

運動中の血液粘度におよぼす運動療法の影響

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

以前より組織灌流を規定する因子として血液粘度と血管径の二大因子が考えられていた。そして特にヘマトクリット値、赤血球の凝集、赤血球の粘度、血小板との凝集、血漿粘度といった因子が組織灌流を規定する因子として大きく関与することもわかってきた¹⁾。血液粘度に関しては、以前からアスリートや健常人に対しては運動がどのように影響を及ぼすか検討されてきた。しかしながら心疾患の既往のある場合については運動療法がどのように影響するかはあまり検討されていなかった²⁾。そこで今回心疾患を持つ症例に対して長期間の運動療法がどのように血液粘度に影響を及ぼすかを検討し、長期運動療法の有用性について考察した。

§ 方法

対象は心疾患の既往のある患者14名、初めにminato社製RM 280 Sを用いCPET(cardiopulmonary exercise testing)を施行し、AT(Anaerobic threshold)を求めた。その後1年にわたって経過を追い、運動療法を継続していた運動療法群8名と継続していなかった非運動療法群6名の2群に分けた。そして再びCPETを施行した。以前求めたATレベルでの運動を30分間施行し、その時の運動前後における血液粘度およびヘマトクリット値を測定した。血液粘度は谷口-小川式血液粘度計を使用した。なお、運動前には水分の摂取は行わなかった。

§ 結果

1) ヘマトクリット値に関しては図1にも示すように以下のような結果となった。

非運動療法症においてはヘマトクリット値は運動前の $38.5 \pm 3.3\%$ から運動後 $40.1 \pm 3.3\%$ と有意な増加を認めた($p < 0.01$)。

運動療法群においてはヘマトクリット値は運動前の $42.4 \pm 2.7\%$ から運動後 $41.6 \pm 2.3\%$ と減少傾向を認めた。

2) 血液粘度(全血粘度)に関しては図2に示すように以下のような結果となった。

非運動療法群においては全血粘度が運動前の $3.02 \pm 0.28 \text{ mPas} \cdot \text{sec}$ から運動後 $31.4 \pm 0.31 \text{ mPas} \cdot \text{sec}$ と増加傾向を示した。

運動療法群においては全血粘度が運動前の $3.14 \pm 0.23 \text{ mPas} \cdot \text{sec}$ から運動後 $3.03 \pm 0.21 \text{ mPas} \cdot \text{sec}$ へと有意な減少を示した($p < 0.01$)。

3) 運動療法群と非運動療法群の間には血漿粘度に有意差は認められなかった(図3)。

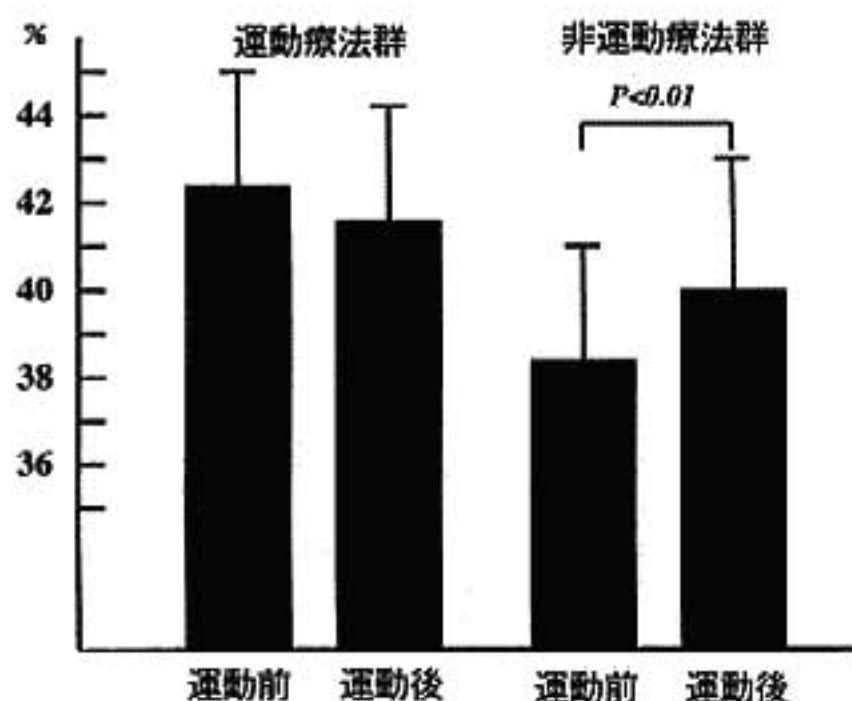


図1 運動療法群と非運動療法群間での運動前後におけるヘマトクリット値の推移

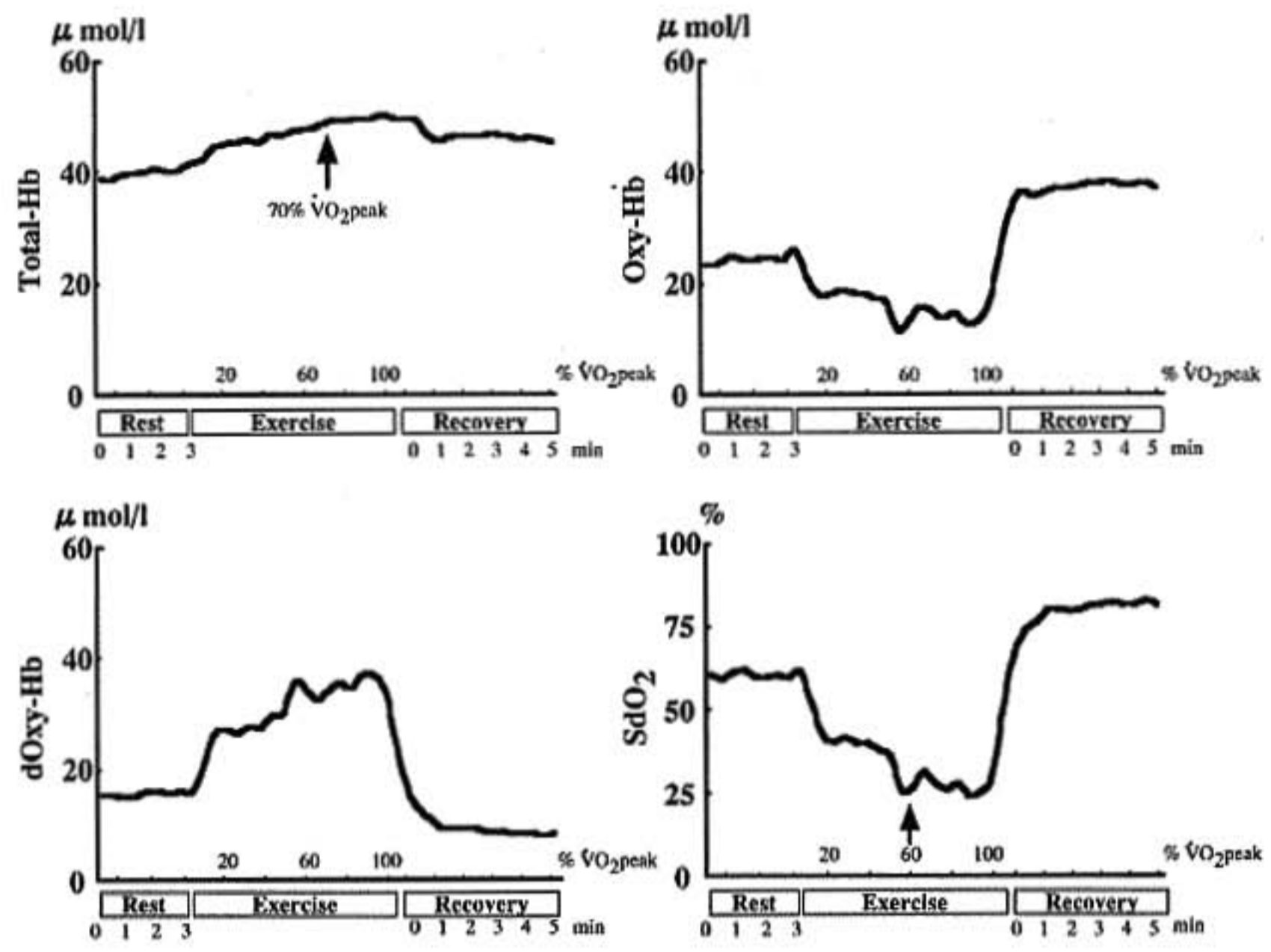


図 1 上腕二頭筋部の血液量および酸素化動態

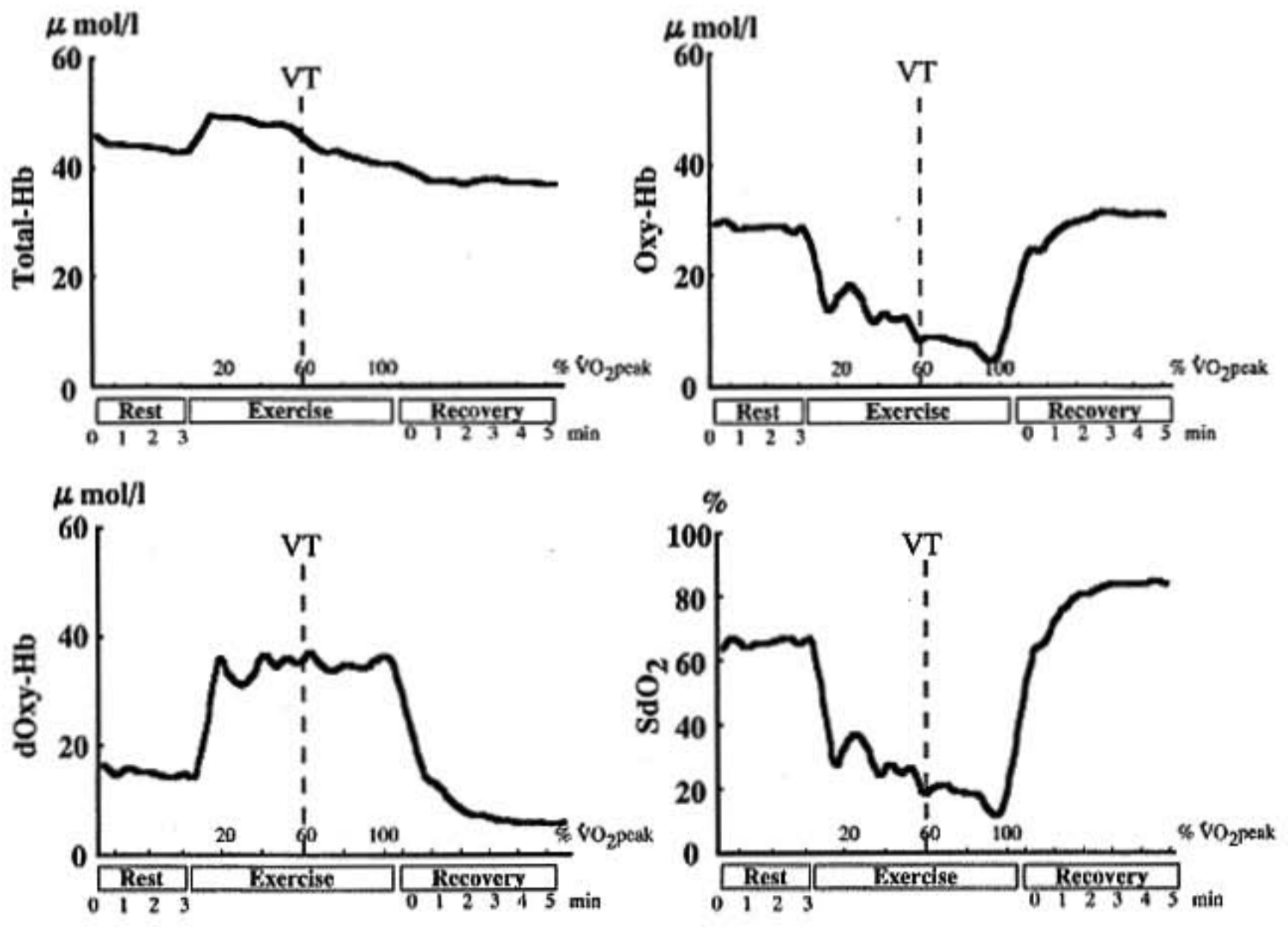


図 2 被験者 HK の上腕二頭筋部の血液量および酸素化動態と換気性作業閾値 (VT) の関連

頭打ちとなった。一方、Oxy-Hbの減少に比し、dOxy-Hbの増加が顕著なため、SdO₂は運動開始後に急激に減少し、その後も持続的低下後、およそ60% ($\dot{V}O_{2peak}$)付近で頭打ちとなったが、一部の例では負荷終了直前に増加した。

図2に対象者HKの上腕二頭筋部の血液量および酸素化動態とVTの関連を示す。運動開始直後より血液量は増加を示し、その後40% ($\dot{V}O_{2peak}$)付近から持続的に減少を示した。一方、SdO₂は運動初期の減少度が急峻であり、その後も運動負荷の上昇に伴い持続的に減少した。腕エルゴメータ運動ではOxy-Hbの減少、dOxy-Hbの増加の変曲点とVTの時間的関連を認めなかった。他の6例においても同様に、NIRS指標の増加あるいは減少の変曲点とVTとの時間的関連を認めなかった。

以上の結果より、運動筋における酸素化動態は、腕エルゴメータ運動では運動初期に酸素摂取が亢進しており、血液量は70% ($\dot{V}O_{2peak}$)付近で頭打ちになったという点で下肢エルゴメータ運動と差異があることが示唆された。これらの差異は、腕エルゴメータ運動では強い筋収縮により下肢エルゴメータ運動よりも垂最大運動レベルで運動筋への血液が阻害されるので、負荷強度の増加に伴い血液量はある強度までは増加するが、それ以上の強度では増加の程度が少ないか、あるいは減少することなどのためと考えられる。

運動筋の酸素化動態とVTとの関連を報告した先行研究⁹⁾では、VT以上の運動強度になると運動筋部の乳酸産生が亢進し、アシドーシスになるためHbの酸素親和性が減少し、脱酸素化が起こるとしている。本研究の結果から、腕エルゴメータ運動ではHbの脱酸素化の度合いが大きいと考えられるが、Hbの脱酸素化とVTの時間的な関連は認められなかった。この

ことから、VTが運動筋の脱酸素化と関連しているという説明は必ずしも妥当ではないと考えられ、今後さらに検討が必要と考えられる。

§ 結語

本研究の結果より、上腕運動では運動初期より酸素供給および酸素摂取が亢進しており、下肢運動との差異を認めた。また、上肢運動ではこれらの動態とVTとの時間的関連は乏しいことが示唆された。

§ 文献

- 1) Wilson JR, Mancini DM, McCully K, et al: Noninvasive detection of skeletal muscle underperfusion with near-infrared spectroscopy in patients with heart failure. *Circulation* 80: 1989: 1668-1674
- 2) Arnold JM, Ribeiro JP, and Colucci WS: Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* 1990; 82: 465-472
- 3) 桑森真介, 岩根久夫, 浜岡隆文, ほか: 前腕の運動時における活動筋の酸素化ヘモグロビン・ミオグロビン濃度およびリン酸化合物濃度と細胞内pHとの関係. *体力科学* 1995; 44: 465-474
- 4) 渡辺重行, 鯉坂隆一, 坂本和彦, ほか: 運動筋部の血流量および酸素化動態と換気閾値との関連. *Ther Res* 1995; 16: 89-93
- 5) Miura T, Takeuchi T, Sato H, et al: Skeletal muscle deoxygenation during exercise assessed by near-infrared spectroscopy and its relation to expired gas analysis parameters. *Jpn Circ J* 1998; 62: 649-657

運動負荷後の心拍数減少過程について

トレッドミル運動負荷試験法を用いた
健常群と冠動脈疾患群との比較

岡野喜史* 五十嵐正樹* 正林浩高* 山科昌平*
武藤 浩* 中野 元* 山崎純一*

§ 目的

運動負荷後の心拍数減少過程は循環呼吸系機能における迷走神経系機能の再興奮過程として考えられ¹⁾²⁾、負荷状態からの循環機能改善を目的とする合目的反応である。Imai ら³⁾は運動負荷直後の初期 30 秒の心拍数の傾斜が迷走神経機能を反映するとし、定量化について報告を行っている。今回我々は健常者と心筋梗塞患者を対象とし、両群の運動負荷からの心拍数回復過程を諸指標と比較した。

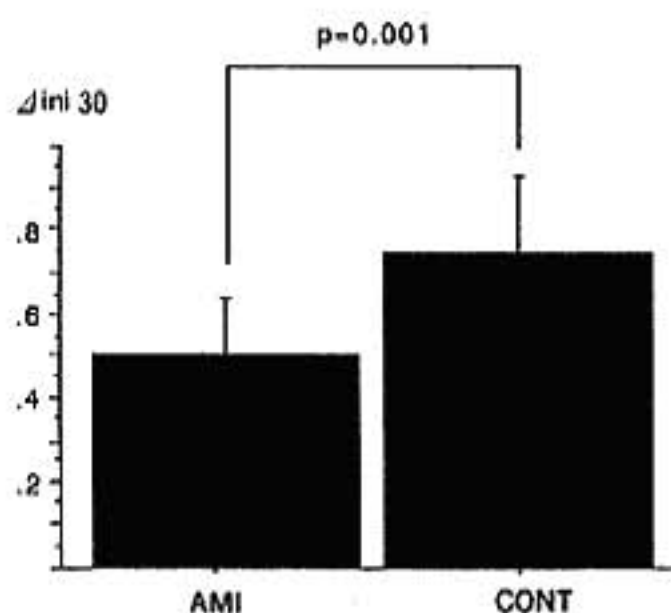
§ 方法

運動負荷試験はトレッドミル運動負荷を Marquette 社 CASE 21 を用い、Bruce 法による多段階運動負荷試験をプロトコールとして実施した。検査時には Sensor Medics 社 Vmax 21 を用いて呼気ガス分析を同時に施行、嫌気性代謝閾値(以下 AT)、最大酸素摂取量(以下 $\max \dot{V}O_2$)等を測定した。最大負荷(最大心拍数)から回復過程の心拍数を連続的に記録しコンピューターにより運動終了から 30 秒間に対して心拍数の減少過程を近似直線値として算出、近似直線の係数(以下 $\Delta ini 30$)を指標とし、両群間の比較と各種記録値との検討を行った。

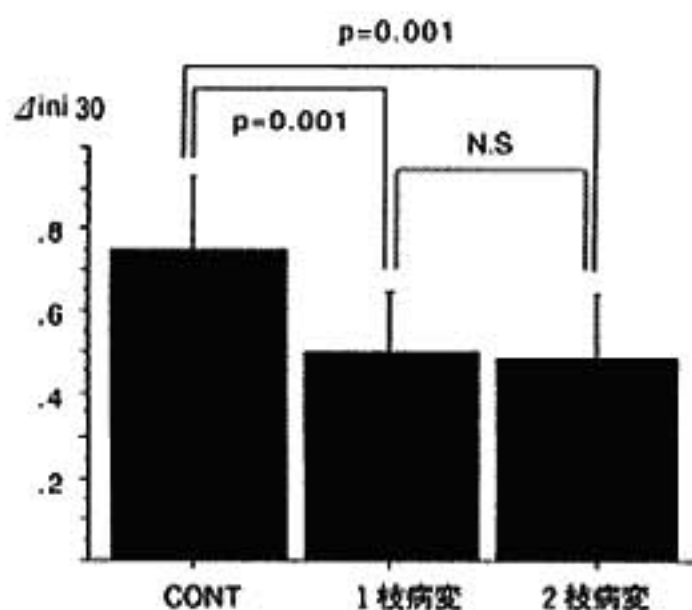
§ 対象

基礎心疾患、冠動脈関連疾患の既往歴、呼吸器系および耐糖機能障害の有無、心臓超音波検査などにより正常と判断した 18 人(男性：女性=10：8、平均年齢 49 ± 17 歳)を無作為に選出し健常群(以下 CONT)とした。対して当院に急性心筋梗塞として入院、緊急カテーテル検査、PTCA、ステント留置などの治療を施

した 23 人(男性：女性=17：6、平均年齢 57 ± 13 歳)を心筋梗塞群(以下 AMI)として両群の比較を行った。AMI の内訳は 1 枝病変患者 18 人、2 枝病変患者が 5 人であり、治療内容は PTCA+ステント留置例が 17 人、PTCA のみが 6 人であった。AMI 群に対するトレッドミル検査施行時期は発症 3 カ月(平均 2.6 カ月)と



健常群と急性心筋梗塞群との比較



健常群と 1 枝病変, 2 枝病変との比較

*東邦大学大森病院第 1 内科

(〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1)

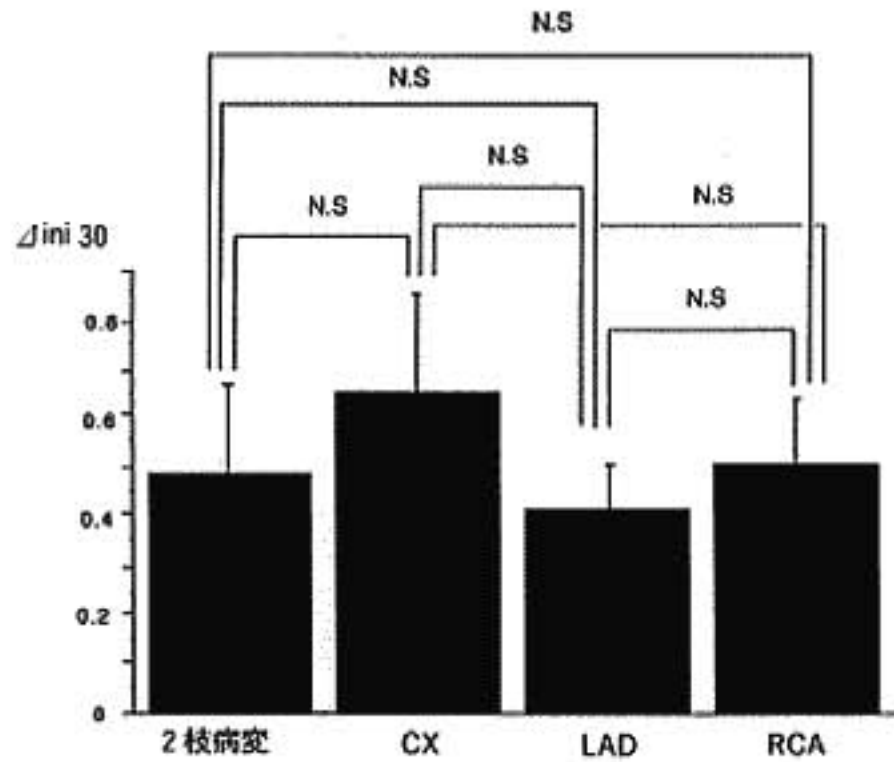


図 2

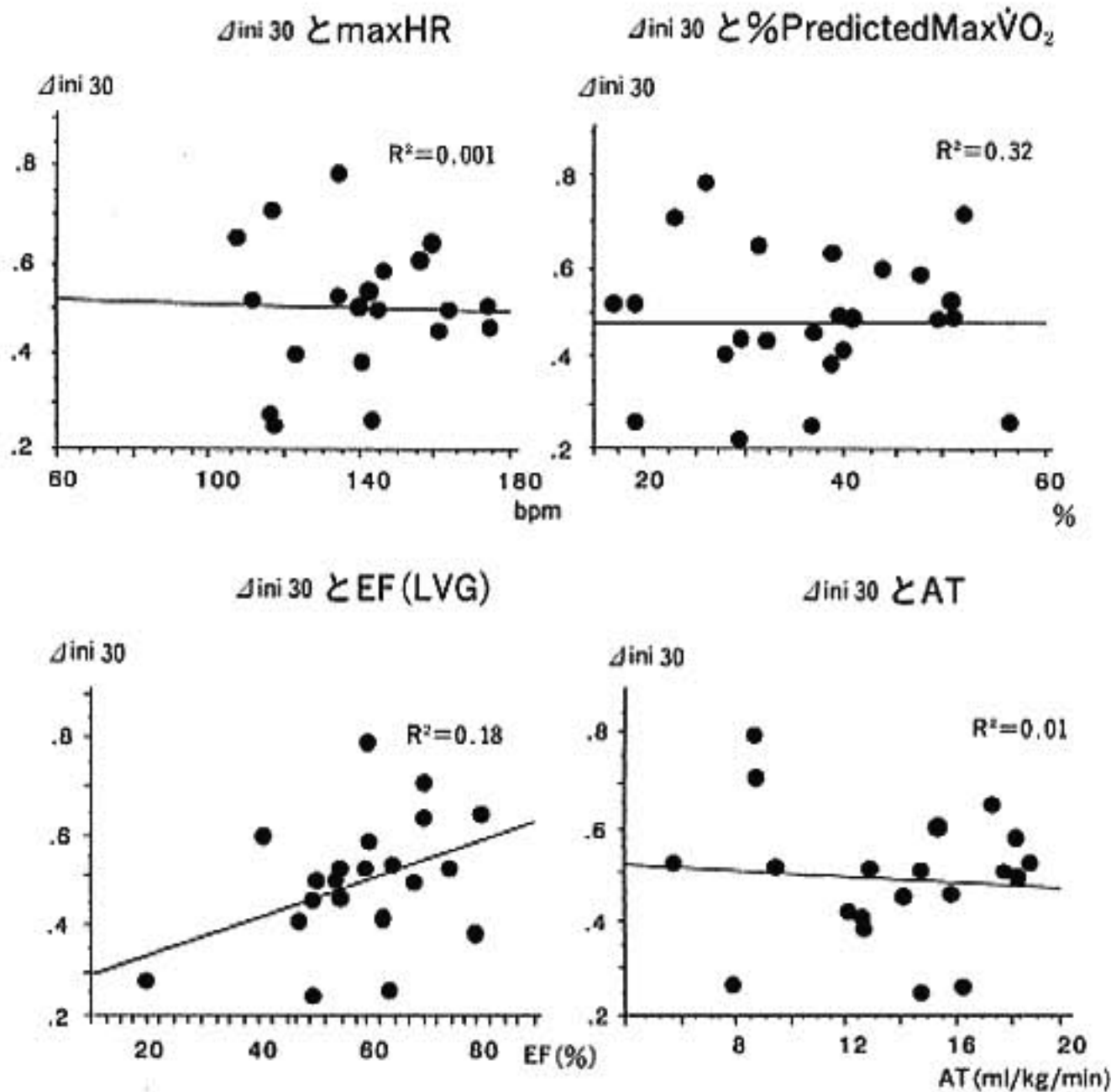


図 3

した。

§ 結果

運動後の心拍数減少過程は負の指数関数曲線を呈しており、特に負荷直後から30秒間においては直線近似により良好な相関を得た。CONTでの近似直線の平均

値は $Y = -[0.808 \pm 0.089]X$ ($R^2 = 0.99$) であり、その係数 ($\Delta ini 30 = 0.808$) に関して年齢および負荷量との間に相関は認められなかった。AMIにおける近似直線は $Y = -[0.500 \pm 0.14]X$ ($R^2 = 0.89$) であり、 $\Delta ini 30 = 0.500$ は CONTと比較し優位に減少していた(図1)。AMIにおいて1枝病変、2枝病変患者間では

Δ ini 30 に有意差は認めなかった。責任冠動脈による比較でも 2 枝病変群, CX 群, LAD 群, RCA 群のいずれの間においても Δ ini 30 に有意差を認めなかった(図 2)。今回の検討では LVEF と Δ ini 30 ($R^2=0.18$), AT と Δ ini 30 ($R^2=0.01$), または maxHR と Δ ini 30 ($R^2=0.001$), % predicted max $\dot{V}O_2$ と Δ ini 30 ($R^2=0.32$) との間にも相関関係は認めなかった(図 3)。

§ 考察

運動負荷後の心拍数減少過程には一定の近似直線係数を求めることができた。発症 3 カ月の AMI の心拍数減少過程は緩やかであり, CONT と比較し有意差を認めた。このことは諸家の報告と併せ, 心臓迷走神経系活動低下の反映と考えられた。AMI での運動負荷直後の迷走神経機能は冠動脈病変数や部位との相関はなかったが, 心筋梗塞亜急性期の一時的傷害が示唆された。恒久的な低下であるのかは検討が必要であると考えられた。また今回の検討では各年齢間の分布の再考,

動的な心臓自律神経評価法に対する再検討が必要であると思われた。

§ 文献

- 1) Savin WM, Davidson DM, Haskell WL, et al : Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol* 1982 ; 53(6) : 1572-1575
- 2) Darr KC, Bassett DR, Morgan BJ, et al : Effects of age and training status on heart rate recovery after peak exercise. *Am J Physiol* 1988 ; 254(2Pt2) : H 340-343
- 3) Imai K, Sato H, Hori M, et al : Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24(6) : 1529-1535

交感神経活動および心拍変動による QT 時間の修飾

微小神経電図法による筋交感神経活動記録を用いた検討

稲垣正司* 高木 洋* 川田 徹* 穴戸稔聡* 佐藤隆幸* 立勝禎二*
柳谷雄介* 宮下 洋* 原 泰志* 杉町 勝* 砂川賢二*

精神的ストレスや突然の運動などが心臓突然死を起こし易くするという臨床報告があり、実験モデルでもストレスに曝された動物で致死的不整脈を再現できることが示されている。これらのことから、致死的不整脈の発生には交感神経活動が重要な役割を果たしていると推測されている。これまで、交感神経作動薬・遮断薬や定常的な交感神経刺激などを用いて、交感神経活動と心臓の電気生理学的性質との関係についての研究がなされてきた¹⁾²⁾。しかしながら、急激な交感神経活動の変化が心臓の電気生理学的性質に及ぼす影響については不明な点が多い。心臓突然死は突然の精神的ストレスや急激な運動などに伴って起き易いとされていることから急激な交感神経活動の変化に対する心臓電気生理学的性質の過渡的応答の重要性は容易に想像されるが、臨床的に交感神経活動のダイナミックな変化を評価することが困難であるために、ダイナミックな交感神経活動の変化に対する心臓の電気生理学的性質についての臨床研究は行われていない。

一方、近年、微小神経電図法による筋交感神経活動 (MSNA) の記録が交感神経活動の直接的評価として循環器疾患の病態解明に用いられるようになってきた。本法は、交感神経活動の直接記録であり、交感神経活動のダイナミックな変化を評価することが可能である。本研究では、MSNA と心電図 QT 時間の関係から急激な交感神経緊張が心室再分極過程に及ぼす影響を推定した。

§ 対象と方法

6名の健常成人(男性, 年齢: 21.3±1.5歳)を対象とした。

微小神経電図法により右正中神経から MSNA を直接記録した³⁾。心電図は V₅誘導を記録した。臥位状態で不規則な下半身陰圧負荷 (LBNP) を加えることによって積極的に交感神経活動を変動させ、MSNA と心電図を 20 分間連続記録した。不規則な下半身陰圧負荷の信号には 4 秒間隔の 2 値 (0, -40 mmHg) 白色雑音を用いた。

心電図から毎拍の RR 間隔, QRS の始点から T 波頂点までの時間 (QTa) を計測し, MSNA, RR, QTa を 1 Hz でリサンプリングして時系列データを作成した。

交感神経活動は直接的に QT 時間を修飾する以外に、交感神経活動の変化に伴う心拍数の変化を介して QT 時間を修飾する。MSNA, RR 間隔, QTa の関係を図 1 のような一部にフィードバックループを含む系

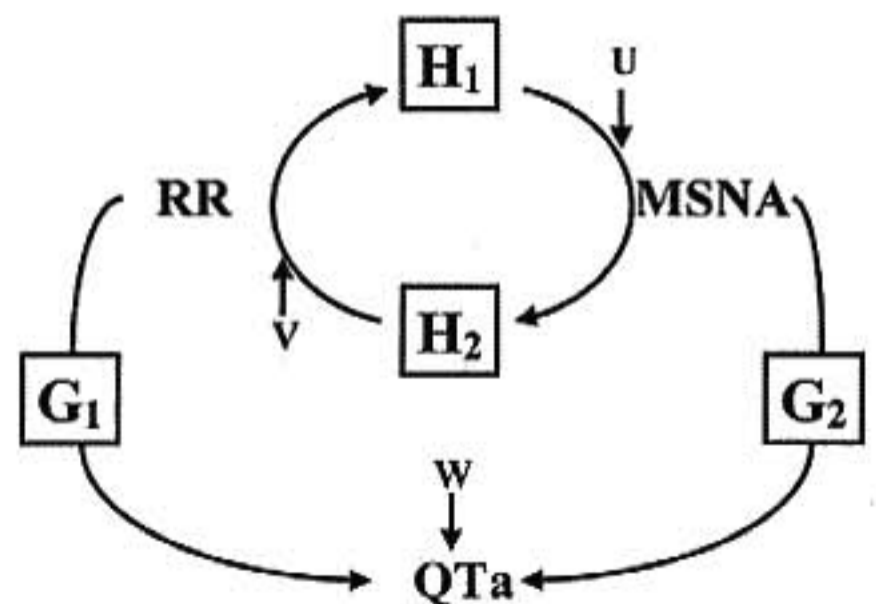


図 1 交感神経活動およびRR間隔によるQTa時間の修飾
MSNA: 筋交感神経活動, RR: RR 間隔, QTa: QTa 時間, U, V, W: 未知ノイズ, H1: RR から MSNA までの開ループ伝達関数, H2: MSNA から RR までの開ループ伝達関数, G1: RR から QTa までの伝達関数, G2: MSNA から QTa までの伝達関数。

*国立循環器病センター 研究所循環動態機能部
(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

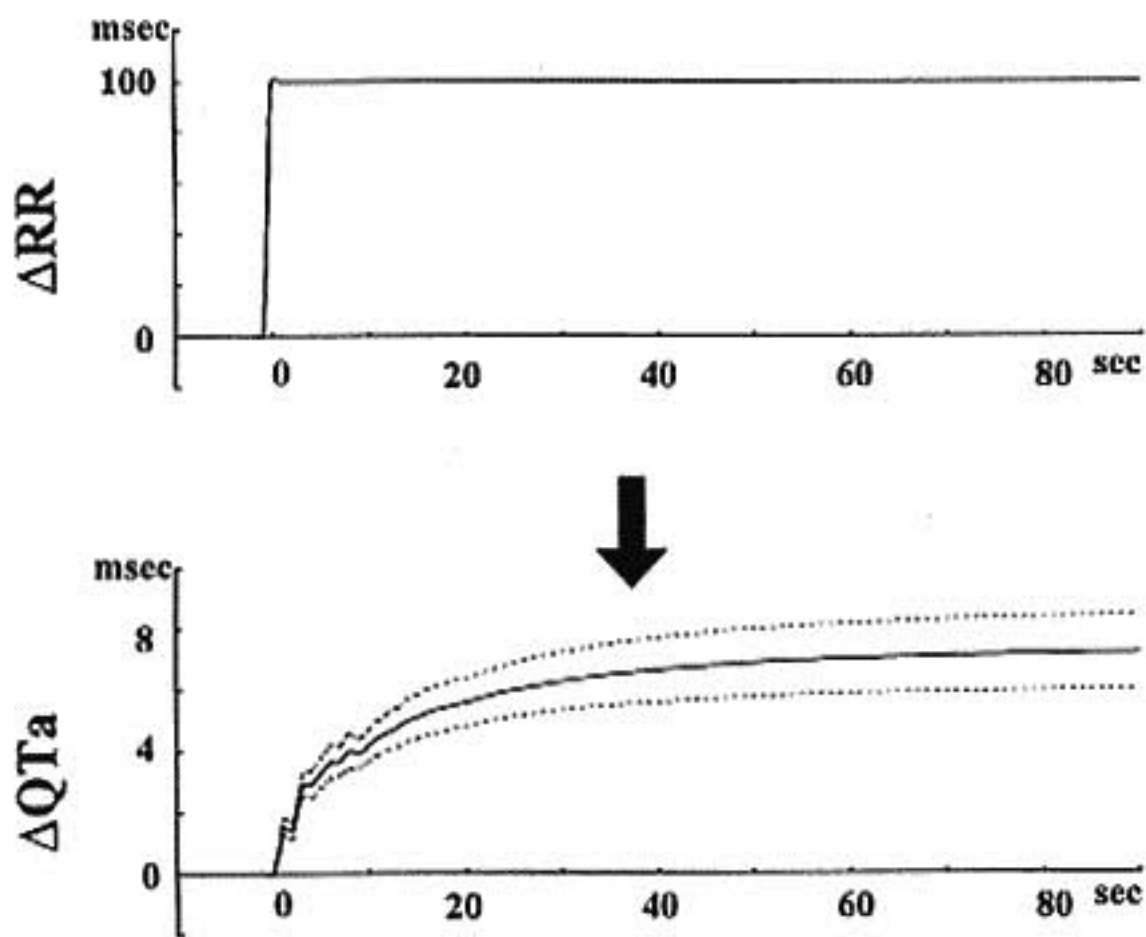


図 2 RR 間隔のステップ変化に対する QTa 時間の応答
 実線：平均値，破線：平均値±標準偏差

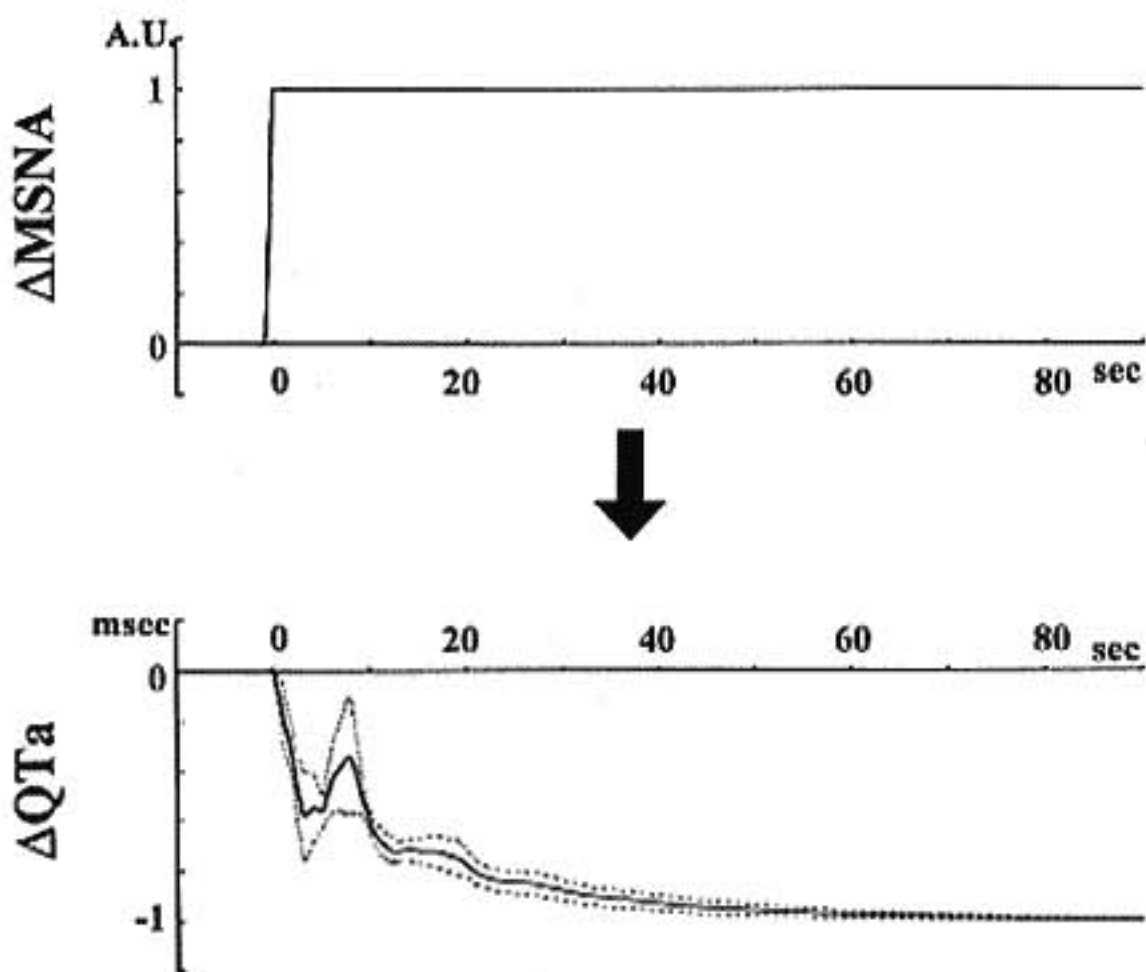


図 3 MSNA のステップ変化に対する QTa 時間の応答
 実線：平均値，破線：平均値±標準偏差

と想定した。交感神経活動が QT 時間に及ぼす直接的影響と心拍数の変化が QT 時間に及ぼす影響を分離して評価するために、3 変量 (MSNA, RR, QTa) 自己回帰モデル⁹を推定し、MSNA のステップ変化に対する QTa の応答および RR 間隔のステップ変化に対する QTa の応答を計算した。

§ 結果

交感神経活動が一定の場合、突然の RR 延長により QTa は約 3 秒間で RR 変化の約 3% 延長した後、約 60 秒かけてさらに延長して定常に達すると推定された (図 2)。

心拍数が一定の場合、突然の交感神経緊張により QTa は短縮するが、初期の 10 秒間には一過性に延長

反応を示すと推定された(図3)。

§ 考察

本研究で推定された突然の交感神経緊張によるQT時間の一過性延長反応の時相は、動物実験で得られた交感神経刺激による活動電位持続時間の一過性延長反応の時相とよく一致していた。また、本研究で推定された突然の心拍数変化に対するQT時間の応答は、ヒトでペーシングレートを突然変化させた場合の活動電位持続時間の変化とよく一致していた。このことから、本法による推定は十分な精度を持つと考えられた。

§ 総括

急激な交感神経緊張の直後にQT時間は複雑な応答を示すことが推測され、不整脈発生との関連が示唆された。本法により、ヒトにおいても交感神経活動とQTの直接関係が評価可能と考えられた。

§ 文献

- 1) Abildoskov JA: Adrenergic effects on the QT interval of the electrocardiogram. *Am Heart J* 1976; 92: 210
- 2) Martins JB and Zipes DP: Effects of sympathetic and vagal nerves on recovery properties of the endocardium and epicardium of the canine left ventricle. *Circ Res* 1980; 46: 100-110
- 3) Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, et al: General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand* 1972; 84: 65-81
- 4) 赤池弘次, 中川東一郎: ダイナミックシステムの統計的解析と制御. サイエンス社, 1972

慢性心不全における反復性 rhythmic handgrip 時の 筋交感神経活動の検討

湯山令輔* 湯浅文雄* 彦坂 誠* 味村 純*
元廣将之* 杉浦哲朗** 岩坂壽二*

運動時の交感神経活動は、運動様式、運動強度、運動時間により異なっており、心疾患例における運動時の交感神経活動の詳細は明らかではない。Sterns^らは static handgrip exercise において、心不全例における交感神経活動の増加度は正常例と同等であったと報告している。また Silber^ら²⁾は rhythmic handgrip exercise 時の交感神経活動は正常例に比し心不全例で著明な増加を示すことを報告している。

今回我々は、律動的持続運動負荷時の MSNA を経時的に測定し、反復性律動的持続運動が交感神経活動にあたる影響を検討した。

§ 対象および方法

対象は慢性心不全群として、重篤な合併症を有さない陳旧性心筋梗塞症 10 例(平均年齢 58±7 歳、男性 9 例、女性 1 例、前壁梗塞 8 例、下壁梗塞 2 例、平均左室駆出率は 38±12%)、対照群として正常群 10 例(平均年齢 54±10 歳、全例男性、左室駆出率は 68±6%)である。30 分の安静臥床後、心拍数、体血圧モニター下に、最大筋力の 30%強度で、2 秒収縮、3 秒休止の rhythmic handgrip 負荷を症候限界性に施行し(First EX)、5 分間の休止の後に、再度同様の rhythmic handgrip(Second EX)を施行した。

測定項目として、MSNA は左腓骨神経に微小電極を挿入し、活動電位を連続的に記録することにより、1 分間の burst 数にて評価した。さらに、安静時から運動終了時の burst 数の変化を変化率 [Δ MSNA = (peak bursts - rest bursts) / rest bursts × 100%] とし

て算出した。平均体血圧(mean BP)はトノメトリ法(JENTOW 7700, コーリン社製)により、心拍数(HR)は心電計より、各々連続的に測定した。

§ 結果

1) 運動時間の比較: 運動時間は心不全群において有意に短縮した(First EX; 1,200 vs 564±84 sec, Second EX 1,080±156 vs 486±136 sec, $p < 0.01$)。また、両群共に Second EX において運動時間の短縮が認められたが、その程度は心不全群のみ有意であった。

2) First EX における MSNA, HR, mean BP の経時変化(図 1): HR, mean BP は運動と共に増加し、運動各ステージにおいて、両群間に有意差は認めなかった。一方 MSNA は、両群共に運動時有意な増加を認め、心不全群において有意に高値であった。しかし、その変化は、正常群では運動中期より増加したのに対し、心不全群では運動初期より増加した。

3) First EX と Second EX における MSNA, HR, mean BP の比較(図 2): HR, mean BP は共に First EX, Second EX いずれにおいても、運動に従い増加したが、運動各ステージにおいて両群間に差は認めなかった。一方、MSNA は心不全群において安静時より有意に増加しており(23±8 vs 43±7 bursts/min, $p < 0.05$)、最大運動時においても、心不全群では有意に高値であった(First EX; 42±6 vs 54±12 bursts/min, $p < 0.05$, Second EX; 36±5 vs 59±12 bursts/min, $p < 0.05$)。

4) MSNA 増加率の比較(図 3): 安静時から最大運動時までの変化率は心不全群において 33%から 42% ($p < 0.05$)と運動の反復により有意に高値を認めたが、正常群においては 110%から 105% ($p < 0.05$)と運動の反復によって有意に低下した。

*関西医科大学心臓血管病センター内科
(〒570-8507 守口市文園町 10-15)

**高知医科大学臨床検査医学講座
(〒783-8505 南国市岡豊町小蓮)

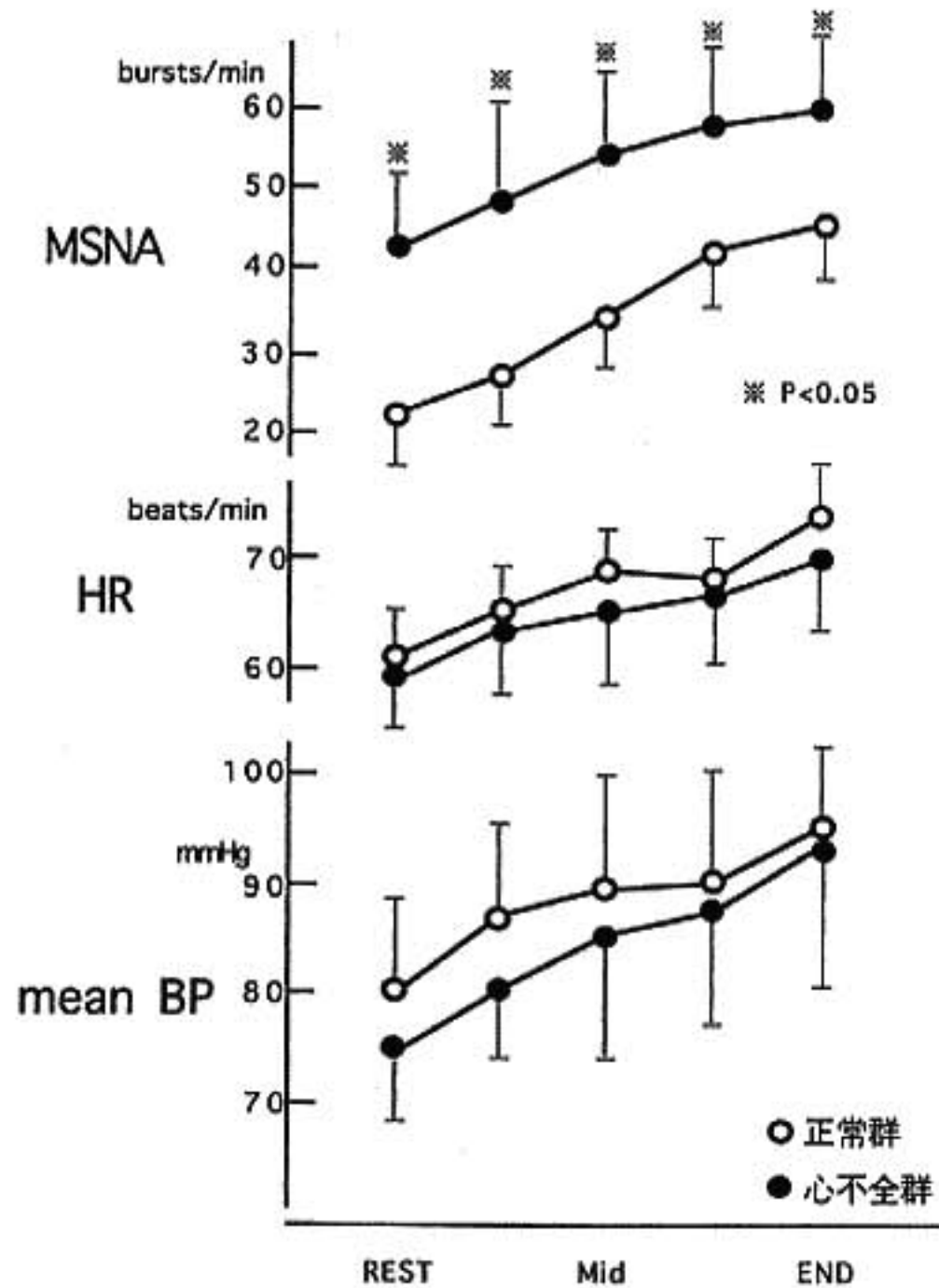


図 1 First EX における MSNA, HR, mean BP の経時的変化

§ 考按

運動時の交感神経活動は健常例に比し心不全例において増加していると報告されている¹⁾²⁾。しかし、反復性律動的持続運動と交感神経活動の関係は明らかでない。本研究では、反復性律動的持続運動が慢性心不全例において、交感神経活動に如何なる影響を与えるかを検討した。

Batman ら³⁾は健常例における rhythmic handgrip exercise において、MSNA は運動初期には有意な増加を認めず、運動中期より著明に増加すると報告している。Silver ら⁴⁾は健常例と心不全例を比較した結果、健常例においては運動初期には著明な MSNA の増加を認めなかったが心不全例では運動初期より増加したと報告している。今回我々の検討でも First EX 時にほぼ同様の結果が得られたが Second EX では First EX に比し、正常群では MSNA が減少したのに対し心不全群では増加した。このことから、心不全例において運動の反復が交感神経活動のさらなる賦活化を来たすことが示唆された。

本研究では心不全例における反復運動が交感神経活

動の亢進を引き起こした原因は明らかではない。運動時の交感神経活動には central command と運動 metaboreflex が重要であると報告されている⁵⁾。運動時血圧が増加すると共に、動脈圧受容体反射の作動点は高圧領域に偏位し resetting することにより反射性に交感神経活動が亢進される。さらに、動脈圧受容体反射を介する交感神経系の亢進だけでは運動筋の酸素需要に足る灌流圧が維持できないため運動筋に疲労物質が蓄積し、metaboreflex を介する交感神経緊張が動員されるようになる。このことより、本研究で用いた反復性律動運動は心不全例における運動筋の低酸素、acidosis を著明に助長し、運動 metaboreflex がより刺激され、その結果、血管運動中枢を介して反射性に交感神経系を著明に亢進させたと推察された。正常例での反復運動による交感神経活動の減弱の理由は不明であるが、可能性として Second EX で運動時間が若干短縮していることより、慣れ現象が生じたのではないかと推察された。

以上より、心不全例では軽労作の繰り返しにより交感神経活動が亢進する可能性が示唆され、日常生活に

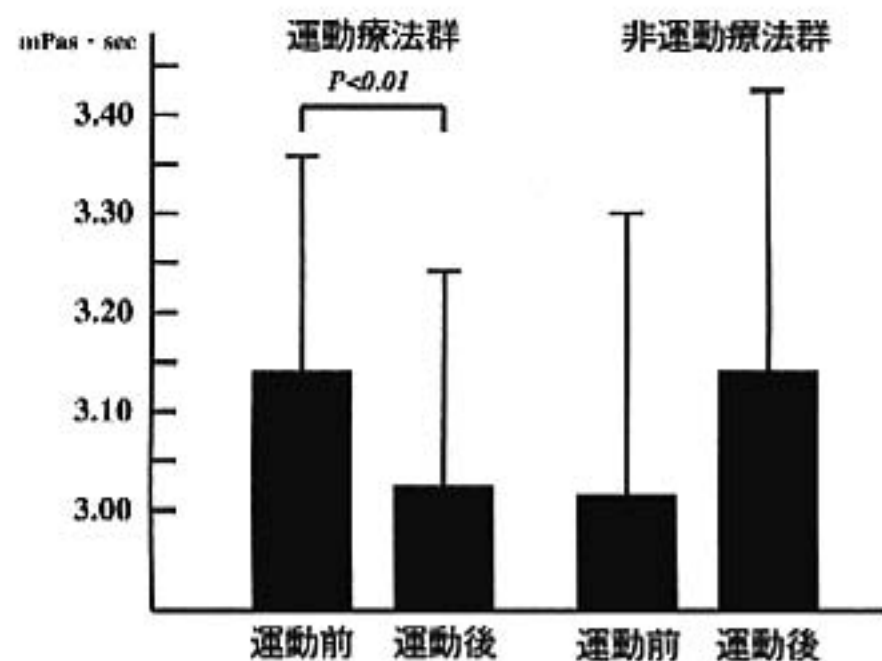


図 2 運動療法群と非運動療法群間での運動前後における血液粘度(全血粘度)の推移

§ 考察

運動療法のもたらす効果がいろいろと研究され、組織灌流を規定する因子についても多くのことが分かるようになり、血液粘度と血管径の二大因子が重要であることが分かってきた。今回心疾患患者を対象として長期間における運動療法の効果についてヘマトクリット値、血液粘度(全血粘度)、血漿粘度を測定することで検討を行った。

一般的にヘマトクリット値は運動によって上昇するが³⁾、今回の結果からは運動療法群で減少傾向を認めた。これは多くの文献と相反する結果であるが、ATレベルが運動療法開始以前に設定されたものであり、運動療法群にとっては運動負荷量が低かった可能性が考えられた。

血液粘度(全血粘度)は運動療法群で有意に減少を示し、また血漿粘度では両群間の有意差を認めなかった。

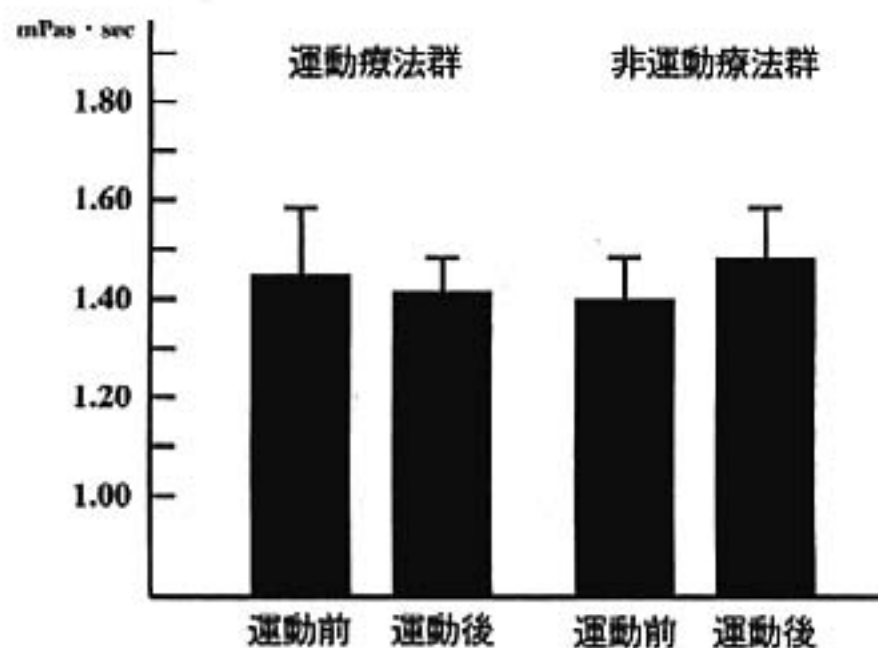


図 3 運動療法群と非運動療法群間での運動前後における血漿粘度の推移

これは運動効果がヘマトクリット値の変化および赤血球の再分布を反映した結果と考えられた。

本研究によって心疾患を有する場合にも、長期トレーニングがATレベルの運動での血液粘度(全血粘度)上昇を抑制し、血液レオロジー効果をもたらすことが示唆された。

§ 文献

- 1) 福田市蔵：動的運動負荷試験における血液粘度の役割。循環器負荷試験法，改訂第3版 1991，295-311
- 2) Adachi H, et al: Effect of exercise level on blood viscosity in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Failure* 1998; 4 (supple 2): 115
- 3) 酒井淳一, ほか：スポーツ活動と血液レオロジー。臨床スポーツ医学 1998; 15: 1357-1362

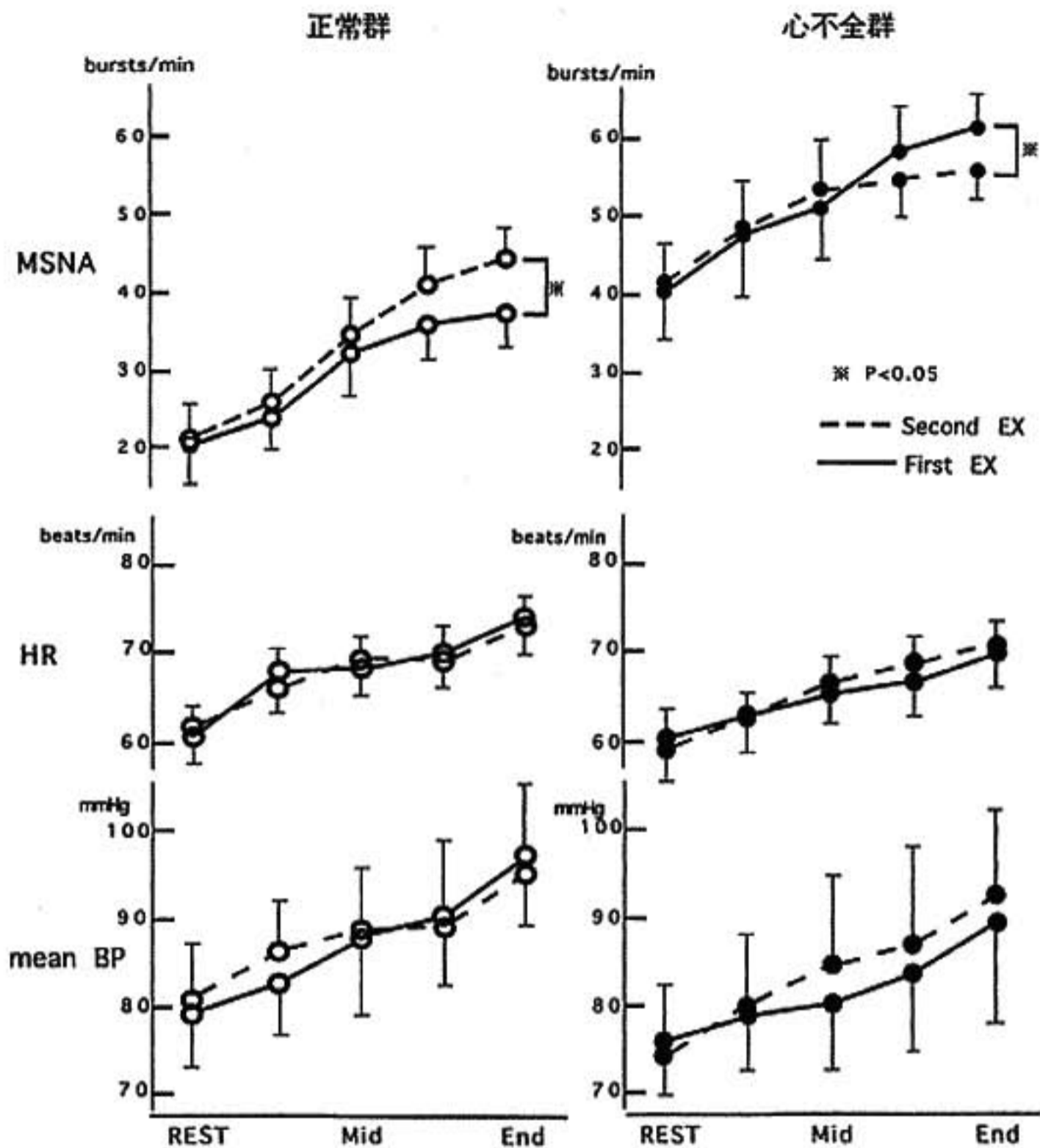


図 2 First EX と Second EX における各パラメーターの比較

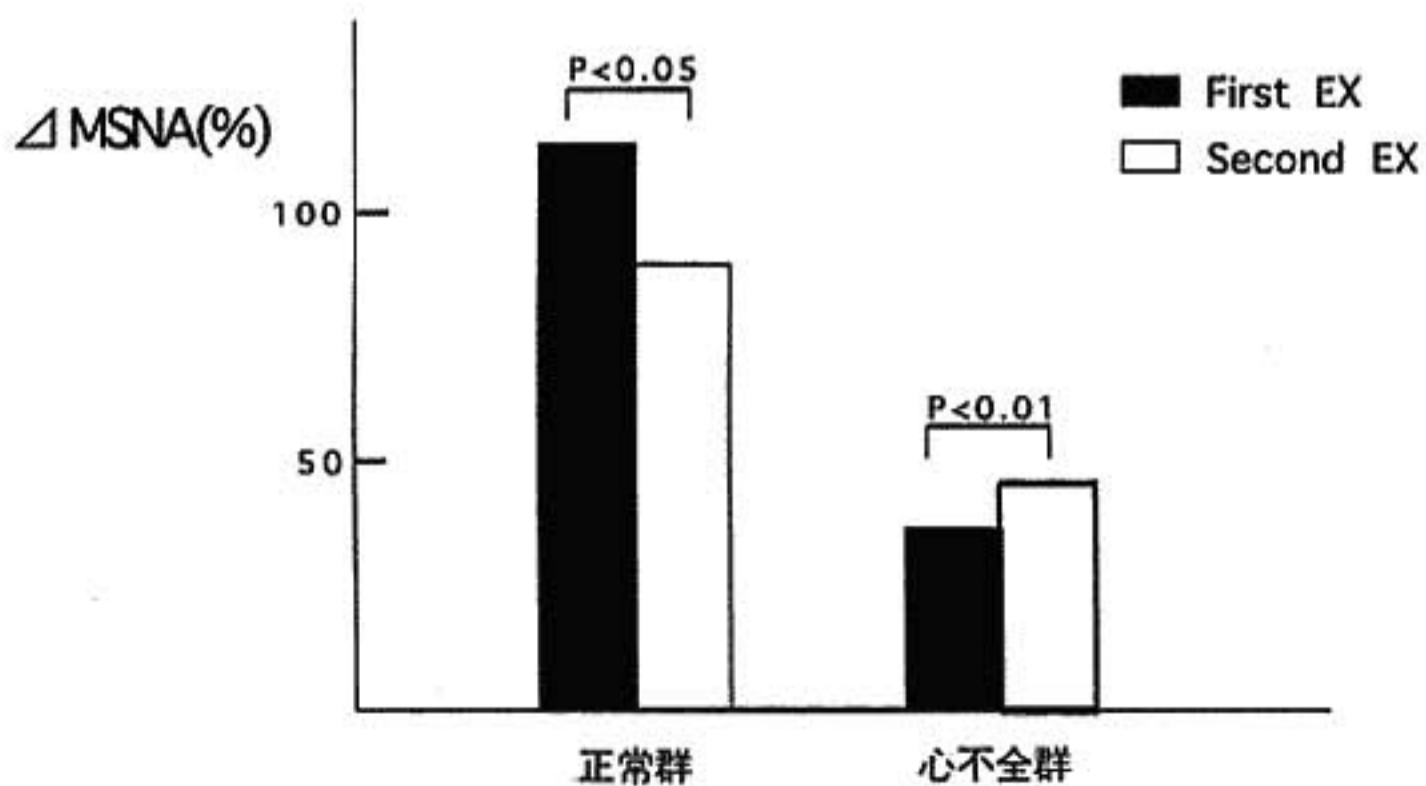


図 3 運動による MSNA 変化率

において心不全の悪化，不整脈の出現などの注意が必要であると考えられた。

§ 結語

心不全例における短時間の運動の反復は注意を要する。

§ 文献

1) Sterns DA, Ettiger SM, et al : Skeletal Muscle Metaboreceptor Exercise Responses Are Attenuated in Heart Failure. *Circulation* 1991 ; 84 : 2034-2039

- 2) Silber DH, Sutliff G, et al : Altered mechanisms of sympathetic activation during rhythmic forearm exercise in heart failure. *J Apply Physiol* 1998 ; 84(5) : 1551-1559
- 3) Batman BA, Hardy JC, Sinoway LI, et al : Sympathetic nerve activity during prolonged rhythmic forearm exercise. *J Appl Physiol* 1994 ; 76(3) : 1077-1081
- 4) Mitchell JH : Neural control of the circulation during exercise. *American College of Sports Medicine*. 1990, 141-154

心不全患者の呼吸筋脱酸素化と 呼吸困難感について

寺門節雄* 竹内 徹* 佐藤 博* 三浦剛士* 伊吹山千晴*

労作時呼吸困難感は、慢性心不全患者の重要な自覚症状の一つである。呼吸困難感とは、脳幹部や大脳皮質運動野から出力される遠心性シグナルと気道、肺、胸壁、血管内などの様々な末梢レセプターから出力される求心性シグナルが複雑に相互作用しながら構成される感覚である¹⁾。心不全患者の労作時呼吸困難感と安静時呼吸機能や最大運動時の呼吸数、換気量などの換気指標、そして、運動中の血圧、PCWP、最大酸素摂取量、乳酸濃度には良好な相関がなく、呼吸困難感増強の詳細は未だ解明されていない^{2,3)}。そこで、呼吸筋疲労の要因の一つと考えられる呼吸筋脱酸素化が心不全患者の労作時呼吸困難感増強に関与しているかについて検討した。

§ 対象

慢性心不全患者19名を対象とした。NYHA I～II、最大酸素摂取量は 23.5 ± 5.5 ml/min/kg、年齢は 52.9 ± 9.4 歳。

§ 方法

心肺運動負荷は、座位エルゴメータを用い、20ワット、4分間のウォーミングアップ後、10ワット毎分のランプ負荷を症候限界性に行った。同時に近赤外分光器のプロローベを補助呼吸筋である右前鋸筋上に固定し、酸素化ヘモグロビンが低下、脱酸素化ヘモグロビンが増加する変局点から呼吸筋脱酸素化開始点を決定した。

自覚的呼吸困難は旧Borg scale(6～20)により評価した。呼気ガス分析結果よりETCO₂が徐々に低下しVE/VCO₂が増加する時点を呼吸性代償点(RCP)と

決定した。RCPにおけるBorg scaleが15(きつい)以上と呼吸困難感が増強しているものをGroup A、Borg scaleが14以下をGroup Bとし、対象を二群に分類し比較検討した。

§ 結果

A・B間において年齢(A: 53.0 ± 9.7 , B: 52.9 ± 9.6 歳)、身長(A: 167.3 ± 8.0 , B: 167.4 ± 4.2 cm)、体重(A: 65.1 ± 12.4 , B: 63.7 ± 10.1 kg)、EF(A: 29.8 ± 8.8 , B: 35.6 ± 8.7 %)に有意差がなかった。最大酸素摂取量(A: 24.1 ± 6.3 , B: 23.0 ± 4.8 ml/min/kg)、嫌気性代謝閾値(A: 15.2 ± 2.2 , B: 13.9 ± 2.8 ml/min/kg)、そして、RCPにおける酸素摂取量(A: 20.7 ± 4.7 , B: 19.7 ± 3.3 ml/min/kg)、呼吸数(A: 22.7 ± 7.2 , B: 27.5 ± 4.4 /min)、1回換気量(A: 1726.1 ± 382.7 , B: 1639.5 ± 337.2 ml)、分時換気量(A: 44.4 ± 8.0 , B: 43.8 ± 7.0 /min)に有意差を認めなかった。また、min VE/VCO₂(A: 35.63 ± 5.68 , B: 36.59 ± 5.72)、VE-VCO₂ slope(A: 33.6 ± 8.4 , B: $33.6 \pm 6.8 \times 10^{-3}$)に有意差を認めなかった。呼吸筋脱酸素化開始点がRCPより早期に出現した症例がAに有意に多かった。(A: 10例中7例, B: 9例中3例, $p < 0.05$; χ^2 検定)

§ 考察

心不全患者の労作時呼吸困難感については、最大負荷時の症状を検討する報告が多いが、負荷量により症状が変化することを考えると、ある一定の条件下における呼吸困難感を評価した方が、より詳細な検討が可能と思われる。換気亢進が始まる直前のRCPは、決定が容易であり、代謝においては、ほぼ同等なレベルにある。そこで、RCPにおける呼吸困難感を検討することにした。

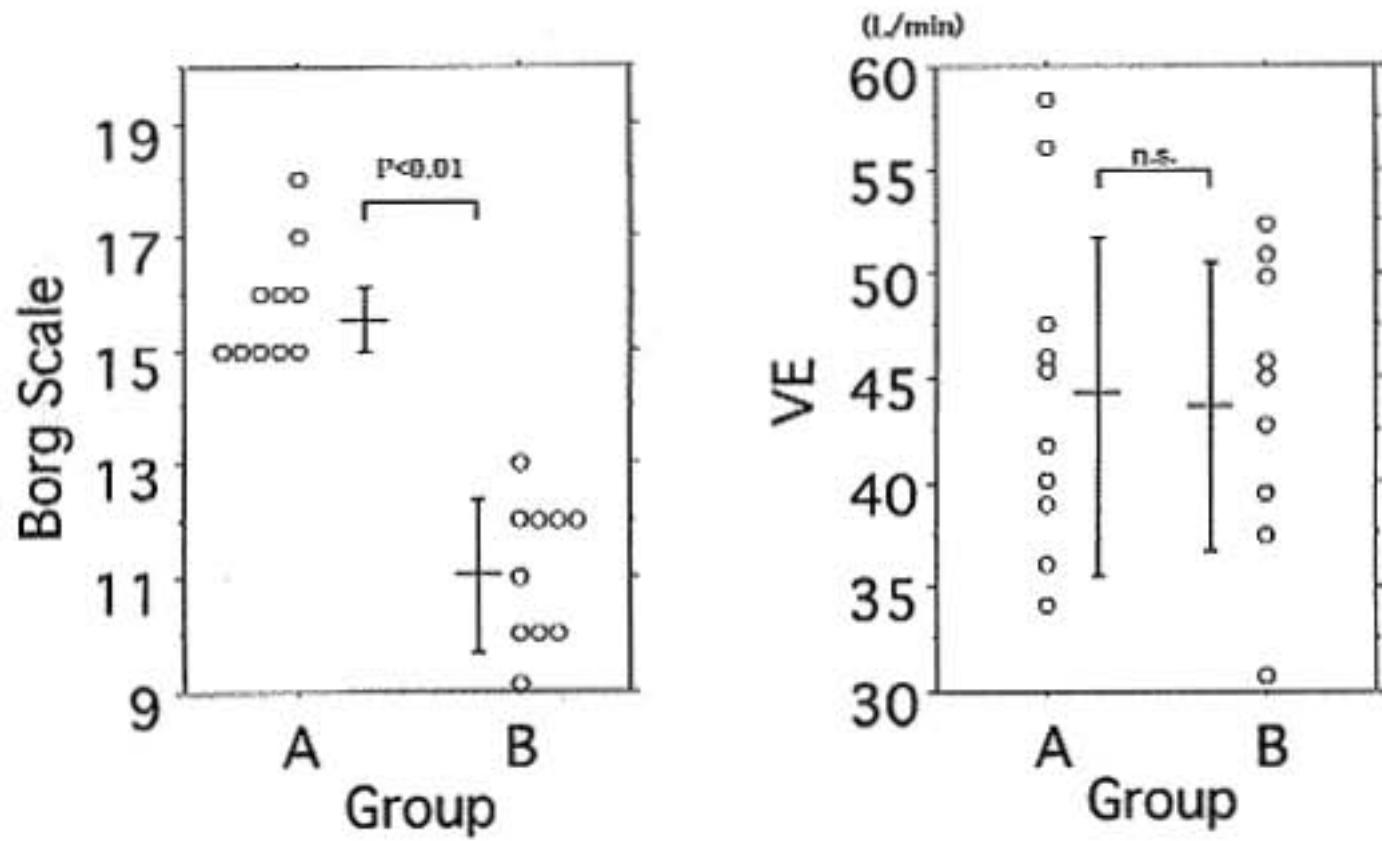


図 1 呼吸性代償点における Borg Scale(SOB)と分時換気量

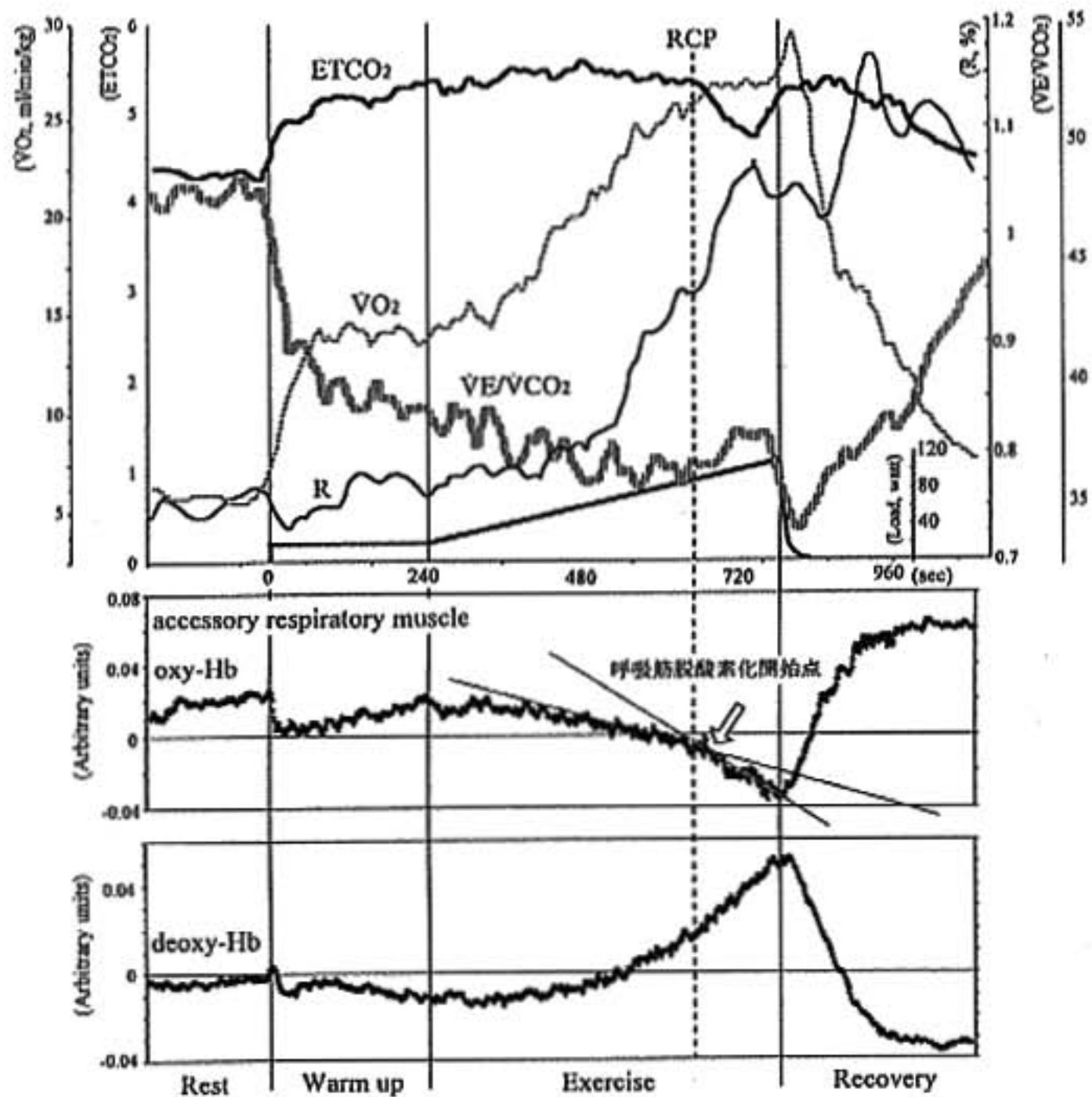


図 2 65 y. o. male, DCM, EF 27 %

慢性心不全患者は、運動中、呼吸筋血流を犠牲にして下肢への血流を維持するため、換気亢進により生じる呼吸筋仕事量増加に見合う血流が得られず、低負荷より呼吸筋に脱酸素化が出現することを以前報告したり。

呼吸困難感が増強していると考えられる A には、呼吸筋脱酸素化開始点が RCP より早期に出現する症例が有意に多く認められた。これは、呼吸筋疲労の要因の一つである呼吸筋脱酸素が早く出現するため、呼吸筋収縮不全が生じ、大脳が要求する換気量が維持できず、遠心性シグナルと求心性シグナルにミスマッチが生じることから呼吸困難感が増強すると考えられた。

自覚的呼吸困難感の評価に Borg Scale を用いたが、RCP における Borg Scale が、心不全患者では、9~18 と散乱しており、再現性については熟慮を要する。

§ 結語

呼吸筋脱酸素化は、心不全患者の自覚的呼吸困難感増強に関与している。

§ 文献

- 1) Manning HL and Schwartzstein RM: Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med* 1995; 333: 1547-1553
- 2) Russell SD, Mcneer FR and Higginbotham MB: Exertional dyspnea in heart failure: a symptom unrelated to pulmonary function at rest or during exercise. *Am Heart J* 1998; 135: 398-405
- 3) Sullivan MJ, Higginbotham MB and Cobb FR: Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1988; 77: 552-559
- 4) Terakado S, Takeuchi T, Miura T, et al: Early occurrence of respiratory muscle deoxygenation during leg exercise in patients with chronic heart failure assessed by Near-Infrared Spectroscopy. *Jpn Circ J* 1999; 63: 97-103

慢性心不全患者の筋内代謝回復は 骨格筋肉 oxygen delivery に制限される

花田亜希子* 沖田孝一* 米澤一也* 永井龍哉* 西島宏隆** 北嶋 顕*

§ 背景および目的

慢性心不全患者の下腿底屈運動後の骨格筋酵素動態および筋内代謝とともに回復が遅延することが報告されている。今回我々は筋代謝の回復遅延と筋内酸素化状態との関連を調べた。

§ 対象

慢性心不全患者(CHF)はNYHA II-IIIの拡張型心筋症8名、健常対照群7名、坐位自転車エルゴメーター(15 W ramp)で測定したCHF群の最高酸素摂取量は平均 19.5 ± 5.8 ml/min/kg, 心プールシンチで測定した左室駆出率は平均 $23.6 \pm 17\%$ と低下していた。

§ 方法

運動方法は、右下腿三頭筋による足関節底屈定常運動、40回/分を6分間施行したのち運動後回復期における諸指標を6分間観察した。同じ負荷装置を用いて測定した最大随意筋力の50%を負荷量として用いた。

§ 検討項目

骨格筋の酸素利用状態を評価するため近赤外線分光法により骨格筋内の酸素化ヘモグロビン(oxyHb)を測定した。筋内代謝の評価には ^{31}P 磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて高エネルギー燐酸化合物である筋内クレアチン燐酸(PCr)を測定した。理論上無機燐Piとの和が一定であるといわれるPCrは絶対量での表現ができないので、信号の良し悪しを補正するためPiとの和で除し $\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$ として標準化した。(以下PCrは、標準化PCrを意味する)PCrの回復速度を評価するため、回復期PCrに一次指数回帰を行い回復

時定数 τ PCrを計算した。また、oxyHbの回復速度も同様の方法で求めた。

図1に運動中および運動後のoxyHbの変化と、運動回復期の時定数の求め方を示す。筋内のヘモグロビンの再飽和速度 τ oxyHbは運動により脱酸素化された組織の酸素化状態の回復を意味し、PCr再合成速度 τ PCrは骨格筋の有酸素代謝能力の指標となる。

§ 結果

健常群とCHF群の典型例を図2に示す。健常群の τ oxyHb, τ PCrの平均値はそれぞれ 28.7 ± 7.7 sec, 35.1 ± 6.6 sec, CHF群の τ oxyHb, τ PCrの平均値はそれぞれ 47.3 ± 6.4 sec, 83.7 ± 38.7 secであり、いずれの時定数もCHF群で延長していた。また、横軸に τ oxyHb, 横軸に τ PCrをとりプロットしてみると(図3)健常群においては τ oxyHbの値にも関わらず τ PCrの値はほぼ一定であり、PCrの回復速度はoxyHbの回復速度にあまり影響をうけていないことがわかる。一方CHF群では τ oxyHb, τ PCrの間に相関関係を認め、このことからPCrの回復速度はoxyHbの回復速度に影響をうけている可能性が示唆された。さらに図3で示すとおり、健常群と比べたCHFのPCr回復遅延の程度はoxyHb回復遅延を上回っていた。

§ 考察

慢性心不全患者の主訴のひとつである運動後の筋疲労遅延の原因のひとつには筋内の高エネルギー燐酸化合物(クレアチン燐酸)再合成の遅延が関与するといわれている。その再合成には酸素が必要であるため筋内の酸素動態の検討も重要になってくる。慢性心不全患者の運動中および運動後の筋内酸素動態と筋内代謝を個々に検討したものは過去にいくつか報告されている

*北海道大学医学部循環器科

(〒060-8638 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

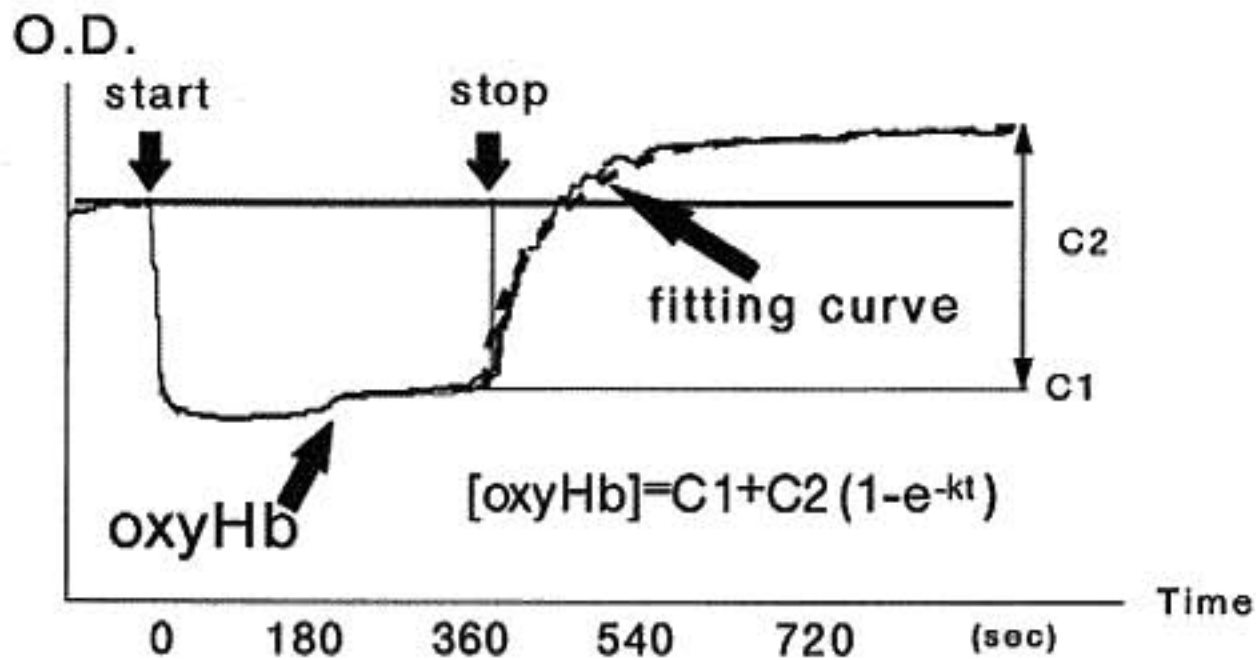
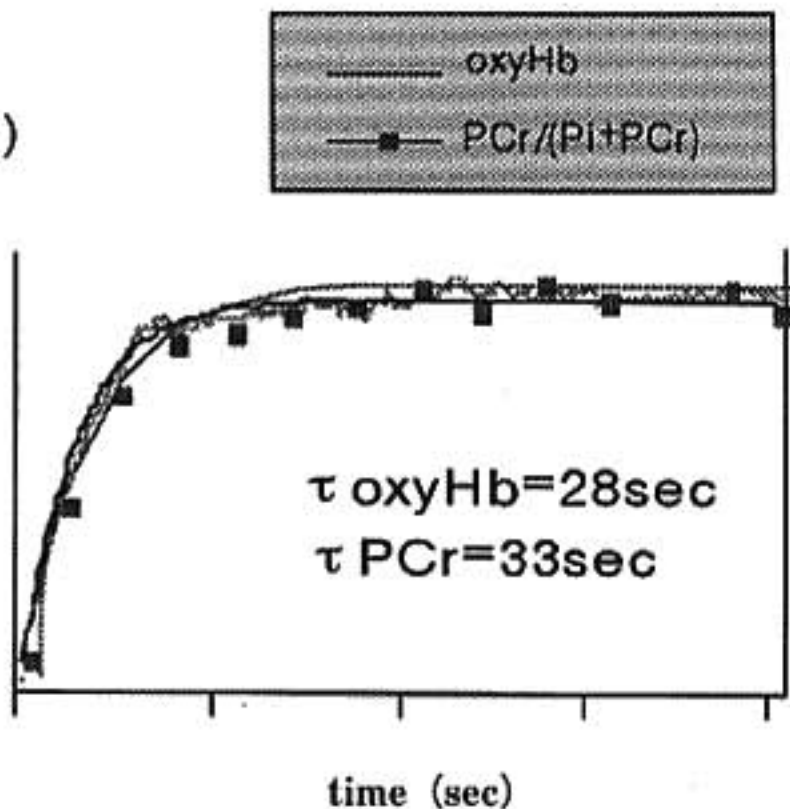
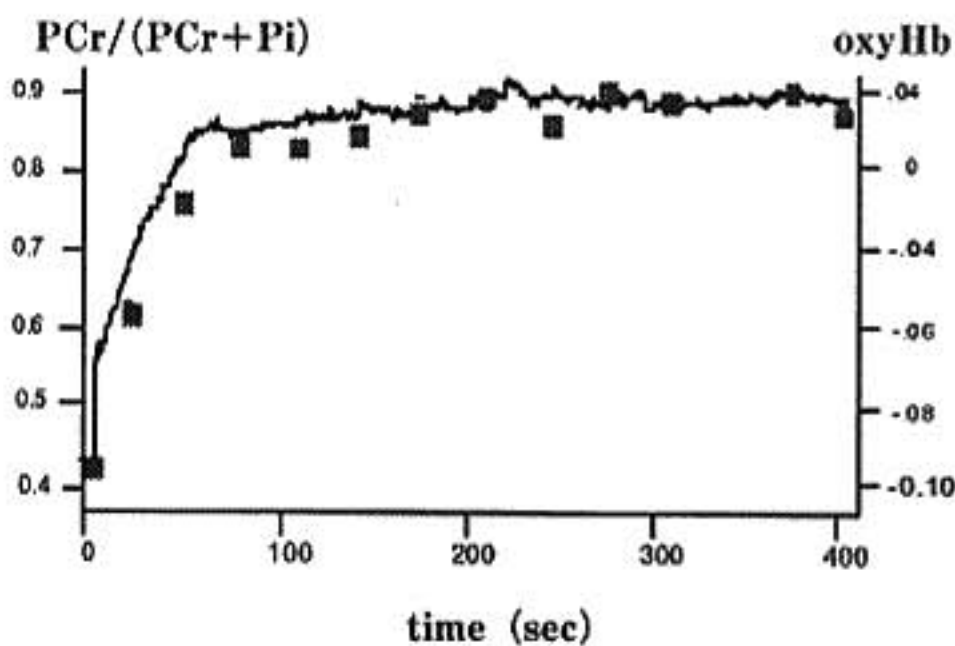


図1 酸化ヘモグロビン(oxyHb)の変化(実線)と回復時定数 τ の計算法
 運動後回復期の oxyHb に mono exponential curve fitting(点線)を行い、
 上記の計算式で τ を求めた。
 C1: oxyHb 初期値, C2: 運動終了時と開始時の oxyHb の差, k=rate constant, $\tau=1/k$

健常者 (典型例)



CHF (典型例)

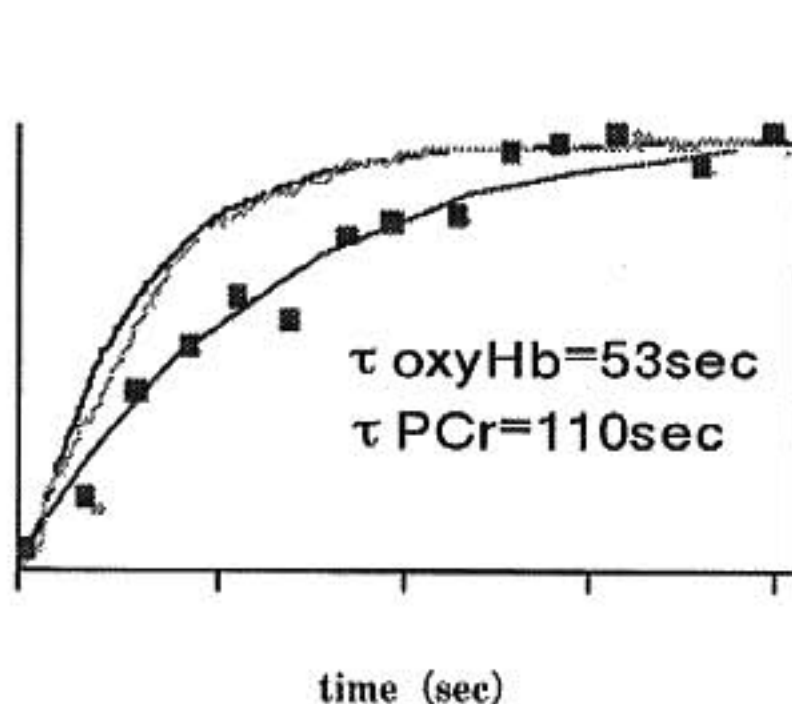
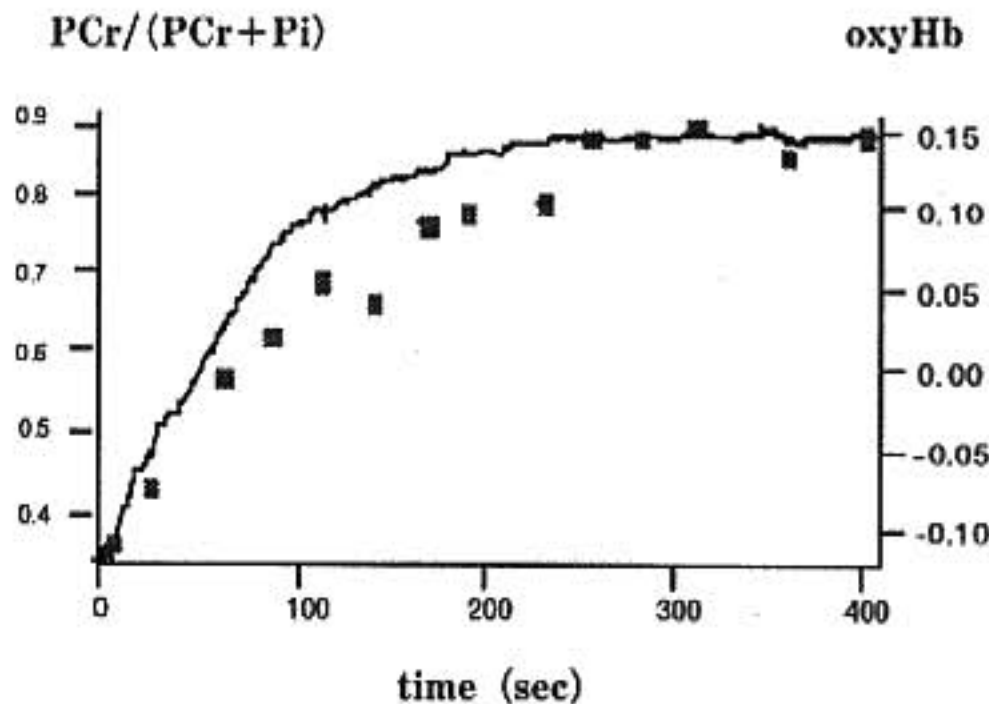


図2 各典型例の oxyHb および PCr 回復(左)とそれらに curve fitting を行ったもの(右)

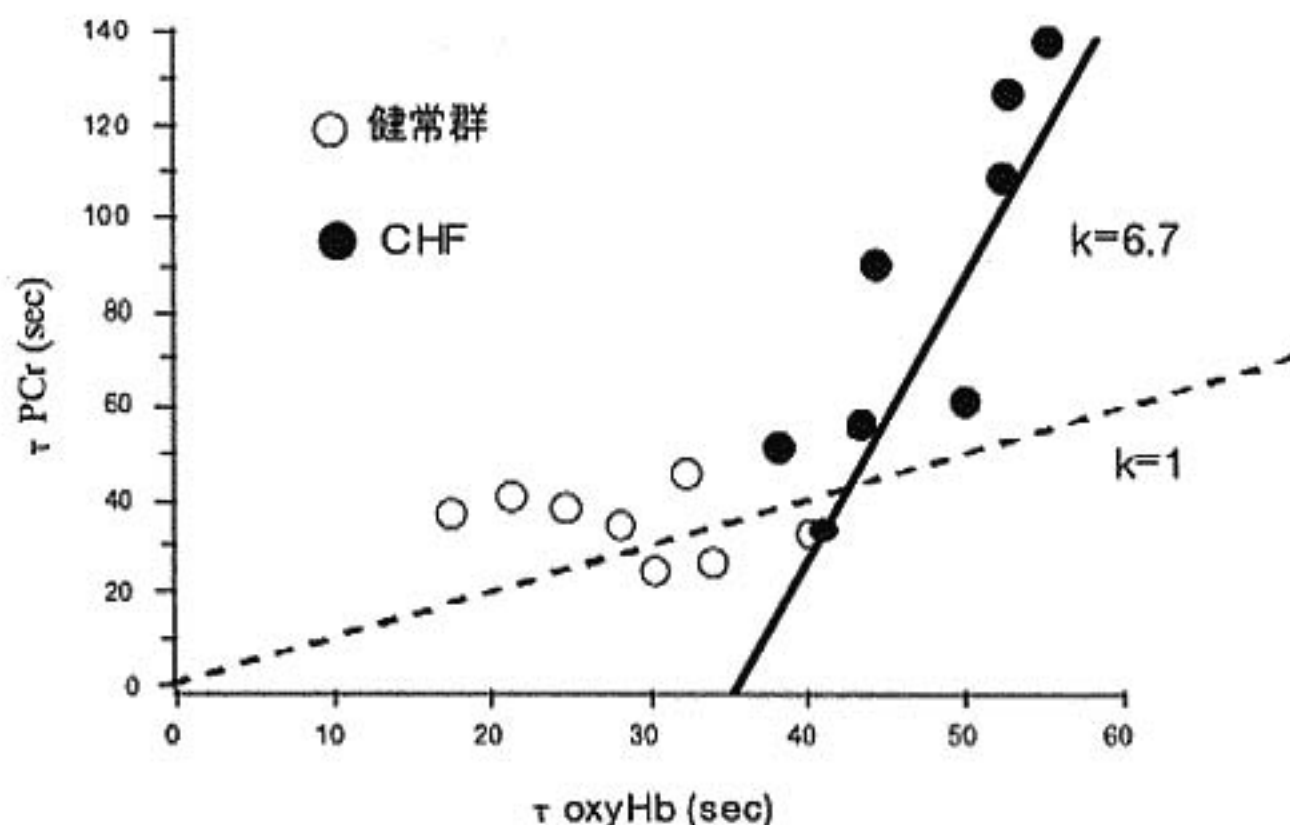


図3 各時定数間の関係

が、双方を同一被検者で比較検討したものは少ない。今回我々は運動中よりも安定したデータの得られやすい運動後回復期の局所骨格筋の酸素動態と代謝を測定し、それらの関係を検討した。運動後のPCr回復時間は骨格筋の有酸素代謝能力をあらわすといわれている。oxyHb, PCrいずれの回復時間も遅延していたことは、心不全患者では骨格筋酸素化状態の回復遅延と有酸素代謝能力の低下があり、心不全患者の筋疲労が遷延する現象と関与している可能性がある。今回の実験で、健常群においては τ oxyHbは全例約42秒以下であり、その範囲では筋内酸化ヘモグロビンの回復速度に関わらずPCrの回復速度はほぼ同程度であり、どんなに十分な酸素供給があったとしても、PCrの回復時間は一定であることが示唆される。換言すると、エネルギー代謝速度をうわまわる十分な血流があると考えられる。

それに対して慢性心不全群では健常群とは異なり各

パラメータの回復速度に相関関係が見出せた。このことからPCrの回復は組織の酸素化状態に影響をうけることがわかる。

また、図3のとおり、心不全群においてoxyHbが回復してからさらにPCr回復が遅延していたことは、酸化状態の回復のみならず、エネルギー再合成の過程にも異常があると考えられる。すなわち、心不全群は骨格筋での酸素利用に見合うだけのoxygen deliveryもしくはdiffusionが不十分であるのみならず、ミトコンドリアの酸素利用能力などエネルギー再合成に関わるなんらかの機能が低下している可能性などが推定される。

以上の結果から、慢性心不全群においては τ oxyHbがPCr再合成のrate limiting factorのひとつであるが、それらのみならず骨格筋の酸素利用能の低下などPCr再合成過程の異常も存在することが示唆された。

呼吸性心拍変動に関する 左室圧変動の周波数依存性

城宝秀司* 麻野井英次* 五艘有紀子* 石瀬久也*
 亀山智樹* 平井忠和* 能沢 孝* 井上 博*

心拍変動の大きさは呼吸数により変化する¹⁾。Saulらは呼吸性心拍変動は低周波領域ほど大きく、これが自律神経活動に対する洞結節のLow-pass filterの性質に起因することを示した²⁾。一方、呼吸は動脈圧を変動させる。したがって呼吸性の血圧変動が圧反射を介して心拍変動に影響する。そこで我々は呼吸性心拍変動と血圧変動との関連性、および血圧変動に関する血行動態の呼吸依存性について検討した。

§ 対象および方法

対象は心疾患患者7例で男性6例、女性1例である。基礎心疾患は狭心症4例と陳旧性心筋梗塞3例で、平均左室駆出率は50%であった。心臓カテーテル検査終了後、左室内に2Fカテ先マノメータを内装した6Fのコンダクタンスカテーテルを留置し、左室圧・容積および呼吸流量を連続記録した。呼吸周期の変化に伴う血行動態の変動を評価するために、0.06から0.5 Hzのランダムな周期のピープ音にあわせて、呼吸を5分間行わせた³⁾。RR間隔、左室圧および左室容積を1 KHzでサンプリングしたのち、4 Hzでスプライン補間を行い呼吸周期と同時系列のデータを作製した。呼吸変動の残血行動態への影響を伝達関数のgainとsquare coherenceで評価した。

§ 結果

呼吸と心拍数、左室圧および左室容積には0.06から0.5 Hzまでの広い範囲で0.5以上のsquare coherenceを示した(呼吸-心拍数: 0.64 ± 0.13 , 呼吸-最大左室圧: 0.77 ± 0.12 , 呼吸-最小左室圧: 0.81 ± 0.09 , 呼吸-拡張末期容積: 0.50 ± 0.05 , 呼吸-1回拍出量:

0.50 ± 0.05)。心拍変動は遅い呼吸ほど大きくなった。胸腔内圧の変化を鋭敏に反映するとされる最小左室圧に対する呼吸周期の影響は小さかった。一方、最大左室圧は速い呼吸では最小左室圧と同程度の変動を示したが、呼吸が遅くなるほど変動が増大した。1回拍出量および拡張末期容積も、同様に呼吸が遅くなるほど大きく変動し、最大左室圧の挙動と類似した(図1)。

§ 考按

呼吸性心拍変動は呼吸周期が遅くなるほど増大した。これは呼吸周期を変動させたときの前負荷、1回拍出量および最大左室圧の変動様式に類似していた。

呼吸性心拍変動には①圧反射、②肺の伸展受容器、および③呼吸中枢が主に関与している。圧反射を介する心拍変動はPieloliら⁴⁾によれば全体の約半分を占めるとされているが、彼らの検討した呼吸周期は0.25 Hzに限られている。

そこで我々はランダム周期の呼吸を用いることにより、心拍変動と各血行動態指標との伝達特性を検討した。その結果、低周波領域の呼吸性心拍変動には呼吸による前負荷変動が左室圧を変動させることが重要であると考えられた。拡張末期容積から左室圧、左室圧から心拍変動(圧反射)の影響が、呼吸にはほとんど影響されないことも、上記の解釈を支持する所見と思われる(図1)。

以上、心拍変動の呼吸周期依存性には洞結節の自律神経応答性だけでなく呼吸周期依存性の前負荷および血圧変動が関与すると結論される。

§ 文献

- 1) Novak V, et al: Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993; 74: 617-626

*富山医科大学第2内科
 (〒930-0194 富山市杉谷 2630)

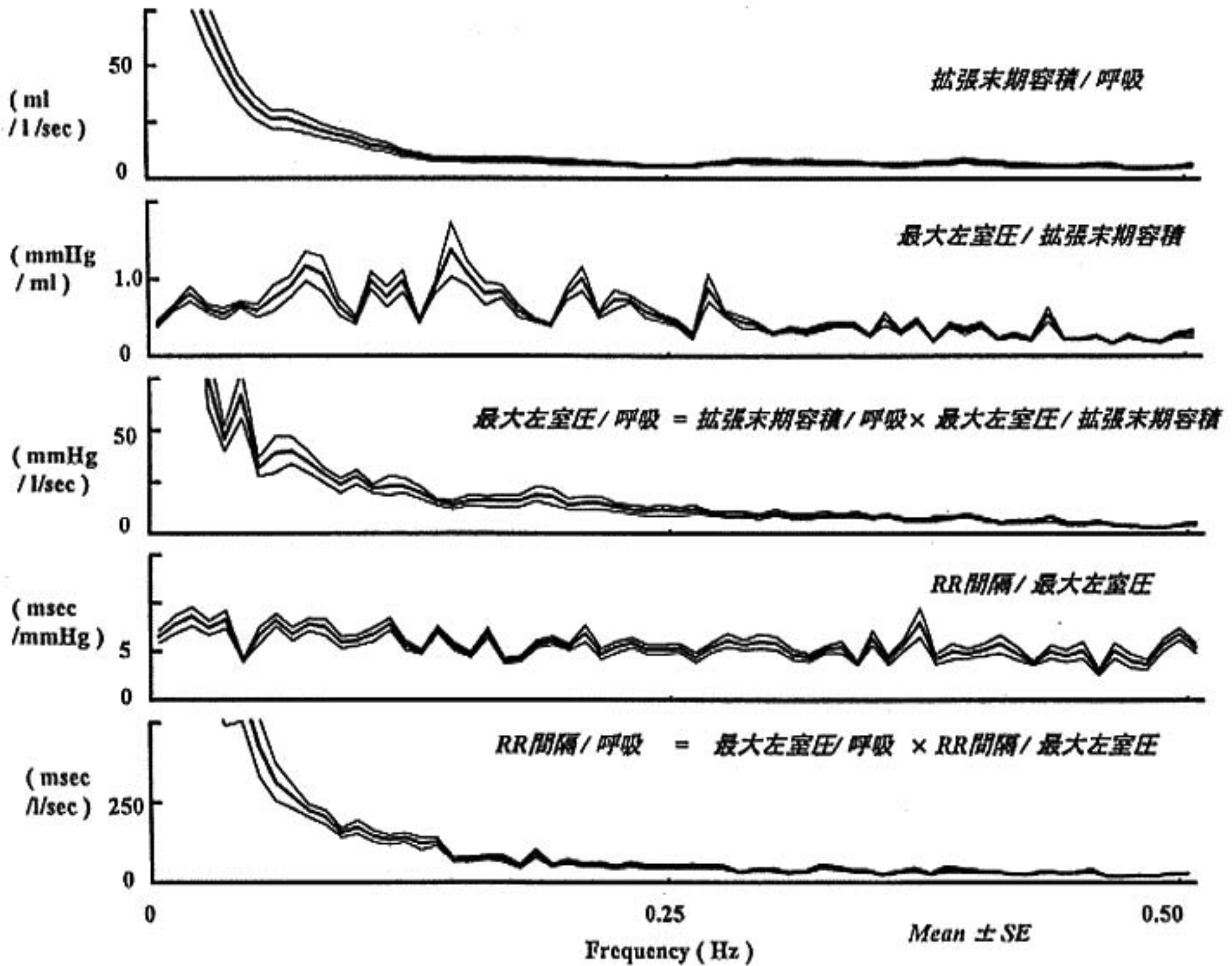


圖 1 呼吸→擴張末期容積→最大左室壓→ RR 間隔(Gain)

- 2) Saul JP, et al : Transfer function analysis of the circulation : unique insights into cardiovascular regulation. *Am J Physiol* 1991 ; 261 : H 1231-1245
- 3) Bergar RD, et al : Assessment of autonomic

- response by broad-band respiration. *IEEE* 1989 ; 36 : 1061-1065
- 4) Pieloli M, et al : Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. *Circulation* 1997 ; 95 : 1813-1821

有意な冠動脈病変を認めない僧帽弁狭窄症患者の 運動負荷時 ST 低下を規定する因子の検討

千葉育雄* 上嶋健治* 鎌田潤也* 小林 昇* 山崎琢也* 齊藤雅彦*
金矢宜紀* 菖蒲沢 実* 庄司麗子* 嘉村幸恵* 川村富喜子*
齊藤花織* 佐藤 滋* 橋 英明* 深見健一* 平盛勝彦*

§ 背景と目的

虚血性心疾患の運動耐容能を測定する際に、ST の低下度は重要な指標となる。しかし心臓弁膜疾患患者の運動負荷心電図の ST 変化は少なからず経験され、安静度の決定や運動療法の施行の際に問題となる。特に僧帽弁狭窄症(MS)例では、正常冠動脈にもかかわらず運動負荷時に ST 低下を示すことがある¹⁾。我々は、冠動脈造影により冠動脈病変のないことを確認した MS 症例に症候限界性の運動負荷試験を施行し、ST 変化に影響を与える因子について検討した。

§ 対象

1994 年 1 月から 1998 年 12 月までに当院を受診した MS 患者で、大動脈弁および僧帽弁に 3 度以上の逆流を合併せず、冠動脈造影法を施行して正常冠動脈であることを確認しえた 37 例(男 11 例、女 26 例、平均年齢 60 歳)を対象とした。なお、冠動脈狭窄度の評価には、AHA の狭窄度分類を使用し、50%狭窄以下を正常冠動脈とした。安静時心電図で、洞調律が 13 例(SR 群)、心房細動が 24 例(Af 群)であった。また心室内伝導障害を示した例は除外した。全例が利尿薬を内服していた。またジギタリス内服例は 34 例であった。

§ 方法

① 全例に坐位自転車エルゴメータを用い、3 分間のウォーミングアップに引き続き、呼気ガス分析を併用して症候限界性の運動負荷試験を施行した。Mason-Likar 変法で 12 誘導心電図の記録を行い、最大心拍数と嫌気性代謝閾値(AT)および II 誘導と V5 誘導での

ST 低下度を測定した。ST 低下度は、J 点から 80 msec の時点で測定した。② ST の低下度から 1.5 mm 以上低下した群(1.5 mm 以上群; 24 例)と、1.5 mm 未満の群(1.5 mm 未満群; 13 例)に分類し、1.5 mm 以上の ST 低下を有意な変化とした。③ 最大心拍数反応が中央値(143/min)より大であった良好群(19 例)と小であった不良群(18 例)とに分類して検討した。④ AT 値が 11.0 ml/kg/min より大であった軽症群(13 例)と小であった重症群(24 例)によっても分類して検討した。

§ 結果

運動負荷試験を行った MS 37 例のうち 24 例(65%)に有意な ST 低下を認めた。ST の低下度と、性別、調律、心拍応答との間に関連を認めなかった。ジギタリス非内服例では内服例に比べ、ST 低下例の頻度が小さかった($p < 0.05$; 図 1)。調律と心拍応答からみると、有意な ST 低下例の頻度は、洞調律で心拍応答の不良な群に比べて心房細動で心拍応答の良好な群が大であった($p < 0.05$; 図 2)。しかし心不全の重症度からの検討では、軽症群 13 例(1.5 mm 未満群 3 例、1.5 mm 以上群 10 例)と重症群 24 例(1.5 mm 未満群 10 例、1.5 mm 以上群 14 例)で、ST 低下度に差はなかった。

§ 考察

Aronow らの報告では、正常冠動脈を確認した MS 15 例に症候限界性トレッドミル試験を行い、3 例(20%)に ST 低下を認めたという²⁾。その要因として、MS による左室拡張期充満度の低下と低心拍出量による相対的冠灌流低下が関連していると考察している。運動負荷による ST 低下は、心内膜心筋での酸素の需要と供給の不均等によりみられることが多く、虚血性心疾患の診断や運動耐容能を測定する際の有用な指標

急性心筋梗塞症患者における 運動時左室弛緩能の規定因子

里見和浩* 山口智由* 田原良雄* 小島 淳* 永谷憲歳*
馬場 健* 佐藤 徹* 後藤葉一* 高木 洋**

左室弛緩能は運動中亢進し、中止後は前値に回復することが知られている¹⁾。また、虚血心では心筋の stiffness が亢進しており、拡張能は低下するとされる²⁾。しかし、心筋梗塞症患者における運動時左室弛緩能の規定因子は明らかにされていない。

今回我々は急性心筋梗塞症回復期患者において、運動中の左室弛緩能を観察し、運動中の変化とその規定因子を、経時的に算出した左室圧下降時定数を用いて検討した。

§ 対象

発症約 1 カ月後の急性心筋梗塞症回復期患者、男性 22 名、平均年齢 58±9 歳。

§ 方法

急性心筋梗塞発症約 1 カ月後に臥位エルゴメーターを用い 30 W の漸増ステップ運動負荷を施行。左室圧をカテーテル先端マノメーターにより運動中および運動終了後回復期に経時的に測定した。負荷量(30, 60 ないし 90 W)は試験前日に臥位エルゴメーターにてリハーサルを行い決定した。

弛緩能の指標として、毎心拍ごとの左室圧下降時定数(以下 Tau)を算出した。今回は心拍数を補正するために Tau を RR 間隔の平方根で除した Tauc を用いた。また左室拡張末期圧(LVEDP)についても 1 心拍ごとに計測した。

Tau の測定は Weiss らの方法に基づいた³⁾。心筋虚血の判定は臨床症状、冠動脈造影、運動負荷心筋血流シンチ、運動負荷心電図より判定した。

ほぼ同時期に座位エルゴメーターによる症候限界性漸増運動負荷試験を施行し、最高酸素消費量(peak VO₂)を測定した。

§ 結果

図 1 に典型例における運動中および運動終了後の心拍数(HR)、Tau、Tauc、EDP の変化を示す。症例 1 は下壁梗塞の一枝病変例で、運動に伴い Tau、Tauc とも短縮した。症例 2 は前壁梗塞例で、回旋枝領域に残存虚血を認めている。運動にしたがって Tau、Tauc はいったん短縮していくが、運動強度の増強に伴い、Tau、Tauc とも逆に延長してくる現象を認めた。

全例での安静時および最大運動負荷時における心拍数と Tau および Tauc の変化を図 2 に示す。Tau では運動により短縮する例でも心拍数で補正することで延長する例を認める。

Tauc の短縮率(% Tauc)の中央値 8.6%によりそれぞれ延長群 11 例(平均 15%)、短縮群 11 例(平均 -22%)に分類した。

a) 患者背景

両群の患者背景を表 1 に示す。年齢に差は認めなかった。延長群では前壁梗塞が有意に多く、多枝病変の割合が多く、残存虚血を多く認めた。陳旧性心筋梗塞の既往、入院時の Killip 分類には差はなかった。最大 CPK 値は延長群でやや高い傾向があるが有意差はなかった。Tauc 短縮群ではより多数例で急性期に再灌流に成功していた。すなわち延長群では前壁梗塞、多枝病変例が多く、残存虚血の割合が有意に多かった。

b) 心機能、血行動態(表 2)

両群において安静時の左室駆出率(EF)、拡張末期容積係数(EDVI)、収縮末期容積係数(ESV)、心拍数、左室圧(LVSP)、Tau、Tauc、EDP には差はなく、安静時の左室機能、血行動態には有意差はなかった。

*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)

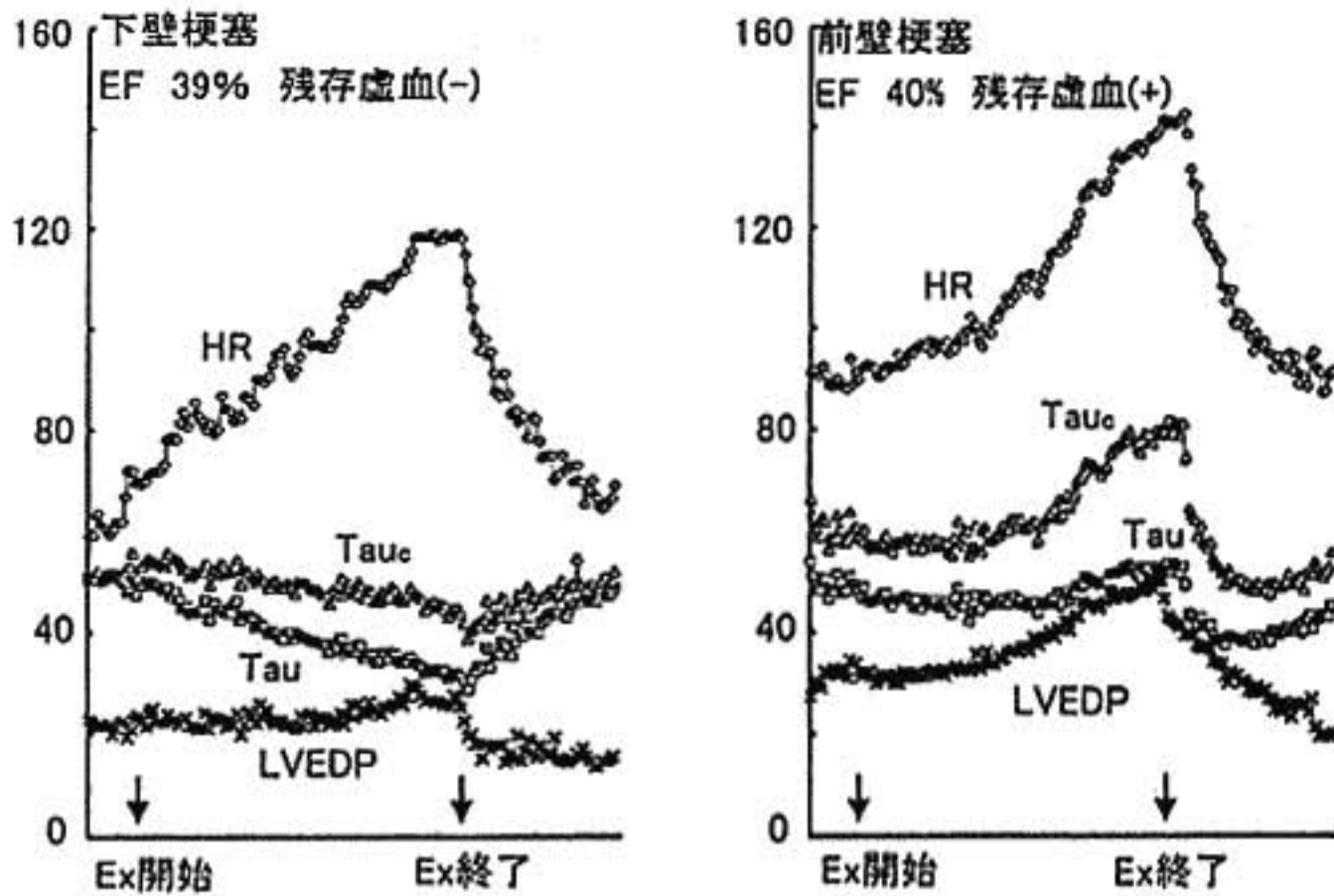


図 1 典型例における運動中および運動終了後の心拍数(HR)Tau, Tau_c LVEDPの変化
Tau 短縮例(左), Tau 延長列(右)

表 1

| | Tau _c 延長群(n=11) | Tau _c 短縮群(n=11) |
|---------------|----------------------------|----------------------------|
| 年齢 | 60±9 歳 | 55±9 歳 |
| 梗塞部位 | | |
| 前壁 | 6 例(55%)* | 3 例(27%) |
| 下壁 | 5 例(45%) | 4 例(36%) |
| 後側壁 | 0 例(0%) | 4 例(36%) |
| 平均病変数(枝) | 1.55* | 0.45 |
| 残存虚血 | 7 例(64%)* | 0 例(0%) |
| 陈旧性心筋梗塞 | 1 例(9%) | 1 例(9%) |
| 入院時 Killip 分類 | | |
| I | 11 | 10 |
| II | 0 | 1 |
| 最大CPK値(mg/dl) | 4629±2210 | 3958±2213 |
| 再灌流成功率 | 7 例(64%) | 10 例(91%) |

*p<0.05 vs Tau_c短縮群

最大運動時の HR, 左室圧に差はないが Tau_c延長群では EDP は有意に上昇していた(延長群 37±8 vs 短縮群 29±7 mmHg p<0.05). Tau_c, EDP の運動による変化も有意であった。

c) Peak VO₂ と Tau の関係

全例における, peak VO₂ と Tau_c, EDP との関係を図 3 に示す。図に示す通り peak VO₂ は peak Tau_c, Tau_c の変化(Δtau_c), 最大運動時の EDP と負の相関を示し, Tau_c が延長する群では運動耐容能が低下してい

表 2

| | Tau _c 延長群(n=11) | Tau _c 短縮群(n=11) |
|---------------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| rest EF (%) | 44±11 | 44±6 |
| EDVI(m ³ /m ²) | 71±15 | 66±18 |
| ESVI(m ³ /m ²) | 39±10 | 37±13 |
| HR (/min) | 75/11 | 74±13 |
| LVSP(mmHg) | 122±19 | 126±21 |
| Tau(ms) | 50±5 | 46±5 |
| Tau _c (ms) | 50±5 | 52±7 |
| EDP(mmHg) | 21±5 | 19±5 |
| peak HR(/min) | 127±17 | 133±17 |
| LVSP(mmHg) | 157±25 | 164±27 |
| Tau(ms) | 35±8* | 28±6 |
| Tau _c (ms) | 58±11* | 40±7 |
| EDP(mmHg) | 37±8* | 29±7 |
| ΔTau(ms) | -11±8 | -18±6 |
| ΔTau _c (ms) | 8±8* | -12±7 |
| ΔEDP(mmHg) | 16±4* | 11±4 |

*p<0.05 vs Tau_c短縮群

ることが示された。

§ 考察

急性心筋梗塞症回復期患者において, 運動中に左室弛緩能低下を示す患者が少なくない。今回はその規定因子について検討した。

本検討では運動時 Tau_c 延長群と短縮群の間で, 年

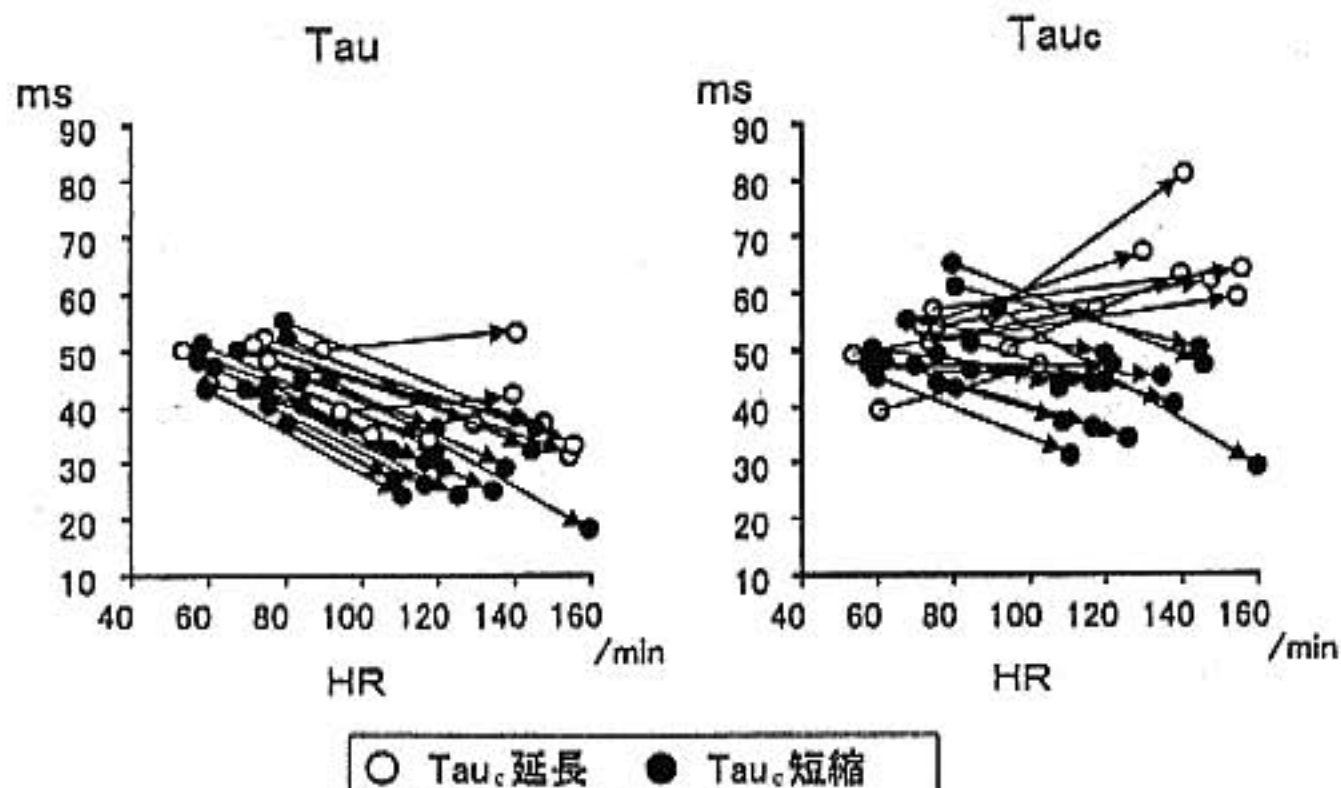


図2 心拍数および τ , τ_c の運動前後での変化

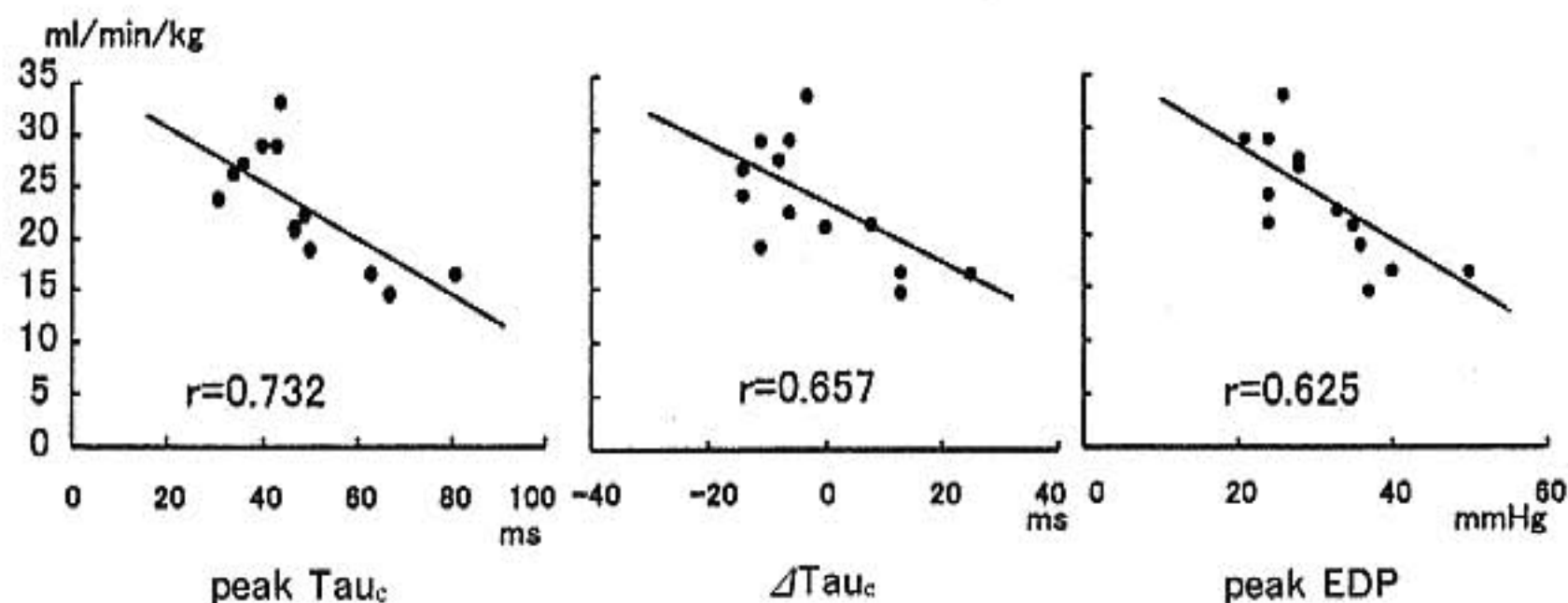


図3 Peak VO_2 と peak τ_c , $\Delta\tau_c$, peak EDP との関係

齢, 最大 CPK 値, 安静時の左室機能, 血行動態には差はなかった。しかし τ_c 延長群では, 短縮群に比較し, 虚血残存例, 多枝病変例, 前壁梗塞例が有意に多く, 逆に τ_c 短縮群では虚血例を 1 例も認めなかった。すなわち, 運動時左室弛緩能は残存虚血および梗塞部位(前壁)の影響を受けるが, 安静時左室収縮機能, 左室容積等には依存しないと考えられる。残存虚血例や多枝病変例では運動に伴い心筋虚血が出現し, 弛緩能が低下したと考えられる。また前壁梗塞では, 収縮, 弛緩の非協調性 (asynergy), 非同期性 (asynchrony) が運動により増強され, 弛緩能が低下したのではないかと推測される。

また運動中の τ_c の変化, 最大運動時の τ_c , および EDP は peak VO_2 と良好な逆相関を示した。すなわち心筋梗塞症患者においては, 運動時弛緩機能の悪化が運動耐容能低下に関与していることが示唆された。これまで運動耐容能は収縮能よりもむしろ拡張能に影響をうけると報告されている⁴⁾。今回の検討でも

弛緩能の悪化が, 運動耐容能の低下に関連しており, これまでの報告を裏付けるものである。

§ 文献

- 1) Nonogi H, Hess O, Ritter M: Diastolic property of the normal left ventricular during supine exercise. *Br Heart J* 1988; 60: 30-38
- 2) Grossman W and McLaurin L: Diastolic properties of the left ventricle. *An Intern Med* 1976; 84: 316-326
- 3) Weiss JL, Frederiksen JW, Weifelt ML: Hemodynamic Determinants of the Time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58: 751-760
- 4) Packer M: Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 1990 81 (suppl III): III 78-76

低用量ドブタミン負荷心エコー法 による心筋虚血の診断

Automated Segmental Motion Analysis を用いた検討

木村和美* 村田和也* 田中伸明* 刀襦 尚* 上田佳代*
劉 金耀* 藤野 隆* 和田靖明* 松崎益徳*

§ 背景と目的

従来、安静時に壁運動異常を呈さない狭心症例においては安静時の心エコー法による心筋虚血の診断は困難であったが、近年では負荷心エコー法の普及により心エコーによる心筋虚血の存在診断が可能となった。特に、ドブタミン負荷心エコー法は、安全・安価に実施可能であり、心筋虚血検出の感度、特異度ともに高いことが知られており¹⁾²⁾、臨床において広く利用されている。しかし、虚血の存在診断は主として新たな壁運動異常の出現によって行っているため検査の主観に依存することがあり、客観的な評価の点では問題が残る。また、ドブタミン負荷は通常 30~40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の高用量を用いることが多く、不整脈の誘発や血圧変動をきたし、患者に動悸などの不快感を与えることもある³⁾。

近年、断層心エコーにて血液と心臓構造物との境界を自動認識するシステムが実用化されている⁴⁾⁵⁾。今回、この原理に基づいて、局所壁運動を客観的に評価する Automated Segmental Motion Analysis (A-SMA) を用いて通常のドブタミン投与量 (30~40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) よりも低用量投与でのドブタミン負荷心エコー法による心筋虚血の診断について検討した。

§ 対象と方法

対象：安静時に壁運動異常を認めない狭心症患者 9 例 (男：女=3：6、平均年齢 67 \pm 6 歳) を対象とした。いずれの患者も冠動脈造影、運動負荷心筋シンチグラム、あるいは高用量のドブタミン負荷心エコーにて右冠動脈灌流領域に虚血の存在を確認した症例を用いた。

Automated Segmental Motion Analysis : A-SMA は心臓構造物と血液の境界を自動認識し、オンラインで左室局所壁動態および左室局所内腔面積変化を自動解析する新しく開発したシステムである。超音波診断装置は Aloka 社製 SSD 2200 を用い、2.5 あるいは 3.5 MHz のトランスデューサーを用い、イメージの取り込みは 30 フレーム/秒で行った。左室乳頭筋レベル短軸断面像で心内膜を明瞭に描出後、左室腔周囲に関心領域を設定した。収縮末期像の左室内腔中心点を関心領域の中心になるよう視覚的に決定し、その中心点より左室腔を全方向に 6 分割した (図 1)。それぞれの領域の面積を 1 フレームごとに自動計算し、一心周期の面積変化をプロットすることにより、時間-面積曲線および、その一次微分曲線を得た (図 2)。時間-面積曲線より収縮期面積変化率 (FAC=(拡張末期面積-収縮末期面積)/拡張末期面積 \times 100) を求め、一次微分曲線より収縮期最大面積変化速度 (PER)、拡張期最大面積変化速度 (PFR)、収縮末期から PFR に達するまでの時間を $\sqrt{R-R}$ で補正した値 (t-PFRc) を得た。収縮性の指標として収縮期面積変化率、収縮期面積変化速度を、拡張性の指標として拡張期面積変化速度、t-PFRc を用いた。本研究においては、虚血領域として下壁領域を、非虚血領域として前壁領域を解析に用いた。

Study protocol : ドブタミン負荷前に左室乳頭筋レベル短軸像にて A-SMA を用いて画像の取り込みを行い、同時に 12 誘導心電図、血圧を測定した。その後ドブタミン 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 、3 分間投与後に、負荷前と同様に左室乳頭筋レベル短軸像の取り込みを行った。

§ 結果

ドブタミン負荷前、および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 負荷時の A-SMA より求めた指標の変化 (図 3) を示す。収縮性の指標である収縮期面積変化率は非虚血領域では有意

*山口大学医学部第 2 内科
(〒 755-8505 宇部市小串 1-1-1)

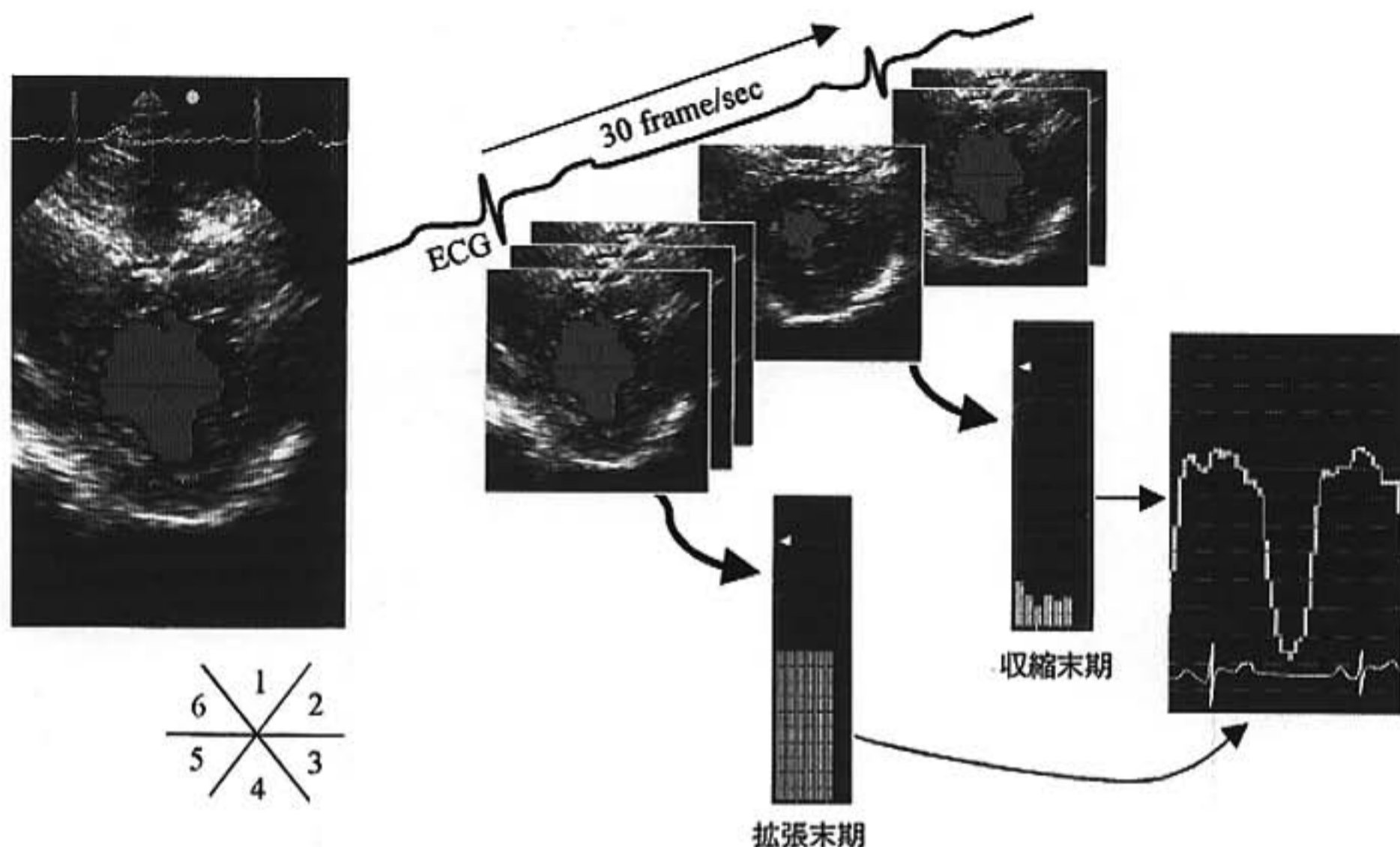


図1 Auto Mated Segmental Motion Analysisによるデータ取り込み

左室乳頭筋レベル短軸断層像にて左室腔を6分割し、それぞれの領域の面積を1フレームごとに bar-graph, line-graph として表示。

に増大がみられた ($p < 0.01$) が、虚血領域ではわずかに増加したものの有意ではなかった。収縮期最大変化速度は両領域で増加傾向はあるものの、有意な変化ではなかった。一方、拡張性の指標である拡張期最大面積変化速度は、ドブタミン負荷により非虚血領域で増大がみられたが、虚血領域では不変であった。t-PFRc は非虚血領域では短縮したが、虚血領域では延長した。

§ 考按

ドブタミン負荷心エコー法は心筋虚血の診断法として広く利用されているが、客観的な判定という点で問題が残されている。A-SMA を用いた解析により、狭心症例の非虚血領域では低用量ドブタミンにより収縮性、拡張性の指標に改善がみられた。虚血領域においては収縮性の悪化がまだ明らかではない時点において、すでに t-PFRc の延長が観察された。これは潜在的な虚血の誘発による asynchronous motion の出現のためであると考えられた。心筋虚血時には収縮性、拡張性ともに低下するが、拡張性の低下は収縮性の低下よりも鋭敏であり、早期に出現することが知られている⁷⁾。A-SMA を用いた解析により、左室局所における収縮期、拡張期壁動態の空間的、時間的解析が可能となった。特に時相解析を用いることで、従来の解析

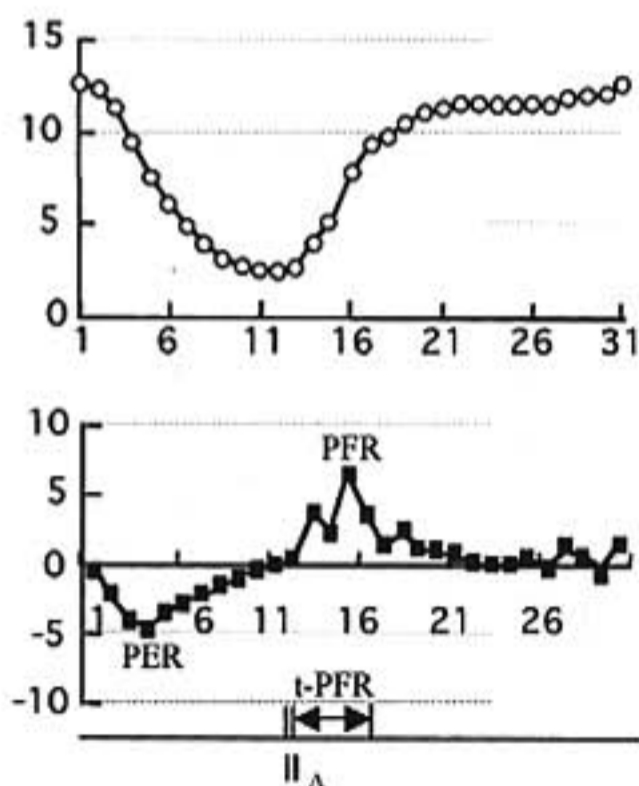


図2 Auto Mated Segmental Motion Analysis によって得られた時間-面積曲線とその一次微分

FAC: 収縮期面積変化率 (%) = $\frac{EDA - ESA}{EDA} \times 100$,

PER: 収縮期最大面積変化速度, PFR: 拡張期最大面積変化速度, t-PFR: time to peak filling rate

法では困難であった asynchronous motion の出現を客観的に示すことができた。

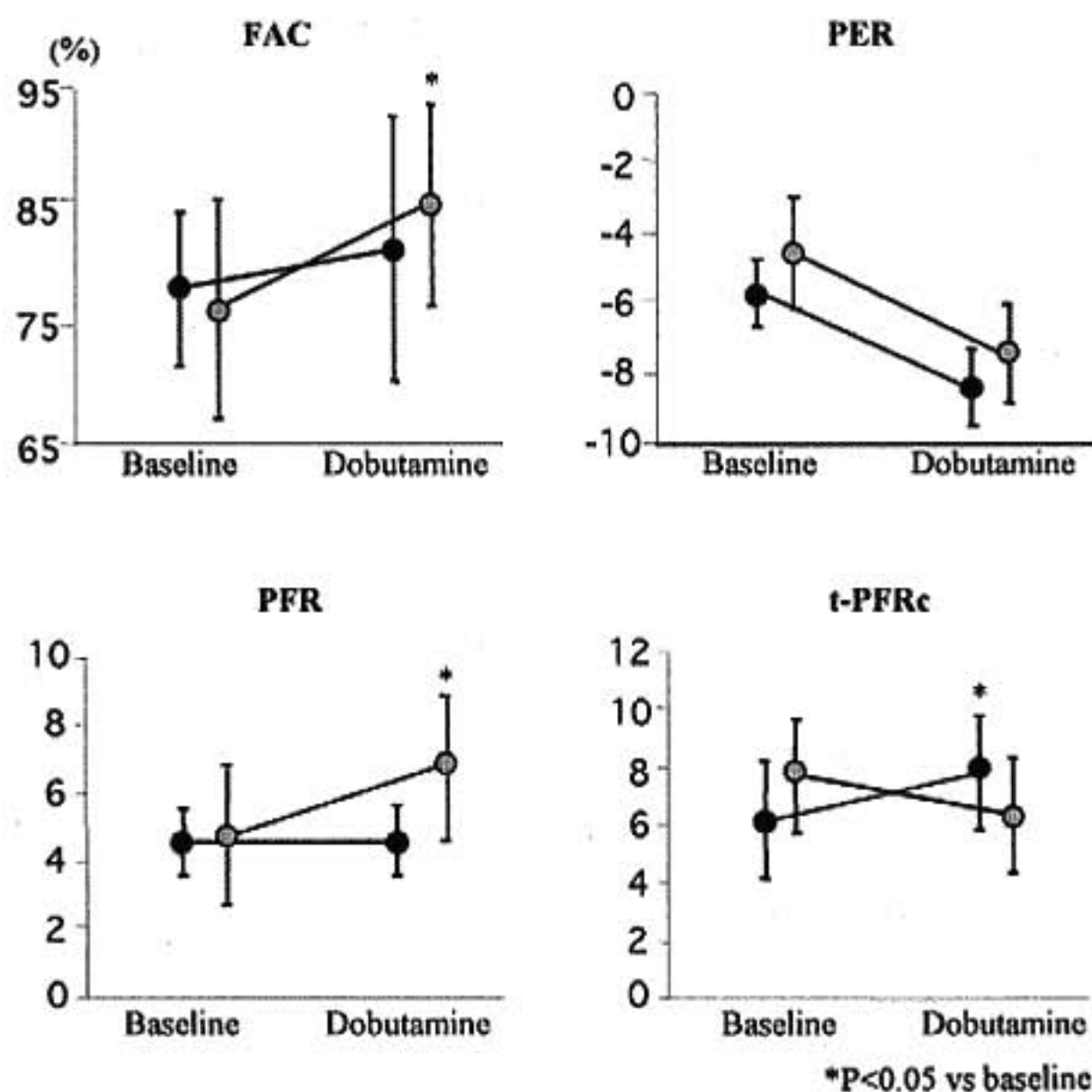


図3 虚血領域, 非虚血領域におけるドブタミン負荷前, および 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 負荷時の各指標の変化
 ○非虚血領域, ●虚血領域, FAC: 収縮期面積変化率(%), PER: 収縮期最大面積変化速度, PFR: 拡張期最大面積変化速度, t-PFRc: time to peak filling rate

§ 結論

A-SMA を用いて解析することで, 低用量ドブタミン負荷下で視覚的に評価できない早期の心筋虚血が診断可能であった。

§ 文献

- 1) Segar DS: Dobutamine Stress Echocardiography: Correlation with Coronary Lesion Severity as Determined by Quantitative Angiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1197-1202
- 2) Dagianti F: Stress Echocardiography: Comparison of Exercise, Dipyridamole and Dobutamine in Detecting and Predicting the Extent of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1825
- 3) Secknus MA: Evolution of Dobutamine Echocardiography Protocols and Indications: Safety and Side Effects in 3, 011 Studies Over 5 years.

- 4) Mor-Ari V: Segmental Analysis of Color Kinesis Images. New Method for Quantification of the Magnitude and Timing of Endocardial Motion During Left Ventricular Systole and Diastole. *Circulation* 1997; 95: 2082-2097
- 5) Lang RM: Echocardiographic Quantification of Regional Left Ventricular Wall Motion with Color Kinesis. *Circulation* 1996; 93: 1877-1885
- 6) Lau YS, Puryear JV, et al: Assessment of left ventricular wall motion abnormalities with the use of color kinesis: a valuable visual and trainingaid. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 665-672
- 7) Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, et al: Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985; 71: 889-900

運動負荷試験陽性例における 冠動脈 MR coronary angiography の検討

野村昌弘* 宮島 等* 名田智美* 近藤 幸* 由岐中道子* 森下智文* 西角彰良*
大木 崇* 伊東 進* 中屋 豊** 原田雅史*** 西谷 弘***

Edelman ら¹⁾により MRI を用いた冠動脈血流の非侵襲的計測の可能性が報告されて以来, MRI の撮像装置の性能の向上やパルスシーケンスの開発・改良が進み, MR coronary angiography (MACA) によって, 冠動脈血流速度を非侵襲的に再現性よく測定可能となった^{2)~4)}. 今回, 運動負荷試験にて ST 低下を認める例について, 冠動脈 MRCA を施行し, 冠動脈血流動態を検討した.

§ 対象および方法

Treadmill 運動負荷試験を施行して, 1 mm 以上の ST 低下を認めた陽性 25 例および健常例 (N 群) を対象とした. 運動負荷試験の陽性例は, 冠動脈造影検査で有意狭窄を認めた 18 例 (AP 群) と有意狭窄を認めなかった 7 例 (MVA 群) に分類した.

MRI 装置は, GE 社製 Signa Horizon Ver 5.4 (1.5 Tesla) を用いた. MRCA 撮像には, 体内深部の Signal/Noise 比の向上が得られる前後方向の phased array coil を用いた. 撮像方法は phase contrast cine PC (fCARD PC) 法によった. 冠動脈血流速度の測定は, 位置決めのための矢状断面, 水平横断像を撮像した後で, 左および右冠動脈起始部から動脈の連続性を確認できる画像を TOF 法で測定し, その画像を用いて冠動脈に直行する断面を設定し, 冠動脈の横断像を得た. 流速測定は, 冠動脈の横断像の中心点に 1 ピクセルの関心領域 (ROI) を設定し, 装置付属のプログラムを用いて, 1 心周期における冠動脈血流速度波形を測定した.

MRCA により得られた冠動脈血流速度波形より, 平均収縮期最大流速 (ASPV), 平均拡張期最大流速 (ADPV) および拡張期/収縮期冠動脈最高血流速度の比 (DSVR) を求めた.

また, ¹²³I-BMIPP 心筋シンチを用いて心筋脂肪酸代謝について検討した. 初期像および後期像のブルズアイ表示より洗い出し率を計算した.

§ 結果

1. N 群, AP 群および MVP 群の左および右冠動脈血流速度波形の実例

図 1 に, N 群 (a), AP 群 (b) および MVP 群 (c) の左および右冠動脈血流速度波形の実例を示した. 健常例 (a) では, 左右冠動脈血流波形ともに拡張期にピークを有する二峰性パターンも示した. 冠動脈に有意狭窄を有する例 (b) では, 健常例と異なり一峰性のパターンを示し, 最大流速も健常例に比して低下していた. 一方, 冠動脈微小循環障害を疑う例 (c) では, 二峰性のパターンは認められるが, 健常例にみられる収縮期有意の冠動脈血流速度波形のパターンが崩れていた.

2. N 群, AP 群および MVA 群の ADPV, ASPV および DSVR の比較

図 2 に, N 群, AP 群および MVA 群の冠動脈血流速度波形における ADPV, ASPV および DSVR を比較した. ADPV では, N 群に比して MVA 群では低下傾向を認めたが有意差はみられなかった. しかし, AP 群では, 有意に低下していた. ASPV では, 3 群間で有意差を認めなかった. DSVR では, N 群および AP 群に比して, MVA 群で有意に低値であった.

3. ¹²³I-BMIPP 心筋シンチにおける洗い出し率

N 群, AP 群および MVA 群の洗い出し率はそれぞれ $10.2 \pm 3.5\%$, $15.8 \pm 3.8\%$ および $6.4 \pm 4.1\%$ であり, N 群に比して MVA 群で有意に高値であり, AP 群

*徳島大学医学部第 2 内科

** 同 特殊栄養

*** 同 放射線科

(〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50-1)

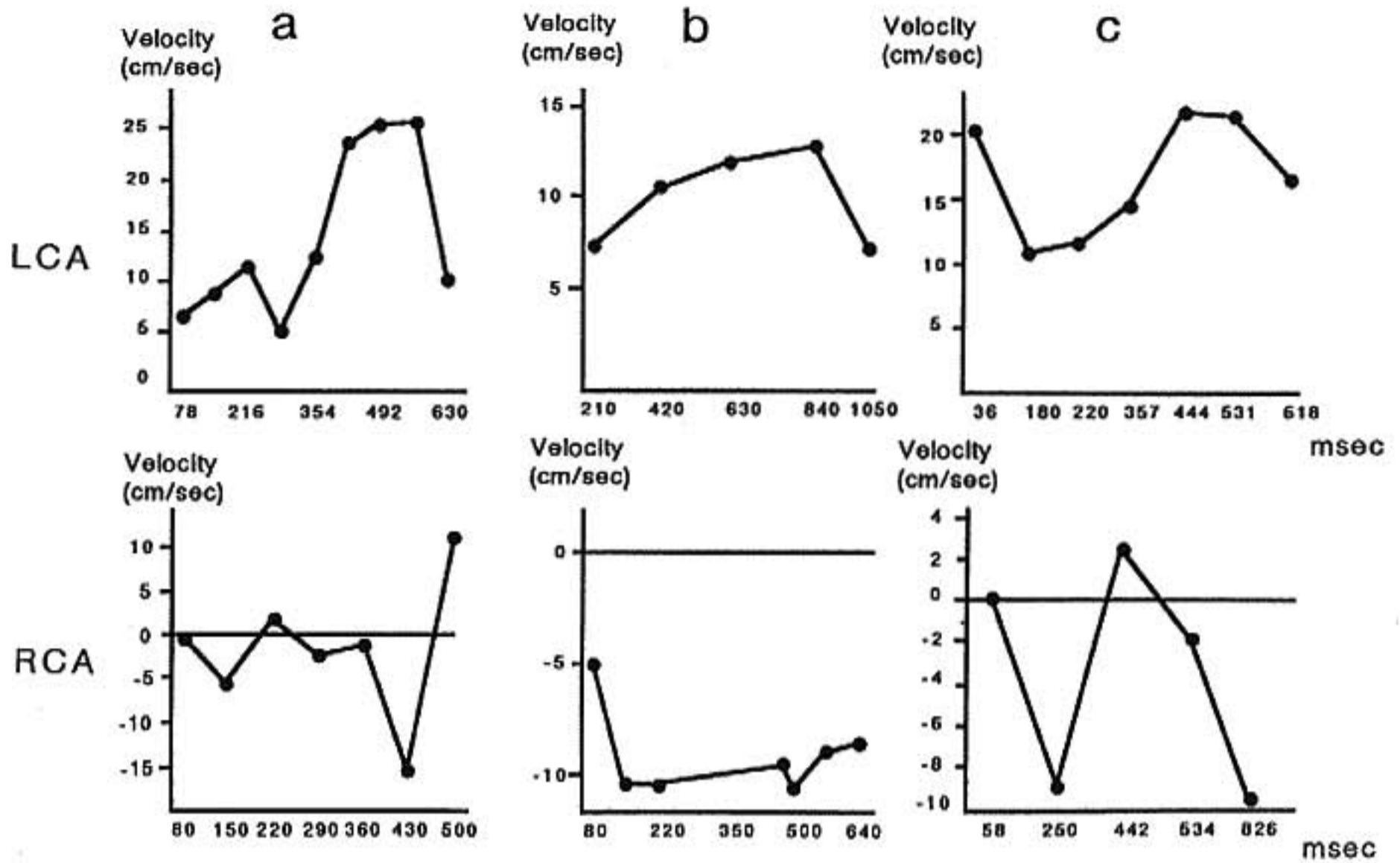


図 1 N 群(a), AP 群(b)および MVP 群(c)の左および右冠動脈血流速度波形の実例

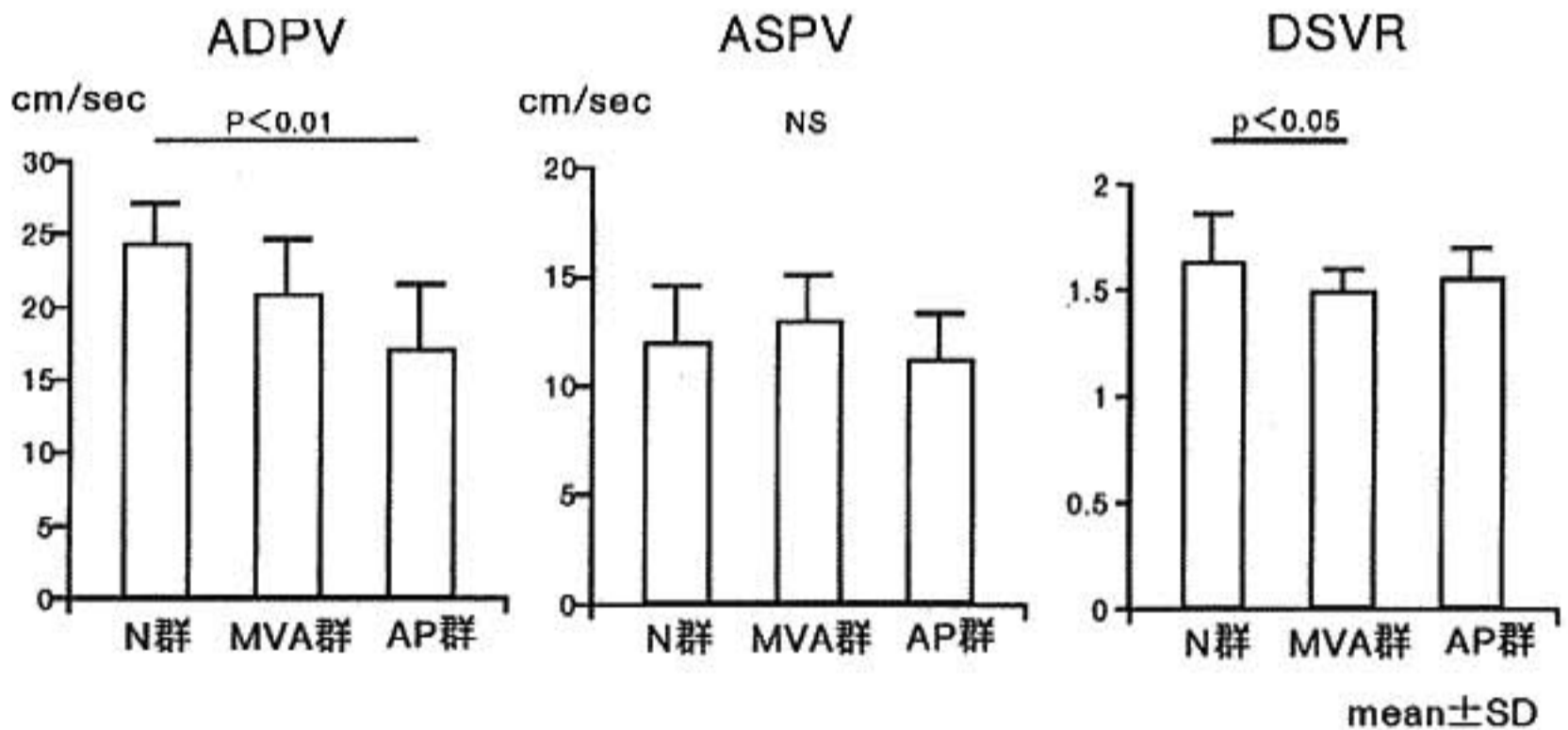


図 2 N 群, AP 群および MVA 群の冠動脈血流速度波形における ADPV, ASPV および DSVR の比較

では低値であった。

§ 考察

従来, MRI では冠動脈の描出や流速の測定は, 冠動脈径が数ミリと小さく屈曲しており, さらに心臓の拍動や呼吸による動揺によって困難とされてきた⁵⁾⁻⁷⁾。しかし, 高速撮像法の進歩により, 非侵襲的に MRCA

による冠動脈の描出が可能となり, 冠動脈の視覚的評価および流速測定が可能となってきた³⁾。

MRCA を用いて, 健常例の冠動脈造影所見とを対比した報告やアデノシンやジピリダモール投与による冠動脈血流速度の変動を検討した報告²⁾⁻⁴⁾はなされているが, 冠動脈微小循環障害が疑われる例において, MRCA を用いた検討はほとんどされていない。

今回の検討における MVA 群では、運動負荷にて有意な ST 低下を示し、¹²³I-BMIPP 心筋シンチにおいても洗い出し率は N 群に比して高値を示し、何らかの心筋脂肪酸代謝障害の存在が疑われた。さらに、MRCA を用いた冠動脈血流速波形の検討でも AP 群では DSVR は保たれているにもかかわらず、MVA 群では DSVR は低値を示した。

ドブラガイドワイヤーにおける報告においても、拡張期/収縮期冠動脈最高血流速度の比の低下は冠動脈微小循環障害の存在を示唆するとの報告⁹⁾があり、今回の検討とほぼ一致すると思われた。

冠動脈微小循環障害の存在の検討には、冠動脈血流予備能の評価が必要であると思われる。しかし、今回の検討では、MRI 検査室内において十分に心電図および血圧の連続モニタリングができなかったため、全例において薬剤負荷による冠動脈血流予備能の検討はできなかった。

しかし、MRCA による冠動脈血流速度の測定には限界もある。MRCA による冠動脈血流速波の測定には、息止め時間の制限のため、時間分解能は 1 心周期あたり 15 時相以下と制限があり、血流のピークがとらえられていない可能性がある。しかし、医療電子工学の進歩によって、今後 MRI による非侵襲的な形態的および機能的冠動脈血流の診断精度はますます向上し、冠動脈造影やドブラ・フローワイヤー検査に匹敵する診断精度が得られる日も近いと思われる。

§ 結語

運動負荷試験で ST 低下を示すにもかかわらず冠動脈造影検査で異常を示さない症例について、冠動脈血流速波形に異常を示す症例があり、何らかの冠動脈循環障害をきたしている可能性が示唆された。冠動脈 MRCA は、非侵襲的な冠動脈血流動態の把握に有用と考えられた。

§ 文献

- 1) Edelman R, Manning W, Burstein D, et al : Coronary arteries : breath-hold MR angiography. *Radiology* 1991 ; 181 : 641-643
- 2) Sakuma H, Blake LM, Amidon TM, et al : Coronary flow reserve : noninvasive measurement in human with breath-hold velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1996 ; 198 : 745-750
- 3) Clarke GD, Eckeis R, Chaney C, et al : Measurement of absolute epicardial coronary artery flow and flow reserve with breath-hold cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 1995 ; 91 : 2627-2684
- 4) Edelman RR, Manning WJ, Gervino E, et al : Flow velocity quantification in human coronary arteries with fast, breath-hold MR angiography. *J Magn Reson Imaging* 1993 ; 3 : 699-703
- 5) Manning WJ, Li W, Boyle NG, et al : Fat suppressed breath-hold magnetic resonance coronary angiography. *Circulation* 1993 ; 87 : 94-104
- 6) Hofman MB, Paschat CB, Li D, et al : MRI of coronary arteries : 2 D breath-hold vs 3 D respiratory gated acquisition. *J Comput Assist Tomogr* 1995 ; 19 : 56-62
- 7) Nissen SE and Gurley JC : Assessment of the functional significance of coronary stenosis : Is digital angiography the answer? (Comment) *Circulation* 1990 ; 81 : 1431-1435
- 8) Moore JA, Kern MJ, Donohue TJ, et al : Distal coronary flow velocity and physiology during direct angioplasty for acute myocardial infarction in patients. *JACC* 1994 ; (Special issue) : 234 A

微小血管狭心症における心筋虚血の 発生機序についての検討

毛利正博*

§ 微小血管狭心症とは

労作時や安静時の狭心症様症状の診断のため冠動脈造影を施行される症例の中で、造影上有意な狭窄病変を認めず、また大きな冠動脈に攣縮が誘発されない症例はまれではない。これらの症例(chest pain and normal coronary arteriograms)の胸痛の原因は単一ではなく、非心臓由来のものも含まれると考えられる。この中で、労作時胸痛と運動負荷により誘発される虚血性のST低下を認め、左室肥大など他に心電図変化を説明できる原因がないものを一般にcardiac syndrome Xと呼ぶ¹⁾。一方、心電図変化の有無は問わないが、なんらかの冠微小循環の機能的異常を伴うものをmicrovascular anginaと総称しようという提案もある²⁾。微小血管狭心症の少なくとも一部の患者では心筋虚血が胸痛の原因であると考えられるが、心筋虚血の発生機序についてはいまだ十分理解されていない。

§ 研究の目的

冠微小血管の血流調節機能異常によって心筋虚血が引き起こされる機序を考察するために、以下の検討を行った。すなわち、(1)冠微小血管の内皮依存性の拡張反応は変化しているか、(2)血管拡張剤により心筋虚血が誘発されるか、(3)冠微小血管の攣縮が心筋虚血の原因となりうるか。

§ 内皮依存性血管拡張反応(図1)

冠危険因子をもたない syndrome X の症例(n=9, 労作性の狭心症, 運動負荷中のST低下)および労作時の胸痛があり正常冠動脈であった高血圧症例(n=7)

を対象に、アセチルコリン(ACh)の冠動脈内持続投与に対する冠血流増加反応を定量的冠動脈造影、ドップラー血流速度測定カテーテルを用いて評価した。AChは血管内皮由来一酸化窒素(EDNO)依存性に冠血流を増加させるが、その増加率は対照群に比べて両疾患群において著明に低下していた。この結果はEDNOの利用低下による冠抵抗血管の拡張障害の存在を示唆する³⁾。

§ 血管拡張剤と心筋乳酸代謝(図2)

心筋シンチグラフィを用いた微小血管狭心症患者の冠拡張反応を検討した研究によると、左室内において不均一な血流増加がみられる。心筋血流はおもに微小血管レベルで調節されているので、この成績は微小血管の拡張能に空間的な不均一性が存在することを示唆している。従来より左室内における血管拡張反応の違いは盗血現象(coronary steal)を引き起こし心筋虚血をもたらすことが動物実験において知られているが、同様の現象が微小血管狭心症患者で見られるかどうかについては不明である。Syndrome X の症例(n=9)および労作時の胸痛があり正常冠動脈であった高血圧症例(n=28)を対象に、パパベリン(内皮非依存性血管拡張剤)が心筋乳酸代謝に及ぼす影響について検討した。対照群に比して高血圧群, syndrome X 群の双方で高率に乳酸産生が認められた。また、左室肥大を伴わない高血圧症例においても心筋虚血は高率に認められた。

§ 微小血管攣縮の役割

微小血管狭心症の患者の多くは労作時のみならず安静時にも狭心症様症状が出現する⁴⁾。Kaskiらによる24時間心電図を用いた検討では、脈拍数の増加すなわち心筋酸素需要の増加を伴うことなく心筋虚血が出現

*九州大学大学院医学系研究科循環器内科学
(〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

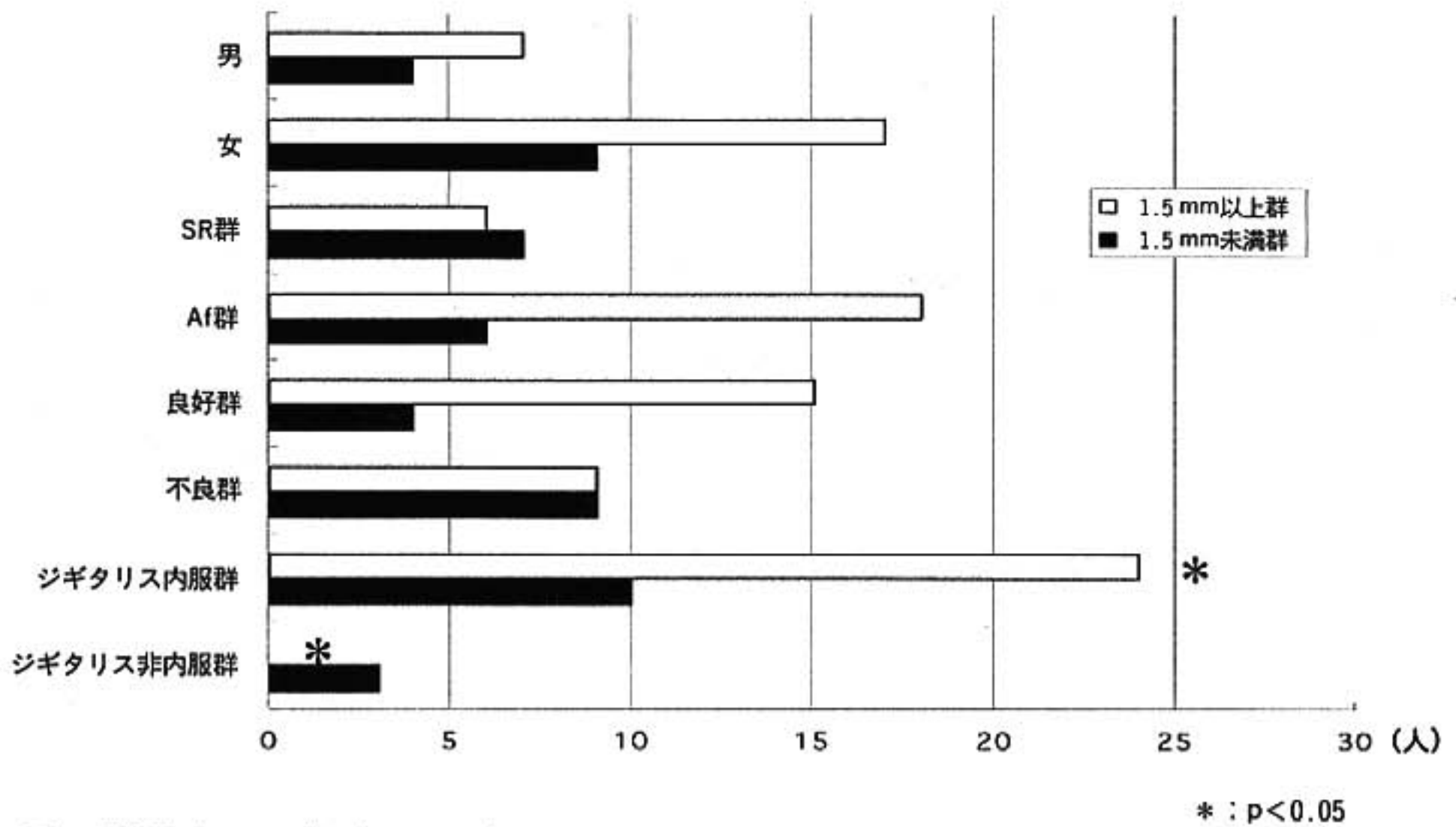


図 1 対象群ごとの ST 低下度とその頻度

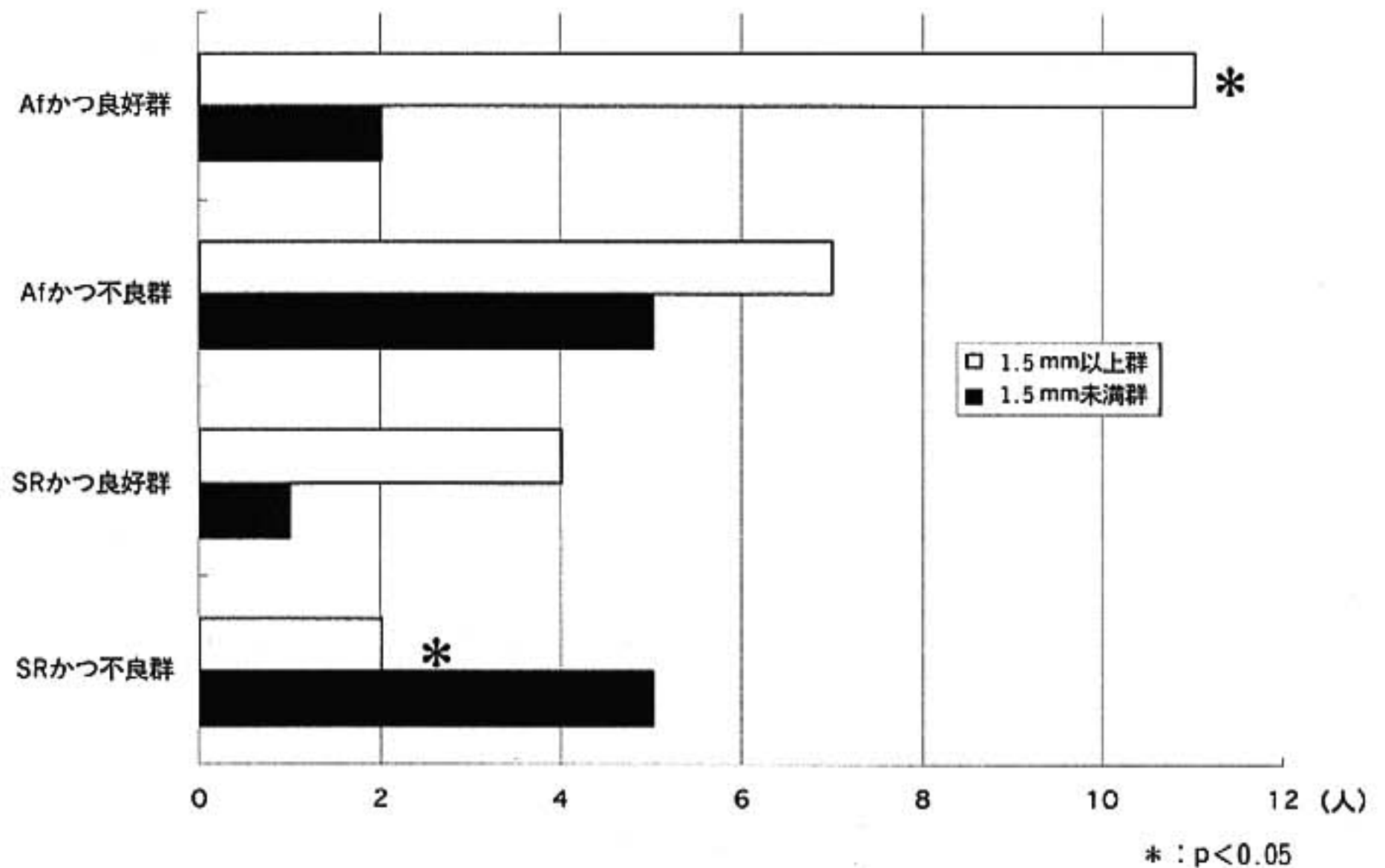


図 2 調律と最大心拍数からみた ST 低下度の頻度

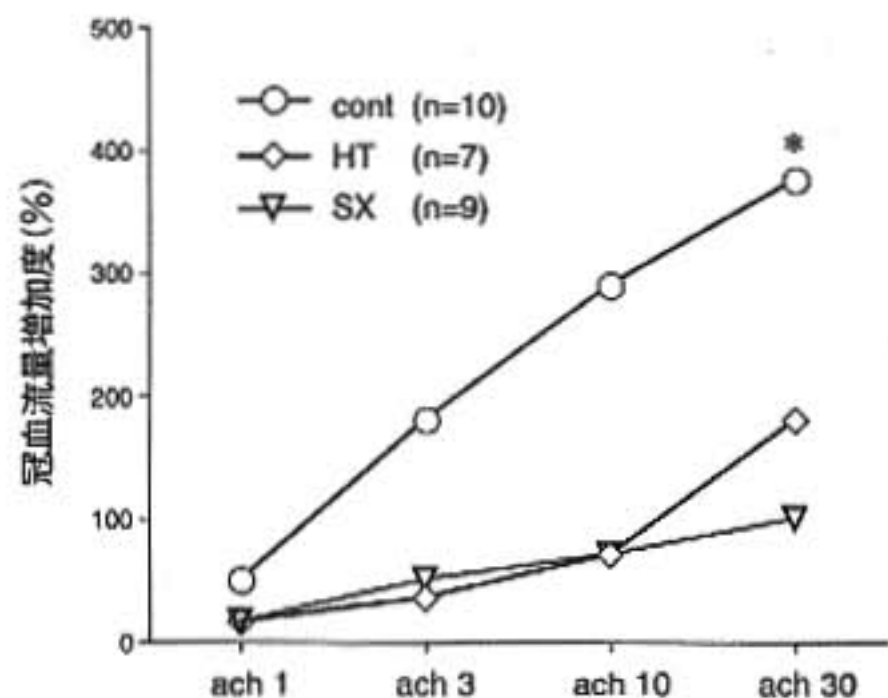


図1 冠微小血管における内皮依存性拡張反応

cont: 正常対照者; HT: 高血圧症例; SX: 微小血管狭窄症例; ach 1, 3, 10, 30: acetylcholine 1 μg/min, 3 μg/min, 10 μg/min, 30 μg/min; * p < 0.01 (文献3より改変)

することが示されている⁹⁾。この結果は抵抗血管の拡張能の低下だけでは説明できない。その機序として微小血管の攣縮が理論的に想定されていたが、実際に心筋虚血の原因となりうるかどうかについての研究はほとんどなかった。安静時狭心症の患者において大きな冠動脈の狭窄や攣縮なしに虚血が起こるかどうか、冠動脈内アセチルコリン負荷を施行して検討した。対象は胸痛を主訴として冠動脈造影を施行した症例のうち心表面を走行する大きな冠動脈に有意狭窄病変(>50%)を認めない連続117例である⁹⁾。アセチルコリンを少量から左右冠動脈内に投与し心筋虚血の誘発を試みた。大きな冠動脈の攣縮発生の有無を冠動脈造影で、また心筋虚血の客観的指標として心筋乳酸代謝測定をそれぞれ行った。対象症例のうち29例は大きな冠動脈に攣縮を認めないにもかかわらず、狭心症状、虚血性心電図変化もしくはその両方が出現した。うち自然発作2例、アセチルコリンによる誘発27例であった。29例のうち乳酸代謝を測定し得た11例中9例で心筋乳酸産生が確認された。これら微小血管攣縮によると考えられる狭心症症例と大きな冠動脈に攣縮が誘発された63例を比較すると、前者では冠危険因子の数が少なく(p < 0.01)後者では高脂血症(p < 0.01)および喫煙者の割合(p < 0.05)が有意に高率であった。

§ 考察

心表面を走行する大きな冠動脈の動脈硬化による器質的な狭窄や攣縮が狭心症・心筋虚血の原因として果たす重要性については今さら述べるまでもない。近年、冠動脈造影で観察できない微小血管の機能異常が

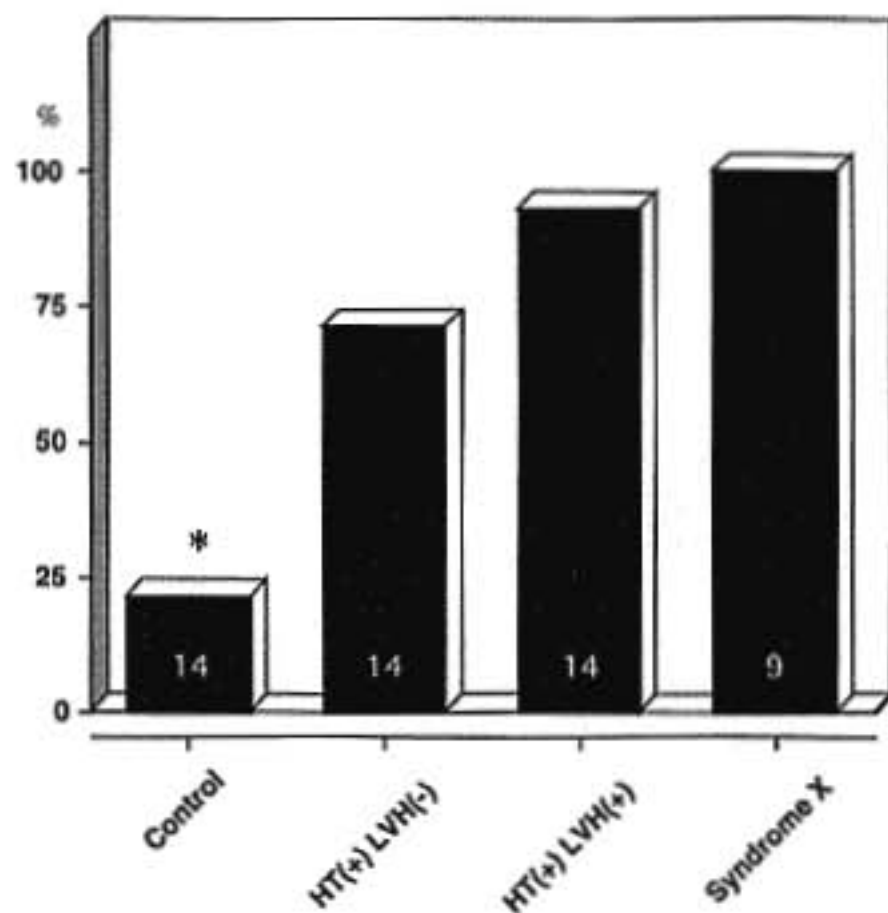


図2 イソバベリンによる心筋乳酸産生の頻度

棒の中の数字は症例数を示す。* p < 0.05

虚血性心疾患の病態や予後に寄与していることが次第に明らかになりつつある¹⁰⁾。大きな冠動脈は全冠血管抵抗の約5%しか寄与していないことはよく知られているが、このことは微小血管が心筋血流調節の中心的な役割を果たしていることを意味している。微小血管の拡張不全は心筋酸素需要増加時に酸素需要・供給不均衡を生じうるので、運動・労作時の心筋虚血をうまく説明できる。さらに冠拡張が左室壁内で不均一に起これば狭心症患者においても盗血現象から虚血が起こりうることを我々の検討で明らかになった。一方、微小血管の拡張障害のみならず一義的な過収縮(攣縮)は心筋酸素需要の増加を伴わない、すなわち安静時における狭心症発生に関与していると考えられる。冠微小循環異常はいわゆる微小血管狭窄症のみならず、高血圧、高脂血症、心不全など日常よく遭遇する疾患においても存在しこれらの疾患の病態生理に深く関わっていることが明らかになっている¹¹⁾。

謝辞: 本稿に引用した臨床研究は九州大学医学部循環器内科で行われ、著者以外に江頭健輔、田川博章、市来俊弘そのほかが研究の立案および施行に寄与した。個々の研究の詳細については原著を参考にされたい。

§ 文献

- 1) Kaskj JC: Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC (ed): Chest pain

- with normal coronary angiograms : pathogenesis, diagnosis, and management, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1999, 1-12
- 2) Cannon RO and Epstein SE : Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988 ; 61 : 1338-1343
 - 3) Egashira K, Inou T, Hirooka Y, et al : Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1659-1664
 - 4) Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al : Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998 ; 351 : 1165-1169
 - 5) Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P, et al : Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986 ; 58 : 1242-1247
 - 6) Mohri M and Takeshita A : Coronary microvascular disease in humans. *Jpn Heart J* 1999 ; 40 : 97-108
 - 7) Egashira K, Mohri M and Takeshita A : Endothelial dysfunction in cardiac syndrome X. In : Kaski JC (ed) : Chest pain with normal coronary angiograms : pathogenesis, diagnosis, and management, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1999, 91-99
 - 8) Mohri M, Koyanagi M, Egashira K and Takeshita A : Coronary microvascular dysfunction contributes to myocardial ischaemia in hypertensive patients with angina and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J* 1998 ; 19 (abstr suppl) : 474

ドブタミン負荷心エコー法の有用性と問題点 有意冠動脈病変の検出能, 梗塞部壁運動改善予測能について

草間芳樹* 本間 博* 高橋直人* 清宮康嗣*
酒井俊太* 齋藤 勉* 宗像一雄* 岸田 浩*

ドブタミン負荷心エコーは, 心筋虚血の評価, 冠動脈疾患の診断, 心筋梗塞領域における生存心筋の評価, また虚血性心疾患患者の予後評価などの目的で使用されている¹⁾²⁾. しかし, ドブタミン負荷心エコーによる冠動脈病変の診断における偽陽性例などの問題点に関する検討は少ない³⁾. 本研究では, 冠動脈病変の診断, また心筋梗塞領域における心筋 viability の評価におけるドブタミン負荷心エコーの有用性と問題点を検討した.

(1) ドブタミン負荷心エコーのプロトコール

ドブタミンは4~30 μ を用い, 必要に応じてアトロピン(0.25 mg)を追加した. また, 心筋 viability の評価に際しては, ニトログリセリン(0.1~0.2 μ)を使用した. 壁運動の評価には左心室壁を13分割し, 壁運動を normokinesis から dyskinesis の5段階にスコア評価した.

(2) ドブタミン負荷心エコーによる冠動脈病変診断の精度と問題点の検討

対象は treadmill 運動負荷試験にて水平型または下向き傾斜型 ST 下降を認めた85例, 心筋梗塞, 左室肥大などの例は除外した. ドブタミン負荷にて壁運動スコア1段階以上壁運動が悪化した場合をドブタミン負荷心エコー陽性とする. ドブタミン負荷心エコーによる冠動脈病変(内径75%以上の病変)の診断精度は, sensitivity 92%, specificity 52%であり, ドブタミン負荷心エコー偽陽性は11例みられた. 各群の男女比を調べると, 偽陽性群以外では女性の占める割合が20~30%であるのに対して, 偽陽性群では11例中8例が女性であり, 他群に比べ女性が多い. さらに, ドブタミン負荷心エコー偽陽性例においてドブタミン負

荷による壁運動異常の出現部位を検討すると, 図1のごとく下壁, 下壁側心室中隔で壁運動異常が多くみられた. 以上のように, 運動負荷試験陽性例でドブタミン負荷心エコーにより冠動脈病変を予測する sensitivity は92%と高いが, specificity は52%で比較的低値であった. ドブタミン負荷心エコーの偽陽性例には女性が多く, 壁運動異常の出現部位は下壁, 下壁側心室中隔に多く認められ, これらはドブタミン負荷心エコーの所見判定時に考慮すべき問題点であると考えられた.

(3) ドブタミン負荷心エコーによる梗塞部壁運動改善予測の検討

ドブタミン負荷心エコーにて, 梗塞部の心筋 viability の評価, 梗塞責任冠動脈に対する血行再建後の壁運動改善の予知が可能かを検討した. 対象は, 梗塞責任冠動脈に対して待機的PTCAを施行した1枝病変患者18例(急性心筋梗塞回復期11例, 陳旧性心筋梗塞7例)である. ドブタミン負荷心エコーをPTCAの施行前平均5日に行い, follow-up心エコーはPTCA施行後平均12カ月に施行した. ドブタミン負荷時の壁運動の変化は, 以下の4型に分類された. Biphasic response: 低用量ドブタミンで壁運動が改善し, 用量の増加により壁運動が悪化する. Improvement: 低用量で壁運動が改善し, その後用量を増加しても壁運動の悪化がない. No change: ドブタミンにより壁運動が改善せずまたは悪化もしない. Worsening: 壁運動が改善せず悪化する. Biphasic response または Improvement を示した分画を心筋 viability ありとした. 梗塞領域84分画のうち, ドブタミン負荷前に severe hypokinesis を示した44分画, akinesis を示した20分画の計64分画を分析対象とした. 64分画のうち Biphasic response を示したのが28分画, Improvement 7分画, No change 22分画, Worsening 7分画

*日本医科大学第1内科

(〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

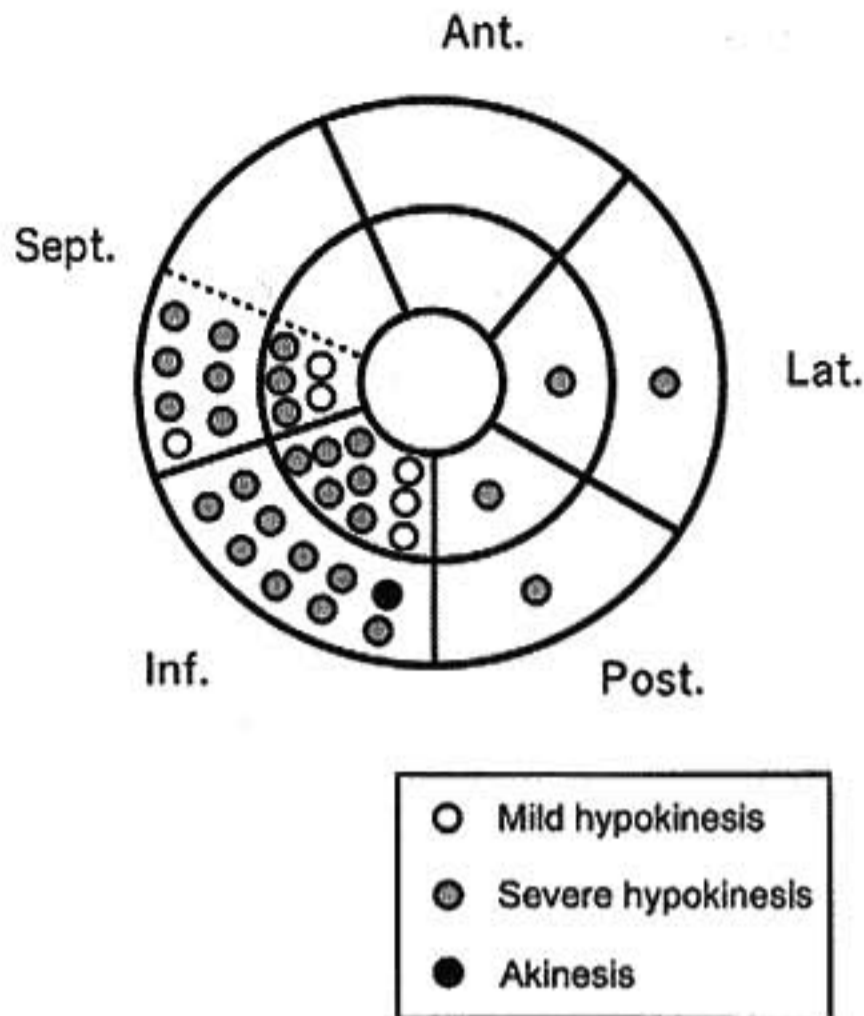


図1 ドブタミン負荷心エコー偽陽性例におけるドブタミン負荷による壁運動異常の出現部位

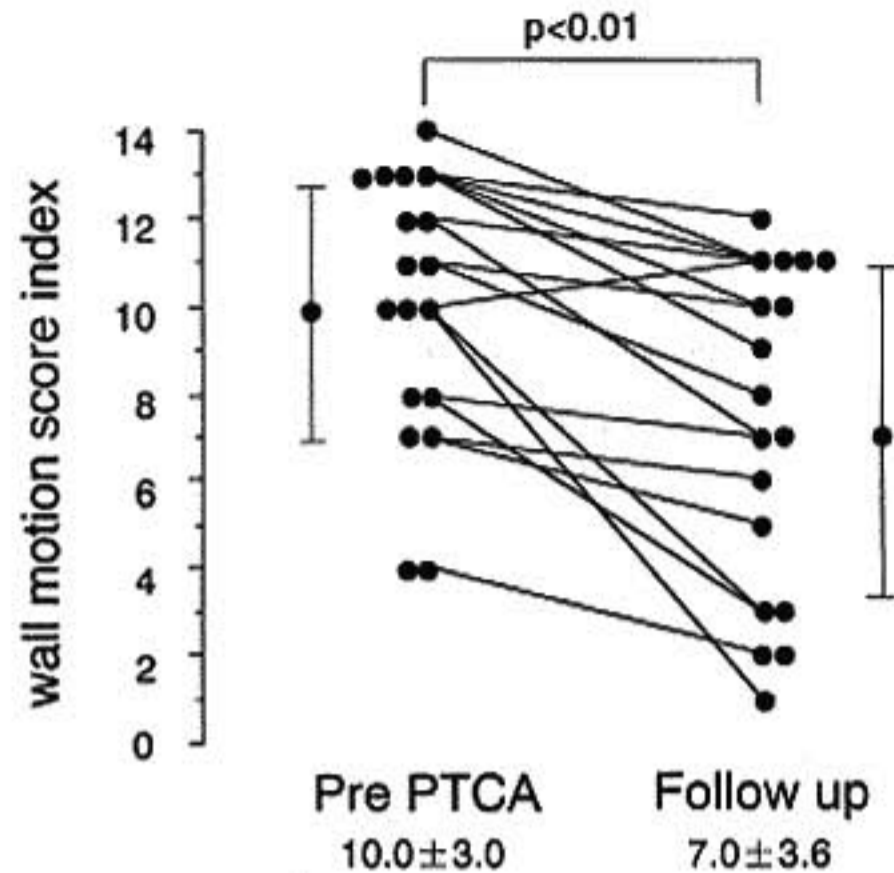


図2 PTCA 前後での梗塞領域の壁運動スコア総和の変化

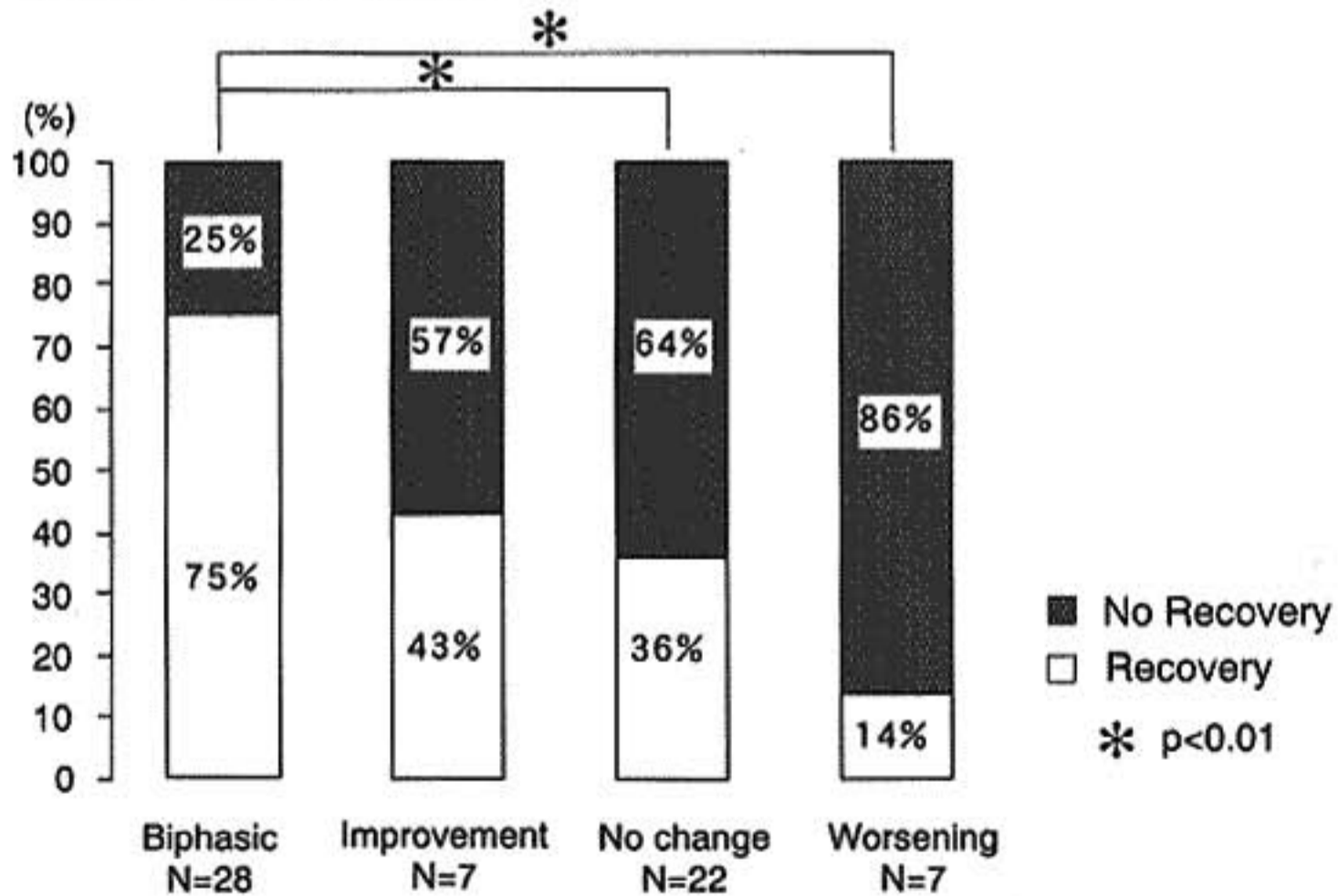


図3 ドブタミン負荷心エコー時の壁運動変化パターンと PTCA 後の壁運動改善率の関係

であった。PTCA 前後での梗塞領域の壁運動スコアの総和の変化を図2に示す。PTCA 前の梗塞領域の総壁運動スコアの総和は平均10であったが、PTCA 後には平均7に減少し、梗塞部の壁運動が改善したことが示された。ドブタミン負荷心エコーにより PTCA 後の壁運動の改善を予測する sensitivity は70%、specificity は71%であった。さらに、ドブタミン負荷

心エコー時の壁運動変化のパターンと、PTCA 後の壁運動改善率の関係を検討すると、Biphasic response を示した分画の75%において壁運動改善を認め、Improvement では43%、No change 36%、Worsening では14%の壁運動改善率を示し、Biphasic response を示した分画の改善率が有意に高値を示した(図3)。このようにドブタミン負荷心エコーにて梗

塞責任冠動脈領域の心筋 viability の検出が可能であり、ドブタミン負荷時の壁運動変化が Biphase response を示す領域にて、冠血行再建後の壁運動改善率が高値を示した。しかし、ドブタミン負荷心エコーにて viability なしと判断された分画においても、約 30% で壁運動改善が認められ、今後さらに検討を要する問題点と考えられた。

§ 文献

- 1) Kishida H, Kusama Y and Honma H: Dobutamine stress echocardiography for the detection of coronary artery disease and viable myocardium. *Jpn Heart J* 1997; 38: 151-161
- 2) Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE and Zoghbi WA: Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-702
- 3) Latham AP, Orsinelli DA and Pearson AC: Recognition of the segmental tendency of false-positive dobutamine stress echocardiogram and its effects on test sensitivity and specificity. *Am Heart J* 1995; 129: 1047-1050

長期予後からみた急性心筋梗塞患者の 低容量ドブタミン負荷心エコー図法の意義

茅野博行* 小澤優樹* 阿久津 靖* 片桐 敬*

§ 背景および目的

心筋梗塞における急性期および慢性期の治療方針を決定するうえで、その病態を正確に把握することは重要であり、突然死や再梗塞などの心事故の可能性をより正確に推測できれば予後を改善することもできる。

これまでドブタミン負荷心エコー図法(DSE)は心筋梗塞の病態評価に有用であるのみならず、Cosmico¹⁾らは予後を規定する独立した因子であるとも報告している。しかし報告されているのは血栓溶解療法(ICT)後における亜急性期か慢性期の梗塞部の病態、つまり冬眠心筋(hibernating myocardium)の検出に基づいたものが大半であり、30~40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}(\gamma)$ の高容量DSEを用い、誘発された虚血性変化を陽性基準としているが、DSEの方法は虚血の検出を目的とした高容量負荷(High dose DSE: HDSE)と viability の検出を目的とした低容量負荷(Low dose DSE: LDSE)の二つがあり、これまで我々は、LDSEが梗塞部の viability 検出に有用であると報告してきた。

今回の目的は、超急性期(6時間以内)の再灌流療法(direct-PTCA and stenting)に成功した心筋梗塞患者を用い、10 γ までのLDSEによる梗塞部の viability 評価と予後との関連について検討することである。本検討は気絶心筋(stunned myocardium)の検出に基づいたものである。

§ 対象および方法

対象は急性期再灌流に成功した初回心筋梗塞102例である。平均年齢は61.5歳、男性83例、女性19例、梗塞部位は前壁群が45例で下後壁群が57例である。LDSEは全例7病日以内、平均4.2病日に行った。

方法は血圧、心拍数、心電図のモニター下に心エコー図を記録しながらドブタミンを5 γ 5分間、10 γ 5分間と投与し梗塞部壁運動の改善を評価した。壁運動はNormokinesisからAkinesisもしくはDyskinesisまでの5段階評価とし、1段階以上の改善を認めるViable群(61例)と認めないNon-viable群(41例)に分け、臨床経過、病態および予後について対比検討した。心筋血流シンチは7病日以内と退院直前に、運動負荷試験は退院直前と退院平均2年後に行い、2群間で比較した。また退院後平均2.8年間における心事故の有無や梗塞部の壁運動の経過観察を行った。統計処理はunpaired t test, χ^2 testで施行し、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

§ 結果

臨床背景は、2群間(Viable群 vs. Non-viable群)における平均年齢(61.2 vs. 62.0)、男/女比(48/13 vs. 35/6)、梗塞部位:前側壁/下後壁(22/39 vs. 19/22)に有意差は認めなかった。また急性期の平均肺動脈圧[mmHg](20.9 vs. 20.6)、肺動脈楔入圧[mmHg](15.4 vs. 15.3)、心係数[l/min/m²](3.02 vs. 2.98)、左室駆出率[%](52.5 vs. 49.5)においても有意差を認めなかった。心筋逸脱酵素Ckmax[IU/l]においては、Viable群は $2,133 \pm 1,452$ とNon-viable群の $2,955 \pm 1,732$ に比して有意に低値であった($p < 0.05$)。

梗塞部の壁運動は、Viable群では1カ月後には61例中53例(87%)に壁運動改善を認め、遅れて改善してくる症例も含めると1年後には61例中58例(95%)に壁運動改善を認めた。Non-viable群は41例中9例(22%)のみに改善を認め、78%の症例は改善を認めなかった。これによりLDSEにおける1年後の壁運動改善に対するSensitivityは95%、Specificityは78

*昭和大学医学部第3内科

(〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8)

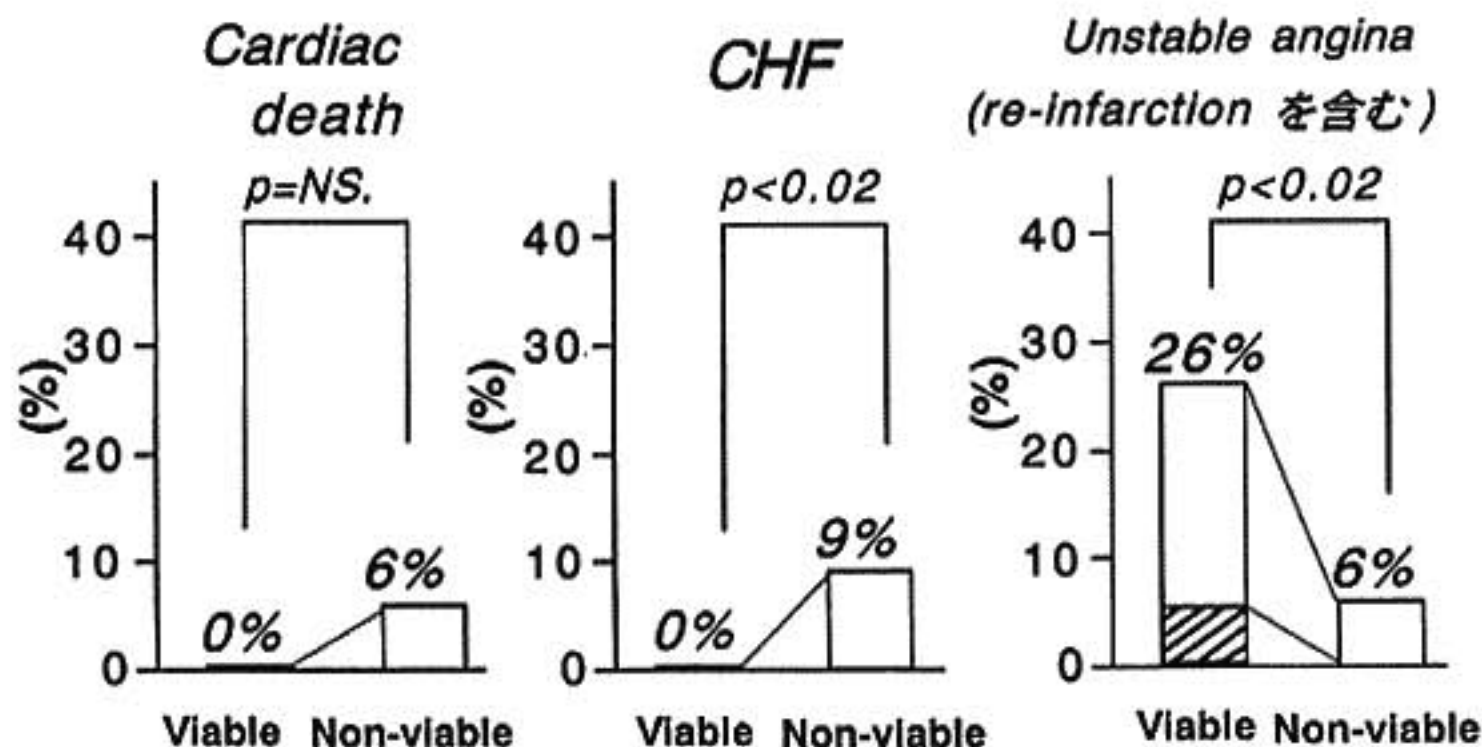


図1 2群間の予後の比較

%であった。

心筋血流シンチにおける血流欠損領域数の比較では、Viable群は急性期(7病日以内)の 1.6 ± 1.7 に対し、1カ月後には 1.0 ± 1.0 と有意に減少したが($p < 0.01$)、Non-viable群は急性期 3.0 ± 1.8 に対し、1カ月後にも 3.0 ± 1.7 と変化を認めなかった。

心臓カテーテル検査における左室駆出率(%)の比較では、急性期(1病日)においてViable群は 52.5 ± 12.5 とNon-viable群の 49.5 ± 11.0 に比して有意差を認めなかったが、1カ月後にはViable群は 54.3 ± 11.5 と改善しNon-viable群の 47.0 ± 10.3 に比して有意差を認めた($p < 0.05$)。

運動耐容能(METs)の比較では、退院時にはViable群 5.2 ± 2.0 とNon-viable群の 5.1 ± 2.4 に比して有意差を認めなかったが、平均2年の観察期間においてViable群は 6.3 ± 1.9 と改善を認め、Non-viable群の 5.5 ± 2.2 に比して有意差を認めた($p < 0.05$)。

平均2.8年間の追跡が可能であった83例の心事故の発生率の比較を図1に示した。心臓突然死はViable群は50例中0例(0%)と認めなかったのに対し、Non-viable群は33例中2例(6%)に認めた。心不全においても、Viable群は0例(0%)と認めなかったのに対し、Non-viable群は3例(9%)と有意差を認めた($\chi^2 < 0.02$)。不安定狭心症および非致死性の再梗塞においては、Viable群は13例(26%)に認めたのに対しNon-viable群では2例(6%)のみに認め有意差を認めた($\chi^2 < 0.02$)。

§ 考按

これまで梗塞部の壁運動改善(viability)を予測するうえでのLDSEの有用性を報告したものは多数あり、

心筋血流SPECTやPETに比肩するとされている。壁運動改善を予測するうえでのLDSEのSensitivity, SpecificityはClaude²⁾やWatanabe³⁾らの報告にもあるとおり、一般的にはそれぞれ81~87%, 84~88%といわれている。本検討でもSensitivityは95%, Specificityは78%とほぼ同程度の結果を得た。そして梗塞部の壁運動改善における起動力は心筋組織への血流の改善にあると考えられた。

Belardinelli⁴⁾らはViableな例はNon-viableな例に比して運動時の酸素代謝率が有意に改善すると報告しているが、本検討でもViableな例は1カ月後には左室駆出率が有意に改善し、2年後には有意な運動耐容能の改善を示すなど同様の結果を得た。

HDSEの慢性虚血心筋(冬眠心筋)の反応から心筋梗塞患者の予後が推測できるとImran⁵⁾やChao-Hung⁶⁾らは報告しているが、これはHDSEにより更なる虚血(worsening or biphasic response)が認められる例は、反応のない例に比して再梗塞や不安定狭心症の出現率は高いが突然死は少ないというものである。本検討も梗塞部の壁運動改善(viability)を認めるViable群は再梗塞や不安定狭心症の出現率が有意に高く、心不全の出現率は有意に低かった。また、突然死はNon-viable群のみに認められた。これより急性期における気絶心筋(stunned myocardium)の検出は慢性期における冬眠心筋(hibernating myocardium)の検出と同等に、心筋梗塞患者の予後を推測できる可能性があると思われた。

§ 結語

LDSEは心筋梗塞急性期における梗塞部のviability(気絶心筋)検出に有用であり、viabilityの存在は心

筋梗塞患者の予後を推測するうえでの独立した規定因子になる可能性があると考えられた。

§ 文献

- 1) Cosmico A Greco, et al : Prognostic value of dobutamine echocardiography early after uncomplicated acute myocardial infarction : A comparison with exercise electrocardiography. *JACC* 1997 ; 29 : 261-267
- 2) Claude Le Feuvre, et al : Assessment of reversible dyssynergic segments after acute myocardial infarction : Dobutamine echocardiography versus thallium-201 single photon emission computed tomography. *Am Heart J* 1996 ; 131 : 668-675
- 3) Watanabe H, et al : Dobutamine stress echocardiography predicts reversible dysfunction and quantitates the extent of irreversibly damaged myocardium after reperfusion of anterior myocardial infarction. *JACC* 1994 ; 24 : 624-630
- 4) Belardinelli R, et al : Low dose dobutamine echocardiography predicts improvement in functional capacity after exercise training in patients with ischemic cardiomyopathy : prognostic implication. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 31 : 1027-1034
- 5) Imran Afridi, et al : Dobutamine stress echocardiography : Sensitivity, specificity, and predictive value for future cardiac events. *Am Heart J* 1994 ; 127 : 1510-1515
- 6) Chao - Hung, et al : Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients after Q-wave or Non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 38-42

Dipyridamole 負荷²⁰¹Tl-SPECT 検査における 不整脈の発生率と虚血性心疾患

増田大輔* 野原隆司* 稲田秀朗* 平井 拓*
陳 麗光* 片岡一明* 藤田正俊* 篠山重威*

Dipyridamole(以下 Dip)は、²⁰¹Tl-SPECT 検査において運動負荷の不可能な患者に日常的に用いられている薬剤である。Dip の有効性と安全性は報告されているが、血圧低下や種々の不整脈の発生等の副作用も同時に報告されている¹⁾。David らの報告では、Dip 負荷による ventricular premature constriction(以下 VPC)の発生が²⁰¹Tl-SPECT 検査の perfusion defect(以下 PD)を検知できる感度は 68.8%、特異度は 43.8%であり、また、VPC を認める群では、認めない群より fixed PD が多いことが示唆された²⁾。そこで我々は、Dip 負荷に不整脈誘発の有無が虚血性心疾患の有無を予想できるかという仮説を検討した。

§ 方法

対象は 1994 年 4 月～1998 年 12 月までに本院で Dip 負荷²⁰¹Tl-SPECT 検査を受けた 136 名。Dip 負荷²⁰¹Tl-SPECT 検査は 0.56 mg/kg を 4 分間かけて静脈注入し、その 3 分後にタリウムを静脈注射し、更に 3 分後、初期像を撮影した。その 3 時間後に後期像を撮影した。尚、Equivocal study および reversible redistribution を示した症例は除外した。

1. Dip 負荷前安静時 ECG にて不整脈を認めない群の検討(89 名)。

2. Dip 負荷前安静時の ECG の不整脈の有無に関わらず Dip 負荷にて何らかの不整脈を誘発された群での検討(24 名)。

§ 結果

Dip 負荷にて二重積は減少した($9.9 \pm 2.5 \rightarrow 8.7 \pm 2.1 \times 10^3 \text{ mmHg} \times \text{bpm}$ (Dip 注入開始後 6.6 ± 0.7

min) ; $p < 0.01$)。

方法 1 において、VPC の誘発と²⁰¹Tl-SPECT 検査の PD との感度は 80.0%、特異度は 57.0%であった。また、VPC の誘発された群のほうが fixed PD の所見が、誘発されない群では reversible PD の所見が多かった(表 1)。この群における臨床的特徴としては、高齢、男性、安静時 ECG での Q 波の存在が挙げられた。

表 1 The results and clinical variables of method 1

| 1) Scintigraphic perfusion defects and VPC | | |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| | PD(+) | PD(-) |
| Dip-induced VPC(+) | 80.0 % (8/10) | 20.0 % (2/10) |
| Dip-induced VPC(-) | 43.0 % (34/79) | 57.0 % (45/79) |
| $p=0.03$ by Fisher's Exact test | | |
| 2) Fixed and reversible defects and VPC | | |
| | Fixed | Reversible |
| Dip-induced VPC(+) | 62.5 % (5/8) | 37.5 % (3/8) |
| Dip-induced VPC(-) | 26.5 % (9/34) | 73.5 % (25/34) |
| $p=0.06$ by Fisher's Exact test | | |
| 3) Association of clinical variable with Dip-induced VPC | | |
| Variable | rate | |
| Age (≥ 65 y. o.) | 62.9 % (56/89) | |
| Male sex | 51.7 % (46/89) | |
| Q waves | 48.3 % (43/89) | |
| ST dep ≥ 0.1 mV | 2.5 % (2/89) | |
| Hypotension ≥ 15 mmHg | 2.5 % (2/89) | |
| Angina | 0 % (0/89) | |

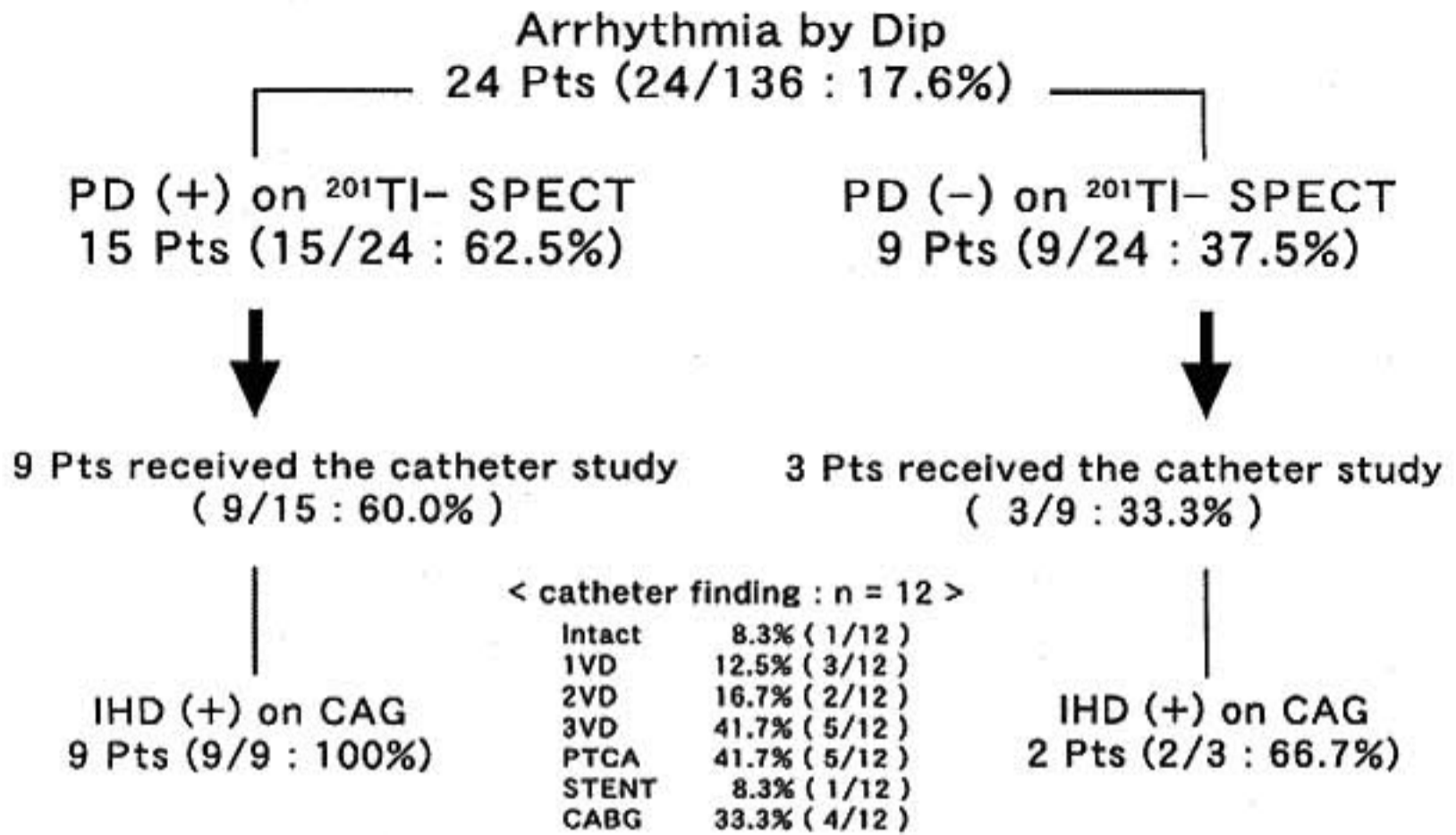


図 1 The scheme of method 2

表 2 The clinical variables of method 2

| 1) ECG at rest | |
|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| Variable | rate |
| NSR | 62.5 % (15/24) |
| Af | 12.5 % (3/24) |
| APC | 4.7 % (1/24) |
| PSVT | 4.7 % (1/24) |
| VPC | 8.3 % (2/24) |
| CRBBB | 4.7 % (1/24) |
| PPI | 4.7 % (1/24) |
| 2) Dip induced arrhythmia | |
| Variable | rate |
| VPC single | 75.0 % (18/24) |
| VPC couplet | 4.7 % (1/24) |
| VPC triple | 4.7 % (1/24) |
| PSVT | 4.7 % (1/24) |
| APC | 20.8 % (5/24) |
| Sinus arrhythmia | 4.7 % (1/24) |
| CRBBB | 4.7 % (1/24) |
| 3) Association of clinical variable with Dip-induced arrhythmia | |
| Variable | rate |
| Age (≥65 y. o.) | 20.1 % (5/24) |
| Male sex | 41.7 % (10/24) |
| Q waves | 33.3 % (8/24) |
| ST dep ≥0.1 mV | 0 % (0/24) |
| Hypotension ≥15 mmHg | 4.2 % (1/24) |
| Angina | 8.3 % (2/24) |

方法 2 において、²⁰¹Tl-SPECT 検査で PD(+)であった患者は 15 名(62.5%)であった。この内 9 名が Catheter 検査を受け、9 名全員が動脈硬化病変を指摘された。尚、この患者群で、Catheter 検査を受けた 12 名中、動脈硬化病変を指摘されたのは 11 名(91.7%)であった(図 1)。この群において Dip 負荷にて、胸痛を訴えた者は 2 名、血圧低下は 1 名であり、臨床的特徴はなかった(表 2)。

§ Summary

Dip 負荷による VPC 誘発が²⁰¹Tl-SPECT 検査の perfusion defect を検知できる感度は 80.0%，特異度は 57.0%であり、VPC 誘発群では fixed perfusion defect の所見が多かった。次に Dip 負荷にて不整脈が誘発された群において、²⁰¹Tl-SPECT 検査の perfusion defect 指摘率 62.5%，Catheter 検査での動脈硬化病変指摘率は 91.7%で、多枝疾患病変が多かった。

§ 結語

Dip 負荷にて不整脈が誘発される患者において虚血性心疾患の存在する可能性が高いことが示唆された。

§ 文献

1) Lette J, et al : Safety of Dipyridamole Testing in 73,806 Patients : The Multicenter Dipyridamole Testing Study

となっている。ただし ST 低下があることと虚血性心疾患の存在を示すことは同義ではなく、その特異度は Bartel や斎藤らによると約 90% である⁴⁾。ST 低下の原因として、合併する冠動脈疾患以外に心室内伝導障害、薬物(ジギタリスなど)、電解質異常、性別、過換気、Ta 波の影響、右室負荷、相対的心筋虚血、左室肥大、心電図記録の技術的要因などが考えられている。今回の検討ではあらかじめ冠動脈疾患の合併を除外していることから、ST 低下の原因を潜在性の冠動脈疾患以外に求めることになる。我々の検討では、心房細動の存在と運動時頻脈の組み合わせが ST 低下に影響を与えていた。Aronow らによる考察と併せて考えると、心房細動による心房収縮の消失が心拍出量の低下を引き起こし、頻脈による拡張期の短縮が酸素需要の高まった心筋への冠血流を低下させて相対的心筋虚血を来たした可能性がある。またジギタリスの ST 低下作用はよく知られるところであり、文献的にも多数報告されている⁶⁾。今回の対象例にジギタリス内服例が多いことも ST 低下例が多かった一因と考えられた。

§ 結語

冠動脈疾患合併のない僧帽弁狭窄症例の運動負荷時 ST 低下には、心房細動と最大心拍数およびジギタリス内服が関与すると考えられた。

§ 文献

- 1) Hellerstein HK, Prozan GB, Liebow IM, et al : Two step exercise test as a test of cardiac function in chronic rheumatic heart disease and in arteriosclerotic heart disease with old myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1961 ; 7 : 234-252
- 2) Vacek JL, Valentin-stone P, Wolfe M, et al : The value of standardized exercise testing in the noninvasive evaluation of mitral stenosis. *Am J Med* 1986 ; 292 : 335-343
- 3) Aronow WS and Harris CN : Treadmill exercise test in aortic stenosis and mitral stenosis. *Chest* 1975 ; 68 : 507-509
- 4) Bartel AG, Behar VS, Peter RH, et al : Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 1974 ; 49 : 348-356
- 5) 斎藤宗靖, 吉田 茂 : 運動負荷心電図—感受性・特異度からみたその有用性と限界. 総合臨床 1981 ; 30 : 1961-1969
- 6) Kawai C and Hultgren HN : The effect of digitalis upon the exercise electrocardiogram. *Am Heart J* 1964 ; 80 : 409-420

- idamole Safety Study. *J Nucl Cardiol* 1995 ; 2 : 3-17
- 2) Rabin DL, et al : Association of Ventricular Ectopy with Nuclear Scintigraphic Perfusion Defects During Dipyridamole Stress Testing. *Clin Cardiol* 1998 ; 21 : 100-102
 - 3) Watanabe K, et al : Comparision of Adenosine Triphosphate and Dipyridamole in Diagnosis by Thallium-201 Myocardial Scintigraphy. *J Nucl Med* 1997 ; 38 : 577-581
 - 4) Taillefer R, et al : Comparative Diagnostic Accuracy of Tl-201 and Tc-99 m Sestamibi SPECT Imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in Detecting Coronary Artery Disease in Women. *JACC* 1997 ; 29 : 69-77
 - 5) Dabizzi P, et al : Dipyridamole Angina : a Specific Symptom of Severe Multivessel Disease. *Coron Artery Dis* 1994 ; 5 : 365-368

ドブタミン負荷 Tc-99 m-tetrofosmin 心筋シンチによる 心筋梗塞における心筋 viability と心筋血流の評価

皿井正義* 徳田 衛* 近藤 武* 元山貞子* 松葉 玲* 古田敏也*
安部泰宏* 黒川 洋* 野村雅則* 菱田 仁* 渡邊佳彦*

§ 背景

Tc-99 m-心筋血流製剤, QGS(Quantitative gated SPECT)program および L字型ガンマカメラの開発により短時間で心筋血流と壁運動を同時に評価可能となった。

§ 目的

QGS program を用いて, 低容量(L)および高容量(H)ドブタミン(DOB)負荷時の心筋血流と壁運動を同時評価し, 心筋 viability と心筋血流の関連を検討した。

§ 対象

陈旧性心筋梗塞 4 例。

§ 方法

安静時に Tl 400 MBq 静注し, 10 分後に安静時心電図同期 SPECT(rest)を撮像し, 心筋血流と壁運動を評価した。その後引き続き ISDN を舌下し十分冠動脈を拡張した状態で, 低容量 DOB 5 γ 負荷を開始し, 開始 4 分後から SPECT(L-DOB)を撮像し, 壁運動のみ評価した。4 時間後から高容量 DOB 負荷を行った。DOB を 5 γ より開始し, 3 分毎に 5 γ ずつ漸増し, 85% THR に達したら Tl 800 MBq 投与し 3 分後から SPECT(H-DOB)を撮像した。ここでは, 壁運動のみを評価した。DOB は最大 40 γ とした。その後, DOB の投与を中止し, SPECT(H-DOB)を撮像した。ここでは, DOB 負荷時の血流を評価した。以上の方法で, 心筋血流の評価は安静時と高容量 DOB 負荷時の 2 回, 壁運動の評価は安静時と低容量 DOB 負荷時と高

容量 DOB 負荷時の 3 回おこなった(図 1)。

§ 結果

症例 1 は 59 歳, 男性, 前壁中隔心筋梗塞。急性期に左前下行枝の 99% 狭窄に対して PTCA を施行し, その後再狭窄は認めず, 約 10 カ月後に心筋シンチを施行した。安静時は, 前壁中隔領域に血流低下と壁運動の低下を認めた。L-DOB 負荷時には, 梗塞中心部の壁運動は更に悪化するが, 梗塞周辺部では壁運動は改善した。H-DOB 負荷時は梗塞領域の血流は安静時に比べ, 悪化した部位と改善した部位が混在しており, 全体としてはあまり変化していない。しかし, 梗塞領域の壁運動は明らかに悪化した(図 2)。

症例 2 は 73 歳, 男性, 前壁中隔心筋梗塞。急性期には左前下行枝に 99% 狭窄を認めたが, 保存的に治療し, 2 カ月後の冠動脈造影では狭窄を認めなかった。約 4 年後に心筋シンチを施行した。安静時は前壁中隔と下壁に血流低下と壁運動低下を認めた。L-DOB 負荷時は, 安静時に比べ壁運動の改善を認めた。H-DOB 負荷時は, 血流は安静時に比べわずかに改善したが, 壁運動は安静時よりさらに悪化した(図 3)。

今回の検討では, 梗塞領域の残存有意狭窄のない 2 例では, L-DOB 負荷時に壁運動は改善した。残存有意狭窄のある 2 例は, 1 例は壁運動が改善し, 1 例は悪化した。L-DOB 負荷時でも, 有意狭窄があれば虚血が誘発される可能性があると考えられた。L-DOB 負荷時は, 4 例中 3 例は壁運動が悪化した。そのうち, 2 例は有意狭窄もなく, 血流は安静時に比べ, 不変または軽度改善した。1 例は有意狭窄があり, 血流と壁運動の両者が悪化した。4 例中の 1 例は, 壁運動, 血流ともに改善した。

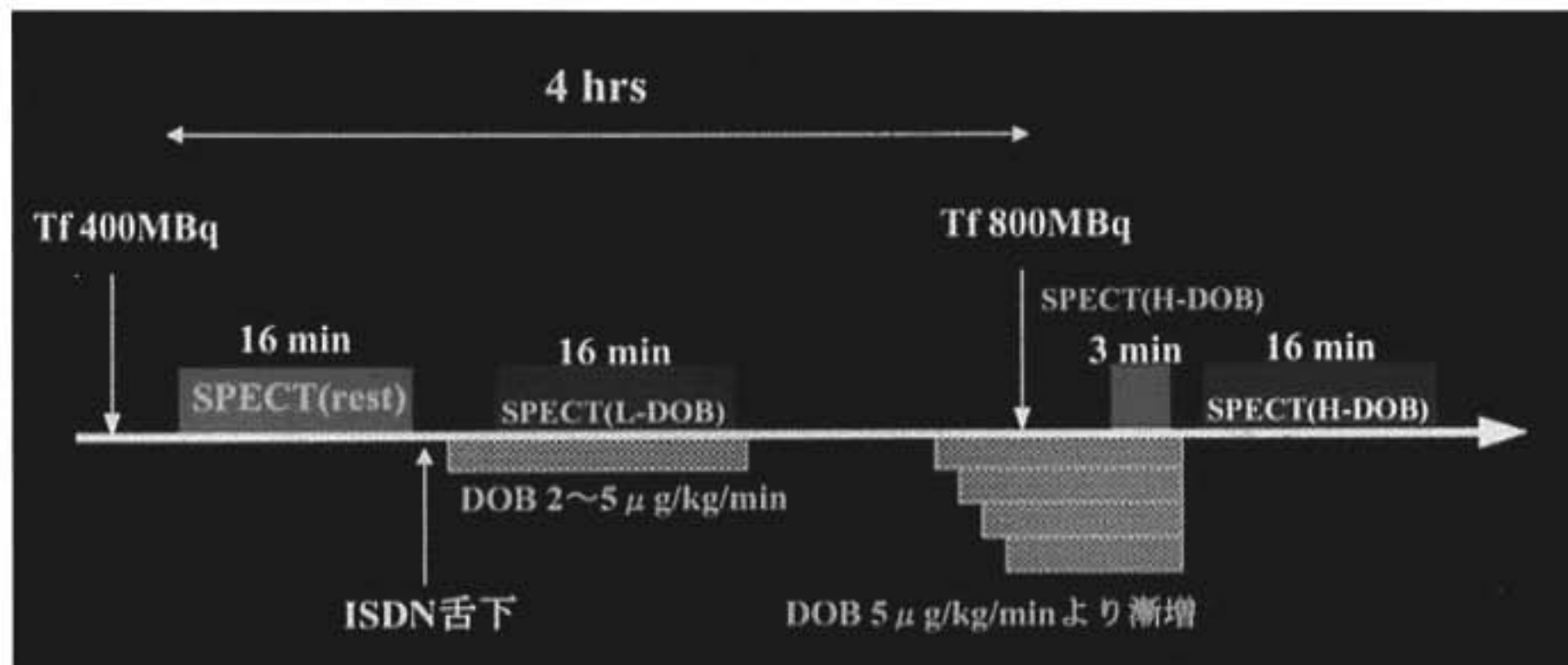


図 1 検査方法

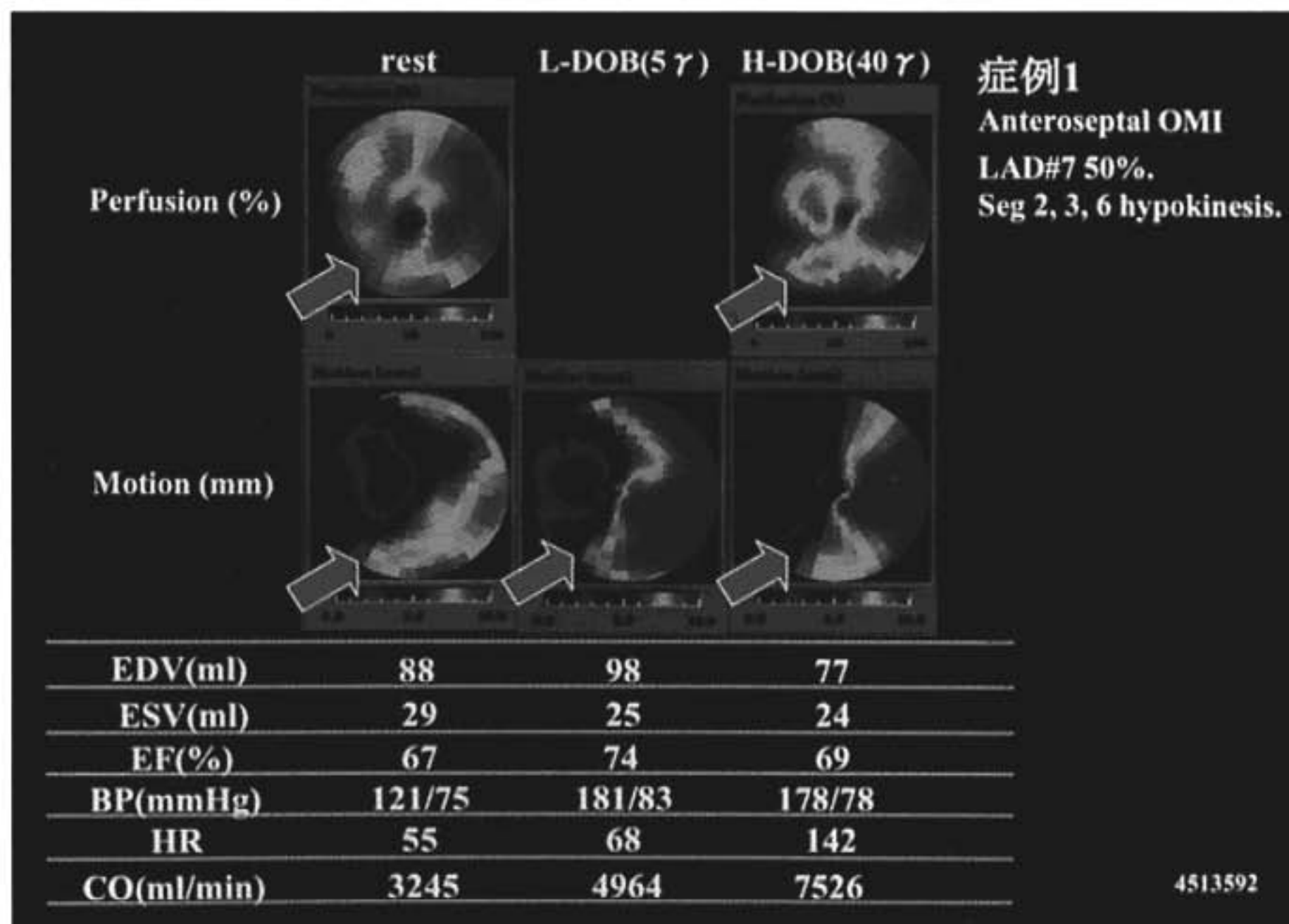


図 2 症例 1

§ 考按

低容量 DOB 負荷は、心エコー図での検討では心筋 viability の評価に有用と言われているが、今回の検討では残存有意狭窄があれば虚血が誘発され壁運動が悪化する可能性が示唆された。高容量 DOB 負荷は虚血

の診断に有用とされ、心エコー図での検討では、壁運動が悪化すれば虚血が誘発されたと診断するが、今回心筋シンチで血流を同時に評価すると壁運動が悪化しても血流の悪化していない症例も認められ、壁運動の評価だけでは不十分であると考えられた。このような

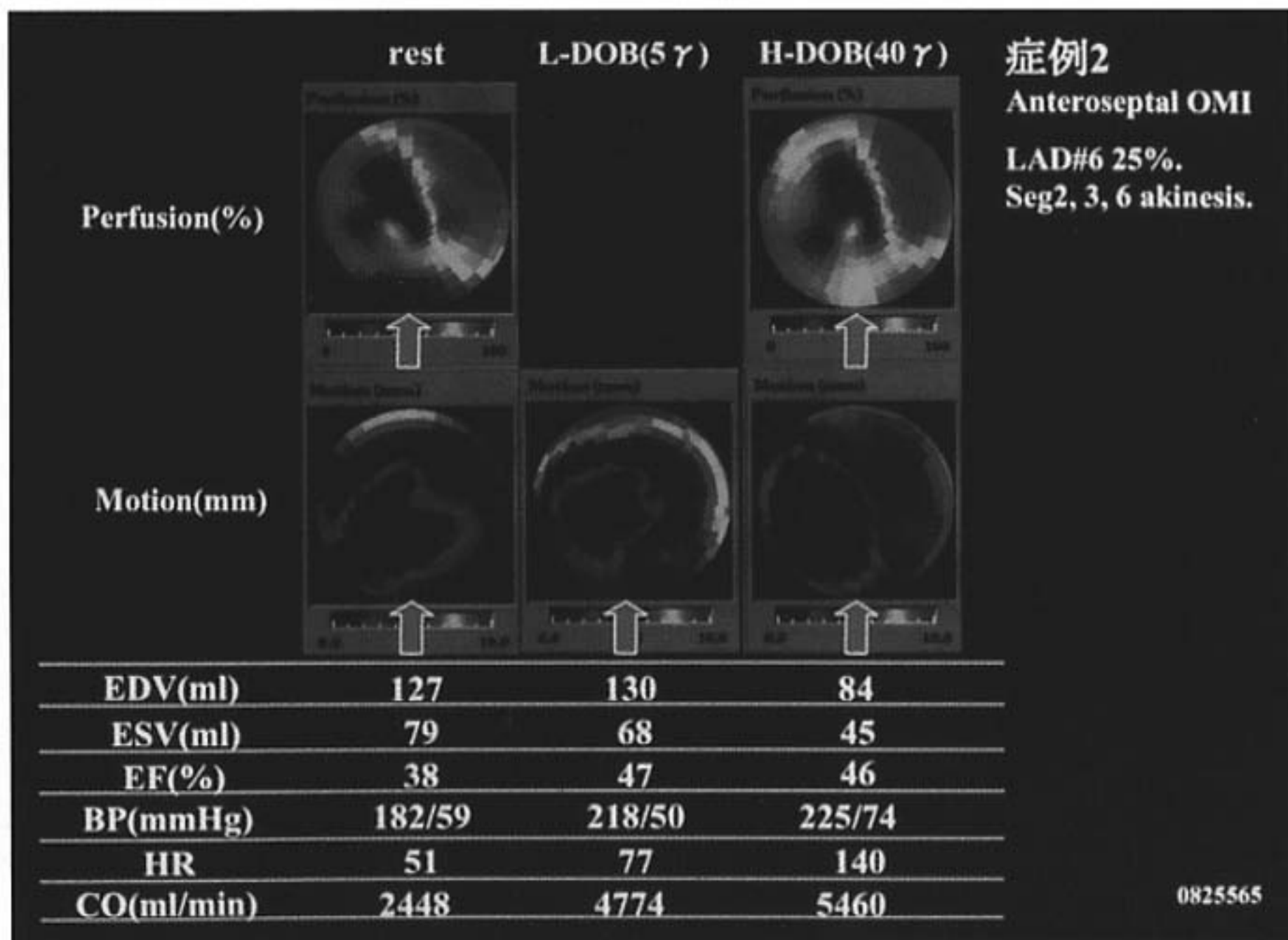


図 3 症例 2

壁運動と血流の乖離はどのような病態なのか今後検討する必要があると考えられた。その病態の一つとしては、DOB による心筋のカルシウムの過負荷が考えられた。

§ 結語

本法により心筋 viability ばかりでなく心筋虚血の評価も可能であると考えられた。DOB 負荷で壁運動だけから心筋の状態を判定するには問題があると思われた。

§ 文献

- 1) 下方辰幸, 近藤 武, 古田敏也, ほか: 硝酸イソソルピド・ドブタミン両負荷心プールシンチグラフィによる虚血性心疾患の心筋 viability の評価 (第 8 回 心臓核医学研究会). 心臓 1988; 20 (suppl 2): 212-222
- 2) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al: Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1996; 36: 2138-2147

0825565

虚血性心疾患における高速 Cine Phase Contrast MRI による冠血流予備能(CFR)の評価

斎藤誉宏* 佐久間 肇** 柴田宗宏* 沖中 務*
井阪直樹* 竹田 寛** 中野 赳*

§ 冠血流予備能(CFR)とは

安静時冠血流量と冠血管拡張剤投与後の最大冠血流量の比として定義されている¹⁾²⁾。CFRの正常値は3~4前後であるが、冠動脈狭窄の程度に応じて低下を示す。

§ MRIによる冠血流とCFRの非侵襲的計測

冠動脈は心拍および呼吸に伴って動き、血管径も小さく、MRIによる血流計測が最も困難な対象である。しかし最近の高速 Cine Phase Contrast(PC)MRIの導入により、1回の呼吸停止下に収縮期から拡張末期まで冠血流速度を計測できるようになった³⁾。

Cine PC法によるCFR計測の実際であるが、冠動脈の走行に垂直なスライス面上の高速 Cine PC画像を冠血管拡張剤の静注前後で収集している。約25秒間の呼吸停止撮像で9-16フェーズのシネ画像を収集でき、画像の計測は、位相差画像上の冠動脈内に関心領域(ROI)を設定して行う。血管拡張剤投与前後の拡張期最大冠血流速度を比較することによりCFRを求めることができる(図1, 2)。

§ 健常者および虚血性心疾患患者におけるCFR

健常者10例を対象に Cine PC MRIを用いてLAD拡張期最大血流速度を計測してみると、安静時における血流速度(13.5 ± 3.3 cm/s)と比較してジピリダモール投与後の血流速度は明瞭な増加を示し(41.9 ± 13.2 cm/s)、MRIから求めたCFRの値は 3.14 ± 0.59 であった。このCFRの値は、従来文献的に報告されている血管内ドップラによる計測値⁴⁾⁵⁾、経食道エコーに

よる計測値⁶⁾⁷⁾、PETによる計測値⁸⁾とほぼ一致した。冠動脈造影上LADに有意狭窄が認められる虚血性心疾患患者11例を対象にMRIによるCFR計測を行ったところ、健常者群におけるCFR値と比較して有意に低下していた(1.62 ± 0.50 vs 3.14 ± 0.59 , $p < 0.01$) (図3)。

§ MRIドップラフローワイヤによるCFRの比較

MRIを用いてCFRを非侵襲的計測を臨床的に用いるためには、MRIによるCFR計測値をすでに確立されたCFR計測法による値と比較する必要がある。虚血性心疾患患者19例を対象に、Cine PC MRIで求めたCFR値と、X線アンギオの際ドップラフローワイヤにて求めたCFR値を比較検討したところ、良好な相関を示した($r=0.91$) (図4)。

§ MRIによるCFRを用いたPTCA後の再狭窄評価

左前下行枝の近位部病変に対しPTCAを施行した9例(平均年齢60歳)を、PTCA後1カ月毎にMRI検査を施行し、半年後の確認造影までCFRの経時的変化をみた。確認造影にて非再狭窄群6例においては、経過中CFRは一定に保たれ、1カ月目 1.97 ± 0.37 、6カ月目 2.29 ± 0.31 であった($p=NS$)。一方再狭窄群3例においては4カ月目よりCFRは低下傾向を示し、1カ月目 2.27 ± 0.49 、6カ月目 1.52 ± 0.15 であった($p < 0.05$) (図5)。このようなPTCA後に外来にて繰り返し施行できるMRIは、非侵襲的な再狭窄評価に有用と考えられる。

§ MRIの今後の展望

高速MR撮像法の進歩により、冠動脈の形態診断(冠動脈MRアンギオ)、機能診断(血流計測)に加え、

*三重大学医学部第1内科

** 同 放射線科

(〒514-8507 津市江戸橋 2-174)

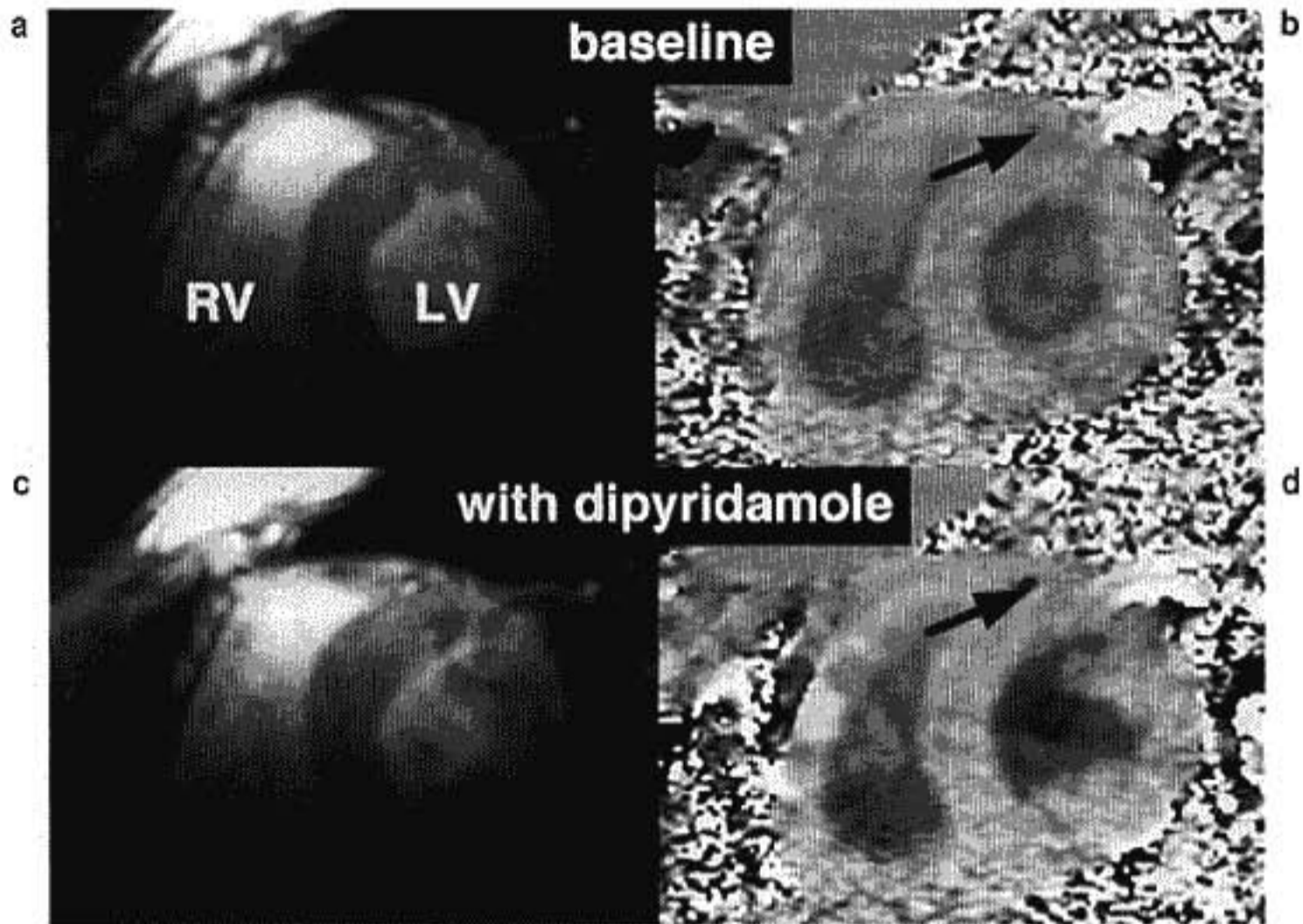


図 1 健常者における高速 Cine PC 画像
ジピリダモール負荷前のマグニチュード(a), 位相差画像(b), ジピリダモール負荷後のマグニチュード(c), 位相差画像(d)。ジピリダモール負荷による左冠動脈前下行枝(矢印)の血流速度の増加は位相差画像上の信号強度の変化として認められる。

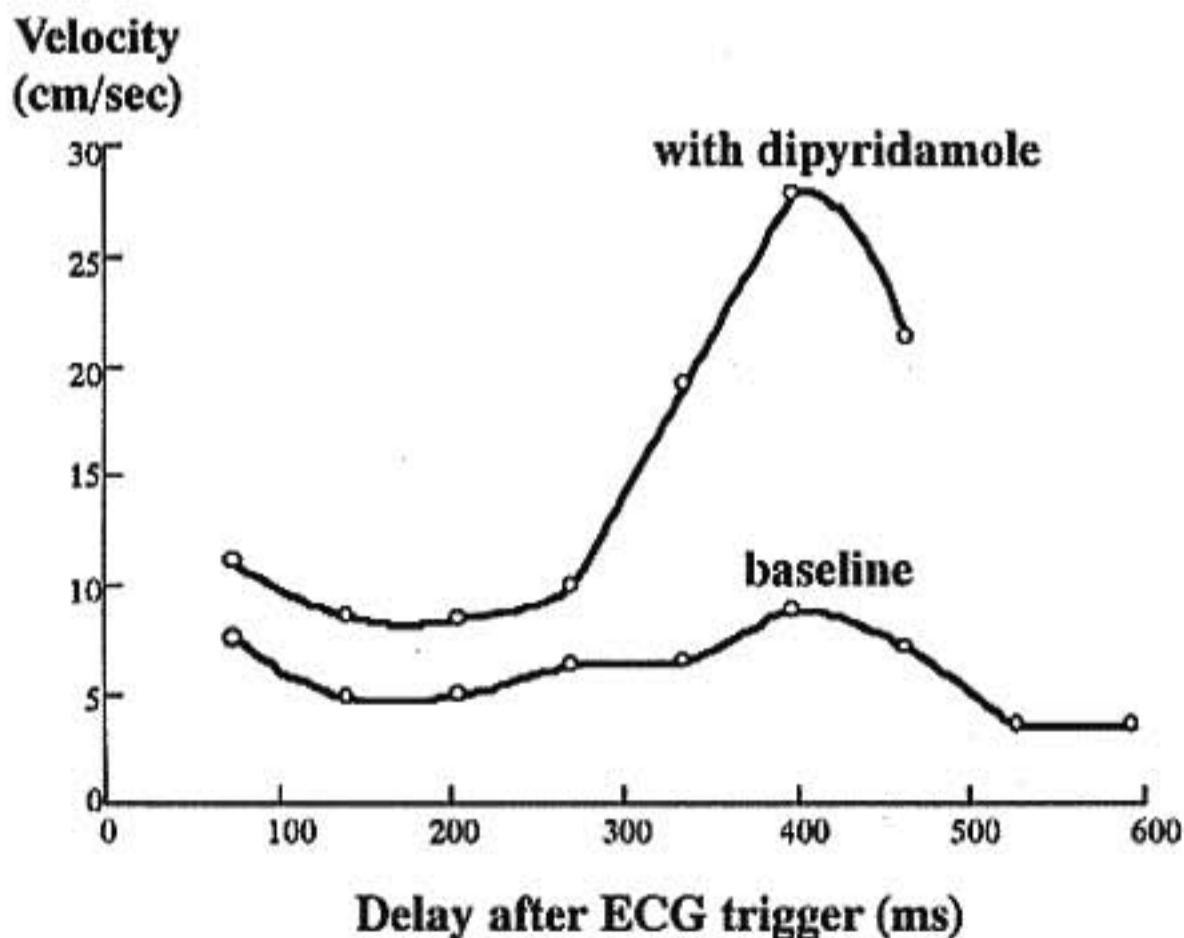


図 2 健常者において高速 Cine PC 画像から計測したジピリダモール投与前後における左冠動脈前下行枝の血流速度曲線
拡張期最大血流速度はジピリダモール投与によって約 3 倍に増加している。

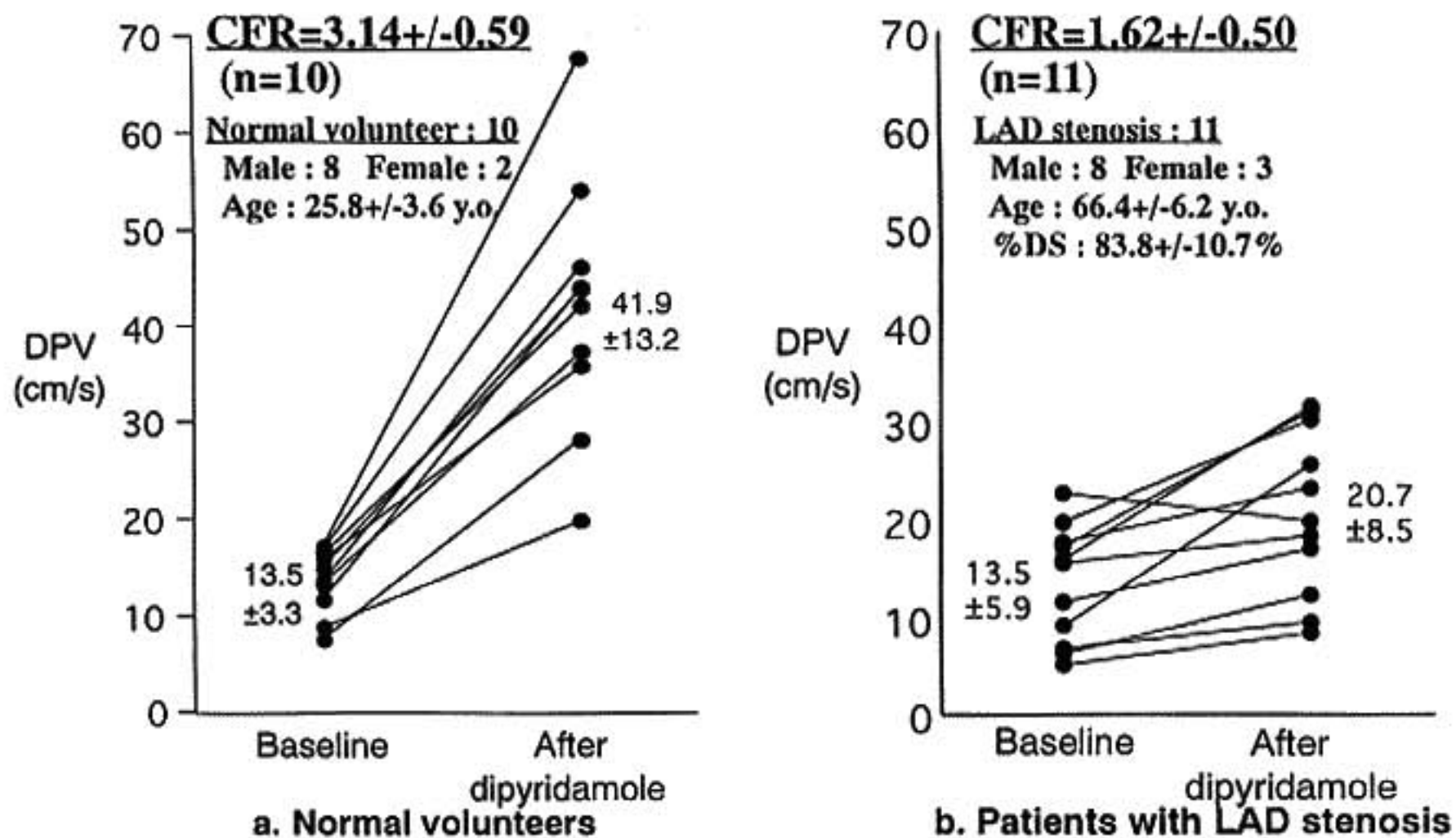
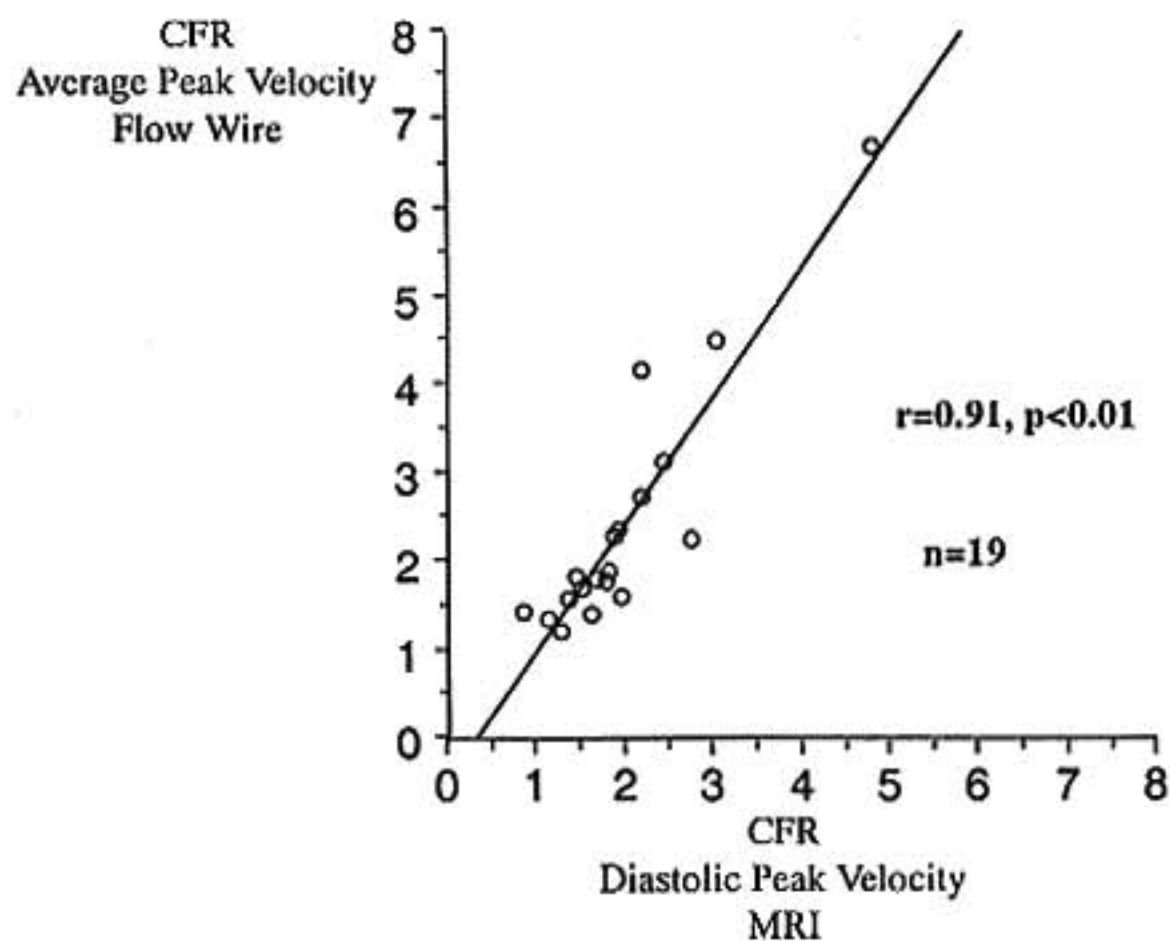


図3 健常者および虚血性心疾患患者におけるMRIから求めたCFR値



◀図4 ドップラフローワイヤを用いて計測したCFRと高速Cine PCによるCFRの比較

心筋 perfusion MRI(ジピリダモール負荷による心筋虚血診断), ドブタミン負荷MRI⁹⁾(心筋虚血, 心筋 viability 評価)などが, 臨床応用されつつあり, 循環器領域における役割は変化しつつある。

§ 文献

- 1) Wilson RF, et al : Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease. *Circulation*

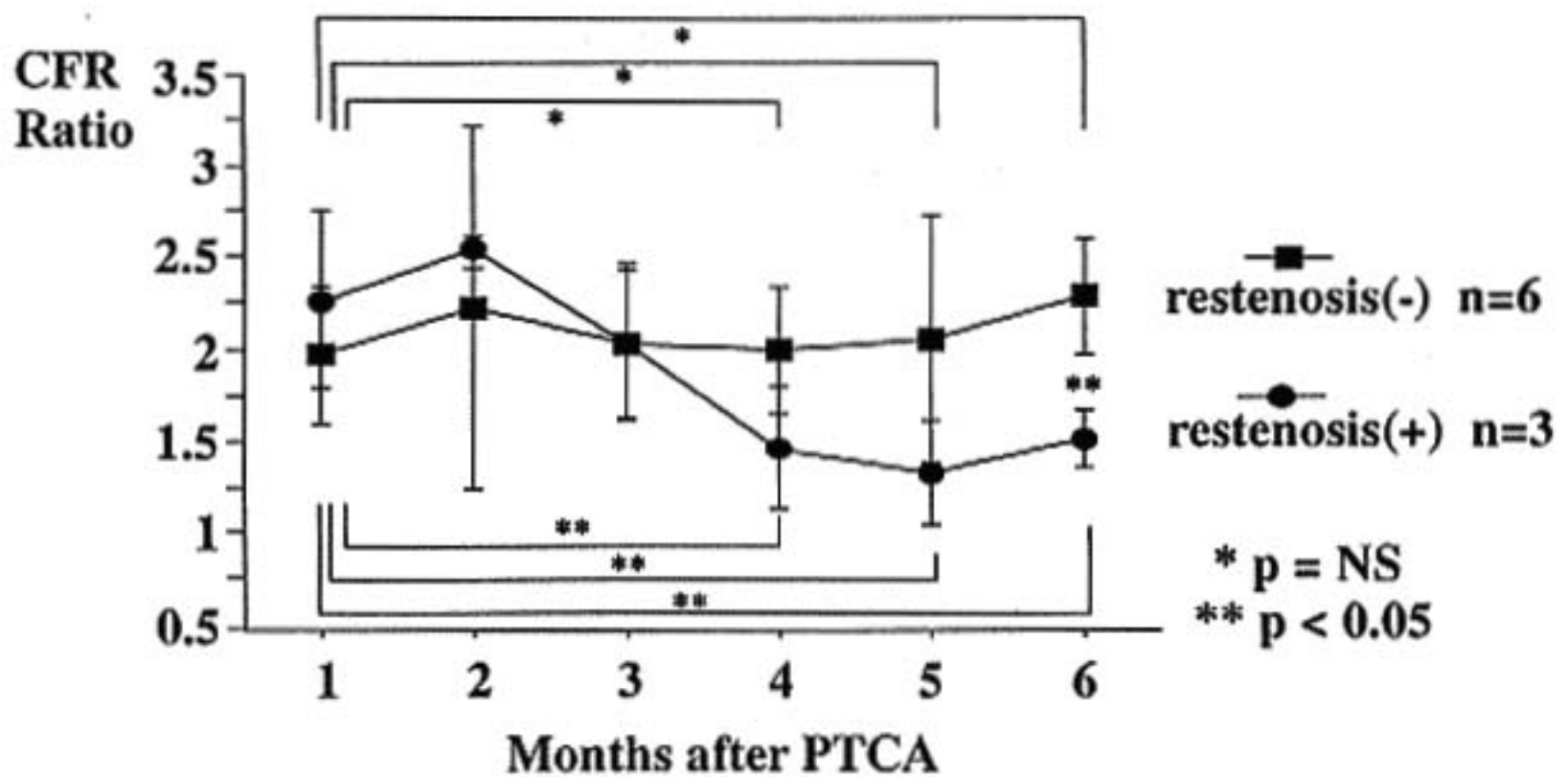


図5 PTCA後の高速Cine PC MRIによるCFRの経時的変化
 非再狭窄群ではCFRは2.0前後に保たれていたが、再狭窄群ではPTCA後4カ月目より低下しはじめた。

1987 ; 75 : 723-732

- 2) White CW, et al : Does visual interpretation of the coronary angiogram predict the physiological importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984 ; 310 : 819-825
- 3) Sakuma H, et al : Coronary flow reserve : Noninvasive measurement in humans with breath-hold velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1996 ; 198 : 745-750
- 4) Wilson RF, et al : Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1991 ; 82 : 1595-1606
- 5) Rossen JD, et al : Comparison of coronary vasodilation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1991 ; 18 : 485-491
- 6) Iliceto S, et al : Transesophageal Doppler echocardiography evaluation of coronary blood

flow velocity in baseline condition and during dipyridamole-induced coronary vasodilation. *Circulation* 1991 ; 83 : 61-69

- 7) Redberg RF, et al : Adenosine induced coronary vasodilation during transesophageal Doppler echocardiography : Rapid and safe measurement of coronary flow reserve ratio can predict significant left anterior descending coronary stenosis. *Circulation* 1995 ; 92 : 190-196
- 8) Czernin J, et al : Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation* 1993 ; 88 : 62-69
- 9) Nagel E, et al : Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose Dobutamine stress MRI. Comparison with Dobutamine stress echocardiography. *Circulation* 1999 ; 99 : 763-770

●シンポジウム「冠動脈疾患における薬物負荷試験の有用性と限界」 総合討論

座長：渡邊佳彦(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院循環器内科)
山辺 裕(神戸大学医学部第1内科)

渡邊(座長) それでは演者間の討論というわけでは
ありませんが、第1席はちょっと違うパター
ンなものですから、機会があればお伺いした
いと思います。4席、6席の先生方は、Dipyri-
damole 負荷と TI あるいは MRI の
modality をお使いになってやっていらっし
やる。講演の中でも出たと思いますが、Dipyri-
damole を使うことによるメリット・デメリ
ット、あるいは各 modality のメリット・デメリ
ットをまとめてお話しただけませんか。
まず4席の増田先生から願います。

増田 Dipyridamole の限界点ということですが、
まず私どもの Study では不整脈の誘発とい
うことが1点あります。Dipyridamole 負
荷 ^{201}Tl -SPECT 検査で不整脈をきたす患者
は6名でしたが、何回行っても同じ不整脈が
でる患者は1名しかおられませんでした。残
り5名に関しましては、20%~50%ぐらいの
確率でしか同じ不整脈を誘発できないところ
に1つの限界点があると思います。

次に Perfusion defect の問題があるのです
が、Dipyridamole 負荷と運動負荷を行った
ときとの相違点として、double products が
有意にさがるということです。ということは、
画像上の取込の差としてあらわれている一部
に、coronary flow reserve を反映しているよ
うな相対的な取込みの差が含まれている可能
性があると考えられます。

渡邊(座長) TI を使うことに関しての問題点は特
にありませんか。例えばテトロホスミン等ほ
かの核種と比較していかがでしょう。

増田 他の核種との比較としましては、当院では
 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofoamin、商品名マイオビューを
使用しています。PET とテクネ製剤と ^{201}Tl
とで比較すると、PET、 ^{201}Tl 、テクネ製剤の
順で梗塞範囲が小さいという症例がありま

す。PET の精度が一番良いので、この順から
当院ではテクネ製剤よりも ^{201}Tl のほうが優
れているのではないかと考えており、 ^{201}Tl を
使っています。

渡邊(座長) 6席の Dipyridamole 負荷と MRI に
よる coronary flow reserve を使って再狭窄
を早目に検出するという方法の限界と問題点
を簡潔にお話しただければ幸いです。

齋藤 まず薬物負荷に関してですが、MR の分野で
すと、運動負荷が現状では機械の問題、磁場
の問題等で無理ですので、どうしても負荷に
関しては薬物負荷に限られてきます。先ほど
京都大学の増田先生からもご発表がありまし
たように、MRI での薬物負荷に関しての問題
点としましては、心電図モニター等が十分に
できないということで、薬物負荷に関する合
併症が非常に問題となってきます。ただ、我々
の施設で通常やっていることでは、大きな合
併症等は出ておりません。

Dipyridamole を使う理由は、MRI の場合ど
うしても撮像時間がかかるものですから、一
瞬で効果のなくなる負荷はできません。した
がって、Dipyridamole のメリットといいま
すか、冠拡張している作用時間のある程度稼
げるような負荷として Dipyridamole を使っ
ています。ただ、薬剤効果が遷延しますので、
検査後も十分な観察が必要です。実際にほか
の薬剤で冠注するようなババベリンとか、ア
デノシン負荷での CFR では薬剤間の有意差
は特にないという報告はされております。

渡邊(座長) ほかの先生方から今のご発表に対して
何かご質問はありませんか。

第1席のメリット・デメリットに関して先ほ
ど省略してしまったんですが、毛利先生、今
お使いになっている薬物あるいはその反応を
みて、何か限界はありますでしょうか。

毛利 講演のときにも一言だけ申し上げましたが、特にアセチルコリンで虚血が誘発された場合に、本当にこれが臨床で患者さんが感じられているものと同じであろうかという疑問がいつもあります。微小血管狭心症の診断のゴールドスタンダードがないので、そういうことを感じているわけですが、カテ室で出現した心筋虚血と実際に患者さんの症状の原因となっているものと同じかどうかということはいつも思っています。ただ、それは今はどうやったらいいかわかりませんし、検査方法を変えることで解決できる問題ではないと思っていますので、例えば治療とかを含めてただいま検討しております。

山辺(座長) 薬物負荷ということでドブタミンと血管拡張薬が用いられています。血管拡張薬に関しましては、Dipyridamoleは1975年、アルブローが原法を報告しましてから、たくさん臨床応用がされていまして、我が国でも負荷心筋シンチを中心に広範に使われています。皆さんのところでも経験もあるし、その欠点・利点はよくわかっている方が多いだろうと思います。運動負荷との違いは、先ほど血流分布との違いということで一つ出されておりましたが、血管拡張薬の持つ特徴として増田先生のデータにございでしたが、double productが低下することがあります。それにもかかわらず心筋血流に異常が出てくるということで、この点について京都大学の増田先生のコメントをお願いしたいと思います。

増田 先程も述べさせて頂きましたが、Dipyridamole負荷を行うと、皆さん御経験があると思いますが、血圧が下がり始め、それと同時にheart rateがそれを補う分増えます。今回のstudyでも0.1 mV以上のST低下を示した症例は、24例中1例も認めていません。血圧も15 mmHg以上の低下を示した症例は、24例中1例でした。しかし、double productsは有意に下がりましたので、SPECT画像上のperfusion defectは、心筋梗塞で完全に心筋が死んで抜けてしまっている部位と、逆に相対的な血流差によって抜けている部位があると考えます。

山辺(座長) それは血管拡張薬を使うときの特異的な現象であって、運動と違うという点ですね。

齋藤 そうです。そのために、coronary flow reserveによる血流増加を一部反映しているのではな

いかと思います。

山辺(座長) 次に、ドブタミンのほうに移りたいと思います。ドブタミン負荷は、運動負荷と血管拡張のいわば中間的な作用を持っているように思われるんですが、心臓の仕事も増やす、血流も増やす。しかし、それがどうも運動と違う点は、全身の血流分布に違いがありそうだという点を、皿井先生が発表されました。このような作用は、薬物負荷としてのドブタミンのどのような利点につながっているんでしょうか。

皿井 ドブタミン負荷で全身への血流分布ですが、運動負荷のときにはかなり下肢のほうに流れていってしまうんですが、ドブタミン負荷のときはあまり流れていっていないのではないかとことです。実際は冠動脈の血流に関しては、どちらの負荷もout putも増やしていますし、実際に増えていると思います。これによって、運動負荷では血流が全身のほうに分配されて、冠動脈のスチールが起きたりとか、そういったことは考えにくいと思いますので、ドブタミン負荷の虚血の検出率には影響するものではないかと考えています。

山辺(座長) それから、薬剤負荷を使う場合に、運動負荷にフィットしない症例を対象とすることがあります。茅野先生は、急性心筋梗塞間もない時期にドブタミン負荷を使うことで予後を予測するというものでした。これも臨床的有用性が期待できるのですが、この点について、単に今回のエコーからだけではなく、心筋血流シンチあるいはBMIPPといったデータを出していましたが、これらのmodalityに応用すると、さらに薬剤負荷の臨床的有用性は増えるものなのでしょうか。

茅野 従来ですと、慢性期の心筋梗塞のhibernationに対して低用量ドブタミン負荷心エコー図法が有用であるという報告は、かなり多くのペーパーが書かれています。急性期の梗塞部の状態を低用量ドブタミン心エコー図法で評価することがどういう意味を持つのかというペーパーは、私、殆ど知らなかったものですから、この検討をしたわけです。梗塞部のstunningな状況を低用量ドブタミン負荷心エコー図法によって判断することができ、stunningな状態が改善するということが、一体、血流シンチやBIMPPといった代謝とか血流の情報ではどのような変化をもた

薬剤治療抵抗性の重症起立性低血圧に 対するペースメーカー治療 Atrial tachypacing の有効性

安部治彦* 沼田哲也* 長友敏寿* 合志清隆** 中島康秀*

起立性低血圧は日常診療上比較的高頻度に認められる疾患であるが、その原因は多彩で多くの病因が関与している。起立性低血圧の一般的治療として末梢血管収縮剤・鋳質コルチコイド剤、更にレオタード等による治療が一般的に知られているが、その治療はしばしば困難であり、満足いく効果は得られていないのが現状である。一方、薬剤治療抵抗性の重症起立性低血圧に atrial tachypacing を併用し有効であったとする報告が Moss ら¹⁾、Grubb ら²⁾によってなされているが、その機序は不明である。本論文では重症起立性低血圧症に対する atrial tachypacing の有効性の機序を検討するため、pacing rate の相違および AV 間隔の変化が起立時の血圧低下と症状改善に及ぼす影響について検討したので報告する。

§ 対象および方法

洞不全症候群の診断にて、既にペースメーカー植込み術を施行され、起立性低血圧による失神発作を呈した 2 症例を対象とした。Head-up tilt 試験(80 度)を用いて、ペースングレート(60, 80, 100, 110 ppm)による血圧の変化および AV 時間(200, 150, 100 msec)の及ぼす影響について検討した。

症例 1: 65 歳, 男性。主訴は起立時の失神発作。現病歴は平成 6 年に洞不全症候群に対し永久ペースメーカー(DDD モード)植込み術を施行されていた。平成 8 年 11 月より慢性腎不全により、血液透析を導入された。その後、症状は軽快したが、労作時のふらつき感・全身倦怠感には改善なく、起立時に失神発作を呈するようになったため、精査加療目的で当科入院となった。

入院時の血圧は臥位 128/74 mmHg であったが、立起時 62/44 mmHg と著明な起立性低血圧を呈した。

症例 2: 69 歳, 男性。主訴は起立時の失神発作。現病歴は平成 5 年 7 月頃より、めまい・眼前暗黒感があり、同年 10 月 4.7 秒の心停止を認め、洞不全症候群の診断で永久ペースメーカー植込み術(DDD モード)を受けた。平成 8 年になり、めまい・立ちくらみ症状が増悪し、当院神経内科の遺伝子診断で家族性アミロイドポリニューロパチー I 型と診断された。平成 9 年 9 月より立位時の失神発作をきたすようになり、精査治療のため当科に入院した。臥位時血圧 123/76 mmHg であったが、立位時 61/16 mmHg と著明な起立性低血圧を呈した。

§ 結果

症例 1 の結果を図 1 に、症例 2 の結果を図 2 に示した。いずれの症例も植込まれていたペースメーカーのペースングレートを 100 ppm 以上に設定すると head-up tilt 試験(80 度)による立位時の血圧低下は著明に改善し、立位時の症状は消失した。更に、ペースングレートを 100 ppm に固定し、AV 時間を 200 msec, 150 msec, 100 msec と順次短縮させて、立位時の血圧反応を調べたが、AV 時間の変化による血圧の影響は認めなかった。上記 2 症例はペースングレート 100 ppm, AV 時間 200 msec の設定で退院したが、現在まで起立性低血圧による失神発作の再発は認めていない。

§ 考按

重症起立性低血圧症に対する atrial tachypacing の有効性についての報告は現在まで 6 例報告されている^{1)~6)}。これらの報告例を詳細に検討してみると、いずれも起立時の血圧低下に対する十分な心拍数増加を認

*産業医科大学第 2 内科

** 同 脳神経外科

(〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

らずのかというのがわかると、短期もしくは長期的な予後に大きな指標となつて、その後の患者さんの予後とか治療法に大きな示唆ができると思つて、この検討をしたわけです。

山辺(座長) ドブタミンエコーによって虚血を検出する、あるいは低用量レベルでは心筋の viability が評価できる、二つの違った心筋の状態を評価できるというのはドブタミンの大きな魅力であるわけですが、その sensitivity, specificity といった点に関して、最近、他の modality と比べていろいろなレビューがなされておりますし、またコストベネフィットの面からいいますと、ドブタミンエコーの持つ利点が盛んに強調されています。草間先生から今回評価された診断の臨床的なドブタミンエコーの持つ意味合いや利点について、つけ加えて解説していただけますでしょうか。

草間 先ほどは運動負荷との比較をお話ししましたが、運動負荷で虚血が疑われた症例は、ドブタミン負荷を追加することによって冠動脈病変のあるなしを判別できる。しかし、問題点は、やはり false positive がまだ残る点です。例えば、そのほかの負荷 TI との比較に関しましては、報告されていますデータではほぼ同等の診断能力が示されていますが、現実問題としては、エコーの場合には endocard がきちんと記録されているかどうか重要になってまいります。

もう一つの問題点は、評価の定量性の問題です。それから、observer の間の差があるかどうか、その点がまだ十分確立されていないという問題点が含まれています。

もう一つの viability に関しては、報告された文献をみますと、SPECT による viability の判定のほうが sensitivity が高い。それに反して specificity が低いというデータでして、これは見ているものが違うためではないかと考えております。TI-SPECT は membrane の viability を見ている。ドブタミン負荷エコーないし MRI はファンクションのリカバリーをエンドポイントにしている。その差が恐らくデータの差に出てくるのではないかと考えております。

山辺(座長) ありがとうございます。

薬物負荷を用いる場合に、その薬物を用いる modality とのマッチングが重要だろうと思

いますが、今後、薬物負荷をどのように発展させ、どのように臨床応用をしていくかということで、modality の側をどう選択していくかということも避けて通れない問題だろうと思います。この点につきまして、増田先生のほうから、幾つかの modality, その優劣について、ご意見をいただけますでしょうか。

増田 薬物負荷ということですが、先ほども触れたのですが、Dipyridamole は、coronary flow reserve を非侵襲的にみていくという意味において、アデノシンやパパペリンで直接冠動脈内に注射する侵襲的な検査にとってかわる重要な薬の一つになっていくのではないかと考えています。

山辺(座長) 斎藤先生はいかがでしょう。

斎藤 MRI の機種ですが、現状では先ほども申しましたように、負荷に関しては薬物負荷に頼らざるを得ないところがあります。ただ、将来的には運動負荷可能な MR 装置が開発段階にあります。その薬物負荷に関してですが、増田先生の意見と同じですが、やはり非侵襲的な評価が、今後、臨床において高くなっていくと思います。そういう意味では、Dipyridamole 負荷検査は非常に重要になってくると思います。

MRI に関してですが、我々の今回発表したのは Dipyridamole 負荷による CFR の検討ですが、これは冠動脈の機能診断であり、更に MR coronary angiography といいまして、coronary の形態診断も同時にできるということと、あと検査時間には問題が出てきますが、心機能、壁運動の評価、それと心筋 perfusion とか、グローバルな評価が同時に施行できるメリットが将来的には出てくると思います。

山辺(座長) 微小血管狭心症について、毛利先生の場合には、薬物負荷といいますが直接冠動脈内注入という方法で、少し他の modality と違う面があります。今後、microvascular angina の診断あるいは LVH を持っている例で病態の違いを見分けていく方法として、non-invasive な評価方法があり得るか。また、それを臨床の診断や治療指針という面に何らかの形で生かしていくことができるかどうかということについて、コメントをお願いします。

毛利 微小血管狭心症に限って申し上げますと、繰

り返し angio をやって微小血管の機能を評価することはできませんので、non-invasive な検査は大事だと思います。個人的には、PET が局所の心筋の血流量を non-invasive に測れますので有用かもしれないと思います。例えば微小血管狭心症の治療としてスタチン、ACE 阻害剤、estrogen などが、内皮の機能を改善するかどうか、長期の冠循環における効果は今後の検討課題です。PET で flow reserve をフォローできれば非常におもしろいと思います。実際、Dipyridamole でも微小血管狭心症の人では reserve が落ちているというレポートがたくさんありますので、Dipyridamole と PET を用いて治療効果を長期にわたってフォローアップするのは大事なテーマではないかと思っています。

山辺(座長) 最後に、それでは実際に今日話にあった検査法をやってみようという所が多分出てくるだろうと思いますが、安全性について一言お願いしたいと思います。運動負荷試験に関する安全性については世界的にみても、AHA, ACC ガイドラインから出ていますし、日本でもこの循環器負荷研究会を通じて報告されていて、安全性は恐らく確立されていると思います。薬剤負荷に関する安全性について、草間先生のほうから一言お願いできますでしょうか。

草間 ドブタミン負荷に関してのみしかコメントできませんが、当施設では 1,500~1,600 例経験していますが、死亡などの major event は全く起きておりません。少数例で経験しておりますのは、心室性不整脈の悪化あるいは coronary spasm, hypertrophy のある患者さんで、high dose にて LV の outflow obstruction を起こし、血圧の低下を起こす。そのような症例を経験していますが、安全性は高い

と考えています。

山辺(座長) 最後に演者間の中で、何かこれだけはこのディスカッションはございますでしょうか。

予定された時間がきましたので、一言まとめをさせていただきます。薬剤負荷試験は古い歴史を持った負荷試験であります。Dipyridamole, Adenosine, ATP といった血管拡張薬は、冠血管予備能を評価するということから、冠動脈疾患の診断、その病態、あるいは重症度、あるいは治療評価に利用されてきました。運動負荷試験とは一味違った定量化を可能にするものであります。ドブタミンの薬物負荷に関しましては比較的新しく出てきたものでありまして、これは今ホットな話題といってもいいもので、ドブタミンエコーがコストパフォーマンスの面からほかの検査法を駆逐するかもしれないといったようなことで、心臓核医学の検査に携わる人たちからは脅威の目でみられています。しかし我が国ではまだ保険適用も認められておりませんし、多くの施設間での診断能に関する議論もなされていないという現状です。今後の討論にまたなければならぬ面もあるかと思っています。きょうの話を総合しますと、薬物負荷には独特のメリットがありまして、かつ安全に施行できる。しかし、検査方法との関係で、薬物負荷がどのように効果を上げるかということにつきましては、コストパフォーマンスや診断の安全性といった面から検討されなければならないということが今後の課題になるのではないかと思います。

それでは、長い間ディスカッションいただいた演者の先生とフロアーの先生方、どうもありがとうございました。これで終わらせていただきます。

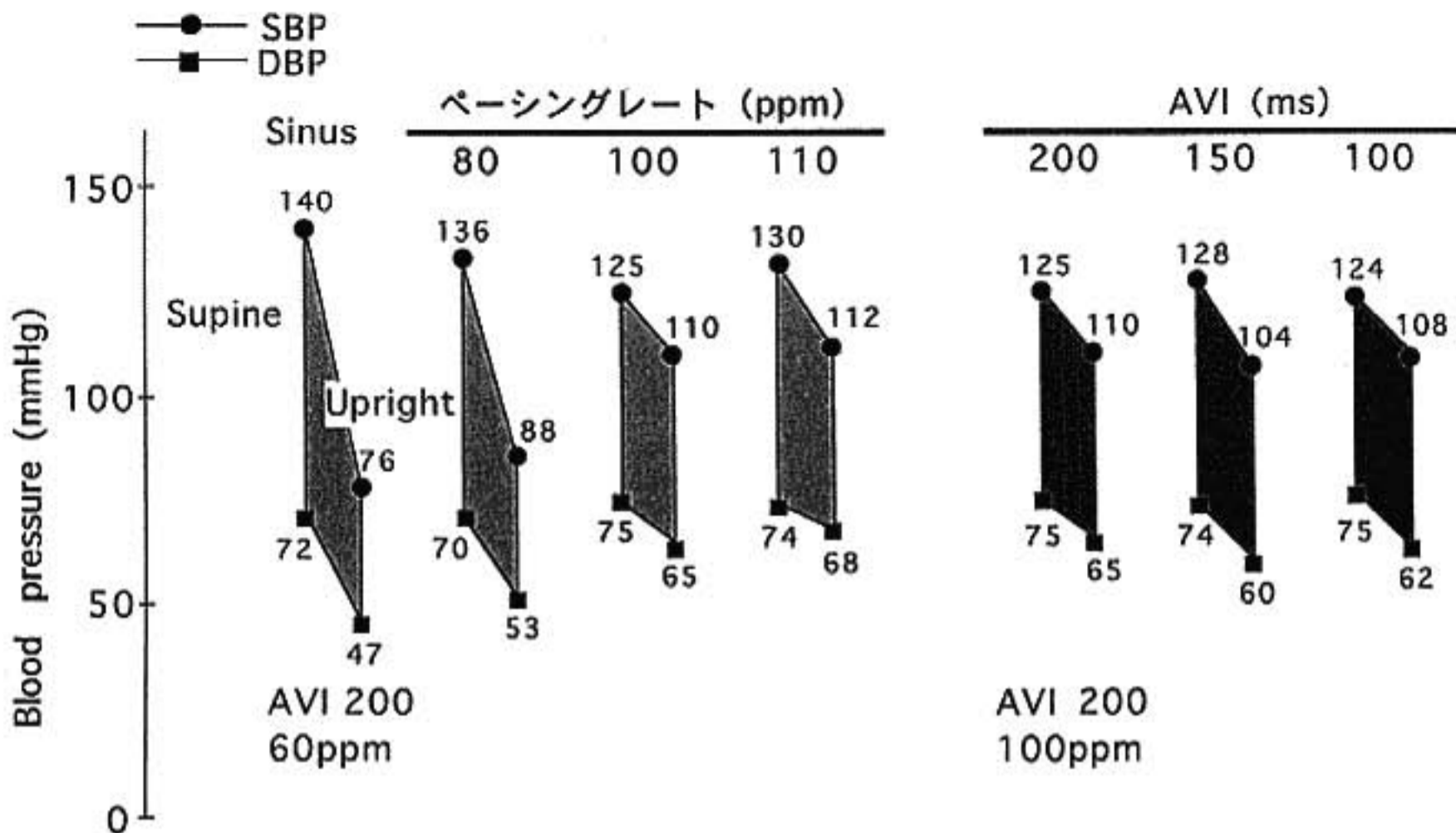


図 1

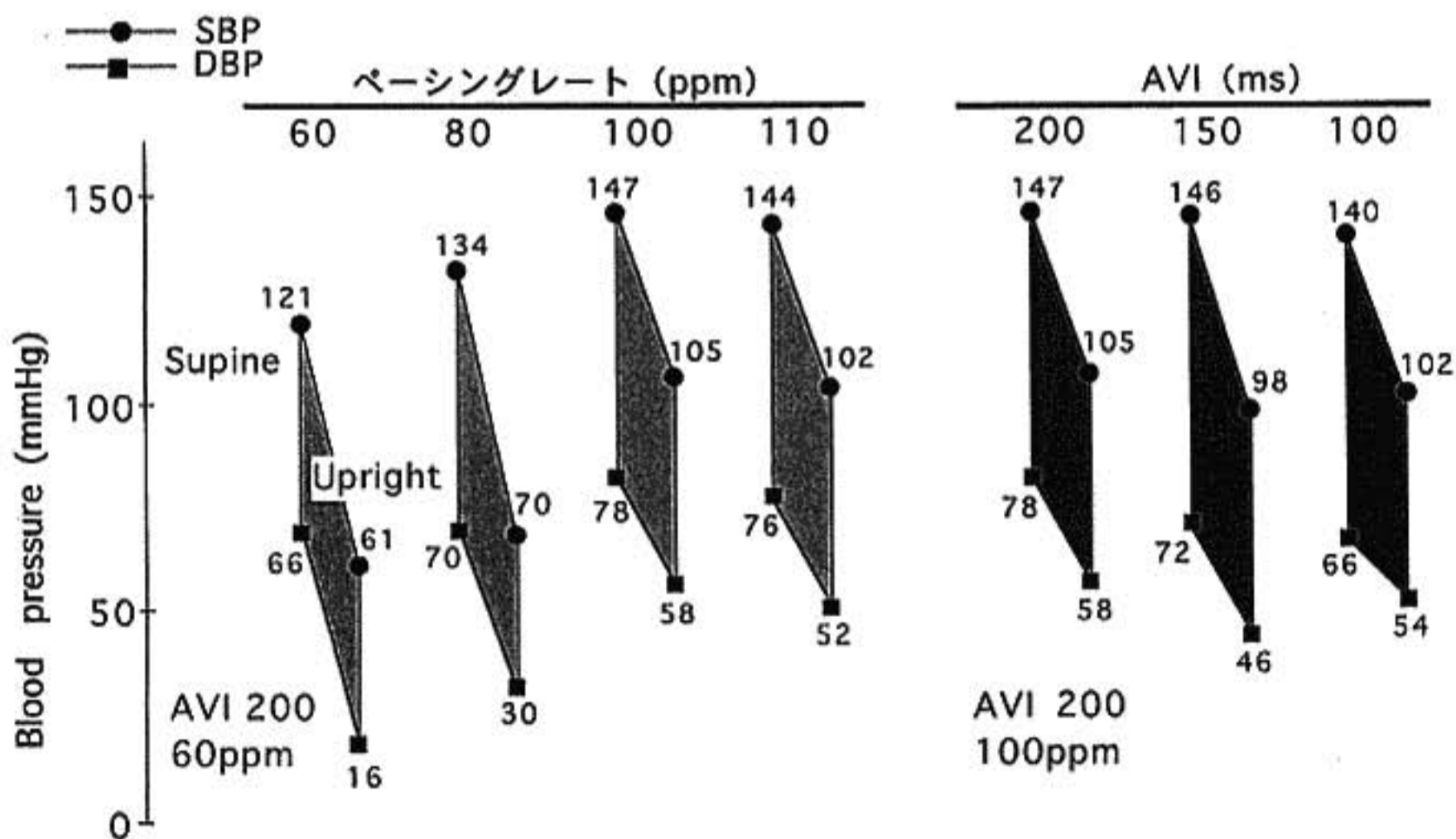


図 2

めない症例で atrial tachypacing が有効であったと考えられている。今回我々の経験した2症例も、いずれも洞不全症候群の合併を認めており、血圧低下に対する心拍数増加反応が欠如ないし不足していた症例であった。また、atrial tachypacing が起立性低血圧に有効であることの原因としては、atrial tachypacing を行うことにより、拡張時間の減少を認め、末梢血管への

静脈の血液うっ滞(venous pooling)を予防する効果もあったと考えられる⁶⁷⁾。今回の我々の結果から、1) 薬物治療抵抗性の重症起立性低血圧症に対する atrial tachypacing (100 ppm 以上)は、これまでの報告と同様、失神等の臨床症状を劇的に改善させ、非常に有効であることが判明した。2) atrial tachypacing の有効性の機序は依然不明な点が多いが、変時不全(chror-

rotropic incompetence)を合併した症例に対しては、tachypacingによる心収縮速度増加が心拍出量の増加をもたらす、結果として静脈還流量の増加と、血圧低下を減少させると推測された。3) 一方、AV時間の変化は、血圧低下に明らかな影響を及ぼさなかった。

§ 文献

- 1) Moss AJ, Glaser W and Topol E : Atrial tachypacing in the treatment of patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980 ; 302 : 1456-1457
- 2) Weissmann P, Chin M and Moss AJ : Cardiac tachypacing for severe refractory idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 650-651
- 3) Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, et al : Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *PACE* 1993 ; 16 : 801-805
- 4) Kristinson A : Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 1983 ; 214 : 79-83
- 5) Clementy J, Gencel L, Garrigue S, et al : Permanent cardiac pacing in the treatment of orthostatic hypotension : Literature data and five additional cases. In Blanc JJ, Benditt D, Sutton R (ed) : Neurally Mediated Syncope. Bakken Research Center Series. Futura Publishing Company Inc. 1996, Vol 10, 127-136
- 6) Grubb BP : Dysautonomic (orthostatic) syncope. In Grubb BP, Olshansky B (ed) : Syncope : mechanism and management. Futura Publishing Company Inc. 1997, 107-126
- 7) Abe H, Numata T, Hanada H, et al : Successful treatment of severe orthostatic hypotension with cardiac tachypacing in dual chamber pacemakers. *PACE* 2000 ; 23 : 137-139

近赤外分光法(NIRS)による腕エルゴメータ運動時の 上腕運動筋部の血液量および酸素化動態

岩原格一* 寺本未来* 木住野孝子** 鯉坂隆一*** 松田光生*** 渡辺重行†

§ 背景および目的

近年、運動中の骨格筋酸素化動態を非侵襲的に評価する方法として近赤外分光法(near infrared spectroscopy; NIRS)が用いられている。NIRSは生体透過性の良い近赤外光を利用し、その特定波長の吸光度と吸収体の濃度とが直接関係にあるという Lambert-Beer の法則に基づき、骨格筋組織のヘモグロビン(Hb)やミオグロビン(Mb)の酸素化・脱酸素化状態およびその総量を非侵襲的に測定することが可能であり、ヒトの運動においては主にヘモグロビンの変化を反映するとされている。すなわち、総ヘモグロビン量(Total-Hb)は血液量を表す指標であり、酸素化率(SdO₂)は、測定組織内の酸素化されたヘモグロビン(Oxy-Hb)と脱酸素化されたヘモグロビン(dOxy-Hb)との比率であり、組織における酸素の利用状態を表わす。

Arnoldら¹⁾は、上肢運動時の前腕血流量は健常例と心疾患例で差異がないことを報告しており下肢運動との差異を示唆している。一方、NIRSを用いた前腕運動における酸素化動態を検討した桑森ら²⁾は、健常例のOxy-Hbは、25% MVCまで低下傾向を示し、それ以上の強度では逆に上昇傾向を示すと報告している。一方、我々³⁾は、下肢自転車エルゴメータ運動では、健常例の血液量は運動強化の増加に伴って増加することを見出しており、上肢運動と下肢運動に差異があることが示唆される。

また、運動筋での酸素化動態と換気性作業閾値(VT)との関連は、下肢エルゴメータ運動において相反する結果が報告されているが、上肢運動時の場合の

それは明らかにされていない。

そこで、本研究では腕エルゴメータ運動における上腕二頭筋部の血液量・酸素化動態およびそれらとVTとの関連を検討することを目的とした。

§ 対象および方法

若年男性7名(平均年齢22.4±3.1歳)を対象とし腕エルゴメータを用いた最大心肺運動負荷(2分間のwarm-up後、1分毎に5Wずつ漸増)を施行した。運動中の運動筋部の血液量およびSdO₂の変動は、光拡散方程式に基づくNIRSを用いて連続的に計測した。すなわち、右上腕二頭筋部に測定プローブを装着し、無償襲酸素モニタ(烏津製作所製; OM-200)を用いて、血液量(Total-Hb)、酸素化ヘモグロビン(Oxy-Hb)、脱酸素化ヘモグロビン(dOxy-Hb)およびSdO₂を1秒毎にサンプリングし、得られたデータをそれぞれ20秒間の平均値として算出した。また、呼気ガスはbreath by breath法によりサンプリングし、酸素摂取量等を15秒間の平均値として算出した。運動耐容能の指標として最高酸素摂取量($\dot{V}O_{2peak}$)およびVTを求めた。VTはV-slope法により決定し、対応する酸素摂取量($\dot{V}O_2$)の値で示した。測定中の室内環境は、室温23.1(1.0:SD)°C、湿度50.2(8.0)%であった。

§ 結果および考按

最高心拍数およびVTにおける心拍数はそれぞれ166(13)、129(17)beats/分であり、最高酸素摂取量およびVTにおける酸素摂取量はそれぞれ25.7(1.7)、17.2(1.2)ml/分/kgであった。また、呼吸商のピーク値は1.15(0.07)であった。

図1に全対象者の上腕二頭筋部の血液量および酸素化動態を平均値で示す。運動筋部の血液量は、運動開始直後より増加したが、およそ70%($\dot{V}O_{2peak}$)付近で

*筑波大学体育研究科

** 同 体育科学研究科

*** 同 体育科学系

† 同 臨床医学系内科

(〒305-8574 つくば市天王台 1-1-1)

第47回 循環器負荷研究会

●一般演題 I

- 1) 運動中の血液粘度におよぼす運動療法の影響
群馬県立循環器病センター 高間典明, ほか……1
- 2) 有意な冠動脈病変を認めない僧帽弁狭窄症患者の運動負荷時 ST 低下を規定する因子の検討
岩手医科大学 千葉育雄, ほか……3
- 3) 薬剤治療抵抗性の重症起立性低血圧に対するペースメーカー治療—Atrial tachypacing の有効性—
産業医科大学 安部治彦, ほか……6
- 4) 近赤外分光法(NIRS)による腕エルゴメータ運動時の上腕運動筋部の血液量および酸素化動態
筑波大学 岩原格一, ほか……9

●一般演題 II

- 5) 運動負荷後の心拍数減少過程について—トレッドミル運動負荷試験法を用いた健常群と冠動脈疾患群との比較—
東邦大学 岡野喜史, ほか……12
- 6) 交感神経活動および心拍変動による QT 時間の修飾—微小神経電図法による筋交感神経活動記録を用いた検討
国立循環器病センター 稲垣正司, ほか……15
- 7) 慢性心不全における反復性 rhythmic handgrip 時の筋交感神経活動の検討
関西医科大学 湯山令輔, ほか……18

●一般演題 III

- 8) 心不全患者の呼吸筋脱酸素化と呼吸困難感について
東京医科大学 寺門節雄, ほか……22
- 9) 慢性心不全患者の筋内代謝回復は骨格筋肉 oxygen delivery に制限される
北海道大学 花田亜希子, ほか……25
- 10) 呼吸性心拍変動に関与する左室圧変動の周波数依存性
富山医科薬科大学 城宝秀司, ほか……28
- 11) 急性心筋梗塞症患者における運動時左室弛緩能の規定因子
国立循環器病センター 里見和浩, ほか……30

●一般演題 IV

- 12) 低用量ドプタミン負荷心エコー法による心筋虚血の診断—Automated Segmental Motion Analysis を用いた検討—
山口大学 木村和美, ほか……33
- 13) 運動負荷試験陽性例における冠動脈 MR coronary angiography の検討
徳島大学 野村昌弘, ほか……36

●シンポジウム「冠動脈疾患における薬物負荷試験の有用性と限界」

- 1) 微小血管狭心症における心筋虚血の発生機序についての検討
九州大学 毛利正博……39
- 2) ドプタミン負荷心エコー法の有用性と問題点—有意冠動脈病変の検出能, 梗塞部壁運動改善予測能について—
日本医科大学 草間芳樹, ほか……42
- 3) 長期予後からみた急性心筋梗塞患者の低容量ドプタミン負荷心エコー図法の意義
昭和大学 茅野博行, ほか……45
- 4) Dipyridamole 負荷 ²⁰¹Tl-SPECT 検査における不整脈の発生率と虚血性心疾患
京都大学 増田大輔, ほか……48
- 5) ドプタミン負荷 Tc-99 m-tetrofosmin 心筋シンチによる心筋梗塞における心筋 viability と心筋血流の評価
藤田保健衛生大学 皿井正義, ほか……51
- 6) 虚血性心疾患における高速 Cine Phase Contrast MRI による冠血流予備能 (CFR) の評価
三重大学 斎藤誉宏, ほか……54

●総合討論 ……………58

第47回 循環器負荷研究会

日時：平成11年2月6日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：中野 赳 (三重大学)