

and left ventricular mass. *Am J Cardiol* 1996 ; 78 : 203-207

- 3) Dubois EA, Kam KL, Somsen A, et al: Cardiac iodine -123 metaiodobenzylguanidine uptake in animals with diabetes mellitus and/or hypertension. *Eur J Nucl Med* 1996 ; 23 : 901-908
- 4) Stopher DA, Beresford AP, Macrae PV, et al: The metabolism and pharmacokinetics of am-

lodipine in humans and animals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988 ; 12(suppl 7) : S 55-59

- 5) Faulkner JK, McGibney D, Chasseaud LF, Perry JC and Taylor IW: The pharmacokinetics of amlodipine in healthy volunteers after single intravenous and oral doses and after 14 repeated oral doses given once a daily. *Br J Clin Pharmacol* 1986 ; 22 : 21-25

## Head-up tilt 試験陽性例の 血管内皮機能に関する検討

高瀬凡平・秋間 崇・上畑昭美・勝然秀一・袴田尚弘・西岡利彦・  
五十嶋一成・里村公生\*\*・大鈴木文孝\*\*・中村治雄\*\*・栗田 明\*\*\*

一酸化窒素(nitric oxide, NO)は、自律神経系の調節に影響を及ぼすと同時に血管内皮機能に関与するとされている。さらに、血管内皮機能は末梢血管の拡張機能に関与している。一方、神経調節性失神症例においては自律神経機能と血管拡張機能がその病態に影響すると考えられる。そこで神経調節性失神症例において、NOの関与する flow-mediated vasodilation を測定することにより内皮機能を調べた。さらに、外因性NOである nitroglycerin を投与することにより末梢血管の拡張機能を検討した。

### § 対象および方法

Head-up tilt 試験により神経調節性失神症例と診断された9症例(平均30±8歳、男性5例)と年齢、性、冠動脈危険因子を適合させた対照例9例(平均30±8歳、男性5例)を研究対象とした。

Head-up tilt 試験は80度の passive tilt とし、心電図を連続モニターし、心拍数と Korotkoff 法にて測定した血圧を1分毎に記録した。Head-up tilt 試験のプロトコールは、まず20分間のコントロール tilt 試験を施行した。陽性所見が認められない場合には、nitroglycerin の静脈内投与による薬物負荷を施行した。毎時250 μg より開始し、3分毎に250 μg 漸増し最大投与量1,500 μg まで増加し最大20分間まで実施した。陽性基準は、心拍数、血圧の変動をとともなう失神および失神前駆症状の発現とした。

内皮機能の測定は、上腕動脈を用いることとし、YHP社製 Sonos 2000 超音波記録装置と7.5 MHzの

高分解能超音波探子を用いて上腕動脈長径を記録することにより実施した。まず、安静時の上腕動脈径を記録した。その後収縮期血圧の30 mmHg 高い圧でカフにて前腕を5分間駆血し、解除後の上腕動脈径を記録した。反応充血による血管拡張反応(flow-mediated dilation)を内皮依存性の血管拡張能として、安静時血管径から反応充血後の血管径への%増加率で表わした。その後 nitroglycerin 0.3 mg 舌下投与前後の上腕血管径の%増加率を求め、これを内皮非依存性の血管拡張能の指標とした(nitroglycerin dilation)。

### § 結果

図1に神経調節性失神症例と対照例の安静時血管径の比較を示した。安静時の血管径に両症例群で差は認められなかった(3.8±0.8 vs 3.9±0.7 mm, ns)。図2に flow-mediated dilation の両症例群における比較を示した。神経調節性失神症例で平均7.3±4.4%であったのに対し対照例での flow-mediated dilation は4.4±4.6%であり、神経調節性失神症例の flow-mediated dilation は大である傾向が認められたが、ばらつきが大きく有意差はなかった。同様に図3に nitroglycerin dilation の両症例群における比較を示した。神経調節性失神症例の nitroglycerin dilation は対照例に比べ大である傾向が認められた(18.3±6.7 vs 13.6±7.0%, p=0.08)。

### § 総括

症例数が限られており、統計学的には有意差は認められていないが、神経調節性失神症例では内皮依存性の血管拡張能および内皮非依存性の血管拡張能の双方が大である可能性が示唆された。Head-up tilt 試験で誘発される失神発作は末梢血管の拡張にとともなう血圧の低下をとともなうため、内皮依存性および非依存性血

\*自衛隊中央病院内科  
(〒154-8532 東京都世田谷区池尻 1-2-24)  
\*\*防衛医科大学第1内科  
\*\*\* 同 研究センター  
(〒359-8513 所沢市並木 3-2)

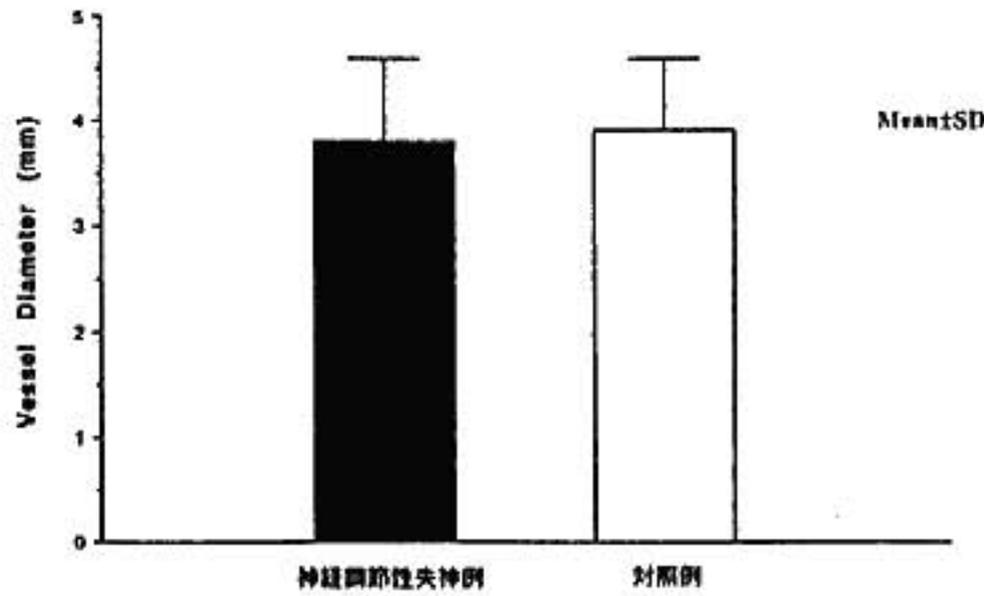


図 1 安静時血管径の比較

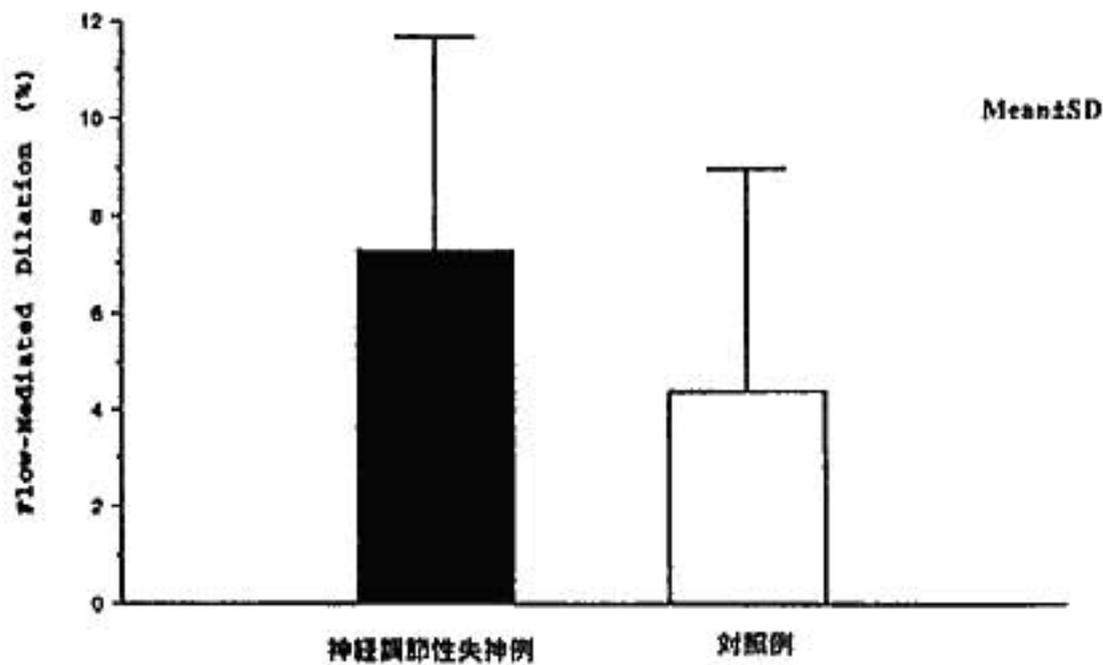


図 2 内皮依存性血管拡張反応の比較

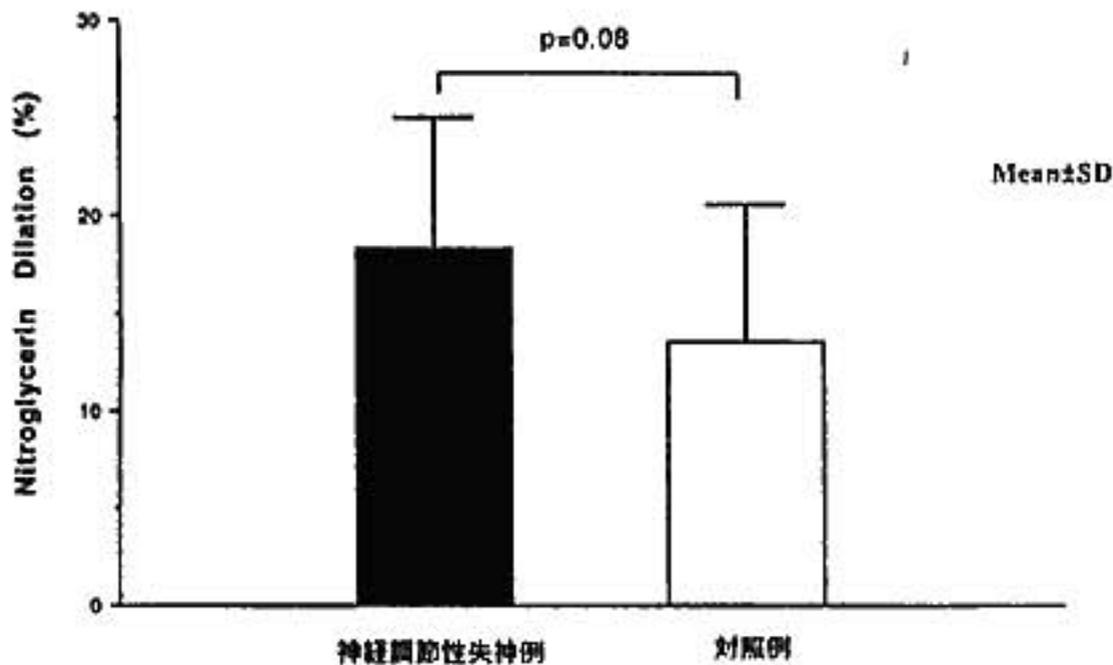


図 3 内皮非依存性血管拡張能の比較

管拡張能の亢進は神経調節性失神症例の病態に関与すると考えられる。

さらに、NOは自律神経活動に関与する心拍数変動指標に影響を及ぼすとされており<sup>1)</sup>、Feiら<sup>2)</sup>はNOが交感神経活動に抑制的に働くとし、Dietzら<sup>3)</sup>は交感

神経活動の消退とこれに関与した前腕の血管拡張反応が神経調節性失神症例の病態に関与すると報告している。また、品川ら<sup>4)</sup>は神経調節性失神症例での血中NOxの増加を示唆する所見を報告している。末梢血管におけるNOと中枢神経系のNOの動態は必ずしも

一致するとは限らないとされるものの、末梢における NO 活性の増加は中枢神経系 NO の増加の可能性をも示唆し、これらが神経調節性失神症例の病態に関与すると示唆される。今後症例を追加して検討する必要があると考えられた。

## § 文献

- 1) Jumrussirikul P, et al: The influence of neural nitric oxide on autonomic regulation in freely moving mice. *PACE* 1997; 20: 1217
- 2) Dietz NM, et al: Sympathetic withdrawal and

forearm vasodilation during vasovagal syncope in humans. *Circ* 1996; 94 (suppl I): I-544

- 3) Fei L, et al: Nitric oxide reduces norepinephrine release in the heart during sympathetic stimulation in dogs. *JACC* 1997; 29 (suppl A): 329 A
- 4) 品川 亮, ほか: Head-up tilt 試験時の自律神経及び体液性因子の検討—血管迷走神経反射性失神における nitric oxide(NO)の影響. *Jpn Circ J* 1997; 61 (suppl I): 327

## 原因不明の失神患者における Head-up tilt test 陽性例の再現性に関する検討

武居明日美\* 大西祥男\* 島 尚司\* 山城荒平\*  
足立和正\* 山辺 裕\* 横山光宏\*

近年, Head-up tilt test (以下 HUT) は, 神経調節性失神の有用な診断法として広く導入されてきた. 本疾患患者における HUT による発作誘発の日内再現性については, 初回陽性・陰性例合わせて 90% 前後と報告されており, 静注薬の効果判定に有用と考えられている<sup>1)2)</sup>. 一方, 日差変動に関する報告によると, 再現性は 60% から 90% とばらつきが大きく, 検査間隔 1 週間以内の比較的短期の検討が多い<sup>3)4)</sup>. また, 心拍数と血圧による発作のタイプ分類<sup>5)</sup>等のパラメーターの再現性についての報告は少ない<sup>6)</sup>.

今回我々は, 当科における初回 HUT 陽性例中, 後日再検査を施行し得た例につき, 発作出現の有無と再現性に影響を与える因子, ならびに各種パラメーターの再現性を検討した.

### § 対象および方法

原因不明の失神発作の既往を有し, 初回 HUT (1st HUT) にて陽性であった連続 33 例中, 後日再検査 (2nd HUT) を施行し得た 14 例 (男性 8 例, 女性 6 例, 平均年齢 33 歳) を対象とした. HUT は, いずれも臨床的に発作を有する時期に行い, 2 回の検査間隔は平均 234 日であった.

無投薬下で 20 分間の安静臥位後, 80 度 15 分間の tilt up を control とした. control 陰性例においては, 引き続き安静臥位にてイソプロテレノール (以下 ISP) を  $0.5 \mu\text{g}/\text{min}$  より持続投与し, 段階的な増量により 25% の心拍数増加を得た投与量のもとで, 再度 15 分間の tilt up を施行した. control または ISP 投与下のいずれかの tilt 中に誘発された, 急速に進行する血圧低下をともなう失神, または失神前駆症状の出現を隔

性と判定し, これを 1st HUT とした. 後日同様の方法にて 2nd HUT を行った.

### § 結果

発作誘発の再現性を認めたのは 14 例中 9 例 (64%), 認めなかったのは 5 例 (36%) であった. 検査間隔 100 日以内の再現性は 8 例中 7 例 (88%) と, より良好であった.

再現性を認めた群 (I 群: 9 例) と認めなかった群 (II 群: 5 例) における, 再現性に影響を与える因子の比較検討では, 年齢は I 群  $28.4 \pm 13$  歳, II 群  $41.2 \pm 25$  歳, 性差は I 群にて男性 4 例 (44%), II 群にて 4 例 (80%) といずれも有意差を認めなかった. 2 回の検査間隔については, II 群では  $460 \pm 515$  日と, I 群  $109 \pm 205$  日に比し長い傾向を認めた (図 1). 1st HUT における各種パラメーターの比較にては, baseline の心拍数および収縮期血圧は両群間に差を認めなかった (図 2). 誘発条件についても, I 群で 4 例 (44%), II 群で 3 例 (60%) が ISP を要し, 両群間に差を認めなかった. 発作のタイプ分類は, I 群にて混合型 (MX) 7 例, 心抑制型 (CI) 2 例であったが, II 群においては血管抑制型 (VD) 3 例, MX と CI は各 1 例であった. 発作誘発時間は, I 群  $8.4 \pm 5.4$  分, II 群  $5.7 \pm 2.5$  分と, 有意差を認めなかった (図 3).

I 群全 9 例における, 各種パラメーターの再現性を検討した. 誘発条件は, 1st HUT の control 陽性であった 5 例中 2 例が 2nd HUT にて ISP を要し, 1st HUT の ISP を要した 4 例中 1 例が 2nd HUT にて control 陽性となった. これより, 誘発条件の再現性は 9 例中 6 例 (67%) であった (図 4). 発作のタイプ分類については, 1st HUT における MX の 1 例を除き, すべて 1st HUT と同じタイプの発作が誘発された. 発作タイプの再現性は 9 例中 8 例 (89%) と, より良好

\*神戸大学医学部第 1 内科  
(〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1)

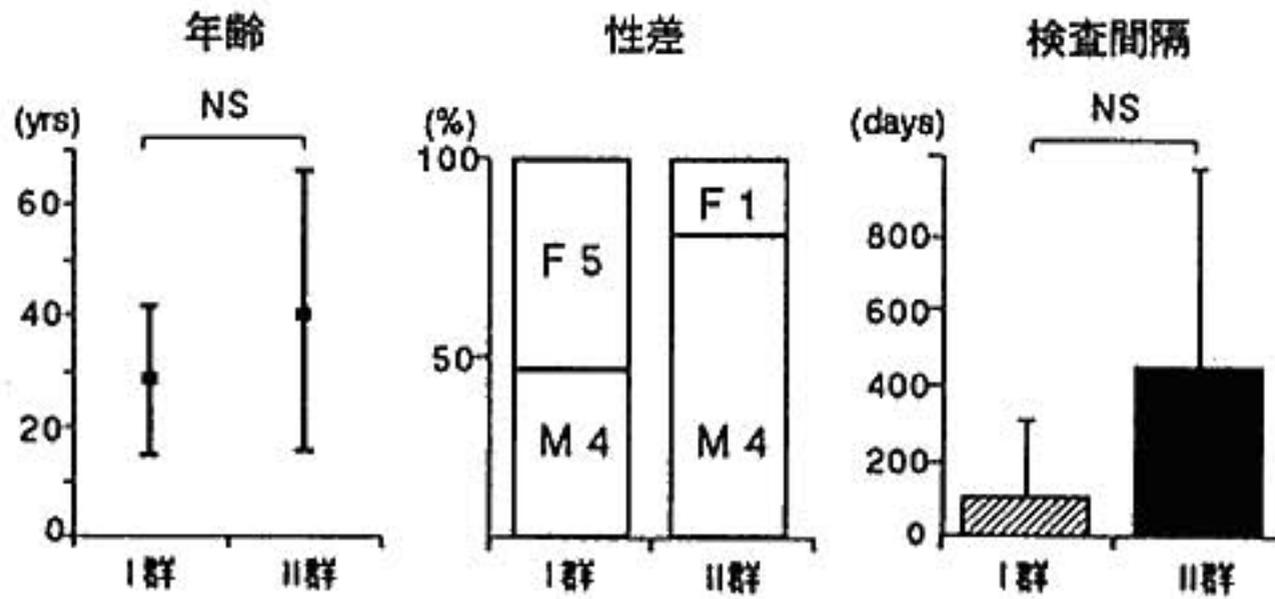


図1 臨床的特徴および検査間隔の再現性への影響  
検査間隔はII群で長い傾向を認めた(p=0.08), M:男性, F:女性

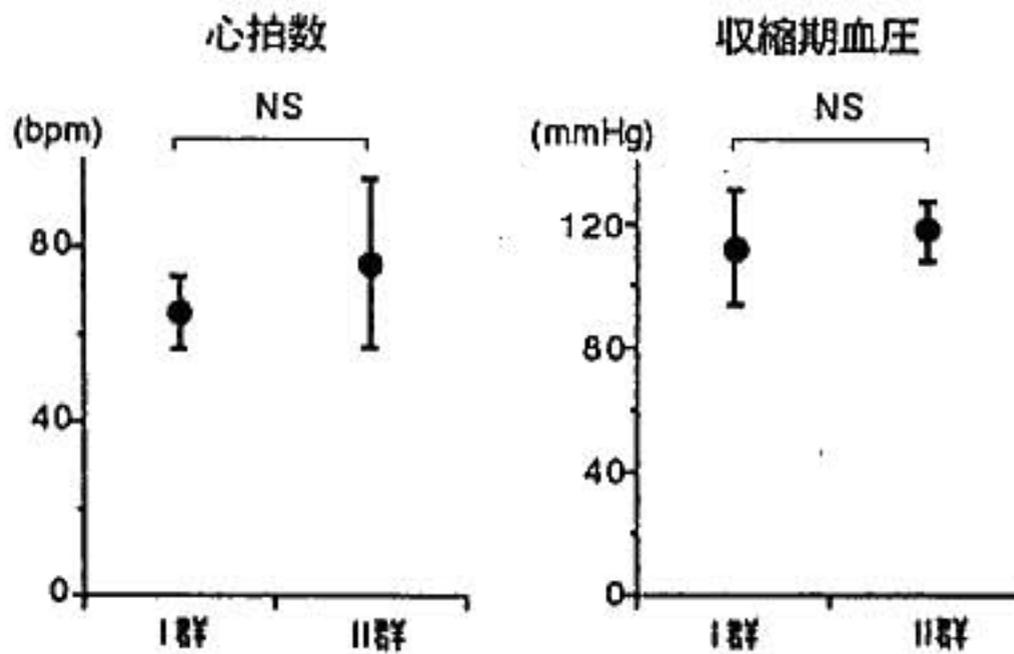


図2 初回各種パラメーターの比較-I, baselineの心拍数および収縮期血圧の再現性への影響

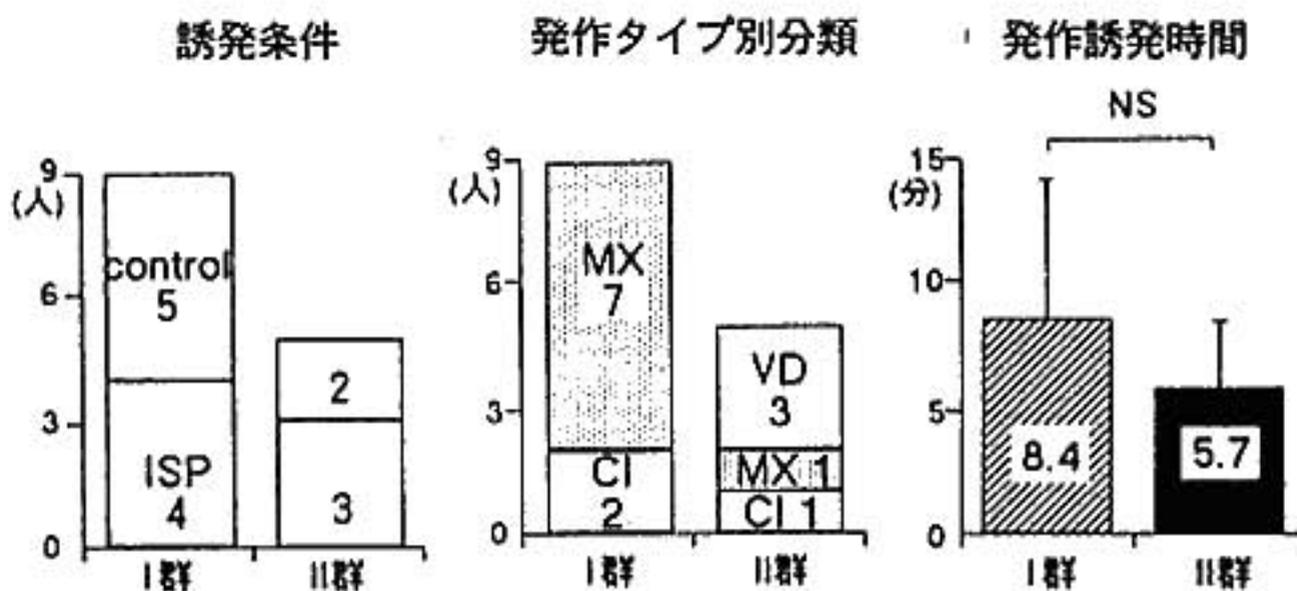


図3 初回各種パラメーターの比較-2; 誘発条件, 発作タイプ分類および誘発時間の再現性への影響  
MX:混合型, CI:心抑制型, VD:血管抑制型

であった(図5).

§ 考按

自律神経の緊張状態の日差変動は HUT の結果に影

響すると考えられている。今回我々は、平均 234 日という長い検査間隔を経ても、臨床的に発作を認める時期には比較的高い再現性をもって発作が誘発されるとの結果を得た。100 日以内の検査間隔では、さらに良好

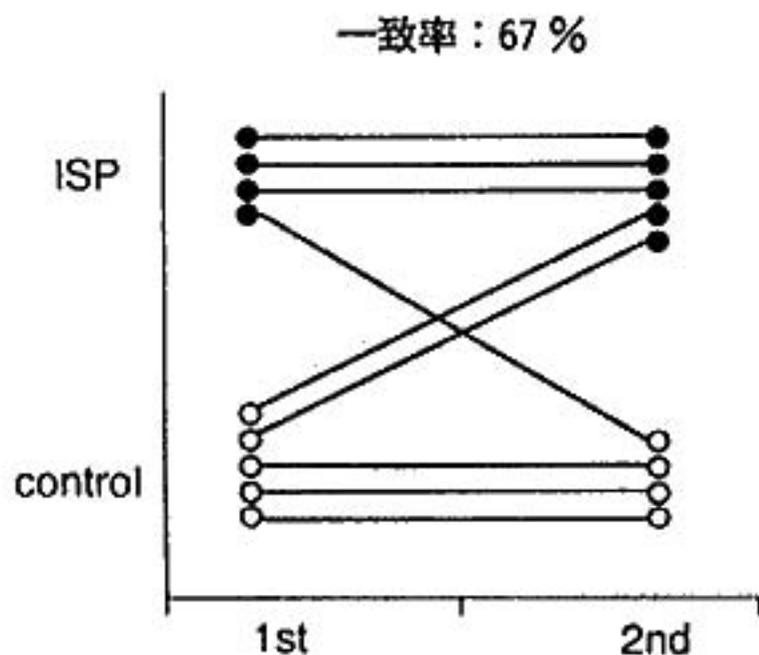


図4 誘発条件の再現性

であった。また、再現された発作のタイプが高率に初回と一致したことより、同一患者においては、同一タイプの発作が反復して出現すると推察された。このことは、自然発作の心電図を捉えることが困難とされる本疾患の診断・治療において重要であり、比較的長期間の検査間隔においても HUT による薬剤効果判定は可能であることを示唆している。

## 5 結語

Head-up tilt test における発作の再現性は、検査間隔の影響を受ける可能性があるものの、良好であった。また、心拍数と血圧による発作のタイプ分類は、高率に初回施行時と一致した。

## 5 文献

- 1) Chen XC, Chen MY, Benditt DG, et al: Reproducibility of head-up tilt-table testing for eliciting susceptibility to neurally mediated syncope in patients without structural heart disease. *Am J Cardiol* 1992; 69(8): 755-760
- 2) Nakagawa H, Kobayashi Y, Kikushima S, et

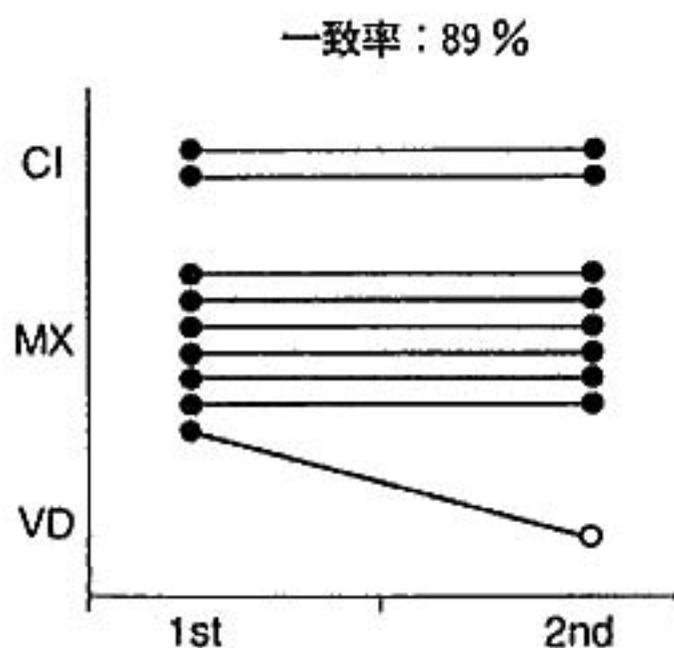


図5 発作タイプの再現性  
MX:混合型, CI:心抑制型,  
VD:血管抑制型

al: Long-term effects of pharmacological therapy for vasovagal syncope: on the basis of examination of reproducibility during head-up tilt testing. *Circulation* 1995; 92: 1-71-72

- 3) Sheldon R, Splawinski J and Killam S: Reproducibility of isoproterenol tilt-table tests in patients with syncope. *Am J Cardiol* 1992; 69(16): 1300-1305
- 4) Grubb BP, Wolfe D, Elliott L, et al: Reproducibility of headupright tilt table test results in patients with syncope. *Pacing Clin Electrophysiol* 1992; 15(10 pt 1): 1477-1481
- 5) Sutton R, Petersen M, Bringnole M, et al: Proposed classification for tilt induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiol* 1992; 2: 180-183
- 6) Ruiz GA, Scaglione J and GonzalezZuelgaray J: Reproducibility of head-up tilt test in patients with syncope. *Clin Cardiol* 1996; 19(3): 215-220

## 神経調節性失神に対する 交感神経 $\beta$ 遮断薬の有用性

Head-up tilt 試験を用いた短期予防効果と長期フォローアップ成績

安部治彦\* 花田秀幸\* 中島康秀\* 合志清隆\*\*

神経調節性失神(neurally mediated syncope; NMS)の薬物治療には、交感神経  $\beta$  遮断薬, disopyramide, および交感神経  $\alpha$  刺激薬等が使用され, その有用性が報告されている<sup>1)</sup>. しかしながら, これらの報告例の多くは, head-up tilt (HUT) 試験時の薬物静注による急性効果をみたものであり, HUT 試験の再現性の問題をも含めて内服投与による NMS の長期予防効果についての有用性は明らかになっていない. 本研究の目的は, 再現性をもって HUT 試験で失神発作の誘発された NMS 患者に対する交感神経  $\beta$  遮断薬の NMS に対する短期有効性と, 長期投与による NMS の再発予防効果を調べることである.

### § 対象

頭部 CT を含む神経学的所見, および心エコー・ホルター心電図等で失神発作の原因が明らかでない, いわゆる原因不明の失神発作を主訴に来院し, HUT 試験で再現性をもって臨床症状と一致する失神発作, または失神前駆症状が誘発され, 神経調節性失神(NMS)と診断された 33 名(男 18 名, 女 15 名; 平均年齢 44.9 歳)を対象とした. 基礎疾患は高血圧症 2 名, 虚血性心疾患 1 名, 洞不全症候群のため生理的ペースメーカー植込み後の患者 2 名が含まれていたが, 残り 28 名には基礎疾患を認めなかった.

### § 方法

(1) HUT 試験は臥位 5~10 分間の後, 80 度 upright tilt を 10~30 分間施行. 失神が誘発されない場合は, isoproterenol (ISP) 1  $\mu$ g/分持続点滴静注下

で, 臥位 5 分間の後 80 度 upright tilt を 10 分間施行した (ISP は最大 3  $\mu$ g/分まで施行). 異なる日に同一プロトコールで施行した最低 2 回の HUT 試験により全症例に再現性があることを確認した後, (2) プロプラノロール (30 mg/日) 経口内服投与を開始し, 投与開始 4~7 日後に同一プロトコールで HUT 試験を再度施行し, プロプラノロール経口投与の NMS に対する短期予防効果を判定した. 更に, (3) プロプラノロール経口投与が NMS に有効と判断された患者には, プロプラノロール 30~60 mg/日, 又はフマル酸ピソプロロール 5 mg/日のいずれかの経口投与を継続し, NMS に対する長期予防効果について検討した.

### § 結果

再現性をもって HUT 試験で失神発作の誘発された NMS 患者 33 名の HUT 試験において, 18 名 (54%) は失神発作の誘発に ISP が必要であった. NMS に対するプロプラノロール経口投与の短期予防効果: NMS 患者 33 名中 24 名 (73%) でプロプラノロールの NMS に対する短期予防効果を認めた. 更に, 失神の誘発に ISP 持続点滴静注を要した 18 名中 15 名 (83%) ではプロプラノロール経口投与により有効性を認めた.

NMS に対する  $\beta$  遮断薬の長期予防効果: HUT 試験でプロプラノロール経口投与の有効性が確認された 24 名に対し, プロプラノロール 30~60 mg/日投与を 20 名に, フマル酸ピソプロロール 5 mg/日投与を 4 名に行い, 平均 21.6 カ月 (2 カ月~48 カ月) 外来フォローを行った. その結果, 失神の再発を認めた症例は 1 例のみであり, 24 例中 23 例 (96%) で  $\beta$  遮断薬は NMS 再発予防に有効であった. 又, フォローアップ期間中,  $\beta$  遮断薬による副作用も認めなかった.

\*産業医科大学第 2 内科

\*\* 同 高気圧治療部

(〒 807-8555 北九州市八幡西区医学生ヶ丘 1-1)

## § 考按

神経調節性失神の薬物治療として $\beta$ 遮断薬, disopyramide, および交感神経 $\alpha$ 刺激剤が有効であるとの報告がなされている<sup>1)</sup>一方で, disopyramide と placebo<sup>2)</sup> との double blind cross-over 試験や, etilefrine と placebo<sup>3)</sup> との double blind cross-over 試験の成績では, いずれも placebo に比し薬剤の有効性を認めなかったとの報告もなされている。これらの報告は, いずれも症例数が比較的少ないため, disopyramide や etilefrine の NMS に対する有効性を直ちに否定するものではないが, 神経調節性失神の薬物治療に際し, 更なる検討の必要性を示した点では興味ある報告である。一方, 交感神経 $\beta$ 遮断薬の神経調節性失神に対する有効性については, 多くの報告例がその高い有効性を支持している<sup>4)~7)</sup>。しかしながら, 欧米の報告例<sup>8)</sup>を詳細に検討してみると,  $\beta$ 遮断薬の1日投与量も極めて多く, 国内での一般的投与量と大きな差異を認めている。本研究において,  $\beta$ 遮断薬の投与量はプロプラノロール 30~60 mg/日内服投与, 又はフマル酸ピソプロロール 5 mg/日内服投与で行っており, 1日投与量としては欧米の報告に比し比較的low容量と考えられる。更に, 今回の我々の検討から, 神経調節性失神の head-up tilt 試験による薬効評価は, 極めて有効な評価方法であることが裏付けられた。すなわち, HUT 試験での $\beta$ 遮断薬の短期有効性は, その長期フォローにおいても同様に神経調節性失神の再発予防に有効であることを示している。今後,  $\beta$ 遮断薬のみならず disopyramide や交感神経 $\alpha$ 刺激薬等についても同様の検討が必要となるであろう。

## § 総括

(1) 再現性をもって HUT 試験で誘発される神経調節性失神患者 33 名に対し, プロプラノロール 30 mg/日経口内服投与による短期予防効果と $\beta$ 遮断薬経口内服投与の長期有効性について検討した。(2) プロプラノロール 30 mg/日経口投与により NMS 患者 33 名中 24 名(73%)に短期有効性を認めた。(3) プロプラノロール投与による予防効果は, ISP 負荷を要する HUT 試験陽性例に, より有効性が高かった。(4) HUT 試験でプロプラノロール経口内服投与による短期予防効果を認めた 24 名の, 平均 21.6 カ月間の $\beta$ 遮

断薬による長期フォローアップでは, 失神の再発は 1 例のみであり, 24 名中 23 名(96%)に神経調節性失神の発症予防に有効であった。

以上の成績より, (5) 神経調節性失神の薬効評価法として, head-up tilt 試験は極めて有用な方法である, と考えられた。

## § 文献

- 1) Lurie KG and Benditt D: Syncope and the autonomic nerve system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 760-766
- 2) Morillo CA, Leitch JW, Yee R, et al: A placebo-controlled trial of intravenous and oral disopyramide for prevention of neurally mediated syncope induced by head-up tilt. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1843-1848
- 3) Moya A, Permanyer-Miralda G, Sagrista-Sauleda J, et al: Limitations of head-up tilt test for evaluating the efficacy of therapeutic interventions in patients with vasovagal syncope: results of a controlled study by etilefrine versus placebo. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 65-69
- 4) Abe H, Kobayashi H, Nakashima Y, et al: Effect of beta-adrenergic blockade on vasodepressor reaction in patients with vasodepressor syncope. *Am Heart J* 1994; 128: 911-918
- 5) Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, et al: Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardiogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1293-1298
- 6) Abe H, Kobayashi H, Nakashima Y, et al: Plasma catecholamines and cyclic AMP response during head-up tilt test in patients with neurocardiogenic (vasodepressor) syncope. *PACE* 1995; 18: 1419-1426
- 7) Natale A, Newby KH, Dhala A, et al: Response to beta blockers in patients with neurocardiogenic syncope; how to predict beneficial effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1996; 7: 1154-1158

## 冠攣縮性狭心症における coronary tonus に対する 自律神経系と catecholamine の寄与

斉藤 勉\* 岸田 浩\* 佐野純子\* 福間祐美子\*  
福間長知\* 草間芳樹\* 早川弘一\*

異型狭心症における一過性心筋虚血発作直前の自律神経系の変動には交感神経系、あるいは副交感神経系の急峻な増大が関与すると報告されている<sup>1)~3)</sup>。しかし、その機序やその際の経時変化についての解明が十分なされていない。本研究では安静時に出現する異型狭心症発作出現時の自律神経系の動態を観察すべくインスリン負荷にて冠トナスの亢進を試み、それが出現した際の体液性因子、血行動態の経時変化と心拍変動周期解析による心臓自律神経活動の経時変化を解析した。

### § 対象および方法

冠動脈造影を実施しえた異型狭心症 19 例(年齢 60±8 歳)と対照群 5 例(年齢 66±5 歳)の計 24 例を対象とした。前日よりホルター心電計を装着、記録を開始し、当日の朝、自動携帯血圧計を装着、5 分毎に血圧を測定した。中間型インスリンを 0.1 IU/kg 静注し、以降 2 時間ベッド上安静臥床とし、血糖、血清 K、カテコラミンを採血、測定。1 日総心拍数の 0.5% 以上の不整脈頻発例、自律神経作動薬服用例は除外した。自律神経系の解析はホルター心電図より得られた R-R 間隔変動を MEM 法により 5 分毎に power spectral density (msec<sup>2</sup>) を求めた。ST 変化の有無により ST 変化出現群: ST(+) 群と非出現群: ST(-) 群に分類した。さらに ST 変化出現の規定因子をステップワイズ重回帰分析にて求めた。

### § 結果

1) ST 変化出現例は VA 群 6 例(32%)で、その平均出現時間は 48±18 分であり、全例インスリン静注後

30 分以降に出現した。血糖の経時変化は VA 群、対照群ともにインスリン静注後 30 分で最低値となり、VA 群の ST(+) 群が 30 分以降 ST(-) 群に比し有意に低値を示した ( $p < 0.05$ )。

2) ノルエピネフリンの経時変化では、対照群と VA 群の ST(-) 群が経時的に不変だったのに対し、VA 群の ST(+) 群はインスリン静注後 30 分に上昇し、45 分以降 ST(-) 群に比し有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。

3) VA 群の ST(-) 群における RR 間隔は漸減傾向を示したのに対し、ST(+) 群は、30 分に急峻に短縮した。収縮期血圧の経時変化では、対照群と VA 群ともに経時的に漸減傾向を示し、ST 変化の有無によっても差はなかった。

4) 自律神経系の変動では副交感神経系の指標となる HF は(図 1 上段)、VA 群においては ST(+) 群がインスリン静注後 60 分まで漸減し以降回復過程を示したのに対し、ST(-) 群は 45 分まで増加した後減少し前値に復した。交感神経系の指標とされる LF/HF 比(図 1 下段)においては、対照群は経時的に漸減傾向を示し、30 分以降他の 2 群に比し低い値で推移した。VA 群では ST(+) 群が ST(-) 群に比し低い値で推移したものの 15 分から 30 分にかけて上昇し、上下動を繰り返しながら 60 分にピークを形成した。

5) 冠動脈造影時アセチルコリンにて冠攣縮誘発試験を実施しえた異型狭心症 18 例について、冠攣縮が誘発されたアセチルコリン量とインスリン負荷試験における ST 変化出現との関係を検討すると、ST(+) 群の 6 例はアセチルコリン 20  $\mu$ g 以下で誘発された vasoreactivity の高い症例であった。

6) ST 変化出現に寄与する因子はノルエピネフリン増加率 ( $p = 0.066$ ) と LF/HF の 30 分後増加率 ( $p = 0.001$ ) が解析された。

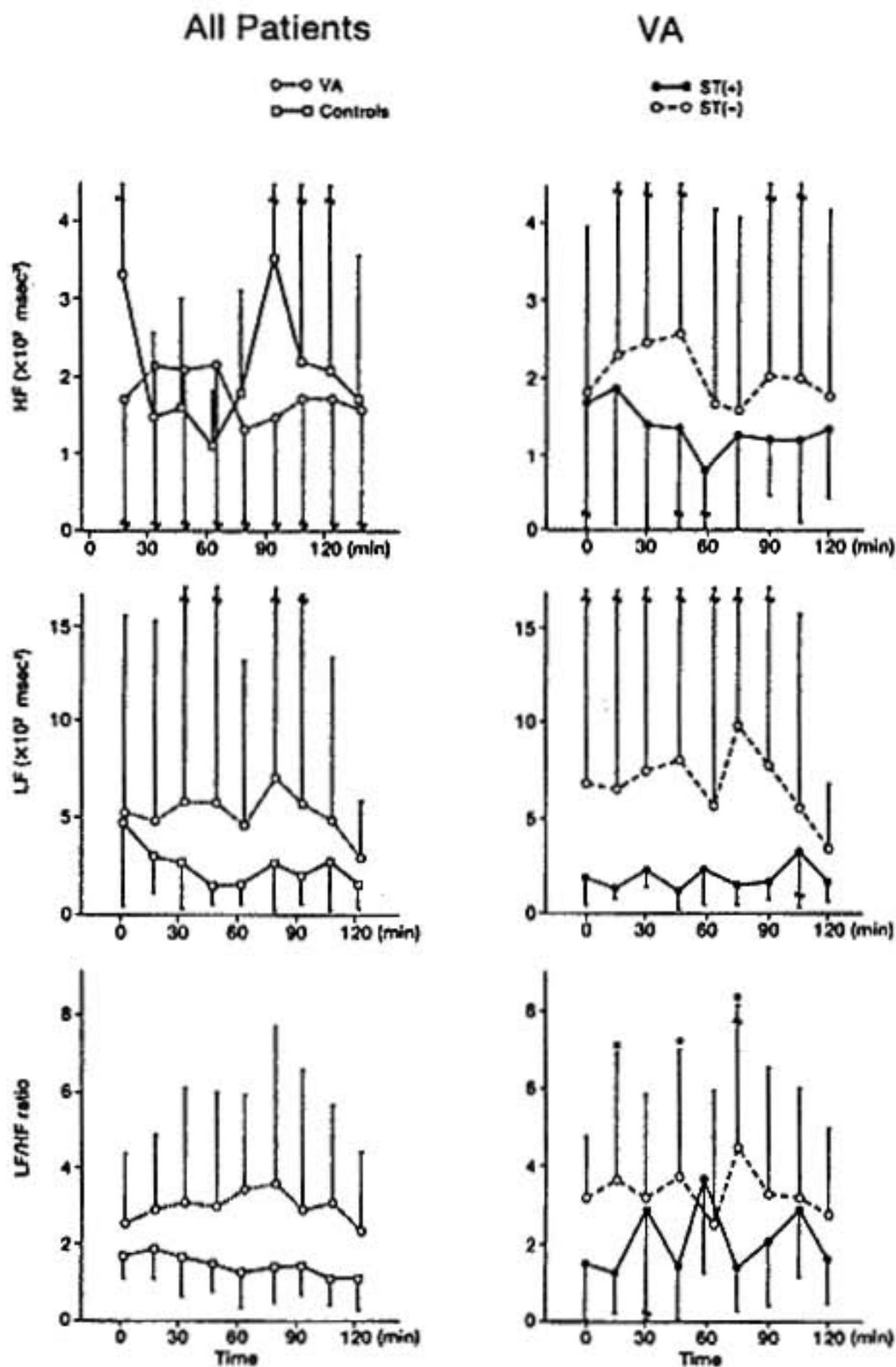


図 1

### § 考按

本研究ではノルエピネフリンが増加した症例にのみ ST 変化が見られ、ST 変化出現例は軽度の血行動態の変化で生じた。さらにノルエピネフリンが対照群に比し前値より経時的に高く、早期においては交感神経系活動の亢進および易反応性が示唆された。

本研究において出現した ST 変化の成因については、低血糖に起因する低 K 血症、心筋酸素需要増大、インスリンの直接作用、冠トーンの亢進などが考え

られるが、本研究に参加した症例はほとんど冠動脈有意狭窄がなく、一過性 ST 変化出現は冠トーンの亢進がもっとも考えられた。臨床的に確認された一過性 ST 上昇の際のほぼ完全閉塞となる冠攣縮と比較するとそのトーンの亢進はかなり弱いものであると推定される。

本研究にて異型狭心症群の ST 変化が出現した症例のアセチルコリンの冠動脈内投与に対する反応は全例 20  $\mu$ g 以下の低用量にて冠攣縮が誘発され、ムスカリン受容体を介する刺激に対しては hypersensitive な

状態になっていると考えられた。

本研究においては覚醒、安静臥床という条件で実施したが、心臓副交感神経系の指標である HF は ST 変化出現に向けて次第に減少した。この変動の原因は軽度の心拍数上昇に伴う変化であると考えられた。しかし、この HF の変動レベルは対照群と同レベルであり、冠動脈硬化の進展に伴い HF の power は減少することが報告されているが<sup>9)</sup>、異型狭心症においてその程度は軽度と考えられた。

### § 結語

異型狭心症における一過性虚血発作出現の周期性と体液性因子、血行動態、心臓自律神経系との関連性、およびインスリン負荷による低血糖に起因する counter regulatory response である心臓交感神経系の賦活による一過性心筋虚血発作を誘発し、その際の体液性因子、血行動態、心臓自律神経活動の経時変化を解析した。その結果、異型狭心症においてはムスカリン受容体を介する副交感神経系刺激に易反応性を示

す症例はノルエピネフリンがしからざる群に比し高値を示し、さらに早朝の軽度の交感神経系活動亢進にて虚血発作が出現しやすいことが示された。

### § 文献

- 1) Yoshio H, Shimizu M, Sugihara N, et al: Assessment of autonomic nervous activity by heart rate spectral analysis in patients with variant angina. *Am Heart J* 1993; 125: 324
- 2) 大橋佳隆, 大西祥男, 谷崎俊郎, ほか: 異型狭心症発作前の自律神経活動. *心電図* 1993; 13: 646
- 3) 武者春樹, 村山正博, 須階二郎, ほか: 異型狭心症自然発作における副交感神経系トーンズの経時的検討. *日本臨床生理学学会誌* 1990; 20: 485
- 4) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease, its relation to angiographical severity. *Circulation* 1990; 81: 1217

## 安静時 MIBG 画像と運動負荷時血行動態の関係

小松宜夫\* 前原和平\* 廣坂 朗\* 大谷 弘\* 玉川和亮\* 黒沢和彦\*  
後藤 淳\* 及川裕二\* 和田陽子\* 根本 修\* 丸山幸夫\* 佐藤雅彦\*\*

<sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine(以下, MIBG)は交感神経終末の化学伝達物質である norepinephrine(以下, NE)と類似の構造を有することから, 生体内において NE と同様の動態を有し, その集積画像は心臓交感神経機能を非侵襲的, 客観的に評価する方法として用いられている。MIBG は交感神経末端の NE の uptake および storage 機能を示すと考えられているが, 我々は, 本研究において安静時 MIBG 画像後期像の心・縦隔比(以下, H/M)が運動中の心臓からの NE overflow と相関することを報告し, H/M が心臓交感神経インパルス増大時の NE 分泌機能を予測し得ることを報告してきた<sup>1)</sup>。そこで, H/M から推定される運動時の心臓交感神経末端 NE 分泌機能と運動負荷反応との間に関連があるのか否かにつき検討した

### § 対象

診断的カテーテル検査で施行し虚血性心疾患を除いた慢性心疾患患者 19 例(男性 12 例, 女性 7 例)を対象とした。年齢は 27 歳から 70 歳(平均年齢; 52±12 歳), NYHA 心機能分類は I 度 3 例, II 度 12 例, III 度 4 例であった。基礎疾患は拡張型心筋症 14 例, 僧帽弁狭窄症 2 例(1 例は PTMC 後, 1 例は軽症の僧帽弁狭窄症), 高血圧性心疾患 2 例, 大動脈弁閉鎖不全症 1 例であった。

### § 方法

肺動脈へ Swan-Ganz カテーテル, 上腕動脈から上行大動脈へカテーテルを挿入した後, 呼気ガスモニター下に臥位自転車エルゴメーターを用いた症候限界性多段階漸増負荷試験を施行した。負荷量は 4 分毎に 20

-25 W ずつ漸増し, 各ステージ毎に混合静脈血中の乳酸濃度, NE 濃度の測定と血液ガス分析を行った。上行大動脈圧, 肺動脈圧, 右房圧, 混合静脈血酸素飽和度を経時的に測定し, 負荷前, 各ステージ 4 分毎に熱希釈法により心拍出量を測定した。運動負荷実施前後 1 週間以内に MIBG の撮像を行った。

### § 結果

最大負荷時の負荷量は平均で 72±17 watts であり, 最高酸素摂取量は 18.2±4.3 ml/kg/min (11.5~30.1)であった。心係数は 3.5±1.0 から 7.0±2.5 l/min/m<sup>2</sup>, 心拍数は 79±18 から 144±19 beats/min, 平均大動脈圧は 108±22 から 118±25 mmHg, 肺動脈楔入圧は 15.4±7.3 から 31.5±13.1 mmHg, 右房圧は 6.4±4.8 から 12.7±7.3 mmHg へ各々有意な上昇を認めた。最大負荷時の混合静脈血乳酸濃度, NE 濃度はそれぞれ 5.2 mmol/l (2.8~7.8), 8.1 pmol/ml (2.2~17.0)であった。後期像の H/M は 0.98 から 1.61(平均 1.34±0.17)であり, 安静時左室駆出率 (25~64%, 平均 43.1±12.4%)と有意の正相関(r=0.53, p<0.05)を認めた。運動諸量との関係は, H/M は最高心拍数と有意の正相関(r=0.61, p<0.05)を認めたが(図 1), 最高心係数および最高酸素摂取量との間には相関を認めず, また, 安静時および最大負荷時の NE 濃度とも相関を認めなかった。

### § 考察

従来, 慢性心不全患者において, H/M は重症度に応じて低下し, 安静時左室駆出率と相関することが報告されている<sup>2)</sup>。本研究においても H/M と安静時左室駆出率との間には粗な正相関を認め, 心臓交感神経機能の低下が左室収縮性の低下と相伴って進行していく可能性が示唆された。また, 従来の報告<sup>3,4)</sup>と同様に, 最

\*福島県立医科大学第 1 内科  
(〒960-1295 福島市光が丘 1)  
\*\*福島労災病院循環器内科

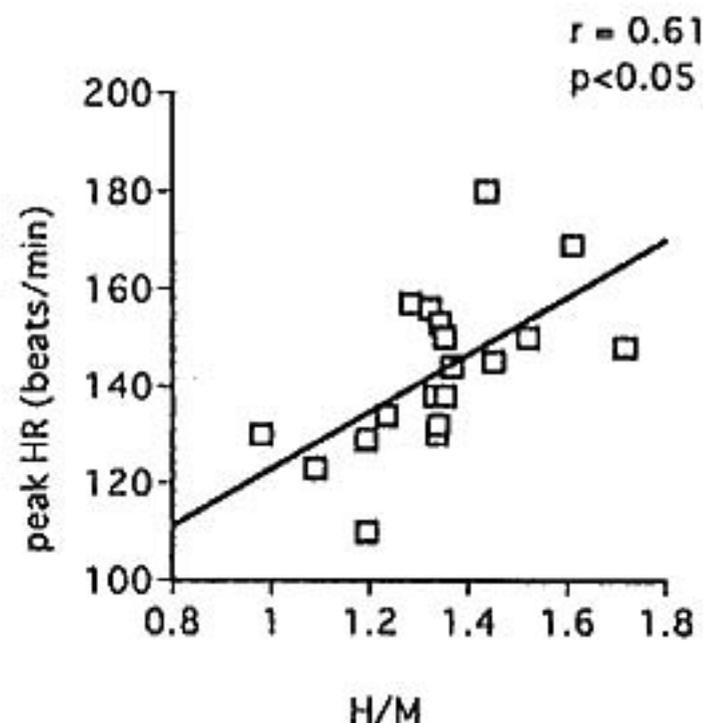


図1 安静時 MIBG 画像後期像の心・縦隔比(H/M)と運動時最高心拍数の関係

高酸素摂取量は安静時左室駆出率との間に相関がなく、安静時の左室収縮機能と運動耐容能との間には関連が認められなかった。本研究では運動中の心収縮性の変化については検討しておらず、H/M については心臓交感神経 NE 分泌機能と運動中の心収縮性変化との関係は不明であるが、H/M が最高心拍数と有意の正相関を認めたことより、少なくとも運動中の心拍反応に関しては心臓交感神経 NE 分泌機能が関与するものと考えられた。 $\beta$  受容体の down-regulation と運動時心拍反応が相関するとの報告もあり<sup>5)</sup>、慢性心不全患者における運動負荷時の心拍反応異常は交感神経情報伝達系の異常が大きく関与している可能性がある。

## § 結語

慢性心不全においては心臓交感神経機能の低下、 $\beta$  受容体の down-regulation、心筋不全が相伴って進行していくものと推定される。今回の検討より、心臓交感神経機能が運動負荷時の心拍反応の一つの規定因子となっており、それは安静時 MIBG 画像後期像の H/M から推定可能なことが示唆された。

## § 文献

- 1) 佐藤雅彦, ほか: 運動負荷時交感神経活性化の動態と  $^{123}\text{I}$ -MIBG 安静時画像・心/縦隔比の意義. 心臓 1996; 28(suppl 5): 81-82
- 2) Merlet P, et al: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992; 33: 471-477
- 3) Franciosa JA, et al: Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-39
- 4) Higginbotham MB, et al: Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 51(1): 52-60
- 5) White M, et al: Role of beta-adrenergic receptor down regulation in the peak exercise response in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1271-1276

## 運動誘発性心筋虚血時の心臓自律神経活性の検討

阿部豊彦\* 柳谷直樹\* 小林政雄\* 三浦 博\*

心臓交感神経は心筋虚血時の痛覚伝達や反射性交感活性の亢進に関与する<sup>1)</sup>。心筋虚血後にはその脱神経が生じ、これら虚血性および糖尿病性などの自律神経障害は痛覚閾値の上昇から無症候性心筋虚血の発生機序となる可能性がある<sup>2)</sup>。臨床的には心拍変動スペクトル分析が心臓交感および副交感神経活動を反映する<sup>3)</sup>が、運動負荷時の心臓自律神経活動に関しては十分に検討されていない。

本研究では、虚血性心疾患例を対象にトレッドミル運動負荷試験を行い、運動誘発性心筋虚血時の胸痛の有無や心筋梗塞後の時期、冠血行再建術などが心臓自律神経活動に及ぼす影響を検討すべく、健常例との比較を交え、心拍変動パワースペクトル解析法による研究を行った。

### § 研究方法および対象

原則的に24時間の抗狭心症薬の休薬後、Holter心電計を装着し症候限界性のトレッドミル運動負荷試験をBruce法にて施行、記録したテープより最大エントロピー法を用い心拍変動スペクトル分析を行った。求められたスペクトルは、交感、副交感神経両活動を表す0.04 Hzから0.15 Hzをlow frequency (LF)、副交感神経活動を表す0.15 Hzから0.40 Hzまでをhigh frequency (HF)、0.00 Hzから4.00 Hzの全パワースペクトルをtotal power (TP)とした。心拍変動スペクトルの解析は、負荷前の安静仰臥時、負荷後3分、6分、10分後の計4時点について分析した。

対象は洞調律症例で、内訳は健常群28名(男性12名、女性16名、平均年齢 $54.4 \pm 8.5$ 歳)、心筋梗塞の既往がない運動負荷陽性の虚血群29名(男性22名、女

性7名、平均年齢 $61.2 \pm 8.0$ 歳)、急性心筋梗塞群18名(男性16名、女性2名、平均年齢 $59.9 \pm 10.6$ 歳)、陳旧性心筋梗塞群20名(男性17名、女性3名、平均年齢 $63.1 \pm 10.8$ 歳)であった。

また、運動負荷陽性の冠動脈疾患例10名で冠動脈拡張前後にトレッドミル負荷時の拍変動スペクトル変化を比較検討した。

### § 結果

梗塞の既往がなくトレッドミル時に心筋虚血を生じた群の中で、胸痛を伴った有症候性例では運動負荷終了3分後にはLF、HFとも負荷前に比し増加した(図1)。一方、無症候性例では、負荷後のLF増加は有症候性例に比し軽度で、HFは有意に低下して有症候性例に比して有意に低値を示した。糖尿病合併率は有症候性例20%に対し、無症候性例71%と有意に高頻度であった。その他、虚血両群間に患者背景や運動負荷時の負荷量や血行動態に差は認めなかった。

急性心筋梗塞群においては、負荷終了3分後のLFは虚血陰性例で低下したが、有症候性例および無症候性虚血例とも増加した。陳旧性梗塞群では有症候性例、無症候性例ともLF増加は急性心筋梗塞群に比し減弱し、特に無症候性例で顕著で負荷終了3分後では有症候性例、虚血陰性例に比し有意の低値を示した(図2)。各群間には、糖尿病を含め患者背景や運動負荷時の諸標に差を認めなかった。

冠動脈拡張術例10名の検討では、冠狭窄度の改善( $95.6 \pm 1.1\%$  vs  $65.0 \pm 4.1\%$ ,  $p < 0.05$ )に伴い、運動負荷時間の延長( $6.0 \pm 3.2$ 分 vs  $8.4 \pm 2.7$ 分,  $p < 0.05$ )とトレッドミル時の最大ST下降度は減少した( $0.12 \pm 0.02$  mV vs  $0.03 \pm 0.01$  mV,  $p < 0.05$ )。この際、術前にみられた虚血時のLF、HFの有為な増加、術後には消失した(図3)。

\*秋田大学医学部第2内科  
(〒010-8543 秋田市本道 1-1-1)

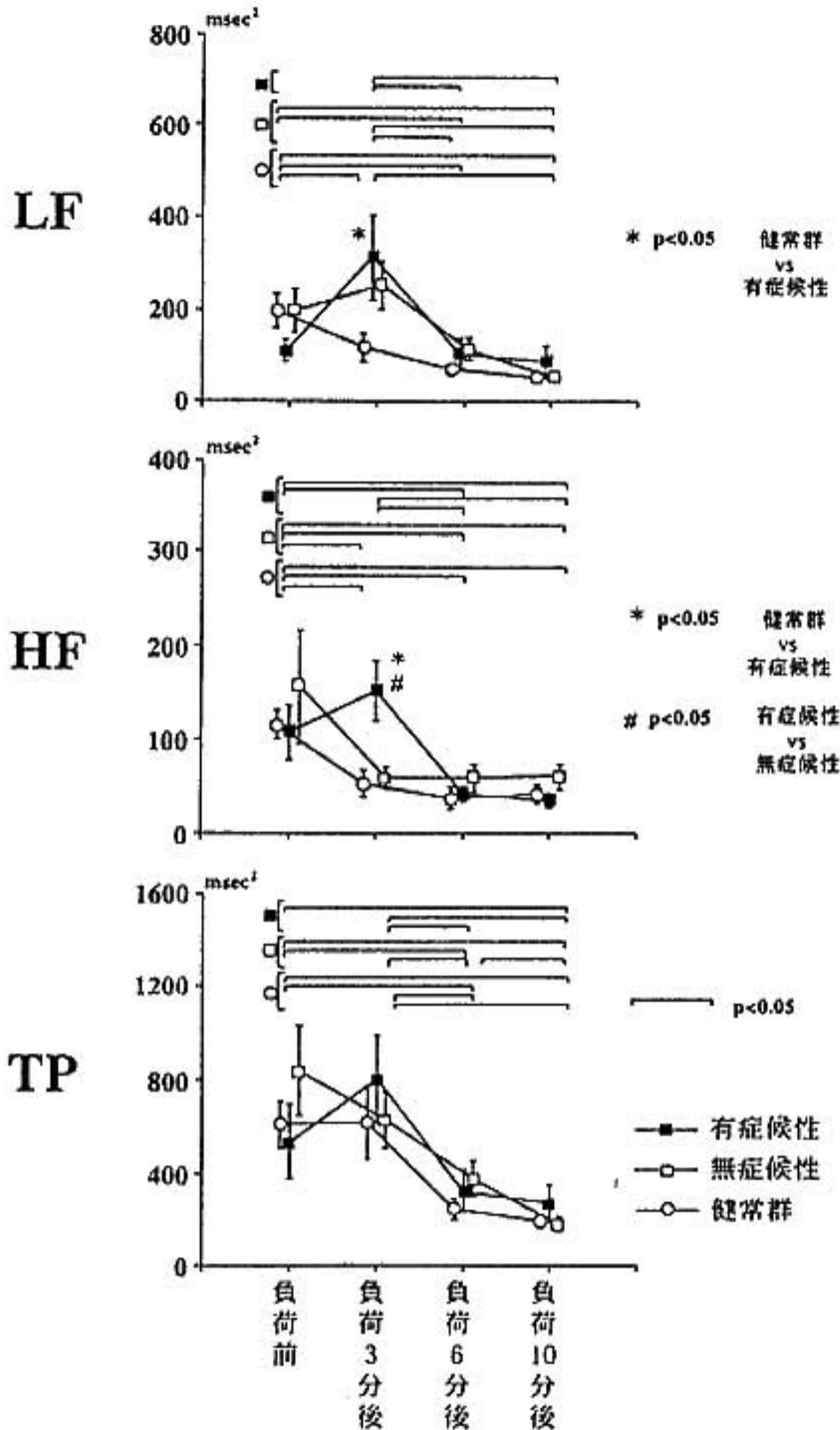


図1 非梗塞虚血群における有症候性虚血例と無症候性虚血例、および健常群との比較

§ 考察

無症候性虚血例では負荷後のLF, HFが減弱していたことより、虚血発作時の心臓交感、副交感神経の賦活化が抑制されていると考えられる。糖尿病性神経障害を含めた自律神経機能障害が無症候性心筋虚血発生の一因と示唆される。

心筋梗塞群では急性期は心筋虚血時胸痛の有無にかかわらず、LF, HFでみた心臓自律神経活性は賦活化したが、陳旧性期には低下し、特に無症候性虚血例では交感神経活動は抑制された。梗塞後急性期の刺激亢進とその後の脱神経が関与する可能性がある。

運動誘発性心筋虚血時のLFおよびHFの増加は冠

急性心筋梗塞

陳旧性心筋梗塞

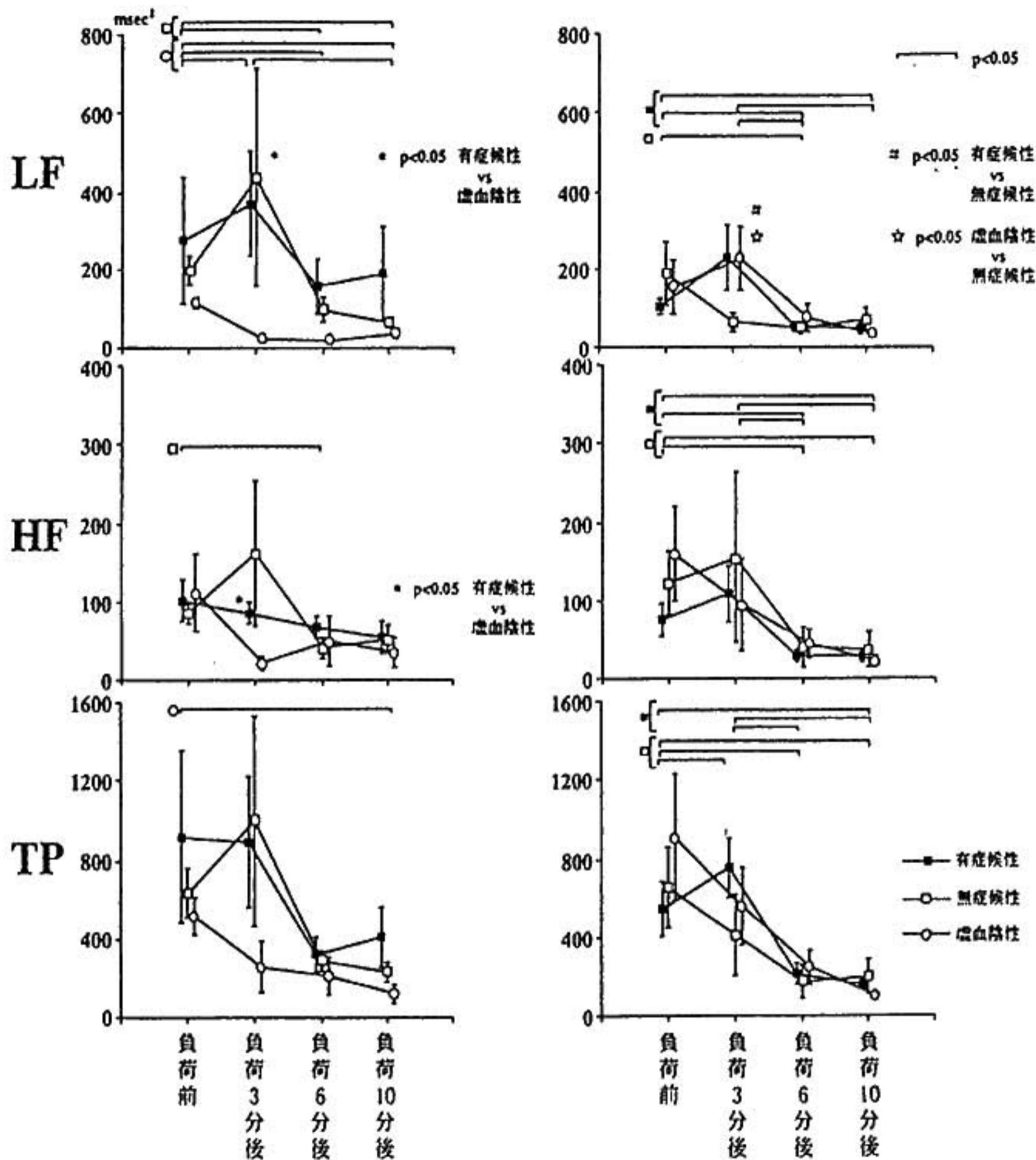


図2 急性心筋梗塞群、陳旧性心筋梗塞群における有症候性虚血例、無症候性虚血例および虚血陰性例の検討

動脈拡張術後に消失した。虚血に伴う交感、副交感神経活性の亢進が虚血の改善に伴い消失したことが示唆された。

以上から心拍変動スペクトル解析は、心筋虚血時の自律神経反応を鋭敏に反映し、心臓自律神経動態の把

握に有用と考えられる。

5 文献

1) Minisi AJ, et al: Activation of cardiac sympathetic afferents during coronary occlusion.

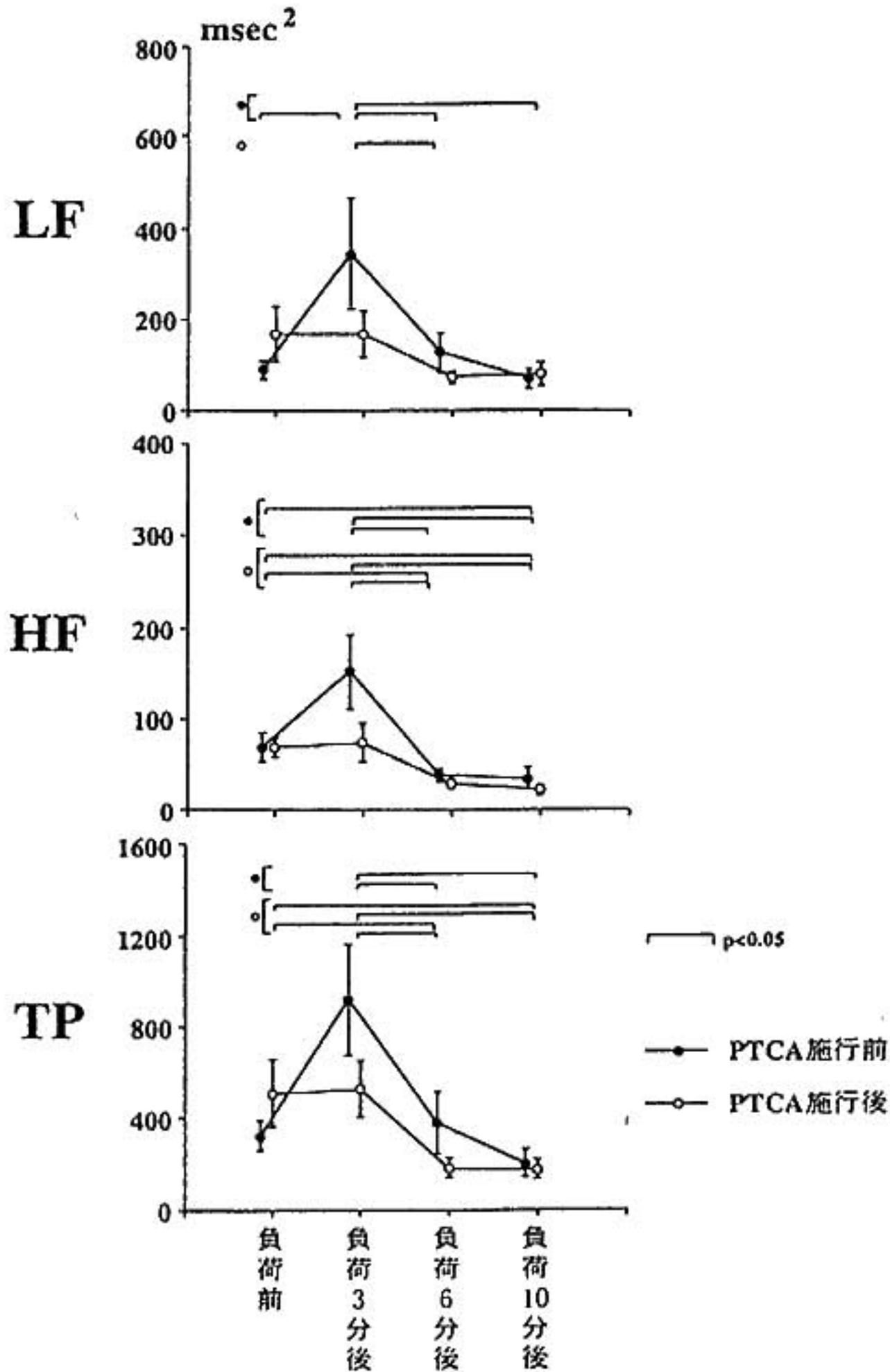


図3 経皮的冠動脈形成術(PTCA)施行前後における検討

*Circulation* 1991 ; 84 : 357-367

- 2) Reduced cardiac sympathetic afferent activity following brief ischemia. *Circulation* 1995 ; 92 (suppl) : 1-60

- 3) Rimoldi O, et al : Analysis of short-time oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs. *Am J Physiol* 1990 ; 258 : H 967-976

## 薬物負荷による 圧受容体感受性の評価とその問題点 血行動態および神経体液性因子との関係

垂見敏明\* 山門 徹\* 中村真潮\* 山田典一\*  
鈴木啓之\* 谷川高士\* 中野 越\*

心不全では動脈圧受容体感受性(BRS)が低下していることが知られているが、心不全の程度とBRSの関連についての報告は少ない。今回、薬物によりBRSの評価を行い、心不全の進展過程で、BRSの左室血行動態、体液性因子とどのような関係が存在するかについて検討した。また、薬物によるBRS評価の問題点についても検討した。

### § 方法

対象は心臓カテーテル検査を施行した41例(男性30例、女性11例、平均 $64 \pm 9.6$ 歳)で、内訳は正常1例、労作性狭心症5例、高血圧性心疾患3例、陳旧性心筋梗塞30例、拡張型心筋症1例、僧帽弁閉鎖不全症1例である。カテ先マノメーターによる右心圧、左心圧測定後に静脈採血を行い、血中心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、血中ノルエピネフリン(NE)濃度を測定した。左室造影終了後、カテ先マノメーターによる大動脈圧測定を行いながら、ニトログリセリン(NTG)0.5 mgを大腿静脈より bolus shot し、心電図RR間隔と大動脈収縮期圧のプロットを行い、その勾配を算出しBRSとした。勾配(BRS)は以下に示すA, B, Cの3方法により求めた。A法は大動脈収縮期圧-RR間隔曲線の直線部分の勾配(急性)、B法はNTG投与前とNTG投与後心拍数および血圧反応安定後の2点間の勾配(亜急性)、C法はNTG投与前とNTG投与2~3分後の2点間の勾配(steady state)をそれぞれ求めた(図1)。

### § 結果

(1) 薬物負荷によるBRS評価法としては、phenyle-

phrine等を用いて血圧上昇時にBRSを評価する報告が多い。<sup>21-4)</sup> 今回、NTG急速投与により大動脈圧を低下させ、BRSを簡便で比較的短時間に求める方法を施行した。NTG静注直後の急速な大動脈圧(AoP)下降時において、R-R間隔とAoPの関係で、 $R=0.80$ 以上の直線回帰が得られたのは41例中36例であった。

(2) 3方法によるBRSの比較：今回検討した血圧低下による3方法では、A法とB法との間にある程度の相関を認めたものの、A法とC法、B法とC法のそれぞれの比較では、BRSの値に違いがみられた(図2)。

(3) 3方法により求めたBRSと、各パラメーターとの関係：A法により算出したBRSは、加齢、心係数、左室収縮期圧( $R=0.32, 0.42, 0.23$ )との間に相関が認められた。BNP( $R=0.16$ )の間には有意な相関は認められなかったが、BNPが高値を示すものは、BRSが低下している傾向にあった。B法により算出したBRSは、左室収縮期圧、一回拍出係数( $R=0.39, 0.36$ )との間に軽度の相関が認められた。その他、加齢、収縮末期容量係数、心拍数( $R=0.27, 0.26, 0.43$ )との相関もみられた。B法により算出したBRSとLVEF、BNP( $R=0.24, 0.24$ )の間には有意な相関は認められなかったが、LVEFが低値なものはBRSも低下、BNPが高値なものは、BRSも低下傾向にあった。C法より算出したBRSは、加齢、平均肺動脈圧、肺血管抵抗( $R=0.37, 0.43, 0.44$ )との間に軽度の相関が認められた。

### § 結語

1) 大動脈圧を低下させてBRSを求めた3方法では、その値に違いが生じた。動脈圧低下によるBRSの評価に関しては、今後更に検討が必要であると考えられた。

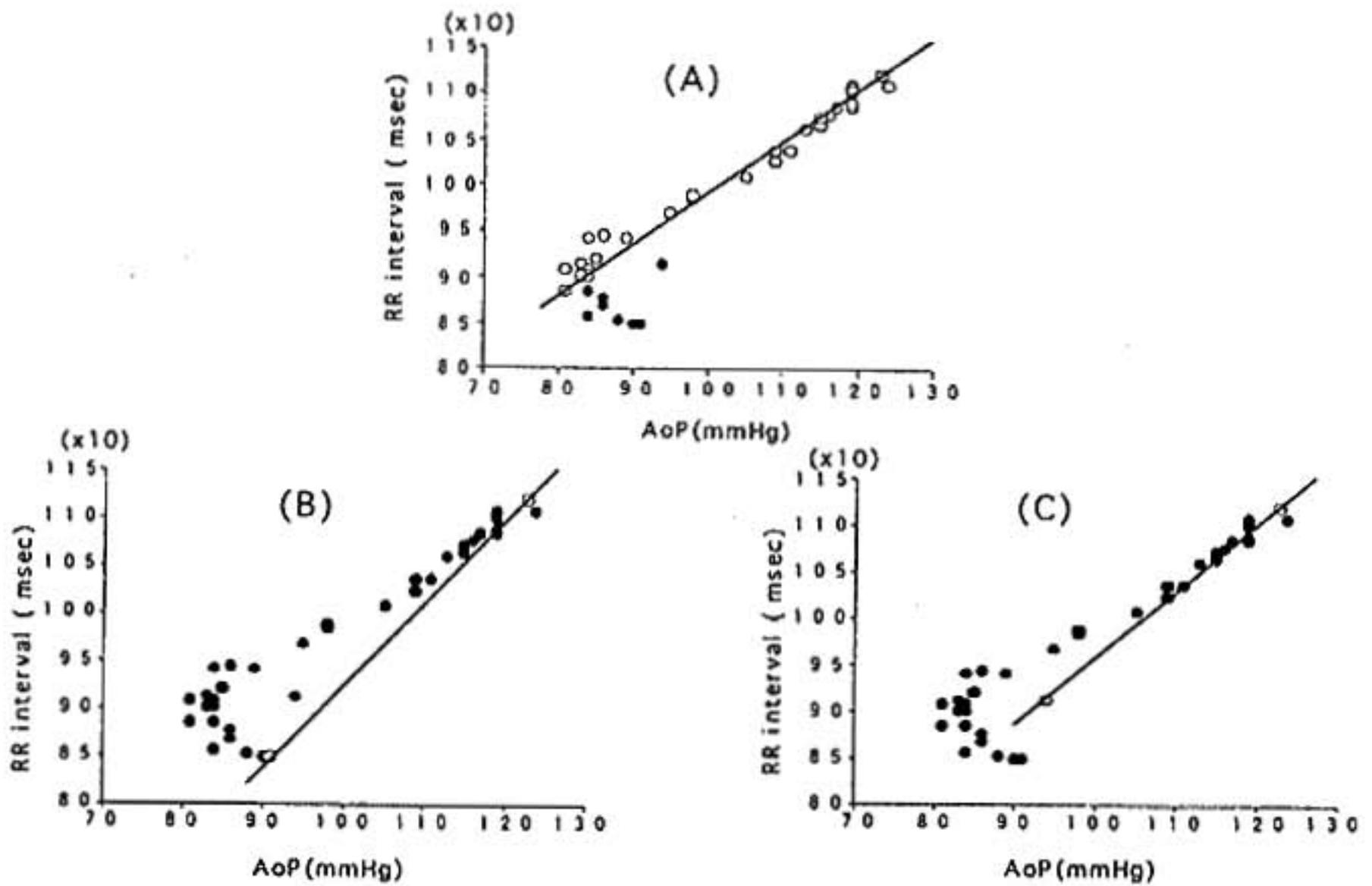


図 1 動脈圧受容体感受性(BRS)の算出方法

(A)大動脈収縮期圧-RR 間隔曲線の直線部分の勾配(急性), (B)NTG 投与前と NTG 投与後心拍数および血圧反応安定後の 2 点間の勾配(亜急性), (C)NTG 投与前と NTG 投与 2~3 分後の 2 点間の勾配(steady state)をそれぞれ求めた。

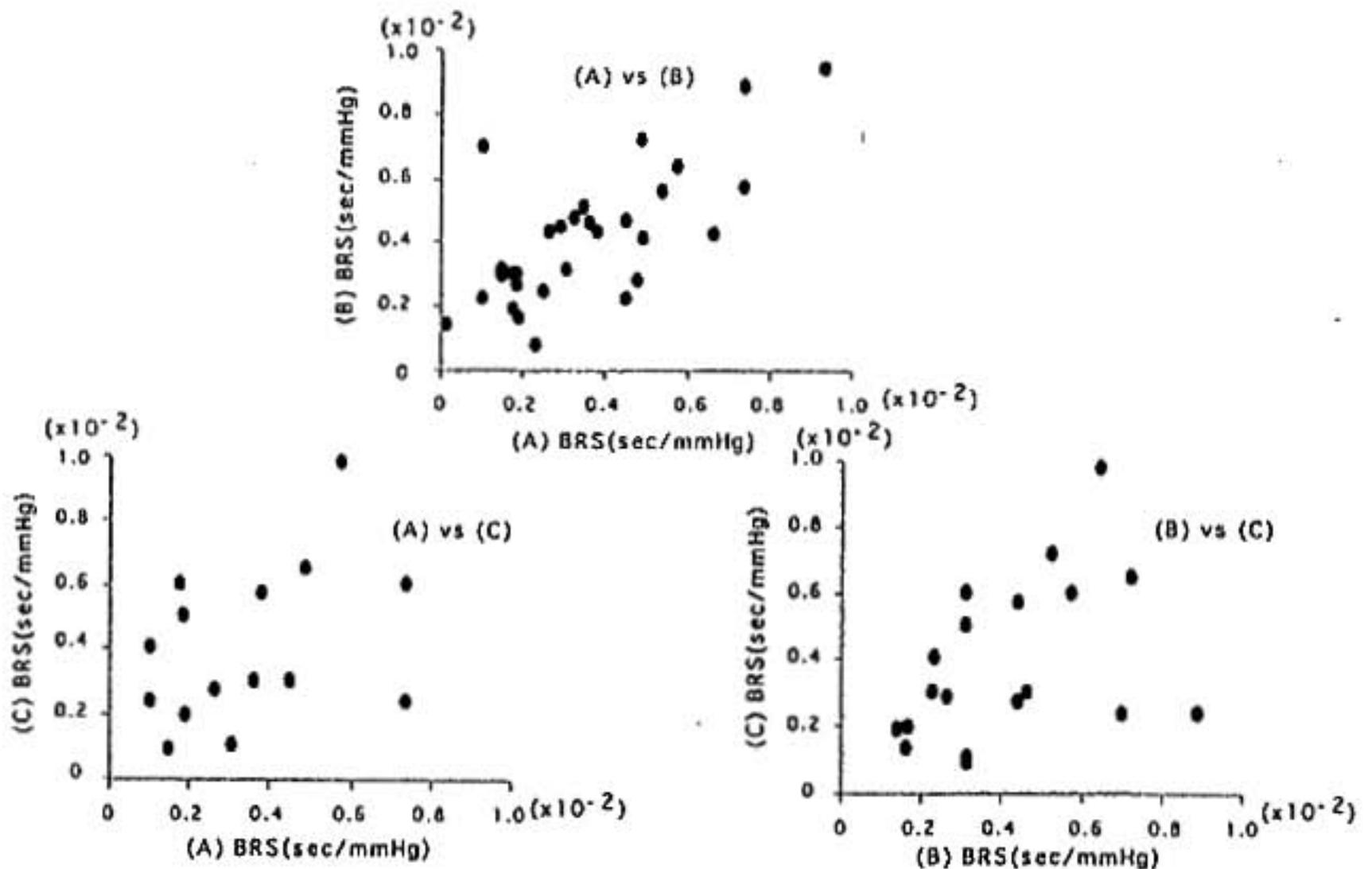


図 2 3 方法による動脈圧受容体感受性(BRS)の比較

2) これらの方法による BRS は、左室機能、神経体液性因子とは、明らかな相関を認めず、むしろ加齢、左室収縮期圧、平均肺動脈圧、心係数、一回拍出係数に関係するように考えられた。

### § 文献

- 1) Hirsch AT, Dzau VJ and Creager MC: Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987; 75(suppl IV): IV-36-48
- 2) Guido G, Giono S, Bianca M, et al: Sympathetic

activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 3206-3211

- 3) Mark ED, Michael LS and Toru K: Enalaprilat augments atrial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 358-364
- 4) David WF, William JB, Paul JR, et al: Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am J Cardiol* 1992; 69: 523-531

## ●シンポジウム「循環器負荷領域における各種自律神経機能評価法の有用性と限界」

## 総合討論

座長：前原和平（福島県立医科大学第1内科）

小林政雄（秋田大学第2内科）

前原(座長) あと30分ほど総合討論の時間がございます。まずはじめに各検査法の意義と問題点ということで、先生方にお話しいただきまして、時間が許せば各検査法と病態との関連、慢性心不全、それから心筋虚血、神経調節性失神というふうに討論を進めていきたいと思っております。

さっそくですが齊藤先生、インスリン負荷法ということですが、これは血圧をあまり変化させないどころか少し下がっているんですね。それからノルエピネフリンも発作の起きなかった人では上がってこない、VSAを誘発されたということは、交感神経が活性化されたということなのでしょうけれども、レセプターを介する機序でわかっていることはあるのでしょうか。

齊藤 今回インスリンを用いた理由は、いままで異型狭心症で $\alpha_2$ を介したspasmということが盛んにいわれており、一方インスリンは $\alpha$ レセプターを介して交感神経系を刺激します。従来用いられているグルコースインスリンクランプ法は、徐々に交感神経系を、特に $\alpha$ を亢進させますが、徐々に注入しますとかえって $\beta$ を作動させる可能性もあるので、急激に $\alpha$ をstimulationしたいという考えでインスリンだけでhypoglycemiaを誘発しました。同時にインスリンに対するレセプターが中樞にあたり、インスリンを脳室あるいは頸動脈へ注入するとかなり交感神経系が亢進するということが報告されております。その二つの作用とナトリウム水素イオンポンプによって血管運動神経系が亢進して従来は収縮つまり血圧が上がるように働くのですが、インスリンにより筋細胞のなかに血流が取り込まれて下肢骨格筋の血流が増えます。その為にreflexが働いて、従来は血圧が上がる

ろが逆に下がって、BRSが作動し、交感神経系が亢進するのではないかと考えられます。その際、特に冠血流量が減るためにBRSが作動し、冠動脈内皮障害が存在する症例においてはvasospasmが起きるのではないかとというのが私の考え方です。

前原(座長) 先生の方法ですと、インスリンの直接作用のみならず、低血糖でやめた方もおられるようですが、低血糖による交感神経緊張も加味されているということですか。

齊藤 そのとおりだと思います。

前原(座長) 心臓以外に何かほかの臓器で検討されていることはあるでしょうか。

齊藤 私の知る限りでは、脳外科領域で、インスリンで脳血流をみる、特に脳血管のspasm、あるいは脳のどこかにstenosisがあったり、あるいは障害があった場合にその分布をみる一つの負荷方法として採用されています。循環器領域では最近あまり行われていないのですが、特に、insulin toleranceあるいはsensitivityの障害があるような場合には、適応があれば積極的に行ってもいいのではないかと私自身は考えております。

前原(座長) そうしますと先生の方法は、血管交感神経賦活法みたいなものですが、ほかに交感神経賦活法として適用できるとか、こんなことに使えるのではないかとのお考えはありますか。

齊藤 今回、異型狭心症を対象としたのですが、異型狭心症に限らず、ある程度のhypoglycemiaに耐えられるのであれば、普通の虚血性心疾患、陳旧性心筋梗塞、あるいは普通の労作性狭心症でも十分適応できるのではないかと、特に労作のほうに関しても私どもは何例かやっているのですが、coronary tonusが亢進するばかりではなくて、かなりdouble

product が上がって、そちらのほうから ST 変化が生じる症例もありますので、運動障害のある症例などに適応があると考えています。

前原(座長) それでは MIBG のほうに移らせていただきます。MIBG はポピュラーなので、いまさら改めて適応ということもありませんが、小松先生、その意味と、先程質問にございました washout rate, そのへんを兼ねて何かございましたらお話してください。

小松 MIBG は心臓の交感神経機能をみているということで、慢性心不全の病態との関連は重要だと思います。報告によりますと心不全患者で安静時に心臓からの NE spillover が増大しているということはいわれていますが、MIBG が心臓での交感神経末端での取り込みを主に反映しているということになりますと、spillover が増大しているということは turnover がかなり増大しているということになりますので、結局このことは MIBG の washout rate に反映されてくると考えます。そうしますと HM 比が低い例は実際に我々の教室でも washout rate は高いということで、臨床的な話になりますと、我々の教室の成績ですが washout rate が高い例は予後が悪いという成績も出ています。また、今回の我々の検討では washout rate と運動負荷の各指標との関係は相関が生まれませんでした。

前原(座長) それでは次に阿部先生、運動負荷回復期の心拍変動の解析ですが、運動負荷中の解析はすでになされているわけですが、定常状態でない、サンプリング時間が 60 秒という心拍変動の解析には制限があると思います。回復期に限って結構ですが、再現性はいかがでしょうか。

阿部 もともと定常状態を検討しようという方法ですから、こういう運動負荷に使った場合にはいくつかの問題点が出てくると思います。ただ急速な心拍の回復が終わったということで測定して、このような結果が出ます。ただ、実際問題としてグラフにお示したようにばらつきはかなりあります。全体としてみるとこういうふうな有意差は出ますけれども、かなりばらつきはあると思います。再現性といえますか近い時期に 2 回やった症例は、それほど多くないのですが、かなりのところで近いのではないかと考えています。

前原(座長) 麻野井先生のお話は lung volume の変化に心拍変動が関係しているということでしたが、運動時には非常に換気量が増えるわけで、運動負荷中の解析ということに関してご意見ございますか。

麻野井 負荷中というのはやっていないものですから、先ほど先生が示されたような、呼吸だけの問題ではないものも入り込んでいるだろうと思いますが、それについてはちょっとよくわかりません。いまの定常状態でないところでこういう解析をする場合に、我々は今やっているのですが、PTCA とか、そういう 2 分くらいの間の周波数解析を追跡するのは、瞬時スペクトル解析、ウェブレット解析をやらなければなりません。先生が示されたように、虚血時に低周波領域が大きくなるというのは、ウェブレットでやはり同じように観察して見まして、こういう現象はヒトで起こるのだなと思いました。

前原(座長) ウェブレット解析ですか。

麻野井 はい、1 拍 1 拍の周波数を追跡できるので、それをやればもっとはっきりデータがわかるのではないかと思います。こういう現象が起こっているのだなというのは、私どもも PTCA のときに観察しております。

前原(座長) 次に圧受容体反射です。圧受容体反射の感受性が心不全で低下しているということは従来いわれているわけですが、垂見先生、この検査をしたときに、慢性心不全の患者さんではこういう情報が得られて、治療はこうすればいいというようなサジェスションがございませうか。

垂見 きょうお示した 3 方法から求めた BRS と左室機能、EF 等はあまり相関関係がありませんでした。圧受容体反射を求める今回の方法に関しては種々の問題があると思います。呼吸はだいたい 1 分間 12 回前後にしたのですが、それ以外にかなり invasive な検査であったということ、心肺圧受容体反射の関与を少なくするために、上行大動脈にニトログリセリンを投与したりと、まだまだ検討の必要はあると思われます。そのため今回のデータだけでは慢性心不全の患者さんをどのように治療すればよいかははっきりしたことは言えないと思います。また薬物負荷によって出たデータで、予後があまり追跡されていないような気もするものですから、予後の調査も含め

て、今後の検討が待たれるところです。

前原(座長) 加茂先生, foot plate support 法と saddle support 法と違うということでしたが, foot plate のほうは神経調節性失神のほうにいいのではないかとということをお話になっていました, Saddle のほうはどんな症例に使ったらいとお考えですか。

加茂 我々が普段いちばん注目したいのは baroreflex の機能をみたいということでやっています。いま臨床的には foot plate がほとんど common になっていると思いますが, BRS を評価するうえではどちらがいいのか……, 普段我々が BRS を評価するときにフェニレフリンとか薬物負荷と同時に, ネックサクシオンあるいは LBNP という負荷法を用いていますが, clinical には LBNP ネックサクシオンをなかなか持ち込むことができない, いちばんルーティンにできる検査として head-up tilt で BRS をより正確に測れないかということで saddle 法に注目しているわけです。

午前中も BRS の評価で定義のディスカッションがあったと思います。一つにはニトロプルシッドとフェニレフリンで違うのではないかというご意見もあると思いますが, 我々はネックサクシオンでやっていると, 圧のかける速度, 加速度も関係しているし, 動脈圧の変化もどこのレベルで変化しているかということで, 心拍の変化が違うという特性があるのではないかと考えています。そういうものを含めていちばんルーティンにできる head-up tilt で baroreflex を評価できればと考えて発表しました。

前原(座長) Saddle の tilt 試験はだいたい下半身陰圧負荷試験と同じ意味だと考えてよろしいですか。

加茂 近いものであると考えております。でも, LBNP は完全に寝ている状況でできるということ, また head-up tilt の場合には, 上半身の緊張がございまして, 多少なりとも抗重力筋が働くという違いは多少あると思います。ただ類似して同じ反応をみているのではないかと思っています。

前原(座長) 先程 saddle のほうで正常人の偽陽性が 67% と出ていました, LBNP でもそれくらいの偽陽性率が出るのでしょうか。

加茂 同じ角度の同じ静水圧でやれば落ちると思

ます。

前原(座長) 麻野井先生のご研究に移りたいと思います。麻野井先生はゆらぎの解釈上の注意点といいますか limitation と申しますか, そういうことに関してお話しくださいました。呼吸の影響が非常に大きいということですが, 先生のご研究では患者さんが意識的にランダムにしていますから, そのことによる影響はありますでしょうか。

麻野井 今までのゆらぎの研究のときにメトロノームで呼吸を一定にしろというのがよくありまして, 最初は非常に抵抗を感じました。というのは先生がおっしゃいますように, 意識してやると呼吸がつかなくなります。それで我々は自然の呼吸で最初パワースペクトルをとっていました。けれどもこういうような目的から意識させてやらざるをえないということで, ずいぶんいろいろな周波数でやりました。たとえば 1 秒で吸って吐いてということからずっとやってみたのですが, 患者にそのあとで「どうだった?」と聞いても「今くらいの呼吸が辛い。楽だった」と, 平均の呼吸数が 12 回ぐらいになります。これをやる前にずいぶん練習をさせて, 音を聞いてずっとできるような状態にしてからやっていますから, 本人は自覚的には変化はあまりない。交感神経の活動とバーストのあれも一緒にみえていますけれども, 普通の呼吸と, これをやっているからといって特別亢進してくるとかいうことはありません。

前原(座長) また, MSNA と心拍の変化が 180 度反転しているということで, 交感神経の関与がほとんどないというお話だったのですが, アトロピンをやれば心拍数と MSNA というのはほとんど同期してくるものですか。

麻野井 MSNA と心拍数ですか, それはやってないからわかりません。

前原(座長) ひととお話しただきましたので, 慢性心不全と自律神経活動ということに話を進めさせていただきたいと思います。まず小松先生のお話ですが, 慢性心不全は安静時には心臓からのノルエピネフリンの spillover が非常に多いということはほとんどコンセンサスが得られているわけですが, 運動したときにはむしろ spillover は健常人に比べて低いという報告がなされていると思います。これは小松先生のデータとどういふふう

に関係していますか。

小松 先生がおっしゃるとおりで、心不全患者の安静時の心臓からの NE の spillover は増大していますけれども、運動中の心臓の NE spillover の増大の程度は、慢性心不全患者が健常者よりも低いということは確かにいわれていまして、実際に我々の検討でも同様の結果だと思えます。

前原(座長) 合致する結果だったということですね。

小松 はい。

前原(座長) 安静時の慢性心不全における持続的な交感神経活動性の亢進というのはいまだによく理由がわからないわけですが、一つには baroreceptor の感受性が低下していることが原因だといわれていますね。そのことに関して垂見先生、いかがでしょうか。圧受容体反射の感受性が低下すると持続的な交感神経活動の上昇を来すということが私はどうも理解できないところがあるのです。と申しますのは、慢性心不全と健常人と違うところでスタートしているわけですね。慢性心不全では非常にノルエピネフリンが高いとか、変化分をみれば感受性が低いといえるのかもしれませんが、そのことがそもそも高いこととどういうふうに関係するのかということがよくわからないのですが、その点に関していかがでしょうか。

垂見 いろいろなファクターが関与していて、私も詳しいことはよくわかりません。

前原(座長) どなたかいかがでしょうか。

麻野井 先程の垂見先生の圧反射の測り方の問題とも関係あると思うのですが、これは国循の先生方も前から言っておられたように、圧反射というのは血圧の変化のスピードがすごく大きいように思います。IV度の心臓移植の適応になるような重症で、PVCが一発入って血圧がちょっと下がればパーストはわっと出るわけですが、でも、徐々に血圧が上がっていくとか下がってくる分にはあまり変化がないということで、本当に圧反射は低下しているのだろうかと思わせるぐらい、速い血圧変動に対しては圧反射は応答するというので、やはり変化のスピードが圧反射測定に影響する。そうすると先程先生が示されたように、ニトログリセリンをやって早く、血圧が変わっているときに測ればそれなりにいいかもしれな

いけれども、定常になるとまた違ってしまうということは十分起こりうるのではないかとということで、測定法には血圧変化のスピードというものがずいぶん影響するのではないかと思います。

そうなってくると圧反射と違う要因が何かないだろうかと考えて、我々が肺に興味をもってそちらのほうに走ろうとしている理由は、何か中心血液量の増加と交感神経、feeling pressure と交感神経というものは駆出機能よりもずっと関係があるといわれていますし、ジェニングスらのグループも脳からのノルエピネフリン spillover と関係しているのは、むしろ PA 圧だというようなことを言っていますし、肺うっ血とかそういう問題がありますので、肺に何かあるのではないかとということで、そちらのほうに少し関心をもっています。

前原(座長) 引き続き麻野井先生にお伺いしますが、先程のご研究は健常者を用いて肺が広がったときにパルスが出るということになりますね。そうすると肺の伸展受容器というのは肺の外側か何かわかりませんが Hering-Breuer 反射みたいなものがあるということでしょうか。心不全になりますと、むしろ広がりにくくなるということですが、その伸展受容器というのは間質とか血管とかそういうところに存在すると考えられるのでしょうか。

麻野井 肺胞とかにあるのだろうと思いますが、部位は私もよくわかりません。肺が伸びることによって交感神経を抑制している。それが伸びにくくなれば当然抑制が落ちる。

前原(座長) むしろ伸びにくくなるから抑制されないとお考えですか。

麻野井 はい、抑制されない。予備スライドに MSNA を抑制しているスライドがありますので、よろしければ見ていただきたいと思えます。

前原(座長) どうぞ出してください。

麻野井 例えばチェーンストークス呼吸で呼吸が少し止まっていると交感神経がわーっと亢進してくる。これが心不全の交感神経の亢進と関係があつて、CPAP をやれば、それによって交感神経を抑制できるかという話も出てきていて、何か換気とか……。肺には肺静脈のストレッチレセプターがあつて sympathetic

spinal reflex で静脈が伸展されれば交感神経が亢進し、肺が伸展されれば交感神経が抑制される。心不全であれば、肺静脈が伸展して交感神経が刺激されて肺があまり伸展しなくて交感神経が抑制できないという状況が起こっているわけですね。ですからそういうことも交感神経のベースラインを上げているのかもしれない。

(スライド)これは MSNA と呼吸ですが、下へ下がって吸気で息を吸っていく状態からちょうどあの上に吐く状況に移ります。その移行期、いちばん肺が膨らんでいるのはこちらへんになります。そして下向きになっていますので、下向きに表現すれば吸気、呼気、そうするといちばん肺が膨らんでいるところで交感神経が抑制される。つまりいちばん肺が膨らんだところで周期的に交感神経が抑制されているわけです。

(スライド)ここで呼吸が止まりますと、交感神経が抑制されない。そのときに血圧をみていただきますと血圧は上がっていています。血圧が上がっていても抑制されずにいる。つまりこの交感神経を抑制しているのは呼吸であって、血圧が上昇していることではないということで、肺の伸展がいかに交感神経の抑制に重要であるかということを示している図ではないかと思えます。

前原(座長) どうもありがとうございました。

時間がだいぶ迫ってまいりましたが、心筋虚血のお話で終わりにしたいと思います。斉藤先生は VSA の trigger を調べようとしておられるわけですね。先ほどご発表のご研究から考えますと、例えばノルエピネフリンを静注しても同じ意味になると考えてもよいのでしょうか。

斉藤 Trigger ということに関しては、文献的な考察をしますと、交感神経系あるいは副交感神経系を亢進させても必ず起きるということではなさそうだと思っております。というのはホルター心電図で 24 時間の HRV を解析し

て、その途中でたとえば深夜・早朝に発作があって、その前後で解析すると、発作の出現前と同じような心拍変動が発作のない時間帯に出現してくるわけです。さらに心拍変動から得られた交感神経、副交感神経系の動態だけでは trigger とはなり得ない場合と、trigger となり得る場合がある。もっと別のファクターが加わって、そのときに副交感あるいは交感の動態が変化して発作が起きるのではないかと考えております。

前原(座長) 阿部先生は労作性狭心症で心内膜下虚血が起きた状態の後の回復期を測っておられます。従来、貫壁性虚血ですと交感神経性の afferent が増える、しかし心内膜下虚血では増えないというお話があったと思いますが、この点に関してはいかがですか。

阿部 例えばチームズらのグループの実験では直接 afferent をみているのではなくて、腎臓交感神経を reflex でみておまして、貫壁性では亢進するけれども心内膜下の虚血ではあまり亢進しないというようなデータだったと思います。ただ実際には内膜側にも交感神経のファイバーの終末はあります。先程お示しましたが、あれは外膜側から刺激ですが、それがメカニカルな刺激とか虚血性のブラジキンとかアデノシンとかの反応で興奮する可能性があるといます。実際に内膜側だけに分離して例えば刺激したり薬を投与したりするのは難しいのですが、実際にはそういう反応があるのではないかと思います。

前原(座長) どうもありがとうございました。それではこれで討論を終わらせていただきます。近年、心疾患に関する自律神経系の重要性が再認識されまして、様々な研究が進んでいるわけですが、きょうは 6 人の先生方にその最先端のご研究をご紹介いただきました。これらの検査法がますます発展して、病態、治療に結びつくように祈りまして本日のシンポジウムを終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

## 左室肥大を有する症例の陽性負荷心電図について

山田憲司郎・ 齊藤俊弘・ 小林 智・ 大沼徳吉・  
唐木章夫・ 出口不二夫・ 増田善昭\*

### § 目的

左室肥大を有する症例では有意な冠動脈狭窄がなくとも、負荷心電図は陽性になりやすいとされている。我々は、負荷心電図が陽性でも、有意な冠動脈狭窄を有する群と有さない群とでは、回復期 ST time course の pattern が異なると報告してきた<sup>1)</sup>。本研究では、左室肥大や安静時心電図で ST-T 変化などを有する症例においても同様であるかを明らかにすることを目的とした。

### § 方法

心筋梗塞の既往がなく、Bruce 法 Treadmill 負荷(回復期立位または坐位)心電図陽性(水平型または下向傾斜型低下 0.1 mV 以上, 上向傾斜型低下 0.15 mV 以上)の偽陽性 43 例と、冠動脈造影にて 75% 以上の有意狭窄(左冠動脈主幹部は 50% 以上)を有する虚血 102 例を、それぞれ安静時心電図正常の N 群, 左室肥大などを有する H 群とに分類し、負荷中および回復期の ST(J 60)変化を比較検討した。H 群は、1. ST-T 変化, 陳旧性心筋梗塞疑いなど, 2. 左側高電位差, 3. 左室肥大の 3 亜群とした。また、以上の心電図所見がなくとも、画像診断から左室肥大が明らかな症例は H 群に含めた。回復期の ST time course は、Marquette 社製 CASE II により自動記録される TREND を形態的に 10 型に分類、6 型(V', V, U, dp, W', W)を虚血型とした<sup>2)</sup>(図 1)。この TREND(時間-ST 低下度曲線)から、回復期に ST 低下度が初めて 0.1 mV 未満になるまでの時間を ST 低下持続時間(1)、ST 低下度が最後に 0.1 mV であったまでの時間を ST 低下持続時間(2)とした。各群で、回復期 2 分時の ST 低下度が虚血

N 群の mean-SD/2 以上である症例の割合を求めた。負荷中および回復期の 1 分ごとの心拍数と ST 偏位から HR-ST loop を作成した。統計学的検討は t-検定または  $\chi^2$  検定にて行い、 $p < 0.01$  をもって有意差とした。

### § 結果

①(表 1)負荷中および回復期の ST 変化は、偽陽性、虚血とも、N 群と H 群との間に表 1 の項目について有意差がなかった。② ST 低下持続時間(1)と回復期 2 分時の ST 低下度は H 群どうしの比較で差がなく、N 群どうしの比較で偽陽性と虚血との間に有意差を認めた。③ N 群どうし、H 群どうしの比較とも HR-ST loop と ST time course は偽陽性に虚血型は少なく、虚血に虚血型が多かった。

### § 考按

「運動負荷心電図の標準化に関する委員会」1995 年報告では、負荷心電図偽陽性例の ST 変化の特徴として、最大負荷時の ST 下降の大きさや形より、負荷終了後の ST 下降の回復過程に特徴がみられたと報告している。また、元山ら<sup>3)</sup>は、左室肥大による負荷時 ST 低下と労作狭心症の負荷時 ST 低下の鑑別には「ST 回復時間が 2 分以内か否か」が優れていると報告している。本研究も同様の趣旨であり、負荷心電図陽性例を冠動脈有意狭窄の有無により分類すると、両者間の鑑別には ST 回復関係の検討が優れており、その際、左室肥大の存在や安静時心電図における ST-T 変化などの有無は大きな影響を与えないと考えられた。ST 回復を単純に定量的に評価するには、ある回復時間における ST 低下度を計測する方法<sup>4)</sup>と、ST 低下持続時間を計測する方法があるが、両方とも偽陽性と虚血とで値がオーバーラップする例が多く、判別値の設定が困

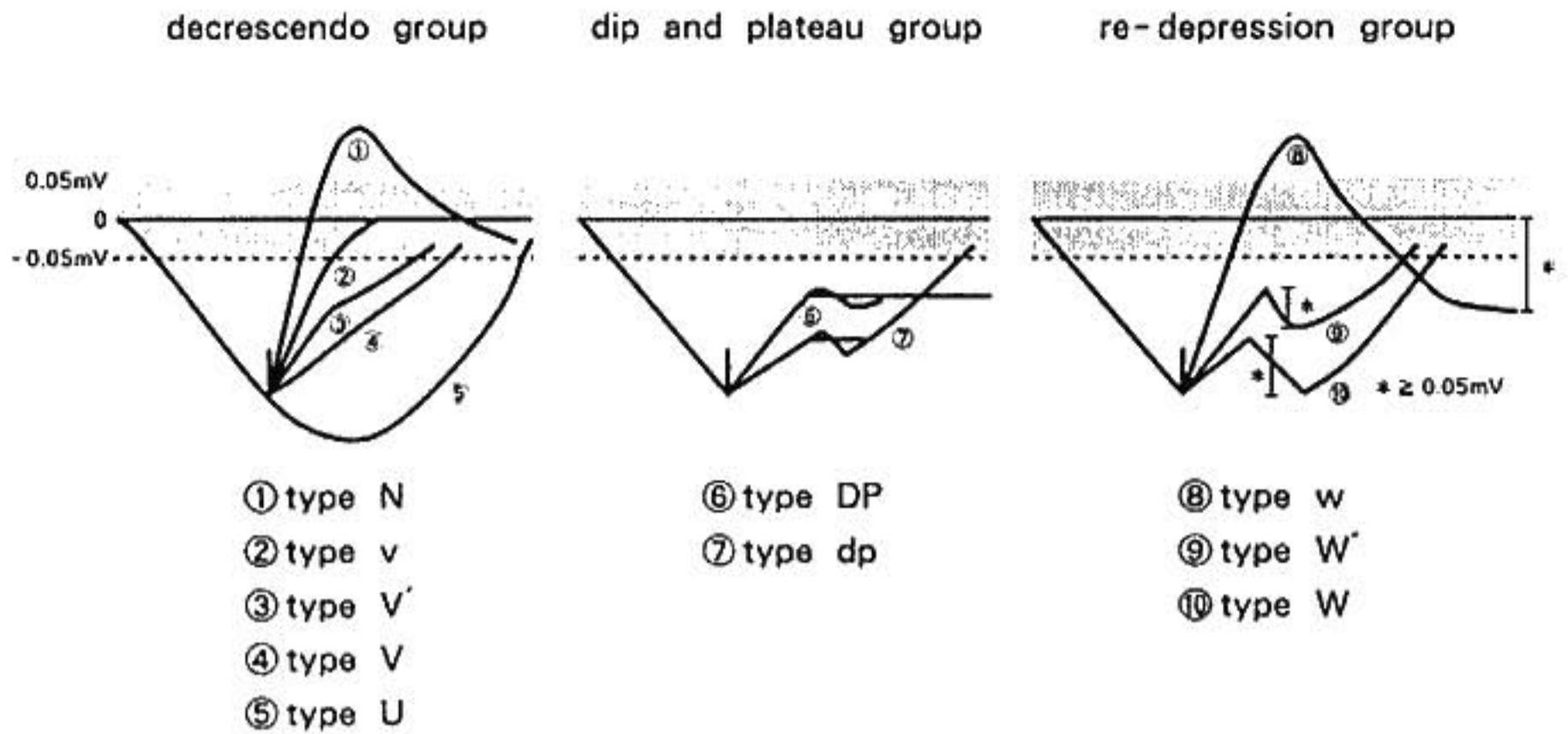


図1 ST time course pattern (ST TREND pattern)

表1

	偽陽性			虚血		
	N群(24例)		H群(19例)	N群(70例)		H群(32例)
年齢(歳)	56±6	n.s.	54±12	61±7*	n.s.	63±7**
男性/女性	13/11	n.s.	12/7	48/22	n.s.	25/7
負荷時最大心拍数(bpm)	163±14	n.s.	167±15	133±20*	n.s.	125±24**
最大ST低下度(mV)	0.20±0.07	n.s.	0.20±0.07	0.18±0.07	n.s.	0.18±0.08
R波高補正(mV)	0.24±0.09	n.s.	0.18±0.10	0.20±0.07	n.s.	0.16±0.07
心拍数補正(μV/bpm)	2.18±0.75	n.s.	2.22±0.83	3.31±1.42*	n.s.	3.98±2.13**
負荷中予測最大の85%未満の心拍数でST低下≥0.1mV	15(63%)	n.s.	9(47%)	61(87%)*	n.s.	28(88%)**
ST低下持続時間(1)	39±13	n.s.	56±31	110±105*	n.s.	124±118
ST低下持続時間(2)	110±160	n.s.	174±184	172±147	n.s.	208±168
回復2分時ST低下≥0.05mV	3(13%)	n.s.	8(42%)	51(73%)*	n.s.	24(75%)
HR-STループ：時計回転	1(4%)	n.s.	1(5%)	48(69%)*	n.s.	23(73%)**
TREND：虚血型	2(8%)	n.s.	0(0%)	55(79%)*	n.s.	26(81%)**

\*p<0.01対偽陽性N群, \*\*p<0.01対偽陽性H群

難であった。その一因として、ST回復パターンが異なる(程度、出現時間および持続時間の異なるST再低下の存在など)ことが考えられた。そこで、HR-ST loopやST time course patternを用いた定性的検討を行うと、冠動脈狭窄の有無によるST回復の相違がより明瞭になった。本研究におけるHR-ST loopの診断精度は従来の報告<sup>2)</sup>より低い。1分ごとの心拍数とST低下度からloopを作成したこと、回復期に立位あるいは坐位を保たせたこと<sup>3)</sup>が影響を与えている可能性があり、今後、より密な計測点を用い、また、体

位を変えた検討も行いたいと考えている。

§ 文献

- 1) 山田憲司郎, 齊藤俊弘, 小林 智, ほか: 負荷タリウム心筋シンチ所見と負荷心電図所見の対比. 心電図 1998; 18: 62-67
- 2) 元山幹雄, 村山正博, 武者春樹, ほか: 左室肥大における運動負荷ST下降の特徴. 心電図 1989; 9: 97-103
- 3) 瀧島 任, 前原和平, 清水芳雄, ほか: 運動負荷

心電図における心拍数-ST 偏位関係の解析法とその臨床的有用性, 日本医事新報 1989 : 3418 : 27-34

- 4) Gavrielides S, Kaski JC, Tousoulis D, et al : Duration of ST segment depression after exer-

cise-induced myocardial ischemia is influenced by body position during recovery but not by type of exercise. *Am Heart J* 1991 : 121 : 1665-1670

虚血性心臓病の  $^{123}\text{I}$ -MIBG 集積低下の意義

和田豊郁・吉田典子・松本 朗・楨 早苗・  
住田英二・菊池俊夫・村石昭彦・今泉 勉

## § 背景と目的

Norepinephrine(NE)は交感神経終末シナプスに uptake-1 にて取り込まれ小胞内に貯留される。交感神経刺激により開口分泌にてシナプス外に放出され、大部分は再びシナプスに取り込まれる。 $^{123}\text{I}$ -MIBG (metaiodobenzylguanidine)は受容体に結合しないものの NE と同様の動態をとると考えられており、交感神経機能を評価しうる放射線同位元素である。

虚血性心臓病では  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィーは  $^{201}\text{TlCl}$  より虚血を鋭敏に検出すると報告されているが<sup>1)</sup>、一方低心機能例でも高率に異常が見られることが報告されている<sup>2)</sup>。

今回は虚血性心臓病の冠動脈狭窄領域毎の  $^{123}\text{I}$ -MIBG 所見を  $^{201}\text{TlCl}$  所見と比較し虚血を反映した所見が得られるか検討した。

## § 対象と方法

対象は虚血性心臓病 82 例(男性 58 例, 女性 24 例)平均年齢  $59.9 \pm 8.2$  (37~77) 歳。

疾患の内訳は QMI 26 例, non-QMI 2 例, 労作性狭心症 26 例, 冠攣縮性狭心症 18 例, 残りの 10 例は運動負荷で ST 低下を呈したが冠動脈造影で有意狭窄も冠攣縮も認められない, いわゆる Syndrome X である。

早朝空腹安静時に  $^{123}\text{I}$ -MIBG (以下 MIBG) 111 MBq を経静脈的に投与し, 自転車エルゴメータにて症候限界性運動負荷試験を施行, 終了 1 分前に  $^{201}\text{TlCl}$  (以下 Tl) 111 MBq を投与した。Tl 投与 10 分後と 4 時間後にシングルヘッドガンマカメラにて 2 核種同時  $180^\circ$  SPECT 撮像を行った。

中隔, 前壁, 側壁, 下壁の 4 領域を SPECT 短軸像

にて, 心尖部を垂直長軸断層像にて計 5 領域について視覚的に 0 (正常)~4 (無集積) までの 5 段階にスコア化した。運動負荷像で 2 以上のスコアを示し, 4 時間後の遅延像でも不変のものを Tl では persistent defect (PD), MIBG では defect, 運動負荷像が 2 以上で, 遅延像で 1 段階以上改善するものを Tl: transient defect (TD), MIBG: fill-in, 1 段階以上増悪するものを Tl: reversed defect, MIBG: washout, 運動負荷像, 遅延像を通じスコアが 0 または 1 のものは正常とした。

左冠動脈前下行枝は中隔, 前壁, 心尖部, 左回旋枝は側壁, 右冠動脈は下壁を灌流領域とし, 各領域毎のシンチグラム所見を検討した。

## § 結果

75%以上の有意冠動脈狭窄のある症例の狭窄の責任領域ではいずれの領域でも MIBG が defect を示す segment 数が Tl より多いが, 異常所見, すなわち Tl の PD と TD の合計と MIBG の defect と washout の合計がほとんど変わらないのに対し, 側壁, 下壁, 心尖部では高率に MIBG が異常を示した(図 1)。

有意狭窄のない症例では各領域とも Tl に比し MIBG の defect が多い傾向は図 1 と同様であるが, 異常所見の比較では中隔, 前壁では MIBG の方がむしろ異常が少なく, 側壁, 下壁, 心尖部では MIBG 異常が非常に高率に見られた(図 2)。

MIBG と Tl 所見の一致率を見ると, 75%以上の有意冠動脈狭窄のある症例では, Tl の異常所見領域は概ね MIBG でも異常所見を呈し, MIBG の正常領域では Tl も概ね正常であった(表 1)。これに対し, MIBG が異常であっても側壁では Tl の異常を示すものは 37.5%に過ぎず, 下壁, 心尖部では Tl が正常であっても MIBG も正常であるものはそれぞれ 0%, 27.8%と極

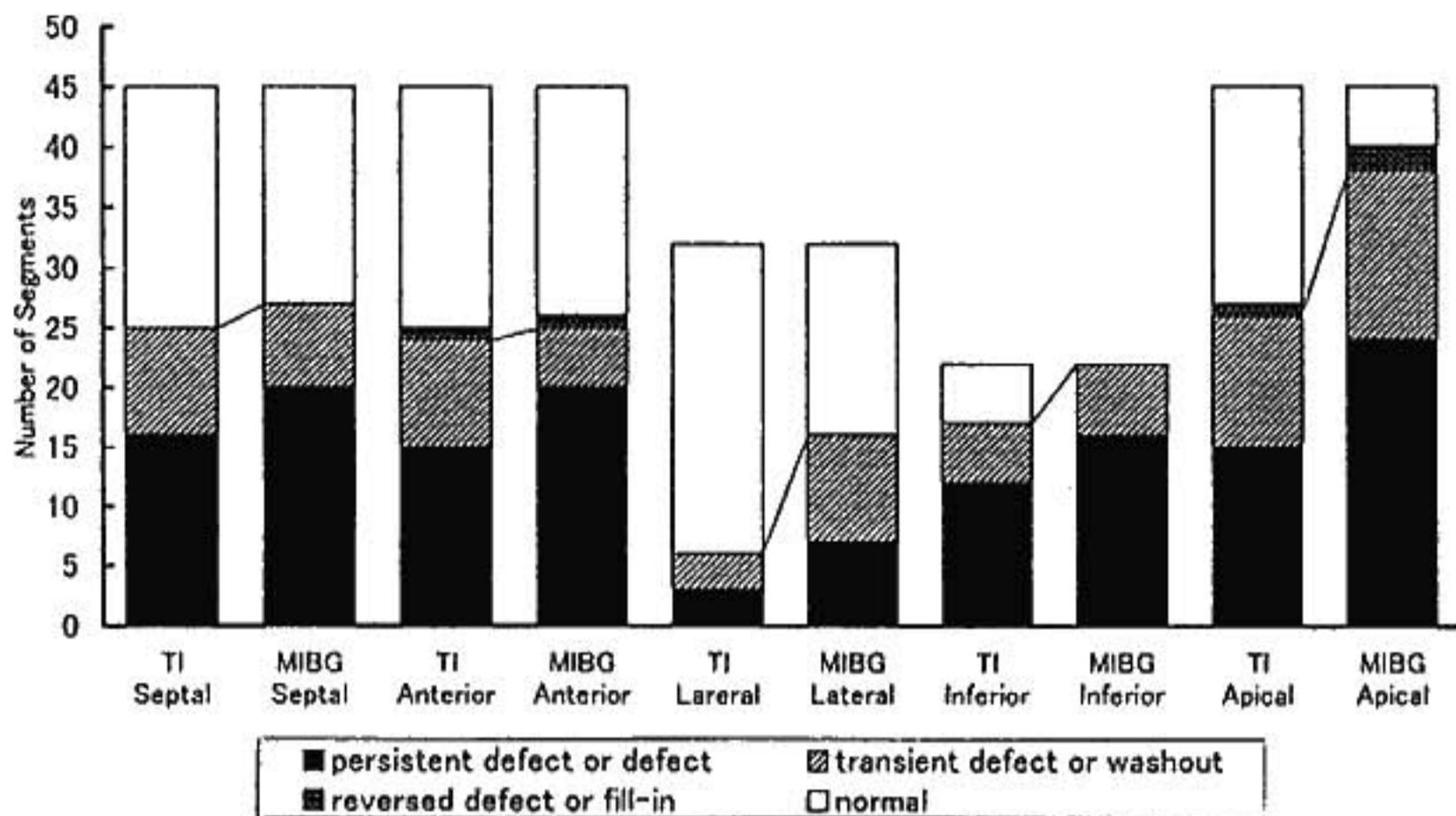


図1 75%以上の狭窄領域におけるTIとMIBG所見の比較

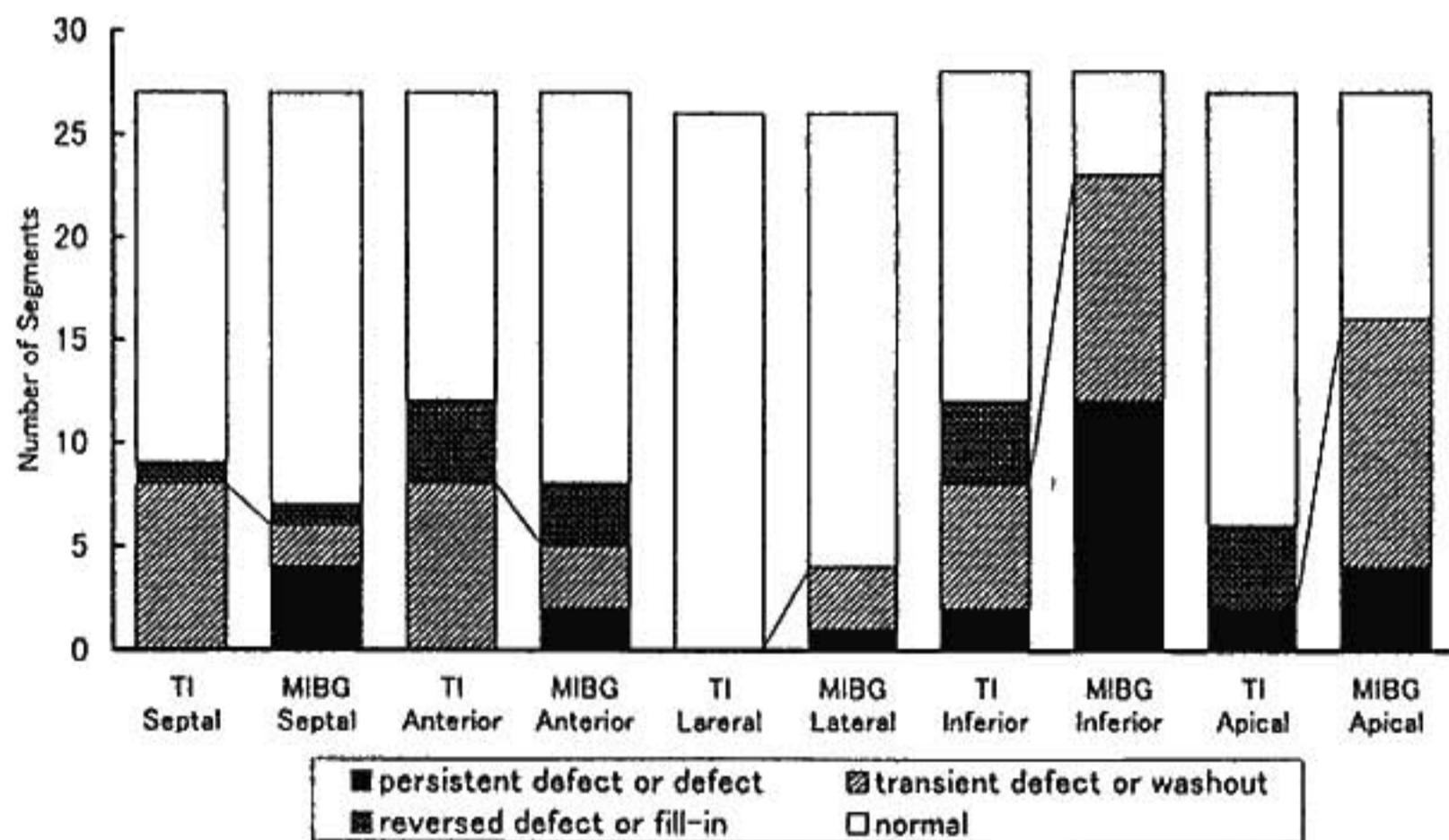


図2 有意狭窄のない領域におけるTIとMIBG所見の比較

めて低い一致率であった。

狭窄のない症例では中隔、前壁においてTIが異常であるものの内MIBGも異常を示すものはそれぞれ37.5%、12.5%と極めて低率であった。

§ 考察

有意狭窄のある領域での検討では、従来報告されているようにTIよりMIBGの方が虚血を鋭敏に検出した。特に心尖部は前下行枝の末梢領域であり、虚血

を呈しやすい部位と考えられるが、有意狭窄のない領域の検討では中隔、前壁でTIはMIBGより高率に異常を認め、側壁、下壁、心尖部でMIBGが極めて高率に異常所見を呈した。これは従来報告されている健常者でのMIBG所見の不均一性<sup>2)</sup>の範囲を大きく逸脱しており、虚血性心臓病の非虚血部位の自律神経の動態を反映した所見と考えられた。Daeら<sup>3)</sup>はイヌの星状神経節切除モデルで左右の交感神経の心臓支配領域を示した。示されているシンチグラムで心尖部は後壁

表 1 MIBG 所見と Tl 所見の一致率

	MIBG 異常 /Tl 欠損	Tl 欠損 /MIBG 異常	MIBG 正常 /Tl 正常	Tl 正常 /MIBG 正常
中隔	88.0% 37.5%	81.5% 50.0%	75.0% 83.3%	83.3% 75.0%
前壁	79.2% 12.5%	76.0% 20.0%	70.0% 66.7%	73.7% 52.6%
側壁	100.0% —	37.5% 0.0%	61.5% 84.6%	100.0% 100.0%
下壁	100.0% 100.0%	77.3% 34.8%	0.0% 31.3%	— 100.0%
心尖	92.3% 100.0%	63.2% 12.5%	27.8% 47.6%	100.0% 90.9%
平均	89.8% 53.8%	68.8% 25.9%	56.2% 64.6%	86.2% 80.5%

左上の数字は75%以上の狭窄領域、右下の数字は有意狭窄のない領域の一致率を表す。MIBG 異常：defect または washout、Tl 欠損：persistent defect または transient defect

を支配する左の星状神経節の領域に含まれており、上記の所見を一元的に説明するにはヒトでもイヌと同様な神経支配であると同時に虚血による直接的な神経終末の障害というよりも虚血による心機能の微妙な変化に対する心臓の交感神経の反応<sup>9)</sup>を反映した所見と考えることが妥当と思われた。

§ 文献

1) 佐藤圭子, 加藤健一, 村田 啓, ほか: 虚血性心疾患における <sup>123</sup>I-MIBG シンチグラム の有用性 — <sup>201</sup>TlCl 心筋シンチグラムとの比較検討 —, 核医学 1990; 27: 821-831

2) 志賀浩治, 杉原洋樹, 井上 孝, ほか: 健常者の心筋における <sup>123</sup>I-MIBG の分布と動態について, 核医学 1993; 30: 1359-1367

3) Dae MW, O'Connell JW, Botvinick EH, et al: Scintigraphic Assessment of Regional Cardiac Adrenergic Innervation. *Circulation* 1989; 79: 634-644

4) 小林秀樹, 百瀬 満, 柏倉健一, ほか: 低心機能虚血性心疾患および拡張型心筋症の <sup>123</sup>I-MIBG 初期心筋摂取率と心筋クリアランスの検討—左室機能との関連について—, 核医学 1994; 31: 1177-1183

## 虚血性心疾患における心拍変動 TILTによる検討

木村雅彦\* 倉田千弘\*\* 三上直\*\* 正田栄\*\* 大橋京一\* 山崎昇\*\*

心拍変動スペクトルの高周波成分(HF)は副交感神経, 低周波成分(LF)は交感神経の関与が示唆されている。しかし, LFにおいては自律神経を介する圧受容体反射が関与しており, 反射の低下している心不全患者では心拍変動が自律神経系の指標とならない可能性も文献上示唆されている。他の心疾患でも圧受容体反射の低下が報告されていることから, 心疾患における低周波成分の意義を検討する必要があると考えられ, TILT前後における, 心拍・血圧の両方の変動スペクトル解析を行い, 虚血性心疾患患者における低周波成分の意義を検討した。

### § 対象・方法

心不全や心機能低下のない(EF>40%)狭心症患者20名を対象に試験を行った。15名が1~2枝病変で, 5名が3枝病変であった。患者は安静仰臥位で, 血圧および心電図を連続的に記録し, その後60度のTILT UPを行い, 同様に連続記録を行った。呼吸回数は0.25 Hzに調節した。血圧はトノメトリー法により測定し, 信号の記録および解析はシグナルプロセッサ DP 1200 A (NEC-三栄)を使用し, スペクトルの解析には高速フーリエ変換を用いた。低周波成分 LF は0.05 Hz から0.15 Hz, 高周波成分 HF は0.15 Hz から0.5 Hzとし, その間のtotal powerを求めた。transfer functionは重複する5つのdata segment(2分間)の平均から求め, コヒーレンス0.5以上を有意とし, Gainの平均を求め, 圧受容体反射の指標とした。

### § 結果

RR intervalは両群ともTILTによって減少した

が, 両群間には有意差を認めなかった。RR intervalのLFは, 1~2枝病変ではTILTにより上昇がみられるが, 3枝病変では低下した。収縮期血圧は両群ともTILTによる変化は認めなかったが, 収縮期血圧のLFはTILTにより, 両群とも有意に上昇した。しかし, そのパワーはTILT前後で, 1~2枝病変よりも3枝病変で低い傾向にあった。血圧からRR intervalへのGainの変化は, 両群共TILTにより低下した。1~2枝病変では11.5から6.3へ, 3枝病変では12.3から4.8へ低下し, その低下の程度は3枝病変でより大きかった(図2)。

### § 考按

3枝病変の患者では, TILTによる交感神経刺激下で, 心拍変動のLFは低下した。3枝病変患者ではTILT後のtransfer functionの低下が大きく, TILT

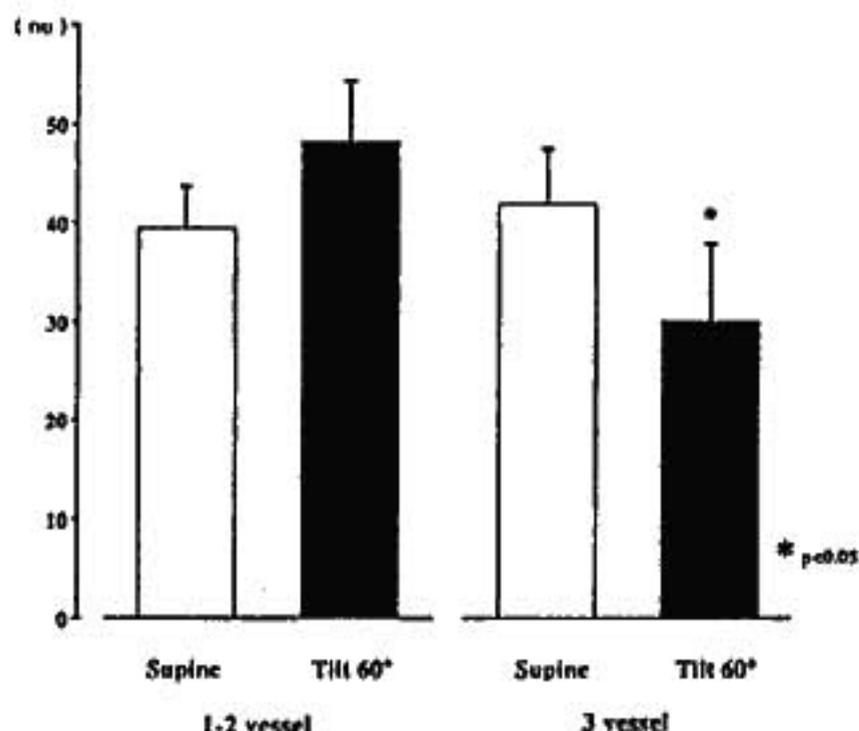


図1 1-2枝病変患者ではRR intervalの低周波成分は, TILTによりわずかに増加したが, 3枝病変患者では, むしろ低下した。

\*浜松医科大学臨床薬理

\*\* 同 第3内科

(〒431-3192 浜松市半田町 3600)

(msec/mmHg)

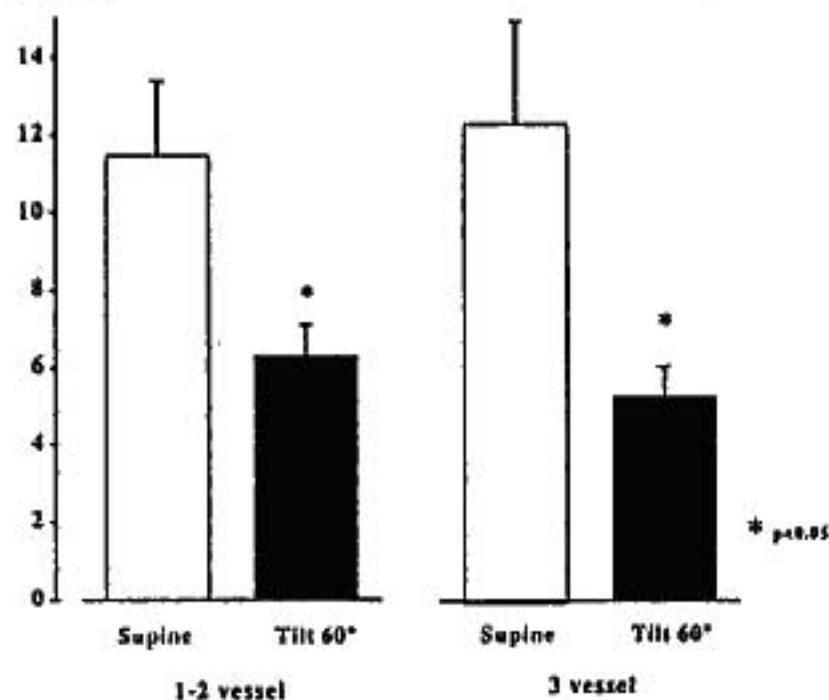


図 2 Transfer function analysis によって得られた、血圧変動から RR interval の変動への Gain は、両群とも TILT により低下したが、その程度は 3 枝病変群で大きかった。

時の圧受容体反射の低下がこの現象に関与しているものと推察された。

### § 文献

- 1) Ahmed MW, et al: Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *JACC* 1994; 24(4): 1082-1090
- 2) Bernardi L, et al: Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon? *Clinical Science* 1994; 87(6): 649-654
- 3) Lombardi F, et al: Linear and nonlinear dynamics of heart rate variability after acute myocardial infarction with normal and reduced left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1996; 77(15): 1283-1288

## 局所骨格筋定常運動時の クレアチン燐酸動態に関する検討

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

慢性心不全患者では、局所運動においてクレアチン燐酸や細胞内 pH が低下しやすいことが報告されている。Meyer らは定常運動終了後回復期におけるクレアチン燐酸動態の時定数が骨格筋有酸素代謝能の指標であることを実験的に示しており<sup>1)</sup>、また、心不全患者と健常者ではこの時定数に有意差が認められることも報告されている<sup>2)</sup>。しかし、局所定常運動施行中のクレアチン燐酸動態の時定数に関する報告は少なく、その意義は十分には検討されていない。

以前に我々は磁気共鳴スペクトロスコピー(<sup>31</sup>P-MRS)を用いた検討で、下腿局所運動施行時の骨格筋代謝能が、全身運動における最高酸素摂取量と相関することを報告している<sup>3)</sup>。この結果は、全身運動耐容能が末梢骨格筋代謝能によっても規定されている可能性を示唆するものである。

今回、我々は心不全患者において、局所定常運動開始から定常状態に至るまでのクレアチン燐酸動態に注目し、その時定数( $\tau$  exercise)の意義を検討した。また、 $\tau$  exercise を用いて局所骨格筋運動と全身運動の関係についても検討を行った。

### § 対象と方法

対象は平均年齢 54.7±7.4 歳の慢性心不全患者 11 人(男性 9 人、女性 2 人)、NYHA II 度 8 人、III 度 3 人であった。

①右下腿局所運動施行時および運動終了後回復期のクレアチン燐酸動態、②坐位自転車エルゴメーター施行時の酸素摂取動態に関する検討を行った。

①は、5 分間の右足関節底屈定常運動施行中および同運動終了直後から回復期 5 分間において<sup>31</sup>P-MRS

を用いて測定した。右足関節底屈定常運動は、予め各症例毎に施行した足関節底屈漸増負荷試験において施行可能であった最大負荷量の 70% に相当する強度で、1 分間に 40 回の頻度で行った。クレアチン燐酸は、標準化して PCr/(PCr+Pi) とした。また、定常運動施行中 5 分間のクレアチン燐酸動態の時定数を  $\tau$  exercise、運動終了直後からの回復期 5 分間におけるクレアチン燐酸動態の時定数を  $\tau$  recovery と定義した。 $\tau$  exercise と  $\tau$  recovery の相関についても検討を行った。

②坐位自転車エルゴメーターによる心肺運動負荷試験は、3 分間の warming up の後に 1 分間 15 W ずつ負荷量を漸増する ramp 負荷を症候限界性で施行し、その際に呼気ガス分析法により酸素摂取量を測定、また  $\Delta V\text{O}_2/\Delta \text{Work Rate}$  を求めた。全身運動と末梢骨格筋代謝能の関係を検討する目的で、全身運動における酸素利用状態の指標として  $\Delta V\text{O}_2/\Delta \text{Work Rate}$  を、局所運動における骨格筋の有酸素代謝速度の指標として  $\tau$  exercise を用いてその相関を調べた。

### § 結果

右足関節底屈運動における  $\tau$  exercise は 76.9±25.3 秒、 $\tau$  recovery は 56.4±12.5 秒であり(図 1)、両者の間には  $r=0.85$ ,  $p<0.01$  の有意な相関を認めた(図 2)。

坐位自転車エルゴメーター施行中に測定した平均最高酸素摂取量は 22.6±4.6 ml/kg/min、平均嫌気性代謝閾値は 15.6±3.5 ml/kg/min、 $\Delta V\text{O}_2/\Delta \text{Work Rate}$  は 8.3±1.8 ml/min/W だった。坐位自転車エルゴメーター施行時の  $\Delta V\text{O}_2/\Delta \text{Work Rate}$  と、局所骨格筋運動施行時の  $\tau$  exercise との間には  $r=0.73$ ,  $p=0.01$  の有意な相関を認めた(図 3)。

\*北海道大学医学部循環器内科  
(〒060-8648 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

\*\*札幌市中央健康づくりセンター

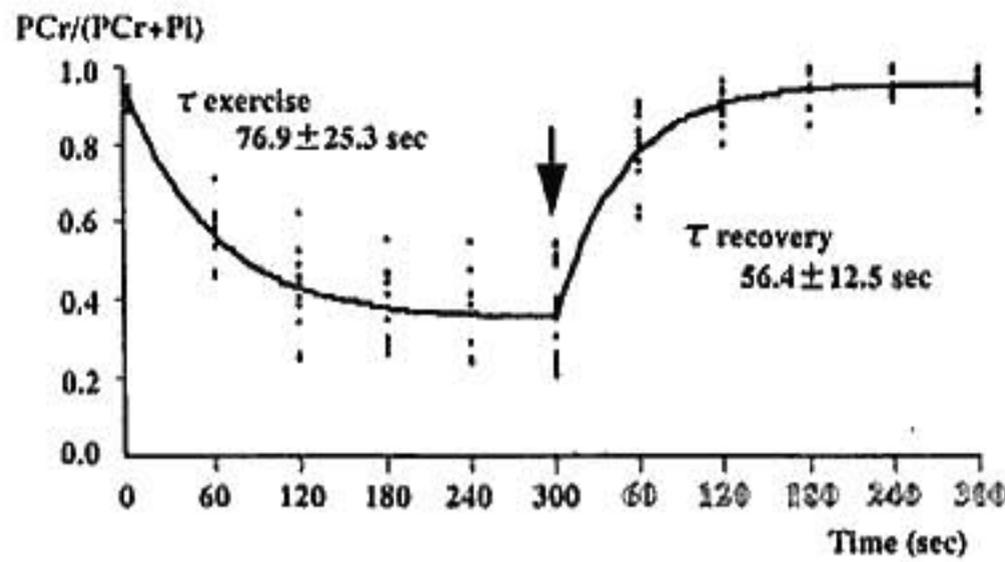


図 1

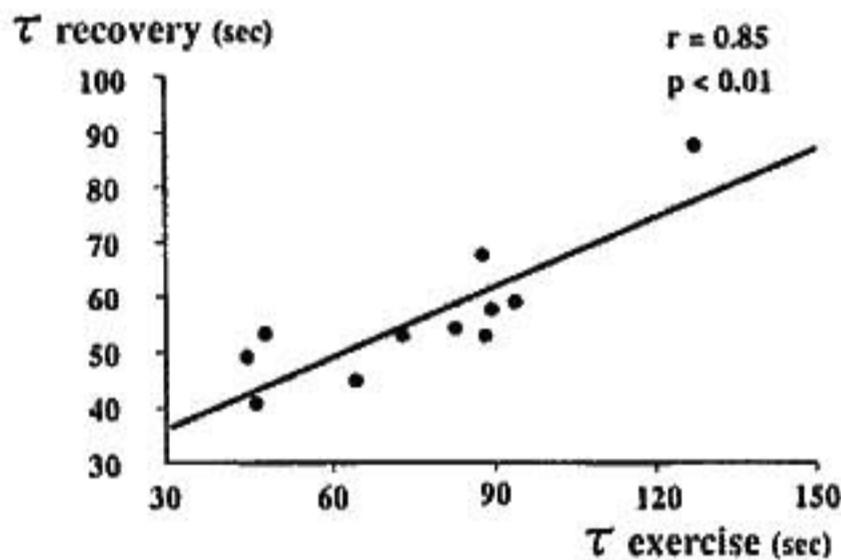


図 2

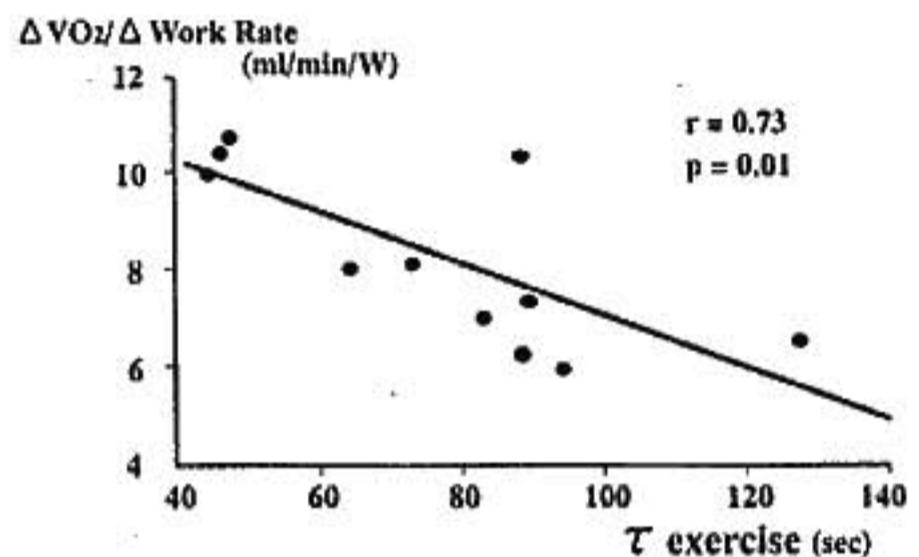


図 3

§ 考察

すでに Meyer ら<sup>1)</sup>によって局所骨格筋有酸素代謝能の指標であることが報告されている  $\tau$  recovery と、今回の検討の対象とした  $\tau$  exercise が有意に相関することから、 $\tau$  exercise が局所骨格筋有酸素代謝能の新たな指標となり得ると考えられた。

以前に我々は下腿局所運動における細胞内 pH と、全身運動における最高酸素摂取量が相関することを示し、末梢骨格筋代謝能が全身運動耐容能を規定する一因子である可能性を示している。今回の結果では局所運動における  $\tau$  exercise が全身運動における  $\Delta VO_2 / \Delta$  Work Rate と相関を示したことから、局所骨格筋有酸素代謝能が全身運動における酸素摂取動態に影響を及ぼすと考えられた。すなわち、末梢骨格筋レベルで利用された酸素量が、心肺・循環系を通して取り込まれる酸素の摂取速度を規定している可能性が示唆された。

§ 結語

1)  $\tau$  exercise は骨格筋有酸素代謝能の指標になり

得ると考えられた。2) 骨格筋の酸素利用速度は、全身運動での  $\Delta VO_2 / \Delta$  Work Rate に影響を及ぼすと考えられた。

§ 文献

- 1) Meyer RA: A linear model of muscle respiration explains monoexponential phosphocreatine changes. *Am J Physiol* 1998; 254: C 548-553
- 2) Mancini DM, Walter G, Reichel N, et al: Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1364-1373
- 3) Nishijima H, Yonezawa K, Okita K, et al: Anaerobic threshold during upright bicycle exercise is related to calf, but to the forearm muscle metabolism. *J Heart Failure* 1995; 2: abstract no. 83

## 低容量アトロピン負荷の 心臓副交感神経に及ぼす影響

安村良男\* 後藤葉一\* 高木 洋\*\* 杉町 勝\*\*

心拍の RR 変動のスペクトル解析により心臓自律神経活動の静的状態を知ることができる。心不全では副交感神経緊張が減弱し、同時に交感神経緊張が亢進している<sup>1)</sup>。

アトロピンはその投与量によって心拍数に及ぼす影響が異なる。すなわち、大量に投与すると副交感神経を遮断し、頻脈をきたす。逆に少量では徐脈にする<sup>2)</sup>。低容量でのこの徐脈作用の機序は中枢性に副交感神経を刺激するためと推察されている<sup>3)-6)</sup>。心不全患者ではこの徐脈作用が障害されており、副交感神経の中枢性の制御機構の変調が予測される<sup>7)</sup>。このように低容量のアトロピン投与の刺激応答により心臓副交感神経の動的状態をうかがえる可能性がある。

本研究の目的は心拍変動指標を用いて、低容量アトロピン負荷が実際に副交感神経を刺激しているか否かを検討することである。加えて、心不全患者における、副交感神経の刺激応答の定量化を試みることである。

### § 対象

狭心症の症状や心不全症状が安定化した 29 例(男性 27 例, 女性 2 例; 平均年齢  $52 \pm 10$  歳)である。19 例は急性心筋梗塞約 1 カ月経過した患者, 3 例は虚血性心筋症, 7 例は拡張型心筋症であった。心不全の重症度により NYHA I 群 19 例, NYHA II-III 群 10 例の 2 群に分類した。年齢, 糖尿病や高血圧の合併率は両群間で差を認めなかった。β-blocker や ACE 阻害剤の服用は 2 群間で差を認めず, ジギタリスの服用は NYHA II-III 群の方が多かった。

### § 方法

#### 1. 低容量アトロピン投与と心電図記録

3:00 から 5:00 pm の間に、薄暗い部屋で安静仰臥位で心電図を連続記録した。心電図を以下の 4 つの状態で 1 kHz でサンプリングし、AD 変換後パーソナル・コンピュータに保存した。(1)自発呼吸下 3 分間、(2)10 回/分の調節呼吸下 3 分間、(3)自発呼吸下で低容量アトロピン投与後 6 分間(後半の 3 分間を解析した)、(4)ひき続いての 10 回/分の調節呼吸下 3 分間。低容量アトロピンは  $3 \mu\text{g}/\text{kg}$  を静脈内投与した。

#### 2. 低容量アトロピン投与後の心拍数の経時的変化

アトロピン投与後 30 秒毎の 3 拍より瞬時心拍数を計算した。このうちの最小心拍数を投与前心拍数で除して、この比を  $R_m$  とした。 $R_m$  は一般に 1 以下の値をとるが、症例により低容量にもかかわらず心拍数が漸増することがあり、この場合は投与後 90, 120, 150, 180 秒後のそれぞれの瞬時心拍数の平均を投与前心拍数で除して、この比を  $R_m$  とした。

#### 3. 心拍変動の指標

時間領域および周波数領域の心拍変動の指標をそれぞれ一個ずつ計算した。時間領域の指標は自発呼吸の 3 分間の記録より計算した。隣り合う正常心拍が 50 msec 以上の心拍の個数を全体の正常 NN 数で除した値を  $pNN 50(\%)$  とした。周波数領域の指標は調節呼吸の 3 分間の記録より計算した。NN 間隔を FFT 法により周波数分析し、調節呼吸数に相当する  $0.167 \text{ Hz}$  のパワーの平方根を  $rPSD^{1/2}(\text{msec}/\text{Hz}^{1/2})$  とした。

#### 4. 統計

各数値は平均値  $\pm$  SD で表した。アトロピン投与前の異なる NYHA 間の各指標は unpaired-t test を用いた。アトロピン投与による各指標の変化度は two-way repeated-measures ANOVA を用いた。

\*国立循環器病センター内科心臓部門

\*\* 同 研究所循環動態機能部

(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

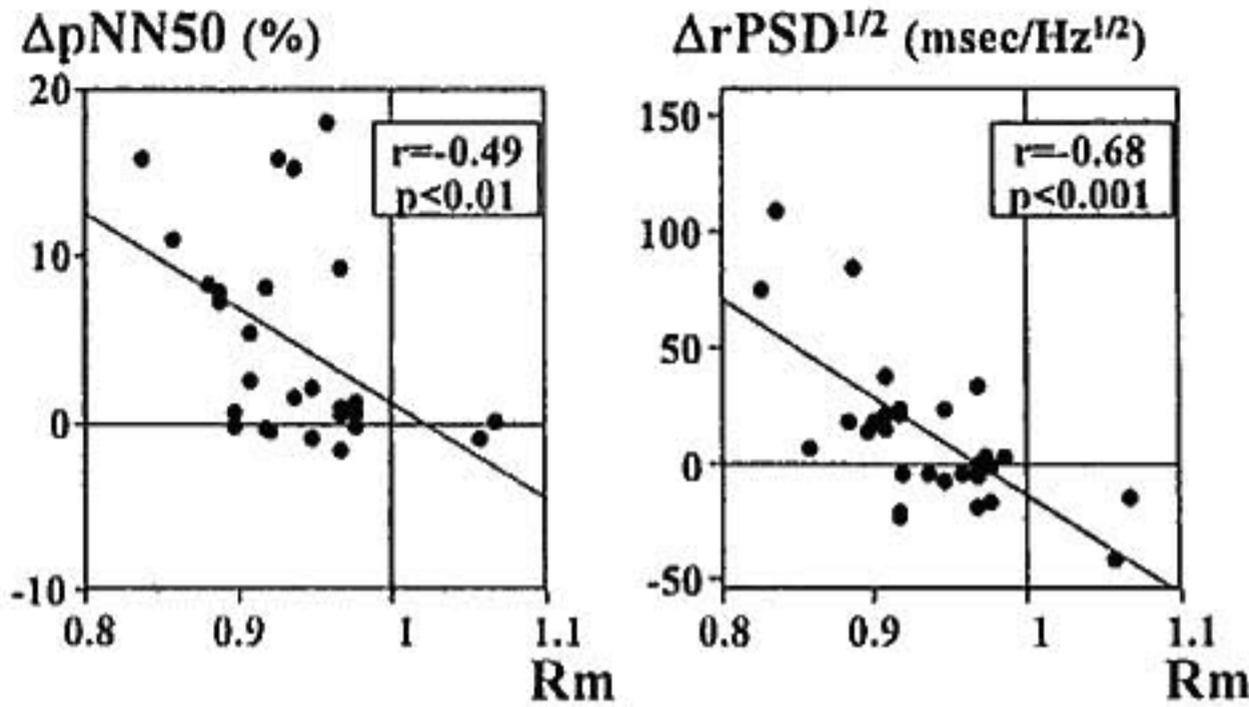


図1 心拍数レベルの変化度(Rm)と副交感神経指標の変化度(ΔpNN50, ΔrPSD<sup>1/2</sup>)との関係

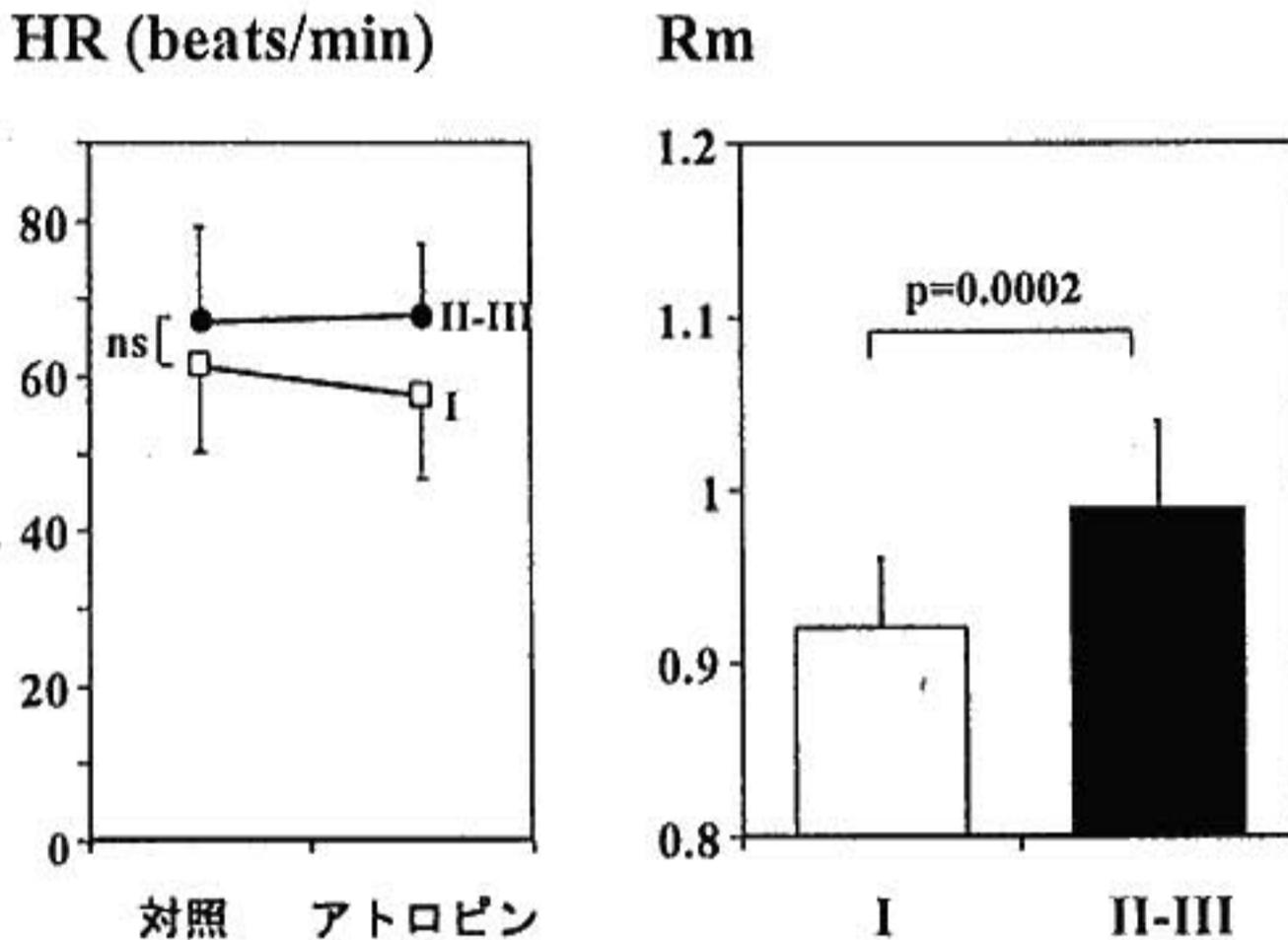


図2 アトロピン投与による心拍数レベルの変化  
左図はNYHA I群(I)とNYHA II-III群(II-III)における投与前(cont)と投与後(atropine)の心拍数レベル(HR)の変化を示す。右図は両群での心拍数レベルの変化度(Rm)の相違を示す。

§ 結果

1. アトロピン投与による心拍数レベルの変化度(Rm)と心拍変動指標の変化度(pNN 50, rPSD<sup>1/2</sup>)との関係

RmはΔpNN 50( $r = -0.49, p < 0.01$ )やΔrPSD<sup>1/2</sup>( $r = -0.68, p < 0.001$ )と負の相関を認めた(図1)。

2. 心不全重症度毎のアトロピン投与による心拍数レベルの変化

アトロピン投与前ではNYHA I群とNYHA II-III群間で心拍数の差を認めなかった。アトロピン投与によりNYHA I群では心拍数は有意に減少したが、NYHA II-III群では有意な変化を認めなかった。その結果、NYHA I群のRmは $0.92 \pm 0.44$ で、NYHA II-III群のRmは $0.99 \pm 0.04$ であった(図2)。

3. 心不全重症度毎のアトロピン投与による副交感神経指標の変化

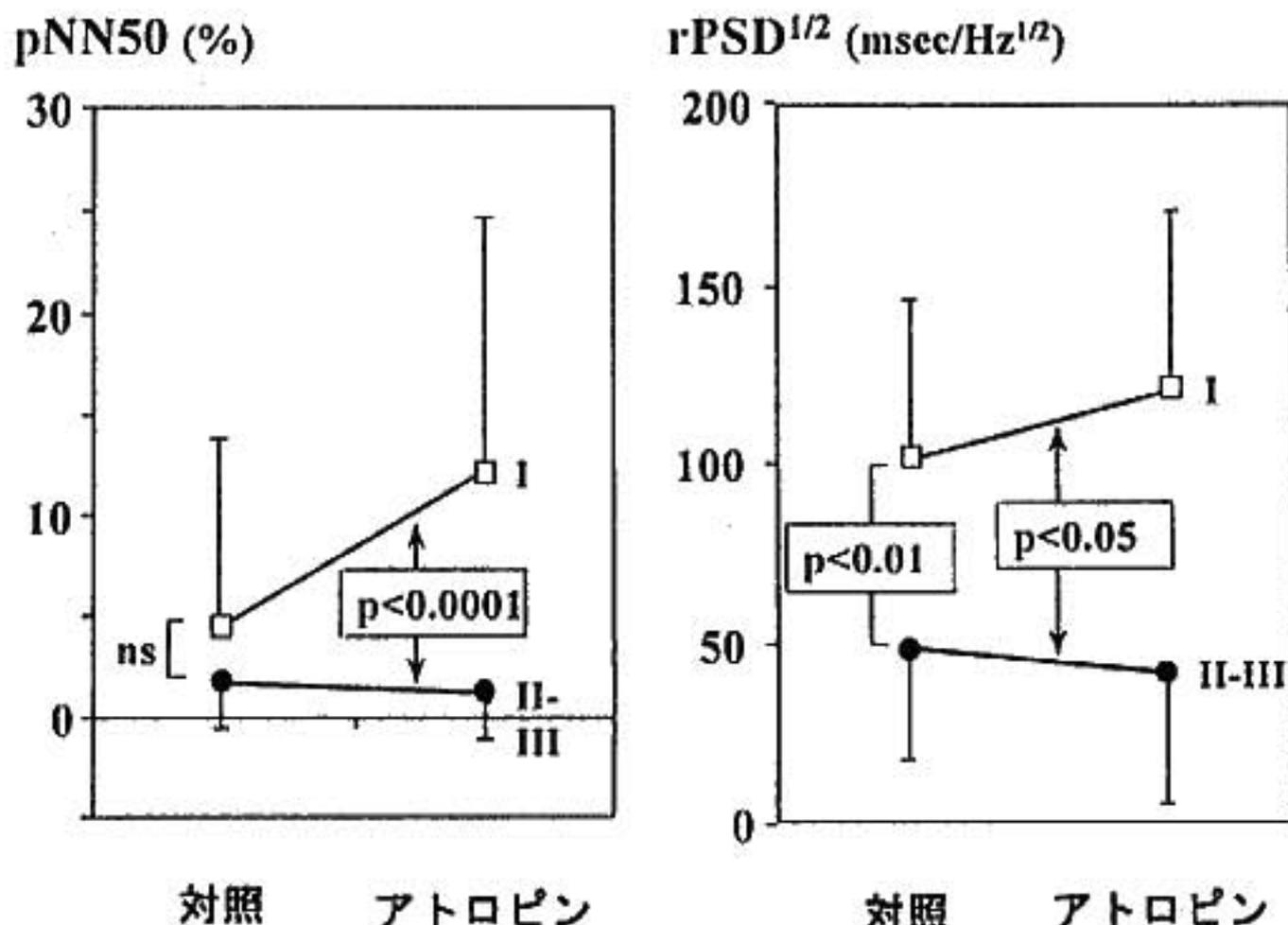


図3 アトロピン投与による副交感神経指標の変化  
NYHA I群(I)とNYHA II-III群(II-III)における投与前(cont)と投与後(atropine)のpNN 50(左図)とrPSD<sup>1/2</sup>(右図)の変化を示す。

pNN 50はアトロピン投与前ではNYHA I群とNYHA II-III群間で心拍数の差を認めなかった。アトロピン投与によりNYHA I群では増加したが、NYHA II-III群では変化しなかった。rPSD<sup>1/2</sup>はアトロピン投与前からNYHA I群で高値で、アトロピン投与によりNYHA I群でより増加し、2群間の差は大きなものとなった(図3)。

## § 考按

### 1. 低容量アトロピン投与による徐脈の機序

心拍変動より得られる指標のうちpNN 50やrPSD<sup>1/2</sup>は心臓副交感神経活性を表すと考えられている。さらに、Katona<sup>27)</sup>やHayano<sup>28)</sup>らはpNN 50が交感神経遮断に影響を受けないことを示している。そこで低容量アトロピン投与による徐脈の程度(Rm)がpNN 50やrPSD<sup>1/2</sup>と相関したことは低容量アトロピンが交感神経を遮断するのではなく副交感神経を刺激したものと考えられる。

### 2. 副交感神経の刺激・応答の指標としてのRm

心拍変動より得られる心臓副交感神経活性の各種指標のうち、周波数分析より得られる0.15から0.4 Hzの高周波成分は特に心臓副交感神経活性を表すとされるが、副交感神経活動の静的状態を表すと考えられる。一方、フェニレフリンによる一過性血圧上昇に対する心拍数の減少反応(圧受容体反射; BRS)は副交感神

経活動の動的状態を反映すると考えられる。そこでこれら2つの副交感神経の指標の臨床的意義は異なると考えられるが、実際、心拍変動の指標が運動耐容能に相関しない<sup>29)</sup>のに対しBRSは相関するとされる<sup>10)</sup>。Rmは副交感神経の刺激・応答反応と考えられ、この意味においてはBRSに類似する。実際Rmは運動耐容能に比例した<sup>21)</sup>。

### 3. 副交感神経刺激・応答よりみた心不全重症度の定量化

心不全患者では低容量アトロピンに対する心拍数の低下反応が減弱すると報告されている<sup>3)</sup>。我々はこの応答を前述のようにRmで表現した。Rmは無症状例では約0.92で有症状では約0.99であり心不全重症度を定量化できる可能性がある。低容量アトロピン投与により無症状例ではpNN 50やrPSD<sup>1/2</sup>などの心拍変動指標が増加するのに対し、有症状例では変化しなかった。このように、Rmは副交感神経刺激応答よりみて心不全重症度を定量化できると考えられた。

### 4. 問題点と限界性

本研究では対象数が少なく、心不全の重症度を無症状(NYHA I)と有症状(NYHA II, III)に分類した。そこで、心不全重症度分類における分解能の評価が不十分で、今後、心不全症状の幅広いスペクトラムでの検討の余地が残った。Rmの低下は心臓副交感神経活性の増加を伴うことが示唆された。しかし、低容量ア

トロピンの中枢作用が示唆されてはいるがこの因果関係は未だ明らかではなく、Rmの臨床的意義とともに今後の検討が必要である。

### § まとめ

低容量アトロピンによる心拍数の低下程度は心拍変動からみた心臓副交感神経活性の亢進をともなった。この低下度は心不全例では減少していた。したがって、低容量アトロピン投与により、心不全での副交感神経の刺激応答が評価できると考えられた。

### § 文献

- 1) Porter TR, Eckberg DL, Fritsch JM, et al: Autonomic pathophysiology in heart failure patients. Sympathetic cholinergic interrelations, *J Clin Invest* 1990; 85: 1362-1371
- 2) Yasumura Y, Kohno T, Shimizu H, et al: Usefulness of low doses of atropine to quantify the vagal stimulus-response relation in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1459-1463
- 3) Katona PG, Lipson D and Dauchot PJ: Opposing central and peripheral effects of atropine on parasympathetic cardiac control. *Am J Physiol* 1977; 232: H 146-H 151
- 4) Eckberg DL, Mohanty SK and Raczowska M: Trigeminal-baroreceptor reflex interactions modulate human cardiac vagal efferent activity. *J Physiol* 1984; 347: 75-83
- 5) Gilbey MP, Jordan D, Richter DW, et al: Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurons in the cat. *J Physiol* 1984; 356: 65-78
- 6) Epstein AE, Hirschowitz BI, Kirklin JK, et al: Evidence for a central site of action to explain the negative chronotropic effect of atropine: Studies on the human transplanted heart. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1607-1610
- 7) Katona PG and Jih F: Respiratory sinus arrhythmia: noninvasive measure of parasympathetic cardiac control. *J Appl Physiol* 1975; 39: 801-805
- 8) Tanaka K: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991; 67: 199-204
- 9) Kienzel MG, Ferguson DW, Birkett CL, et al: Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 761-767
- 10) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al: Baroreflex sensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with first myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78: 824

## I-123 MIBG 心筋スキャンと 筋交感神経活動との対比

吉澤 尚\* 高田重男\*\* 湯浅豊司\* 島倉淳泰\* 織田裕之\*  
長井英夫\* 高村雅之\* 丸山美知郎\* 阪上 学\* 小林健一\*

筋交感神経活動(MSNA)は骨格筋への交感神経節後線維の活動で、血圧の調節と密接に関連することが示されている。また、Wallinら<sup>1)</sup>や、Kingwellら<sup>2)</sup>は、安静時のMSNAが、心臓ノルエピネフリン spilloverや冠静脈洞ノルエピネフリン濃度と有意な相関を示すことを、またRundqvistら<sup>3)</sup>は心不全の重症度と共に心臓ノルエピネフリン spilloverやMSNAが亢進することを報告している。これらの成績は、少なくとも安静時や心不全状態では骨格筋と心臓への交感神経活動は共通の機序により制御されていることを示している。一方、近年、ノルエピネフリン類似体であるmetaiodobenzylguanidine(MIBG)を用いた心筋スキャンにより、心筋交感神経の分布が評価できるようになった。一方、今村ら<sup>4)</sup>は、基礎心疾患とは無関係に、心不全の重症度に応じて% washout rateが亢進していることを報告し、MIBG心筋スキャンが交感神経機能の定量的指標となる可能性を示している。しかし、これまでに、MIBG心筋スキャンにより心臓交感神経活動の定量的評価が可能か否かを検討した報告はみられない。

そこで今回心不全患者を対象にMSNAとMIBG心筋スキャンの諸指標を比較検討したので報告する。

### § 対象および方法

左室収縮障害を有する心不全患者15名(HF群, 57±10歳), 僧帽弁狭窄症による心不全患者10名(MS群, 54±11歳), 健常者6名(C群, 52±10歳)の計31名を対象とした。MSNAの記録とMIBG心筋スキャンは病状の安定した時期に行い、それぞれの間隔が2週間以上にならないようにした。MSNAは微小神経

電図法を用い左腓骨神経より導出し、1分間あたりのバースト数(burst rate)を指標とした。安静時と30% MVCで3分間のハンドグリップ負荷時、-10 mmHgの下半身陰圧(LBNP)負荷時にMSNAと血行動態を測定した。また、MIBG心筋スキャンの指標には、初期像および後期像の心筋/縦隔集積比(H/M)と% washout rateを用いた。

### § 結果

#### 1) 左室収縮障害を有する心不全患者のMSNAとMIBG心筋スキャン

安静時の血行動態は、HF群とC群間で収縮期血圧に差はなく、心拍数はHF群で有意( $p < 0.05$ )に高く、左室駆出分画はHF群で有意( $p < 0.05$ )に低下していた。安静時のburst rateはHF群34.8, C群18.7 bursts/minとHF群で有意に増加していた( $p < 0.05$ )。MIBG心筋スキャンの諸指標は、H/Mは初期像、後期像とも両群間に差はなく、% washout rateも有意差はなかった。MSNAとMIBG心筋スキャンの諸指標の比較では、% washout rateと安静時のburst rateの間に $r = 0.63$ の有意な正の相関を認めた( $p < 0.01$ , 図1)。また、H/Mの初期像と安静時のburst rateの間には相関はなかったが、後期像との間にburst rateの増加に伴い、H/Mが減少する傾向がみられた。

MIBG心筋スキャンの諸指標とハンドグリップ負荷、LBNP負荷時のMSNAの反応との比較では、% washout rateとハンドグリップ負荷時のburst rateの変化率およびLBNP負荷時の中心静脈圧の変化で補正したburst rateの変化率に相関はなかった。

#### 2) 僧帽弁狭窄症による心不全患者のMSNAとMIBG心筋スキャン

MS群とC群の間では、安静時のburst rateは、MS

\*金沢大学医学部第1内科

\*\* 同 保健学科

(〒920-8641 金沢市宝町 13-1)

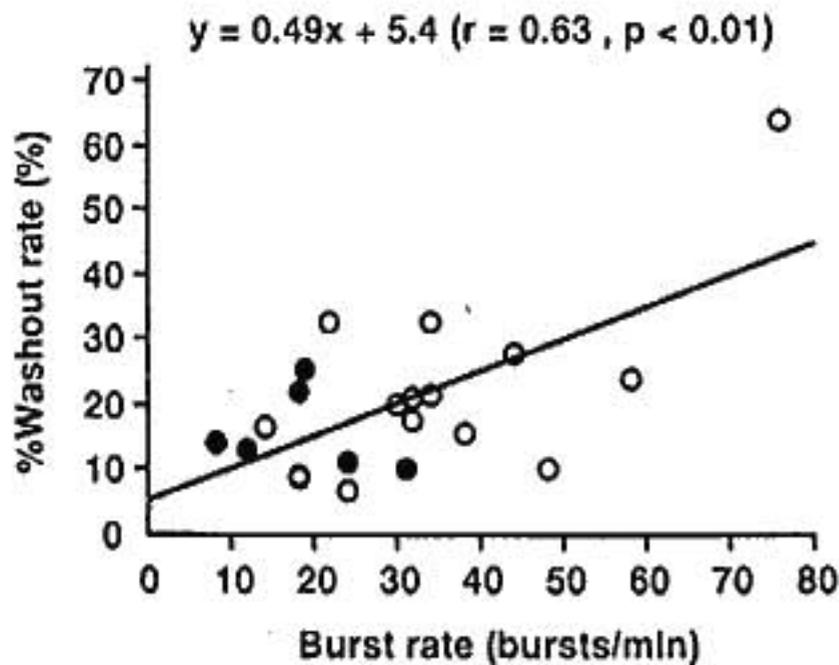


図1 左室収縮異常による心不全患者(○)と健常者(●)における安静時筋交感神経活動と% washout rateとの関係

群で高い傾向を示した。MIBG 心筋スキャンの諸指標では、H/Mでは初期像、後期像ともに差はなく、% washout rateにも両群間に有意差はなかった。MSNAとMIBG心筋スキャンの諸指標の比較では、% washout rateと安静時のburst rateの間に $r=0.64$ の有意な正の相関を認めた( $p<0.05$ , 図2)。また、H/Mの初期像と安静時のburst rateの間に相関はなかったが、後期像と安静時のburst rateの間には、burst rateの増加に伴いH/Mが減少する傾向がみられた。

MSの重症度を示す諸指標と% washout rateの比較では、僧帽弁口面積とは有意な負の相関を認めたが、心係数や肺動脈楔入圧とは有意な相関はなかった。

### § 考察と結語

今回我々は、MIBG心筋スキャンにより心臓交感神経活動の評価が可能か否かを明らかにするため、心不全患者を対象にMSNAとMIBG心筋スキャンの諸指標の比較検討を行った。その結果、% washout rateと安静時のburst rateはHF群、MS群いずれも有意な正の相関を示し、H/Mの後期像はburst rateの増加に伴い減少する傾向がみられた。% washout rateとburst rateとの相関は、左室負荷がなく、左室心筋障害の少ないと思われるMS患者においてもみられており、少なくとも心不全患者においては、% washout rateは安静時の心臓交感神経活動状態を反映しているものと考えられる。H/Mの早期像にはHF群とC

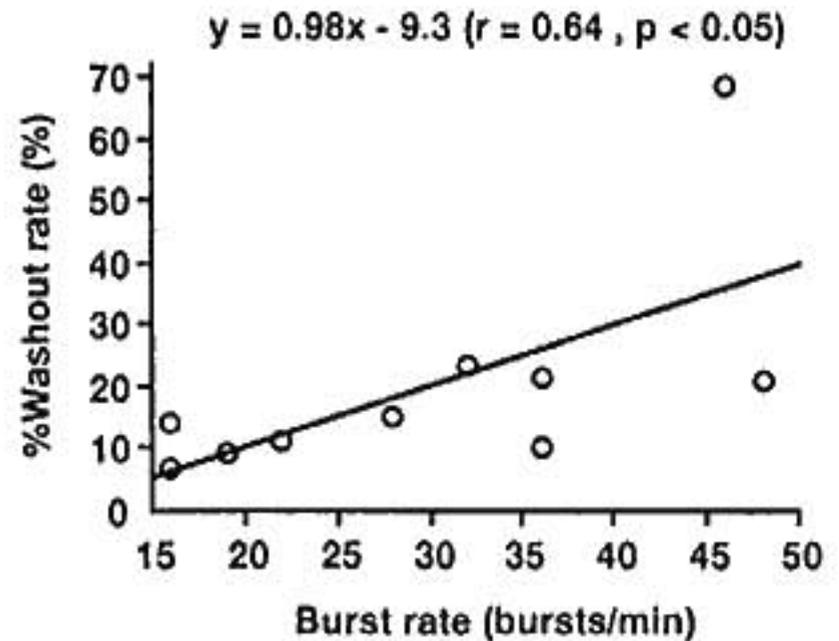


図2 僧帽弁狭窄症患者における安静時筋交感神経活動と% washout rateとの関係

群で差はみられなかったが、今回対象としたHF群は重症例が少なかったためであり、またH/Mの後期像はburst rateの増加に伴い減少する傾向がみられたが、交感神経活動亢進による% washout rateの増加を反映したものと思われる。

### § 文献

- 1) Wallin BG, Esler M, Dorward P, et al: Simultaneous measurements of cardiac noradrenaline spillover and sympathetic outflow to skeletal muscle in humans. *J Physiol* 1992; 453: 45-56
- 2) Kingwell BA, Thompson JM, Kaye DM, et al: Heart rate spectral analysis, cardiac norepinephrine spillover, and muscle sympathetic nerve activity during human sympathetic nervous activation and failure. *Circulation* 1994; 90: 234-240
- 3) Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, et al: Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997; 95: 160-175
- 4) Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, et al: Iodine-<sup>123</sup>metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1594-1599

## 体表面電位図による冠動脈疾患患者の 運動時再分極特性変化の検討

都田裕之\* ギアス・U・アーメド\* 森 正剛\* 遠藤昭博\*  
加藤雅彦\* 加藤達生\* 野口法保\* 面谷博紀\* 尾崎就一\*  
衣川 徹\* 荻野和秀\* 久留一郎\* 重政千秋\*

冠動脈疾患の診断を目的とした運動負荷心電図上、ST 低下は心筋虚血の指標として用いられている。ST 低下は T 波変化を伴い、この ST-T 変化は再分極過程の変化を反映するとされている。再分極過程は脱分極過程と再分極特性により影響を受ける。近年、体表面電位図より作成される QRST isointegral map が再分極特性の臨床的評価に有用であることが明らかになった。本研究の目的は、本法を運動負荷心電図に応用することにより、運動誘発心筋虚血時の再分極特性変化の特徴を明らかにすることである。

### § 対象および方法

運動負荷  $^{201}\text{Tl}$  心筋 SPECT 施行時に体表面電位図を記録した症例のうち、安静時、正常 12 誘導心電図を示し、以下の選択基準を満たした 4 群計 61 例を対象とした。内訳は、A 群 15 例(有意冠狭窄[-], reversible  $^{201}\text{Tl}$  defect[-], 有意 ST 低下[-]), B 群 14 例(-, -, +), C 群 6 例(+, -, +) および D 群 26 例(+, +, +) である。VCM-3000 システムを用い、安静時および運動終了後 1.5 分に 87 誘導体表面電位図を記録し、QRST isointegral map を作成した。87 誘導点における運動前後 QRST integral 値間の相関係数を運動前後 QRST isointegral map 間の類似性の指標とし、回帰直線の傾きを QRST integral 値の変動の指標とした。

### § 結果

全例において、安静時 QRST isointegral map は左前胸部に正領域、右胸部および右背部に負領域を有する双極性分布を示した。運動後 QRST isointegral

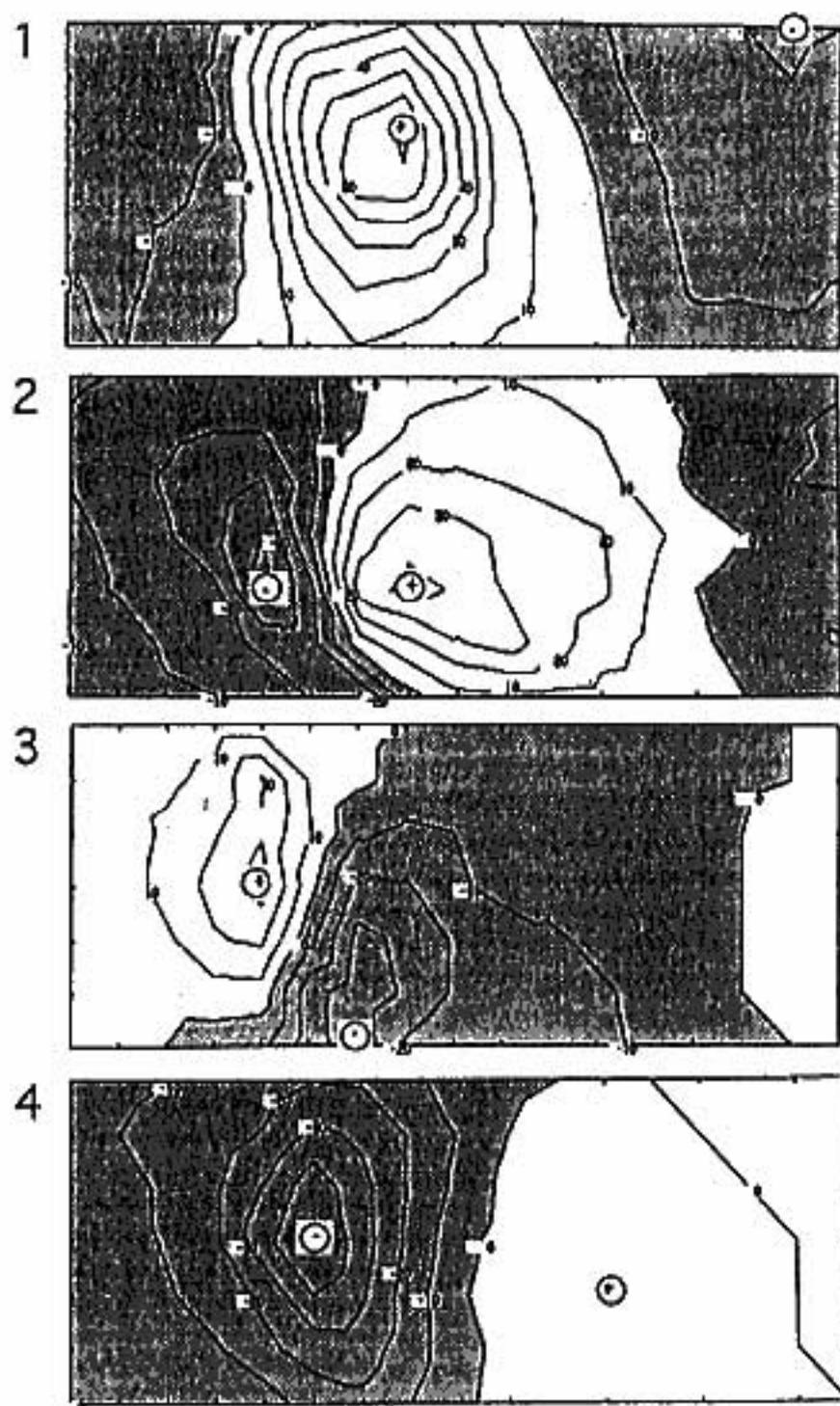


図 1 運動後 QRST isointegral map パターン  
広範囲正領域型(1)、左前胸部右側負領域型(2)、  
同左側型(3)および広範囲負領域型(4)に分類される。

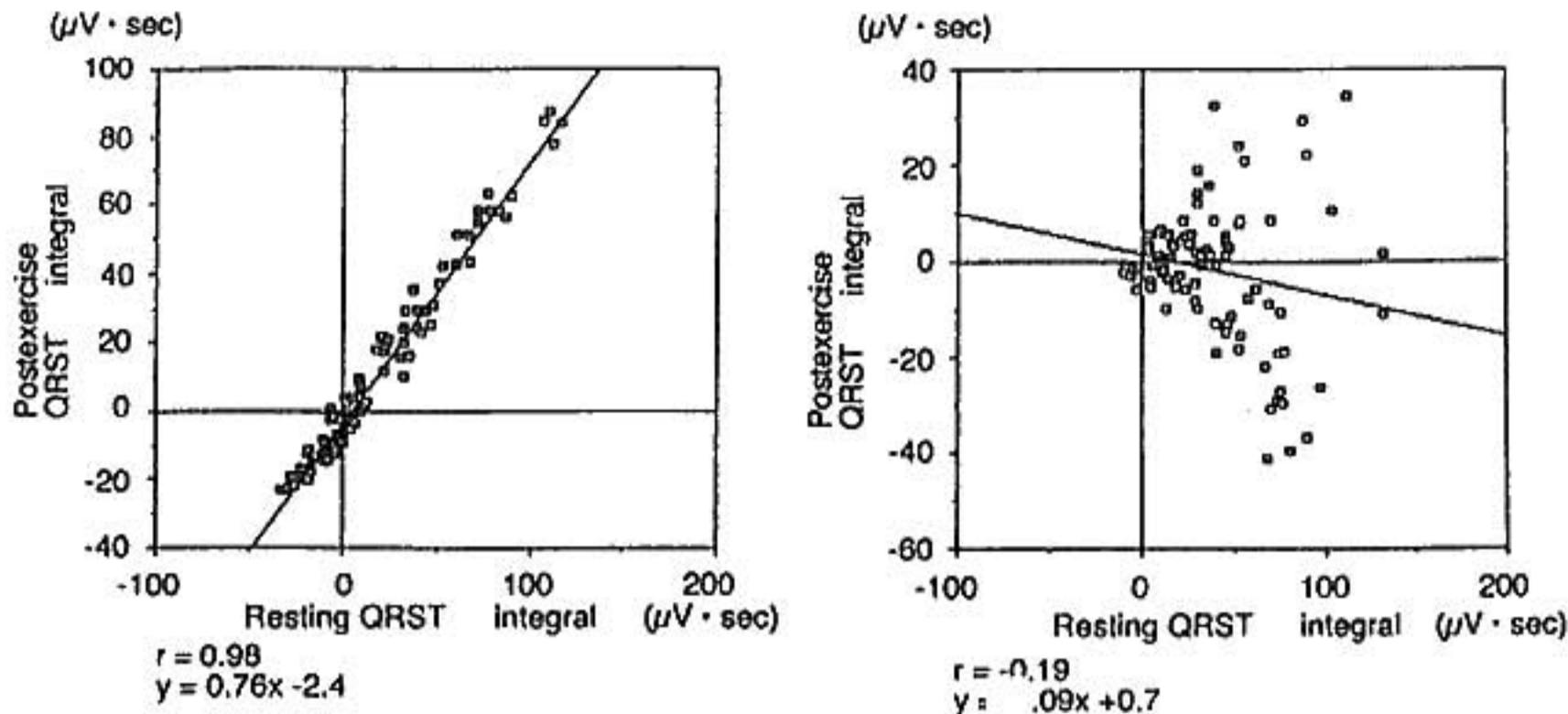


図2 87誘導点における運動前後QRST integral値間の相関  
 症例1(左図):A群,60歳,男性,症例2(右図):D群,70歳,男性。

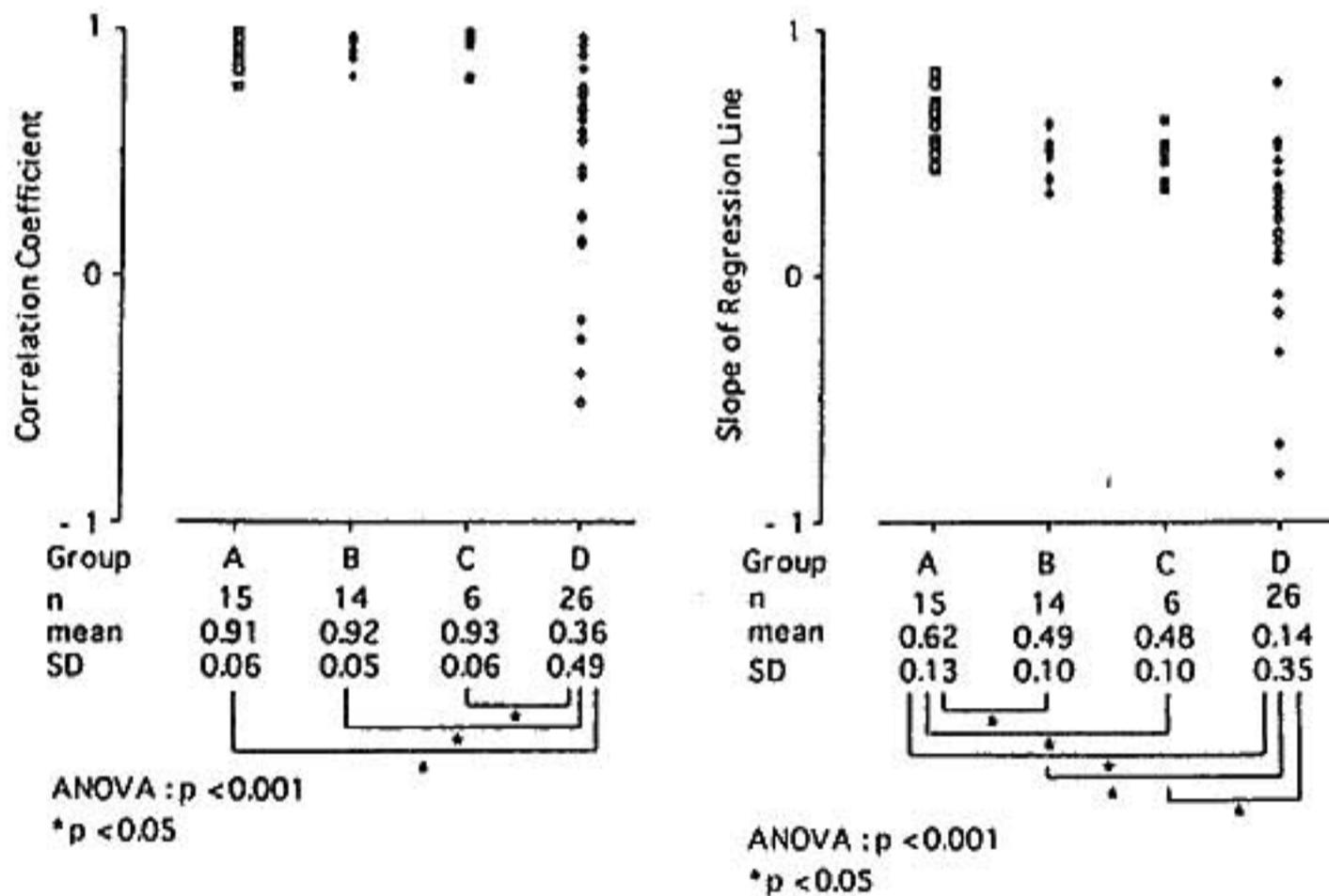


図3 4群間における相関係数(左図)および回帰直線の傾き(右図)の比較

map上, A群4例(27%), B群3例(21%), C群1例(17%)およびD群19例(73%)において, 運動による負領域(左前胸部右側型, 同左側型または広範囲型)の出現が認められ, 左前胸部左側型および広範囲型はD群に特異的であった(図1)。

運動前後QRST integral値間の相関において, BおよびC群では, A群に比して回帰直線の傾きは低値で

あったが相関係数は同等に高値であった。D群では相関係数, 回帰直線の傾きともに他群に比して低値であった(図2および図3)。D群のうち相関係数が0.4未満の低値を示した10例において, 全例に左前下行枝を含む多枝狭窄が認められ, SPECT上, 8例では前壁および下壁, 2では下壁にreversible <sup>201</sup>Tl defectが認められた。

## § 考按

Yasui ら<sup>1)</sup>は、狭心症患者の運動後 PQRST isointegral map パターンから虚血の重症度評価を試み、多枝狭窄例では極大が複数になり、再分極特性変化が大であることが示唆されると報告している。今回、コントロール例では、運動前後の再分極特性の類似性が保たれるのに対し、reversible  $^{201}\text{Tl}$  defect を伴う ST 低下時、高頻度に運動による負領域出現が認められ、QRST integral 値の高度な減少およびその変化のばらつきが大であることが示された。運動により ST 低下を示すが  $^{201}\text{Tl}$  defect を有さない例では、コントロール群と比較して、QRST integral 値の減少は大であるが運動

前後の再分極特性の類似性は同等に保たれることが示された。これらの結果より、運動による冠狭窄に伴う虚血性 ST 低下時、再分極特性の分布様式が大きく変化し、その程度が高度の例には広範囲虚血例が多く含まれることが明らかになった。

## § 文献

- 1) Yasui S, Kubota I, Ohyama T, et al: Diagnosis of coronary artery disease using isopotential mapping. In: Yamada K, Harumi K, Musha T, ed. *Advances in body surface potential mapping*. Nagoya: *The University of Nagoya Press* 1983; 243-250

## 高血圧性肥大心疾患における force-frequency および relaxation-frequency 関係

稲垣将文\* 曾村富士\* 武市康志\* 市原佐保子\* 石木良治\*  
藤村高陽\* 井澤英夫\* 祖父江俊和\* 野田明子\*\* 岩瀬三紀\*\*  
林 通朗\*\*\* 左 萍\*\*\* 重村一成\*\*\* 横田充弘\*\*\*

高血圧性左室肥大は本来、圧負荷増大に対して左室壁応力を正常に保つための合目的な心筋の代償機転と考えられている。しかし、Framingham study より左室肥大は心血管事故の独立した危険因子であることが明らかにされた。Devereux は高血圧症患者の 20%~40% に心エコー上左室肥大を認め、高血圧性左室肥大患者は重症心血管事故の発生頻度が高く、予後不良であると報告している。今回我々は代償期の高血圧性左室肥大を対象に、心房ペースングによる心拍依存性の inotropic および lusitropic 効果に対し、運動に伴う交感神経刺激が増強効果を有するか否かを臥位エルゴメーターを用いて検討したので報告する。

### § 対象と方法

対象は高血圧性左室肥大を有する患者 10 名と正常対照群 9 名で、全例男性であった。年齢、体表面積に両群間で有意差は認めなかった。検査 1 週間前より降圧剤を含め心機能に影響する薬剤は中止した。右房ペースングは毎分 80 回~毎分 120 回まで 3 分毎に刺激頻度を漸増した。自転車エルゴメーターは 25 W、および 50 W の負荷量にて各 3 分間施行した。いずれも仰臥位にて行い、マイクロマンノメーターにより連続的に左室圧をモニターし、左室圧曲線より心筋収縮特性の指標として LV  $dp/dt_{max}$  を、弛緩特性の指標として T 1/2 を算出して評価した。LV mass index は Devereux らの方法に基づき心エコー法より算出した。

### § 結果

左室圧は両群ともにペースング時に低下し運動で上

昇し、安静時、最大ペースング時および最大運動時とも心肥大群が有意に高かったが、安静時と比べた最大ペースング時および最大運動時の増分は両群間に有意差を認めなかった。左室造影での LV ejection fraction は正常対照群で  $63 \pm 5\%$  であり、心肥大群では  $72 \pm 4\%$  で、心肥大群が有意に大であった。LV mass index は正常対照群で  $99 \pm 5 \text{ g/m}^2$  に対して心肥大群で  $177 \pm 25 \text{ g/m}^2$  と有意に大であった。左室拡張末期容量係数は心肥大群で有意に小であった ( $62 \pm 6 \text{ ml/m}^2$  vs.  $55 \pm 9 \text{ ml/m}^2$ )。

安静時 LV  $dp/dt_{max}$  は両群間で有意差は認められなかった。正常群では T 1/2 は全例 40 ms 以下であり、一方心肥大群では 10 例中 7 例が 40 ms より大であり、有意な延長が認められた。運動時左室拡張末期圧は両群ともに上昇し、その増分は心肥大群で有意に大きかった(表 1)。

血中ノルエピネフリンおよびエピネフリン濃度は安静時、最大運動時および最大ペースング時共に両群間に有意差は認められなかった。

正常群において 120 分毎のペースングで LV  $dp/dt_{max}$  は 28% 増加し、T 1/2 は 14% 短縮した。最大運動時には各々 74% の増加と 36% の短縮がみられた。心肥大群でも同様に 120 分毎のペースングで LV  $dp/dt_{max}$  は 20% の増加と T 1/2 は 14% の短縮がみられ、運動により各々 87% の増加と 44% の短縮が認められた(図 1)。

### § 考按

1871 年に Bowditch らりが心拍数増加に伴い心収縮力が増強することを報告して以来、正常のヒトを対象にした force-frequency 関係に関する研究がいくつ報告されている。病的心では拡張型心筋症を対象にし、Feldmann らりが negative force-frequency 関係

\*名古屋大学医学部第 1 内科

\*\* 同 保健学科

\*\*\* 同 臨床検査医学講座

(〒 466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

表1 Hemodynamic variables at Baseline, at 120 bpm of pacing and 50 W of exercise

	Baseline	Pacing	Exercise
Heart rate (bpm)			
Control	69±7	120	105±11
LVH	69±12	120	114±11
LVPSP (mmHg)			
Control	132±10	127±12	163±18
LVH	160±11 <sup>2)</sup>	150±9 <sup>2)</sup>	191±15 <sup>2)</sup>
LVEDP (mmHg)			
Control	9±2	6±2	11±1
LVH	10±3	6±3	17±2 <sup>2)</sup>
Cardiac Index (L/min/m <sup>2</sup> )			
Control	2.68±0.23	2.75±0.28	5.28±0.62
LVH	2.95±0.44	3.57±0.67	6.75±1.30
LV dP/dt <sub>max</sub> (mmHg/s)			
Control	1,632±286	2,087±345 <sup>3)</sup>	3,107±750 <sup>3,4)</sup>
LVH	1,740±321	2,116±434 <sup>2)</sup>	3,346±733 <sup>3,4)</sup>
LV (dP/dt)/DP 40 (1/s)			
Control	39.0±8.0	50.3±9.8 <sup>3)</sup>	68.9±11.1 <sup>3,4)</sup>
LVH	36.5±5.7	43.9±7.2 <sup>3)</sup>	60.3±13.1 <sup>3,4)</sup>
LV dP/dt <sub>min</sub> (mmHg/s)			
Control	-1,798±184	-1,809±318	-2,984±786 <sup>3,4)</sup>
LVH	-1,812±394	-1,880±418	-3,028±584 <sup>3,4)</sup>
T <sub>1/2</sub> (ms)			
Control	35±3	30±3 <sup>3)</sup>	23±1 <sup>3,4)</sup>
LVH	42±4 <sup>1)</sup>	36±3 <sup>1,2,3)</sup>	25±3 <sup>1,3,4)</sup>
T <sub>0</sub> (ms)			
Control	51±6	45±6 <sup>3)</sup>	33±3 <sup>3,4)</sup>
LVH	66±8 <sup>2)</sup>	60±7 <sup>2,3)</sup>	39±5 <sup>2,3,4)</sup>

LVPSP: LV peak systolic pressure, LVEDP: LV end-diastolic pressure, T<sub>0</sub> and T<sub>1/2</sub>: tau calculated by derivative and direct pressure half-time methods, respectively. <sup>1)</sup>p<0.05 vs control, <sup>2)</sup>p<0.01 vs control, <sup>3)</sup>p<0.01 vs baseline, <sup>4)</sup>p<0.01 vs pacing

を報告した。さらに Liu らは非代償性の肥大心を対象に含む肥大心では force-frequency 関係は障害を受けることを報告した<sup>3)</sup>。一方我々は肥大型心筋症において、その重症度により force-frequency 関係に対する運動による交感神経刺激の効果が異なることを報告した<sup>4)</sup>。しかし、長期にわたる高血圧が心不全に移行する事実は临床上良く知られており、心拍依存性の inotropic および lusitropic 効果に対する交感神経刺激の増強効果を高血圧性代償期肥大心において検討することは临床上重要である。今回の我々の研究結果により、代償期高血圧性肥大心患者において、安静時左室弛緩の延長は認められたが、force-frequency およ

び relaxation-frequency 関係は両者共に保持されており、運動により惹起された β-adrenergic 刺激の両者への増強効果も障害されていないことが明らかとなった。今後はより重症な肥大心および心不全を伴う非代償期肥大心の検討が望まれる。

## 5 文献

- 1) Bowditch HP: Über die Eigenthümlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arch Physiol Anst Leipzig* 1871; 6: 139-176
- 2) Feldmann MD, Alderman JD, Aroesty JM, et

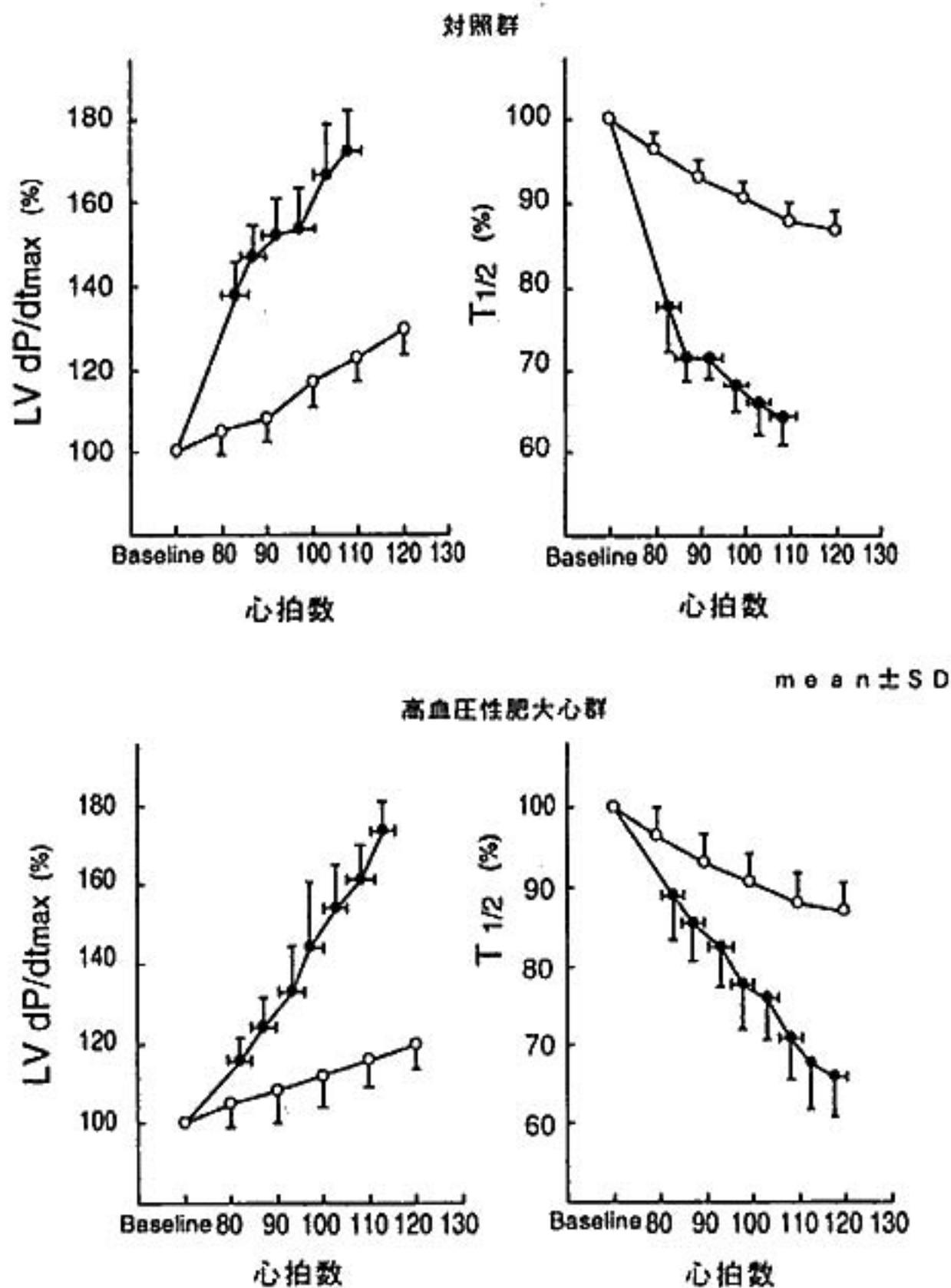


図1 心拍数増加に対するLVdp/dt<sub>max</sub>とT<sub>1/2</sub>の変化率

al: Depression of systolic and diastolic myocardial reserve during atrial pacing tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1988; 82: 1661-1669

3) Liu CP, Ting CT, Lawrence W, et al: Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertro-

phy; Systolic versus diastolic determinants. *Circulation* 1993; 88(part 1): 1893-1906

4) Izawa H, Yokota M, Takeichi Y, et al: Adrenergic control of the force-frequency and relaxation-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2959-2968

## 好氣的單一水準運動負荷における 循環動態の推移

鯉坂隆一\* 渡辺重行\* 石山実樹\* 江田一彦\* 坂本和彦\* 武安法之\*  
外山昌弘\* 齊藤 巧\* 増岡健志\* 杉下靖郎\* 稲葉 武\*\*

AT以下の強度を用いた運動は好氣的定常運動として心疾患患者の運動療法に繁用されている。Ekelundは健常若年男性に長時間の運動負荷を施行すると、酸素摂取量は一定ないし軽度増加にとどまるものの、心拍数は増加し一回拍出量は低下すると報告している<sup>1)</sup>。Rowellは持続的運動ではheat stressを生じ皮膚血管の拡張から心臓への血液還流の低下、一回拍出量の低下をきたすと述べている<sup>2)</sup>。柳沢らは、健常男性にAT近傍の強度の定常運動を25分間施行すると、酸素摂取量は経過中ほぼ一定の値が維持されるものの心拍数や体液性因子は経時的に漸増することを報告した<sup>3)</sup>。我々も、心不全例に好氣的單一水準運動を30分間施行すると、酸素摂取量は定常状態になるものの、心拍数、体温および血中アンモニア濃度が経時的に増加することを報告した<sup>4)</sup>。

これらの報告からAT以下の強度の好氣的運動であっても持続時間が長くなれば循環動態の定常性が維持されない可能性が考えられる。

本研究の目的は慢性心不全例において、AT以下の強度の好氣的單一水準運動を30分間持続した際の循環動態の推移を検討することにある。

### § 方法

対象は慢性心不全10例(61±12歳)と年齢のマッチした正常心機能11例(57±6歳)である。心不全群の左室駆出分画は34±7%であり、基礎心疾患は拡張型心筋症6例、陳旧性心筋梗塞4例であった。

各対象に座位エルゴメータによる心肺運動負荷試験を施行し、ATを決定した。次にATの約80%の強度の好氣的單一水準運動負荷を30分間施行した。負荷試験中、心拍数、血圧、酸素摂取量、大腿および前額部の深部温を1分毎に測定した。また、色素希釈法による心拍出量を10分毎に測定し、それを心拍数で除して一回拍出量を算出した。なお検査は室温25度の一定の条件下で行った。

### § 結果

#### 1) 諸指標の推移(表1)

酸素摂取量は正常心機能群と同様、心不全群でも10分以降、定常状態が維持された。

心拍出量も正常心機能群、心不全群のいずれも10分以降、ほぼ定常状態が維持された。

一方、心拍数は正常心機能群、心不全群とも10分以降、進行性に有意に増加した。一回拍出量は正常心機能群、心不全群とも10分以降、減少傾向を認めた。収縮期血圧は正常心機能群、心不全群とも10分以降低下する傾向を認め、10分と20分の間では有意の低下を認めた。

前額および大腿深部温の推移をみると正常心機能群、心不全群のいずれも各深部温は時間経過とともに上昇し、30分の経過では定常状態に至らなかった。

#### 2) 心拍数と体温変化

運動による心拍数増加と体温上昇の関連について検討した。図1には72歳の拡張型心筋症の患者における10分から30分間の両者の関連を示した。前額深部温と心拍数の間には $r=0.95$ の、大腿深部温と心拍数の間には $r=0.96$ の良好な正の関連を認めた。

正常心機能群では前額深部温とは $r=0.38$ から $0.84$ の相関を、大腿深部温とは $r=0.47$ から $0.84$ の相関を認めた。心不全群では前額深部温とは $r=0.34$

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

\*\* 同 附属病院機能検査部  
(〒305-8576 つくば市天久保 2-1-1)

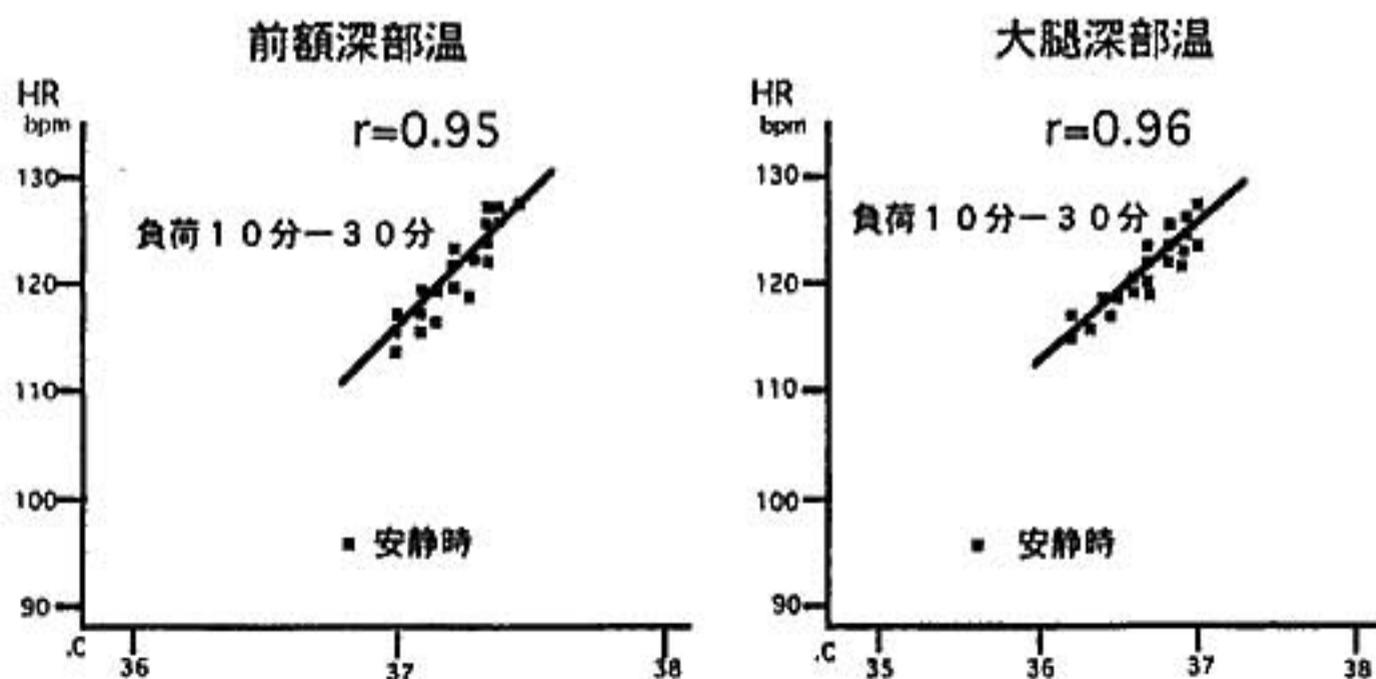
'現 筑波大学体育科学系  
(〒305-8574 つくば市天王台 1-1-1)

表 1 好氣的単一水準運動における諸指標の推移

	正常心機能群	心機能低下群
心拍数-安静時	72.0±7.8	81.4±12.4
-10分	94.1±9.2	101.4±15.7
-20分	102.1±10.1△	103.9±15.0
-30分	103.3±13.0▲	108.1±15.7▲
収縮期血圧-安静時(mmHg)	131.3±16.0	121.3±20.4
-10分	160.2±9.6	146.1±22.9
-20分	150.1±9.5 △	139.9±20.7△
-30分	148.8±11.7	138.5±23.3
心拍出量-安静時(L/分)	5.9±1.1	6.3±1.3
10分	10.8±1.6	11.1±2.1
-20分	11.9±2.5	11.0±2.2
-30分	10.9±1.2	10.7±2.3
一回拍出量-安静時(ml/分)	82.6±17.1	78.7±21.0
-10分	116.0±23.3	112.5±26.6
-20分	118.1±27.1	107.3±21.2
-30分	107.5±17.6*	101.1±24.5*
酸素摂取量-安静時(L/分)	0.24±0.02	0.23±0.03
-10分	0.80±0.09	0.64±0.09
-20分	0.82±0.04	0.65±0.11
-30分	0.82±0.06	0.65±0.10
前額深部温-安静時(°C)	36.6±0.4	36.5±0.4
-10分	36.7±0.3	36.7±0.4
-20分	36.9±0.3 △	36.8±0.6 △
-30分	37.0±0.5 ▲	36.8±0.6 △
大腿深部温-安静時(°C)	35.1±0.7	35.0±0.7
-10分	35.9±0.5	35.7±0.7
-20分	36.8±0.4 △	36.4±0.6 △
-30分	37.1±0.5 △	36.7±0.5

△ : p&lt;0.01, ▲ : p&lt;0.05 (10分対20分または20分対30分)

\* : p&lt;0.05 (10分対30分)



◀ 図 1 運動時心拍数(HR, 縦軸)と深部温(横軸)の関連  
心機能低下群の中の1例において、両者の間にはきわめて良好な正の直線的相関を認めた。

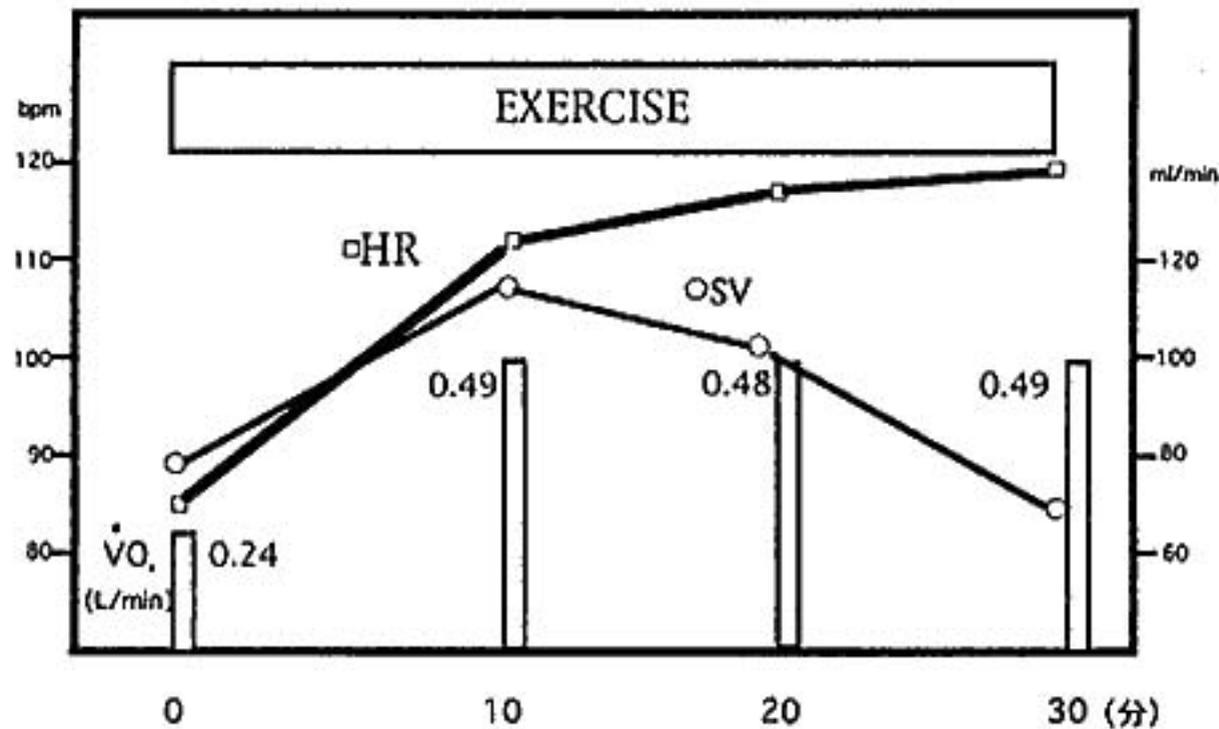


図2 症例呈示

72歳の拡張型心筋症例における諸指標の推移を示す。酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )は運動中(EXERCISE)10分から30分までほぼ一定の値を維持した。しかし、心拍数(HR)は進行性に増加し、逆に一回拍出量(SV)は10分以降進行性に減少した。30分時点のSVは安静時の値より少ない。

から0.95の、大腿深部温とは $r=0.25$ から0.96の相関を認めた。相関の悪い例は心房細動合併例であった。

### 3) 症例呈示(図2)

72歳の拡張型心筋症例、酸素摂取量は10分以降、定常状態が維持されているものの、心拍数は進行性に増加し、逆に一回拍出量は低下して30分の時点では前値より低値となった。心不全群の10例中2例で本例と同じく一回拍出量の前値以下への低下を認めた。

### § 総括

以上より、好氣的運動でも持続が長くなると体温の上昇を来し、心拍数増加、一回拍出量の減少を示すことが示された。心不全例の運動療法に至適運動レベルの決定には慎重な配慮を要する。

### § 文献

- 1) Ekelund LG: Circulatory and respiratory adaptation during prolonged exercise. *Acta Physiol Scand* 1967; 70(suppl 292): 1-38
- 2) Rowell LB: Circulatory adjustments to dynamic exercise and heat stress. in *Human Circulation* (Rowell LB., ed), Oxford University Press, New York, 363-406, 1986
- 3) 柳沢 宗, 門脇 謙, 関 勝剛, ほか: AT近傍における定常運動の評価. *Jpn Circ J* 1995; 59(suppl 1): 245
- 4) 鯉坂隆一, 渡辺重行, 杉下靖郎, ほか: 好氣的単一水準運動負荷における呼吸・循環・代謝指標の推移. *Jpn Circ J* 1996; 60(suppl 1): 299

# 拡張型心筋症患者の運動耐容能に及ぼす $\beta$ 遮断薬の効果

## 酸素摂取量の立ち上がり時定数による評価

谷口泰代\* 上嶋健治\* 瀬川郁雄\* 橋本浩哉\* 小林 昇\*  
金矢宣紀\* 千葉 誠\* 中村元行\* 平盛勝彦\*

1975年 Waagstein らは  $\beta$  遮断薬が、拡張型心筋症 (DCM) の心不全症状、運動耐容能、血行動態を改善することを報告した<sup>1)</sup>。その後、Andersson らは  $\beta$  遮断薬が、DCM 症例の運動時間や最大酸素摂取量の改善に有効であると報告した<sup>2)</sup>。しかし Fick の式からも明らかのように、酸素摂取量は心拍数に規定されるため、 $\beta$  遮断薬の内服などの心拍数が増加し難い条件下では、心肺運動負荷試験 (CPX) 時に酸素摂取量 ( $VO_2$ ) で表現される嫌気性代謝閾値 (AT) や最高酸素摂取量 (peak  $VO_2$ ) の変動からのみでは、治療効果の判断は困難である。

そこで私達は、DCM 症例の運動耐容能に及ぼす  $\beta$  遮断薬の改善効果について、CPX の中でも酸素摂取量の関与の少ない指標を用いて検討を行った。

### § 対象と方法

対象は  $\beta$  遮断薬が未投与で、心筋生検から確定診断された DCM 患者 7 例 (男 5 例, 女 2 例, 平均年齢  $47 \pm 12$  歳) である (表 1 a)。 $\beta$  遮断薬投与後の平均観察期間は  $10.4 \pm 9$  ヶ月であった。 $\beta$  遮断薬投与の前後での NYHA 心機能分類、胸部 X 線写真の心胸郭比 (CTR)、安静時断層心エコー図検査の左室駆出率 (LVEF)、座位自転車エルゴメーターを用いた CPX より  $VO_2$  の立ち上がり時定数 ( $\tau$ )、運動時間、AT、peak  $VO_2$  を比較検討した。なお、CPX は 10 W、3 分間の単一負荷から  $\tau$  を求め、その後 15 W/分のランプ負荷により AT、peak  $VO_2$  の測定を行った。

### § 結果 (表 1 a, b)

$\beta$  遮断薬療法前後で心拍数は  $92 \pm 9$  から  $73 \pm 10$  拍/分へ、収縮期血圧は  $122 \pm 7$  から  $102 \pm 7$  mmHg へ有意

に低下した ( $p < 0.05$ )。また NYHA 心機能分類は  $2.5 \pm 0.5$  から  $1.7 \pm 0.4$  へ、CTR は  $58.0 \pm 7.5$  から  $51.0 \pm 7.2\%$  へ、LVEF は  $29.9 \pm 10$  から  $40 \pm 9.5\%$  へ、 $\tau$  は  $63 \pm 37$  から  $43 \pm 26$  秒へと有意に改善した (各々  $p < 0.05$ )。しかしながら運動時間、AT および peak  $VO_2$  には有意な変化は認めなかった。また投薬前後での  $\Delta\tau$  と  $\Delta LVEF$  に負の相関を認めた ( $r = -0.76$ ,  $p < 0.05$ ) (図 1)。

### § 考按

DCM への  $\beta$  遮断薬療法の臨床症状や予後の改善効果は、MDC trial<sup>3)</sup> や CIBIS<sup>4)</sup> から広く認められている。本報告では、CPX を  $\beta$  遮断薬投与前後で比較し得た連続 7 症例の自、他覚所見の改善と運動耐容能の改善の関係について、従来の心不全を評価する指標以外に低強度の定常容量負荷時の時定数を用いて検討した。

7 例の DCM 患者全体では、 $\beta$  遮断薬投与前後で自覚所見は早期から改善し、二重積も有意に低下し、CTR や LVEF も改善した。しかし CPX の指標の中では、AT や peak  $VO_2$  などの  $VO_2$  で表記される、すなわち心拍数の影響を受ける指標では、治療前後の心機能改善に対応する変化は認められなかった。他方  $\tau$  は有意な改善を示した。すなわち 3 分間 10 W という低強度の負荷量から得られた  $\tau$  は、運動開始早期の心拍出量を反映する。これは心拍数増加によらない一回拍出量の増加をあらわすため、 $\beta$  遮断薬による陰性変時作用の影響を受けにくいと考えられる。

個別にデータを検討すると、CTR、EF および  $\tau$  は 7 例全例で有意に改善した。一方 AT および運動時間は 3 例しか有意な改善が認められず、また 1 例は oscillation のために AT の測定が困難であった。 $\tau$  の改善にも関わらず、peak  $VO_2$  や運動時間に改善の認められなかった 3 例は下肢疲労で CPX を終了した。これらの症例では心臓への十分な負荷がかかる前に下肢

表 1a 心筋症患者背景とβ遮断薬療法前後の臨床データ

case	sex	age	NYHA	CTR (%)		BP (mmHg)		HR (beats/min)		LVEF (%)		τ (sec)		AT (ml/kg/min)		peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)		exercise time(sec)		
				before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	
K.T	M	19	III	I	60	42	120	106	89	78	20	43	82	42	13.9	15.8	30	30	8.5	7.5
B.S	M	43	III	I	58	45	110	89	87	76	20	30	25	15	17.5	12.7	25	18	7.9	5.2
O.S	M	38	II	II	50	51	119	100	110	92	49	56	54	17	12.1	9.5	19.8	11.3	6.8	2.2
F.Y	M	63	III	II	58	50	131	113	87	66	36	42	56	62	13.3	13.6	18.5	25.2	3.2	5.3
S.U	M	69	III	II	51	46	129	100	85	71	28	31	27	31	11.1	13.1	23.5	25.9	5.6	6.6
T.R	F	51	III	II	58	60	126	96	93	63	29	47	134	90	-	-	26.6	17.9	3.6	1.8
O.E	F	49	III	II	73	64	121	107	96	64	24	33	66	46	8.3	12.1	14.1	14.5	2.8	1.7

表 1b β遮断薬療法前後の患者全体の臨床データ平均値の比較

	NYHA	CTR(%)	BP(mmHg)	HR(beats/min)	LVEF(%)	τ(sec)	AT(ml/kg/min)	peakVO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	exercise time(sec)
before	2.5±0.5	58.3±7.5	122±7	92±9	29.9±10	63±37	12.7±2.2	22.5±5.4	5.5±2.0
after	1.7±0.4*	51.1±7.2*	102±8*	73±10*	40.0±9.5*	43±26*	12.8±2.1	20.4±6.8	4.3±2.1

\*: p<0.05, - : not detected

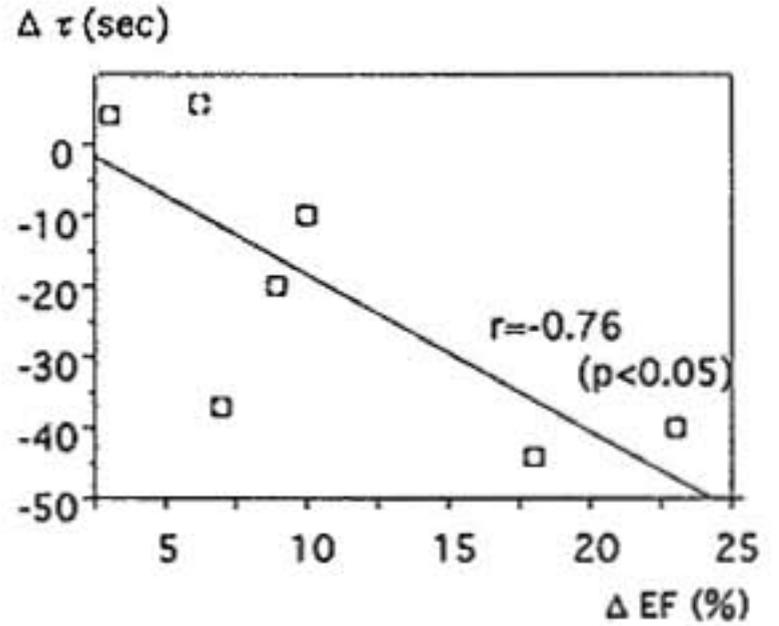


図 1 β遮断薬療法前後で得られたΔEFとΔτの相関関係

疲労が負荷量を規定してしまい、peak VO<sub>2</sub>や運動時間では正確な評価は困難と考えられた。

低容量の定常運動負荷から求められるτは、下肢疲労が起こる以前の負荷で求められる指標であり、かつ心拍数への依存が低い指標と考えられる。したがってβ遮断薬投与時の自覚症状および心機能の改善を比較的早期より、正確に反映する指標であると考えられた。

§ 結論

β遮断薬療法によるDCM患者の心機能評価にも、CPXが有用である。なかでもVO<sub>2</sub>の立ち上がり時定数τが有用である。

§ 文献

- 1) Waagstein F, Hjalmarson A and Wallentin I: Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37: 1022-1036
- 2) Andersson B, Hamm C, Persson S, et al: Improved exercise hemodynamic status in dilated cardiomyopathy after beta-adrenergic blockade treatment. *J Am Coll Cardiol* 1994; 26: 1397-1404
- 3) Waagstein F, Bristow RM, Swedberg K, et al: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-1446
- 4) CIBIS investigation and committees: A randomized trial of β-blockade in heart failure. *Circulation* 1994; 90: 1765-1773

## Dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬の 心臓交感神経機能への影響 <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチでの検討

野村昌弘・ 由岐中道子・ 近藤 幸・ 名田智美・ 遠藤純子・  
岸 史子・ 斎藤 憲・ 大木 崇・ 伊東 進・ 中屋 豊\*\*

### § 目的

Pedersen ら<sup>1)</sup>は、nifedipine 投与によって血中ノルエピネフリンが有意に上昇すると報告しているように、ほとんどの dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬は、血管拡張に伴い反射性の頻脈を引き起こし、交感神経活性の亢進がみられる。しかしながら、amlodipine は dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬でありながら、交感神経活性の亢進はみられず、血中カテコラミンは低下すると報告されている<sup>2)</sup>。

今回、nifedipine あるいは amlodipine の慢性経口投与を行い、<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチにて、両薬剤の心臓交感神経機能を比較検討した。

### § 方法

生後 11 週齢の Wistar 系ラットを対照群 (C 群)、amlodipine 投与群 (A 群) および nifedipine 投与群 (N 群) の各 7 匹の 3 群に分けて検討した。A 群および N 群は、nifedipine (10 mg/kg) および amlodipine (3 mg/kg) を 5 週間経口投与した。エーテルおよびベントバルビタール麻酔下にて、ラットの大腸静脈より <sup>123</sup>I-MIBG を 300  $\mu$ Ci を静注後、30 分後 (早期像) および 240 分後 (後期像) にガンマカメラ (PRISM 2000) を用いて planar 像を撮像した。心臓縦隔比 (H/M) を算出し、早期像および後期像より洗い出し率を求め、各群で比較した。

さらに、4 時間 20 分後に心臓を摘出し、well 型  $\gamma$ -カウンターにて心筋 MIBG 集積 (% kg dose/g) を計測した。

### § 結果

図 1 は、早期像および後期像における各群における H/M 比を示した。早期像においては、C 群および A 群の H/M は N 群に比して有意に低下していた ( $p < 0.05$ )。さらに後期像の H/M においても、C 群および A 群に比して N 群では低下していた ( $p < 0.05$ )。図 2 に各群における <sup>123</sup>I-MIBG 洗い出し率 (% WR) を比較した。洗い出し率は、C 群および A 群では有意差はみられなかったが、N 群では有意に亢進していた。

図 3 は、well 型  $\gamma$ -カウンターにて測定した投与 4 時間 20 分後の心筋 <sup>123</sup>I-MIBG 集積を各群間での比較を示した。心筋 <sup>123</sup>I-MIBG 集積は、C 群と A 群とは有意差はみられなかったが、N 群では有意に低値であった ( $p < 0.01$ )。

### § 考察

交感神経節遮断薬であるグアネチジンのアナログのメタヨードベンジルグアニジン (MIBG) は、ノルエピネフリンと同様の体内動態を示し、心筋内の交感神経終末の分布の画像化が可能である<sup>3)</sup>。さらに、<sup>123</sup>I-MIBG の取り込み異常は、心臓交感神経終末の取り込み異常、交感神経活動性の亢進による MIBG 遊離の亢進、貯蔵機構の障害ならびに神経終末の変性によるものが考えられている<sup>4)</sup>。

今回、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチを用いて dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬である nifedipine と amlodipine の心臓交感神経活性について比較検討した。

Amlodipine および nifedipine は dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬であるが、両薬剤は作用発現時間や半減期が異なるため、交感神経活性におよぼす影響が異なると報告されている<sup>5)</sup>。本研究において、コントロール群および amlodipine 投与群においては、MIBG の

\*徳島大学医学部第 2 内科

\*\* 同 特殊栄賞

(〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50-1)

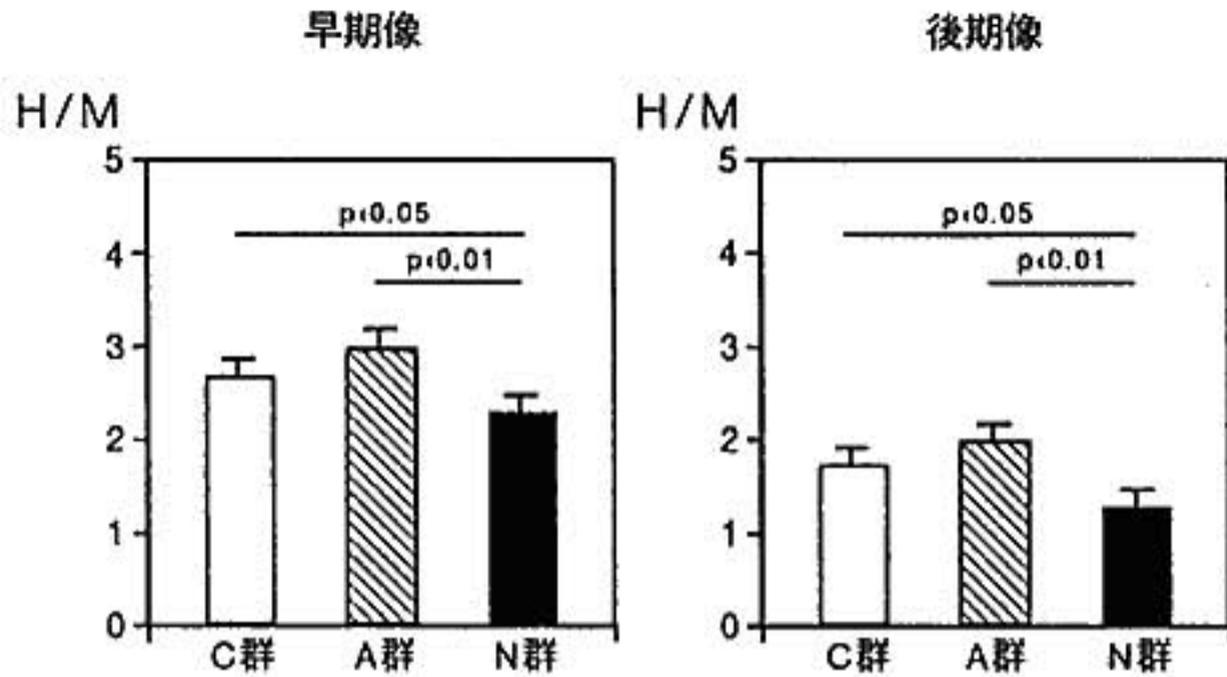


図1 早期像および後期像における各群のH/M比  
C群：対照群，A群：amlodipine群，N群：nifedipine群，平均値  
±標準誤差

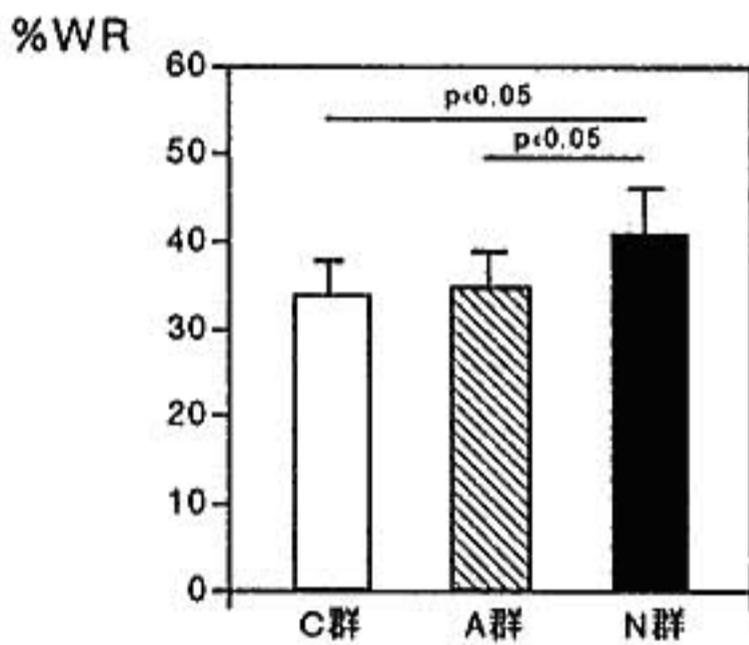


図2 各群における<sup>123</sup>I-MIBG洗い出し率(%WR)の比較  
C群：対照群，A群：amlodipine群，  
N群：nifedipine群，平均値±標準誤差

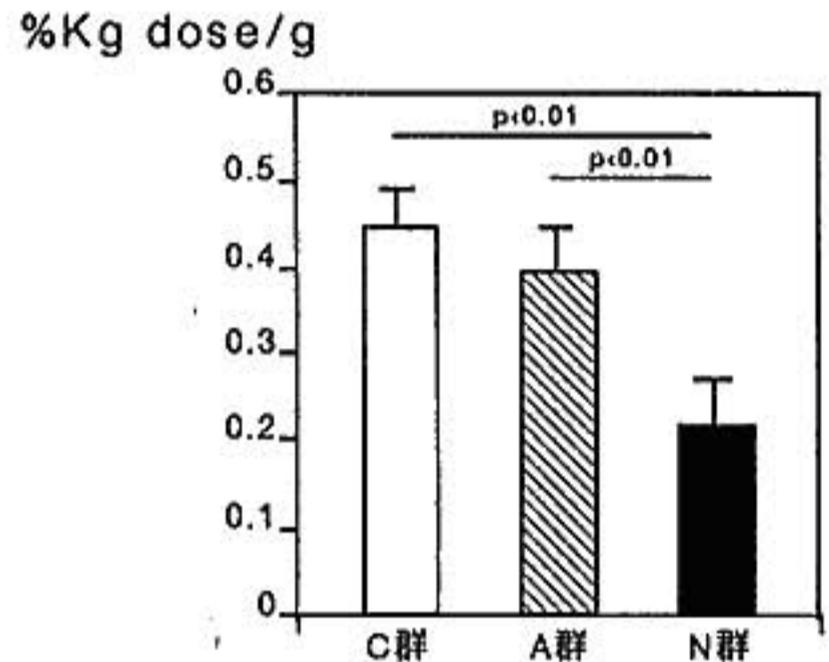


図3 各群における投与4時間20分後の心筋<sup>123</sup>I-MIBG集積の比較  
C群：対照群，A群：amlodipine群，N群：  
nifedipine群，平均値±標準誤差

洗い出し率の有意差は認められず，一方において nifedipine 投与群では，洗い出し率の亢進がみられた。

Nifedipine 投与では，血管拡張に伴う反射性の交感神経活性の亢進がみられ血中ノルエピネフリンが増加する<sup>1)</sup>が，amlodipine では血中ノルエピネフリンの増加は認められない<sup>2)</sup>と報告されている。今回認められた nifedipine 投与による洗い出し率の増加は，ノルエピネフリン増加による交感神経活性の亢進による MIBG 遊離の亢進に基づくと考えられた。

は交感神経活性の亢進がみられたが，amlodipine の心臓交感神経活性の亢進作用が認められないことが確認された。

### § 文献

- 1) Pedersen L, Mikkelsen E, Christensen NJ, et al: Effects of nifedipine on plasma renin, aldosterone and catecholamines in arterial hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 15: 235-240
- 2) Leenen FH and Fournay A: Comparison of the effects of amlodipine and diltiazem on 24-hour blood pressure, plasma catecholamines,

### § 総括

<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチの検討において，nifedipine

## 第44回 循環器負荷研究会

## ● I. 運動生理

- 1) 体表面電位図による冠動脈疾患患者の運動時再分極特性変化の検討  
鳥取大学 都田裕之, ほか……87
- 2) 高血圧性肥大心疾患における force-frequency および relaxation-frequency 関係  
名古屋大学 稲垣将文, ほか……90

## ● II. 治療と運動負荷

- 3) 好氣的単一水準運動負荷における循環動態の推移  
筑波大学 藤坂隆一, ほか……93
- 4) 拡張型心筋症患者の運動耐容能に及ぼす  $\beta$  遮断薬の効果  
—酸素摂取量の立ち上がり時定数による評価—  
岩手医科大学 谷口泰代, ほか……96
- 5) Dihydropyridine 系 Ca 拮抗薬の心臓交感神経機能への影響  
— $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチでの検討—  
徳島大学 野村昌弘, ほか……98

## ● III. 神経調節性失神

- 6) Head-up tilt 試験陽性例の血管内皮機能に関する検討  
自衛隊中央病院 高瀬凡平, ほか……101
- 7) 原因不明の失神患者における Head-up tilt test 陽性例の再現性に関する検討  
神戸大学 武居明日美, ほか……104
- 8) 神経調節性失神に対する交感神経  $\beta$  遮断薬の有用性  
—Head-up tilt 試験を用いた短期予防効果と長期フォローアップ成績—  
産業医科大学 安部治彦, ほか……107

## ● シンポジウム「循環器負荷領域における各種自律神経機能評価法の有用性と限界」

- 1) 冠攣縮性狭心症における coronary tonus に対する自律神経系と catecholamine の寄与  
日本医科大学 齊藤 勉, ほか……109
- 2) 安静時 MIBG 画像と運動負荷時血行動態の関係  
福島県立医科大学 小松宣夫, ほか……112
- 3) 運動誘発性心筋虚血時の心臓自律神経活性の検討  
秋田大学 阿部豊彦, ほか……114
- 4) 薬物負荷による圧受容体感受性の評価とその問題点  
—血行動態および神経体液性因子との関係—  
三重大学 垂見敏明, ほか……118

## ● 総合討論 ……………121

## ● IV. 心筋虚血

- 9) 左室肥大を有する症例の陽性負荷心電図について  
千葉大学 山田憲司郎, ほか……126
- 10) 虚血性心臓病の  $^{123}\text{I}$ -MIBG 集積低下の意義  
久留米大学 和田豊郁・ほか……129
- 11) 虚血性心疾患における心拍変動-TILT による検討  
浜松医科大学 木村雅彦, ほか……132

## ● V. 心不全

- 12) 局所骨格筋定常運動時のクレアチン燐酸動態に関する検討  
北海道大学 大坪光典, ほか……134
- 13) 低容量アトロピン負荷の心臓副交感神経に及ぼす影響  
国立循環器病センター 安村良男, ほか……136
- 14) I-123 MIBG 心筋スキャンと筋交感神経活動との対比  
金沢大学 吉澤 尚, ほか……140

# 第44回 循環器負荷研究会

日時：平成9年8月2日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：三浦 博（秋田大学）