

急性期再灌流された梗塞心筋における慢性期の 運動負荷時虚血の出現と QTc 延長との関係

李 慧玲* 阿久津 靖* 西村英樹* 伴 良久* 黄 恬莹*
山中英之* 武中泰樹** 篠塚 明** 片桐 敬*

心筋梗塞後の梗塞領域における心電図変化は一様ではなく、虚血の検出が困難である。一方、虚血性心疾患における虚血の検出は、ST-T 変化に加えて 1950 年代より心拍数で補正した QT 間隔(以下、QTc)の延長により評価され¹⁾、虚血の改善によりその QTc の短縮を認め²⁾、また心筋梗塞患者における慢性期の QTc の顕著な延長等が報告され³⁾、その有用性が示されている。我々は、急性期再灌流された心筋梗塞後患者において、慢性期に運動負荷²⁰¹Tl 心筋 SPECT を施行し、梗塞部位の冠動脈の再狭窄の検出を、運動負荷時の QTc を含む心電図変化から、その評価を試みた。

§ 対象と方法

急性期再灌流された心筋梗塞患者のうち、発症後約 6 カ月の慢性期に²⁰¹Tl 運動負荷心筋血流シンチグラムと冠動脈造影を施行した 41 例(60.2±11.4 歳)を対象とした。運動負荷時、負荷シンチグラムによる虚血範囲の出現とともに運動負荷時の虚血性の ST 変化および QT 測定から虚血の評価を試みた。QT 間隔は Q 波の始まりから T 波が基線に復するまでとし、Bazett の式で補正した値を QTc とし、Yu らに基づいて V₅ での計測値を使用した⁴⁾。更に 12 誘導心電図中最小の QTc を min QTc、最大の QTc を max QTc、その差を QTc dispersion とし比較した。心筋 SPECT では、画像上左室心筋を 17 領域に分け、梗塞関連領域の一過性の虚血範囲の変化(redistribution: RD; 最大 count の 60%以下の領域数の変化)から梗塞領域での虚血の出現を評価した。運動負荷心筋 SPECT 上の RD と慢性期の冠動脈造影上の冠動脈の再狭窄(>75

%)の有無から 4 群に分類した。

- A 群(7 例): RD(+), 再狭窄(+)
- B 群(15 例): RD(+), 再狭窄(-)
- C 群(5 例): RD(-), 再狭窄(+)
- D 群(14 例): RD(-), 再狭窄(-)

§ 結果

症例呈示(A 群): 症例は、下壁心筋梗塞の 36 歳男性であり、急性期冠動脈造影上 segment 1 の 99%狭窄 delay ++ を認め、PTCA および stent 挿入された患者である。慢性期冠動脈造影で同部位に再狭窄を認め(図 1)、運動負荷心筋 SPECT では、負荷時下後壁で虚血範囲の増加を認め RD(+)であった(図 2)。

① 負荷時 ST 変化の評価

A 群では、運動負荷時 Q 波のある心電図誘導で有意に ST 上昇を示した($\chi^2 p < 0.05$)。

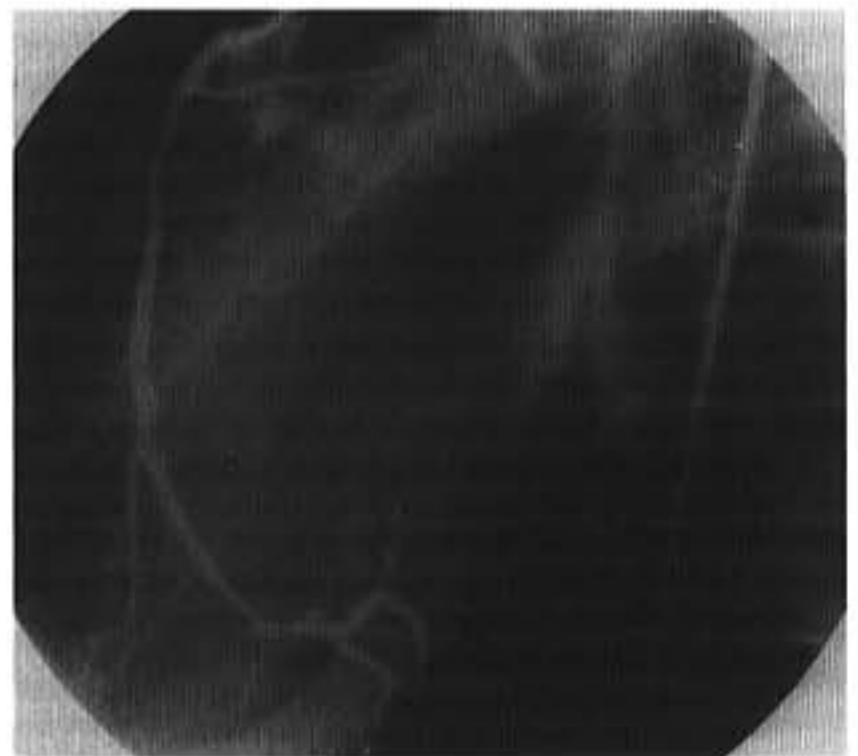


図 1 慢性期冠動脈造影所見
梗塞責任冠動脈部位 segment 1, 99% delay ++ re-stenosis

*昭和大学医学部第 3 内科

** 同 放射線科

(〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8)

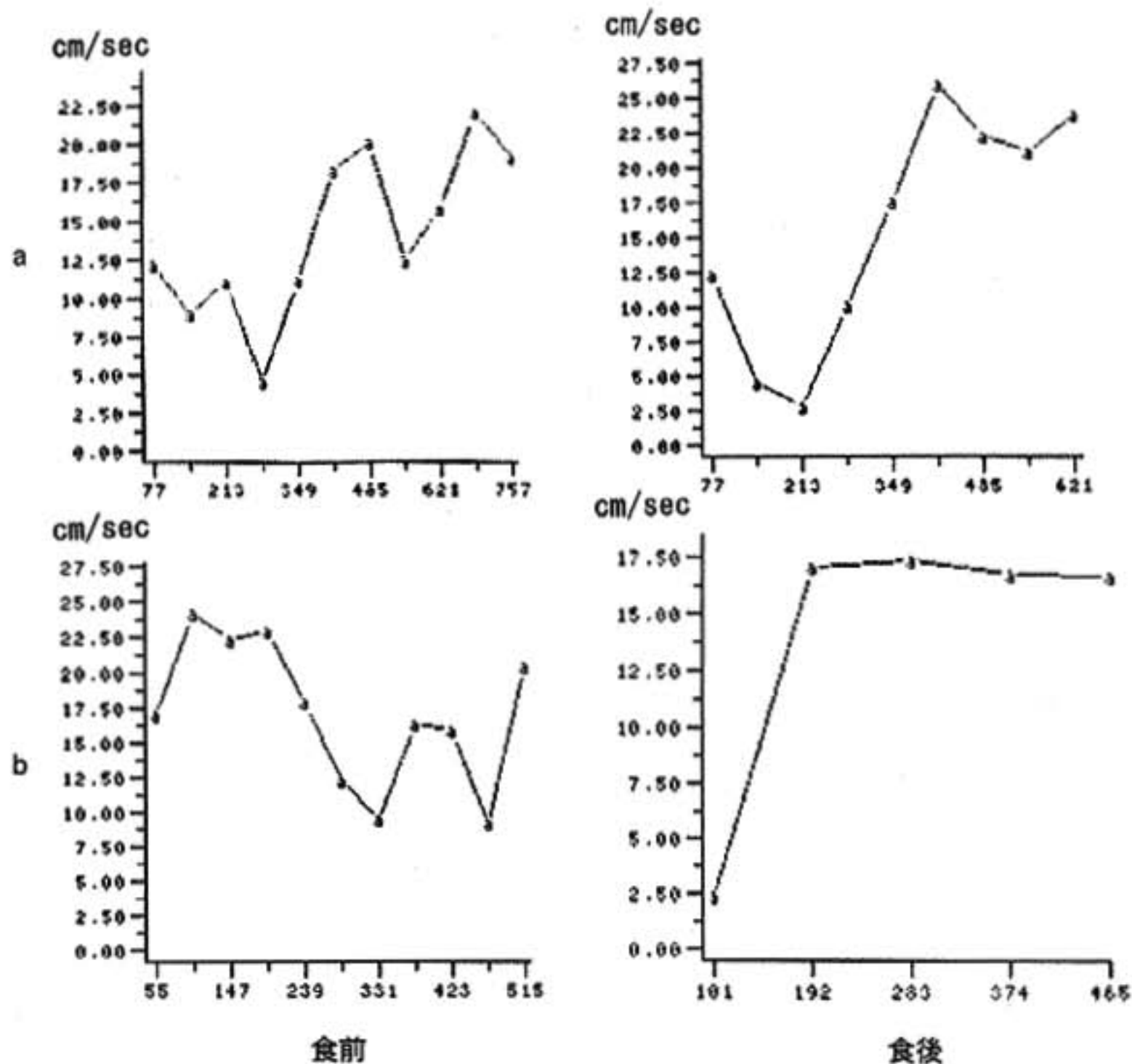


図5 健常例(a)および冠動脈に有意狭窄を有する例(b)の冠動脈シネMRAによる冠動脈血流速波形

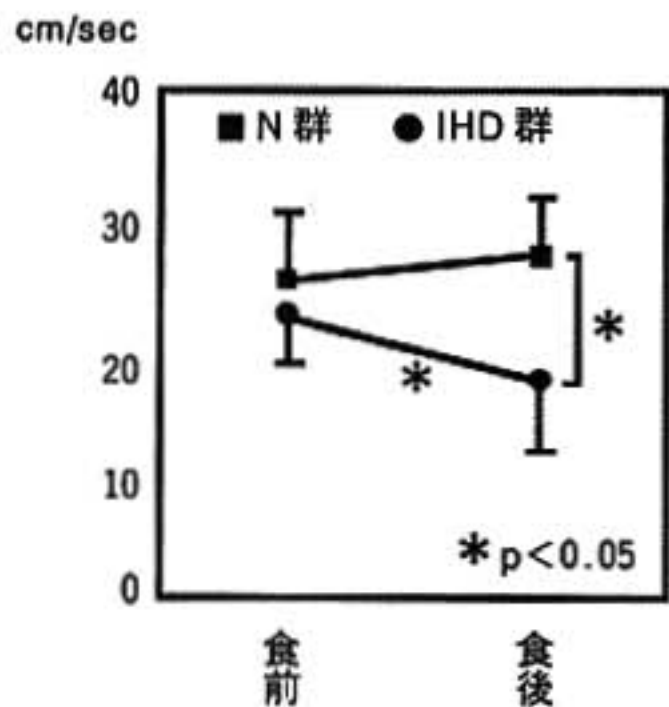


図6 N群およびIHD群における食事前後における最大血流速の変動の比較

Noninvasive assessment of the infarct-related coronary artery blood flow velocity using phase-contrast magnetic resonance imaging after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 24-30

- 4) Figueras J, Singh BN, Ganz W, et al : Haemodynamic and electrocardiographic accompaniments of resting postprandial angina. *Br Heart J* 1979 ; 42 : 402-409
- 5) Figueras J and Domingo E : Fasting and postprandial ischemic threshold in patients with unstable angina with and without postprandial angina at rest. *Am Heart J* 1998 ; 136 : 252-258

心筋梗塞患者における BNP と 運動耐容能への糖尿病合併の影響

関 敦* 大宮一人* 井上康二* 明石嘉浩* 鮫島久紀* 横山泰廣*
鈴木規之* 中山 大* 田辺一彦* 三宅良彦* 村山正博*
井澤和大** 山田純生** 石黒友康** 長田尚彦*** 伊東春樹***

§ 背景および目的

糖尿病(DM)は、冠動脈硬化の危険因子として知られており、急性心筋梗塞(AMI)との合併も近年多く見られる。我々は、これまでに DM 合併心筋梗塞(MI)が非合併例に比し、左室駆出分画(LVEF)が同等であっても運動耐容能が低下すること¹⁾、またその低下の程度が必ずしも DM のコントロール状態に左右されないこと²⁾を報告してきた。しかし、DM 合併の MI 例における運動耐容能低下機序には不明な点も多く見られる。本研究では、近年心機能との強い関連が報告されている血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を指標とし、DM 合併 MI における運動耐容能低下機序を解明することを目的とした。

§ 対象および方法

対象は、1995年5月から1998年7月までに当院に入院した初回AMI連続80例であり、食事療法または薬物療法中のDM31例(DM群：平均59.4歳)およびDM非合併例49例(non-DM群：55.5歳)の2群に分類した。患者背景では、年齢、CK-MB最高値、LVEF、内服薬、冠動脈病変枝数、MI部位に両群で差はなかった。対象者全員に対し、MI発症約1カ月後にトレッドミルを用いた心肺運動負荷試験(ramp法)を行い、呼気ガス分析により最高酸素摂取量(peak $\dot{V}O_2$)を測定した。また、運動時の肺動脈楔入圧(PCWP)高値を反映して低値となるとされる、呼吸性代償開始点(RCP)における1回換気量(TV)を同時に測定した。運動負荷前の安静時に末梢静脈より採血し、血漿BNP濃度

を測定した。

§ 結果

Peak $\dot{V}O_2$ はDM群22.0 ml/min/kg, non-DM群25.7, RCPにおけるTVはそれぞれ1,682 ml, 1,874といずれもnon-DM群に比してDM群で有意に低値であった(それぞれ $p < 0.01$)。安静時血漿BNP値は、DM群105.8 pg/mlに対してnon-DM群51.3とDM群で有意に高値であった(図1, $p < 0.01$)。両群におけるBNPとpeak $\dot{V}O_2$ の関連は、DM群では $r = -0.59$, $p < 0.001$ の有意な負の相関を認めたが、non-DM群では有意な相関はなかった(図2)。また、BNPとTV間には、DM群で $r = -0.73$, $p < 0.05$ と同様に有意な負の相関を認めたが、non-DM群では相関を認めなかった(図3)。

§ 考按

Regensteinerら³⁾は、我々の検討と同様にII型DM患者にトレッドミルを用いた呼気ガス分析を行い、健

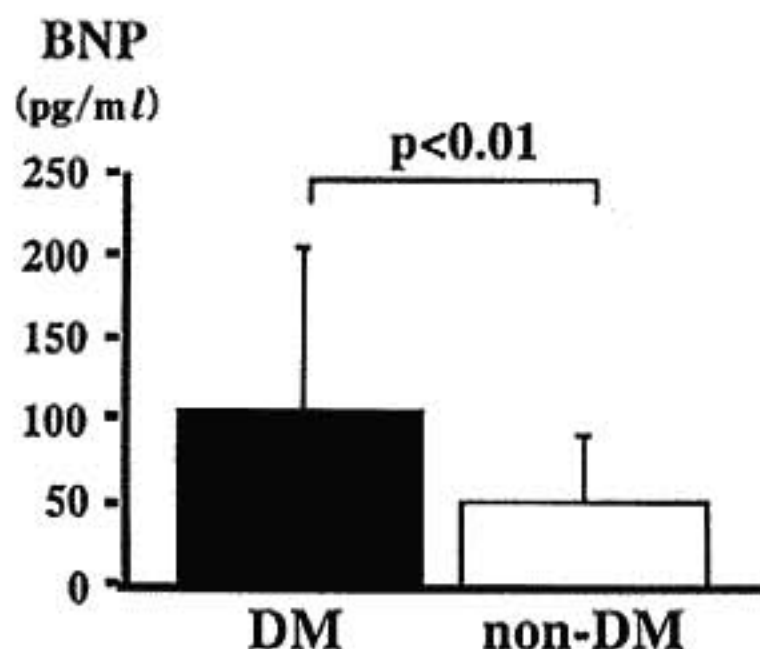


図1 両群における血漿BNP濃度の比較

*聖マリアンナ医科大学循環器内科

** 同 リハビリテーション部

(〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1)

***(財)心臓血管研究所

(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)

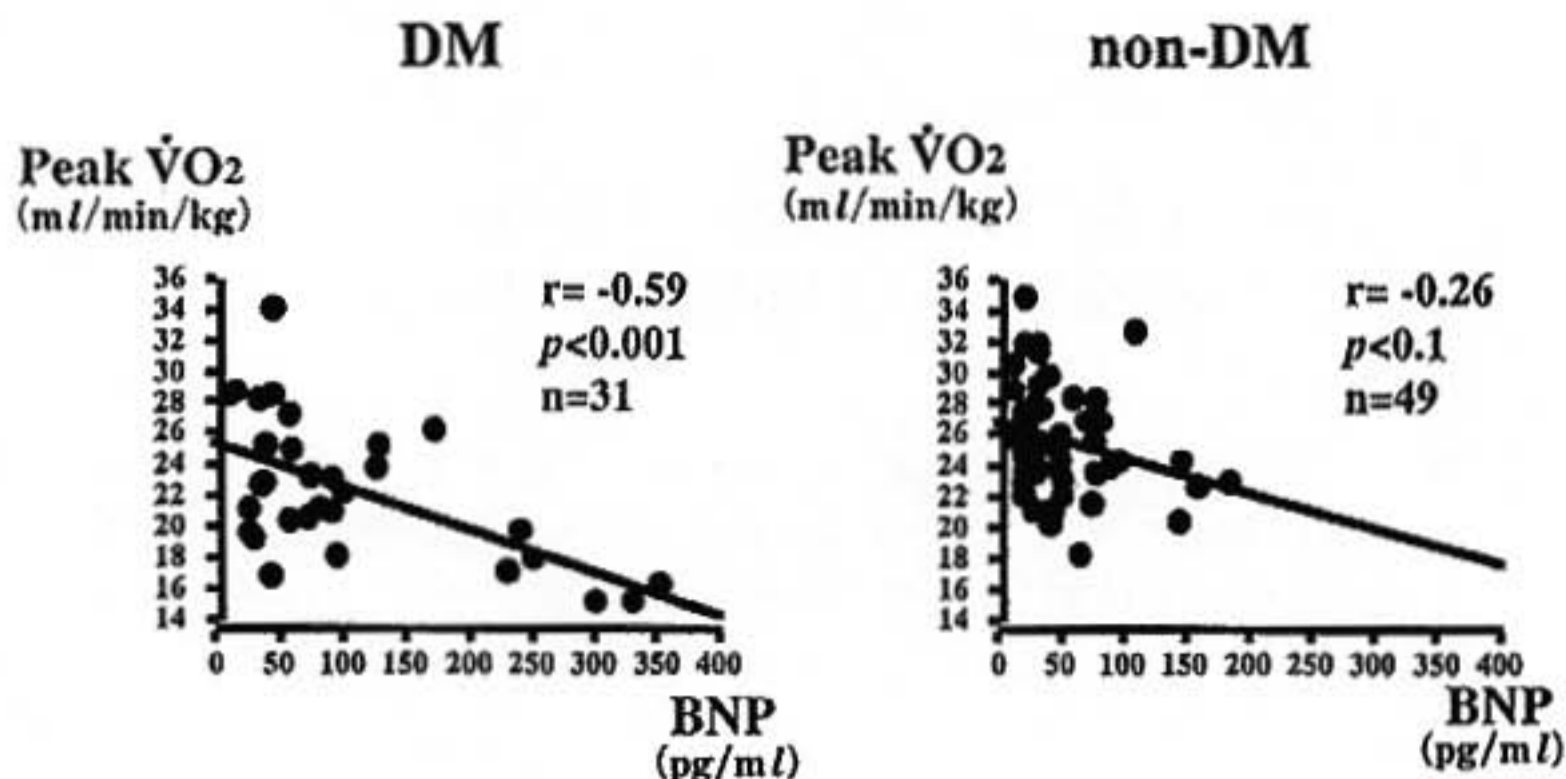
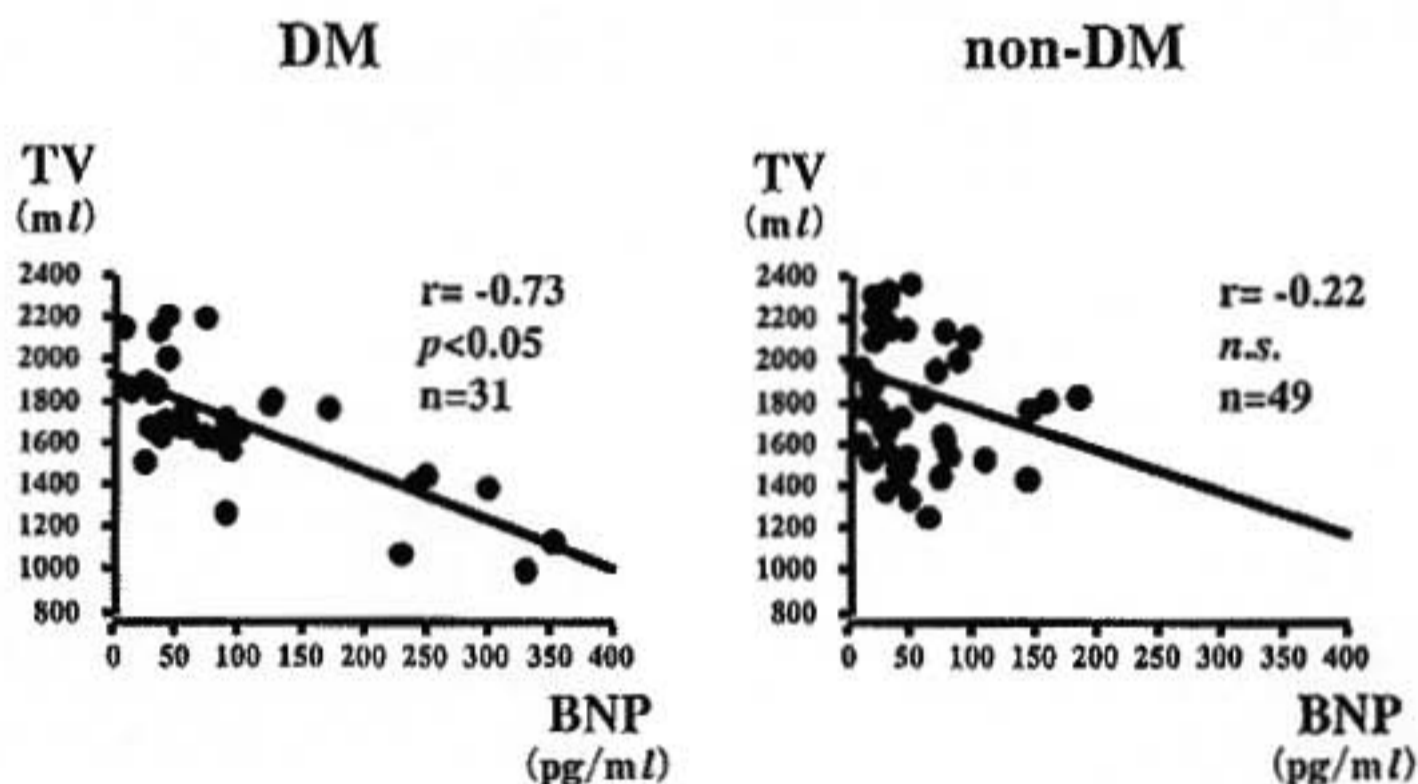
図2 血漿BNPとpeak $\dot{V}O_2$ の関係

図3 血漿BNPと呼吸性代償開始点における1回換気量の関係

常者に比して peak $\dot{V}O_2$ および最大歩行時間の低下を認め、この原因が酸素輸送能の低下によることを推察した。さらに Di Bonito ら⁴⁾は、パルスドプラーエコーによる検討で、II型DM患者において左室収縮能が正常であっても罹患早期から拡張能の低下を生じ、これが微小血管障害によるものの可能性を報告した。これらの報告より、DM患者の特徴として左室拡張能の低下に伴う運動耐容能の低下が存在することが明らかになっている。

血漿BNPは、近年心疾患患者の重症度や予後との関連が多く報告されている。特に、MI後や拡張型心筋

症などの収縮不全において高値をとることが知られているが、近年左室収縮障害のみならず拡張障害においても高値をとることが報告されている。Lang ら⁵⁾は、収縮不全がなく拡張不全単独の場合においてもBNPが高値をとることを報告しており、今回のLVEFが同等の2群における血漿BNP値の差はDM群では左室拡張能を合併したためと考えられた。また、BNPとpeak $\dot{V}O_2$ の関係から、DM群においては拡張能低下が運動耐容能低下の規定因子の一つであることが推察された。

今回の検討において、LVEFがnon-DM群と同等

のDM群でBNPが有意に高値となり、直接の測定ではないにしろ運動時のPCWP,すなわち左室拡張末期圧(LVEDP)を反映するTVとBNPに負の相関を認めたことから,DM群の運動耐容能低下機序の一要因に左室拡張能低下の関与が考えられた。しかし,今回は左室拡張能の指標を測定していないため,今後の検討課題と考えられた。

§ 結語

DM合併MI患者における運動耐容能低下機序として,左室拡張能低下によるLVEDP上昇の関与が示唆された。

§ 文献

1) Izawa K, Tanabe K, Ishiguro T, et al : Cardiopulmonary response abnormalities during exercise in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus complicated acute myocardial

infarction. *Cardiovascular Reviews & Reports* (in press)

- 2) 井澤和夫, 田辺一彦, 大宮一人, ほか : 心筋梗塞患者における糖尿病合併が運動時心血管反応に及ぼす影響. *理学療法学* 2000 ; 27 : 69-74
- 3) Regensteiner JG, Sippel J, McFarling ET, et al : Effects of non-insulin dependent diabetes on oxygen consumption during treadmill exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1994 ; 27 : 875-881
- 4) Di Bonito P, Cuomo S, Moio N, et al : Diastolic dysfunction in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus of short duration. *Diabet Med* 1996 ; 13 : 321-324
- 5) Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, et al : Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994 ; 127 : 1635-1636

心肺運動負荷試験と Tei index からみた 心筋梗塞症患者への運動療法効果

鈴木隆司* 上嶋健治* 那須雅孝* 小林 昇*
鎌田潤也* 山崎琢也* 斎藤雅彦* 平盛勝彦*

心筋梗塞症患者への運動療法が、左室収縮能に及ぼす影響については幾つかの報告がある。しかし、安静時の収縮能は不変^{1)~5)}、低左心機能例のみで改善⁶⁾、低左心機能例のみで悪化⁷⁾、運動時の左室駆出分画のみ改善⁸⁾など、一定の見解はない。

本研究の目的は、心収縮能と拡張能を統合した新しい心機能の指標である Tei index を用いて、急性心筋梗塞症患者への運動療法が、心機能と運動耐容能に与える影響を検討することである。

§ 対象および方法

対象は、1998年5月から1999年5月までに急性心筋梗塞症で当院に入院し、急性期および慢性期に運動療法を施行した患者で、運動療法開始前から発症6カ月後まで、心肺運動負荷試験と心エコー図検査を経時的に行い得た連続53例(男36例、女17例、平均年齢65±10歳)である。

入院中の急性期運動療法は監視型で行い、慢性期の運動療法は、当院の外来で監視型で行うか、自宅で非監視型で継続した。心肺運動負荷試験および心エコー図検査は、運動療法開始前および発症1, 3, 6カ月後に施行した。心肺運動負荷試験は既報の如く施行した⁹⁾。心エコー図法による左室駆出分画の計測は、心尖部四腔断層像による Simpson 法で行い、Tei らの方法¹⁰⁾で、Tei index を求めた。

§ 結果

患者背景は、梗塞部位は前壁梗塞が45%、陈旧性心筋梗塞の既往が6%であり、急性期に再灌流療法を受けた症例が60%を占めた。急性期の左室駆出分画は平

均52%で、94%が Killip 分類の I と II に属した。

Peak VO_2 (ml/min/kg) は運動療法開始前 14.3 ± 3.3 が、6カ月後は 18.5 ± 5.2 に改善した ($p < 0.01$)。安静時左室駆出分画は、6カ月間の各時期で有意な変化はなかった。しかし Tei index は運動療法開始前 0.50 ± 0.18 から6カ月後には 0.41 ± 0.19 と改善した ($p < 0.05$)。

運動療法開始前の Tei index により、対象を0.4未満の正常と考えられる群、0.4以上0.6未満の軽度高値を示す群、0.6以上の高値を示す群の3群に分類し、6カ月間の Tei index の改善度 (Δ Tei index) を、3群間で比較した。正常群に比べ、高値群、軽度高値群では Tei index は有意に改善した(図1)。なお、6カ月間の左室駆出分画の改善度 (Δ LVEF) を3群間で比較したが、有意差を認めず、 Δ LVEF と Δ Tei index の間にも有意な相関はなかった。

また、3群間での Δ peak VO_2 の比較では有意差を認めず(図2)、Tei index からみた心機能の障害程度に関らず peak VO_2 は改善した。

§ 考察

心機能の評価法には多くの指標があり、各々特徴がある。左室駆出分画は最も広く用いられる収縮能の指標であるが限界もある。今回、血行動態的要素を加味した Doppler time interval による評価法である Tei index を用いることにより、左室駆出分画の変化に反映されなかった運動療法効果を検出し得た。運動療法が左室拡張能を改善させるという報告を散見すること^{11)~14)}、Tei index が心収縮能と拡張能を統合した心機能の指標であることから、拡張能の改善が Tei index の改善に寄与した可能性がある。

また本研究では、運動療法開始前の Tei index により評価した心機能の障害の程度に関らず運動耐容能は

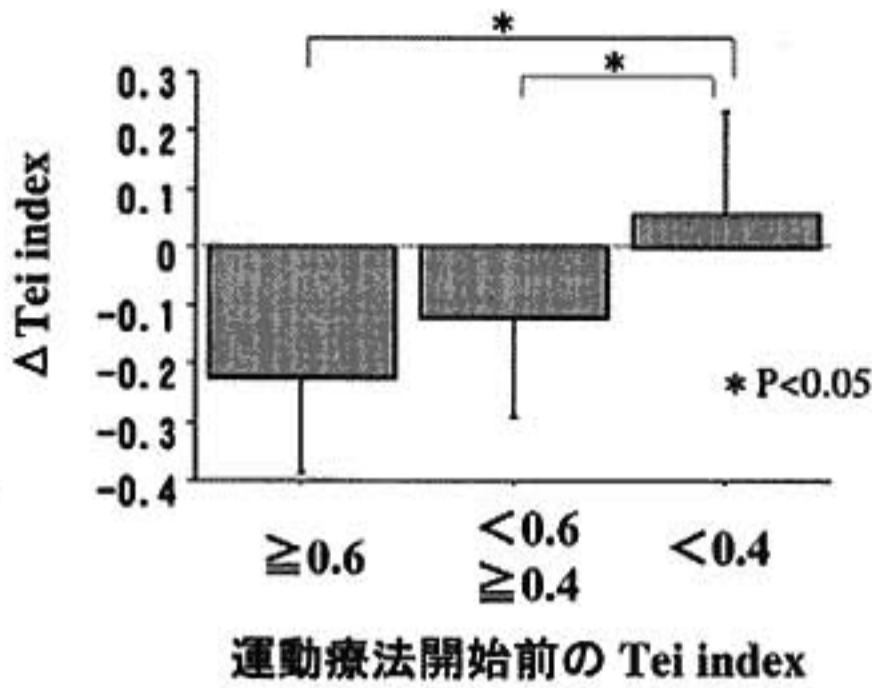


図1 Tei index の変化 (3 群間の比較)

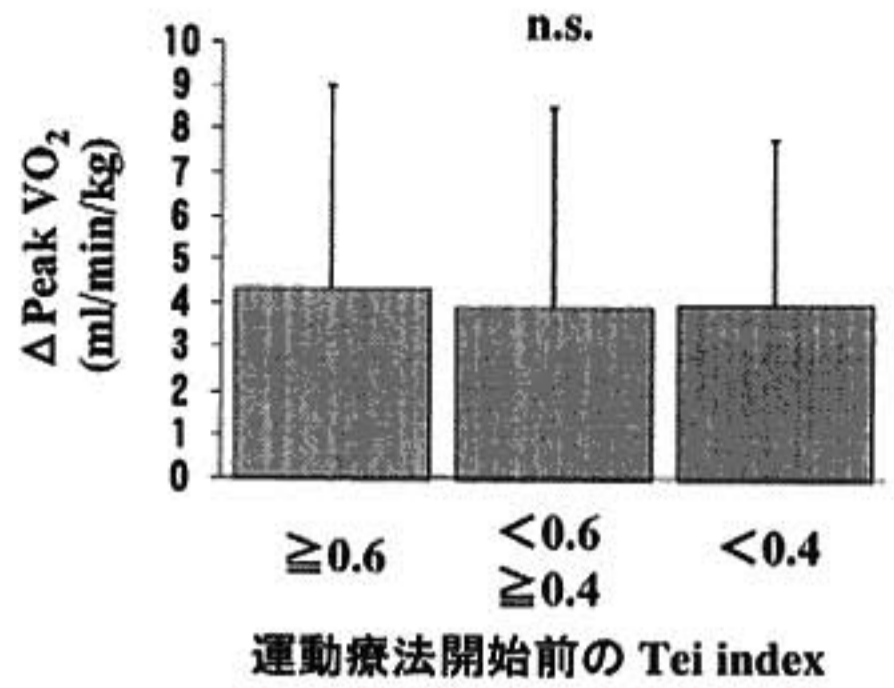


図2 Tei index vs Δ peak VO₂

改善した。したがって低心機能患者でも運動療法の有効性が示唆された。

§ 結語

急性心筋梗塞症に対する運動療法は Tei index からみた心機能を改善させた。また、Tei index からみて心機能の悪化した患者でも運動耐容能は改善し、心筋梗塞後の低心機能患者に対しても運動療法効果が期待できる。

§ 文献

- 1) Hung J, et al : Changes in rest and exercise myocardial perfusion and left ventricular function 3 to 26 weeks after clinically uncomplicated acute myocardial infarction : effects of exercise training. *Am J Cardiol* 1984 ; 54 : 943-950
- 2) Nolewajka AJ, et al : Exercise and human collateralization : an angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* 1979 ; 60 : 114-121
- 3) Froelicher V, et al : A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* 1984 ; 252 : 1291-1297
- 4) Hertzeanu HL, et al : Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated post-myocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1993 ; 71 : 24-27
- 5) Ben-Ari E, et al : Benefits of monitored rehabilitation program versus physician care after emergency percutaneous transluminal coronary angioplasty : follow-up of risk factors and rate

of restenosis. *J Cardiopulm Rehabil* 1989 ; 7 : 281-285

- 6) Giannuzzi P, et al : Long-term physical training and left ventricular remodeling after anterior myocardial infarction : results of the exercise in anterior myocardial infarction (EAMI) trial. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 : 1821-1829
- 7) Jugdutt BI, et al : Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction : importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 12 : 362-372
- 8) Grodzinski E, et al : Effect of a four-week training program on left ventricular function as assessed by radionuclide ventriculography. *J Cardiopulm Rehabil* 1987 ; 7 : 517-524
- 9) 佐藤 滋, 鎌田潤也, 上嶋健治, ほか : 岩手医科大学附属循環器医療センターでの監視型心臓リハビリテーション・システムの紹介. *東北理学療法学* 1999 ; 11 : 6-11
- 10) Tei C, et al : New index of combined systolic and diastolic myocardial performance : A simple and reproducible measure of cardiac function—A study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995 ; 26 : 357-366
- 11) Levy WC, et al : Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in healthy young and older men. *Circulation* 1993 ; 88 : 116-126
- 12) Kent A, et al : Abnormalities of diastolic filling of the left ventricle associated with aging are less pronounced in exercise-trained individuals.

Am Heart J 1992 : 124 : 143-148

- 13) Nixon JV, et al : Effects of exercise on left ventricular diastolic performance in trained athletes. *Am J Cardiol* 1991 : 68 : 945-949

- 14) Douglas PS, et al : Left ventricular structure and function by echocardiography in ultraendurance athletes. *Am J Cardiol* 1986 : 58 : 805-809

運動負荷時のカテコラミン増加に 対する心拍反応性の障害

及川恵子* 福間長知* 木村祐子* 愛須紀子* 土田貴也* 馬淵浩輔*
佐野純子* 草間芳樹* 宗像一雄* 岸田 浩* 高野照夫*

運動負荷時の心拍反応性の障害を引き起こす機序の一つとして、カテコラミンに対する洞結節の反応性障害が挙げられ、心不全例における norepinephrine に対する心拍反応の障害についての報告などがある¹⁾²⁾。これらの研究は chronotropic incompetence の機序の一つに交感神経活性化に対する心血管性の感受性低下が関与することを示唆しているが、カテコラミンに対する感受性低下が如何なる機序によるかは明らかにしていない。そこで本研究では運動負荷時の norepinephrine 増加に対する心拍反応性の障害の機序を調べるため、心肺運動負荷試験の指標、特に交感神経系の活性化に強く影響を与える化学受容体反射機能の指標である VE/VCO₂ slope に注目し検討した。

§ 対象と方法

対象は、症候限界性座位エルゴメータ心肺運動負荷試験を施行し得た心疾患患者 21 例、男 15 例、女 6 例、年齢 57±9 歳。対象の内訳は、冠動脈形成術後の狭心症 6 例、陳旧性心筋梗塞 11 例、および心筋症 4 例。なお対象には自律神経作働薬服薬例、運動負荷により心筋虚血や重篤な不整脈が誘発される例は含まれていない。

心肺運動負荷試験は座位エルゴメータを用い、安静 4 分間、20 W 定常負荷 4 分、毎分 10 W のランプ負荷を行った。運動負荷中止理由は、Borg score 17 以上の下肢疲労もしくは息切れとした。呼気ガス分析はミナト社製 AE 300 を用い、breath-by-breath 法にて分時換気量 (VE)、酸素摂取量 (VO₂)、二酸化炭素排泄量 (VCO₂)、最大負荷量 (workload)、最高酸素摂取量 (peak VO₂)、呼吸性代償点 (RCP: respiratory com-

pensation point) までの VE と VCO₂ との一時相関式の勾配 (VE/VCO₂ slope) を測定。Norepinephrine 濃度の測定は、運動負荷開始前の安静時と最大運動負荷時に施行した。

安静時から最大運動負荷時までの心拍反応性 (Δ HR) と norepinephrine (NE) の増加 ($\log \Delta$ NE) により対象を 2 群に分類した。 Δ HR/ $\log \Delta$ NE (以下 HR/NE) が 20 未満を HR/NE 低値群、20 以上を HR/NE 高値群とした。

§ 結果

年齢、性、糖尿病および高血圧症罹患率、基礎心疾患、左室駆出分画は、HR/NE 低値群と高値群で有意差はなかった。

運動負荷開始前心拍数は、HR/NE 低値群が高値群に比し有意に高値。運動負荷時最大心拍数は HR/NE 低値群が逆に低値の傾向を示した。安静時と運動負荷時の血圧および運動負荷中止理由は両群間に差はなかった (表 1)。

Peak VO₂ および workload は、HR/NE 低値群が高値群に比し有意に低値。運動負荷時の心拍反応は、HR/NE 低値群は高値群に比し、運動負荷開始前より嫌気性代謝閾値 (AT: anaerobic threshold) までと、AT 以降最大運動負荷時までの両者ともに、心拍反応の増加が不良 (図 1)。

化学受容体反射感受性を反映するとされる VE/VCO₂ slope は、HR/NE 低値群が高値群に比し有意に高値であり (図 2)、Norepinephrine 濃度は、安静時には HR/NE 低値群が高値群に比し高値の傾向、最大運動負荷時には HR/NE 低値群が有意に高値であった ($1,523 \pm 835$ pg/ml vs. 980 ± 267 pg/ml, $p < 0.05$)。

表 1 $\Delta HR/\log\Delta NE$ により分類された 2 群間における運動負荷試験成績の比較

	低値群 (HR/NE < 20, n=10)	高値群 (HR/NE \geq 20, n=11)	p value
安静時心拍 (bpm)	81 \pm 12	68 \pm 11	p < 0.05
安静時血圧 (mmHg)	144 \pm 37	147 \pm 16	ns
最大心拍 (bpm)	128 \pm 14	136 \pm 11	ns
最大血圧 (mmHg)	193 \pm 36	204 \pm 28	ns
負荷中止理由			
息切れ	3/10	4/11	ns
下肢疲労	8/10	8/11	
peak VO_2 (ml/kg/min)	17.5 \pm 1.6	20.6 \pm 2.2	p < 0.01
Workload (Watt)	79 \pm 10	110 \pm 33	p < 0.05

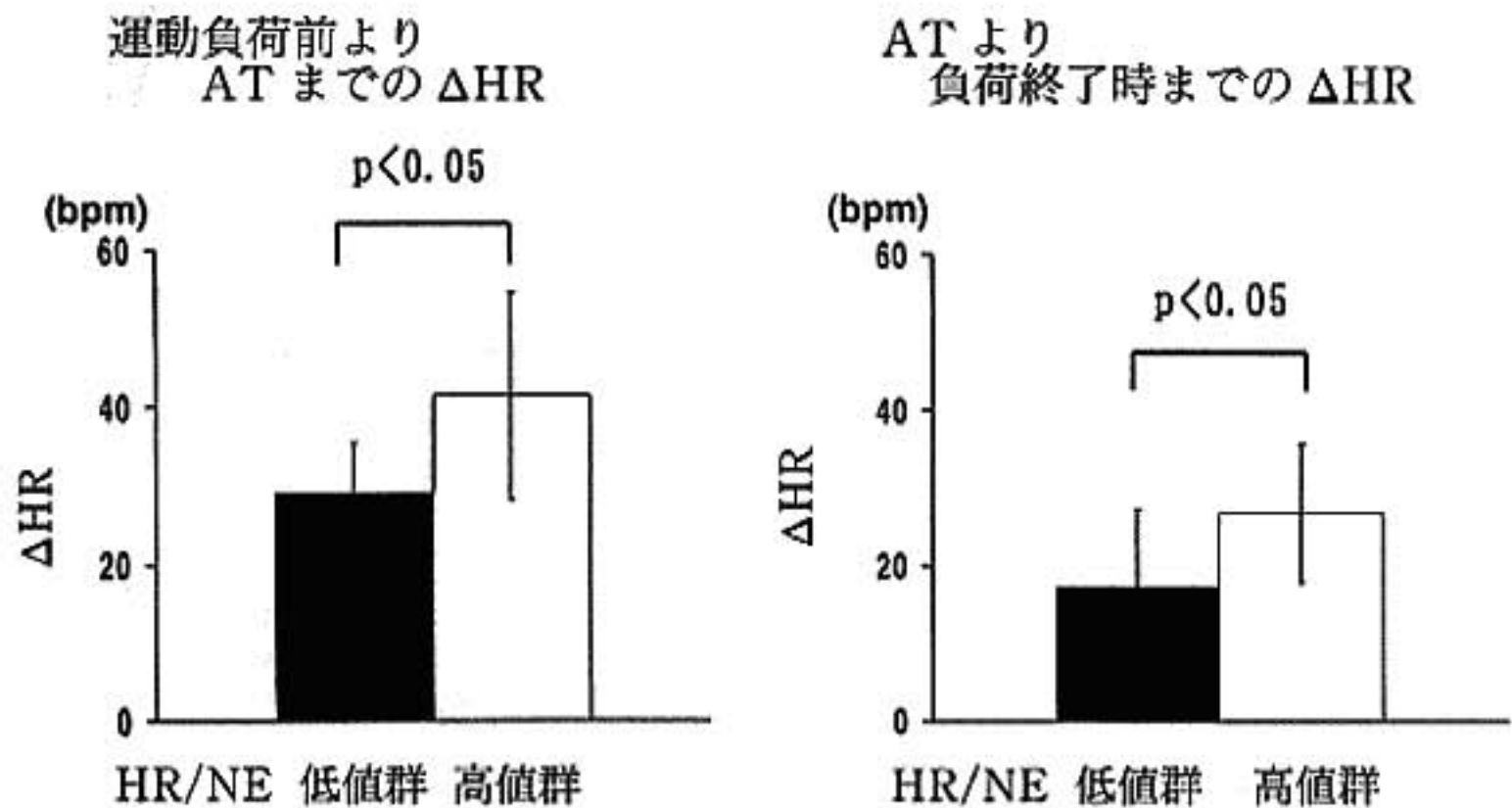
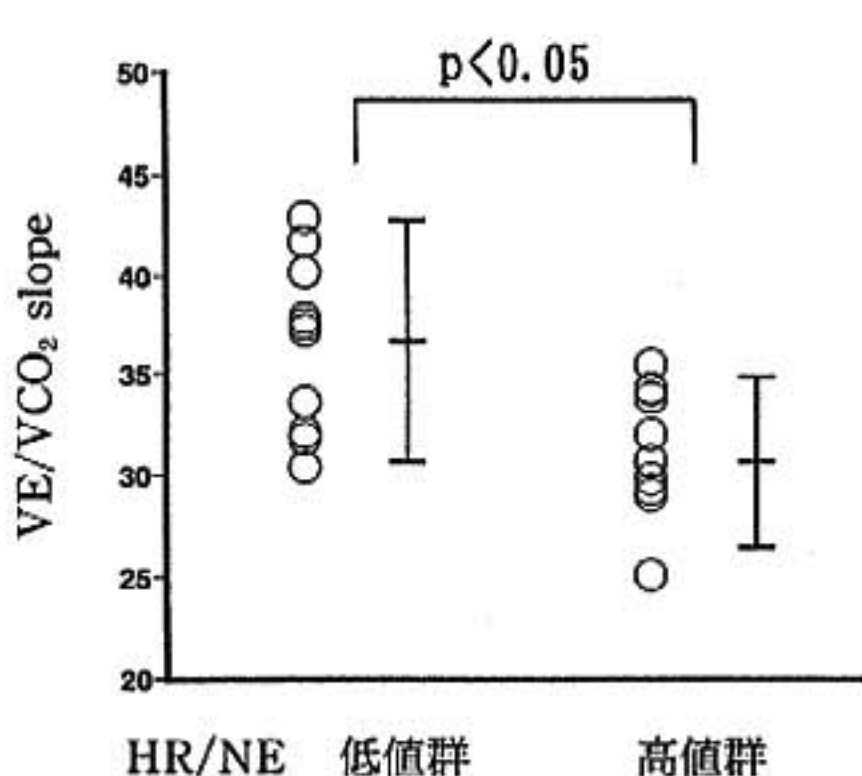


図 1 運動負荷初期と後期における心拍反応を HR/NE 低値群と高値群の両群間で比較

図 2 VE/VCO₂ slope を HR/NE 低値群と高値群の両群間で比較

§ 考按

本研究では, chronotropic incompetence の原因の一つとされる, カテコラミンに対する心拍反応の障害が如何なる機序によりもたらされるかを, 化学受容体反射感受性を反映する指標 VE/VCO₂ slope に注目し検討した。

カテコラミンに対する反応性の障害に関するこれまでの研究には, Colucci らによる心不全患者における血漿 norepinephrine に対する心拍増加反応 ($\Delta HR/\Delta NE$) 低下を示した報告などがある¹⁾が, その機序は明らかでなかった。本研究において機序解明の手段として化学受容体反射感受性に注目したのは, 化学受容体感受性の亢進が交感神経活性化と強く関連するとの報告がある²⁾ためである。

本研究の結果, 運動負荷時のカテコラミン増加に対する心拍応答が障害されている HR/NE 低値例では,

VE/VCO₂ slope の高値すなわち化学受容体反射感受性の亢進が見られ、安静時血中 norepinephrine 濃度、安静時心拍数が増加していた。このことは、化学受容体反射感受性の亢進を介した慢性的な交感神経の活性化により、受容体の down regulation が生じ、運動負荷時の norepinephrine 上昇に対する心拍増加反応の低下がもたらされたことを示すと考えられる。

また本研究では心拍反応を、副交感神経緊張の減衰が主体となる AT 前と、強い交感神経の活性化が生じる AT 後に分け検討したり、カテコラミン増加に対する心拍反応が障害されている症例は、運動負荷後期の心拍反応だけが障害されると予想されるが、AT までの負荷前半においても心拍反応性の低下が見られた。このことは交感神経刺激が慢性的に亢進している症例、あるいは交感神経機能に異常のある症例には、副交感神経系の障害が既に生じていることを示しているのかも知れない。

本検討では化学受容体機能の指標として VE/VCO₂ slope を用いていた。これは、Chauらによる VE/VCO₂ slope が hypercapnetic および hypoxic chemo sensitivity と有意な正相関を有するとの報告⁹⁾などに基づいている。しかし、VE/VCO₂ は化学受容体反射感受性以外の因子にも影響を受けると考えられるため、今後本研究は、化学受容体感受性をより直接的に測定し再評価すべきと考えられる。

§ 総括

運動負荷中の交感神経活性化に対する心拍応答の成因の一つとして、化学受容体反射機能亢進を介した慢性的な交感神経の活性化が挙げられる。

§ 文献

- 1) Colucci WS, et al: Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of postsynaptic β -adrenergic desensitization. *Circulation* 1989; 80: 314-323
- 2) Keteyian SJ, et al: Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 1999; 138: 233-240
- 3) Narkiewicz K, et al: Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. 1999; 100: 262-267
- 4) 福岡長知, 及川恵子, ほか: 圧受容体反射感受性低下による運動負荷初期と後期の心拍反応性の変化. *心臓* 1999; 31 (Suppl 2): 9-10
- 5) Chua TP, et al: Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650-657

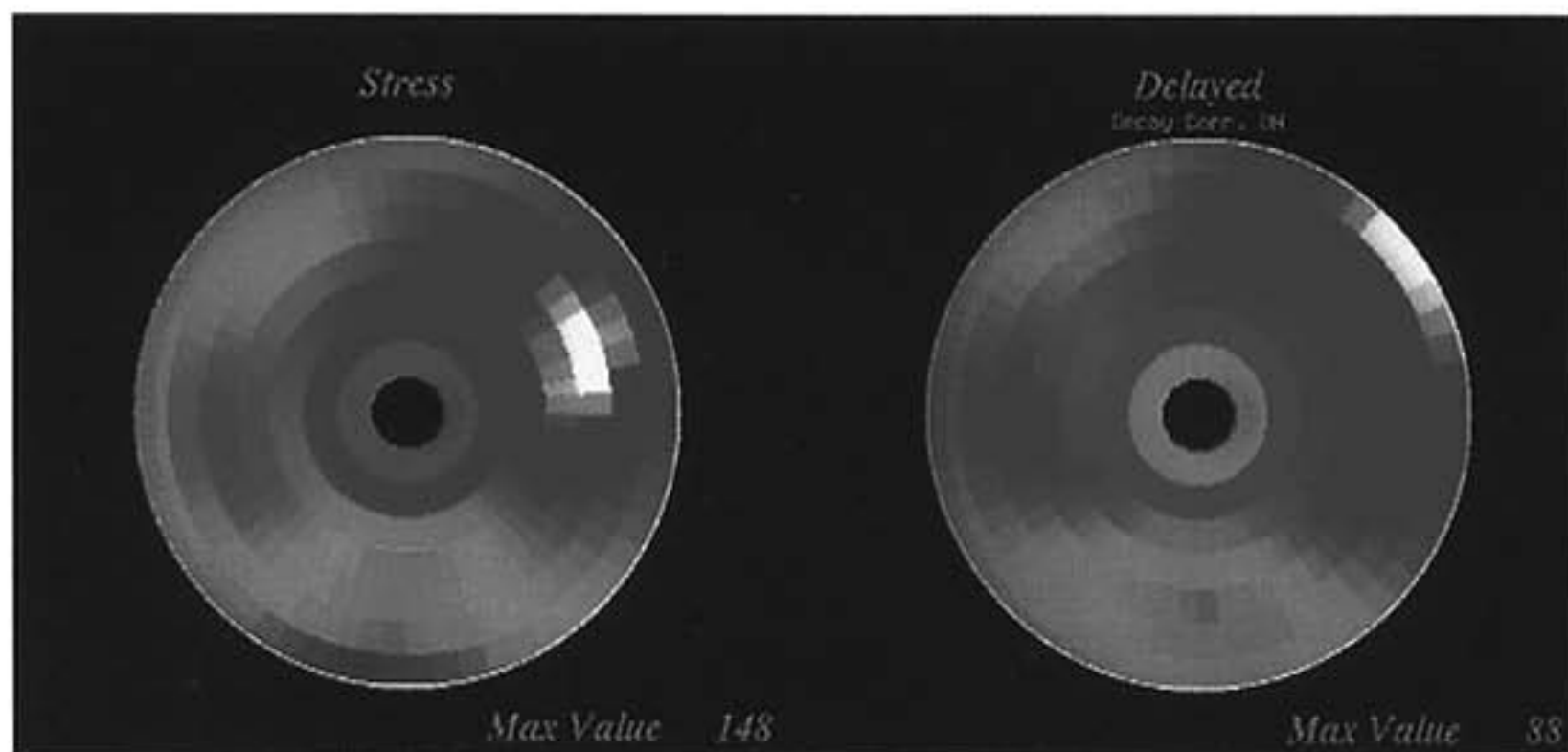


図2 慢性期運動負荷²⁰¹Tlシンチグラム所見
下壁梗塞領域の負荷時 redistribution(+)

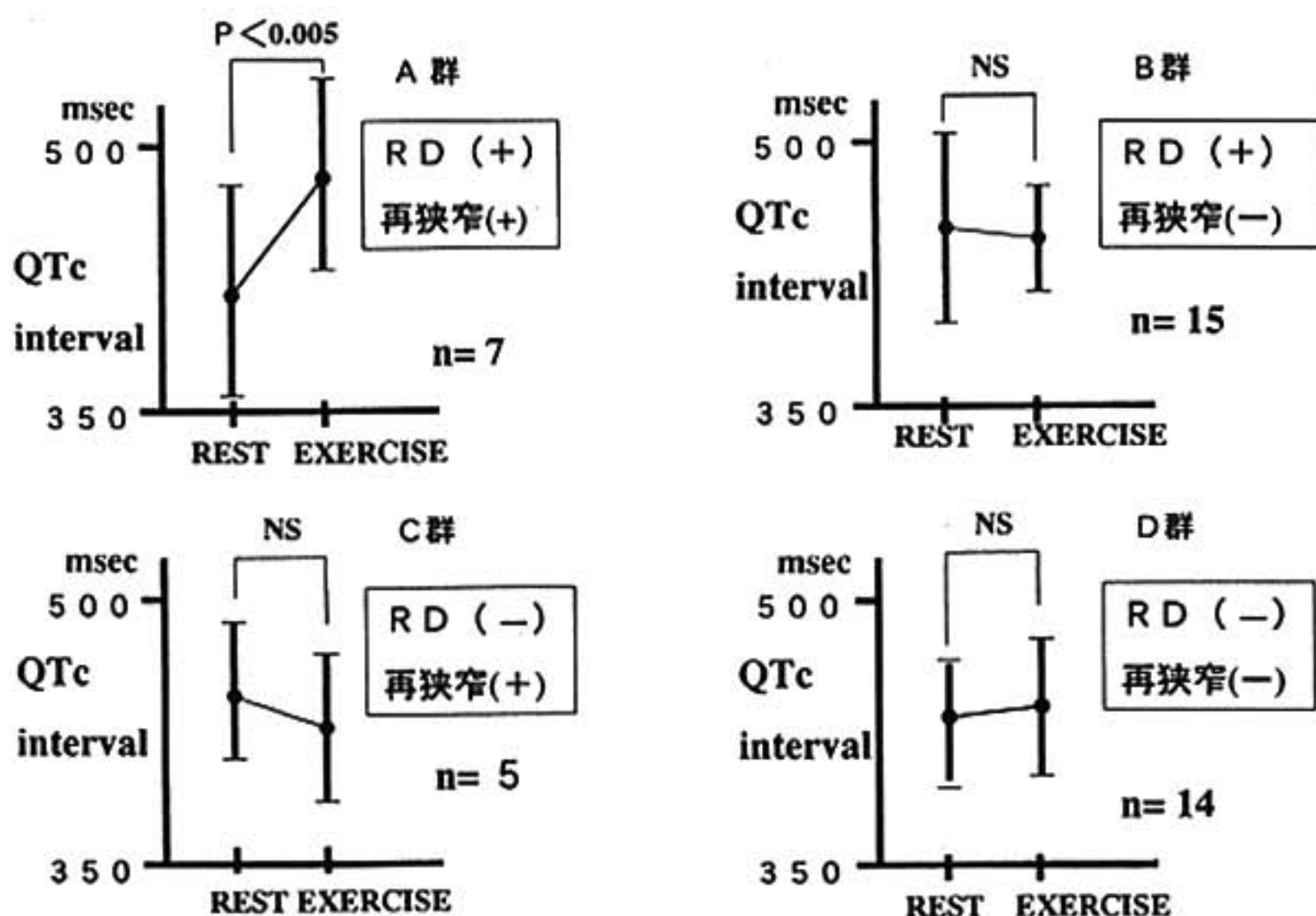


図3 再灌流された梗塞患者における慢性期運動負荷時QTc(Vs lead)の変化

② QTc の比較

A群(7例)が安静時 424.9 ± 59.2 → 負荷後 480.3 ± 45.5 ($p < 0.005$) と有意な延長を示し、他3群では有意差はなかった(図3)。

③ min QTc・max QTc および QTc dispersion の比較

min QTc では、A群のみが安静時 416.0 ± 25.5 → 負荷時 442.3 ± 28.1 ($p < 0.02$) と有意に延長し、他3群に有意差はなかった。max QTc に関しては4群とも有意差は認めなかった。QTc dispersion は、4群間に有意差はなかったが、A群のみがQTcdの短縮傾向を認めた。

拡張型心筋症に対する ミルリノン負荷心エコーの有用性

河野靖子* 山近史郎* 柴田由可* 河野浩章* 戸田源二* 矢野捷介*

§ 背景

拡張型心筋症(DCM)は原因不明の心筋疾患だが、その病因には多因子が関与しており、個々の症例をみると、重症度や予後に大きな差がみられる。心筋 contractile reserve を評価することにより予後を的確に判定することは、治療法を選択する上で重要である。

§ 目的

Phosphodiesterase-III (PDE-III)阻害薬であるミルリノンを用いて負荷心エコーを施行して、DCMの心筋 contractile reserve を評価し、DCMの重症度や予後判定に供すること。

§ 対象および方法

対象は心臓カテーテル等の検査にて診断の確定したDCM症例14例(男性9例、女性5例、年齢は35~73歳)。心電図モニターおよび2分毎の血圧測定下に、ミルリノン50 μ g/kgを10ないし20分かけて点滴静注しながら経胸壁心エコーを施行しビデオに記録、壁運動、僧帽弁逆流、左室流入波形等の変化を観察した。血圧低下の危険がある症例では20分かけて静注した。後に2名の検者それぞれが、短軸像での4セグメント(前壁、中隔、下壁、側壁)の壁運動を、改善2点、やや改善1点、不変0点と半定量評価し、各セグメントの2検者間の平均点の合計を改善度スコアとした。

改善度スコア5点以上を改善群、5点未満を非改善群とし、両群の臨床的特徴、駆出率、心イベント発生を比較した。心イベントとは、心臓性死亡、心不全、不整脈など入院を必要とする心原性のエピソードとした。

左室駆出率は、心臓カテーテル検査での左室造影(LAO, RAO像)にて算出した。

§ 結果

表1に全14症例のまとめを示す。症例8で著明な血圧低下、心室性期外収縮の増加があり処置を要したが、それ以外はいずれも軽微な副作用のみであった。改善度スコアは0.5~8点に分布し、5点以上の改善群は7例、5点未満の非改善群は7例となった。表2に両群のまとめを示す。両群間に平均年齢と男女比に差はなかった。駆出率では、改善群で38.0%、非改善群で30.7%と、改善群のほうが高い傾向にあったが有意差はなかった。診断から1年以内の心イベント発生は、改善群では7例中1例もなかったのに対し、非改善群では7例中3例認めた。尚、1年未満の観察期間の症例は、改善群は7例中4例、非改善群が7例中3例と差はなかった。

§ 考察

DCMでのcontractile reserveを評価する方法として、RI血管造影を用いた運動負荷による駆出率の変化やFDG-PETを用いた方法、ドブタミン負荷エコー¹⁾²⁾などが試みられている。

ドブタミンによる心収縮力増強作用は β 受容体を介したもので、 β 受容体のdown regulationの程度に影響を受ける。PDE-III阻害薬は β 受容体を介さない心収縮力増強作用を有し、ドブタミンと異なり、拡張能も改善すると言われている。そこで、PDE-III阻害薬であるミルリノンを用いて負荷エコーを行った。

ミルリノンでの壁運動の改善度に差がみられたことより、DCMにおけるcontractile reserveの低下に、 β 受容体以下のsignal transductionの異常が関与している可能性が考えられる³⁾。あるいは、PDE-III自体

*長崎大学医学部第3内科
(〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1)

表 1 全 14 症例のまとめ

心イベント：入院を必要とする心原性のエピソード

症例	年齢性	駆出率 (%)	改善度				改善度スコア	副作用	経過観察期間(月)	心イベント(月)
			前壁	中隔	下壁	側壁				
1	73 F	43	2	2	2	2	8	なし	9	
2	63 M	39	2	2	2	2	8	VPC ↑	9	
3	39 M	37	2	2	2	2	8	動悸, HR ↑	17	
4	71 M	30	2	2	1	2	7	顔面紅潮	9	
5	55 M	31	2	2	2	1	7	なし	9	
6	35 F	46	0	1	2	2	5	なし	21	
7	50 F	40	0.5	0.5	2	2	5	なし	113	74(心室細動)
8	45 M	31	0.5	0.5	2	1	4	BP ↓, VPC	12	
9	73 F	38	0.5	0.5	1.5	1.5	4	なし	7	
10	40 M	24	1	1	1	1	4	なし	39	5(心室頻拍)
11	70 F	43	0.5	0.5	1.5	1	2.5	なし	7	
12	64 M	26	0	0	1	1	2	なし	9	5(心不全)
13	43 M	21	0.5	0.5	0	0.5	1.5	なし	13	12(心不全死)
14	59 M	32	0	0	0.5	0	0.5	なし	7	

表 2 改善度スコアによる比較

	改善群 (5以上)	非改善群 (5未満)	
平均年齢(歳)	55.1	56.2	N.S.
男/女	4/3	5/2	N.S.
平均駆出率(%)	38.0	30.7	N.S.
1年以内の心イベント発生	0/7	3/7	

の発現が重症心不全で低下しているという報告もある。

いずれにしろ、ミルリノンに対する反応性の違いの機序は不明だが、その差は予後の違いと関連すると考えられた。

PDE-III阻害薬は同時に血管拡張作用も有するが、今回の検討では、三尖弁逆流流速から推定される肺動脈圧の低下には有意な差はみられなかった。また、左室拡張期流入波形からみた左室拡張能にも明らかな傾向はなかった。

§ 結語

ミルリノン負荷心エコー法は拡張型心筋症における contractile reserve の評価、予後の推定に有用な方法と考えられた。

§ 文献

- 1) Naqvi TZ, Goel RK, Forrester JS, et al: Myocardial contractile reserve on dobutamine echocardiography predicts late spontaneous improvement in cardiac function in patients with recent onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1537-1544.
- 2) Kitaoka H, Takata J, Yabe T, et al: Low dose dobutamine stress echocardiography predicts the improvement of left ventricular systolic function in dilated cardiomyopathy. *Heart* 1999; 81: 523-527
- 3) Von der Leyen H, Mende U, Meyer W, et al: Mechanism underlying the reduced positive inotropic effects of the phosphodiesterase III inhibitors pimobendan, adibendan and saterinone in failing as compared to nonfailing human cardiac muscle preparations. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1991; 344: 90-100

心臓交感神経 uptake-1 機能低下と心不全重症度 imipramine 負荷 ¹²³I-MIBG シンチグラフィーによる検討

小坂俊光* 阿部豊彦* 清水 博* 長谷川仁志* 鬼平 聡* 三浦 博*

心不全では心臓交感神経活動が亢進していることが、これまでの実験的および臨床的検討等から明らかにされてきている。Rundqvist らは、心不全患者ではすでに軽度から中等度の段階において、全身の交感神経活動亢進に先立ち心臓交感神経からの Cardiac Norepinephrine (NE) spillover が亢進していることを報告している¹⁾。この NE Spillover を規定する因子の主たるものは、心臓交感神経終末における exocytotic NE release, および uptake-1 による re-uptake と考えられている。心不全時にこれらの因子がどのように変化するかについては種々の報告がなされているが、実際の心不全例を対象にした検討は多くない。

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) は NE とほぼ同様の動態を呈することより²⁾、NE spillover を MIBG washout として評価でき、さらに uptake-1 阻害薬である imipramine を用いることによって、これらの因子を分離して検討することが可能である。心不全での心臓交感神経 NE 動態異常の機序を明らかにするため、我々はこれまでに心不全例と健常例における imipramine 負荷 ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィーの検討を行い、心不全における NE spillover 亢進の主因は uptake-1 機能の低下であり、exocytotic NE release の亢進も関与することを報告してきた。今回同様の方法を用いて、心不全の重症度と uptake-1 および exocytotic NE release 動態との関連につき検討した。

§ 対象と方法

対象は非虚血性の心不全 10 例で、内訳は、VSD 1 例、僧帽弁閉鎖不全症 (IV 度) 2 例、拡張型心筋症 4 例、高血圧性心疾患 1 例、ASD 1 例、アドリアマイシン心

筋症 1 例で、NYHA II が 8 例、III が 2 例と軽度ないし中等度の症例を対象とした。

Control Trial として、安静時に ¹²³I-MIBG を 111 MBq 静注し 10 分後に SPECT 像 (Early), さらに 4 時間後安静時の SPECT 像 (Delay) を撮像した。Imipramine Trial においては、Early 像撮像後、imipramine 50 mg を経口投与し以後同様に Delay 像を撮像した。全例に対し Control Trial 施行 1~2 週間後に Imipramine Trial を施行し比較検討した (図 1)。SPECT 短軸像から Bull's Eye Image を構成し 90 度ずつ 4 分割し、左室全体および各領域別に wash-out rate を算出した。

§ 結果

Imipramine 投与により MIBG washout rate は亢進するが、各領域別に有意差を認めなかったため、左室全体の washout rate に注目し検討した。

1) NE spillover に対して re-uptake は有意の逆相関を示す ($r = -0.72$, $p < 0.05$) が、exocytotic NE release との間には有意な関係はみられなかった (図 2)。

2) 心エコー上の左室拡張末期径 (LVDd) に対して re-uptake は有意の逆相関を示す ($r = -0.64$, $p < 0.05$) が、exocytotic NE release とは明らかな関係を示さなかった (図 3)。なお左室駆出率に対しては両者とも明らかな関係を示さなかった。

§ 考按

心不全における交感神経活動亢進は、低下した心拍出量を増加させ、循環動態を正常に保つための代償機転として位置づけられる。しかし一方では、末梢抵抗の増大による心負荷の増強や不整脈の誘発など、不全心筋に対し負となる面も併せもつ。心臓交感神経活動

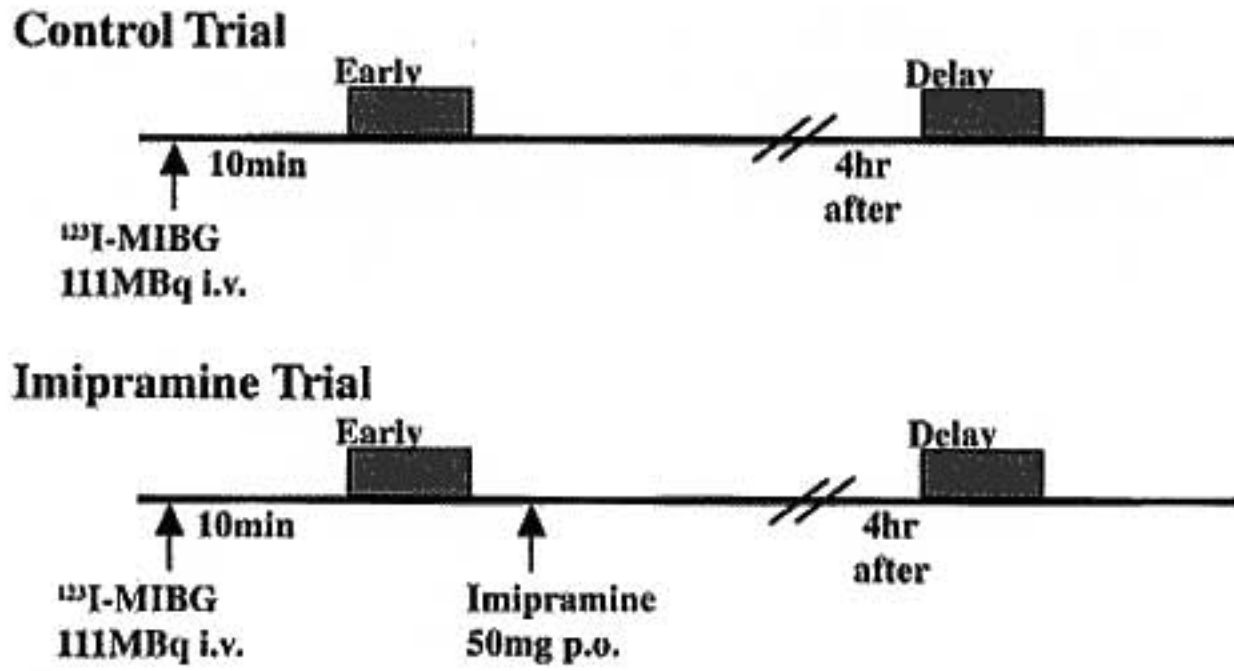


図1 プロトコール

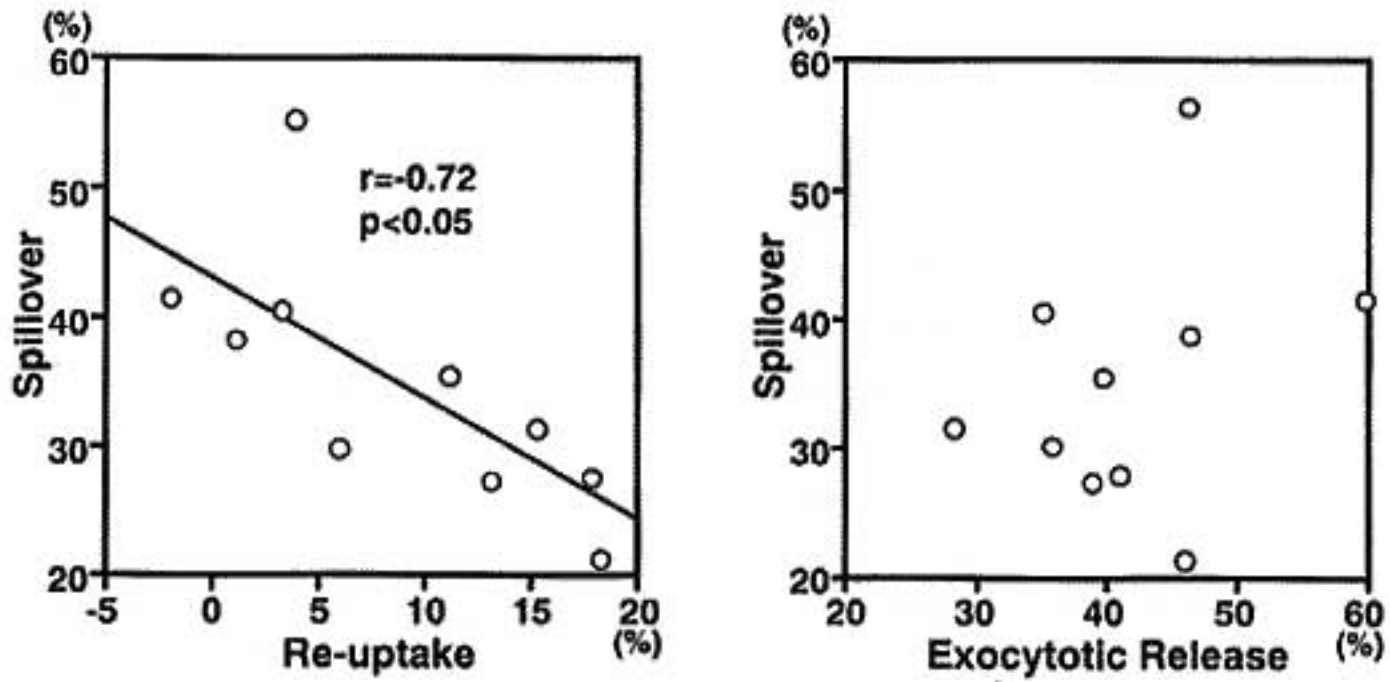


図2 NE spillover と Re-uptake および Exocytotic NE release との関係

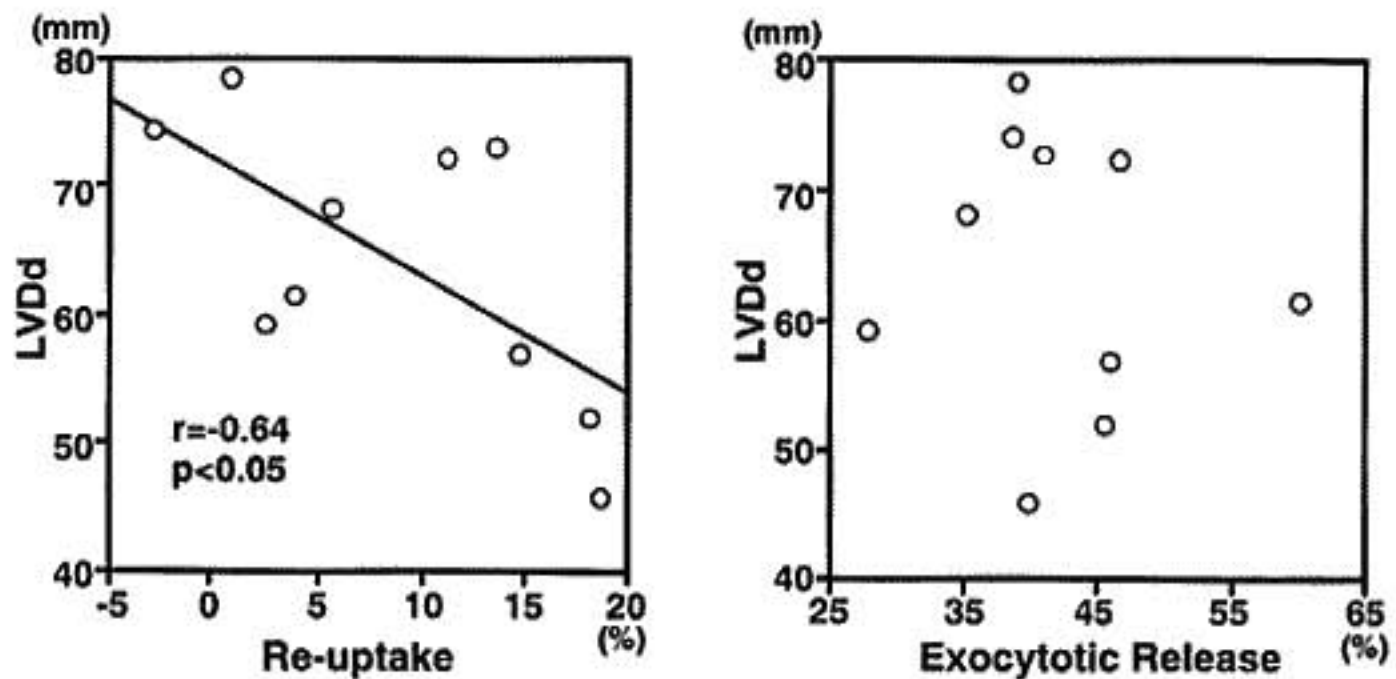


図3 左室拡張末期径と Re-uptake および Exocytotic NE release との関係

亢進、すなわち神経間隙における NE 濃度の上昇を規定する因子の主たるものは、心臓交感神経終末における exocytotic NE release, および uptake-1 による re-uptake と考えられている。また、それらを修飾するものとして NE 合成、代謝、storage vesicle への取り込みならびに放出などが挙げられる。これらの個々の因子が、心不全時にどのように変化するかを知ることは心臓交感神経活動亢進の機序を解明するうえで重要なことであり、最近では $[^3H]$ NE を用いた検討³⁾や、PET による検討⁴⁾などでその詳細が明らかになりつつある。

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィは、心臓交感神経機能の非侵襲的評価法として日常臨床でも広く行われている。心不全症例に対する ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィの報告は多数認められるが、今回我々は uptake-1 を阻害することが知られている imipramine を心不全症例に負荷し ^{123}I -MIBG シンチグラフィを施行することにより、心不全時における re-uptake および exocytotic NE release 動態と心不全重症度との関連につき検討した。

神経間隙からの NE の漏れ出し(spillover)を MIBG の washout として評価すると、早期像から後期像への washout rate は、NE の心臓交感神経終末における exocytotic release と re-uptake の差を表している。一方 imipramine 投与下の washout rate は re-uptake の成分を除いた部分、すなわち exocytotic release の量を示していると仮定される。また、imipramine 投与による washout rate の変化の程度は re-uptake の量を反映していると考えられる。すなわ

ち、この変化が大きいほど re-uptake の量が大きであり、uptake-1 機能が保たれていると推定される。

今回の検討で、NE spillover に対し re-uptake は有意の逆相関を示すが、exocytotic NE release との間には明らかな関係をみなかったことより、心不全における NE spillover の亢進は主に交感神経終末での uptake-1 抑制による re-uptake 量の低下に規定されると考えられた。また、この uptake-1 抑制の程度は左室拡張末期径で評価される心不全の重症度に依存することが示唆された。

§ 文献

- 1) Rundqvist B, Elam M, et al: Increased cardiac adrenergic drive precedes generalized sympathetic activation in human heart failure. *Circulation* 1997; 95: 169-175
- 2) Henderson EB, Kahn JK, et al: Abnormal I-123 metaiodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 1192-1199
- 3) Eisenhofer G, Friberg P, et al: Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1667-1676
- 4) Ungerer M, Hartmann F, et al: Regional in vivo and in vitro characterization of autonomic innervation in cardiomyopathic human heart. *Circulation* 1998; 97: 174-180

心不全患者におけるプリン代謝の検討

尾崎就一* 衣川 徹* 遠藤昭博* 加藤雅彦*
 荻野和秀* 井川 修* 久留一郎* 重政千秋*

筋運動の際には adenosine 5'-triphosphate(ATP) が速やかに消費され, adenosine 5'-diphosphate (ADP)と adenosine 5'-monophosphate(AMP)が増加する. ATP の消費が再合成を上回りプリン分解が亢進すると, AMP から AMP deaminase により inosine 5'-monophosphate(IMP)が, また 5'-nucleotidase により アデノシンが生成される. この AMP が IMP に脱アミノ化される過程で, アンモニアが生じる. IMP, アデノシンよりイノシンを経てヒポキサンチンが生成され, ヒポキサンチンは骨格筋における主な最終代謝産物として, 血中に出現する(図1). したがってアンモニアとヒポキサンチンの血中濃度は, 運動時のプリン分解の指標となり得る¹⁾.

1997年, Funaya らは心不全患者において, 重症度ごとに安静時血中アデノシンが上昇することを報告し, これが心不全に対して心保護的に働いている可能性を考察した²⁾. 1999年, Loh らは AMP deaminase 活性が遺伝的に低下している慢性心不全患者において予後が良好であることを報告し, この機序がアデノシン産生亢進である可能性を考察した³⁾. また我々は心不全患者の運動時のプリン分解が低下しており, 骨格筋の AMP 異化に異常を認めることを報告してきた⁴⁾. 本研究では, 慢性心不全患者の運動時のアンモニア, ヒポキサンチン, アデノシンを測定し, 運動筋の AMP 異化経路について検討を加えた.

§ 対象と方法

安定した慢性心不全患者 26 例(NYHA 1 度 11 例, 2 度 14 例, 3 度 1 例, 男性 18 例, 女性 8 例, 平均年齢 57±2 歳, 基礎心疾患は拡張型心筋症 15 例, 陳旧性

心筋梗塞 6 例, 逆流性弁膜症 4 例, 高血圧性心臓病 1 例)を対象に呼気ガス分析下にランブ負荷症候限界性エルゴメーター負荷試験を施行し, 酵素法で血漿アンモニア, HPLC 法で血漿ヒポキサンチン, RIA 法で血漿アデノシンを測定した. 測定はアンモニアは運動前, 運動直後, 回復期 3 分, 5 分, ヒポキサンチンは運動前, 運動直後, 回復期 10 分, 20 分, 30 分, アデノシンは運動前, 運動直後, 回復期 3 分, 5 分, 10 分, 20 分, 30 分に採血を行った.

§ 結果

運動負荷時の各指標については, peak work rate は平均 106±8 wats, AT-VO₂ は平均 11.5±0.4 ml/min/kg, peak VO₂ は平均 18.5±0.8 ml/min/kg であ

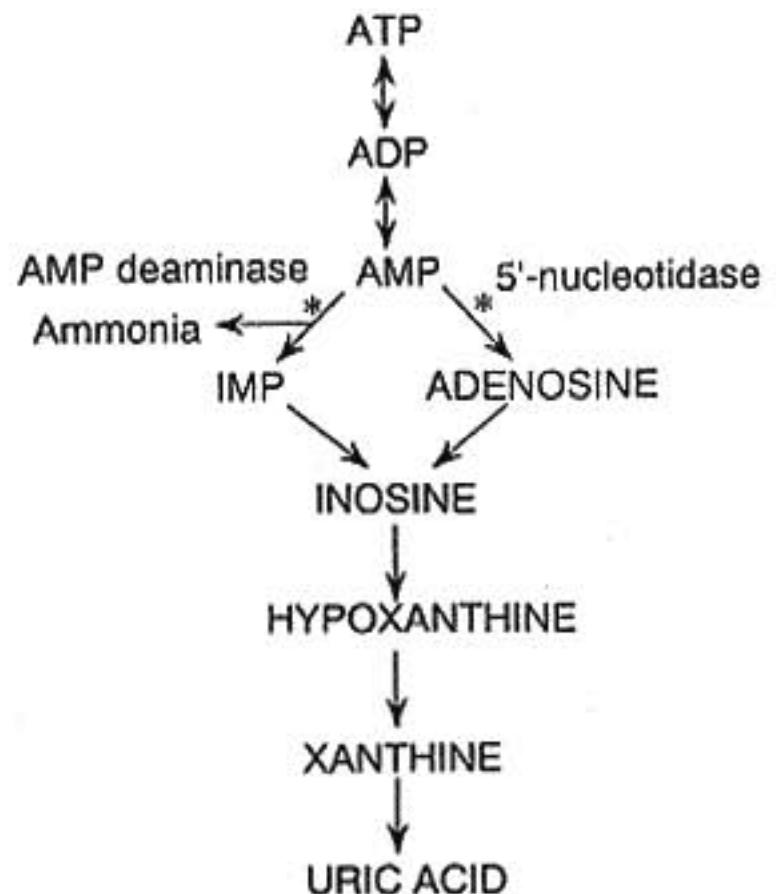


図1 Pathways of purine nucleotide metabolism

*鳥取大学医学部第1内科
 〒683-8503 米子市西町 86)

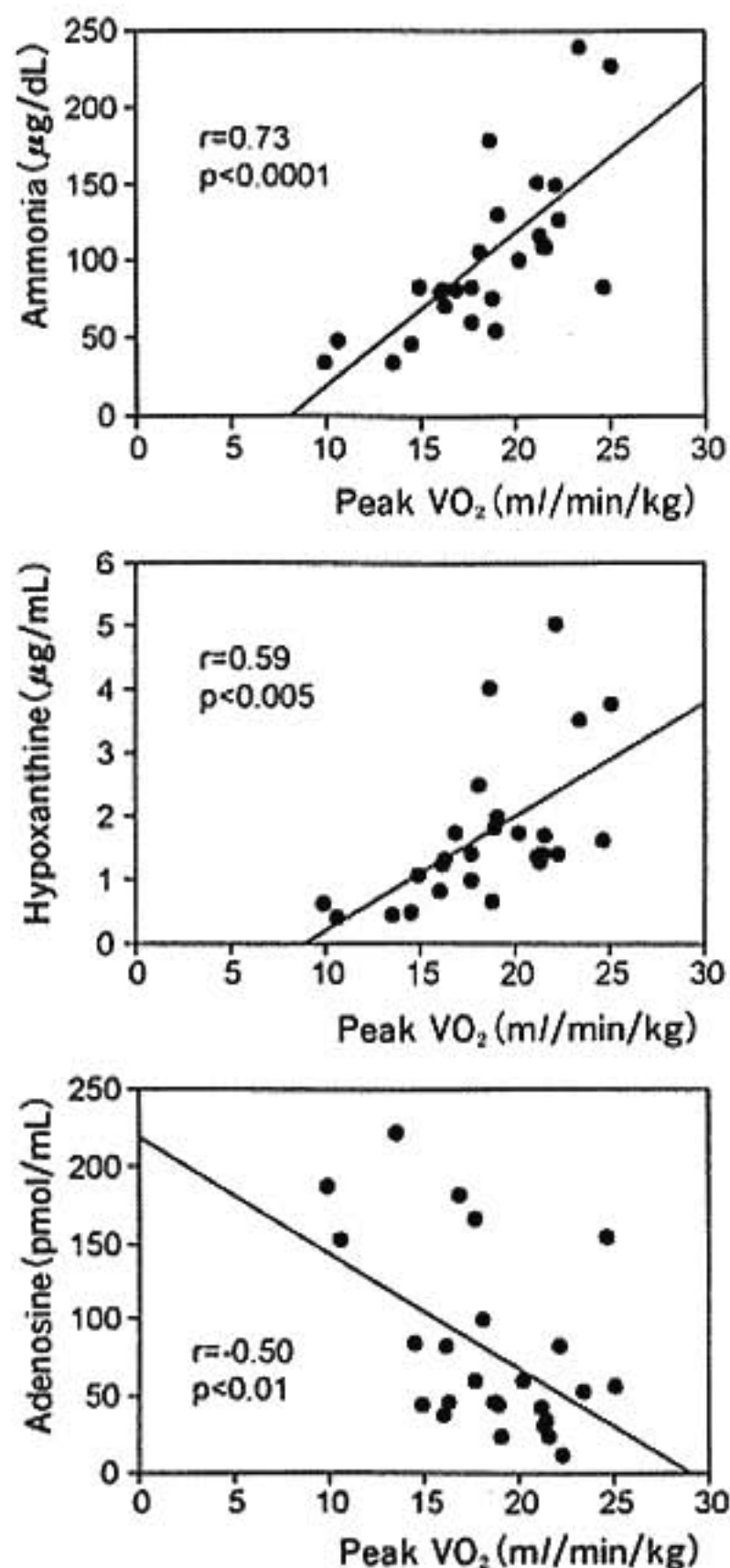


図2 Correlations between ammonia at 3 min postexercise, hypoxanthine at 20 min postexercise, adenosine at 5 min postexercise and peak VO₂

った。また安静時から運動ピークにかけて心拍数は平均 81 ± 4 bpm から 155 ± 6 bpm, 収縮期血圧は 131 ± 5 bpm から 192 ± 7 bpm と増加した。

運動時の血漿アンモニア値, 血漿ヒポキサンチン値, 血漿アデノシン値は運動ピークから回復期にかけて, 安静時に比べ有意に高値を示した。これらはそれぞれ回復期3分, 20分, 5分に最高値を示した(アンモニア $58 \pm 3 \rightarrow 103 \pm 10$ μg/dl, ヒポキサンチン $0.24 \pm 0.02 \rightarrow 1.72 \pm 0.23$ μg/ml, アデノシン $26 \pm 5 \rightarrow 80 \pm 12$ pmol/ml)。運動耐容能とプリン代謝産物の関連を見るために, 回復期3分の血漿アンモニア値, 回復期20分のヒポキサンチン値, 回復期5分のアデノシン値と

peak VO₂の相関を調べたところ, それぞれ $r=0.73$, 0.59 , -0.50 の有意な相関を示した(図2)。

§ 考察

筋肉の運動時プリン分解は AMP deaminase により主に規定されているが, この酵素の活性が欠損する病態として, AMP deaminase 欠損症が報告されている。Sabina ら⁶⁾によると, AMP deaminase 欠損症患者のプリン分解は, 通常経路(AMP から IMP を産生する経路)を介さず, adenosine を産生する経路へシフトすることが報告されている。この疾患においては, 運動時のアンモニア反応が低いことが知られている⁷⁾。

今回の我々の検討で, 心不全患者において, 運動耐容能が低下するにつれて運動時アデノシン反応は亢進し, 同時にアンモニア, ヒポキサンチン反応は低下した。この機序として心不全患者で AMP deaminase 欠損症に類似した病態, すなわち骨格筋で AMP deaminase 系の抑制と相対的 5'-nucleotidase 系の活性化が生じている可能性がある。アデノシンはカテコラミン, レニン-アンギオテンシン系さらにサイトカインを介する細胞障害に拮抗する作用を持ち, 心保護的に作用することが知られている⁸⁾。また臨床的に, ジピリダモール内服による血中アデノシンの上昇が, 心不全の改善につながる可能性も報告されている⁹⁾。このように, 心不全患者におけるアデノシンの上昇は, 患者にとって有利に働くことが推測される。

§ 文献

- 1) 都田裕之:呼吸・循環動態の生理学, Q 1-10 ヒポキサンチン, アンモニア代謝, 運動指導・運動療法:循環器 NOW 10, 村山正博編, 南山堂, 63-64, 1995
- 2) Loh E, Rebbeck TR, Mohoney PD, et al: Common variant in AMPD1 gene predicts improved clinical outcome in patients with heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1422-1425
- 3) Funaya H, Kitakaze M, Node K, et al: Plasma adenosine levels increase in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1363-1365
- 4) Kinugawa T, Ogino K, Kato M, et al: Altered purine and glycogen metabolism in skeletal muscle during exercise in patients with heart failure. *Metabolism* 1999; 48: 484-488
- 5) Ogino K, Osaki S, Kitamura H, et al: Ammonia response to exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Physiol* 1999; 277: R1005-1010

- tive heart failure. *Heart* 1996 ; 75 : 343-348
- 6) Sabina RL, Swain JL, Olanow CW, et al : Myoadenylate deaminase deficiency. Functional and metabolic abnormalities associated with disruption of the purine nucleotide cycle. *J Clin Invest* 1984 ; 73 : 720-730
- 7) Wagner DR, Felbel J, Gresser U, et al : Muscle metabolism and red cell ATP/ADP concentration during bicycle ergometer in patients with AMPD-Deficiency. *Klin Wochenschr* 1991 ; 69 : 251-255
- 8) Hori M and Kitakaze M : Adenosine, the heart, and coronary circulation. *Hypertension* 1991 ; 18 : 565-574
- 9) Kitakaze M, Minamino T, Node K, et al : Elevation of plasma adenosine levels may attenuate the severity of chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998 ; 12 : 307-309

心疾患患者の運動耐容能は 呼気終末一酸化窒素濃度(ETNO)と関連する

安達 仁* 櫻井繁樹* 関口 誠* 河口 廉* 高間典明*
小坂橋紀通* 瀬田享博* 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**

§ 目的

血管内皮細胞で産生される一酸化窒素(NO)は血管拡張に関与しており¹⁾, 心不全では血管内皮細胞機能不全²⁾のためにNO産生が減少^{3,4)}して血管拡張反応が不十分となる。慢性心不全患者の運動耐容能低下の機序に血管拡張不全が指摘されている⁵⁾が, NO産生能低下はその一因である可能性がある。NOは末梢骨格筋のみの血管拡張能を調節しているのみならず, 肺循環も調節している⁶⁾。現在, 呼気中NOが測定可能であり, これは肺循環由来のNOであると考えられる。そこで今回終末呼気ガス中NO濃度(ETNO)と心疾患患者の運動耐容能および運動中の心機能とを比較検討した。

§ 方法

対象は1999年2月から当院において心肺運動負荷試験(CPET)中にETNOを測定した心疾患患者連続42名。対象疾患は虚血性心疾患19名, 高血圧性心疾患4名, 開心術後患者16名, 不整脈2名, 拡張型心筋症1名である。平均年齢は 60.0 ± 10.1 歳。CPET中, breath-by-breathに呼気ガスをサンプリングし, MIATO AE 280 Sを用いて呼吸数, 一回換気量, $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$ を分析した。同時にSiemens社製NO analyzerを用いて, 化学発光法にてETNOを測定した。また, 同意を得られた12例においてはCPET中, ジアグノグリーンを用いた色素希釈法にて心拍出量(CO)を測定した。CPETには1分間10ワットずつ増加するランブ負荷を用い, MedGraphics社製cycle ergometer(CPE 2000)を使用した。ATはWasaermanら

の報告⁷⁾に従いV-slope法にて求めた。 $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slopeは分時換気量($\dot{V}E$)および二酸化炭素排出量($\dot{V}CO_2$)より一時回帰にて計算した。相関係数(r)は最小二乗法により計算した。

§ 結果

Anaerobic threshold(AT)とpeak $\dot{V}O_2$ の平均はそれぞれ 12.4 ± 2.7 ml/min/kg, 18.0 ± 5.1 ml/min/kgであった。ETNOは安静時 78.4 ± 15.9 ppB, 20ワット負荷時 85.1 ± 18.7 ppB, 40ワット負荷時 87.4 ± 14.4 ppBと運動量が増加するにつれて徐々に増加した。最大負荷時におけるETNO(peak ETNO)とATとは $r=0.468$, peak $\dot{V}O_2$ とは $r=0.562$ の正の相関を認めた(図1)。 $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$ slopeとは $r=-0.588$ (図2), peak $\dot{V}O_2$ /HRとは $r=0.452$ (図3a)の相関関係を認めた。peak COとの相関係数は $r=0.468$ であった(図3b)。

§ 考察

心疾患患者において, 呼気中NOと運動耐容能および運動中の心機能とは正の相関があることを報告した。

呼気中に現れるNOは鼻腔粘膜由来のNO濃度が高⁸⁾。我々は鼻腔粘膜由来のNOが混入することを防ぐためにnose clipを用い, 鼻腔内で産生されたNOが呼気ガス中に混入することを予防した。これにより我々の測定法による $\dot{V}NO$ は, 安静時 93.6 ± 66.9 ml/min/であり, 気管内挿管を行って得た $\dot{V}NO$ 濃度の報告⁹⁾にかなり近い数値が得られた。また本検討では呼気すべてを含んだ $\dot{V}NO$ ではなく呼気終末部のガスのみを測定している。終末呼気は主に肺胞由来のガスであるため, ETNOはかなり選択的に肺胞由来のNOを測定していると考えられる。

*群馬県立心臓血管センター

(〒371-0004 群馬県前橋市亀泉町 3-12)

**心臓血管研究所

(〒106-0032 東京都港区六本木 7-3-10)

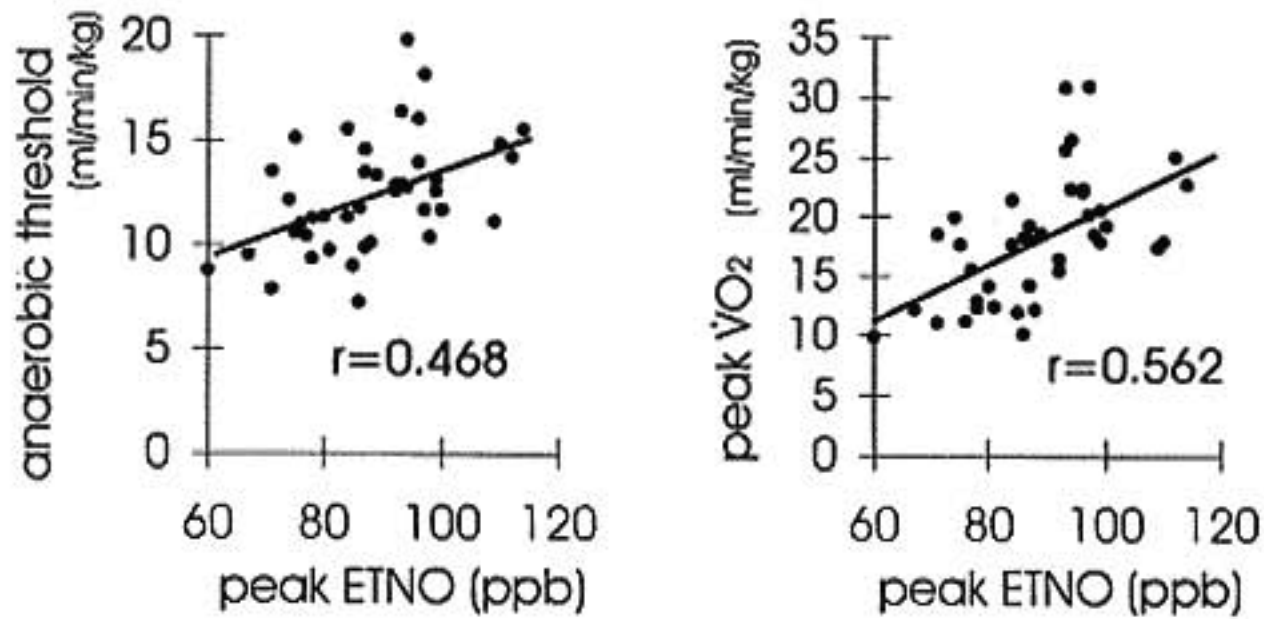


図1 運動耐容能と最大負荷時終末呼気一酸化窒素濃度(ETNO)との関係
AT(anaerobic threshold)と peak $\dot{V}O_2$ は、ともに ETNO と良好な正の相関を示している。
ETNO: end-tidal nitric oxide

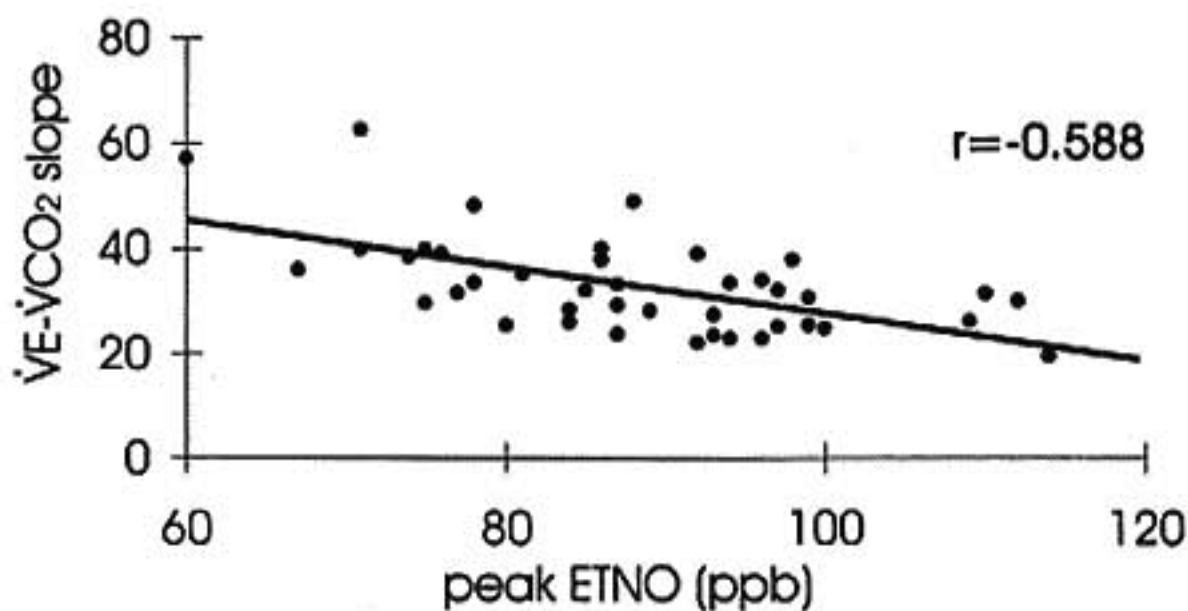


図2 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope と最大負荷時終末呼気一酸化窒素濃度(ETNO)との関係
一酸化窒素呼出量が多いほど $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が小さく、換気血流不均等分布が少ないことを示している。

運動耐容能は心機能・呼吸機能・骨格筋機能および血流すなわち血管内皮機能の総和である。心疾患患者では呼吸機能は障害されていることが少ないため、運動耐容能低下に関与するのはおもに心機能、骨格筋機能と血管内皮機能である。心拍出量がふえても末梢血管拡張能が改善しないと嫌氣的代謝が減少しないという報告⁹⁾もあり、心疾患患者にとって血管内皮細胞機能は重要なものである。NOは血管内皮細胞に作用して血管拡張性の維持に重要な物質である。NOは血管抵抗に関与する末梢血管レベルにも作用して末梢の血流を調節している。また、NOは基礎分泌のみならず運動中の血管拡張性にも関与するという報告もある¹⁰⁾。

すなわち、NOは、運動中の血管抵抗を調節して、活動骨格筋への血流を調節していると考えられる。

本報告以外にも、慢性心不全患者におけるNO産生能の障害に関する報告がある¹¹⁾。本報告ではさらに、運動耐容能がNO産生能と正の相関を示すことを示した。慢性心不全患者における血管拡張能の低下が、下肢骨格筋では乳酸産生に影響を及ぼし、肺循環では換気血流不均等分布に影響を及ぼす結果、患者の運動耐容能の低下を引き起こす可能性が考えられる。

本検討ではETNOと $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope および peak $\dot{V}O_2/HR$ や心拍出量との相関はすべて0.45から0.6

§ 考察

我々は、急性期再灌流された心筋梗塞後患者に慢性期、冠動脈造影と運動負荷²⁰¹Tl心筋SPECTを施行し、虚血の出現した梗塞責任冠動脈の再狭窄病変では、運動負荷時のQTcが延長した。今回の検討では、冠動脈造影上梗塞部位の有意な再狭窄を認めたにもかかわらず、運動負荷により虚血が出現しなかったC群は、QTcが逆に負荷時短縮する傾向を示し、A群と対照的であった。C群の梗塞領域は、non-viableな心筋であり再灌流されても残存心筋がないため虚血が生じない可能性がある。しかし一方で壁運動の改善を認める症例もあり、冠動脈狭窄による血流減少に心筋自体が適応し、一種のpreconditioning⁴⁾により、虚血が生じにくいあるいは虚血の程度が軽くなった可能性もあるが、運動負荷時rate-pressure-productsでは差を認めなかった。梗塞責任冠動脈が慢性期再狭窄を起こし、負荷により虚血が出現するようなviableだがischemicな梗塞心筋においては、負荷時QTcが顕著に延長し再狭窄の指標となる可能性を示唆した。

§ 文献

- 1) Yu PNG, et al : Studies of electrocardiographic changes during exercise (Modified Double Two-Step test). *Circulation* 1952 ; 4 : 183-192
- 2) Niwa H, et al : Serial changes in QT interval during acute myocardial infarction : Comparison of QT interval changes of reperfused cases and non-reperfused cases. *J Cardiol* 1993 ; 23 : 41-50
- 3) Akimitsu T, et al : Continuous QT interval and T wave monitoring in patients with acute myocardial infarction (AMI) for non-invasive prediction of the reperfusion of infarct related coronary artery and left ventricular systolic function. *JPN J Electrocardiology* 1993 ; 13 : 254-264
- 4) Anzai T, et al : Preinfarction angina as a major predict of left ventricular function and long-term prognosis after as first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995 ; 26 : 319-327

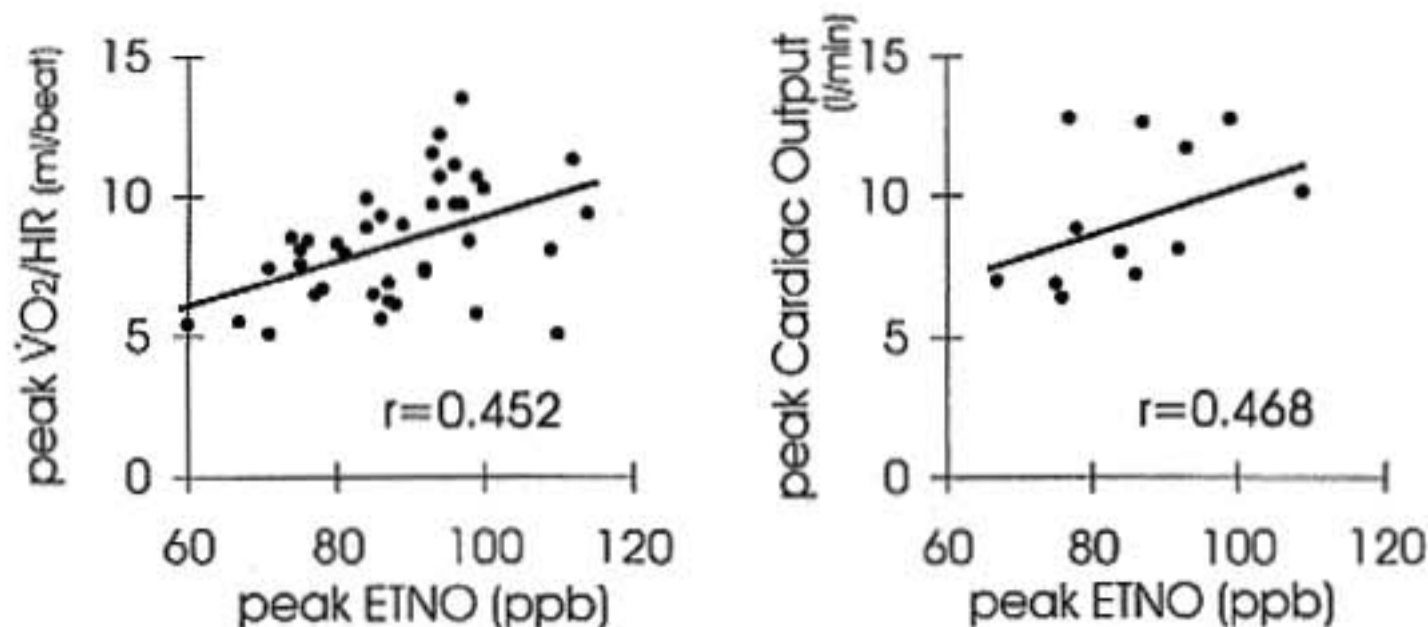


図3 運動時心拍出量と最大負荷時終末呼気一酸化窒素濃度(ETNO)との関係
 左: 最高酸素脈が多く最大負荷時一回心拍出量(stroke volume)が多いほど、一酸化窒素呼出量も多い。
 右: 最大負荷時の心拍出量が多いほど一酸化窒素呼出量も多い。

であり、きわめて高い相関であるとはいえなかった。 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は換気血流不均衡分布の指標であり¹¹⁾、心拍出量とある程度の相関を示し¹²⁾¹³⁾、peak $\dot{V}O_2/HR$ は最大負荷時の一回心拍出量の目安である。すなわちこれらは肺血流量の目安となるパラメーターである。血管開存性についてはNO以外にも endothelin-1 や prostaglandins などが関与しており、運動中にはさらに交感神経活性が強くと関与してくる。したがって、運動中の血管拡張能がすべてNOのみに制御されているのではないということが相関係数が極めて高くなかった理由であると思われる。

以上、心疾患患者においてNO産生能は運動耐容能の規定因子となっている可能性があることを示した。

§ 文献

- 1) Palmer RMJ, Ferrige AG and Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526
- 2) Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, et al: Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-1596
- 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) Adachi H, Paul HN, Romualdo B, et al: Nitric oxide production during exercise in chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 133: 196-202
- 5) LeJemtel TH, Maskin CS, Lucido D, et al: Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation*; 74: 245-251
- 6) Koizumi T, Gupta R, Banerjee M, et al: Changes in pulmonary vascular tone during exercise. Effects of nitric oxide (NO) synthase inhibition, L-arginine infusion, and NO inhibition. *J Clin Invest* 1994; 94: 2275-2282
- 7) Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K, et al: Breath-by-breath measurement of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1662-1662
- 8) Schedin U, Frostell C, Persson MG, et al: Contribution from upper and lower airways to exhaled endogenous nitric oxide in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 327-332
- 9) Wilson JR, Martin JL and Ferraro N: Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with heart failure: Role of cardiac pump dysfunction as determined by effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984; 54: 1308-1315
- 10) Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, et al: Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 1994; 90: 285-288
- 11) Juratsch CE, Whipp BJ, Huntsman DJ, et al: Ventilatory control during experimental mal-

distribution of VA/Q in the dog. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 245-253

- 12) Metra M, Cas LD, Panina G, et al : Exercise hyperventilation chronic congestive heart failure, and its relation to functional capacity and

hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992 ; 70 : 622-628

- 13) 安達 仁, 小坂橋紀通, 直田匡彦, ほか : 心不全患者における運動中の心機能は運動療法により改善する。循環制御 1997 ; 18 : 337-340

運動耐容能における上腕および 大腿動脈内皮機能の検討

高瀬凡平* 里村公生* 大鈴木孝* 松井岳巳**
石塚俊晶** 松村耕二** 栗田 明**

運動耐容能には種々の規定因子がある。運動中の血流増加の機序の一つに nitric oxide や血管内皮機能の関与が報告されているが、その詳細は不明である。また、我々は慢性 C 型肝炎における interferon 治療が血管内皮機能障害を惹起することを報告した¹⁾。そこで、interferon 治療モデルをもちいて、下肢運動時の血流増加における血管内皮の役割を運動耐容能および血管内皮機能検査により検討した。ついで、同一症例で運動耐容能と上腕および大腿動脈内皮機能との関係を比較検討した。

§ 方法

対象は、肝生検にて診断、肝臓専門医により interferon 治療の適応有すると判断された慢性 C 型肝炎 10 例(平均 53±11 歳、男性 2 例)とした。いずれの症例も既往歴、現病歴ともに心血管系の合併症を認めず、いずれも心血管系薬剤の投与を受けていない症例とした。ただし、喫煙歴を有する症例 3 例、境界型高血圧 1 例および高脂血症 1 例が含まれていた。Interferon 治療法は、 10×10^6 U の recombinant human alpha-Interferon (rh-INF-a 2b, INTRON A) を毎日、4 週間皮下投与するプロトコールとし、Interferon 治療開始前と終了 3-4 日後に上腕動脈内皮機能検査と運動負荷試験を繰り返し施行した。

(1) 上腕動脈内皮機能検査法：7.5 MHz の高分解能超音波端子 (YHP Sonos 2000) を用い上腕動脈長軸像を描出し、VHS ビデオテープで記録しながら、前腕を収縮期血圧+30 mmHg で 5 分間駆血後解除し反応充血を惹起せしめた。反応充血前(安静時)および反応

充血後約 60-90 秒の上腕動脈長軸像を再生し、心電図に同期させた画像を計測に用いた。おのおのの血管径は quantitative angiography system (Kontron Cardio 500) にて 3 心拍平均値を求めた。安静時から反応充血後の血管径の % 変化を求め、endothelium-dependent vasodilation, flow-mediated dilation (FMD, %) とした。その後約 15 分ないし 20 分安静ののち glyceryl trinitrate (GTN) 0.3 mg を舌下投与し、投与前、投与 3 分ないし 5 分後の上腕動脈長軸径の変化を同様に求めた。これを endothelium-independent vasodilation (GTN-D, %) とし検討した。

(2) 運動負荷試験：上腕動脈内皮機能検査の翌日に症候限界性 treadmill 負荷試験 (Bruce protocol) を施行した。心電図を Marquette CASE 12 で記録し、血圧を Korotkoff 法にて 1 分毎に記録した。

ついで冠動脈疾患が疑われ運動負荷試験の適応となったが冠動脈造影にて有意狭窄を認めない 28 症例(平均 64±11 歳、男性 21 例)を対象に運動耐容能と上腕および大腿動脈内皮機能との関係を検討した。心血管系薬剤を 3 日前より中止し、上記の慢性 C 型肝炎症例と同様に内皮機能検査と症候限界性 treadmill 負荷試験 (Bruce protocol) を施行した。まず、treadmill 負荷試験の 2 時間前に上腕動脈内皮機能検査を施行した。ついで約 1 時間後、大腿動脈に対し上腕動脈と同様に高分解能超音波端子をあて大腿動脈長軸像を描出し上腕動脈内皮機能検査法と全く同様の方法にて大腿動脈の FMD, GTN-D を求めた。

結果は平均±標準偏差で表し、paired Student's t 検定と単相関を用いた。

§ 結果

Interferon 治療により上腕動脈 FMD は 6.8 ± 3.1 から 1.9 ± 2.6 % へと有意 ($p < 0.05$) に低下したが、

*防衛医科大学第 1 内科

** 同 研究センター医療工学

(〒359-8513 所沢市並木 3-2)

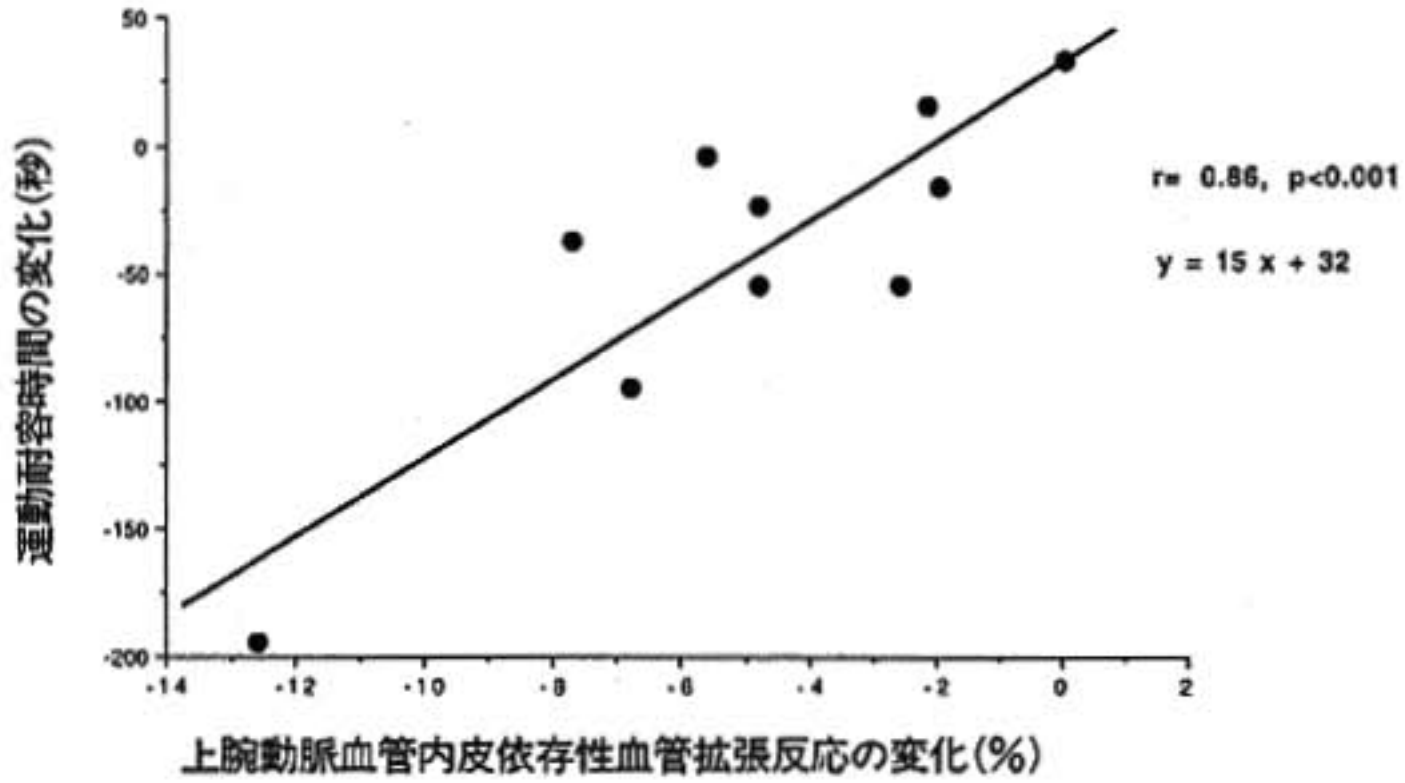


図 1 内皮依存性血管拡張反応変化と運動耐容時間変化との関係

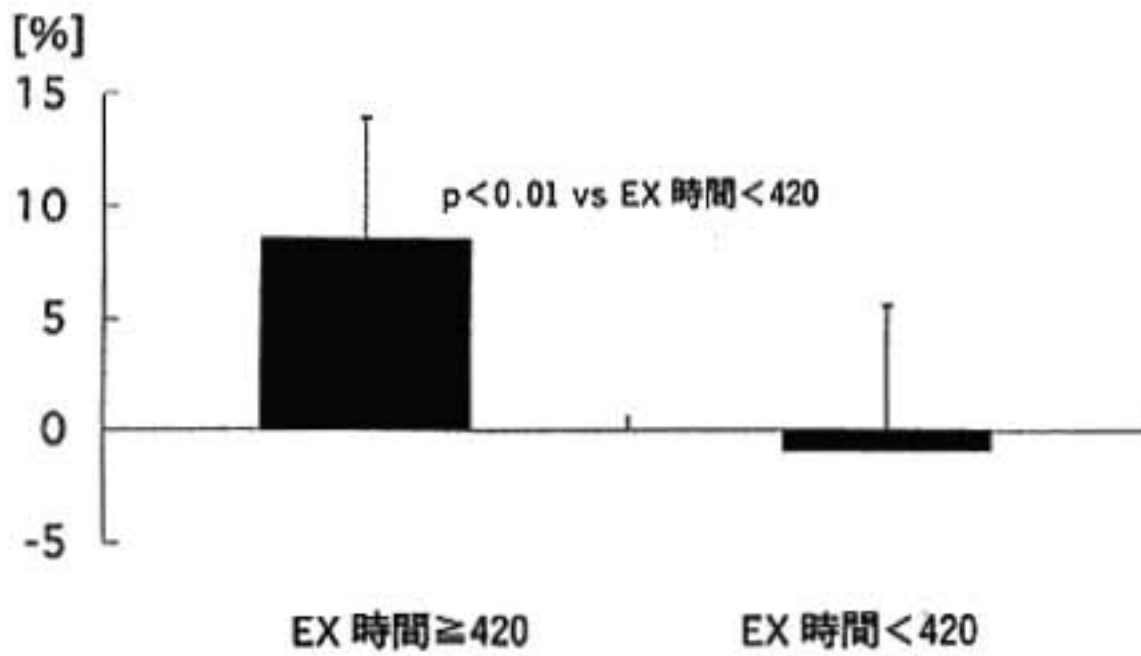


図 2 大腿動脈血管内皮依存性(ED)血管拡張反応

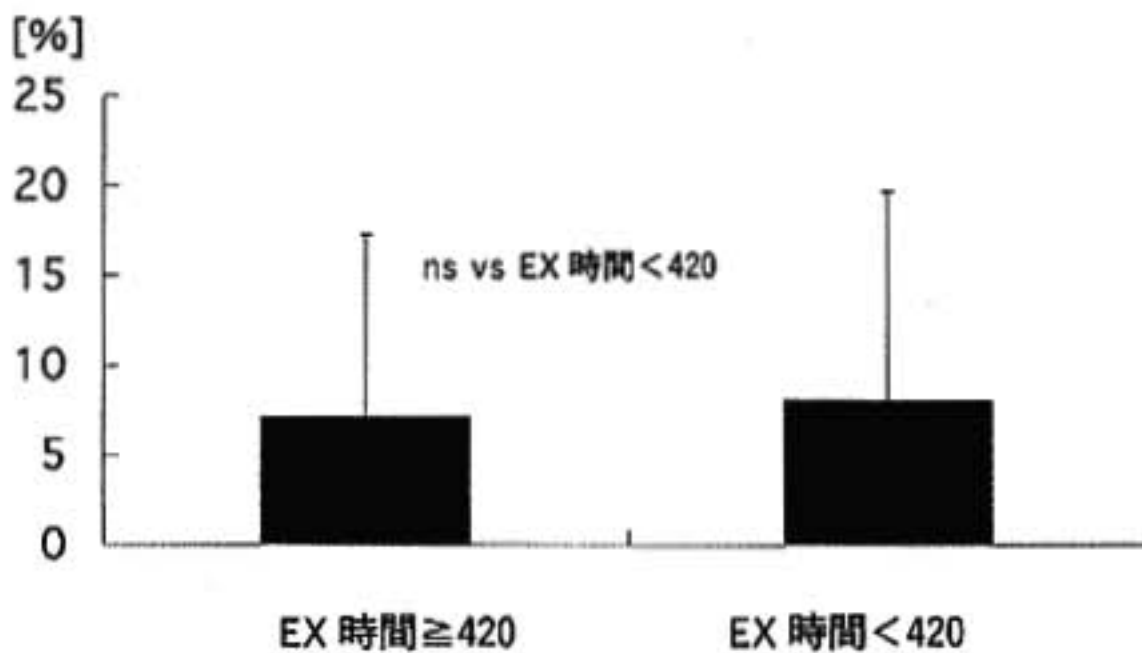


図 3 上腕動脈血管内皮依存性(ED)血管拡張反応

GTN-Dは 13.4 ± 5.4 から 17.0 ± 5.5 %への変化で有意ではなかった。運動負荷試験はInterferon治療の前および後ともに、いずれの症例においても下肢の疲れまたは全身の疲れで負荷試験を中止していた。その結果、Interferon治療により運動耐容時間は 437 ± 89 から 395 ± 62 秒に有意($p < 0.05$)の低下が認められた。Interferon治療の前および後において上腕動脈FMDと運動耐容時間の相関を検討したが、一定の関係は認められなかった。しかし、Interferon治療前後で上腕動脈FMDと運動耐容時間の変化の相関を調べると、図1に示したごとく有意の高い相関関係が得られた($r = 0.86$, $p < 0.001$)。

ついで、同一症例で運動耐容能と上腕および大腿動脈FMDの関係を比較した結果を示す。同様にいずれの症例も下肢の疲れまたは全身の疲れで負荷試験を中止していた。図2に示したごとくBruce protocol stage 3を達成できた症例($n = 18$)とできなかった症例($n = 10$)とにおいて大腿動脈FMDを比較すると、運動耐容能の低い症例群で大腿動脈FMDは有意に低い傾向が認められた(9.3 ± 5.0 vs -1 ± 5.4 %, $p < 0.05$)。しかし、上腕動脈FMDは図3のごとく運動耐容能の低い症例群で低下している傾向が認められるが統計学的に有意ではなかった。

§ 考按

Interferon治療により上腕動脈内皮機能の低下することが認められかつ運動耐容能も有意に低下した。両者の低下度には密接な相関関係が認められ、このことは下肢運動時の血流増加の機序に内皮依存性 nitric oxideの産生が関与することを臨床的に示唆するものと考えられた。さらに運動耐容能には上腕動脈内皮依存性血管拡張反応よりも大腿動脈内皮依存性血管拡張反応がより関与する可能性も示唆された。

Wilsonら³⁾は運動中の血流増加に内皮依存性 nitric

oxide関与は少ないとしているが、Dykeら⁴⁾は中程度関与するとしている。最近、Maxwellら⁵⁾は最大運動時の運動筋血流量を測定し運動能規定因子の一つに血管内皮機能、内皮依存性 nitric oxide関与を動物実験で報告している。症例数が限られているが、本研究はDykeらやMaxwellらの報告を支持するものである。しかし、運動能規定因子として血管内皮機能に関しては、今後さらに症例数を追加した詳細な検討が必要と考えられる。

§ 文献

- 1) Uehata A, Takase B, Nagai T, et al: Reversible endothelial dysfunction caused by interferon alpha therapy in chronic hepatitis C patients. *Circulation* 1997; 96 (Suppl-1): 1-728
- 2) Takase B, Uehata A, Arakawa K, et al: Exercise hyperemia is dependent on endothelial function: Clinical evidence from interferon-induced endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 550 A
- 3) Wilson JR and Kapoor S: Contribution of endothelium-derived relaxing factor to exercise-induced vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 1993; 75: 2740-2744
- 4) Dyke CK, Proctor DN, Dietz NM and Joyner MJ: Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *Journal of Physiology* 1995; 488. 1: 259-265
- 5) Maxwell AJ, Schauble E, Bernstein D and Cooke JP: Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation* 1998; 98: 369-374

慢性心不全患者における心筋酸素代謝の重要性

細川了平* 野原隆司* 藤田正俊* 篠山重威*

§ 背景

1. 心筋のエネルギー代謝

心筋は、通常の好氣的条件下では、そのエネルギーの大半を脂肪酸の β 酸化によってまかなっている。しかし、虚血状態や心不全状態となると、解糖系が刺激され、グリコーゲンやブドウ糖、また乳酸産生によってそのエネルギーを補おうとする。しかし、虚血状態、心不全状態が激しくなると、この系の維持も困難となり、心筋はエネルギー枯渇状態になると考えられている。

2. ^{14}C -acetate PET

酢酸は、心臓のエネルギー代謝に利用されることは知られているが、その濃度が薄いため、エネルギー代謝に量的に寄与することは少ない。一方、心筋内で容易に代謝されるため、心筋エネルギー代謝に貢献する割合は大きいと考えられている。酢酸は、ミトコンドリア内で acetyl-CoA となり、速やかに TCA サイクルに入って、 CO_2 と H_2O に代謝される。 ^{14}C -acetate は、酢酸(acetate)のカルボキシル基に、 ^{14}C をラベルした PET 用トレーサーで、TCA サイクルの活性度に応じて、すなわち、心筋酸素代謝の割合に応じて $^{14}\text{CO}_2$ を排出する。局所の ^{14}C -acetate の time-activity curve の早期の洗い出しは、酸化過程の最終産物としての $^{14}\text{CO}_2$ の排出過程をみるため、心筋酸素消費と相関する。よって dynamic PET により計測された酢酸の time-activity curve の早期洗い出し曲線を、monoexponential curve fitting することで得られる係数(k value)は、心筋酸素消費量を示すこととなる¹⁾。この係数は、食事の影響をうけることなく、安静状態でも、運動などのストレス条件下でも、用いることが

できる便利な指標であることが知られている²⁾。

§ 目的

慢性心不全患者の心筋エネルギー状態は、総体的エネルギー枯渇状態にあるとされている。我々は、心筋のミトコンドリア内の酸素代謝および代謝予備能が、心不全患者の運動能を規定する因子の一つであると仮定した。そして、心不全患者の心筋酸素代謝を PET を用いて定量化し、他の心不全の指標と比較検討し、その仮説を評価した。

§ 方法

非虚血性の慢性心不全患者 15 名(DCM 10 名, HCM 5 名, 男性 12 名, 女性 3 名, 平均年齢 50 歳)に対して検討を行った。患者は、NYHA 分類によって class I と II をグループ A, class III と IV をグループ B とグループ分けした。これらの患者全員に対して、安静時 ^{14}C -acetate PET 撮像を行い、酸素代謝の指標である k value (k mono) を計測した。このうち 4 名の患者に対しては、低容量の Dobutamine 負荷時(5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)の k mono も計測し、心筋の酸素代謝予備能を評価した³⁾。k mono の値は、エルゴメーターを用いた symptom limited の心肺負荷検査(CPX)を行い、その peak $\dot{V}\text{O}_2$ より求めた Mets と比較検討した。15 名中 5 名は、運動不能であったため、specific activity scale (SAS) を用いて Mets を評価した。左室駆出率(LV-EF)は、心エコーを用いて計測し、k mono の値と比較検討した。

§ 結果

1. k mono と心不全重症度

安静時 k mono の値は、グループ A(軽症心不全群 n=6)で、 0.076 ± 0.017 (l/min), グループ B(重症群

n=9)で 0.054 ± 0.010 と、重症群の方が有意に低値を示した($p < 0.01$).

2. 心不全患者の Mets と k mono および LV-EF の関係

CPX および SAS より求めた Mets の値と、安静時 k mono および LV-EF の関係は、図 1 のようになった。Mets と k mono は、 $r=0.86$ と強い正の相関を示したが、Mets と LV-EF は、特に相関がなかった。

3. Dobutamine 負荷時の k mono

Dobutamine 負荷を行った 4 名の心不全患者の k mono の値は、図 2 のようになった。患者番号 2, 3 が NYHA class II, 1, 4 が class III の患者である。安静時 k mono の値は必ずしも重症例の方が低値とはなっていないが、患者 4 の症例のように、安静時の k mono の値は、比較的高値でも、Dobutamine 負荷に対する k mono の値の増加が少ない場合もある。そこで、今回の検討では、Dobutamine 負荷を実施した症例数が少なかったため、他の非虚血性の心疾患患者のデータを加えて、Dobutamine 負荷時の k mono を検討したのが図 3 である。NYHA class IV は、倫理的見地より負荷は行っていない。心不全重症度が進むにつれて、k mono の値は、漸次減少していることがわかる。すなわち、心筋の酸素代謝予備能もまた心不全の進行に伴い低下することが示された。

§ 総括

心不全患者の心筋酸素代謝は、心不全の進行に従い低下した。心不全患者の心筋酸素代謝の指標である k mono は、運動耐容能(Mets)と強い正の相関を示したが、心エコー上の LV-EF と Mets は、特に相関を認めなかった。Dobutamine 負荷時の k mono、すなわち心筋酸素代謝予備能もまた、心不全の進行に伴い低下した。心筋酸素代謝、および代謝予備能は、心不全における運動能の規定因子のひとつであることが示唆された。

§ 考察

心不全患者の運動能の規定因子は多数あり一つに絞り切れるものではない。末梢性のものが重要であることは論を俟たないが、中枢性の寄与も大きいと考える。心筋エネルギー代謝は、個々の症例、特に心不全症例において、簡易に計測できなかつたこともあり、運動能との関係が検討されていなかつた。今回の検討により、心不全の運動能に対して、心筋エネルギー代謝の影響は大きく、規定因子の一つとなり得ることがわかつた。心臓の external work に関わる左室駆出率と運動能には相関がないことから、external work に関わ

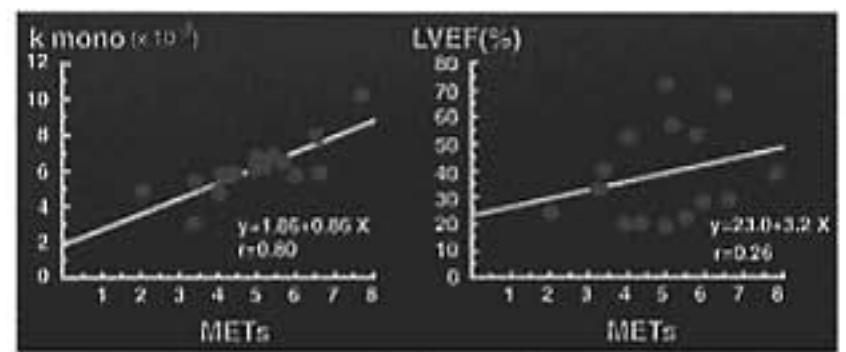


図 1 k mono, LVEF and METs

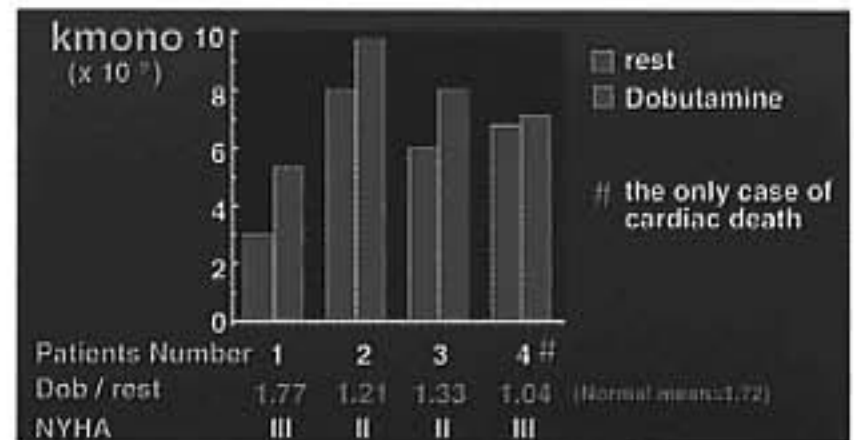


図 2 Myocardial energy reserve

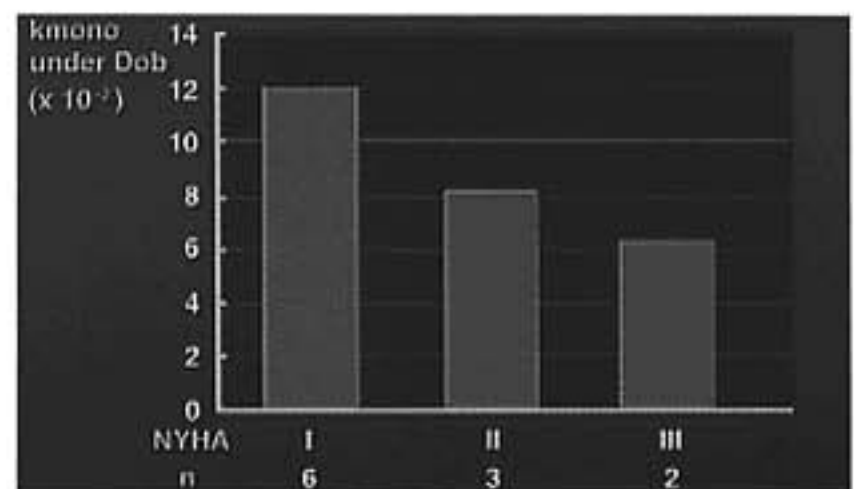


図 3 ドブタミン負荷時 k mono と NYHA 分類

りないもの、心拡張機能に関わるエネルギーなどが、運動能を規定するポイントとなり得ることが考えられた。今後の検討が重要と考える。

§ 文献

- 1) Brown M, et al: Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate. *Circulation* 1987; 76: 687
- 2) Bergmann SR: Clinical application of assessments of myocardial substrate utilization with positron emission tomography. *Mol Cell Biochem* 1989; 88: 201-209
- 3) Hata T, et al: Noninvasive assessment of myocardial viability by positron emission tomography with ^{11}C acetate in patients with old myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1834-1841

左室機能低下患者における運動耐容能の規定因子

後藤葉一* 櫻木 悟* 安村良男* 角田 等*
馬場 健* 高木修一* 相原直彦* 高木 洋**

心不全の病態の大きな特徴の1つとして、運動耐容能の低下があげられる。これまで心不全患者の運動耐容能低下の機序を明らかにするために、多くの研究が行われてきたが、いまだに十分明らかにされたとは言えない。その理由の1つは、運動耐容能の規定因子が単一ではなく、多因子であるということによると思われる。本日は、これまで我々が心不全患者あるいは左室機能低下患者において運動耐容能の規定因子を検討してきたデータの一端をご紹介したいと思う。

§ 運動耐容能と収縮・拡張機能の関係

これまでの研究により、心不全患者において安静時の左室駆出率が運動耐容能と相関しないことが示されており¹⁾、一般に心不全患者の運動耐容能への安静時左室収縮機能の関与は大きくないと考えられている。しかしこれまで左室収縮・拡張機能を安静時と運動時の両方にわたって詳細に検討した報告は少なく²⁾、したがって心不全患者の運動耐容能への運動中の左室機能の関与は十分明らかにされていない。

これを明らかにするために、心筋梗塞発症約1カ月後の男性患者26名に対し、心臓カテーテル検査中に左室圧を Millar 社製カテーテル先端マイクロマンメーターにて計測しながら症候限界性臥位エルゴメーター負荷試験を施行し、最高酸素摂取量(pVO_2)と左室収縮・拡張機能指標との関連を検討した³⁾。左室弛緩能の指標として、左室圧下降脚の時定数 Tau を Weiss ら⁴⁾の方法により求めた。対象患者を pVO_2 16 ml/kg/分以上の13例と16 ml/kg/分未満の13例の2群に分け、諸指標を比較したところ、安静時には、dP/dt 最小

値、左室圧最小値、Tau といった左室拡張機能指標のみに2群間で有意差があり、左室駆出率や dP/dt 最大値などの収縮機能指標には差は認められなかった。最大負荷時には、心拍出量、左室拡張末期圧、dP/dt 最小値、左室圧最小値、Tau に2群間で有意差があり、やはり拡張機能指標により強い差が認められた。

§ 左室圧-容積関係からの解析：左室圧-容積角度を用いて

左室駆出率は左室収縮機能の指標として広く用いられているが、左室負荷条件、特に左室後負荷の影響を強く受けることが知られている⁵⁾。一方、左室収縮末期圧-容積関係の勾配である E_{max} は心室負荷条件の影響を受けにくい左室収縮性の指標として知られている⁶⁾。そこで、18名の心筋梗塞後患者においてコンダクタンスカテーテルとマイクロマンメーターにより左室圧-容積ループを運動中に計測し、運動耐容能と左室収縮・拡張機能との関係を検討した。運動中に下大静脈閉塞を行うことが困難なため、左室圧-容積座標上の原点と圧-容積ループの収縮末期点を結ぶ直線の勾配を収縮末期圧-容積比(ESPVR)、原点と拡張末期点を結ぶ直線の勾配を拡張末期圧-容積比(EDPVR)と定義し、ESPVR を左室収縮性の指標、EDPVR を左室拡張機能の指標とした。まず安静時指標では、ESPVR は pVO_2 と相関しなかったが、EDPVR は有意な相関($r=0.53$)を示した。次に60~90 Wの亜最大運動負荷中のESPVR はやはり pVO_2 と相関せず、負荷中EDPVR が相関の傾向($p=0.07$)を示したのみであった。さらに運動負荷中の収縮機能の変化と拡張機能の変化の総和を表す指標として、ESPVR と EDPVR とで挟まれる扇形の角度を圧-容積角度 (pressure-volume stroke angle, PVSA) として算出すると、運動負荷中のPVSAの増加率は pVO_2 と正相関($r=0.56$)を示した。こ

*国立循環器病センター心臓血管内科

** 同 研究所循環動態機能部

(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

の成績は収縮機能と拡張機能の統合的調節が運動耐容能に関与していることを示唆するものと考えられる。ただし運動負荷中に PVSA が増加しなかった例では、運動中の EDPVR の増加が有意に大きく、やはり運動中の拡張機能の悪化が PVSA の増加の減弱、さらには pVO_2 の低値に関連していることが示された。

§ 左室拡張機能の2大要素：弛緩能と伸展能

左室拡張機能の2大要素として、拡張早期における弛緩能(relaxation)と拡張中期から後期における伸展能(distensibility)がある⁷⁾。これまで、運動耐容能に弛緩能と伸展能のいずれがより強く関与しているかを検討した報告は見当たらない。

そこで心筋梗塞症後患者11名を対象として、TauをR-R間隔の平方根で除したTau-cを心拍数から独立した弛緩能の指標とし、コンダクタンスカテーターにより計測した1心拍の左室圧-容積ループの拡張中期部分の回帰直線の勾配(MDPVR)を伸展能の指標として、安静時および運動中におけるこれらの指標と運動耐容能との関係を検討した。安静時および運動中のTau-cおよびEDPVRと pVO_2 との相関を検討したところ、運動中のTau-cのみが pVO_2 と良好な相関($r=0.80$)を示し、安静時Tau-c($r=-0.51$)、安静時MDPVR($r=-0.18$)、および運動中のMDPVR($r=-0.58$)は有意な相関を示さなかった。さらに両指標の安静時から運動中への変化率と pVO_2 との相関を検討したところ、やはりTau-cの変化率のみが高度の相関($r=0.87$)を示し、EDPVRの変化率は有意な相関を示さなかった($r=-0.04$)。

当初は、弛緩能よりも伸展能の方が1回拍出量に強く影響するとの考えから、伸展能の方が弛緩能よりもより強く pVO_2 と相関するのではないかと想定していた。しかし結果は事前の予想とは逆であった。この結果は、心拍数が高い状態では、心室壁の柔らかさよりもむしろ素早く充満する機能の方が相対的に重要であることを示唆するものと考えられた。

§ 骨格筋筋力と運動耐容能

回復期心臓リハビリテーションに参加した心筋梗塞症後患者において、大腿伸筋筋力をKinCom-APにより測定したところ、リハビリテーション開始時の大腿筋力と pVO_2 との間に有意な正相関が認められ、さらに3カ月間の運動療法後の大腿筋力の増加率と pVO_2 の増加率も正相関を示した。また筋力のみならず、Dual energy X-ray absorptiometry(DEXA)により

測定した骨格筋量の指標である除脂肪組織量も pVO_2 と良好な相関を示した。

§ まとめ

以上をまとめると、左室機能低下患者における運動耐容能の規定因子として、左室収縮機能よりも拡張機能、そして拡張機能のうちでは伸展能よりも弛緩能が強力に運動耐容能に関与していること、一方骨格筋の筋力や筋肉量も運動耐容能に関連することが明らかになった。今後は、骨格筋代謝や末梢血管拡張能を含めた運動耐容能の規定因子の全体像の解明と、それぞれの規定因子相互間の関係について、さらに検討が必要と考えられる。

§ 文献

- 1) Franciosa JA, Baker BJ, Seth L, et al: Pulmonary versus systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985; 110: 807-813
- 2) Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, et al: Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 52-60
- 3) Sumimoto T, Jikuhara T, Hattori T, et al: Importance of left ventricular diastolic function on maintenance of exercise capacity in patients with systolic dysfunction after anterior myocardial infarction. *Am Heart J* 1997; 133: 87-93
- 4) Miyashita T, Okano Y, Takaki H, et al: Relation Between Exercise Capacity and Left Ventricular Systolic versus Diastolic Function at Rest and during Exercise in Patients after Myocardial Infarction. *Coronary Art Dis* 2001 (in press)
- 5) Weiss JL, Frederiksen JW and Weisfeldt ML: Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure. *J Clin Invest* 1976; 58: 751-760
- 6) 後藤葉一: 収縮能とは、心臓病診療プラクティス 16, 心不全を癒す。文光堂, 1998.
- 7) Grossman W: Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 1991; 81 (suppl III): III-1-III-7

心拍出量増加反応規定因子としての 総末梢血管抵抗の変化

前原和平* 小松宣夫* 広坂 朗* 三次 実* 千葉良文* 丸山幸夫*

慢性心不全においては心血管系予備能を示す最大心拍出量が運動耐容能を規定する第一の因子と考えられるが¹⁾²⁾、最高酸素摂取量と安静時および運動時の左室駆出率との間には相関が認められず³⁾、このことは心不全の一次的障害である左室収縮機能低下が運動時の心拍出量増加反応に寄与しないことを示唆する。このことから運動限界の病態生理に関して肺循環、末梢循環、換気機能および骨格筋機能のそれぞれの因子につき論じられてきたが⁴⁾⁵⁾、何が主たる規定因子であるかについては一致した見解が得られていない。そこで本研究では運動時心拍出量増加反応がいかなる因子によって規定されるかを明らかにするため心室負荷条件の影響を受けにくい左室収縮末期圧/容積比を左室収縮機能の指標とし、運動による前負荷、後負荷、左室収縮機能および拡張機能の変化と心拍出量増加反応との関係につき総合的に解析した⁷⁾⁸⁾。

§ 方法

弁膜症と虚血性心疾患患者を除いた慢性心不全患者 18 例(拡張型心筋症 14 例, 高血圧性心臓病 4 例)を対象とした。酸素飽和度モニター付き Swan-Ganz カテーテルを肺動脈に、カテ先マンノメーター付きピッグテールカテーテルを左室に挿入し、臥位自転車エルゴメーターを用いて呼気ガス分析下に症候限界性多段階漸増負荷試験を行った。試験前にあらかじめ求めた酸素摂取量 10 ml/Kg/分相当の負荷量(Ex 10)を初期負荷量として 6 分間行い、症候限界までに少なくとも 3 段階となるように負荷量を設定した(1 段階 15~25 ワット, 4 分間)。左室造影を安静時と Ex 10 の 6 分時に行い、左室収縮機能の指標として左室収縮末期圧/容積比

および左室駆出率を、左室拡張機能の指標として左室拡張末期圧/容積比を求めた。前負荷の指標として左室拡張末期容積を、後負荷の指標としては総末梢血管抵抗を用いた。

§ 結果

最大心係数(7.1±2.7 L/分/m²)と最高酸素摂取量(20.0±4.9 ml/Kg/分)の間には直線的相関(r=0.74, p<0.01)を認めたが、最大心係数は安静時左室駆出率(43±17%)および左室収縮末期圧/容積比との間に相関を認めなかった。一方、最大心係数は最高心拍数および総末梢血管抵抗減少率(r=-0.93, p<0.01)のいずれとも相関しこれらが心拍出量増加反応に寄与することを示した。Ex 10 の定常状態酸素摂取量(10.8±1.2 ml/Kg/分)は最高酸素摂取量の 57±12%であった。乳酸は約 3.0±1.1 mmol/L で、3 例においては上昇しなかった。心係数は 3.9 から 8.8 L/分/m²までの開きがあり、安静時からの増加率は 39±24%(13-100%)であった。左室拡張末期圧は 17±5 から 26±8 mmHg まで有意に上昇したが、左室拡張末期容積は有意な変化を示さず、左室拡張末期圧/容積比は有意に増大して左室コンプライアンスの減少を示唆した。一方、左室収縮末期圧/容積比は有意な変化を示さなかった。総末梢血管抵抗減少率は 23±14%であったが、全肺血管抵抗は不変であった。Ex 10 における心拍出量増加反応と各因子との関連を検討すると、心拍出量増加率は 1 回駆出量変化率との間に高い相関(r=0.79, p<0.01)を認めたが、心拍数増加率との間には相関を認めなかった。次に 1 回駆出量の変化率と他の指標の関連について検討すると総末梢血管抵抗減少率と高い負の相関(r=-0.74, p<0.01)を認めたが左室拡張末期容積の変化率とは相関を認めず、1 回駆出量ひいては心拍出量が前負荷ではなく後負荷に強く依存

運動回復期 ST slope の経時的変化による 心筋虚血偽陽性例の鑑別

櫻木 悟・高木 洋*

§ 背景

中年女性などでは、冠動脈に有意狭窄がなくても運動負荷試験にて ST 低下が見られることが多い。これら偽陽性 ST 低下例は、運動負荷試験の精度を低下させる要因の一つとなっている。一方、運動負荷中あるいは回復期の ST 部分の傾き (ST slope 値) が心筋虚血判定に有用であるとの報告がある¹⁾。過去に、回復早期に ST slope 値が負となる症例では心筋虚血真陽性例が多く²⁾、回復後期にのみ負の ST slope 値を示す症例は心筋虚血偽陽性例であることが多いとされている³⁾。これらのことから、心筋虚血真陽性例と偽陽性例では回復期の ST slope 値の経時的変化が異なり、この違いから偽陽性例を鑑別できる可能性がある。本研究では、運動回復期 ST slope 値の経時的変化を評価し、この変化が偽陽性 ST 低下鑑別に有用か否か検討した。

§ 方法

対象：1998年にトレッドミル運動負荷試験を施行し ST 低下基準陽性と判定された連続 200 症例のうち、安静時心電図が正常で、かつトレッドミル試験施行後 3 カ月以内に運動負荷シンチまたは冠動脈造影を行い心筋虚血の有無が判定可能であった 93 例を対象とした。このうち、運動負荷シンチにて心筋虚血なしと判定された症例を偽陽性群 (FP 群；23 例)、冠動脈造影にて 75% 以上の有意狭窄を認めた症例を真陽性群 (TP 群；70 例) とした。

運動負荷試験：トレッドミル運動負荷試験は当院のプロトコールにて行い、Esaote system にて 12 誘導心電図を運動開始時から回復期 6 分まで 500 Hz で連続

記録した。上行型の場合 J 80 にて 1.5 mm 以上の ST 低下、水平または下行型の場合は J 80 にて 1.0 mm 以上の ST 低下を認めたものを ST 低下基準陽性とした。

心電図解析：V₅, 6 誘導のうち運動終点時により高度の ST 低下を認めた誘導を選択し心電図解析を行った。運動終点時、回復期 1, 3, 6 分における J 点および J 点より 80 ms 後方 (J 80) での ST 低下度、J 点から J 80 までの ST 部分の傾き (ST slope) をコンピュータ解析した。

§ 結果

患者背景：年齢は両群間で差はなかったが、FP 群では女性の割合が高かった。冠危険因子保有率は、高血圧については両群とも同等だったが、糖尿病、高脂血症は TP 群の方が多かった (表 1)。

運動負荷試験：運動時間および運動終点時での収縮期血圧、心拍数は FP 群でともに高値であった。運動終点時の J 80 での ST 低下度は両群間で差はなかった (表 1)。

運動回復期の ST slope 値の変化：運動終点時、回復期 1, 3 分の ST slope 値はいずれも TP 群の方が低値だったが、回復期 6 分には同等となった。3 分から 6 分にかけての回復後期では、ST slope 値は TP 群で増加するのに対し、FP 群では逆に減少し (TP； $-3.5 \pm 8.9 \rightarrow -1.2 \pm 6.9$ mm/sec, $p < 0.01$, FP； $2.4 \pm 5.9 \rightarrow -2.0 \pm 5.0$ mm/sec, $p < 0.01$) 両群間で相反する変動を示した (図 1)。そこで、この ST slope 値の変動の違いから心筋虚血偽陽性例を鑑別できるか否か検討した。FP 群では、回復後期での ST slope 値の減少は 91% の症例に見られた。これに対し TP 群では 19% に見られたのみであった。回復早期から後期にかけて ST slope 値が減少するのを心筋虚血偽陽性例とし

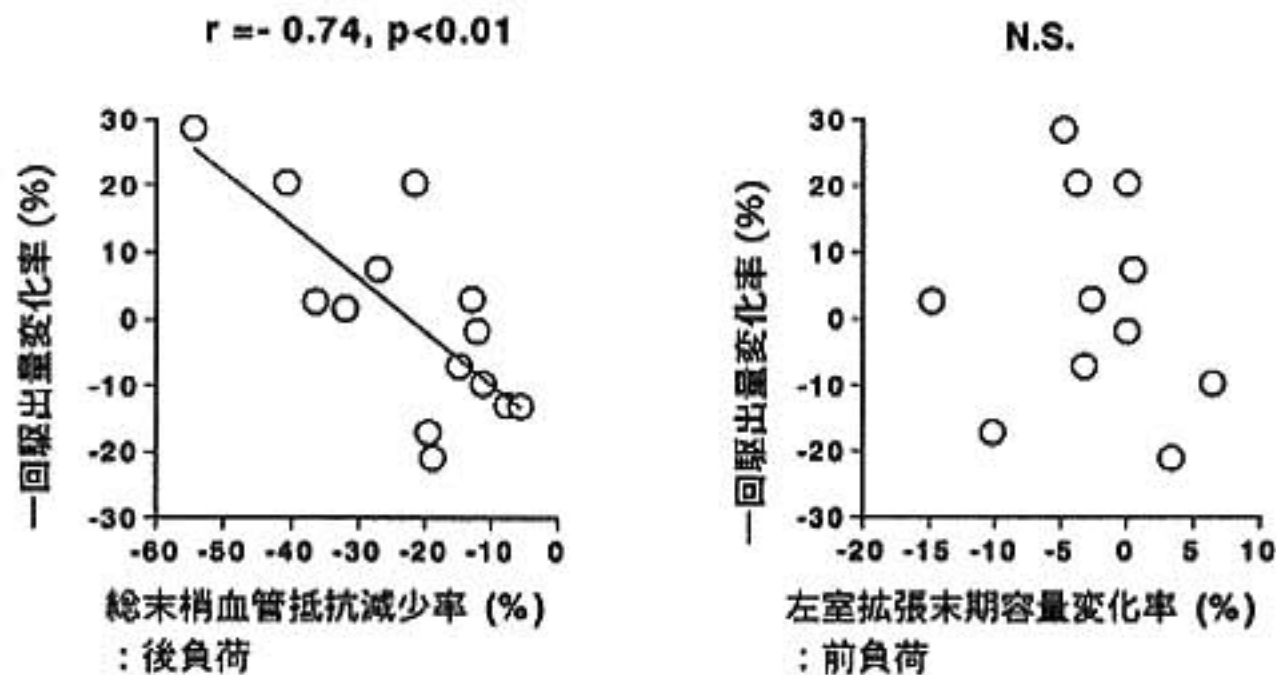


図1 運動時の1回駆出量の変化に及ぼす総末梢血管抵抗(後負荷)と左室拡張末期容量(前負荷)の影響

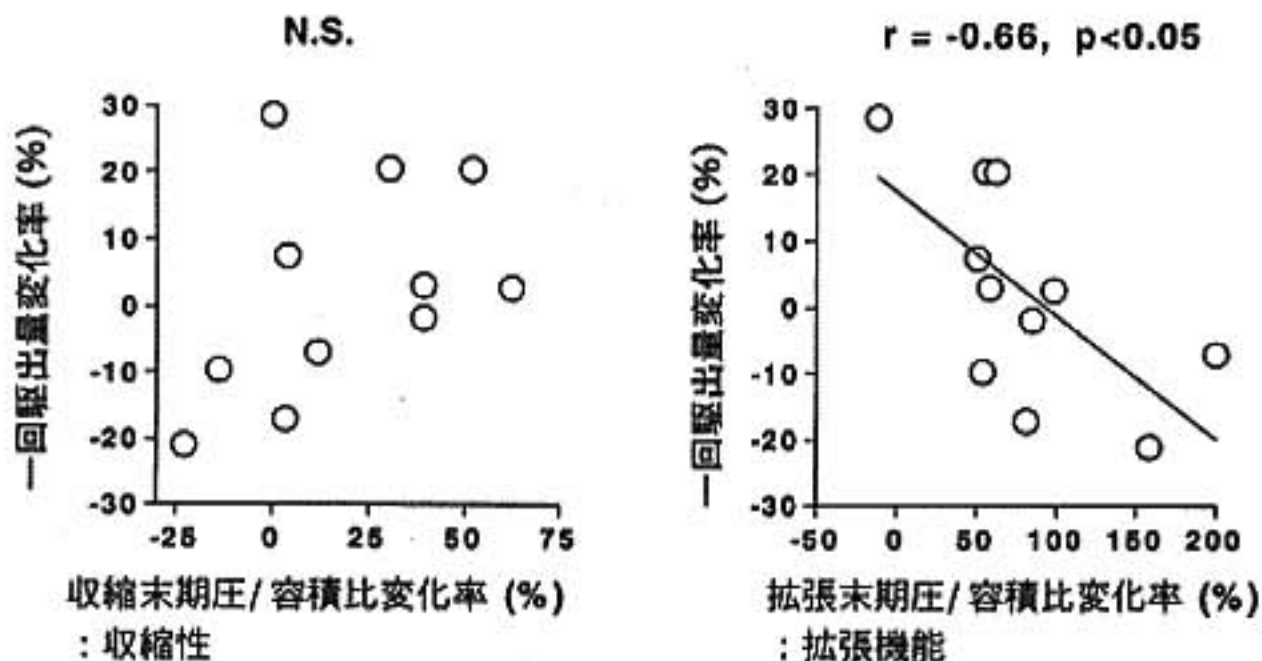


図2 運動時の1回駆出量の変化に及ぼす左室収縮機能(左室収縮末期圧/容積比)と拡張機能(左室拡張末期圧/容積比)の影響

していることを示唆した(図1)。左室機能との関係を見ると1回駆出量変化率は収縮末期圧/容積比の変化率とは相関がなく、拡張末期圧/容積比の変化率と負の相関($r = -0.66, p < 0.05$)を認めた。このことは1回駆出量が収縮機能ではなく拡張機能に依存して変化することを示唆した(図2)。

§考按

運動耐容能の異なる慢性心不全に相対的に等しい強度の定量負荷(嫌気性代謝閾値近傍)を加えた際の心拍出量増加反応は後負荷を規定する総末梢血管抵抗減少率に強く依存し、左室収縮機能よりも拡張機能(コンプライアンス)の変化に依存していた。運動時の総末梢血管抵抗は作業骨格筋血管拡張反応と非作業部血管収縮

反応の和であるが、予備的検討ではEx 10における心拍出量と下肢血流量の間には $r = 0.84 (p < 0.05)$ の相関があり、この運動強度における総末梢血管抵抗は作業骨格筋血管拡張反応に依存するものと考えられた。

§ 結語

総末梢血管抵抗、ひいては運動筋の血管拡張反応が中等度の運動強度から最大負荷まで心拍出量増加反応の主たる規定因子であることが示唆された。

§ 文献

- 1) Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, et al: Oxygen utilization and ventilation in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1982;

65 : 1213-1223

- 2) Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, et al : Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle flow is reduced with maintenance of peripheral perfusion pressure. *Circulation* 1989 ; 80 : 769-781
- 3) Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al : Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993 ; 87 (SupplVI) : 5-16
- 4) Franciosa JA, Baker BJ and Seth L : Pulmonary and systemic hemodynamics in determining exercise capacity of patients with chronic left ventricular failure. *Am Heart J* 1985 ; 110 : 807-811
- 5) Mancini DM, Davis L, Wexler JP, et al : Dependence of enhanced maximal exercise performance on increased peak skeletal muscle perfusion during long-term captoril therapy in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 10 : 845-850
- 6) Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, et al : Skeletal muscle metabolism limits exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998 ; 98 : 1886-1891
- 7) Komatsu N, Maehara K, Hirosaka A, et al : Impaired vasodilatory capacity in the working skeletal muscle as a determinant of delayed increased oxygen uptake during exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 (Suppl A) : 529 A
- 8) Maehara K, Komatsu N, Hirosaka A, et al : Determinant of cardiac output response for constant work rate exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1999 ; 100 (Suppl-1) : I-442

好氣的運動能力の規定因子

渡辺重行* 仁科秀崇* 石井智香子* 新井恵美* 稲葉 武*
 石山実樹* 江田一彦* 武安法之* 坂本和彦* 外山昌弘*
 齊藤 巧* 山内孝義* 山口 巖* 饒坂隆一**

下肢運動中の大腿静脈血酸素飽和度の低下は組織の酸素摂取を反映する。また、近赤外線分光法(NIRS)により得られる組織酸素化率(SdO₂)の運動中の低下もまた組織の酸素摂取を反映する¹⁾。本研究では、好氣的定常運動に関する指標として、1) 運動開始時の酸素摂取量($\dot{V}O_2$)応答の時定数 τ および、2) 好氣的運動能力ATの規定因子を検討した。

§ 対象と方法

1) 運動開始時の $\dot{V}O_2$ 応答の時定数 τ の検討

心機能正常例9例(NC群, 年齢58±8歳), 心機能低下例6例(CHF群, 年齢58±13歳, 左室駆出分画37±15%)を対象に、座位自転車エルゴメータによりATの80%, 6分間の定常運動負荷を行い、 $\dot{V}O_2$ 応答の時定数 τ を決定した。また、島津製作所製OM-200を用いたNIRSにより、大腿外側広筋上よりSdO₂を測定、その変化の時定数(SdO₂の τ)を決定した。また、別の対象(NC群8例(年齢58±11歳), CHF群9例(年齢62±13歳, 左室駆出分画49±14%))において、同じ負荷試験をドブタミン(DOB)投与下(5 μ g/kg/分)および非投与下に順不同に行った。DOB投与下の負荷試験はDOBの投与5分目以降に行った。

2) 好氣的運動能力ATの規定因子の検討

心機能正常例16例(全例男性, 年齢64±10歳)および心機能低下例5例(全例男性, 年齢58±9歳, 左室駆出分画28±5%)を対象にATの80%, 6分間の定常運動負荷を行い、右大腿静脈より挿入したオプチカテつき5FSwan-Ganzカテーテルにより大腿静脈血酸素飽和度を連続的に、また大腿静脈血流量(熱希釈法)

を1分ごとに測定した。

§ 結果

1) CHF群の $\dot{V}O_2$ の τ (平均42.5秒)はNC群のそれ(平均30.9秒)より有意に延長していた(図1)。SdO₂は運動開始後速やかに低下し定常となった。SdO₂の τ は両群において $\dot{V}O_2$ の τ より有意に小であった(CHF群:平均25.4秒, NC群:平均13.3秒)。またSdO₂の τ はCHF群においてNC群より長い傾向を示した。

DOB負荷によりNC群, CHF群ともに安静時, 運動時の心係数は有意に増加した。NC群において $\dot{V}O_2$ の τ はDOBにより有意に延長し(baseline:平均39.6秒, DOB:平均47.2秒), CHF群においてもDOBにより延長する傾向を示した(baseline:平均53.7秒, DOB:平均59.7秒)(図2)。

2) 定常運動6分目の大腿静脈血流量増加度とAT

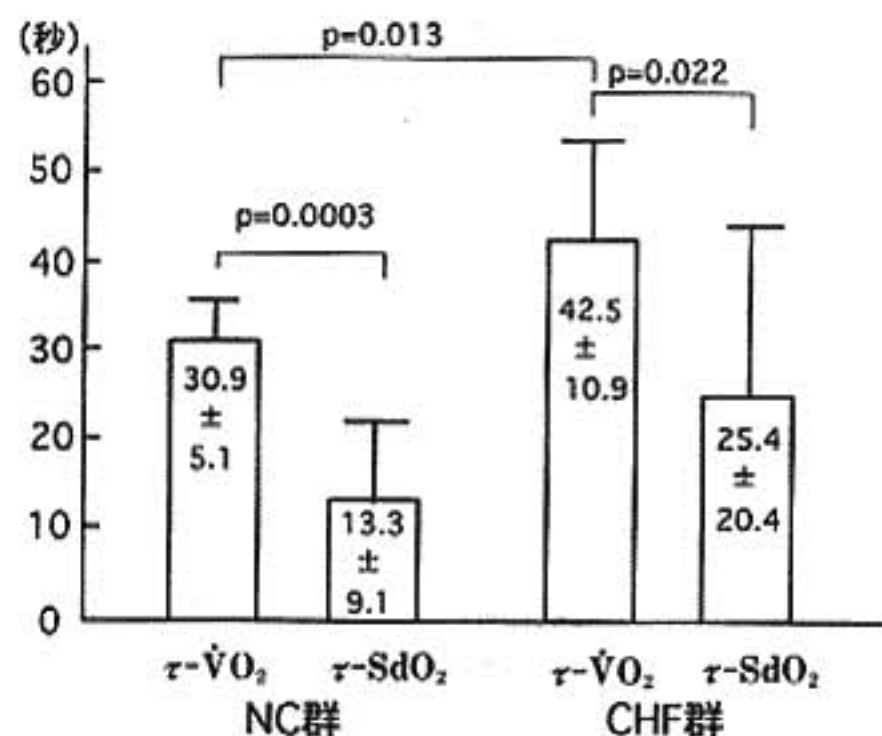


図1 $\dot{V}O_2$ の τ ($\tau-\dot{V}O_2$)とSdO₂の τ ($\tau-SdO_2$)との関係

*筑波大学臨床医学系内科

** 同 体育科学系

(〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)

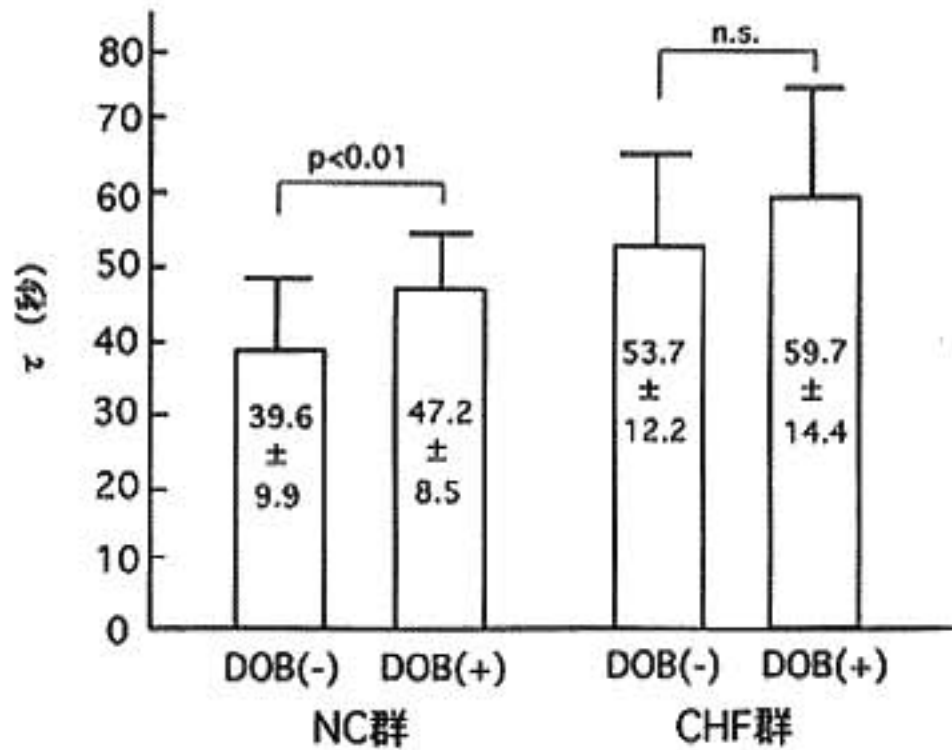


図2 $\dot{V}O_2$ の τ のDOB負荷による変化

は、 $r=0.77$, $r^2=0.59$ の有意の正相関を示した(図3)。また、大腿静脈酸素飽和度の運動前に対する定常運動6分目の低下度とATは、NC群において $r=0.64$, $r^2=0.41$ の有意の正相関を示した。これに対し、CHF群では両者は有意の相関を示さず、CHF群のATは大腿静脈酸素飽和度の低下度に対し、NC群のそれより下方に偏位する例が見られた。

§ 考察

検討1で、運動開始時、 SdO_2 の低下すなわち組織の酸素摂取は、 $\dot{V}O_2$ の増加に比べて速やかに定常に至った。これは $\dot{V}O_2$ の τ が、運動筋の酸素摂取能より酸素輸送系により強く依存しているためと考えられた。ただし、 SdO_2 の τ はCHF群においてNC群より長い傾向にあり、CHF群における $\dot{V}O_2$ の τ の延長に、末梢骨格筋における酸素摂取亢進の遅延も関与している可能性が考えられた。一方、ドブタミンにより心拍出量を増加させても $\dot{V}O_2$ の τ は短縮しなかった。これはDOBが安静時の $\dot{V}O_2$ を増加させ、負荷前の体内の酸素および高エネルギーリン酸化合物蓄積を増加させたため、運動開始時の酸素摂取量の増加が抑えられ、運動開始時の O_2 deficitが見かけ上増加したことが一因と考えられた。しかしそのみならず、 $\dot{V}O_2$ の τ が、単なる下肢血流量ではなく骨格筋への有効な nutritive flow に依存するため、あるいは運動筋への nutritive flow を増加させても骨格筋自体の酸素摂取が抑制されているためなどの機序も考えられる。心不全例、運動耐容能低下例では、末梢血管の拡張能の障害、骨格筋の酸素摂取の低下などを二次的に招来し、ひとたびそれらが発現すると、単に急性に心拍出量を増加さ

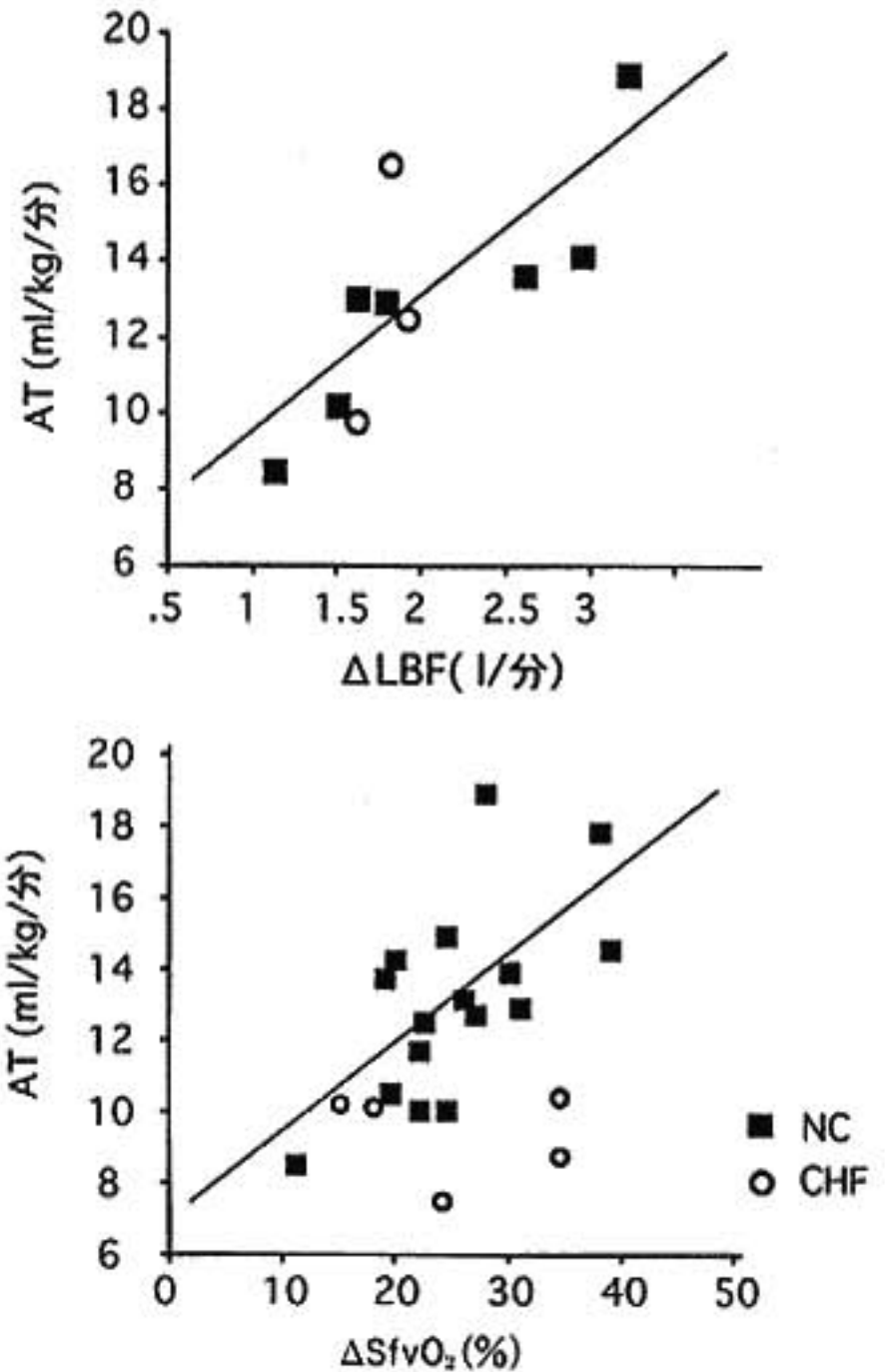


図3 定常運動6分目の大腿静脈血流量の増加度(Δ LBF)、大腿静脈酸素飽和度の低下度($\Delta SfvO_2$)とATとの相関

せても骨格筋酸素摂取は増加しないものと思われる²⁾³⁾。

検討2では、ATの80%というレベルの運動での骨格筋血流と骨格筋酸素摂取とを比較検討した。その結果、大腿静脈血流量とATの相関から、好氣的運動能力の59%が骨格筋血流に関連するとの結果を得た。また、NC群においては、ATはその41%は骨格筋の酸素摂取能に関連するとの結果であった。これに対し、CHF群ではATが骨格筋の酸素摂取能に対しNC群のそれより下方に偏位する例が見られた。これらの例では、骨格筋の酸素摂取の亢進にもかかわらずATが低値となり、ATが骨格筋の酸素摂取以外の要素、すなわち、骨格筋血流量の減少や骨格筋の萎縮などにより強く規定されているものと思われた。

以上より、酸素摂取量増加の τ やATのレベルに表される好氣的運動能力は、運動筋血流のみならず骨格筋機能にも依存すると考えられた。また、心不全患者

では骨格筋への血流量や骨格筋量などが運動能力の主要な制限因子になっている例があると考えられた。心機能の低下が骨格筋機能の低下に至る機序の解明が待たれる。

§ 文献

- 1) 石井智香子, 渡辺重行, 仁科秀崇, ほか: 近赤外線分光法(NIRS)による漸増運動負荷時の運動筋酸素化率動態の生理学的意義—静脈血酸素飽和度変化との対比. 心臓 1999; 31 (Suppl 2): 73-75
- 2) Wilson JR, Martin JL and Ferraro N: Impaired skeletal muscle nutritive flow during exercise in patients with congestive heart failure: Role of cardiac pump dysfunction as determined by the effect of dobutamine. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1308-1315
- 3) Mancini DM, Schwartz M, Ferraro N, et al: Effect of dobutamine on skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1121-1146

慢性心不全患者における運動時骨格筋代謝

沖田孝一* 米澤一也* 花田亜希子* 永井龍哉* 北島 颯* 西島宏隆**

§ 背景

従来、慢性心不全では、心肺機能が低下しているため運動能力が制限されると考えられてきた。しかし、左室駆出率などの心機能指標は運動耐容能と相関しないことが近年のいくつかの研究により報告された。さらに、慢性心不全患者に dobutamine などの強心薬や血管拡張薬を投与し心拍出量を増加させても運動能力は改善しないことが報告されたり、また、肺循環も運動を制限する重要な因子ではないことが証明され、心臓や肺以外の因子が運動能力に影響を与えている可能性が示唆された¹⁾。一方、運動制限因子としての骨格筋レベルの研究がさかんに行われ、骨格筋生検により有酸素代謝酵素の減少、ミトコンドリアの減少、遅筋から速筋への筋線維型の変化などが起きていることが証明された。さらに磁気共鳴スペクトロスコピーにより心機能の影響を受けにくい小さい筋の運動においてもエネルギー基質であるクレアチンリン酸(以下 PCr)の減少、筋内 pH の低下が起きやすいことが証明され、我々も同様の結果を報告している。このような骨格筋代謝の障害が慢性心不全患者の運動耐容能低下の原因であると示唆された²⁾。しかし、これらの磁気共鳴スペクトロスコピーを用いた研究は一側の前腕や下腿など局所的な小筋群の運動にて証明されたものであり、比較的心機能の影響を受けない運動である。これまで、全身運動において骨格筋代謝を測定することが困難であるため、実際に骨格筋代謝が全身運動時の運動能力を規定しているかどうかは不明であった。

我々は慢性心不全患者において局所運動および全身運動中の骨格筋代謝を測定し、運動耐容能を規定する

因子としての骨格筋代謝について検討した。

§ 対象

平均左室駆出率 23% の男性慢性心不全患者 12 人 (50±7 yr) と年齢、体格を match させた健常男性 7 人 (peak $\dot{V}O_2$: 20±3 vs. 32±4 ml/min/kg)。

§ 方法

1) 全身運動中の骨格筋代謝の測定

運動筋の瞬間的な阻血により代謝の変化を短時間停止させる Metabolic freeze 法³⁾と磁気共鳴スペクトロスコピーの組み合わせにより全身運動中の骨格筋代謝を測定した。全身運動の負荷方法は、漸増負荷による坐位自転車エルゴメーター運動を用いた。はじめに MR 装置内で磁場の Shimming を行い、安静時のスペクトルを測定した。次に rapid inflator に連結したカフを大腿上部にあらかじめ装着し、自転車運動を行った。運動中止と同時にカフを瞬間的に加圧し、大腿部を完全に阻血した。その後 stretcher を用い数人で被検者を MR 装置内へ搬送し、最大運動時のスペクトルを測定した。この間は約 2 分間である。別の実験にて全身運動中においても PCr が運動負荷量の増加に対して linear に減少することが確認できたので、負荷量に対する PCr 減少度を計算し、骨格筋代謝特性 Sys-slope とした⁴⁾。

2) 局所運動中の骨格筋代謝の測定

筋断面積で補正した毎分 1 J の漸増負荷を下腿三頭筋を用いて行い、毎分の骨格筋代謝を測定した。以前の我々の報告と同様に PCr は負荷量に対し linear に低下するので直線回帰から傾きを計算し、局所運動における骨格筋代謝特性の指標 (Loc-slope) とした。この傾きが急峻なことは、同じ条件の負荷量に対しこの低下が大きいことを意味し、ミトコンドリアにおける

*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)

**札幌市中央健康づくりセンター

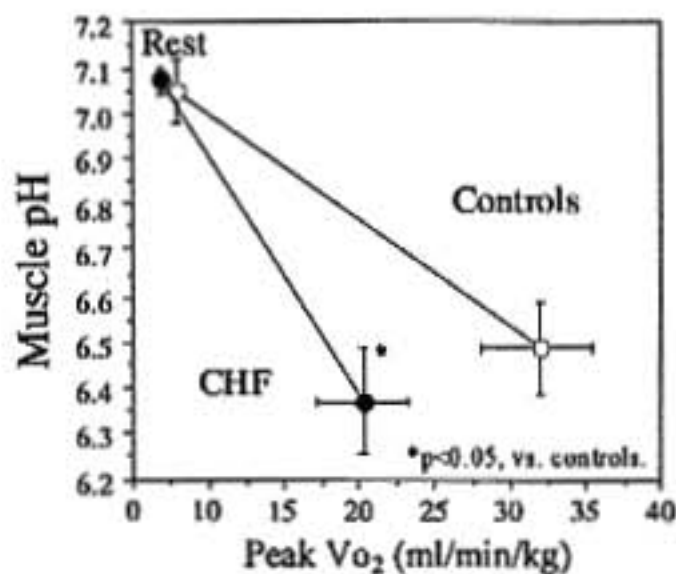
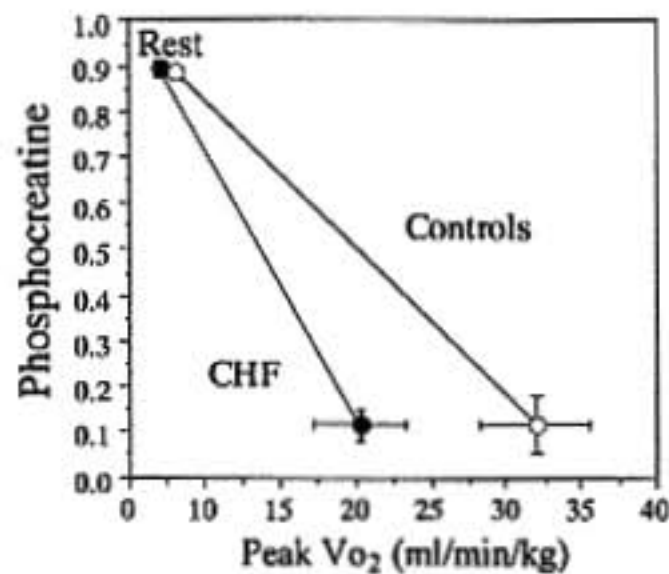


図 1

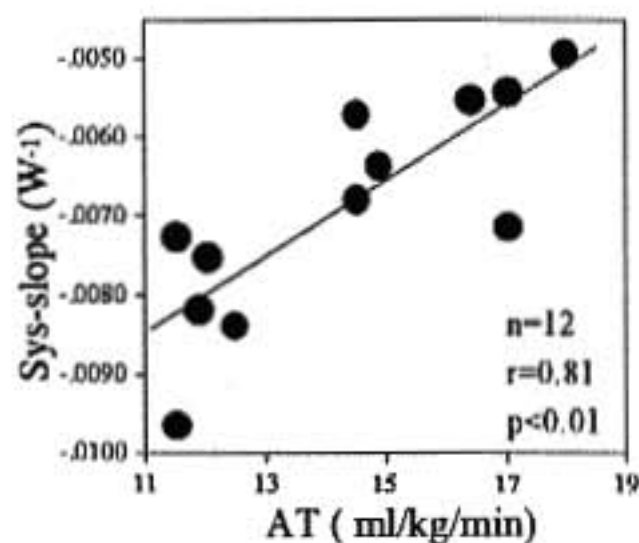
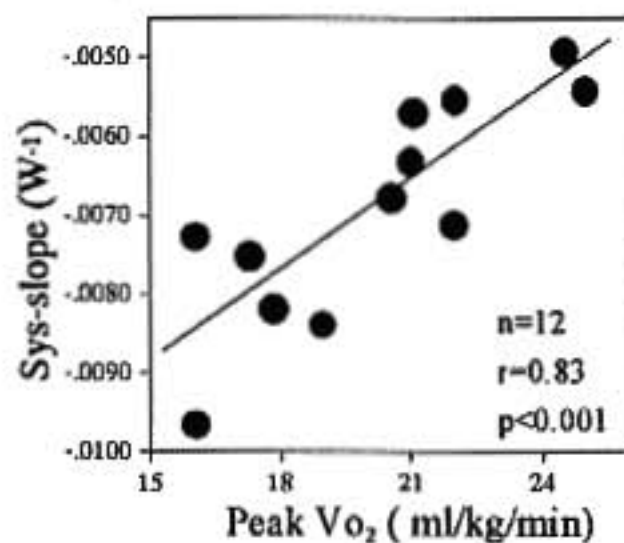


図 2

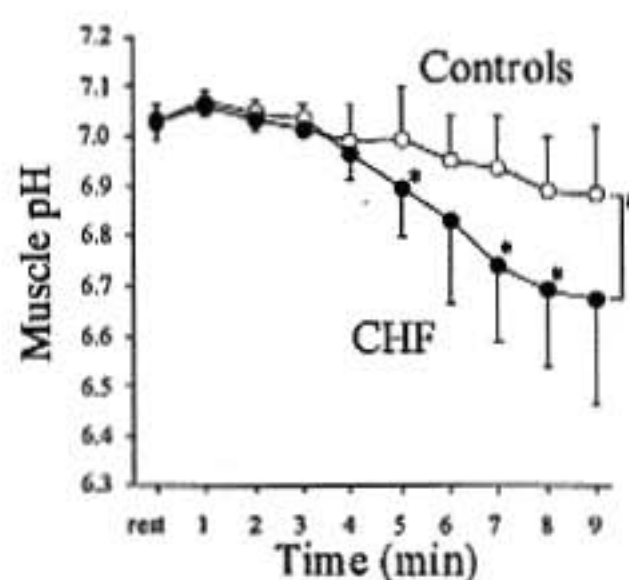
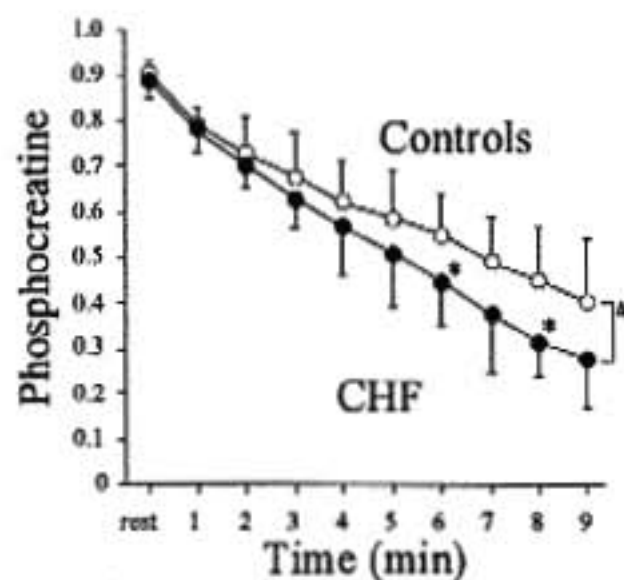


図 3

有酸素的エネルギー産生が少ない、あるいは運動効率が悪いなどの骨格筋の性質を表わすことになる。このような小さな筋の運動では心不全患者においても血流不足になりにくいことが証明されており、この指標は骨格筋のより内因性の性質を反映していると考えられる。

§ 結果

1) 全身運動時の骨格筋代謝

最大運動時の酸素摂取量は慢性心不全患者で著明に低下していた(図1)。PCrは健常者、慢性心不全患者とも同程度に枯渇し、代謝特性 Sys-slope は慢性心不全患者でより急峻な傾きとなることがわかる。筋内 pH は慢性心不全患者でより低下していた。全身運動における代謝特性 Sys-slope と運動耐容能の指標である最大酸素摂取量 peak Vo_2 、嫌気性代謝閾値 AT とは密に相関していた(図2)。

2) 局所運動時の骨格筋代謝

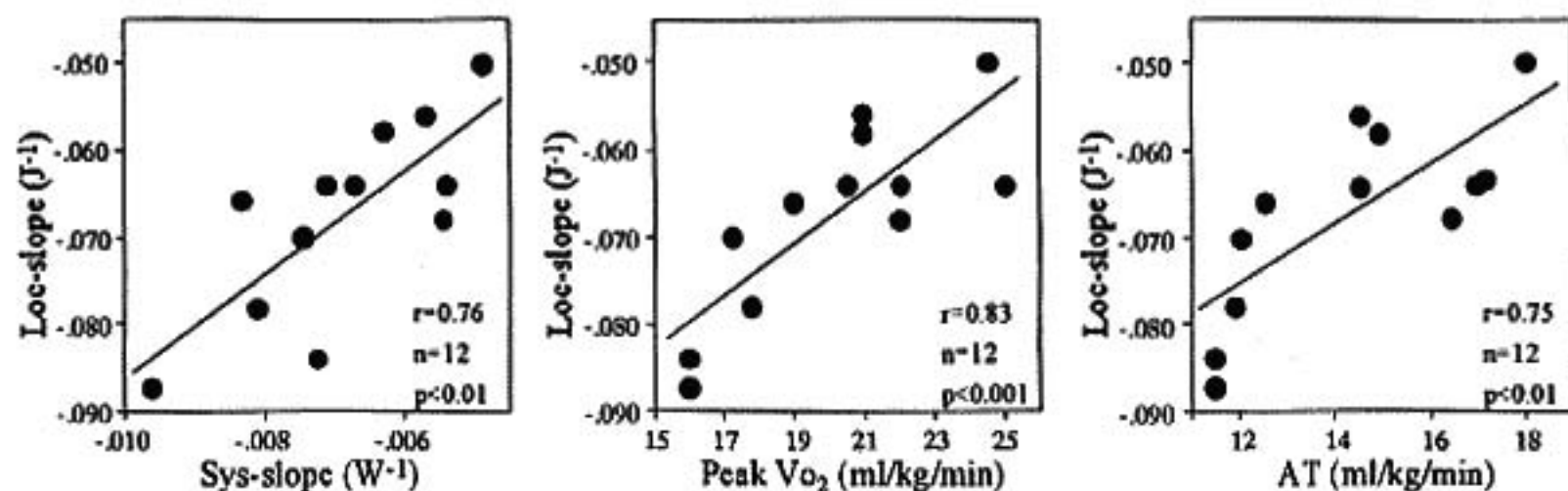


図 4

図 3 のごとく局所運動では全身運動と同様、同一仕事量に対し慢性心不全患者において PCr と筋内 pH が低下しやすいことがわかる。骨格筋代謝特性 Loc-slope は慢性心不全で有意に急峻になっていた (-0.051 ± 0.005 vs. -0.067 ± 0.011 , $p < 0.001$, controls, CHF, repectively)。さらに Loc-slope は全身運動における代謝特性 Sys-slope と有意に相関していた (図 4)。また、最大酸素摂取量 peak Vo_2 , 嫌気性代謝閾値 AT とも有意に相関していた。

§ 総括

(1) 慢性心不全患者では最大全身運動時に筋内 PCr, pH が生理的限界まで低下しており、全身運動の終点と骨格筋代謝の限界はほぼ一致していた。また、運動量に対する PCr 減少速度は、運動耐容能と相関しており、より低い負荷量で骨格筋代謝が限界に至ることが、慢性心不全患者の運動耐容能低下の主因であると考えられた。

(2) 局所運動により評価した骨格筋代謝特性は全身運動中の骨格筋代謝に反映されており、骨格筋代謝能力は運動耐容能を規定する重要な因子であることが示唆された。

§ 文献

- 1) Maskin CS, Forman R, Sonnenblick EH, et al : Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1983 ; 51 : 177-182
- 2) Clark AL, Poole-Wilson PA and Coats AJS : Exercise limitation in chronic heart failure : central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 1092-1102
- 3) Harris RC, Edwards RH, Hultman E, et al : The time course of phosphocreatine resynthesis during recovery of the quadriceps muscle in man. *Pflügers Arch* 1976 ; 367 : 137-142
- 4) Okita K, Nishijima H, Yonezawa K, et al : Skeletal muscle metabolism in maximal bicycle and treadmill exercise distinguished by using *in-vivo* metabolic freeze method and phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy in normal men. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 : 106-109
- 5) Okita K, Yonezawa K, Nishijima H, et al : Skeletal Muscle Metabolism Limits Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure. *Circulation* 1998 ; 98 : 1886-1891

●シンポジウム「心不全における運動能の規定因子」

総合討論

座長：麻野井英次（富山医科薬科大学医学部第2内科）

伊東 春樹（心臓血管研究所附属病院内科）

伊東(座長) これから議論に入っていきますが、基本的には運動耐容能を決定する因子というのは中枢から末梢へどれだけ酸素が運べるかという酸素輸送量と、運ばれた酸素をどれだけ利用できるかという利用能、この二つの積になるわけです。中枢のほうからいきますと、本日二つほど話題がありました。ひとつは後藤先生の拡張能、それも α のような拡張早期の心機能が大事だという話、もうひとつは心筋代謝の話が出ておりますが、結局はポンプとしてのパフォーマンスを決定する property をお話しになられたわけで、最終的にはこれは酸素輸送量に反映されます。ただし、左室拡張能は右室機能にも影響しますし、右室に対するプレロードの増加は末梢の静脈圧を介して活動筋への灌流圧を決定しますので、そういった意味でも運動能に関係してくると思います。まず最初に中枢のほうのお話から始めたいと思います。

麻野井(座長) 一般的に心臓に対して心拍数を2倍にした場合、収縮力を2倍にした場合、血管抵抗を半分あるいは、循環血液量を2倍にした場合、心拍出量はどれだけ増えるかという実験があります。収縮力や心拍数を2倍にしても約10~20%しか心拍出量は増えない。血管抵抗を半分にすれば1.5倍心拍出量が増える。循環血液量を2倍にすれば心拍出量は2倍に増えるということで、心拍出量に対する貢献度が最も大きいのは恐らく心臓に戻る血液の量だろうと思います。本日の拡張機能が運動耐容能に重要であったというお話は、まさに左室流入を規定する要因が心拍出量を規定し、さらには運動耐容能に影響してくると解釈できると思います。本日は後藤先生が左室流入の規定因子の中でも relaxation の指標が重要とおっしゃったと思いますが、最後に

おっしゃった左室の relaxation が良いことが運動中の心拍出量の増加にどうして結び付くか、もう一度簡単に説明をお願いいたします。

後藤 発表の中でも述べましたが、当初の予測では心臓が硬いといいますか stiff であれば、運動中に左室拡張末期圧(EDP)が上がりやすく、それが限界の一因になるのではないかと予想していたわけです。ところが、確かに EDP が上がりやすい症例は運動耐容能が低いのですが、伸展能(distensibility)を表す指標と比べますと、それよりは α のほうはるかに相関が良いのです。これをどう考えるかですが、やはり運動中に心拍数が上昇したときに素早く左室を充満するような働きというのが大事なのではないかと考えざるを得ない結果だと思います。本当のところはどうであるのかは選択する指標の特性や方法論の限界もあるので、今後とも検討を続けてゆく必要がありますが、今のところはそのように考えられると思います。

麻野井(座長) 恐らく relaxation が良くなることは左室の minimal pressure が低くなることにつながります。Minimal pressure が低くなれば左房圧を上げなくても拡張早期の pressure gradient を大きくして、右室への後負荷を増やさずに左室への流入を多くすることができるのだと思います。そういう点では relaxation が悪いものは、左室拡張早期の流入を保つために高い左房圧が必要になります。高い左房圧は、肺の血管や右室後負荷に効いてくると思います。安達先生、NO の産生といいますか、先生のデータが、左房圧や肺のうっ血と何か関係はありますか。

安達 肺循環系の NO を臨床的に見る方法は今までなかったもので、そういうデータはあまりな

いのではないかと思います。この end-tidal NO というか、NO の exaltation を見ているのは東大の松本先生と私と小池先生だと思いますが、この器械自体はアメリカのものを使っておりますが、あまり向こうでもありません。ただ、マーシャルリライというイギリス人が肺線維症の患者さんを使って、やはりそちらでも NO の production は落ちているという話が出ております。それでもやはり右房圧や左房圧は見えていなかったと思います。ということで、理論的には、ただ、単純に肺の血の流れが悪くなるというだけではなく、右室の EF、左室のほうの EDP にも十分関係してくることなので、今後いろいろできれば測っていきたいと思っております。

麻野井(座長) 前原先生も拡張能ということをお出しになっていたと思いますが、その点についてコメントございますか。

前原 後藤先生の最大負荷時の……

後藤 peak VO_2 は最大負荷ですが、あれは最大負荷ではありません。

前原 どのくらいでしたか。

後藤 60 ないし 90 w です。臥位ですが。

前原 私どものほうは平均 40 w ぐらいの軽い負荷です。dP/dt は測っているのですが検討しておりませんので relaxation に関しては何とも言えません。問題なのは distensibility が減ると左房圧が上がって肺高血圧を来し、右室圧が上がって左右心室間の interaction により左室の distensibility をさらに下げるといふ機序が働くことも推定されます。私どもは Swan-Ganz カテーテルで右房圧も連続して測っておりますが、これと左室拡張末期圧/容積比との相関はありません。ですから、右室からの影響で distensibility が下がっているわけではないということだけは言えると思います。

麻野井(座長) ありがとうございます。Cardiac factor ということを見ると、先ほど渡辺先生が VO_2 の立ち上がりの τ を見ておられました。運動早期の cardiac reserve がそこに反映されるのではないかとということだと思いますが、ここで先ほどの心臓に戻る血液の量が多い、あるいは左室充満が良いと心拍出量が多いことと関連して考えますと、muscle pump からの venous return が大きいから立ち上がり早いんだという解釈ができないで

しょうか。

渡辺 本日提示したデータからは先生の今のご質問には答えられないと思いますが、想像するに、最初に心機能低下が起こって、それで静脈灌流なり血管の拡張なりで当初の血液循環がある程度制限される状態が続き、 τ が血流の増加に依存しているという観察結果になるのだと思います。しかし、Dobutamine を負荷しても τ が全然良くならないように、血流の増加の悪さに down regulate するように、骨格筋が酸素をそれなりにしか使わなくなってしまうということに進んできてしまって、そういった phase になると心拍出量を増やしても τ に変化がないということになるのではないかと思います。

麻野井(座長) Dobutamine で心臓を叩いたことであまり変わらないということは、結局 muscle pump を介する venous return の影響を受けていないからではないかと思ってお聞きしました。その点について小池先生はよくやっておられると思いますが、いかがでしょうか。

小池 先ほどの渡辺先生の Dobutamine を使って τ がむしろ延長傾向にあったというのは、面白いのは安静時で VO_2 が増えていますね。それが Wilson らとは違うかなと思います。安静時の VO_2 が増えていけば当然ある程度の一定量の負荷試験でも VO_2 は恐らく増えているだろうと思われま。ひとつは、回りくどくなってしまっているのですが、Wilson らとは対象が違うと思うのです。非常に重症な心不全だと恐らく安静時の VO_2 が増えていないでしょうし、先生の対象は比較的軽症だったということで、まだまだ骨格筋の血流を増やせばそれだけ取り入れられるだけの function が運動筋にあったのだろうと思います。それではなぜ τ が短縮しなかったかということ、恐らく安静時でもすでに心臓が耐えてしまっていますし、安静時で酸素摂取量が増えておりますので、恐らく一定量負荷試験をやったときの安静時の負荷前と定常負荷での cardiac output の Δ が Dobutamine によって小さくなってしまっているのではないかと思うのです。ですから安静時である程度 cardiac output が増えてしまっていて、恐らく τ というのは運動時の血流の増加量、変化量だと思いますので、そのへんが影響しているのだろうと思います。

表 1 患者背景と運動負荷試験結果のパラメータ

	FP 群(N=23)	TP 群(N=70)	p
性別(男/女)	11/12	59/11	<0.05
年齢(歳)	62±6	63±9	N.S
冠危険因子			
高血圧(%)	43	61	N.S
糖尿病(%)	13	37	<0.05
高脂血症(%)	43	64	<0.05
運動負荷試験			
運動時間(sec)	559±141	468±150	<0.05
Peak HR(bpm)	147±28	125±26	<0.01
Peak SBP(mmHg)	183±27	160±22	<0.01
ST 低下度(mm)	-1.7±1.2	-1.9±1.2	N.S

SBP : systolic blood pressure, HR : heart rate

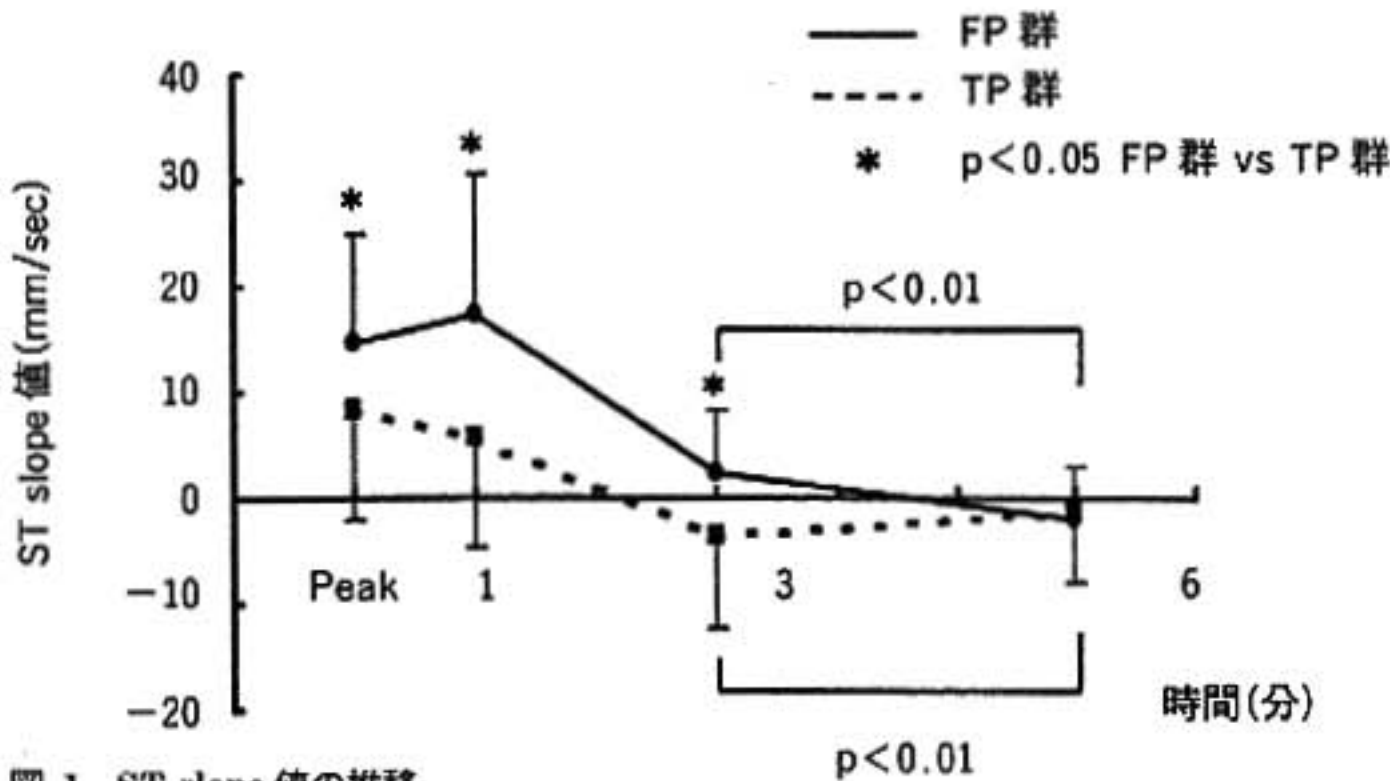


図 1 ST slope 値の推移

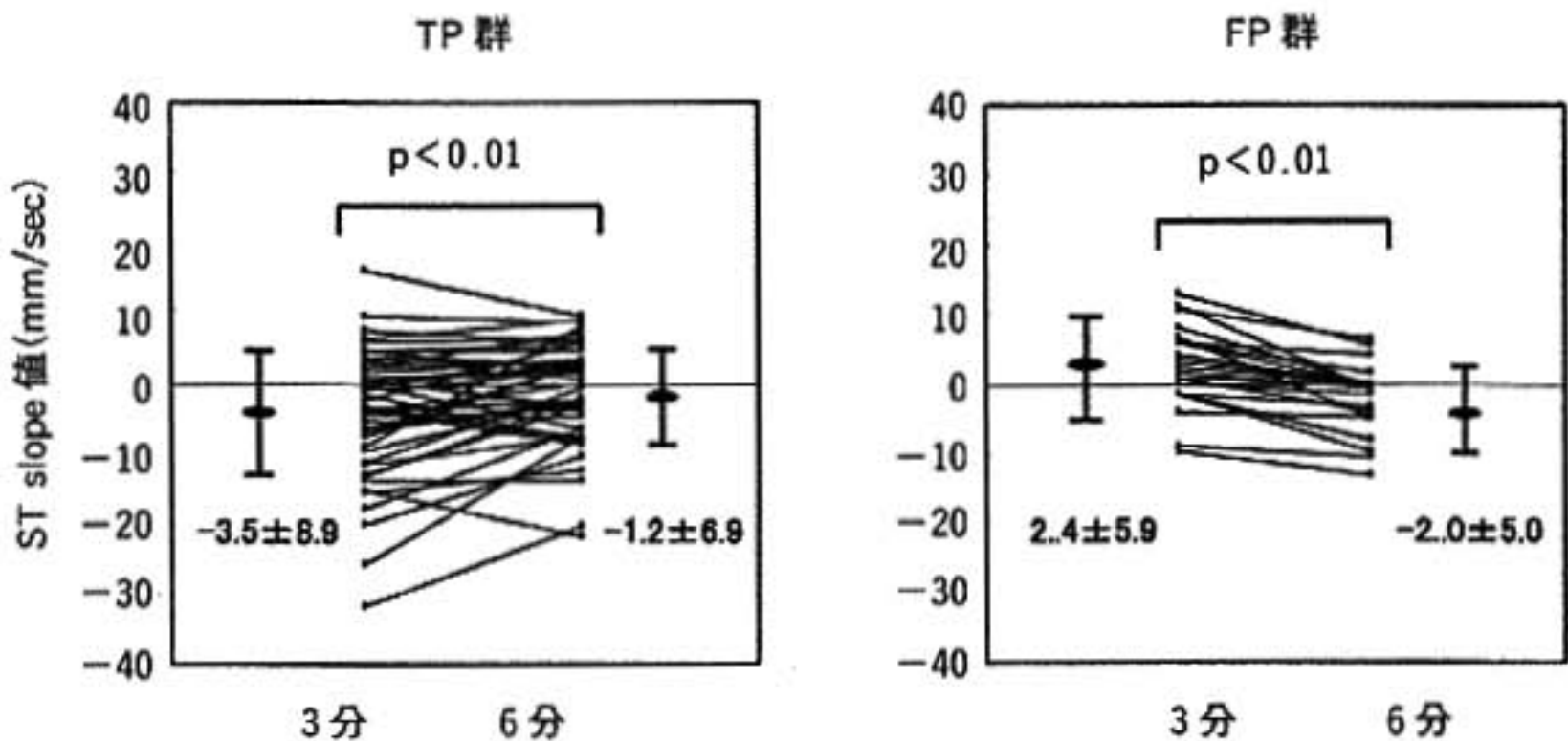


図 2 回復早期(負荷後3分)から後期(負荷後6分)にかけてのST slope 値の変化

後藤 先ほど麻野井先生が言われた preload の動員に関連して、我々のところで慢性肺血栓症などによる肺高血圧症の人に一酸化窒素 (NO) を吸入させて運動負荷をすると運動耐容能が増えることを観察していますので、高い肺血管抵抗のため左室への血流の動員がうまくいかずそれが limitation になっているという状態は確かにあると思います。しかしそれを運動負荷中に EDP で見ると、EDP は運動耐容能が悪い人は早くに上昇してしまうわけですね。左室拡張末期容積で見ても、心機能が悪いので容積はすでに大きいわけですね。左室前負荷の動員を何で評価するかはなかなか難しく、単純な EDP や容積の増加でよいのかどうか、例えば心不全の症例に輸液負荷をしたら peak VO_2 が伸びるかというところでもないだろうと思いますし、概念的には運動耐容能に前負荷は重要だろうと思うのですが、それをどう証明するかはなかなか難しいところがあると思います。

麻野井(座長) ありがとうございます。伊東先生にもお聞きしたかったのですが、心拍数が早くなって slow filling をかせげないということになると、rapid filling でどれだけたくさん入れられるかということが重要になります。RNA だと volume のカーブが出ますので、rapid filling fraction のところが一番良いという成績はあるのでしょうか。

伊東(座長) そのデータは大宮先生が持っていらっしゃると思います。

大宮 今お話にあったのは RI で拡張能、filling fraction ということですが、記憶では安静時と AT と AT 以降の 3 点でやったのですが、それで動態が違ったように思います。詳しいデータは覚えていないのですが、確か AT 前で CHF で悪い群はシュタイン機序も使い切ってしまうと AT 後では伸びないというデータだったと思います。

麻野井(座長) これまでは、左室の拡張機能、preload の動員というものがどれだけできるかが cardiac output reserve に非常に大きいというお話だったと思います。心不全というのは面白いことに収縮に対する reserve は小さいのですが、弛緩機能は改善しやすいようです。その左室の弛緩機能が障害されてくる、あるいは血管の拡張機能が障害されてくるから運動耐容能がさらに落ちてくると考え

られます。しかし末梢血管の問題は、心臓の relaxation が悪くなる時とどれくらい時期を同じくしているかわかりません。先ほどのお話だとかなり早い時期から NO を介する conductance vessel の拡張能が落ちてくるというお話があったと思いますが、そちらのほうに話を進めていきたいと思います。ジョレディだったと思いますが、peak VO_2 が 15 ml/kg/min 以上あるときには、下肢の運動に上肢の運動を付加しても peak VO_2 は増えないので limitation は cardiac である。ところが、それ以下の peak VO_2 の人では下肢の運動に上肢の運動を加えると peak VO_2 が増えるので、limitation は下肢に移っているということを報告しています。恐らく心不全が進行してくると運動筋によって運動耐容能は limit されるようです。運動筋の血管の要素、運動筋の量の要素、代謝の要素という方向に行くと思いますが、その点について少しディスカッションを進めたいと思います。

伊東(座長) まず高瀬先生のデータですが、interferon の血管内皮機能への影響を運動耐容能と結びつけて検討されていましたが、あのデータでそのへんのところはいかがですか。

高瀬 私どものデータは心不全の患者さんではないので違うのかもしれませんが、血管拡張能が運動耐容能にも関係しているということで、今 nitric oxide が非常な話題になっております。しかしこれを臨床的に評価するのは難しいと思います。では、どうやって行うのかというと、先ほどご質問もいただいたのですが、L-NMMA を使った薬理学的方法で関与しているかどうかということ調べるしかないということは今までのことで、同じ手法を使って flow-mediated vasodilation と外因性の NO を使った方法が臨床的に内皮機能を見ているのではないかと思います。それも L-NMMA で抑制されるのですが、完全には抑制されないもので、flow mediated vasodilation も完全には内皮機能あるいは nitric oxide の産生を反映しているとは思えないところもあります。こういった limitation があって、運動耐容能に関係してくる末梢血管の拡張能のひとつの因子として NO が関与していると考えていると思いますが、これをどうやって証明するかということ難しいのではないかと思います。これを文献的に探して

みると、今泉先生のところの報告では確か L-NMMA を使っていたと思いますが、それではあまり関与していないというデータだったと思います。いくつか動物実験等では関与しているデータもありましたが、まだ controversial であり、臨床的には難しいということで、私どもはたまたま interferon は一時的には内皮機能を落とすのではないかとということで調べてみて、心疾患も何もない方が、足の疲れや息切れといったもので意外と運動耐容能が落ちていて、どうしてだろうかとずっと考えておりました。あるとき文献を見てみると nitric oxide が関与している、controversial であるということで、プロットしてみたところ n は 10 でしたが非常に強い相関があったということです。次の確認のスタディを今やっているところです。それでは心不全の運動耐容能はどうかといいますと、心不全においてもインターロイキン-1 (IL-1) が上がっているとか TNF- α が関与しているということもありますし、内皮機能が落ちているという報告もあります。私どもが使っている方法は臨床的に内皮機能と言っていいかどうか問題はあると思いますが、ここ 5, 6 年に published されている clinical study の内皮機能の評価法としては、欧米ではほぼスタンダード化されているのではないかと理解しております。特に去年の AHA 等でも、私どもと同じ方法で、上腕動脈の血管内皮で調べた内皮機能が落ちている患者は冠動脈疾患でイベントが多かったという報告もすでに出しておりますし、冠動脈疾患で運動療法をやりますと、運動耐容能が上がったときに上腕動脈の flow mediated vasodilation が増加するという報告も出ております。そういったことで、何かしらの nitric oxide が関与しているのではないかと考えております。

麻野井(座長) 普通に考えますと、先ほど前原先生や渡辺先生のお話にもつながると思いますが、血管が拡張しにくいということは運動筋に血流が十分に行きにくいことになると思います。そうしたとき NO の減少により conductance vessel が開きにくいことが運動筋への血流のどのくらいを障害しているのでしょうか。運動筋への血流障害が、例えば 10%, 20% と落ちているとすれば、その何%が resistance vessel の問題で、何%が con-

ductance vessel の NO を介する問題なのかが知りたくなるのですが、そういうことに関する成績はあるでしょうか。

高瀬 先生のおっしゃられたようにプレチスモグラフィと acetylcholine を使って行うというのが古典的な方法だと思います。その方法だと動脈にカニューレーションして、しかも測るということですが、それはスタンダードでよろしいと思います。前回のこの会でも発表したのですが、私達はプレチスモ法ではありませんが、心臓カテーテル検査中に上腕動脈に flow wire を入れて acetylcholine を投与し、血流量を測ることによって内皮機能を判定しようとしています。しかしこれが何%関与しているかということ調べるとなると、やはり今泉先生がやられたような阻害薬である L-NMMA を投与して何%低下したかということ測定することが必要になると思います。ところがこれは、酸化ストレスも増えているし内皮機能も落ちていると推定される心不全の患者さんに L-NMMA を投与して運動負荷を施行することになり、倫理的なこともあるのでなかなかむずかしいと思いますが、いかがでしょうか。

麻野井(座長) どなたか、このくらい関与しているんだという成績を持っている方はいらっしゃいますか。

高瀬 一応、論文で調べた範囲では、スライドでお示しました Dietz 先生達の報告では、ハンドグリップですが、健常の方で約 50% 関与するというデータは出ていたと思います。

麻野井(座長) そういう血管拡張能の障害があつて、運動筋への血流を障害するというのですが、血流の distribution 障害が一番大きく出てくるのは、中等度なのか、もう少し強い運動なのか、そのへんについてもう一度コメントをいただければと思います。前原先生、お願いします。

前原 今のお話に関係するのですが、私どもはラットに L-NAME を投与した後に水泳運動をさせたというデータを持っているのですが、L-NAME をやると血圧が上がって flow が減ります。ですから血管は収縮するのですが、運動をしますと血管抵抗減少のパターンは下駄をはいているだけで全く変わらないのです。すなわち metabolic vasodilation による血管の開き具合は保たれていて全く変わら

ないと言えます。ただし、flowの絶対値は減りますので、L-NAMEはexercise hyperemiaを確かに減らします。私どもが見ているのは心拍出量の増加率ということですので、これは恐らくresistance vesselのほうの障害ではないかと思えます。今のご質問に戻りますが、私どもはATまでの血管抵抗の減少と、そこから先のmaxまでの血管抵抗の減少を見ておりますが、運動耐容能の違いによらずに、ATから先はあまり変わりません。ATまでに差があるようです。ですから、AT以下の血管の拡張機序はAT以上とは異なっている可能性があり、AT以下での血管拡張機序が主に違っているのではないかと考えております。

渡辺 私もそのように思います。私達が見ているのは、下肢の運動は、漸増負荷と定常負荷の両方をやっているのですが、漸増負荷でも定常負荷でも比較的早期にSVO₂は下がって、その後あまり下がらないか、あるいは人によっては、これは小池先生のデータでもそうですが、逆に少し再上昇してしまいます。したがって血流の骨格筋への再分布、下肢の中での再分布という形で考えると、それは比較的運動の早期で完成するというか、一番良いdistributionになって、その後はあまり変わらないか、かえってnutritive flowとしては悪くなってしまおうと思えます。下肢血流量のほうも比較的運動早期、ATの前でバースと増えるのですが、そのまま頭打ちにはなっていないで、ガラガラと最後のほうまで増えていくというパターンです。体酸素摂取量が増えつづけるのは、骨格筋の酸素摂取から見ると、後半はほとんどプラトーなのですが、血流量が徐々に増えていくので酸素摂取が非常に亢進しているから、血流量が少し増えるとVO₂としては直線的に増えていくというかたちではないかと思えます。

麻野井(座長) 今のお話だと、中等度あたりまでの血管拡張能が運動筋への血流に大きく、そこでどのくらい下がるかが重要だということですね。先ほど渡辺先生や安達先生もおっしゃいましたが、比較的軽いところで効いてくる。または軽い心不全、渡辺先生の場合は心不全のない状況でもそういうことが起こっているようです。NOの問題は中等度や軽い運動というところでも、すでに大きく関与している

と考えてもよろしいでしょうか。

安達 私はそのように考えております。文献的に運動中にもNOが関係していると主張している人達もいるのですが、やはり安静時のbasalなvasodilation、もう少し軽いレベルでの運動負荷、そのころの血管拡張能に關与しているのではないかと思えます。

麻野井(座長) なぜそういうことをお聞きしたかといいますと、恐らく最大に運動したときというのは運動筋血管は収縮してくるだろうと思われれます。生体は運動中の血圧を下げるわけにはいかないのです。ある程度以上強い運動になってきますと、非運動筋だけでなく運動筋そのものも血管収縮を起こして血圧を下げまいとします。それによって運動筋の嫌気性代謝がひどくなって運動が中止されます。強い運動では血圧維持の生体防御が働いてしまうので、むしろ中等度、軽症のところ、先ほどのNOや血管拡張能の問題が大きくみえてくるのではないかと思って伺いました。運動筋血流は恐らく心収縮能が悪くなって、長期的には血管拡張能、左室拡張能が障害され低下してくると考えられます。これにより運動制限が続くと運動筋のmass、筋肉の量あるいは代謝という問題が出てくると思えます。先ほど細川先生にお聞きしなかったのですが、先生のお示しになった心筋の代謝の異常というものが出てくる時期は大体どのあたりになるのでしょうか。もう一度お聞かせ願えますか。

細川 安静時ですと、軽症のグループA(NYHA IとII)は、ほぼ正常と同じような平均値を示しております。むしろ個別にとると、NYHAクラスIよりもクラスIIのほうが、k mono、すなわち酸素代謝が下がりますので、漸次減少する傾向なのですが、平均値だけを正常のnormal controlのデータと比べると変わりません。したがって、少なくともNYHAの後半以降すなわちclass III, IVとなって初めて、安静時での心筋酸素代謝が異常となってくるのがわかります。Dobutamine負荷を加えると、この境界がもっとクリアカットになって、このことが虚血のviabilityを調べるデータと同様なのですが、NYHA IとIIの差がはっきりと区別できるというデータになっております。

麻野井(座長) 先生の言われる心筋の代謝異常とい

うものが、不全心の重症度のひとつのマーカ―ではあると思いますが、それが心拍出量の制限要因となっているという直接的なデータはお示しにならなかったと思います。関連性はあるということですが、例えば運動時のEFなどとはいかがでしょうか。

細川 Dobutamine 負荷時でEFは上がるのですが、諸先生方ご存じの通りEFがoutputのものではありませんので、EFだけとは言えないと思いますが、我々のデータから考えますと、external work よりもむしろそれ以外に心不全によるエネルギーの減少が、影響を及ぼして、運動耐容能を低下させているのではないかと思います。といいますのは、1例特殊な例(Dobutamine 負荷時 No. 4)をあげて示したように、比較的安静時は高値を示している。しかし Dobutamine 負荷時でoutputがそれなりに上がっているはずなのに、酸素代謝はあまり上がってこない。こういった症例を考えていくと、external work が制御していると考えたよりもむしろ、それ以外の要因のほうが影響が大きいのではないかと思います。

麻野井(座長) 先ほど relaxation の障害、拡張能の障害が output reserve に効いてくるようだというお話があったと思いますが、先生の言われる心筋代謝の異常が、何か拡張能の指標と……

細川 さすがにそこまでは調べておりません。

麻野井(座長) 運動筋の代謝、心筋の代謝異常はある程度、血流障害が続くと起こってくると想像されますが、沖田先生にお聞きしたいのですが、先生は先ほど血流はまだ落ちていないけれど、運動筋の代謝のほうがすでに障害されていることを話されたと思います。運動筋への血流、または血管拡張能がまだ障害されないうちから、運動筋の代謝の異常は起こってきていると考えてよろしいでしょうか。

沖田 それもひとつあると思います。血流がそれほど落ちていない段階、心不全の軽症の段階で、心不全と診断されて deconditioning がどんどん進んで完成していくという要素もかなり大きいと思いますので、その要素もあると思います。ただ、血流が慢性的に不足してきて、それによって骨格筋が変化してくるという要素ももうひとつだと思います。我々は骨格筋が問題だということ強調したわけですが、

血流を測る手段が、プレチスモで断面的にしか測れないということで… 断面的に測ると同じくらい流れているわけですが、そこに至る過程が悪い可能性もあって、血流が全く無関係だということは考えておりません。微妙な調節が悪くなって、骨格筋がそれに伴って変化してくるという可能性が十分あると思います。ただ、大多数では不足による deconditioning の進行が大きいのではないかと考えます。

麻野井(座長) 先ほど先生は運動筋の量を規格化するために、断面積で割って調べておられましたね。筋肉の量が減っていない人でも、すでにそういう状況は起こっているのでしょうか。

沖田 減っているか減っていないかは、ずっと観察していれば分るのかもしれませんが……。

麻野井(座長) 筋肉量があまり減っていない人でも、すでにそういう現象は見られるのでしょうか。

沖田 太くても代謝だけ悪いということはありません。

麻野井(座長) そうすると、血管の拡張能の障害あるいは muscle の mass が減ってくる前から、もちろん重症になればなるほど強いと思いますが、すでに始まっている現象であると理解してよろしいでしょうか。

沖田 その要素はあると思います。

麻野井(座長) 左室の拡張能が障害され、血管拡張能が障害されるころ、あるいはそれ以前からすでに代謝の異常もそろそろ始まってきていると考えてよろしいでしょうか。拡張能と代謝の問題がわからなかったのも、また今度ぜひ教えていただきたいと思います。

沖田 心臓が悪くなって、最大に発揮する心臓の仕事能力も落ちるかもしれないし、血管拡張能、最大血管拡張反応なども落ちるかもしれませんが、恐らくそれが悪いのではなく、それはただの指標であって、細かいところの調節が悪くなって、ちょっとした運動のときや、安達先生も言われたように本当に初期のときからそういうものが効いていて、そういうものに慣らされていって、骨格筋も変わっていくという要素があるのではないかと思います。

麻野井(座長) 最終的に運動筋肉の量がそれで減って、atrophy がきてしまうということが大き

く、首を締めてくる。これが最大運動能力の大きな制限要因になって、そこでたとえ心臓の reserve がもし残っていても、運動ができないということになると思いますが、後藤先生、筋肉の量などの問題について何かコメントがございましたらどうぞ。

後藤 我々のところで筋肉量を測ると非常に強力な規定因子なのです。もちろん筋肉の量が多い筋骨隆々とした人は心拍出量が多いのは当然ですが、心不全になると二次的に筋肉量が落ちてくるということもあるので、やはり筋肉の量というのは無視できないファクターだろうと思います。

先ほどからのディスカッションを聞いていて、一体 primary な原因は何かということが重要だと感じます。先ほど先生が言われたように、本当に骨格筋へ行く血流が不足するほどの内皮機能の悪化が primary に起こるのかどうかということです。心不全の人を調べてみたら、運動耐容能も内皮機能もたまたま一緒に落ちているということかもしれません。因果関係がどちらからどちらへ向かっているのかということが重要で、筋肉の量や質の問題についても、筋肉の量が落ちているから筋肉ポンプが十分働かず心臓への venous return がうまくいかないのか、それとも心臓が十分出せないから筋肉が atrophic になるのか、どちらが原因でどちらが結果かわからないというのが現状ではないかと思っています。

麻野井(座長) ありがとうございます。なかなか難しいとは思いますが、本日最初に伊東先生がおっしゃったように、いろいろ規定因子はわかってきたのですが、その規定因子が心不全のどの時期に、運動のどのレベルで効いてくるのか、これがある程度わかれば、どの時期の心不全にはどういうところを攻めたらいいのか、運動量を増すにはどこを改善したらいいかがわかってくると思います。最後にシンポジウムの先生方に一言ずつ、ご自分が発表された内容に関係して、このファクターは心不全のこういうところで大事ではないかということを、現在実際に成績はないかもしれませんが、speculation も含めて結構ですので、一言ずつおっしゃっていただけたらと思います。

安達 Nitric oxide は非常に重要な意義を持っていることは皆さんご存じだと思います。これは

心不全のときに低下するのですが、ねずみの実験で1週間運動療法をさせると ecNOS の messenger RNA が増加することはわかっておりまして、血管の remodeling が起きてきてしまったような患者さんでも、nitric oxide の分泌を増やして血管拡張能を増やすことができるということもわかっておりますので、運動療法の際に nitric oxide 反応性を見て、運動療法の初期の効果として上がってきて、それで患者さんの motivation にも結び付けることができるのではないかと考えております。そういうことで、nitric oxide は非常に初期から動く因子で、末期のころには悪くなっているのですが、最初に悪くなり始めたかなというところで使えるパラメーターなのではないかと思っています。

高瀬 私も最近内皮機能をやっているのですが、心不全に関しては実際にはあまりやっていません。今のお話のように nitric oxide というものは運動療法等も含めて非常に関与してくるものだと思います。動物実験だといろいろなことができるのですが、臨床の場でどのような役割を果たしており、どのようにそれを証明するのかということは非常に難しいと思うのです。例えば運動療法をやった前後の flow-mediated vasodilation を測ってみるとか、あるいは L-NMMA を使ったものではなく、アルギニンのような NO を増やすものを投与してみて改善するかどうかといったスタディを今後私自身もやってみたいと思っておりますし、やって証明する価値はあるのではないかと考えております。ACE inhibitor というものも内皮機能を改善して運動耐容能も良くするのではないかと考えております。

細川 心筋酸素代謝に関してですが、拡張型心筋症の患者さんで EF も非常に悪く、LV dimension も非常に大きな患者さんでも、k mono の値が比較的保たれている患者さんがおられます。このような方の NYHA のクラスを調べると、クラス II ぐらいに保たれていまして比較的元気にされています。このような方は今後のことを考えますと、ディスユースとならぬようリハビリテーションを積極的に進めていったら良いと考えております。それから、これは直接運動耐容能とは関係ないことですが、心事故と k mono に関してのスタディも一緒に述べさせていただきます。k mono

すなわち心筋酸素代謝が非常に低下している患者さんに関しては、近い将来心事故を起こす可能性が高いと考えられますので、フォローアップは注意深く行わなければいけないと考えております。

後藤 先ほど申しましたように、よくわからないというのが正直なところなのですが、個人的には心臓が primary であろうと思います。といいますのは、重症の心不全で食欲も全くなかった人に補助人工心臓(LVAS)を付けるとすぐに食欲が出てくるのです。なかなか NO ではそこまでいかないだろうと思います。ただし、心臓移植を我々のところでやった人のリハビリも行ったのですが、心臓を取り替えても運動耐容能は正常化しません。ですから、やはり心臓と末梢の両方が重要であるということです。そういう意味では心不全に対する運動療法の意義として内皮機能を改善させることを心不全の治療のひとつのターゲットにするというのも非常に意義の大きいことではないかと思っております。

前原 私どもが見ているのは、あるヒストリーを持った心不全の、ある時点での運動という急性反応を見ているわけです。運動開始後の初期反応である時定数も末梢血管抵抗の開き具合に依存しているというデータを持っております。ですから、運動の軽いところから max まで心拍出量増加反応は末梢血管抵抗に依存しているということになります。骨格筋血管の拡張機序は全てのものとの総和としての効果を見ているので、NO も、cytokine も、radical も関与するでしょうが、骨格筋血管の拡張性を改善すれば耐容能は良くなるのではないかと考えられます。

渡辺 私は骨格筋の酸素摂取という見方から骨格筋の関与、末梢因子の関与を考えております。今までは peak や高いレベルの運動で心機能が正常な人と心機能低下例では、心機能低下例のほうが血流が少ないので酸素摂取は亢進して静脈血酸素分圧が下がると言われていました。それは事実なのですが、AT 以下の運動では全く逆で、運動耐容能が悪い人のほうが酸素をとらなくなってしまう。したがって、血流の低下にちょうど符号するようなかたちで骨格筋と一緒に血があまり来ないのであれば、酸素を使わないようにしておこうかという感じになっているように思えて、そ

れは健常例でもそうですし、それが心不全の領域に入ってもそのまま続いているのではないかと感じております。Physical deconditioning と全く同一ではないという報告もいくつか出ているようですが、その延長線上にあるような感じを受けております。心機能が非常に悪いのに元気な人の近赤外線データを見ると、酸素摂取が非常に亢進して高い AT を維持しているのですが、そういった方が入院してしまうと突然悪くなるというように、知らないが良いけれど心臓が悪いと知ってしまうと血管拡張能も骨格筋酸素利用も悪くなるということもあるのではないかと考えております。

沖田 私の考えを述べさせていただきますと、peak VO_2 を指標にすると、それに強い相関があると報告された指標は、骨格筋の性質、骨格筋代謝、呼吸指標、呼吸筋代謝、肺の diffusion です。ですから、結局 peak VO_2 を指標にする限りはそういったものが大きく関連してくるのだと思います。実際に cardiac output が頭打ちになっているデータはほとんど出ていないわけですから、運動中に大きく影響しているのは心機能ではなく呼吸筋と骨格筋だと思います。そういったところが悪くなる病態を形成するのに、ナチュラルな心臓の機能が影響しているのだと思います。私の解釈では、拡張能や肺に絡んだ指標が運動耐容能と相関するというのは、心機能は肺を介して影響しているのではないかと、ACE 阻害薬で de-fusion が良くなると、その分 VO_2 が改善するという報告もありますし、呼吸筋を介して影響しているのではないかと考えております。実験的には peak VO_2 という指標を見た場合に、呼吸筋の VO_2 が 15~30% くらいありますので、一連のことを考えると、peak VO_2 を運動耐容能の指標にした場合は骨格筋が一番メインであって、その指標を変えると心機能やいろんなものの重要性が浮き彫りになるのではないかと思います。

麻野井(座長) ありがとうございます。呼吸筋の問題は今回出ませんでした。とても大事ではないかと思っております。私もダンベルで筋力トレーニングを1週間に3回くらいやっています。筋力が強くなって、だいぶパワーが付いたと思うので、日曜日に犬と走るのですが、走るとすぐに息が切れてきます。結局、

5～10分の筋力トレーニングは呼吸筋を鍛えていないのです。呼吸筋疲労で首を締められて息切れしてしまうということです。呼吸筋と心筋と運動筋の3つをちゃんと調整してやっていかないと、運動能力は伸びないということを身をもって感じています。最後に伊東先生、まとめていただけますか。

伊東(座長) 本日の話題に上らなかったもののひとつは外呼吸、つまり肺や換気の問題が上りませんでした。それからもうひとつは化学受容体の話が出ておりませんが、最近のいろいろな議論の中で運動制限因子というのは、ほぼ出尽くしたのだらうと思います。後藤先生がおっしゃるように、こういったものがどの時点でどのように、どういう生理的因果関係をもって効いてきているのかということを確認にすることが、今後の心不全治療にとって非常に重要な suggestion を与えてくれるのではないかと思います。幸いなことだと思いますか、本日のお話を伺っていてもATレベル以下の中等度の運動強度までは血

管拡張能はかなり効いているのではないかとお考えの先生が多いようですし、私もそう思います。実際に2週間程度の監視型の運動療法をやりますと、一番大きく動くパラメーターというのは酸素摂取量の立ち上がり時定数(τ_{on})なのです。それはplethysmographで見ても血管拡張能と非常にきれいな相関がありますので、そういう意味では血管拡張能は非常に運動療法が有効なターゲットになり得る。血管拡張能を改善することによって、最大運動能は上げられないかもしれないけれど、むしろ患者さんにとって重要なATを改善する。つまり中等度の運動がより高いレベルでできるということのほうがQOLを上げる上では重要ですので運動生理学的検討を行うことは心不全の治療にとってとても重要だと思います。また、運動というものを心不全の治療手段のひとつとしても考えていけることを示唆してくれるのではないかと思います。本日はどうもありがとうございました。

た場合、感度 91 %、特異度 81 %で鑑別可能であった (図 2)。

§ 考察

本研究では、運動終点時の ST 低下度は両群間で同等であり、ST 低下度での鑑別は困難であった。一方、運動終了後回復早期から後期にかけての ST slope 値の変化は 2 群で相反する変化を示し、回復早期から後期にかけて ST slope 値が減少するのを心筋虚血偽陽性例とした場合、感度 91 %、特異度 81 %で鑑別可能であった。心筋虚血の判定に回復期の ST slope 値が有用であるとの報告はあるが¹⁾、今回のように回復期の ST slope 値の経時的変化に着目した研究はない。偽陽性例において ST slope 値が減少する機序は不明

であるが、今回の結果から ST slope 値の変動を評価することは偽陽性例鑑別に有用であると考えられた。

§ 文献

- 1) Ribisl PM, et al : Angiographic Patterns and Severe Coronary Artery Disease. *Arch Intern Med* 1992 ; 152 : 1618-1624
- 2) Goldschlager N, et al : Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Annals of Internal Medicine* 1976 ; 85 : 277-286
- 3) 下村克朗, ほか : 運動負荷の late recovery phase にみる ST 変化. *最新医学* 1983 ; 12 : 133-135

摂食による冠動脈血流速度の変化

胃電図および冠動脈シネ MRA を用いた検討

宮島 等* 野村昌弘* 澤田 幸* 森下智文* 名田智美*
 若槻哲三* 西角彰良* 斎藤 憲* 大木 崇*
 伊東 進* 原田雅史** 西谷 弘** 中屋 豊***

狭心症発作は食事摂取が誘引となることがあり、摂食による腹部内臓の血流の増加にともなう心筋血流の低下が要因の一つと報告されている¹⁾²⁾。今回、冠動脈有意狭窄例を対象として、食事前後における冠動脈血流速度波形を測定し、摂食と食後狭心症発作との関連性について検討した。

§ 対象および方法

健常例 6 例 (N 群) および冠動脈造影検査にて 90 % 以上の有意狭窄を有する虚血性心疾患 6 例 (IHD 群) について検討した。800 キロカロリーの食事摂取前後において心拍数、血圧、胃運動および冠動脈血流速度波形の変化を求めた。

胃運動は、胃電計 (ニプロ胃電計) を用いて、胃の活動電位を測定して評価した。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 (Windows 98) を用いて、ニプロ胃電計専用ソフトウェアにより 256 ポイントの解析区間で周波数解析を行った。解析周波数は 2.1 cycle/min (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。

冠動脈血流速度波形は、GE 社製 Signa Horizon (Ver 5.4, 1.5 T) 装置により、心電図同期下、息止め下で冠動脈シネ MRA (magnetic resonance angiography) を撮像した。測定シーケンスは、位置決め Segmented fast GE である FASTCARD を用いて左右の冠動脈を描出し、流速測定の横断面を設定した。流速測定は segmented PC 法である FCARD PC 法を

用いた。冠動脈血流速度は、冠動脈の 1 ピクセルの関心領域を設定し、測定した冠動脈血流速度波形より最高血流速度を求めた³⁾。

§ 結果

図 1 に N 群および IHD 群において食事前後の心拍数および血圧を比較した。心拍数は N 群および IHD 群ともに、食事前に比して有意に増加したが、両群間に有意差はみられなかった。収縮期血圧および拡張期血圧は食事摂取による有意な変動はみられなかった。

図 2 は、N 群および IHD 群における食事前後の血漿中カテコラミンの変動を示した。ノルアドレナリンは食事摂取により両群ともに有意に増加したが、両群間に有意差はみられなかった。アドレナリンは食事前後で有意な変動はみられなかった。ドーパミンは食事前に N 群に比して IHD 群で有意に増加していたが、食後には両群間に有意差はみられなかった。

図 3 は、健常例 (a) および冠動脈に有意狭窄を有する例 (b) の胃電図および周波数解析の実例を示した。両症例ともに食事摂取後に胃電図の振幅は増大した。周波数解析でも、dominant 周波数を 3 サイクル/分付近にピークをもつ胃電図ピークパワー値は食後増加していた。図 4 に N 群および IHD 群における食事前後の胃電図ピークパワー値を比較した。食前に比して、食後 30 分および食後 60 分の胃電図ピークパワー値は有意に増加していたが、両群間に有意差はみられなかった。

図 5 は、健常例 (a) および冠動脈に有意狭窄を有する例 (b) の冠動脈シネ MRA による冠動脈血流速度波形を示す。健常例の冠動脈血流速度波形は食前および食後ともに拡張期優位の 2 峰性のパターンを示し、食前の最大血流速度は 22 cm/sec で、食後 27 cm/sec と血流速度の低下はみられなかった。しかし、冠動脈に有意狭窄を有する例の冠動脈血流速度波形は、健常例にみられ

*徳島大学医学部第 2 内科

** 同 放射線科

*** 同 特殊栄養

(〒770-8503 徳島市蔵本町 2-50)

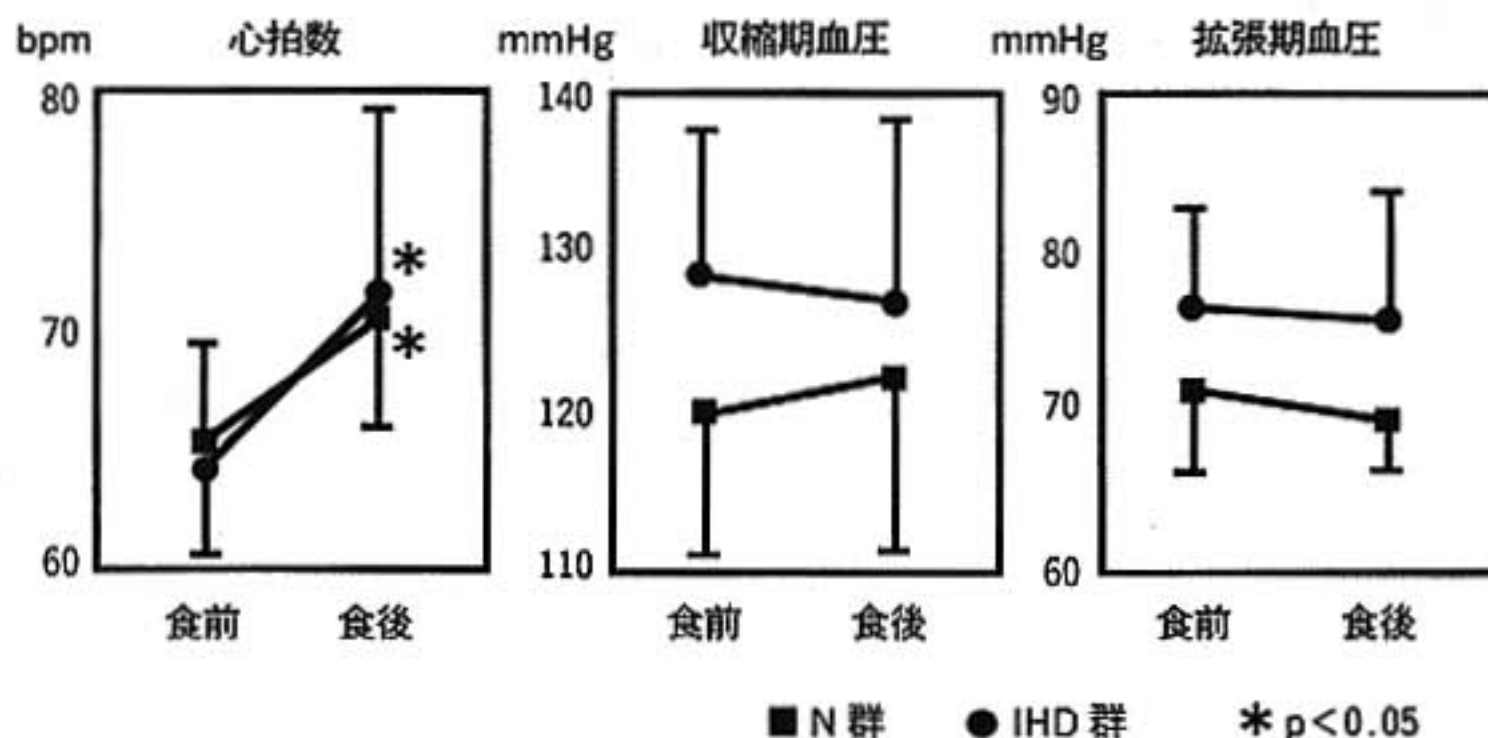


図1 N群およびIHD群における食事前後の心拍数および血圧の比較

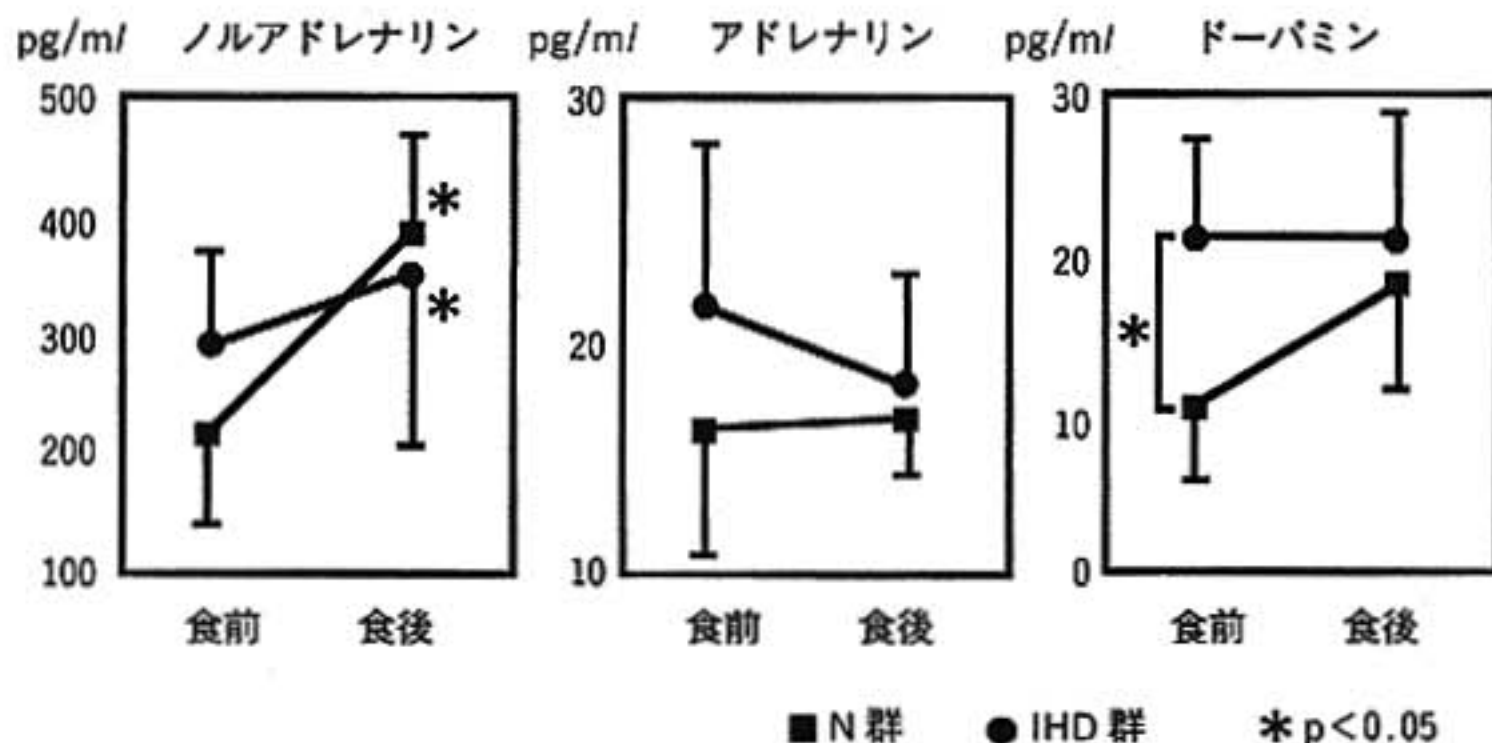


図2 N群およびIHD群における食事前後の血漿中カテコラミンの変動

る拡張期優位の2峰性のパターンが崩れ、収縮期優位の血流速度波形を示していた。最大血流速度は、食前は24 cm/secであったが、食後は17 cm/secまで低下していた。

図6は、N群およびIHD群における食事前後における最大血流速度の変動を比較した。食前は両群間に有意差はみられなかったが、食後は、IHD群で有意に最大血流速度の低下がみられた。

§ 考察

食後狭心症の発生機序としては、摂食後の消化管運動亢進による内臓血流の増加に伴う心臓の血行力学的負荷の増大や、消化管からの反射による冠血管の収縮による心筋への酸素供給の減少等が報告されてい

る²⁾。今回の検討では、摂食前後の冠動脈血流速度波形と胃運動との関連性について冠動脈シネMRAおよび胃電図を用いて検討した。

胃電図の検討では摂食により胃運動の亢進がみられ、健常例と狭心症例ともに、その運動亢進には相違がみられなかった。冠動脈シネMRAの検討では、冠動脈に有意狭窄の認められる症例では、冠動脈血流予備能の低下のため、摂食後の内臓血流の増加による心臓の血行力学的負荷の増大に対処しきれず、冠動脈血流速度の低下がみられ、心筋の酸素供給の低下がもたらされている可能性が示唆された。

食後狭心症の発生機序としては、他に食事による血液の粘性や凝固性の亢進、遊離脂肪酸の増加によるトロンボキサンの遊離、血小板の凝集等も報告されてお

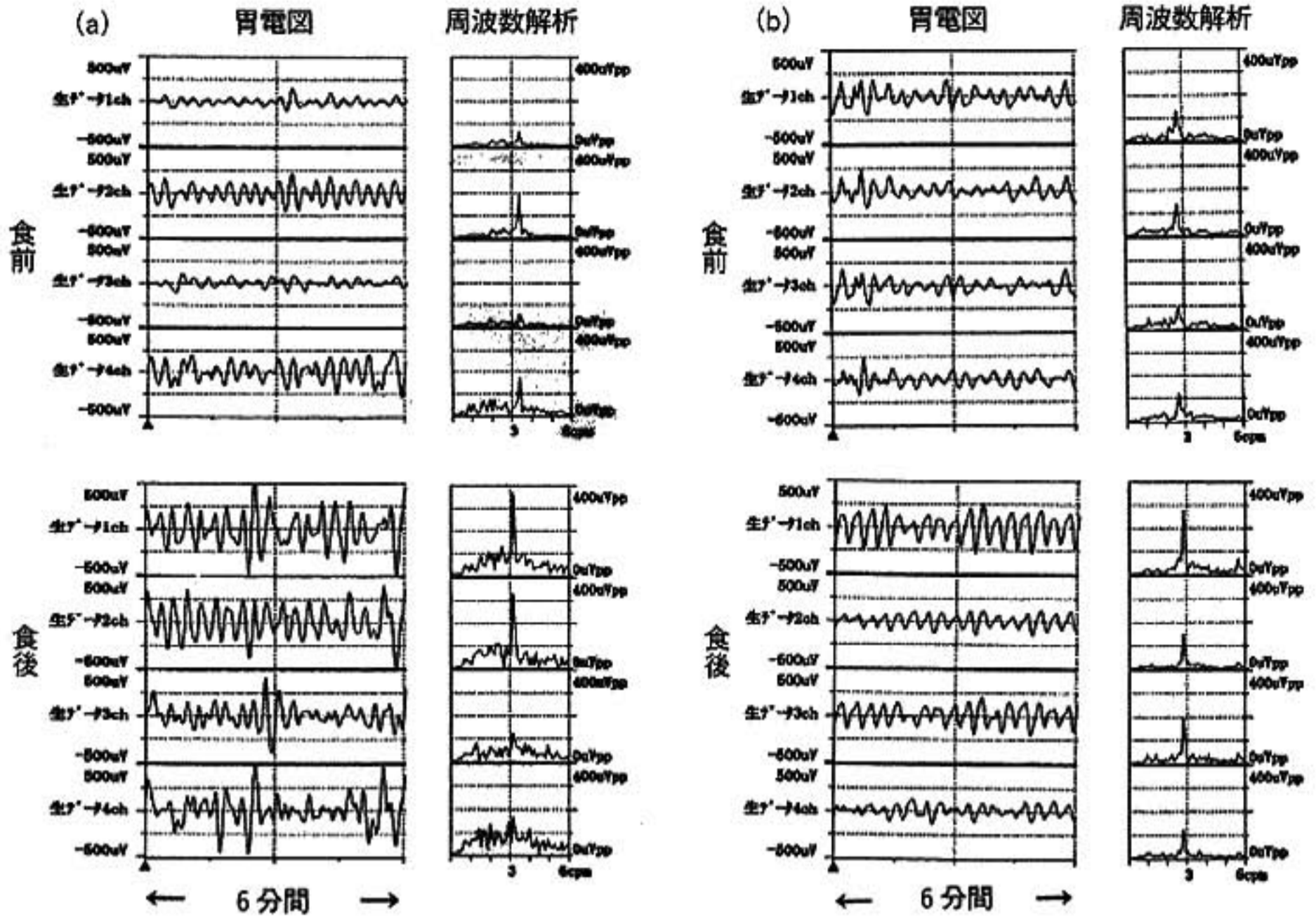


図 3 健常例 (a) および冠動脈に有意狭窄を有する例 (b) の胃電図および周波数解析の実例

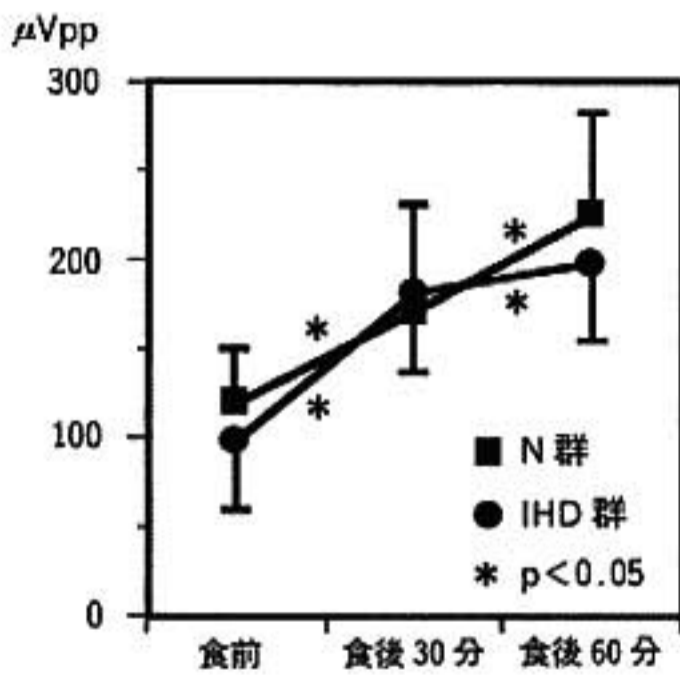


図 4 N 群および IHD 群における食事前後の胃電図ピークパワー値の比較

り²⁾⁴⁾⁵⁾, 消化管運動の亢進による影響のみを一元的にとらえることはできないが, 冠動脈血流速度の低下も重要な要因の一つと考えられた。

§ 結語

食事による胃運動の亢進に伴い, 冠動脈血流速度は健常例では変化をみとめないが, 冠動脈に有意狭窄を認める症例では有意に低下し, 食後の心筋虚血と胃運動との関連性が示唆された。

§ 文献

- 1) Goldstein RE, Redwood DR, Rosing DR, et al : Alterations in the circulatory response to exercise following a meal and their relationship to postprandial angina pectoris. *Circulation* 1971 ; 44 : 90-100
- 2) 加藤和三 : 狭心症. 症候, 最新内科学体系 33. 中山書店, 1990
- 3) Furber AP, Lethimonnier F, Le Jeune JJ, et al :

第49回 循環器負荷研究会

●I. 心筋虚血

- 1) 急性期再灌流された梗塞心筋における慢性期の運動負荷時虚血の出現とQTc延長との関係
昭和大学 李 慧玲, ほか……1
- 2) 運動回復期 ST slope の経時的変化による心筋虚血偽陽性例の鑑別
国立循環器病センター 櫻木 悟, ほか……4
- 3) 摂食による冠動脈血流速度の変化
—胃電図および冠動脈シネ MRA を用いた検討—
徳島大学 宮島 等, ほか……7

●II. 運動耐容能・運動療法

- 4) 心筋梗塞患者における BNP と運動耐容能への糖尿病合併の影響
聖マリアンナ医科大学 関 敦, ほか……11
- 5) 心肺運動負荷試験と Tei index からみた心筋梗塞症患者への運動療法効果
岩手医科大学 鈴木隆司, ほか……14
- 6) 運動負荷時カテコラミン増加に対する心拍反応性の障害
日本医科大学 及川恵子, ほか……17

●III. 心不全ほか

- 7) 拡張型心筋症に対するミルリノン負荷心エコーの有用性
長崎大学 河野靖子, ほか……20
- 8) 心臓交感神経 uptake-1 機能低下と心不全重症度
—imipramine 負荷 ¹²³I-MIBG シンチグラフィによる検討—
秋田大学 小坂俊光, ほか……22
- 9) 心不全患者におけるプリン代謝の検討
鳥取大学 尾崎就一, ほか……25

●シンポジウム「心不全における運動能の規定因子」

- 1) 心疾患患者の運動耐容能は呼気終末一酸化窒素濃度(ETNO)と関連する
群馬県立心臓血管センター 安達 仁, ほか……28
- 2) 運動耐容能における上腕および大腿動脈内皮機能の検討
防衛医科大学校 高瀬凡平, ほか……32
- 3) 慢性心不全患者における心筋酸素代謝の重要性
京都大学 細川了平, ほか……35
- 4) 左室機能低下患者における運動耐容能の規定因子
国立循環器病センター 後藤葉一, ほか……37
- 5) 心拍出量増加反応規定因子としての総末梢血管抵抗の変化
福島県立医科大学 前原和平, ほか……39
- 6) 好氣的運動能力の規定因子
筑波大学 渡辺重行, ほか……42
- 7) 慢性心不全患者における運動時骨格筋代謝
北海道大学 沖田孝一, ほか……45

- 総合討論 ……………48

第49回 循環器負荷研究会

日時：平成12年2月5日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：今泉 勉 (久留米大学)