

## 急性心筋梗塞患者における運動負荷時 QT dispersion の変化と冠血行再建術後の梗塞関連領域の viability の関係

阿久津 靖\* 李 慧玲\* 児玉雄介\* 西村英樹\*  
紀平幸彦\* 山中英之\* 片桐 敬\* 篠塚 明\*\*

### § 背景

安静時、運動負荷時、ペーシング負荷、あるいは薬物負荷時での QT interval や QT dispersion の延長は、陳旧性心筋梗塞や虚血性心疾患を示唆する所見<sup>1)~3)</sup>として報告されており、さらには梗塞後の血栓溶解療法の効果判定に有用とされている<sup>4)</sup>。一方急性心筋梗塞後の心筋の改善効果に運動負荷心筋シンチグラムが広く用いられている<sup>5)~7)</sup>が、梗塞心筋にとって運動負荷時のシンチグラムの変化と QT dispersion の変化との関係は明らかにされていない。

我々は、運動負荷時 QT dispersion の変化と冠血行再建術後の梗塞関連領域の viability との関係を検討した。

### § 方法

急性期再灌流された心筋梗塞男性一枝病変患者 67 例(60.6±11.5 歳)を対象とし、運動負荷タリウム心筋 SPECT を発症 6 カ月後に施行し、運動負荷心筋血流パターンと運動負荷時の QTc dispersion の変化を比較した。正常 12 例もまた同様に検査した。梗塞症例は、心筋梗塞発症 6 時間以内に冠血行再建術を施行し、TIMI trial grade III を成し得た。

QT 間隔の測定は、各 12 誘導心電図上の 3 拍の連続した QT 間隔の平均とし、12 誘導のうちの最大から最小を引いたものを QT dispersion とした。また運動負荷前後を比較するため、バゼットの式に基づいて脈拍で補正した QTc dispersion を使用した。安静時から運動負荷時への QTc dispersion の変化を計算した。

運動負荷心筋 SPECT は、自転車エルゴメーターを

使用し、50 ワットから 25 ワット 3 分ごと増加させ、最大運動負荷時に 3 mCi (111 MBq) のタリウムを注射した。運動負荷終了 20 分と 4 時間後に心筋 SPECT を撮像した。得られた心筋 SPECT 画像 17 領域に分け、各領域の % uptake を計算した。各領域の血流欠損は、各領域の % uptake が正常症例の各 % uptake - 2.5 SD 以下のものとし、欠損領域数を計算した。安静時から運動負荷への欠損領域数の変化を計算した。そして運動負荷における血流欠損領域数と QTc dispersion の変化との関係を比較した。梗塞後 6 カ月での検査の結果、52 例が Q 波をとらないかつ安静時の血流欠損領域を伴った。さらに逆再分布群、固定再分布群、再分布群の 3 群に分け、負荷による QTc dispersion の変化を比較した。

### § 結果

心筋 SPECT 結果から得られた心筋梗塞 3 群では、最大 CPK 値、梗塞責任冠動脈領域、局所壁運動、心機能で有意な差はなかった。また運動負荷前後の rate pressure product で差がなく正常 12 例は有意に高値であった。安静時の比較では、正常例は、QTQTc dispersion いずれも最も短く、逆再分布群、固定再分布群、再分布群の順番に長くなった。運動負荷時では、逆再分布群、固定再分布群、再分布群の順番に短くなる傾向を認めた。運動負荷時 QTc dispersion の変化は、逆再分布群 +18.1±20.8 ms、固定再分布群 +1.4±16.7 ms、再分布群 -15.4±30 ms、健常群 +19±27.5 ms であり、運動負荷心筋 SPECT 画像上の違った血流分布パターンは、異なった QTc dispersion の変化を示した。

### § 結論

急性心筋梗塞患者における運動負荷時 QTc disper-

\*昭和大学医学部第 3 内科

\*\* 同 放射線科

(〒142-8666 東京都品川区旗の台 1-5-8)

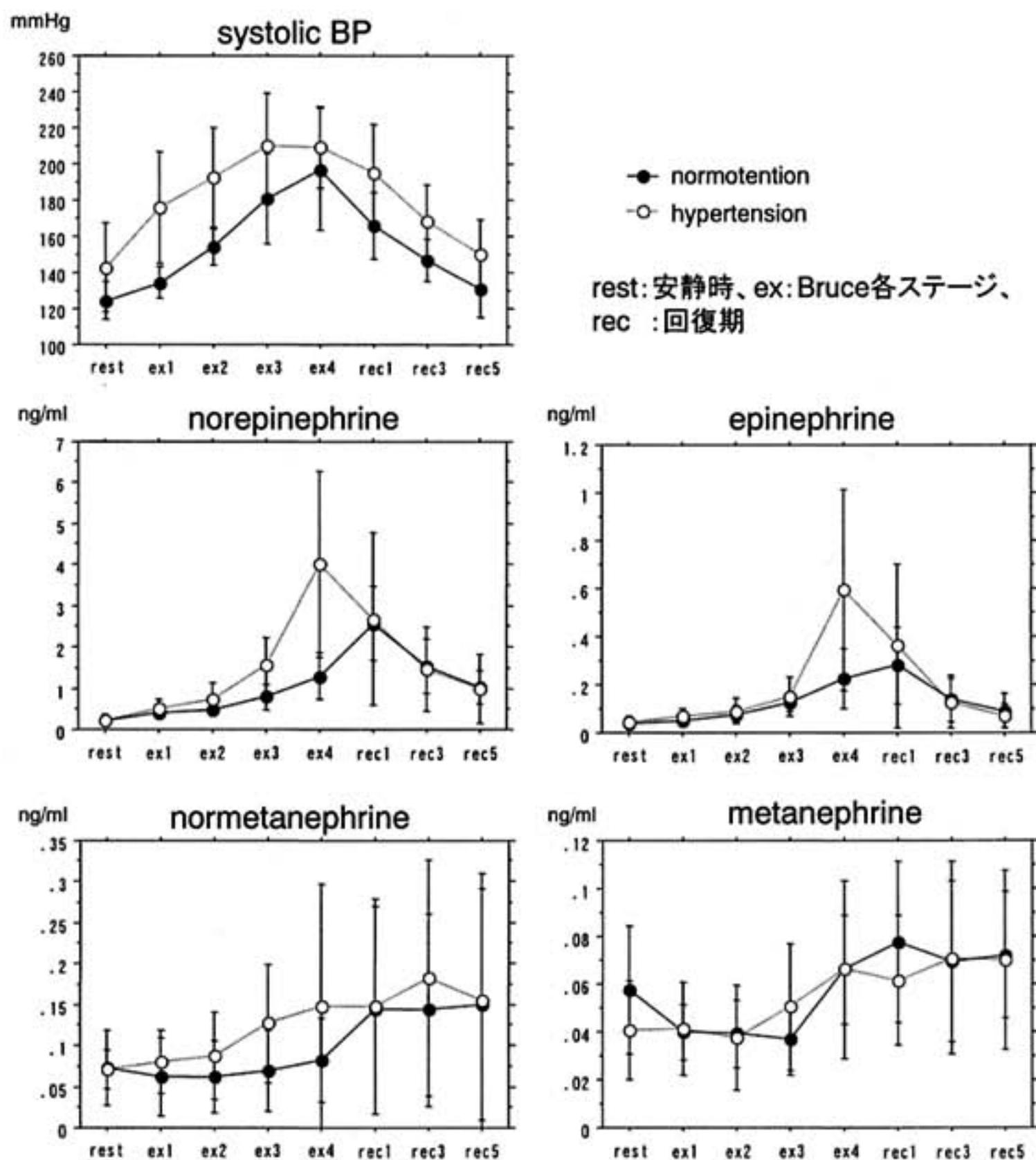


図1 収縮期血圧とカテコラミンおよびそのメチル化代謝物の経時変化

の増加は余り大きくなく、運動時の最高収縮期血圧も180 mmHg未満である。Case 2では安静時の血圧は正常であるが、運動時のNEは4 ng/mlを超え、また、最高収縮期血圧も220 mmHgを超えるという、いわゆる運動時異常血圧反応を示している。このような反応性の違いは、正常血圧群、高血圧群の両群で同じように認められた。また、Case 3では運動でのNEの増加は小さいが、最高血圧は220 mmHgを越えており、この例もCase 2とは違ったメカニズムによる運動時異常血圧反応であることが示唆された。

次にNMNをNEで除した値(NMN/NE)をメチル化の指標として検討した。即ち、NMN/NEは運動中に増加する流血中のNEの何パーセントがメチル

化されカテコラミンの活性を失ったかという指標である。このNMN/NEを横軸に取り、縦軸に収縮期血圧を取って、症例ごとの関連を検討したところ、正常血圧例、高血圧例ともほとんどの例で極めて強い負の相関を認めた(図3)。現在のところこの相関関係の臨床的意味は不明だが、Case 5のように安静時のNMN/NEが低く、運動中の減少度も大きく、血圧が過度に増加するような例では、COMTの補酵素が運動時異常血圧反応に対し降圧効果がある可能性を示唆しているのかも知れない。

## § 考按および結語

運動時自律神経反応と運動時血圧反応は、古くから

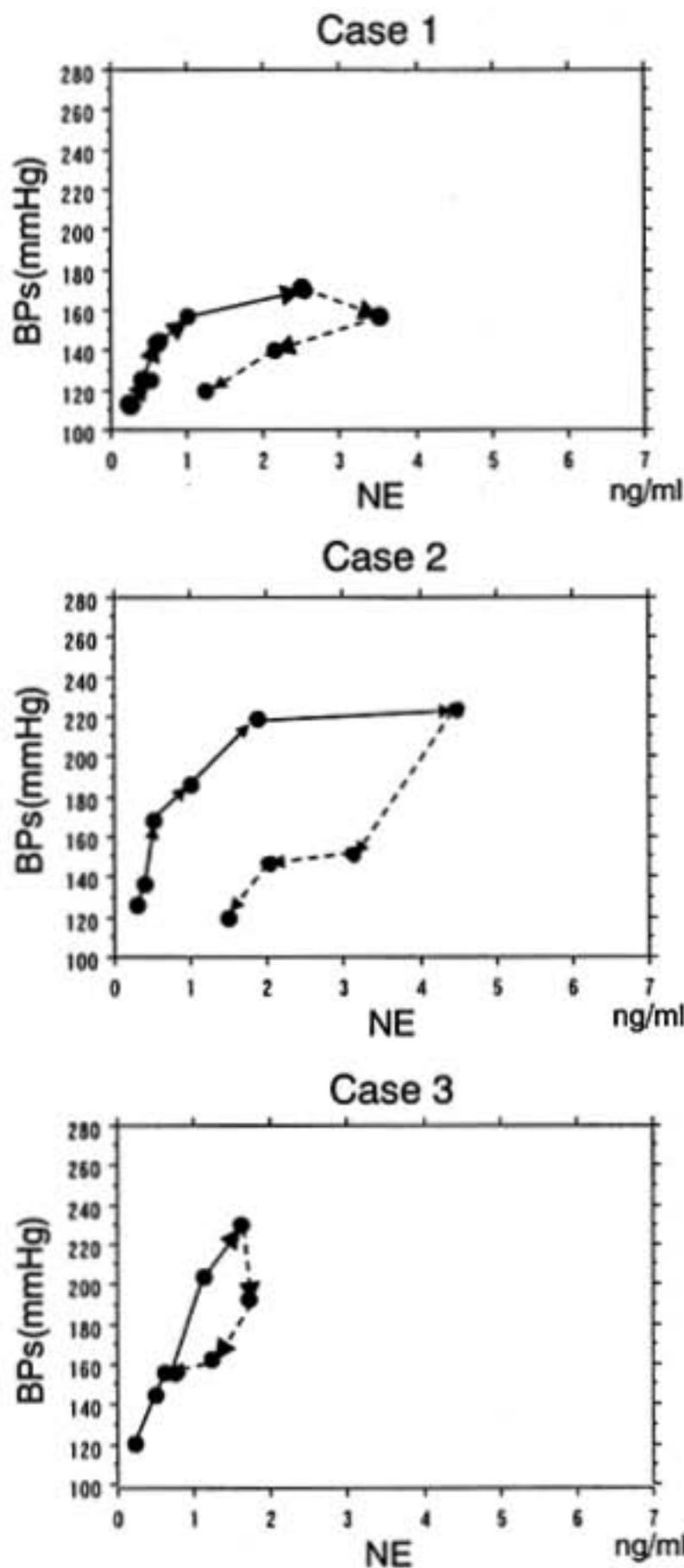


図2 運動時 NE と収縮期血圧  
実線は運動中、破線は回復期を表す

の課題であるが、未だ不明な部分が多い、特に流血中の NE と血圧の関係を詳細に検討した報告は少なく、また、メチル化代謝物についてまで検討した報告はない。本研究では少数例ではあるが、症例毎に NE や NMN と収縮期血圧、更に NE/NMN を流血中の NE を COMT がメチル化し失活させる力の指標として検討をした。その結果、運動中の NE と収縮期血圧の関連には、正常血圧群、高血圧群問わず、その反応性に個体差があることが判明し、同じに見える運動時異常血圧反応であっても、NE と血圧の関係は異なったパ

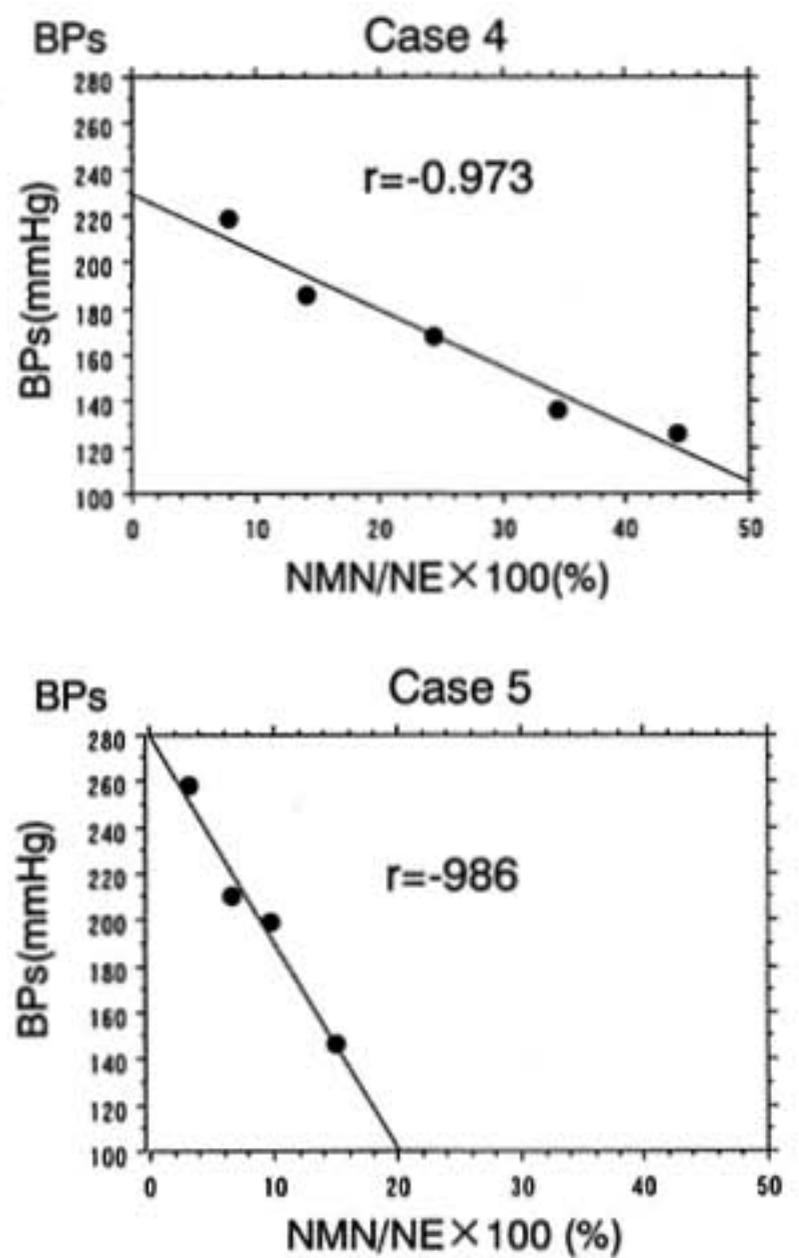


図3 運動時 NMN/NE と収縮期血圧

ターンがあることが認められた。また、運動時の NMN/NE と血圧は強い逆相関を認めた。少数例の検討のため、未だ不明な部分が多いが、本研究により、運動中のカテコラミン動態についての検討が従来法以上に可能であり、更にカテコラミンのメチル化と血圧の関係を明らかにすることができることが示唆された。

§ 文献

- 1) Tsunoda M, Takezawa K, Imai K, et al : Simultaneous automatic determination of catecholamines and their 3-O-methyl metabolites in rat plasma by high-performance liquid chromatography using peroxyoxalate chemiluminescence reaction. *Anal Biochem* 1999 ; 269 : 386-392
- 2) Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, et al : Norepinephrine : hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol* 1978 ; 234(3) : E 252-256
- 3) Jordan J, Lipp A, Tank J, et al : Catechol-O-

Methyltransferase and Blood Pressure in Human. *Circulation* 2002 ; **106** : 460-465

4) Imai K, Tsunoda M, Takezawa K, et al : Attenuation of methylation of catecholamines

and treatment with a coenzyme of catechol-O-Methyltransferase in spontaneously hypertensive rats(SHR). *Proc Japan Acad* 1999 ; **75** : 224-227

## MemCalc 法を用いた心房波心拍変動解析と 心臓電気生理学的検査

岡野喜史\* 五十嵐正樹\* 内藤勝敏\* 高村和大\* 小林建三郎\*  
正林浩高\* 山崎純一\* 宮沢 匠\*\* 榎谷直司\*\*

### § 目的

自律神経の状態が不整脈の発生に深く関与していることは、多くの研究から明らかである。一般に交感神経緊張は不整脈を悪化させるが、迷走神経もまたその急激な緊張が心房細動や Brugada 症候群に関わる可能性も指摘されている。このように不整脈の発生に心臓自律神経機能の関与は大きい。心臓自律神経機能の評価法の 1 つに心拍変動解析がある。しかし心拍変動解析法は体表面心電図 QRS 波を指標としており、直接に心臓洞結節の変動を見ていない。心臓自律神経が心拍数の変化や不整脈の出現に大きく関与していることは明らかであるが、現在まで房室結節の伝導能を含めた洞結節の変動解析の報告は認められない。今回我々は心臓電気生理学検査 (EPS) の際に心拍変動解析を行うことで、心房 (洞結節) 活動電位による心拍変動解析と、通常体表面 12 誘導心電図による心拍変動解析の結果を比較検討した。心拍数が安定した 5 分間の心拍変動と、交感神経  $\beta$  刺激剤投与後の心拍変動解析を行った。

### § 対象

症例は EPS および高周波カテーテル・アブレーションを行った 18 例、平均年齢 48 歳  $\pm$  24 歳。全例プロポフォールによる軽度の麻酔を行っている。症例の内訳は、上室性頻拍症 12 例、心室頻拍症 3 例、その他 3 例。その中で 12 例はカテーテル・アブレーション施行後の症例である。心拍変動解析前にプログラム刺激法により、房室結節伝導能の障害のないことを確認している。また上室性頻拍例では副伝導路症例のみを選択

しており、洞結節への節後性迷走神経繊維に影響を与えるような房室結節近傍へのアブレーションを施行した症例は含まれていない。

### § 方法

大腿静脈より経皮的に右心房に電極カテーテルを挿入、洞結節活動電位を記録するため洞結節近くの心房筋に電極を留置し単相性活動電位を記録した。記録は EPT 社製電極カテーテル 1675 p を用いて、RECOR (SIEMENS) に入力。フィルター設定 1~600 Hz とし、A/D 変換後に Memory 心拍計 (GMS) に入力した。この処理により、洞結節近傍の心内電位を立ち上がりの急峻な一峰波として認識することが可能となった。また従来の方法による体表面 12 誘導心電図による QRS 波形からの心拍変動解析を同時に記録し、両測定値の 5 分間の平均値を検討した。さらに  $\beta$  刺激剤 (ISP) の投与により、心臓自律神経機能の反応を記録した。心拍変動解析には幾つかの方法があるが、瞬時の心拍変動を評価するために MemCalc (最大エントロピー法) を用いて心拍変動解析を行った。周波数領域解析は、HF, LF, LF/HF, VLF を指標とし、時間領域解析はエントロピー (ENT) を用いた。MemCalc の ENT は、RR 間隔を 01 データのスペクトルの確率密度関数として規格化し、そのエントロピーをビット単位として % 表示している。この変動値は 0~100% であり、0% は R-R が等間隔で心拍のゆらぎがない状態を表し、100% は完全に乱雑な状態を示すことができる。またエントロピーは LF, HF と比較し、8 拍という短時間の評価が可能であり、周波数領域の HF 測定値より俊敏であるとされる。

### § 結果

コントロールおよび  $\beta$  刺激剤投与後の二つの状態

\*東邦大学医学部附属大森病院循環器内科

\*\* 同 臨床機能検査部

(〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1)

## Control Study

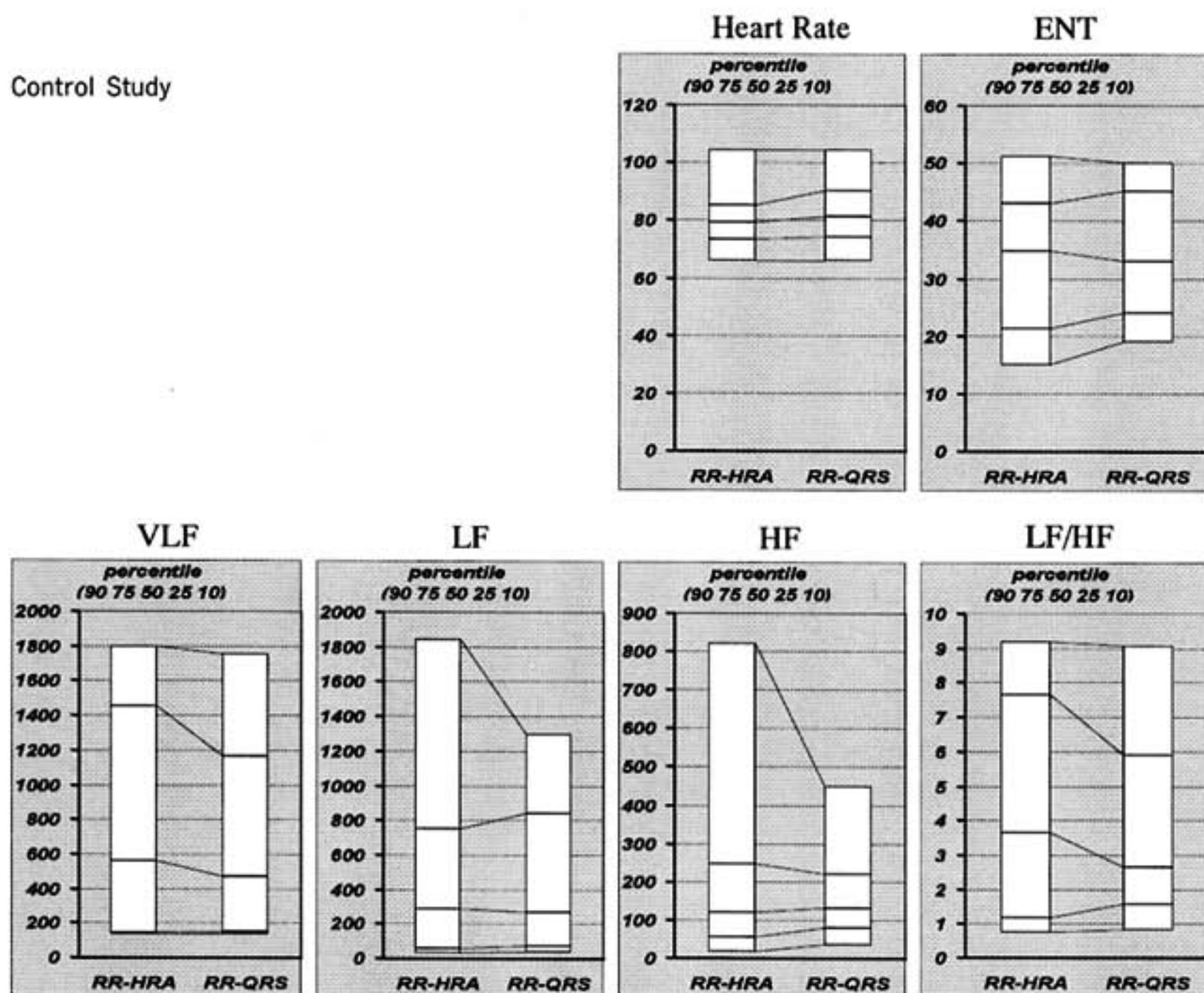


図 1

で、心房波を用いた心拍変動解析の5分間の平均値(HRA-RR)、心電図QRS波による心拍変動解析の5分間の平均値(QRS-RR)をそれぞれ算出し両者を比較した。両群の比較はWillcoxon t-testを用い検定した。コントロール状態での周波数領域の両群の平均値を比較した結果は、VLF(RR-HRA:RR-QRS=1044.24±394.24:879.800±287.46)、LF(655.37±239.32:502.09±146.96)、HF(256.23±77.33:204.14±54.46)、LH/HF(4.587±1.069:4.514±1.202)であり、両群間に有意差を認めなかった。時間領域解析の結果はENT(33.39±3.86:34.42±3.61)であり有意差を認めなかった(図1)。交感神経作働薬であるIsoproterenol(ISP)を最大1.5 $\mu$ 投与した後の測定結果は、VLF(1548.30±643.70:1291.51±455.97)、LF(641.63±267.13:611.25±235.21)HF(213.96±107.76:209.41±97.90)、LH/HF(5.589±1.777:5.273±2.133)、時間領域解析の結果はENT(29.87±6.99:31.42±6.50)であり有意差を認めな

かった(図2)。なお、今回統計学的な有意差は検討していないが、ISP投与直後にはENTの急峻な変動を認め、HRAによる心拍変動解析はQRS波による変動値と比べより鋭敏な反応を示した。特にISP投与直後(投与開始から1分間)の心拍変動をENTは、症例によってRR-HRAでは67%という高値を示したのに対し、RR-QRSでは45%という結果をみた。ENT(エントロピー)は8拍毎の変動を検出する極短時間の変動値であり、洞結節による心拍数の変化は房室結節の減衰伝導効果により心電図QRSで認められるよりも大きなものである可能性が示唆された。

## § 考察

正常な刺激伝導系では血中カテコラミンの影響を受け、運動負荷時にはPQ時間が短縮する。個体差はあるが、心拍数10bpmの上昇に対しPQ時間は平均4±2ms短縮するとされる。また $\beta$ 遮断薬投与中の症例においても、非投与例に比較しその程度はわずかである

ISP Study

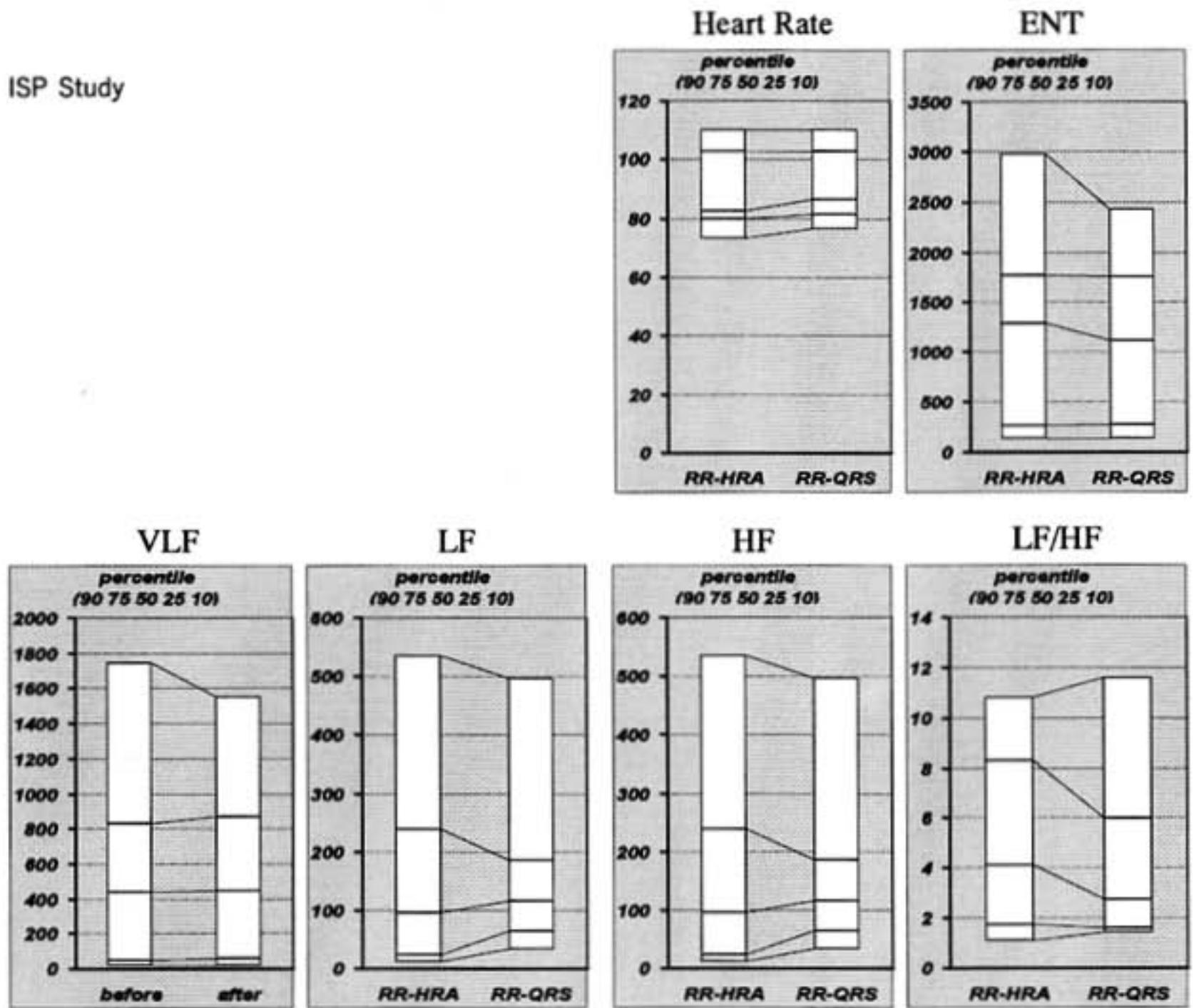


図 2

が、心拍数に依存する PQ 時間短縮がみられると報告されている。我々の検討では、 $\beta$  刺激剤投与においても房室伝導能が正常であり、かつ心拍数が定常状態であれば心拍変動解析の平均値に対する房室結節の影響はわずかであると考えられた。EPS 時には、頻拍の誘発目的に  $\beta$  刺激剤 (ISP) を用いることが多い。自動的脱分極が亢進し、自発的興奮を発生する傷害心筋部に起因する頻拍の誘発は、プログラム刺激によっては困難なことも多く、交感神経緊張を促すために ISP 負荷を行う。しかしながら心室頻拍の誘発に関し再現性は低いとされる。今回の検討で、MemCalc/Tarawa を心臓電気生理学検査に併用することで、心臓自律神経機能の状態がリアルタイムに観察できた。特に  $\beta$  刺激剤投与時の反応は各症例により異なり、その反応の程度と頻拍の誘発性との関連については、今後症例を重ね評価したいと考えている。

§ 結語

①心房波と心室波の心拍変動解析結果の値に差異を認めなかった一因として、房室結節伝導能の影響が比較的少ない心拍数であった可能性が考えられる ( $\beta$  刺激剤は最大 1.5  $\gamma$  以内)。②薬物負荷直後の変化は、エントロピーが最も俊敏に変化を示す傾向にあった。③症例により  $\beta$  刺激剤に対する反応は一様でない。その効果を、単に心拍数増加を指標とするのではなく、R-R 解析結果から定量化すべきと考えられた。④MemCalc 法を用いた心拍変動解析法は、リアルタイムに測定・解析・表示が可能である。特に自律神経の関与する頻拍の誘発が必要な電気生理学的検査時においても、簡便で有用な指標となると考えられた。

§ 文献

- 1) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am*

*J Cardiol* 1991 ; **167** : 199-204

- 2) Goldberger JJ, Ahmed MW, Parker MA, et al : Dissociation of heart rate variability from parasympathetic tone. *Am J Physiol* 1994 ; **266** : 2152-2157
- 3) Poole JE and Bardy GH : Sudden cardiac death. In : Zipes DP, Jalife J, editors. Cardiac electrophysiology. From Cell to Bedside. Philadelphia, Saunders, 1992, p 1133-1150

- 4) Saul JP, Arai Y, Berger RD, et al : Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 1988 ; **61** : 1292-1299
- 5) Billmann GE, Schwartz PJ and Stone HL : Baroreceptor reflex control of heart rate : a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982 ; **66** : 874-880

## ペースメーカー患者における Baroreceptor-Stroke Volume Reflex Sensitivity の検討 生理的ペースング(DDD)と非生理的ペースング(VVI)の比較

荻ノ沢泰司\* 安部治彦\* 長友敏寿\* 中島康秀\* 安増十三也\*\*

### § はじめに

圧受容体反射は血圧の恒常性を維持する上で極めて重要な役割を果たす反射調節経路である。Baroreceptor-cardiac reflex sensitivity (BRS) の低下は心臓突然死における予後因子の一つであり<sup>1)2)</sup>、BRS は突然死のリスク評価および治療戦略を検討する上で臨床的に有用であると考えられる。通常、BRS は血圧変動に対する心拍数の変化、すなわち Baroreceptor-heart rate reflex sensitivity (BRS-HR) による評価が一般的であるが、ペースメーカー (PM) 患者、特に自己脈のない PM 依存の状態において R-R 間隔は一定に固定されている為、BRS-HR を計測する事ができない。一方で、いくつかの study において非生理的な心室ペースングは AV sequence を保持する生理的ペースングと比較して予後不良である事が報告されているが<sup>3)4)</sup>、ペースングモードが圧受容体反射に及ぼす影響は未だ明らかにされていない。近年我々は健常人において平均血圧と stroke volume の変動をスペクトル解析する事により求めた Baroreceptor-stroke volume reflex sensitivity (BRS-SV) は BRS-HR と極めて高い正相関性を示す事を報告した<sup>5)</sup>。本研究ではこの BRS-SV を用いて、生理的ペースング (DDD) 時と非生理的ペースング (VVI) 時の BRS を評価し、比較検討を行った。

### § 対象および方法

対象は当院にて dual chamber pacemaker 植え込みを行った 16 例 (男性 7 名、平均年齢  $72 \pm 14$  歳)。β 遮断薬等の自律神経作動薬服用中の患者は除外した。仰臥位に安静臥床後、ペースングモードを DDD もしくは

VVI に無作為に設定し 20 分間馴化後、5 分間のサンプリングを行った。さらにペースングモードをクロスオーバーし、20 分間馴化後、5 分間のサンプリングを行った。ペースングレートおよび AV interval はまず、70 ppm, 150 msec に設定、自己脈が認められる場合にはレートもしくは AV interval を調節し、all pacing とした。Beat-to-beat に動脈血圧および RR interval を tonometry を用いて計測した。また、beat-to-beat の Stroke volume および呼吸数を impedance cardiography 法により計測した。BRS-SV の解析は高解像の maximum entropy 法により平均血圧 (MBP) および SV の variability をスペクトル解析した。0.04-0.15 Hz を低周波領域 (LF) とし、BRS-SV は SV の LF power の total power (TP) に対するパーセンテージを平均血圧の low-frequency power の平方根で除したものの  $(BRS-SV = LF/TP_{sv} \times 100/\sqrt{LF_{MBP}} (\%/mmHg))$ <sup>6)</sup> とした。

### § 結果

対象患者における PM 適応疾患内訳は洞不全症候群 7 名、房室ブロック 9 名であった。心胸比および左室駆出率はそれぞれ平均 0.53, 0.69 と心機能は保たれていた。糖尿病を 2 名に、高血圧を 11 名に認めた。各ペースングモードにおける血圧・SV および呼吸数の平均を表 1 に示す。血圧および SV に有意差はないものの DDD で高い傾向を示した。各モードにおける BRS-SV の比較を図 1 に示す。DDD に比べて VVI において BRS-SV は有意に低下していた ( $p < 0.005$ )。尚、BRS-SV は糖尿病および高血圧の有無、年齢・性別、心胸比、血圧、左室駆出率および PM 適応疾患について有意差を認められなかった。

\*産業医科大学第 2 内科

\*\* 同 産業保健学部第 1 生体情報学  
(〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1)

表 1 血行動態および呼吸数

|                   | VVI        | DDD        | p value |
|-------------------|------------|------------|---------|
| SBP(mmHg)         | 125.3±15.4 | 130.4±21.4 | 0.31    |
| MBP(mmHg)         | 89.1±12.7  | 94.3±13.9  | 0.20    |
| DBP(mmHg)         | 69.9±12.7  | 73.7±11.5  | 0.27    |
| Stroke Volume     | 34.7±16.4  | 38.3±17.9  | 0.31    |
| Respiration(/min) | 21.3±4.6   | 20.0±4.4   | 0.19    |

### § 考按

圧受容体反射は血圧変動を感知し、自律神経系の反射弓を介して血圧にフィードバックを行う固有反射の一つであり、生体が設定した血圧値と物理的特性により決定される血圧とのギャップを代償し、循環恒常性を維持する上で極めて重要な役割を果たしている。BRSは古典的には薬剤もしくは物理的方法により血圧を変動させ、心拍数と血圧の変化の比として評価されるが、生理的状态においても Mayer wave および呼吸に伴う血圧変動のゆらぎに応じた圧受容体反射が認められ、このうち血圧変動に伴う心拍変動のゆらぎはスペクトル解析により心拍変動の LF 領域のパワーとして定量し得る<sup>6)</sup>。一方、圧受容体反射は変時作用だけでなく、心収縮性の変化による変力作用を介した反射調節も行っており<sup>7)</sup>、この BRS-SV は BRS-HR と極めて高い正相関を認める<sup>8)</sup>。本手法によってペースメーカー患者における圧受容体反射機能評価が可能であり、突然死のリスク評価のみならずペースメーカー症候群などの圧受容体反射が関与する病態評価において有用であると考えられる。本研究において非生理的ペースリング(VVI)は、生理的ペースリング(DDD)に比べてBRSが低下している事が示された。BRSの低下は副交感神経活動の低下もしくは交感神経活動の亢進に起因するとされているが、ペースメーカー患者においてはVVIペースリング時の交感神経活動亢進が<sup>9)</sup>、BRS低下の一因と考えられる。一般にBRSは加齢、心不全および自律神経障害に伴って低下するとされているが、今回の対象患者の分布においてはいずれも有意差が認められなかった。また、今回の検討では、ペースリングモード設定後短時間の検討であり、長期的な影響については不明である。

### § 文献

1) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, et al : Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and

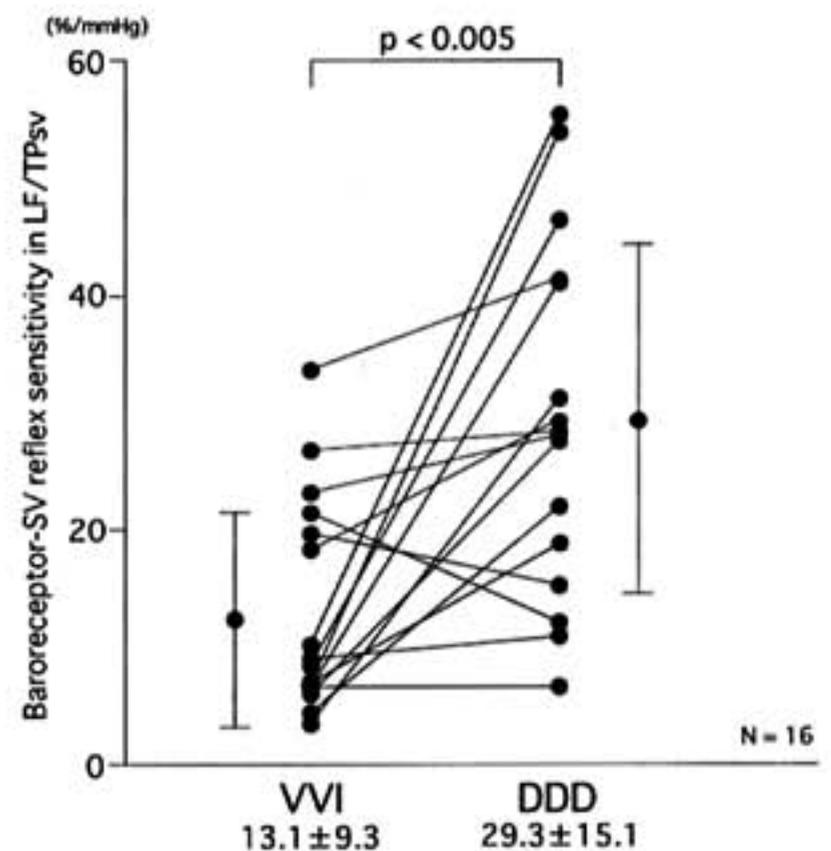


図 1 各ペースリングモードにおける BRS の比

cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988 ; 78 : 816-824

- 2) Billman GE, Schwartz PJ and Stone HL : Baroreceptor reflex control of heart rate : a predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982 ; 66 : 874-880
- 3) Tang AS, Roberts RS, Kerr C, et al : Relationship between pacemaker dependency and the effect of pacing mode on cardiovascular outcomes. *Circulation* 2001 ; 103 : 3081-3085
- 4) Ovsyshcher IE, Hayes DL and Furman S : Dual chamber pacing is superior to ventricular pacing : Fact or controversy? *Circulation* 1998 ; 97 : 2368-2370
- 5) Yasumasu T, Takahara K, Abe H, et al : Determination of baroreceptor-stroke volume reflex

sensitivity by power spectral analysis : A quantitative probe of baroreceptor-cardiac reflex. *Clin Exp Hypertens (in press)*

- 6) Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, et al : Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987 ; 10 : 538-543
- 7) Sagawa K : Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. Handbook

of Physiology. Section 2 : The Cardiovascular System Volume III part 2, Baltimore Maryland, Lippincott Williams & Wilkins, 1983, pp 435-496

- 8) Taylor JA, Morillo CA, Eckberg DL, et al : Higher sympathetic nerve activity during ventricular(VVI) than during dual-chamber (DDD) pacing. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 1753-1758

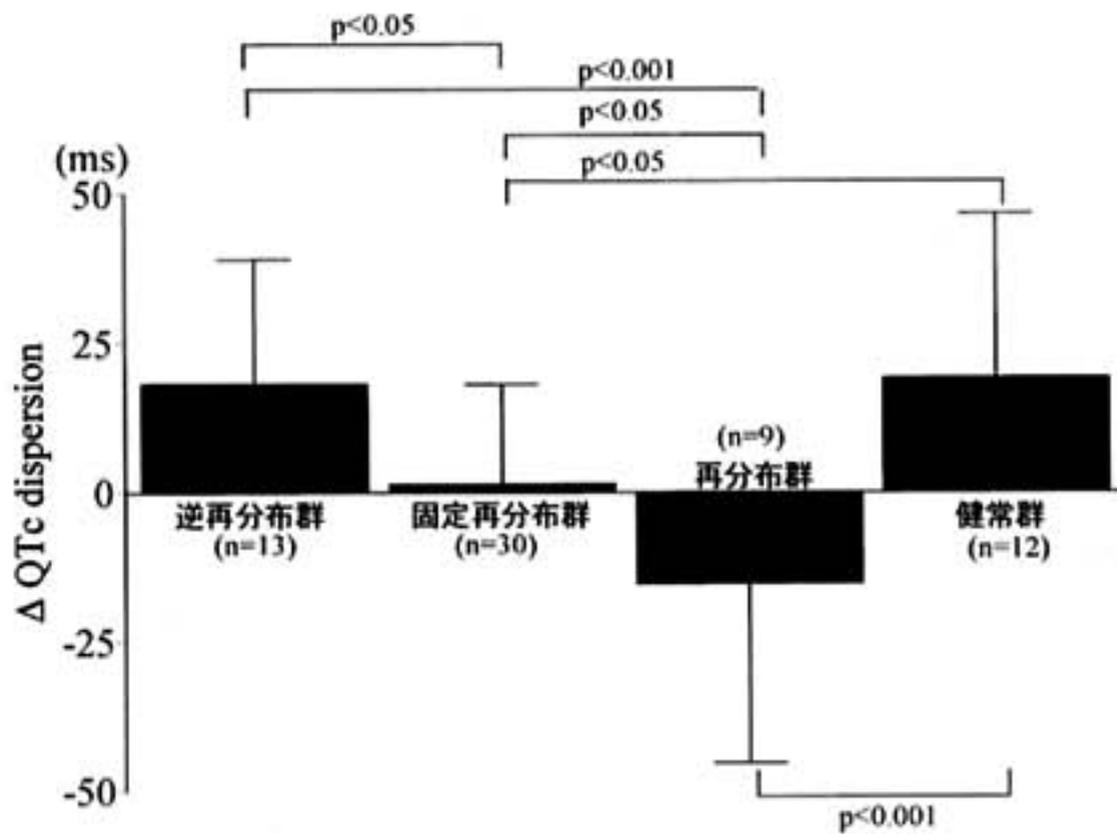


図 1

sion の変化から，冠血行再建術後の梗塞関連領域の viability の状態を予想できると考えられた。

### § 文献

- 1) Lowe MD, Rowland E and Grace AA : QT dispersion and triple-vessel coronary disease. *Lancet* 1997 ; **349** : 1175-1177
- 2) Schnieder CA, Voth E, Baer FM, et al : QT dispersion is determined by the extent of viable myocardium in patients with chronic Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; **96** : 3913-3920
- 3) Teragawa H, Hirao H, Muraoka Y, et al : Relation between QT dispersion and adenosine triphosphate stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic imaging for detecting myocardial ischemia and scar. *Am J Cardiol* 1999 ; **83** : 1152-1156
- 4) Moreno FL, Villanueva T, Karagounis LA, et al : Reduction in QT interval dispersion by successful thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1994 ; **90** : 94-100
- 5) Kaminek M, Myslivecek M, Husak V, et al : Prognostic value of myocardial perfusion tomographic imaging in patients after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Nucl Med* 2000 ; **25** : 775-778
- 6) Sridhara BS, Dudzic E, Basu S, et al : Reverse redistribution of thallium-201 represents a low-risk finding in thrombolysed patients following myocardial infarction. *Eur J Nucl Med* 1994 ; **21** : 1094-1097
- 7) Beygui F, Feuvre CL, Maunoury C, et al : Coronary vasodilator reserve : A clue to the explanation of tl-201 redistribution patterns early after successful primary stenting for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; **40** : 877-881

## 左室機能障害疾患に対する $\beta$ 遮断薬投与により $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が改善するのはどのような患者か？

片岡雅晴\* 佐藤 徹\* 吉川 勉\* 中村岩男\*  
真鍋知宏\* 安斉俊久\* 三田村秀雄\* 小川 聡\*

### § 目的

左室機能障害疾患において、 $\beta$  遮断薬投与は患者の自覚症状を改善して運動能力を高め、予後を改善する<sup>1)</sup>。また、 $\beta$  遮断薬投与による呼吸困難感の改善を反映する指標としては運動負荷テストで得られる  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope が有力な指標となる<sup>2)</sup>。さらに、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope は患者の予後を規定する最良の指標ともなる<sup>3)</sup>。

そこで我々は、左室機能障害疾患患者において  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope が  $\beta$  遮断薬投与により改善するか、また、どのような臨床的特徴を持つ患者で改善しやすいのかを検討した。さらに、 $\beta$  遮断薬の種類によって改善効果に相違があるかについても検討した。

### § 方法

#### 〈1〉対象

対象症例は、左室駆出率(LVEF)が45%以下の左室機能障害疾患患者44例(拡張型心筋症34例/虚血性心疾患9例/弁膜症1例、age:38~80歳、男40例/女4例)。 $\beta$  遮断薬はCarvedilolとMetoprololの2種類を無作為に選択した(Carvedilol24例/Metoprolol20例)。2種類の $\beta$  遮断薬を投与される患者群において心機能指標であるLVEFと脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)に2群間で有意差はない。また、心拍数、年齢、罹病期間といった臨床指標にも2群間で有意差はない。

#### 〈2〉Study プロトコール

Carvedilolは初回投与量2.5mgより開始し、漸増して20mgで維持量とした。また、Metoprololは初回投与量5mgより開始し、漸増して80mgで維持量と

した。 $\beta$  遮断薬投与0週と16週で検査を施行した。検査項目としては、心プールシンチ、BNP、心エコー、心肺運動負荷検査である。運動負荷検査は自転車エルゴメーターを使った症候限界性ramp負荷検査を施行し、RC-pointまで解析して $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeを測定した。

#### 〈3〉解析方法

心機能指標であるLVEF、BNPと $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeとの関係を解析した。LVEFとBNPの $\beta$  遮断薬投与開始前の中間値は、LVEFが28%、BNPが62pg/mlであり、LVEF28%以上とLVEF28%未満、またBNP62pg/ml以上とBNP62pg/ml未満のそれぞれ2群に分類して、各群での $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeの改善度を検討した。次に、 $\beta$  遮断薬投与開始前の臨床指標と $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope改善度との関係を解析した。臨床指標としては、以下の各項目により再び群分けして $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeの改善が認められるか否かを解析した。

〔臨床指標の項目〕〈〉内は中間値

- 調律(心房細動/洞調律:15/28)
- $\beta$  遮断薬の種類
- 安静時心拍数〈82拍/min〉
- 年齢〈60歳〉
- 投与開始までの罹病期間〈30カ月〉
- 心エコーでの左室拡張期径〈6.2cm〉
- 心エコーでの左房径〈4.2cm〉

### § 結果

表1より、LVEFは $\beta$  遮断薬4カ月間の投与により明らかに増加(p<0.0001)したが、BNPは有意な改善を認めなかった。また、対象例全体では4カ月間の $\beta$  遮断薬投与によって $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeは有意な改善を認めなかった。

\*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)

表 1 全対象例の4カ月間の変化(n = 44)

|                              | 第0週   | 第16週    | p       |
|------------------------------|-------|---------|---------|
| LVEF(%)                      | 27±9  | 37±9    | <0.0001 |
| BNP(pg/ml)                   | 92±81 | 109±113 | ns      |
| $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope | 32±5  | 32±5    | ns      |

表 2  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の変化

|                               | 第0週  | 第16週 | p     |
|-------------------------------|------|------|-------|
| LVEF-low (n = 23)             | 33±5 | 31±4 | 0.036 |
| LVEF-high (n = 21)            | 31±5 | 32±6 | ns    |
| BNP-low (n = 22)              | 30±5 | 31±5 | ns    |
| BNP-high (n = 22)             | 34±6 | 32±5 | 0.01  |
| LVEF-low + 心房細動(n = 11)       | 33±5 | 31±5 | 0.031 |
| LVEF-low + 洞調律(n = 12)        | 33±6 | 31±3 | ns    |
| BNP-high + carvedilol(n = 13) | 33±4 | 30±4 | 0.017 |
| BNP-high + metoprolol(n = 9)  | 37±6 | 34±6 | ns    |

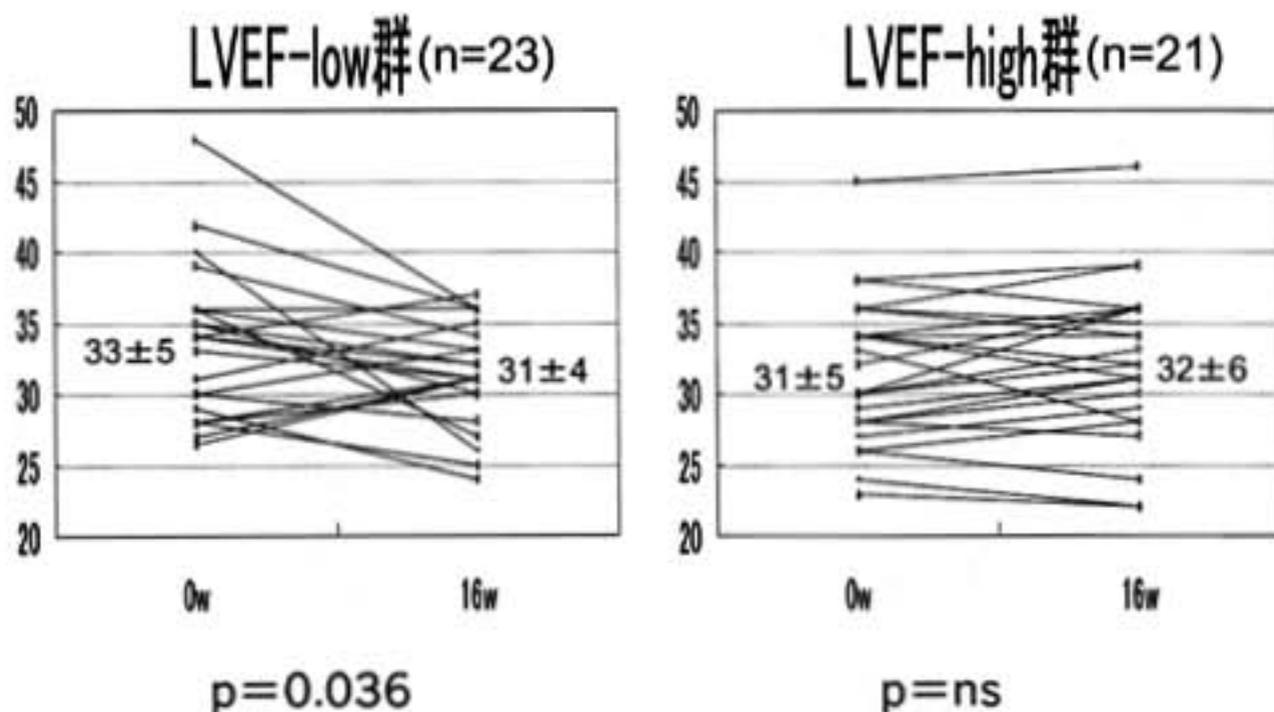


図 1 LVEF 分類での  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の変化

次に、心機能指標である LVEF と  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の改善度の関係を解析した。β遮断薬投与開始前の LVEF の中間値 28% で分類した。表 2 に示すように低心機能群である LVEF-low 群(LVEF<28%)では  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の有意な改善を認めた(p=0.036)が、LVEF-high 群(LVEF≥28%)では改善を認めなかった(図 1)。一方、BNP の中間値 62 pg/ml で分類した結果は、低心機能群である BNP-high 群(BNP≥62 pg/ml)では  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の有意な改善を認め

た(p=0.010)が、BNP-low 群(BNP<62 pg/ml)では改善を認めなかった(図 2)。よって、低心機能をあらわす LVEF-low 群と BNP-high 群において  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope が有意に改善することが確認された。

β遮断薬投与前の臨床指標と  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope 改善度との関係を解析した。心機能の分類では、LVEF-low 群と BNP-high 群の 2 群で  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の有意な改善を認めたため、この 2 群について、臨床指標ごとに分類し、それぞれ  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope が改善し

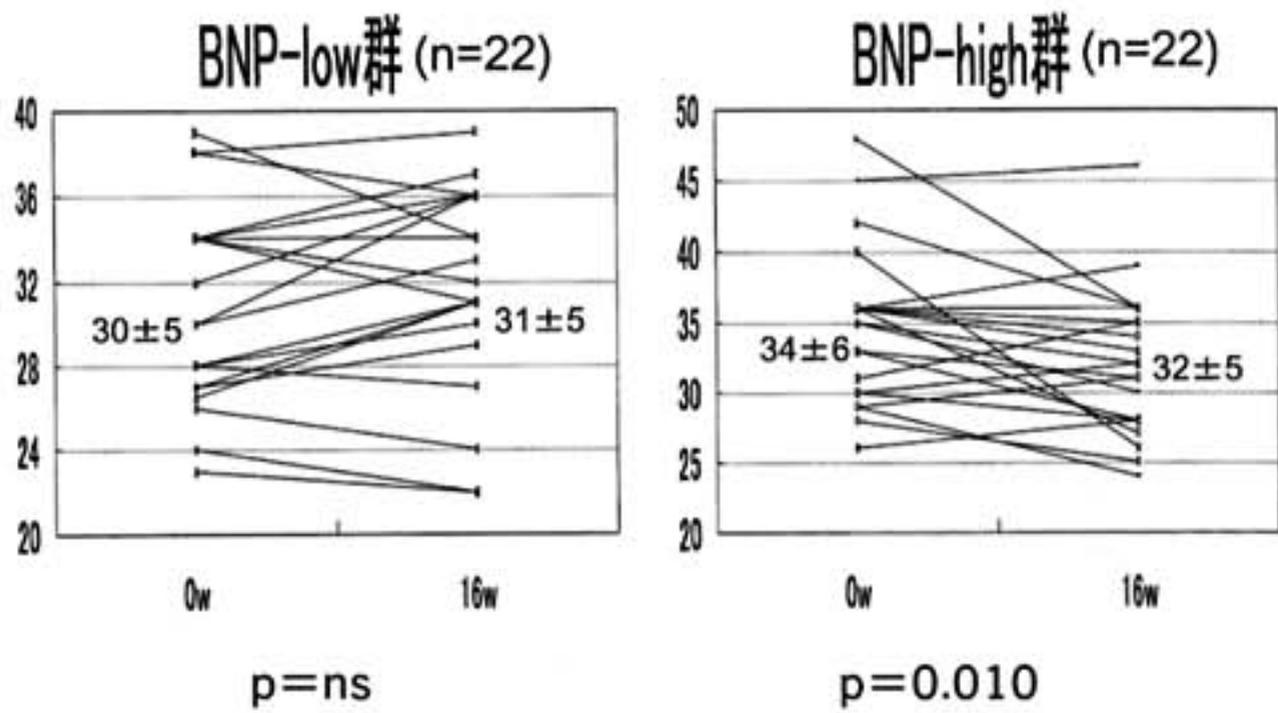


図 2 BNP 分類での  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の変化

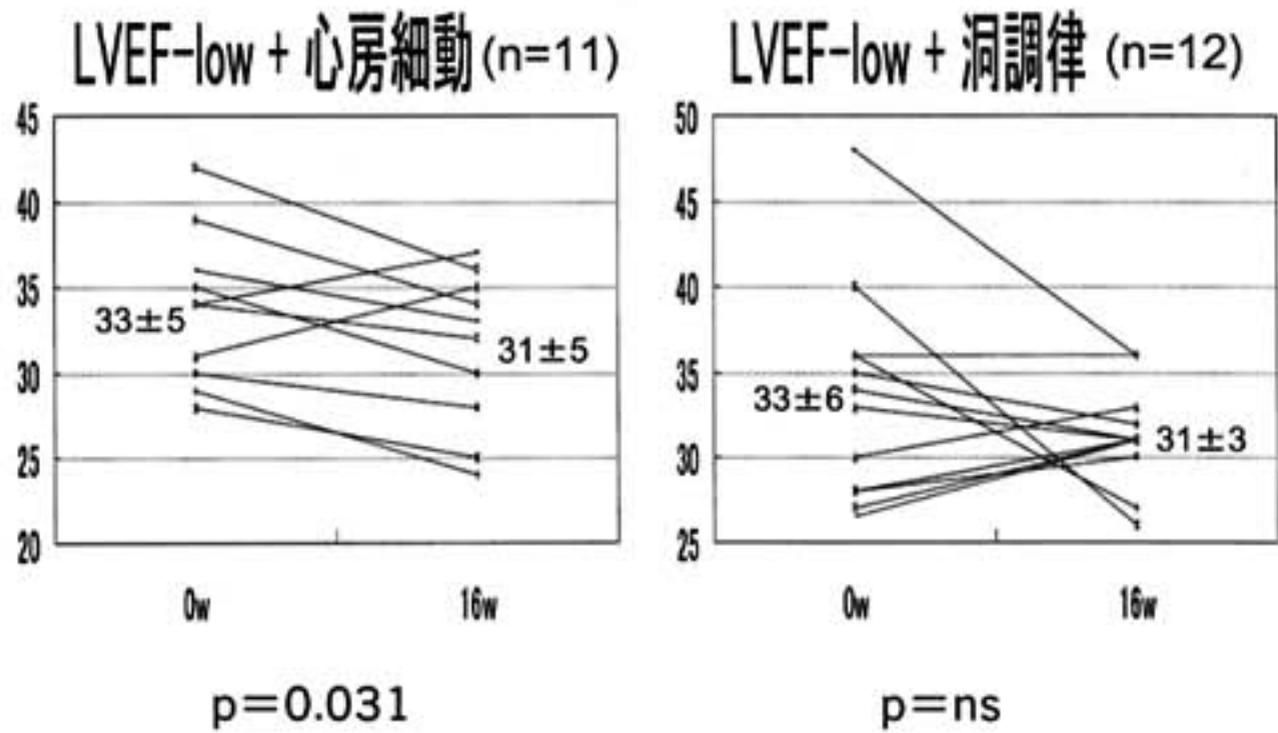


図 3 LVEF-low 群の臨床指標との関係

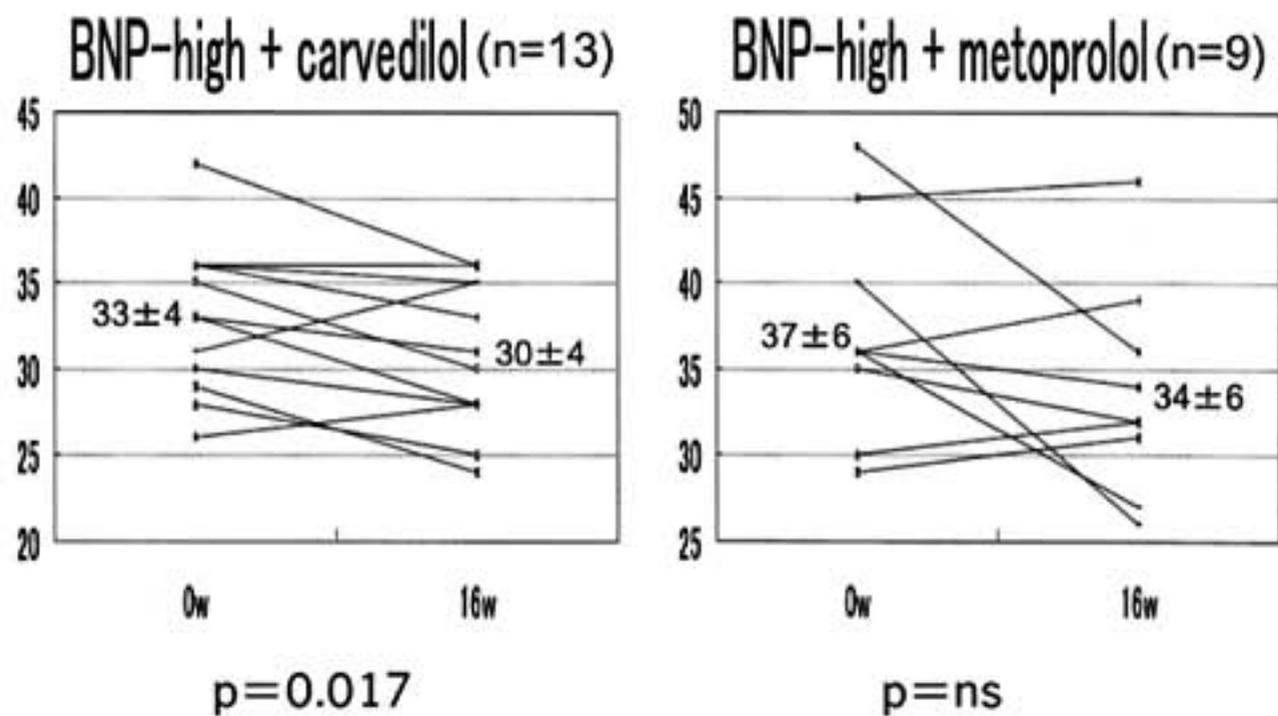


図 4 BNP-high 群の臨床指標との関係

ているか否かを解析した。LVEF-low 群において、調律が心房細動のもので  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の有意な改善を認めた ( $p=0.031$ ) (図 3)。なお、洞調律の場合を含め他の臨床指標では、いずれも有意な改善を認めなかった。次に、BNP-high 群において、 $\beta$  遮断薬の種類分類で Carvedilol を投与されている群で  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の有意な改善を認めた ( $p=0.017$ ) (図 4)。なお、Metoprolol を投与されている場合を含め、他の臨床指標ではいずれも有意な改善を認めなかった。

### § 考察

LVEF が低いか、または BNP が高いという低心機能状態の患者において  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope は有意に改善した。なお、LVEF が低い患者では調律が洞調律であるより心房細動である方が、また、BNP が高い患者では投与される  $\beta$  遮断薬の種類が Metoprolol であるより Carvedilol である方が、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope の改善効果がより高い。そのため、これらの臨床条件を満たす患者では  $\beta$  遮断薬投与による臨床的改善効果をより

期待できると思われる。

### § 文献

- 1) Packer M, Colucci W, Sackner-Bernstein J, et al : Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure : the PRECISE Trial : Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise. *Circulation* 1996 ; **94** : 2793-2799
- 2) Agostoni P, Guazzi M, Bussotti M, et al : Carvedilol Reduces the Inappropriate Increase of Ventilation During Exercise in Heart Failure Patients. *Chest* 2002 ; **122** : 2062-2067
- 3) Gitt AK, Wasserman K, Kilkowski C, et al : Exercise Anaerobic Threshold and Ventilatory Efficiency Identify Heart Failure Patients for High Risk of Early Death. *Circulation* 2002 ; **106** : 3079-3084

## 運動時の呼吸化学調節フィードバックシステムの定量評価

### — 運動時換気決定機構解明への解析的アプローチ —

宮本忠吉\* 高木 洋\* 稲垣正司\* 川田 徹\*  
柳谷雄介\* 杉町 勝\* 砂川賢二\*

#### § 背景および目的

呼吸の化学調節系は圧反射系と同様に生体の重要な負帰還系である。生体は血中の二酸化炭素濃度などを感知し分時換気量を変化させ、それによって血中二酸化炭素濃度(もしくはpH)を安定化させる。運動時には化学反射系のフィードバック調節によって代謝レベル(二酸化炭素産生量)に応じた換気反応の亢進が生じる<sup>1)</sup>。その結果、運動中のPaCO<sub>2</sub>は安静値からほとんど変化しないことが知られている。Kao<sup>2)</sup>らは麻酔下での犬の交差灌流実験を用いた研究で、運動時には末梢からの入力と中枢からのドライブの両方が換気亢進に影響を及ぼしていることを明らかにした。しかし、実際の運動中の化学調節系の定量的評価法は確立されておらず、その主要なメカニズムに関しては依然未解明な部分も多い。このため、心不全などの疾患において運動時呼吸異常と病態との関連が重要視されているが、その臨床的意義付けは十分にできていないのが現状である。

そこで我々は、呼吸化学調節フィードバックシステムの機能特性やそのシステムの換気量決定機構をヒトで定量的かつ統合的に評価するための方法論を開発した<sup>3)</sup>。本研究は、その評価法を用いて呼吸化学調節系の運動時換気決定機構の詳細を定量的に明らかにすることを目的とした。

#### § 対象および方法

対象：非肥満、非喫煙の健常男性9名(平均年齢24.8±5.4歳)で、平均体重および身長はそれぞれ69.4±7.4 kg, 172.3±4.8 cmであった。対象者にはあらかじめ実験内容の説明を行い、実験参加の意志を確

認し同意書に署名を求めた。また、テストの実施前24時間は激しい運動を避けること、日常の食事を続け高塩分食はさけること、各テスト実施の4時間前は食事、カフェイン、アルコールなどの摂取を行わないことなどを指示した。

測定方法：呼吸の化学調節系を①Central Controller(制御部)と②Peripheral Plant(被制御部)の二つのサブシステムに分離して各々の特性を定量化し、平衡線図解析法(図2)を用いて安静時と運動時(換気性作業閾値以下でかつ動作点における $\dot{V}O_2$ が約0.8 L/分となるような負荷量)でそれぞれ比較検討した。

①Central controller 特性の定量評価：12分間一定濃度のCO<sub>2</sub>を一方向弁を用いて吸入させ(0, 3.5, 5.0, 6.0% CO<sub>2</sub>, 80% O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>バランス)定常状態における $\dot{V}E$ および呼気終末CO<sub>2</sub>分圧(PetCO<sub>2</sub>)の測定を行い、PetCO<sub>2</sub>→ $\dot{V}E$ 関係を $\dot{V}E = S \cdot (PetCO_2 - B)$ の式を用いて直線近似しその特性を定量的に評価した。

②Peripheral plant 特性の定量評価：12分間の一定の分時換気(低換気または過換気)をVisual feedback法<sup>3)</sup>を用いて意識的に行わせ、 $\dot{V}E \rightarrow PetCO_2$ 関係を双曲線近似( $PetCO_2 = A/\dot{V}E + C$ )することで定量的に記述した。

①②の交点は呼吸化学調節系の動作点と呼ばれ、通常我々が安静時や運動時に測定評価している $\dot{V}E$ やPetCO<sub>2</sub>値はこの点を指している。

#### § 結果および考察

運動によって呼吸化学調節フィードバックシステムを構成するCentral controllerおよびPeripheral plantの両サブシステムの特性は共に変化した。

##### 運動によるCentral controller 特性の変化

運動時のCentral controller 特性のスロープS値は安静値よりも有意に増加し(p<0.05)、X軸切片B値

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

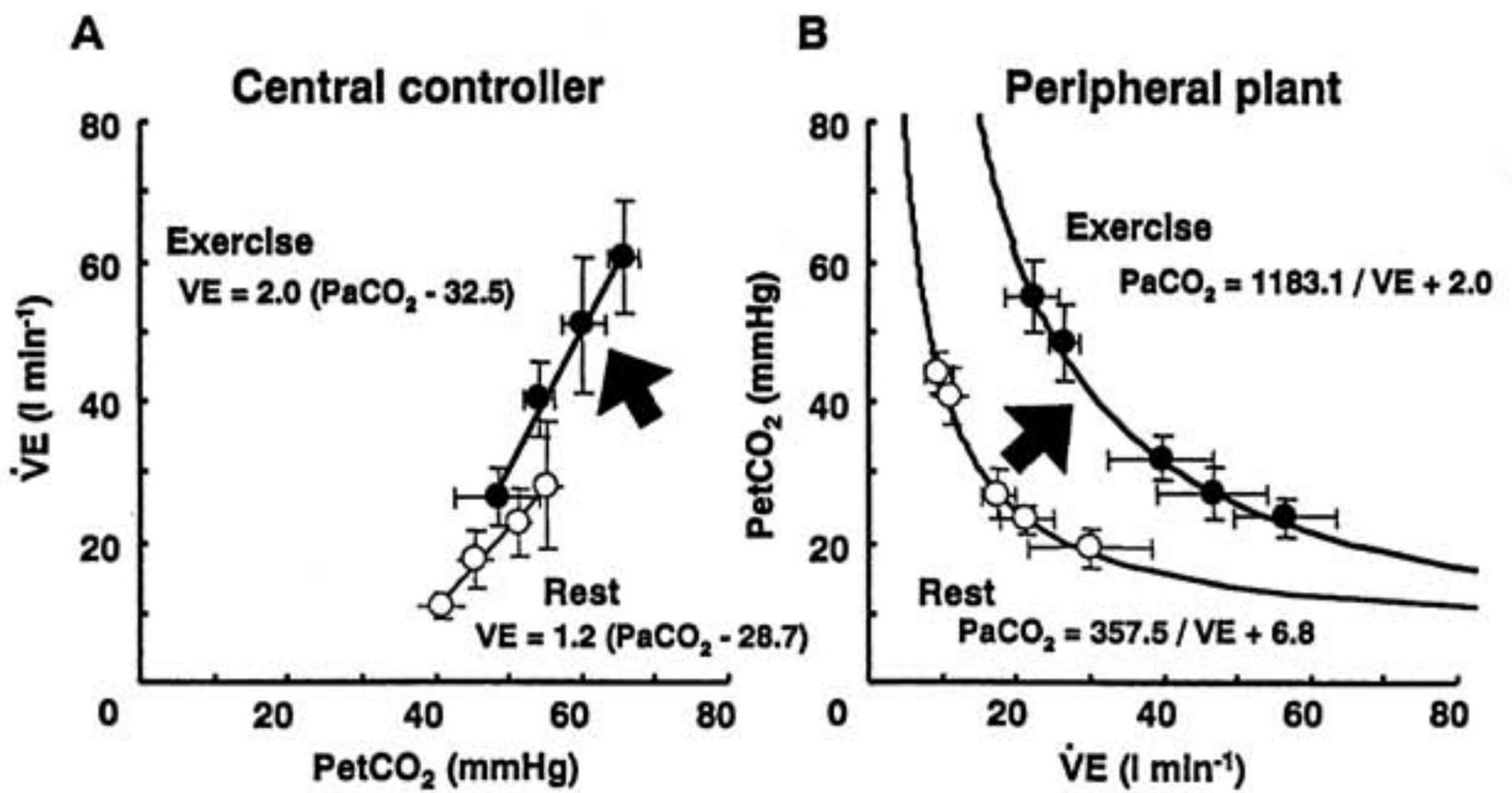


図 1 Characteristics of central controller (A) and peripheral plant (B) derived from pooled data from all subjects at rest and during exercise

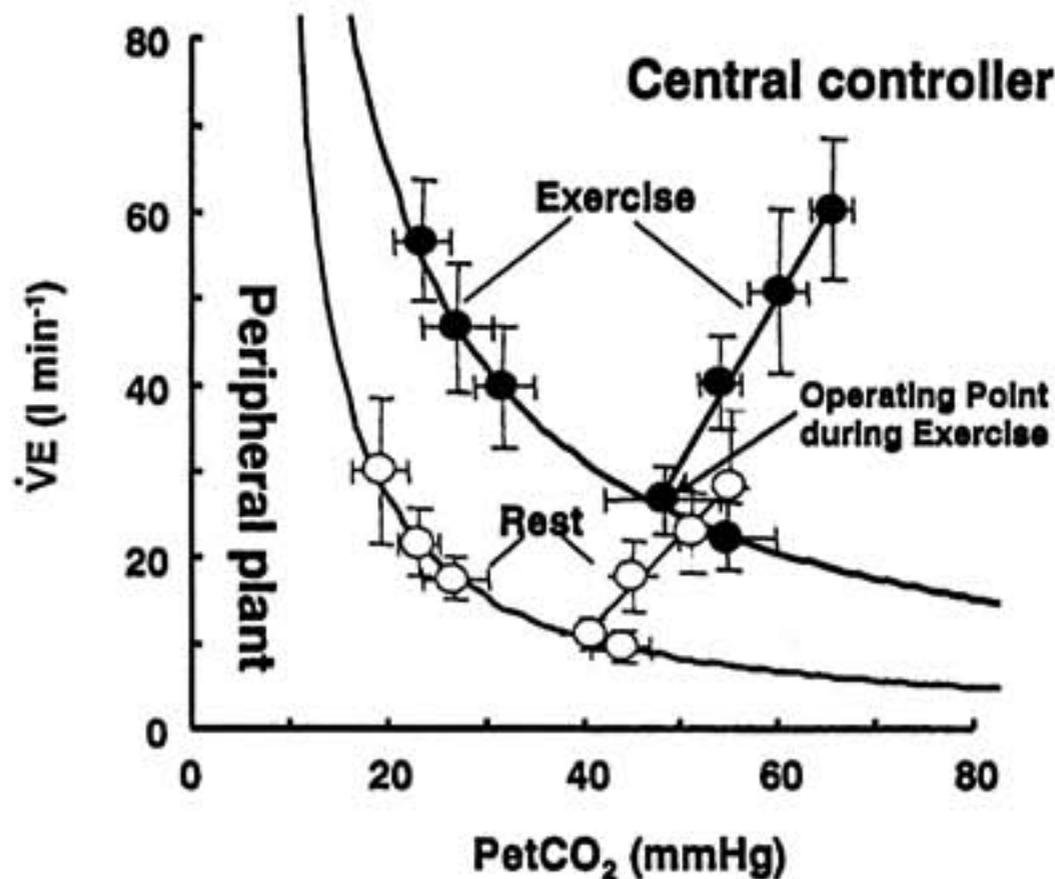


図 2 Integrated characterization of the chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram at rest and during exercise

は運動により有意な変化は認められなかった(図1-A)。これは運動によってCentral controllerのゲインの増加、すなわち中枢化学受容器や延髄呼吸中枢領域におけるCO<sub>2</sub>化学感受性が増していることを意味しており、Poon and Greene<sup>4)</sup>の報告と一致するものであった。しかし、他の先行研究では、運動によってCO<sub>2</sub>

化学感受性は変化しない、逆に低下するなどの報告もあり、研究者間で必ずしも一致した結果が得られていない。これには方法論の差異<sup>9)</sup>が一部関係していると考えられるが、むしろCentral controllerの特性が種々の条件下で容易に変化し得る性質を有していることに起因していると思われる。今後、運動時換気亢進

のメカニズムの検討にあたっては、同一の運動負荷条件下で Central controller の特性に影響を及ぼす中枢および末梢性の要因やそれらの相互作用に関する解析を進める必要性があると考えられる。

#### 運動による Peripheral plant 特性の変化

Peripheral plant 定量特性、すなわち双曲線関係で近似した  $\dot{V}E \rightarrow \text{PetCO}_2$  関係の A 値は運動によって有意 ( $p < 0.01$ ) に増加し、逆に Y 軸漸近線である C 値は有意 ( $p < 0.05$ ) に減少した (図 1-B)。Peripheral plant の特性は概念的には代謝双曲線式 ( $\text{PaCO}_2 = 863 \times \dot{V}\text{CO}_2 / (\dot{V}E \times (1 - \text{VD}/\text{VT}))$ ) を用いて説明することができる<sup>16)</sup>。すなわち、式が示すように  $\dot{V}E$  の変化によって最終的に決定される  $\text{PaCO}_2$  値は、 $\text{CO}_2$  産生量と死腔換気率の両パラメータによって決定される。したがって、その機能特性は主に全身での、特に運動時では活動筋における代謝機能と、肺でのガス交換機能の両者を反映する指標となり得る。したがって、本研究において観察された Peripheral plant 特性の運動による右上方シフト (A 値の増加) は、運動時に産生される  $\text{CO}_2$  産生量の変化を主に反映していると考えられる。一方、その漸近線のシフト (C 値の減少) は、換気亢進時における血中  $\text{CO}_2$  排泄効率の向上を示しており、これは、運動時の有効肺胞換気の増加 ( $\text{VD}/\text{VT}$  の減少) や、呼吸筋自体の仕事量減少に伴う  $\text{CO}_2$  産生量の減少などが関係していると考えられる。

平衡線図解析の結果、運動によって、両サブシステムの交点で決定される動作点の  $\dot{V}E$  値は、 $\text{PetCO}_2$  の増加を伴って有意 ( $p < 0.01$ ) に増加することがわかる (図 2)。

#### § 結論

運動時換気亢進は呼吸化学調節系の Central controller と Peripheral plant の両者の特性の質的な変化によって生じる。今後、運動時の換気決定機構や心

不全患者に見られる換気異常の機序解明には、本定量評価法を用いた解析的アプローチが有用であることが示唆された。

#### § 文献

- 1) Wasserman K, Whipp BJ and Casaburi R : In : Handbook of Physiology, The Respiratory System. Control of Breathing. Bethesda MD, Am Physiol Soc, 1986, 595-620
- 2) Kao FF : An experimental study of the pathways involved in exercise hyperpnea employing cross-circulation techniques. In : Regulation of Human Respiration, Ed by Cunningham DJC and Lyoyd BB, Blackwell, Oxford, 1963, 461-502
- 3) Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, et al : Integrated characterization of chemoreflex system controlling ventilation in human using an equilibrium diagram. *Eur J Appl Physiol*/submitted 2003
- 4) Poon CS and Greene JG : Control of exercise hyperpnea during hypercapnia in humans. *J Appl Physiol* 1985 ; 59 : 792-797
- 5) Berkenboshh A, Bovill JG, Dahan A, et al : The ventilatory  $\text{CO}_2$  sensitivities from Read's re-breathing method and the steady-state method are not equal in man. *J Physiol* 1989 ; 411 : 367-377
- 6) Cunningham DJC, Robbins PA and Wolff CB : In : Handbook of Physiology, Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of  $\text{CO}_2$  and  $\text{O}_2$  and in arterial pH. Bethesda MD, Am Physiol Soc, 1986, 476-528

## 慢性心不全患者の運動時換気応答に及ぼす生理学的死腔率と 中枢性二酸化炭素ガス化学反射感受性の影響

山田邦博\* 麻野井英次\* 茶谷健一\* 山崎 継敬\* 上野博志\*  
織田慶孝\* 亀山智樹\* 平井忠和\* 能沢 孝\* 井上 博\*

### § 背景と目的

肺胞換気式 [ $\dot{V}E/\dot{V}CO_2=863/(PaCO_2 \times (1-V_D/V_T))$ ] ( $\dot{V}E$ :分時換気量,  $\dot{V}CO_2$ : $CO_2$ 排出量,  $PaCO_2$ :動脈血 $CO_2$ 分圧,  $V_D$ :生理学的死腔量,  $V_T$ :一回換気量)によれば,二酸化炭素ガス( $CO_2$ )換気当量は生理学的死腔率( $V_D/V_T$ )と中枢における $CO_2$ のセットポイントにより決定される。従来より,慢性心不全では肺血流量の低下による $V_D/V_T$ の増加が運動時過剰換気の原因と考えられてきた。しかし,最近心不全では $CO_2$ 化学感受性(Chemo)の亢進により $PaCO_2$ が低下し過剰換気を生じていることが注目されている。したがって運動時過剰換気の原因が,これらのいずれであるかを知ることは,心不全治療の標的を考える上で極めて重要と思われる。なぜならChemoの亢進には交感神経活動の関与が示唆され, $V_D/V_T$ の増加を来す肺血流量の低下は心予備力の低下と関連するからである。

そこで,慢性心不全患者の個別治療に向けて,運動時過剰換気に及ぼす $V_D/V_T$ とChemoの影響の検討を試みた。

### § 対象と方法

慢性心不全例27例を対象とした。男性17名,女性10名,平均左室駆出分画は34.5%,平均身体活動能指標は5.6 METsであった。基礎心疾患は拡張型心筋症13例,肥大型心筋症(拡張相)4例,心臓弁膜症4例,陳旧性心筋梗塞2例,その他の心疾患が4例であった。心機能が正常で,運動時過剰換気を認めない9例(正常例)を対照とした。心肺運動負荷試験による $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeから運動時換気応答を評価した。中枢性の

Chemo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,呼気終末 $CO_2$ 分圧( $ETCO_2$ )と分時換気量( $\dot{V}E$ )を追跡した。 $CO_2$ 吸入中の $ETCO_2$ を横軸に $\dot{V}E$ を縦軸にプロットし,その傾きをChemoの指標とした。運動中の $V_D$ は,嫌気性代謝閾値の時点で動脈血を採血し, $PaCO_2$ ,混合呼気ガス $CO_2$ 分圧( $PECO_2$ ), $\dot{V}CO_2$ , $\dot{V}E$ , $V_T$ およびマスクの死腔量( $V_{Dm}$ )から $V_D(L)=V_T(L) \times (PaCO_2 - PECO_2)/PaCO_2 - V_{Dm}(L)$ の関係式を用いて算出した。

これまで測定した94例の心不全患者では, $\dot{V}E/\dot{V}CO_2=1.19 \times \dot{V}E - \dot{V}CO_2$  slope - 2.79,  $PaCO_2 = -0.29 \times$  Chemo + 42.02の関係が成り立った。この関係式を肺胞換気式に代入し $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope =  $0.84 \times \{863/[(-0.29 \times$  Chemo + 42.02)  $\times (1 - V_D/V_T)]\} + 2.34$ の関係式を導出した。Chemoと $V_D/V_T$ を変化させたときの $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeを算出し,Chemoと $V_D/V_T$ を水平軸, $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeを垂直軸とした3次元平面を作成した。この平面を正常例のChemoと $V_D/V_T$ の平均値+2×標準偏差の正常上限で4つの象限に分類した。この平面上に実測値をプロットし運動時過剰換気の病態を4つに分類した(図1)。

### § 結果

図1の右上は $V_D/V_T$ が大きくかつChemoが大きい群,右下は $V_D/V_T$ は正常で,Chemoが大きい群,左上は $V_D/V_T$ が大きく,Chemoが正常の群,左下が $V_D/V_T$ もChemoも正常の群を示した。運動時過剰換気を呈したほとんどの症例は,予測平面に対応したChemoの亢進あるいは $V_D/V_T$ 増加の領域に分布した。しかし症例のなかには予測平面からは正常換気領域にありながら実際は運動時過剰換気を呈した症例が存在した。

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

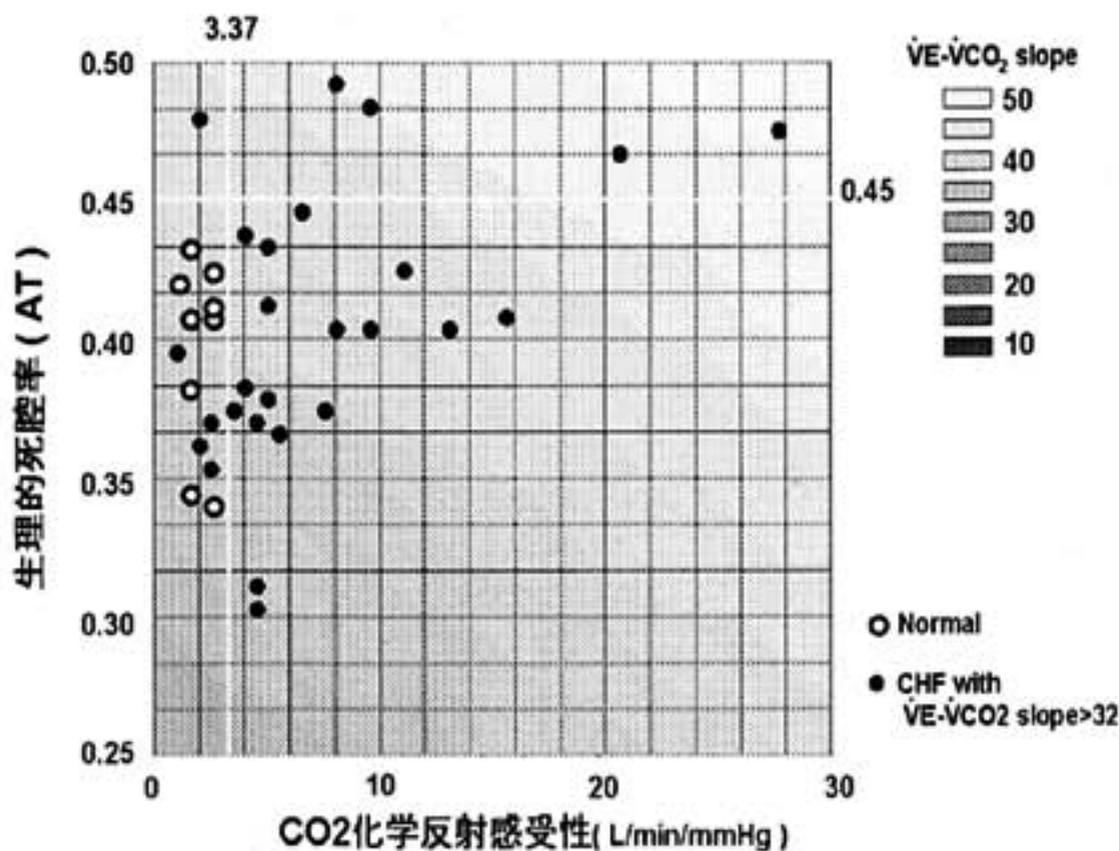


図1 運動時過換気群における死腔率とCO<sub>2</sub>化学反射の貢献度

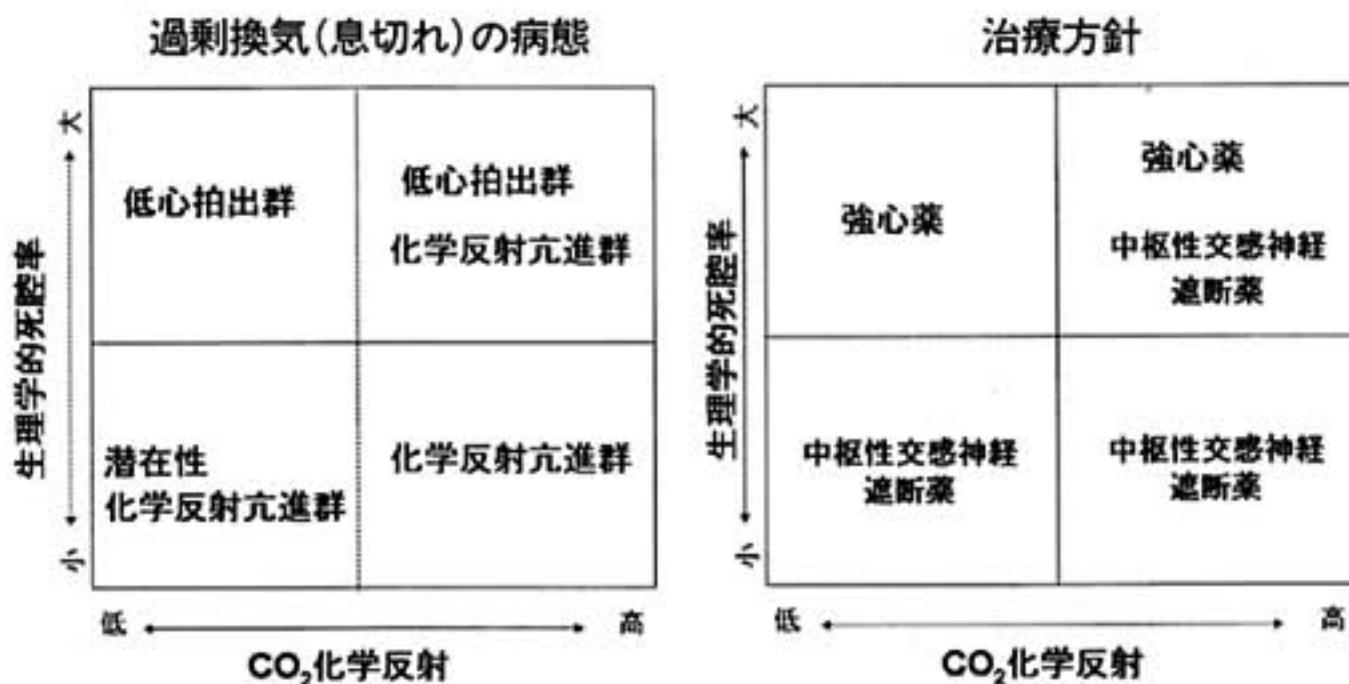


図2 病態に即した治療方針

§ 考察

V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>の増大の背景である心予備力の低下と、Chemoの亢進の組み合わせから運動時過剰換気の病態を4つの象限に分類し、これら運動時過剰換気の病態に対応した治療法を考案した(図2)。心予備力を短期あるいは長期的に改善する治療法と、Chemoを抑制する治療のいずれを主体とするかにより運動時過剰換気の改善効果が異なる可能性がある。これらの治療法が実際に過換気の是正に有効であるかは、今後の検討が必要である。V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>もChemoも正常であるにもかかわらず実際には運動時過剰換気を呈した症例は、安静時のChemoは正常であっても運動によりChemo

が亢進し運動時過剰換気を生じている可能性がある。運動時にも適用できるChemoの測定法の開発が必要である。

§ 結語

慢性心不全患者の運動時過剰換気におけるV<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>とChemoの占める貢献度は個々の症例により異なっており、V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>とChemoの換気応答への貢献度を知ることにより、個々の患者の病態に即したより有効な治療法を設定できる可能性がある。

## § 文献

- 1) Wada O, Asanoi H, Miyagi K, et al : Importance of abnormal lung perfusion in excessive exercise ventilation in chronic heart failure. *Am Heart J* 1993 ; **125** : 790-798
- 2) 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
- 3) Chua TP, Clark AL, Amadi AA and Coats AJS : Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; **27** : 650-657
- 4) Ponikowski P, Francis DP, Piopoli M, et al : Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001 ; **103** : 967-972

## 慢性心不全患者における左室拡張能と 運動耐容能の関連に関する検討

宇野正人\* 長田尚彦\* 東 伸行\* 伊藤香絵\* 鈴木健吾\*  
田村政近\* 井上康二\* 明石嘉浩\* 関 敦\* 鮫島久紀\*  
鈴木規之\* 大宮一人\* 三宅良彦\* 伊澤和大\*\* 渡辺 敏\*\*

### § 背景

元来心不全とは、心収縮能の低下から浮腫や呼吸困難などの症状を呈する症候群と認識されていた。しかし1980年代より、心収縮能が保たれた心不全症例が多く存在することが明らかになり、近年収縮能の低下のみならず、拡張能異常も心不全の原因として広く認められるようになった。Rihalらは、収縮不全のある症例において、拡張不全の程度は予後予測に極めて重要であると報告した<sup>1)</sup>。また、XieらはEF<40%、NYHA II~IVのうっ血性心不全100例を対象とした検討で、左室急速流入期波の減衰時間(DCT)<140 msecが最も強力な予後予測因子であると報告した<sup>2)</sup>。一方、運動耐容能の指標も心不全の予後を強力に規定する因子として有用であるが、それらの指標と心収縮力とは関連がないとされている<sup>3)</sup>。心不全の重症度と左室拡張機能障害の程度は密接に関連すると考えられるが、心不全患者における運動耐容能と拡張能の関係を研究した報告<sup>4-6)</sup>は少なく、いまだ不明な点が多い。

### § 目的

心不全患者における、拡張能指標と運動耐容能や神経体液性因子との関連を検討すること。

### § 対象と方法

#### 1) 対象

心不全で当院に入院歴があり、臨床的に安定している心不全患者44例(57.2±12.9歳、男性41例、女性3例)とした。基礎疾患は、拡張型心筋症29例、陳旧性心筋梗塞13例、肥大型心筋症1例、高血圧性心疾患1

例であった。

#### 2) 血液検査

安静臥床後、肘静脈より採血し、ノルアドレナリン(NA)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)濃度を測定した。

#### 3) 心肺運動負荷試験

全例自転車エルゴメータを用いた症候限界性心肺運動負荷試験をramp負荷にて施行し、最高酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeを測定した。

#### 4) 左室収縮能、拡張能

心臓超音波検査を全例に施行し、収縮能の指標として左室駆出率(EF)、拡張能指標として左室拡張早期流入波の減衰時間(DCT)を測定した。また、DCT<200 msecを拘束性障害があると考え拡張障害群と設定し、DCT>200 msecを非拡張障害群の2群に群別した。

#### 5) 統計学的検討

全ての測定値は、平均値±標準偏差で示した。群間比較は分散分析を用い、各群の比較はBonheroni法を使用し、 $p<0.05$ を有意とした。

### § 結果

#### 1) 対象者背景

群別の背景因子を表1に示す。DCT値は、拡張障害群で152.3±14.3 msec、非拡張障害群では211.6±73.8 msecであり、両群間には $p<0.05$ の有意差を認めた。しかし、EFなどの指標を含め他の因子に関しては、両群間でいずれも有意差を認めなかった。

#### 2) DCTと各因子の関係

対象全体における各因子との検討では、DCTと $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeとの間に $r=0.32$ 、 $p<0.05$ の弱い相関関係を示したが、他の因子間にはいずれも相関関係は認められなかった。

\*聖マリアンナ医科大学循環器内科

\*\* 同 リハビリテーション部

(〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1)

## 高尿酸血症における内皮機能障害

富倉陽子\* 加藤雅彦\* 古瀬祥之\* 荻野和秀\* 井川 修\*  
重政千秋\* 久留一郎\*\* 小谷和彦\*\*\* 衣川 徹†

### § 背景と目的

近年、高尿酸血症が心血管病の危険因子あるいは心不全患者の予後推測因子であり<sup>1)</sup>、特に高血圧に合併した高尿酸血症は心血管病の独立した危険因子であることが各種疫学調査より明らかとなった<sup>2)~5)</sup>。しかし、高尿酸血症単独が心血管病の危険因子となり得るかについての報告はない。一方、血管内皮機能障害は動脈硬化の進展課程に初期の段階から関与することが知られ、血管内皮機能の評価は初期の動脈硬化を検出する方法として有用である<sup>6)~8)</sup>。そこで今回我々は、未治療の高尿酸血症患者における血管内皮機能について検討を行った。

### § 対象と方法

明らかな合併症を有しない未治療の男性高尿酸血症13例(平均年齢43±3歳)と、健常男性9例(49±5歳)を対象とした。血清尿酸値は高尿酸血症群で8.7±0.4 mg/dl、健常群で5.3±0.5 mg/dlであった。他、年齢、BMI値、平均血圧値、腎機能、血清コレステロール値、空腹時血糖値等は2群間に有意差を認めなかった。

血管内皮機能は、右上腕動脈における駆血解除後の反応性充血時の血管拡張反応(Flow mediated dilatation: FMD)を計測し評価した。超音波装置(Vingmed System 5 ultrasound machine, Vingmed Sound AB, Horten, Norway)を用い、10 MHzのプロローベにて右上腕動脈縦断像を描出した。血管径は拡張末期の内膜間距離を3カ所計測し、その平均値を求めた。安静5分

間の記録の後、右上腕に設置したカフにて220 mmHg、5分間の駆血を行い、駆血解除後の血管径の増加率を求め内皮依存性血管拡張反応(FMD)を求めた。15分の安静休憩後、ニトログリセリン300 μg舌下投与後の血管拡張反応を同様に計測し、内皮非依存性血管拡張反応(Nitrate Induced Dilatation: NID)として比較検討した。

### § 結果

FMDは高尿酸血症群では3.4±0.7%であり、健常群(6.5±0.7%)に比べ有意に低下していた( $p < 0.01$ )。一方、NIDは高尿酸血症群11.8±1.6%、健常群11.6±2.3%と両群間に有意差を認めなかった( $p = 0.95$ )。(表1, 図1)

### § 考察

今回の結果から、他の動脈硬化性疾患を合併していない無症候性高尿酸血症患者において内皮機能障害が認められることが明らかとなった。このことは、高尿酸血症が単独で血管内皮機能に影響を及ぼす因子であることと共に、高尿酸血症が独立した心血管病の危険因子となり得る可能性を示唆している。今回の結果より、明らかな合併症を有しない時点から、より積極的に高尿酸血症を改善する必要があると考えられる。

### § 文献

- 1) Anker S, Doehner W, Rauchhaus M, et al: Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; **107**: 1991-1997
- 2) Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, et al: Relation of serum uric acid to mortality

\*鳥取大学医学部病態情報内科

\*\* 同 大学院医学系研究科機能再生医科学

\*\*\* 同 医学部臨床検査医学

(〒683-8503 米子市西町 86)

†医学研究所北野病院健康管理センター

表 1 上腕動脈血流依存性血管擴張反應

|                                | controls<br>n=9 | hyperuricemia<br>n=13 | p value |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------|---------|
| Vessel size at rest(mm)        | 4.6±0.6         | 4.5±0.1               | 0.7     |
| Mean velocity at rest(cm/s)    | 4.7±0.6         | 4.2±0.4               | 0.53    |
| Hyperemia, %change in velocity | 180±27          | 202±29                | 0.61    |
| Flow-mediated dilation(%)      | 6.5±0.7         | 3.4±0.7               | <0.01   |
| Nitrate-induced dilation(%)    | 11.6±2.3        | 11.8±1.6              | 0.95    |

Values are presented as mean±SEM, p<0.05 vs controls

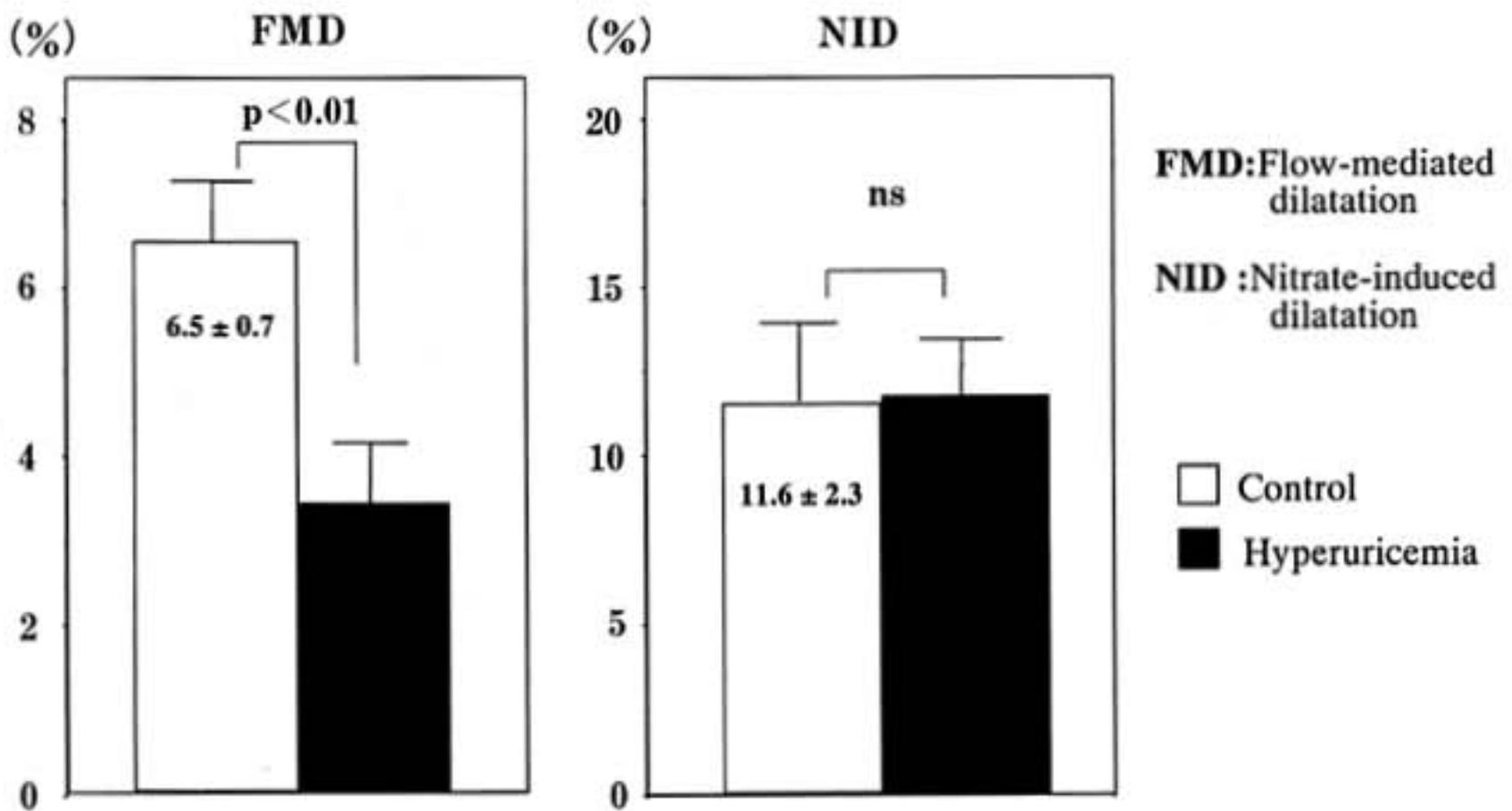


圖 1 上腕動脈血流依存性血管擴張反應

and ischemic heart disease : The NHANES I Epidemiologic Follow - up Study. *Am J Epidemiol* 1995 ; 141 : 637-644

- 3) Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, et al : Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999 ; 34 : 144-150
- 4) Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al : Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death : The Framingham heart Study. *Ann Intern Med* 1999 ; 131 : 7-13
- 5) Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al : Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA Study : *Hypertension* 2000 ; 36 : 1072-1078

- 6) Bonetti PO, Lerman LO and Lerman A : Endothelial dysfunction. A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; 23 : 168-175
- 7) Gokce N, Keaney J Jr., Hunter L, et al : Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41(10) : 1769-1775
- 8) Corretti M, Anderson T, Benjamin E, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery : a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 257-265

## 後肢虚血ラットモデルにおけるヘパリン運動療法の 効果と NO の役割の検討

平原大志\* 安 隆則\* 前嶋康浩\*\* 小林信彦\*  
上羽洋人\* 磯部光章\*\* 川上正舒\* 齋藤宗靖\*

### § 背景・目的

Arteriosclerosis obliterans (ASO)患者においては間欠性跛行や潰瘍の改善が主な治療目標であるが、末梢病変を合併し外科的治療の適応外と判断された症例の治療は困難である。現在までに、運動療法やヘパリン単独投与<sup>1)</sup>による ASO 患者の歩行能力の改善が報告されている。また我々は今までの研究でヘパリン運動療法により ASO 患者の自覚症状の改善、歩行能力の改善に効果があることを報告してきた<sup>2,3)</sup>。ヘパリン療法の虚血肢に対する効果は、ヘパリン投与により血液中の肝細胞増殖因子(HGF)が一過性に増加<sup>4)</sup>し急性効果による血管拡張と共に下位にシグナルを伝達した結果、細胞増殖により血管新生を促進すると推測される<sup>5,6)</sup>。また、運動による血管内皮のずり応力増加は eNOS 活性化(NO 増加)をもたらす血管新生が促進すると考えられている。最終的に血管新生の機序には NO 依存性の系と Ras を介する NO 非依存性の系が存在すると考えられるが、ヘパリン運動療法における 2 つの系の重要性については不明である。

今回、我々はラットを用いて下肢虚血に対するヘパリン運動療法の効果と血管新生のメカニズムとして、ヘパリン投与後の血漿 HGF 増加による eNOS の活性化が果たす役割について検討した。

### § 方法

右総腸骨動脈および右大腿動脈を結紮・切離し右後肢虚血を作製した 20 匹のウィスターラットを、1) Control 群、2) Exercise 群、3) Heparin 群、4) Heparin+Exercise 群の 4 群に投入した。Heparin 群は

300 U/kg の Heparin 皮下注を 2 回/日、Exercise 群はラット用トレッドミルで毎分 10 回転の運動(140 m/hr)を 1 回 30 分間(70 m)で朝夕 1 日 2 回施行した。Heparin+Exercise 群では運動の直前に Heparin を投与した。また、同じく右後肢虚血作製後の 15 匹のウィスターラットを NO 抑制による影響を検討するために NO 合成阻害薬である N-nitro-L-arginine-methyl ester(L-NAME) (40 mg/kg i.p.)を投与し L-NAME 投与モデルとし、1) Exercise 群、2) Heparin 群、3) Heparin+Exercise 群の 3 群に投入しそれぞれ Heparin 投与および Exercise 直前に L-NAME を投与した。また、L-NAME の量は投与後 1 時間のみ eNOS をブロックする量とし翌朝の血圧には変化を認めないことを全例で確認した。

各群において、右後肢虚血作製 2 日後よりそれぞれのプロトコルを連日 14 日間施行した。実験開始後、後肢血流測定、体重、血圧、心拍数を右後肢虚血作製直後と 7 日後、14 日後に測定した。運動能力測定は 7 日後、14 日後にラット用トレッドミルで測定し、後肢腓骨筋微小血管密度は 14 日後にラットを犠牲させて評価した。後肢血流測定は Laser Doppler imaging (LDI)を使用し体表より 1 mm 程度までの微小血管の血流を測定し、測定結果は、虚血側と健側にそれぞれ ROI を設定し ROI 中の blood volume を計算し、虚血側と健側比を perfusion ratio として表した。

#### 1) 右後肢虚血作製ラットモデルでの検討

4 群間の LDI による比較では 2 週間後の後肢の perfusion ratio は Control 群(0.675±0.037)、Heparin 群(0.744±0.112)と比較して Exercise+Heparin 群(0.814±0.059<sup>\*\*\*</sup>)で有意に改善した。また、運動能力は Control 群(44±32 秒)、Heparin 群(78±53 秒)と比較して Exercise 群(564±539 秒<sup>\*\*\*</sup>)、Exercise+Heparin 群(721±772 秒<sup>\*\*\*</sup>)で有意に増加した。各群

\*自治医科大学大宮医療センター循環器科  
(〒330-8503 さいたま市大宮区天沼町 1-847)

\*\*東京医科歯科大学大学院循環制御学

間の虚血肢微小血管密度は Control 群( $220 \pm 25.5/\text{mm}^2$ )と比較して Exercise+Heparin 群( $639 \pm 61/\text{mm}^2$ )で有意に増加した。\* $p < 0.05$  vs. Control, \*\* $p < 0.05$  vs. Heparin。

2) Heparin 運動療法において NO の果たす役割 (L-NAME 投与右後肢虚血作製ラットとの比較)

L-NAME 投与による 3 群間の LDI による比較では L-NAME 投与により perfusion ratio の改善は Heparin 群 (右後肢虚血ラット vs. L-NAME 投与右後肢虚血ラット:  $0.881 \pm 0.038$  vs.  $0.680 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ ) で完全に抑制された。Exercise 群 ( $0.821 \pm 0.051$  vs.  $0.961 \pm 0.06$ ) では抑制されず、Heparin 群では部分的に抑制されたと考えられた。

運動能力は Exercise+Heparin 群 (右後肢虚血ラット vs. L-NAME 投与右後肢虚血ラット:  $721 \pm 773$  秒 vs.  $215 \pm 149$  秒,  $p < 0.05$ ) で減少したが、Exercise 群 ( $564 \pm 539$  vs.  $324 \pm 262$  秒) では有意差がなく Heparin による効果が抑制された可能性が考えられた。Heparin 群 ( $78 \pm 53$  vs.  $37 \pm 21$  秒) も有意差はないが運動能力による判定は難しいと考えられた。

また、微小血管密度は Exercise+Heparin 群 ( $639 \pm 61$  vs.  $450 \pm 53/\text{mm}^2$ ) でのみ L-NAME により減少した。

## § 考察

以前に報告した ASO 患者の自覚症状改善と同様に、今回の我々の研究においてもヘパリン運動療法により perfusion ratio, 虚血後肢微小血管密度の改善を認め側副血行の増大 (arteriogenesis), 微小血管の増加 (vasculogenesis, angiogenesis) を認めた。これらは今回の我々の研究では血流についてはヘパリン投与単独、運動療法単独のみでは効果を認めなかったがヘパリン運動療法により有意な増加を認めた。運動能力については以前の報告<sup>2)</sup>と同様に運動療法単独でも有意な増加を認めておりヘパリン運動療法で有意差は認めなかった。

今回の研究では、NO 合成阻害薬 L-NAME 投与による検討によりヘパリンの効果は L-NAME 投与により抑制され、eNOS の活性化が抑制されたと考えられた。しかし、L-NAME 投与により運動療法の効果は抑制されなかった。HGF の伝達経路における Src family と NO の役割においてもその経路に NO に依存する系と依存しない系が報告<sup>6)</sup>されており、運動療法の効果が抑制されなかったことに eNOS の活性化、NO の増加を介さない機序が関係していることも示唆された。このため、ヘパリン運動療法の効果は部分的に抑制された結果となったと考えられた。

現在までにヘパリン運動療法により安定狭心症患者の運動能力と冠動脈側副血行路が増加し心筋虚血が改善すると報告<sup>9)</sup>されている。また Kawasaki disease の患者における検討でも心筋虚血がヘパリン運動療法により改善すると報告<sup>10)</sup>されている。その機序は明らかではないがヘパリン投与による HGF 増加が関係していると考えられており、我々の研究と同様に eNOS の活性化と NO 増加が関係していると考えられる。

## § 総括

ラット虚血肢モデルにおいてヘパリン運動療法は血流と運動能力において効果的であった。ヘパリンによる効果は NO 合成阻害薬である L-NAME により抑制され、ヘパリンによる血管新生の機序に eNOS の活性化による NO 増加が関係していることが示された。

## § 文献

- 1) Antonicelli R, Sardina M, Parciaroni E, et al: Randomized trial of the effects of low-dose calcium-heparin in patients with peripheral arterial disease and claudication. Italian CAP Study Group. *Am J Med* 1999; **107**: 234-239
- 2) Maejima Y, Ueba H, Kawakami M, et al: Src family kinases and nitric oxide production are required for hepatocyte growth factor-stimulated endothelial cell growth. *Atherosclerosis* 2003; **167**: 89-95
- 3) 安 隆則, 前嶋康浩, 齋藤宗靖, ほか: 閉塞性動脈硬化症に対するヘパリン運動療法の検討. 日本心臓リハビリテーション学会誌 2002; **7**: 143-146
- 4) Salbach PB, Bruckmann M, Walter-Sack I, et al: Heparin-mediated selective release of hepatocyte growth factor in humans. *Br J Clin Pharmacol* 2000; **50**: 221-226
- 5) Okada M, Matsumori A, Sasayama S, et al: Hepatocyte growth factor is a major mediator in heparin-induced angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **255**: 80-87
- 6) Maejima Y, Yasu T, Saito M, et al: Exercise after Heparin Administration: A New Therapeutic Program for Patients with Arteriosclerosis Obliterans. The 75th Annual Scientific Session of American Heart Association, Chicago, IL, November 18, 2000. ポスター発表. *Circulation* 2002; **106**: II-439
- 7) Stewart K, Hiatt W, Hirsch A, et al: Exercise

- training for claudication. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 1941-1951
- 8) Maejima Y, Ueba H, Kawakami M, et al : Src family kinases and nitric oxide production are required for hepatocyte growth factor-stimulated endothelial cell growth. *Atherosclerosis* 2003 ; **167** : 89-95
- 9) Fujita M, Sasayama S, Ohno A, et al : Improvement of treadmill capacity and collateral circulation as a result of exercise with heparin pretreatment in patients with effort angina. *Circulation* 1988 ; **77** : 1022-1029
- 10) Tatenos S, Terai M, Kohno Y, et al : Alleviation of myocardial ischemia after Kawasaki Disease by heparin and exercise therapy. *Circulation* 2001 ; **103** : 2591-2597

## 培養骨格筋細胞への圧力刺激はSDHおよび 細胞内情報伝達蛋白質を亢進する

森田憲輝\* 沖田孝一\*\* 飯塚健治\* 及川孝司\*\*\* 米澤一也\*\*  
永井龍哉\*\* 徳光幸子\*\*\* 村上 猛\* 北畠 顕\*\* 川口秀明\*

### § 緒言

骨格筋はその活動中において、神経からの電氣的興奮による刺激のみならず、収縮や弛緩に伴う機械的刺激にも曝されている。その骨格筋に負荷される機械的刺激には、骨格筋が引っ張られることで生じる伸展刺激と、張力の発生に伴って筋内部に生じる圧力刺激の二つがある。これまでの研究において伸展刺激の作用として、骨格筋代謝および細胞内情報伝達の活性化、そして遺伝子発現の増強が発生することが報告されている<sup>1)4)</sup>。一方、もう一つの機械的刺激である圧力については、Ballard, et al<sup>5)</sup>が歩行運動や走運動中の骨格筋内部の圧力を測定し、それらの動作中の活動筋内部で180~270 mmHgまで圧力が上昇したと報告している。しかしながら、圧力負荷刺激の骨格筋組織に及ぼす生理学および生化学的作用についてはこれまでは検討されていない。Ballard, et al<sup>5)</sup>が報告したような高い圧力が負荷されていることや、筋内圧の上昇が張力発揮という骨格筋の活動期で発生することを考慮すると、何らかの生理学・生化学的作用を有していると推測される。そこで、本研究は人為的な圧力負荷が骨格筋の好氣的代謝に影響するかどうかを、培養骨格筋細胞への空気による圧力負荷を行うことによって検討した。

### § 方法

培養骨格筋細胞はラットL6骨格筋芽細胞を用いた。継代培養には一般的な培養条件である5% CO<sub>2</sub>, 37°Cの条件下で5% fetal bovine serum(FBS)を含

むDMEMを使用した。圧力負荷は当研究室で作成した圧力負荷装置を用いて、160 mmHgの大気圧を37°Cで3時間負荷した。

コハク酸脱水素酵素(succinate dehydrogenase, SDH)活性は、可溶性ホルマザンの前駆体であるWST-1(同仁化学)を用いた酸化還元反応に基づく比色定量法によって測定した。

グルコースの利用を評価するために、2-[<sup>3</sup>H]-Deoxy-glucose(2-[<sup>3</sup>H] DG)のL6細胞への取り込みを測定した。圧力負荷後、10分間の10 μM 2-[<sup>3</sup>H]DG (0.5 μCi/ml, Amersham)の細胞内への取り込み量を液体シンチレーションカウンターで測定した。

乳酸量は乳酸測定器(YSI 1500 Sport)を用いて測定した。細胞外への乳酸排出を圧負荷直後の実験用DMEMの乳酸値から圧負荷直前の値を差し引いた値より算出した。また、細胞内の乳酸残存量は、圧力負荷後、細胞を一定量の培養液に回収し、細胞を超音波破壊し、細胞内液を含む溶液の乳酸値より1 dish当たりの細胞内乳酸量を算出した。

細胞内情報伝達蛋白質はWestern blotを用いて検討した。凍結融解によってL6細胞の細胞膜を破壊し、その後、遠心分離によって細胞内可溶化分画を抽出した。細胞内可溶化分画をSDS-PAGEで展開した後、ニトロセルロース膜に転写し、リン酸化 extracellular regulated-signal kinases(ERK)を認識する抗体(Promega)、そしてECL(Amersham)を用いてリン酸化ERKを検出した。

### § 結果

圧力負荷を行ったL6細胞のSDH活性は、圧力負荷を行っていない細胞の2.6倍に活性が亢進していた(図1A)。2-[<sup>3</sup>H]DGの細胞内への取り込みも、圧力負荷によって2.2倍に亢進していた(図1B)。

\*北海道大学大学院医学研究科病態医科学分野

\*\* 同 循環病態内科学分野

(〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目)

\*\*\*北海道医療大学薬学研究科

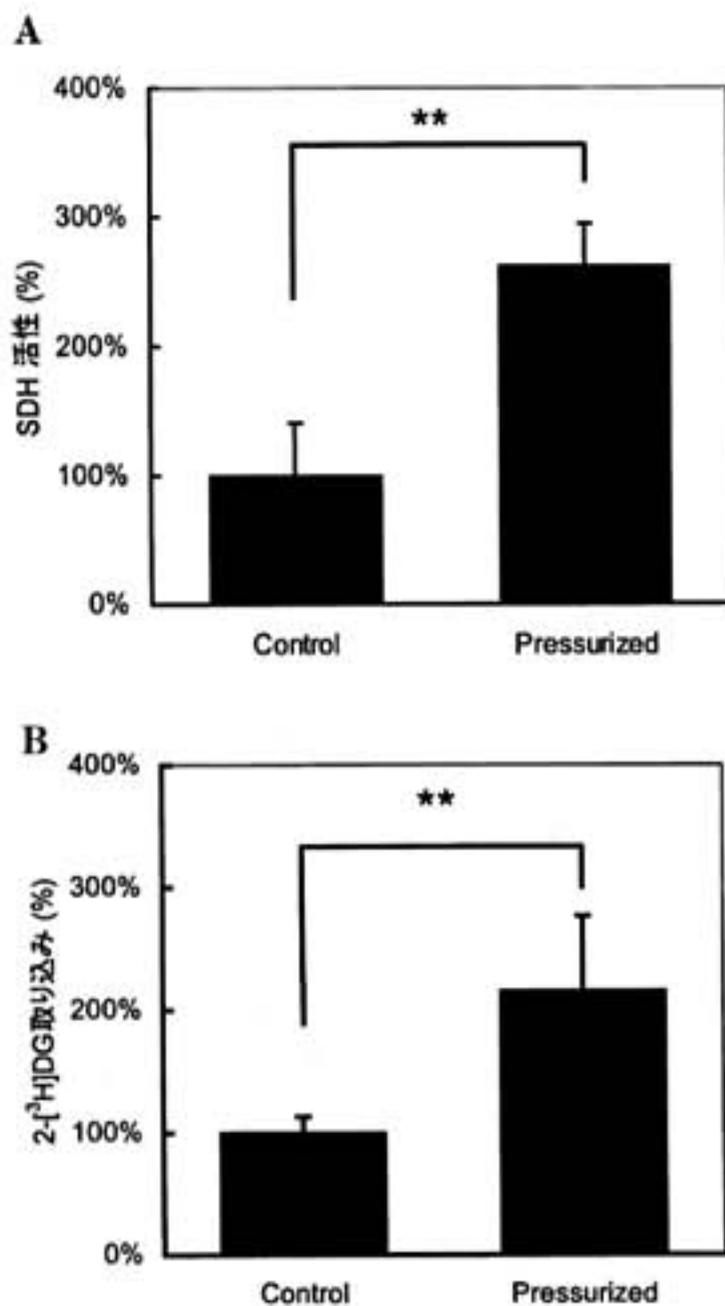


図1 SDH 活性および 2-<sup>3</sup>H] DG 取り込み量

平均値±標準偏差(A:SDH 活性, n=5; B:2-<sup>3</sup>H] DG 取り込み量, n=10). いずれのグラフも通常圧(Control)に対する比率. \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

細胞外への乳酸排出は、圧力を負荷しない細胞で  $6.8 \pm 0.7 \mu\text{mol/dish}$  lactate であったが、圧力を負荷した細胞では  $3.7 \pm 0.5 \mu\text{mol/dish}$  と有意に乳酸排出が抑制されていた。細胞内の乳酸量は圧力負荷を行っていない細胞が  $0.23 \mu\text{mol/dish}$  で、圧力負荷細胞が  $0.32 \mu\text{mol/dish}$  であり、圧力負荷を受けた細胞が有意に高い値であった。しかし、細胞内乳酸量の差は乳酸排出量の差ほど大きくなく、細胞外への乳酸排出と細胞内乳酸量の総和は、圧力負荷を行った細胞で有意に小さい値であった。

細胞内情報伝達蛋白質であるリン酸化 ERK 蛋白質のリン酸化体は圧力負荷によって有意に増加していた(図2)。

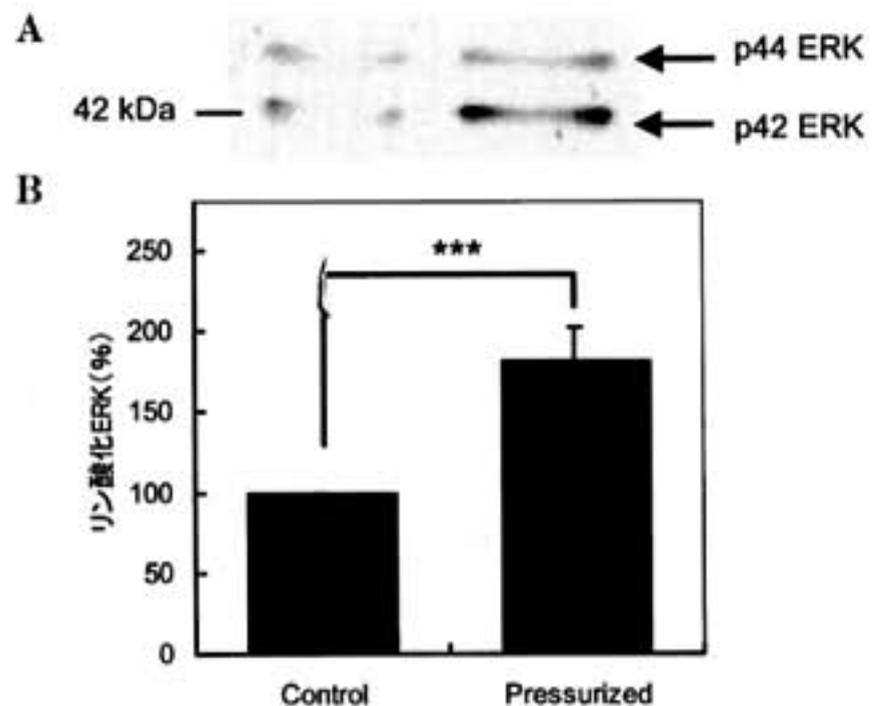


図2 リン酸化 ERK 蛋白質

各レーンには等量の細胞可溶化分画(25  $\mu\text{g}$ )をアブライした。A:リン酸化 ERK 蛋白質の代表例; B:リン酸化 ERK の定量化分析の結果(n=5)。グラフは平均値±標準偏差(通常圧(Control)に対する比率)。\*\*\*p<0.001。

## § 考察

身体活動中において活動骨格筋の内圧が上昇していることはこれまでも報告されているが、筋内で上昇した圧力の生理学および生化学的作用については未解明であった。本研究はこの課題の解明を試み、その結果、圧力刺激は骨格筋細胞の SDH 活性およびグルコース取り込みを亢進し、また、乳酸産生を抑制することを明らかとした。これらの知見は圧力刺激が骨格筋細胞の好氣的代謝活性を亢進したことを強く示唆するものである。

圧力刺激が亢進した SDH 活性、つまり TCA 回路の活性は、おもに ADP/ATP 比によって調節されている。これを踏まえると、以下のような2つの圧力刺激による好氣的代謝の活性化機序が考えられる。ひとつは、神経刺激によって生じる筋収縮に伴う ATP 消費反応、具体的には、本実験で用いた細胞では、クロスブリッジの形成は起きないため  $\text{Ca}^{2+}$  などの細胞内物質の膜を介した輸送が亢進した可能性がある。二つ目の可能性としては、圧力刺激が収縮蛋白質なども含む蛋白質合成を促進したことが考えられる。L6骨格筋筋芽細胞は筋線維(myofiber)や筋管細胞(myotube)に分化する性質がある。この過程では代謝が活性化し、多くの ATP も消費する。今回の実験では細胞増殖や肥大という細胞の成長に関わる細胞内情報伝達蛋白質である ERK が活性化しており、この結果は圧力刺激が蛋白質合成を促進したことを意味する可

能性がある。現時点では、これらの可能性は推測であり今後の検討が必要であるが、以上の結果は、骨格筋収縮由来の代謝活性化メカニズムの解明に有用と思われる。

以上の結果より、本研究では圧力刺激が骨格筋細胞の好氣的代謝活性を亢進したことを明らかにした。そして、これらの知見は、筋収縮中の筋内圧上昇が骨格筋の代謝的反応もしくは骨格筋組織の適応を導く刺激の一つである可能性を提示する。

## § 文献

- 1) Boppart MD, Hirshman MF, Sakamoto K, et al : Static stretch increases c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase activity and p38 phosphorylation in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001 ; 280 : C 352-C 358
- 2) Hatfaludy S, Shansky J and Vandenburg HH : Metabolic alterations induced in cultured skeletal muscle by stretch-relaxation activity. *Am J Physiol* 1989 ; 256 : C 175-C 181
- 3) Ihlemann J, Ploug T, Hellsten Y, et al : Effect of tension on contraction-induced glucose transport in rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : E 208-E 214
- 4) McKoy G, Ashley W, Mander J, et al : Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol* 1999 ; 516 : 583-592
- 5) Ballard RE, Watenpaugh DE, Breit GA, et al : Leg intramuscular pressures during locomotion in humans. *J Appl Physiol* 1998 ; 84 : 1976-1981

## 肥大型心筋症の運動に対する冠微小循環応答

井澤英夫\* 山田 晶\* 浅野展行\* 磯部 智\*  
野田明子\*\*\* 奥村健二\* 室原豊明\* 横田充弘\*\*

### § 背景

肥大型心筋症(HCM)の病態生理に心筋虚血が重要な役割を担っていることが数多く報告されている<sup>1)</sup>。HCM 症例の剖検所見では、心筋内微小動脈において弾性線維の増生を伴う内膜の肥厚と内腔の狭小化、弾性板の断裂像を認め、微小動脈の器質的異常が心筋虚血の原因として考えられている<sup>2)</sup>。また、運動中は心筋虚血により左室コンプライアンスが低下した結果、左室拡張末期圧(LVEDP)は上昇する。

したがって、HCM 患者における運動負荷試験中のLVEDPの経時的変化を評価することにより運動中の血管機能を評価することが可能であると考えられる。

### § 方法 1

非閉塞性 HCM 20 例と非典型的胸痛があるため冠動脈造影を行うも有意狭窄を認めなかった Control 群 5 例を対象とした。全例において左室内に右橈骨動脈からマイクロマノメーターつきカテーテルを留置し、症候限界性仰臥位エルゴメーター負荷試験を施行した。負荷は 25 Watt より開始し、3 分ごとに 25 Watt ずつ増加した。運動負荷試験中、心エコー図と左室圧波形を連続して記録し、LVEDP、左室収縮特性(LVdP/dtmax)、左室弛緩特性(時定数 T 1/2)を解析した。また、別の日に運動負荷タリウム心筋血流シンチを行った。

### § 結果 1

Control 群は運動負荷試験開始直後に LVEDP が増

大し、その後すぐにプラトーになった。一方、HCM 群は運動負荷試験中の LVEDP の経時的パターンから 2 群に分類した。運動負荷試験中、LVEDP が漸次増大した症例(Group I : 11 例)と、LVEDP が運動負荷試験開始直後には増大するも、ある時点から漸減する 2 相性パターンを示した症例(Group II : 9 例)とに分類した。

心室中隔壁厚(Control 群 :  $10 \pm 1$  mm, Group I :  $20 \pm 4$  mm, Group II :  $17 \pm 1$  mm)は Group I が最も厚かった。左室 Ejection Fraction は全例とも正常(Control 群 :  $67 \pm 10$  %, Group I :  $72 \pm 9$  %, Group II :  $69 \pm 8$  %) で 3 群間に差を認めなかった。左室拡張末期径は Group I, II ともに有意に減少したが両群間に差はなかった。

すべてのグループで運動負荷試験中、心救数の増加に伴い LVdP/dtmax は増大し、T 1/2 は短縮した。末梢静脈血中のノルエピネフリン濃度は、運動負荷試験前、最大運動時ともに 3 群間で差はなかった。

運動負荷心筋血流シンチの結果、運動負荷後の欠損スコアの総和、運動負荷後と安静時の欠損スコアの差、ともに Group I が Group II に比較し有意に大であった。

### § 方法 2

次に、非閉塞性 HCM 23 例を対象に、Nicorandil 0.1 mg/kg または Propranolol 0.15 mg/kg を無作為に静脈内投与し、その前後で上記と同様の仰臥位エルゴメーター負荷試験を行った。

### § 結果 2

HCM 患者は運動中の LVEDP の経時的パターンから上記と同様に 2 群に分類した(Group I : 13 例, Group II : 10 例)。Group I の症例では、Nicorandil

\*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)

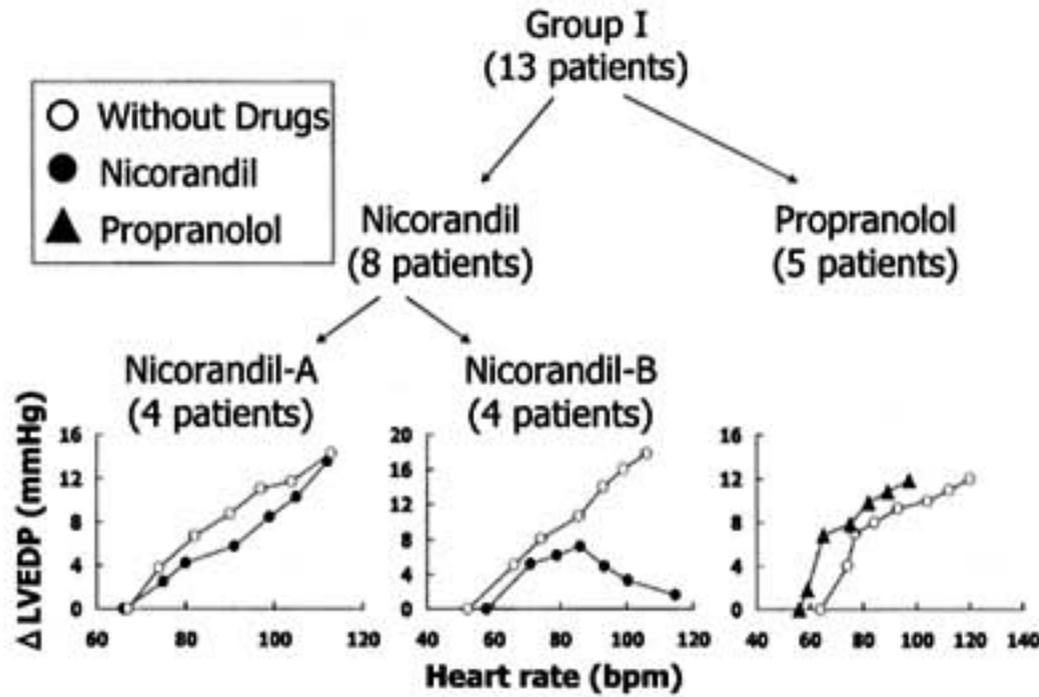


図 1

を投与した 8 例の内 4 例は HR- $\Delta$ LVEDP 関係が投与前後で変化せず、残り 4 例は Nicorandil 投与後 2 相性パターンとなった(図 1)。Group II の症例で Propranolol を投与したすべての症例で LVEDP の 2 相性パターンが消失した(図 2)。

§ 考察

HCM では心筋内微小動脈の器質的異常が原因となり、運動により心筋虚血が惹起されると考えられている。しかし、今回の結果から、Group I の症例の中で Nicorandil 投与後 LVEDP が 2 相性パターンに変化した症例や、Group II の症例では器質的に異常な心筋内 small artery が少ないために交感神経刺激や Nicorandil のような血管拡張薬に应答して冠血流が改善され、LVEDP が 2 相性パターンになると考えられた。Group II の症例において、Propranolol 投与後 2 相性パターンが消失したことも、この仮説を支持するものと考えられる。

§ 結語

HCM では運動により LVEDP は一般に单相性に上昇し、左室 stiffness の増大を示唆する。しかし、一部の症例では LVEDP は 2 相性変化を示し運動強度の増大にもかかわらず左室 stiffness の改善が示唆された。この機序として  $\beta$  受容体刺激による冠微小循環の機能的改善が考えられた。また、Nicorandil は HCM の冠微小循環障害を改善する可能性が示唆された。

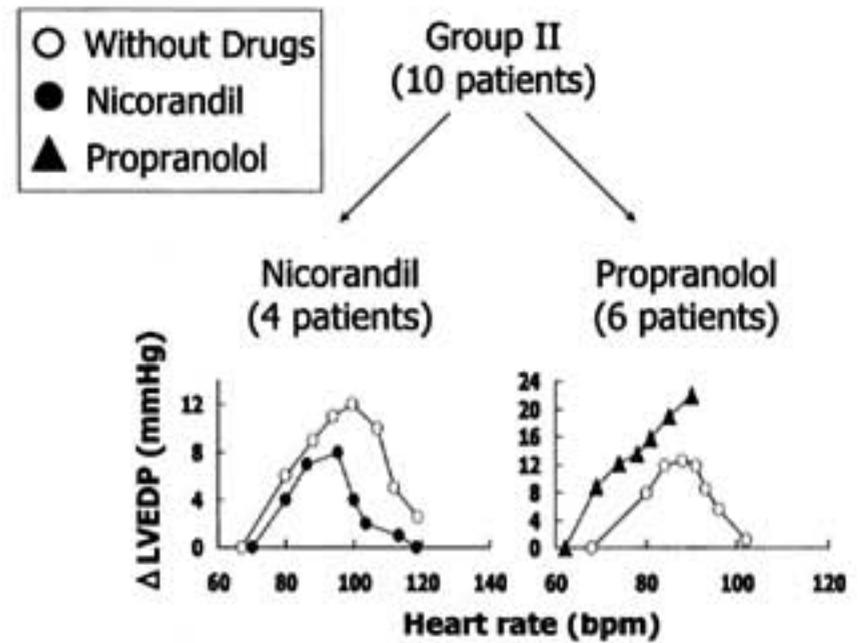


図 2

§ 文献

- 1) Pasternac A, Noble J, Streulens Y, et al : Pathophysiology of chest pain in patients with cardiomyopathies and normal coronary arteries. *Circulation* 1982 ; 65 : 778-788
- 2) Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, et al : Intramural (small vessel) coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1986 ; 8 : 545-557

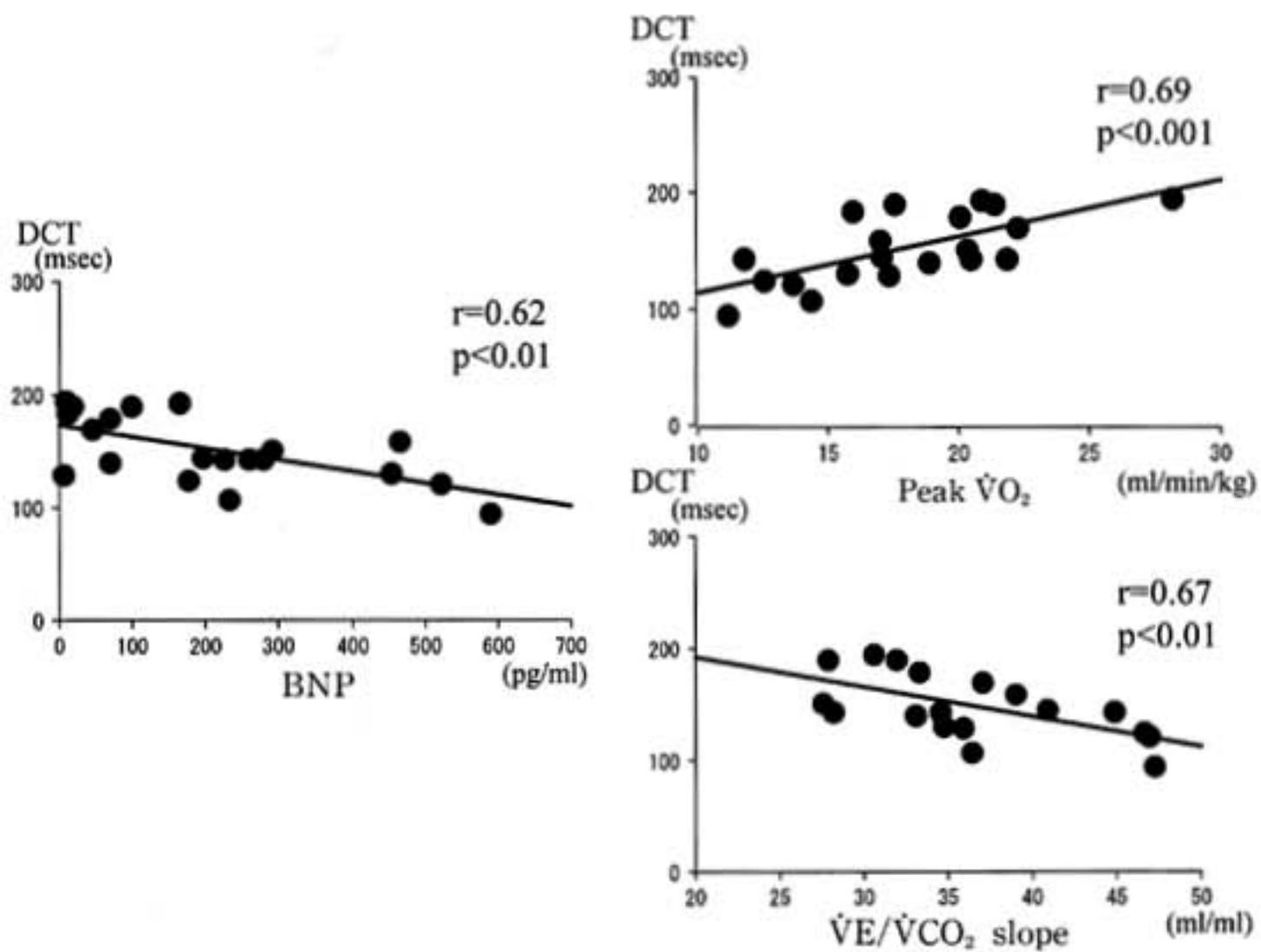


図 1 拡張障害群における DCT と各指標の関係

表 1 患者背景

|                                      | Diastolic dysfunction | Non-diastolic dysfunction | p value |
|--------------------------------------|-----------------------|---------------------------|---------|
| Number                               | 20                    | 24                        | NS      |
| Male/Female                          | 20/0                  | 21/3                      | NS      |
| Age                                  | 56.6±29.7             | 57.7±11.8                 | NS      |
| Height (cm)                          | 165.9±5.3             | 165.2±6.2                 | NS      |
| Weight (kg)                          | 67.2±12.2             | 62.6±10.8                 | NS      |
| NA (pg/ml)                           | 397.2±253             | 421.2±262                 | NS      |
| BNP (pg/ml)                          | 207.6±180             | 205.2±167                 | NS      |
| EF (%)                               | 45.4±18.4             | 46.5±14.7                 | NS      |
| LVDd (mm)                            | 59.3±5.5              | 59.7±6.4                  | NS      |
| restHR (/min)                        | 79.2±13.5             | 84.5±12.0                 | p<0.05  |
| DCT (msec)                           | 152.3±14.3            | 211.6±73.8                | NS      |
| Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)        | 17.8±4.1              | 20.3±4.8                  | NS      |
| $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope (ml/ml) | 35.5±5.5              | 33.9±6.8                  | NS      |

NA : Noradrenalin, BNP : Brain natriuretic peptide, EF : ejection fraction, HR : heart rate, LVDd : left ventricular end-diastolic dimension, DCT : deceleration time, peak  $\dot{V}O_2$  : peak oxygen uptake,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope : slope of the ventilatory equivalent to carbon dioxide output

## 慢性心不全患者における活動筋と 非活動筋への血流分配と運動耐容能

安達 仁\* 櫻井繁樹\* 高野弘康\* 新保悟朗\* 目黒健太郎\*  
宮崎昌久\* 伊藤幸子\* 平辻知也\* 河口 廉\* 関 亮太郎\*  
上田希彦\* 黒崎健二\* 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\*

### § 緒言

運動耐容能を規定する因子として、心機能、呼吸機能、血管内皮細胞機能、骨格筋細胞などとともに活動筋への選択的な血流再分配がある。一酸化窒素<sup>1)</sup>、エンドセリン<sup>2)</sup>、アデノシン、交感神経などが interactionしながら活動筋への血流量を調節し、血流分配を規定しているものと考えられている。心不全の場合、これらの血管拡張調節系に異常が生じる<sup>3,4)</sup>ために活動筋への血流量が減少し、易疲労感を生じる。したがって、心不全患者において運動中の血流配分を評価し、異常がある場合、適正な配分に調節できれば、運動耐容能を改善させて、患者の ADL を向上させることが可能ではないかと考えられる。

血管拡張能を評価する方法としては、plethysmography やエコーによる反応性充血評価法などがあるが、これらの方法では運動中の血流分布に関しては評価できない。今回、我々が用いた<sup>201</sup>Tl whole-body scintigraphy<sup>5)</sup>は、運動負荷直後の活動筋血流、すなわち下肢の骨格筋血流と、非活動筋血流、すなわち上肢の骨格筋血流を同時に測定できる。そのため、この方法を用いると、安静時および運動直後の血流配分を評価できる。そこで、今回我々は<sup>201</sup>Tl whole-body scintigraphy を用いて、心不全患者の血流分配と運動耐容能との関連を検討した。

### § 方法

NYHA II から III の心不全患者 19 人 (LVEF  $33.0 \pm 6.2\%$ 、年齢  $65 \pm 10$  歳) を対象とした。基礎疾患は拡張型心筋症 9 人、陳旧性心筋梗塞 10 人。嫌気性代謝閾値 (AT) と最高酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) はそれぞれ

$10.4 \pm 2.2$  mL/min/kg,  $15.5 \pm 3.9$  mL/min/kg,  $\dot{V}E - \dot{V}CO_2$  slope は  $40.2 \pm 13.9$  であった。

<sup>201</sup>Tl-Cl 1.5-2.0 mCi を用いた運動負荷シンチグラフィを施行。負荷プロトコールは、各ステップ 2 分ごと、25 ワットずつ漸増の症候限界性ステップ負荷を用いた。負荷終了直後、および終了 4 時間後に撮像し、ROI を上腕および大腿に設定して 1 ピクセルあたりのカウント数を計算した (図 1)。最大負荷は平均  $83.3 \pm 34.9$  ワットであった。

<sup>201</sup>Tl 全身シンチグラフィ前後 1 週間以内に心肺運動負荷試験 (CPET) を施行し、AT および peak  $\dot{V}O_2$  を求めた。

### § 結果

<sup>201</sup>Tl-uptake は、図 2 に示すごとく、上腕では運動負荷終了直後と安静時とで差は認められなかった。一方、大腿では運動直後には安静時に比して 25.1% ( $p < 0.01$ ) 増加した。

運動耐容能と <sup>201</sup>Tl-uptake との関係を図 3 に示す。大腿では、<sup>201</sup>Tl-uptake が多いほど AT, peak  $\dot{V}O_2$  とともに良好なことが示された。一方、上腕ではこのような関係は認められなかった。

また、上腕に対する大腿の <sup>201</sup>Tl-uptake の割合と運動耐容能との関係を見てみると、運動直後の <sup>201</sup>Tl-uptake と運動耐容能とは比較的良好な正の相関を示した。さらに、安静時に対する運動直後の増加割合と比較してみても、同様に、運動耐容能は <sup>201</sup>Tl-uptake と比較的良好な正の相関を示した。

### § 考察

今回の検討より、運動中には活動筋への血流のみが増加し、運動耐容能が良好なほど活動筋における <sup>201</sup>Tl-uptake が良好なことが慢性心不全患者で示された。

\*群馬県立心臓血管センター

(〒 371-0004 前橋市亀泉町 3-12)

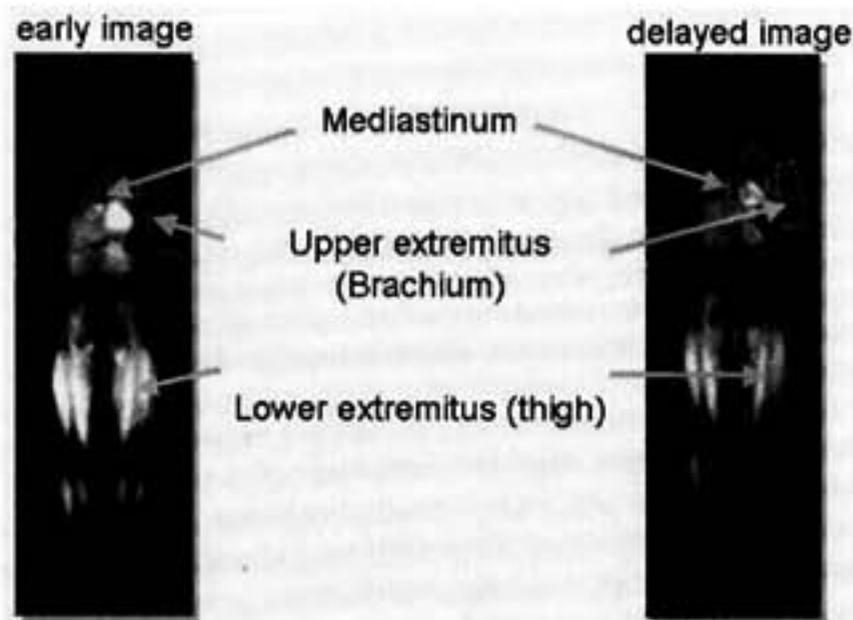


図 1  $^{201}\text{Tl}$  whole-body scintigraphy の 1 例  
 上腕(Brachium)および大腿(thigh)に ROI を  
 囲み、カウントを計測する。Early image は運  
 動負荷終了直後、delayed image は負荷終了  
 後、安静 4 時間目の image。

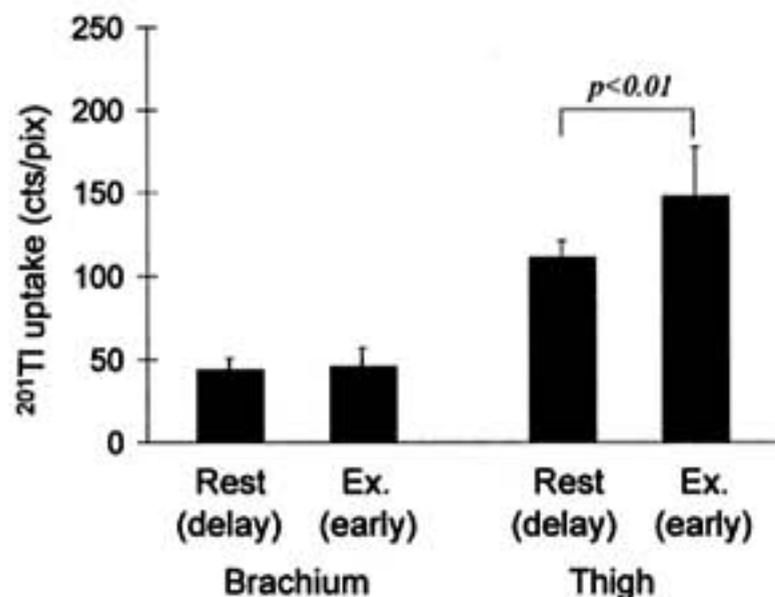


図 2 運動時および安静時の上下肢の $^{201}\text{Tl}$  分布の差

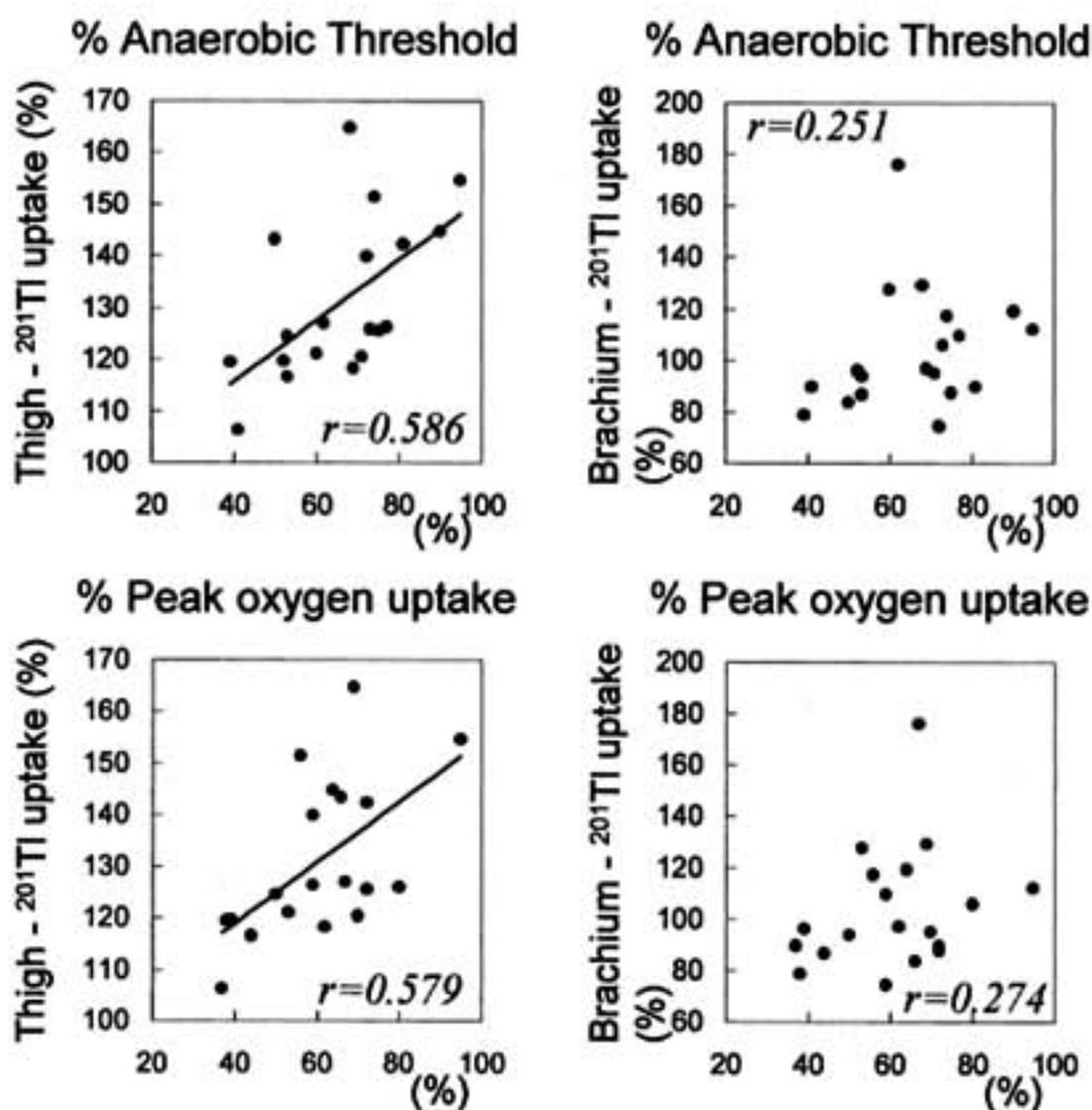


図 3 運動耐容能と $^{201}\text{Tl}$  カウントとの相関

$^{201}\text{TlCl}$  はカリウムに類似した動態を示すため、細胞へ uptake されてカウントされるものが多い。しかし、図 1 に示すごとく、全身シンチグラフィでは肺野のように骨格筋細胞が存在しない部位でも□線はカウントされていることから、 $^{201}\text{TlCl}$  は細胞に uptake され

ず、流血中に存在するだけでもカウントされるものと考えられる。そのため、本論文では、便宜上「 $^{201}\text{Tl}$ -uptake」という言葉を用いたが、実際は「 $^{201}\text{Tl}$  のカウント数」というような言葉を用いるほうが適当とも思われる。

今回の検討では、運動直後(early image)の血流量は安静時(delayed image)の血流量に比べて125%増加した。下肢の血流量は、安静時は約2 L/min、80ワット運動時には約7 L/minと報告されている<sup>6)</sup>。また、<sup>201</sup>Tl全身シンチグラフィにおいて% whole-bodyを評価した報告でも、大腿における取り込みは安静時に比して運動中に約3倍増加することを示している<sup>7)</sup>。これらの結果と比較すると、我々の結果は運動時の増加率が少ない。我々は負荷終了4時間後のdelayed imageを「安静時」としたが、この時点でも<sup>201</sup>Tlが下肢に残存していたため、「安静時」の<sup>201</sup>Tl-uptakeに、未だ運動の影響が残っていたために安静時と運動中の差が小さかった可能性がある。

今回の検討から得られた結果は、症候限界性の運動負荷を行ったときの血流分配である。この結果が、運動療法に用いられるATレベル、あるいはウォームアップレベルの血流分配をも反映しているか否かは不明である。あくまでも、最大レベルの運動に関しては、心不全患者では活動筋への血流分配が低下しているということを示しているのみである。

慢性心不全では、血管内皮細胞機能の異常にともなって、一酸化窒素(NO)産生量が低下する一方でエンドセリン1産生量が亢進<sup>12)</sup>、あるいは交感神経活性の亢進により血管拡張反応が低下、さらにアデノシンによる血管拡張能の調節異常も生じて、運動中の血管拡張応答が低下するとされている。本検討は、これらの結果を新しい手法を用いて証明したものと考えられる。

以上、今回我々は、全身<sup>201</sup>Tlシンチグラフィを用いて、慢性心不全患者の運動中の血流分配を、活動筋、および非活動筋同時に評価できることを示した。

## § 文献

- 1) Vane JR, Anggard EE and Botting M: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36
- 2) Rubanyi GM and Vanhoutte PM: Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium. *J Physiol* 1985; 364: 45-56
- 3) Adachi H, Nguyen PH, Belardinelli R, et al: Nitric oxide production during exercise in chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 133: 196-202
- 4) Katz SD, Biasucci L, Sabba C, et al: Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 918-925
- 5) Asanoi H, Wada O, Miyagi K, et al: New redistribution index of nutritive blood flow to skeletal muscle during dynamic exercise. *Circulation* 1992; 85: 1457-1463
- 6) Andersen P and Saltin B: Maximal perfusion of skeletal muscle in men. *J Appl Physiol* 1985; 366: 233-249
- 7) Wada O, Asanoi H, Miyagi K, et al: Quantitative evaluation of blood flow distribution to exercising and resting skeletal muscles in patients with cardiac dysfunction using whole-body thallium-201 scintigraphy. *Clin Cardiol* 1997; 20: 785-790

## 慢性心不全患者における血中エンドセリン-1濃度と 臨床諸指標の関連

衣川 徹\* 野原隆司\*\* 荻野和秀\*\*\* 加藤雅彦\*\*\*  
富倉陽子\*\*\* 井川 修\*\*\* 重政千秋\*\*\* 久留一郎†

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<sup>1)~3)</sup>。血中 ET-1 濃度はまた、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<sup>4)5)</sup>。これまで、運動耐容能との関連では、運動ピーク時における血中 ET-1 濃度と、最高酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) の逆相関が報告されており、運動時の血管収縮を介して、心不全の運動能低下に ET-1 が関与する可能性が示唆されている<sup>6)7)</sup>。しかし、心不全における運動耐容能低下、神経体液性因子の亢進の程度と、血中 ET-1 濃度の関連については十分には検討されていない。本研究では、1) 慢性心不全患者における血中 ET-1 濃度と心肺運動負荷試験指標の関連、2) ET-1 と神経体液性因子の関連、につき検討を行った。

### § 対象と方法

慢性心不全患者 100 例 (男性 81 例、女性 19 例) を対象とした。平均年齢は  $60 \pm 12$  歳、NYHA functional class 分類では、class I 38 例、class II 45 例、class III 17 例であった。基礎疾患の内訳は、拡張型心筋症 50 例、陈旧性心筋梗塞 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った。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、血漿 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

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) および peak  $\dot{V}O_2$  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  $\dot{V}O_2$  は、心不全が重症群になるに従い有意に低下した。血漿 norepinephrine 濃度は、NYHA class III の心不全患者にて有意に高く、血漿 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 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。

血中 ET-1 濃度に関連する因子を、単変量および多変量解析によって検討し、結果を表 2 に示す。単変量解析では、血漿 ET-1 濃度と有意に関連する因子は、心胸郭比、peak  $\dot{V}O_2$ 、血漿 norepinephrine 濃度、血漿 ANP 濃度、血漿 BNP 濃度であった。ステップワイズ多変量解析を行った結果、peak  $\dot{V}O_2$  および血漿 BNP 濃度のみが、独立して血漿 ET-1 濃度と有意に関連することが明らかとなった。

図 2 に 100 名の心不全患者について、血漿 ET-1 濃度と peak  $\dot{V}O_2$  および血漿 BNP 濃度との相関を示す。血漿 ET-1 濃度は、peak  $\dot{V}O_2$  と粗な逆相関 (図 2 左) を、また血漿 BNP 濃度と正相関 (図 2 右) を示した。

\*医学研究所北野病院健康管理センター

\*\* 同 循環器内科

(〒630-8480 大阪市北区扇町 2-40-20)

\*\*\*鳥取大学医学部病態情報内科

† 同 大学院機能再生医科学再生医療学

(〒683-8504 米子市西町 36-1)

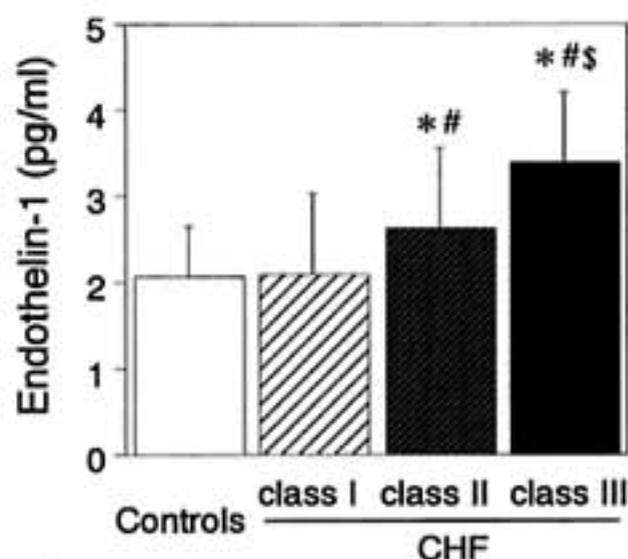


図1 心不全患者および健常者における血漿 endothelin-1(ET-1)濃度  
NYHA class IIおよび class III心不全患者において血漿 ET-1 濃度の有意の上昇を認めた。  
平均値±標準偏差, \* $p < 0.05$  vs Controls, # $p < 0.05$  vs NYHA I, § $p < 0.05$  vs NYHA II.

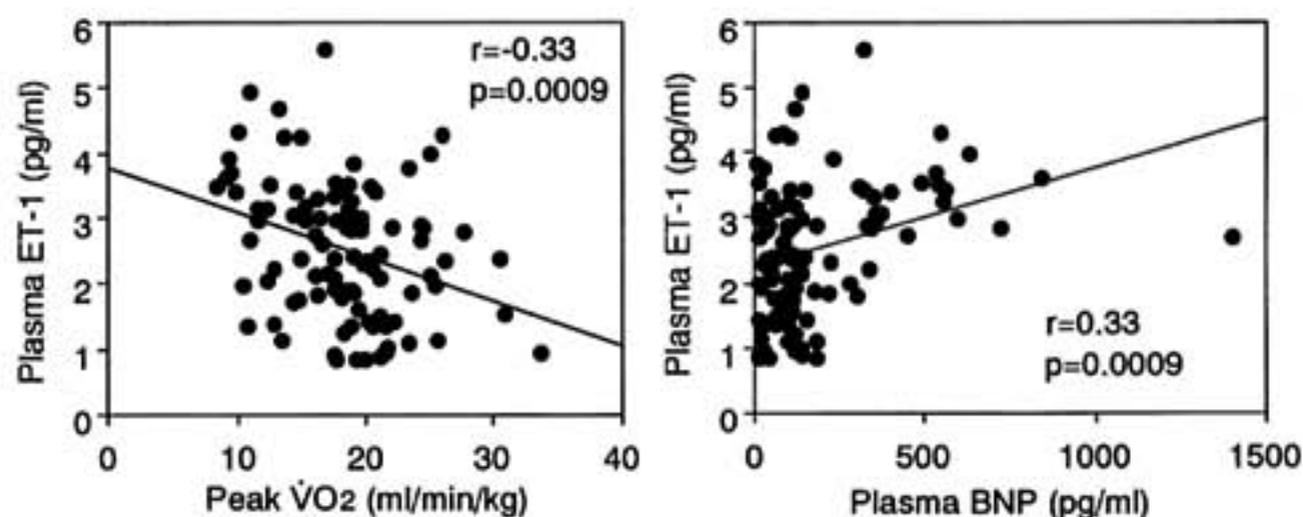


図2 血漿 endothelin-1(ET-1)濃度と最高酸素摂取量(左図)および血漿 BNP 濃度(右図)の相関  
心不全患者において、血漿 ET-1 濃度は、peak  $\dot{V}O_2$ と有意の負相関、血漿 BNP 濃度と有意の正相関を呈した。

## § 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 および class III の症候性心不全患者では、血漿 ET-1 濃度の上昇が認められた。2) 血漿 ET-1 濃度の上昇と関連する因子を多変量解析により検討すると、peak  $\dot{V}O_2$  と血漿 BNP 濃度が、独立して ET-1 濃度と関連した。

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<sup>1)2)8)</sup>。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による刺激が ET-1 の産生に関与すると考えられている<sup>9)</sup>。心不全における上昇した ET-1 の産生増所としては肺の血管床が重要であり<sup>10)</sup>、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<sup>2)</sup>。

本研究にて、血漿 ET-1 濃度に関与する因子を検討した結果、最高酸素摂取量と血漿 BNP 濃度が、独立して血中 ET-1 濃度と関連する因子であることが明らか

となった。ET-1 は、運動時の末梢の血管拡張反応を制限し、運動筋への血流を減少させることで、運動耐容能低下に関与する可能性がある。これは、Krum ら<sup>6)7)</sup> の報告とも一致する所見と考えられた。また、最近の McEniery ら<sup>11)</sup> は、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報告しており、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、血漿 BNP 値が ET-1 濃度と有意に関連する因子であった。血漿 BNP 濃度は、心不全の血行動態異常・左室過負荷を反映して上昇するが<sup>12)~15)</sup>、このような血行動態的・機械的な刺激が、心不全における血中 ET-1 濃度上昇に関与している可能性が考えられた。

## § 結語

血中エンドセリン-1 濃度は、症候性慢性心不全患者において増加が認められた。血中エンドセリン-1 濃度と独立して関連する因子は、最高酸素摂取量と血漿

表 1 健常者と心不全患者の背景因子および臨床諸指標

|                               | 健常者<br>(n=27) | 心不全患者            |                   |                    |
|-------------------------------|---------------|------------------|-------------------|--------------------|
|                               |               | NYHA I<br>(n=38) | NYHA II<br>(n=45) | NYHA III<br>(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 <sup>2</sup> )       | 21.7±4.5      | 24.1±3.4         | 22.2±3.2          | 23.5±4.6           |
| 心エコー図指標                       |               |                  |                   |                    |
| 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*§         |
| 心肺運動負荷試験指標                    |               |                  |                   |                    |
| AT(ml/min/kg)                 | 16.2±4.8      | 12.1±2.7*        | 10.9±1.8*         | 8.6±1.6*§          |
| Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg) | 26.5±7.2      | 20.9±4.2*        | 18.2±4.2*#        | 11.9±2.6*§         |
| 神経体液性因子                       |               |                  |                   |                    |
| NE(pg/ml)                     | 207±68        | 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 健常者, #p<0.05 vs NYHA I, §p<0.05 vs NYHA II, BMI: body mass index, LVDd: left ventricular end-diastolic dimension, LVDs: left ventricular endsystolic dimension, LVEF: left ventricular ejection fraction, AT: anaerobic threshold,  $\dot{V}O_2$ : oxygen uptake, NE: norepinephrine, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide.

表 2 血漿 ET-1 濃度を従属因子とした単変量および多変量解析

| Variables                           | Univariate<br>Corr Coeff | p<br>Value | Multivariate<br>Beta-Coeff<br>(SE) | p<br>Value |
|-------------------------------------|--------------------------|------------|------------------------------------|------------|
| 年齢(歳)                               | -0.109                   | 0.278      |                                    | n.s.       |
| Body mass index(kg/m <sup>2</sup> ) | -0.053                   | 0.601      |                                    | n.s.       |
| 心胸郭比(%)                             | 0.316                    | 0.0014     |                                    | n.s.       |
| 左室拡張末期径(mm)                         | -0.042                   | 0.681      |                                    | n.s.       |
| 左室収縮末期内径(mm)                        | -0.071                   | 0.481      |                                    | n.s.       |
| 左室駆出率(%)                            | -0.073                   | 0.470      |                                    | n.s.       |
| Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)       | -0.328                   | 0.0009     | -0.050(0.416)                      | 0.0146     |
| 血漿 norepinephrine(pg/ml)            | 0.271                    | 0.0064     |                                    | n.s.       |
| 血漿 ANP(pg/ml)                       | 0.295                    | 0.0029     |                                    | n.s.       |
| 血漿 BNP(pg/ml)                       | 0.326                    | 0.0009     | 0.001(0.0005)                      | 0.0158     |

Corr: correlation, Coeff: coefficient,  $\dot{V}O_2$ : oxygen uptake, ANP: atrial natriuretic peptide, BNP: brain natriuretic peptide

BNP 濃度であった。

§ 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) Krum H, et al : Role of endothelin in the exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995 ; **75** : 1282-1283
- 7) Krum H, et al : Changes in plasma endothelin-1 levels reflect clinical response to b-blocker in chronic heart failure. *Am Heart J* 1996 ; **131** : 337-341
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) McEniery CM, et al : Endogenous endothelin-1 limits exercise-induced vasodilation in hypertensive humans. *Hypertension* 2002 ; **40** : 202-206
- 12) Wiese S, et al : Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium : influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation* 2000 ; **102** : 3074-3709
- 13) Yasue H, et al : Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994 ; **90** : 195-203
- 14) Yoshimura M, et al : Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993 ; **87** : 464-469
- 15) Richards MA, et al : Brain natriuretic factor : regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993 ; **69** : 414-417

## 骨格筋の sympathetic denervation が 運動時の血圧反応に及ぼす影響

福間長知\* 及川恵子\* 土田貴也\* 加藤和代\* 加藤祐子\* 愛須紀子\*  
馬淵浩輔\* 草間芳樹\* 岸田 浩\* 高野照夫\*

### § 目的

骨格筋に分布する血管の制御は、自律神経性には筋交感神経の支配下にある<sup>1)</sup>。また、この骨格筋内血管の抵抗は全身の血管抵抗の中で大きな割合を占めることが知られている<sup>2)</sup>。したがって、運動負荷時に見られる筋交感神経の興奮<sup>3)</sup>が、運動負荷時の血圧反応に強い影響を与えることが予想される。しかし、運動筋の筋交感神経機能と運動負荷時の血圧反応との関係を検討した報告はない。

運動筋の筋交感神経機能を測定する方法として、針電極を用いた筋交感神経活動の直接的測定がある。しかしこの方法は、侵襲的方法であり高血圧に関する臨床研究としては適さない点がある。本研究では筋交感神経機能を骨格筋 MIBG を用いて評価した。報告によれば、骨格筋 MIBG は血管に分布する交感神経末端機能を反映するとされている<sup>4)</sup>。そこで本研究は骨格筋 MIBG により得られた運動筋交感神経末端の機能が、運動負荷時血圧反応と関係するか否かを検討した。

### § 方法

対象は症候限界性運動負荷試験と全身 MIBG 検査を施行し得た心疾患患者 24 例(54±12 歳)、全例男性。内訳は冠動脈形成術後の虚血性心疾患患者 16 例、糖尿病患者 4 例、発作性上室性頻拍心筋焼灼術後患者 4 例。対象には心不全例や運動負荷により心筋虚血が誘発される例、交感神経遮断薬服用例は含まれていない。

トレッドミル運動負荷試験は、Bruce 法により行い、中止理由を症候限界とした。骨格筋 MIBG は<sup>5)</sup>、123I-MIBG 111 MBq 静注後、20 分後の早期像と 4 時間後の後期像を撮像。大腿部と頭部に ROI を設定し、各領

域の取り込みを測定。交感神経末端が少なく最も取り込みの少ない頭部(B)に対する大腿部(L)の取り込みの比 L/B 比を求め、運動筋に分布する筋交感神経機能の指標とした。また大腿骨格筋における早期像と後期像より washout rate を算出した。

対象を後期像 L/B 低値群(<1.1)10 例と正常(≥1.1)14 例に分類し、両群の最大運動負荷時の血圧反応を比較検討した。

### § 結果

1) L/B 正常群と低値群間で、年齢、性、糖尿病、左室駆出率に差なし。高血圧は有意ではないが、L/B 低値群で高頻度の傾向を示した。運動負荷試験成績は運動量、負荷中止理由、運動負荷量、安静時心拍数、最大心拍数に差なし(表 1)。2) 安静時血圧は両群間で差なく、最大運動負荷時血圧は L/B 低値群(196±22 mmHg)が正常群(172±31 mmHg)に比し有意に高値(p<0.05)(図 1)。3) Washout rate は両群間で差なし。安静時、最大運動負荷時の norepinephrin 濃度は両群間で有意な差はなかったが、最大運動負荷時においては L/B 低値群でノルエピネフリン濃度が低い傾向にあった。

### § 考察

本研究で問題となっている最大運動負荷時は、症候の限界に近づき急激に交感神経活動が亢進した状態となる。最大運動負荷時において見られる筋交感神経活動の著しい亢進には、運動筋における chemoreflex が重要な役割を果たすことが知られている。この運動時に活性化された筋交感神経活動が活動筋の血流調節に関与することになる。

筋活動に伴う代謝産物は、chemoreflex を介し反射性に交感神経活動を亢進させ血管を収縮させるだけで

\*日本医科大学第 1 内科  
(〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

表 1 運動負荷試験成績の比較

|                  | low L/B<br>(L/B<1.1, n=10) | normal L/B<br>(L/B≥1.1, n=14) | p-va |
|------------------|----------------------------|-------------------------------|------|
| Work load (METs) | 6.3±1.4                    | 5.6±1.9                       | ns   |
| End point        |                            |                               |      |
| SOB              | 3/10 (30%)                 | 8/14 (57%)                    | ns   |
| Leg fatigue      | 7/10 (70%)                 | 10/14 (71%)                   | ns   |
| Resting HR (bpm) | 72±14                      | 77±11                         | ns   |
| Peak HR (bpm)    | 138±15                     | 131±21                        | ns   |

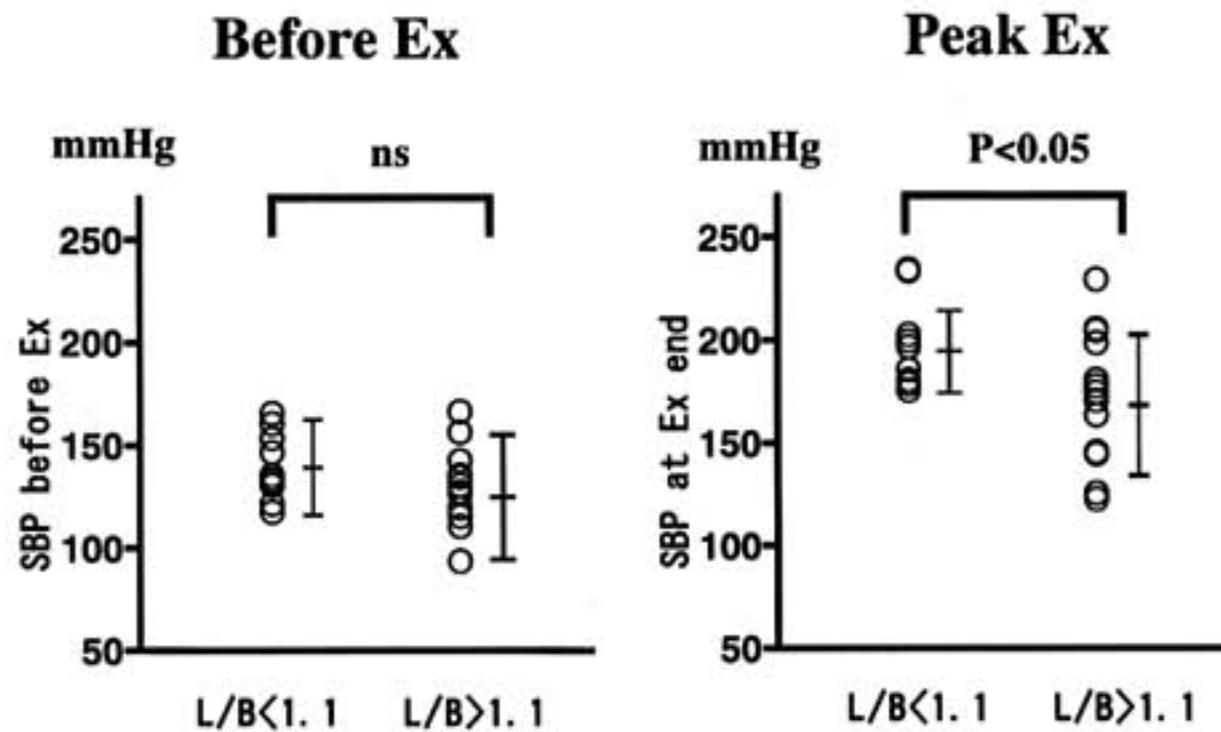


図 1 安静時と最大運動負荷時の収縮期血圧の L/B 低値群と正常群間での比較

はなく、同時に血管平滑筋に直接作用して血管拡張を引き起こす方向にも働く。つまり運動負荷中の活動筋内は、代謝因子による交感神経の活性化による血管収縮と血管の拡張が競合していることになり、実際に運動筋における血管抵抗が交感神経の影響を受けるかどうか問題となる。運動時の代謝物質による血管拡張作用、交感神経活性化による血管収縮作用がいずれが優位かは未だ議論されているところである。しかし最近では少なくとも最大運動負荷時には交感神経の活性化は活動筋血流を低下させ、血圧を維持する方向に働くと考えられている<sup>4)</sup>。

運動筋内抵抗血管の制御異常が全身の血圧反応異常の原因となるか否かについて、骨格筋は全身の中で最も大きな血管床を持ち、特に全身を使った dynamic な運動負荷時には運動筋に非常に多くの血流が分配されることから、運動筋内の血管抵抗異常が血圧反応異常をもたらすことが理解される。このことは、Bond らによる運動負荷時高血圧が骨格筋の血管拡張

性の障害により規定されることを示した報告<sup>9)</sup>より支持される。

筋交感神経活動を評価する目的で、骨格筋 MIBG を調べた研究は非常に少ないが、Hirayama ら<sup>3)</sup>は、骨格筋 MIBG が骨格筋に分布し血管運動を支配する交感神経の機能評価に有用であることを報告している。この研究によると骨格筋 MIBG の取り込み低下は節後の交感神経障害を反映し、この様な状態では  $\alpha$  交感神経刺激薬に対する過敏性つまり血圧の過大な反応が認められるとしている。このことは、本研究のように筋交感神経活動と全身の血圧反応を調べる目的に、骨格筋 MIBG が有用であることを示している。

本研究は、運動筋に分布する交感神経の除神経状態が運動負荷に対する過度の血圧上昇の原因となり得ることを示した初めての報告である。この機序として、古くから知られている現象である交感神経の除神経後のカテコラミンに対する過敏 denervation supersensitivity<sup>6)</sup>が考えられる。筋交感神経機能が異常となる

原因として、酸化ストレス、サイトカイン、持続的な交感神経活性化状態などが考えられる。筋交感神経機能の異常に対する対策としては、上記の原因に効果を発揮するものが考えられる。しかし筋交感神経機能の観点から運動時の適応障害の治療を検討した研究はなく、今後期待したい。

## § 文献

- 1) Saito M, Sone R, Ikeda M, et al : Sympathetic outflow to the skeletal muscle in humans increases during prolonged light exercise. *J Appl Physiol* 1997 ; 82 : 1237-1243
- 2) Palatini P, et al : Exaggerated blood pressure to exercise : pathophysiologic mechanisms and clinical relevance. *J Sports Med Phys Fitness* 1998 ; 38 : 1-9
- 3) Hirayama M, Hakusi S, Koike Y, et al : A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-123 Iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1995 ; 53 : 230-234
- 4) Rowell LB, O'Leary DS and Kellogg DL : Integration of cardiovascular control systems in dynamic exercise, In : Exercise Regulation and Integration of Multiple Systems. Am Physiol Soc, Bethesda, 1996, 770-838
- 5) Bond V, Franks BD, Tearney RJ, et al : Exercise blood pressure response and skeletal muscle vasodilator capacity in normotensive with positive and negative family history of hypertension. *J Hypertens* 1994 ; 12 : 285-290
- 6) Cannon, WB : A low of denervation. American journal of the medical science. Vol.198, 737-750, 1939

## 3) 拡張能による群別での検討

拡張障害群では、DCTとBNP( $r=-0.62$ ,  $p<0.01$ ), peak  $\dot{V}O_2$ ( $r=0.69$ ,  $p<0.001$ ),  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope( $r=-0.67$ ,  $p<0.01$ )との間に有意な相関関係を認めた(図1)。しかし非拡張障害群では、DCTといずれの因子も相関関係を認めなかった。

## § 考察

これまでの多くの報告で、心不全の重症度評価には左室収縮能より、むしろ拡張能の低下、特にDCTの短縮が重要な因子であるとされている。本研究において、収縮能(EF)や運動耐容能は、DCT延長群と短縮群の間では同等であった。しかし、DCTと神経体液性因子や運動耐容能が相関関係にあったのは拡張能障害群のみであり、拡張能低下の程度そのものが心不全の重症度や予後を規定する因子となりうると思われた。また、非拡張能障害群では、DCTの短縮の程度は心不全重症度評価の因子とはならず、拡張能以外の因子によって評価すべきであると推察された。

## § 結語

拡張能障害を合併した心不全患者においてのみ、DCTの短縮は運動耐容能や神経体液性因子を予測する因子であり、心不全の重症度の予測に有用であると思われた。

## § 文献

1) Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK et al :

Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy, relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994 ; **90** : 2772-2779

2) Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al : Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; **24** : 132-139

3) Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, et al : Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1983 ; **51** : 52-60

4) Morales FJ, Asencio MC, Oneto J, et al : Deceleration time of early filling in patients with left ventricular systolic dysfunction, functional and prognostic independent value. *Am Heart J* 2002 ; **143** : 1101-1106

5) Lapu-Bula R, Robert A, Kock MD, et al : Relation of exercise capacity to left ventricular systolic function and diastolic filling in idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999 ; **83** : 728-734

6) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al : Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy, clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995 ; **91** : 2775-2784

## 運動時末梢血管機能と血管内皮機能に関する検討

秋間 崇\* 高瀬凡平\* 西岡利彦\*\* 田畑博嗣\*\*\* 萩沢康介\* 松井岳巳†  
石塚俊晶\* 里村公生\* 石原雅之† 大鈴文孝\* 栗田 明†

### § 背景

近年、心血管疾患症例に対する運動療法の有用性が明らかとなり、心不全症例に対しても適応が拡大しつつある<sup>1)</sup>。運動療法が如何なる機序を介して、心不全症例の運動耐容能向上や症状改善をもたらすのかについては議論も多いが、末梢循環や血管内皮機能の改善効果が一因として重要であるとの報告も多い<sup>2)</sup>。

多くの心血管疾患症例において血管内皮機能が減弱していることを合わせると<sup>3)</sup>、心機能と末梢循環、血管内皮機能との間には安静時のみならず運動時においても密接な関連があると推察されるが、詳細な検討は少ない。

### § 目的

運動中の末梢血管機能と血管内皮機能との関連を明らかにすること。

### § 対象

32例の外来患者(全例男性、平均63±14歳、冠動脈疾患27例、拡張型心筋症3例、高血圧性心臓病2例)を対象とし、心筋虚血や中等度以上の弁膜症を有する症例は除外した。

### § 方法

#### (1) 心肺運動負荷試験

安静臥位心プールシンチグラフィ施行後、携帯型心プールシンチモニタリング装置(VEST)を装着し、Ramp法によるトレッドミル心肺運動負荷試験を実施

した。血圧はKorotkoff法にて毎分記録した。VEST装置から運動中の左室駆出率[EF(%)]、心拍出量[CO(EDV 0/min)]を求め、血圧と合わせて末梢血管抵抗[SVR=BP/CO(mmHg/EDV 0/M)]を算出した。

#### (2) 血管内皮機能検査

暗室での安静臥位(30分間)後、超音波装置を用い上腕動脈長軸像を描出し、sVHSビデオテープで記録しながら、血圧計にて前腕を5分間駆血後解除し上腕動脈内に反応性充血を惹起せしめた。検査終了後に反応性充血前(安静時)および反応性充血後約1分における心電図同期させた連続3心拍の上腕動脈血管径を画像解析装置にて計測した。反応性充血前後の血管径の%変化を求め、血管内皮依存性血管拡張(FMD, %)とした。

### § 結果

#### (1) 心肺運動負荷試験

左室EFは安静時(54±12)からAT(65±16%)まで有意に増加した。同様にCOは安静時(36±10)からAT(73±21 EDV 0/min)まで有意に増加した。平均血圧は安静時(86±10)からAT(91±12 mmHg)まで有意に増加した。これらからSVRは安静時(2.6±0.8)、AT時(1.3±0.4 mmHg/EDV 0/min)と算出した。

#### (2) 血管内皮機能検査

安静時の上腕動脈血管径は5.1±0.7 mmで同血流は15±13 mm/secであった。前腕駆血解除後、約7倍の反応性充血(65±21 mm/sec)が惹起され、1分後の上腕動脈は5.2±7.3 mmに拡張した。以上からFMDは2.5±2.0%と算出された。

#### (3) 運動中左室EF変化とSVR, FMDとの関係

安静時からATまでの左室EF変化量とSVR変化率の間には有意な逆相関がみられた(図1A)。同様に左室EF変化量とFMDの間にも有意な相関がみら

\*防衛医科大学第1内科  
(〒359-0042 所沢市並木 3-2)

\*\*埼玉医科大学総合医療センター

\*\*\*自衛隊中央病院内科

†防衛医学研究センター医療工学部門

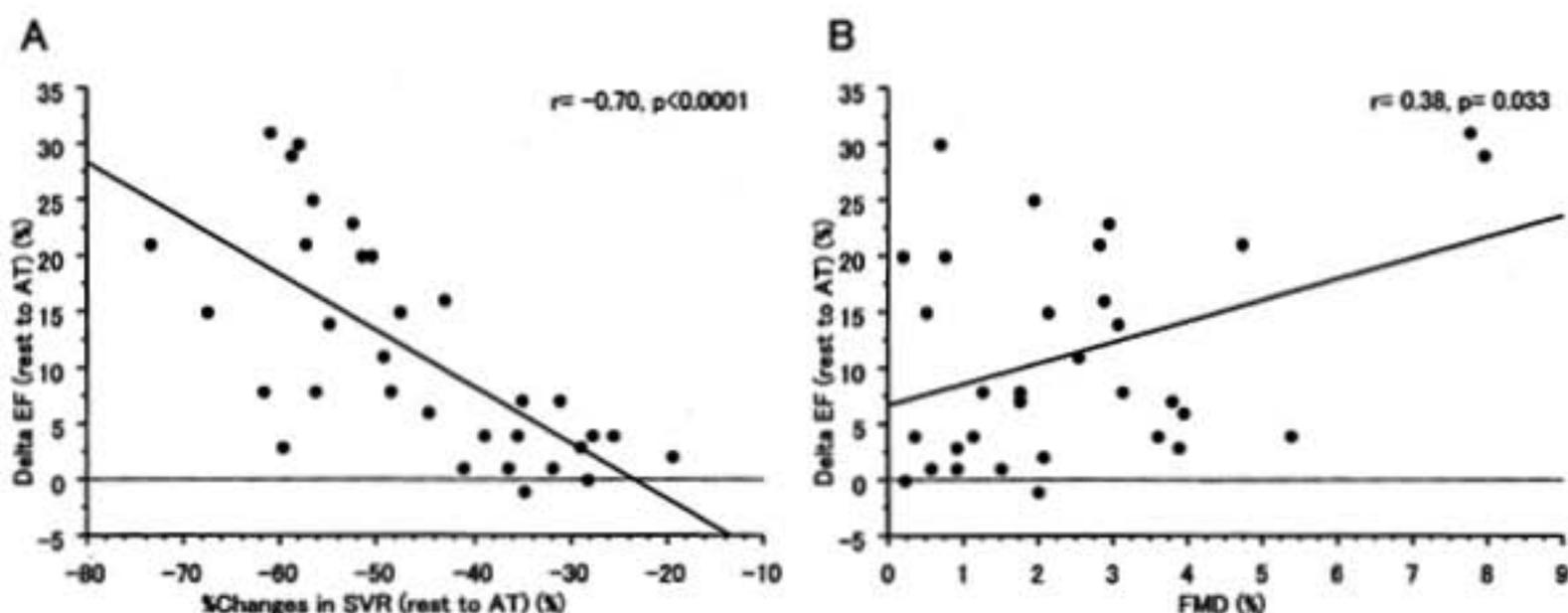


図1 安静時からAT時までの左室EF変化とSVR変化率(A), FMD(B)との関係  
 運動時左室EF増加量が多い症例ほどSVRは減弱し(A), FMDは保持されている(B).  
 AT: anaerobic threshold, EF: ejection fraction, SVR: systemic vascular resistance,  
 FMD: flow mediated dilation

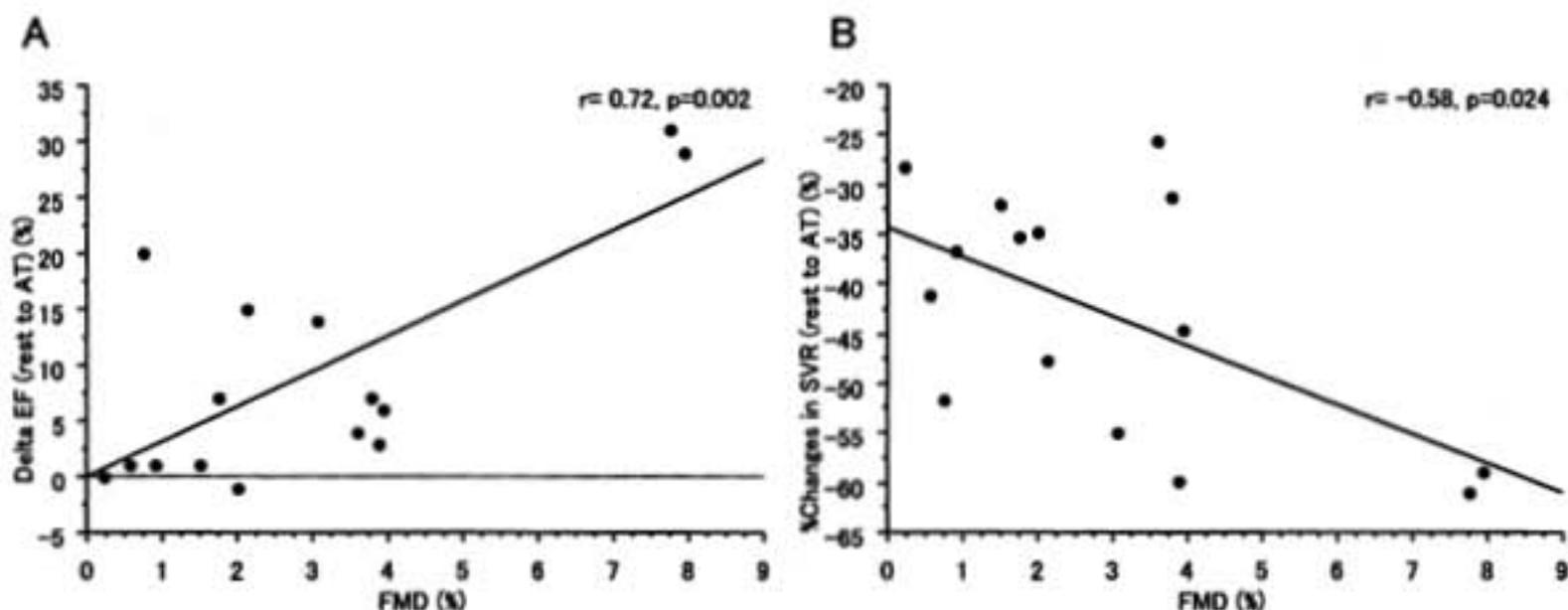


図2 安静時からAT時までの左室EF変化とFMD(A), SVR変化率とFMD(B)との関係  
 左室EFとSVRの関係は図1に比してより有意な傾向を示し(A), 運動時SVR変化率とFMD  
 の間に有意な相関がみられる(B).

れた(図1B).

これらの関係はACE阻害剤非内服症例(15症例)で、より有意なものとなった(図2A), 更にACE阻害剤非内服症例ではSVR変化率FMDとの間にも有意な相関がみられた(図2B).

§ 総括・考按

心血管疾患症例に対し心肺運動負荷試験を実施し、VESTにて心機能変化を観察した。また上腕エコー法による血管内皮機能検査を実施した。

その結果、安静時からAT時までの左室EF変化量と末梢血管抵抗変化率、血管内皮機能との間に有意な相関を見出した。更にACE阻害剤非内服症例では、こ

れらの関係はより明瞭となり、運動中の末梢血管抵抗変化率と安静時血管内皮機能との間にも有意な相関をみとめた。

運動中の末梢血管抵抗低下は血流増加により惹起される血管内皮依存性血管拡張やアデノシン等の血管拡張因子などにより生ずる血管拡張反応により引き起こされると考えられている。運動中左室EFは増加するが、これは心筋収縮力の増大はもとより前負荷増大や末梢血管抵抗低下による後負荷減退による影響も大きいものと考えられる。

今回の検討で運動中左室EF変化と末梢血管抵抗変化、血管内皮機能との間に有意な相関関係がみられたこと、更にACE阻害剤非内服症例では運動中末梢血

管抵抗変化と血管内皮機能との間の相関がみられたことは、この仮説に矛盾しないものと考えられる。

§ 結語

運動中の末梢血管機能(末梢血管抵抗変化)と血管内皮機能との間に密接な関連があることが示唆された。

§ 文献

- 1) Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al : Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart fail-

ure : effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999 ; **99** : 1173-1182

- 2) Hambrecht R, Gielen S, Linke A, et al : Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure : A randomized trial. *Jama* 2000 ; **283** : 3095-3101
- 3) Drexler H, Hayoz D, Munzel T, et al : Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992 ; **69** : 1596-1601

## 心疾患患者における内皮依存性および 内皮非依存性血管拡張能と運動耐容能

石井智香子<sup>†</sup> 渡辺重行<sup>\*</sup> 鯨坂隆一<sup>\*</sup> 武安法之<sup>\*\*</sup> 仁科秀崇<sup>\*</sup>  
 新井恵美<sup>\*</sup> 相原英明<sup>\*</sup> 石山実樹<sup>\*</sup> 江田一彦<sup>\*</sup> 坂本和彦<sup>\*</sup>  
 外山昌弘<sup>\*</sup> 齋藤 巧<sup>\*</sup> 山内孝義<sup>\*</sup> 稲葉 武<sup>\*\*\*</sup> 山口 巖<sup>\*</sup>

### § 目的

心疾患例における運動耐容能が、末梢血管の拡張性に一部依存していることは広く知られている<sup>1)</sup>。しかし、この末梢血管の血管機能が、内皮依存性あるいは内皮非依存性のいずれの血管機能に規定されるかについては相反する報告がされており<sup>2-4)</sup>、現時点では一定の見解は得られていない。

本研究の目的は、心疾患患者の末梢血管の血管機能を、Ach(acetylcholine)およびSNP(sodium nitroprusside)投与時に前腕プレチスモグラフィで評価し、これらの血管機能と自転車エルゴメータ運動の換気閾値(ventilatory threshold: VT)、最高酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )、運動筋能動充血との関連を明らかにすることにある。

### § 対象および方法

対象は陳旧性心筋梗塞症例15例(OMI群, EF:  $41 \pm 7\%$ )、狭心症血行再建後症例8例(AP群, EF:  $57 \pm 5\%$ )の心疾患症例23例で、全症例の74%に高脂血症を含んでいた。

心肺運動負荷試験は座位自転車エルゴメータによる1分間10W増の症候限界性多段階漸増運動負荷を施行し、VT, peak  $\dot{V}O_2$ を決定した。同時に、近赤外線分光法(near-infrared spectroscopy: NIRS, 島津製作所製OM 200)で運動中の大腿外側広筋部のtotal-hemoglobin(Hb)を測定した。Total-Hbは、血管内のHb量、すなわち血液量そのものを示すので、この増加量( $\Delta$  total-Hb)を運動筋能動充血の指標とした。な

お、運動中、心筋虚血を呈する例は認めなかった。

心肺運動負荷試験の約1週間後、上腕動脈に留置針を挿入し、Achを0.45, 4.5, 15  $\mu\text{g}/100\text{ ml forearm tissue}/\text{min}$ , あるいはSNPを1, 2, 4  $\mu\text{g}/100\text{ ml forearm tissue}/\text{min}$ の各濃度で5分間毎投与し、後半の2分間において前腕血流量をプレチスモグラフィにより測定した。Ach, SNP投与中は1分毎に血圧を測定し、平均血圧を求め、これを前腕血流量で除して血管抵抗を算出し、AchおよびSNP投与時の血管抵抗を、それぞれ内皮依存性、内皮非依存性血管拡張能とした。

### § 結果

運動中の能動充血は、運動開始直後からVTおよび運動終点(peak exercise)までのtotal-Hbの増加量を、 $\Delta$  VT total-Hb,  $\Delta$  peak total-Hbとして求めた(図1参照)。OMI群およびAP群の $\Delta$  VT total-Hb(A.U.: arbitrary units)は、 $3.8 \pm 2.7$ ,  $4.2 \pm 2.0$ ,  $\Delta$  peak total-Hb(A.U.)はOMI群 $4.8 \pm 3.3$ , AP群 $4.4 \pm 2.7$ であった。なお、VT( $\text{ml}/\text{kg}/\text{分}$ )はOMI群 $11.9 \pm 2.7$ , AP群 $12.5 \pm 2.9$ , peak  $\dot{V}O_2$ ( $\text{ml}/\text{kg}/\text{分}$ )はOMI群 $19.5 \pm 4.7$ , AP群 $21.8 \pm 4.7$ であった。

Ach投与下の血管抵抗はVTとの間に弱い負の相関傾向( $r = -0.39$ ,  $p = 0.065$ )を示したが、peak  $\dot{V}O_2$ との間には関連を示さなかった。一方、SNP投与下の血管抵抗はVT( $r = -0.42$ ,  $p = 0.043$ )およびpeak  $\dot{V}O_2$ ( $r = -0.62$ ,  $p = 0.0013$ )と負の相関を示した(図2)。さらにSNP投与下の血管抵抗は、 $\Delta$  VT total-Hbと有意に負相関し( $r = -0.55$ ,  $p = 0.0055$ )(図3)、この $\Delta$  VT total-Hbは、VTおよびpeak  $\dot{V}O_2$ と有意に正相関した(VT:  $r = 0.73$ ,  $p < 0.0001$ , peak  $\dot{V}O_2$ :  $r = 0.65$ ,  $p = 0.0005$ , 図4)。

\*筑波大学臨床医学系内科  
 (〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)

\*\*筑波大学体育科学系

\*\*\*筑波大学附属病院機能検査部

†山口大学医学部保健学科

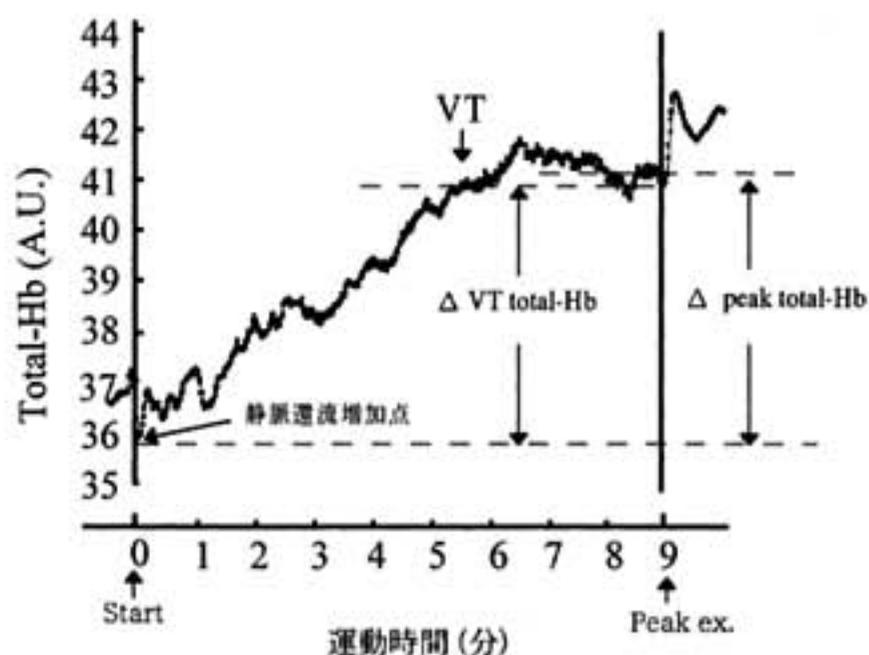


図1 運動時の能動充血(運動筋 total-Hb 量)の1例(57歳男性, OMI CABG 後症例)  
Peak ex.: peak exercise(運動終点), VT: ventilatory threshold(換気閾値),  $\Delta$  VT total-Hb および  $\Delta$  peak total-Hb: 運動開始直後から換気閾値(VT)および運動終点(peak exercise)までの total-Hb 増加量, A.U.: arbitrary unit

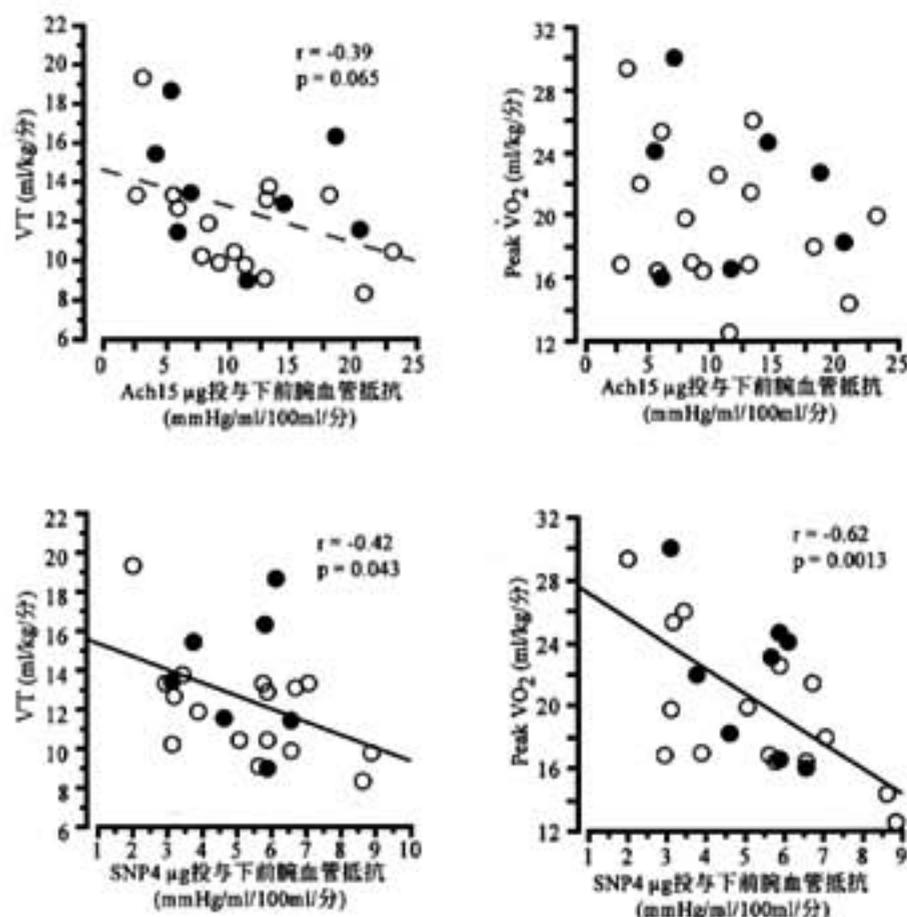


図2 運動耐容能と血管機能の関連  
○: OMI, ●: AP

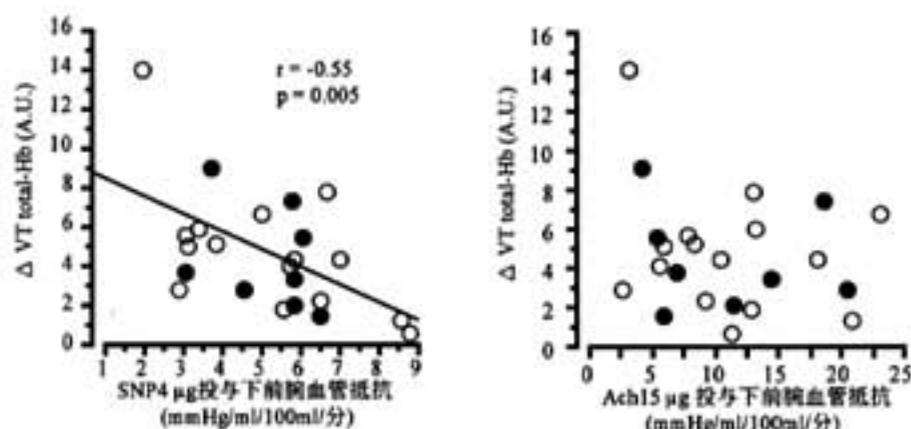


図3 運動時の能動充血と血管機能の関連  
 $\Delta$  VT total-Hb,  $\Delta$  peak total-Hb: 運動開始直後から換気閾値(VT)および運動終点(peak exercise)までの total-Hb 増加量, A.U.: arbitrary unit, ○: OMI, ●: AP

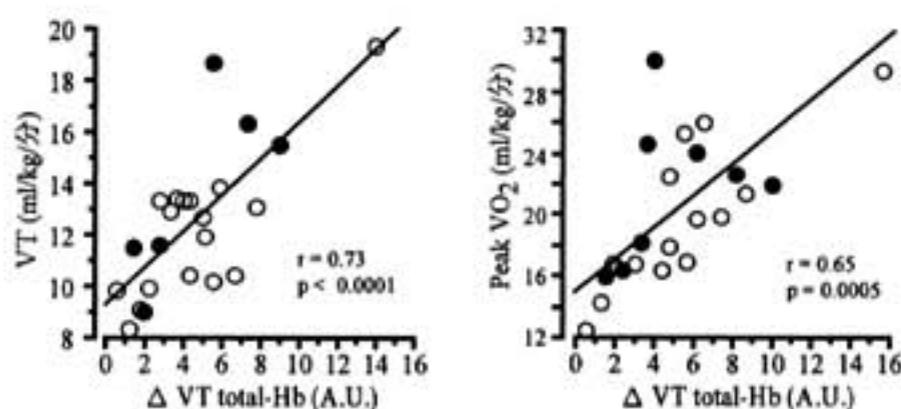


図4 運動時の能動充血と運動耐容との関連  
 $\Delta$  VT total-Hb および  $\Delta$  peak total-Hb: 運動開始直後から換気閾値(VT)および運動終点(peak exercise)までの total-Hb 増加量, A.U.: arbitrary unit, ○: OMI, ●: AP

§ 考察

Ach 投与下の前腕血管抵抗は, VT と弱い相関傾向を示すにとどまったが, SNP 投与下の血管抵抗は,  $\Delta$  VT total-Hb, および VT, peak  $\dot{V}O_2$  と有意な相関を示した. これらの結果は, VT レベルの比較的低い運動強度では, 内皮依存性血管拡張能が運動耐容能に関与するものの, その関与は小さく, 一方, peak  $\dot{V}O_2$  といった強い運動レベルでは, 主に内皮非依存性血管拡張能が運動耐容能および運動中の能動充血に関連することを示している.

これまで運動耐容能と血管拡張能の関係について

は, 四肢の反応性充血における駆血解除後の最大血流量が peak  $\dot{V}O_2$  と正相関することから<sup>5)6)</sup>, peak  $\dot{V}O_2$  には NO の関与が大と報告されてきた. しかし, 近年, NO の反応性充血による最大血流量への関与は 20% 前後と少なく<sup>7)</sup>, peak  $\dot{V}O_2$  への関与も少ないと考えられる. またイヌへの L-NMMA 投与実験で, NO の運動耐容能や運動筋血流量への関与は VT までが大きく, それ以降最大運動時にかけてはその関与は小さいとの報告もある<sup>8)</sup>. 本研究で示された末梢血管の血管機能と運動耐容能の関連は, これらの報告に一致していると考えられた.

## § 結語

心疾患患者の運動耐容能および運動中の能動充血は、主に末梢血管の内皮非依存性血管拡張能が関連すると考えられた。

## § 文献

- 1) Katz SD and Zheng H : Peripheral limitation of maximal aerobic capacity in patients with chronic heart failure. *J Nucl Cardiol* 2002 ; **9** : 215-225
- 2) Linke A, Schoene N, Gielen S, et al : Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure : systemic effects of lower-limb exercise training. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; **37** : 392-397
- 3) Koller-Strametz J, Matulla B, Wolzt M, et al : Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation in man. *Life Sci* 1998 ; **62** : 1035-1042
- 4) Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, et al : Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation* 1994 ; **90** : 2853-2858
- 5) Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, et al : Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; **21** : 641-648
- 6) Jondeau G, Katz SD, Toussaint JF, et al : Regional specificity of peak hyperemic response in patients with congestive heart failure : correlation with peak aerobic capacity. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; **22** : 1399-1402
- 7) Engelke KA, Halliwill JR, Proctor DN, et al : Contribution of nitric oxide and prostaglandins to reactive hyperemia in human forearm. *J Appl Physiol* 1996 ; **81** : 1807-1814
- 8) O'Leary DS, Dunlap RC and Glover KW : Role of endothelium-derived relaxing factor in hind-limb reactive and active hyperemia in conscious dogs. *Am J Physiol* 1994 ; **266** : R 1213-1219

## ●シンポジウム「運動と血管機能, 末梢循環」

## 総合討論

座長：野原隆司（医学研究所北野病院循環器内科）

草間芳樹（日本医科大学第1内科）

野原(座長) 最後にきれいなスライドをお見せいただきまして、あるいは今、伊東先生と麻野井先生のディスカッションにもあったように、シンポジウムのサブジェクトがかなり浮き彫りになってきたように思います。

心臓自体を血管と考えれば、心臓の拡張能が大きな話題であろうというのが井澤先生のお話ですし、及川先生がお話されたような血流分布、これには sympathetic nerve function が関係するのではないかというお話もありましたし、あるいは endothel function, endothel 非依存型のものがどれだけ関係するか、あるいはニューロフモラルファクターがどれだけ関係するか、このように末梢循環を規定するいろいろな因子が運動にいかに関与するかというお話をかなりいろんなかたちでお示しいただいて、我々にとってはかなり話題がつかめたのではないかと思います。

これから30分ほど時間が取れましたので、演者間でディスカッションしていただこうと思いますが、先ほどお話しされましたディスカッションの、分布の問題とNOの関係については後ほどに回しまして、最初に心臓の拡張能について話したいと思います。これが虚血であるということからお話しされたわけですが、HCM自体は運動耐容能が減っているとは言えないと思います。もっと普遍的に運動耐容能を解釈すれば、確かに心臓の拡張能のほうが大きなウェイトを占める部分であろうと思います。

井澤先生はHCMを検討されて、それが虚血が多く関係すると言われましたが、実際そこから皮切りに話を始めてみたいと思います。かなり厚い筋肉を使われて、拡張性が障害された症例を話題にされたわけですが、一般論として、虚血であっても拡張能が運動耐

容能の大きな制限因子であることは間違いありません。それはかなりの部分、先生のおっしゃったような血管自体の虚血反応が関係するとお考えでしょうか。これはHCMにspecificなものなのでしょうか。

井澤(名古屋大学) HCMにspecificではなく、高血圧性肥大心でも肥大の程度が重症なものはHCMと同様に運動によって虚血が誘発されて、stiffnessが増大し、運動耐容能が抑制されると考えております。

草間(座長) 重症のHCMでは一相性の変化を示すということですね。プレロードとアフターロードが、特に重症の心疾患では心機能に及ぼす影響としては大きいのですが、右房の圧や血圧に関してはいかがでしたか。

井澤 検討したのは血圧しかないのですが、末梢の血圧は重症の症例と軽症の症例では特に差はありませんでした。また、前負荷については、実際にはEnd-diastolic volumeですが、volumeは調べられないのでエコーでdiastolic dimensionを調べております。diastolic dimensionは運動によってすべてのHCMの症例で運動ピークには内径が小さくなるのですが、その内径の小さくなる程度に重症の症例と軽度の症例、EDPが1相性に上昇する症例と運動中に2相性に低下する症例とでは差はないことから、負荷の影響が出ているわけではなく、complianceの程度によっていると考えております。

野原(座長) 私自身疑問だったのは、15mmと17mmだったのでしょうか、あれだけ厚いグループIとグループIIが、血管の反応性であれだけ違いが出てくるかが疑問なのですが…。

井澤 15mmと17mmではあまり差がないのではないかと思います。

野原(座長) というよりも、これはかなり厚い部分

ですね。その2つのグループにおいて、血管の反応性はあれだけ違うものではないでしょうか。

**井澤** HCMでは、15 mmぐらいだと並というか、それほど重症ではありません。実際重症という20 mmぐらいのものがあると思いますが、そのような症例ではかなりEDPも安静時から上昇していて、運動中の上昇の度合いも大きく、症例もかなりしっかりと出てくると思います。15~17 mmぐらいの症例はHCMとしては比較的中程度の症例と考えていますが、そのような症例の中には、心筋内の微小動脈の機能が障害されている症例と障害されていない症例があって、それが運動中のstiffnessに反映していると考えています。

**野原(座長)** 先生の症例はグループI, IIで運動耐容能は見ておられますか。

**井澤** エルゴメーターの運動時間自体はグループIIのほうが、p値が0.05までいかなかったのですが、長いのは事実です。それからNicorandilを使っていますが、Nicorandilを投与する前は単相性だったものが、投与すると2相性になる症例がグループIIにあるのですが、そのような症例はNicorandilを投与することによって明らかに運動時間が延びています。

**野原(座長)** 次の安達先生のご発表も非常に興味あるもので、麻野井先生も以前出されたタリウムという血流分布を見る方法論を使われて分布を見ておられるわけですが、交感神経が話に出ていましたが、活動筋と非活動筋ではこれだけリスパンスの差があると考えてよろしいのでしょうか。

**安達(群馬県立心臓血管センター)** それはリスパンスの違いだと思います。途中でschemaを出しましたが、非活動筋、活動筋、そこからのinputが全然違って、それから出てくる交感神経系のactivity, 刺激が、どこの抵抗血管部分に作用するか、それとももっと細いところに作用するかを規定しているのではないかと考えております。

**野原(座長)** exerciseのセッションですので、運動療法をする場合には、上肢の運動はむしろしないほうが良いということでしょうか。全体の運動をするのは当然でしょうが、活動筋、特に運動耐容能を規定するのは足ですね。足の筋肉を集中的にやるということでしょうか。ちょっとアイロニカルな表現になります

が。

**安達** 足を鍛えたいのであればもちろんそうなのですが、運動療法は日常活動、ADL、QOLを上げるわけで、ADLというのは日常活動は上肢の運動で規定されている面もありますので、例えばフライパンだとか、洗濯物を干すとか、そういったことで息切れが出たりするのですが、その場合には上肢の血管拡張反応も良くなっていないと困りますので、そういう意味では両方ともやったほうが絶対にいいと思っております。

**草間(座長)** 先ほどから筋肉筋量の話が出ていますが、下肢と上肢はかなり筋肉筋量が違いますね。この方法で筋肉筋量が違う部位を正当な比較ができるのでしょうか。比をとっていらっしゃるの程度補正はされていると思っております。

**安達** 絶対値だけで見るとそれが多、少ないということは言えないと思います。しかし、やはり比をとるとか、あるいは前後での比で十分補正しているのではないかと考えております。

**野原(座長)** 先ほど伊東先生と麻野井先生でディスカッションがあったのですが、血流量は増えていると見ていいのでしょうか。血管拡張が起こっている。しかし筋血流量も増えていると考えていいのでしょうか。

**安達** やはり% whole bodyのカウントが増えているという、この% whole bodyとplethysmographyのデータが相関していると麻野井先生がデータを出されているので、そこから考えると血流量も増えているのではないかと考えております。

**野原(座長)** 麻野井先生、何かコメントございますか。末梢血流は確かに増えている。血管拡張しながら血流はしっかり増えている、血圧は減りませんね。

**麻野井(富山医科薬科大学)** そういう検討をしていたらありがとうございます。いろいろなふうに応用できると思いますが、私どもはそれ以上はやっていなかったものですから…。ただ、内臓の腎血流などもこれは見ることができるのです。それと、運動中に腎血流は、血流の分布、タリウムの分布が明らかに減っておりまして、心不全の患者では健常者よりもそれが強く表れているということで、そういう分布を見るにはいいのではないかとと思

ております。

**野原(座長)** ありがとうございます。衣川先生は Endothelin というニューロフモラルファクターの中で、ニューロの部分は今お話しされましたが、フモラルファクターの関与は、サイトカインを含めてかなり運動耐容能の影響因子となることは間違いのないと思います。先ほどもお話ししましたがレニンアンジオテンシンあるいはカテコラミンは運動中のものと変化して出てくるデータが多いのですが、Endothelin そのものは運動中あるいは運動後、それほど大きく変化しない。それなのに運動耐容能あるいは peak  $\dot{V}O_2$  を規定する因子になり得るとするのは、常にそういうものが刺激的に、あるいは stimulation として働いている状態であると考えて、規定因子になるのでしょうか。

**衣川(医学研究所北野病院)** 心不全患者において、運動直後の Endothelin を測って血中濃度で上昇がないということは確認したのですが、発表でも触れましたように、組織での Endothelin の状態は血中に反映されていない可能性もあります。組織レベルでの Endothelin-1 の作用が血管拡張反応に拮抗することによって運動筋への血流を減らして、運動耐容能低下に関連したという可能性はあると思います。それから、他の神経体液性因子と Endothelin を考えた場合に、peak  $\dot{V}O_2$  をどのような因子が実際に規定しているかということと84例の心不全患者で検討したことがあります。その結果は3月の日本循環器学会で発表させていただきましたが、そのときは peak  $\dot{V}O_2$  を規定する神経体液性因子としては、血漿ノルエピネフリン値と ANP 値が独立して peak  $\dot{V}O_2$  を規定した、という結果になりました。今回は Endothelin を独立して規定する因子は何であるかという検討を行い、peak  $\dot{V}O_2$  と BNP が有意な因子として選択されたわけですが、見方を変えて peak  $\dot{V}O_2$  がどのようなニューロホルモンによって規定されるかという検討にしますと、ノルエピネフリンが強く相関していました。恐らく neurogenic な vasoconstriction が運動時の骨格筋血流減少へ働き運動耐容能低下に関連したのではないかと推察しております。

**草間(座長)** 心不全患者で NO, eNOs が低下して NO が落ちるというデータがありますが、En-

dothelin-1 は心不全患者でどのように産生、増生されているのでしょうか。

**衣川** 滋賀医大のデータがあるのですが、Endothelin の産生亢進は主に肺循環で行われているというデータがあります。ですから、そのことを考えますと、例えば Endothelin を抑制するような治療がどういう病態に良いかということと考えますと、肺高血圧症、肺動脈高血圧にボセンタンのような Endothelin 拮抗薬が有効であるということは理にかなっているのではないかと思います。しかし、心不全に対してのデュアルブロッカーや ET<sub>A</sub> 受容体拮抗薬の効果を見ると、今まで報告されているものの中では急性期は血行動態などで良いデータが出ていますが、長期にはあまり良いデータが出ていないというのが現状だと思います。

**野原(座長)** その他の方達は、血管の内皮機能ということに、いくつかの規定因子はあるにしろ、血管内皮機能に焦点を当ててお話しされているので、それぞれお聞きしたいのですが、血管内皮機能というと endothel function は予後規定因子であるということは発表がありますし、血管内皮機能を改善するためのスタチンであるとか  $\beta$  遮断薬、Ace inhibitor、最近ほとんどすべて血管内皮機能に焦点を合わせてきているわけですね。運動というのも *New England Journal of Medicine* にきれいなデータが出ましたし、運動による ECNOS gene の、gene expression が増えるというきれいなデータも出ておりますので、まず間違いのないところでしょう。お一人ずつ血管内皮機能に対する思い入れも含めて、血管内皮機能が重要であることをお聞きしたいと思います。血管内皮であって血管拡張が内皮非依存性のものであるか依存性のものであるかというのがディスカッションの1つのポイントになると思いますが、依存性のものが大事なのか、非依存性のものが大事なのか、一言ずつお話しいただけますか。

**福間(日本医科大学)** 私の発表は、血管内皮機能依存性か非依存性かということを発表したものではありませんのですが、私は両方働いているのではないかと思います。依存性、非依存性両方が重要であると思っております。

**野原(座長)** 先生が MIBG で見られた交感神経は非依存性のものが大きいのではないでしょう

か。

**福間** その意味では非依存性だと思います。ただ、私の研究は非依存性の中のアデノシンやカリウムというようなもの、あるいは運動に伴って出てくる代謝物質に対する局所的な反応を見たものではありません。Systemic な sympathetic regulation を調べたものです。基本的には運動負荷をすると運動筋内の血管は拡張していくものだと思うのですが、それがあまり過度に広がらないように、コントロールするものとしての systemic な sympathetic regulation が必要となると捉えております。

**野原(座長)** 先生がおっしゃる L/B, あの ratio を 1.1 以下に改善させる方法としては何が一番良いのでしょうか。

**福間** 原因によると思うのですが、どのような原因でそれがなっているのかということと考えますと、過度の交感神経の緊張は自らの交感神経末端を障害すると考えられておりますので、 $\beta$  ブロッカーなども有効と思います。また、ノルエピネフリンによる酸化ストレスの誘導を原因と考えますと、抗酸化剤などの投与も期待できるのではないかと思います。あるいは exercise で適当な交感神経刺激を行うようなことでも L/B 比が改善するのではないかと思います。

**野原(座長)** 抗酸化作用が期待できるカルベジロールやシンレスタールなどが良いだろうということでしょうか。

**福間** 試してはいないのですが、そういう検討もしたいと思っております。

**野原(座長)** 秋間先生いかがですか。

**秋間(防衛医科大学)** 心機能と末梢循環との関連において内皮依存性血管拡張と内皮非依存性血管拡張のどちらが重要であるかといわれますと、双方とも同様に重要であると考えています。

今回の演題では心機能と末梢循環、血管内皮機能との間の相関を述べさせていただきましたが、血管内皮非依存性血管拡張反応と末梢循環との間も有意ではありませんが、相関を示す傾向があります。もっと症例数を増やしてみないとしっかりとしたことは言えません。ただ、運動中の左室からみれば、結果として末梢血管が拡張し、後負荷が減弱することが重要なのであって、それが内非依存性であろうと内皮非依存性であろうと左室からみ

ればどちらも同程度に重要であると考えています。

**野原(座長)** ありがとうございます。渡辺先生いかがですか。内皮のことはよく言われていますが、非依存性の血管反応はあまり予後などが注目されないというか報告は少ないですね。

**渡辺(筑波大学)** まず、骨格筋に行っている血管、導管血管から骨格筋の表面で筋肉の中に入って、細動脈になったところで、4回分枝を繰り返して、A1, A2, A3, A4 となって、それから毛細血管に移行すると言われていますが、運動を開始したときには、主に筋の脱分極でカリウムなどが最初に上がって、A3, A4 段階の血管がすぐに開いて血流が増えてくる。そういった代謝性の因子は A1, A2 は距離的にも遠いので、あまりすぐに A1, A2 レベルは開かなくて、そのへんは shear stress によって開いてくるという内皮機能が重要だと考えております。ただ、L-NAME などで内皮、NO をブロックしても、結局は peak  $\dot{V}O_2$  などがほとんど変わらないのは、その段階で A1, A2 があまり開かなくても、代謝のミスマッチが起こるので、他のファクターがだんだん増強してきて、結局は補われてしまうので、内皮機能が良い・悪いというのと運動耐容能があまり相関は出てこないということになるのかなと思うのです。ただし、運動療法や薬による intervention などで内皮機能を高めてやれば、追加して作動する血管拡張性の刺激になるので、そういったことで、運動耐容能に関連する血管機能としては内皮非依存が主であるとしても、運動をすれば内皮機能は良くなり、かつ内皮機能を良くすることができれば運動耐容能が長くなるという、複雑な関係にあるように理解しております。

**野原(座長)** 及川先生は  $\tau_{on}$  のお話をされて、 $\tau_{on}$  が運動耐容能を規定する極めて重要な因子であり、それが低いものは後で血管拡張反応がいろいろ出ても、それはあまり運動耐容能に関係しないと理解してよろしいのでしょうか。最初の反応が重要であるという印象を受けるのですが、お考えをお聞かせいただけますか。

**及川(心臓血管研究所)** 今、渡辺先生がおっしゃったことと私も同様に考えているのですが、確かに、 $\tau_{on}$  が低下していると exercise toler-

## 冠微小循環病態の臨床的意義

## 負荷中・後の心拍変動係数・トレンド波型解析の有用性について

中浦宏幸\* 宮本浩光\* 長田克則\* 水田吉彦\* 今泉 勉\* 中浦靖久\*\*

## § 背景

冠微小循環病態は、直径 50~200 マイクロメートルの冠微小血管の器質的または機能的異常による心筋虚血の発生が、その病態の本質で冠動脈初期病変の一病態と考えられている。通常、冠動脈造影検査では、直径 200 マイクロメートル以上の冠血管しか描出できないため、冠微小血管病変は描出できない<sup>1)</sup>。そのため、従来の多段階運動負荷試験による心電図変化のみでは、冠微小循環病態の診断および健常群あるいは、有意狭窄群との鑑別は困難である。臨床的な運動中、運動後の心臓自律神経活動評価法は、運動中は交感神経活動評価を、運動後は副交感神経再興奮機能評価を表す。そこで、冠微小循環病態を診断するにあたり、嫌気性代謝域値以下<sup>2)</sup>の運動強度の負荷量で、心拍数および心拍変動係数の変化をトレンドした波型を解析し、その有用性を検討した。

## § 目的

冠動脈造影検査で有意狭窄を認めず、運動負荷時虚血性 ST-T 変化を示す狭心症患者 25 例と、健常者 43 例について、監視型定常量負荷スロープ負荷試験を施行し、心拍変動係数によるトレンド波型について検討した。

## § 方法

図 1 に健常人において設定した嫌気性代謝域値以下の運動量 7.7 METs、平均酸素摂取量 26.8 ml/min/kg、平均心拍数 108/min、運動時間 9 min の設定でスロープ負荷試験を施行した。負荷中および負荷後の心

拍数と心拍変動係数からのトレンド波型は、被験者にテレメータ発信機を装着し歩行させ、監視モニターは心拍信号を音または光で発し、この信号をコンピューターに取り込んで、エクセルで心拍数曲線をトレンドしてグラフに表示した。本方法は、過去のデータも同一画面に重複して表示できるため比較検討が可能であり、運動終了後 10 分以内に解析できる。

## § 結果

図 2 に健常群 43 例で、このスロープ負荷試験、運動量 7.7 METs を施行した。トレンド波型は、sharp up-plain-sharp down 型を示し、負荷中の心拍変動係数のトレンド波型は、mild up-down 型となり、運動後は、mild down-up 型となり、これを基本として次に冠動脈造影検査で有意狭窄がなく、運動負荷試験で ST-T 変化を示す冠微小循環病態群の解析を行った。図 3 に示す Case I は、66 歳の女性で、このスロープ負荷試験を行い、負荷後に ST-T 低下を示した。後日冠動脈造影検査を施行したが、冠動脈に有意狭窄は認めなかった。本試験における心拍数トレンド波型では、slow up-right up-slow down 型を示し、心拍変動係数のトレンド波型は、負荷中は、slow up-dome 型、負荷後は、down-up 型を示した。同じく有意狭窄を認めず、このスロープ負荷試験で ST-T 変化を認める 3 症例では、心拍変動係数のトレンド波型は、いずれも負荷中は、slow up-dome 型を、負荷後は down-up 型を示し、健常群と波型の違いを認めた。

次に、有意狭窄のある症例を検討した。症例は、72 歳の女性で、後日冠動脈造影検査を施行し、右冠動脈に 90%、左前下行枝に石灰化病変を伴う 75% の有意狭窄病変を認め、狭心症発作時の心電図では、II, III, aVF, V<sub>5-6</sub> で ST 低下を認めた。スロープ負荷試験では、心拍変動係数のトレンド波型は、負荷中は、冠微

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

\*\*中浦循環器クリニック

ance が低下している症例は結果的には多いのですが、 $\tau$  on で見ている血管拡張能とピークで見ている血管拡張能は違うと考えております。T on で見ている血管拡張能というのは、内皮依存性の NO、つまりズリ応力といったものの NO によって引き起こされる拡張能で、ピークで見るといえるのは、それ以外の、平滑筋自体のリモデリングといったものが大きく作用しているのではないかと考えております。したがって、例えば今回拡張型心筋症の心不全患者を対象に見た検討でも、exercise tolerance, また、 $\tau$  on が落ちていました。その後比較的機能の良い、要は AMI や手術侵襲などを行ったストレスがかかった人達においても、平滑筋自体は障害されていなくても、血管内皮そのものが障害されて、同じように最初の  $\tau$  on が非常に障害されたのではないかと考えております。

**野原(座長)** 時間が迫ってきておりますが、もう一つだけ皆さんにお聞きしたいのですが、ご自分の立場といいますか、ご発表なさった立場から、心不全という条件、運動ということも入ってくるのですが、運動耐容能を上げるために、ご自身が検討なさっている因子を上げるため、あるいは改善させるために治療法として何が一番良いとお考えでしょうか。

**井澤** 私は心機能でしたので、心臓の拡張機能を改善することが大事で、主に ischemia の関与が大きいので、ischemia を解除するような薬剤を投与することが重要ではないかと考えております。

**野原(座長)** 具体的には Nicorandil をお勧めされますか。

**井澤** 急性効果はあると思いますが、それが慢性効果としていいかどうかは別問題ですので、今後の検討課題と思います。

**野原(座長)**  $\beta$  遮断薬はいかがですか。

**井澤** 閉塞のある HCM に対しては  $\beta$  ブロッカーは確立されていると思いますが、閉塞のない症例についてはまだ確立されておられませんし、今後検討する余地はあるのではないかと思います。

**草間(座長)**  $\beta$  2 stimulation が良いだろうということだと思いますが、虚血を呈するような HCM に  $\beta$  ブロッカーを臨床的に使う機会はあると思うのです。先生のデータからはノンセレクトティブは  $\beta$  ブロッカーを使うとむし

ろ悪い方向に傾く可能性があるかもしれませんが、どこで見極めたらいいのでしょうか。

**井澤** どこでというのは…。

**草間(座長)** 2 群患者さんがいるわけですが、どのように見極めをつけたらいいのでしょうか。片方はある意味では  $\beta$  ブロッカーを使う方がいいわけですね。

**井澤** 今回の検討ではわかりませんので、今後検討したいと思います。

**安達** 私の本日の方法論では peak exercise についてだけなのですが、そこから外れていろいろ話をさせていただきますが、心不全患者の運動耐容能低下はやはり AT が低下する。それから peak  $VO_2$  も低下する。これは別だと思えます。AT の場合はやはり血管の機能は重要だと思えますので、こちらを良くするには運動療法などで血管内皮細胞機能の改善効果が著しいのでそれをやるとか、それに関するスタチンといった薬を使う。ただ、peak に関しては、peak の足の flow というのは片足で 1 分当たり 6~8 l 流れ得るものなのです。しかし、peak cardiac output は心不全だとそんなに出ませんから、やはり peak に関係しているのは、心不全では心機能のほうが重要だろうと思っております。ですから、本当は心機能を良くさせればいいのですが、なかなかそれができないので皆が悩んでいるところなので、それに対して何をしたらいいのかはよくわからないところです。

**衣川** 私は神経体液性因子について発表しましたが、 $\beta$  遮断剤、ACE 阻害剤といった心不全のスタンダードな治療、そして exercise トレーニング、リハビリテーション、そういったものが神経体液性因子も、exercise tolerance 自体も両方改善していくのではないかと考えています。神経体液性因子が改善したから exercise tolerance も上がるという、原因・結果というようなかたちで単純には捉えられないので、そういった薬物治療、トレーニングといったものが両者を並行して変えていくのではないかと考えております。

**福間** 先ほども申しましたように、筋交感神経活動の面から言いますと、やはり  $\beta$  ブロッカーや抗酸化物質などに期待しているのですが、運動療法により筋交感神経活動が改善するというデータもありますので、適度な酸化ストレスを負荷であり、適度なカテコラミン負荷で

ある運動療法に興味を持っておりますし、期待しております。

**野原(座長)** やりすぎてはいけないわけですね。

**福間** 私はそう思っております。

**秋間** 非常に難しいのですが、生理的条件下での運動時における血管拡張予備能や心臓予備能を改善させる薬剤は、種々の報告もありますが、実際、劇的に改善させる薬剤というのは少ないと思います。血管内皮機能や末梢循環という観点からすればACE阻害剤やSTATIN製剤、頻脈性心不全であれば $\beta$ 遮断薬が有効であるとされていますが、生理的かつ自然な運動療法を忘れてはならないと思います。

**渡辺** 私は内皮非依存性を強調したわけですが、運動療法が予後の改善に作用したり、運動耐容能が予後と関連するのは、内皮非依存ではなくて内皮機能が予後を良くしているのだと思います。ですから、運動耐容能との関連という意味で見ると、どちらかというとは非依存だったわけですが、運動療法によって得られるのは、内皮機能が良くなって、その結果、血管の内皮非依存のものも一緒についてくるという関係だと思っておりますので、やはり内皮を狙った治療は非常に有効だろうと思っておりますので、スタチンやACE-I, ARB, それと運動療法が重要ではないかと思っております。

**野原(座長)** 非依存型のものを改善させるには何が一番いいでしょうか。

**渡辺** ACE阻害薬などは非常にいいと思います。先ほど血管リモデリングの解説がありました。ACE系と交感神経系が血管のstiffnessをだいぶ悪くしているのではないかと思います。それと、心不全でうっ血などがある例では、血管壁のナトリウム含量が血管構造を硬くしてしまうので、少量の利尿薬もいいのではないかと思います。

**及川** 私は最後に短期運動療法の効果ということで

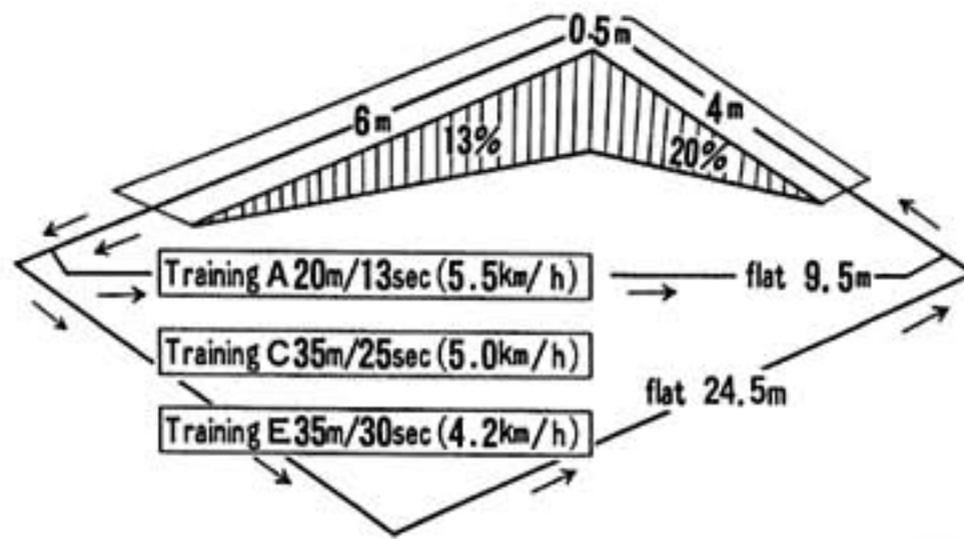
スライドをお示しさせていただいたので、やはり運動療法と考えております。今まで皆さんがおっしゃって下さった通りなのではないかと考えております。

**草間(座長)** 先ほど伊東先生と麻野井先生のディスカッションで、単に血管を広げるだけでは良くない、血流の再分布も問題なんだというお話がありました。今回のシンポジウムでは血流を測るのに、RI, plethysmographyが主に使われているわけですが、運動時、あるいはrestでもいいのですが、血流の分布をうまく評価できる方法について何か展望がありましたらお願いします。

**安達** 運動中の血流の分布は全身のシンチが非常に良いと思うのですが、最近シンチが保険上難しくなってきたりまして、いつでもどこでも誰でもできるわけではなくなってしまっております。しかし、それとはまた違って、心拍出量が先ほど問題になりましたが、impedance cardiographyと末梢のエコーなどを合わせて同時に見て行くとか、ただ、それは運動中は見られなくてrestなのですが、restから想像するのであればそういうものもできるかと思っております。

**草間(座長)** フロアから何かご提言ございますか。

**野原(座長)** なければちょうど時間がまいりましたので、本日は血流の規定因子と、それが運動に関わる、あるいは運動が改善する因子について非常にきめ細かくディスカッションできたのではないかと考えております。この企画をしていただきました山口先生に御礼申し上げます。これから血流ということと運動ということについての研究のアプローチをどのような方向に持っていくかということのサジェスチョンが少し得られたのではないかと考えております。演者の先生方、ありがとうございました。



Training C 35m/25sec (5.0km/h) 平均心拍数 108b/min (9min)

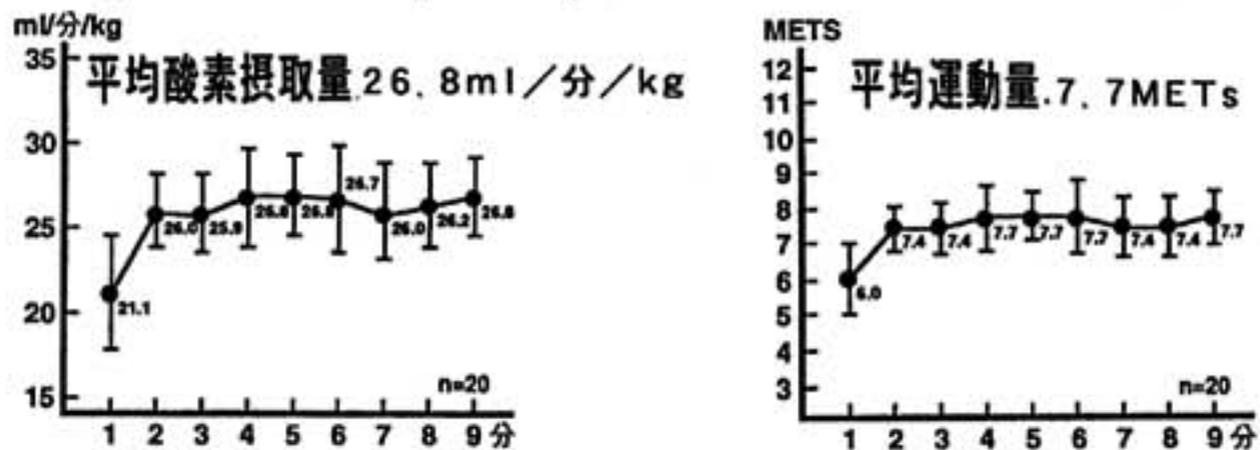


図 1 スロープ負荷試験のコース設定と健常人 43 例の平均酸素摂取量と平均運動量

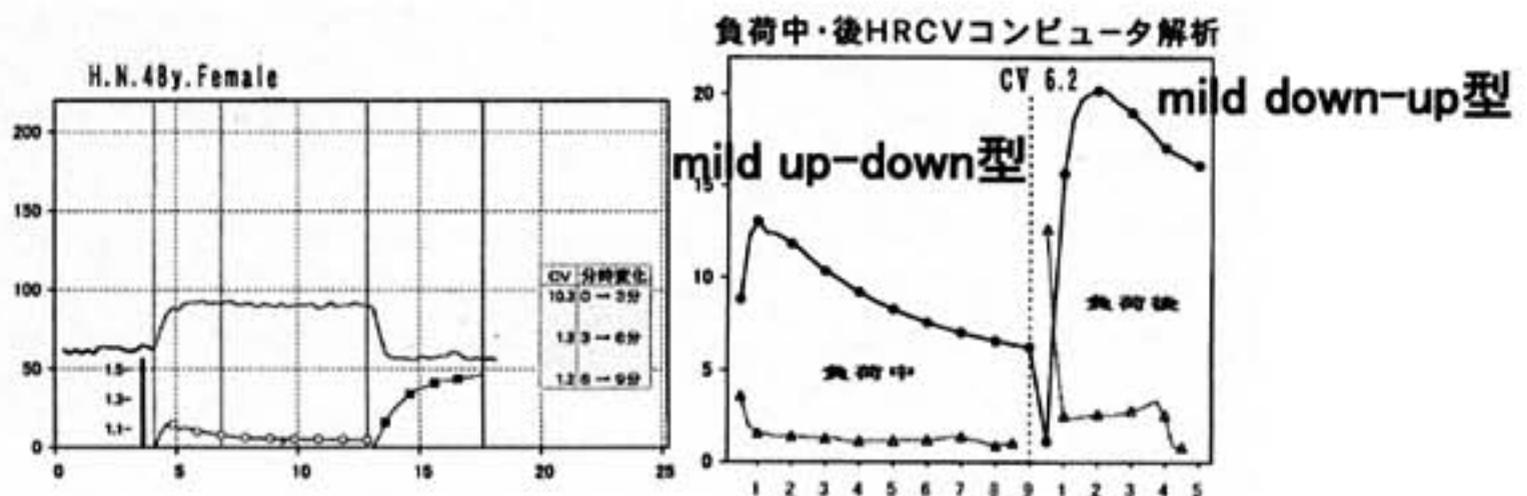
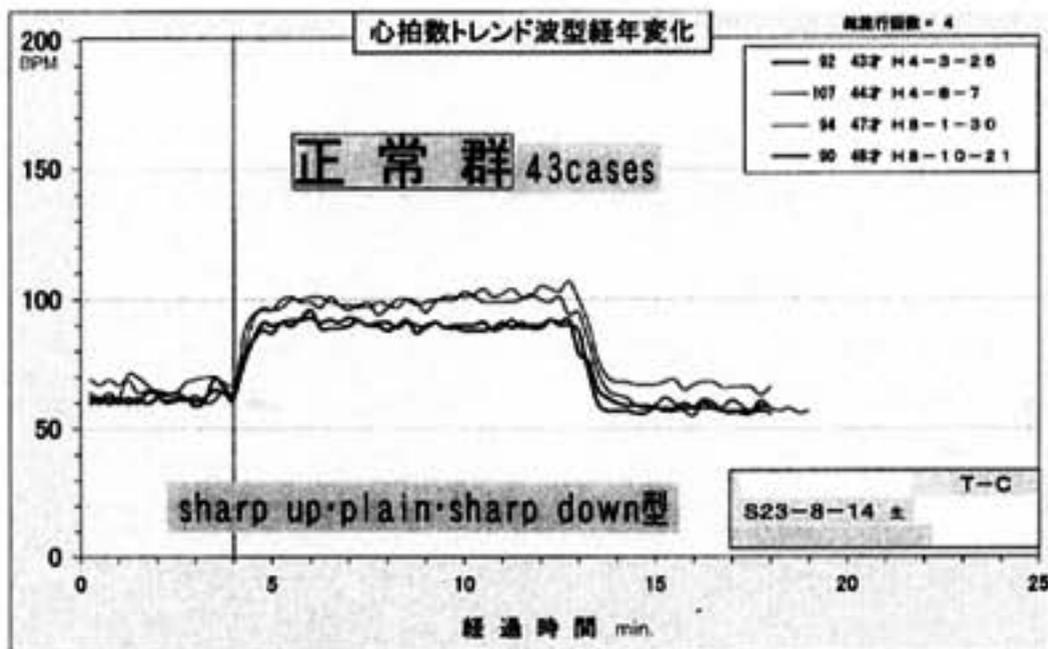
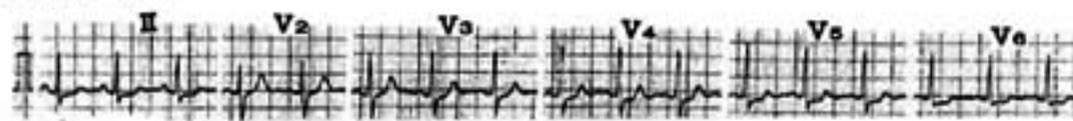


図 2 健常人のトレンド波型と負荷中・負荷後の心拍変動係数のトレンド波型

負荷前



負荷直後



負荷後1分30秒

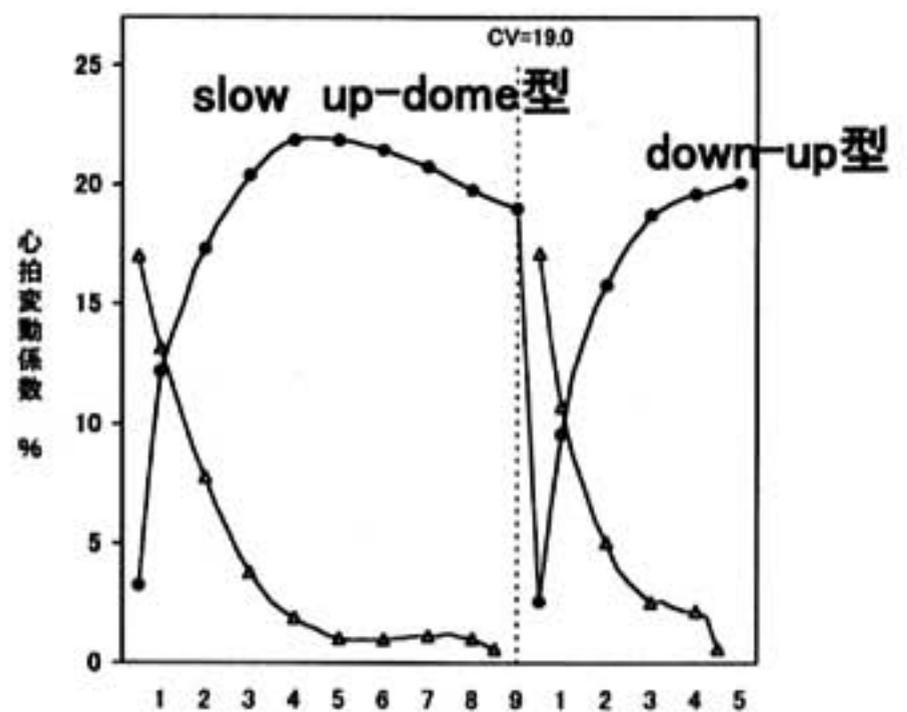
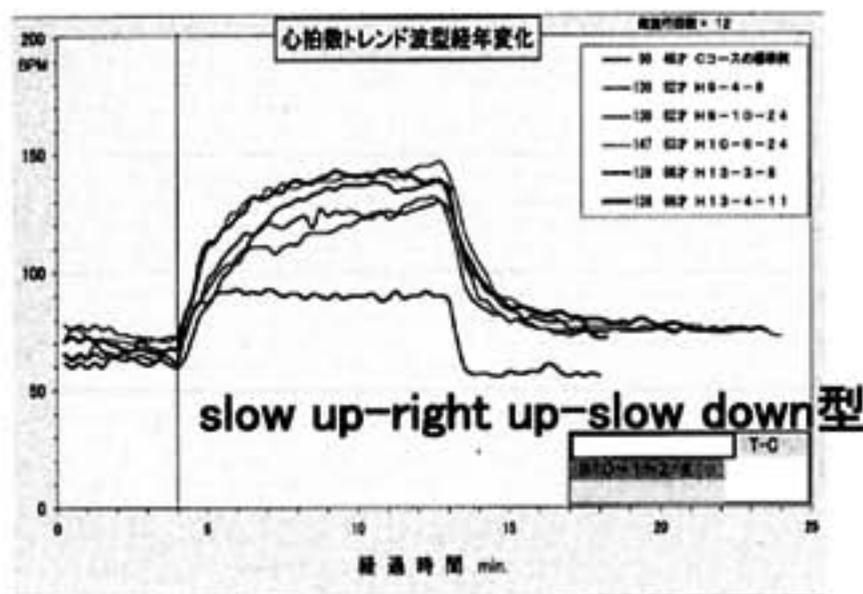
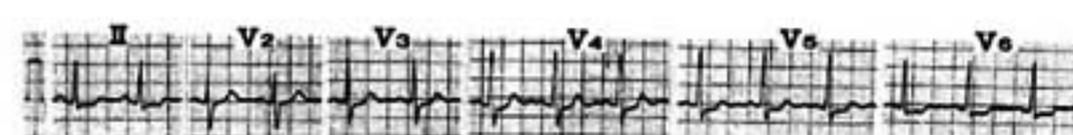


図3 66歳の女性。スローブ負荷試験の心電図経過と心拍数トレンド波型および心拍変動係数のトレンド波型を示す

小循環病態群で認めた slow up-dome 型は示さず、負荷中は right down 型を認めないことで鑑別が可能となる。同じく有意狭窄症例では、心拍変動係数のトレンド波型は、負荷中は、right down 型を認めず、right up する例があった。

以上の結果より、心拍数トレンド波型は、健常群では sharp up-plain-sharp down 型、冠微小循環群では、slow up-right up-slow down 型を呈した。また、負荷中・負荷後心拍変動係数コンピューター解析で、負荷中の心拍変動係数は、健常群では、mild up-down 型、負荷終了後は、mild down-up 型を呈した。冠微小循環群では、負荷中は、slow up-dome 型を示し、負荷後 down-up 型を示した。以上のことから健常人で嫌気性代謝域値以下の運動量を 7.7 METs と設定し、本スローブ負荷試験での心拍数および心拍変動係数によるトレンド波型解析は、健常群と冠微小循環病態群の鑑別に有用であると考えられた。

§ 考察

冠微小血管において器質的、機能的異常による心筋虚血の発生がその病態の本質で、冠動脈初期病変の一病態と考えられる。その原因は病理学的には 10 歳前後より始まる生理的変化の強い病変、すなわち中膜平滑筋増殖による強いびまん性内膜肥厚が考えられる。この監視型スローブ負荷試験は、冠微小循環病態の診断が可能であり、生活習慣病による冠動脈硬化病変進展が示唆される現代において、心臓突然死の予防を兼ねた 3 次心精査としての補助診断に有用であると考えられた。

§ 文献

- 1) Forrester JS, Herman MV and Gorlin R : Non-coronary factors in the anginal syndrome. *N Engl J Med* 1970 ; 283 : 786-789
- 2) Wasserman K and Whipp BJ : Exercise physiology in health and disease. *Am Rev of Respiratory Disease* 1975 ; 112 : 219-249

## 運動時カテコラミンおよびメチル化代謝物動態と血圧 高速液体クロマトグラフィー・化学発光検出法による検討

長山雅俊\* 角田 誠\*\* 細谷弓子\* 長崎実佳\* 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\* 今井一洋\*\*\*

### § 背景

交感神経終末から開口分泌されたノルエピネフリン (NE) は、 $\alpha$  受容体や  $\beta$  受容体に結合して効果を表す。そして、分泌された NE の 80~95% は神経終末に再取り込みされ、その一部は拡散して流血中に spill over する。この spill over した NE は主に肝臓や赤血球膜で Catechol-O-Methyltransferase (COMT) によってメチル化されると、NE はノルメタネフリン (NMN) となりその活性を失う。同様にエピネフリン (E) はメタネフリン (MN) へと変化し活性を失う。今回使用した高速液体クロマトグラフィー・化学発光検出法 (HPLC-chem 法)<sup>1)</sup> は NE, E, NMN, MN を同時に測定することが可能な高感度測定法である。

流血中の NE が、循環ホルモンとして心臓、血管などに直接作用するか否かは、現在までいくつかの興味深い報告がなされている。まず、NE を持続点滴している状態では、血中 NE 濃度が 1.8 ng/ml 以下の濃度では、心拍数、血圧などには変化を認めないという報告<sup>2)</sup> がある。最大運動時の血中 NE は 3~4 ng/ml となることが知られているので、中等度以上の運動強度では血中 NE は循環ホルモンとして作用している可能性がある。また、交感神経機能異常から起立性調節障害を起こすことで知られる Shay Drager syndrome の一部の症例に対し、COMT 阻害薬が有効であるという報告<sup>3)</sup> がある。更に、共同研究者の今井らは、自然発症高血圧ラットに COMT の補酵素である S-adenosyl-L-methionine を投与すると血圧低下がみられる<sup>4)</sup> という事を見出しており、以上のことから流血中の

NE と COMT が血圧調節に関連していることが示唆される。

本研究の目的は、健常者と高血圧患者の運動中の血中カテコラミンを検討することにより、血圧と交感神経機能の関係を明らかにし、更に COMT によりメチル化された NMN, MN を測定することによって、カテコラミンのメチル化と血圧との関係について明らかにすることである。

### § 対象と方法

対象は健常者 4 例 (39±12 歳) と治療中の高血圧患者 9 例 (56±11 歳)。高血圧の治療内容は、ACE 阻害薬、または、Ca 拮抗薬、これらの併用のみで、 $\beta$  遮断薬の使用例はなかった。方法は、標準 Bruce 法を用いた症候限界性運動負荷試験において、安静および各ステージの終了時、運動のピーク、回復 1, 3, 5 分に血圧、心拍数の測定と肘静脈より採血した。測定項目は HPLC-chem 法による NE, E, NMN, MN である。

### § 結果(図 1)

収縮期血圧の変化は、高血圧群で全体に高い傾向であった。NE の運動中の経時変化は、正常血圧例では運動中の NE が 2 ng/ml を超える症例がほとんどみられないのに対し、高血圧群では stage 3 以降に高値となる傾向であった。E の変化は、NE の経時変化と近似した変化パターンであった。運動中のノルメタネフリン NMN の経時変化には、各群間の有意差はなかったが、NE の増加にやや遅れて NMN は増加し、回復 3 分頃まで増加が持続した。MN の経時変化は、NMN の経時変化と近似していた。

症例ごとの収縮期血圧と NE の関係を検討すると (図 2)、NE に対する血圧の変化には大きな個体差が認められた。典型例を示すと、Case 1 では運動中の NE

\* (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  
(〒183-0003 府中市朝日町 3-16-1)

\*\* 東京大学大学院薬学系研究科生体分析化学教室

\*\*\* 共立薬科大学研究開発センター

|  |    |
|--|----|
| ●セッションI 心機能, 虚血, Viability<br>座長 国立循環器病センター: 後藤葉一  |    |
| 急性心筋梗塞患者における運動負荷時<br>QT dispersion の変化と冠血行再建術後<br>の梗塞関連領域の viability の関係                                   | 1  |
| 昭和大学: 阿久津 靖, ほか  |    |
| 慢性心不全患者における左室拡張能と運動耐容能の<br>関連に関する検討  | 3  |
| 聖マリアンナ医科大学: 宇野正人, ほか   |    |
| 冠微小循環病態の臨床的意義—負荷中・後の心拍<br>変動係数・トレンド波型解析の有用性について  | 6  |
| 久留米大学: 中浦宏幸, ほか  |    |
| ●セッションII 自律神経・神経体液性因子<br>座長 心臓血管研究所: 小池 朗  |    |
| 運動時カテコラミンおよびメチル化代謝物動態と血圧<br>—高速液体クロマトグラフィー・化学発光検出法に<br>よる検討  | 9  |
| 榊原記念病院: 長山雅俊, ほか   |    |
| MemCalc 法を用いた心房波心拍変動解析と<br>心臓電気生理学的検査  | 13 |
| 東邦大学: 岡野喜史, ほか   |    |
| ペースメーカー患者における Baroreceptor-Stroke<br>Volume Reflex Sensitivity の検討—生理的<br>ペーシング(DDD)と非生理的ペーシング(VVI)の<br>比較 | 17 |
| 産業医科大学: 荻ノ沢泰司, ほか  |    |
| ●セッションIII 換気応答<br>座長 富山医科薬科大学: 麻野井英次   |    |
| 左室機能障害疾患に対する $\beta$ 遮断薬投与により<br>$\dot{V}E-\dot{V}CO_2$ slope が改善するのはどのような<br>患者か?                         | 20 |
| 慶應義塾大学: 片岡雅晴, ほか   |    |
| 運動時の呼吸化学調節フィードバックシステムの<br>定量評価—運動時換気決定機構解明への解析的<br>アプローチ   | 24 |
| 国立循環器病センター研究所: 宮本忠吉, ほか  |    |
| 慢性心不全患者の運動時換気応答に及ぼす生理学的<br>死腔率と中枢性二酸化炭素ガス化学反射感受性の影響  | 27 |
| 富山医科薬科大学: 山田邦博, ほか   |    |
| ●セッションIV 骨格筋・血管<br>座長 北海道大学: 沖田孝一  |    |
| 高尿酸血症における内皮機能障害  | 30 |
| 鳥取大学: 富倉陽子, ほか   |    |
| 後肢虚血ラットモデルにおけるヘパリン運動療法の<br>効果と NO の役割の検討   | 32 |
| 自治医科大学: 平原大志, ほか   |    |
| 培養骨格筋細胞への圧力刺激は SDH および<br>細胞内情報伝達蛋白質を亢進する  | 35 |
| 北海道大学: 森田憲輝, ほか  |    |
| ●シンポジウム 「運動と血管機能, 末梢循環」<br>座長 医学研究所北野病院: 野原隆司<br>日本医科大学: 草間芳樹  |    |
| 肥大型心筋症の運動に対する冠微小循環応答   | 38 |
| 名古屋大学: 井澤英夫, ほか  |    |
| 慢性心不全患者における活動筋と非活動筋への<br>血流分配と運動耐容能  | 40 |
| 群馬県立心臓血管センター: 安達 仁, ほか   |    |
| 慢性心不全患者における血中エンドセリン-1 濃度と<br>臨床諸指標の関連  | 43 |
| 医学研究所北野病院: 衣川 徹, ほか  |    |
| 骨格筋の sympathetic denervation が運動時の<br>血圧反応に及ぼす影響   | 47 |
| 日本医科大学: 福間長知, ほか   |    |
| 運動時末梢血管機能と血管内皮機能に関する検討   | 50 |
| 防衛医科大学校: 秋間 崇, ほか  |    |
| 心疾患患者における内皮依存性および内皮非依存性<br>血管拡張能と運動耐容能   | 53 |
| 筑波大学: 渡辺重行, ほか   |    |
| ●総合討論  | 56 |