

運動誘発心室期外収縮の出現様式と ホルター心電図所見 外見上健康人による検討

川久保 清* 柳堀朗子* 青木和夫* 郡司篤晃* 野崎 彰**
大城雅也** 井上 博** 杉本恒明** 坂本静男***

中高年者は運動を始める前のメディカルチェックとして運動負荷心電図検査を行うことが勧められ、心電図所見としてST偏位とともに不整脈は重要である。外見上健康人における運動負荷心電図検査で誘発される不整脈の中で最も頻度が高いのは心室期外収縮(PVC)であり、文献的には14~53%の頻度でみられることが報告されている¹⁾。我々も外見上健康人のトレッドミル負荷試験にて男性26.2%、女性22.5%の頻度でみられ、安静時心電図検査のPVC頻度の約10倍であることをすでに報告した²⁾。しかし、運動誘発PVCの運動処方上の意義は明らかではない。本研究は運動を前提としたメディカルチェック時の運動誘発PVCの出現様式とホルター心電図所見とを比較し、その臨床的意義を検討することを目的とした。

§ 方法

対象は運動型健康増進施設である江東区健康センターにて、メディカルチェックとしてトレッドミルあるいは自転車エルゴメータによる症状制約型の運動負荷心電図検査を受けた2,314人(男性906人、女性1,408人)中、運動誘発PVCの精密検査として24時間ホルター心電図検査を受けた25例(男性13人、女性12人、年齢24~71歳、平均51歳)である。心疾患の既往のある例や安静時心電図異常例はなかった。ホルター心電図検査の適応は頻発あるいは連発PVCとし、原則として運動負荷試験終了後装着し、体力測定等を行った。ホルター心電図は全波形記録より視覚的に判定した。運動負荷中の心電図は負荷中、負荷3分後まで記

録し、V₆誘導の全波形記録より判定した。PVCの出現時の心拍数の高低から2群に分類した。High群(15人)としたのは、運動負荷中の高い心拍数でPVCの出現した例で、PVC出現心拍数は114~167(平均142±15)、運動時最高心拍数に対する比率は76~95%(平均87±6%)であった。内9例では負荷後にもPVCがみられた。Low群(10人)としたのは運動中あるいは負荷後の低い心拍数の段階でPVCの出現した例で、PVC出現心拍数は72~109(平均91±11)、運動時最高心拍数に対する比率は45~74%(平均55±9)であった。内9例では負荷後にもみられ、3例は負荷後だけにみられた例であった。これら2群について24時間ホルター心電図所見を対比した。

§ 結果

1) PVC出現心拍数：運動負荷時とホルター記録の同一波形のPVCについて、出現最低心拍数について比較した。High群11例では運動負荷時のPVC出現心拍数は平均142.8±17.4、ホルター記録時PVC出現心拍数は平均91.8±18.8であり、いずれの例もホルター記録時のPVC出現心拍数が低値であった。また、11例中5例では、ホルター記録中の最大心拍数が運動時PVC出現心拍数より高値であった。Low群9例においても、それぞれ88.8±9.2と59.3±12.4であり、いずれもホルター記録時のPVC出現心拍数が低値であった。

2) PVC総数：High群では運動負荷試験時のPVCの個数は3~125個(平均24±34.1個)であったが、ホルター記録時の24時間のPVC総数は2例を除いてそれより少なく、13例では10個未満、3例では0個であった。一方、Low群では運動負荷試験中のPVCの個数は5~309個(平均65.8±90.1)であったが、ホルター記録時の24時間のPVC総数は1例を除いて

*東京大学医学部保健学科保健管理

** 同 第2内科

(〒113 東京都文京区本郷 7-3-1)

***国際武道大学体育学部

表 2 Treadmill 運動負荷試験における指標による重回帰分析の結果

1. 最大 ST 変化
2. 最大心拍数
3. 最大収縮期血圧
4. 心拍数増加分 (最大心拍数-安静時心拍数)
5. 収縮期血圧増加分 (最大収縮期血圧-安静時収縮期血圧)

重回帰分析と AIC による変数選択

	標準偏回帰係数	F 値(確率)
○心拍数増加分	0.47	6.2(0.02)
自由度調整済相関係数	0.43	

同様に、運動負荷試験における指標を説明変数とすると、 $r=0.47$ と弱い相関ながら心拍数増加分の寄与が大きかった (表 2)。

I 群と II 群の狭窄部位の相違では、seg.6 または 7 に有意狭窄を認めたものは I 群では全員、II 群では 11 人 (79%) に認められ、3 VD 患者のほとんどに seg.6 または 7 の狭窄を認めた。また、各 segment 毎に行った χ^2 検定では、seg.11 の χ^2 値が 8.8 と比較的良好であった (表 3)。

§ 考察

背景因子と安静時心機能の指標では、安静時心機能の運動持続時間への寄与は少なく、肥満度の寄与が比較的大きかった。これは、安静時心機能から運動耐容能を予測するのが難しいことを示唆するとともに肥満度の寄与が比較的大きいことより、3 VD 患者の治療において、運動耐容能を向上させるためには、over weight の是正の指導も重要であると考えられた。運動負荷における指標では、負荷時の心拍数増加分の寄与が比較的大きく、運動時の stroke volume の増加が乏しいため心拍数の増加で心拍出量の増加を維持している可能性が考えられた。

I 群と II 群の狭窄部位の相違では、seg.6, 7 の有意狭窄は両群ともに過半数以上の症例で認められ、同部位の有意狭窄の有無により 2 群を判別することは難しく、seg.11 の有意狭窄の有無により、どちらの群に属するかある程度の予想が可能と考えられた。

§ 結語

3 VD の運動耐容能を規定する因子につき統計学的方法を用いて検討した。

表 3 I 群と II 群の CAG における狭窄部位の相違

Segment No.	有意狭窄(+)の人数		χ^2 値
	I 群	II 群	
1	5	3	2.1
2	4	7	0.2
3	2	2	0.2
4	1	5	1.8
5	1	0	1.7
6	4	8	0.7
7	6	6	0.7
8	1	0	1.5
9	3	8	1.7
10	0	2	1.6
11	5	0	8.8
12	5	9	0.5
13	2	7	2.2
14	1	1	0.0
15	1	0	0.2
16	10	14	0.0

1. 運動持続時間を基準変数とした重回帰分析において、
 - (1) 背景因子および安静時心機能の指標 10 項目では、肥満度と年齢
 - (2) 運動負荷試験における指標 5 項目では、運動時の心拍数増加分
 が各々寄与していた。
2. CAG 所見では、運動持続時間が 6 分以下の群に、seg.11 の有意狭窄を持つ例が多かった。

§ 文献

- 1) Podrid PJ, Graboyes TB and Lown B: Prognosis of medically treated patients with coronary-artery disease with profound ST-segment depression during exercise testing. *N Engl J Med* 305: 1111, 1981
- 2) Miller TD, Taliencio CP, Zinsmeister AR, et al: Does good exercise performance identify patients with three vessel disease and normal left ventricular function at low risk? *Circulation* 80 (supple. II): II-48, 1989

虚血心におけるジギタリスの心電図 ST 変化 および運動耐容能との関係について

北角博道* 清水完悦* 川口竹男* 川辺敏之* 新妻一夫*
西山慶子* 野呂忠慈* 露崎輝夫* 木川田隆一*

ジギタリスの安静時および運動負荷時心電図の ST-T 部分への影響は有名であるが¹⁻³⁾, 虚血性心疾患での検討は非常に少ない。そこで虚血性心疾患例にジギタリスを使用しトレッドミル試験を行い, ジギタリスの急性期, 慢性期の心電図上の ST 部分への影響, 運動耐容能におよぼす効果⁴⁾を検討した。

§ 対象および方法

対象は心不全を認めない虚血性心疾患 12 例 (平均 57 歳±6 SD), 全例男性であった。内訳は陳旧性下壁心筋梗塞 6 例, 労作性狭心症 6 例であった。運動負荷試験前 2~3 週以内の心臓カテーテル検査で, 陳旧性梗塞例は右冠動脈に梗塞の責任血管が存在しさらに左前下行枝あるいは回旋枝に 75%以上の有意狭窄を認める 6 例を, 労作性狭心症は主要冠動脈に 75%以上の器質的冠動脈狭窄を示した 6 例であった。左室造影での左室駆出率は 68±16%, 肺動脈楔入圧は 9±7 mmHg, 左室拡張終期圧 (LVEDP) は 11±5 mmHg であった。

まずジギタリス使用前 (Before) に modified Bruce の protocol を用いトレッドミル (フクダ社製トレッドミル MAT-2500) を施行した。運動中止は通常 sign and symptom limited で行った。運動中は 30 秒毎に心電図記録, 血圧測定を行い, 心電図から各誘導の ST 低下 (STd) および ST 低下の総和 Σ ST を求めた。また運動中の呼気ガス分析 (ミナト医化学社製 AE-280 使用) は, 10 秒毎に体重あたりの酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$ /kg) を測定した。嫌気性代謝閾値 (AT) は Beaver ら⁵⁾ の V-slope 法を用い求め, AT 時と最大運動時 (peak) の $\dot{V}O_2$ /kg を求めた。

ついでジギタリスの急性効果をみるため, des-

lanoside 0.4 mg を静注し, 使用 1 時間後 (1 H) と心筋の血中濃度が最高値を示す 5 時間後 (5 H) にトレッドミルを行った。さらにジギタリスの慢性期の影響を見るため digoxin 0.25 mg/day を 2 週間経口使用し 2 週間後 (2 W) に試験を繰り返した。

運動中止基準は, すべて Before に準じ, 1 H, 5 H, 2 W とも同じ基準であった。またこの期間中の併用薬はすべて変更せず継続して使用した。

§ 結果

運動中止は, 2 mm 以上の ST 低下 8 例, 下肢倦怠感 3 例, 胸痛 1 例であった。

ジギタリス使用前後の 4 時点で安静時, AT 時, peak 時の血圧, 心拍数には有意な違いがなかった。

I, II, III, aV_F , $V_2 \sim V_6$ の Before と 2 W での安静時および AT 時の STd を表 1 に示す。安静時の比較では, 2 W で I 以外の全誘導で ST が低下した。AT 時も II, III, aV_F , V_5 , V_6 で低下した。しかしその程度は安静時最大 0.06 mV, AT 時最大 0.03 mV とわずかであった。 Σ ST も Before に比し 2 W で安静時, AT 時に増加した。

4 時点での運動時間, AT $\dot{V}O_2$ /kg, Peak $\dot{V}O_2$ /kg の値を示す (表 2)。運動時間, Peak $\dot{V}O_2$ /kg には有意差がなかったが, AT $\dot{V}O_2$ /kg は Before に比し 2 W で低下した ($p < 0.05$)。

ジギタリス使用前のカテーテル時の安静時 LVEDP と Before の AT $\dot{V}O_2$ /kg の間には有意な相関はなかったが, 図 1 左に示すように 2 W の AT $\dot{V}O_2$ /kg とは $r = 0.73$ ($p < 0.01$) の関係を認めた。また Before と 2 W の AT 時の $\dot{V}O_2$ /kg の変化と LVEDP とは, $r = 0.69$ ($p < 0.01$) の相関があった (図 1 右)。すなわち LVEDP 15 mmHg 以下の例ではジギタリスの慢性使用により AT が低下することが示された。

*北里大学医学部内科
(〒228 相模原市北里 1-15-1)

表 1 心電図の各誘導におけるジギタリスの影響

	安静時		AT時	
	Before	2W	Before	2W
I	0.02±0.02	0.01±0.02	0.00±0.02	0.01±0.02
II	0.02±0.07	-0.01±0.06**	-0.01±0.06	-0.03±0.05*
III	0.00±0.05	-0.02±0.05**	-0.01±0.05	-0.04±0.06*
aV_F	0.01±0.05	-0.02±0.06**	-0.01±0.05	-0.03±0.05*
V_2	0.26±0.08	0.20±0.07**	0.17±0.17	0.16±0.10
V_3	0.22±0.10	0.16±0.09**	0.15±0.12	0.13±0.09
V_4	0.12±0.08	0.06±0.06**	0.00±0.02	0.02±0.07
V_5	0.04±0.06	-0.01±0.06**	0.00±0.04	-0.03±0.05*
V_6	0.01±0.05	-0.02±0.04**	-0.01±0.04	-0.03±0.03*

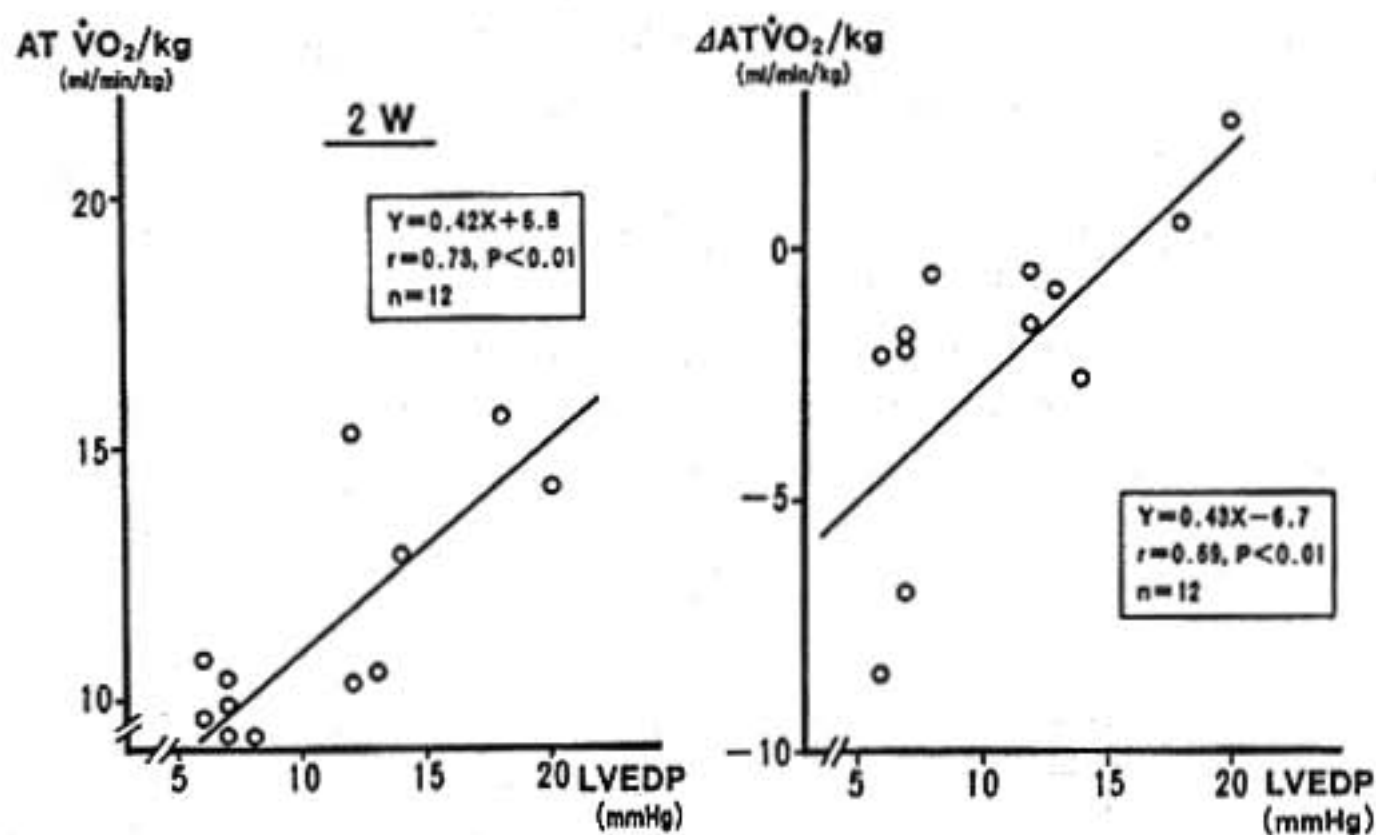
n=12, mean±SD, *p<0.05, **p<0.01.

(単位:mV)

表 2 運動時間, AT $\dot{V}O_2/kg$, Peak $\dot{V}O_2/kg$ におけるジギタリスの影響

	Before (n=12)	1 H (12)	5 H (8)	2 W (12)
Exercise time (Sec)	879±160	885±199	869±263	840±126
AT $\dot{V}O_2/kg$ (ml/min/kg)	13.2±2.8	12.2±3.4	11.7±3.5	11.3±2.6
Peak $\dot{V}O_2/kg$ (ml/min/kg)	21.9±4.9	21.5±5.3	19.4±4.6	20.8±4.4

mean±SD, *p<0.05.

図 1 安静時 LVEDP とジギタリス使用 2 週間後の AT $\dot{V}O_2/kg$ および使用前と 2 週間後 AT $\dot{V}O_2/kg$ の変化度 (Δ AT $\dot{V}O_2/kg$) との関係

§ 考察

今回の成績より明らかな心不全を認めない虚血性心疾患例では、ジギタリスの使用により急性期には影響しないが、慢性期の2W時には安静時およびAT時の有意なST低下とAT時の酸素摂取量の低下が生じた。

ジギタリスの安静時および運動時の心電図ST低下の詳細な機序は明らかでない。今回は示さなかったが、カリウム等の電解質濃度の変化はなかったし、血漿ジゴキシン濃度との関係は認めなかった。Sketchら²⁾は、正常者98例に2週間のdigoxin療法前後にトレッドミル試験を行い25%に疑陽性が生じることを報告している。さらに彼らは5年間経過を観察しジギタリスで疑陽性を示したものはsubclinicalな冠動脈狭窄を表わしていた可能性を述べている。

次にジギタリスによりAT時酸素摂取量の低下した機序も不明であるが、ジギタリスには陽性変力作用があるので心筋細胞レベルでの酸素摂取量が増大し虚血が生じた可能性もその一因と推測される⁶⁾。今回の成績から、虚血性心疾患例でLVEDPが正常の場合はジギタリスの使用には運動耐容能の面から注意すべきと考えられる。

§ 結論

心不全を伴わない虚血性心疾患例にジギタリスを使

用すると、急性期には明らかでないが慢性期には軽度の心電図ST低下を示し、ATからみた運動耐容能は低下した。

§ 文献

- 1) Hauser E and Scherf D: Über Angina pectoris-Probleme. *Ztschr Klin Med* 126: 166, 1933
- 2) Sketch M, Moss A, Butler M, et al: Digoxin-induced positive exercise test: their clinical and prognostic significance. *Am J Cardiol* 48: 655, 1981
- 3) Sundqvist K, Atterhög J and Jogestrand T: Effect of digoxin on the electrocardiogram at rest and during exercise in healthy subject. *Am J Cardiol* 59: 661, 1986
- 4) Sullivan M, Atwood JE, Myers J, et al: Increased exercise capacity after digoxin administration in patient with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 13: 1138, 1989
- 5) Beaver WL, Warserman K and Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60: 2020, 1986
- 6) Schick D and Scheuer J: Current concepts of therapy with digitalis glycosides. part II. *Am Heart J* 87: 391, 1974

PTCA 後の心筋血流評価における 負荷心電図の限界について

奥田和美* 野原隆司* 小野晋司* I.H.モヒウッディン*
神原啓文* 河合忠一*

PTCA 治療が一般化しつつあるがこれに対する non-invasive な血流改善評価法が重要となっている。現在では、負荷心電図¹⁾、心エコー²⁾、²⁰¹Tl 心筋シンチ (planer³⁾、SPECT⁴⁾、Positron-Emission-Tomography (PET)⁵⁾等が利用されている。今回、PTCA 前後の負荷心電図と負荷²⁰¹Tl 心筋シンチの比較検討を行い、PTCA 後の血流改善評価における心電図解析の限界について検討した。

§ 対象および方法

症例の選択は PTCA 前後に負荷心電図 (トレッドミル) およびエルゴメーター負荷²⁰¹Tl シンチグラフィを施行しており、かつ PTCA に成功し冠動脈造影上再狭窄のない慢性期の症例とした。運動負荷²⁰¹Tl シンチグラフィについては 5 名以上のスタッフで合議し、改善、無変化、悪化の 3 段階に分類して検討した。症例数は 42 例で (男:女=32:10)、狭心症 (A.P.) 27 例、梗塞後狭心症 (M.I.) 14 例、ACBG 術後狭心症 1 例であった。平均年齢は 60±3 歳で (41 歳から 80 歳まで) 病変冠動脈枝数は、1 枝疾患が 20 例、2 枝は 16 例、3 枝は 6 例である。PTCA 後より血流評価までの期間は、負荷心電図検査で 8.6±4.8 日、負荷シンチ検査までは 10.7±5.4 日で両者に有意差はない。

§ 結果・結論

PTCA 後も心電図で ST 低下が残るものは 50% 存在し、²⁰¹Tl シンチで defect が変わらないものは 43% であった。一方負荷心電図上改善率が 21% であるのに対して²⁰¹Tl シンチでは 45% に改善をみた。疾患別では狭心症 (28 例) で²⁰¹Tl シンチ上 57% に改善をみた

が、負荷心電図では 18% で改善と評価されるにすぎない。心筋梗塞では心電図で 26%、²⁰¹Tl シンチでも 20% が改善という結果となり評価が低くなる (図 1)。

次に PTCA 後にも負荷心電図に ST 低下が残る症例群を検討する。図 2 はこの群をさらに²⁰¹Tl 所見により、改善、無変化、悪化 (各々 +, 0, - で示す) の 3 群に分類したものである。上段に示すように負荷心電図に改善をみなくても²⁰¹Tl シンチで評価できるものは、狭心症例が圧倒的に多い (AP:MI=10:1)。LVG score (正常 0, 低収縮 1, 無収縮 2, 心室瘤 3) では AP 1.0, MI 3.0 とこの群では壁運動異常の程度が少ない。これに対し中段に示したように、PTCA 後にも負荷心電図の ST 低下とともに、²⁰¹Tl シンチ上も defect を示し虚血を示唆された群では、AP:MI=2:6 と MI の比率が高くなり、LVG score も上昇し AP=2.5, MI=6.6 と壁運動低下が強くなる傾向がある。その他、病変枝数や PTCA 後の残存狭窄部が PTCA 施行部と同枝か異枝かで比較した場合、有意な差はないが MI では、同枝、異枝に狭窄を残す場合に改善の評価が悪くなる傾向がみられた。また図には示していないが、病変部 (前壁、下壁) の差による結果への影響はなかった。棒グラフ右端の項目である負荷時の運動耐容時間、およびダブルプロダクトについては、PTCA 後ではいずれも増大した。

§ 症例

PTCA 前後における負荷心電図で ST 低下の改善がみられず、負荷²⁰¹Tl 心筋シンチでは血流が改善した症例を示す (図 3, 4)。

1 枝病変の狭心症で前下行枝 6 番の 90% 狭窄を PTCA にて 25% に開大した。PTCA 前後ともに Bruce 法によるトレッドミル負荷で心電図は II, III, V_F, V₄₋₆ の ST が水平下降した。一方、²⁰¹Tl 心筋シ

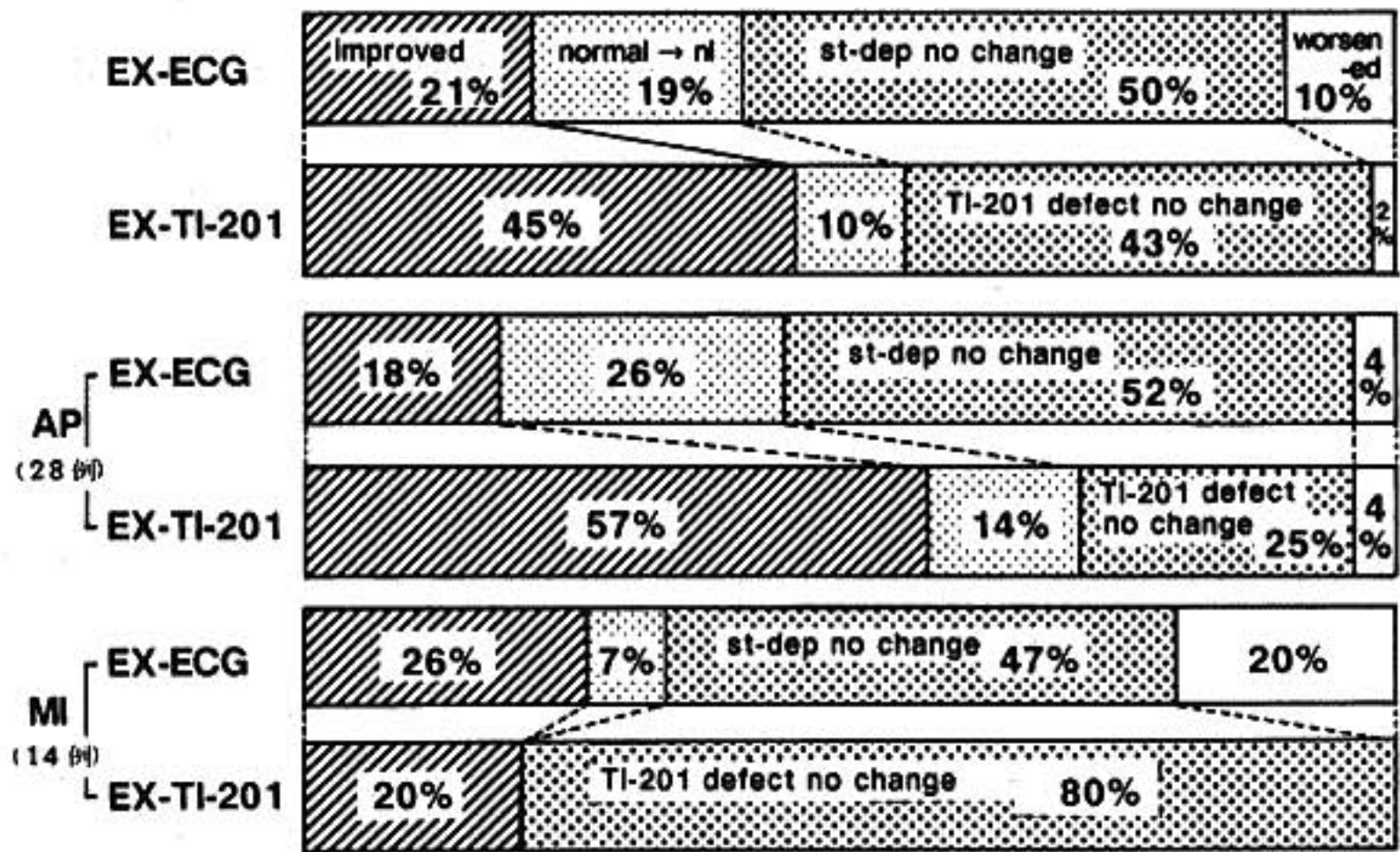


図1 Pre & post-PTCAにおけるEX-ECGとEX-²⁰¹Tiシンチによる評価の比較(42例)
 上2段: PTCA前後のEX(運動)ECGとEX-²⁰¹Tiの所見の変化を示す。
 中2段: 狭心症例(AP)での比較。²⁰¹Ti所見で57%の改善をみる。
 下2段: 梗塞後狭心症での比較。所見の変化(改善)をみない比率が、EX-ECG, EX-²⁰¹Tiともに高くなる。

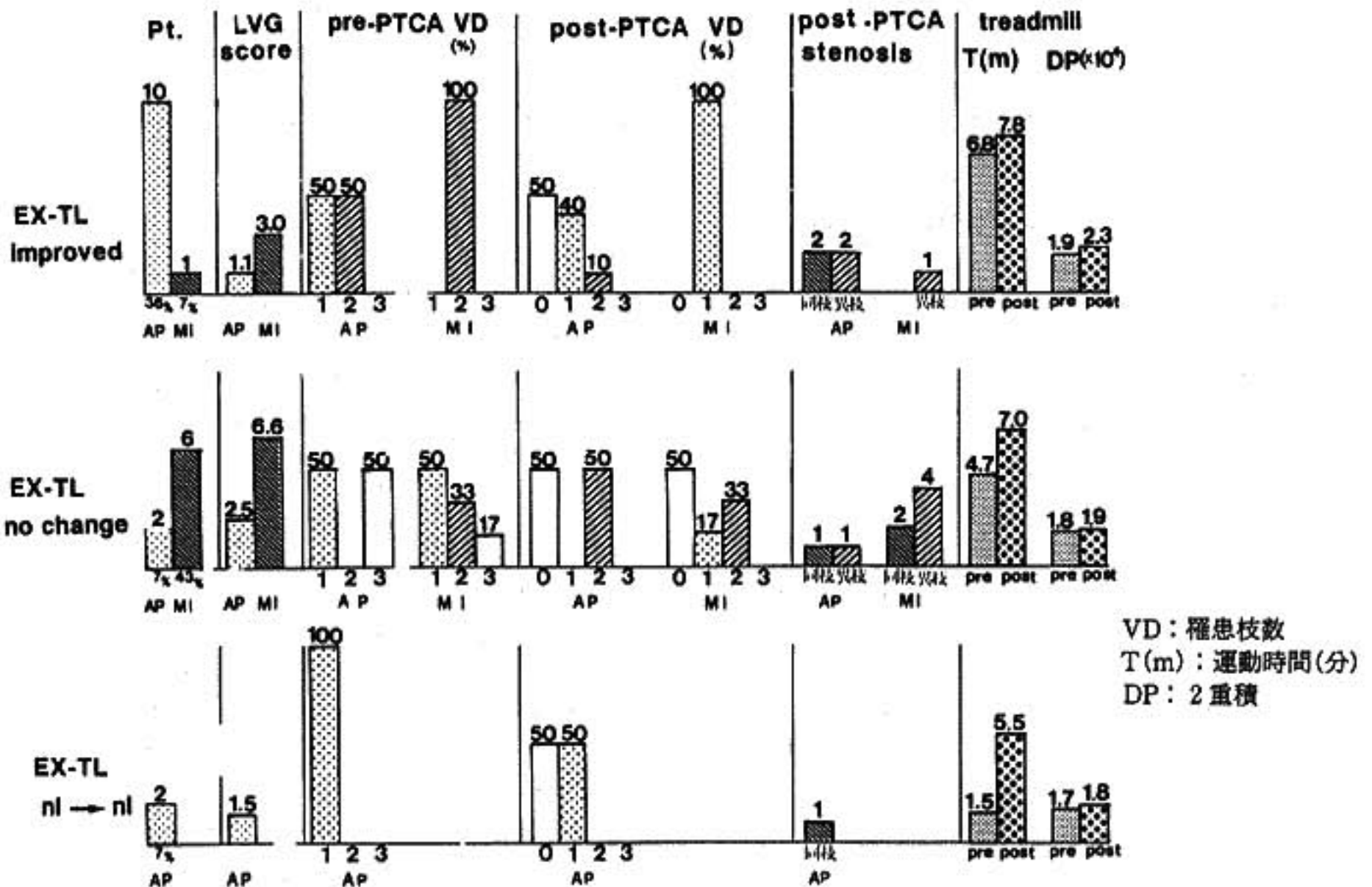


図2 図1の運動負荷無変化群をさらに運動負荷²⁰¹Ti-所見により3群に分類したもの
 1段目: EX-²⁰¹Ti改善はAPがほとんどを占め、LVG scoreも比較的良い。
 2段目: EX-²⁰¹Tiでもdefectを残す場合、MIの率が増える。

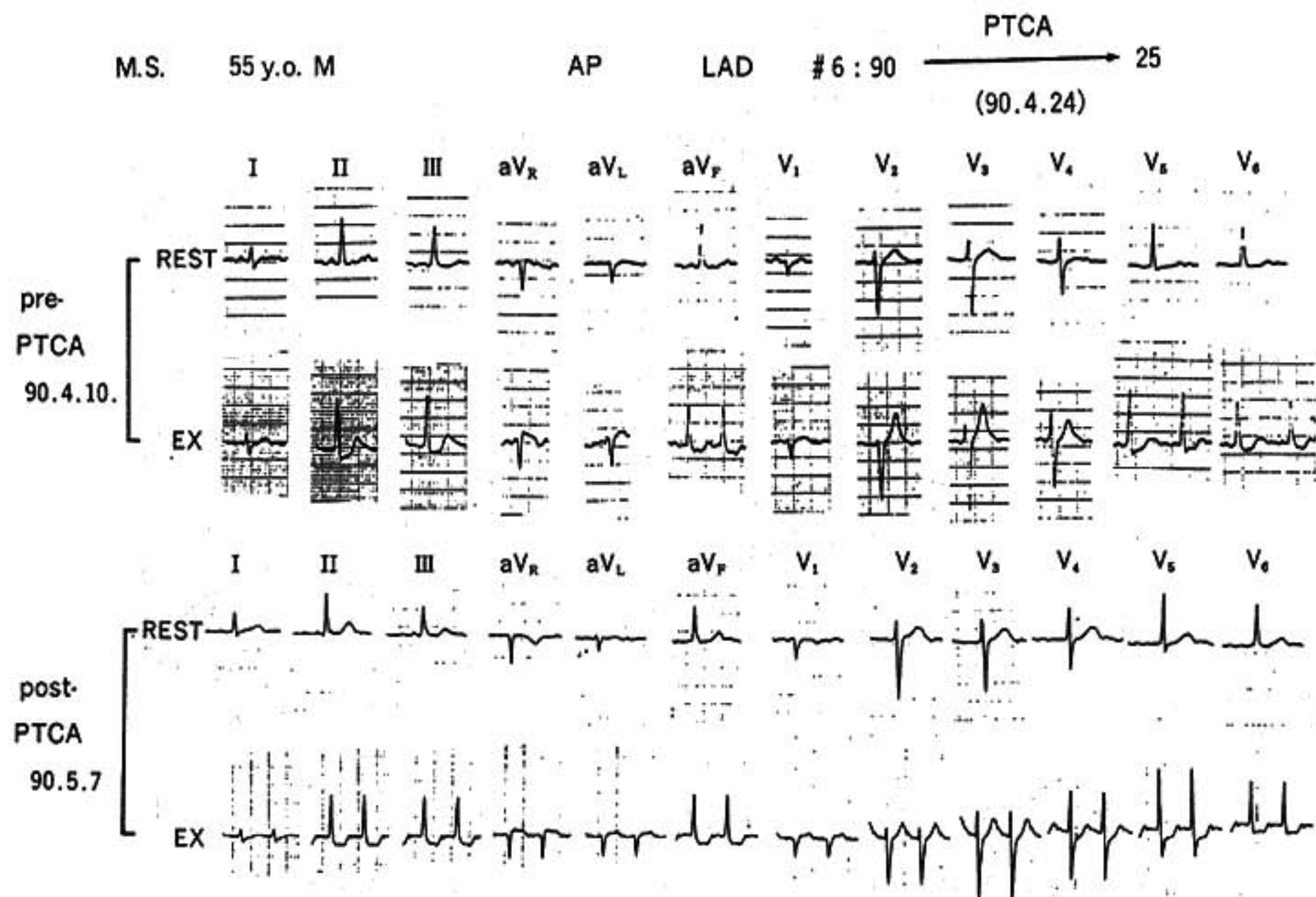


図3

図3, 4 PTCA 後において負荷 ECG の ST 低下が改善しなかったが (図3), 負荷²⁰¹Tl で defect を示さず改善した症例

ンチ像で, PTCA 前には負荷時前壁に defect, および delay 像で同部に reperfusion を認めたが, PTCA 後には defect を認めない正常所見に改善した。

§ 考察

PTCA 後の血流評価につき, invasive な方法で flow reserve をみた報告⁹⁾でも, PTCA 直後では半数にのみ flow reserve の改善をみている。血管開大後の心筋血流改善メカニズムの検討とともに, metabolic stunning や electrical stunning を考慮して, 血流改善評価を実施する方法の基準や時期の決定など, non-invasive な PTCA 後血流改善評価をより確実なものにする検討が望まれる。さらに, 今回の検討のように, 心電図評価の限界を知り, 負荷試験評価基準に運動時間延長・ダブルプロダクトの上昇という項目も加味することで負荷心電図による改善評価率が向上すると思われる。また負荷検査の場合, 被検者の検査への不慣れ, 検者による負荷終点判定の相違も, 検査所見に差を生じる原因の一つになると思われた。

§ まとめ

PTCA 前後で²⁰¹Tl および心電図負荷試験を行い, 両者の判定結果より, 心電図評価の限界について考慮した。PTCA 後早期には, 特に狭心症で血流改善と心電図改善評価の差が出る場合が多く評価は低くなるので, D.P.や運動時間等の因子を加味する必要があると思われた。

§ 文献

- 1) Korzick DH, et al: Early exercise testing following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Cleve Clin J Med* 57: 53, 1990
- 2) Madeira SW, et al: Quantitative thallium-201 imaging: limitations in detecting pathophysiologically significant obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 108: 1448, 1984
- 3) Kanemoto N, et al: Improvement of regional myocardial perfusion following percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with coronary artery disease. *Jpn Heart J* 26:

M.S. 55 y.o. M

AP

LAD # 6 : 90 $\xrightarrow{\text{PTCA}}$ 25
(90.4.24)

pre-PTCA (90.4.10)

post-PTCA (90.5.1)

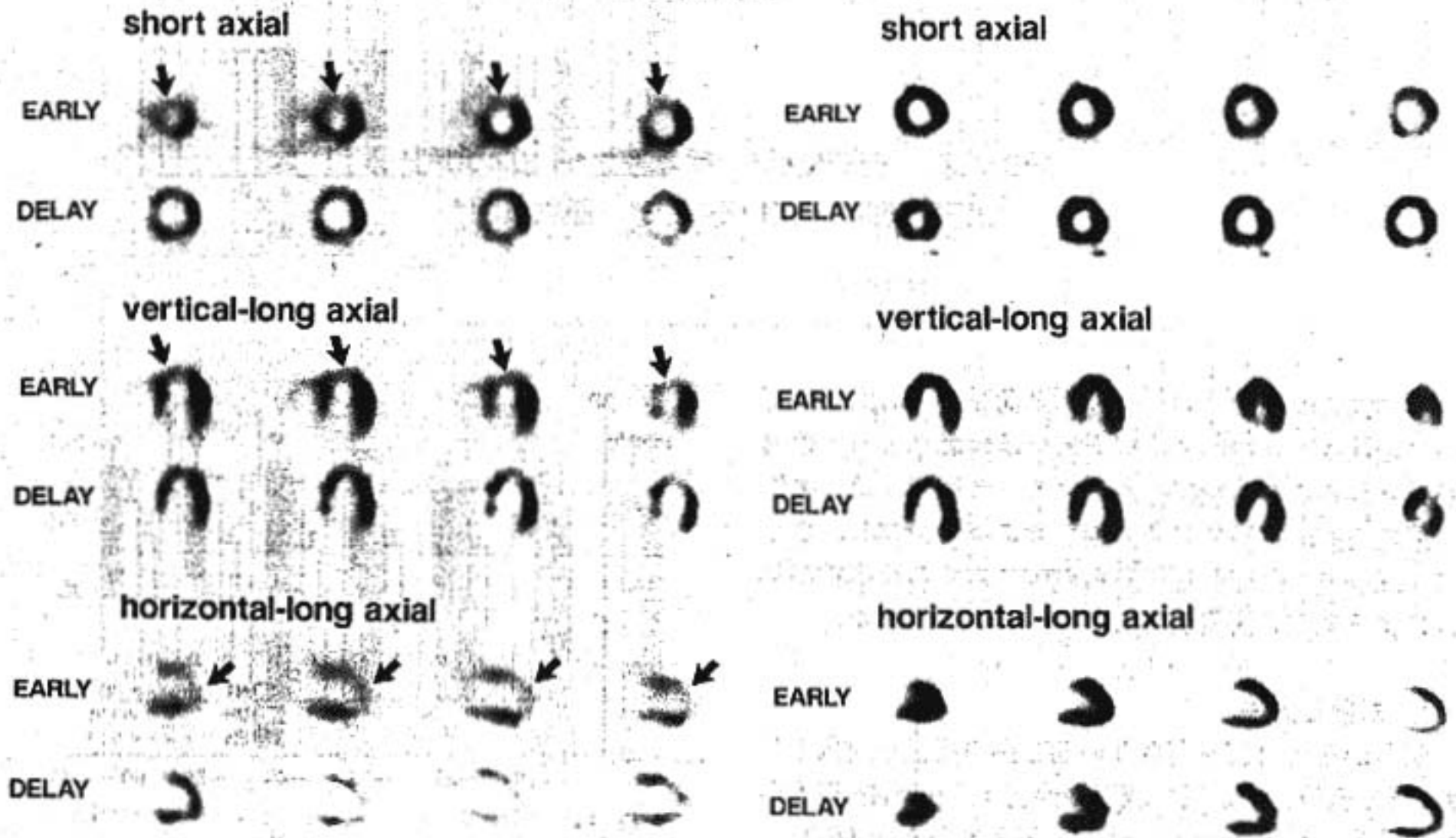


图 4

495, 1985

- 4) Kalff V, et al : Assessment of hemodynamic significance of isolated stenosis of the left anterior descending coronary artery using thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am J Cardiol* 55 : 342, 1985

- 5) Mullani NA, et al : Changes in myocardial

perfusion reserve after PTCA : noninvasive assessment with positron tomography. *J Nucl Med* 28 : 1262, 1987

- 6) Wilson RF, et al : The effect of coronary angioplasty on coronary flow reserve. *Circulation* 77 : 873, 1988

本態性高血圧症の運動負荷時反応性 に対する加齢の影響

岩田次郎・ 斉藤俊弘・ 甲斐教之・ 山本和利・
山田憲司郎・ 出口不二夫・ 稲垣義明*

本態性高血圧症における運動負荷試験の心行動態の反応性は、安静時血圧値あるいは年齢によって差異が見られることが指摘されている。今回我々は、男性本態性高血圧症を外来時の血圧値により分類し、さらに10歳毎に層別し、運動負荷試験に対する反応性の年代による変化と正常血圧群との差異を検討した。

§ 対象と方法

明らかな合併症を有さない522例の男性を対象とした。外来坐位血圧が常に収縮期血圧160 mmHg以上かつ拡張期血圧95 mmHg以上を固定型高血圧(EH)、常に140/90 mmHg未満を正常血圧(NT)とし、それ以外で拡張期血圧90 mmHg以上を境界型高血圧(BH)とした。運動負荷試験は臥位自転車エルゴメーターを用い、1.25 W/kg 6分間施行した。推計学的検討は分散分析にて行い、本文中の有意差は同年代の正常血圧群との差を示した。

§ 安静時血行動態

安静臥位の血圧値は外来血圧と同様NT, BH, EHの順に高値であった(図1上段)。安静時心拍数(HR)は20歳台のBHで大であったが、各群間の差および加齢による変化は明らかではなかった(図2上段)。安静時の心係数(CI)は各群とも加齢により減少し、若年のBHで大なる傾向にあった(図3上段)。安静時の全末梢抵抗(TPR)は、各群とも加齢により増大したが、各年代において高血圧群で有意に大であった(図4上段)。すなわち安静時の血行動態では、加齢によりCIの減少、TPRの増大がみられ、若年BHではHR, CIが大であり、TPRは各年代において高血圧群とり

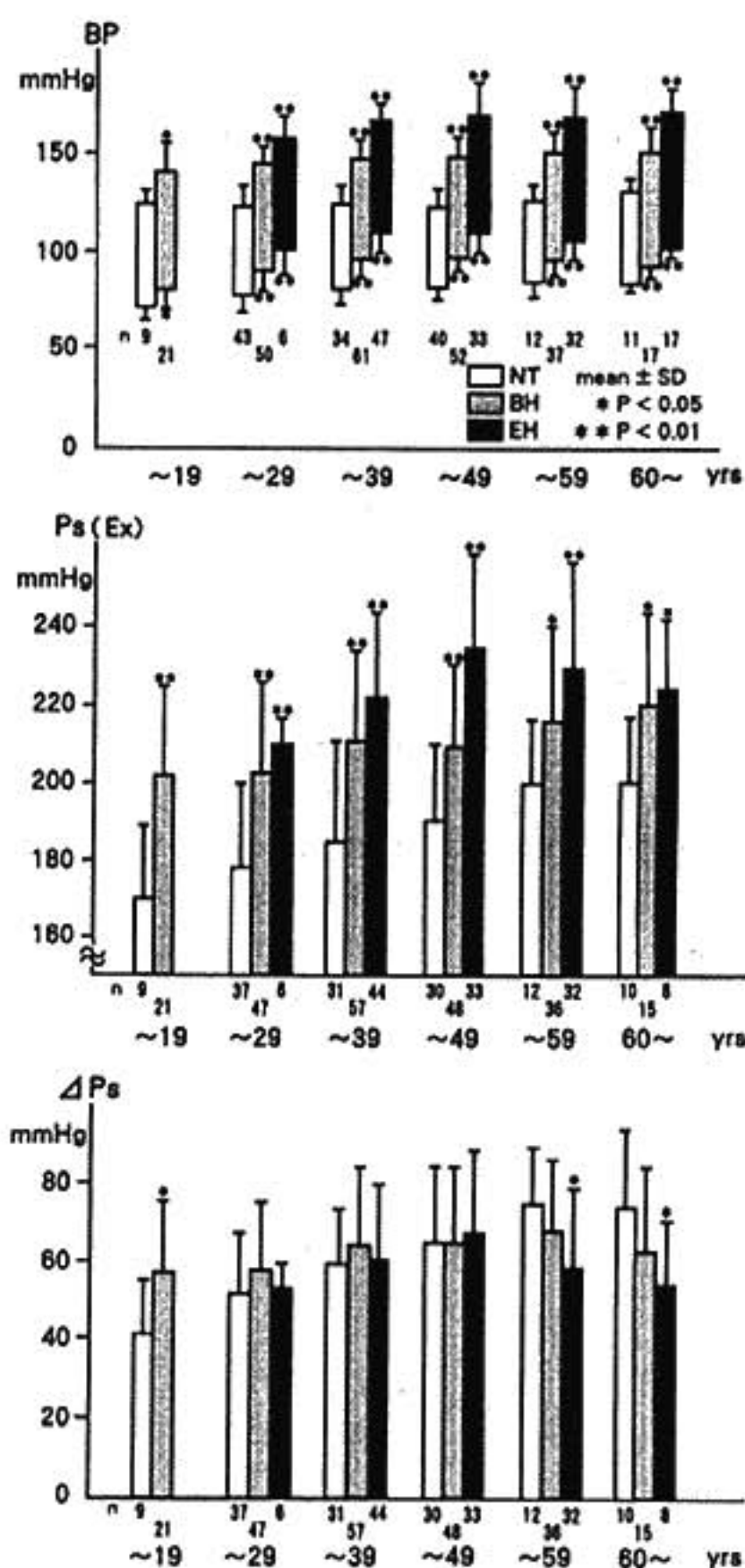


図1 安静臥位血圧(BP)(上段)、運動時収縮期血圧(Ps (Ex))(中段)および収縮期血圧上昇度(ΔPs)(下段)

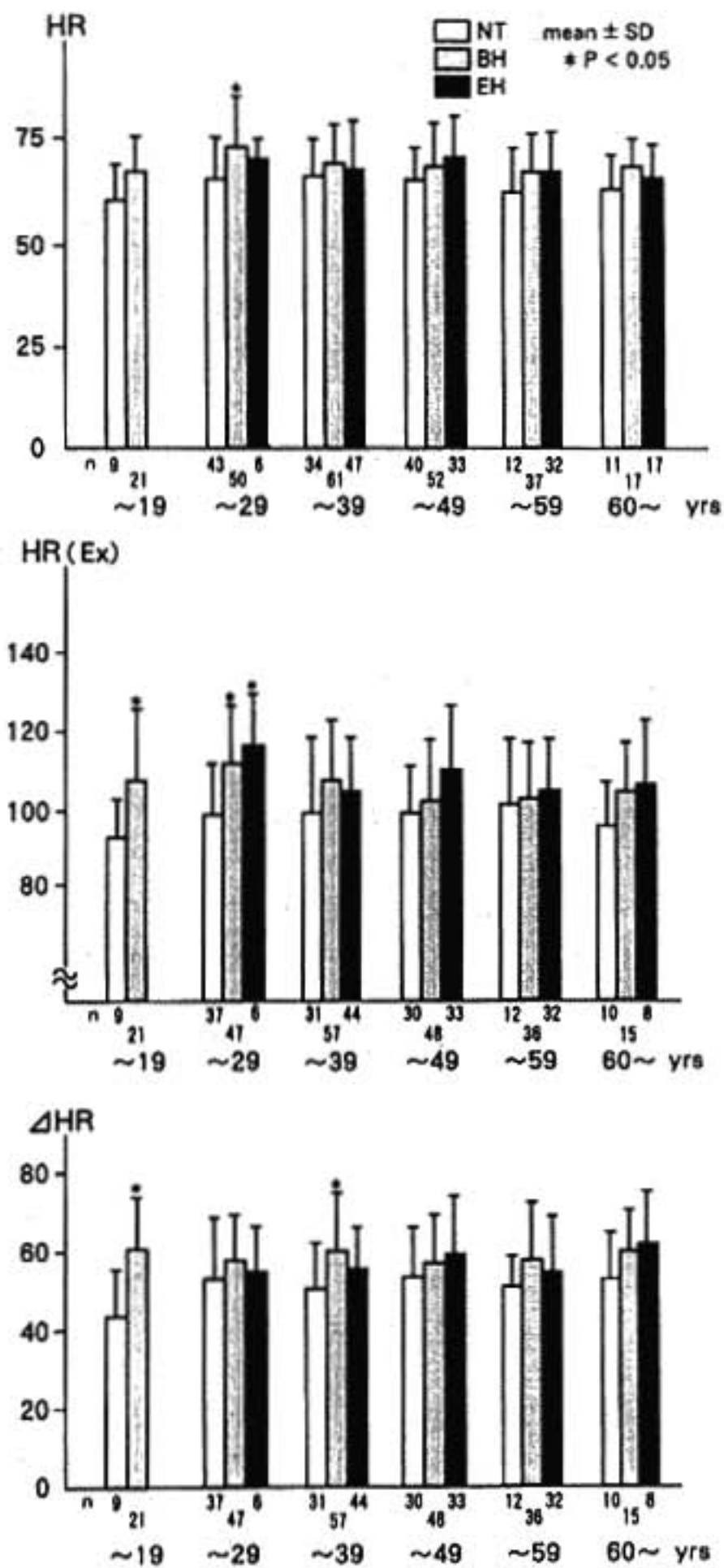


図2 安静時心拍数 (HR) (上段), 運動時心拍数 (HR (Ex)) (中段) および心拍数増加度 (ΔHR) (下段)

わけ EH で, 増大していた。

§ 運動負荷時血行動態

負荷時収縮期血圧値 (Ps(Ex)) (図1中段) はいずれの年代においても高血圧群で高値であったが, NT では加齢により上昇し, EH では50歳台以降で低下する傾向を示した。血圧の上昇度 (ΔPs) (図1下段) も NT では加齢により増大, BH では若年で増大, EH では50歳台以降で低下する傾向を示した。運動負荷時の最大心拍数 (HR(Ex)) (図2中段), 心拍数の増加度

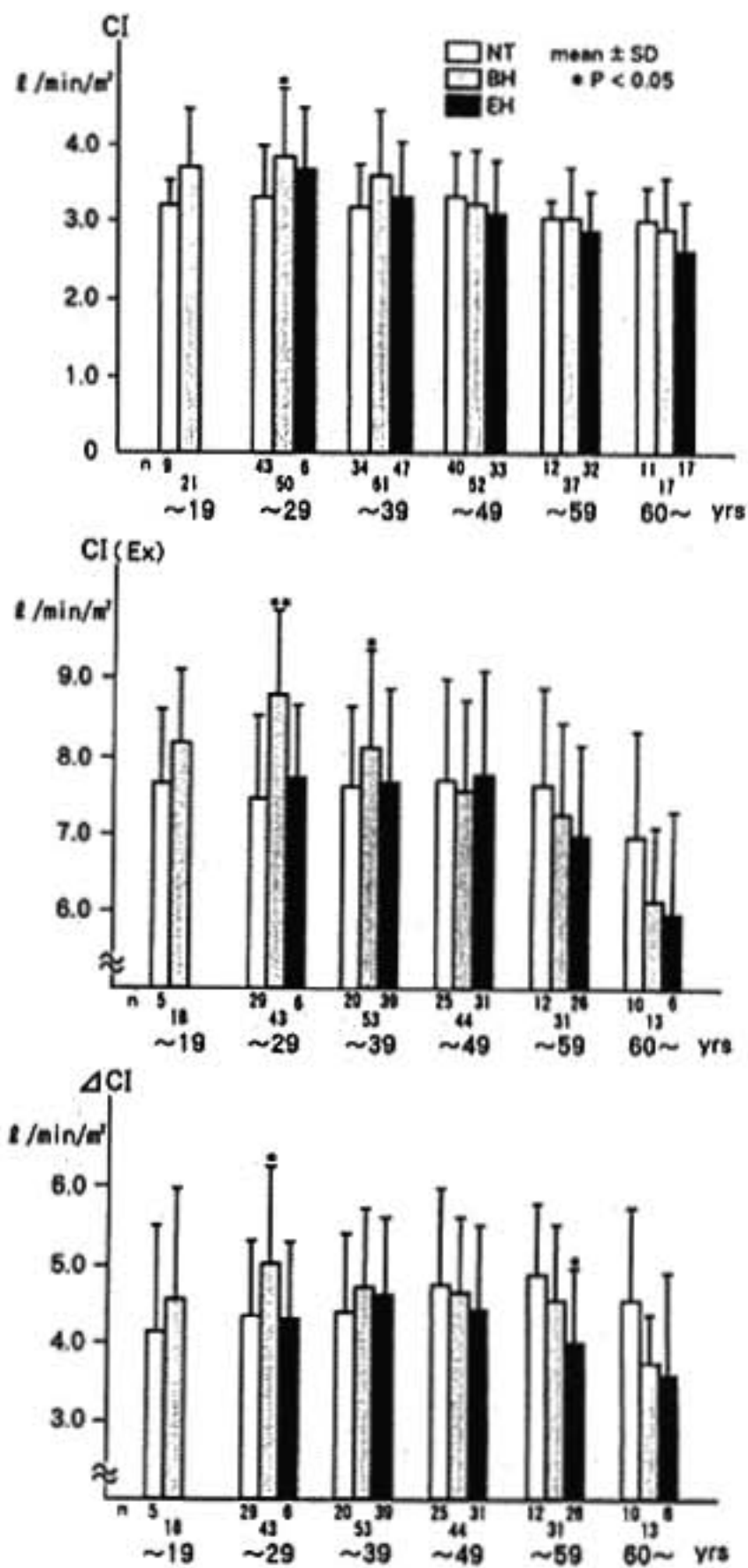


図3 安静時心係数 (CI) (上段), 運動時心係数 (CI(Ex)) (中段) および心係数増加度 (ΔCI) (下段)

(ΔHR) (図2下段) は NT では加齢による明らかな差は認められなかったが, 高血圧群では, HR (Ex) および ΔHR とともに若年者において NT に比して増大していた。NT では, 心係数の増加度 (ΔCI) (図3下段) は加齢により増大し60歳以上でわずかに減少, 負荷時心係数の絶対値 (CI(Ex)) (図3中段) は加齢による差は明らかではなく60歳以上で減少した。BH では, ΔCI, CI (Ex) とともに若年時に増大しており, 以後減少した。EH では20歳台~40歳台までは ΔCI, CI (Ex) とともに NT との差はみられなかったが, 50歳台以上ではともに減少した。運動による TPR の減少度 (ΔTPR) は図4下段に示すように各群ともに加齢により

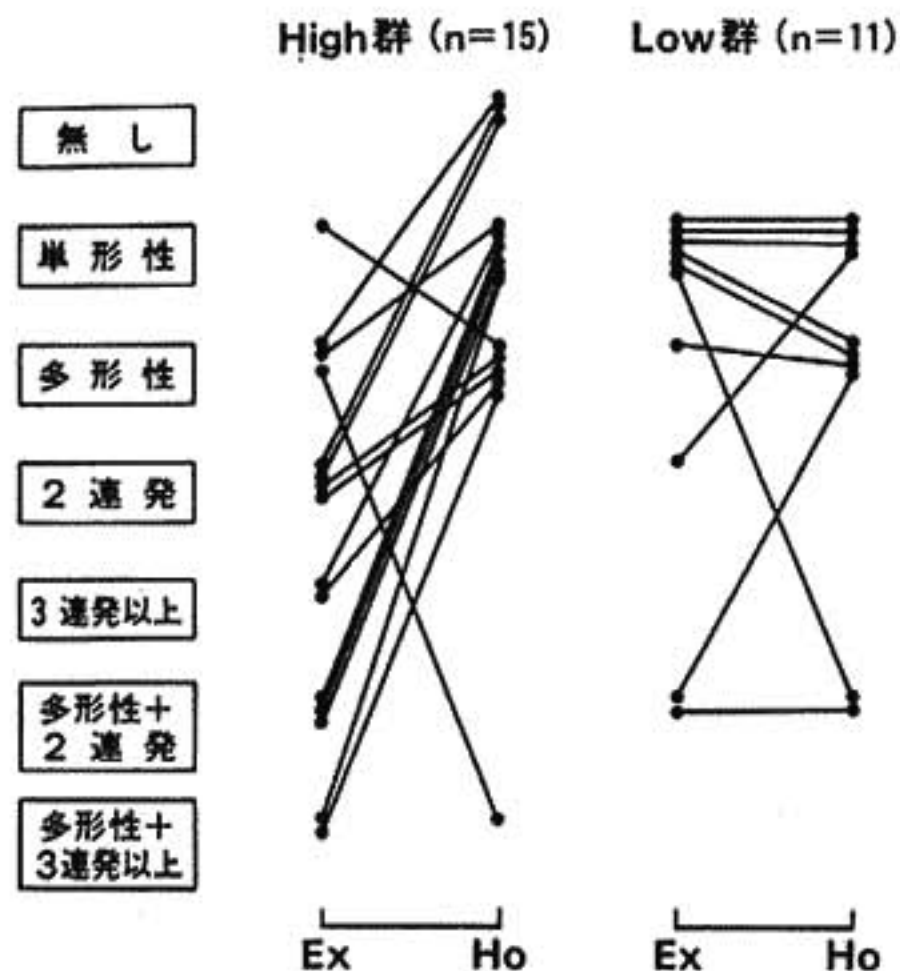


図1 運動誘発PVCの重症度とホルター心電図のPVC重症度の関連

Ex: 運動負荷試験, Ho: ホルター心電図

それより多く、7例では500個以上(796~9,285個)であった。

3) PVC重症度(図1): High群において、運動負荷時PVCの重症度は単形性1人、多形性3人、2連発4人、3連発2人、多形性と2~3連発5人であったが、ホルター記録時にはPVCなし3人、単形性6人、多形性5人、多形性と4連発1人であり、重症度が低くなる傾向にあった。Low群においては、重症度が変化しない傾向にあった。

§ 考按

本研究により、外見上健康人における運動誘発PVCには、運動時の出現様式から2つに分類されることがわかった。運動強度の強い段階で誘発されるPVCには多形性や連発など重症度の高いものが多いが、日常活動中のホルター心電図記録ではPVC個数は少なく、重症度も低い場合が多かった。一方、運動強度の低い段階や負荷終了後の心拍数下降時に出現するPVCは単形性の重症度の低いものも多く、日常活動中のホルター記録ではPVC総数が多い傾向があった。

一般に運動負荷はPVCに対して抑制的にも促進的にも働くとされている。前者の機序として、心拍数増

加に伴う発生と抑制が考えられ、後者の機序としては交感神経活動の増加の関与が考えられる⁹⁾。本研究で示したLow群ではPVC出現の心拍数の窓のようなものがあるが、比較的低い心拍数でPVCが出現するのでホルター記録時にもPVCの数が多いものと思われた。このような例では、ホルター記録時のPVC出現心拍数からもわかるように、安静時にもPVCが見られる場合もあり、運動指導の点では一般の心室期外収縮の扱い方と同様でよく、特に制限が必要ないものである。一方、High群の場合は、運動負荷強度が強い段階における交感神経活動が関与し、運動負荷試験時のような過度の交感神経緊張のない日常生活活動ではPVCの数や重症度が低いものと考えられた。High群の場合は、過度の運動を避けるように指導する必要があるかも知れない。High群においては精密検査としてホルター心電図検査を行っても得られる情報が少ないものと思われた。また、いずれの場合もホルター記録時のPVC出現心拍数は運動負荷時の心拍数より低く、日常生活活動中と運動負荷試験中の自律神経活動の差があるものと思われた。

§ 結語

外見上健康成人における運動誘発PVC例において運動負荷時PVC出現様式とホルター心電図所見の比較を行った。運動負荷時のPVC出現の時相により2種類に分類した場合、ホルター心電図記録時のPVCの特徴が異なった。

§ 文献

- 1) Barrett PA, Peter CT, Swan HJC, et al: The frequency and prognostic significance of electrocardiographic abnormalities in clinically normal individuals. *Prog Cardiovasc Dis* 23: 299, 1981
- 2) 川久保清, 柳堀朗子, 青木和夫, ほか: 外見上健康成人のメディカルチェックとしての運動負荷心電図所見とその方法について. *Jpn J Electrocardiology* 10: 463, 1990
- 3) Coumel P, Zimmerman M and Brentano CF: Exercise test: arrhythmogenic or antiarrhythmic? Rate-dependency vs. adrenergic-dependency of tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 8(suppl D): 7, 1987

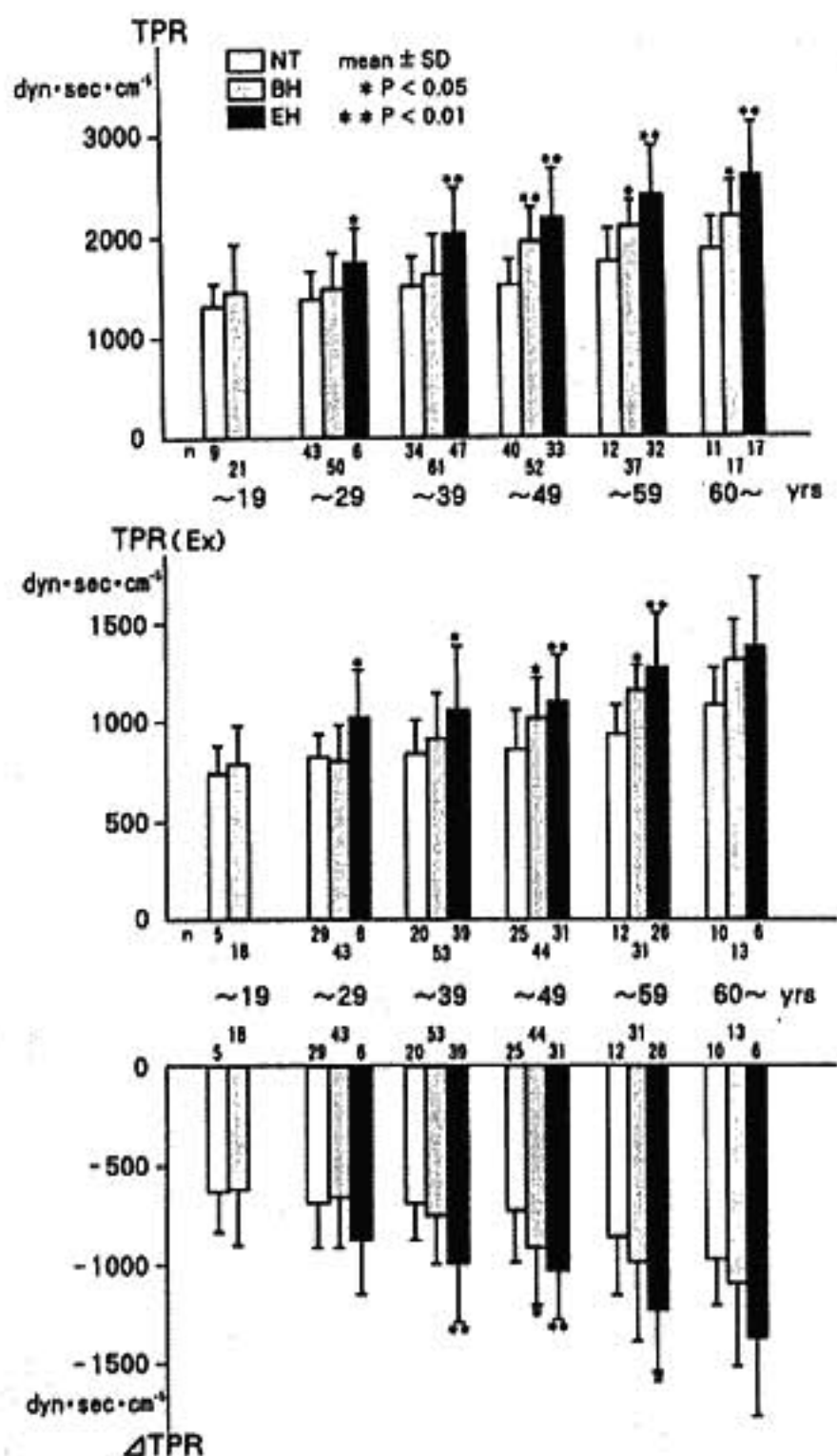


図4 安静時全末梢抵抗 (TPR) (上段), 運動時全末梢抵抗 (TPR(Ex)) (中段) および全末梢抵抗減少度 (Δ TPR) (下段)

増大し、各年代において高血圧群で大であった。負荷時の TPR の絶対値 (TPR(Ex)) (図4 中段) は各群とも加齢により増大し、高血圧群で大であった。すなわち、運動により高血圧群においても TPR は減少するものの、依然その絶対値は高血圧群で大であった。また BH の TPR (Ex) は若年者では NT に、高齢者では EH に近い値を示した。以上運動時の反応性は、若年 BH において亢進しており、血圧の上昇、加齢により運動時の反応性が低下した。

§ 考按およびまとめ

血圧値あるいは年齢により安静時および運動負荷時の血行動態が変化することが示された。若年者の BH においては安静時の心係数および運動時の血圧、心拍

数、心係数の上昇反応が大であった。一方高齢者の EH では運動時の昇圧反応や、心係数の増加度が小さいことから心機能の低下が示唆された。また若年の BH と EH との間には運動時の反応性の差異が認められたが高齢の BH は、運動時の心係数の増加が少なく、運動時の全末梢抵抗の絶対値が EH に近いことなど、同年代の EH との間には明らかな血行動態上の差異はないものと思われた。

運動負荷に対する反応性についての検討では、対象の年齢あるいは血圧重症度、負荷方法、負荷量により異なった報告がみられる^{1)~3)}。しかし、今回の検討で明らかになったように高血圧群の運動時血圧値は、正常血圧群に比し高値であり、高血圧群の日常生活における血圧値は正常血圧群より高値であることが予想される。このことが、Devereux ら⁴⁾の指摘するように高血圧の合併症を進展させる可能性を示唆する。また、全末梢抵抗が運動により低下することは、高血圧群において増大した全末梢抵抗も、運動などにより低下し得るものであることを示している。しかし運動時の全末梢抵抗の絶対値は、高血圧群でやはり高値であり、内因性の刺激では拡張できない変化が生じていることが考えられる。

以上、運動時の血行動態を考慮することにより、きめ細かな高血圧症の診断、治療が可能になると思われた。

§ 文献

- 1) Julius S, Amery A, Whitlock LS, et al: Influence of age on the hemodynamic response to exercise. *Circulation* 36: 222-230, 1967
- 2) Amery A, Julius S, Whitlock LS, et al: Influence of hypertension on the hemodynamic response to exercise. *Circulation* 36: 231-237, 1967
- 3) Bronson L, Wasir H, Sannerstedt R: Hemodynamic effects of static and dynamic exercise in males with arterial hypertension of varying severity. *Cardiovasc Res* 12: 269-275, 1978
- 4) Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, et al: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 68: 470-476, 1983

随時血圧値による健常者群および本態性高血圧患者群 における随時血圧値と携帯自動血圧計による 血圧値の関係について

山岸俊夫・ 田村康二

近年, ABPM 装置の普及により, 随時血圧値ではとらえられなかった血圧の変動が存在することが明らかにされてきた。これに伴い随時血圧値と ABPM 測定値との差が問題となり, ABPM 測定値での血圧評価基準について現在種々の研究が行われている^{1)~3)}。今回我々は, 随時血圧値が, ABPM の解析値と如何なる相関を示すか検討してみたので報告する。

§ 対象

1988年6月から1990年4月に当科外来を受診した191人で, 外来随時血圧の3回の平均が収縮期血圧140 mmHg かつ拡張期血圧90 mmHg 未満の基準群78人(以下N群)と, 同様の血圧の平均が収縮期血圧140 mmHg または拡張期血圧90 mmHg 以上を示した未治療の本態性高血圧症患者113人(以下EH群)である。EH群はさらに1978年のWHO基準により境界群52人(以下B群)と高血圧群61人(以下H群)に分類した。

§ 方法

携帯自動血圧計 ABPM 630 (日本コーリン社製) を用いて, 血圧を30分毎に48時間測定し, 概日リズムについて Cosinor 法を用いて, MESOR (midline estimating statistics of rhythm) を求めた。行動記録をもとに日中活動期(以下A期)と夜間安静臥床期(以下R期)に分け, 各々血圧の平均, 標準偏差を求めた。随時血圧値と MESOR およびA期, R期血圧の平均値との相関について, 各群別, 男女別に検討した。なお検定は t 検定を用い, $p < 0.05$ を有意とした。

§ 結果

各群の随時血圧値と ABPM による解析値 (MESOR, A期, R期血圧平均値) を表1に示す。N群のA期の収縮期血圧を除き, ABPM の解析値は随時血圧値より有意に低値を示した。

次に各群毎の随時血圧値と ABPM の MESOR およびA期, R期血圧平均値との相関係数を表2に示す。男女合わせた全体で比較してみると, 同一群内では収縮期, 拡張期血圧とも MESOR, A期の血圧平均値と随時血圧値との相関がR期の血圧平均値に比べやや大きい傾向を認めた。N群の随時血圧値と ABPM による各解析値との相関はいずれもEH群より大であった。H群では有意な正相関を認めたが, B群での相関は小であった。

さらに男女別に, 相関係数の比較を行ってみた。全例(N群+EH群)では, 収縮期血圧においては有意な男女差を認めないが, 拡張期血圧では MESOR およびR期の血圧平均値において, 男性に比べ女性で相関が小であった。各群毎にみると, N群ではどの ABPM の解析値も有意な男女差がみられないのに対し, EH群では拡張期血圧において MESOR, A期およびR期の血圧平均値のすべてで, 男性に比べ女性で相関が小であった。さらにB群, H群に分けてみると両群での相関係数は全般に小さく, 特にB群の女性の拡張期血圧では相関係数はほぼ0であった。またH群では拡張期血圧の MESOR, A期およびR期の血圧平均値すべてで, 男性に比べ女性で相関が小であった。

最後に別紙²⁾⁴⁾で報告したごとく, hyperbaric index を個々の症例で求め, 収縮期血圧の正常上限を1.0 mmHg·hr, 拡張期血圧の上限を0.2 mmHg·hr とし, この範囲に入ったものを ABPM の正常範囲とした。この場合の, ABPM 測定値と随時血圧値との関係を表3に示す。ABPM 測定値を基準とした場合, 収縮期血

*山梨医科大学第2内科

(〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東 1100)

表 1 基準群および高血圧群における随時血圧値と ABP 各解析値

Variables		N群	EH群	B群	H群
人数(男:女) (人)		78(36:42)	113(52:61)	52(27:25)	61(25:36)
平均年齢 (歳) [#]		43±13	54±14	56±14	53±13
収縮期血圧	随時血圧値 (mmHg) [#]	121±10	156±16	143±9	163±15
	ABP 解析値 (mmHg) [#]				
	MESOR	116±10***	137±15***	132±12***	141±16**
	AWAKE	121±11	142±15***	137±80***	146±86***
REST	106±10***	127±10***	120±15***	130±18**	
拡張期血圧	随時血圧値 (mmHg) [#]	74±9	95±11	88±7	99±10
	ABP 解析値 (mmHg) [#]				
	MESOR	69±6***	80±10***	77±7***	83±11***
	AWAKE	72±7*	84±10***	80±7***	86±11***
REST	61±7***	73±12***	68±10***	75±12***	

[#] Values are mean±SD

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, compared with casual blood pressures

ABP=ambulatory blood pressure, MESOR=24時間血圧平均

AWAKE=日中活動期血圧平均, REST=夜間安静臥床期血圧平均

N群(基準群)=収縮期血圧<140mmHgかつ拡張期血圧<90mmHg

EH群(高血圧群)=収縮期血圧≥140mmHgかつ拡張期血圧≥90mmHg

B群=140≤収縮期血圧<160mmHgまたは90≤拡張期血圧<95mmHg

H群=収縮期血圧≥160mmHgかつ拡張期血圧≥95mmHg

表 3 性別,年代別のMESORの90%信頼限界を正常範囲とした場合のABPMによる血圧値と随時血圧値との関係

収縮期血圧		
随時血圧	高血圧 (+)	(-)
ABPM		
高血圧(+)	63人	9人
(-)	38人	81人

sensitivity[#]=88%

specificity[#]=63%

predictive accuracy[#]=75%

拡張期血圧		
随時血圧	高血圧 (+)	(-)
ABPM		
高血圧(+)	56人	10人
(-)	30人	95人

sensitivity[#]=85%

specificity[#]=76%

predictive accuracy[#]=79%

[#] ABPMの血圧値を基準とした場合

収縮期血圧では, ABPM測定値を基準とした場合の随時血圧値の sensitivity, specificity, predictive accuracy, 収縮期血圧では各々88%, 63%, 75%であり, 拡張期血圧では各々85%, 76%, 79%であった。

§ 考按

今回, 基準群および本態性高血圧群について随時血圧値と ABPMに基づく解析値 MESOR, A期および R期血圧平均値との相関について検討した。N群より EH群で, 随時血圧値と各解析値との相関は小で, 特に境界(B)群および女性の拡張期血圧で, この傾向は強

くみられた。随時血圧値が高血圧で, ABPM測定値が正常の群と, 随時血圧値が正常で ABPM測定値が高血圧の群が存在した。前者はいわゆる白衣現象の関与と考えられるが, 後者は, いままで随時血圧値だけでは見逃されてきた可能性のある高血圧群であり, この群の長期予後について今後検討が必要と思われた。以上から, 自由行動下の血圧測定は, 従来の随時血圧値での高血圧診断に比べ, 有用であると考えられた。

§ 文献

- 1) Halberg F: Chronobiology of human blood

表 2 基準群および高血圧群における随時血圧値と ABP 各解析値との相関係数

associated variables		N群+ EH群	N群	EH群	EH群	
					B群	H群
収縮期 血圧	全体 (男女)	191人	78	113	52	61
	CASUAL vs ABP MESOR	0.73***	0.60***	0.49***	0.32*	0.44***
	ABP AWAKE	0.73***	0.61***	0.48***	0.34*	0.43***
	ABP REST	0.66***	0.46***	0.44***	0.23	0.40***
	男性	88人	36	52	27	25
	CASUAL vs ABP MESOR	0.66***	0.67*	0.52***	0.46	0.49**
	ABP AWAKE	0.62***	0.70**	0.47***	0.50*	0.45**
	ABP REST	0.62***	0.32	0.49***	0.23	0.50**
	女性	103人	42	61	25	36
CASUAL vs ABP MESOR	0.57***	0.50	0.47***	0.18	0.42*	
ABP AWAKE	0.59***	0.57*	0.49***	0.17	0.43**	
ABP REST	0.48***	0.34	0.41***	0.18	0.36*	
拡張期 血圧	全体 (男女)	191人	78	113	52	61
	CASUAL vs ABP MESOR	0.71***	0.67***	0.50***	0.20	0.49***
	ABP AWAKE	0.71***	0.67***	0.50***	0.18	0.49***
	ABP REST	0.72***	0.57***	0.44***	0.07	0.44***
	男性	88人	36	52	27	25
	CASUAL vs ABP MESOR	0.75***	0.66*	0.70***	0.54*	0.68***
	ABP AWAKE	0.71***	0.67*	0.66***	0.55*	0.65***
	ABP REST	0.70***	0.38	0.65***	0.33	0.61***
	女性	103人	42	61	25	36
CASUAL vs ABP MESOR	0.45***	0.46	0.30*	0.02	0.26	
ABP AWAKE	0.46***	0.45	0.31*	-0.01	0.27	
ABP REST	0.36**	0.46	0.26*	-0.03	0.26	

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

CASUAL=随時血圧値, ABP=ambulatory blood pressure, MESOR=24時間血圧平均, AWAKE=日中活動期血圧平均, REST=夜間安静臥床期血圧平均.

pressure, 4th ed. A Medtronic Seminar, Medtronic Inc., 1988

- 田村康二: 時間生物学と高血圧. 呼と循 38: 115, 1990
- James GD, Pickering TG and Yee LS: The reproducibility of average ambulatory, home,

and clinic pressures. *Hypertension* 11: 545, 1988

- 石井博之, 岩崎康一, 田村康二: 携帯自動血圧計による健常者 334 例の連続 48 時間の血圧ならびに心拍数変化についての時間生物学的評価. 脈管学 30: 309, 1990

運動負荷回復期の陽性U波高変化による 虚血局在性の診断

高木 洋* 佐藤馨男* 笠松 謙**
栗田隆志** 相原直彦** 下村克朗**

運動負荷試験における陽性U波の波高変化やその意義についての検討は少ない。今回、梗塞のない一枝病変例と正常冠動脈例で、運動負荷回復期に陽性U波の波高変化の観察を試み、それによる虚血局在性診断の可能性を検討した。

§ 対象と方法

1985年1月から89年8月までに、虚血性心疾患の診断目的でtreadmill負荷試験と冠動脈造影検査を前後2カ月以内に施行した症例から、有意狭窄(AHA基準75%以上)が1枝のみに確認された92例と有意狭窄のない正常冠動脈例47例(以下NCA群)を対象(男107例,女32例,年齢 57 ± 8 歳)とした。心筋梗塞合併例や冠攣縮性狭心症、伝導障害や心房細動の合併例、安静時の有意ST、T変化例、抗不整脈服用例は除外した。狭窄枝は右冠動脈(以下RCA群)が21例、左回旋枝(以下LCX群)が22例、左前下行枝(以下LAD群)が49例であった。

負荷方法としては、症候限界性または亜最大多段階連続treadmill運動負荷試験を用い、心筋虚血の判定は進行性の狭心痛の出現またはST低下基準(上向型ではJ80で1.5mm以上、水平型・下向型ではJ点で1.0mm以上のST低下を陽性)で行った。陽性U波高の測定は、安静時と回復期の1、2分に、 V_2 から V_5 の前胸部4誘導で行い、各時点の心電図実記録の連続3心拍で測定したQ-Q基線から陽性U波の頂点までの高さの平均を陽性U波高とした。回復期1分に心拍数増加や陰性U波出現などのために、陽性U波の頂点が4誘導中2誘導以上で判別できなかったものは測定不

能例とした。

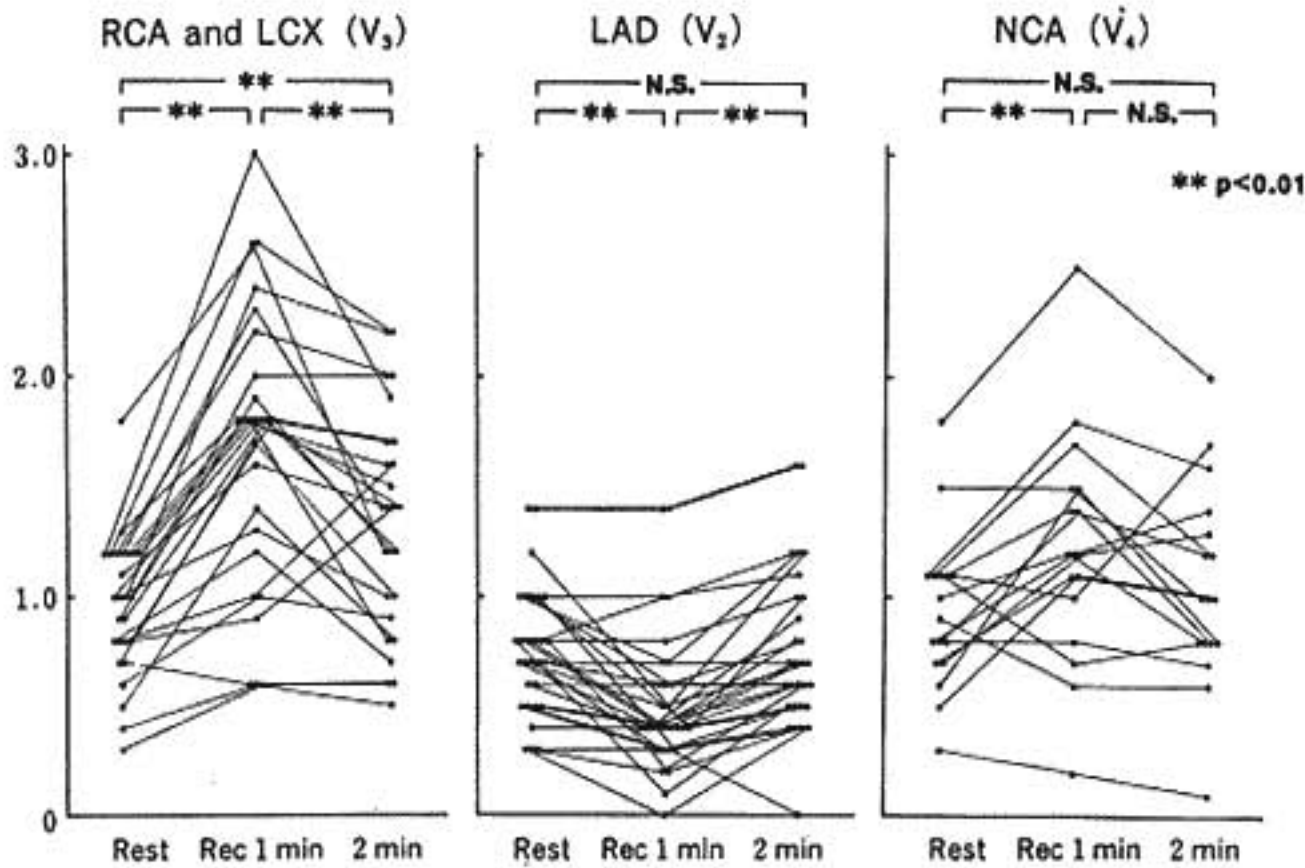
§ 結果

一枝病変92例中57例(62%)で、陽性U波高の測定が可能であった。その波高変化を病変枝別にみると、RCA群(16例)では4つの全誘導で回復期1分に増高し(+0.5~0.8mm, 最大 V_3, V_4 : $p < 0.01$)、2分には1分より減高した($p < 0.05 \sim 0.01$)。LCX群(12例)でも同様に、1分に全誘導で増高し(+0.4~0.6mm, 最大 V_3, V_4 : $p < 0.05 \sim 0.01$)、2分には1分より減高した($p < 0.05 \sim 0.01$)。これに対し、LAD群(29例)では、これら2群とは対照的に、 $V_2, 3$ で逆に減高し($p < 0.01$: ともに-0.2mm)、2分にはほぼ安静時波高に復した。一方、NCA群の測定可能17例(36%)でも $V_{4,5}$ で1分に増高したが($p < 0.01$)、RCAやLCX群に比し平均増高量(+0.3~0.2mm)は小さく、 $V_{2,3}$ に有意な変化はなかった。各症例の変化を、RCA+LCA群、LAD群、NCA群の3群別にそれぞれの最大変化誘導(V_3, V_2, V_4)で示した(図1)。

各症例の最大変化誘導での変化量(Δ PU)より測定可能例を図2のように分け、それらと測定不能例の分布をグループ別に比較した。 Δ PU ≥ 1 mmがNCA群に1例のみ、LAD群では1例もなかったのに対し、RCA群では10例(48%)に、LCX群でも3例(14%)にみられた。

RCA+LCX群の計43例中、 Δ PU ≥ 1 mmの13例は全例が虚血陽性(狭心痛またはST低下基準)で、陰性例は1例もなかったのに対し、他の30例には陰性例が11例(37%)にみられた($p < 0.05$)。また、この43例中、6カ月以内に経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス手術が18例に施行されたが、そのうち8例が1mm以上、13例が0.5mm以上の陽性U波増高例であり、0.5mm以上の増高23例でのその施行率(57

*国立循環器病センター研究所
** 同 内科心臓部門
(〒565 吹田市藤白台 5丁目)



◀ 図 1 冠狭窄枝別にみた回復期の陽性 U 波高変化
 RCA：右冠動脈狭窄例
 LCX：左回旋枝狭窄例
 LAD：左前下行枝狭窄例
 NCA：正常冠動脈例

％：13例)は他の20例(25％：5例)に比べ高率であった(p<0.05)。

△ PU≥1mmをRCAまたはLCX群として病変枝を推定すると、全体での診断感受性は30％であったが、特異性は99％と極めて良好で、症例を負荷試験陽性例に限ると感受性は41％に上昇した。

§ 考按

運動誘発性陰性U波は、左前下行枝または左主幹部病変に特異性が高いと報告¹⁾されて以来、虚血局在性診断の指標としても注目されるようになった²⁾³⁾。一方、陽性U波の運動による変化に注目した検討は少なかったが、近年、長谷川ら⁴⁾は自発または運動負荷による狭心症発作時の右前胸部誘導の一過性の陽性U波増高が後下壁虚血の指標となりうることを報告した。

本検討より、回復期1分の前胸部の陽性U波はLAD群ではV_{2,3}で軽度増高するが、RCAとLCX群ではV_{3,4}を中心にV₂₋₄で増高し、その変化は前壁と後下壁虚血で相反することが示された。1mm以上の増高をRCAまたはLCX群として、全139例で病変枝の推定を試みると、その30％が診断可能で、偽陽性はLAD群にも1例もなく、NCA群の1例のみで、特異性は99％と極めて良好であった。以上より、一枝病変例の運動負荷回復期1分の前胸部における陽性U波増高は、右冠動脈または左回旋枝狭窄による後下壁虚血の局在診断に特異性の高い指標であると考えられた。また、RCA、LCX群で増高が明らかであった症例はそれ以外に比べ、負荷試験陽性率や冠血行再建術の施行率が高かったことから、本所見はより高度ないし広範な後下壁虚血を示唆する指標とも考えられた。

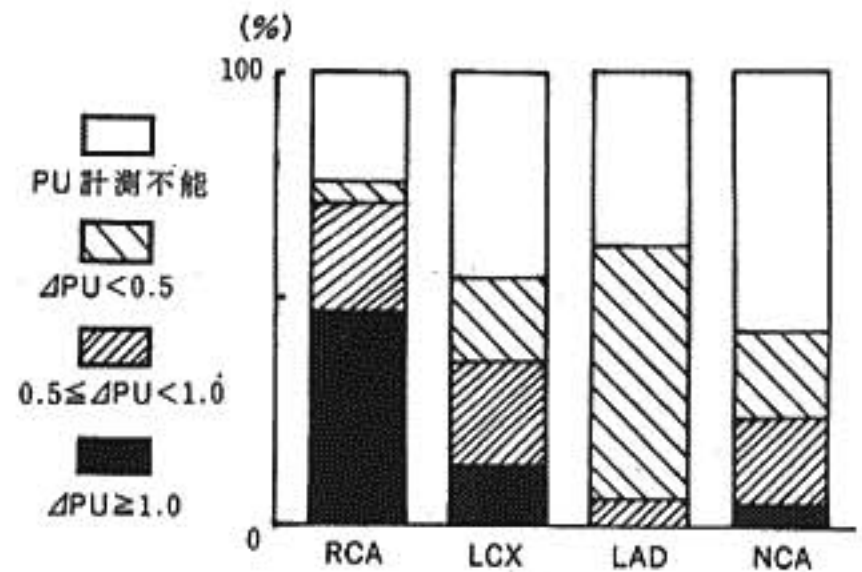


図 2 陽性 U 波高変化と冠狭窄枝との関係
 RCA：右冠動脈狭窄例，LCX：左回旋枝狭窄例，
 LAD：左前下行枝狭窄例，NCA：正常冠動脈例

§ 文献

- 1) Gerson MC, Phillips JF, Morris SN, et al : Exercise-induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 60 : 1014-1020, 1979
- 2) 山本真千子, 傅 隆泰, 飯沼宏之, ほか : 労作狭心症における運動負荷時一過性にみられる陰性U波の臨床的意義. *心電図* 5 : 383-389, 1985
- 3) 下野武俊, 久保田功, 池田こずえ, ほか : 運動負荷後に出現する陰性U波の臨床的意義について. *日内会誌* 6 : 800-817, 1987
- 4) 長谷川浩一, 藤原 武, 沢山俊民, ほか : 狭心症時の右側胸部誘導における一過性陽性U波増高の意義. *心臓* 20 : 1033-1039, 1988

冠攣縮性狭心症における 運動負荷時無症候性心筋虚血の病態

青木 真* 小柳左門* 竹下 彰* 中村元臣*

冠攣縮性狭心症では、狭心症発作は主に安静時に起こるとされている¹⁾。しかし Waters ら²⁾は、異型狭心症患者で運動によって ST 上昇が誘発されることを報告し、Yasue ら³⁾は、冠攣縮が運動により誘発されることを冠動脈造影によって認めた。一方、冠攣縮性狭心症では、胸痛を伴わず、一過性の虚血性 ST 変化が出現することが知られているが、Araki ら⁴⁾は、ホルター心電図により心筋虚血発作の約 70%は無症候性であったと報告している。今回我々は、冠攣縮性狭心症において、運動負荷時に心筋虚血が生じる症例の臨床的特徴について検討した。

§ 対象と方法

1. 対象：病歴上安静時狭心痛を有し、冠動脈造影にて有意な器質的冠狭窄病変を認めない（内径狭窄度 70%未満）が、ergonovine によって冠攣縮が証明された 25 例を対象とした。内訳は男性 24 例、女性 1 例、平均年齢は 56 歳である。冠攣縮の定義は、nitroglycerin 投与下と比較し、ergonovine 負荷により器質的冠動脈病変が 50%未満の症例では、冠狭窄度が 75%以上に、器質的病変が 50%以上 70%未満の症例では 90%以上に進行した場合とした。

2. 運動負荷心電図および負荷心筋シンチグラム：すべての投薬は、検査施行 24 時間前より中止した。運動負荷は treadmill を用い Bruce protocol にて施行した。End point は、症状の出現、ST の 1 mm 以上の虚血性低下、または 2 mm 以上の上昇、最大至適心拍数の 90%のいずれかに到達した時点とした。最大運動時に²⁰¹TlCl₃ 3 mci 静注、1 分間運動を持続させ、撮像を行った。無投薬下において、運動時に一過性の心筋血流欠損を認めた例は、1 週間以内に、diltiazem 90 mg 内服 2 時間後に再度負荷心筋シンチグラムを施行し

た。

3. 心筋シンチグラムの定量解析：撮像は運動直後、3 時間後に single photon emission computed tomography (SPECT) により施行し、一過性血流欠損の有無によって 2 群に分けた。虚血の範囲および程度の評価として、同心円表示法から求めた extent score (ES) および severity score (SS) を以下の式より計算した⁵⁾。

ES(%) = 病変ポイント数/全ポイント数

SS(counts/point) = 病変領域におけるカウントと正常下限カーブのカウントの差の総和/全ポイント数

§ 結果

1. 運動負荷テスト：運動負荷時、心筋シンチグラム上、血流欠損を認めた 11 例（陽性群）、血流欠損を認めなかった 14 例（陰性群）の運動負荷試験の結果を表 1 に示す。Peak HR, peak PRP は、両群間に有意差は認めなかったにもかかわらず、運動持続時間は陽性群で平均 500 ± 130 秒と陰性群の平均 620 ± 90 秒に比較し有意に短縮していた ($p < 0.05$)。陽性群では、運動負荷時 ST 上昇 1 例、ST 低下を 4 例に認め、胸痛の出現も 4 例に認めた。しかし、他の 7 例は無症候性であった。陰性群では、心電図変化および胸痛は認めなかった。

2. Diltiazem の効果：陽性群の 11 例に対する diltiazem 90 mg 投薬後の結果を表 2 に示す。無投薬と比較し、運動持続時間は 590 ± 90 秒と有意に延長し ($p < 0.05$)、心電図変化および胸痛は全例において消失した。また運動負荷心筋シンチグラムでは ES は平均 11 ± 16%、SS は 5 ± 9 counts/point に減少した ($p < 0.05$)。

3. 冠攣縮部位と血流欠損部位：陽性群では 11 例中 9 例 (82%) に ergonovine 負荷時の多枝冠攣縮を冠動脈造影上認めたが、陰性群では、14 例中 3 例 (21%) にすぎなかった ($p < 0.05$)。また、陽性群の多枝冠攣縮

表 1 運動負荷試験

	陽性群	陰性群
Peak HR (beats/min)	11例 129±30	14例 134±21
Peak PRP (mmHg·beats/min)	23,500±9,200	24,100±4,700
運動持続時間(sec)	500±130*	620±90
ST 変化	5	0
胸痛	4	0

HR : heart rate, PRP : systolic blood pressure-rate product, *p<0.05

表 2 陽性群での diltiazem の効果

	無投薬	diltiazem
Peak HR (beats/min)	129±30	142±16
Peak PRP (mmHg·beats/min)	23,500±9,200	24,700±7,300
運動持続時間(sec)	500±130*	590±90
胸痛	4	0
Extent Score (%)	29±21*	11±16
Severity Score (counts/point)	23±30*	5±9

*p<0.05

例では、全例下壁に血流欠損を認め、3例に前壁および中隔にも血流欠損を認めた。

§ 考察および結語

器質的冠動脈病変を有さない冠攣縮性狭心症 44% に、運動時一過性心筋虚血を認めた。また、そのうち 64% は無症候性であった。冠攣縮を誘発する試みは種々あるが、本研究のように運動という日常生活で行われる負荷が冠攣縮をもたらすことは重要である。このことは、労作兼安静狭心症や労作狭心症にも、冠攣縮が関与している可能性を示している。²⁰¹Tl 心筋シンチグラムでは、心筋血流欠損がみられ ECG では明らかな虚血性変化がなかった症例がみられたが、このことは心筋シンチグラムの検出率がより高いことを示唆する。Diltiazem の前投与では血流欠損が全例でみられなかったことから、血流欠損が artifact によるものとは考えがたい。また、多枝冠攣縮を有する症例に、高頻度に運動時一過性心筋虚血が出現した。多枝冠攣縮の症例では、より冠血管の tonus が高く、攣縮誘発刺激に対する感受性が高いのかもしれない。多枝冠攣縮では不整脈や突然死が起こりやすく、予後は不良であり⁹⁾、運動時に心筋虚血を伴う冠攣縮性狭心症例は、経過をみていく上で重要と思われた。

§ 文献

1) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al :

Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 27 : 357, 1959

- 2) Waters DD, Szlachcic J, Bourassa MG, et al : Exercise testing in patients with variant angina : results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. *Circulation* 65 : 265, 1982
- 3) Yasue H, Omote S, Takizawa A, et al : Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm : effects of various drugs. *Am J Cardiol* 43 : 647, 1979
- 4) Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, et al : Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina : a study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation* 67 : 995, 1983
- 5) Caldwell JH, Williams DL, Harp GD, et al : Quantification of size of relative myocardial perfusion defect by single-photon emission computed tomography. *Circulation* 70 : 1048, 1984
- 6) Koyanagi S, Takeshita A and Nakamura M : Clinical characteristics of sudden cardiac death in patients with vasospastic angina. *Jpn Circ J* 53 : 1541, 1989

運動負荷時心室性期外収縮の連結期変化に関する検討

北村秀之・衣川 徹・都田裕之・荻野和秀・
野口法保・土井哲也・小竹 寛・真柴裕人・

運動時、心拍数の増加に伴い心室性期外収縮 (VPC) が抑制される現象は日常臨床においてよく経験される。その機序として、従来より「高頻度刺激により下位の異所性興奮が抑制される」とする考え、即ち“overdrive suppression theory”が提唱されているが、この理論を臨床的に実証した報告はない。今回我々は運動負荷時の VPC の連結期変化を検討し、運動による VPC の抑制機序について考察した。

§ 対象と方法

対象はホルター心電図にて VPC を一日 1000 個以上認められた 21 例 (平均年齢 44 ± 19 歳, 男性 12 例, 女性 9 例) で、5 例に基礎心疾患 (陳旧性心筋梗塞 2 例, 拡張型心筋症 1 例, 高血圧性心疾患 2 例) を認めたが、他の 16 例は特発性 VPC と考えられた。全例、一週間以上の抗不整脈薬投与中止の後、修正 Bruce 法による多段階トレッドミル試験を施行した。運動終点は年齢別予測最大心拍数の 85% 到達, 0.2 mV 以上の水平～下降型 ST 低下, 下肢疲労または息切れ, stage 5 終了とした。安静時 3 分間および運動中に出現した全 VPC (ただし、2 段脈は除外した) の先行洞周期間隔 (SCL) および連結期 (CI) を 20 msec の精度で計測し、各 VPC における CI の SCL に対する百分率 (%-CI) を算出した。対象を運動終了直前 2 分間にまったく VPC の出現しなかった抑制群 (A 群: 9 例) と非抑制群 (B 群: 12 例) に分類し、比較検討した。

§ 結果

年齢、性差、基礎心疾患有病率、運動持続時間には両群間で差を認めなかった。最高心拍数は A 群 ($154 \pm$

$18/分$) で B 群 ($137 \pm 13/分$) に比して有意に大であったが、A 群における VPC が消失した時点の心拍数 ($119 \pm 16/分$) は B 群の最高心拍数に比し有意に低かった。安静時の CI の平均値は A 群 (593 ± 165 msec) で B 群 (459 ± 78 msec) に比し有意に長かった。

運動時、CI は大部分の症例で短縮し、A 群の 6 例および B 群の 12 例全例で SCL との間に正相関を示したが、%-CI は CI が短縮するか否かに関わらず、心拍数の増加とともに増大し、対象 21 例全例で SCL との間に負相関を示した (図 1)。

運動中の最小 CI 値は A 群 (466 ± 75 [400~600 msec]) で B 群 (342 ± 38 [280~400 msec]) に比し有意に長く、400 msec を境に両群間にほぼ重複を認めなかった。B 群の運動終了直前の %-CI は全例で 91% 以下であり、A 群の VPC が消失する直前の %-CI は 7 例 (A-I 群) で 92% 以上であったが、他の 2 例 (A-II 群) では各々 77%, 85% と B 群と同等の時点で VPC が消失した (図 2)。

§ 考按

運動による VPC の抑制機序について、現在、一定の見解は得られておらず、心拍数の増加に伴い VPC が減少してゆく事実に対し、高頻度刺激により異所性自動能中枢が抑制されるとする“overdrive suppression theory”が漠然と適用されているのが現状のようである。運動時の VPC の出現様式に影響する因子を検討した報告は多くはないが、Coumel ら¹⁾は不整脈による自覚症状および運動制限を有さない症例では VPC は運動により抑制され、その特徴として右室起源の単源性 VPC が多く、CI の変動幅が小さいことを報告し、CI が運動に対する VPC の反応を規定する一因子であることを示唆している。今回の我々の検討では、運動により VPC が抑制された A 群では、安静時より CI が

Group A 21 y.o. idiopathic VPC

Group B 49 y.o. OMI

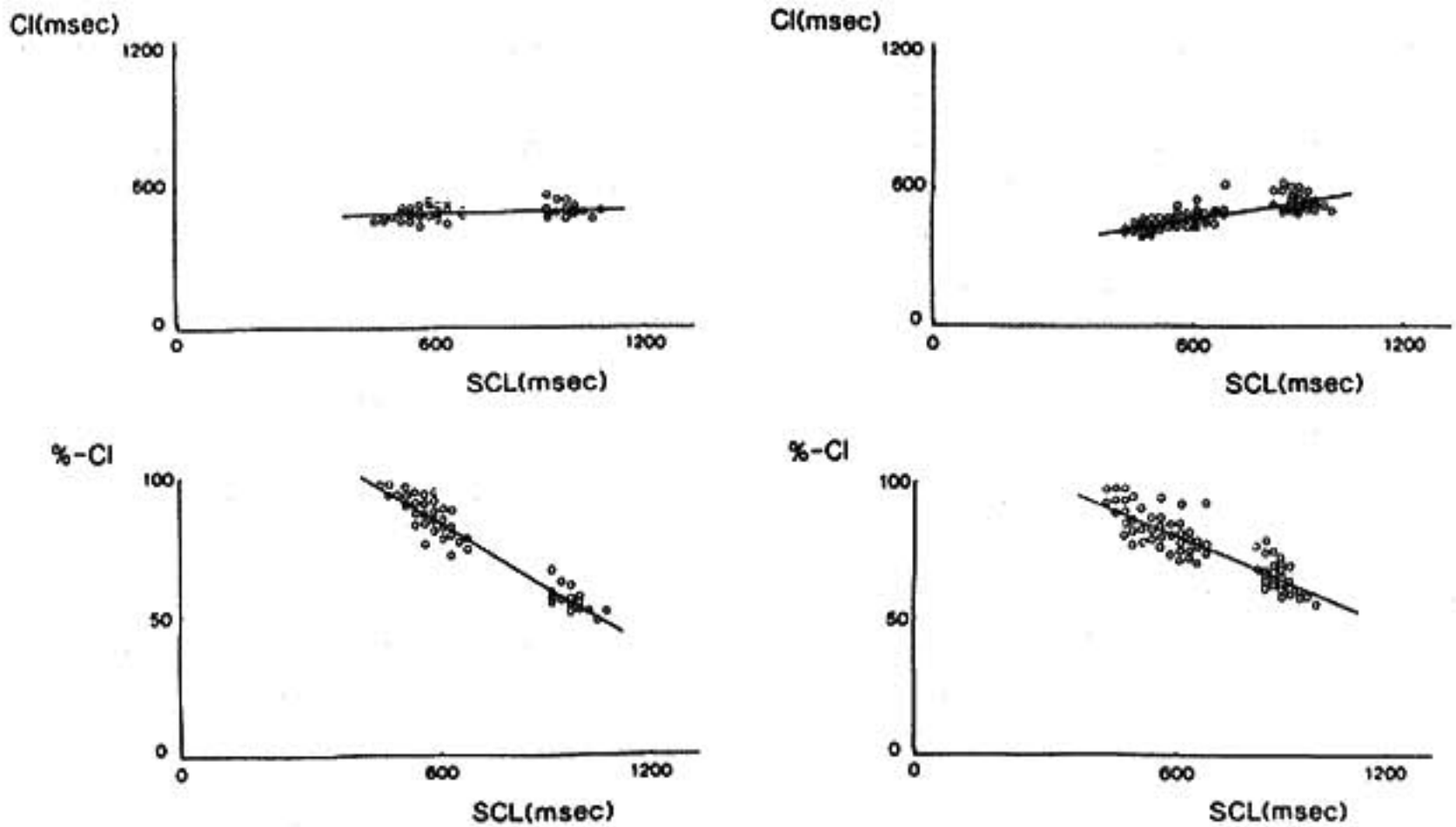


図1 CI (上段) および%-CI (下段) のSCLに対する変化
 左: 21歳, 男性, 特発性VPC, 安静時および運動中を通じてCIに大きな変化を認めない。
 右: 49歳, 男性, 陳旧性心筋梗塞, CIは安静時平均526 msecから運動時心拍数の増加に伴い380 msecまで短縮した。いずれの症例においても%-CIは運動により増大している。

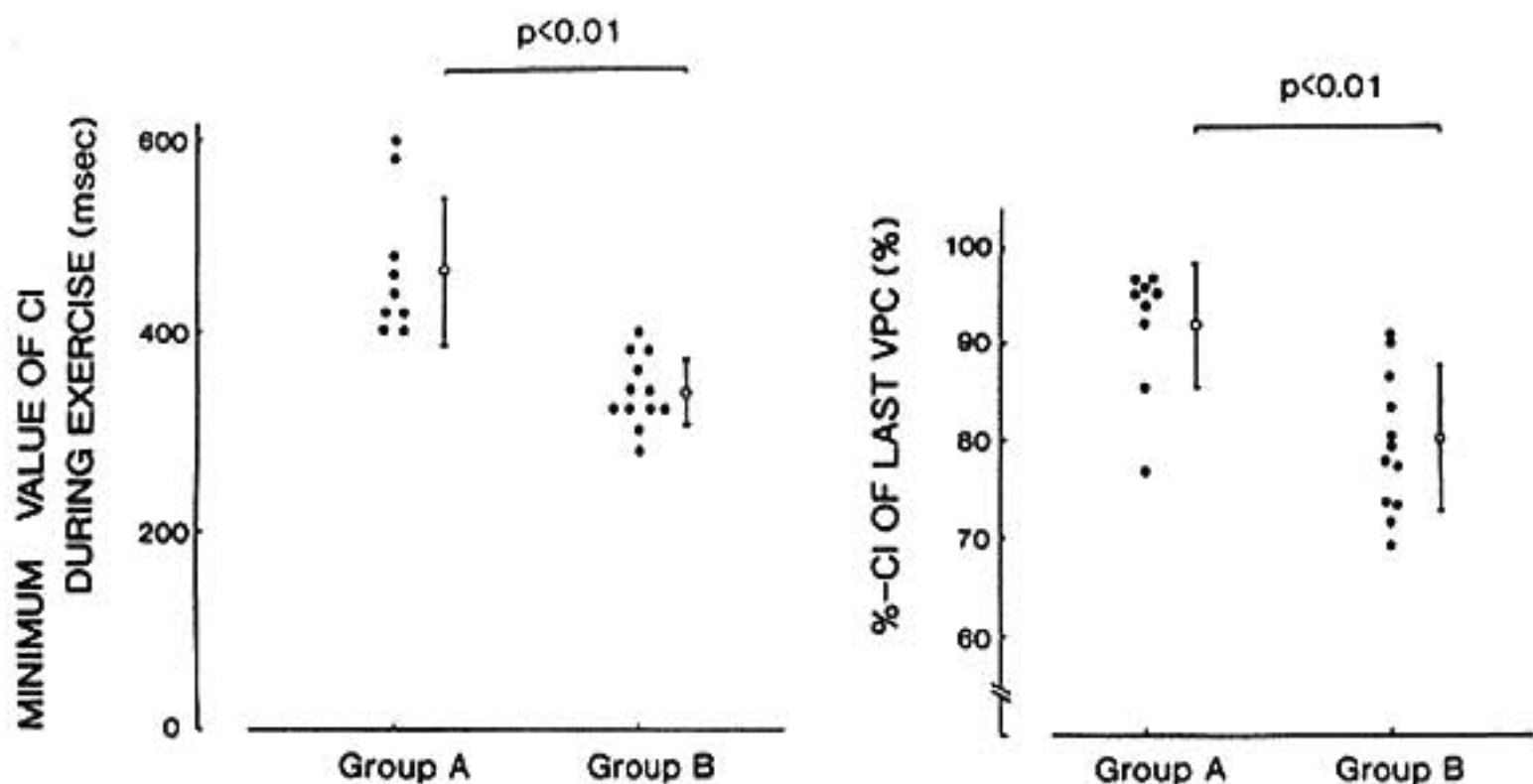


図2 上段: 運動中の最小CIの比較
 下段: 運動中最後に記録されたVPC (A群ではVPC消失直前, B群では運動終了前の値を示す) における%-CIの比較

B群に比し長く, 運動中に到達した最小のCIもB群に比し長かった。これらの結果は運動によるVPCの抑制はCIの長短に規定されている, 即ち, 長いCIのVPCは運動により抑制され易いことを示している

考えられる。交感神経活性の亢進がVPCのCIを短縮させ得ることについてはいくつかの報告があり²⁾³⁾, これはre-entry回路内における刺激伝導速度の促進, 心筋の不応期短縮等がその機序として推測されるが, 今

ジピリダモール負荷断層心エコー法による 心筋虚血の診断ならびに CABG の効果判定への応用

小宮山伸之* 西山信一郎* 岩瀬 孝* 石綿清雄* 矢田隆志*
加藤健一* 柳下芳樹* 中西成元* 関 顕*

狭心症患者に静脈投与されたジピリダモールが狭心症を誘発するという現象を応用して, Tauchert らは, 冠動脈疾患診断のための検査法として, ジピリダモール負荷心電図法を提唱した¹⁾. これはさらに負荷心筋シンチグラムなどにも応用され²⁾, Picano らはジピリダモール負荷心エコー法を発表した³⁾. 一方, 近年, 運動負荷心エコー法の心筋虚血診断における有用性が評価されるようになり, 欧米でも CABG 術後のグラフトの評価に用いられている⁴⁾. 当施設でも, これまで CABG 術後のグラフトの非侵襲的評価法について検討してきたが, 運動負荷心エコー法は呼吸の影響など記録上の難点がある. そこで本研究は, 安静臥位のまま検査できるジピリダモール負荷断層心エコー法 (以下, D-2 DE 法) の心筋虚血診断ならびに CABG の効果判定における有用性を検討することを目的とした.

§ 対象

CABG 適応症例 23 例 (罹患冠動脈枝数: 平均 2.8 本). 内, 12 例 (平均グラフト本数 3.1 本) については術後 1~3 カ月後にも再検査を行った.

§ 方法

抗狭心症薬は検査当日の朝より中止した. ジピリダモールは Picano らの方法に従い, まず 0.56 mg/kg を 4 分間で静注し, 次の 4 分間を観察して胸痛が出現しなければ, さらに 0.28 mg/kg を 2 分間で追加静注した³⁾. 断層心エコー法は傍胸骨部ならびに心尖部より記録し, 視覚法により, 負荷後新たに明らかな壁運動異常が認められたものを陽性とした. 同時に 12 誘導心電図 (ECG) を記録し, J 点より 0.08 秒での 0.1 mV

以上の ST 低下を陽性とした. なお, 胸痛は全症例とも aminophylline の静注により軽快した.

§ 結果

術前の D-2 DE 陽性は 23 例中 10 例 (43%), ECG 陽性は 10 例 (43%), 胸痛発現は 16 例 (70%) であった. これに対して, 運動負荷心筋シンチグラム (RI) 陽性は 22 例中 19 例 (86%) であった (表 1).

D-2 DE 陽性例 (No. 1~10) はいずれも冠動脈造影上, 明らかな側副血行を有していた. 胸痛出現は 10 例中 8 例で, ECG 陽性は 7 例であった. RI は全例陽性で, D-2 DE での壁運動異常部位は RI による一過性虚血領域に含まれていた. D-2 DE 陰性 (No. 11~23) には, 側副血行の認められなかった 7 例がすべて含まれていた. 胸痛出現は 8 例, ECG 陽性は 3 例で, RI での一過性虚血出現例は 13 例中 10 例であった.

CABG 術後に再検査を行ったのは 12 例で, 術前 D-2 DE 陽性 7 例のうち, 症例 No. 1 を除く 6 例は術後陰性で, 術前に出現した壁運動異常部位へのグラフトが開存していた. 症例 No. 1 は, 比較的広い灌流域をもつ対角枝へのグラフトが閉塞していたため, 術後は前側壁の運動低下が出現した. なお, 術前に壁運動異常が出現しなかった部位へのグラフトの閉塞は術後の検査では検知できなかった.

§ 考察

ジピリダモール静注による心筋虚血の出現機序については, 心筋局所での酸素の需要と供給の imbalance, 特に供給の減少が原因とされ, 酸素供給を減少させる要因として, ① 狭窄遠位の冠動脈の受動的虚脱, ② vertical steal, ③ horizontal steal, ④ systemic steal, ⑤ luxury perfusion といった機序が考えられている⁵⁾.

回の検討で、%-CIが全症例で運動により増大したことは、運動による短縮度はCIに比し、SCLがより大であることを示すと考えられる。A-I群でVPCが消失する直前において、%-CIは92%以上、即ちCIはSCLにほぼ等しく、このことはB群との比較において、VPCの連結期がより短縮度の大きな洞周期に徐々に追いつかれ、やがては消失してゆく様相をよく示しており、“direct competition”説を強く支持する所見と考えられた。しかしA-II群の2例においては、CIとSCLが大きく解離している時点で突然VPCが消失した。これら2症例におけるVPCの抑制機序は今回の検討範囲では不明と言わざるを得ないが、re-entryによるVPCでは心拍数増加時、伝導速度が増大することにより、その興奮が回路内の不応期にある部位で途絶するためVPCが抑制される可能性をCranefieldが指摘しており⁴⁾、VPCの発生機序の差異に基づき、“direct competition”以外の抑制機序が作用している症例が一部に存在する可能性も示唆され、興味深い所

見と考えられた。

§ 文献

- 1) Coumel P, Rosengarten MD, Leclercq JF, et al: Role of sympathetic nervous system in non-ischaemic ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 47: 137, 1982
- 2) Lombardi F, Malfatto G, Belloni A, et al: Effect of sympathetic activation on ventricular ectopic beats in subjects with and without organic heart disease. *Eur Heart J* 8: 1055, 1987
- 3) Coumel P: Rate dependence and adrenergic dependence of arrhythmias. *Am J Cardiol* 64: 41 J, 1989
- 4) Cranefield PF, Wit AL and Hoffman BF: Genesis of cardiac arrhythmias. *Circulation* 47: 190, 1973

V-slope 法における呼吸の不均一性の影響

山口一郎* 宮沢光瑞*

1986年 Beaver らが提唱した V-slope 法は、ガス交換動態から嫌気性代謝閾値を検出する一方法である¹⁾。原著に記された手順は、1) ランプ負荷時の一呼吸毎のガス分析データを内挿法で一定時間間隔(1秒?)のデータに再構成、2) 9秒幅の連続加算平均でスムージング、3) 二酸化炭素排出量のゆらぎを補正、という3段階のデータ処理の後に、ランプ開始1分後から呼吸性代償の開始時点までの範囲で、二酸化炭素排出量と酸素摂取量との二次元関係を2本の直線で回帰し、これらの交点の酸素摂取量を嫌気性代謝閾値とするものである。原法には酸素摂取量のゆらぎへの対策が講じられていないが、我々は ± 0.2 l/min以上に及ぶゆらぎをしばしば経験し、解析に支障を与える一要因と考えている。本研究は、酸素摂取量のゆらぎが V-slope 法による嫌気性代謝閾値検出に及ぼす影響を模擬実験によって検討し、有効な対策を追求することを目的とした。

§ 方法

7分間のランプ負荷を想定して、コントロールの条件を、1) 酸素摂取量が0.4から1.8 l/minまで毎分0.2 l/min宛直線増加、2) ガス交換比(二酸化炭素排出量/酸素摂取量)は3分まで一定(0.8)その後毎分0.07宛直線増加と設定した。ゆらぎはコントロールの酸素摂取量に振幅 ± 0.2 l/min、周期72秒の正弦波を重畳して表現し、ガス交換比はコントロールと同一条件とした。模擬実験にはパソコン(EPSON PC-386 V)上で時系列連続系シミュレータ SIGMA を稼働させ、時間間隔1.2秒で計算し、X-Yプロッタ(GRAPHTEC MP 3400)にて時系列図と V-slope を

作図した。

§ 結果(図1)

左に時系列図、右に V-slope を示す。コントロール(破線)の V-slope では、嫌気性代謝閾値に相当する酸素摂取量1.0 l/minを境界とする2成分が明瞭に区別された。酸素摂取量のゆらぎ(実線)は、嫌気性代謝閾値以前ではコントロールの V-slope 上およびその延長上を移動したのに対して、嫌気性代謝閾値以後ではコントロールと重ならず V-slope 自体のゆらぎとして反映された。

§ 考察および提案

本研究により、酸素摂取量のゆらぎが V-slope に与える影響は、嫌気性代謝閾値の前後で異なることが明らかにされた。その原因はガス交換比に求められる。嫌気性代謝閾値以前のガス交換比が一定の条件では、V-slope が原点を通りガス交換比を傾きとする直線になるのは当然であり、酸素摂取量のゆらぎはこの直線上の移動になるだけである。嫌気性代謝閾値以降ではこの関係は成り立たず、コントロールの V-slope 縦軸切片が原点より下に位置するのに対して、酸素摂取量のゆらぎは原点を通りその原点のガス交換比を傾きとする直線上に現れるために V-slope にもゆらぎが生じると解釈される。

V-slope 法による嫌気性代謝閾値検出においては、上下の2成分に対して以上の差異に応じて別々に対処することが合理的と考えられる。図1右のようにデータを二次元に展開した後では、嫌気性代謝閾値近辺の個々のデータがどちらの成分に属するかを判定するのは困難である。そこで時系列を加味した以下の試案を考案した。

V-slope 解析法試案：

*山形大学医学部臨床検査医学
(〒990-23 山形市飯田西 2-2-2)

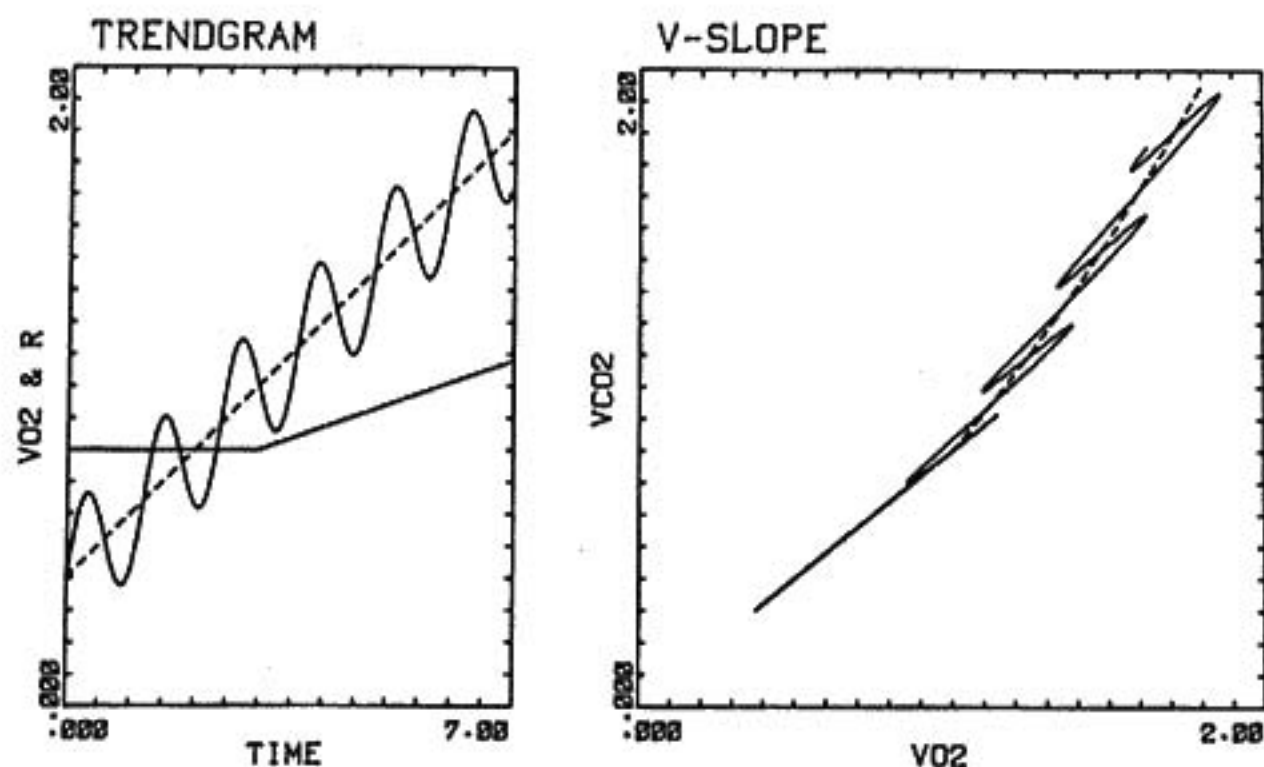


図 1 左：時系列図 (TRENDGRAM)

時間 (TIME) の単位は分。破線はコントロールの酸素摂取量 (VO_2)、実線はゆらぎが重なった場合で、単位は l/min 。細い折れ線はガス交換比 (R)。

右：コントロール (破線) およびゆらぎ時 (実線) の V-slope

酸素摂取量 $1.0 l/min$ 以下では両者が重なっている。 VCO_2 は二酸化炭素排出量で単位は l/min 。

1) 原法に準じてデータ前処理および解析範囲の設定を行う。

2) 時系列的にガス交換比が上昇を始める以前のデータより嫌気性代謝閾値以下の V-slope を決定する。

3) ガス交換比が明らかに上昇を始めた後のデータより嫌気性代謝閾値以降の V-slope を決定し、前者との交点を嫌気性代謝閾値とする。この際にゆらぎが強い場合にはより強いスムージングによって対応する。

4) 前2項において帰属が不明瞭な部分は解析から除外する。

§ 文献

- 1) Beaver WL, Wasserman K and Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60: 2020, 1986

心筋梗塞患者における Anaerobic Threshold に関する検討 Ramp 法による心拍数応答との関係について

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

近年, Wasserman¹⁾によって提唱された運動時の呼気ガス分析により得られる嫌気性代謝閾値 anaerobic threshold (AT) が運動耐容能を表す 1 指標として注目されている。これを用いて心疾患患者の薬剤効果判定, 運動療法効果判定が報告されている。しかし, 経済的な問題として呼気ガス分析器およびその周辺装置は極めて高価で, いかなる施設でも, 容易に設置されるわけではない。そこで, 呼気ガス分析を行わずして, およその運動耐容能の推定法を見出すことが重要な研究課題の 1 つと思われる。著者らは, 心筋梗塞患者の運動耐容能を呼気ガス分析することなく推定するため, ramp 法を用いた心肺運動試験における AT と心拍数応答の関係について検討した。

§ 方法

急性心筋梗塞発症 1 カ月後の男性患者 35 例 (平均年齢 57±10 歳) を対象とした。心肺運動試験は 4 分間以上の臥位安静の後, オランダロード社製電動式座位自転車エルゴメーター コリバル WLP-400 型を用い, 20 ワットにて 3 分間 warming up を行い, その後 6 秒に 1 ワットずつ仕事率を漸増する, いわゆる ramp 法により症状制約方式で行った。運動試験中, フクダ電子社製 ML-8000 システムにて心電図監視下に, 30 秒間隔で標準 12 誘導心電図, 心拍数を記録した。呼気ガス分析には, マインハート社製オキシコンシステム-3 を用いて 30 秒間隔で $\dot{V}O_2$, $\dot{V}E$ を測定し, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が定常期から上昇期に移行する時点を AT と決定した。

§ 結果

図 1 に ramp 法を用いた心肺運動試験における

$\dot{V}E/\dot{V}O_2$ の経時的変化および心拍数応答曲線を示す。心拍数応答は第 1 相 (初期上昇相), 第 2 相 (初期定常相), 第 3 相 (後期上昇相), 第 4 相 (後期定常相) に分かれた。第 3 相は 8 症例においてのみ, さらに傾斜が緩徐な 3a 相と急峻な 3b 相に分かれた。また, 第 4 相まで到達した症例はごく少数であった。心拍数応答曲線における第 3 相の傾斜 $\Delta HR/\Delta WR$ は個々の症例により差異が認められた。呼気ガス分析により AT が検出されたのは全例, 心拍数応答曲線の第 3 相であった。また, 第 3 相が 3a 相と 3b 相に分かれた症例においては全例, 3b 相に AT が検出された。図 2 に ramp 法による心拍数応答曲線第 3 相の $\Delta HR/\Delta WR$ と AT の関係を示す。ただし, 第 3 相が 3a 相と 3b 相に分かれた症例については 3b 相の $\Delta HR/\Delta WR$ を用いた。両者の間には $r=0.69$ と有意な正相関を認め, 単回帰直線 $y=7.09+11.71x$ を得た。

§ 考按

運動耐容能を表す 1 指標である AT は主に循環系機能, 肺機能, 末梢における酸素摂取の 3 因子によって決定されるが, 特に循環系機能, すなわち運動時の一回心拍出量および心拍数上昇能に大きく影響される。運動試験中の心拍数応答を用いての AT 推定法を最初に報告したのは, 1982 年, Conconi ら²⁾である。彼らは直線的に増加するランニングスピードに対し心拍数増加の直線性が崩れる点が存在するとし, その時点が血中乳酸の測定から求められた AT とほぼ一致すると述べた。また, 本邦では, 1989 年, 川上ら³⁾により, 負荷変動と心拍数応答とのコヒーレンス変化より AT の決定が可能であると報告された。しかし, いずれの方法も AT 判定が不可能な症例の指摘など反論意見が多く, 実用化まで至っていない。著者らが施行した ramp 法による心拍数応答は 4 相に分かれた。運動時

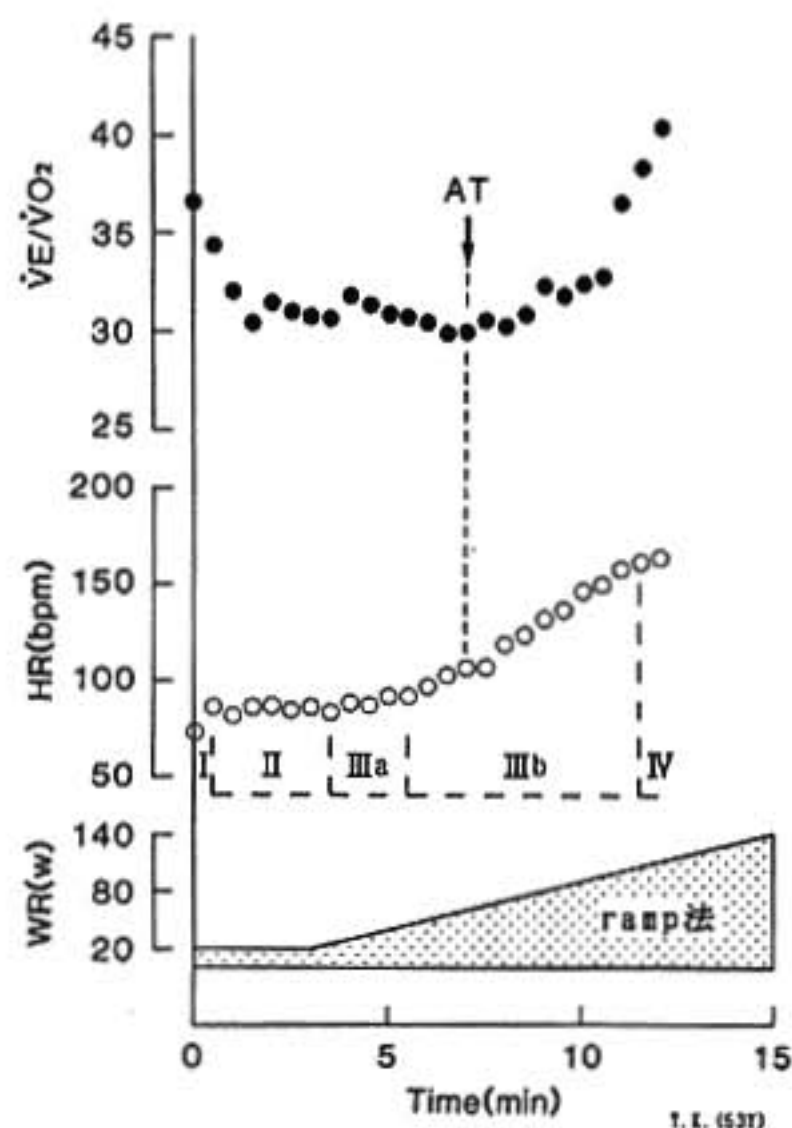


図1 Ramp法を用いた心肺運動試験における $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ の経時的变化および心拍数応答曲線

の心拍数増加には、迷走神経緊張抑制および交感神経緊張増加の2つの機序が関与しているが、Robinsonら⁴⁾が指摘するように、軽負荷では主として前者により、ある程度以上の負荷では主として後者により心拍数は増加する。したがって、著者らが提示した心拍数応答曲線の第1相から第2相までは迷走神経緊張抑制が関与していると、一方、ATが検出された第3相は交感神経緊張増加が関与していると推定される。著者らは、交感神経緊張増加が関与していると考えられる第3相の $\Delta HR/\Delta WR$ が症例により異なっている点に着目した。この $\Delta HR/\Delta WR$ は運動終了時間に影響されることがないので、安全性を重視して運動試験を比較的、早期に終了した場合においても計測が可能である。これとATの関係について検討した結果、両者の間に有意な正相関を認め、ramp法による心拍数応答第3相の $\Delta HR/\Delta WR$ を測定することにより、およそのATの推定が可能となった。また、第3相の $\Delta HR/\Delta WR$ とATの関係で多少のばらつきを認めるが、これはATに関与する他の因子、すなわち運動時の1回心拍出量、肺機能、末梢における酸素摂取の影響と考えられる。本研究では、当院独自のベッド上訓練、平地歩行、Masterの2段階を用いた約1カ月間の急性期

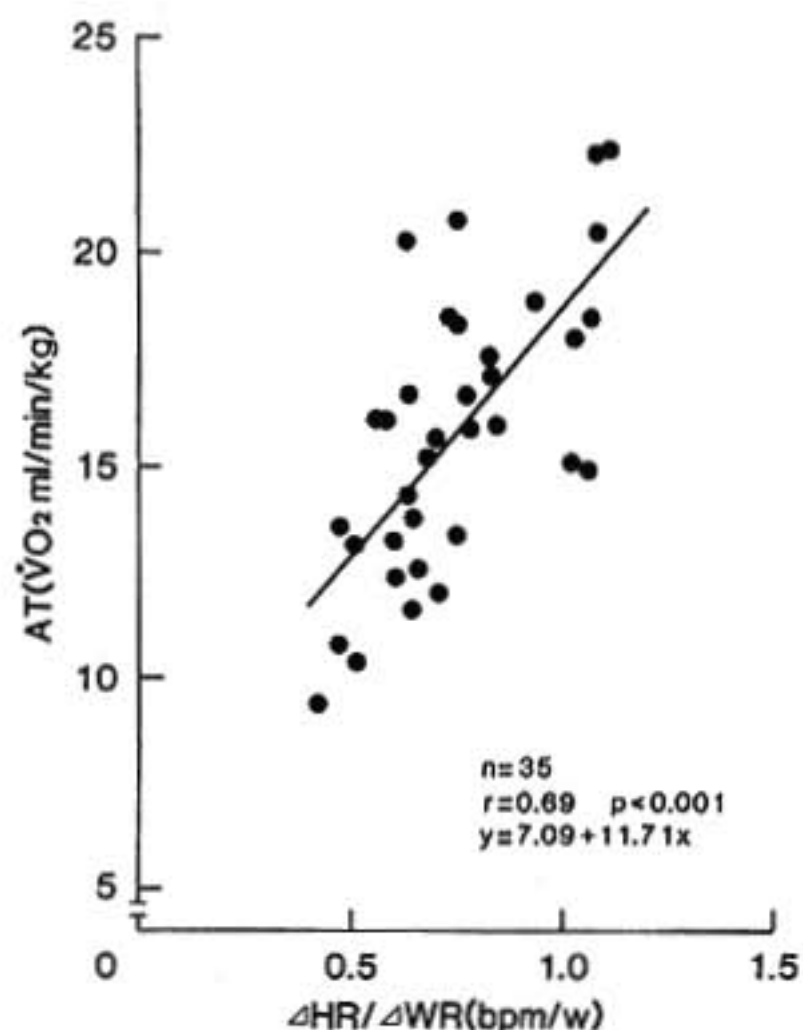


図2 Ramp法による心拍数応答曲線第3相の $\Delta HR/\Delta WR$ とATの関係

リハビリテーションを終了した患者を対象とした。しかし、個々の症例での有酸素能あるいは、各施設間でのリハビリテーションの方式の相異などによりreconditioningの進行状況が異なり、これらの諸因子の影響を受け、AT、運動に対する心拍数応答などは異なる可能性がある。この点にも十分留意する必要があると考えられた。

5 文献

- 1) Wasserman K: The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol* 35: 1, 1986
- 2) Conconi F, Ferrari M, Ziglio PG, et al: Determination of the anaerobic threshold by a noninvasive field test in runners. *J Appl Physiol* 52: 869, 1982
- 3) 川上泰雄, 山本義春, 壺子耕一, ほか: 心拍数を利用した無酸素性作業閾値(AT)の決定法. 呼と循 37: 179, 1989
- 4) Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, et al: Control of heart rate by the autonomic nervous system. *Circ Res* 19: 400, 1966

心不全患者における運動制限要因としての 下肢筋肉量の重要性

宮城匡子・麻野井英次・石坂真二・亀山智樹・
和田 攻・篠山重威*

§ 目的

従来、心不全患者では、安静時血行動態と運動耐容能とが相関しないといわれていた¹⁾。これは、心不全患者の運動制限因子の多様なことを示していると思われる。最近、Mancini ら²⁾は心不全患者の運動耐容能の低下は運動筋への血流量が影響しているとして報告し、Masie ら³⁾は血流よりも、その部位でのミトコンドリアによる代謝の問題が大きいと報告した。一方、Fleg ら⁴⁾は、加齢による運動耐容能の低下と骨格筋の減少が相関すると報告した。心不全患者においては、自覚症状により日常生活が制限されており、deconditioningにより、運動筋筋肉量の減少が起きている可能性がある。今回我々は、心不全患者における運動耐容能の低下が、運動筋筋肉量の減少に起因するか否かを検討した。

§ 方法

心肺運動負荷試験と大腿計測を行った連続 220 例のうち、運動を leg fatigue にて中止した、50~69 歳の男性慢性心不全患者 22 例と健常男性 5 例を対象とし、健常者を A 群、心不全患者のうち、最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) が 1000 ml/min 以上の 12 例を B 群、1000 ml/min 未満の 10 例を C 群とした。心不全の基礎疾患は拡張型心筋症 11 例、陳旧性心筋梗塞 8 例、弁膜症 2 例、心房中隔欠損症 1 例であった。大腿計測は膝蓋骨上端より中枢側 10 cm のところの大腿周径 (Thigh-g) と皮下脂肪厚 (Thigh-f) を計測し、これらの値から以下に示す式を用いて大腿筋周径 (Thigh-R) を算出した。

$$\text{Thigh-R} = \text{Thigh-g} - 3.14 * \text{Thigh-f}$$

37 例の患者について、同一検者が日を変えて 2 回大腿計測を行った場合の平均誤差は、Thigh-g で 0.66 cm, Thigh-f で 0.23 cm, Thigh-R で 0.91 cm² で、いずれも良好な再現性を示した (図 1)。心肺運動負荷試験は、坐位エルゴメーターを用いて、3 分間の warming up の後、毎分 5~10 watt ずつ負荷を漸増した。呼気ガス分析は、ミナト社製 RM-280 を用い、breath-by-breath 方式にて行った。また、21 例では first-pass RNA により安静時左室駆出率 (EF) を計測した。

§ 結果

Peak $\dot{V}O_2$ の平均は A 群が 1500 ml/min, B 群 1257 ml/min, C 群 828 ml/min で、A 群と B 群とでは差がみられなかった。EF は A 群 71% に対して B 群 32%, C 群 30% と、A 群に比べ B 群では運動耐容能に差がないにもかかわらず、EF は有意な低下を示した。一方、C 群では運動耐容能が B 群より低いにもかかわらず、EF には差がなかった (図 2)。3 群の Thigh-R を比較すると、A 群 35.0 cm² に対して B 群 34.2 cm², C 群 30.7 cm² で、peak $\dot{V}O_2$ の低い C 群に比し、EF は低い peak $\dot{V}O_2$ の高い B 群は Thigh-R が大きく、健常者と同程度の筋周径であった (図 3)。

§ 結語

慢性心不全患者において、下肢筋肉量の減少が運動耐容能低下の要因となっている可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Franciosa JA, Park M and Levine TB: Lack of correlation exercise capacity of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 47: 33, 1981
- 2) Mancini DM, Davis L, Wexler JP, et al: Depen-

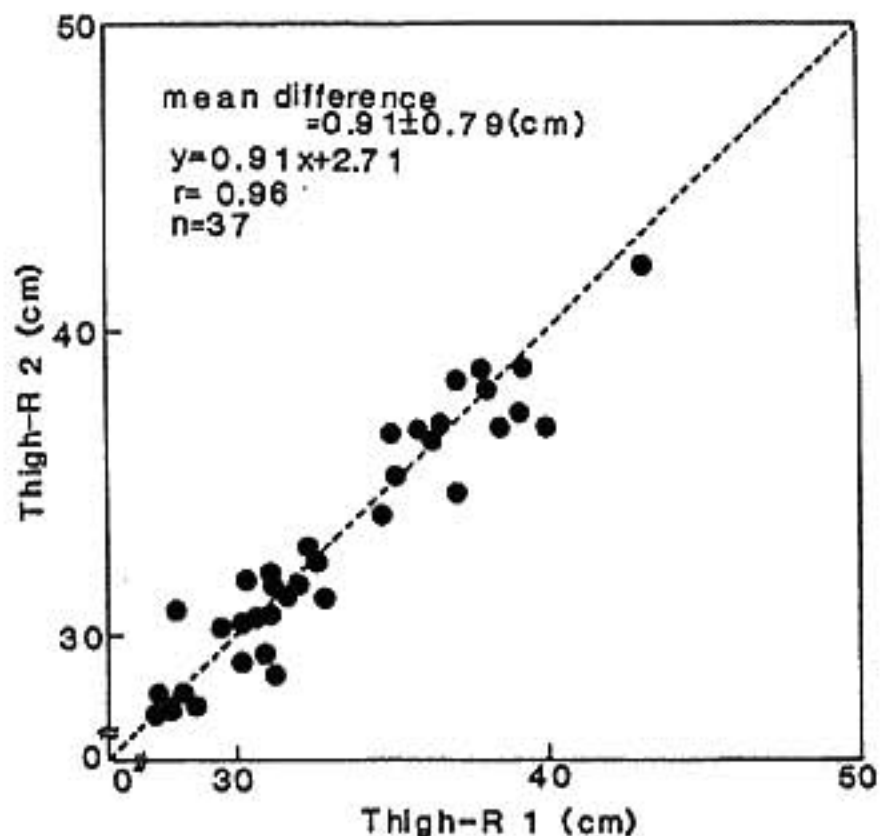


図1 同一検者により計測された大腿筋周径の再現性

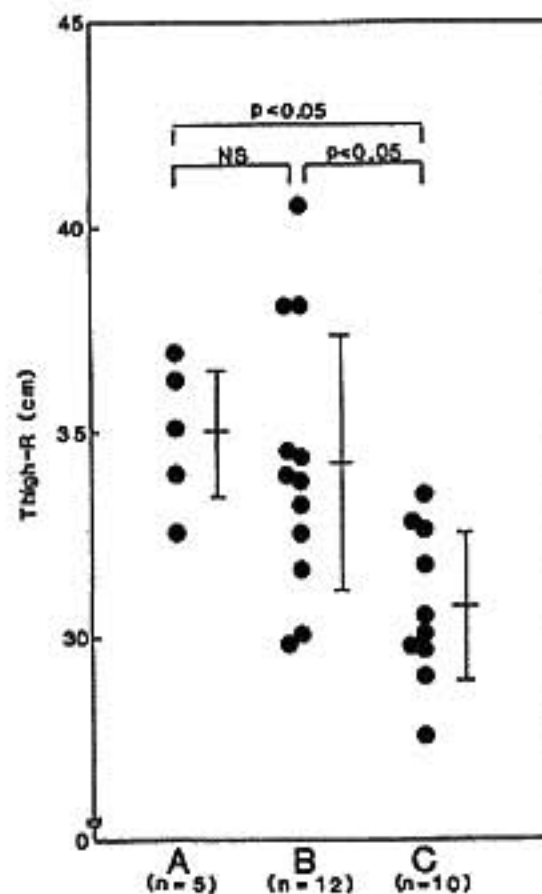


図3 各群の大腿筋周径(Thigh-R)

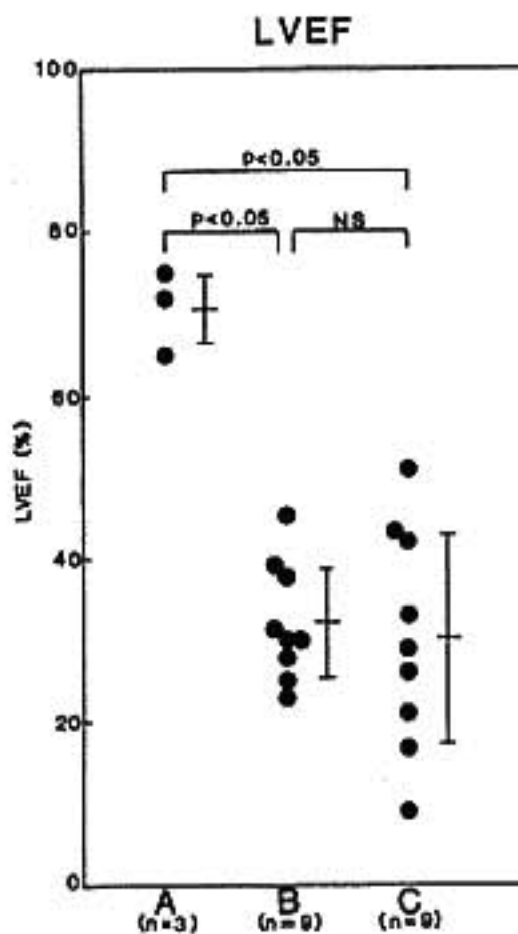
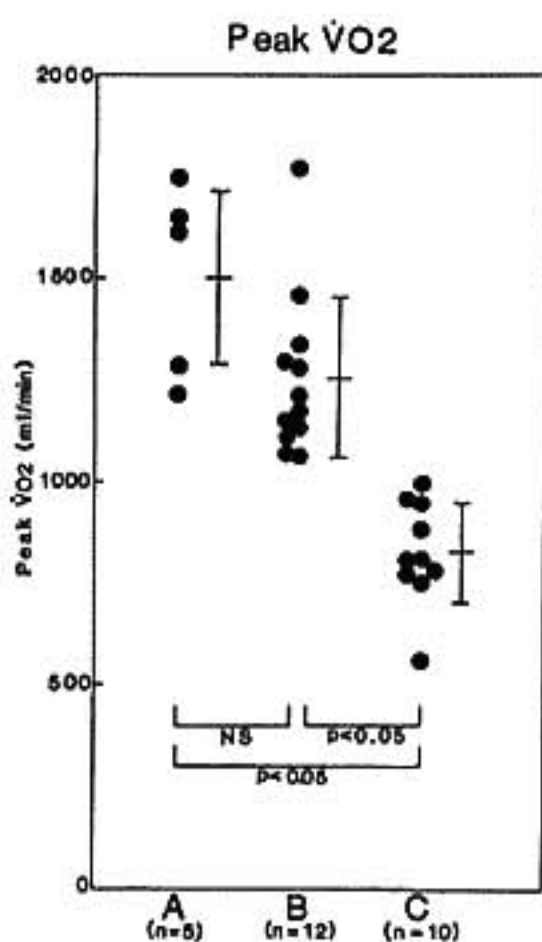


図2 各群の最高酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) と安静時左室駆出率 (EF)

dence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captopril therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 10 : 845, 1987

3) Massie B, Conway M, Yonge R, et al : Skeletal muscle metabolism in patients with congestive

heart failure : relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 76 : 1009, 1987

4) Fleg JL and Lakatta EG : Role of muscle loss in the age-associated reduction in $\dot{V}O_2$ max. *J Appl Physiol* 65 : 1147, 1988

陳旧心筋梗塞症における運動負荷 に対する左室充満圧応答

渡辺 信* 永田浩三* 加藤良三* 石原 均* 鷗飼雅彦*
岩瀬三紀* 松波龍幸* 児玉泰造* 斎藤英彦* 横田充弘**

近年、重症合併症のない陳旧心筋梗塞症患者に対し、運動療法が盛んに行われている。しかし、運動療法の運動耐容能、左心機能に及ぼす効果についての検討は不十分である。今回、我々は狭心症のない回復期心筋梗塞症患者に対し、運動負荷試験を行い、運動時左室充満圧-心拍出量関係を調べるとともに、その運動療法後の変化につき検討した。

§ 対象

発症2～6カ月の狭心症のない心筋梗塞症患者70名で、年齢は34歳から68歳(平均年齢51歳)。1枝疾患40名、2枝疾患20名、3枝疾患10名であった。左室駆出率が21%～88%(平均53%)であった。

§ 方法

対象全例に無投薬下で症状制約多段階臥位自転車エルゴメーター運動試験を施行した。運動試験は25Wより開始し、3分毎に25Wずつ増加した。運動試験前、運動試験中3分毎、最大運動時に心拍数、動脈圧、肺動脈楔入圧、心拍出量を測定した。その後、約1カ月の運動療法を施行した。運動療法の1単位は9分間のトレッドミル歩行と20～30分間の屋外歩行よりなり、午前および午後にそれぞれ1単位ずつ行う低強度運動療法¹⁾を行った。運動療法終了後に、同様の方法で症状制約多段階臥位自転車エルゴメーター運動試験を施行した。

§ 結果

1) 最大運動時肺動脈楔入圧(peak-PAWP)と運動

時心拍係数増分(Δ CI)の関係(図1)

Peak-PAWP=20 mmHgかつ Δ CI=3.0 l/min/m²を基準値として、対象を4群に分類した。第1群(peak-PAWP<20, 3.0 \geq Δ CI)29名、第2群(20 \leq peak-PAWP, 3.0 \leq Δ CI)10名、第3群(peak-PAWP<20, Δ CI<3.0)15名、第4群(20 \leq peak-PAWP, Δ CI<3.0)16名であった。最大運動時に肺動脈楔入圧が20 mmHgを越える症例(第2+4群)が26例あった。4群間に冠動脈変枝数で有意差を認めなかった。

2) 低強度運動療法後の左心機能の変化(図2)

Peak-PAWPが20 mmHg未満の症例では低強度運動療法後に全例で運動時間の延長を認めた。また、全例で Δ CIが増加し、左室充満圧-心拍出量関係の改善を認めた。一方、peak-PAWPが20 mmHg以上の症例では低強度運動療法後に運動時間の延長を認める症例があるものの、全例でpeak-PAWPが上昇した。また、 Δ CIは増加せず、左室充満圧-心拍出量関係に関しては改善を認めなかった。

3) 安静時指標による運動時心機能の予測

安静時PAWP、左室駆出率(EF)、Gensini Scoreによりpeak-PAWP \geq 20 mmHgの予測を判別分析で試みた。安静時PAWPが10 mmHg以上の時peak-PAWPが20 mmHg以上になる確率は75%であった。EFが51%以下の時peak-PAWPが20 mmHg以上になる確率は68%であった。Gensini Scoreが50以上の時peak-PAWPが20 mmHg以上になる確率は71%であった。

§ 考按

1) 運動療法による左室充満圧-心拍出量関係の変化
Leeら²⁾は、左室駆出率40%以下の冠動脈疾患患者に対し、平均18.5カ月の運動療法を行い、運動耐容能

*名古屋大学医学部第1内科

** 同 臨床検査部

(〒466 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

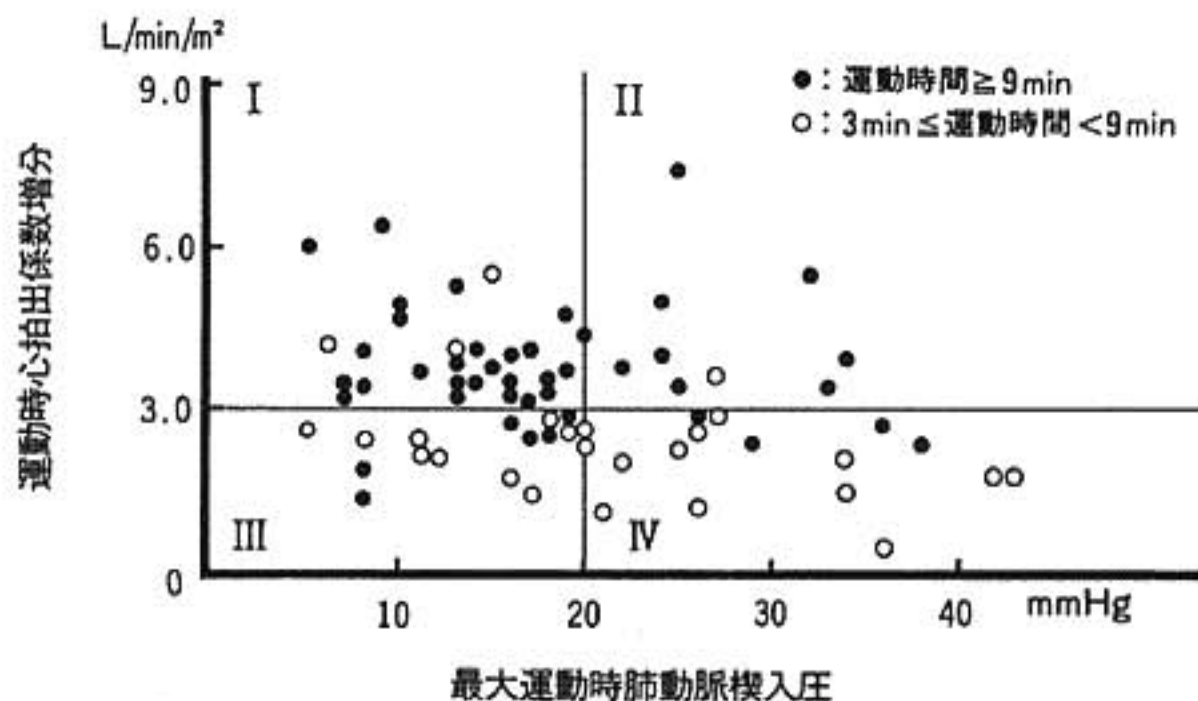


図1 陳旧性心筋梗塞症患者における最大運動時肺動脈楔入圧と運動時心拍出係数増分との関係

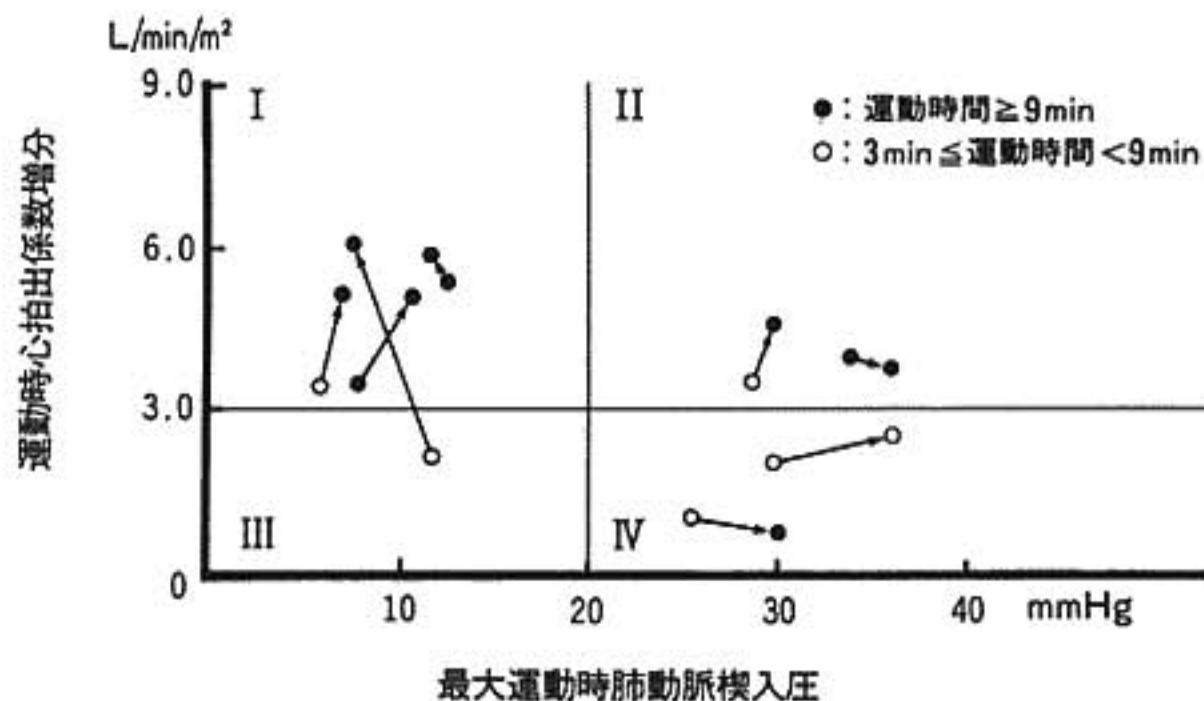


図2 陳旧性心筋梗塞症患者に対する低強度運動療法後の左心機能の変化

は改善したが左心機能に改善はみられなかったと報告した。Cobbら³⁾は、左室駆出率18%~67%の陳旧性心筋梗塞患者に運動療法を行い、いろいろな程度の左心機能障害患者においても運動耐容能は改善するが左心機能の改善はみられないと報告した。一方、Hagberg⁴⁾やEhsaniら⁵⁾は、運動の強度、時間、頻度を徐々に増していき、1年以上続ければ左心機能の改善がみられる症例もあると報告した。本研究において、約1カ月間の運動療法により、運動療法前のpeak-PAWPが20 mmHg未満の症例と20 mmHg以上の症例で左室充満圧-心拍出量関係の改善に明らかに相違を認めた。すなわち、運動により過度の左室充満圧の上昇を来たす症例では、約1カ月の運動療法で左室充満圧-心拍出量関係の改善は認めなかった。したがって、運動療法前に、運動により過度の左室充満圧の上昇を来たす症例かどうかを知ることが重要と思われた。

2) 安静時指標による運動時心機能の予測

Fransiosa⁶⁾らは、安静時心機能から運動時心機能を予測することは困難であると報告している。本研究においても、安静時PAWP, EF, Gensini Scoreともに、判別分析から得られた基準値によってpeak-PAWP \geq 20 mmHgを予測することは困難であった。

以上より、心筋梗塞回復期に運動負荷試験を行い、運動時の左室充満圧-心拍出量関係を把握することは、運動処方の際に重要であると思われた。

§ 結語

狭心症のない陳旧性心筋梗塞症患者を対象として回復期運動負荷試験を行い以下の結果を得た。

1. 運動負荷試験で、peak-PAWPが20 mmHgを越える症例では、約1カ月間の運動療法により左室充満圧-心拍出量関係は改善しなかった。

2. 安静時に得られる指標から運動時の心機能を予測することは困難であった。

3. 運動時の左室充満圧-心拍出量関係を把握することは、運動処方に際し重要である。

§ 文献

- 1) 近藤照夫, 外畑 巖, 野田省二, ほか: 急性心筋梗塞回復期患者の運動療法の効果—運動に対する循環呼吸系反応による検討—, 日本内科学会誌 72: 1710, 1983
- 2) Lee AP, et al: Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function. *Circulation* 60: 1519, 1979
- 3) Cobb FR, et al: Effects of exercise training on

ventricular function in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 66: 100, 1982

- 4) Hagberg JM, et al: Effects of 12 months of intense exercise training on stroke volume in patients with coronary artery disease. *Circulation* 67: 1194, 1983
- 5) Ehsani AA, et al: Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* 64: 1116, 1981
- 6) Franciosa JA, et al: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 47: 33, 1981

表 1 全症例についての D-2DE 法, ECG, RI の各結果の比較

No.	2DE 壁運動異常	ECG ST 低下	胸痛	冠動脈狭窄度 (%)				梗塞部位	負荷心筋シンチ
				LAD	LCX	RCA	col.		
●1	前壁中隔	V ₁ ~V ₆	+	90	100	100	+	下壁	前壁中隔
2	後側壁	V ₅ , V ₆	-	99	100	90	+	下壁	前・下・後側壁
●*3	前側壁	V ₄ ~V ₆	-	95		100	+	下後壁	前・下壁
●*4	前壁中隔	V ₄ ~V ₆	+	100	100	90	+	心尖部	前壁中隔・後・下・側壁
5	前壁	-	+	95		90	+	-	前壁中隔
●*6	下壁	II, aV _F , V ₅ , V ₆	+	90	99, 100	100	+	-	下後・側壁
●*7	前壁中隔	V ₄ ~V ₆	+	90	99	100	+	下後壁	前側壁
●8	側壁	-	+	90	99	75	+	-	側壁
●9	中隔心尖部	V ₆	+	99	95, 75	99	+	-	前壁中隔・下壁心尖
10	中隔心尖部	-	+	100		100	+	-	前壁中隔・下後壁
11	-	-	-	90	75, 90		-	-	前・下壁
12	-	-	-	100	90	90	+	-	前壁中隔・下壁心尖
13	-	-	+	99	90, 100	90	+	下後壁	下壁中隔
●14	-	-	+	90	90, 90	90	-	-	下側壁
●15	-	-	+	99	75	100	+	心尖部	前壁中隔
16	-	-	-	90	99, 90	75	-	前側壁	下・後側壁
*17	-	V ₅ , V ₆	+	90	90, 90	99	+	-	前壁心尖
●18	-	-	-	100	75	100	+	-	前壁中隔・下後壁
*19	-	-	+	95	90, 99		-	-	-
●20	-	V ₄ ~V ₆	+	99	90, 75	100	+	下壁	前壁中隔・下壁
21	-	-	+	75	90, 75		-	-	-
●*22	-	V ₄ ~V ₆	+	99	90	90	-	中隔	未施行
23	-	-	-	90	75	75	-	-	-

* : low dose dipyridamole (0.56mg/kg),

● : CABG 術後再検査施行例

D-2 DE 法での陽性率について, Picano らは 74%, Margonato らは 52% と報告している. 今回の我々の成績がこれらよりも低かった要因としては, 心内膜面の描出困難な症例も含まれていたなど症例選択や画像上の問題があるように思われる.

ジピリダモール負荷による ECG 陽性率や RI の成績と比較して, 本法による心筋虚血の評価あるいは CABG の効果判定は運動負荷が不可能な症例においては有用と考えられる. また, D-2 DE 陽性例は全例で冠動脈造影上明らかな側副血行を認める重症狭窄病変を有しており, 冠動脈狭窄の重症度評価における本法の意義が明らかになった. 本法は安静臥位のまま, 安全に, かつ安い費用で施行できる検査法であり, ジピリダモールの投与量, 症例の選択あるいは断層心エコー図の画像処理の問題などについて今後症例を増やして検討し, その有用性を高めたいと考えている.

§ まとめ

CABG 適応症例 23 例について D-2 DE 法の心筋虚血診断ならびに CABG の効果判定における有用性を検討した. 術前の D-2 DE 陽性率は 43% であり, 他の検査法と比較して, 本法は運動負荷不能症例に対しては有用であると思われた.

§ 文献

- 1) Tauchert M, Behrenbeck DW, Hoetzel J, et al: Ein neuer pharmakologischer Test zur Diagnose der Koronarinsuffizienz. *Dtsch Med Wochenschr* 101: 37, 1976
- 2) Albro PC, Gould KL, Westcott RS, et al: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. *Am J Cardiol* 42: 751, 1978

左心機能障害例の運動耐容能におよぼす肺血管抵抗の影響

肺動脈圧-流量曲線よりみた検討

吉岡公夫* 中西宣文* 橋爪俊和* 土師一夫*
平盛勝彦* 斎藤宗靖** 本間 卓**

心疾患患者の運動中の肺動脈圧は大きな上昇を示すが¹⁾, 肺動脈では剛管に見られるような単純な圧-流量関係はない. この圧-流量曲線 (PQcurve) の傾斜 (slope) は肺血管抵抗 (PVR) の変化を示し, 通常の肺血流量ではこれはほぼ直線になるといわれている²⁾. 心機能低下例はこの slope が大きく³⁾, 運動耐容能が低いことを考慮すると, PVR の大きさが運動耐容能に影響している可能性は否定できない. そこで今回は, 心拍出量や運動耐容能を増加させ, 肺血管抵抗にも影響するとされる⁴⁾ ACE 阻害剤を投与し, 左心機能障害例における PVR の運動耐容能制限因子としての関与を追究した.

§ 対象および方法

左室駆出分画は 14~61% (平均 40.1%) の, 狭心症のない心筋梗塞後の男性 9 例 (平均年齢: 53.1 歳) を対象とした. 運動負荷は臥位自転車エルゴメーターによる症候限界性多段階漸増法を用い, 2 日間で control と Enalapril (En) 10 mg 経口投与後 4 時間の 2 回順不同で行い, 各運動中の PQcurve およびその他の心機能, 運動耐容能を示すパラメーターの変化を検討した. ミナト社製レスピロモニター RM-300 により酸素摂取量を連続的に測定し, 耳だに装着したパルスオキシメーターと肺動脈に留置したオプチカテーテルにより混合静脈血, および動脈血酸素飽和度を求め, 運動前後のヘモグロビンの値とともに Fick の式に代入して連続的に心拍出量を求めた. PVR の変化は, 運動負荷中の肺動脈平均圧 (PAm) と心拍出量の変化を

10 秒毎に x 軸, y 軸にプロットし PQcurve を求め, この傾き (slope) で計算した.

§ 結果

En 投与前後に行った運動負荷の 1 例における心拍出量, PAm の変化と PQcurve の変化を図 1 に示した. これはほぼ直線を示し, slope は容易に測定可能で, この例では En 投与後に PVR の明らかな減少が見られた. 9 例全例の En 投与前後における運動時間は有意 ($p < 0.05$) に増加した. 血行動態変化では, PAm の最高値は En 投与前後で有意差はなかったが, 心拍出量の最高値は全例で増加 ($p < 0.02$) した. また, slope は有意 ($p < 0.01$) に低下していた. En 投与前後の負荷時に, slope と運動耐容能を示す最高酸素摂取量の大きさや運動時間との間には有意な相関はなかったが, control 時の値を 100% とした En 投与後の slope の変化と, 最高酸素摂取量, 運動時間の増減は図 2 のごとく有意な負の相関が見られた.

§ 考察

運動中の PQcurve の slope が肺血管閉塞疾患では極めて高値になり, 重症度, すなわち運動耐容能と比例することは以前に報告した⁵⁾. このことから, 運動中肺動脈圧の上昇する心機能低下例の運動耐容能の低下にも PVR が影響している可能性は大きい. 今回の検討では, ACE 阻害剤により心拍出量や PVR の変化が起こった時の運動耐容能の変化から, 肺血管抵抗の運動耐容能への影響を検討した. 運動耐容能を示す最高酸素摂取量や運動時間と slope には一見関連はないように見受けられたが, control 時の値を 100% とした En 投与後の slope の変化量と最高酸素摂取量, 運動時間の増減を詳細に検討すると, slope の減少が大きい例ほど最高酸素摂取量, 運動時間の増加が有意に

*国立循環器病センター内科
(〒565 吹田市藤白台 5-7)

**自治医科大学大宮医療センター内科
(〒330 大宮市天沼町 1-847)

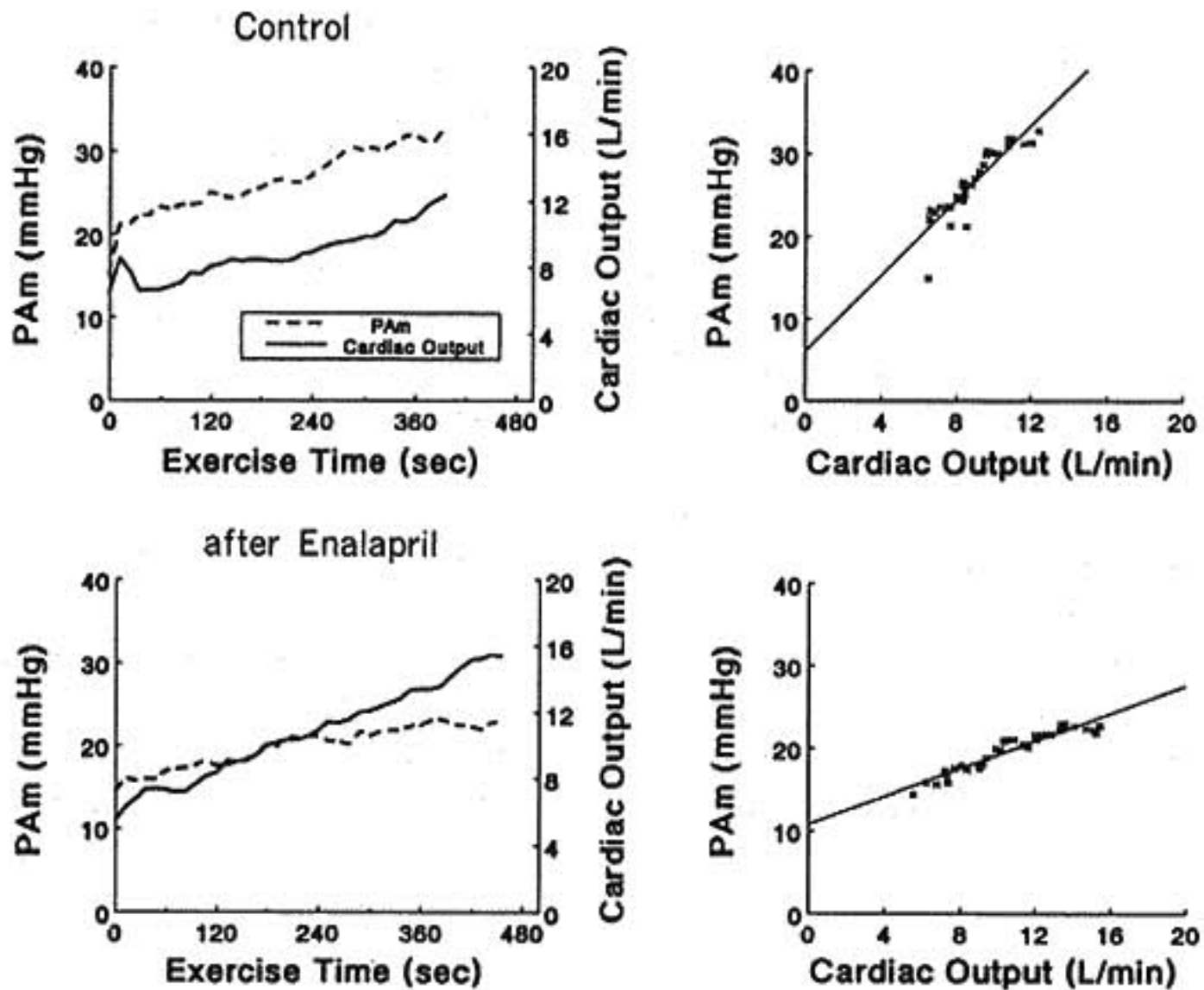


図1 症例は68歳の前壁中隔梗塞の男性で、上はcontrol 負荷、下はEnalapril 10 mg 投与4時間後の負荷記録である。破線が肺動脈圧、実線が心拍出量の変化で、control 負荷と比較してEnalapril 投与後では運動時間は延長し、肺動脈圧の上昇は小さく、心拍出量も明らかな増加が見られた。右の肺動脈圧-流量曲線の傾斜 (slope) も、control と下のEnalapril 投与後では明らかな変化が見られた。

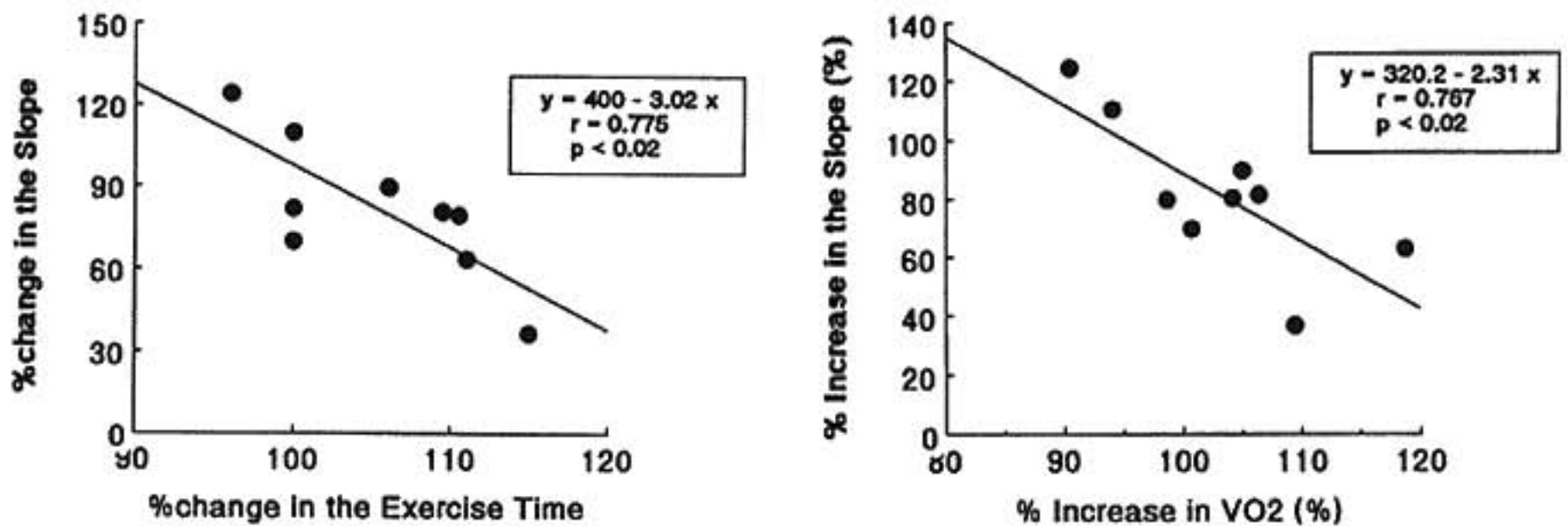


図2 Enalapril 投与後の運動時間、酸素摂取量の投与前値からの変化量 (%change) の関係

大きくなることが明瞭に示された。この事実は、左心機能障害例でも運動耐容能規定因子としてPVRが関与することを示唆していると考えられた。急性の肺高血圧に対する右心の収縮力は40 mmHg程度が限界といわれており、心機能低下例の運動中の肺動脈圧はこれを凌駕する場合も多く、広範な心筋梗塞による心機

能低下例では、左心機能だけではなく右心機能の運動耐容能への関与も考える必要があるといえた。

§ 結語

Enalapril 投与前後の運動中の肺血管抵抗を肺動脈圧-流量曲線より検討すると、運動耐容能の増大は肺血

管抵抗の減少に比例していた。左心機能障害においても運動制約因子として肺血管抵抗は重要と考えられた。

§ 文献

- 1) Hickam JB and Cargill WH : Effect of exercise on cardiac output and pulmonary arterial pressure in normal persons and in patients with cardiovascular disease and pulmonary emphysema. *J Clin Invest* 27 : 10, 1948
- 2) Fowler NO and Halmes JC : Pulmonary arterial pressure at high pulmonary flow. *J Clin Invest* 44 : 2040, 1965
- 3) Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, et al : The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation* 72 : 1270, 1985
- 4) Creager MA, Massie BM, Faxon DP, et al : Acute and long-term effects of Enalapril on the cardiovascular response to exercise and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *JACC* 6 : 163, 1985
- 5) Niarchos AP, Roberts AJ and Laragh JH : Effects of the converting enzyme inhibitor (SQ 20881) on the pulmonary circulation in man. *Am J Med* 67 : 785, 1979
- 6) Yoshioka T, Nakanishi N, Okubo S, et al : Ventilatory, hemodynamic and blood gas dynamics during exercise in patients with pulmonary embolism. *Pulmonary Circulation Research* 1 : 5, 1989
- 7) Yoshioka T, Nakanishi N, Homma T, et al : Cardio-pulmonary hemodynamics and ventilations during supine exercise in patients with pulmonary embolism. *Advance in vascular pathology 1990 vol 3 : 87*, Excerpta Medica, Amsterdam

心拍インパルス応答による心機能の評価

榑木晶子・砂川賢二・竹下 彰

心拍が律動的に変化することは古くから知られており、自律神経系の心臓調節機能との関係も正常および心疾患例において多くの報告がなされている¹⁾²⁾。また、運動によって心拍の調節がどのように修飾を受けるか、周波数解析の技法を用いた研究も近年みられるようになった^{3)~5)}。今回、心機能低下例でも施行しうる軽微な不規則運動負荷を用いて健常人と心疾患例において、システム解析法により求めた心拍応答(インパルス応答)の違いを検討した。

§ 対象および方法

疾患群として、陳旧性心筋梗塞 117 例、左室肥大 70 例(高血圧性心臓病、リウマチ性心臓病、心筋症を含む)、正常群として、器質的心疾患のないことを心臓カテーテル検査や心筋シンチグラムにて確認した非定型胸痛症 37 例、健常男子 40 例を対象とした。平均年齢および女性数は疾患群: 55±12 歳, 25 例, 正常群: 37±10 歳, 20 例であった。心房細動を 16 例、疾患群に含んでいた。

運動は Bruce protocol stage I の定常レベルのトレッドミル上を不規則間隔で 20 分間歩行、休止を繰り返す、ペクトル誘導法にて心電図を記録した。運動中、症状の訴えもなく、ニューヨーク心臓病学会(NYHA)の心機能分類III群の症例も安全に施行しえた。

解析はコンピュータにて心電図および運動信号を AD 変換し、心電図 RR 間隔より瞬時心拍数を求め 0.5 秒間隔で補間した。心臓を一つのシステムと考えたとき、運動に対する心拍の変化の普遍的特性は伝達関数によって表すことができる。まず、入力である不規則間隔の運動信号と出力である心拍の時系列を高速

フーリエ変換し、周波数軸上で、運動と心拍の比をとることにより、心拍の伝達関数が求まる。認識を容易にするため逆フーリエ変換にて時間軸に戻し、インパルス応答として表現した。これは瞬時に仮想的に強大な運動が加わった時の心拍の経時的変化を示す。

§ 結果

図 1 に示すように心拍のインパルス応答は、① 陽性型(139 例):一過性に心拍が上昇して約 20 秒以内に基線に復するもの、② 陽性遷延型(57 例):心拍の上昇が基線に復するのが遷延するもの、③ 陰性型(29 例):一過性に心拍が減少するもの、④ 不変型(10 例):心拍の変動がほとんどないもの、⑤ バランス型(13 例):心拍が一過性に上昇した後、減少に転じて復するもの、⑥ 心房細動型(16 例):心房細動に特異的な振動を伴った陽性遷延型の 6 型に分けることができた。

次に、疾患群 187 例、正常群 77 例において、各心拍インパルス応答の分布を検討した。図 2 に示すように、正常群では陽性型が全体の 77% を占めているが、疾患群では陽性型は全体の 42% に減少し、一方、陽性遷延型が 27% と増加している。

さらに、心疾患群を NYHA の心機能分類に従って分け、各心拍インパルス応答における分布を検討した(図 3)。NYHA I 群までが占める割合は、陽性型: 71%、陰性型: 66%、バランス型: 54%、陽性遷延型: 17%、不変型: 20% となっており、陽性遷延型、不変型では有意に減少している。一方、NYHA III 群が陽性遷延型: 17%、不変型: 48% と出現しており、心機能低下例が占める割合が増えている。心房細動群は器質的心疾患を合併しない症例を含まないため、詳細な検討ができなかった。

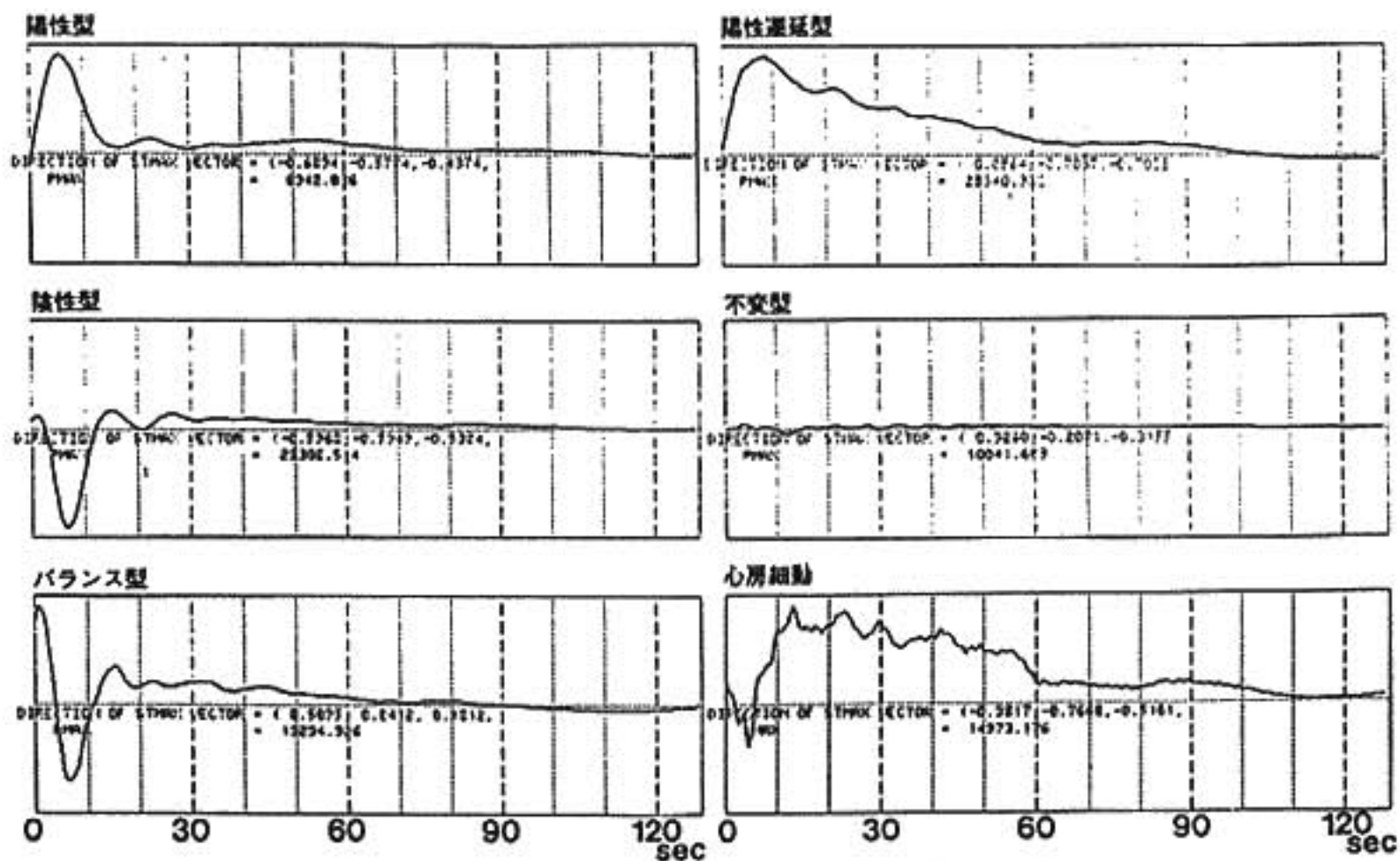


図1 心拍インパルス応答の典型例
縦軸は標準化した心拍数である。

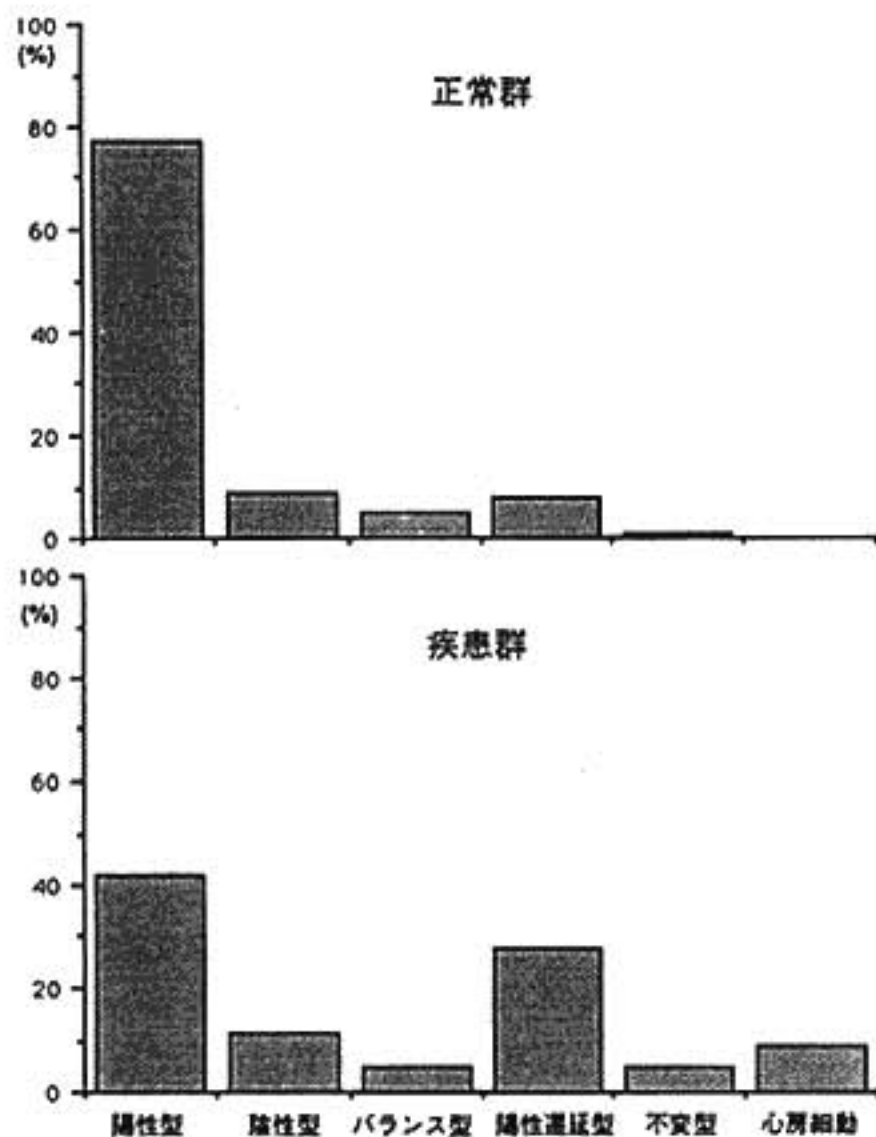


図2 正常群および疾患群における各心拍インパルス応答の分布

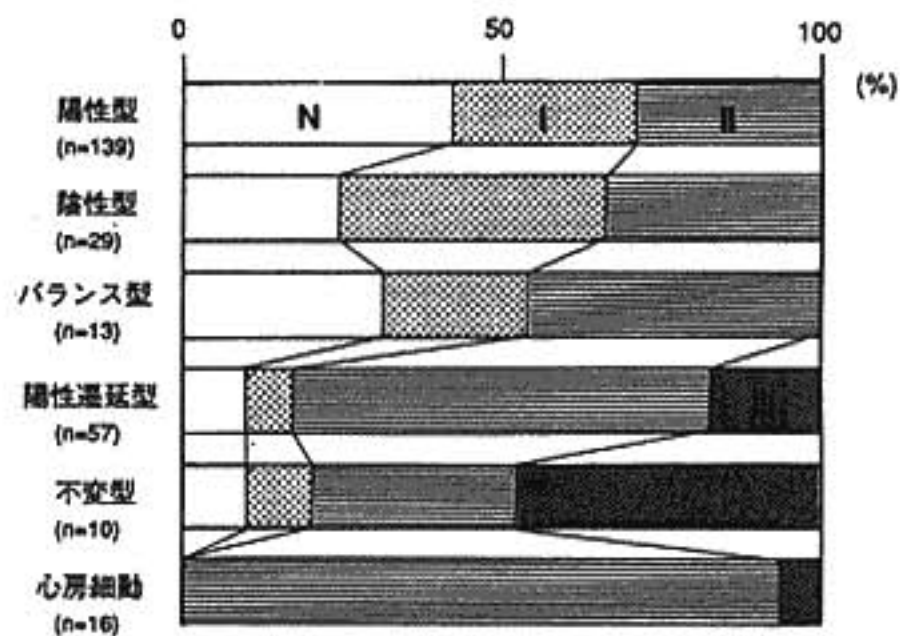


図3 各心拍インパルス応答における正常(N)とNYHA I~III群の分布

§ まとめ

実際には強い運動を負荷し得ないNYHA III群の症例にもシステム解析法を用いて、軽微な不規則運動に

より仮想的に強大な運動を負荷した時の心拍の普遍的応答(インパルス応答)を得ることができた。各心拍インパルス応答の中で、陽性遅延型や不変型は心機能低下例に多く、これに特異的なパターンと考えられた。心拍は安静時においても呼吸性等に変動することが知られており、自律神経系の関与が大きいといわれている¹¹⁻¹⁵⁾。これらの自律神経系の関与をより定量的に解析する目的で周波数解析が導入され、低周波成分(<0.05 Hz)、中周波成分(0.1 Hz 前後)、高周波成分(>0.15 Hz)によって、各々寄与するメカニズムが異なることが知られている¹¹⁾。さらに高周波成分は迷走神経を介した呼吸周期と関係が強いことも知られている

が⁶⁾⁸⁾、交感神経系との相互作用も推測され完全に明確にされているわけではない。また、運動時には迷走神経緊張の消退が大きく関係していると考えられており、心不全や心移植後の患者ではこの反応が低下している⁹⁾。我々が運動にたいする心拍インパルス応答の解析から得た結果は心機能低下例において心拍上昇が遅延する例と心拍が運動によってあまり変化しない例があるということだが、2つのパターンの定量的な違いや、これらの心拍インパルス応答と自律神経系、心不全治療上の変遷など今後さらに検討してゆきたい。

§ 文献

- 1) Katona PG, Mclean M, Dighton DH, et al: Sympathetic and parasympathetic cardiac control in athletes and nonathletes at rest. *J Appl Physiol* 52 (6): 1652, 1982
- 2) Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61: 1291, 1988
- 3) Berger RD, Saul JP and Cohen RJ: Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response. *Am J Physiol* 256: H 142, 1989
- 4) Sato I, Hasegawa Y, and Hotta K: System analysis of heart rate control in man. *J Appl Physiol* 41 (5): 790, 1976
- 5) Fujiwara Y, Hildebradt JR and Hildebradt J: Cardiac respiratory transients in exercising man. I. Test of superposition. *J Appl Physiol* 35 (1): 58, 1973
- 6) Jewing D, Neilson JMM and Travis P: New method for assessing cardiac parasympathetic activity using 24 hour electrocardiograms. *Br Heart J* 52: 396, 1984
- 7) Sayers BM: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16: 17, 1973
- 8) Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al: Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 256: H 132, 1989

運動時赤血球内有機リン酸動態の意義 慢性心不全例における検討

鯉坂隆一・ 齊藤 巧・ 山内孝義・ 渡辺重行・
増岡健志・ 杉下靖郎・ 稲葉 武**

ヘモグロビンは血液中での酸素運搬の主要な担い手であり、その酸素親和性の低下は、心不全例における酸素供給能の低下に対する代償機序の一つと考えられる。赤血球内の有機リン酸塩である 2,3 DPG や ATP はヘモグロビン酸素親和性を規定する 1 因子であり、うつ血性心不全例ではその濃度が上昇していることから、これらのリン酸塩が心不全の代償機序として関与している可能性がある¹⁾。

本研究の目的は、慢性心不全例について赤血球内有機リン酸塩の生理的意義を安静時および運動時において検討することにある。

§ 対象および方法

対象は心不全症状が 6 カ月以上持続し、かつ少なくとも 1 カ月以上症状が安定している慢性心不全患者 18 例であり、貧血や呼吸器疾患の合併例は除外した。全例、男性であり、その基礎疾患は拡張型心筋症 10 例、陳旧性心筋梗塞 8 例である。左室造影法による左室駆出分画は平均 32 % と低下していたが、熱希釈法による心係数は平均 $3.6 \text{ l/M}^2/\text{分}$ と正常に維持されていた。

運動負荷は座位自転車エルゴメーターを用い、0 ワット 4 分間の warm-up の後 1 分間に 10 ワットずつ負荷量を漸増し、中等度以上の息切れもしくは下肢疲労をもって中止とした。

運動負荷前および負荷終了時に肘静脈より採血し、UV 法による赤血球内有機リン酸塩濃度を測定した²⁾。2,3 DPG は 18 例全例で、ATP は 8 例で測定した。ヘモグロビン酸素親和性の指標として、血液酸素

飽和度 50 % における酸素分圧すなわち P_{50} を Severinghaus の方法³⁾により、10 例において測定した。

運動耐性の評価は、運動時の呼気ガス分析より anaerobic threshold (AT) を検出して用いた⁴⁾。

運動負荷試験終了 1～2 週後に心臓カテーテル法による心機能を評価した。

§ 結果

1. 赤血球内有機リン酸塩濃度

慢性心不全例の安静時赤血球内 2,3 DPG 濃度は $5.51 \pm 0.73 \mu\text{mol/m/RBC}$ であり、健常男性 51 例でのそれ ($4.34 \pm 0.67 \mu\text{mol/m/RBC}$) より有意に ($p < 0.01$) 大であった。一方、慢性心不全例の安静時赤血球内 ATP 濃度 ($0.96 \pm 0.16 \mu\text{mol/m/RBC}$) は従来の報告で示された正常範囲内⁵⁾にあり、有意の増加はないと考えられた。

運動前後の赤血球内有機リン酸塩濃度を比べると、2,3 DPG, ATP いずれも両者間に有意差を認めなかった (2,3 DPG: $5.51 \pm 0.73 \rightarrow 5.42 \pm 0.86$, ATP: $0.96 \pm 0.16 \rightarrow 1.00 \pm 0.15$)。

2. 赤血球内有機リン酸塩濃度とヘモグロビン酸素親和性との関係

赤血球内 2,3 DPG 濃度とヘモグロビン酸素親和性指標 P_{50} との間には安静時には関連を認めなかった ($r=0.18$) もの、運動時には $r=0.82$ の良好な正相関を認めた。

一方、赤血球内 ATP 濃度と P_{50} との間には安静時、運動時いずれにおいても関連を認めなかった (各々 $r=0.08$, $r=0.41$)。

3. 赤血球内有機リン酸塩濃度と運動耐性との関係

安静時および運動時赤血球内 2,3 DPG 濃度と運動耐性指標 AT との間にはいずれも有意の関連を認めなかった (各々 $r=0.41$, $r=0.41$)。一方、安静時およ

*筑波大学臨床医学系内科

** 同 機能検査部

(〒305 つくば市天王台 1-1-1)

び運動時赤血球内 ATP 濃度と AT との間にもいずれも有意の関連を認めなかった (各々 $r=0.19$, $r=-0.09$).

そこで、今回の対象を AT 15 以上と 15 未満の 2 群に分けて赤血球内 2,3 DPG 濃度を比較すると、AT 15 以上の群 (安静時 6.03 ± 0.58 , 運動時 6.01 ± 0.68 , 単位 $\mu\text{mol}/\text{m}^3/\text{RBC}$) が AT 15 未満群 (安静時 5.18 ± 0.70 , 運動時 5.01 ± 0.78 , 単位 $\mu\text{mol}/\text{m}^3/\text{RBC}$) より、安静時、運動時とも有意に (各々 $p < 0.05$, $p < 0.01$) 高値を呈した。

§ 考察

ヘモグロビンの酸素親和性は組織における酸素供給を規定する重要な因子であり、心不全のように心拍出量が低下した時には、ヘモグロビン酸素親和性の低下が代償性に生ずるとされている。Woodson らは心係数が $2 \text{ l}/\text{M}^2/\text{分}$ 以下になると、ヘモグロビン酸素親和性の低下を反映して P_{50} 値が増加することを示した¹⁾。

ヘモグロビンの酸素親和性に影響を与える因子としては血液 pH, 血液 PCO_2 , 体温があり、赤血球内有機リン酸塩濃度もその一つである。すなわち、これらリン酸塩の濃度の上昇は、1) それ自体のヘモグロビンとの結合、2) 赤血球内の pH の低下作用によりヘモグロビン酸素親和性の低下をきたす。Woodson らは心不全例では赤血球内 2,3 DPG 濃度が上昇していることを報告しており²⁾、今回の結果も同様であった。心不全では静脈血の酸素飽和度が低下し、deoxyhemoglobin 量が増加する。Deoxyhemoglobin は oxyhemoglobin より相対的に alkalosis であり、alkalosis の状態では赤血球の解糖経路において、2,3 DPG の生成を促進する DPG mutase 活性が亢進する一方、2,3 DPG の分解を促進する DPG phosphatase の活性が低下し、2,3 DPG 濃度が上昇すると考えられている。

定らは健常人を対象として運動負荷前後の 2,3 DPG 濃度が不変であることを示したが³⁾、本研究で示されたごとく、慢性心不全例においても同様に不変であった。また、他の赤血球内有機リン酸塩である ATP についても運動負荷時有意の濃度変化を認めなかった。

Woodson らは心疾患例において安静時に 2,3 DPG 濃度と P_{50} 値との間に正相関のあることを示した¹⁾。今回の検討では、運動時においてのみ両者間に正相関を認めた。この理由は明らかでないが、Woodson らの症

例が安静時より心拍出量の低下した症例であったのに対し、今回の症例は安静時心拍出量が正常に維持されていたことによるのかもしれない。健常例について検討した定らの報告から、2,3 DPG と P_{50} との関係をみると、安静時、運動時とも有意の関連を認めない (各々 $r=0.21$, $r=0.55$)。

慢性心不全例における赤血球内有機リン酸塩濃度の上昇が運動耐性に影響を及ぼすか否かについて検討したが、両者間には有意の関連を認めなかった。これは運動耐性を決定する因子が単一でないことから当然であるが、AT 15 以上の群が AT 15 未満群より 2,3 DPG 濃度が高値であったことは、赤血球内 2,3 DPG 濃度の上昇が慢性心不全例の運動耐性改善の一機序として働いている可能性を示唆している。しかし、この点については今後さらに検討を要する。

§ 結論

- 1) 慢性心不全例において、赤血球内 2,3 DPG 濃度の上昇を認めたが、ATP 濃度は正常範囲内であった。
- 2) 赤血球内 2,3 DPG 濃度の上昇は、心拍出量が正常に維持されている安静時には生理的意義が小さいが、運動時にはヘモグロビン酸素親和性の低下を介して酸素供給能の低下を代償すべく働くことが示唆された。

§ 文献

- 1) Woodson RD, Torrance JD, Shappell SD, et al: The effect of cardiac disease on hemoglobin-oxygen binding. *J Clin Invest* 49:1349, 1970
- 2) Ericson A and Verdier CH: A modified method for the determination of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. *Scand J Clin Lab Invest* 29:85, 1972
- 3) Severinghaus JW: Blood gas calculator. *J Appl Physiol* 21:1108, 1966
- 4) 鯉坂隆一, 渡辺重行, 増岡健志, ほか: 虚血性心疾患における運動耐容能の指標としての嫌気性代謝閾値の意義. *心臓* 21 (suppl 1):116, 1989
- 5) Buell MV: The adenine nucleotide content of human blood. *J Biol Chem* 108:273, 1935
- 6) 定利勝, 内藤 顕, 酒井規光, ほか: 運動負荷によるヘモグロビン酸素親和性の変化. *最新医学* 38 補:78, 1983

心筋梗塞症における亜最大運動負荷試験による評価

野田武彦・豊増功次・戸嶋裕徳*

虚血性心疾患患者においては運動負荷試験での運動時間、心拍数 (HR) および収縮期血圧 (SBP) の反応不良に関して重症度や予後と相関するとの報告がみられている。我々は拡張型心筋症患者の運動負荷試験において心拍数 (HR) 120/分の時点の収縮期血圧の上昇度 (Δ SBP) が 30 mmHg 未満の症例は明らかに予後不良であることを既に報告したが、今回急性心筋梗塞患者においても同様の評価が可能であるかを検討した。

§ 対象および方法

昭和 53 年から 60 年までに当施設に入院した急性心筋梗塞症のうち、心臓カテーテル検査、運動負荷試験および予後調査が可能であった 319 例 (男性 286 例、女性 33 例、平均年齢 55 歳) を対象とした。このうち運動負荷試験で peak HR が 120/分に到達したのは 273 例で、この 273 例のうち HR 120/分の時点での Δ SBP が 30 mmHg 以上の 214 例を血圧反応良好群 (G 群)、30 mmHg 未満の 59 例を血圧反応不良群 (P 群) とし、HR が 120/分に達しえなかった 46 例 (心拍数未到達群: H 群) と検討を行った。なお心拍数を指標としたため β -blocker 使用例およびペースメーカー装着例は除外した。運動負荷試験は Bruce 法または Sheffield 法による症候限界性多段階負荷法とした。冠動脈の有意狭窄は 75% 以上とし、LMT 病変のみ 50% 以上とした。左室駆出率 (EF) は左室造影所見より求めた。また予後調査は郵送アンケートにより行い、平均追跡期間は 4.2 年であった。

§ 結果

1. 運動負荷所見 (表 1): 安静時の心拍数では P 群

が 79/min と他の 2 群に比し有意に高値で、H 群は 68/min と G 群に比しても有意に低値であった。安静時の収縮期血圧は G 群のみが 127 mmHg と有意に低値であったが、逆に peak 時は G 群のみが 185 mmHg と有意に高値を示した。1.0 mm 以上の虚血性の ST 低下は H 群のみが 41% と有意に多かったが、ST 上昇には差がなかった。運動中止理由のうち心症状の占める割合は、G 群、P 群、H 群の順に有意に多く、また運動耐容能 (METs) はこの順に低値であった。

2. その他の臨床所見 (表 1): H 群は平均 59 歳で、他の 2 群に比し高齢であった。左室拡張末期圧は G 群が 12.6 mmHg と他の 2 群に比し低値であった。また左室駆出率は P 群が 53% と G 群に比し低値だったが、H 群とは差がなかった。3 枝病変と LMT 病変を合わせた重症冠動脈病変例の割合は G 群、P 群、H 群の順に有意に多かったが、心室瘤の合併率には差がなかった。

3. 生存率 (図 1): Kaplan-Meier 法による 4 年生存率では、P 群は 91.5%、H 群は 87.0% で G 群の 98.1% に比べ有意に予後不良であった。

§ 考按

虚血性心疾患においては peak HR の低い例および運動時間の短い例は心機能の低下または重症な冠動脈病変が示唆され、予後不良であるとの報告がある^{1)~5)}が、我々の検討でも心拍数未到達群とした peak 時 HR 120/min 未満の例は安静時の心拍数が低値であったものの、運動時間も短く、ほぼ全例 Bruce の stage I 以下であった。またこの群は左室拡張末期圧が高く、多枝病変例が多く、最も予後不良であり、従来の報告を満足するものと思われた。心拍数が増加しなかった理由としては重症冠動脈病変のために心症状で運動を中止した例が 62% を占めたことと高齢者が有意に多かったために運動時間が短かったことが考えられる。

表 1 臨床所見

	G(n : 214)	P(n : 59)	H(n : 46)
性差 (男:女)	191 : 23	53 : 6	42 : 4
年齢 (歳)	54.8±9.3	54.9±10.5	59.0±6.8**†
心臓カテーテル所見			
左室拡張末期圧 (mmHg)	12.6±4.4	14.3±5.5*	14.3±6.6*
心係数 (l/min/m ²)	3.2±0.9	3.4±1.1	3.1±0.7
駆出率 (%)	59.8±13.8	53.3±16.5**	57.6±15.4
3枝+LMT 病変 (%)	17	31*	43**
心室瘤 (%)	7	2	4
運動負荷所見			
安静時心拍数	73±10	79±11**	68±8**†
安静時収縮期血圧 (mmHg)	127±17	134±19**	132±17*
peak 時心拍数	142±15	141±16	102±9**†
peak 時収縮期血圧 (mmHg)	185±25	162±24**	168±33**
ΔSBP at 120/min (mmHg)	49±15	19±8**	
Mets	7.1±1.9	6.2±2.1**	4.6±1.8**†
ST 低下 (≥1.0mm)	27	27	41*
ST 上昇 (≥1.0mm)	9	15	15
中止基準 (%心微候)	27	44*	63**

G : 血圧反応良好群, P : 血圧反応不良群, H : 心拍未到達群

*p<0.05, **p<0.005, compared with good SBP response group

†p<0.005, compared with poor SBP response group

しかし心拍数の反応不良に関しては chronotropic incompetence⁴⁾の関与も十分考えられ, 重症冠動脈病変が多かった理由の一つであるかもしれない。

一方, 血圧の反応性に関しても重症冠動脈病変の存在や予後との関連について多くの報告がある。中でも Fioretti⁶⁾, Decker⁷⁾らのごとく peak 時での ΔSBP から予後が推測可能であるとの報告もある。今回, 亜最大時である HR 120/min の時点の ΔSBP を用いたが, 反応不良群は良好群に比し左室拡張末期圧が高く, 左室駆出率が低値で, 多枝病変例が多く, 予後不良であった。このことは運動時の収縮期血圧の反応性が運動時の左心機能のある程度反映した指標であることを示すものと考えられた。

以上より心拍数 120/min の時点の ΔSBP は心拍数の反応性とともに関与の程度および予後を評価する有効な方法となりうるものと考えられた。

§ 文献

- 1) McNeer JF, et al : The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 57 : 64-70, 1978
- 2) Weiner DA, et al : Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically

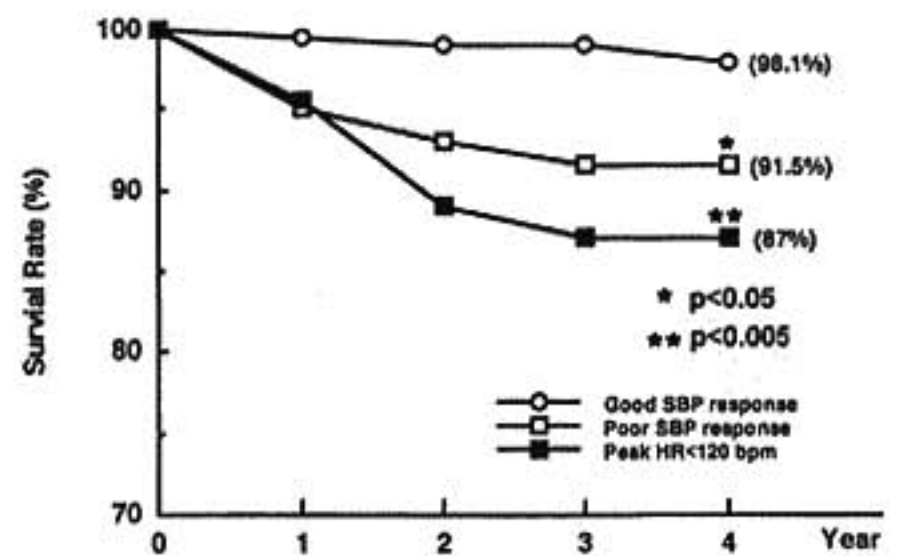


図 1 各群間の生存率

treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 3 : 772-779, 1984

- 3) Goldschlager N, et al : The diagnostic and prognostic value of the treadmill exercise test in the evaluation of chest pain, in patients with recent myocardial infarction, and in asymptomatic individuals. *Am Heart J* 116 : 523-535, 1988
- 4) Ellestad MH, et al : Predictive implications of stress testing. *Circulation* 51 : 363-369, 1975

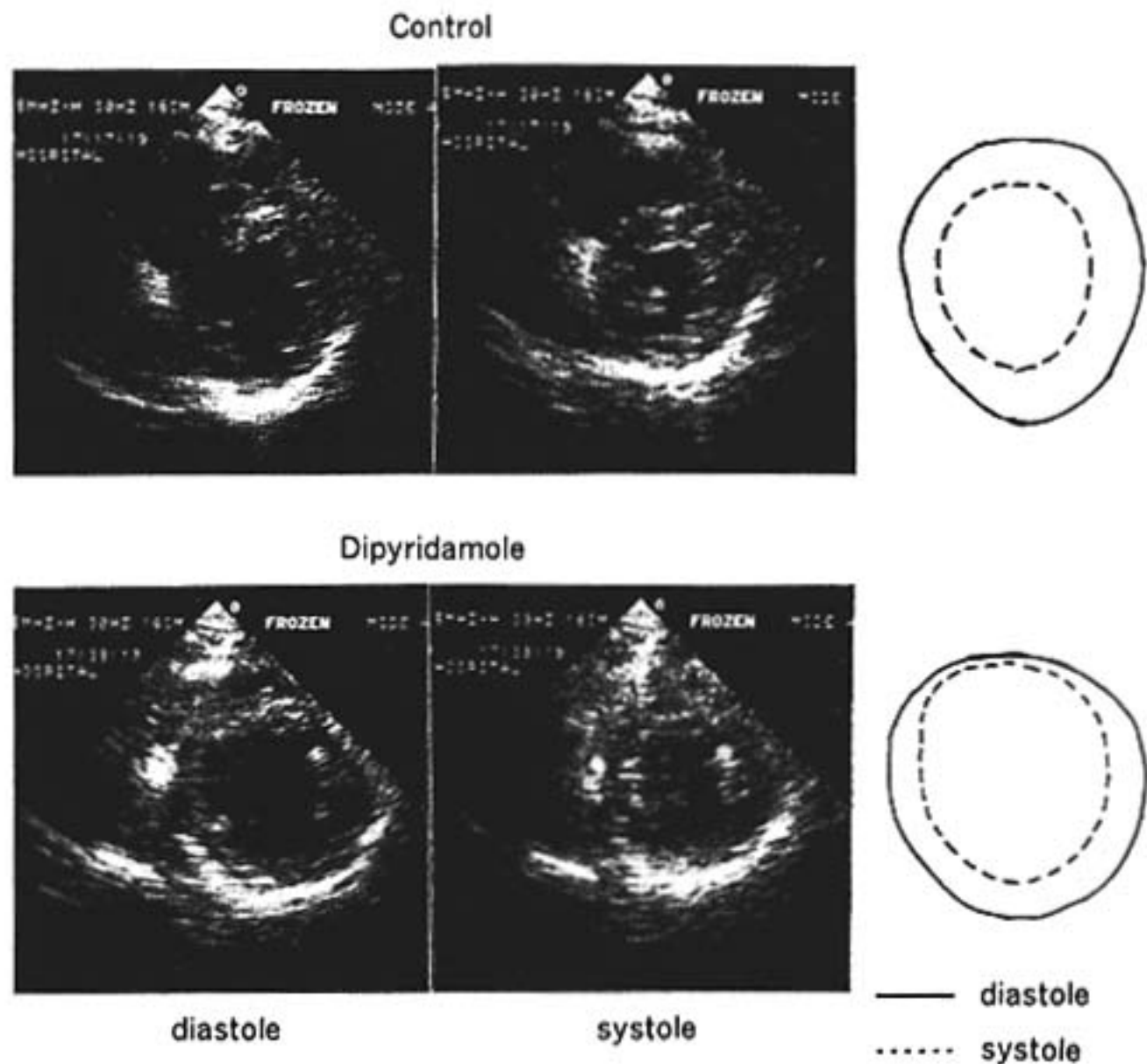


図 1 症例 No. 4 のジピリダモール負荷時の短軸断層心エコー図
左端は心内膜面のトレースを示す。ジピリダモール静注後、前壁中隔の壁運動が低下している。

3) Mason SJ, Weiss JL and Weisfeldt ML: Exercise echocardiography: detection of wall motion abnormalities during ischemia. *Circulation* 59 : 50, 1979

4) Picano E, Lattanzi F, Masini M, et al: Echocardiography in coronary artery disease. New York, Futura. 1988, p 135

- 5) Morris SN, et al : Role of exercise stress testing in healthy subjects and patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 42 : 659-666, 1978
- 6) Fioretti P, et al : Prediction of mortality during the first year after acute myocardial infarction from clinical variables and stress test at hospital discharge. *Am J Cardiol* 55 : 1313-1318, 1985
- 7) Decker JW, et al : Prediction of 1-year outcome after complicated and uncomplicated myocardial infarction. Bayesian analysis of pre-discharge exercise test results in 300 patients. *Am Heart J* 113 : 90-95, 1987

軽ないし中等症心不全例における心不全治療薬の 運動負荷試験による治療効果の評価

伊東春樹*

心肺運動負荷試験から得られる AT は、心不全の病態生理に関係した客観的な指標であり、かつ submaximal exercise での指標であるため、これにより心不全の治療効果を判定することは意味のあることと考えられる。1964 年 Wasserman らが心疾患患者の運動耐容能評価に AT を使い¹⁾、その後 Matsumura らが、AT は心不全患者の重症度分類に有用であると報告し²⁾、我々も年齢や性別で補正するとさらに客観性が高まることを指摘した³⁾。

そこで、我々は強心薬、血管拡張薬の double blind の心不全に対する薬効評価を AT を指標とし、多施設二重盲検群間比較試験を実施した。

§ 対象と方法

対象は NYHA 心機能分類 class II・III の心疾患患者で、整形外科的運動制限、貧血、呼吸器疾患、代謝疾患などを有する例、および心筋梗塞急性期、不安定狭心症、狭窄を主体とする弁膜症および肥大型閉塞性心筋症は除外した。運動負荷試験は自転車エルゴメータを用いた ramp 負荷試験とし、4 分間の安静の後 20 w 4 分間の warm-up、続いて 6 秒に 1 w ずつ仕事率を増加させ、自覚的的最大負荷まで行った。呼気ガス分析は日本電気三栄社製小型ミキシングチャンバー式の連続呼気ガス分析器エアロビックプロセッサ 391 を用い、10 秒毎に酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$)・二酸化炭素排出量 ($\dot{V}CO_2$)・分時換気量 ($\dot{V}E$) を測定し、V slope 法⁴⁾を参考に $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加せずに $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が増加する点を AT とし⁵⁾、負荷終了直前 30 秒間の $\dot{V}O_2$ の平均を peak $\dot{V}O_2$ とした。いずれも試験に先立って、最低 1 回運動負荷試験の練習を行った。

運動負荷試験の実施時期は急性効果については各薬剤の効果発現時間に合わせて行い、慢性効果については同一時間帯に実施した。また、各薬剤の割り付けは二重盲検法により無作為に行った。

§ 結果

1) Vesnarinone (OPC-8212)⁶⁾

A) 急性効果

変時作用や血管拡張作用の少ないとされる強心薬で、試験薬は placebo または vesnarinone 360 mg とした。投薬前の負荷試験は 1 日目の午後とし、2 日目の同時刻に投薬 6 時間後の試験を実施できるよう服薬時刻を合わせた。その結果、placebo 投与群は AT には有意の変化はなかったが、vesnarinone 投与群は平均 15.2 ± 2.3 から 17.1 ± 2.9 ml/min/kg へ有意の増加が認められた (図 1)。

B) 慢性効果

Vesnarinone 60 mg または placebo を 1 日 1 回 12 週間投与し、その前後で運動負荷試験を実施した。自覚症状は vesnarinone 群で有意に改善したが、AT は変化はなかった。

2) Enoximone⁷⁾

Phosphodiesterase inhibitor の一つである enoximone (ENOX) は血管拡張作用と強心作用を併せ持つ inodilator である。投与前および投与 3 時間後の 2 回の運動負荷試験を行い、試験薬は placebo, ENOX 25 mg, ENOX 100 mg の 3 種とし、急性効果について 3 群比較を行った。

解析対象は 29 例で、図 2 には AT と peak exercise の時点における仕事率を示す。Placebo では有意差はなかったが、ENOX 25 mg, 100 mg いずれの 1 回投与でも、AT の時点における work rate は有意に増加した。

*千葉社会保険病院内科
(〒260 千葉市中央区仁戸名町 682)

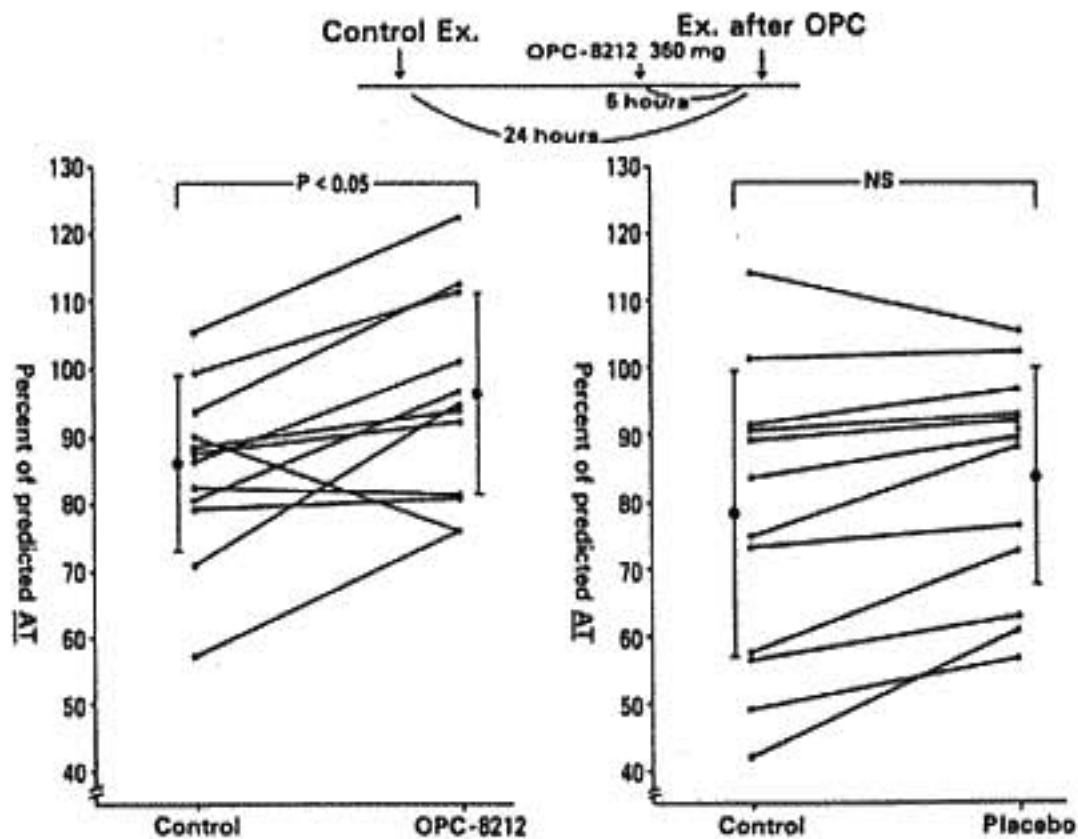


図 1 最近開発された強心薬である OPC-8212 (vesnarinone) 360 mg または placebo の一回投与の AT に及ぼす効果 AT は年齢, 性別により補正したパーセントで表した。比較的軽症の心不全例を対象としたにも関わらず OPC-8212 投与群では AT が有意に改善した⁹⁾。

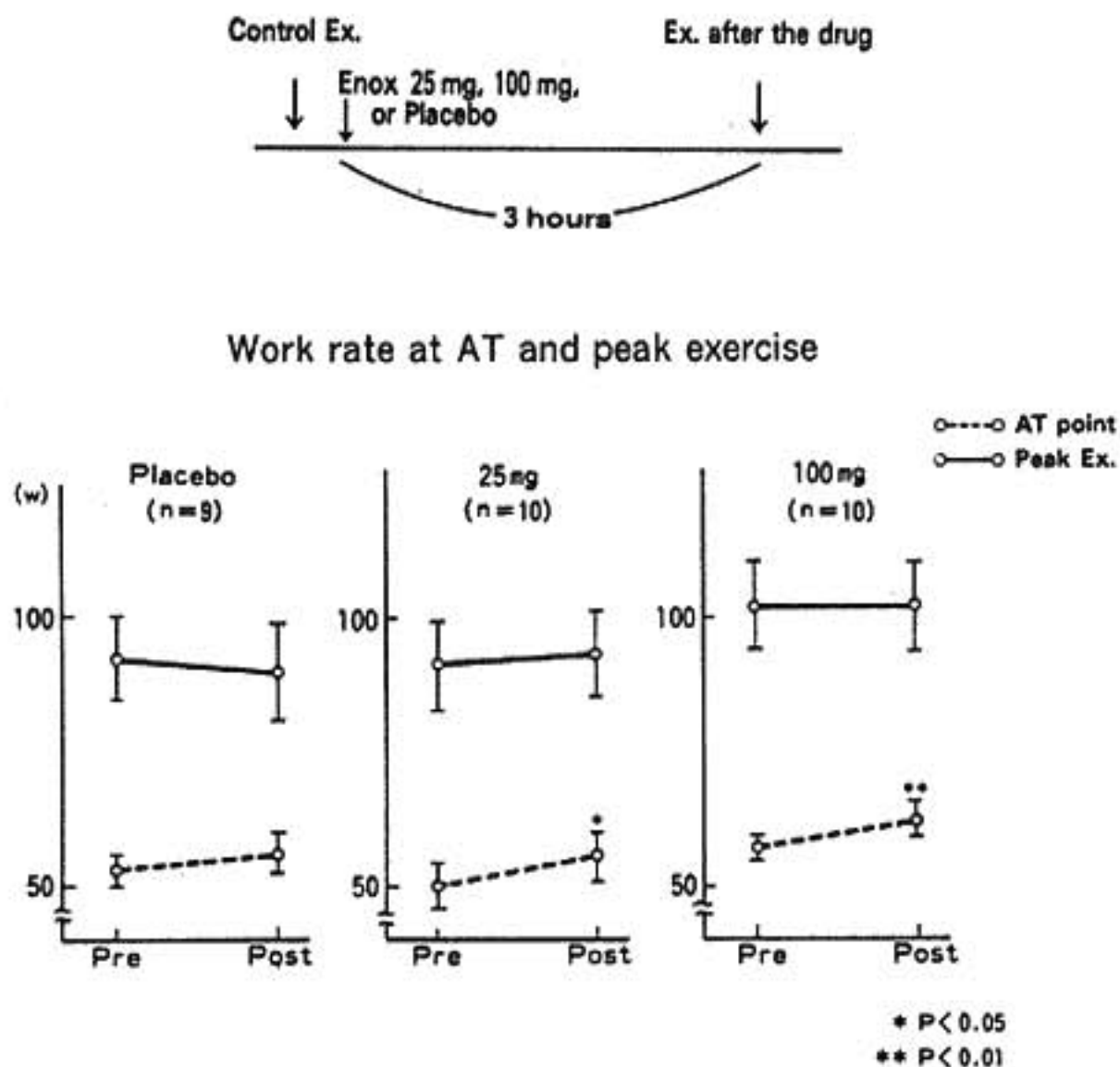


図 2 Phosphodiesterase inhibitor の一つである enoximone の急性効果を二重盲検群間比較試験にて検討した結果⁷⁾ AT 時と最大負荷時の仕事率をみると, 25 mg 投与群でも AT レベルの仕事率には有意の増加が認められた。

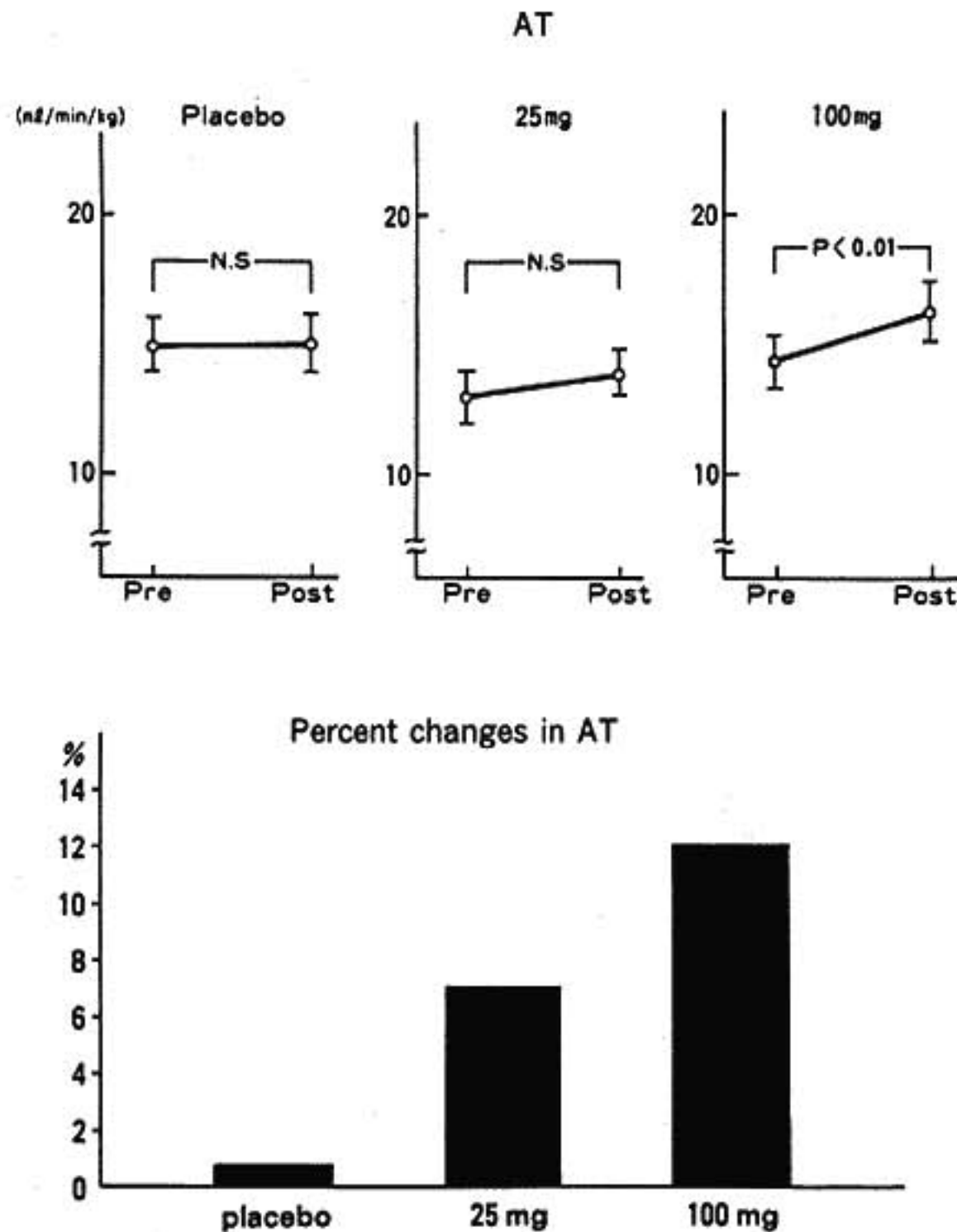


図3 図2と同じ試験におけるAT ($\dot{V}O_2$) の変化
100 mg 投与群では明らかな増加を認め、各群の増加率には用量依存性が認められた⁷⁾。

図3にはATの変化を示す。ATの絶対値についてみると(上段)、placeboでは変化がなく、25 mgでは平均13.0から13.9 ml/min/kgへと増加傾向、100 mgでは14.4から16.2 ml/min/kgと有意に増加した。これをパーセント変化率で表すと、dose dependencyが認められた(図3下段)。

3) Enalapril⁹⁾

Angiotensin converting enzyme inhibitorの一つで血管拡張薬のenalapril (ENL)の急性および慢性効果を検討した。

A) 急性効果

クロスオーバー法を用い、placeboまたはENL 10 mg投与後3時間の運動負荷試験を4~7日間のwash-out期間を挟んで実施した。図4に示すようにpeak $\dot{V}O_2$ 、ATともに有意の変化はなかった。

B) 慢性効果

17例を対象にplacebo, ENL 5 mg, ENL 10 mgを12週間投与し、ATの変化について検討した(図5)。少数例のため統計的有意差を得るには至らなかったが、ENL投与群はいずれもATの改善傾向を認めた。

§ 考察

ATを指標とし心不全の薬効評価を行った報告としては、WhiteおよびRibeiroらの二重盲検法によりmilrinoneを評価した報告⁹⁾¹⁰⁾があるものの、その数はきわめて少ない。その理由としては、心不全の重症度の比較的高い患者では、運動負荷試験で得られるデータが非常に少なく、また換気自体が不規則な場合もあってATが決定できないことが多い点が挙げられる。同時に、AT自体は概念的には客観的な指標であるも

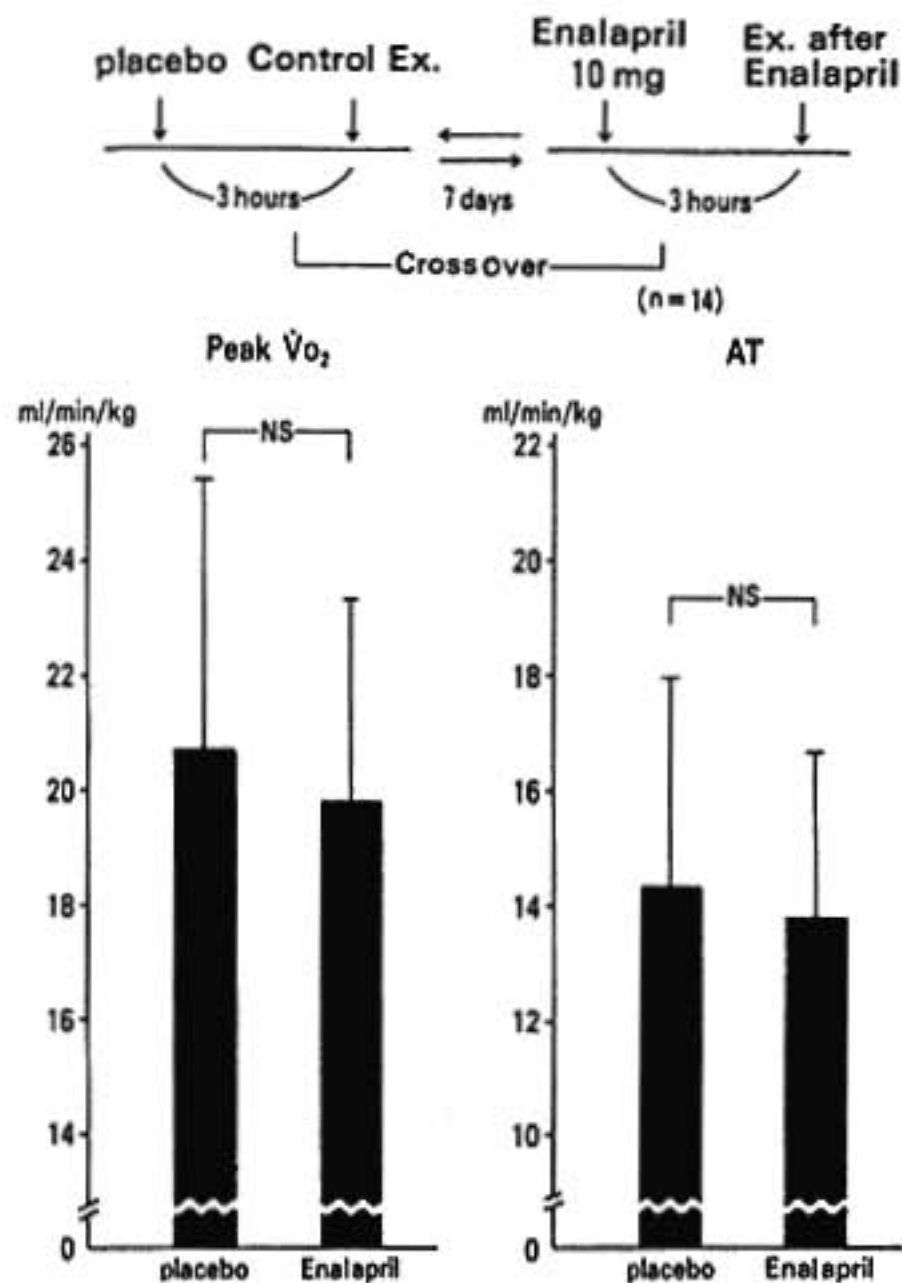


図4 NYHA心機能分類 class II・IIIを対象に enalapril 10 mg 一回投与の効果をも二重盲検 crossover 法により検討した結果
試験薬投与3時間後の運動負荷試験成績を placebo と enalapril で比較した。Peak $\dot{V}O_2$ 、ATともに有意な変化を認めなかった¹⁾。

の、その決定はほとんどの場合、視覚的に行うので判定者の主観が入りやすく二重盲検にする必要がある。さらに運動負荷プロトコルも多段階負荷試験を用いると AT 決定は難しく、安定した連続呼気ガス分析器がきわめて少ない状況も AT を利用する上で妨げとなっていたと考えられる。しかし、これらの点を技術的に乗り越えられれば AT は軽症ないし中等症心不全の治療効果判定にきわめて有用な指標といえる。実際、我々の使用していたガス分析装置は酸素濃度計に経時変化の大きいポーラログラフを使用しており、約6年前にはじめて行った vesnarinone の試験では、急性効果は検出できたものの、経験不足と labo の quality control を怠ったために慢性効果は証明できなかった。

AT に影響する因子は多いが、心不全に対する薬剤の急性効果と慢性効果では、AT 改善に寄与する運動生理学的因子には若干の相違があると考えられる。すなわち急性効果というのは、cardiac output とか、blood flow distribution とか、酸素運搬が活動筋にどの程度行われるかが重要な規定因子になると思われる。一方、慢性効果はそれだけではなく、むしろ心不全が改善したためにおこる二次的な効果、すなわち日常生活レベルが上がったことによるトレーニング効果、活動筋肉量の増加、筋細胞の酸素利用能の改善などが大きく影響していると考えられる。したがって薬剤の一回投与で AT が改善したことも、慢性効果は同一には論じられない可能性が高い。

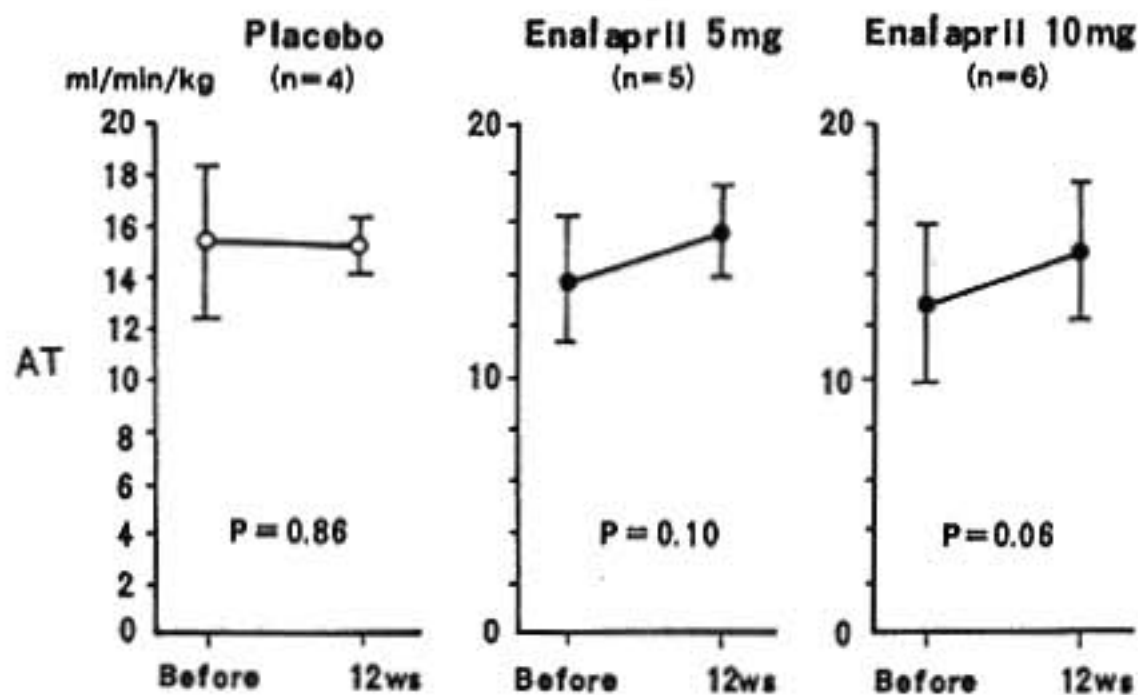


図5 NYHA心機能分類 class II・IIIの少数例を対象に、enalapril 5 mg および 10 mg の12週間の連続投与による運動耐容能に対する効果を placebo を対象に検討した。症例数が少ないので統計的有意差を得るには至らなかったが、実薬投与群で AT の改善傾向が見られた²⁾。

§ まとめ

Quality control のゆき届いた施設を利用し、二重盲検法などの controlled study を行えば、軽症～中等症の心不全患者に対する薬効評価に AT の利用は十分に可能であり、その臨床的意義は高いと考えられた。

§ 文献

- 1) Wasserman K, McIlroy MB : Detecting the threshold of anaerobic metabolism in cardiac patients during exercise. *Am J Cardiol* 14 : 844-852, 1964
- 2) Matsumura N, Nishijima H, Kojima S, et al : Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation* 68 : 360-367, 1983
- 3) Itoh H, Taniguchi K, Koike A, et al : Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 81 (suppl II) : II-31-II-37, 1990
- 4) Beaver WL, Wasserman K and Whipp BJ : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 60 : 2020-2027, 1986
- 5) Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, et al : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 35 : 236-243, 1973
- 6) Taniguchi K, Itoh H, Miyahara Y, et al : Effects of vesnarinone on anaerobic threshold and clinical symptoms in chronic heart failure : Doubleblind placebo controlled study (投稿中)
- 7) Itoh H, Koike A, Doi M, et al : Effects of enoximone on exercise tolerance in mild to moderate heart failure patients. *Am J Cardiol* 68 : 360-364, 1991
- 8) 谷口興一, 伊東春樹, 海老原昭夫, ほか : 慢性心不全患者における enalapril (MK-421) の運動耐容能に対する急性および慢性効果—Anaerobic threshold (AT) を指標とした二重盲検比較試験. *薬理と治療* 18 : 131-148, 1990
- 9) White HD, Ribeiro JP, Hartley LH, et al : Immediate effect of milrinone on metabolic and sympathetic responses to exercise in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 56 : 93-98, 1985
- 10) Ribeiro JP, White HD, Arnold JMO, et al : Exercise responses before and after long-term treatment with oral milrinone in patients with severe heart failure. *Am J Med* 81 : 759-764, 1986

労作狭心症における運動負荷試験成績の変動幅と治療後の改善度

大津文雄* 鈴木 健* 長澤紘一*
齊藤 勉** 岸田 浩** 早川弘一**

§ 目的

運動負荷試験は労作狭心症の診断、重症度の評価ばかりでなく、抗狭心症薬のより客観的な治療効果判定法としてもしばしば用いられている¹⁾²⁾。しかし、運動負荷試験を繰り返し施行した場合の再現性あるいは変動幅、治療後の改善度は、測定項目や年齢、性別、安静狭心症合併の有無、さらには個々の患者間などによっても異なっている³⁾⁴⁾。また、治療効果判定の基礎となる運動負荷試験成績の再現性・変動幅と、治療後の改善度との関係にはいまだ不明な点が多く、抗狭心症薬の治療効果判定のための基準も報告により異なり¹⁾²⁾、統一された基準は作られていない。今回我々は、運動負荷試験を繰り返し施行した場合の変動幅と治療後の改善度を比較することにより、薬効評価に有用な判定項目、判定基準につき検討を試みた。

§ 対象と方法

対象は安定型労作狭心症患者 61 例 (男 42 例, 女 19 例, 平均年齢 57 ± 8 歳), treadmill 運動負荷試験は Bruce 法により観察期 2 回 (C1, C2), 治療期 1 回 (T) の計 3 回, 2 週間々隔で施行, 負荷終了点は原則として日常生活における発作と同程度の狭心痛出現時とした。心電図は II・III・ V_F ・ V_1 ・ V_3 ・ V_5 誘導にて, 負荷前より負荷後 6 分まで連続的に記録, 収縮期血圧はマンシェット法により 1 分毎に測定した。ST 下降度は J 点により 0.08 秒にて計測, 運動耐容時間, ST 0.1 mV 下降までの時間, 負荷終了時 ST 下降度, 同一運動時間における ST 下降度を測定した。また観察期二回の運

動負荷試験成績の差を変動幅 (C1-C2), 観察期二回目と治療後の負荷試験成績の差を改善度 (T-C2) とし, 観察期間, 観察期・治療期間の回帰式, 相関係数も算出した。

§ 結果

運動負荷試験成績における観察期変動幅および治療後の改善度は, 運動耐容時間で変動幅 30 秒以内の例が 52%, 60 秒以内 75%, 改善度は 30 秒以上 60%, 60 秒以上 40%, 変動幅・改善度の平均は 18 秒, 62 秒であった。ST 0.1 mV 下降までの時間の変動幅は 30 秒以内の例が 80%, 60 秒以内で 90%, 改善度は 30 秒以上 80%, 60 秒以上 75%, 平均変動幅 8 秒, 改善度は 91 秒と ST 0.1 mV 下降までの時間で改善度と変動幅の差がより大きかった。また負荷終了時 ST 下降度の変動幅は, 90% の例が 0.05 mV 以内と再現性は良好であったが, 0.05 mV 以上の改善を示した例も 35% にすぎず, 平均の変動幅と改善度の差も 0.04 mV と両者間に著明な差は認められなかった。同一運動時間における ST 下降度変動幅は 0.05 mV 以上 85%, 0.1 mV 以上 95%, 0.05 mV 以上の改善を示した例は 60%, 平均変動幅 0.01 mV, 改善度 0.08 mV と, 改善度および変動幅の差は同一運動時間における ST 下降度でより顕著であった。観察期二回と治療前・後の運動負荷試験間の運動耐容時間, ST 0.1 mV 下降までの時間の関係を図 1 に示す。観察期 2 回の運動負荷試験間では, ST 0.1 mV 下降までの時間に比し運動耐容時間でより高い相関係数を示し, ST 0.1 mV 下降までの時間では治療前後の回帰係数がほぼ等しく, 回帰直線は治療後約 80 秒上方すなわち延長方向に平行移動したが, 運動耐容時間では治療前後の回帰直線が運動時間の延長に伴い交叉する傾向を示し, 両回帰直線の 95% 信頼区間の領域は観察期における運動耐容時間約 550

*日本医科大学付属多摩永山病院内科
(〒206 多摩市永山 1-7-1)

**日本医科大学医学部第 1 内科
(〒113 東京都文京区千駄木 1-1-5)

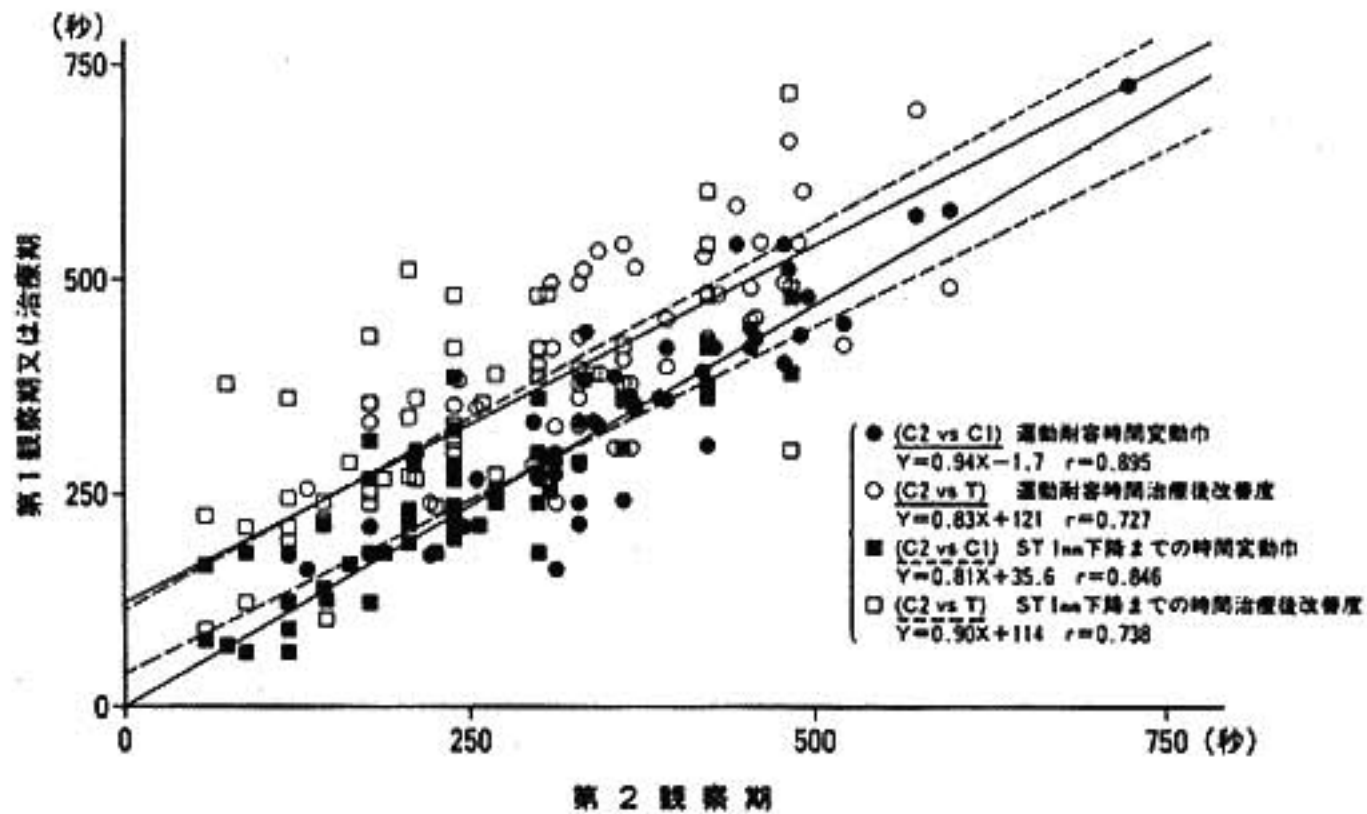


図1 運動耐容時間, ST 1mm 下降までの時間の観察期変動幅と治療後の改善度の関係

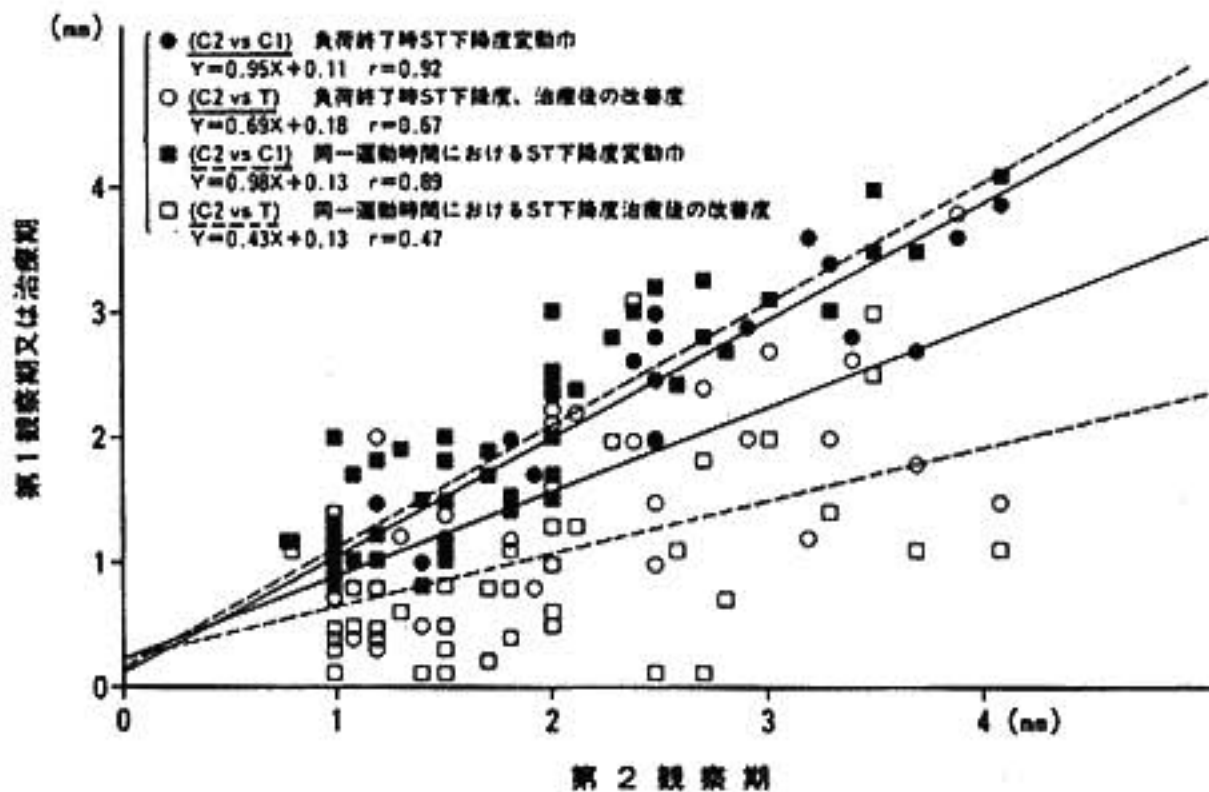


図2 負荷終了時および同一運動時間におけるST下降度の観察期変動幅と治療後の改善度の関係

秒で交叉した。一方、図2に示す負荷終了時および同一運動時間におけるST下降度の観察期の相関係数は、いずれも約0.9と高い相関を示し、両者間に差は認められなかった。また、観察期・治療期間の回帰直線は、観察期のST下降度が高度なほど改善度も著明になることを示しているが、その程度は同一運動時間におけるST下降度でより著明であった。

§ 考按

労作狭心症に対する抗狭心症薬の効果を運動負荷試験により判定する場合、治療後の運動耐容時間が30秒以上延長、あるいは同一運動時間におけるST下降度

が0.05 mV以上改善した場合のどちらか、または両者を満足した場合を有効とする報告が多い¹⁾²⁾。しかし、労作狭心症に対する抗狭心症薬の効果を有効と判定するためには、治療後の改善度が運動負荷試験を繰り返し施行した場合の変動幅以上でなければならない。しかし今回の成績では、運動耐容時間の変動と改善度の分布曲線とはほぼ一致し、運動耐容時間により両群を判別することは困難と思われた。さらに図1に示したごとく、観察期間・観察期と治療期間の回帰直線は、運動耐容時間の延長に伴い交叉することを示し、運動耐容時間の長い例では治療効果の判定がより困難となることも推測された。一方ST 1mm下降までの時間

の観察期変動幅は、90%の例で60秒以内にあり、改善度も75%以上の例が60秒以上を示した。また観察期間、観察期・治療期間の両回帰式の回帰係数はほぼ等しく、両回帰式がほぼ平行であり、観察期の運動時間にかかわらず一定の基準により両者の判別は可能と考えられた。ST下降度では、負荷終了時の変動幅は90%の例で0.05 mV以内と良好な結果を示したが、0.05 mV以上の改善を示した例も35%にすぎなかったのに対し、同一運動時間のST下降度で0.05 mV以内の変動幅におさまった例は85%とやや低率であったが、60%の例で0.05 mV以上の改善を示した。さらに図2のごとく同一運動時間のST下降度は観察期のST下降度が高度であるほどより改善する傾向にあり、治療効果判定により適していると思われた。

§ 結語

今回の成績より、運動負荷試験による労作狭心症に対する抗狭心症薬の効果判定には、運動耐容時間、負荷終了時ST下降度に比し、ST 0.1 mV下降までの時間、同一運動時間におけるST下降度がより適しており、有効と判定するためにはST 0.1 mV下降までの

時間で60秒以上、同一運動時間におけるST下降度では0.05 mV以上の改善が必要と思われた。

§ 文献

- 1) 谷口興一, 細田瑛一, 長田洋文, ほか: 狭心症患者の運動耐用能に対するCeliprololの効果—Atenololを対照薬とした二重盲検比較検査—. 臨床医薬 6: 65, 1990
- 2) 近藤照夫, 河合直樹, 吉田麗己, ほか: β_1 遮断薬atenololの抗狭心症効果判定—多段階運動負荷試験による急性および慢性効果の検討—. 臨床と治療 8: 179, 1980
- 3) Starling MR, Moody M, Crawford MH, et al: Repeat treadmill exercise testing: Variability of results in patients with angina pectoris. *Am Heart J* 107: 298, 1984
- 4) Khurmi NS, Bowles MJ, O'Hara MJ, et al: Reproducibility of multistage graded exercise testing in patients with chronic stable angina. *Int J Cardiol* 6: 137, 1984

冠動脈3枝疾患の運動耐容能規定因子に関する検討

荒井 敏・武者春樹・榊井良裕・本橋史江・
三宅良彦・佐藤忠一・村山正博・須階二郎

冠動脈病変の重症度および予後はST変化より運動耐容能に相関するという報告が多いが¹⁾, 3枝疾患では, 良好な運動耐容能を示しても, 必ずしもその予後は良くないという Miller らの報告もあり²⁾, 3枝疾患の運動耐容能や予後を規定する因子に関しては不明な点が多い。本研究は, 3枝疾患の運動耐容能を規定する因子を検討するとともに, 安静時の心機能や背景因子から運動耐容能を推定できる因子を見いだそうとしたものである。

§ 対象

対象は, 冠動脈造影(CAG)にて3枝ともに75%以上の器質的狭窄を認めた3VD患者24名, 平均年齢59歳である。このうち, Bruce protocolのtreadmill運動負荷試験(ExT)で運動持続時間が6分以下のもの10人をI群, それ以上のもの14人をII群とした。

§ 方法

ExTにおける運動持続時間を基準変数とし,

(1) 背景因子として, 年齢, Brocaの指数より求めた肥満度, 冠危険因子の数の3項目, および安静時心機能の指標として, 安静時心拍数, 安静時収縮期血圧, 胸部X線上の心胸郭比, 熟希釈法により求めた心係数, 左室造影より求めた左室駆出率, および左室造影前後の左室拡張終期圧の7項目の計10項目。

(2) 運動負荷試験における指標として負荷時最大ST変位, 負荷時最大心拍数, 負荷時最大収縮期血圧, 心拍数増加分, 収縮期血圧増加分の5項目を各々説明変数として重回帰分析を行い, 情報量基準(AIC)により, 有意な寄与が認められる指標を選択した。

さらに, 運動持続時間が6分以下のI群と6分をこえたII群について, CAG所見から運動耐容能を予測可能かを調べるため, 2群のCAGにおけるAHA committee上の狭窄部位の相違について χ^2 検定を行い検討した。なお, 複数回負荷試験を施行しているものは運動持続時間が最長であった運動負荷試験のデータを使用し, β ブロッカーを使用しているものは除外した。

§ 結果

背景因子および安静時心機能の指標を説明変数とした重回帰分析とAICによるstepwise法の結果, 運動持続時間に対して, $r=0.50$ と弱い相関ながら肥満度と年齢が選択され, 有意水準5%で肥満度の寄与が大きかった(表1)。

表1 背景因子および安静時心機能の指標による重回帰分析の結果

1. 年齢
2. 肥満度
3. 冠危険因子の数
4. 心胸郭比
5. 安静時心拍数
6. 安静時収縮期血圧
7. 心係数(熟希釈法による)
8. 駆出率(左室造影による)
9. 左室拡張終期圧
10. 左室造影後の左室拡張終期圧

重回帰分析とAICによる変数選択

	標準偏回帰係数	F値(確率)
○肥満度	-0.43	5.4(0.03)
○年齢	-0.36	3.7(0.07)
自由度調整済重相関係数		0.50

第31回 循環器負荷研究会

●一般演題

- 1) 運動誘発心室期外収縮の出現様式とホルター心電図所見
—外見上健康人による検討—
東京大学 川久保 清, ほか……1
 - 2) ジピリダモール負荷断層心エコー法による心筋虚血の診断ならびに
CABGの効果判定への応用
虎の門病院循環器センター 小宮山伸之, ほか……3
 - 3) 労作狭心症における運動負荷試験成績の変動幅と治療後の改善度
日本医科大学 大津文雄, ほか……6
 - 4) 冠動脈3枝疾患の運動耐容能規定因子に関する検討
聖マリアンナ医科大学 荒井 敏, ほか……9
 - 5) 虚血心におけるジギタリスの心電図ST変化および運動耐容能との
関係について
北里大学 北角博道, ほか……11
 - 6) PTCA後の心筋血流評価における負荷心電図の限界について
京都大学 奥田和美, ほか……14
 - 7) 本態性高血圧症の運動負荷時反応性に対する加齢の影響
千葉大学 岩田次郎, ほか……18
 - 8) 随時血圧値による健常者群および本態性高血圧患者群における随時血圧値
と携帯自動血圧計による血圧値の関係について
山梨医科大学 山岸俊夫, ほか……21
 - 9) 運動負荷回復期の陽性U波高変化による虚血局在性の診断
国立循環器病センター研究所 高木 洋, ほか……24
 - 10) 冠攣縮性狭心症における運動負荷時無症候性心筋虚血の病態
九州大学 青木 真, ほか……26
 - 11) 運動負荷時心室性期外収縮の連結期変化に関する検討
鳥取大学 北村秀之, ほか……28
 - 12) V-slope法における呼吸の不均一性の影響
山形大学 山口一郎, ほか……31
 - 13) 心筋梗塞患者におけるAnaerobic Thresholdに関する検討
—Ramp法による心拍数応答との関係について—
藤田保健衛生大学 吉田 哲, ほか……33
- ### ●統一テーマI: 運動と心不全
- 1) 心不全患者における運動制限要因としての下肢筋肉量の重要性
富山医科薬科大学 宮城匡子, ほか……35
 - 2) 陳旧心筋梗塞症における運動負荷に対する左室充満圧応答
名古屋大学 渡辺 信, ほか……37
 - 3) 左心機能障害例の運動耐容能におよぼす肺血管抵抗の影響
—肺動脈圧-流量曲線よりみた検討—
国立循環器病センター 吉岡公夫, ほか……40
 - 4) 心拍インパルス応答による心機能の評価
九州大学 榎木晶子, ほか……43
 - 5) 運動時赤血球内有機リン酸動態の意義
—慢性心不全例における検討—
筑波大学 鎌坂隆一, ほか……46
 - 6) 心筋梗塞症における亜最大運動負荷試験による評価
久留米大学 野田武彦, ほか……48
 - 7) 軽ないし中等症心不全例における心不全治療薬の運動負荷試験による
治療効果の評価
千葉社会保険病院 伊東春樹……51

第31回 循環器負荷研究会

日時：平成2年8月4日

会場：経団連会館 国際会議場