

動的運動負荷時の血漿遊離型、 抱合型 noradrenaline (NA) 濃度変化と 運動負荷時末梢静脈圧上昇量 ($\Delta V P$) との関係

各務雅夫・伊藤裕康・湊口信也・渡辺啓子・今井洋子・
越路正敏・宇野嘉弘・横山仁美・平川千里*

血中を循環する noradrenaline (NA) は、遊離型 NA と抱合型 NA から成り、総 NA (遊離型 NA + 抱合型 NA) の約 70% は抱合体として存在している¹⁾。しかし、抱合型 NA に関する研究は極めて少なく、その生体内動態は明らかでない²⁾。本研究は、心疾患患者を対象に、安静時と動的運動負荷時における血漿遊離型 NA 濃度と血漿抱合型 NA 濃度を比較検討することにより、抱合型 NA の生体内動態の一部を推定しようと試みたものである。

§ 対象と方法

対象症例は、旧 NYHA “心機能” 分類 class I ~ II の心疾患患者 77 名 (平均年齢 \pm SE : 57.3 ± 2.3 歳) で、内訳は虚血性心疾患 ($n=72$) と大動脈弁閉鎖不全症 ($n=5$) である。

対象者を安静仰臥位とし、肘静脈にて末梢静脈圧測定器 (Moritz-Tabora 型) を用い、30 秒おきに末梢静脈圧を測定した。約 20 分の安静後、1 分間に約 33 回の割合でマットから踵を浮かすことなく両下肢を約 4 分間屈伸せしめ (動的運動負荷、約 2 METS)、この際上昇する末梢静脈圧上昇量 ($\Delta V P$) を求めた。

既報³⁾のごとく、当教室では Swan-Ganz catheter を用い、また、同時に肘静脈にて末梢静脈圧を測定し、動的運動負荷を加えた際の心係数 (CI) 増加量 (ΔCI)、平均肺毛細管楔入圧 (PCW) 増加量 (ΔPCW)、 $\Delta V P$ を求め、 ΔCI と ΔPCW の比 ($\Delta CI / \Delta PCW$) から、 $\Delta CI / \Delta PCW > 0.180 L \cdot \min^{-1} \cdot M^{-2} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ を左心ポンプ機能良好例と、 $\Delta CI / \Delta PCW \leq 0.180 L \cdot \min^{-1} \cdot M^{-2} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ を左心ポンプ機能障害例と定義した時、 $\Delta V P < 35 \text{ mmHg}$ は左心ポンプ機能良好を、 $\Delta V P \geq$

5 mmHg は左心ポンプ機能障害をよく反映することを示してきている。本研究は、この成績を用い、対象心疾患患者の $\Delta V P$ を求め、 $\Delta V P < 35 \text{ mmHg}$ の症例を N 群 (左心ポンプ機能良好、 $n=34$, 56.1 ± 1.9 歳)、 $\Delta V P \geq 35 \text{ mmHg}$ の症例を H 群 (左心ポンプ機能障害、 $n=43$, 57.8 ± 2.5 歳) とし、左心ポンプ機能の良好と障害を推定した。

採血は肘静脈に留置した三方活栓付き翼状針から、① 運動負荷前、② 運動負荷開始 3 分後、③ 運動負荷終了 1 分後、④ 運動負荷終了 15 分後の 4 回 (1 回 14 ml) 行い、血漿 NA 濃度を HPLC と THI 法にて測定した。運動負荷時遊離型 NA 濃度は②または③のうちの高値を示す値とし、抱合型 NA 濃度は酸加熱法を用い、遊離型 NA に脱抱合後、遊離型 NA 濃度として測定し (総 NA 濃度)、総 NA 濃度から遊離型 NA 濃度を差し引いた値として求めた [抱合型 NA 濃度 = 総 NA 濃度 - 遊離型 NA 濃度]。脱抱合に要する煮沸時間は 16 分が最適であり、その際 NA は約 30% 分解される。したがって抱合型 NA は加熱により消失する 30% を補正して求めた。

§ 結果

1) 安静時血漿遊離型 NA 濃度と血漿抱合型 NA 濃度

図 1 は心疾患患者の N 群 ($n=34$) と H 群 ($n=43$) について、安静時血漿遊離型 (free) NA 濃度と抱合型 (conjugated) NA 濃度を比較した図である。遊離型 NA 濃度に比して抱合型 NA 濃度は両群とも有意の高値を示し、遊離型 NA 濃度と抱合型 NA 濃度は、いずれも H 群が N 群に比して有意の高値であった。

2) 動的運動負荷時血漿遊離型 NA 濃度と血漿抱合型 NA 濃度

図 2 は心疾患患者の N 群 ($n=15$) と H 群 ($n=15$) に

*岐阜大学医学部第 2 内科
(〒500 岐阜市司町 40)

虚血性心疾患患者における ACE-inhibitor の急性および慢性効果 AT を指標とした検討

姫野悦郎* 岡 雄一* 打和靖宏* 一安弘文*
高原和雄* 中島康秀* 黒岩昭夫*

近年, ACE-inhibitor は降圧作用のみでなく, 心不全に対する減負荷効果, 抗虚血作用, また最近では損傷した血管内膜の増殖を抑える効果などが指摘されている. 今回我々は, 虚血性心疾患の患者に対し, Enalapril を投与して, 運動耐容能における急性および慢性効果を AT を指標として検討を加えた.

§ 対象および方法

陳旧性心筋梗塞 6 名, 労作時狭心症 1 名計 7 名の男性を対象とし, 7 名の平均年齢は 54 ± 9 歳, NYHA 分類は I 度が 3 名, II 度が 4 名であった. Enalapril の投与量は 5 mg が 6 名, 10 mg が 1 名であった. 方法は, 観察期間を 2 週間とし, その間に諸検査施行. カルシウム拮抗剤, ベータ遮断剤が投与されている場合は, 2 週間以上前より中止した. 利尿剤が投与されている時は, AT 測定日には投与しないで測定した. AT 測定は, Enalapril 投与前, 投与 4 時間後, これを急性効果とし, 8 週後に, これを慢性効果として測定した. 呼気ガスのデータは breath by breath を基本とし, 8 breath moving average で表示した. AT は V-slope 法で決定. 負荷の方法は無負荷毎分 60 回転で, warming up 3 分間行い, 直ちに 15 秒で 5 W の ramp 負荷に移行する方法をとった. 12 誘導心電図で連続モニターし, 血圧は自動血圧計で 1 分毎に測定. 運動終了は symptom limited とした. 使用機具は呼気ガス分析装置が, Medical Graphics 社, エルゴメーターは Load 社, 心電図モニターは Marquette 社の Case 12 を使用した. なお検定は paired t-test で行い p value 0.05 以下を有意とした.

§ 結果

図 1 の上段は AT 時の酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) の変化を見たものである. Acute が投与 4 時間後, chronic が投与 8 週後の Enalapril 投与前との比較である. Open circle のところは, mean \pm SD で, AT 時の $\dot{V}O_2$ は, Enalapril 投与前が 13.5 ± 1.8 ml/min/kg, 投与 4 時間後が 14.8 ± 2 , 8 週後が 15.4 ± 3.8 と上昇傾向にあった. 中段は酸素脈 (O_2 pulse) の結果である. 投与前が 7.4 ± 1.7 ml/HR, 投与 4 時間後が 8.5 ± 2.6 , 8 週後が 8.7 ± 2.6 と増加を示した. 下段は最大酸素摂取量 (peak $\dot{V}O_2$) の結果であるが, 投与前が 23.6 ± 7 ml/min/kg, 投与 4 時間後が 26.1 ± 6 , 8 週後が 27.2 ± 5.6 と, 上昇傾向にあった. 図 2 は, 上段が AT 時の heart rate, 中段が AT 時の systolic blood pressure, 下段が AT 時の double product の結果である. Heart rate, double product は, Enalapril 投与前後で著明な変化を認めなかったが, systolic blood pressure は, 投与前 144 ± 26 mmHg から投与 4 時間後 131 ± 20 と有意に低下した. 8 週後は 135 ± 18 と投与前に比べ低下傾向にあった. 図 3 は, AT 時の $\dot{V}O_2$ の投与前と投与 4 時間後, 8 週後の変化率と, heart rate, systolic blood pressure, double product の変化率を比較したものである. $\dot{V}O_2$ と有意な正の相関 ($r=0.738$, $n=14$, $p<0.01$) を得たのは, heart rate であった.

§ 結語

虚血性心疾患患者に対する Enalapril の急性効果 (投与 4 時間後), 慢性効果 (8 週後) を検討したが, AT 時の $\dot{V}O_2$ は投与前 13.5 ml/min/kg から慢性期 15.8 ml/min/kg と上昇傾向を示し O_2 pulse も上昇を示した. また, peak $\dot{V}O_2$ も上昇傾向が見られた. AT 時の $\dot{V}O_2$ の変化率と heart rate, systolic blood pressure, double product の変化率を比較してみると, $\dot{V}O_2$ と

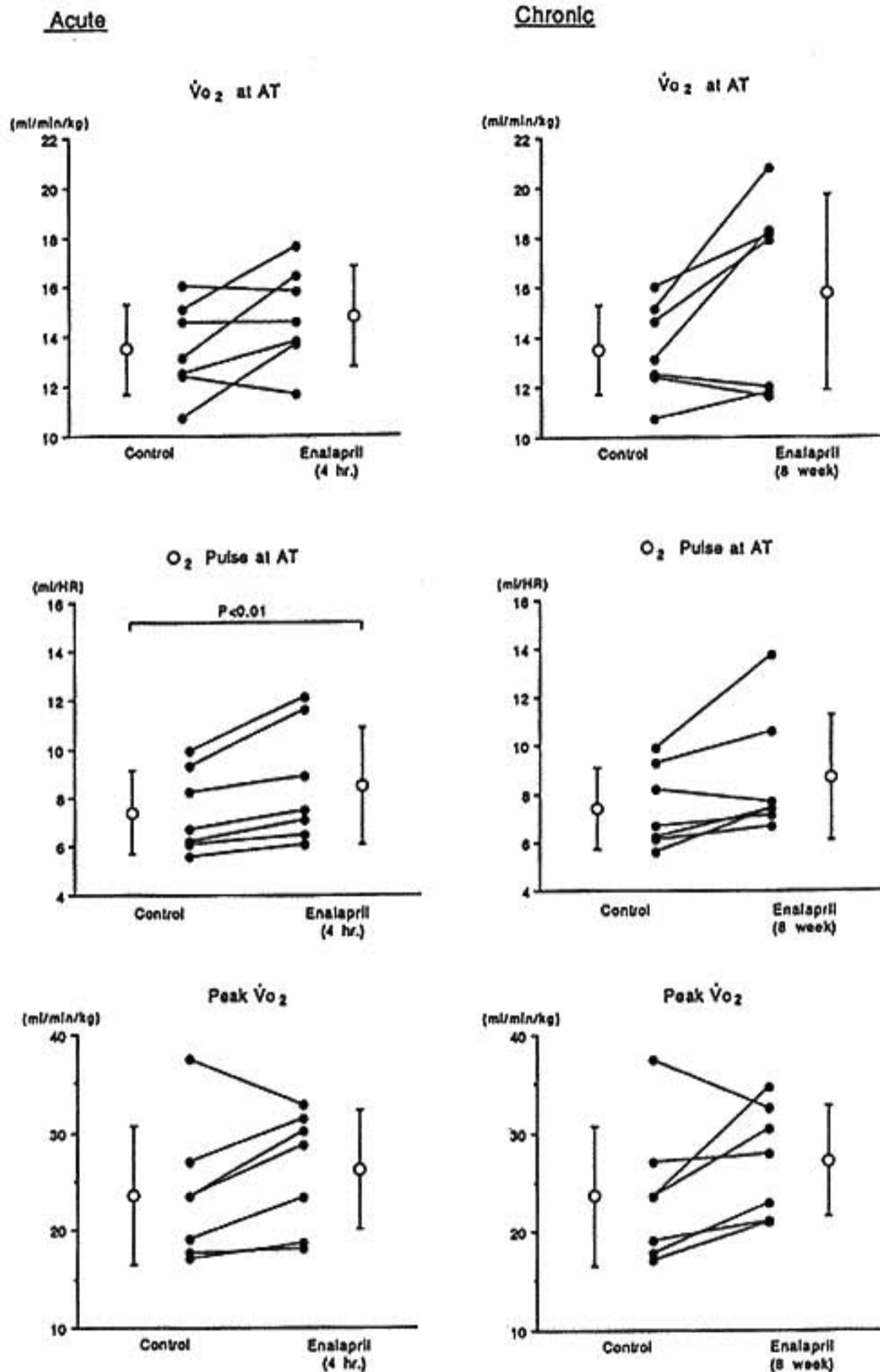


図 1

heart rate との間に有意な正の相関が見られた。Enalapril 投与により運動耐容能は慢性期に改善傾向にあった。

§ 文献

1) Ertl G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and ischemic heart disease. *Eur Heart J* 9: 716-727, 1988

2) Strozzi C, et al: Ergometric evaluation of the effects of enalapril maleate in normotensive patients with stable angina. *Clin Cardiol* 11: 246-249, 1988

3) Simon J, et al: The variable effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on myocardial ischemia in chronic stable angina. *Br Heart J* 62: 112-117, 1989

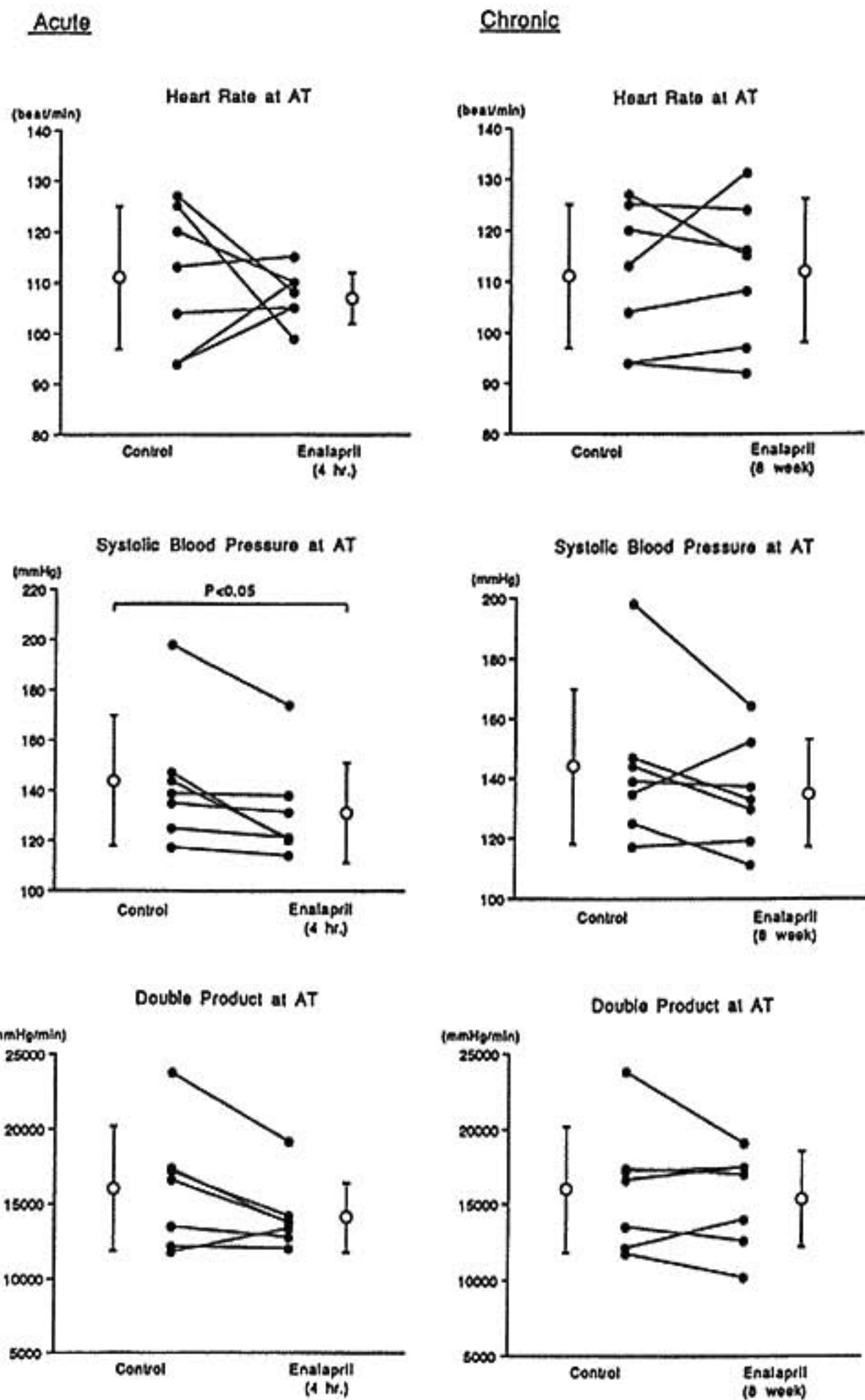


図 2

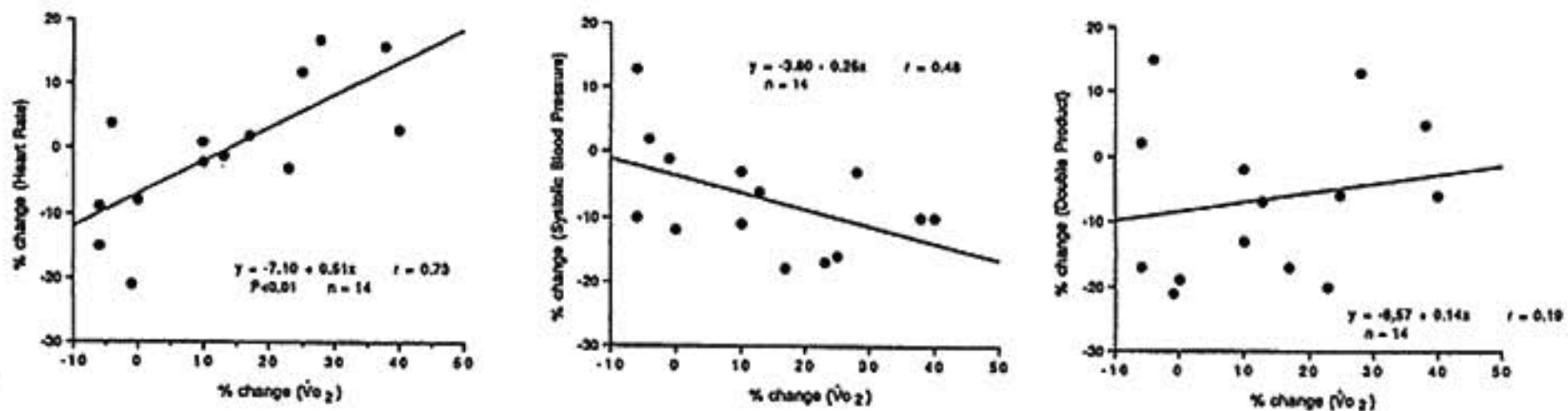


図 3 AT時の $\dot{V}O_2$ の変化率と heart rate, systolic blood pressure, double product の変化率の比較

4) Dickstein K, et al : A comparison of methodologies in detection of the anaerobic threshold. *Circulation* 81(suppl II) : II-38-II-46, 1990

Enalapril Maleate(MK-421)の運動耐容能に対する急性および慢性効果. *薬理と治療* 18 : 131-148, 1990

5) 谷口興一, 伊藤春樹, ほか : 慢性心不全における

本態性高血圧患者における運動負荷時心行動態 に及ぼすカルシウム拮抗薬の影響

豊田康誠* 有田幹雄* 秋津寿男* 中村千種*
中村吉成* 上野雄二* 西尾一郎* 増山善明**

高血圧性心肥大は交感神経系やレニン・アンジオテンシン系の活性にも影響されるが、一義的には圧負荷すなわち安静時や運動時の血圧値および持続期間により規定される。特に、高血圧性心肥大の進展は、日常活動時の血圧上昇¹⁾や交感神経活性²⁾に関連することが示されてきている。一方、カルシウム拮抗薬は現在第1選択薬の一つとして広く用いられているが、運動負荷時の心行動態におよぼす影響は異なり、薬剤間に差が見られる³⁾。

今回、nifedipineと、同じdihydropyridine系カルシウム拮抗薬で作用発現が緩徐で、作用時間が長いamlodipineの2種類のカルシウム拮抗薬を用い、薬剤間の降圧様式の差が本態性高血圧患者の運動負荷時の心行動態や交感神経系に及ぼす影響を比較した。

§ 方法

対象はWHO I・II期の未治療本態性高血圧患者13例で、Control期として2週間のプラセボ投与後、7例(平均年齢51±8歳、血圧161±4.0/101±6.3 mmHg)にamlodipine(A: 5 mg, 1日1回)を、6例(平均年齢42±3歳、血圧158±4.8/102±2.0 mmHg)にnifedipine徐放剤(N: 20 mg, 1日2回)を投与した。運動負荷は2週間のプラセボ投与後および、カルシウム拮抗薬4週間投与後に行った。この負荷は臥位自転車エルゴメーターを使用し、50 Wより開始、症候限界性に3分ごとに25 Wずつ漸増したが、負荷量は両群間に差はなかった。この時、血圧、心拍数、血漿ノルエピネフリン(PNE)の反応を観察するとともに、左

室Mモード心エコー図記録を行い、左室拡張終期径、左室収縮終期径を計測し、Gibsonの式を用いて心拍出量を算出し、血圧、心拍出量から全末梢血管抵抗を算出した。PNEは高速液体クロマトグラフィーにより測定した。

§ 結果

血圧の変化は、A投与群でControl期に比べ投与後、安静時および運動負荷時収縮期血圧は有意に低下し、運動による上昇度には影響は見られなかった。N投与群では、投与後の安静時血圧は収縮期、拡張期ともに有意に低下したが、運動負荷時の血圧は低下せず、上昇度はControl期に比し有意に大きかった(図1)。心拍数はA投与群では、投与前後で安静時および運動負荷時とも差はなかった。しかし、N投与群ではControl期に比べ、投与後運動負荷時に有意な増加を認めた。心拍出量はA投与群で安静時差はないが、運動負荷時低下傾向を示した。N投与群では安静時および運動負荷時の心拍出量に有意な影響は見られなかった。また、全末梢血管抵抗はA投与により安静時および運動負荷時ともControl期と比べ低下傾向を示したが有意差はなく、運動負荷による減少度も差はなかった。一方、N投与群では全末梢血管抵抗はControl期に比べ安静時減少し、運動負荷時には差はなく、減少度はControl期に比べ有意に抑制された。PNEは安静時は両群ともControl期と差がなく、A投与群では運動負荷時にもControl期と比べ差はなかったが、N投与群ではControl期と比べ有意な増加反応を認めた(図2)。

§ 考按

A投与群は安静時の心行動態指標に有意な変化を来さず降圧した。また、運動負荷による各指標の反

*和歌山県立医科大学循環器内科

(〒640 和歌山市七番丁 27)

**東京労災病院

(〒143 東京都大田区大森南 4-13-21)

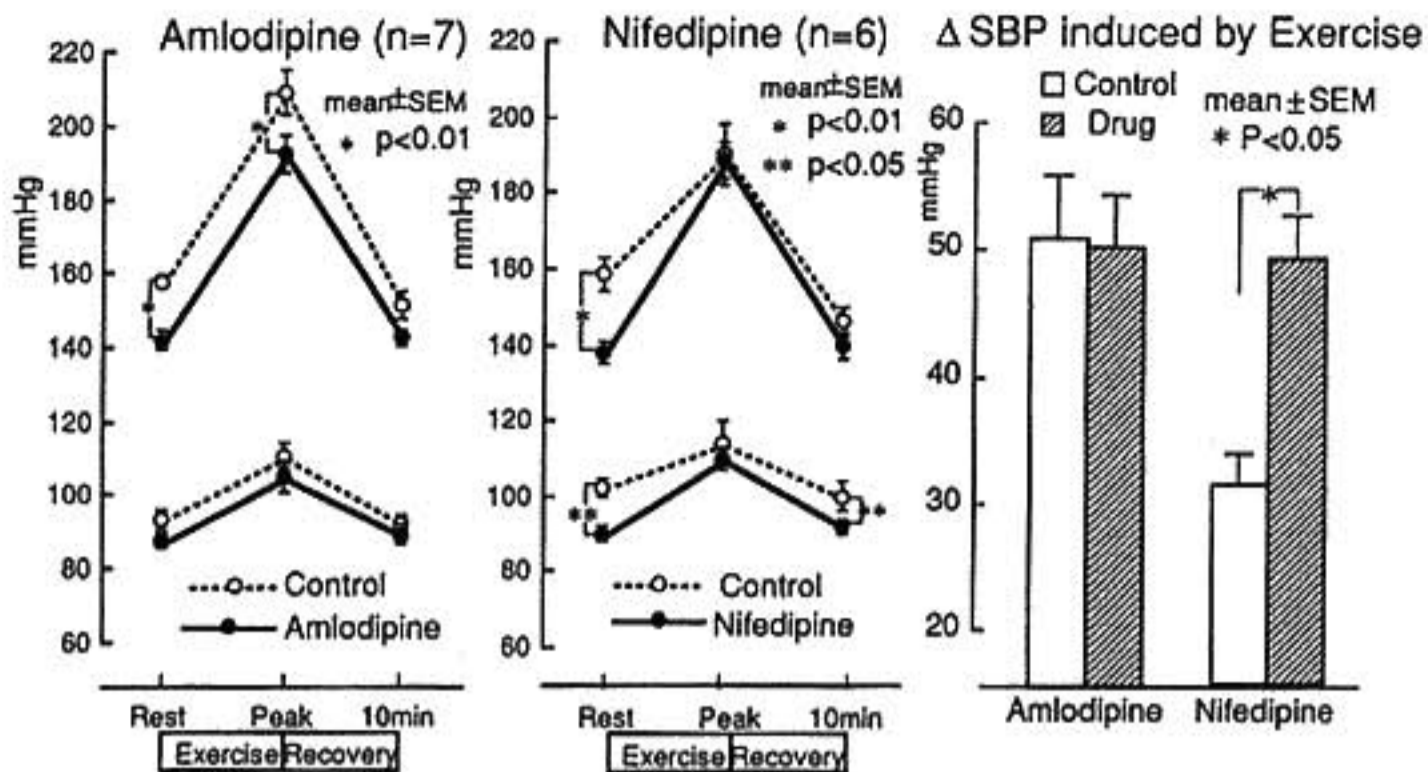


図1 Blood pressure change by exercise before and after Amlodipine and Nifedipine

応性については、Control期と比べて影響が見られなかった。このことは、Lund-Johansenの報告⁴⁾と一致している。一方、N投与群ではControl期と比べ安静時には降圧が見られたが、運動負荷時には降圧が見られず、血圧の昇圧反応および心拍数上昇の程度が増強し、全末梢血管抵抗の低下反応が減少し、PNEの過大な増加反応を認めた。AはNと比べ吸収が緩徐で血中濃度半減期は約45時間と長く、降圧効果の発現が遅く緩やかで⁵⁾、血圧日内変動に影響を与えず徐々に降圧する。A投与群では血圧変動による圧受容体反射が賦活されず、交感神経系に影響を及ぼさない。このため、運動時の交感神経系の反応を変えず、過大な昇圧がみられなかったものと考えられる。

§ 結語

運動負荷時の昇圧反応はN投与群で増強されたが、A投与群では増強されなかった。また、PNEの運動による増加はA投与群に比べN投与群で有意に増大した。このことより、運動負荷時の心行動態に及ぼすこれらのカルシウム拮抗薬の差は、交感神経系の反応の差と考えられる。

§ 文献

- 1) Ren RF, Hakki AH, Kolter MN, et al: Exercise systolic blood pressure, a powerful determinant of left mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 5: 1224-1231, 1985
- 2) Arita M, Ueno Y, Fujiwara S, et al: The pattern of left ventricular hypertrophy in hypertension to the hemodynamic and sympathetic responses to exercise. *J Cardiol* 16: 95-104, 1986

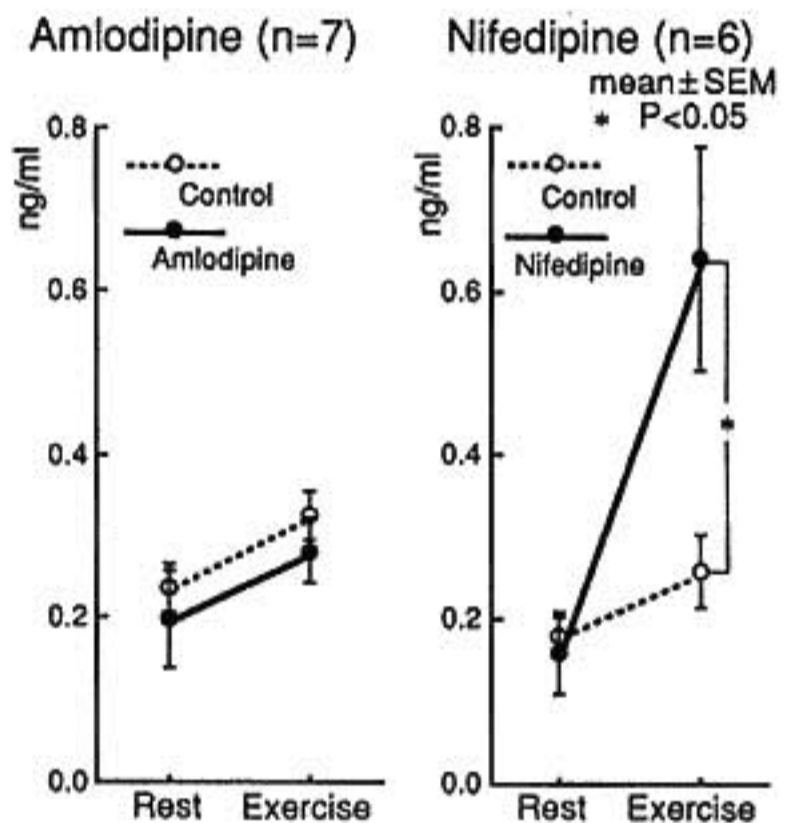


図2 Plasma Norepinephrine before and after Amlodipine and Nifedipine

- 3) Lund-Johansen: Hemodynamic effects of calcium channel blockers at rest and during exercise in essential hypertension. *Am J Med* 79(suppl 4 A): 11-18, 1985
- 4) Lund-Johansen, et al: Long-term haemodynamic effects of amlodipine at rest and during exercise in essential hypertension. *J Hypertens* 8: 1129-1136, 1990
- 5) Faulkner J, McGibney D, et al: The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once daily. *Br J Clin Pharmacol* 22: 21-25, 1984

本態性低血圧症における下半身陰圧負荷時の循環動態

小澤顯一* 尾形長雄* 清水完悦*
川辺敏之* 野呂忠慈* 木川田隆一*

本態性低血圧症(EH)は、20年以上前に小児起立性調節障害研究班で取り上げられて以来、あまり研究が進んでいない分野であるが、近年、下半身陰圧(LBNP)負荷法が開発され、LBNPのかけ方により心肺受容体反射と動脈伸展受容体反射を分離して観察ができるようになった¹⁾。ここではEHに対してLBNP法を行い、その際の循環動態と血漿ホルモン値をatropine前後で検討し、EHに見られる循環調節障害の一端を解明しようと試みた。

§ 対象と方法

対象は、外来坐位で測定した収縮期血圧が100 mmHg以下²⁾であった本態性低血圧症(EH)群25例と、収縮期血圧が100 mmHgを越える健常者(N)群11例であった。LBNPは手製の密封箱を用い、低LBNPは-10~-15 mmHg、高LBNPは-30~-40 mmHgで行った¹⁾³⁾⁴⁾。予備試験でEH群のうち-15 mmHgの陰圧で降圧が起こり始め、-40 mmHgの陰圧でSBPが60 mmHg以下に下降しLBNPが不可能な例が高率に存在したため、EH群では低LBNPを-10 mmHg、高LBNPを-30 mmHgとせざるをえなかった。検査は、まず対象を30分間仰臥位で安静をとらせた後、低LBNP、高LBNPの順に負荷をかけた。その後10分間安静の後、atropine静注後同様の負荷をかけた。Atropineを使用した理由は、以前よりEH患者では迷走神経緊張の状態にある可能性があること、さらにLBNPをかけた際には左室より迷走神経反射が起こり、これが血圧低下により生ずる動脈伸展受容体減負荷反射を不明瞭にするためである³⁾。負荷前、中に血圧(BP)、心拍数(HR)、心拍出量(CO)、前

腕血流量(FBF)、前腕血管抵抗(FVR)、hANP、PRA、Ald、NE、EPを測定した。

§ 結果

LBNP施行前のSBP、MBPは、N群に比しEH群で有意に低かった($p < 0.001$)。DBP、HR、CO、FBF、FVRは両群で差はなかった。血漿ホルモンの値のうち、NE、EP、PRAは両群で差はなかったが、hANPは有意にEH群で高まっていた($p < 0.05$)。LBNP負荷時の血圧の変化は、低LBNP時では、両群とも血圧の変化は見られなかった。高LBNP時では、両群ともSBPが有意に下降した。Atropine静注により両群でSBP、DBPが有意に上昇した。Atropine静注後の低LBNPでは両群の血圧は変わらず、高LBNP後、N群ではSBPのみが有意に下降し、EH群では、SBP、DBPがともに有意に下降した。HRは、N群、EH群ともに検査前に比しatropine前投与直後の値が有意に増加したのみで、LBNP負荷による変化は有意ではなかった。LBNP時のSV、CIもEH群、N群とで違いはなかった。FVRのLBNP時の変化を見ると、N群のFVRの平均値は負荷が強まるにつれ段階的に上昇し、atropine前処置時に回復し、再びLBNP負荷によって段階的な上昇を示した。しかしEH群では、低LBNPではN群と同様にFVRは上昇するが、高LBNPでは、増加傾向を示さなかった。またN群、EH群におけるLBNP時のFVRを前から低、低から高への変化率で見ると、低LBNPではN群、EH群ともにFVRは増加傾向を示し、高LBNPではN群は増加傾向を示したがEH群ではFVRの増加傾向が見られなかった。ホルモン系では、hANPがLBNP前、低LBNP、atropine直後で有意にEH群で高かった。またNEを変化率で見ると低から高LBNPのNEの増加率がEH群で有意に低かったが、迷走神経ブロック

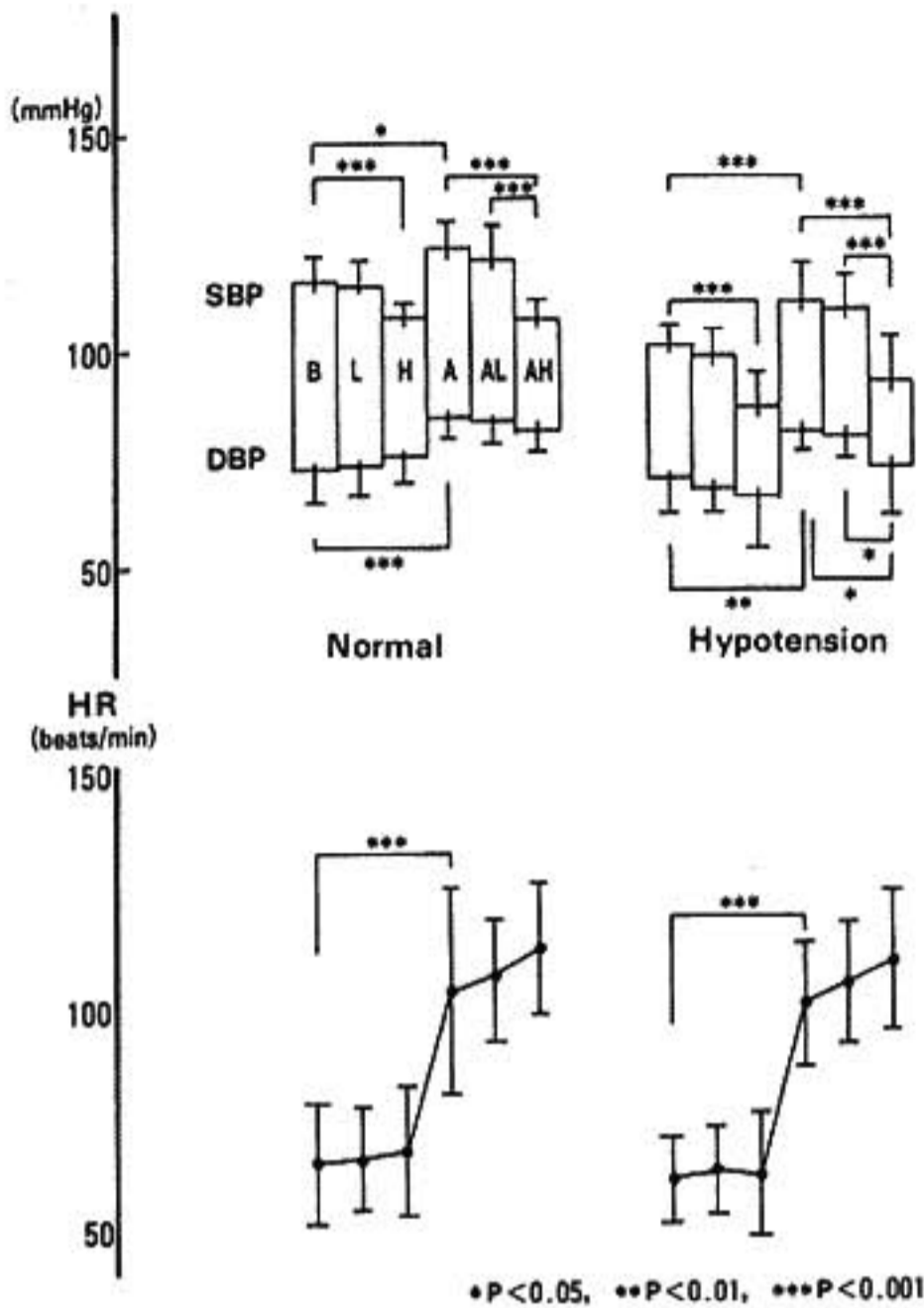


図1 LBNPによる血圧と心拍数の変化

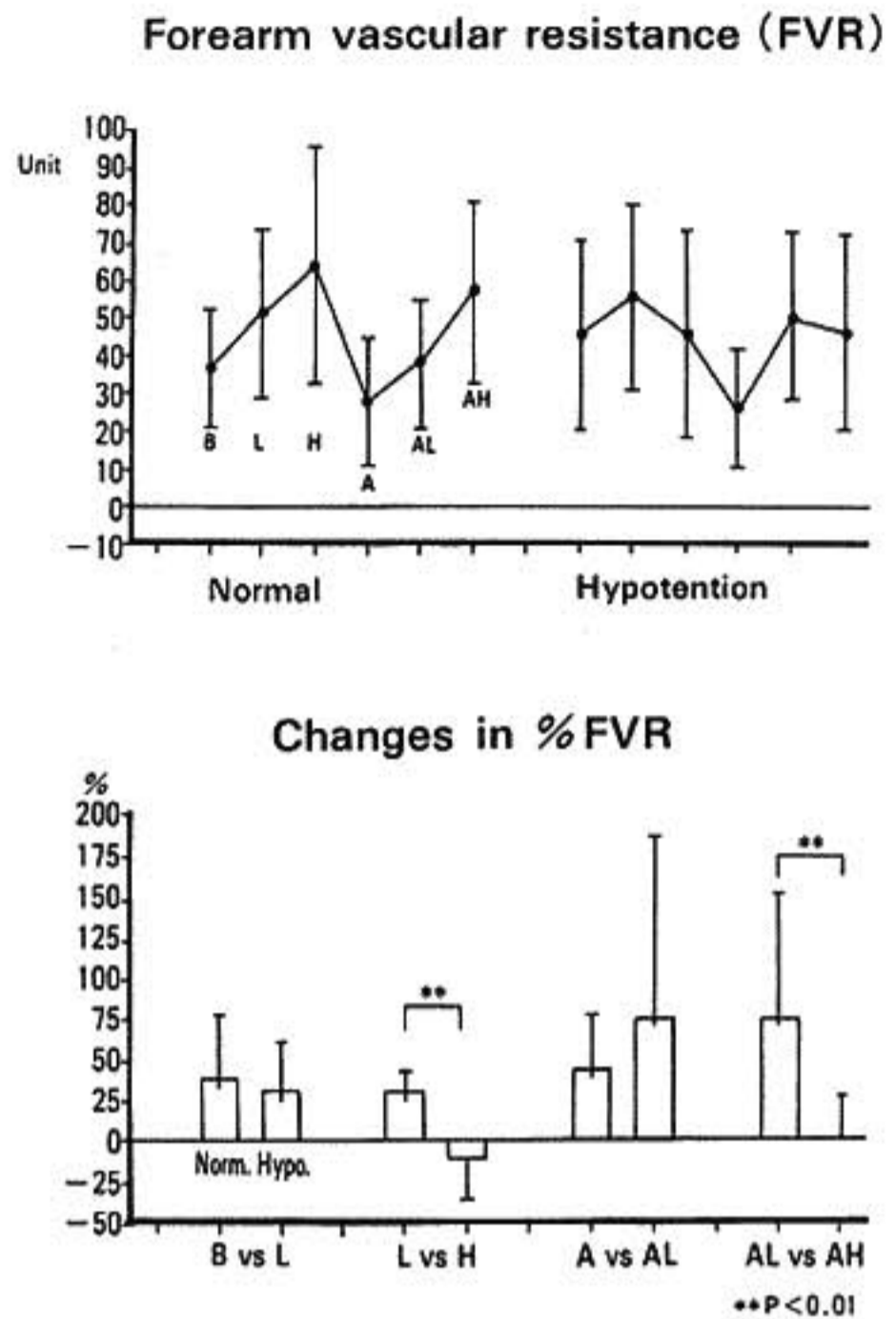


図2 LBNPによる前腕脈管抵抗の変化

後にはその反応は正常化した。

§ 考按

今回EHに対してLBNPにより心肺伸展受容体、動脈伸展受容体反射を分離し、またatropine使用により迷走神経遮断も行い観察した。EH群は、心肺伸展受容体減負荷反射を生ずる低LBNPではN群との差は見ないが、動脈伸展受容体減負荷反射を生ずる高LBNPではNEの動員と脈管収縮反応が障害されていること、迷走神経反射ブロック後にNEの動員力は回復するもののFVRの増加反応は回復せず、脈管収縮にも限界を持つことが示された。

§ 文献

1) Zoller RP, Mark AL, Abboud FM, et al: The role of low pressure baroreceptors in reflex vasoconstrictor responses in man. *J Clin* 51: 2967-2972, 1972
 2) 木川田隆一: 低血圧クリニック: 本態性低血圧, 起立性調節障害を中心に. 新興医学出版社, 1981

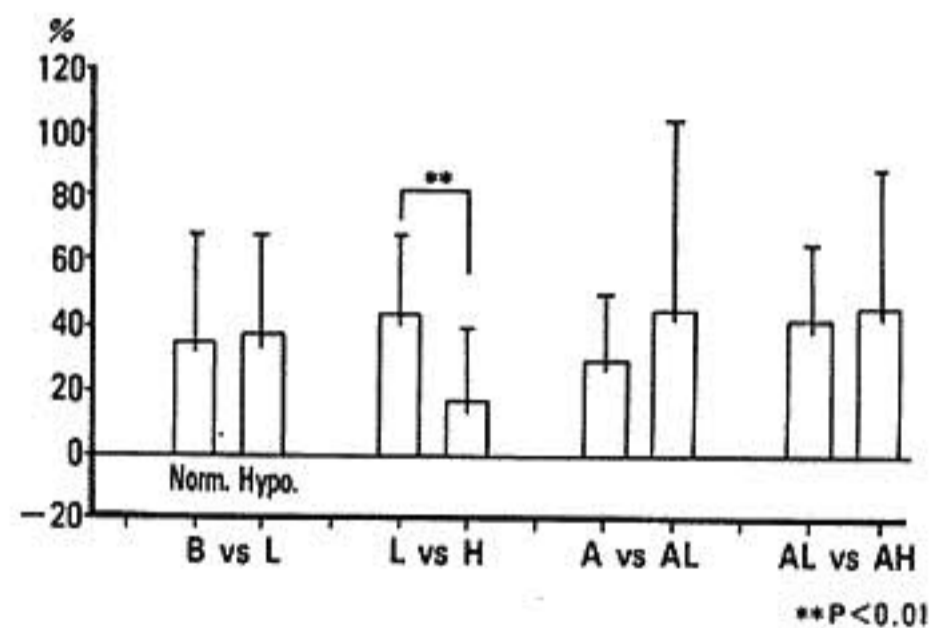


図3 LBNPをかけた際のnorepinephrineの変化率

3) Sander-Jensen K, Mehlsen J, Stadeager C, et al: Increase in vagal activity during hypotensive lower-body negative pressure in humans. *Am J* 255(Regulatory Integrative Comp Physiol 24): R 149-R 156, 1988

PTMCによる僧帽弁口血流動態の改善と 運動耐容能の関連に関する検討

玉井 淳* 安田 聡* 石蔵文信* 吉岡公夫* 中西宣文*
高木 洋* 大園慶三郎* 永田正毅* 宮武邦夫* 下村克朗*

経皮経静脈的僧帽弁交連裂開術(PTMC)は僧帽弁狭窄症に対する新しい治療として認められ、我々の施設でも150例を超える症例を経験するに至った。著者らは、本法施行後早期に運動時僧帽弁口圧較差の低下が得られることを報告したが¹⁾、このような左室流入抵抗の軽減が直ちに運動耐容能の改善をもたらすか否かについては不明である。

本研究では、PTMCによる運動時僧帽弁口血流動態の改善と運動耐容能の関連につき検討した。

§ 対象および方法

対象は我々の施設でPTMCを施行した僧帽弁狭窄症例20例(男性6例,女性14例,平均年齢 59 ± 7 歳)である。

PTMCによる運動負荷時僧帽弁口血流動態の変化を観察するためにPTMCの4日前と4日後に断層およびMモードエコー像より僧帽弁口面積,左室拡張末期径および収縮末期径を求めた後,連続波ドプラ法による僧帽弁口血流速度波形の観察下に臥位自転車エルゴメーターを用いた20 wattまでの段階的定量負荷試験を行い,僧帽弁口平均圧較差を計測した。運動耐容能の指標としては自転車エルゴメーターを用いた症候限界性心肺運動負荷試験により求めた最高酸素摂取量を用いた。運動負荷時の酸素摂取量の計測には,Perkin-Elmer社製質量分析機MGA 1100 Bおよびミナト社製レスピロモニターRM 300を用いた。最高酸素摂取量はbreath-by-breathでの計測値を15秒毎に移動平均した値の最大値とした。

§ 結果

① PTMCによる僧帽弁口面積と左室径の変化およ

び運動時僧帽弁口平均圧較差の変化

PTMCにより僧帽弁口面積は $1.1 \pm 0.2 \text{ cm}^2$ (mean \pm SD)から $1.9 \pm 0.4 \text{ cm}^2$ に拡大した($p < 0.01$)。これに伴い左室拡張末期径のわずかながら有意な増加が($46 \pm 5 \text{ mm}$ から $47 \pm 5 \text{ mm}$, $p < 0.01$)見られたが,左室収縮末期径は変化しなかった($34 \pm 5 \text{ mm}$ から $34 \pm 5 \text{ mm}$)。安静時の僧帽弁口平均圧較差もPTMC前 $8.4 \pm 3.5 \text{ mmHg}$ からPTMC後 $4.5 \pm 1.6 \text{ mmHg}$ へと有意に低下し($p < 0.01$)、運動負荷による上昇も全例で有意に抑制された(図1)。

② PTMC前後での運動耐容能の変化

運動耐容能の指標である最高酸素摂取量は,全例の平均値でPTMC前 $20.4 \pm 4.9 \text{ ml/min/kg}$ からPTMC後 $20.9 \pm 4.7 \text{ ml/min/kg}$ と変化しなかった(図2)。また,10%以上最高酸素摂取量が増加した症例は20例中3例のみであった。

§ 考察

PTMCにより,全例で運動負荷時僧帽弁口平均圧較差が低下したことは,僧帽弁口の開大が運動負荷時の左室流入抵抗を軽減したことを示している。しかしながら今回の検討では,それらが運動耐容能の増加には直ちに結びつかなかった。その理由として考えられることは,①左室径の変化がごくわずかで,運動時の左室一回拍出量を増加させるほどではないこと,②カテーテル手技に伴うヘモグロビン値の低下の影響,③入院によるdeconditioning等が考えられた。

McKayらは,PTMC後3カ月において運動耐容時間が延長したことを報告している²⁾。我々もPTMC半年から1年後には,PTMC直後に比べてさらに左房径の縮小,左室径の拡大が見られることを見いだしており³⁾、今後,呼気ガス分析による運動耐容能の計測を含めたPTMC後遠隔期の検討を要すると考えられる。

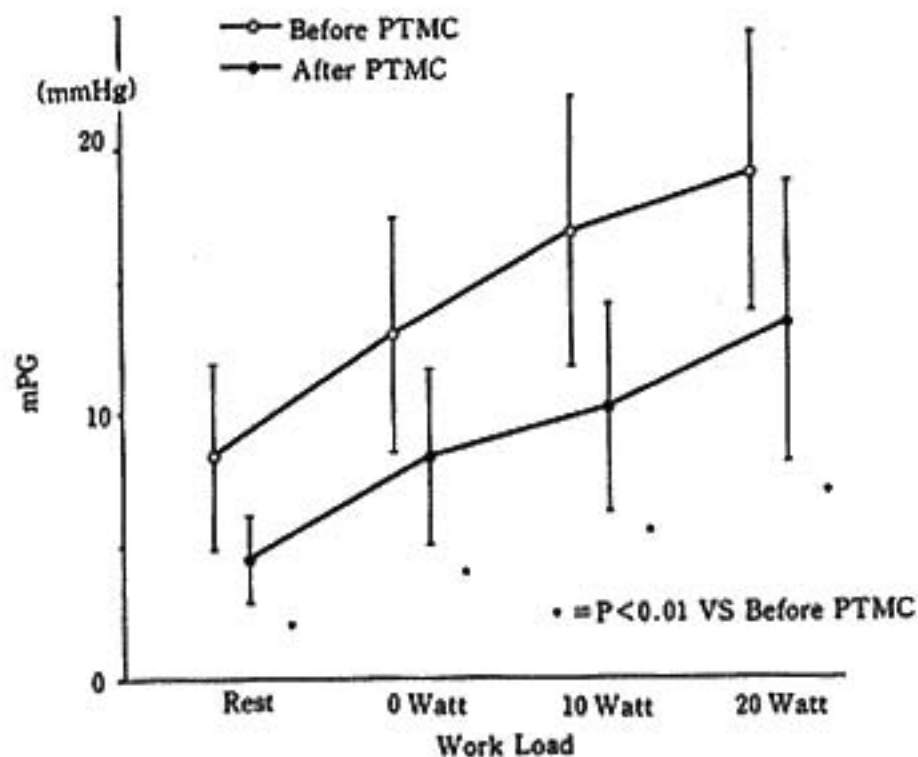


図 1 PTMC 前後での運動時僧帽弁口平均圧較差(mPG)の変化
○の PTMC 前に対して●の PTMC 後は安静時ばかりでなく運動負荷時の圧較差上昇も抑制されている。

§ 文献

- 1) Tamai J, Nagata S, Akaike M, et al: Improvement in mitral flow dynamics during exercise after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Circulation* 81: 46-51: 1990
- 2) McKay CR, Kawanishi DT, Kotlewski A, et al: Improvement in exercise capacity and exercise

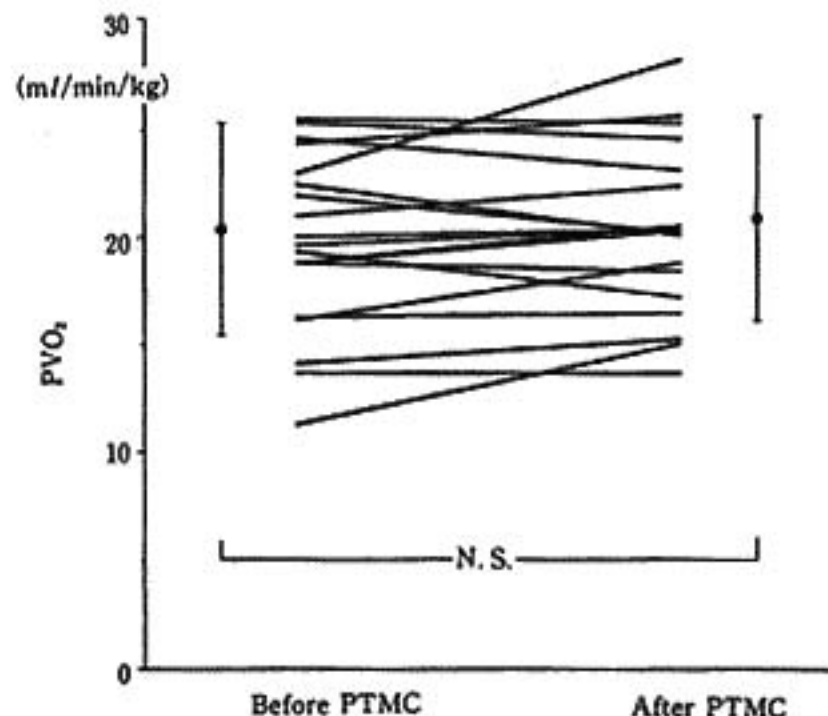


図 2 PTMC 前後での最高酸素摂取量(PVO₂)の絶対値の変化
僧帽弁口圧較差の軽減にもかかわらず PVO₂の明らかな増加を示した症例はわずかである。

- hemodynamics 3 months after double-balloon, catheter balloon valvuloplasty treatment of patients with symptomatic mitral stenosis. *Circulation* 77: 1013-1021: 1988
- 3) Tamai J, Nagata S, Ishikura F, et al: Alterations in atrial filling fraction in patients with mitral stenosis after percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Am J Noninvas Cardiol* 6: 247-251, 1992

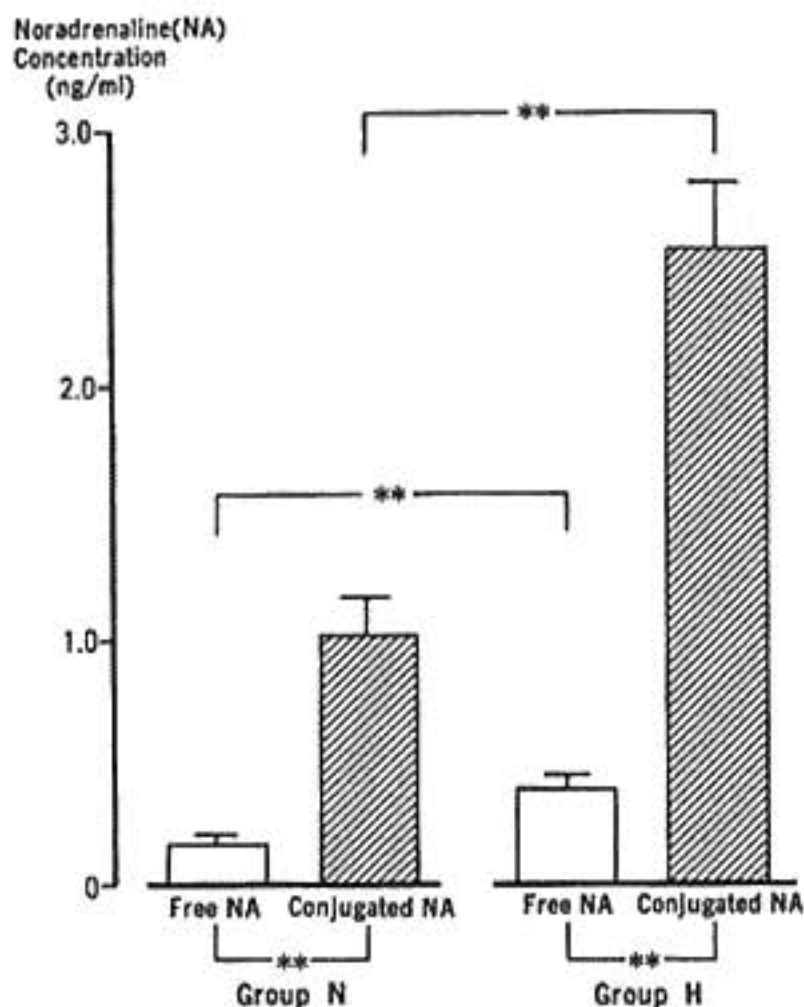


図1 心疾患患者(N, H群)における安静時血漿遊離型 noradrenaline(NA), 抱合型 NA 濃度(平均値±SE)
free: 遊離型, conjugated: 抱合型,
** : $p < 0.01$

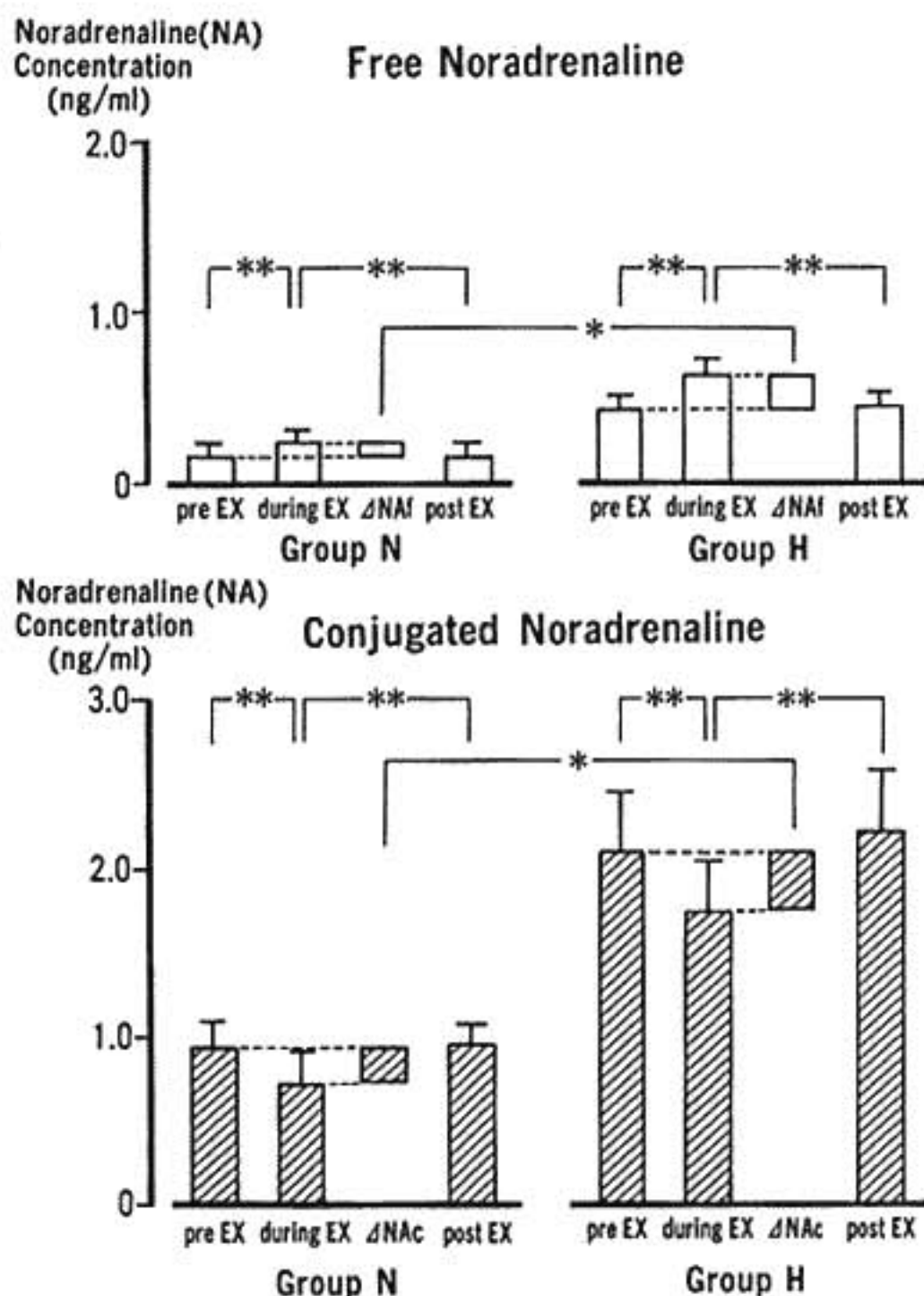


図2 心疾患患者(N, H群)における動的運動負荷(EX)時血漿遊離型 noradrenaline(NA), 抱合型 NA 濃度の変化(平均値±SE)
 Δ NAf: EX 時遊離型 NA 濃度の増加量, Δ NAc: EX 時抱合型 NA 濃度の減少量, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, NS: not significant

ついて、動的運動負荷前後の血漿遊離型 NA 濃度変化(上段)、血漿抱合型 NA 濃度変化(下段)と、それらの変化量(Δ NAf, Δ NAc)を示した図である。N群において、運動負荷時遊離型 NA 濃度は安静時に比して有意に増加、運動負荷終了15分後にはほぼ前値に復した。一方、運動負荷時抱合型 NA 濃度は安静時に比して有意に減少、運動負荷終了15分後ほぼ前値に復した。H群の運動負荷時遊離型 NA 濃度と抱合型 NA 濃度の動態はN群とほぼ同じであったが、運動負荷時遊離型 NA 濃度の増加量(Δ NAf)と抱合型 NA 濃度の減少量(Δ NAc)は、いずれもH群がN群に比して大であった。

§ 考按

心疾患患者の左心ポンプ機能良好例(N群)と障害例(H群)の安静時血漿遊離型 NA と血漿抱合型 NA は、

相似た量的関係にあった(図1)。左心ポンプ機能良好例においては既に報告されているような抱合型 NA 濃度を認めたが、左心ポンプ障害例の抱合型 NA 濃度はそれよりも大であった。安静時遊離型 NA はその時の交感神経緊張度を示し、左心ポンプ機能障害例においては、代償機構として交感神経緊張亢進を反映、高値を示した結果であり、一方、抱合型 NA は、交感神経緊張亢進により増加した遊離型 NA が抱合型 NA に転換され、抱合型 NA の生体内半減期が長い⁴⁾ため、左心ポンプ機能障害例では“integrate”されてより高値を示し、慢性的交感神経緊張状態を反映することが、一つの可能性として示唆された。

一方、左心ポンプ機能良好例と障害例において、運動負荷により遊離型 NA 濃度は増加、抱合型 NA 濃度は減少した⁵⁾こと、左心ポンプ機能障害例ほど運動負荷

経皮的僧帽弁交連裂開術による 運動耐容能の改善と下肢筋肉量の推移

宮城匡子* 麻野井英次* 石坂真二*
亀山智樹* 和田 攻* 篠山重威*

McKay ら¹⁾は、経皮的僧帽弁交連裂開術(PTMC)により、肺動脈楔入圧などの血行動態が術直後より有意に改善するとともに、術後3カ月に評価された運動耐容能も有意に改善することを報告した。しかし、彼等の成績では、術直後の運動耐容能が評価されていないため、PTMCによる運動耐容能の改善が、血行動態の改善に直結したものか、他の要因を介したものかは明らかではない。今回我々は、PTMC施行例の自覚症状、運動耐容能、下肢筋肉量を術直後から12カ月後まで追跡し、その時間経過から、PTMCによる運動耐容能改善の要因について検討した。

§ 対象と方法

対象は僧帽弁狭窄症患者10例で、平均年齢 55 ± 10 歳、女性9例、男性1例であり、8例に心房細動を認め、NYHA心機能分類ではII度が6例、III度が4例であった。

全例、PTMC施行前、および施行後2週、1カ月、3カ月、6カ月、さらに6例では12カ月まで自覚症状、最高酸素摂取量($\text{peak } \dot{V}O_2$)、anaerobic threshold(AT)、大腿筋肉断面積(Thigh-A)を測定した。自覚症状の評価には、心不全症状が出現する日常身体活動をMetsで表すspecific activity scale(SAS)を用いた。 $\text{Peak } \dot{V}O_2$ とATは、坐位エルゴメーターを用いて毎分3-10 wattsずつ負荷を漸増させる多段階漸増心肺運動負荷試験により測定した。Thigh-Aは、膝蓋骨上端より中枢側10cmの部位の大腿周径(g)と、同部位の皮下脂肪厚(f)から以下の式により算出した。

$$\text{Thigh-A} = (g - \pi f)^2 / 4 \pi$$

§ 結果

PTMCにより、僧帽弁弁口面積は平均 0.8 cm^2 から 1.4 cm^2 に有意に増大し、その結果、肺動脈楔入圧は21 mmHgから14 mmHgに有意に低下した。

これらの症例のSAS、 $\text{peak } \dot{V}O_2$ 、AT、Thigh-Aの経時的推移をPTMC前の値に対する増加率で検討した(図1)。SASは、血行動態の改善を反映してPTMC直後から著明に改善したが、その後の変化は緩徐であった。 $\text{Peak } \dot{V}O_2$ も術直後から有意に改善したが、SASと異なり、6カ月後まで漸増した。PTMCによる血行動態や自覚症状の明らかな改善にもかかわらず、術直後のATには変化がみられなかった。しかし、ATは術後3カ月より漸増し、6カ月後には $\text{peak } \dot{V}O_2$ とほぼ同程度まで改善した。Thigh-Aは、ATと同様に1カ月後までは変化しなかったが、3カ月後から6カ月後にかけて有意な増加を示した。なお、6カ月後から12カ月後までは、いずれの指標も明らかな変化は認められなかった。

§ 考察

PTMCにより運動耐容能が有意に改善することは、これまでもいくつか報告されている^{1,2)}が、術直後の運動耐容能の経時的変化とその改善要因については十分検討されていない。今回の検討では、PTMCによる血行動態の改善を反映して、自覚症状は術直後から著明に改善したが、運動耐容能、とりわけATの改善はこれより遅れ、両者の経時的変化には明らかな解離が認められた。したがって、自覚症状と運動耐容能を規定する因子は必ずしも同じではないと考えられる。我々の成績では、下肢筋肉量の増大が、ATの改善の経過と一致したことから、PTMCによる運動耐容能の改善は、下肢筋肉量の増大と密接に関連していることが示唆される。

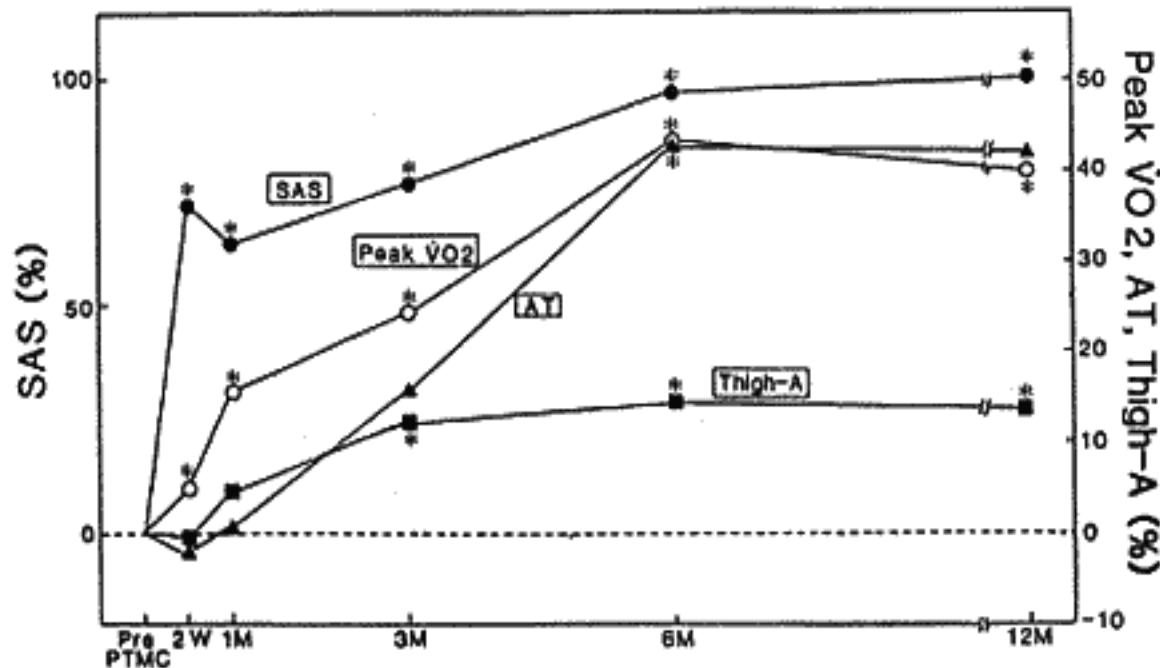


図1 経皮的僧帽弁交連裂開術(PTMC)後の自覚症状(SAS), 最高酸素摂取量(Peak $\dot{V}O_2$), anaerobic threshold(AT), 大腿筋肉断面積(Thigh-A)の経時的推移
PTMC前の値に対する増加率で示す。

今回対象とした患者は、いずれも NYHA II 度から III 度の症例であり、自覚症状により日常身体活動が制限され、deconditioning の状態にあった可能性がある。したがって、PTMC により術直後から自覚症状が改善したことが、日常身体活動の範囲を拡大し、conditioning による運動筋肉量の増加、ひいては運動耐容能を改善させたと考えられる。

§ 文献

1) McKay CR, Kawanishi DT, Kotlewski A, et al :

Improvement in exercise capacity and exercise hemodynamics 3 months after double-balloon, catheter balloon valvuloplasty treatment of patients with symptomatic mitral stenosis. *Circulation* 77 : 1013-1021, 1988

2) Chen C, Lo Z, Inoue K, et al : Percutaneous transseptal balloon mitral valvuloplasty : The chinese experience in 30 patients. *Am Heart J* 115 : 937-947, 1988

狭心症例の心筋虚血の負荷時心拍数反応に及ぼす効果

PTCA 前後の検討

中島敏明* 及川直樹* 安喰恒輔* 郭 宗徳* 三輪篤子*
 山下武志* 碓井雅博* 村川祐二* 野崎 彰*
 川久保 清* 井上 博* 芹沢 剛* 杉本恒明*

下壁梗塞例では急性期に洞徐脈がしばしば見られるが、これは Thames¹⁾らの報告に示されるように、この部位に多く分布している迷走神経求心性線維の受容体が心筋虚血により刺激されるためと考えられている。この迷走神経求心性線維の受容体刺激は心筋虚血のみならず、心外膜よりニコチンを左室後壁に投与した時にも同様の洞徐脈が見られることを井上²⁾が報告している。しかし、運動負荷により生じた心筋虚血およびその部位により負荷時心拍数反応に及ぼす影響についての報告は少ない。Teo³⁾らは、下壁心内膜下梗塞例は、貫壁性下壁梗塞例に比し、運動負荷試験による心拍数増加が少ないことを報告し、また川久保⁴⁾らは、狭心症例の下壁虚血例に運動負荷回復期に徐脈反応が見られることを報告し、いずれも虚血による迷走神経の関与を推定している。今回我々は、心筋虚血の運動負荷時心拍数反応に及ぼす効果を PTCA 前後の運動負荷から検討した。

§ 対象および方法

対象は、心筋梗塞のない一枝病変の狭心症 29 例(男 26, 女 3, 年齢 54+7 歳)であり、以下の基準を満たすものとした。1) PTCA 前の運動負荷にて 0.1 mV 以上の有意の ST 下降を認め、負荷 T1 心筋シンチグラフィ上、一過性の灌流欠損領域が見られたもの、2) PTCA 前では 75% 以上の有意狭窄が見られたが、PTCA 後には 50% 以下に改善した PTCA 成功例であること。29 例中、LAD 病変 20 例、RCA 病変 9 例であり、また運動負荷中、房室ブロックおよび不整脈の出現は見られていない。方法は、Bruce プロトコルによる Treadmill 多段階運動負荷を PTCA 前後で

施行し、負荷時および回復期での心拍数反応を検討した。なお、負荷量は、PTCA 前での symptom-limited の最大運動負荷量とした。また負荷時心拍数反応を負荷 T1 心筋シンチグラフィおよび CAG 所見と対比した。

§ 結果

1) 負荷時心筋虚血の負荷時心拍数反応に及ぼす効果

図 1 に実例を示す。図 1 a は、54 歳男 RCA 病変例の PTCA 前後の運動負荷心拍数反応を示す。PTCA 後 95% の有意狭窄は、50% 以下に改善している。上段は PTCA 前後の負荷時心拍数反応を、下段は PTCA 前での負荷時 ST 下降の経過を示す。PTCA 前の運動負荷では、Bruce 3 度 3 分にて -0.17 mV の ST 下降および胸痛にて負荷を中止している。PTCA 前では、負荷終了後、1-2 分後に一過性に徐脈傾向となり、その後再び早くなった。一方、PTCA 後の負荷では、Bruce 3 度 3 分の最大心拍数は 130/分より 140/分と増加し、また回復期心拍数も一過性徐脈傾向は消失し、PTCA 後増加を認めている。PTCA 前後の運動負荷での心拍数反応の差は、PTCA 前では後に比し、最大負荷時および回復期 1-3 分での心拍数が低かった。本症例は、PTCA 前では、下(後)壁の一過性灌流欠損が、PTCA 後明らかに改善していた。図 1 b は、57 歳男 LAD 病変例の PTCA 前後の運動負荷心拍数反応を示す。PTCA 前の運動負荷では、Bruce 3 度 2 分にて胸痛および -0.15 mV の ST 下降により、最大心拍数 135/分より負荷を中止している。PTCA 後、最大心拍数は 130/分に減少し、PTCA 前後の運動負荷での心拍数反応の差は、明らかに前症例と異なり、徐脈傾向は認めなかった。本症例は、PTCA 前では、前壁-中隔-心尖部での一過性灌流欠損が PTCA 後明らかに改善していた。

*東京大学医学部第 2 内科

(〒113 東京都文京区本郷 7-3-1)

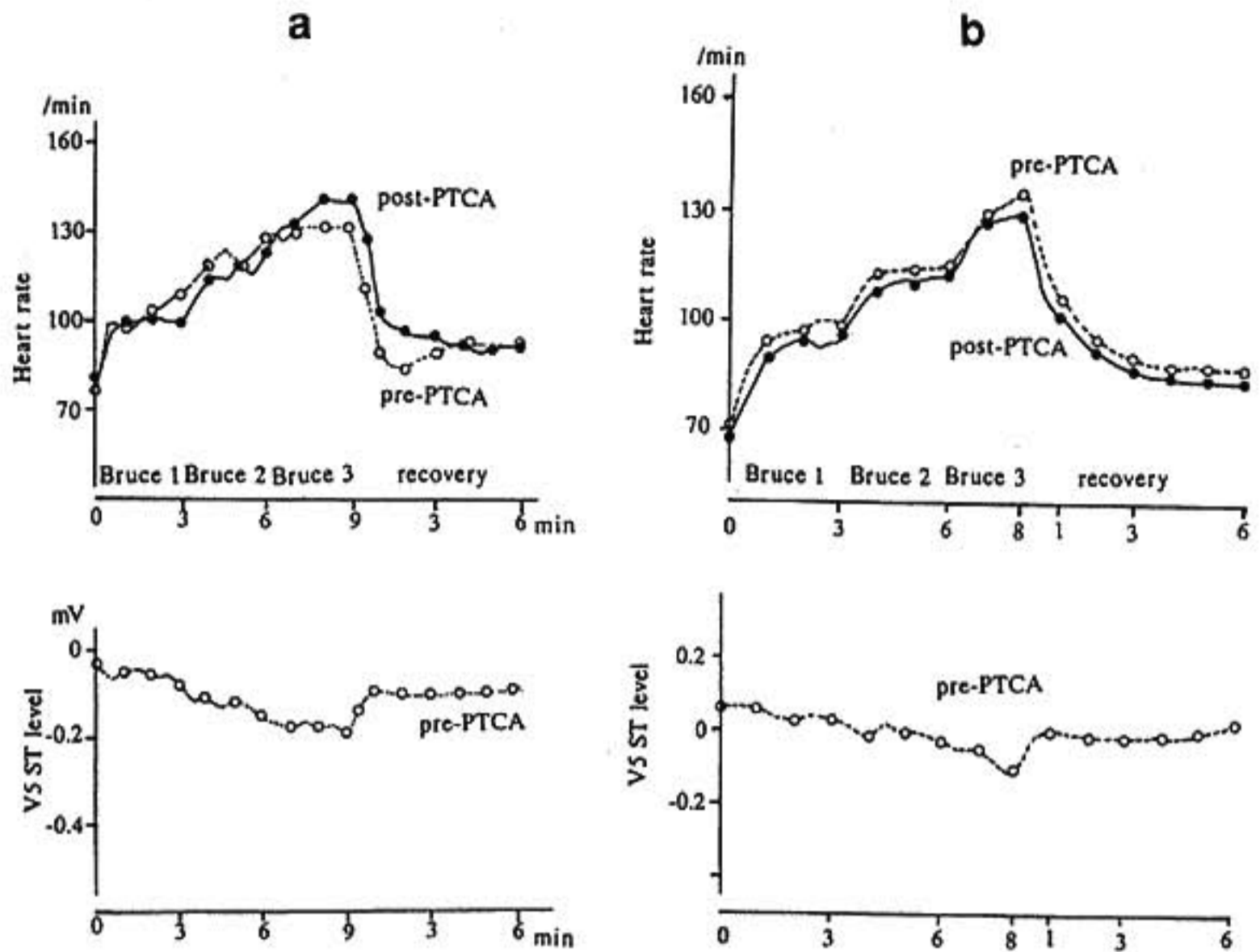


図 1

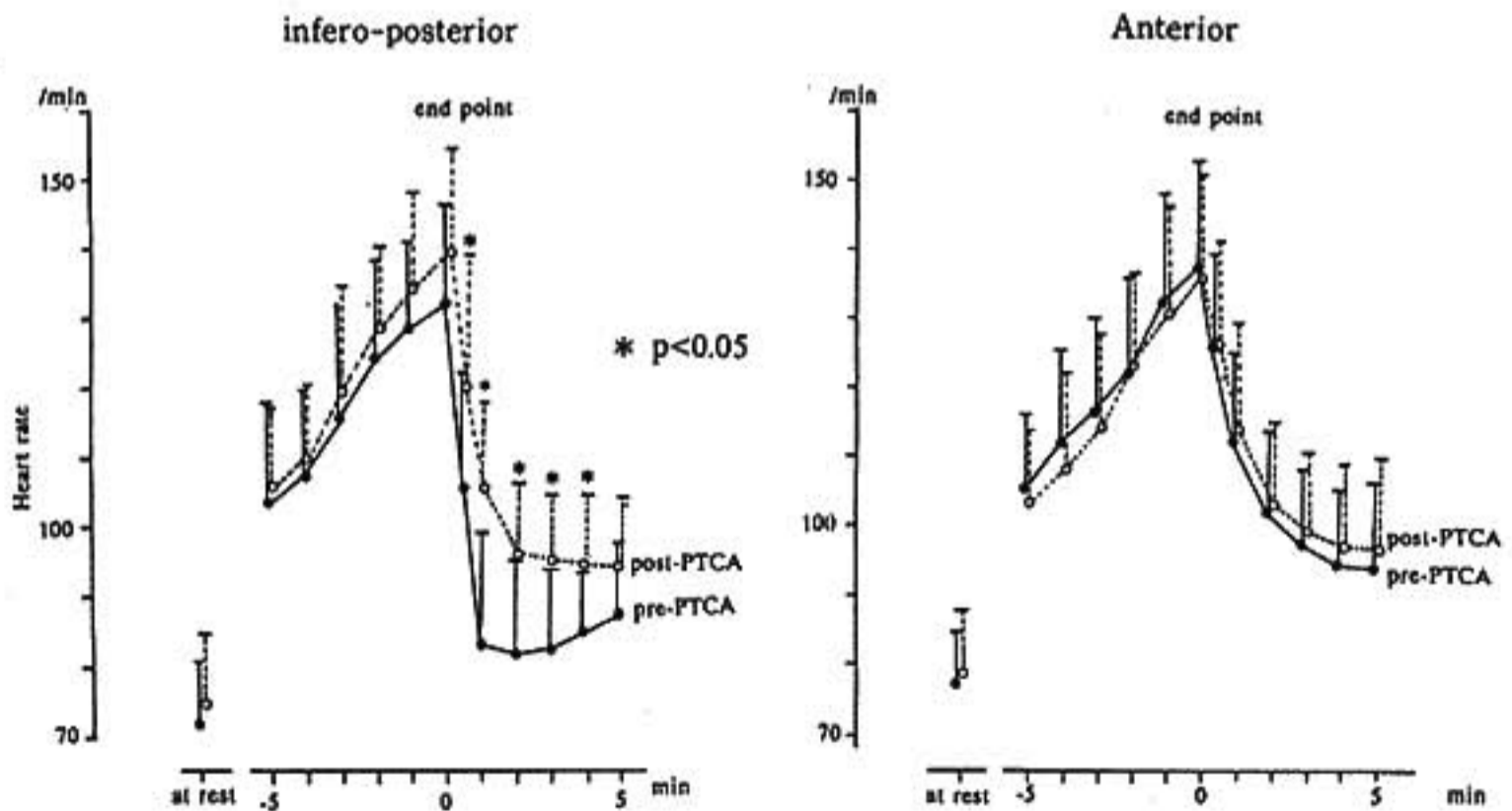


図 2

このように、心筋虚血が負荷時心拍数反応に影響を及ぼすこと、また心筋虚血部位によりその作用に差のあることが示唆された。そこで、RCA 狭窄例で負荷心筋シンチ上、下(後)壁に一過性灌流欠損を認めた9例、およびLAD 狭窄例で下(後)壁を含まない前壁に灌流欠損を認めた15例につき、PTCA 前後での負荷心拍数反応につき検討した。図2は、LAD 前壁虚血例を

右に、RCA 下(後)壁虚血例を左に示す。運動負荷時心拍数は、負荷の endpoint を基準に、負荷中および回復期につき PTCA 前後で示し、図は mean±SD を表している。RCA 下後壁虚血群では、PTCA 前では後に比し、最大負荷時および回復期 0-4 分の心拍数は有意に低かった。また負荷終了後 1-2 分後に一過性に徐脈傾向となり、その後再び早くなる傾向が見られた。一方、

LAD 前壁のみの虚血例では, PTCA 前後で負荷時心拍数反応に有意な差はなく, また一過性徐脈反応も見られなかった. なお, 運動負荷時間および最大 ST 下降レベルは, 両群間でいずれも明らかな差は見られなかった. 以上より, 両群間での PTCA 前後の心拍数反応の差は, 負荷レベルあるいは虚血の程度というよりむしろ虚血部位による差と考えられた.

2) 回復期徐脈の有無と CAG および負荷心筋シンチ所見との関係

回復期徐脈反応は 29 例中 7 例に見られ, 4 例は RCA, 3 例は LAD 病変例であった. また前壁虚血例のみでは見られず, LAD 病変 3 例では, 下(後)壁虚血も合併した例であった.

以上より, 運動負荷に伴う心筋虚血において, 負荷時ことに回復期の心拍数の抑制が見られるが, これは下(後)壁虚血に伴う迷走神経刺激によることが示唆された. また徐脈反応の改善は, PTCA 効果の 1 つの指標になると思われる.

§ 文献

- 1) Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, et al: Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle during coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 43: 512-519, 1978
- 2) Inoue H, et al: Increased afferent vagal responses produced by epicardial application of nicotine on the canine posterior left ventricle. *Am Heart J* 114: 757-764, 1987
- 3) Teo KK, Hsu L, Ramanaden I, et al: Cardiovascular responses to early exercise in inferior wall ST acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 55: 1277-1281, 1985
- 4) 川久保 清, 川原 貴, 大城雅哉, ほか: 運動負荷誘発狭心症における回復期徐脈反応. *心電図* 6: 577-580, 1986

運動負荷断層心エコー法による虚血性心疾患の評価

三谷秀樹* 西岡利彦* 上畑昭美* 栗田 明*
 疋田浩之* 永吉広和* 里村公生* 中村治雄*

§ 目的

心筋虚血時に左室壁運動異常の生じることが1935年に Tennant & Wiggers¹⁾ によってはじめて示され、その後 Kerber ら²⁾ は M モード心エコーにより急性冠閉塞時の心室中隔の壁運動異常を観察した。臥位自転車エルゴメーターを用い、杉下ら³⁾ は断層心エコーにより心疾患患者の運動時左室機能を、また Wann ら⁴⁾ は虚血性心疾患患者の運動時壁運動異常を評価した。運動負荷断層心エコーでは負荷時の image quality が問題となるが、徐々に心エコーのデジタル処理が可能となり、Feigenbaum ら⁵⁾ のグループはトレッドミル運動負荷を用いて 92% に評価可能な画像を得た。

このように海外においては運動負荷断層心エコー法 (EX ECHO) は虚血性心疾患の診断法として一定の評価を受けているが本邦においてその研究はいまだ不十分といわざるをえない。そこで今回我々はまず手始めに、虚血性心疾患の診断における EX ECHO の有用性を運動負荷心電図法 (TM) と、一部の症例においては運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラム (EX²⁰¹Tl) と対比し検討した。

§ 対象および方法

対象は虚血性心疾患を疑い冠動脈造影を施行した 93 例 (男 81, 女 12) で、非冠動脈疾患 19 例、冠動脈疾患 74 例 (心筋梗塞 38 例, 労作性狭心症 34 例, 安静時狭心症 2 例) であった。病変枝数別では有意狭窄なし 23 例, 1 枝病変 30 例, 2 枝病変 24 例, 3 枝病変 16 例であった。なお、ここでは Feigenbaum らに準じて冠動脈狭窄度 50% 以上を有意狭窄とした。

Bruce 法あるいは Ellestad 法にて運動負荷し、

symptom limited あるいは 2 mm 以上の ST 低下を中止基準とした。心電図解析には Marquette 社製 CASE 12 を使用し、up-sloping な ST 低下の場合、J 点より 80 msec で 1.5 mm 以上を、horizontal あるいは down-sloping の ST 低下の場合、1.0 mm 以上を陽性基準とした。断層心エコーは HP 社製 SONOS 1000 を用い、負荷直前および直後の 5 分間、傍胸骨および心尖部より多断面を連続記録した。これを off-line でデジタル処理後 CONTINUOUS LOOP へ取り込み、負荷前後の画像を同一画面上に同一 RR 間隔のシネループモードで表示、左室壁を 13 segment に分割し (図 1)、壁運動を hyperkinesis -1 点より dyskinesis 4 点の 6 段階として点数化し、score の合計点数を評価し得た segment 数で除した値を wall motion score と

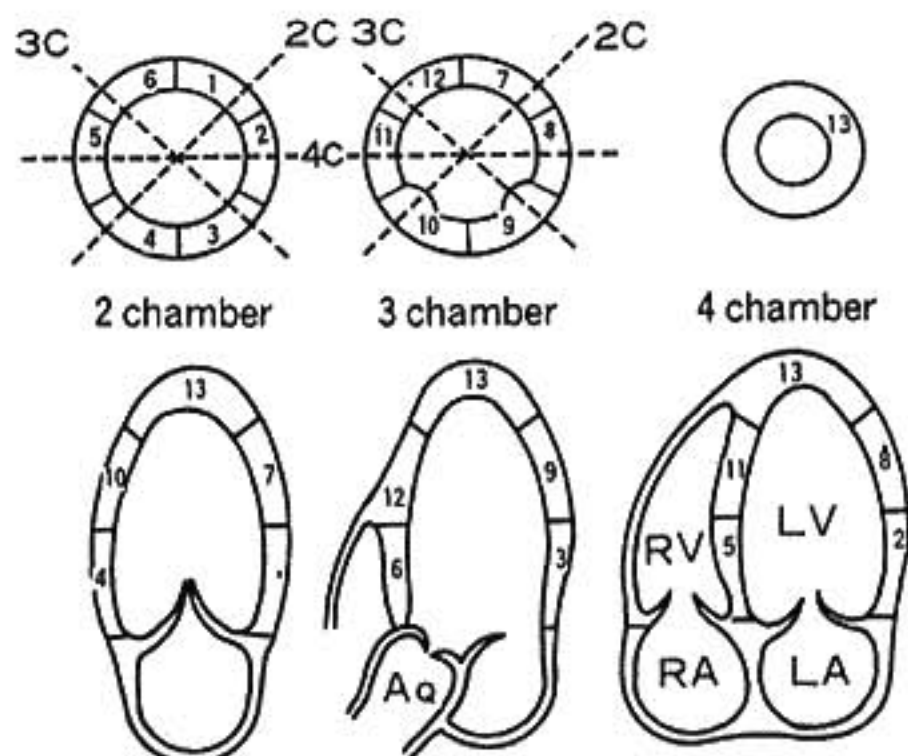


図 1 Wall motion score index
 -1 点: hyperkinesis, 0 点: normokinesis,
 1 点: mild hypokinesis, 2 点: severe hypokinesis,
 3 点: akinesis, (4 点: dyskinesis)

*防衛医科大学第 1 内科
 (〒359 所沢市並木 3-2)

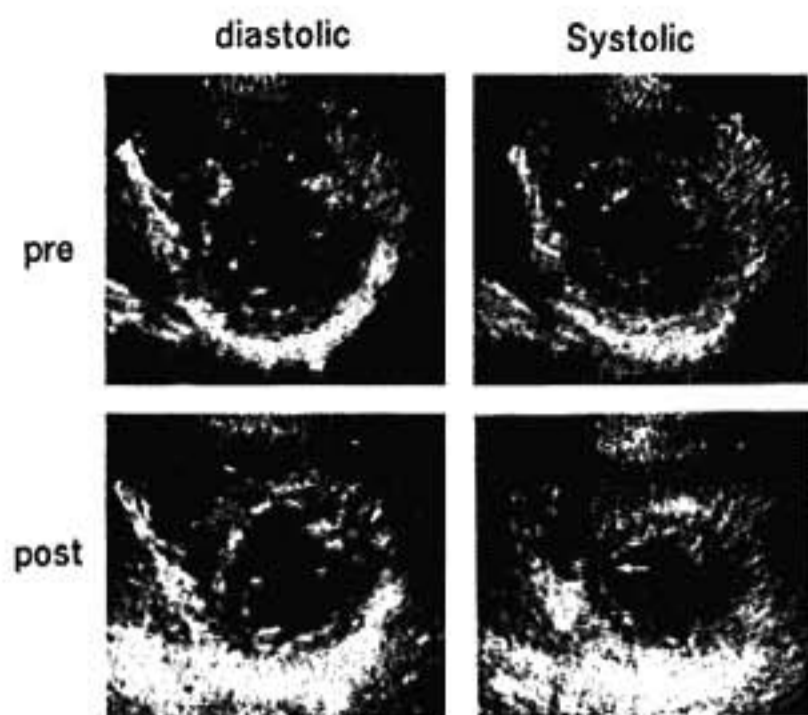


図2 右冠動脈狭窄の1例

表1 Non-MI群におけるEX ECHOとTMの診断率の検討 (n=55)

EX ECHO		TM	
TP	27	TP	20
FN	4	FN	11
FP	5	FP	8
TN	10	TN	16
SE	87.1%	SE	64.5%
SP	79.2%	SP	66.7%
PPV	84.4%	PPV	71.4%
NPV	82.6%	NPV	59.3%

SE: sensitivity, SP: specificity,
PPV: positive predictive value,
NPV: negative predictive value

した。運動負荷後に壁運動の増強が見られないか悪化する場合をEX ECHO陽性とした。なお、統計処理には比率の差の検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

図2に右冠動脈狭窄の1例を示す。

§ 結果

表1に非心筋梗塞群(non-MI)55例の、表2に心筋梗塞群(MI)38例のEX ECHOとTMの診断率の比較を示す。Non-MIでは、EX ECHOのsensitivity (SE)87.1%, specificity(SP)79.2%であり、TMのSE 64.5%, SP 66.7%に比べ有意($p < 0.01$)に高く、またMIでもEX ECHOのSEは100%であり、TMの47.4%に比し有意($p < 0.0001$)に高い結果であった。

表2 MI群におけるEX ECHOとTMの診断率の検討 (n=38)

	positive	negative
EX ECHO	38 (100%)	0
TM	18 (47.4%)	20 (52.6%)

表3 病変枝数別のEX ECHOの診断率の検討

	positive	negative
0枝 (n=23)	4 (17.4%)	19 (82.6%)
1枝 (n=30)	28 (93.3%)	2 (6.7%)
2枝 (n=24)	21 (87.5%)	3 (12.5%)
3枝 (n=16)	16 (100%)	0

表4 EX ECHOとEX ²⁰¹Tlの診断率の検討 (n=25)

EX ECHO		EX ²⁰¹ Tl	
TP	22	TP	19
FN	0	FN	3
FP	2	FP	2
TN	1	TN	1
SE	100%	SE	86.4%
SP	33.3%	SP	33.3%
PPV	91.7%	PPV	90.5%
NPV	100%	NPV	25.0%

表3に病変枝数別にみたEX ECHOの診断率を示す。0枝のSP 82.6%に対し、狭窄病変がある場合のSEは1枝93.3%, 2枝87.5%, 3枝100%という結果であった。

冠動脈灌流域別にみたEX ECHOの診断率を検討すると、SE, SPはそれぞれ、前下行枝領域で、78.9%:86.1%, 右冠動脈領域で63.6%:84.5%, 回旋枝領域で68.6%:84.5%であった。

93例中、EX ²⁰¹Tlを実施した症例25例についてEX ECHOと診断率を比較すると(表4)、非冠動脈疾患が5例と少ないためSPは比較できなかったが、SEはEX ²⁰¹Tlで86.4%に対し、EX ECHOでは100%であった。

病変枝数と負荷後のwall motion scoreとの間には $r = 0.56$ の有意($p < 0.01$)の相関を認めた。

§ 考按

有意病変の有無でみた診断率に比べて、冠動脈灌流

域別の診断率が低くなっているが、これは93例中多枝病変例が40例を占めており、より虚血の強い部位しか診断し得なかったためと考えられる。またTMの欠点は、負荷中のエコー記録が困難なことだが、Feigenbaumら⁶⁾は最大負荷時に比べて負荷終了後の心エコーではSEはやや低下するとしているが、逆に負荷終了後の方がSPが高いと述べており、負荷終了後のエコーでも十分に虚血の評価が可能であると考えられる。

§ 結語

1. 運動負荷断層心エコー法(EX ECHO)の有用性を運動負荷心電図法(TM)と比較検討した結果、non-MI群、MI群のいずれにおいてもEX ECHOのSEとSPは、TMに比し、有意($p < 0.01$)に高かった。

2. 冠動脈灌流域別にみたEX ECHOのSEは64~79%、SPは85~86%と有意病変の有無からみた診断率よりやや低い値であった。

3. EX ECHOの診断率を、運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチグラム(EX²⁰¹Tl)と比較検討した結果、EX ECHOのSE(100%)は、EX²⁰¹Tl(86.4%)とほぼ同等の成績であった。

4. 運動負荷後のwall motion scoreと病変枝数の間には、 $r = 0.56$ ($n = 93$, $p < 0.001$)の有意の相関が認められた。

以上より、EX ECHOは虚血性心疾患の診断においてTMより良好な診断率を有し、EX²⁰¹Tlと同等の有用性を持つと考えられた。

§ 文献

- 1) Tennant R and Wiggers CJ: The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 112: 351, 1935
- 2) Kerber RE, Marcus ML, Wilson R, et al: Effects of acute coronary occlusion on the motion and perfusion of the normal and ischemic interventricular septum: an experimental echocardiographic study. *Circulation* 60: 743, 1979
- 3) Sugishita Y and Koseki S: Dynamic exercise echocardiography. *Circulation* 60: 743, 1979
- 4) Wann LS, Faris IV, Feigenbaum H, et al: Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 60: 1300, 1979
- 5) Robertson WS, Feigenbaum H, Armstrong WF, et al: Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2: 1085, 1983
- 6) Presti CF, Armstrong WF and Feigenbaum H: Comparison of echocardiography at peak exercise and after bicycle exercise in evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echo* 1: 119, 1988

運動負荷体表面電位図による PTCA 前後での虚血領域の検討

吉田 哲* 野村真一* 森 紳* 松原由朗* 安保泰宏*
中野 博* 菱田 仁* 渡辺佳彦* 水野 康*

運動負荷体表面電位図を用いることにより、虚血性心疾患における虚血の程度、範囲を詳細に判定することが可能になった。Yasui ら¹⁾は、体表面電位図における運動誘発虚血範囲および、その回復速度と冠動脈病変の重症度とが密接に関連していることを報告した。また Kubota ら²⁾は、運動負荷後の ST-T 部等電位図を用いることにより、労作狭心症患者の罹患冠動脈をある程度推定することが可能であると述べている。一方、近年、虚血性心疾患に対する積極的、侵襲的治療法の1つとして PTCA の普及が目覚しい。PTCA 中の体表面電位図変化については、Spekhorst ら³⁾が報告しているが、PTCA 前後での運動負荷体表面電位図を用いた虚血領域の変化についての検討は、ほとんどなされていない。著者らは、心筋梗塞の既往のない労作狭心症患者における PTCA 前後での運動誘発虚血領域の変化について体表面電位図を用いて検討した。

§ 対象および方法

心筋梗塞の既往のない労作狭心症患者 3 例を対象とした。いずれも女性で、平均年齢 59.3 歳であった。

運動負荷試験は、PTCA 1 週間前、1 週間後および 3 カ月後に臥位自転車エルゴメーターを用いて多段階運動負荷にて施行した。運動終点は、PTCA 前では症状制約、PTCA 後では PTCA 前と同負荷時とした。同時に、山田ら⁴⁾の方法に従い 87 誘導点から体表面電位図を運動負荷終了直後より 1 分毎に記録し、各々、J 点より 0.06 秒後の ST isopotential map を作成した。また、運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチを運動負荷終了後および 4 時間後に撮影した。

§ 結果

表 1 に左室・冠動脈造影および PTCA 成績を示す。いずれの症例においても PTCA により有意冠動脈病変は 25%あるいは small に改善した。

図 1 に症例 3 における PTCA 前後の運動負荷体表面電位図からみた虚血領域の経時的変化を提示する。症例は 49 歳女性で、CAG にて #2 75% の狭窄を認め、狭窄病変部に対して PTCA を施行し、small へと改善が得られた。図左は PTCA 前、右は PTCA 1 週間後

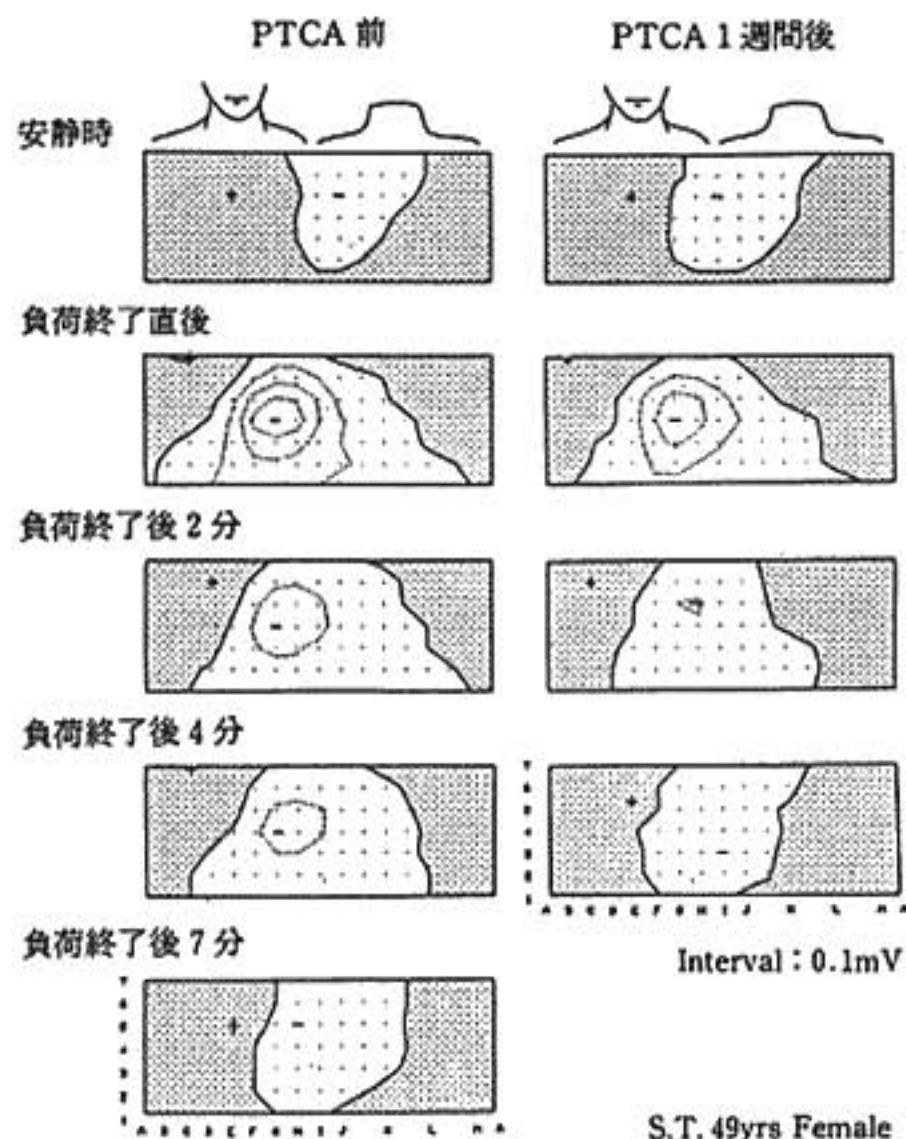


図 1 PTCA 前後の運動負荷体表面電位図からみた虚血領域の経時的変化 (症例 3)

表 1 左室・冠動脈造影および PTCA 成績

case	LVG		CAG		PTCA	
	Asynergy	LVEF(%)	Collateral	Stenosis(%)	Stenosis(%)	Complication
1.S.N.	#5 Hypo #7 Hypo	56	(-)	#3 99 #13 99	small 25	(-)
2.A.S.	#2 Hypo	69	(-)	#12 99 #4PD 90	small	(-)
3.S.T.	(-)	76	(-)	#2 75	small	(-)

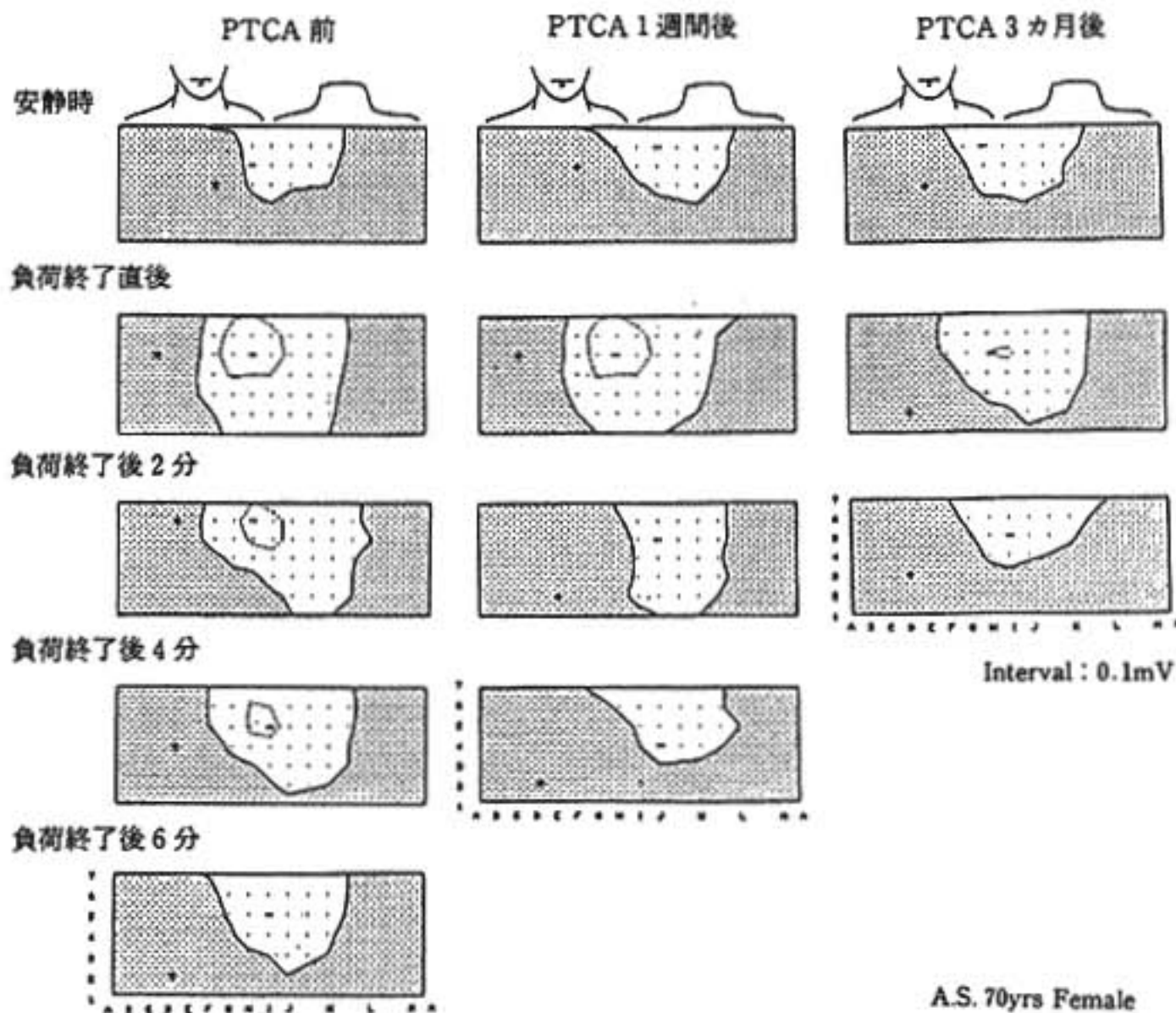


図 2 PTCA 前後の運動負荷体表面電位図からみた虚血領域の経時的変化 (症例 2)

の経時的 ST isopotential map である。PTCA 前では、負荷終了直後、左前胸部 G-4 を中心に ST 下降領域が出現し、負荷終了後 7 分時にほぼ改善を認めた。一方、PTCA 1 週間後では、負荷終了直後、PTCA 前と同様に G-4 を中心に ST 下降領域が出現したが、ST 下降の程度は、PTCA 前に比較して若干、軽度であり、また、早期の 4 分時にほぼ改善を認めた。

図 2 に、症例 2 における PTCA 前後の運動負荷体表面電位図からみた虚血領域の経時的変化を提示する。症例は 70 歳女性で、CAG にて #12 99%、#4 PD 90% の狭窄を認め、#12 に対して PTCA を施行し、small へと改善が得られた。図左は PTCA 前、中央は PTCA 1 週間後、右は PTCA 3 カ月後の経時的 ST

isopotential map である。PTCA 前では、負荷終了直後、左前胸部の H-5 を中心に ST 下降領域が出現し、負荷終了後 6 分時にほぼ改善を認めた。一方、PTCA 1 週間後では、負荷終了直後、PTCA 前と同様に H-5 を中心に ST 下降領域が出現したが、PTCA 前に比較して早期の 4 分時にほぼ改善を認めた。また、PTCA 3 カ月後では、負荷終了直後、同様に H-5 を中心に ST 下降領域が出現したが、ST 下降範囲は PTCA 1 週間後に比較して軽度であり、速やかに改善を認めた。図 3 に同症例における PTCA 前後の運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチからみた虚血領域の変化を提示する。図上段に PTCA 前、中央に PTCA 1 週間後、下段に PTCA 3 カ月後の circumferential profile⁵⁾を示す。実線を

時抱合型 NA 濃度の減少量が大であること(図 2)から、運動負荷により、増加した遊離型 NA には、運動負荷により、抱合型 NA から脱抱合された遊離型 NA の一部が含まれている可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Johnson GA, Baker CA and Smith RT: Radioenzymatic assay of sulfate conjugates of catecholamines and dopa in plasma. *Life Sci* 26: 1591-1598, 1980
- 2) Unger T, Buu NT, et al: Conjugated dopamine,

peripheral origin, distribution and response to acute stress in the dog. *Can J Physiol* 58: 22-27, 1980

- 3) 伊藤裕康, 湊口信也: 軽度両下肢屈伸運動負荷時末梢静脈圧反応(ΔVP)安静時 phentolamine (PH) 静注血漿 noradrenaline (NA) 濃度反応(ΔNA_{PH})—“潜在性”左心不全患者の左心ポンプ機能推定の 2 方法—臨床病理 38: 135-141, 1990
- 4) Ziegler MG and Lake CR: Norepinephrine. *Frontiers of Clinical Neuroscience* Vol. 2: 263, 1985

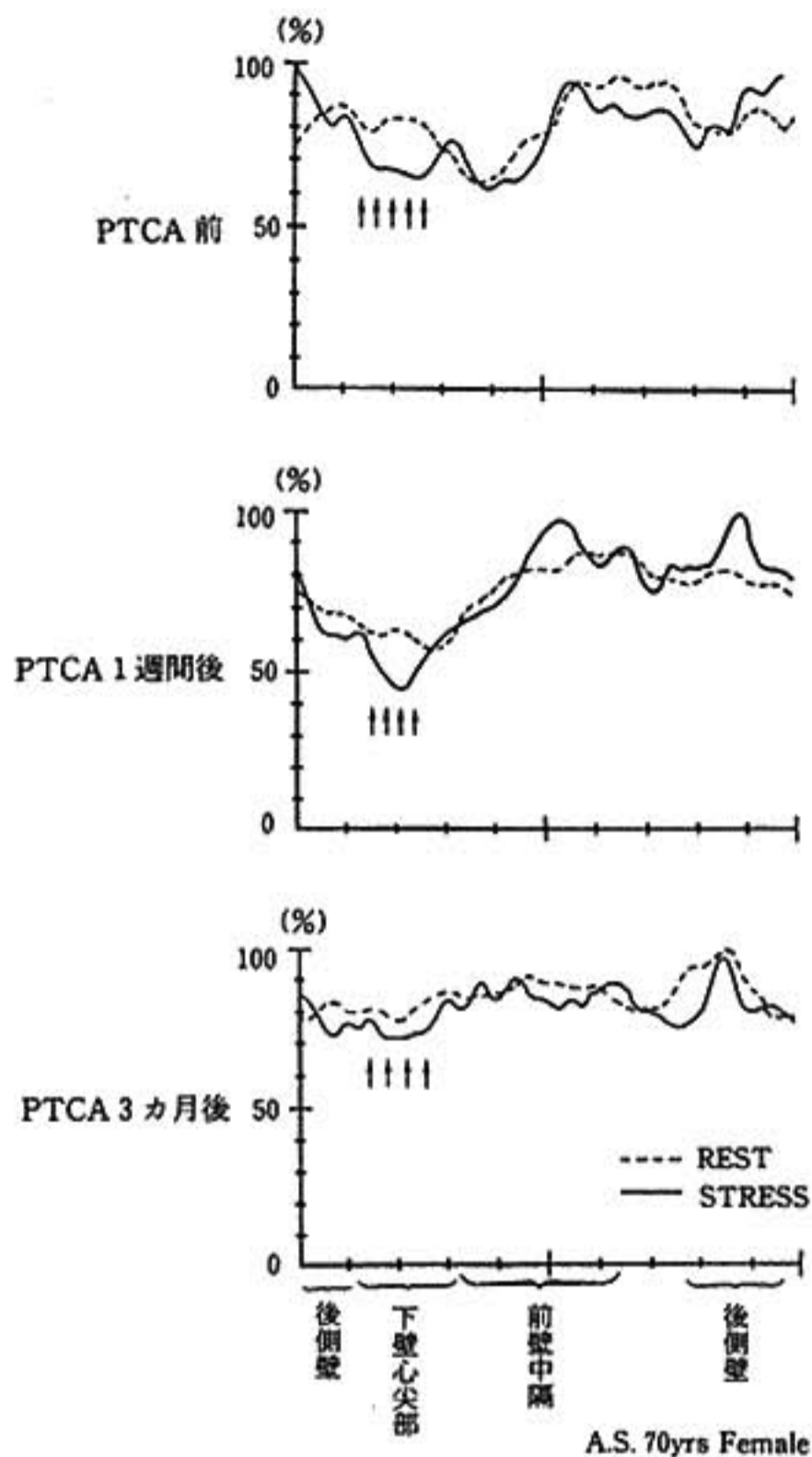


図3 PTCA前後の運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチからみた虚血領域の変化(症例2)
Circumferential profile解析

early image, 点線を delayed image とした。PTCA 前, 下壁に redistribution, すなわち運動誘発虚血領域が認められた。また PTCA 1週間後においても同所見が得られたが, 虚血範囲は限局されていた。一方, PTCA 3ヵ月後においては, 運動誘発による虚血の程度は明らかに軽減されていた。

§ 考按

狭心症患者において, 狭窄部位の改善が得られれば運動負荷心電図にて ST 下降は認められなくなると予想されるが, 著者らの検討では, PTCA 1週間後の運動負荷体表面電位図にても, PTCA 前と同様に運動負荷直後, 有意な ST 下降が認められた。ただし, ST 下降領域の回復期改善は PTCA 前に比較して早期であった。これらの症例はいずれも PTCA 施行3ヵ月後の

restudy にて有意再狭窄を示しておらず, その結果から PTCA 1週間後の運動負荷試験施行時にも再狭窄はなかったものと思われる。PTCA 1週間後の運動負荷体表面電位図における ST 下降領域の出現は, 同時に施行された運動負荷²⁰¹Tl心筋シンチにおいて redistribution が認められたことより運動誘発虚血に基づくと考えられた。この機序として, 細胞レベルでの血流障害, すなわち, 潜在性虚血残存の関与の可能性が示唆された。また, 運動誘発による虚血の程度が PTCA 1週間後に比較して, 3ヵ月後に明らかに軽減したことから, これらの血流障害の改善には, 時間的な要素を考慮する必要があると考えられた。

§ 結語

1) 心筋梗塞の既往のない労作狭心症患者3例に対して PTCA を施行し, その前後での運動誘発虚血領域の変化について体表面電位図を用いて検討した。2) PTCA 1週間後の時点では, 運動負荷により, なお心筋虚血領域が出現する可能性が示唆された。3) 運動誘発による虚血の程度は, PTCA 1週間後に比較し, 3ヵ月後に明らかに軽減すると考えられた。

§ 文献

- 1) Yasui S, Kubota I, Watanabe Y, et al: Quantitative evaluation of treadmill test induced ST-T changes using body surface mapping. *Jpn Circ J* 45: 1208-1211, 1981
- 2) Kubota I, Hanashima K, Ikeda K, et al: Detection of diseased coronary artery by exercise ST-T maps in patients with effort angina pectoris, single-vessel disease, and normal ST-T wave on electrocardiogram at rest. *Circulation* 80: 120-127, 1989
- 3) Spekhorst H, SippensGroenewegen A, Davis CK, et al: Body surface mapping during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 81: 840-849, 1990
- 4) Yamada K, Toyama J, Wada M, et al: Body surface isopotential mapping in Wolff-Parkinson-White syndrome: Noninvasive method to determine the localization of the accessory atrioventricular pathway. *Am Heart J* 90: 721-734, 1975
- 5) Burow RD, Pond M, Schafer AW, et al: "Circumferential profiles": A new method for computer analysis of thallium-201 myocardial perfusion images. *J Nucl Med* 20: 771-777, 1979

有意冠狭窄のない心筋梗塞例における 運動時 ST 上昇の検討

高木 洋* 佐藤磐男* 栗田隆志**
相原直彦** 土師一夫** 下村克朗**

心筋梗塞患者の運動負荷による異常 Q 波誘導での ST 上昇が、梗塞部の壁運動異常のみで生じるか否かについては一定の見解はなく¹⁾²⁾、一部では梗塞部周囲の残存心筋の一過性貫壁性虚血が関与する³⁾とした報告もある³⁾。そこで今回、冠動脈狭窄による虚血の関与を否定し得る、いわゆる正常冠動脈の心筋梗塞患者 41 例で、運動負荷時の ST 上昇の有無およびそれと壁運動異常との関連について検討した。

§ 対象と方法

1984 年から約 7 年間に、当施設で treadmill 試験と冠動脈および左室造影検査を前後 3 週間以内に施行した症例より、明らかな心筋梗塞の既往と安静時心電図で異常 Q 波を有するが、冠動脈造影で AHA 基準の 75% 以上の有意狭窄を認めなかった、いわゆる正常冠動脈例 41 例 (男 37 例, 女 4 例, 年齢 52 ± 10 歳) を選択した。純後壁梗塞や後壁を主とした下後壁梗塞例は除外した。41 例中 28 例 (68%) では梗塞発症後 3 カ月以内に負荷試験が施行されたが、6 例では発症後 1 年以上経過していた。全例とも、左室造影では、異常 Q 波誘導に対応した領域に壁運動異常が認められ、左室駆出率は平均 $49 \pm 10\%$ (27~68%) であった。同時期に負荷心筋シンチが施行された 33 例では、いずれも明らかな再分布は認められなかった。

Treadmill 試験は、症候限界性または目標心拍数を梗塞発症からの時期に応じて、1 カ月以内は最大心拍数の 75% まで、3 カ月までは 85%、それ以降は 90% までとした亜最大多段階連続法で行った。標準 12 誘導心電図の J 点で、安静時に比し、1 mm 以上の上昇が見

られたものを有意の ST 上昇例とした。

§ 結果

1 mm 以上の ST 上昇は異常 Q 波のある誘導のみで見られ、15 例 (37%) に生じた。これら 15 例の最大上昇誘導での ST 上昇は、平均で 1.8 ± 1.0 mm (最大 4.6 mm) であった。梗塞部位別にみると、aVL 誘導のみで 1.1 mm の ST 上昇を認めた側壁梗塞の 1 例を除き、14 例は前壁梗塞例であり、これは前壁梗塞例全体の 61% を占めた。一方、1 mm 以上の ST 上昇は、下壁梗塞例 15 例には 1 例もなく、0.5 以上 1 mm 未満の ST 上昇が 2 例でのみ見られた。全 41 例中、有意の ST 低下例は下壁梗塞 1 例のみで、狭心痛誘発例はなかった。

最大負荷時の心拍数と収縮期血圧を ST 上昇の有無で比較すると、上昇例と非上昇例の最大負荷時心拍数はともに約 150/分、収縮期血圧も約 170 mmHg といずれもほぼ同等で差はなく、両者とも比較的高度な負荷量まで到達し得た。前壁梗塞例のみで比較しても同様に、差はなかった。

ST 上昇の有無と壁運動異常の程度との関係を見ると (図 1)、前壁梗塞では、ST 上昇 14 例は全例とも、前壁に akinesis 以上の高度壁運動異常を認め、その半数の 7 例に dyskinesia を認めた。非 ST 上昇例にも、akinesis 以上の壁運動異常を 3 例で認めたが、hypokinesia のみの 6 例には 1 例も ST 上昇はなかった。一方、下壁梗塞例には dyskinesia 例は 1 例もなかったが、akinesis 8 例を含めた 15 例は全例とも、1 mm 以上の ST 上昇例はなかった。

ST 上昇例の左室駆出率は、非上昇例に比べ、不良であった (44 ± 7 vs $52 \pm 10\%$, $p < 0.01$)。前壁梗塞例のみで比較すると、ST 上昇例で低値を示す傾向 (44 ± 7 vs $51 \pm 11\%$) が見られたが、有意ではなかった。しか

*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 5-7-1)

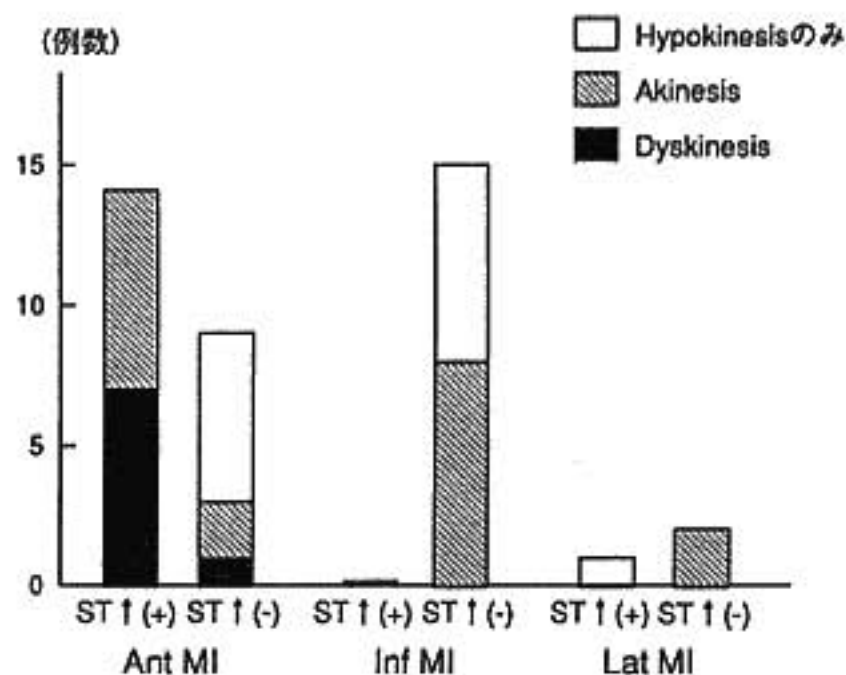


図1 梗塞部位別にみたST上昇の有無と壁運動異常の関係
Ant MI: 前壁梗塞, Inf MI: 下壁梗塞,
Lat MI: 側壁梗塞

し、左室駆出率が27%と最も不良で、めまいで負荷を中止した1例(3カ月後の再検では1mm以上のST上昇あり)を除くと、この差は危険率1%未満をもって統計学的に有意となった。

梗塞発症から負荷試験までの期間については(図2)、前壁梗塞例とそれ以外で分布に差はなかった。前壁梗塞例のみで見ると、ST上昇は、3カ月までに11/15例に見られたが、それ以降にも3/8例に見られ、その前後でST上昇頻度に差はなかった。

§ 考按および結語

本検討では、心筋梗塞後の運動負荷で見られる異常Q波誘導でのST上昇が、梗塞部の壁運動異常のみで生じるか否かを明らかにし、このST上昇と壁運動異常との関連を検討することを目的とした。一般に、梗塞部周囲残存心筋の虚血の判定は、負荷心筋シンチが用いられるが、その精度は必ずしも完全でない。また、梗塞部周囲に再分布が見られた場合、それが冠狭窄による灌流減少が原因で生じたものか、あるいは虚血とは無関係に梗塞部の壁運動異常で心筋がストレッチされ、その機械的要因により灌流障害が生じたものかを判定することは困難である。したがって対象は負荷試験と同時期に施行した冠動脈造影で有意狭窄を認めなかった例に限定した。

全41例中、1mm以上のST上昇を15例で認めた。このうち1例を除く14例は、前壁梗塞例であり、その全例にasynergy以上の壁運動異常を認めた。また、このST上昇例の前壁梗塞例全体に占める頻度(61%)は、他の報告⁹⁾による前壁梗塞でのST上昇頻度とほ

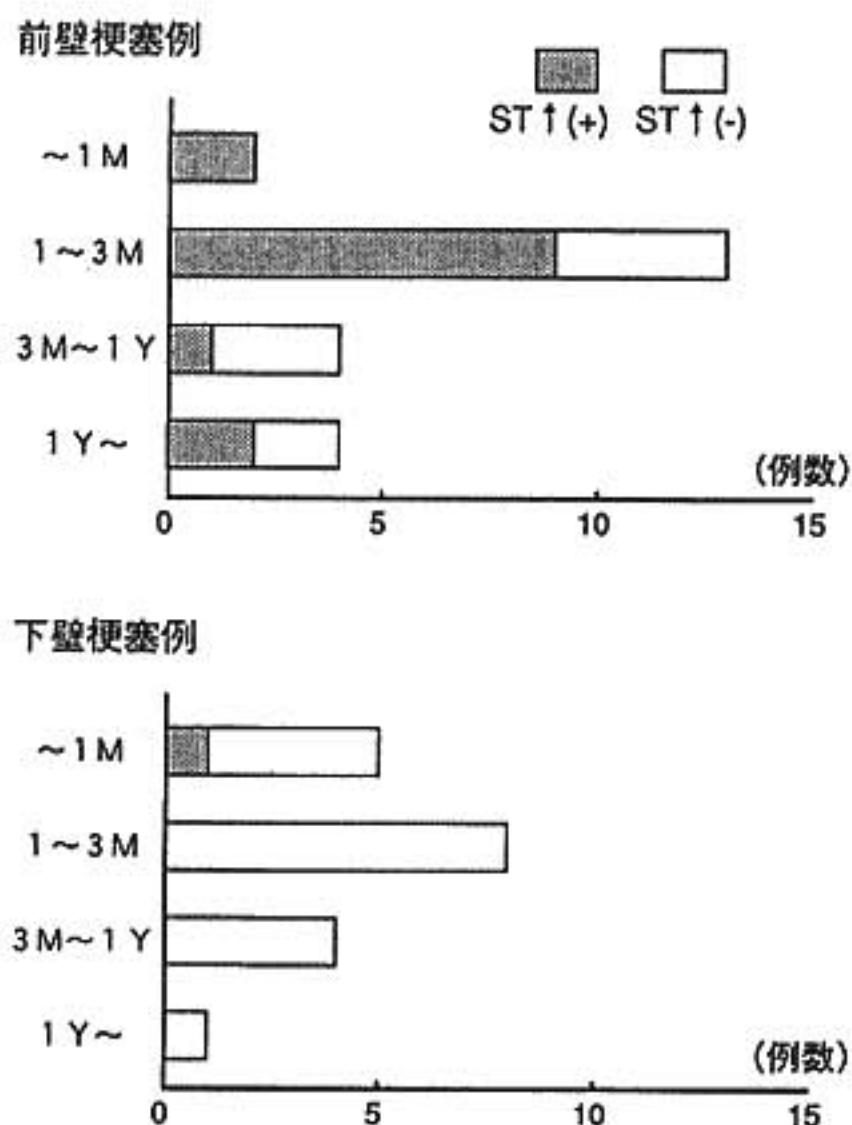


図2 心筋梗塞発症から運動負荷試験までの期間とST上昇の有無

ぼ一致したことから、前壁梗塞例の運動によるST上昇の大部分は、高度壁運動異常に起因することが示唆された。

一方、下壁梗塞例では、0.5mm以上のST上昇は2例に見られたが、1mm以上は1例もなかった。他の報告⁹⁾でも、前壁に比し、下壁梗塞例のST上昇の頻度は低く、程度も小さいとされている。この原因として、今回の結果でも示されたように、下壁梗塞では前壁に比べ、高度壁運動異常が少ないことが大きく影響していると考えられるが、梗塞範囲や心電図誘導法の相違も影響している可能性がある。

梗塞後の運動によるST上昇には、負荷量や梗塞発症からの期間が影響する可能性があるが、本検討ではST上昇の有無でそれらに差はなかった。

以上の結果から、梗塞後の異常Q波誘導でのST上昇は、虚血の関与がなくてもasynergy以上の高度壁運動異常のみで発生し、特にこれを伴やすい前壁梗塞例に出現しやすいと考えられた。

§ 文献

- 1) Sriwattanakomen S, Ticzon AR, Zubritzky SA, et al: ST segment elevation during exercise: Electrocardiographic and arteriographic corre-

- lation in 38 patients. *Am J Cardiol* 45 : 762-768, 1980
- 2) Dunn RF, Bailey IK, Uren R, et al : Exercise-induced ST-segment elevation : Correlation of Thallium-201 myocardial perfusion scanning and coronary arteriography. *Circulation* 61 : 989-995, 1980
 - 3) Fox KM, Jonathan A, England D, et al : Significance of exercise induced ST segment elevation in patients with previous myocardial infarction (abst). *Am J Cardiol* 49 : 933, 1982
 - 4) Gewirtz H, Sullivan M, O'Reilly G, et al : Role of myocardial ischemia in the genesis of exercise-induced ST segment elevation in previous anterior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 51 : 1289-1293, 1983
 - 5) Fukui S, Sato H, Ogamidani N, et al : Clinical significance of exercise-induced ST changes in patients with prior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 45 : 1131-1137, 1981
 - 6) 計田香子, 佐藤磐男, 相原直彦, ほか : 右冠動脈1枝病変による下壁梗塞における運動負荷時の前胸部誘導ST低下の意義. *心電図* 7 : 635-642, 1987

Low grade exercise test (軽度運動負荷試験) の局所心筋血流量に及ぼす影響

岡崎 修* 道端哲郎* 賀島俊隆* 原 敏彦* 飯尾正明*
渡部琢也*** 山中英之*** 阿久津 靖*** 長谷川 貢† 榎田光夫** 春見建一*

運動負荷試験は、虚血性心疾患をもつ患者を評価するにあたり診断上および予後を見きわめるにも重要である。従来、運動強度を亜最大まで多段階に増加させる症状制限型のプロトコールで行われているが、近年心臓リハビリテーションの発達とともに、low grade exercise test の意義が検討されている。そこで、我々は軽度運動負荷が冠血流量にどの程度関与するかを明らかにする目的で、軽度運動負荷での局所心筋血流量(RMBF)の定量評価を行い心電図のST偏位を考察した。

§ 方法

運動強度と持続時間が冠血流量および心電図ST部分にどのように関係するかを明らかにする目的で、運動強度を25 W → 50 W に変えた症例と運動持続時間を25 W 2分 → 25 W 4分に変えた症例でRMBFを検討した。さらに、虚血性心疾患48例(心筋梗塞28例、狭心症20例;平均61±8歳,男:女=34:14)を対象として、冠動脈造影上AHA分類の75%以上の有意狭窄として心電図変化および負荷前後のRMBFを比較検討した。

RMBFの測定:安静時および仰臥位自転車Ergometer負荷(25 W×5分)によるPET画像から11分画の関心領域のRMBFを測定。定量的評価には血流トレーサーの¹⁵NH₃(半減期:9.96分)を用いた動脈血RIカウントからRMBFを、次式(1)

$$F=Q(5\sim 15)/0.82 \times \int_0^2 Ca(t)dt \dots\dots\dots(1)$$

を用いて定量化した¹⁾。有意狭窄灌流領域の負荷前後のRMBF変化率が10%未満の増加あるいは低下を示したものをRMBF増加不良とした。心電図はST計測はpost J 80 msecで1mm以上の水平または下降型をST低下とした。

§ 結果

症例1:65歳男性,25 W 5分ではSTの変化は認められず,安静30分後再度50 W 5分の強い負荷でV3-6までST偏位が認められた。図1の同時記録の画像診断で定量評価すると安静時,前壁・心尖部・後下壁の60~72 ml/分/100 cm³と血流低下を認め,25 W 5分では,前壁および前壁中隔が10%以下の増加不良で(74 → 80 および 100 → 102 ml/分/100 cm³),後下壁の血流増加が(75 → 92 ml/分/100 cm³)22%増に留まり,他の部位ではそれ以上のRMBFの増加が観察された。さらに50 W 5分の負荷では,心尖部を含めた後下壁のRMBFが25 W 5分時より最大30%低下する虚血が評価され,図1のST偏位と関係づけられた回旋枝および前下降枝,2枝の労作狭心症である。

症例2:68歳女性,安静時の心電図でV4-6にST低下があり,負荷時間がRMBFに及ぼす影響を検討するため,25 W 2分の負荷と25 W 4分のプロトコールを用いてRMBFを測定。図2のような25 W 2分で既にII, III, aVF, V3-6でSTの低下,25 W 4分になると下降型STの低下が強くなった。安静時に前壁・心尖部・後下壁にRMBF 65 ml/分/100 cm³以下の血流の低下を認めたが,25 W 2分では前壁・心尖部(55~70 ml/分/100 cm³)を除いて他は10%以上のRMBF増加としてとらえられる。ところが25 W 4分では,前壁,後下壁,中隔部が各々75, 79, 82 ml/分/

*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)

**国立病院医療センター循環器内科

***昭和大学医学部第3内科

†荻窪病院循環器内科

Supine Bicycle Ergometer.

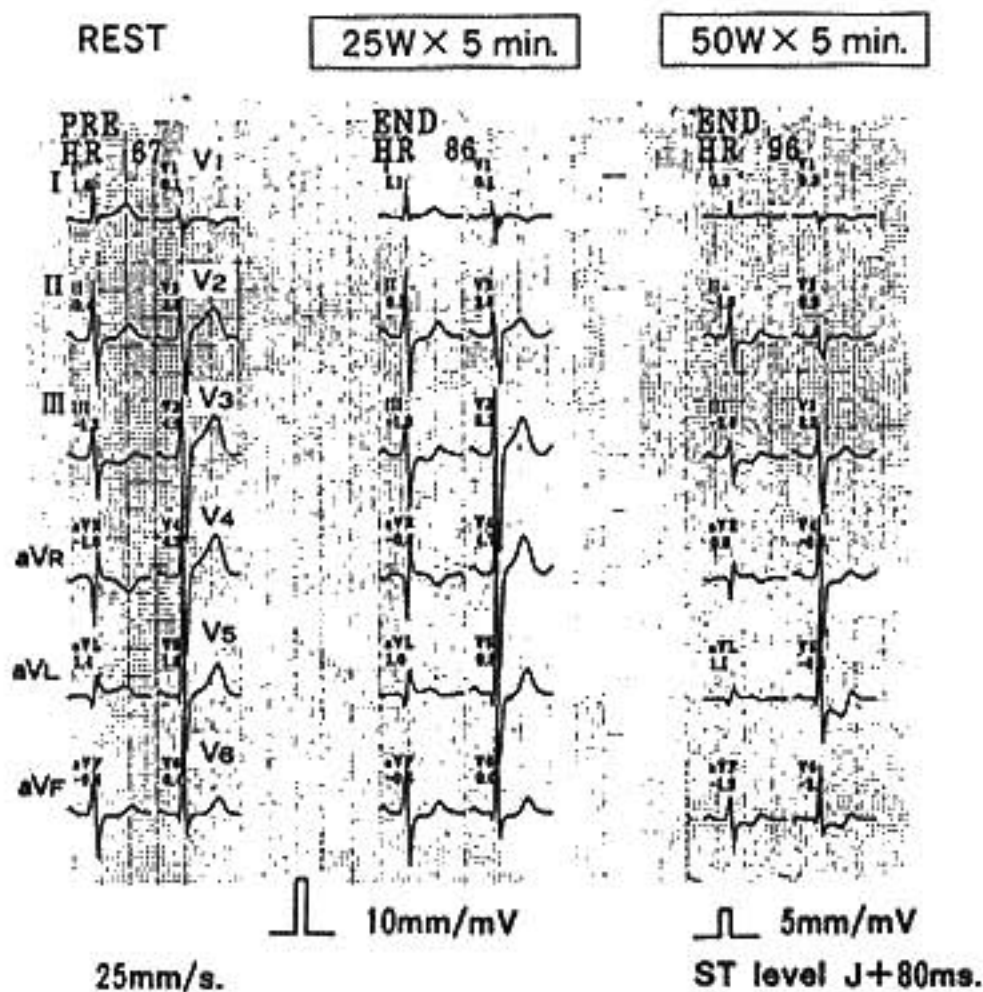
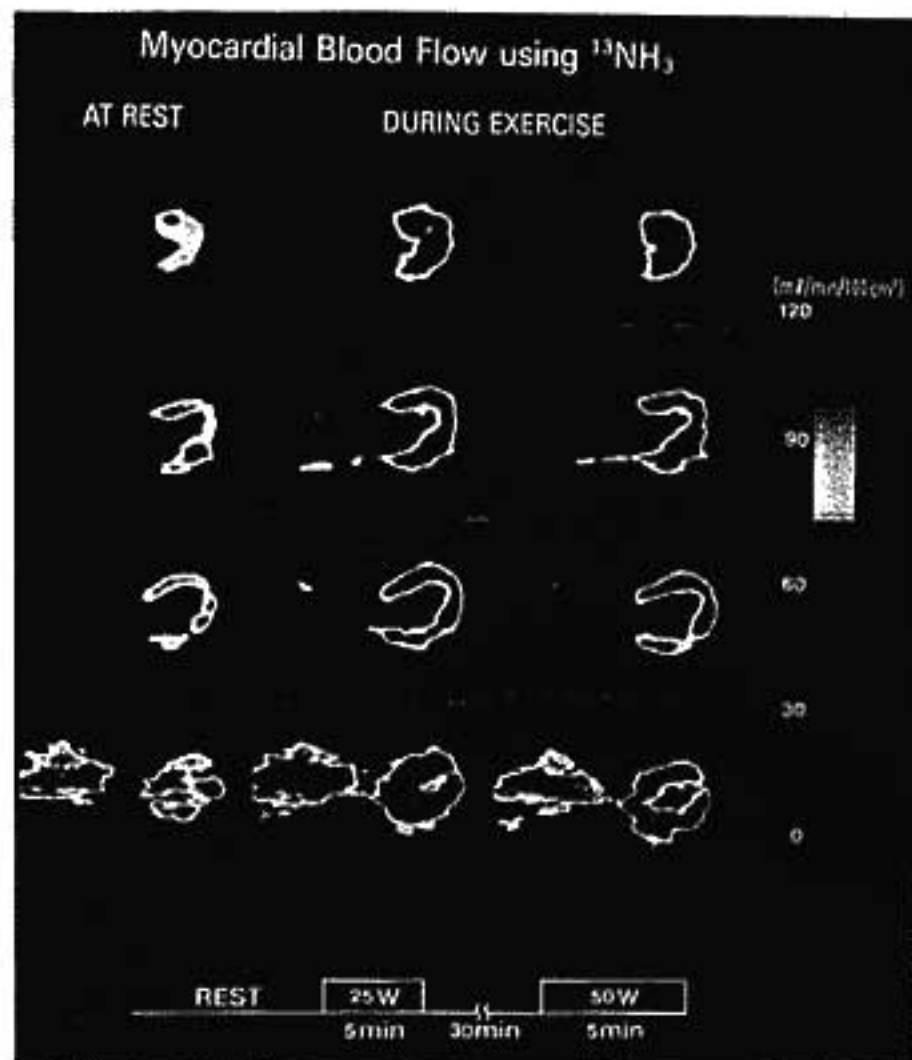


図 1



Exercise Test (Ergometer)

68y.o. T.O.F.

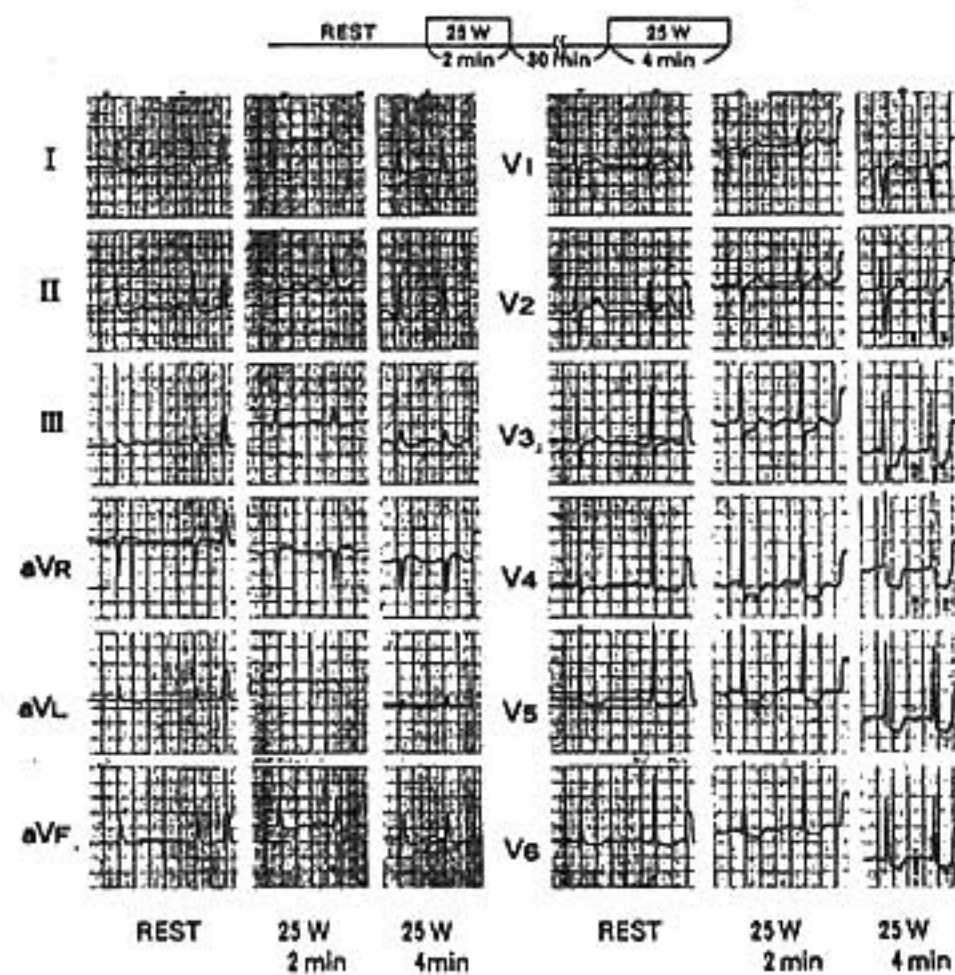
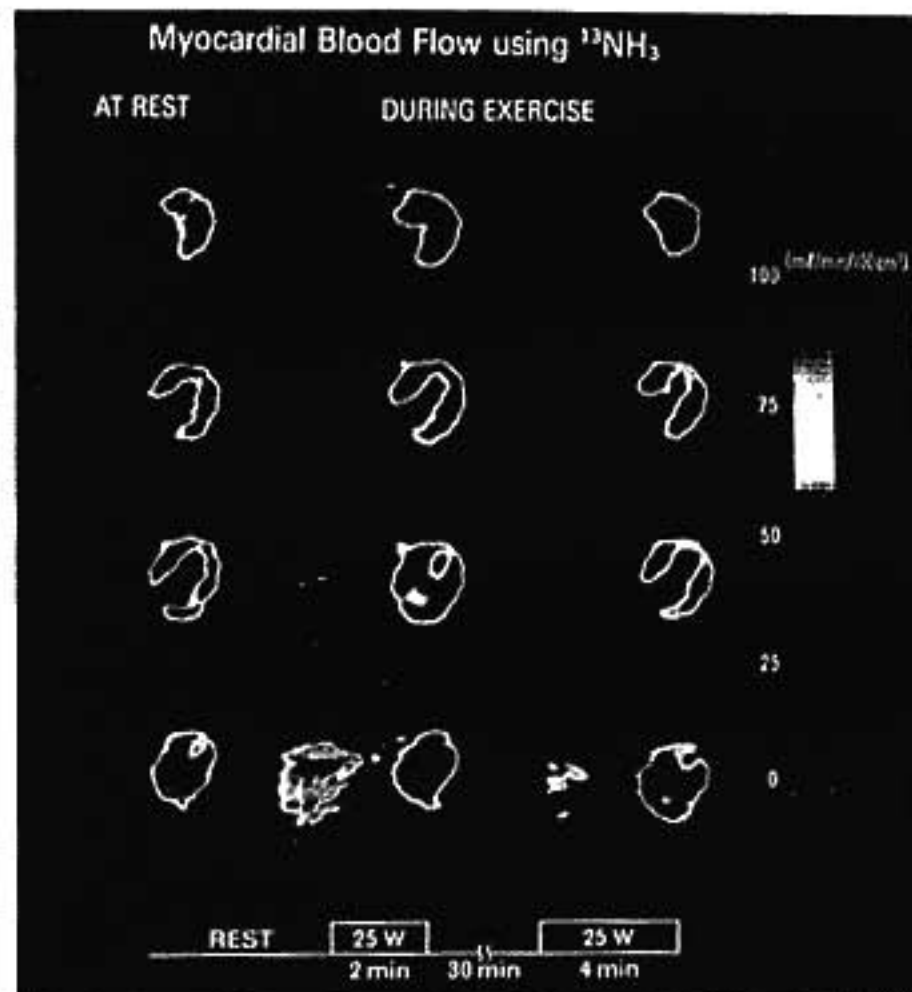


図 2



100 cm³と 10%以上増加せず虚血が描出された。

一般に負荷時間による影響は負荷強度と同様に RMBF の狭窄度を反映すると考えられたが、25 W 5 分の負荷中の RMBF を評価する際に安全性を含めた

一定尺度としての機能試験 (FT: Functional Test) と ST 偏位の関係を次のような方法で検討したところ、冠動脈処置を受けていない脚ブロックのない 48 症例の虚血性心疾患の検討で 25 W 5 分の FT での

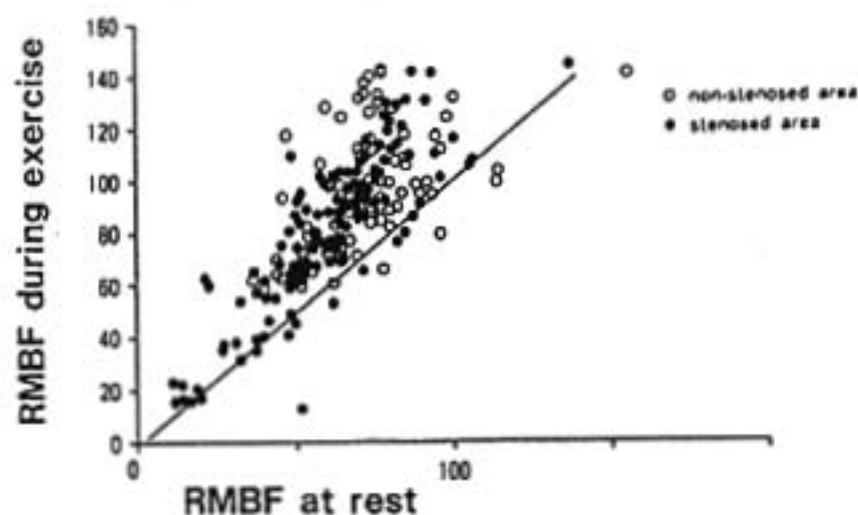
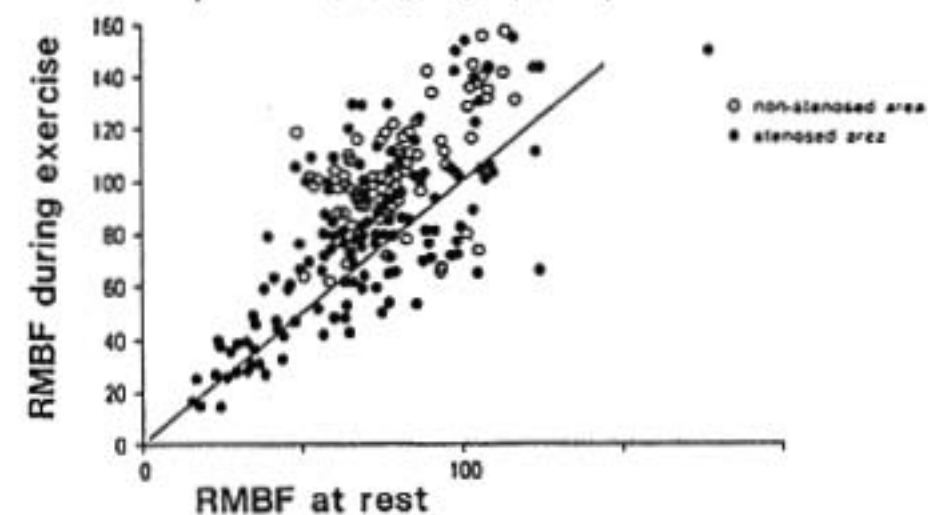
DISTRIBUTION OF THE RMBF on ①~⑩ area
ST depression (-) group (n=25)DISTRIBUTION OF THE RMBF on ①~⑩ area
ST depression (+) group (n=23)

図 3

RMBFの負荷前後の分布をST低下の有無で分類した結果、負荷後STの低下する所見はRMBFの10%以下の増加不良と関係していることが示唆された(図3)。

§ 考察

虚血性ST偏位の意義を、心臓核医学とくにPETによる検討では、Billadelloら²⁾(1981)の急性心筋梗塞発症24時間以内の安静時PET20例の検討で下壁梗塞での前胸部ST低下の67%に対側性変化を認め、残り33%は前壁の虚血であることを¹¹C-palmitate

を用いて証明している。本邦でも、玉木ら³⁾(1985)による安静時および多段階負荷時のPETで予想最大心拍数の85%、2mmのST低下および症状制限型のプロトコールによる¹³NH₃を用いた非観血的方法で安静時に74%、負荷時に95%の局所低灌流が検出され、95%の特異度で評価している。さらに冠動脈造影所見との対比では、狭窄冠動脈領域で有意に虚血心筋血流の低下があることを報告しているが、絶対値評価ではないとしている。RMBFの定量評価に関しては様々の計数に関与し、とくに運動負荷による心筋への¹³NH₃の取り込み率(EF: Extraction Fraction)、背景にある臓器とくに肺での血流分布が変化することから、その解釈にも慎重でなくてはならない。我々の定量測定には¹³NH₃が、1回循環後5分間おいてからの心電図同期計測で、拡張終期でのRMBFを検討していることから、軽度運動負荷は、RMBFの定量化に対しても背景の条件を大きく変化させることなく定量持続採血による補正をして観察されたこれらの傾向に違いは生じないはずである。

§ 結論

FTとしてのlow grade exercise PETは、高度狭窄病変を有する症例に対しても安全かつ定量的評価が可能である。運動負荷量は運動強度および持続時間等の要因に依存するが、軽度運動でも心電図のST偏位とRMBFの増加不良の関係が示された。

§ 文献

- 1) Hara T, et al: Quantitative measurement of RMBF in patients with coronary artery disease by intra venous injection of ¹³N-ammonia in PET. *Eur J Nucl Med* 16: 231-235, 1990
- 2) Billadello JJ, et al: Implications of "Reciprocal" ST segment depression associated with aMI identified by PET. *JACC* 2: 616-624, 1983
- 3) Tamaki N, et al: Myocardial PET with ¹³N-ammonia at rest and during exercise. *Eur J Nucl Med* 11: 246-251, 1985

第33回 循環器負荷研究会 パネルディスカッション

「運動負荷試験における運動耐容時間は何を意味するか？」

司会 東京医科歯科大学霞ヶ浦分院 谷口興一
日本医科大学第1内科 岸田 浩

パネリスト

名古屋大学検査部	横田充弘
聖マリアンナ医科大学第2内科	武者春樹
日本医科大学第1内科	大津文雄
神戸大学第1内科	山辺 裕
東京大学保健管理学教室	川久保 清
心臓血管研究所内科	伊東春樹
千葉大学第3内科	斎藤俊弘

谷口(座長) それでは午後のパネルディスカッションを始めさせていただきます。このパネルディスカッションのテーマに関しては、会長の戸山先生から、運動耐容時間というのは、その中には多くの因子が含まれていて、考え方によってはいろいろな結果が出てしまうことがあります。ということで、このパネルディスカッションはこれをはっきりさせるというのが目的で設けられたわけです。

私に、その司会をやるようにと会長より命ぜられましたので、これから岸田先生と一緒に座長をやらせていただきますが、最初の方の司会は岸田先生にお願いいたします。

岸田(座長) 初めに、今回のパネルディスカッションの企画をされた戸山先生に、今回のテーマの目的についてお話していただければと思います。

戸山 それではなぜ私がこのパネルディスカッションを選んだかという理由を、簡単に申し上げます。

考え方は非常に単純でございます、「運動

負荷試験は薬効評価にどこまで役立つか」というパネルディスカッションを以前にやりました。そのときからいろいろ問題が出ております。

といいますのは、薬効評価のときのトレッドミル試験では、大抵STの改善度と、もう1つ運動耐容時間が延びるといふ、2つのメルクマールがあります。皆さんが判定される時には、その場合に、片一方がどうしても中心になるとか、両方合わせるとか、いろいろ問題がありますが、果たして両者の関係がどうなっているか、うちのデータでみたのがスライドにございます(図1)。

試験はACバイパスをやりますと、その前後でトレッドミル試験を行った場合、ここに△STと書いてあるのは、前後において同じ運動量のときのSTがどの程度改善したかというものでございます。横軸には運動時間がどれだけ延びたかをみております。ACバイパスですと両方ともよくなりますから、恐らくかなりいい関係があるのではないかと思います。

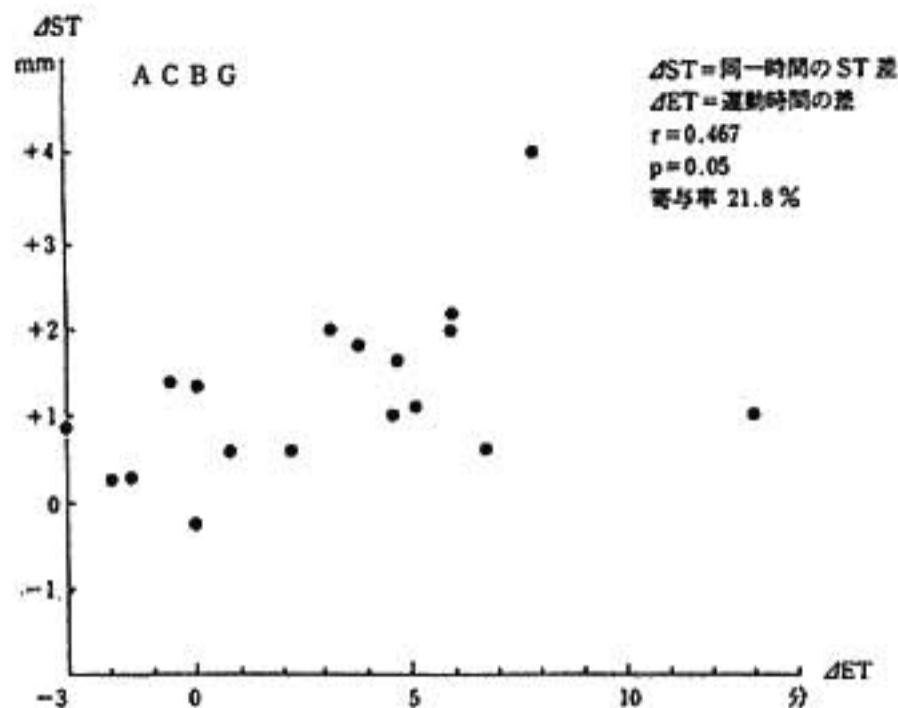


図 1

て plot いたしました。相関係数が 0.467 でした。

相関があるといえ、相関があるのですが、これを寄与率で出しますと 21% しかないわけです。さっき齋藤先生もいっておられたが、相関があるから、両者のどちらも同等に扱ってもいいという意味ではございませんで、寄与率がわずか 20% しかないことは、両者の間の関係は、80% はほかの factor で影響されているわけです。例えば ΔST が心筋虚血の改善を示すと仮定いたしますと、運動耐容時間は、その factor が 20% くらいしかない。ほかにいろいろなものが入っているであろうというわけでありませぬ。

図 2 に示しますように、抗狭心症薬でみますと、やはり相関係数が 0.4 くらいしかございません。寄与率が 19% と、さっきと同じことがこれでもいえるわけです。抗狭心症薬を判定しますときに、例えば ΔST を中心にして判定するのか、もし運動耐容時間でみるときは、どういうふうにしてみたらいいのか、問題になりますが、こういう相関関係ですから、 ΔST をとるときには心筋虚血の改善がある程度推定できるのですが、運動時間をとるときはほかの factor がいっぱい入ってくる。そういうことで判定してよいのかということでございます。

表 1 はうちの症例で、例数が少ないのですが、AC バイパスをやりますと運動時間の差を平均値でみますとかなり延びている。それから同一時間の ST の差もかなり改善している。抗狭心症薬になりますと、この改善度が少な

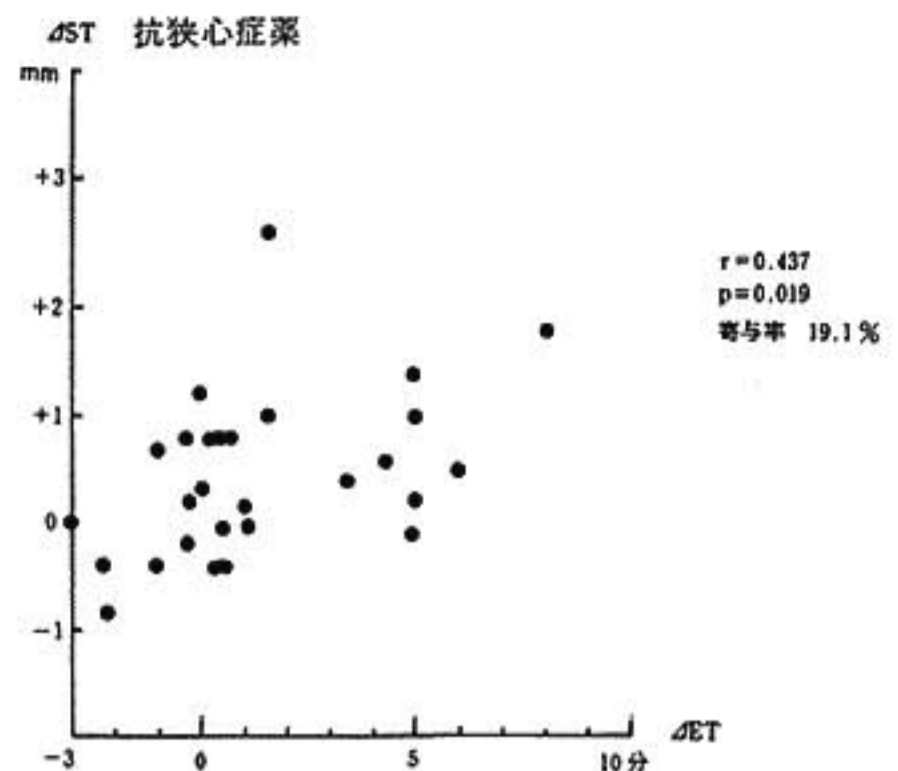


図 2

表 1 トレッドミル負荷試験の成績

	運動時間の差 ΔET (分)	同一時間の ST 差 同一時間 ΔST (mm)
ACBG(18)	$+3.16 \pm 4.09$	$+2.15 \pm 3.83$
抗狭心症薬(28)	$+1.42 \pm 2.74$	$+0.47 \pm 0.75$
Ca 拮抗薬(10)	$+1.28 \pm 3.02$	$+0.61 \pm 0.72$
β 遮断薬(10)	$+1.47 \pm 2.83$	$+0.55 \pm 0.84$
硝酸薬(8)	$+1.53 \pm 2.69$	$+0.19 \pm 0.69$

くなってくる。さらにこれを分けてみますと、カルシウム拮抗薬では運動時間が 1.2 分、ST の改善が 0.61 mm、ベータ遮断薬では 1.47 と 0.5、この両者はあまり変わりはありませんが、硝酸薬をみますと、運動時間の延長はカルシウムブロッカー、ベータブロッカーとは変わらないのですが、ST の改善度が非常に落ちてくるわけです。

私たちは硝酸薬を狭心症のときに使いますが、同一時間でみた心筋虚血の改善は硝酸薬は非常に少ない。運動耐容時間は延ばしている。硝酸薬とはそういう薬なのかと、今までの考えと違った考えを持っております。ですから運動時間が延びたことは、一体硝酸薬でどういうことを意味しているのか。心筋虚血はそれほど改善していないのに運動時間が延びている。この薬はどういうことをしているのだろうかという疑問があったわけです。

こういうのはうちのデータだけではいけませんので、ほかをみてみますと、いわゆる硝酸薬の貼付薬を二重盲検試験、加藤先生や岸田先生がやられたものでも、やはり似たよう

な成績で、その場合に運動時間は著明に改善しているけれど、STはあまり改善していない。だからこのデータは決してうそではない。そうすると硝酸薬とは一体どういうところに効いているのだろうか。それから逆に運動時間が延びるのは一体何を意味するかというわけで、谷口先生、岸田先生に、今回、その問題をいろいろ討議していただきたいのが、私の趣旨でございます。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

ただいま戸山先生から、今回のテーマの趣旨ということでお話いただきました。

この問題につきまして、あらかじめ先生方にアンケート調査いたしまして、その結果をいただいていますので、谷口先生の方からその結果を報告していただきたいと思っております。

谷口(座長) このパネルディスカッションに先立って、会員の先生方にアンケートを配りまして協力していただきました。実は、非常に多くの意見をいただきまして、1つにまとめることは不可能でございました。それを何とかまとめたのがこのスライドでございます。

例えば運動耐容時間とST 1mm下降に至る時間はどちらが優れているかという答えに対して、ほぼ27件と26件ですから、両方、ほぼ同等に意見が分かれています。次に、その理由でございますが、運動耐容時間の方を優れているとされた先生は、ST 1mm下降は誤差を生じやすいという意見が一番多くございました。Silent ischemiaでは胸痛がなくても客観性があるというものでした。また、ST 2mm以上の下降とすべきで、1mm下降と書いたためにマルをつけなかったという先生もおられました。

そのほか理由として、約20の意見がございました。1件ずつのものもございましたが、今ここでは、そのうち3件以上のものを取り上げてまとめました。

下段のST 1mm下降に至る時間が優れているという意見は12件でした。その理由としては、客観性に優れているということでありませう。

それから心筋虚血以外のfactorが入りにくいというのが10件ございました。

以上のごとく、ST 1mm下降に対しての理由は、虚血の判定に優れるということにつきると思っておりますが、運動耐容時間についてはいろ

いろ多くの意見があり、結局3件以上とりあげますと、スライドのようになります。

胸痛発現時間については、胸痛発現時のST下降をみるという意見が22件で、胸痛発現時間をとるという意見が27件ございました。その理由としては、狭心症の主訴である胸痛をend pointとすべきであるというのが5件、胸痛発現時におけるST下降の薬効評価の意義が不明であるというのが4件ございました。それから胸痛発現時のST下降に差がない場合が多いというのが4件でした。それから日常生活活動度の指標になるというのが3件ありました。下段のST下降をみるという意見については、客観性に優れているというのが15件、胸痛には定量性がないというのが4件でした。そして6件は心筋虚血を正確にあらわしているという意見でした。

今度は運動負荷試験による抗狭心症薬の評価に、運動時間とST下降以外の有用な指標は何かという問に対しては、20有余の意見がございました。一番多いのは同一負荷量のST下降度でした。その理由は客観性、虚血の程度、日常労作との相関がよいということでした。その次はPRPのmaxをとったものが3件ございまして、これは冠予備能の評価あるいはhigh risk例の検出によいという理由でした。もう1つ3件ありましたのは、ST 1mmのPRPとAT時間でした。ST下降時間や胸痛のみでは虚血がとらえられないという理由でした。さらに呼吸循環代謝の総合的評価が3件ございました。そのほか2件ずつ7つの意見がございました。

最後に、抗狭心症薬の評価にとって適切な運動負荷方法は何かという問に対しては、圧倒的に多いのがトレッドミルの運動負荷試験で34件ございました。その理由は、生理的最大までの負荷が可能である、日常生活に非常に近い負荷法である、それから定量的負荷である、ということが主なものです。もう1つ、Bruceのprotocolはデータが多くて、ほかのペーパーとの比較がしやすいということがありました。また多段階漸増方式をとれるのも利点であるということがありました。

自転車エルゴメーターをとりあげたのが12件ありましたが、その理由は、ramp負荷では再現性、定量性、客観性に優れるという意見でした。それから多段階方式をとれるという

心不全における運動時の血中ヒポキサンチン およびノルエピネフリンの反応(第2報)

野口法保・北村秀之・面谷博紀・尾崎就一・松本辰彦・
荻野和秀・都田裕之・久留一郎・小竹 寛・真柴裕人*

これまでに我々は、健常者に比し心不全患者においては、最大運動時の血漿ノルエピネフリン(NE)の増加は同等であるが、血中ヒポキサンチン(HX)上昇は少なく、HXに対して交感神経活性の反応が過大であること、また、心不全患者ではHX最高増加量-NE増加量間に正相関を認めたが、健常者ではこれを認めず、HX増加に反映される活動筋におけるATPの相対的供給不足が心不全患者におけるNEの過大反応を規定する因子の一つであることを報告してきた¹⁾。しかし、健常者に比し心不全患者においては最大運動時のHXの増加が有意に少なく、活動筋におけるATPの相対的供給不足が軽度であり、このATP供給状態の差が両群間のHX最高増加量-NE増加量間の相関の差に影響を与えた可能性がある。そこで今回、運動終了時の心拍数およびHXが心不全患者と同等となる亜最大運動を健常者に行い、活動筋におけるATPの相対的供給不足が同等となる状態でのHX最高増加量およびNE増加量の関係について検討した。

§ 対象と方法

対象は最大運動を行った健常者(Max群)26例、亜最大運動を行った健常者(Submax群)11例および心不全患者(CHF群)12例であった。

呼気ガス分析下に、座位自転車エルゴメーターを用いて、症候限界性にMax群に毎分20 watts, CHF群に毎分10 watts, Submax群に予測最大心拍数の85%到達を運動終点として毎分20 watts増加するramp負荷を施行した。また、肘静脈より採血を行い、NEを安静時および運動終了直後に、HXを安静時、運動終了直後、5分後および10分後にHPLC法にて測定した。

§ 結果

最高心拍数/予測最大心拍数はCHF群(正常洞調律6例の値)、Submax群間に差を認めなかったが、Max群は他の群に比し高値であった。AT-VO₂/peak VO₂はCHF群とSubmax群の間に差を認めなかったが、Max群は他の群に比し有意に低値であった。NEは安静時はCHF群がMax群およびSubmax群に比し高値であったが、運動直後はCHF群とMax群に差はなく、Submax群は両群に比し有意に低値であった(表1)。

CHF群ではHX最高増加量とNE増加量との間に $r=0.83$ の有意の正相関を認めたが、Max群およびSubmax群では有意の相関を認めなかった(図1)。

§ 考按

心不全患者における運動時の交感神経活性の反応については意見が一致していない^{2,3)}。心不全患者においては健常者に比しHXの増加に対するNEの増加が過大であり、相対的に交感神経活性が亢進していると考えられた。運動時の交感神経活性亢進の機序として、上位中枢からの血管運動中枢への下行指令および骨格筋の代謝を監視する求心線維からの体性反射がある。運動時のNEは混合静脈血酸素飽和度に相関しながら増加し、この関係は心不全の有無および重症度により影響されず、心不全では体性反射機序は変化していないとの報告がある⁴⁾。また、心不全患者において骨格筋代謝性受容体刺激に対する筋交感神経活性の反応性が障害され、中枢性指令により代償されているとの報告が認められる⁵⁾。前回の我々の検討ではHX最高増加量-NE増加量間の正相関が心不全群のみに認められ、心不全患者において健常者に比しATPの相対的供給不足が交感神経活性亢進の主な因子の一つである

アンケート提出施設

昭和大学 第3内科	北海道大学 循環器内科
昭和大学藤が丘病院 循環器内科	鐘紡記念病院
東邦大学 第3内科	心臓血管研究所
筑波大学内科 (循環器内科)	東京医科歯科大学霞ヶ浦分院
富山医科薬科大学 第2内科	久留米大学 第3内科
藤田保健衛生大学 内科	筑波大学内科
藤田保健衛生大学七栗病院 内科	名古屋保健管理センター
東京労災病院 (増山先生)	自治医科大学 (大宮医療センター)
和歌山医科大学 循環器内科	山形大学 第1内科
国立療養所中野病院	岩手医科大学 第2内科
京都大学 第3内科	筑波大学 (伊藤先生)
つくば双愛病院 (新谷先生)	札幌医科大学 第2内科
秋田県総合保健センター (金沢先生)	愛知県職員組合保健センター
大阪成人病センター	慶應義塾大学 老年科
大阪住友病院	北里大学 内科
三重大学 第1内科	山形大学 中検
九州大学 循環器内科	東京女子医科大学心研内科
名古屋大学 第1内科	防衛医科大学校 第1内科
鳥取大学 第1内科	国立循環器病センター 内科
徳島大学 第2内科	山梨医科大学 第2内科
中村学園大学 (中村先生)	大阪医科大学 第1内科 (関先生)
国立名古屋病院	神戸大学 第1内科
東京大学 第2内科	東京大学保健管理学教室
大阪医科大学 第1内科 (福田先生)	
岐阜大学 第2内科	不 明

I. 2者を比較する場合、優れていると考えられるパラメーターは何か

A)

1. 運動耐容時間 (負荷量)	27 件
〈理由〉 1) 日常生活で最も重要な要素	3 件
2) 運動時間の延長と虚血所見の改善が必要なため	1 件
3) 安全性が高い	1 件
4) 再現性がある	1 件
5) 定量的に比較できる	1 件
6) 虚血の範囲, 部位により影響されにくい	3 件
7) 判定しやすい	3 件
8) ST 1 mm 降下は誤差を生じやすい	10 件
9) ST 2 mm 以上下降とすべきである	3 件
(Silent myocardial ischemia では胸痛がなくても客観性が出てくる.)	4 件
2. ST 1 mm 下降に至る時間	26 件
1) 客観性に優れている	12 件
2) 心筋虚血以外のファクターが入りにくい	10 件
3) ST 1 mm 下降は問題があるが狭心症では重視すべきである	1 件
(その他) ST 1 mm 低下に至る時間と運動耐容時間	1 件
・ exercise time と ST 1 mm 低下に正相関がある	

B)

1. 胸痛発現時間	27 件
〈理由〉 1) トレーニング効果で ST 下降と胸痛が一致しないため胸痛発現時間がポイントとなる	2 件
2) 胸痛発現時の ST 下降の薬効評価の意義が不明	4 件
3) 胸痛発現時の ST 下降に差がない場合が多い	4 件
4) 狭心症の主訴である胸痛を end point とすべきである	5 件
5) 日常生活活動度の指標	3 件
6) 定量的に比較し易い	1 件
2. 胸痛発現時の ST 下降	22 件
〈理由〉 1) 客観性に優れている	15 件
2) 胸痛には定量性がない	4 件
3) 心筋虚血を正確に表わしている	6 件

II. その他の適当と考えられるパラメーターとその理由

パラメーター	その理由 (重複例あり)
1) ST 低下開始点 (1件)	虚血の開始と考えられる
2) 同一負荷量の ST 低下の程度 (8件)	① 日常労作と相関する (1件) ② 心筋虚血の程度を比較できる (5件) ③ 客観性がある (3件)
3) max・ST・depression (1件)	薬剤の種類別に評価できる
4) ST 1 mm の PRP (3件)	① 冠拡張作用や β -ブロッカー様作用との区別ができる (2件) ② PRP の閾値に再現性が高い (1件)
5) ドプラー法による左室流入血流量 (1件)	左心機能の把握ができる
6) PRPmax (3件)	① 冠予備能の改善の評価には適している (1件) ② high risk 患者を検出できる (1件)
7) 伝導障害(不整脈)の出現 (2件)	
8) 運動時の心拍数・血圧反応 (1件)	
9) 中等度の胸痛発現時間 (1件)	
10) 運動中および回復期での同一時点における ST の比較 (2件)	薬効を比較しやすい
11) ST・HR 関係の比較 (2件)	
12) 回復期の SBP 反応の比較 (1件)	虚血性心疾患には有用
13) 運動時の心拍数・不整脈 (2件)	薬剤の特徴を示すパターン
14) RI による局所心筋血流量 (2件)	特異性が高い (2件)
15) AT 時間 (3件)	① ST 下降や胸痛では真の心筋虚血をとらえられない (1件) ② 呼吸・循環・代謝の総合的な比較 (2件)
16) 運動負荷終了時の ST 下降 (1件)	虚血の程度と改善の判定に有用
17) 運動負荷終了時の PRP (1件)	心筋酵素消費量に対する影響が有用
18) Hollmberg (1件)	虚血以外の要素が入りにくい
19) ST 下降または胸痛出現時の HR また PRP (2件)	$\dot{M}V\text{O}_2$ の定量ができる
20) 陰性 U 波の出現 (1件)	心筋虚血のパラメータ
21) 一定の PRP に達する時間 (2件)	① β -ブロッカーや Ca 拮抗薬の評価に有用 (1件) ② 客観的には仕事量が判定できる (1件)
22) 特にない (3件)	

III. 運動負荷試験として最も適切な負荷方法とその理由

1) トレッドミル運動負荷試験	34 件
① 生理的に maximum まで負荷が可能	15 件
② 安全性が高い	2 件
③ 再現性が高い	4 件
④ Isometric な要素が入らない	2 件
⑤ 普及率が高く施設間の比較が容易	2 件
⑥ Bruce stage II までの運動量と Coronary の病変 と関連があり, 診断に役立つ	1 件
⑦ 定量的負荷である	6 件
⑧ 診断能が高い	1 件
⑨ 日常生活に近い負荷法である	8 件
⑩ 患者が慣れやすい	2 件
2) 自転車エルゴメーター	4 件
① 心不全では安全に施行できる	2 件
② 各種パラメーターを測定できる	3 件
3) エルゴメーター ramp 負荷	1 件
再現性が良い, $\max \cdot \dot{V}O_2$, AT の指標を正確に検出できる.	
4) ramp 負荷	4 件
客観性と定量性に優れる	
5) Master 法	1 件
負荷後のため, ST が安定しており, データが正確に取れる	
6) トレッドミル MST	1 件
7) 国循プロトコール	2 件
1 ステージ 2 分ごとの漸増法	
8) トレッドミル ramp 負荷	3 件
9) 多段階漸増方式	4 件
10) NIH 方式 (Br. Redwood)	1 件
再現性が高く, 鋭敏である	
11) Isotonic と Isometric を併用した負荷法	1 件
日常生活との関連性が高い	
12) Isotonic な AT	1 件
薬効評価に有用	
13) 心筋シンチグラフィとの併用	1 件
specific なデータが得られる	
14) 運動時間と HR が相関するプロトコール	1 件
HR は最も臨床的な $\dot{M}V\dot{O}_2$ の指標となる	
15) Bruce protocol	4 件
データが多く, 対比しやすい	

こともあげられていました。そのほか3件ほどあったのは各種パラメーターの測定が可能であるというものでした。

今回のアンケートに対して、51の施設から52の回答をいただきました。厚く御礼申し上げます。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

ただいまのアンケートの調査からでは、運動耐容時間と同一運動時間でのST下降度との関係は、重要であるという意見が半々であったと思います。また運動時間の場合は、chest painを伴った方が、評価項目としてはよさそうであるという意見が多かったようです。それでは、運動耐容時間に限って、今回は討論したいと思います。あらかじめこちらで討論内容を考えておきましたので、それぞれの項目につきまして、討論用のスライドを各先生方にご準備いただいております。

討論内容の段取りとしましては、最初に運動耐容時間の臨床的意義について、2番目に、前回の負荷研でもやったのですが、運動耐容時間の再現性について、3番目にST偏位と比べて運動耐容時間はどう違うか、あるいはどちらが優れているかという点について、4番目には、多少ダブると思いますが、運動終点の内容がそれぞれ違うわけですが、どのように運動耐容時間と結びつけるかについて、5番目に運動負荷方法との関係、方法が異なりますとそれぞれの意味も違ってくると思いますので、その辺についての検討を、6番目に呼気ガスの指標、あるいは血行動態との関係を、運動耐容時間についてディスカッションをしたいと思います。

それからこのような運動耐容時間が、狭心症のみならず、心不全においても使われておりますので、狭心症と心不全でどう違うかについて、最後に薬効評価に対する運動耐容時間の有用性について、ディスカッションしたいと思います。

それでは最初の討論としまして、運動耐容時間の臨床的意義について、スライドをご準備の先生方から発表していただきたいと思えます。まず最初に、武者先生からお願いいたします。

武者 私は虚血例における運動耐容時間の長短によって、end pointがどういう決定をなされているかということから、今回の検討に入りました。

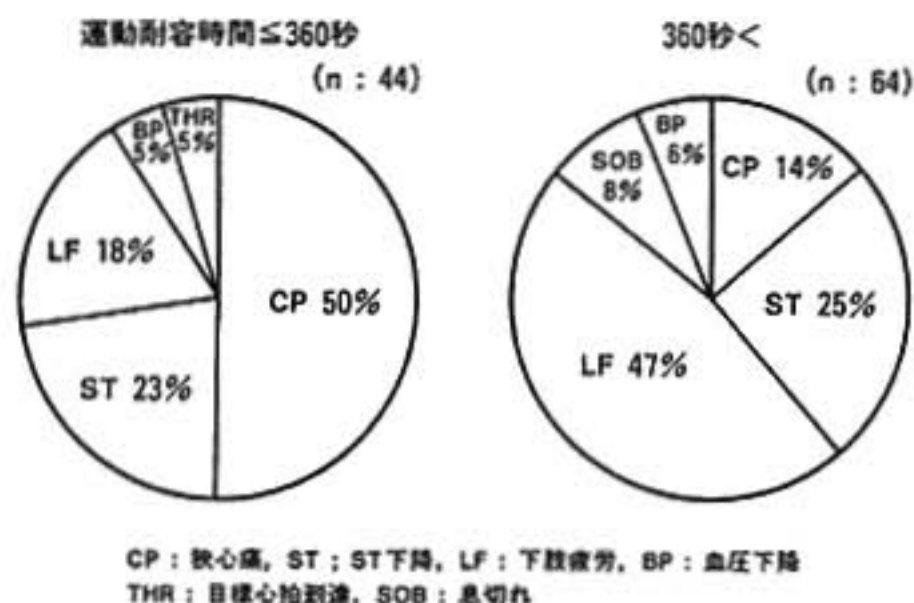


図3 運動耐容時間と運動終点

た。図3は左側が運動耐容時間がBruceのprotocolで6分以下、右側が6分以上stage III以上で、全例CAGで75%以上の有意狭窄のある症例です。運動耐容時間が6分以下の短い例では、カラスII度以上の狭心痛が50%、0.2mV以上のST下降を認めた場合が23%、明らかな虚血徴候が運動終点であったのが73%を占めていました。

一方6分以上、stage III以上になった例では、胸痛14%、ST下降25%と虚血徴候で運動終点を迎えたのが39%と、頻度的に少なく、下肢疲労、呼吸困難、血圧下降、これは虚血の反応の可能性もありますが、明らかな虚血徴候以外でend pointを迎える例が多く、運動耐容時間が短い例は、虚血の反応性としては、短い時間に強い反応があらわれている例が多いということがいえます。

これらを6分以上と6分以下の群で、内容的にみてみますと、図4は左から有意狭窄枝数、胸痛の出現時間、STの0.1mV下降時間、最大ST下降度、0.1mV以上のST下降誘導数ですが、有意狭窄枝数は運動耐容時間6分以上の群、6分以下の群、共に両者に差がなく、最大のST下降度もend pointでは、共に0.2mV以上で両群に差がなく、終点における0.1mV以上のST下降誘導数も差を認めませんでした。時間的なfactorとして、胸痛の出現時間が6分以内の症例の方がより早く胸痛が出現し、0.1mV ST下降時間も早く出現しています。

これらの結果からみまると、従来虚血の重症度は病変枝数の多少で評価してきましたが、病変枝数は運動耐容時間には反映せず、虚血の安定状態、不安定状態という意味での重症

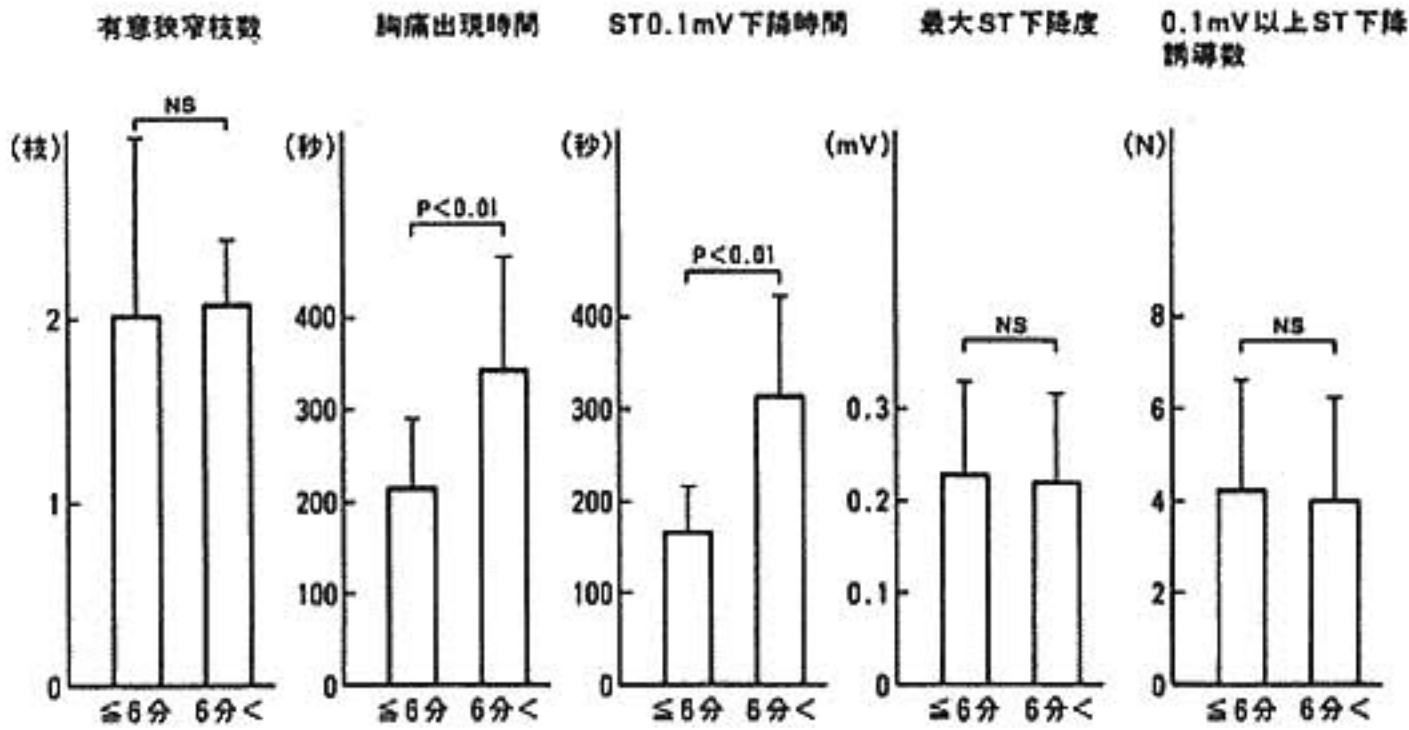


図4 運動耐容時間の長短による比較

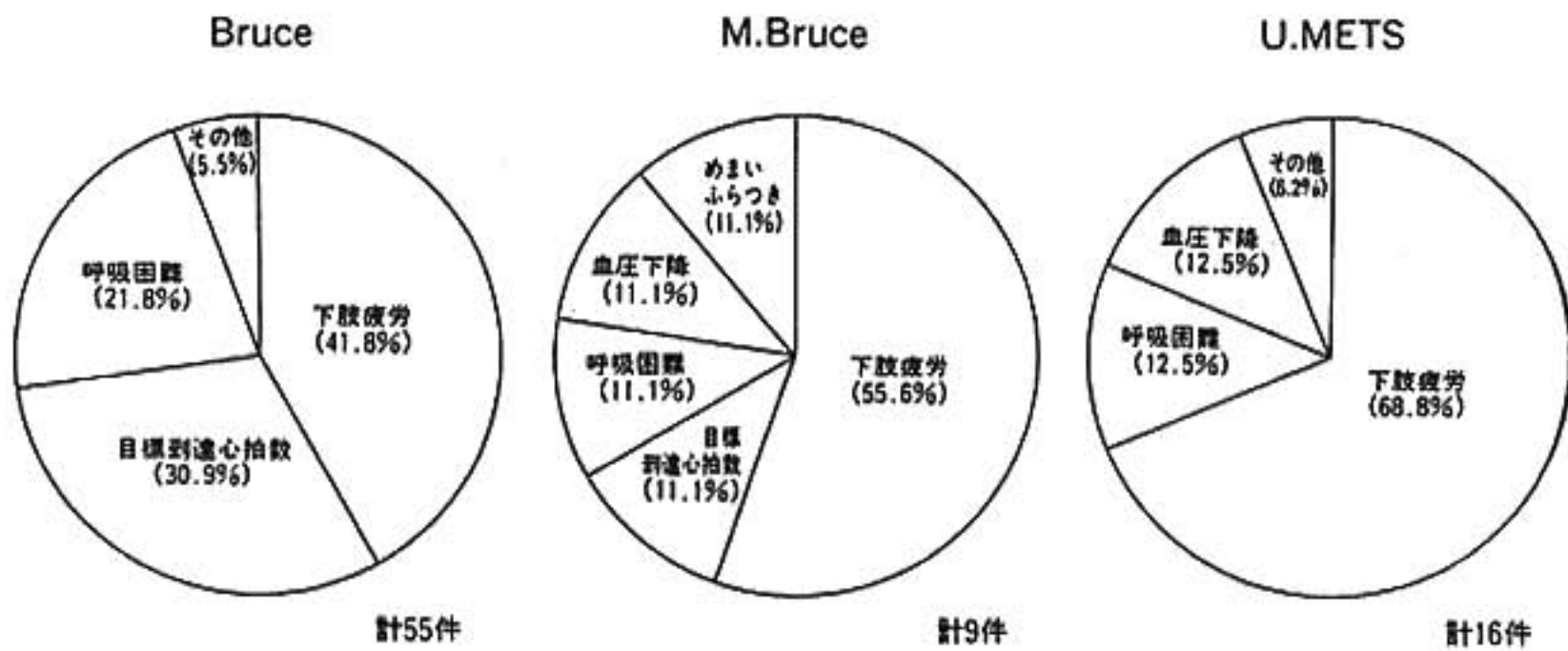


図5 プロトコル別運動終点の比較

度を反映してくるのが、運動耐容時間ではないかと考えられます。

この図4の中で、運動耐容時間が6分以下の群で、5%ですが、目標心拍数到達で運動終点を迎えた例が認められました。時間が長くかかったにもかかわらず、6分以上の群ではそういう例がみられませんでしたので、心拍数到達がどういう例で起こってくるのか、考えてみました。

そうしますと、図5は虚血とは関連のない70歳以上の高齢者で検討したのですが、Bruceのprotocolとunit METS protocolで運動終点を比較しますと、Bruceのprotocolでは、高齢者の場合には、目標心拍数到達が30%くらい認められます。それに引き換えて負荷量の増加の軽いunit METS protocolでは目標心拍数到達がなくて、圧倒的に下肢疲労が多くなっているという所見がみられました。このようにprotocolの選択が、その人の

日頃の運動能力などによって、end pointの内容に影響を与えることが明らかとなりました。

高齢者の例(図6左)では、運動耐容時間は、Bruceのprotocolで347秒、units METSで520秒くらいですから、かなり長く運動ができています。到達の運動量(図6右)としては、METS数で換算しますと、6.8METSと4METS程度で、unit METSはかなり低い運動量になっていますので、日頃の活動量や、用いるprotocolによって、トレッドミルの場合には、その人に反応系の大きな違いを及ぼすだろうと考えられます。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

引き続き大津先生お願いいたします。

大津 虚血性心疾患における運動耐容時間の臨床的意義の問題点は、先ほどのアンケートにもありましたように、運動耐容時間のend pointが、本来の目的である心筋虚血の程度あるい

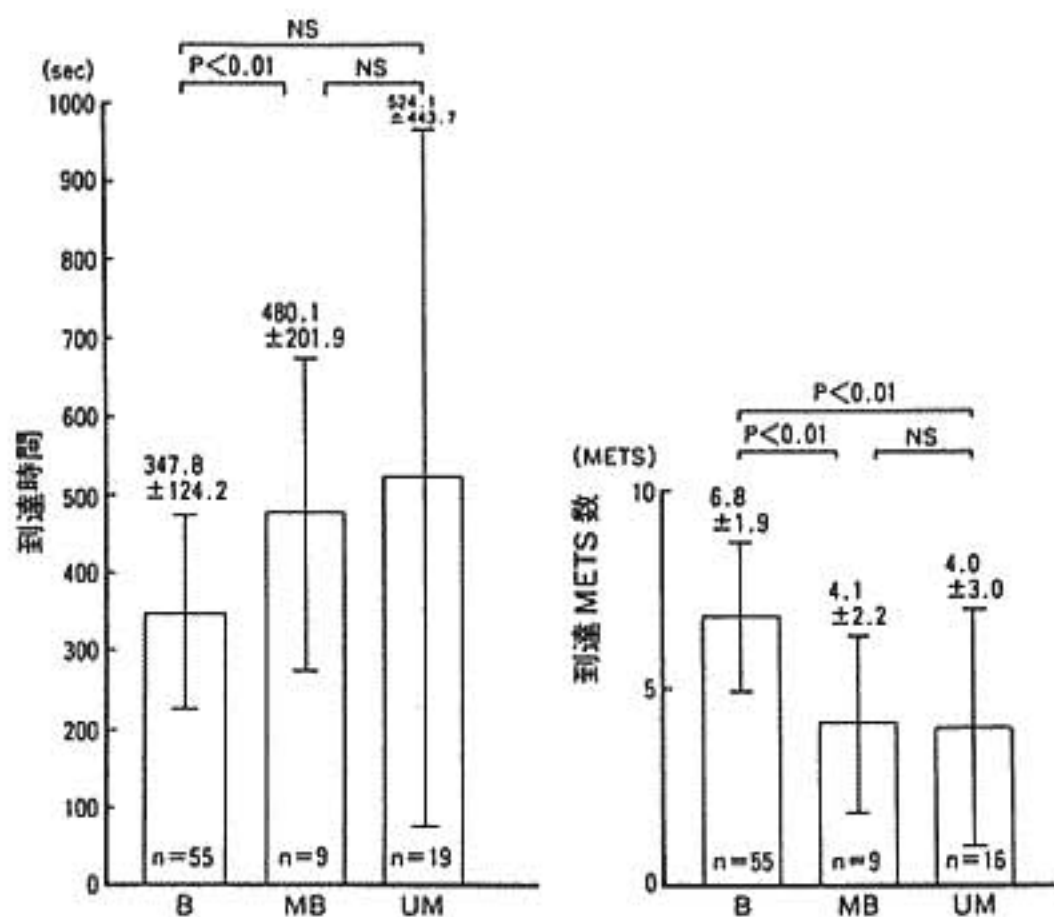


図6 プロトコール別運動耐容時間と METS の比較

は左心機能ばかりでなく、呼吸機能、歩く力すなわち筋力の問題、貧血や末梢循環動態など種々の問題が複雑に絡みあっていることにあります。そこで運動耐容時間にどのような因子がどの程度関与しているかにつき、Bruce の protocol にて運動負荷試験を施行した 177 例の労作狭心症患者を対象に、重回帰分析を用いて検討致しました。その結果、運動耐容時間と有意の相関を示した因子として狭心痛出現の有無が関係してくることは当然として、他の冠動脈造影所見、狭心症発作回数、心筋梗塞の既往の有無などとは有意の関係がみられず、性別にのみ有意の関係がみられ、女性で短い傾向がみられました。一方 2 回の運動負荷試験における運動耐容時間の差がどのような因子により影響されるかにつき検討してみますと、冠動脈障害枝数が多く、冠動脈の最大狭窄度が軽度な例では変動幅が大きく、さらに糖尿病例においても変動幅が大きく再現性に乏しいことが示唆されました。すなわち運動負荷試験における運動耐容時間の意義を、個人の運動耐容能、運動能として考えた場合にはそれなりの意味を持ちますが、狭心症あるいは、虚血性心疾患の重症度、冠動脈の障害度を評価する指標としては、運動耐容時間には心筋虚血に関する因子以外の因子の関与が強すぎると思われます。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

引き続き齋藤先生お願いいたします。

齋藤 運動耐容時間にどのようなものが影響するか、まとめてみますと、年齢、体重、スポーツ歴、心臓に関係あるもの、あるいは気力なども影響してくることになります。こういうことから運動耐容時間のあるものに役立てようとするならば、対象をできるだけ厳密に制限しなければなりません。

1つの例としまして、OMI 例(狭心症のない例)についてみますと、安静時の PA 圧は相関がありませんが、4分時の PA 圧、あるいは peak exercise のときと安静時の exercise の差をみますと、大体 0.5~0.6 の相関があります。

Ejection fraction についても、ある程度の相関があるということがいえます。

狭心症例についてみますと、運動耐容時間と PA 圧の変化には全く相関がありません。Ejection fraction についても相関がありません。要するに狭心症の程度も、運動耐容時間で評価するのは非常に難しいといえると思います。

運動時間と冠動脈の枝数についてみますと、耐容時間が延びるほど、枝数が多いようにみえますけれども、耐容時間の短い方が、運動障害枝数が多いようにみえますが、これを心筋梗塞と狭心症についてみますと、罹患冠動

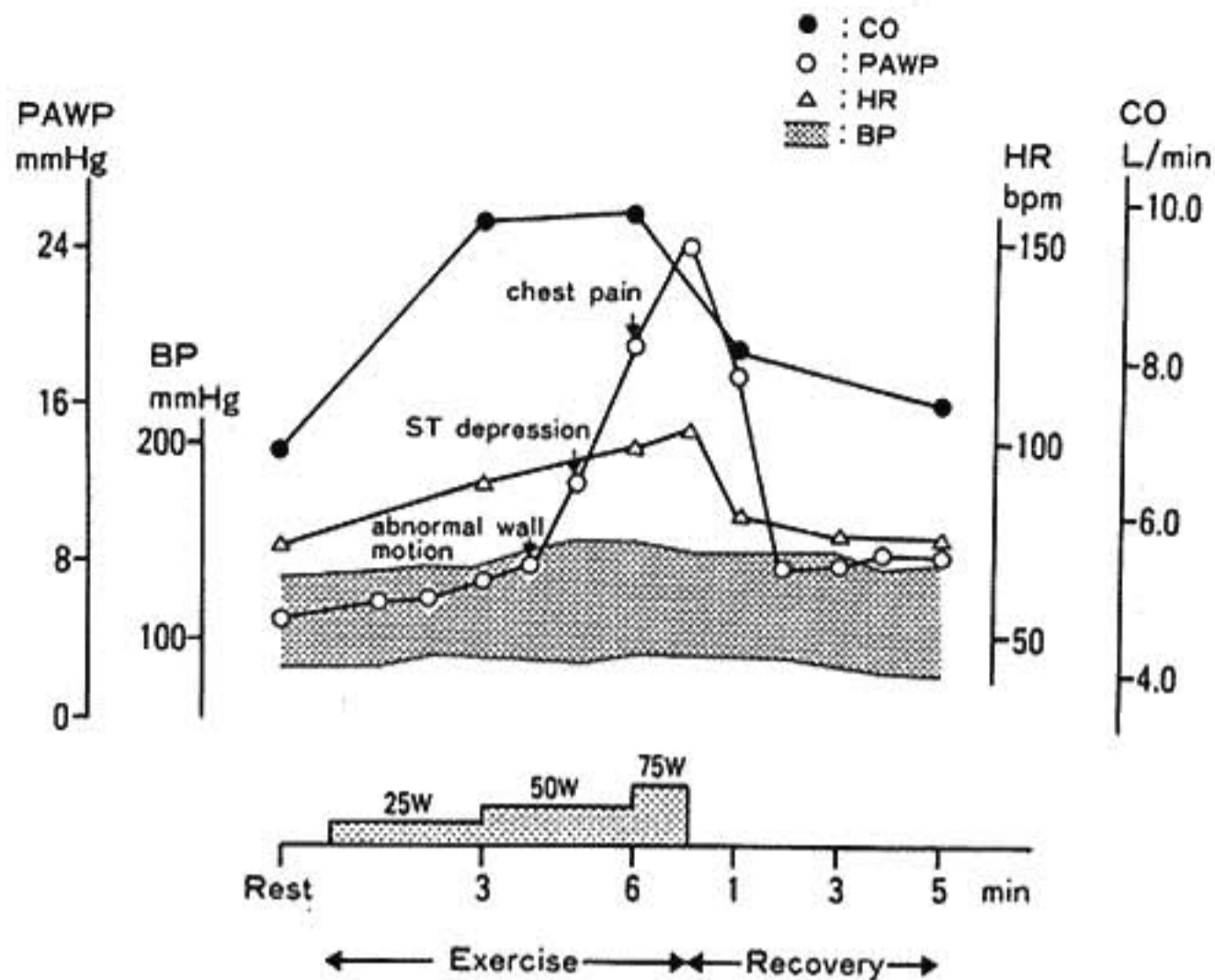


図 7 運動誘発狭心症例の血行動態変化

脈枝数と運動耐容時間は、相関がないということがいえます。

同一症例について、PTCAの前後で、運動耐容時間の変化を比較してみますと、耐容時間は有意に延長し、同時にST低下度は改善します。だから運動耐容時間をみるには、OMIのときのend pointは下肢の疲労、狭心症のときは胸痛ですが、そういうend pointのあるものに限定してやれば、ある程度は、耐容時間は意味があるかもしれません。

岸田(座長) どうもありがとうございました。引き続き横田先生お願いいたします。

横田 運動耐容時間の臨床的意味というのは、確かに今お話がございましたように、いろいろなmulti-factorialなことで決定されるわけがございます。まず第1に重要なことは、運動そのものがどういうend pointで終わるかでございます。狭心症におきましては、主として狭心痛あるいはSTの低下で運動中止をいたすわけですが、個人的にみますと、胸痛自体は心筋虚血自体の指標というか、エピソードの中で、非常に遅い指標でございます。今、この患者さんは心筋梗塞の既往のない労作性狭心症の患者さんでございますが、モニターしているのは肺動脈楔入圧と心拍出量と

心拍数を主にいたしまして、自転車エルゴメーターの負荷強度を25W、50W、75Wと3分ごとに増やしていく運動をしています(図7)。

50W途中ぐらいまでは、左室充満圧もほとんど上がっていませんが、実際にはエコーでみておきますと、50W2分あたりから壁運動異常が出現します。壁運動異常に遅れて、左室の充満圧が急激に上昇いたします。充満圧が上昇したところでSTが低下する。この場合は1mmくらい低下しておりますが、それから遅れて胸痛が出現し、これが胸痛のオンセットです。そして我々のところでは中等度の狭心痛で運動を中止しておりますので、4分の2ぐらいの運動で終点にする。こういう個人的な経過をとっておりますので、もし明らかな胸痛で運動が終わっているときの運動耐容能は、それはかなり遅い虚血のエピソードであるし、明らかに冠動脈疾患とわかっている患者さんで、STを1mmとるか2mmとるか、問題があるかもしれませんが、ST低下が起こった時点では、客観的な虚血の指標となり得ると思います。それから左室充満圧をinvasiveにモニターすることは大変でございますので、エコーで

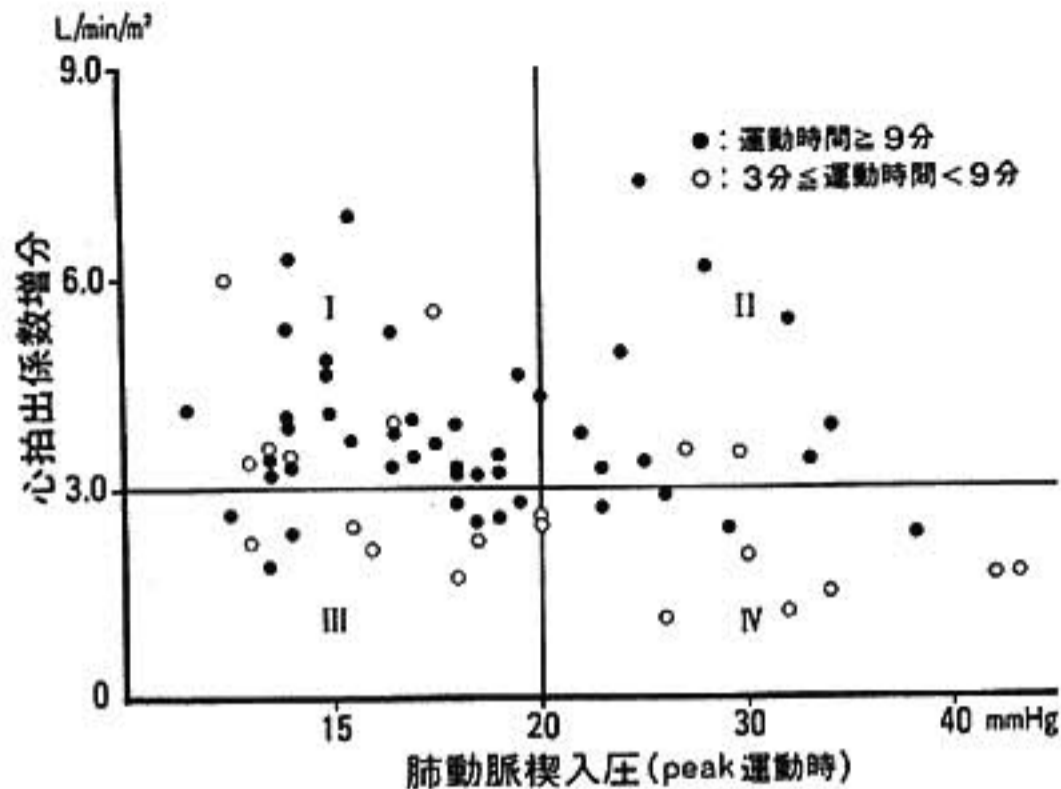


図 8 陳旧心筋梗塞例の左室充満圧および心拍出量の応答

壁運動異常がありますと、心筋梗塞の既往のない患者さんでは、比較的当該領域においては虚血による壁運動異常を detect することもございますので、そういうものを用いれば、より早い phase で虚血の出現がわかるということございまして、心筋虚血については運動終点が何であり、何でその虚血の出現を判定するかで、臨床的意味が決まってくるということでございます。

今お見せした症例は一過性の心筋虚血です。ところが心臓のポンプ機能の指標あるいはポンプ機能不全を疑わせるような症状で endpoint が終わる場合は、運動耐容時間が何を意味するかは非常に複雑でございます。

この患者さんは陳旧性心筋梗塞の患者さんで、狭心痛は複数回の運動負荷試験で惹起されませんでした(図 8)。そして 12 誘導 ECG ですが、ST も下がらない症例を選んだわけです。縦軸には心拍出量係数の増分、横軸には肺動脈楔入圧をとってございまして、closed dot(●)が運動が非常によくできた方、9 分位できた方、open circle(○)は 3~9 分の間と表示いたしまして、両者の間をみとりますと、非常に運動ができた、そのときに左室充満圧が上がらずに、要するにランク・スターリングのメカニズムが働かずに、ほぼ適切な心拍出量、output を増やすことができた群(I 群)、それから極端に言えば一生懸命左室充満圧を上げて心拍出量が増えない、それで運動終点に至った群(IV 群)と、フ

ランク・スターリングのメカニズムがあって初めて運動が持続できた群(II 群)と、その他の群 4 つの群に分かれます。

III 群では、運動をやっているのですが、しかも 9 分以下で比較的早い stage で運動を終わっているのですが、充満圧も増えないのに心拍出量も増えていない、心因性の因子や deconditioning が関与して脱落している。III 群の症例は心臓機能が limiting factor として、運動耐容時間を左右していないということございまして、心臓のポンプ機能を評価する目的で、運動耐容時間を用いるとすれば、ただ運動時間だけでなく、心拍出量、充満圧、あるいはほかのパラメータを用いて評価していかないと、臨床的意義がわからないと思います。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

それでは山辺先生お願いいたします。

山辺 私は慢性心不全患者を対象とした場合の運動耐容時間の意義ということについて述べさせていただきます。

心不全の患者さんに運動負荷試験をする場合の目的としては、心不全の重症度の評価か、薬剤の有効性評価、また、prospective に予後を知ろうというような目的があると思います。このうち重症度評価という面からみた場合の意義について、呈示します。

運動時間という場合、運動負荷試験の protocol によりその意味が違うわけですが、この検討ではエルゴメーターを用いた 3 分毎の多

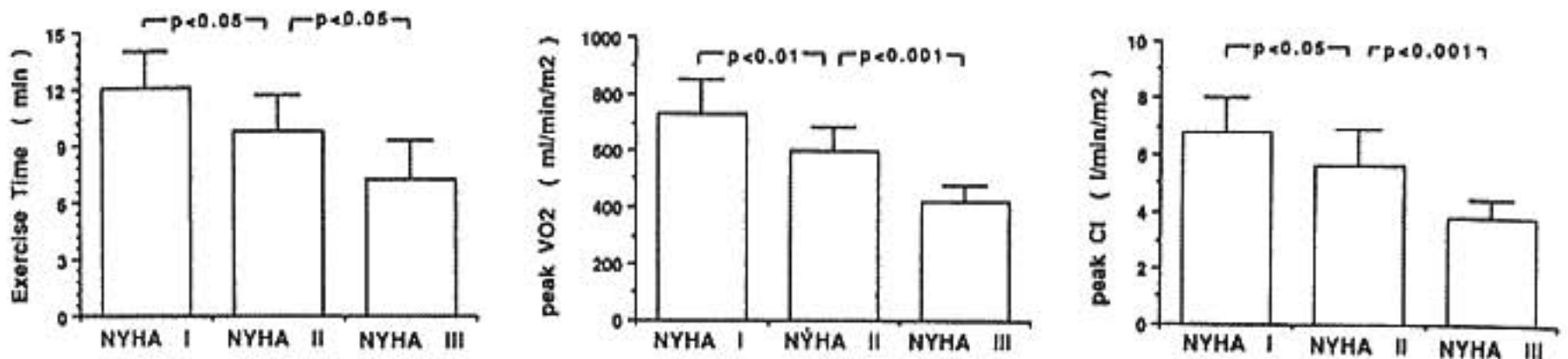


図9 慢性心不全において運動耐容時間はNYHA I度, II度, III度の順で有意に低下したが, peak VO₂ や peak cardiac index に比べると運動耐容時間は群間の overlap が大きであった。

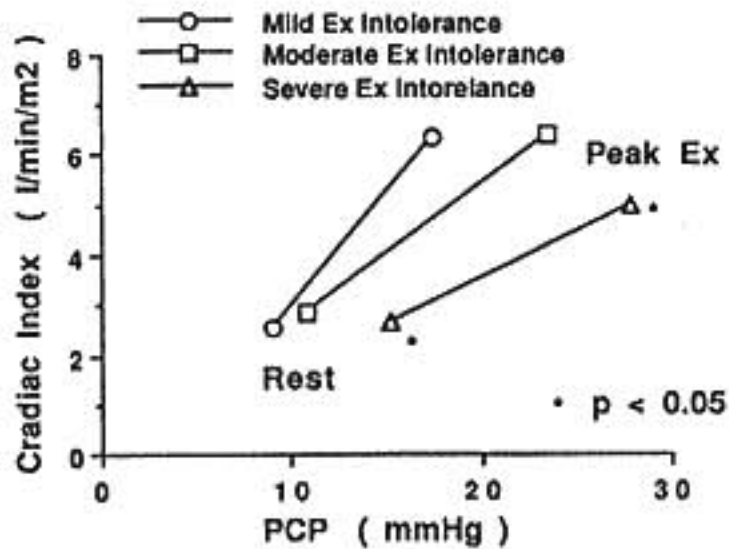


図10 慢性心不全症では運動耐容時間の短い群ほど高度に障害された左室機能曲線を呈した。

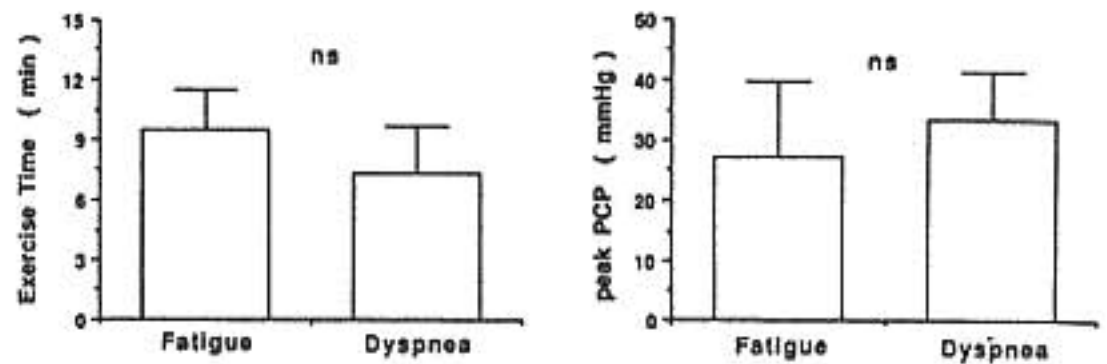


図11 NYHA II度とIII度の対象において, 運動中止理由が疲労であった例と呼吸困難であった例を比較すると, 運動耐容時間ならびに最大肺毛細血管圧は有意差を示さなかった。

段階の漸増負荷を用いております。心不全の重症度をNYHAの心機能分類でI度, II度, III度と分けて検討しますと, 運動時間は順次有意に低下していくのですが, 群間のオーバーラップがかなり多くみられます(図9)。一方 peak $\dot{V}O_2$ でみても, 群間のオーバーラップがもう少し小さくなります。同じく peak の心拍出量係数でも運動時間に比べ同じことが言えます。運動時間も重症度の反映としては意味があるのですが, 指標としては peak $\dot{V}O_2$ などに劣ると考えられます。

次に心ポンプ予備能の面から運動耐容時間を検討しました。図10は横軸に肺毛細管圧を, 縦軸に心拍出量係数を取り, 安静時から運動時にかけての左室機能曲線をあらわしました。運動耐容時間の短い順に severe 群, moderate 群, mild 群と分類しますと, 心機能曲線は順に右下から左上方へ移動しております。このことから運動時間は, 心不全のポンプ障害の重症度を反映しているだろうと考えられます。

もう1つ, 心不全の運動耐容時間の意義を考える場合に, 問題になるのは end point だろうと思います。心不全における代表的な運動中止症状は疲労と呼吸困難感であります。この2つの症状に差があるかどうか検討しました。まず重症度からみるとNYHAのI度はほとんどが疲労で終わります。もう少し重症のNYHA II度, III度の患者になりますと, 呼吸困難で終わる患者さんが増えてきます。しかし疲労と呼吸困難とこの2つの症状の間には運動時間に有意な差はみられません。同じく peak $\dot{V}O_2$ にも差が出ません(図11)。それからさらに面白いことに, 運動時の肺毛細管圧にも有意差がみられないのであります。この結果が示しているのは, NYHA II度, III度のような心不全の症状の存在する例では, 自覚症状の種類にかかわらず, 運動の制限は, 心予備能の制限に結びついているものではないかということです。

岸田(座長) どうもありがとうございました。一応ここで, スライドを準備していただいた先生方のお話は終わりですが, さまざまな分野から, 例えば狭心症の立場から, また心筋梗塞の立場から, 心不全の立場からと, それぞれの運動耐容能の意味が異なるように思い

表 1 心肺運動負荷試験の結果

parameters	Max 群 (n=26)	Submax 群 (n=11)	CHF 群 (n=12)
peak work load (watts)	191±34	138±30*	84±30*†
peak HR/predicted HR (%)	98.2±5.5	85.9±3.1*	83.0±10.4*
peak VO ₂ (ml/min)	1686±448	1276±491*	621±289*†
(ml/min/kg)	27.1±5.8	21.6±8.7*	10.5±4.4*†
AT-VO ₂ (ml/min)	864±214	896±333	474±190*†
(ml/min/kg)	14.0±3.0	15.1±5.6	8.0±2.7*†
AT-VO ₂ /peak VO ₂ (%)	52.4±8.5	70.6±8.6*	73.3±12.1*
Norepinephrine (pg/ml)			
Rest value	246±79	206±47	585±316*†
Peak value	3436±1440	1201±429*	3885±2567†
Hypoxanthine (μg/ml)			
Rest value	0.45±0.46	0.32±0.23	0.30±0.16
Peak value	3.47±1.22	1.29±0.42*	0.94±0.60*

peakHR/predicted HR: 最高心拍数/予測最大心拍数(C群は正常洞調律6例の値),

*: p<0.01 対 Max 群, †: p<0.01 対 Submax 群

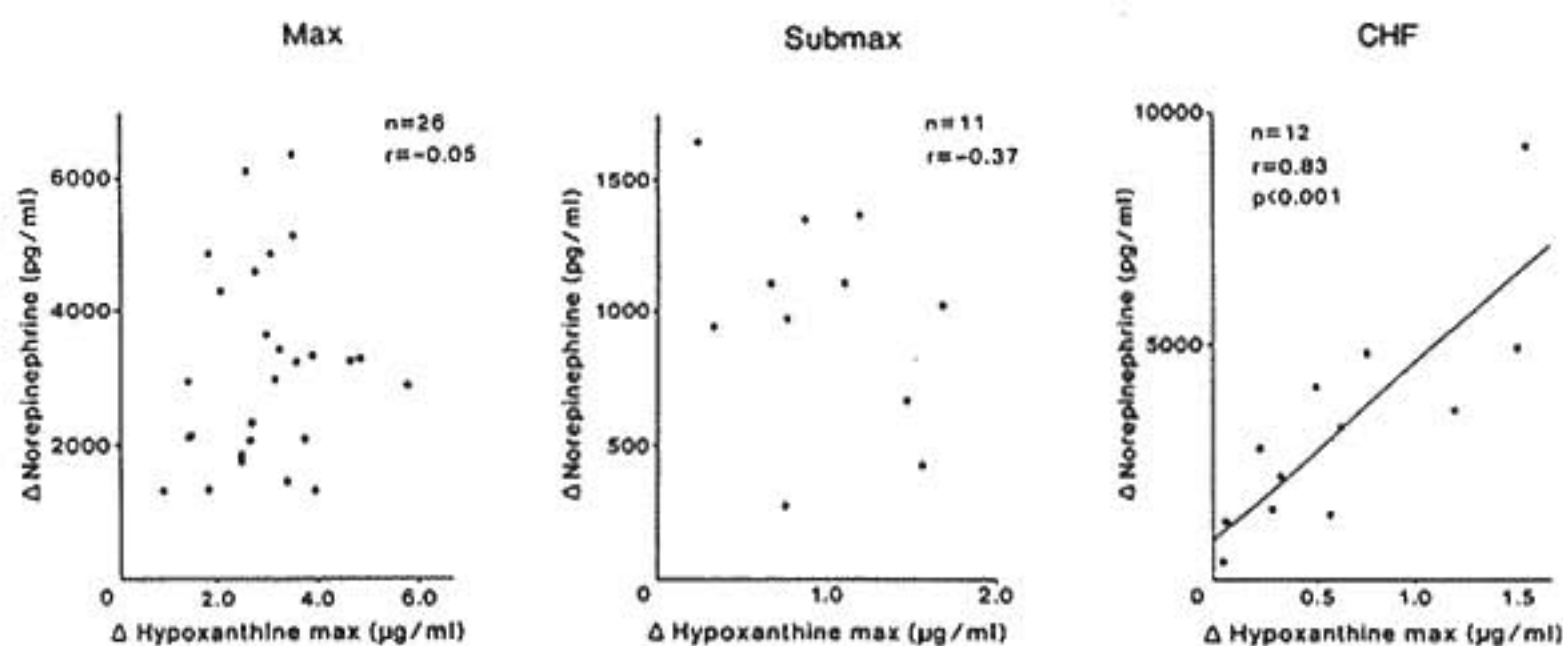


図 1 ヒポキサンチン最高増加量とノルエピネフリン増加量の関係

と示唆された。しかし、健常者に比し心不全患者では最大運動時の心拍数および HX が低値であり、また嫌気性代謝閾値を越えて行いうる運動量も少ない。トレッドミルを用い亜最大運動時の HX および NE を検討し、12 例中 4 例の心不全患者において健常者に比し HX の増加が過剰で、この過剰反応群は正常反応群に比し運動後の NE 増加が有意に大であったという報告もある⁹⁾。しかし、心不全患者群と健常者との HX 増加の比較および HX 増加量-NE 増加量間の相関についての検討はなされていない。今回の検討においては最高心拍数/予測最大心拍数および HX は Max 群に比し CHF 群および Submax 群で有意に低く、また、CHF 群、Submax 群間には有意差を認めず、CHF 群および Submax 群においては運動筋における ATP 需給バランスはほぼ同等と考えられる。嫌気性代謝閾

値を越えて行った運動の指標と考えられる AT-VO₂/peak VO₂ は Max 群に比し CHF 群および Submax 群で有意に高値であり、CHF 群と Submax 群との間には差を認めなかった。HX 最高増加量と NE 増加量間に CHF 群では有意の正相関を認めたが、Submax 群においては相関を認めなかった。運動筋における ATP 需給バランスが同等でも心不全においては健常者に比し運動時の交感神経活性が亢進しており、活動筋における ATP の相対的供給不足が心不全患者における交感神経活性亢進を規定する主な因子の一つであることが示唆された。

§ 文献

- 1) 野口法保, ほか: 心不全における運動時の血中ヒポキサンチンおよびノルエピネフリンの反応。心

ます。

こういう問題をすべて一緒にディスカッションすることは非常に難しいのですが、一応運動時間に関して、もう1つの条件を加えればいいんじゃないかという意見もありました。狭心症の立場からの話で、大津先生、その点いかがでしょうか。

大津 運動耐容時間で狭心症の重症度あるいは抗狭心症薬の治療効果を判定するには、問題が多すぎ無理があります。他の先生方のお話にもありましたが、運動耐容時間には心筋虚血あるいは心臓と関係のない種々の因子が強く関与しています。狭心症の状態すなわち心筋虚血の程度が問題となる抗狭心症薬の治療効果判定に、運動耐容時間は適しているとは言えません。

谷口(座長) 今までのお話をお聞きしますと、虚血の誘発、狭心発作の誘発、あるいは心不全に対する運動耐容時間など、いろいろ考え方があると思いますが、労作狭心症に限ってみた場合、運動耐容時間と心電図(患者さんの主観が入らないパラメータ)の2つを考えますと、運動耐容時間だけでいいか、心電図のST偏位も必要であるか、ということについてまず運動耐容時間の立場から一言ずつ、横田先生から順番にお願いします。

横田 患者さんの日常生活に対する効果という意味からいえば、胸痛がlimitingになって、QOLが高めることができないこともございますので、当然、胸痛はなくなった方がいい。何か薬物を使ったときに、胸痛が消失したら、当然効果になります。ただ胸痛を指標に用いておりますと、なかなか難しいところがあるんですね。例えばオンセットをどうするかとか、いわゆる主観が入りやすいこともございますので、最近、silent myocardia ischemiaも有痛性心筋虚血と同じような予後を示すということでございますので、そういう症例も対象とするならば、僕は虚血性のST低下を運動終点とすることでいいんじゃないかと思えます。

武者 運動耐容時間をend pointで求めた場合も、0.1mV ST下降で求めた場合も、大きなマスとして扱った場合には、1つの指標として、それなりの意味があると考えます。ただ個々の症例においてどういう取り扱いをしていくかは問題が残るかもしれませんが、虚血徴候

のパラメータをとっていくとすれば、0.1mV ST下降は中間点での指標とし、有効と考えております。

山辺 安定型の労作性狭心症で、運動負荷で必ず胸痛が起こる患者さんの場合には、運動耐容時間の再現性は良好な場合が多いので、薬効評価に関して言えば運動耐容時間だけで十分と思います。

川久保 運動耐容時間が延びれば、患者さんのQOLは増加してよいわけですが、ある種の薬を投与して運動耐容時間が延びても、ST下降がかえって強くなるか、あるいは残存していることもあるので、私は運動耐容能の指標として運動耐容時間プラスSTの指標をどこかに加えるべきだと思います。

伊東 僕は川久保先生と全く同じ意見です。

斎藤 狭心症だと明らかな場合に、人によって、状態によって、痛みというのは非常に違うと思うんですね。ある同じ人を、同じような状態だと思ってやっても違いますから、運動耐容時間だけでなく、もう1つ客観的なものを入れるべきだと思います。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

運動耐容時間にはもう1つ条件、例えばchest painあるいは虚血のfactorを加えた方がいいということだと思います。この問題は薬効評価についても関係がありますので、後ほど、また討論したいと思えます。

次に再現性についての問題ですが、運動時間およびST偏位の両方を含めてお話をしていただけだと思います。

大津先生お願いします。

大津 労作性狭心症患者177例を対象に、運動負荷試験をBruceのprotocolで2回施行、2回の運動耐容時間の再現性を相関係数、回帰式より検討しますと、相関係数0.88と比較的良好な相関が得られます。また大部分の例が回帰直線の90%信頼区間内に入ります。

しかし1回目と2回目の運動耐容時間の分布を比較しますと、1回目に比し時間帯のピークは2回目で延長傾向を示し、運動耐容時間の平均は、1回目の385秒に比し2回目では401秒と延長しています。

さらに2回の運動耐容時間の差、すなわち変動幅の分布をみますと、変動幅の少ない30秒以内の例は約40%にすぎず、1分以内でも60%、2分以内ではじめて90%となります。

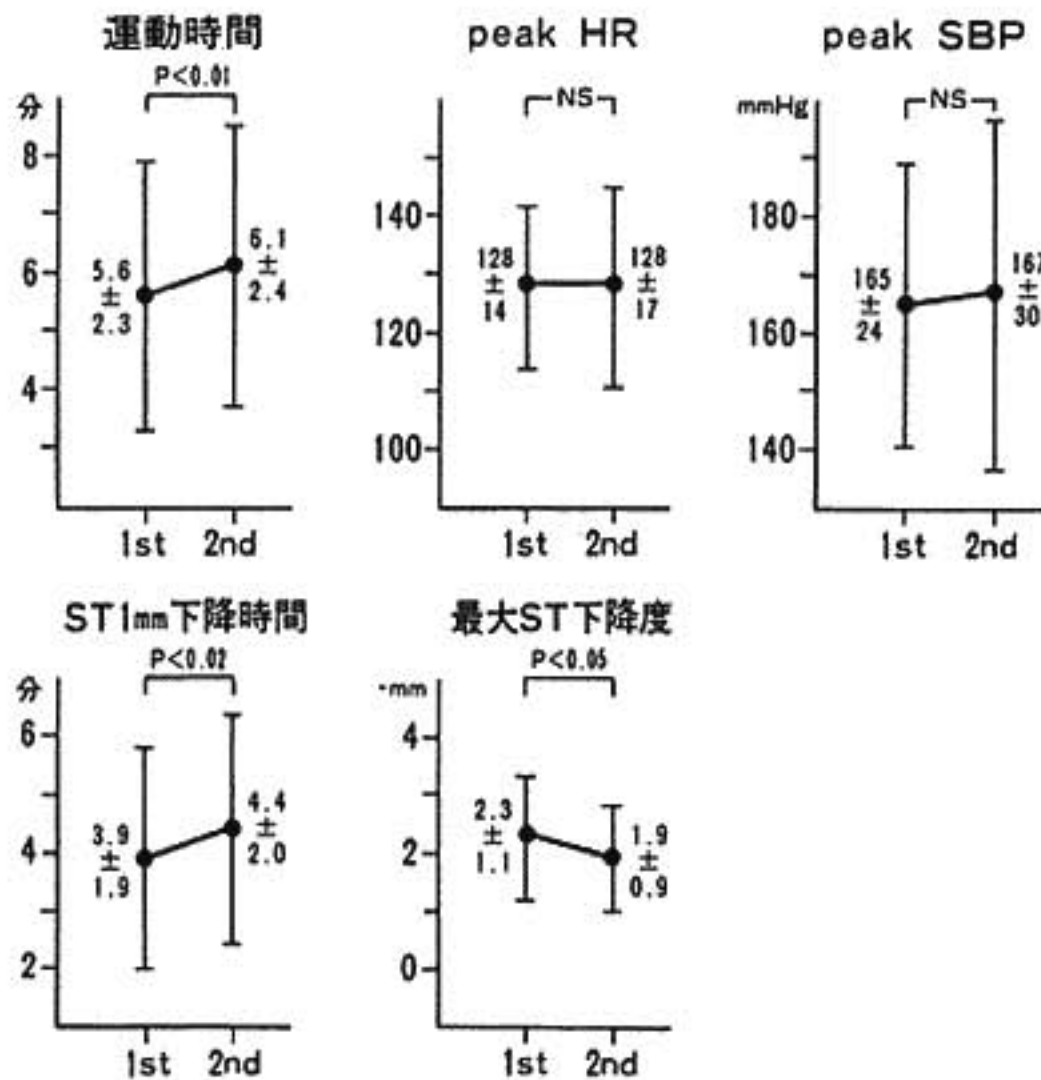


図 12 労作狭心症 21 例におけるトレッドミル負荷試験の日差変動 (1 回目と 2 回目の間隔は平均 10 日)

すなわち運動耐容時間の変動幅は予想以上に広いといえます。

12 例の労作狭心症患者を対象に、2～3 週間の間隔で 3 回運動負荷試験を施行、運動負荷試験を繰り返し施行した場合の運動耐容時間の再現性につき検討してみますと、1 回目 418 秒、2 回目 430 秒、3 回目 433 秒と 2 回目と 3 回目の間にはほとんど差がみられませんでした。もし治療効果を判定するには、少なくとも 2 回運動負荷試験を施行、2 度目の運動耐容時間を基準にする必要があると思われる。

さらに 2 回の運動負荷試験における運動時間の再現性を ST が 1 mm 下がるまでの時間、胸痛出現までの時間、運動耐容時間で検討してみますと、ST 1 mm 下降時間と胸痛出現までの時間の変動幅は運動耐容時間の変動幅に比して軽度であり、再現性はより高いと思われます。

川久保 労作性狭心症でトレッドミルの運動負荷試験を行った時に、胸痛という比較的わかりやすい end point で終了した 21 例で、Bruce の protocol を使い、約 10 日間間に 2 回行ったときの再現性についてお示します。条件としては、全部私が行ったということと、

表 2 日差変動幅からみた薬効評価

	Δ	%Δ
運動時間	0.5±0.7(分)	10±14%
ST 1 mm 下降時間	0.6±0.9(分)	19±31%
最大 ST 下降度	-0.4±0.8	-14±30%

21 例の労作狭心症における 2 回の運動負荷試験の日差変動幅の平均値と 1 標準偏差、Δ：変動幅を絶対値であらわしたものの、%Δ：変動幅を変化率であらわしたものの。

同一時間帯に行ったということです。その場合(図 12) 1 回目と 2 回目に比べて運動時間は約 30 秒延長します。ただし peak heart rate と peak の systolic blood pressure は、ほとんど同じでした。ST 1 mm 下降時間も平均で約 30 秒ほど延長する傾向があります。運動時間が延長しますが、最大 ST 下降度はむしろ少なくなる傾向があります。

この理由はわかりませんが、運動時間が延長するということは、負荷のかかり方が比較的ゆっくりになるということ、同じ様な狭心症状で終了しているのですが、虚血の程度としては軽くなるのではないかと考えられます。

日差変動幅はどれくらいあるものかと、運動

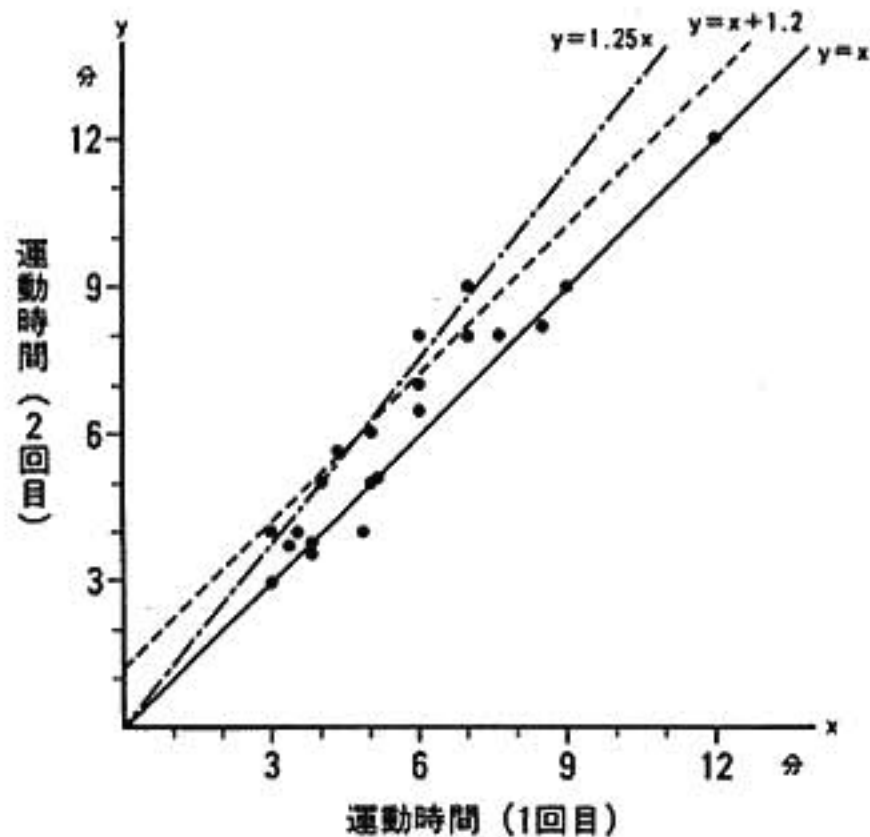


図 13 トレッドミル運動時間の1回目と2回目の相関図
 $y=x+1.2$ (日差変動幅の1SDの範囲を絶対値であらわした場合), $y=1.25x$ (日差変動幅の1SDの範囲を変化率であらわした場合)

時間, ST 1mm 下降時間, 最大 ST 下降度でみると(表 2), 絶対値であらわす場合と変化率であらわす場合があります。薬効評価を行う場合, この様な日差変動幅があるものだと考えて, どれくらい変動すれば薬効があるかをみる場合にも, 絶対値であらわす場合と変化率であらわす場合とがあります。その両方の場合に変動幅の1SDの範囲を図で示してみました(図 13)。

運動時間の1回目を横軸に, 2回目を縦軸にあらわし, $Y=X$ の線は, 1回目と2回目が全く一致したという線です。運動時間の変動幅が1SDの範囲で1.2分延びた場合と, 25%延びた場合を比較しますと, 運動時間が3~9分の場合には, 日差変動幅はおおよそこの範囲に入ることがわかります。運動時間は1回目と2回目でこれくらい変動があるものだといえると思います。この相関係数は $R=0.95$ でありました。

次に ST 1mm 下降時間の再現性はどうかをみます(図 14)と, 1.5分以内あるいは, 50%延長以内におおよそ入りますが, 運動時間に比べると, バラツキが大きくなっています。運動負荷終点の最大 ST 下降度の再現性をみますと(図 15), 変化幅が大きく, 相関係数が $R=0.7$ であり, 運動時間に比べると, かなりばらつきが大きい結果でした。また, 変化率

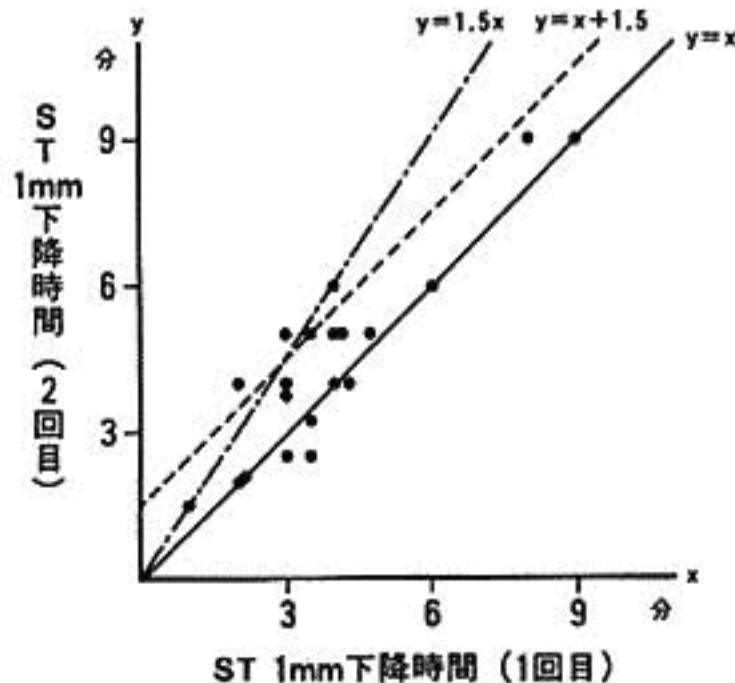


図 14 ST 1mm 下降時間の1回目と2回目の相関図

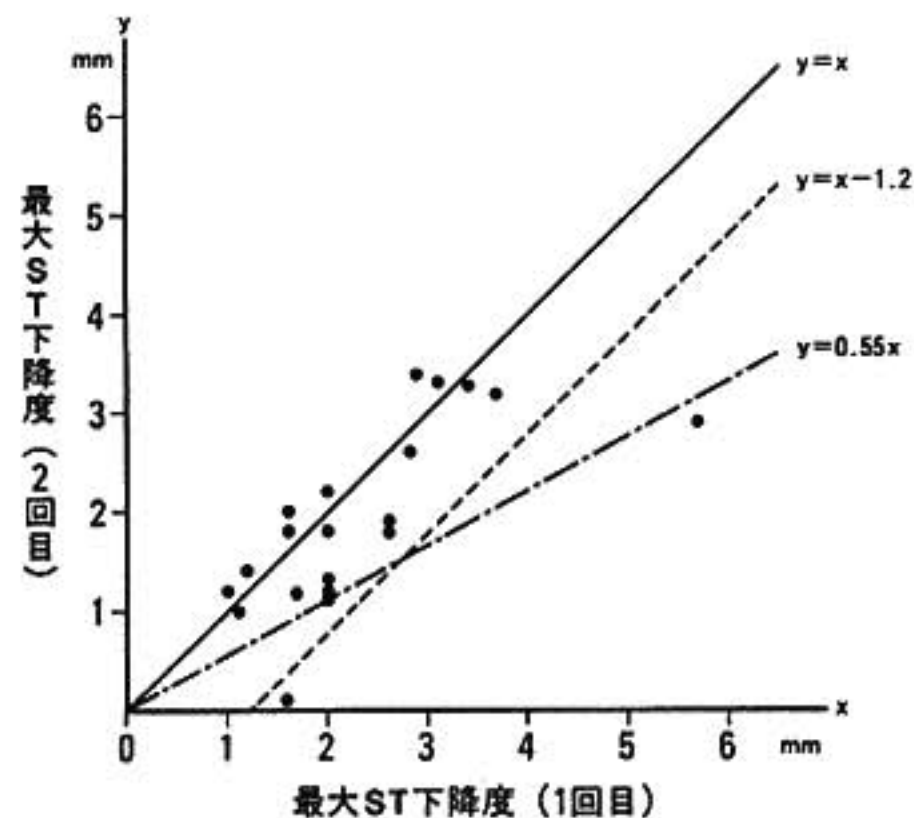


図 15 最大 ST 下降度の1回目と2回目の相関図

であらわすと, 変動幅を過大評価する可能性が考えられます。

以上から, 胸痛で終わる労作狭心症の場合の再現性という意味では, 運動時間が, 変動幅という点で一番少ないと思われました。また, 変動幅を, 絶対値であらわす方が, 過大評価しないと思われました。

武者 同じように, 運動耐容時間の再現性を2回の運動負荷試験で検討しました(図 16)。期間としては3か月以内に2回の検査を行った症例で, わりと幅を広げています。もう1つ川久保先生と違うところは, 検者が私どもの検査室へローテーションでまわってきている人間なのでだいぶ変わるという, バイアビリティーが大きくなるような要因を含んだ症例で,

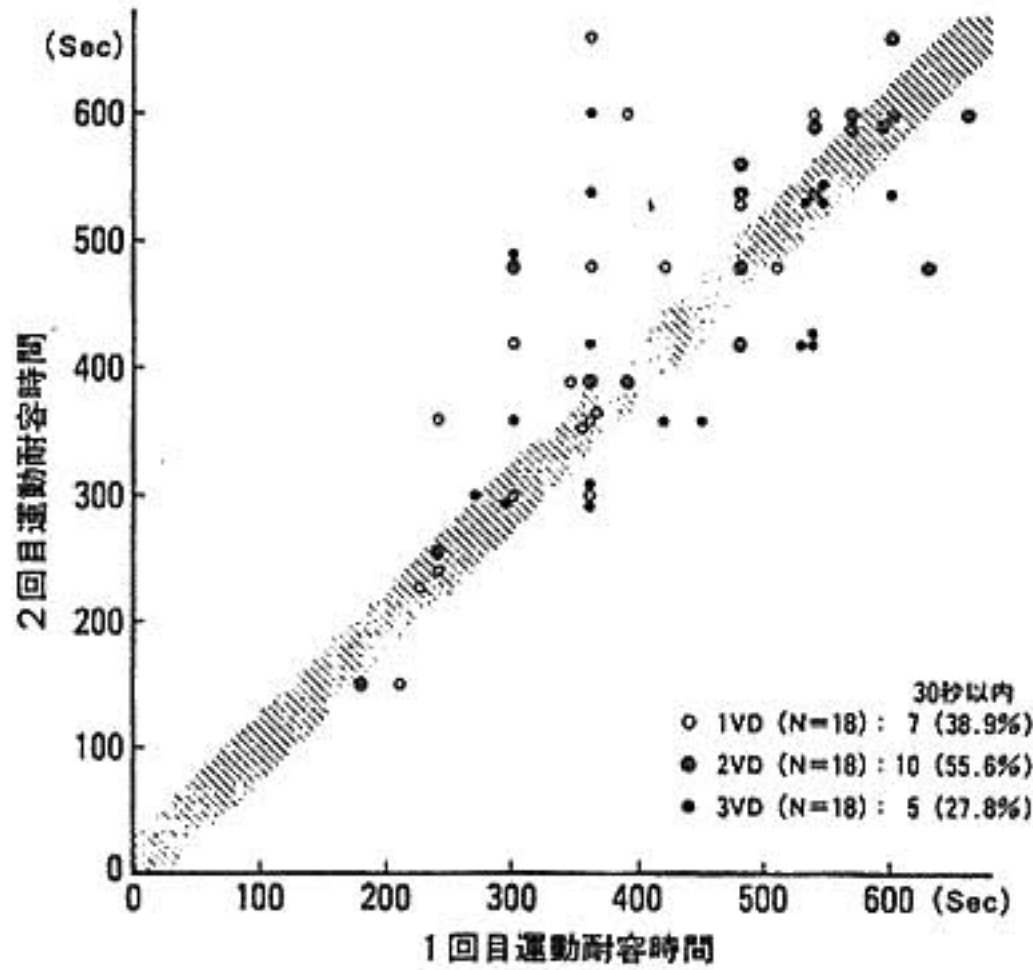


図 16 運動耐容時間の再現性

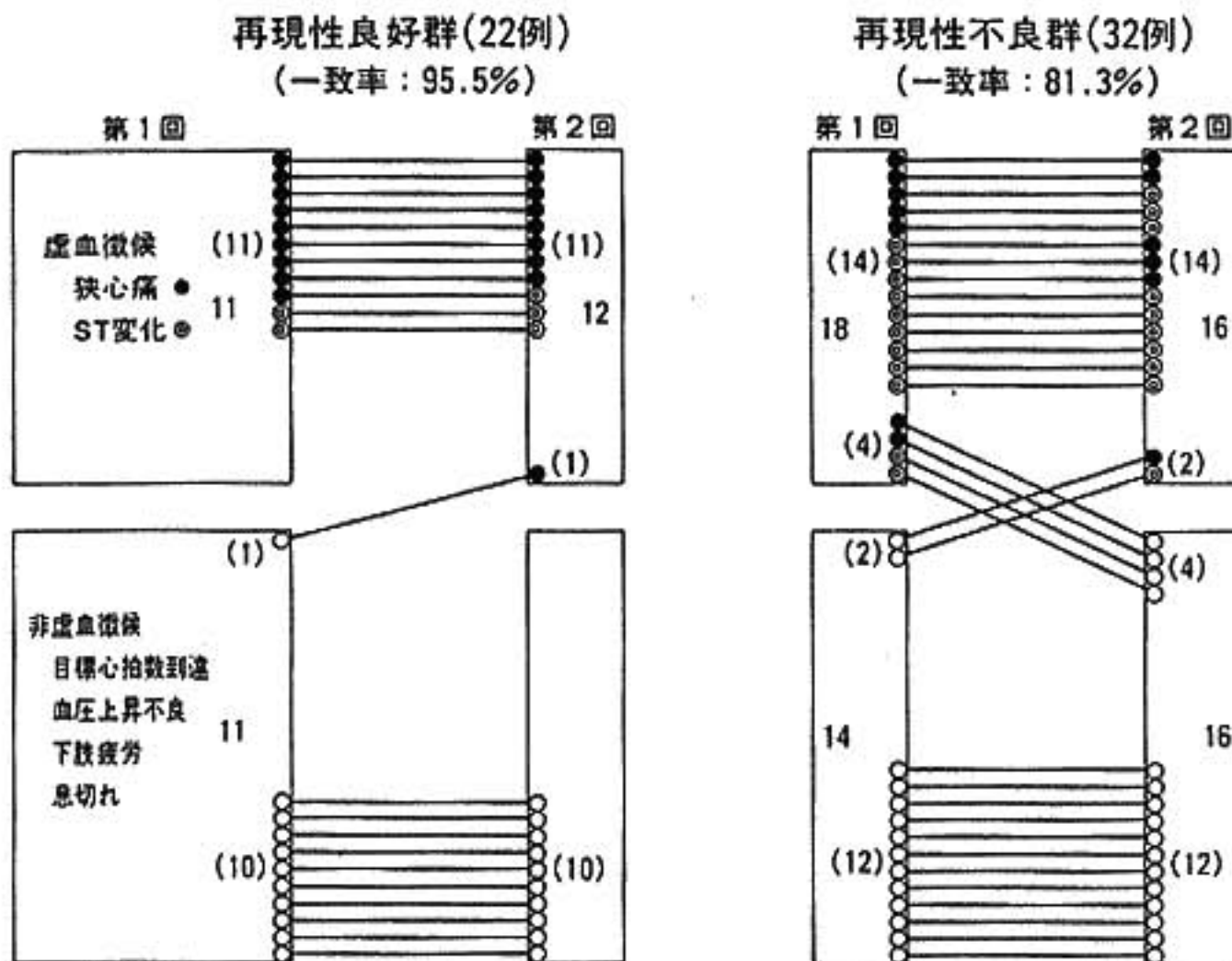


図 17 再現性における運動終点の比較

1枝病変 18例, 2枝病変 18例, 3枝病変 18例, すべて狭心痛を有する症例で行っています。2回の検査で30秒以内の運動耐容時間の差を再現性良好としますと、その頻度は1枝病変で38%, 2枝病変が少し多くて50%, 3枝病変が悪くて27%で、全体としても40%で大津先生の数字と同じくらいだと思います。

これの30秒以内の例を、変動幅が小さかった再現性良好群としまして、30秒以上の例を再現性が不良の群として、要因を検討しました。まず、検査をする人間が変わりますから、endpoint(図17)をみてみました。こちら側が30秒以内の運動耐容時間の範囲内でおさまったもの、左側が30秒以内、右側が30秒以上の差があったものです。検査の間隔は、良好群

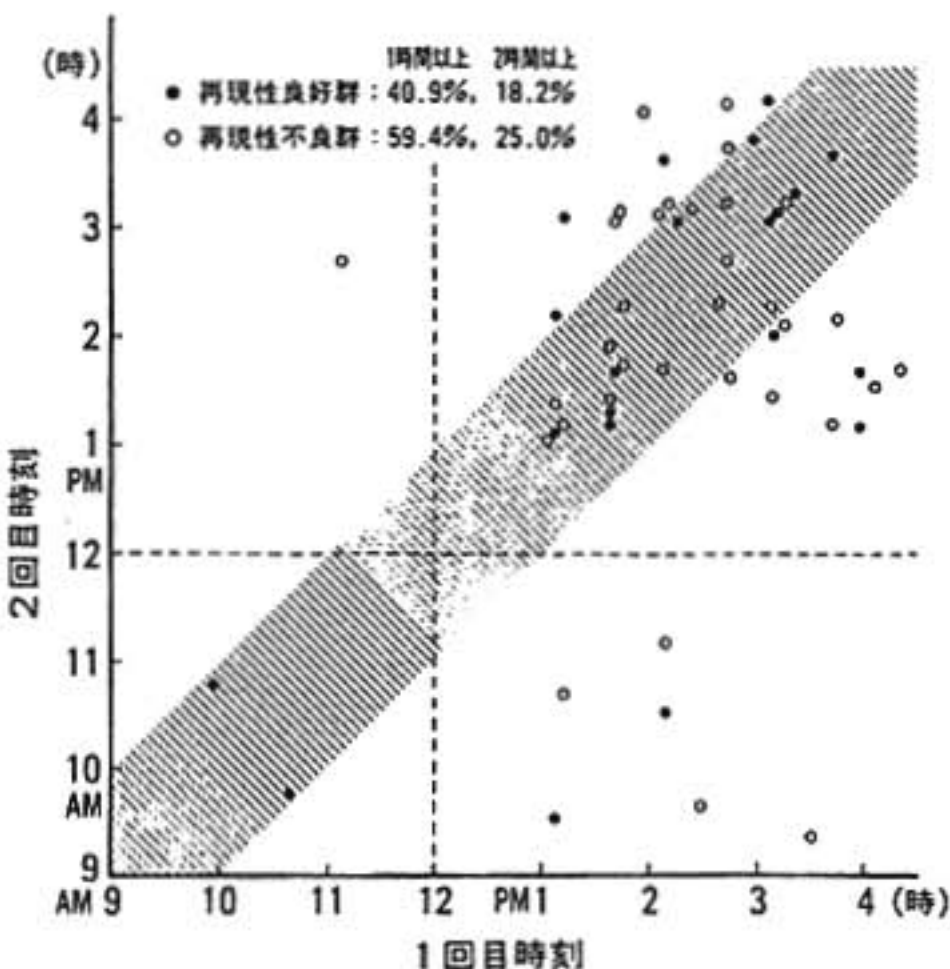


図 18 検査開始時刻の再現性

46回、不良群50日と有意差を認めませんでした。運動終点を虚血徴候と非虚血徴候で比較しますと、再現性の良好、end pointの内容もほとんど変わりません。虚血徴候だったものは虚血徴候で終わる。それも狭心痛で終わった例は狭心痛でST変化で終わった例はST変化で終了し、その内訳でも変わった例は1例しか認めませんでした。非虚血徴候から虚血徴候へ移ったものは1例しか認めずそのほかの非虚血徴候で終わった10例は、終点の内容が変わらず、95%の一致率を認めています。

一方不良群では、時間的なfactorが変わった点も大きいのですが、end pointの内容がかなり大きく動いています。要するに虚血徴候から非虚血徴候、非虚血徴候から虚血徴候へ動いた例、それから虚血徴候の中でも狭心痛が終わる場合からST変化に変わっている例ということで、虚血徴候の中でも半分くらいの例の運動終点内容が変化しています。最終的な運動終点の内容もかなり変化していることがわかりました。

次に、運動負荷の開始時刻のfactorを検討しました(図18)。抗狭心症薬の治療の場合には、降圧剤の服用はそのまま行いますので、そうしますと服薬からの時間的factorがかなり影響すると考えられます。

表 3 2回の検査における各指標の相関関係

	良好群	不良群
負荷終点		
運動耐容時間	0.994*	0.493
最高心拍数	0.774*	0.192
最高収縮期血圧	0.633*	0.717*
最高PRP	0.657*	0.558*
最大ST下降レベル	0.700*	0.411
ST下降誘導数(0.1mV以上)	0.918*	0.522*
Δ心拍数(Peak-Rest)	0.747*	0.353
Δ収縮期血圧(//)	0.679*	0.379
ΔPRP(//)	0.711*	0.484
%目標心拍数	0.787*	0.147
0.1mV ST下降		
時間	0.785*	0.603*
心拍数	0.863*	0.384
収縮期血圧	0.593*	0.808*
PRP	0.700*	0.722*
Δ心拍数	0.698*	0.576*
胸痛出現時間	0.748*	0.783*
胸痛出現時心拍数	0.828*	0.261
負荷開始時		
心拍数	0.871*	0.650*
収縮期血圧	0.729*	0.541*
PRP	0.873*	0.405

*p<0.01

それで再現性の良好群と不良群に分けて、負荷開始時刻を検討しますと、横軸が1回目、縦軸が2回目で再現性良好群では60%は1時間以内の差で行っているのに対し、再現性不良群では、60%の人間が1時間以上の差があり、負荷時間が変わってきています。このようなfactorも、再現性を悪くしている理由と考えられます。

次に1回目と2回目の再現性を、相関係数で検討しました(表3)。左側が良好群で、右側が不良群です。負荷終点時の運動耐容時間からずっととりまして、それから0.1mV ST下降、胸痛の出現時間とか心拍数、負荷開始の時点の2回の検査の相関係数をとってみますと、良好群は負荷開始時点から途中の胸痛出現の時間とか心拍数、0.1mV ST下降、最終的な終点まで、すべて相関係数が良好でした。

それに比べますと不良群は、終点だけではなく、開始時点からのバラツキがかなり大きく、有意性は相関係数としてはあるのですが、

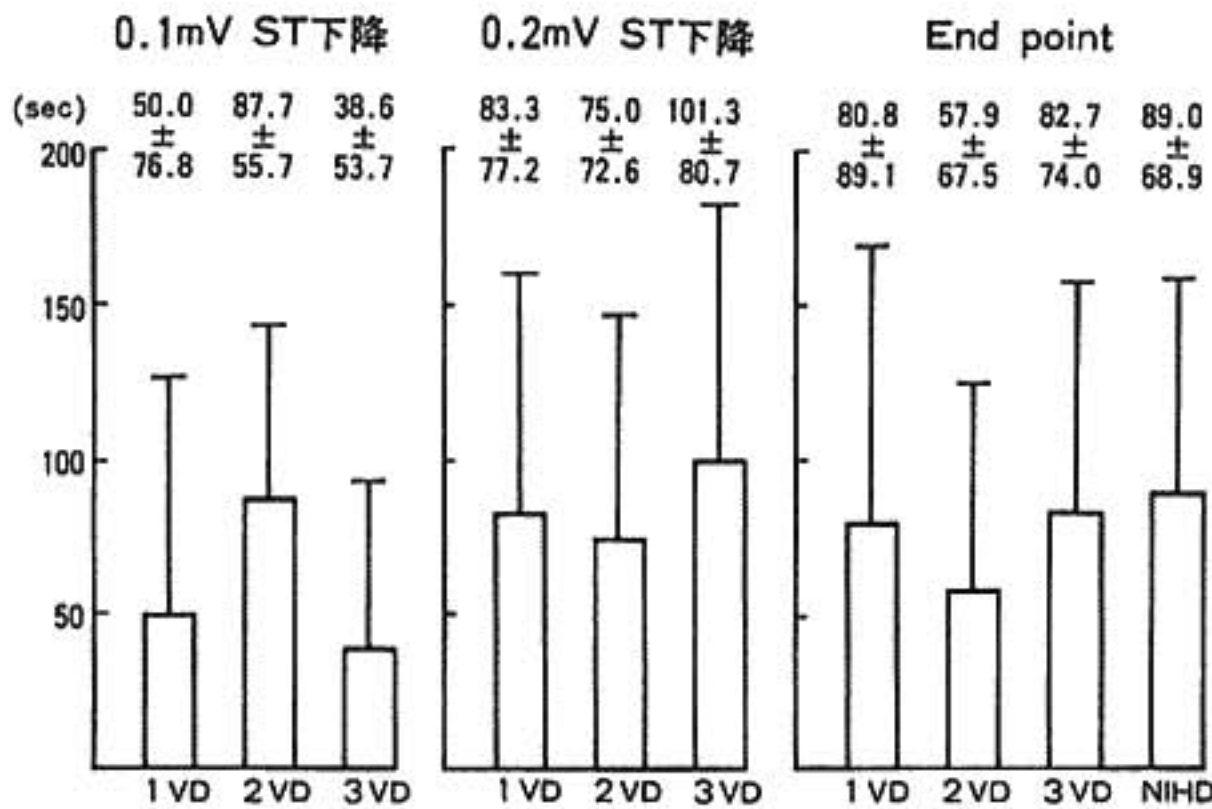


図 19 2回の検査における運動耐容時間の差

表 4 Changes in left ventricular and systemic hemodynamic responses to supine bicycle ergometer exercise in placebo study

	Control period		Placebo period	
	Baseline	Peak exercise	Baseline	Peak exercise
Heart rate (beats/min)	73±3	136±10	77±5	140±11
Systolic blood pressure (mmHg)	138±4	191±5	133±4	194±5
Diastolic blood pressure (mmHg)	84±2	94±3	81±2	96±4
Mean blood pressure (mmHg)	102±3	126±3	99±2	128±3
Pressure-rate product (×10 ³)	101±6	260±23	102±8	273±25
Pulmonary artery wedge pressure (mmHg)	9±1	19±4	6±1*	16±3
Cardiac index (L/min/m ²)	2.88±0.23	6.21±0.60	2.70±0.16	6.04±0.50
Stroke volume index (ml/m ²)	40±3	46±3	36±4	44±3
Stroke work index (g·m/beats/m ²)	51±5	67±5	46±4	69±5
Systemic vascular resistance index (dyne·s·cm ⁻⁵ ·m ²)	2922±224	1640±171	2982±233	1628±144

Hemodynamic variables at rest and at peak exercise were compared between control and placebo period, respectively. *p<0.05.

良好群に比べますと、不良群は悪いということが出ました。

このことはどういうことかという、少なくとも安定労作狭心症である程度の期間をおいたとしても、良好群は、必ずある一定の方向性で働いていくだろうといえます。逆にいいますと不良群は、負荷開始時点のパラツキが、負荷の中間点や終点の各種パラメータに影響しているといえるのではないかと考えられました。

先ほど、川久保先生たちも出されたのですが、1回目と2回目の運動時間の差をとって見ますと(図19)、0.1mVのST下降時間を、1枝

病変、2枝病変、3枝病変の秒数でみてみますと、0.1mVのST下降では、最高で平均142秒くらいの差があります。0.2mV ST下降ですと180秒位になり、end pointでも、同様に170秒位の差となります。このように運動耐容時間だけの差でみた場合、1SDを加えて考慮すれば3分くらいの変動幅をみておかないといけないというのが、私どもの結果です。

横田 症例を選択しないで、ざっくりばらんに再現性をみた場合、今、お話があったように、非常にばらつくということは、ほぼ同意見です。それで私どもが薬物の評価を主体とする場

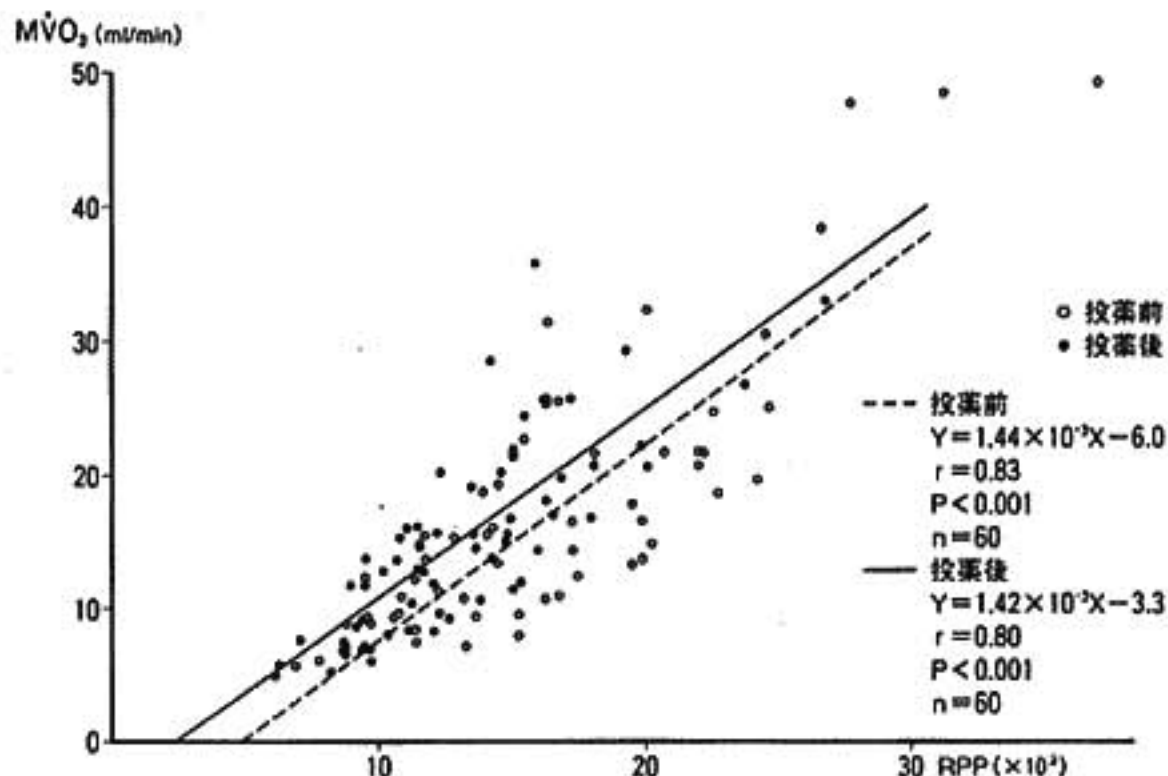


図 20 $M\dot{V}O_2$ と PRP の相関関係に及ぼす β 遮断薬の影響

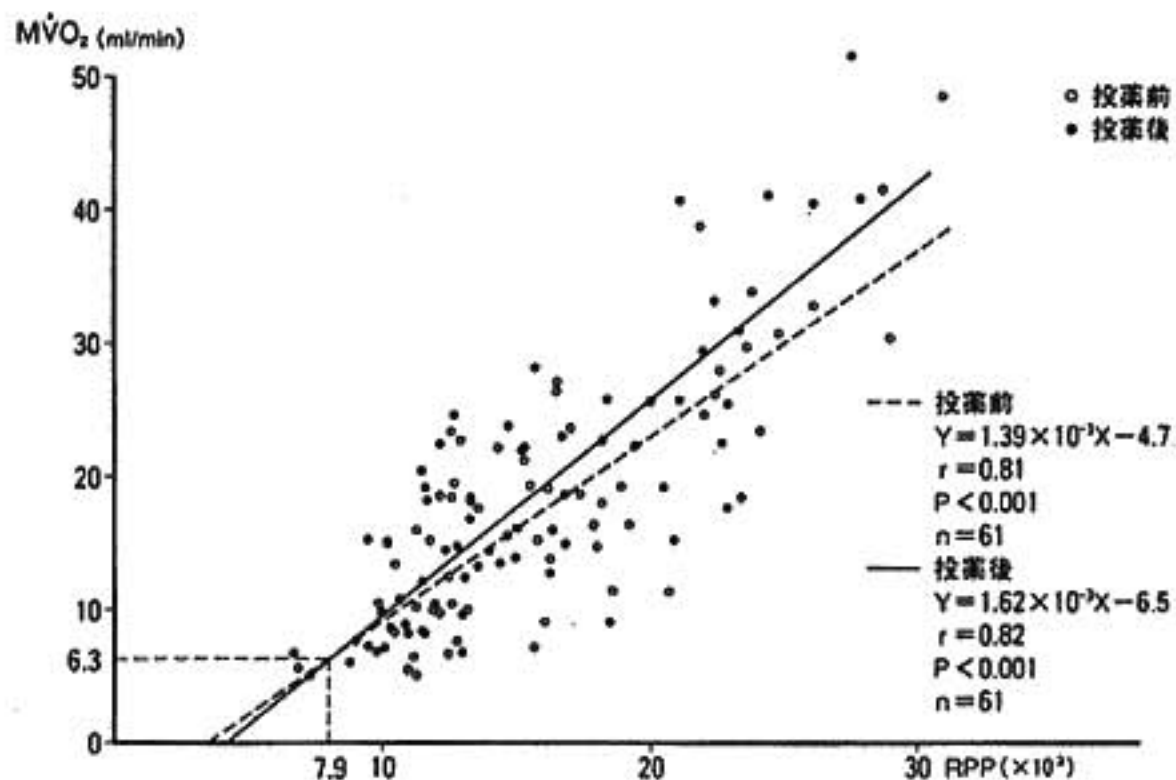


図 21 $M\dot{V}O_2$ と PRP の相関関係に及ぼす Ca 拮抗薬の影響

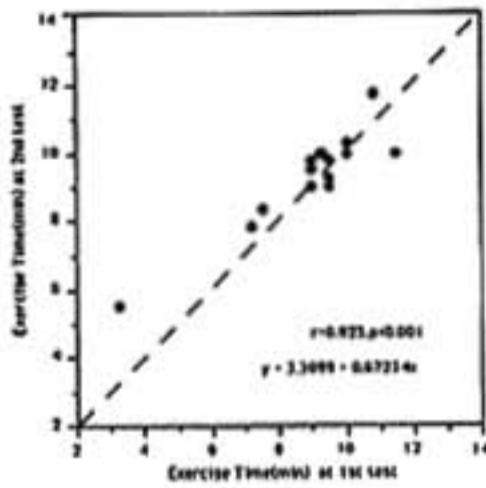
合、複数回のトレッドミル運動試験あるいは複数回の自転車エルゴメーター運動試験を施行して、再現性のいいものを選択して、血行動態指標の再現性はどうかを、今までのお話と違うのですが、ちょっと述べさせていただきます。

表 4 は 11 名の労作狭心症患者さんで、運動耐容時間の再現性の良好な症例を選択して、placebo 投与と control と 2 回、自転車エルゴメーターを実施したのです。そのときモニターしたのが通常の non-invasive な諸量、血圧は動脈圧を直接穿刺ではかっております。それから肺動脈楔入圧、心拍出量、stroke volume, coronary の circulation をはかっておりますが、こういう対象を選択すれば、あ

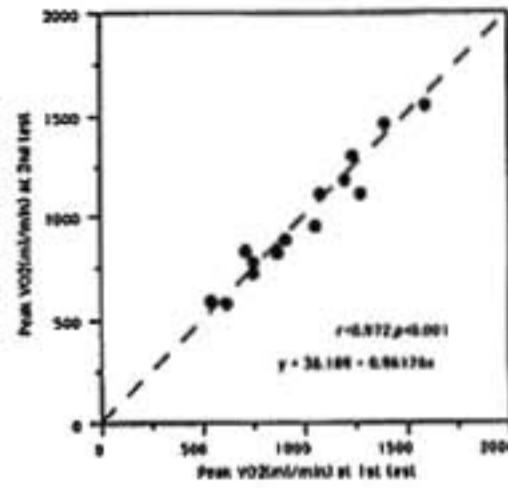
る幅はあるのですが、マスとしてみた場合、非常に良好な再現性をもっておりました。特に 1 週間位において、2 回の試験を行っているわけですが、肺動脈楔入圧だけが 2 回目どうしても低くなる。これを除いては再現性は非常に良好です。

冠循環の方ですが(図 20)、これは今の対象とはちょっと違う時点で、違うマスでやったのですが、特に投薬前(open circle: \circ)だけをご注目いただくと、横軸が double product、縦軸に心筋酸素消費量をとっていますが、open circle(\circ)だけでも、運動中の両者の関係はかなり相関がよくて($r=0.81$)、回帰直線の勾配は 1.44 です。

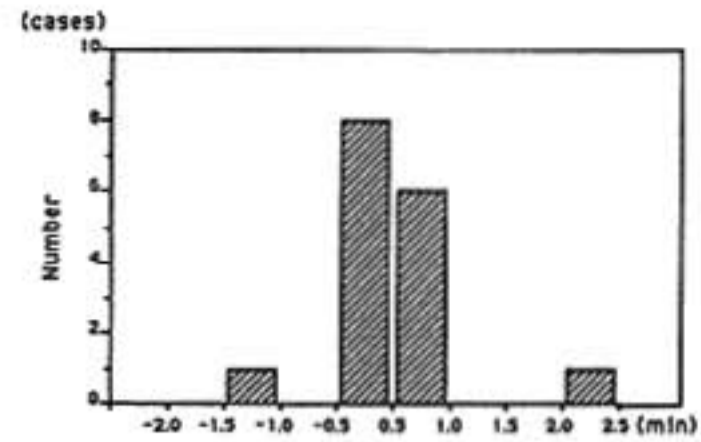
次に全く違う時点で、全く違う対象でやった



The reproducibility of exercise time between 1st test and 2nd test



The reproducibility of peak VO2 between 1st and 2nd test



The histogram of difference in exercise time between 1st test and 2nd test

図 22 Individual ramp protocol を用いた心不全の運動耐容時間の再現性は良好であった。Peak VO₂の再現性はさらに良好であった。

図 23 Individual ramp protocol での 1 回目と 2 回目の運動耐容時間の延長幅は大部分の症例が 1 分以内にとどまった。

表 5 運動耐容時間の再現性に関する論文

Author	Year	Subjects	Exercise	Protocol	Comparison	Reproducibility
Froelicher VF	1974	Normal	Treadmill	Bruce, Balke, Taylor	1st vs 2nd 2nd vs 3rd	× ×
Tonino RP	1988	Normal (old)	Treadmill	Modified Bruce	1st vs 2nd 2nd vs 3rd	× ×
Smokler PE	1977	AP	Treadmill	0.5 mph/3 min	1st vs 2nd 2nd vs 3rd	× ○
Corea F	1986	AP	Treadmill	Bruce	1st vs 2nd	×
Pinsky DJ	1989	CHF	Treadmill		1st-6th	×
Elborn JS	1990	CHF	Treadmill	Naughton	1st vs 2nd 2nd vs 3rd	× ○
Arai H	1985	CHF	Ergo (supine)	25 w/3 min	1st vs 2nd	○
Ours		CHF	Ergo (sitting)	Individual Ramp	1st vs 2nd	○

のが、同じような回帰直線を求めたわけですが(図 21)、これも縦軸は心筋酸素量、横軸は double product、回帰直線の勾配はほとんど変わらないわけですし、ある意図をもって薬物評価をやるうとして、特に対象を選択すれば、かなり invasive な血行動態のパラメータの再現性も良好にすることができるわけです。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

それでは心不全のパラメータということで、山辺先生お願いします。

山辺 運動負荷試験の再現性と言う場合、1 回目と 2 回目の結果が異なる要因はたくさんありますので、そういうものをいかにして少なくしていくかが、1 つの課題だと思います。そのことは最近、運動負荷方法のオブチマイズという言葉でいくつかの論文に書かれておりま

すが、1 つは運動負荷の protocol と、もう 1 つは、end point をいかに客観的に決めるかということが重要だと思います。

最近我々は心不全の負荷法として、individual ramp protocol というのを using しています。これは運動耐容時間が大体 10 分位になるような負荷増加率を選び、それから end point の決め方として、1 分ごとにボルクのスケールを指し示しまして、大体スケール 19 を超えてから、自覚的に運動を中止するように持っていております。ただ非常に重篤な患者さんだけスケール 17 で終わってもいいとしております。この方法を用いて再現性の検討を行いました。今回行った 1 回目と 2 回目の試験の間隔は 24 時間です。装置は坐位エルゴメーターを用いました。

1 回目と 2 回目の運動時間は比較的良好な再

現性を示しました(図 22)。この中で負荷増加率の選択がうまくいかなくて、運動時間が一番短かった症例については、2回目の運動時間をかなり延長しました。しかし運動耐容能の指標を peak $\dot{V}O_2$ としますと、よりよい再現性が得られました。

1回目と2回目の運動時間の変動幅が30秒以内におさまった例が最も多いのですが、1分の増加にとどまった例までを含めると、ほとんどがこの中に入ってきます(図 23)。1回目より2回目の方に運動時間の延長がおこるのは learning effect のせいで宿命だろうと思います。

私が調べた範囲で運動時間の再現性についての代表的な論文をレビューしてみました(表 5)。対象は正常人、狭心症、心不全患者といろいろありますが、負荷装置は多くがトレッドミルで行われております。その protocol は多くが Bruce などの3分ごとの多段階増量法でありました。トレッドミルを用いた論文の多くは運動時間の再現性が1回目と2回目、2回目と3回目、場合によっては1回から6回までやっても不十分であったと報告しています。

一方エルゴメーターを用いたものについては、これまで報告が少ないのですが、良好であったとの報告が1度あり、我々の方法でも大体1分以内におさまっていて運動時間の再現性は良好であったことから、負荷法をオプティマイズすることと、end point をいかに客観化するかが重要であると考えます。

岸田(座長) どうもありがとうございました。

運動耐容時間の再現性について狭心症の立場から発表がありましたので、心不全の立場からの再現性について、横田先生どうでしょうか。今、ボルグの指数ということだったのですが、血行動態的立場からの再現性は？

横田 私どもは、安静時から心不全症状がでてくる患者さんに観血的運動試験をやっておりません。安静時にはほとんど心不全症状がない方を対象としています。こういう方を対象として、冠動脈疾患、陳旧心筋梗塞の患者さんですが、臥位自転車エルゴメーター運動を致しますと、運動終点は大部分の患者さんでは下肢疲労です。肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧のいずれかが、peak 運動で 40 mmHg を超えていても下肢疲労が運動終点です。かなり重

症の方では呼吸困難か息切れで終わっているのですが、軽症ではほとんど下肢疲労で終わります。同じ運動終点の下肢疲労で終わっても、その血行動態的意味は、陳旧性心筋梗塞の例でおみせしましたように、非常に違うわけですね。運動持続時間とか、運動終点の愁訴だけでなく、何かほかにポンプ機能をあらわすような指標、我々は invasive にやっていますから、いろいろ測定していますが、non-invasive method で例えばドップラーをとるとか、エコーをとるとか、そういう指標を加えて評価しないと、運動耐容能の意味するところがなかなか難しいと思います。

岸田(座長) 斎藤先生、同じようなことで心不全の場合、どのような指標がもっとも再現性がいいでしょうか。

斎藤 我々は静かにしているときから心不全がある例にはやってないのですが、OMI について心機能という面からみますと、0.5~0.6の耐容時間とは一応差があります。それも人によって違う。マスとしてみれば、相関がありますが、

そこで何が一番いいかですが、運動中の PA 圧をみるのがいいと思います。再現性はあります。

谷口(座長) ちょっと厳しいことをいうようですが、運動耐容時間というのは、狭心症の場合でも心不全の場合でも、症候限界としては同じだと思います。すなわち、患者さんが胸痛、呼吸困難、下肢疲労を訴えているなどが end point になるわけですから、このような自覚症状の程度を検査する医師が充分理解するのはなかなか難しいわけです。

例えば実際に検査する医師の判断と、患者側の主観の総合的な結果としてでてくるのが end point であり、運動耐容時間ということになります。すなわち、運動耐容時間は明確なパラメータであるが、主観が入ることは否めないと思います。胸痛を訴えたとき、それが狭心発作であると判断するには心電図が必要となります。

そういう意味で運動耐容時間は心電図を無視して決めることはない、私は思うのですが、先生方どうでしょうか。運動終点の胸痛発作は、患者が胸痛を訴えたとき、心電図をみないで、決めておられるのか。心電図をみて、狭心発作だと、納得して決めておられるのか、

一言ずつお聞きしたいのです。

横田 納得して決めております。

武者 同じです。

大津 心電図変化を確認しています。

山辺 ほとんどの例は発作時に心電図変化が起こるわけですが、中にSTが十分変化しないという症例もありますので、胸痛が非常に重篤になって徐脈や低血圧が生じた場合には、心電図変化がなくともそういう症状を信用して運動中止するということがあります。

谷口(座長) そういうときは症状だけで、心電図はみないわけですか。

山辺 もちろんみております。

川久保 心電図の変化をみながらやっております。

伊東 心電図はいつもみております。

斎藤 心電図はみてやりますが、山辺先生がいったように、心電図で変化がなくて、胸痛の出る例がありまして、冠動脈造影で所見があるものもあります。

谷口(座長) 運動耐容時間という場合に、狭心症によるものと心不全によるものと2つあると思います。それを確実に、できるだけ正確に、変動幅を小さくしていくためには、どういう方法がいいかということに関して、1つは狭心症について、もう1つは心不全について話していただきたいと思います。

初めは斎藤先生ですか。

斎藤 エルゴメーターとトレッドミルについて比較をしてみますと、トレッドミルはBruce法で、エルゴメーターは3分ごとに負荷量を1.0から始め、0.25 W ずつ上げる方法でやりました。

エルゴメーターに比較してトレッドミルのMETSの増え方が非常に急峻で、エルゴメーターでは、かなり早い部分で横ばいになります。心拍数でみましても同じでした。ですからトレッドミルの方が、これは負荷のかけ方によっても違うと思いますが、より強く出るということがいえます。

エルゴメーターについて、負荷時間の問題がありますので、負荷時間で到達心拍数がどうなるかを、4分負荷をかけた場合と、6分ごとに上げていった場合をみました。6分ごとにゆっくり上げていきますと、到達心拍数は低い時点で抑えられ、疲労の要因が非常に大きい。

ですから、対象によってどちらを選ぶか決め

なければならないと思います。狭心症の誘発をしようとするならば、負荷量をできるだけ早くしかもステップワイズに上げていけばいい。そうしますとトレッドミルでいいだろうと思います。心不全をみるならば、徐々に上げていく方法でよいと思います。

トレッドミルとエルゴメーターについて、負荷時間と最大心拍数、最大ST低下について、同一人について関係があるかどうかみました。トレッドミル試験でSTが0.1 mV以上、下がりますがTI負荷は陰性である例を対象としますと、トレッドミルとエルゴメーターで全く相関がありません。最大心拍数は0.46ぐらいの相関があります。トレッドミルの方が心拍数が増えます。STについては、健常例では相関がありません。ということは、STでみた場合に、健常例を入れますと相関がないということがいえます。

それを狭心症についてみますと、TIおよび冠動脈造影で所見のある人では、トレッドミルとエルゴメーターの運動耐容時間と最大心拍数、ST低下との間にいずれも有意な相関があります。しかし1対1の対応ではありません。負荷時間はやはりエルゴメーターの方が長くなる傾向があります。

だから結論としまして、狭心症の場合は、トレッドミルを使ってステップワイズに上げるけれども、その上げ方はできるだけ早く上げていけばいいだろう。心不全についてはエルゴメーターを使ってゆっくり上げていけばいいと思います。

横田 私どもは、今お話があったように、ルチンあるいは冠動脈疾患の診断を主とした場合には、通常のBruceを多少変法したトレッドミルの運動負荷試験をやっておりますし、薬効評価等で狭心痛までに至るまでの到達時間等を決める場合は、トレッドミルを用いたramp負荷をやっております。それから薬のメカニズムとか心機能の評価というときには、臥位の自転車エルゴメーターでinvasive exercise testをやっております。一時、各々比較してやったこともあるのですが、結局は対象及び目的に応じた負荷機器、負荷方法を選択することにしております。

伊東 今もお話があったとおり、目的によって負荷方法を選択すればよいと思います。我々は数年前に呼気ガス分析を併用する場合や心不全

臓 24 (suppl 2) : 62-63, 1992

- 2) Francis GS, et al : Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 5 : 832-839, 1985
- 3) Chedsy CA, et al : Augmentation of the plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *New Engl J Med* 267 : 650-654, 1962

- 4) 井上通敏, ほか : 運動時の交感神経活性と心機能. *心臓* 18 : 742-753, 1986
- 5) David AS, et al : Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 84 : 2034-2039, 1991
- 6) Hisatome I, et al : Excess purine degradation caused by an imbalance in the supply of adenosine triphosphate in patients with congestive heart failure. *Br Heart J* 64 : 359-361, 1990

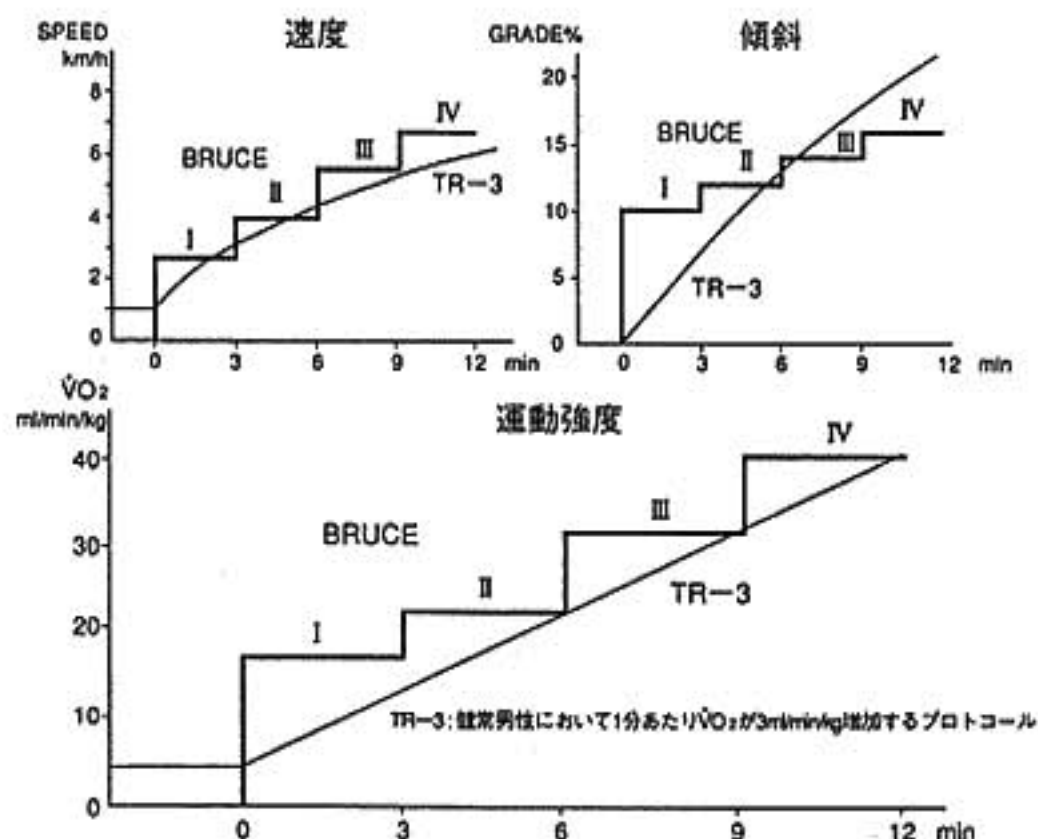


図 24 Bruce の多段階負荷法とトレッドミルランプ法

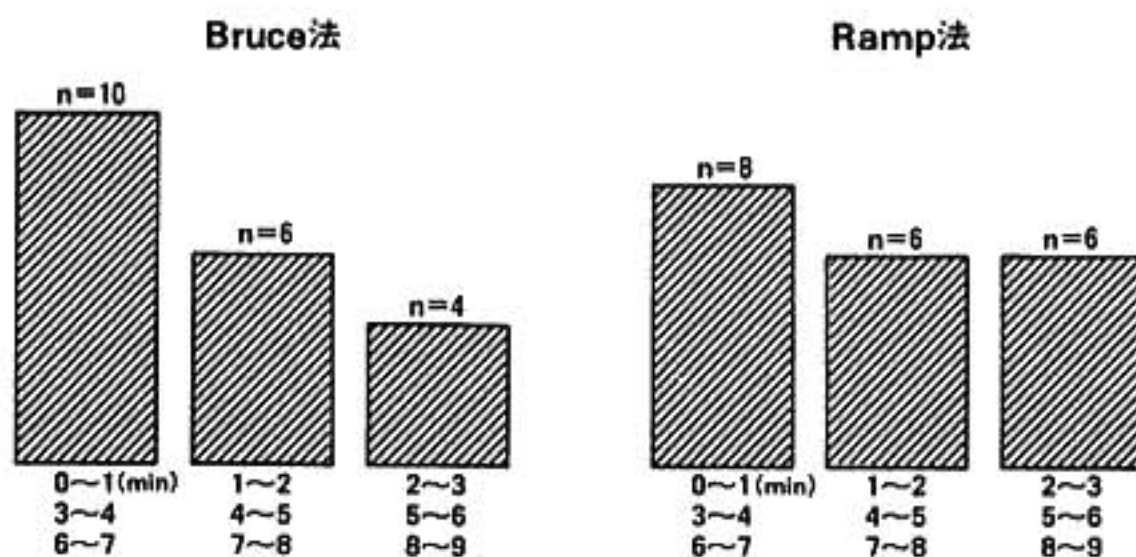


図 25 運動終了時間の分布

例に負荷試験を行う場合のトレッドミルでの ramp 法を開発しまして、それ以来虚血性心疾患例にも使っております。今日は protocol optimize の観点から、Bruce の protocol と ramp protocol の話をさせていただきたいと思います。

図 24 は、両者の protocol を日本人に行った場合の一般的な運動強度を示します。いずれの protocol も運動強度の増加の割合はほぼ同じです。ただ Bruce の protocol が、第一段階で強い負荷がかかりますので、その分若干負荷開始直後では強くなりますが、全体としてみますと、大体 1 分間につき、体重あたり 3~4 ml/min 酸素摂取量が上がっていくような protocol になっております。

次に、最近行った両 protocol の再現性に関す

る検討の結果についてお話しします。10 例の安定した狭心症患者さんを 2 群に分けて、いずれも Bruce の protocol も ramp の protocol を 1 週間の間をおいて、全く同じ時間、条件で行っています。また、順序効果をなくすために Bruce から始める群と ramp から始める群に無作為に分けて実施しました。まず運動時間に関する protocol の差による相違をみるため stage-up してから運動が中止されるまでの時間の分布を調べました(図 25)。当然ですが、Bruce の protocol の場合、stage-up して 1 分以内に運動を中止する人が半数位いました。要するに同じ運動時間 1 分といっても、stage-up 直後の 1 分と、直前の 1 分では重みが全く違うことがおわかりになるとと思います。また、運動中止理由をみま

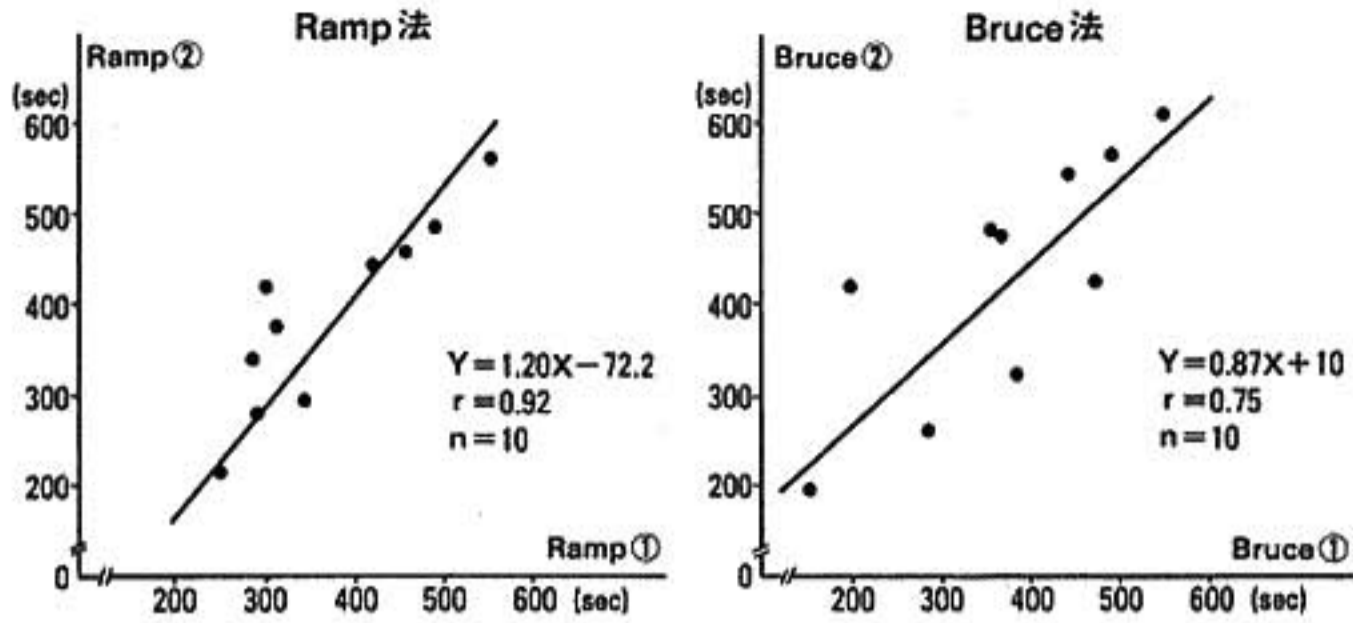


図 26 運動耐容時間

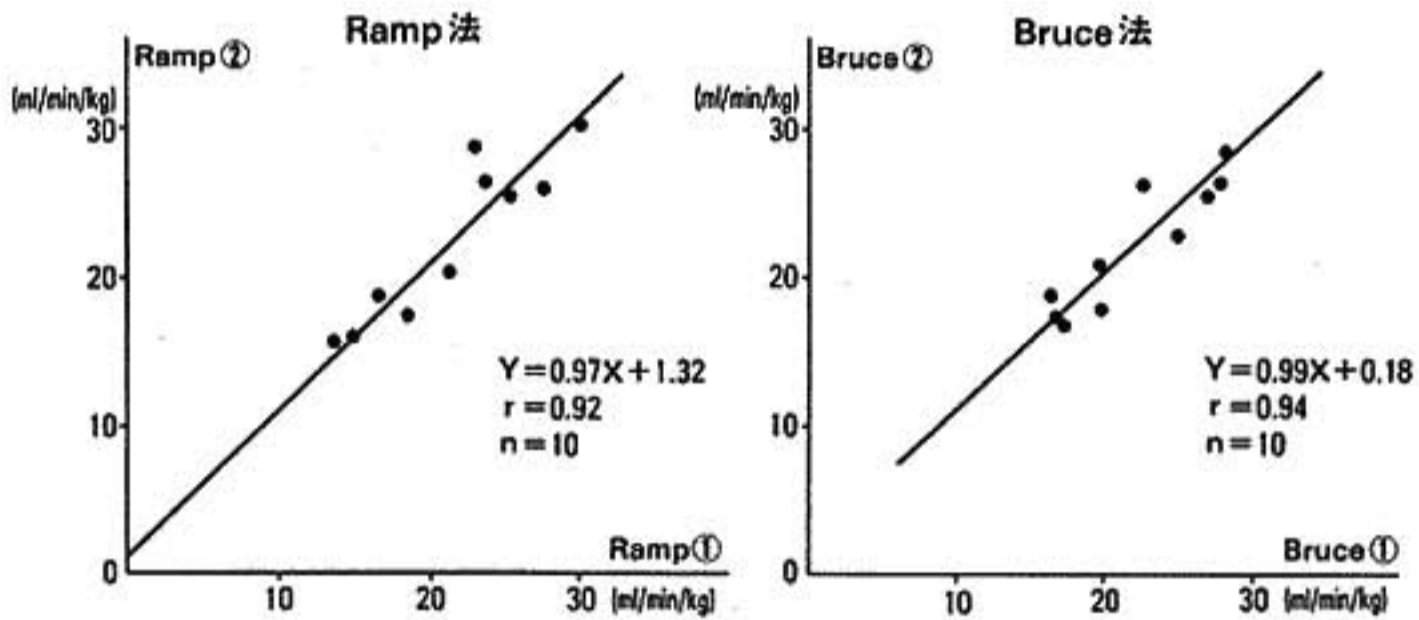


図 27 Peak $\dot{V}O_2$

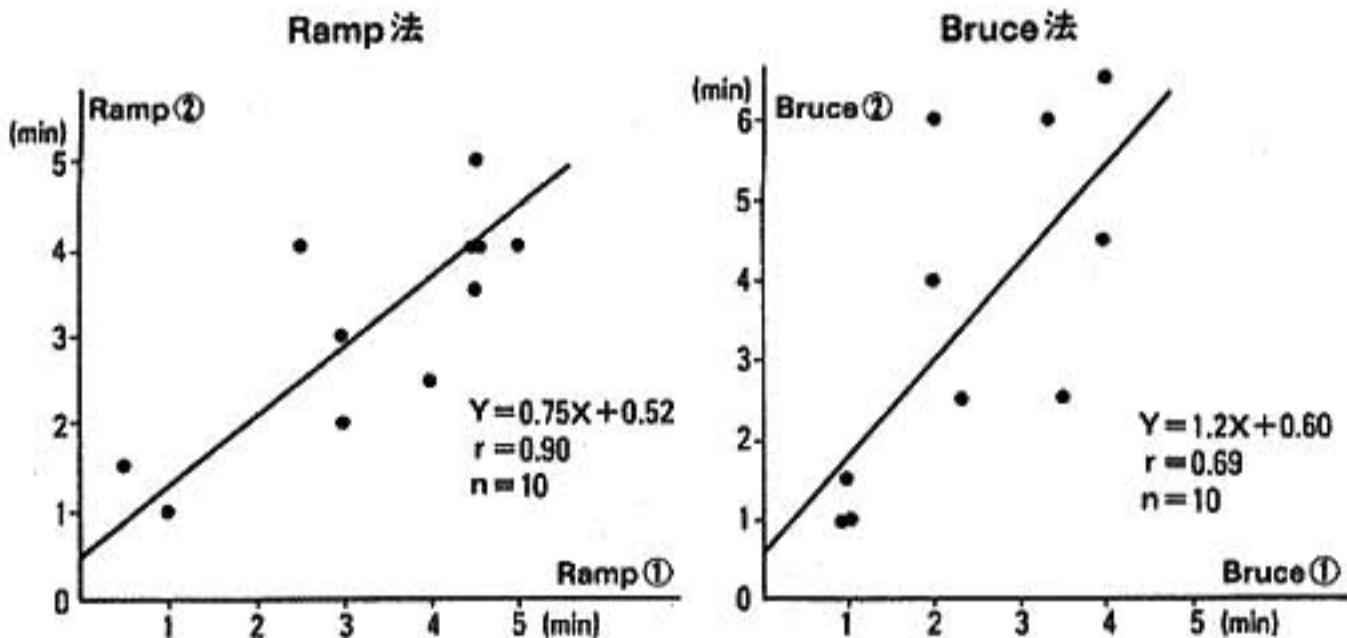


図 28 ST 1 mm 下降までの時間

すと、胸痛に関しては分布にはっきりとした差はありません。しかし下肢疲労とか呼吸困難感、ST低下が中止理由の場合に stage-up してから 1 分以内に運動を中止する例が多くなります。

一方 ramp の方は stage-up という概念がありませんので、当然分布にかたよりが無いわけですが、そこで 2 つの protocol における再

現性を比べてみました(図 26)。

運動時間をとってみると、Bruce に比し ramp では 1 回目と 2 回目の差は少なくなります。症例数が少ないので、パラツキだけを見ていただければいいと思いますが、ramp の protocol の方が運動耐容時間の再現性は良いと思います。

ところが面白いことに、酸素摂取量で運動強

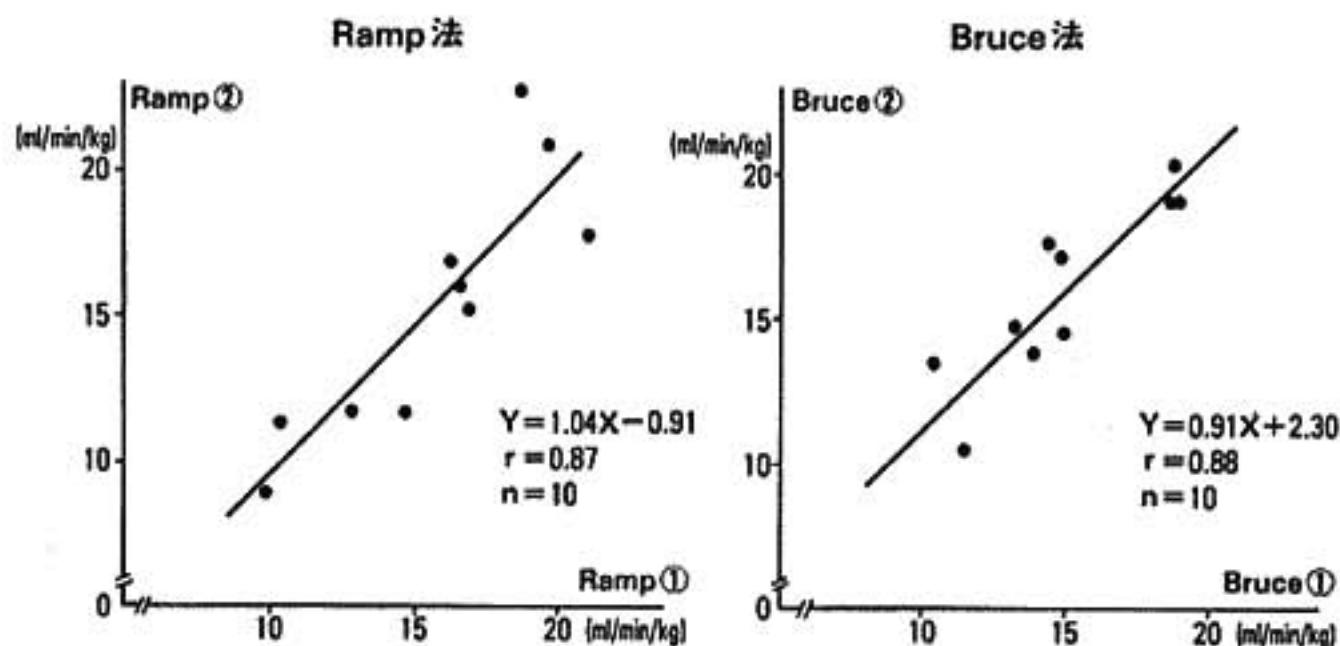
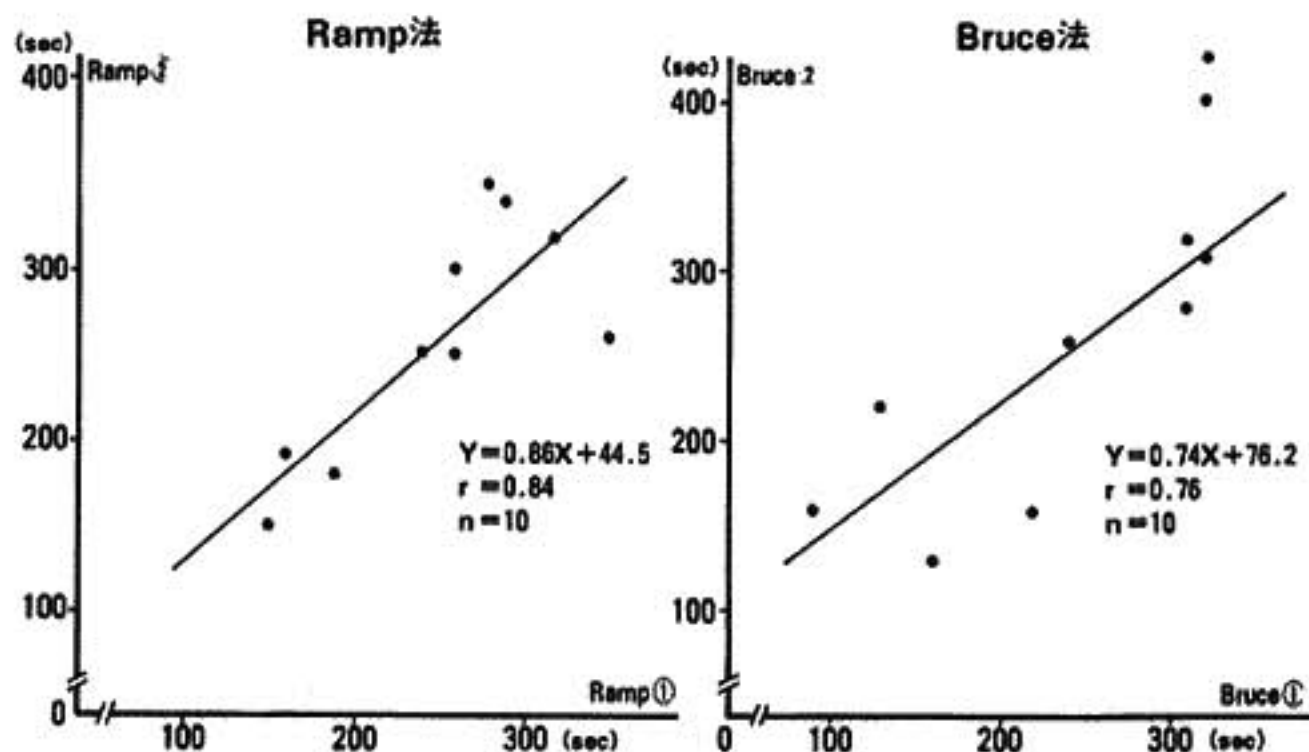
図 29 ST 1 mm 下降時の $\dot{V}O_2$ 

図 30 AT 出現時間

度をあらわしますと(図 27), Bruce の protocol でも再現性は非常によくなって ramp 負荷との差はなくなります。運動時間の再現性が悪い Bruce の protocol でも酸素摂取量、つまり運動強度を指標とすると再現性が良くなるのは興味深い事実です。

全く同じことが, ST 1 mm 下降までの時間についても言えます(図 28)。これも酸素摂取量で運動強度をあらわしますと時間を指標とするよりも再現性は良くなってきます(図 29)。図 30 は, AT 出現時間を比較したものです。当然, Bruce の protocol では再現性は非常に悪いのですが, 図 31 に示しますように酸素摂取量でみますと, Bruce でもかなりよくなってきます。もちろん ramp protocol では再現性は非常にいいということになります。

したがって治療効果を判定したければ, 再現

性の良い protocol を採用するべきで, その場合には ramp protocol の方が, stage がアップすることによる急激な変化がありませんので, 有利であると思います。

一方, 虚血性心疾患の診断を目的とした場合には, 虚血を誘発する事だけを考えれば, 対象や労作狭心症で, いわゆる rate pressure product に代表されるような心筋の酸素摂取量にパラレルに虚血がでてくるような病態であれば, どのような負荷でも double product を上げてやれば誘発されるわけで, 問題はありません。しかし, ご存じのように労作狭心症であっても若干 spasm が絡む狭心症が多いことも事実です。そうすると spasm を誘発する突然負荷をかけるタイプの protocol の方が有利になるわけです。そういったことを考えますと, Bruce の protocol の方が徐々に

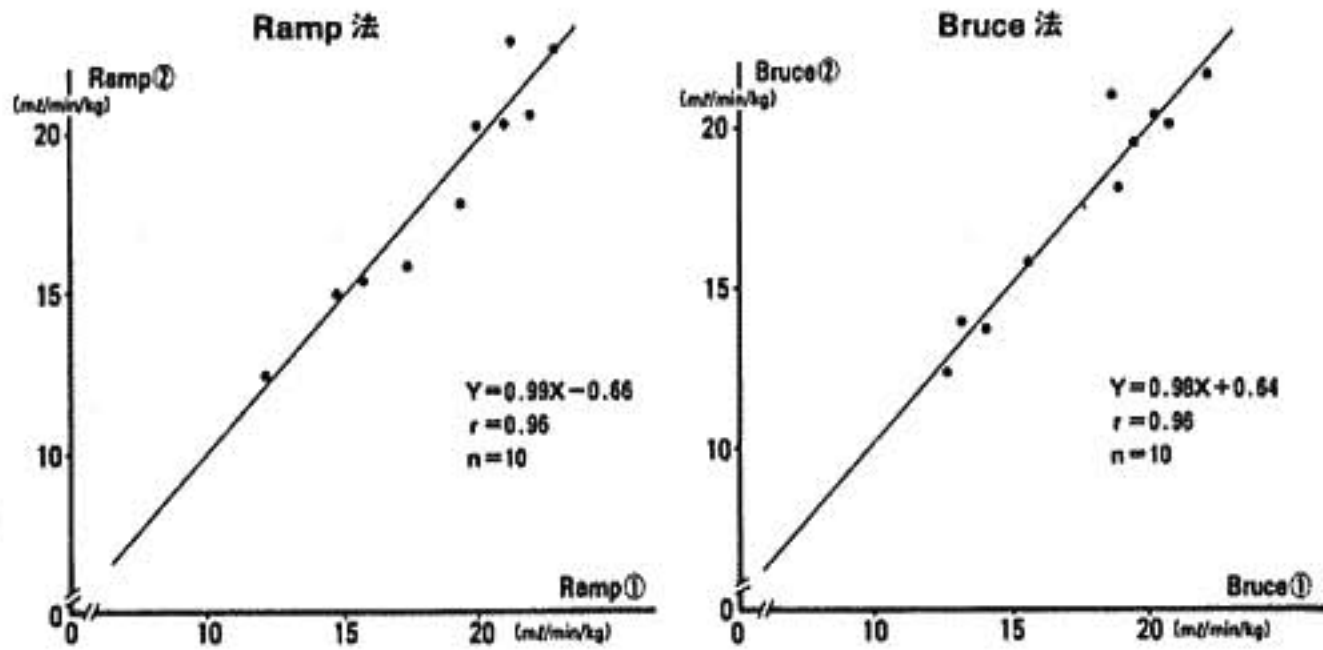


図 31 AT

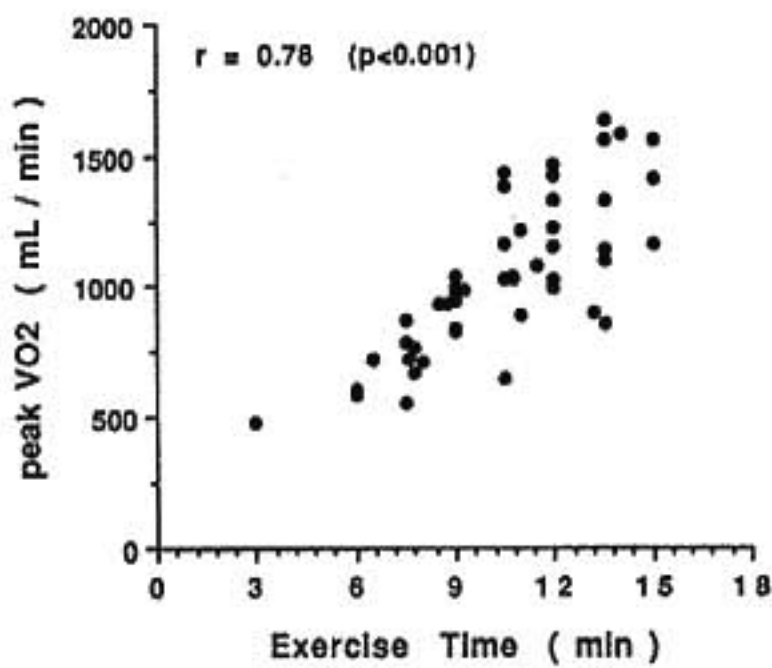


図 32 多段階運動負荷法においては運動耐容時間は長いほど仕事量が大きく、好氣的代謝も大きいことを意味している。

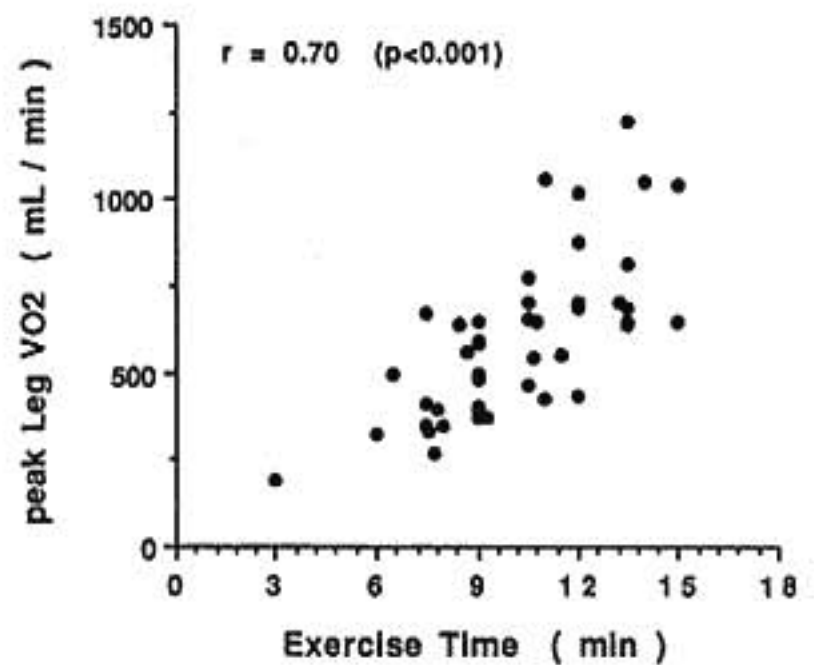


図 33 運動時の好氣的代謝の亢進は主に下肢における代謝の亢進と等しい。多段階負荷法の運動耐容時間と下肢酸素消費量は有意な一次相関を示した。

運動強度をあげていく ramp 負荷よりも虚血の誘発に関しては有利になる可能性があります。そのかわり突然運動強度を上げることに限っては、若干、安全性の犠牲が伴うということになると思います。しかし、“虚血の誘発”と“安全性”は相反することなので当然と考えられます。

まとめますと呼吸循環応答のスムーズな変化とよい再現性、および安全性に関しては ramp protocol が優れており、多少とも spasm が関与しているような狭心症の誘発には急に運動強度を増加させるタイプの protocol が適しているということになります。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

次に運動耐容時間と血行動態、血液ガスの関係はどうかということについてお話していた

だきたいと思います。

まず山辺先生からお願いいたします。

山辺 私は心不全についてお話をさせていただきます。先ほど、運動耐容時間は負荷の protocol で意義が異なると申しましたが多段階負荷試験のように次第に仕事量が増加していく場合、運動時間は運動強度のパラメータであるということができます(図 32)。我々の用いております負荷法はおおむねそのような方法ですので、運動時間に対する各種のパラメータの反応をプロットすると、運動時間が延びるほど、例えば $\dot{V}O_2$ は高くなります。これはより大きな仕事量に対して必要とされる代謝もより大きいことをあらわしていると思います。この酸素消費の運動中の高まりは、当然のことですが、運動骨格筋が、その大部分を占めているわけです。同じく運動時間に対す

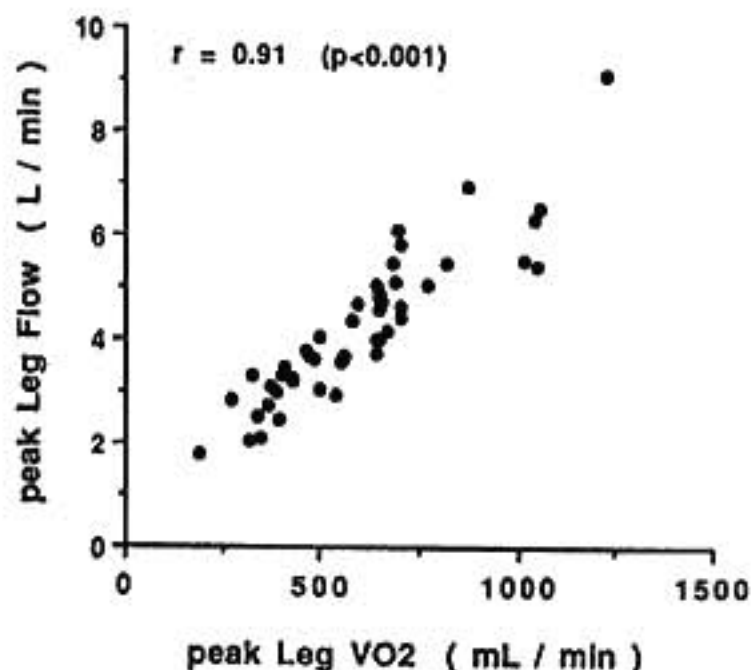


図 34 最大運動時の下肢酸素消費量は最大下肢血流量ときわめて密接な一次相関を示した。

る下肢の酸素消費量をプロットしてみますと、一次相関がみられます(図 33)。そこで次に下肢の骨格筋の酸素消費は、心不全の場合どうやって決まっているのだろうかということを考えました。下肢の酸素消費量は、下肢の血流量と動・静脈の酸素較差の積であります。このうち下肢の動・静脈酸素較差は我々の経験では心不全の重症度にあまり関わりなく、最大運動時には非常に高いレベルで拡大してきます。したがって下肢の酸素消費量はほとんど下肢の血流量に依存して、事実、下肢血流量と下肢酸素消費量は高度な一次相関を示します(図 34)。結局、心不全での運動耐容時間、運動耐容量は、下肢の血流量に依存するのではないかと考えます。

そうすると、次に下肢の血流量の予備能は何に依存するかが問題となります。この問題に関しては最近いろいろな研究がなされるようになっております。我々の検討では、軽症から心不全重症までを集めると、最大下肢血流量と最大心拍出量には高い一次相関がみられ、運動時に下肢にたくさんの血流を送り込むには運動時の心拍出量の増加が大きくなってはならないことを示していると思えます(図 35)。

もちろん活動骨格筋の血流量に関しては心拍出量以外の factor があることが、最近興味のあるようになっておまして、血管拡張障害などの要素もあるわけですが、やはり心不全における運動耐容時間、運動耐容量というのは、下

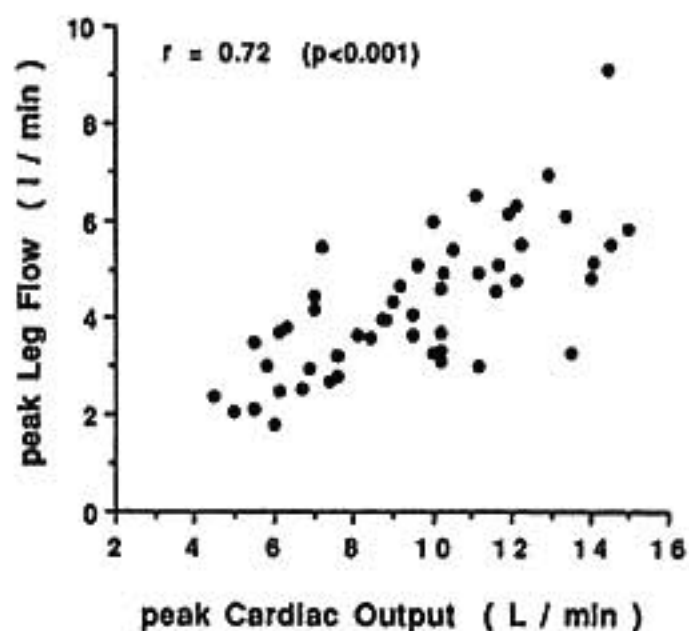


図 35 慢性心不全で最大下肢血流量と最大心拍出係数は良好な一次相関を示し、下肢血流の予備能が心ポンプ機能に依存することを示唆した。

肢骨格筋の代謝の大きさをあらわしているものだと考えます。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

横田 今のは心不全患者の運動を規定する因子として、確かに下肢の血流が大事である、それから運動に対する心拍出応答が大事であるというお話です。しかし、心臓のポンプ作用をみる場合に、preload-output 関係の評価しないで output だけみていると、フランク・スターリングメカニズムが output を維持するためにどう働いているかを無視して評価しますと、例えばリハビリテーションの指導も危険であります。簡単にいえば LVEDP が 40~50 mmHg も上がりながら output を維持している、しかも運動持続時間は、比較的長いという症例もあるわけですから、ぜひ心不全の運動耐容能、あるいは心不全関係の運動的な評価をする場合には preload の指標をとった方がいいと思えます。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

そうすると運動耐容能を直接みる場合には、山辺先生は、動・静脈の較差をみなくてはならないのですね。

山辺 活動骨格筋の動・静脈酸素較差は最大運動時には開けるところまで開いておりますので運動耐容時間を決めているのは、結局血流量ではないかと思えます。

谷口(座長) 運動負荷テストのときに採血するということは大変ですから、呼気ガス分析により運動耐容能をみるには、どういう指標がよろ

しいでしょうか。

山辺 心不全の運動耐容能を評価する上では、今のところ peak $\dot{V}O_2$ が一番よく使われていますし、また reliable な指標だと考えております。運動耐容時間は、我々が用いたような漸増する運動法でやる場合は peak $\dot{V}O_2$ の代用なのだと思います。これは例えば患者さんが日常中、道を歩いたり階段を上ったりするような、定常的な負荷での運動時間とは、随分意味が違ふと思います。peak $\dot{V}O_2$ はこの点、心臓のポンプ機能がどこまで動員できるかという reserve を反映していると考えています。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

それでは運動耐容時間を考える場合、狭心症と心不全がどう違うかということですが、これも山辺先生からお願いします。

山辺 狭心症と心不全で運動耐容時間の意義がどう違うかは、運動中止に至る過程がどう違うかという問題と同じことと思います。心不全では心臓のポンプ機能あるいは下肢の血流予備が使い切られて運動が中止になるのですが、狭心症の場合は虚血が誘発されて胸痛がでくことで運動を中止します。しかし、この時虚血とともに壁運動の異常が生じるなど心機能の低下が同時に進行していくことが知られております。

そこで、胸痛が生じて運動中止するような狭心症例においても、心不全例と同じように、心臓のポンプ reserve が使い切られて運動を中止しているのかどうか、興味のある点だと思います。心不全と同じように狭心症も心ポンプの reserve が使い切られて運動が終わるのか、それとも胸痛を自覚するために運動を中止するだけなのか、検討してみました。

これを検討するために心不全群は NYHA の I 度、II 度、III 度と、典型的な労作性の胸痛で運動中止した狭心症例を比較しました(図 36)。横軸に酸素消費量、縦軸に心拍出量を安静時から運動時にかけて plot しております。そうしますとこの図は運動中の酸素消費量の増加に対し心拍出、つまり送血がどの程度余裕をもって行われるかを意味する図になります。つまり直線の傾きが横にねてゆくほど心ポンプの予備能が低いことを意味します。

その傾きは平均で NYHA I 度の症例は 6.53, NYHA II 度は 5.93, NYHA III 度は 5.57 で、心不全が重症になるほど低下してい

Cardiac Output / $\dot{V}O_2$ Relation in AP and CHF

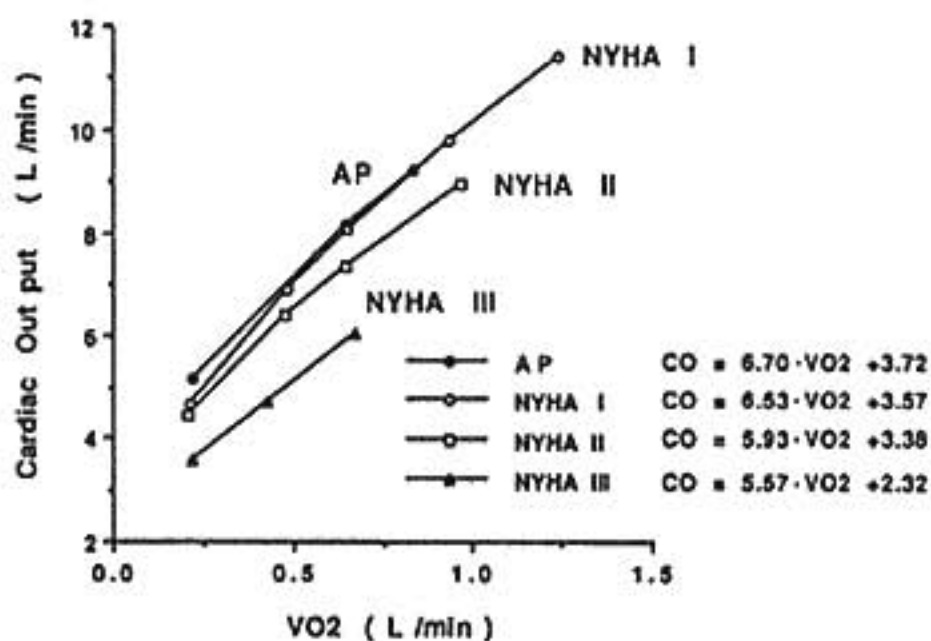


図 36 狭心症と心不全症の運動時の心拍出-酸素消費量関係を示す。狭心症群では NYHA II 度、III 度群に比し、心拍出量が保持されていることがわかる。狭心症例では心ポンプ予備能を使い切る以前に胸痛のため運動を中止することが示唆された。

きました。狭心症例においてはこれが 6.70 であり最も高い値を示しました。

これからみてみますと狭心症例では、運動中に心ポンプの reserve が使い切られることによってではなく、胸痛という warning system を介して運動を中止しているようにみえます。従って運動中の心ポンプ機能という面からは狭心症と心不全の運動耐容時間の意味というものは少し違うのではないかと考えております。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

岸田(座長) 先ほどの運動耐容時間の再現性について運動終点が異なるとどうなりますか。大津先生、いかがですか。

大津 運動耐容時間の再現性を狭心痛で運動を中止した群と、狭心症以外の理由により中止した群の二群間で比較検討致しました。胸痛にて中止した場合の 2 回の運動耐容時間の相関係数は 0.88 と良好な相関が得られます。しかし胸痛以外の理由で運動を中止した例、すなわち高度 ST 下降等で中止した例においても、同一の自覚症状、状態で中止した場合には、 $r=0.89$ と相関関係に差がみられません。すなわち運動耐容時間は、同一の条件、同一の負荷終了点で負荷を中止する限りには、再現性にはあまり影響を与えないと言えます。

一方、ST 下降度では、狭心症により負荷を中

止した例においては、 $r=0.87$ と良好な相関が得られますが、胸痛以外の理由で中止した例では、相関係数 0.55 と、再現性には乏しいことが示唆されました。

以上の結果は、同一運動時間における ST 下降度が運動負荷終了点を胸痛とした場合にのみ再現性が認められるのに対し、運動耐容時間は胸痛以外で中止した場合でも、中止の条件さえ統一すれば相関、すなわち再現性に差はないと言えます。

運動負荷試験による抗狭心症薬の治療効果判定基準の面から考えた場合、運動負荷試験を胸痛で中止した例のみにて薬効を評価する限り ST 下降度はより評価の指標になると思われませんが、もし胸痛以外の症状やその他の中止基準も用いた場合、ST 下降度の評価には問題が残ります。

岸田(座長) そうしますと chest pain 以外のパラメータで何をを使うか、現段階では、

大津 最終的には、ST の下降度と運動時間の因子を組み合わせて評価する他ないと思います。現在私たちが行っている運動負荷試験成績の評価は、心電図所見を中心に行われています。血行動態を測定すれば、それなりによりよい結果が得られますが、多数例に行うことは困難と思われる。抗狭心症薬の評価を、限られた数の対象に対し、現在の方法で評価するとすれば、典型的な狭心痛を有する例ばかりにとらわれず、対象の選択基準を緩め、逆に評価を少し厳しくして行う方がよいのではないのでしょうか。

岸田(座長) ほかの先生方で、どなたかご意見ございませんか。

谷口(座長) End point が、狭心症の場合には胸痛が一番変動幅が少ないことはわかりましたが、心不全の場合には、呼吸困難でやめることもあるかもしれませんが、一般に下肢疲労のことが多いようですね。他人が足が疲れているということを、うまくわかる方法があるのでしょうか。山辺先生、いかがでしょうか。

山辺 我々は運動中ボルグのスケールを疲労感と呼吸困難感について患者さんにずっと指し示してもらいながらやっているのですが、基準を全くもうけないでやるよりは、この方がうまくいくようです。一応ボルグでは、20 がもう駄目という意味ですが、もう駄目というのが本当に駄目なのか、あとひと踏ん張りできた

のかは、運動を終わってからもう一度確認しております。本当に駄目だったかどうかと聞くと、本当に駄目だったという人もいますし、ウンと考えるから、もう少しできたかなという人もいます。

ただ、もう少しできたかなという人でも、2 回目をやってみると、前の日の試験で運動終了した症状の強さから比べてさらに頑張れる時間というのはせいぜい 30 秒かそこらくらいじゃないかと感じます。

ですから患者さんが、終わってみて、もう少し余力があったといってもほんの少しであって、やはり自覚的な peak は、特にボルグのような定量化したものをを用いていけば、相当 reliable な指標ではないかと考えております。

谷口(座長) 例えば、患者を叱咤激励するタイプの医師と、思情溢れる医師と別々に行った場合、相違がでるでしょうか。要するに検者が変われば、そういう指標は変わる可能性がないかということですね。また患者さんの性格によってどの程度の差異があるのか、その点についてはどうですか。

山辺 もちろんそれも、2 回の負荷試験での変動をもたらず factor の 1 つだと思います。それを避けるには運動負荷試験を行う検者の側に、ある種の慣れといいますか、どこで止めるかとか、危険徴候がでないかの判断も含めて、慣れということがどうしても必要になってくると思います。1 つの施設の中でコンセンサスをつくり、ある程度共同の仕事をした人であれば、そこらあたりは人が代わっても一定していると考えます。

谷口(座長) それでは薬効評価についてはどうでしょうか。最初に伊東先生に話をさせていただいて、その後、1 人 1 人のご意見をお伺いしたいと思います。

伊東 Peak $\dot{V}O_2$ と AT はみているものが違いますので、同一には論じられないと思いますが、少数例で感度よく、運動耐容能を評価しようとすれば、AT が優れていると思います。

谷口(座長) Leg fatigue を end point とした運動耐容時間に比べれば、AT の方がいいということですね。

伊東 そうです。

谷口(座長) 山辺先生、心不全の薬効評価に対する指標として、運動耐容時間はどのようなように

考えておられますか。それよりいい指標があるとしたら、何を選ばれますか。

山辺 運動耐容時間を心不全の薬効評価の指標として用いることは一応可能と考えてますが、それよりいい指標はATとpeak $\dot{V}O_2$ であると、私は考えております。

先ほど下肢血流のことを出しましたけれども、我々が行った血管拡張薬の急性投与のstudyでは、運動時間もpeak $\dot{V}O_2$ も下肢血流も増えませんでした。一方文献的にはACE阻害薬の慢性投与で下肢血流も増え、peak $\dot{V}O_2$ も増えたとの報告があります。ある程度時間がたたないと、下肢の骨格筋のmetabolismとflow reserveは変わらないのだと考えられておりますが、心不全の治療をした場合どうしても運動時間が延びてくるのか、運動耐容量が増加してくるのかという機序を知るといふ意味では、下肢の血流をみていくことは、非常に重要なパラメータであると思えます。

谷口(座長) それは薬効評価とは別のことですか。

山辺 薬効評価としても重要だと思えます。

谷口(座長) では狭心症の薬効評価について、横田先生、武者先生、大津先生、川久保先生、斎藤先生の順にお願いします。要するに運動耐容時間よりもいい指標があるならば、それを挙げていただくことと、運動耐容時間の位置付けをしていただくことです。つまり、運動耐容時間が一番いいということならば、その理由を簡単に述べていただきたいと思えます。

横田 心不全で一言だけ、やはり心臓のポンプ機能を評価するという指標がなければ、確かに心、肺、末梢循環応答は非常に大事でしょうが、ポンプ作用そのものの指標をとらないで、運動時間を心不全患者の評価に用いることは、非常に危険ですから、ぜひパラメータをとっていただきたい。

狭心症ですが、これはあくまでも運動によって誘発される心筋虚血の過程だということ、胸痛ができれば最もいい。ただ最近silent myocardial ischemiaも、同じような予後を示すということですので、そういう場合には、すべて胸痛のない症例は捨てなければいけないわけですから、ischemicなSTが低下するまでの時間もいいんじゃないかと思えます。

谷口(座長) 先生は、一応同等と考えておられるのですね。

それでは次に武者先生お願いします。

武者 狭心症においては、どのパラメータが特にいいとはいえないと思います。可能性としては、先ほど出しましたように差をみていきますと、どのパラメータでもバラツキの度合はかなり大きいことが、はっきりしておりますので、ある一定基準以上を満たせば、それは薬効評価としては十分であろうと考えますので、その中の1項目としては、運動耐容時間ももちろん入りますし、STの下降度、0.1 mVのSTの下降誘導数とか、何をとってもいいと思うのですが、現在多く使われている相関係数からとるのではなくて、かなり変動幅を踏まえたlevel以上の効果を認めない限りは、有効と認めないという考え方が、私はいいだろうと考えています。

谷口(座長) 結局先生の結論は運動耐容時間が最も優れているのではない、他のパラメータもよいということですね。

武者 耐容時間としては、私は以前から出しておりますけれども、3分の改善が必要ではないかと考えています。

谷口(座長) 次に大津先生お願いします。

大津 薬効評価を治療前後で群間比較する場合には、従来通り統計学的に比較検討すれば問題はないと思います。問題は、個々の患者さんに対する薬効評価だと思います。理想的には、運動負荷試験を繰り返し施行し、個々の患者さんの再現性あるいは変動幅を確認後、変動幅以上の効果が得られれば有効と判定できますが、実際に治療前に運動負荷試験を繰り返し施行することは困難と思われれます。

抗狭心症薬の有効性をより明らかにするため、治療前後における運動耐容時間とST 1 mm下降までの時間の関係を図37に示します。実線が運動耐容時間、破線がST 1 mm下降までの時間を示します。種々の抗狭心症薬を使用していますので一般論として述べますが、運動耐容時間では、下方すなわち治療前の回帰直線は治療後上方すなわち改善方向に偏位致します。しかし、運動耐容時間では1 mm ST下降までの時間に比し、治療前の変動幅と治療後の改善度を示す回帰直線の間隔が狭く、しかもこの傾向は運動耐容時間が延長するに従い強くなり、運動耐容時間の長い列では薬効評価をすることが困難であることを示しています。一方ST 1 mm下降までの

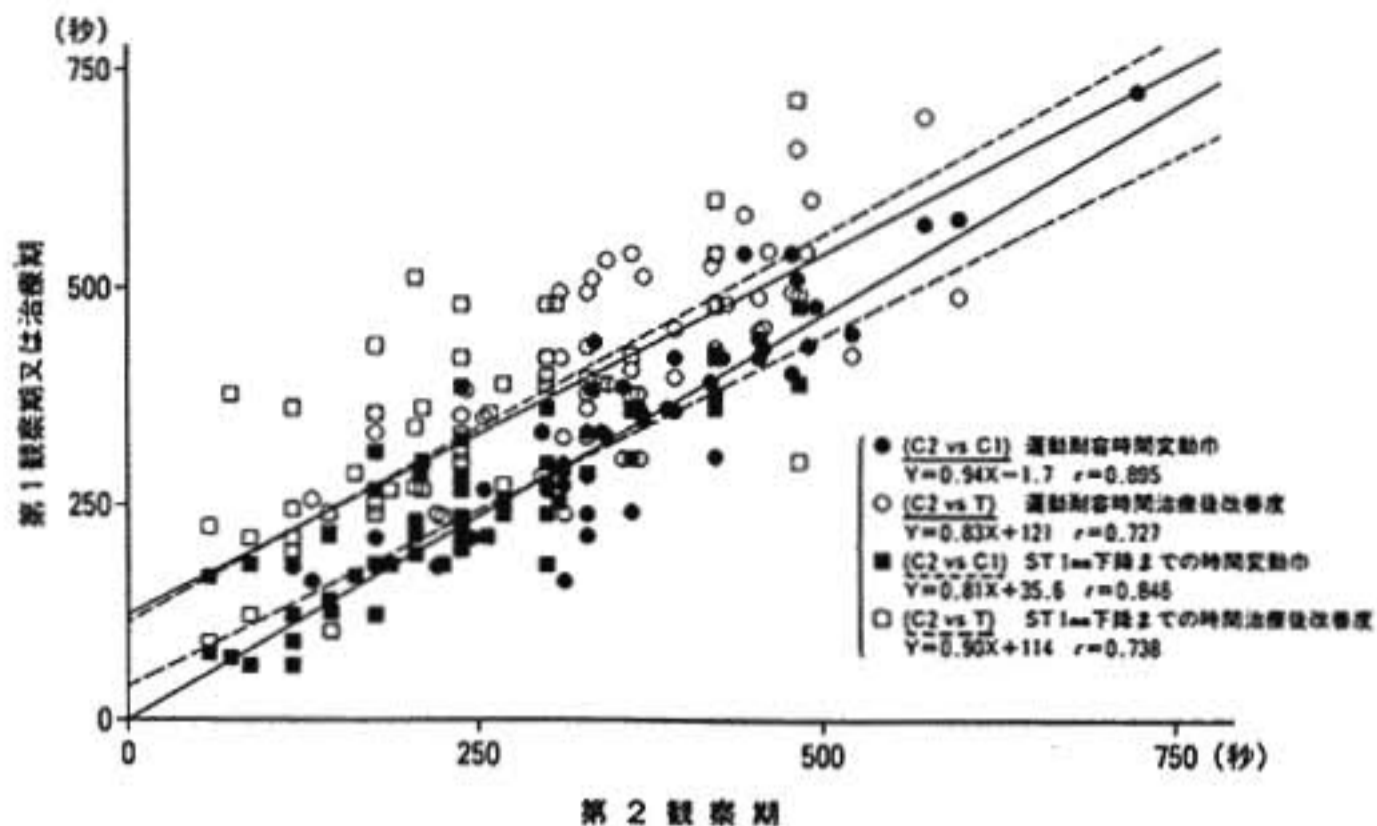


図 37 運動時間

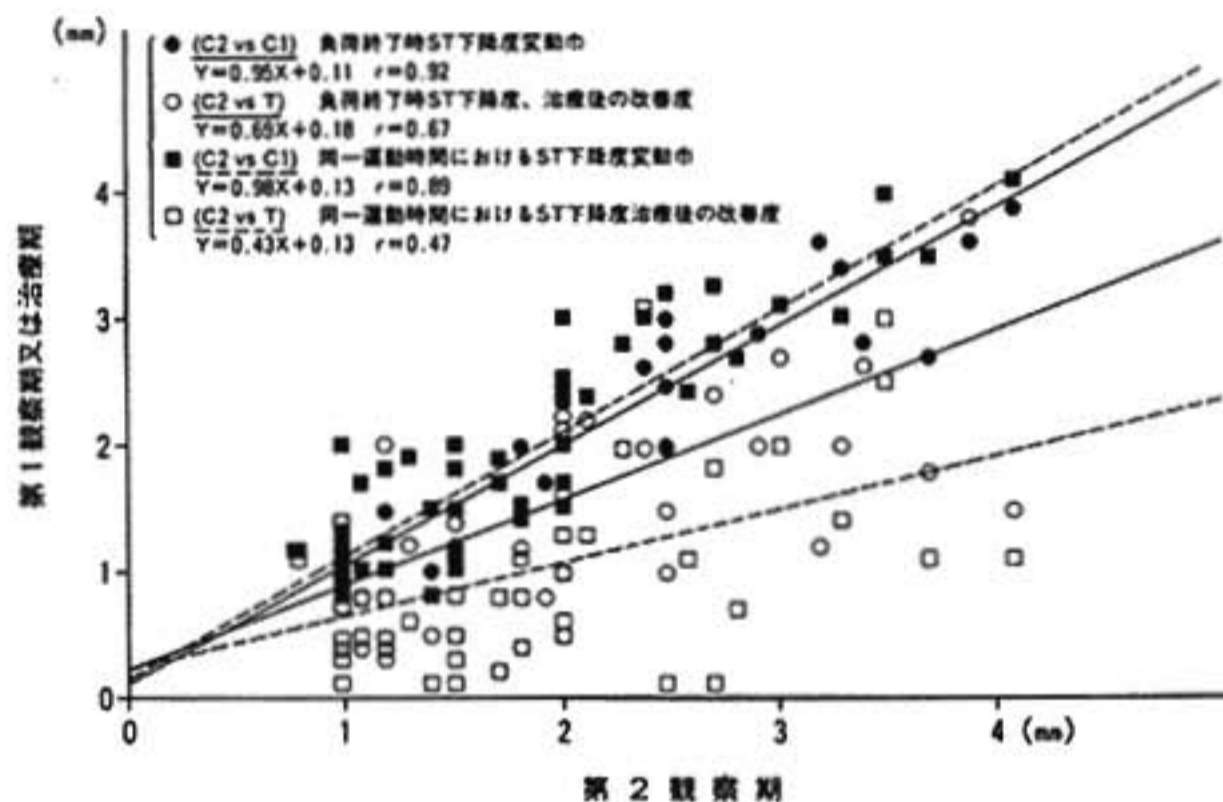


図 38 ST下降度

時間は、図のごとく変動幅と改善度の回帰直線の切片はより大きく、ST 1 mm 下降までの時間に関係なくほぼ平行しております。すなわち薬効を評価するには ST 1 mm 下降までの時間の方がより適していると言えます。

一方、ST 下降度の面から検討しますと図 38 に示すように、実線が負荷終了時の ST 下降度、破線は同一運動時間における ST 下降度を示しますが、負荷終了時の ST 下降度に比し、同一の運動時間における ST 下降度で変動幅と改善度の回帰直線の間隔がより大きい

ことがわかります。しかし ST 下降度の軽い例では変動幅と改善度を示す直線の幅が狭くなり、このような例は治療効果の判定に適していないことがわかります。

そこで、治療後の効果判定に適していると思われる ST 1 mm 下降までの時間と、同一運動時間における ST 下降度の変動幅を、胸痛にて運動負荷試験を終了した 100 例の狭心症患者で検討してみました。同一運動時間における ST 下降度の変動幅は 90% の例が 0.5 mm 以内であり、ST 下降度が 0.5 mm 以上

改善すれば、有効と判定できると思われま
す。一方 ST 1 mm 下降までの時間では変動幅に
個人差が大きく、変動幅 60 分以内の例でも全
体の約 80% にすぎず、2 分以内で 90% とな
ります。

以上の結果は胸痛を運動負荷終了点とした場
合には ST の下降度、特に同一運動時間にお
ける ST 下降度が、薬効評価には適しており、
ST 1 mm 下降までの時間を用いる場合では
2 分以上の改善が必要と思われました。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

それでは先ほどからあまり発言されないので、最後に川久保先生お願いします。

川久保 狭心症の薬効評価のパラメータですが、マ
スである薬が効いたかどうかを評価する場
合は、私は、総運動耐容時間と負荷終了時の ST
下降度の 2 つのパラメータでやるのが、非常
によくやられている方法でもありますし、そ
れしかないんじゃないかと思えます。

しかし個々に患者さんのことを考えますと、
一般にいわれますように、Bruce protocol で
いえば、第 2 段階の protocol は日常生活
level になりますから、Bruce の protocol の
第 2 段階以下の運動耐容能であった人が、
Bruce の第 2 段階を超えられるようになるこ
と、それから Bruce の第 2 段階の終了時点で
ST 下降度が 1 mm 以下であるという基準で
もいいんじゃないかと思えます。

谷口(座長) それでは斎藤先生お願いします。

斎藤 一番大事なのは、ST が単に下がるだけで
なくて、冠動脈造影や TI に所見があるもの
を選んだ場合に、耐容時間よりも ST 低下
の方がいいと思えます。それも peak までや
る必要は別にないので、薬を使う前後で、同
じ負荷量を使えばいいと思えます。

症状というのは、先ほどから出ていますよう
に、患者の側もいろんな状態が変わりますし、
検査する医者側も状態によって変わります。
それでまちまちになってしまって、客観
性がありませんから、やはり ST の低下でみ
た方がいいと思えます。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

今までディスカッションされたことを大ざっ
ぱにまとめてみますと、運動耐容時間は非常
にいろんな factor をたくさん含んでいるし、
それから冠動脈病変あるいはその程度以外に
も、影響する因子がたくさんある。そういう

対象を揃えることも、まず大事でありますし、
やはり胸痛発作を必ず起こすような安定した
症例であれば、狭心症の運動耐容時間とい
うのはかなりいい指標とみなせる。

その場合にはやはり、心電図 ST の虚血性変
化をきちんと確認した上でないといけない。
また安定した労作狭心症に関する評価である
ならば、心電図の所見も、胸痛の耐容時間と
ほぼ同等であるという意見でありました。

しかし、運動耐容時間を測定する場合には、
虚血が誘発されても胸痛が起きない例もある
し、狭心発作が起きる例もあるし、あるいは
心機能低下と狭心発作を同時にきたす例や、
心不全が誘発される例や、reconditioning に
ある例など、いろいろな症例が存在するので、
症例の質を揃えた上で実施しないと、非常に
感度が悪くなるという結論かと思えます。

それから心不全の場合と狭心症の場合は、負
荷の方法を変えた方がよいという意見でし
た。一般的にも、きょうの演者の皆さんの意
見でも、狭心症はトレッドミルによる多段階
負荷の方がいい。心不全の場合はいろんなパ
ラメータが測定できるエルゴメーター負荷の
方がいい。

薬効評価に関しては、心不全の場合には運動
耐容時間よりは AT とか peak $\dot{V}O_2$ の方がい
い。狭心症の場合には、胸痛に限れば心電図
と ST の下降度、あるいは ST 1 mm, 2 mm
下降するに至る時間も、ほぼ同じくらいの価
値として使えるということでした。

心不全の治療において、常に ramp 負荷を行
って AT を求めなきゃならないというのも
非常に大変だと思いますが、UCLA の Dr.
Wasserman の意見によると AT よりやや高
いレベルの運動強度を 1 段階負荷で与えて
 $\dot{V}O_2$ の kinetics をみればいい、と述べていま
すが、まだ確定的ではありません。心不全薬
効評価に関しては、まだこれからどういうパ
ラメータがいいか考えていかなければなら
ない段階ではないか、という印象を受けました。
それでは、今までのディスカッションをお聞
きになったフロアの方からご意見を承りたい
のですが、どなたかいらっしゃいませんか
しょうか。

戸山 このテーマを持ち出した本人といたしまし
て、きょうはいろいろ討議していただいてあ
りがたいと思えます。ことに細かいところま

多段階運動負荷中の血中 NH₃動態の検討

吉田典子* 西山安浩* 野田武彦*
 豊増功次* 古賀義則* 戸嶋裕徳*

運動時に血中のアンモニアが上昇することから、運動性疲労とアンモニアの関係について多くの研究がなされてきている。しかし、心疾患患者などの低体力者における検討は多くない。我々は健常者および心疾患患者を対象とし、漸増運動負荷中の血中アンモニアの動態およびそのトレーニングによる変化を従来より運動処方等に臨床応用されている乳酸と比較することにより血中アンモニア測定の意味について検討した。

§ 対象および方法

硬式庭球部男子学生 6 名 (22±2 歳) とリウマチ性心臓病患者 7 名 (52±10 歳) を対象とした。運動負荷は bicycle ergometer を用い、3 分毎の段階的漸増負荷を行った。学生は、負荷量 50 watt より 100 watt、以後 25 watt ずつ漸増し、all out を end point とした。心疾患患者は、20 watt より 10 watt ずつ漸増し症候限界性最大運動負荷を施行した。血中の乳酸とアンモニア測定のための採血は、前腕静脈に挿入した留置針より安静時、運動中各 stage 終了時、運動終了時、回復期 (5, 10, 20, 30 分) の時点で行った。心疾患患者では採血量を最小限にするため、運動中は Rorg 指数 13 の時点のみとし、回復期は運動終了後 10 分までの採血とした。学生のトレーニングはシーズンオフの時点の前値とし、通常の練習開始後 12~14 週の時点トレーニング後とした。練習量は、1 週間あたり平均 20~30 時間であった。血中アンモニア、乳酸の測定は酵素法を用いた。呼気ガス分析は Mijnhardt 社製 Oxycon sigma を用いた。

§ 結果

初回運動負荷時の最大負荷強度は、学生は 225±31

watt、心疾患患者は 71±16 watt、最大酸素摂取量は、学生は 56.3±6.4 ml/min/kg 心疾患患者は 20.7±3.6 ml/min/kg といずれも心疾患患者で低値であった。心疾患患者の end point は全員下肢疲労であった。学生のトレーニング前後での最大負荷強度は 2 名は変化を認めなかったが 4 名は 25 watt の増加を認めた。

図 1 に運動中の血中アンモニア、乳酸のタイムコースを学生の一例で示す。乳酸、アンモニアともに運動終了 3 分後に最大となりアンモニアは 20~30 分後には安静値に回復したが、乳酸は 30 分後の時点においても安静値より高値であった。

図 2 に学生の運動中のアンモニアと乳酸値の % $\dot{V}O_2$ max による推移を示す。乳酸は約 50~60 % $\dot{V}O_2$ max より増加し始めたが、アンモニアは乳酸よりやや遅れ 60 % $\dot{V}O_2$ max を過ぎて増加し始めた。図 3 に学生 6 名の運動中から回復期の血中のアンモニアと乳酸の関係を示す。両者の間には強い正の相関を認めた ($r=0.91$, $p<0.01$)。図 4 に心疾患患者の運動中から回復期のアンモニアと乳酸の変化を安静時からの増加量で示す。健常者と同様に運動終了後 3 分ないし 5 分で最大となったが、安静時からの増加量のピークは健常者と比較して低値であった。図 5 に運動中か

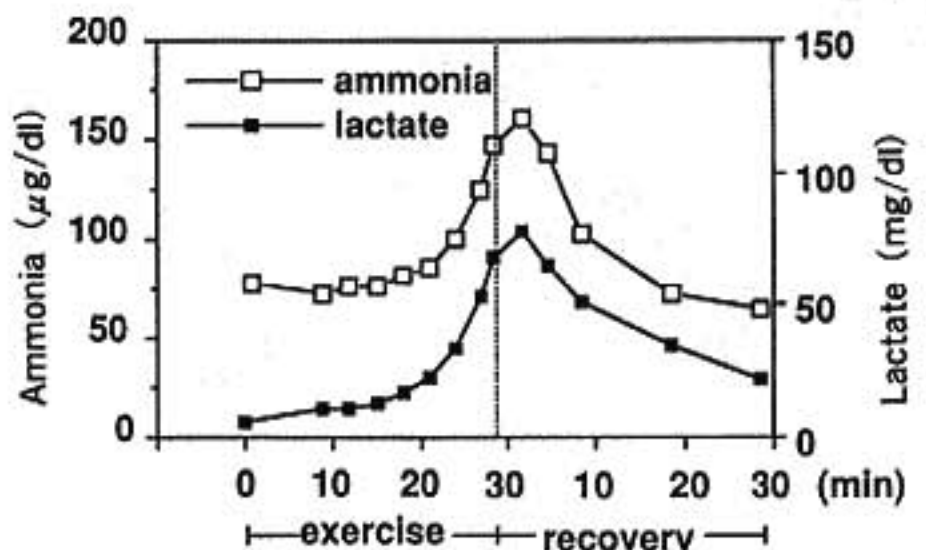


図 1 Case H. T. 22 y Male

*久留米大学医学部第 3 内科
 (〒830 久留米市旭町 67)

で突っ込んでいただいたのですけれども、ただ聞いておりました、もうひとつわかったような、わからないようなところもあるので、その点はこれから皆さんでもう少し整理していただきたいのが1つです。

さっきから胸痛、胸痛といいますが、もう silent ischemia の時代になって、胸痛があるからと、それを目標にするのは本当はおかしい。抗狭心症薬ではなくて抗心筋虚血薬、名前は別として、そういうものへの検討に我々は試みているだろうと思うのです。そうすると胸痛を Merkmal にするのは、便利なような不便なようなことになってくる。あとは ST 偏位だけを取り上げればよいということなのか、しかし聞いていると、ST も必ずしもはっきりといくわけではない。

大体運動耐容時間というのは、皆さんがおっしゃるように、何が入っているかわからない。そうなりますと、一体我々は何をすべきかわからないことになるのですが、それはそれで僕はいいと思うのです。これを出発点にして、もう一遍整理していただきたいと思います。これについて、もしほかの方のご意見があれば、伺いたいと思います。

谷口(座長) それでは紅露先生どうぞ。

紅露 まず負荷に関しては、symptom limited というのが臨床で一般的なやり方であり、end point は胸痛であっても、ST 下降であっても、血圧の過剰反応であっても、足の疲れであってもいいわけですね。それは心不全の病態が出てきたための症状であってもいいし、あるいは coronary の insufficiency が起こったための限界であってもいい。End point がどういうものが出たかによって、対象の運動能力の制限因子が浮かび上がってくるのですから、そういう網を張っていればいいわけですね。あと1つ、負荷の方法ですが、きょうのテ-

マは、初め私が拝見したときに、運動の負荷には2つの大きな要素がある。1つは運動強度であって、もう1つは持続時間である。その持続時間はどういう意味があるかについて検討するのかなと、初め理解したわけなんですよ。

ところが、普通いろいろな protocol がありますけれども、みんな結局は、運動の強さを求めているように思うのですね。どこまでの強さに耐えるか、stepwise に上げていく。そのときに時間の因子も一緒に加わってくるわけですね。軽度の負荷であっても、確かに一日中歩き続けなければくたびれちゃうわけですから、時間の因子も純粹にあると思うのですが、中途半端な protocol は、時間の因子と強さの因子の分離ができていない。

したがって病態を考えると、負荷によって生体に何が負荷として加わったかわからないで、ごっちゃになってしまうわけで、その辺のところを、もうひとつ検討の必要があるのではないかと思ったわけです。

谷口(座長) どうもありがとうございました。

それでは加藤先生、何か最後に一言。

加藤(心臓血管研究所) テーマは、運動耐容時間は何を意味するかということになっていましたが、それ以外のことも含めて、運動負荷試験の評価や考え方について、いろいろのデータをもとにお示しになり、かなり理解を深めることができた気はいたします。しかし、運動負荷試験を治療効果の評価に使うときには、それぞれの場合の目的に応じてその方法、指標を決めるべきであり、さらにこれから、検討していただく必要があると思いました。どうもありがとうございました。

谷口(座長) それでは時間もまいりましたので、非常にまとまりのない結論になりましたが、これで終わらせていただきます。どうもありがとうございました。

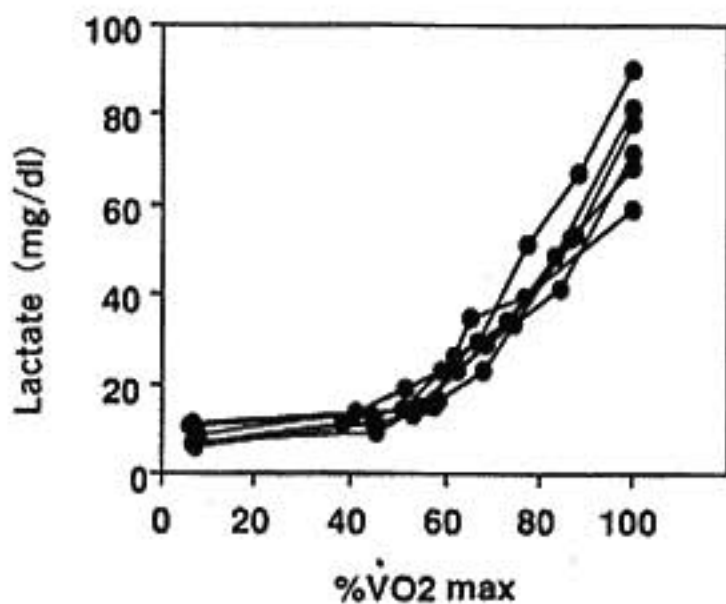
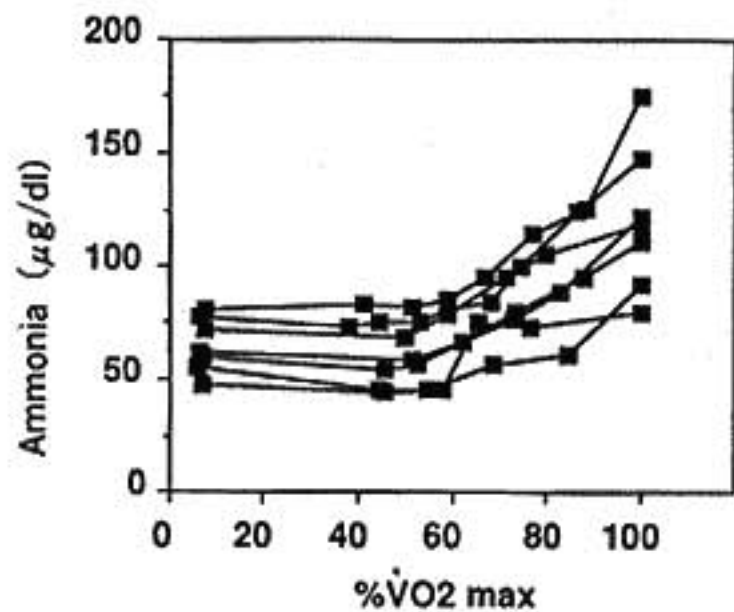


図2 Changes in blood ammonia and lactate during exercise (student : n=6)

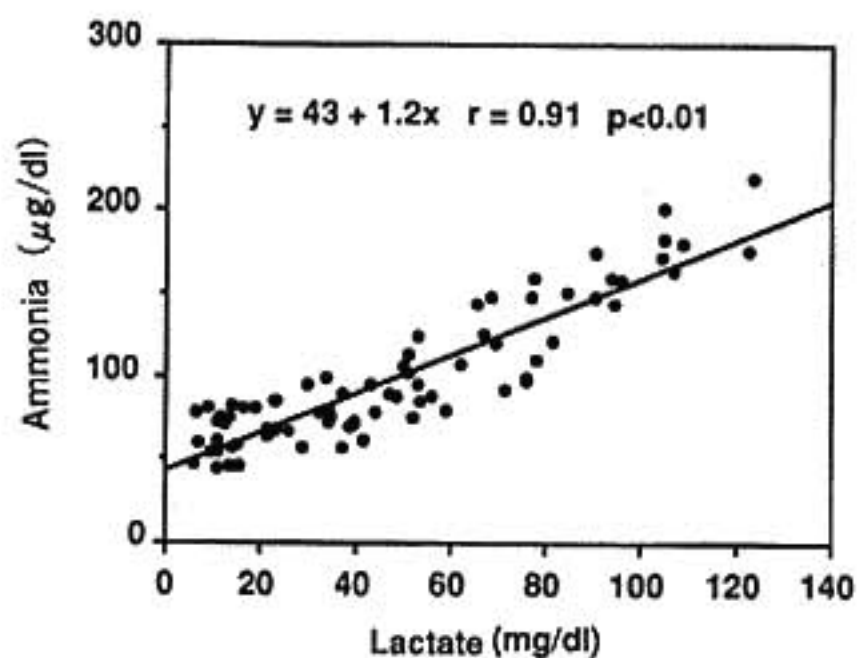


図3 Correlation with blood ammonia and lactate

ら回復期の血中アンモニアの増加量の最大値と最大酸素摂取量との関係を示す。心疾患患者では健常者に比較し最大酸素摂取量は低値で、それに伴い血中アンモニアの増加量も低値であった。また、心疾患患者においては、最大酸素摂取量と血中アンモニアの増加量の最大値との間に有意な正の相関を認めた($r=0.60$, $p<0.05$)。図6にトレーニング前後における運動中から回

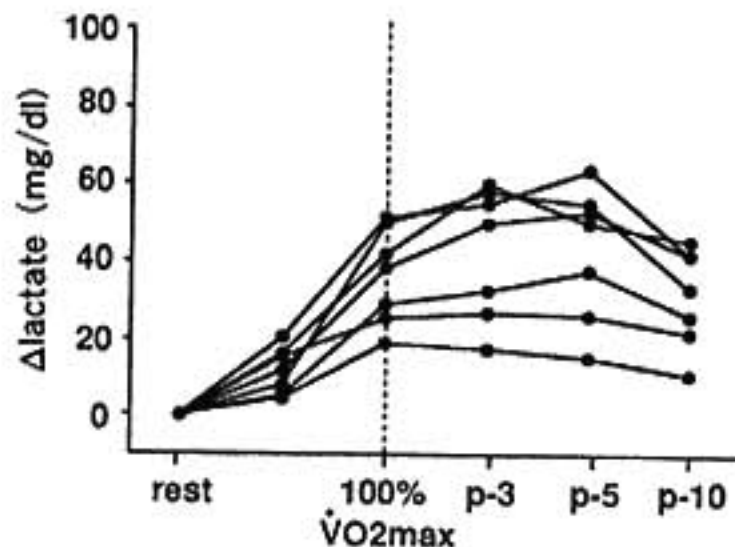
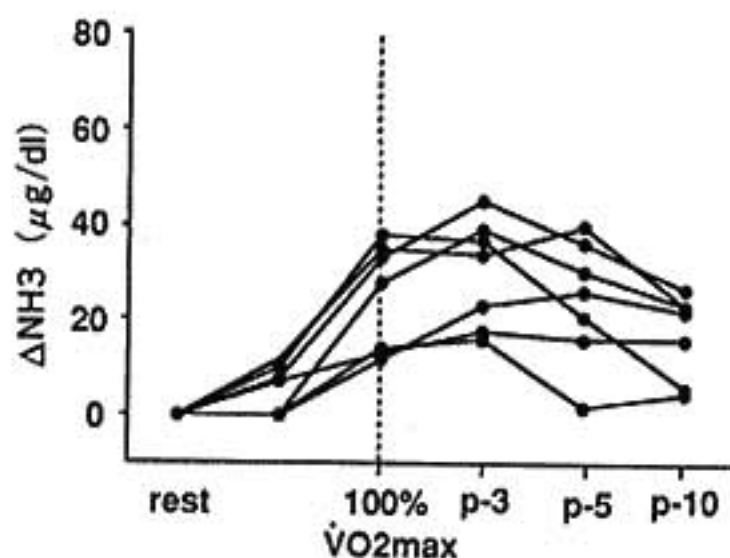


図4 Changes in ammonia and lactate during exercise (patient : n=7)

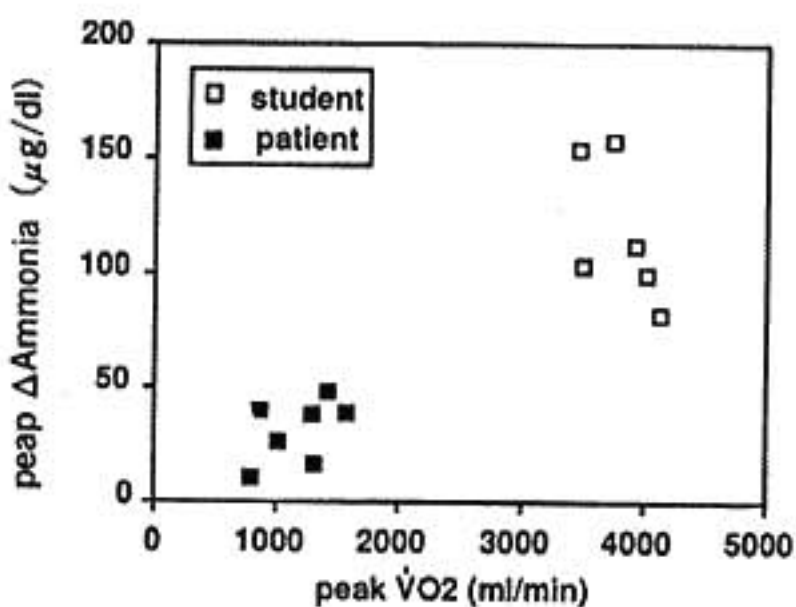


図5 Correlation between peak ΔNH_3 and peak $\dot{V}O_2$

復期のアンモニア、乳酸の変化を示した。安静時のアンモニア値のばらつきが大であったため、両者とも安静時からの増加量で示した。運動中の血中乳酸、アンモニアの変化は同一% $\dot{V}O_2$ maxではトレーニング前後で有意差は認められなかった。アンモニアの最大値はトレーニング前に比較しトレーニング後に低値であったが有意差は認めなかった。また、回復期においてもアンモニア、乳酸ともにトレーニング後に低値であったが有意差は認めなかった。

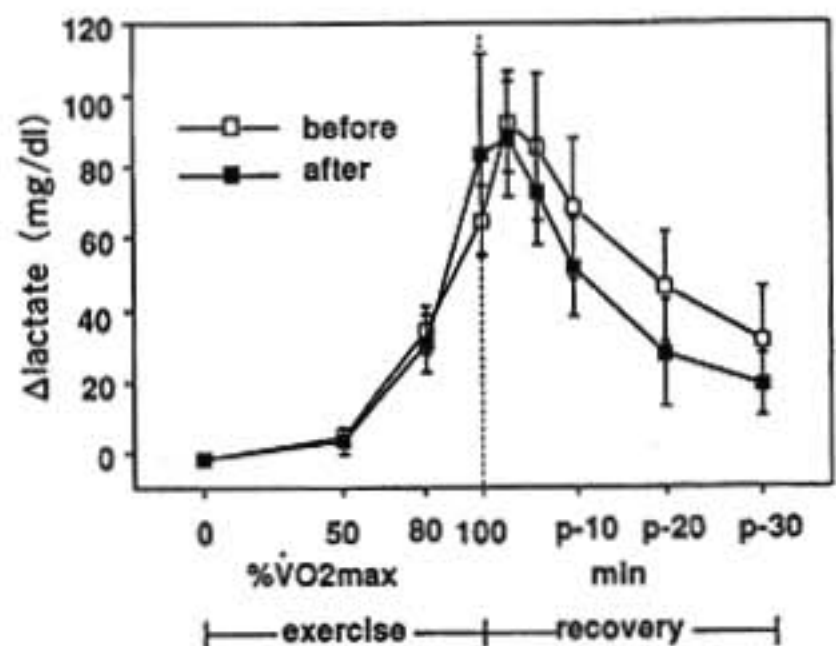
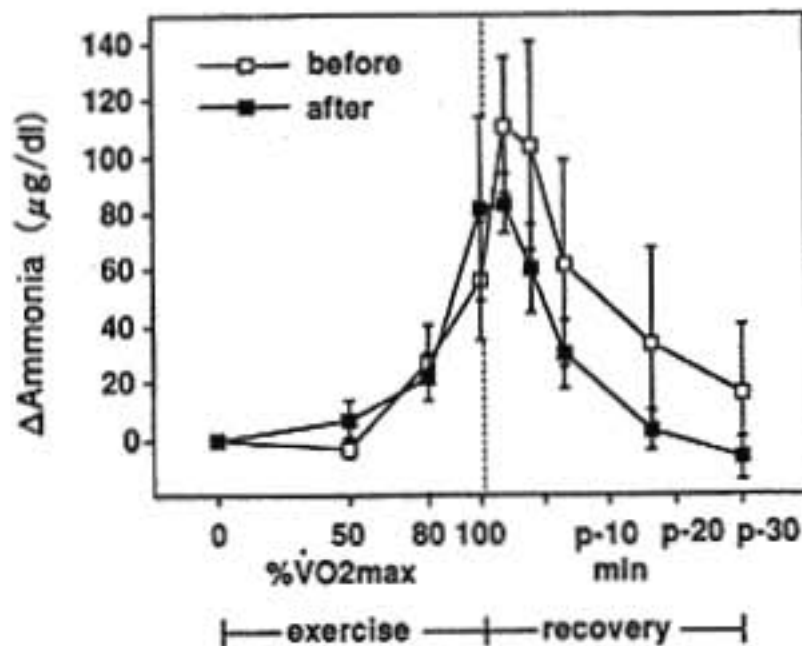


図6 Effect of training on ammonia and lactate concentration in blood (student: n=6)

§ 考按

運動中から回復期の血中アンモニアの動態は従来の堤ら¹⁾や Babij ら²⁾の報告とほぼ一致しており、乳酸との間には有意な強い正相関を認め、両者がエネルギー供給過程でつながっていることを示すものと考えられた。

学生のトレーニング前後における検討では運動中の血中アンモニアの増加量は同一% $\dot{V}O_2 \max$ では差を認めず、回復期においてもトレーニング後に低値であったが有意ではなかった。Lowenstein ら³⁾によると運動時における筋のアンモニア生成は細胞内のプリンヌクレオチド回路において、adenosine monophosphate が AMP-deaminase の作用により inosine monophosphate に変化する際に生じるとされ、Dudley ら⁴⁾は、筋繊維組成の差によってアンモニア生成が異なることを示しており、一般に速-収縮解糖性繊維で AMP-deaminase 活性がより高いとされている。それによると、本研究におけるトレーニングでは筋肉量およびその組成は有意には変化しなかったのかもしれない。しかし Denis ら⁵⁾は持続的トレーニングにより、漸増負荷中のアンモニア産生には差は認めなかったが、45分間の一定強度の運動中のアンモニア上昇が抑えられたことを報告しており、トレーニング効果を評価するには定常状態が得られやすい一定強度の負荷が適しているとしている。今後、さらに負荷法を変えて検討していく必要があると考えられた。

心疾患患者において運動中の血中アンモニアの動態

は健常者とほぼ同じであった。しかし、心疾患患者では $\dot{V}O_2 \max$ の低値に伴いアンモニアの増加量の最大値は健常者と比較して低値を示し、 $\dot{V}O_2 \max$ とアンモニアの増加量の最大値との間に相関を認めた。これより deconditioning 効果の強い低体力者においては運動中から回復期の血中アンモニアの最大値は運動耐容能により規定され、末梢因子を反映する指標の一つとなる可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) 堤 達也, ほか: 漸増負荷運動時の血中アンモニアの経時的変動と血中基質との関連. 体力研究 63: 29-39, 1986
- 2) Babij P, et al: Changes in blood ammonia lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *Eur J Appl Physiol* 50: 405-411, 1983
- 3) Lowenstein JM, et al: Ammonia production in muscle; the prine nucleotide cycle. *Science* 171: 397, 1973
- 4) Dudley GA, et al: Muscle fiber composition and blood ammonia levels after intense exercise in human. *J Appl Physiol* 54: 582-586, 1983
- 5) Denis C, et al: Effects of endurance training on hyperammonaemia during a 45-min constant exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 59: 268-272, 1989

第33回 循環器負荷研究会

●一般演題

- 1) 動的運動負荷時の血漿遊離型、抱合型 noradrenaline (NA) 濃度変化と運動負荷時末梢静脈圧上昇量(Δ VP)との関係
岐阜大学 各務雅夫, ほか……1
- 2) 心不全における運動時の血中ヒポキサンチンおよびノルエピネフリンの反応(第2報)
鳥取大学 野口法保, ほか……4
- 3) 多段階運動負荷中の血中 NH_3 動態の検討
久留米大学 吉田典子, ほか……7
- 4) 虚血性心疾患患者における ACE-inhibitor の急性および慢性効果
—AT を指標とした検討—
産業医科大学 姫野悦郎, ほか……10
- 5) 本態性高血圧患者における運動負荷時心行動態に及ぼすカルシウム拮抗薬の影響
和歌山県立医科大学 豊田康誠, ほか……14
- 6) 本態性低血圧症における下半身陰圧負荷時の循環動態
北里大学 小澤顯一, ほか……16
- 7) PTMC による僧帽弁口血流動態の改善と運動耐容能の関連に関する検討
国立循環器病センター 玉井 淳, ほか……18
- 8) 経皮的僧帽弁交連裂開術による運動耐容能の改善と下肢筋肉量の推移
富山医科薬科大学 宮城匡子, ほか……20
- 9) 狭心症例の心筋虚血の負荷時心拍数反応に及ぼす効果
—PTCA 前後の検討—
東京大学 中島敏明, ほか……22
- 10) 運動負荷断層心エコー法による虚血性心疾患の評価
防衛医科大学校 三谷秀樹, ほか……25
- 11) 運動負荷体表面電位図による PTCA 前後での虚血領域の検討
藤田保健衛生大学 吉田 哲, ほか……28
- 12) 有意冠狭窄のない心筋梗塞例における運動時 ST 上昇の検討
国立循環器病センター研究所 高木 洋, ほか……31
- 13) Low grade exercise test (軽度運動負荷試験) の局所心筋血流量に及ぼす影響
国立療養所中野病院 岡崎 修, ほか……34

●パネルディスカッション ……………37

第 33 回 循環器負荷研究会

日 時：平成 3 年 8 月 3 日

会 場：海運倶楽部 2 階大ホール