

## Tl 201-CI/Tc 99 m-sestamibi を用いた ドブタミン負荷心筋シンチグラフィ—短時間 収集心拍同期 SPECT による心筋虚血の評価

櫻井 薫\* 佐野純子\* 草間芳樹\* 本間 博\* 宗像一雄\*  
岸田 浩\* 高野照夫\* 汲田伸一郎\*\* 隈崎達夫\*\*

半減期が短く大量投与が可能な Tc 標識心筋血流製剤により、心電図同期心筋 SPECT 像の撮像が容易になり、心筋血流評価のほかに心筋機能計測を行う画像処理法が検討されている。なかでも左室輪郭を三次元的に自動抽出し左室機能指標を計測する Germano らによる画像処理プログラム (QGS, quantitative gated SPECT) は、高い再現性と優れた計測精度を有することが示されている。また QGS プログラムを用いることにより、左室局所収縮機能指標も計測可能であり、様々な臨床応用が期待されている。今回我々は心筋血流評価法および QGS プログラムを用いることにより、負荷時左室局所収縮機能評価法を併用したドブタミン負荷心筋シンチグラフィによる冠動脈病変の診断精度を検討した。

### § 対象

冠動脈造影を施行した虚血性心疾患患者 20 例で、狭心症 8 例、心筋梗塞 12 例、男性 16 例、女性 4 例、平均年齢は  $64 \pm 9$  歳。

### § 方法

安静時に Tc 99 m-sestamibi 600 MBq 静注し、30 分後より 2 検出器ガンマカメラを用い、5 分間心電図同期心筋 SPECT データ収集を施行。引き続きドブタミンを  $4 \mu$ ~最大  $40 \mu$  負荷し各用量において開始 3 分目より心電図同期心筋 SPECT を撮像。負荷終了 1 分前に  $^{201}\text{Tl}$  111 MBq 静注し、終了 10 分後より 2 核種同時収集を施行 (図 1)。心筋 SPECT は ADAC 社製 2 検出器型ガンマカメラ VERTEX を用い、心電図

同期 SPECT は 1 方向 20 秒、6 度ごとに 15 方向  $\times$  2、R-R 間隔を 16 分割しデータを収集。2 核種同時収集 SPECT は 1 方向 40 秒、5 度ごとに 18 方向  $\times$  2 で施行した。

左室壁分割および冠動脈領域との対応は、心筋血流評価は Tl 像および MIBI 像を Bull's eye 表示し、左室壁を 20 分画に分割し図 2 に示すように各冠動脈領域に分画を分類した。心筋血流評価は、最大 RI カウント領域のカウント数を 100% とし、各領域の % uptake を計算した。さらに安静時の % Tc uptake と負荷時の % Tl uptake の差であるデルタ % uptake を算出した。左室局所収縮機能評価としては、各分画の収縮期壁厚と拡張期壁厚の差を拡張期壁厚で除し、% Regional wall thickening を算出した。さらに、各冠動脈領域の平均を算出し Mean デルタ % uptake、ならびに Mean regional wall thickening とした。心筋虚血の判定基準は、心筋血流評価として Mean デルタ % uptake がプラスとなるものを虚血陽性とした。左室局所収縮機能評価として最大負荷時 Mean regional wall thickening と負荷中最大 Mean regional wall thickening の差をデルタ Mean regional wall thickening と定義し、これがマイナスとなる場合を虚血陽性とした。

### § 結果

冠動脈造影にて AHA 90% 狭窄以上で分類すると病変数および各冠動脈領域は、1 枝病変 13 例、多枝病変 7 例であり各冠動脈の病変は RCA 10 例、LAD 15 例、LCX 5 例であった。平均最大 DOB 負荷量は  $20.4 \pm 9.1 \mu$  であった。負荷中止理由は胸部圧迫感 (7 例)、ST 変化 (6 例) が多く、その他は動悸、吐き気、徐脈性不整脈などであった。各症例ごとの冠動脈病変診断精度は、sensitivity は心筋血流評価にて 80%、局

\*日本医科大学第 1 内科

\*\* 同 放射線科

(〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

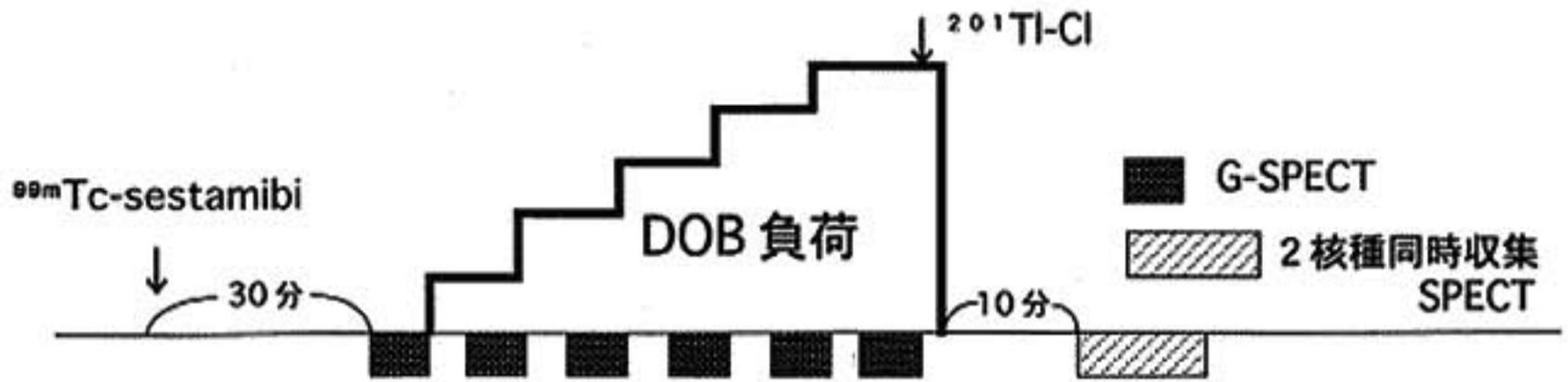


図1 プロトコール

安静時に $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi 静注(600 MBq), 30分後より2検出器型ガンマカメラを用い, 心電図同期心筋 SPECT(G-SPECT)データ収集を施行. 引き続き DOB を(4  $\gamma$ ~最大 40  $\gamma$ ) 負荷し各用量において投与開始3分より G-SPECT 撮像. 負荷終了1分前に $^{201}\text{Tl}$ -Cl 静注(111 MBq), 負荷終了10分後より2核種同時収集を施行.

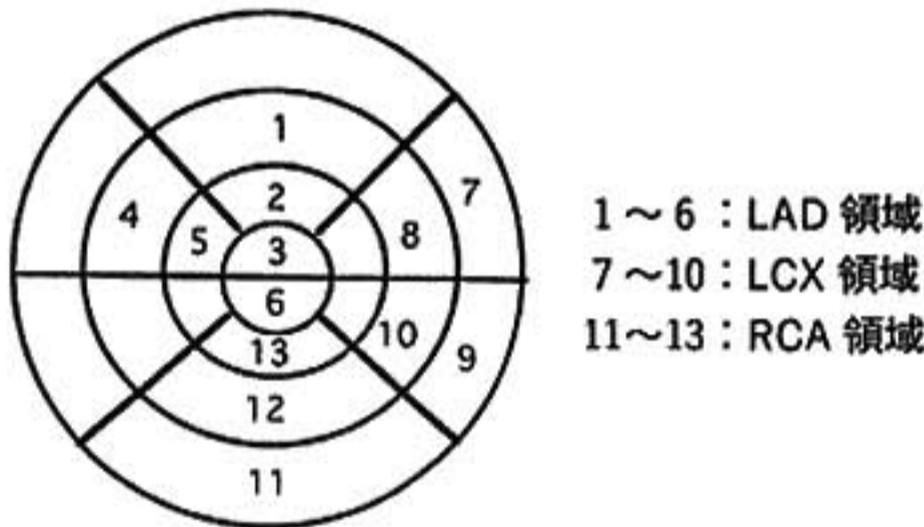


図2 左室壁分割および冠動脈領域との対応  
 $^{201}\text{Tl}$ -Cl 像,  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi 像を Bull's eye 表示, 左室壁を20分画に分割.

所心筋収縮機能評価にて 80%, 心筋血流および収縮機能両者を併用した場合には 95%であった. 試みに, 冠動脈枝ごとの病変診断精度を検討したところ, 心筋血流評価では, sensitivity 74%, specificity 79%であった. 局所心筋収縮機能評価では, sensitivity 74%, specificity 79%であった. 心筋血流と心筋収縮機能評価を併用した場合には, sensitivity 96%, specificity 64%となった.

### § 結語

心筋血流評価法および左室局所収縮機能評価法を併用した DOB 負荷心筋シンチグラフィの心筋虚血診断における有用性を検討したところ, 罹患冠動脈診断精度は心筋血流評価のみで sensitivity 80%, 心筋機能評価のみでも sensitivity 80%であったが, 心筋血流と心筋機能評価を併用した場合にその sensitivity は 95%であった. 心筋血流評価に加え左室局所収縮機能評価を併用することの有用性が示唆された.

### § 文献

- 1) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al : Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995 ; 36 : 2138-2147
- 2) Germano G, Erel J, Lewin H, Kavanagh PB and Berman DS : Automatic quantitation of regional myocardial wall motion and thickening from gated technetium-99 m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1360-1367
- 3) Germano G, Kavanagh PB, Su H, et al : Automatic reorientation of three-dimensional, transaxial myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med* 1995 ; 36 : 1107-1114
- 4) Gunning MG, Angnostopoulos C, Knight CJ, et al : Comparison of  $^{201}\text{Tl}$ ,  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmin, and dobutamine magnetic resonance imaging for identifying hibernating myocardium. *Circulation* 1998 ; 98 : 1869-1874

## 再灌流療法成功後の心筋梗塞患者における 運動負荷時左室流入血流の評価

小泉智三・増田善昭\*

### § 背景

心筋梗塞患者における心臓リハビリテーションに於いて、運動療法の左室リモデリングに対する影響がいくつか報告されている<sup>1)~3)</sup>。また、左室流入血流波形を用いた左室充満圧の評価が近年報告されており<sup>4)5)</sup>、左室収縮力が低下している例では拡張早期血流波形の減速時間と左室充満圧の相関は良好であると言われている。心筋梗塞患者で再灌流成功後の運動時左室血行動態についての報告は少ない。

### § 目的

心筋梗塞再灌流成功患者について、運動の心機能に対する影響をみるために、運動負荷時の左室流入血流波形を評価する。

### § 対象

当院で、発症1カ月以内に梗塞責任冠動脈に経皮的冠動脈形成術(PTCA)を施行し成功した心筋梗塞患者(MI群)11人、男性10人、女性1人、前壁梗塞7人、後壁梗塞4人および循環器正常群(C群)男性7人、不整脈、中等度以上の弁膜症、NYHA class II以上の心不全患者は除外した。

内服薬は1日 aspirin 81 mg, ticlopidine hydrochloride 200 mg, isosorbide mononitrate 40 mg とし、ACE 阻害薬、 $\beta$  遮断薬などの心不全治療薬は投与されていない。

### § 方法

PTCA 1カ月後に左側半臥位(15度)でのエルゴメーターによる運動負荷心エコーを行った。25ワットよ

り開始し2分ごとに25ワットの多段階症候限界性負荷をかけ、2分ごとに血圧、心拍数、12誘導心電図をとりながら、心尖部アプローチよりパルスドプラー法を用い安静時、負荷開始4分後および負荷終了4分後の左室流入血流波形を記録した。急速流入期最大流速(EV)、心房収縮期最大流速(AV)、A/E、E波の加速時間(AT)、E波の減速時間(DT)を測定した。

### § 結果

安静時では、C群とMI群の比較で、MI群の方が左室駆出率がやや低下していた(C群:  $66.2 \pm 6.2\%$ , MI群:  $58.4 \pm 8.9\%$ ,  $p < 0.05$ )。安静時の左室流入血流波形は、MI群の方が有意にAVが早かった(C群:  $0.51 \pm 0.19$  m/s, MI群:  $0.71 \pm 0.32$  m/s,  $p < 0.01$ )。

EV、ATおよびDTに有意差はなかった。

運動時には両群間で左室流入血流の計測値に有意差を認めなかった。

安静時と運動開始4分後で比較すると、運動時のEVは安静時と比較して両群とも有意に増加し、(C群:  $0.79 \pm 0.17 \sim 1.03 \pm 0.23$  m/s,  $p < 0.05$ , MI群:  $0.76 \pm 0.14 \sim 1.17 \pm 0.17$  m/s,  $p < 0.01$ )、AVはC群では安静時と比較し運動時で有意に早くなったが( $0.51 \pm 0.19$  m/s  $\sim 0.88 \pm 0.24$ ,  $p < 0.01$ )、MI群では著変なかった( $0.71 \pm 0.32 \sim 0.75 \pm 0.29$  m/s, NS)。その結果、A/EはC群では有意に増加し( $0.63 \pm 0.15 \sim 0.80 \pm 0.10$ ,  $p < 0.05$ )、MI群では逆に有意に減少した( $1.01 \pm 0.25 \sim 0.71 \pm 0.18$ ,  $p < 0.01$ )。ATは両群とも安静時と運動時で著変なかった。DTは両群で有意に短縮した(C群:  $209 \pm 39$  ms  $\sim 142 \pm 34$  ms,  $p < 0.01$ , MI群:  $199 \pm 67$  ms  $\sim 133 \pm 34$  ms,  $p < 0.05$ ) (表1参照)。

\*千葉大学医学部第3内科

(〒260-8677 千葉市中央区亥鼻 1-8-1)

表 1

		Control	Myocardial infarction	
Age (year)		42.2±4.8	56.4±10.3	p<0.05
EF (%)	rest	66.2±6.2	58.4±8.9	p<0.05
systolic BP (mmHg)	rest	127±16	125±12	NS
	exercise	159±16	163±13	NS
Heart rate (/min)	rest	71±8	61±9	NS
	exercise	106±5	99±11	NS
Double product	rest	9133±1761	7555±953	NS
	exercise	16590±2016	15470±2084	NS
EV (m/s)	rest	0.79±0.17	0.76±0.14	NS
	exercise	1.03±0.23	1.17±0.17	NS
AV (m/s)	rest	0.51±0.19	0.71±0.32	p<0.01
	exercise	0.88±0.24	0.75±0.29	NS
A/E	rest	0.63±0.15	1.01±0.25	NS
	exercise	0.80±0.10	0.71±0.18	NS
AT (ms)	rest	90.0±9.8	92.0±15.2	NS
	exercise	85.7±7.5	91.0±12.5	NS
DT (ms)	rest	209.8±38.6	198.6±66.8	NS
	exercise	142.4±33.9	132.9±33.6	NS

## § 考察

心筋梗塞患者における心臓リハビリテーションに於いて、運動療法の是非がいくつか報告されている。心筋血流を改善し左室リモデリングにも影響しない、との報告と<sup>12)</sup>、左室駆出率が低下している例では左室リモデリングに悪影響がでるとの報告がある<sup>3)</sup>。

今回、比較的左室機能の温存された心筋梗塞患者の、運動時の左室流入血流波形からみた運動療法の功罪について検討してみた。

安静時および運動時で拡張早期左室流入血流波形の減速時間は両群間で差がなかったため、左室充満圧についても差がないと考えられ、正常群と心筋梗塞群で運動による左室内全体にかかる圧負荷に著変はないと推測される。

ただし心筋梗塞患者の安静時における拡張早期流入血流最大速度およびその減速時間は正常と比較し減少しているとの報告もある<sup>9)</sup>。今回の心筋梗塞症例は、再灌流療法が成功しており、最大CPKの平均値が1,683 IU/Lと比較的小範囲の梗塞であり、左室機能も保た

れている症例であったため、拡張早期左室流入血流最大速度およびその減速時間は正常群と比較し有意差はなかった。

心房収縮最大流速は、安静時において心筋梗塞群の方が有意に早く、再灌流療法成功後に於いても左房の収縮は安静時に増大しており、運動によりそれ以上の増大は認めなかった。

今回の結果には、心筋梗塞群のほうがやや高齢であり左室駆出率も低い事が影響している可能性も考慮する必要がある。

## § 結語

安静時および運動時において、拡張早期左室流入血流最大速度およびその減速時間は正常と比較しやや減少していたが有意差を認めなかった。

また、心筋梗塞患者においては再灌流療法成功1カ月に於いても左房の収縮は安静時に増大しており、運動によりそれ以上の増大は認めなかった。

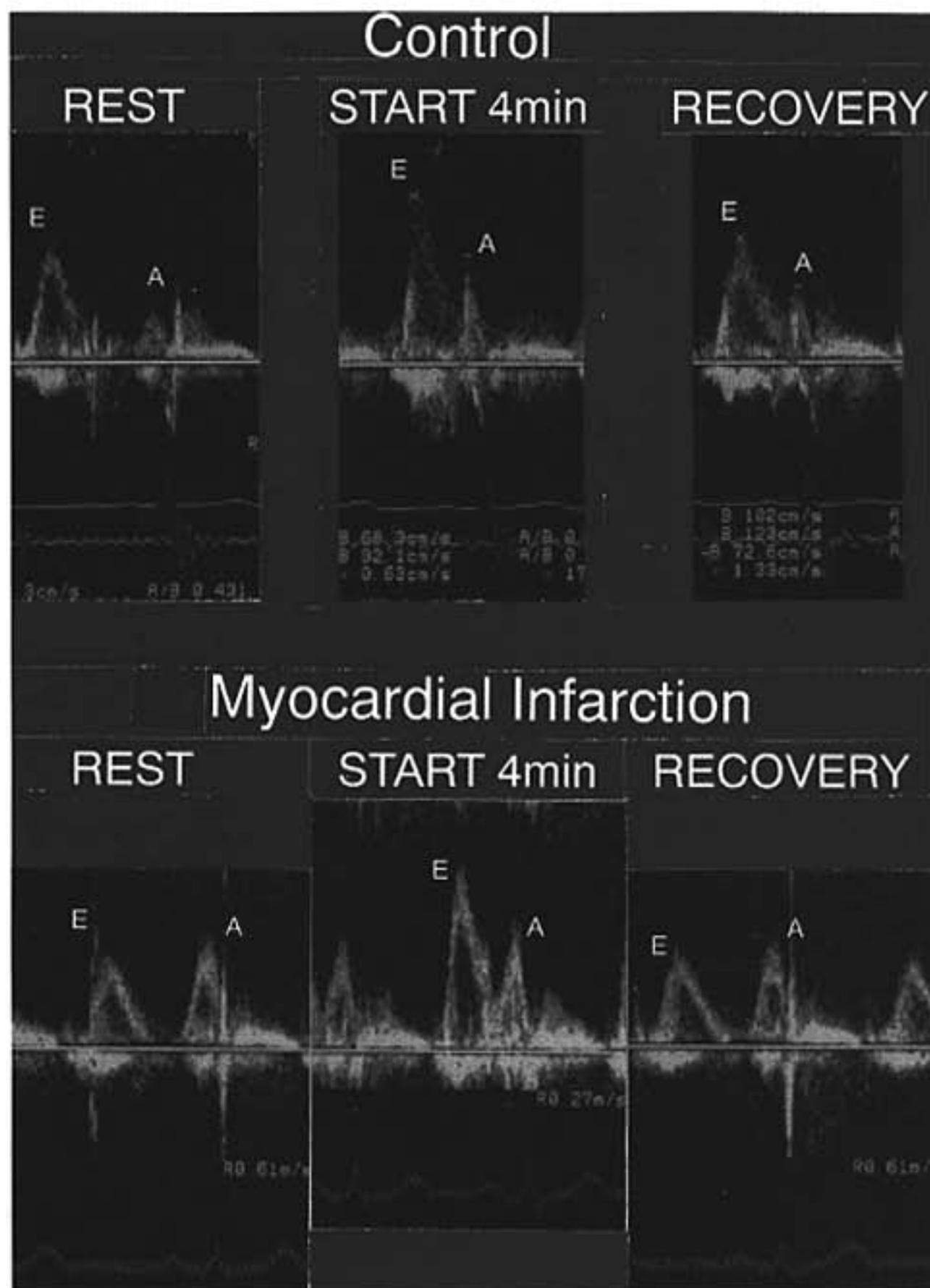


図1 循環器正常群(Control)と心筋梗塞患者における左室流入血流の運動負荷による経時的変化

## § 文献

- 1) Dubach P, Myers J, Dziekan G, et al : Effect of Exercise Training on Myocardial Remodeling in Patients with Reduced Left Ventricular Function After Myocardial Infarction. Application of Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 1997 ; 95 : 2060-2067
- 2) Linxue L, Nohara R, Makita S, et al : Effect of Long-Term Exercise Training on Regional Myocardial Perfusion Changes in Patients with Coronary Artery Disease. *Jpn Circ J* 1999 ; 63 : 73-78
- 3) Giannuzzi P, Tavazzi L, Temporelli PL, et al : Long-Term Physical Training and Left Ventricular Remodeling After Anterior Myocardial Infarction Trial. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1821-1829
- 4) Pinamonti B, Lenarda AD, Sinagra G, et al : Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography : clinical echocardiography and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 808-815

5) Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al : Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 23 : 1630-1637

6) Kitabatake A, Inoue M, Asao M, et al : Trans-mitral blood flow reflecting diastolic behavior of the left ventricle in health and disease—A study by pulse doppler technique—. *Jpn Circ J* 1982 ; 46 : 92-102

## 呼気中一酸化窒素排出量と心拍出量との関連

小坂橋紀通\* 安達 仁\* 櫻井繁樹\* 関口 誠\* 河口 廉\*  
 高間典明\* 廣井知歳\* 深澤 浩\* 外山卓二\* 内藤滋人\*  
 星崎 洋\* 大島 茂\* 谷口興一\* 伊東春樹\*\*

一酸化窒素(NO)は血管内皮で産生される血管拡張物質であり、血管のトーンや細胞増殖、血小板機能などに多岐にわたって関連し、血管の恒常性維持において重要な役割を担っている<sup>1)</sup>。NOの産生は一酸化窒素合成酵素(NOS)により調節されており、アセチルコリンなどの生理活性物質や、ずり応力等の機械刺激により産生される<sup>2)</sup>。

心不全患者では、血管内皮型 NOS(eNOS)の発現は低下し<sup>3)</sup>、血管内皮依存性血管拡張反応が低下している<sup>4)</sup>。また心不全患者において呼気中の NO 排出量(VNO)が低下しているといわれている<sup>5)</sup>。現在呼気中の NO が測定可能となり、様々な検討がなされているが<sup>6)</sup>、いまだその意義は明らかでない。NO は eNOS を介してずり応力刺激で産生が誘導されることから<sup>7)</sup>、呼気中の NO が肺血管床から産生されているものであれば、VNO は肺血流量を反映していると考えられる。本研究では漸増運動において、VNO と、肺血流量を実際に表す心拍出量との関連について検討した。

### § 対象と方法

対象は心疾患患者 7 例(すべて男性、年齢 57±11 歳)である。開心術後 4 例、陈旧性心筋梗塞 1 例、拡張型心筋症 1 例、狭心症 1 例である。心肺運動負荷試験(CPX)による運動耐容能としては、平均嫌気性代謝閾値 10.6±1.5 ml/min/kg、最大酸素摂取量 16.2±3.9 ml/min/kg であった。

CPX は、座位自転車エルゴメーターを用い、安静 3 分、0 W のウォームアップを 3 分の後、毎分 10 W の漸増負荷を加えるプロトコールで行った。VNO の測定

は、鼻腔粘膜由来の NO の影響を排除するために、ノーズクリップを用いた。Breath by breath に呼気ガスを採取し、Sievers 社製 270 B NO analyzer を用いて、化学発光法にて NO 濃度(FENO)を測定した。分時換気量と FENO を乗じて VNO を算出した。心拍出量(CO)は安静時、ウォームアップ時、その後の漸増負荷中は 20 W おきに色素希釈法により計測した。

検討項目としては、① 漸増運動負荷中の VNO、CO の変化の比較、② 漸増運動中の CO 測定時における VNO と CO との関連の検討、③ 運動による VNO の増加率と CO の増加率が関連するかの検討(例：20 W 時の VNO 増加率：VNO(20 W-0 W)/VNO(0 W)×100)を行った。

### § 結果

#### ① 漸増運動負荷中の VNO、CO の変化(図 1)

VNO、CO いずれも負荷量の増加にともない、増加傾向を認めたが、各測定間の t 検定による検討では、有意差は認めなかった。

#### ② 運動中の VNO と CO の関連(図 2)

安静時、ウォームアップ時、20 W 時での検討を示すが、各測定時で 2 者に有意な相関は認められなかった。

#### ③ 運動中の VNO 増加率と CO 増加率の関連(図 3)

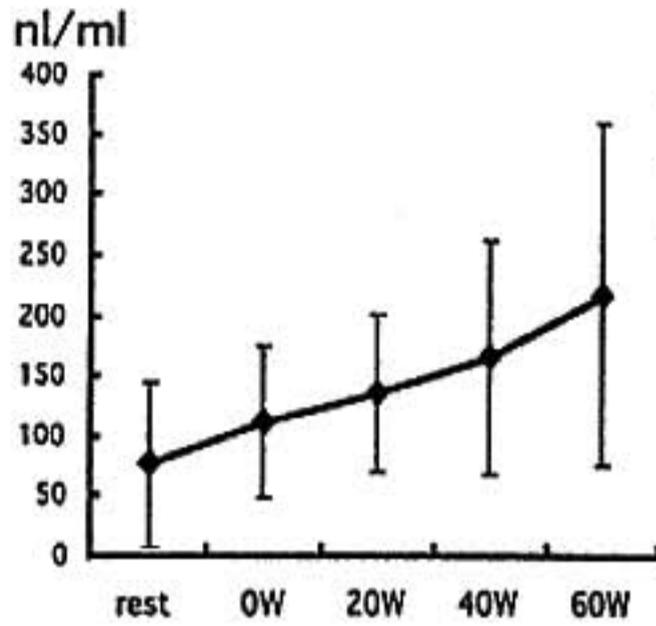
20 W 時の VNO 増加率と CO 増加率は弱いながらも相関を認めた(r=0.408)。40 W 時では両者間に正の相関を認めた(r=0.801)。60 W 以降では脱落する症例もあり、また有意な相関は認めなかった。

### § 考察

本研究により、40 W までの軽い負荷においては、VNO の増加率と CO の増加率に弱い相関があることが示された。これは肺血流量が肺血管床におけるずり

\*群馬県立循環器病センター  
 (〒371-0004 前橋市亀泉町甲 3-12)  
 \*\*心臓血管研究所附属病院

運動中のVNOの変化



運動中のCOの変化

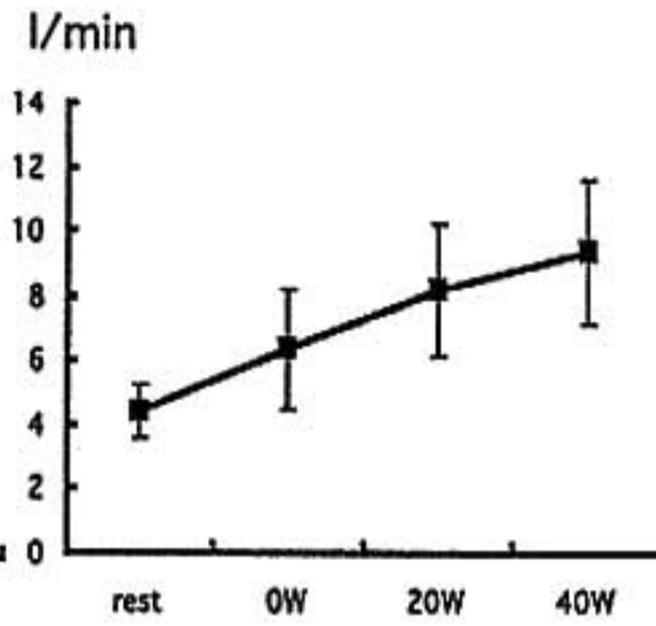


図 1

運動中のVNOとCOの関係

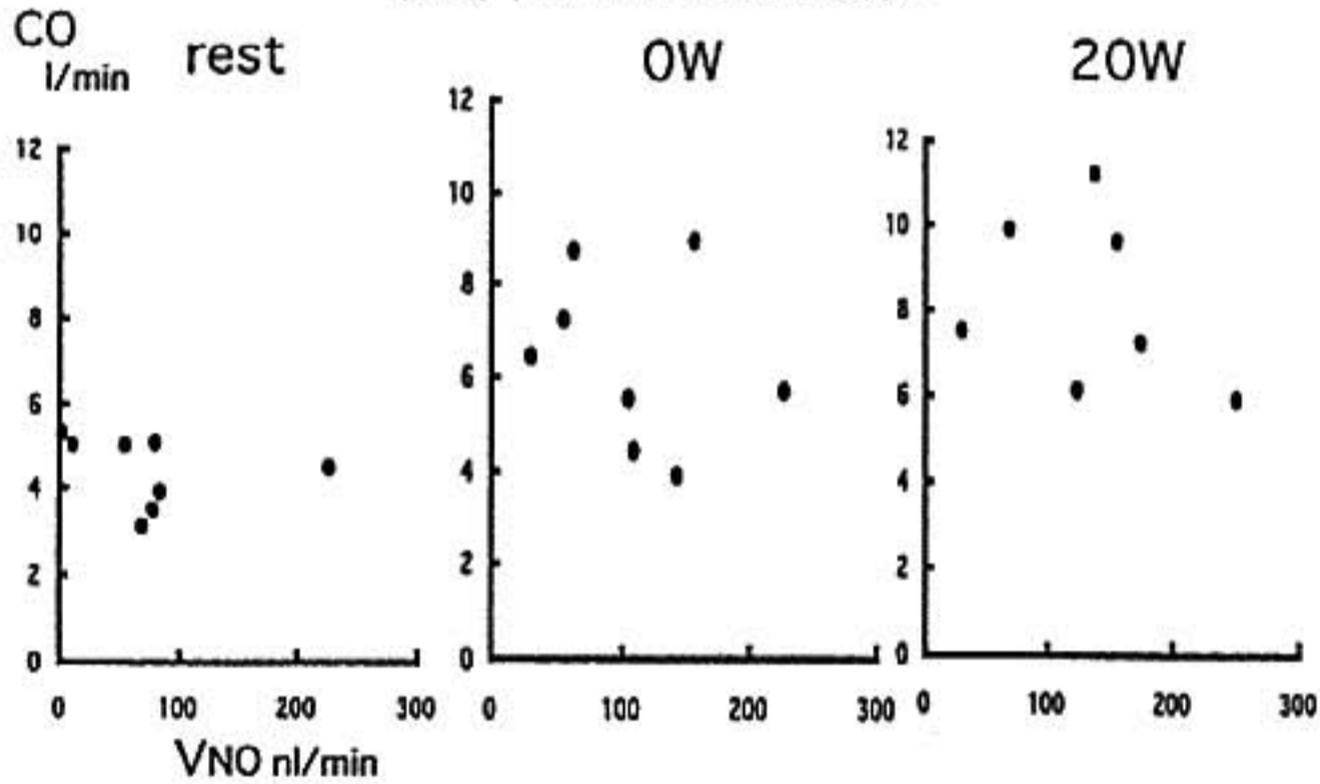
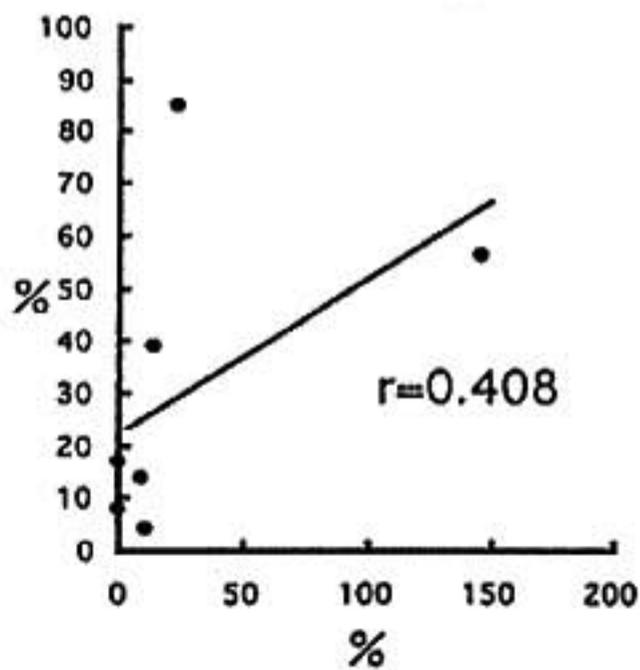


図 2

20W時のVNO増加率とCO増加率の関係



40W時のVNO増加率とCO増加率の関係

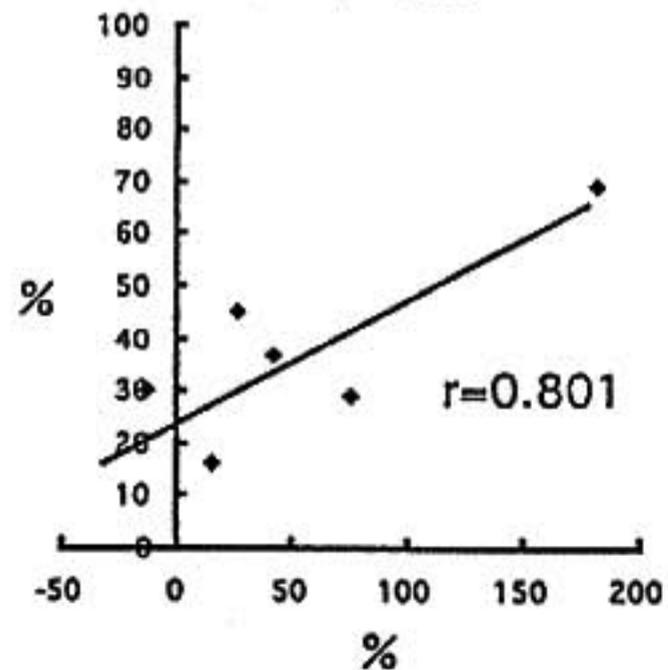


図 3

応力の増加を引き起こし、eNOS の発現増加を誘導し、NO の産生が増加し、VNO 増加としてあらわれてきたためと考えられる。一方、各負荷量における VNO と CO とは関連が認められなかった。心拍出量および肺循環は NO のみならず様々な因子により調節され、NO 産生量も各個体間で大きな差があると考えられ<sup>2)</sup>、絶対値としての NO 産生量と心拍出量のきれいな関連性は証明しづらいためと考えられる。しかし肺循環において NO は安静時の血管トーンスの調節を担っていることが報告されており<sup>9)10)</sup>、本研究の結果から、少なくとも軽い運動負荷までは、NO 増加反応と肺血流量増加反応は関連している可能性があると思われる。

心不全では骨格筋や冠動脈において NO を介した血管拡張反応が低下しており<sup>3)~5)</sup>、その機序の一つとして血管における eNOS mRNA の発現低下が報告されている<sup>3)</sup>。心不全患者では正常者と比較して運動による VNO 増加反応の低下が認められるが<sup>6)</sup>、本研究の結果から、心不全患者では運動による心拍出量増加が制限されること、運動による VNO 増加反応低下を引き起こしていると考えられる。心不全患者における NO 産生低下は運動に伴う肺血管床の拡張を制限し、血管の収縮性リモデリングを増長し、換気効率の低下、ひいては運動耐容能の制限につながると考えられる<sup>6)</sup>。運動中の呼気中 NO 測定は、VNO の変化がある程度肺血流量の変化を反映することから、今後心不全患者の運動耐容能評価や病態解明の一助となりうる可能性がある。

本研究では、呼気中 NO 排出量と心拍出量との検討しか行っておらず、NO 産生増加のトリガーとしてずり応力がどのくらい作用するのかを検討するためには、肺動脈圧の変化や血流速度等との関連を検討する必要がある。またアセチルコリンをはじめとする各種生理活性物質が心拍出量増大と NO 排出の増加にどのように関係してくるかも、今後検討する必要があると考えられる。

## § 総括

漸増運動における一酸化窒素増加反応は、40 W までの軽い負荷においては、心拍出量の増加反応と関連

があり、これは肺血流量が増加することによりずり応力が増大し、NO 産生が刺激されるためと考えられる。

## § 文献

- 1) Vane JR, Anggard EE and Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36
- 2) Schmidt HHHW and Walter U: NO at work. *Cell* 1994; 78: 919-925
- 3) Katz SD, Khan T, Zeballos GA, et al: Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2113-2117
- 4) Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-1596
- 5) Drexler H, Hayoz D, Munzel T, et al: Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1596-1601
- 6) Adachi H, Nguyen PH, Belardinelli R, et al: Nitric oxide production during exercise in chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 133: 196-202
- 7) Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, et al: Increased nitric oxide production during exercise. *Lancet* 1994; 343: 849-850
- 8) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, et al: Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353
- 9) Christopher CJ, Landzberg MJ, Anderson TJ, et al: Role of oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation* 1996; 93: 266-271
- 10) Koizumi T, Gupta R, Banerjee M, et al: Changes In pulmonary vascular tone during exercise. *J Clin Invest* 1994; 94: 2275-2282

## 心疾患患者における運動時呼吸様式の異常と 最小左室圧・呼吸流速関係

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

心不全患者では運動中、浅く速い呼吸様式をとることが特徴的である。これは心不全患者の肺のコンプライアンスが低いため、速い呼吸ほど呼吸筋仕事を節約できるためと考えられる<sup>1)</sup>。我々も心不全患者では血流分布から予想した肺の構造的な異常が浅く速い呼吸様式と関連することを示した<sup>2)</sup>。このような呼吸様式を規定する肺の機械特性とりわけ動特性を評価することはこれまで臨床例で難しかった。そこで我々は、胸腔内圧の変化を鋭敏に反映するとされる最小左室圧と呼吸流速から肺の動特性を検討し、運動中の呼吸様式と対比した。

### § 対象および方法

対象は心疾患患者 15 例で男性 13 例、女性 2 例である。基礎心疾患は虚血性心疾患 11 例と拡張型心筋症 4 例で、平均左室駆出率は 50 %、NYHA は I : 9 例、II : 5 例、III : 1 例であった。

#### 1) 最小左室圧と呼吸流速関係

2F カテ先マノメータとミナト社 AE 280 を用い、左室圧と呼吸流量を連続記録した。最小左室圧の変化を胸腔内圧の変化として代用した<sup>3)</sup>。種々の呼吸数における最小左室圧と呼吸流速との関係を、0.06 から 0.5 Hz のランダムな周期のピープ音にあわせた呼吸で検討した<sup>4)</sup>。6 分間の最小左室圧と呼吸流速を 1 KHz でサンプリングした。これらを 4 Hz でスプライン補間を行い、同時系列のデータを作成した。呼吸数が増えたときの最小左室圧から呼吸流速への伝達関数を求め、両者の関係の深さを squared coherence で評価した。

#### 2) 運動中の呼吸数・一回換気量関係

運動中の呼吸様式を検討するため、全例で心肺運動負荷試験を施行した。漸増負荷中の呼吸数・一回換気量関係の変曲点における呼吸数と一回換気量(図 1)および peak  $\dot{V}O_2$  を計測した。

### § 結果

最小左室圧と呼吸流速は 0.06 から 0.5 Hz の範囲で 0.5 以上の squared coherence を示した。呼吸数が速くなるにつれ最小左室圧から呼吸流速への位相が遅れる患者を認めた。そこで最大位相遅れが 45 度未満の患者(Normal 群: N)と 45 度以上の患者(Delay 群: D)に分類した。両群の伝達位相は速い呼吸数ほど乖離した。胸腔内圧の変化に対する呼吸流速の変化(伝達利得)は、両群とも呼吸数が増すにつれ増大し、Normal 群で有意に大きくなった(図 2)。両群の年齢、左室駆

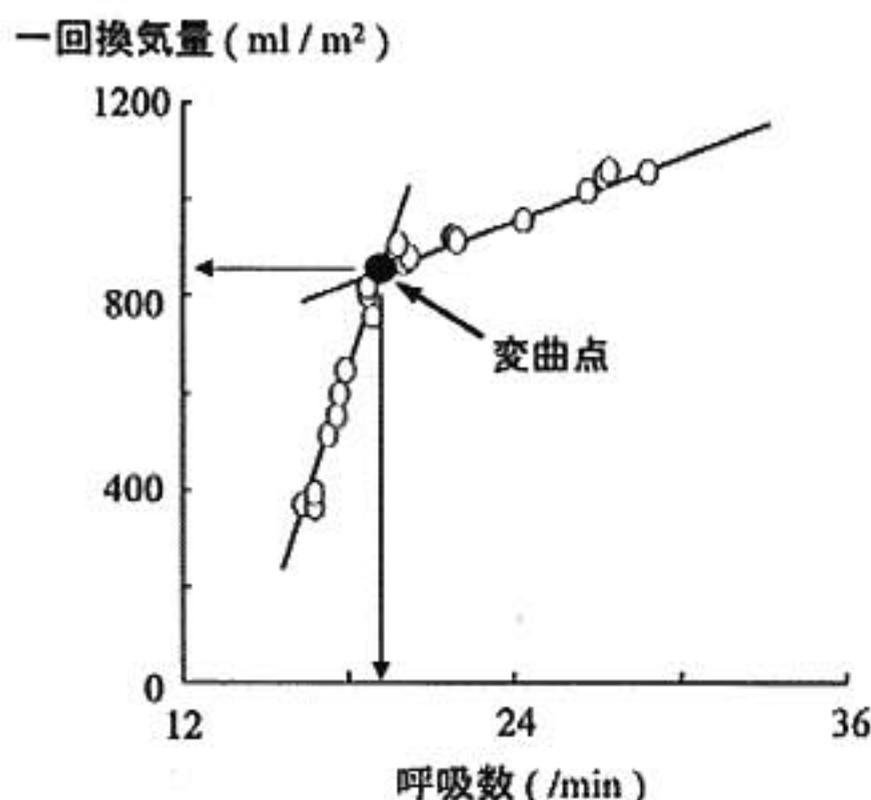


図 1 漸増負荷中の呼吸数・一回換気量関係の変曲点

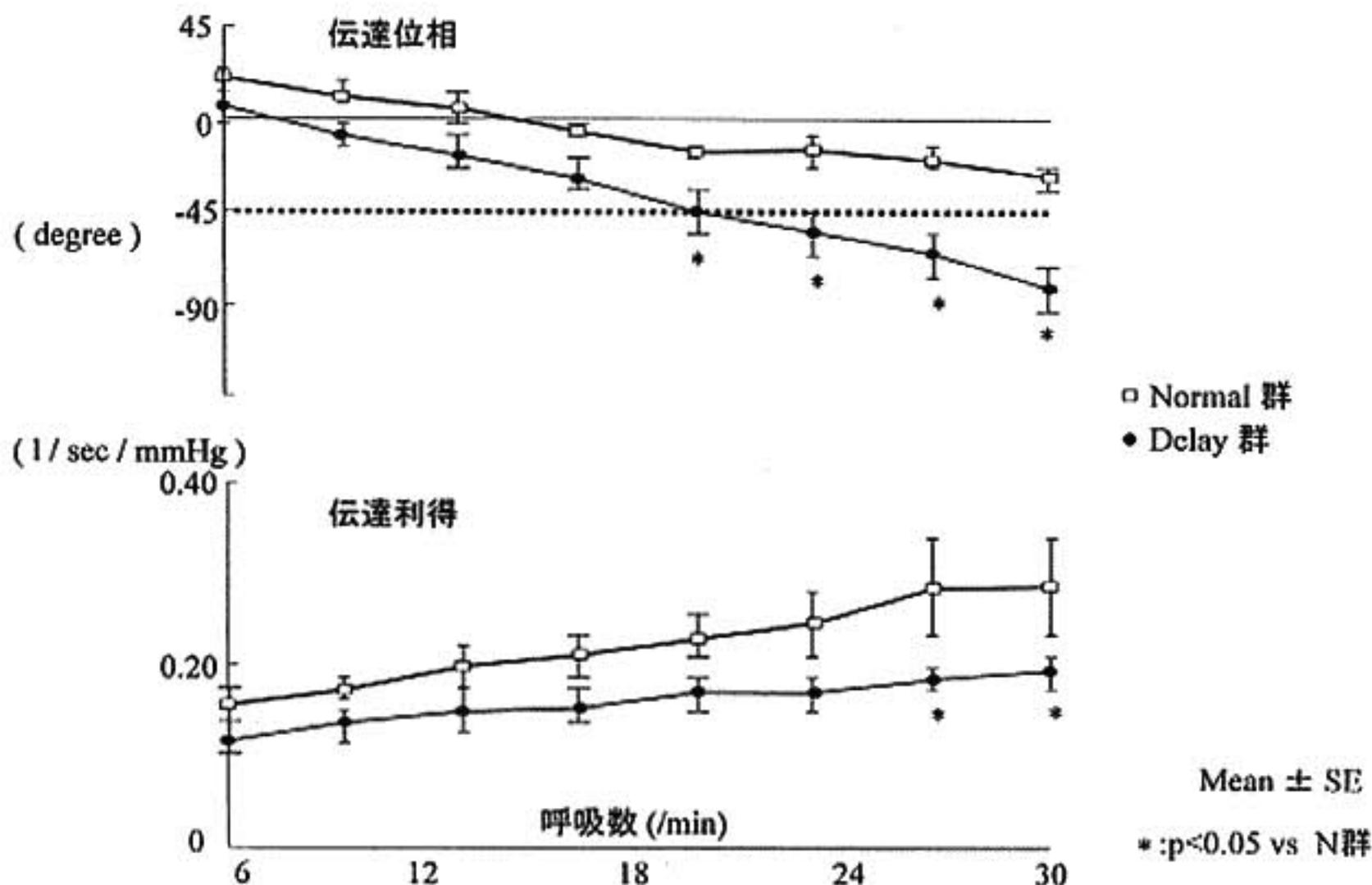


図 2 最小左室圧から呼吸流速への伝達位相と伝達利得 (Normal 群と Delay 群の比較)

出率に差はなかったが, Delay 群で身体活動能が低く (N:  $6.9 \pm 0.2$  mets, D:  $6.4 \pm 0.2$ , mean  $\pm$  SD,  $p < 0.05$ ), 肺動脈楔入圧が高い傾向にあった (N:  $6 \pm 4$  mmHg, D:  $8 \pm 3$ ). 運動中の呼吸数・一回換気量関係の変曲点における呼吸数には差がなかったが (N:  $27.0 \pm 1.0$  /min, D:  $24.7 \pm 2.4$ ), Delay 群の一回換気量 (N:  $974 \pm 46$  ml/m<sup>2</sup>, D:  $798 \pm 50$ ,  $p < 0.05$ ) と peak  $\dot{V}O_2$  (N:  $22.8 \pm 2.3$  ml/min/kg, D:  $17.4 \pm 2.9$ ,  $p < 0.05$ ) は Normal 群に比べ有意に低値であった。

### § 考按

心不全患者における浅く速い呼吸は, 肺うっ血や肺の線維化など肺の構造的要因に関係していると考えられる。今回, 最小左室圧と呼吸流速から得られた伝達特性から以下のことが明らかとなった。呼吸が速いときに胸腔内圧と呼吸に位相差を認めた症例では圧の変化に対する呼吸流速の増加が制限された。このような症例では実際の運動時においても一回換気量の増加が制限され浅く速い呼吸様式を呈した。かかる成績は高

周波領域における最小左室圧と呼吸流速の位相が肺の弾性特性を反映することを示唆する。

今後, 種々の心不全治療や中心血液量の変動に伴い, 最小左室圧から呼吸流速への伝達特性がいかに変化し運動時の換気応答に関連するか検討する必要がある。

### § 文献

- 1) Marshall R, et al: The work of breathing in mitral stenosis. *Clin Sci* 1954; 13: 137-146
- 2) Wada O, et al: Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 125: 790-798
- 3) Wead WB, et al: Effect of intrapleural pressure changes on canine left ventricular function. *J Appl Physiol* 1981; 50: 1027-1035
- 4) Bergar RD, et al: Assessment of autonomic response by broad-band respiration. *IEEE* 1989; 36: 1061-1065

## 自転車エルゴメータ運動時の運動筋の乳酸産生は、 運動耐容能が低いほど高い大腿静脈血酸素含量で生ずる

江田一彦<sup>1)</sup> 渡辺重行<sup>2)</sup> 石井智香子<sup>2)</sup> 新井恵美<sup>2)</sup> 仁科秀崇<sup>2)</sup>  
山口 巖<sup>2)</sup> 鯉坂隆一<sup>3)</sup> 稲葉 武<sup>4)</sup> 斎藤 巧<sup>5)</sup> 武安法之<sup>6)</sup>  
坂本和彦<sup>7)</sup> 外山昌弘<sup>8)</sup> 石山実樹<sup>9)</sup> 山内孝義<sup>10)</sup>

### § 背景

下肢運動中の下肢の動静脈血酸素較差は、心不全例では健常例に比し大きい。これは骨格筋への低灌流に対する、骨格筋の酸素摂取の亢進による代償であるといわれている。しかし、運動能力、特に好氣的運動能力に対する骨格筋の酸素摂取能の関与についての検討はない。我々は第63回日本循環器学会シンポジウムで、AT以下の定常運動において大腿静脈酸素飽和度の低下が大きいほどATが大きいことを報告した<sup>1)</sup>。すなわちATは骨格筋の酸素摂取能に密接に関連している可能性がある。

本研究の目的は運動耐容能を規定する骨格筋因子の関与を評価するため、自転車エルゴメータ運動時の乳酸産生と骨格筋の酸素摂取との関連を明らかにすることにある。

### § 対象および方法

対象は心機能の正常な8例(NC群、年齢：65±10歳)と、心機能低下例4例(CHF群、年齢：58±6歳、左室駆出分画：29±7%)であった。

座位自転車エルゴメータにより10W/分の漸増運動負荷を施行した。同時に、大腿静脈内にカテーテルを留置し、負荷前および負荷中1分ごとに採血し、大

腿静脈血の酸素分圧、酸素飽和度および乳酸濃度を測定し、さらに、呼気ガス分析により運動耐容能の指標である換気閾値(AT)を決定した。

### § 結果

運動時の大腿静脈の酸素飽和度の低下に対する乳酸産生の亢進の関係を明らかにするため、大腿静脈血酸素飽和度あるいは酸素分圧を横軸に、乳酸濃度を縦軸にプロットした(図1)。図1に示した3例以外でもほぼ同様の曲線が得られた。これらの曲線は、乳酸濃度が上昇する以前の運動早期(3±2分)に酸素飽和度と酸素分圧が低下し、酸素飽和度あるいは酸素分圧の変化が減少した時点(酸素飽和度33±3%、酸素分圧22±1mmHg)で乳酸濃度が急峻に上昇することを示している(乳酸濃度上昇に対する酸素飽和度および酸素分圧の閾値)。

この乳酸濃度上昇に対する酸素飽和度の閾値が高値を示す例ほどATが低値を示す傾向がみられた(図2)。また、NC群においては、酸素分圧の閾値が高いほどATは低値を示した( $r = -0.77$ ,  $p < 0.05$ )。

一方、CHF群における酸素飽和度あるいは酸素分圧の閾値とATとの関係は、NC群での場合に比べてATが低値を示した。

### § 考按

運動時に心筋灌流および骨格筋灌流は増加し、内蔵血流は減少する<sup>2)</sup>。最高運動時には骨格筋血流は安静時の30~50倍にまで増加する<sup>2)</sup>。我々の最近の検討では、ATの80%強度の運動でも、下肢血流量は安静時の10~15倍に増加した(unpublished data)。増加した血流は、下肢の、皮膚などではなく骨格筋への血流として分布するので、灌流静脈血の酸素含量低下が少ない時点で乳酸産生が亢進する例は、骨格筋の好氣的代

<sup>1)</sup>水戸協同病院

(〒310-0015 水戸市宮町3-2-7)

<sup>2)</sup>筑波大学臨床医学系内科

<sup>3)</sup>同 体育科学系

<sup>4)</sup>筑波大学附属病院機能検査部

<sup>5)</sup>総合守谷第一病院

<sup>6)</sup>筑波メディカルセンター病院内科

<sup>7)</sup>水戸中央病院内科

<sup>8)</sup>筑波記念病院内科

<sup>9)</sup>国立水戸病院内科

<sup>10)</sup>日立製作所水戸総合病院内科

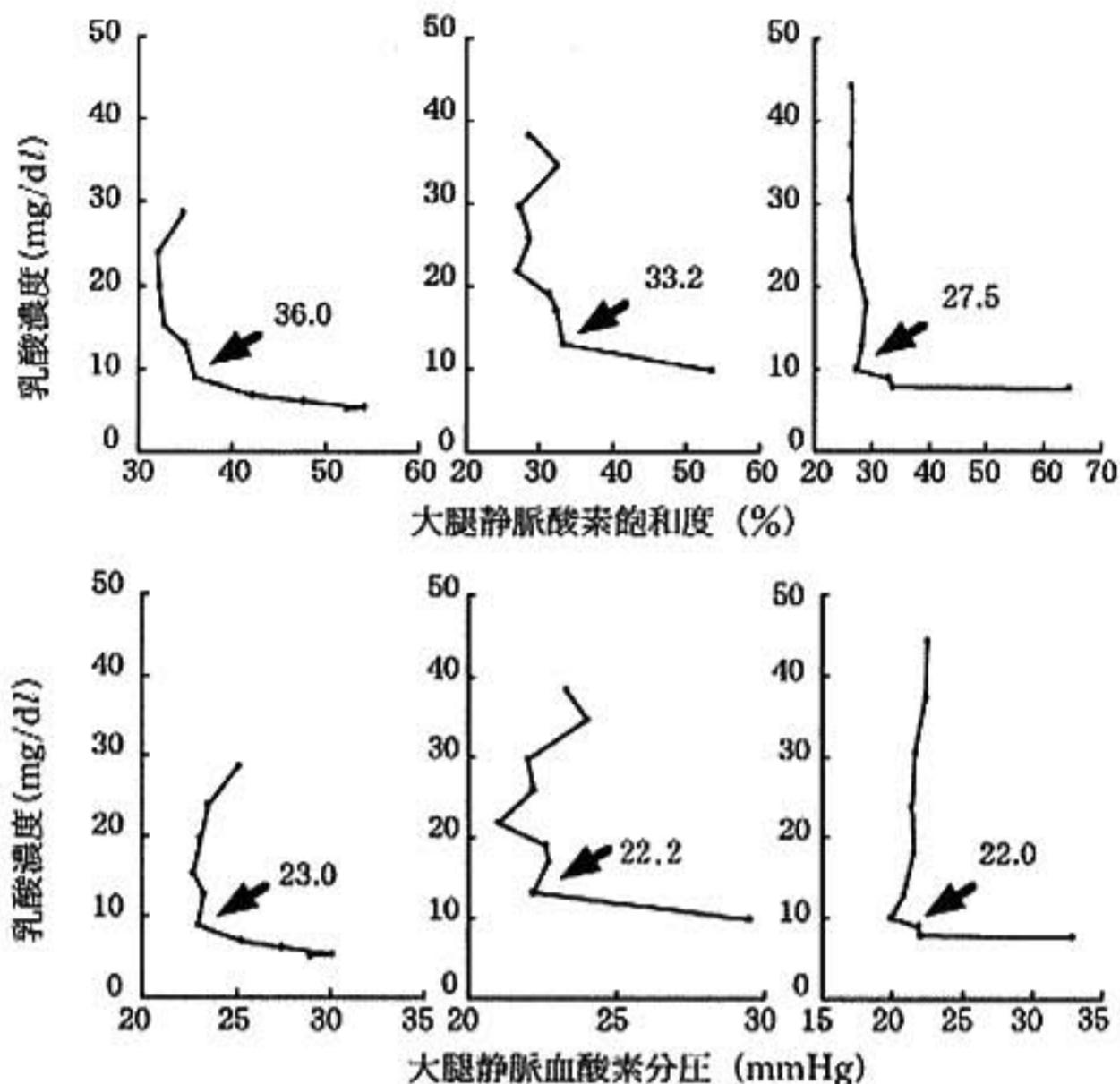


図 1 乳酸の増加に対する大腿静脈血酸素飽和度閾値の決定(上段)および大腿静脈血酸素分圧閾値の決定(下段)

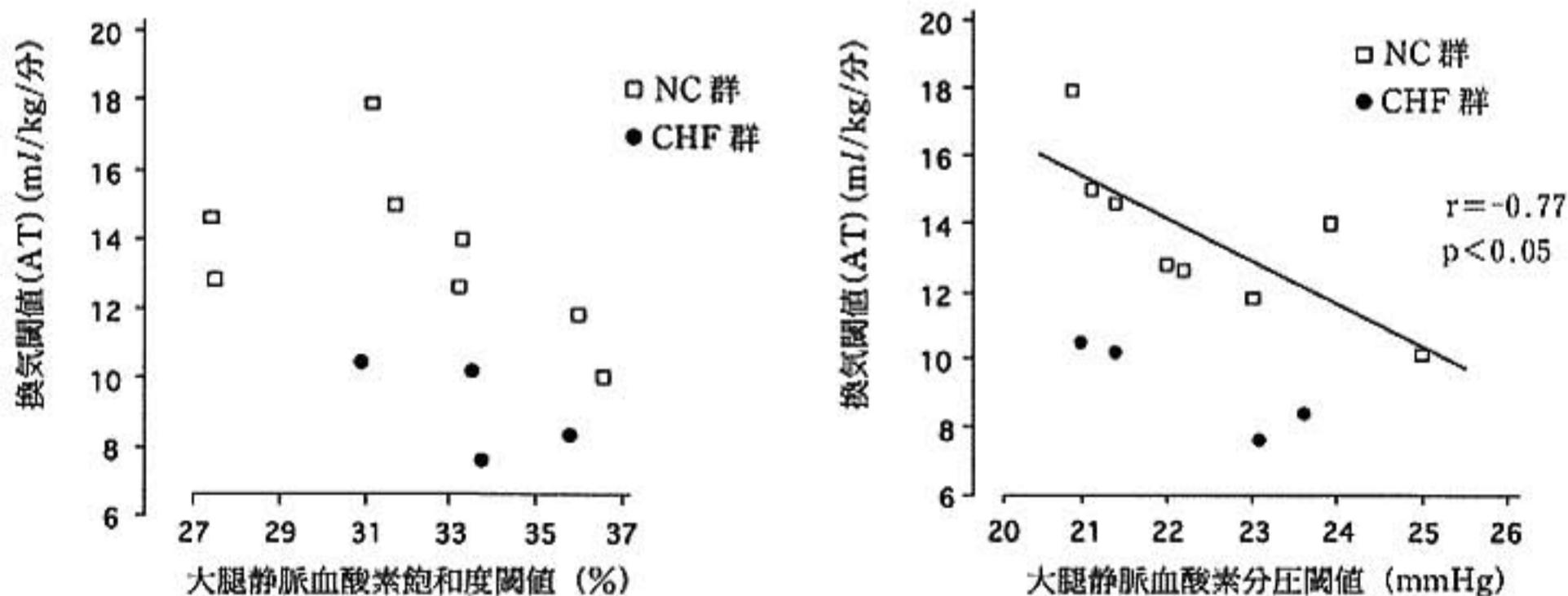


図 2 大腿静脈血酸素飽和度閾値(左側)および大腿静脈血酸素分圧閾値(右側)と換気閾値との関連

謝能が低下していると考えられ、ATは低値を示した。すなわち、心肺機能正常例におけるATは筋組織の好氣的代謝能すなわち酸素摂取能に規定されていると考えられた。

一方、心機能低下例では、健常例における骨格筋酸素摂取能とATの関係よりもATが下方に偏位した。これは心機能低下例におけるATが、骨格筋酸素摂取能以外に、骨格筋への低灌流や骨格筋の萎縮などによ

り強く依存しているためと考えられる。

Koike ら<sup>2)</sup>は心機能低下例を対象として、我々と同様に大腿静脈血酸素含量を検討し、「minimum PO<sub>2</sub>」は peakVO<sub>2</sub>や AT と正相関したと報告している。我々の結果と異なるが、これは我々は心機能正常例を主な対象としたのに対して Koike らが心疾患例を対象にしていることなどによるものと思われ、今後の検討を要する。

## § 結語

運動耐容能、とりわけ好氣的運動能力は、中枢性の酸素運搬能だけではなく、運動筋での酸素摂取能に規定されていることが示唆された。

## § 文献

- 1) 米澤一也, 渡辺重行, 寺門節雄: 最近の循環器負荷試験: 運動生理・運動療法との連関, 骨格筋機能, 循環器専門医 1999; 7: 291-299
- 2) Laughlin MH, Korthuis RJ, Duncker DJ and Bache RJ: Control of blood flow to cardiac and skeletal muscle during exercise. IN: Rowell LB, Shepherd JT, editors. Handbook of Physiology Section 12 Exercise: Regulation and integration of multiple systems. New York, Oxford University Press, 1996, 705-769
- 3) Koike A, et al: Critical capillary oxygen partial pressure and lactate threshold in patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1644-1650

## 微小血管性狭心症における冠循環障害と生検像

嶽山陽一\* 清水 寛\* 江波戸文賢\* 橋本 通\*

今回は「微小血管性狭心症における冠循環障害と生検像」という演題で発表させて頂くが、もともとは syndrome X ということで検討してきた例である。

対象は、胸痛あるいは負荷心電図異常の精査目的で入院してきた Microvascular angina (MVA) 40 例と、対照として NCA その他 10 例。年齢は、MVA が平均 57 歳、男 18、女 22 例である。患者背景としては、安静時から何らかの ST・T 異常を認めたものが 22 例 (55%)、負荷心筋シンチグラムで軽い欠損像を 20 例 (50%) に、ペースングで胸痛発現を 23 例 (58%)、乳酸産生を 8 例 (20%) に認め、最大 ST 下降は平均で 2.8 mm (V5) と著明な低下を示した。本検討では、器質性あるいは攣縮性冠動脈疾患、弁膜症・高血圧性心疾患、心筋疾患、糖尿病・内分泌性の代謝疾患、膠原病や先天性心疾患等は除外して検討した。

方法は、24 時間以上投薬を中止後、Webster のカテーテルを冠静脈洞内に留置して、冠静脈洞血流量 (CSBF) の測定と採血を行い、血行動態を測定した。診断的なカテーテル検査を行って、正常冠動脈造影像であることを確認後、12 誘導心電図をモニターしながら毎分 150 回の頻度で右房ペースングを 5 分間行い、次にエルゴノピンを毎分 0.1 mg ずつ 0.4 mg まで静注し、続いて硝酸イソソルビド (ISDN) 2.5 mg を冠動脈内投与し、さらに ISDN 投与後にも同様の右房ペースングを繰り返して、それぞれの負荷前後の心電図変化や冠循環動態の変動を検討し、最後に両心室 (右室からは 3 個、左室からは 5 個以上) からのバイオプシーを行って、光顕と電顕で観察した。

代表例を示すが、心機能は良好で壁運動異常もなく、左室駆出率は 69%、心係数も 3.0 と正常。各心内圧も

正常である。冠動脈造影 (CAG) 上は、左右の冠動脈とも中間部以後の強い蛇行を呈すが、硬化性変化は全く認めず、正常所見である。心電図変化も特にみられないが、右房ペースングを行うと、スパズム等の関与なしに II, III, aVF および V<sub>2-6</sub> にかけての広範な領域で、明らかな虚血性 ST 下降を示す。エルゴノピン負荷では、0.4 mg まで投与してもスパズムは誘発されず、ISDN 投与後に再度同様にペースングを行うと、やはり同様に著明な ST 下降がみられる。CAG 上は全く正常所見を呈する。こういった例での検討である。

Webster のカテーテルを用いた熱稀釈法による負荷前の CSBF は 120 ml/分くらいで、対照群と差はみられないが、ペースングを行うと対照群では 187% (342 ml/分) の増加を認めたのに対して、MVA 群では 1/3 程度の 62% (181 ml/分) しか増加せず、エルゴノピンを投与すると対照群では CSBF がやや増加したのに対して、MVA 群では寧ろ少し減少した。ISDN 投与後に再度ペースングを行うと、やはり同様に両群間で有意な差を認めた。心筋酸素消費量 (MVO<sub>2</sub>) についても、CSBF と同様な変動を認め、乳酸摂取率 (LER) についても、8 例 (20%) で軽い乳酸産生を認めたが、全体としては低下傾向をみたのみであった。ISDN 投与後のペースングでも同様であった (図 1)。

以上のような所見・結果から、MVA における心電図変化の説明がつかないということで、両室からの心筋生検を行った。39 歳の男性例を示すが、細動脈の周囲に線維化を伴って中膜の平滑筋の増殖による内腔の著しい狭小化を認めた (図 2)。電顕で観察すると、内弾性板の肥厚・蛇行を認め、その外側に細胞内小器官の粗密な合成型の平滑筋細胞を認めている。光顕所見をまとめてみると、今述べたような小～細動脈硬化所見は、左室では 40 例中 36 例に血管が含まれていて、そのうち 32 例 (94%) の高率に認め、心筋細胞も対照群

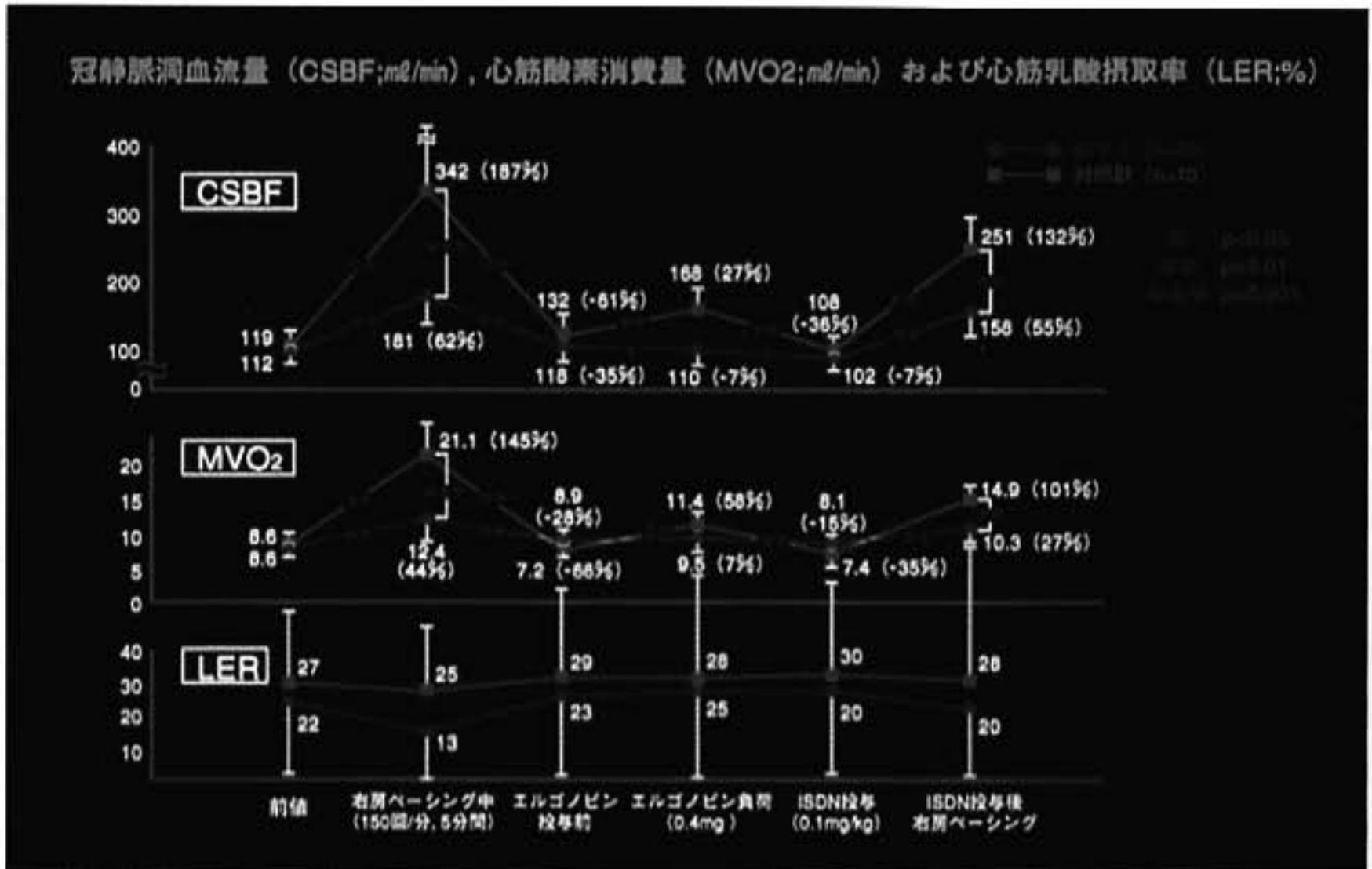


図 1

と比べると有意に肥大していた。電顕観察による毛細血管の検討でも、内皮細胞の核や細胞質の腫大を認め、対照群と比べて有意に腫大傾向を示し、内腔が狭くなっているという結果が得られた。

以上をまとめると、MVA では小動脈硬化に加えて、毛細血管の異常も加わり冠微小循環障害を一層助長していることが推測された。

また微小循環障害のメカニズムに関しては、小動脈の機能的な拡張障害がまだまだ根深くある。このため同様な症例について、15例で小動脈を拡張する薬剤を冠動脈内に投与して検討した。その1例を示すが、アセチルコリン、エルゴノピンでスパズムは誘発されないが、ペースングで広範な虚血性 ST 下降を認め、外膜側の太い冠動脈を拡張する ISDN 後のペースングでもやはりその ST 下降は抑制されない。そこでパペリン、ニコランジル、ニカルジピン、ジピリダモールといった冠抵抗血管を拡張する薬剤を冠動脈内投与してペースングを行ったが、いずれも ST 下降を抑制することができなかった。このことから拡張障害というよりも器質的な小血管の障害がメインに存在するのではないかと考えている。今の検討では、冠静脈洞内に Fiber-optic カテーテルを留置して、その酸素飽和度の変化も連続的にモニターして検討したが、その正常値は  $40 \pm 5\%$  だが、ペースングを行うと明らかに低下し、細動脈を拡張する薬剤を冠内投与すると CS の酸

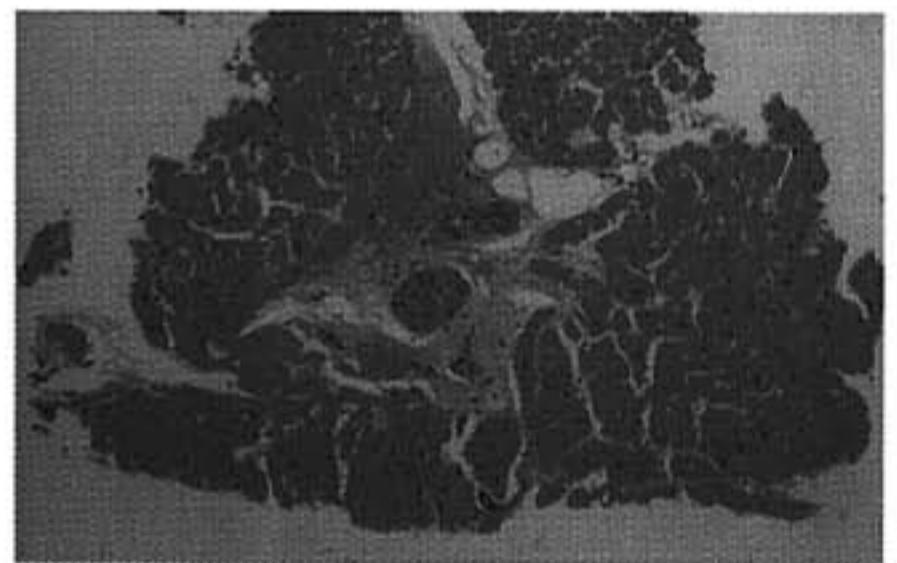


図 2

素飽和度は 70~80% にまで上昇するが、ペースングによっていずれも 40% 台にまで低下し、心電図でも明らかに ST が下降して虚血性変化を防ぐことはできなかった(図 3)。心筋生検では全例に先ほど述べたような小動脈の硬化所見を認めた。以上のようなことから、MVA における心電図上の虚血性変化の発現には、小動脈の攣縮等による機能的拡張障害よりも、器質的な冠微小循環障害の関与が主体をなしているものと考えられる。

さらに、こういった増殖した平滑筋細胞について、平滑筋の分化マーカーであるミオシン重鎖のアイソフォームを用いて検討した。血管平滑筋に特異的に発現する SM 1, 高分化型で成体型の平滑筋で発現する

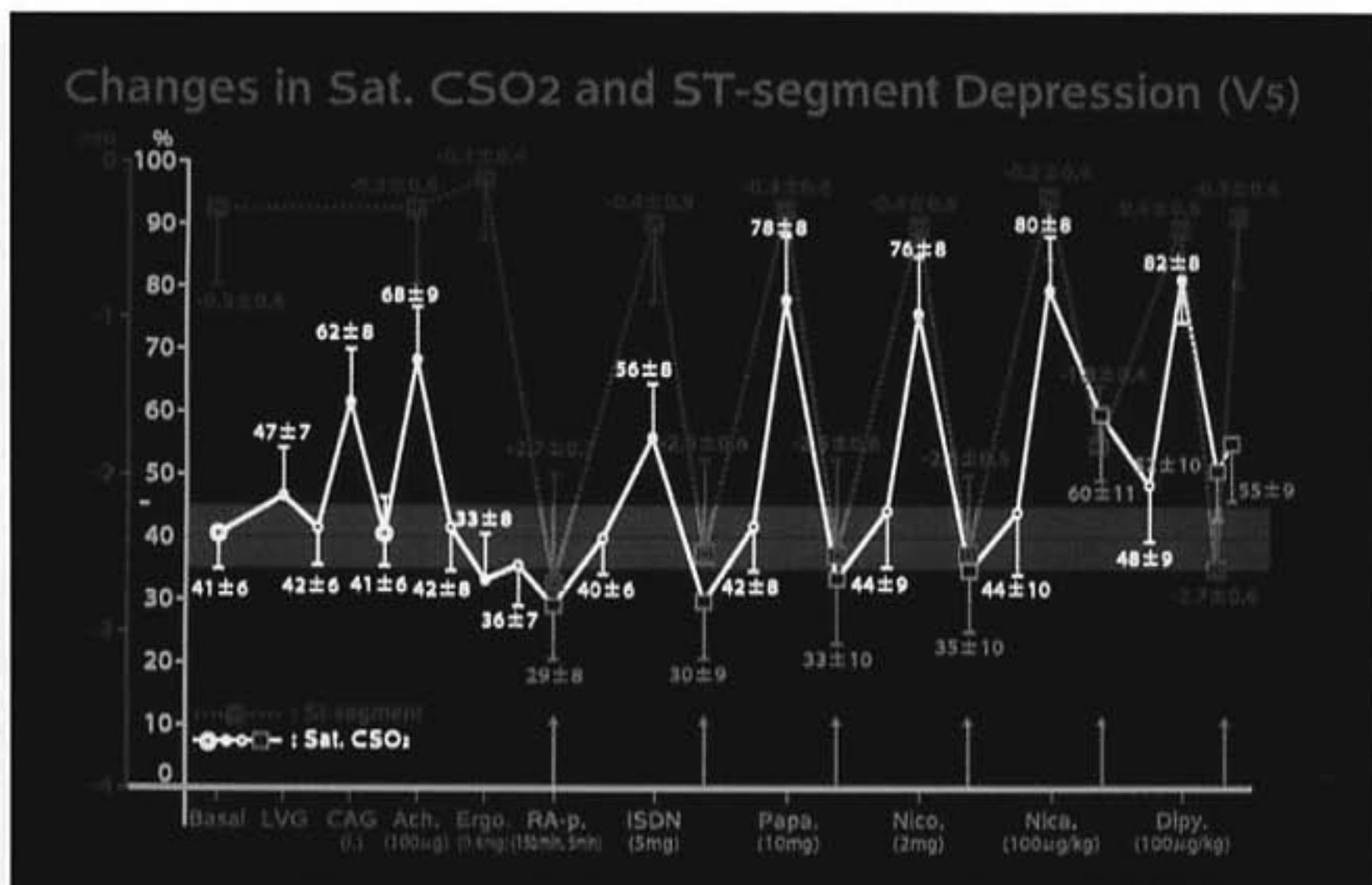


図 3

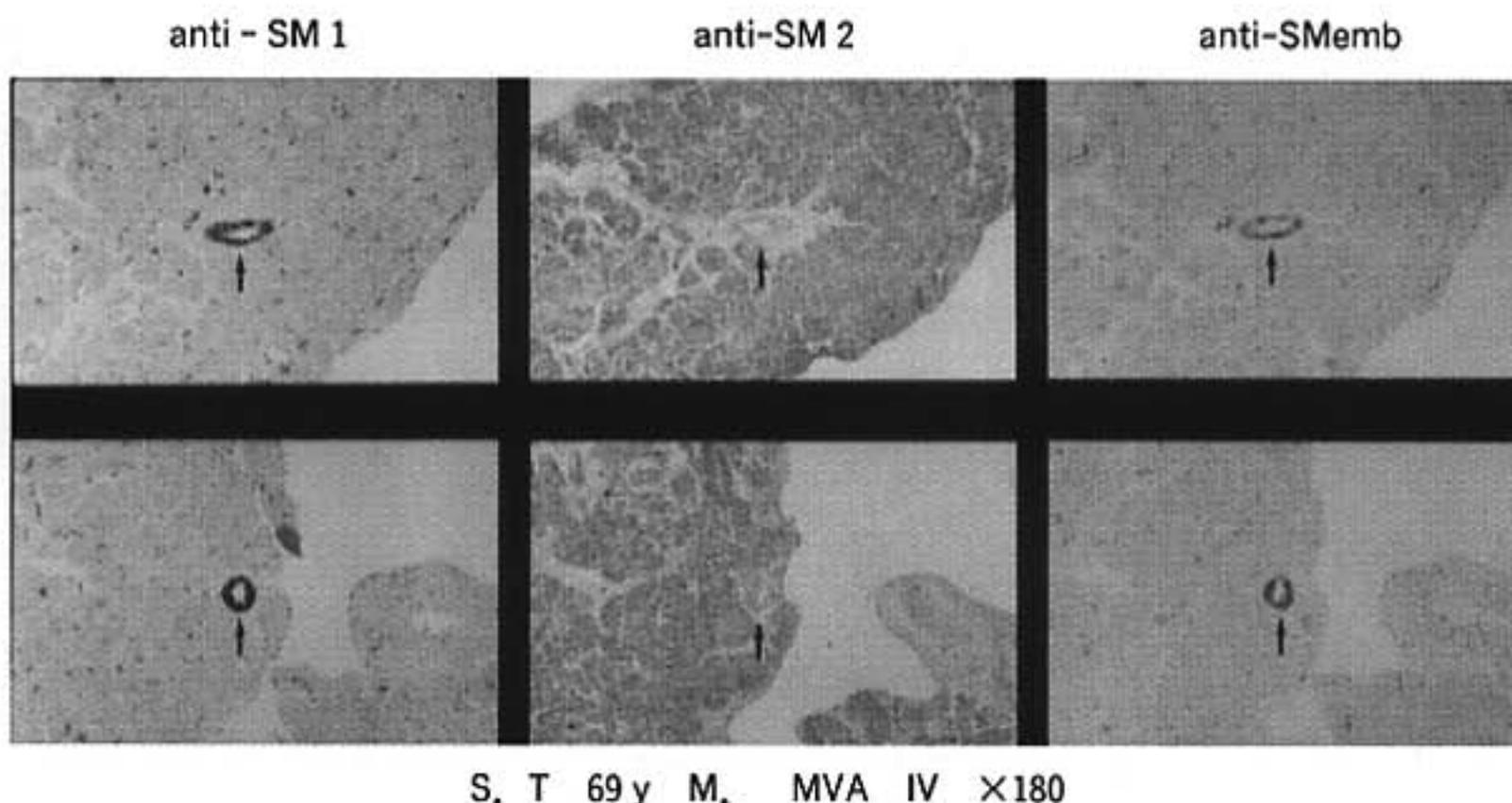


図 4

SM 2 および未分化型の血管平滑筋で発現する非平滑筋性ミオシン重鎖アイソフォームの SMemb (SMembryo) の 3 種類の抗体を用いて, MVA 群と対照群でその発現様式について検討した。

まず型通りに MVA の診断を行ってから心筋生検を行い, 先に述べた抗ヒトミオシン重鎖抗体を用いた酵素抗体法による組織反応を行った。対照群 10 例で

は, SM 1 陽性, SMemb 陰性, 9 例が SM 2 陽性だったが, 1 例のみ SM 2 陰性であった。これに対して MVA 群 25 例では, SM 1 は全例で陽性だったが, SM 2 は 20 例 (80%) で消失し, 1 例のみだが SMemb の発現を認め, MVA でみられる中膜での平滑筋の増殖性変化との関連性が示唆された (図 4)。

以上から, 微小血管性狭心症における胸痛発現や心

電図変化の出現は、心筋の筋層内小動脈における周囲の線維化を伴った中膜平滑筋の脱分化(形質変換)を伴う増殖性変化による冠抵抗血管の器質的な内腔狭小化が主な原因であると考えられた。

## § 文献

1) Suzuki H, et al : Small vessel pathology and

coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1994 ; 43 : 139-150

2) 嶽山陽一, ほか : 微小血管狭心症の臨床病理像からみた病態. *Cardiac Practice*—特集—微小血管性狭心症 1997 ; 8 : 193-200

## Syndrome X を疑う症例に対する心筋虚血誘発試験

浦澤一史\* 米澤一也\* 永井龍哉\* 花田亜希子\* 沖田孝一\* 北畠 顕\*

Syndrome X の病因は未だ明らかではないが、細動脈レベルでの冠動脈の異常が原因と推定される一群 (Microvascular Angina) が含まれている<sup>1)2)</sup>。想定される細動脈の異常としては、1) 動脈硬化の進展により生理的な拡張反応が傷害される細動脈硬化 (Microvascular Sclerosis)、2) 血管反応性が異なる細動脈間で血流の分配に不均一性が生じる細動脈盗血現象 (Microvascular Steal)、3) 細動脈レベルにおける冠動脈攣縮 (Microvascular Spasm) が挙げられる<sup>3)</sup>。

### § 目的

本研究の目的は、いくつかの負荷試験を組み合わせることにより、Microvascular Angina の病因を明らかにし、それぞれの症例に適した治療法を選択することにある。

### § 方法

対象：Microvascular Angina が疑われ当科に入院となった 12 人 (男性 1 人、女性 11 人)。検査に先立ち、本検査に伴うリスクを説明した上で、全ての患者から文書による承諾を得た。また、Ca 拮抗薬を服用している場合には検査の 3 日前より、硝酸薬・亜硝酸薬の場合には検査前日より服薬を中止した。

検査方法：右大腿静脈よりペースメーカーリード (2 極、6 F) を挿入し、リード先端を右心房上縁に置く。右大腿静脈より冠動脈造影用カテーテル (ジャドキンスタイプ、5 F) を挿入し、左冠動脈入口部に進める。同カテーテルを通して冠動脈血流測定用ドップラフローワイヤー (FlowWire<sup>®</sup>, 0.014 inch, Cardiometrics) を進め、先端を左冠動脈前下行枝近位部に置く。左鎖骨下

静脈より採血用のカテーテル (マルチパーパス、5 F) を挿入し、冠静脈洞内に進める。この後、図 1 に示す検査プロトコールに従い、3 種類の負荷試験 (高頻度右房ペーシング、パパペリン 8 mg 左冠動脈内投与、アセチルコリン 100  $\mu$ g 左冠動脈内投与) を行った。各負荷試験の前後に大動脈および冠静脈洞より採血し、それぞれの乳酸値より心筋乳酸摂取率 (MLU) を求め、負荷後に MLU が負の値を示した場合に心筋虚血が生じていると判断した。[MLU = (La-Lc)/La : 大動脈乳酸値 La, 冠静脈洞乳酸値 Lc] アセチルコリン負荷試験後、冠動脈内に ISDN を 2.5 mg 投与し、造影にて最終確認を行い手技を終了した。冠動脈造影は、原則として検査開始時と終了時にのみ施行したが、胸痛等の症状が生じた場合には適宜造影を行った。

結果判定：高頻度右房ペーシングにて心筋虚血 (負の MLU 値) が生じた場合には Microvascular Sclerosis、パパペリンにて生じた場合には Microvascular Steal、アセチルコリンにて生じた場合には Microvascular Spasm と判定した。

### § 結果

本検査を施行し得た 12 症例 (男性 1 人、女性 11 人、平均年齢 58.5 歳) のうち 7 名に Microvascular Angina が確認された (表 1)。その内訳は、Steal が 3 名、Spasm が 2 名、Steal と Spasm の両方が確認された症例は 2 名であった。また、12 症例中 3 名においては、心外膜側の冠動脈 (Epicardial coronary artery) に攣縮が生じ、通常の Vasospastic Angina と診断された。表 2 に、代表的な症例における各負荷試験時の MLU を示す。

### § 考按

Microvascular Angina の病因を明らかにすること

\*北海道大学医学部循環病態内科学  
(〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

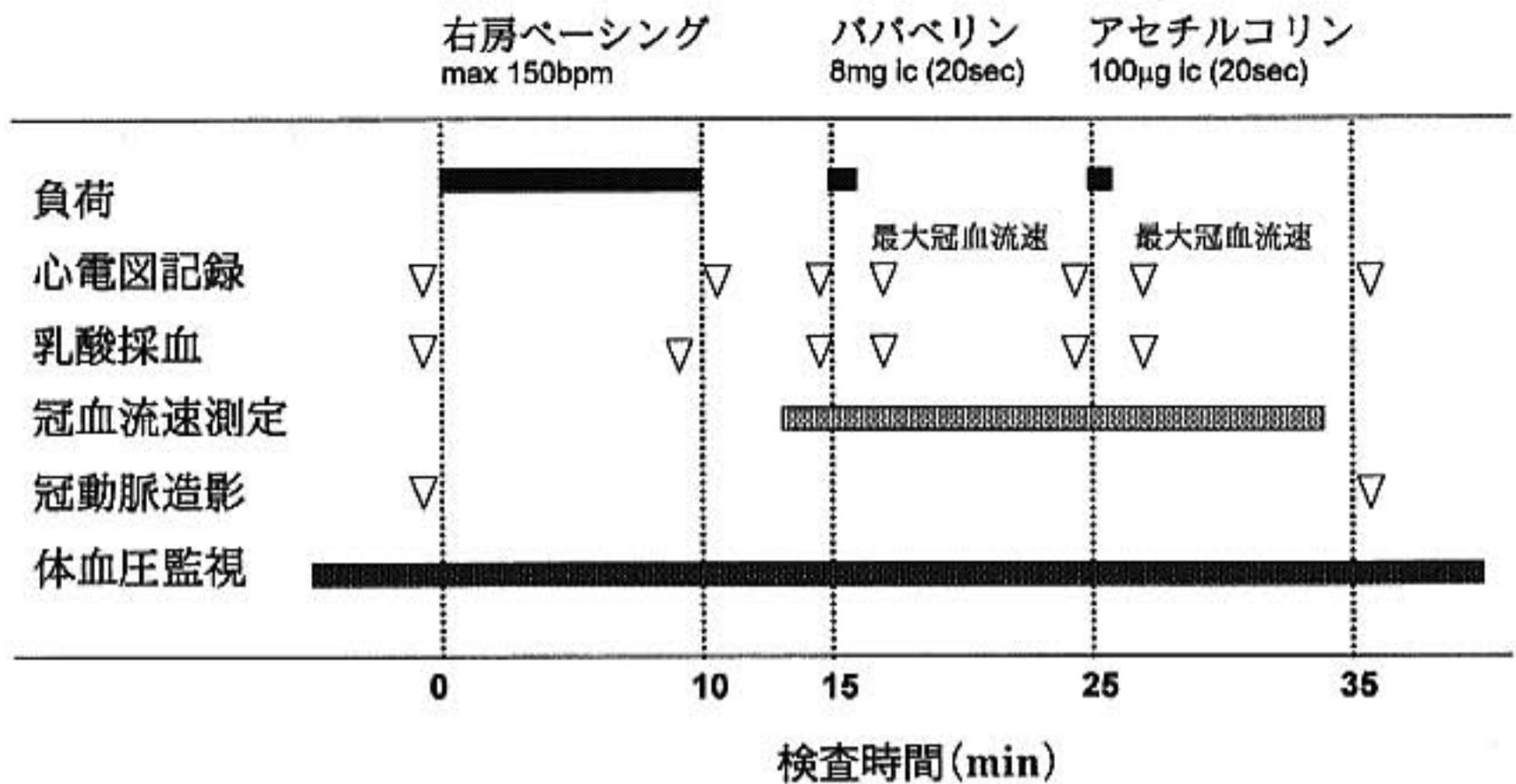


図 1 MVA 診断のための多段階負荷試験プロトコール

表 1 連続 12 症例の検査結果

患者数	12 人	
平均年齢	58.5 歳	
性別	男性 1 人/女性 11 人	
診断		
	MV sclerosis	0
	MV steal	3
	MV spasm	2
	MV steal and spasm	2
	Vasospastic angina	3
	negative test	2

表 2 代表的な 4 症例における各負荷試験前後での心筋乳酸摂取率

症 例	心筋乳酸摂取率 (MLU)					
	心房ペースング		パパベリン		アセチルコリン	
1 YE 49M	49.3	17.4	33.6	10.6	37.4	-13.1
2 TM 63F	34.4	24.6	19.0	-116.7	0.0	3.0
3 YO 64F	41.2	48.4	51.5	-62.5	15.2	30.3
4 TS 58F	17.9	12.5	14.5	-62.1	9.2	-16.9

により、それぞれの症例に適した治療法を選択することが可能となる。Coronary Flow Reserve の低下した Microvascular Sclerosis に対しては  $\beta$  遮断薬が、Microvascular Spasm に対しては通常の冠攣縮性狭心症と同様に Ca 拮抗薬や亜硝酸薬が有効と考えられる。Microvascular Steal の発生にアデノシンが関与

しているとする報告や、アデノシンに対する拮抗作用を持つキサンチン誘導体が Microvascular Angina に有効であったとの報告がなされている<sup>10)</sup>。今回の検討では、Microvascular Sclerosis と判定される症例は認められなかった。多くの症例では高頻度ペースングに伴い房室ブロックを生じ、心拍数が頭打ちとなったこ

とから、ペースングが心筋仕事量を増すに十分な負荷となっていない可能性が考えられる。アトロピンの前投与でより高頻度ペースングが可能となるが、アセチルコリン負荷による Spasm の検出が不可能となる。今後、高頻度右房ペースングのかわりに、ドブタミン持続投与を Microvascular Sclerosis の検出に用いるための検討が必要と思われる。プロトコールのさらなる改良を進めると共に、本検査の結果に基づいて各症例で選択した治療法の長期的な効果についても検討を続ける必要がある。

## § 結語

本研究から、いくつかの負荷試験を組み合わせることで、Microvascular Angina の原因を特定できる可能性が示された。

## § 文献

1) Kemp HG Jr : Left ventricular function in

patients with the anginal syndrome and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1973 ; 32 : 375

2) Cannon RO, et al : Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine-induced coronary vasoconstriction. *Circulation* 1987 ; 75 (1) : 163

3) Chierchia SL and Fragasso G : Angina with normal coronary arteries : diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J* 1996 ; 17 (suppl G) : 14

4) Elliott PM, et al : Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart* 1997 ; 77 (6) : 523

5) Lanza GA, et al : Effects of bamiphylline on exercise testing in patients with syndrome X. *G Ital Cardiol* 1997 ; 27 (1) : 50

## 運動負荷心電図偽陽性 ST 下降例における 冠微小循環予備能と心拍数-ST 偏位解析指標との関係

黒澤和彦\* 前原和平\* 根本 修\* 坂部 淳\*  
三浦英介\* 廣坂 朗\* 丸山幸夫\*

心外膜動脈に有意の狭窄病変を認めない運動負荷心電図 ST 下降の成因に関しては未だ明らかではないが、理論的には心内膜下一層の虚血であっても ST 下降は生じ得ることから、冠予備能の低下による心内膜下虚血を完全には否定し得ない<sup>1)2)</sup>。そこで上記の定義にみあう心電図 ST 下降例において心拍数・ST 偏位関係の負荷中・負荷後の指標<sup>3)4)</sup>と冠予備能との関連につき検討した。

### § 対象

非定型的胸痛を有し、トレッドミル運動負荷心電図上陽性と判定され、冠動脈造影上有意狭窄の認められなかった 27 例を対象とした。年齢は  $59 \pm 10$  歳、男性 21 例、女性 6 例であった。

### § 方法

診断的冠動脈造影にて有意狭窄のないことを確認した後、Doppler-tipped Guide Wire を左前下行枝近位部に留置し、平均最大冠血流速 [Average Peak Velocity (APV)] を連続的に測定した。冠動脈断面積 (CSA) は Cinedensitometric Analysis を用いて求め、冠血流量は以下の式を用いて算出した。

$$\text{冠血流量} = (\text{APV}/2) \times \text{CSA} \times 0.6 (\text{ml}/\text{min})$$

冠導管血管を拡張し、その影響を除外した条件下での冠微小血管の予備能を見る目的で、ニトログリセリン 0.2 mg を左冠動脈内に 30 秒かけ注入、注入後の APV 値を Baseline とし、内皮非依存性拡張物質であるパパベリン 10 mg を左冠動脈内注入して最大冠血流量を求めた。パパベリン冠注後の最大冠血流量と Baseline の冠血流量の比を冠予備能と定義した。

トレッドミル負荷試験は Bruce 法にて行い安静時から最大負荷時までの ST 下降 ( $\Delta\text{ST}$ ) と心拍数増加分との比、 $\Delta\text{ST}/\text{HR}$  ( $\mu\text{V}/\text{bpm}$ ) を負荷中の指標、最大負荷時と回復 1 分時を結んだ直線の勾配を回復勾配 (Max Recovery Slope, 角度)、安静時と最大負荷時を結んだ直線と回復期の直線のはさむ角を回復係数 (Recovery Index, 角度) と定義して回復期ヒステリシスの指標とした (図 1)。結果は平均値  $\pm$  標準偏差で示した。有意差は  $t$  検定を用いて検定し、 $p < 0.05$  以下を有意とした。

### § 結果

トレッドミル負荷試験における最大心拍数は  $147 \pm 18$  bpm、最大  $\Delta\text{ST}$  は  $-0.21 \pm 0.07$  mV であり、 $\Delta\text{ST}/\text{HR}$  の平均は  $3.0 \pm 1.1 \mu\text{V}/\text{bpm}$  であった。年齢と最大心拍数の間には有意な正の相関を認めた ( $r = -0.73$ ,  $p < 0.01$ ) が、冠予備能 ( $4.2 \pm 1.5$ ) は、年齢との相関を認めなかった。図 2 A に  $\Delta\text{ST}/\text{HR}$  と冠予備能の関係を示すが、両者の間には相関が認められなかった。一方 Recovery Index (図 2 B) および Max Recovery Slope と冠血流予備能の間にはいずれも有意な相関が認められ、冠予備能が大きいものほど回復期の反時計回転ヒステリシスが大きいことが示された。

### § 考察

本研究の結果は冠予備能が大きいものほど回復期の反時計回転ヒステリシスが大きいことを示唆しており、ST 下降の有無にかかわらず回復期反時計回転ヒステリシスが冠予備能の指標となり得る可能性を示唆した。

### § 結語

太い冠動脈に狭窄を有さなくとも、負荷時 ST 下降

\*福島県立医科大学第 1 内科  
(〒960-1295 福島市光が丘 1)

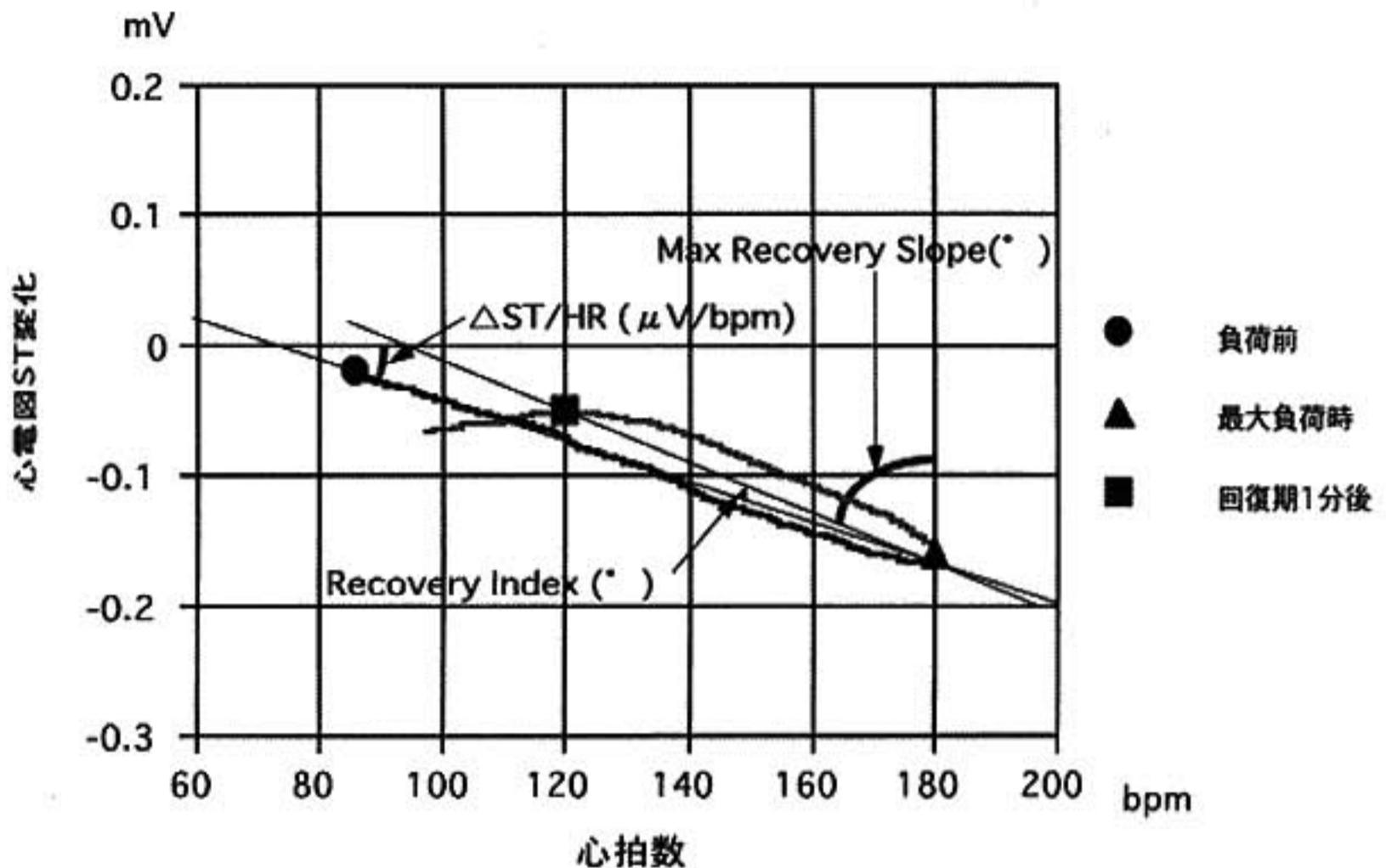


図1 HR-ST関係における負荷中, 負荷後の指標

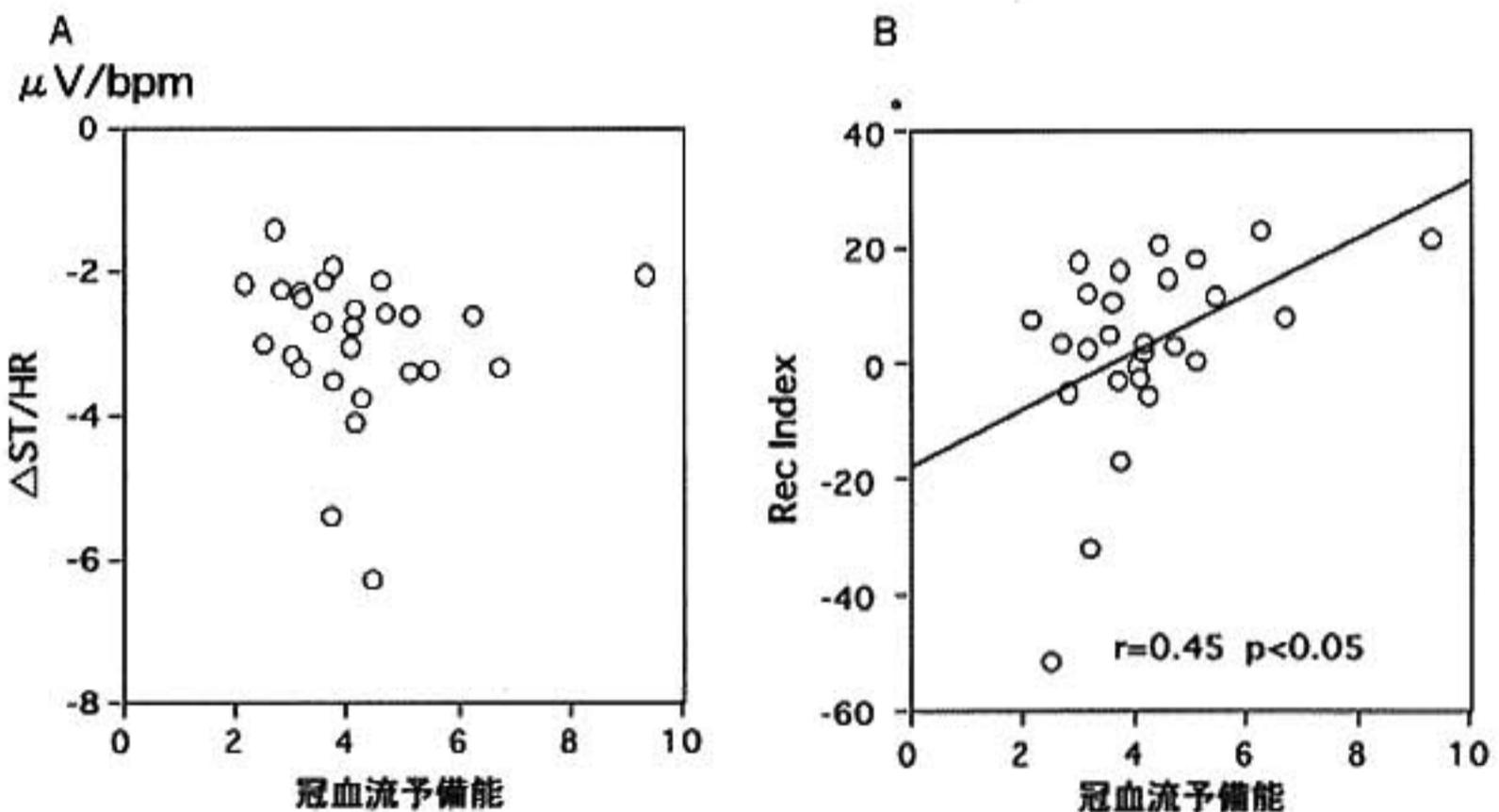


図2 冠血流予備能と  $\Delta$ ST/HR(図A)および Recovery Index(B)との関係

を示す症例は偽陽性 ST 下降とも呼ばれる。その成因として冠微小血管床の血流予備能低下に基づく心内膜下虚血は主たる機序ではないと考えられたが、回復期ヒステリシスには冠予備能が関与する可能性が示唆された。

§ 文献

1) Chen JW, Ting CT, Chen Cl, et al: Coronary microvascular dysfunction is associated with

ischemic-like electrocardiogram during exercise in patients with anginal chest pain and normal coronary angiograms. *Jpn Heart J* 1996; 37: 865-878

2) Vrints CJM, Bult H, Hitter E, Herman AG and Snoeck JP: Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 21-31

- 3) Okin PM, Kligfield P, Milner MR, Goldstein SA and Lindsay JJr : Heart rate adjustment of ST-segment depression for reduction of false positive electrocardiographic responses to exercise in asymptomatic men screened for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988 ; 62 : 1043-1047
- 4) Okin PM, Ameisen O and Kligfield P : Recovery-phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain. Identification of coronary artery disease by the rate-recovery loop. *Circulation* 1989 ; 80 : 533-541

## 微小循環障害の核医学的検討

皿井正義\* 徳田 衛\* 近藤 武\* 元山貞子\* 黒川 洋\*  
古田敏也\* 安保泰宏\* 野村雅則\* 菱田 仁\* 渡邊佳彦\*

### 1. 下肢の反応性充血の核医学的検討

#### 〈対象〉

急性心筋梗塞 4 例, 高脂血症 1 例の合計 5 例で平均年齢は 48.4 歳。すべての症例で, 両鼠径部で血管雑音は聴取せず, 下肢の血圧の左右差は認めなかった。

#### 〈方法〉

被験者は臥位にて, 一側大腿遠位部をカフ圧 200 mmHg で 5 分間駆血した。駆血解除と同時に前腕からタリウム 111 MBq を静注した。5 分後から下腿正面像を撮像した。駆血側と反対側に関心領域を設定し, 1 ピクセルあたりの平均カウントを求め駆血側と反対

側の平均カウントの比を算出し, これを反応性充血 (RH) とした (図 1)。

#### 〈結果〉

RH は 1.92~3.30 の範囲で, 動脈硬化の危険因子が増加するにしたがって RH は減少する傾向であった (表 1)。

#### 〈考察〉

従来, 反応性充血に関してはプレチスモグラフ法で測定した前腕血流量で評価されてきた。しかし, 測定方法が煩雑で, 熟練した験者が行わなければ再現性が低いとされている。今回検討したタリウムによる下肢

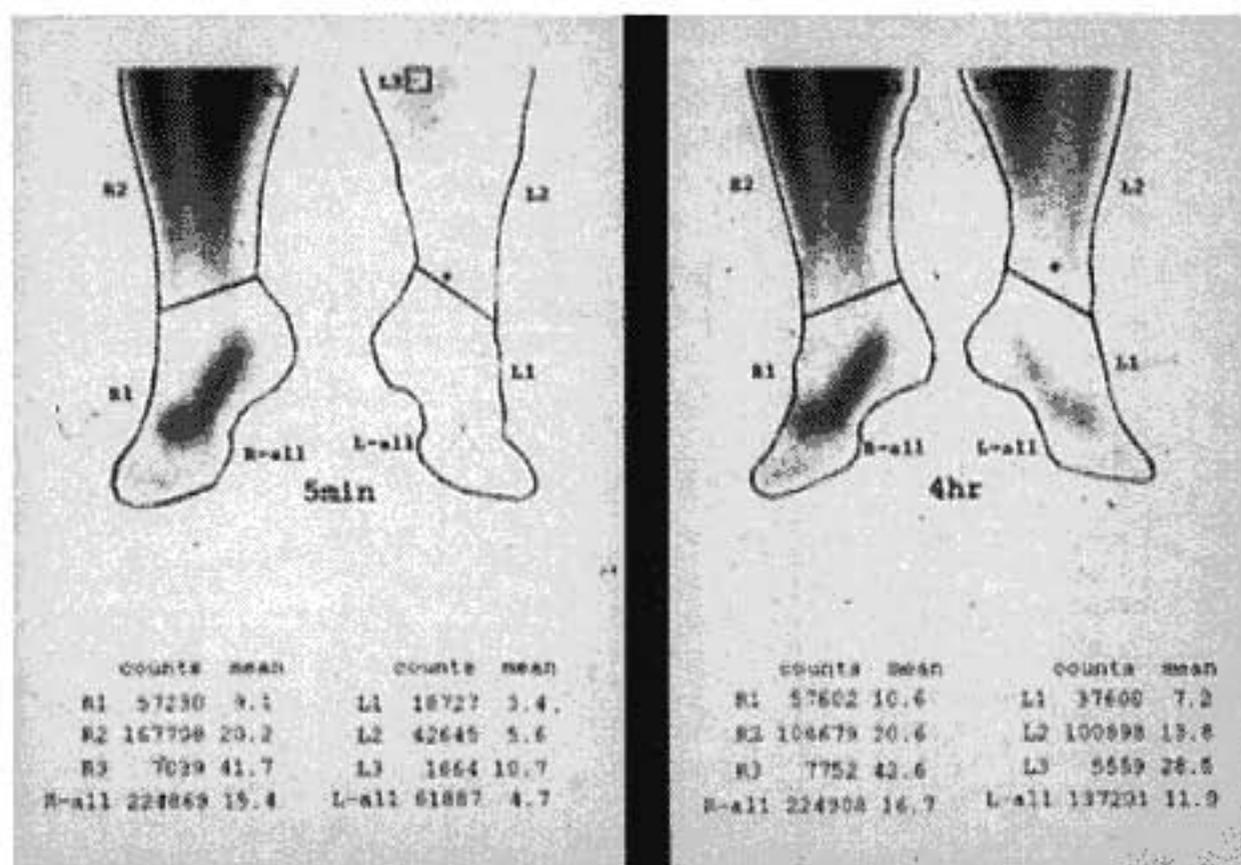


図 1 タリウム下肢血流シンチグラフィの関心領域の設定  
左: 駆血解除直後, 右: 4 時間後

表 1 RH と動脈硬化の危険因子の関係

症例	性別	年齢	たばこ	心筋梗塞	高脂血症	糖尿病	高血圧	高尿酸血症	反応性充血
1	男	38	○		○				3.30
2	男	58	○	○	○				2.33
3	女	67	○	○		○			2.18
4	男	38	○	○	○				2.15
5	男	41	○	○	○	○	○	○	1.92

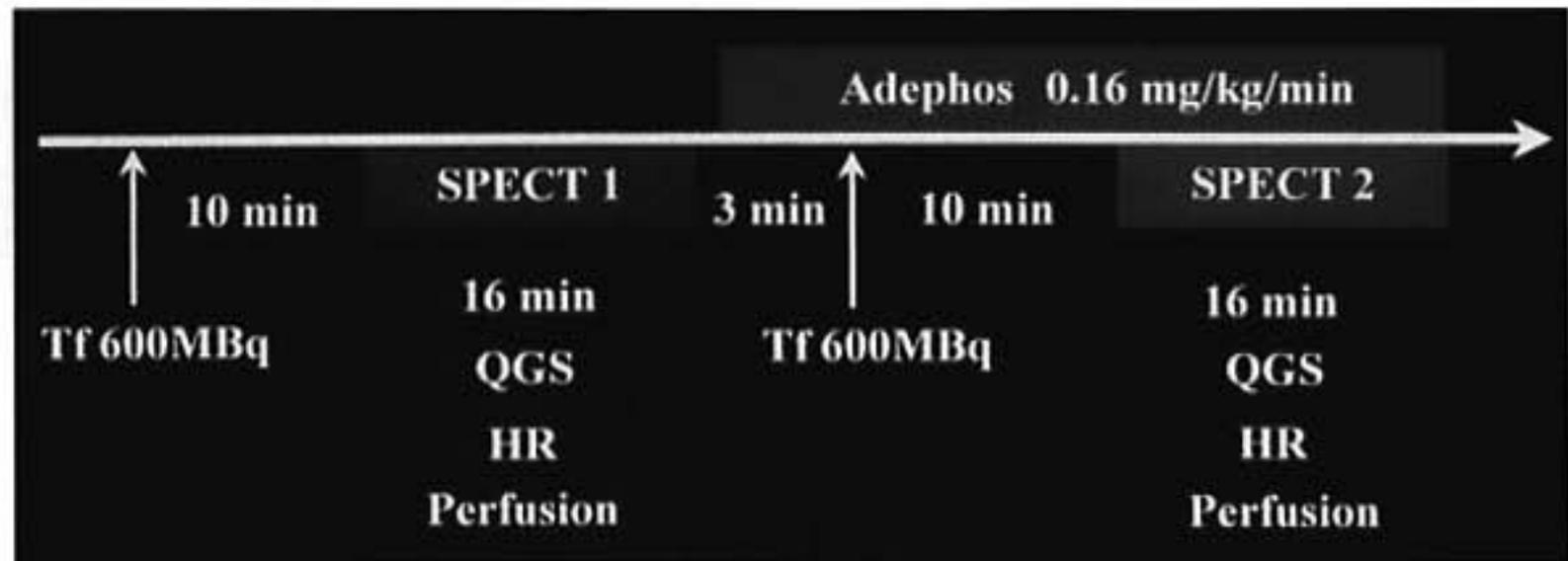


図 2 ATP 負荷 Tf 心筋シンチの撮像プロトコール

表 2 心拍出量 (CO)、心筋カウントと CFR の関係

症例	性別	年齢	病名	安静時カウント	ATP カウント	安静時 CO	ATP CO	CFR
1	女	52	狭心症	645519	684843	4080	6438	1.67
2	女	54	狭心症	235969	235229	2970	3572	1.20
3	男	72	心筋梗塞	220608	239873	3266	4056	1.35
4	男	67	狭心症	1041284	1436882	4680	4956	1.46
5	女	38	狭心症	942182	735061	2508	4386	1.36

血流シンチグラフィは簡便であり、再現性は高いと考えられる。また結果で示したように、合併症の増加とともに RH は低下し、臨床的にも有用と考えられた。ただし、本検討では症例数が少なく、しかも対照正常群が検討されていないこと、タリウムが真の下肢血流量を表しているか検討していないことなどが問題として残った。

〈結語〉

タリウム下肢血流シンチグラフィは通常の心筋シンチに簡単に追加可能で、末梢血管の反応性充血の評価方法として有用であると考えられた。

2. 冠予備能の核医学的検討

〈対象〉

狭心症 4 例と陳旧性心筋梗塞 1 例の合計 5 例で、平均年齢は 56 歳。

〈方法〉

安静時に Tf 600 MBq 静注し、10 分後に安静時 SPECT (SPECT 1) を撮像した。引き続き ATP を 0.16 mg/kg/min で投与し、3 分後に Tf 600 MBq 静注した。さらに 10 分後から負荷時+安静時 SPECT を撮像した。負荷時+安静時 SPECT から安静時 SPECT を減算し、負荷時 SPECT (SPECT 2) とした。QGS プログラムから安静時および負荷時左室容積指標も算出した (図 2)。

Coronary Flow Reserve (CFR) の計算は  $DR 2 / DR 1 = C 2 / C 1$  を前提として、 $CFR = CF 2 / CF 1 = CO 2 \times DR 2 / CO 1 \times DR 1 = CO 2 \times C 2 / CO 1 \times C 1$  から算出した (Distribution Rate : DR, Cardiac Output : CO, Coronary Flow : CF, Myocardial Uptake Count : C, 1 : 安静時, 2 : 負荷時)。

〈結果〉

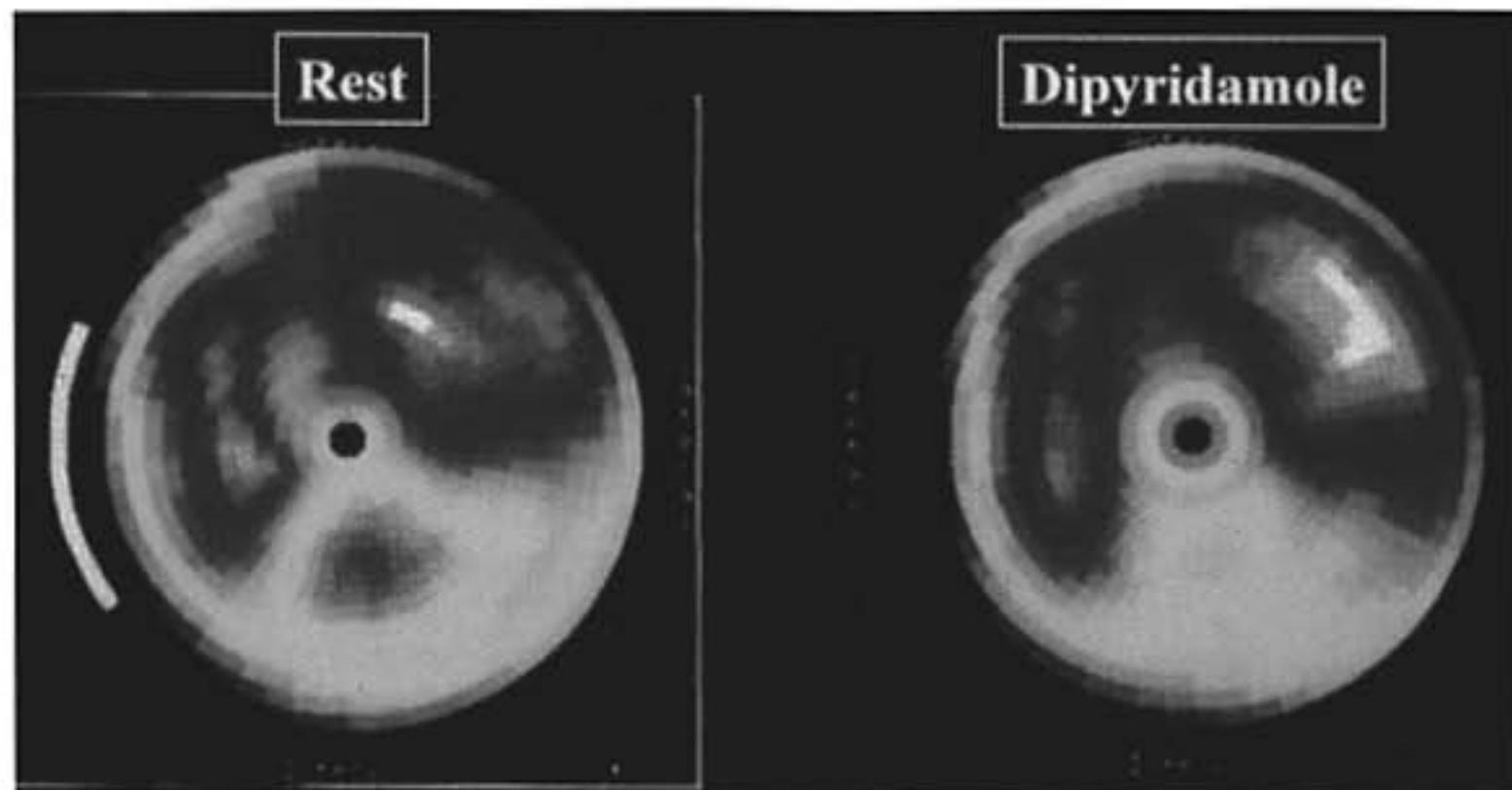


図3 SLEのdipyridamole負荷シンチ

左：安静時，右：負荷時

Dipyridamole負荷時に下壁領域の取り込み所見の改善を認める。

CFRは1.20~1.67であった。安静時に比較し負荷時にはCOは増加しているが、Cはわずかに増加したのみであった(表2)。

#### 〈考察〉

冠予備能は安静時冠動脈血流と最大拡張時冠動脈血流の比(血流量増加率)と定義されている。従来から臨床では冠動脈内に薬物を注入し、flow wireを用いて冠動脈血流速度の変化として研究されてきた。しかしflow wireは観血的で、flow wireの位置と方向、側枝の問題、拡張期血圧の変化などに問題があった。そこで、非観血的に冠予備能を評価するために、今回の検討を行った。今回の検討はpreliminary studyであり、しかも正常群の検討がなされていないため明確なことは言えないが、冠血流量増加率は過去の文献で示されているほど高くなく、本法に問題が内在する可能性が示唆された。Tlは心筋摂取率が低いため、血流が多いほど血流を過小評価する傾向があり、これが問題点と考えられた。今後は、心筋摂取率の高いTlで検討する予定である。

#### 〈結語〉

ATP負荷Tl心筋シンチによる冠予備能の評価を行った。本法から算出された冠動脈血流増加率は予想された値より低値で、定量的に冠予備能を評価できないかもしれないが、非侵襲的で、簡便な方法であり、さらに検討する価値があると考えられた。

### 3. 二次性心筋疾患の心筋微小循環障害の核医学的検討

#### 〈対象〉

膠原病5例(SLE 4例, PSS 1例), 心サルコイドーシス5例の合計10例。平均年齢は50歳。

#### 〈方法〉

安静時にTl 500 MBqを静注し、1時間後に安静時SPECTを撮像した。その後dipyridamole(DIP)0.16 mg/kg/minで4分間投与し、3分後にTl 1,000 MBq静注し、1時間後に負荷時SPECTを撮像した。

#### 〈結果〉

SLEはDIP負荷にて4例中3例で所見が改善し、1例で悪化した。PSSはDIP負荷にて所見は不変であった。心サルコイドーシスは5例中4例で所見が改善し、1例で不変であった(図3)。

#### 〈考察〉

DIPにより心筋シンチ所見が改善した症例は冠微小血管の機能的狭窄の関与が考えられた。悪化した症例は、DIPによるsteal現象の関与が考えられ、冠微小血管より中枢側での狭窄が考えられた。変化のない症例は、すでに心筋が線維化している可能性が考えられた。

#### 〈結語〉

膠原病、心サルコイドーシスなどの二次性心筋疾患の心筋障害の病態の把握にはdipyridamole負荷Tl心筋シンチが有用と考えられた。

## Syndrome X における冠微小循環機能の評価 運動負荷/安静<sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin 心筋摂取増加率を用いて

辻本 豪\* 薄木成一郎\* 大西一男\* 山辺 裕\*\* 横山光宏\*\*

### § 目的

従来より冠静脈洞カテーテルを用いた検討では Syndrome X<sup>1)2)</sup>において薬物、運動負荷、およびペーシング刺激に対する冠拡張能が低下し、冠循環予備能の低下が見られるとされている<sup>3)~5)</sup>。この所見は Syndrome X 群における種々の心刺激に対する冠循環の反応性の低下を示唆している。しかし冠静脈洞カテーテルは侵襲的検査法であり、これらの検査が臨床的に汎用されることは困難であり、非侵襲的な冠微小循環機能の評価法の出現が待たれていた。我々は<sup>99m</sup>Tc tetrofosmin (以下 TF) 運動負荷/安静心筋 SPECT より、負荷時の安静時からの心筋摂取増加率( $\Delta$ Myocardial Tetrofosmin Uptake:  $\Delta$ MTU)を算出し<sup>6)~8)</sup>、この指標により Syndrome X における冠微小循環機能の非侵襲的評価を試みた。

### § 対象と方法

対象：冠動脈造影にて有意狭窄を認めず、冠攣縮を誘発しえず、負荷時心電図にて 1 mm 以上の ST 低下を認める Syndrome X 群 11 例および正常群 10 例を対象とした。

方法：臥位エルゴメーターにて多段階運動負荷を施行した。運動負荷時および負荷後に 1 分毎に心電図を記録した。また、心電図計とオンラインで接続したフクダ電子製解析装置(SCM-270)を用いた心拍数(X軸)と ST-segment 低下(Y軸)の関係から、ST/HR loop<sup>9)</sup>を求めた。さらに運動負荷時にミナト医科社製 AE-280・RM 300 AT データサンプルシステムを用い

breath by breath にて呼気ガス分析を行った。運動負荷時および、4 時間安静時にそれぞれ TF を 370 MBq, 740 MBq 静注し、それぞれ心筋 SPECT を撮像した。安静時像より運動負荷時像をサブトラクションし補正安静時像を求め、投与量補正を行い、運動負荷時像、補正安静時像のカウントから  $\Delta$ MTU(%)を((運動負荷時像カウント-補正安静時像カウント)/補正安静時像カウント-1)×100 の式より算出した。左室全体の  $\Delta$ MTU とともに左室 4 領域(前壁、中隔、下壁、後側壁)における局所  $\Delta$ MTU を求めた。

### § 結果

1) 両群間で年齢、性別、血清コレステロール、血清中性脂肪、body mass index は差を認めなかった。負荷時最大心拍数、rate pressure product は正常群にて Syndrome X 群に比し有意に高値であったが、最大酸素摂取率は両群間に差を認めなかった(表 1)。2) 左室全体の  $\Delta$ MTU は正常群;  $22.3 \pm 10.8\%$ 、Syndrome X 群;  $12.9 \pm 5.4\%$  であり、 $\Delta$ MTU は Syndrome X 群において正常群に比し有意に低値であった( $p < 0.05$ ) (図 1)。さらに  $\Delta$ MTU を運動負荷時と安静時の rate pressure product および心拍数の比で除した値においても両群間に有意差を認めた( $p < 0.05$ ) (図 2)。3) 局所  $\Delta$ MTU は左室各領域で下壁を除いて Syndrome X 群にて正常群に比し有意に低値であったが、両群とも各領域間で  $\Delta$ MTU に差を認めなかった(図 3)。4) 心筋 SPECT の視覚的評価では正常群では灌流欠損を認めなかった。しかし Syndrome X 群にて 3 例(27%)に心筋 SPECT 上、可逆性欠損を認めた。5) 運動負荷回復期の ST/Heart Rate loop にて Syndrome X 群で冠動脈疾患に特徴的なヒステレシスを呈した症例を認めなかった。

\*神戸労災病院内科

(〒651-0053 神戸市中央区菟池通 4-1-23)

\*\*神戸大学医学部第 1 内科

(〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-1)

表 1 運動負荷時および安静時血行動態

	HR	MBP	RPP	maximum oxygen uptake
C	b 82.8±12.7	103.4±12.6	11790±2872	15.5±4.4
	d 146.5±10.5*	145.0±14.7	32680±4939*	
Syn X	b 72.4±13.3	107.9±17.4	10709±2002	16.2±4.5
	d 133.9±13.7*	134.8±19.0	27882±4491*	

C : control group, Syn X : Syndrome X group, HR : heart rate (beat/min), MBP : mean blood pressure (mmHg), RPP : rate pressure product, maximum oxygen uptake (ml/min/kg). b : before exercise, d : during exercise. Values are means ± SD.

\* p < 0.05

## § 考察

今回我々は運動負荷時と安静時の心筋への TF 摂取の変化率を定量化した。運動負荷時と安静時の心筋の extraction fraction が変化しないものと仮定したとき、 $\Delta$ MTU は冠血流/心拍出量比の変化率を反映するものと考えられた<sup>4)~6)</sup>。

本検討で Syndrome X 群にて正常対照群に比し  $\Delta$ MTU は有意に低値であった。また正常対照群と Syndrome X 群で運動負荷時の最大酸素摂取能に有意差を認めず、両群における運動負荷量はほぼ同程度であったと考えられ、この  $\Delta$ MTU の低値は運動負荷に対する冠循環の反応性が Syndrome X 群において低下している可能性を示唆するものと考えられた。

さらに左室局所では、下壁を除く左室各領域において  $\Delta$ MTU は Syndrome X 群において正常対照群に比し有意に低値であった。また左室の各領域間に  $\Delta$ MTU の有意差を認めなかった。以上より Syndrome X 群における  $\Delta$ MTU の低下は慢性の心筋血流の障害による可能性が示唆された。

従来より Syndrome X において薬物および心房ペーシングにて冠循環予備能の低下が報告されている<sup>3)4)</sup>。しかし生理的な心刺激である運動負荷に対する Syndrome X における冠循環の反応についての報告は少ない。石原ら<sup>9)</sup>は冠静脈洞カテーテルを用い、Syndrome X において運動負荷に対する冠循環反応の低下を認めるとしている。 $\Delta$ MTU を運動負荷に対する冠循環の反応性の指標と考えた時、この結果は我々の成績と一致しているものと考えられた。

従来の報告では冠動脈疾患患者では ST-Heart rate loop 上、運動負荷後右回りのヒステレシスを呈することが多いとされており<sup>9)</sup>、我々の対象例は ST-Heart rate loop 上においても、冠狭窄を有する症例とは異なる ST-Heart rate loop 上のヒステレシスを呈した。

Syndrome X において交感神経の過緊張状態を指摘

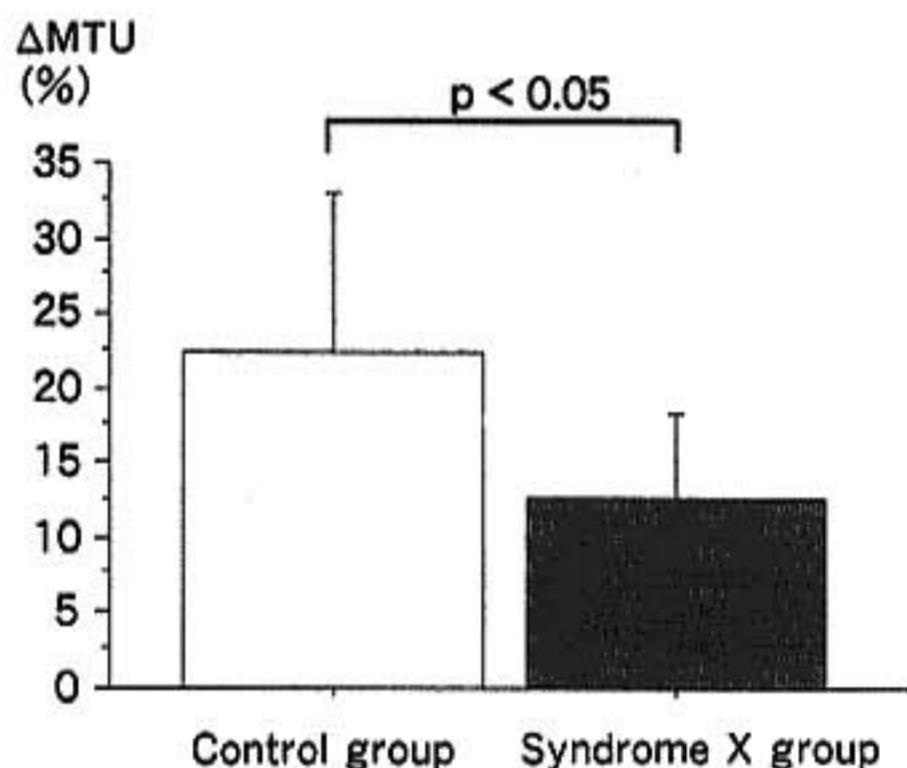


図 1 正常群(control group)と Syndrome X (syndrome X group)の左室全体の  $\Delta$ MTU の比較

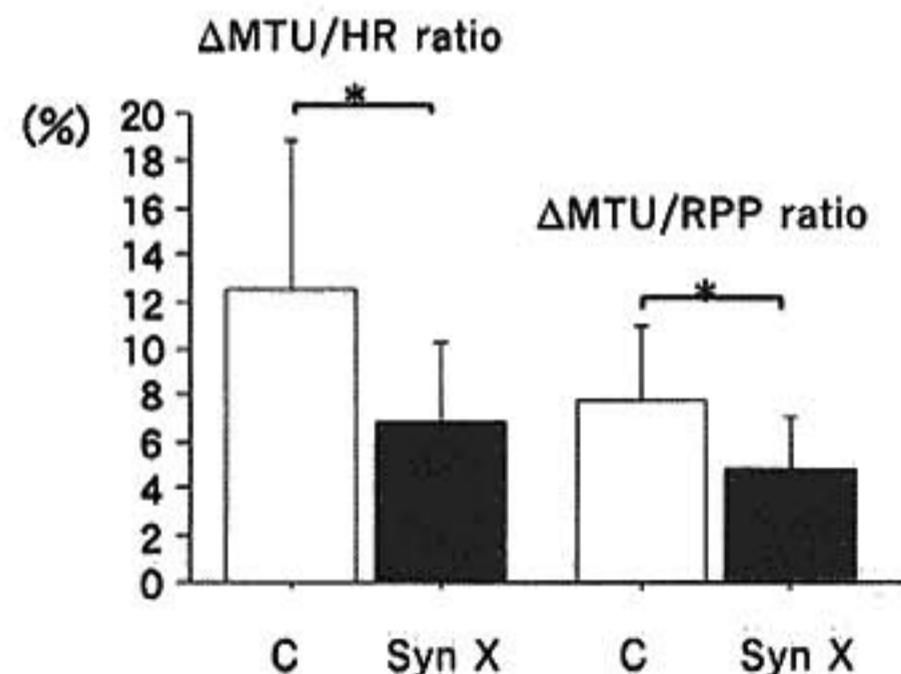
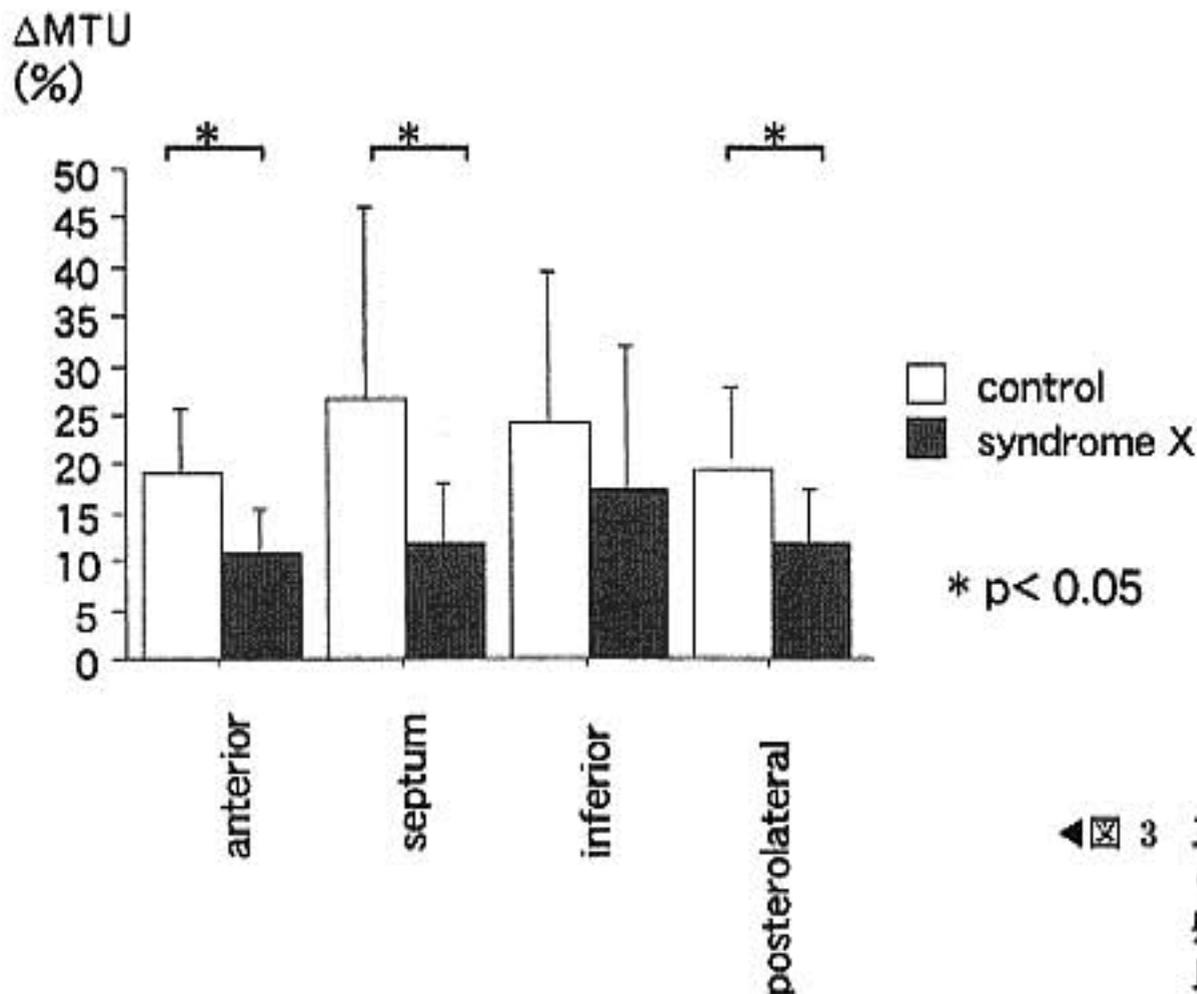


図 2 正常群(C)と Syndrome X 群(Syn X)の  $\Delta$ MTU/HR ratio と  $\Delta$ MTU/RPP ratio の比較

HR ratio = (運動負荷時心拍数)/(安静時心拍数),  
RPP ratio = (運動負荷時 Rate Pressure Product)/(安静時 Rate Pressure Product)

\* p < 0.05



◀ 図 3 正常群(control group)と Syndrome X (syndrome X group)の前壁, 中隔, 下壁, 後側壁における左室局所 ΔMTU の比較

する報告もあり<sup>5)</sup>, 交感神経を賦活化する運動負荷刺激は Syndrome X における冠微小循環の機能異常の評価に有用であると考えられた。

### § まとめ

以上, 今回の検討により<sup>99m</sup>Tc tetrofosmin(以下 TF)運動負荷/安静心筋 SPECT より求めた指標である心筋摂取増加率により, Syndrome X における運動負荷時の冠循環反応を非侵襲的に評価しうる可能性を示唆した。

### § 文献

- 1) Likoff W, Segal BL and Kasparian H: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *New Engl J Med* 1967; 276: 1063-1066
- 2) Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF and Gorlin R: The anginal syndrome associated with normal coronary angiograms. *Am J Med* 1973; 54: 735-742
- 3) Opherk D, Zebe H, White E, et al: Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-825
- 4) Cannon RO, Watson RM, Rosing DR and Epstein SE: Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983; 6: 1359-1373
- 5) 石原 正: Syndrome X, 高血圧性心疾患および閉塞性冠動脈疾患の病態比較に関する研究—運動前, 運動時の心機能, 冠循環, 心筋代謝および catecholamine の動態について—, 大阪医大誌 1985; 44: 85-102
- 6) 木下法行, 杉原洋樹, 中村智樹, ほか: <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin 心筋 SPECT を用いた冠血流予備能の算出. *核医学* 1997; 34: 45-48
- 7) 堀安裕子, 滝 淳一, 中嶋憲一, 清水賢巳, 利波紀久: <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin を用いた運動負荷時心筋摂取増加率による虚血性心疾患の評価. *核医学* 1997; 34: 433-441
- 8) Fujiwara S, Takeishi Y, Atsumi H, Chiba J, Takahashi K and Tomoike H: Quantitative assessment of myocardial <sup>99m</sup>Tc-sestamibi uptake during exercise—usefulness of response rate for assessing severity of coronary artery disease—. *Jpn Circ J* 1998; 62: 592-598
- 9) Bruce RA and McDonough JR: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull NY Acad Med* 1969; 45: 1288-1305

## 虚血性病変部位における ACE inhibitor の 心筋血流と CFR に及ぼす影響

増田大輔\* 野原隆司\* 細川了平\* 平井 拓\* 陳 麗光\* 片岡一明\*

### § Background

ACE inhibitor(以下 ACI)は、血管リモデリングをも抑制するとの報告がなされている。また、coronary flow reserve(以下 CFR)が3倍以下であれば、何らかの microvascular disease が存在するとの報告もされている<sup>1)</sup>。そこで、我々は虚血性心疾患(以下 IHD)患者における ACI による心筋血流と CFR の影響を検討した。

### § Methods

15名の IHD 患者において、<sup>15</sup>N-Ammonia PET(安静時と dipyridamole 負荷)を施行し、ACI 投与群(7名)と非投与群(8名)に分けて、心筋血流量と CFR を IHD 病変部位と非病変部位において検討した。Dipyridamole 負荷は、0.56 mg/kg を4分間かけて静脈注射し、その3分後に画像収集を行った。尚、冠動脈造影にて major coronary artery に90%以上の有意狭窄がある心筋部位を IHD 病変部位、ない心筋部位を IHD 非病変部位として定義した。

### § Results

EF は ACI 投与群のほうが有意に低値を示した(投与群:非投与群=55.6±11.3:70.8±7.3(%):p=0.01, (mean±SD))(表1)。

虚血部位の安静時心筋血流量は、ACI 投与群のほうが非投与群に比べて有意に低値であったが、CFR は有意差を認めなかった(心筋血流量;投与群:非投与群=0.56±0.14:0.87±0.34(ml/min/g):p=0.03, CFR;投与群:非投与群=1.64±0.54:1.53±0.74:NS, (mean±SD))(図1)。非虚血部位では、

ACI 投与群と非投与群の心筋血流と CFR に差はなかった(心筋血流量;投与群:非投与群=0.94±0.37:0.94±0.32(ml/min/g):NS, CFR;投与群:非投与群=2.09±0.64:2.08±0.69:NS, (mean±SD))。

### § Summary

1: ACI 投与群のほうが、非投与群より EF は有意に低値を示した。2: 虚血病変部において、ACI 投与群のほうが非投与群より安静時心筋血流量は有意に低値を示したが、CFR に有意な差を認めなかった。3: 非虚血病変部において、ACI 投与群と非投与群の安静時心筋血流量と CFR に有意な差を認めなかったが、CFR は3.0に達しなかった。

### § Conclusion

ACI 投与は、虚血病変部位の dipyridamole に対する冠動脈の coronary flow reserve を改善している可能性が示唆された。更に、非狭窄部位における CFR の低下は冠動脈に microvascular disease の存在を疑わせた。

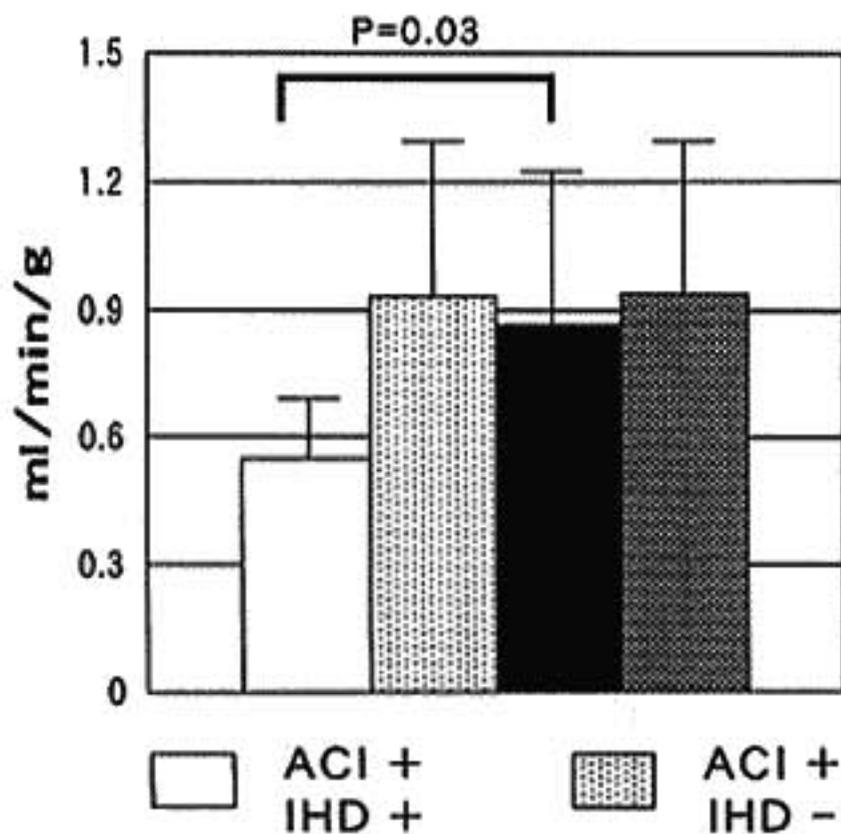
### § 文献

- 1) Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G and Erbrl R: Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136: 136-149
- 2) Touyz RM, He G, Deng L and Schiffrin EL: Role of Extracellular signal-regulated kinases in angiotensin II-stimulated contraction of smooth muscle cells from human resistance arteries. *Circulation* 1999; 99: 392-399
- 3) Masuda D, Nohara R, Inada H, Hirai T, Li-

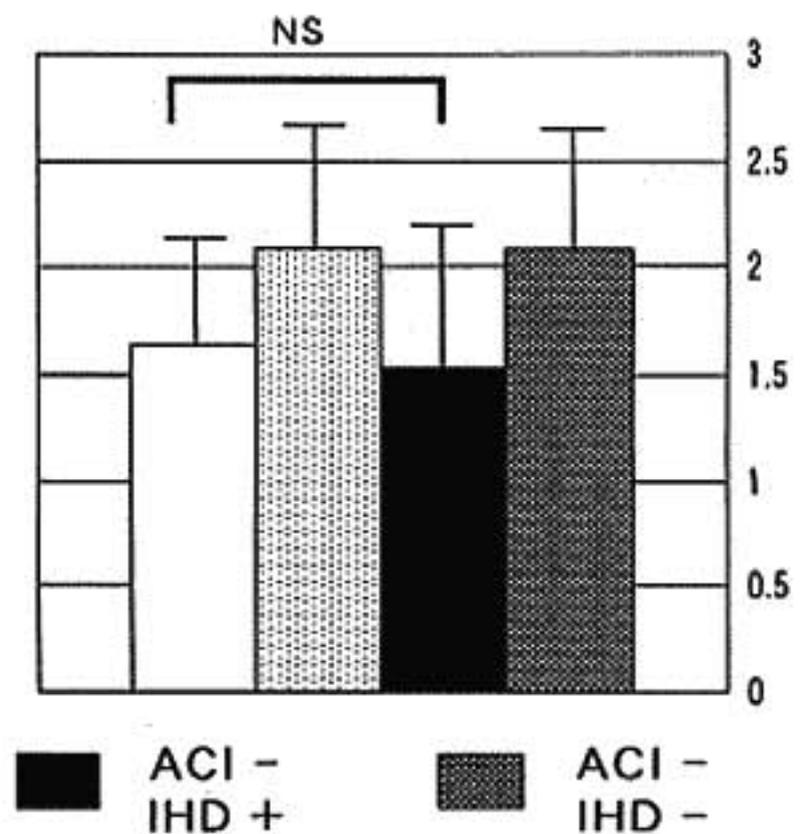
表 1 Patient's characteristics

<Study populations>		<Catheter finding>	
15 patients with IHD		intact : 2	
Age : 70.6±8.6		1 VD : 5	
Male : Female = 12 : 3		2 VD : 4	
		3 VD : 4	
		CABG : 3	
	ACE inhibitor(+)	ACE inhibitor(-)	
Number	7	8	
Male/female	6/1	6/2	
Age	72.6±5.1	67.6±10.2	NS
平均病変枝数	2.0±1.0	1.4±1.1	
EF	55.6±11.3	70.8±7.3	p=0.01
DM	2/7	2/8	NS
高脂血症	3/7	2/8	NS
硝酸剤	5/7	5/8	NS
Ca拮抗剤	5/7	6/8	NS
抗血小板・凝固剤	5/7	6/8	NS
β-blocker	3/7	2/8	NS

< Coronary Perfusion >



< CFR >



Compared with Fisher's PLSD

図 1 The myocardial perfusion and CFR

Guang C and Inubushi M : Improvement of Regional Myocardial and Coronary Blood Flow Reserve in a Patient Treated With Enhanced

External Counterpulsation : Evaluation by Nitrogen-13 Ammonia PET. *Jpn Cir J* 1999 ; 63 : 407-411

## ●シンポジウム「心筋微小循環障害の評価と負荷試験」

## 総合討論

座長：岸田 浩（日本医科大学第1内科）

野原隆司（京都大学医学研究科循環病態学）

野原(座長) 本日発表していただいた6人の方は、いずれも flow reserve の低下がやはり重要なキーであろうと、いろいろなモダリティによって検討されているわけです。我々が一般的に考えますと、flow reserve が減っていれば、普通考える狭心症という範疇のものに入るわけですから、典型的には男性で高齢者に多く、予後が悪い。ところが、Syndrome X というのは、これまで報告されているどれをとっても大抵女性に多く、40~50代で、左脚ブロックの場合に限り予後が悪いと言われていますが、予後が一般的に良い、βブロッカーはあまり効かない、しかも chest pain が非常に typical であるというものは少なく、我々の知っている動脈硬化性のものとはちょっと違うのではないかという印象を持つのです。それについて、ではなぜそのような一般的な動脈硬化性疾患と違うのかというご意見を、まず最初にお一人ずつお話して頂こうかと思えます。Syndrome X は flow reserve の制限がある。それは器質的あるいは機能的であろうけれど、どうも普通の狭心症と違うのではないか。それはなぜなのかということについてのご自身のお考えを述べていただきたいと思えます。嶽山先生からお願いします。

嶽山 私は以前から小動脈硬化所見があって、Acetylcholine などの負荷をやっても spasm は全く誘発されませんので、先ほどから何人かの先生も内皮機能の改善ということをおっしゃっているのですが、内皮の異常も、もともとあまり存在しないのではないかと考えております。

野原(座長) 先ほど円山先生からも質問がありましたが、予後が、先生のスライドを見ていると表現はおかしいですが、もっと悪くなってもいいのではないかと思うのですが、ほとんど

悪くならないというのは、どこかに何か特殊な原因があるのでしょうか。

嶽山 そのへんは難しいのですが、治療としては先ほどからおっしゃられているようなβブロッカーやカルシウム拮抗薬です。基本的には tachycardia にしないような薬を使って治療しているのですが、ACE inhibitor を使っている患者さんもいますが、今までに100例以上に、typicalなのは先ほどの40例ぐらいなのですが、その周辺疾患を含めたような検討で100例以上のケースを経験しているのですが、どなたもまだ亡くなっていません。症状が出る方が10~20%ぐらいの方で見られます。

野原(座長) 浦澤先生はいかがですか。

浦澤 発表の中でも述べさせていただいたのですが、機序としては細動脈硬化ばかりでなく末梢の spasm や steal 等いろいろなものがあると思います。しかも単一の原因ではなくいくつかが重なって生じていることも十分あると思います。先ほど嶽山先生にお聞きしたのですが、あのような末梢病変が全てのバイオプシーサンプルの全ての血管にあるわけではなく、非常に不均一だというお話をいただいたのですが、そういう意味では、そういう部分は案外 steal を起こしやすい環境を作っているのではないかと思います。ですからそういう検査もしてみてもいいと思います。

野原(座長) 先生のところは spasm であれば、microvascular のものでもカルシウム拮抗薬投与でかなり症状あるいは ST 低下を改善するのですか。

浦澤 症例数が少ないものですから断定的なことは言えませんが、少なくとも先ほどお示した24歳の若い女性の場合にはカルシウム拮抗剤で当初胸痛はほとんどなくなりました。

野原(座長) 黒澤先生はいかがですか。

黒澤 我々の対象としていたものが、一般的に言われる Syndrome X で flow reserve が落ちていて、女性が多いという対象群と違うようなのです。一応運動負荷の偽陽性がありますが、典型的な胸痛というかたちではありませんし、ですから定義とした Syndrome X に対することとしては難しいと思いますが、そういった運動負荷の心電図の偽陽性群、心電図が陽性ですがエピカルドに狭窄がないような症例群に関して、flow reserve が落ちていなくて虚血に近いような状態ではないのではないかと思います。

野原(座長) 皿井先生、いかがですか。

皿井 自分の印象としては、器質的な病変と機能的な病変のどちらが主な原因かということは、核医学的には今の段階ではなかなか鑑別が難しいような感じがします。結論としては、両方がやはり関係していて、個々の患者さんによってどちらの程度がより強いかという違いがあるのではという感じがしています。

野原(座長) しかし、先生も flow reserve の制限があると言われているわけですね。一般的な狭心症と違うポイントというのは何でしょうか。我々が見ているものとはかなり病態が違うような気がするのですが、いかがですか。

皿井 Syndrome X と metabolic Syndrome X が関与して、flow の制限がくるわけですね。そういう代謝障害が何か関連している可能性はあるかなとは思いますが。

野原(座長) なかなか苦しいところですね。それでは辻本先生、いかがですか。

辻本 一般的な狭心症とどう違うかということですが、機序についてはよくわからないのですが、我々が集めた症例というのは3つぐらい典型的な狭心症とは違うと思います。最初に運動負荷時の心筋摂取率が低下していることと、心電図所見ではやはり ST-Heart rate loop にて偽陽性パターンを示す、あるいは少なくとも右回りの陽性パターンを示さないという症例が全てでした。それから、心筋 SPECT の所見を見たのですが、欠損自体もくっきりと出るのではなく、軽度の欠損が出ているということで、虚血があったとしても軽度であろうと考えますし、下壁に欠損が認められたことが大部分ですので、attenuation の関係もあったりして、実際にその所見をそのまま信

じていいのかどうか懐疑的な面があります。

野原(座長) ありがとうございます。私のところもグルコース PET で約半数は取り込んでしまいます。しかも VEST という機械を使いまして運動負荷を掛けると、確かに一般と違って壁運動の低下がある。ですから虚血にすればかなり話が合うのですが、合わない部分がたくさんあります。増田先生、いかがですか。

増田 最後に示した1症例が ACE inhibitor を入れることによって reserve が改善したという症例です。機序としては末梢といいますか細動脈レベルの内皮機能不全を考えます。ただ、その機能不全の原因としては個々の症例によって違っているが、中には、typical な胸痛を訴えるものもあるのではないかと思います。ですから、動脈硬化性病変で起きる場合もあると思いますし、もっとそれ以外の器質的な変化で起きる場合もあると思います。

野原(座長) ヘテロジニアスな集合体であろうということでしょうか。先生が示されたのは、確かに有意冠動脈狭窄があるような症例でも正常部分の flow reserve は悪い。その部分の microvascular disease が合併しているのではないかということですね。

岸田(座長) Flow reserve 減少の機序について触れてみたいと思いますが、嶽山先生の場合には動脈硬化という話があったのですが、全身の細小動脈の動脈硬化はどうなっているのですか。

嶽山 私は例えば前腕や臀部の血管は見えていないのですが、あぁいった負荷を加える前の血行動態を見てみますと、両群で全く差がないということで、全身性に来ているのではないのではないかと考えております。

岸田(座長) 微小循環障害は、全身的な面での検討も必要だろうと思います。それから、Syndrome X の症例で発作中に ST 上昇を認める例が出てきています。戸山先生が1972年に論文を書かれています。その第1例目が ST 上昇例です。そういう意味で、microvascular angina の考え方を少し変えていかなければいけないという印象を持っています。こういった症例について、嶽山先生は何かご経験はございますか。

嶽山 私自身は何年か前に京都でありました心臓病学会で、ST 上昇を示す例と ST 下降を示す例の検討ということで、10例ちょっとぐらい

で発表したのですが、それは通常のエピカルディアルの spasm を合併しているケースで、プラス、ペーシングをやると ST が下がるというケースで、やはりバイオブシーをやると小動脈硬化所見は認めておりました。

**岸田(座長)** 上昇の例の論文を見ているとババベリンの注入で flow が改善するのです。ですから、ダイレクトな収縮が微小循環に起きているだろうということなのです。今日は浦澤先生が最後の例で非常にドラマチックな例を出されましたね。あれは ST が下がるタイプなのですか。先生の例では、ババベリンは変化なかったということなのですか。

**浦澤** よく知られているように、ババベリンを冠注しますと ST レベルが変化したり、T 波が陰転化したりということがよくありますので、それだけで虚血を判定するのは難しいと思います。この症例もババベリンを投与したのですが、flow reserve は全くノーマルです。先ほどの Acetylcholine で flow がなくなる no flow の状態に対してババベリンが効果あるかというような検討はしておりません。先ほどの、細動脈と、エピカルドの coronary との相関については、以前に検討したことがあります。冠動脈内エコー(IVUS)を施行して、ブラックエリアがベッセルエリアの 30% を越えた場合と越えない場合で flow reserve に違いがあるかどうか検討したところ、全く同じでした。このことから、必ずしも細動脈とエピカルドの coronary の動脈硬化の進展の速度は同じではないと思われまます。

**岸田(座長)** 最後の例は何を使ってコントロールされているのですか。

**浦澤** 当初カルシウム拮抗剤を使っておりましたが、1年半ぐらい経って外来に来られて、また胸痛が再発しています。

**岸田(座長)** 我々の概念が少し変わってきたということが言えるだろうと思います。そこで浦澤先生にお聞きしたいのですが、先生は3つのタイプをおっしゃっていましたね。それぞれ臨床像に特徴がありますか。

**浦澤** 症例数が少なくて難しいと思います。

**岸田(座長)** 九大の毛利先生の報告をみますと、microvascular angina は安静時におきると書いてありますね。全例が硝酸薬で発作が改善しています。ですから、ST 上昇のタイプと、それ以外のタイプには臨床像に差がある

と思います。それから、少し話が飛びますが、Syndrome X に関して、最近メタボリックな Syndrome X と混同していることがあります。しかし、あるところではリンクしていると言えます。例えばメタボリックな Syndrome X には hyperinsulinemia が関与しています。そういうことを突き詰めていきますと、coronary tonus にも影響しますし、そういうことで非常にオーバーラップしているところがあるということが分かってきています。今回はそういうところまで検討されている先生方はおられませんでした。血井先生の場合は二次性の心筋疾患をお出しになっていましたね。こういうものは、いわゆる心筋バイオブシーなどで微小循環の障害というのはどこまでわかっているのでしょうか。

**血井** 今回検討されている症例は、膠原病はバイオブシーはやっていないのですが、サルコイドーシスはバイオブシーをやっている症例もあります。基本的には微小循環障害の原因が器質的な血管狭窄と機能的な血管狭窄の2つくらいに分かれるようで、経過からすると何か血管炎のような状況があって、当初は機能的な狭窄だったものが徐々に器質的な狭窄になり、心筋の線維化を起こすのではないかと考えます。

**岸田(座長)** 黒澤先生の場合は、少し対象が違うようなニュアンスを受けたのですが、辻本先生が言われたように、ST loop が、反時計回転である場合には偽陽性であるとのことでしたが、Syndrome X に近くなればループはジグザグの方向をとるということでしょうか。

**黒澤** かたちに関しては述べていませんが、全体的なタイプを角度的なものから見ると、やはり反時計回りというのが絶対的な指標でして、かたちに関しては一概に何とも言えません。

**岸田(座長)** 先生の症例は、いわゆる全身症状は何かありますか。

**黒澤** そういった全身の訴えは特にありませんでした。

**岸田(座長)** それから、治療の面で重要なお話があったわけですが、増田先生の場合は ACE 阻害剤で冠動脈疾患のある例での責任冠動脈のところ ACE 阻害薬で良くなるというお話があったのですが、ACE 阻害薬はどんな種類ですか。

**増田** 今回の7例の症例に関してはレニペースを使

っているのが3例、ロンゲスが1例、エースコールが2例、それともう1剤は名前を忘れてしまったのですが、バラバラな薬を使っておりまして、どれか1剤に統一しているというわけではありません。

**岸田(座長)** 先生の考え方では、内皮機能が改善してくるというお話でしたね、例えば高血圧の症例などで、皮膚の細小血管の肥厚がACE阻害剤を長期に使っていると改善するという報告がありますね。先生の機序で、小動脈の肥厚が改善してきているという考えもあるわけですね。ACE阻害薬でも lipophilic なものが動脈の肥厚に効くという論文が出ています。そういう点について、いかがでしょうか。

**増田** まずひとつ思うところは、いわゆるSH基とCOOH基の話があると思うのですが、今回の7人に関して言うと、そういうかたちで分類できるだけの薬ごとの症例数がないので言えないとは思いますが、ACE inhibitorの効果としまして、ひとつはACE inhibitorを飲むことによってすぐ現われる効果と、心不全の患者さんなどで6カ月、1年というかたちの子後を見るような、慢性的に効いてくる効果と大きく2種類あるように思います。Flow reserveをすぐに良くするというようなかたちの場合は、どちらかという急性的な効果で現われているのではないかと思います。そうしますと内皮機能の改善については、ブラジキニンを介してNOが出されて血管が広がるというような経路の作用が大きく影響しているのではないかと考えております。

**岸田(座長)** 浦澤先生が薬剤の機序のシェーマを示されましたが、最近、Rho kinaseの考え方も出てきていますね。例えば脳血管のspasmの予防にファスジルという薬がありますね。これはRho kinase inhibitorなんですね。このような薬剤が有効であるかどうかコメントありますか。

**浦澤** 使えればいいなと思いますが、まだそれは検討の段階だと思います。

**岸田(座長)** 今まで私どもはCardiac Syndrome Xという考えで、心臓に限局して物事を見ていたわけです。ところが、先ほど申し上げましたようにhyperinsulinemiaがあったり、例えば最近ですと細胞あるいは平滑筋レベルのNa-hydrogen exchangeの亢進が起きていると、全身の症状が、例えば食道の機能異常、

あるいは呼吸が非常に速くなってくる、そういった非常に偏在した症状が出てくるわけです。ですから、ひとつの全身病としてのCardiac Syndrome Xという捉え方が今後の方向ではないかと考えております。そのへんについて最後に先生方に、今後の微小循環の捉え方について、あるいは検査法も含めて、お一人ずつお話し願いたいと思います。それから、本日は時間の都合上、あるいは研究会の目的ではありませんでしたので心電図変化の機序については控えさせていただきます。

**嶽山** 私はただ一人器質的な異常を強調したのですが、これに関しては不明な点が非常に多いのですが、先ほどから言われている九大グループの江頭先生達のグループは、NOをブロックするとああいう組織変化が出てくるということをおっしゃっていらして、動物実験ですとL-NAMEなどで1週間ほどブロックするとマクロファージが内膜に出てきて炎症反応が見られる。それを4週間ぐらい続けていると、ああいう線維化を伴うような平滑筋の増殖が見られるということをおっしゃっていらして、必ずしも拡張反応の障害だけでは説明できないのではないかとということをおっしゃっておられました。

**浦澤** 今回の私達の検討ではspasmやstealという結果が中心だったのですが、当然細動脈硬化も生じていると思います。問題は、今使っている私達のプロトコールが残念ながら細動脈硬化を検出できるほどの感度がないということだと思います。心臓の仕事量を増やすような負荷検査をこれに持ち込まないといけないのではないかと考えております。検査法としては2通りあって、厳然としてSyndrome Xあるいはmicrovascular anginaの患者さんが外来にはこられるわけで、そういう患者さんを早期に見つけて治療に持っていくためには、なるべく非侵襲的な検査のほうがいいと思いますので、やはりRIや今お話にあったような検査をどんどん開発していくべきだと思います。もう一方で、本当の機序を見つけるための検査も必要だと思うのです。そのためには多少侵襲性があってもどんどん新しいテクニックを入れて、例えば末梢の血管を直接見てみたいと今思っているところなのですが、その上で負荷検査を行い、細動脈レベルでどういうリアクションがあるのかという

ことを見ていくのが重要ではないかと思っております。

**黒澤** Syndrome X というのは名前の通りいろいろなものを含んでいると思います。本日お話をお聞きしていてもいろいろな成因があるということで、実際 Syndrome X 自体のきちんとした区分けというか基準に沿って Syndrome X を区分けして明らかに定義しないと、いろいろなものが含まれてきます。そういった面でもいろいろなものをごちゃ混ぜに見ているようなこともありますので、そのへんをきちんと区分けしていろいろなものを評価していくことも大事ではないかと思っております。

**血井** 今回私はいろいろな検査の、核医学を使った方法論に関してお話しさせていただいたのですが、coronary flow reserve という問題は非常に難しい問題で、本当の真の値というのはどういうところにあるのかがまだはっきりしていないと思います。いろいろな測定方法がありますが、やはり最終的には非侵襲的な検査を用いてそういうものが測定できるといいと考えております。今後も核医学のほうで flow reserve や反応性充血等をやっていきたいと思っております。

**辻本** 我々の検査法だけで Syndrome X のメカニズムがわかるというのはなかなか難しいと思うのですが、本法はかなり非侵襲的であるということで繰り返し行えるということで、例えば最近 Circulation で、NO の基質である L-アルギニンを長期投与すると内皮機能が回復したといった報告がありますが、薬剤を投与して、その薬剤の効果判定といったことをすることができますし、逆から見ればそういうことで、要するにメカニズムがある程度理解できるようになるのではないかと考えております。

**増田** 私としましては、内皮機能が悪いために起こっているのではないかと考えます。そうすると、必ずしも冠動脈だけの内皮機能が悪いとは言えないと皆さんも思っておられると思います。例えば血井先生がやっておられた下肢の hyperemia を見るというかたちで、全身の内皮機能を見ていくのも、全身的な疾患のひとつという方向性からいくといい方法ではないかと思っております。それと同時に、検査は大きく2種類に分かれてくると思っています。ひとつは非侵襲的な PET や核医学などを使って検

査および何らかの治療の効果を見るという方法、それと同時に、先ほども言われていましたが、実際に X の本当の病態を知るために侵襲的に、心筋だけではなく下肢の血管も含めたバイオプシーなどで組織を見ていくという方法と、大きく2種類どうしても存在すると思います。最終的に Syndrome X の病態がわかかってしまえば侵襲的な検査を中止して非侵襲的な検査で予後の経過などもフォローしていくというかたちがいいのではないかと思います。

**岸田(座長)** どうもありがとうございました。だいぶ時間が迫ってまいりましたが、フロアの先生方から何かコメントございませんでしょうか。

**福田(大阪医大第1内科)** 血井先生に一言お尋ねしたいと思っております。私はサルコイドーシスという症例をお入れになるのは不適切だと思っていて、例えば膠原病で SLE はいいのですが、サルコイドーシスのような症例を入れると、心サルコイド自体をお考えになってみても簡単にわかることなのですが、不整脈も来るし、それ以外にも、この症例は不変だから除外できますが、やはり不整脈が来たり全身性の疾患の場合は除外なさったほうがいいと思えます。SLE の場合は話が全く別で、これは(コラーゲンインジスアンジャイチス)というかたちをほとんどの場合がとりますからこれは別なのですが、サルコイドはやはりお省きになったほうがいいように思います。

**岸田(座長)** 福田先生にひとつお聞きしたいのですが、Syndrome X で女性特有の心電図の変化について重要なポイントが何かございませんでしょうか。

**福田** 今度「コウルピーナム」という雑誌の7月号に10枚ぐらいのきちんとしたレビューを書いたのですが、日本で行われている運動負荷試験というのはおかしすぎるのです。女性も男性も必ず同じ量をかけているので、女性は全然違っていて、40代、50代、60代、男性に比べたら80%、VO<sub>2</sub>は全然違うのです。それでもマスターの運動負荷試験だけが10%引いてあって、残りは全部一緒なのです。私、頼まれてレビューを書いたので、いずれそういうものが外国から輸入されて、日本は外国から輸入されないためなので……。とてもはっきりとした理論を書いてあ

るのですが、女性の場合は20%ほど負荷量を下げないとだめだということを書いてあるので、私は男女一緒に同じレースをやるというのは全然なっていないとっております。同じ負荷量をかけるとするのは大変なことなので、男性にはサブマキシマムなテストであっても、女性にとってはマキシマムのテストになるので意味のないことだと思っております。

**岸田(座長)** Syndrome Xの診断に関してはいかがですか。

**福田** 大変難しいので、今までは女性についてということで大体の概念が出ていたのですが、本日はいろいろご提議いただいた例数を見ておりましたら、男も女もかなり多いですし、男性の場合それでいいのかなと思ってみたり、少し混乱があります。ただ、もう少し言わせていただきますと、血液の流れそのものを、循環器を専門にやっておられる方が皆さんきちんとお考えになっておられないので、血液というのは血管の中をちゃんと流れているので、シェアライト、ずり応力のきちんとしたかたちで考えないと意味がないように思っております。

**岸田(座長)** 本日の先生方の発表はずり応力も含めた話でもあるのですが、時間がなくて討論できませんでした。他にございますか。

**片桐** Syndrome Xというのは微小血管の(病理学系的)な異常があるものとそうではないものと、やはりかなり混乱してディスカッションされていると思うのですが、そういう中に、微小血管の疾患が起きる肥大型心筋症などと非常に厳しい微小血管の障害がほとんど全例に起きるということで、微小血管の病態というのはまた違った意味でも考えていかなければいけないと思います。それから、微小血管の全身の臓器に何かそういうものがあるかないかということで文献をひとつ読んだことがあって、それはmicrovascular anginaの症例で、肝臓の微小血管に同じような病変があるということを読んだことがあるので、かなり全身的な病変のひとつであろうということが言えると思うのですが、あちこちのバイ

オブシーをするわけにはいかないのです、まだそのへんの検索ができていないと思うのですが、死なないし、よけいな侵襲的な検査もできないだろうということですね。そういうところでうまくわかる検査法があればいいかという印象を持っております。

**岸田(座長)** 他にございますか。

**戸山** 先ほど岸田先生が紹介して下さったように、この問題は日本では鈴木先生が昔書いて、そのころだいぶ叩かれたものです。「冠動脈狭窄がないものは狭心症でない」とホワイトさんが言ったということで日本でだいぶ叩かれまして、かなり苦労したのですが、やっと少しわかってきたような気がします。ただ、本日のデータを見ますと、嶽山先生のところだと割と高齢の方が多いですね。我々が知りたいのはやはり30,40代の女性がどうであるかということですので、そのへんをもっと調べていただきたいと思います。

**岸田(座長)** 時間がまいりましたので、まとめを申し上げたいのですが、このような微小循環障害、特にSyndrome Xに関してですが、中でもいくつかのサブタイプ、サブグループがあろうと考えています。本日の検査法で抜けていたのは、例えば神経体液性の因子、特にこのような病態にはカテコールアミン、交感神経系の活性は非常に影響しているということも言われております。壁運動の変化について、Syndrome Xでは、誘発時にwall thicknessはほとんど変わらないか、あるいはむしろ肥厚するというデータがあります。ですから、冠予備能は落ちてでも心予備能はむしろ良好であるというのがこの疾患の特徴であろうと思います。先ほど片桐先生もおっしゃいましたが、全身疾患としての位置づけ、あるいはMetabolic Syndrome Xとのリンクということから今後は検討していかなければいけないと思います。それでは、長時間にわたりましてこのシンポジウムにご参加いただきまして、発表の先生方、会場の先生方、どうもありがとうございました。これで終了いたします。

## 非虚血性心疾患における T wave alternans の 出現と心臓交感神経障害との関係について

原田雅彦\* 清水昭彦\*\* 小野 薫\* 久保 誠\* 山縣俊彦\*  
大村昌人\* 板垣和男\* 木村征靖\* 吉賀康裕\* 松崎益徳\*

T wave alternans (TWA) は、心電図にて形の違う T 波が交互に出現する現象であり、致死性不整脈の予測因子と言われている<sup>1)</sup>。しかし、未だその明確な出現機序は不明である。一方、心臓交感神経の除神経は、致死性不整脈の出現に関与すると言われている<sup>2)</sup>。そこで我々は、非虚血性心疾患における TWA の出現と心臓交感神経障害との関係について、MIBG 安静心筋シンチを用いて検討した。

### § 対象

冠動脈造影や負荷心筋シンチにて虚血性心疾患を否定した 30 例のうち、運動負荷法にて心拍数を上昇させて TWA を測定し、TWA の判定が可能であった 27 例を対象とした(表 1)。なお、糖尿病等の全身の自律神経障害を来す疾患は対象から除外した。

### § 方法

TWA の測定は座位 ergometer による運動負荷にて心拍数を上昇させて、Cambridge Heart 社製 CH 2000 を用いて施行した。TWA は、alternans voltage が  $1.9 \mu\text{V}$  以上かつ alternans ratio が 3.0 以上の TWA が、安静時もしくは 110 bpm 未満の心拍数で出現し始め、その心拍数以上で TWA が持続するものを陽性とした。MIBG 安静心筋シンチは、投与 15 分後(早期像)と投与 3~4 時間後(後期像)に正面 planar 像を撮像し、心臓と上縦隔に ROI を設定して早期像の H/M 比(以下 e-H/M)と後期像の H/M 比(以下 d-H/M)を求め、さらに back-ground 補正と減衰補正を行って washout rate(以下 WR)を算出した。正常値

は、H/M 比が早期像・後期像共に 2.0 以上、WR が 25%以下とし、MIBG の諸指標が全て正常範囲にあるものを正常型、早期像より H/M 比が低下するものを除神経型、早期像の H/M 比は正常であるが Washout が亢進して後期像のみ H/M 比が低下するものを Washout 亢進型と定義した(表 2)。また、早朝安静臥床時血中 norepinephrine 濃度(以下 NE)と心エコーより左室駆出率(以下 EF)を測定した。データ解析は TWA の測定結果より陽性群と陰性群の 2 群に分け、e-H/M, d-H/M, WR, NE, EF の各指標について unpaired t-test を用いて群間比較を行った。

表 1 対象

(症例数)		陽性群 (n=13)	陰性群 (n=14)	合計 (n=27)
性別		M 8, F 5	M 10, F 4	M 18, F 9
年齢(歳)		52.6±21.2	53.6±14.7	53.1±17.8
基礎 心 疾 患	拡張型心筋症	6	0	6
	肥大型心筋症	2	4	6
	高血圧性心疾患	3	0	3
	弁置換術後	1	2	3
	なし	1	8	9

表 2 MIBG 所見による type 分類と TWA 所見との関係

	MIBG			TWA		合計
	e-H/M	d-H/M	WR	陽性	陰性	
正常型	→	→	→	1	12	13
除神経型	↓	→	→	0	1	1
	↓	↓	→↑	9	0	9
Washout 亢進型	→	↓	↑	3	1	4

\*山口大学医学部第 2 内科

\*\* 同 医療情報部

(〒 755-8505 宇部市南小串 1-1-1)

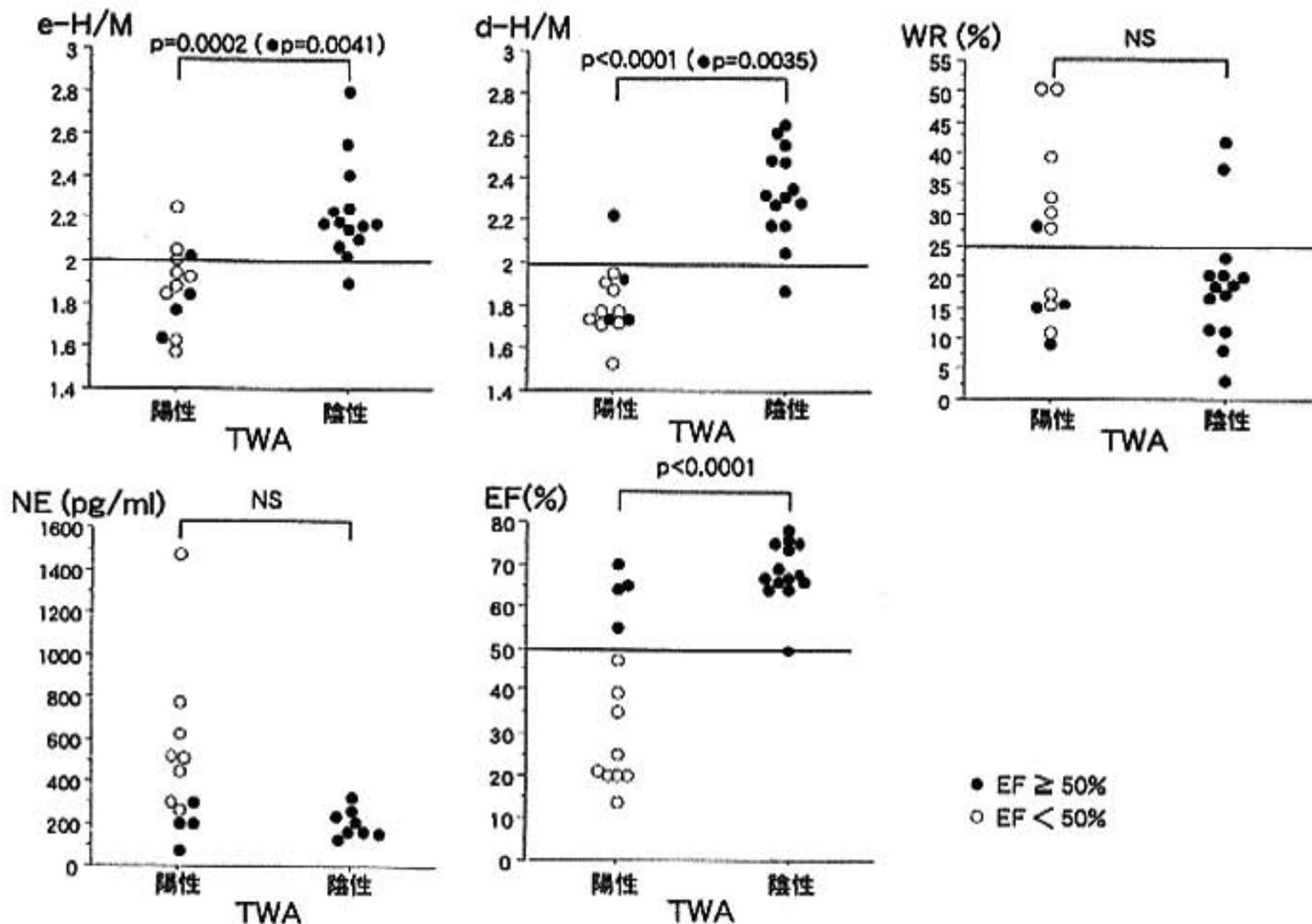


図1 TWA 所見と諸指標との比較

e-H/M: 早期像 H/M 比, d-H/M: 後期像 H/M 比, WR: Washout rate, NE: norepinephrine 血中濃度, EF: 左室駆出率

## § 結果

TWA の陽性例(陽性群)は 13 例, 陰性例(陰性群)は 14 例であった(表 1)。疾患別に検討すると, 拡張型心筋症 6 例を含む EF 50% 未満の心機能低下例は 9 例全例が陽性であり, 高血圧性心疾患(3 例全例が陽性)や肥大型心筋症(6 例中 2 例が陽性)等の肥大型心でも陽性率が高値であった。

TWA 所見と各指標を比較すると, e-H/M, d-H/M, EF は陽性群の方が有意に低値であったが, WR, NE は両群間に差を認めなかった(図 1)。MIBG 所見は心機能低下の影響を受けるため, EF 50% 以上の症例(図 1 に ● で示した)に限定して比較しても, e-H/M, d-H/M, WR, NE は同様な傾向を呈した。また, これらの諸指標のうち d-H/M が両群間の overlap が最も少なかった。

MIBG 所見による type 分類と TWA 所見との関係を比較検討した(表 2)。陽性群 13 例のうち 9 例が除神経型, 3 例が Washout 亢進型を呈し, 陽性群の多くは除神経型であった。これに対して陰性群 14 例のうち

12 例は正常型であった。後期像の H/M 比は陽性群の大半を占める除神経型と Washout 亢進型の双方で低下するため, TWA 出現の最適な予測指標であった。これより TWA の出現には主として除神経が関与するが, MIBG の Washout の亢進は交感神経活性の亢進を反映するとされており, 一部に交感神経活性の亢進による陽性例も存在すると思われた。

## § 考察

Rosenbaum ら<sup>1)</sup>は, 非侵襲的に検出できる  $\mu V$  レベルの TWA 測定が, 致死性不整脈出現の予測に関して, 侵襲的な心臓電気生理検査と同等な有用性があることを報告した。一方, 井上ら<sup>2)</sup>は動物実験にて作製した心臓交感神経の除神経部は, ノルエピネフリンの投与に対して過剰に反応して(denervation supersensitivity), 健常部より有効不応期が短縮するために不応期の不均一性が増大して心室細動が誘発され易くなることを報告した。また Mitrani ら<sup>3)</sup>は非虚血性心疾患における心室頻拍患者では, 高頻度に局所的な除神経を反映する MIBG 欠損が認められると報告した。こ

の様に TWA の出現と心臓交感神経障害は、致死性不整脈患者に共通して認められる所見であるため、我々は非虚血性心疾患における TWA の出現に心臓交感神経障害が関与すると推測し、MIBG 安静心筋シンチを用いて検討した。

Dae ら<sup>4)</sup>の報告にてヒト移植心の MIBG 集積は、投与後早期からほとんど認められないことより、除神経がある症例の H/M 比は早期像より低下すると思われる。また、運動や臥位から座位への体位変換により、血中ノルエピネフリン濃度の上昇と共に MIBG の WR が増加することより、WR は交感神経活性を反映すると考えられる<sup>6)</sup>。これらの報告より、本研究における MIBG 所見のうち早期像より H/M 比が低下する除神経型では、交感神経末端のノルエピネフリンの枯渇による心臓交感神経の機能低下を表すのに対して、早期像の H/M 比は正常であるが Washout の亢進により後期像のみ H/M 比が低下する Washout 亢進型では、逆に交感神経活性の亢進を意味すると考えられる。本研究の結果より、除神経や交感神経活性の亢進を認める症例では、致死性不整脈が生じ易いと考えられるが、交感神経障害が TWA の直接的な原因であるのか、それとも交感神経障害と TWA の双方が高頻度に出現しやすい何らかの病態が存在するのかを判別するためには、今後の更なる検討が必要である。

## § 結語

非虚血性心疾患における TWA の出現に、除神経と交感神経活性の亢進の双方の因子が関与することが示唆された。

## § 文献

- 1) Rosenbaum DS, et al : Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 235-241
- 2) Inoue H and Zipes DP : Results of sympathetic denervation in the canine heart : supersensitivity that may be arrhythmogenic. *Circulation* 1987 ; 75 : 877-887
- 3) Mitrani RD, Zipes DP, et al : Regional cardiac sympathetic denervation in patients with ventricular tachycardia in the absence of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1344-1353
- 4) Dae MW, et al : Scintigraphic assessment of MIBG uptake in globally denervated human and canine hearts : Implications for clinical studies. *J Nucl Med* 1992 ; 33 : 1444-1450
- 5) Yano T, Yamabe H and Yokoyama M : Wash-out rate of <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine increased by posture change or exercise in normal volunteers. *Ann Nucl Med* 1999 ; 13 : 89-93

## Impulse 応答関数を用いた 自律神経機能評価の試み

上原明彦\* 山崎慶介\* 杉 敏彦\* 佐藤 洋\* 寺田 肇\*  
倉田千弘\*\* 横山清子\*\*\* 渡辺裕司† 大橋京一† 高田和之††

### § 背景

Impulse 応答関数は安静時測定された RR 間隔もしくは血圧をもとに自己回帰モデルにより、各々 RR 間隔、血圧の関数を推定し、次に各々に瞬時的に 1 という外部入力を与えられたとき、RR 間隔、血圧が描くであろう変化をシミュレートするものである。横山らはこのシミュレーションが実際に負荷をかけた時と高い相関があることを報告した<sup>1)</sup>。また impulse 応答関数のあるパラメータが HRV (心拍変動) 評価の指標となりうることを報告されている<sup>2)</sup>。

### § Impulse 応答関数

RR 間隔時系列を  $R(t)$  とし、次数を  $p$ , 係数を  $a(k)$ , 残差分を  $Z(t)$  とすると、自己回帰モデルは、

$$R(t) = \sum_{k=1}^p a(k) R(t-k) + Z(t)$$

ここで  $Z(t)$  に Impulse 関数  $\delta(t) = 1(t=0), 0(t \neq 0)$  を代入し、

Impulse 応答関数は以下に定義する。

$$R(t) = \sum_{k=1}^p a(k) R(t-k) + \delta(t) \quad (t \geq 0)$$

$$R(t) = 0 \quad (t < 0)$$

ここで Impulse 応答関数は単に以下となる。

$$R(0) = 1$$

$$R(t) = \sum_{k=1}^p a(k) R(t-k)$$

### § 目的

Impulse 応答関数により、交感神経遮断薬、副交感神経遮断薬を用いて、自律神経機能評価を行う。

### § 対象・方法

1) 健常男子 8 名を対象。2) 0°, 30°, 60° tilt で 5 分ずつ血圧 (トノメトリー) と心電図を連続記録する。3) 次にプロプラノロール 1 A (2 mg) 静注し同様に記録する。4) これをさらに 2 回繰り返す。5) 後日、アトロピン 1 A 静注前後で同様に記録する。

これら記録より算出される心拍・血圧変動の各 impulse 応答関数  $g(t)$  から、以下を求める。(1) RHI (rapid HR increase) :  $g(0) \sim g(12)$  の和。(2) Power : 整定時間までの  $g(t)^2$  の面積平均。ただし、整定時間 ( $T_s$ ) は  $\pm g(0)/10$  までの時間。(3) TP (turning point) : 極値の数。

### § 結果

各角度に於ての薬剤負荷による心拍 (RR) の Power の変化を示す (図 1)。箱ひげ図は箱の上辺が 75%, 箱の底辺が 25% を示し、箱の中の太い線が中央値を示し、上のひげが上限を下ひげが下限を示す。a0 は薬のない状態、a1 は硫酸アトロピンが 1 A 静注された状態を表している。p0 は薬のない状態、p1 はプロプラノロールが 1 A 静注された状態、p2 はプロプラノロールが計 2 A 静注された状態、p3 はプロプラノロールが計 3 A 静注された状態を表している。0° においては Power は硫酸アトロピン静注により上昇するが  $p=0.062$  と有意差はなかった。プロプラノロール計 2 A, 3 A では有意に低下している。30° においては Power は硫酸アトロピン静注により上昇し、 $p<0.01$  で有意であった。プロプラノロール計 1 A, 2 A, 3 A ではコントロールに比べ有意に低下した。60° では硫酸アトロピン静注により上昇するが  $p=0.056$  と有意差はなかった。プロプラノロール静注では大きな変化がなかった。

RR の RHI の変化を示す (図 2)。0° においては RHI

\*浜松医科大学第 3 内科  
(〒431-3192 浜松市半田町 3600)

\*\*ヤマハ健康管理センター

\*\*\*名古屋市立大学芸術工学部

†浜松医科大学臨床薬理学

††大同工業大学電気工学科

\* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$ , ‡ $p < 0.001$

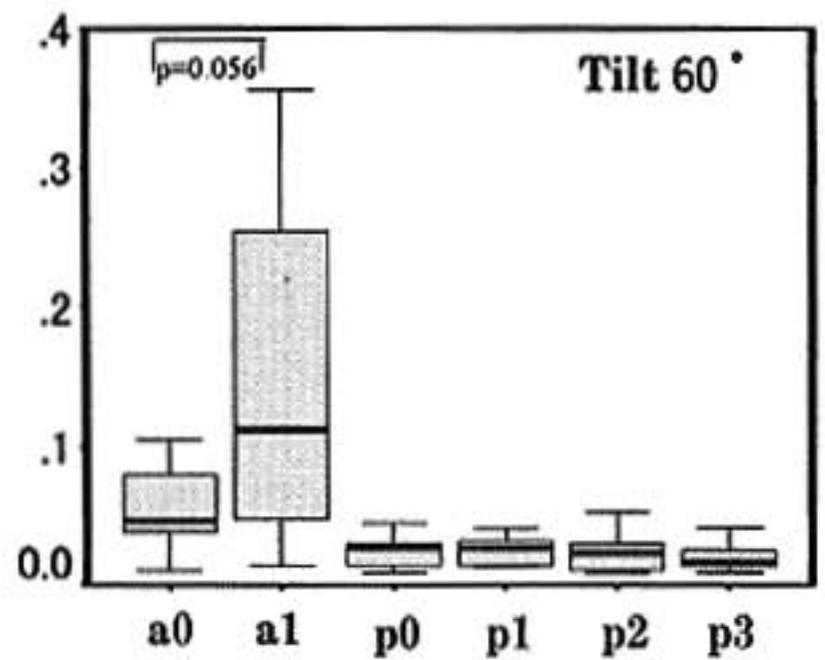
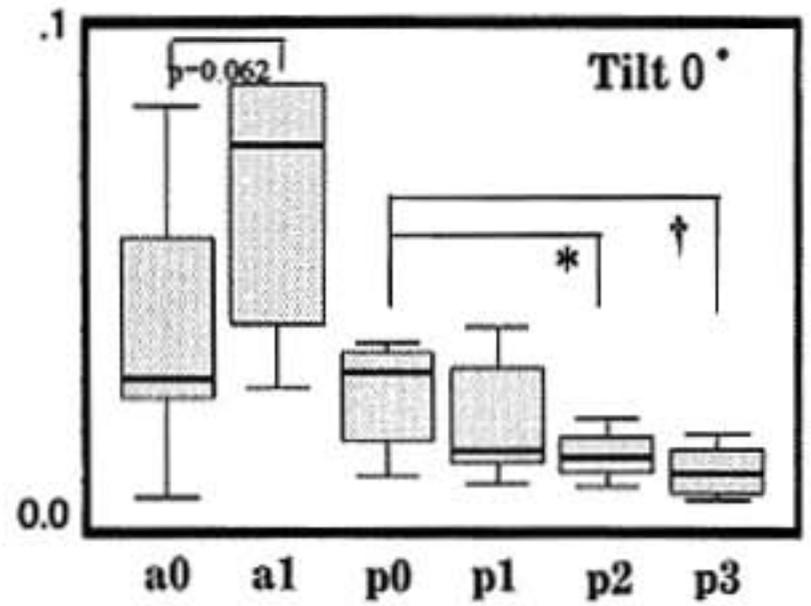
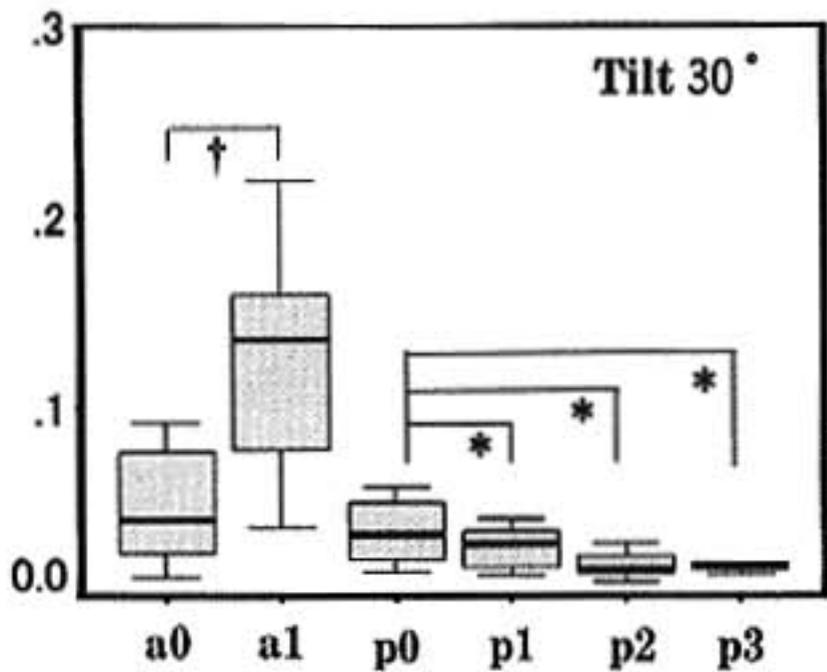


図1 薬剤負荷によるRRのPowerの変化

\* $p < 0.05$ , † $p < 0.01$ , ‡ $p < 0.001$

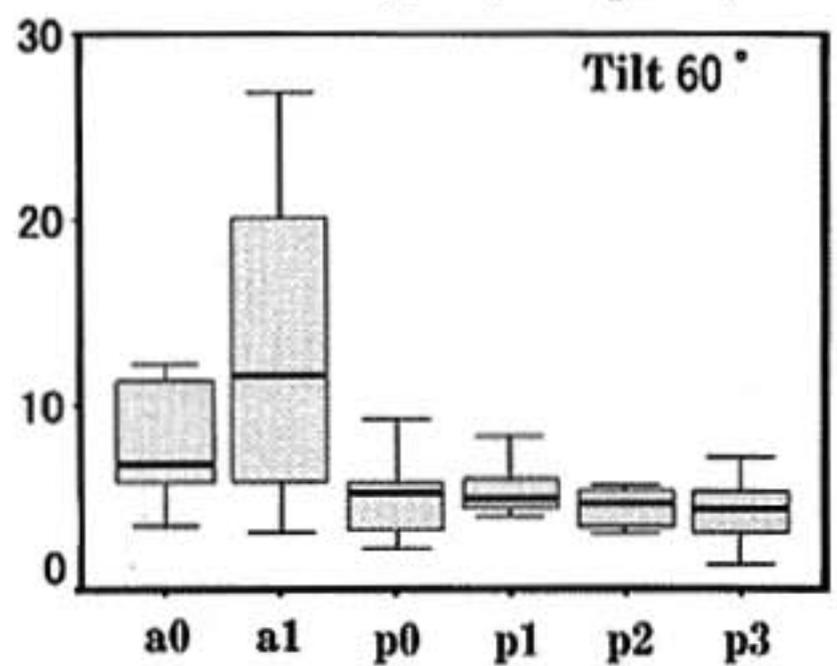
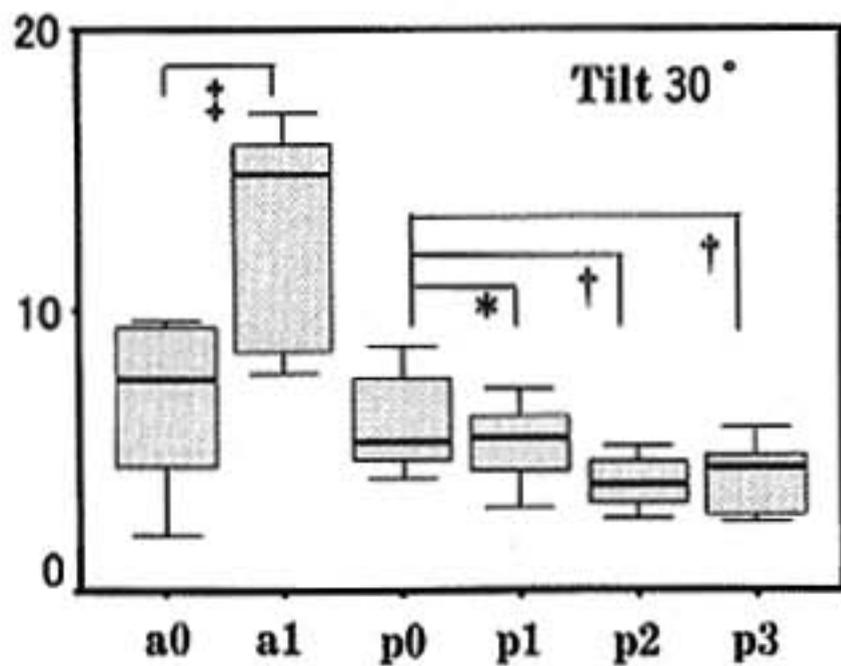
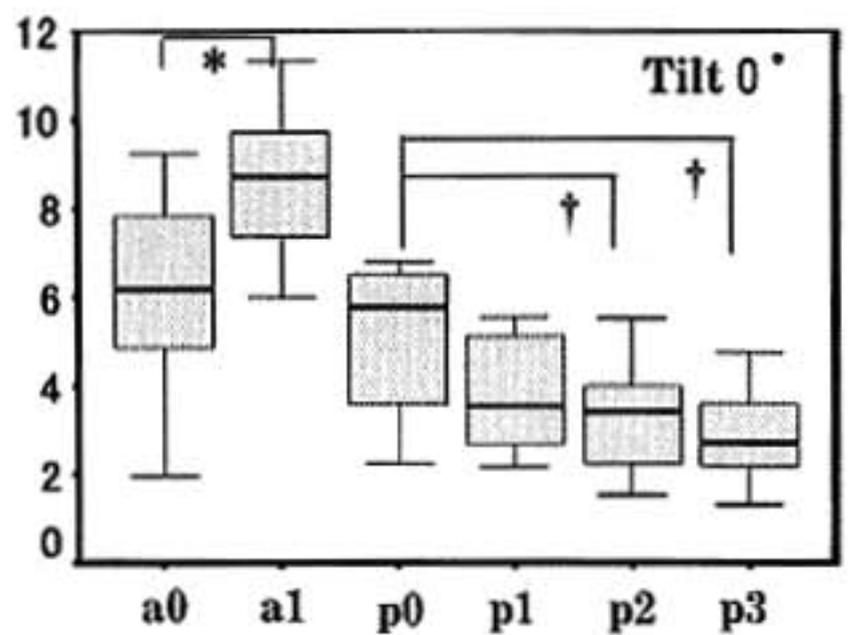


図2 薬剤負荷によるRRのRHIの変化

\*p<0.05, †p<0.01, ‡p<0.001

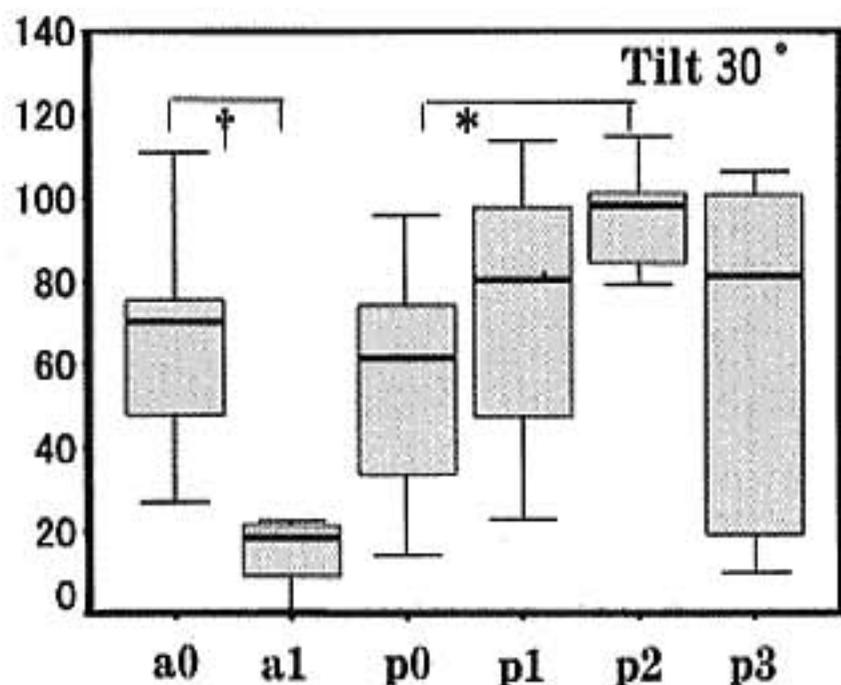


図3 薬剤負荷によるRRのTPの変化

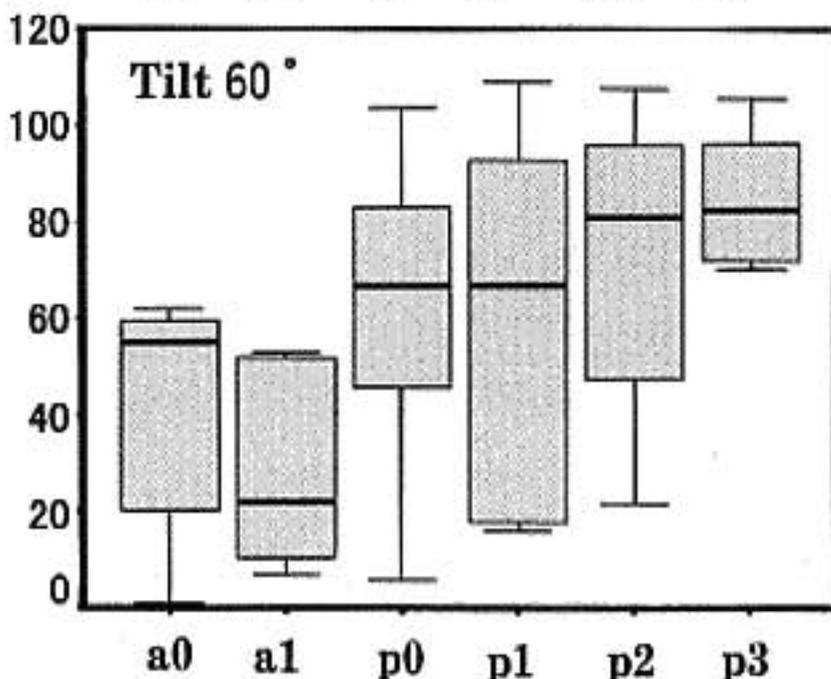
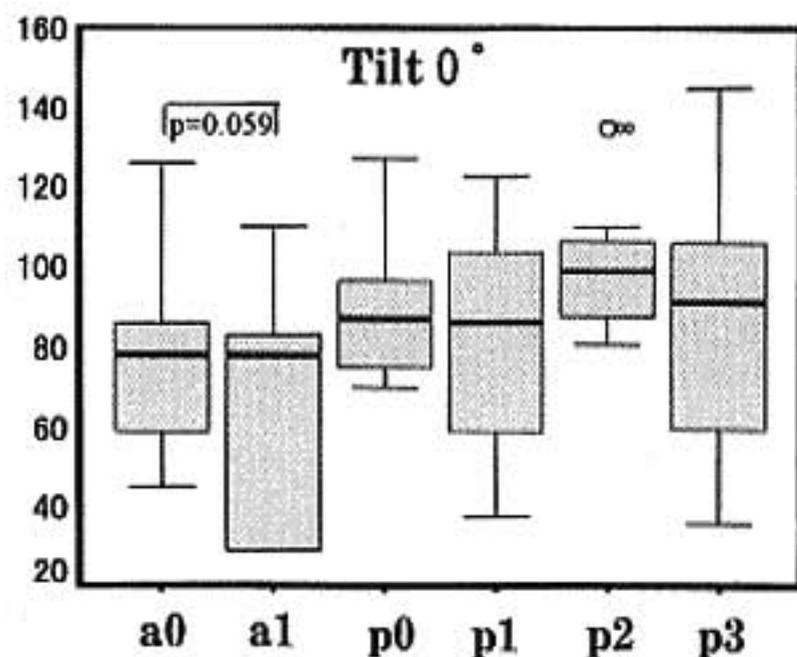
は硫酸アトロピン静注により有意差をもって上昇した。プロプラノロール計2A, 3Aでは有意に低下した。30°においてはRHIは硫酸アトロピン静注により有意に上昇した。プロプラノロール計1A, 2A, 3Aではコントロールに比べ有意に低下した。60°では大きな変化がなかった。

RRのTPの変化を示す(図3)。30°においてはTPは硫酸アトロピン静注により有意に低下した。プロプラノロール計2Aではコントロールに比べ有意に上昇した。0°, 60°では有意な変化は見られなかった。

収縮期血圧(SBP)のPowerの変化は30°においてはプロプラノロール静注により低下した。他に有意な変化は見られなかった。

SBPのRHIの変化は30°においてはプロプラノロール計1A, 2A静注により低下した。他に有意な変化は見られなかった。

SBPのTPの変化は0°においてはTPは硫酸アトロピン静注により有意に低下した。プロプラノロール計2A, 3Aではコントロールに比べ有意に上昇した。30°においてはTPは硫酸アトロピン静注により有意に低下した。他に有意な変化は見られなかった。



§ 結果のまとめ

HRVのimpulse応答関数g(t)では、RHIとpowerが硫酸アトロピンで上昇しプロプラノロールで低下し、TPは逆の傾向を示した。

血圧変動g(t)でも、HRVより弱いながら同様の傾向を認めた。

§ 結語

心拍・血圧変動impulse応答関数では、Power, RHIが交感神経活性を、TPが副交感神経活性を表す可能性が示された。心拍・血圧変動impulse応答関数は自律神経機能を反映すると考えられた。

§ 文献

- 1) 横山清子, ほか: インパルス応答関数を用いた姿勢変換過渡期における自律神経機能評価. *Trans IEE of Japan* 1997; 117C: 703-710
- 2) 茂吉雅典, ほか: 新しい心拍変動パラメータによるtilt試験に対する自律神経反応の分析. *医用電子と生体工学* 1996; 34: 59-68

## 神経調節性失神に対する新しい非薬物療法

### Tilt training の有用性

沼田哲也\* 安部治彦\* 長友敏寿\* 園田信成\* 中島康秀\* 合志清隆\*\*

神経調節性失神 (neurally mediated syncope: NMS) の治療法として、交感神経  $\beta$  遮断薬およびジソピラミドを代表とする薬物療法<sup>1)~3)</sup>、ペースメーカ治療<sup>4)</sup>等が行われているが、いずれの治療法も臨床的に満足いく成績は得られていない。一方、Ector<sup>5)</sup>らは NMS に対する非薬物療法として、head-up tilt (HUT) 試験および自宅の壁面を利用した受動的立位負荷を繰り返し行う tilt training の有効性を報告している。今回 NMS に対する新しい非薬物療法として tilt training を試み、その有用性を検討した。

#### § 対象・方法

失神発作を主訴に来院し、HUT 試験 (+80 度, 30 分) で NMS と診断された患者 4 例 (男 3 例, 女 1 例, 平均年齢 49 ± 20 歳) を対象とした。HUT 試験は 12 誘導心電図および血圧連続モニター下に tilt 台を 80° で、最大 30 分間施行した。tilt 中に臨床症状に一致する失神および失神前駆症状 (頭痛, 気分不良, 眼前暗黒感等) が出現した場合、また収縮期血圧 80 mmHg 以下、心拍数 50/分以下に低下した場合を、HUT 試験陽性と判定した。

#### § 結果

4 症例はいずれも血管抑制型 (vasodepressor type) であり、失神誘発までの平均 tilt 時間は 8.8 ± 2.6 分であった (表 1)。4 症例に対しては、薬物治療として propranolol 30 mg/日 (分 3)、および disopyramide 300 mg/日 (分 3) 経口投与を 4 ~ 7 日間行い、それぞれの薬物の有効性を HUT 試験を用いて検討し

た。薬物治療の効果判定後に薬物治療を中止し、患者および家族の同意を得て tilt training を開始した。Tilt training は、自宅の壁面に後頭部・背中を密着させ、踵は壁面から 15 cm 程離し、壁面に若干もたれかかる立位姿勢を持続させることによって行った。1 日 2 回 (朝・夕) 毎日行い、2 ~ 4 週間後に失神発作予防に対する tilt training の効果を HUT 試験を用いて判定した。Tilt training 2 週間目の HUT 試験 (症例 1, 2) では失神発作は誘発されたが tilt 時間は延長し、トレーニング開始 28 日目および 23 日目に施行した HUT 試験では 30 分間の HUT 試験では失神発作は全く誘発されず、臨床的にも失神発作は完全に消失した。4 症例の結果を表 2 に示す。薬物療法では、propranolol は 4 例中 1 例に有効で、disopyramide は 4 例中 2 例に有効であった。一方 tilt training では、平均 20 ± 6 日目の tilt training により全例で失神が誘発されなくなった。その後は自宅で 1 日 1 回の tilt training を継続しているが、現在まで全例で失神発作の再発はない。

#### § 考按

近年、HUT 試験の普及により NMS 発生機序に基づく治療法について種々の研究が進んでいるが、Grubb・Abe<sup>6)</sup>らは、NMS を含めた様々な疾患群を自律神経異常に基づく起立調節障害として種々の病態が含まれていることを報告している。Ector ら<sup>5)</sup>によると、起立調節障害に対するリハビリテーションとして tilt training の有効性を報告している。今回の我々の検討において、NMS 患者は HUT 試験および自宅の壁面を利用した受動的立位負荷を繰り返し毎日行いトレーニングする (tilt training) ことにより、自律神経異常に基づく起立調節障害を改善させた結果、神経調節性失神を予防できたと考えられる。更に、tilt training

\*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)

表 1 症例背景

Patient	Age (yr)	Gender	Symptom	Control HUT (80°)				
				Supine SBP/DBP (mmHg) HR (bpm)	→	Syncope provocation SBP/DBP HR	(min)	NMS type
1.	64	M	syncope convulsion	114/67 66	→	68/23 73	(9)	VD
2.	19	F	syncope	107/50 92	→	68/35 87	(5)	VD
3.	54	M	syncope	123/75 50	→	86/46 54	(11)	VD
4.	59	M	syncope	114/67 66	→	68/23 73	(10)	VD
(mean ± SD : 48 ± 20)				(mean ± SD : 8.8 ± 2.6)				

SBP : 収縮期血圧, DBP : 拡張期血圧, HR : 心拍数, VD : vasodepressor

表 2 結果

Patient	Drug Therapy		Tilt Training		
	Propranolol (30 mg/day)	Disopyramide (300 mg/day)	Duration (day)	HUT (80°)	Recurrence of Syncope during follow-up
1.	+	-	14 28	+	なし
2.	-	-	14 23	+	なし
3.	+	+	14	-	なし
4.	+	+	17	-	なし

+ : HUT 試験で失神誘発あり, 治療は無効, - : HUT 試験で失神誘発なし, 治療は有効

は特別な道具や場所を必要とせず, 患者自身により自宅においても容易に行えることが最大の利点である。本法が今後 NMS に対する新しい非薬物療法の一つとなりうる可能性が示唆された。

## § 文献

- 1) Cox MM, Perlman BA, Mayor MR, et al : Acute and long-term beta-adrenergic blockade for patients with neurocardogenic syncope. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 1293-1298
- 2) Milstein S, Buetikofer J, Dunnigan A, et al : Usefulness of disopyramide for prevention of upright tilt induced hypotension-bradycardia. *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 65 : 1339-1344
- 3) 安部治彦, 沼田哲也, 花田秀幸, ほか : 神経調節性失神に対する propranolol と disopyramide の有効性の比較検討, 封筒法を用いた cross-over 試験の成績. *不整脈* 1999 ; 15 : 386-390
- 4) Connolly SJ, Sheldon R, Roberts RS, et al : The north american vasovagal pacemaker study (VPS), a randomized trial of permanent cardiac pacing for the prevention of vasovagal syncope. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 16-20
- 5) Ector H, Reybrouck T, Heidebuchel H, et al : Tilt training : a new treatment for recurrent neurocardiogenic syncope and severe orthostatic intolerance. *PACE* 1998 ; 21 : 193-196
- 6) Grubb BP and Abe H : Syndromes of autonomic dysfunction associated with orthostatic intolerance : a brief review of pathophysiology, diagnosis and management. *J Arrhythmia* 1999 ; 15 : 276-284

## 高齢者における食事負荷による血圧変動の成因

### 心拍変動解析および胃電図における検討

野村昌弘\* 川口律子\* 近藤 幸\* 宮島 等\* 多田由恵\* 森下智文\*  
西角彰良\* 斎藤 憲\* 大木 崇\* 伊東 進\* 中屋 豊\*\*

食後降圧反応は、自律神経機能不全症や高齢者<sup>1)</sup>でも認められることがわかっており、失神発作の原因として鑑別を要する病態の一つである。その発現機序については、種々の報告がなされている<sup>2)</sup>が、心拍変動による自律神経機能解析により検討した報告はほとんどみられない。

今回、食後低血圧をきたしやすいと報告されている高齢者を対象として、胃運動および自律神経活動が食後降圧反応にいかに関与するかを若年者と比較検討した。

#### § 対象および方法

##### 1. 対象

健常若年者 20 例(若年群: 20 歳~35 歳)および健常高齢者 20 例(高齢群: 70 歳~85 歳)を対象とした。両群ともに、循環器疾患の既往歴がなく、理学的所見が正常な症例を用いた。

##### 2. 心拍変動解析

両群において、食事 60 分前より食事終了後 120 分まで、ホルター心電計を用いて心電図を連続記録した。ホルター心電図磁気テープは、フクダ電子社製ホルター心電図解析装置で解析し、心電図 R-R 間隔データを RS 232 C ケーブルを介してパーソナルコンピュータに取り込み、時系列データ解析システム(MemCalc)を用いて解析した。

心拍変動スペクトル解析は、スペクトル解析として、低周波成分(LF 値: 0.04-0.15 Hz)、高周波成分(HF 値: 0.15-0.40 Hz)および LF/HF 比について食事摂取前後について計算した。

##### 3. 血圧測定

血圧測定は、水銀血圧計を用いて、食前空腹時および食後 30 分後に半座位にて右上腕マンシェットを巻いて聴診法により測定した。

##### 4. 胃運動機能の評価

胃運動機能評価は、胃電図(ニプロ胃電計 EG)を用いて行った。上腹部に中心電極を含む 5 電極を配置して測定した。胃電図の解析はパーソナルコンピュータを用いて、ニプロ胃電計専用ソフトウェアにより、周波数解析を行った。解析周波数は、2.1 cpm~6.0 cpm で行い、食事前後の周波数とそのピーク・パワー値を求めた。

#### § 結果

##### 1. 食事前後における心拍数および血圧の変動

若年群においては、心拍数および血圧はともに空腹期および食後 30~120 分後までは有意な変動を示さなかった。また、高齢群においても心拍数は空腹期および食後 30~120 分後までは有意な変動を示さなかった。しかし、高齢群における血圧は、収縮期血圧および拡張期血圧ともに食後 30 分~90 分後まで有意に低下した。

##### 2. 食事前後における心拍変動解析

心拍変動スペクトル解析においては、高齢群では LF 値および HF 値は空腹期および食後期で、食後に有意な変動はみられなかった。しかし、高齢群における LF/HF 比は空腹期および食後期で、それぞれ  $1.11 \pm 0.82$  および  $1.73 \pm 1.49$  で、食後期に有意に増加した ( $p < 0.05$ )。

若年群の食事前後の心拍変動スペクトル解析では LF 値、HF 値および LF/HF 比いずれも有意な変動を示さなかった。

##### 3. 食事前後の胃電図の変化

\*徳島大学医学部第 2 内科

\*\* 同 特殊栄養

(〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15)

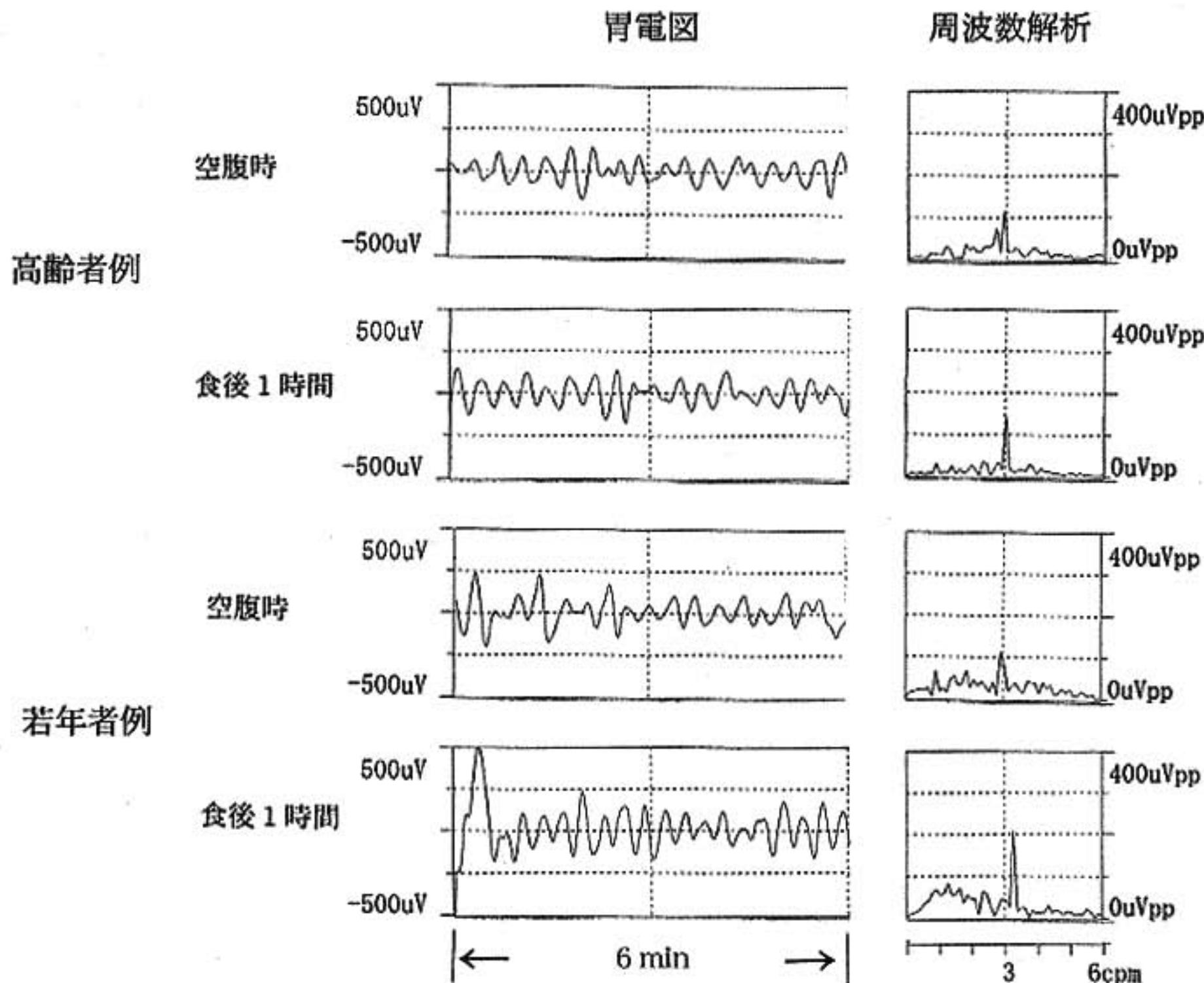


図1 高齢者および若年者における食事前後の胃電図波形および周波数解析

図1に、高齢者および若年者における食事前後の胃電図波形および周波数解析の実例を示した。高齢者および若年者ともに食事前後を通して3サイクル/分付近にピークを有する周波数分布が認められた。また、高齢者および若年者ともに、食後1時間のピーク・パワー値は増加した。

高齢群における空腹期および食後期のパワー値は、 $63.6 \pm 26.6 \mu\text{Vpp}$  および  $99.4 \pm 42.7 \mu\text{Vpp}$  で、食後に有意に増加した ( $p < 0.001$ )。また、若年群における空腹期および食後期のパワー値は、 $96.7 \pm 39.4 \mu\text{Vpp}$  および  $206.7 \pm 101.5 \mu\text{Vpp}$  で、食後に有意に増加した ( $p < 0.001$ )。しかし、若年群および高齢群の空腹時に対する食後60分のピーク周波数の振幅の比(Frequency Ratio)は、それぞれ  $2.3 \pm 0.94$  および  $1.6 \pm 0.45$  で、若年群が有意に高値であった ( $p < 0.01$ )。

## § 考察

食後降圧反応は、食後30分から1時間前後に血圧が低下することであるが、食事による腹腔内臓器への血流増加と血液貯留が成因の一つであると報告されている<sup>3)</sup>。

これまでの報告でも、食後降圧反応は何らかの自律神経活動の関与が報告されているが、心拍変動解析を用いた食後低血圧に関する詳細な検討はほとんどされていない。

今回の検討では、空腹時のピークパワー値は高齢群に比して若年群では有意に高値であり、さらに食後1時間後のFrequency Ratioは若年者が有意に高値であった。今回は、食事に伴う内臓血流量の定量的な評価はできていないが、胃電図の評価より消化管運動は、高齢者に比して若年者で空腹時および食後に亢進しているにもかかわらず、高齢者で食後降圧反応がみられ

ていた。この成因として、腹腔内臓器への血流増加と血液貯留の代償機転が年齢によって異なるために、高齢者に食後低血圧が発生しやすいと考えるのが妥当と思われた。

Lipsitz ら<sup>4)</sup>も、高齢者の食後低血圧例では圧受容体機能の低下によって、交感神経機能作動性調節機能が障害されていると報告している。また、Hoeldtke ら<sup>5)</sup>も食後低血圧症例で内臓血管への血液貯留に伴うカテコラミンの増加が不十分と報告している。さらに、下沢ら<sup>6)</sup>は老年高血圧例では交感神経系の障害の存在が食後低血圧の病因に関与している可能性を示唆している。

本研究では、交感神経活動の指標である LF/HF 比および LF 値は、高齢群で有意に食後期に増加した。このことから、消化管運動の亢進に伴う内臓血管の拡張で有効循環血液量の減少をきたしていると考えられるが、高齢者では、交感神経活動の亢進によりその循環動態の変動に対処していると考えられた。今回の検討では、自律神経機能の変動の観点のみの検討ではあるが、高齢者では交感神経活動に対する心臓血管系への反応性低下が存在するため食後低血圧がみられ、その成因の一つと推察された。

## § 文献

- 1) Lipsitz LA, Nyquist RP, Wei JY, et al: Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. *N Engl J Med* 1983; 309: 81-83
- 2) Fagan TC, Sawyer PR, Gourley LA, et al: Postprandial alterations in hemodynamics and blood pressure in normal subjects. *Am J Cardiol* 1986; 58: 636-641
- 3) 平山正昭, 渡邊英嗣, 古池保雄, ほか: 自律神経機能不全症における食事性低血圧発現の病態. *自律神経* 1991; 28: 487-493
- 4) Lipsitz LA, Nyquist RP, Wei JY, et al: Postprandial reduction in blood pressure in the elderly. *N Engl J Med* 1983; 309: 81-83
- 5) Hoeldtke RD and Carebello B: Hemodynamic changes during food ingestion in a patients with postprandial hypotension. *Am Geriatr Soc* 1987; 35: 354-356
- 6) 下沢達雄, 桑島 巖, 鈴木康子, ほか: 老年者高血圧例における食後低血圧の検討. *日本老年医学雑誌* 1992; 29: 661-666

## 筋交感神経活動記録を用いた動脈圧受容器反射の評価 下半身陰圧負荷による検討

稲垣正司\* 高木 洋\* 川田 徹\* 矢戸稔聡\*  
佐藤隆幸\* 杉町 勝\* 斎藤 満\*\* 砂川賢二\*

循環調節の機能を評価する上で、動脈圧受容器反射の特性を知ることは重要な課題である<sup>1)</sup>。しかしながら、圧受容器反射系のようなフィードバック系では閉ループ条件下で開ループ特性を推定することは困難である。このために、閉ループの影響を考慮せずに angiotensin や phenylephrine など血管作動薬の投与による Baroreflex sensitivity ( $\Delta$ 心拍数/ $\Delta$ 血圧, BRS) などの指標が臨床的に用いられてきた<sup>2)</sup>。これらの動脈圧受容器反射に関連した指標は、種々の疾患で重症度や予後に関連することが報告されている<sup>3)</sup>。BRS は検査法として簡便であるが、フィードバック系を構成するどの要素の異常によっても異常値を示す可能性があり病態の機序との対応がつけにくいという欠点を持つ。

これまでに、私たちは動物実験において動脈圧受容器反射系を中枢弓(血圧から交感神経活動まで)と末梢弓(交感神経活動から血圧まで)に分け、それぞれの動特性を閉ループ条件下で推定することが可能であることを示した<sup>4)</sup>。今回、ヒトにおいて同様の方法を用いて動脈圧受容器反射の中枢弓と末梢弓の動特性を閉ループ条件下で推定した。

### § 対象と方法

8名の健常成人(男性, 年齢:  $22.4 \pm 2.3$  歳)を対象とした。交感神経活動は、微小神経電図法により右正中神経から筋交感神経活動(MSNA)を直接記録した。血圧(BP)は、トノメトリ法により記録した。臥位状態で不規則な下半身陰圧負荷(LBNP)を加えて血圧を変動させ、MSNAとBP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。

### § 解析方法

動脈圧受容器反射系を図1のようなフィードバック系と想定した。図1において中枢弓(BPからMSNAまで)の周波数伝達特性を  $H_1(f)$ 、末梢弓(MSNAからBPまで)の周波数伝達特性を  $H_2(f)$ 、LBNPからBPまでの周波数伝達特性を  $H_3(f)$  とする。U, Vは、それぞれMSNA, BPに加わる内因性の未知ノイズとする。BPは、MSNAからのフィードバックとLBNPからの影響、およびVによって決定されるので次の式が成り立つ。

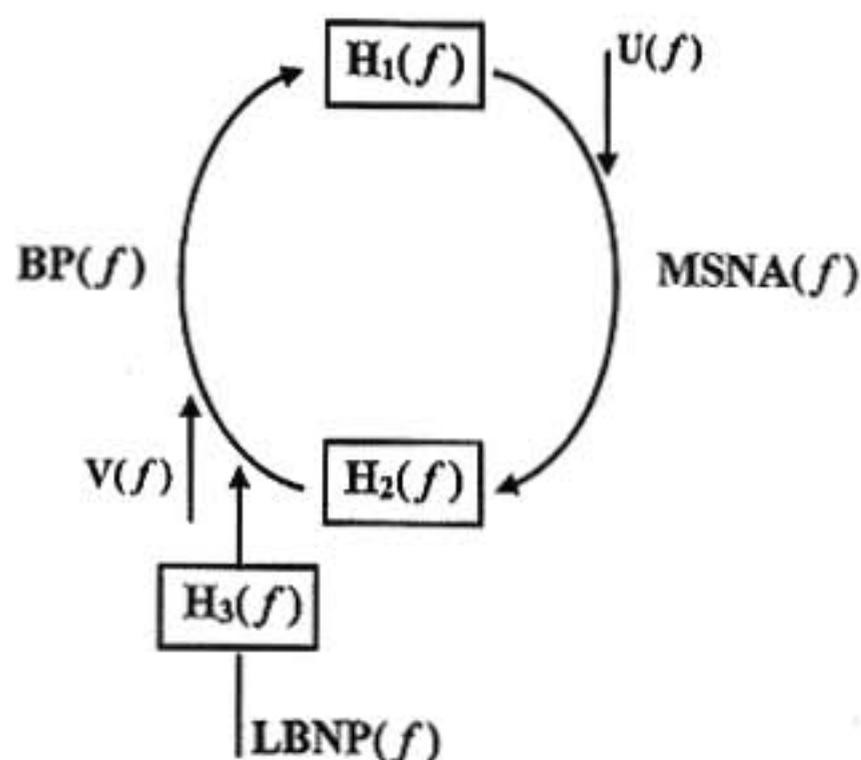


図1 動脈圧受容器反射の閉ループ回路

H1: 血圧(BP)から筋交感神経活動(MSNA)までの開ループ伝達関数, H2: MSNAからBPまでの開ループ伝達関数, H3: 下半身陰圧負荷(LBNP)からBPまでの伝達関数, U, V: 未知ノイズ。

\*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)

\*\*豊田工業大学体育応用生理研究室

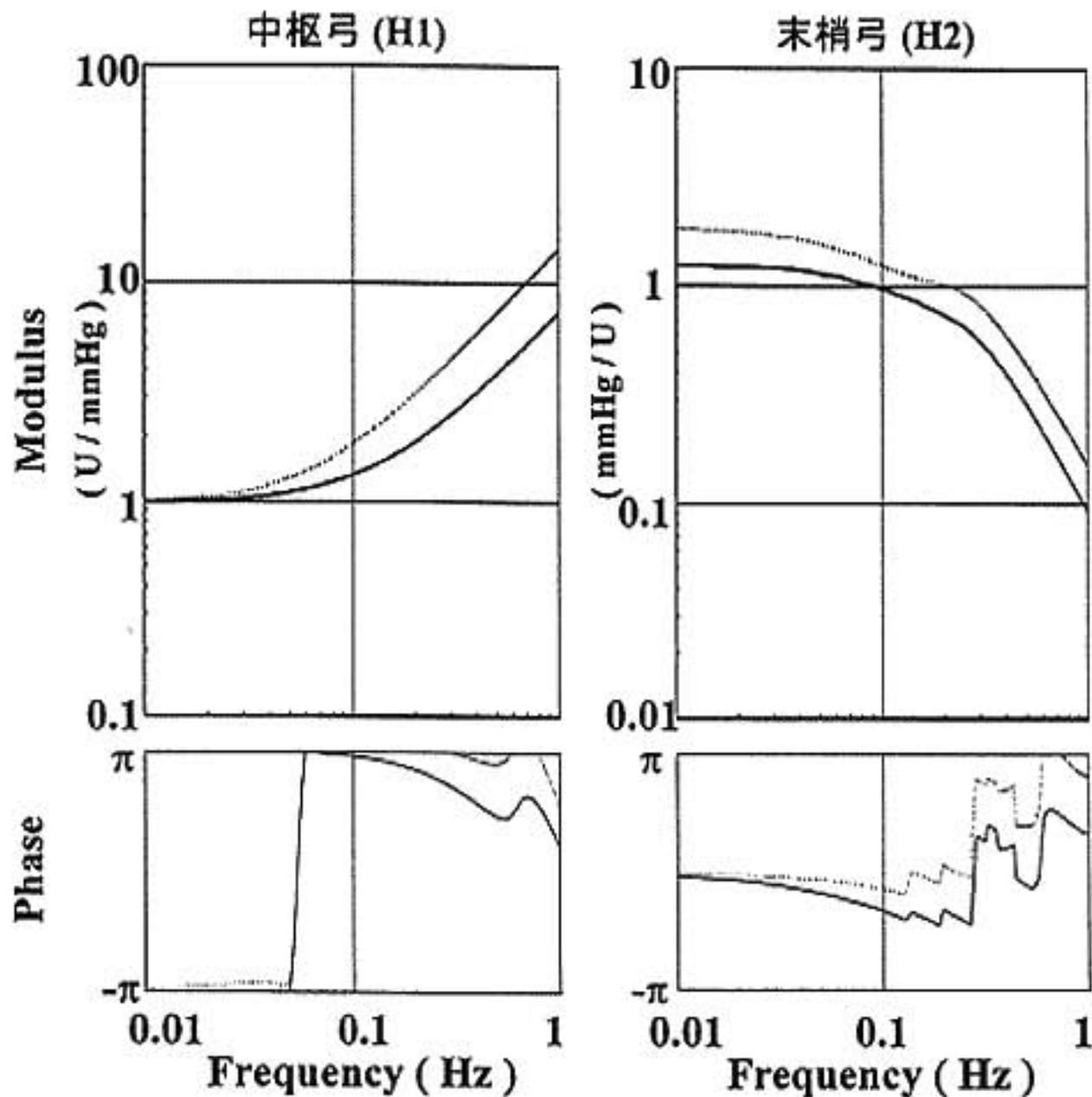


図 2 閉ループ条件下で推定した開ループ伝達関数  
 中枢弓(H1)の伝達関数は高域通過型フィルターの特性を示した。末梢弓(H2)の伝達関数は低域通過型フィルターの特性を示した。実線：平均値、破線：平均値±標準偏差。

$$BP(f) = H_2(f) \cdot MSNA(f) + H_3(f) \cdot LBNP(f) + V(f) \dots\dots\dots (1)$$

MSNA は BP からのフィードバックと U によって決定されるので次の式が成り立つ。

$$MSNA(f) = H_1(f) \cdot BP(f) + U(f) \dots\dots\dots (2)$$

(2)式両辺と LBNP のクロススペクトルを計算しアンサンプル平均すると、LBNP と U は独立であるので、次式のように H1 を求めることができる。

$$H_1(f) = \frac{E[S_{MSNA(f)-LBNP(f)}]}{E[S_{BP(f)-LBNP(f)}]} \dots\dots\dots (3)$$

一方、(1)式両辺と U のクロススペクトルを計算してアンサンプル平均すると、LBNP および V と U は独立であるので、次式のようになる。

$$H_2(f) = \frac{E[S_{BP(f)-U(f)}]}{E[S_{MSNA(f)-U(f)}]} \dots\dots\dots (4)$$

(4)式に(2)、(3)式を代入し、

$$H_2(f) = \frac{E[S_{BP(f)-(MSNA(f)-H_1(f) \cdot BP(f))}]}{E[S_{MSNA(f)-(MSNA(f)-H_1(f) \cdot BP(f))}]} \dots\dots\dots (5)$$

より H2 を求めることができる。

### § 結果

中枢弓(H1)の伝達特性は高域通過型フィルターを示した。末梢弓(H2)の伝達特性は低域通過型フィルターを示した。図2に求められた H1, H2 をそれぞれ、1次高域通過型フィルター、2次の低域通過型フィルターで近似した結果を示す。H1の折点周波数は  $0.21 \pm 0.12$  Hz と推定された。H2は固有周波数  $0.28 \pm 0.21$  Hz, 減衰係数  $0.95 \pm 0.42$  と推定された。Total loop の定常ゲインは  $1.25 \pm 0.55$  と推定された。

### § 考察

今回推定されたヒトの動脈圧受容器反射系の中枢弓および末梢弓の動特性は、これまでに動物実験で得られている結果とよく類似していた。ヒトでは開ループ法による同定を行うことは困難であり、本法による推定の結果と閉ループ法による結果とを比較することはできない。しかしながら、他の多くの動物種の動脈圧

受容器反射系と類似した結果が得られたことから、本法による動脈圧受容器反射の評価は十分に可能と考えられる。

本法によって、各病態における循環調節不全の機序を動脈圧受容器反射の中樞弓と末梢弓に分離して評価することが可能である。本法による評価結果は、BRS以上に、各種循環器疾患の重症度や予後などに関連する可能性がある。今後、各疾患での検討が必要である。

### § 総括

不規則な下半身陰圧負荷を行いながら MSNA を記録することにより、ヒトにおいても閉ループ条件下で動脈圧受容器反射の中樞弓および末梢弓の動特性を評価することができる。

### § 文献

1) Abboud FM, Heistad DD, Mark AL, et al :

Reflex control of the peripheral circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1976 ; 18 : 371-403

2) Smyth HS, Sleight P and Pickering GW : Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man : a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res* 1969 ; 24 : 109-122

3) La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI, et al : Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998 ; 351 : 478-484

4) Kawada T, Sugimachi M, Sato T, et al : Closed-loop identification of carotid sinus baroreflex open-loop transfer characteristics in rabbits. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : H 1024-H 1031

## Acetylcholine 持続負荷投与方法による 冠動脈および上腕動脈内皮機能の検討

高瀬凡平\* 浜部 晃\*\*\* 足田浩之\* 穂坂晴彦\* 山岸 正\* 田原敬典\*  
荒川 宏\* 渋谷利雄\* 里村公生\* 玉井誠一\*\*\* 大鈴木文孝\* 栗田 明\*\*

全身血管の一部である上腕動脈の血管内皮機能は全身の動脈硬化の進展に関与し<sup>1)</sup>、冠動脈疾患の重症度と相関すると報告されている<sup>2)</sup>、また、上腕動脈への acetylcholine 持続負荷投与方法は、内皮機能検査法として一般的に用いられている方法である<sup>3)</sup>。我々は以前上腕動脈と冠動脈で内皮機能が相関すると報告した<sup>4)</sup>。しかし、この報告は flow-mediated vasodilation 法を用いた内皮機能検査法によるものであり、acetylcholine 持続負荷投与方法による評価ではなかった。さらに、acetylcholine 持続負荷投与方法を用いて上腕動脈と冠動脈の両方で内皮機能の関係を詳細に検討した報告は少なく、今回我々は、冠動脈と上腕動脈の内皮機能につき acetylcholine 持続負荷投与方法を用いて相関するか否か比較検討した。

### § 方法

対象は虚血性心疾患が疑われ冠動脈造影を施行した 5 症例(60±7 歳, 男性 3 例)とした。頓用の亜硝酸薬をのぞく心臓血管作動薬を少なくとも 3 日前より中止し、通常の Judkins 法にて冠動脈造影、左心室造影を施行した。冠動脈造影に際しては、亜硝酸薬の冠動脈注入を行わずに施行した。ヘパリン 5000 単位を静脈内投与した後、通常の診断用 6 F Judkins catheter を冠動脈有意狭窄を有さない冠動脈口に挿入し、Doppler guidewire (0.014 in, Flowire, Cardiometrics, Inc., Mountain View, CA, USA) をこの catheter を用いて同冠動脈主幹部に留置した。血流速度 (APV, cm/s) を連続的に記録しながら、冠動脈口に挿入した Judkins

catheter より持続的に acetylcholine を冠動脈内に投与した。冠動脈では acetylcholine を 0.15, 1.5 および 15  $\mu\text{g/ml}$  の各濃度を 3 分間投与した。これらの濃度は  $10^{-8}\text{mol/l}$ ,  $10^{-7}\text{mol/l}$  および  $10^{-6}\text{mol/l}$  に相当する。各濃度の acetylcholine 投与直後に冠動脈造影を行い Doppler guidewire 先端部の冠動脈径を quantitative coronary angiography system (Kontron Elektronik Cardio 500, Munch, Germany) にて計測し、血流速度×冠動脈径×1/2 により冠動脈血流量 (ml/min) を求めた。同様に、左鎖骨下動脈を經由して右 Judkins catheter を左上腕動脈に挿入し、この catheter をガイドとして Doppler guidewire を上腕動脈内に留置した。上腕動脈では acetylcholine を 7.5, 15, 30  $\mu\text{g/ml}$  の各濃度で 3 分間投与した。冠動脈同様に、各濃度の acetylcholine 投与直後に上腕動脈造影を行い、血流速度×上腕動脈径×1/2 により上腕動脈血流量 (ml/min) を求めた。いずれにおいても acetylcholine 投与前後の血流量増加度より内皮機能を調べた。

### § 結果

冠動脈所見は 2 症例で正常冠動脈、2 症例で主要冠動脈の主幹部に 25-50% の狭窄を認め、1 症例において有意狭窄 (>70%) を認めた。冠動脈の血流量増加は図 1 のごとく、正常冠動脈と 25% 狭窄症例の 3 例で acetylcholine 濃度に対し容量依存的に増加が認められ、有意狭窄と 50% 狭窄症例の 2 例で増加しなかった。Acetylcholine 濃度に対する上腕動脈血流量でも、やや程度は異なるが図 2 のごとく冠動脈と同様の動態が認められた。Acetylcholine 持続負荷投与方法による血流量の増加度は、acetylcholine 負荷後血流量/負荷前血流量として求め、各濃度毎に冠動脈と上腕動脈で増加程度の間関係を調べた。その結果、acetylcholine 濃度

\*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)

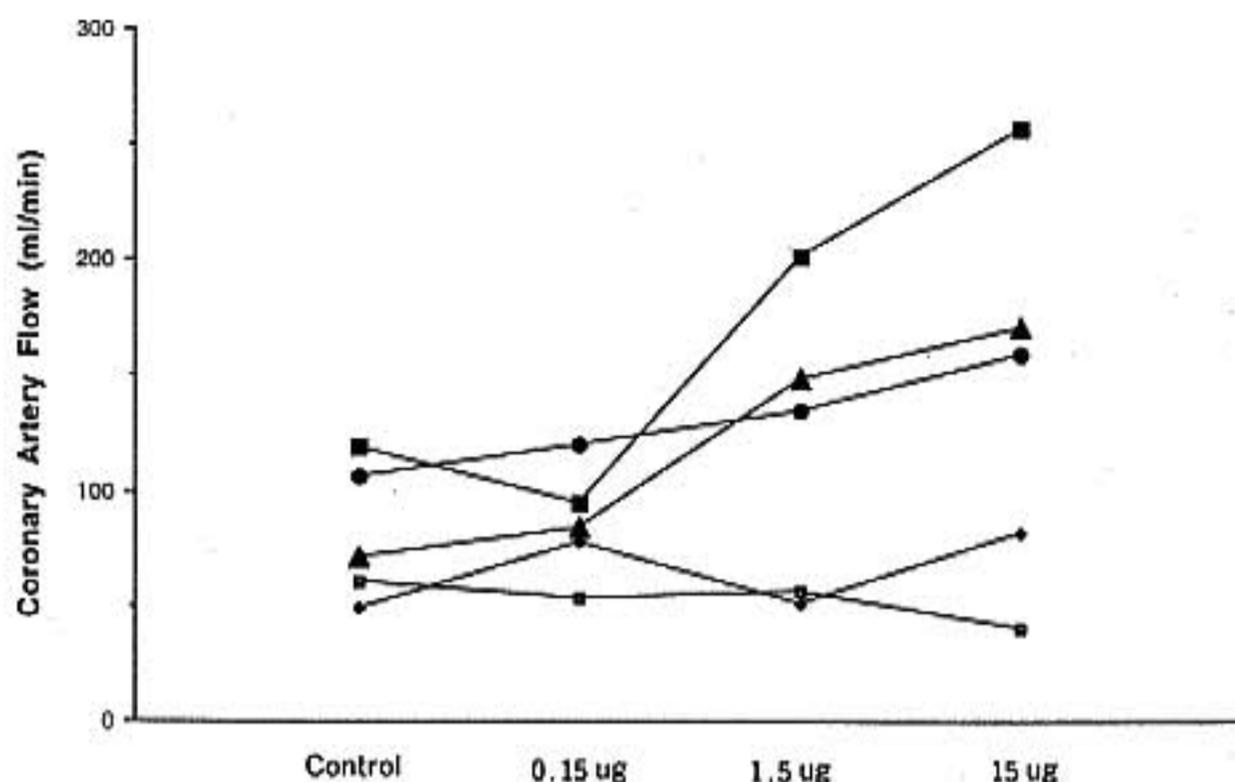


図1 Acetylcholine 負荷による冠動脈の血流量変化

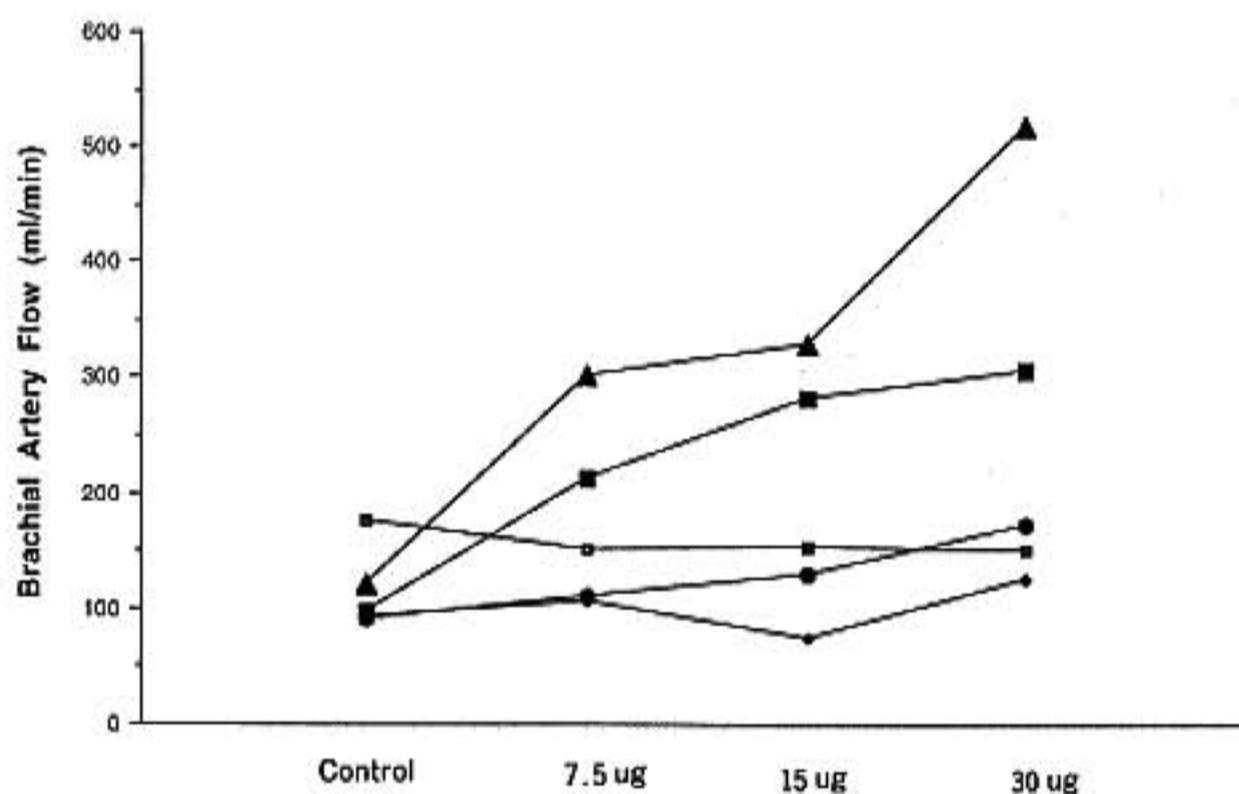


図2 Acetylcholine 負荷による上腕動脈の血流量変化

の低用量では両者の相関係数は  $r=0.20$  と有意の関係を示さなかったが、図3、4のごとく中用量、高用量では  $r=0.92$ ,  $r=0.90$  とそれぞれ有意 ( $p<0.05$ ) の強い相関関係が認められた。

#### § 考按

本研究成績から、冠動脈と上腕動脈の内皮機能がよく相関することが示唆される。Acetylcholine は血管内皮細胞に作用して nitric oxide を産生せしめることがわかっており、上腕動脈への acetylcholine 持続投

与は、前腕動脈の plethysmography を用いた血流測定法と併用することにより血管内皮機能を調べることができ、確立されている検査法である<sup>3)</sup>。また、冠動脈への acetylcholine 持続投与方法も冠動脈内皮機能を測定するためによく用いられる方法である<sup>4)</sup>。しかし、この方法は心臓カテーテル検査施行時にのみ測定可能であり、このため繰り返し施行するのは難しい。これに比較し、上腕動脈をもちいた acetylcholine 持続投与方法による内皮機能検査法は、外来で繰り返し施行可能であり、薬剤等の治療効果の判定にも用いることが可能

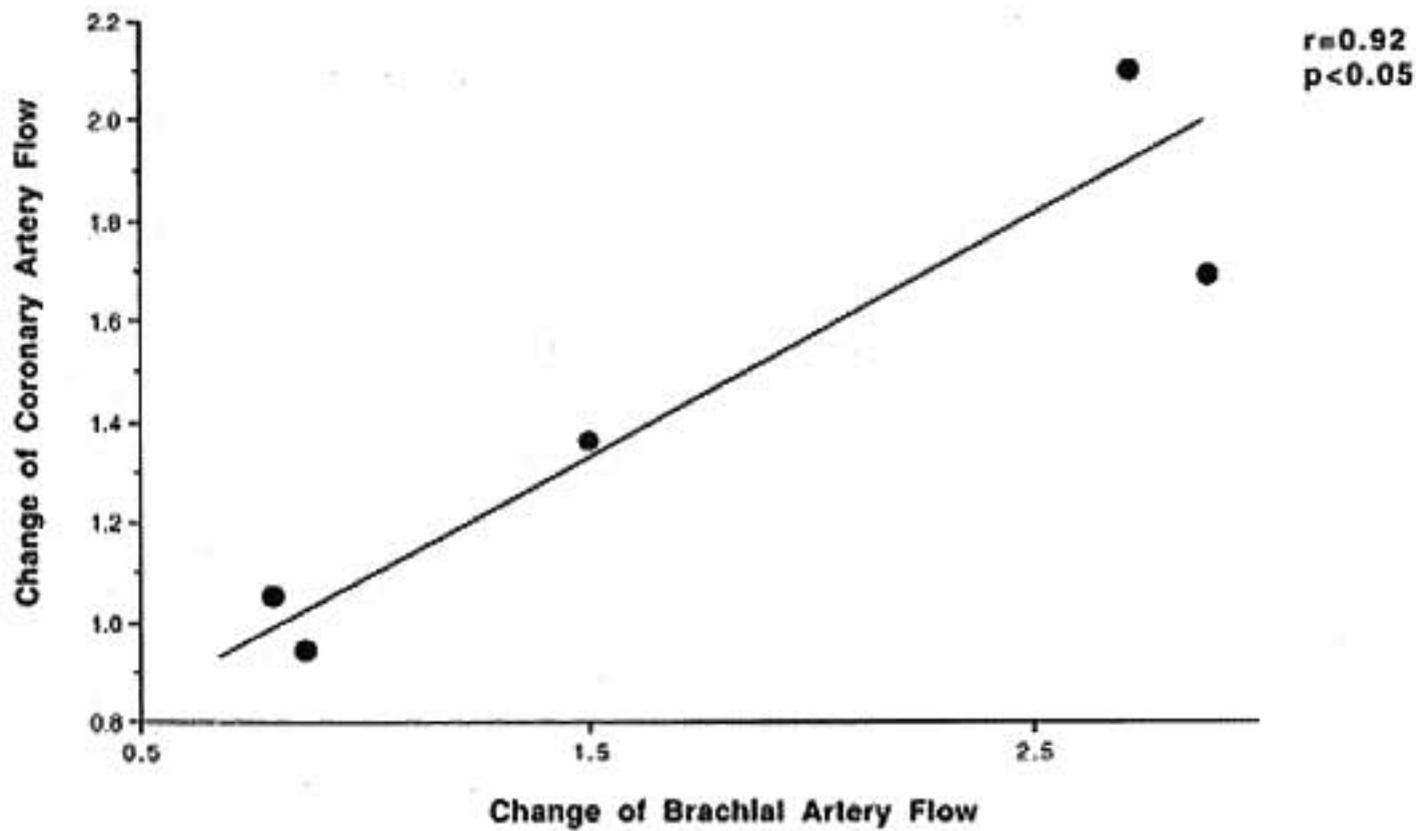


図3 Acetylcholine 負荷による冠動脈および上腕動脈の血流増加の程度の比較(中用量)

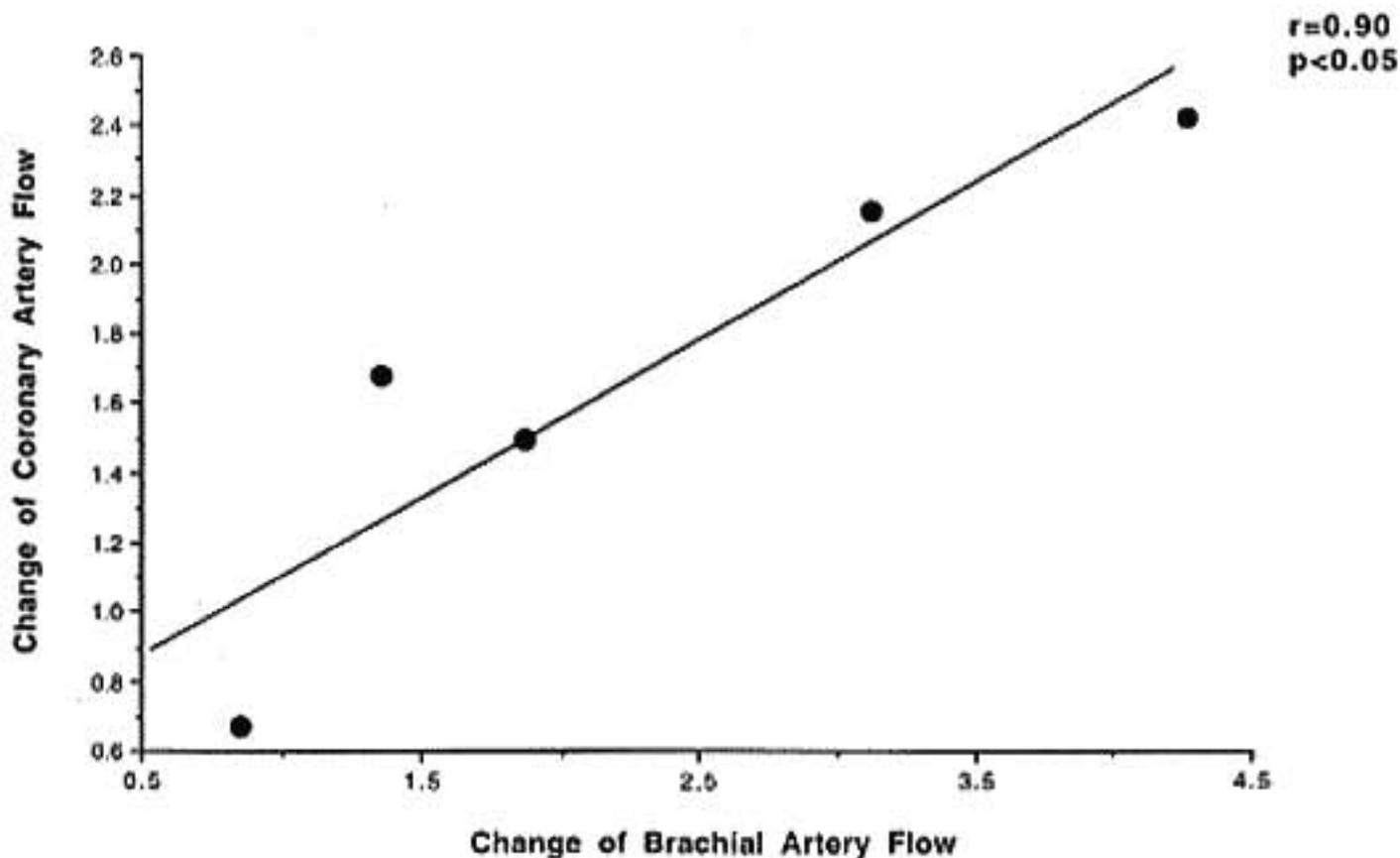


図4 Acetylcholine 負荷による冠動脈および上腕動脈の血流増加の程度の比較(高用量)

である。方法は異なるが、全身血管の一部である上腕動脈と冠動脈の内皮機能が相関することは、これまでの報告と一致している<sup>1)5)</sup>。本研究では症例数が少ないので、今後症例数を追加し、かかる所見を確認する必要があると考えられる。

## § 文献

1) Takase B, Uehata A, Akima T, et al: Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in

coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1535-1539

2) Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, et al: Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998; 80: 349-354

3) Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO and

- Panza JA : Attenuation of cyclic nucleotide-mediated smooth muscle relaxation in blacks as a cause of racial differences in vasodilator function. *Circulation* 1999 ; 99 : 90-95
- 4) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H and Just H : Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991 ; 83 : 391-401
- 5) Anderson TJ, Uchata A, Gerhard MD, et al : Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 1235-1241

## 心筋梗塞患者における運動療法の内皮機能の改善効果

細川 忍\* 日浅芳一\* 原田貴史\* 山下潤司\* 宮本弘志\*  
鈴木直紀\* 高橋健文\* 岸 宏一\* 谷本雅人\* 大谷龍治\*

運動療法は虚血性心疾患の予防だけでなく心筋梗塞、バイパス手術、心移植、先天性心疾患、心不全等の後療法として有用である。特に、急性心筋梗塞後の運動療法は、回復した体力の維持とその増進、再梗塞の予防、予後の改善、患者教育による生活態度や生活様式の改善等を目的に処方されている<sup>1)</sup>。近年、心不全患者の四肢血管の内皮機能が運動療法により改善できることが報告された<sup>2)~5)</sup>。動物実験においても同様のことが証明されている<sup>6)~8)</sup>。しかし、これまで人の冠動脈で運動療法による内皮機能の改善効果を証明した研究はない。

### § 目的

本研究の目的は、心筋梗塞患者の冠動脈内皮機能に対する運動療法の有用性を検討することである。

### § 対象と方法

対象は主要冠動脈1枝のみに有意狭窄を有する急性心筋梗塞患者で、その責任病変に経皮的冠動脈形成術による再灌流療法を施行した19例である。約1カ月のリハビリテーションの後、退院時に運動指導と運動処方を行った。運動処方、退院前にトレッドミル(Bruce法)による多段階運動負荷試験を施行し、最大運動負荷量の70%相当を運動強度、運動時間は1日30~45分とした。この運動処方を週3回以上達成できた例を運動群(n=10, 平均57±10歳)、週3回未満を非運動群(n=9, 平均54±15歳)とした。

発症約1カ月後の再冠動脈造影時および追跡造影時(5±1カ月後)に梗塞非責任血管(運動群:左冠動脈4例, 右冠動脈6例, 非運動群:左冠動脈4例, 右冠動

脈5例)に対してアセチルコリン(ACh)負荷試験を施行した。全内服薬を検査前24時間中止し、冠動脈造影を施行した。ACh負荷試験は1, 3, 10, 30 μgを順に冠動脈内に投与し、1分後に造影を施行した。定量的冠動脈造影(QCA)により、造影上狭窄を認めない、冠動脈近位部の内径基礎値からの変化率を計測した。統計学的検討は2群間の平均値の差は $\chi^2$ 検定およびt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

### § 結果

#### 1. 患者背景(表1)

両群間の年齢、男女比、糖尿症、高脂血症、喫煙、高血圧等の冠危険因子に有意差は認めなかった。また、すべての脂質値、空腹時血糖値や内服薬の使用頻度にも両群間に差を認めなかった。

#### 2. ACh負荷による太い冠動脈の反応(図1)

退院前のACh負荷による検討では、30 μgまでのACh負荷による内径基礎値からの変化率では両群間に有意差は認めなかった(48% vs 30%,  $p = 0.66$ ) (図1a)、平均5±1カ月後の追跡造影時では非運動群に比し運動群で有意な収縮反応の改善を認めた(41% vs 11%,  $p < 0.05$ ) (図1b)。

### § 考察

従来より運動療法は抗不安作用、ストレス・マネジメント作用等の精神面での効果と副交感神経活性の増強により心保護をもたらす内因的効果と成人病の予防効果が主な役割とされてきた。最近、血管内皮に対しても重要な役割を果たすことが明らかになってきた。

Jieら<sup>9)</sup>は、犬の実験で運動によりACh負荷に対する太い冠動脈の拡張反応と冠動脈血流量が有意に改善することを示した。このことより、運動療法が内皮依

表 1 患者背景

	運動群(n=10)	非運動群(n=9)	p 値
年齢(歳)	57±10	54±15	NS
男性	7(70)	8(89)	NS
糖尿病	5(50)	2(29)	NS
高脂血症	6(60)	4(44)	NS
喫煙	6(60)	9(100)	NS
高血圧	5(50)	4(44)	NS
総コレステロール(mg/dl)	194±49	185±45	NS
HDL コレステロール(mg/dl)	48±24	33±7	NS
中性脂肪(mg/dl)	143±90	229±86	NS
空腹時血糖(mg/dl)	132±49	137±45	NS
アスピリン	9(90)	9(100)	NS
ACE 阻害薬	8(80)	8(89)	NS
HMGCoA 阻害薬	2(20)	3(33)	NS
Ca 拮抗薬	2(20)	3(33)	NS
梗塞責任枝			
左前下行枝	4(40)	5(55)	NS
右冠動脈	4(40)	4(44)	NS
左回旋枝	2(20)		
運動療法後の変化			
総コレステロール(mg/dl)	-29±12	-7±11	p<0.05
HDL コレステロール(mg/dl)	3.8±5	-5±3	NS
中性脂肪(mg/dl)	-89±47	9±72	p<0.05
空腹時血糖(mg/dl)	30±15	29±16	NS

( ): %

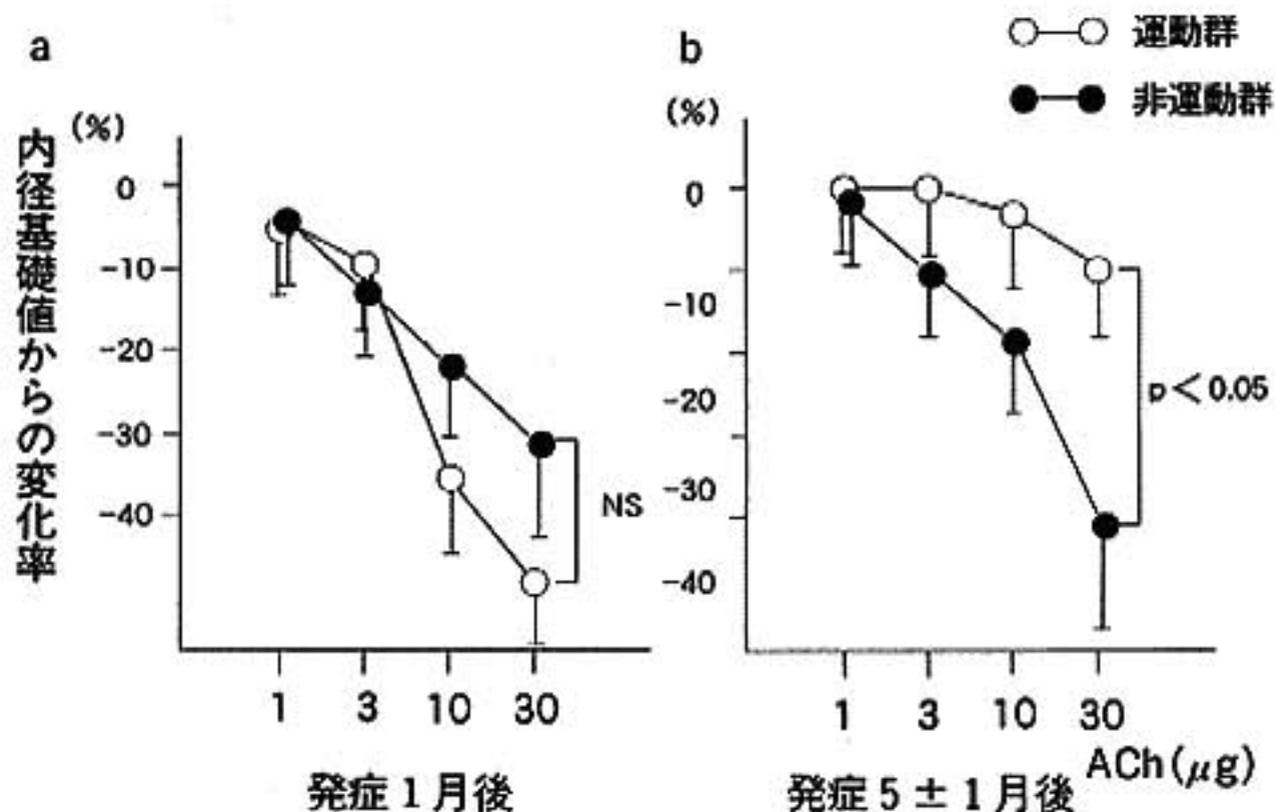


図 1a 急性心筋梗塞発症 1 カ月後の ACh 負荷試験における冠動脈の内径基礎値からの変化率

両群間に有意差を認めなかった。

図 1b 追跡造影時の ACh 負荷試験における冠動脈の内径基礎値からの変化率  
運動療法群に収縮反応の改善を認めた。

存性血管拡張反応の改善と一酸化窒素(NO)合成酵素の遺伝子発現を促進すると推察した。また Akos ら<sup>8)</sup>はラットの骨格筋血管に対して同様の実験を行い、運動によるズリ応力から NO とプロスタグランディンの合成が促進されることを証明した。

心不全患者における研究では、運動後に骨格筋の末梢動脈の血管内皮から NO の放出により血管拡張反応が改善したとしている<sup>24-25)</sup>。また Node ら<sup>9)</sup>は労作性狭心症の患者において運動後に冠静脈洞において NO と乳酸の産生が増加したことを証明している。

本研究において運動療法は、心筋梗塞後の患者の冠動脈の ACh に対する収縮反応を有意に軽減させた。この結果より、運動療法は心筋梗塞後の患者において冠動脈の内皮機能を改善させることが示唆された。また心筋梗塞後の患者において運動療法が重要であることが再認識された。ACE 阻害薬や脂質低下薬にも内皮機能を改善させるという報告もある。今後症例を重ね運動療法と薬剤の併用による効果についても検討する必要があると考えている。

## § まとめ

急性心筋梗塞症を発症した患者において冠動脈の内皮機能は低下していると考えられる。運動療法により、この内皮機能障害を改善させうることを示唆された。

## § 文献

- 1) Roy J and Gary J : Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 1999 ; 99 : 963-972
- 2) Burkhard H,et al : Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996 ; 93 : 210-214
- 3) Katz S,et al : Training improves endothelium-dependent vasodilation in resistance vessels of patients with heart failure. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 : 1488-1492
- 4) Rainer H,et al : Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with heart failure. *Circulation* 1998 ; 98 : 2709-2715
- 5) Rainer H,et al : Exercise intolerance in patients with chronic heart failure and increased expression of inducible nitric oxide synthase in the skelton muscle. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 174-179
- 6) Jje W,et al : Chronic exercise enhances endothelium-mediated dilation of epicardial coronary artery in conscious dogs. *Circ Res* 1993 ; 73 : 829-838
- 7) William C,et al : Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994 ; 74 : 349-353
- 8) Akos K,et al : Exercise training augments flow-dependent dilation in rat skelton muscle arterioles. Role of Endothelial Nitric Oxide and Prostaglandins. *Circ Res* 1995 ; 76 : 544-550
- 9) Node K,et al : Increased release of nitric oxide in ischemic hearts after exercise in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 63-68

## ウォーキングの量および 強度の心血管危険因子に対する効果

西島宏隆\* 藤田久美子\* 佐竹恵治\* 沖田孝一\*\* 米澤一也\*\* 北畠 顕\*\*

### § 目的

最近、運動習慣のない人や身体活動度の低い人に心血管系の疾患の発症が多いことが欧米の疫学的研究によって明らかになり<sup>1)2)</sup>、運動は心血管系疾患予防のひとつの手段として脚光を浴びている。歩くことまたはウォーキングも運動のひとつである。最近になってウォーキングの習慣に焦点を絞って心血管系疾患の発症との関係を検討した研究も見られるようになった<sup>3)</sup>。しかし、一般の人を対象にウォーキングの習慣と心血管系疾患の危険因子との関係を見た報告はまだ少ない。本研究の特徴は、ウォーキングまたは歩くこと以外には特になにも運動をしていない一般の人を対象にして、ウォーキングと心血管系の疾患の危険因子との関係を検討したことにある。

### § 対象および方法

対象は札幌市中央健康づくりセンターの健康診断を受けた女性 170 人で、平均年齢は 49±10 歳(30-69 歳)であり、主婦が大半を占めた。研究対象の選択には、まず 1998 年 1 月より 1999 年 10 月の間に当センターの標準的な健康診断(一般およびすこやか簡易健康度測定コース)を受診した延べ人数 2,267 人のデータベースを用い、そこから以下の対象を除外した。男性、年齢基準外(10, 20 代および 70, 80 代)、再受診による重複、肥満教室などの特殊教室受診者、ウォーキング以外に何らかの運動をしている、心血管系薬剤の服用(高血圧、高脂血症に対する薬剤)、あまり運動できない理由がある(主に膝などの整形外科的疾患)、自転車

「しばしば」利用する、運動負荷試験が自覚的に最大でない、運動に関するアンケートの空欄など。

健診時の検査項目は問診(票)、一般血液生化学、胸部写真、心電図、体力測定、負荷心電図などである。負荷心電図は座位自転車エルゴメータにより多段階 2 分毎漸増(25 ワット)のプロトコールにより症候限界性に行い、運動持続時間より最大酸素摂取量を推定した。

運動習慣に関するアンケートには以下のような質問事項が含まれる。週平均 1 回以上で、3 カ月以上続けている運動の頻度と 1 回にかけている時間。歩行に関しては運動・趣味で歩くことと通勤・買い物など生活の必要上歩くことを区別している。歩行時の強度に関しては、「運動でも仕事でも、屋外を歩く時に、早歩きすることがありますか」という質問に対して、回答「ない」、「時々」、「しばしば」の中からひとつ選択される。

多変量解析には重回帰分析を用いた。従属変数としては各々の危険因子を、独立変数としては、年齢、体重、歩行量、速歩の習慣などを用いた。

### § 結果

図 1 に示すように歩行時間が増加すると速歩の習慣もある程度増える傾向にあった。図 2 から図 7 まで歩行時間と速歩の習慣がそれぞれ心血管系の疾患の危険因子とどのような関係にあるかを対比して示してある。速歩の習慣のある人の方が最大酸素摂取量が高く、体脂肪率、収縮期血圧、総コレステロール、トリグリセリドは低かった。一方、歩行時間はこれらの危険因子とは関係がないか、より少ないか、または規則性がなかった。HDL コレステロールは女性のため基礎値も高く、歩行時間、速歩との間に有意な関係はみられなかった。最大酸素摂取量では歩行時間のいかんにかかわらず速歩の習慣に関係があった(図 8)。

\*札幌市中央健康づくりセンター

(〒060-0063 札幌市中央区南 3 条西 11 丁目)

\*\*北海道大学医学部循環器内科

(〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

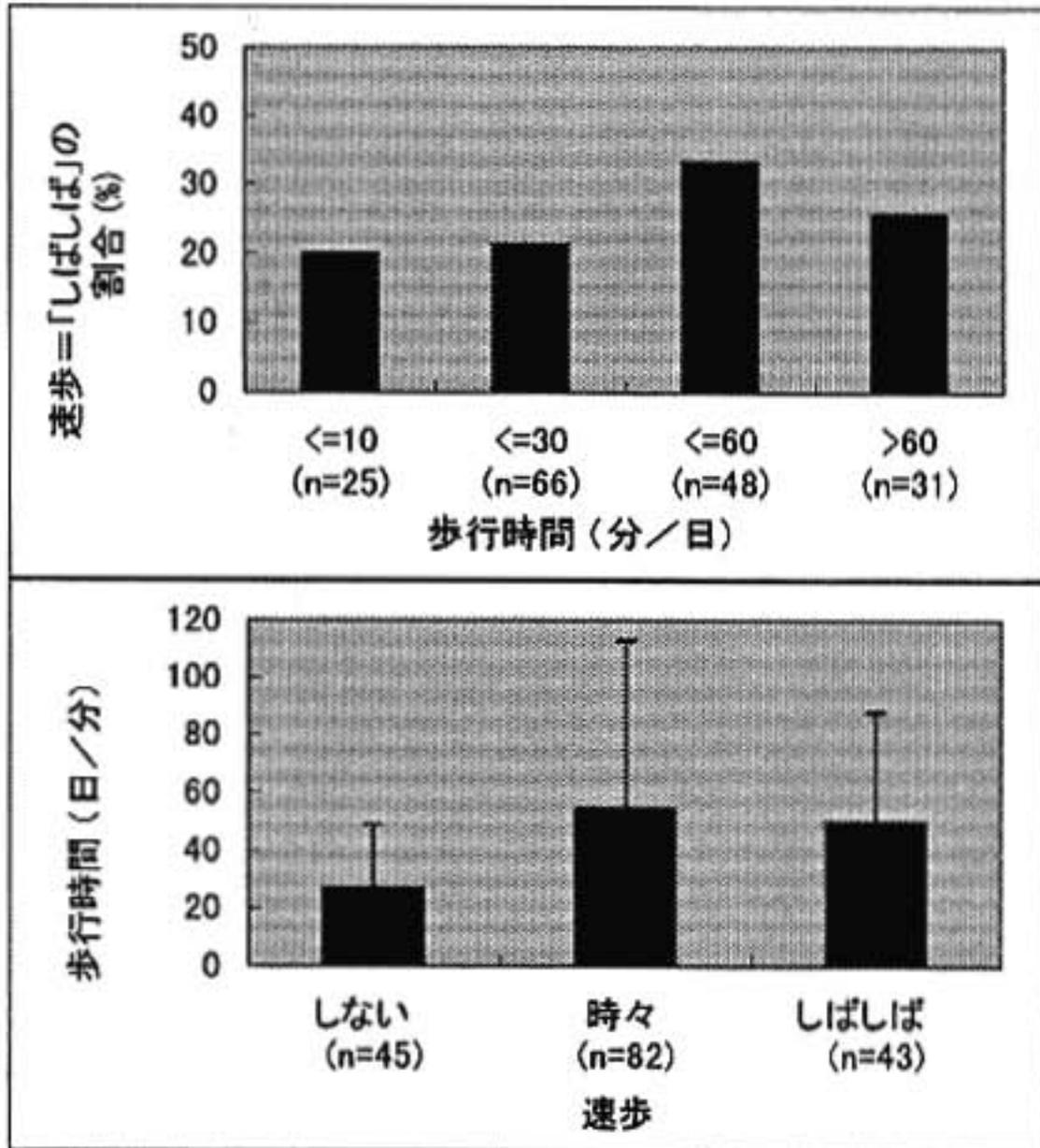


図 1 歩行時間と速歩の習慣との関係  
括弧内の n は各群の人数を表す、n は以後の図でも同じ。

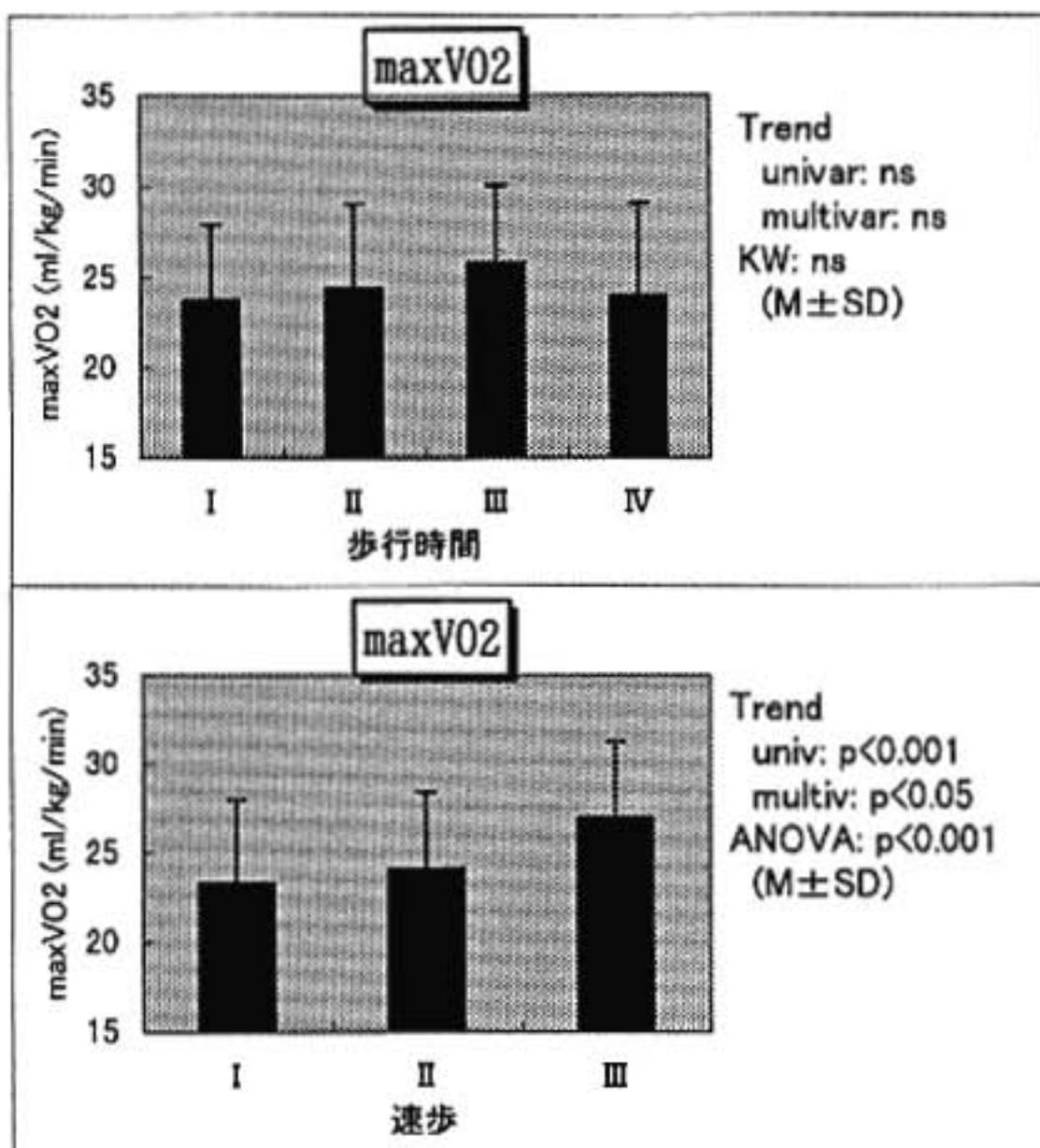


図 2 最大酸素消費量(maxVO2)と歩行時間、速歩の習慣との関係  
上段の I, II, III, IV 群はそれぞれ 1 日の歩行時間(分)で分けた 4 群：≤10, ≤30, ≤60, >60. 下段の I, II, III 群はそれぞれ速歩の習慣で分けた 3 群「しない」、「時々」、「しばしば」、以後図 3 - 図 7 まで同様。  
Trend は傾向の検定で univar は単変量, multivar は多変量解析, KW は Kruskal-Wallis 検定, ANOVA は一元配置分散分析。

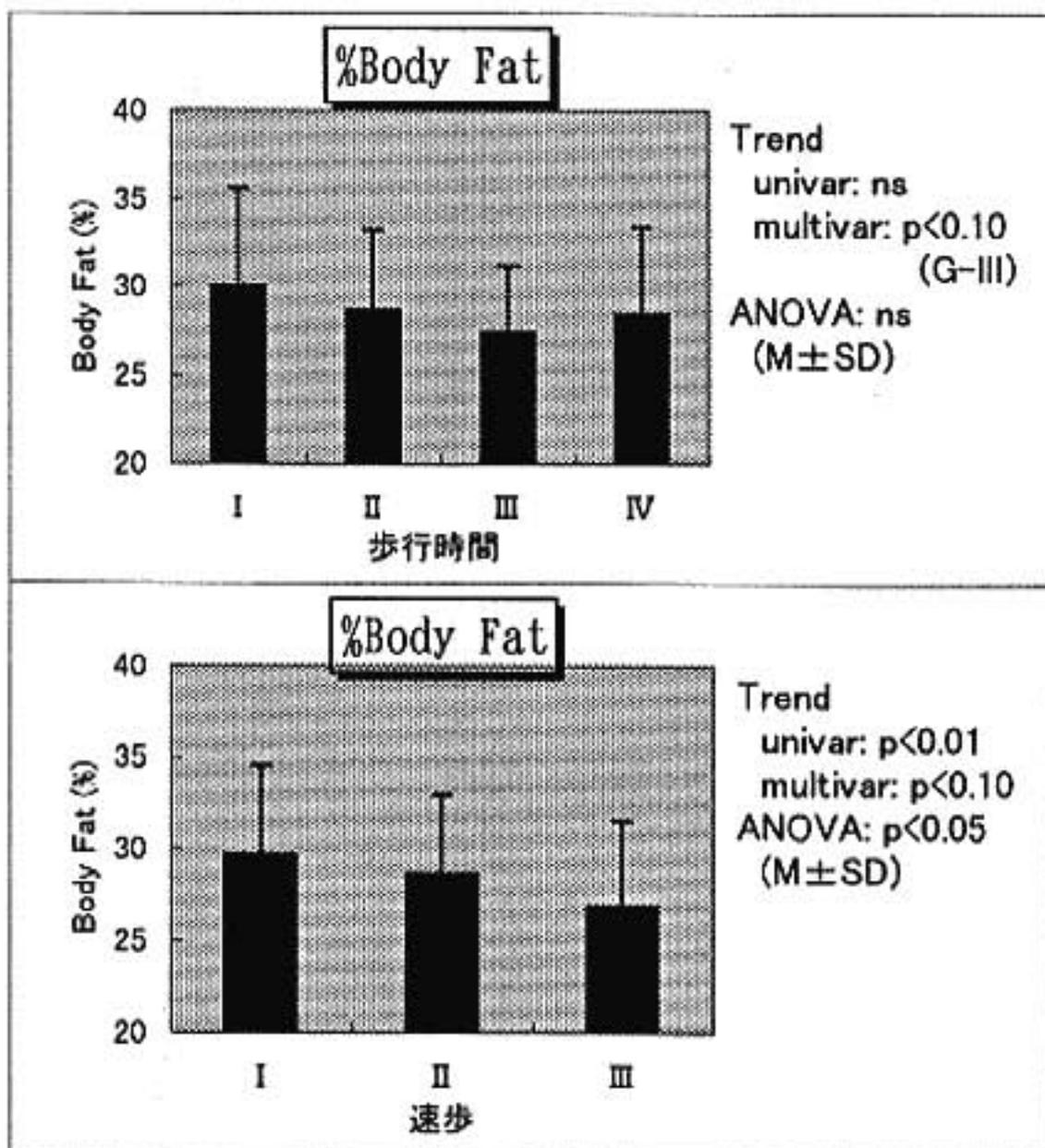


図3 体脂肪率(%Body Fat)と歩行時間, 速歩の習慣との関係

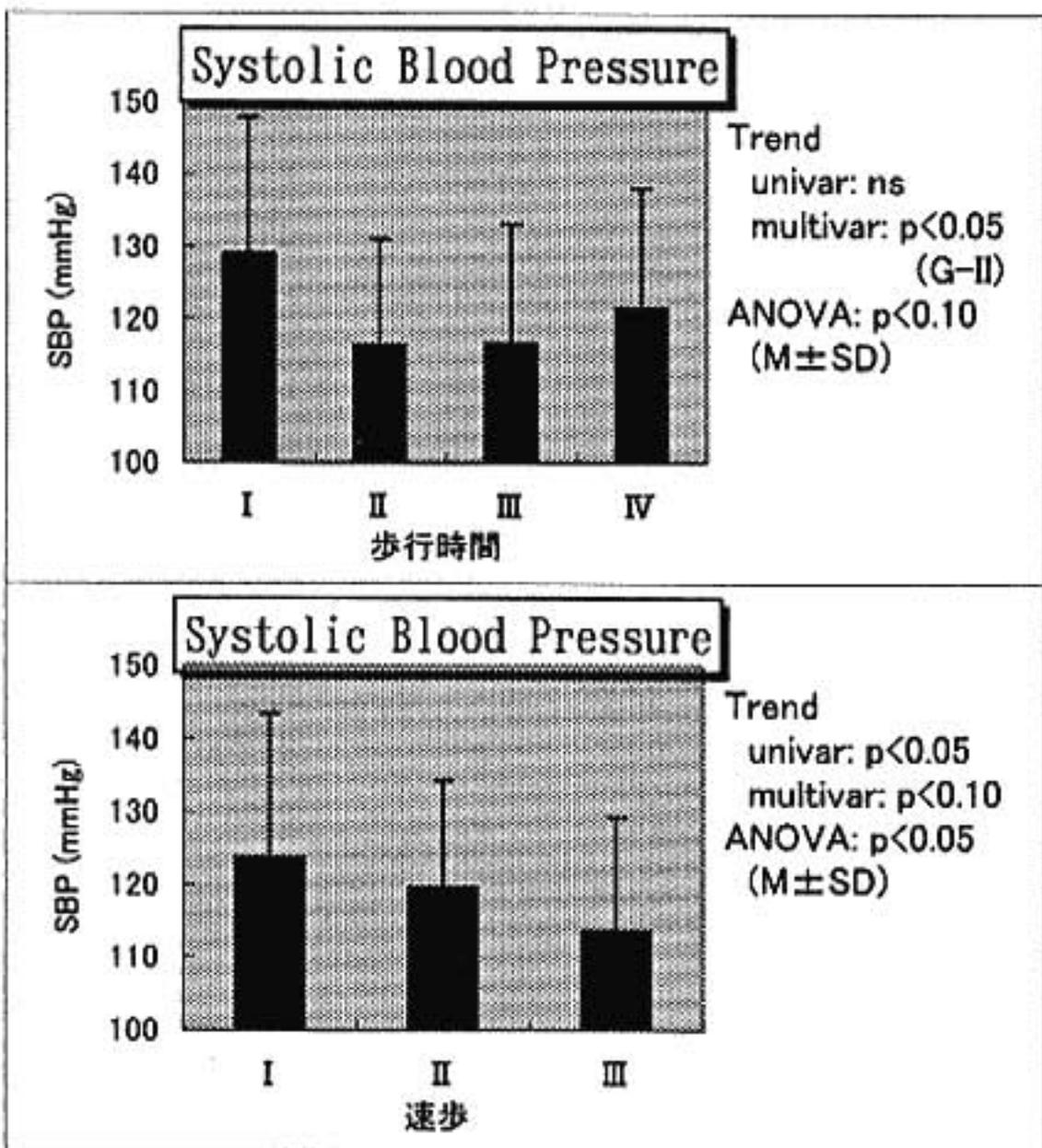


図4 収縮期血圧(Systolic Blood Pressure)と歩行時間, 速歩の習慣との関係

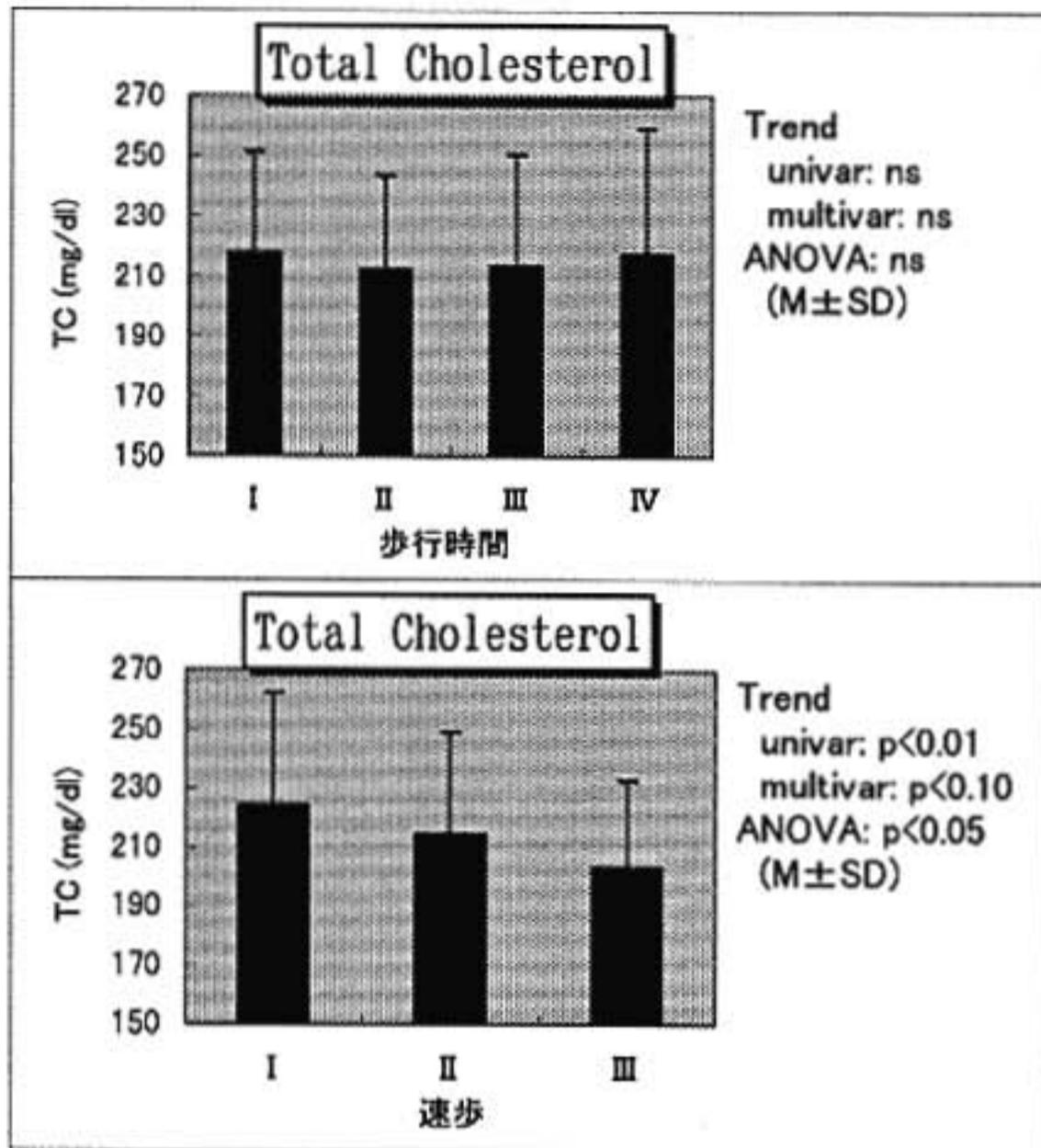


図 5 血清総コレステロール値(Total Cholesterol)と歩行時間, 速歩の習慣との関係

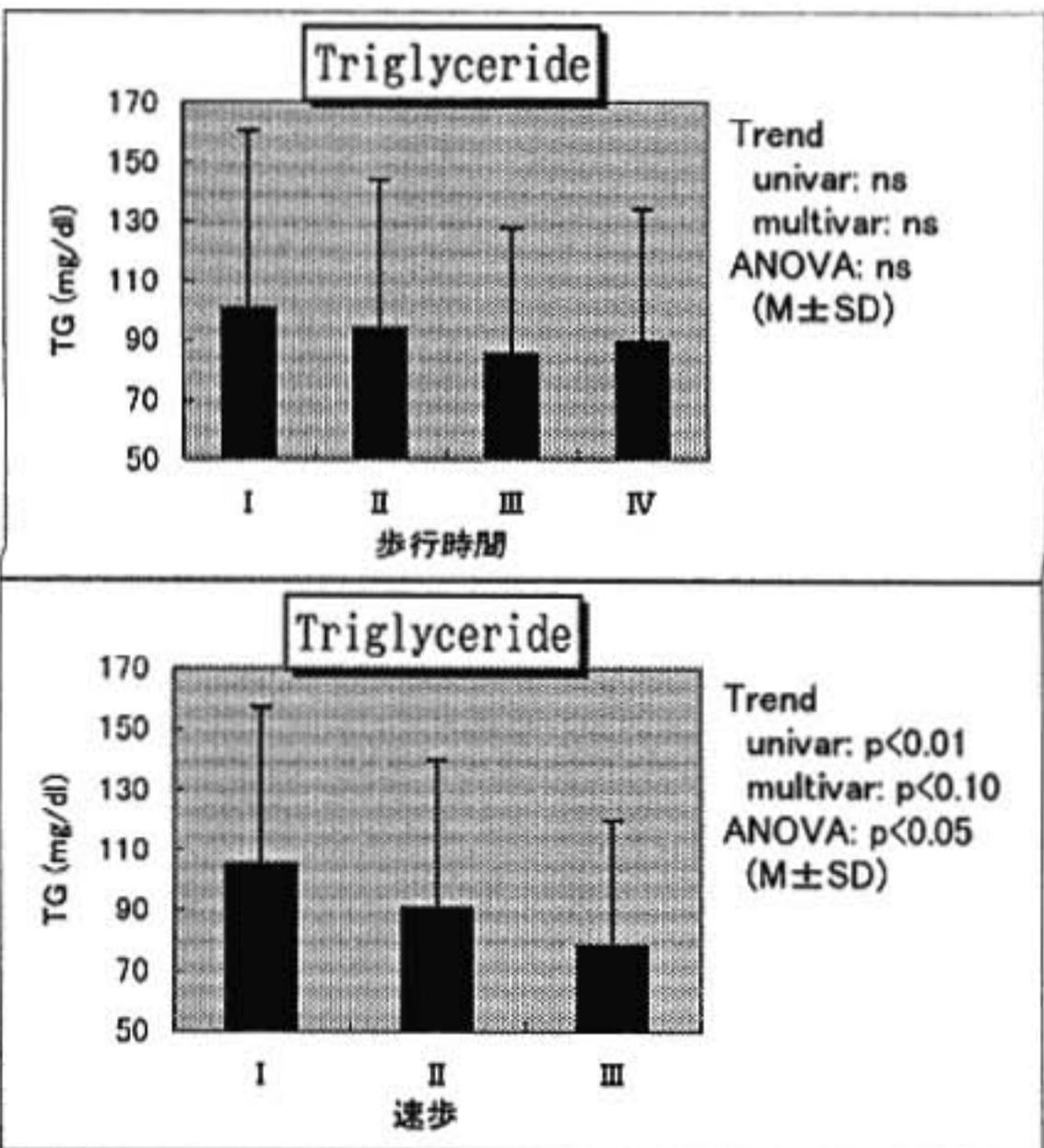


図 6 血清トリグリセリド値(Triglyceride)と歩行時間, 速歩の習慣との関係

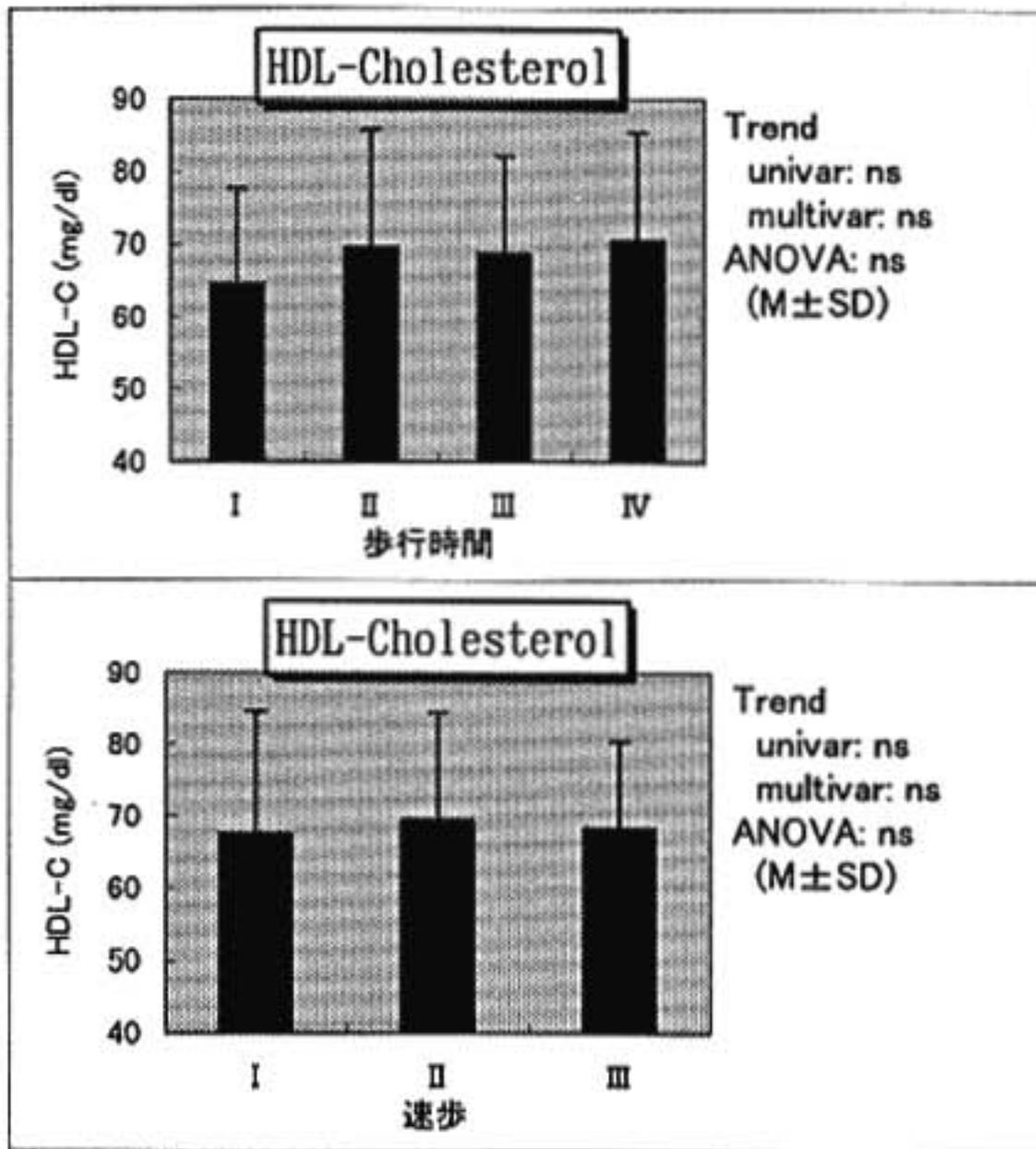


図 7 血清 HDL コレステロール値 (HDL-Cholesterol) と歩行時間, 速歩の習慣との関係

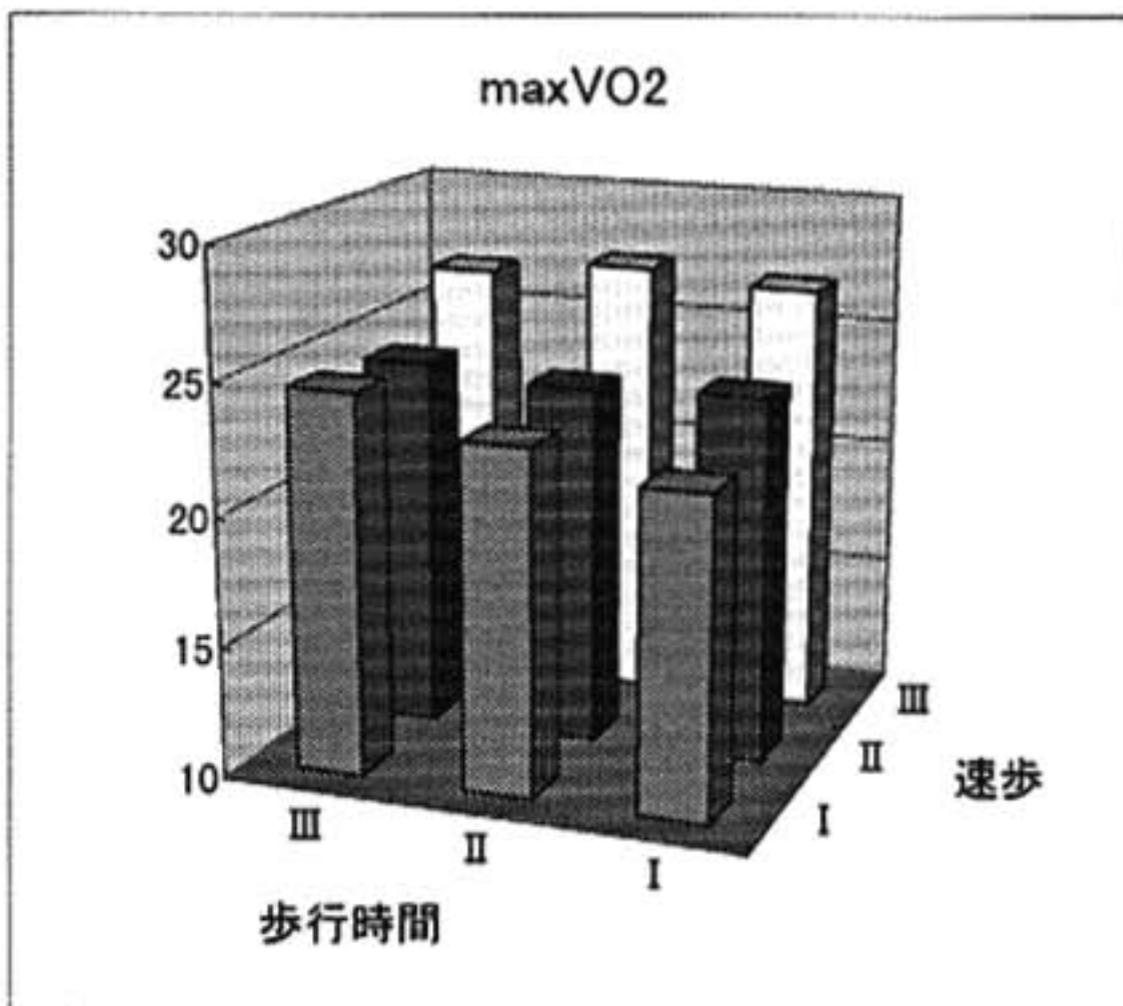


図 8 最大酸素消費量(maxVO2) と歩行時間, 速歩の習慣との相互関係

## § 考察

運動の健康に対するメリットに関しては、どれくらいの強度にしなければ効果がないのかという議論は今でも続いている。一般に健康上歩くことに関しては、万歩計で何千歩というように量のみでその習慣をはかることが多いのであるが、歩くこともまた一般の運動と同じように、その強度が危険因子におよぼす影響は大きいと考えられる。しかしこの研究対象のように運動不足の人にウォーキングを勧めるにあたってはやはり自分の普通のスピードでまず一定時間または距離を歩く習慣をつけることが第一である。強度を増すのはその後にするのが、運動不足の人にありがちな運動の始めの整形外科的障害を防止する方法である。

## § 結語

心血管疾患の危険因子軽減のためのウォーキングは、速歩すなわち運動強度を増すことの方が、歩行時間より重要な因子と考えられた。

## § 文献

- 1) Hakim AA, et al : Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 94-99
- 2) Manson JE, et al : A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 650-658
- 3) Kujala UM, et al : Relationship of leisure-time physical activity and mortality. The Finnish twin cohort. *JAMA* 1998 ; 279 : 440-444

## 慢性心不全と高尿酸血症

### 呼気ガス指標と尿酸値の関連および高尿酸血症の機序の検討

尾崎就一\* 衣川 徹\* 森 正剛\* 遠藤昭博\* 加藤雅彦\* 加藤達生\*  
北村秀之\* 荻野和秀\* 井川 修\* 久留一郎\* 重政千秋\*

以前より、虚血性心臓病をはじめとする各種心疾患が高尿酸血症と関連していることは知られているが、心不全患者における高尿酸血症の検討はこれまで多くはない。Woolliscroftら<sup>1)</sup>は、重症心疾患患者において、尿酸産生増加と高尿酸血症が認められたことを報告し、その機序として、組織のhypoxiaによるATPの枯渇と、それに伴うプリン分解の亢進を提唱した。Hayabuchiら<sup>2)</sup>は、先天性心疾患患者の高尿酸血症について検討し、幼児期では産生亢進と排泄低下の両方が見られ、成人では排泄低下が認められたと報告した。Leyvaら<sup>3)</sup>は、慢性心不全患者において、血清尿酸値(Sua)と運動耐容能に負の相関を認め、血清尿酸値によりある程度、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold: AT)が推測可能であると報告した。彼らのグループは、高尿酸血症の機序として組織のhypoxiaによる尿酸産生亢進の可能性を強調している。以上のように、慢性心不全患者における高尿酸血症の機序については、産生亢進、排泄低下の両方の関与が考えられるが、このいずれが重要なのかについては、これまで十分な検討はなされていない。

今回我々は慢性心不全患者について血清尿酸値と運動耐容能の関係を検証し、高尿酸血症の機序について検討を加えた。

#### 【研究1】

##### § 対象と方法

安定した慢性心不全患者107例(NYHA I度46例, II度44例, III度17例, 平均58.5±1.1歳)と健常者18例(平均56.8±2.8歳)を対象に心肺運動負荷試験を行い、血清尿酸値とAT, 最高酸素摂取量(peak VO<sub>2</sub>)の

関係を検討した。なお高尿酸血症治療薬内服患者は対象より除外した。

##### § 結果

AT, peak VO<sub>2</sub>はいずれも血清尿酸値と有意な負相関を示した(図1)が、相関係数はそれぞれ-0.34, -0.27と低値であった。ATとの関係を7つの指標について検討したところ(表1), 血清尿酸値と利尿剤の量については、有意な相関を示したが、血清クレアチニンについては相関を示さなかった。ATを予測する因子を決定するため血清尿酸値, 利尿剤の量の因子を選んで、変数選択による重回帰分析を行ったところ、独立した予測因子として血清尿酸値が残り、利尿剤の量は最終モデルに残らなかった。

#### 【研究2】

##### § 対象と方法

安定した慢性心不全患者49名(NYHA I度19名, II度21名, III度9名)と正常コントロール16名を対象に血清クレアチニン値, 血清尿酸値, 一日尿中クレアチニン排泄量, 一日尿中尿酸排泄量を測定し、これらを用いてクレアチニンクリアランス, 尿酸クリアランス, 尿酸クレアチニンクリアランス比を算出した。なお高尿酸血症治療薬内服患者は対象より除外した。

##### § 結果

結果のまとめを表2に示す。心不全患者では尿酸の高値を認め、血清尿酸値はNYHA II度, III度でコントロールより有意に高い値を示した。尿中尿酸排泄量は心不全群ではコントロールより有意に低い値を示した。尿酸クリアランス, 尿酸クレアチニンクリアランス比とも、心不全群で有意に低値を示し、心不全患者では尿酸排泄の低下があることを示唆した。

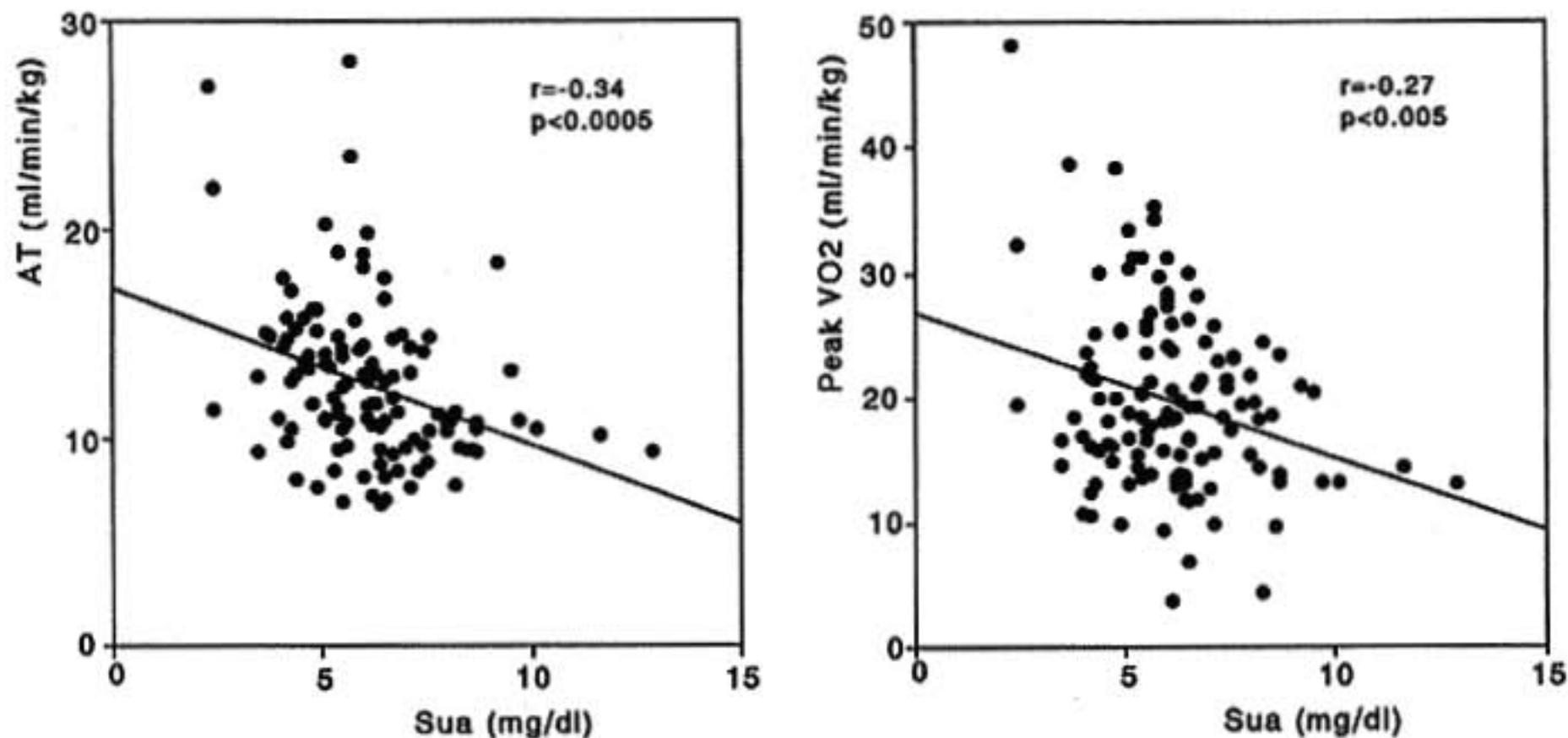


图 1 Correlation of Sua with AT (left) and peak VO2 (right)

表 1 Univariate Pearson correlation coefficients of AT against other variables

	c. c.	p value
Age	-0.007	ns
LVEF	0.22	ns
SBP	0.04	ns
DBP	-0.06	ns
Diuretic dose	-0.30	0.001
Scr	-0.04	ns
Sua	-0.34	0.0002

AT : anaerobic threshold, LVEF : left ventricular ejection fraction, SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure, Scr : serum creatinine, Sua : serum uric acid.

表 2 Measurements of uric acid and creatinine in serum and urine in controls and in patients with CHF

	Sua (mg/dl)	Uua (mg/day)	Cua (ml/min)	Cua/Ccr (%)
Control	5.5 ± 0.2	600 ± 34	7.5 ± 0.6	10.7 ± 1.3
NYHA I	6.4 ± 0.4	418 ± 33*	4.7 ± 0.7*	6.9 ± 0.8*
NYHA II	7.3 ± 0.5*	382 ± 38*	3.8 ± 0.5*	6.1 ± 0.7*
NYHA III	7.6 ± 0.7*	336 ± 27*	3.3 ± 0.5*	6.6 ± 1.4*

CHF : chronic heart failure, Sua : serum uric acid, Uua : Urinary uric acid, Cua : uric acid clearance, Ccr : creatinine clearance.

Values are mean ± SEM.

\*p < 0.05 vs control.

## § 考察

従来の慢性心不全患者における血清尿酸値と AT, peak VO<sub>2</sub> の関係の検討では相関係数がそれぞれ 0.56, 0.53 と良い相関が見られ, 血清尿酸値により, ある程度 AT が推測可能と評価されている<sup>34)</sup>. 本研究ではより多くの対象で検討を行ったが低い相関が認められたにとどまった. 今回は比較的軽症の心不全患者を対象としており, 患者の重症度のばらつきが少なかったことが影響したものと考えられる. しかし, AT を予測する因子としては, 我々の検討においても血清尿酸値が独立して選択されており, 血清尿酸値と好氣的代謝の指標である AT との, 重要な関連性を示唆する所見と考えられた.

慢性心不全患者の高尿酸血症の機序について Leyva ら<sup>3)</sup>は, 1. 組織の hypoxia による尿酸産生の亢進, 2. 高インスリン血症, インスリン抵抗性による尿酸排泄低下, 3. 利尿剤による排泄低下, の可能性を考察したが, なかでも組織の hypoxia による尿酸産生亢進の可能性を強調している. 今回の我々の検討では慢性心不全患者において重症度毎に尿酸排泄能の低下と血清尿酸値の上昇を示し, 排泄低下が高尿酸血症の主たる原因であると考えられた. また一日尿酸排泄量は心不全患者でむしろ低値を示し, 尿酸産生亢進を示唆

する所見は認めなかった. しかし特に重症心不全患者において, 尿中尿酸排泄低下により産生亢進所見がマスクされる可能性, 尿酸の便中排泄が増加する可能性も考えられる. この様な患者で尿酸産生亢進がおきている可能性は否定できないが, 今回の結果より少なくとも運動負荷検査のできる患者では高尿酸血症の原因は排泄低下であり, 治療薬もこの点を考え, 排泄促進薬を用いることが妥当であると考えられた.

## § 文献

- 1) Woolliscroft JO, et al: Hyperuricemia in acute illness: a poor prognostic sign. *Am J Med* 1982; 72: 58-62
- 2) Hayabuchi Y, et al: Hyperuricaemia in cyanotic congenital heart disease. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 873-876
- 3) Leyva F, et al: Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 858-865
- 4) Leyva F, et al: Uric acid in chronic heart failure: a measure of the anaerobic threshold. *Metabolism* 1998; 47: 1156-1159

## 心尖部肥大型心筋症における頻度-収縮・弛緩関係

井澤英夫\* 稲垣将文\* 河村大誠\* 重村一成\* 西澤孝夫\* 武市康志\*  
曾村富士\* 石木良治\* 因田恭也\* 永田浩三\* 祖父江俊和\* 横田充弘\*

1871年 Bowditch がカエルの心筋を用いて、刺激頻度を増やすと収縮力が増大することを報告し、この現象は Bowditch phenomenon (Treppe 現象) と呼ばれている。それから100年以上経った1990年代にはいり、John Loss Jr. らのグループが正常犬を用い、心拍数の増加に伴い心筋収縮特性は増強し、この効果は運動や薬物による交感神経刺激によってさらに増強されることを報告したり、彼らは1994年には心筋の頻度依存性は収縮特性だけでなく、弛緩特性にも存在することを報告した<sup>1)</sup>。1997年、我々は肥大型心筋症の患者でこの頻度依存性心筋収縮特性と弛緩特性の交感神経制御が破綻していることを発表した<sup>2)</sup>。さらに、高血圧性肥大型心筋症の患者では頻度依存性心筋収縮特性の破綻が非代償性不全心への移行を示す早期指標である可能性を示した<sup>3)</sup>。

心尖部肥大型心筋症 (APH) は Sakamoto ら<sup>4)</sup> によって報告されて以来、日本人に多く見られ、一般に予後は良好と考えられている。今回我々は非閉塞性肥大型心筋症 (HCM) と APH の患者における Force-Frequency Relation (FFR), Relaxation-Frequency Relation (RFR) および、それらの運動応答を比較検討した。

### § 対象と方法

心電図、心エコー図、心室造影より APH と診断した患者6例 (平均年齢:  $50 \pm 10$  歳) と HCM と診断した患者8例 (平均年齢:  $49 \pm 11$  歳) を対象とした。心室造影より求めた Ejection Fraction は APH 群は平均  $66 \pm 7\%$ 、HCM 群は平均  $65 \pm 7\%$  で、Bモード心エコー図上の左室最大壁厚は APH が全例心尖部で平均

$18 \pm 2$  mm、HCM は全例心室中隔で平均  $21 \pm 6$  mm で両群間に差はなかった。

左室内にマイクロメーター付ピッグテールカテーテルと肺動脈に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、baseline のデータを記録した後、毎分80回から右房ペースングを行い、経時的に左室圧波形と血行動態指標を記録しながら2度房室ブロックが出現するまで2分ごとに心拍数を毎分10回ずつ増やした。次に仰臥位エルゴメーター負荷試験を25ワットより開始し、最大ペースングレートと同じ心拍数に達するか、leg fatigue 等の訴えまで左室圧波形と血行動態指標を記録しながら3分ごとに25ワットずつ負荷を増やした。検査中連続的に記録した左室圧波形より心筋収縮特性の指標として LV dP/dtmax を、弛緩特性の指標として時定数  $T_{1/2}$  を計算した。

### § 結果

APH 全症例のペースングおよび運動負荷中の心拍数と収縮特性を図1に示す。心拍数と LV dP/dtmax、 $T_{1/2}$  との間には強い相関が認められ、ペースングによる心拍数の増加に伴い LV dP/dtmax は増加し、 $T_{1/2}$  は減少した。運動中の心拍数-LV dP/dtmax 関係 (FFR)、心拍数- $T_{1/2}$  関係 (RFR) の相関曲線の傾きは全症例でペースングに比べ有意に大であった。この結果は以前、我々が健常者を対象に行った結果と同じであった。

HCM においてもペースングおよび運動負荷中の心拍数と LV dP/dtmax、 $T_{1/2}$  との間には強い相関が認められ (図2)、ペースングによる心拍数の増加に伴い LV dP/dtmax は増加し、 $T_{1/2}$  は減少した。運動中の心拍数-LV dP/dtmax 関係 (FFR) の相関曲線の傾きは8例中5例でペースングに比べ有意に大で、この5例を Group A とし、残り3例は運動中とペースングとで

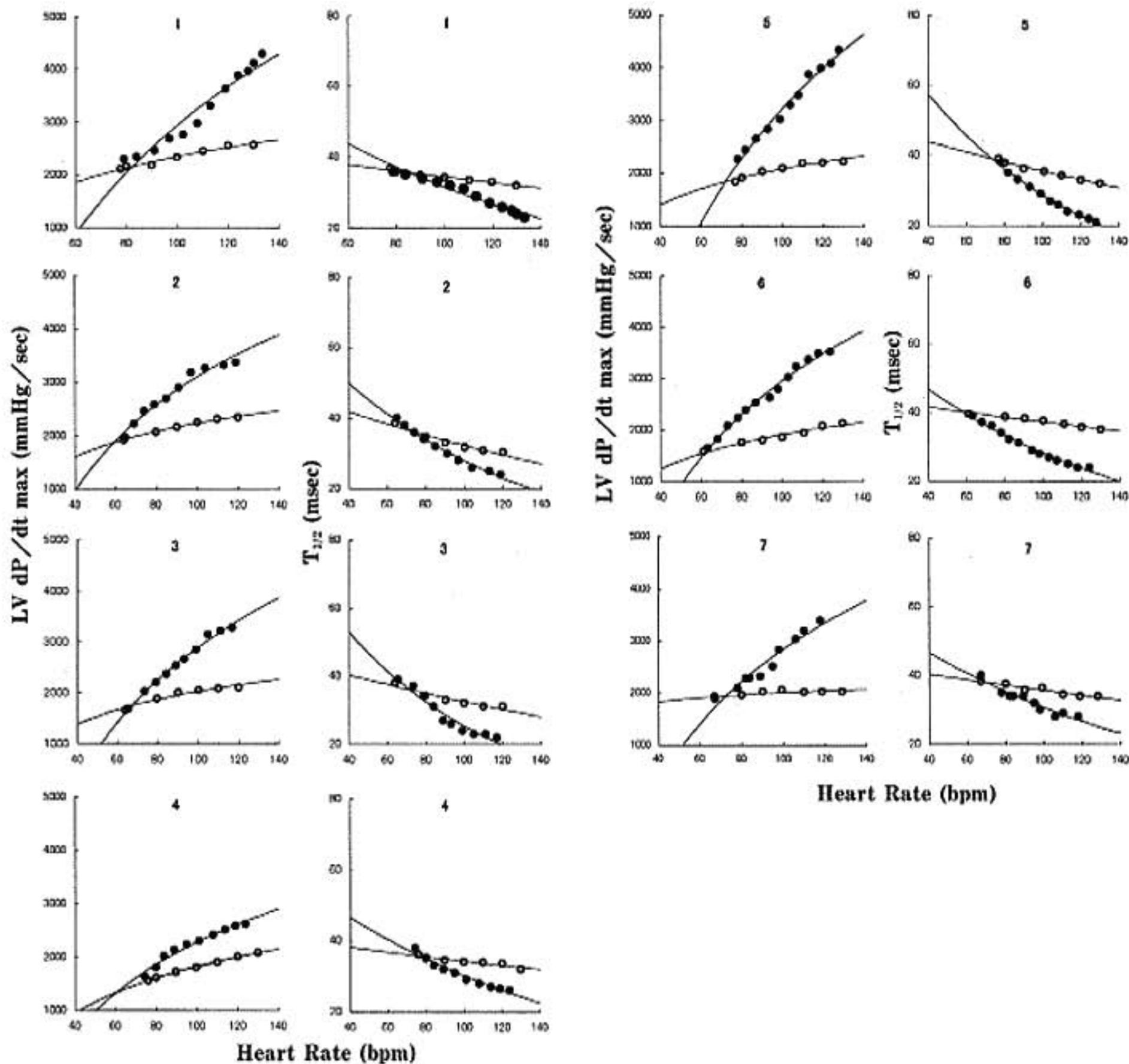


図1 APHにおける心拍数とLV dp/dtmax,  $T_{1/2}$ との相関

心拍数とLV dp/dtmax,  $T_{1/2}$ の間には強い相関が認められ、ペースングによる心拍数の増加に伴いLV dp/dtmaxは増加し、 $T_{1/2}$ は減少した。運動中の心拍数-LV dp/dtmax関係(FFR), 心拍数- $T_{1/2}$ 関係(RFR)の相関曲線の傾きは全症例でペースングに比べ有意に大であった。

傾きに差はなくこの3例をGroup Bとした。一方、心拍数- $T_{1/2}$ 関係(RFR)の傾きは全症例とも運動中とペースングとで傾きに差はなかった。これらの結果は以前、我々がHCMの患者を対象に検討した結果と同じであった。

Baseline, 最大ペースング時, 最大運動時の血行動態の変化を表1に示す。Baselineからの心拍数の変化率は、最大ペースング時と最大運動時で各群とも増加率は同じで、また各群間にも差はなかった。LV dp/dtmaxは各群ともペースングにより20%増加し、運動によりAPHとHCMのGroup Aはbaselineの

約2倍で、以前我々が検討した際の健常者の値と同程度まで増加したが、HCMのGroup Bは最大ペースング時と差はなかった。 $T_{1/2}$ は各群ともペースングにより約15%程度短縮した。運動によりAPHは健常者と同程度の約40%まで短縮したが、HCM両群は最大ペースング時と差はなかった。左室最大収縮期圧は各群ともペースングおよび運動による変化はそれぞれ同じだった。また、左室拡張終期圧(EDP)のペースングによる変化も各群とも同じであったが、運動により、HCMの両群はAPHに比べ有意に増大した。しかし、HCMの両群間には差はなかった。LV dp/dtmaxは

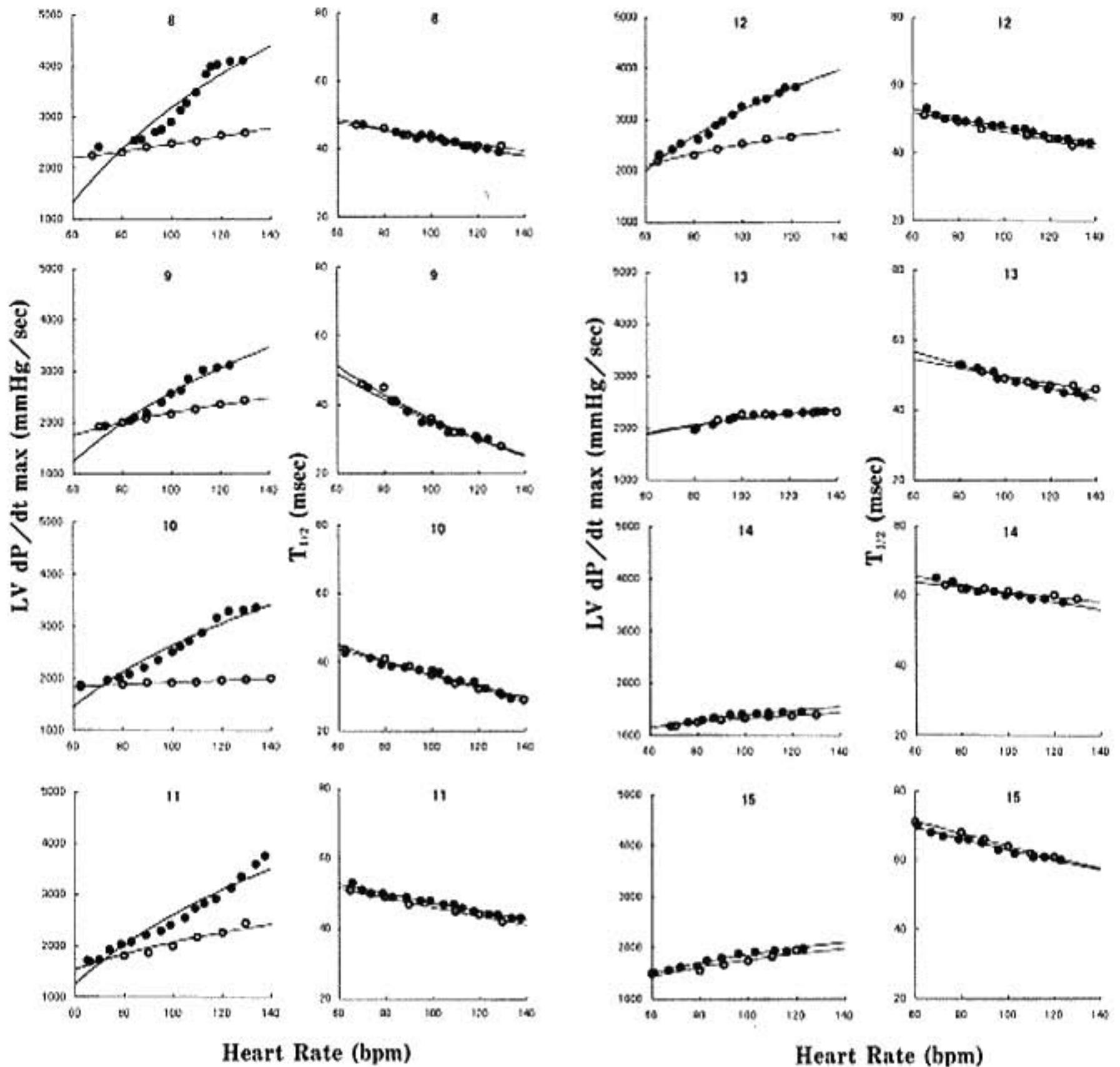


図 2 HCMにおける心拍数とLV dp/dtmax, T<sub>1/2</sub>との相関

心拍数とLV dp/dtmax, T<sub>1/2</sub>の間には強い相関が認められ、ペースングによる心拍数の増加に伴いLV dp/dtmaxは増加し、T<sub>1/2</sub>は減少した。運動中の心拍数-LV dp/dtmax関係(FFR)の相関曲線の傾きは8例中5例(No. 8-12)でペースングに比べ有意に大で、残り3例(No. 13-15)は運動中とペースングとで傾きに差はなかった。心拍数-T<sub>1/2</sub>関係(RFR)の傾きは全症例とも運動中とペースングとで傾きに差はなかった。

前負荷の影響を受けるが、HCMの両群間で運動中のEDPの変化に差はなかったことから、運動中のGroup AとBとの間のLV dp/dtmaxの変化の違いは収縮特性の違いを表しているものと考えられた。末梢静脈血中のノルエピネフリン濃度は各群ともbaselineと比べ、ペースングでは変化しなかったが、運動により有意に上昇した。しかし、各群の間に差はなかった。

§ 考察

APHではFFRおよびRFRは正常に保たれ、運動により正常に増強された。HCMもFFRおよびRFR

は正常に保たれていたが、RFRは全例で運動により増強されず、FFRは運動により増強される症例とされない症例に分類され、APHとHCMとはFFR, RFR, およびその交感神経制御は異なっていることが明らかとなった。今回の結果から、HCMとAPHとでは肥大の場所および範囲が異なっており、運動誘発の心内膜下虚血がHCMにおいて起きている可能性が考えられた。また、HCMでは細胞内交感神経刺激伝達系の障害が細胞内Ca<sup>++</sup>動態に変化を及ぼした可能性も考えられた。

表 1 Hemodynamic variables at baseline, peak pacing, and peak exercise

Group	Baseline	Pacing	Exercise
Heart rate, bpm			
APH	70±7	127±5*	123±6*
HCM	68±6	130±8*	129±6*
Cardiac index, L/min/m <sup>2</sup>			
APH	2.5±0.4	3.0±0.3	5.9±1.0*†
HCM	2.6±0.3	2.9±0.4	5.5±0.4*†
LVPSP, mmHg			
APH	129±6	122±7	172±13*†
HCM	125±14	122±18	160±19*†
LVEDP, mmHg			
APH	10±2	6±3	15±4*‡
HCM	11±4	9±5	23±9*†
LVdp/dtmax, mmHg/s			
APH	1794±200	2211±189	3546±604*†
HCM	1816±352	2232±433	2965±939*
LV(dp/dt)/DP <sub>av</sub> , 1/s			
APH	37±3	47±5*	78±7*†
HCM	36±3	45±5	65±16*†
LVdp/dtmin, mmHg/s			
APH	-1758±252	-1842±375	-3186±611*†
HCM	-1662±423	-1855±490	-2414±707*
T <sub>12</sub> , ms			
APH	38±1 <sup>‡</sup>	32±2* <sup>‡</sup>	24±2* <sup>‡</sup>
HCM	53±9	44±12	43±11

LVPSP indicates Left ventricular peak systolic pressure,

LVEDP: Left ventricular end-diastolic pressure.

\*p<0.05 vs baseline, †p<0.05 vs pacing, ‡p<0.05 vs HCM

## § 結語

HCMとは異なりAPHのFFR,RFRおよびその交感神経制御は正常に保たれており,APHの予後が良好であることの要因の一つの可能性が示唆された。

## § 文献

- 1) Kambayashi M, Patrilli J, Tajimi T, Miller M, Kemper WS and Ross J Jr: Enhancement of the force-frequency effect on myocardial contractility by a drenergic stimulation in conscious dogs. *Circulation* 1992; 86: 572-580
- 2) Miura T, Miyazaki S, Guth B, Indolfi C and Ross J Jr: Heart rate and force frequency effects on diastolic function of the left ventricle in exercising dogs. *Circulation* 1994; 89: 2361-2368
- 3) Izawa C, Yokota M, Takeichi Y, et al: Adrenergic control of the force-frequency and relaxation-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2959-2968
- 4) Inagaki M, Yokota M, Izawa H, et al: Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy a possible physiological marker of the transition from physiologic to pathologic hypertrophy. *Circulation* 1999; 99: 1822-1830
- 5) Sakamoto T, Tei C and Murayama S: Giant negative T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. *Jpn Heart J* 1976; 17: 611-629

## ACE 遺伝子 I/D 多型と運動時の循環応答 若年男性での検討

今井紀美子\* 広木忠行\* 朔 啓二郎\*\*

### § 背景

ACE 遺伝子 I/D 多型は多くの循環器疾患の発症や予後を規定するマーカーである可能性が報告されているが、その機能や役割については未だに解明されていない。近年、この多型はさまざまな方面から研究が行われており、なかでも運動との関連については興味深い結果が得られている。我々は 1998 年、高血圧の運動療法においてこの多型が降圧不良の指標となる可能性を報告したり、また、1999 年には ACE 遺伝子 I/D 多型によって低強度運動時の収縮期血圧の上昇反応が異なることを報告している<sup>3)</sup>。また、1998 年には ACE 遺伝子 I/D 多型が有酸素能力と関連するという報告が行われ、その後も同様の研究結果が示されている<sup>4)</sup>。これらのことからこの多型は運動に対する生体の反応や適応に関与する遺伝的因子のマーカーとなる可能性が考えられる。しかし、先の血圧反応に関する報告では、性別による昇圧反応の差が考慮されていなかったためこれを除外する必要がある。そこで今回は ACE 遺伝子 I/D 多型による運動時の循環応答について若年健常男性のみを対象として検討を行った。

### § 方法

対象は 20 代の健常男性 30 名であった。自転車エルゴメータを用いて初期負荷 10 watt、4 分間のウォーミングアップの後、15 watt 漸増の Ramp 負荷試験を allout に至るまで行った。運動中の心拍数(HR)、収縮期血圧(SBP)は 15 秒ごとに測定し、血中乳酸は 30 秒ごとに耳朶採血により測定した。酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )は

ダグラスバッグ法で測定し、血中乳酸値が 8 mmol/l 以上または、 $\dot{V}O_2$ の leveling off を示す時を最大酸素摂取量( $\dot{V}O_{2max}$ )とした。運動強度と乳酸の関係から乳酸閾値(LT)、同じく二重積との関係から二重積屈曲点(DPBP)を求め、各閾値を境として運動強度を低強度と高強度の 2 つの時相に分割した(図 1)。運動時の循環応答は %  $\dot{V}O_{2max}$  に対する SBP および HR の回帰式を求め、その傾き (slope) の値を各時相におけるパラメータの反応性と定義して解析を行った。ACE 遺伝子 I/D 多型は白血球より抽出した DNA をもとに PCR 法とアガロースゲル電気泳動法にて検出した。各被験者を ACE 遺伝子型により II 群, ID 群, DD 群に分類した。

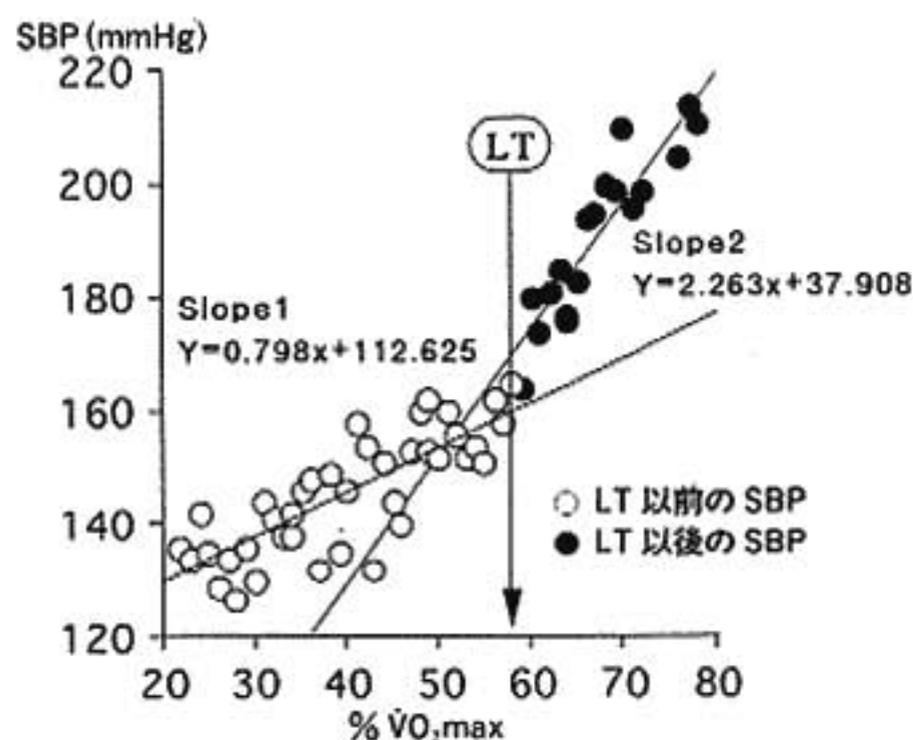


図 1 各時相における循環応答の評価法

LT および DPBP の前後をそれぞれ低強度、高強度運動に分割し、各時相の SBP と HR の推移から %  $\dot{V}O_{2max}$  に対する回帰式を求め、その傾きの値 (Slope) を運動に対する反応性と定義した。

\*福岡大学筑紫病院第 1 内科  
(〒 818-8502 筑紫野市大字俗明院 377-1)

\*\*福岡大学医学部第 2 内科  
(〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1)

表1 被験者特性

ACE 遺伝子型	II	ID	DD	p
例数(n)	12	9	9	
年齢(y.o.)	23.3±2.0	23.1±2.3	22.2±1.3	N.S.
身長(cm)	171.9±4.5	172.1±5.3	171.6±8.0	N.S.
体重(kg)	67.9±8.8	63.5±6.1	64.9±11.7	N.S.
VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	43.0±6.6	45.2±3.5	43.5±4.6	N.S.

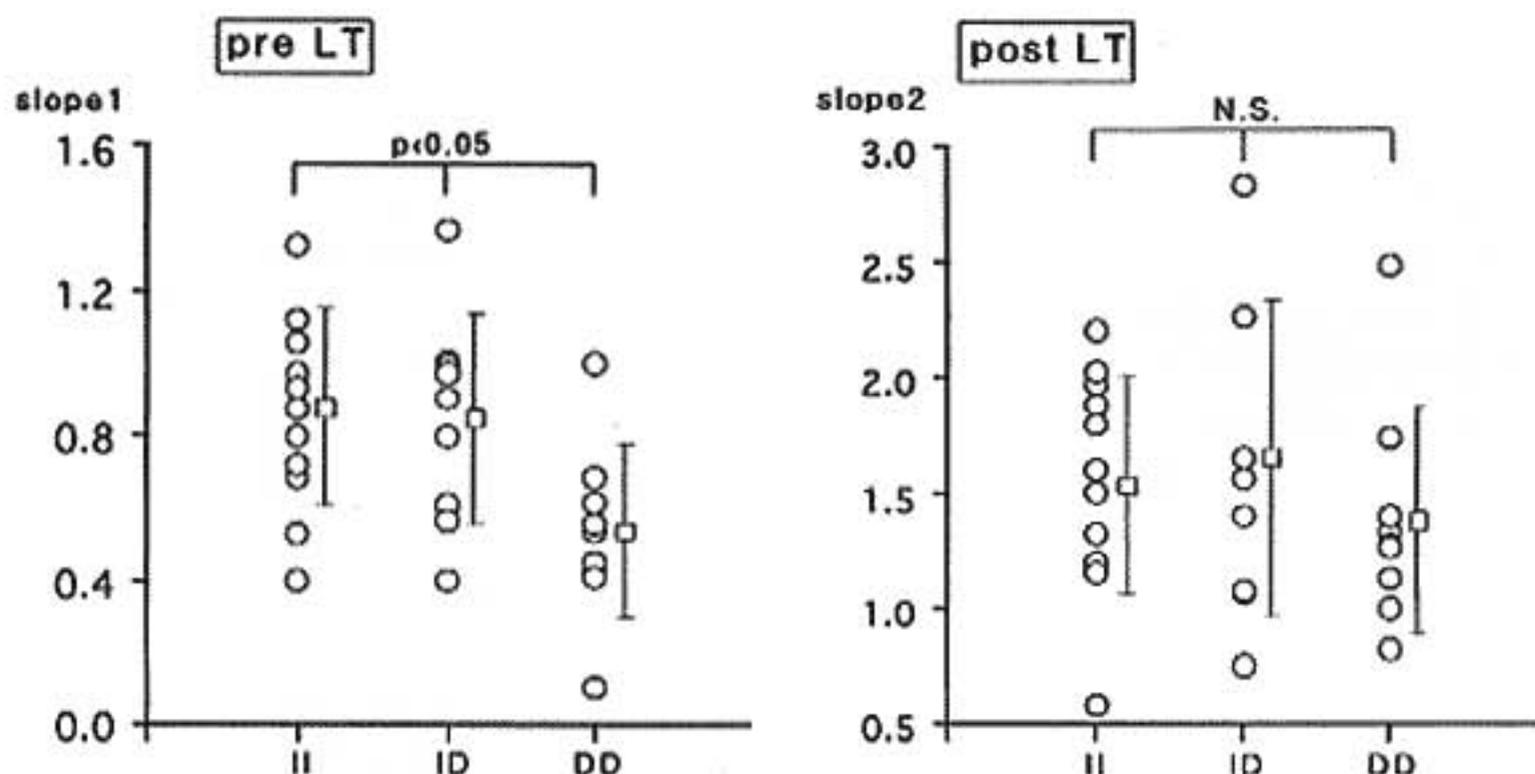
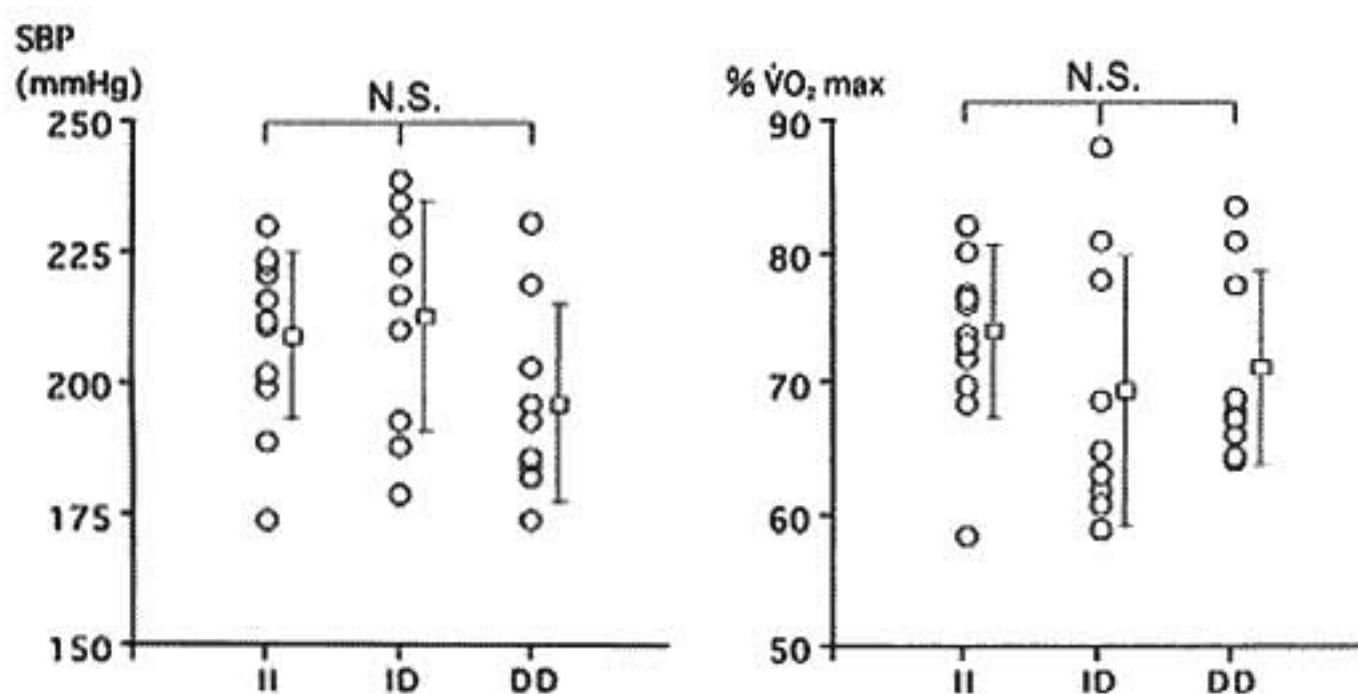


図2 LT前後のSBP反応

図3 最終測定時点のSBPおよび%  $\dot{V}O_2$  max

## § 結果

表1に各群の被験者特性を示す。各群とも年齢、身長、体重、 $\dot{V}O_2$  maxに差は認められなかった。図2はLTを指標として各強度におけるSBPとHRの反応

性を示している。左側が低強度、右側が高強度を表す。低強度運動時のSBP slopeは多型によって有意に異なり、特にDD型はII型、ID型のいずれに対しても昇圧反応が有意に小さいことが示された(II=0.882±

0.266, ID=0.849±0.290, DD=0.535±0.242, DD vs II, DD vs ID  $p<0.05$ ). 一方, 高強度運動時には各群間の差は消失した. また HR 反応は強度および genotype による差を示さなかった. 図 3 は各群の最終測定時点の到達%  $\dot{V}O_2$  max, および到達 SBP を示す. 各群とも SBP 測定時に到達した運動強度には差を認めなかったが, DD 群はこの時の SBP が他の 2 群に比して低い値を示した. しかし統計上, 有意には至らなかった.

### § まとめ

本研究の結果から低強度運動時の DD 型の昇圧反応は低下していることが改めて示された. しかし, 高強度運動時にはどの遺伝子型も SBP 反応に差はなかった. また HR 反応には強度や genotype による差を認めなかった. この結果を説明する機序は未だ不詳であるが, 運動による生体の反応や適応には遺伝的背景が

あり, ACE 遺伝子 I/D 多型はこれを規定する一つの因子, もしくはマーカーである可能性が示唆された.

### § 文献

- 1) 朔 啓二郎, ほか: 高血圧症家族歴と遺伝因子から高血圧運動療法の適用性を探る. 内科専門医誌 1998; 10: 194
- 2) 今井紀美子, ほか: ACE 遺伝子 I/D 多型による運動負荷試験時の循環応答の差異. *Jpn Circ J* 1999; 63 (suppl 1): 216
- 3) Montgomery, et al: Human gene for physical performance. *Nature* 1998; 393: 221
- 4) Montgomery, et al: Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and response to physical training. *Lancet* 1999; 353: 541

## 第48回 循環器負荷研究会

### ●I. 自律神経

- 1) 非虚血性心疾患における T wave alternans の出現と心臓交感神経障害との関係について  
山口大学 原田雅彦, ほか……63
- 2) Impulse 応答関数を用いた自律神経機能評価の試み  
浜松医科大学 上原明彦, ほか……66
- 3) 神経調節性失神に対する新しい非薬物療法—Tilt training の有用性—  
産業医科大学 沼田哲也, ほか……69
- 4) 高齢者における食事負荷による血圧変動の成因—心拍変動解析および胃電図における検討—  
徳島大学 野村昌弘, ほか……71
- 5) 筋交感神経活動記録を用いた動脈圧受容器反射の評価—下半身陰圧負荷による検討—  
国立循環器病センター 稲垣正司, ほか……74

### ●II. 内皮機能・運動耐容能

- 6) Acetylcholine 持続負荷投与方法による冠動脈および上腕動脈内皮機能の検討  
防衛医科大学校 高瀬凡平, ほか……77
- 7) 心筋梗塞患者における運動療法の内皮機能の改善効果  
小松島赤十字病院 細川 忍, ほか……81
- 8) ウォーキングの量および強度の心血管危険因子に対する効果  
札幌市中央健康づくりセンター 西島宏隆, ほか……84
- 9) 慢性心不全と高尿酸血症—呼気ガス指標と尿酸値の関連および高尿酸血症の機序の検討—  
鳥取大学 尾崎就一, ほか……90

### ●III. 心筋症ほか

- 10) 心尖部肥大型心筋症における頻度—収縮・弛緩関係  
名古屋大学 井澤英夫, ほか……93
- 11) ACE 遺伝子 I/D 多型と運動時の循環応答—若年男性での検討—  
福岡大学 今井紀美子, ほか……97

### ●IV. 心筋虚血

- 12) Tl 201-Cl/Tc 99 m-sestamibi を用いたドブタミン負荷心筋シンチグラフィ—短時間収集心拍同期 SPECT による心筋虚血の評価  
日本医科大学 櫻井 薫, ほか……100
- 13) 再灌流療法成功後の心筋梗塞患者における運動負荷時左室流入血流の評価  
千葉大学 小泉智三, ほか……102

### ●V. 呼吸・心機能

- 14) 呼吸中—酸化窒素排出量と心拍出量との関連  
群馬県立循環器病センター 小坂橋紀通, ほか……106
- 15) 心疾患患者における運動時呼吸様式の異常と最小左室圧・呼吸流速関係  
富山医科薬科大学 城宝秀司, ほか……109
- 16) 自転車エルゴメータ運動時の運動筋の乳酸産生は、運動耐容能が低いほど高い大腿静脈血酸素含量で生ずる  
水戸協同病院 江田一彦, ほか……111

### ●シンポジウム「心筋微小循環障害の評価と負荷試験」

- 1) 微小血管性狭心症における冠循環障害と生検像  
昭和大学 嶽山陽一, ほか……114
- 2) Syndrome X を疑う症例に対する心筋虚血誘発試験  
北海道大学 浦澤一史, ほか……118
- 3) 運動負荷心電図偽陽性 ST 下降例における冠微小循環予備能と心拍数-ST 偏位解析指標との関係  
福島県立医科大学 黒澤和彦, ほか……121
- 4) 微小循環障害の核医学的検討  
藤田保健衛生大学 皿井正義, ほか……124
- 5) Syndrome X における冠微小循環機能の評価—運動負荷/安静 <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin 心筋摂取増加率を用いて—  
神戸労災病院 辻本 豪, ほか……127
- 6) 虚血性病変部位における ACE inhibitor の心筋血流と CFR に及ぼす影響  
京都大学 増田大輔, ほか……130

- 総合討論 ……………132

# 第48回 循環器負荷研究会

日時：平成11年8月7日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：渡邊佳彦（藤田保健衛生大学）