

受動的立位負荷時の心拍変動解析を用いた、 糖尿病患者における心臓自律神経機能異常の検出 末梢性神経障害との比較

谷川隆久* 安部治彦** 岡田洋右* 森田恵美子* 中島康秀** 田中良哉*

§ はじめに

糖尿病による3大合併症(神経障害, 網膜障害, 腎症)の中で神経障害は生命予後に多大な影響を及ぼすと考えられている。特に, 心臓自律神経障害は立ちくらみ・眩暈・失神発作の原因となり, QOLを損なうのみならず心臓突然死との関連も注目されている¹⁾²⁾。一方, 糖尿病患者には潜在性, 無自覚性の自律神経障害を有する者が多数存在していると推測されるが, 糖尿病性末梢自律神経障害の程度と心臓性自律神経障害の程度との相関性・関連についての検討の報告は極めて少ない。したがって, 糖尿病患者における心臓自律神経障害を早期に発見し, 重症度や突然死のリスクを評価することは臨床的に極めて意義深いと考えられる。本研究の目的は, 糖尿病患者に head-up tilt 試験を行い, 心拍変動解析により心臓自律神経機能を評価して末梢神経障害との関連性について検討することである。

§ 対象および方法

対象は2型糖尿病患者23名および健常者コントロール群例5名(平均年齢 56 ± 4 歳; 男性3名, 女性2名)である。糖尿病患者の内, 神経学的理学的所見ならびに神経伝達速度検査(NCS; Nerve Conduction Study)を用いて, いずれも正常な患者を Group 1 (末梢神経障害なし群: 平均年齢 51 ± 6 歳, 男性6名, 女性2名), 振動覚, 触覚, 温痛覚, 深部腱反射等の神経学的理学的所見に異常を認めるが NCS は正常な患者を Group 2 (末梢神経障害軽症群: 平均年齢 58 ± 11 歳, 男性7名, 女性1名), NCS の異常を認める患者を Group 3 (末梢神経障害重症群: 平均年齢 62 ± 14 歳,

男性5名, 女性2名)の3群に分類した(表1)。それぞれの患者群において, 安静臥床10分後と head-up tilt 試験における passive tilt (80度, 20分)をホルター心電図装着下で行った。ホルター心電図より, 安静臥床時と head-up tilt 時の心拍変動をパワースペクトル解析した。0.05 Hz-0.15 Hz の低周波数領域(LF)と0.15 Hz-1.0 Hz の高周波数領域(HF)を求め, HF を副交感神経活動の指標, LF/HF を交感神経活動の指標とした。また, tilt 負荷時は自動血圧計を装着し, 血圧変動を1分毎に測定した。

§ 結果

糖尿病患者群3群間(Groups 1-3)では血糖コントロール, BMI には有意差を認めなかったが末梢神経障害が重症な程, 罹病期間が長く, 合併症も多かった(表1)。Tilt 負荷後, 起立性低血圧を呈した患者が4名いたが, 全て末梢神経障害重症群(Group 3)であった。安静臥床時の HF 値では(図1), 糖尿病各群とも健常者コントロール群より低値であり, その程度は末梢神経障害の重症群でより顕著であった。また, 健常者コントロール群では, 受動的立位負荷5分後には HF 値は有意に抑制され, 負荷中において低値が持続していたが, 糖尿病患者群では臥床時と受動的立位負荷中において, いずれも低値のままで変動は殆どなかった。安静臥床時の LF/HF 比, 健常者コントロール群と糖尿病各群とは差は認めなかったが, 立位負荷10分後の健常者コントロール群では LF/HF 比の増加が認められ, その後漸減した(図2)。一方, 糖尿病患者群では末梢神経障害のない Group 1 ではコントロール群と同様に立位負荷5分後には LF/HF 比の増加が認められたものの, 他の2群(Group 2 および Group 3)では立位負荷直後の LF/HF 比の増加は認められず, 立位中の変動もほとんどなく経過した(図2)。

*産業医科大学第1内科学

** 同 第2内科学

(〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1)

として用いたが、Anker ら²⁾のようにある一定期間中の体重減少症例において同様の結果が得られるかは不明である。今後は症例数のさらなる蓄積と経過中の体重変動の観察を詳細に行うべきであると考えられた。

§ 結語

レプチンはCHF患者の体重減少に関連し、筋力および運動耐容能低下機序に重要な役割を果たしていることが示唆された。

§ 文献

- 1) Halass JL, Gajiwara KS, Mafferi M, et al : Weight-reducing effects of plasma protein en-

coded by the obese gene. *Science* 1995 ; 269 : 543-546

- 2) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al : Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997 ; 349 : 1050-1053
- 3) Leyva F, Anker SD, Egerer K, et al : Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationship with insulin. *Eur Heart J* 1998 ; 19 : 1547-1551
- 4) Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, et al : Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension* 1997 ; 30(part 2) : 619-623

慢性心不全患者における 血中エンドセリン-1濃度の検討

衣川 徹* 荻野和秀* 尾崎就一* 加藤雅彦*
富倉陽子* 井川 修* 久留一郎** 重政千秋*

Endothelin-1 (ET-1) は、強い血管収縮作用を有する内皮由来のペプチドで、心不全患者では血中濃度の上昇が認められる^{1)~3)}。ET-1 はまた、心不全患者の予後規定因子であることが報告されている⁴⁾⁵⁾。運動負荷は、各種神経体液性因子を賦活化させるが、血中 ET-1 濃度に関しても幾つかの報告がなされている。しかし検討結果は一致しておらず、運動負荷は心不全患者、健常者の血中 ET-1 濃度を変化させない、とする検討^{6)~8)}がある一方、健常者は増加を呈するが、心不全患者ではその増加が欠如している⁹⁾、さらに心不全患者、健常者ともに運動時 ET-1 濃度は有意に上昇するとの報告¹⁰⁾も見られる。

本研究では、1) 慢性心不全患者における運動時の血中 ET-1 濃度の反応、2) ET-1 と運動能、神経体液性因子の関連性、につき検討を行った。

§ 対象と方法

対象は、慢性心不全患者 100 例、男性 81 例、女性 19 例、平均年齢 60 歳、NYHA class I 38 例、class II 45 例、class III 17 例であった。基礎疾患は、拡張型心筋症 50 例、陳旧性心筋梗塞 21 例、弁膜症 23 例、高血圧性心臓病 3 例、その他 3 例で、平均の左室駆出率は 36% であった。心不全治療薬は継続投与したまま検討を行い、また 27 例の健常者を対照群とした。

30 分間の安静臥床後、肘静脈留置針より採血し、ET-1, norepinephrine, ANP, BNP 濃度を測定した。毎分 10~20 watts で漸増する ramp 負荷を施行し、最大運動直後にも神経体液性因子の測定を行った。症候限界性心肺運動負荷試験は、ミナト社製呼気ガス分析器

(280 E Aeromonitor)にて行い、嫌気性代謝閾値 (AT), peak VO_2 , VE/VCO_2 slope を求めた。

§ 結果

心不全患者を、NYHA functional class で分類し、背景因子を表 1 に示す。男女差、年齢、body mass index に有意差を認めず、心不全患者において、左室内径、心胸郭比の拡大と左室駆出率の低下を認めた。嫌気性代謝閾値、peak VO_2 は、心不全が重症群になるに従い有意に低下し、 VE/VCO_2 slope は、重症度毎に高値を呈した。Norepinephrine は、NYHA class III の心不全患者にて有意に高く、ANP, BNP 濃度はより軽症群においても有意に高値となった。

図 1 左に安静時の血漿 ET-1 濃度を示した。NYHA class II および class III の心不全患者において、ET-1 濃度の有意の上昇が認められた。図 1 右に運動による ET-1 の変化度 (Δ) を示した。運動負荷は健常者、心不全患者の何れの群においても、ET-1 濃度を変化させなかった。

図 2 に 100 名の心不全患者について、安静時 ET-1 濃度と呼気ガス指標との相関を示す。安静時の ET-1 は、peak VO_2 と粗な逆相関 (図 2 左) を、また VE/VCO_2 slope と粗な正相関 (図 2 右) を示した。また安静時 ET-1 濃度は、norepinephrine, ANP, BNP と ET-1 濃度の間有意の正相関が認められた (データは示していない)。

§ 考按

心不全患者の血中 ET-1 濃度につき検討し、以下の結果を得た。

1) NYHA class II-III の症候性心不全患者では、安静時 ET-1 濃度の上昇が認められた。

2) 運動負荷により ET-1 濃度には有意の変化が認

*鳥取大学医学部病態情報内科

**鳥取大学大学院医学系研究科機能再生医科学

(〒683-8504 米子市西町 36-1)

表 1 心不全患者および健常者の臨床背景, 運動指標および神経体液性因子

| | 健常者 (n=27) | 心不全 | | |
|----------------------------------|---------------|------------------|-------------------|--------------------|
| | | NYHA I (n=38) | NYHA II (n=45) | NYHA III (n=17) |
| 年齢(年) | 57.5±10.6 | 56.2±11.3 | 59.7±12.1 | 66.7±8.6 |
| 男/女 | 20/7 | 33/5 | 38/7 | 10/7 |
| BMI(kg/m ²) | 21.7±4.5 | 24.1±3.4 | 22.2±3.2 | 23.5±4.6 |
| Echo data | | | | |
| LVDd(mm) | 48±5 | 61±11* | 62±13* | 63±10* |
| LVDs(mm) | 31±4 | 48±11* | 52±13* | 50±11* |
| LVEF(%) | 68.2±7.6 | 37.2±7.6* | 35.8±8.9* | 33.8±5.9* |
| 心胸郭比(%) | 46.2±4.6 | 53.9±6.1* | 55.7±5.9* | 62.6±7.5*# |
| 心肺運動負荷試験 | | | | |
| AT(ml/min/kg) | 16.2±4.8 | 12.1±2.7* | 10.9±1.8* | 8.6±1.6# |
| Peak VO ₂ (ml/min/kg) | 26.5±7.2 | 20.9±4.2* | 18.2±4.2*# | 11.9±2.6*# |
| VE/VCO ₂ slope | 27.4±3.6 | 30.2±5.7* | 32.9±4.5*# | 45.0±7.9*# |
| 神経体液性因子 | | | | |
| NE(pg/ml) | 207±63 | 249±102 | 270±171 | 539±84* |
| ANP(pg/ml) | 20±11 | 45±33* | 69±51*# | 136±92*# |
| BNP(pg/ml) | 19±17 | 101±104 | 174±183*# | 437±317*# |

平均値±標準偏差. *p<0.05 vs Controls, #p<0.05 vs NYHA I, \$p<0.05 vs NYHA II. BMI: body mass index, NYHA: New York Heart Association, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVDs: left ventricular end-systolic dimension, LVEF: left ventricular ejection fraction, AT: anaerobic threshold, VO₂: oxygen uptake, NE: norepinephrine, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide

められなかった。

3) 安静時 ET-1 濃度の上昇は, 運動耐容能低下, 運動時換気応答の亢進, 神経体液性因子の亢進と関連した。

症候性心不全患者において血中 ET-1 濃度の上昇が認められたが, これはこれまでの報告と一致する¹¹⁾²⁷⁾。心不全患者の安静時 ET-1 上昇の機序については必ずしも明らかではないが, 心内圧の上昇による血管の伸展, カテコラミン, アンジオテンシン II などの神経体液因子刺激が ET-1 の産生に関与すると考えられている¹¹⁾。心不全における上昇した ET-1 の産生場所としては肺の血管床が重要であり¹²⁾、さらに心不全における ET-1 濃度の上昇と肺血管抵抗の関連が報告されている²⁾。本研究では, ET-1 濃度と運動時の VE/VCO₂ slope の間に有意の正相関が認められた。肺血管抵抗の亢進が換気血流不均衡を助長することを考えると, ET-1 濃度の上昇は, 肺血管抵抗を上昇させ, 運動時の換気応答の増悪に関与しているかも知れない。また ET-1 濃度と最高酸素摂取量は負相関を示したが, ET

-1 は, 運動時の末梢の血管拡張を制限することで, 運動耐容能低下に関与するとも考えられる。最近の McEniery ら¹³⁾ による, エンドセリン受容体拮抗薬 BQ-123 が, 高血圧患者の運動時血管拡張反応を改善したとする報告は, ET-1 が運動時の骨格筋血流調節と運動能に寄与している可能性を示唆するものとして興味深い。

本研究では, 運動に対する反応も検討したが, 最大運動は ET-1 濃度に有意の変化を及ぼさなかった。これまでの検討には, 本研究の結果と一致するもの^{6)~8)}と, 異なるもの⁹⁾¹⁰⁾が認められる。これらの相違には, 運動負荷プロトコールの差異, 血液サンプルの採取タイミング, ET-1 のアッセイ方法の差異が関与しているものと考えられた。

§ 結語

慢性心不全患者における, 安静時 ET-1 濃度は, 症候性心不全にて増加が認められ, 運動では変化せず, 運動能, 換気効率, 神経体液性因子と関連した。

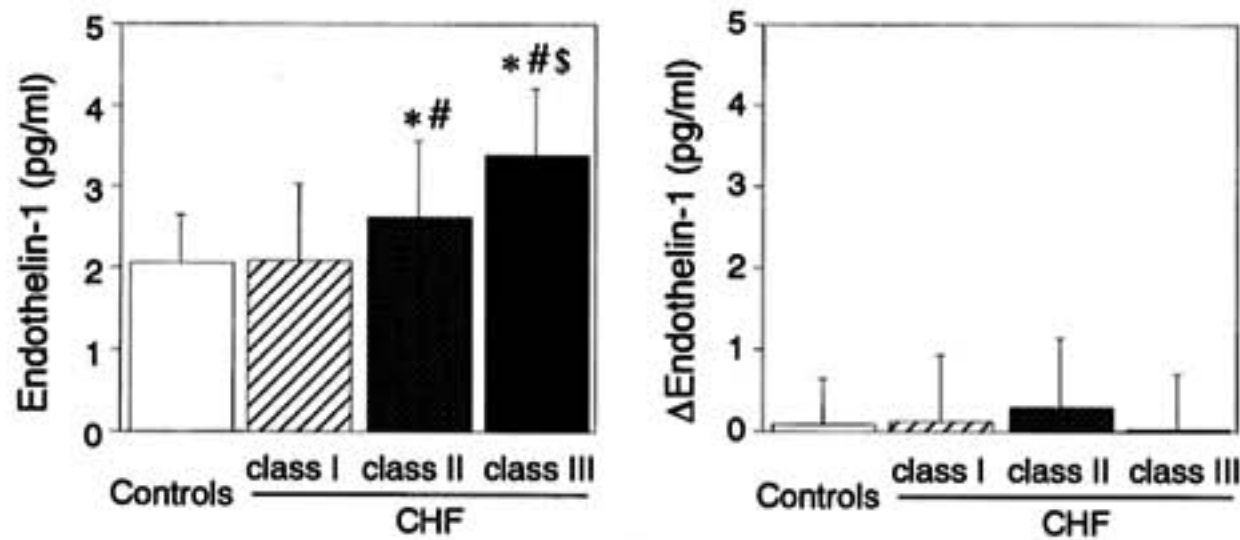


図 1 左：心不全患者および健常者における安静時 endothelin-1 (ET-1) 濃度
 NYHA class II-III心不全患者において安静時の ET-1 濃度の上昇を認め
 た。
 右：運動による ET-1 濃度の変化度
 最大運動は、心不全患者、健常者の血中 ET-1 濃度を有意に変化させなかつ
 た。
 平均値±標準誤差。*p<0.05 vs Controls, #p<0.05 vs NYHA I, §p<0.05
 vs NYHA II.

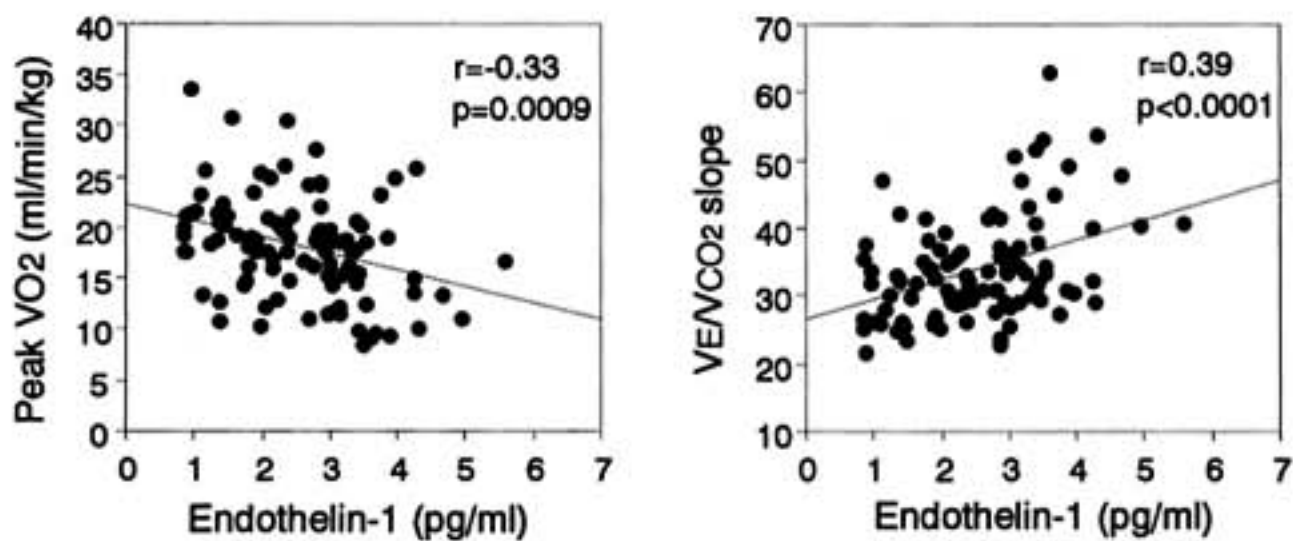


図 2 Endothelin-1 (ET-1) 濃度と最高酸素摂取量(左図)および VE/VCO₂ slope
 (右図)の相関
 心不全患者において、ET-1 濃度は、peak VO₂ および VE/VCO₂ slope と有
 意の相関を呈した。

§ 文献

- 1) Wei C-M, et al : Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 1994 ; 89 : 1580-1586
- 2) Cody R, et al : Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992 ; 85 : 504-509
- 3) Stewart DJ, et al : Elevated endothelin-1 in heart failure and loss of normal response to postural change. *Circulation* 1992 ; 85 : 510-517
- 4) Pacher R, et al : Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared

- with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 633-641
- 5) Pousset F, et al : Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997 ; 18 : 254-258
- 6) McMurray JJ, et al : Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992 ; 85 : 1374-1379
- 7) de Goote P, et al : Plasma levels of endothelin-1 at rest and after exercise in patients with moderate congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1995 ; 51 : 267-272

- 8) Genth-Zotz S, et al : Changes of neurohumoral parameters and endothelin-1 in response to exercise in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Int J Cardiol* 1998 ; **66** : 137-142
- 9) Ishikawa S, et al : Abnormal neurohumoral responses to exercise in patients with heart disease : Inhibition of an increase in endothelin-1 production during exercise. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998 ; **31** (Suppl 1) S 406-S 411
- 10) Yousufuddin M, et al : Incremental importance of peak-exercise plasma levels of endothelin-1 and natriuretic peptides in chronic heart failure. *J Cardiovas Pharmacol* 2001 ; **38** : 468-473
- 11) Spieker LE, et al : Endothelin receptor antagonists in congestive heart failure : A new therapeutic principle for the future? *J Am Coll Cardiol* 2001 ; **37** : 1493-1505
- 12) Tsutamoto T, et al : Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; **23** : 1427-1543
- 13) McEniery CM, et al : Endogenous endothelin-1 limits exercise-induced vasodilation in hypertensive humans. *Hypertension* 2002 ; **40** : 202-206

$\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が高値なほど Bi-Ventricular pacing による 心拍出量増加効果は大きい

安達 仁* 平辻知也* 高野弘康* 新保悟朗* 目黒健太郎*
宮崎昌久* 伊藤幸子* 鶴谷英樹* 河口 廉* 関 亮太郎*
上田希彦* 黒崎健司* 磯部直樹* 多田 浩* 外山卓二*
内藤滋人* 星崎 洋* 大島 茂* 谷口興一*

近年、重症心不全に cardiac resynchronization therapy (CRT) が行われるようになり良好な心機能改善効果が報告されている¹⁾²⁾。CRT は心室中隔と左心室自由壁の asynchronous movement を改善させて心拍出量を増加させる治療法であるが、運動耐容能も改善させるとされている。しかし、最近注目されているパラメータである $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope に及ぼす影響についての検討はなく、また CRT 治療前の $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope の値と治療効果についての検討もない。我々は $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が CRT 後の心拍出量増加度予測因子になりうるか否かについて検討した。

§ 方法

対象は拡張型心筋症患者 6 人 (平均年齢 63 ± 11 歳, EF $22.8 \pm 11.6\%$, 僧帽弁逆流度 2.2 ± 1.3 度)。通常法により左前胸部に DDD 型ペースメーカーを植え込み、心室リード用ポートに Y コネクターを装着。心室リードを右室心尖部用と冠静脈洞後側枝用に 2 本に分岐した。ペースングモードは DDDR。平均ペースングレート 68.3 ± 4.1 BPM。房室時間 122.0 ± 17.9 msec とした。

CRT 施行約 2 週間後に pacing を on および off の状態にして心肺運動負荷試験 (CPET) を行い、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope を測定するとともに安静時に色素希釈法にて心拍出量を測定した。ペースング on と off の順番はランダムとし、CPET を呼吸性代償開始点にて中止して 45 分間隔をおいて連続して施行した。

CPET には 10 ワットランプ負荷プロトコールを用い、自転車エルゴメータにて行った。ミナト社製呼吸ガス分析器 AE 280 S を用いて、breath-by-breath に

呼吸ガスをサンプリングして解析した。AT は、V-slope 法にて求め、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は最小二乗法にて相関関係を求め、傾きを $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope とした。

§ 結果

図 1 A に示すごとく Bi-Ventricular pacing (Bi-V) off 時に比して on 時には心拍出量が有意 ($p < 0.05$) に増加した (2.93 vs. 3.48 L/min)。また、図には示していないが、stroke volume も Bi-V が on の時には off の時に比して有意 ($p < 0.05$) に増加した。

$\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope も off 時 39.8 , on 時 32.8 と CRT によって有意 ($p < 0.05$) に改善した (図 1 B)。

図 2 に $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope と QRS 幅および安静時の心拍出量との相関を示した。 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は QRS 幅と正の相関を示し、心拍出量とは負の相関を示した。このことより、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は QRS 幅であらわされる asynchrony の程度や心機能と関連がある指標であることが示された。

図 3 に Bi-V off 時の $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope と心拍出量の増加率との相関関係を示した。心拍出量の増加率 (%) は $(\text{Bi-V}(+) \text{時の心拍出量}) \times 100 / (\text{Bi-V}(-) \text{時の心拍出量})$ で計算した。心拍出量増加率との間には $r = 0.656$ の良好な相関が認められ、CRT 施行前の $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が高値なほど心拍出量の改善の度合いが大きいことが示された。

§ 考察

今回我々は CRT の効果予測における $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope の有用性を初めて示した。

$\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は換気血流不均衡分布³⁾と化学受容体感受性⁴⁾とが大きな規定因子である。心不全患者における換気血流不均衡分布は、労作時低換気によるものよりも、主に心機能低下および血管内皮細胞機能

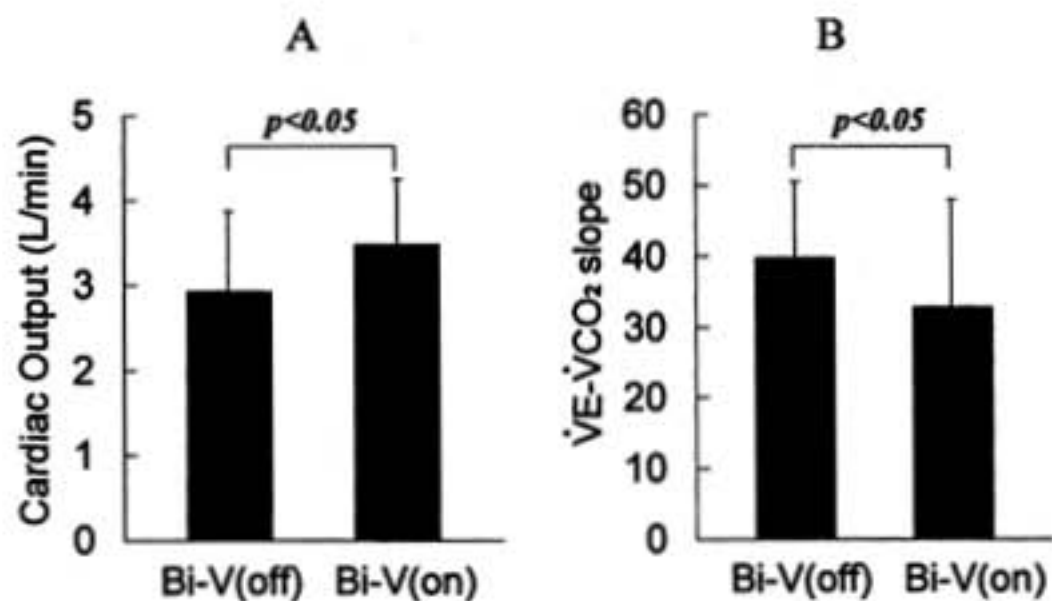


図 1 CRT が心拍出量, $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope におよぼす影響
Bi-Ventricular pacing を有効にすると心拍出量と $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope とは有意に改善した。

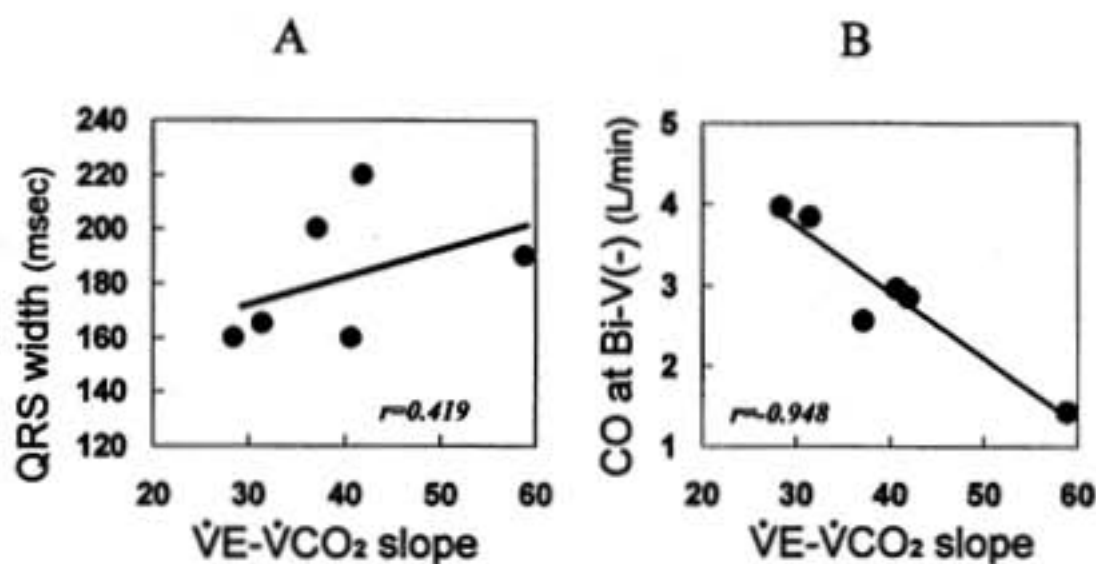


図 2 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope と心電図 QRS 幅, 心拍出量との相関関係

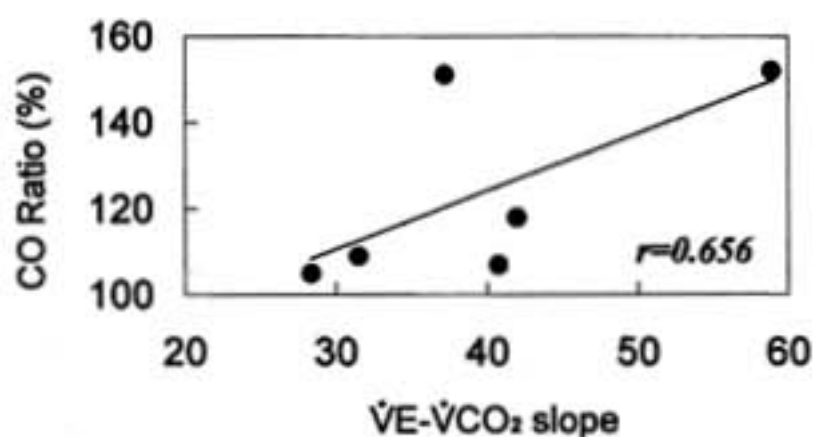


図 3 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope と CRT による心拍出量増過率(CO ratio)との相関関係

低下に起因する血流増加不全によるものである。すなわち運動中の心拍出量が増加不良だと $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が高値を示す。

今回の検討で、図 2 A より、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は QRS 幅と相関することが示された。QRS 幅が広いということは asynchrony が進行していることを示しており、

$\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope は asynchrony 進行度合いを示唆していると考えられる。CRT の作用機序は asynchrony の改善であることから、asynchrony の程度と正の相関関係を有する $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が高値なほど CRT が効果的であったものと思われる。

ところで CRT の効果予測因子として asynchrony

の程度を見るだけならばQRS幅やtissue Doppler echocardiographyによるphase difference⁵⁾の検討でも可能である。しかし、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeは、心不全の重症度の指標である⁶⁾とともに予後を予測する指標でもある^{7,8)}ため、同時にこれらを評価できる $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeを測定する意味は大きいものと考えられる。

今回の検討はCRT施行後にBi-Vをonとoffにして行った検討である。CRT導入を考慮するのは日本では未だ非代償期から脱却できない心不全症例であることが多く、運動負荷試験を行い得ない時期である。したがって、いかに $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeがATレベルくらいまで運動を行えば求められる簡便で正確な指標であるとはいえ、このような症例でCRT施行前に $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeを測定するのは困難であるかもしれない。しかし、米国ではすでにNYHA III度からの改善を目指す場合など、やや軽症例にもCRTの適応は拡大している。医療費の無駄をなくすためにも、そのような症例でこそ本法が効果的であるか否かを事前に判定する必要がある。 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeはそのような症例では十分測定可能なパラメータである。また、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeは安静時の $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ともよく相関するので、このパラメータを用いればベッドサイドでもCRTの効果判定は可能であると考えられ、重症例にも適応可能であると考えられる。

§ 結語

以上、Bi-Vをoffにした時の $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeが高値なほどCRTによる心拍出量改善反応は大きかった。CRT施行前に $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slopeを測定できればCRTの効果予測できる可能性がある。

§ 文献

1) Gras D, Leclercq C, Tang AS, et al : Cardiac

resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail* 2002 ; 4 : 311-320

2) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al : Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1845-1853

3) Juratsch CE, Whipp BJ, Huntsman DJ, et al : Ventilatory control during experimental maldistribution of VA/Q in the dog. *J Appl Physiol* 1982 ; 53 : 245-253

4) 安達 仁, 櫻井繁樹, 目黒健太郎, ほか : 心疾患患者における中枢性化学受容体感受性と心肺運動負荷試験所指標との関連. *心臓* 2002 ; 34 : 53-56

5) Yu C-M, Chau E, Sanderson JE, et al : Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodeling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. *Circulation* 2002 ; 105 : 438-445

6) Metra M, Dei Cas L, 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

7) Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al : Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1585-1590

8) Kleber FX, Vietzke G, Wemecke KD, et al : Impairment of ventilatory efficiency in heart failure : prognostic impact. *Circulation* 2000 ; 101 : 2803-2809

低左心機能患者に対する Carvedilol 投与後の 運動時換気応答の変化

長山雅俊* 武田憲文** 山内正博* 大滝英二* 桃原哲也*
三須一彦* 浅野竜太* 梅村 純* 住吉徹哉* 細田瑛一*

§ 背景

低左心機能患者に対する Carvedilol の左室機能や予後に対する効果は、1996年の Packer ら¹⁾が報告した1,094例での検討で証明され、その後も多くの臨床データが報告されている。その機序として Gilbert ら²⁾は、Carvedilol は従来の β 遮断薬にない α 遮断作用を併せ持っているばかりではなく、 β 受容体に対する作用や心交感神経活性を抑制する力が他の薬剤と異なるためと考察している。一方、運動耐容能についての報告では、改善するという報告や変化がなかったという報告など様々であるが、Guazzi³⁾や Di⁴⁾らは AT や運動中の換気応答には変化がなかったと報告している。その原因として長年の心不全に伴う肺機能そのものの異常が取りきれないことも一因であると考察している。Carvedilol の臨床効果については非常に多くの報告があるが、運動中の換気応答についての報告は少ない。慢性心不全患者への Carvedilol 導入前後における運動時の換気応答について検討した。

§ 対象および方法

対象は Carvedilol の導入前後で心肺運動負荷試験が可能であった低左心機能患者 34 例、男 31 例、女 3 例、年齢 57.4 ± 10.1 歳で、疾患の内訳は虚血性心疾患 9 例、拡張型心筋症など非虚血性のものが 25 例であった。Carvedilol の導入は 2.5 mg より開始し認容性を確かめた後漸増し、最大 20 mg まで増量した。

Carvedilol の導入前後 (42.8 ± 30.8 日) に臨床所見、心臓超音波検査、血漿 BNP 濃度、症候限界性心肺運動

負荷試験を施行した。

§ 結果

対象の Carvedilol 投与量は 16.0 ± 5.2 mg であった。Carvedilol の導入前後での NYHA 分類および臨床検査値の変化を表 1 に示す。血漿 BNP 濃度、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室駆出分画はいずれも有意に改善した。Carvedilol の導入前後での安静時および運動時の心拍数 (bpm) の変化は、安静時 82.6 ± 14.5 から 69.4 ± 16.6 、AT 時 112 ± 17.6 から 98.7 ± 19.3 、最大運動時 133.2 ± 26.2 から 122.6 ± 26.5 といずれも有意に減少した ($p < 0.01$)。酸素摂取量は、AT 時 11.4 ± 2.0 から 11.4 ± 2.1 と差はなく、最大運動時 14.4 ± 3.4 から 15.2 ± 3.5 ($p < 0.05$) と軽度の改善を認めた。これを疾患別に検討すると、虚血性心疾患では Carvedilol の導入前後で運動の各時相で酸素摂取量に変化はなく、非虚血群でのみ peak VO_2 に差を認めた (図 1)。呼吸性代償開始点での呼気終末二酸化炭素濃度 (%) は、Carvedilol の導入前後で 5.04 ± 0.76 から 5.51 ± 0.66 と増加傾向 ($p < 0.08$) で、 $\min VE/VCO_2$ (ml/ml) は 39.7 ± 7.0 から 34.9 ± 4.7 と有意な減少を認めた ($p = 0.02$)。図 2 に Carvedilol の導入前後における $ETCO_2$ の変化量と $\min VE/VCO_2$ の変化量の相関を示す。 $r = -0.886$ と極めて良好な逆相関を認め ($p < 0.0001$)、運動時の換気効率の改善と運動中の心拍出量の増加に密接な関係があることが示唆された。また、 $ETCO_2$ の変化量は Carvedilol の導入前後での左室駆出分画の変化率と $r = 0.624$ と有意な正相関を認めた ($p < 0.05$)。

§ 考察

本研究では低左心機能患者に対する Carvedilol 投与前後での運動時換気応答について検討した。Car-

* (財)日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院循環器内科

(〒151-0053 東京都渋谷区代々木 2-5-4)

** 東京大学医学部循環器内科

(〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)

表 1 臨床検査値の変化

| | 導入前 | 導入後 | p value |
|-----------|-------------|-------------|---------|
| NYHA | 1.7±0.4 | 1.4±0.5 | <0.05 |
| BNP(pg/l) | 428.6±468.3 | 266.9±288.7 | <0.01 |
| LVDd(mm) | 67.4±7.5 | 64.7±8.3 | <0.01 |
| LVDs(mm) | 59.6±7.8 | 55.1±8.1 | <0.01 |
| EF(%) | 23.9±8.3 | 30.5±7.7 | <0.01 |

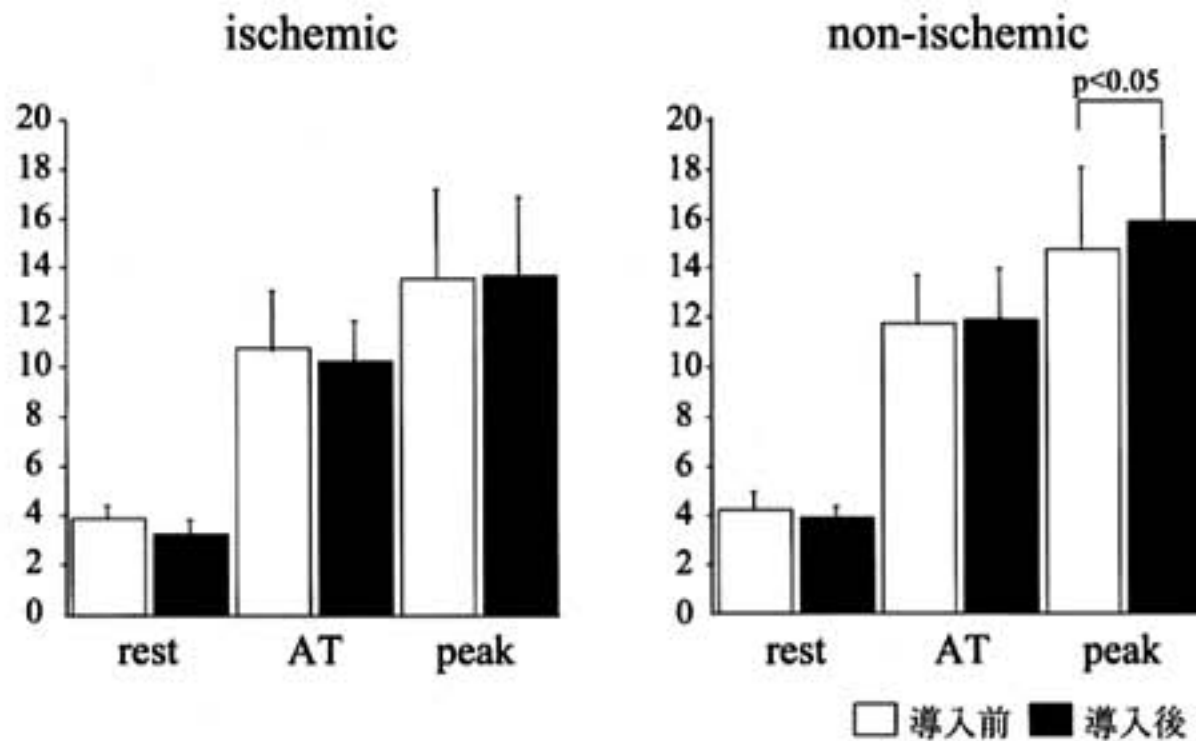


図 1 VO_2/kg

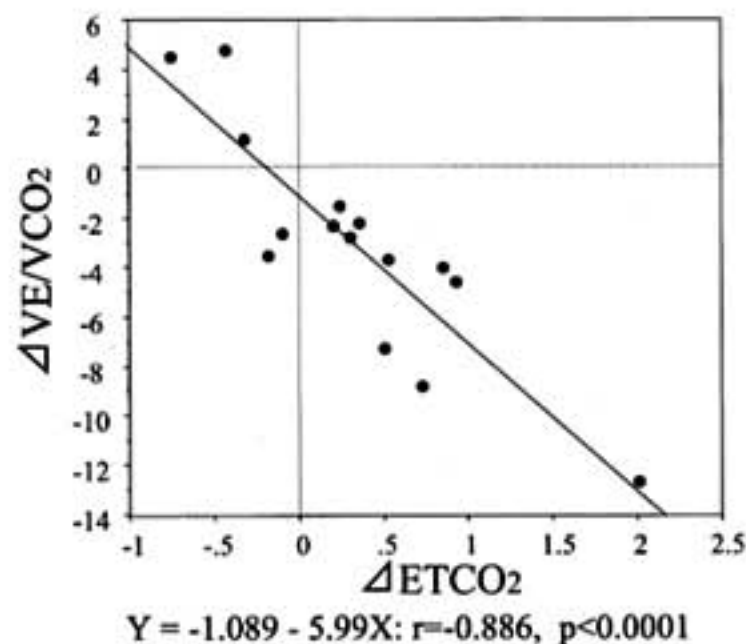


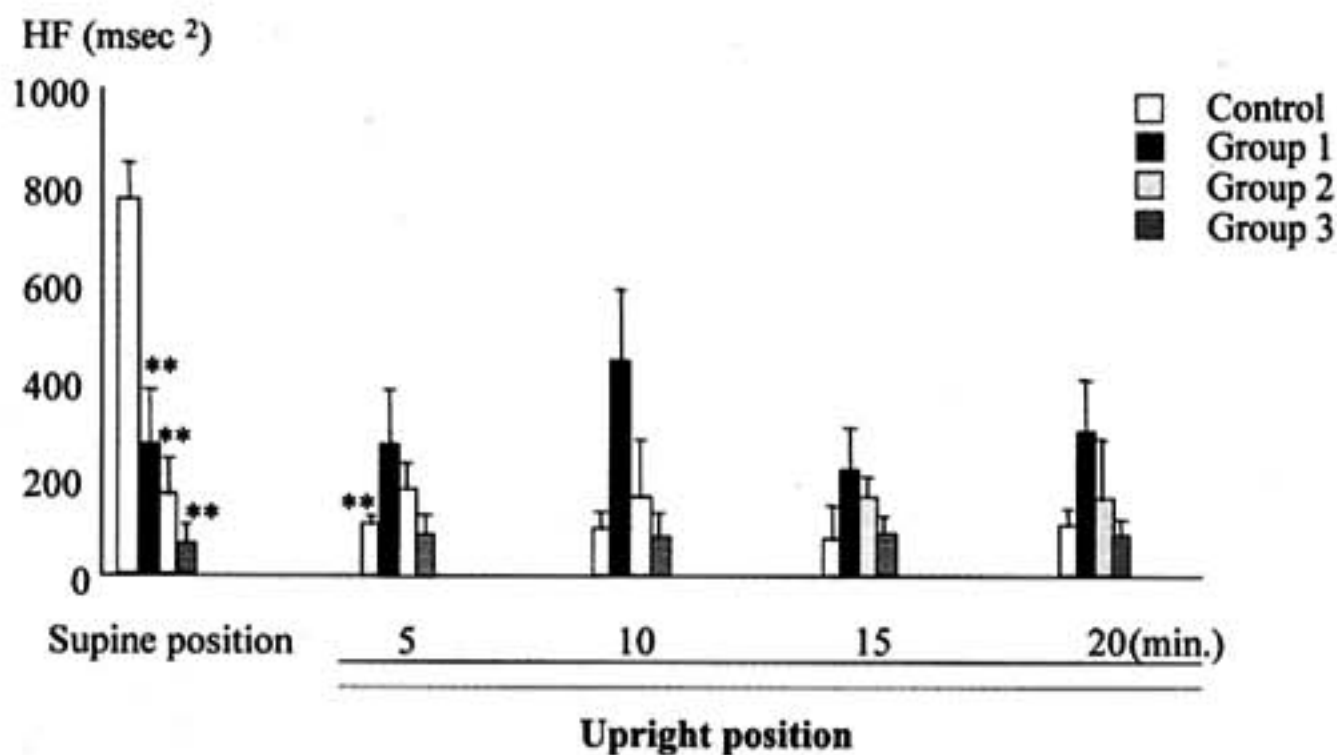
図 2 Correlation between $\Delta RC ETCO_2$ and $\Delta min VE/VCO_2$

vedilol 投与により, NYHA 分類, 血漿 BNP 濃度, 心エコー指標など, 臨床所見はいずれも有意に改善したが, AT VO_2 には改善がみられず, peak VO_2 は軽度の改善に留まった。また, 運動時の換気効率を示す $min VE/VCO_2$ は有意に減少し, その変化量は運動中の心

拍出量の増加分を反映する RC $ETCO_2$ の変化量と有意に逆相関した。以上より Carvedilol 投与により心機能は明らかに改善し, 運動中の心拍出量の増加から運動時換気効率が改善することにより自覚症状の改善が得られ, 最大運動能力が増加したことが考えられる。

表 1 患者背景

| | Control Subjects | Diabetic Patients | | |
|------------------------|------------------|-------------------|---------|----------|
| | | Group 1 | Group 2 | Group 3 |
| Number | 5 | 8 | 8 | 7 |
| Gender (M:F) | 3:2 | 6:2 | 7:1 | 5:2 |
| Age (years old) | 56±4 | 51±6 | 58±11 | 62±14 |
| Body Mass Index | 26±5 | 30±8 | 24±4 | 24±3 |
| Duration of DM (years) | — | 0.4±0.1 | 8.8±3.1 | 15.5±4.7 |
| HbA1c (%) | 4.6±1.6 | 9.4±0.1 | 7.5±1.6 | 9.5±1.1 |
| Diabetic retinopathy | — | 0 | 4 | 7 |
| Diabetic nephropathy | — | 0 | 4 | 7 |



水平位における健常コントロール群 vs. Group 1, Group 2, and Group 3: **P<0.01, 健常コントロール群における水平位 vs. 立位5分後: **P<0.01

図 1 Tilt 試験中の HF 値変動

§ 考按

心臓自律神経障害を評価および重症度分類として、従来から Ewing 法⁶⁾が用いられているが、本法では複数の検査を施行しなくてはならず簡便ではない。心拍変動解析は心臓自律神経機能の評価法として広く臨床応用され、スペクトル解析により交感神経活動と副交感神経活動を定量的に評価できる有用な検査法である³⁾。従来から糖尿病性自律神経障害患者では副交感神経機能障害が交感神経機能障害に先行すると推測される一方、Uehara らの心拍変動解析と ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィの検討において、副交感神経障害と交感神経障害はほぼ同時に進行する可能性を指摘する報告もある。更に、副交感神経機能障害は病初期から

出現し、徐々に悪化していくのに対し、交感神経機能障害は病初期には徐々に発症し顕在化せず、後期で加速すると考察している⁵⁾。本研究において明らかとなったことは、糖尿病患者において、1) 副交感神経活動は糖尿病性末梢神経障害のない患者群でもすでに低下していたこと、2) 受動的立位負荷による交感神経の反応性は、末梢神経障害のない群では保たれていたものの末梢神経障害軽症群ではすでに低下していたこと、また、3) 末梢神経障害を認めない糖尿病患者群でも、健常者コントロール群に比較し、受動的立位負荷時の交感神経活動の反応性が異なっていたこと、等が判明した。しかし一方で、糖尿病患者の病初期には交感神経活動亢進があるとの報告⁴⁾もなされている。

本研究においては末梢神経障害のない糖尿病患者群

しかしながら運動能力の改善は僅かであり、ATの改善は認められなかった。本研究における Carvedilol 導入時の身体活動度は特に条件を定めなかったが、導入時には β 遮断薬の陰性変力作用による心不全悪化を恐れるために、患者に必要以上の安静を強いる傾向があることが考えられる。これによる deconditioning の影響が運動能力および運動時の換気指標に影響した可能性が高い。後藤ら⁹⁾は慢性心不全患者への β 遮断薬を導入時に、運動療法を同時に行う群と行わない群に分けて検討しているが、運動療法併用群では有意にATや最大運動能力が改善しておりこれを裏付ける。本研究では遠隔期での心機能および運動能力の推移をみる必要がある。

§ 文献

- 1) Packer M, Bristow M, et al: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334(21): 1349-1355
- 2) Gilbert E, Abraham W, et al: Comparative hemodynamic, left ventricular functional, and antiadrenergic effects of chronic treatment with metoprolol versus carvedilol in the failing heart. *Circulation* 1996; 94(11): 2817-2825
- 3) Guazzi M, Agostoni P, et al: Pulmonary function, cardiac function, and exercise capacity in a follow-up of patients with congestive heart failure treated with carvedilol. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 1): 460-467
- 4) Di LA, Sabbadini G, et al: Long-term effects of carvedilol in idiopathic dilated cardiomyopathy with persistent left ventricular dysfunction despite chronic metoprolol. The Heart-Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(7): 1926-1934
- 5) 後藤葉一, 財田滋穂, ほか: 低左室機能患者に対する運動療法 心筋梗塞後と拡張型心筋症との比較. *心臓* 1999; 31(Suppl 2): 54-58

左室機能不全例における運動耐容能と圧反射経路の検討

味村 純* 湯浅文雄* 湯山令輔* 河村晃弘*
岩崎真佳* 杉浦哲朗** 岩坂壽二*

自律神経系の異常は運動耐容能低下の一因子であると考えられているが、その詳細は明らかでない。左室機能不全例では圧受容体反射機能が低下しており、この低下は左室機能不全例における自律神経系の異常に関与していると報告されている¹⁾。本研究では、左室機能不全例における運動耐容能と動脈圧反射系の関与について検討した。

§ 対象および方法

対象は重篤な合併症を有さない左室機能不全例 17 例(平均年齢 58±10 歳, 男性, 陳旧性心筋梗塞症 17 例)である。対象全例に、心臓超音波検査における Modified Simpson 法により心収縮能の指標として左室駆出率(LVEF)の測定と、ミナト社製 AE 280 呼吸ガス分析器を用いて、座位エルゴメータによる RAMP 負荷にて症候限界性の心肺運動負荷試験を施行し運動耐容能の指標として最大酸素消費量(Peak VO_2)の測定を行った。安静時心拍数に対する運動負荷時の最大心拍数の増加率を ΔHR として評価した。また、フェニレフリン(Ph)およびニトロプルシド(NP)法による動脈圧受容体反射機能の測定を以下のように行った。まず仰臥位にて安静時の血圧、心拍数、微小電極法による下肢筋交感神経活動(MSNA)を約 30 分連続的に記録した後、Ph および NP 一回静注法にて動脈圧受容体反射機能を測定した。安静時 MSNA は、左腓骨神経に微小電極を挿入し、活動電位を連続的に記録することにより、1 分間の burst 数で評価した。交感神経活動の変化率は安静時の 1 分間の平均活動電位 Amplitude

の総和に対する動脈圧受容体反射機能測定時の Ph および NP 静注直後より 1 分間の活動電位 Amplitude の総和の比較による変化率($\Delta MSNA$)として評価した。

§ 結果

全対象における心臓超音波検査による LVEF は平均 51±8 %、運動耐容能の指標である平均 Peak VO_2 は 18.8±1.4 ml/min/kg であった。Ph 法による動脈圧受容体感受性(BRS)は平均 7.7±1.9 msec/mmHg、安静時 MSNA は平均 32±8 bursts/min であった。

1. LVEF と BRS, $\Delta MSNA$ との関係

BRS, Ph および NP 静注時の $\Delta MSNA$ はいずれも LVEF と有意な関係を認めなかった。

2. ΔHR と BRS, $\Delta MSNA$ との関係

BRS, Ph および NP 静注時の $\Delta MSNA$ はいずれも ΔHR と有意な関係を認めなかった。

3. BRS と $\Delta MSNA$ との関係(図 1)

Ph 静注時の $\Delta MSNA$ は BRS と負の相関関係($r=-0.71$, $p<0.01$)を、NP 静注時の $\Delta MSNA$ は BRS と正の相関関係($r=0.64$, $p<0.01$)を示した。

4. Peak VO_2 と BRS, $\Delta MSNA$ との関係(図 2)

BRS は Peak VO_2 と正の相関関係($r=0.55$, $p<0.05$)を、Ph 静注時の $\Delta MSNA$ は Peak VO_2 と負の相関関係($r=-0.64$, $p<0.01$)を、NP 静注時の $\Delta MSNA$ は Peak VO_2 と正の相関関係($r=0.46$, $p<0.05$)を示した。

§ 考按

本研究において動脈圧受容体感受性と運動耐容能が有意な関係を認めたことは以前の報告²⁾と一致している。しかし、動脈圧受容体反射機能と運動耐容能の関

*関西医科大学第 2 内科

(〒 570-8507 守口市文園町 10-15)

**高知医科大学臨床検査医学講座

(〒 783-8505 南国市岡豊町小蓮)

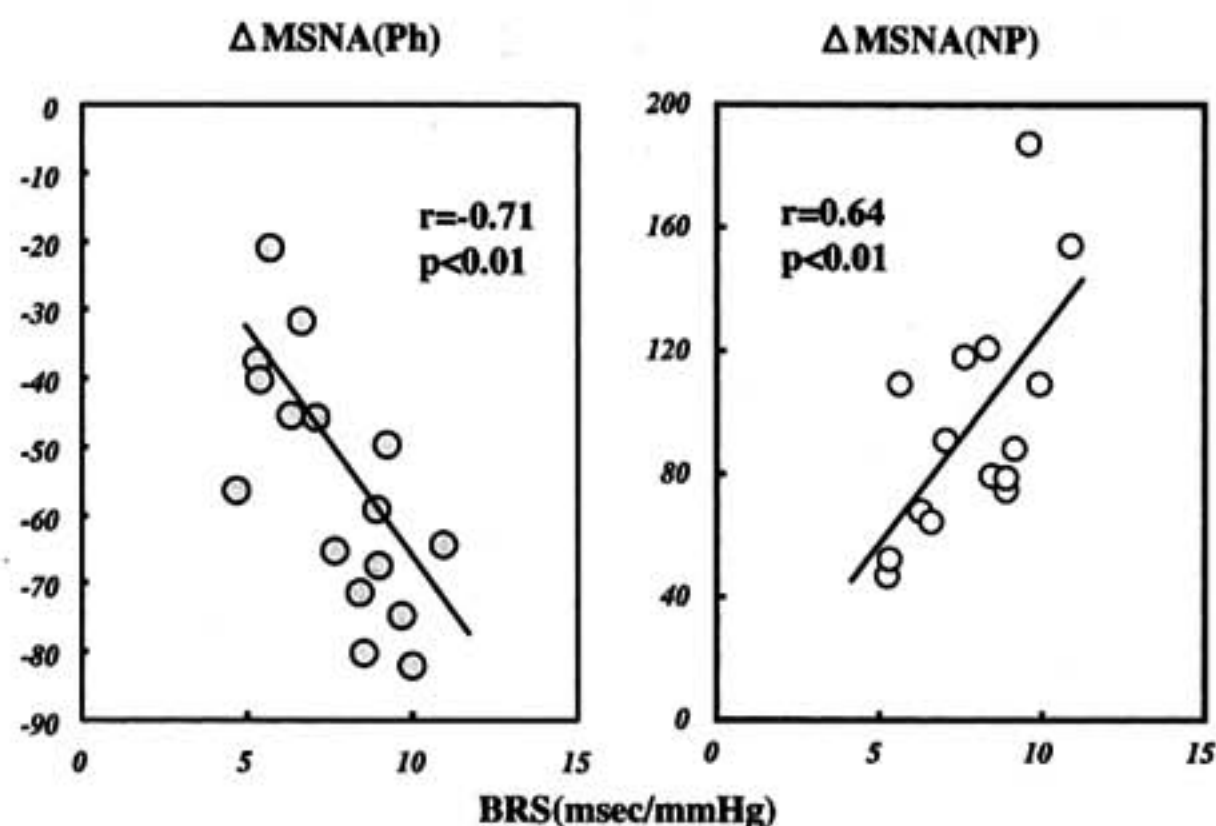


図1 動脈圧受容体感受性とフェニレフリンおよびニトロプルシド法によるMSNAの変化率との関係

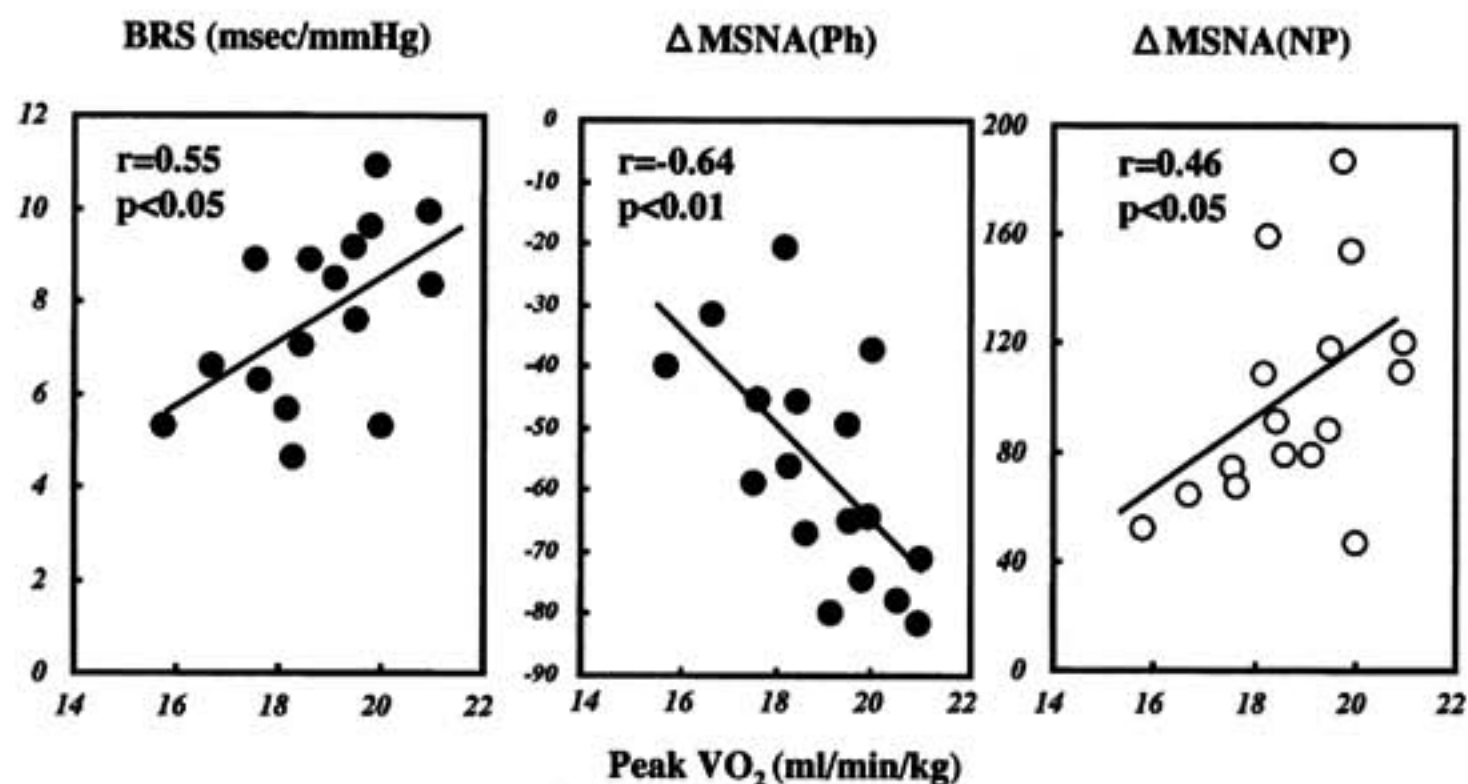


図2 最大酸素消費量と動脈圧受容体感受性・フェニレフリンおよびニトロプルシド法によるMSNAの変化率との関係

係は明らかではない。本研究において血圧変動時の圧受容体を介する交感神経活動の反応は運動耐容能と有意な関係を認めたことより、運動耐容能に影響を及ぼす因子として圧受容体反射機能の関与が示唆された。

運動中、自律神経機能は運動初期には副交感神経の減弱により交感神経活動が賦活され、その後運動中期より副交感神経が消失し交感神経優位となる。それゆえに、運動時の交感神経活動は心拍数および心機能に影響を及ぼし下肢血流の増加をもたらし、運動耐容能

の一因子であると推察される。本研究では、運動時の心拍数の変化率は圧受容体反射機能と関係を有さなかった。このことより運動時の心拍数の増加には圧受容体を介する機構はあまり関与しておらず、中枢性および末梢性の因子の関与が大きいと思われた。

心疾患例では圧受容体反射感受性は低下しており、これが心疾患例の交感神経活動亢進の一因子であると報告³⁾されている。しかし、Dibner-Dunlapらは心不全例では圧受容体反射感受性は低下しているが、腎交

感神経活動は正常に保たれており、心不全例における圧受容体反射機能は保持されていたと報告⁴⁾している。本研究では健常人との比較はないため、本症例における圧受容体反射感受性が低下しているかどうかは不明であるが、圧受容体反射感受性と圧受容体を介する交感神経活動の反応が良好な関係を認めたことより、圧受容体反射機能は交感神経活動の亢進に参与していることが示唆された。

運動耐容能にはさまざまな因子が影響しているが、安静時の心機能・神経体液性因子は運動耐容能と関係ないと報告されている⁵⁾。今回我々は運動耐容能と圧受容体反射機能の関係を検討することにより、圧受容体反射機能の良好な例ほど運動耐容能は良好であると考えられた。心疾患例において圧受容体反射機能は予後にも関係を有しており ACE 阻害薬・ β 遮断薬は圧受容体反射機能を改善すると報告されている^{6)~8)}。今後、圧受容体反射機能と運動耐容能に及ぼす薬の影響などさらなる検討が必要である。

§ 文献

- 1) Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al: Sympathetic activation and loss of reflex sympathetic control in mild congestive heart failure. *Circulation* 1995; **92**: 3206-3211
- 2) Notarius CF, Ando S, Rongen GA, et al: Resting muscle sympathetic nerve activity and peak oxygen uptake in heart failure and normal subjects. *Eur Heart J* 1999; **20**: 880-887
- 3) Dibner-Dunlap ME and Thames MC: Control of sympathetic nerve activity by vagal mechanoreflexes is blunted in heart failure. *Circulation* 1992; **86**: 1929-1934
- 4) Dibner - Dunlap ME and Thames MD: Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity is preserved in heart failure despite reduced arterial baroreceptor sensitivity. *Circulation Research* 1989; **65**: 1526-1535
- 5) Ferguson DW, Berg WJ and Sanders JS: Clinical and hemodynamic correlates of sympathetic nerve activity in normal humans and patients with heart failure: evidence from direct microneurographic recordings. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1125-1134
- 6) Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al: Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure. *Circulation* 1997; **96**: 1173-1179
- 7) Dibner-Dunlap ME, Smith ML, Kinugawa T, et al: Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 358-364
- 8) Piccirillo G, Luparini RL, Celli V, et al: Effects of carvedilol on heart rate and blood pressure variability in subjects with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2000; **86**: 1392-1395

筋力トレーニングは低体力水準者において 酸素摂取能力を改善する

森田憲輝* 神林 勲** 沖田孝一*** 米澤一也*** 花田亜希子*** 永井龍哉***
飯塚健治* 西島宏隆† 村上 猛* 川口秀明* 北畠 顕***

§ 緒言

一般的に、有酸素性運動能は持久性(有酸素性)トレーニングによって改善される。一方、筋力の増加に有効である筋力トレーニングは、立ち上がり動作を容易にする等のQOLの向上をもたらす。しかし、有酸素性運動能への影響については絶対量(ml/min)で表した最大酸素摂取量($\text{VO}_2 \text{ max}$)の増加は導くものの、体重で補正した値($\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$)では変化しなかったことが報告されている¹⁾²⁾。そのため、筋力トレーニングは筋力増加に有効であるが、有酸素性運動能の向上には有効でないと認識されている。

しかし、いくつかの研究においては筋力トレーニングによる運動筋の毛細血管密度およびType IIa線維の増加が報告されており³⁾、筋力トレーニングといえども有酸素性運動能を改善する可能性があると考えられる。また、これまでに筋力トレーニングで有酸素性運動能が向上しなかった研究での被験者は、 $\text{VO}_2 \text{ max}$ を基準にした体力水準で分類すると中程度の体力水準となる⁴⁾。このため、我々は体力水準がより低い対象者においては筋力トレーニングも有酸素性運動能を改善すると考え、運動を行っていない若年女性を対象として筋力トレーニングの有酸素性運動能への影響について検討を行った。

§ 方法

被験者：運動を行っていない女子大学生14名(19±1歳)が本研究に参加した。被験者は筋力トレーニング(STr)と持久性トレーニング(ETr)を選択した(STr

群7名；ETr群7名)。

トレーニングプログラム：全被験者は週3回、8週間のトレーニングを行った。STrに先立ち、被験者はトレーニング運動の動作指導を受けた。STrの種目は計7種目とした：体幹2種目、上肢3種目、下肢3種目。STrは8-12RMの強度で3セット、セット間の休息2分とした。ETrは各被験者の60%HRmaxで30分間の自転車運動とした。

最高酸素摂取量(peak VO_2)：peak VO_2 は自転車エルゴメータによるランプ負荷法(25 W/min)での最大運動中に測定した。Breath-by-breath法による呼気ガス分析を行い、 VO_2 、 VCO_2 、VEそして呼吸交換比(RER)を算出した。Peak VO_2 はRERが1.1以上の運動中の最大値とした。また、嫌気性代謝閾値(VT)をV-slope法から決定した。

脚筋力：脚筋力は等速性筋力測定器を用い、30 deg/secで行った等速性膝伸展・屈曲動作中のピークトルクから評価した。

身体組成：LBMは水中体重法より求めた身体密度をBrozek⁵⁾の式に代入し算出した。膝伸展筋群および膝屈曲筋群の筋横断面積は被験者の右大腿部MRI画像より求めた各筋群の最大筋横断面積によって評価した。

§ 結果

身体組成および筋力：全被験者が8週間のトレーニングを完了した。STr後、体重・LBMどちらも約1kgの増加(体重： $54.5 \pm 4.9 \rightarrow 55.4 \pm 4.7 \text{ kg}$ ($p < 0.05$), LBM： $42.1 \pm 1.9 \rightarrow 43.0 \pm 2.5 \text{ kg}$ ($p = 0.06$))がみられたが、LBMの増加は有意ではなかった。膝伸展筋群および膝屈曲筋群の筋横断面積はいずれも増加はみられなかったが、膝伸展・屈曲動作中のピークトルクは有意に増加した。ETr群は体重、LBMどちらも変化し

*北海道大学大学院医学研究科病態医科学分野
(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

**北海道教育大学教育学部札幌校

***北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学分野

†札幌中央健康づくりセンター

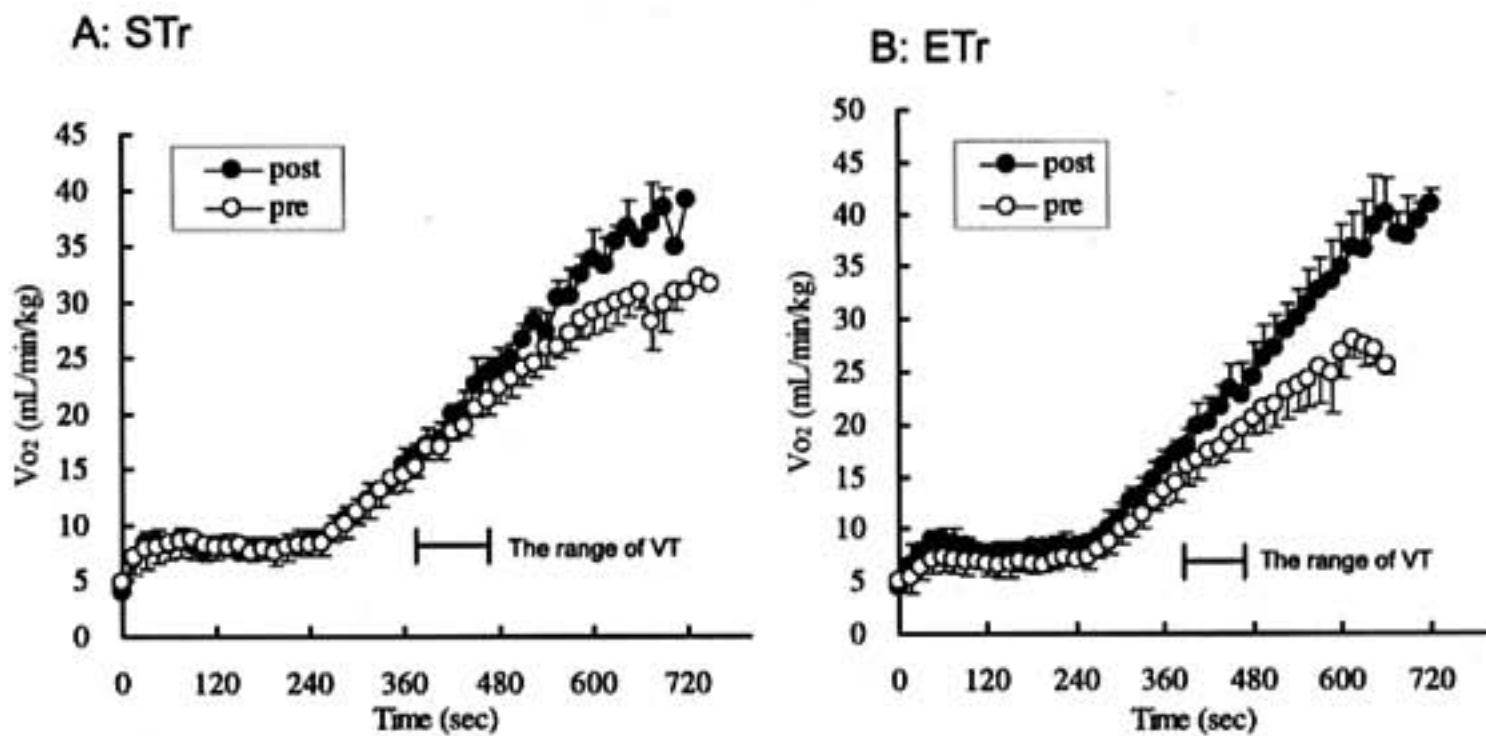


図 1 最大自転車運動中の VO_2 の変化。
 A: STr 群, B: ETr 群, ○: トレーニング前, ●: トレーニング後.

なかった。

有酸素性運動能: トレーニング前の全被験者の peak VO_2 は “fair” もしくは “low” に分類される値であった (STr: 29.0 ± 2.6 , ETr: 25.9 ± 3.3 ml/kg/min, 4). Peak VO_2 , VT とともに STr, ETr いずれのトレーニング後にも有意に増加した (peak VO_2 , STr: +29%, ETr: +67%, VT, STr: +17%, ETr: +44%). 漸増負荷運動時の VO_2 は ETr 群では運動開始直後からトレーニング後の値が高値を示すが (図 1), STr 群では VT の平均値と対応する運動開始後約 480 秒付近以降でトレーニング後の値が高値を示した。

§ 考察

本研究の主要な結果は、低体力の被験者において STr が筋力だけでなく有酸素性運動能も改善したこと、STr による有酸素性運動能の増加が ETr と異なり、低い運動強度で現れず VT を超える運動強度で認められたことである。

一般的に、有酸素性運動能の改善は呼吸循環器機能および運動筋での酸素利用能という二つの因子が関与している。ETr は両方の因子を改善し有酸素性運動能を向上させるとされており、本研究も同様な変化があったと思われる。しかし、STr では呼吸循環器機能の改善はほとんど生じないとされており、今回の STr による有酸素性運動能の改善は、運動筋の酸素利用能の改善、特に筋線維の動員様式の改善が寄与したと推測される。STr 群における LBM・筋横断面積の増加を伴わない筋力増加は、動員筋線維数の増加など神経筋系の改善によると考えられる。これが自転車運動時にも

生じていると、動員筋線維数の増加は同一負荷での筋線維 1 本あたりの負荷を軽減し、同一負荷の運動を好气的に行えることになる。また、STr により運動筋の毛細血管密度や Type IIa 線維が増加したとする報告もあることから³⁾、運動筋の酸化系による酸素利用能が向上した可能性もある。

本研究の結論として、体力水準の低い対象における有酸素性運動能の改善には ETr だけでなく STr も有効である可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Hickson RC, Rosenkoetter MA and Brown MM: Strength training effects on aerobic power and short-term endurance. *Med Sci Sports Exerc* 1980; 12: 336-339
- 2) Hurley BF, Seals DR, Ehsani AA, et al: Effects of high-intensity strength training on cardiovascular function. *Med Sci Sports Exerc* 1984; 16: 483-488
- 3) Staron RS, Karapondo DL, Kraemer WJ, et al: Skeletal muscle adaptations during early phase of heavy-resistance training in men and women. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1247-1255
- 4) Astrand I: Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiol Scand* 1960; 49(Suppl. 169): 1-92
- 5) Brozek J, Grande F, Anderson J, et al: Densitometric analysis of body composition: revision of some quantitative assumption. *Ann NY Acad Sci* 1963; 110: 113-140

運動開始時酸素摂取量応答と血管機能との関連

森本隆史* 渡辺重行* 仁科秀崇* 新富義侯* 武安法之*
江田一彦* 齊藤 巧* 外山昌弘* 坂本和彦* 石山実樹*
石井智香子* 新井恵美* 鯉坂隆一** 山口 巖*

定常運動開始時の酸素摂取量($\dot{V}O_2$)が定常状態に達するまでの phase II の時定数(Ton)は、最大運動負荷を行わずとも得られる指標であり、それを規定する因子は運動開始時の活動筋への酸素輸送系の機能であると報告されている¹⁾。

一方、活動筋への酸素輸送系の機能は、心機能のほか、血管運動反応にも規定される。しかしながら血管運動反応と Ton との関連は明らかにされていない。

我々は以前に、血管エコーを用い、大腿動脈の内皮非依存性血管拡張能は Ton との間に有意な負の相関を示すことを報告した。すなわち、大腿動脈の内皮非依存性血管拡張能が良いほど Ton が短かった。これによると Ton は大腿動脈の内皮依存性血管拡張能とは関連しないが、内皮非依存性血管拡張能と関連していると考えられた。

しかしながら、末梢抵抗血管における内皮依存性血管拡張能および内皮非依存性血管拡張能と Ton との関連は明らかではない。

本研究の目的は、定常運動負荷時の $\dot{V}O_2$ の時定数 Ton と、末梢抵抗血管の acetylcholine (Ach) を用いて測定した内皮依存性血管拡張能、sodium nitropruside (SNP) を用いて測定した内皮非依存性血管拡張能、および反応性充血血流量との関連を、ストレインゲージ・プレチスモグラフィを用いて明らかにすることであった。

§ 対象および方法

対象は心疾患患者 27 例(男性 26 例, 女性 1 例, 平均年齢 62 ± 9 歳)であった。疾患の内訳はいずれも冠血

行の再建がなされている陳旧性心筋梗塞 19 例, 狭心症 7 例, そして上室期外収縮例 1 例であった。対象の心エコー図法による左室駆出分画(EF)は陳旧性心筋梗塞例においては $42 \pm 8\%$, 他の 8 例においては $60 \pm 9\%$ であった。

座位自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験を行い、症候限界性多段階漸増負荷試験により、嫌気性代謝閾値(AT)を決定した。次に AT 時点の仕事率の 80% に相当する負荷量による 6 分間の定常負荷を施行した。定常運動負荷時の呼気ガスを breath-by-breath 法により測定し、最小自乗法により非線形回帰し(SigmaPlot Version 4.16, Jandel Scientific, USA), Ton を決定した。

ストレインゲージ・プレチスモグラフィは右前腕において測定した(EC5R plethysmograph, Hokanson, USA)。手関節カフを 200 mmHg にセットし、手の血流を測定から除外し、上腕に巻いた静脈閉塞用カフを 50 mmHg にセットして計測した。内皮依存性血管拡張は上腕動脈より Ach を 0.45, 4.5, 15 $\mu\text{g}/100 \text{ ml forearm tissue}/\text{min}$ と 4 分ごとに漸増して投与し、投与前および各投与量の 3 分目から 4 分目において前腕血流量を測定し、評価した。内皮非依存性血管拡張は SNP を、1, 2, 3 $\mu\text{g}/100 \text{ ml forearm tissue}/\text{min}$ と 4 分ごとに漸増して投与し、Ach の場合と同様に前腕血流量を測定し、評価した。前腕血流量はオンラインで結んだパーソナルコンピュータ(Windows XP, Microsoft, USA)上で、専用ソフトウェア(NIVP3 Version 5.28a, Hokanson, USA)により解析、測定した。また測定中は 1 分ごとに対側の上腕においてカフ法により血圧を測定し、血管抵抗とベースラインからの血流量増加率を算出した。反応性充血は上肢の静脈閉塞用カフを、収縮期血圧 + 50 mmHg で 5 分間阻血後、圧を開放し、阻血前および阻血解除後の血流量増加率お

*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)

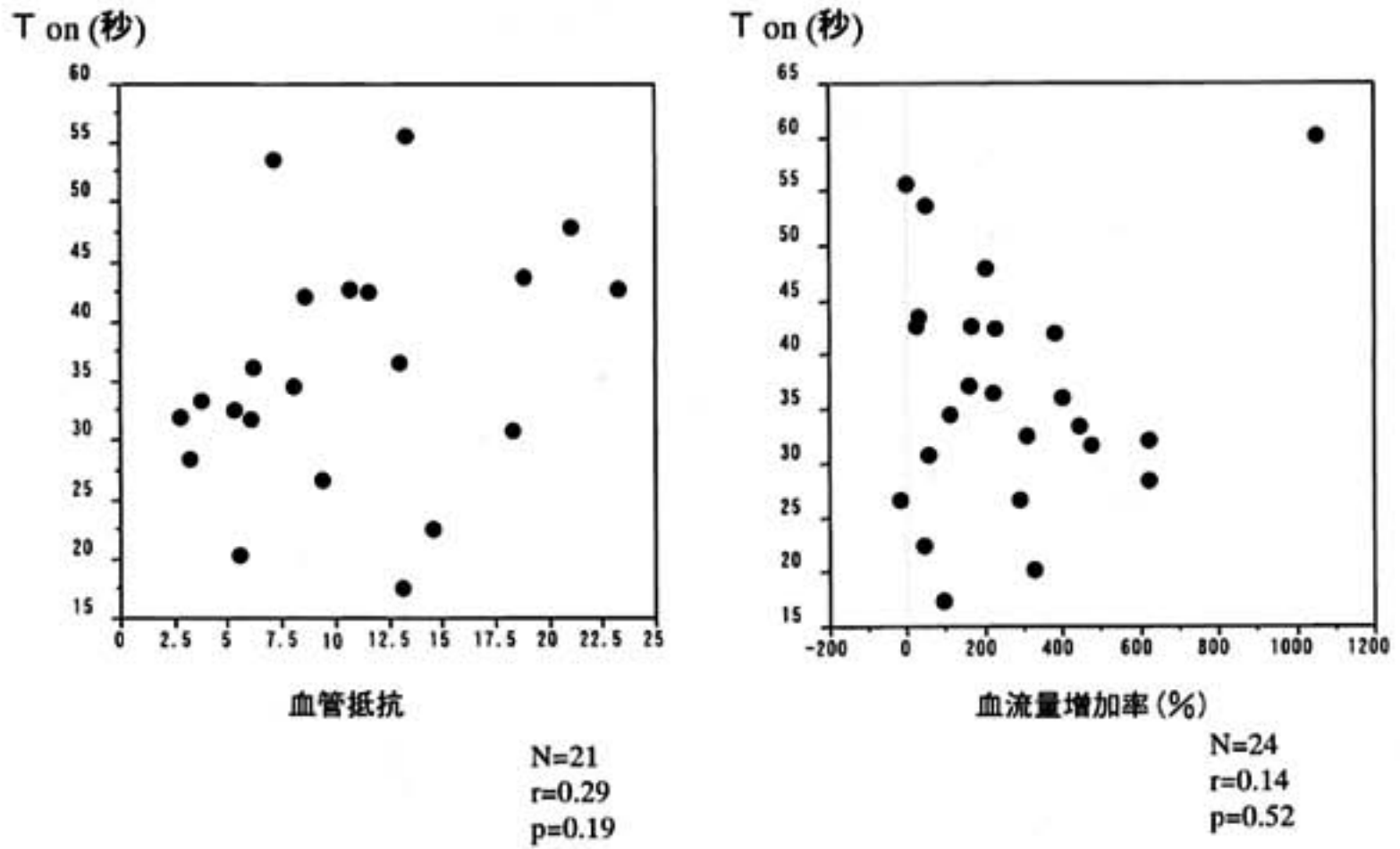


図 1 Ach 15µg/100ml forearm tissue/min 投与時の血管抵抗・血流量増加率と Ton との関連
血管抵抗・血流量増加率ともに Ton との間に有意な相関を示さなかった。測定上の障害によりデータの得られなかった例を除外した。

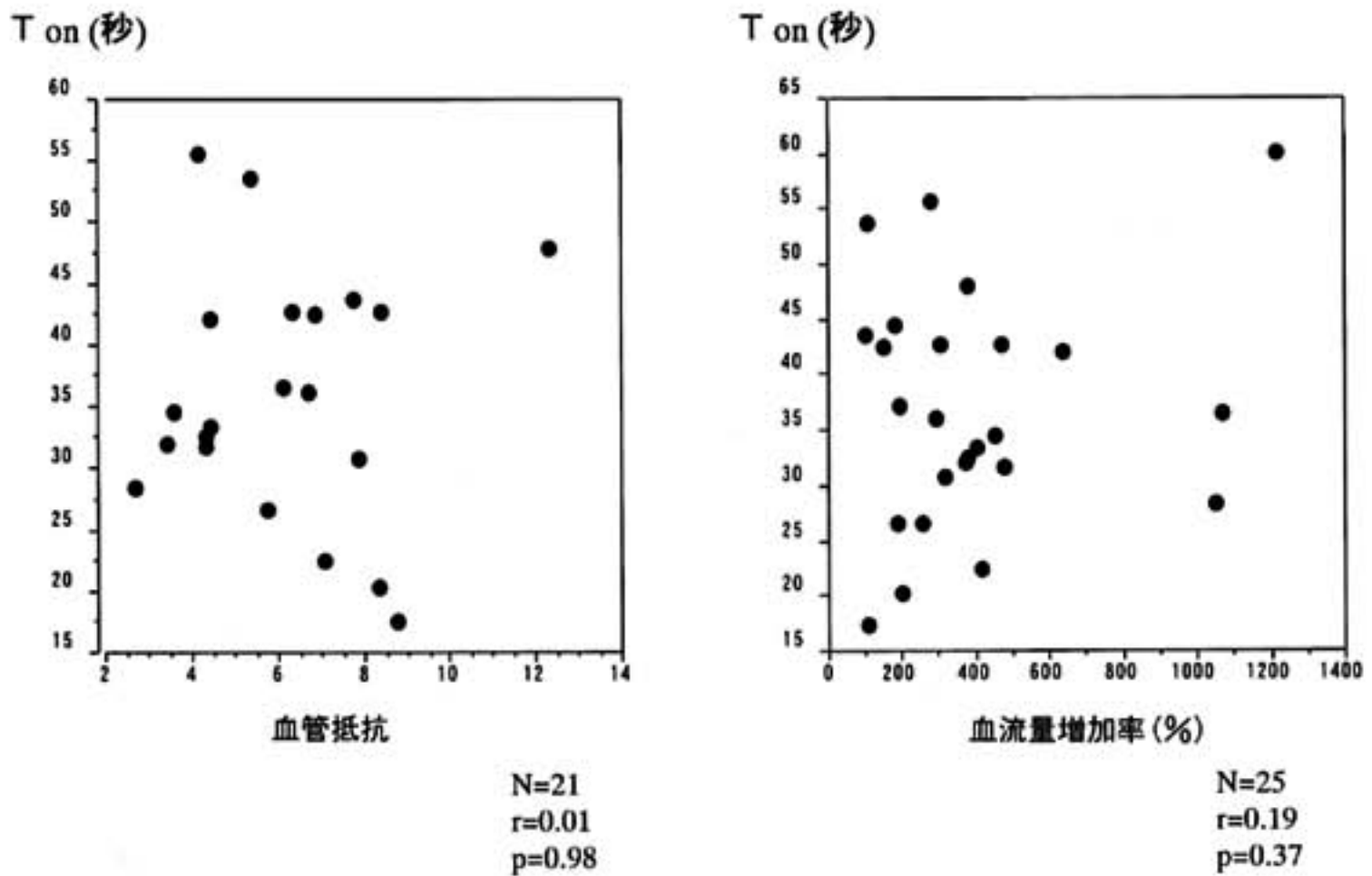


図 2 SNP 2µg/100ml forearm tissue/min 投与時の血管抵抗・血流量増加率と Ton との関連
血管抵抗・血流量増加率ともに Ton との間に有意な相関を示さなかった。測定上の障害によりデータの得られなかった例を除外した。

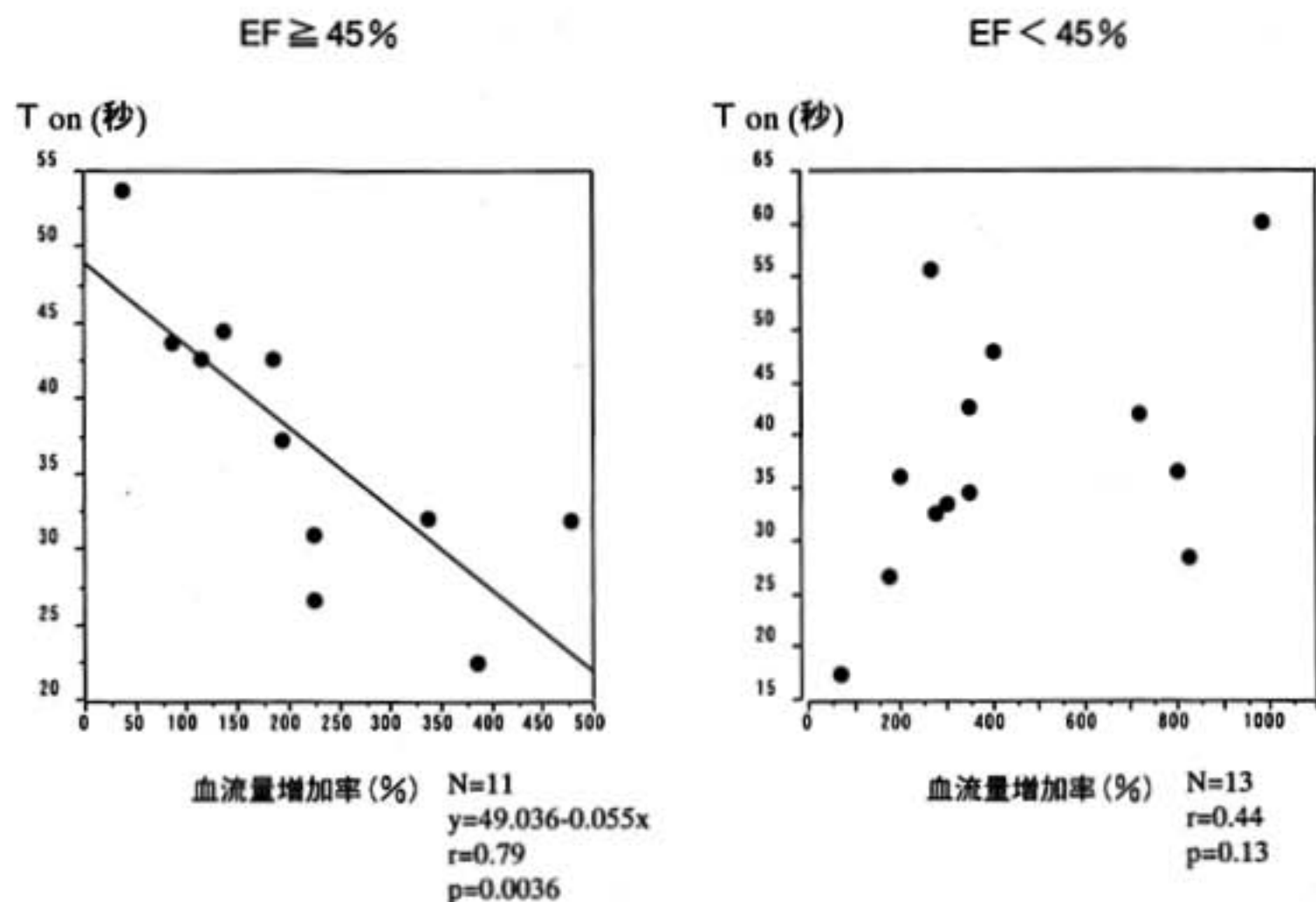


図3 SNP $1\mu\text{g}/100\text{ml forearm tissue}/\text{min}$ 投与時の血流量増加率と Ton との関連
 心機能良好群において、血流量増加率と Ton との間に有意な負の相関を示した。測定上の障害によりデータの得られなかった例を除外した。

よび血管抵抗をストレインゲージ・プレチスモグラフィにより阻血解除後15秒ごとに3分間測定した。

§ 結果

反応性充血における血管抵抗および血流量増加率はいずれの測定時点における値も、Ton との間に有意な相関を示さなかった。

Ach 負荷による血管抵抗・血流量増加率も、いずれの投与量においても Ton との間に有意な相関を示さなかった(図1)。

さらに SNP 負荷による血管抵抗、血流量増加率も Ton との有意な相関を示さなかった(図2)。対象を EF ≥ 45% の心機能良好群と、EF < 45% の心機能不良群に分けると、心機能良好群においては SNP $1\mu\text{g}/100\text{ml forearm tissue}/\text{min}$ 投与時の血流量増加率と Ton は $r=0.79$, $p=0.0036$ の有意の負の相関を示した。しかしながら心機能不良群においては両者の間に有意な相関を認めなかった(図3)。

§ 考察

前腕の反応性充血および前腕抵抗血管の内皮依存性血管拡張能は、Ton との間に有意な相関関係を示さな

かった。一方、心機能良好例においては、Ton は前腕抵抗血管の内皮非依存性血管拡張能と負の相関を示した。

これまで我々は、心疾患例において、自転車エルゴメータ運動による Ton と導管血管である大腿動脈の内皮非依存性血管拡張能が負の相関を示すこと²⁾、および、NO 産生を亢進させ内皮依存性血管拡張能を改善させると考えられるテトラヒドロピオプテリン(BH4)の投与が、健常例において AT, peak $\dot{V}O_2$ を改善させるものの、Ton を改善させないこと³⁾を報告した。

すなわち Ton は、内皮依存性血管拡張能と関連しないものの、内皮非依存性血管拡張能と関連するものと考えられた。

今回の検討でも、Ton と末梢血管である前腕動脈の内皮依存性血管拡張能、および反応性充血との間には相関を認めず、心機能良好例において Ton と内皮非依存性血管拡張能との間に相関を認めた。心機能不良例で Ton と内皮非依存性血管拡張能とが関連しなかったことは、これらの例における Ton が、血管機能でなく心機能など他の要因に大きく依存するためかもしれない。

以上より、Ton は、内皮依存性血管拡張には関連せず、内皮非依存性血管拡張に少なくとも一部規定される、と考えられた。

§ 総括

下肢運動における運動開始時の早期酸素摂取動態は、前腕の内皮依存性血管拡張能との間には関連を示さなかったが、内皮非依存性血管拡張能との間には関連を認めた。

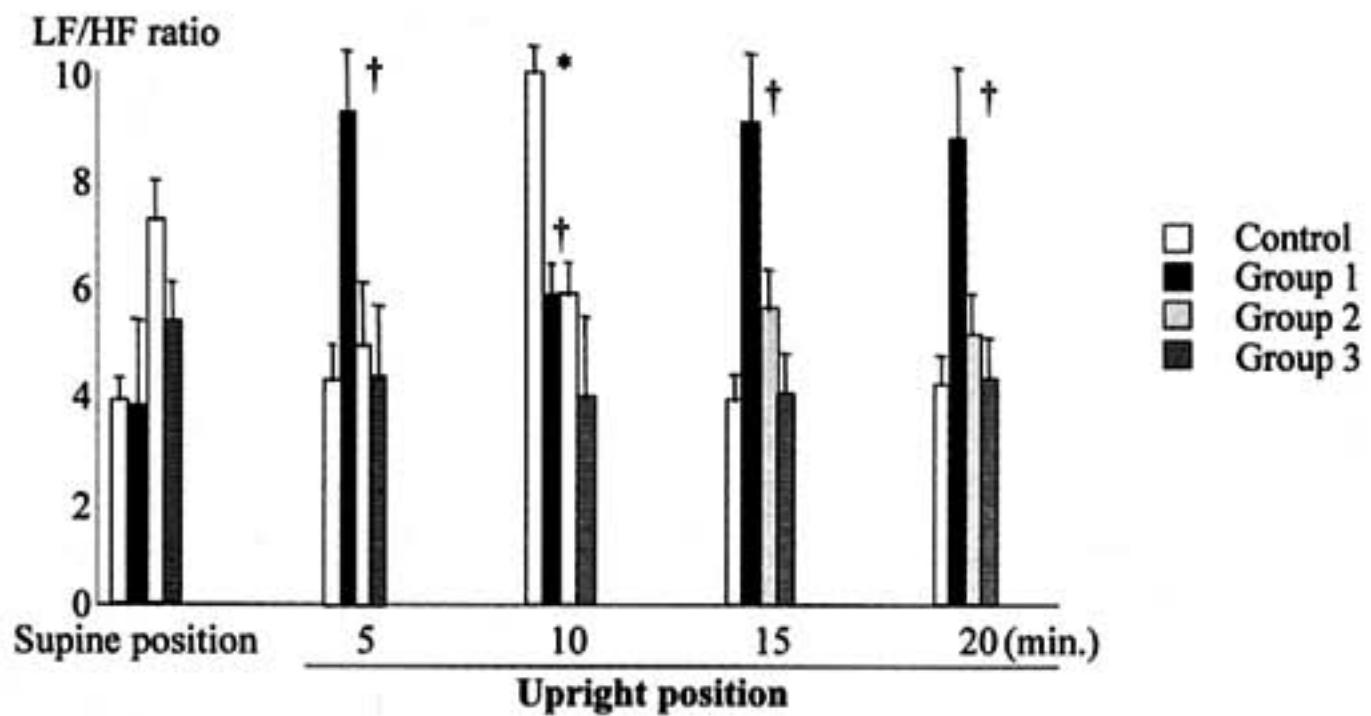
§ 文献

1) Koike A, et al : Evaluation of exercise capacity

using submaximal exercise at a constant work rate in patients with cardiovascular disease. *Circulation* 1995 ; 91 : 1719-1724

2) Nishina H, Watanabe S, Yamaguchi I, et al : Relation between vasomotor reaction and early dynamics of oxygen uptake during constant workload exercise. (abstr) *Jpn Circ J* 2001 ; 65 (Suppl I-A) : 155-156

3) 武安法之, 渡辺重行, 山口 巖, ほか : Tetrahydrobiopterin (BH 4) の運動耐容能および運動開始時酸素摂取動態に対する効果. (abstr) 日本内科学会雑誌 2002 ; 91 (Suppl) : 142



健常コントロール群における水平位 vs.立位10分後: *P<0.05, Group 1における水平位 vs. 立位5分後, 15分後, 20分後: †P<0.05

図 2 Tilt 試験中の LF/HF 比変動

でもすでに副交感神経活動および交感神経活動は、共に健常者コントロール群とは異なる反応をきたしているものの末梢神経障害の重症度と心臓自律神経障害とは比較的相関していることが判明した。糖尿病患者の多くは、症状がない病初期から既に自律神経障害を有していると一般的に考えられている⁷⁾。糖尿病患者における心臓自律神経機能障害の評価において受動的立位負荷試験(head-up tilt test)時の心拍変動スペクトル解析は、心臓自律神経機能障害の早期発見や重症度評価を行う上で有用な方法であると考えられる。

§ 文献

1) Kahn JK, Sission JC and Vinik AI : QT interval prolongation and sudden cardiac death in diabetic neuropathy. *J Clin Endocrin Metab* 1987 ; 64 : 751-754
 2) Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, et al : Occurrence, predictors and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996 ; 45 : 308-315

3) Bellavere F, Balzani I, De Masi G, et al : Power spectral analysis of heart-rate variations improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992 ; 41 : 633-640
 4) Christensen NJ : Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics, during fasting and after insulin administration. *Diabetes* 1974 ; 23 : 1-8
 5) Uehara A, Kurata C, Sugi T, et al : Diabetic cardiac autonomic dysfunction. parasympathetic versus sympathetic. *Ann Nucl Med* 1999 ; 13 : 95-100
 6) Ewing DJ and Clarke BF : Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Br Med J* 1982 ; 285 : 916-918
 7) Burger AJ, Weinrauch LA, D'Elia JA, et al : Effect of glycemic control on heart rate variability in type 1 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 687-691

急性心筋梗塞症例と開心術後症例の運動耐容能の経時的変化 定量負荷時 VO_2 立ち上がり時定数を用いた検討

千葉育雄* 上嶋健治* 林田賢聖* 佐藤 円*
齋藤雅彦* 小林 昇* 平盛勝彦*

§ 緒言

冠動脈疾患患者や開心術後患者への運動療法は、運動耐容能の改善をもたらすとされている¹⁾²⁾。一般的には、呼気ガス分析を用いた心肺運動負荷試験(cardiopulmonary exercise testing: CPX)を用い、そこから得られる各指標で運動耐容能を評価している。嫌気性代謝閾値(AT)や最高酸素摂取量(peak VO_2)は、その代表的指標であり³⁾⁴⁾、特に peak VO_2 は、心不全患者の予後推定因子としてや心臓移植の適応基準のひとつとしても用いられている⁵⁾。

一方、一定量負荷時の酸素摂取応答を定量化した時定数(time constant: τ_{on})も CPX から得られる指標のひとつである。運動への禁忌がない限り、ほぼすべての患者で測定可能であるという利点があり、簡便で侵襲性も低い。本指標は、健常者と比較して心不全患者で延長することや⁶⁾、冠動脈形成術後に改善することなどが知られている⁷⁾。そこで、心筋梗塞症患者(AMI)と開心術後患者症例(OPE)に長期の運動療法を行った際の運動耐容能の推移を τ_{on} を用い比較検討する。

§ 対象と方法

1998年から2000年までに当院を受診した、急性心筋梗塞症患者(AMI群)39例(男28例、女11例、平均 61 ± 10 歳)と開心術を行った患者(OPE群)76例(男31例、女45例、平均 56 ± 12 歳)を対象とした。

運動療法施行前、3カ月後と6カ月後に坐位自転車エルゴメータと呼気ガス分析装置(ミナト社製AE280)を用いて、10Wで3分間の一定量負荷を行った。この時の VO_2 の変化を breath-by-breath で測定

し、その立ち上がり応答カーブから τ_{on} を求めた。この一定量負荷に引き続き、15W/分の ramp 負荷プロトコールによる症候限界性の負荷を行い、AT および peak VO_2 を測定した。

運動療法は、入院中にはAT値の80~90%を目標の運動強度に設定し、心電図と血圧の監視下にトレッドミルまたは自転車エルゴメータを用いた運動療法を開始した。入院中は原則として、運動療法を毎日行い、退院後は通院監視型または在宅非監視型により、運動療法を6カ月間継続した。

§ 結果

AMI群での運動療法前の τ_{on} 、AT および peak VO_2 はそれぞれ 42 ± 21 sec, 10.3 ± 1.9 , 15.8 ± 4.4 ml/kg/minであった。3カ月後には 31 ± 27 sec, 10.7 ± 2.3 , 17.9 ± 3.8 ml/kg/min, 6カ月後にはそれぞれ 32 ± 19 sec, 10.8 ± 2.2 , 15.3 ± 3.9 , 18.0 ± 3.88 ml/kg/min ($p < 0.05$, N.S, $p < 0.05$)と τ_{on} と peak VO_2 は有意に改善した(図1)。

OPE群での術前の τ_{on} とAT および peak VO_2 は 40 ± 24 sec, 11.2 ± 2.3 , 17.2 ± 4.1 ml/kg/min で、3カ月後にはそれぞれ 31 ± 17 sec, 11.8 ± 2.4 , 18.6 ± 4.5 ml/kg/min と τ_{on} のみが有意に改善した($p < 0.05$)。また6カ月後のATと peak VO_2 は 12.2 ± 2.3 , 19.5 ± 4.5 ml/kg/min で、いずれも術前に比べて有意に改善した(おのおの $p < 0.05$, 図2)。

以上から、運動療法を行うことで τ_{on} は、AMI群では peak VO_2 と同様に改善し、OPE群ではATや peak VO_2 より早期に改善することが示された。

§ 考察

AMI群では、運動療法を行うことによりAMI患者の peak VO_2 と τ_{on} は有意に改善した。しかし、術後症例とは異なり、急性期からのSVの増加効果が少な

*岩手医科大学第2内科・循環器センター
(〒020-8505 盛岡市内丸19-1)

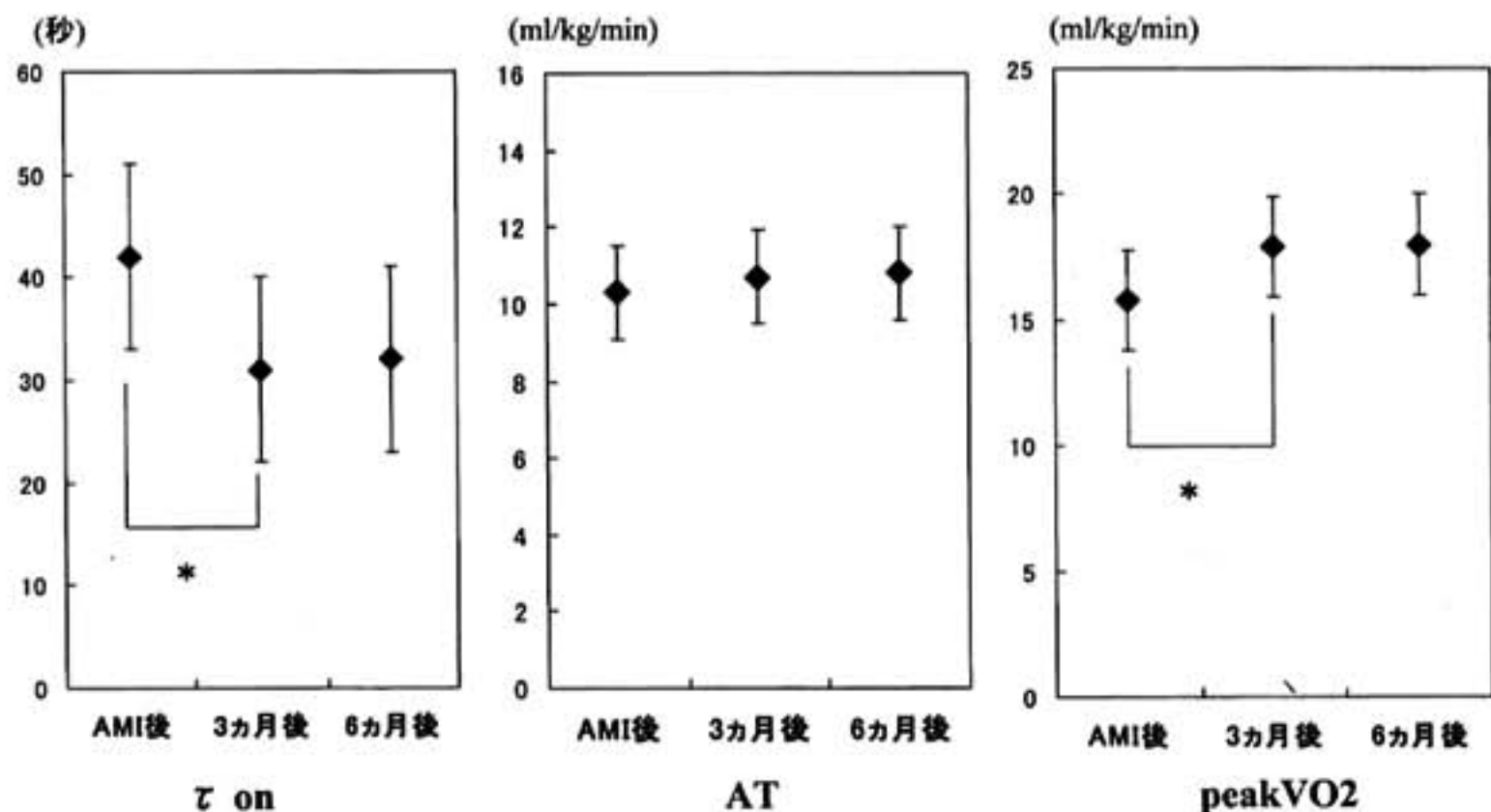


図1 AMI患者の運動耐容能の推移
エラーバー：標準偏差，*：p<0.05

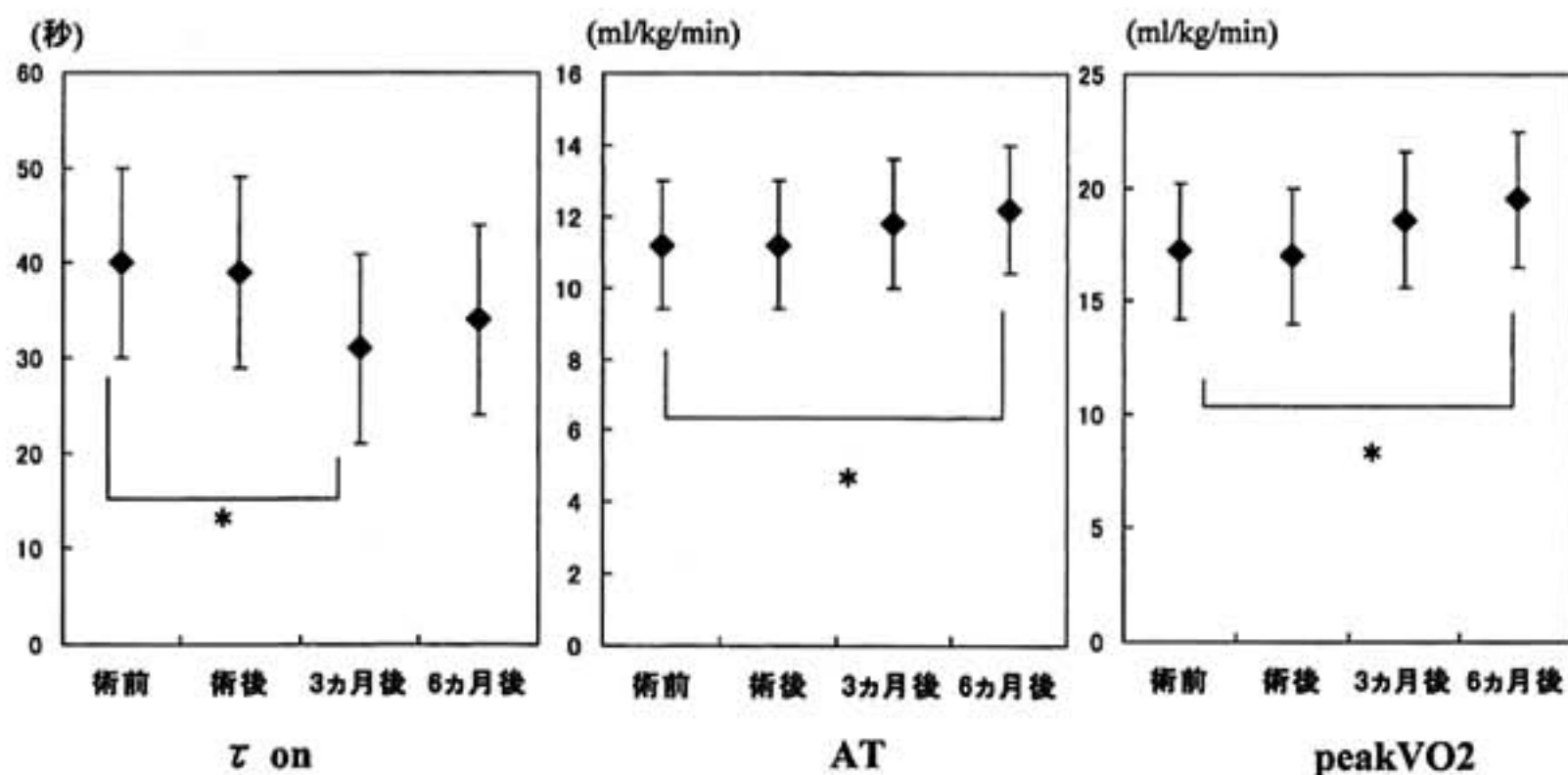


図2 OPE患者の運動耐容能の推移
エラーバー：標準偏差，*：p<0.05

いためか、 τ onの改善がpeak VO₂の改善に先行する現象はみられなかった。慢性期にはトレーニングによる末梢血管抵抗の低下などが、1回心拍出量の増加をもたらしたと考えられる。OPE群でも経過の中にpeak VO₂やATと同様に τ onも改善することが示された。 τ onの成因は、運動開始直後の1回心拍出量(SV)の増加の程度と末梢血管抵抗の減少速度が大きく影響している。すなわち、術後の血液循環の改善とSVの増加、および下肢筋組織のミトコンドリア酵素

活性の上昇と毛細血管床の増加による酸化能力の改善が動静脈酸素較差を増加させ、 τ onの改善に関与したと考えられる⁶⁾⁸⁾。さらに τ onが、peak VO₂やATより早期に改善した理由は、開心術によるSVの増加効果が、トレーニングによる末梢効果に比べてより早期に出現したためと考えられる。

τ onは10W、3分間という低強度かつ短い時間でも行えることから、高齢者や心疾患患者を対象とする場合には、より適当な検査指標と考えられる。

§ 総括

低強度の一定量負荷による VO_2 立ち上がり時定数は、運動療法により改善し、心疾患患者の運動耐容能を反映した。運動療法の対象基礎心疾患の違いによる運動耐容能の改善機序の違いを推測する指標としても有用であった。

§ 文献

- 1) Oldridge NB, et al : Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988 ; 260 : 945-950
- 2) Oldridge N, et al : Goal attainment in a randomized controlled trial of rehabilitation after myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 1999 ; 19 : 29-34
- 3) Wasserman K, et al : Physiology of exercise. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986
- 4) Weber KT, et al : Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 1982 ; 65 : 1213-1223
- 5) Mancini DM : Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991 ; 83(3) : 778-786
- 6) Belardinelli R, et al : A four-minute submaximal constant work rate exercise test to assess cardiovascular functional class in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1998 ; 81 : 1210-1214
- 7) Hiromasa A, et al : Percutaneous transluminal coronary angioplasty improves oxygen uptake kinetics during the onset of exercise in patients with coronary artery disease. *CHEST* 2000 ; 118 : 329-335
- 8) Wasserman K : Coupling of external to internal respiration. *Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : S 21-24

労作性狭心症における頻度依存性心筋弛緩特性の二相性変化 心筋虚血の新しいマーカー

梅田久視* 岩瀬三紀** 井澤英夫*
永田孝三* 室原豊明* 横田充弘***

心拍数(以下 HR)の増加に伴い心筋収縮および弛緩特性は増強する¹⁾。また、心筋虚血時には左室弛緩が障害されることが過去の研究で示されている²⁾。しかしながら、安定型労作性狭心症(以下 AP)症例において、心筋虚血下での左室弛緩能の連続的な変化(頻度依存性心筋弛緩特性)はいまだ十分に検討されていない。本研究の目的は、AP 症例においてペーシング誘発性心筋虚血時における頻度依存性心筋弛緩特性を検討し、その臨床的有用性を明らかにすることである。

§ 対象と方法

対象は AP 症例 24 例(平均年齢 62±7 歳)、および健常対照 10 例(平均年齢 55±8 歳)で、全例で左室内にマイクロマノメーター付きカテーテルを留置して右房ペーシング負荷試験を行い、得られた左室圧波形より左室最大圧(LVPSP)、左室拡張終気圧(LVEDP)、左室収縮能の指標として左室圧曲線の一時微分の最大値(LVdP/dtmax)、そして左室弛緩能の指標として pressure-half 法³⁾ および derivative 法⁴⁾ による等容弛緩期時定数(以下 $T_{1/2}$ および T_D)を連続的に測定した。また、 $T_{1/2}$ が短縮の後延長する二相性変化を呈した症例において $T_{1/2}$ が最小値を示した HR を Critical HR と定義した。負荷試験施行中 12 誘導心電図を 1 分毎に記録した。ペーシング刺激は 70 bpm より開始し、2 分毎に 10 bpm ずつ胸痛または房室ブロックが生じるまで増加させた。ペーシング負荷試験終了後、冠動脈造影および左心室造影を施行した。負荷試験 2 日前に、全例に運動負荷タリウムシンチグラムを施行

した。SPECT 画像を 20 セグメントで 5 段階(0, normal; 1, equivocal; 2, moderate; 3, severe reduction of radioisotope uptake; 4, absence of detectable tracer uptake)のスコアで評価し、その総和の運動負荷後と安静時の差を summed differences score(以下 SDS)とし心筋虚血の重症度の指標とした。各数値は mean±SD で表し、各指標の平均値の 2 群間比較は unpaired *t* test を、HR の変化に対しては One-way factorial ANOVA を用いた。p<0.05 をもって有意差ありとした。

§ 結果

図 1 に対照群(mean±SEM)、AP 群(代表例)におけるペーシング中の HR と $T_{1/2}$ との関係を示す。

対照群の応答：ペーシング中、胸痛および有意な ST 変化は認めなかった。HR の増加に伴い $T_{1/2}$ は持続的に短縮した(-19±6%)。HR と $T_{1/2}$ の間には負の相関関係が($r=-0.97±0.02$)、LVdP/dtmax との間には正の相関関係が認められた($r=0.97±0.02$)。

AP 群の応答：ペーシング中全例で、胸痛および有意な ST 変化(0.16±0.05 mV)が認められた。また、AP 全例で、HR の増加に伴い $T_{1/2}$ は短縮(-12±5%)の後延長(-3±7%)する二相性変化を呈した。Critical HR(100±12 bpm)は心電図上の 0.1-mVST 低下(115±10 bpm)、胸痛出現時の HR(125±12 bpm)よりも有意に低かった(p<0.05)。また、critical HR と 0.1-mVST 低下時の HR との間には有意な正の相関が認められた($r=0.80$)。HR と LVdP/dtmax との間には、正の相関関係が認められた($r=0.96±0.03$)。

心行動態(表 1)、核医学検査、および冠動脈造影所見の比較：HR、LVPSP、LVEDP、LVdP/dtmax は両群に差は認めなかった。しかしながら、最大ペーシング時の $T_{1/2}$ および T_D は AP 群で有意に延長し

*名古屋大学大学院医学系研究科器管制御内科学

**名古屋大学保健学科

***名古屋大学大学院医学系研究科臓器病態診断学

(〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

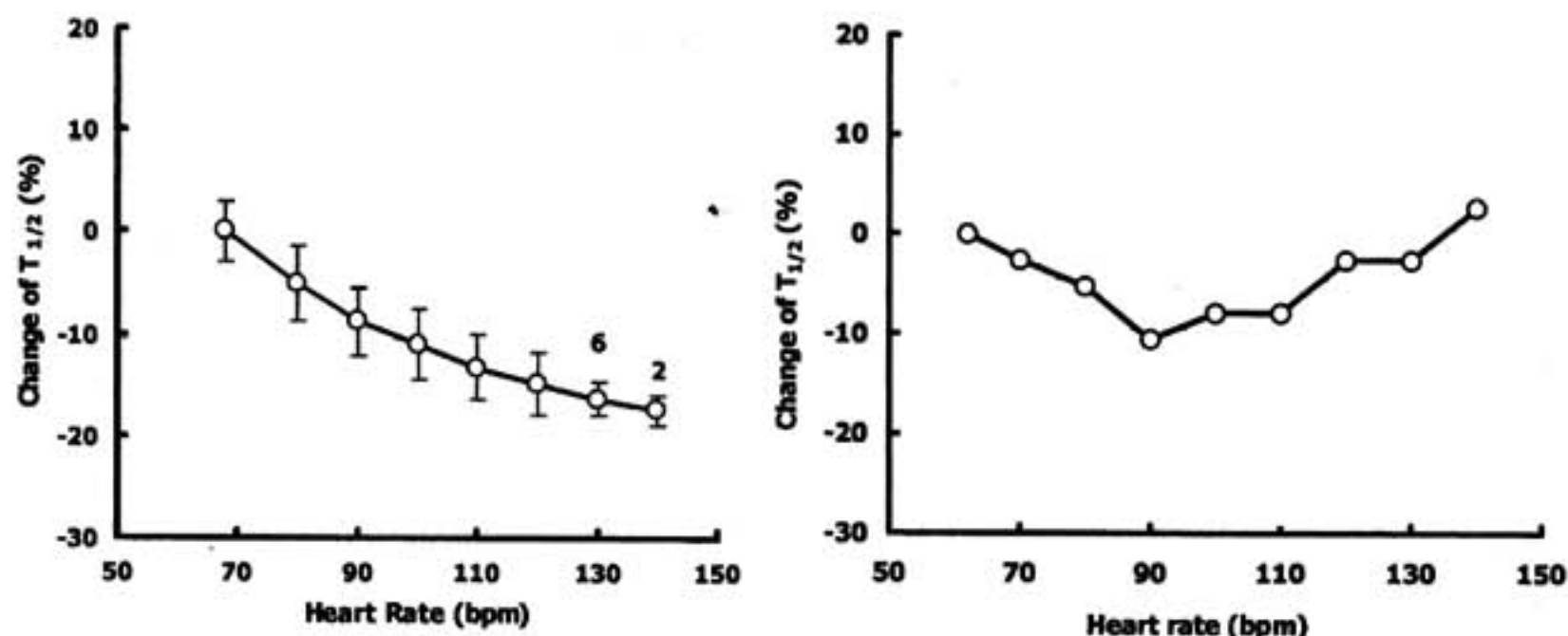


図1 対照群(左側), AP群の代表例(右側)におけるペースング中のHRと弛緩特性の指標である $T_{1/2}$ との関係を示す。

表1 安静時, 最大ペースング時における血行動態の二群間比較

| Group | Baseline | Peak Heart Rate |
|----------------------------------|----------|--------------------|
| Heart rate, bpm | | |
| Control | 68±5 | 128±8* (89±12%) |
| AP | 67±5 | 126±12* (89±18%) |
| LVPSP, mmHg | | |
| Control | 122±17 | 116±8(-6±15 mmHg) |
| AP | 130±19 | 125±19(-5±11 mmHg) |
| LVEDP, mmHg | | |
| Control | 7±2 | 4±2(-3±2 mmHg) |
| AP | 8±3 | 6±4*(-2±3 mmHg) |
| LV dP/dt _{max} , mmHg/s | | |
| Control | 1759±270 | 2249±413* (29±26%) |
| AP | 1721±236 | 2138±298* (24±7%) |
| $T_{1/2}$, ms | | |
| Control | 36±3 | 29±3*(-20±4%) |
| AP | 35±4 | 34±5' (-3±7%)' |
| T_D , ms | | |
| Control | 38±4 | 31±3*(-19±8%) |
| AP | 38±6 | 36±7' (-6±10%)' |

Ap: angina pectoris, LVPSP: left ventricular peak systolic pressure, LVEDP: LV end-diastolic pressure. * $p < 0.05$ vs. baseline, ' $p < 0.05$ vs. control group

ていた。AP群のSDSは 7.6 ± 4.0 であり、SDSとcritical HRの間には負の相関が認められた($r = -0.71$)。造影検査上、AP群で5例が三枝、8例が二枝、11例が一枝病変であり、左室駆出率は対照群($71 \pm 10\%$)、AP群($65 \pm 8\%$)間に有意差は認めなかった。

§ 考察

心筋虚血により、左室弛緩能は障害されることはよく知られているが²⁾、その連続的な変化は明らかにされていなかった。今回我々は、AP症例においてペースング負荷により二相性の頻度依存性心筋弛緩特性を示すことをはじめて報告した。過去に心筋虚血を生じると左室弛緩は収縮に先んじて障害されるとする報告²⁾

がみられるが、本研究においてもペーシング負荷により同様の結果が得られ、弛緩能は収縮能と比較して虚血に対してより鋭敏であると考えられた。さらに、critical HR は心電図変化、胸部症状出現時の HR よりも有意に低く、また有意な ST 低下を示した HR と良好な相関関係を認めた。したがって、critical HR は AP 症例において収縮能の変化、心電図変化、胸部症状などと比較しより鋭敏でかつ信頼性が高い心筋虚血の指標であると考えられた。

また、critical HR は核医学検査より得られた心筋虚血の重症度と強い逆相関を示した。つまり、虚血が広範囲で重篤な症例ほど、critical HR がより低値であった。以上より、critical HR は心筋虚血の重症度の指標となり得る可能性も示唆された。

§ 結論

ペーシング負荷により AP 全例で二相性の頻度依存性心筋弛緩特性を示した。Critical HR はペーシングにより誘発される心筋虚血の最も鋭敏な指標である可

能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Bowditch HP : Ueber die Eigenthumlichkeiten der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Arb Physiol Anst Leipzig* 1871 ; 6 : 139-176
- 2) McLaurin LP, Rolette EL and Grossman W : Impaired left ventricular relaxation during pacing-induced ischemia. *Am J Cardio* 1973 ; 32 : 751-757
- 3) Mirsky I : Assessment of diastolic function : suggested methods and future considerations. *Circulation* 1984 ; 69 : 836-841
- 4) Raff GL and Glantz SA : Volume loading slows left ventricular isovolumic relaxation rate. Evidence of load-dependent relaxation in the intact dog heart. *Circ Res* 1981 ; 48 : 813-824

心電図同期 SPECT を用いた regional post-stress stunning の検出 Subtraction map による wall thickening の変化

馬淵浩輔* 草間芳樹* 美浦和代* 木村祐子* 及川恵子* 土田貴也*
福間長知* 岸田 浩* 高野照夫* 汲田伸一郎** 趙 圭一** 隈崎達夫**

§ 目的

Myocardial stunning は短時間の心筋虚血後に認められる一過性の局所壁運動異常である。運動負荷後の心機能を心電図同期 SPECT にて評価すると、post-stress stunning (PSS) の検出が可能であり、PSS は心筋虚血重症度の指標と考えられると報告されている¹⁾²⁾。心電図同期 SPECT により得られた拡張末期像と収縮末期像のカウントから算出される wall thickening map の変化を評価するため subtraction map を用い³⁾、負荷前および運動負荷後 15~20 分後に収集した SPECT データから虚血領域に誘発される PSS の検出を試み、その臨床的意義を検討した。

§ 対象および方法

対象は運動負荷後の SPECT イメージにおいて心筋灌流低下を示していた 44 例(年齢 66±8 歳、男性 35 人、女性 9 人)、44 例中 32 例は陳旧性心筋梗塞例である。Gated SPECT は ^{99m}Tc-tetrofosmin を用い PRISM 3000 (3 方向検出器) を使用し 360 度収集にて撮像し、R-R を 8 分割し評価した。296 MBq の tetrofosmin 静注 40 分後より 1 step につき 50 心拍のデータ収集を行った。その後、エルゴメーター運動負荷試験を行い peak exercise の 1 分前に 740 MBq の tetrofosmin を静注し、15~20 分の後 1 step につき 30 心拍のデータ収集を行った(図 1)。

Non-gated image の評価法は、イメージを 17 分割した後、各 segment において tetrofosmin の集積度を 5 段階に score 化し、負荷時における score の合計 summed stress score (SSS)、安静時における score の

合計 summed rest score (SRS) を計算した。ついで SSS と SRS の差 summed difference score (SDS) を算出した。Gated image では、全体を 16 分割し各分画の regional wall thickening change を評価し、併せて global LVEF を計算した。Wall thickening は収縮末期 uptake と拡張末期 uptake の差を拡張末期 uptake で除し算出した。安静時、負荷時に各 wall thickening map (WT map) を作成し、安静時イメージから負荷時イメージを引いたものが WT subtraction map である。以上の結果得られたデータを以下のように検討した。Non-gated image により得られた SSS と SRS の差である SDS が支配冠動脈領域において 2 より大きかったものを ischemia (+) とした。また ischemia (+) の領域において wall thickening change が 0 より大きかった場合 PSS (+) とした。これらの結果により対象を以下の 3 群に分類した。Group 1 : ischemia (+), PSS (+) の 13 例, Group 2 : ischemia (+), PSS (-) 16 例, Group 3 : ischemia (-) 15 例。

§ 結果

図 2 に症例を示す。この例は WT map では前壁中隔において心筋収縮能低下が認められる。安静時、負荷時イメージから subtraction map を作成すると前壁中隔から心尖部にかけての PSS が認められる。Gated image を用いて測定した LVEF には 3 群間に安静時、負荷時ともに有意差が認められなかった (Group 1 : 60±10%, Group 2 : 62±8%, Group 3 : 58±10%)。Non-gated image から得られた SSS, SRS, SDS の比較では、安静時 uptake の指標である SRS には有意差がないのに対し、負荷時 uptake の指標である SSS, および SSS と SRS の差である SDS は、ischemia (+), PSS (+) である Group 1 で有意に score が高く、この群では心筋虚血範囲が広範囲であると考

*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)

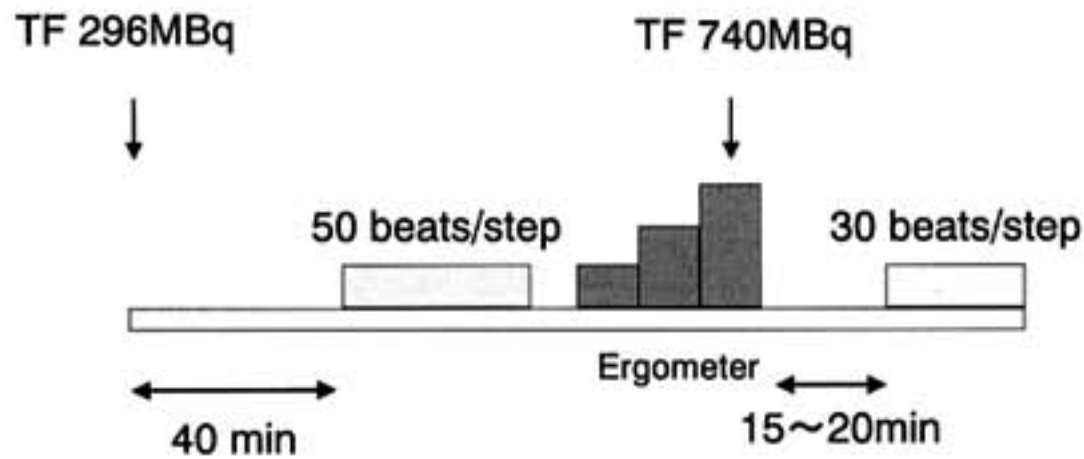


図 1 検査プロトコール



図 2 Wall thickening subtraction map の実例

ED : end-diastolic, ES : end-systolic, WT : Wall thickening subtraction map

えられた(図3)。冠動脈病変枝数の検討では Group 1 で多枝病変患者が70%、PSS(-)の Group 2 では20%であり PSS のある群では多枝病変例が有意に多かった($p < 0.05$)。

§ 考察

Subtraction map により負荷 15~20 分後の PSS が検出でき、経時的な局所収縮能の評価に有用と思われた。SPECT にて心筋虚血を示した 29 例中 13 例(45%)で負荷後に WT subtraction map により PSS が検出された。PSS 陽性例では陰性例と比較して広範囲

の心筋虚血を示し、多枝病変例も高頻度であった。WT subtraction map により LVEF の低下を伴わない軽度の局所心筋収縮能低下が検出され、冠動脈病変および心筋虚血重症度、治療効果など評価に有用と考えられた。

§ 文献

- 1) Johnson LL, et al : Postischemic-stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1641-

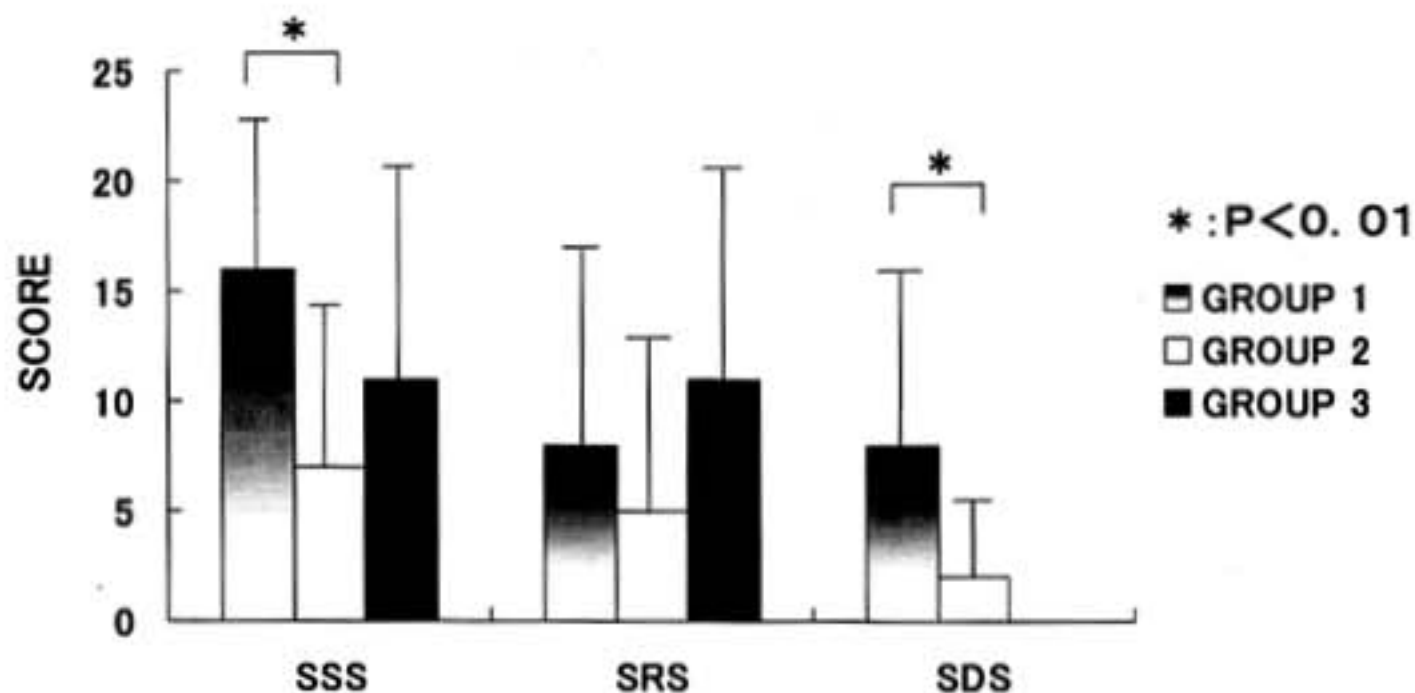


図 3 各群間における SSS, SRS, SDS の比較
 SSS : summed stress score, SRS : summed rest score, SDS : summed difference score

1648

2) Santiago JF, et al : Transient ischemic stunning of the myocardium in stress thallium-201 gated SPECT myocardial perfusion, wall motion and wall thickening changes.

3) 汲田伸一郎, ほか : ^{99m}Tc -MIBI 心拍同期心筋シンチグラフィを用いた心機能 map 開発 : 三検出期型ガンマカメラシステムによる臨床応用. 核医学 1994 ; 31 : 43-52

冠血流の心筋微小循環に及ぼす影響 心筋コントラストエコー法と経胸壁ドブラ法からの冠血流計測

川又朋章* 茅野博行* 土至田 勉* 平野雄一*
上田宏昭* 小澤優樹* 片桐 敬*

§ 背景および目的

冠血流は心筋の微小循環を規定すると考えられているが、冠血流速度と冠血流量はどのように心筋の微小循環に影響しているのかは知られていない。本研究は心筋微小循環動態を評価することが可能な唯一の方法である心筋コントラストエコー法を用いて、心筋微小循環動態の変化が、ドブラエコー法から求めた冠血流予備能と相関するか否かを冠拡張薬(ジピリダモール)投与前後で比較検討した。

§ 対象および方法

対象は冠動脈造影を施行し正常冠動脈と認めた7例と左前下行枝に有意狭窄(>90%)を認めた2例である。冠血流計測は経胸壁よりカラードブラ法により左前下行枝の血流を描出し、パルスドブラ法により最高血流速度(Vmax)、平均血流速度(Vmean)、時間速度積分値(TVI)、時間速度積分値に心拍数をかけた分時冠血流量(TVI×HR)を計測した。心筋微小循環評価には心筋コントラストエコー法(設定条件はMI=1.5, end-systolic phase, trigger interval=1:1~1:8)を用いた。超音波造影剤はLevovist 300 mg/mlの2倍希釈液を用い、4 ml bolusの後60 ml/hにて持続静注を行い、心室中隔にROIを設定し輝度値を測定した。造影輝度値が定常状態に達した値と、また定常状態までの輝度値の上昇速度は、それぞれ輝度回復曲線 $[Y=A(1-\exp^{-kt})]$ から求めた局所心筋血液量(A値)、心筋血流速度(β 値)に相当し、双方に関し解析した。冠血流、心筋微小循環から求められた各指標のジピリダモール(0.14~0.21 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)投与前後の比を比較した。超音波診断装置にはGE社製のVivid V

を使用した。

§ 結果

ジピリダモール投与前後の正常冠動脈例での生理的反応は、冠血流レベルでは冠血流速度(Vmax, Vmean)、分時冠血流量(TVI×HR)は有意な上昇を認めたが、微小循環レベルでは心筋血流速度(β 値)にのみ有意な上昇を認めた(図1)。Vmax比とA値比、 β 値比との比較では β 値比と強い相関を認めた($R^2=0.7007$)が、A値比とは相関を認めなかった。Vmean比との比較では β 値比と弱い相関を認めた($R^2=0.3656$)が、A値比とは相関を認めなかった(図2)。TVI比との比較では β 値比とのみ相関を認めた($R^2=0.6518$)が、Vmax比ほど強いものではなかった。TVI×HR比との比較では、 β 値比においてVmax比以上の強い相関を認め($R^2=0.8183$)、A値比とも相関を認めた($R^2=0.4333$)(図3)。

§ 考按

冠拡張薬投与による冠血流速度および冠血流量の増加は抵抗血管の拡張によると考えられている。Weiらは動物実験で正常冠動脈例では冠拡張薬投与により心筋血流速度(β 値)は有意に増加するが、局所心筋血液量(A値)は変化しないと報告しており、本検討でも同様の結果を認めた。またWeiらは狭窄冠動脈例では、正常例と比して β 値の増加の程度の減弱を示し、A値は不変もしくは低下すると考えており、その程度は冠動脈の狭窄度に比例するとも報告している。冠動脈狭窄の存在が冠予備能を低下させることは知られているが、穂積らは経胸壁ドブラ法を用いた冠予備能評価から冠動脈狭窄を正確に診断できると報告している。本検討ではジピリダモールに対する反応性を前提とした経胸壁ドブラ法を用いた冠予備能と心筋コントラスト

*昭和大学医学部第3内科
(〒142-8666 東京都品川区旗の台1-5-8)

連続2回 Treadmill 運動負荷試験中の Wavelet 法を用いた心拍変動解析による偽陽性例の判別

平塚 淳* 笠巻祐二* 小松一俊* 増淵裕一* 勝沼伸英* 伊藤 哲*
塚本一義* 齋藤 穎* 松本紘一* 上松瀬勝男* 小沢友紀雄**

§ 背景・目的

労作性狭心症例において、運動負荷試験を連続して行うと虚血所見の改善が認められる。この現象は warm-up 現象として知られているが、その詳細な機序については十分明らかではない。我々は以前に、連続 Treadmill 運動負荷試験 (TMET) 中の Wavelet 法を用いた心拍変動解析の結果から、労作性狭心症例で認められる特徴的な心自律神経活動の変化が、warm-up 現象と関連している可能性について報告した¹⁾。一方、TMET における偽陽性例をいかに判別するかは、临床上重要である。我々は以前に、運動負荷試験を連続して行うと、偽陽性例では warm-up 現象が存在しないことを報告した。そこで、偽陽性例では心自律神経活動の変化が労作性狭心症例とは異なるのではないかと仮説を立て、今回、連続 TMET の心拍変動解析の結果から、偽陽性例を判別し得るか否かについて検討した。

§ 方法

冠動脈造影検査にて有意冠動脈病変を有し、TMET にて陽性と判定された労作性狭心症 6 例：真陽性例 (平均年齢 62±6 歳)、および TMET にて陽性を示し、負荷心筋シンチグラム (99 m-Tc-tetrofosmin) で正常と判定された高血圧症 4 例：偽陽性例 (平均年齢 59±7 歳) を対象とし、Bruce 法による症候限界性 TMET を連続 2 回施行した。TMET 直前から運動負荷中、回復期における心電図波形をサンプリング周波数 1 KHz でコンピューターに取り込み、Wavelet 法を用いた周波数解析により心拍変動解析を行った。得

られたデータは、low frequency component (LF) : 0.05~0.15 Hz, high frequency component (HF) : 0.15~2.0 Hz, LF/HF として表示した。

§ 結果

正常例に関して、連続 TMET により、運動負荷前、負荷中、回復期において、R-R 間隔、交感神経の指標である LF-HF、副交感神経の指標である HF について、1 回目と 2 回目では明らかな有意差は認められなかった。運動中の解釈については今後の検討が必要と思われるが、今回は運動の回復期において、陽性例と偽陽性例において差が認められたので、以下の比較を行った。

まず真陽性例において、心電図の変化に関して、以前に報告したとおり、1 mmST 低下するまでの時間、心拍数、および max ST 低下などにおいて、真陽性例については warm-up 現象が認められ、1 回目と 2 回目には有意差が認められた (図 1-1)。一方、偽陽性例に関しては 1 回目と 2 回目には明らかな有意差は認められなかった。(図 1-2)。血行動態に関しては、運動負荷によって収縮期血圧と心拍数は上昇し、拡張期血圧は不変であり、1 回目と 2 回目では明らかな有意差は認められなかった。また、double product (心拍数×収縮期血圧) は 1 回目と 2 回目で同程度であり、同様の負荷がかかっていたことが確認された。偽陽性例についても、収縮期血圧、心拍数、拡張期血圧、および double product は同様の結果であった。

周波数解析の結果、真陽性例では、連続 TMET の回復期における HF のパワーは 1 回目に比べて 2 回目において大、すなわち副交感神経系が優位であり、LF/HF は 1 回目に比べて 2 回目において小、すなわち交感神経系が抑制されていることが示唆された (図 2-1)。一方、偽陽性例では、連続 TMET の回復期にお

*日本大学医学部内科学講座内科 2 部門

** 同 総合科学研究所

(〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1)

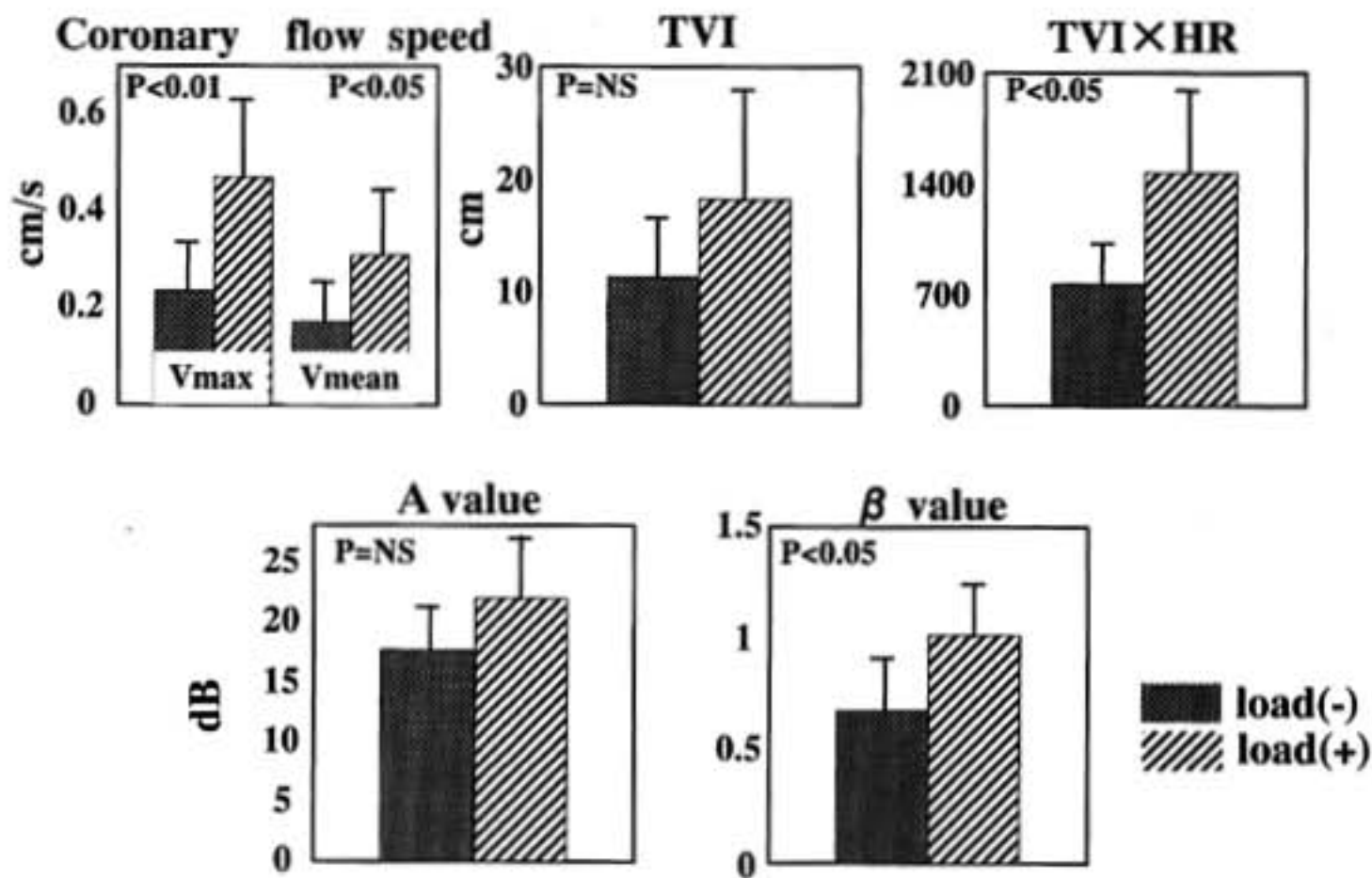


図 1 ジビリダモール負荷前後のパラメーター(正常冠動脈例)
冠血流レベルでは冠血流速度(Vmax, Vmean), 分時冠血流量(TVI×HR)に有意な上昇を認めた。微小循環レベルでは心筋血流速度(β値)にのみ有意な上昇を認めた。

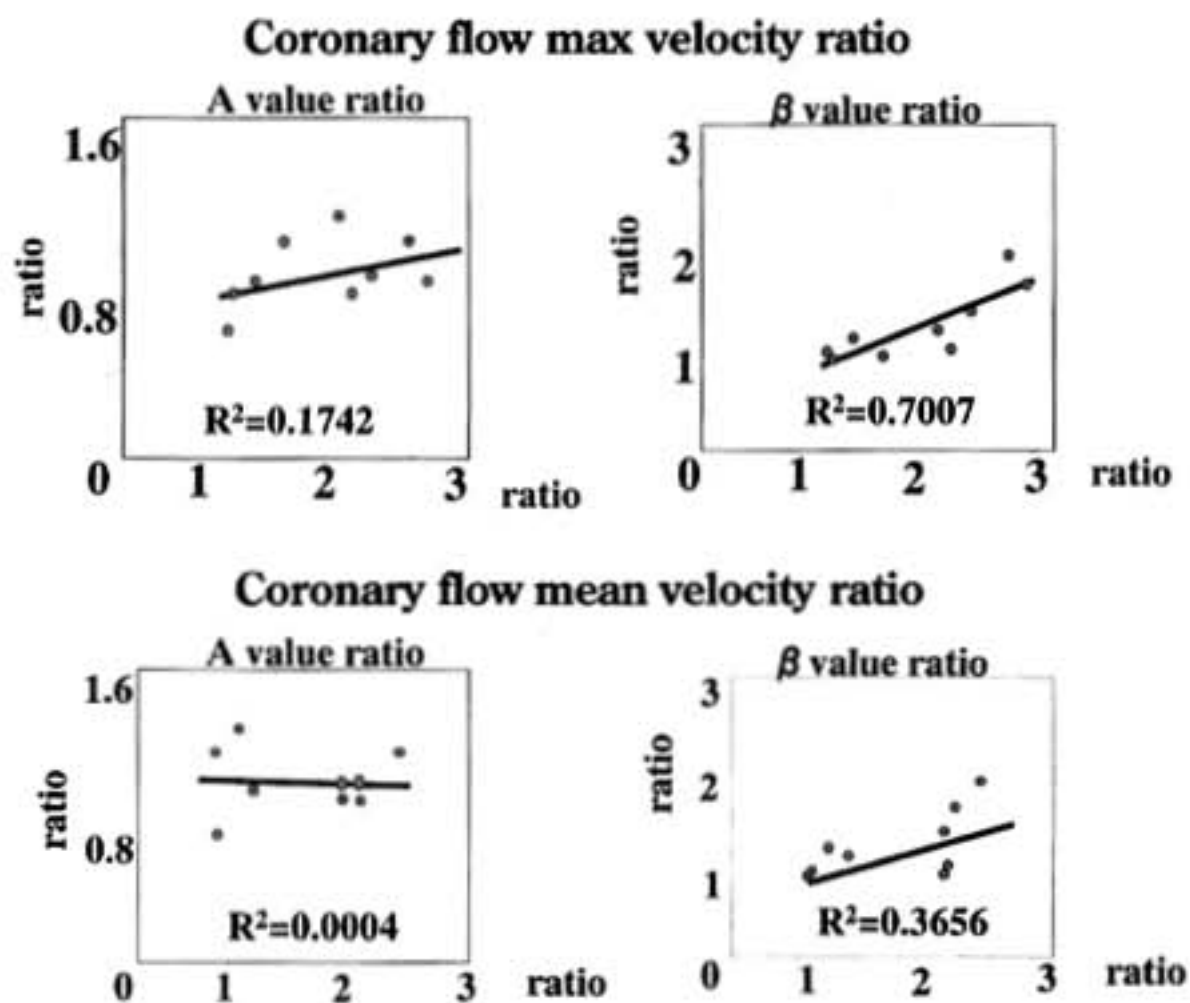


図 2 冠血流速度(Vmax, Vmean)と局所心筋血液量(A値), 心筋血流速度(β値)の関係
Vmax比とβ値比に強い相関を認めた。Vmean比とβ値比に弱い相関を認めた。

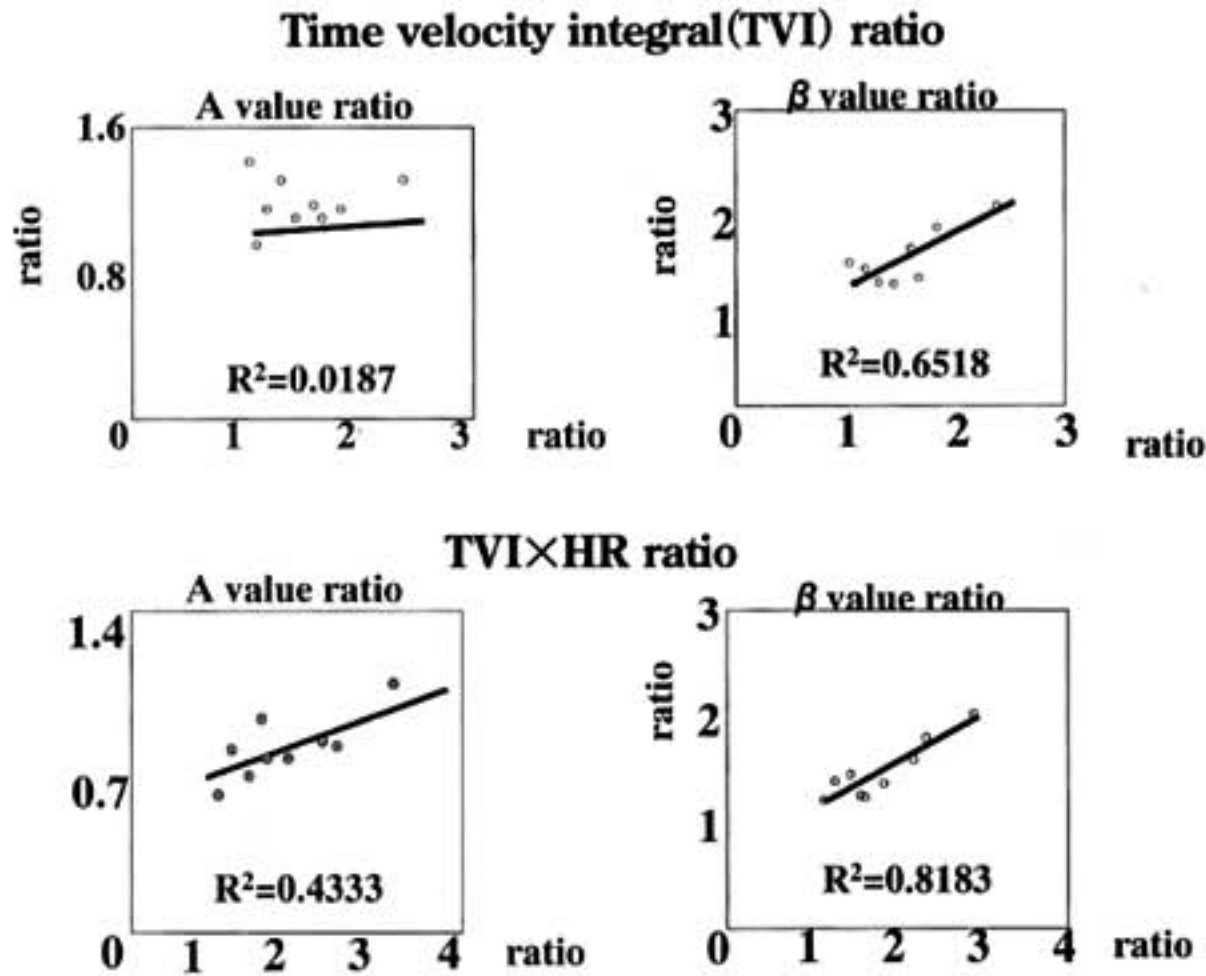


図3 時間速度積分値(TVI), 分時冠血流量(TVI×HR)と局所心筋血液量(A値), 心筋血流速度(β 値)の関係
 TVI比と β 値比に相関を認めた, TVI×HR比と β 値比に強い相関を認め, A値比とも相関を認めた.

エコー法を用いた心筋血流速度(β 値)および局所心筋血液量(A値)の変化との間には有意な相関が認められた。特に分時冠血流量の変化は β 値やA値の変化と強い相関を認めた。これは分時冠血流量の増加が心筋血流速度を増加させるだけでなく, capillary channelを増やすことで毛細血管抵抗を増大させることなく局所の心筋血液量を増加させるものと考えられた。

§ 本研究の問題点

本研究では冠動脈狭窄例が少なく, 正常冠動脈例との比較が十分にできなかったことがあげられる。今後, 対象例数を増やし更なる検討が必要である。

§ 結語

分時冠血流量の増加は心筋血流速度および局所心筋血液量の増加に影響した。心筋コントラストエコー法は冠動脈狭窄の検出や冠予備能評価に応用できる可能性がある。

§ 文献

- 1) Wei K, Kaul S, et al : Quantification of myocardial blood flow with ultrasound - induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998 ; 97 : 473-483
- 2) Porter TR, et al : Real-time visualization of myocardial perfusion and wall thickening in human beings with intravenous ultrasonographic contrast and accelerated intermittent harmonic imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 ; 12 : 266-271
- 3) Hozumi T, et al : Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography. *Circulation* 1998 ; 97 : 1557-1562

虚血性心疾患症例における T wave alternans (TWA) voltage, QTd と Principal Component Analysis ratio (PCA ratio) の検討

松井岳巳* 真崎暢之* 萩沢康介* 石塚俊晶*
高瀬凡平** 里村公生** 栗田 明*

§ 対象と方法

対象は OMI を含む心疾患患者 25 例(平均年齢は 66 ± 10 歳), 男性 14 例, 女性 11 例である。心室性期外収縮(Premature Ventricular Contraction, PVC)が 10%以上頻発する症例, 脚ブロック症例, 心肥大症例およびペースメーカー使用症例は除外した。全例, 本試験の意義を説明して許可を得た後にエルゴメーターによる運動負荷試験を行い T wave alternans (TWA) を計測した。なお検査 2 日前より, 即効性の亜硝酸薬を除く抗狭心症薬は中止したが, ACE 阻害剤, 利尿剤などはそのまま継続服用とした。

(1) TWA の計測

TWA の測定には Cambridge Heart CH 2000 を用い, Rosenbaum らの方法¹⁾にのっとり研磨紙で皮膚表面処理を行ったのち TWA 用電極を装着し, 自転車エルゴメーターにより運動負荷を行った。運動負荷は患者の運動耐用能にあわせて 20 Watt (W) から 70 W の範囲で手動にて 2 分毎に約 10 W ずつ上昇させて, 心拍数を 105 bpm 以上に維持し 128 bpm 以上のデータをコンピューターに取り込み自動的に解析した。

(2) QTd と PCA Ratio の計測

QTd はホルター心電計 (Marquette) を用い胸部に 3 誘導を装着し, QTd と PCA ratio の測定を安静仰臥位で 20 分間行った。すなわち Marquette 社製のレコーダーにより QT 時間の最大値と最小値の差を同レコーダーに内蔵されている QT ガードシステムにより自動的に記録した。実際の記録法は 3 誘導のホルター心電電極 (Marquette) を体表面に装着し, 安静時における QT dispersion と PCA ratio を自動計測ソ

フトウェアを用いて解析した。すなわち, PCA ratio は T 環における短軸と長軸の比に相当する指標であり, PCA ratio が大きいほど再分極過程がより複雑であることを示唆している (図 1)。

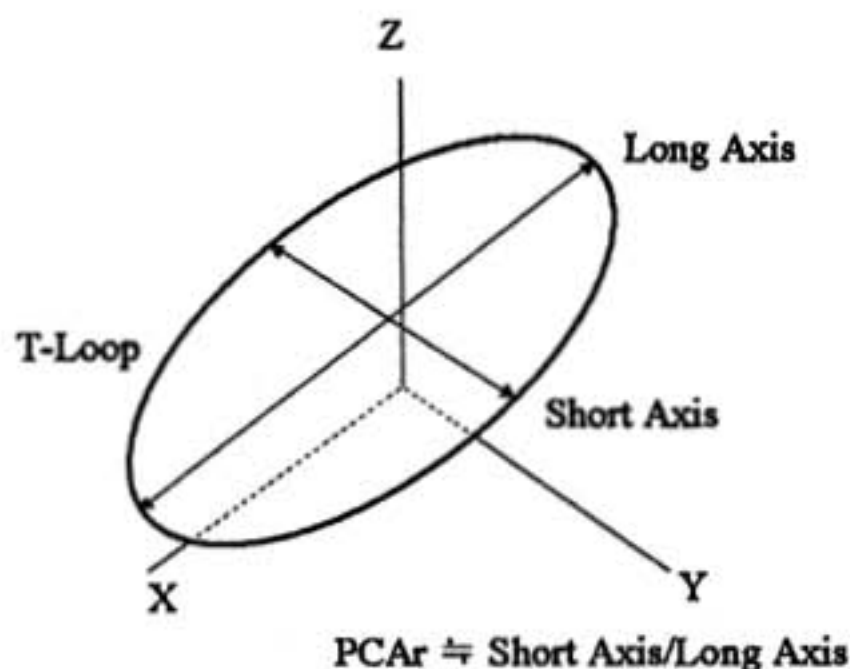


図 1

統計は, すべての測定値は平均±標準偏差で表し, 群間の比較は T 検定 (対応なし) により行った。相関係数に関しては Fisher の r の Z 変換により p 値を求め $p < 0.05$ を有意とした。

§ 結果

TWA 陽性群と TWA 陰性群において, 年齢, 性差, 血圧, 血糖値, 血漿脂質等の臨床背景において有意差は認められなかった。TWA 陽性群の TWA voltage は $45 \pm 31 \mu\text{V}$ に対し, TWA 陰性群の TWA voltage は $0.5 \pm 0.7 \mu\text{V}$ であった。また QTd は TWA 陽性群が $49 \pm 36 \text{ ms}$ であるのに対して, TWA 陰性群では

*防衛医科大学校研究センター

** 同 第 1 内科

(〒 359-8513 所沢市並木 3-2)

表 1

| | TWA voltage [μ V] | PCA ratio [%] | QTd [ms] |
|-------------------|---------------------------|------------------|--------------|
| TWA 陽性群 (n=13) | 4.3 \pm 2.2* | 32 \pm 19* | 45 \pm 31* |
| TWA 陰性群 (n=12) | 0.5 \pm 0.7 | 25 \pm 10 | 25 \pm 20 |

(Mean \pm SD, *p<0.05)

25 \pm 20 ms であり, TWA 陽性群の方が陰性群に比べて有意(p<0.05)に高値を示した. すなわち TWA 陽性群では, QTd によって示される再分極過程の空間的不均一性においても高値を示すことが確認された. PCA ratio に関しては TWA 陽性群で 32 \pm 19%, TWA 陰性群で 25 \pm 10% と TWA 陽性群で有意に高値を示した(p<0.05). TWA voltage と PCA ratio の間には r = 0.34, p<0.1 なる傾向が認められた. TWA

voltage と QTd の間には有意な関係は認められなかった(r=0.13, NS). 以上のまとめを表 1 に示す. 同表に示すように TWA 陽性群は陰性群に比べて QTd と PCA ratio はいずれも有意に高値を示した.

§ 文献

- 1) Okin PM, Devereux RB, Fabsitz RR, Lee ET, Galloway JM and Howard BV : Principal component analysis of the T wave and prediction of cardiovascular mortality in American Indians : the Strong Heart Study. *Circulation* 2002 ; **105** : 714
- 2) Zabel M, Acar B, Klingenhoben T, Franz MR, Hohnloser SH and Malik M : Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 2000 ; **102** : 1252

低用量ドブタミン・ATP 同時負荷 心筋コントラストエコーを用いた心筋虚血診断

金子一善* 廣野 摂* カニズ・ファテマ* 張 雪華*
福井昭男* 竹石恭知* 久保田 功*

心筋コントラストエコー(Myocardial Contrast Echocardiography; MCE)を用いた冠微小循環障害診断の臨床的有用性が盛んに報告されている¹⁾。ATP (Adenosine Triphosphate)やジピリダモール負荷による抵抗血管への血流再分布作用^{2,3)}を利用した心筋虚血の診断が臨床的に用いられており⁴⁾、一方ではドブタミン(DOB)のもつ陽性変力効果を利用した虚血性壁運動障害の検出(Dobutamine Stress Echocardiography; DSE)が広く用いられている⁵⁾。MCEに低用量ドブタミン負荷を用いた基礎的実験では、壁運動異常に先行しMCEによる心筋染色が低下することが報告されている⁶⁾が臨床的有用性を検討した報告は少ない。本研究の目的は、低用量DOB・ATP同時負荷法がMCEにおける心筋灌流異常診断の感度と特異度を高めることが可能かどうかを検討することにある。

§ 対象

労作性狭心症として冠動脈造影を施行された連続8症例。平均年齢74±11歳、男性6例、女性2例。糖尿病、腎不全、心筋症、大動脈弁膜症を持つ症例は除外した。MCE後3日以内に冠動脈造影を施行した。内訳は有意狭窄なし(n=3)、左前下行枝近位病変(n=2)、第一対角枝病変(n=2)、左回旋枝病変(n=1)であった。

§ 方法

心臓超音波装置は Philips 社製 SONOS 5500 を用いた。

〈ドブタミン負荷心エコー法(DSE)〉

安静時, ATP 0.18 mg/kg/min・負荷時, および ATP

と DOB 10 μ g/kg/min 同時負荷時の壁運動評価を心尖四腔像, 心尖二腔像の二断面で行い, 正常, 過収縮, 収縮低下, 無収縮の四型に分類し評価を行った(図1)。

〈心筋コントラストエコー法(MCE)〉

安静時, ATP 0.18 mg/kg/min 負荷時, および ATP と DOB 10 μ g/kg/min 同時負荷時に Levovist[®] 300 mg/ml を, 毎秒 0.5 ml の速度で 4 秒間で投与し, 心筋染色性を評価した。判定は心尖四腔像, 心尖二腔像の二断面で行った。染色度は良好, 不均一, 欠損, 評価不能の四型に分類し定性評価した(図1)。設定は, 送信/受信周波数 1.3/3.9 MHz, Dynamic range (compression) 80~90 dB, Pulse repetition frequency (PRF) 4.0~4.5 KHz, Velocity range 40~46 cm/sec, Packet size 8~12 (medium), Frame rate 10~12 Hz, Doppler (color) gain 70%, Focus point 左室中央, トリガー時相収縮末期より 80 ms 手前とし, 撮影モードは Harmonic power Doppler 法, Multi frame trigger (MFT) 法を用いた。送信間隔は収縮末期間欠送信 1:4 → 1:2 (安静時) および 1:2 → 1:1 (負荷時) にて判定した。

§ 結果

〈LAD (Left anterior descending artery) 領域〉

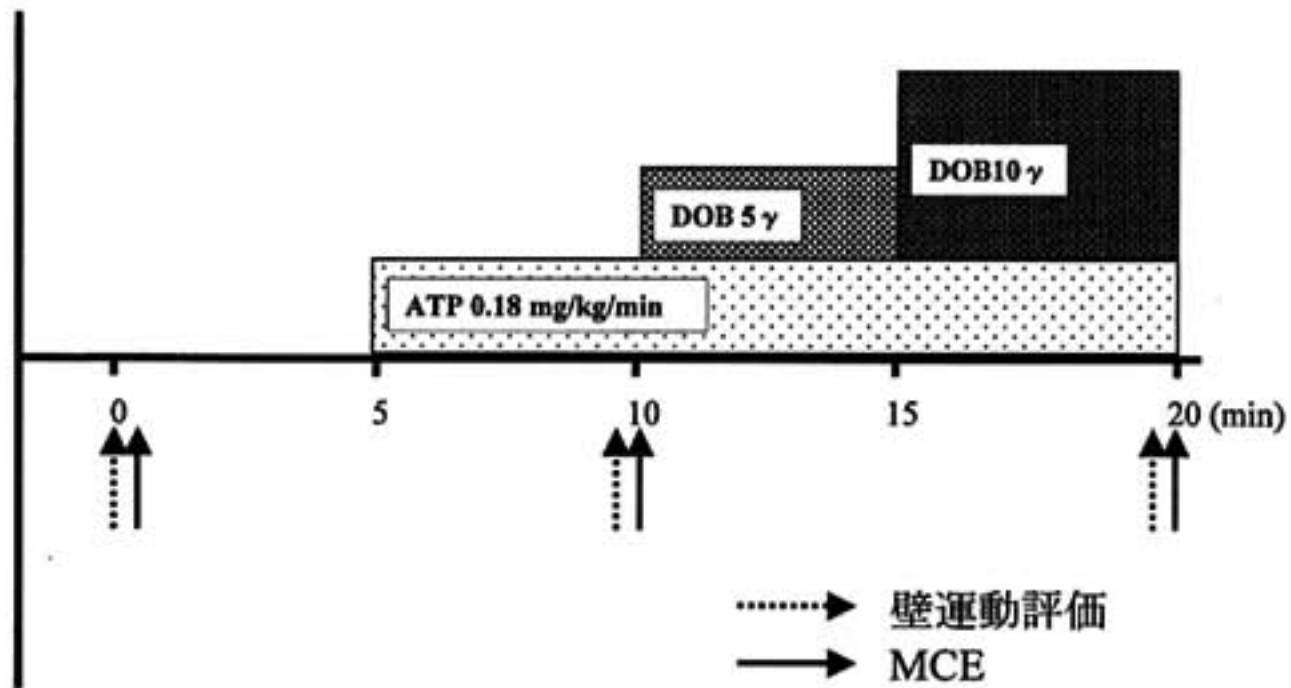
全 8 症例の安静時の壁動態と心筋染色性はともに正常であったが, 2 例は ATP 負荷時に心筋染色性のみが低下し, DOB 負荷時に始めて壁運動の低下を生じた(図2)。この 2 症例はともに左前下行枝#7に90%以上の高度狭窄を認めていた。

〈RCA (Right coronary artery) 領域〉

RCA 領域においては壁動態, 心筋染色性ともに正常な 6 症例と, 安静時に低下している心筋染色が ATP 負荷において改善する症例(壁動態は正常)の 2 パターンが認められた。右冠動脈造影において有意狭窄を持

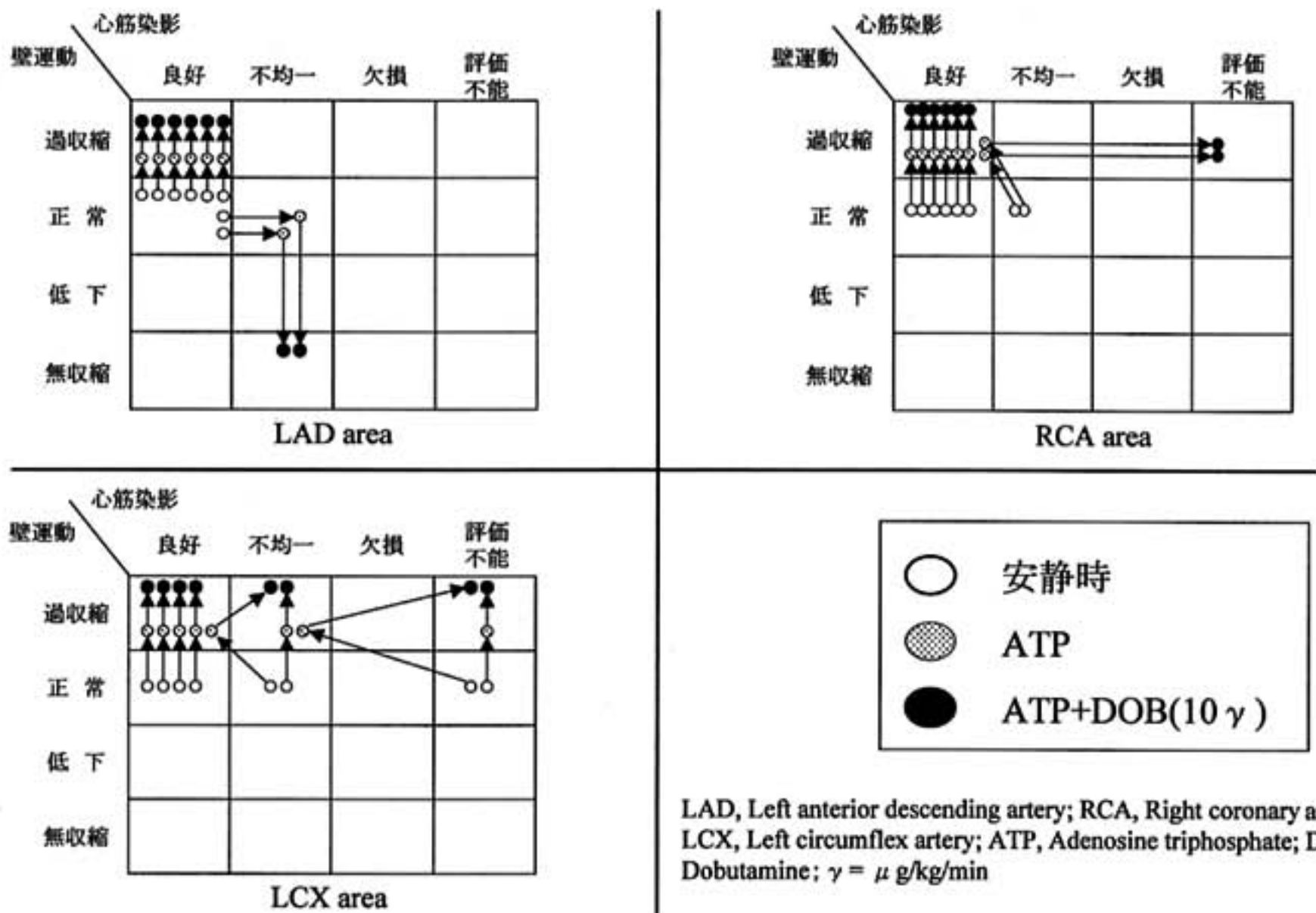
*山形大学医学部第1内科

(〒990-9585 山形県山形市飯田西 2-2-2)



MCE, Myocardial contrast echocardiography; DSE, Dobutamine stress echocardiography; ATP, Adenosine triphosphate; DOB, Dobutamine; $\gamma = \mu\text{g/kg/min}$

図 1 MCE+DSE 同時負荷プロトコール



LAD, Left anterior descending artery; RCA, Right coronary artery
 LCX, Left circumflex artery; ATP, Adenosine triphosphate; DOB
 Dobutamine; $\gamma = \mu\text{g/kg/min}$

図 2 左室壁運動と心筋染色性の関係

つ症例は 1 例もなかった。

〈LCX (Left circumflex artery) 領域〉

壁動態は全例において正常パターンを示した。MCE
 では正常パターンのほかに、安静時不均一染色が

ATP により良好な染色となり、ATP・DOB で再び不均
 一染色となるものや、一貫して不均一染色のもの、
 評価不能のものなどさまざま、この領域に関しては
 まったく判定不能という印象であった。冠動脈造影上

#13に99%狭窄を認めた1例は壁動態、心筋造影性ともに正常のパターンを示していた。

§ 考察

今回我々は低用量DOB・ATP同時負荷MCE法の臨床的有用性について検討した。LAD領域に関してはATPによる心筋造影性の低下とDOBによる壁運動低下を同時に評価することが可能であった。通常DOB負荷エコーでは、10 μ g/kg/minという低用量では虚血の判定は困難であり、30や40 μ g/kg/minといった高用量、さらには硫酸アトロピン追加投与を必要とする⁷⁾場合が少なくないが、この方法ではATPを加えることにより低用量で短時間に、さらに心筋灌流異常と壁運動異常を同時に評価できる可能性があることが示唆された。本研究における限界点の一つとしてRCA、LCX領域ではMCE法による心筋虚血診断が未だ困難であることがあげられる。RCA、LCX領域はLAD領域に比べ虚血領域の心筋内微小血流が正常領域に比べ極端に低下しない限り明瞭な描出は困難⁸⁾であることが基礎的に明らかにされており、この領域における今後の更なる検討が待たれる。また、低用量DOB・ATP同時負荷心筋MCE法における心筋虚血診断には、心拍数の上昇に対応したトリガー時相の速やかな変更や状況に応じた関心領域の変更等、習熟した手技が必要であると考えられた。

§ 結語

低用量DOB・ATP同時負荷MCE法はLAD領域における心筋虚血診断に有用であった。

§ 文献

- 1) Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R and Lahiri A : Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography : comparison with 99 mTc - sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997 ; 96 : 785-792
- 2) Takeishi Y, Chiba J, Abe S, Yamaki M and

Tomoike H : Adenosine-induced heterogeneous perfusion accompanies myocardial ischemia in the presence of advanced coronary artery disease. *Am Heart J* 1994 ; 127 : 1262-1268

- 3) Takeishi Y, Chiba J, Abe S, Ikeda K and Tomoike H : Adenosine-echocardiography for the detection of coronary artery disease. *J Cardiol* 1994 ; 24 : 1-7
- 4) Wilso RF, Wyche K, Christensen BV, Zimmer S and Laxson DD : Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990 ; 82 : 1595-1606
- 5) Pingitore A, Picano E, Varga A, et al : Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease : a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo - Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo - Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 34 : 1769-1777
- 6) Howard LP, Se-Joong R, Elizabeth L, et al : Additive benefits of perfusion imaging with myocardial contrast echocardiography during dobutamine stress. *Circulation* 2000 ; 102 (suppl) : II-472
- 7) Mathias W Jr, Arruda A, Santos FC, et al : Safety of dobutamine-atropine stress echocardiography : A prospective experience of 4,033 consecutive studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999 ; 12 : 785-791
- 8) Heinle SK, Noblin J, Goree-Best P, et al : Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress : comparison with (99 m) Tc - sestamibi SPECT imaging. *Circulation* 2000 ; 102 : 55-60

急性心筋梗塞症回復期運動療法の運動耐容能改善効果を 開始時運動負荷試験から予測する

後藤葉一* 内田一生* 鈴木祥司* 高木修一* 塘 義明*
寺島正浩* 永谷憲歳* 坂巻文雄* 岡野嘉明*
佐藤 徹* 安村良男* 相原直彦* 高木 洋**

§ はじめに

心筋梗塞症回復期患者に対する運動療法を含む包括的心臓リハビリテーション(心リハ)が運動耐容能を増加させ、冠危険因子を減らし、生活の質(QOL)を向上させ、長期生命予後を改善させる事実は確立されている¹⁻⁴⁾。しかし、心リハにおける運動療法による運動耐容能の改善度は左室収縮機能と相関しないとされており、運動耐容能改善度の規定因子はいまだ十分明らかにされていない。たとえば Fioretti ら⁵⁾ や Digenio ら⁶⁾ は運動療法後の運動耐容能の改善度は左室収縮機能指標の駆出率とは相関しないことを報告している。我々の検討でも、急性心筋梗塞症回復期患者 162 名において、運動耐容能指標である最高酸素摂取量(peak VO₂)増加率は心リハ開始時の左室駆出率とは相関しないことが示されている(図 1)。したがって本研究では、急性心筋梗塞症回復期患者において、運動療法による運動耐容能改善度を運動療法開始時の心肺運動負荷試験データから予測できるか否かを検討した。

§ 方法

国立循環器病センターにて回復期心リハプログラムに参加した急性心筋梗塞症男性患者 20 例を対象とした。発症約 2 週間後から歩行、自転車こぎ、エアロビクス体操からなる回復期心リハを 3 カ月間施行した(図 2)。心リハにおける運動強度(トレーニング心拍数)は、心リハ開始時の症候限界性心肺運動負荷試験(CPX)における Karvonen の式 $k=0.4\sim 0.6$ (通常 0.6、低左室機能や高齢者では 0.4~0.5)の心拍数とした。運動時間は 1 回 40~80 分、頻度は週 3~5 回とし、

退院後は通院(監視下)心リハと在宅運動療法を併用した。

心リハ開始時および 3 カ月終了時の CPX は、座位自転車エルゴメータと呼気ガス分析装置(ミナト社製 AE 280)を用い、15 W/分のランプ負荷により施行した^{7,8)}。運動耐容能の指標として、peak VO₂ を測定した。

発症 3~4 週間後(心リハ開始約 1 週間)に心臓カテーテル検査中に症候限界性臥位自転車エルゴメータ負荷試験を施行した⁷⁾。左室圧、肺動脈圧、混合静脈血酸素飽和度(SvO₂)を連続測定しつつランプ負荷(15 W/分)による運動負荷試験を実施した。Peak VO₂ 改善度の予測因子を明らかにするために、得られた血行動態指標と 3 カ月間の心リハ施行後の peak VO₂ 改善度との相関を検討した⁸⁾。

§ 結果

対象患者の臨床像は、平均年齢 60±10 歳、前壁梗塞 12 例、左室駆出率(LVEF)46±11%(27~62%)であった。心リハ開始時の運動負荷試験における負荷前と最大負荷時の血行動態指標を表 1 に示す。いずれの指標も最大負荷時には安静時に比べ有意な増加を示した。

Peak VO₂ は心リハ後に有意な増加を示した(図 3)。Peak VO₂ 改善度と各指標との相関を検討したところ、心リハ開始時における安静時の心拍数、左室収縮期圧、拡張末期圧(LVEDP)、平均肺動脈圧、LVEF、心拍出量(CO)、混合静脈血酸素飽和度(SvO₂)、酸素摂取率(% O₂ Ext)はいずれも、3 カ月間の心リハ施行後の peak VO₂ 改善度と有意な相関を示さなかった。一方、最大負荷時の指標に関しては最大負荷時心拍出量($r=0.45$)、SvO₂($r=0.45$)、および % O₂ Ext($r=-0.45$)が心リハ後 peak VO₂ 改善度と有意な相関を示

*国立循環器病センター心臓血管内科
** 同 循環動態機能部
(〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1)

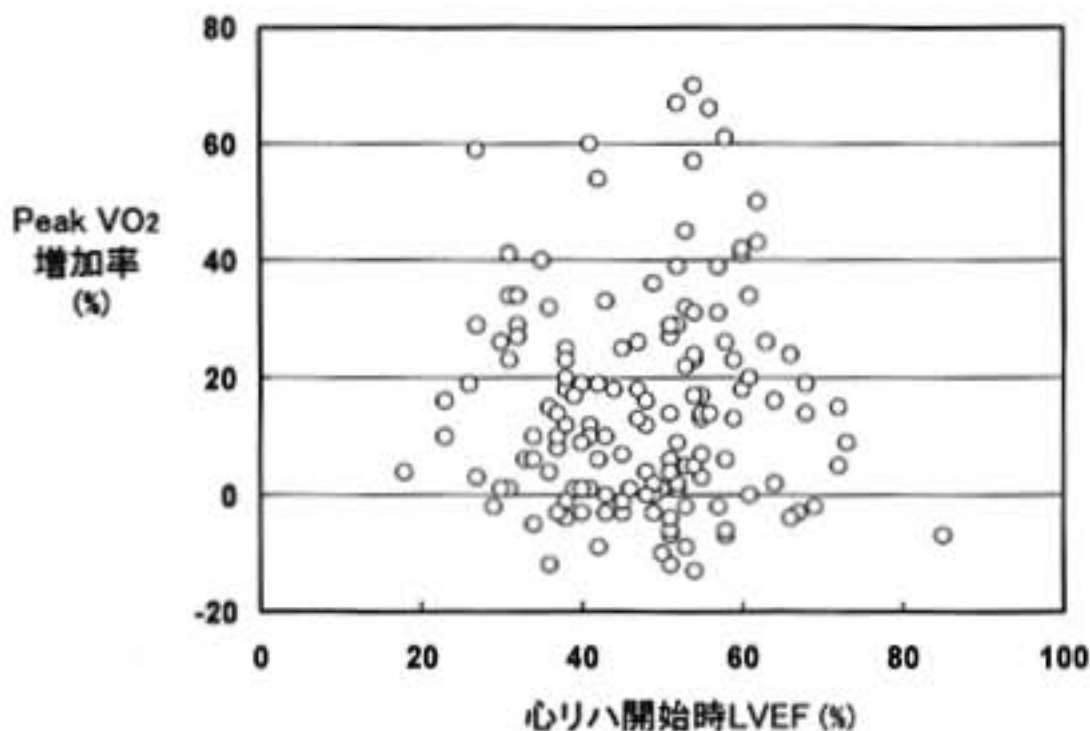


図1 左室駆出率と最大酸素摂取量増加率の関係
急性心筋梗塞回復期患者162名において、心リハ開始時の左室駆出率(LVEF)と3カ月間の心臓リハビリテーションによる最高酸素摂取量(Peak VO₂)増加率との間には有意の相関を認めない。(国立循環器病センター)

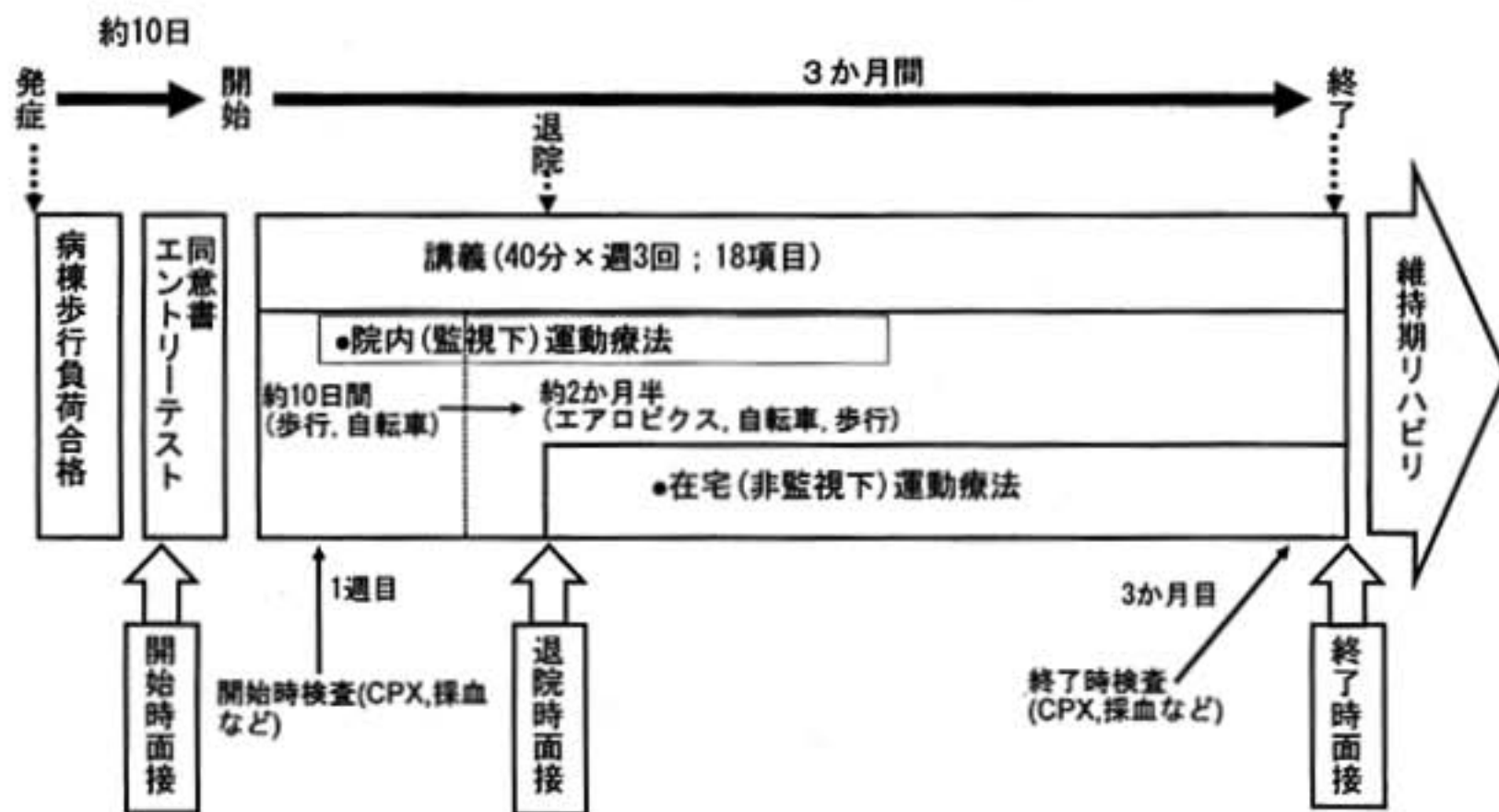


図2 回復期心臓リハビリテーションプログラム (国立循環器病センター)

したが、左室圧指標や peak VO₂ は有意な相関を示さなかった。

さらに、心リハ開始時運動負荷試験中の安静時から最大負荷時までの変化度(Δ)と心リハ後の peak VO₂ 改善度との相関を検討すると、ΔLVEDP(r=-0.54), ΔCO(r=0.45), ΔSvO₂(r=0.60), Δ% O₂ Ext(r=-

0.61)(図4)が peak VO₂ 改善度と有意な相関を示した。

§ 考察

本研究の結果により、1) 心リハにおける peak VO₂ 改善度は、心リハ開始時の運動負荷試験における安静

表 1 心リハ開始時の運動負荷試験における血行動態指標

| | 安静時 | 最大負荷時 | p |
|---------------|----------|----------|-------|
| 心拍数(拍/分) | 75±10 | 124±14 | <0.01 |
| 左室収縮期圧(mmHg) | 118±17 | 151±21 | <0.01 |
| 左室拡張末期圧(mmHg) | 13±7 | 32±7 | <0.01 |
| 大動脈平均圧(mmHg) | 85±12 | 108±14 | <0.01 |
| 肺動脈平均圧(mmHg) | 12±4 | 35±6 | <0.01 |
| 心拍出量(L/分) | 6.3±1.3 | 12.3±2.8 | <0.01 |
| 混合静脈血酸素飽和度(%) | 77.0±4.6 | 49.8±6.1 | <0.01 |
| 酸素摂取率(%) | 21±5 | 49±6 | <0.01 |

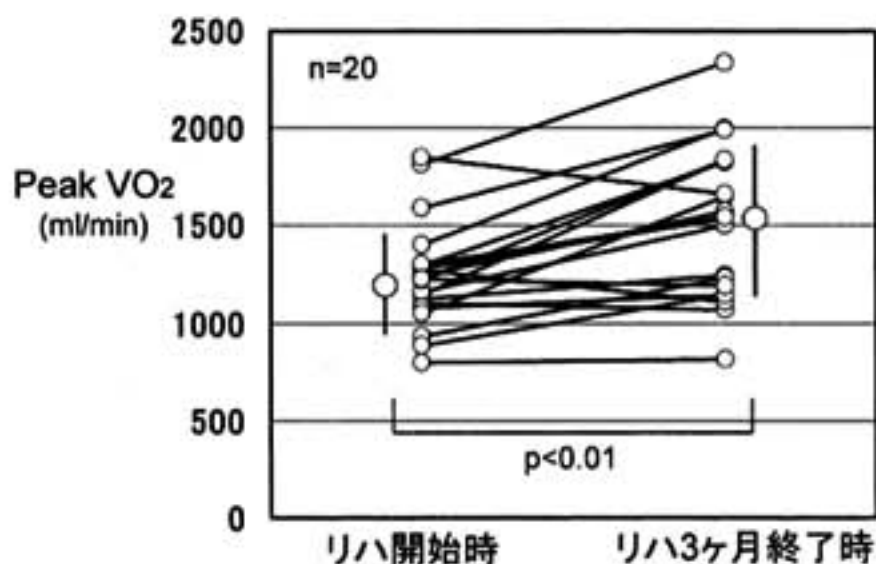


図 3 心臓リハビリテーション前後の最高酸素摂取量の変化
急性心筋梗塞症回復期患者 20 名において、3 カ月間の心臓リハビリテーション(心リハ)後に最高酸素摂取量(Peak VO₂)は有意に増加した。

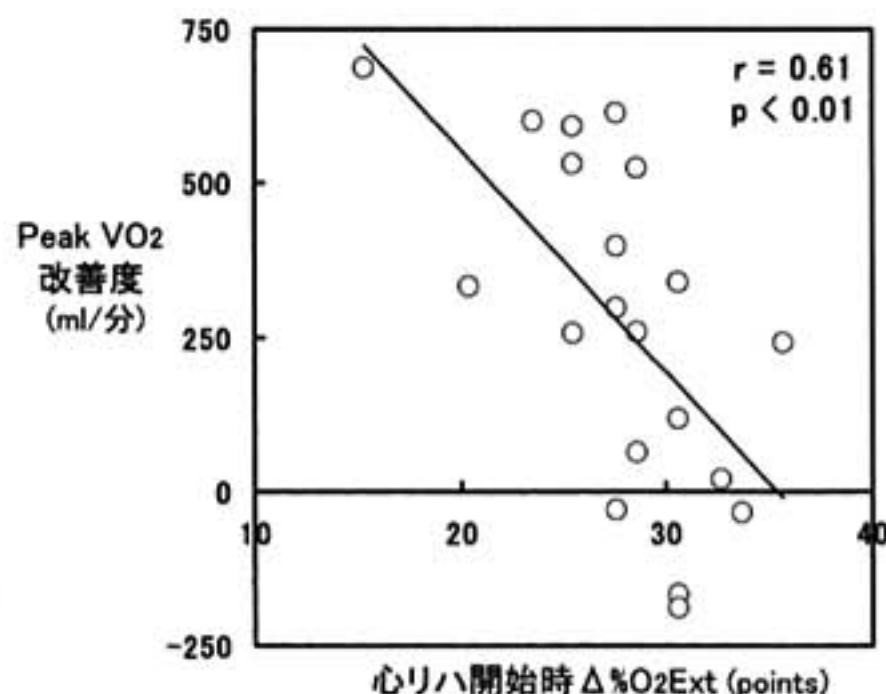


図 4 心臓リハビリテーション開始時の運動負荷試験における酸素摂取率増加(Δ% O₂ Ext)と最高酸素摂取量(Peak VO₂)改善度の関係
心リハ開始時運動負荷試験における安静時から最大負荷までの酸素摂取率増加(Δ% O₂ Ext)が少ないほど3 カ月間の心リハ後の pVO₂ 改善度が大きい。(文献 8 より引用)

時指標からは予測困難であるが、安静時から最大負荷までの Δ% O₂ Ext または ΔSvO₂ から良好に予測しうること、および 2) 心リハ開始時の Δ% O₂ Ext が小さい症例ではその後の心リハにおける peak VO₂ 改善度が良好であるが、逆に Δ% O₂ Ext が大きい症例では peak VO₂ 改善度が不良であることが示された(図 5)。

過去の研究において Hammond ら⁹⁾, van Dixhoorn ら¹⁰⁾, Haldal ら¹¹⁾ が心リハ後の運動耐容能改善度の予測因子を検討しているが、これらの研究では心リハ開始時の運動負荷中の血行動態や酸素飽和度指標は検討されていない。一方 Wilson ら¹²⁾ は心リハ開始時の運動負荷試験における CO 増加反応と心リハ後の peak VO₂ 改善度との関係を検討し、CO 増加反応良好群は骨格筋デコンディショニングが主体で運動トレーニングによる運動耐容能改善効果が大きく、一方 CO 増加

反応不良群は心機能低下が主体で運動トレーニングによっても運動耐容能改善効果が乏しいと報告した。

しかし本研究においては、心リハ後の peak VO₂ 改善度と心リハ開始時の運動負荷試験における ΔCO との相関(r=0.45)は Δ% O₂ Ext(r=0.61)や ΔSvO₂(r=0.60)に比べ低かった。Anker ら¹³⁾ は、peak VO₂ の規定因子は、悪疫質を有する心不全患者では下肢最大血流であるが、非悪疫質の心不全患者では下肢最大血流ではなく年齢および骨格筋筋力であると報告している。また Yoshioka ら¹⁴⁾ は、運動筋以外への運動中の血流分布は左室機能低下の程度により規定されることを示している。すなわち全身の CO 増加反応は必ず

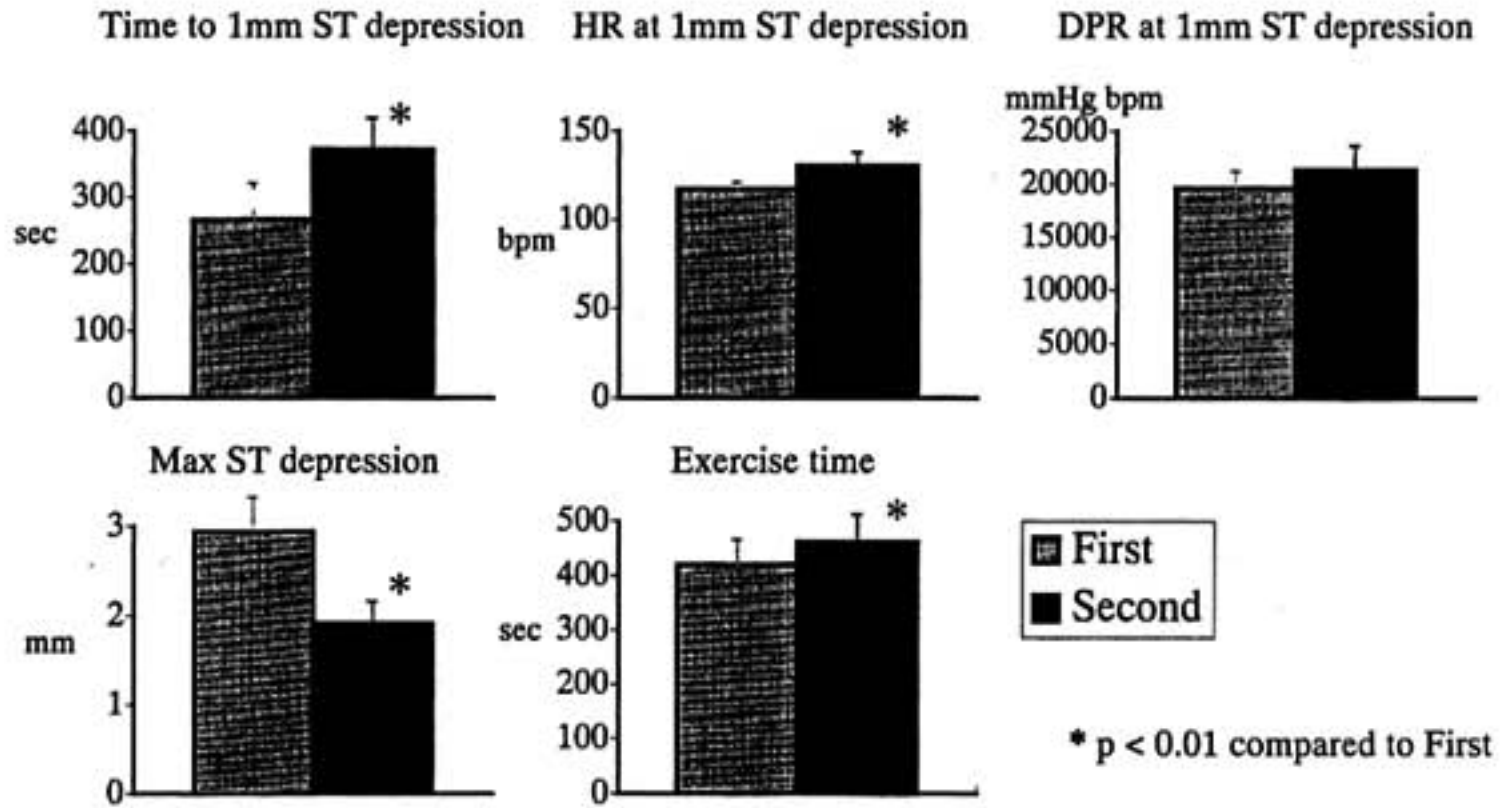


図 1-1 ECG change (Positive)

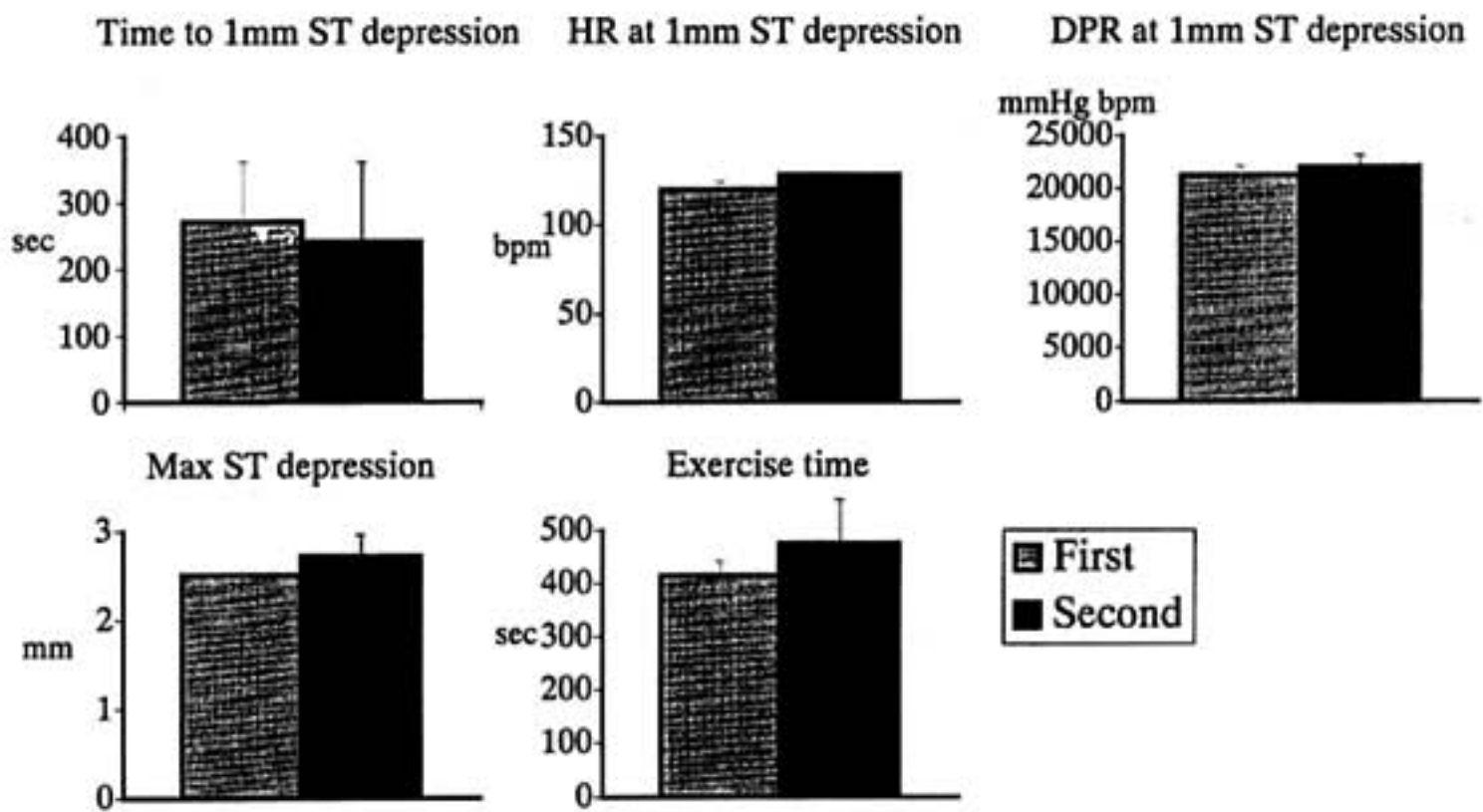


図 1-2 ECG change (Falsepositive)

ける HF のパワーおよび LF/HF に、1 回目、2 回目で有意差は認められなかった(図 2-2)。

§ 結論

Wavelet 法による連続 TMET 中の心拍変動解析の結果から偽陽性例を判別できる可能性が示唆された。

§ 考察

1) Wavelet 解析の利点

我々は以前、FFT(高速フーリエ変換)法では従来

不可能であった、短時間にダイナミックに変化する非定常状態を解析でき、時間分解能に優れた Wavelet 解析により、Head-up tilt table test(TTT)時の血圧、心電図 RR 間隔の解析を行った³⁾。血圧はトノメトリー法にて右橈骨動脈で連続測定した。早朝起床時排尿失神を初発とした神経調節性失神患者の TTT を経時的に検討したところ、未治療時失神直前に HF(副交感神経活動)の過大反応を認めた。抗コリン作用を期待して disopyramide を投与開始し、1 週間後の TTT では LF/HF(交感神経活動)の活動亢進が持続してい

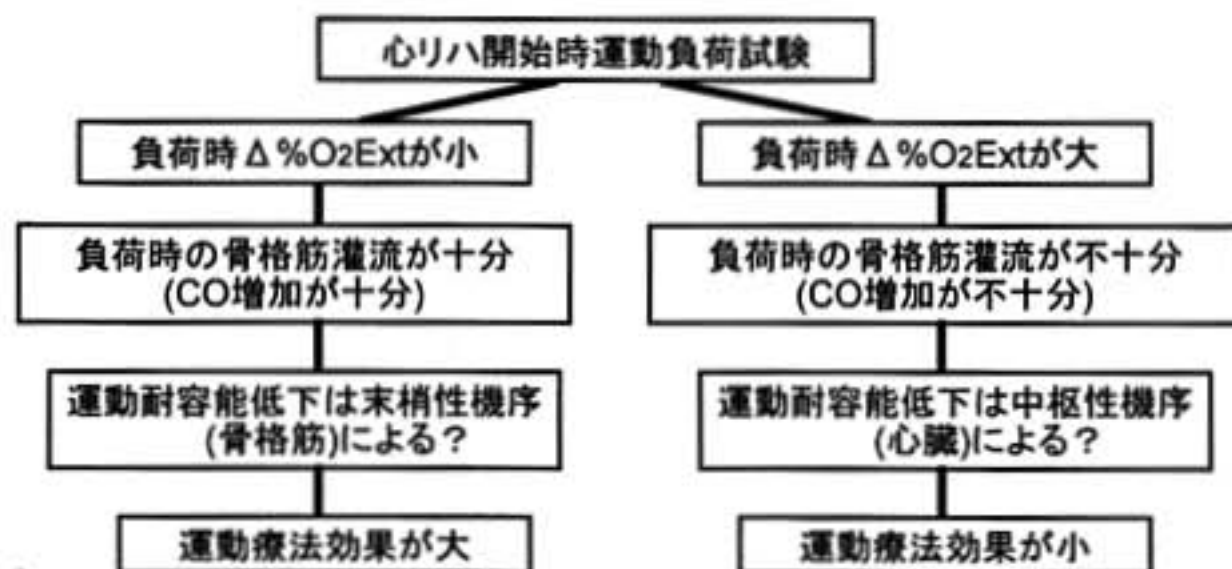


図5 心リハ開始時運動負荷試験による運動療法効果の予測

心リハ開始時の運動負荷試験における酸素摂取率増加($\Delta \% O_2 \text{ Ext}$)が大きい症例では、負荷時の骨格筋灌流が不十分と推測される。このような症例では、病態機序のさらなる解明と運動耐容能改善率を高めるための何らかの方策が必要である。(トレーニング方法、心臓へのアプローチなど)

しも運動筋への血流増加反応と正比例せず、このことが ΔCO と $\text{peak } VO_2$ 改善度との相関が弱い理由と考えられる。一方Yoshiokaら¹⁴⁾は、運動開始初期には $\% O_2 \text{ Ext}$ の変化が CO 変化に先行することを示しており、 $\% O_2 \text{ Ext}$ は CO 反応に比べ、より一義的かつ鋭敏に骨格筋エネルギー代謝の変化を反映する指標と考えられる。すなわち、心リハによる $\text{peak } VO_2$ 改善度の予測には心リハ開始時の運動負荷時 ΔCO よりも $\Delta \% O_2 \text{ Ext}$ や ΔSvO_2 の方が高精度と言える。

今回の結果から、心リハ開始時の運動負荷試験における $\Delta \% O_2 \text{ Ext}$ が大きいか、または ΔSvO_2 が低い(SvO_2 の低下が大きい)症例では最大負荷時の骨格筋灌流が不十分で心リハ後の運動耐容能改善が乏しいと推測され、このような症例では、病態機序のさらなる解明と運動耐容能改善度を高めるための何らかの方策(たとえばレジスタンストレーニングの併用など)¹⁵⁾が必要と考えられた。

§ 結論

1) 心リハ開始時の $\Delta \% O_2 \text{ Ext}$ が小さい(SvO_2 の低下が小さい)症例ではその後の心リハにおける $\text{peak } VO_2$ 改善度が良好であるが、逆に $\Delta \% O_2 \text{ Ext}$ が大きい(SvO_2 の低下が大きい)症例では $\text{peak } VO_2$ 改善度が不良である。2) 心リハ開始時の運動負荷試験における安静時から最大負荷までの $\Delta \% O_2 \text{ Ext}$ または ΔSvO_2 は心リハ後の $\text{peak } VO_2$ 改善度の予測に有用である。

§ 文献

1) Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME and

Rimm AA: Cardiac rehabilitation after myocardial infarction: combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950

2) O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al: An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244

3) U.S. Department of Health and Human Services: Clinical Practice Guideline, Number 17. Cardiac rehabilitation. AHCPR Publication No. 96-0672, 1995

4) Ades PA: Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 892-902

5) Fioretti P, Simoons ML, Zwiers G, et al: Value of pre-discharge data for the prediction of exercise capacity after exercise training in patients with recent myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987; Suppl G: 33-38

6) Degenio AG, Noakes TD and Cantor A: Predictors of exercise capacity and adaptability to training in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulmonary Rehabil* 1997; 17: 110-120

7) Miyashita T, Okano Y, Takaki H, Satoh T, Kobayashi Y and Goto Y: Relation between exercise capacity and left ventricular systolic versus diastolic function during exercise in patients after myocardial infarction. *Coron*

- Artery Dis* 2001 ; 12 : 217-225
- 8) Uchida I, Takaki H, Kobayashi Y, et al : O₂ extraction during exercise determines training effect after cardiac rehabilitation in myocardial infarction. *Circulation J* 2002 ; 66 : 891-896
 - 9) Hammond HK, Kelly TL, Froelicher VF, et al : Use of clinical data in predicting improvement in exercise capacity after cardiac rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 6 : 19-26
 - 10) van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ and Pool J : Success and failure of exercise training after myocardial infarction : Is the outcome predictable? *J Am Coll Cardiol* 1990 ; 15 : 974-982
 - 11) Heldal M, Sire S, Sandvik L, et al : Simple clinical data are useful in predicting effect of exercise training after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996 ; 17 : 1821-1827
 - 12) Wilson JR, Groves J and Rayos G : Circulatory status and response to cardiac rehabilitation in patients with heart failure. *Circulation* 1996 ; 94 : 1567-1572
 - 13) Anker SD, Swan JW, Voterrani M, et al : The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996 ; 18 : 259-269
 - 14) Yoshioka T and Okano Y : Exercise therapy for the secondary prevention of coronary artery disease from a physiologic point of view. *Med Exerc Nutr Health* 1993 ; 2 : 310-322
 - 15) Gordon A, Tyni-Lenne R, Jansson E, et al : Improved ventilation and decreased sympathetic stress in chronic heart failure patients following local endurance training with leg muscles. *J Card Fail* 1997 ; 3 : 3-12

慢性心不全患者の運動時換気指標による 中枢性炭酸ガス感受性の推定

山田邦博* 麻野井英次* 山崎継敬* 織田慶孝* 上野博志*
城宝秀司* 亀山智樹* 能沢 孝* 井上 博*

§ 背景と目的

慢性心不全に対する治療薬の有効性は10~40%であり狭心症や高血圧に比べはるかに低いのが現状である。したがって心不全に対する治療効率を高めるには効果が期待できる患者をいかに見いだすかが重要である。

最高酸素摂取量(peak VO_2)で評価される運動耐容能が、心不全患者の予後規定因子であることはよく知られている。最近、Ponikwoski や Corra らは、同程度の運動耐容能であっても、運動時の換気応答(VE/VCO_2 slope)が亢進している患者の予後が悪いことを明らかにし、運動時の代償性過換気は peak VO_2 とは独立した予後規定因子であることを報告した。換気応答は肺胞換気式から死腔率(Vd/Vt)が大きいほど、また中枢の炭酸ガスのセットポイントが低い(炭酸ガス感受性が高い)ほど増大する。今回、運動時換気応答の面から慢性心不全患者の病態と治療効果の予測を試みた。

§ 対象と方法

(1) 中枢性炭酸ガス感受性と交感神経活動

慢性心不全患者122例において、炭酸ガス感受性と運動時換気応答の関係および血漿ノルエピネフリン濃度との関係を検討した。平均年齢57歳の心不全122例、男性92例、女性30例、平均左室駆出分画は40%、平均身体活動能は5.7 METsであった。基礎心疾患は拡張型心筋症39例、心臓弁膜症32例、陳旧性心筋梗塞17例、肥大型心筋症(拡張相)8例、その他の心疾患が26例であった。心肺運動負荷試験(CPX)による VE/VCO_2 slope から運動時換気応答を評価した。中

枢性の炭酸ガス感受性は、3分間の安静臥位ののち、7% CO_2 と93% O_2 の混合気体を4分間再呼吸させ、終末呼気炭酸ガス分圧(ETCO_2)と分時換気量(VE)を追跡した。炭酸ガス吸入中の ETCO_2 を横軸に VE を縦軸にプロットし、その傾きを炭酸ガス感受性の指標とした。血漿ノルエピネフリン濃度は、1時間の安静臥位の後肘静脈より採血して測定した。

(2) 中枢性交感神経遮断の影響

心不全患者16名において中枢性交感神経遮断である α_2 受容体刺激薬 guanfacine により交感神経活動を中枢レベルで遮断し、これによる炭酸ガス感受性と運動時換気応答の変化を検討した。平均年齢は53歳、平均左室駆出分画は33%であった。guanfacine 0.25 mg を夕食後に1日1回、1週間内服させ、その前後で血漿ノルエピネフリン濃度、炭酸ガス感受性、 $\text{VE}-\text{VCO}_2$ slope を測定した。

(3) 中枢性炭酸ガス感受性の予測

中枢性炭酸ガス感受性の測定には高濃度の炭酸ガスを再呼吸させねばならず、重症心不全患者に用いるには安全性に問題がある。Peak VO_2 と VE/VCO_2 slope から炭酸ガス感受性の予測を試みた。横軸に炭酸ガス感受性と peak VO_2 を、縦軸に VE/VCO_2 slope をとり、122症例のそれぞれの値をプロットした。3次元のスプライン補間を行い、この三者の関係を3次元平面に展開し、平面から炭酸ガス感受性の予測を試みた。

§ 結果

(1) 122例の心不全患者において、炭酸ガス感受性と VE/VCO_2 slope および血漿ノルエピネフリン濃度にはそれぞれ有意な正の相関($r=0.44$, $p<0.01$, $r=0.35$, $p<0.01$)が認められた。すなわち炭酸ガス感受性が亢進している症例ほど運動時の過換気を呈し、交感神経活動が亢進していた。

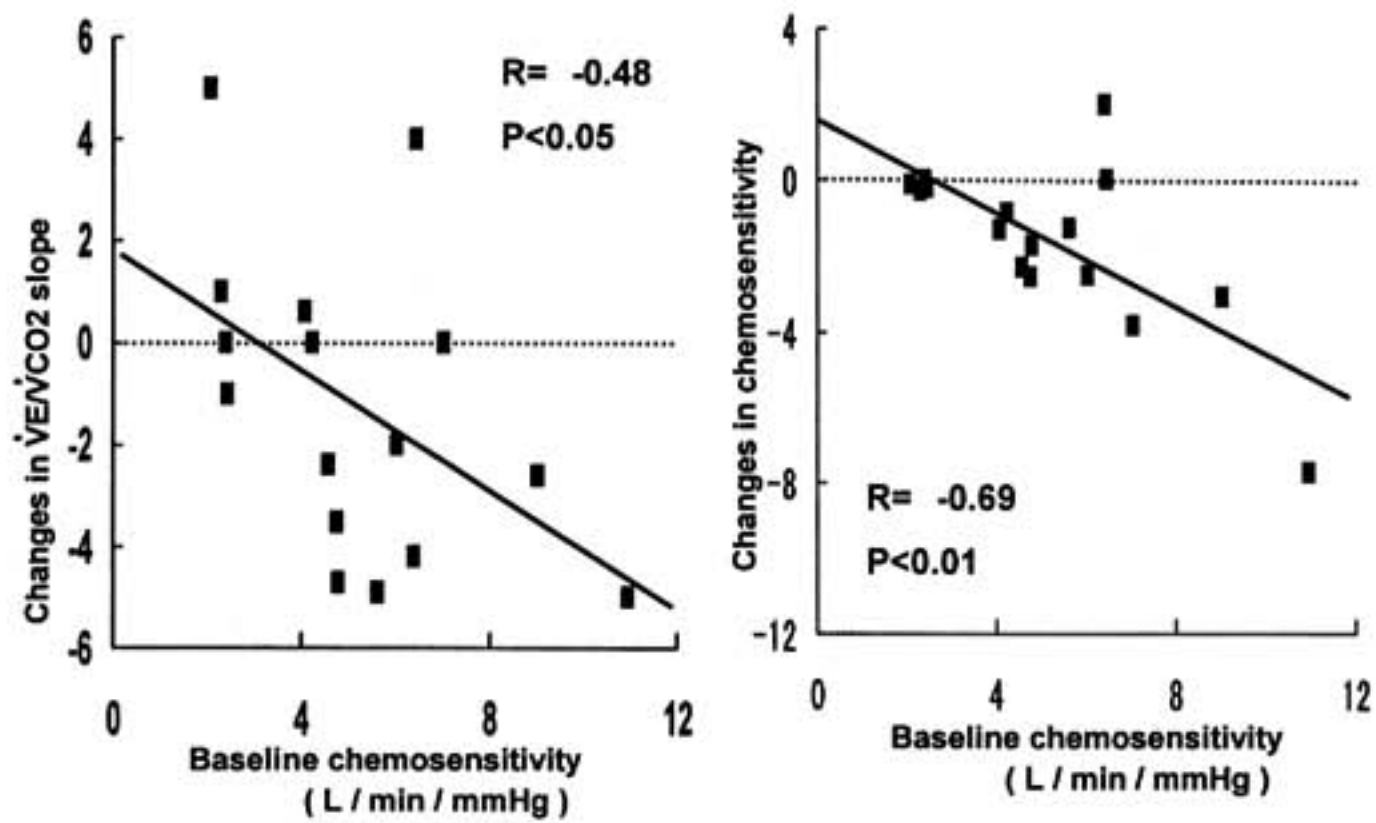


図 1 guanfacine による運動時換気応答および炭酸ガス感受性の変化

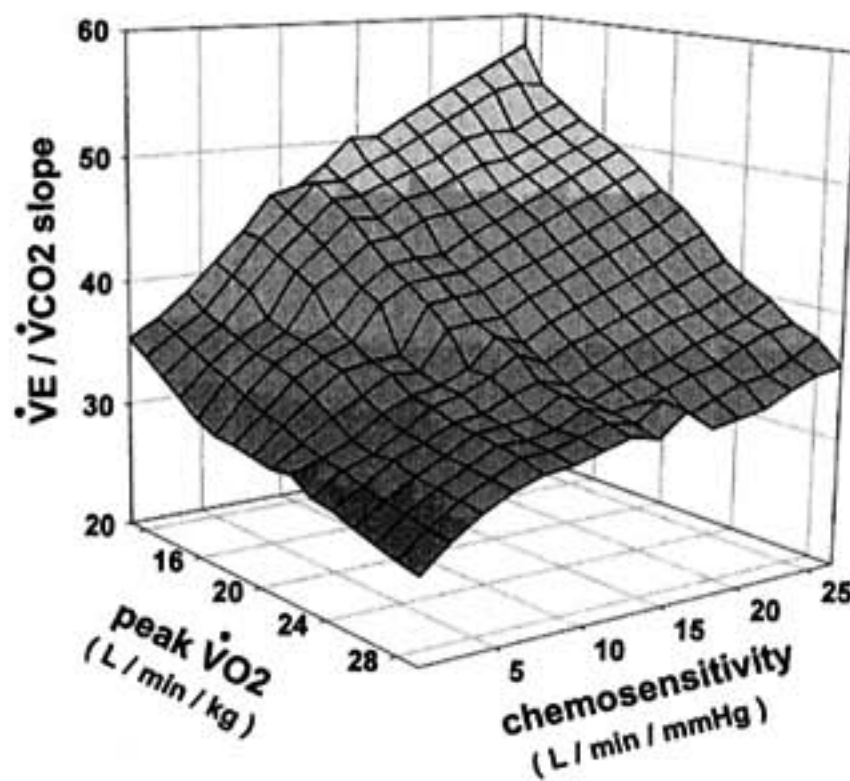


図 2 運動時換気応答, 運動耐容能, および炭酸ガス感受性の関係

(2) guanfacine 0.25 mg 投与により, 血漿ノルエピネフリン濃度は平均 37% 低下 ($p < 0.01$) し, 心拍数および血圧も低下傾向を示した. guanfacine 投与により炭酸ガス感受性は低下したが, その程度は guanfacine 投与前の炭酸ガス感受性に依存した ($r = -0.69, p < 0.01$). その結果, guanfacine 投与前に炭酸ガス感受性が亢進している症例ほど交感神経遮断による感受性の低下が大きかった. 同様に guanfacine 投与前の換気応答と guanfacine 投与による換気応答の変化にも有意な負の相関が認められた ($r = -0.64, p < 0.05$). すなわち guanfacine 投与前の運動時換気応答が亢進し

ている症例ほど guanfacine 投与により運動時の換気応答の改善が大きかった (図 1).

(3) 炭酸ガス感受性と peak VO_2 , VE/VCO_2 slope の 3 次元平面は単調な漸増曲面を呈し (図 2), 炭酸ガス感受性が高いほど, また peak VO_2 が低いほど運動時の換気応答が亢進することを示した. 3 次元曲面を peak VO_2 と VE/VCO_2 slope の平面上に展開すると, peak VO_2 と VE/VCO_2 slope との負の相関直線は, 炭酸ガス感受性の増大に伴い上方に平行移動していた. したがってこのモノグラフを用いて, peak VO_2 と VE/VCO_2 slope が求めれば炭酸ガス感受性を予測す

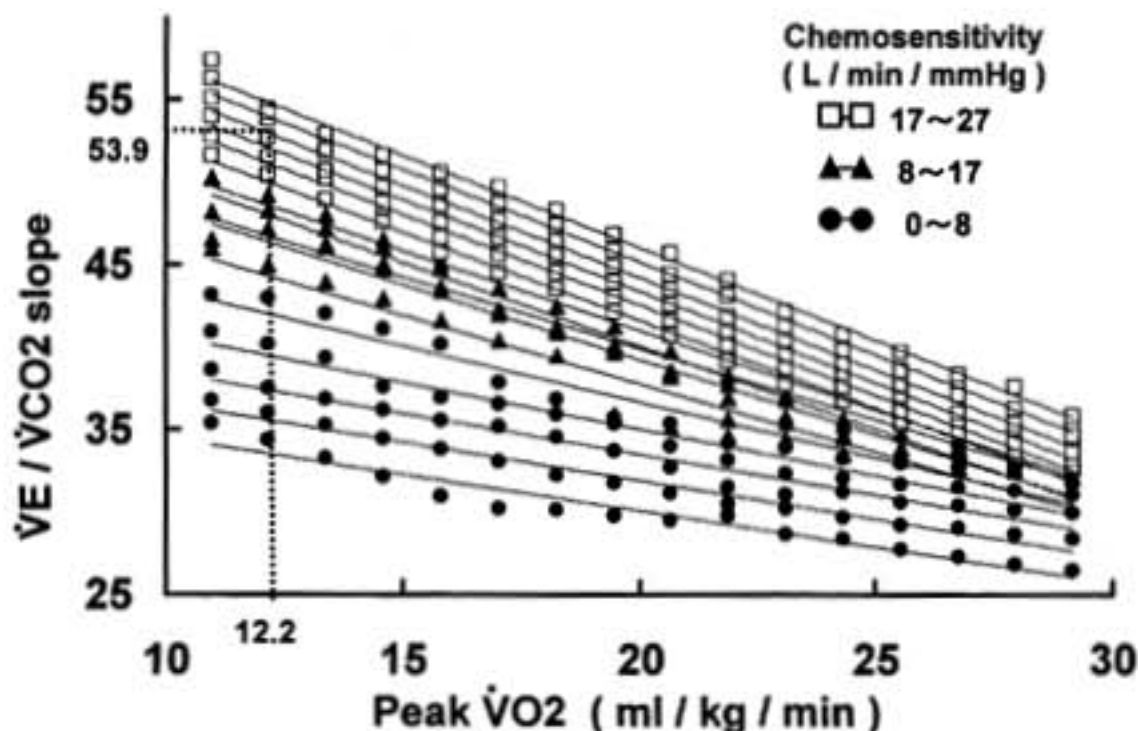


図3 運動耐容能-換気応答関係に及ぼす炭酸ガス感受性の影響

ることができた。例えば、peak $\dot{V}O_2$ が 12.2、 $VE/\dot{V}CO_2$ slope が 53.9 である症例の炭酸ガス感受性は、17~27 L/min/mmHg の範囲にあり、著明に亢進していることが予測された(図3)。

§ 考察

慢性心不全患者において炭酸ガス感受性が亢進している症例では、交感神経活動が亢進しており、これを遮断することにより炭酸ガス感受性や運動時過換気を是正できた。さらに換気応答と運動耐容能からある程度炭酸ガス感受性が予測できることがわかった。今後重症例において安全かつ簡便に炭酸ガス感受性を評価することができれば、個々の症例において効果的な治療薬の選択が可能になると思われる。

§ 文献

- 1) Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Pool-Wilson PA and Coats AJS: Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 147-152
- 2) Ponikowski P, Chua TP, Piepoli M, et al: Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2586-2594
- 3) Cherniack NS: Respiratory dysrhythmias during sleep. *N Engl J Med* 1981; 305: 325-330
- 4) Cherniack NS, von Euler C, Homma I and Kao FF: Experimentally induced Cheyne-Stokes breathing. *Respir Physiol* 1979; 37: 185-200

慢性心不全患者に対する薬物療法での心機能改善と 最大酸素摂取量, 運動時換気応答の関係

中村岩男* 佐藤 徹* 吉川 勉* 小川 聡*

§ 背景と目的

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)は慢性心不全患者の心機能や生命予後を改善することが証明されており¹⁾²⁾, アンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)にも同様の作用があると予想されている。また心不全患者では, 心肺運動負荷試験の指標である最大酸素摂取量(peak VO_2)や炭酸ガス換気当量(VE/VCO_2 slope)が生命予後や心機能と関連することが知られている³⁾⁴⁾。しかし, ACE-IやARBによる心機能の改善が運動負荷の所見にどのように反映されるかについての検討は少ない。今回の研究の目的は, これらの指標が薬物療法による心機能改善効果を反映するか否かを明らかにすることである。

§ 方法

ACE-IまたはARBを内服していない, 左室駆出率(LVEF)40%未満の慢性心不全患者21人(うち男性19人)を対象とした。平均年齢は 65 ± 11 歳で, 基礎心疾患は虚血性が8人, 非虚血性が13人であった。併用薬の投与量は検討期間中に変更を行わなかった。この21人中13人にARBとしてカンデサルタン4-8 mg/日を, 8人にACE-Iとしてエナラプリル5-10 mg/日を投与し, 投与開始前および6カ月後に採血, 心プールシンチによるLVEFの測定, および心肺運動負荷試験を施行した。採血は安静時に施行し, ノルエピネフリン(NE)を高速液体クロマトグラフィー法により, 心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP), および脳性利尿ペプチド(BNP)を放射免疫測定法により測定した。心肺運動負荷試験は自転車エルゴメーターを用い, 0 W・2分間のウォームアップの後, 15 W/分のランブ

負荷を施行し, mixed chamber法で呼気ガス分析を行った。負荷は症候限界性とし, 心筋虚血症状・所見による中止はなかった。治療前後の計測値の比較にはpaired t-testを, 変化率の比較には回帰分析を用いた。

§ 結果

治療前と治療6カ月後で, LVEFは $26.2 \pm 7.3\%$ から $34.8 \pm 11.7\%$ と改善し($p=0.0008$), BNPは 162 ± 19 pg/mlから 72 ± 67 pg/mlへと低下した($p=0.03$)が, ANPは低下傾向を認めたのみで($58 \pm 46 \rightarrow 40 \pm 22$ pg/ml, $p=0.09$), NEは変化がなかった($0.57 \pm 0.24 \rightarrow 0.60 \pm 0.24$ ng/ml)。運動負荷の指標は, peak work rateは改善したが($110 \pm 33 \rightarrow 121 \pm 33$ W, $p=0.004$), peak VO_2 ($20.1 \pm 4.9 \rightarrow 20.9 \pm 5.3$ ml/min/kg, $p=0.3$), $\Delta\text{VO}_2/\Delta\text{WR}$ ($8.5 \pm 1.9 \rightarrow 8.2 \pm 1.5$, $p=0.2$)は変化せず, VE/VCO_2 slopeも改善傾向を認めたのみであった($33.6 \pm 8.4 \rightarrow 31.7 \pm 6.2$, $p=0.11$)。LVEF, BNP, peak VO_2 , VE/VCO_2 slopeについて治療前後の変化率を求めたところ, peak VO_2 の変化率とLVEF, BNPの変化率との間には相関を認めなかったが(図1), VE/VCO_2 slopeの変化率はLVEFの変化率と負の, BNPの変化率と正の相関を認めた(図2)。

§ 考察

VE/VCO_2 slopeは, 慢性心不全の予後予測因子の1つであると報告されている⁵⁾。 VE/VCO_2 slopeは $R/\{\text{PaCO}_2 \times (1 - \text{VD}/\text{VT})\}$ (R : 定数, VD : 死腔換気量, VT : 一回換気量)で表わされ, 死腔換気量は換気血流不均衡状態, すなわち肺血流量を反映する⁶⁾。すなわち, この指標は CO_2 換気感受性と心拍出量によって規定されると考えられている。実際, VE/VCO_2 slopeが心機能と相関することは知られている⁷⁾が, 薬物療法

*慶應義塾大学医学部呼吸循環器内科
(〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35)

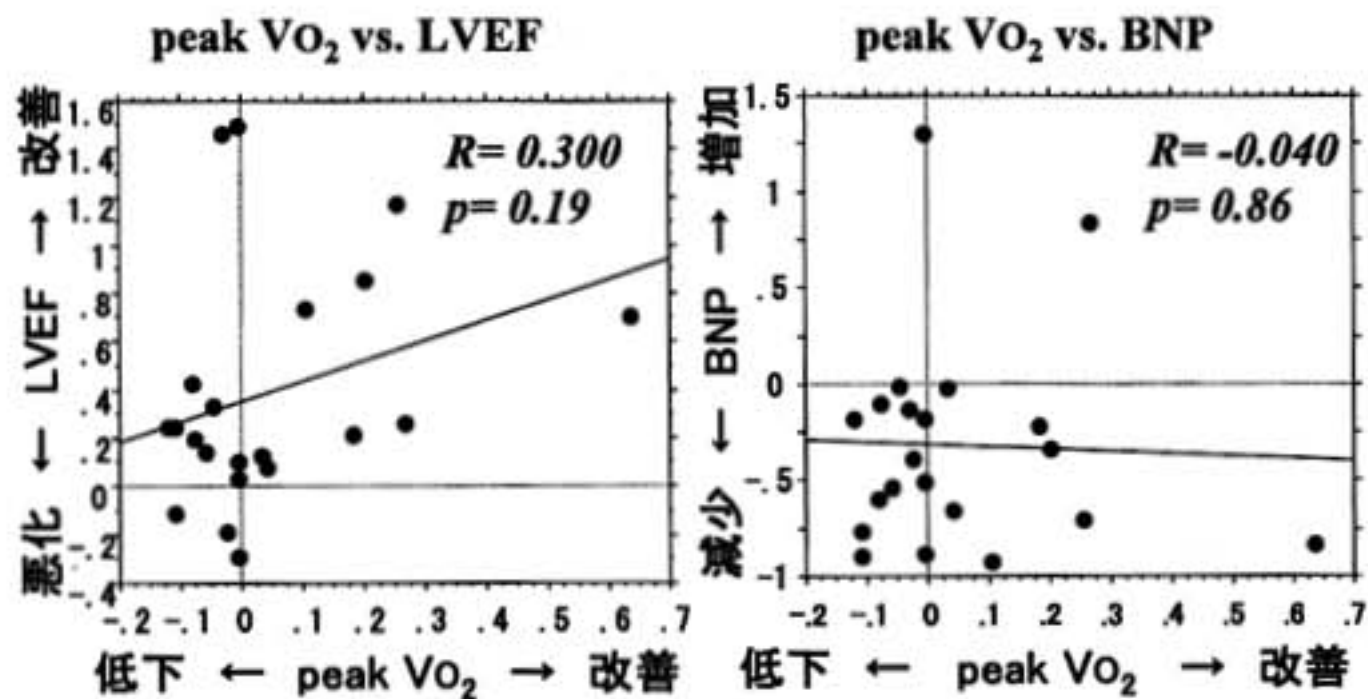


図1 Peak VO₂ の変化率と LVEF, BNP の変化率

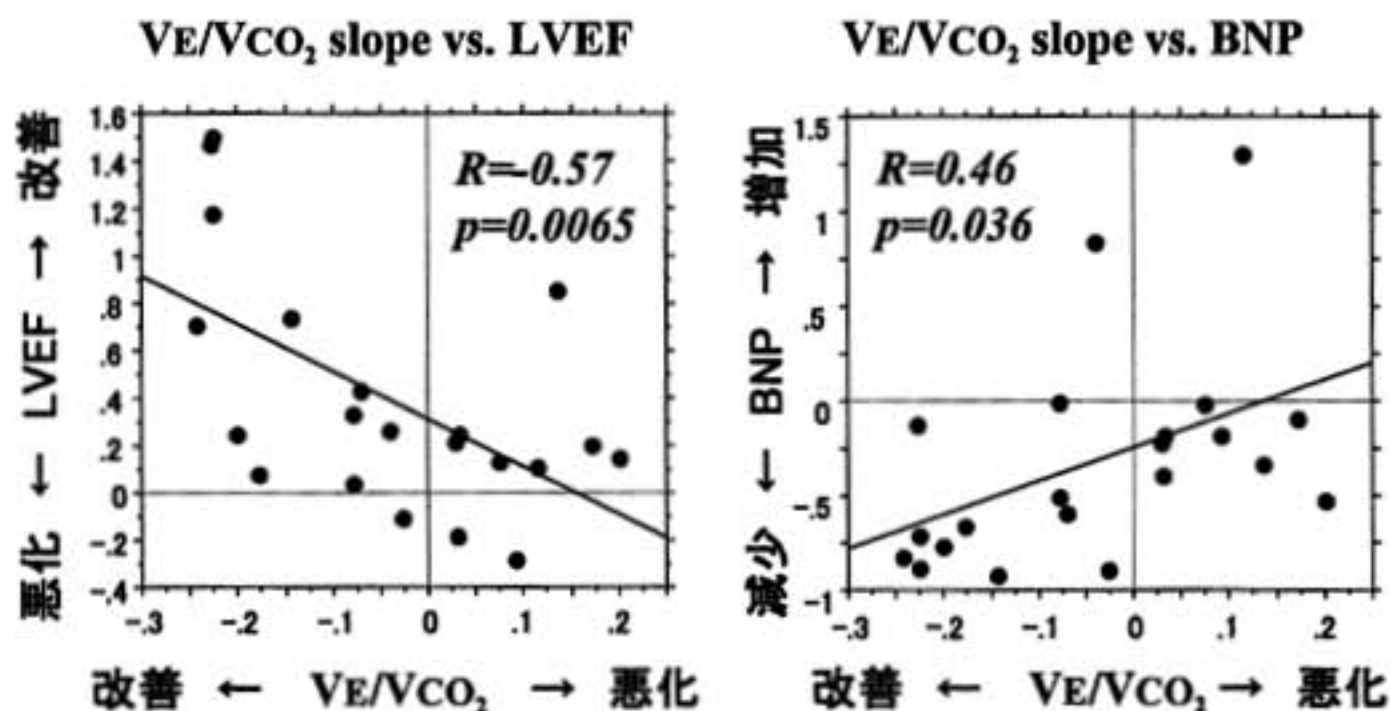


図2 VE/VCO₂ slope の変化率と LVEF, BNP の変化率

による心機能の改善と VE/VCO₂ slope の改善との関連の報告はなかった。今回の検討で、この両者が相関することが確認された。一方、peak VO₂ も心不全の予後予測因子とされているが³⁾、この改善率は心機能指標の改善率との相関を認めなかった。すなわち、ACE-I や ARB による慢性心不全治療の左心機能改善の指標として、VE/VCO₂ slope は peak VO₂ より鋭敏であり、有用であると考えられた。

本研究の限界として、症例数が少ないこと、V_E/V_{CO2} slope の改善が生命予後の改善に結びつくか否かが検討できていないことが挙げられる。また β-blocker など他の治療法による心機能改善の指標になりうるか否かについてはさらなる検討が必要である。

§ 文献

- 1) The CONSENSUS Trial study group : Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 1429-1435
- 2) The SOLVD Investigators : Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 293-302
- 3) Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al : Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in

ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991 ; 83 : 778-786

- 4) Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al : Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 1585-1590
- 5) Sullivan MJ, Higginbotham MB and Cobb FR :

Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure : intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988 ; 77 : 552-559

- 6) Reindl I, and Kleber FX : Exertional hyperpnea in patients with chronic heart failure is a reversible cause of exercise intolerance. *Basic Res Cardiol* 1996 ; 91 (Suppl 1) : 37-43

肥大心における収縮予備能の破綻と分子機序

井澤英夫* 曾村富士* 山田 晶* 永田浩三* 西澤孝夫** 武市康志*
 梅田久視* 磯部 智* 野々川 信* 因田恭也* 近藤隆久*
 野田明子*** 岩瀬三紀*** 室原豊明* 横田充弘**

§ 目的

心筋の収縮予備能は主に、1) Frank-Starling 機序、2) Force-frequency 関係 (FFR)、3) 交感神経刺激によって規定されている。従来、各種心病態において Frank-Starling 機序の重要性については充分検討されてきたが、FFR および交感神経刺激の重要性については十分に検討されていない。1871年に FFR を初めて報告したのは Bowditch らである。彼らは単離心筋細胞において刺激頻度を増加すると最大張力が増大することを報告した。最近、FFR の破綻が多くの不全心動物モデルで報告され、細胞内 Ca^{2+} トランジェントの開与が示唆されている。我々は FFR は健常者の心臓においても正常に維持され、かつ、刺激頻度の増加に伴い心筋弛緩も短縮することを報告した。しかし、肥大心における FFR はいまだ不明である。したがって、本研究の目的は肥大心における FFR およびその交感神経刺激応答の解明と Ca^{2+} 調節蛋白の遺伝子発現との関係を検討することである。

§ 方法

対象は高血圧性心肥大を有する患者 (HT 群) 17 例と非閉塞性肥大型心筋症 (HCM 群) 14 例、冠動脈造影上有意狭窄を認めず、心臓超音波所見も正常な対照群 7 例である。カテ先型マノメーターを左室内に留置し、右房ペースングおよび仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中の左室圧波形を記録した。記録した左室圧波形から、収縮特性の指標として $LVdp/dt_{max}$ を、弛緩特性の指標として時定数 $T_{1/2}$ を求めた。また、HCM 群と

対照群は右室心筋生検を行い、 Ca^{2+} 調節蛋白 (心筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ (SERCA 2)、Phospholamban (PLB)、Calsequestrin、Ryanodine レセプター、 Na^+/Ca^{2+} exchanger) の mRNA 発現を定量的 RT-PCR 法により解析した。

§ 結果

FFR は臨床では心拍数 (HR) - $LVdp/dt_{max}$ 関係として表すことができる。HT 群 17 例の内、10 例はペースングによる HR の増加に伴い $LVdp/dt_{max}$ が持続的に増大し、FFR が単相性を呈した (図 1)。残り 7 例はある HR までは $LVdp/dt_{max}$ が増大したが、さらに HR が増加すると $LVdp/dt_{max}$ は減少した。すなわち、FFR が二相性を呈した (図 2)。仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中の FFR は全症例とも単相性を呈し、その傾きはペースングよりも急峻であった。また、全症例とも HR の増加に伴い $T_{1/2}$ は短縮した。左室心筋重量は FFR が単相性の症例 ($172 \pm 28 \text{ g/m}^2$ (mean \pm SD)) に比較し、二相性の症例 ($244 \pm 45 \text{ g/m}^2$) は有意に大きく、左室肥大の程度が高度であった。左室造影から求めた左室駆出率 (EF) は FFR が単相性の症例 ($72 \pm 6 \%$) に比較し、二相性の症例 ($55 \pm 17 \%$) は有意に低下していた (図 3)。特に EF が 50%未満の症例 4 例は全て FFR が二相性であった。

HCM 群においても HT 群と同様に FFR が単相性を呈した症例 (7 例) と二相性を呈した症例 (7 例) とに分類された。HCM 群の EF は全例とも 60%以上で、FFR が単相性の症例 ($69 \pm 6 \%$) と二相性の症例 ($73 \pm 9 \%$) との間に差はなかった。心室中隔厚は FFR が単相性の症例 ($15 \pm 3 \text{ mm}$) に比較し、二相性の症例 ($20 \pm 5 \text{ mm}$) は有意に高値であった。

右室中隔より得た心筋生検標本の SERCA 2-mRNA レベルは、FFR が単相性の症例 (0.72 ± 0.27)

*名古屋大学大学院循環器内科

** 同 大学院臓器病態診断学

*** 同 医学部保健学科

(〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町 65)

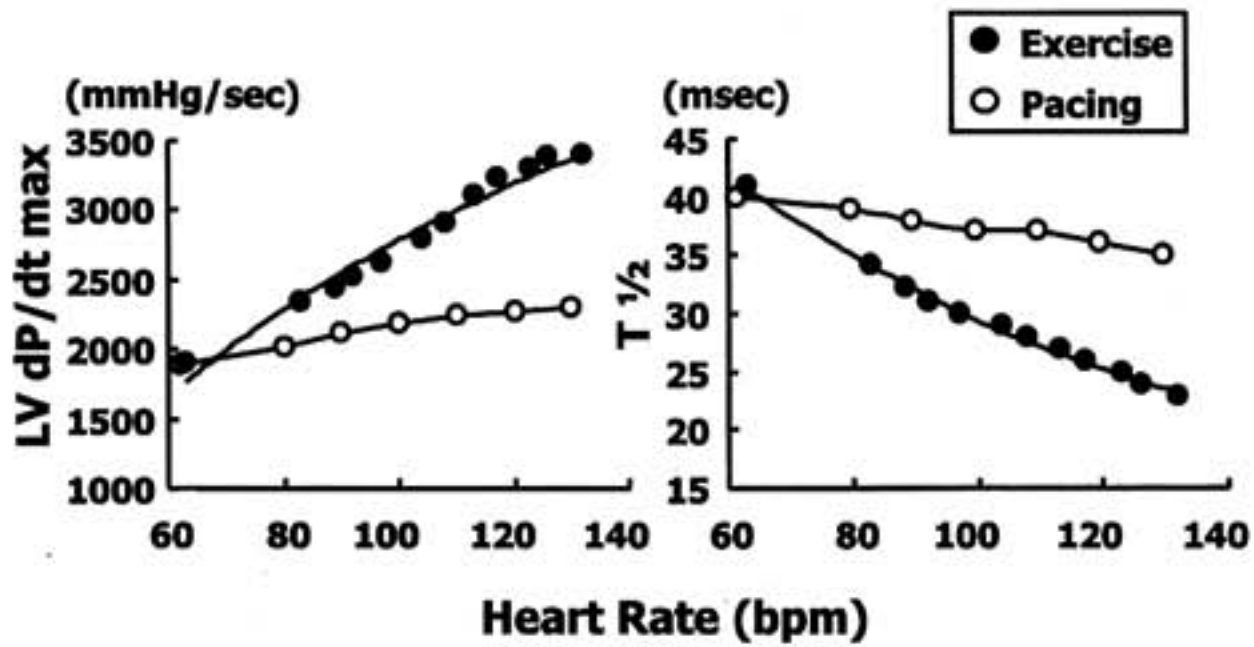


図 1 FFR が単相性を呈した代表例
 心筋収縮特性を表す $LVdP/dt_{max}$ はペースングにより baseline から持続的に 22% 増加した。運動により baseline の約 2 倍まで増加した。一方、心筋弛緩特性を表す $T_{1/2}$ はペースングにより baseline から 15% 短縮し、運動により約 40% 短縮した。

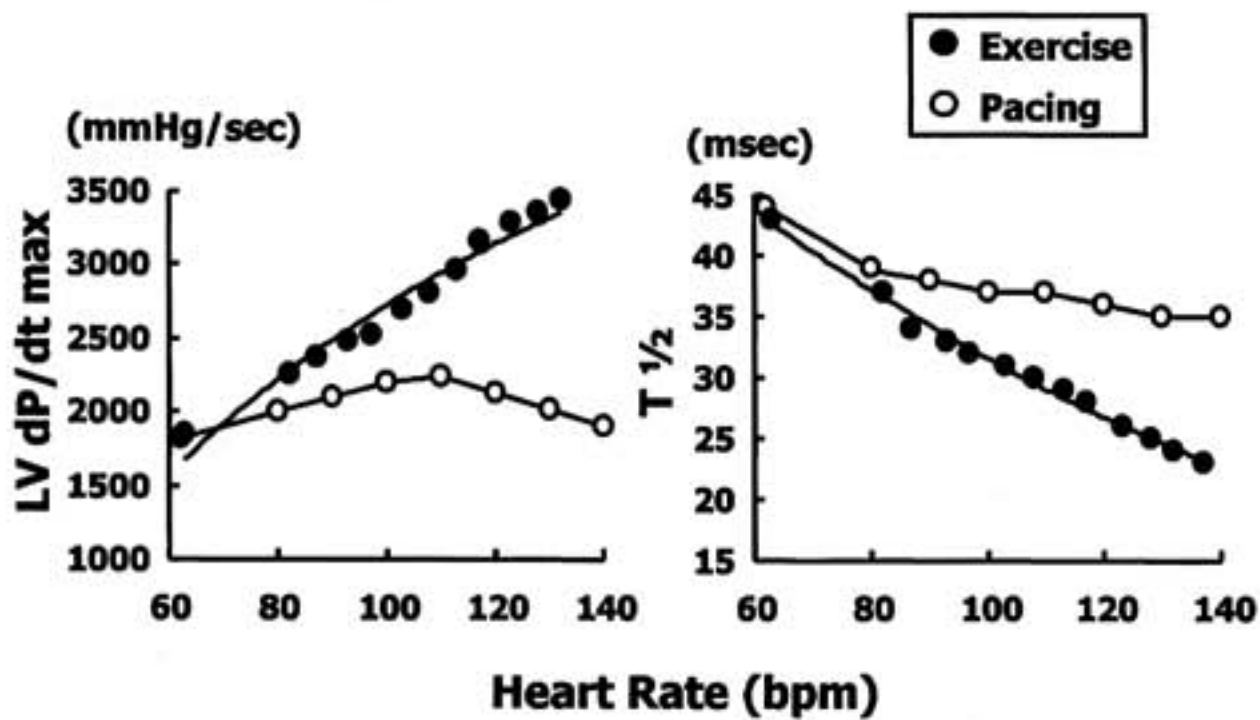


図 2 FFR が二相性を呈した代表例
 ペースングにより心拍数(HR)が 110 bpm までは心筋収縮特性を表す $LVdP/dt_{max}$ は増加したが、さらに HR が増加すると $LVdP/dt_{max}$ は減少した。運動では $LVdP/dt_{max}$ は単相性に約 2 倍まで増加した。一方、心筋弛緩特性を表す $T_{1/2}$ は baseline から約 15% 短縮し、運動により約 40% 短縮した。

に比較して二相性の症例 (0.34 ± 0.15) は有意に低下していた(図 4)。PLB-mRNA レベルは両群間に差はなかった。また、PLB-mRNA レベルに対する SERCA 2-mRNA レベルの比(SERCA 2/PLB)は、FFR が単相性の症例 (0.6 ± 0.32) に比較して二相性の症例 (0.30 ± 0.13) は有意に低下していた。Calsequestrin, Ryanodine レセプター、および Na^+/Ca^{2+} exchanger の mRNA レベルは両群間で差はなかった。

§ 考察

今回の結果では、高血圧性心肥大を有する症例の中で、FFR が単相性の症例に比較し二相性の症例は EF が有意に低値で、特に EF が 50% 以下の 4 症例はすべて二相性を呈した。したがって、EF が 60% 以上ある症例でも、FFR が二相性を呈する症例は単相性の症例よりも、今後 EF の低下が起こりやすい可能性が考えられた。したがって、FFR の二相性は、心肥大から心不全への移行を示す臨床上的指標となる可能性が考え

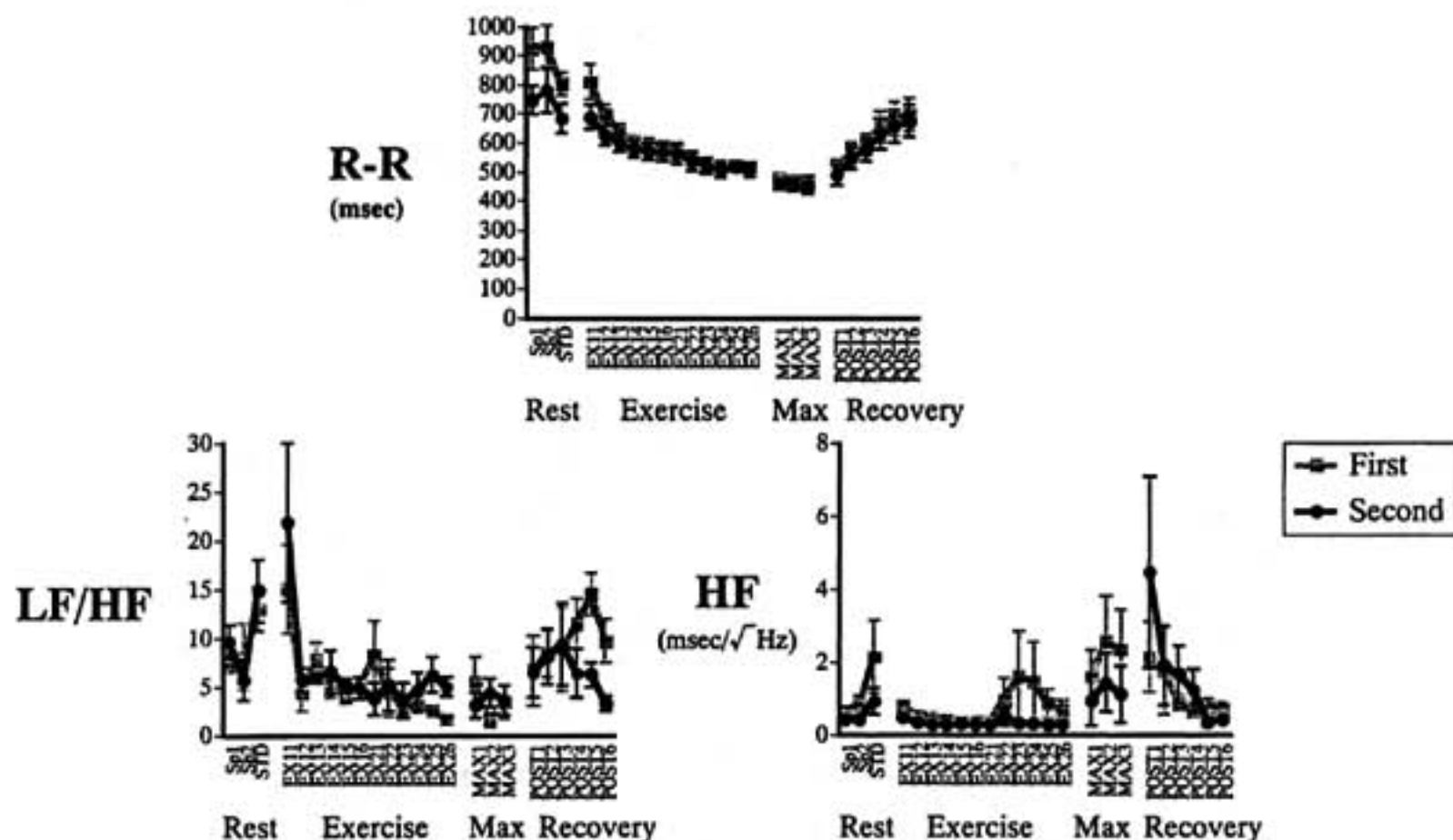


図 2-1 Positive

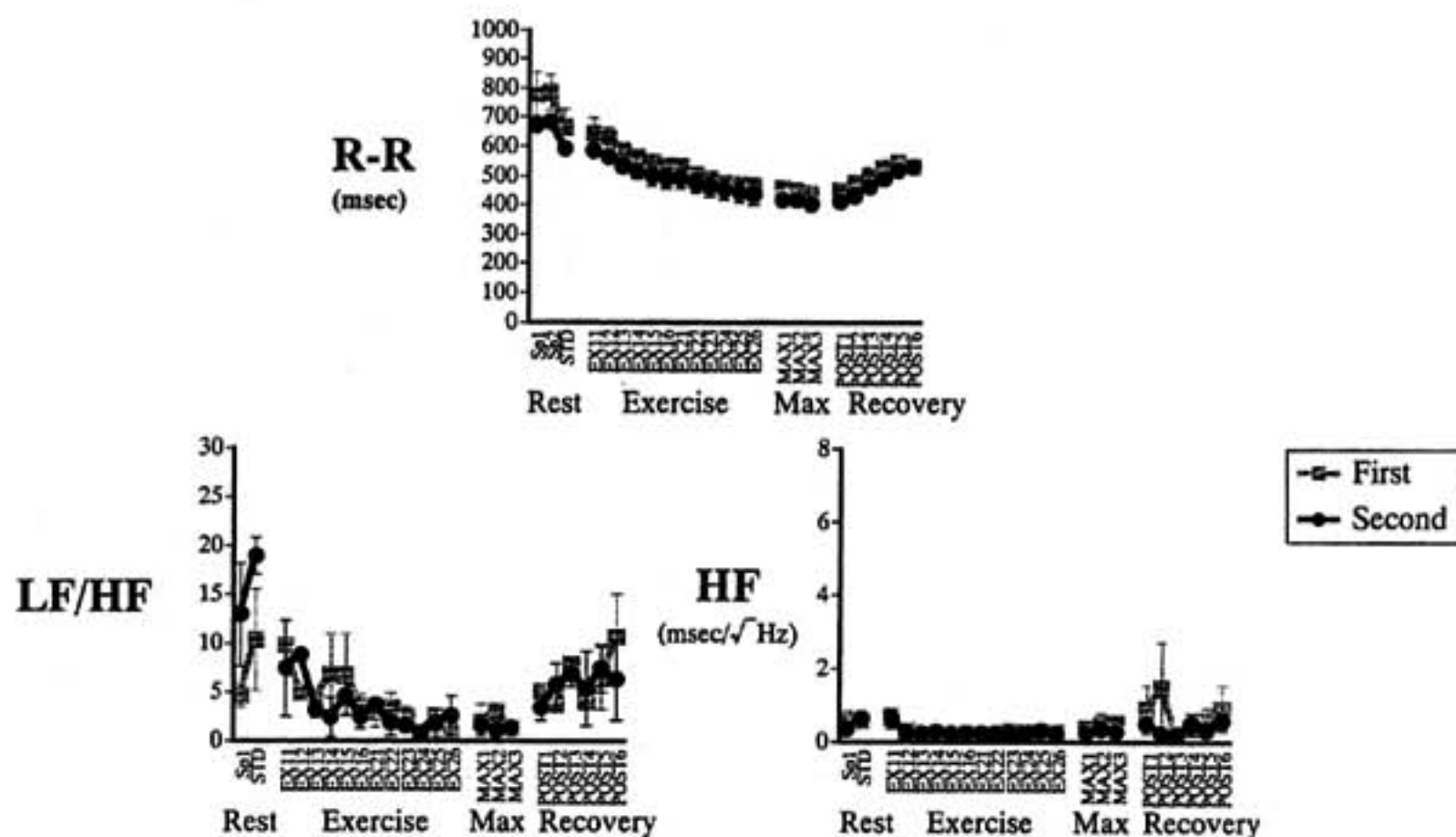


図 2-2 Falsepositive

た。そこで交感神経抑制も必要と考え metoprolol tartrate の併用を行ったところ, tilt up 時の正常な自律神経活動, すなわち HF の抑制および LF/HF の亢進が認められた。しかも, それぞれの過大反応は出現せず, TTT 陰性となった。以上のように, 神経性調節性失神の機序と治療効果を, 時間分解能に優れた Wavelet 解析を用いることにより連続的解析が可能であった。

2) 運動中の周波数解析の限界

Wavelet 解析により運動負荷中の自律神経の評価が可能かどうか検討した。運動中には HF は抑制され, 我々が交感神経の指標と考えている LF/HF は, 運動開始直後は一過性に上昇したが運動中は抑制されていた。運動負荷により心拍数は増加し交感神経活動は増加していると考えられるが, Wavelet 解析の LF/

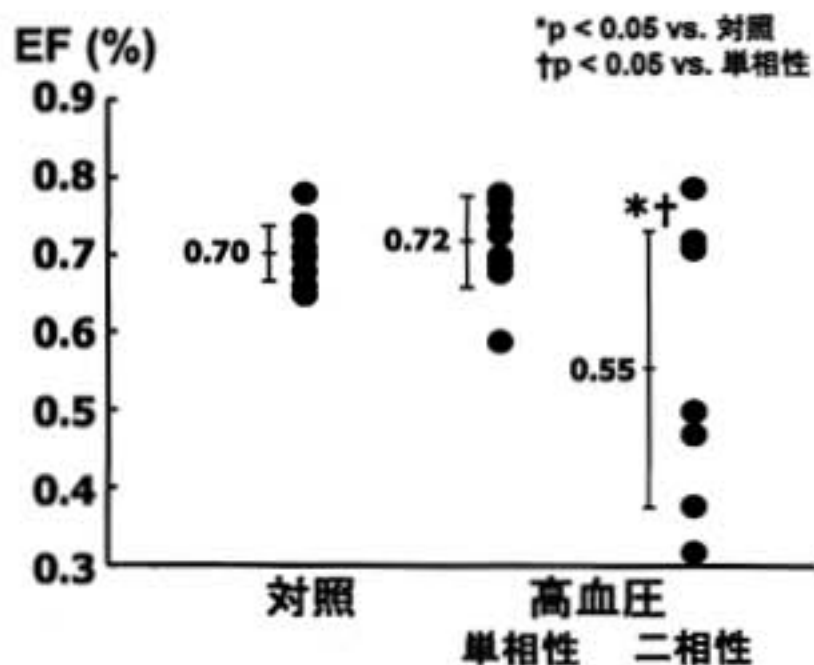


図3 左室造影から求めた左室駆出率(EF)

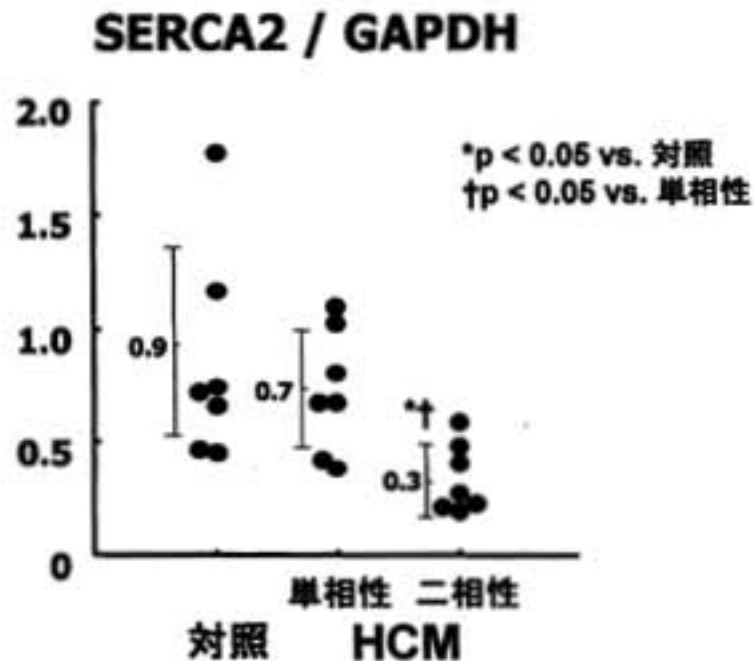


図4 右室中隔より得た心筋生検標本の心筋小胞体 Ca^{2+} ポンプ(SERCA2)-mRNA レベル

られた。また、安静時収縮機能正常の HCM 患者において、生理的心拍数の範囲内で二相性 FFR を呈する症例があることを今回初めて見出した。さらに、二相性 FFR を呈するメカニズムとして SERCA 2 mRNA レベルの低下の関与が示唆された。

§ 結論

安静時収縮機能が正常な肥大心の中にも収縮予備能の低下を示す例があることが明らかとなった。SERCA 2 遺伝子発現の減少が FFR の破綻に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Izawa H, Yokota M, Takeichi Y, et al: Adrenergic Control of the Force-Frequency

and Relaxation-Frequency Relations in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 1997; **96**: 2959-2968

- 2) 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 physiological to pathological hypertrophy. *Circulation* 1999; **99**: 1822-1830
- 3) Somura F, Izawa H, Iwase M, et al: Reduced myocardial sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase mRNA expression and biphasic force-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; **104**: 658-663

ヒト不全心の心収縮性と心筋酸素消費量に対する 内因性一酸化窒素の役割

新家俊郎* 高岡秀幸* 横山光宏*

一酸化窒素(NO)は心血管系への多彩な作用を有する生理活性物質であり、様々な疾患の病態成立に重要な役割を演じると考えられている。近年、NOが心筋収縮力や心筋代謝に抑制的に作用することが示され、心不全の病態との関連が示唆されているが、その役割は明らかではない。本研究は拡張型心筋症患者において、NOが心臓に及ぼす機械学的、エネルギー学的効果を解明することを目的とし、 β アドレナリン受容体刺激薬であるドブタミン投与時の血行動態的、エネルギー学的諸指標変化を、NO合成阻害薬の冠動脈内投与前後で比較検討した。

§ 対象並びに方法

特発性拡張型心筋症患者15例(年齢 49 ± 4 歳;左室駆出分画 $33 \pm 2\%$)を対象とした。通常の診断カテーテル検査の後、マノメーター付きコンダクタンスカテーテルを左心室に挿入し左室圧容積関係を測定した。バルーンカテーテルにて下大静脈を閉塞させた後、8~10心拍の圧容積ループを記録し、収縮期末圧容積関係を得た。収縮期末圧容積関係の傾き E_{max} は負荷条件に依存しない収縮性の指標である。外的仕事量(EW)は一心拍の圧容積軌跡に囲まれる面積であり、総機械的エネルギー(PVA)は収縮期末圧容積関係、拡張期末圧容積関係と収縮期の圧容積軌跡に囲まれる面積である。サーモダイリュションカテーテルを冠静脈洞に挿入し、冠静脈洞血流量と冠動脈酸素含量較差を測定し、一分間当たりの心筋酸素消費量を求め、これを心拍数で除して一心拍当たりの心筋酸素消費量(VO_2)を求めた。EWと一心拍当たりの心筋酸素消費量の比を機械的エネルギー効率(EW/VO_2)として算

出した。

プロトコール:1) Control study:心房ペーシングにより心拍数を90回/分または自己洞調律よりも15回/分増加させた心拍数に固定した。血行動態指標、圧容積ループ、心筋酸素消費量の測定を行った。2) DOB study: peak positive dP/dtを20%以上増加させる量のドブタミン(平均 $4.8 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)を経静脈的に投与した。ドブタミンの投与開始から10分後、コントロールと同様の測定を行った。3) L-NMMA study:ドブタミン投与を中断、血行動態がcontrolに戻ったところでNO合成酵素阻害剤であるNG-monomethyl-L-arginine(L-NMMA)を左冠動脈主幹部に留置したジャドキンスカテーテルより $20 \mu\text{mol}/\text{min}$ で投与を開始、10分後にコントロールと同様の測定を行った。4) DOB+L-NMMA study:L-NMMAの投与は継続し、ドブタミンを2)と同じ速度で静脈内投与を再開し10分後にコントロールと同様の測定を行った。

§ 結果(表1)

ドブタミン投与により、 E_{max} 、EW、 VO_2 は増加した。機械的エネルギー効率(EW/VO_2)はわずかながら改善した。ドブタミンの中止後、L-NMMAの単独投与により、 E_{max} 、EW、 VO_2 は変化せず、 EW/VO_2 もControlと同等であった。L-NMMAを投与しながらドブタミンを再開すると、 E_{max} 、EW、 VO_2 は増加し、その増加量はドブタミン単独よりも大であった。 EW/VO_2 はL-NMMA単独投与に比し改善を認めるものの、ドブタミン単独投与時と同等であった。また、PVAは各プロトコールを通して有意な変化を示さなかった。

*神戸大学大学院循環呼吸器病態学

(〒650-0017 神戸市中央区楠町7-5-1)

表 1

| | E_{max} (mmHg/ml/m ²) | EW (J/m ²) | VO ₂ (J/beat) | EW/VO ₂ (%) |
|------------|--|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Control | 2.4±0.4 | 0.43±0.03 | 3.0±0.3 | 25±3 |
| DOB | 4.1±0.6 | 0.60±0.05 | 3.6±0.4 | 30±4 |
| L-NMMA | 2.2±0.4 | 0.42±0.04 | 3.1±0.3 | 24±3 |
| DOB+L-NMMA | 5.0±0.6* | 0.68±0.08* | 4.2±0.5* | 30±5 |

* : p<0.01 vs DOB.

§ 考按

本研究において、心臓選択的な NO 合成阻害は単独では心収縮性、心筋酸素消費量、左室エネルギー効率を変化させないが、 β 受容体刺激下においては心収縮性を増大させ、さらに心筋酸素消費量を増加させることが明らかになった。しかし、この NO 合成阻害による β 受容体刺激に対する収縮反応の増大は左室エネルギー効率にはさらなる変化をもたらさなかった。

NO は血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、白血球、マクロファージ、心筋細胞、神経細胞など様々な細胞で、L-アルギニンが NO 合成酵素(NOS)により L-シトルリンに変換される際に産生される。NOS は全身の組織に広く分布しており、脳型 NOS(NOS I)、誘導型(NOS II)、内皮型(NOS III)の 3 種類のアイソフォームに大別される。NOS I、NOS III は構成型で、その活性化には Ca^{2+} が必要であり、本酵素により産生される低濃度の NO は中枢神経では神経伝達物質として、血管内皮では血管拡張や白血球の付着抑制などに作用する。一方、NOS II は誘導型で Ca^{2+} 非依存性であり、インターロイキン、TNF- α 、インターフェロンなどの炎症性サイトカインなどによりその発現が誘導され、大量の NO を長時間にわたり産生する。

近年、摘出心筋切片を用いた張力実験において NO は心筋収縮抑制作用を有することが示された。さらに、正常心には発現が認められない NOS II が、拡張型心筋症などによる心不全患者において心臓に発現していることが報告され、不全心の収縮力低下に NO が関与している可能性が考えられた。NO が心筋収縮力抑制に働く機序は、cGMP を介した protein kinase G の活性化による Ca^{2+} 流入電流の抑制や troponin I の磷酸化による Ca^{2+} 感受性の低下、cGMP 依存性ホスホ

ジエンテラーゼ活性化による心筋細胞内 cAMP 濃度の減少、ミトコンドリア呼吸鎖のエネルギー代謝の抑制などが想定されており、収縮抑制と同時に心筋酸素消費抑制にも作用すると考えられている。

今回の研究により、ヒト不全心において NO が心収縮力に及ぼす機械的な作用のみならず、エネルギー代謝に及ぼす効果が初めて明らかとなった。 β 受容体刺激による左室収縮性の増大は心臓選択的な NO 合成阻害により増強され、それには心筋酸素消費量のさらなる増加が伴い、左室エネルギー効率は改善しなかった。心筋酸素消費量の増加については左室後負荷の増大を考慮しなければならないが、後負荷増大が心筋酸素消費増加に作用する際には PVA の増加を伴うはずである。しかし今回、Dobutamine study と Dobutamine+L-NMMA study の間に PVA の有意な差は認められておらず、酸素消費の増加は PVA に依存しない部分、即ち収縮性増大に伴う心筋の興奮収縮連関に用いられる酸素消費の増加によると考えられた。以上より、内因性 NO は β 受容体刺激による収縮反応を抑制し、酸素消費の抑制、エネルギー効率の維持に働いていると考えられた。

§ 結語

拡張型心筋症における内因性 NO は β 受容体刺激による左室収縮反応と心筋酸素消費量の増大を抑制しているが、左室エネルギー効率を悪化させる効果は持たないと考えられた。エネルギー代謝の障害されている心不全では NO の酸素消費抑制作用は有益に働いている可能性が示され、心不全治療に硝酸薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬を用いることの妥当性が示された。

慢性心不全患者の予後を診る

Dobutamine 負荷 ^{11}C -acetate PET を用いた検討

細川了平* 野原隆司** 北 徹*

§ 背景

1. 心筋のエネルギー代謝

心筋は、通常の好氣的条件では、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. ^{11}C -acetate PET

^{11}C acetateは、酢酸(acetate)のカルボキシル基に、 ^{11}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、心筋酸素代謝の度合いに応じて $^{11}\text{CO}_2$ を排出する。局所の ^{11}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 $^{11}\text{CO}_2$ 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 mono)は、心筋酸素消費量を示すこととなる¹⁾。この係数は、食事の影響も、運動の影響も受けない便利な指標である²⁾。さらにこの係数は、低容量 Dobutamine 負荷を加えることで、心筋エネルギー予備能を評価し得る検査法と考えられている³⁾。

3. 慢性心不全患者の予後予測

慢性心不全患者の予後を予測することは、心不全の治療を行う上で重要であり、医療経済上、cost

effectivenessにも繋がる。心不全患者の心筋エネルギー状態は、エネルギー枯渇状態にあるとされるが、心筋エネルギー状態と予後の関係については不明である。さらに最近の大規模 studyの結果から、重症の心不全患者に対しても、 β blockerの有用性が報告されているが、 β blockerの薬物効果の有無を予測することは、一定の見解を見ない。

§ 目的

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、心不全患者の予後規定因子の一つであると仮定した。そして、PETを用いて患者の心筋酸素代謝を定量化し、心事故発生の予測に有用か、 β blockerの効果判定に有用か否かを検討し、その仮説を評価した。

§ 方法

1. 非虚血性の慢性心不全患者21名(男性12名、女性9名、平均年齢54歳)に対して ^{11}C -acetate PET撮像を行い、心筋酸素代謝の指標であるk monoを計測した。さらに低容量のDobutamine負荷時(5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)のk monoも計測し、心筋の酸素予備能もまた評価した³⁾。患者の追跡調査はPET検査より最低2年間実施し、心事故の発生の有無を調べた。

2. β blocker投与前の非虚血性の慢性心不全患者(DCM 10名、Dilated phase of HCM 5名、男性12名、女性3名、平均年齢54歳)に対して、 ^{11}C -acetate PET撮像を行い、心筋酸素代謝の指標であるk monoを計測した。さらに低容量のDobutamine負荷時(5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)のk monoも計測し、心筋の酸素予備能もまた評価した。そして、 β blocker導入でLVEFが10%以上改善した群をresponder、改善しなかった群をnon-responderとし、検討を行った。

*京都大学医学研究科循環病態学

(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

**田附興風会北野病院循環器内科

(〒530-8480 大阪市北区神山町 3-3)

§ 結果

1. 21名の患者の内、12名の患者に心事故を認めた(再入院10名、心臓死2名)。心事故の発症を認めた事故群のk monoの値は、非事故群よりも有意に低く(0.052 vs 0.075, $p < 0.01$)、心事故症例者の値は1例を除いて0.061以下であった。Dobutamine 負荷を加えることで、両群間の差はより顕著となり、両群間の重複もなくなった。

2. 15名の患者にたいして β blocker 導入を行ったところ、8名がresponderで、7名がnon-responderであった。両群間で年齢、 β blocker 導入前のLVEF、NYHA class別の患者数などに有意差はなかった。k monoの値は、 β blocker療法のresponder群が、non-responderに比べて有意に高く(0.069 vs 0.051, $p < 0.01$)、Dobutamine 負荷によって、その差はより顕著となった。

§ 結論

Dobutamine 負荷 ^{11}C -acetate PET は、慢性心不全患者の心事故発症予測のみならず、 β blockerの薬物効果の予測が可能な負荷試験であることが示唆された。

§ 考察

心不全は、一般に予後不良の疾患であるため、心不全患者の予後を予測し、患者のリスク層別化を行うことは、心不全の治療を行う上で不可欠であると考えられる。心不全患者の心筋エネルギー状態は、エネルギー枯渇状態にあるとされるが、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ったこともあり、いままで検討がなされていなかった。今回の検討により、心不全患者の予後に対して、心筋エネルギー代謝、特に代謝予備能の影響は大

きく、予後規定因子の一つとなり得ることがわかった。他の指標、LVEFやBNP等との比較検討も重要と考えられ、今後の検討が待たれる。さらに心不全患者の β blocker療法において、 β blockerは、心機能は改善するが、心筋の酸素代謝はむしろ減少する¹⁾と報告されている。しかし、 β blocker投与前の心筋エネルギー代謝が、投与後の心機能改善にいかなる影響を及ぼすか不明であった。今回の検討において、 β blocker投与前の心筋エネルギー代謝、特に代謝予備能が、心機能改善の予測因子となり得ることが示唆されたが、これも、他の指標との比較検討が今後必要と考えられる。

§ 文献

- 1) Brown M, et al: Delineation of myocardial oxygen utilization with carbon-11-labeled acetate. *Circulation* 1987; 76: 687
- 2) Bergmann SR, et al: 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 C-11 Acetate in patients with old myocardial infarction Usefulness of low-dose dobutamine Infusion. *Circulation* 1996; 94: 1834-1841
- 4) Beanlands RS, et al: The effects of β 1-blockade on oxidative metabolism and the metabolic cost of ventricular work in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 2000; 102: 2070-2075

●シンポジウム「循環器負荷試験による病態解明と治療効果予測」

総合討論

座長：後藤葉一（国立循環器病センター心臓血管内科）

岩瀬三紀（名古屋大学医学部保健学科）

後藤(座長) 今回のテーマは病態解明と治療効果予測ということで、これまでの運動負荷心電図あるいは呼気ガス分析が中心だった負荷研究会の演題と比べると、非常に多彩なモダリティが出現してきているという印象を受けました。理想的には、病態解明は単なる病態解明ではなく、予後の予測や治療方針の決定に役立つような病態解明、治療効果予測も、検査結果が、テーラーメイド医療にまでつながるような治療効果予測が得られる負荷試験であってほしいと思うわけです。まず前半3題、これは比較的オーソドックスな、運動負荷試験における呼吸生理あるいは運動生理学的な指標を用いた成績ですが、特に2題目と3題目は VE/VCO_2 slopeが比較的新しい指標として注目されていることを反映していると思います。このあたりについて演者の方同士でご質疑がございませうか。

中村先生のご発表では、peak VO_2 に比べて VE/VCO_2 slopeの方が左室機能改善指標としてより鋭敏であったということ、それから山田先生のご発表では、中枢性炭酸ガス感受性が心不全の病態にかなり関わっており、そこに中枢性の交感神経の関与があって、これをブロックすることによって換気応答指標が改善するということが示されたわけです。これらのご発表はいずれも心機能低下や心不全に関するものですが、この結果をもって患者さんに対して、「この結果がこうであるからこうしましょう」というようなことは現時点でいかがでしょうか。山田先生は非常に詳細な解析できれいなデータをお示しいただいたのですが、いかがですか。

山田(富山医科薬科大学) 慢性心不全患者の主要症状である息切れは運動時過換気つまり VE/VCO_2 slopeが高いことから引き起こされ、

それを改善することで患者の症状が改善し、更に予後まで改善できることを期待しております。Guanfacineという中枢性交感神経遮断薬を用いることにより炭酸ガス感受性が低下し、息切れが改善し、 VE/VCO_2 slopeが低下することにより予後まで改善するのではないかと考えています。炭酸ガス感受性の測定は中枢性交感神経遮断薬の効果のある症例を選択する際の一つの指標になり得ると考えております。

後藤(座長) そうしますと、Guanfacineを投与されたのは病態を解明するという目的もあるのでしょうか、それ自体が治療法として使えるということですか。

山田 そのように考えております。

後藤(座長) 実際に β ブロッカーを投与するのと同じような効果が心臓に対しても得られるのでしょうか。

山田 心臓超音波検査による左室拡張末期径、左室駆出率はGuanfacine投与前後では変化はありませんでした。Guanfacine投与により炭酸ガス感受性および運動時換気応答が改善し、血漿ノルエピネフリン濃度が著明に減少しました。

後藤(座長) 心拍数は下がるのですか。

山田 心拍数は先ほどスライドにお示しましたように、有意な変化ではありませんが、低下傾向にありました。

岩瀬(座長) 今の山田先生のお話は非常に興味深かったのですが、 β 遮断薬とGuanfacineを併用した症例のご経験はありますか。

山田 今回の16例のなかには β 遮断薬を投与した症例は含まれておりません。

岩瀬(座長) β と α の両方でやるということはどうのように考えられますか。

山田 今回は血漿ノルエピネフリン濃度と炭酸ガス

感受性には有意な正相関があり、guanfacineで中枢の交感神経を遮断することにより炭酸ガス感受性および運動時の換気応答が改善しました。 β 遮断薬療法により血漿ノルエピネフリン濃度が低下するようであれば同じ効果が得られる可能性があると思われます。

後藤(座長) Guanfacineの効果については私も興味深く、それ自体いろいろディスカッションしたいところもあるのですが、それはこのシンポジウムの本論ではありませんので、元に戻しますと、 VE/VCO_2 slopeとケモセンシティブリティとの関係ですが、先生方はケモセンシティブリティを CO_2 を吸入させずに予測しようということでしたね。それはケモセンシティブリティを知るほうがより重要である、 VE/VCO_2 slopeよりも意味があるということなのでしょうか。 VE/VCO_2 slope自体が予後の予測指標であるという報告があると思いますが、それを使ってさらにケモセンシティブリティを予測することにより、さらに何か良いことが期待できるのでしょうか。

山田 最初のスライドでお示したように、 VE/VCO_2 slopeは予後規定因子であり、それを求めることが重要であります。肺胞換気式によれば VE/VCO_2 slopeは中枢性の炭酸ガス感受性と死腔率により規定されます。今回死腔率の代わりに $peak\ VO_2$ を用いました。先ほどの3次元曲面からわかりますように、同じ亢進した VE/VCO_2 slopeであっても、中枢の炭酸ガス感受性がより関与している例と、死腔率がより関与している例があります。同じ亢進した VE/VCO_2 slopeをもった患者さんであっても、息切れを改善するには中枢の炭酸ガス感受性を是正するのがより効果的な方と、死腔率を減らすのより効果的な方とがいて、炭酸ガス感受性と死腔率の関与の程度を知ることにより、より効果的な治療法を選択できる可能性があります。

後藤(座長) よりピュアなものを求めたいということはわかるのですが、そのほうが予後予測指標としてもっと良いのではないかとというのが先生のお考えですか。ケモセンシティブリティの方が VE/VCO_2 slopeよりも強力に予後を予測できるのではないかとということでしょうか。

山田 炭酸ガス感受性がどれだけ VE/VCO_2 slopeに関係しているかを知るために炭酸ガス感受

性を求めました。

後藤(座長) VE/VCO_2 slopeでいいのではないかと、肺うっ血もVQミスマッチも中枢性の異常も全部反映するも一般的にはのとして VE/VCO_2 slopeが予後を強力に予測するということであればいいのではないかと、しかし、それをあえてケモセンシティブリティを…。

山田 VE/VCO_2 slopeを規定するものとして死腔率と中枢の炭酸ガス感受性があります。

後藤(座長) さらにピュアなものを求めたいということですね。それを求めたら何か良いことがあるに違いないということですね。

山田 炭酸ガス感受性と死腔率の亢進した VE/VCO_2 slopeへの関与の程度を知ることにより、炭酸ガス感受性が亢進した VE/VCO_2 slopeの主要因であれば炭酸ガス感受性を是正する治療を行い、大きな死腔率が亢進した VE/VCO_2 slopeの主要因であれば死腔率を小さくする治療がより効果的であります。これらを知ることによって個々の患者にあった治療ができると思われます。

後藤(座長) よりspecificな治療を目指すということですね。非常に興味深いところで、ケモセンシティブリティ、 VE/VCO_2 slope、もうひとつ、CPXをやっているとオッシュレーションという現象がありますし、チェーンストークスという現象、そのあたりがつながっている感じはするのですが、全く同一というわけでもないという印象を受けますが、何かご意見ございますか。

小池(心臓血管研究所) VE/VCO_2 slopeの急峻化はどちらかというところある程度心不全の代償起点で起こっているのではないかとと思うのですが、そういった面で見ると、 CO_2 感受性の亢進というのは、センシティブリティが亢進しているのか、それとも一定の $PACO_2$ をレギュレートするための代償起点なのかということに疑問に思いまして、何かご意見を伺えればと思います。

山田 心不全患者の動脈血炭酸ガス分圧は安静時でも低い症例が多いです。これは過換気が代償機転以上に出現しているものと思われます。代償以上の部分を抑えるということが大事ではないかと考えております。

中村(慶應義塾大学) 今の小池先生と似たような質問になると思いますが、 VE/VCO_2 slopeは基本的に死腔換気と炭酸ガス感受性、他にも

いろいろな説がありますが、この2つがそれぞれ独立して規定しているのではないかというのが今の一般的な考えだと思いますが、死腔換気というのは心機能と直接関係しますので、心機能が改善すると予後が良くなるというのはある程度コンセンサスの得られたところだと思います。一方、CO₂の感受性を直接下げるといことが予後を改善するだろうという仮説で先生は進められているのでしょうか。

山田 もちろんまだ長期予後は、この guanfacine では検討できていません。VE/VCO₂ slope が高い症例ほど予後が悪いので、それを低下させることが患者の予後を改善するのではないかと考え現在の検討を進めています。

後藤(座長) お考えになっていることは大体わかってきました。そこはたぶん直ちには結論は出ないのですが、例えばβブロッカーを投与して左室駆出率が改善している症例においても、VE/VCO₂ slope はある程度良くなるのですが完全には正常化しませんし、また ventilatory oscillation(周期性呼吸変動)が依然として残っている症例もあります。つまり心臓とは別個に中枢で何かが起こっているという印象で、単に心臓が悪いので二次的に異常になっているということだけではないような気がします。今後面白いところではないかと思えます。

それでは次に、中村先生の peak VO₂ と VE/VCO₂ slope の比較で VE/VCO₂ slope の改善度のほうが左室駆出率との相関係数が良かったというご発表についてですが、これは今の理論を踏まえると、左室駆出率が良くなって肺うっ血が改善して、肺の灌流状態で換気-血流不均衡(V-Q mismatch)が良くなったことを反映しているのか、それとももう少し中枢性機序も反映しているのか、そのへんはいかがですか。

中村 我々はCO₂に対する感受性については一切検討していないので、それについてはわからないとしか言いようがないのですが、恐らく心機能そのものと直接関係しているのだろうと思われま。それによる肺の循環が改善して、生理学的な死腔が減るといところが効いてきているのだと思えます。Peak VO₂ のほうは心機能とも直接関連があると思えますが、恐らくそれ以外のもっといろいろな要素

によって規定されていて、比較的变化をしにくいのかと思います。特に、我々の対象患者は平均年齢が65歳と比較的高齢な方々で、骨格筋の能力に限界があって peak VO₂ が著明には変わらないのかなという印象を持っています。それに対して、VE/VCO₂ slope はもう少し低い運動レベルでも出てくる指標ですので、そのレベルの改善を見ているのだろうと思います。そのことは、患者の長期予後を見る上でどちらの指標が良いのかというのは難しいところなのですが、少なくともQOLという点でいうと、より実質的な指標なのではないかと考えております。

後藤(座長) これは参考ですが、我々のところで慢性の肺血栓塞栓症に対する肺動脈血栓内膜摘除術施行後の患者さんを検討したことがあります。術後に肺動脈圧および肺血管抵抗が下がるのですが、それに伴ってVE/VCO₂ slope も術前に比べてかなり改善します。ところが peak VO₂ はその時点ではあまり変わりません。しかしその後3カ月間運動療法をやりますと、今度はVE/VCO₂ slope はそれ以上の改善はなく、peak VO₂ はかなり改善が見られます。したがってVE/VCO₂ slope と peak VO₂ は別個に動いてくるというか、peak VO₂ には骨格筋や全身のデコンデショニングというファクターが効いているのだということをおもいます。

私が発表しましたのは、心臓リハビリ開始時の運動負荷試験中の混合静脈血酸素飽和度の低下度(ΔSvo₂)からリハビリ効果が予測できるという成績で、cardiac limitation のために骨格筋への灌流が不十分な症例では運動療法の効果はあまり大きくないのではないかと内容でした。本日は他の先生方からは運動療法の効果を予測するというお話はなかったのですが、予測される運動療法効果が低い患者に対して何かもっと別の方法を使ったらいいのではないかとか、トレーニングの方法を変えたらいいのではないかといったことに関して何かご意見ございますか。あるいは、こういう患者さんにはこういうことをやったほうが運動耐容能の改善が大きいのではないかとのお話はございますか。

麻野井(富山医科薬科大学) 以前にジョンドゥという人達の発表では、体酸素摂取量が15 ml/以下の症例は limitation の原因がキョッカ

クキンにある、それ以上の症例は cardiac reserve が大きい、その理由は、足の運動に対してさらに上肢の運動を付け加えることによって peak VO_2 が伸びるということで、cardiac reserve の制限が peak VO_2 を決めていたのではないというきれいなデータを出していたと思いますが、もし実際にエルゴメーターをこがせて VO_2 を測って、さらに上肢の運動を追加して、さらに peak VO_2 が伸びるというものは、まだ心臓の reserve があるから足を鍛えろということとそのデータは教えていたと思うのですが、先生のデータでは peak VO_2 を見て、これ以下だとまだ心臓トレーニングをしていいんだという、彼らのような境界線は日本人で引けたらいいと思うのですが、その点いかがでしょうか。

後藤(座長) 今言われたようなことは実際にはやってはいないのですが、我々のところはかなり重症の心不全の方がいて、移植登録をしているけれどドナーも出ないし退院もできないので、気をつけながら運動療法を始めている症例や補助人工心臓(LVAS)を付けたまま運動療法をやっている症例があります。そこで、私がやっていることは、患者さんが最初に来たときに、心機能や血中BNPの情報以外に、足を実際に触ってみて、太さと硬さを直接診るということをやっています。本当にやせ細って筋肉もないような人は、運動療法をやればある程度歩けるようになります。かなり筋肉は残っているけれど、あまり運動耐容能がない人はそれ以上伸びにくいという印象を持っています。非常にプリミティブな方法なのですが、その場ですぐにわかるという点ではよい方法だと思っております。

大宮(聖マリアンナ医科大学) うちの筋トレをもちろん入れているのですが、うちのPTの山田の持論もありまして、心機能、functional capacity が低い人ほど下肢筋力が制限因子になっている人が多いわけですね。そういう人は筋トレを軽くしてあげるだけでかなりQOLが良くなります。Peak VO_2 まで良くなるかどうかはやっていないのですが、中間ぐらいの人は両方追加してやるわけですね。非常に良い人は筋トレはやる・やらないに関わらず有酸素運動だけでも良くなるという、カーブを描くような理論です。

後藤(座長) どうやって見分けているのでしょうか。

大宮 症例によってでしょうか。

後藤(座長) 筋トレが有効な症例とそうではない症例はどう見分けるのでしょうか。

大宮 見た目と、やはりよく足の筋肉を触ってみるのです。非科学的で申し訳ないのですが、細くて軟らかくペラペラだと、これは筋トレをやったほうがいいということもありますし、実際に筋力測定をして平均値よりかなり低い人はやったほうがいいんじゃないかとか、そういうことはやっております。以前、うちのPTの山崎が出したのですが、筋トレを加えてやると capacity が良くなるというよりは、運動中の Borg スケールが有意に改善する。つまり運動能力よりもQOLの方に良いのではないかと出しておきまして、それでやっております。

後藤(座長) それに関連して、以前 Mancini らのグループが、心不全患者に対して呼吸筋トレーニングを行うことにより運動耐容能が改善するという報告をしていました。ただその後あまり続報が出ていないようですが、それほど良くなかったのでしょうか。効果はあるけれど小さいものだったように記憶しております。

野原(北野病院) 私は細川先生と一緒に京大方式のものをやっていたのですが、心不全の患者さん、あるいは3枝疾患でガチガチの患者さんというのは、peak VO_2 を確かに改善させるのは至難の業です。しかし、運動耐容能というのは運動療法で非常に延びてしまうのです。我々が扱ったのは疲れやすさというか、strength decrement index (SDI) という、少しハードな筋肉の強さ、疲れやすさというCの(因子)です。fatigue というのは非常に多くの因子が関係しますので難しいのですが、私のコメントは、運動耐容能は何なのか、peak VO_2 なのかということです。QOLということを考えると、peak VO_2 ではないものがあるだろう。そうすると、やはり疲れやすさというものは非常に重要な因子になるのではないかと。そうすると、血流量あるいは cardiac function でもない何か筋肉そのものに問題が出てくる可能性があるのではないかと。ということで、fatigue というものを評価することが心不全にとって重要ではないかと思っておりますが、先生のところではATレベルを増やす

ことはできましたか、先生は2つに分けられました、両方でATは増えるのではないのでしょうか。

後藤(座長) うちではことさらATを詳しく見ていないのですが、peak VO₂とATはほとんどの例でパラレルで動きます。本日も午前中にありましたが、NYHAは良くなるけれどpeak VO₂は伸びていないというのがこれまでのβブロッカーのトライアルの多くの成績なのです。以前誰かがエディトリアルコメントで書いていたと思いますが、心不全患者の治療で何が大事かということで、1980年代あたりにはJN Cohnをはじめpeak VO₂を非常に重視していたのです。ところが1990年代に入るとむしろpeak VO₂を伸ばすよりは、先生の言われるような日常生活レベルで疲れにくいとか、持久力を伸ばすほうが大事だという考え方が一方で出てきたと思います。ただ、submaximal(亜最大負荷)レベルでの運動耐容能評価方法として良いものがないので、なかなかそこが難しいところです。6分間歩行テストというのはひとつの方法ですが、やり方次第でデータがばらつくということもありますし、またATがひとつの候補なのでしょうけれど、本当にATを知りたい心不全患者ではoscillationのためにATを決定できないということがあって、最適な指標をまだ我々は持っていないと思います。今後の課題だと思います。

時間も残り少なくなってきましたので、後半の3題、心筋情報をいかに得るかということになるかと思いますが、そこを岩瀬先生お願いします。

岩瀬(座長) 4, 5, 6席目の演題はCPSとは負荷方法が全く違っていますので、まず演者の先生方に自分達の用いた負荷方法がいかなる病態解明に役立ち、治療効果予測ができるかということ、今後の展望も含めて述べていただきたいと思います。

井澤(名古屋大学) 私どもはペーシング負荷を行っているわけですが、高血圧で代償性の心肥大が起きてきます。それがある時期から最終的には病的な心不全になってくるわけですが、いつから代償性の生理的心肥大だったのが病的な心不全になってくるのかというのが最大の問題点で、molecularのレベルでmRNAを比較すると、心不全というのは、議論もありま

すが、SERCAやRyanodineレセプターは下がっている。生理的な代償性心肥大と思われるような症例の中にもmRNAを測ってみるとSERCA2が低下している症例があって、そういう症例はforce-frequency relationを生理的に測定すると二相性になっている。したがって、生理的なforce-frequency relationという評価法を用いることによって、心筋のmolecularのレベルでの異常をより早期にdetectできるのではないかと考えております。したがって、従来はNYHA I度には、一般的にACE inhibitorあるいはβブロッカーを投与しますが、今後は場合によっては、EF等は正常ではあるけれど、FFRが落ちているような症例はACE inhibitor等をより早期より投与することによって、より心不全になりにくくするといった治療ができるのではないかと考えております。

岩瀬(座長) ただ今の井澤先生のご意見について、神戸の新家先生何かご意見ございますか。

新家(神戸大学) 古典的に肥大型心筋症で運動時の血圧反応が予後予測に関与するという報告があったと思いますが、あれはどちらかというところ自律神経系の破綻というかたちで話があったと思いますが、心筋側から見てそういう古典的なデータと関与するような知見はありますか。

井澤 末梢の血圧も測っているのですが、末梢の血圧応答が運動負荷によって上昇していく症例と、運動負荷によって下がってくる、異常反応を示す症例は確かにありますが、それとペーシングによるFFRや運動負荷中のFFRの応答とはあまり関連はなく、それはまた別ではないかと思いますが、心筋の特性と全身の自律神経の応答というのはまた別だと考えております。

岩瀬(座長) 心臓の予備能の分子機序ということがわかった訳ですが、これから進むべき研究方向の一つだと思います。フロアから何かご意見はございますか。

後藤(座長) FFRの二相性というのは肥大の強い症例でそういうケースが多かったのです。それは直感的には心拍数が上がったために心内膜下の虚血が起こって、結果的にある程度以上の心拍数で収縮性が下がってくるような現象が現れているのではないかという懸念があるのですが…。ペーシングだと下がるけれ

HFの結果と一致しなかった。その原因として、1) 運動により呼吸数の増加が起こり、呼吸に影響されるHFの周波数帯が変位している可能性、2) TTTとTMETでは運動による血流分布が異なり、心自律神経と全身自律神経活動の相違が起こっている可能性、などが考えられる。Mirzaら⁹⁾は各種交感神経刺激方法によりLF/HFの結果に差があることを報告しており、我々の結果と一致している。今後、運動中の交感神経活動の評価に関しては、血中カテコールアミン測定を併用することも必要と考えている。

3) 運動終了後のWavelet解析の意義

今回我々は運動回復期の神経活動について検討した。回復期の交感神経活動について、Dilaverisら⁵⁾は虚血性心疾患患者で回復期にLF/HFの増加を認め、これは虚血により心自律神経活動の過大反応が起こったためではないかと報告している。今回の我々の結果においても、特に陽性例に関して同様の反応が認められた。一方、Araiら⁶⁾は心不全患者や心臓移植後の患者では、正常者に比べて、運動回復期のHF、LF/HFは反応の低下を認めており、心疾患の病態による違いも考えられる。

Warm-up現象により2回目のST変化が軽減しているが、今回我々の検討では、HFの増加、すなわち副交感神経系が優位になりそのために交感神経が抑制されたと考えられる。Warm-up現象には、他の体液性因子などが関係していると考えられており、今後の検討が必要と思われるが、今回TMETによる真陽性例と偽陽性例の判別に、Wavelet法を用いた周波数解析が有用である可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) 笠巻祐二, 小松一俊, 勝沼伸英, ほか: Wavelet法を用いた周波数解析による運動負荷試験中の連続的心自律神経活動の評価—労作性狭心症例における検討. *心電図* 2001; 21: 676
- 2) 小松一俊, 笠巻祐二, 神田章弘, ほか: Analysis of heart rate variability during exercise using the new developed wavelet method. 第65回日本循環器学会学術集会(京都2001.3.25-3.37) *Jpn Circ J* 65(supple I)1-A 408(abstract)
- 3) 及川 治, 小松一俊, 神田章弘, ほか: 経時的にウェーブレット解析を施行した神経性調節性失神の一例. 第180回日本循環器学会関東甲信越地方会(東京, 2001, 6.16 文京区民センター)
- 4) Ahmed MW, Kadish AH, Parker MA and Goldberger JJ: Effect of physiologic and pharmacologic adrenergic stimulation on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24(4): 1082-1090
- 5) Dilaveris PE, Zervopoulos GA, Michaelides AP, et al: Ischemia-induced reflex sympathoexcitation during tce recovery period after maximal treadmill exercise testing. *Clin Cardiol* 1998; 21(8): 585-590
- 6) Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al: Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989; 256(1 Pt 2): H 132-141

ど、運動負荷だとその心拍数を超えても上に上がっていきましたが、それがSERCAでどのように説明できるのでしょうか。

井澤 虚血によって、慢性的に虚血がずっと起きていればSERCA 2はmRNAが低下してきます。実際、心内膜側と心外膜側は動物実験で違うという報告もあります。ただ、私どもが検討した症例では、心肥大をどのように評価するかによりますが、心肥大の程度が同じにも関わらず、一方はFFRが二相性になるし、ある症例はFFRが単相性で、オーバーラップが非常にあって、心エコーの心肥大ということだけではなかなか区別ができません。

後藤(座長) CSの乳酸は測っていますか。二相性になるような症例は虚血は実際には起こっていないんだという……。

井澤 測っておりません。

後藤(座長) この結果で、結構大変な負荷試験ですよ。βブロッカーが二相性を示す症例には良いのではないかと、ACE inhibitorが良いのではないかと、ここまでやったらわかるのでしょうか。プラクティカルには将来、同じような現象を他の方法で楽に検出することはできないのでしょうか。これはβ受容体を見ているのでしょうか。

井澤 β受容体はまた別で、筋小胞体(SR)の機能を見ていると考えております。β刺激というのはSRの機能を制御する主要な因子の一つであります。

後藤(座長) SERCAもいろんなことで下がりますね。だから、二相性ということとSERCAというのは直接どのようにつながっているのでしょうか。この症例で運動負荷をしたときには同じレートになっても出ないわけですね。

井澤 それはβの刺激がかなり効いていて……。

後藤(座長) β刺激を加えてやると、FFRが良くなる。

井澤 良くなってきます。ただ、それもEFが20%ぐらいの心不全になってくると、β刺激も全く効果がなくなってほぼフラットに、FFRもフラットですし、運動をやっても、Dobutamine負荷をかけても、いくらペーシングレートを上げていってもフラットになってきます。

後藤(座長) ちょっと意地悪な言い方ですが、ひょっとすると経口強心薬のほうが良いかもしれないということにはならないのでしょうか。逆

にβブロッカーのほうがいいのか。このデータはそこにはつながっていないでしょうか。

井澤 βブロッカーの方がいいとは考えておりますが、今後検討したいと存じます。

岩瀬(座長) それでは、新家先生にご自分の検査に関しての病態解明に対する意義と、実際にそれが治療効果にどのように役立てることができるかということをお願いします。

新家 NOの拡張型心筋症における心筋収縮とエネルギー代謝の関与ということで、負荷試験とするにはかなりinvasiveな方法でやっているのですが、病態解明の意義として、DCMではNO inhibitionをすると左室のβ刺激に対する収縮反応が増強されることがわかりました。他のグループの研究では、DCM患者に対し、AT-1レセプターブロッカー投与下にACE-1を冠注し、bradykininを介してeNOSを活性化させるとβレセプターのresponsibilityが下がるとの報告があります。いずれにしてもDCMにおいてNOが収縮に関するブレーキングに関与しているということは間違いのないと思います。そのメカニズムは解明できていませんが、今回、NOS inhibitionで左室のpeak positive dP/dtがenhanceされる程度が、比較的その後の、ACE-1とβブロッカーによる治療に対する反応性と相関していました。今回の症例は、カテーテルをする以上は初診で心不全の病歴が短い症例がエントリーされているわけですが、治療していくとNO dependentにブレーキングされていた部分、つまりNOS inhibitorによって、enhanceされる部分と左心機能のreversibilityが比較的相関しているのではないかとデータがありまして、NOのブレーキングはある程度良い意義があるのではないかと印象を持っております。同じようなデータでは、例えば冠動脈の内皮依存性の血管拡張反応が保たれているDCMは良くなるという話もあると思いますが、NOの場合はavailabilityが残っている症例が良いんだろうなという印象があるのですが、どうdetectするのかということになると、なかなかこんなinvasiveな方法が負荷試験として確立するのは難しい面があります。さらに、ACE inhibitorやAT-1ブロッカーを投与することで、NOのbio availabilityを

上げることが、直接 NO を介した機序で心機能の改善につながるのかどうかは難しい面があるのではないかと考えます。

岩瀬(座長) 先生は NO がこの心不全患者では良くしているだろうということを研究結果から示唆されたわけですが、その NO というのは iNOS 由来ではなく eNOS の方を主に見ていると考えた方が良いでしょうか。

新家 非常に重要なポイントでして、我々はデータとして持ち合わせていないのですが、さまざまなデータが世界各地から出ていて、ヒトの心筋を取ってきて、 β 刺激に対する収縮反応を見て、iNOS のメッセージが上がっているものはそのレスポンスが悪いという報告があったり、実は心不全でも iNOS が出ていないという報告があったり、本当にさまざま、iNOS の contribution というのは病態によってさまざまではないかと思えます。Constitutive な NOS に関してはある程度それが廃用というか機能が落ちてしまうぐらい心筋あるいは血管内皮の機能が落ちた症例は悪いのではないかと考えております。iNOS が本当に悪者かどうかは、あまり基礎をやっていないのでわかりませんが、例えば九大の先生方が cytokine を過剰発現させた心筋症のモデルで iNOS をノックアウトしたものは、収縮反応は確かに上がるけれど長生きはしないという論文を出されていたと思えますが、contribution の程度はさておき、本当に悪者かどうかは、いわゆる DCM や心筋レベルでの炎症の関与が乏しい心不全に関してはどうかと思っております。何かご意見がありましたらお伺いしたいと思います。

岩瀬(座長) 確かに sepsis のように全身の病態でしたら普通の採血ですぐに結果がわかるのでしょうが、ローカルに心臓の NO の役割を detect する方法は現実にはまだ難しいのではないかというのが私の印象です。

後藤(座長) 今回のご発表には直接関係ないのですが、先生方は心筋酸素消費量と E max を測っていらっしゃいます。私は心筋酸素消費量は非常に大事だと思っており、 β ブロッカーが予後を改善するというのも、心筋酸素需要を減らすということがかなり効いているのではないかと考えているのですが、そういう収縮性の指標と心筋酸素消費量とを測っておられて、何か実際の治療や予後に関する示唆を

得ることがあります。

新家 まず、収縮性に関して、単独で申し訳ないのですが、E max をずっとヒトでデータを取ろうということをしていて、chamber としての収縮特性を見る非常に良い指標で、ヒトでのデータをプールしてきました。虚血性心疾患患者で、残存虚血が残っていない症例の E max とその後の心不全増悪による入院イベントとの相関を取ってみたことがあるのですが、EF と同等だったのです。イベントの発生率は悪いものは悪い、良いものは良いのですが、EF 以上のものは出なかった。これをどう捉えるか、E max はご存知のように心臓の大きさによって全く違ふし、個々のベースラインの値を個人間で比較するにも、ヒトでやるにはかなり乱暴すぎるという面が確かにあると思えます。EF と同等が良いと捉えるか悪いと捉えるかは難しい面があると思えます。

後藤(座長) EF で十分ということですね。酸素消費量はいかがですか。

新家 酸素消費量に関しては、これと予後的なものを見たことはないのですが、古くから虚血、心筋梗塞が原因で EF が極端に落ちた例で、アウトプットは、ワークは小さいけれども酸素消費上に大きい、そんなデータがありますが、我々も予後との関連では見たことがありません。

井澤 私どもも DCM で E max 等を測定しているのですが、今年の 5 月号の「JACC」に発表しましたが、先程先生がおっしゃったように、DCM の 120 例で約 10 年以上フォローアップした結果、E max というのは EF と比べて予後予測因子としてはそれほど強くはなかったというか、E max も確かに関係しますが、EF のほうがより強力であったという結果でした。ただ、mechanical efficiency ($EW/\dot{V}O_2$) は EF よりも強力に予後を推定する予測因子で、私どもは mechanical efficiency が 11% 以上の症例は予後が非常に良好であるということ、洞調律の DCM で、報告しております。

後藤(座長) 11% というのは相当悪いですね。

井澤 そうですね、実際 11% 以下というのは本当に予後が悪いです。

岩瀬(座長) それでは最後に京大の細川先生、まさに先生は病態解明と治療効果予測のどちらも

お話しただいてコメントをいただいているのですが、TCA サイクルですから、もちろん代謝に関係する一番の薬は β 遮断薬だと思うのですが、それ以外の薬に関してはこの検査方法の応用はどのようなのでしょうか。

細川(京都大学) 今回の β ブロッカーは、ほとんどの症例でその前に、最近ではARBなのですが、この研究は少し前になりますのでACE阻害剤とか利尿剤が入っております。そういう意味ではそういったスタディはできていないのが事実です。全くフレッシュから入ってくる症例数の問題等がありまして、 β ブロッカー以外の検討はできておりません。ただ、なぜ β ブロッカーなのかと申されますと、 β ブロッカーは標語にstart low, go slowというのがありまして、非常に導入に時間がかかります。これは患者さん、特に重症のDCM患者さんにトライすることで非常に大事なことです。現在の小泉首相がされている医療経済効果に関しては非常に問題点となります。その点を考える場合に、この検査法で患者さんをrisk stratificationすることが何らかの役に立てばということを考えてやっております。

後藤(座長) K monoが0.61以上あれば β ブロッカー、たとえばカルベジロールは1週間で10ミリまで行ってもいいということでしょうか。

細川 これは国循の石田先生がトライされたスタディを聞かせていただきましたが、国循の場合はプロトコールに乗せて速やかに量を上げるスタディをされておりました。しかし、今回の検討はできる限り導入するという方法でや

っております。それでもなおかつ、心不全が逆に増悪したり、bradycardia, hypotension等でどうしても導入できない患者さんかどうかということを経験するために用いた方法です。

後藤(座長) 心筋のviabilityもそうでしょうが、viability プラス何か心筋エネルギー代謝を反映する有望な指標ということですね。

細川 そうなれば、というところですが、核医学的な分野でいけば、虚血に関しては特にFDGがすでにゴールドスタンダードの地位を確立していて、保険も通りまして、いろいろところで多数の症例がトライされています。今後アセテートがそのような立場に取って代わられるように努力していきたいと思っております。

後藤(座長) それでは時間が来ましたのでこのあたりで終了したいと思います。本日のシンポジウムのテーマはさまざまな負荷試験で循環器疾患の病態を解明すると同時に、治療効果を予測するということでした。最初にも申し上げましたように、これからの医療は何らかの患者アウトカムを改善するという意義がない検査法あるいは治療法はどんどん淘汰されていくような気がしています。そういう点で、循環器負荷試験もこの検査をすることによってどういうメリットがあるのかとか、あるいは患者さんに対してどういうアウトカムの改善につながるのかということを考えながらやっていく必要があるのではないかと思います。本日はさまざまな検査モダリティの立場から、今後の展望も含めてディスカッションしていただきましてありがとうございました。これで終了したいと思います。

慢性心不全患者の体重および 運動耐容能と血清レプチンの関連

東 伸行* 大宮一人* 宇野正人* 田村政近* 鈴木健吾* 伊藤香絵*
井上康二* 関 敦* 明石嘉浩* 鈴木規之* 長田尚彦* 三宅良彦*

§ 背景

1995年, Halaasら¹⁾は, マウスの血漿中に, 食欲を低下させるとともにエネルギー消費を増加させる作用のある遺伝子関連蛋白, 現在レプチンと呼ばれている物質の存在を確認し報告した. また, Ankerら²⁾は, 慢性心不全(以下CHF)患者において低運動耐容能と体重減少の組み合わせが最も鋭敏に予後を規定することを報告し, CHF患者においては体重減少が独立した予後不良因子であることを明らかにした. さらにLeyvaら³⁾はCHF患者においては健常対照群に比べてレプチン濃度が増加しており, これは高インスリン血症を伴うことから, CHF患者の高レプチン血症にはインスリン抵抗性が背景にあると推察した.

しかし, Leyvaら³⁾の検討はCHF群, 健常対照群の2群のみの検討であり, 体重は両群で同等であった. CHF患者において, レプチンが体重減少や運動耐容能低下に関与しているかについての検討は十分なされていないのが現状である. したがって本研究は, CHF患者におけるレプチン濃度と体重, 運動耐容能の関連につき検討することを目的とした.

§ 対象と方法

対象は症候限界性心肺運動負荷試験(CPX)を施行した男性CHF患者連続47例(56.1±13.7歳)のうち, 左室駆出分画40%未満の30例(NYHA心機能分類class I 9例, II 15例, III 6例)である. 基礎疾患の内訳は拡張型心筋症20例, 陳旧性心筋梗塞9例(そのうち冠動脈バイパス術後1例), 高血圧性心疾患1例であった. 全例自転車エルゴメータを用いたCPXをramp負荷にて施行し, 最高酸素摂取量(peak $\dot{V}O_2$)を測定し

た. 1週間以内にBiodex社製下肢筋力測定装置System 2を用い, 等速性膝伸展筋力ピークトルク値(以下PT)を両下肢で各1回測定, 最大値をmax PTとした. 安静時に肘静脈より採血し, 血清レプチン濃度, 腫瘍壊死因子可溶性レセプター(TNFR-1, TNFR-2)濃度を測定した.

対象者の身長²(m)にbody mass index 22.0を乗じ, 理想体重を算出した. [実測体重×100/理想体重]を計算し以下の3群に分類した. A群は低体重群で, 92.5%未満(n=4), B群は正常体重群で92.5以上110%未満(n=13), C群は過体重群で110%以上(n=13)であった.

測定値は, 平均値±標準偏差で示した. 群間比較は分散分析を用い, p<0.05を有意とした.

§ 結果

図1に, 各群における血清レプチン濃度を示す. A群は3.7 ng/mlとB群3.1 ng/mlよりやや高く, C群では6.0 ng/mlと有意に高値であった. 体組成中の脂肪量あたりのレプチン分泌はA群で高いことが推察された.

図2上段は各群におけるpeak $\dot{V}O_2$, 下段はmax PTを示す. 両指標とも, C群でA, B群に比べて有意に高値であった. A群とB群間にはいずれも有意差は認められなかった.

図3には全例における血清レプチンとpeak $\dot{V}O_2$, max PTの相関を示す. 血清レプチンとpeak $\dot{V}O_2$ の間には負の相関傾向が認められた. 図3の下にある群別の相関係数を見るとそれぞれr=-0.98, r=-0.64, r=-0.20と低体重ほど負の相関が良好であった. またレプチンとmax PTの間にはr=-0.49と有意な負の相関が存在し, 同様に低体重群においてr=-0.82, r=-0.62, r=-0.63と負の相関が良好で

*聖マリアンナ医科大学循環器内科
(〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1)

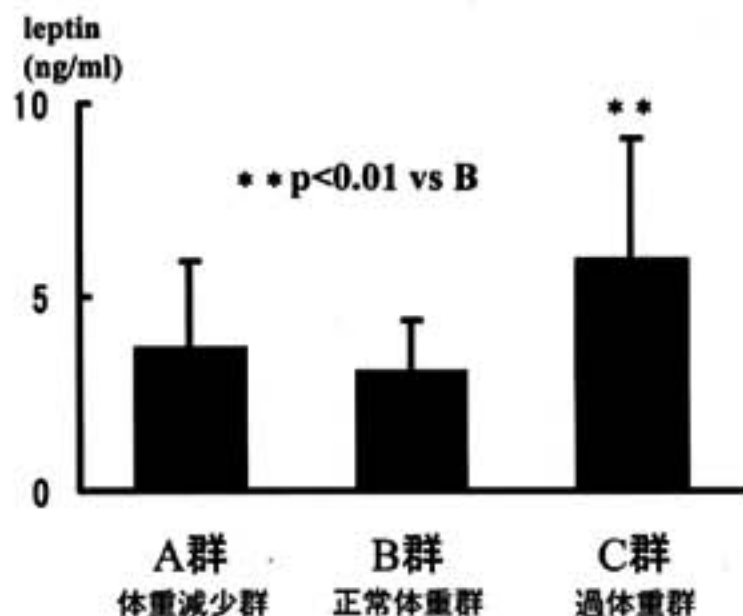


図 1 各群における血清レプチン濃度

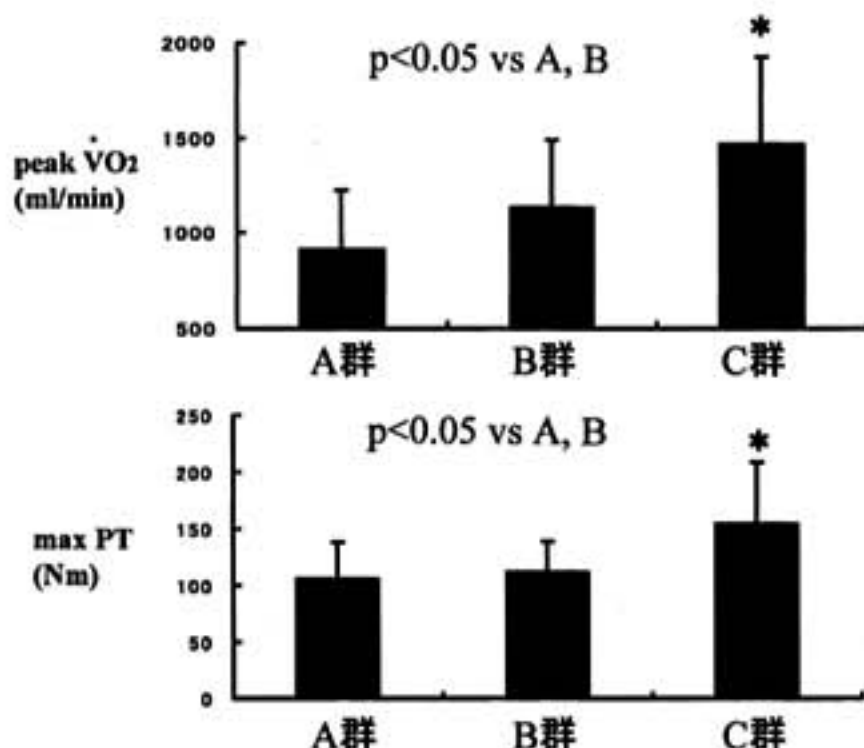


図 2 各群における最高酸素摂取量(上)および最大下肢筋力(下)

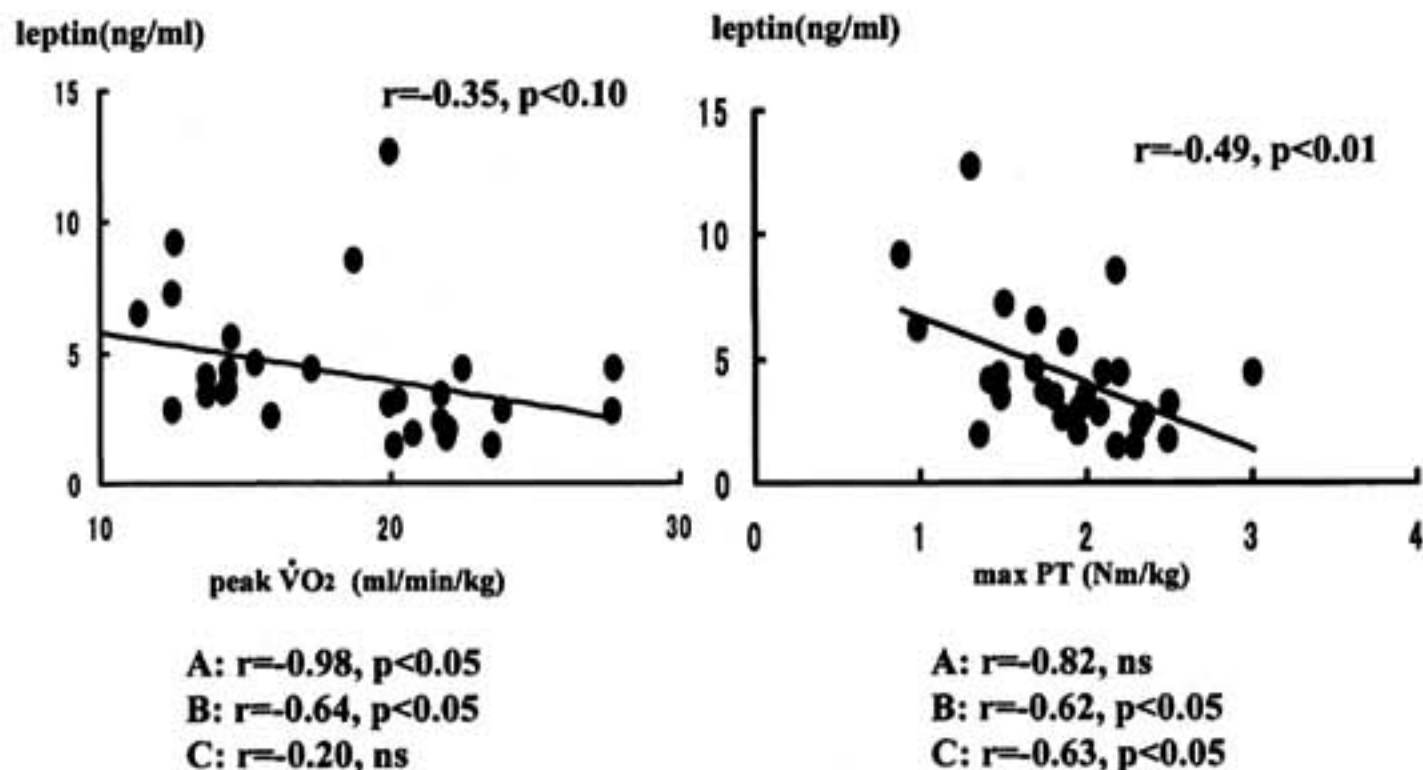


図 3 血清レプチン濃度と最高酸素摂取量(左)および最大下肢筋力との相関

あった。

血清レプチンと、cardiac cachexia の原因ともされている炎症性サイトカインの一つである腫瘍壊死因子可溶性レセプター 1 (以下 TNFR-1) との間には、低体重群では $r=0.98$, $p<0.05$ の正の相関が認められた。これに対して、正常群および過体重では両者に相関は認めなかった。TNFR-2 に関しては、同様の傾向が認められたが、統計的有意差に関しては低体重群の TNFR-1 のみにおいて認められた。

§ 考察

本研究において、心不全患者のうち低体重群におけ

る血清レプチンは、正常および過体重の患者とは異なる働きをしていることが示唆された。これまでの報告では、レプチンが交感神経賦活作用を有し、基礎代謝などの亢進を介して体重を減少させることが示されている⁴⁾。

実際には、CHF 患者における TNF- α 亢進がインスリン抵抗性を惹起させることが知られており、高インスリン血症がレプチンを亢進させるとの報告³⁾もあるため、レプチンが TNF レセプターと正相関したと考えられた。今回の検討では、インスリン抵抗性は検討していないため、今後の検討課題と思われる。また、今回は心肺運動負荷試験施行時点での体重のみを指標

| | |
|---|----|
| ●セッションⅠ 血圧・心拍変動 | |
| 座長 筑波大学：鱒坂隆一 | |
| 受動的立位負荷時の心拍変動解析を用いた、 糖尿病患者における心臓自律神経機能異常の 検出—末梢性神経障害との比較—— | 1 |
| 産業医科大学：谷川隆久，ほか | |
| 連続2回 Treadmill 運動負荷試験中の Wavelet 法を 用いた心拍変動解析による偽陽性例の判別—— | 4 |
| 日本大学：平塚 淳，ほか | |
| ●セッションⅡ 心不全 | |
| 座長 富山医科薬科大学：麻野井英次 | |
| 慢性心不全患者の体重および運動耐容能と 血清レプチンの関連—— | 8 |
| 聖マリアンナ医科大学：東 伸行，ほか | |
| 慢性心不全患者における血中エンドセリン-1 濃度の 検討—— | 11 |
| 鳥取大学：衣川 徹，ほか | |
| VE-VCO ₂ slope が高値なほど Bi-Ventricular pacing による心拍出量増加効果は大きい—— | 15 |
| 群馬県立心臓血管センター：安達 仁，ほか | |
| 低左心機能患者に対する Carvedilol 投与後の 運動時換気応答の変化—— | 18 |
| 榊原記念病院：長山雅俊，ほか | |
| 左室機能不全例における運動耐容能と圧反射経路の 検討—— | 21 |
| 関西医科大学：味付 純，ほか | |
| ●セッションⅢ 酸素摂取・換気応答 | |
| 座長 心臓血管研究所：小池 朗 | |
| 筋力トレーニングは低体力水準者において 酸素摂取能力を改善する—— | 24 |
| 北海道大学：森田憲輝，ほか | |
| 運動開始時酸素摂取量応答と血管機能との関連—— | 26 |
| 筑波大学：森本隆史，ほか | |
| 急性心筋梗塞症例と開心術後症例の運動耐容能の 経時的変化—定量負荷時 VO ₂ 立ち上がり時定数を用いた検討—— | 30 |
| 岩手医科大学：千葉育雄，ほか | |
| ●セッションⅣ 冠動脈疾患 | |
| 座長 岩手医科大学：上嶋健治 | |
| 労作性狭心症における頻度依存性心筋弛緩特性の 二相性変化—心筋虚血の新しいマーカー—— | 33 |
| 名古屋大学：梅田久視，ほか | |
| 心電図同期 SPECT を用いた regional post-stress stunning の検出—Subtraction map による wall thickening の変化—— | 36 |
| 日本医科大学：馬淵浩輔，ほか | |
| 冠血流の心筋微小循環に及ぼす影響—心筋コントラスト エコー法と経胸壁ドプラ法からの冠血流計測—— | 39 |
| 昭和大学：川又朋章，ほか | |
| ●セッションⅤ 冠血流 | |
| 座長 日本医科大学：草間芳樹 | |
| 虚血性心疾患症例における T wave alternans (TWA) voltage, QTd と Principal Component Analysis ratio (PCA ratio) の検討—— | 42 |
| 防衛医科大学校：松井岳巳，ほか | |
| 低用量ドブタミン・ATP 同時負荷心筋コントラスト エコーを用いた心筋虚血診断—— | 44 |
| 山形大学：金子一善，ほか | |
| ●シンポジウム「循環器負荷試験による病態解明と 治療効果予測」 | |
| 座長 国立循環器病センター：後藤葉一 名古屋大学：岩瀬三紀 | |
| 急性心筋梗塞症回復期運動療法の運動耐容能改善効果を 開始時運動負荷試験から予測する—— | 47 |
| 国立循環器病センター：後藤葉一，ほか | |
| 慢性心不全患者の運動時換気指標による中枢性炭酸ガス 感受性の推定—— | 52 |
| 富山医科薬科大学：山田邦博，ほか | |
| 慢性心不全患者に対する薬物療法での心機能改善と 最大酸素摂取量，運動時換気応答の関係—— | 55 |
| 慶應義塾大学：中村岩男，ほか | |
| 肥大心における収縮予備能の破綻と分子機序—— | 58 |
| 名古屋大学：井澤英夫，ほか | |
| ヒト不全心の心収縮性と心筋酸素消費量に対する 内因性—酸化窒素の役割—— | 61 |
| 神戸大学：新家俊郎，ほか | |
| 慢性心不全患者の予後を診る—Dobutamine 負荷 ¹¹ C-acetate PET を用いた検討—— | 63 |
| 京都大学：細川了平，ほか | |
| ●総合討論 | 65 |