

表 2 結果

TWA 陽性：3/6 (50.0%)
TWA 陰性：2/6 (33.3%)
TWA 判定不能：1/6 (16.7%)

§ 結果

TWA は 6 例中 3 例で陽性、2 例で陰性、1 例では判定が不能であった(表 2)。TWA 陽性の 3 例においてはいずれも Holter 心電図にて重症不整脈が認められ、1 例で持続性心室頻拍、2 例で非持続性心室頻拍がみられた。またこの 3 例の左室駆出率は平均 39% であり、TWA 陰性であった 2 例の平均 58.5% と比べて低かった。

§ 症例

TWA 陽性であった症例 2 を提示する。

症例：50 歳の男性。

主訴：動悸、呼吸困難。

既往歴：26 歳時にブドウ膜炎(眼サルコイドーシス)と診断される。

現病歴：26 歳時にブドウ膜炎にて近医受診。前斜角筋リンパ節生検にてサルコイドーシスと診断される。49 歳時に健康診断で胸部レントゲン写真上心拡大を指摘された。またこの頃より動悸および労作時呼吸困難が出現するようになり近医を受診した。心臓超音波検査にて心室中隔の非薄化、左室拡張末期径の拡大および左室駆出率の低下が認められた。またホルター心電図では持続性心室頻拍が認められたため、心サ症による心不全および心室頻拍を疑われ、精査加療目的にて当院へ紹介入院となる。

心電図：I 度房室ブロック、左軸偏位。

ホルター心電図：持続性心室頻拍を認めた。

冠動脈造影：有意な狭窄は認められなかった。

左室造影：#2、#6 が severe hypokinesis、#3 が hypokinesis。左室駆出率は 31% であった。

心筋生検：非乾酪性類上皮肉芽腫は認められなかった。

以前に前斜角筋リンパ節生検にてサルコイドーシスと診断されていること、ホルター心電図にて持続性心室頻拍が認められたことに合わせ、左室駆出率の低下がみられることより、本症例は心サ症と診断された。

心室頻拍に対しアミオダロン 400 mg/day 投与され以後心室頻拍は認められなくなったため、アミオダロンを 150 mg/day まで減量し外来にて経過観察となる。

外来にて TWA を測定したところ eV 4 にて alternans voltage 21.29 μ V, Alternans ratio 24.15 と何れも高値を示し陽性であった。

本例は TWA 検査施行数日後に動悸を主訴に外来を受診、心電図上持続性心室頻拍の診断にて当院の救命救急センターに緊急入院となった。

§ 考按

突然死の多くは心臓死であり中でも不整脈死²⁾の占める割合は高く、その予測法として種々の方法が試みられてきた。その代表としては加算平均心電図による心室遅延電位の検出であり、その有用性はほぼ確立されている³⁾と思われる。この方法の利点としては非侵襲的且つ簡便に施行できることであるが、その反面 QRS 終末部の電位を検出しているため、心室伝導遅延や脚ブロックのある症例では適応しにくいという欠点⁴⁾もあった。

近年 microvolt level での T 波の交互変化を測定する T wave alternans が致死的心室性不整脈の予測因子の一つとして有用であると報告され注目を集めている。この方法の利点としては加算平均心電図と同様に、非侵襲的且つ簡便に施行でき、T 波の交互変化を測定しているため、心室伝導遅延や脚ブロックのある症例でも測定できる点にあると思われる。

心サ症に合併する不整脈は、右脚ブロックや房室ブロックなどの伝導障害によるものが多いが、心室頻拍を含む心室性不整脈もみられ、心サ症における突然死の原因の一つと考えられる。

今回我々が対象とした 6 例中 4 例にも右脚ブロックや房室ブロックが認められ、このような症例での突然死の予測法として TWA は有用であると思われた。

また今回我々が行った検討において TWA 陽性の 3 例はいずれも重症心室性不整脈を認め、左室駆出率は平均 39% であり、TWA 陰性であった 2 例の平均 58.5% と比べて低かったことは注目すべき点であると思われた。

§ 結語

T wave alternans は心サルコイドーシス症の重症度と関連する可能性が示された。

§ 文献

- 1) Adam DR, Akselrod S and Cohen RJ: Estimation of ventricular vulnerability to fibrillation through T wave time series analysis. *Comp in Card* 1981; 307-310
- 2) 池田隆徳, 杉 薫, 円城寺由久, ほか: 多源性持

- 続性心室頻拍を呈し不整脈死と診断された高齢者の心サルコイドーシスの1剖検例. 心臓 1992; 24: 840-846
- 3) Momiyama Y, Hartikainen J, Nagayoshi H, et al: Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1997; 61: 650-656
- 4) Ozawa Y, Yakubo S and Hamoto M: Prospective study of late potential to predict cardiac sudden death and ventricular tachycardia in patients with myocardial infarction surviving over 4 weeks. *Jpn Circ J* 1990; 54: 1304-1314
- 5) 外山淳治, 渡邊佳彦: 時空間心電情報の新しい視点. 循環器病診断への応用. (株)ライフメディコム, 1998, 133-142

運動負荷試験誘発心室頻拍の頻度と機序

南家俊彦* 中沢 潔* 武者春樹* 村山正博*

運動負荷試験は虚血性心疾患の診断や運動耐容能の評価を目的として汎用されている検査法であるが、ごく稀に心室頻拍(VT)が誘発されることがある。運動負荷試験誘発 VT は、非常に頻度が少ない^{1)~3)}、疾患特異性¹⁾²⁾や、再現性²⁾³⁾が低いなどの特徴により、臨床的意義はいまだ不明な点が多く、偶然に遭遇した運動試験誘発 VT の取り扱いに困る場合がある。そこで、今回我々は運動試験誘発 VT の頻度、起源および機序から、その特徴を臨床的に検討した。

§ 対象と方法

1993年4月1日から1998年3月31日までの5年間に当院で施行したトレッドミル運動負荷試験(TMT)の連続7,105名を対象とした。VTは5連発以上の心室期外収縮とし、その頻度、起源および機序の推定を行った。持続性VTは30秒以上持続するVTとした。

心臓電気生理検査(EPS)：抗不整脈薬は検査3日前より中止した。右室心尖部と右室流出路から基本刺激(周期600, 400 msec)後に単一および2連発の早期刺激を心室不応期になるまで10 msecずつ短縮させ加えた。持続性VTが臨床的に確認されている場合は、3連発の早期刺激まで施行した。上記のプログラムでVTが誘発されない場合、イソプロテレノール投与下で同様の手技を行った。心室頻回刺激は刺激周期200から300 bpmまで、5連発を加えた。

加算平均心電図(SAE)：XYZの双極誘導より導出した心電信号をフクダ電子のLV-303解析ソフトを用いSimsonらの方法に準じて解析した。QRS終末部40 msecの平均電位(RMS₄₀)が20 μ V未満の時、心室遅

延電位(LP)陽性と判定した。

VTの起源はVT波形から、機序はVT開始1拍目の連結期から推定した。VT1拍目の連結期が長くP波前後にある場合をautomaticity、また、連結期が短くT波上やT波直後にある場合をreentryまたはtriggered activity(TA)とした。機序の判定には、VTの電気生理学的誘発性、心室刺激の反応性、心内局所の遅延電位有無およびSAEのLP有無を参考とした。

§ 結果

1. 運動負荷試験誘発VTの頻度：VTがTMTで誘発されたのは7,105例中27例(0.38%)であった。そのうち、非持続性VT(5~17連、平均9連発)は23例(0.32%) (男性13例、女性10例、平均年齢53 \pm 16歳)、持続性VTは4例(0.06%) (男性2例、女性2例、平均年齢45 \pm 8歳)であった。

2. 症例：左前下行枝に90%の残存狭窄がある狭心症の非持続性VT例(症例1)を図1に示す。TMT約3分からV₄₋₆でST-Tは下降しはじめ、約6分で左脚ブロック、左軸偏位の5連のVTを認めた。VT1拍目(図1下段矢印)はP波より遅れて出現していることから、VT機序はautomaticityと考えた。器質的心疾患のない症例の非持続性VT例(症例2)を図2に示す。TMT約3分で左脚ブロック、垂直軸を示す9連のVTを認めた。VT1拍目(図2下段矢印)はT波直後またはT波終末部にあることから、reentryまたはTAの関与が考えられた。本例のSAEではLP陰性、EPSでもVT誘発不能、心室局所の遅延電位も認めなかったことから、VTの機序はTAと考えた。器質的心疾患のない症例の持続性VT(症例3)を図3上段、その心室局所の遅延電位とsubtraction法による高周波心電図を図3下段に示す。TMT約8分30秒で、左脚ブロック、垂直軸を示す持続性VTを認め、VT1

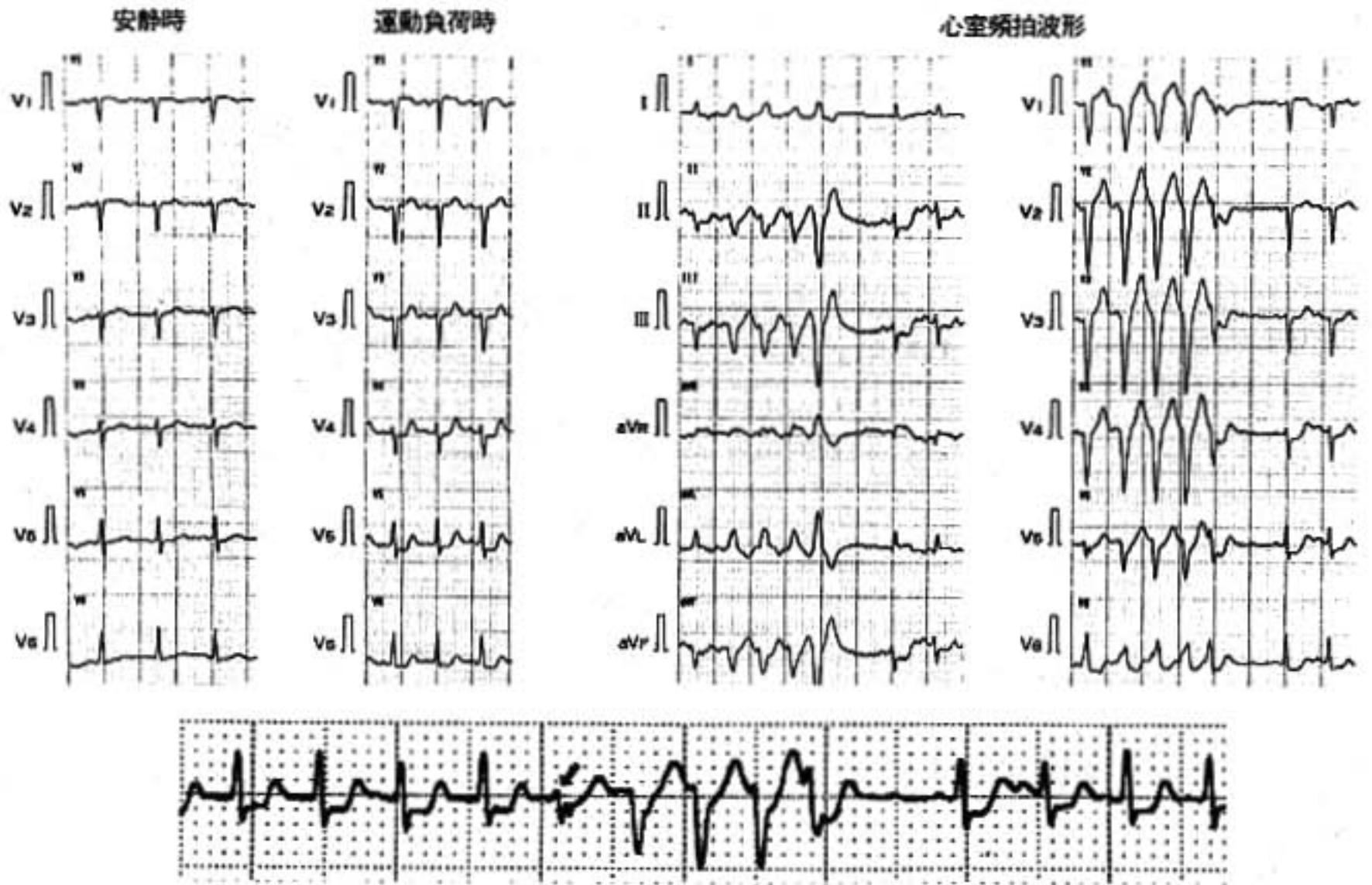


図 1 症例 1: 狭心症(#9:90%), 62歳, 男性
 安静時と運動負荷時心電図を上段左側, 運動負荷時に誘発された非持続性心室頻拍波形を上段右側と下段に示す。

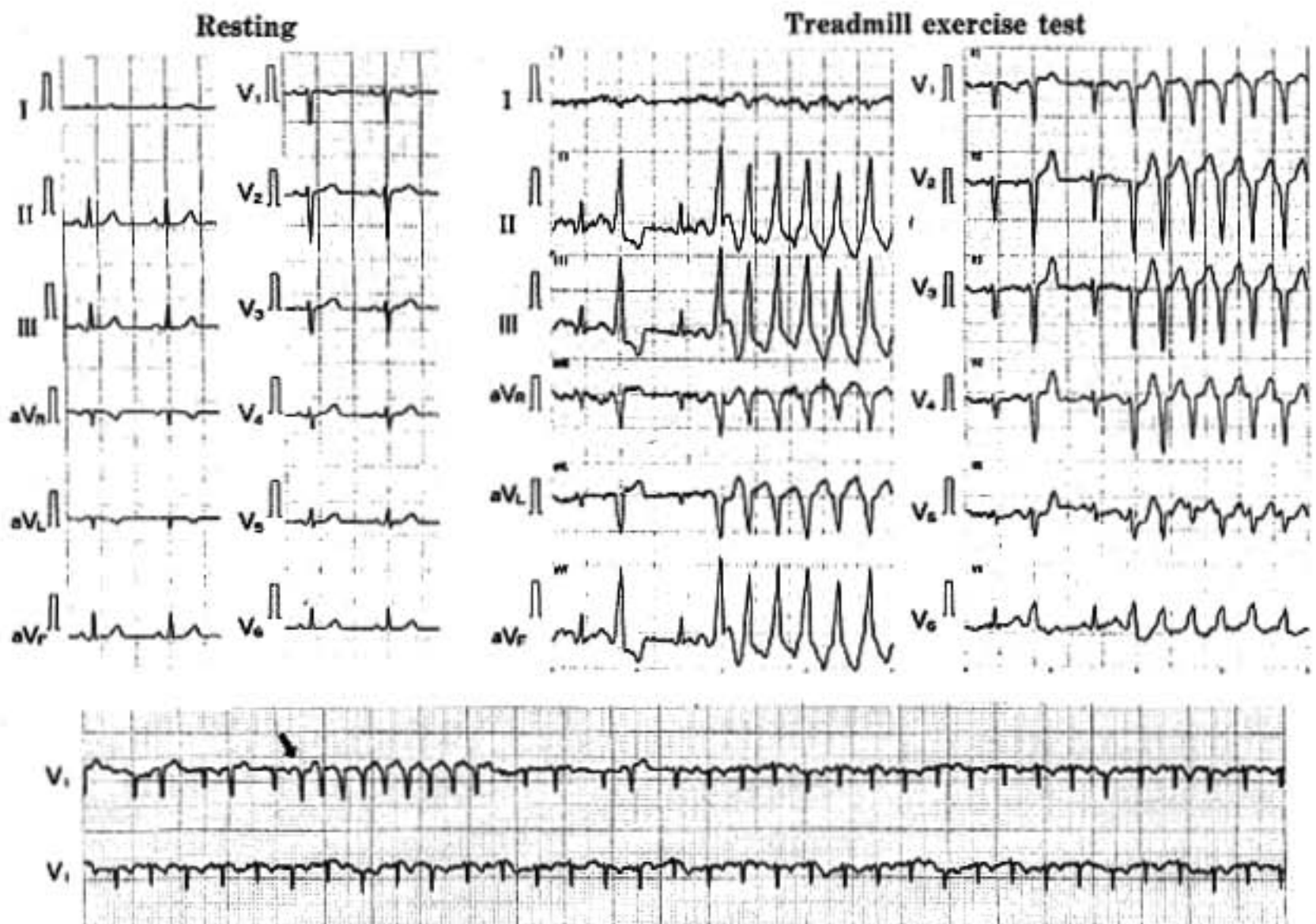


図 2 症例 2: 器質的心疾患のない43歳, 女性
 安静時心電図を上段左側, 運動負荷時に誘発された非持続性心室頻拍波形を上段右側と下段に示す。

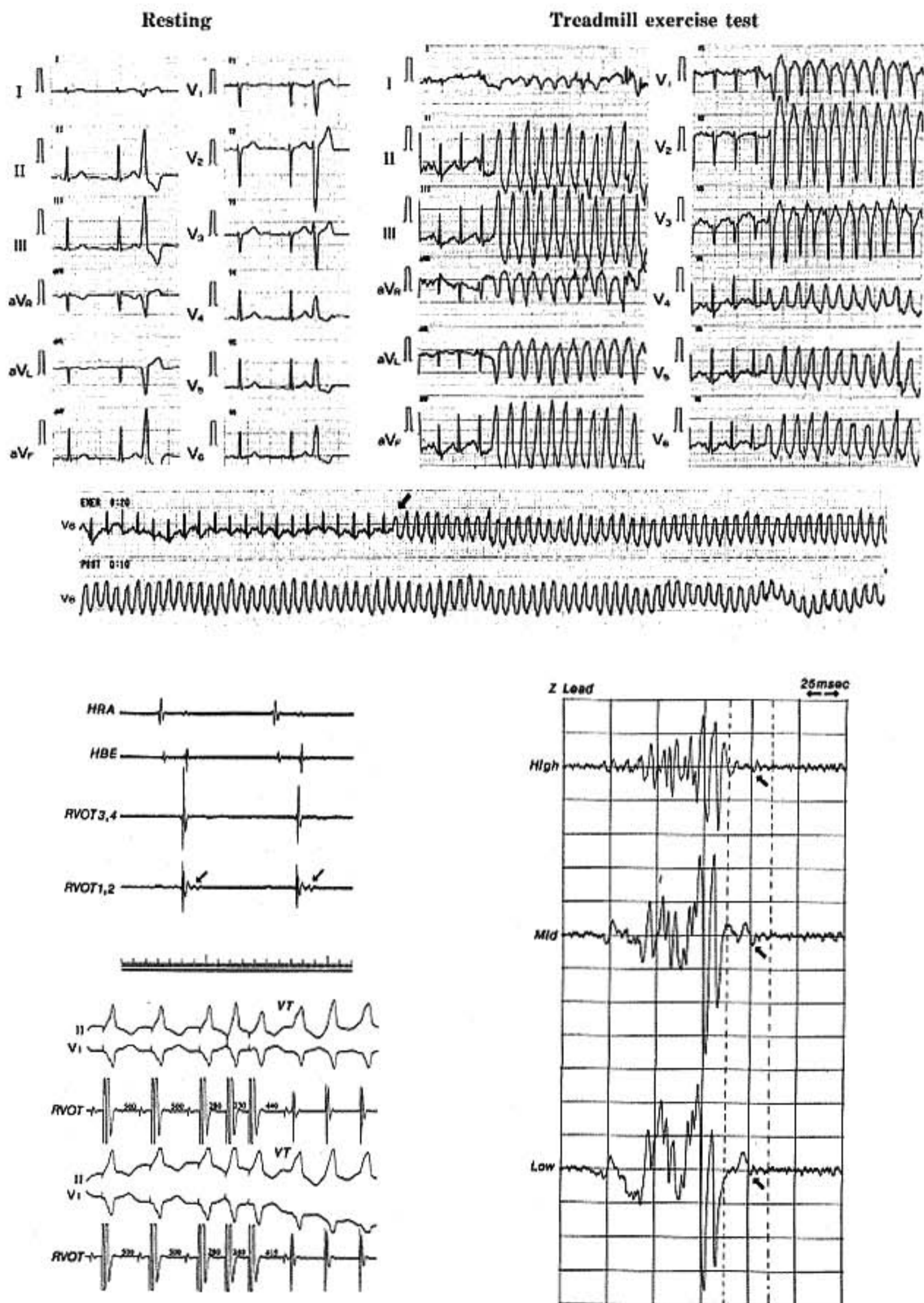


図3 症例3：器質的心疾患のない42歳，女性

安静時心電図と運動負荷時に誘発された心室頻拍波形を上段，心臓電気生理検査で右室流出路に認めた心内局所の遅延電位を下段左側，subtraction法⁴⁾を用いた高周波心電図のQRS終末部持続性低電位を下段右側に示す。(HRA：高位右房，HBE：ヒス束心電図，RVOT：右室流出路，VT：心室頻拍)

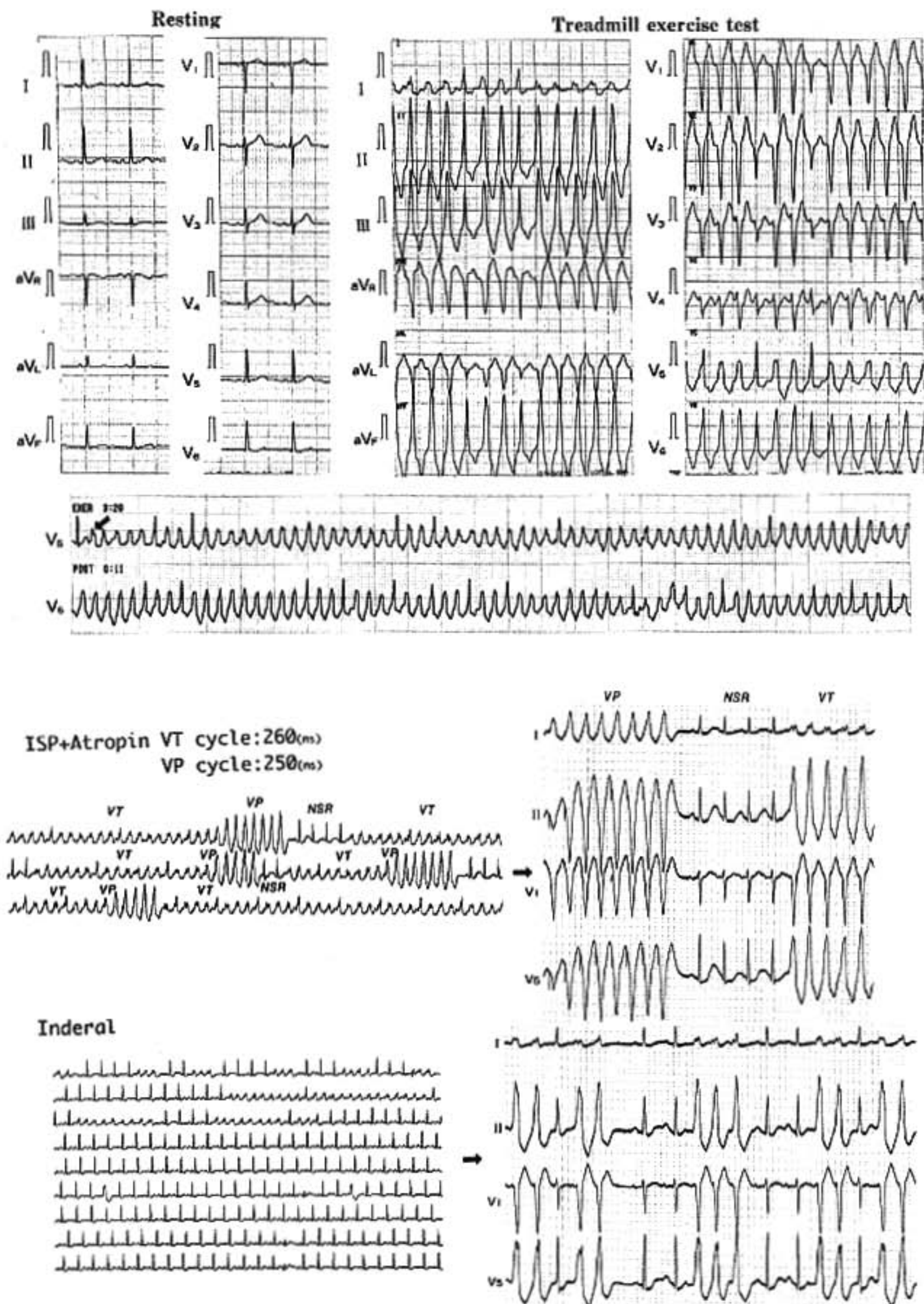
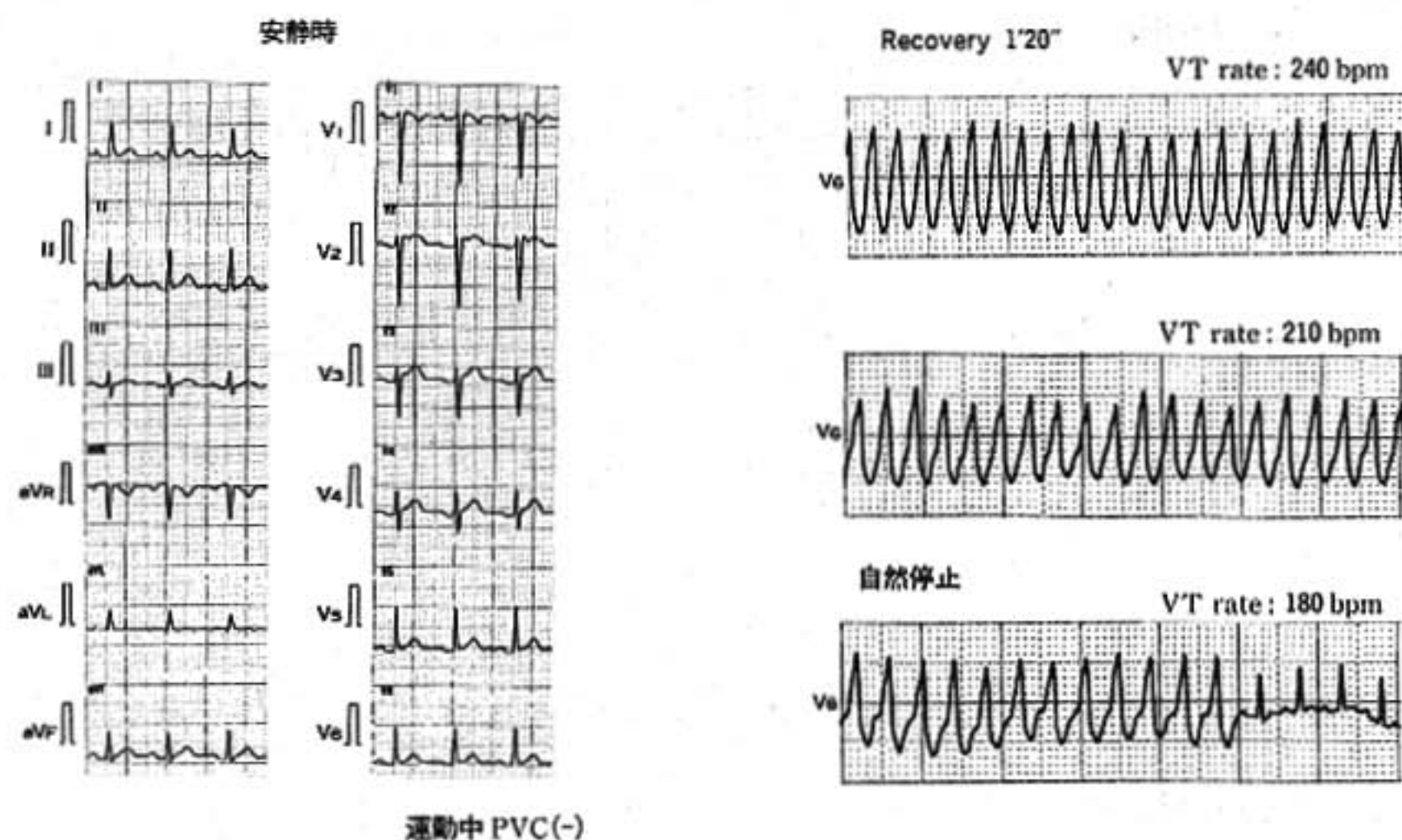


図4 症例4：器質的心疾患のない54歳，女性
 安静時心電図と運動負荷時に誘発された心室頻拍波形を上段，心臓電気生理検査所見を下段に示す。
 (ISP：イソプロテレノール，VT：心室頻拍，VP：心室ペーシング，NSR：正常洞調律)



心室遅延電位 control(安静時)
f-QRS : 125 msec, RMS 40 : 30.7 μ v

ISP 負荷時の心室遅延電位
f-QRS : 138 msec, RMS 4.9 μ v

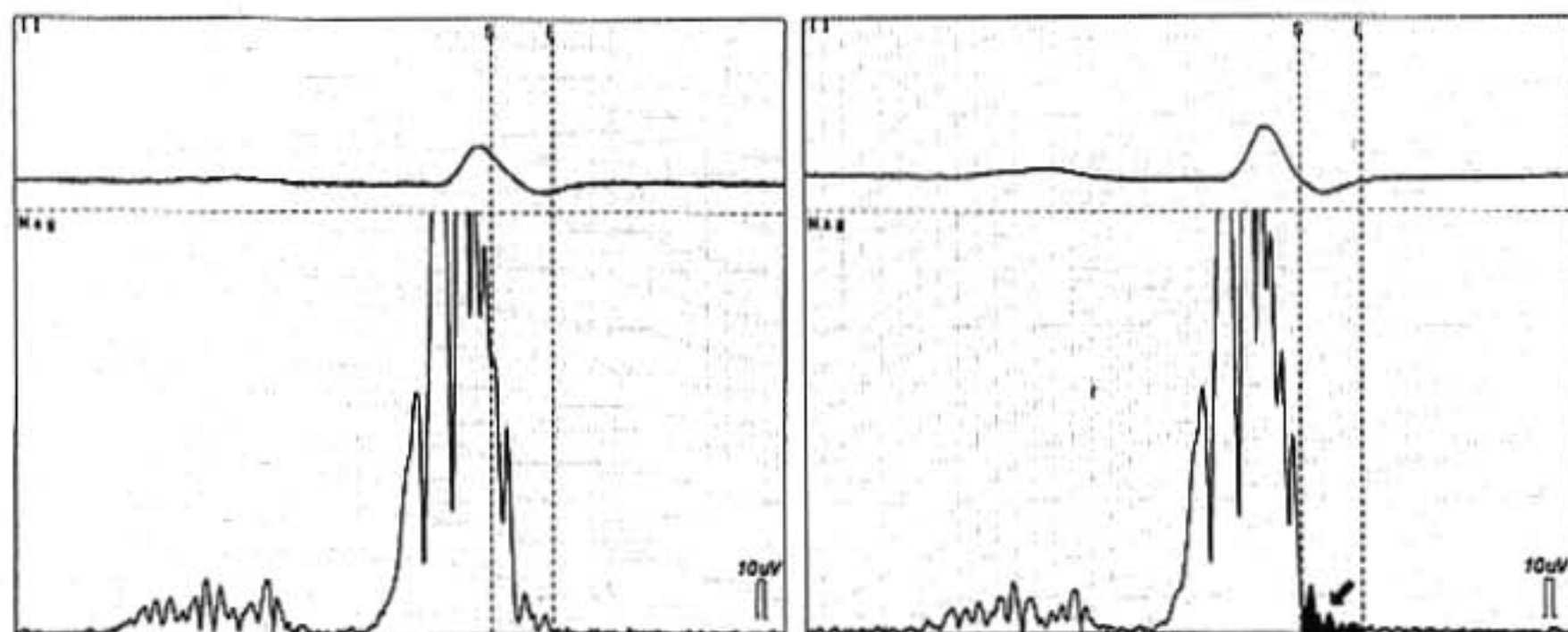


図5 症例5: 器質的心疾患のない36歳, 男性
安静時心電図と運動負荷時に誘発された心室頻拍を上段, イソプロテレノールによる加算平均心電図の変化を下段に示す。(ISP: イソプロテレノール, VT: 心室頻拍, PVC: 心室期外収縮, f-QRS: filtered QRSの持続時間, RMS 40: QRS終末部40 msecの平均電位)

拍目(図3上段矢印)はT波直上またはT波下降脚にあることから, reentryまたはTAの関与が考えられた。また, EPSでは右室流出路に遅延電位(図3下段左側矢印)を認め, VTも再現性をもって誘発された。SAEによるLPは陰性であったが, 我々が開発した subtraction法を用いた高周波心電図の解析では, QRS

終末部に持続性低電位(図3下段右側矢印)を認め, 心室遅延電位陽性と判定した。以上から, 本例のVT機序はreentryと考えた。器質的心疾患のない症例の持続性VT(症例4)を図4上, そのEPS結果を図4下に示す。TMT約3分20秒で左脚ブロック, 垂直軸を示す持続性VTを認めた。VT1拍目(図4上段矢印)は

表 1 基礎疾患による心室頻拍波形の比較

	虚血性心疾患(IHD)	IHD以外の心疾患	器質的心疾患なし	
右脚ブロック型 正常軸と垂直軸			●	1
左軸偏位	●●●		●	4
左脚ブロック型 正常軸と垂直軸	●●●●		◎◎◎●●	13
右軸偏位			●	1
左軸偏位	●●●	◎●●●		7
	10	4	12	

◎：持続性心室頻拍，●：非持続性心室頻拍，n=26

表 2 基礎疾患別による心室頻拍の機序

	Automaticity	Reentry または Triggered Activity
虚血性心疾患(IHD)	10	0
IHD以外の心疾患	2	2
器質的心疾患なし	6	6
合計	18	8

T波上またはT波終末部にあることから，reentry または TA の関与が考えられた。EPS では VT 誘発不能であったが，イソプロテレノールと硫酸アトロピン投与により，持続性 VT が自然発症した。また，VT の cycle length よりも早い心室 pacing を入れると，一時的に正常洞調律に復するが，すぐに持続性 VT に戻った。その後，インデラル投与により，VT は持続しなくなり，最終的には VT もなくなった。以上から，本例の VT 機序は automaticity と考えた。極めて特殊な所見が得られた例を症例 5 として示す。器質的心疾患のない持続性 VT (図 5 上) である。イソプロテレノールによる SAE の変化を図 5 下に示す。TMT 後，回復期 1 分 20 秒から 240 bpm の VT が出現し，cycle length は 210, 180 bpm と徐々に遅くなり，自然停止した。Control 時の SAE は f-QRS duration: 125 msec, RMS_{60} : 30.7 μ V と LP 陰性であったが，イソプロテレノール投与により f-QRS duration は 138 msec と延長， RMS_{60} は 4.9 μ V と低値となり LP 陽性(図 5 下段右側矢印)に変化した。以上から，本例ではイソプロテレノール投与により，reentry 回路が顕性化する可能性が考えられた。

3. VT 波形と基礎疾患の比較(表 1)：虚血性心疾

患(IHD)の VT 波形は，右脚および左脚ブロック型の左軸偏位と左脚ブロック型の正常軸，垂直軸を示した。IHD 以外の心疾患の VT 波形は，左脚ブロック型の左軸偏位を示した。器質的心疾患のない例の VT 波形は，左脚ブロック型で正常軸，垂直軸を示す例が多かった。

4. VT の機序とその起源(表 2)：IHD における VT の機序は automaticity が 10 例中 10 例(100%)であった。IHD 以外の心疾患や器質的心疾患のない例の VT 機序は automaticity, reentry または TA が同頻度であった。

§ 考按

基礎疾患と左脚ブロック型 VT 波形の軸偏位については，心筋梗塞(MI)後 VT と催不整脈性右室異形成症の VT は左軸偏位または正常軸，特発性 VT は正常軸または右軸偏位を示すとの報告⁹⁾がある。今回の検討でも，左脚ブロック型を示す IHD の VT は左軸偏位と正常軸，IHD 以外の心疾患は左軸偏位，器質的心疾患のない特発性 VT は正常軸，垂直軸と右軸偏位を示した。以上から，VT の起源は運動負荷試験誘発 VT，自然発症 VT とともに基礎心疾患によって同一部

位である可能性が考えられた。

また、基礎疾患と VT の機序については、MI 後 VT には reentry, ベラパミル反応型 VT には reentry または TA, ベラパミル非反応型 VT には reentry または automaticity, 特発性 QT 延長症候群には TA が多いとの報告⁹⁾がある。しかし、今回の検討では、運動負荷試験誘発 VT の少なくとも 1 拍目の機序は automaticity であることが多く、自然発症 VT あるいは EPS 誘発 VT とは機序が異なる可能性が考えられた。特に、IHD の VT では、その頻度が高いと考えられ、 β 遮断薬投与は VT の抑制につながる可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Murayama M and Shimomura K : Exercise and arrhythmia. *Jpn Circ J* 1979 ; 43 : 247-259
- 2) 中沢 潔, 村山正博 : 運動負荷心電図. 総合臨床

1989 ; 38 : 1998-2003

- 3) Yang JC, Wesley RC and Froelicher VF : Ventricular tachycardia during routine treadmill testing. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 349-353
- 4) 南家俊彦, 杵木秀高, 原 正壽, ほか : 心筋梗塞部位と QRS 区間内高周波成分の関連—梗塞部位別の伝導障害について. *心電図* 1995 ; 15 : 245-252
- 5) Rodriguez LM, Smeets JL, Weide A, et al : Left bundle branch block like ventricular tachycardia—Can etiology be determined from the 12 lead ECG? *Circulation* 1993 ; 88 : I-684
- 6) Sung RJ and Lauer MR : Exercise-induced cardiac arrhythmias. *Cardiac electrophysiology* 2nd ed, Saunders, 1995, 1013-1023

心房頻拍，非虚血性心室頻拍発生における 自律神経活動の変動

内藤滋人* 野上昭彦* 茅田 浩* 直田匡彦* 中津川昌利* 堀江康人*
高間典明* 小坂橋紀通* 川上 武* 広井知歳* 磯部直樹*
安達 仁* 外山卓二* 星崎 洋* 大島 茂* 谷口興一*

頻脈性不整脈の発生には，自律神経活動の変動が深く関与している。交感神経活動の亢進は，自動能 (automaticity) 亢進，撃発活動 (triggered activity) の発生，不応期の短縮などを介して頻脈性不整脈の発生を促す。一方，副交感神経は主に交感神経に拮抗することによって，頻脈性不整脈に対して抑制的に作用する。

近年，頻脈性不整脈と自律神経活動との関連に関して，特に心室頻拍を中心に種々の報告が認められる^{1)~3)}。しかし，① automaticity，② triggered activity，③ reentry といった不整脈の機序別の検討，あるいは心房性不整脈 (特に心房頻拍) に関する検討は少ない。そこで，本研究では，心房頻拍 (AT)，非虚血性心室頻拍 (VT) 発生時における，交感神経，副交感神経活動の関与を心拍変動解析を中心に，運動負荷試験を含めて検討した。

§ 対象と方法

対象は，当院において高周波カテーテル・アブレーション (RFCA) に成功した心房頻拍 7 例 (男性 3 例，女性 4 例，年齢 46 ± 11 歳) と非虚血性心室頻拍 8 例 (男性 5 例，女性 3 例，年齢 49 ± 16 歳) である。

心房頻拍の内訳は，automatic AT：4 例，reentrant AT：3 例であり，定義上 automatic AT は心房期外刺激法にて誘発，停止が不可能で，warm-up 現象，cool-down 現象を認めるもの，reentrant AT は心房期外刺激法にて誘発，停止，reset が可能で，他の reentry 性の上室性頻拍を除外したものとした。非虚血性心室頻拍の内訳は，automaticity あるいは triggered activity を機序とする右室流出路起源特発性心室

頻拍 (RVOT VT)：5 例，reentry を機序とする非不整脈性右室異形成 (ARVD VT)：3 例である。

各群ともに RFCA 前後において 24 時間 Holter 心電図を記録し，フクダ電子製 HPS-RRA により心拍変動解析を行った。

心拍変動解析は，非スペクトル解析指標としては，RR 間隔の平均 (meanRR)，RR 間隔の標準偏差 (SD)，変動係数 (% CV)，先行 RR 間隔に比し 50 msec 以上異なる RR 間隔の出現数 (RR 50) を用いた。またスペクトル解析指標としては，高速フーリエ解析により，0.04-0.15 Hz の低周波数領域 (LF) と 0.15-0.40 Hz の高周波数領域 (HF) を求め，さらにその比 LF/HF を算出し，副交感神経活動の指標である HF および交感神経活動の指標である LF/HF を用いた。

RFCA 前において，頻脈性不整脈 (AV, VT) 発生前 1,280 秒間の非スペクトル解析指標およびスペクトル解析指標の経時的変化を 256 秒毎に求め，各群間で比較検討した。また AT, VT の発生様式に関して，運動負荷試験と Holter 心電図より検討した。

さらにカテーテル・アブレーションによる根治療法前後における自律神経活動の変化を検討すべく，最小二乗法により cosine curve に fitting させる Cosinor 法を用い circadian rhythm として評価した。RFCA 前後におけるスペクトル解析指標の変化を，Cosinor 法における中央値 (MESOR)，振幅 (Amplitude) を求め，各群間において比較検討した。

§ 結果

RFCA 前の Holter 心電図にて捕らえられた心房頻拍の回数および cycle length (msec) は，それぞれ automatic AT では 14 回， 379 ± 24 ，reentrant AT では 8 回， 396 ± 42 であった。また，RFCA 前の Holter 心電図にて捕らえられた心室頻拍の回数および cycle

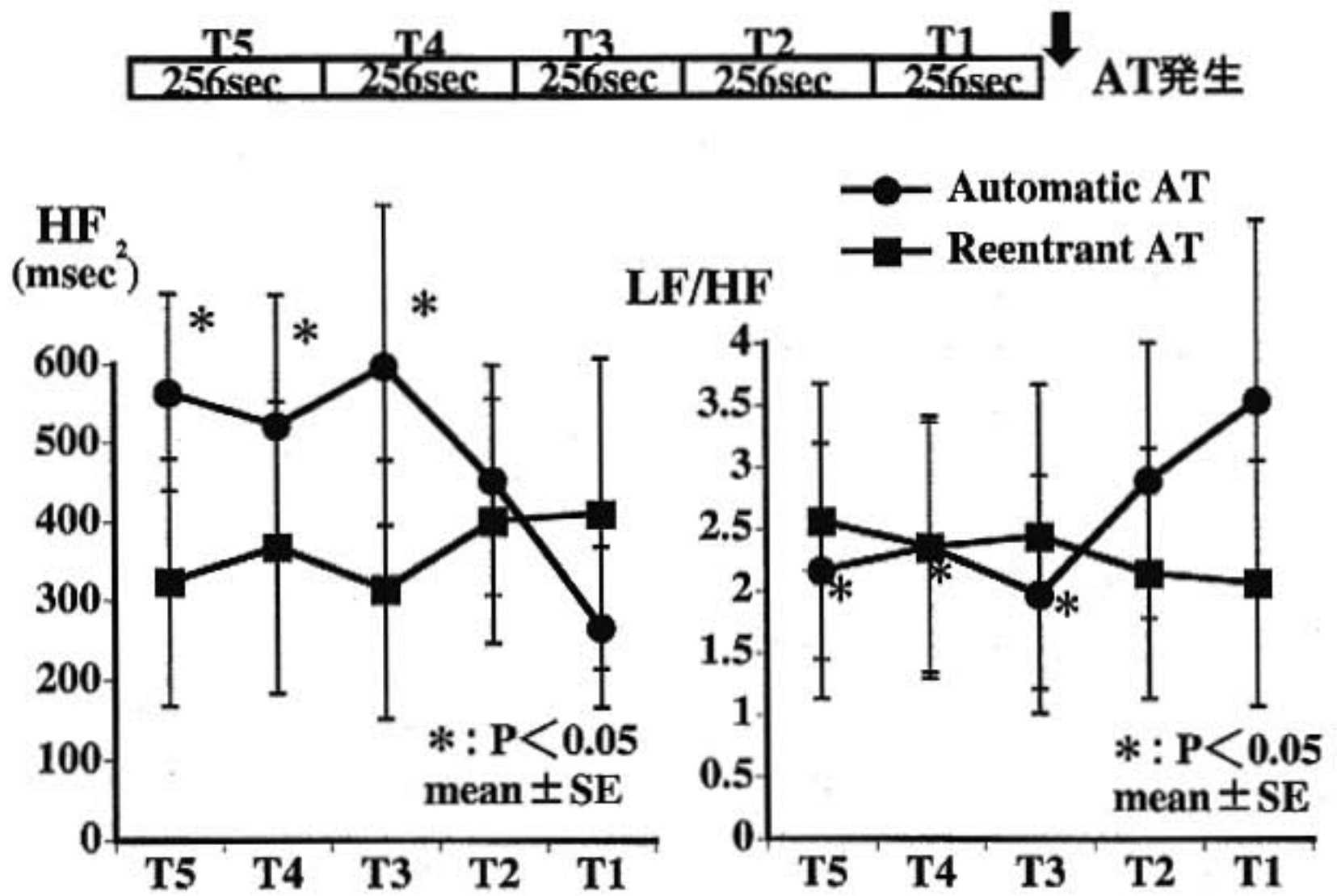


図1 Atrial tachycardia(AT)発生前におけるHF, LF/HFの変動
*: p < 0.05 vs T1

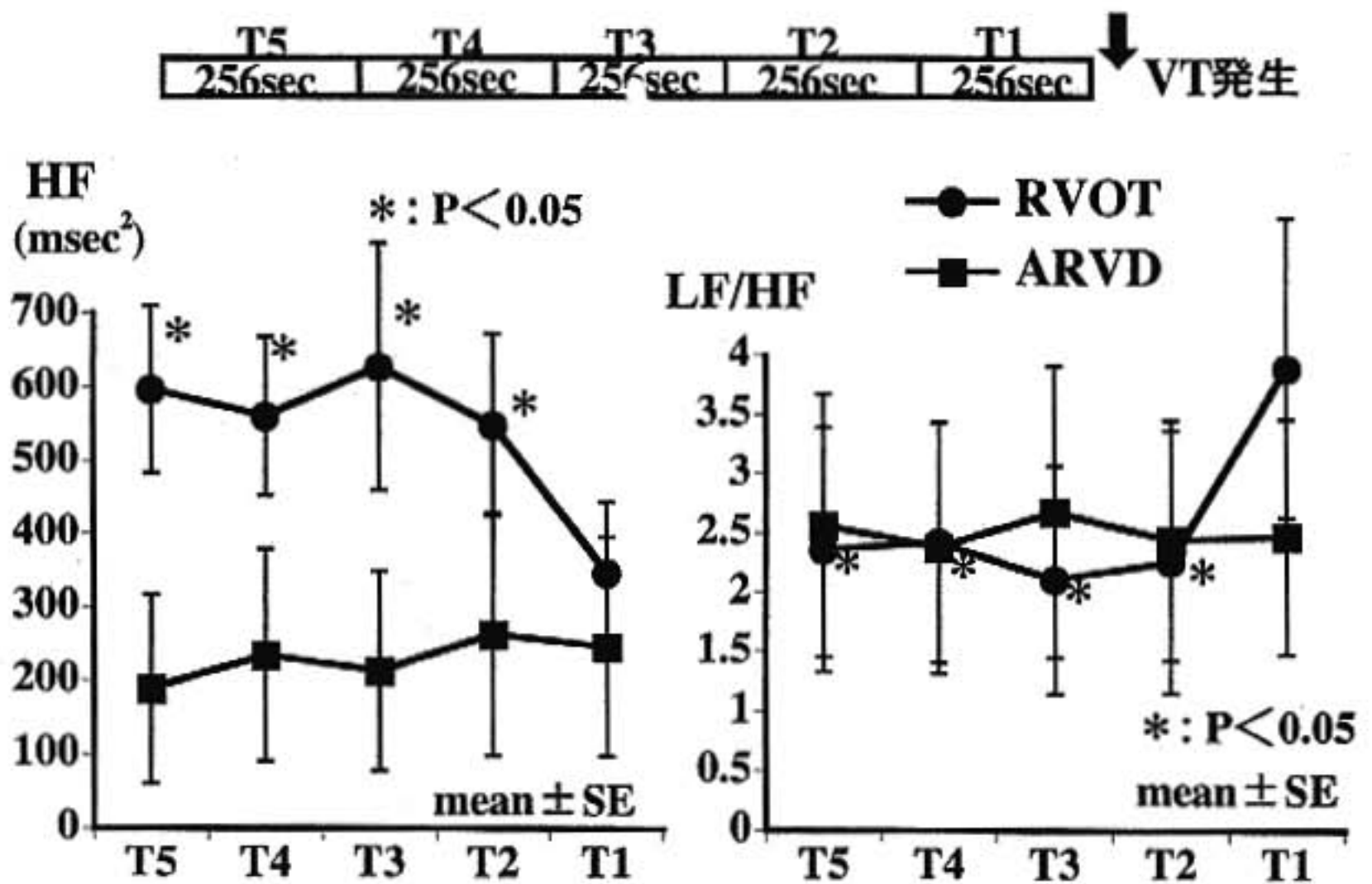


図2 Ventricular tachycardia(VT)発生前におけるHF, LF/HFの変動
*: p < 0.05 vs T1

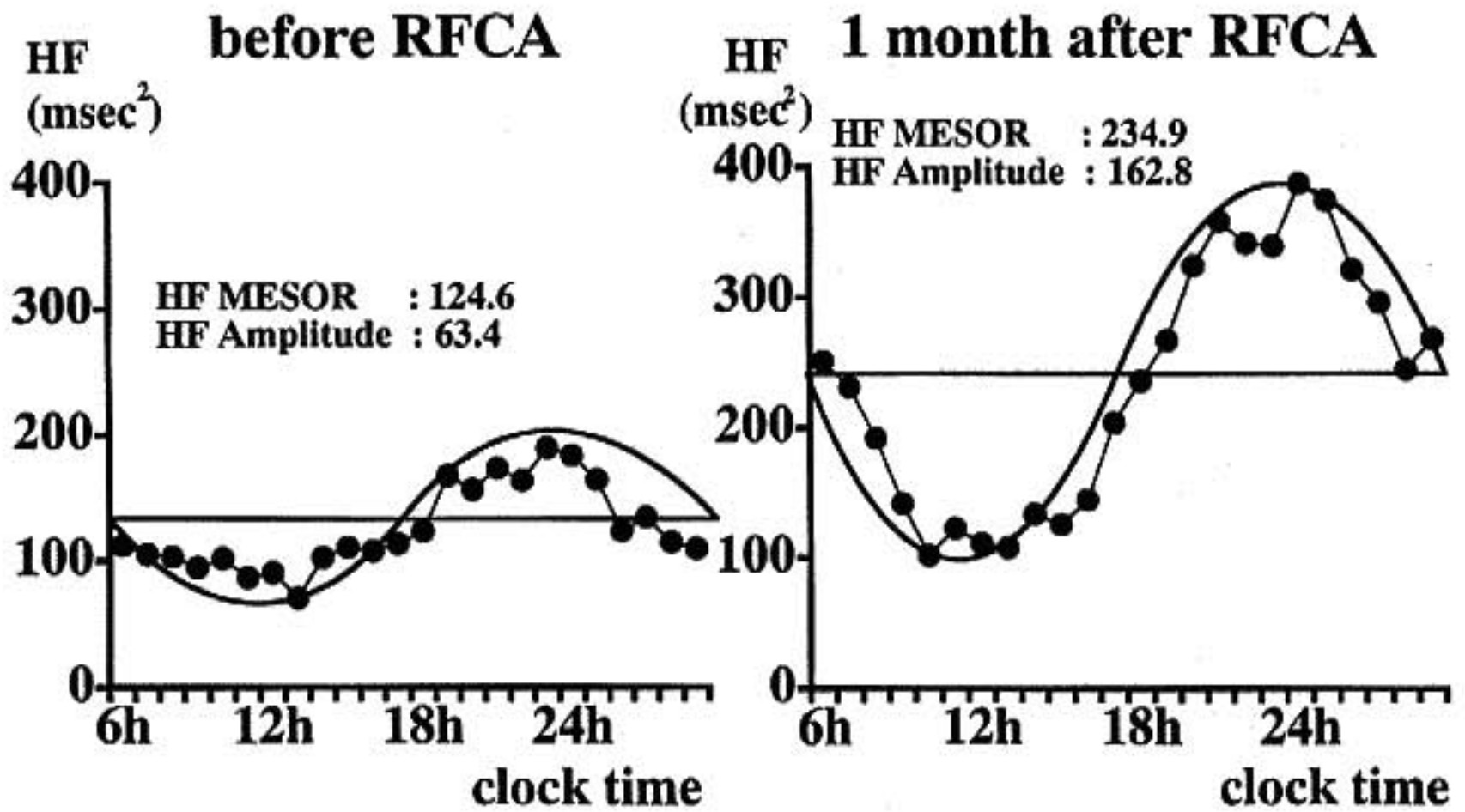


図3 54歳, 女性, automatic AT症例におけるRFCA前後のHFの変動

length(msec)は, それぞれRVOT VTでは26回, 383 ± 37 , ARVD VTでは11回, 405 ± 32 であった.

図1, 図2に, RFCA前における頻脈性不整脈(AT, VT)発生前1,280秒間のスペクトル解析指標(HF, LF/HF)の経時的変化を256秒毎に示す.

Reentrant ATでは, AT発生前におけるHFおよびLF/HFの変動は認められなかった. それに対しautomatic ATでは, AT発生前よりHFの有意の低下とそれに伴うLF/HFの有意の上昇が認められた(図1).

同様にARVD VTでは, VT発生前におけるHFおよびLF/HFの変動は認められなかったが, RVOT VTでは, VT発生前よりHFの有意の低下とそれに伴うLF/HFの有意の上昇が認められた(図2).

すなわち, reentryを機序とする頻脈性不整脈では, その発生において自律神経活動の変動は認められないのに対して, automaticityあるいはtriggered activityを機序とするautomatic ATおよびRVOT VTの発生には, 副交感神経活動の低下と交感神経活動の亢進が密接に関与していることが示唆された.

さらに頻脈性不整脈の発生様式においては, automatic AT, RVOT VTでは運動にて誘発される例が多く, automatic ATでは4例中3例(75%), RVOT VTでは5例中3例(60%)が運動負荷試験(treadmill test)にて誘発された.

図3にautomatic AT症例(54歳, 女性)における, RFCA前後のHFの日内変動をCosinor法を用いて示す. RFCA前におけるHF MESORは 124.6 msec^2 , HF Amplitudeは 63.4 msec^2 であったのに対して, RFCA後におけるHF MESORは 234.9 msec^2 , HF Amplitudeは 162.8 msec^2 と著明に高値を示した.

Automatic AT, RVOT VTでは, RFCA後のHF MESOR, HF AmplitudeはいずれもRFCA前に比し有意に増加していた. それに対して, reentrant AT, ARVD VTにおいては, RFCA前後におけるHF MESOR, HF Amplitudeの変動は認められなかった(図4).

表1に各群における頻脈性不整脈発生前の自律神経活動の変動, 運動負荷誘発性, RFCA前後における自律神経活動の変動の結果をまとめて示す.

§ 考察

右室流出路起源特発性心室頻拍(RVOT VT)と運動との関連に関しては, 従来より種々の報告があり⁶⁷⁾, その誘発における交感神経系の関与が示唆されている. すなわち, RVOT VTは運動やisoproterenolの負荷などにより誘発され, その抑制には β 遮断薬が効果的である.

一方, 副交感神経系は交感神経系と競合的に作用し, 心室頻拍等の頻脈性不整脈に対して, 抑制的に働く. 特に心筋梗塞後の心室頻拍や心室細動の閾値を下げ,

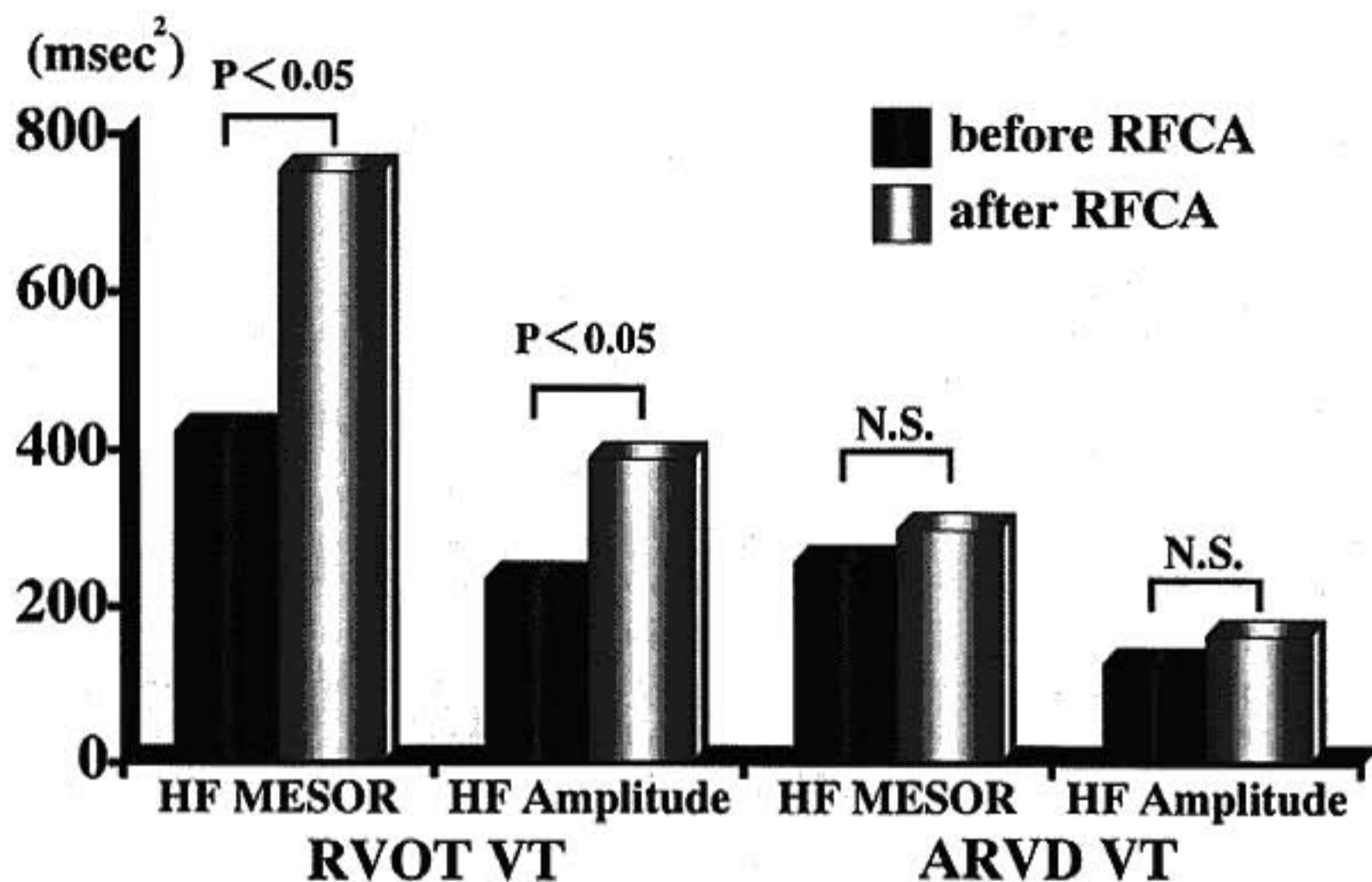


図 4 RFCA 前後における HF (Cosinor 法) の変動

表 1 各種頻脈性不整脈と自律神経活動

	RR	RR50	HF	LF/HF	Exercise	HF MESOR (post RFCA)
Automatic AT	↓	→	↓	↑	↑	⇒
Reentrant AT	↓	→	→	→	⇒	⇒
RVOT VT	↓	↓	↓	↑	↑	↑
ARVD VT	→	→	→	→	⇒	⇒

突然死を予防すると言われている⁹⁾。このように、不整脈と自律神経の間には密接な関連が認められる。

近年、頻脈性不整脈と自律神経活動との関連に関して、特に心室頻拍を中心に種々の報告が認められる¹⁰⁻¹²⁾。Huikuri ら¹¹⁾は、虚血性心疾患に合併した心室頻拍の発生前に LF/HF の上昇が認められたことを報

告している。また、Fei ら²⁾、Hayashi ら¹²⁾は、RVOT VT の発生前の心拍変動解析にて、HF の低下と LF/HF の上昇が認められたことを報告しており、本研究の結果と一致している。

さらに本研究では心室頻拍にとどまらず、心房頻拍の発生と自律神経の関与についても検討を加えた。

RVOT VT と機序を同じくする automatic AT にてその発生前の心拍変動解析にて、HF の低下と LF/HF の上昇が認められ、副交感神経活動の低下と交感神経活動の亢進が関与していることが示唆された。

また、automaticity, triggered activity, reentry とした不整脈の機序別にその自律神経活動の関与を考えると、AT, VT とともに reentry を機序とする頻脈性不整脈 (reentrant AT, ARVD VT) 発生における自律神経活動の関与は少ないと考えられた。Stein ら⁹⁾は、reentry の引き金となる期外収縮の発生においても副交感神経活動の低下と交感神経活動の亢進が認められたことを報告しているが、我々の結果では自律神経活動の変動は少なかった。

このような頻脈性不整脈に対して、近年高周波カテーター・アブレーションによる根治療法が施行され、良好な成績が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。本研究においても ARVD VT の 1 例を除いてすべて RFCA にて根治に至っている。

今回、RFCA 前後における自律神経活動の変動を心拍変動解析の結果より、Cosinor 法を用いて circadian rhythm として検討した。その結果、automatic AT, RVOT VT の症例において、RFCA 後において RFCA 前に比し有意に HF 成分の増加を認め、副交感神経の改善が認められた。

このことは一つには、RFCA により頻脈性不整脈が根治したことによる安心感が得られたことによるものと考えられるが、もう一つには、AT, VT 等の頻脈性不整脈自体が交感神経活動そのものに促進的に作用させている可能性が考えられ、興味深い所見と考えられた。

§ 結語

Automaticity あるいは triggered activity を発生機序とする automatic AT, RVOT VT において、その不整脈発生には自律神経が密接に関与しており、運動負荷による交感神経活動の亢進のほか、副交感神経活動の低下が特に重要であった。さらに、RFCA にての不整脈根治療法後には副交感神経機能の改善が認められた。

§ 文献

1) Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen JK, et al : Frequency domain measures of heart rate

variability before onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1993 ; 87 : 1220-1228

- 2) Fei L, Statters DJ, Hnatkova K, et al : Changes of autonomic influence on the heart immediately before the onset of spontaneous idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 1515-1522
- 3) Hayashi A, Fujiki A, Tani M, et al : Role of sympathovagal balance in the initiation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract. *PACE* 1997 ; 20 (Pt 1) : 2371-2377
- 4) Wen ZC, Chen SA, Tai CT, et al : Role of autonomic tone in facilitating spontaneous onset of typical atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 602-607
- 5) Stein KM, Karagounis LA, Markowitz SM, et al : Heart rate changes preceding ventricular ectopy in patients with ventricular tachycardia caused by reentry, triggered activity, and automaticity. *Am Heart J* 1998 ; 136 : 425-434
- 6) Buxton AE, Waxman HL, Marchlinski FE, et al : Right ventricular tachycardia : Clinical and electrophysiologic characteristics. *Circulation* 1983 ; 68 : 917-927
- 7) Sung RJ, Shen EN, Morady F, et al : Electrophysiologic mechanism of exercise-induced sustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1983 ; 51 : 525-530
- 8) Vanoli E, Ferrari GMD, Stramba-Badiale M, et al : Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991 ; 68 : 1471-1481
- 9) Klein LS, Shih HT, Hackett FK, et al : Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992 ; 85 : 1666-1674
- 10) Lesh MD, Hare GFV, Epatein LM, et al : Radiofrequency catheter ablation of atrial arrhythmias : results and mechanisms. *Circulation* 1994 ; 89 : 1074-1089

特発性心室頻拍の高周波カテーテルアブレーション

前後での運動負荷試験に対する反応

電気生理学的検査(心室プログラム刺激)との比較検討

大道近也* 藤井英太郎* 笠井篤信* 寺村 忍*
井阪直樹* 中野 昶* 内田文也** 浜中恵子**

§ 目的

特発性心室頻拍(VT)は運動負荷試験または電気生理学的検査の心室プログラム刺激により誘発可能な症例がある。その発生機序として automaticity, triggered activity, microreentry が考えられるが、運動および内因性または外因性交感神経活性に関連して、出現増悪する¹⁾。特発性心室頻拍の治療に高周波カテーテルアブレーション(RFCA)を施行し²⁾、その前後での運動負荷試験と電気生理学的検査(心室プログラム刺激)に対する反応について比較検討した。

§ 方法

対象は RFCA を施行した有症状の特発性 VT 9 例：持続性 VT(SVT) 5 例、非持続性 VT(NSVT) 4 例、平均年齢 40 歳(13~61 歳)男性 6 名、女性 3 名であった(表 1)。全例で palpitation もしくは presyncope の症状を有した。Clinical VT の QRS morphology は右室流出路で左脚ブロック下方軸、左室中隔側では、右脚ブロック左軸偏位が 3 例、右脚ブロック右軸偏位が 1 例、右脚ブロック上方軸が 1 例であった。VT の

CL は 250-419 msec であった(表 2)。抗不整脈薬を最低 3 日間中止後、Treadmill 運動負荷試験 Bruce 変法をカテーテルアブレーションの前日、3 日後に行った。負荷中止の基準は 3 連発以上の心室性期外収縮、持続性心室頻拍を認めることとした。電気生理学的検査における VT の誘発は、右室心尖部、右室流出路よりの心室頻回刺激法(80~200/分)を行った。心室期外刺激法は BCL: 600 ms, 500 ms(single~triple)を施行し、以上の心室プログラム刺激で VT が誘発されない場合、Isoproterenol(ISP)1.0~2.0 μ g/min 投与下で同様の誘発試験を行った。高周波カテーテルアブレーションは温度制御高周波発生装置(500 kHz, 60°C の設定)、アブレーションカテーテルは 4 mm distal tip electrode(8 F)を用いた。通電部位は Pacemapping、VT 時の最早期興奮部位、Purkinje potential を指標とした。アブレーションの end point として ISP 投与下の心室プログラム刺激で、VT が誘発不可となった時点とした。

§ 結果

アブレーション前後での運動負荷試験および心室プログラム刺激に対する反応を示す(表 3)。アブレーション前、右室流出路起源の VT は運動負荷試験にて 4/4 全例で VT が誘発された。左室中隔側起源の VT では 1 例のみであった。これとは対照的に心室プログラム刺激に対しては左室中隔側起源の VT では全例で VT が誘発された。右室流出路起源の VT は、ISP 投与下でも 1 例のみであった。アブレーション後、全ての症例で ISP 投与下の心室プログラム刺激で VT が誘発できなくなり、アブレーションを終了している。アブレーション後、右室流出路起源の VT では SVT は誘発されなかったが clinical VT と同じ morphology の VPC, NSVT が 3 例で誘発された。

表 1 対象

特発性心室頻拍 (平均 40 歳: 13-61 歳男性 6 名, 女性 3 名)	9 例
非持続性心室頻拍 (NSVT)	3 例
持続性心室頻拍 (SVT)	6 例
VT 起源	
右室流出路	4 例
左室中隔側	5 例

*三重大学医学部第 1 内科
(〒514-8507 津市江戸橋 2-174)

**松阪市民病院生理検査室

表 2 Patient characteristics

Patient	Age/Gender	Symptom	VT Location	VT morphology	VT-CL(ms)
				QRS-axis	
1. K.F	57 F	palpitation	RV-OT	LBBB-inferior	250
2. I.I	61 M	palpitation	RV-OT	LBBB-inferior	400
3. T.R	27 F	presyncope	RV-OT	LBBB-inferior	387
4. M.M	27 F	palpitation	RV-OT	LBBB-inferior	267
5. Y.M	44 M	palpitation	LV/mid-PS	RBBB-LAD	333
6. H.M	28 M	palpitation	LV/mid-PS	RBBB-superior	288
7. K.K	51 M	palpitation	LV/mid-PS	RBBB-LAD	343
8. N.T	56 M	palpitation	LV/anterior	RBBB-RAD	333
9. M.H	13 M	presyncope	LV/mid-PS	RBBB-LAD	419

RV-OT : right ventricular outflow tract

LV/mid-PS : left ventricular posteroseptal midway from apex to base

表 3 結果

Patient	Mapping	Pre ablation			Post ablation	
		VT on Exercise	VT on EPS	VT on EPS+ISP	VT on Exercise	VT on EPS+ISP
右室流出路						
1. K.F	Pace Mapping	NSVT	(-)	NSVT	Paired VPC	(-)
2. I.I	Pace Mapping	SVT	(-)	VPC	VPC	(-)
3. T.R	Pace Mapping	SVT	Paired VPC	Paired VPC	(-)	(-)
4. M.M	Pace Mapping	NSVT	VPC	VPC	NSVT	(-)
左室中隔側						
5. Y.M	Earliest Activation	(-)	SVT	-	(-)	(-)
6. H.M	Pace Mapping	VPC	SVT	-	(-)	(-)
7. K.K	Purkinje potential	(-)	NSVT	SVT	(-)	(-)
8. N.T	Pace Mapping	SVT	SVT	-	NSVT	(-)
9. M.H	Pace Mapping	(-)	SVT	-	(-)	(-)

以上の結果をまとめると、アブレーション前、右室流出路起源の VT は運動負荷試験にて 4/4 全例で VT が誘発された。左室中隔側起源の VT は 1/5 例のみであった。アブレーション前、左室中隔側起源の VT は EPS にて、5/5 全例で VT が誘発された。右室流出路起源の VT は、ISP 投与下の EPS でも 1/4 例のみであった。アブレーション後、右室流出路起源の VT では、EPS+ISP にて VT が全く誘発できなくなっても、運動負荷にて clinical VT と同じ morphology の VPC, NSVT が 3/4 例で誘発された。なおアブレーション後 VPC, NSVT が、運動負荷試験により誘発された症例でも、症状は消失もしくは軽快し、Holter 心電図でも、SVT は認めず VPC, NSVT は減少軽快して

おり、再アブレーション、投薬は行っていない。

§ 考察

アブレーション前の運動負荷試験に対する反応の相違から、右室流出路起源の VT は左室中隔側と比較して、運動負荷試験で誘発率が高く、心室プログラム刺激で誘発されにくいことより、自律神経活動の変化とより関連していることが考えられた。

心室プログラム刺激により左室中隔側起源の VT は誘発率が高く、逆に右室流出路起源の VT は誘発率が低いことより、右室流出路起源は automaticity, 左室中隔側起源は triggered activity, microreentry が VT の発生機序として考えられた³⁾。

アブレーション終了時、全例で心室頻拍および、心室性期外収縮がISP投与下の心室プログラム刺激で誘発できなくなったがアブレーション後の運動負荷試験で右室流出路起源のVTはNSVTやVPCがより多く誘発された。カテーテルアブレーションで不整脈基質 substrate が同様に焼灼されたと仮定すると、不整脈修飾因子としての自律神経へのアブレーションの影響の違いが運動負荷試験に対する反応の結果にでたものと考えられる。心筋内層の自律神経走行は左室と右室流出路で大きく異なること、右室流出路の自律神経分布密度は左室に比べて極めて高いこと、アブレーションによる交感神経に対する除神経効果が左右交感神経では異なることが理由として考えられた⁴⁾。

§ 結語

右室流出路起源心室頻拍は、左室中隔側起源心室頻拍と比較し、その発症機序に運動負荷との関連がより強かった。右室流出路と左室中隔側での自律神経走行、分布密度の違いが不整脈誘因の相違と関連していることが推察された。

§ 文献

- 1) Mont L, Seixas T, Brugada P, et al : Clinical and electrophysiologic characteristics of exercise-related idiopathic ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1991 ; 68 : 897-900
- 2) Morady F, Kadish AH, DiCarlo L, et al : Long-term results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. *Circulation* 1990 ; 82 : 2093-2099
- 3) Okumura K, Matsuyama K, Miyagi H, et al : Entrainment of idiopathic ventricular tachycardia of left ventricular origin with evidence for reentry with an area of slow conduction and effect of verapamil. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 727-732
- 4) Schwartz PJ, Stone HL and Brown AM : Effectes of unilateral stellate ganglion blockade on the arrhythmias associated with coronary occlusion. *Am Heart J* 1976 ; 92 : 589-599

心筋梗塞における運動負荷誘発性 VPC の意義

山中英之* 阿久津 靖* 黄 恬瑩* 長山雅俊*
武中泰樹** 篠塚 明** 片桐 敬*

§ 目的

梗塞心における運動負荷誘発性心室性期外収縮はしばしば致死的不整脈の機転となり、突然死の原因として問題となる。この心室性期外収縮(VPC)の出現の機序として、梗塞関連領域の triggered activity, 傷害電流, random reentry など心臓電気生理学的諸説は挙げられている¹⁾が、心筋血流の面からの検討は少ない。今回我々は、運動負荷誘発性 VPC について心筋血流の観点から梗塞関連領域の心筋血流勾配と同部を起源とする運動負荷誘発性 VPC との関係を検討した。

§ 対象と方法

急性期再還流療法を施行した陳旧性心筋梗塞 44 例(運動負荷誘発性 VPC の出現を認めない 22 例: VPC (-) 群と梗塞関連領域を focus とする VPC を認めた 22 例: VPC (+) 群)に対し、運動負荷²⁰¹Tl SPECT を行い、梗塞関連領域の血流勾配を測定し、この血流勾配と同部を起源とする運動負荷誘発性 VPC の出現との関係を検討した。

1) 運動負荷²⁰¹Tl SPECT は自転車エルゴメーターを用い、50 W より開始し、3 分毎に 25 W ずつ増量する症候限界性多段階負荷で最大負荷時に²⁰¹Tl 170 mBq を静注し、15 分後に stress image を 4 時間後に delayed image を撮像した。

2) 梗塞部位の同定と梗塞関連領域(梗塞領域とその周辺領域)の血流勾配の算出方法を図 1 に示す。梗塞部位は心電図所見に基づき、画像所見上の正常心筋血流の平均% uptake-2 SD 以下の領域を梗塞領域とした。血流勾配は profile curve 上の各点での傾きとし、

健全部から梗塞部へと移行する境界部(すなわち梗塞周辺領域)における profile curve の最大の傾きを梗塞関連領域の血流勾配とした。梗塞関連領域を focus とする VPC の確認は、運動負荷時に出現した VPC の 12 誘導心電図波形による Josephson の分類²⁾に基づいて行った。

§ 結果

1) VPC(-) 群と VPC(+) 群間に梗塞部位、梗塞範囲(% extent), ejection fraction で有意差は認められなかった。また、運動強度の指標としての最大運動負荷時の心拍数と rate pressure products も両群間に有意差は認められなかった。

2) 安静時、負荷時ともに梗塞周辺領域の心筋血流勾配は VPC(-) 群に比し、VPC(+) 群で有意に大きく、特にこの傾向は負荷時に顕著であった(図 2)。

3) 安静時から負荷時への梗塞周辺領域の血流勾配の変化量は VPC(+) 群において有意に大きかった($p < 0.0001$) (図 3)。

4) 運動負荷²⁰¹Tl SPECT と同時期に施行した冠動脈造影では再還流後の再狭窄は VPC(-) 群では 22 例中 2 例のみに認められたのに対し、VPC(+) 群では 22 例中 20 例に認められた。

§ 考按

梗塞心において虚血が関与する心室性期外収縮では梗塞周辺部の虚血 zone がしばしばその focus となる点で問題となる³⁾。そこで、運動負荷により大きな変化を示す領域である梗塞周辺部の虚血 zone—すなわち健全部から梗塞部へと移行する領域—の心筋血流の勾配に着目し、同部を focus とする心室性期外収縮の出現との関係について検討した。

今回の我々の結果では、VPC を認める例は安静時、

*昭和大学医学部第 3 内科

** 同 放射線科

(〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8)

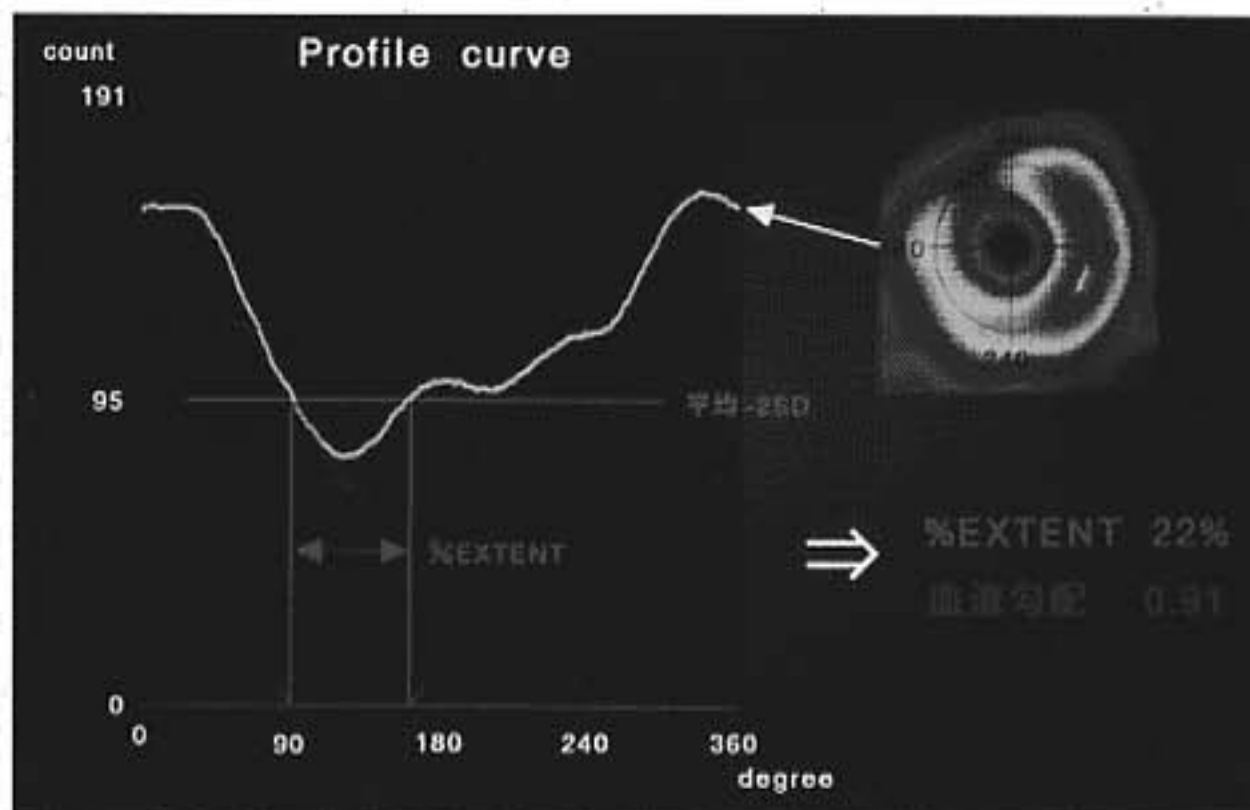


図 1 心筋短軸像から circumferential profile curve への展開と梗塞関連領域の心筋血流勾配の計測

得られた心筋画像を短軸像において circumferential profile curve に展開し、梗塞部から健常部へと移行する領域の profile curve の最大微分係数(% uptake/角度の傾きの最大値)を梗塞関連領域の血流勾配とした。

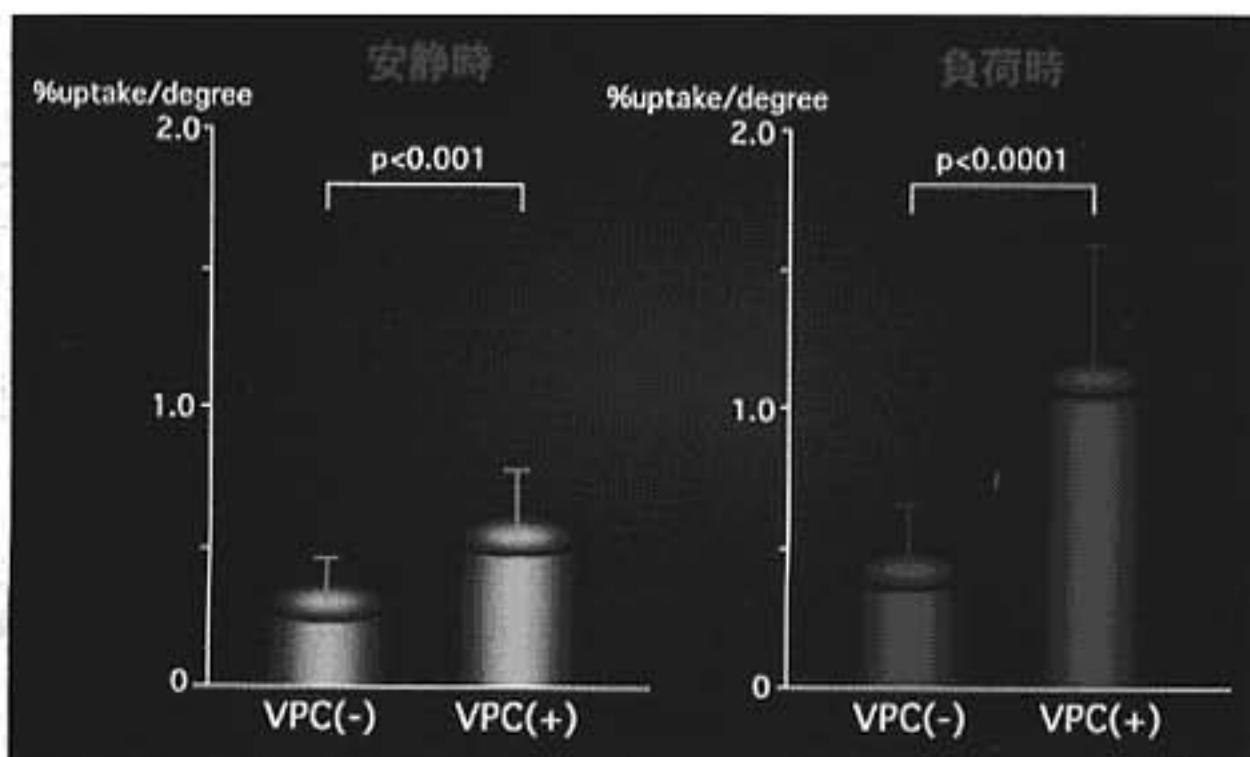


図 2 VPC と血流勾配の関係

安静時および運動負荷時の梗塞周辺領域の心筋血流勾配を示す。安静時血流勾配は VPC(-) 群 0.29 ± 0.15 , VPC(+) 群 0.53 ± 0.23 , 負荷時血流勾配は VPC(-) 群 0.43 ± 0.22 , VPC(+) 群 1.10 ± 0.48 と安静時、負荷時ともに VPC(+) 群の梗塞周辺領域の血流勾配が有意に大きい傾向が認められた(安静時 $p < 0.001$, 負荷時 $p < 0.0001$)。

負荷時ともに梗塞周辺部の血流勾配は有意に大きく、殊に運動負荷時にこの傾向が顕著となることから、陳旧性心筋梗塞での梗塞関連領域を focus とする VPC の出現は安静時から負荷時への梗塞周辺部での血流勾配の増大に起因することが示唆された。また、VPC 出

現例で再還流後の再狭窄を呈する例がほとんどを占めることから、この血流勾配増大に伴う VPC の出現は再還流療法後の梗塞責任冠動脈の再狭窄によるものと考えられ、梗塞心における運動負荷誘発性 VPC の出現が再還流療法後の再狭窄の指標となり得るととも

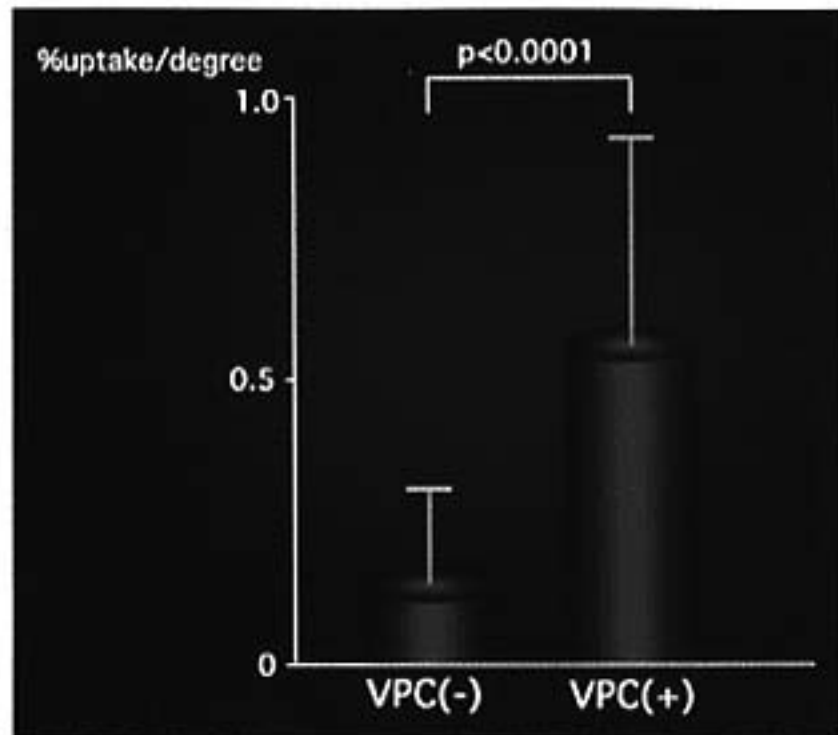


図3 安静時から負荷時への梗塞周辺領域の血流勾配の変化量

血流勾配の変化量はVPC(-)群 0.13 ± 0.17 , VPC(+)群 0.57 ± 0.36 で、VPC(+)群で有意に大きかった ($p < 0.0001$).

に、VPC出現例での梗塞関連領域の血行再建が梗塞周辺部の血流勾配の減少をもたらし、VPCの発生を抑制する可能性が予想された。

§ 文献

- 1) Gallagher JD, et al : Electrophysiological mechanisms for ventricular arrhythmias in patients with myocardial ischemia : Anesthesiologic considerations, Pt II. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997 ; 11 : 641-656
- 2) Josephson ME, et al : Sustained ventricular tachycardia ; Role of the 12-lead electrocardiogram in localizing site of origin. *Circulation* 1980 ; 64 : 257
- 3) Juan C, Pedro B, Ana C, et al : Acute ischemic ventricular arrhythmias in pig with healed myocardial infarction ; Comparative effects of ischemia at a distance and ischemia at the infarct zone. *Circulation* 1997 ; 96 : 653-658

肥大型心筋症における T wave alternans の検討

黒田奈巳* 大西祥男* 武居明日美* 山城荒平*
足立和正* 岡嶋克則* 山辺 裕* 横山光宏*

1994年にRosenbaumら¹⁾が、虚血性心疾患例における重症心室性不整脈と、その予測因子としてのmicrovolt-levelのT-Wave Alternans(TWA)との高い相関性について発表して以来、器質的心疾患患者におけるTWAの有用性が注目されている。今回我々は、肥大型心筋症(HCM)においてTWAを検討した。

§ 対象および方法

対象は当院においてTWAを測定したHCM 16例(男性15例,女性1例,56±14歳)とした。疾患の内訳は非閉塞型(HNKM)13例,心尖部肥大型(APH)2例,閉塞型(HOCM)1例であり,HNKMの内訳はMaron III型11例,Maron II型が2例であった。

方法は当院においてCambridge Heart社製CH 2000を用い,自転車エルゴメーターもしくはペーシングにて心拍数を105 bpm以上に上昇させTWAを測定した。TWAの判定は,CohenらのTWA新判定基準²⁾に従い,TWA陽性群(TWA+),陰性群(TWA-),判定不能群(ID)に分類した。

次に観察項目として,標準12誘導心電図上のSV₁+RV₆値,安静時心電図に加えての運動負荷時の追加ST-T変化(Ex-ST)の有無,加算平均心電図における心室遅延電位(Lp)の有無,心臓超音波検査での左室壁厚(PW),中隔厚(IVS),左室拡張末期径(LVDd),左室内径短縮率(%FS),ホルター心電図上での心室性期外収縮(VPC)の総数,最高連発数,心室頻拍(VT:VPC 3連発以上)の有無,家族歴でのHCMの有無,突然死の有無について調べた。以上のパラメーターについてそれぞれ陽性群,陰性群にてt検定を用い比較検討を行った。

§ 結果

TWA+は12例,TWA-は4例であった。Maron II, APH, HOCMはすべてTWA+を示した。Lp陽性はTWA+12例中3例に認められ,TWA-では全例認められなかった。SV₁+RV₆値, Ex-ST, Lpについては2群間で有意差を認めなかった。

心臓超音波検査上のパラメーターについては,すべてについて2群間で有意差は認められなかった。

ホルター心電図上,VTが認められたのは7例で,すべて非持続性のVTであり,全例がTWA+でp<0.05と有意差を認めた。VPCの総数では2群間で有意差は認められなかったが,連発数についてはTWA+が4.3±3.4,TWA-が0.5±1.0と有意にTWA+で高値であった(p<0.05)。この結果,TWAのVTに対するSensitivityは100%, Specificity 44%, Predictive accuracyは69%であり,Sensitivityは高値であった。

次に家族歴の結果では,TWA+12例中HCM疑いの家族歴は7例に認められ,うち2例に突然死を有していた。TWA-では4例中3例にHCM疑いの家族歴を有しており,家族歴の有無では2群間に有意差を認めなかった。しかし全16例中突然死を有した2例は共にTWA+であった(図1)。

§ 考察

HCMは,予後は一般に比較的良好といわれているが,予後の悪いものは,拡張型様病態となり,治療困難な悪性心室性不整脈や,重症の心不全,塞栓症で死亡する。McKennaら³⁾やMaronら⁴⁾は突然死の危険因子として,1)若年者例,2)家族歴,3)VTを認めた成人例としている。突然死を予知し,危険群を判別するかが臨床上重要な問題であるが,ホルター心電図以外で突然死を予測しうる手段として,最近注目されて

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

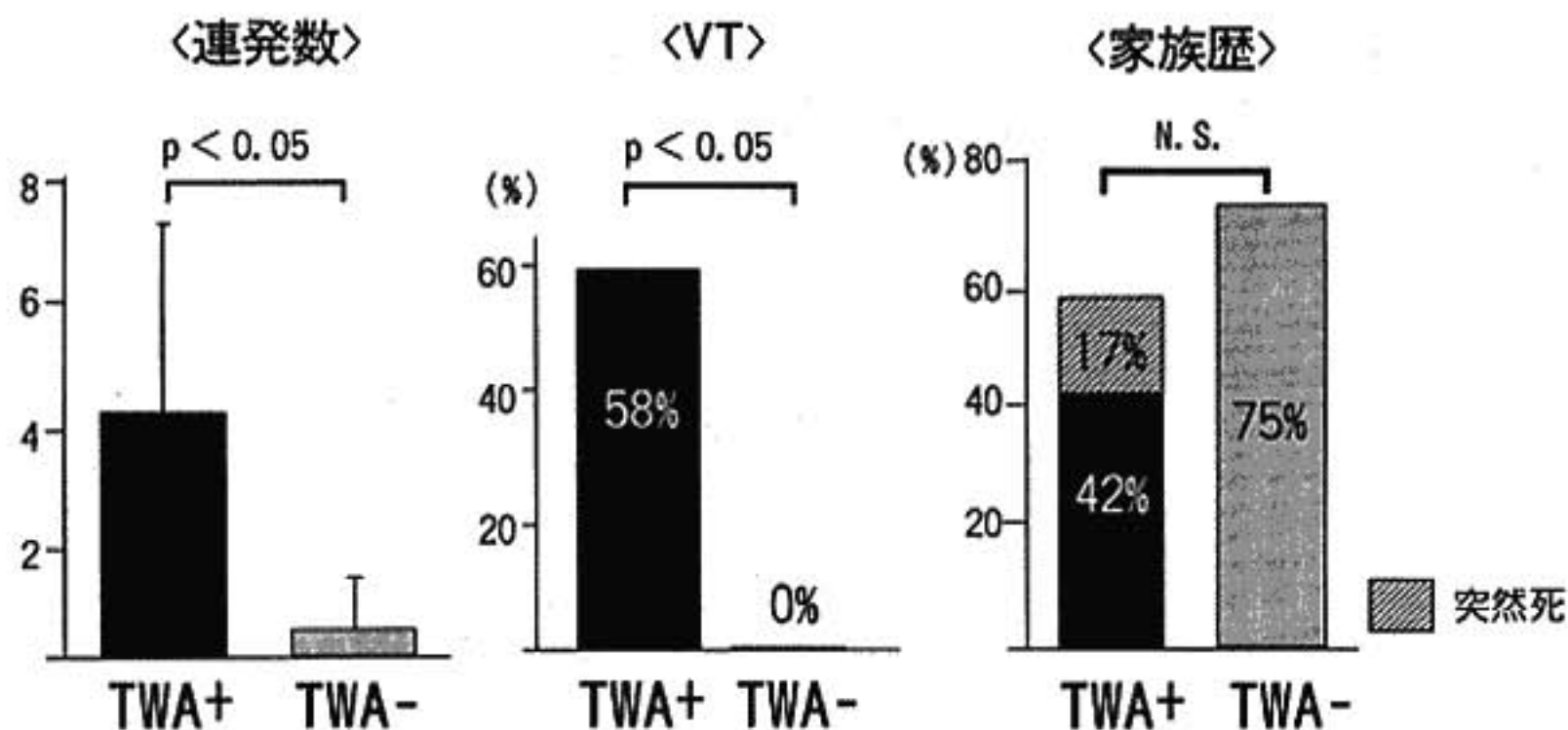


図1 TWAとホルター指標、家族歴の検討

いるのが、TWAである。TWAは1994年Rosenbaumら³⁾が主に器質的心疾患を有する患者の致死的心室性不整脈の予測因子としての有用性を報告して以来、様々な心疾患とTWAとの関係が研究されている。1996年Murda'h⁵⁾らはHCM患者においてTWAは突然死の予測因子として有用であると報告した。また本邦でも1997年Momiya⁶⁾らがHigh Risk群、致死的心室性不整脈を認めた例にTWA陽性であり、TWAはHCMのHigh Risk群を見分けるマーカーとしても有用であると報告した。今回我々は、HCM 16例の検討で、TWAと心臓超音波検査指標とは有意差が認められなかったが、非持続性VT 7例全例にTWA陽性で、家族歴で突然死を有した2例共にTWA陽性であった。今後TWAがHCMにおける突然死の予測因子として有用か否か、prospectiveな研究が期待される。

§ 結語

- 1) TWAをHCMにおいて検討した。
- 2) TWA+は12例、TWA-は4例であった。2群間で心電図指標、Lpの有無、心エコー指標とは有意差は認められなかった。
- 3) 非持続性VTを認めたのは7例で、全例TWA+であった。TWAのVTに対するSensitivityは100%であった。
- 4) SDの家族歴を有した2例はTWA+であった。

§ 文献

- 1) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al :

Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 235-241

- 2) Hohnloser SH, Klingeneben T, Cohen RJ, et al : T Wave Alternans as a Predictor of Recurrent Ventricular Tachyarrhythmias in ICD Recipients : Prospective Comparison with Conventional Risk Markers. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998 ; 9 : 1258-1268
- 3) McKenna W, Franklin RCG, Nihoyannopoulos P, et al : Arrhythmia and prognosis in infants, children and adolescents with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 : 147-153
- 4) Maron BJ, Lipson LC, Roberts WC, et al : "Malignant" hypertrophic cardiomyopathy : identification of a subgroup of families with unusually frequent premature death. *Am J Cardiol* 1978 ; 41 : 1133-1140
- 5) Murda'h MA, Nagayoshi H, Albrecht P, et al : T-wave alternans as a predictor of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1996 ; 95 : I-669, 3908(abst)
- 6) Momiya Y, Hartikainen J, Nagayoshi H, et al : Exercise-Induced T Wave Alternans as a Marker of High Risk in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1997 ; 61 : 650-656

●シンポジウム「循環器負荷試験と不整脈」 総合討論

座長：中野 赴 (三重大学医学部第1内科)

野原隆司 (京都大学医学研究科循環動態学)

中野(座長) ありがとうございます。それではディスカッションに入りたいと思います。予定より10分遅れて始まりましたが、30分強のディスカッションの時間が残っております。野原先生、よろしくお願ひいたします。

野原(座長) さっそくディスカッションに入りたいと思います。皆さんお疲れかもしれませんが面白く展開していただければと思っております。

まず、運動負荷あるいは他の負荷によって誘発されるVTを含めた不整脈の意義は、予後あるいは治療面で非常に重要な部分だと思います。心不全の治療目標は、exercise toleranceを増して重症の不整脈を抑制し、予後を改善する、こういう意味に沿って考えれば、やはり負荷による心室性不整脈あるいは心房性の悪性の不整脈が出ることを判定することが非常に重要であろうと考えられます。折しも村山先生と下村先生が来ておられますが、最初の演題S-1の参考文献1)にあります両先生のExercise and arrhythmiaというJpn Circ Jに掲載された論文は私も読ませていただきました。この教科書的な論文が出ましてほぼ20年、方法論はだいぶ変わってきていますが、このような立派な論文が出てから今までどのくらいの進歩があったかということは疑問だと思います。

本日のシンポジウムの展開で私自身が興味を持っているのは、先ほど質問がありましたが再現性の問題、risk stratificationの問題、メカニズムの問題などですが、それらを含めて話を進めていきたいと思っております。

お一人ずつ伺いたいのですが、予後に関しては後に回しまして、大きな問題として再現性の問題があります。1回出たからといっても果してそれをpositiveとして捉えていいの

かどうか、私自身も興味をもってやってみましたが、再現性が非常に低いということが、特に運動の場合に指摘される場所だと思います。

まず、聖マリアンナ医大の南家先生に伺います。先生自身も再現性が低いということをおっしゃっていましたが、それをどのように、評価するか、あるいは再現性を良くするために何か努力しておられるかどうか、その辺からお話ししていただけますか。

南家 私達も再現性はないと考えております。5年間の全てのトレッドミルテストを検討して、ほとんどのVTに関しては複数回の運動負荷を行っていますが、VTが再現したのは27例中2例と非常に低い頻度でした。ただ、こういう症例には何らかの治療を行っている場合が多く、retrospectiveに評価していますので、十分な検討とは言えないかもしれません。

野原(座長) ということは、薬剤も時間帯も、あるいは負荷量も全て同じようにすれば、運動負荷にも再現性が出てくる可能性があるとお考えでしょうか。

南家 そのときの状況だけではなく、運動負荷で多い心室期外収縮がちょうどいいタイミングで入ったときにVTが出るのではないかと考えているので、同じ状況でやっても同じようにVTが再現されないのではないかと考えております。

野原(座長) もう一人運動負荷でみておられました大道先生、いかがでしょうか。同じ質問です。

大道 特発性心室頻拍は、非虚血性のものに限っていえば、右室流出路のVTは比較的再現性はいいと思います。逆に左室の中隔側は非常に悪い。右室流出路の4例は、他の施設でもすでにトレッドミルの運動負荷をされて紹介されて来ているのですが、4例中3例がnon

sustained VT, sustained VTは誘発されています。右室流出路では自律神経の密度が高く、運動誘発性に高いとみています。再現性についても、特発性心室頻拍の右室流出路に限っては比較的高いのではないかと思います。

野原(座長) メカニズムに関しては後ほどお伺いしたいと思います。山中先生、同じような質問で、再現性の低いことをいかに考えるか、あるいはそれを上げるのに何か努力はされていますか。

山中 再現性については、本例が44例ともまだretrospectiveなstudyのため、それについての検討がなされていないのですが、シンチグラムという検査の特性上、VPCを認める計測の仕方が方法論的に変わらなければ、再現性は比較的高いものと私は考えております。ただ、本来VPCという概念がリスクを伴った不整脈でありますので、このような場合はさらに梗塞責任冠動脈に対するインターベンションを加えるという方向性を持っておりますので、同じ症例を何回もできるかということ、特性上難しいのではないかと思います。こういう状態であればすぐにインターベンションに入るというシステムを作っておりますので、再現性に関する検討は、本来ならばすべきなのですが、今のところ困難なのが現状です。

野原(座長) そうしますと、いまお話しされた3人の方は、再現性をみるという工夫はあまりされていなく、出たらそれは一発勝負であって「(+)である」と判定されているわけですね。それでその後のいろいろなことを「これは(+)であった」として話を進めるというふう

山中 本来VPCの出現の再現性に関する検討に関しては、我々の施設では「負荷タリウムシンチ+運動負荷のトレッドミル試験」を併用しており、両者の結果を比較すると、再現性は比較的高いものと考えております。

南家 当教室の中沢が再現性について検討しておりますが、トレッドミルを何回か施行するときに、最初のときが、自律神経の関与のためか、PVCやVTが起きやすいという結果を得ました。2回目以降は、慣れの現象の出る可能性も考えないといけないと思っています。

野原(座長) そうしますと運動負荷試験については、虚血だけではなく自律神経の関与がかな

りあるから再現性が少なくなる可能性があるとお考えですか。

では、神経の関係でS-2の内藤先生、LF/HFやHFの変化はいろいろなかたちで見られて、同じような部分で同じように期外収縮は出ますか、あるいは同じようなLF/HFあるいはHFのポイントをとってみると、自律神経のある条件では出るけれども、出る場合は必ずそうなっているという必要十分な条件として捉えることは可能でしょうか。

内藤 お示したように、RV outflow VTとautomatic VTにおいては再現性をもって頻脈性不整脈の場合は同じような変化を示していません。ですから、再現性を言う場合は、不整脈の機序別に考えなければいけないと思います。自律神経がかなり関係しているものは結構高いでしょうし、虚血の影響がかなりある場合はそのときの状況に応じてかなり違うのではないかと思います。

野原(座長) 先生は虚血が関与しないものに関しては再現性がかなり高いとお考えですか。

内藤 高いと思います。

野原(座長) しかし虚血が関与するものも自律神経が関与している部分がありますが、それについてはどうですか。

内藤 機序の話になってしまいますが、機序としてはリエントリーが関与しているものは再現性は乏しいのではないかと思います。引き金となるようなextraが入るか入らないかでかなり違いますし、そういう面で機序によってはっきり分けなくてはいけないと思います。

野原(座長) れに対して反論がある演者の方はいつでもお話してください。

それから長崎大学の山近先生がお話しされたpacing負荷ですが、これはかなり再現性があると思うのですが、疾患によっては、例えば、Pafについてもコンプライアンスの悪い左室の人とか、いろいろな疾患によってかなり差が出てくるのではないかと、あるいはatriumやappendageの動きそのものなど、いろいろな修飾因子が関係してくる可能性があると思うのですが、その辺についてコメントをいただきたいと思うのですが、いかがでしょうか。

山近 私のstudyの場合は不整脈を誘発するわけではないので、方法論としては一番再現性はあるのではないかと思います。ただ、この三つのパラメーターをやるときに、あるパラメー

ターではウェンケバッハが出て、他二つは1:1が出た、それじゃやめるかというともう一度やるわけです。繰り返してやるとまた1:1が出てきます。三者とも1:1であればエントリーするのですが、この辺は自律神経の一時的な関与があるのだらうと思うのですが、1:1 conduction が得られれば全て採用しています。Heart rate は一定なので、ほとんど条件は一緒だらうと思います。それと、pacing による、特に先生のおっしゃるように左心耳の area が狭いのでその計測は難しいのですが、常に個々の変動パターンで相互関係で比較しておりますので、条件は個々で違うけれども個々の評価をしていくということと、意外なことにペーシングをすることによって逆に heart motion はあまりしなくなってくるということと、area が逆に少し volume が増えて測りやすくなるということと、pacing をすることによって計測が難しくなるという経験はなかったようです。

野原(座長) S-6の田村先生、先ほどの質問のときにもありましたが、かなり再現性がある、むしろ繰り返すことによって良くなるということもお話しされておりました。重複するようなことになりましたが、いまの一連の演者の方の答えと同じようなことでしょうか。

黒田 肥大型心筋筋に関しては、今まで再現性をみているものでは、TWA のほうは前よりも2回目のほうが強く出るということが見られるのですが、再現性について他の全てのいろいろな疾患を含めてTWAをとってデータをとって見たことがあります。Valt や ratio によって sustained alternans を定義していますが、Valt がかなり高い値を示すものに関しては再現性があるということで、TWA の sustained alternans は陽性としていいのか陰性としていいのか、ぎりぎりの曖昧なところでは再現性は不確かなのですが、ある程度高い値で Valt が出ているものに関しては、60%ぐらいの割合で信頼度があるというデータを当施設で出したことがあります。ですから他のVTや運動誘発に比べると、TWA のほうは再現性はまだ高いほうかと思いますが、もうひとつ当施設でやっているのは pacing で、pacing でもTWAをとったりすることがあります。もちろん運動では神経の関与などがどうしても関わってきますので、pac-

ing でとったりするTWAのほうが再現性としてはしっかりしたものではないかとも考えています。

南家 一つお聞きします。T-wave alternans の運動負荷をした症例で、運動誘発VTが出た状態の alternans ratio と、VTがなくてrateが上がって終わった状況の alternans ratio とは、同じようになるのでしょうか。それとも、VTが出たときには alternans ratio は高くなるか、何かそういう変化があれば教えていただきたいかと思ひます。

黒田 運動中にTWAをとるものでは、VPCが全部の心拍のうちの10%を越えると alternans を全然取り込まなくなるので、これは判定不能ということになります。患者さんがひとり入院していて、VTがばんばん出ているような状態でTWAをとると、それがあつ程度落ち着いたところでTWAをとるとでは、sustained のVTが出ているときには(+)に出ているものが(-)に出たりということはありません。ただ、idiopathic なVTやRVのoutflowのVTなどの場合はTWAは出ません。TWAが出るということは、器質的な心疾患があるような例に出るというようにRosenbaumが発表しているデータに近いものが当施設でも見られます。

南家 先生のところでは症例としてDCMも多くやっておられると思いますが、DCMの症例とHCMの症例とでT-wave alternans が出る誘導部位が違うとか、通常はXYZ, VM, V₄が多いといわれていますが、HCMではどこかにdistributionが多いとか、DCMだと全体的に出るとか、何かそういう疾患特異性があれば教えていただきたいと思ひます。

黒田 それは、案としてはあるのですが、エコーの肥大部位と一致したところに一番強い alternans が出るかということはまだ検討はされていません。ただ、案としてはそういう結果が出れば面白いなとは思ひています。

野原(座長) では次に、虚血に関係した心室性期外収縮あるいは上室性期外収縮ということに的を絞ります。虚血によって心室性期外収縮は確実に誘発されますか。あるいは急性虚血と、心筋梗塞の場合は不可逆性の基質があるかどうかということが大きな違いになると思うのですが、南家先生、その辺についてはいかがでしょうか。

南家 虚血の場合、IHD 群に関しては先ほどお示ししましたように、最初の 1 拍目の機序は automaticity ではないかと思えます。ただ、その後その人が sustained VT を起こすような substrate を持っている場合には、リエントリー回路を通して sustained VT になるのではないかと考えております。

野原(座長) 虚血のみで起こりますか。

南家 それは、substrate がある心筋梗塞ということになります。

野原(座長) 急性虚血と慢性虚血と同じようにして考えることはないでしょうか。

南家 それはわかりません。

竹内(座長) 次に、先ほどの話で TI シンチで検討されていますが、あのあたりがいろいろ意見の出るところではないかと思えます。Circumference curve で虚血の gradient を見ておられますが、いろいろ問題が出てくるのではないかと思えます。例えば我々が普通考えるのは、viable であってなおかつ虚血になる部位があるほうが、むしろ虚血、周囲の自律神経の変化、レセプター、あるいはイオンの変化など、全て起こりやすいのではないかと思うのです。しかし先生のお話をうかがいますと、梗塞がしっかりしていて gradient をつくりやすいものというのは、むしろ逆のような変化に聞こえてくるのですが、いかがでしょうか。

山中 申し訳ありません。最初の発表にひとつ加えなければならないことがあるのです。我々の施設での陳旧性心筋梗塞症例は全て、急性期にほとんど golden time あるいはそれに近い状況でインターベンションを施行した灌流成功例です。本来の心筋梗塞の scar になった部分と、今回対象とした症例は、タリウム感度の問題等がありますが、梗塞部といえども hibernation の状態にあるという想定で今回は検討したわけです。

野原(座長) 先生は虚血だけでカテコラミンは関係ないという感じのお話でしたが、虚血だけで期外収縮が誘発できるとお考えでしょうか。虚血になれば期外収縮が出る、と。

山中 そうは考えておりません。いろいろな状況がありまして、例えば陳旧性心筋梗塞で全くインターベンションを加えてはいない場合で、梗塞部位と健常部位がある場合、慢性期の梗塞部位の中に様々な anatomical substrate

ができていて、それが focus となるような場合などがあります。今回は血中アドレナリン濃度で検討させていただきましたが、それについては、心臓の交感神経活性の細胞レベルでのカテコラミンの影響が全くないとは考えておりません。他に方法論がないということで一応ノルアドレナリン濃度を血中で測定して、そのスピルオーバーを見る限りでは、影響は少ないのではないかとということをお話させていただきました。

中野(座長) いまのお話に関係しているのですが、心筋梗塞で入られて、インターベンションを加えられ、タリウムを見ていますと虚血が残っていますね。その残った症例で虚血を改善したら VPC は減っていきますか。それとも変わりませんか。

山中 これについては検討を続けてきて現在も検討中ですが、少数の症例で追っていった結果、血流勾配の解消とともに VPC は全例消失しております。インターベンションによる心筋梗塞部の虚血の改善がそれを減らすという傾向があるのではないかと思います。

野原(座長) これに対して他の演者の先生方はいかがでしょうか。それが予後を決める因子としてどれぐらいの重要性を持つかということになるかと思えますが、例えば突然死ということを考えれば、虚血だけでは話は進みません。必ず心機能が、ejection fraction 40%以下とか 35%以下とか、こういう因子が必ず入ってきます。rate potential にしても VPC の数にしてもそうです。必ず ejection fraction の低下が一緒にあって予後を決める因子となる。これについて、例えば運動負荷試験でこういうものは悪いというような場合に、先生方は心機能はどれほど重要性として考えておられますか。南家先生からお一人ずつお願いしたいと思います。

南家 心機能に関しては、突然死と関連する非常に重要なファクターだと思います。今回トレッドミル運動負荷試験を施行した症例では、心疾患のある例でも NYHA が悪い症例があまりありませんでしたが、私の印象としては、突然死を起こすような心機能が悪い症例から出現する VT, VF と、運動負荷で出現するような VT, VF とはメカニズムが若干違うのではないかと思います。

野原(座長) では先生が対象として扱ってられる

ものは、予後は良いから放っておいてもいいという感じですか。

南家 いいえ、そうではありません。12誘導心電図でVTのタイプ分けを行って、治療法を決定することになると思います。

中野(座長) 運動負荷試験でVPC, VTが出たら先生は必ず治療をされますか。

南家 そういうわけではありません。例えばRV outflow型は比較的予後が良いとされていますので、pre syncopeや動悸といった症状がなければ治療しなくてもよいのではないかと考えております。もし、症状があれば他の先生方と同じようにアブレーションを行うことになると思います。

野原(座長) 話の分れるところだと思えますが、同じ質問で内藤先生いかがですか。

内藤 心機能低下例はVT, VFとかなり関係があるわけですが、DCMにしろ、例えば重症3枝病変を伴う虚血の症例にしろ、先ほども申し上げましたようにsubstrateがあるわけですね。一部線維化を伴った心筋によってそこにリエントリー回路があるということがありますので、それが心機能低下例では非常に多いわけですから、それに対して十分な治療をしていかなければいけないのは当然だと思えます。

野原(座長) どういう症例に対して治療されますか。

内藤 負荷試験で誘発されようがEPSで誘発されようがホルターでつかまろうが、その症例に応じて治療を考えていかなければいけないと思えます。

野原(座長) 症例に応じた治療ですか……。

山近先生はいかがですか。心機能はかなり関係するとお考えでしょうか。

山近 一番重要なのは左室のejectionというところになると思うのですが、私は現在では心房機能というところに最終的なエンドポイントがあるように思うのですが、疾患でみてもやはりPaf——洞調律であってもPaf、またsick sinus syndromeというの少し差が出ていますので、こういう負荷試験をすることによって心房機能もしくは心房筋そのものの何らかの変性といったものも関係しているのではないかと思います。これがすぐ治療に結びつくかどうかは、他の心室性の検討とは違うとは思いますが、それは血栓形成には十分

つながりが深くなってくると思いますので、抗凝固を検討する意味ではこの結果が非常に重要な方針を示唆するのではないかと思います。

野原(座長) 大道先生、ちょっと話が違うかもしれませんが、特発性の場合には自律神経の走行が関係するという話は私はまだよく理解できないのです。これはどのように考えたらいいのでしょうか。先生はこれはisoproterenolとexerciseの差として捉えておられますね。

大道 スライドでお見せしたのはスベキュレーションなのですが、自律神経の走行は、わかっている部分では、左室と右室では全然走行が違い、右室に関しても流出路と心尖部のほうでは全然違うということです。右室流出路はかなり分布密度が高いということと、除神経が起こったときに交感神経は右と左では不整脈の誘発に関しては全く違うということが報告されていて、左の交感神経はblock, denervationが起こると不整脈は起こりにくくなるけれども右に関しては交感神経がdenervationをされれば逆に起こりやすくなるといわれています。そういうことが関係しているのではないかと思います。

いまの心機能との関係の話ですが、不整脈の先生のなかには、特発性に関しては予後が非常に良いのでアブレーションはしなくてもいいと言う先生もいます。少数ですが突然死する例があるので、syncopeなどの症状がある例に関しては、特発性でもアブレーションをしたほうが良いといわれています。

器質的心疾患に伴ったVTは、器質的心疾患はEFが0.3以下になると心不全が起こる可能性があります。不整脈をコントロールできても、例えばアミオダロン、カテーテルアブレーション、ICD等いろいろ戦略があるのですが、それで器質的心疾患に伴ったVTをいくら抑制しても、結局、心不全で死亡してしまうという例があります。不整脈でも突然死はしますが、心機能により依存して器質的心疾患の場合は死亡率はより高くなると考えられます。

野原(座長) EFが低下していることが、むしろそういうVT, VFの誘発を促すということは考えられませんか。

大道 そうとも考えられますが、逆に不整脈を抑え込むことで死亡率が下がるかという、必ず

しもそうではなく、EFが0.4とか0.3とかそれ以下になってくると不整脈の抑制とは関係なく死亡率が高くなる。これは不整脈と心不全が相互に悪循環となる例もあるが結局は心不全のコントロールができなくなって死亡してしまうと考えられます。

野原(座長) 心不全とVPCの関係についてはまた話がありますが……。

山中先生いかがですか。心機能というのは先生のstudyがかなり関係してきますし、トリウムの場合はpartial volume effectが必ず関係してきて、梗塞サイズの大きさがその傾きにかなり関係してくるのではないかという気がするのですが、話を絞りまして、ejection fractionとの関係についてはいかがですか。

山中 今回対象とした症例が、先ほどスライドに示しましたようにEFが最低でも40の後半ぐらいから70ぐらいのrangeに保たれているためEFとVPC或は死亡率に関する検討はしておりませんが、一般的に言ってEF等で代表される心機能は大切なファクターだと思います。治療面においては、確かにEFは大切なのですが、梗塞部の残存心筋部のインターベンションということをしきりにお話しさせていただいているのですが、これにより壁運動の改善を介してEFも上昇し、生命予後は改善されると思います。さらに血流の改善によりVTなどの致死的不整脈のtriggerとなりうる心室性不整脈も抑制されるという面からも血流の改善はprognosisを改善すると思います。

野原(座長) 田村先生がいま扱っておられるのはHCMですが、dilatedになるところというのはどのように変化しますか。

黒田 HCMのDCM-likeのphaseになったものについては違う疾患であるという見方をしておりますので、TWAはとっておりません。DCMになりますと、 β -ブロッカーが入っていたりしてheart rateがほとんど上がらなくなってくるということもあって、TWAはかなりNYHAのほうも上がってくるとりにくいという状態で、検討ができておりません。

野原(座長) 遺伝性を言っておられましたね。HCMの遺伝性というのは興味があるのですが、TWAも遺伝性を考えるべきでしょうか。

黒田 遺伝子異常は現在nも少なくても検討できて

いないのですが、今回面白かったデータは、本日出したHCMは運動のできる方で、HOCMも入れていませんし、%Fsが平均43%ぐらいと非常に良い人ばかりでしたが、突然死の家族歴がある人にはTWAが強く出て、別にその人がいまVPCがたくさん出ているわけでもなくとも、そういう家族歴をお持ちの方にはTWAが全例に(+)に出たというのは今後フォローしていきたいと思っております。

野原(座長) メカニズムのところに入ろうと思ったのですが時間が来てしまいました。なかなか難しいのですが、村山先生、コメントをお願いします。

村山 きょう最初に野原先生から私と下村先生の論文を紹介されましたので、昔話をして申し訳ないのですが、あれは20年前の論文ですが、実際にはその前10年ぐらいの症例をまとめたので、30年ぐらい前の症例になります。日循でシンポジウムがあったときにまとめたものです。ですから、いまのお話を聞いていると隔世の感があります。当時はエコーもありませんし、ホルターもありません。ましてやLPだのTWAなんていうことは全くありませんで、事実をディスクリブしたということです。当時は、例えばジギタリス中毒を見つけるのに運動負荷をした。つまり交感神経をドライブをかけてジギタリス中毒をみようという時代でした。

先ほどからいくつか問題点が出されていますが、一つは再現性の問題です。再現性の問題は私も昔非常に興味を持っておりました。10数年前、関東逓信病院におりましたときに板井君がまとめたのですが、心室期外収縮で午前中にテストした人を午後またやると、8割ぐらいに再現性があるのです。ところが3日ぐらいたつと減っていったら、しつこく1週間、2週間と追いかけてみたら、2週間後にはほとんど出ない。つまりその日の体調などが関係があるのではないかと、それはprospectiveにやったわけです。ですから、prospectiveに再現性を追いかけるのなら、いまは他のheart rate, variability, 自律神経のtonus等いろいろ武器がありますので、それを追いかけてみるのも一つの手かなと思います。また、sudden deathとの関係で言いますと、sudden deathと期外収縮はあまり関係あり

ませんし、心室頻拍も必ずしも関係がない。つまり再現性があるって起こるといのは sudden death をしていないわけです。Sudden death をするという事は、たまに起こって、たった1回でも sudden death をするわけなので、別の観点からみていかないといけない。EPなどで今ある状況でリエントリーが云々ということと sudden death は必ずしも関係がないのではないかと思います。ですからその日、その時のいろんな状況を現在の武器でぜひ検討していただきたいと思えます。きょうは話が出ませんでした。名前を言えば先生方もわかるような、サッカーのJリーグのスーパースターの選手で、サッカーをやる時に心室頻拍を起こす人がいるのです。再現性をもって起こします。左室起源です。そしてアブレーションをやりましたがどうもうまくいなくて、結局引退しました。その人は日常生活では全く起こりません。βブロッカーもなにも必要なく、引退さえすれば何も起こらない。そういう人の sudden death の可能性と、心室細動を起こす可能性はどうか。先ほどから野原先生がしつこく虚血だけで起こるのか起こらないのかということをおっしゃられる精神もそこにあると思えます。いままでとは違った武器を持っていらっしゃると思いますので是非検討をしていただきたいと思えます。

谷口 先ほど野原先生からご質問がございましたが、左心機能が悪くなると突然死と関係があるということはよくわかっています。先ほど何人かの先生が右室流出路起源のVTのお話をされましたが、VTというのはある意味では死のリハーサルといってもいいかもしれません。右心機能がARVDなどで非常に悪くなるものがありますが、右心機能が非常に悪いのとVTの発現、あるいは突然死との間の関係がどうかということ、できましたらお一人ずつお願いします。一言ずつで結構です。

野原(座長) ではこちらから側から順番に一言ずつどうぞ。

南家 わかりません。

内藤 右心機能と突然死ということですが、ARVD

の症例を私たちはたくさんみていますが、不整脈を抑えても、先ほど三重大大学の大道先生もおっしゃられたように最後は右心不全で亡くなっていくような症例を何例かみております。そういう意味で言いますと、ARVDのような特殊な症例は、左心系と同じように心機能の低下によって突然死につながるのではないかと思います。outflow VTなどはまた別だと思えます。

山近 私の経験でも右心機能とSTの関係は、左心機能と比べて少ないように思えます。それは予後の違いがあると思えます。

大道 ARVDは不整脈のコントロールにかなり難渋する例がありますが、不整脈で突然死する例もあれば右心機能がかなり悪くなってきて最終的には心不全でなくなる例も何例かあるので、やはり心機能の悪い例に関しては不整脈のコントロールができていたとしても、心機能の悪化で死亡すると考えられます。

山中 右心不全については、トリウムでも右心系の血流評価が困難なため、わかりません。

黒田 私も右心機能が下がってくれば突然死の可能性はあると思うのですが、詳しいことはわかりません。

中野(座長) ありがとうございます。それでは時間もオーバーしましたので、終わりにしたいと思います。

本日は循環器負荷試験と不整脈ということで、究極的には突然死の予知、予防を目指して不整脈についていろいろとディスカッションをしていただきました。特に再現性の問題、虚血との絡み、心機能との絡み等をディスカッションしていただきましたが、先ほどお話がございましたように、村山先生、下村先生の時代と本質的には変わっていないのではないかと、しかし、多少は進歩した部分、明らかになった部分もございいますので、これからのご検討をお祈りして締めたいと思えます。本日、このような企画をしていただきました片桐先生、ありがとうございます。そして演者の先生方、どうもありがとうございます。聴衆の皆様方、遅くまでご苦労さまでございました。これで終わりたいと思えます。

Oscillatory Ventilation を呈する 心疾患患者の心肺運動負荷試験成績の検討

山崎琢也* 上嶋健治* 小林 昇* 鎌田潤也* 金矢宣紀*
齋藤雅彦* 谷口泰代* 荒川直志* 齋藤花織* 佐藤 滋*
嘉村幸恵* 菖蒲沢 実* 川村富貴子* 平盛勝彦*

§ 目的

慢性心不全患者で Oscillatory Ventilation(OV) を呈する症例がある^{1)~3)}。この特異な換気様式を呈する症例の特徴を、心肺運動負荷試験(CPX)の諸指標の解析より検討した。

§ 対象と方法

1997年6月から1997年12月までに、座位自転車エルゴメータを用いて症候限界性のCPXを施行した心疾患患者連続232例を対象とした。CPXは、座位自転車エルゴメータを用いて、3分間10Wのwarming upの後、15W/分のramp負荷による症候限界性負荷試験とした。安静時やCPX施行時にOVを認めた52例をOV(+)群、明らかなOVを認めなかった123例をOV(-)群とし、最大酸素摂取量(Peak $\dot{V}O_2$)、嫌気性代謝閾値(AT)、二酸化炭素換気当量(VE/VCO₂)、1回換気量/呼吸数(TV/RR)、呼吸性代償点(RC Point)での呼気終末二酸化炭素濃度(ETCO₂)を比較検討した。また、心エコー図で安静時左室駆出率(LVEF)を求めた。各群の内訳は、OV(+)群では男42例、女10例、平均年齢57歳で、基礎疾患は弁膜疾患31例、虚血性心疾患10例、心筋症9例、その他2例、OV(-)群では男74例、女49例、平均年齢56歳、基礎疾患は弁膜疾患67例、虚血性心疾患28例、心筋症13例、その他15例であった。図1上段にOV(+)群とOV(-)群のCPX中の代表的な換気様式を示す。なお、OVの有無はCPX時の換気様式を視覚的に評価し、経験を積んだ医師3名の中から2名以上の合意をもって決定した。また統計学的検定には対応のないt検定を用い、5%未満を有意水準とした。

§ 結果

OV(+)群とOV(-)群で、ATは 9.4 ± 2.1 と 10.7 ± 2.5 ml/min/kgで、OV(+)群で低値であった($p < 0.01$, 図1右下段)。ETCO₂も、 5.7 ± 0.7 と 6.1 ± 0.9 %と、OV(+)群で低値であった($p < 0.01$, 図2右上段)。また、VE/VCO₂は、OV(+)群とOV(-)群で 33.5 ± 8.6 と 30.9 ± 7.6 で、OV(+)群で換気効率が低下する傾向にあった($p = 0.09$, 図2左上段)。運動中の換気様式を表すTV/RRはOV(+)群で 20.1 ± 62.1 、OV(-)群で 47.1 ± 46.8 ml/min/breathであり、OV(+)群でいわゆるrapid and shallow breathingをより強く呈した($p < 0.01$, 図2左下段)。心エコー図より求めたLVEFはOV(+)群で有意に低値であった($p < 0.005$, 図2右下段)。

§ 考按

心不全患者では安静時および運動時にCheyne-Stokes様のOVを呈する症例がある^{1)~3)}。OVの出現には、低心拍出量による循環時間の遅延や肺血流量の周期的変動等の関与があると報告されている²⁾⁷⁾。今回、この特異な換気様式を呈する症例の特徴を、CPXより得られた諸指標の解析より検討した。

OV(+)群ではATおよび運動中の有効肺血流量(心拍出量)の指標であるETCO₂は低値を示し、運動耐容能の低下と、有効肺血流量の減少を示唆した⁶⁾。また、LVEFは低値で、より低心機能状態にあった。運動中の換気様式の指標となるTV/RRが低値を示したことから、VE/VCO₂が高い傾向にあったことは、OV(+)群はより浅く速い呼吸パターンを呈し、かつ換気効率の低下した状態にあった^{4)~6)}。すなわちOV(+)群はOV(-)群に比べて運動耐容能や心機能および換気効率からみてより重症の心不全状態にあると考えられ

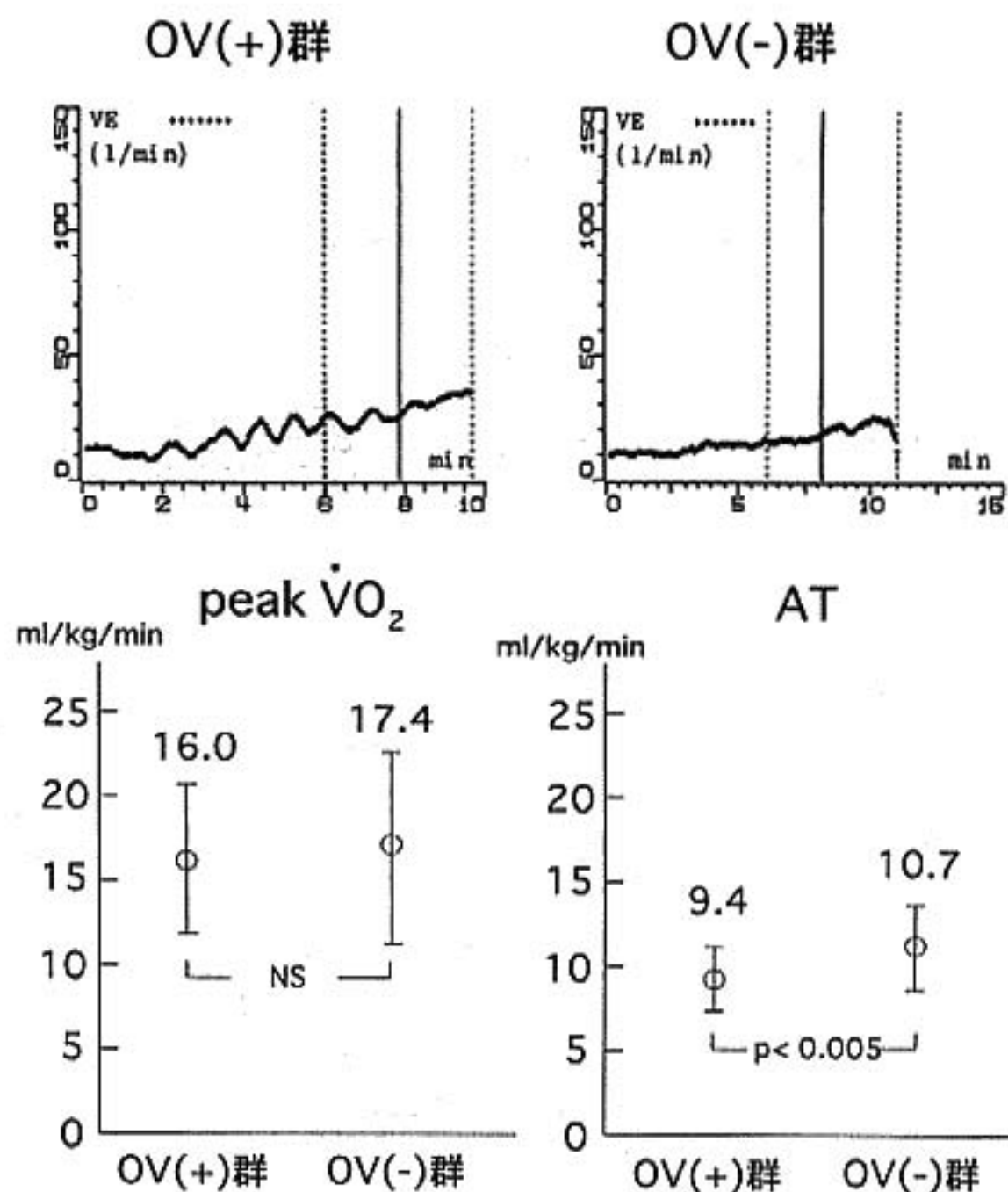


図 1

た。

§ 結語

Oscillatory Ventilation(OV)を呈する心不全患者は、運動耐容能、換気効率、有効肺血流量および左室駆出率が低下しており、OVの出現には心拍出量の低下が関与したと考えられた。

§ 文献

- 1) Kremser CB, et al : Oscillatory hyperventilation in severe congestive heart failure to

idiopathic dilated cardiomyopathy or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 900-905

- 2) Yajima T, et al : Mechanism of periodic breathing in patients with cardiovascular disease. *Chest* 1994 ; 106 : 142-146
- 3) Ben-Dov K, et al : Evidence that circulatory oscillations accompany ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 776-781
- 4) Marco Metra, et al : Exercise hyperventilation

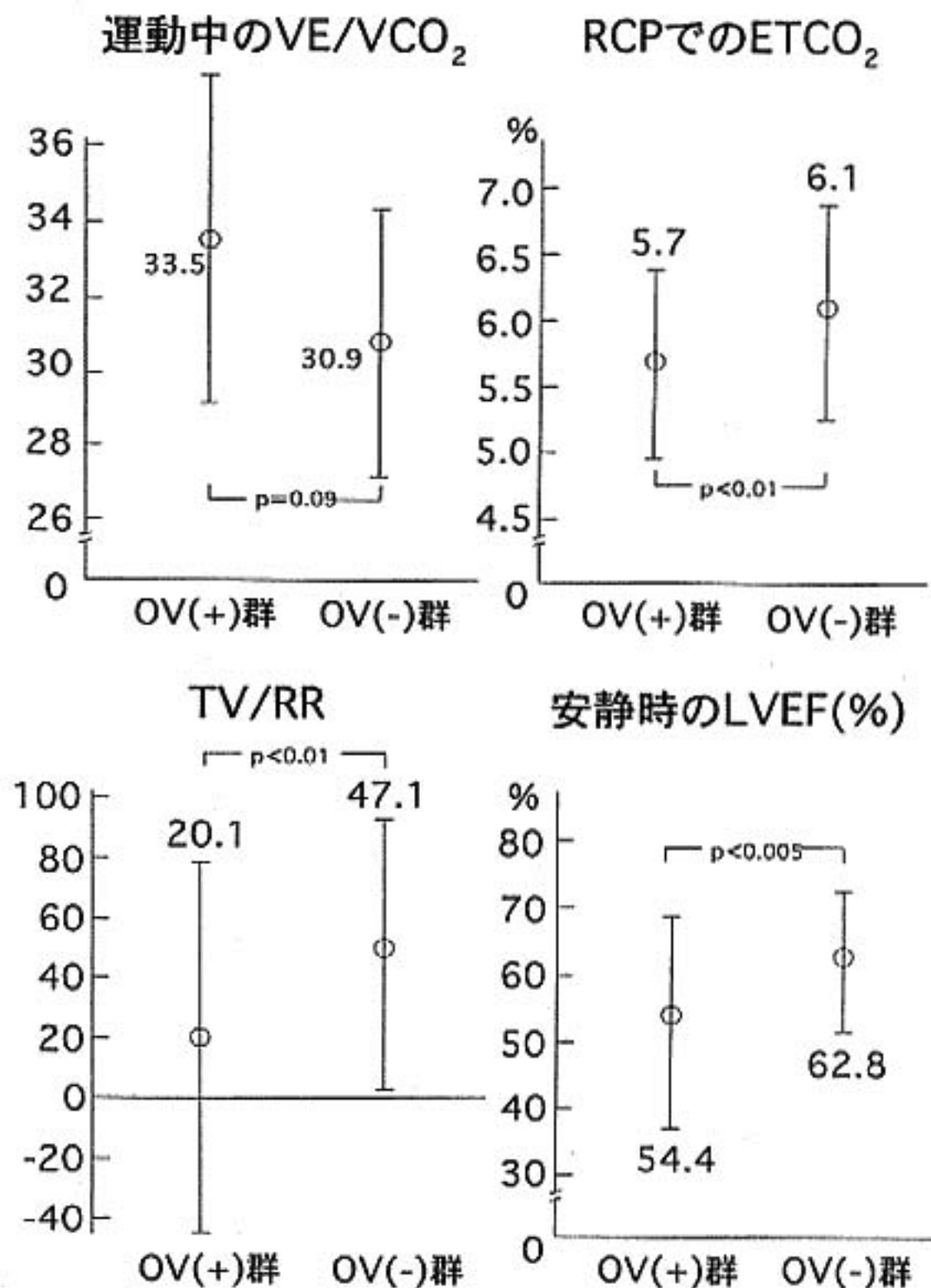


図 2

chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 622-628

- 5) 中西宜文, 小林欣夫, 岡野嘉明, ほか: 慢性心不全重症度の一指標としての VE-VCO₂ slope の意義. 呼と循 1994 ; 42(5) : 471-475
- 6) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al :

Principles of exercise testing and interpretation. Lea and Febiger, Malvern, 1994

- 7) Pryor WW : Cheyne-Stokes respiration in Patients with Cardiac Enlargement and Prolonged Circulation Time. *Circulation* 1951 ; 4 : 223-228

心不全患者における呼吸様式と 交感神経活動との関連性

五艘有紀子* 麻野井英次* 高川順也* 石瀬久也* 亀山智樹*
平井忠和* 能澤 孝* 高嶋修太郎* 井上 博*

慢性心不全における交感神経活動の亢進は予後と密接に関連し、心不全に特徴的所見であるが、この機序はまだ十分に解明されていない。一方、心不全患者では身体活動能力が著しく制限され、かかる患者では安静あるいは運動時に、浅く速い呼吸や Cheyne-Stokes 呼吸などの呼吸様式の異常を認めることが多いとされている。

一般的に、交感神経活動は呼吸と密接に関連し、吸気で横隔膜神経と同期して増大するが¹⁾、同時に肺の伸展により抑制されるという 2 重支配を受けている²⁾³⁾。したがって、心不全患者に認められる交感神経活動の亢進機序の一つに、このような呼吸による交感神経抑制の変化が関与している可能性がある。そこで今回我々は、心不全患者を呼吸様式の周波数解析によりパターン分類し、これと交感神経活動および心不全重症度との関連性について検討した。

§ 方法

平均年齢が 59 歳の心疾患患者 38 例 (NYHA I : 19 例, II : 15 例, III : 4 例, うち 20 例は VLEF (左室駆出分画) が 45 % 以下) を対象として、心電図, 非観血的動脈圧, 呼吸流速を 8 分間データレコーダーに収録した。21 例では、腓骨神経より導出した筋交感神経活動 (MSNA) を同時記録した。呼吸曲線は 2 Hz でサンプリングし、最大エントロピー法により呼吸の周波数成分を検出した。対象を、正常呼吸群 : 17 例, 0.15 Hz 以下の呼吸周期を認める低周波の動揺性呼吸群 (OR) : 15 例, および Cheyne-Stokes 呼吸群 (CSR) : 6 例に分けた。全例安静時の血漿ノルエピネフリン濃度 (NE) を測定した。

§ 結果

各呼吸様式の出現頻度をみると、正常呼吸群 17 例 (44 %) に対し、CSR 群は 6 例 (16 %) に、OR 群は 15 例 (40 %) で、約 60 % に異常な呼吸様式が観察された。図 1 に低周波の動揺性呼吸を示す症例の心電図, 血圧, MSNA, 呼吸の実記録を示す。図左側の比較的浅く速い呼吸において MSNA のバースト頻度が多く、右側の深く遅い呼吸時にはバースト頻度の減少を認めた。呼吸様式の異常と Specific Activity Scale (SAS), VLEF, NE, および交感神経バースト頻度と比較すると (表 1), CSR 群では SAS や VLEF が他の群より低い傾向にあり、また NE や MSNA のバースト頻度も正常群より有意に高かった。OR 群ではこれら心不全重症度指標は、正常群と CSR 群のほぼ中間の値を示した。

§ 考察

今回の成績は、Cheyne-Stokes 呼吸群に代表される低周波の呼吸変動が顕著な症例ほど、交感神経活動の亢進が著しいことを示している。かかる呼吸様式の異常と、交感神経活動の亢進との因果関係は不明である。Cheyne-Stokes 呼吸における無呼吸や動揺性呼吸による不十分な肺の伸展が、交感神経活動の抑制効果を減弱している可能性は否定できない。心不全患者では、中枢あるいは末梢の CO₂, O₂ 化学受容体の感受性の亢進について報告されている⁴⁾。化学受容体の反射は交感神経活動の影響を受けやすく、また、この反射の亢進が逆に交感神経活動を亢進させている可能性がある。一方、化学受容体反射の亢進は呼吸抑制系を不安定にさせ、動揺性あるいは周期性の低周波呼吸の発生要因となることが知られている。今後、心不全患者の交感神経活動を呼吸様式を変えることにより抑制できるかさらに検討する必要がある。

*富山医科薬科大学第 2 内科
(〒930-0194 富山市杉谷 2630)

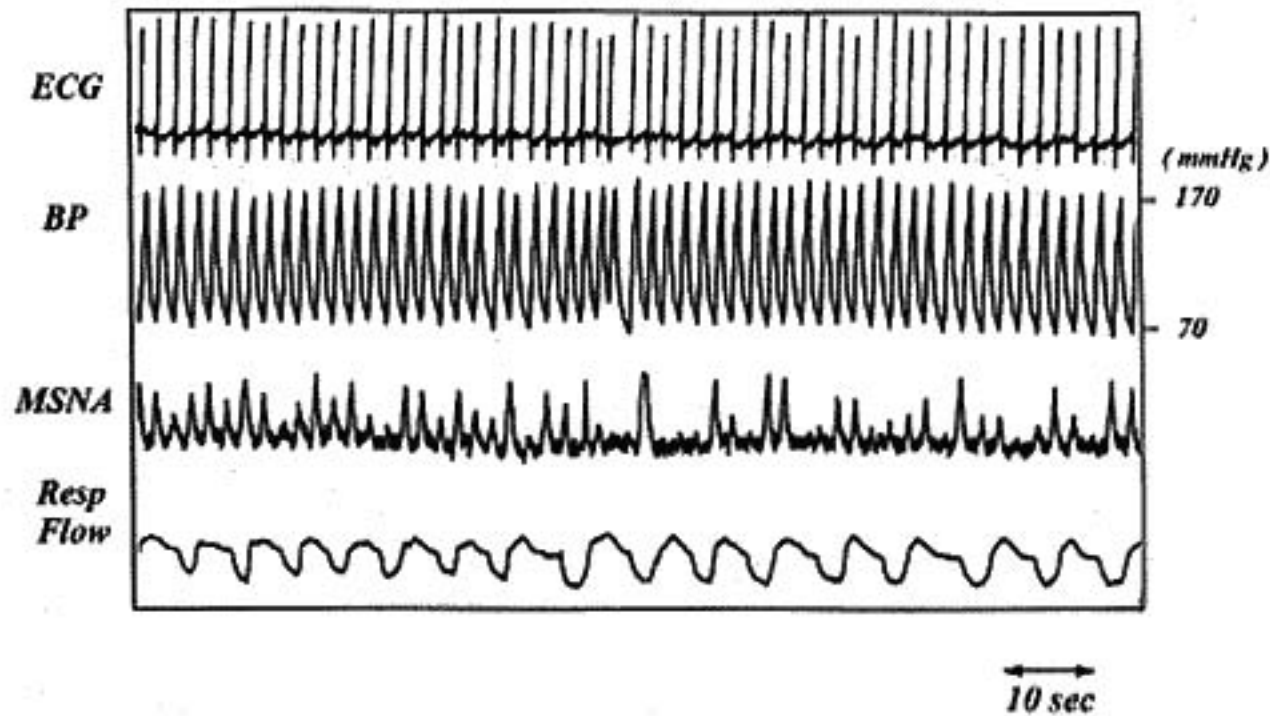


図 1 低周波の動揺性呼吸と筋交感神経活動

表 1 呼吸様式の異常と心不全重症度および交感神経活動との関連

	正常呼吸群 (n=17)	OR 群 (n=15)	CSR 群 (n=6)
SAS(mets)	6.5±0.7	6.0±1.5	5.4±2.0
LVEF(%)	49.9±17.0	47.1±11.4	38.7±22.7
NE(pg/ml)	197.8±105.4	255.1±96.2	366.3±110.0*
MSNA (bursts/100bpm)	58.0±17.8	62.7±23.0	84.3±27.1*

*p<0.05vs.正常呼吸群, OR: 低周波の動揺性呼吸, CSR: Cheyne-Stokes 呼吸, SAS: specific activity scale, LVEF: 左室駆出分画, NE: 血漿ノルエピネフリン濃度, MSNA: 筋交感神経活動

§ 文献

1) Barman SM and Gebber GL: Basis for synchronization of sympathetic and phrenic nerve discharge. *Am J Physiol* 1976; 231: 1601-1607
 2) Okada H and Fox IJ: Respiratory grouping of abdominal sympathetic activity in the dog. *Am J Physiol* 1967; 213: 48-56
 3) Gerber U and Polosa C: Effects of pulmonary

stretch receptor afferent stimulation on sympathetic preganglionic neuron firing. *Can J Physiol Pharmacol* 1978; 56: 191-198
 4) Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, et al: The role of central chemosensitivity in central apnea of heart failure. *Sleep* 1993; 16: S 37-S 38

心疾患患者の運動時における呼気ガス諸指標の 時定数の相互関係

清水規隆* 小池 朗** 小林和郎*** 加納 寛*** 佐藤 明*** 矢島隆司***
足立博雅*** 平賀聖悟* 今井孝祐** 丸茂文昭*** 廣江道昭***

最近心疾患患者の心不全の程度や日常の活動能力を評価する目的で、呼気ガス分析を併用した心肺運動負荷試験が多施設で行われている。心肺運動負荷試験からは主に最大酸素摂取量と anaerobic threshold (AT) が測定されているが、最近運動開始時の呼気ガス指標の動態(kinetics)の解析から心不全の重症度を評価する試みがなされている^{1)~4)}。呼気ガス指標の中では心拍出量の増加を反映する酸素摂取量(VO_2)の計測が一般に行われており、その動態の解析から得られる時定数により呼吸循環応答の評価が行われている^{5)~10)}。 VO_2 の他に二酸化炭素排出量(VCO_2)、換気量(VE)の動態の解析も呼吸応答の評価に有用であるとの報告があり^{3)~9)~11)}、また各々の呼気ガス指標の時定数の間には密接な関連があることが予想される。しかしながら呼気ガス指標の各時定数の相互の関係は不明であり、また心不全患者における運動負荷量とこれらの時定数の関係も明らかにされていない。今回、陳旧性心筋梗塞患者において、軽度と高度の一定量運動負荷試験を行い、運動開始時の呼気ガス諸指標の時定数を求め、相互の関係を検討した。

§ 対象および方法

NYHA 機能分類 I - II 度の陳旧性前壁心筋梗塞患者 23 例(59±9 歳)を対象とした。運動負荷試験は坐位エルゴメータを用いて、軽度(AT の 80%, 39±8 W)と、高度(AT と最大負荷量のほぼ中間, 69±15 W)の 2 つの一定量負荷試験を各々 6 分間行った。ミナト社

製 RM-300 を用い運動開始前より終了時まで breath-by-breath で呼気ガス分析を行い、運動開始時の VO_2 , VCO_2 , VE の時定数を一次の指標回帰より求めた(図 1)⁴⁾⁸⁾。

§ 結果

運動負荷終了時の心拍数は、軽度の負荷では 108.3±19.4 bpm, 高度の負荷では 138.0±22.2 bpm であり、全例において両負荷試験とも安全に施行できた。運動開始時の VO_2 , VCO_2 , VE の時定数は、軽度の負荷に比較して高度の負荷において有意に延長していた(VO_2 : 52.3±10.3 vs 61.2±8.6 秒, VCO_2 : 78.5±18.2 vs 95.9±19.5 秒, VE: 74.6±16.1 vs 111.5±31.3 秒であった)¹²⁾。

図 2 A は、運動時の VO_2 と VCO_2 の時定数の関係を示す。 VO_2 と VCO_2 の時定数の間には $r=0.84$ の正相関を認めるものの、 VO_2 と比較し VCO_2 の時定数が有意に延長していた($p<0.01$)¹²⁾。図 2 B は運動時の VCO_2 と VE の時定数の関係を示す。両者の間には $r=0.76$ の正相関を認め、相関直線は $Y=X$ にほぼ一致したが、高度な負荷においては VCO_2 に比較し VE の時定数の方が有意に延長していた($p<0.01$)¹²⁾。図 2 C は、運動時の VO_2 と VE の時定数の関係を示す。両者の間には $r=0.61$ の正相関を認めたものの、 VCO_2 と同様に VE の時定数は、 VO_2 の時定数と比較し有意に延長していた($p<0.01$)¹²⁾。

§ 考察

今回の研究により、 VO_2 , VCO_2 , VE の時定数は軽度の負荷に比較し高度の負荷で延長しており、また VCO_2 , VE の時定数は VO_2 の時定数と比較して延長していることが判明した。この機序として、二酸化炭素は酸素と比較し組織への溶解度が高いこと、また負

*社会保険三島病院循環器科
(〒411-0841 静岡県三島市南本町 20-9)

**東京医科歯科大学救急医学

*** 同 第2内科

(〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45)

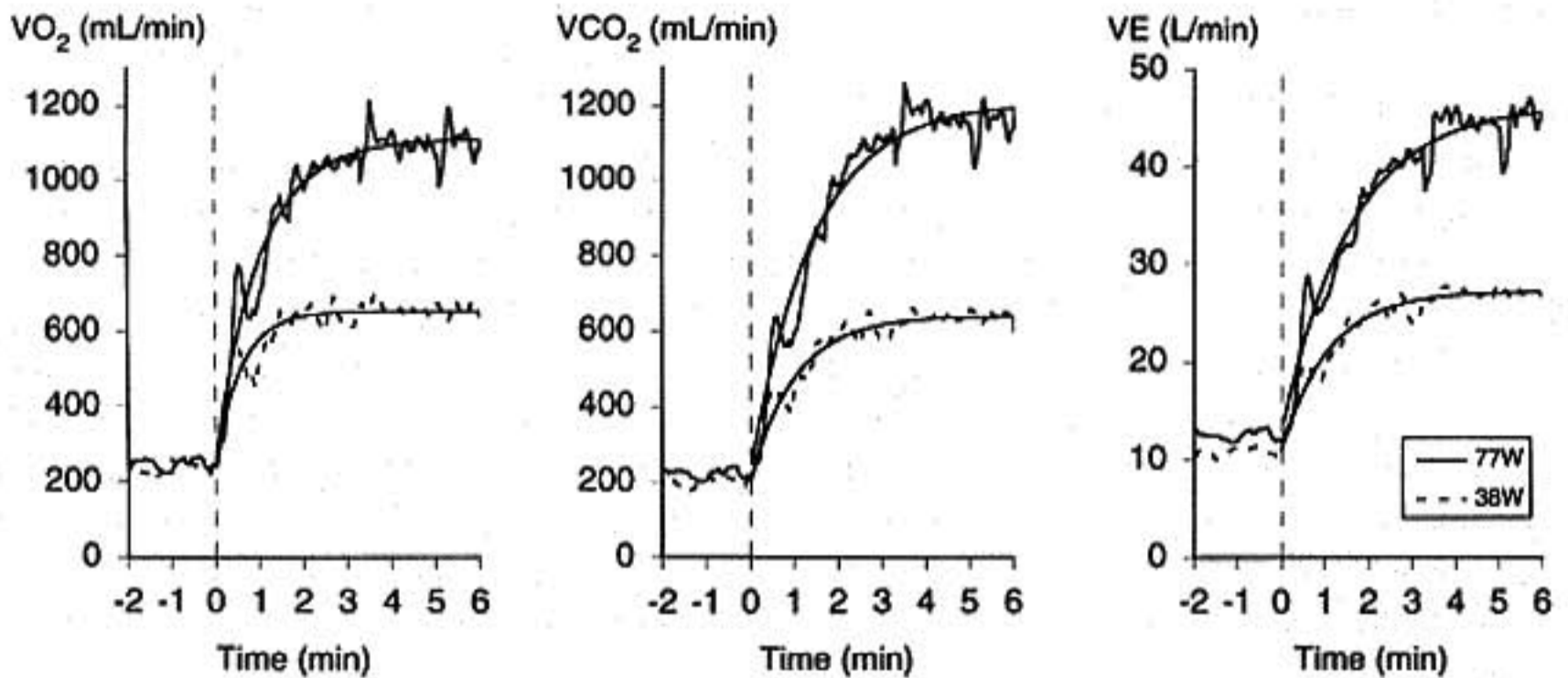


図1 陳旧性心筋梗塞患者(64歳男性)における一定量負荷時の呼気ガス指標の変化(文献12より引用) 軽度(38W)と高度(77W)の一定量負荷時の酸素摂取量(VO_2), 二酸化炭素排出量(VCO_2), 換気量(VE)の時定数を一次の指数回帰により求めた。両負荷とも回帰曲線を実線で示している。

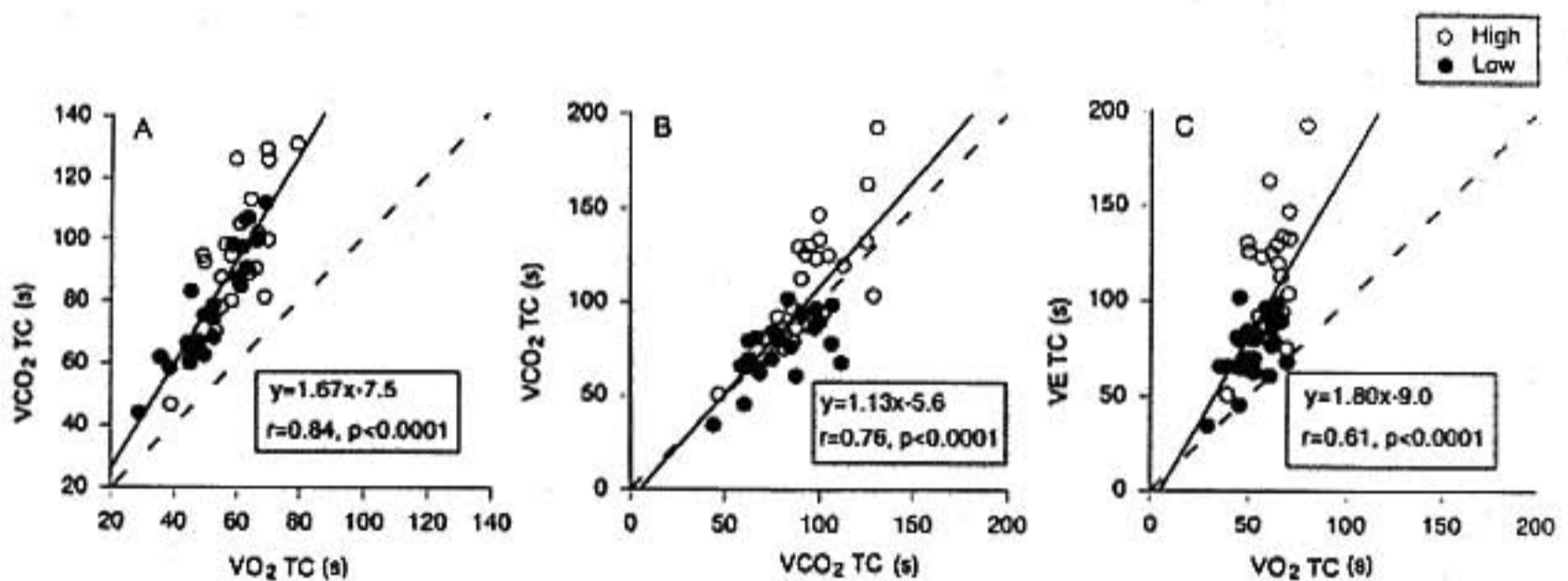


図2 運動時の VO_2 と VCO_2 の時定数の関係(パネルA), VCO_2 とVEの時定数の関係(パネルB), および VO_2 とVEの時定数の関係(パネルC)(文献12より引用) ...は $Y=X$ を示し, —は回帰直線を示す。

荷中に産生された乳酸を重炭酸塩で緩衝することで二酸化炭素が付加的に生じることなどが考えられた。換気量の時定数は、頸動脈小体の感受性、死腔換気率、 $PaCO_2$, pH, K^+ などに影響されると考えられている。 VCO_2 の時定数に比してのVEの時定数が延長していた機序として、心不全患者における頸動脈小体の反応遅延の存在が示唆された。

近年心疾患患者において、運動時の呼吸循環応答の指標として呼気ガス指標の時定数が測定されている。運動開始時の VO_2 , VCO_2 , VEの時定数は負荷量に影響されるとともに各々異なった生理的意義を有しており、これらの指標を用いて呼吸循環応答を評価する際には注意が必要と考えられた。

§ 文献

- 1) Sietsema KE, Cooper DM, Perloff JK, et al : Dynamics of oxygen uptake during exercise in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 1986 ; 73 : 1137-1144
- 2) Wasserman K : New concepts in assessing cardiovascular function. *Circulation* 1988 ; 78 : 1060-1071
- 3) Hayashida W, Kumada T, Kohno F, et al : Post-exercise oxygen uptake kinetics in patients with left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 1993 ; 38 : 63-72
- 4) Koike A Hiroe M, Adachi C, et al : Oxygen uptake kinetics are determined by cardiac function at onset of exercise in patients with prior

- myocardial infarction. *Circulation* 1994 ; 90 : 2324-2332
- 5) Sietsema KE, Ben-Dov I, Zhang YY, et al : Dynamics of oxygen uptake for submaximal exercise and recovery in patients with chronic heart failure. *Chest* 1994 ; 105 : 1693-1700
- 6) Cohen-Solal A, Laperche T, Morvan D, et al : Prolonged kinetics of recovery of oxygen consumption after maximal graded exercise in patients with chronic heart failure : Analysis with gas exchange measurements and NMR spectroscopy. *Circulation* 1995 ; 91 : 2924-2932
- 7) Koike A, Hiroe M, Yajima T, et al : Effects of nicorandil on kinetics of oxygen uptake at the onset of exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995 ; 76 : 449-452
- 8) Koike A, Yajima T, Adachi H, et al : Evaluation of exercise capacity using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995 ; 91 : 1719-1724
- 9) Casaburi R, Spitzer S, Haskell R, et al : Effect of altering heart rate on oxygen uptake at exercise onset. *Chest* 1989 ; 95 : 6-12
- 10) Koike A, Wasserman K, McKenzie DK, et al : Evidence that diffusion limitation determines oxygen uptake kinetics during exercise in humans. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 1698-1706
- 11) Casaburi R, Barstow TJ, Robinson T, et al : Influence of work rate on ventilatory and gas exchange kinetics. *J Appl Physiol* 1989 ; 67 : 547-555
- 12) Shimizu N, Koike A, Koyama Y, et al : Kinetics of pulmonary gas exchange during and while recovery from exercise in patients after anterior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1999 ; 63 : 459-466

近赤外線分光法(NIRS)による漸増運動負荷時の 運動筋酸素化率動態の生理学的意義

静脈血酸素飽和度変化との対比

石井智香子* 渡辺重行* 仁科秀崇* 石山実樹* 鯉坂隆一**
稲葉 武*** 杉下靖郎† 斎藤 巧* 江田一彦* 武安法之*
坂本和彦* 外山昌弘† 山内孝義* 山口 巖*

§ 目的

近赤外線分光法(NIRS)は安静時のみならず、運動時の局所血液量、酸素化動態を非侵襲的に測定することを可能とした。特に光拡散方程式に基づく新しいNIRSは、組織のOxy-hemoglobin(Hb), Deoxy-Hb, Total-Hbを絶対値で表し、組織の酸素化率(SdO₂)が評価可能である。したがって、これを応用することにより、運動中の筋組織の酸素摂取状態を評価可能と期待される。

一方、Costesら¹⁾は、健常人を対象に、光拡散理論とは異なる方式のNIRSを用い、大腿外側広筋上の酸素化率は、大腿静脈血の酸素飽和度と一致しないと報告している。

本研究の目的は、光拡散方程式に基づくNIRSを用い、漸増運動負荷時の運動筋酸素化率(SdO₂)動態を、静脈血酸素飽和度 SvO₂と比較し、NIRSによる運動筋SdO₂動態の生理学的意義を明らかにすることにある。

§ 対象および方法

対象は虚血性心疾患患者8例で、内訳は心機能正常例3例と心機能低下例5例である。全例男性で、平均年齢は60±11歳であった。

運動負荷は、座位自転車エルゴメータによる症候限界性多段階漸増運動負荷とした。運動は20Wから開始し、1分間に10Wずつ増していった。NIRSは島津製作所製OM-200を用い、右大腿外側広筋部の酸素化率(SdO₂)を運動開始前安静時から運動中、連続的に測

定した。同時に、同側の大腿静脈に4Fカテーテルを留置、これより1分ごとに採血、Radiometer社製ABL 300により静脈血酸素飽和度 SvO₂を測定した。

結果の数値は平均値±標準誤差で示した。2群間の検定にはpaired-t検定、変数間の相関関係はピアソンの積率相関分析を用い、p<0.05をもって有意とした。

§ 結果

1) 漸増負荷中の運動筋 SdO₂および静脈血 SvO₂の経時的変化

漸増運動負荷中の運動筋 SdO₂および静脈血 SvO₂の経時的変化の1例を図1に示した。図のごとく、SdO₂は多くの例で運動開始直後、静脈還流の増加により一旦上昇したのち、運動前半は緩やかに、運動後半は比較的急激に減少した。これに対し、SvO₂は運動前半に速やかに、後半わずかに低下した。

図2に対象となった8例の運動開始前から運動終了までのSdO₂とSvO₂の変化の平均値(±標準誤差)を示した。安静時の静脈血 SvO₂は45±4%、SdO₂は59±2%で、SvO₂に比し有意にSdO₂が大であり(p=0.0109)、運動初期から運動中盤にかけて、両者の差は安静時に比しさらに開大した(運動1分：SdO₂：55±4%、SvO₂：36±3%、p=0.0025、運動2分：SdO₂：55±3%、SvO₂：33±3%、p=0.0002、運動3分：SdO₂：52±3%、SvO₂：33±2%、p=0.0012、運動4分：SdO₂：48±3%、SvO₂：29±2%、p=0.0013)。一方、運動終了時のSdO₂およびSvO₂は、32±11%、25±7%であり、この時点では、両者の間に有意差を認めなかった。

2) ΔSdO₂とΔSvO₂の関係

運動開始前安静時から運動終了までのSdO₂、SvO₂の低下度、すなわちΔSdO₂とΔSvO₂の関係を図3に示した。ΔSdO₂とΔSvO₂は1:1直線にほぼ沿い、r=

*筑波大学臨床医学系内科

** 同 体育科学系

(〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)

***筑波大学附属病院機能検査部門

(〒305-8576 つくば市天久保 2-1-1)

†筑波記念病院

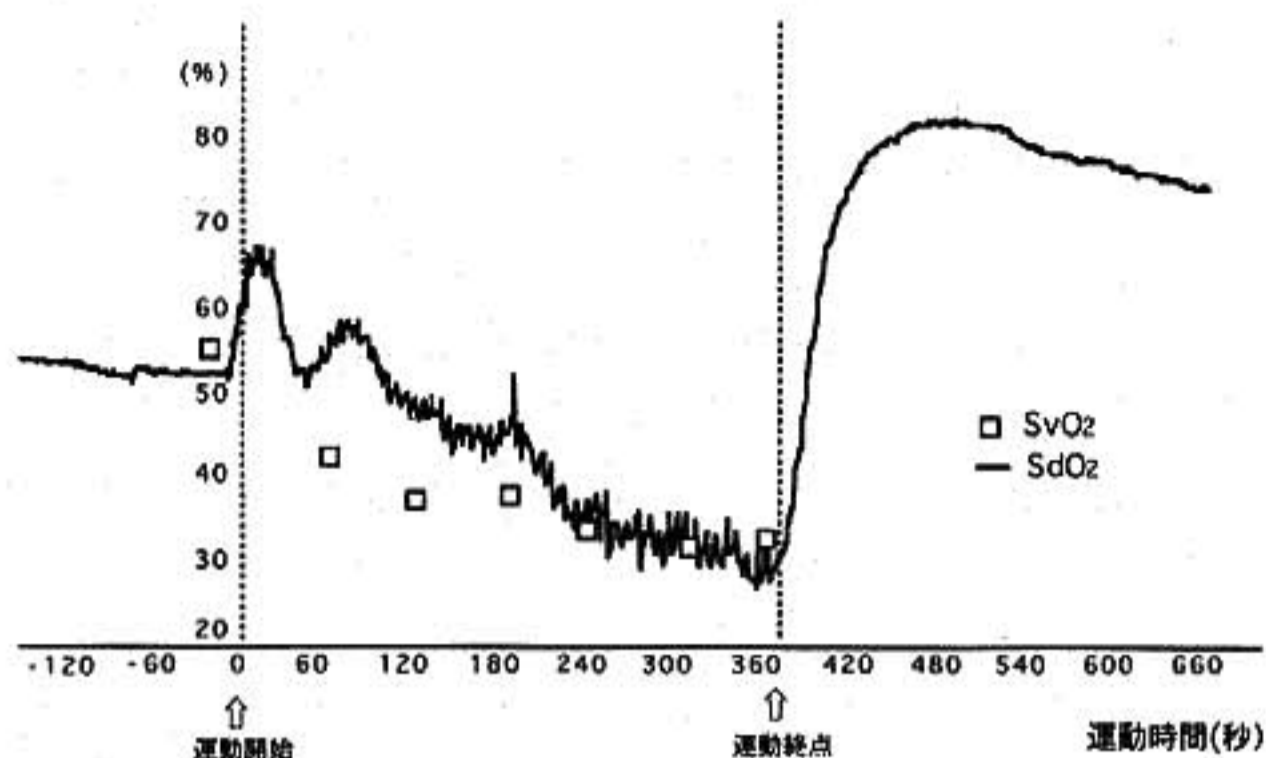


図1 漸増運動負荷に伴う SvO₂および SdO₂の経時的変化の1例(K.T. 69歳, 心機能正常例)

SvO₂: 右大腿静脈血酸素飽和度

SdO₂: NIRS 測定による右大腿外側広筋部の酸素化率

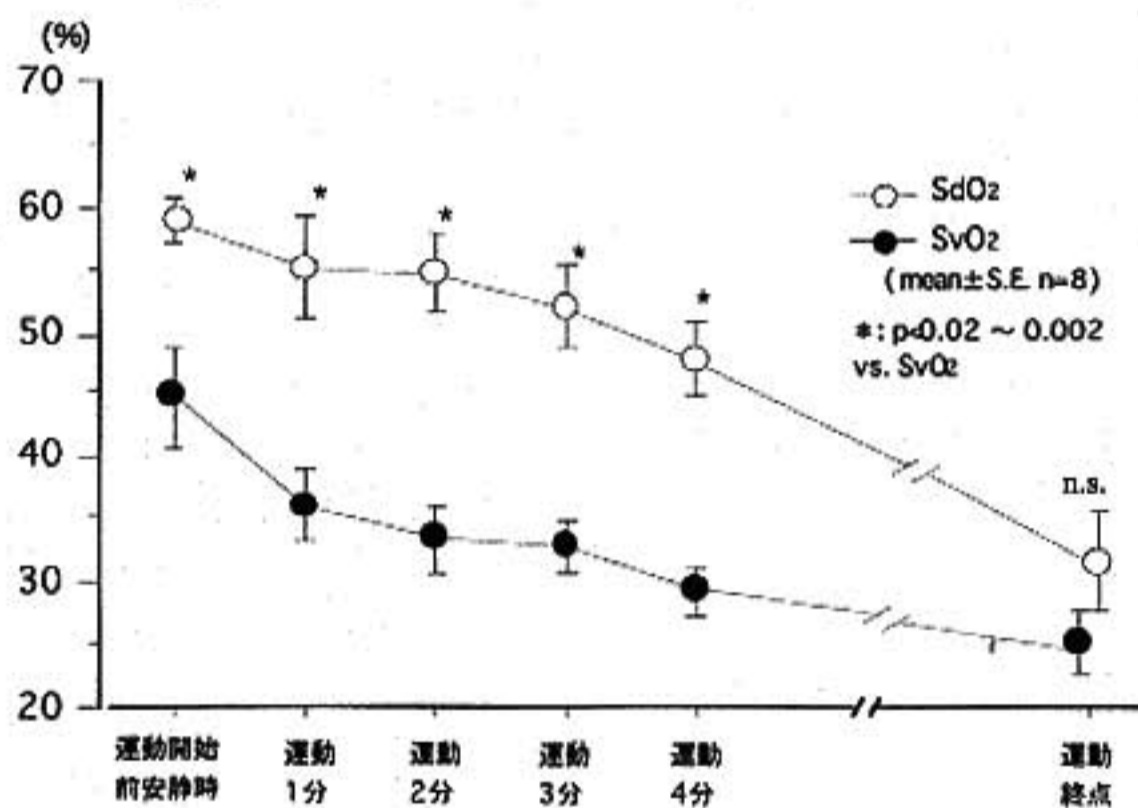


図2 運動経過に伴う SvO₂および SdO₂の変化

0.81, $p=0.0109$ の有意な正相関を認めた。

§ 考察

本研究において、光拡散理論に基づく NIRS から得られる運動開始前安静時から運動終点までの SdO₂の低下度 (Δ SdO₂) は SvO₂の低下度 (Δ SvO₂) と正相関し、 Δ SdO₂ は運動筋での酸素摂取をよく反映すると考えられた。

さらに、漸増運動負荷中の運動筋 SdO₂ と静脈血 SvO₂ の経時的変化の差異も明らかとなった。すなわち運動開始前安静時の SdO₂ は SvO₂ より大であったが、SdO₂ は運動前半に緩やかに、運動後半は比較的急激に

減少した。これに対し SvO₂ は運動前半に速やかに、後半わずかに低下した。よって運動前半から中盤で SdO₂ が SvO₂ に比し大なる乖離を示し、運動後半でその乖離は縮小、運動終点での SvO₂ と SdO₂ に有意差は認めなかった。運動前半の乖離の増大は、運動開始による静脈還流の増加と運動初期の細動脈の拡張に伴う SdO₂ への動脈血関与の増大によるものであり、運動後半でのこの縮小は、動脈側血管拡張の頭打ちによる²⁾ SdO₂ への静脈血関与の相対的な増大によるものと考えられた。

以上、静脈血酸素飽和度との比較から、光拡散理論に基づく NIRS により得られる漸増運動負荷中の

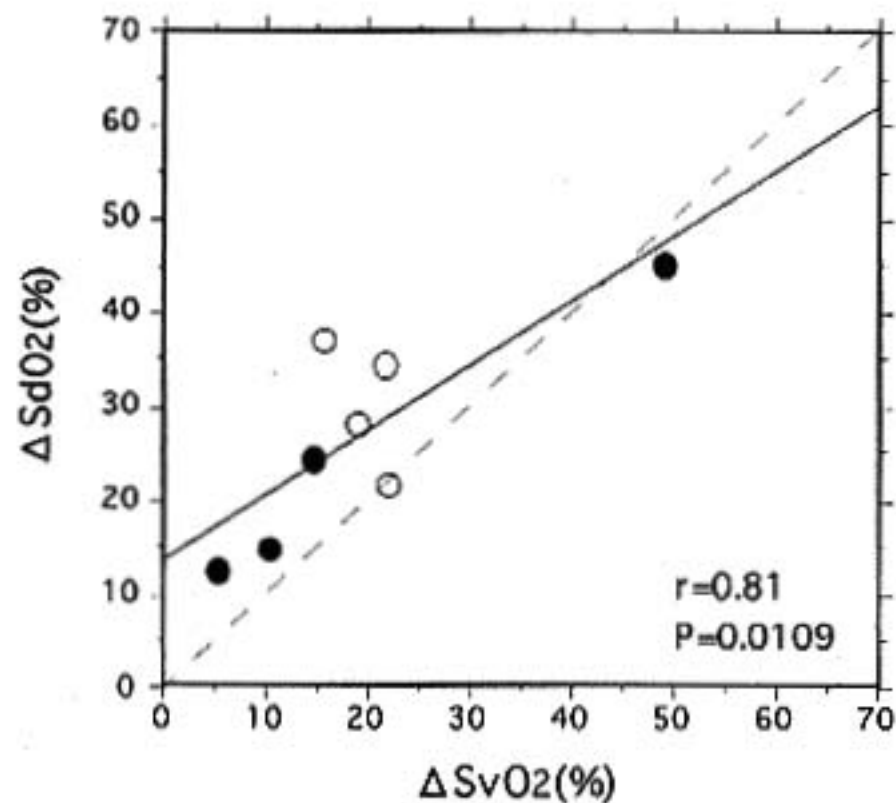


図3 ΔSvO_2 と ΔSdO_2 の関係
 ΔSvO_2 , ΔSdO_2 : 運動負荷前安静時から運動終点までの SvO_2 および SdO_2 の低下度。
 ○: 心機能正常例, ●: 心機能低下例

SdO_2 動態は、運動初期では動脈血の関与の増大により筋組織の酸素摂取を過小評価するものの、運動終盤においては、筋組織の酸素摂取を良く反映することが示唆された。

§ 文献

- 1) Costes F, Barthelemy JC, Feasson L, et al : Comparison of muscle near-infrared spectroscopy and femoral blood gases during steady-state exercise in humans. *J Appl Physiol* 1996 ; 80(4) : 1345-1350
- 2) Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, et al : Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989 ; 80 : 769-781

運動負荷回復早期における一過性心拍変動増大

発現因子の検討と冠血行再建術前後の比較

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

右冠動脈を責任病変とする急性心筋梗塞¹⁾や同枝の冠攣縮²⁾などで下壁に貫壁性の重症心筋虚血が発生すると、同部位に特異的に存在する迷走神経終末が刺激され³⁾、徐脈や血圧低下などの cardioinhibitory reflex が出現することはよく知られてきた。この迷走神経の活動性亢進は、虚血発生時のみならず、それが解除された reperfusion 時の両方に生じる⁴⁾。我々は、運動回復期の迷走神経活動に注目し、下壁虚血例では前壁虚血例と異なり、運動負荷の回復早期に心拍変動が一過性に著明に増大する overshoot 現象を認め、この reflex は運動という日常的に経験され得る生理的なストレスであっても生じ得ることを報告した。しかしながら、同現象は下壁虚血例の全例に認めるものではなく、前壁虚血例と少なからず overlap を認めた。そこで、本現象の臨床的、診断的意義をより明らかなものとするために、下壁虚血例でこれが顕著であった群とそれ以外の群で臨床背景を比較検討するとともに、冠血行再建術により同現象がいかに変化するかを検討した。

§ 対象および方法

通常の Treadmill 運動負荷試験で有意な ST 低下を認めた右冠動脈狭窄 52 例(男 45 例, 60±10 歳, 一枝病変 36 例)を、負荷回復早期に心拍変動増大が著明であった 26 例(High 群)とそれ以外の 26 例(Low 群)の 2 群に分け、両群の臨床背景、運動負荷諸指標等を比較した。負荷法は Modified Bruce Protocol に準じた我々の施設独自の protocol を用い、症候限界性または年齢予測最高心拍数の 90% までの亜最大運動負荷を行った。

冠血行再建術を施行した下壁虚血 11 例(PTCA 8 例, CABG 3 例)と前壁虚血 10 例(PTCA 10 例)で、術前後に運動負荷を施行した。術前には、前述の負荷法で行ったが、術後には冠灌流の改善に伴う運動時間延長それ自体が、回復期心拍変動に与える可能性が大きいことを考慮して、術前と同一運動時間で負荷を中止した。薬剤も前と同一とした。

試験中、安静時から回復期 6 分までの連続心電図波形(8 誘導)を ESAOTE 社製の Formula Treadmill System を用いてコンピュータに 500 Hz で記録した。負荷試験後、Off-line で一心拍毎の RR 間隔をコンピュータ計測した。心拍毎の RR 変動(前心拍の RR との差分の絶対値)の 30 秒平均を ΔRR として心拍変動の時間経過を評価した。また、回復期 6 分までの心拍数の減衰時定数を非線形最小自乗法を用いて算出した。

§ 結果

High, Low の 2 群間で性、投与薬剤、運動時間、ST 低下の程度、左室機能などに差はなかったが(表 1)、High 群では年齢が若く(57±11 v.s. 64±8 bpm, $p < 0.05$)、安静時心拍数が低かった(61±11 v.s. 68±12 bpm, $p < 0.05$)。

血行再建術後、下壁虚血例における回復期の心拍減衰時定数は 11 例中 3 例を除き延長(73±20 → 98±29 sec, $p < 0.05$)、回復期 60-90 秒の ΔRR は 2 例を除き減少した(22±13 → 8±5 msec, $p < 0.05$)。一方、前壁虚血 8 例における心拍減衰時定数と ΔRR は術前後でほぼ一定で変化しなかった(時定数 89±25 → 91±27 sec, N.S., ΔRR 9±5 → 10±5 msec, N.S.) (図 1)。

下壁、前壁虚血例における運動回復期 6 分間の冠血行再建術前後での ΔRR の経時変化を図 2 に示す。下壁虚血例では回復期 60-150 秒の時点で一過性に ΔRR が増大し、これは血行再建術後には消退したが、前壁

*国立循環器病センター内科心臓部門

** 同 研究所

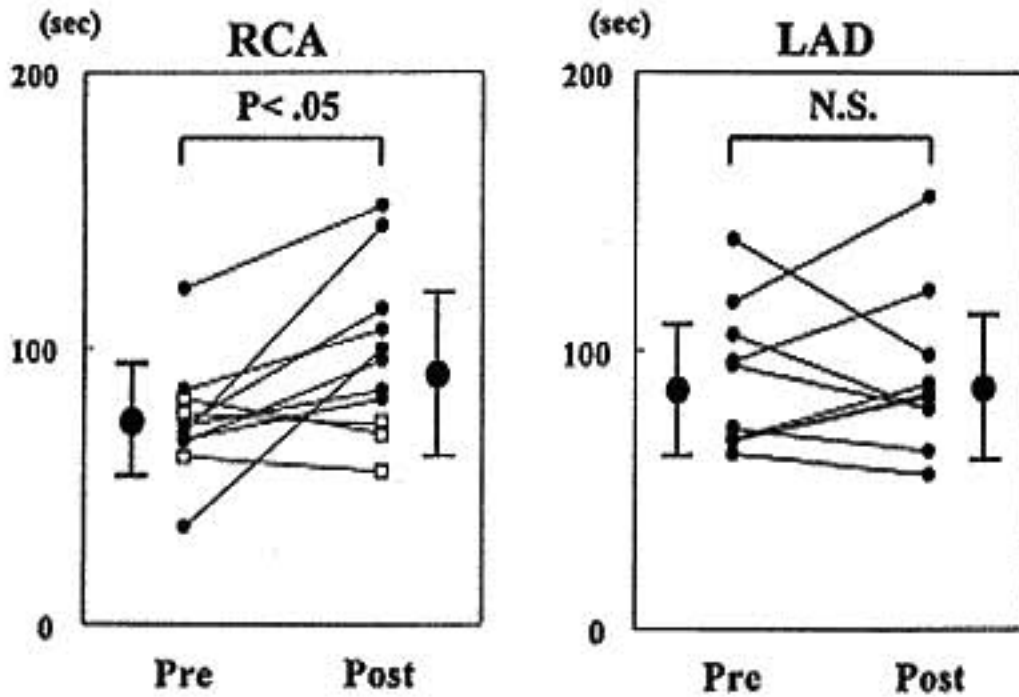
(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

表 1

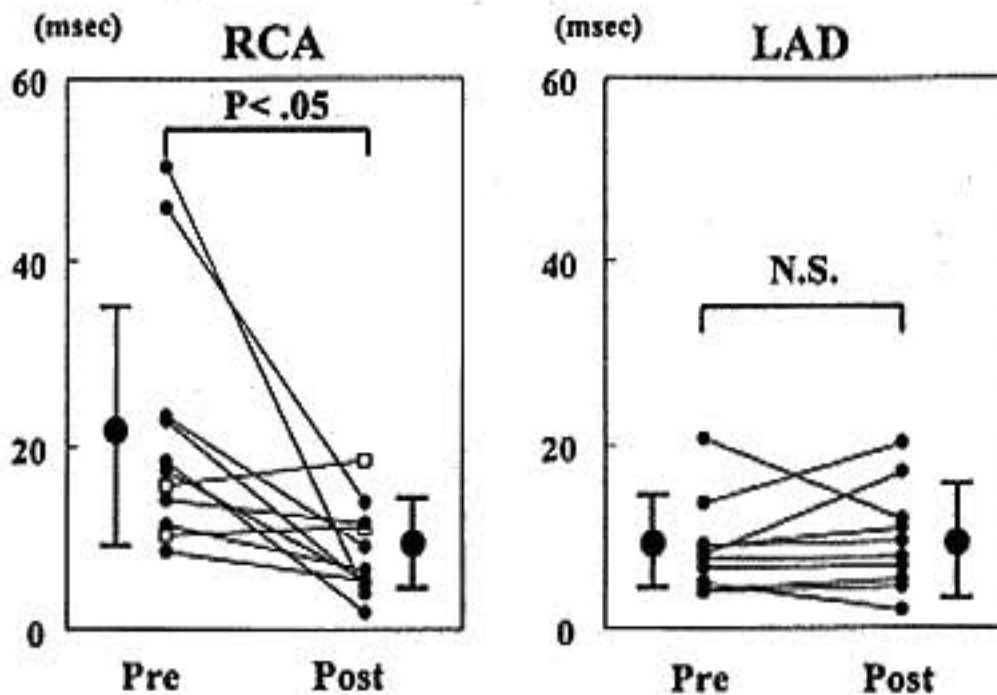
	High HRV (n=26)	Low HRV (n=26)	p Value
Age(y.o)	57±11	64±8	0.03
Female	3	3	0.66
Diabetes	10	6	0.23
β blocker	11	12	0.78
Previous MI	12	13	0.78
≥90% stenosis	24	23	1.00
LVEF	55±12	50±9	0.12
Ex. Time(sec)	476±150	529±171	0.25
ST dep.(mm)	-1.8±0.6	-2.2±1.0	0.05
Angina	12	10	0.58
Rest HR(bpm)	61±11	68±12	0.04
Rest ΔRR(msec)	21±13	19±13	0.57

MI : myocardial infarction, LVEF : left ventricular ejection fraction, Ex. : exercise, dep. : depression, HR : heart rate, ΔRR : RR interval

Changes in Time Constant



Changes in HRV after exercise at 60-90sec



◀ 図 1 上段：血行再建術前後における回復期の心拍減衰時定数の変化
下段：血行再建術前後における回復期60-90秒のΔRRの変化
Pre : Pre revascularization,
Post : Post revascularization

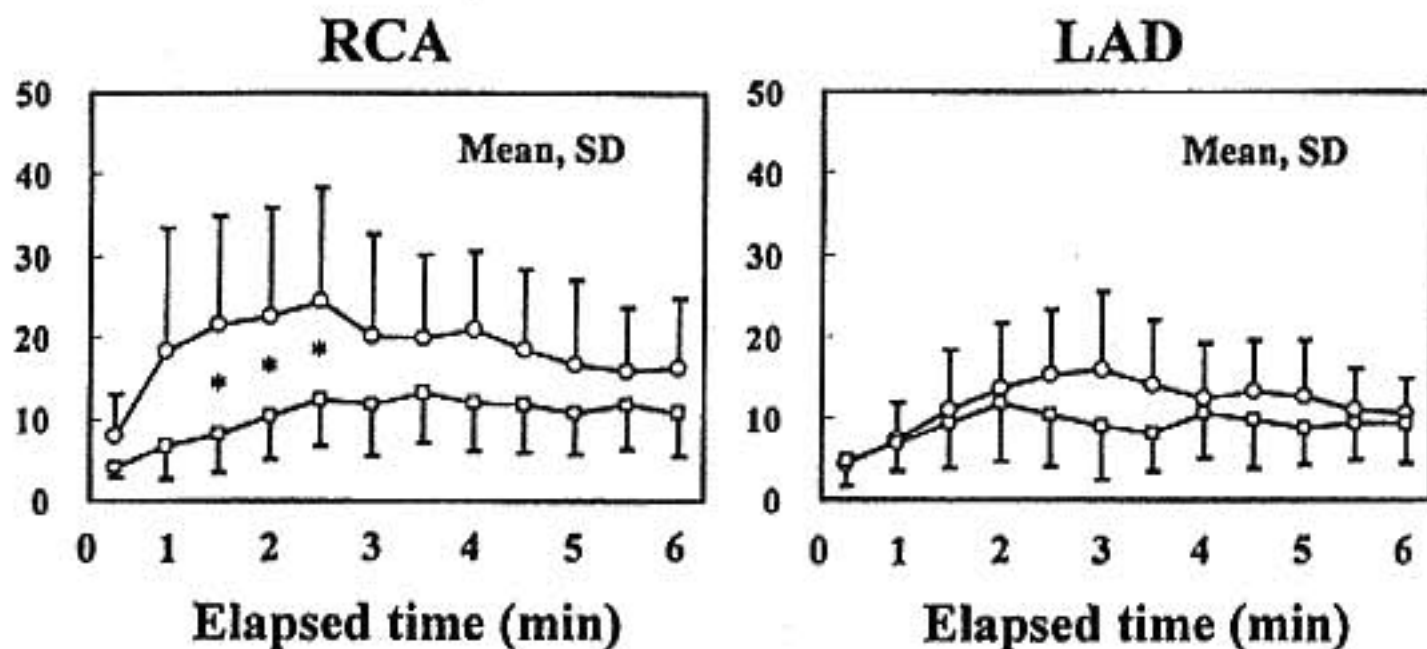
Changes in post-exercise HRV (ΔRR)

図2 冠血行再建術前後における運動回復期6分間の ΔRR の経時変化

—○—: Pre revascularization, —□—: Post revascularization, *: $p < 0.05$

虚血例では術前後で変化はみられなかった。

§ 考察

下壁虚血例の運動回復早期において認められた心拍変動の一過性増大の意義をより明らかとするために、(1)本現象が顕著であった例とそれ以外の2群で臨床背景を比較することより、その発現に関わる影響因子を検討するとともに、(2)冠血行再建術前後で、回復早期に心拍変動を比較検討した。

下壁虚血例で顕著な運動回復早期の心拍変動増大を認めた例では、それを認めなかった例と比較して、心筋梗塞の既往や左室機能、運動時間やST低下の程度、誘発狭心痛の頻度などは同等で差はなく、前者で年齢が若いこと、安静時心拍数が低いことのみで差がみられた。迷走神経機能は加齢に伴って低下し、同時にこれは安静時心拍数に主な規定因子でもあることを考慮すると、本現象は安静時の迷走神経機能が保持された例でみられやすく、その出現は個体の迷走神経機能に依存するものと考えられた。

左前下行枝に対する冠血行再建術例術後には、運動回復早期の心拍変動および時定数に変化は認めなかった。一方、右冠動脈に対する冠血行再建術後は、一過性の心拍変動増大は消退し、心拍減衰時定数も延長した。このことは、運動誘発性心筋虚血による迷走神経刺激が、下壁虚血に特異的であることを強く示すものであり、下壁虚血例と前壁虚血例でみられた心拍変動と時定数の差異が前壁虚血での迷走神経活動性の抑制

に起因するものではないことを積極的に否定し得るものと考えられた。

§ 総括

下壁心筋虚血例の運動回復早期の一過性心拍変動増大は、個体本来の迷走神経活動性に依存する。また、同現象は下壁虚血の存在だけでなく冠血行再建術効果の指標になりうることを示唆された。

§ 文献

- 1) Webb SW, et al: Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1972; 3: 89-92
- 2) Araki H, et al: Reflex heart rate and blood pressure changes during ST segment elevation in patients with variant angina. *Am Heart J* 1984; 108: 1273-1278
- 3) Thames MD, et al: Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricular activated during coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1978; 43: 512-519
- 4) Thoren PN, et al: Activation of left ventricular receptors with nonmedullated vagal afferent fibers during occlusion of a coronary artery in the cat. *Am J Cardiol* 1976; 37: 1046-1051

運動負荷で高度 ST 下降を示すが心筋シンチでは 軽症虚血である症例の臨床的特徴

上原明彦* 倉田千弘* 杉 敏彦* 三上 直*

Bogaty ら¹⁾は、運動負荷における高度 ST 下降が必ずしも、冠動脈造影上や心筋血流シンチ上の重症虚血を意味していないと報告し、また Taylor ら²⁾は負荷試験での ST 下降の程度は、心筋血流シンチ上で評価された虚血の広がりとは相関しないと報告している。

私達も心電図変化と Tl シンチが乖離した症例(55 歳男性)を経験した。図 1 のように安静時で II, III, aV_F, V₄₋₆ で ST が約 1 mm 低下していたが、負荷終了後にはさらに V₄ で 9 mm (J 80 msec) 下降した。一方 Tl 心筋シンチでは心尖側下壁に限局性の一過性欠損を認めるのみであった(図 2)。

§ 目的

運動負荷心電図の高度 ST 下降群は、心筋シンチ上必ずしも広範囲・高度虚血例ばかりではなく、限局性・軽度虚血例も少なくない。そこで運動負荷 Tl 心筋シンチ上は軽症虚血だが、心電図上高度 ST 下降を呈する症例の臨床的特徴を検討した。

§ 対象

運動負荷 Tl 心筋シンチを受け、心電図上 ST が 1 mm 以上の水平もしくは下向型の下降を呈し、後に示す心筋シンチで虚血スコアが 1 以上 6 以下(軽度虚血)を示した患者を対象とした。除外基準は(1)ジギタリス内服、(2)左脚ブロック・WPW 症候群、(3)安静時高度 ST-T 異常。以上の条件を満たす患者 161 人(男性 121 人、女性 40 人、年齢 63±10 歳)を対象にした。

§ 方法

(1) 運動負荷は自転車エルゴメータによる症候限界

性多段階運動負荷を用いた。(2) Tl 心筋 SPECT にて Early 像は負荷 5 分後に、Late 像は負荷 4 時間後に撮像した。(3) 心エコーで中隔壁厚(IVST)、後壁壁厚(PWT)、拡張期左室内径(LVDd)を計測し $LV\ mass = 0.80 \{ 1.04 [(IVST + PWT + LVDd)^3 - (LVDd)^3] \} + 0.6$ で算出した。この LV mass を体表面積で除した LV mass index が女性で $\geq 110\text{ g/m}^2$ 、男性で $\geq 134\text{ g/m}^2$ のとき左室肥大(LVH)ありと判定した。

最大 ST 下降が 4 mm 以上の H 群(24 人)と 4 mm 未満の N 群(137 人)に分け、(1) 患者特性、(2) 安静時心電図、(3) 運動負荷時の因子(負荷量、胸痛)、(4) シンチ所見、(5) 合併症を比較した。

Tl 心筋シンチ評価法は左室心筋を 9 領域に分け、各領域の欠損を 4 段階スコア(0=正常~3=高度低下)で評価し以下の 4 つのスコアで検討した。(1) 初期欠損スコア；Early 像での欠損スコアの合計点、(2) 初期欠損領域数；Early 像でスコア 1 以上の欠損を示した領域の数、(3) 虚血スコア；Early 像から Late 像へ減少した欠損スコアの差の合計、(4) 虚血領域数；欠損スコアが減少した領域数。

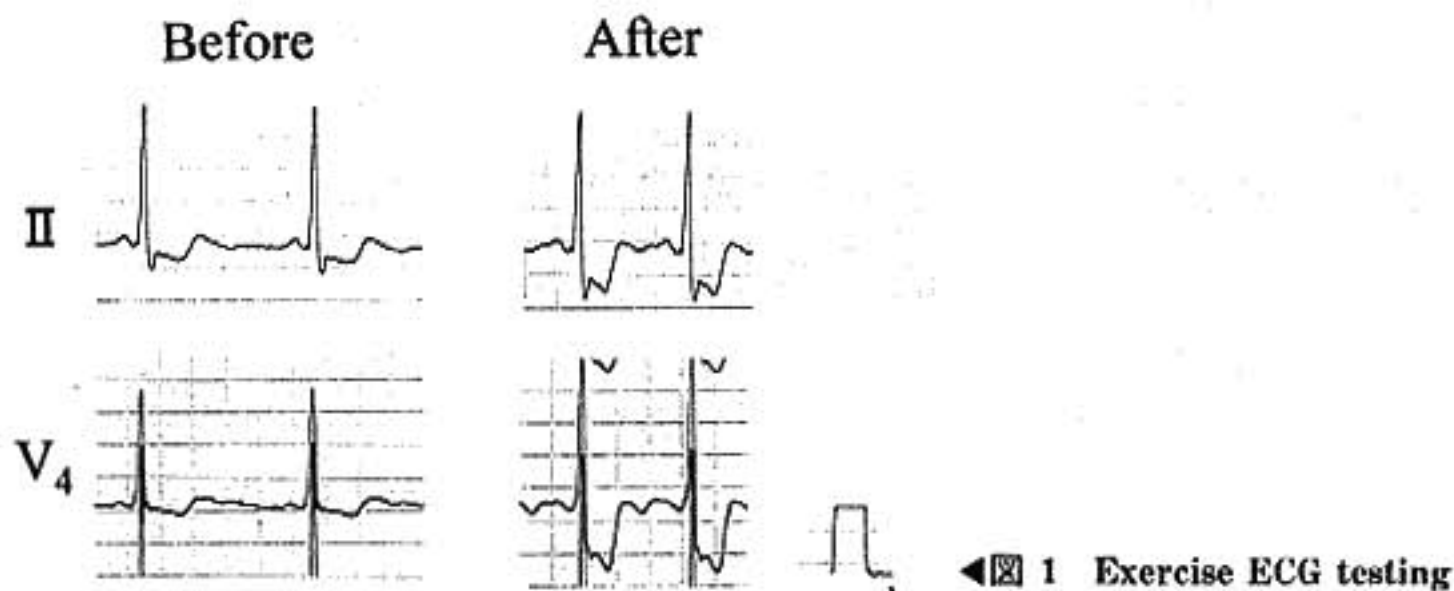
§ 結果

(1) 患者特性として性別、年齢、身長は N 群、H 群に有意な差はなかった。体重(kg)では N: 56.9±8.8、H: 51.4±8.1、 $p=0.006$ 、Body Mass Index(kg/m²)では N: 23.1±2.7、H: 21.1±2.6、 $p=0.01$ と H 群で痩せた症例が多かった。

(2) 安静時心電図での ST 下降度、RV₅、SV₁+RV₅、心エコー上での LV Mass Index、LVH の有無(%), 冠動脈造影での罹患枝数、左前下降枝・左回旋枝・右冠動脈・左主幹部の各々の有意狭窄の有無(%)は N 群と H 群で有意差はなかった。

(3) 運動負荷時の負荷量、負荷時間、負荷時最大血圧、

*浜松医科大学第 3 内科
(〒431-3192 浜松市半田町 3600)



◀ 図 1 Exercise ECG testing

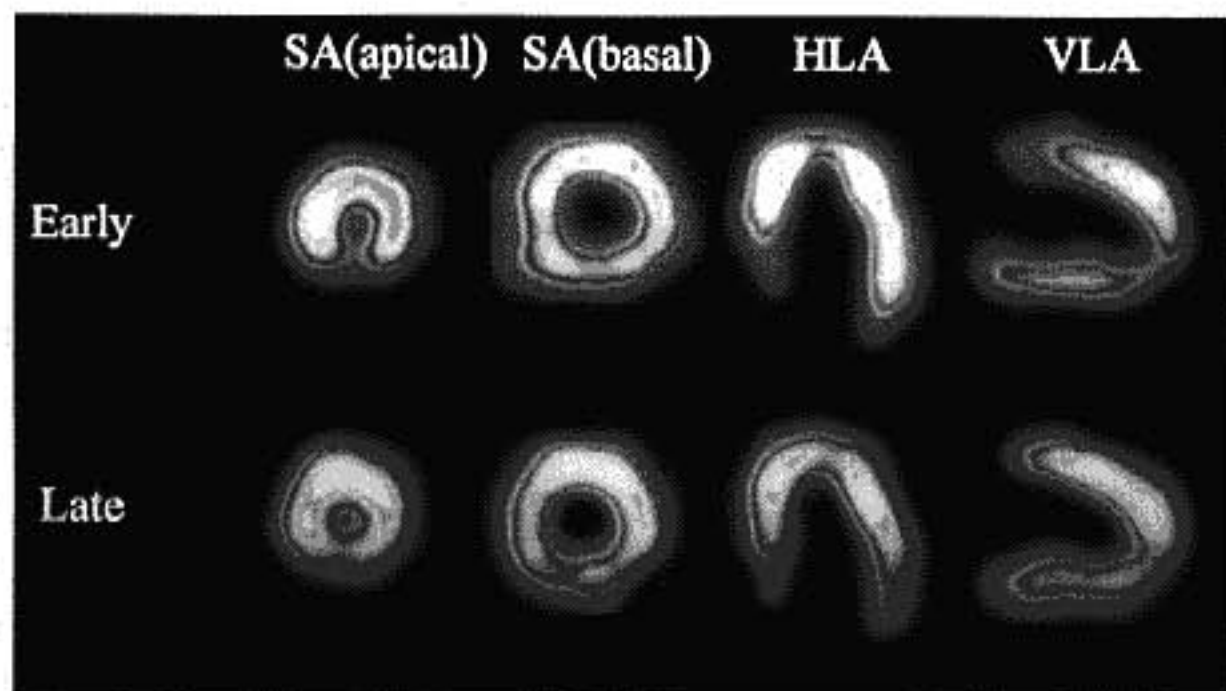


図 2 Exercise 201-Thallium myocardial imaging

負荷時心拍数はN群とH群で有意差はなかった。負荷時胸痛の頻度(N:30%, H:52%, $p=0.03$)と陽性(ST ≥ 1 mm)誘導数(N:3.9 \pm 1.9, H:5.6 \pm 1.5, $p<0.001$)はともにH群で高かった。

(4) 心筋シンチにおける初期欠損スコア、初期欠損領域数、虚血スコア、虚血領域数はN群とH群で有意差はなかった。しかし下側壁領域の初期欠損スコアはN:1.6 \pm 1.0, H:2.1 \pm 1.2, $p=0.039$ とH群で高かった。

(5) 糖尿病・高血圧・高脂血症・心不全・腎不全の合併頻度(%)はN群とH群で有意差はなかった。

§ 結語

運動負荷誘発の心筋虚血が軽症であっても、側壁下壁の梗塞・虚血や瘦せた例では心電図上高度なST下降を示しやすく、過大評価を招く可能性が高い。心電図変化とTlシンチの乖離の原因として、微小血管障

害も考えられる。この可能性を検討するためには、PETを用いた心筋血流の定量化などによって左室心筋全体の虚血を把握することが必要である。

§ 文献

- 1) Bogaty P, Guimond J, Robitaille NM, et al: A reappraisal of exercise electrocardiographic indexes of the severity of ischemic heart disease: Angiographic and scintigraphic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1497-1504
- 2) Taylor AJ, Sackett MC and Beller GA: The degree of ST-segment depression on symptom-limited exercise testing: Relation to the myocardial ischemic burden as determined by thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 228-231

肥大型閉塞性心筋症の左室流出路圧較差改善 における disopyramide の有用性 Dobutamine 負荷心エコー法を用いた検討

津田有輝* 園田信成* 奥田治人* 安部治彦* 中島康秀*

肥大型閉塞性心筋症(HOCM)の左室流出路圧較差の改善には β 遮断薬, Ca拮抗薬等の薬物療法やDDDペースメーカーによる非薬物療法, 心筋切除術や僧帽弁置換術等の外科的治療の有用性が報告されている¹⁾。また, 近年Ia群抗不整脈薬であるdisopyramideの有用性についての報告も散見されるが, そのほとんどは安静時左室流出路圧較差改善について検討したものである²⁾。本研究の目的は, disopyramide投与がHOCM患者の安静時左室流出路圧較差のみならず, catecholamine負荷時の左室流出路圧較差改善に対しても有用であるか否かについて, dobutamine負荷心エコー法(DSE)を用いて検討することである。

§ 対象・方法

労作時息切れや胸部圧迫感, 眼前暗黒感などを主訴に当科受診し, 心エコー図検査(UCG)にてASHを含む著明な心室中隔壁肥厚ならびにSAMの合併も認め, HOCMと診断された4名(男性1名, 女性3名, 平均年齢 66 ± 7 歳)を対象とした。

DSEはdobutamine $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (γ)より投与開始し, 3分ごとに10, 20 γ と漸増する方法を用い, 各段階において心拍数, 血圧およびパルスあるいは連続波ドップラーによる左室流出路圧較差(LVPG)を記録した。LVPGの計測は簡易Bernoulli式 $P=4v^2$ により算出した。

本研究のプロトコールは, 無投薬下でまずUCGおよびDSEを施行した。次に β 遮断薬投与を開始し, 4~5日後に安静時UCGを再度施行した。 β 遮断薬のLVPGに対する効果を判定後, disopyramide 300 mg/日(分3)に変更し, 経口投与4~7日目に安静時UCG

ならびにDSEを再度施行した。なお, HOCM患者におけるLVPGの日内変動を考慮し, UCGおよびDSEはいずれも同一時刻帯に施行した。

§ 結果

症例4名中, NYHA分類I度2名, II度2名であった。UCGによる平均心室中隔壁厚は 17.5 ± 1.0 mm, 後壁壁厚 14.0 ± 0.8 mmであった。

図1Aに示す如く, 安静時平均心拍数はcontrol 82 ± 9 bpm(mean \pm SD)に比し, β 遮断薬投与下で 61 ± 5 bpmと有意に減少を認めた($p < 0.05$)が, disopyramide投与下では有意差を認めなかった。収縮期血圧はcontrol時 140 ± 16 mmHgであったが, β 遮断薬投与下でのみ有意な低下を認めた(104 ± 7 mmHg; $p < 0.05$)。一方, 図1Bの如く安静時最大LVPGは, control時 94 ± 33 mmHgに対し, β 遮断薬投与下では 81 ± 26 mmHgと有意な改善効果を認めなかったが, disopyramide投与下の最大LVPGは 30 ± 17 mmHgと有意に改善効果を認めた($p < 0.05$)。

図2にDSEにおける最大LVPG(図2A), double productsの推移(図2B)を示した。Controlに比し, disopyramide投与後ではdobutamineの各段階において, 安静時のみならず, 負荷時の最大LVPGも有意に改善させた。しかしながら, double productsでは両群間で各段階ともに有意差を認めなかった。

なお, 4症例全例でdisopyramide投与後, NYHA分類がI度と臨床症状の改善を認め, 引き続き外来にて内服加療を継続中である。

§ 考察

DisopyramideによるHOCMの左室流出路圧較差の改善効果については左室拡張能の改善³⁾や, SAMの軽減, 左室前駆出時間の延長⁴⁾や駆出加速度の減少⁵⁾等

*産業医科大学第2内科

(〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1)

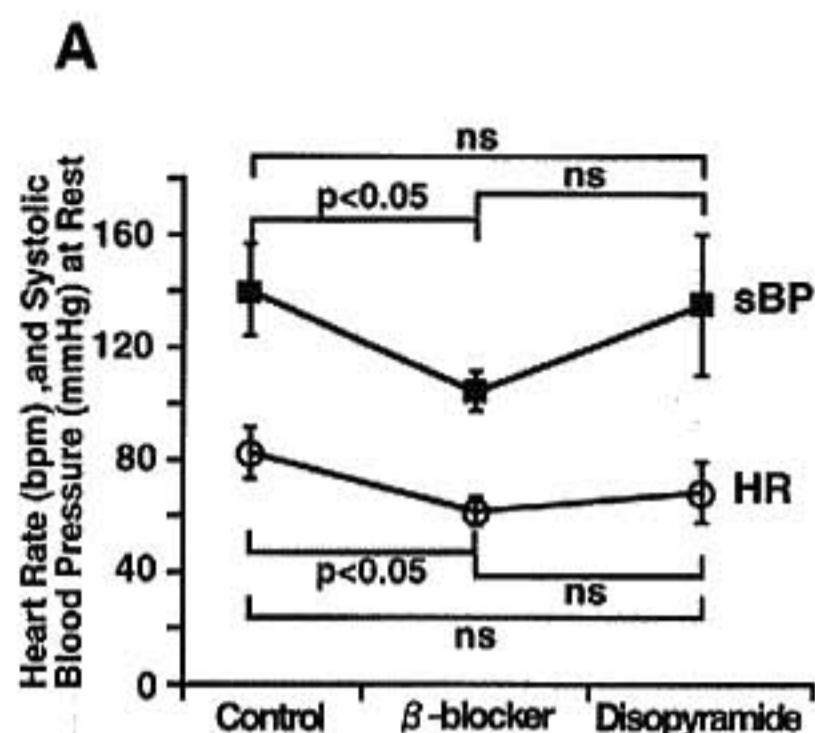


図 1

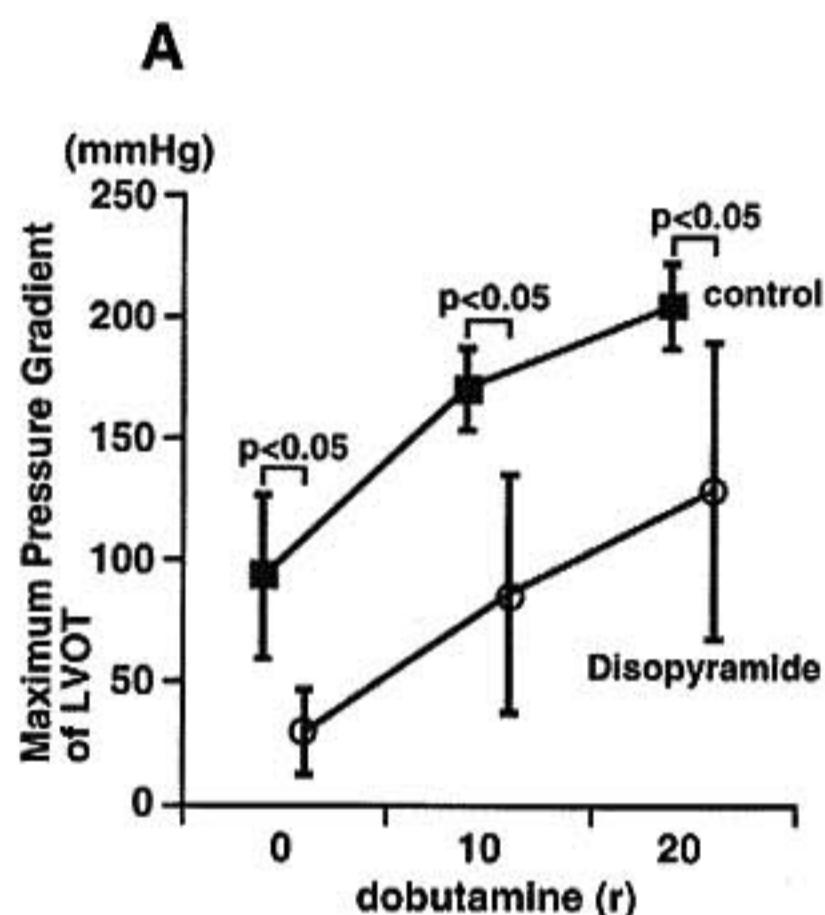
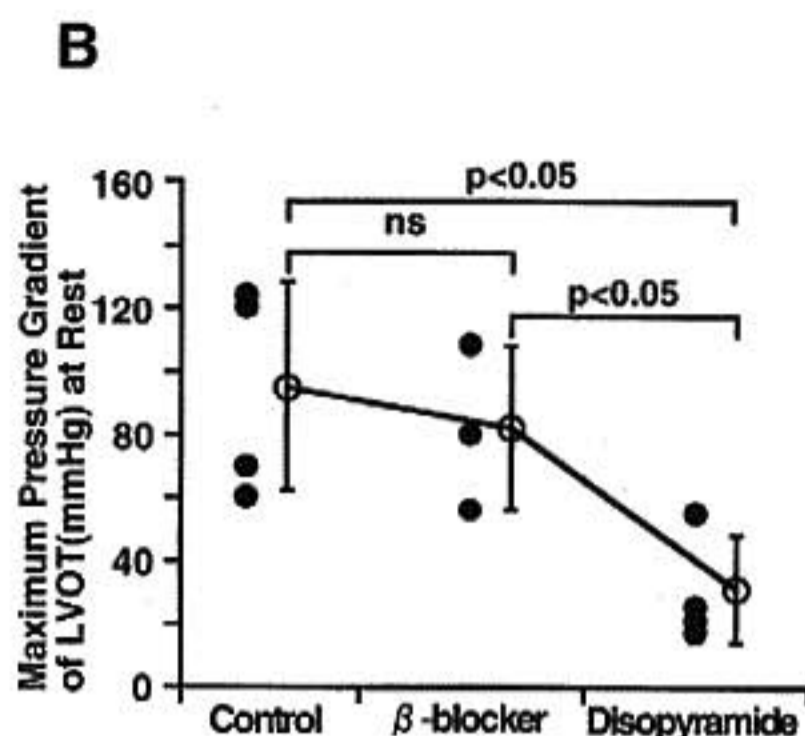
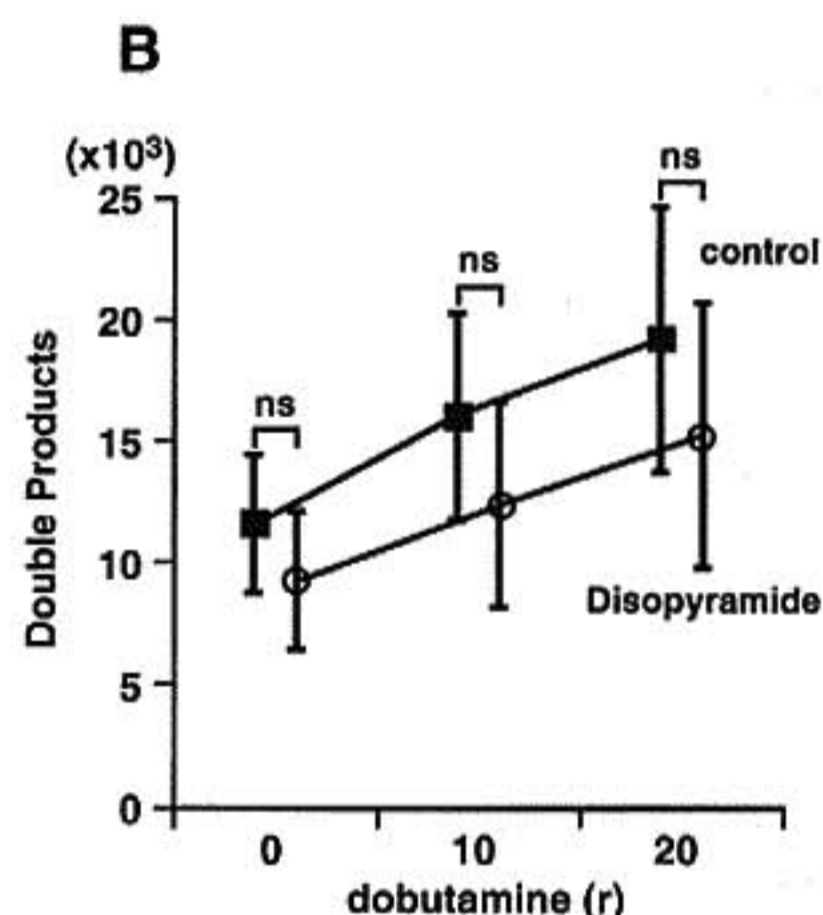


図 2



が考えられているが、これらは disopyramide の陰性変力作用および変弛緩作用によるものと推察されている。本研究において disopyramide は β 遮断薬に比し、安静時の double products の有意な減少をきたさずに左室流出路圧較差を改善させていたこと、また DSE 時の各負荷時においても同様に double products の有意な減少を認めずに左室流出路圧較差を改善させていたことから、陰性変力作用よりはむしろ disopyramide の変弛緩作用がより有効に働いていたことが考えられる。

§ 文献

- 1) Fananapazir L and McAreavey D: Therapeutic options in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy and severe drug-refractory symptoms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 259-264
- 2) Pollick C: Muscular subaortic stenosis: Hemodynamic and clinical improvement after disopyramide. *N Eng J Med* 1982; 307: 997-999
- 3) Matsubara H, Nakatani S, Nagata S, et al:

- Salutary effect of disopyramide on left ventricular diastolic function in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 768-775
- 4) Pollick C : Disopyramide in hypertrophic cardiomyopathy II. noninvasive assessment after oral administration. *Am J Cardiol* 1988 : 62 : 1252-1255
- 5) Sherrid M, Pearle G and Gunsburg D : Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998 ; 97 : 41-47

交感神経活動から心拍, 血圧変動への 伝達特性に及ぼす下半身陰圧負荷の影響

中田明夫* 古荘浩司* 丸山美知郎* 安間圭一* 高村雅之*
湯浅豊司* 長井英夫* 阪上 学* 小林健一* 高田重男**

心拍, 血圧変動は交感神経, 副交感神経のバランスの間接的指標として用いられている¹⁾。一方, 近年筋交感神経活動(以下 MSNA)についても周波数解析を用いた検討の報告がみられるようになってきている²⁾³⁾。1998年, 我々は安静仰臥位においては MSNA は血圧変動の低周波成分を制御するのに対し, 心拍変動の低周波成分に対する MSNA の影響は小さいことを明らかにした⁴⁾。しかし, この関係が交感神経活動が亢進した状態においてどのように変化するかは明らかではない。そこで今回, 下半身陰圧負荷(以下 LBNP)により交感神経活動を亢進させ, 心拍, 血圧変動の低周波成分と MSNA の関係を検討した。

§ 対象と方法

若年健常人 10 例, 平均年齢 20.6 ± 0.3 歳を対象に心電図, 視血的動脈圧, 呼吸曲線および MSNA の同時記録を行った。Baseline の記録後, LBNP を -10 mmHg から -40 mmHg まで段階的に行い, それぞれの状態でも次元自己回帰モデルへの当てはめから赤池のパワー寄与率を求め, MSNA から心拍, 血圧変動への影響を求め比較した。

赤池のパワー寄与率の概念は, フィードバックを伴う closed loop のなかで, 次元自己回帰モデルへの当てはめから, どの因子がどの因子に対しどの程度の影響をおよぼしているかを解析する方法である。例として, ある因子から別の因子に対するパワー寄与率が 0 である場合, その周波数帯での影響は全くなく, 反対に 1 である場合, その周波数帯において完全に制御されていることを意味する⁵⁾。

§ 結果

Baseline から LBNP の陰圧を大きくするに伴い, MSNA の burst 数が増加し burst の大きさも増大した。1 分間の burst 数は Baseline において 15.5 ± 3.3 であったのに対し LBNP -10 mmHg では 19.0 ± 3.5 , -20 mmHg では 22.2 ± 3.5 , -30 mmHg では 28.0 ± 3.9 , -40 mmHg では 34.8 ± 5.0 といずれも有意に増加し LBNP により, 陰圧依存性に交感神経活動が亢進した。

RR 間隔の変化では, Baseline は 920 ± 37 msec で, LBNP -10 mmHg では 913 ± 40 msec と有意差を認めなかったが, -20 mmHg では 877 ± 37 msec, -30 mmHg で 823 ± 33 msec, -40 mmHg で 742 ± 30 msec と有意に短縮した。

Baseline の収縮期血圧は 113 ± 7 mmHg であったが LBNP により有意に低下し Baseline との個々の対比では -10 mmHg の 110 ± 7 mmHg, -30 mmHg の 106 ± 6 mmHg, -40 mmHg の 103 ± 6 mmHg において有意差を認めた。

血圧の低周波成分に対する MSNA の影響は Baseline で 0.56 ± 0.09 , -10 mmHg で 0.66 ± 0.09 , -20 mmHg で 0.70 ± 0.10 , -30 mmHg で 0.74 ± 0.06 , -40 mmHg で 0.54 ± 0.10 であり LBNP による有意な変化は認めなかった。

心拍の低周波成分に対する MSNA の影響は Baseline で 0.12 ± 0.04 , -10 mmHg で 0.14 ± 0.04 , -20 mmHg で 0.24 ± 0.06 , -30 mmHg で 0.24 ± 0.06 , -40 mmHg で 0.23 ± 0.07 であり LBNP による有意な変化は認めなかった(図 1)。

§ 考按

心拍, 血圧変動は自律神経の間接的評価に広く用いられているが, 血圧変動の低周波成分は血管運動性交

*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)

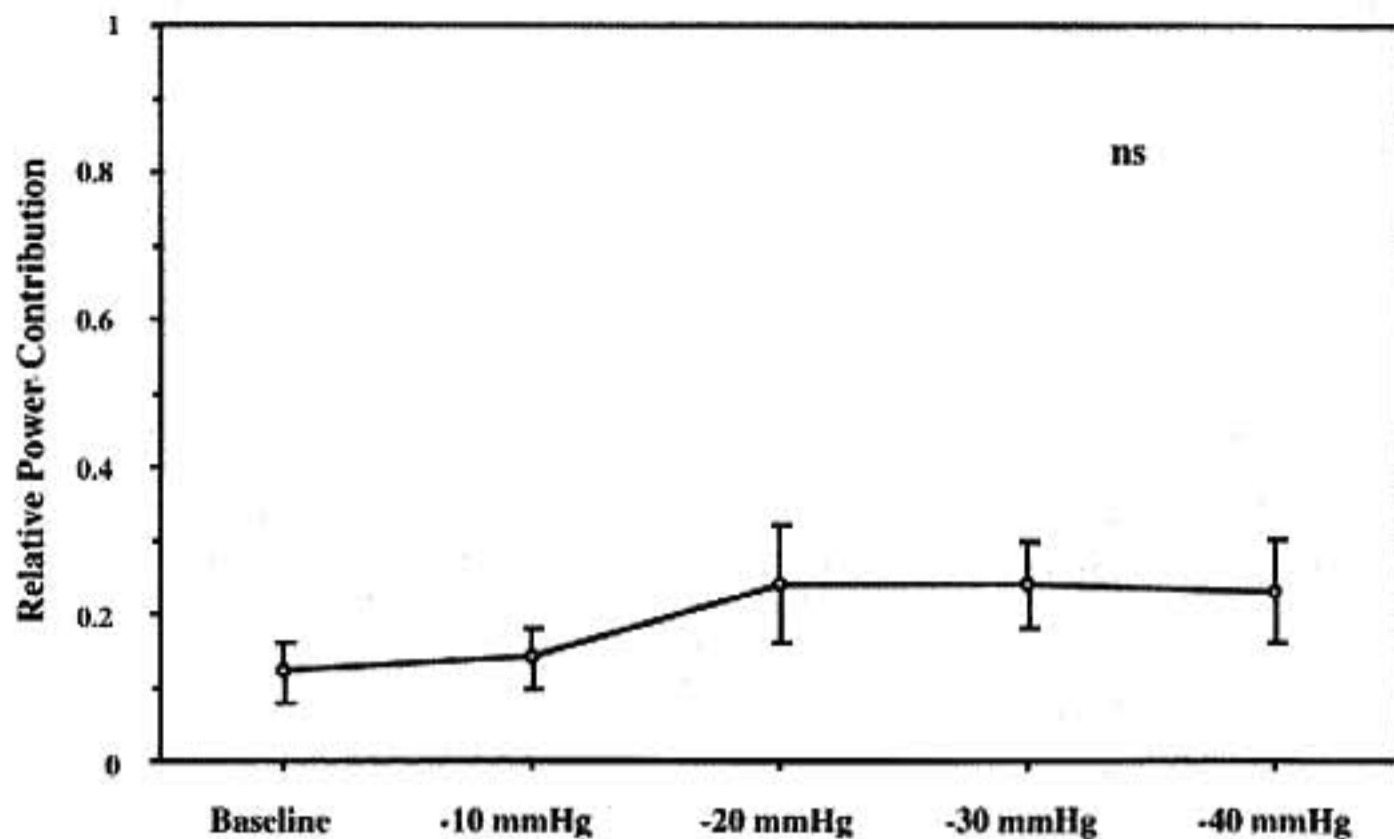


図1 MSNA から RR 間隔の低周波成分への赤池のパワー寄与率におよぼす LBNP の影響

感神経を反映しているのに対し、心拍変動の低周波成分は安静時においては交感神経の状態をあまり反映していないとされている⁴⁾。一方、交感神経活動が亢進した状態では心拍変動の低周波成分は増加することより、交感神経活動の状態により交感神経から、心拍変動の低周波成分への影響が変化する可能性がある。そこで今回 LBNP により交感神経を亢進させた状態での MSNA から、心拍、血圧変動の低周波成分への影響を比較した。今回の検討では、MSNA から血圧変動の低周波成分への影響は Baseline においてすでに大きな関与がみられ、LBNP による交感神経活動の増大にかかわらず、その寄与率はほぼ一定を示した。一方、MSNA から心拍変動の低周波成分への影響では、Baseline での関与は少なく、LBNP による交感神経活動の亢進状態においても MSNA の寄与率に有意な変化を認めなかった。すなわち、交感神経系は心拍数調節に対し、安静仰臥位と立位に伴う交感神経活動亢進状態での伝達特性に変化なく、立位による心拍変動の低周波成分の増加は入力の変化による変化と思われた。

謝辞：プログラムパッケージ TIMSAC をご提供頂きました統計数理研究所の諸先生方に厚く感謝致します。

§ 文献

- 1) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al : Power spectrum analysis of heart rate fluctuation : A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 ; 213 : 220-222
- 2) Pagani M, Montano N, Porta A, et al : Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997 ; 95 : 1441-1448
- 3) Van de Borne P, Montano N, Pagani M, et al : Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation* 1997 ; 95 : 1449-1454
- 4) Nakata A, Takata S, Yuasa T, et al : Spectral analysis of heart rate, arterial pressure, and muscle sympathetic nerve activity in normal humans. *Am J Physiol* 1998 ; 274 : H 1211-1217
- 5) Akaike H : On the use of a linear model for the identification of feedback systems. *Ann Inst Stat Math* 1968 ; 20 : 425-439
- 6) Rubini R, Porta A, Baselli G, et al : Power spectrum analysis of cardiovascular variability monitored by telemetry in conscious unrestrained rats. *J Auton Nerv Syst* 1993 ; 45 : 181-190

圧受容体反射感受性に対する β 受容体遮断薬の効果

三好 邦* 山本真千子* 佐藤 廣* 碓井伸一* 吉田康太郎*
 坪光雄介* 五十嵐盛雄* 永島和幸* 桐ヶ谷 肇*
 小笠原 憲* 相澤忠範* 飯沼宏之* 加藤和三*

§ 目的

β 受容体遮断薬による心臓突然死の予防効果については様々な報告¹⁾が見られるが、その心臓保護作用の詳細については未だ明らかにされていない。その効果の一部には心臓交感神経系の抑制により重症心室性不整脈の発生が抑えられることにより発現すると考えられる。一方で虚血性心疾患、心不全等においては心臓迷走神経の活動低下が認められており、心事故、心臓突然死との関連が示唆されている²⁾。また Schwartzらは心筋梗塞の死亡例では生存例に比較して圧受容体反射感受性(BRS)が低下しており、予後規定因子として重要である、としている³⁾。このことより心疾患における β 受容体遮断薬の心保護作用は、交感神経活性の低下作用とともに心臓迷走神経活性亢進作用も関係していることが予想される。

一般に心臓迷走神経活性の評価は、安静時心拍変動スペクトル解析(HRV)の高周波成分、および BRS にて定量的に評価可能であるとされている。

今回は各種心疾患において安静時における Beat to Beat の心拍変動(RR 間隔)と血圧変動を測定、パワースペクトル法および Sequential 法を用いて、 β 受容体遮断薬投与前後における心臓迷走神経活性、BRS を測定し、 β 受容体遮断薬の心臓迷走神経に与える効果について検証した。

§ 対象と方法

対象は β 受容体遮断薬の投与を受けている各種心疾患患者 20 人(男性 15 人、女性 5 人、平均 65.2 \pm 4.0 歳)で、虚血性心疾患 10 人、高血圧 7 人、不整脈 3 人であり、3 人に糖尿病の合併を認めた。

BRS は Finapres[®](Ohmeda 社製)および心電図を用い、1 拍 1 拍の RR 間隔と、それに対応する収縮期の血圧を測定、安静時 5 分間の収縮期血圧と RR 間隔が三連続以上同じ方向に変化する時の両者の直線相関関係式を求め、 r^2 が 0.85 以上の傾きを平均して求めた(Sequential 法)。

心拍変動スペクトルは安静時 5 分間の RR 間隔の時系列を高速フーリエ変換にて解析し 0.15~0.5 Hz を高周波成分(HF)とし、副交感神経活動の指標とした。また 0.04~0.15 Hz を低周波成分(LF)とし、低周波成分と高周波成分の比を求め、交感神経活動の指標とした。

まず β 受容体遮断薬以外の薬剤を服用した状態で BRS と HRV を測定、その後 1~2 カ月間 Atenorol を 12.5~50 mg 内服、基礎心疾患の増悪のないことを確認の上、再度 BRS と HRV を測定し、比較検討した。

§ 結果

β 受容体遮断薬投与にて基礎心疾患の増悪をみた症例はなかった。安静時 RR 間隔は投与前 858 \pm 105 から 1,052 \pm 105 ms($p < 0.01$)と有意に延長した。収縮期血圧(SBP)は 124.8 \pm 14.9 から 121.3 \pm 17.5 mmHg ($p = 0.28$)と低下する傾向がみられたが統計学的有意差は認めなかった(図 1)。

HRV の解析では、副交感神経活動の指標と考えられる高周波成分(long HF-RR)は 1.62 \pm 0.42 から 1.92 \pm 0.43 ($p < 0.01$)と有意差をもって増加し、また交感神経活動の指標としての低周波成分と高周波成分の比(log LF/HF-RR)は、0.07 \pm 0.38 から -0.23 \pm 0.46 ($p < 0.02$)と低下した(図 2)。

また Sequential 法より求めた BRS は、6.02 \pm 2.9 から 9.40 \pm 5.0 ms/mmHg と上昇を示した(図 3)。

*心臓血管研究所

(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)

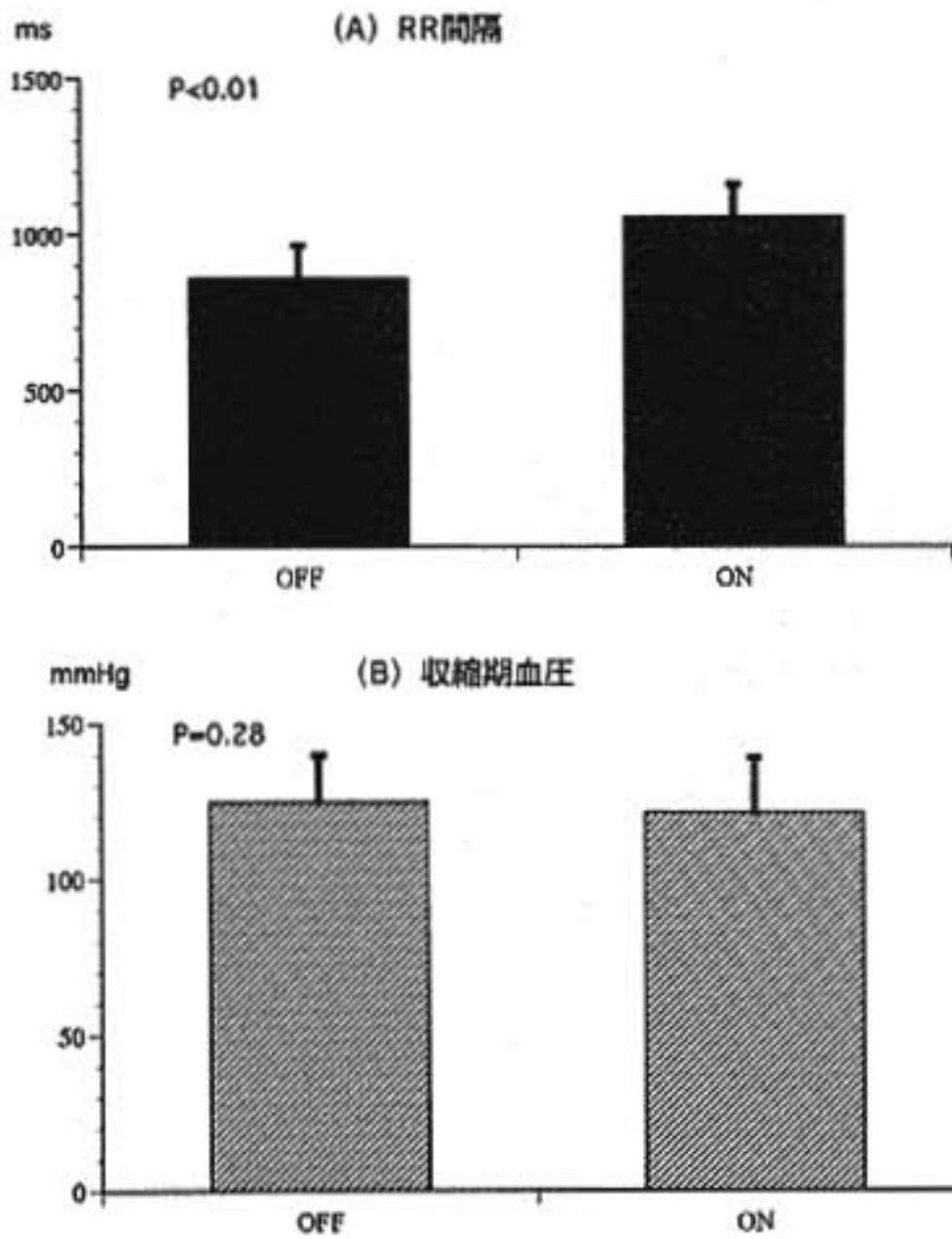


図1 β 受容体遮断薬投与前後の RR 間隔(A)と収縮期血圧(B)の変化
 β 受容体遮断薬投与にて RR 間隔は有意に延長、収縮期血圧は低下する傾向にあったが有意差は認めない。

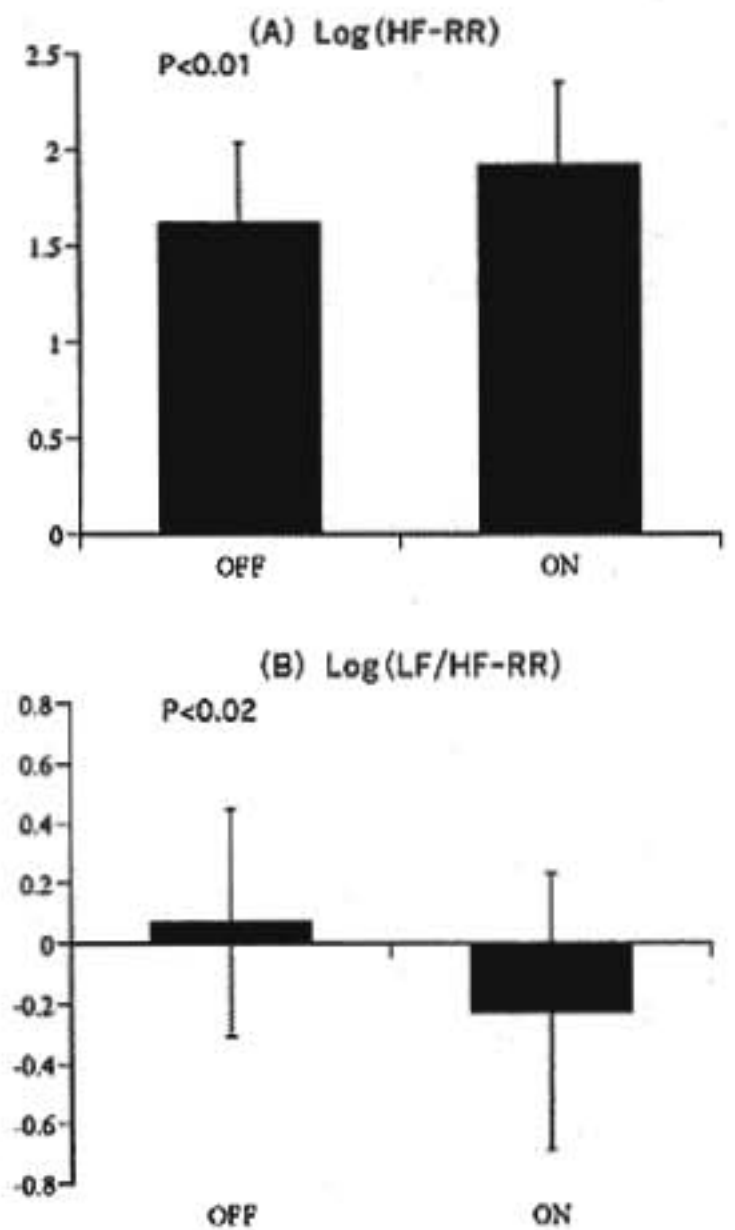
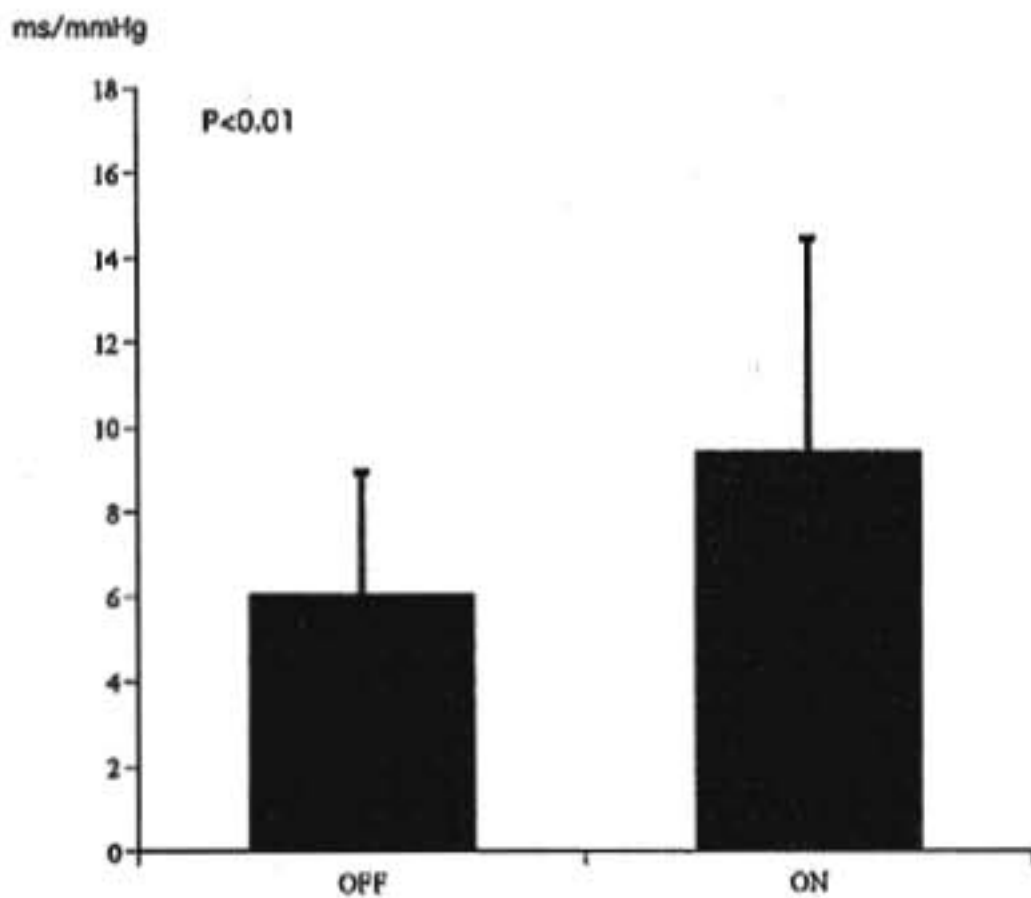


図2 β 受容体遮断薬投与前後の HF(A), LF/HF(B)の変化
 β 受容体遮断薬投与にて HRV より求めた HF は有意に上昇、LF/HF は減少した。



◀ 図3 β 受容体遮断薬投与前後の BRS の変化
 Sequential 法より求めた BRS の変化、 β 受容体遮断薬投与にて BRS は有意に増加している。

§ 考察

研究の対象症例には臨床的に明らかな心不全症例は含まれなかったが β 受容体遮断薬投与にて原疾患の増悪を認めた症例はなく、いずれも安全に施行し得た。

各種心疾患において予後規定因子として重要視されているBRSやHRVのHFは、主に副交感神経活動を反映していると考えられるが、これらの指標は今回の研究では、 β 受容体遮断薬投与により明らかな改善をみた。これは β 受容体遮断薬の効果が交感神経受容体を遮断するだけでなく、何らかの機序により副交感神経活動を活性化させていることを示唆していると推測される。Abladらは動物実験でMetoprololとAtenololの効果の違いを比較検討した⁹⁾。そのなかで脂溶性BBであるMetoprololのほうが副交感神経活動に対する効果が強いことを示したが、これは β 受容体遮断薬の中樞神経系での作用を反映したものと考えられる。今回の研究は水溶性の β 受容体遮断薬であるAtenololを使用したため中樞神経での作用は弱いと推測されるが、実際にBRSやHFの変化は有意なものであった。 β 受容体遮断薬の作用として、他にも心機能の改善や神経体液性因子を介する作用などがあるため、BRSやHFの変化の機序は本研究では明らかではなく、今後、検討を要するものである。しかし β 受容体遮断薬の予後改善効果にはBRS、HFの改善が関与している可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) β -Blocker Heart Attack Trial Research Group: A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. 1. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714
- 2) Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, et al: Parasympathetic withdrawal is an integral component of autonomic imbalance in congestive heart failure: Demonstration in human subjects and verification in a paced canine model of ventricular failure. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 464-472
- 3) Farrell TG, Odemuyiwa O, Bashir Y, et al: Prognostic value of baroreflex sensitivity testing after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1992; 67: 129-137
- 4) Schwartz PJ, Zaza A, Pala M, et al: Baroreflex sensitivity and its evolution during the first year after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 629-636
- 5) Ablad B, Bjuro T, Bjorkman JA, et al: Role of central nervous beta-adrenoceptors in the prevention of ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (suppl 1): 165

虚血性心疾患症例における QT dispersion と 運動負荷誘発性不整脈に関する検討

高瀬凡平* 辻本哲也* 浜部 晃*** 上畑昭美† 北村克弘†
荒川 宏* 里村公生* 赤沼雅彦† 西岡利彦†† 勝然秀一††
五十嶋一成†† 玉井誠一*** 大鈴木文孝* 栗田 明**

最近運動負荷誘発性心筋虚血により QT dispersion が大きくなるとする報告がある¹⁾。また、QT dispersion の基準値として 60 ms を用いると心事故発症の増加を予測できるとする報告もある²⁾。さらに、Stoletniy らは³⁾ 中年女性においては運動負荷心電図の ST segment だけでは偽陽性が多いが、これに QT dispersion の判定基準を加えると虚血性心疾患症例の診断率が高まると報告している。我々は、経皮的冠動脈形成術(PTCA)の成功により、虚血性心疾患における延長した QT dispersion 値が改善すると報告した⁴⁾。これらの報告より心筋虚血と QT dispersion が関係していると考えられる。12 誘導心電図より得られた QT dispersion は、心筋虚血により延長し、致死性不整脈の増悪因子として注目されているが、虚血性心疾患症例における QT dispersion と運動誘発性の心室性期外収縮との関係を検討した報告は少ない。そこで、本研究では、安静時に QT dispersion の延長を認めている虚血性心疾患症例に運動負荷を加え QT dispersion の増悪を誘発した際に不整脈が生じるか否かを心室性期外収縮の頻度で調べた。

§ 方法

対象症例は冠動脈造影にて有意狭窄(>70%)を認める冠動脈疾患 20 症例で、PTCA 前のトレッドミル運動負荷試験(Bruce 法、症候限界性負荷試験)で虚血性心電図変化が認められ、PTCA の適応があると認められた症例である。PTCA 施行後の残存狭窄が 25%

以下の時 PTCA 成功とし、PTCA 成功例を本研究の対象例とした。QT dispersion の計測は PTCA の 72 時間前に記録した 12 誘導心電図から求めることとし、最大 QT 時間から最小 QT 時間を引き算し、QT dispersion を求めた。さらに PTCA の影響として、PTCA 施行 72 時間後に記録した 12 誘導心電図から同様に QT dispersion を求めた。PTCA 前の 12 誘導心電図において対象症例を、QT dispersion が 60 ms 以上の症例群を QT dispersion 延長群 15 症例(平均 68±8 歳)とし(Cambell ら⁵⁾の基準)、これ未満の正常値群 5 症例(平均 64±12 歳)の 2 群に分けた。PTCA 前の運動負荷試験における運動負荷時の心室性期外収縮の誘発頻度を調べた。安静時の 3 分間心電図で心室性期外収縮を認めておらず、運動負荷中に心室性期外収縮を認めたものを“運動負荷誘発性心室性期外収縮あり”とし、運動負荷試験を通じて心室性期外収縮が認められなかったものを“運動負荷誘発性心室性期外収縮なし”とした。

§ 結果

QT dispersion 延長群における PTCA の QT dispersion への影響を図 1 に示した。PTCA 施行により QT dispersion は、PTCA 前の 90±30 ms より PTCA 後の 70±20 ms へ有意($p<0.05$)に短縮した。QT dispersion 正常値群の PTCA の QT dispersion 値への影響をしらべると図 2 のごとく、PTCA 前の 50±13 ms より PTCA 後の 58±20 ms への変化にとどまり有意ではなかった。QT dispersion 延長群と QT dispersion 正常値群の間で運動耐容能時間(平均 256 秒 vs 平均 284 秒)、虚血性 ST segment 降下度(平均 -1.7 mm vs 平均 -1.2 mm)および有意の虚血性心電図変化を認める心電図誘導数(平均 3.6 誘導 vs 平均 2.0 誘導)を比較すると有意の差は認められなかった。

*防衛医科大学第 1 内科

** 同 研究センター

*** 同 検査部

(〒359-8513 所沢市並木 3-2)

†三宿病院循環器科

††自衛隊中央病院内科

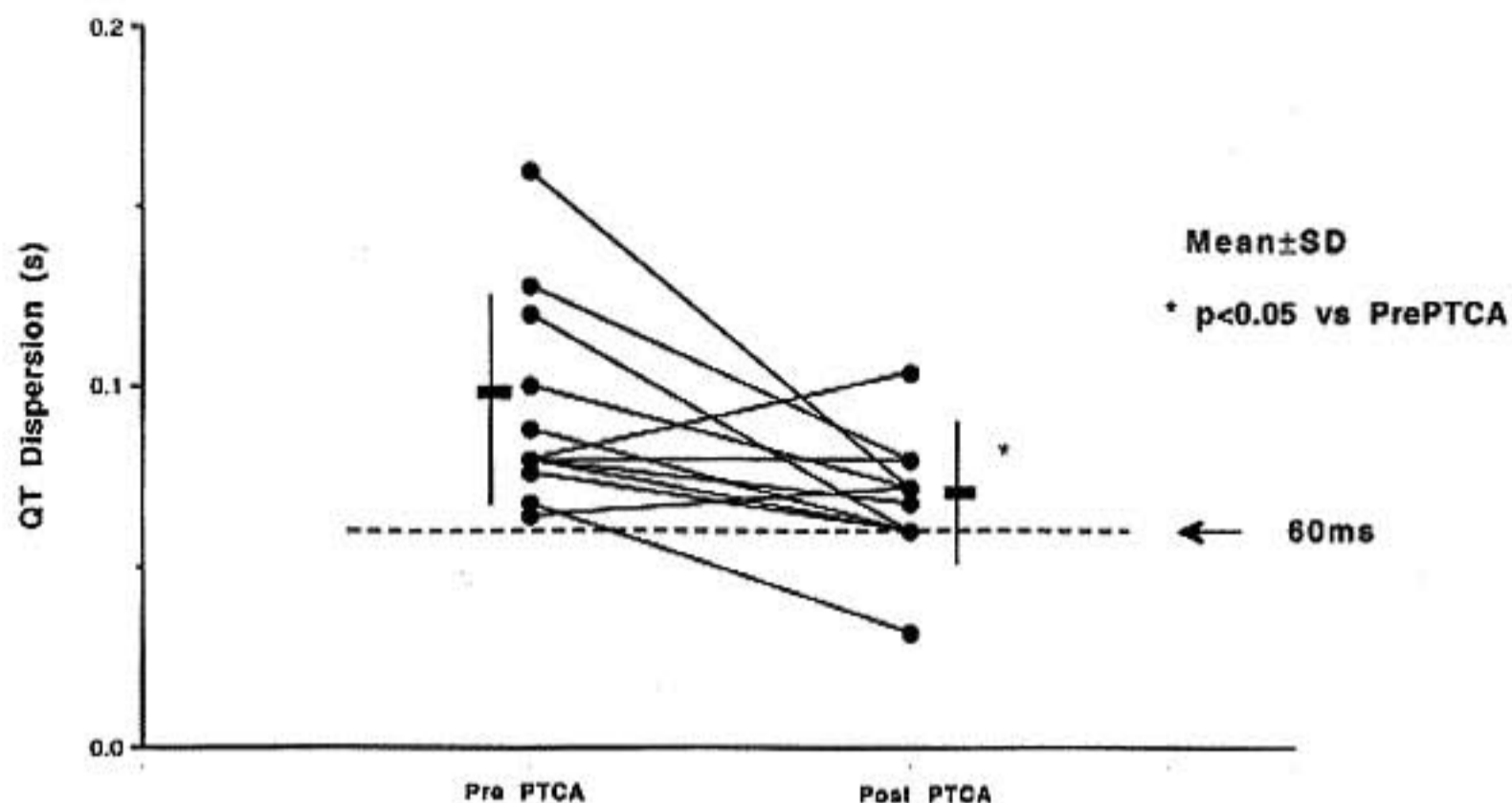


図1 QT dispersion 延長群における PTCA の QT dispersion に及ぼす影響

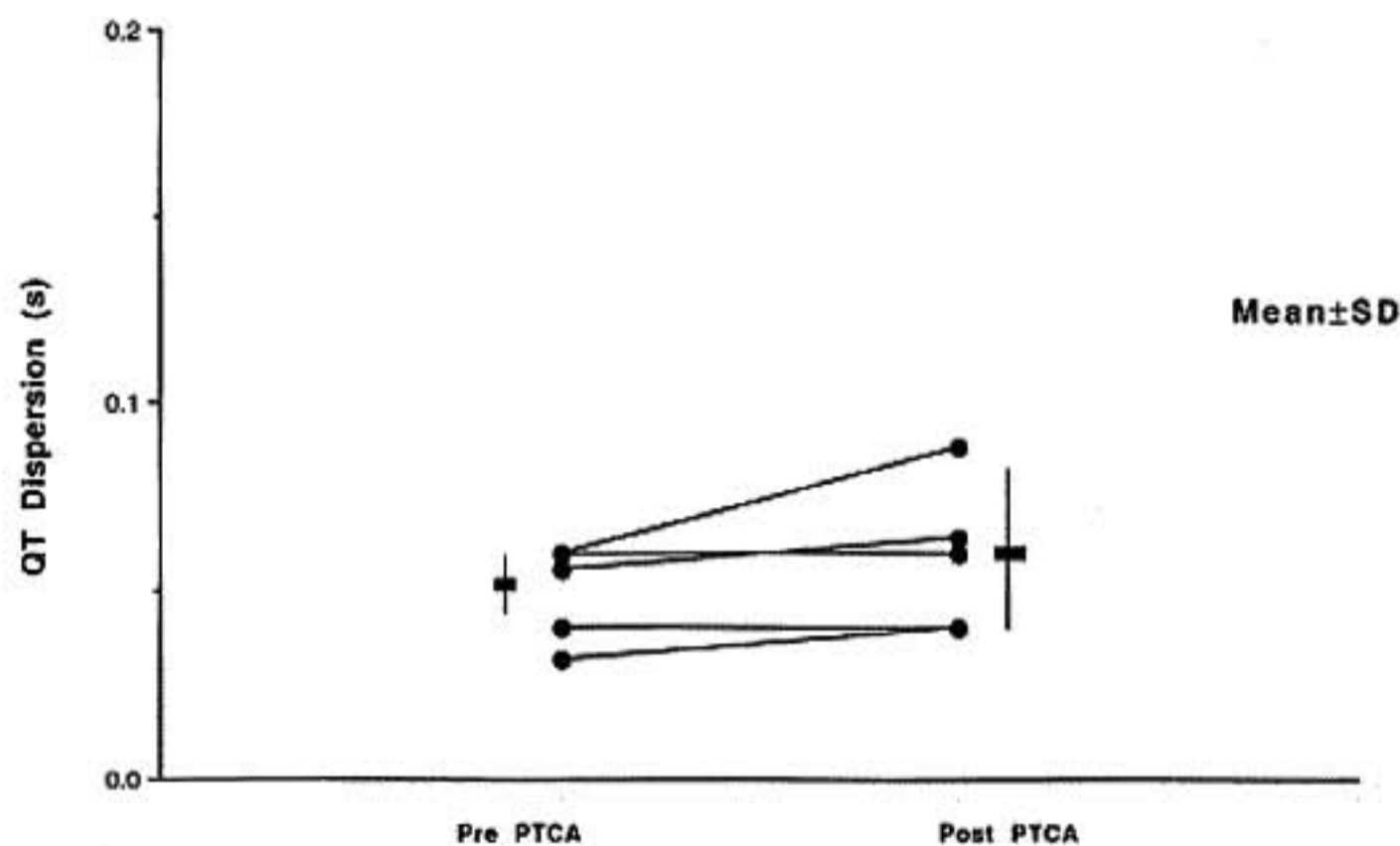


図2 QT dispersion 正常群における PTCA の QT dispersion に及ぼす影響

図3に示したごとく、運動負荷試験における心室性期外収縮誘発症例頻度の比較では、QT dispersion 延長群で1/15(33%)であったのに対し、QT dispersion 正常値群で2/5(40%)と症例数は少ないが両群間で有意の差は認められなかった。

§ 考按

安静時より QT dispersion が延長し、さらに運動負荷誘発性心筋虚血が負荷されても必ずしも心室性期外収縮頻度の増加は認められなかった。最近、Zabel ら⁹⁾は必ずしも QT dispersion の増加が心筋梗塞後の症例で心事故予測因子に成らなかったとしており、QT dispersion の延長と催不整脈性との関与は疑問視され

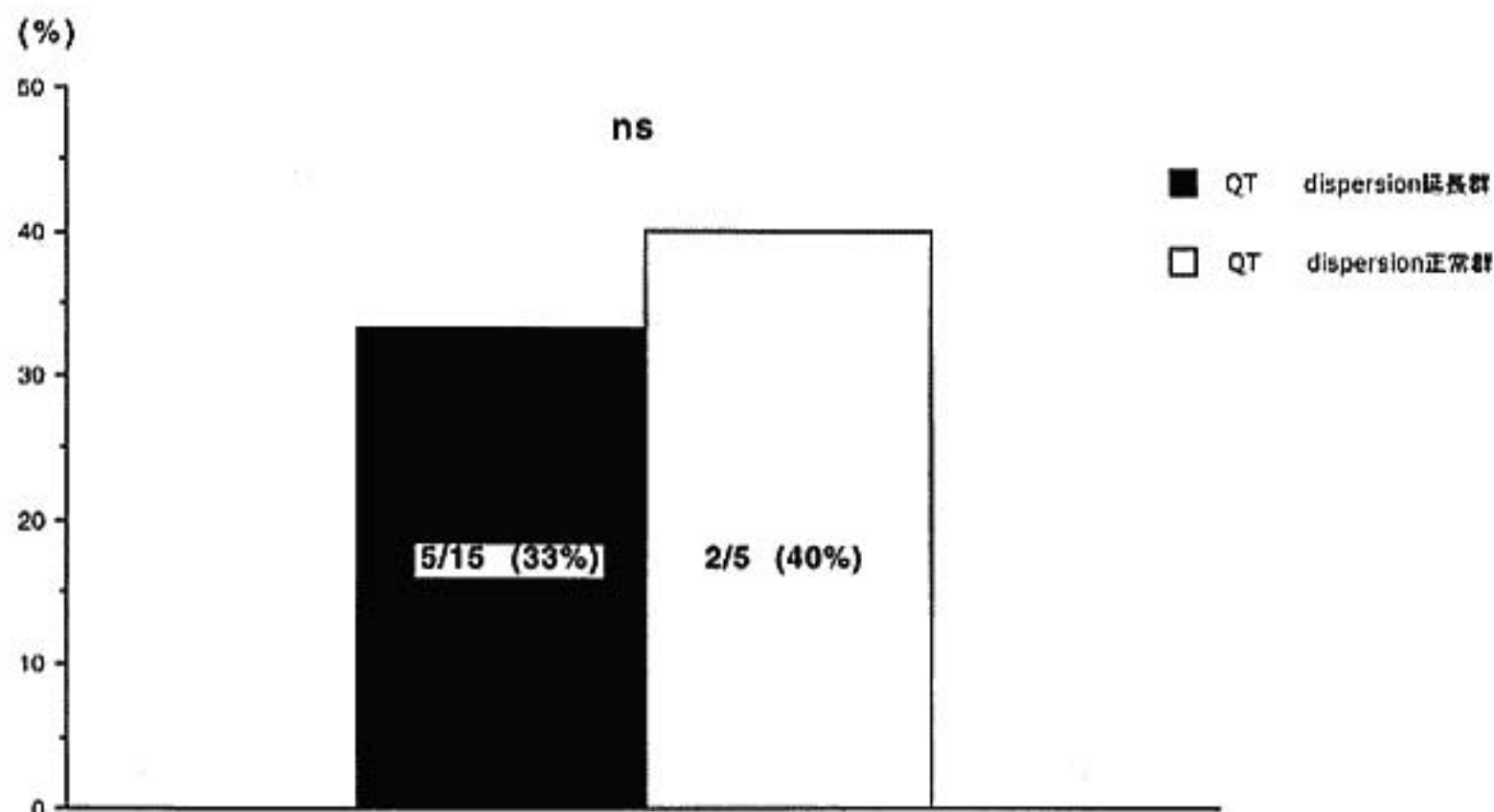


図3 QT dispersion 延長有無による運動誘発性心室性期外収縮頻度の比較

る。しかし、Nakaら⁶⁾は我々と同様に、PTCAによりQT dispersionは改善し、QT dispersionと心筋虚血との関係を示唆しており、心筋虚血の指標としてQT dispersionは今後注目すべきと考えられる。

本研究の結果では症例数が限られているため結論を得るのは難しいが、QT dispersion 延長および運動誘発性心筋虚血は必ずしも運動誘発性不整脈頻度に関与しない可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Roukma G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C and Hart G : Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998 ; 135 : 88-92
- 2) Higham PO and Cambell RWF : QT dispersion. *Br Heart J* 1994 ; 71 : 508-510
- 3) Stoletniy LN and Pai RG : Value of QT disper-

sion in the interpretation of exercise stress test in women. *Circulation* 1997 ; 96 : 904-910

- 4) Takase B, Tsujimoto T, Kitamura K, et al : Angioplasty decreases prolonged QT dispersion in patients with angina pectoris but not with prior myocardial infarction. *PACE* 1998 ; 21 : 861
- 5) Zabel M, Kingenheben T, Franz MR and Hohnloser SH : Assessment of QT dispersion for prediction of mortality or arrhythmic events after myocardial infarction : results of a prospective, long-term follow-up study. *Circulation* 1998 ; 97 : 2543-2550
- 6) Naka M, Yunus A, Gillis AM, et al : Effect of coronary angioplasty on precordial QT dispersion. *Am J Cardiol* 1997 ; 79 : 1339-1342

肥大型心筋症における運動時 QTc dispersion の検討

運動負荷 201 Tl 心筋シンチグラフィとの対比

菊池俊夫* 松本 朗* 室 愛子* 和田豊郁* 吉田典子*
 榎 早苗* 吉田輝久* 大賀雅信* 池田久雄* 今泉 勉*

QT dispersion (QTd) は標準 12 誘導心電図における最大 QT 間隔と最小 QT 間隔との差として定義され、QTd の拡大は心室筋再分極の不均一性と関連することが知られており、近年重篤な心室性不整脈および心臓突然死の簡便な予測因子としての有用性が注目されている¹⁾²⁾。さらに、近年 QTd およびこれを Bazett の式で補正し QTc dispersion (QTcd) が冠動脈疾患患者における運動負荷前後で増大することが報告された³⁾。

今回我々は、肥大型心筋症 (HCM) 患者における運動負荷 201 Tl 運動負荷心筋シンチグラフィ (Ex-Tl) における一過性心筋虚血所見と、運動負荷前後の QTd, QTcd との関連について検討した。

§ 対象

対象は、Ex-Tl を施行し得た HCM 47 例 (男性 35 例、女性 12 例、平均年齢 47 ± 13 歳)、全例冠動脈造影にて有意冠動脈狭窄のないことを確認している。また、脚ブロックや QRS 時間 0.12 秒以上の心室内伝導障害のある例、Vaughan Williams 分類の Ia 群、Ic 群および III 群抗不整脈薬の投与されている例、心房細動、心房粗動例および心エコー図上左室流出路に圧較差のある閉塞型症例は除外した。

また、標準 12 誘導心電図において 9 誘導以上で QT 間隔が測定可能な症例に限定した。

§ 方法

HCM 患者には自転車エルゴメータを用いて症候限界性に運動負荷を行い、最大運動負荷時に 201 Tl を 111~148 MBq を静注し、さらに 1 分間同一運動強度

の負荷をかけ、負荷直後と 4 時間後に SPECT 像を撮像した。また、運動負荷前安静時と、負荷後回復期にある程度心拍数が減少し T 波の終末部と P 波の開始部が明瞭に分離できる時点の QT 間隔を測定し、QTd (QTd: QTmax-QTmin) を算出するとともに、Bazett の式 ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) より QTcd (QTcd: QTmax-QTmin) を算出した。なお、QT 間隔は QRS 波開始点より T 波終末部とし、U 波が認められた場合には T 波下降線の接線と T-Pbaseline の交点を T 波終末部とした。心電図上少なくとも 9 誘導で QT 間隔が測定可能な症例のみに限定した。

Ex-Tl による HCM 患者の群分けは、Ex-Tl の SPECT 像において心筋を計 18 領域に分割し、視覚評価により 5 段階の defect score をつけ (図 1)、再分布像で 2 段階以上改善した領域を一過性欠損 (transient defect: TD) 領域、初期像で defect score 2 以上で、再分布像でも fill-in のない領域を固定欠損 (fixed defect: FD) 領域とし transient defect と fixed defect の有無により、HCM 患者を TD 群、FD 群、TD 領域と FD 領域が併存する TD+FD 群、さらに明らかな集積低下のない N 群の 5 群に分けた。

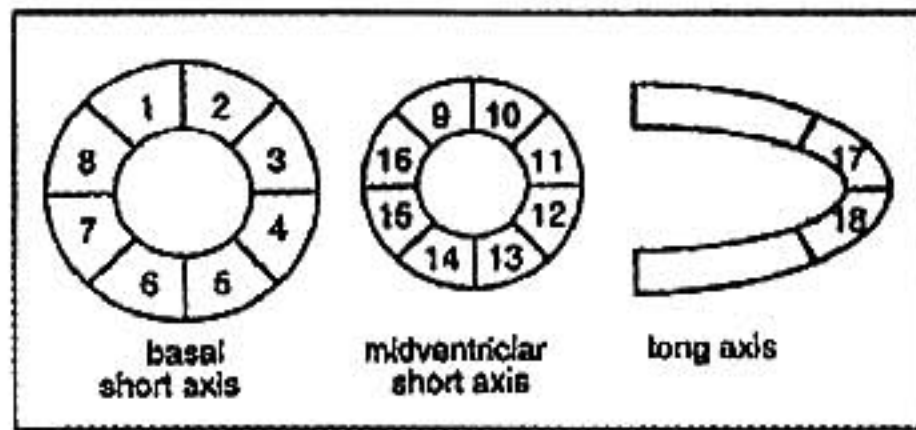
なお、対象としてトレッドミル運動負荷試験において虚血性 ST-T 変化のなかった 20 名を健常者群 (C 群) として、同様に運動負荷前後での QTd, QTcd を算出した。

§ 結果

全 HCM 患者 47 例中、TD 群は 15 例、FD 群は 7 例、TD+FD 群が 6 例、N 群が 19 例であった。表 1 にそれぞれの群の臨床的特徴を示す。

HCM 群と健常者群における運動負荷前安静時の QTd (C 群: 26 ± 9 ms, HCM 群: 60.0 ± 17 ms, $p < 0.001$) と QTcd (C 群: 32.2 ± 7.2 ms, HCM 群:

*久留米大学医学部第 3 内科
 (〒830-0011 久留米市旭町 67)



【defect score】
 0=normal
 1=slightly reduced
 2=moderately reduced
 3=severely reduced
 4=no uptake

図 1 Ex-Tlの視覚評価

表 1 HCM 各群の臨床所見の特徴

	all HCM	TD	FD	TD+FD	N
n	46	15	7	6	19
age(y)	47.3±13.2	41.5±15.8	46.7±15.1	50.5±8.5	51.0±10.6
M/F	35/12	11/4	4/3	4/2	16/3
CTR(%)	50.2±5.0	50.1±5.3	49.9±4.8	54.3±3.2	49.2±5.2
SV1+RV5(mV)	42±14	45±8	30±12 [†]	36±17	45±15
IVST(mm)	13.7±4.2	15.1±5.7	13.3±3.3	11.8±4.0	13.3±2.9
PWT(mm)	11.4±2.0	11.3±2.1	12.3±4.0	12.2±2.8	10.9±1.1
LVDd(mm)	46.3±7.0	46.5±6.2	44.6±7.0	53.3±9.8	44.6±5.4
LVDs(mm)	30.2±6.2	30.6±6.6	29.9±7.3	36.0±8.0	28.6±4.3
EF(%)	70.6±11.2	72.8±10.5	65.6±8.8	60.2±20.6	73.3±7.3
LVEDP(mmHg)	16.6±6.0	16±6	18.0±8.5	21.0±3.7	15.3±5.1
EF(LVG)(%)	68.9±12.1	70.0±10.1	48.6±8.3**	57.6±7.9	74.0±6.3
Ex. tolerance(MET's)	7.7±2.2	8.0±2.5	6.4±1.1	7.3±4.1	8.2±1.8
double product at peak exercise(×10 ²)	249.9±64.8	245.5±49.8	181.1±49.2*	212.6±48.0	290.4±57.4

Mean±SD, *p<0.05vsN, **p<0.01vsN, †p<0.01vsTD, ‡p<0.05vs.N

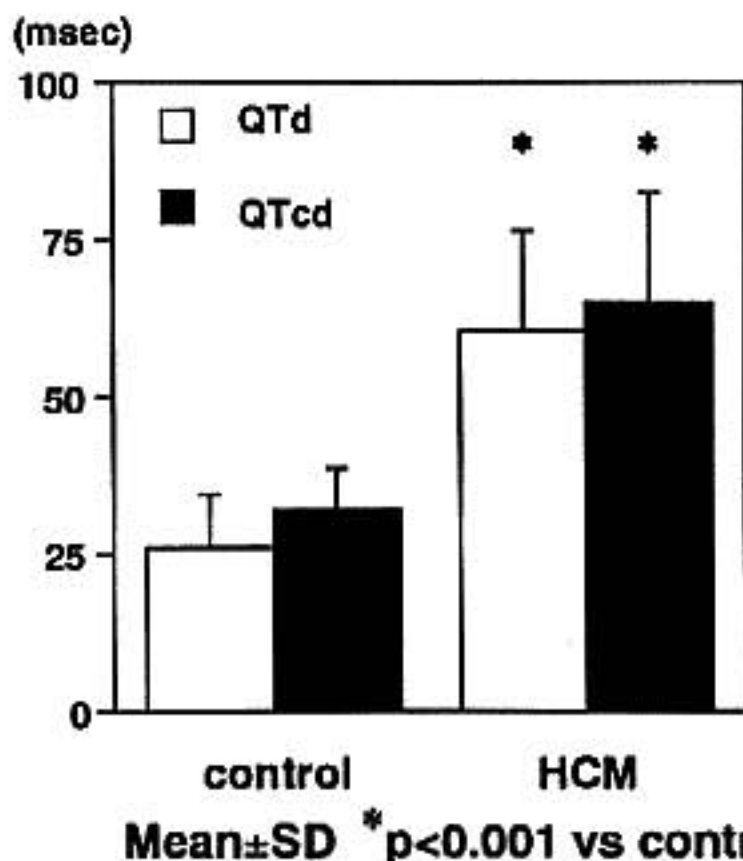


図 2 HCM 群と健常者群における運動負荷前安静時の QTd と QTcd

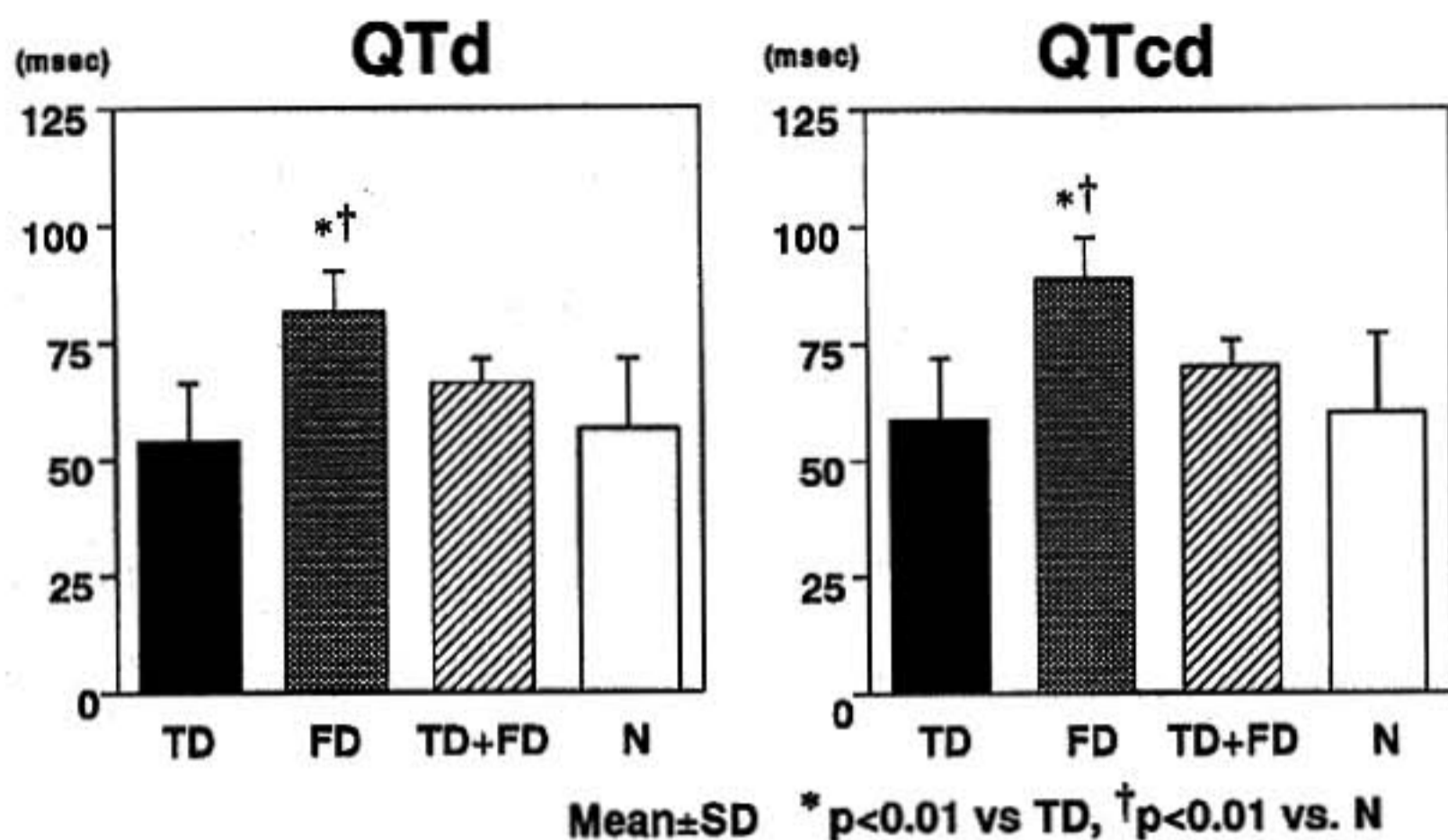


図3 HCM 4群における運動負荷前安静時のQTdおよびQTcd

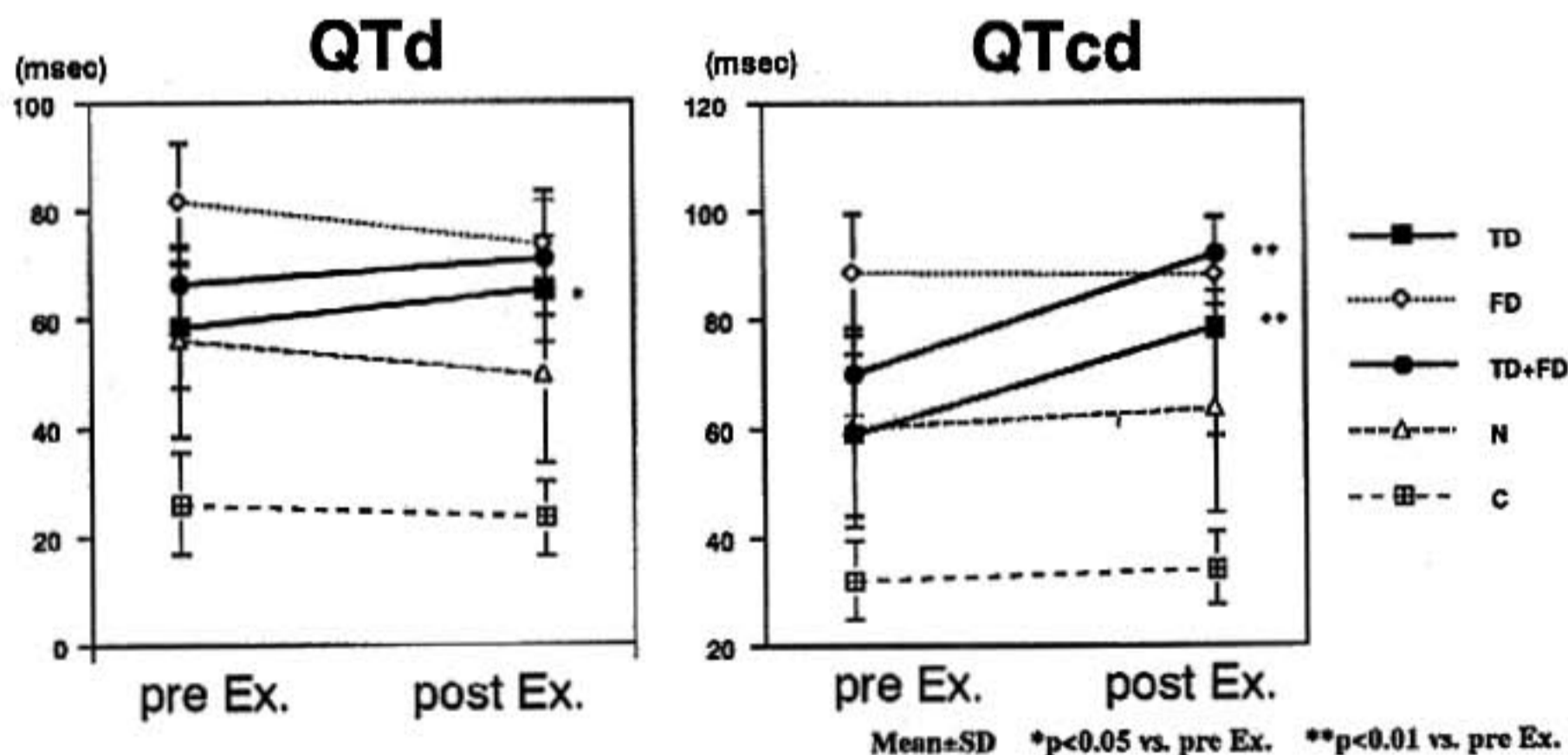


図4 HCM各群および健常対照群における運動負荷前後のQTd, QTcdの変化

65.2±18.2 ms, p<0.001)は、いずれもC群と比較してHCM群で有意に大であった(図2)。

HCM 4群における運動負荷前安静時のQTdおよびQTcdはいずれもFD群において最大であった(図3)。

HCM各群および健常対照群における運動負荷前後のQTd, QTcdはTD群ではいずれも運動後に有意に増加し(QTd: 54.0±13.7 → 62.3±15.1 ms, p<

0.05, QTcd: 58.8±15.0 → 78.5±19.9 ms, p<0.01), TD+FD群ではQTcdのみ有意に増加した(69.8±7.4 → 91.9±6.9 ms, p<0.05)。これに対し、FD群(QTd: 81.4±11.1 → 73.6±9.9 ms, QTcd: 88.6±10.9 → 87.8±11.3), N群(QTd: 55.8±17.3 → 49.5±16.1 ms, QTcd: 60.2±18.3 → 63.5±19.1 ms), およびC群(QTd: 26.1±9.2 → 23.3±6.9 ms, QTcd: 34.2±6.8 → 34.2±6.8)においてはQTd,

QTcd ともに運動前後で有意に変化しなかった。

§ 考按

今回の検討では、(1) HCM 患者では健常者と比して QTd, QTcd ともに有意に大であった。(2) Ex-T1 上、一過性虚血所見を呈する HCM 患者において、運動負荷前後に QTd, QTcd ともに増加する傾向にあった。標準 12 誘導心電図における QTd は、心室筋再分極過程の不均一性を反映する指標と考えられ、心疾患における重症不整脈や心臓突然死の予測因子としての有用性が注目されている。Barr らは心不全患者の 36 カ月の経過観察中に、突然死した患者は生存患者、心不全死患者に比して統計的に QTc dispersion が有意に大であることを報告した²⁾。肥大型心筋症の患者においては、Buja らが心室頻拍(VT: 3 連発以上)の出現と QT dispersion との関連を検討し、VT 群において有意に QT dispersion (QTc dispersion) が大であることを報告している³⁾。

近年では冠動脈疾患患者において atrial pacing によって誘発された急性心筋虚血や運動負荷による心筋虚血によって QT dispersion が増大することが報告され、心筋虚血と QTd の dynamic な変化との関連が示唆されているが^{3,6)}、今回の検討から、HCM においても運動誘発性心筋虚血により QTd, QTcd が増大する可能性が示唆された。なお、今回の検討では症例数が少なく、経過観察中突然死をきたした症例や非持続性心室頻拍を呈した症例で、Ex-T1 を施行し得た症例は、すでにアミオダロンや I 群抗不整脈薬投与されていたり、QRS 幅の増大が見られたため除外している。したがって、HCM 患者の QTd, QTcd が運動負荷後に増大することと、重症不整脈症との臨床的関連については言及できない。HCM 患者における運動負荷前後の QTd, QTcd の変化が、その後の重篤な不整脈イベン

トの予知に有用であるかどうかについては、今後検討されるべき課題であると思われる。

§ 結語

運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにおいて一過性虚血所見を呈する HCM 患者では、運動負荷前後で QTcd が増大したことから、HCM では運動誘発性心筋虚血が心室筋再分極過程の不均一性に関与する可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC and Struthers AD: QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure [see comments]. *Lancet* 1994; 343: 327-329
- 2) Grimm W, Steder U, Menz V, Hoffman J and Maisch B: QT dispersion and arrhythmic events in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 458-461
- 3) Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C and Hart G: Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998; 135: 88-92
- 4) Buja G, Miorelli M, Turrini P, Melacini P and Nava A: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-976
- 5) Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM and Hardman SM: Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion [see comments]. *Lancet* 1997; 349: 306-309

僧帽弁逸脱における T Wave Alternance の意義

野村昌弘* 宮島 等* 名田智美* 近藤 幸* 由岐中道子*
 斎藤 憲* 大木 崇* 伊東 進* 中屋 豊**

§ 目的

T Wave Alternans (TWA) と心室性不整脈との関連性¹⁾が報告されており、その出現には心拍数、交感神経、心筋虚血、体温等が影響するとされている。これまで、虚血性心疾患²⁾、特発性心筋症³⁾、QT 延長症候群⁴⁾において TWA と心室性不整脈発生との関連性については報告されているが、自律神経異常を高率に合併する僧帽弁逸脱 (MVP) における報告はみられない。今回、健常例および僧帽弁逸脱例に自転車エルゴメータ負荷時の T Wave Alternance (TWA) について検討し、あわせて心室遅延電位 (late potential) との関連についても検討した。

§ 対象および方法

僧帽弁逸脱例 10 例 (MVP 群) および健常例 10 例 (N 群) を対象とした。TWA の検出は、Cambridge Heart 社製のストレスシステム CH 2000 を用い、安静時および自転車エルゴメータにより心拍数を 110/分以上に上昇させ、128 心拍加算により測定した。TWA の陽性基準は、心拍数が 110/分に上昇する過程において、Alternance Voltage (Valt) が $1.9 \mu\text{V}$ 以上、かつ Alternance Ratio が 3.0 以上が 1 分以上連続して出現した場合を陽性とした。

心室遅延電位 (late potential) の有無の評価は、フクダ電子社製 VCM-3000 を用い、平均加算化心電図を記録して検討した。

また、安静時および運動負荷時における心電図 RR 間隔データより心拍変動スペクトル解析 (MemCalc) を用いて、低周波成分 (LF power)、高周波成分 (HF

power) および LF/HF 比を計算し自律神経機能を調べた。さらに、¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィの洗い出し率より心臓交感神経機能を両群間で比較した。

§ 結果

1) TWA および late potential 出現率

図 1 に僧帽弁逸脱において TWA が陽性であった症例のサマリーレポートを示した。eVM において、Valt は $2.7 \mu\text{V}$ 、Alternance Ratio は 10.8 で陽性基準を満たした。MVP 群では 2 例で TWA が陽性であったが、N 群では全例陰性であった。Late potential は N 群では全例陰性であったが、MVP 群では 3 例で陽性であった。しかし、MVP 群の late potential 陰性例においても TWA 陽性例を認めた。

2) 心拍変動スペクトル解析

臥位安静における心拍変動スペクトル解析では、LF power 値および HF power 値は、N 群および MVP 群において有意差を認めなかった。しかし、LF/HF は MVP 群で 1.6 ± 0.8 、N 群で 0.9 ± 0.6 であり、MVP 群で有意に高値であった ($p < 0.05$)。さらに、MVP 群のうち TWA 陽性例と TWA 陰性例について運動負荷時における LF/HF の増加率を比較すると、TWA 陰性例で 1.4 倍、TWA 陽性例で 3.2 倍の増加率を示し、TWA 陽性例で高値であった。

3) ¹²³I-MIBG シンチグラフィにおける洗い出し率

図 2 に N 群および MVP 群において、¹²³I-MIBG 洗い出し率を比較した。N 群に比して MVP 群の洗い出し率は増加しており、TWA 陽性例では、TWA 陰性例に比して高値であった。

*徳島大学医学部第 2 内科

** 同 特殊栄養

(〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50-1)

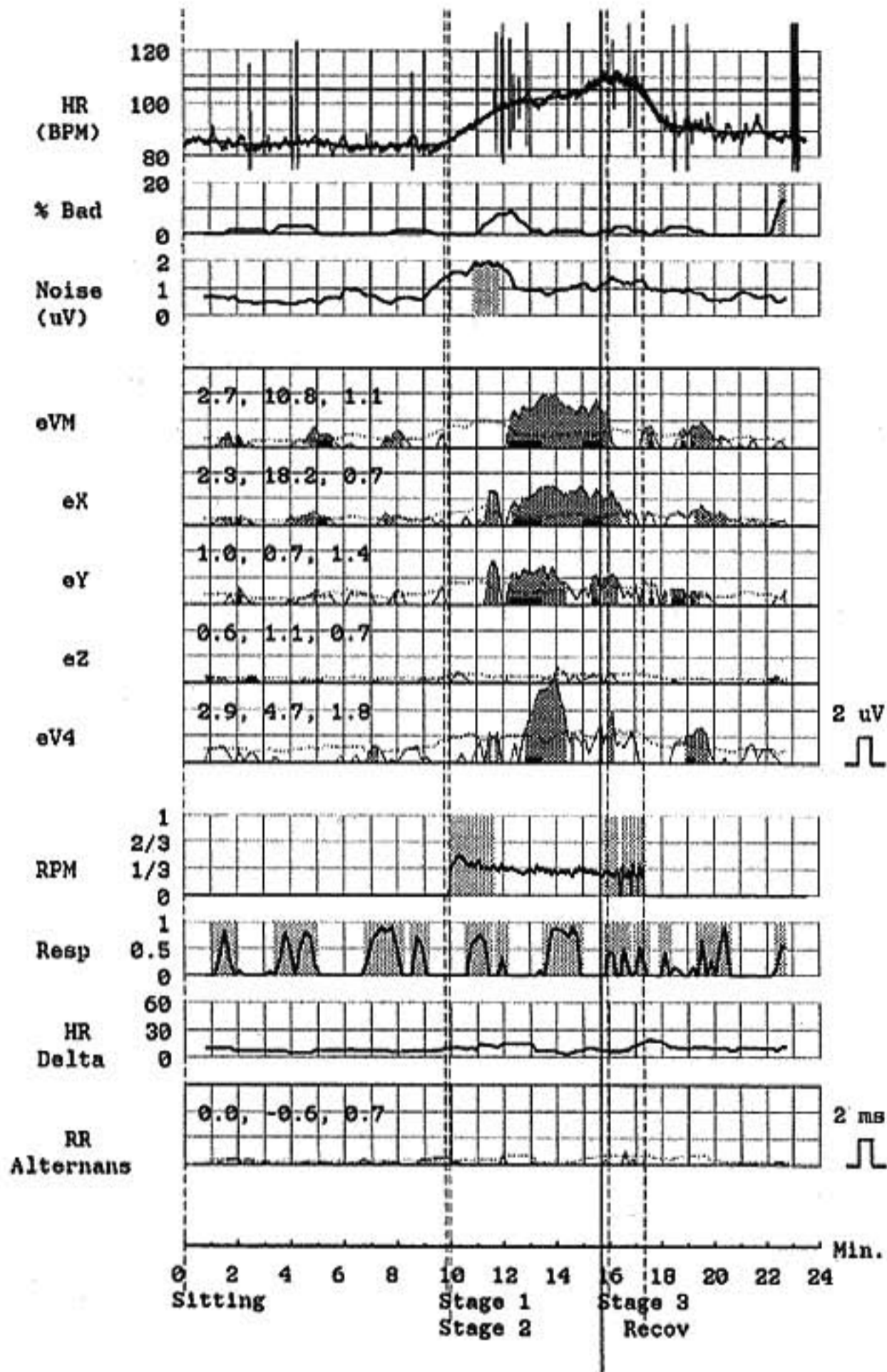


図 1 僧帽弁逸脱例のサマリーレポート (TWA 陽性例)

§ 考按

1994年, Rosenbaum, Cohenら²⁾はマイクロボルトオーダーの微小なTWAが持続性心室頻拍と密接な関連性があることを報告した. Smithら³⁾は, その発生機序として心筋細胞レベルの活動電位オルタナンスや心筋の不応期の延長や不均一分布による電気生理学的不安定性の存在を報告しているが, 自律神経活動はこの心筋不応期や興奮伝導に影響を与えると考えられるが, 自律神経とTWAの関連性についての報告は少な

い. 本研究では, 僧帽弁逸脱例において, MIBG心筋シンチグラフィにおける洗い出し率の増加や心拍変動スペクトル解析による安静時および運動負荷時のLF/HF比の増加, すなわち交感神経活動の亢進が僧帽弁逸脱例のうちTWA陽性例に高頻度に認められた. また, late potential陰性例においても, TWA陽性例を認め, 両者の関連性はみられないと考えられた. 僧帽弁逸脱は, 自律神経機能異常を高率に合併し, 特に交感神経緊張亢進は運動によるノルアドレナリン

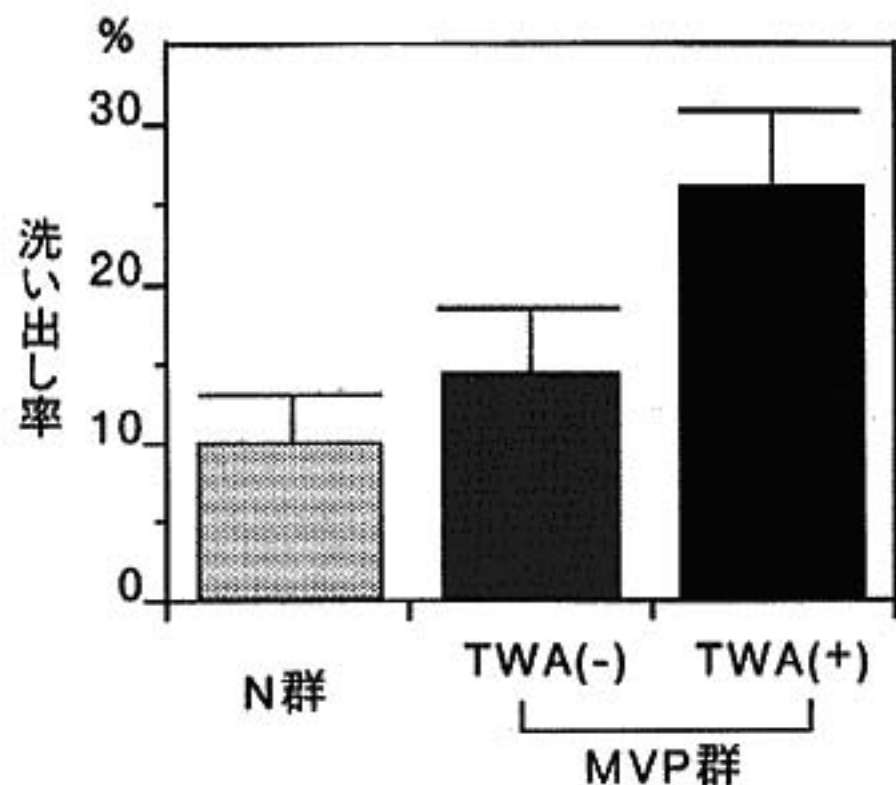


図 2 N群および MVP群の洗い出し率

値の上昇をきたし、左心予備能の低下をきたしうると報告されている⁶⁾。今回の検討において、TWA の出現と運動に伴う交感神経機能亢進による自律神経機能異常との関連性が推察された。

§ 結果

僧帽弁逸脱における TWA 出現は、late potential との関連性は認められなかったが、運動時の交感神経機能の亢進とはなんらかの関連性があると考えられた。

§ 文献

- 1) Rosenbaum DS, Jackson LE, Smith JM, et al : Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1991 ; 252 : 437-440
- 2) Nearing BD, Oesterle SN and Verrier RL : Quantification of ischemia-induced vulnerability by precordial T-wave alternans analysis in dog and human. *Cardiovasc Res* 1994 ; 28 : 1440-1449
- 3) Kent S, Ferguson M, Trotta R, et al : T wave alternans associated with HIV cardiomyopathy, erythromycin therapy, and electrolyte disturbances. *South Med J* 1998 ; 91 : 755-758
- 4) Zereba W, Moss AJ, Le Cessie S, et al : T wave alternans in idiopathic long QT syndrome. *JACC* 1994 ; 23 : 1541-1546
- 5) Smith JM, Clancy EA, Valeri CR, et al : Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation* 1988 ; 77 : 110-121
- 6) Kawano T, Oki T, Uchida T, et al : Innervation of the mitral valve in normal and prolapsed mitral valves. *J Cardiol* 1989 ; 21 (suppl) : 43-56

心サルコイドーシス患者における T wave alternans の検討

嶋地 健* 木下 優* 加藤千雄* 近松 均* 渡邊佳彦*

近年Cohenら¹⁾により microvolt level でのT波の交互変化を測定する T wave alternans(以下 TWA)が、致死的心室性不整脈の予測因子の一つとして有用であると報告され、その後注目を集めている。心サルコイドーシス(以下心サ症)に合併する不整脈としては、完全房室ブロックに代表される刺激伝導系の障害によるものがよく知られているが、心室頻拍を含む心室性不整脈²⁾も多々経験する。今までにQT延長症候群、心筋梗塞や心筋症患者でのTWAについての報告³⁾はあるが、心サ症についての報告はない。そこで今回我々は心サ症におけるTWAについて検討した。

§ 対象および方法

組織診断または臨床診断にて確定された完全房室ブロックを伴わない心サ症6例を対象とした(表1)。対象6症例の内訳は男性3例、女性3例、平均年齢47.5歳であった。6例中持続性心室頻拍が2例、非持続性心室頻拍が2例、最高2連発までの心室性期外収縮の出現を認めるものが2例であった。6例の平均左室駆出率は45.3%であった。

TWAの測定には、Cambridge Heart社製CH2000を用いた。自転車エルゴメータによる運動負荷にて心拍数を105bpm以上に上昇させ、alternans voltageが $1.9\mu\text{V}$ 以上かつalternans ratio 3.0以上が1分間以上持続して出現したものを陽性とした。

表1 対象

Case	Age	Sex	ECG	Holter ECG	EF(%)
1	49	F	CRBBB	NSVT	43
2	50	M	LAD, I°AVB	SVT	31
3	57	F	CRBBB	NSVT	43
4	49	F	CCWR	CPL	38
5	50	M	RAD	CPL	66
6	30	M	CRBBB	SVT	51

CRBBB: complete right bundle branch block, LAD: left axis deviation, RAO: right axis deviation, I°AVB: 1st degree atrio-ventricular block, CCWR: counter clockwise rotation, F: female, M: male, NSVT: non sustained ventricular tachycardia, SVT: sustained ventricular tachycardia, CPL: couplets, EF(%) : left ventricular ejection fraction

第46回 循環器負荷研究会

●I.

- 1) Oscillator Ventilation を呈する心疾患患者の心肺運動負荷試験成績の検討
岩手医科大学 山崎琢也, ほか……65
- 2) 心不全患者における呼吸様式と交感神経活動との関連性
富山医科大学 五艘有紀子, ほか……68
- 3) 心疾患患者の運動時における呼気ガス諸指標の時定数の相互関係
東京医科歯科大学 清水規隆, ほか……70
- 4) 近赤外線分光法(NISR)による漸増運動負荷時の運動筋酸素化率動態の
生理学的意義—静脈血酸素飽和度変化との対比—
筑波大学 石井智香子, ほか……73

●II.

- 5) 運動負荷回復期における一過性心拍変動増大
—発現因子の検討と冠血行再建術前後の比較—
国立循環器病センター 田原宣広, ほか……76

●III.

- 6) 運動負荷で高度 ST 下降を示すが心筋シンチでは軽症虚血である症例の
臨床的特徴
浜松医科大学 上原明彦, ほか……79
- 7) 肥大型閉塞性心筋症の左室流出路圧較差改善における disopyramide の有用性
—Dobutamine 負荷心エコー法を用いた検討—
産業医科大学 津田有輝, ほか……81
- 8) 交感神経活動から心拍, 血圧変動への伝達特性に及ぼす下半身陰圧負荷の影響
金沢大学 中田明夫, ほか……84
- 9) 圧受容体反射感受性に対する β 受容体遮断薬の効果
心臓血管研究所 三好 邦, ほか……86

●IV.

- 10) 虚血性心疾患症例における QT dispersion と運動負荷誘発性不整脈に関する検討
自衛隊中央病院 高瀬凡平, ほか……89
- 11) 肥大型心筋症における運動時 QTc dispersion の検討
—運動負荷 201 Tl 心筋シンチグラフィとの対比—
久留米大学 菊池俊夫, ほか……92
- 12) 僧帽弁逸脱における T Wave Alternance の意義
徳島大学 野村昌弘, ほか……96
- 13) 心サルコイドーシス患者における T wave alternans の検討
藤田保健衛生大学 嶋地 健, ほか……99

●シンポジウム「循環器負荷試験と不整脈」

- 1) 運動負荷試験誘発心室頻拍の頻度と機序
聖マリアンナ医科大学 南家俊彦, ほか……102
- 2) 心房頻拍, 非虚血性心室頻拍発生における自律神経活動の変動
群馬県立循環器病センター 内藤滋人, ほか……109
- 3) 特発性心室頻拍の高周波カテーテルアブレーション前後での運動負荷試験に対する
反応—電気生理学的検査(心室プログラム刺激)との比較検討—
三重大学 大道近也, ほか……114
- 4) 心筋梗塞における運動負荷誘発性 VPC の意義
昭和大学 山中英之, ほか……117
- 5) 肥大型心筋症における T wave alternans の検討
神戸大学 黒田奈巳, ほか……120

●総合討論122

第46回 循環器負荷研究会

日時：平成10年8月1日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：片桐 敬（昭和大学）