V での  $\alpha$ -hANP 値が平均 256.3 pg/ml と高値を示し、逆に室房伝導のない 3 症例では平均 93.8 pg/ml と低値であった。V での負荷では  $\alpha$ -hANP は一定の傾向を認めなかったが、D での負荷では  $\alpha$ -hANP 値減少例は 1 例もなく、全体として有意な上昇を認めた (図 2)。次に  $\alpha$ -hANP と各種 data との相関を mode 別に比較検討した。両 mode での c-GMP との有意な相関の他には、有意な相関は得られなかった。D での負荷前後の変化率に関して検討すると、 $\alpha$ -

表 1 対象患者

	年齢(性)	基礎疾患	合併症
1.	74(M)	AV block	hypertension
2.	64(M)	SSS	hypertension
3.	78(M)	AV block	OMI
4.	77(F)	AV block	hypertension
5.	73(F)	AV block	
6.	79(F)	AV block	
7.	76(M)	AV block	hypertension
8.	65(F)	SSS	hypertension
9.	78(F)	SSS	
10.	74(F)	AV block	
11.	74(M)	AV block	
12.	61(F)	SSS	
13.	72(M)	AV block	Renal failure, OMI, hypertension

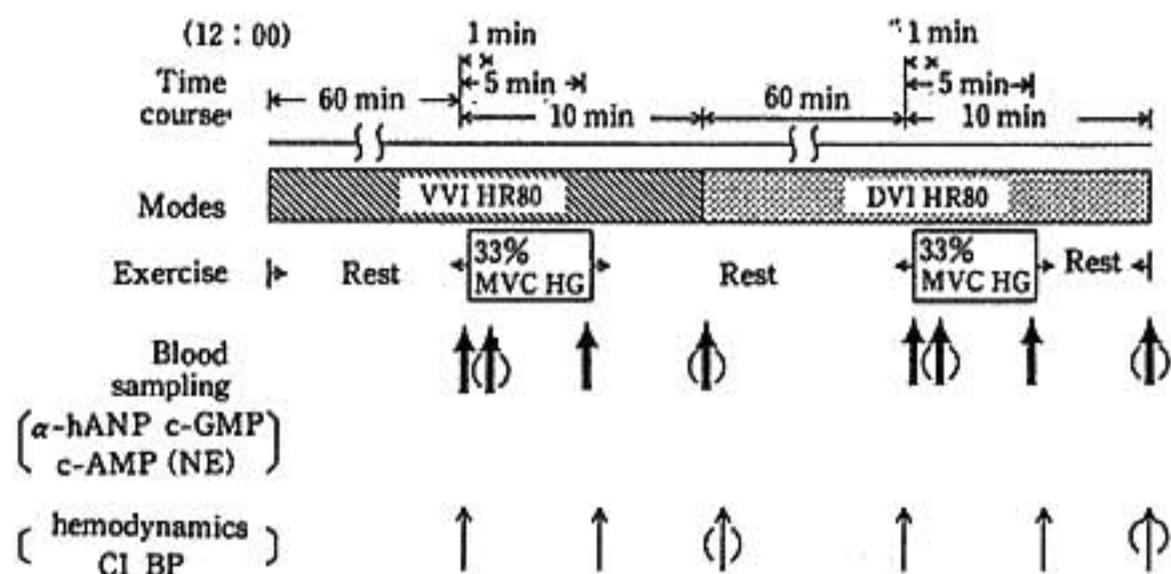


図1 方法  
( ) 内は一部の症例にのみ施行

表2 運動負荷試験前後の各種パラメーターの変化

	VVI 80 rest	VVI 80 HG	DVI 80 rest	DVI 80 HG
SBP (mmHg)	131±19	148±24	145±22	160±23
DBP (mmHg)	82±13	94±20	87±16	94±13
CI (l/min/m <sup>2</sup> )	2.88±0.57	3.00±0.66	3.33±0.88	3.59±0.89
SVR (mmHg/l)	2,373±350	2,620±579	2,261±433	2,383±505
c-AMP (pg/ml)	16.2±3.5	16.4±2.8	15.9±3.4	16.0±3.4
c-GMP (pmol/ml)	12.9±9.1	14.5±9.9	9.8±5.6	10.4±7.4
α-hANP (pg/ml)	189.2±118	215.5±93.6	108.5±34.5	139.3±59.6
NE (ng/ml)	0.215±0.08	0.233±0.075	0.189±0.077	0.226±0.111

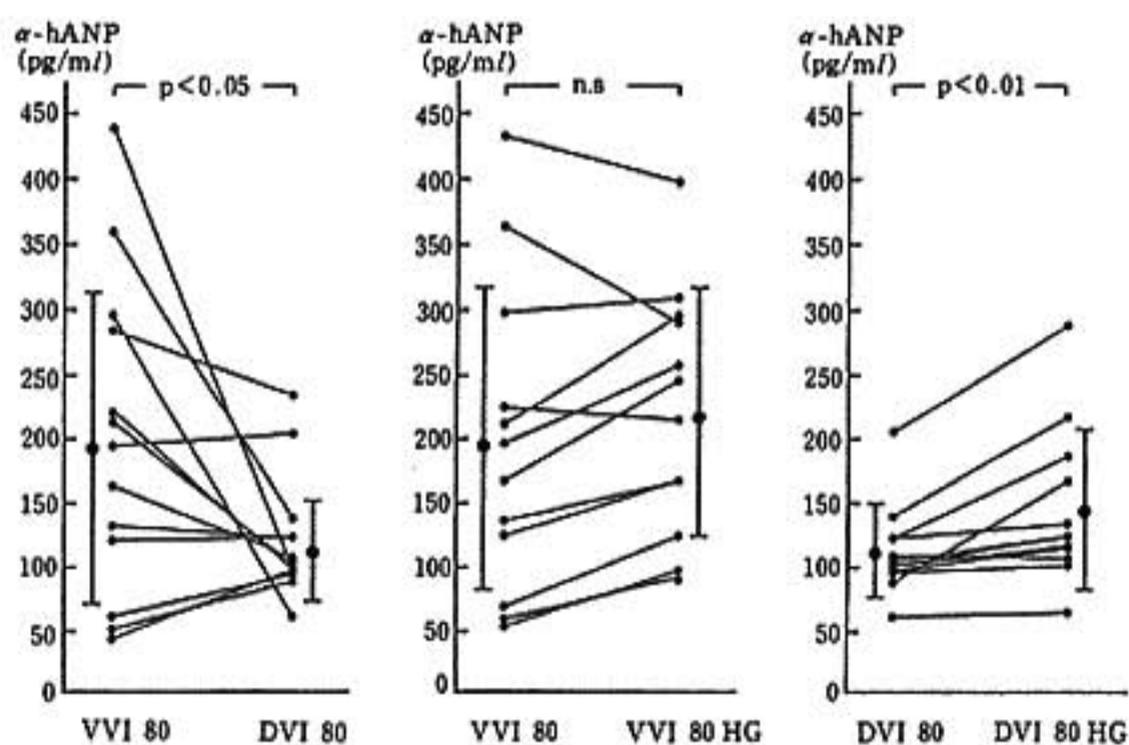


図2 モード別、運動負荷試験前後のα-hANPの変動

hANPはCIとの間に $r = -0.69$ の有意な負の相関が見られたが、Vでは全く相関はみられなかった(図3a)(図3b)。それで次にDにてα-hANPが20%以上

上昇した: High: 群と20%以下であった: Low: 群とに分けてD安静時のdataを比較した。血行動態上両群間に有意差はなかったが、c-AMP, NEは:

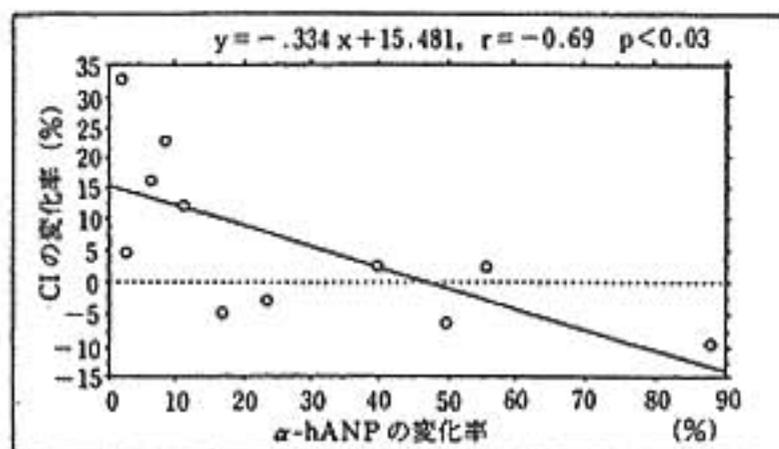
High: 群が有意に高値を示した (図4).

§ 考察

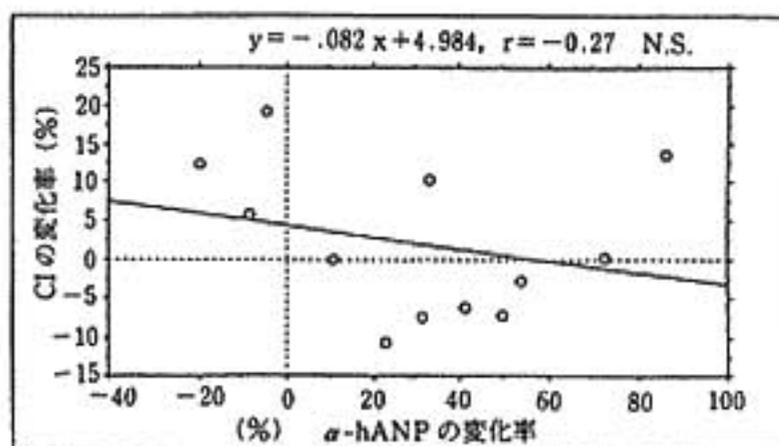
Vでの  $\alpha$ -hANP は、安静時負荷時とも、血行動態とはなんら有意な相関はえられなかった。また今回症例は少ないが、室房伝導のある症例では  $\alpha$ -hANP が高い傾向を認めた。自己心房拍数、心房収縮と心室収縮の解離、特に室房伝導による心房圧の上昇が、 $\alpha$ -hANP の分泌に対して関与していると考えられた。Nordlander らは VVI pacing と VAT pacing の運動負荷を比較し VVI pacing での負荷では前負荷およびカテコールアミンが有意に上昇することを報告している<sup>2)</sup>。またカテコールアミンが、*in vitro* で ANP の分泌を促進させることが報告されている<sup>3)</sup>。しかし今回の負荷では NE の上昇はあるが有意な上昇ではなく、また D では、ANP 分泌刺激の一つである心房脱分極数が一定であるので、前負荷の上昇が主たる刺激因子になったと考えられる。今後運動負荷量の増加、および症例の積み重ねにより、*in vivo* におけるカテコールアミンの ANP 分泌に対する作用も検討可能と思われる。D において、 $\alpha$ -hANP の上昇率が高い群では CI の上昇が軽度であり、かつ安静時の NE、c-AMP は高値を示していた。これらの群は preload reserve に対する左心応答が不十分で、心機能の低下している群であることを示唆する所見と考えられた。

§ 結語

VVI での HG 負荷では、 $\alpha$ -hANP 分泌は、室房伝導や自己心房拍数に影響を受け、血行動態との相関はなかった。



a. DVIモード



b. VVIモード

図3 運動負荷試験前後の  $\alpha$ -hANP と CI の変化率の相関関係

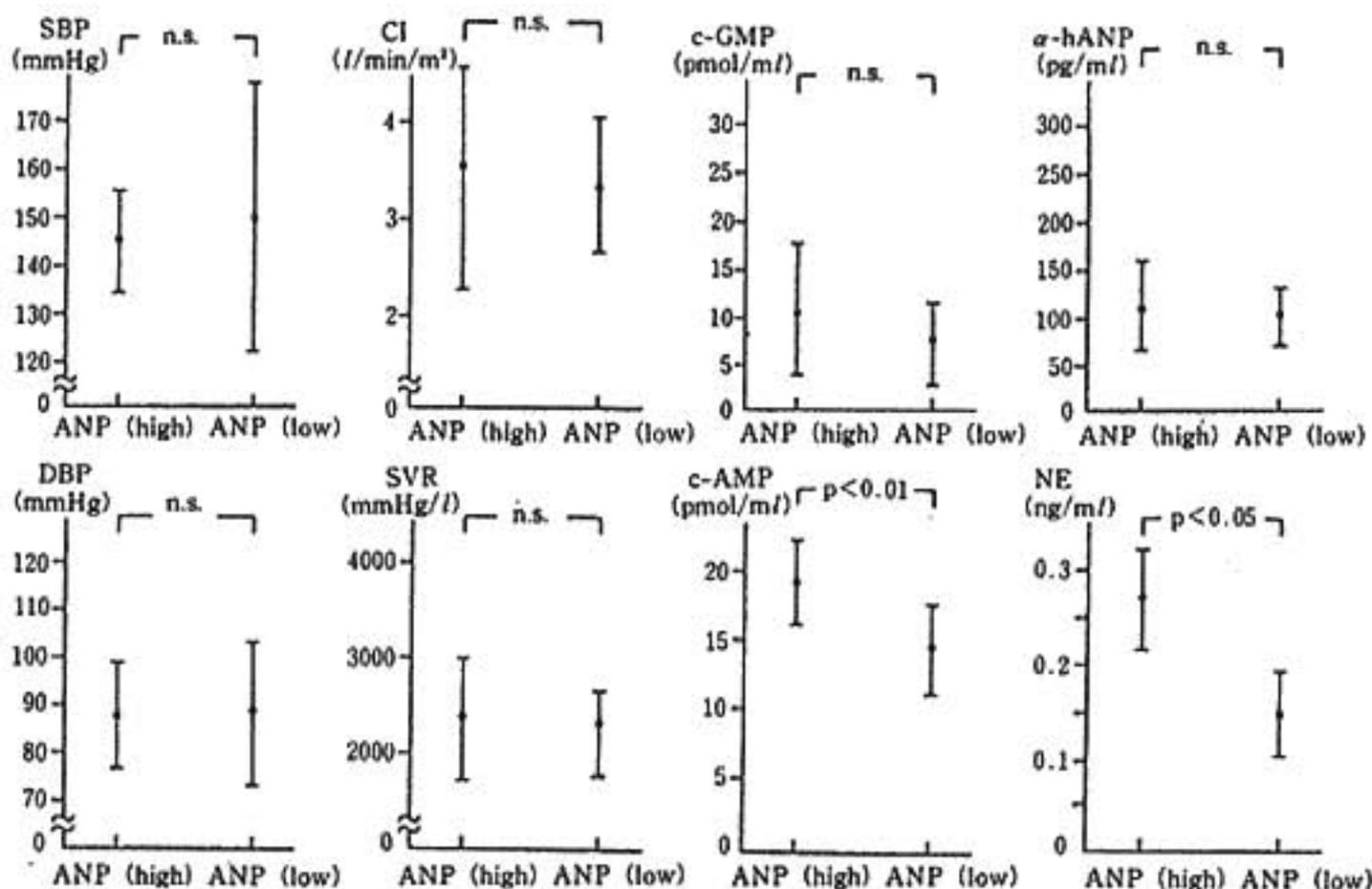


図4  $\alpha$ -hANP 変動が大きい群 (high), 小さい群 (low) の DVI 安静時の血行動態の比較

心房, 心室両固定下での,  $\alpha$ -hANP 値の評価は心機能評価に有用であった。

### § 文献

1) 高元俊彦: 心拍固定運動負荷法における左室機能. *J Cardiograph* 10: 1133, 1980

2) Nordlander R, et al: Myocardial demands of atrial-triggered versus fixed-rate ventricular pacing in patients with complete heart block. *Pace* 10: 1987

3) Sonnenberg, et al: Release of atrial natriuretic factor. *Bioc Biophys Res Commun* 124: 1984

## 心筋梗塞例における運動時 ST 上昇 の経時変化に及ぼす因子の検討

西山安浩・豊増功次・吉田典子・野田武彦・  
元永一郎・古賀義則・戸嶋裕徳

心筋梗塞例における運動時の ST 上昇の機序については、心室の壁運動異常や左心室瘤との関係を述べたり<sup>1)2)</sup>、虚血の関与を述べたものが多い。また運動時の ST 上昇については急性期においては高頻度に認められるものの、その経過とともに多くの例は改善傾向を示す<sup>3)</sup>。しかし最近では ST 上昇と予後について、運動時および運動後に ST 上昇を認める例は cardiac events の発症頻度が高く予後不良であるといわれている<sup>4)5)</sup>。今回我々は、前壁梗塞例における運動時 ST 上昇の経時変化に及ぼす因子について検討したので報告する。

### § 対象・方法

対象は前壁梗塞で reciprocal change を認めず、運動時 1 mm 以上の ST 上昇を呈する 68 例。そのうち内科的治療群 49 例、外科的治療群 (心室瘤切除群: O 群) 19 例である。内科的治療群のうち ST 上昇改善群 (A 群) 23 例、ST 上昇残存群 (B 群) 26 例である。方法は症候限界性の多段階運動負荷試験を Bruce の low level もしくは Sheffield のプロトコールにて行った。症状の出現以外に重篤な不整脈、収縮期血圧 20 mmHg 以上の低下、2 mm 以上の ST 偏位、重症例は HR 120 bpm 以上にて中止した。ST 変化の基準は、J 点より 40 msec の時点で行った。心筋梗塞発症後 70 日以内に初回の多段階運動負荷試験 (EX 1) を行い、その約 4 週後の 2 回目 (EX 2) にて EX 1 の安静時から運動直後までの ST 上昇度 ( $\Delta$ ST) が、EX 2 の同一 RPP レベルにおいて 1 mm 以上の改善を認めたものを ST 上昇改善群 (A 群)、1 mm 未満であったものを ST 上昇残存群 (B 群) とした。この A・B 両群と手術

群 (O 群) の 3 群について比較検討した。

### § 結果

表 1 は 3 群の臨床所見の比較である。B 群は A 群に比し左室駆出分画 (EF)・心係数 (CI) が有意に低く、左室造影による akinesis 以上の高度壁運動異常は、両群とも高頻度に認められた。しかし異常 Q 波、罹患冠動脈枝数には差は認められなかった。一方手術群 (O 群) では A 群に比し心胸郭比・左室拡張末期圧 (LVEDP) は大きく、左室短縮率 (FS)・EF は低かった。また B 群に対しては年齢が若く、FS・EF については A 群に対して同様に有意に低値を示した。表 2 は exercise parameter の比較である。EX 1 では、A・B 両群間に HR・SBP・METS とも差は認められず、また両群とも ST 上昇は rest・ $\Delta$ ST とも 1 mm 以上認められた。EX 2 では、EX 1 に比べ max HR (A: 120 → 130 vs B: 124 → 132)・METS (A: 4.3 → 5.7 vs B: 4.5 → 5.6) は増加傾向にはあるが、rest の SBP (127 vs 116) 以外 A・B 両群間に差は認められなかった。O 群の中で術前に多段階運動負荷試験を施行できた 10 例の exercise parameter については、術前に比し術後では、max HR (127 → 146)・ $\Delta$ SBP (28 → 43)・METS (3.2 → 5.2) は有意に増大し、ST 上昇度は rest (1.4 → 0.7)・ $\Delta$ ST (1.9 → 0.4) とも低下した。術前においては A・B 両群に比し  $\Delta$ SBP (A: 49, B: 45 vs O: 28) は有意に低値であった。また  $\Delta$ ST については B 群と同様に 1 mm 以上を呈した。A・B 両群に行ったアンケートによる予後調査では、平均 4 年の追跡期間で A 群では cardiac events の発生はなかった。一方 B 群においては 25 例中 3 例に cardiac events を生じ、内 2 名は心不全にて死亡した。

表 1 臨床所見の比較

	改善群(A群)	残存群(B群)	手術群(O群)
症例数	23	26	19
年齢(歳)	56±9	59±9	53±9 <sup>#</sup>
性比(男:女)	21:2	25:1	16:3
異常Q波(数)	4.5±1.5	5.0±1.4	5.0±1.3
心胸郭比(%)	47±5	50±5	52±5**
心エコー所見			
左室拡張末期径(mm)	51±6	50±8	56±8
左室短縮率(%)	31±9	28±7	21±7** <sup>#</sup>
罹患冠動脈枝数			
1枝	10(43%)	13(50%)	9(50%)
2枝	7(30%)	4(25%)	5(25%)
3枝	6(27%)	4(25%)	5(25%)
左室拡張末期圧(mmHg)	14±5	18±7	20±8*
左室駆出分画(%)	54±15	44±15*	30±12** <sup>#</sup>
心係数(l/min/m <sup>2</sup> )	3.2±0.6	2.7±0.5**	2.8±0.5
左室造影			
高度壁運動異常(例)	17/23(74%)	21/24(87%)	19/19(100%)

\*: p<0.05 \*\* : p<0.005(A vs B) 高度壁運動異常: akinesis 以上

\*: p<0.05 \*\* : p<0.005(A vs O)

(AHA 基準)

# : p<0.05 ## : p<0.005(B vs O)

## § 考按

心筋梗塞例では、運動時のST上昇は急性期には特に前壁梗塞においては高頻度に認められる。運動時ST上昇はその大部分は経過とともに認められなくなるが、一部の例では回復期においても持続している。今回の検討では、その持続例の中でもさらに回復期におけるST上昇の改善に差を認めた。その改善の遅延には、手術例から考えても、心室壁運動異常による心機能の低下が関与しているものと考えられる。また予後を考えると、exercise parameterに差は認められないにも関わらず、ST上昇残存例にのみ cardiac eventsが生じていることから、ST上昇残存例は改善例よりさらに日常生活の制限を厳しくする必要があると思われる。また3群の中で最も心機能の低下を認め、多段階運動負荷試験での $\Delta$ SBPやMETSも低値であった。外科的治療群の術後の改善度をみるにつけ、ST上昇残存例の中には心室瘤切除を治療法としてもよい症例が含まれているものと思われる。

## § 文献

1) Manvi KN, Ellestad MH: Elevated ST segments with exercise in ventricular aneurysm. *J Electrocardiology* 5(4): 317, 1972

- Hiyamuta K: Clinical significance of stress-induced ST segment elevation in patients with previous anterior myocardial infarction. Analysis of lactate metabolism with atrial pacing. *Jpn Heart J* 29: 279, 1988
- Atterhog JH, Ekelund LG, Kaijser L: Electrocardiographic abnormalities during exercise 3 weeks to 18 months after anterior myocardial infarction. *British Heart J* 33: 871, 1971
- De Feyter PJ, van Eenige MJ, Dighton DH, et al: Prognostic value of exercise testing, coronary angiography and left ventriculography 6-8 weeks after myocardial infarction. *Circulation* 66(3): 527, 1982
- Handler CE: Submaximal pre-discharge exercise testing after myocardial infarction: prognostic value and limitations. *European Heart J* 6: 510, 1985
- Bruce RA, Fisher LD, Pettinger M, et al: ST segment elevation with exercise: a marker of poor ventricular function and poor prognosis. *Circulation* 77(4): 897, 1988

表 2

Ex 1 の Exercise parameter (A群とB群の比較)		
	A群(n:23)	B群(n:26)
Heart rate (bpm)		
rest	77±15	75±13
max	120±24	124±19
Systolic pressure (mmHg)		
rest	125±17	124±16
max	167±25	164±11
ΔSBP	42±19	40±18
ST-elevation (mm)		
rest	1.4±0.6	1.4±0.6
ΔST	1.7±0.7	1.4±0.4
METS	4.3±1.8	4.5±1.8

Ex 2 の Exercise parameter (A群とB群の比較)		
	A群(n:23)	B群(n:26)
Heart rate (bpm)		
rest	77±13	72±11
max	130±28	132±19
Systolic pressure (mmHg)		
rest	127±19	116±17*
max	171±24	162±21
ΔSBP	49±30	45±17
ST-elevation (mm)		
rest	1.1±0.6	1.1±0.5
ΔST	0.5±0.7	1.3±0.5
METS	5.7±2.3	5.6±1.9

\* p&lt;0.05

O群の Exercise parameter (術前後での比較)

	術前(n:10)	術後(n:10)
Heart rate (bpm)		
rest	81±11	87±14
max	127±14	146±17*
Systolic pressure (mmHg)		
rest	120±18	113±12
max	150±24	157±13
ΔSBP	28±14	43±12*
ST-elevation (mm)		
rest	1.4±0.6	0.7±0.4*
ΔST	1.9±0.5	0.4±0.6**
METS	3.2±1.7	5.2±1.7**

\*: p&lt;0.05    \*\*: p&lt;0.005

## 運動負荷試験での誘導法の相異による R波高差がST低下度に及ぼす影響

高橋直子\* 竹内 徹\* 豊田 徹\* 三浦剛士\*  
伊吹山千晴\* 内山隆史\*\* 佐藤 博\*\*

運動負荷試験において、心電図上のST低下は心筋虚血を示す所見の1つであるが、このST低下度については、冠状動脈病変重症度や虚血の部位とともに、ST低下を示す誘導でのR波高が影響を及ぼすとされている。運動負荷試験における、正常人での生理的ST低下や<sup>1)</sup>、冠状動脈疾患患者の診断精度に対するR波高の影響<sup>2)</sup>が報告されており、また、誘導法によってもR波高差があり、これがST低下度に影響するとの報告<sup>3)</sup>もある。最近、日常における心筋虚血の診断において、Holter心電図が用いられ、その特徴として、症状を伴わず、運動負荷試験に比し低いHRで出現することが報告<sup>4)</sup>されているが、胸部双極誘導法を用いたHolter心電図と胸部単極誘導法を用いた運動負荷試験を比較する場合、誘導法の相異を考慮する必要がある。そこで今回、運動負荷試験にて、胸部双極誘導法と胸部単極誘導法の、誘導法の相異によるR波高差がST低下度に及ぼす影響と、それが虚血性ST低下出現時の運動量に及ぼす影響の検討を今まで報告のない同一対象について行った。

### § 対象

Mason-Liker 12誘導に $CC_5$ 、 $CM_5$ の胸部双極誘導を加えた14誘導同時記録下に運動負荷試験を行い、 $V_5$ 、 $CC_5$ 、 $CM_5$ のいずれかの誘導において、水平型、または下向型ST低下、0.1mV以上を示した虚血性心疾患患者群(I群)37例と、非虚血性心疾患患者群(NI群)21例を対象とした。

### § 方法

14誘導同時記録下における、座位自転車 Ergometer, または Treadmill による症候限界性多段階運動負荷試験とし、心電図計測値として、双極誘導法と単極誘導法との

$$R\text{波高差: } \Delta CC_5R = CC_5R - V_5R \text{ (mV)}$$

$$\Delta CM_5R = CM_5R - V_5R \text{ (mV)}$$

マイナス方向へのST偏位度の差:

$$\Delta CC_5ST = -(CC_5ST - V_5ST) \text{ (mV)}$$

$$\Delta CM_5ST = -(CM_5ST - V_5ST) \text{ (mV)}$$

を、それぞれ求めた。

### § 結果

I群では、R波高は安静時においても、最大負荷時においても $CC_5$  ( $+0.4 \pm 0.3$ ,  $+0.4 \pm 0.2$  mV,  $p < 0.01$ ),  $CM_5$  ( $+0.7 \pm 0.3$ ,  $+0.6 \pm 0.3$  mV,  $p < 0.01$ ) でいずれも $V_5$ に比し有意に高く、ST低下度は、最大負荷時においてのみ $CC_5$  ( $+0.03 \pm 0.05$ ,  $p < 0.01$ ),  $CM_5$  ( $+0.05 \pm 0.04$ ,  $p < 0.01$ ) で $V_5$ に比し有意に大であった。NI群では、同様にR波高は、安静時においても、最大負荷時においても、 $CC_5$  ( $+0.2 \pm 0.2$ ,  $+0.3 \pm 0.3$  mV,  $p < 0.01$ ),  $CM_5$  ( $+0.7 \pm 0.4$ ,  $+0.7 \pm 0.3$  mV,  $p < 0.01$ ) で $V_5$ に比し有意に高く、ST低下度は、最大負荷時においてのみ $CM_5$  で ( $+0.08 \pm 0.06$  mV,  $p < 0.01$ ) 有意に大であった。

各群における最大負荷レベルでの、 $CC_5$ と $V_5$ 、 $CM_5$ と $V_5$ で、それぞれのR波高差とST低下度の差との相関をもとめ、回帰式を算出した。I群では、図1で示すように $CC_5$ と $V_5$  ( $r=0.56$ ,  $p < 0.01$ ),  $CM_5$ と $V_5$  ( $r=0.35$ ,  $p < 0.05$ ) といずれも有意な正相関を示した。回帰式から $CC_5$ 、 $CM_5$ のいずれの誘導においても $V_5$ に比し、0.1mV R波高差が大となる毎に、ST低下度の差も $CC_5$ で0.005mV、 $CM_5$ で0.01mV大となる傾向を認めた。NI群でも、図2で示すように

\*東京医科大学第2内科  
(〒160 東京都新宿区新宿 6-7-1)  
\*\*東京医科大学八王子医療センター  
(〒193 八王子市館町 1163)

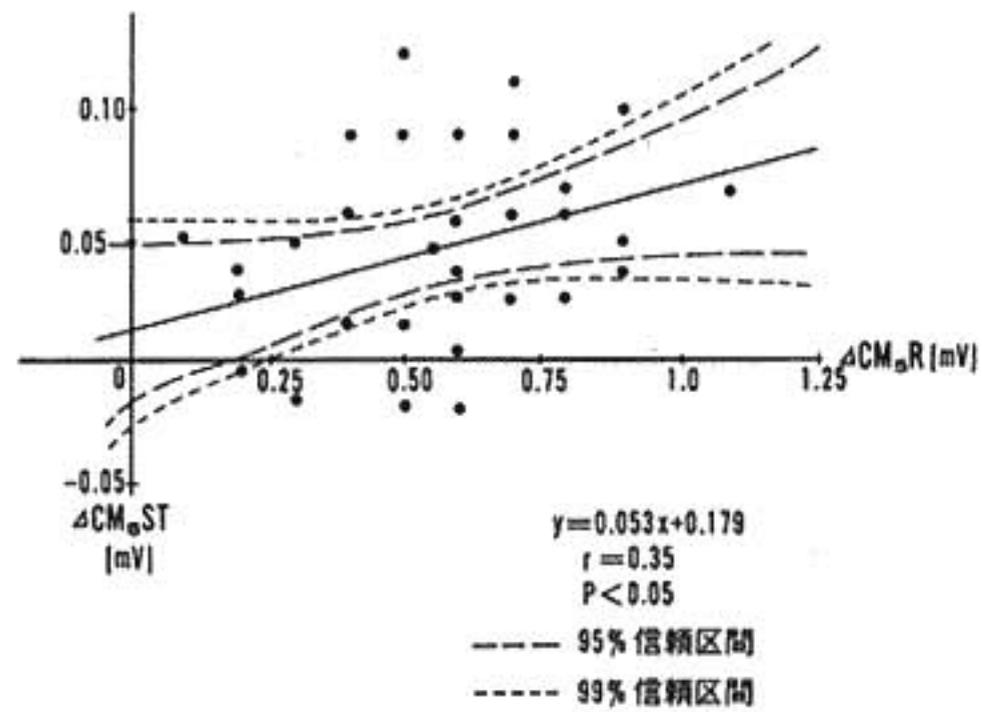
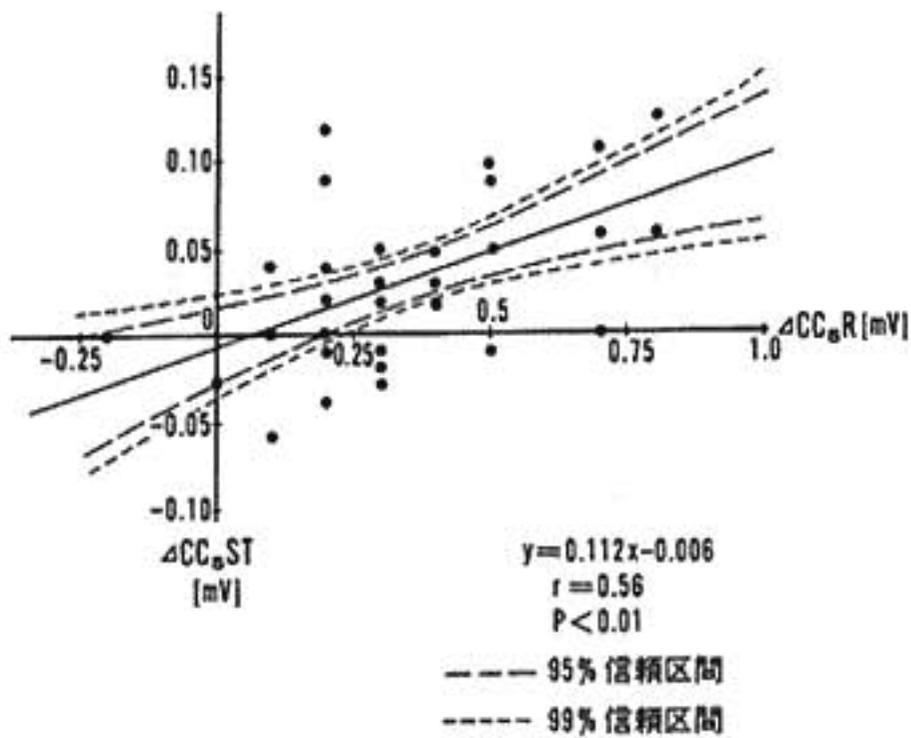


図1 虚血性心疾患群 (I群) における  $CC_5$  誘導と  $V_5$  誘導,  $CM_5$  誘導と  $V_5$  誘導とのそれぞれの最大負荷レベルでの R 波高差と ST 低下度の差との相関

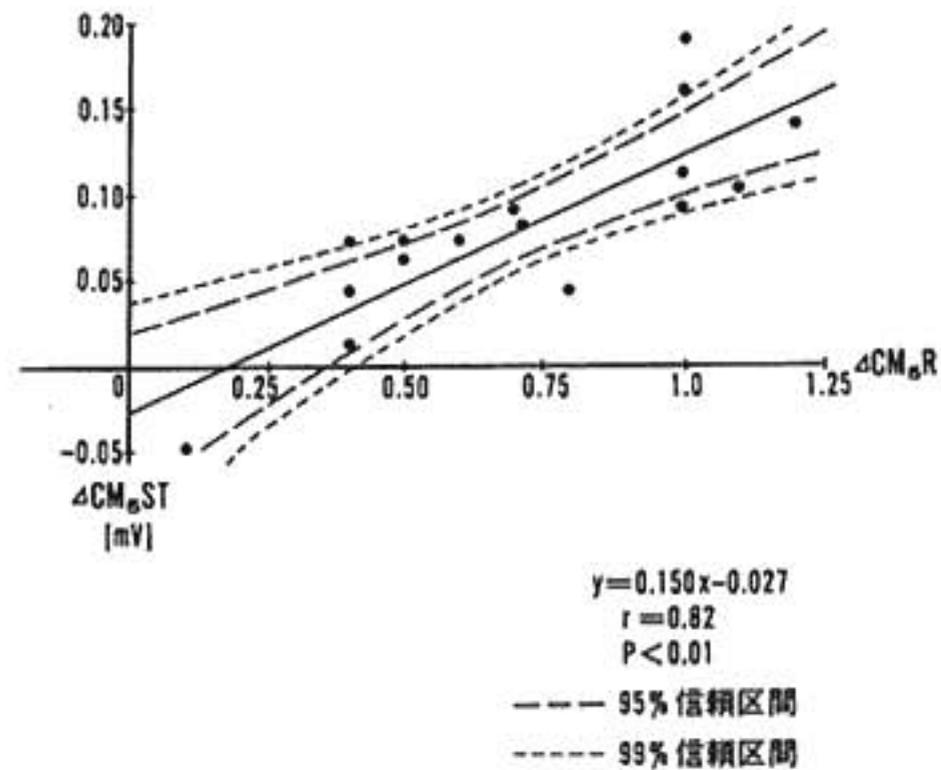
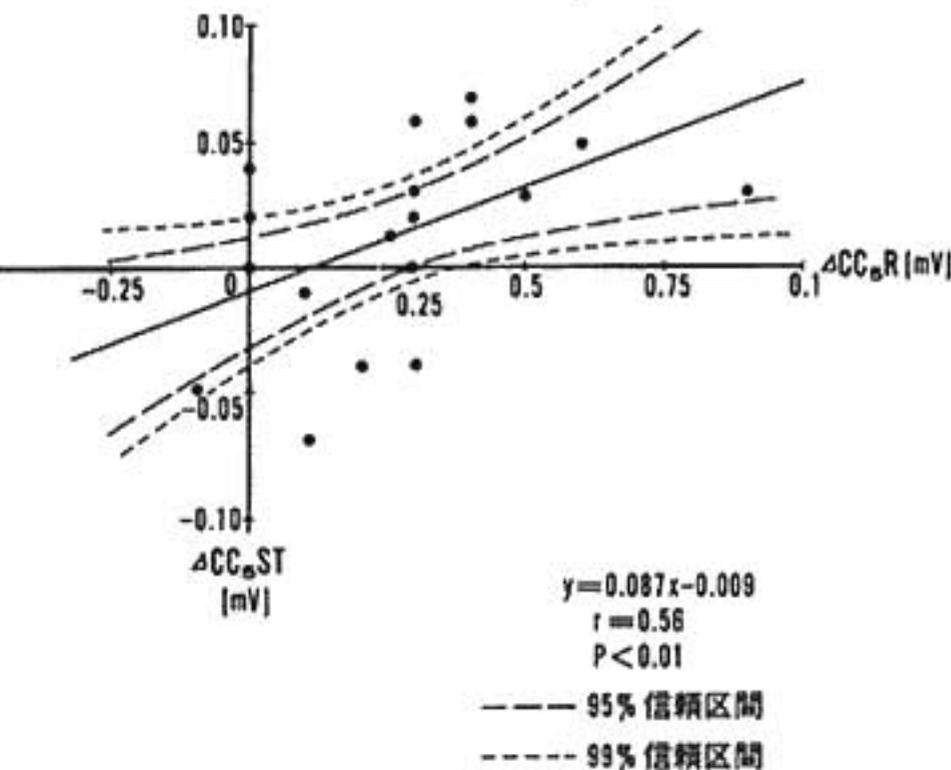


図2 非虚血性心疾患群 (NI群) における  $CC_5$  誘導と  $V_5$  誘導,  $CM_5$  誘導と  $V_5$  誘導とのそれぞれの最大負荷レベルでの R 波高差と ST 低下度の差との相関

$CC_5$  と  $V_5$  ( $r = 0.56$ ,  $p < 0.01$ ),  $CM_5$  と  $V_5$  ( $r = 0.35$ ,  $p < 0.01$ ) といずれも有意な正相関を示した。回帰式から  $CC_5$ ,  $CM_5$  で  $V_5$  に比し, 0.1 mV R波高差が大となる毎に ST 低下度の差も  $CC_5$  で 0.01 mV,  $CM_5$  で 0.015 mV 大となる傾向を認めた。

I群における  $CC_5$  と  $CM_5$  での, 0.1 mV の虚血性 ST 低下出現時の運動負荷指標値と,  $V_5$  での 0.1 mV の虚血性 ST 低下出現時の運動負荷指標値とのそれぞれ差をもとめた。  $CC_5$  および  $CM_5$  では,  $V_5$  に比し, 脈拍数 ( $-4 \pm 6$ ,  $p < 0.01$ ,  $-4 \pm 7$  bpm,  $p < 0.05$ ), Double-product ( $-1,350 \pm 2,008$ ,  $-1,647 \pm 1,997$ ,  $p < 0.01$ ), 運動持続時間 ( $-0.9 \pm 1.1$ ,  $-0.9 \pm 1.2$  min,  $p < 0.01$ ) のいずれも有意に低値であった。次に,  $CC_5$

および  $CM_5$  と  $V_5$  との R 波高差が, 各誘導での虚血性 ST 低下出現時の運動負荷指標値の差に及ぼす影響を検討した。  $CC_5$  と  $V_5$  との R 波高差は, 虚血性 ST 低下出現時の脈拍数の差と, 運動持続時間の差との間に, それぞれ,  $r = -0.44$ ,  $r = -0.50$  と有意な負相関を示し,  $CM_5$  と  $V_5$  との R 波高差は, 虚血性 ST 低下出現時の脈拍数の差との間に,  $r = -0.50$  と有意な負相関を示した。  $CC_5$ ,  $CM_5$  のいずれの誘導においても,  $V_5$  誘導に比し R 波高差が大である程, より早期に, 低い HR で, 陽性 ST 低下に達することが認められた。

### § 結語

運動負荷試験において, 胸部双極誘導法では胸部単

極誘導法に比して、R波高が有意に高く、最大ST低下度が有意に大であった。このことより同一診断基準を用いた場合、胸部双極誘導法では陽性ST低下を示し易い可能性が示唆された。胸部双極誘導法では、胸部単極誘導法に比して、低負荷量、低いHR、RPPで、陽性ST低下に達することが認められた。

運動負荷試験において、異なった誘導法を用いる場合、ST判定基準には、胸部双極誘導法と胸部単極誘導法の誘導法の相異によるR波高差を考慮する必要がある。

## § 文献

1) Gerson MC, et al: Relation of exercise-induced physiologic S-T segment depression to R wave amplitude in normal subjects. *Am J Cardiol*

46: 778, 1980

- 2) Hollenberg M, et al: Influence of R-wave amplitude on exercise-induced ST depression: Need for a "Gain Factor" correction when interpreting stress electrocardiograms. *Am J Cardiol* 56: 13, 1985
- 3) Blackburn H, et al: The exercise electrocardiogram: Technological, procedural and conceptual developments in measurement in exercise electrocardiography. ed Blackburn HT, Springfield, 1969, p 220
- 4) Cambell S, et al: Features of the exercise test that reflect the activity of ischemic heart disease out of hospital. *Circulation* 74: 72, 1986

## 仰臥位自転車エルゴメーター運動負荷時の 冠循環動態と ST segment との関係

上畑昭美\* 栗田 明\* 高瀬凡平\* 里村公生\*  
西岡利彦\* 丸山寿晴\* 中村治雄\* 菅原博子\*\*

我々は冠動脈に有意狭窄を有する冠動脈狭窄群 (CAD 群) と有意狭窄のない冠動脈非狭窄群 (NS 群) の 2 群を対象に、冠循環動態の測定を行いながら、仰臥位自転車エルゴメーターによる運動負荷を行い、運動負荷時の冠循環動態と ST segment との関係につき、外来通院例で可能か否かにつき検討した。

### § 対象

対象は CAD 群 22 名と NS 群 18 名の計 40 名である。CAD 群の平均年齢は  $52.5 \pm 10.9$  歳、NS 群の平均年齢は  $52.7 \pm 9.3$  歳で両群間で年齢・身長・体重に有意の差は認めなかった。CAD 群は左冠動脈に少なくとも 70% 以上の冠狭窄を有し、平均罹患冠動脈枝数は  $1.4 \pm 0.6$  枝 (一枝病変 15 例、二枝病変 5 例、三枝病変 2 例) であり、22 例中 12 例が陳旧性心筋梗塞症の既往があった。高血圧症、心電図上で左室肥大を有する頻度は両群間で有意の差を認めなかった。全例で本試験を説明し承諾を得た後、試験を実施した。なおニトログリセリンの舌下錠をのぞく抗狭心症剤は最低 3 日前より投薬を中止した。

### § 方法

閾値決め：本検査開始約 2 時間前に、Mijnhardt 社製仰臥位自転車エルゴメーターを用い、50 ワットより 3 分毎に 25 ワットずつ増量する負荷を実施し各症例の運動閾値を測定した。この際負荷の中止基準は、虚血性心電図変化 ( $\leq -0.1$  mV J 点より 0.08 秒)・収縮期血圧の上昇 ( $\geq 230$  mmHg) あるいは胸痛ないし胸部絞扼感などの symptom-limits とした。本試験に

際してはこの閾値よりやや強い運動強度を採用した。

カテーテルの挿入：患者を仰臥位にし、局所麻酔下に左ないし右の尺側皮静脈に 8 F シースを留置した。同シースより Webster 社製 7 F thermodilution カテーテルを X 線透視下に冠静脈洞 (CS) 内へ挿入し、冠静脈流出量 (CSF) を測定した。ついで対側の尺側皮静脈に同じ要領で Argon 製 5 F シースを留置し、同シースより 4 F Critikon カテーテルを CS 内に挿入し CS 圧 (CSP) の測定を行った。ついで上腕動脈に局所麻酔下に 20 G サフロ針を穿刺留置し、圧波形の歪みを防ぐため accudynamic apparatus<sup>1)</sup> を用いて動脈圧の測定を行った。

本検査：安静時・運動負荷中の V5 誘導の心電図・動脈圧・CS 圧・CSF の各波形はすべて YHP 4588 D 型多双素子記録装置に毎分 10~25 mm の紙送り速度で記録、同データレコーダーに録音するとともに不鮮明な記録は再生して計測した。また Marquette 社製 CASE I を用い aVF・V1・V5 の心電図波形を 1 分毎に記録、ST segment は J 点より 0.08 秒で等電線からの偏位を計測した。安静時の各パラメーターを記録後、あらかじめ定めた閾値よりやや弱い程度の負荷を仰臥位自転車エルゴメーターを用いて実施し、運動負荷中および中止 5 分後まで記録した。

各種パラメーターの算出法：CSF は Ganz ら<sup>2)</sup> にしたがって算出した。冠灌流圧は平均動脈圧 - CSPm, PRP (pressure rate product) は心拍数 × 収縮期血圧 ( $10^3$ )、冠血管抵抗 (CVR) は CSF/冠灌流圧なる式を用いて算出した。

### § 結果

① 冠動脈狭窄群と冠動脈非狭窄群における運動負荷時冠循環動態の検討 (図 1, 2)：図 1 に両群の運動時間、運動による PRP, ST segment の変化を示す。

\*防衛医科大学第 1 内科  
(〒359 所沢市並木 3-2)

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

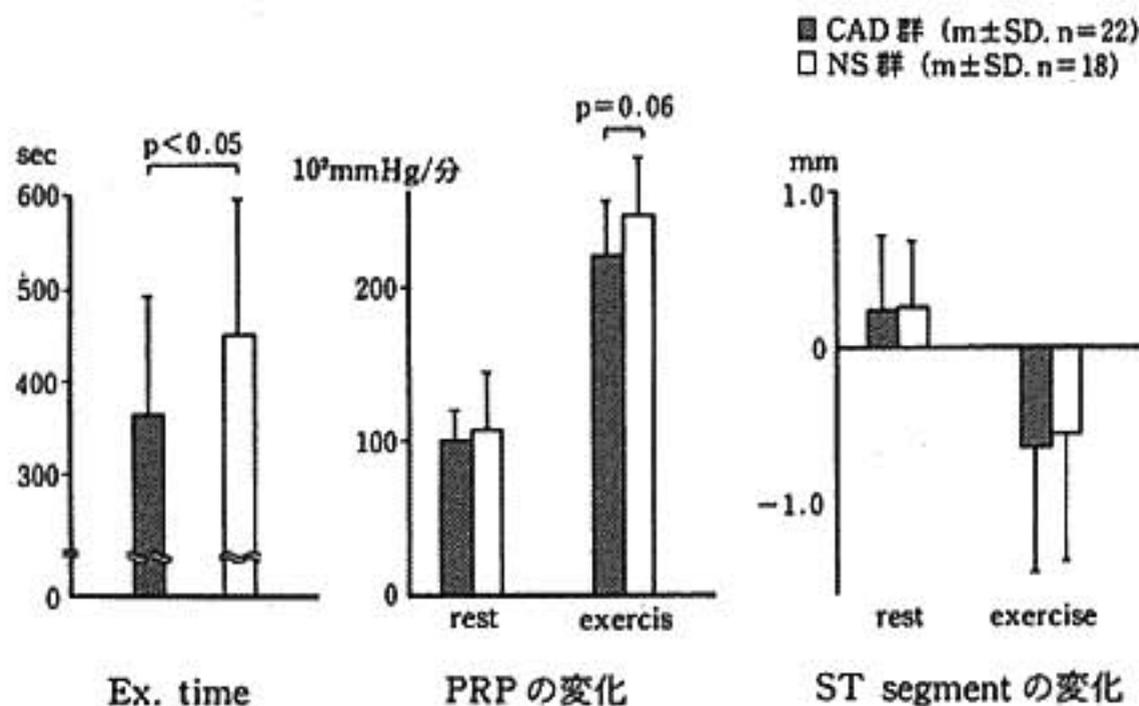


図 1 両群の運動時間・pressure rate product・ST segment 降下度

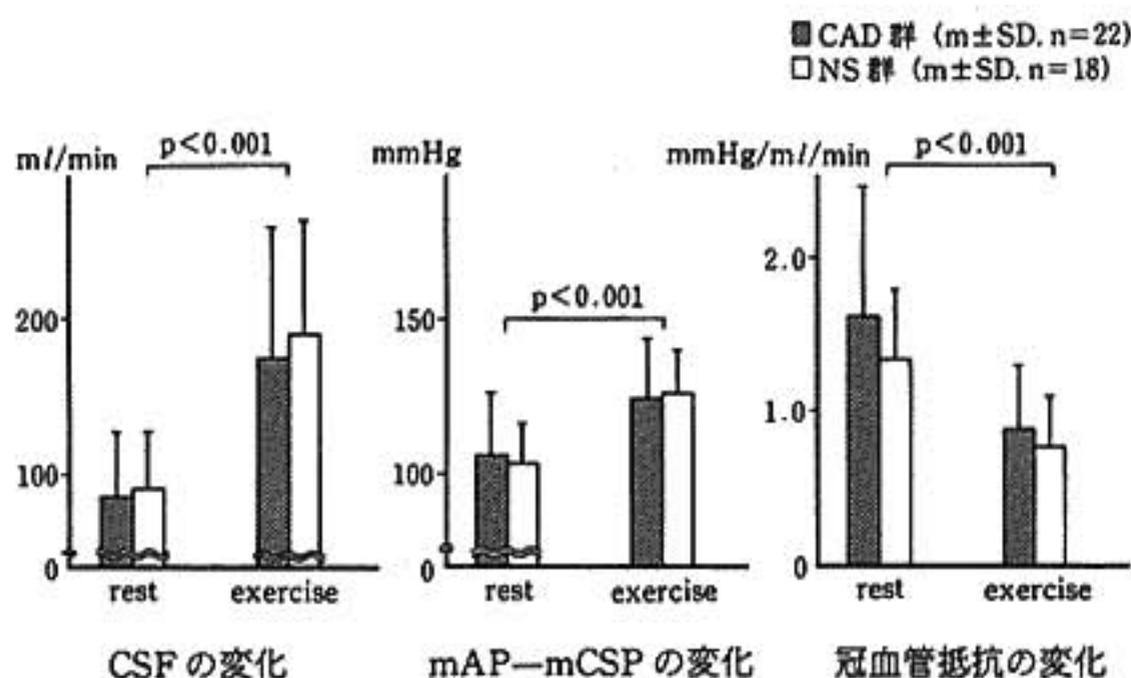


図 2 両群の冠静脈流出量・driving pressure・冠血管抵抗の変化

同図左に示す CAD 群の負荷時間は平均  $360 \pm 131$  (SD) 秒であるのに対し、NS 群の運動負荷時間は平均  $453 \pm 157$  秒であり、CAD 群に比べ有意に ( $p < 0.05$ ) 長かった。図中央に示す PRP は安静時両群間で差はなかったが、運動負荷終了時では CAD 群  $223 \pm 38$   $10^2 \text{ mmHg}/\text{min}$  であるのに対し、NS 群  $247 \pm 38$   $10^2 \text{ mmHg}/\text{min}$  と NS 群に高値の傾向が認められた。同図右に示す ST segment の変化は両群とも運動負荷終了時 CAD 群  $-0.65 \pm 0.81$  mm に対し、NS  $-0.59 \pm 0.83$  mm であり、両群間で有意の差は認められなかった。図 2 には両群の運動負荷前後の冠循環動態の変化を示す。図左に示す CSF は両群とも運動により安静時と比べて 120~130% の有意の ( $p < 0.001$ ) 増加を認めた。しかし、両群間では安静時および運動負荷時とも CAD 群でやや低値であるものの有意の差を認めなかった。図中央に示す冠灌流圧は両群とも安静時約

105 mmHg より運動により約 125 mmHg へと有意の増加 ( $p < 0.001$ ) を認めたが両群間では有意の差を認めなかった。同図右に示す CVR も運動により CAD 群で  $1.62 \pm 0.85$  mmHg/ml/min から  $0.87 \pm 0.42$ 、NS 群で  $1.33 \pm 0.55$  mmHg/ml/min から  $0.76 \pm 0.31$  へと有意に ( $p < 0.001$ ) 減少したが両群間で有意の差を認めなかった。

② ST segment と冠循環指標との関係 (図 3, 4) : 図 3 に運動負荷中止時の ST segment の降下度 (ST MAX) と CSF の増加率 (% CSF) との関係 CAD 群と NS 群に分けて検討した結果を示す。図左に示すように CAD 群では ST の降下度と CSF の増加率との間に  $r = 0.60$  の有意の ( $p < 0.01$ ) 相関が認められた。しかし図右に示すように NS 群では両者の間に有意の相関は認められなかった。図 4 に Fuchs ら<sup>9)</sup> に準じ、心筋酸素の需給関係を表す指標として冠静脈流出

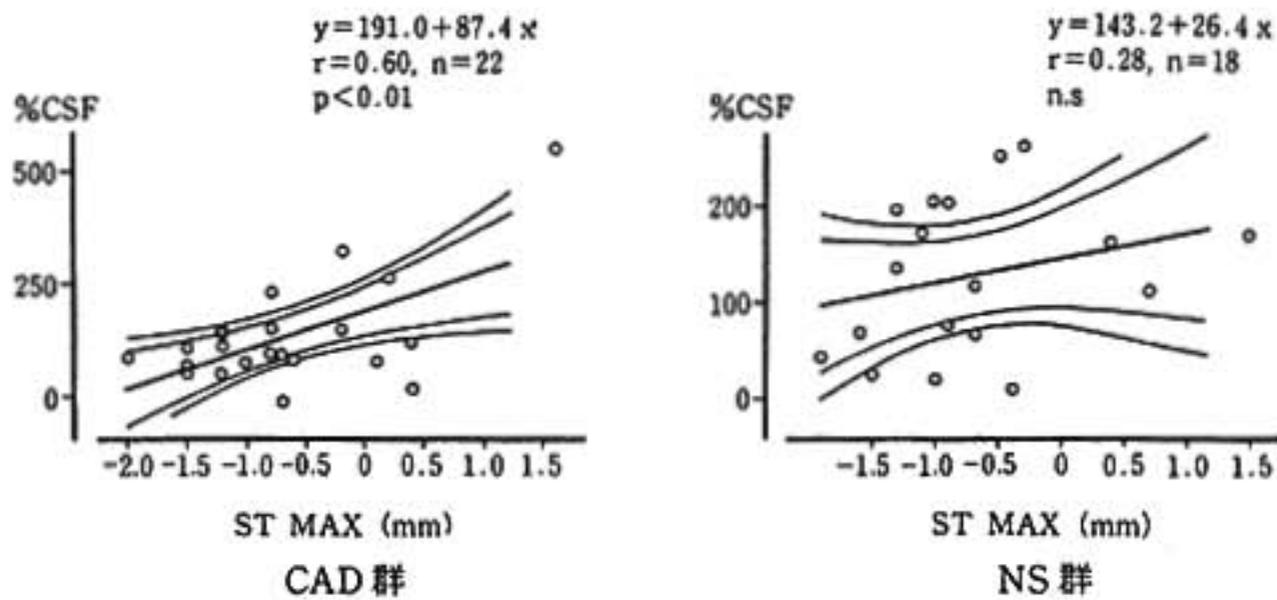


図3 運動負荷中止時のST降下度と%CSFとの相関

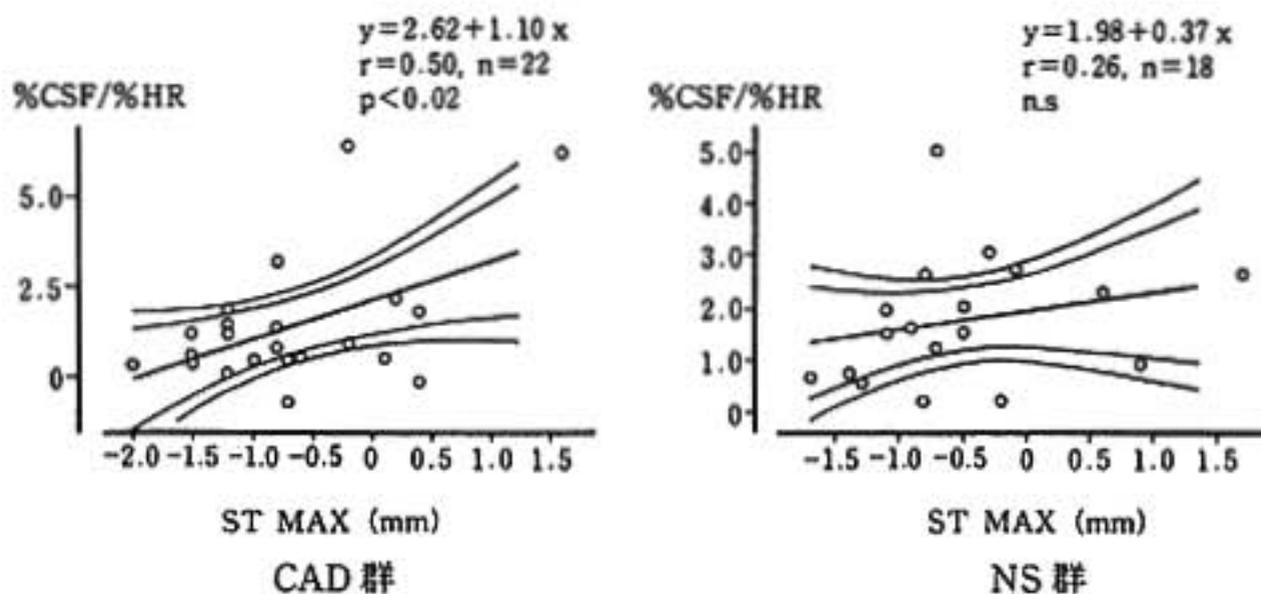


図4 運動負荷中止時のST降下度と%CSF/%HRとの相関

量の増加率と心拍数の増加率の比%CSF/%HRをとり、ST segmentの降下度(ST MAX)との関係を検討した結果を示す。図左に示すようにCAD群では%CSF/%HRとST降下度との間に $r=0.50$ の有意の相関が認められた。しかし図右に示すようにNS群では両者の間に有意の関係は認められなかった。

## § 考按

Wilsonら<sup>9)</sup>は、左前下行枝狭窄群ではペースングレートが増加してもgreat cardiac vein flowがそれに見合う増加をしないと述べている。しかし、我々の熱希釈法を用いた冠循環の検討ではCAD群とNS群の間には図2に示すようにCAD群でややCSFが低値でCVRが高値であるものの両群間に有意の差を認めなかった。このことは、方法の項で述べたように被験者にあらかじめ通常の中止基準による運動負荷を実施し運動耐容能を調べ、それよりやや弱い程度の運動強度を本検査での負荷強度として採用したことによるのかもしれない。図1に示すようにCAD群とNS群で

PRPに差がなく、ST segmentも両群とも平均で約-0.6 mmの降下にとどまっていたことよりsubmaximal levelにおける運動であったため両群の冠循環動態に差を認めず、かつCAD群のST降下も軽度であったと思われる。よって十分な負荷を施行していれば両群間で有意の差が得られたかもしれない。しかし本試験の対象とした症例はすべて外来通院中の症例であり、本試験を実施した日に帰宅するように指示したため本試験のデータはいわゆるsubmaximal levelでの負荷で検討したデータであるといえる。我々の経験では、この程度のsubmaximal levelの運動であっても、抗狭心症剤などの冠循環に対する薬効を評価することは十分可能であった<sup>9)</sup>。

Fuchsら<sup>10)</sup>は $\Delta GCV/\Delta HR$ を心筋酸素の需給関係を表す指標として定義しCAD群ではペースング負荷により同比の減少を認め、心筋酸素需給関係の不均衡を認めるとしている。図3、4に示すようにST segmentの降下度とCSFの増加率および、CSFの増加率/心拍数の増加率との関係を調べるとCAD群にのみ有意の

相関を認めたのに対し、NS群では認められなかった。このことはCAD群では運動時の冠血流分布に不均等が生じることが示唆される。同様な事実はBallら<sup>6)</sup>が冠動脈狭窄がある状態での運動負荷では心内膜側の血流が減少することを実験的に確かめており、またKnoebel<sup>7)</sup>らもペーシング負荷あるいはイソプロテレノール負荷時の心筋血流量の増加率が低い症例ではトレッドミル運動負荷のST segmentが $-1.0$  mm以上降下したという報告からも裏付けられる。一方NS群ではCAD群と同様にST segmentの降下が認められたが、図4に示すように%CSF/%HRとの間に有意の関係が認められなかった。このことは、NS群ではST segmentの降下に心筋酸素需給関係の不均衡は余り関与せずその他の因子の関与する可能性がある。本研究ではこの点に関して詳細な検討をしていないが、そのメカニズムとして運動時に静脈灌流が増加したり、拡張期容量が増加することで左室拡張末期圧が上昇することが心内膜側の虚血につながり<sup>8)</sup>、ST segmentの降下の一因となることも考えられるが、それを証明するためにはPETなどの放射性同位元素を用いた、検討が必要であると考え。以上より外来通院中のCAD、NS群を対象に細心の注意を払い、同意を得ればかなり詳細な冠循環動態の検討を行い得ることが確かめられた。

## § 結語

外来患者を対象に仰臥位自転車エルゴメーター負荷中の冠循環動態を調べた。

① Submaximal levelの運動負荷では冠動脈狭窄群と冠動脈非狭窄群の冠循環動態に明らかな差を認めなかった。

② ST segmentとの関係につき検討したところCAD群では、負荷中止時のST降下度と冠静脈流出量の増加率(%CSF)、および%CSF/%HRの間に有意な( $p < 0.01$ )相関が得られた。しかしNS群ではこれ

らの指標との有意な相関は認められなかった。

## § 文献

- 1) Garner RM: Direct blood flow pressure measurement-dynamic response requirement. *Anesthesiology* 54: 227-236, 1981
- 2) Ganz W, Tamura K, Marcus HS, et al: Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. *Circulation* 44: 181-195, 1971
- 3) Fuchs RM, Brinker JA, Maughan WL, et al: Coronary flow limitation during the development of ischemia. *Am J Cardiol* 48: 1029-1036, 1981
- 4) Wilson JR, Martin JL, Untereker WJ, et al: Sequential changes in regional coronary flow during pacing-induced angina pectoris: Coronary flow limitation precedes angina. *Am Heart J* 107: 269-277, 1984
- 5) Kurita A, Takase B, Uehata A, et al: Effects of a low, oral dose of nisoldipine on the systemic and coronary hemodynamics and the prostaglandin metabolism of ischemic heart disease patients. *Jpn Heart J* 31: 287-297, 1990
- 6) Ball RM, Bache RJ: Distribution of myocardial blood flow in the exercising dog with restricted coronary artery inflow. *Circ Res* 38: 60-66, 1976
- 7) Knoebel SB, Elliott MC, McHenry PL, et al: Myocardial blood flow in coronary artery disease. Correlation with severity of disease and treadmill exercise response. *Am J Cardiol* 27: 51-58, 1971
- 8) Ellestad MH: Stress testing. Principles and practice 3rd ed. F.A. Davis Company, Philadelphia, 1986

## Silent Myocardial Ischemia の予後に対する Treadmill 運動負荷試験の有用性

齊藤 勉\* 岸田 浩\* 山崎佳子\* 安武正弘\*  
福間長知\* 畑 典武\* 早川弘一\*

最近、虚血性心疾患の治療の際、無症候性心筋虚血、すなわち Silent Myocardial Ischemia を示す症例の予後が問題となっており、長期予後については SMI の対象、検出方法、心筋梗塞の有無、追跡期間によって異なっている<sup>1)~5)</sup>。またそれらの予後を規定する因子にも差異が認められる<sup>1)~5)</sup>。今回我々は、対象を ST 下降型狭心症とし、ホルター心電図で SMI が残存する症例の予後を非残存例と比較検討し、それらの規定因子をトレッドミル運動負荷試験成績より検討した。

### § 対象と方法

対象は ST 下降型狭心症 93 例 (男 72, 女 21) で陳旧性心筋梗塞例は除外した。これらの症例に対し抗狭心症薬治療を行い、2 回のホルター心電図記録を行った結果、狭心発作は消失するものの SMI が残存する SMI (+) 群 50 例 (男 38, 女 12, 56±8 歳) と SMI が出現しなかった SMI (-) 群 43 例 (男 34, 女 9, 55±8 歳) に分類した。プロトコルはホルター心電図を 2 回実施し、かつ同時期にトレッドミル運動負荷試験および左室冠動脈造影を全例に施行した。トレッドミル運動負荷試験は Bruce のプロトコルに基づき多段階漸増法にて行った。ホルター心電図における虚血発作の陽性所見は虚血性 ST 下降が 1 mm 以上かつ 1 分間以上持続し、最大 ST 下降まで 1 分以上要するものとした。冠動脈造影における有意狭窄は左主幹部にて 50% 以上、その他の部位においては 75% 以上とした。さらに予後追跡調査は第 2 回目のホルター心電図記録日より開始し、調査終了は心事故発生、すなわち、心臓死、急性心筋梗塞、PTCA/CABG、入院を要する不安定狭心症の発生とした。統計解析には運動負荷試

験成績の運動時間、ST 下降の有無、最大心拍数、最大 ST 下降度、Double Product、Angina の有無を用いて重回帰分析を行い、心事故発生率は Kaplan-Meier 法を用い、Generalized Wilcoxon にて検定した。予後規定因子は BMDP プログラムを使用し Cox Proportional Hazard Regression Analysis にて検定した。

### § 結果

1) 患者背景因子：両群における性比 (男対女) は SMI (+) 群, 39 対 11, SMI (-) 群, 34 対 9 と同等であり、入院時不安定狭心症例の比率、および 2 個以上の危険因子を有する例もそれぞれ 13 例 26% 対 5 例 12%、および 38 例 76% 対 28 例 65% といずれも有意差はなかった。

2) 冠動脈造影所見：両群における多枝障害例 (48% 対 39%)、左室区出分画 (69±11% 対 73±10%)、および左室壁運動異常を有する例 (30% 対 21%) はいずれも有意差はなかった。

3) トレッドミル運動負荷試験成績：運動時間は SMI (+) 群 344±190 秒に対し SMI (-) 群 378±151 秒とやや SMI (+) 群にて短縮しており Bruce の stage III に到達しなかった。中止時心拍数は SMI (+) 群 124±21/分、SMI (-) 群 136±3/分と SMI (+) 群にて有意に低い心拍数にて中止していた ( $p < 0.01$ )。しかし、最大 ST 下降度は 1.6±0.9 mm 対 1.5±1.4 mm と両群同程度であった。さらに ST 下降を示した症例の割合、および Angina を示した症例の割合は 45 例 (90%) 対 34 例 (79%)、および 13 例 (26%) 対 20 例 (47%) と両群間に差は認められなかった。

4) 心事故発生率：SMI (+) 群 14 例 28%、SMI (-) 群 4 例 9% であり、内訳は心臓死が両群にそれぞれ 1 例ずつ、急性心筋梗塞は SMI (+) 群にのみ 2 例出現した。さらに冠血行再建術は SMI (+) 群 11 例、

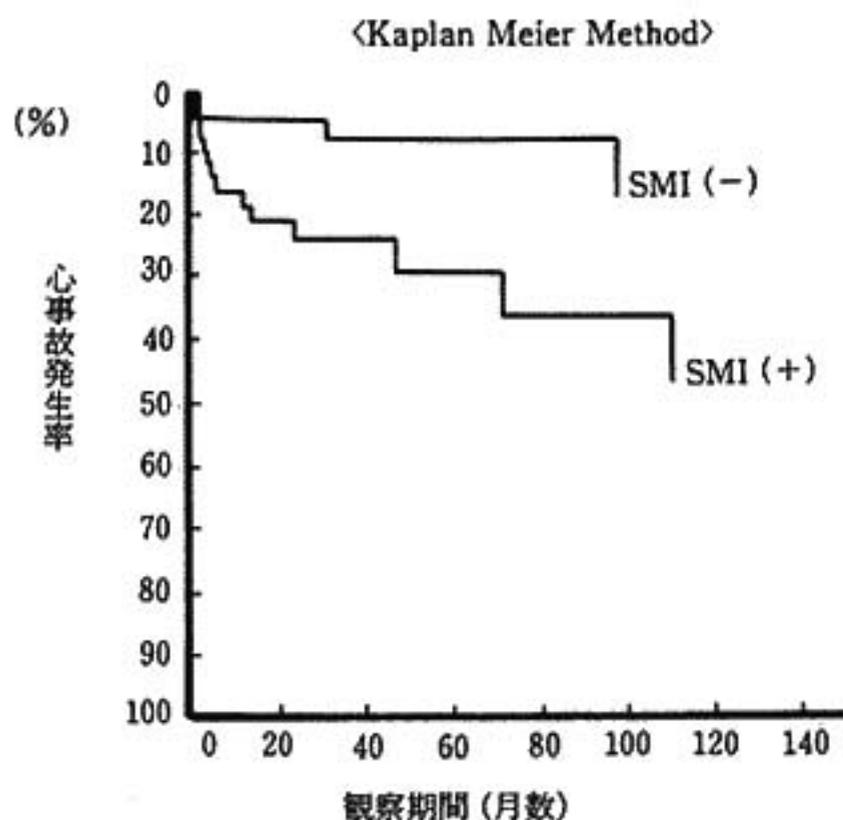
SMI (-) 群 3 例であり, SMI (+) 群に多く認められた。累積心事故発生率を Kaplan-Meier 法にて解析すると図 1 のごとく累積全心事故発生率は 10 カ月後に SMI (+) 群 18%, SMI (-) 群 5%, 60 カ月後ではそれぞれ 30% と 7% であり, これらの予後規定因子は図下段のごとく運動時間, Angina の順であった。次に急性心筋梗塞のみの発生率を比較すると心筋梗塞出現例は SMI (-) 群には 1 例もなく, SMI (+) 群における累積心筋梗塞発生率は 60 カ月後で 4% に認められた。しかし, これらの梗塞発生を規定する因子は存在しなかった。さらに急性心筋梗塞を除いた心事故発生率は 10 カ月後の累積心事故発生率は, SMI (+) 群 20%, SMI (-) 群 5%, 同様に 5 年後にてそれぞれ 28%, 7% でいずれも SMI (+) 群にて有意に高値であった。これらの心臓死, PTCA/CABG, 不安定狭心症を含めた心事故発生に対する規定因子は運動時間 ( $p=0.0057$ ), Angina ( $p=0.0321$ ) の順であった。

## § 結語

ホルター心電図にて検出された Silent Myocardial Ischemia を有する狭心症患者の長期予後とその規定因子をトレッドミル運動負荷試験にて検討した結果, 1) 心事故発生率は SMI を有する群にて有意に高率であった。2) 予後規定因子は運動時間, Angina の順であった。以上より Bruce の stage III に到達できず, かつ Angina を有する SMI 症例の長期予後は不良と考えられ, トレッドミル運動負荷試験は Holter Silent Ischemia を有する症例の長期予後に有用と判断される。

## § 文献

- 1) Rocco MB, Nabel EG, Campbell S, et al: Prognostic importance of myocardial ischemia detected by ambulatory monitoring in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 78: 877-884, 1988
- 2) Heller LI, Tresgallo M, Scicca RR, et al: Prognostic significance of silent myocardial ischemia on a thallium stress test. *Am J Cardiol* 65: 718-721, 1990
- 3) Nademanee K, Intarachot V, Josephson MA, et



Generalized Wilcoxon (Breslow) :  $p=0.0153$

Generalized Savage (Mantel-cox) :  $p=0.0096$

規定因子	偏回帰係数	p 値
(1) 運動時間	-0.0040	0.0093**
(2) Angina	0.5983	0.0718*
(3) 最大心拍数	-0.0154	0.1019
(4) 最大 ST 下降度	0.4204	0.2777
(5) RPP	0.0007	0.3573

\*\* $p<0.01$  \* $p<0.1$

図 1 狭心症における Silent Myocardial Ischemia の予後 (I)  
(全心事故例)

al: Prognostic significance of silent myocardial ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 10: 1-9, 1987

- 4) Weiner DA, Ryan TJ, MacCabe BA, et al: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 725-729, 1987
- 5) Falcone C, Deservi S, Poma E, et al: Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 9: 295-299, 1987

## Rate-pressure product と心筋酸素消費量の 相関に及ぼす抗狭心症薬の影響

児玉泰浩・渡辺 信・松波龍幸・横田充弘\*\*

### § 目的

従来より心筋酸素消費量 ( $\dot{M}V\dot{O}_2$ ) の指標として、rate-pressure product (RPP) が簡便かつ相関の高いものとして広く用いられている<sup>1)</sup>。1978年に Gobel らは、運動中の狭心症患者における  $\dot{M}V\dot{O}_2$  と血行動態諸量との相関を求め、心拍数と RPP が  $\dot{M}V\dot{O}_2$  と高い相関を示すことを報告した<sup>2)</sup>。また 1987年に安村らは、inotropism と chronotropism により RPP と  $\dot{M}V\dot{O}_2$  の回帰直線が変化すると報告した<sup>3)</sup>。

今回我々は、運動中の狭心症患者における RPP と  $\dot{M}V\dot{O}_2$  の相関および両者の回帰直線に、抗狭心症薬がどのような変化を与えるかを検討した。

### § 方法

対象は安定労作狭心症 11 名で、1 枝疾患 8 名、2 枝疾患 1 名、3 枝疾患 2 名である。このうち 5 名は収縮期血圧 160 以上の高血圧患者である。

対象全例に対し、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を投与し、その前後で臥位自転車エルゴメーターによる運動負荷試験を施行した。投薬後の運動負荷量は、投薬前で狭心症が出現するまでの運動時間と同一とした。負荷試験中、原則として 3 分ごとに血行動態の諸量を記録した。 $\dot{M}V\dot{O}_2$  は Webster のカテーテルを用い、以下の算出式で計算した。

$$\dot{M}V\dot{O}_2 (\text{ml}/\text{min}) = 1.34 \times \text{Hb} \times (\text{SaO}_2 - \text{ScsO}_2) \times \text{CSF}$$

### § 結果

図 1 に、運動による血行動態の測定値の変化を示し

た。Open circle が投薬前、closed circle が投薬後である。心拍数は投薬により、安静時、最大運動時ともに有意に増加した ( $p < 0.01$ )。収縮期血圧は投薬により安静時 ( $p < 0.01$ )、最大運動時 ( $p < 0.05$ ) ともに有意に低下した。

RPP は投薬前後でほぼ同値であった。

投薬により平均血圧は安静時、最大運動時ともに有意に増加 ( $p < 0.01$ )。冠血管抵抗は安静時、最大運動時ともに有意に減少し ( $p < 0.05$ )。冠血流量は最大運動時のみ有意に増加した ( $p < 0.05$ )。

動-冠状静脈洞酸素較差は、安静時、最大運動時ともに投薬による有意差はなく、 $\dot{M}V\dot{O}_2$  は、最大運動時のみ投薬後の方が増加傾向を示した。

図 2 に運動負荷試験中 3 分ごとの RPP と  $\dot{M}V\dot{O}_2$  の相関を示した。Open circle と破線で示した投薬前は  $Y = 1.4 \times 10^{-3}X - 4.7$ ,  $R = 0.81$  と高い正の相関を示した。Closed circle および実線で示した投薬後では、 $Y = 1.6 \times 10^{-3}X - 6.4$ ,  $R = 0.81$  と同様に高い正の相関を示した。両者の回帰直線の傾きには有意差が認められ ( $p < 0.05$ )、その交点は、RPP が 8500、 $\dot{M}V\dot{O}_2$  が 7.2 ml/min であった。

### § 考察

$\dot{M}V\dot{O}_2$  を規定する因子として、心拍数、壁張力および収縮性の 3 つが重要であると考えられているが、正常者においては RPP が簡便であるわりには  $\dot{M}V\dot{O}_2$  との相関がよく、臨床では  $\dot{M}V\dot{O}_2$  の指標として RPP を広く用いている<sup>1)</sup>。さらに 1978 年 Gobel らは高血圧を合併しない狭心症患者を運動させることによって、運動中の RPP が  $\dot{M}V\dot{O}_2$  と高い相関を持つことを示した<sup>2)</sup>。

今回我々は高血圧を含む狭心症患者に運動負荷を施行したが、その負荷試験中の RPP は  $\dot{M}V\dot{O}_2$  と有意の

\*名古屋大学医学部第 1 内科

\*\* 同 検査部

(〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

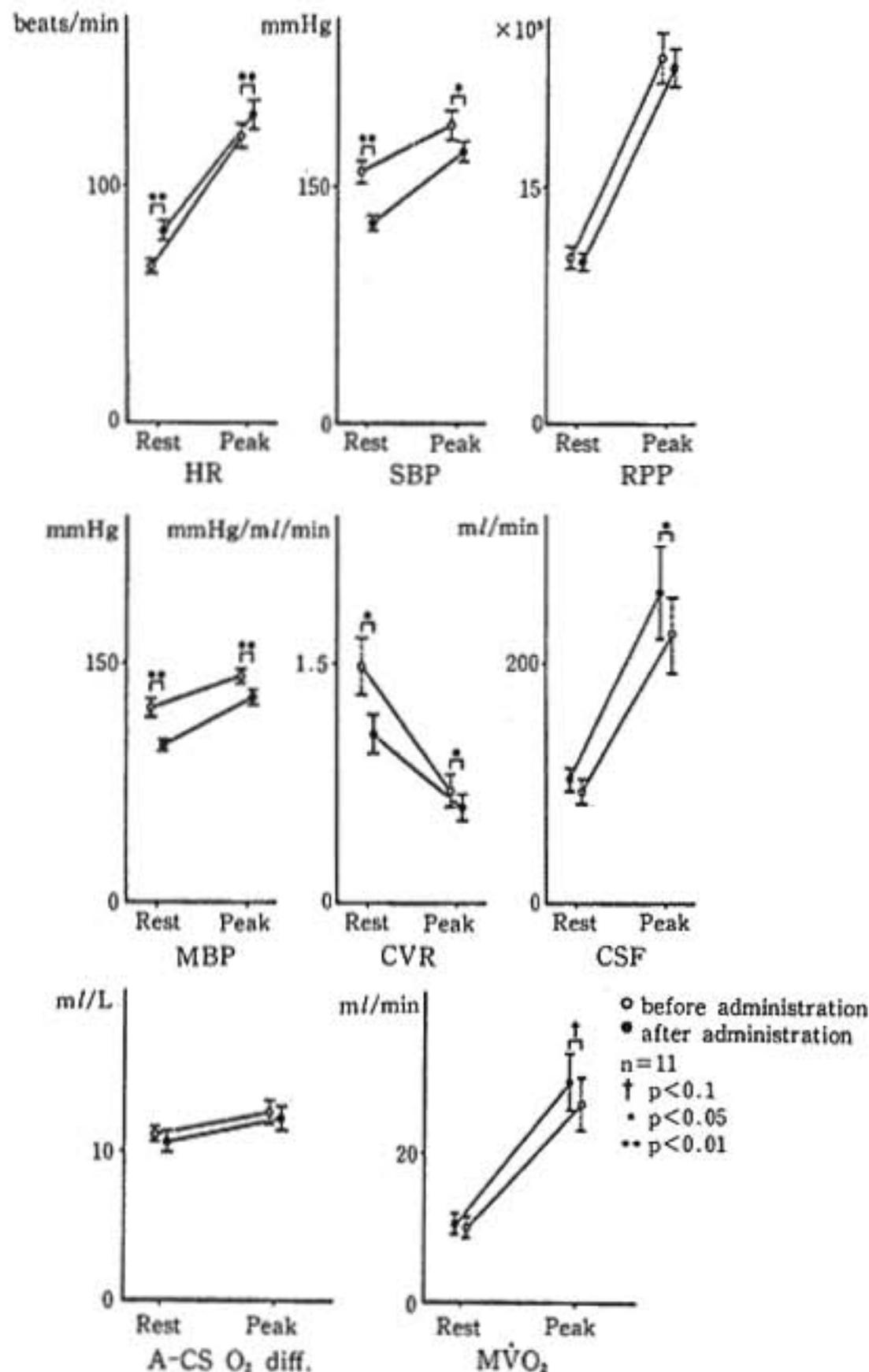
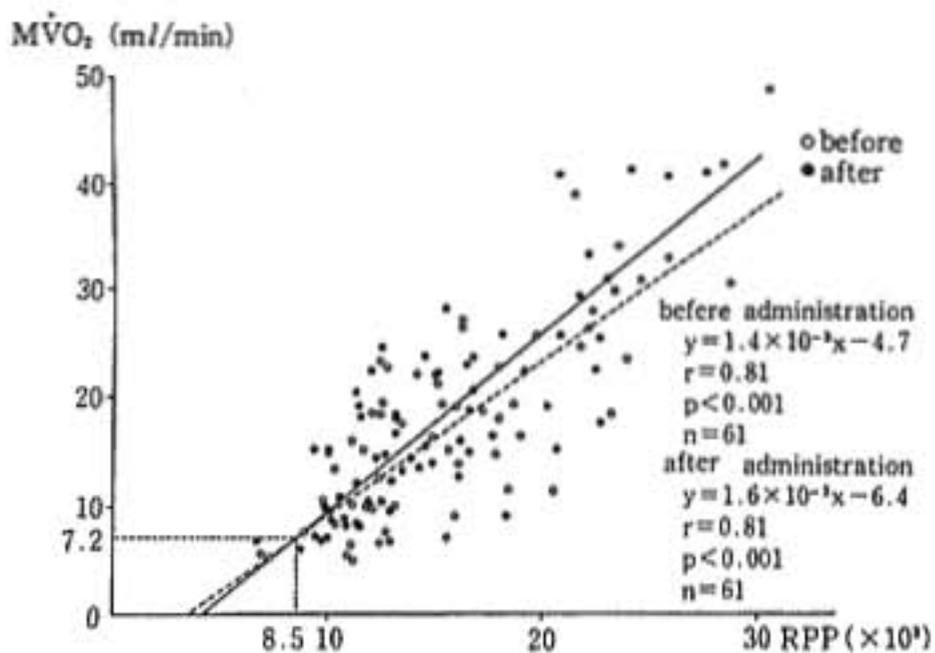


図1 運動中の血行動態諸量に及ぼすCa拮抗薬の効果  
 SBP: 収縮期血圧, MBP: 平均血圧, CVR: 冠血管抵抗, CSF: 冠血流量, A-CSO<sub>2</sub> diff: 動-冠状静脈洞酸素較差



正の相関 ( $R=0.81, p<0.001$ ) を示した。一般に、カルシウム拮抗薬は心室圧、容積のほかにも収縮性も軽度低下させることにより麻酔犬などではMVO<sub>2</sub>を減少させるといわれているが、今回用いたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、反応性に心拍数を増加させ、同時に冠血管拡張作用を有する。したがって、これらの狭心症患者にカルシウム拮抗薬を投与することによ

図2 Rate-Pressure Product (RPP) と心筋酸素消費量 (MVO<sub>2</sub>) の相関に及ぼすカルシウム拮抗薬の影響

り RPP と  $\dot{M}V\text{O}_2$  の相関に何らかの影響を及ぼすことが考えられたが、結果は  $R=0.81$  とその相関性は全く保持された。しかし、投薬前と投薬後では、その回帰直線の傾きに有意差 ( $p<0.05$ ) があり、投与後がより急峻となった。

両回帰直線の交点は  $\text{RPP}=8500$ ,  $\dot{M}V\text{O}_2=7.2 \text{ ml/min}$  のところにあり、負荷試験中常にカルシウム拮抗薬投与により  $\dot{M}V\text{O}_2$  は同一 RPP では高値となった。

運動中の RPP、動-冠状静脈洞酸素較差がカルシウム拮抗薬の影響を受けないのに対し、カルシウム拮抗薬投与により冠血管抵抗が有意に低下し、冠血流が有意に増加したことが原因として考えられる。

以上から狭心症患者の  $\dot{M}V\text{O}_2$  を推測する際、カルシウム拮抗薬投与下では、同一 RPP において  $\dot{M}V\text{O}_2$  が

無投薬時に比べてわずかに増加していることを考慮する必要がある。

## § 文献

- 1) Katz LN, et al: The relation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow. *Circ Res* 6: 656, 1958
- 2) Gobel FL, et al: The rate-pressure product as an index of myocardial oxygen consumption during exercise in patient with angina pectoris. *Circ* 57: 549, 1978
- 3) Yasumura Y, et al: Dissociation of pressure-rate product from myocardial oxygen consumption in dog. *Jpn J Physiol* 37: 657, 1987

## うっ血性心不全における AT による急性薬効評価

松本晃裕・横山郁夫・百村伸一・大谷余志・  
 芹澤 剛・杉本恒明・飯塚昌彦\*\*

近年、新しい心不全治療薬の薬効評価において AT を始めとする呼気ガス分析指標の重要性が認識されるようになってきたが<sup>1)~4)</sup>、これらの呼気ガス分析指標と血行動態とを同時に見ている報告は数少ない。

新しい経口強心薬で収縮蛋白の  $Ca^{2+}$  感受性を亢進する作用と phosphodiesterase 阻害作用を合わせ持つ pimobendan (UDCG 115-BS) が安静時において心機能を改善することは知られているが<sup>5)6)</sup>、本薬剤について呼気ガス分析を含めて運動耐容能と血行動態を同時に観察し急性薬効評価を行った報告は見られない。今回我々は本薬剤を対象として、強心薬の効果を判定する上で呼気ガス分析指標が有用か否かを血行動態と対比して検討したので報告する。

### § 対象および方法

New York Heart Association 心機能分類で II および III 度の慢性心不全患者 9 名 (拡張型心筋症 8 名・大動脈弁閉鎖不全症 1 名、年齢: 23 から 66 歳まで) を対象とした。安静時左室駆出分画は 0.18-0.40 であった。

第 1 日目にサーミスタ付き Swan-Ganz 右心カテーテルを挿入し、single-blind crossover test として、第 2 日目と第 3 日目に placebo か pimobendan 2.5-5 mg を経口投与し 3 時間後に坐位自転車エルゴメーター (ロード社製 WLP-400) による運動負荷を施行した。運動負荷のプロトコールは 4 分間 20 Watts の warming-up 後、6 秒毎に 1 Watt ずつ増加する ramp 負荷とし、end point は息切れか下肢疲労とした。Breath-by-breath 法の呼気ガス分析機 (ミナト社製 RM-300) を用い、酸素摂取量 ( $\dot{V}O_2$ )・二酸化炭素排泄

量 ( $\dot{V}CO_2$ )・換気量 ( $\dot{V}E$ ) などの指標を測定し、AT は V slope 法または  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  関係より求めた。血行動態指標は 1 分毎に測定し、また心拍出量は熱希釈法で求めた。 $\beta$ -blocker は 1 週間、digitalis・利尿薬・血管拡張薬は 1 日間の休薬期間をおいた。

### § 結果

Pimobendan 投与により安静時において心拍数は  $89 \pm 14$  から  $99 \pm 18$  beats/min と増加 ( $p < 0.05$ ) し、また血圧は  $87 \pm 12$  から  $83 \pm 12$  mmHg と低下したが統計的に有意差はなかった。平均肺動脈圧は  $26 \pm 9$  から  $20 \pm 7$  mmHg ( $p < 0.05$ )、右房圧は  $7 \pm 2$  から  $5 \pm 2$  mmHg ( $p < 0.05$ ) と低下した。最大運動時において pimobendan 投与後、心拍数は  $155 \pm 23$  から  $157 \pm 20$  beats/min、血圧は  $111 \pm 19$  から  $111 \pm 22$  mmHg と不変だった。平均肺動脈圧は  $46 \pm 16$  から  $38 \pm 11$  mmHg ( $p < 0.05$ )、右房圧は  $13 \pm 4$  から  $10 \pm 4$  mmHg ( $p < 0.05$ ) と低下した。

図 1 に示すように、pimobendan 投与により肺毛細管圧は安静時・運動時ともに有意に減少した。また心拍出量は安静時・運動時ともに増加した。

図 2 に示すように、pimobendan 投与により最大酸素摂取量は  $17.9 \pm 4.4$  から  $18.7 \pm 4.1$  ml/min/kg、最大運動強度は  $87 \pm 34$  から  $93 \pm 33$  Watts と増加したが統計的な有意差はなかった。

しかし、AT は  $12.8 \pm 1.6$  から  $13.8 \pm 1.7$  ml/min/kg と増加 ( $p < 0.05$ ) し、この時の運動強度も  $53 \pm 18$  から  $58 \pm 18$  Watts と増加 ( $p < 0.05$ ) した。

### § 考察

Pimobendan 投与により安静時・運動時とも肺毛細管圧は低下・心拍出量は増加し、心ポンプ機能の向上が見られた。このことは他の報告にあるように

\*東京大学医学部第 2 内科

(〒113 東京都文京区本郷 7-3-1)

\*\*獨協医科大学第 1 内科

(〒321-02 栃木県下都賀郡壬生町大字北小林 880)

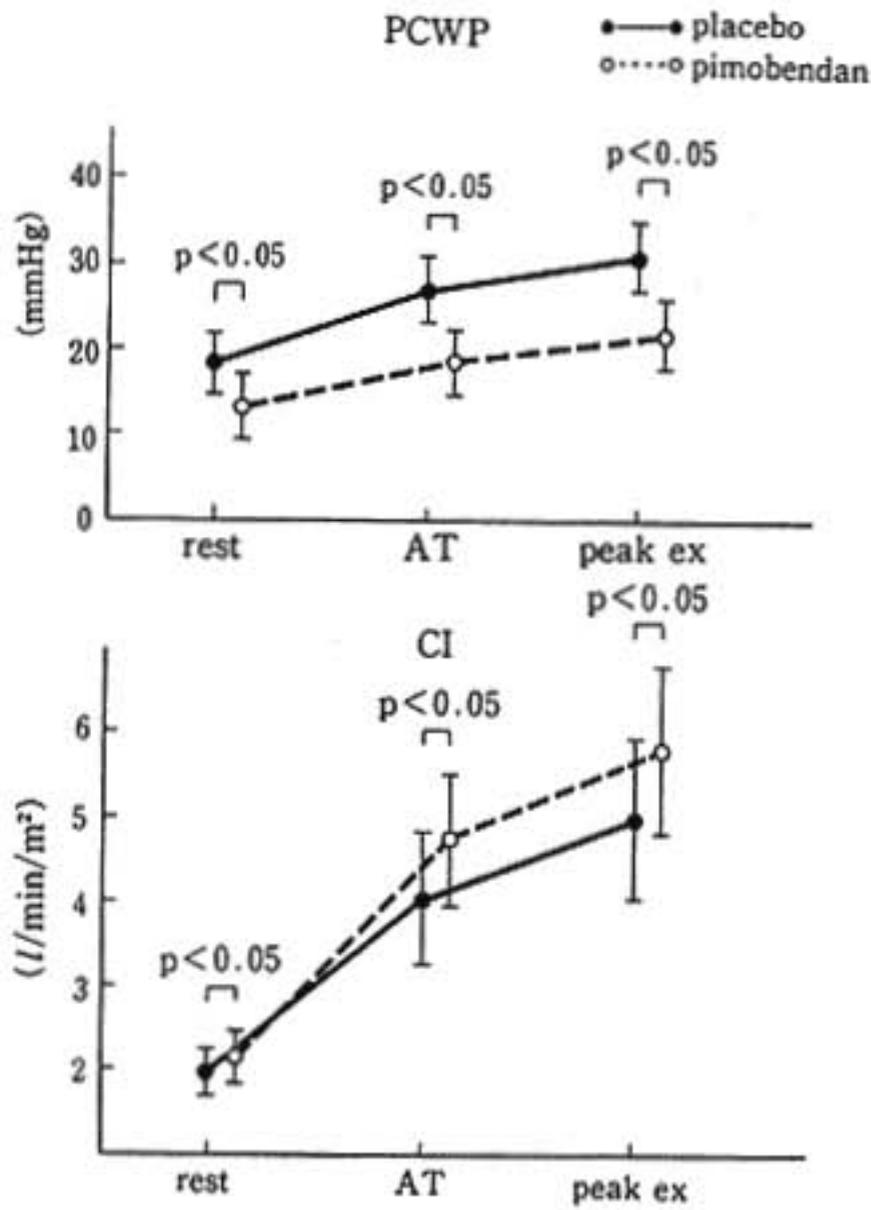


図1 安静時および運動時の心機能指標に対する pimobendan の効果  
PCWP: 肺毛細管圧, CI: 心拍出係数 (mean±SD)

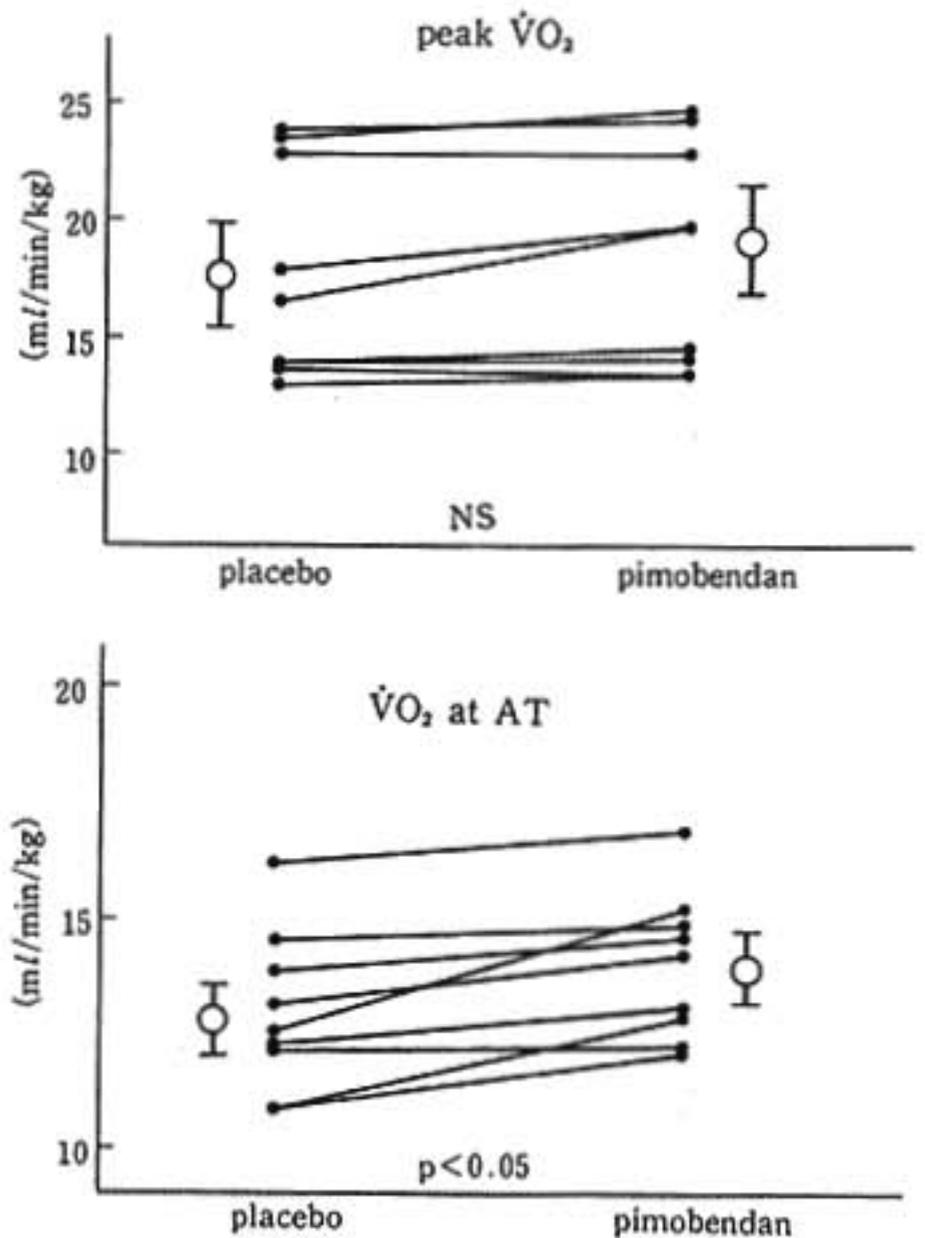


図2 最大酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) と嫌気性代謝閾値 (AT) に対する pimobendan の効果 (mean±SD)

pimobendan が安静時において血行動態を改善するのみならず<sup>21)</sup>, 運動時にも血行動態を改善することを示すものである。

慢性心不全患者の運動耐容能低下の主要な機序は、運動時における心拍出量の増加の不足による運動筋群への血流不足により、健常者よりも低い負荷レベルにおいて anaerobic な代謝を起こし、乳酸の蓄積やアシドーシスを生じ、そのため運動筋の疲労が生じたり、換気を亢進させるため呼吸困難が生じることでありとされている<sup>7)~9)</sup>。心不全患者では、最大酸素摂取量はその時点における心拍出量あるいは下肢血流量と相関を有していたという報告がある<sup>9)</sup>。最近 AT が心不全治療薬の効果判定に用いられている<sup>11)~14)</sup>が、同一患者においてこういった薬剤の急性投与によって、心拍出量の増加に伴い AT の改善が見られるか否かについての結果は必ずしも一定でない。たとえば、労作性狭心症患者に  $Ca^{2+}$ -blocker の一種である nifedipine を投与したところ、運動中の心拍出量は増加したが下肢血流量は増加せず、運動時の酸素摂取量は不変で運動耐容能の改善は生じなかった<sup>10)~11)</sup>。また、心不全患者において dobutamine 投与時に、心拍出量の増加に

伴い下肢血流量が増加したにもかかわらず運動筋での乳酸産生が抑制されず、酸素摂取量や運動耐容能の改善に結びつかなかった<sup>12)~13)</sup>。さらに、動脈系の血管拡張薬である hydralazine 投与にても同様の報告がある<sup>14)~15)</sup>。これらの理由として下肢運動筋自体への血流量は直接測定できないため、運動筋自体への血流量が薬剤投与により増加していない可能性が存在することや、もし運動筋への血流量が増加していても運動筋内部での血流のシャントなどの分布の異常が生じれば酸素利用の向上につながらないことなどが考えられよう。一方、phosphodiesterase inhibitor である amrinone の急性投与は運動時の心拍出量を増加し、運動筋の乳酸産生を抑制し、運動時間や最大酸素摂取量を改善したということや<sup>16)~18)</sup>、milrinone の急性投与により AT や最大酸素摂取量などの運動耐容能の改善を生じる<sup>9)</sup>ことが報告されており、このことは phosphodiesterase inhibitor は運動時に単に心拍出量を増加させるだけでなく、運動筋自体への血流量を有効に増加することを示唆している。一方、本研究でも pimobendan の急性投与により運動耐容能の指標である

ATは増加したが、これは血行動態の改善に伴う下肢運動筋への有効な血流量の増加を反映していると考えられた。

以上、心不全患者におけるATを用いた急性薬効評価は、薬剤による運動筋への血流の有効な増加が生じているか否かを推測する上で有用な方法と考えられた。

## § 文献

- 1) Weber KT, Janicki JS, Maskin CS : Effects of new inotropic agents on exercise performance. *Circulation* 73 (suppl. III) : III-196, 1986
- 2) McElroy PA, Janicki JS, Weber KT : Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 62 : 35 A, 1988
- 3) Sullivan MJ, Atwood JE, Myers J, et al : Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 13 : 1138, 1989
- 4) White HD, Ribeiro JP, Hartley LH, et al : Immediate effects of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 56 : 93, 1985
- 5) Hagemeyer F, Brand HJ, Mechelen R : Hemodynamic effects of pimobendan given orally in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 63 : 571, 1989
- 6) Hasenfuss G, Holubarsch C, Heiss W, et al : Influence of UDCG-115 on hemodynamics and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 118 : 512, 1989
- 7) Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, et al : Exercise intolerance in patients with chronic heart failure : role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 69 : 1079, 1984
- 8) Roubin GS, Anderson SD, Shen WF, et al : Hemodynamic and metabolic basis of impaired exercise tolerance in patients with severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 15 : 986, 1990
- 9) Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, et al : Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 80 : 769, 1989
- 10) Choong CYP, Roubin GS, Shen W, et al : Effects of nifedipine on systemic and regional oxygen transport and metabolism at rest and during exercise. *Circulation* 71 : 787, 1985
- 11) Thomson A, Fletcher PJ, Harris PJ, et al : Regional distribution of cardiac output at rest and during exercise in patients with exertional angina pectoris before and after nifedipine therapy. *J Am Coll Cardiol* 11 : 837, 1988
- 12) Maskin CS, Forman R, Sonnenblick EH, et al : Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 51 : 177, 1983
- 13) Wilson JR, Martin JL, Ferraro N : Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure : role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 53 : 1308, 1984
- 14) Rubin SA, Chatterjee K, Ports TA, et al : Influence of short-term oral hydralazine therapy on exercise hemodynamics in patients with severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 44 : 1183, 1979
- 15) Wilson JR, Martin JL, Ferraro N, et al : Effect of hydralazine on perfusion and metabolism in the leg during bicycle exercise in patients with heart failure. *Circulation* 68 : 425, 1983
- 16) Siskind JS, Sonnenblick EH, Forman R, et al : Acute substantial benefit of inotropic therapy with amrinone on exercise hemodynamics and metabolism in severe congestive heart failure. *Circulation* 64 : 966, 1981
- 17) Lincoff MJ, Weber KT, Andrews V, et al : Amrinone in the treatment of chronic cardiac failure. *J Am Coll Cardiol* 3 : 1282, 1984
- 18) Weber KT, Janicki JS : Lactate production during maximal and submaximal exercise in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 6 : 717, 1985

## 虚血性心疾患患者の年齢別にみた 長期集団運動療法の効果

野原隆司\* 小野晋司\* 奥田和美\* I.H. Mohiuddin\*  
林 正隆\*\* 藤井喜章\*\* 神原啓文\*\*\* 河合忠一\*

一般社会人の高齢化に伴い、虚血性心疾患患者の平均罹患年齢も高くなり、同時に発作後のリハビリに加入する平均年齢も高くなりつつある。この高齢化に伴って、リハビリ効果の年齢別にみた検討というのは、社会復帰という面のみならず、“quality of life”の再認識という側面からも重要な意味あいを持つものと考えられる。今回我々は、京大方式のスポーツ・リハビリテーションに加入し、実践した患者群の中から、年齢別にみた長期集団運動療法の効果を検討したので報告する。

### § 対象および方法

今回対象としたのは、京大方式のスポーツ・リハビリテーション(リハ)に3カ月以上参加してTreadmill testを繰り返して施行できた77例である。また運動負荷<sup>201</sup>Tlシンチグラフィについては27例について検討した。京大方式のリハについては、既報の通りであるが<sup>1)2)</sup>簡略には、1日2時間のスポーツ(卓球、ミニテニス、バドミントン、バレーボール、水泳、スキー等)を主体とした集団運動療法を週3回以上勤めている(図1)。加入は、主に急性期(1カ月)を過ぎた心筋梗塞患者や狭心症を含む虚血性心疾患患者、あるいはPTCA、A-Cバイパスをうけた虚血性心疾患患者、虚血心が疑われるrisk factor群で、TreadmillないしErgometer負荷において約3 Metsをこなし、しかも運動禁止となるような不安定狭心症、心不全、重症不整脈、あるいは重篤な肝・腎不全を伴わない症例とし

た。年齢については、整形外科的な問題あるいは脳虚血発作がない限り制限を加えない。初期運動負荷テストによるmax HR(最大負荷心拍数)とrest HR(安静時心拍数)よりKarvonenの式を用いて目標心拍数 $HR = (\max HR - \text{rest HR}) \times \alpha + \text{rest HR}$ とし、 $\alpha$ を0.60から開始して、漸時 $\alpha = 0.9$ まで増やした。Treadmill負荷テストについては、Bruce負荷法を行いsymptom-limitedとした。ST低下については2 mm以上を終点とする。今回は、運動耐容時間および終点での2重積(double product: DP)を次に述べる年齢群間において比較検討した。<sup>201</sup>Tlシンチグラフィについては、従来より本院で使用しているscore法<sup>3)</sup>および視覚法にて“改善”“変化なし”および“悪化”に分類して判定、年齢別の群間比較を行った。年齢群はI群:50歳以下(n=12, 平均年齢45±5歳, 男

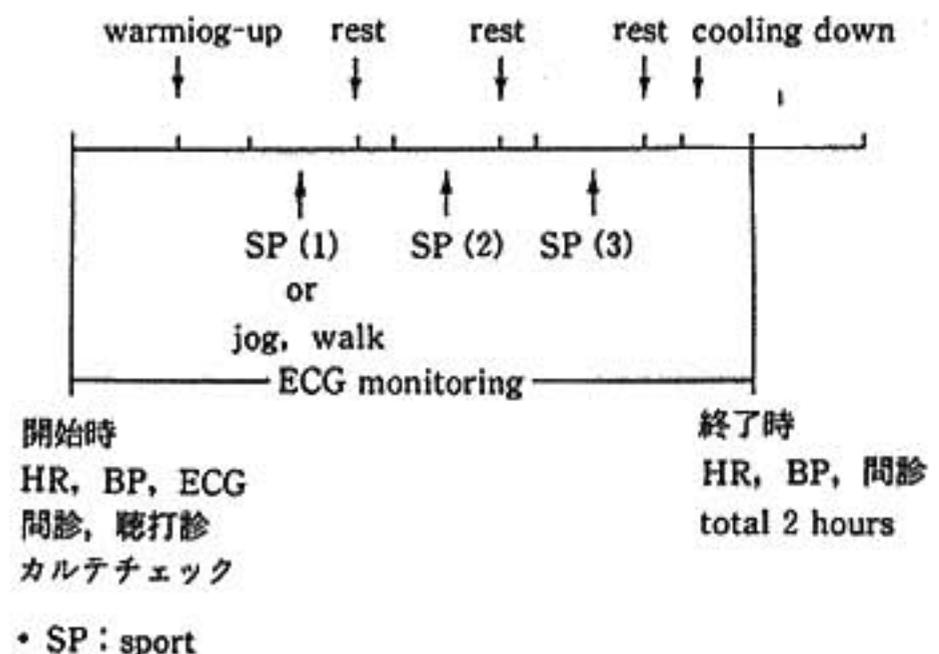


図1 一回のスポーツ・リハビリテーションのスケジュールを示す。Warming-up, cooling-downを挟んで3クール of スポーツ処方を行い、計2時間のスケジュールとする。

\*京都大学医学部第3内科

(〒606 京都市左京区聖護院川原町 54)

\*\*医仁会武田病院

(〒600 京都市下京区塩小路通西洞院東入東塩小路町 841-5)

\*\*\*京都大学医療技術短期大学部

(〒606 京都市左京区聖護院川原町 54)

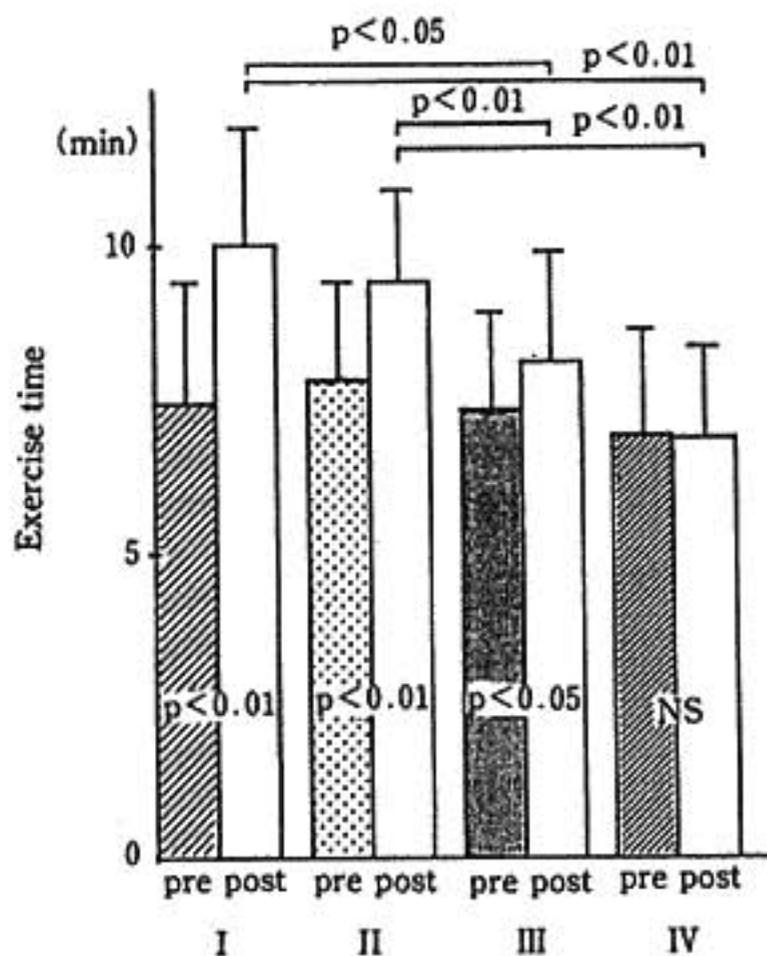


図2 年齢別運動耐容能時間

I・II・III・IV群のTreadmill testのリハビリ前後の運動時間の比較および各群間の比較を示す(説明文中)。

女比6:6), II群:51~60歳(n=38, 平均年齢56±3歳, 男女比30:8), III群:61~70歳(n=21, 平均年齢64±3歳, 男女比16:5), IV群:71歳以上(n=6, 平均年齢74±2歳, 男女比6:0)とした。症例数あるいは性比については群間の偏りを避け得なかった。群間比較は, t-検定(non-paired test)を使用した。

## § 結果

リハビリテーションの期間はI群7.8±6.4カ月, II群7.4±3.7カ月, III群8.4±5.0カ月, IV群6.9±3.4カ月と群間に有意差はなかった。図2にTreadmill 負荷テストの結果を示した。リハビリ前後の運動時間を各群について示してある。各群の左側棒グラフ(模様をついた棒)がリハビリ前値であり, 右隣りにリハビリ後の結果(中抜き棒)を並べた。前値については, 各群間に有意差を認めていないがI~III群についてはリハビリ前後で有意な変化を認め, I, II群がIII, IV群に比して有意な延長を認めた。IV群については前後の伸びは全く認められなかった。すなわち高齢者(71歳以上)の運動時間の延長はリハビリ後に認めなかった。また図3に同様の検討をDPについて行った。I~III群についてはリハビリ前後DPの有意な増加を認めたがIV群については認めなかった。またリハビリ前値はIII群のみI群に比して低値を示していたが, 他の群間には差はなく, またリハビリ後

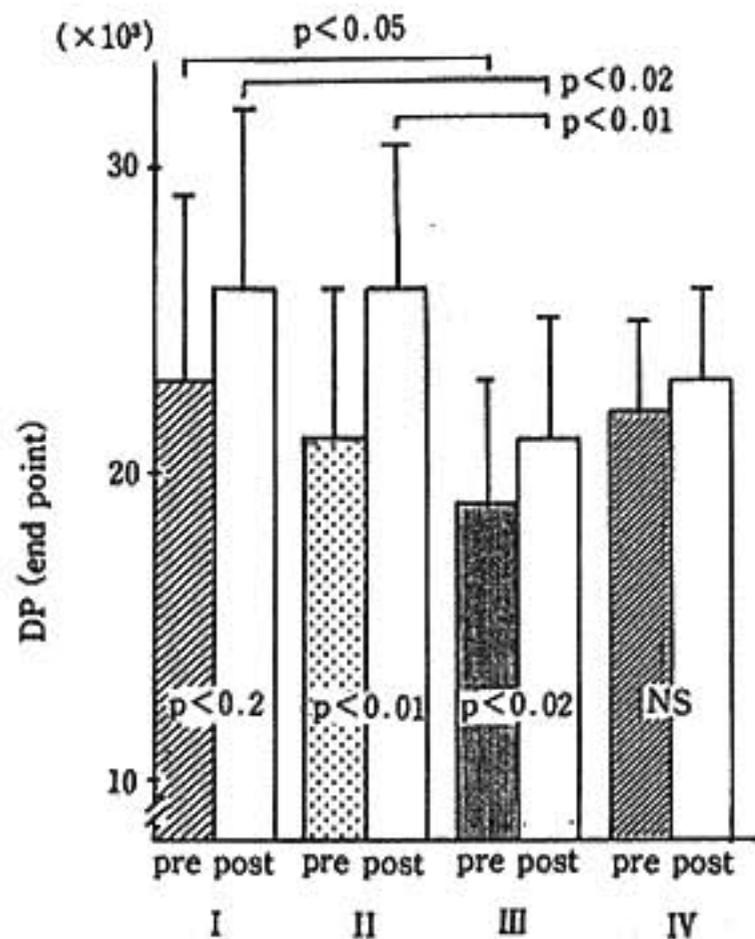


図3 Treadmill test時の年齢別double productの比較(説明文中)。

については, I, II群がIII群に比して有意な延長をみた。また図4にリハビリ施行の期間, DPの変化率, および負荷時間の変化についての検討を示した。DP(コントロールを100%とした)についての変化率は群間に差はなかった。また実際の運動延長時間については, I~II群ではIII, IV群に比較してその差が大きく, 高齢者群の運動時間延長の少ないことが明らかになった。コントロール時exercise timeに, 群間差がないため, コントロール値での補正は行わないで検討した。図5に27例(平均年齢56.3歳)の<sup>201</sup>Tl運動負荷試験の結果を示した。改善, 不変, 悪化群を図のように表示した。高齢者群, 若年者群の症例が少なく, 統計評価はむづかしいが, 少なくとも, 高齢者群に<sup>201</sup>Tlによる心筋灌流の悪化例は認められなかった。

## § 考按

我々の施設および関連病院では, 過去8年間にわたってスポーツを用いたリハビリテーションを虚血性心疾患患者を対象に行ってきた。その安全性, および運動にみる末梢・中枢効果については既報のごとくであり「スポーツ・リハビリが充分意義のあることを強調してきた。しかし, 高齢者にはスポーツになじみのない人があることや, 高齢者の反射を含めた反応性低下のために球技は不適ではないかとの疑問がある。一方, quality of lifeという上で, スポーツは楽しく, 生きがいを見つける上で役立ち, またスポーツ自身の持つ目

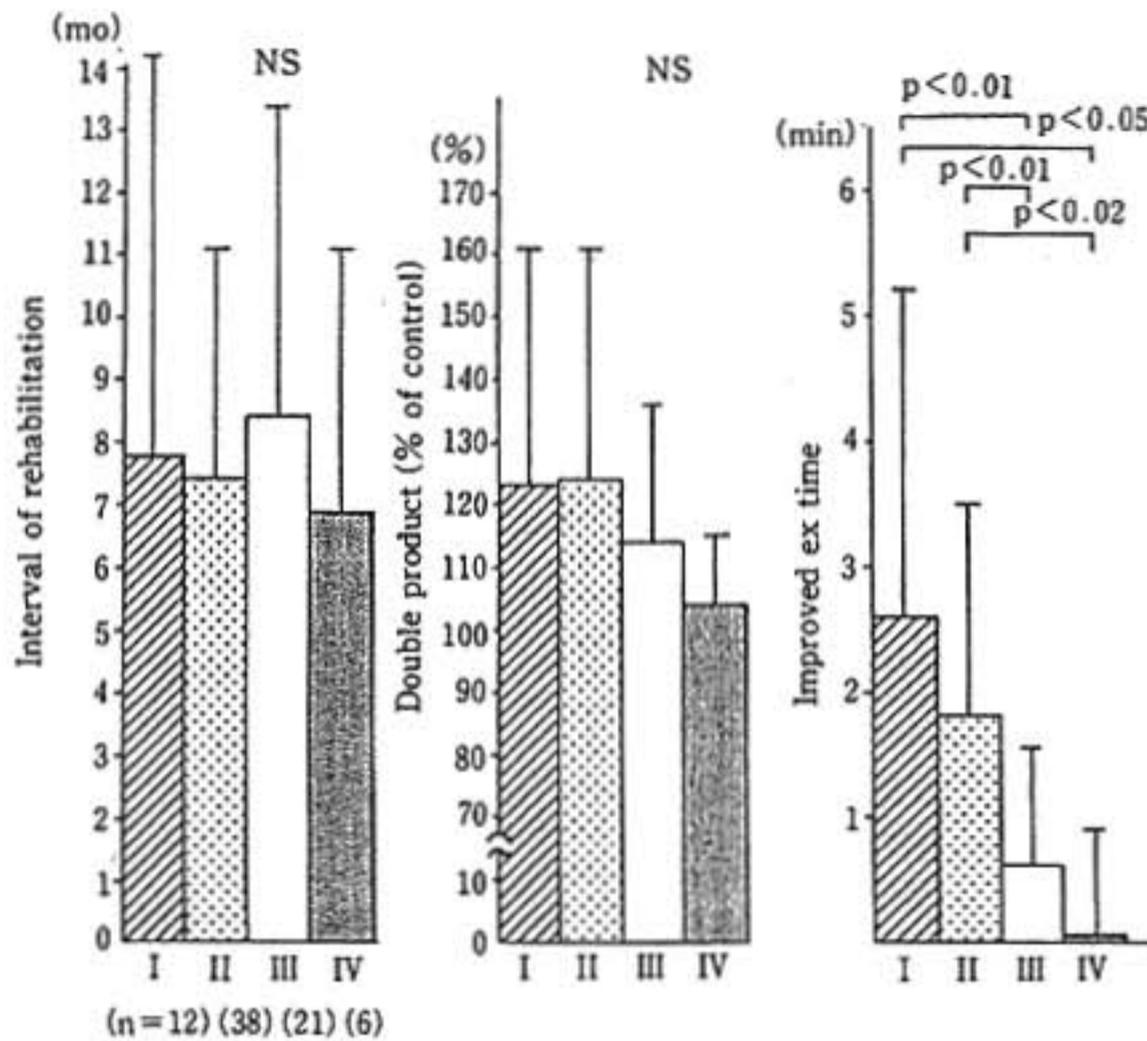


図4 リハビリ施行期間の(左), double productの伸び率(コントロールを100%とした比較:中), および運動延長時間(右)を示す(説明文中).

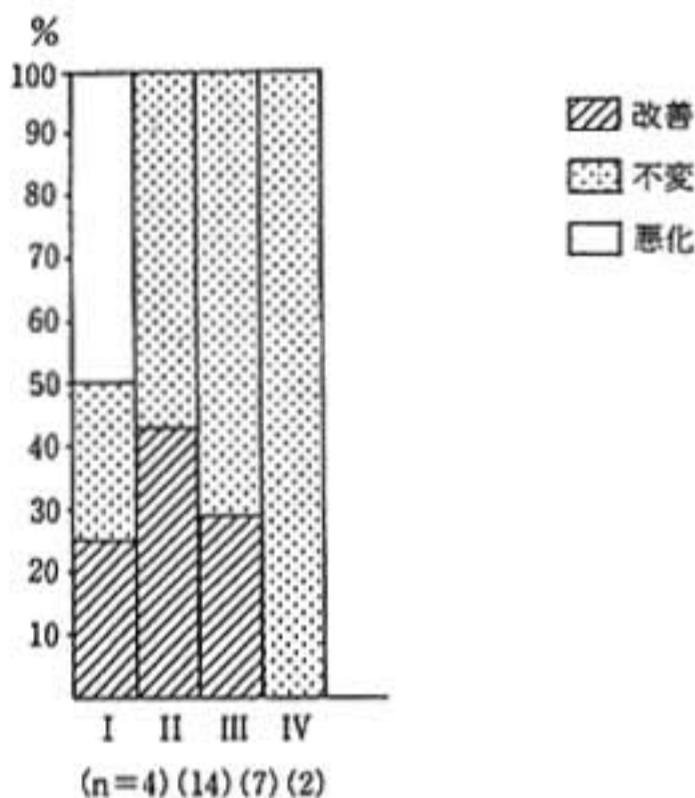


図5 27例におけるリハビリテーション前後の<sup>201</sup>Tl負荷試験改善度の変化を示す(説明文中).

の症例の運動耐容量増加に限界のあることが明らかとなり、DPの上昇もほとんどみられなかった。70歳以下のI~III群については、DPおよび運動耐容量時間にリハ前後で有意差を認めたが、リハ後の値は年齢差が大きく関与した。しかしDPの増加度は群間で有意差はないものの、年齢とともに低下し、71歳以上ではリハ前後で差はなかった。運動時間については、高齢者でもリハ前より平均7分以上をBruceでこなしており、この意味では、当初より耐容量は良いといえる。高齢者の運動を規定する因子としては、筋肉のtype II fiberの減少による筋力の減退<sup>9)</sup>、呼吸器系の老化、虚血心と無関係の心拍出量の低下、交感神経緊張性の低下等があり<sup>7)</sup>、今回の様な虚血性心疾患群においてはさらにその効果に制約が加わってくる可能性がある。心不全傾向を有し、普段より生活制限のある患者では、末梢筋の組織学的、生化学的、代謝学的変化が加わり、このリハ効果を修飾してくる可能性もある<sup>8)</sup>。虚血性心疾患のリハの年齢別の検討では、年齢とともに運動耐容量の変化、伸び率が低下してくるという報告<sup>9)</sup>もあれば、年齢はリハ効果に関係なく、高齢者においても運動耐容量の改善が期待できるという報告<sup>10)11)</sup>があるがプロトコルの差や、年齢分布が同一でないこと、対象患者の運動耐容量や最大DPの差、心筋梗塞後のリハの時期など、一律の比較は難しい。Messinら<sup>12)</sup>は、

的性や協調性、risk factorの克服に都合の良い相互教育と集団性など、利点も多い。実際、精神的な効果も報告のごとくである<sup>9)</sup>。問題は高齢者のスポーツ・リハに末梢あるいは中枢効果が認められるかどうかということで、今回の検討を行った。この検討では71歳以下

リハの効果は心筋梗塞後早期であれば若年者と老年者はあまり差はないけれども、後期になると差がみられると報告している。少数例ながら、 $^{201}\text{Tl}$ における perfusion の悪化がなかったことを考えれば、高齢者におけるリハは(耐容能の改善は顕著ではなくとも)安全に施行可能である。さらにリハを若年群と同等の観点でみるべきかには問題がある。Quality of life からみれば、この集団運動療法が虚血性心疾患患者においても運動耐容能の維持あるいは末梢循環の維持によって、生活範囲の拡大と、スポーツによる生きがいの獲得が可能であるという点でこの療法は重要であると考えられる。今後、さらに症例を増やして検討する予定である。

### § まとめ

集団スポーツ・リハビリテーションの効果を経年別年齢別に $^{201}\text{Tl}$ 心筋シンチグラフィ、およびトレッドミル運動負荷テストにより検討した。ダブル・プロダクトの改善率に年齢差はないが、運動耐容能は年齢とともに改善率は低くなった。70歳以上の高齢になると、リハビリテーションの効果は少なくなるが、悪化例もなく、注意深く施行すれば安全であることが判明した。

### § 文献

- 1) 神原啓文, 川初清典編著: 心臓病のスポーツリハビリテーション. 杏林書院, 1989
- 2) 野原隆司, 神原啓文, 河合忠一: 心疾患患者の運動処方—慢性虚血性心疾患: 陳急性心筋梗塞・狭心症—. 内科 56: 137-142, 1985
- 3) Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, et al: Stress scintigraphy using single photon emission computed tomography in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 53: 1250-

1254, 1984

- 4) Nohara R, Kambara H, Ono S, et al: Cardiac sports rehabilitation for patients with ischemic heart disease. *Jpn Circ J* 54: 1443-1450, 1990
- 5) 林 正隆, 神原啓文, 不藤哲郎, ほか: 虚血性心疾患患者における集団スポーツ運動療法前後の性格変化: Y-G テストによる評価. 日循協誌 22: 550-552, 1987
- 6) Larsson L: Morphologic and functional characteristics of the aging skeletal muscle in man: a cross sectional study. *Acta Physiol Scand* (suppl) 457, 1978
- 7) 小沢利男: 高齢者の循環機能. 日本臨床 39: 36-40, 1981
- 8) Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR: Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 81: 518-527, 1990
- 9) 濱本 紘: 心筋梗塞患者の運動療法の効果—特に年齢別の検討—. 看護技術 33: 5-9, 1987
- 10) 牛山和憲, 小川 剛, 石井正徳, ほか: 高齢者に対する心臓リハビリテーションの有用性の検討—60歳以上とそれ以外の比較—. 日内会誌 77: 637-642, 1988
- 11) Williams MA: Early exercise training in patients older than age 65 years compared with that in younger patients after acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 55: 263-266, 1985
- 12) Messin R, Lenares A, Denolin M: Influence of age of functional recovery after myocardial infarction. *Cor Vasa* 27: 136-141, 1985

## 血液透析患者における運動耐容能

中村真人・伊東春樹・鳩貝文彦・桜井信也・  
嶋田俊恒・岩垂 信・齊藤俊弘\*\*・稲垣義明\*\*

今日、我が国の慢性血液透析患者数は10万人を越え、今後さらに増加していくと思われる<sup>1)</sup>。しかし、人工透析により透析患者の延命率は改善したがそのQOLに関する状況は良好とはいえない。その原因として、一般的に透析患者は高血圧、虚血性心疾患、代謝障害、貧血等の様々な合併症をもち、運動耐容能は低く、その低下がQOLを大きく規定しているためと考えられる。しかし、その運動制限に対する報告は少なく、特に運動制限因子に対する検討はごく僅かである。そこで今回我々は呼気ガス分析を併用した心肺運動負荷試験を用いて、ramp負荷に対する呼吸循環応答から透析患者の運動耐容能の客観的評価を試み、運動の制限因子について検討した。

## § 対象および方法

対象は当院外来通院中の安定した透析患者26名、男8名、女18名、平均年齢44歳、平均透析年数は約5年である。また、対照としてage-matchした健常男性19例を用いた(表1)。透析は全例週3回施行されており、検査はすべて非透析日に行った。なお、treadmillにて虚血性ST変化を認めたもの、また呼吸器疾患をもつ患者は除外した。心血行動態の指標として安静時心エコーを施行した。心肺運動負荷試験はtreadmillを使用し、負荷プロトコールは立位安静4分の後、傾斜0%、時速1km 4分間のwarm-upを開始し、その後30秒ごとに速度と傾斜を増加させ、直線的に酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )が増加するramp負荷<sup>2)</sup>を採用した。呼気ガス分析は、breath-by-breathモードにより分時換気量( $\dot{V}E$ )、酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )、二酸化炭素排出

量( $\dot{V}CO_2$ )を測定、 $\dot{V}CO_2$ および $\dot{V}O_2$ の換気当量( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ )、呼気終末 $O_2$ 分圧( $P_{ET}O_2$ )ならびにガス交換比を連続的にモニターした。負荷は自覚的最大の負荷まで施行し、ATは主にV-slope法にて決定し、体重あたりの $\dot{V}O_2$ で表した。Treadmillは、フクダ電子社製MAT-2000をStress test system ML-8000でコントロールし、呼気ガス分析器は、ミナト社製Aeromonitor AE-280を使用した。また、安静時心エコー図より左室拡張末期径(LVDd)、左室収縮末期径(LVDs)を求めPomb法により心拍出量(CO)、一回拍出量(SV)を算出した。

## § 結果

1) 血圧・心拍数(HR): 安静時, warm-up, AT,

表1 対象

	透析患者
症例数	26 (男8, 女18)
年齢(歳)	44±12
Hb g/dl	7.2±1.1
CTR %	51±3
HR	91±13
BPs mmHg	146±28
BPd mmHg	87±14
LVDd mm	52±6
LVDs mm	30±4
CO l/min	8.0±0.6
SV ml	114±43

対照群はage-matchした男性健常例19例

\*千葉社会保険病院  
(〒280 千葉市仁戸名町 682)

\*\*千葉大学医学部第3内科  
(〒280 千葉市亥鼻 1-8-1)

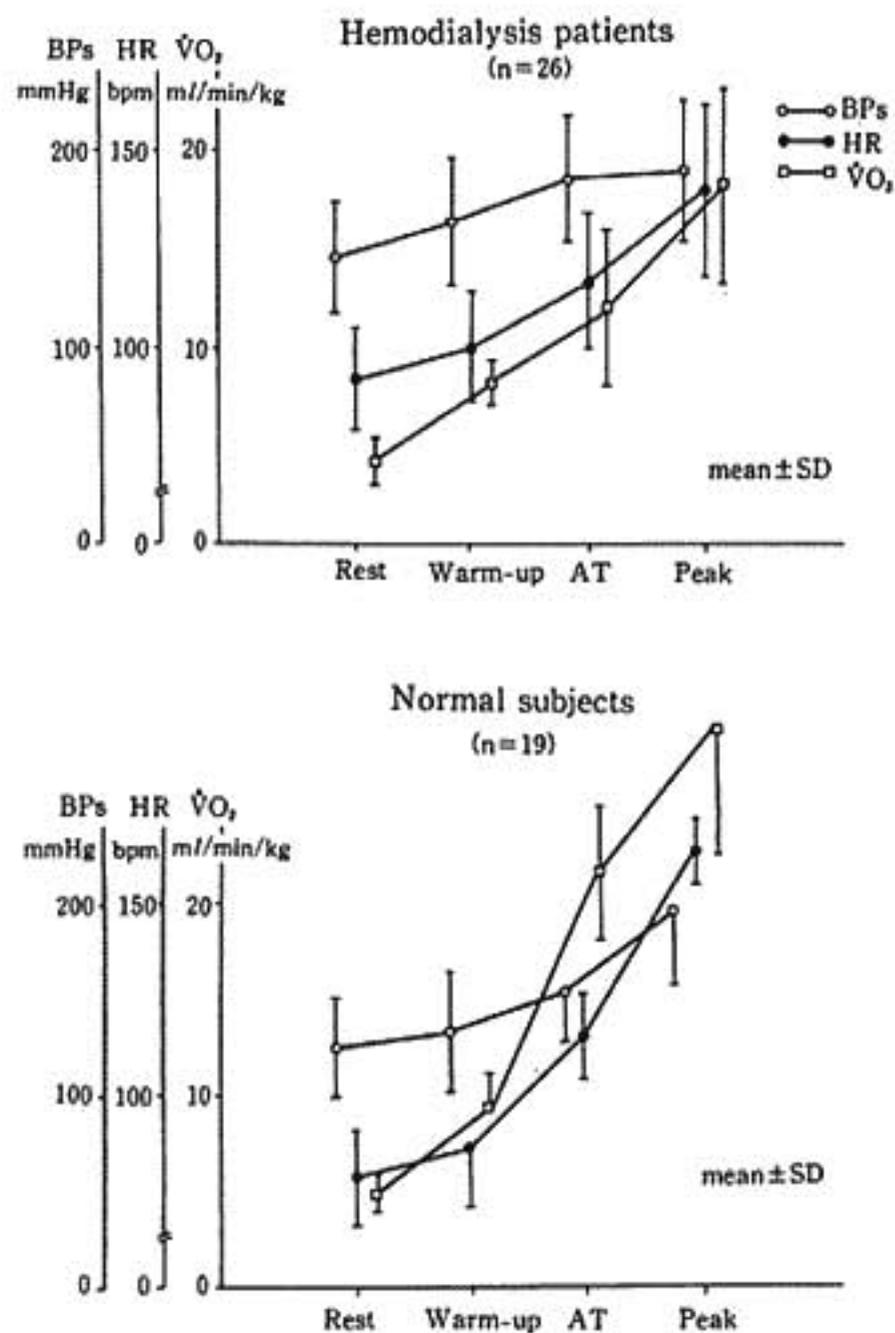


図1 透析患者および健常者の運動負荷中における血圧、心拍数、 $\dot{V}O_2$ の変化を示す。血圧には特に差を認めないが、心拍数はrestでは透析患者が有意に高く運動のpeakでは健常者が高い。 $\dot{V}O_2$ は透析患者が常に低いが、特にAT時・peak時は有意である。

peak時の変化についてみると、収縮期血圧は安静時 $146 \pm 26$  mmHg, warm-up時 $163 \pm 30$  mmHg, AT時 $185 \pm 31$  mmHg, peak時 $190 \pm 38$  mmHgと、健常例の安静時 $126 \pm 11$  mmHg, warm-up時 $132 \pm 14$  mmHg, AT時 $154 \pm 22$  mmHg, peak時 $197 \pm 30$  mmHgに比し高値を示した。HRは安静時91 bpmと健常者の安静時79 bpmに比し増加しているが、warm-up時, AT時, peak時の心拍数には差を認めなかった(図1)。

2)  $\dot{V}O_2 \cdot AT$ :  $\dot{V}O_2$ は安静時 $4.1 \pm 1.0$  ml/min/kg, 時速1km歩行時 $8.2 \pm 1.1$  ml/min/kgで、ATは $11.8 \pm 4.5$  ml/min/kg, peak $\dot{V}O_2$ は $18.4 \pm 4.9$  ml/min/kgと低値を示した。AT, peak $\dot{V}O_2$ を健常者の値と比較してみると、いずれも有意に低下しており、性別、年齢を考慮した予測値に対する割合<sup>3)</sup>、すなわち%ATは $59.0 \pm 22.2$ %, %peak $\dot{V}O_2$ は $53.8 \pm 12.8$ %となった(図2)。

3) 安静時からpeak時への心拍数と換気量の相対的变化: 各症例の予測最大心拍数と努力性最大換気量に対するpeak HRとpeak $\dot{V}E$ の割合については、正常例においてはpeak時それぞれ95%, 80%となるが、透析患者例では、心拍数が80%, 換気量が55%となり、十分な換気予備能を有することが認められた(図3)。したがって、運動制限因子としての、呼吸器系の関与は小さいと考えられた。

4) 酸素脈: 健常者と透析患者における安静時, warm-up, AT, peak時の変化についてみると、透析患者において酸素脈は、安静時 $2.3 \pm 0.4$ , 最大負荷時 $6.5 \pm 1.4$  ml/min/beatと有意に低いことが認められた(図4)。

5) 心エコー: 安静時心エコーより求めたLVDDは

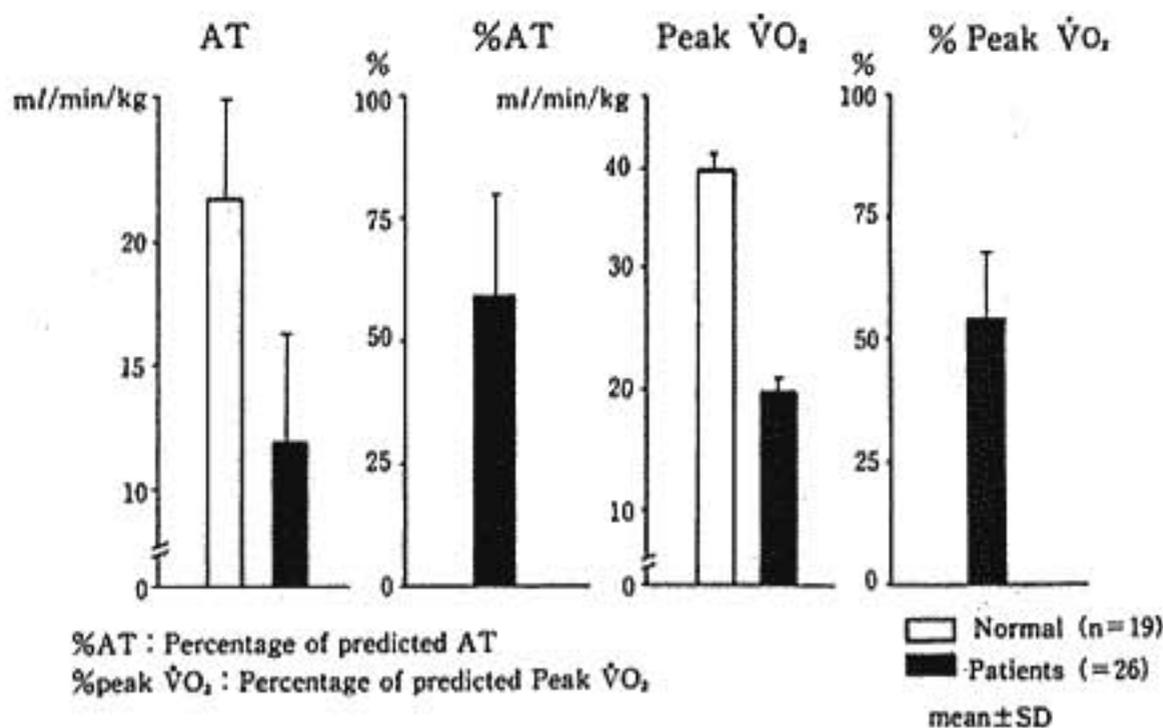


図2 透析患者および健常者のAT時・peak時の $\dot{V}O_2$ の変化と年齢・性別を考慮した予測値に対する割合を示す。

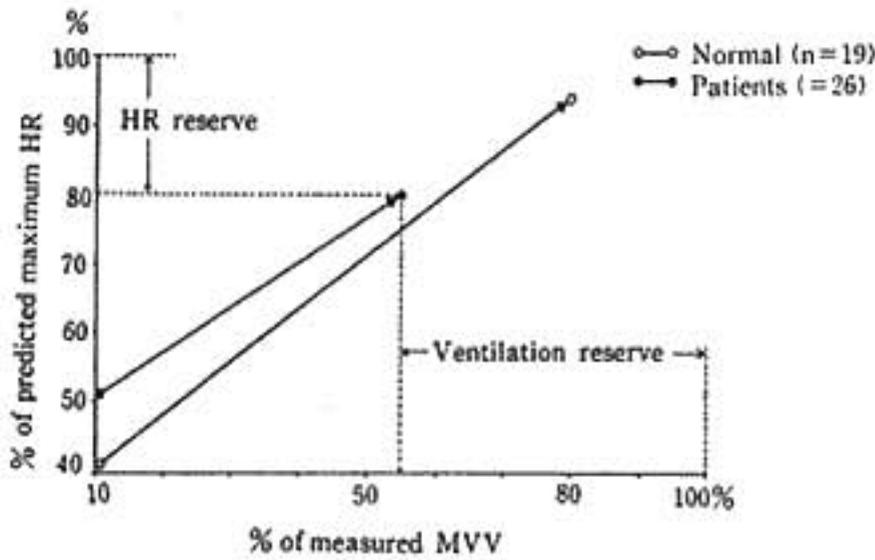


図3 年齢と性別より求めた予測最大心拍数と予測最大換気量(MVV)に対するそれぞれの実測値から心拍予備能と換気予備能を検討した。透析患者では貧血のために心拍予備能は少なく、換気予備能は保たれていることが示された。

52 mm, LVDsは30 mmと左室の拡大を認めず, COは8.0 L/min, SVは114 ml/bpmと心拍出量の亢進状態を認めた。なお安静時の血液ガスにてBE  $1 \pm 1$  mEq/l, Hco<sub>3</sub><sup>-</sup>は  $26 \pm 2$  mEqであった。また対象例のヘモグロビン(Hb)は7.2 g/dlと著明な貧血を認めた。

§ 考案

透析患者における運動制限因子には代謝性アシドーシス, 貧血, 高血圧, 虚血性心疾患, 呼吸器疾患などが関与すると思われる。そこで今回は明らかな器質的心疾患および呼吸器疾患の合併例は除外した。

これまで透析患者の運動制限因子に関し検討した報告では, 貧血あるいは末梢循環障害によるものが多い。すなわち長谷ら<sup>9)</sup>は, 慢性透析患者の18.2%に運動負荷陽性所見を認め, 透析患者の $\dot{V}O_2$ maxが健常者および虚血性心疾患患者に比して著明に低下していることを報告し, 運動耐容能の低下は, 貧血, 心筋虚血等が原因と結論しているが, 後に彼らは, functional aerobic impairment (FAI), left ventricular impairment (LVI), peripheral circulatory impairment (PCI), heart rate impairment (HRI), などの指標を用い, 慢性透析患者においてはFAI, LVI, PCI, HRIともに健常者に比して高く運動耐容能の低下は末梢循環における酸素摂取率が低下しているためと結論している<sup>9)</sup>。露木ら<sup>10)</sup>は, やはりFAI, LVI, PCIなる指標を用い, 透析患者のFAI, LVI, PCIは健常者に比し高値を示したが, FAIはHb濃度との間には有意な相関関係を認めず, むしろ貧血以外の末梢循環障害が原因と結論している。一方Ekblomら<sup>11)</sup>は, 健常者に比して脱血あるいは輸血を施行し運動耐容能とHt

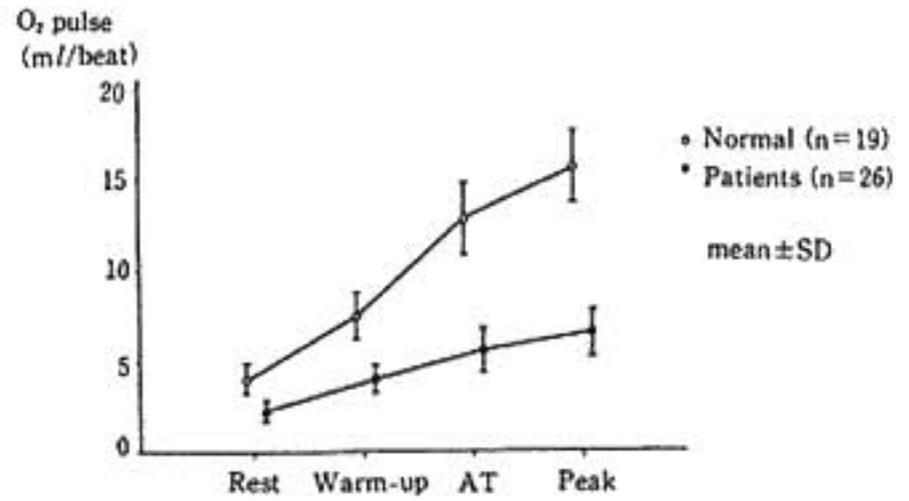


図4 透析患者および健常者の運動負荷前後の酸素脈の変化を示す。透析患者において常に低値である。

値との関連を検討し両者が正の相関を示すと報告し, 小野<sup>8)</sup>, 古賀ら<sup>9)</sup>は透析患者においても同様の相関を認めたと述べている。我々の検討では, 透析患者のAT, peak  $\dot{V}O_2$ は健常例のそれぞれ59.0%, 53.8%と低下しておりこれは心不全患者のNYHA class IIIに相当していた<sup>10)</sup>。対象は合併症として著しい貧血を有し, 高心拍出量状態にもかかわらず酸素輸送能はかなり低下していると考えられた。また, 酸素脈の低下については, 一回拍出量の低下, 貧血, 著明な低酸素血症, 高度な一酸化炭素Hb血症が原因とされているが<sup>11)</sup>, 今回の症例において, 一回拍出量は増加しており, 著明な低酸素血症, 高度な一酸化炭素Hb血症はないことより酸素脈の低下はやはり貧血のためと考えられた。

§ 結論

今回我々は透析患者における運動制限因子について検討し以下の結果が得られた。

1. 透析患者においてHb 7.2 g/dlと著明な貧血を認め, また一回心拍出量は114 ml/beatと増加を認めた。
2. ATは11.8 ml/min/kg, peak  $\dot{V}O_2$ は18.4 ml/min/kgであり, 年齢性別を考慮した正常例のそれぞれ59.0%, 53.8%に相当し有意に低下していた。
3. 酸素脈は安静時2.3, 最大負荷時6.5 ml/min/kgと正常例に比し低下していた。

以上より血液透析患者の運動耐容能は低下しており貧血がその一因と思われ, 今後エリスロポイエチンの治療により貧血が改善されることで透析患者のQOLが改善されることが期待される。

§ 文献

- 1) 小高通夫: わが国の透析療法の現況(1988), 透析学会誌22(3): 221-304, 1989

- 2) 伊東春樹, 谷口興一: 心不全患者のための Ramp 負荷試験. *Coronary* 6 (1): 41-49, 1989
- 3) Itoh H, Taniguchi K, Koike A, et al: Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 86 (1)II: 31-37, 1990
- 4) 長谷弘記, 中村良一, 海老根東雄, ほか: 慢性透析患者の Symptom limited treadmill exercise test による運動耐容能および心機能評価と運動療法. *日腎誌* 25 (10): 1255-1265, 1983
- 5) 長谷弘記, 渡部純郎, 中村良一, ほか: *日腎誌* 27 (10): 1429-14, 1985
- 6) 露木和夫, 山家敏彦, 赤池 真, 野村正征, 相原正彦: 慢性透析患者における最大有酸素運動能力の制限因子に関する研究. *透析会誌* 20 (8): 619-624, 1987
- 7) Ekblom B, Goldbarg AN, Gullbring B: Response to exercise after blood loss and reinfusion. *Journal of Applied Physiology* 33 (2): 175-180, 1972
- 8) 小野幹夫: 小児慢性腎不全患者の運動許容範囲に関する検討 (第2報) (血液透析および輸血の運動能力におよぼす影響). *日腎誌* 21: 1097-1104, 1979
- 9) 古賀伸彦, 原 耕平, 近藤 厚: 最大運動負荷試験による透析患者の心機能評価. 第19回人工透析研究会, 東京, 1980
- 10) Itoh H, Koike A, Taniguchi K, et al: Severity and pathophysiology of heart failure on the basis of anaerobic threshold (AT) and related parameters. *Jpn Circ J* 53 (2): 146-154, 1989
- 11) Wasserman JE, Hansen DY, Whipp S: Principles of exercise and interpretation. (C) Lea & Febiger, 1987

## イソプロテレノール負荷試験 による冠動脈疾患の診断

山内孝義\* 鯉坂隆一\* 渡辺重行\*  
増岡健志\* 杉下靖郎\* 伊藤 巖\*

1968年木村らは安静時心電図に異常のない狭心症25例にイソプロテレノール (ISP) を  $2\mu\text{g}/\text{分}$  の速度で持続静注し、その21例にST降下、15例に狭心痛の発生を認めISP負荷試験が狭心症の診断法として有用であることを示唆した<sup>1)</sup>。その後Wexlerらは正常対照群14例とST異常のない陳旧性心筋梗塞患者17例に対して、 $1\sim 2\mu\text{g}/\text{分}$  の速度でISPを持続静注し、正常群では軽度のST降下が認められたのみであるのに対し、患者群では全例著明なST降下が認められたことを報告し、簡便な虚血性心疾患の診断法としての有用性を強調した<sup>2)</sup>。Combsらは、冠動脈造影を施行した35例についてISP負荷試験とトレッドミルによる運動負荷試験を行い、両試験が同等の感受性、特異性を有していることを示した<sup>3)</sup>。蔵本らは、老年者虚血性心疾患53例に対し、ISP負荷試験とその後の剖検所見を対比検討し、75%以上の冠狭窄に対して、負荷後0.5mm以上の下降傾斜または水平のST降下の診断精度が高いことを報告した<sup>4)</sup>。

本研究の目的は、我々が1982年より施行しているISP負荷心電図 (ISP-ECG) につき、その診断精度、安全性を、2つの負荷プロトコールによる差異も含めて検討することにある。

### § 対象ならびに方法

対象は、胸痛精査のため当科にてISP負荷ECGを行った302例で、男性172例、女性130例、年齢は23~85歳で、平均 $57.9\pm 11$ 歳である。このうち冠動脈造影にて主要冠動脈における75%以上の有意狭窄を認めた冠動脈疾患群 (CAD群) が112例、いわゆる正常冠動脈群 (NC群) が190例である。運動負荷が可能

であった118例に対してはエルゴメータを用いた運動負荷ECGも施行した。ISP負荷法としては2つのプロトコールを用い、A群150例は肘静脈よりISPを $0.02\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  の速度で持続静注する定常負荷法を用い、B群152例は $0.02\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  で始めて、3分毎に倍量に増量する漸増負荷法を用いた。負荷は心拍数130/分、胸痛、ST降下のいずれかの発現をもって中止とした。また運動負荷は坐位または臥位自転車エルゴメータを用い、 $0.5\text{W}/\text{kg}$  より負荷を開始、3分毎に同量を増量する多段階漸増負荷法にて行い、目標心拍数、胸痛、ST降下のいずれかの発現をもって中止とした。ISP負荷、運動負荷ともに心電図判定の際、J点より80msecでの $0.1\text{mV}$  以上の下降傾斜または水平のST降下の発現もしくは増強を有意のST降下とした。統計は、pairedもしくはunpaired T testを用い、 $p<0.05$  をもって有意とした。また測定値はすべて平均値±標準偏差で示した。

### § 結果

ISP負荷ECGの対象となった302例中、心電図による判定が可能であった264例をCAD群とNC群に分け検討した。ISP負荷によりCAD群97例中75例に有意なST降下を認め、一方NC群167例中139例では有意なST降下を認めず、その診断感度は77%、特異性は83%であった。また、ISP負荷ECGと運動負荷ECGの両方を行った118例につき検討すると、CAD群51例中、有意なST降下を認めたのは運動負荷47例、ISP負荷41例であり、一方NC群67例中、有意なST降下を認めなかったのは運動負荷41例、ISP負荷47例であり、ISP負荷の診断感度は80%、特異性は70%で、運動負荷のそれぞれ92%、61%と比べ有意差を認めなかった。

次にISP負荷のプロトコールの差異による診断能

\*筑波大学臨床医学系内科  
(〒305 つくば市天王台 1-1-1)

の差につき検討した。定常負荷法は121例(男性68例,女性53例,年齢 $57.8 \pm 10.2$ 歳)に,漸増負荷法は143例(男性83例,女性60例,年齢 $58.0 \pm 11.1$ 歳)に施行した。定常負荷法は $8.73 \pm 2.19$ 分間の負荷で,その終了時心拍数は $106 \pm 24.2$ /分,終了時 double product は $15,080 \pm 4,230$  mmHg/分,漸増負荷法は,それぞれ, $5.83 \pm 1.59$ 分間, $119 \pm 21.1$ /分, $16,250 \pm 4,010$  mmHg/分であった。定常負荷法ではCAD 37例中24例に有意なST降下を,また漸増負荷法ではCAD 60例中51例に有意なST降下を認め,定常負荷法の診断感度は65%,特異性は88%に対し,漸増負荷法では感度85%,特異性78%であり,その診断感度において漸増負荷法の方が優れていた。ISP負荷陽性例の冠動脈所見を定常負荷法と漸増負荷法とで比較すると,定常負荷法は1枝病変50%,2枝病変25%,3枝病変25%,漸増負荷法はそれぞれ,49%,29%,22%であり有意差を認めなかった。しかし,75%以上90%未満の比較的軽度の狭窄例での感度は,定常負荷法23%,漸増負荷法70%と,漸増負荷法が優れていた。

ISP負荷に伴う合併症については,負荷中から負荷後10分間までに,心室性期外収縮(VPC)を26%,上室性期外収縮(SVPC)を22%の症例で認めた。このうち1分間5個以上の多発性VPC,もしくは多源性VPCは7%の症例に生じた。その他の不整脈としては,心房細動,洞房ブロック,完全右脚ブロックなどが数例で生じた。プロトコールによるVPCの発生頻度については,定常負荷法では16%に,漸増負荷法では36%に生じ,漸増負荷法で多い傾向を認めた。しかし,多発性または多源性のVPCについては,定常負荷法6%,漸増負荷法7%であり,有意差はなかった。

### § 考察

冠動脈疾患の診断法として運動負荷試験が有用であることは周知のごとくであるが,高齢者,下肢の運動器疾患など十分な運動負荷を施行することが困難な症例もしばしば存在する。我々はこのような症例に対して,1982年よりISP負荷試験を行ってきた。ISPは $\beta$ 刺激薬であり,強力な陽性変力作用,陽性変時作用を有し心筋酸素摂取量を増大させるとともに,その血管拡張作用により冠血流分布の不均一性を誘発して,冠動脈病変部位に心筋虚血を引き起こすと考えられている。その診断法としての有用性は従来より少数例で報

告されているが,今回我々は多数例で検討を行い,その診断能が運動負荷試験と比して遜色ないことを示した。

ISPの投与方法として,我々は従来報告されていた定常負荷法に加えて漸増負荷法も試みた。漸増負荷法は,少量より投与を始め,患者の反応を見ながら順次投与量を増していくことにより負荷量を調節した。この方法は,定常負荷法と比べて短時間で終了し,かつ,終了時のdouble productでみると,より十分な負荷量を与えることができると考えられた。このため定常負荷法より診断感度が高く,特に75%以上90%未満の比較的軽度の狭窄例で感度が高まったと考えられる。反面,VPCの発生頻度は漸増負荷法のほうが高く,ISP投与速度の影響が考えられたが,重篤な不整脈の発生はなく,両方法ともに安全に施行できると考えられた。

### § 結論

1. ISP負荷心電図の診断精度は,運動負荷心電図と同等であった。
2. ISPの投与方法に関しては,漸増負荷法が定常負荷法よりも良好な診断能を有し,特に軽度の冠狭窄例の検出に有用であった。
3. VPCの発生頻度は,漸増負荷法においてやや多い傾向にあったが,漸増,定常,両投与方法とも重篤な合併症は認めなかった。

### § 文献

- 1) 木村栄一,牛山清司,菊池英雄,ほか: Isoproterenol 点滴静注による狭心症の診断. 日内会誌 57: 644, 1968
- 2) Wexler H, Kuaity J, Simonson E: Electrocardiographic effects of isoprenaline in normal subjects and patients with coronary atherosclerosis. *Br Heart J* 33: 759, 1971
- 3) Combs DT, Martin CM: Evaluation of isoproterenol as a method of stress testing. *Am Heart J* 87: 711, 1974
- 4) 蔵本 築,松下 哲,三船順一郎,ほか: Isoproterenol 負荷による老年者虚血性心疾患の診断,その血行動態と心電図診断の評価. 最新医学 32: 1006, 1977

## Dipyridamole 負荷による局所心筋血流量の変化

 $^{13}\text{NH}_3$  Positron Emission Tomography

岡崎 修\* 道端哲郎\* 賀嶋俊隆\* 小林 聡\* 中山雅裕\*  
 山中英之\* 原 敏彦\* 飯尾正明\* 森本和大\* 春見建一\*  
 阿久津 靖\*\* 長谷川 貢\*\* 増岡健志\*\*\*

1977年 Strauss & Pitt<sup>1)</sup>が冠動脈狭窄犬でアデノシン投与により狭窄冠動脈領域の血流変化を $^{201}\text{Tl}$ シンチで観察して以来、冠動脈疾患の検出に Dipyridamole を用いた薬物負荷 $^{201}\text{Tl}$  imaging による RI angio および 2次元エコーが利用されてきた。1979年、Gouldら<sup>2)</sup>は実験犬で、1982年 Schelbersら<sup>3)</sup>は、ヒトで $^{13}\text{NH}_3$ を用いた Positron CT で Dipyridamole 負荷による冠動脈疾患の画像診断を行い、以来本法は有用な検査となっている<sup>4)</sup>。

我々は、Dipyridamole 負荷による局所心筋血流分布の変化を明らかにする目的で、超高分解能を有する $^{13}\text{NH}_3$  Positron Emission Tomography (PET) (HEADTOME IV) を用い、観血的定量的測定 (RI well-counting 法) から補正した円形関心領域 (ROI) における負荷前後の局所心筋血流量の変化率を検討した。

## § 方法

Dipyridamole 負荷試験は、Albro<sup>5)</sup>(1978)の方法で図1のスケジュールのごとく行い、0.56 mg/kg/4 min (静注) を施行した。

図2の①～⑩の ROI 値の計測による心筋組織内放射能濃度  $Q(t)$  と定量持続採血による動脈血中放射能濃度を、局所心筋血流量 (RMBF) 次式にて算出した。

$$\text{RMBF} = Q(t) / (E * \int_0^2 \text{Ca}(t) \cdot dt) \cdots (1)$$

E: Extraction(0.82)

## § 対象

前下行枝病変を含む虚血性心疾患: 3例  
 正常冠動脈を示した syndrome X: 1例  
 大動脈二尖弁で単冠動脈: 1例

## § 結果

図2と表1に示した①～⑩の領域で計測された RMBF (Regional Myocardial Blood Flow) について、各症例の Dipyridamole 負荷による変化率を検討したものが図3である。

従来いわれている hyperemia を示したのは、症例1のみであったが、胸部症状を有する他3例には、Dipyridamole による局所心筋血流量の分布異常が示された。症例2の syndrome X では、減少率から判断するとその変化には、大きな変化は認められなかった。症例3では前下降枝の狭窄で、RMBF が25%以上の減少率を示したものが支配領域である前壁①②、中隔④、側壁⑧に認められた。症例4では、対角枝と回旋枝の有意狭窄に対する関連領域である前壁②③、心尖部⑥、後壁⑩に25%以上の減少率が認められた。症例5では、PTCA が前下降枝に施行されたが、25%以上の減少率の変化が認められており再狭窄が疑われる。

## § 考按

健康正常人での Dipyridamole 負荷では、心筋血流が増加する所見が認められている<sup>6)</sup>。また、冠動脈病変を有する症例での狭窄支配領域の局所心筋血流の増加が非狭窄領域に比して不良であることが Schelbert (1982)ら<sup>3)</sup>によって報告されている。Berne (1980)<sup>7)</sup>によると冠予備能の調節機構を担うアデノシン (ATP の分解産物) の役割は、冠細動脈の拡張作用であるが、有意冠動脈狭窄のある症例では、狭窄部分により局所

\*国立療養所中野病院循環器科  
 (〒165 東京都中野区江古田 3-14-20)

\*\*荻窪病院循環器内科  
 (〒167 東京都杉並区今川 3-1-24)

\*\*\*筑波大学循環器内科  
 (〒305 つくば市天王台 1-1-1)

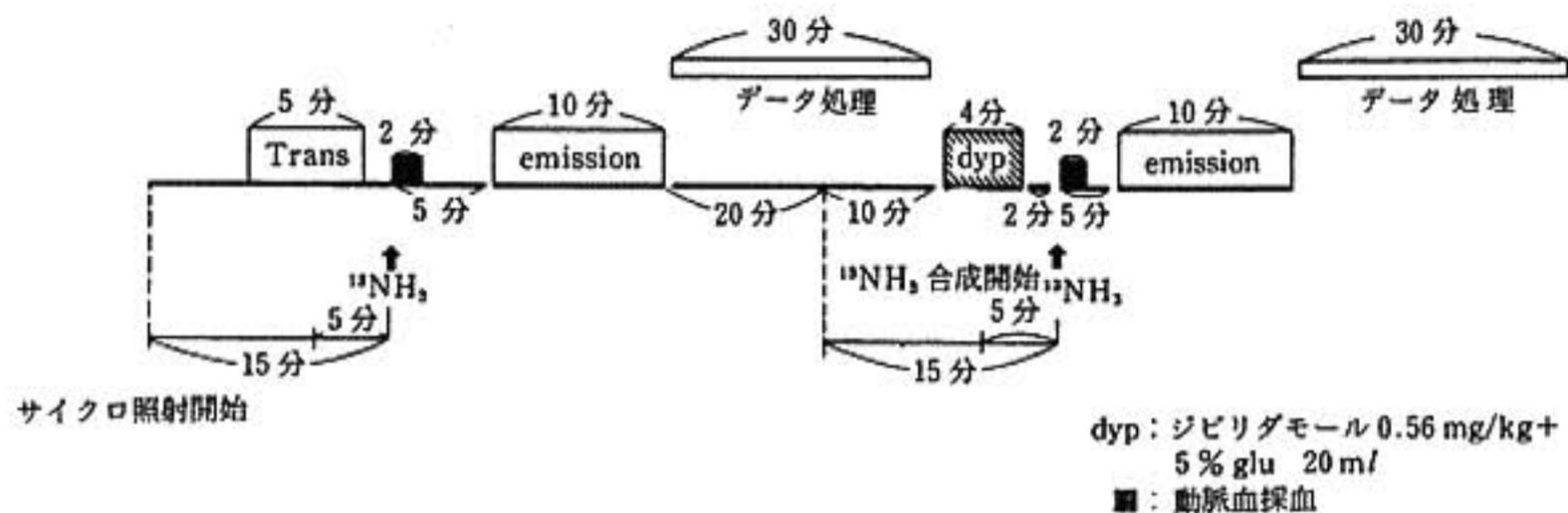


図 1 Dipyridamole 負荷心筋 PET

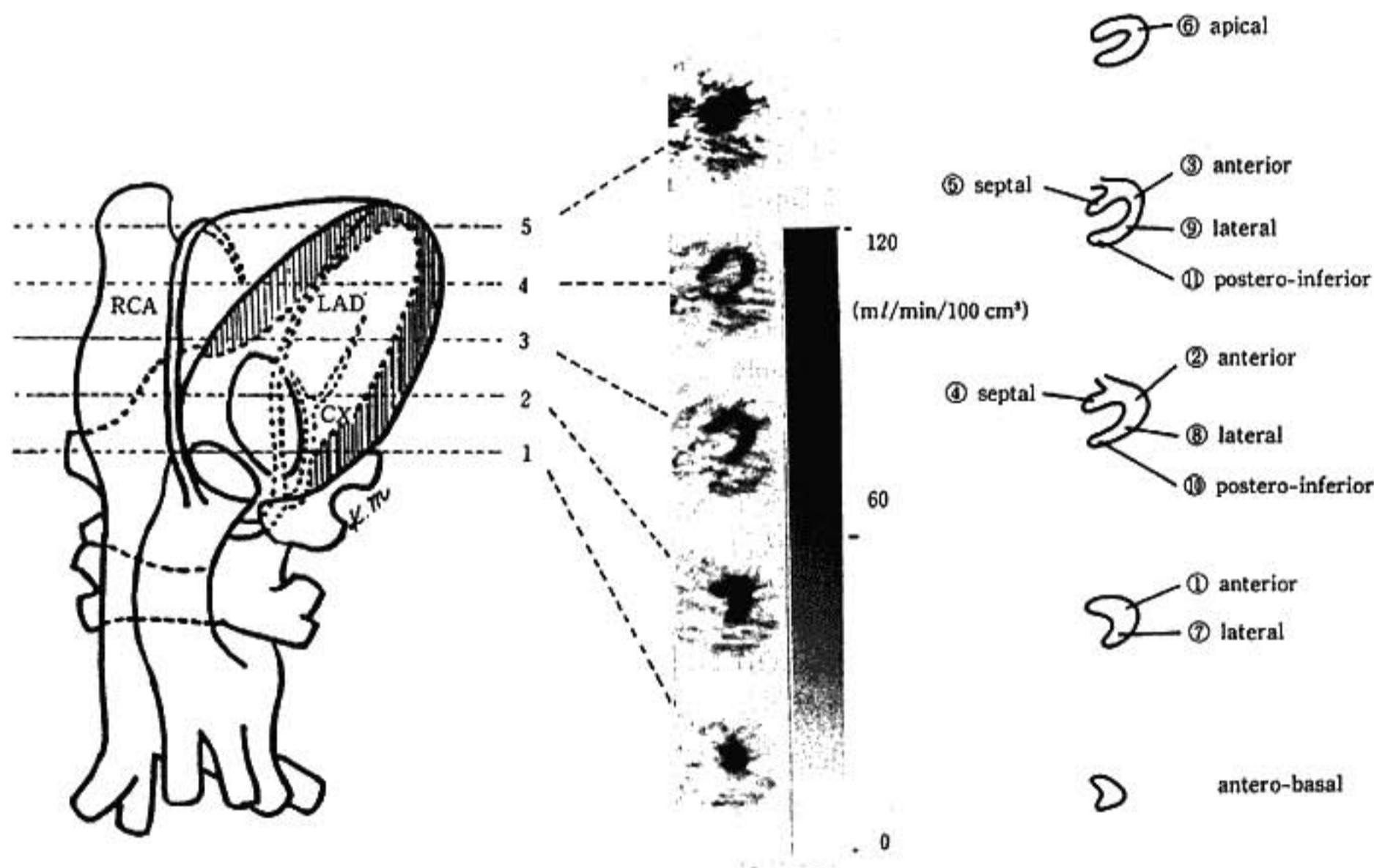


図 2

表 1 対象および局所心筋血流量の定量的評価

			[ anterior ]		[ septal ]		apex	[ lateral ]		[ posterior ]				
	clinical diagnosis	stenosis CAG	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	
1	AS with bicuspid	(-) single coronary	rest	50	45	47	48	43	39	53	55	46	53	41
			dip	106	110	92	111	104	95	142	125	110	122	117
2	Syndrome X	(-) normal coronary	rest	93	80	78	94	94	75	91	80	97	79	90
			dip	79	72	69	81	81	67	76	70	73	64	73
3	post MI angina	(+) seg 7: 75%	rest	63	46	33	73	78	33	70	75	66	61	68
			dip	46	28	27	48	65	27	56	56	55	49	55
4	Angina	(+) seg 9: 99% seg 13: 75%	rest	38	56	51	50	49	59	53	59	65	49	52
			dip	35	39	30	48	46	39	46	49	55	39	35
5	post PTCA	(+) → (-) seg 6: 90 → 25%	rest	73	75	75	90	88	56	92	79	72	61	72
			dip	46	54	55	48	47	41	49	51	51	37	43

RMBF: Regional Myocardial Blood Flow

心筋血流量の減少を招来し、狭窄のない領域の血流量は、相対的に増加するため、病変部への血流量を減少させるいわゆる coronary steal 現象を生じる危険性が示唆されている。

本法では、動脈血採血による RI の well counting 法を用いた定量的測定を行った。従来の background image から算出する非観血的な方法に比して、薬物負荷試験での RI による局所心筋血流を求める目的で、background の取り込みによる影響が少ないと考えら

れることから、信頼性が高いと思われる。しかし、検査施行症例の投薬状況によっては、drug interaction の可能性から薬物動態の分布異常が測定に影響することも考慮されることから、定量的測定方法には、十分なる注意が必要となる。近年、PTCA などの心筋再還流に対する技術向上があり、虚血心筋および梗塞に陥った心筋を含め冠動脈疾患に対する病態が複雑化している。超短半減期をもつ核種を用いたポジトロン CT による心筋代謝面からの病態評価は、これまでの <sup>201</sup>Tl 心筋負荷シンチで 3~4 時間後の redistribution image を control 対象としていた方法に代わって、今後重要な情報源となるであろう。

§ 結語

Dipyridamole 負荷により冠動脈に有意狭窄を示さない 2 例中、1 例で投与後の局所心筋血流量が増加する hyperemia を示したが、syndrome X の症例では、hyperemia を認めなかった。さらに冠動脈狭窄を有した 3 症例での局所心筋血流値の低下を観血的動脈採血

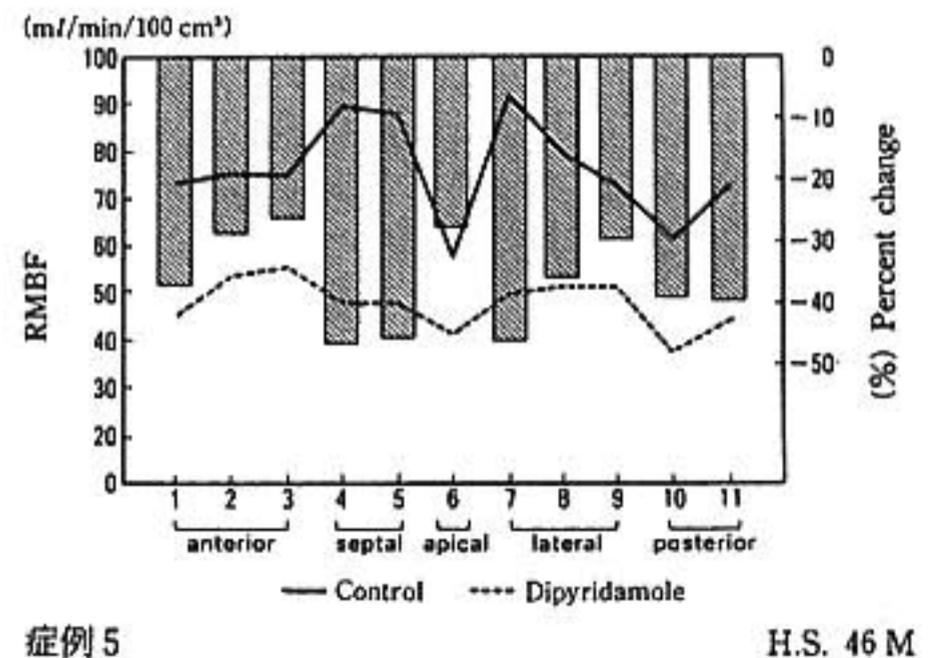
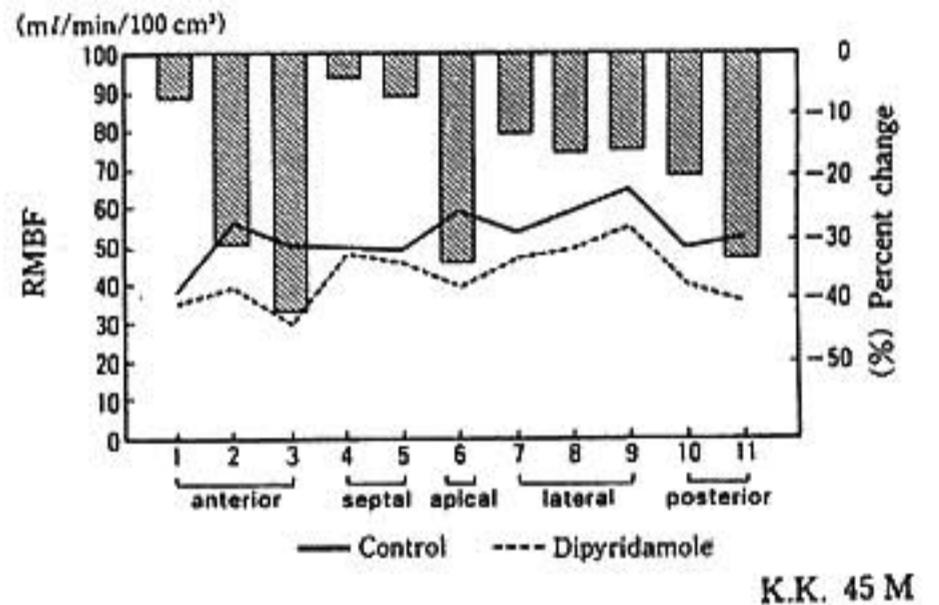
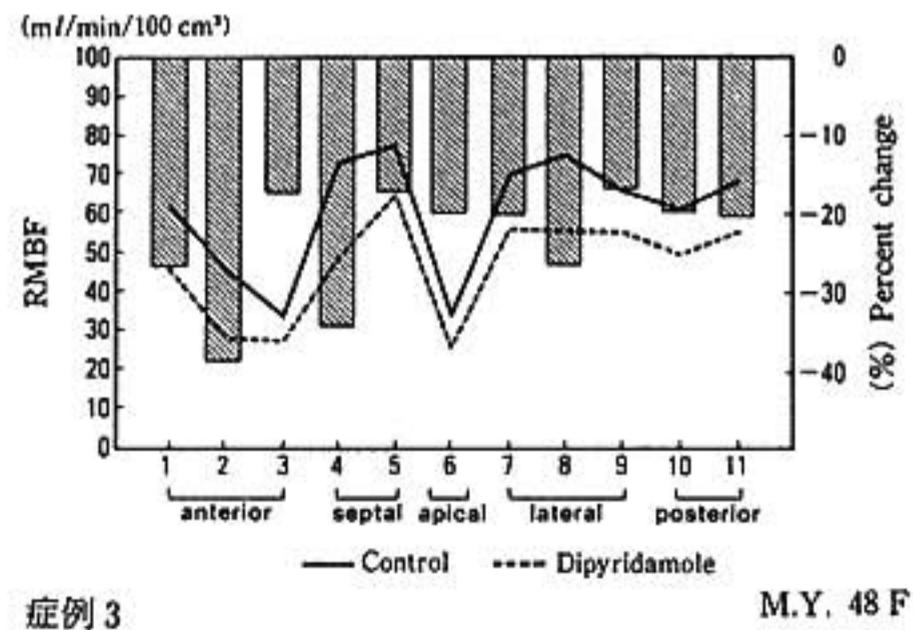
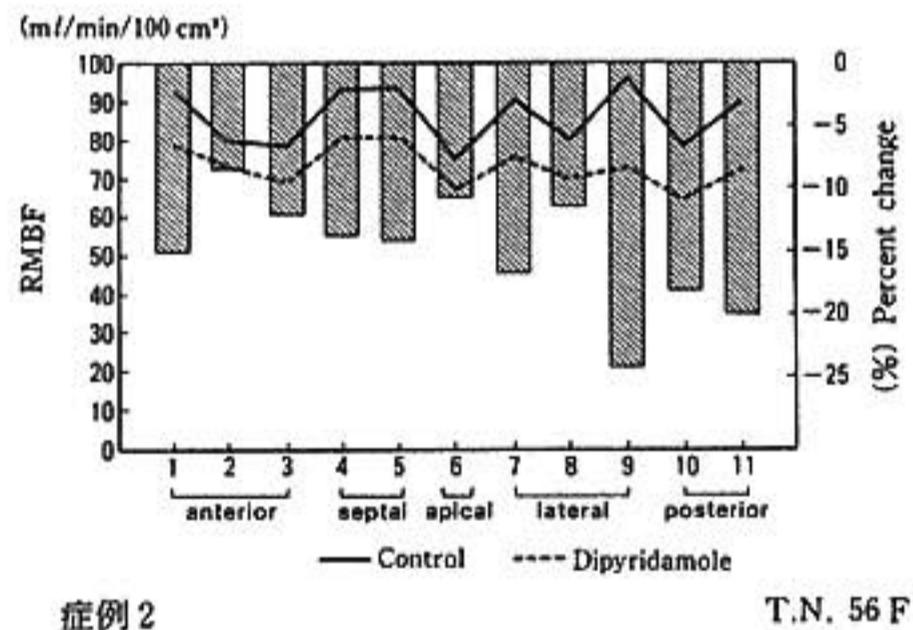
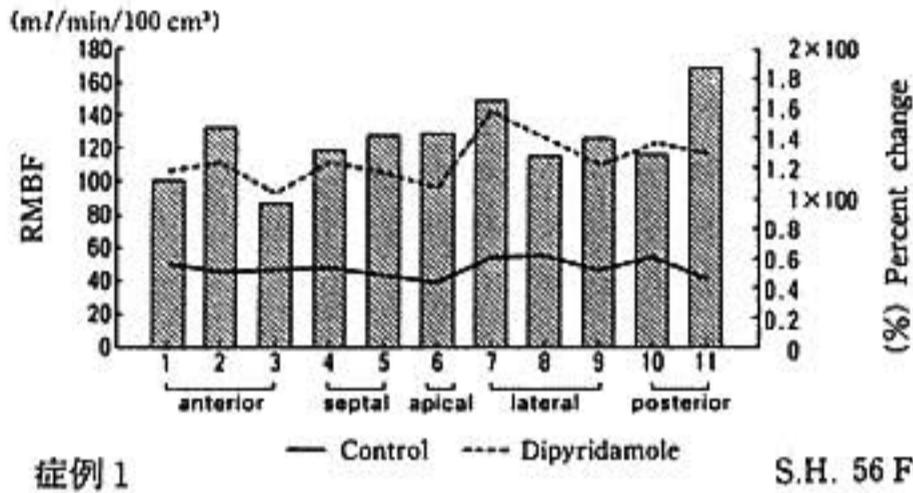


図 3 Dipyridamole 負荷前後の RMBF

法による定量評価した結果, 負荷後 25%以上の減少率を示す領域に有意狭窄の関連する領域が認められた。

今後の対象症例に対しては, 今回行えなかった  $Ca^{2+}$ 拮抗薬をはじめとした薬剤の中止を行うこと, さらに健常人のデータ解析を含め症例を追加し検討していく予定である。

### § 文献

- 1) Strauss HW, Pitt B: Noninvasive detection of subcritical coronary arterial narrowings with a coronary vasodilator and myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 39: 403-406, 1977
- 2) Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. I. *Am J Cardiol* 41: 269-278, 1978
- 3) Schelbert HR, Wisenberg G, Phelps M, et al: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. *Am J Cardiol* 49: 1197-1207, 1982
- 4) Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, et al: Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J* 115: 423-443, 1988
- 5) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. III. *Am J Cardiol* 42: 751-760, 1978
- 6) Bergmann SR, Herrero P, Markham J, et al: Noninvasive quantitation of myocardial blood flow in human subjects with oxygen-15-labeled water and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 14: 639-652, 1989
- 7) Berne RM, Rubio R: The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. *Circ Res* 47: 807-813, 1980

## 川崎病による冠動脈狭窄性病変診断 における dipyridamole 負荷試験の有用性 TI-201 心筋イメージングおよび体表面電位図による検討

小野安生\* 広田浜夫\* 大内秀雄\* 鈴木淳子\* 木幡 達\*  
須田憲治\* 中村 浩\* 黒江兼司\* 新垣義夫\* 神谷哲郎\*

冠動脈障害例に対する負荷検査としては成人の場合、運動負荷（以下 EX）や dipyridamole 負荷（以下 DP）による TI-201 心筋イメージング（以下 TMI）が行われているが<sup>1)~3)</sup>、小児期冠動脈疾患としての川崎病<sup>4)5)</sup>においては、とくに年少例での運動負荷は困難なことが多く、こうした例に対して我々は、DP を行っている<sup>6)</sup>。今回は、1) TI-201 心筋イメージングにおける同一症例での EX と DP の差異、2) DP における TMI と体表面電位図（以下 MAP）所見について検討した。

### § 対象

1) の対象は 8 歳から 18 歳（中央値 12 歳）までの川崎病既往例 25 例で、このうち冠動脈造影上 75 % 以上の狭窄は 19 例であった。

2) の対象は、生後 9 カ月から 18 歳（中央値 8 歳）の 35 例で、このうち冠動脈造影にて 75 % 以上の狭窄は 26 例であった。

### § 方法

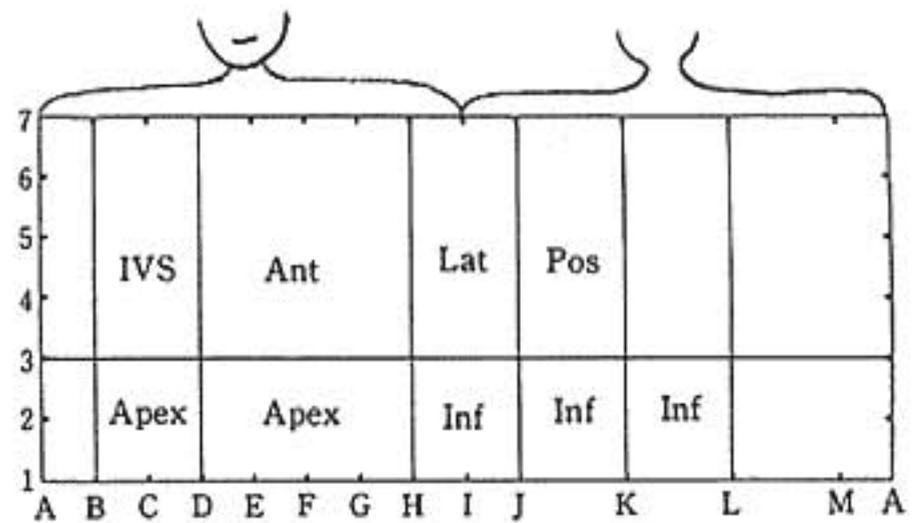
TMI は 1) において全例に EX（自転車エルゴメータによる多段階漸増負荷）と DP（0.6 mg/kg/4 min）による TMI を行い、その所見の差異を検討した。2) における DP も同様に行った。撮像は正面、左斜位 45 度および 70 度より行い、健常部との比較にて 20 % 以上のタリウム集積低下を灌流欠損とした。MAP は安静時と DP にて行い、安静時の QRS departure index（QRS 開始より 20 msec, 30 msec における正常例との差）および安静時と DP 時の ST departure index（J 点より 60 msec の時点での電位における正常例との差）を求め、いずれも -2 SD 以下の領域を departure

area (DA) とし、それぞれ DA (QRS), DA (STr), DA (STdp) を検討した（図 1）。

### § 結果

1) TMI における EX と DP の比較：25 例中 20 例（80 %）で両負荷における TMI 所見の一致をみた。2 例では DP においてより多くの灌流欠損部位を認めた。また残りの 3 例では DP にて灌流欠損を認めしたが、EX では認めなかった（表 1）。

2) MAP, TMI における心筋虚血の検出：DA (QRS), DA (STr), DA (STdp) および TMI による冠動脈狭窄性病変（75 % 以上）の検出率は、それぞれ 58 %, 32 %, 81 %, 85 % であった。また TMI 上の灌流欠損との比較では、DA (QRS), DA (STr) が持続性



$$Dli = (Xi - Mi) / SDi$$

Dli : Depature Index  
 Mi : 対照群の各誘導点の電位の平均値  
 SDi : 対照群の各誘導点の電位の標準偏差  
 Xi : V1 QS 群 各誘導点の電位  
 Da : Dli が -2 SD 以下の area

図 1 Departure map の方法

\*国立循環器病センター小児科  
 (〒565 吹田市藤白台 5-7-1)

表 1 Tl-201 心筋イメージングにおける運動負荷 (EX) と dipyridamole 負荷 (DP) の比較

		EX	
		+	-
DP	+	13(2)	3
	-	0	9

一致率：80%

表 2 Dipyridamole の副作用

Chest pain	3 (9%)
Abdominal pain	2 (6%)
Nausea	3 (9%)
Headache	1 (3%)
Vascular pain	1 (3%)

灌流欠損と、DA (STdp) が一過性灌流欠損とよく一致した (図 2)。

DP の副作用としては、心筋虚血が原因と考えられる胸痛、腹痛がそれぞれ、35 例中 3 例 (9%)、2 例 (6%) に認められた (表 2)。

### § 考按および結論

TMI における EX と DP 比較では、80% の例で所見の一致が認められ、年少例においては、DP は EX にかわりうる負荷方法であり、症例によってはより鋭敏であるといえる。MAP では、DA (STdp) が鋭敏であり、冠動脈狭窄の検出に有用であった。DP による心筋虚血の副作用は、少なからず認められ (15%)、症例によっては投与量の再考も必要と考えられた。

### § 文献

1) Botvinick EH, Taradash MR, Shames DM, et al: Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress test. *Am J Cardiol* 41: 43, 1978

Perfusion defect (TI) and mapping

Persistent PD (8 vessels of 7 cases)



Transient PD (19 vessels of 18 cases)

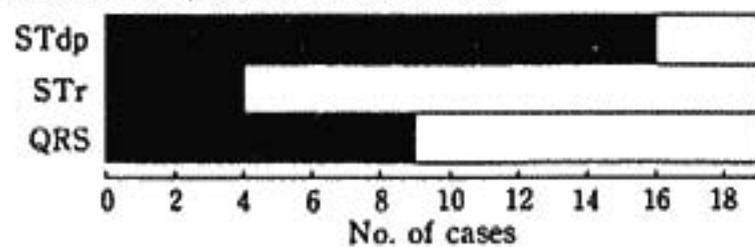


図 2 Tl-201 心筋イメージング所見上の持続性灌流欠損 (PPD) と一過性灌流欠損 (TPD) とマッピング所見との比較

- 2) Alboro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. III Clinical trial. *Am J Cardiol* 42: 751, 1978
- 3) Josephson MA, Brown BG, Hecht HS, et al: Noninvasive detection and localization of coronary stenosis in patients: Comparison of resting dipyridamole and exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 103: 1008, 1982
- 4) 神谷哲郎, 鈴木淳子, 杉山はつみ, ほか: 川崎病冠動脈障害の長期間問題点. *日本臨床* 41: 158, 1983
- 5) Suzuki A, Kmaiya T, Kuwahara T, et al: Coronary arterial lesions of Kawasaki disease: Cardiac catheterization findings of 1100 cases. *Pediat Cardiol* 7: 3, 1986
- 6) Mitomori T, Ono Y, Sugiyama H, et al: Diagnosis of myocardial ischemia in Kawasaki disease: Thallium-201 myocardial imaging at rest, with exercise and dipyridamole administration. *J Cardiography* 14: 59, 1984
- 7) 小野安生, 木幡 達, 須田憲治, ほか: 川崎病における Dipyridamole 負荷 Tl-201 心筋イメージング: Dipyridamole 負荷量による所見の差異について. *Prog Med* 10: 1385, 1990

## 慢性心不全患者の AT に対する enalapril の効果

佐藤康弘\* 谷口興一\* 矢島隆司\* 中村 滋\* 高元俊彦\*  
伊東春樹\*\* 安部慎治† 飯泉智弘† 辻野元祥†† 宮原康弘††

### § 目的

近年, anaerobic threshold (以下 AT) が運動耐容能の 1 指標として使われているが, 我々は心不全患者で AT が重症度に比例して低下することを発表し<sup>1)</sup>, AT が心不全の重症度評価にも応用できることを示した. 一方, 重症心不全患者に対して行われた CONSENSUS Trial で ACE 阻害薬である enalapril は placebo に比べ死亡率を有意に下げるという結果が報告<sup>2)</sup>されているが, 軽症-中等症の心不全患者に対する有用性の検討はみられない. そこで, 我々は enalapril の効果を AT およびその関連指標を中心に検討した.

### § 方法

対象は, NYHA II・III 度, 症状が安定した慢性心不全患者で, 単回投与および 12 週にわたる長期連用効果の検討を行った.

単回投与による急性効果の判定には enalapril 10 mg と placebo の cross-over 法による 2 重盲検比較試験を用いた. 長期投与試験では対象患者を無作為に placebo, E 5 mg, 10 mg の 3 群に割付け 2 週間の観察期間中および投薬 12 週後に心肺運動試験を行った (図 1).

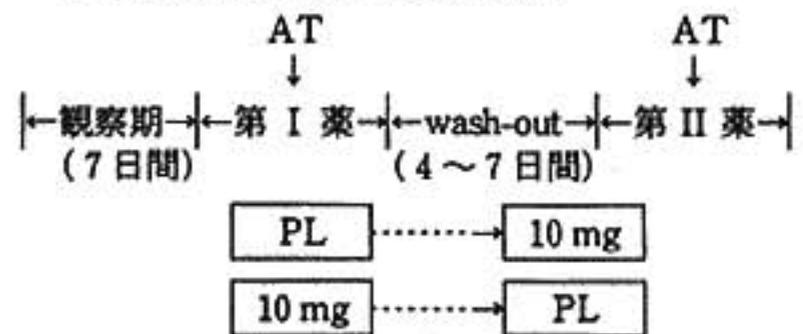
運動負荷試験は電磁制動型の坐位エルゴメーターを用い, 4 分間の安静後, 毎分 60 回転 20 W 4 分間の

warm-up に引続き, 6 秒に 1 W ずつ運動強度を漸増する ramp 負荷を行い, 自覚的 maximum まで実施した.

Breath by breath 法による呼気ガス分析器を用い, 酸素摂取量 ( $\dot{V}O_2$ ), 炭酸ガス排出量 ( $\dot{V}CO_2$ ), 換気量 ( $\dot{V}E$ ) は全期間を通じ 10 秒ごとに測定した. AT は Wasserman らの定義<sup>3)</sup>にしたがって,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  が一定でかつ  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  が上昇する点としたが, V-slope 法でも確認した.

### I. 単回投与試験

Gross-over 法による二重盲検試験: placebo と enalapril 10 mg を交互に投与



### II. 連続投与試験

Placebo, enalapril 5 mg, 10 mg 投与の 3 群による二重盲検群間比較試験: 期間は 12 週間投与

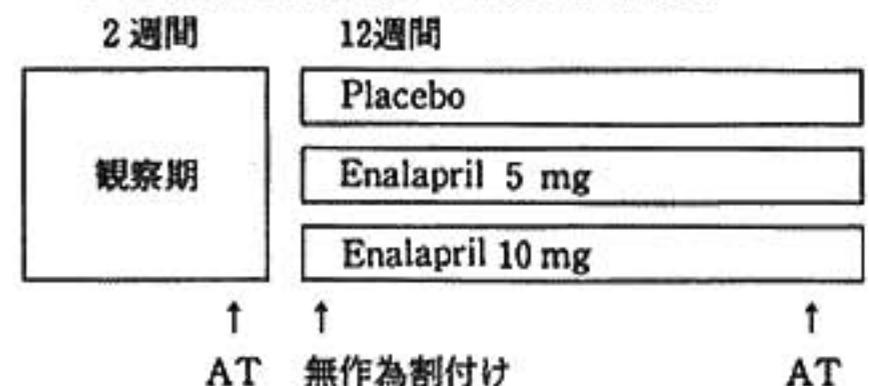


図 1 対象  
症状の安定した NYHA II・III 度の慢性心不全患者

\*東京医科歯科大学医学部第 2 内科  
(〒113 東京都文京区湯島 1-5-45)

\*\*千葉社会保険病院  
(〒280 千葉市仁戸名町 682)

†取手協同病院  
(〒302 取手市寺田 5901-1)

††北信総合病院  
(〒383 中野市西 1-5-63)

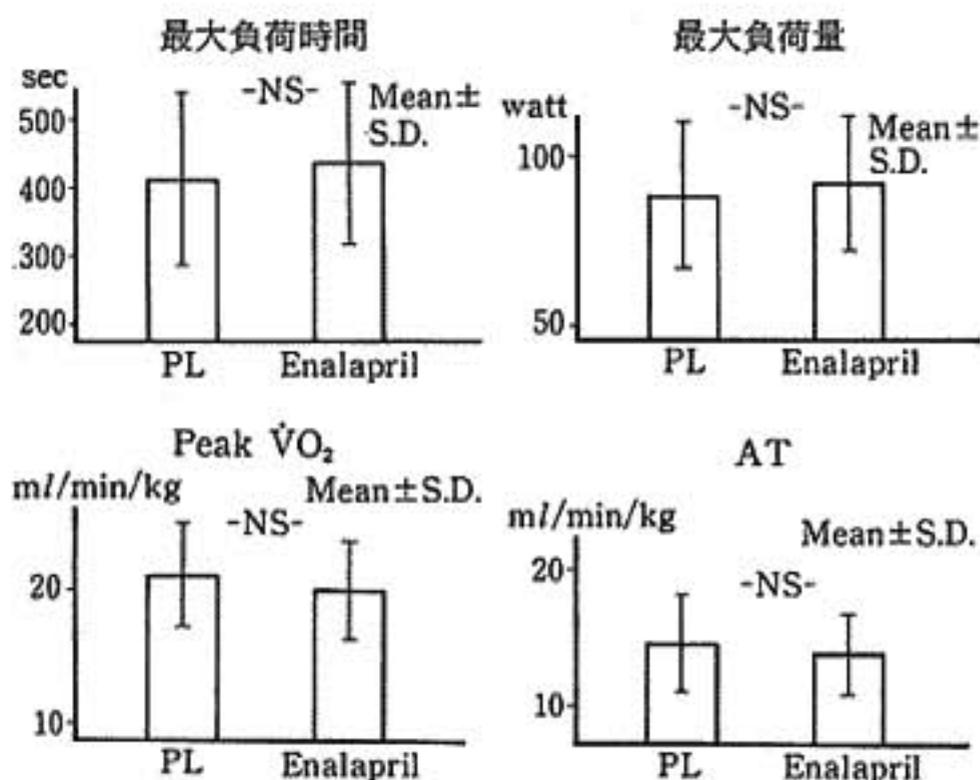


図 2

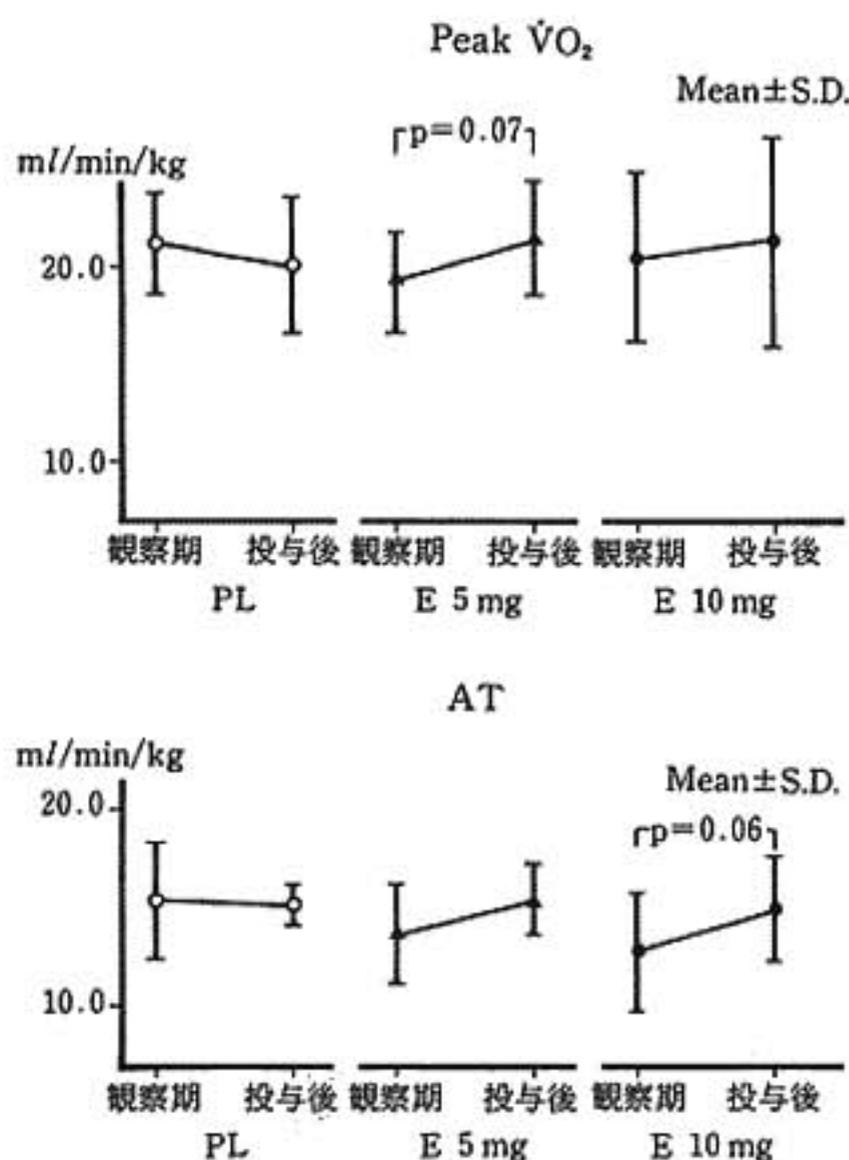


図 4

§ 結果

1. 急性効果：18 症例に単回投与が行われた。18 例中 14 例で AT を含めた呼気ガス分析が可能であったが、1 例は enalapril の血中濃度が cross-over 前後でいずれも検出できなかったため除外し、13 例で統計処理を行った。

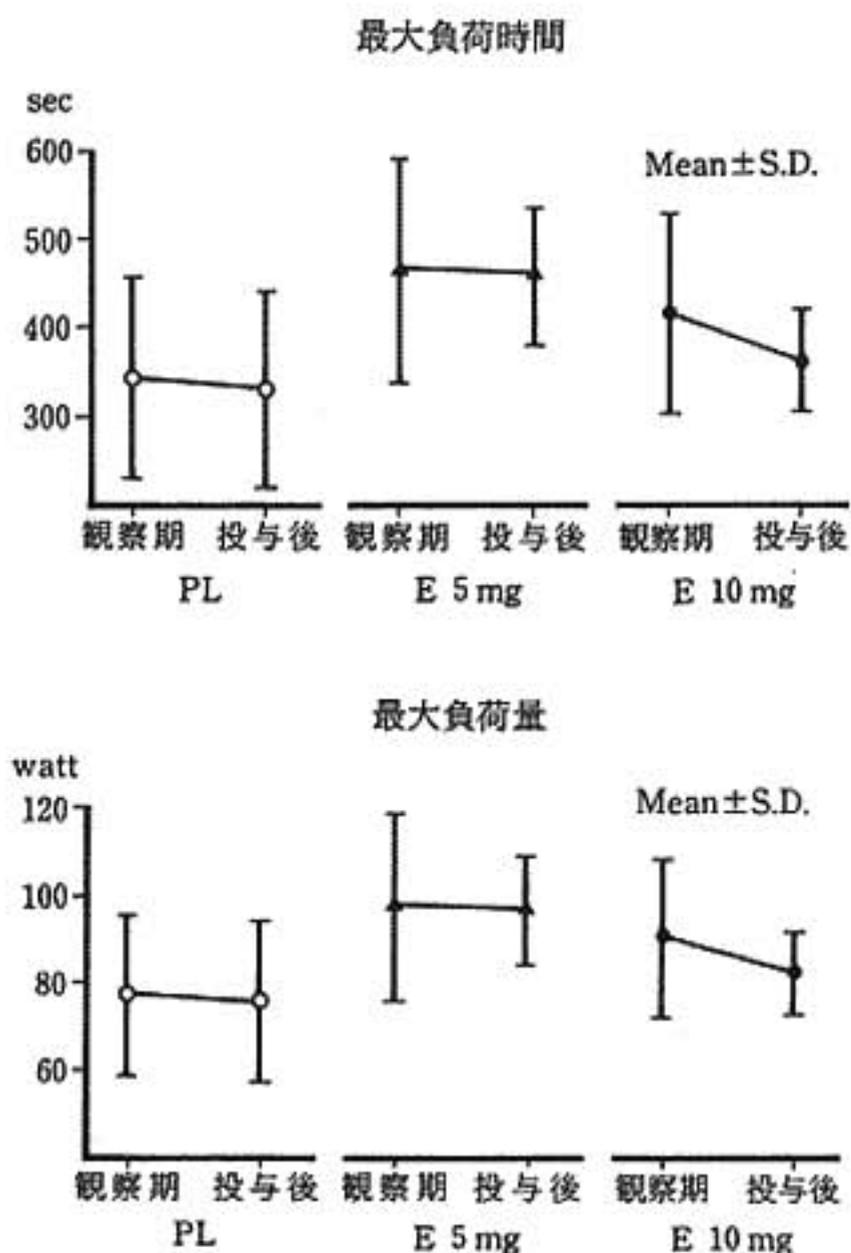


図 3

図 2 上は placebo と実薬投与時の運動持続時間、最大負荷量を下は peak  $\dot{V}O_2$ , AT を示しているが、上・下とも placebo と実薬の間に有意差を認めなかった。

2. 連続投与試験：17 例に連続投与が行われ、AT を含めた呼気ガス分析の検出が観察期と 12 週後に可能であった 15 例の結果について検討した。Key open の結果、15 例中 placebo 群 4 例、enalapril 5 mg 群 6 例、enalapril 10 mg 群 5 例にふりわけられたが、3 群間で観察期の諸指標に有意差はなかった。図 3 上は観察期と placebo, enalapril 5 mg, 10 mg 投与 12 週間後の運動負荷時間、下は運動負荷最大負荷量であるが、どの群においても投与前後で有意な変化は認められなかった。図 4 上は peak  $\dot{V}O_2$ , 下は AT を示すが、peak  $\dot{V}O_2$  は、enalapril の 5 mg 群で、観察期に比べ 12 週後で  $p=0.07$  と増加傾向を認めた。同様に AT では enalapril 10 mg 群で  $p=0.06$  と増加傾向を示した。いずれの指標も症例が少ないため有意差は認めなかった。慢性投与では 3 群とも観察期と 12 週後で血圧、心拍数、その他の呼気ガス指標に有意な変化はなかった。

§ 討論

AT は好氣的代謝から嫌氣的代謝への移行点と考え

られるが AT の規定因子は心拍出量のみならず末梢の酸素利用状態が密接に絡んでくる。ACE 阻害薬の急性効果は末梢の血管拡張作用のみが前面に出現したため AT は改善しなかったと考えられる。これに対して連続投与では慢性的な血管拡張作用が末梢循環を改善し(たとえば, その結果として deconditioning よりの離脱に伴うトレーニング効果といった要因も考えられる), その結果, 末梢での酸素利用能が改善し, AT も上昇したという図式が考えられる。とくに, 日常での動作は通常 AT レベル以下であり, 心不全患者の治療効果の判定に AT を利用することは有意義であると考えられる。

### § 結論

慢性心不全患者を対象に, AT およびその関連指標を中心に enalapril の急性および慢性効果を検討した。

1. Enalapril 10 mg 単回投与では運動耐容能に対する急性効果は認められなかった。
2. 連用効果の検討では enalapril 投与群で AT の増

加傾向を認めたが, placebo 群ではいずれの指標にも有意な変化はなかった。

今回の study で, AT が心不全患者における運動能の客観的評価の一方法として有用であることが示された。

### § 文献

- 1) Itoh H, Koike A, Taniguchi K, et al: Severity and pathophysiology of heart failure on the basis of anaerobic threshold (AT) and related parameters. *Jpn Circ J* 53: 146, 1989
- 2) The CONSENSUS Trial Study: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429, 1987
- 3) Wassermann K: The anaerobic threshold measurements to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis* 129 (suppl): S 35, 1984

## 胸痛または虚血性心電図変化を示した正常冠動脈症例の検討

半田暁司\* 上嶋健治\* 浦 雅子\* 松谷良清\* 友淵佳明\*  
太田明廣\* 有田幹雄\* 上野雄二\* 西尾一郎\* 増山善明\*

1967年, Likoff は, 非典型的ではあっても胸痛があり, 運動負荷試験にて虚血性心電図変化を来すにもかかわらず正常冠動脈像を呈する15例を報告し<sup>1)</sup>, 後に Syndrome X と呼ばれるようになった. このような症例に対してその発症機序が検討されてきたが, その背景因子や生命予後に関しては未だ明らかでない. 今回, 我々はいわゆる Syndrome X とはやや異なるが, 胸痛または運動負荷試験陽性を示し, Ergometrine 負荷を含む冠動脈造影にて有意狭窄を認めない症例につき, その背景因子と予後を検討した.

### § 対象

1984年2月から1989年12月までに当科に入院した症例で, 胸痛または運動負荷試験で虚血性心電図変化を示し, Ergometrine 負荷を含む冠動脈造影にて有意狭窄を認めなかった連続32症例(男性21例, 女性11例, 平均年齢47.3±9.3歳)を対象とした.

### § 方法

対象例を胸痛, 運動負荷時の虚血性心電図変化の有無により, A群:胸痛, 心電図変化のあるもの(8例), B群:胸痛はあるが, 心電図変化のないもの(21例), C群:胸痛はないが, 心電図変化を認めるもの(3例)の3群に分類し, 背景因子として高血圧, 心電図上の左室肥大, 糖尿病, 高コレステロール血症の有無, 長期予後について検討した. また, 32例中, 20例については運動負荷試験を再検し, 8例については<sup>201</sup>Tlによる負荷心筋シンチを行った.

### § 結果

各群間の背景因子について検討すると,

① 性比では, 当科の虚血性心疾患の性比が, 心筋梗塞で男性:女性が11:1, 狭心症で4.6:1であるのに比べ, A群1:1, B群2.5:1, C群2:1と各群とも女性の割合が明らかに高かった(表1).

② 胸痛の性状は, 胸痛のある29例中, 24例は持続が3分未満, 表在性の痛み, 労作と関連しない等, 虚血性心疾患としては非典型的な胸痛であり, 典型的な胸痛を呈する症例は少数であった.

③ 左室肥大は運動負荷時の心電図変化を示すA, C群の方が心電図変化を示さないB群より多いということとはなかった.

④ 糖尿病, 高 Cholesterol 血症に関しても一定の傾向は認めなかった.

⑤ Treadmill 運動負荷試験陽性の再現性について検討した. 運動負荷試験で虚血性心電図変化を呈したA群8例, C群3例中, 再検し得たのはそれぞれ5例, 3例で, このうち, 再検時にも陽性所見を呈したものはそれぞれ2例, 1例のみで再現性は不良であった.

32例中25例については平均3.1年(0.3年から4.9年)予後を追跡したが死亡例はなく, 以前当教室より報告した心筋梗塞の累積死亡率と比較して予後は良好であった. また, 心筋梗塞, 突然死を示した症例はなく, 心不全症状を示した症例もなかった.

### § 考察

Syndrome X の発症機序として冠予備能の低下<sup>2)</sup>, 微小循環障害<sup>3)</sup>, Hb-O<sub>2</sub>の解離障害<sup>4)</sup>, Neuropeptide Y の関与<sup>5)</sup>など, 冠動脈造影では検出できない心筋虚血に成因を求める考え方と, Catecholamine に対する過剰反応や血管神経調節不全, 過換気に基づく心電図異常などに成因があるとし, 必ずしも心筋虚血はないとする考え方がある.

表 1 胸痛または虚血性心電図変化を示した正常冠動脈症例の背景因子

症 例	胸痛	Treadmill 負荷試験		負荷心筋 シンチ	高血圧	左室肥大 (心電図)	糖尿病	高脂血圧
		1回目	2回目					
A群								
1. T.S. 43 M	A	P	P	I	+	+		
2. M.N. 38 M	A	P	P	N				
3. M.S. 50 F	A	P	P	-				
4. K.T. 46 M	A	P		N				
5. O.F. 52 M	T	P		N				+
6. N.E. 51 F	A	P	N	-			IGT	+
7. O.M. 45 F	A	P	N	-				
8. T.M. 44 F	A	P	N	-			IGT	
B群								
9. W.R. 54 F	T	N	N	-	+			
10. O.S. 30 M	A	N	N	-	+	+		
11. K.I. 63 M	T	N	N	I				
12. K.H. 43 F	A	N	N	-				
13. A.S. 59 M	A	N	N	-	+	+		
14. S.T. 44 M	A	N	N	-				+
15. T.T. 43 M	A	N	N	-				
16. K.K. 42 M	A	N		-			IGT	
17. H.K. 29 M	A	N		-				
18. O.S. 37 M	A	N		N		+		+
19. T.K. 46 F	A	N		-				
20. N.H. 37 M	A	N		-			+	
21. D.K. 42 M	A	N	I	-	+	+	IGT	
22. T.S. 49 M	A	N	I	-	+			
23. S.S. 59 M	T	N	I	N	+			
24. M.S. 47 M	T	I	I	-				
25. K.F. 44 M	A	I		-		+		
26. M.M. 41 F	A	I		-				
27. I.T. 62 F	A	I		-	+	+		
28. I.K. 66 F	A	I		-				
29. S.T. 67 M	A	I		-				
C群								
30. M.K. 52 M	N	P	P	N				
31. M.M. 48 M	N	P	N	-		+		
32. I.H. 41 F	N	P	N	-				

M: 男性, F: 女性, A: 非典型的胸痛, T: 典型的胸痛, N: 陰性, P: 陽性, I: 負荷量不足, -: 施行せず, IGT: 耐糖能異常.

今回、我々はいわゆる Syndrome X とはやや異なるが、胸痛または運動負荷試験陽性を示し、Ergometrine 負荷を含む冠動脈造影にて有意狭窄を認めない 32 症例につき、背景因子と予後について検討した。

ここで分類した 3 群とも、女性の占める割合は通常

の虚血性心疾患に比べ、明らかに高値であった。ほかの多くの報告でも同様の傾向を認め、その原因については女性ホルモンの影響なども考えられるが、明らかではない。

胸痛の性状については、いわゆる典型的な胸痛を示

したのはA群で8例中1例、B群で21例中4例のみで、非典型的胸痛の頻度が高かった。

左室肥大の症例では、運動負荷心電図の偽陽性が多いとの報告があるため、各群の症例のうち、心電図上、左室肥大の基準を満たす症例の割合を調べたが、心電図変化が認められたA、C群の方が心電図変化の認められなかったB群よりも左室肥大が多いという傾向は認めなかった。

Treadmill 運動負荷試験陽性所見の再現性は、2回とも陽性となった症例は8例中、3例のみであり、再現性は不良であった。器質的な冠動脈狭窄による狭心症との鑑別には、繰り返し、Treadmill 運動負荷試験を行うことにより可能であると考えられた。

これらの症例について生命予後を調査したが、経過観察が可能であった25例では死亡例は認められなかった。また、心筋梗塞、心不全、突然死といった重大なCardiac eventを示した症例もなく、予後は良好と考えられ、多くの報告と同じ結果が得られた。

## § 結語

胸痛または運動負荷試験陽性を示し、Ergometrine 負荷を含む冠動脈造影にて有意狭窄を認めない症例につき、その背景因子と予後を検討した。その結果、女性の占める割合が多く、予後は良好であり、運動負荷

試験を再検することにより真の狭心症との鑑別が可能となる症例も含まれると考えられた。

## § 文献

- 1) Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 276: 1063, 1966
- 2) Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, et al: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71: 218, 1985
- 3) Brush JE, Cannon RO, Schenke WH, et al: Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 319: 1302, 1988
- 4) Eliot RS, Mizukami H: Oxygen affinity of hemoglobin in persons with acute myocardial infarction and smokers. *Circulation* 34: 331, 1966
- 5) Clarke JG, Davies GJ, Kerwin R, et al: *Lancet* i: 1057, 1987

## 運動負荷による非冠動脈性 ST 下降の特徴と鑑別法

荒井 敏\* 武者春樹\* 富田恒一\* 長嶋淳三\*  
三宅良彦\* 村山正博\* 須階二郎\*

### § 目的

本研究は、Treadmill 運動負荷試験 (ExT) において、多項目の指標を統計学的方法を用いて検討することにより、非冠動脈性 ST 下降と冠動脈性 ST 下降を鑑別可能な指標を見いだすことを目的とした。

### § 対象

対象は、本院で ExT を施行し、ST 下降の診断基準により陽性と判定された者の内、①非冠動脈疾患群 (N-CAD 群) 50 人、②左室肥大群 (LVH 群) 28 人、③労作狭心症群 (EA 群) 36 人の 3 群である (表 1)。冠動脈造影 (CAG) では、75%以上を有意狭窄とした。また、左室肥大の診断は、心エコー図上拡張期中隔厚 10 mm 以上または拡張期後壁厚 13 mm 以上とし、薬剤については  $\beta$  ブロッカー未使用者のみを対象とした。

### § 方法

ExT は、Bruce protocol にて symptom-limited 法で行い、Mason 法 12 誘導心電図記録および血圧測定は、立位にて負荷前安静時と負荷中および負荷中止後 6 分まで 1 分毎に行い、さらに  $V_1$ ,  $V_5$ ,  $aV_F$  誘導の連続心電図記録を行った。ExT における心電図上の心筋虚血判定基準は J 点より 80 msec で、0.1 mV 以上の水平または下向型 ST 下降あるいは、0.15 mV 以上で、slope が 1 mV/sec 以下の緩徐上向型 ST 下降を陽性と判定した。また、2 群間の比較は unpaired Student's t-test を用いて行った。

### § 結果

1. 運動持続時間の比較では、N-CAD 群と LVH 群間では有意差はなかったが、EA 群は他の 2 群に較べて有意に短かった (図 1-1)。

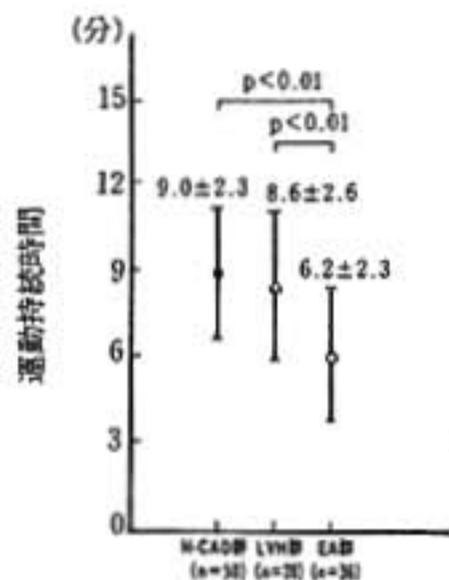
2. 最大 % target heart rate (THR) の比較では、N-CAD 群と LVH 群間では有意差はなかったが、EA 群は他の 2 群に較べて有意に低かった (図 1-2)。

3. Pressure rate product (PRP) の比較では、安静時は 3 群間で有意差はなかったが、最大 PRP は、EA 群より他の 2 群は有意に大きかった (図 1-3)。

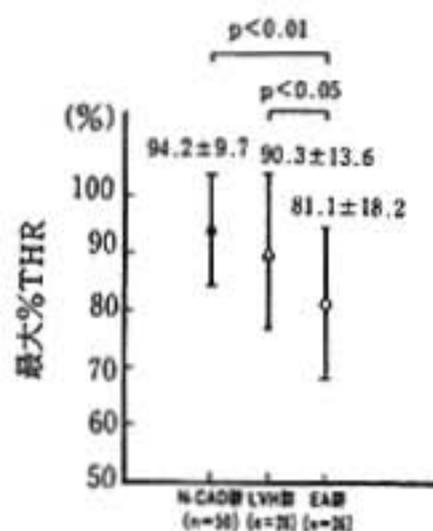
4. 負荷中に 0.1 mV ST 下降を認めた時点から負荷中止までの時間は、N-CAD 群と LVH 群では有意差

表 1 対象

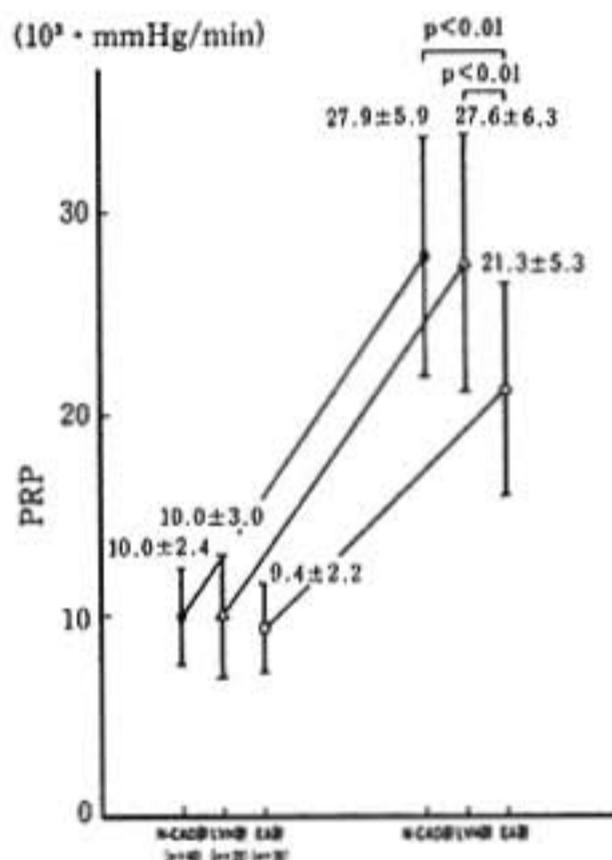
非冠動脈疾患群 (N-CAD 群) : Treadmill 運動負荷試験 (ExT) 陽性で、冠動脈狭窄および左室肥大を認めない群	50 人 (男性 28 人, 女性 22 人)
平均年齢	52.4 ± 9.1 歳
左室肥大群 (LVH 群) : ExT 陽性で正常冠動脈の左室肥大群	28 人 (男性 22 人, 女性 6 人)
平均年齢	56.4 ± 8.9 歳
内訳	肥大型心筋症 17 人 高血圧症 7 人 その他 4 人
労作狭心症群 (EA 群) : ExT 陽性の労作狭心症群	36 人 (男性 31 人, 女性 5 人)
平均年齢	58.9 ± 9.6 歳
内訳	1VD 12 人 MVD 19 人 カリウムシンチにより診断 5 人



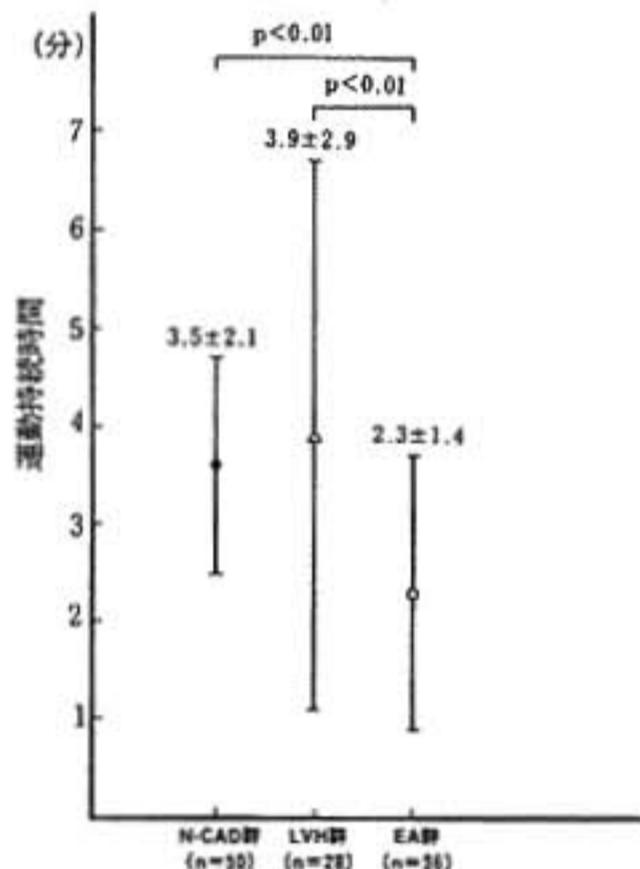
1. 運動持続時間の比較



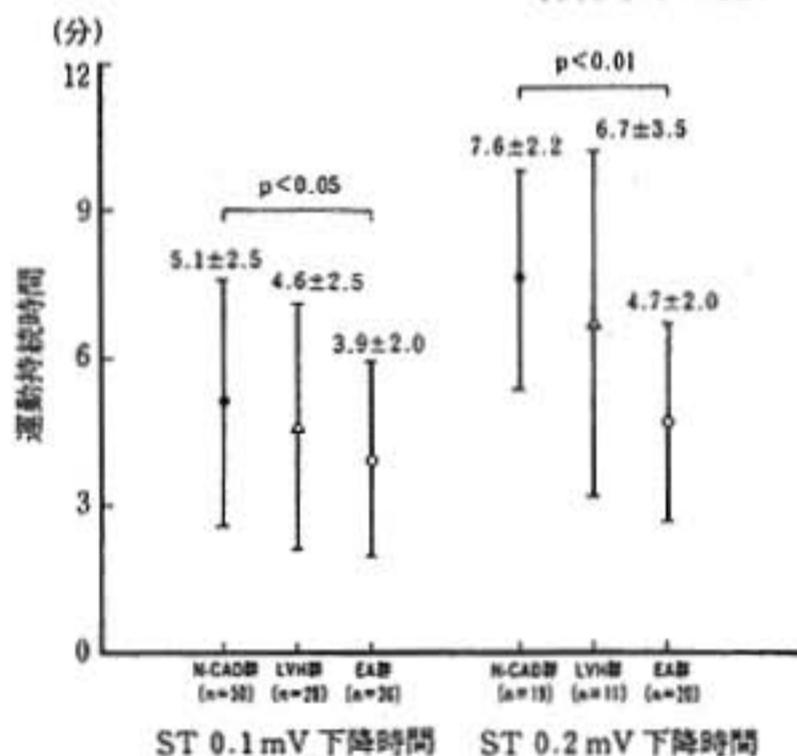
2. 最大%THRの比較



3. PRPの変化



4. 0.1 mV ST 下降から負荷中止までの運動持続時間の比較



5. 0.1 mV および 0.2 mV ST 下降までの運動持続時間の比較

図 1 ExT における各指標の 3 群間での比較  
EA 群と N-CAD 群または LVH 群では、ほとんどの指標で有意差を認めたが、N-CAD 群と LVH 群で有意差を認めた指標はなかった。

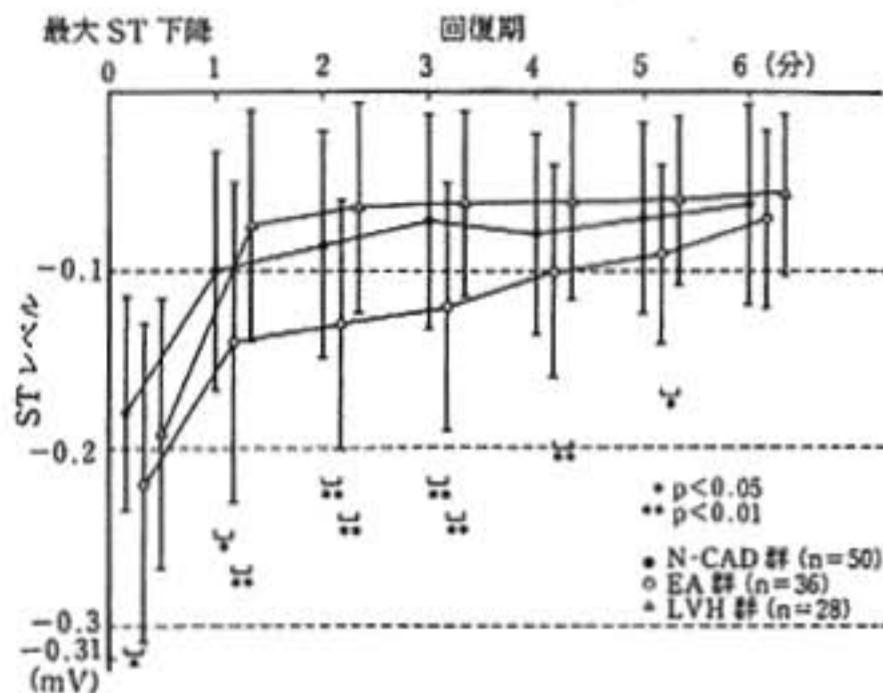


図 2 回復期 ST レベルの比較

3 群間の最大 ST 下降レベルおよび回復期 ST レベルの比較を示す。EA 群は N-CAD 群より最大および回復期 1~3 分で、また、LVH 群より回復期 1~5 分で、ST 下降レベルが有意に大きかった。

はなかったが、EA 群は他の 2 群より有意に短かった (図 1-4)。

5. ST が安静時より 0.1 mV 下降するまでの運動時間および 0.2 mV 下降するまでの運動時間とも、EA 群は N-CAD 群より有意に短かった (図 1-5)。

6. 負荷中最大 ST 下降レベルと回復期 ST の推移では、運動終了時の最大 ST 下降レベルは、EA 群は N-CAD 群より有意に下降が大きかった。また回復期の ST は、EA 群では負荷中止後 3 分まで N-CAD 群よりも有意に下降が大きく、負荷中止後 5 分までは LVH 群よりも有意に下降が大きかった (図 2)。

EA 群と他の 2 群で有意差を認めた上記 7 項目につき  $\chi^2$  検定を行い、各々の  $\chi^2$  値および Akaike's information criterion (AIC) を図 3-1 に示した。有用と考えられた非虚血の診断項目は、最大 PRP  $24 \times 10^3 \cdot \text{mmHg}/\text{min}$  以上、運動持続時間 7 分以上、% THR 73% 以上、0.1 mV 未満への ST 回復時間 3 分以内の 4 項目であった。これら 4 項目の診断精度は、% THR 以外の 3 項目が、sensitivity, specificity とともに比較的良好であった (表 2)。また、N-CAD 群と LVH 群の鑑別は、 $\chi^2$  値および AIC の絶対値ともに小さく、困難であった (図 3-2)。

## § 考察

Berman ら<sup>1)</sup>は ExT において、PRP 値の併用により冠動脈疾患の診断率の向上を報告している。本研究でも最大 PRP 値により、EA 群と他群の鑑別が可能であった。また、ST の回復時間について元山ら<sup>2)</sup>は、左

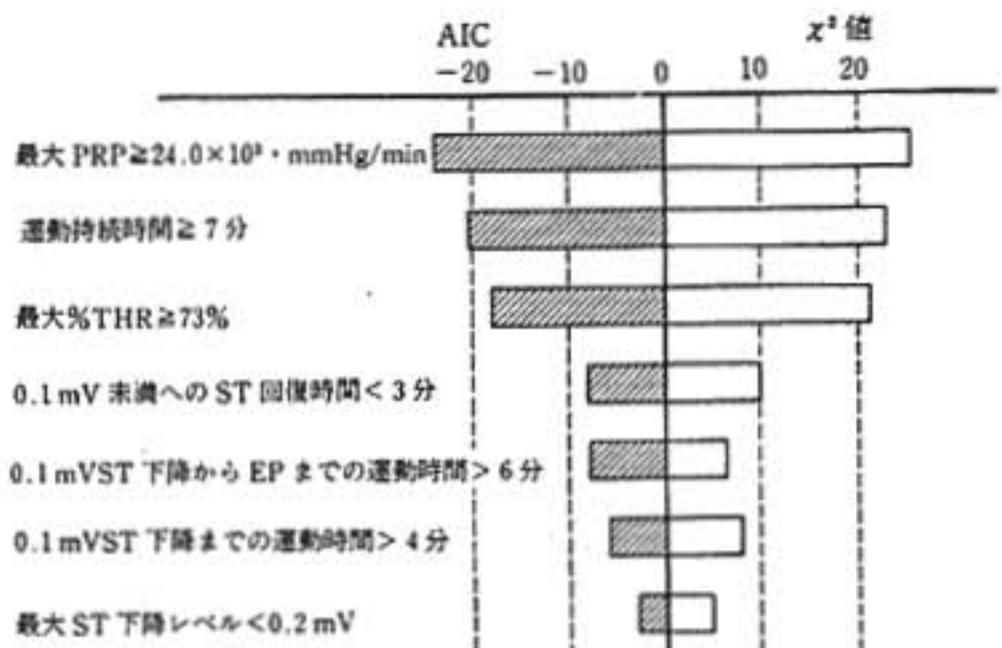


図 3-1 EA 群と N-CAD 群、LVH 群の鑑別指標の比較  
EA 群と他の 2 群 (N-CAD 群、LVH 群) を鑑別する上で有用と思われた各鑑別指標の AIC (Akaike's information criterion) と  $\chi^2$  値を示す。

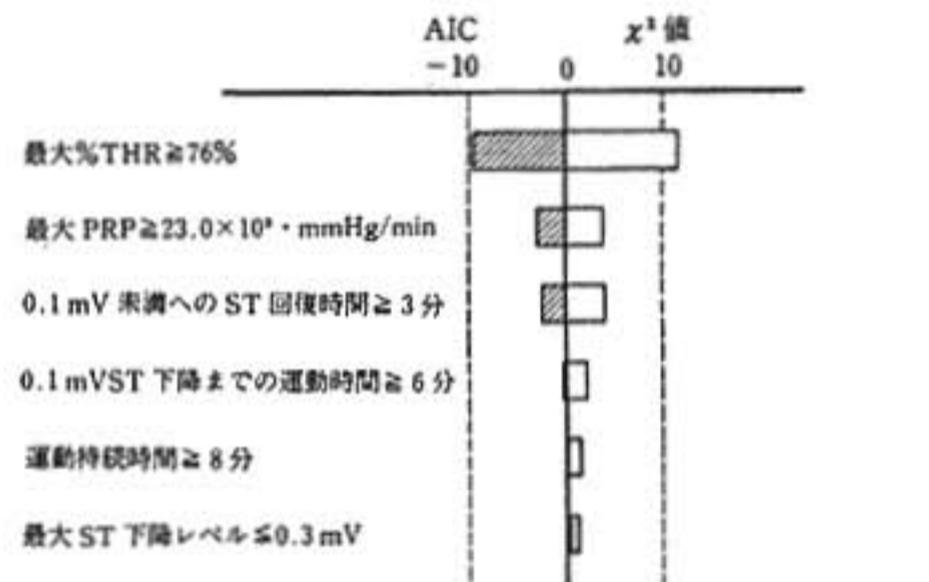


図 3-2 N-CAD 群と LVH 群の鑑別指標の比較  
N-CAD 群と LVH 群を鑑別する上で有用と思われた各鑑別指標の AIC (Akaike's Information Criterion) と  $\chi^2$  値を示す。

室肥大の偽陽性例では負荷後 2 分以内の ST 回復例が多く、ST 回復時間が鑑別点となり得ると報告しており、本研究でも N-CAD 群、LVH 群では 0.1 mV 未満への ST 回復時間が 3 分以内の例が多く、EA 群との鑑別指標の 1 つと考えられた。

## § 結語

非冠動脈疾患における ExT 陽性例の特徴につき冠動脈疾患例と比較検討した。

ExT において、①最大 PRP  $24.0 \times 10^3 \cdot \text{mmHg}/\text{min}$  以上、②運動持続時間 7 分以上、③ 0.1 mV 未満への ST 回復時間 3 分以内は、非冠動脈疾患を冠動脈疾患と鑑別する際有用な指標であったが、非冠動脈疾

表 2 非冠動脈疾患の診断率

非冠動脈疾患の診断基準	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
① 最大 PRP $24.0 \times 10^3$ mmHg/min 以上	72.7	77.8	87.5	57.1
② 運動持続時間 7 分以上	83.3	62.9	82.3	62.9
③ 0.1mV 未満への ST 回復時間 3 分以内	72.7	58.3	78.9	50.0
① and ②	63.6	83.3	89.1	51.7
① and ③	51.9	88.9	90.9	46.4
② and ③	59.0	83.3	88.5	48.4
① and (② or ③)	67.5	83.3	89.7	54.5
① and ② and ③	48.1	88.9	90.2	44.4
① or ②	89.6	55.6	81.2	71.4
① or ③	92.2	47.2	78.9	73.9
② or ③	97.4	36.1	76.8	86.7
① or ② or ③	97.4	30.6	75.0	84.6

(%)

患の内 LVH (+) 群と LVH (-) 群を鑑別することは困難であった。

### § 文献

- 1) Berman JL, Wynne J, Cohn PF: A multivariate approach for interpreting treadmill exercise

test in coronary artery disease. *Circulation* 58: 505, 1978

- 2) 元山幹夫, 村山正博, 武者春樹, ほか: 左室肥大における運動負荷 ST 下降の特長. 心電図 9: 97, 1989

## 運動試験陽性で正常冠動脈造影所見を示す症例の検討 心エコー図および左室拡張末期圧との関連について

吉田 哲\* 野村真一\* 長谷川義武\* 松原由朗\* 石原正人\*  
永井 弘\* 三ツ口文寛\* 安保泰宏\* 中野 博\* 勅使河原敬明\*  
近藤 武\* 野村雅則\* 菱田 仁\* 渡辺佳彦\* 水野 康\*

運動試験陽性で正常冠動脈造影所見を示す症例ははたして、心筋虚血が関与しているのか否か、興味深い問題である。著者らは、運動試験偽陽性例 (NC 群) について心エコー図および左室拡張末期圧 (LVEDP) との関連に着目して検討した。また、NC 群と狭心症患者 (AP 群) との運動試験における ST 回復時間<sup>1)</sup>、ST・心拍数曲線<sup>2)</sup>、anaerobic threshold (AT)<sup>3)</sup> について比較、検討した。

### § 方法

NC 群 8 例 (男性 7 例, 女性 1 例, 年齢 35 歳~68 歳, 平均 57±11 歳), および AP 群 8 例 (男性 7 例, 女性 1 例, 年齢 45 歳~68 歳, 平均 58±8 歳) を対象とした。

1. 心肺運動試験: フクダ電子社製 ML-8000 システムを用い、外畑らの修正 Bruce 法による多段階トレッドミル運動試験を行い、30 秒間隔で標準 12 誘導心電図、心拍数 (HR) を記録した。運動試験による J 点より 60 msec 後の ST 部分が基線から 1 mm 以上の水平型または下行傾斜型下降、あるいは、1.5 mm 以上の上行傾斜型下降を示したものを運動試験陽性とした。また、ST・心拍数曲線を求めた。同時に、マインハート社製オキシコンシステム-3 を用い、30 秒間隔で酸素摂取量 ( $\dot{V}O_2$ )、分時換気量 ( $\dot{V}E$ ) を測定し、Caiozzo らの推奨する方法にしたがい  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  より AT を決定した。

2. 心臓カテーテル検査: 冠動脈造影は Sones 法または Judkins 法にて行った。有意冠動脈狭窄病変は 75% 以上の内腔狭窄を有するものとした。また、安静時 LVEDP を造影剤使用前に測定し、14 mmHg 以上のものを高値とした。

3. 心エコー図: Mモード法により左室壁厚を測定し、12 mm 以上のものを左室肥大とした。

4. 運動心プールシンチグラフィ: 仰臥位自転車エルゴメーターを用いて実施し、安静時および運動時左室駆出分画 (LVEF) を求めた。

### § 結果

1. NC 群 8 例における心エコー図所見、安静時 LVEDP および高血圧症の有無 (表 1)

心エコー図にて 3 例に左室肥大、1 例に大動脈弁閉鎖不全を認めた。心臓カテーテル検査では 5 例に安静時 LVEDP 高値を認めた。また、この群には 2 例の高血圧症患者が含まれていた。

2. 運動心プールシンチグラフィを施行した NC 群

表 1 NC 群 8 例における心エコー図所見、安静時 LVEDP および高血圧症の有無

患者	性	年齢	心エコー図	安静時 LVEDP (mmHg)	HT
1	♀	35	WNL	22	-
2	♂	63	WNL	20	-
3	♂	55	LVH	20	+
4	♂	50	WNL	20	-
5	♂	68	LVH	16	-
6	♂	63	LVH	11	-
7	♂	53	WNL	10	-
8	♂	68	AR	4	+

LVEDP: left ventricular and diastolic pressure, HT: hypertension, WNL: within normal limits, LVH: left ventricular hypertrophy, AR: aortic regurgitation.

### の1例

63歳男性で、安静時心電図はLVH & strain, 心エコー図所見は正常範囲内、安静時LVEDPは20 mmHgであった。高血圧症は認められなかった。運動心プールシンチグラフィを施行した結果、LVEFは安静時69.6%から運動時64.2%へと軽度低下した。安静時、運動時ともに明らかな局所壁運動異常は認められなかった。

### 3. NC群とAP群とのST回復時間の比較

NC群8例の平均は2分36秒±1分36秒であった。AP群においては8例中7例が6分以上で、1例のみ3分であった。NC群とAP群とのST回復時間について6分を境界として $\chi^2$ 検定により検討すると、1%以下の危険率で有意差が認められた。

### 4. NC群、AP群におけるST・心拍数曲線の型の比較

NC群8例中6例が反時計回転型を、AP群8例中7例が時計回転型を示した。これらの関係を $\chi^2$ 検定すると5%以下の危険率で有意差が認められた。

### 5. NC群とAP群とのATの比較

NC群においては8例中5例にATが検出され、AT値( $\dot{V}O_2$ )は $21.1 \pm 3.2$  ml/min/kgであった。一方、AP群においては8例中3例にのみATが検出され、それは $20.3 \pm 1.9$  ml/min/kgであった。両群間には有意差が認められなかった。

### § 考按

運動試験陽性で正常冠動脈造影所見を示した症例については、古くから多くの検討がなされている。Kawaiら<sup>4)</sup>はジギタリス薬使用の影響について、Sketchら<sup>5)</sup>は女性が男性に比べ偽陽性率が高いと、Wongら<sup>6)</sup>は心電図上左室肥大のある患者は偽陽性率が高いと述べ、Linhartら<sup>7)</sup>は安静時心電図異常と薬剤の服用者を除くと偽陽性率が減少したと報告している。著者らは心エコー図およびLVEDPとの関連に着目して検討した結果、NC群8例中3例に左室肥大を、5例に安静時LVEDP高値を認めた。運動に対する正常循環応答として心筋収縮性が增大するが、これは心筋酸素需要を高めるとともに、冠状小動脈収縮を惹起する。心筋酸素供給に関与する主因子としては冠灌流圧、冠血管抵抗および拡張時間が挙げられる。左室肥大、あるいはLVEDPが高値の場合、心筋内、特に心

内膜側の冠血管は圧迫され、血管抵抗が増大するため、心筋酸素供給の減少をきたすと推測される。したがって、これらの症例におけるST下降には、冠動脈末梢領域、すなわち心内膜側心筋での軽度虚血が関与している可能性がある。運動心プールシンチグラフィを施行したNC群の1例においてはLVEFが安静時から運動時に軽度ながら低下したが、虚血の程度が軽微なため運動時の局所壁運動異常は明確ではなかったと思われる。NC群の虚血の程度は軽度で、従来から有用とされているST回復時間、ST・心拍数曲線などにより中等～重症虚血が確実なAP群とは鑑別された。NC群とAP群との鑑別において、ATは有用な指標とは判定されなかったが、ATの検出された症例自体が少なく、この点に関しては運動試験プロトコールの選択を含め、検討の余地を大いに残す。

### § 文献

- 1) Reisman S, Rozanski A, Maddahi J, et al: Prolonged postexercise ST segment depression is an indicator of hemodynamically severe and extensive coronary artery disease (CAD). *JACC* 7 (Abstr.): 163 A, 1986
- 2) Bruce RA, McDonough JR: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull NY Acad Med* 45: 1288, 1969
- 3) Wasserman K: The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol* 35: 1, 1986
- 4) Kawai C, Hultgren HN: The effect of digitalis upon exercise electrocardiogram. *Am Heart J* 80: 409, 1964
- 5) Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, et al: Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 36: 169, 1975
- 6) Wong HO, Kasser I, Bruce RA: Impaired maximal exercise performance with hypertensive cardiovascular disease. *Circulation* 39: 633, 1969
- 7) Linhart JW, Turnoff HB: Maximum treadmill exercise test in patient with abnormal control electrocardiograms. *Circulation* 49: 667, 1974

## 運動負荷心電図陽性、冠動脈造影で有意狭窄 のない例の運動負荷心筋シンチの検討

田口貴久・倉田千弘・俵原 敬・小林 明・山崎 昇\*

運動負荷時の心筋虚血の診断には、心電図が広く用いられている。しかし運動負荷時に虚血性 ST 変化を認めても、冠動脈造影上有意狭窄を認めない例や、逆に、運動負荷時に虚血性 ST 変化や胸痛を認めずに、冠動脈造影上有意狭窄を認める例を経験することがある。このような偽陽性や偽陰性を示す例に対しては、運動負荷 TI 心筋シンチが有用であるとされている<sup>1)2)</sup>。そこで、冠動脈造影上、有意狭窄のない症例において、負荷時の ST 変化と TI 心筋シンチを対比検討した。

### § 対象と方法

対象は運動負荷 TI 心筋シンチと冠動脈造影をともに施行し、かつ虚血性 ST 変化の判定可能な 190 例であり、左脚ブロック、著しい左室肥大、WPW 症候群、人工ペースング、心筋梗塞所見などが負荷前から認められる場合は、除外した。

冠動脈造影上、AHA 分類にしたがい主要冠動脈枝の 75%以上の狭窄を有意狭窄 coronary stenosis (CS) と定義した。運動負荷 TI シンチは、座位エルゴメーターによる多段階漸増負荷を行い、胸痛、下肢倦怠、重症不整脈、血圧低下を endpoint とし、終了 1 分前に TI を静注し、負荷終了 5 分後と 4 時間後に心筋の ECT 像を撮影した。負荷心電図は J ポイントから 80 msec 後で、0.1 mV 以上の水平型、または下行型の ST 低下を有意な ST 低下 (ST dep) と定義し、ST 上昇や T 波の変化は検討に含めなかった。ECT 像は初期像と再分布像を比較し、視覚的に一過性欠損 transient defect (TD) を判定し、かつ washout rate が正常 15 名の mean  $-2$  SD を下回る場合に、有意な TD と定義した。

### § 結果

190 例中 105 例が CS (-) であった。CS (-) かつ ST dep (+) すなわち偽陽性 FP が 24 例で、CS (-) かつ ST dep (-) すなわち真の陰性 TN が 81 例であった。表 1 に FP 24 例と TN 81 例の比較を示した。年齢に差はなかった。一般に女性に FP が多いと考えられているが、今回性別では差を認めなかった。胸痛の有無、高血圧や糖尿病の合併、投薬、特にジギタリスの投与等についても、両群間に差を認めなかった。血行再建の施行についても差を認めなかった。安静時心電図の ST 低下は、FP 群で 10 例 (42%)、TN 群で 7 例 (9%) と、FP 群で有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。右脚ブロックの合併率にも差はなかった。また peak heart rate が FP 群で TN 群より高かった。血圧および double product では両群に差を認めなかった。運動負荷 TI 心筋シンチでの TD の出現率は、FP 群で 6 例 (25%)、TN 群で 7 例 (9%) で、前群で高率であった。

つぎに、CS (-) 105 例において、ST dep に対する安静時の ST 低下と TD との関連を検討した (表 2)。ST dep は、安静時に ST 低下を認める 17 例中 10 例 (59%) に、また安静時に ST 低下を認めない 88 例中 14 例 (16%) に出現しており、前者で高率であった。一方、TD との関係では、ST dep は TD (+) 13 例中 6 例 (46%) に、また TD (-) 92 例中 18 例 (20%) に出現し、前者で高頻度を示した。しかし負荷時 ST 低下には安静時 ST 低下のほうがより多く関与していると考えられる。ST dep 24 例中 12 例 (50%) で安静時 ST 低下 (-) かつ TD (+) であった。

表 3 に ST dep および TD の有無によって症例を分類して示した。ST dep (+) かつ TD (+) は 6 例で、すべて心疾患を有していた。ST dep (+) かつ TD (-) 18 例では、基礎心疾患の存在は 9 例で、前者のほうが

\*浜松医科大学第 3 内科  
(〒431-31 浜松市半田町 3600)

表 1 偽陽性 FP 24 例と真の陰性 TN 81 例の臨床および検査所見の比較

	FP (n=24)	TN (n=81)	p Value
年齢 (歳)	55±8	56±12	NS
性別			
男	17	53	NS
女	7	28	NS
胸痛			
非典型的	10	46	NS
運動負荷時	4	6	NS
高血圧症	3	5	NS
糖尿病	3	7	NS
治療			
抗狭心症薬	9	37	NS
ジギタリス	3	4	NS
PTCA, ACBG 後	3	8	NS
安静時 ST 低下	10	7	<0.05
CRBBB	5	8	NS
心拍数			
安静時	71±12	70±15	NS
運動負荷時	153±21	142±21	<0.025
収縮期血圧			
安静時	136±23	135±22	NS
運動負荷時	182±32	177±28	NS
double product			
安静時	9,442±1,756	9,475±2,347	NS
運動負荷時	27,659±6,161	25,110±5,295	NS
一過性欠損像	6	7	<0.05

表 2 負荷時 ST 低下 (ST dep) 出現の頻度  
安静時 ST 低下および一過性欠損 TD との関係

	安静時 ST 低下		計
	(+)	(-)	
TD (+)	4/4(100%)	2/9 (22%)	6/13(46%)
TD (-)	6/13(46%)	12/79(15%)	18/92(20%)
計	10/17(59%)	14/88(16%)	24/105

p&lt;0.01

高頻度であった。

## § まとめ

冠動脈造影上有意狭窄のない 105 例において、

① 負荷時 ST 低下を 24 例 (23%) に認めた。

② 負荷時 ST 低下陽性群では、負荷時 ST 低下陰性

群に対し、シンチ上の TD が高率であった。

③ 負荷時 ST 低下陽性群では、負荷時 ST 低下陰性群に比べ安静時の ST 低下が高頻度であった。

④ 負荷時 ST 低下陽性群のうち、50% に TD および安静時の ST 低下を認めない例があった。

⑤ 負荷時 ST 低下陽性群において、TD (+) 群は

表 3 有意狭窄のない105例の運動負荷時ST低下 (ST dep) および一過性欠損TDの有無による分類

	TD		計		
	(+)	(-)			
ST dep (+)	冠攣縮性狭心症	1	胸痛症候群	8	24
	安静時狭心症	1	安静時狭心症	3	
	心サルコイドーシス	1	PTCA 後	3	
	MS+AR	1	不整脈	3	
	AR	1	その他	1	
	不整脈	1		18	
		6			
ST dep (-)	安静時狭心症	2	胸痛症候群	24	81
	PTCA または ACBG 後	2	安静時狭心症	14	
	胸痛症候群	1	労作性狭心症	3	
	心サルコイドーシス	1	労作性兼安静時狭心症	5	
	冠動脈疾患	1	PTCA または ACBG 後	6	
		7	不整脈	6	
			MRS	1	
			僧帽弁逸脱症	1	
			TR	1	
			冠動脈疾患	4	
			その他	9	
			74		
計	13	92	105		

TD (-) 群に比べて基礎心疾患の存在が高率であった。

#### § 文献

- 1) Brown KA, Osbakken M, Boucher CA, et al : Positive exercise thallium-201 test responses in patients with less than 50 % maximal coronary

stenosis : Angiographic and clinical predictors. *Am J Cardiol* 55 : 54, 1985

- 2) Kaul S, Newell JB, Chesler DA, et al : Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 57 : 509, 1986

## 運動負荷試験陽性で正常冠動脈を示す 症例の dipyridamole 負荷による検討

本間健太郎\* 池田こずえ\* 小松 尚\* 柴田健彦\*  
小沢竹俊\* 細谷幸雄\* 加藤直美\* 花島寛治\*  
八巻通安\* 久保田 功\* 立木 楷\* 安井昭二\*

狭心症のような胸痛を呈し運動負荷試験では虚血性の変化を示しながら冠血管造影上有意な狭窄を認めない、いわゆる syndrome X<sup>1)</sup>については、その成因、機序につき諸説述べられているが、その一因として冠拡張予備能<sup>2)-4)</sup>の低下が示唆されている。

今回我々は再現性のある狭心症様の胸痛を呈し、運動負荷試験陽性で、冠血管造影上有意な狭窄を認めない症例に対して、dipyridamole (以下 DP) 負荷を行い、その心電図変化について体表面電位図記録を行い、運動負荷体表面電位図との比較を行った。

### § 方法

再現性のある胸痛を呈し、Bruce の protocol でトレッドミル運動負荷試験を行い標準 12 誘導心電図上 0.1 mV 以上の水平型か下降型の ST 低下を示すが、心臓カテーテル検査を施行するも冠動脈造影上狭窄を全く認めず器質的心疾患を持たない例を syndrome X 群として対象とした。対象群は男性 7 例、女性 13 例であり内服薬は負荷試験の前日より中止とした。

DP 負荷試験は Albro らの方法<sup>5)</sup>にしたがい DP を 0.142 mg/kg/min で 4 分間で静注し負荷開始前と静注開始後 5 分毎に胸壁上 87 誘導点より単極誘導心電図を記録した。Treadmill 運動負荷試験については 12 誘導心電図でスクリーニングした上で陽性と判断した症例について Bruce の protocol で負荷前、負荷後 90 秒後、に胸壁上 87 誘導点より単極誘導心電図を記録した。

### § 結果

対象 20 例のうち DP 負荷試験、treadmill 運動負荷

試験両方行った 16 例について有意な ST 低下を示す誘導数を表す nSTd, 誘導中最大 ST 低下の電位 maxSTd について比較を行った。

ST 低下を 0.05 mV 以上を有意としたとき nSTd は DP 負荷試験では  $8.1 \pm 4.3$ , treadmill 運動負荷試験  $13.1 \pm 3.8$  ( $p < 0.01$ ) であった。0.01 mV 以上を有意としたとき DP 負荷試験では nSTd は  $1.2 \pm 2.7$ , treadmill 運動負荷試験では  $4.1 \pm 3.1$  であった (表 1)。

呈示した 16 例のうち DP 負荷試験、treadmill 運動負荷試験とも著明な低下のある症例が認められた。これらの症例は、いずれも負荷試験中に胸痛を認めた症例であり、次に胸痛の有無にて DP 負荷試験の結果につき検討した。nSTd については胸痛を訴えた症例では  $13.7 \pm 6.3$ , 胸痛がなかった症例では  $0.06 \pm 0.03$  であり有意差が認められた ( $p < 0.005$ )。一方、maxSTd については胸痛のあった症例では  $0.11 \pm 0.04$ , 胸痛のなかった症例については  $0.06 \pm 0.03$  であった ( $p < 0.001$ ) (図 1)。

### § 考按

さきに川島ら<sup>6)</sup>が有意冠狭窄のある症例に対して DP 負荷試験を行ったところ nSTd, maxSTd は、treadmill 運動負荷試験の結果と良好な相関を示すことを述べているが、いわゆる syndrome X については、両負荷試験で nSTd, maxSTd は相関をみなかった。Syndrome X は、その成因、機序において心筋内小動脈変化、血管内皮障害、冠予備能異常等、が考えられている。今回の検討においても高血圧、エコー上心肥大が明らかな症例等は当然のことながら除外した。しかし一様な結果が出なかったのは、いわゆる syndrome X が、多様な病態を包含したもののためであろうと考えられた。さらに DP 負荷試験において胸

\*山形大学医学部第 1 内科  
(〒990-23 山形市飯田西 2-2-2)

表 1

			nSTd				maxSTd	
			STdep>0.05		STdep>0.1		(mV)	
			D	T	D	T	D	T
1	49	F	0	5	0	3	0.03	0.01
2	70	M	11	26	0	7	0.03	0.16
3	65	F	1	19	0	4	0.05	0.16
4	61	M	9	16	0	5	0.05	0.13
5	43	M	1	13	0	0	0.06	0.09
6	47	F	1	27	0	15	0.06	0.21
7	61	F	1	16	0	7	0.07	0.13
8	54	M	9	16	0	2	0.06	0.11
9	66	F	1	5	0	0	0.08	0.08
10	69	F	0	35	0	6	0.03	0.16
11	64	F	2	29	0	5	0.08	0.12
12	60	M	24	9	0	2	0.08	0.18
13	65	F	1	19	1	4	0.11	0.16
14	40	M	16	32	2	9	0.14	0.13
15	65	F	16	10	9	0	0.15	0.09
16	66	M	18	1	7	0	0.19	0.07
mean			8.1	13.1	1.2	4.1	0.08	0.13
S.D.			4.3	3.8	2.7	3.8	0.04	0.04
			p<0.01		p<0.05		p<0.01	

D : Dipyridamole test, T : Treadmill test, nSTd : number of leads which showed ST depression, maxSTd : maximal value of ST depression(mV)

痛の出現の有無にて検討してみると胸痛を認めた症例では、胸痛を認めなかった症例に比べ有意な ST 低下を示した。今回の検討において心筋酸素消費量、大心静脈血流、また乳酸値の測定を行っていないため出現した胸痛が心筋虚血によるかどうかは検討し得ないが、dipyridamole による反応が異常である症例を含んでいると思われる。DP 負荷試験で胸痛を認め ST 低下を示す症例が全例 "microvascular angina" であるとはいえないが似た病態をもつものであろうと考えられる。

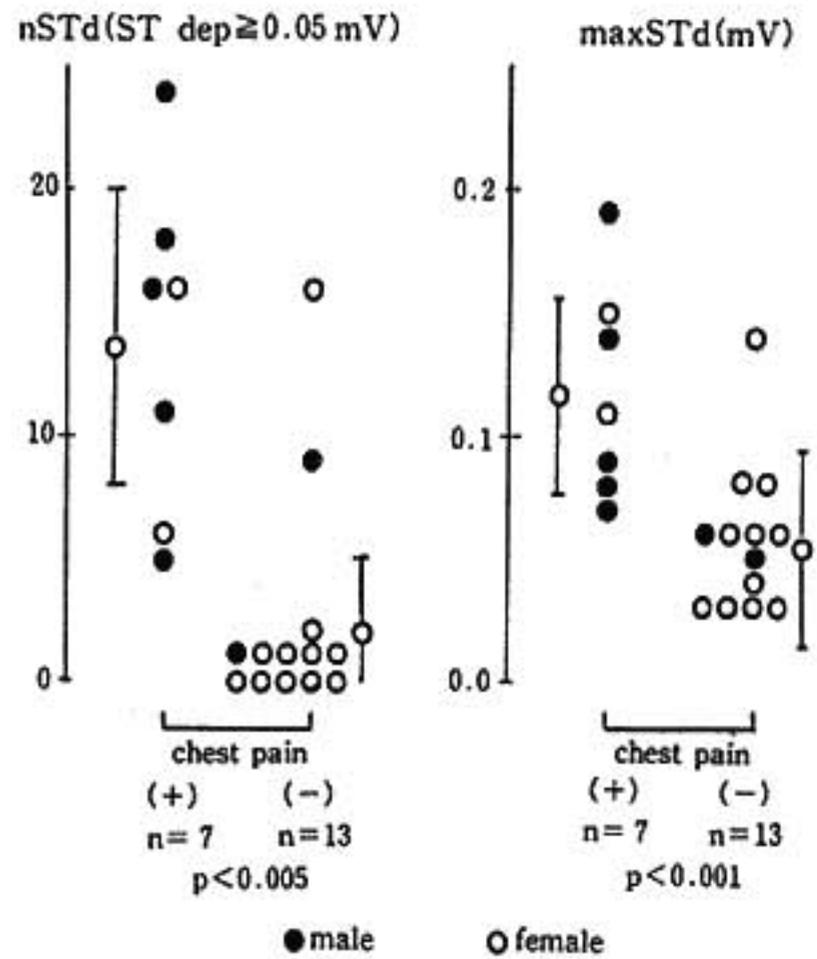


図 1 Dipyridamole infusion test

§ 結語

いわゆる syndrome X に対して DP 負荷にて体表面電位図記録を行ったところ、胸痛を訴えた症例では ST 低下の誘導数、その最大低下電位とも有意に大であった。

§ 文献

- 1) Likoff W, Segal BL, Kasparion H : Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *New Eng J Med* 276 : 1063, 1976
- 2) Operk D, Zebe H, et al : Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63 : 817, 1981
- 3) Cannon R, Shenke W, et al : Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine-induced coronary vasoconstriction. *Circulation* 75 : 163, 1987
- 4) Cannon R, Epstein S : "Microvascular Angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 61 : 1338, 1988
- 5) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al : Noninvasive assessment of coronary stenosis

by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. 3 clinical trial. *Am J of Cardiol* 42: 751, 1978

6) Kawashima S, Kubota I, Ikeda K, et al: Com-

parison of the electrocardiographic changes induced by dipyridamole infusion and treadmill exercise in patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 27: 489, 1986

# Syndrome X の冠循環反応, 心筋代謝

## 運動, 薬物負荷時の対応の相違

石原 正\* 関 一郎\* 児島成之\* 細川 洋\* 大久保知之\*  
大辻 悟\* 深井真澄\* 田本重美\* 高田 淳\* 大澤仲昭\*

1967年 Likoff<sup>1)</sup>, Kemp<sup>2)</sup>らにより“The anginal syndrome associated with normal coronary arteriogram”なる疾患概念が提唱され, 以来その病態上の特徴をうまく表現した“Syndrome X”という慣用語句が広く用いられている。しかしその病因論につき多方面からの検討が試みられているが, 厳密な診断基準が確立されていない現況では一致した結論が得られないのは無理からぬことと言わざるを得ない。

今回我々はこれら未解決な点に留意しつつ, いわゆる広義の Syndrome X 症例に対し冠静脈洞カテーテル下に運動および dipyridamole 静注による薬物負荷を施行し, 負荷前後の冠循環反応, 心筋代謝面での対応の相違を明らかにし, さらに本疾患群と臨床上類似した労作狭心症群と比較することにより Syndrome X の病因の一部を解明せんとした。

### § 対象および診断基準

対象は 1978 年より 1989 年の 12 年間に大阪医科大学第 1 内科に入院した連続 1,400 名の内, ① Syndrome X (Sx) 39 名 (女 25 名, 男 14 名, 51 歳), ② 労作狭心症群 (EA) 31 名 (女 5 名, 男 26 名, 57 歳) および対照群 (C) 8 名 (女 4 名, 男 4 名, 44 歳), の延べ 78 名である。Syndrome X の定義は, 安静, 労作にかかわらず胸痛を訴え, 運動負荷心電図 (Master double two step テストかつ Treadmill テスト) で陽性反応を呈し入院精査を必要とした症例で, ergonovine 負荷冠動脈造影も含め正常冠動脈像を示し弁膜, 心筋疾患を除外し得たものとした。労作狭心症群は, 心筋梗塞の既往はなく自覚症状, 負荷心電図所見より冠動脈疾患が疑われ, CAG 上左前下行枝に 75

%以上の内径狭窄を認めたものとした。また, これら諸検査にて異常を認めない胸痛症候群の症例を対照群とした。

### § 方法 (表 1)

全例, 診断カテーテル施行後数週以内に早朝空腹時無投薬下に表 1 に示す負荷試験を施行した。まず肘静脈より Wilton Webster 社製 8 F thermodilution catheter を挿入し先端部分が大心静脈に存在するのを確認したのち固定し, さらに 18 G Elaster 針を肘動

表 1 方法

#### 冠静脈洞カテーテル下

##### 1) 負荷法

運動負荷: 50watt, 50rpm, 15分の bicycle ergometry (Sx: 25名, EA: 15名, C: 8名)

DP // : dipyridamole 0.56×BW (mg) 静注 (Sx: 14名, EA: 16名)

##### 2) 測定項目

CBF (ml/min/100gr): N<sub>2</sub>O desaturation 法

GCVF (ml/min): thermodilution 法

O<sub>2</sub> (A), (C) (Vol. %): Hb×O<sub>2</sub>Sat.×1.34

L (A), (C) (mg/dl): 酵素法

NE (A), (C): HPLC 法

MVO<sub>2</sub>=CBF or GCVF×O<sub>2</sub> (A-C)

$$CVR = \frac{MBP}{CBF \text{ or } GCVF}$$

$$LER = \frac{L(A) - L(C)}{L(A)} \times 100$$

NE (C-A) = NE (C) - NE (A)

##### 3) 検定

2 群間: paired t-test

3 群間: 分散分析法

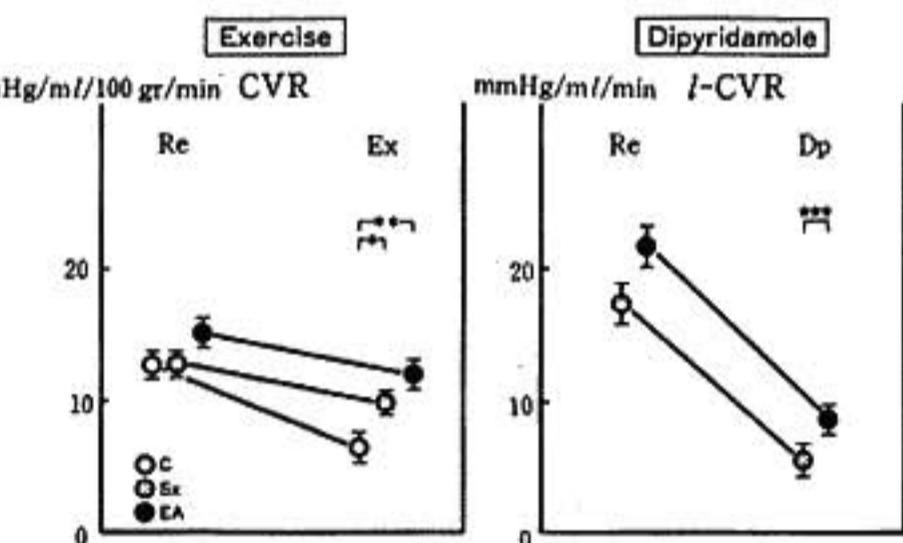
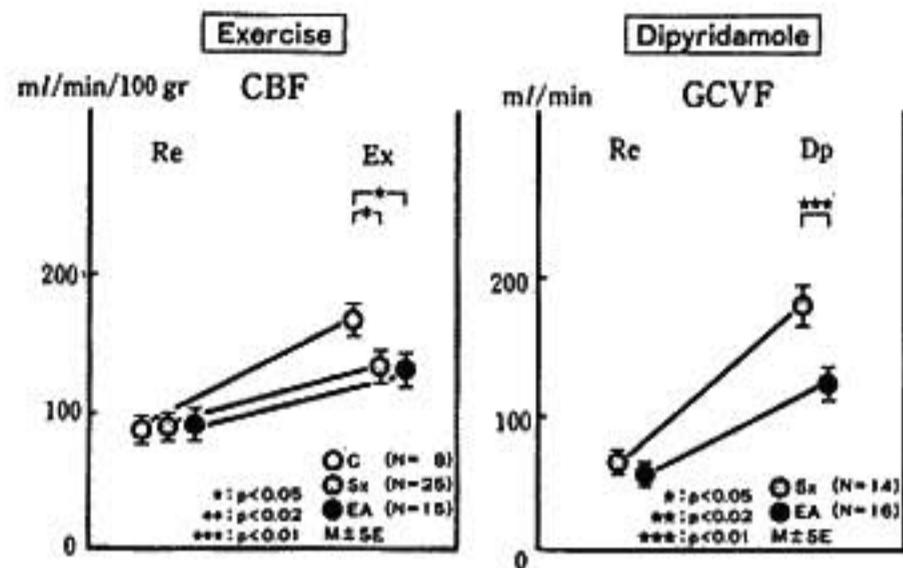


図1 上: Myocardial blood flow  
下: Coronary vascular resistance

脈に穿刺留置，動脈圧測定とともに採血に供した。測定項目は表1に示すが，心筋虚血の指標として心筋乳酸代謝L[A]-L[C]を，心臓への交感神経刺激の指標としてノルエピネフリン心臓出納NE(C-A)を測定した。

§ 結果

1) 冠循環反応 (図1)

図1上段左に示す CBF は C に比べ Sx, EA いずれの群も運動負荷時の増加は低値であった。しかし上段右に示す DP 負荷時の大心静脈血流量 GCVF は，Sx で負荷前に比べ 2.7 倍の増加を示し良好な冠予備能を保持する一方，EA は低値にとどまった。

同様に下段左に示す運動負荷時の冠血管抵抗 CVR は C 群に比べ Sx, EA いずれも高値にとどまったが，下段右に示す DP 負荷時には Sx で良好に低下したのに対し，EA では高値にとどまった。

2) 心筋乳酸代謝 (図2)

運動負荷時の心筋乳酸摂取率 LER は，図2左に示すごとく C に比べ Sx, EA 両群で低値をとり好氣的解糖系の障害が推察されたが，図右の DP 負荷時には EA で平均として乳酸の産生傾向がみられた一方，Sx

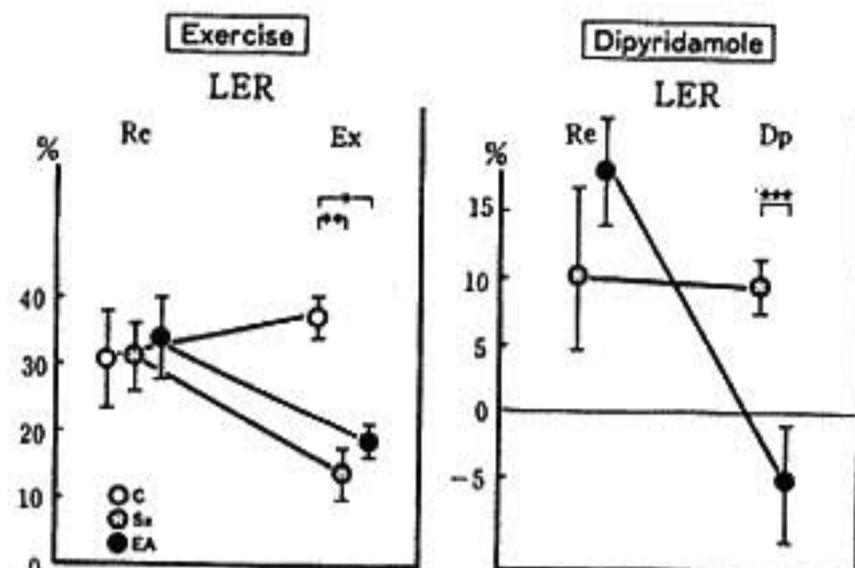


図2 Myocardial lactate metabolism

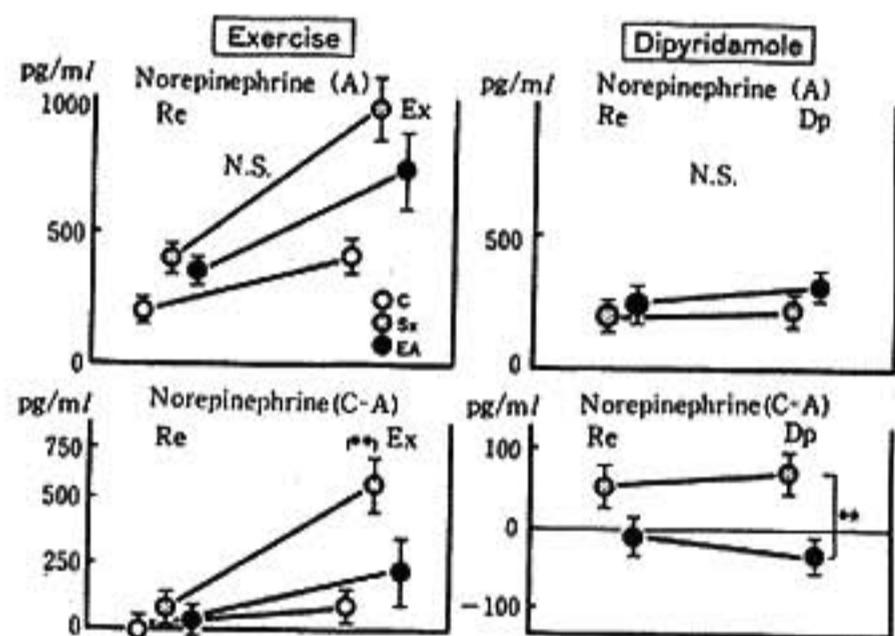


図3 Catecholamine and cardiac flux

では良好な好氣的エネルギー代謝を営んでいる状況が推察された。

3) 動脈血中ノルエピネフリン濃度 NE(A) および心臓出納 NE(C-A) (図3)

運動負荷時の NE(A) は，図3上段左のごとく，C < EA < Sx の傾向を示し，下段左の NE(C-A) も C と比べ Sx で有意に高値を示し，Sx では全身および心臓への交感神経刺激が亢進している状況が伺えた。しかし上段右に示す DP 負荷時には NE(A) は Sx, EA に差はなく，下段右に示す NE(C-A) は EA で平均として負の値をとり，心臓での NE の摂取傾向が注目された。

§ 考按

Tauchert<sup>3)</sup>, Ophrek<sup>4)</sup>らは Syndrome X の症例に対し DP 負荷時の冠予備能低下を報告し，small vessel disease 説や adenosine の産生低下あるいはその受容体障害の病態を想定した。しかし，我々の成績では，これら報告に反し良好な冠予備能が保たれており，

patient sourceの違いによる可能性も考えられた。一方、運動負荷時には強い全身および心への交感神経刺激とともに冠予備能低下、解糖系の障害が示され、本症の病因の一つに過剰な交感神経刺激が冠拡張能を制限している可能性が推察された<sup>5)</sup>。循環器負荷試験の中で、運動負荷試験は、pacing、薬物負荷試験と異なり、交感神経系の賦活化とともに心肺機能を動員させ得る、より生理的な検査法であり、今後 Syndrome X の症例を定義するにあたり胸痛の有無や性状、程度とともに負荷法についても留意すべきと考えられた。

## § 文献

1) Likoff W, Segal BS, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Eng J Med* 276: 1063,

1967

- 2) Kemp HG: Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 32: 375, 1973
- 3) Tauchert M: Clinical diagnosis of small vessel disease. *Microcirculation of the heart*, Springer-Verlag Berlin Heiderberg, 1982, p 257
- 4) Ophrek D, Zebe H, Weihe E: Das Syndrome pektagioser beschwerden bei Patienten mit normalen Koronarogramm (Syndrome X). *Dtsch Med Wochenschr* 106: 1686, 1981
- 5) 石原 正: Syndrome X, 高血圧性心疾患および閉塞性冠動脈疾患の病態比較に関する研究—運動前, 運動時の心機能, 冠循環, 心筋代謝および catecholamine の動態について—。大阪医科大学雑誌 44 (1) 抜刷, 1985

## 正常冠動脈造影所見にもかかわらず胸痛および 運動負荷心電図陽性を呈する症候群の 運動負荷時血行動態および臨床経過

古川洋一郎\* 齊藤俊弘\* 唐木章夫\*  
山崎行雄\* 竹田 賢\* 稲垣義明\*

1967年, Likoffが *New Eng J of Med* に正常冠動脈を有しながら胸痛および運動負荷心電図にてST低下を示す疾患について発表して以来<sup>1)</sup>, 同様の症候群に対する多くの報告がされているが, その病因については多岐に渡っており<sup>2)-10)</sup>, 定説がないのが現状である。また運動負荷時血行動態についての報告も多く認められ<sup>9)-10)</sup>, その大部分は運動負荷時軽度の左室機能低下を認めると報告している。しかしこれらの報告は, この軽度の左室機能異常に対して男女混合の検討であり, また運動負荷時に左室駆出分画と肺動脈圧を同時に測定して血行動態について検討した報告は認められない。今回我々は, 本症候群の運動負荷時血行動態を詳細に検討するため, 左室駆出分画と肺動脈圧を同時に測定しつつ運動負荷を行い, さらにその血行動態を男性と女性に分けて検討した。

### § 対象および方法

今回我々の用いた本症候群の対象選択基準は,

- 1) 安静時または労作時に, 胸痛, 胸部圧迫感を有し, 運動負荷心電図にてST低下0.1 mV以上を示すこと。
- 2) 冠動脈造影にて, 狭窄病変はなく, マレイン酸エルゴメトリンによって冠動脈スパズムが誘発されないこと。
- 3) 心エコー, 心電図にて心肥大の所見が認められないこと。
- 4) 心筋症, 先天性心疾患, 心膜弁膜症などの心疾患がないこと。
- 5) 高血圧症, 糖尿病, 膠原病および貧血がないこと。とし, 他の心疾患はできるだけ除外し, また, microan-

giopathyを引き起こす疾患も除いた。以上の基準を満たした正常冠動脈群(X群) 29例を対象として, 冠動脈造影にて75%以上の狭窄病変を有する労作性狭心症群(AP群) 32例および健常群(C群) 55例との比較検討を行った。性差, 年齢は3群間に差を認めなかった(表1)。運動負荷は定量負荷型臥位自転車エルゴメーターを用い, 1.0 Watt/kgより開始し4分ごとに0.25 Watt/kgずつ負荷を増量する多段階負荷法にて行い, 負荷中は1分ごとに血圧, 心拍数, 12誘導心電図, および平均肺動脈圧を測定し, 4分ごとに心拍出量, 左室駆出分画(EF)を測定した。なお, 平均肺動脈圧はSwan-Ganzカテーテルにより, 心拍出量は色素希釈法により, また左室駆出分画は心電図同期心プールのスキューンにより測定した。運動負荷に際して, 全ての薬剤は原則として負荷24時間前に中止した。

### § 結果

運動負荷時間では, 男性ではX群とC群とに差はなかったが, 女性ではX群はC群に比して有意に短く, またAP群は男女とも他の2群よりも短かった。血圧は安静時, 負荷時ともに男女ともX, C群間に有意な差を認めなかった。なお, 女性のAP群では高血圧を合併した例が多かったため, 血圧の反応は安静時, 負荷時とも他の2群に比して高かった。心拍数は, X群, AP群でC群よりも多い傾向にあったが男女とも3群間に有意な差は認められなかった。心係数もAP群で少ない傾向にあるものの, 3群間に差を認めなかった(表1)。左室駆出分画(EF)は, 安静時は男女とも3群間に有意な差は認められず, 運動負荷時のEFの変化を安静時の値で除して求めたEFの変化率(%EF)はC群では, 男女とも運動負荷量とともに%EFは増加し, AP群では低下した。一方X群の%EFは女性では-2%から1%とほとんど増加は認められず, C群,

表 1 対象および血行動態諸量

	Female			Male		
	group X	group C	group AP	group X	group C	group AP
age	47.5±9.8	46.1±7.0	54.5±8.1	52.3±7.9	48.9±7.8	53.9±7.7
number	18	25	13	11	32	19
Ex. time (min)	8.7±4.7	12.3±5.8	5.3±2.6	12.4±2.3	14.8±7.8	5.0±2.1
HR at rest (bpm)	72.5±11.4	70.6±9.65	71.9±5.7	65.4±9.2	65.4±8.4	67.5±9.1
peak ex.	151.2±11.7	143.7±13.1	131.3±23.6	145.1±17.3	129.4±19.7	109.3±14.3
BPs at rest (mmHg)	128.3±15.7	121.0±10.0	158.0±17.2	129.8±15.3	123.5±12.4	143.3±17.9
peak ex.	174.8±22.9	179.6±16.0	182.0±30.1	200.8±22.8	184.3±21.4	175.7±25.9
BPd at rest (mmHg)	77.4±5.3	80.7±6.8	91.5±11.5	80.7±8.1	78.6±7.4	87.8±9.7
peak ex.	91.6±10.7	95.9±6.5	105.8±10.7	108.0±13.6	98.7±11.9	102.7±10.3
CI at rest (L/min·m <sup>2</sup> )	3.76±0.98	3.34±0.98	3.17±1.03	2.95±0.45	3.21±0.91	3.43±0.94
peak ex.	10.68±1.38	9.40±2.5	6.65±2.11	8.50±1.7	8.83±1.85	6.38±1.78

group X: 正常冠動脈群, group C: 健常者群, group AP: 労作性狭心症群, HR: 心拍数, BPs: 収縮期血圧, BPd: 拡張期血圧, CI: 心係数

AP群とは明らかな差が認められた。またX群の男性では%EFは増加するもののC群に比して運動早期に横ばいとなる傾向を示した(図1)。さらに平均肺動脈圧(PAm)では、安静時は3群とも12mmHg前後で差を認めず、運動負荷によるPAmはC群は約22mmHgまで上昇し、これに対してX群のPAmは、女性で30.0±7.3mmHg、男性では26.0±5.7mmHgとC群に比して有意差はないものの高い傾向を示した。一方AP群のPAmはC群よりも有意に上昇していた(図2)。平均観察期間約5年(1.5~8.3年)におけるX群の臨床経過は、男女とも約40%に症状の軽減した例が認められ、また突然死、心筋梗塞の発症例は1例もなく、X群の予後は良好と思われた。また、今回の全症例に対してTI-201負荷心筋スキャンを行ったが、そのうち4例に一過性灌流低下を認め、その4例は症状が持続していた。

## § 考按

冠動脈造影上正常冠動脈を有する本症候群の病因として最近では冠血流予備能の低下が示唆されているが<sup>4)6)~10)</sup>、これはdipyridamoleやペーシング負荷時に冠血流量は増加するものの対象群に比して少ないということであり、冠動脈に器質病変を有する労作性狭心症の冠循環動態とは異なると思われる。このことから我々の今回の結果で本症候群の運動負荷時EFと肺動脈圧の反応が男女とも健常群と労作性狭心症群の間であったことは、労作性狭心症よりも軽度ではあるが

本症候群において冠血流予備能が低下していることが推測された。なお女性において、この反応の差がはっきりしていたことは、運動負荷量が体重により規定されたために相対的に男性よりも女性に対する負荷が強かったことが一つの要因と考えられた。また臨床経過が良好なことから、冠血流予備能の低下は冠動脈の器質的かつ進行的異常ではなく、機能面における異常であると思われた。

## § まとめ

冠動脈造影上、冠動脈は正常で、胸痛を有し運動負荷心電図にてST低下を示す症例(X群)29例に対し運動負荷試験を行い、その血行動態について、健常群(C群)55例および労作性狭心症群(AP群)32例と比較検討した。さらにX群の約5年間の臨床経過の検討を行った結果、

1) 心拍数、心係数は、安静時、負荷時とも3群間に差は認められなかった。

2) 安静時の左室駆出分画は3群間に差はなかったが、運動負荷による左室駆出分画の変化率(%EF)は、C群では男女とも増加したのに対してX群では、女性で不変、男性では増加するもののC群に比して運動早期に横ばいとなった。

3) 平均肺動脈圧(PAm)は安静時には3群間に差はなかったが、X群の運動負荷時のPAmは、C群よりも高い傾向にあり、C群とAP群の中間に位置していた。

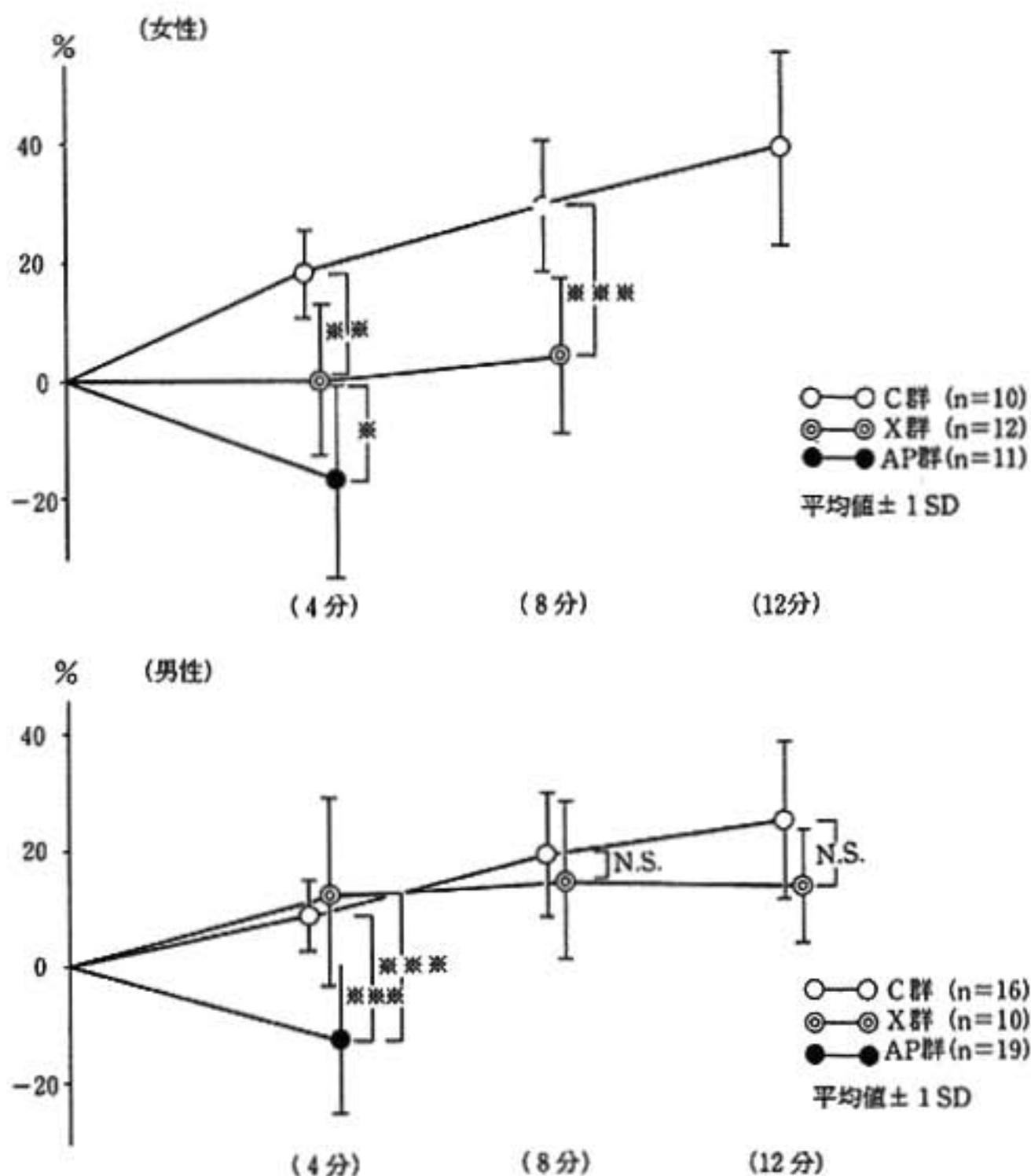


図1 運動負荷による左室駆出分画変化率

$$\text{左室駆出分画変化率} = \frac{\text{運動負荷時左室駆出分画} - \text{安静時左室駆出分画}}{\text{安静時左室駆出分画}} \times 100$$

※:  $p < 0.05$ , ※※:  $p < 0.01$ , ※※※:  $p < 0.005$ , N.S.: not significant

4) 平均観察期間5年において,男女ともX群の約40%に症状が軽快しており,心筋梗塞を発症した例は1例もなかった。

## § 文献

- 1) Likoff W, Segal BL, Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 276(19): 1063-1066, 1967
- 2) Neill WA, Kassebaum DG, Judkins MP: Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 279(15): 789-792,

1968

- 3) Eliot RS, Bratt G: The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. Relation to abnormal hemoglobin-oxygen dissociation. *Am J Cardiol* 23: 633-638, 1969
- 4) Korhola O, Ualle M, Frick H, et al: Regional myocardial perfusion abnormalities on Xenon-133 imaging in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 39: 355, 1977
- 5) Pfisterer M, Muller-Brand J, Cueni T, et al: 'Variant' angina: Evidence for small vessel coronary artery spasm? *Eur J Nucl Med* 5:

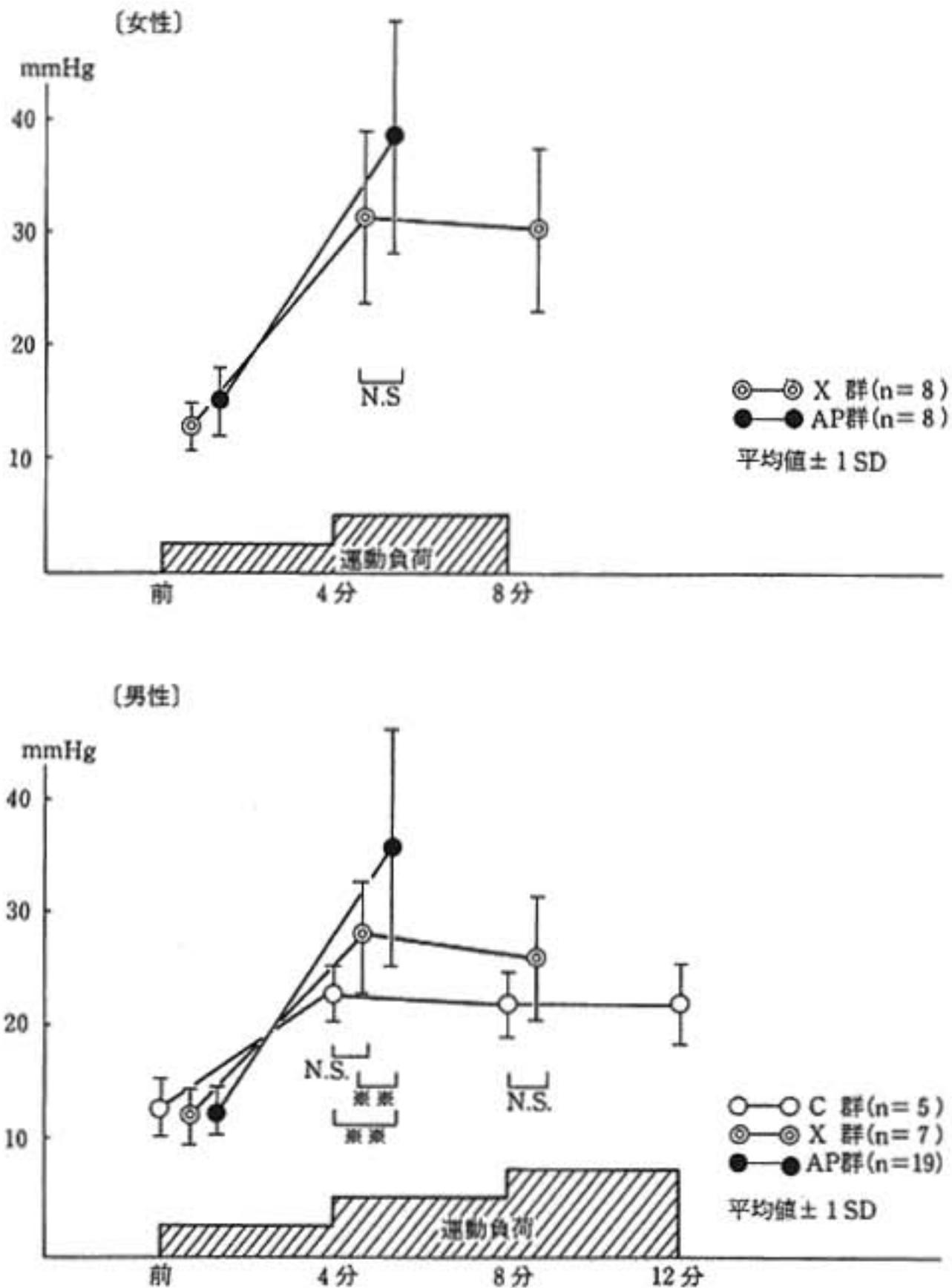


図 2 平均肺動脈の運動負荷に対する変化  
 ※※ : p<0.01, N.S. : not significant

539-543, 1980

- 6) Opherk D, Zebe H, Weite E, et al: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63(4): 817-825, 1981
- 7) Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, et al: Angina caused by resuced Vasodilator Reserve of the small coronary arteies. *J Am Coll Cardiol* 1(16) : 1359-1373, 1983
- 8) Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, et al:

Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71(2): 218-226, 1985

- 9) Legrand V, Hodgson JM, Bates ER, et al: Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise tests in patients with normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 6: 1245-1253, 1985
- 10) Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, et al: Abnormal coronary vasomotion during exercise in

patients with normal arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation* 79 (3): 516-526, 1989

- 11) Bamrah US, Bahler RC, Rakita L: Hemodynamic response to supine exercise in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *Am Heart J* 87 (2): 147-157, 1974
- 12) Berger HJ, Sands MJ, Danies RA, et al: Exercise left ventricular performance in patients with chest pain, ischemic-appearing exercise electrocardiograms and angiographically normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 94: 186-191, 1981
- 13) Gibbons RJ, Lee KL, Cobb F, et al: Ejection

fraction response to exercise in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *Circulation* 64 (5): 952-957, 1981

- 14) Levy RD, Shapiro LM, Wright C, et al: Syndrome X: the hemodynamic significance of ST segment depression. *Br Heart J* 56: 53-57, 1986
- 15) 飯田 要, 鯉坂隆一, 杉下靖郎, ほか: Syndrome Xにおける運動負荷時の左心機能の検討. *心臓* 19 (7): 805-812, 1987
- 16) Favaro L, Caplin JL, Fetiche JJ, et al: Sex differences in exercise induced left ventricular dysfunction in patients with syndrome X. *Br Heart J* 57: 232-236, 1987

## 各種負荷による冠循環動態と 心筋生検所見からの検討

嶽山陽一・松原仁志・長谷川茂夫・村上幹高・関田純安・  
長山雅俊・桑原敏樹・藤田良範・片桐 敬

運動負荷試験陽性で、冠動脈造影上正常所見を呈する症例の組織学的な検討については、Opherkら<sup>1)</sup>やMosseriら<sup>2)</sup>が報告しており、いずれも microvessel disease の関与を報告しているが、その関与はないとする報告<sup>3)</sup>もあり、未だ結論は得られていない現況にある。

今回我々は、こういった症例に対して、心臓カテーテル検査時に各種負荷を加え、その冠循環動態と心筋生検所見についての検討を行ったので報告する。

### § 対象と方法

対象は表1に示すように、胸痛あるいは心電図異常(負荷心電図で)の精査目的で当科に入院し、心臓カテーテル検査と心筋生検を施行した32例である。ここでは便宜上 syndrome X としたが、定義上は運動負荷試験あるいは右房ペースングで虚血性 ST 低下を示したというのが原則的で、胸痛が出現しなかったものも含んでいる。この syndrome X 23例と負荷心電図で虚血性 ST 低下を示さなかった神経循環無力症(NCA)その他の対照群9例と比較した。

この23例のうち、安静時より ST・T 波変化を中心とする何らかの心電図異常がみられたものが12例、負荷心筋シンチグラムで irregularity 程度の欠損像を呈したものが11例、右房ペースングにより胸痛が出現したものは13例、軽度ながらも乳酸産生を認めたものは8例で、23例の平均最大 ST 低下は  $2.8 \pm 1.3$  mm と著明な低下を認めた。また明らかな虚血性心疾患、弁膜性心疾患、高血圧性心疾患、心筋症・心筋炎、糖尿病・甲状腺疾患等にもとづく疾患は除外して検討した。方法は、表2に示すように、24~48時間以上前に心

血管薬の投与を中止後、左鎖骨下静脈より Webster カテーテルを挿入し、心臓カテーテル検査時に心血行動態を測定してから、まず左室造影と control の冠動脈造影(以下 CAG)を施行後、150/分の頻度で5分間、右房ペースング(以下 RA)を行った。次いで全例に 0.1 mm ずつ3分毎に 0.4 mg までのエルゴノピン静注を行って冠スパズムの誘発を試みた後、二硝酸イソソルビド(以下 ISDN)を 2.5 mg ずつ左右の冠動脈内に投与し、その後 RA を同様に行って、心電図記録と大動脈内圧のモニターに加えて、Valsalva 洞および冠静脈洞からの採血による血中乳酸値の測定および血液ガス分析と Webster カテーテルによる冠静脈洞血流量(CSBF)の測定を各負荷の前後で行った。そして最後に両室からの生検を行って光顕および電顕観察による検討を加えた。

### § 結果

本検討例の一例を例示すると、安静時の心電図では特別な変化はなく、RA により I, II, III, aV<sub>F</sub>, V<sub>3-6</sub> にかけての広範な領域におよぶ虚血性 ST 低下を認めしたが、control での CAG では正常所見を呈し、RA 中ではスパズムの関与はなく、冠動脈径はむしろ拡張傾向を認め、エルゴノピンを 0.4 mg まで投与しても胸痛や心電図変化はみられず、CAG 上も明らかなスパズムは誘発されなかった。ISDN の投与により、CAG 上冠動脈は十分拡張するが、RA によりやはり同様の ST 低下をきたして、ISDN による改善は認められなかった。

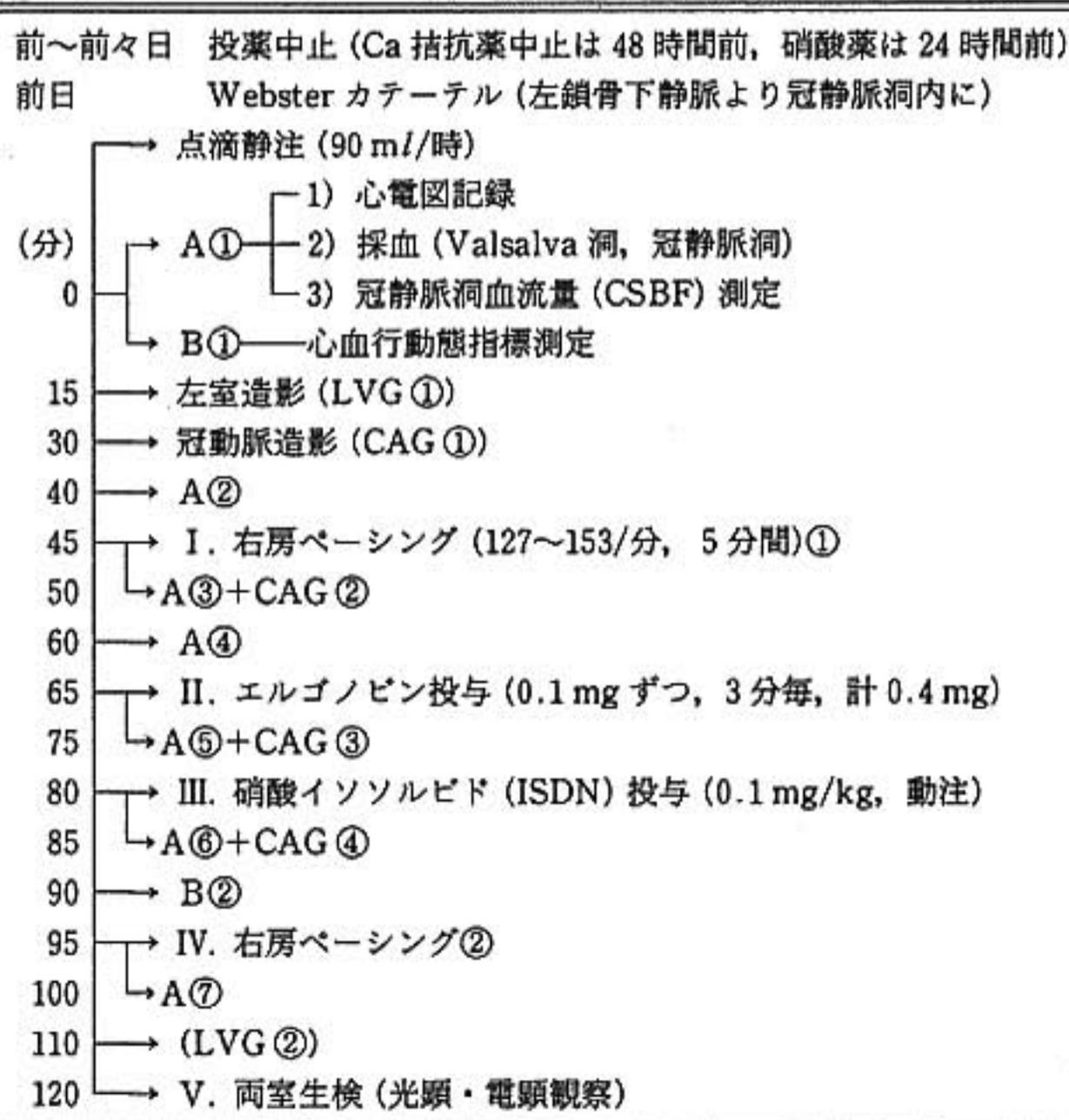
以上のような例について検討したが、syndrome X では、対照群と比べて心血行動態上、やや収縮期圧が高いほかは右心系、左心系とも正常範囲にあり、心係数や駆出率も全例良好で、CSBF も 119 ml/min と両群間で差は認めなかった。

表 1 対象

昭和 63 年 1 月から平成元年 3 月までの 15 カ月間に、胸痛あるいは心電図異常(負荷)の精査目的で当科に入院し、心臓カテーテル検査と心筋生検を施行した 32 例。

Syndrome X	23 例	39~73(58±10)歳	
男性	10	53~73	
女性	13	39~68	
( 対照群 (NCA その他)	9 例	41~71(55±12)歳	)
男性	4	46~71	
女性	5	41~68	
			男:女
1. 安静時より何らかの心電図異常(+)	12 (52%)	4:8	
2. 負荷心筋シンチグラム欠損像 (+)	11 (48%)	5:6	
3. 右房ペースングによる			
a. 胸痛発現(+)	13 (57%)	6:7	
b. 乳酸産生(+)	8 (35%)	4:4	
c. 最大 ST 低下	2.8±1.3 mm		
除外疾患			
1) 器質性冠動脈疾患			
2) 冠攣縮性狭心症			
3) 弁膜性心疾患			
4) 高血圧性心疾患			
5) 特発性心筋症			
6) 内分泌・代謝性疾患			
7) 膠原病			

表 2 方法



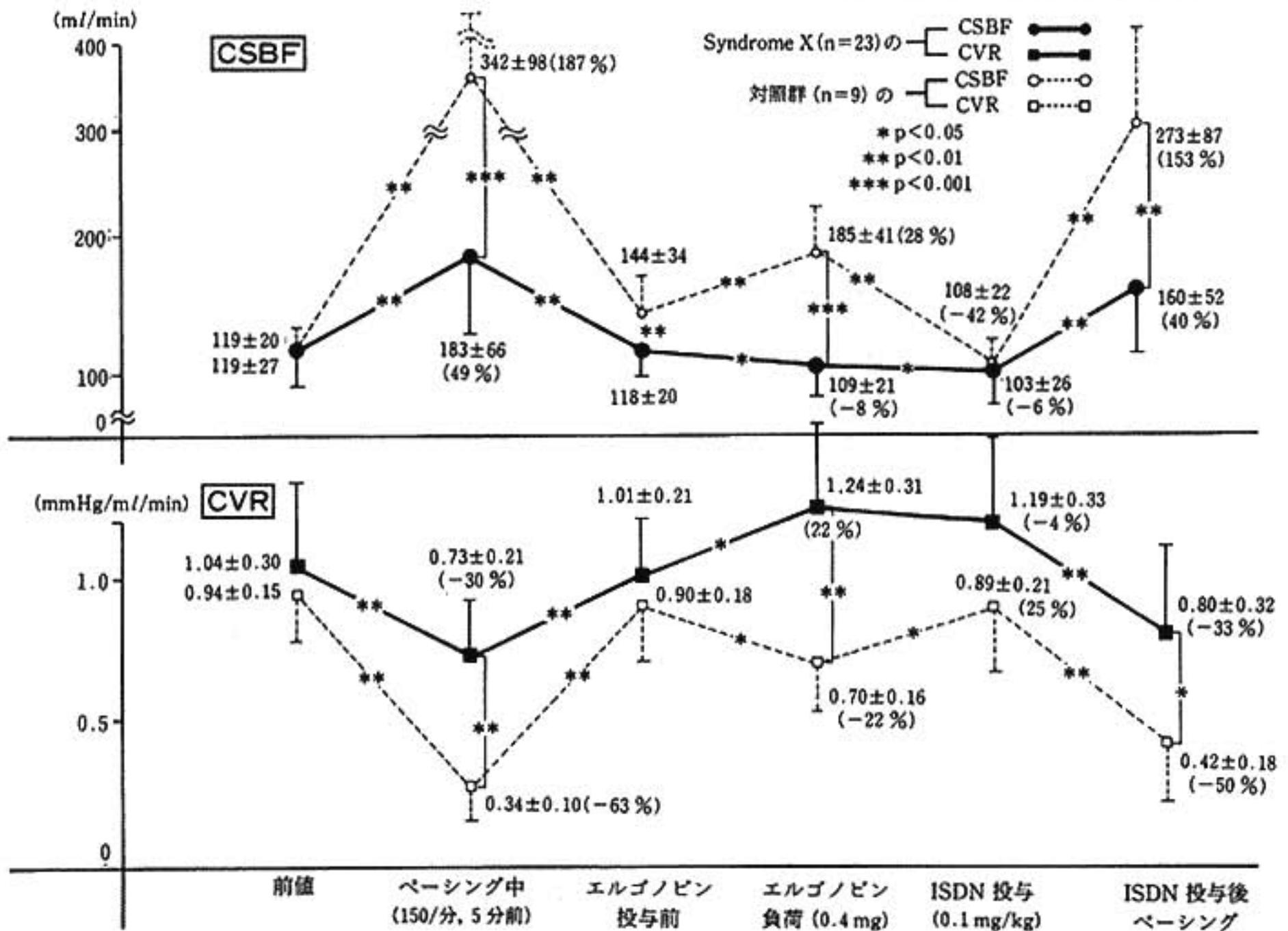


図1 冠静脈洞血流量 (CSBF ; ml/min) と冠血管抵抗 (CVR ; mmHg/ml/min)

次に各種負荷に対する大動脈圧の変化をみてみると、運動負荷では血圧が平均で 200 mmHg を越えて脈圧が増大するのに対して、RA では収縮期圧が低下し脈圧も減少することが運動負荷と大きく異なる点であるが、両群とも同様に変動し、エルゴノピンの静脈内投与による収縮期圧の有意な上昇と ISDN 冠注によるその有意な低下がみられ、ISDN 投与後の RA では一層の脈圧の減少と収縮期圧の低下が認められた。すなわち大循環系の反応に関しては、両群間で有意差はみられず、同様の変化を示した。

これに対して、冠循環動態を検討してみると、図1に示すように対照群では RA により CSBF が 187% も増加したのに対して、syndrome X では 49% の増加にとどまった。したがって冠血管抵抗 (以下 CVR) も対照群と比べて明らかに高値で、その低下度は明らかに低値を示した。またエルゴノピン投与により、対照群では CSBF が増加するが、syndrome X ではむしろ減少傾向を示し、CVR も増大した。さらに、ISDN 投与後の RA ではやはり syndrome X では CSBF の増加が対照群と比べて明らかに少なく、ISDN による改

善はみられなかった。

心筋酸素消費量 (MVO<sub>2</sub>) について検討すると、図2に示すように、syndrome X では対照群と比べて RA による MVO<sub>2</sub> の増加が明らかに少なく、エルゴノピン投与によっても対照群では CSBF が有意に増加するのに対して syndrome X では有意な増加はみられず両群間で有意差がみられた。また乳酸摂取率 (LER) は、syndrome X では RA により軽度ながら 8 例で乳酸産生がみられたため、わずかに有意な低下がみられたが、ISDN 投与後の RA では有意な変動はみられなかった。

そして CAG による心外膜側冠動脈径の変化について検討すると、両群とも各 segment の平均で、RA により約 7% の拡張がみられ、エルゴノピンの静注により control より 7% 程度縮小した後、ISDN の冠注により 25% 程度の拡張がみられ、CAG 上は両群間で差がみられなかった。

検査終了時に施行した心筋生検により、syndrome X では図3に示すように光顕で、周囲の線維化を伴う中膜平滑筋の増殖によると考えられる小動脈の著しい

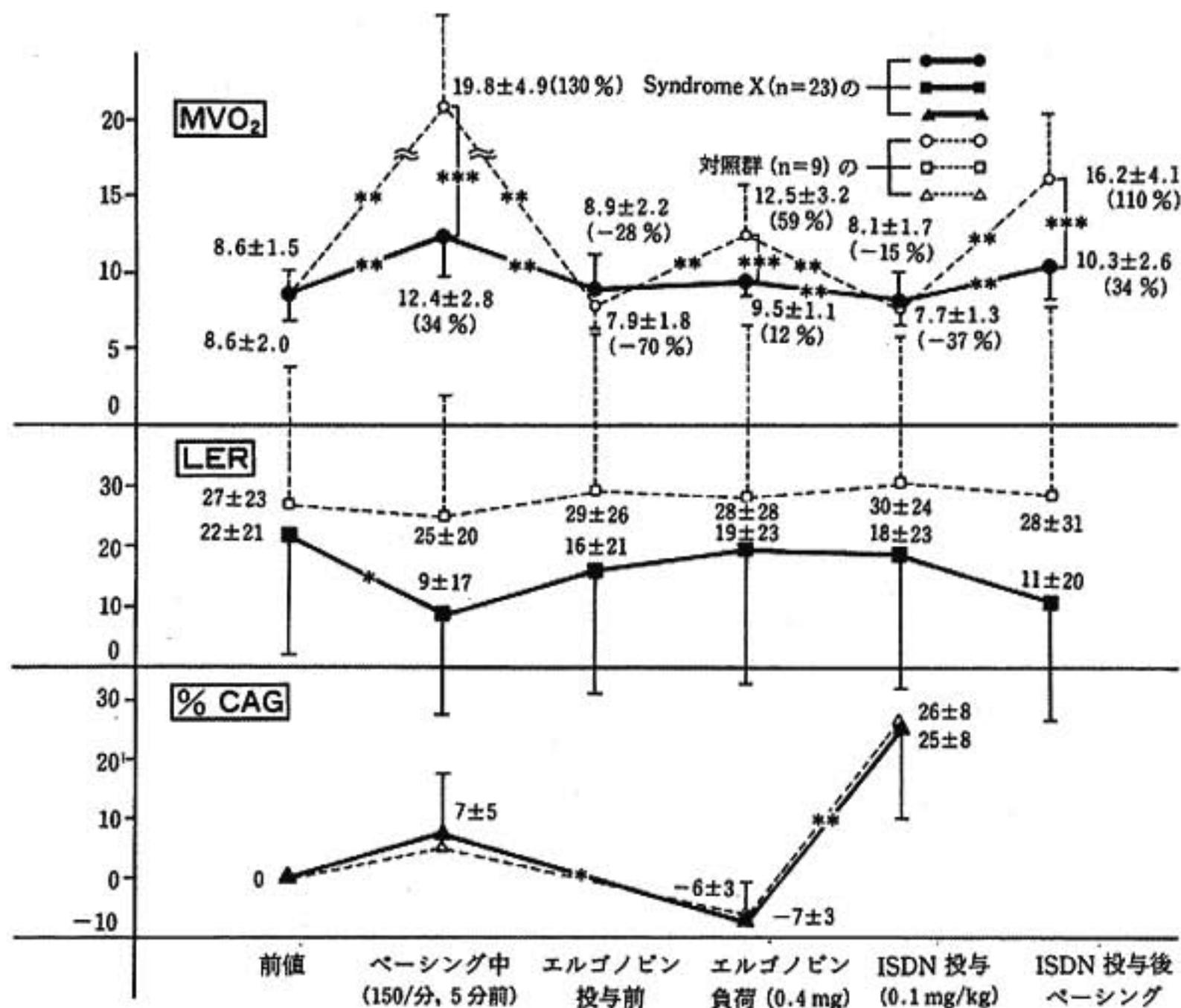


図2 心筋酸素消費量 (MVO<sub>2</sub>; ml/min), 心筋乳酸摂取率 (LER; %), 平均冠動脈径変化率 (% CAG)

内腔の狭小化が認められ, また心筋細胞の肥大傾向や, 核周囲領域のリポスチン顆粒の増加もみられた。図4に示す電顕所見では, 細動脈の平滑筋細胞の増殖にもとづく内腔狭小化所見や核の腫大に伴う毛細血管腔の狭小化を高頻度に認めた。すなわち, syndrome Xでは, 細~小動脈硬化所見を左室では20例中19例, 95%の高率に認めたが, 対照群では小動脈硬化はみられなかった。また心筋細胞横径も, syndrome Xでは右室(18±6 μm)および左室(23±8 μm)とも対照群(右室: 14±4 μm, 左室: 17±5 μm)と比べて有意に肥大傾向がみられた。

## § 結論

本検討より, syndrome Xと考えられる23例では, RAにより心電図上広範な領域の虚血性ST低下をきたし, V<sub>4-5</sub>で平均2.8 mmの最大ST低下を認めたが, CSBFの増加率は対照群と比べて明らかに少なく, また全例でエルゴノピンを0.4 mgまで投与してもCAG上スパズムは誘発されず, ISDN投与後のRAで

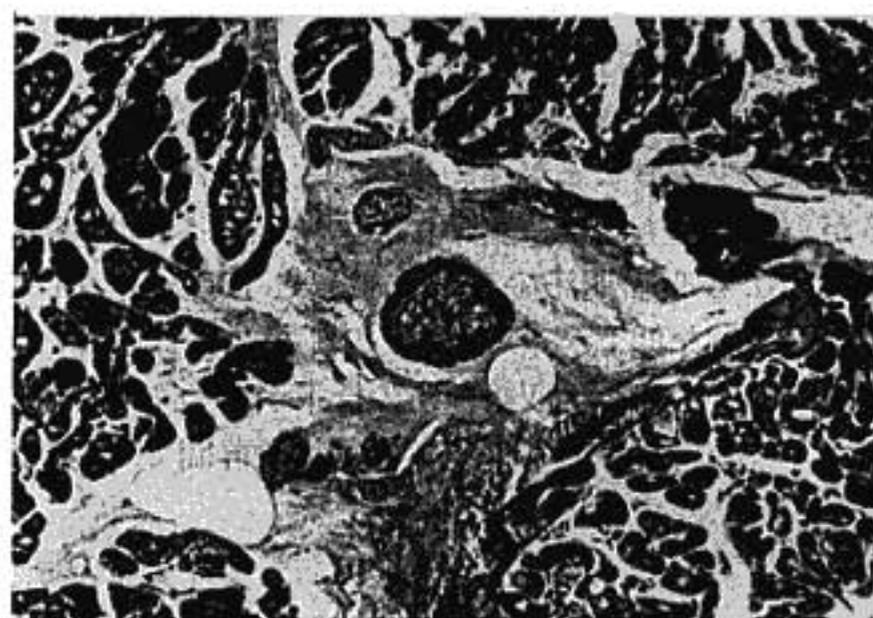


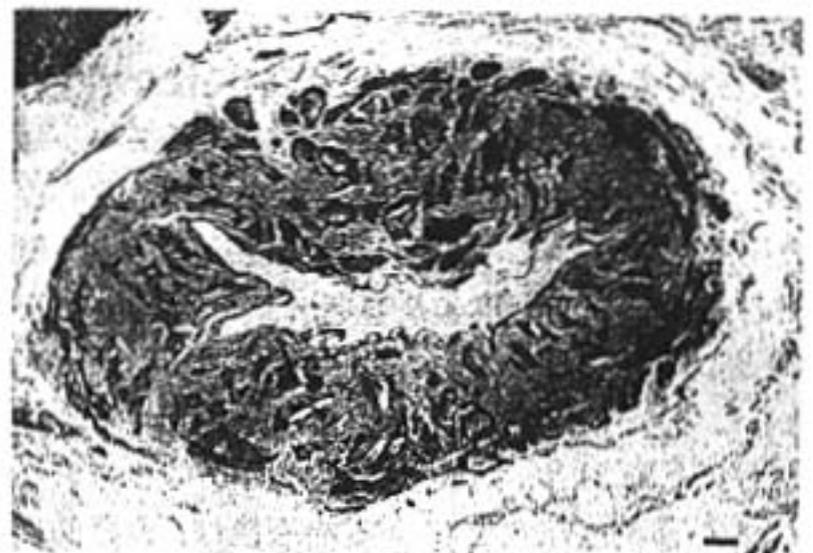
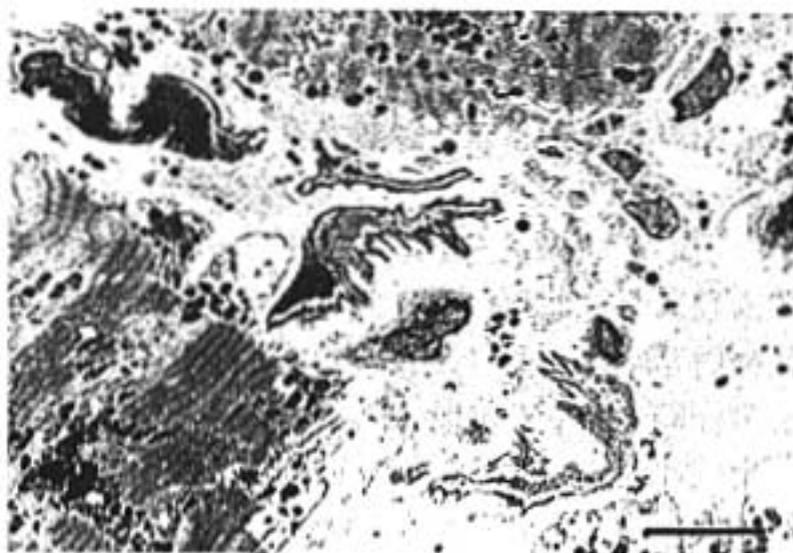
図3 光顕所見  
周囲の線維化を伴う小動脈硬化

心電図上の改善はみられなかった。そして心筋生検により, 高頻度に細~小動脈硬化所見が認められた。

以上から, syndrome Xと考えられるような症例では, 労作時の胸痛や心電図変化の発現に関しては, 心筋細胞の肥大と, 毛細血管を含めるかどうかはこれか



心筋細胞内に増加したリポフスチン顆粒と収縮した毛細血管



不規則に収縮した毛細血管

内腔狭小化した細動脈

図 4 電顕所見

らの検討によると考えられるが, resistance vessel を中心とする冠微小循環障害にもとづく, 心筋の酸素需給の不均衡が大きく関与しているものと考えられた。

§ 文献

- 1) Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al : Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63 : 817-825, 1981
- 2) Mosseri M, Yorom R, Gotsman et al : Histologic evidence for small-vessel coronary

artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 74 : 964-972, 1986

- 3) Epstein SE, Cannon III RO : Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *JACC* 8(2) : 459-461, 1986
- 4) Pupita G, Kasuki JC, Galassi AR, et al : Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 64 : 139-143, 1989

## 正常冠動脈の冠攣縮性狭心症における 運動負荷試験成績および薬効評価

佐久間 徹\* 飯沼宏之\* 山本真千子\* 相沢忠範\* 加藤和三\*

正常冠動脈でありながら運動負荷試験陽性を示す例のなかには、運動負荷によって冠攣縮の誘発される症例がある、と考えられる。冠攣縮を起こす異型狭心症の運動負荷成績については、1981年 Servi らが、114例の異型狭心症患者に自転車エルゴメーターを施行し、陰性が34%、ST上昇が35%、ST下降が32%にみられたこと、このうち29例の有意狭窄のない例では、陰性62%、ST下降31%、ST上昇7%だったと報告している<sup>1)</sup>。また薬物療法などによる治療後は、負荷前に薬物を切っても以前みられたST上昇は消失したとし、負荷試験成績には狭心症の activity が関与することを報告したが、その所見は、Waters らによっても確認されている<sup>2)</sup>。

今回我々は、運動負荷試験陽性にもかかわらず正常冠動脈である例では、どれくらいの頻度で冠攣縮が誘発されるのか、また、冠攣縮の程度と運動耐容能には関係があるか否か検討してみた。

### § 対象

1988年10月から1989年11月まで当院でCAGを施行した連続症例中、正常冠動脈かつ運動負荷試験陽性の58例、男44例、女14例、38~73歳、平均56歳。心筋症、心筋炎、心肥大、弁膜症例は除外した。

### § 方法

CAGは、ソーンズ法またはジャドキンス法にて行い、アセチルコリンまたはエルゴノピンを冠動脈内に注入し、冠攣縮誘発試験を行った。冠攣縮の程度は、亜硝酸剤による冠動脈拡張像と対比し視覚的に決定した。攣縮度により、I群：50%未満、II群：50%以上

75%未満、III群：75%以上99%未満、IV群：99%以上の四群に分類した。運動負荷試験は、トレッドミル(Bruce法)を行い、最大運動負荷時間(EXT)、最大ST下降度(MAX ST)、STが1mm下降するのに要する負荷時間、運動負荷時の胸痛出現につき各群で比較検討した。また、別に、日常の狭心症出現パターンを労作時(E)、安静時(R)、労作時+安静時(E+R)、不定(M)、無症状(S)に分け、各群で出現パターンに特徴があるかどうか検討した。

このうち、正常冠動脈で冠攣縮が誘発されるものの、発作が労作時のみにあり、器質的狭窄による狭心症と紛らわしいもの5例に薬物負荷を行い、その特徴を探った。薬物は、ISDN 5mg舌下、ニフェジピン 10mg舌下、プロプラノロール 30mg経口投与をそれぞれ日を変えて行い、その後運動負荷をして、各指標の改善度を比較検討した。

### § 結果および考察

冠攣縮度のうちわけ：I群は15例26%、II群6例10%、III群14例24%、IV群23例40%であり、75%以上の冠攣縮は全体の64%にみられた。各群間に年齢による差はみられなかったが、男女比で見るとI群ではほぼ1対1、II群では2対1、III群では4対1、IV群では11対1であり、冠攣縮度の少ない群ほど女性の割合が多かった。

最大運動負荷時間(EXT)：I群557±113秒(9.3分)、II群448±113秒(7.5分)、III群464±132秒(7.7分)、IV群499±114秒(8.3分)であり、I群に長い傾向にあったが、有意差はなかった。運動負荷時の胸痛出現率はIII群で71%と多く、II群で12%と少なかったものの、とくに冠攣縮度との相関は認められなかった(表1)。

最大ST下降度：I群-1.8±0.4mm、II群-1.9±

\*心臓血管研究所付属病院

(〒106 東京都港区六本木 7-3-10)

表 1

	EXT(sec)	MAXST(mm)	EXT-ST1 mm(sec)	胸痛出現率
I群(<50%)	557±113	-1.8±0.4	373±173	40%
II群(50%≤<75%)	448±113	-1.9±0.5	328±179	12%
III群(75%≤<99%)	464±132	-1.8±0.5	269±113	71%
IV群(99%≤)	499±114	-1.9±0.5	306±73	39%

EXT：最大負荷時間，MAXST：最大 ST 下降度，EXT-ST1 mm：ST1 mm 下降に要する負荷時間

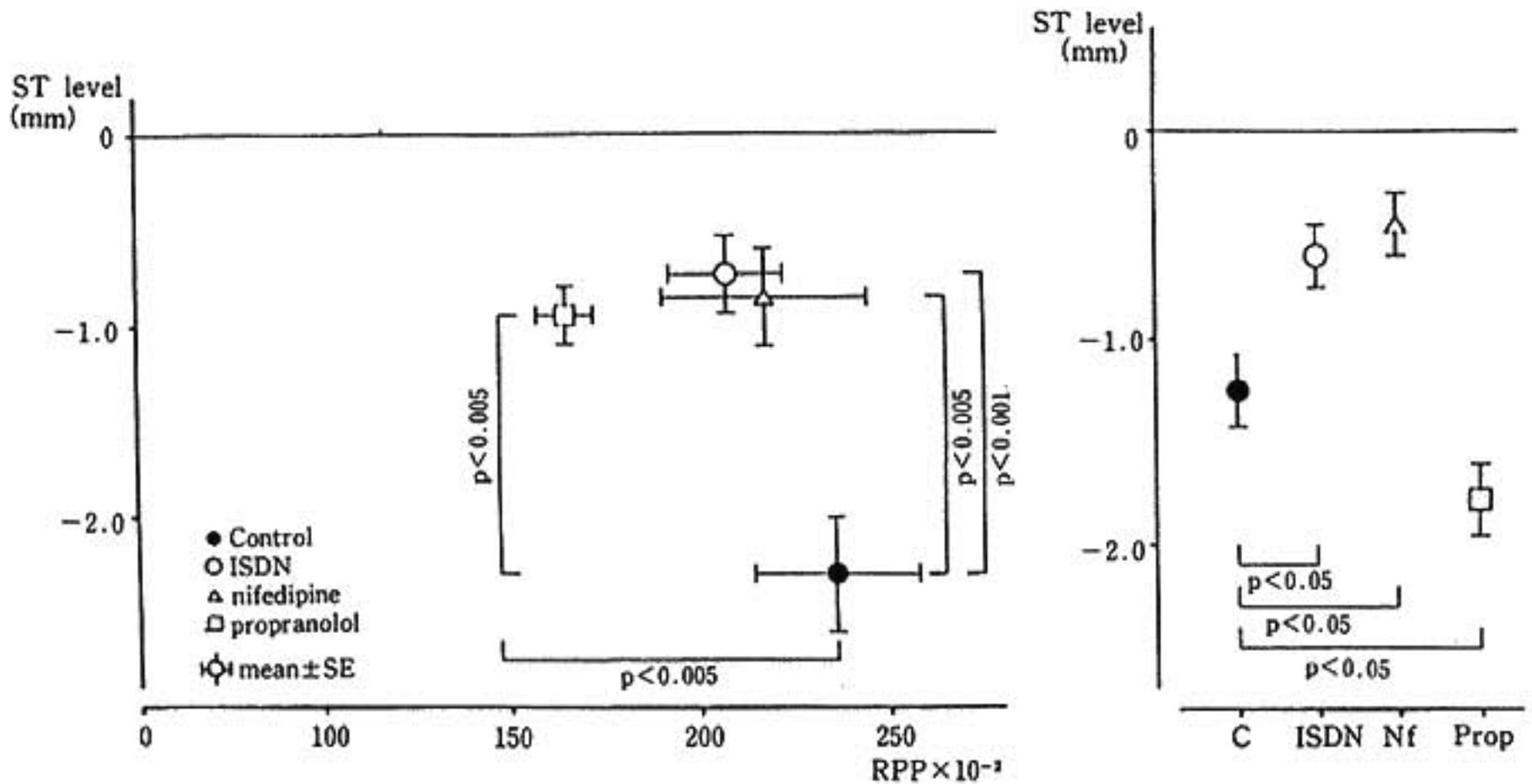


図 1 左：同一運動時間における ST 下降および RPP (薬剤効果の比較)  
 右：同一 RPP における抗狭心症薬投与時の ST 下降  
 C: Control, ISDN: Isosorbide dinitrate, Nf: Nifedipine, Prop: Propranolol, ●: Control, ○: ISDN, △: Nifedipine, □: Propranolol

0.5 mm, III群-1.8±0.5 mm, IV群-1.9±0.5 mm であり、各群間に差はみられなかった(表 1)。

ST が 1 mm 下降するのに要する時間：I 群：373±173 秒 (5.4 分)，II 群：328±179 秒 (5.5 分)，III 群：269±113 秒 (4.8 分)，IV 群：306±735 秒 (5.1 分) であり、各群間に差はみられなかった(表 1)。以上誘発された冠攣縮度と、今回検討した運動負荷試験における各指標の変化度との間には特別の関係は見られなかった。

狭心症発現パターン：各群に狭心症発現パターンによる傾向がみられるかどうか検討した。I 群も IV 群もともに E と R が同程度にみられ、各群に狭心症発現パターンによる特徴は見られなかった。

薬剤効果(図 1)：ISDN, ニフェジピン, プロプラノロールの E 群での負荷成績に及ぼす影響について、同

一運動時間における ST 下降度および RPP でみると、三剤とも有意に ST 下降度を改善した。その際、ISDN, ニフェジピンでは、RPP は抑制されなかった。また、同一 RPP における ST 下降度に対する薬剤効果をもてみると、プロプラノロール投与により、ST 下降度は、有意に増悪し、ISDN, ニフェジピンでは、有意に改善した。ISDN, ニフェジピンは、心筋酸素消費量を変えずに冠拡張作用により、ST 下降を改善し、プロプラノロールでは、心筋酸素消費量を減少させて、ST 下降度を改善させることが示唆された。

§ 結語

1. 正常冠動脈であるにもかかわらず、運動負荷試験陽性の例では、64%に冠攣縮が誘発された。2. 誘発された冠攣縮度と運動負荷試験における各指標の変化度

とは、無関係だった。3. 正常冠動脈，冠攣縮(+)，運動負荷試験陽性の例では，ISDN，Nifedipineでは，RPPの増加抑制なしに，PropranololではRPPの増加抑制を伴って，ST下降の改善をみた。

### § 文献

1) De Servi S, Falcone C, Gavazzi A, et al: The

exercise test in variant angina: Results in 114 patients. *Circulation* 64: 684-688, 1981

2) Waoers DD, Szlachcic J, Bourassa MG, et al: Exercise testing in patients with variant angina: Results, collation with clinical and angiographic features and prognostic significance. *Circulation* 65: 265-274, 1982

## 第30回 循環器負荷研究会

### ●一般演題

- 1) 運動時血流配分に及ぼす心機能の影響  
国立循環器病センター 内本定彦, ほか……119
- 2) 運動負荷時における循環動態, 特に左室駆出率(LVEF)と心房性 Na ペプチド(ANP)との関係  
北里大学 河野道世, ほか……122
- 3) 固定心拍下の負荷における ANP の変動  
—VVI mode および DVI mode での検討—  
東京慈恵会医科大学 三穂乙哉, ほか……125
- 4) 心筋梗塞例における運動時 ST 上昇の経時変化に及ぼす因子の検討  
久留米大学 西山安浩……129
- 5) 運動負荷試験での誘導法の相異による R 波高差が ST 低下度に及ぼす影響  
東京医科大学 高橋直子, ほか……132
- 6) 仰臥位自転車エルゴメーター運動負荷時の冠循環動態と ST segment との関係  
防衛医科大学校 上畑昭美, ほか……135
- 7) Silent Myocardial Ischemia の予後に対する Treadmill 運動負荷試験の有用性  
日本医科大学 斉藤 勉, ほか……139
- 8) Rate-pressure product と心筋酸素消費量の相関に及ぼす抗狭心症薬の影響  
名古屋大学 児玉泰浩, ほか……141
- 9) うっ血性心不全における AT による急性薬効評価  
東京大学 松本晃裕, ほか……144
- 10) 虚血性心疾患患者の年齢別にみた長期集団運動療法の効果  
京都大学 野原隆司, ほか……147
- 11) 血液透析患者における運動耐容能  
千葉社会保険病院 中村真人, ほか……151

### ●統一テーマ I : 薬物負荷試験について

- 1) イソプロテレノール負荷試験による冠動脈疾患の診断  
筑波大学 山内孝義, ほか……155
- 2) Dipyridamole 負荷による局所心筋血流量の変化  
—<sup>13</sup>NH<sub>3</sub> Positron Emission Tomography—  
国立療養所中野病院 岡崎 修, ほか……157
- 3) 川崎病による冠動脈狭窄性病変診断における dipyridamole 負荷試験の有用性  
—Tl-201 心筋イメージングおよび体表面電位図による検討—  
国立循環器病センター 小野安生, ほか……161
- 4) 慢性心不全患者の AT に対する enalapril の効果  
東京医科歯科大学 佐藤康弘, ほか……163

### ●統一テーマ II : 運動負荷試験陽性で正常冠動脈造影所見を示す症例の検討

- 1) 胸痛または虚血性心電図変化を示した正常冠動脈症例の検討  
和歌山県立医科大学 半田暁司, ほか……166
- 2) 運動負荷による非冠動脈性 ST 下降の特徴と鑑別法  
聖マリアンナ医科大学 荒井 敏, ほか……169
- 3) 運動試験陽性で正常冠動脈造影所見を示す症例の検討  
—心エコー図および左室拡張末期圧との関連について—  
藤田保健衛生大学 吉田 哲, ほか……173
- 4) 運動負荷心電図陽性, 冠動脈造影で有意狭窄のない例の運動負荷心筋シンチの検討  
浜松医科大学 田口貴久, ほか……175
- 5) 運動負荷試験陽性で正常冠動脈を示す症例の dipyridamole 負荷による検討  
山形大学 本間健太郎, ほか……178
- 6) Syndrome X の冠循環反応, 心筋代謝  
—運動, 薬物負荷時の対応の相違—  
大阪医科大学 石原 正, ほか……181
- 7) 正常冠動脈造影所見にもかかわらず胸痛および運動負荷心電図陽性を呈する症候群の運動負荷時血行動態および臨床経過  
千葉大学 古川洋一郎, ほか……184
- 8) 各種負荷による冠循環動態と心筋生検所見からの検討  
昭和大学 嶽山陽一, ほか……189
- 9) 正常冠動脈の冠攣縮性狭心症における運動負荷試験成績および薬効評価  
心臓血管研究所 佐久間 徹, ほか……194

# 第30回 循環器負荷研究会

日時：平成2年2月3日

会場：エーザイ本社・5階ホール