

## アセチルコチルコリン負荷法による血管内皮機能の 心疾患症例の予後に及ぼす影響

高瀬凡平<sup>1)</sup> 里村公生<sup>2)</sup> 浜部 晃<sup>1)</sup> 秋間 崇<sup>1)</sup>  
大鈴文孝<sup>2)</sup> 石原雅之<sup>1)</sup> 栗田 明<sup>3)</sup>

### § はじめに

血管内皮機能障害は、動脈硬化進展の最も重要な病態のひとつである。最近、冠動脈内皮機能が、冠動脈疾患の予後の予測に有用であると報告されている<sup>1)</sup>。また、冠動脈内皮機能のみならず末梢動脈内皮機能や頸動脈の動脈硬化性病変の存在が、虚血性心疾患や高血圧症例の予後に関与することも報告されている<sup>2)</sup>。したがって、冠動脈および末梢動脈の血管内皮機能が循環器疾患の予後予測に有用である可能性が示唆される。しかしながら、冠動脈および末梢動脈の血管内皮機能を同時に測定し予後との関係を詳細に検討した報告は少ない。

そこで、冠動脈疾患が疑われた症例においてacetylcholine負荷法による冠動脈および上腕動脈血管内皮機能を測定し、その後の心血管事故との関係を検討した。

### § 方法

対象症例は、臨床症状および運動負荷試験を含む非侵襲的検査にて冠動脈疾患が疑われ冠動脈造影を施行した連続57症例(平均60±10歳)で、3枝障害例は除外した。冠動脈造影は通常のJudkins法で施行し、主要冠動脈の枝に70%以上の狭窄が認められた場合に冠動脈疾患と診断した。診断のための冠動脈造影施行後、有意狭窄が認められない冠動脈入口部に6F Judkins catheterを挿入した。このcatheterを通じ、冠動脈枝に0.014 inch Doppler guidewire (Cardiometrics, Mountain View, CA, USA)を挿入しflow velocity (average peak velocity, APV, cm/s)を測定した。2.5

Fのinfusion catheter (FRACKER-18, Boston Scientific Inc., CA, USA)をDoppler guidewireの近位部冠動脈内に留置し、生理食塩水および $10^{-7}$ M濃度のacetylcholineを冠動脈内に3分間持続投与した。投与終了直後に造影剤約8 mL (Ioversol, 74%, Yamanouchi Inc., Tokyo, Japan)にて冠動脈造影を施行し、quantitative coronary angiography software (Kontron Elektronik, Cardio 500, Boston, MA)にて冠動脈径(r)を測定した。冠動脈血流量(mL/min)は以下の式にて求めた: 冠動脈血流量 = average peak velocity (cm/s) /  $2 \times \pi r^2 \times 0.15$ 。生理食塩水および $10^{-7}$ M濃度のacetylcholine投与時の冠動脈血流比をcoronary endothelial function index (CEFI)とした。

同様に、左上腕動脈に右6F Judkins catheterを挿入し、冠動脈と同様に、0.014 inch Doppler guidewireおよび2.5Fのinfusion catheterを上腕動脈内に挿入し、生理食塩水および15 μg/mL濃度のacetylcholineを上腕動脈内に5分間持続投与した。冠動脈と同様に上腕動脈血流比をbrachial endothelial function index (BEFI)とした。両検査は30分以内に施行した。

病歴調査および電話による聞き取り調査を実施し心事故発生の有無を検討した。心事故としては、入院加療(冠動脈血行再建術を含む)を要する不安定狭心症、急性心筋梗塞の発症、心臓死とした。

心事故発生を予測するためのROC曲線を検討し、最適閾値を用いてKaplan-Meier曲線を描きCEFIおよびBEFIの心事故予測貢献度を検討した。連続変数は平均±標準偏差で表し、Log Rank法、Student's *t*法、chi-square法およびFisher exact法にて統計処理を行った。p<0.05を有意とした。

### § 結果

表に示したごとく、冠動脈疾患症例(CAD group)は

<sup>1)</sup> 防衛医科大学校医学研究センター医療工学研究部門

<sup>2)</sup> 同 第一内科

<sup>3)</sup> 医療法人社団愛有会三愛病院

表 臨床背景

	CAD group (n=33)	NL group (n=24)
Age, years	61 ± 8	59 ± 13
Men, n (%)	28/33 (85)	16/24 (67)
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.8 ± 3.1	23.3 ± 3.4
Current smoker, n (%)	19 (59)	10 (42)
Hypertension, n (%)	20 (61)	13 (54)
Diabetes mellitus, n (%)	10 (30)	4 (17)
Hyperlipidemia, n (%)	18 (55)	12 (50)
Family history of coronary artery disease, n (%)	5 (15)	3 (13)
Total cholesterol (mg/dL)	207 ± 29	207 ± 35
Triglyceride (mg/dL)	148 ± 63	154 ± 69
HDL cholesterol (mg/dL)	56 ± 17	54 ± 15
Fasting blood sugar (mg/dL)	111 ± 46	120 ± 58

Data are expressed as the mean ± SD ; CAD group, patients with coronary artery disease ; NL group, patients with non-significant coronary artery stenosis ; HDL, high density lipoprotein ; Hypertension, blood pressure ≥ 160/95 mmHg ; Diabetes mellitus, fasting blood sugar ≥ 126 mg/dL ; Hyperlipidemia, total cholesterol ≥ 230 mg/dL ; years, years ; n, numbers.

33例および有意狭窄を有さない非冠動脈疾患症例(NL group)24例が認められた。両症例群間に臨床背景に有意差は認められなかった。CBEFIおよびBBEFIともにNL groupに比べCAD groupで低値であった(1.60 ± 0.30 vs. 1.36 ± 0.40, 2.19 ± 0.70 vs. 1.36 ± 0.35,  $p < 0.05$ )。平均47 ± 12カ月間追跡期間で9症例に心事故が認められた。内訳は、6症例が不安定狭心症で3症例が急性心筋梗塞症であった。心事故を有した症例群と非心事故症例群で内皮機能を比較すると、CBEFIおよびBBEFIともに非心事故症例群に比べ、心事故症例群で低値であった(1.59 ± 0.57 vs. 1.13 ± 0.26, 1.85 ± 0.82 vs. 1.27 ± 0.27,  $p < 0.05$ )。CBEFI = 1.48およびBBEFI = 1.78をcut off値としてKaplan-Meier曲線を検討すると、図1, 2のごとくCBEFIおよびBBEFIが良好な症例群は心事故発生回避率が高かった。

## § 考察

CBEFIおよびBBEFIで検討したacetylcholine負荷法による冠動脈および上腕動脈血管内皮機能は平均47カ月にわたる長期の心事故発生に参与することが示唆された。これらの知見は、冠動脈内皮機能低下がその後の心血管事故を予測するとする報告があり<sup>1)</sup>、また、最近では上腕動脈超音波法を用いた末梢血管内皮

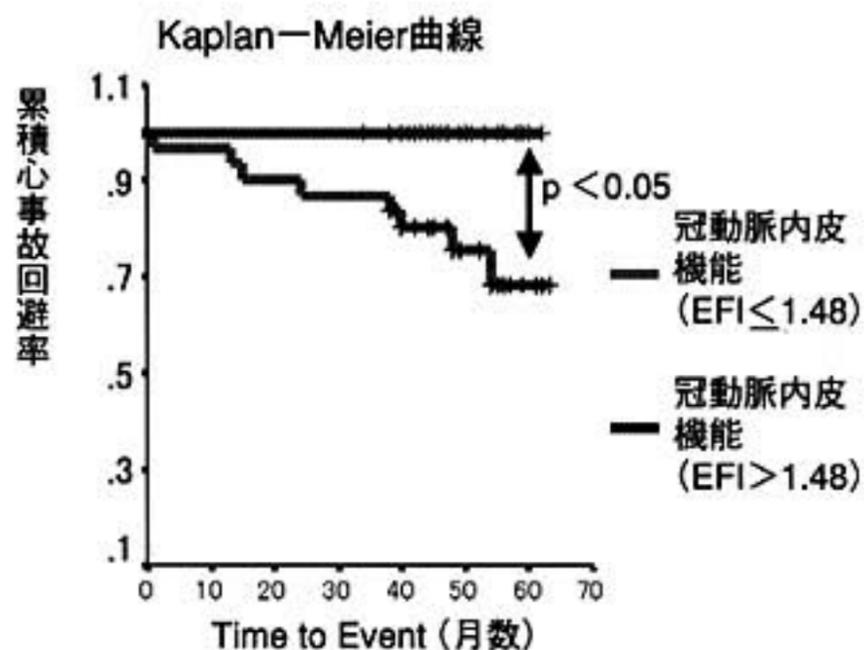


図1 心事故発症との冠動脈内皮機能との関係

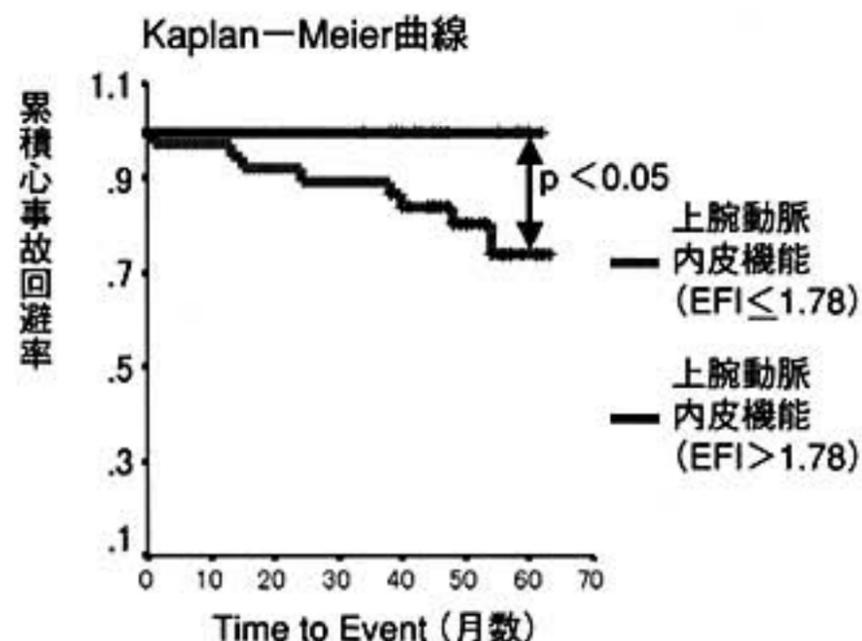


図2 心事故発症との上腕動脈内皮機能との関係

機能がその後の心事故発症予測に有用であったとするこれまでの報告<sup>2)3)</sup>に一致する。しかし、これまでの報告は、冠動脈および末梢動脈の血管内皮機能を個別に測定し、予後との関係を報告してきた<sup>1)~4)</sup>。本研究のごとく、冠動脈および上腕動脈内皮機能を同時に測定し、その後の心血管事故との関係を比較した報告はなかった。この点で、本研究は新たな知見を示すものと考えられる。

本研究成績では、冠動脈および上腕動脈血管内皮機能の心事故予測率はほぼ同等と考えられる。これまでのところ、冠動脈内皮機能検査法は侵襲的方法で施行しなければならない。一方、超音波法を用いると末梢血管内皮機能は非侵襲的に測定可能である。もし、末梢血管における内皮機能検査法が冠動脈内皮機能検査法と同等の予後予測に有用であることが分かれば、末梢血管における内皮機能検査法が冠動脈内皮機能検査法に代用可能であり臨床的に有用である。本研究成

績から考察すると、上腕動脈内皮機能検査法が冠動脈血管内皮機能検査法の代用として臨床的にある程度適応可能であることを示唆するものであり、本知見は臨床的に有用と考えられる。

#### § 文献

- 1) Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA : Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002 ; **106** : 653-658
- 2) Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A : The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; **42** : 1037-1043
- 3) Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T : Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001 ; **104** : 2673-2678
- 4) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G : Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001 ; **104** : 191-196

## 運動負荷心電図で認めた 無症候性心筋虚血症例の予後

山崎琢也<sup>1)</sup> 上嶋健治<sup>1)</sup> 平盛勝彦<sup>1)</sup> Jonathan Myers<sup>2)</sup> Victor Froelicher<sup>2)</sup>

### § はじめに

運動負荷試験で誘発された心筋虚血の有無は、冠動脈疾患患者の予後を推測する因子のひとつである。負荷試験時の症候の有無が予後規定因子であるとする報告や<sup>1)2)</sup>、無症候性心筋虚血は症候性心筋虚血と同様の予後を示すとの報告がある<sup>3)4)</sup>。今回われわれは、臨床評価目的にトレッドミル運動負荷試験を施行した患者を対象とし、検査時の胸痛出現の有無と予後との関連を検討した。

### § 方法

Long Beach/Palo Alto VA medical centerで1987年以降行われた初回トレッドミル運動負荷試験連続6,213症例を解析した。既往歴、内服薬、心血管危険因子などの臨床背景は、運動負荷試験施行時に前向きに得られたものを使用した。解析除外項目は、心不全の既往または臨床所見を有するもの、心筋梗塞症の既往、心房細動、左脚ブロックおよび異常Q波を呈する例、ジギタリス製剤内服中、冠動脈バイパス術後、冠動脈形成術後の症例、および女性とした。最終の解析対象は3,745例で、心電図変化と胸痛に基づき以下の3群に分けた。[負荷心電図上虚血性変化なし(N群, n=2,817)、胸痛を伴う虚血性変化(AP群, n=236)、胸痛なく虚血性変化あり(Silent ischemia SI群, n=472)]。なお、全対象者から文書でインフォームドコンセントを得た。検査前には常用内服薬の中止や変更はせず、症候限界性のramp負荷トレッドミル試験を行った<sup>5)</sup>。

ST変化はJポイントで計測し、ST slopeはJ junction

から60msecで測定し、上向型、水平型もしくは下降型に分類した。aVRを除くいずれかの誘導で、運動負荷中もしくは回復期に水平または下降型の1mm以上の低下を認めた者を虚血性変化陽性とした。対象患者の生死ならびに死亡時期は2000年6月時点のCalifornia Death registryを基とした。臨床背景ならびに運動負荷試験の各指標は $\chi^2$ 検定と対応のないt検定で比較した。観察期間中の血行再建術の有無や非致死性的心筋梗塞発症などの、いわゆる心血管イベント発症の有無は情報が得られず、アウトカムに考慮しなかった。心血管死亡をエンドポイントとしCox比例ハザード解析を行った。

### § 結果

平均追跡期間は7年で215例の心血管死亡が観察された。冠危険因子はN群, AP群, SI群でおのおの[糖尿病(8.8%, 15.3%, 10.8%)、高血圧(43.7%, 58.1%, 54.0%)、高脂血症(10.6%, 7.2%, 9.3%)、喫煙(59.5%, 49.2%, 54.0%)、BMI>27(53.8%, 50.8%, 47.0%)]であった。APとSI群間では糖尿病も含め、いずれの冠危険因子保有率にも有意差を認めなかった。AP群はSI群より $\beta$ 遮断薬の服用者が多く(p=0.048)、最高心拍数、最高収縮気圧ならびに運動耐容能は高かった(いずれもp<0.001)。

年間死亡率はN群の0.4%に対し、AP群1.4%、SI群1.2%(AP vs. SI p=0.47, log rank test)と、虚血性心電図変化を呈した群は予後不良であった(図1)。AP群とSI群の間には予後の違いはなかった。心血管死亡をアウトカムとしたCox比例ハザード解析結果を表1に示した。運動負荷試験陽性例の年齢および冠危険因子調整後のハザードは、AP群 HR=1.8(CI=1.2-2.6, p=0.01)、SI群 HR=1.5, (CI=1.1-2.1, p=0.02)であり、心電図変化は胸痛の有無にかかわらず心血管死

<sup>1)</sup> 岩手医科大学第二内科・循環器医療センター

<sup>2)</sup> Division of Cardiovascular Medicine, Stanford University Medical Center Veterans Affairs Health Care System Long Beach and Palo Alto, CA

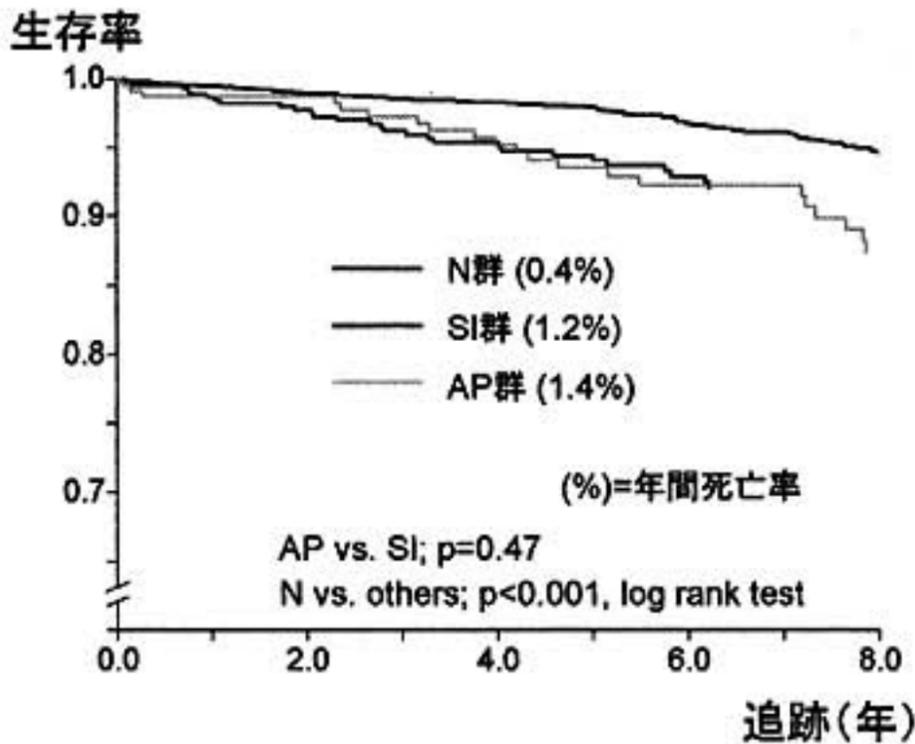


図1 心血管死亡をアウトカムとしたKaplan-Meier生存曲線

亡と強い関連を認めた。

§ 考察

本研究は米国加州の一般病院で臨床評価目的にトレッドミル運動負荷試験を施行した連続症例を解析したものである。運動負荷試験の心筋虚血検出の診断精度が保たれうる3,795例を解析対象とし、負荷試験時の胸部症状の有無から、冠危険因子を含む臨床背景を考慮の上、心血管予後についての検討を行ったものである。虚血性心電図変化を呈した群は虚血性変化陰性群に比して予後不良であり、過去の報告に矛盾しない結果が得られた。さらに、運動負荷試験時の虚血性心電図変化群は、胸痛出現の有無にかかわらず年間死亡率は高く、糖尿病を含めた他の冠危険因子を考慮した上でも独立した予後推定因子であることが示唆された。無症候性の心電図変化は、冠動脈疾患の既往のない症例でも認められ、心血管死亡リスクとの強い関連が示唆された。

§ 結語

胸痛を伴わない運動負荷試験陽性例は、他の冠危険因子の有無にかかわらず、胸痛を呈する陽性例と同様に予後は不良である。

表1 心血管死亡をアウトカムとしたCox比例ハザード分析結果(年齢調整後)

	ハザード比	95%CI	p 値
高血圧症	1.8	1.3-2.3	<0.001
糖尿病	1.8	1.2-2.6	0.004
AP群 [胸痛(+),心電図変化(+)]	1.8	1.2-2.6	0.01
SI群 [胸痛(-),心電図変化(+)]	1.5	1.1-2.1	0.02
高脂血症	(-)	(-)	0.10
肥満	(-)	(-)	0.40
胸痛(+),心電図変化(-)	(-)	(-)	ns
喫煙	(-)	(-)	ns
家族歴	(-)	(-)	ns

§ 文献

- 1) Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al : Painless exercise ST deviation on the treadmill : long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 885-892
- 2) Miranda CP, Lehmann KG, Lachterman B, et al : Comparison of silent and symptomatic ischemia during exercise testing in men. *Ann Intern Med* 1991 ; 114 : 649-656
- 3) Falcone C, de Servi S, Poma E, et al : Clinical significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987 ; 9 : 295-299
- 4) Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al : Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987 ; 59 : 725-759
- 5) Wolthuis R, Froelicher VF, Fischer J, et al : New practical treadmill protocol for clinical use. *Am J Cardiol* 1977 ; 39 : 697-700

## 慢性心不全患者における夜間低酸素血症と 心不全重症度の関連について

高橋英二 長田尚彦 井上康二 木田圭亮 宇野正人 東 伸行 伊藤香絵  
鈴木健吾 田村政近 関 敦 鮫島久紀 大宮一人 三宅良彦

### § 背景

睡眠時無呼吸症候群は、睡眠中の呼吸異常から低酸素血症や覚醒反応を引き起こし、日中の全身倦怠感や眠気などの症状をもたらす症候群である。その結果、quality of lifeの低下や居眠り運転からの交通事故などの社会現象にも関係し、近年注目されている。また、睡眠時無呼吸症候群は、高血圧症や心不全などのさまざまな循環器系疾患患者に合併することが報告されているが、いまだ不明な点が多い<sup>1)~4)</sup>。代表的な心疾患患者における睡眠時無呼吸症候群としては、慢性心不全患者におけるCheyne-Stokes呼吸が挙げられるが、近年、心筋梗塞を代表とする虚血性心疾患<sup>5)6)</sup>や不整脈患者<sup>7)</sup>においても、睡眠時無呼吸が高頻度に認められると報告されている。Lanfranchiは、慢性心不全患者を対象にポリソムノグラフィを用いて研究を行い、74%以上に睡眠呼吸障害を認めたと報告し、無呼吸低呼吸指数(AHI)が予後の強力な独立予測因子であると報告した<sup>1)2)</sup>。

### § 目的

本邦における、慢性心不全患者の睡眠時呼吸障害を、夜間の酸素飽和度低下の程度から検討し、心不全重症度との関係を明らかにすることを目的とした。

### § 対象

当院外来に通院中の、臨床的に安定した慢性心不全患者44例(平均年齢60.9歳、男性40名、女性4名)を対象とした。

### § 方法

#### 1) パルスオキシメーター

睡眠時夜間呼吸障害による酸素飽和度低下の程度を評価するため、パルスオキシメーター(帝人社製PULSOX)を用いた。夜間酸素飽和度の結果より酸素飽和度が1時間あたり3%低下する回数を3% oxygen desaturation index(3%ODI)とし、睡眠呼吸障害の程度とした。被験者は就寝直前にパルスオキシメーターを取り付け、起床後すぐに取り外すように指導し、3日間測定を行った。First night effectを除くため、3日間の3%ODIの平均値を求め、3%ODIとして算出した。

#### 2) 心肺運動負荷試験

対象者は全員、運動耐容能測定のため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施行した。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を算出した。

#### 3) 血液検査

心肺運動負荷試験を施行する直前に、臥位にて30分間の安静の後、肘静脈より採血し、血漿ノルアドレナリン(NA)、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)と腫瘍壊死因子可溶性受容体(sTNFR-1, sTNFR-2)濃度を測定した。

#### 4) 左室収縮能

心臓超音波検査を全例に施行し、心収縮能の指標として左室駆出率(EF)を測定した。また対象の中からEF40%以下の症例を抽出し、高度心機能低下群として更なる検討を追加した。

#### 5) 統計学的検討

すべての測定値は、平均値±標準偏差で示した。また、2群間の相関関係におけるp値が0.05以下を有意と判断した。

表1 対象者背景

患者背景	全体	EF40%以下
身長(cm)/体重(kg) :	164.6/63.4	164.6/60.2
年齢(歳) :	60.9 ± 12.3	60.0 ± 10.8
性別(男性/女性) :	40/4	18/2
平均3%ODI(回/時間) :	13.7 ± 10.8	13.8 ± 9.2
平均夜間最低酸素飽和度(%) :	78.2	78.4
LVEF(%) :	39.8 ± 17.5	26.5 ± 9.33
NA(pg/mL) :	426.9 ± 226.3	424.3 ± 270.4
BNP(pg/mL) :	212.9 ± 260.2	309.1 ± 323.4
TNFR-I(pg/mL) :	1552.4 ± 989	1455.9 ± 1023.6
TNFR-II(pg/mL) :	2470.2 ± 989	2427.5 ± 1023.6
Peak $\dot{V}O_2$ (mL/min/kg) :	19.4 ± 5.68	19.0 ± 6.15
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope (mL/mL) :	35.3 ± 7.47	35.8 ± 9.16

表2 心不全患者における睡眠呼吸障害の有病率

3%ODI	全体	EF<40群
5以下	11人(25%)	6人(30%)
5~20	23人(52%)	10人(50%)
20以上	10人(23%)	4人(20%)
平均3%ODI(回/時間)	13.7 ± 10.8	13.8 ± 9.2

§ 結果

1) 対象者背景(表1)

3%ODIは1時間あたり13.7 ± 10.8回/hr, 夜間最低酸素飽和度の平均は78.2%だった。平均のpeak  $\dot{V}O_2$ は19.4mL/min/kgで, EFは39.8%であった。また, 高度心機能低下群と判定した20人(男性18人, 女性2人)における, 平均EFは26.5%, 3%ODIは13.8 ± 9.2回/hr, peak  $\dot{V}O_2$ は19.0mL/min/kgだった。

2) 睡眠呼吸障害の頻度

睡眠時呼吸障害の診断とした3%ODIが5回/hr以上の症例は対象者全体では33人で全体の75%であった。その内, 重症睡眠時呼吸障害と判断される3%ODIが20以上の症例は10人で, 全体の23%であった。また高度心機能低下群20名においては, 3%ODIが5以上の症例は70%であり, 対象全体とほぼ同等の頻度であった。

3) 3%ODIと各因子との関係

対象者全体における, 3%ODIと各因子(EF, NA, BNP, sTNFR-1, sTNFR-2, peak  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope)との検討では, いずれも相関関係は認められなかった。高度心機能低下群20例においても3%ODIとEF, NA, BNP, sTNFR-1, sTNFR-2,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$

slopeとの間には相関関係は認められなかった。しかし3%ODIとpeak  $\dot{V}O_2$ との間のみには $r = -0.50$ ,  $p = 0.01$ と有意な負の相関関係を認めた。

§ 考察

われわれの対象で, 3%ODIが5以上の症例は全体の約75%だった。3%ODIが20以上の重症の睡眠呼吸障害を示した症例の割合は全体では23%であり, この割合は高度心機能低下群と同等であった。われわれの当初の予測では心不全が重症になるにつれ睡眠呼吸障害の頻度および重症度は増加すると考えた。しかしながらわれわれの予測に反して, 慢性心不全患者の睡眠呼吸障害の出現頻度は, 心収縮能などの重症度とは関連性がなかった。また収縮能以外の心不全の重症度を示すと言われている各因子とも睡眠呼吸障害の重症度との関連性は認められなかった。以上より夜間呼吸障害の程度は心不全の疾患重症度とも関係なく, 独立して存在する因子であると考えられた。しかし, 慢性心不全患者の中でも高度心機能低下例に限定すると夜間呼吸症障害の程度はpeak  $\dot{V}O_2$ と有意な相関関係が認められ, 重症心不全患者における夜間呼吸障害の重症な症例においては, 運動耐容能の低下, つまり生活の質の低下につながる可能性が示唆された。

§ 本研究の問題

本研究の問題点として, パルスオキシメーターを用いた睡眠時呼吸検査法は簡便で, 入院を要さず測定が可能であるという利点があったが, 閉塞性無呼吸と中枢性無呼吸の鑑別が不可能であり, 睡眠時無呼吸の病態把握が出来なかった。また, EF, BNP, Peak  $\dot{V}O_2$ の値からは, 本研究の対象となった心不全患者には重

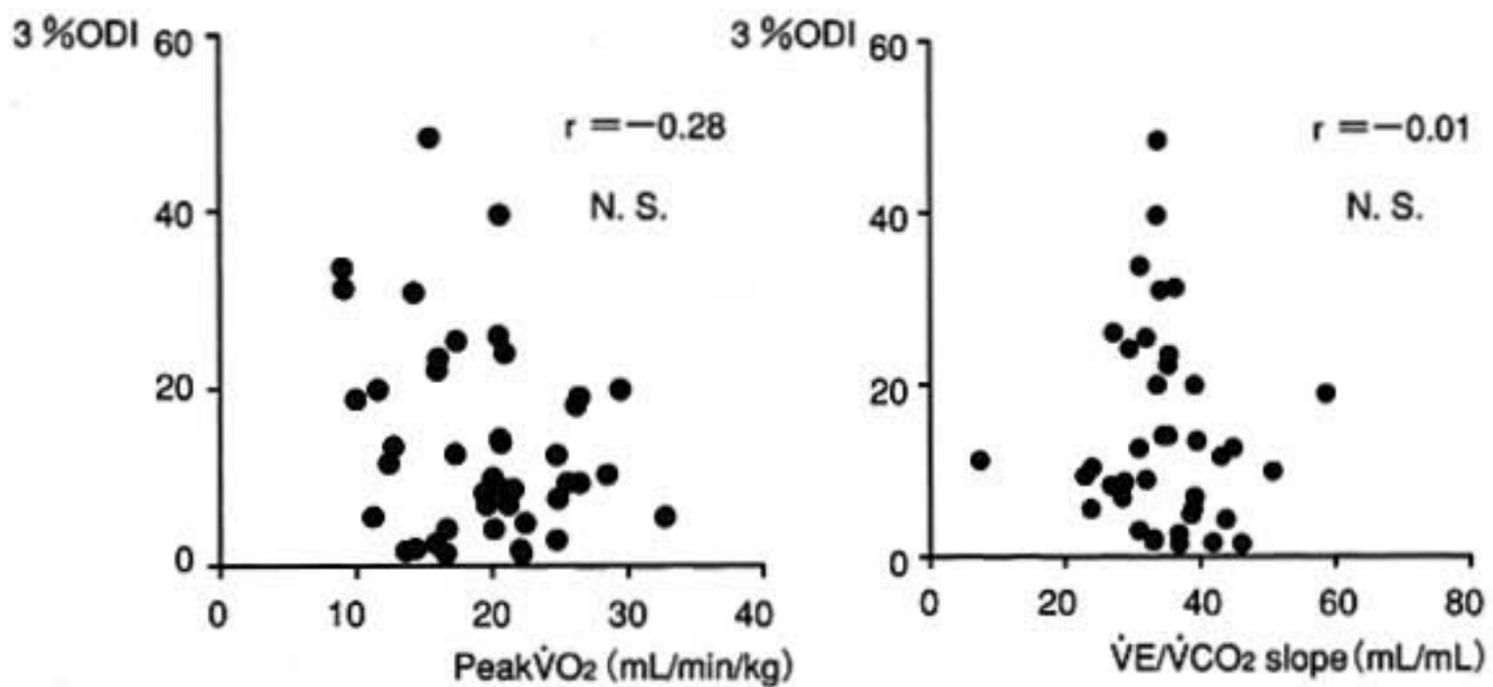


図1 3%ODIとPeak  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope

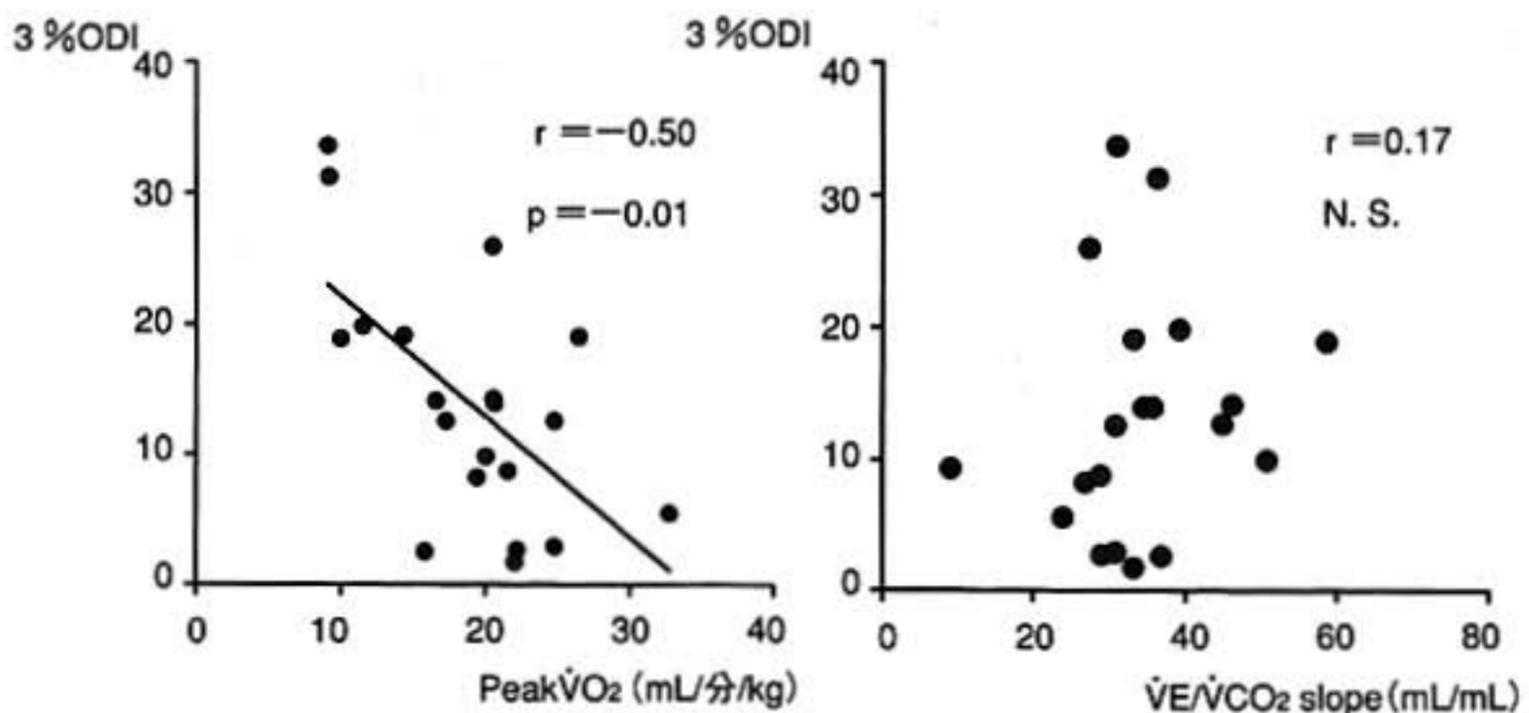


図2 3%ODI(EF40%以下群)とPeak  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope

症例が比較的少なく、心不全の重症度と呼吸障害の程度を明らかにすることができなかつた。また、投薬内容の影響による差異の検討がなされなかつたことが挙げられる。今後、このような点を含め、さらなる検討が必要であると考えられた。

### § 文献

- 1) Arzt M, Harth M, Luchner A, et al : Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003 ; **107** : 1998-2003
- 2) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al : Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999 ; **99** : 1435-1440
- 3) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al : Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998 ; **97** : 2154-2159
- 4) Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, et al : Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation* 2003 ; **107** : 1396-1400
- 5) Moe T, Franklin KA, Wiklund U, et al : Sleep-Disordered Breathing and Myocardial Ischemia in Patients With Coronary Artery Disease. *Chest* 2000 ; **117** : 1597-1602
- 6) Aboyans V, Cassat C, Lacroix P, et al : Is the Peak of Acute Myocardial Infarction's Onset Due to Sleep-Related Breathing Disorder? *Cardiology* 2000 ; **94** : 188-192
- 7) Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al : Obstructive Sleep Apnea and Recurrence of Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003 ; **107** : 2589-2594

## ペースメーカー患者における睡眠呼吸障害の発生とペーシング治療の効果

安部治彦<sup>1)</sup> 北村拓朗<sup>2)</sup> 萩ノ沢泰司<sup>1)</sup> 竹政啓子<sup>1)</sup> 河野律子<sup>1)</sup>  
 中島康秀<sup>1)</sup> 白石隆吉<sup>3)</sup> 荒木 優<sup>4)</sup> 村里嘉信<sup>5)</sup>

### § はじめに

睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome : SAS) における心臓ペーシングの効果について、2002年Garrigueらは心房高頻度ペーシングが睡眠時無呼吸のApnea-Hypopnea Index (AHI) を改善させると報告している<sup>1)</sup>。しかも心房高頻度ペーシングの効果は中枢性のみならず、閉塞性睡眠時無呼吸症候群に対しても有効であったと報告している。本研究では、1) ペースメーカー植え込み患者における睡眠障害の発生頻度を調べること (研究1)、さらに2) ペースメーカー植え込み患者に合併した睡眠時無呼吸症候群に対する心臓高頻度ペーシングの効果を検討すること (研究2)、である。

### § 対象および方法

研究1：ペースメーカー植え込み患者843名 (男性368名、女性475名、平均年齢71.4±11.7歳) を対象に睡眠障害の有無を調べる独自のアンケート調査を施行し、734名の患者 (回収率87%) から結果が得られた。アンケートは、1) 習慣性いびきまたは観察された無呼吸の有無、2) 日中の強い眠気、睡眠中の窒息感やあえぎ呼吸、頻繁な夜間覚醒、熟睡感の欠如、日中の倦怠感、集中力の欠如、のうち2項目以上を満たす、3) Epworth Sleepiness Scale (ESS) で11点以上、の3カテゴリーで2カテゴリー以上を満たすものを総合評価で陽性とした。

研究2：上記アンケート調査で陽性と判定された患者中、26名の患者 (男性19名、女性7名、平均年齢72

歳) においてPolysomnography (PSG) を2回施行し、自己脈と心臓高頻度ペーシング (70/分) 時のAHIからペーシングの効果を検討した。

### § 結果

研究1：アンケート調査から、ESS11点以上を示した患者は38名 (5.2%) であったが、総合評価でSAS疑いと判定された患者は全体の13.9%存在することが判明した。

研究2：26名にPSG検査を施行し、23名 (88%) がAHI>5以上の睡眠障害を有すると判定された。12名が閉塞性睡眠障害 (O-SAS) で、11名が中枢性睡眠障害 (C-SAS) であった。O-SASの12名中11名、C-SASの11名中8名の計19名に対し、心臓高頻度ペーシングの効果を検討した。O-SASの11名全例において、心臓高頻度ペーシングによるAHIの改善効果は認めなかった。しかし、C-SASの8例中7例においては図1に示すよ

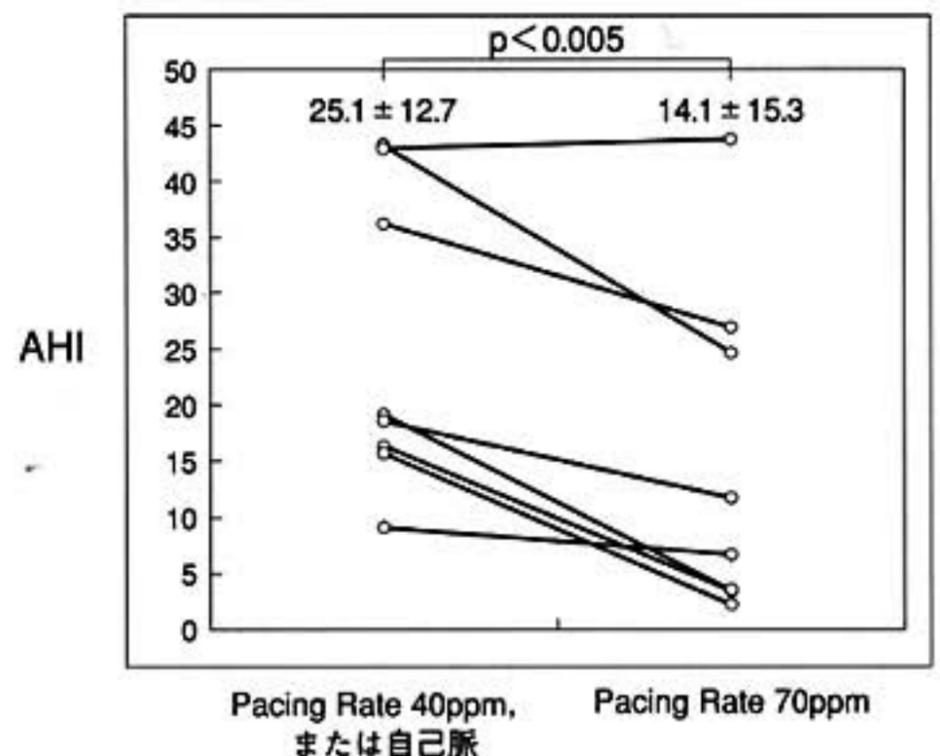


図1 ペーシングによるAHIの改善効果

1) 産業医科大学第二内科  
 2) 産業医科大学耳鼻咽喉科  
 3) 天神会新古賀病院循環器科  
 4) 門司労災病院循環器科  
 5) 社会保険筑豊病院循環器病センター

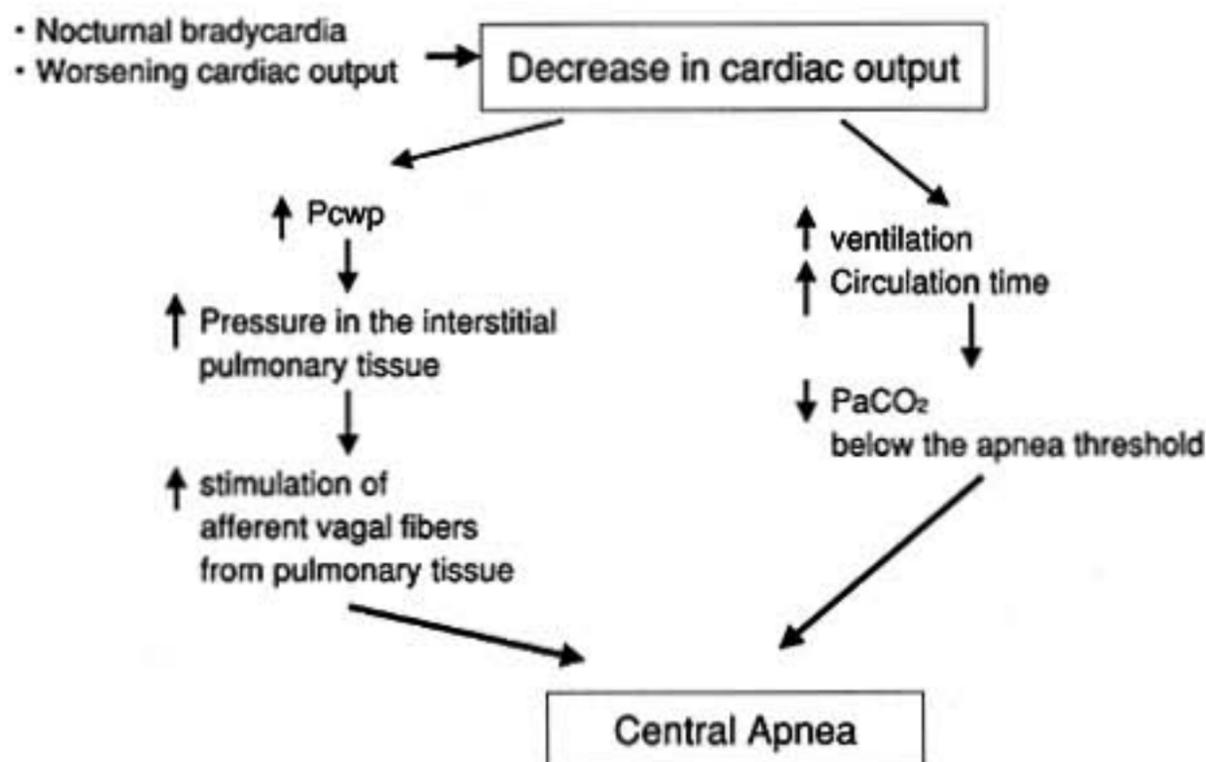


図2 Central apneaの機序

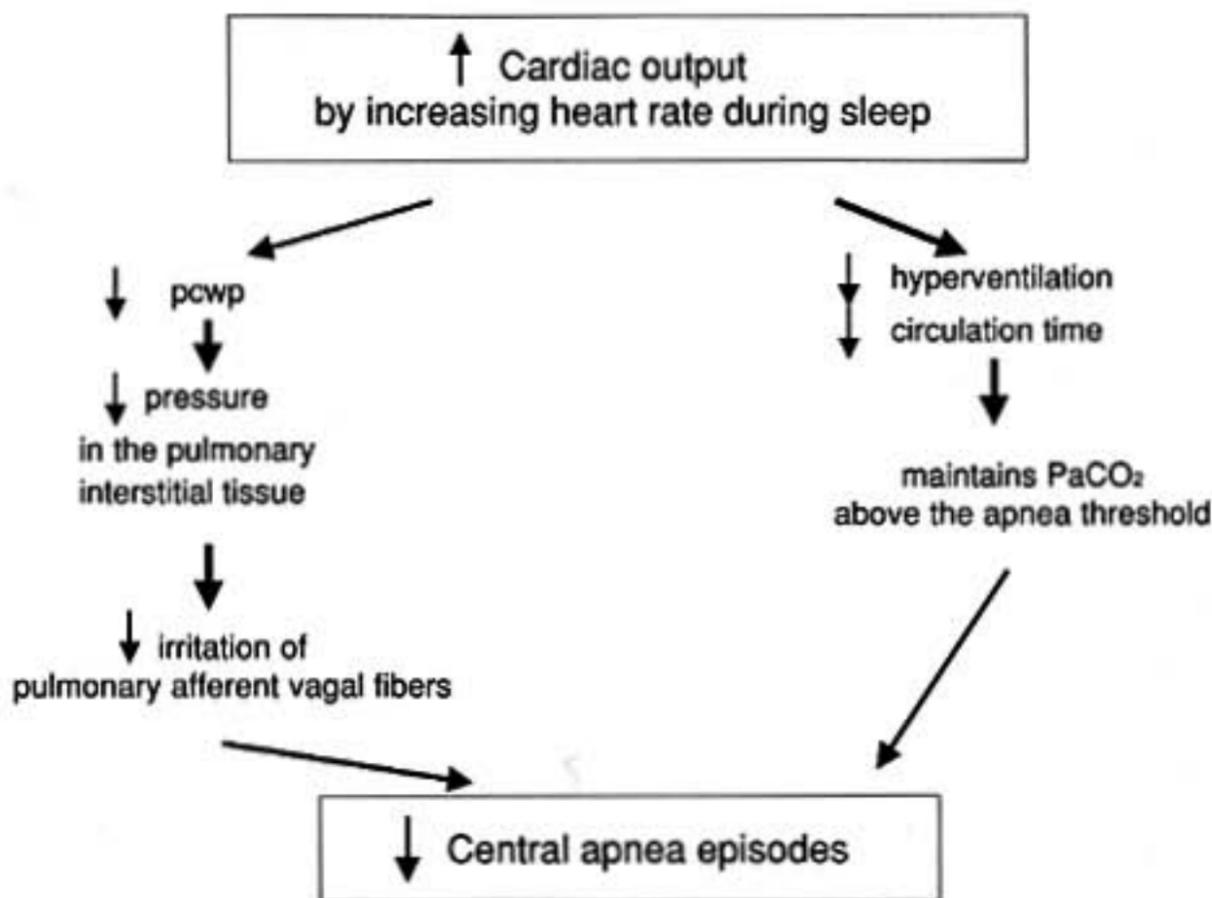


図3 Central apneaに対するペースングの効果

うに、心臓高頻度ペースングによりAHIの明らかな改善効果を認めた(25.1±12.7 vs 15.3±14.1, p < 0.005; 自己脈 vs ペースングレート70/分)。

§ 考察

睡眠障害を有する一般人口の割合については欧米を中心にいくつかの報告がなされ、その発生頻度は5~20%ともいわれている。しかしながら、ペースメーカー患者での睡眠障害の発生頻度についての検討はいまだなされていなかった<sup>2)</sup>。今回のアンケート調査において約14%の患者に睡眠障害の疑いがあることが判明したが、アンケートの内容によってその感度と特異度も

異なることが予想され、今後の更なる調査結果によるところである。一方、研究2で示したように、本研究ではC-SASを有する患者では、心臓高頻度ペースングはAHIの改善に非常に有効であった。高頻度ペースングが有効性を示す機序としては、図2に示すような機序が考えられている<sup>4)</sup>。また、ペースングが有効である機序としては、図3に示したごとくペースングが働くためと予測されている。すなわち、ペースングによるpcwpの低下による肺間質圧上昇の抑制と循環時間延長の改善効果によって中枢性無呼吸の減少を来したものと予想されるが、詳細な機序は現時点では不明である。O-SAS患者におけるペースングによる改善効

果は、本研究では1例にも認められなかった。Garrigueらの報告<sup>1)</sup>では、閉塞性睡眠障害においても改善効果を認めたと報告しているが、その機序は不明であるとしている。今後、睡眠障害に対する高頻度ペースングの改善効果については、さらなる症例の増加と詳細な検討が必要になると考えられる。

## § 文献

- 1) Garrigue S, Bordier P, Jais P, et al : Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 404-412
- 2) Garrigue S, Murgatroyd F, Defaye P, et al :

Prevalence of sleep apnea in a population of pacemaker patients. (abstract) *PACE* 2003 ; (Pt II) : 980

- 3) Mizutani N, Waseda K, Asai K, et al : Effect of pacing mode on sleep disturbance. *J Artif Organs* 2003 ; **6** : 106-111
- 4) Garrigue S, Bordier P, Clementy J : Cardiac pacing and sleep apnea. Underlying mechanisms. (Chapter 20), *Clinical and Occupational Medicine* (edt Abe H, Nakashima Y). Backhuys Publishers, Leiden, the Netherlands, 2004, p 209-218

## 心筋梗塞後患者に対するアスコルビン酸投与後の 運動負荷時交感神経反応性の改善

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

### § はじめに

動物実験では、酸化ストレスが交感神経末端および交感神経受容系に障害を与え、カテコラミンの放出能と交感神経感受性を低下させるとの報告がある。Liang Cらは、ノルエピネフリン(NE)の持続投与により誘導された酸化ストレスは、交感神経末端におけるNEのuptakeを減少させ、isoproterenolに対する心拍反応性を低下させ、そしてこれらの異常が抗酸化物質であるアスコルビン酸により改善することを明らかにした<sup>1)</sup>。しかし、臨床研究では、酸化ストレスが交感神経系に与える影響は検討されていない。

われわれは本研究において、過剰な酸化ストレスに曝されている心筋梗塞例では、運動負荷に対する交感神経応答が障害されており、その異常はアスコルビン酸投与により改善すると仮説を立てた。その証明のため、心筋梗塞患者を酸化ストレスの強度を反映する血清アスコルビン酸濃度により分類し、運動負荷に対する交感神経系の応答についてクロスオーバー法を用いアスコルビン酸投与時と非投与時で比較検討した。

### § 対象と方法

対象は、心筋梗塞後平均 $39 \pm 11$ 日経過した患者のうち安定した状態にある21例、全例男性、年齢 $61 \pm 7$ 歳である。対象には、運動負荷中に虚血性心電図変化や重篤な不整脈が出現した例、非代償性心不全例および腎機能障害例は含まれていない。

全例に、randomized crossover法を用い、アスコルビン酸投与時と非投与時の2回の心肺運動負荷試験(CPX)を約1週間の間隔で施行。Randomizedの結果、12例は1回目のCPXがアスコルビン酸を投与せず施行され2回目は投与後に実施、残りの9例は1回目の

CPXがアスコルビン酸投与後に施行され2回目が投与せず実施された。初回CPXをアスコルビン酸投与時とするか非投与時とするかで、年齢などの患者背景に有意差はなかった。

心肺運動負荷試験はramp法(10W/min)に基づき行い、呼気ガス分析はミナト社製AE300を用いbreath-by-breath法にて測定した。負荷中止理由は下肢疲労もしくは息切れがBorg指数17以上とする症候限界性とした。運動負荷試験中は12誘導心電図を用いモニターし、血圧を30秒ごとに測定した。血中アスコルビン酸濃度は各CPX検査前に測定し、血清NE濃度は安静時と最大運動負荷時に測定した。

対象をアスコルビン酸非投与時の血清アスコルビン酸濃度により、 $6 \mu\text{g/mL}$ 未満の低値群(Low group)12例と、アスコルビン酸濃度 $6 \mu\text{g/dL}$ 以上の正常群(Normal group)9例の2群に分類。両群間で、アスコルビン酸経口投与による運動負荷に対する心拍反応とカテコラミン反応の変化を比較した。データは平均 $\pm$ 標準偏差で表記し、統計学的検定は対応のある $t$ 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

### § 結果

アスコルビン酸非投与時の血清アスコルビン酸濃度により分類されたLow groupとNormal groupの2群間で、年齢、心筋梗塞発症からCPX実施までの期間、左室駆出率、高血圧および糖尿病の合併頻度に差はなかった。アスコルビン酸投与後のアスコルビン酸濃度は、両群ともにアスコルビン酸2g内服後2時間で、非投与時の約3倍に増加した。

最大酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )は、Low groupでアスコルビン酸投与時が非投与時に比し良好であったが( $18.1 \pm 4.5$  to  $19.6 \pm 3.7 \text{ mL/min/kg}$ ,  $p < 0.05$ )、Normal groupではアスコルビン酸の投与によるpeak  $\dot{V}O_2$ の有

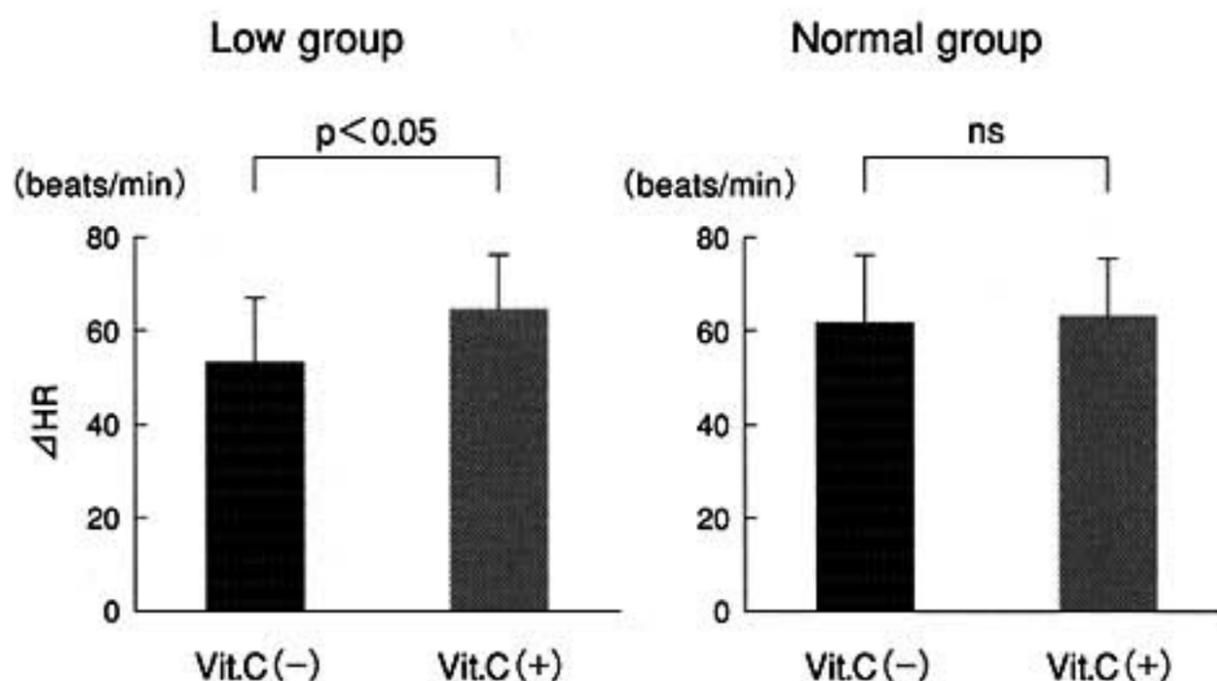


図1 運動負荷に対する心拍反応

ΔHR: Increment in heart rate from rest to peak (beats/minute)

Low Group: アスコルビン酸濃度低下群 (6 μg/dL未満)

High Group: アスコルビン酸濃度正常群 (6 μg/dL以上)

Vit.C(-): アスコルビン酸非投与時

Vit.C(+): アスコルビン酸投与時

ns: アスコルビン酸非投与時と投与時の間で有意差なし

p < 0.05: アスコルビン酸非投与時と投与時の間の検定

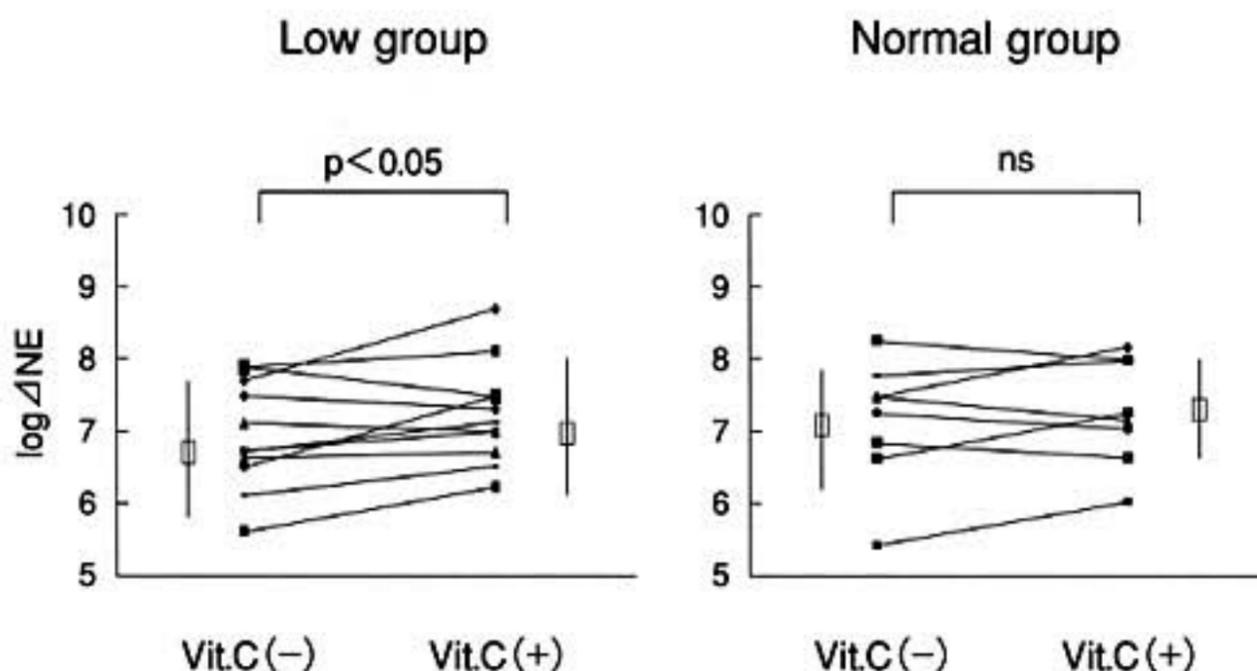


図2 運動負荷に対するノルエピネフィリン反応

アスコルビン酸濃度低値群と正常群それぞれにおけるアスコルビン酸非投与時と投与時間の検定

log ΔNE: Increment in Norepinephrine from rest to peak

意な変化はみられなかった (20.7 ± 3.3 to 21.1 ± 3.0 mL/min/kg).

アスコルビン酸投与時の安静時心拍数は、両群ともに非投与時との間に有意差がなかった。安静時から最大負荷時までの心拍数の増加 (ΔHR) は、Low group ではアスコルビン酸投与により有意に増加したが、Normal group では有意差はなかった (図1)。

安静時の血中NE濃度 (logNE) は、アスコルビン酸

非投与時において両群で差なく、投与による有意な変化もなかった。安静時から最大負荷時へのNEの増加 (log ΔNE) は、Low group ではアスコルビン酸投与時が非投与時に比し有意に高値だったが、Normal group で差がなかった (図2)。

最大運動負荷時の交感神経刺激に対する心拍反応性の指標であるNEの増加に対する心拍数の変化の比 (ΔHR/log ΔNE) は、Low group でアスコルビン酸投

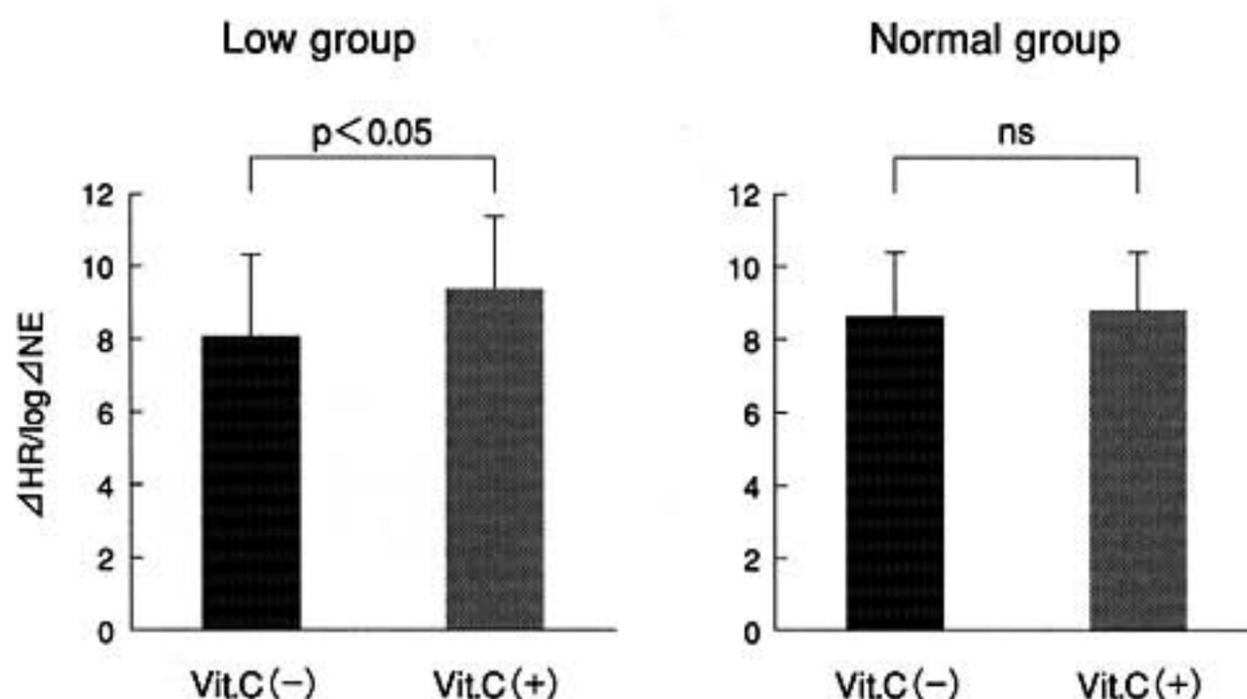


図3 最大運動負荷時のノルエピネフリン増加に対する心拍反応  
アスコルビン酸濃度低値群と正常群それぞれにおけるアスコルビン酸非  
投与時と投与時間の検定

与時が非投与時に比べ有意に良好であったが, normal groupでは有意な変化がなかった(図3)。

## § 考察

本研究において, 酸化ストレスに曝されている心筋梗塞後患者をアスコルビン酸濃度により二群に分類し, アスコルビン酸の単回投与が運動負荷時の交感神経応答を改善させるか否かを比較検討した。その結果, 血清アスコルビン酸濃度低値群において, アスコルビン酸投与が運動耐容能の改善, 運動負荷時の心拍反応の増加, 運動負荷時のノルエピネフリン濃度の上昇, 交感神経刺激に対する心拍反応性の指標( $\Delta HR/\log \Delta NE$ )の改善をもたらすことが明らかとなった。

心疾患における運動負荷時の交感神経系の応答異常に関して, これまでも様々な研究がなされてきた。慢性心不全患者において, 血中NE濃度は安静時より上昇しているが<sup>2)</sup>, 最大運動負荷時の血中NEは健常者に比べ低値となると報告されている<sup>3)</sup>。また, 心疾患における心拍反応の低下やNEの分泌不全が, 運動耐容能の制限の原因となるとの研究もある<sup>4)</sup>。しかし, 運動負荷時の交感神経応答障害の原因とその対策についてはいまだ十分な検討がなされていない。

近年発表された動物実験により, 酸化ストレスが交感神経末端とカテコラミン受容体の両者を障害させること, および抗酸化物質であるアスコルビン酸がその障害に有効であることが示された<sup>1)</sup>。このことは, 臨床においても酸化ストレスの増大を伴うような心疾患において交感神経機能が障害されること, およびアスコルビン酸投与によりその障害が改善することを示唆

している。本研究はこの点に注目し, 心疾患に対するアスコルビン酸投与が, 運動負荷時の交感神経機能の諸指標を改善させるか否かを臨床的に検討した。

本研究は, 対象を血中アスコルビン酸濃度により二群に分類している。虚血性心疾患を含む動脈硬化性疾患における血中アスコルビン酸濃度は, 摂取量との関連は弱く, 酸化ストレスの強度を反映すると報告されている<sup>5)</sup>。つまり, 本研究の血中アスコルビン酸濃度が低下した心筋梗塞例は, より強い酸化ストレスにさらされた症例であると考えられる。このような例では, 酸化ストレスにより交感神経障害が起こり, 抗酸化物質により酸化ストレスが軽減され, 障害された交感神経末端と受容系の機能を回復すると考えられる。しかしまた逆に, 血中アスコルビン酸濃度が正常の症例では, アスコルビン酸の効果が乏しいことも本研究は示している。

心疾患における交感神経機能障害は, 運動耐容能や生命予後にも関係する重要な病態である。本研究で明らかにされた, アスコルビン酸による交感神経系の改善を介した運動耐容能の回復は, 心疾患に対する抗酸化物質を用いた治療に関し新たな展開を期待させるものである。今後本研究は, より直接的な交感神経機能の指標を加えることや, 対象症例を追加し重症度や疾患ごとに検討を行うことなどにより, より詳細なものにする予定である。

## § 文献

- 1) Liang C, Rounds NK, Dong E et al: Alterations by norepinephrine of cardiac sympathetic nerve

- terminal function and myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor sensitivity in the ferret. *Circulation* 2000 ; **102** : 96-103
- 2) Cohn JN, Levine TG, Olivari MT, et al : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984 ; **311** : 819-823
- 3) Francis GS, Coldsmith SR, Ziesche S, et al : Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982 ; **49** : 1152-1156
- 4) Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB et al : Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1989 ; **80** : 314-323
- 5) Langlois M, Duprez D, Delanghe J, et al : Serum Vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001 ; **103** : 1863-1868

## 拡張型心筋症において心臓交感神経活性が 運動耐容能に及ぼす影響

安達 仁 外山卓二 櫻井繁樹 栗原 淳  
高野弘康 河口 廉 磯部直樹 関 亮太郎  
寿田 浩 内藤滋人 星崎 洋 大島 茂 谷口興一

### § はじめに

心不全増悪に伴う $\beta$ 受容体系をはじめとする交感神経系の機能異常は心筋細胞のカテコラミン感受性を低下させる。これはchronotropicおよびinotropic actionの低下を惹起して心機能の増悪に寄与する。運動耐容能は心不全の重症度判定の根幹を成すものであるが、今まで、運動耐容能と心臓交感神経活性との関連を検討した報告は少ない。そこで今回、心臓交感神経活性を評価できるMIBG心筋イメージング<sup>1)2)</sup>と運動耐容能との関連を検討した。

### § 方法

対象はDCM患者18例(56 $\pm$ 12歳, 平均EF; 35.3 $\pm$ 13.1%, 平均anaerobic threshold(AT); 13.9 $\pm$ 2.5mL/min/kg,  $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$  slope; 33.8 $\pm$ 4.1)。

<sup>123</sup>I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG)を111Mbecq静注後, 15分および4時間後にanterior planar像とSPECTイメージとをPRISM3000を用いて撮像。心臓(H)と縦隔(M)をROIに囲み, 心筋/縦隔カウント比(H/M)と洗い出し率(washout rate; WR)を算出した。WRは(H-M)early-(H-M)delayed/(H-M)early\*100の式で計算した。

MIBGシンチグラフィの前後1週以内に, 定法にのっとり心肺運動負荷試験(CPX)を行い, H/MおよびWRと比較した。

### § 結果

運動耐容能とH/MおよびWRとの相関を図1に示す。AT, peak  $\dot{V}O_2$ ともにH/M, WRとの相関係数(r)は0.3台であり, 強い相関とは言い難かった。

運動中の心拍出量を示す指標であるpeak  $\dot{V}O_2$ /HR

とH/MおよびWR(図2)も相関係数(r)は0.4以下であり, 安静時の交感神経活性は運動中の心機能を必ずしも反映しないことが示された。

図2下段に示すごとく, 慢性心不全の重症度の指標とされている $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$  slopeもH/M, WRと良好な相関関係は示さなかった。

安静時および最大運動負荷時の心拍数とMIBGの指標につき検討した(図3)が, これらについても良好な相関関係は認められなかった。

### § 考察

今回われわれは, 安静時の心臓交感神経活性の指標であるMIBGの取り込み率とwashout ratioを用いて, 心臓交感神経活性と運動負荷試験中の相関について検討した。その結果, 運動耐容能, 運動中の心機能,  $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$  slopeなど, 運動負荷試験より得られる心不全重症度に関連する諸指標とは良好な相関関係は認められないことが示された。

MIBG心筋イメージングは, ノルエピネフリンの類似物質である<sup>123</sup>I-MIBGを核種として用い, 心筋におけるカテコラミンの動態を推測する検査である。左室駆出率(EF)との相関が認められ<sup>1)</sup>, 心不全患者の予後予測にも有用であるとされている<sup>3)</sup>。MIBG心筋イメージングの検査法は, 通常, 運動負荷は行わずに安静時において行われる。したがって, 運動中のカテコラミン動態を推測することは困難であると考えられる。

運動負荷試験において求められるAT, peak  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E\text{-}\dot{V}CO_2$  slopeは種々の因子により規定されている。心機能のみならず呼吸機能や血管内皮細胞機能・骨格筋機能などそれぞれが運動耐容能を規定する上で重要な役割を担っている。MIBG心筋イメージングで検出できる心臓交感神経機能は運動中の心拍応答とポンプ機能にある程度関与するものと考えられるが, 他の因

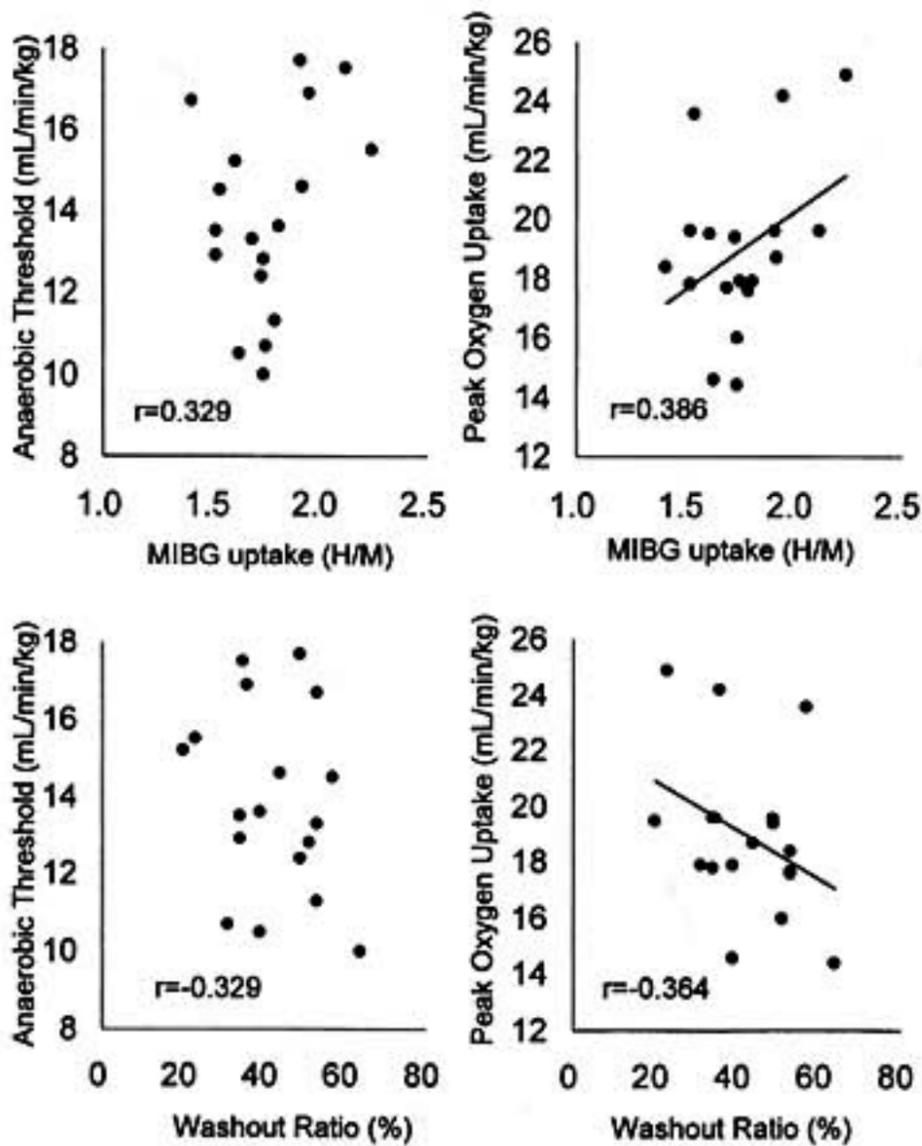


図1 運動耐容能とH/MおよびWRの相関

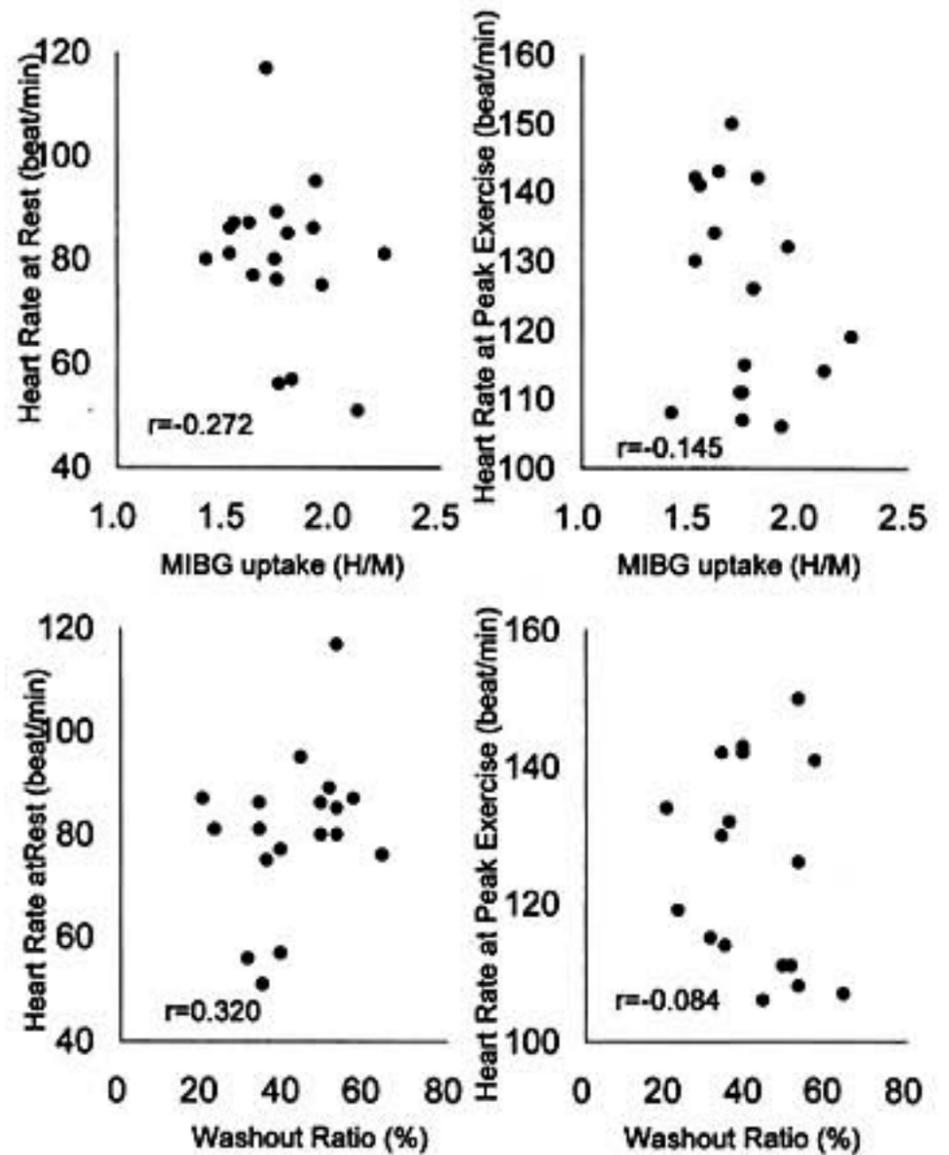


図3 心拍数とH/M, WRとの関連

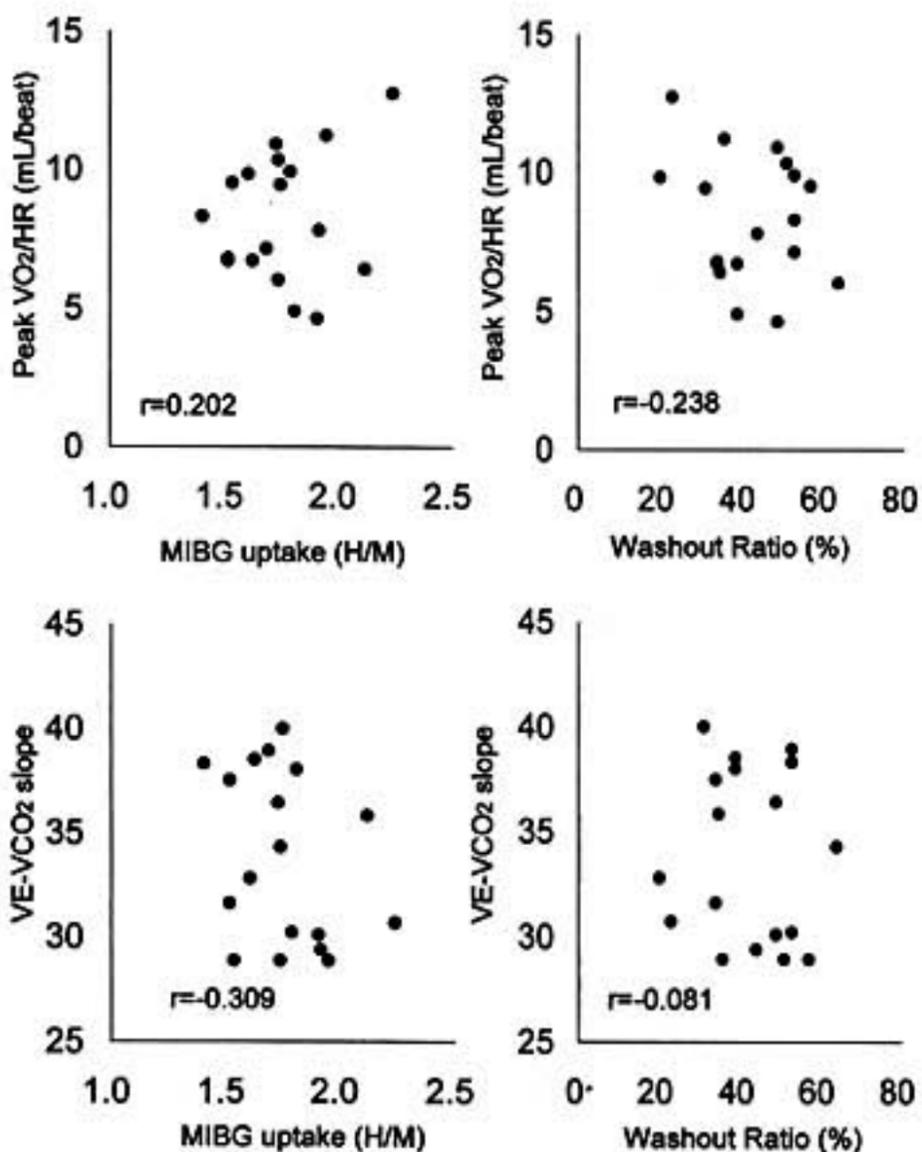


図2 最高酸素脈(peak  $\dot{V}O_2/HR$ )および $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeとH/M, WRとの関連

子まで反映する指標ではないため相関関係が認められなかったものと思われる。以前よりH/MとWRが運動耐容能と相関を示すことが報告されている<sup>4)</sup>が、それらの報告には心不全例とともに正常例も含まれており、心疾患にとらわれず全体でみれば相関が認められるのではないかと考えられる。また、Cohen-Solalらの報告<sup>5)</sup>は相関があるとしているが相関係数は0.41であり、決して良好な相関ではなく、われわれの0.386とあまり差はない。相関係数の値に対する解釈に相違があるものと思われる。

peak  $\dot{V}O_2/HR$ は最大負荷時の一回心拍出量を示す指標である。一回心拍出量は心収縮力に強く依存するためH/MあるいはWRと良好な相関が得られると予測されたが相関係数は0.2台ときわめて低かった。これは、心臓交感神経活性が心収縮力を示すものではないこと、および安静時と運動中とでは後負荷および前負荷の状況が大きく異なるため、安静時の指標から運動中の状態は予測し得ないためであると思われる。また、心収縮力が減少しても心拡大がおこれば一回心拍出量は保持されることも相関が認められなかった理由のひとつであると考えられる。

安静時心拍数は心臓交感神経活性により規定される。今回、対象はすべて洞調律であるため被験者の心

拍数を調節しているのは洞結節機能である。それでも安静時心拍数とH/MおよびWRとの間の相関はそれぞれ $r=0.272$ ,  $0.320$ と薄かった。これは, chronotropic actionが心筋細胞のカテコラミン保持能や結合能のみに規定されるものではなく,  $\beta$ 受容体系のpost-binding siteも含めた広範な異常によって規定されていることを示しているものと思われる。

以上, 今回の検討により, MIBG心筋イメージングにて得られる心臓交感神経活性と運動耐容能との間には良好な関連がないことが示された。MIBG心筋イメージングの指標もCPXの指標も, ともに心不全の重症度を示しうる指標であるが, これらの指標を用いるときには, それぞれの検査の特性を考慮して評価することが必要であると考えられる。

## § 文献

- 1) Schofer J, Spielmann R, Schbert A, et al : Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy : a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; **12** : 1252-1258
- 2) Sisson J, Shapiro B, Meyers L, et al : Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. *J Nucl Med* 1987 ; **28** : 1625-1636
- 3) Merlet P, Valette H, Dubois-Rande JL, et al : Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med* 1992 ; **33** : 471-477
- 4) Atsumi H, Takeishi Y, Fujiwara S, et al : Cardiac sympathetic nervous disintegrity is related to exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Nucl Med Commun* 1998 ; **19** : 451-456
- 5) Cohen-Solal A, Yves Esanu, Damien Logeart, et al : Cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in patients with moderate chronic heart failure : relationship with peak oxygen uptake and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; **33** : 759-766

## 拡張型心筋症における $\beta$ 遮断薬治療による左室収縮機能改善は 治療前運動負荷時血圧上昇反応から予測しうる

元木博彦 西 功 塘 義明 野口輝夫 岩永善高  
安村良男 高木 洋 後藤葉一

### § 背景

左室収縮機能低下を示す拡張型心筋症患者に対する $\beta$ 遮断薬の有効性は確立されているが、個々の患者における $\beta$ 遮断薬投与後の左室収縮機能の改善度は一様ではない。 $\beta$ 遮断薬治療による左室収縮機能改善度を治療開始前に予測する指標として、これまでに心筋生検所見<sup>1)</sup>、MIBG<sup>2)</sup>、BMIPP<sup>3)</sup>、心エコーにおけるintegrated backscatter signal<sup>4)</sup>、ドブタミン負荷心プールシンチグラフィ<sup>5)</sup>、ドブタミンまたはイソプロテレノール負荷エコー<sup>6)7)</sup>、MRI<sup>8)</sup>、<sup>99m</sup>Tc-sestamibiによるgated SPECT<sup>9)</sup>などが報告されているが、いまだ確立されたものはない。

われわれは拡張型心筋症において、運動負荷時の収縮期血圧上昇反応が、左室駆出率よりも優れた長期生命予後予測指標であることを以前に報告した<sup>10)</sup>。すなわち、運動負荷時の血圧上昇反応は安静時左室駆出率のみでは測り得ない左室収縮予備能を反映する可能性があると考えられる。そこで本研究では、拡張型心筋症患者における運動負荷時血圧上昇反応が、 $\beta$ 遮断薬投与後の左室収縮機能改善度を予測しうるのではないかとの仮説を立て、検証した。

### § 方法

対象は心不全により国立循環器病センターに入院した拡張型心筋症患者43例である。心不全が安定化した後、 $\beta$ 遮断薬治療が開始される前に、座位自転車エルゴメータを用いた呼気ガス分析併用の症候限界性心肺運動負荷試験を施行し、最高酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )とともに血圧反応を評価した。最大運動負荷時の収縮期血圧の上昇度により対象症例を、収縮期血圧上昇 $\geq 50$ mmHg以上であった「血圧上昇良好群」16例と血圧

上昇 $< 50$ mmHgであった「不良群」27例の2群に分類した。心臓超音波検査を $\beta$ 遮断薬投与前と投与後3カ月で施行し、左室内径短縮率(%FS)の改善度により治療効果の評価を行った。

### § 結果

表1に血圧上昇良好群と不良群の $\beta$ 遮断薬治療開始前の臨床背景の比較を示す。2群間で年齢、性別、心房細動、糖尿病、高血圧、高脂血症の有病率に有意差を認めなかった。治療内容の比較では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤、ジギタリス製剤、利尿剤のいずれにおいても両群間に差を認めなかった。また左室機能および運動耐容能の比較では、BNP、左室拡張末期径、%FS、安静時心拍数、peak  $\dot{V}O_2$ のいずれにおいても両群間に差を認めなかった。

$\beta$ 遮断薬治療後の%FSの改善度を2群間で比較すると、血圧上昇良好群の方が不良群よりも%FSの改善度が有意に大であった(良好群12.5% 不良群4.5%  $p < 0.001$ )。全例において、%FS改善度と関連する因子を検討したところ、安静時血圧は%FS改善度とは有意な相関を示さなかったが( $r = 0.15$ )、最大負荷時収縮期血圧( $r = 0.49$ ,  $p < 0.01$ )および最大負荷時収縮期血圧上昇度( $r = 0.53$ ,  $p < 0.001$ )は有意な相関を示した。

「最大負荷時収縮期血圧上昇度 $\geq 50$ mmHg」という基準が「 $\beta$ 遮断薬治療3カ月後の%FS改善度 $\geq 7\%$ 」を予測する精度を検討したところ、感度63%、特異度83%、陽性的中率75%、陰性的中率74%であった。

### § 考察

本研究の結果より、左室駆出率、運動耐容能、血中BNPなどの主要臨床背景因子に全く差がない拡張型心筋症の2群において、 $\beta$ 遮断薬治療開始前の最大運

表1 臨床背景の比較

	血圧上昇不良群 (n=27)	血圧上昇良好群 (n=16)	p値
Age(yrs)	50.9	49.4	ns
Male sex(%)	77.7	87.5	ns
Af(%)	7.4	6.3	ns
Diabetes(%)	7.4	6.3	ns
Hypertension(%)	14.8	18.8	ns
Hyperlipidemia(%)	18.5	31.2	ns
Medications			
ACE-inhibitors(%)	88.9	87.5	ns
Diuretics(%)	66.7	56.3	ns
Digitalis(%)	70.4	63	ns
BNP(pg/mL)	202 ± 48	302 ± 82	ns
LVDd(mm)	68 ± 8	66 ± 9	ns
FS(%)	13 ± 6	14 ± 6	ns
EF(%)	26 ± 9	24 ± 8	ns
MIBG W/O rate(%)	50 ± 11	49 ± 13	ns
Heart rate at rest(bpm)	78 ± 17	83 ± 17	ns
Systolic BP(mmHg)			
Standing rest	110 ± 17	116 ± 16	ns
Peak exercise	138 ± 25	193 ± 25	<0.0001
Peak $\dot{V}O_2$ (%predict)	65 ± 19	64 ± 10	ns

動負荷時収縮期血圧上昇が $\beta$ 遮断薬治療後の%FS改善度を良好に予測することが明らかになった。今回の結果は、 $\beta$ 遮断薬による収縮機能改善効果を予測するためには、安静時(=非負荷時)の左室駆出率や左室壁運動は無力であり、負荷に対する左室心筋の反応、すなわち心筋収縮予備能を評価することが必要であることを示している。

これまでに $\beta$ 遮断薬治療後の左室収縮機能改善度を治療開始前に予測する指標として、心筋生検所見<sup>1)</sup>、MIBG<sup>2)</sup>、BMIPP<sup>3)</sup>、心エコーにおけるintegrated backscatter imaging<sup>4)</sup>、ドブタミン負荷心プールシンチグラフィ<sup>5)</sup>、ドブタミンまたはイソプロテレノール負荷エコー<sup>6)</sup>、MRI<sup>7)</sup>、<sup>99m</sup>Tc-sestamibiによるgated SPECT<sup>8)</sup>などが報告されている。これらのうち、心筋生検、integrated backscatter imaging、MRI、sestamibiなどは主に心筋組織特性から、またMIBGやBMIPPは安静時の心筋細胞活動情報から心筋のviabilityや収縮不全の重症度を評価しようとするものである。これに対してドブタミン負荷エコーおよびドブタミン負荷心プールシンチグラフィは、 $\beta$ 作動薬による収縮性増強(+軽度の末梢抵抗減弱)刺激に対する

左室壁運動の反応を評価する、すなわち $\beta$ 受容体刺激時の左室収縮予備能を評価する方法と考えられる。

一方、今回検討した運動負荷時収縮期血圧上昇反応は、運動中の骨格筋筋肉ポンプ作用に基づく静脈還流量増加によるFrank-Starling機序の動員と、交感神経刺激に基づく左室収縮性増強の二つの機序による運動時の一回拍出量増大反応を反映し、ドブタミン負荷と同様に左室収縮予備能を反映する指標と考えられる。ただし、運動負荷時収縮期血圧上昇反応はドブタミン負荷と比較すると、心筋収縮性増強のみならず前負荷増大に対する反応をも反映するので、左室拡張期特性も反映する可能性があり、より精度(特異度)が高い可能性がある。この点に関しては、今後さらに多数例での検討が必要である。

運動負荷時収縮期最大血圧反応の $\beta$ 遮断薬治療効果予測指標としての利点は、RI検査や心筋生検に比較して簡便で低侵襲、低コストである点である。一方、ドブタミン負荷エコーに比較すると、運動負荷を要するために必ずしも低侵襲とは言いきれないが、同時に運動耐容能(peak  $\dot{V}O_2$ )が評価できるという利点がある。peak  $\dot{V}O_2$ は心不全重症度のみならず、生命予後

の指標として確立されている<sup>11)</sup>。1回の検査により診療に役立つ豊富な情報が得られる点で、心肺運動負荷試験は心不全患者の診療において、他の検査に比べ有用性が高いと考えられる。

## § 結論

1) 拡張型心筋症患者において、 $\beta$ 遮断薬治療開始前の症候限界性運動負荷試験における収縮期血圧上昇反応は、 $\beta$ 遮断薬治療後の左室収縮機能改善効果を良好に予測する。

2) 運動負荷時収縮期血圧上昇反応は、左室収縮予備能を反映すると考えられ、安静時左室駆出率では得られない心筋情報を有する指標と考えられる。

## § 文献

- 1) Yamada T, Fukunami M, Ohmori M, et al : Which subgroup of patients with dilated cardiomyopathy would benefit from long-term beta-blocker therapy? A histologic view point. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; **21** : 628-633
- 2) Fukuoka S, Hayashida K, Hirose Y, et al : Use of iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial imaging to predict the effectiveness of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 1997 ; **24** : 523-529
- 3) Ito T, Hoshida S, Nishino M, et al : Relationship between evaluation by quantitative fatty acid myocardial scintigraphy and response to beta-blockade therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med* 2001 ; **28** : 1811-1816
- 4) Suwa M, Ito T, Kobashi A, et al : Myocardial integrated ultrasonic backscatter in patients with dilated cardiomyopathy : prediction of response to beta-blocker therapy.
- 5) Kasama S, Toyama T, Hoshizaki H, et al : Dobutamine gated blood pool scintigraphy predicts the improvement of cardiac nerve activity, cardiac function, and symptoms after treatment in patients with dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002 ; **122** : 542-548
- 6) Nishi I, Iida K, Kawano S, et al : Using isopterenol stress echocardiography to predict the response to carvedilol in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2001 ; **65** : 514-518
- 7) Seghatol FF, Shah DJ, Diluzio S, et al : Relation between contractile reserve and improvement in left ventricular function with beta-blocker therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004 ; **93** : 854-859
- 8) Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al : Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation* 2003 ; **108** : 1945-1953
- 9) Fukuchi K, Yasumura Y, Kiso K, et al : Gated myocardial SPECT to predict response to beta-blocker therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2004 ; **45** : 527-531
- 10) Goto Y, Yasuga Y : Blood pressure response to exercise predicts the survival rate more accurately than ejection fraction or peak  $\dot{V}O_2$  in patients with dilated cardiomyopathy of age less than 50 years. *Circulation* 1999 ; **100**[Suppl I] : I-443
- 11) Mancini D, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmunds L, Wilson J : Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients. *Circulation* 1991 ; **83** : 778-786

## 冠動脈疾患患者の運動後心拍数減衰応答(HRR)と 圧受容器反射感受性(BRS)の関係

佐藤真治<sup>1)</sup> 牧田 茂<sup>1)</sup> 樋田あゆみ<sup>1)</sup> 内田龍制<sup>1)</sup>  
山本太郎<sup>1)</sup> 間嶋 満<sup>1)</sup> 石原俊一<sup>2)</sup>

### § 目的

運動終了直後の心拍数減衰応答(HRR: heart rate recovery)は副交感神経の再興奮を反映し、冠動脈疾患(CHD)患者の予後予測指標として有用である<sup>1)2)</sup>。われわれは、これまでにCHD患者におけるHRR低下の機序の一つに安静時交感神経活動亢進があることを報告した<sup>3)</sup>。ところで、運動開始時は圧受容器反射の作動点の高圧領域への偏位(リセット)によって血圧は低圧と感知され、交感神経の亢進が惹起される<sup>4)</sup>。同様に、運動終了後の副交感神経再興奮ならびに心拍数減衰に圧受容器反射が関与している可能性がある。本研究では、この点を明らかにするために、CHD患者を対象としてHRRと圧受容器反射感受性(BRS: baroreflex sensitivity)の関連性を検討した。

### § 方法

対象は、慢性期CHD患者18名(66.3±5.0歳、男/女=10/8、冠動脈バイパス術後14名:心筋梗塞後4名)であった。服薬は、原則的に抗凝固薬、利尿薬、硝酸薬であり、β遮断薬服用例は5例であった。除外例は、心房細動例および解析範囲の30秒間に5個以上の上室性期外収縮または心室性期外収縮を認めた例、80歳以上の症例、重症な糖尿病例、脳血管障害を合併した例であった。

自律神経機能の測定に先立って、すべての対象は心肺運動負荷試験を施行し、無酸素性作業閾値(AT)を求めた。心肺運動負荷試験は、自転車エルゴメータ(COMBI社製、232C-XL)を使用し、0 watt 4分間のウォーミングアップに続く15watt/minのランプ負荷を症候限界性に行った。呼気ガス分析にはMINATO社製、

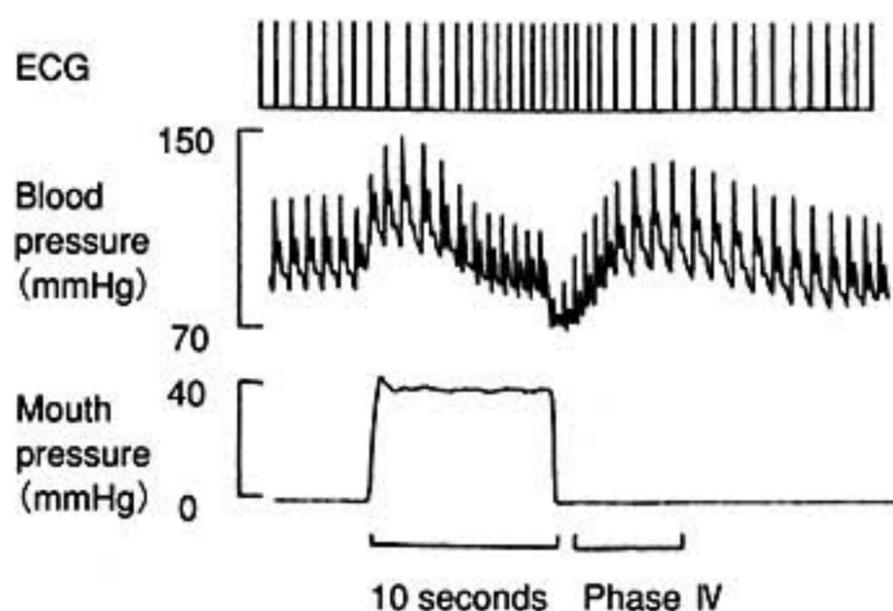


図1 Valsalva負荷中の心電図(ECG)、血圧(blood pressure)、mouth pressureの1例  
(Monahan KD, *J Physiology* 2000から抜粋)

AE-300Sを使用した。ATはV-Slope法によって決定した<sup>5)</sup>。

心肺運動負荷試験から1カ月以内に自律神経機能を測定した。BRSの評価はValsalva負荷を用い、池上らの方法によって解析した(図1)<sup>6)7)</sup>。すなわち、Valsalva負荷後の第IV相における血圧上昇(持続血圧計: JENTOW, 日本コーリン社製)と反射的徐脈(心電計: FCP-4720, フクダ電子社製)をそれぞれ測定し、記録された収縮期血圧(SBP)とそれと対応する低周波領域(0.04~0.15Hz)の心拍変動(RR)からRR/SBP比のパワーの平方根を求め(MemCalc法: gmview II, GMS社製)、これをBRSとした。HRRの評価にはImaiら<sup>1)</sup>の方法を用いた。すなわち、ATレベルの固定負荷ペダリング運動を5分間実施し、終了後30秒間の心拍数減衰曲線から得られた傾きの逆数をHRRとした(図2)。

<sup>1)</sup> 埼玉医科大学リハビリテーション科

<sup>2)</sup> 文教大学人間科学部

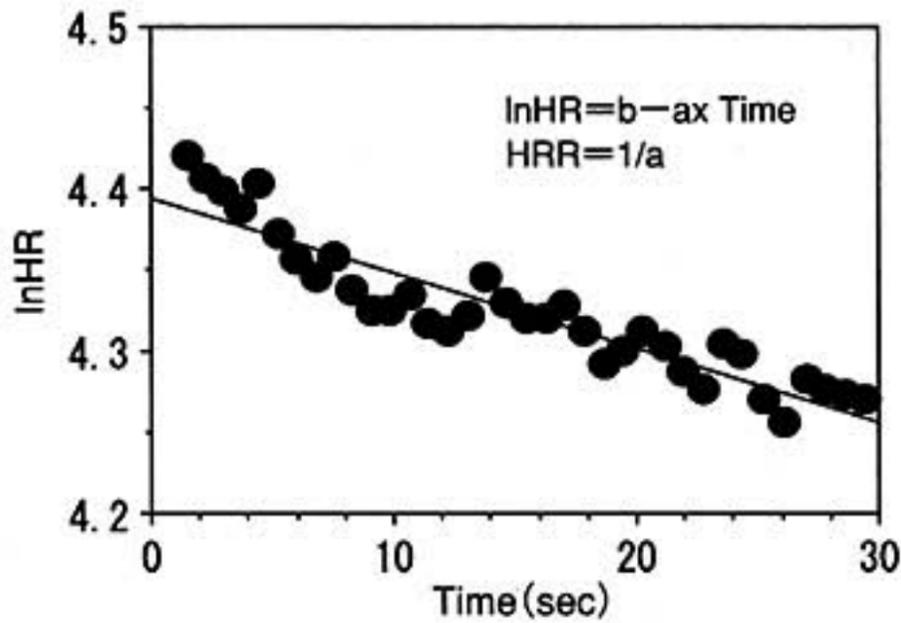


図2 運動終了後の心拍数減衰応答の1例

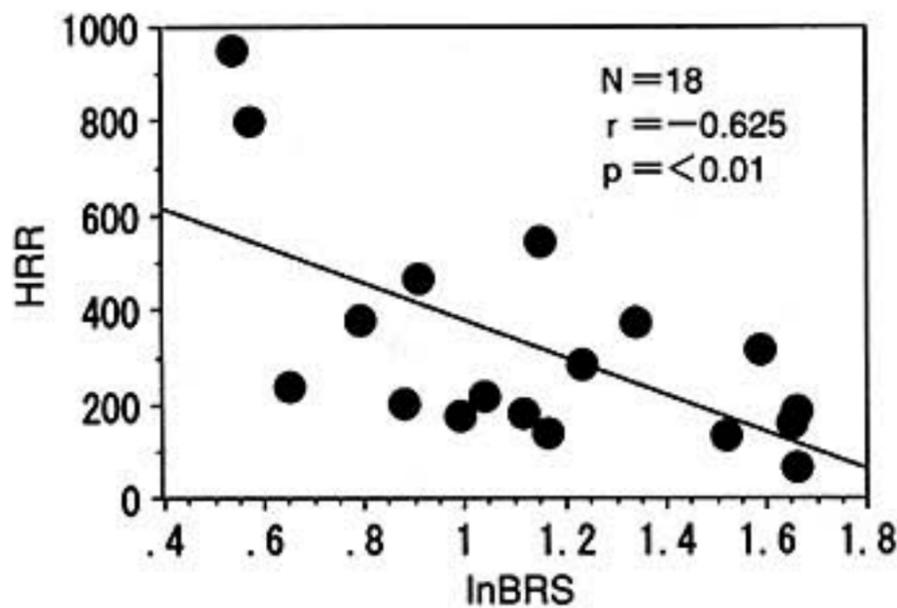


図3 圧受容器感受性(lnBRS)と運動後心拍数減衰応答(HRR)の関係

§ 結果

BRSの平均は $3.32 \pm 1.2$ ms/mmHg, HRRの平均は $324.3 \pm 237.9$ secであった。図3に対数変換したBRS(lnBRS)とHRRの関係を示した。lnBRSとHRRの間に有意な負の相関関係を認めた( $r = -0.625$ ,  $p < 0.01$ )。

§ 考察

lnBRSとHRRの間に強い相関関係を認めた。HRRもBRSも反射性の副交感神経機能を評価するという点では、同じ視点から自律神経機能を観察していると考えられ、互いの測定値が同じような傾向を示しても不思議はない。HRRとBRSとの間に直接の関連性があるかどうかについては不明だが、以下のような仮説が考えられる。圧受容器の機能が正常な場合、運動終了と同時に動脈圧反射の基準値は低く設定され、血圧が高圧と判断されることで副交感(迷走)神経が亢進し、心拍数の減少が惹起される。しかし、圧受容器の機能

が障害されていると、このような副交感神経に対する賦活は生じず、心拍数の減少は緩慢となる。以上のように考えると、HRRとBRSの関連性を説明できる。

BRSは心疾患患者のリスクの層別化や運動療法の効果判定の指標として非常に有用であるが、測定がやや煩雑である。一方、HRRは短時間に簡便に測定できるので、HRRによって間接的にBRSを評価できるとなると、その臨床的意義は大きい。今後、HRRやBRSに影響を与える他の要因を加えて、さらに詳細に検討したい。

§ 結論

CHD患者において運動終了時の心拍応答に圧受容器感受性が関連している可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Imai K, Sato H, Hori M, et al : Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 1529-1535
- 2) Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, and Lauer MS : Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1351-1357
- 3) 佐藤真治, 牧田 茂, 間嶋 満 : 冠動脈バイパス術後患者の運動後心拍数減衰応答の改善に対する24時間自律神経の影響. *体力科学*, 2003 ; 52 : p880
- 4) Rowell LB, O'Leary DS, et al : Reflex control of the circulation during exercise. *J Appl Physiol* 1990 ; 69 : 407-418
- 5) Beaver WL, Wasserman K and Whipp BJ : A new methods for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986 ; 60 : 2020-2027
- 6) 池上晴彦, 笠貫 宏ほか : スペクトル解析を用いた短時間非薬物的な圧受容器感受性評価の試み. *Ther Res* 1997 ; 18 : 743-746
- 7) Kevin D Monahan, Frank A Dinunno, Hirofumi Tanaka, et al : Regular aerobic exercise modulates age-associated declines in cardio vagal baroreflex sensitivity in healthy men. *J Physiol* 2000 ; 529 : 263-271

## 生理的負荷に対する頸動脈壁動態の反応

三田村康仁<sup>1)</sup> 丸山美知郎<sup>1)</sup> 油谷伊佐央<sup>1)</sup> 大倉誓一郎<sup>1)</sup> 薄井荘一郎<sup>1)</sup>  
村井久純<sup>1)</sup> 古荘浩司<sup>1)</sup> 高村雅之<sup>1)</sup> 阪上 学<sup>1)</sup> 金子周一<sup>1)</sup> 高田重男<sup>2)</sup>

### § 背景

血圧は、日常のさまざまな動作や精神的ストレスなどで変動するが、定常状態では一定になるように調節されている。しかし、運動時には血圧を上昇させ作業筋の血流を増加させる必要があり、その際、運動中の動脈圧受容器機能が抑制される必要がある。運動中の圧受容器機能の抑制の機序は明らかではないが、中枢におけるリセット、交感神経活動亢進による、圧受容器反応性の低下が示されている。一方、圧受容器は伸展受容器であり、圧受容器のある動脈壁の伸展性の変化に影響を受ける。したがって、運動に伴う圧受容器機能抑制に動脈圧受容器のある頸動脈壁伸展性の低下が影響している可能性がある。

そこで今回、われわれの開発した頸動脈壁動態自動解析システムを用いて、等尺性運動負荷時における頸動脈伸展性と動脈圧受容器感受性の変化について検討した。

### § 方法

若年健常者10名(男性5名, 平均年齢 $22 \pm 2$ 歳)を対象とした。被験者は15分の臥床安静後に頸動脈超音波診断装置POWERVISION6000(東芝社製)を用い、総頸動脈分岐部3cm中枢側を描出し、Mモードエコーを記録した。心拍数は心電図にて、動脈圧は橈骨動脈よりトノメトリー法 JENTOW-7000(日本コーリン社製)にて測定した。

頸動脈壁動態自動計測システムとして、心電図、動脈圧波形を超音波Mモード画面に入力し同時に描出し、MOファイルへ取り込んだ。MOファイルより、off-line PCにて50Hzのデジタル情報として、頸動脈径

と動脈圧を連続自動的に計測した。3心拍以上の動脈圧と頸動脈径を測定し、以下の式で、頸動脈伸展性(distensibility coefficient, DC)を算出した。 $DC = 2 \times (Ds - Dd) / Dd / P$ ,  $Ds$  = 収縮期頸動脈径,  $Dd$  = 拡張期頸動脈径,  $P$  = 脈圧。

等尺性運動負荷は、握力計を用い、最大随意収縮の30%で5分間施行した。動脈圧受容器感受性(baroreflex sensitivity, BRS)は、Phenylephrine Oxford法(phenylephrine  $100 \mu\text{g}$ を1回静注)にて評価した。DCとBRSの評価は安静時および等尺性運動負荷4から5分目に行った。

### § 結果

等尺性運動負荷により、心拍数、収縮期動脈圧、拡張期動脈圧はいずれも有意に上昇した(表1, それぞれ $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。収縮期頸動脈径、拡張期頸動脈径も等尺性運動負荷により有意に拡大した。

DCは等尺性運動負荷により、 $5.45 \pm 0.24 \times 10^{-3} / \text{mmHg}$ から $4.51 \pm 0.24 \times 10^{-3} / \text{mmHg}$ へ有意に低下した(図1A,  $p < 0.01$ )。BRSも $18.8 \pm 0.2 \text{ msec/mmHg}$ から、 $9.1 \pm 0.2 \text{ msec/mmHg}$ へ有意に低下した(図1B,  $p < 0.01$ )。

表1 血行動態と頸動脈径の変化

	Control	Handgrip
心拍数(bpm)	$54 \pm 2$	$61 \pm 2^*$
収縮期動脈圧(mmHg)	$120 \pm 3$	$129 \pm 4^\#$
拡張期動脈圧(mmHg)	$68 \pm 2$	$73 \pm 2^\#$
収縮期頸動脈径(mm)	$6.60 \pm 0.30$	$6.75 \pm 0.28^*$
拡張期頸動脈径(mm)	$5.63 \pm 0.22$	$5.83 \pm 0.21^\#$

\* =  $p < 0.05$     # =  $p < 0.01$

<sup>1)</sup> 金沢大学大学院医学研究科循環器内科

<sup>2)</sup> 同 医学部保健学科

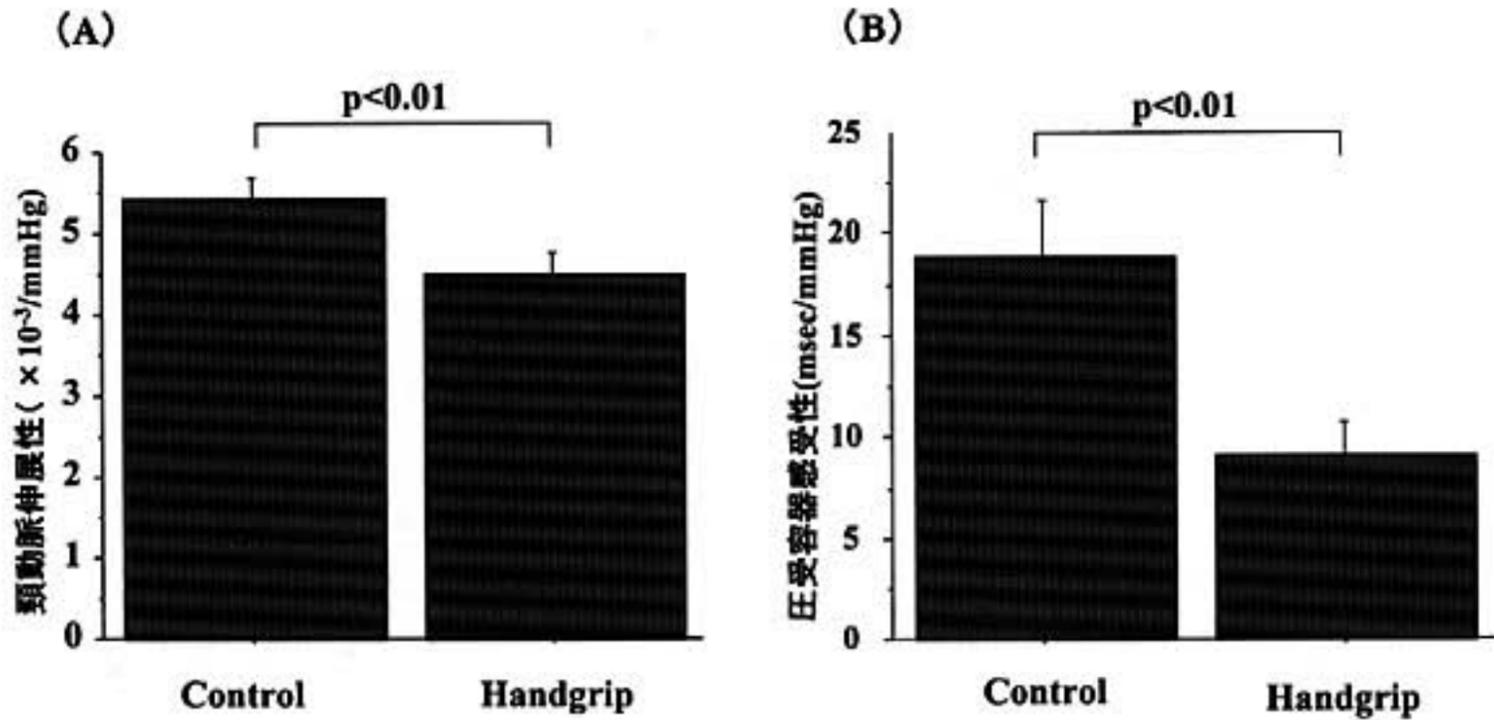


図1 等尺性運動負荷前後の頸動脈伸展性(A)と圧受容器感受性(B)の変化

DCとBRSのそれぞれの被験者の変化の関係を図2に示す。等尺性運動負荷により、DCおよびBRSの低下し、いずれの被験者も左下方へ偏移した。

§ 考察

運動時は、動脈圧受容器機能の抑制により血圧の上昇が維持される。この運動中の圧受容器機能の抑制の機序として、中枢におけるリセット、交感神経活動亢進による動脈圧受容器の反応性の低下が推定されている。一方、動脈圧受容器は伸展受容器であり、運動による動脈壁伸展性の変化が動脈圧受容器機能抑制に関与している可能性があるが、これまで運動中の頸動脈壁伸展性と動脈圧受容器機能の関係を検討した報告はみられない。

今回の検討では、等尺性運動負荷により、頸動脈壁伸展性の低下とともに動脈受容器感受性の低下がみられ、運動負荷時の動脈圧受容器感受性抑制に運動による頸動脈伸展性低下の関与が示唆された。

われわれは、非観血的動脈圧と頸動脈エコーを同時にかつ連続自動的に測定する自動解析システムを開発した。本システムにより頸動脈伸展性をより正確に客観的に求めることができるようになり、今回のように生理的な血行動態変化時の頸動脈壁動態の役割を明らかにすることが可能となった。

Lénárdら<sup>1)</sup>は、ヒトにおいて、等尺性運動負荷による血管内圧の上昇に伴い、頸動脈が拡大し、頸動脈伸展性が低下することを示しており、今回の成績と一致する。

一方、Bonyhayら<sup>2)</sup>は、健常者と高血圧患者において、安静時における頸動脈伸展性と動脈圧受容器反射に強い相関関係がみられることを示した。また、

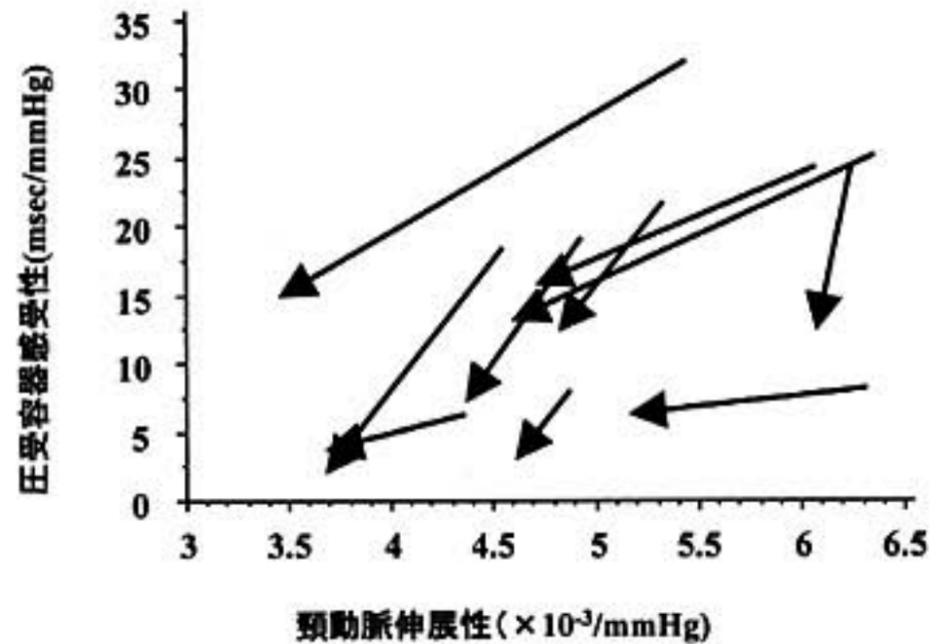


図2 等尺性運動負荷前後の頸動脈伸展性と圧受容器感受性の関係

Huntら<sup>3)</sup>は、健常者と冠動脈疾患患者において、同程度の血圧変化に対して、動脈圧受容器感受性は、冠動脈疾患患者で低下しているが、冠動脈患者により高圧をかけ健常者と同程度の頸動脈拡張をさせた時は、圧受容器感受性は両群で差がないことを報告した。これらの成績は、高血圧患者や冠動脈疾患患者の動脈圧受容器機能の低下に頸動脈伸展性の低下が関与していることを示している。今回のわれわれの成績は、頸動脈の動脈硬化性変化のみならず、生理的な血行動態変化時にも頸動脈伸展性は変化し、動脈圧受容器機能の変化に関与していることを示しており、循環調節における頸動脈壁動態の役割を今後さらに検討する必要があると思われる。

また、今回われわれの開発した頸動脈壁動態自動計測システムにより頸動脈伸展性を正確に評価でき、動脈硬化の診断にも有用であると考えられた。

§ まとめ

健常若年者において、運動時における動脈圧受容器反射の抑制に、運動による頸動脈伸展性低下の関与が示唆された。

§ 文献

1) Lénárd Z, Fülöp D, Visontai Z, et al : Static versus dynamic distensibility of the carotid

artery in humans. *J Vasc Res* 2000 ; 37 : 103-111

2) Bonyhay I, Jokkel G, Kollai M : Relation between baroreflex sensitivity and carotid artery elasticity in healthy humans. *Am J Physiol* 1996 ; 271 : H1139-H1144

3) Hunt BE, Fahy L, Taylor A, et al : Quantification of mechanical and neural components of vagal baroreflex in humans. *Hypertension* 2001 ; 37 : 1362-1368

## 食後高脂血症と冠血管拡張予備能

角田史敬 木庭新治 茅野博行  
土至田 勉 川又朋章 平野雄一  
上田宏昭 鈴木 洋 片桐 敬

### § 背景

動脈硬化早期に出現する血管内皮機能障害は、前腕動脈のflow mediated vasodilatation(FMD)と関連<sup>1)</sup>し、高血圧症、高脂血症、喫煙などで低下することが知られている<sup>2)</sup>。近年経胸壁心エコーを用いて非侵襲的に冠血流速度の測定が可能となり<sup>3)</sup>、冠血管拡張予備能(CFVR)と前腕動脈FMDに強い相関があると報告されている<sup>2)</sup>。一方、食後高トリグリセリド(TG)血症は重要な冠危険因子<sup>4)</sup>であるが、食後のTG増加とCFVRとの関係はいまだに明確でない。本研究は、食後のTG増加と喫煙が健康男性のCFVRに与える影響を検討した。

### § 方法

対象は冠動脈疾患、高血圧症、糖尿病のない健康ボランティア男性21名。

前日午後9時から絶食とし、午後12時30分に空腹時CFVRを測定。測定日から14日間以内の前日午後9時から絶食とし、午前8時30分に高脂肪食を経口負荷、4時間後の午後12時30分に負荷後CFVRを測定した。高脂肪食として341kcal/100gのオフトクリーム<sup>®</sup>180g(上毛食品、群馬)(水56.9%、脂肪32.9%(飽和脂肪酸64.3%、一価不飽和脂肪酸29.3%、多価不飽和脂肪酸3.5%)、蛋白質2.5%、炭水化物7.4%、ミネラル0.3%)を使用した。負荷前、4、6時間後に静脈血採血を実施し、血糖、インスリン、総コレステロール(T-C)、低比重リポ蛋白(LDL)-C、高比重リポ蛋白(HDL)-C、TGを測定した。

被検者を左側臥位の状態で心臓超音波装置Vivid 7<sup>®</sup>(GE Medical Systems, USA)を使用し、高周波(7 Hz)プローブを用いて左冠動脈前下行枝の冠血流速度を測

定。その後、ニトログリセリン舌下投与に続きAdenosine triphosphate(ATP)140 μg/kg/minを点滴静注し、反応性充血を誘発して再度冠血流速度を測定。両者の比をCFVRとして評価した。

### § 結果

高脂肪食負荷前後で血糖、インスリン、T-C、LDL-C、HDL-Cに有意な変化はなかったが、TGは平均で108.5 ± 13.7mg/dLから負荷4時間後に191.0 ± 27.6mg/dLに上昇(p < 0.0001 対 負荷前)し6時間後に153.7 ± 25.8mg/dL(p = 0.05 対 負荷前)となり、全例でほぼ同様の変化を示した。

負荷後のTG曲線下面積(AUC)を用い、中央値(900mg · hour/dL)で低AUC群(L群)と高AUC群(H群)の2群に分けた。H群では有意に喫煙率が高く、CFVRは2群間で空腹時、負荷後ともに有意差無く、両群で負荷後に有意に低下した(表1)。

H群で喫煙率が有意に高かった(表1)ため、喫煙の有無で2群に分けると、喫煙群では非喫煙群に比べTG、TG-AUCともに有意に高値であった(表2)。CFVRは空腹時に非喫煙群で喫煙群より有意に高値であったが、非喫煙群でのみ負荷後に有意に低下したため有意差は消失した(表2)。

### § 考察

健康男性で食後のTG増加と喫煙がCFVRに与える影響を検討した。CFVRは空腹時、負荷後ともにL、H群間で有意差無く、両群で空腹時に比べ高脂肪食負荷後に有意に低下した。空腹時には喫煙群で非喫煙群に比べCFVRは有意に低値であったが、高脂肪食負荷後は非喫煙群でのみ有意に低下した。

前腕動脈FMDやCFVRが高脂肪食で低下するとの報告<sup>5)~7)</sup>同様、本検討でも負荷後有意に低下した。

表 1

人数	TG曲線下面積低値群(L群) TG曲線下面積高値群(H群)		p値
	11	10	
年齢, 歳	35.5 ± 1.3	35.2 ± 1.7	ns
喫煙歴	3(27%)	9(90%)	0.004
体格指数, kg/m <sup>2</sup>	22.2 ± 0.5	23.6 ± 0.5	ns
血糖, mg/dL	91.7 ± 2.3	89.5 ± 1.9	ns
インスリン, μU/mL	4.7 ± 0.8	5.7 ± 0.9	ns
総コレステロール, mg/dL	203.8 ± 8.8	209.8 ± 8.5	ns
LDLコレステロール, mg/dL	121.7 ± 7.1	127.7 ± 7.0	ns
HDLコレステロール, mg/dL	67.4 ± 4.7	56.2 ± 3.4	ns
トリグリセリド, mg/dL	65.8 ± 8.3	155.4 ± 18.1	0.0002
トリグリセリド曲線下面積, mg · hour/dL	485.2 ± 59.2	1447.9 ± 121.2	<0.0001
冠血流予備能			
空腹時	3.6 ± 0.2	3.4 ± 0.2	ns
負荷後	3.2 ± 0.1 <sup>#</sup>	3.2 ± 0.2 <sup>§</sup>	ns

数値はすべて平均値 ± 標準誤差で示す.

<sup>#</sup>p=0.03 対 空腹時

<sup>§</sup>p=0.05 対 空腹時

表 2

人数	非喫煙群	喫煙群	p値
	9	12	
年齢, 歳	34.4 ± 1.8	36.1 ± 1.3	ns
TG曲線下面積高値群(H群)	1(11%)	9(75%)	0.004
体格指数, kg/m <sup>2</sup>	22.2 ± 0.4	23.4 ± 0.7	ns
血糖, mg/dL	88.9 ± 2.3	92.0 ± 2.0	ns
インスリン, μU/mL	4.7 ± 0.8	5.6 ± 0.9	ns
総コレステロール, mg/dL	198.2 ± 9.4	213.0 ± 7.7	ns
LDLコレステロール, mg/dL	115.8 ± 7.6	131.2 ± 5.9	ns
HDLコレステロール, mg/dL	66.9 ± 5.1	58.4 ± 3.8	ns
トリグリセリド, mg/dL	70.1 ± 8.6	137.3 ± 20.0	0.01
トリグリセリド曲線下面積, mg · hour/dL	597.6 ± 108.6	1203.2 ± 170.3	0.01
冠血流予備能			
空腹時	3.9 ± 0.1	3.1 ± 0.2	0.0002
負荷後	3.3 ± 0.2 <sup>*</sup>	3.1 ± 0.1	ns

数値はすべて平均値 ± 標準誤差で示す.

<sup>\*</sup>p=0.0005 対 空腹時

特に非喫煙者ではHozumiらの報告<sup>6)</sup>同様, 負荷後に約15%低下した. その機序の一つとして, 増加したTGリッチリポ蛋白が血管内皮機能障害をもたらす可能性が指摘され, 前腕動脈FMDの高脂肪食負荷後の

変化がTG値の変化と逆相関したとの報告<sup>7)</sup>があるが, CFVRとTG-AUC値の関連はみられなかった. 一方, 喫煙者の空腹時CFVRは非喫煙群に比べ有意に低値であったが, 負荷後の低下は軽度であった. これは, 喫

煙者でCFVRが約20%低値で、喫煙暴露後に非喫煙者と異なりCFVRが低下しなかったOtsukaらの報告<sup>8)</sup>とはほぼ一致した。喫煙者では空腹時と負荷後とともに血管内皮機能が障害されていると考えられた。

高脂肪食負荷後のTG増加が喫煙群で大きかったことから、今後は対象数を増やして検討する必要がある。

## § 文献

- 1) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EB, et al : Guideline for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; **39** : 257-265
- 2) Faulx MD, Wright AT, Hoit BD, et al : Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003 ; **145** : 943-951
- 3) Hozumi T, Yoshida K, Akasaka T, et al : Noninvasive assessment of coronary flow velocity and coronary flow velocity reserve in the left anterior descending coronary artery by doppler echocardiography : comparison with invasive technique. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; **32** : 1251-1259
- 4) Patsch JR, Miesenbock G, Hopferwieser T, et al : Relation of triglyceride metabolism and coronary artery disease. Studies in the postprandial state. *Arterioscler Thromb* 1992 ; **12** : 1336-1345
- 5) Lundman P, Eriksson M, Gustafsson KS, et al : Transient triglyceridemia decreases vascular reactivity in young, healthy men without risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 1997 ; **96** : 3266-3268
- 6) Hozumi T, Eisenberg M, Sugioka K, et al : Change in coronary flow reserve on transthoracic Doppler echocardiography after high - fat meal in young healthy men. *Ann Intern Med* 2002 ; **136** : 523-528
- 7) Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD : Effect of a single high fat meal on endothelial function in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1997 ; **79** : 350-354
- 8) Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et al : Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. *JAMA* 2001 ; **286** : 436-441

## 運動耐容能および神経体液性因子からみた 慢性心不全における貧血の重要性

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 高川順也 亀山智樹  
平井忠和 能沢 孝 井上 博

### § 背景と目的

慢性心不全患者では、しばしば腎機能障害、低栄養、サイトカインの増加、甲状腺機能低下、出血を合併しこれによる貧血の頻度は重症例ほど高くなることが知られており、慢性心不全患者の独立した予後規定因子である。しかし、どの貧血レベルが心不全を増悪させるかという貧血の閾値は明らかにされていない。そこで慢性心不全における貧血の重要性を心不全に関わる貧血のレベルとの関係から明らかにすることを試みた。

### § 対象と方法

慢性心不全113例を対象とした。男性83名、女性30名、平均左室駆出分画は40%、平均身体活動能指数は5.8METSであった。基礎心疾患は拡張型心筋症55例、心臓弁膜症24例、心筋梗塞11例、その他が23例であった。血清クレアチニン1.8mg/dL以上の症例は除外した。全例で多段階心肺運動負荷試験を施行し、最高酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )で運動耐容能を、 $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$  slopeで運動時換気応答を評価し、血液検査でヘモグロビン濃度(Hb)、B型ナトリウムペプチド濃度(BNP)を測定した。また109例で心臓超音波検査により左室拡張末期径(LVEDD)を計測した。また、73例では右心カテーテル検査で肺毛細管圧(PC)と右房圧(RA)の測定を行った。

Hbと各指標の相関関係を検討した。また、44例を一つのグループとし、Hbの一番高い症例から順次1例ずつずらして44例のグループを70個作成し、それぞれのグループについてHbとBNPの回帰直線のslopeと相関係数を求め、BNPなどの心不全指標が急激に悪化するHb閾値の存在を検討した。

### § 結果

Hbとpeak  $\dot{V}O_2$ とは正の相関、HbとBNP、PC、 $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$  slope、LVEDD、RAとはいずれも負の有意な相関を認めた(図1)。

Hbの値によって分けた70グループの各々についてもとめた相関係数とスロープの大きさでは、BNPはHbが下がるにしたがって負の相関が強くなり、特に12.8以下ではスロープの傾きが急激に大きくなっていた。つまりHbが低下するとBNPが急激に上昇することを意味している。さらに12.8以下でHbとBNPの相関係数も大きくなり両者の関係がより密接になることが明らかとなった。同様の現象はpeak  $\dot{V}O_2$ では13.1、PCでは12.8を境に認められた。これらの境界値の平均値は13であり、Hbが正常下限の13を下回ると、これらのパラメータの悪化とHb値が緊密に関連するようになった。

### § 考察

これらのデータは心不全の悪化するHb閾値の存在を示唆している。慢性心不全患者の死亡率におけるHbレベルについてはこれまで報告されており、いくつかのサブグループに分けられて検討されてきた。ELLITE-IIではHb14.5-15.4g/dLが最適とされ、Hb12.5g/dL未満、15.4g/dL以上では死亡率が上昇した。本研究では70のサブグループに分けHbとBNP、PC、 $\dot{V}E$ - $\dot{V}CO_2$  slope、LVEDD、RAの詳細な検討を行い、13mg/dLが心不全を悪化させる閾値であることが明らかとなった。

### § 結語

慢性心不全患者では、ヘモグロビンが13mg/dLより低下すると心不全が増加しやすいので13mg/dL以上には是正する努力が必要である。

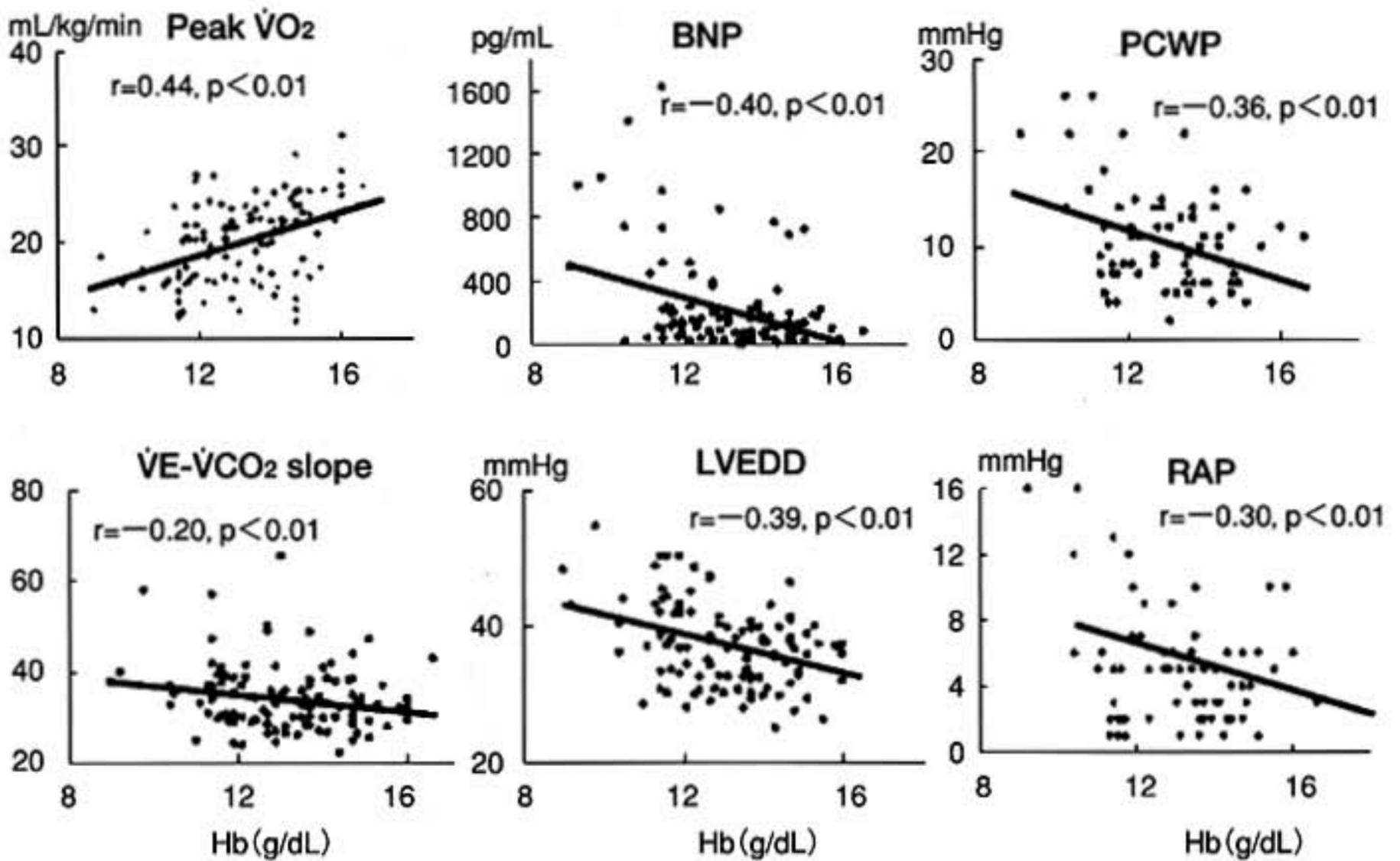


図1 ヘモグロビン濃度と各指標の関係

§ 文献

- 1) Brucks S, Little WC, Chao T, et al : Relation of anemia to diastolic heart failure and the effect of outcome. *Am J Cardiol* 2004 ; **93** : 1055-1057
- 2) Mozaffarian D, Nye R, Levy WC : Anemia predicts mortality in severe heart failure : the prospective randomized amlodipine survival evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; **41** : 1933-1939
- 3) Mancini DM, Katz SD, Lang CC, et al : Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003 ; **107** : 294-299
- 4) Anker SD, Sharma R, Francis D, et al : Anemia and survival in 3044 patients with chronic heart failure (CHF) in the ELITE II trial. *Circulation* 2002 ; **106**(Suppl) : II-472

## 拡張期心不全患者においてカンデサルタンは 運動耐容能およびQuality of Lifeを改善する

山中 崇<sup>1)</sup> 大西勝也<sup>2)</sup> 谷川高士<sup>1)</sup> 伊藤正明<sup>1)</sup>  
井阪直樹<sup>1)</sup> 小西得司<sup>3)</sup> 登 勉<sup>2)</sup> 中野 赳<sup>1)</sup>

### § 背景

慢性心不全患者の約半数が、左室収縮能は保たれており、左室拡張能の低下したいわゆる拡張期心不全(DHF)を呈するといわれているが<sup>1)</sup>、その発症メカニズムについてはいまだ十分検討されていない。近年、運動中に増加するアンジオテンシンII(Ang II)が、その発症に関与する可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。臨床大規模試験CHARMにおいても、Ang II受容体拮抗薬candesartanがDHF患者のQuality of life(QOL)を改善すると報告された<sup>3)</sup>。

### § 目的

DHF患者において、candesartanの運動耐容能およびQOLに及ぼす影響を検討する。

### § 対象および方法

DHF患者20名と、年齢、性を合致させた合併症のない高血圧(HTN)患者20名を対象とした。全例高血圧を有し内服加療中であり、薬剤による影響を最小限とするため、検討開始時amlodipine 5 mgとループ利尿薬のみを内服している症例に限定した。DHFは、1) Framingham基準を満たす心不全を生じた既往があり、2) その際の心エコー上左室駆出率が50%以上であり、3) 運動負荷にて虚血を認めず、有意な弁膜症や心房細動がないこととした。症例登録時に、心エコー、血漿Ang II、BNP濃度、QOL score(Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire)<sup>4)</sup>を測定し、Modified Bruce ProtocolによるTreadmill test(TMT)にて運動耐容能を評価した。運動終了時にAng II濃度

を再度測定した。

Candesartan 8 mg/日を4週間投与後、同様の測定を行った。2群間の検定は、2 way ANOVA repeated measure後Student Newman-Keulsにて多群間の比較検討を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。表示はmean  $\pm$  SDとした。

### § 結果

患者背景には、年齢(HTN vs. DHF; 70  $\pm$  4 vs 70  $\pm$  5歳)、性(女性; 10 vs. 12)、安静時血圧(146  $\pm$  12/81  $\pm$  10 vs. 152  $\pm$  14/81  $\pm$  10 mmHg)および心拍数(73  $\pm$  14 vs. 77  $\pm$  13)に、2群間に差はなかった。心エコーの各パラメーターにおいても有意さは認めなかった(表1)。血漿BNP濃度はDHF群で有意に増加していた(13  $\pm$  9 vs. 110  $\pm$  34 pg/mL)。TMTにおいて、DHF群ではHTN群と比し、運動時血圧の上昇を伴い運動時間の短縮を認めた(図1, 2)。また、QOL scoreもDHF群において有意に低下していた。

4週間のcandesartan投与後、両群において有意に血圧の低下を認めたが(図1)、両群間には有意差は認めなかった。心エコー所見では、投与前後で左室流入パターンを含む各パラメーターに有意さは認めなかった(表1)。血漿BNP濃度はDHF群において有意に低下を認めたが(control vs. candesartan; 110  $\pm$  34 vs. 38  $\pm$  23 pg/mL)、Ang II濃度は薬剤投与後およびTMT後も有意差を認めなかった。

TMTにおいては、HTN群では変化はなかったが、DHF群において、運動時血圧上昇の抑制および有意な運動時間の延長を認めた。また、QOL scoreもDHF群においてcandesartan投与後著明に改善された。

<sup>1)</sup> 三重大学医学部第一内科

<sup>2)</sup> 三重大学医学部臨床検査医学

<sup>3)</sup> 三重県立総合医療センター

表1 Candesartan投与前後のEcho/Doppler Data

	HTN		DHF	
	Cont	Cande	Cont	Cande
LV end-diastolic volume (mL)	94 ± 21	95 ± 21	103 ± 26	103 ± 25
LV end-systolic volum (mL)	29 ± 8	28 ± 7	33 ± 13	32 ± 12
Ejection fraction (%)	70 ± 5	71 ± 5	68 ± 8	70 ± 7
LV mass (g)	88 ± 30	91 ± 28	103 ± 24	103 ± 22
Mitral E wave (mm/sec)	66 ± 10	65 ± 11	63 ± 13	62 ± 14
Mitral A wave (mm/sec)	81 ± 16	80 ± 17	78 ± 10	77 ± 11
Mitral E/A	0.83 ± 0.12	0.83 ± 0.14	0.80 ± 0.13	0.80 ± 0.13
E deceleration time (msec)	202 ± 45	209 ± 51	220 ± 28	217 ± 30

HTN；高血圧群，DHF；拡張期心不全群，Cont；candesartan投与前control，Cande；candesartan投与後。

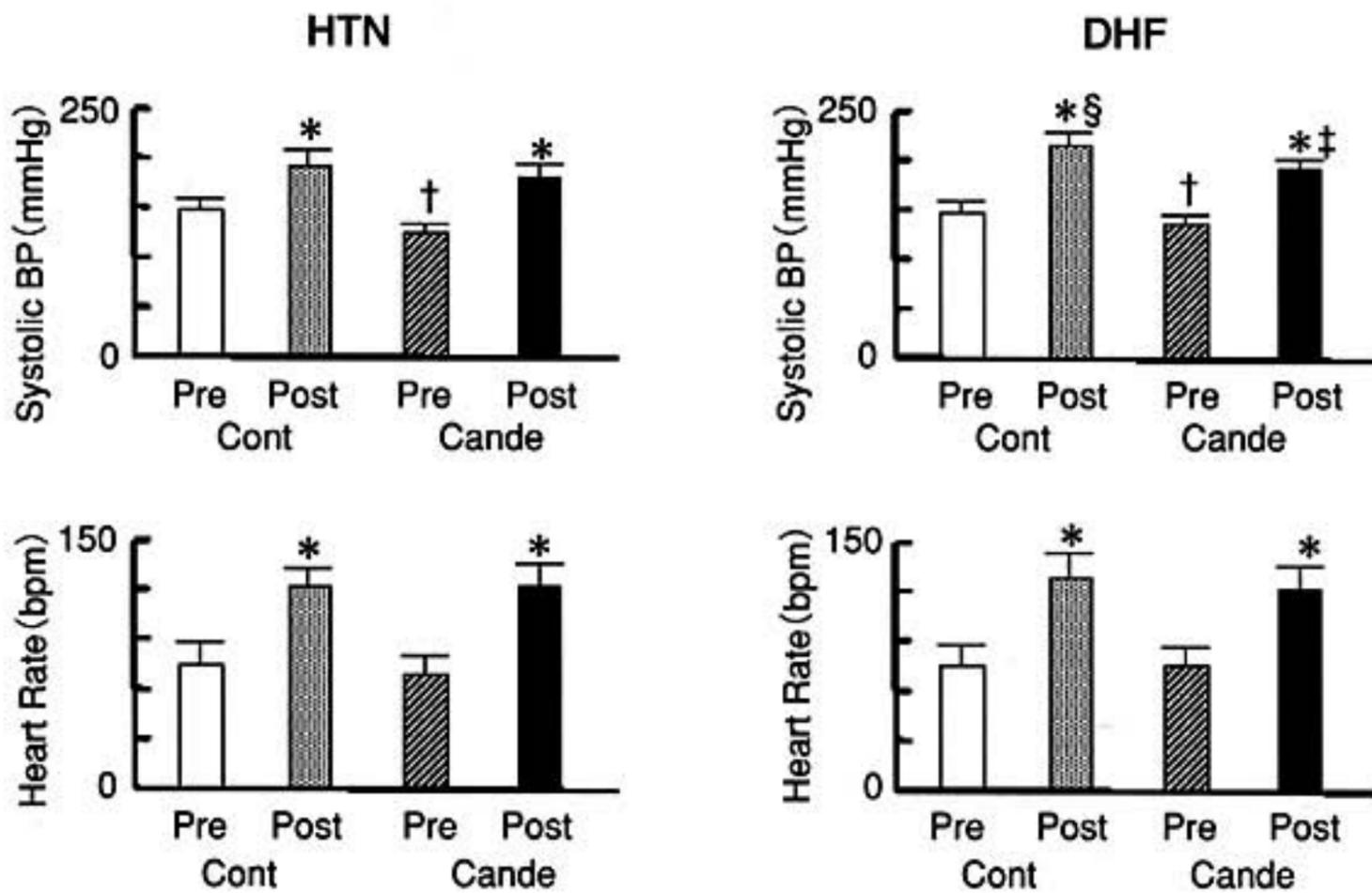


図1 Candesartanの運動負荷前後の収縮期血圧および心拍数に及ぼす影響  
HTN；高血圧群，DHF；拡張期心不全群，Cont；candesartan投与前control，Cande；candesartan投与後，Pre；負荷前，post；負荷後。\*p<0.05 vs. Pre. †p<0.05 vs. Cont-Pre. ‡p<0.05 vs. Cont-Post. §p<0.05 vs. HTN-Cont-Post.

§ 考察

今回、われわれはDHF患者において運動耐容能が低下しており、その機序には運動時血圧上昇が関与している可能性を示した。また candesartanの短期投与により、左室径や左室充満に影響を及ぼすことなく、運動耐容能の改善をもたらすことを報告した。

DHFの病態は、左室のコンプライアンスの低下あるいは左室弛緩能の低下のような左室拡張能障害が主

体となるが<sup>1)</sup>、左室と大動脈の整合性も重要であることがわかってきた<sup>5)</sup>。DHF患者においては、運動時に血圧が上昇し、左室と大動脈の整合性が低下すると報告されており<sup>5)</sup>、今回その一因となるAngIIの影響を抑制することにより、運動時血圧上昇の抑制および運動耐容能の改善を認めた。このように、AngII受容体拮抗薬candesartan は長期的に心肥大の抑制による左室コンプライアンスの維持だけではなく、短期的にも運

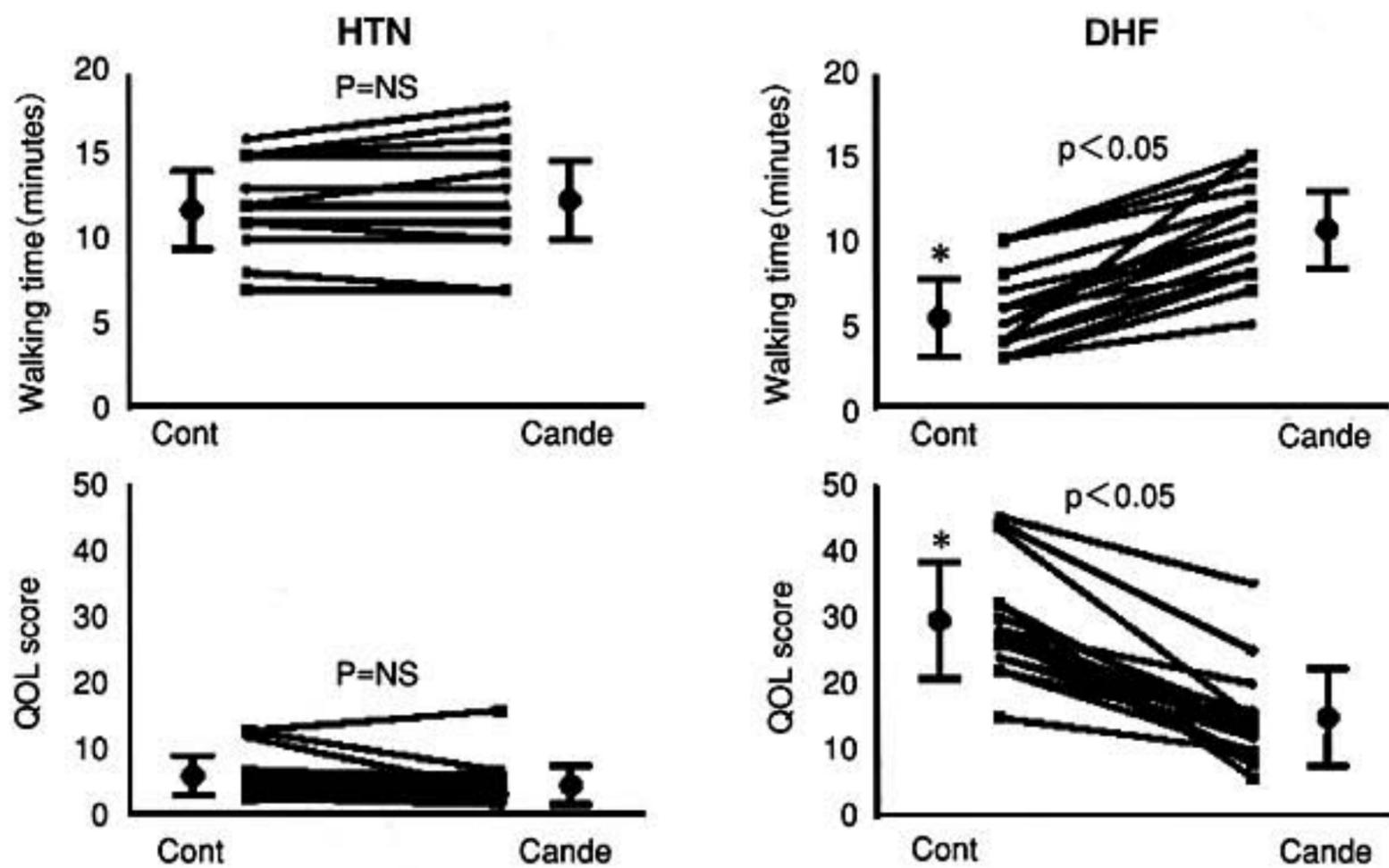


図2 Candesartanの歩行距離およびQOL scoreに及ぼす影響  
 HTN；高血圧群， DHF；拡張期心不全群， Cont；candesartan投与前control， Cande；  
 candesartan投与後。 \*p<0.05 vs. HTN-Cont.

動時のAngIIによる血圧上昇を抑制することにより、DHF患者の運動耐容能を改善する可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Zile MR, Brutsaert DL : New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I. *Circulation* 2002 ; **105** : 1387-1393
- 2) Warner JG, Metzger DC, Kitzman DW, et al : Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; **33** : 1567-1572
- 3) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al : Effects of candesartan in patients with chronic heart

failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003 ; **362** : 777-781

- 4) Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, et al : Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail* 1995 ; **1** : 201-206
- 5) Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B, et al : Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Implication for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003 ; **107** : 714-720

## 最大酸素摂取量と血中ホモシステインとの関連性 —トータル・ヘルス・プロモーション・プラン検診による検討—

山口浩司 野村昌弘 小柴邦彦 河野智仁  
木村恵理子 渡部智紀 山田博胤 若槻哲三  
田畑智継 西角彰良 伊東 進

### § 背景および目的

1988年、労働省が「健康づくり指針」に沿って、単なる疾病の早期発見、早期治療にとどまらず、より積極的に労働者の心と身体を含めたトータルな健康を保持増進するために、労働安全衛生法第69条などに基づき労働大臣の指針としてトータル・ヘルス・プロモーション・プランが示された。

2000年からは、300人以下の中小企業の健康づくりを直接支援する事業—THPステップアッププラン—が開始され、運動機能検査に基づき、生活習慣病を予防するために健康づくりのための健康指導および運動指導が行われている。

ホモシステインは、近年新たな動脈硬化性疾患の危険因子として注目されており、ビタミンB<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、葉酸によりその産生が抑制されると考えられている<sup>1)~6)</sup>が、運動についての影響は一定の見解が得られていない。

今回、最大酸素摂取量と血中ホモシステイン濃度との関連性を検討した。

### § 対象および方法

トータル・ヘルス・プロモーション・プラン検診を受診した14人について検討した。マルチ・エキササイズシステム (ML1800, フクダ電子) を使用し、多段階漸増負荷を施行した。プロトコルは1~4段階(各段階4分間)のステージで、合計16分間とした。運動負荷システムが各ステージの運動強度を自動に設定し、16分間で目標心拍数に達するようにプログラムした。最大酸素摂取量は、各ステージの3分50秒の心拍数と運動強度を用い、回帰式を用いてAstrandの推定法を用いて計算した。また、ホモシステイン、アディ

ポネクチン血中濃度、BMI、血中脂質を測定した。

### § 結果

最大酸素摂取量は、ホモシステイン濃度と負の相関関係にあった( $r = -0.65, p < 0.05$ , 図1)。一方、最大酸素摂取量は、アディポネクチン濃度と正の相関関係

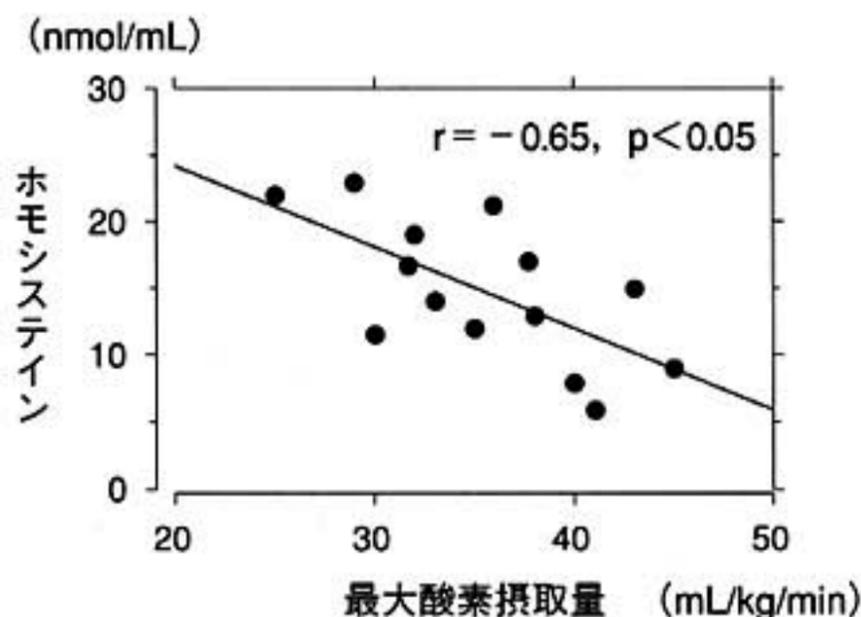


図1 最大酸素摂取量とホモシステインとの相関関係

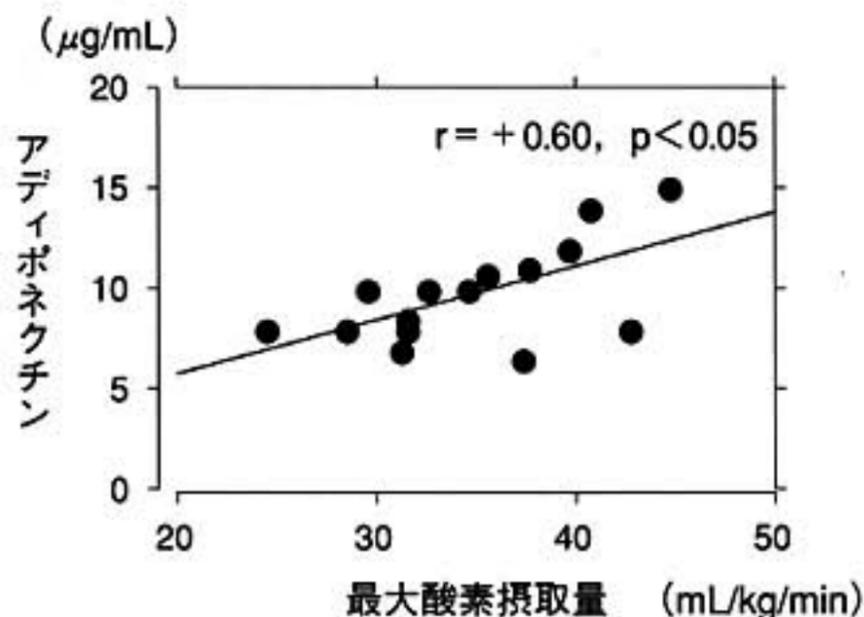


図2 最大酸素摂取量とアディポネクチンとの相関関係

表1 最大酸素摂取量と各検査指標との多変量解析

	Relative Risk	95%CI	p 値
ホモシステイン	0.42	0.26-0.86	<0.05
アディポネクチン	1.85	1.32-2.21	<0.05
BMI	0.77	0.61-1.02	<0.05
総コレステロール	0.47	0.35-0.66	<0.05

係にあった( $r=+0.60$ ,  $p<0.05$ , 図2)。ロジスティック多変量解析では, 最大酸素摂取量はホモシステイン濃度, アディポネクチン濃度, BMI, 総コレステロール濃度と独立した危険因子であった(表1)。

### § 考察

ホモシステインは必須アミノ酸であるメチオニンからシステインへの代謝経路で作られる中間代謝産物のアミノ酸である。ホモシステインに対する運動の影響の報告はさまざまであり<sup>7)8)</sup>, 一定の見解が得られていない。

今回の研究では, 検診受診時の最大酸素摂取量と血中ホモシステイン濃度の関係を計測しており, 運動の前後での各パラメーターの変動は測定できていない。Talbot LAらによると余暇における身体活動度は有酸素運動能力を決定する独立した因子であると述べており<sup>9)</sup>, 身体活動を行うことがホモシステインの低下, および動脈硬化の減少につながると考えられる。

### § 結論

運動習慣により最大酸素摂取量を増加させるとホモシステイン濃度の低下およびアディポネクチンの増加がみられた。

トータル・ヘルス・プロモーション・プランによる健康づくりにより, 動脈硬化による冠動脈疾患や脳梗塞罹患を減少させる可能性があり, 運動習慣の重要性が再認識された。

### § 文献

- 1) Wilcken DE, Wilcken B: The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; **57**: 1079-1082
- 2) Genest JJ Jr, McNamara JR, Salem DN, et al: Plasma homocyst(e)ine levels in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; **16**: 1114-1119
- 3) Robinson K, Mayer EL, Miller DP, et al: Hyperhomocysteinemia and low pyridoxal phosphate. Common and independent reversible risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1995; **92**: 2825-2830
- 4) Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al: Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; **49**: 31-62
- 5) Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K: Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 517-527
- 6) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, et al: A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; **274**: 1049-1057
- 7) Randeve HS, Lewandowski KC, Drzewoski J, et al: Exercise decreases plasma total homocysteine in overweight young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 4496-4501
- 8) Wright M, Francis K, Cornwell P: Effect of acute exercise on plasma homocysteine. *J Sports Med Phys Fitness* 1998; **38**: 262-265
- 9) Talbot LA, Metter EJ, Fleg JL: Leisure-time physical activities and their relationship to cardiorespiratory fitness in healthy men and women 18-95 years old. *Med Sci Sports Exerc* 2000; **32**: 417-425

## Warm-up現象における加齢の影響 —連続トレッドミル運動負荷試験による検討—

笠巻祐二<sup>1)</sup> 仙波宏章<sup>2)</sup> 東海康太郎<sup>1)</sup> 脇田理恵<sup>1)</sup> 中井俊子<sup>1)</sup>  
太田晶克<sup>1)</sup> 渡辺一郎<sup>1)</sup> 齋藤 穎<sup>3)</sup> 松本絃一<sup>4)</sup> 小沢友紀雄<sup>1)</sup>

### § はじめに

Warm-up現象(WUP)は、労作性狭心症患者に見られる反復運動負荷時の虚血所見の改善現象である。われわれはWUPに認められる虚血軽減効果には時間的制限が存在することを見だし、その時間的特徴は、虚血プレコンディショニング(IPC)に認められる虚血心筋保護効果の時間経過と一致したことから、両者には密接な関連性があることを報告した<sup>1)</sup>。さらに、WUPに対するATP感受性カリウムチャネル阻害薬グリベンクラミドの影響を検討し、グリベンクラミド服用下ではWUPの虚血軽減効果が減弱したことからWUPの機序の一部にATP感受性カリウムチャネルが関与している可能性を報告した<sup>2)</sup>。近年では、WUPとIPCの関連性を支持する報告<sup>3)~5)</sup>が相次いでなされるようになったが、WUPの正確な機序については現在なお不明な点も多い。

一方、IPCには加齢による虚血心筋保護効果の減弱が認められることが報告されている<sup>6)7)</sup>。そこで今回WUPにおいて加齢の影響すなわち虚血心筋保護効果の減弱が認められるか否かについて検討した。

### § 対象と方法

#### 1. 対象

1998年9月から2003年8月までの過去5年間に日本大学医学部付属板橋病院循環器内科部門に虚血性心疾患にて来院し、トレッドミル運動負荷試験(TMET)は陽性であり、冠動脈造影検査(CAG)にて有意冠動脈病変が確認された安定労作性狭心症28例を対象とした。全例をA群(Adult):14例、平均年齢 $52 \pm 4$ 歳、B

群(Elderly):14例、平均年齢 $72 \pm 5$ 歳に分け症候限界性TMETを15分間隔にて連続2回施行した。また、別のシリーズでは、安定労作性狭心症4例において5年間の追跡を行い経時的に連続2回TMETを施行した。なお、対象は本研究について十分な説明がなされ、同意が得られた症例である。

#### 2. 方法

Marquette社製CASE 16を用い、全例に対してBruce法による症候限界性TMETを連続2回(15分間隔)施行し、1回目と2回目の結果の比較を行った。TMETの中止理由は、1) ST低下 $\geq 3$  mm; 2) 目標心拍数到達; 3) 中等度以上の胸痛の出現; 4) 下肢疲労あるいは全身疲労; 5) 血圧の低下; 6) 危険な不整脈の出現; 7) 呼吸困難とした。なお、TMETの検討項目は、1) STが0.1mV低下するまでの時間(Time to 0.1-mV STD), 2) STが0.1mV低下した時点におけるrate-pressure product(RPP at 1-mm STD), 3) 最大ST低下度(Max STD), 4) 1回目と2回目のTMETにおけるTime to 1-mm STDの差(T2-T1):  $\Delta$ Onset 1-mm ST depressionとした。

得られたデータは平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、統計学的処理には、Student' t-testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

### § 成績

A群(Adult)、B群(Elderly)における連続2回(15分間隔)TMETの各虚血所見に対する結果は以前のわれわれの報告<sup>1)~3)</sup>と同様であった。すなわち1回目と2回目のTime to 0.1-mV STD, RPP at 0.1-mV STD, およびMax STDのすべての指標において有意差を認め、いわゆるWUPが認められたが、いずれの指標においてもその程度はA群がB群に比し顕著であった(図1~3)。

<sup>1)</sup> 日本大学医学部内科学講座循環器内科部門

<sup>2)</sup> 千葉大学医学部6年

<sup>3)</sup> 日本大学医学部先端医学講座

<sup>4)</sup> 日本大学医学部内科学講座腎臓内分泌内科部門

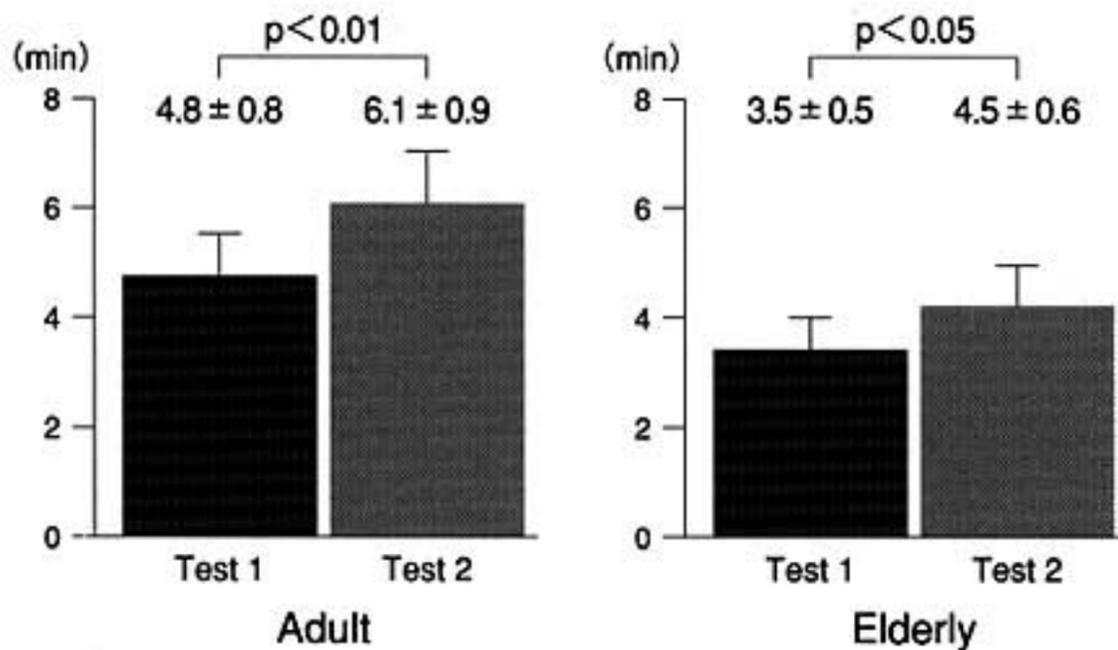


図1 Test 1とTest 2におけるTime to 1-mm STDの比較

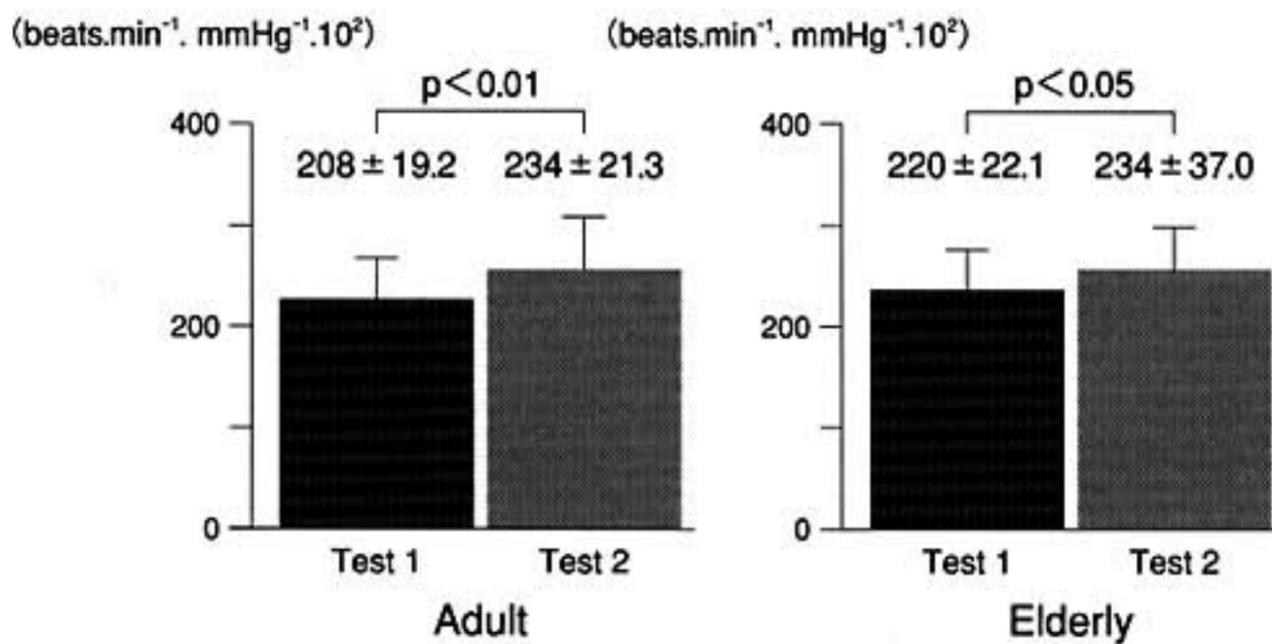


図2 Test 1とTest 2におけるRate-pressure product at 0.1-mV STDの比較

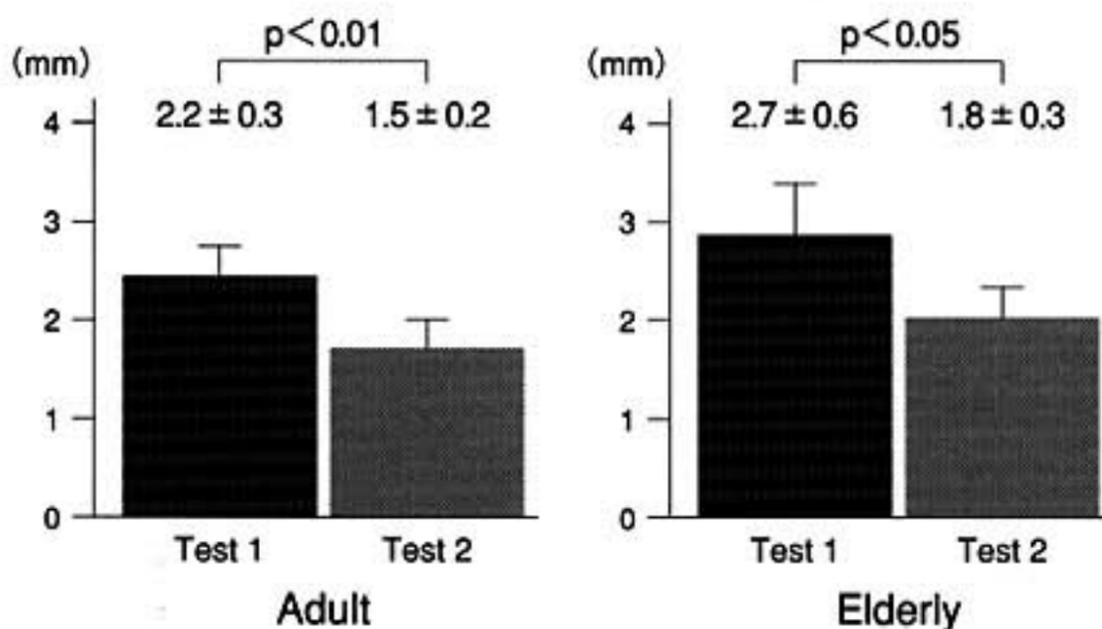


図3 Test 1とTest 2におけるMax STDの比較

また、5年間の追跡を行い経時的に連続2回TMETを施行し得た4例では、加齢とともに虚血軽減効果の程度が減弱していた(図4)。さらに全例での検討では $\Delta$ Onset 1-mm ST depressionは加齢と負の相関を示した(図4)。

### § 考察

Warm-up現象の正確な機序については現在なお不明な点も多いが、IPCとの密接な関連性を示唆する報告<sup>1)~5)</sup>が多い。われわれはこれまでIPCの機序に関わるいくつかの特徴について検討してきた。まずtime

ΔOnset 1-mm ST depression(sec)

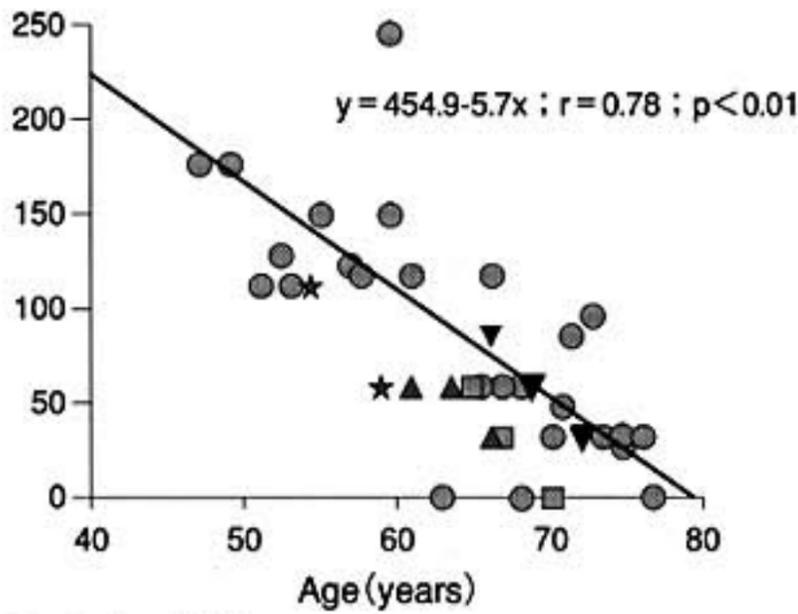


図4 加齢と負の相関

window, すなわちIPCによる虚血心筋保護効果が持続する時間に注目し, WUPにおいて認められる虚血所見の軽減効果の持続時間を検討した. その結果, 2時間後には明らかに減弱/消失したことからIPCに認められる虚血心筋保護効果の時間経過と一致し, 両者の密接な関連性を示唆するものであった. また, WUPに対するATP感受性カリウムチャンネル阻害薬グリベンクラミドの影響を検討したところ, グリベンクラミド服用下ではWUPの虚血軽減効果が減弱したことからWUPの機序の一部にATP感受性カリウムチャンネルが関与している可能性を報告した.

一方, IPCによる虚血心筋保護効果は加齢により減弱するとの報告<sup>6)7)</sup>がなされていることより, 今回われわれはWUPに対する加齢の影響について検討した. その結果, WUPによる虚血軽減効果はIPCと同様に加齢による減弱が認められた. このことは, WUPとIPCの密接な関連性を支持する所見と思われる. さらに興味深いことに今回の検討において5年間の追跡を行い経時的に連続2回TMETを施行し得た4例では,

加齢とともに虚血軽減効果の程度が減弱していたという事実である. このことは加齢による虚血軽減効果の減弱は, 絶対年齢よりむしろ個人の相対的な加齢ともにより明らかになることを示すものと思われる.

### § 文献

- 1) 笠巻祐二, 松本諒子, 松本紘一, ほか: 虚血性心疾患患者に認められるWarm-up現象の時間経過に関する検討—虚血プレコンディショニングとの関連. 日大医誌 2002; **61**: 281-286
- 2) 笠巻祐二, 小沢友紀雄, 渡辺一郎, ほか: Ischemic preconditioningの電気生理学的効果に関する検討—虚血時における心室筋再分極相の不均一性の増大に対する改善効果—. 心電図 2000; **20**: 127-135
- 3) 笠巻祐二, 仙波宏章, 平塚 淳, ほか: Warm-up現象に対するATP感受性カリウムチャンネル阻害薬グリベンクラミドの影響. *Ther Res* 2004; **61**: 281-286
- 4) Maybaum S, Ilan M, Mogilevsky J, et al: Improvement in ischemic parameters during repeated exercise testing: possible model for myocardial preconditioning. *Am J Cardiol* 1996; **78**: 1087-1091
- 5) Stewart RAH, Simmonds MB, Williams MJA: Time course of "warm-up" in stable angina. *Am J Cardiol* 1995; **76**: 70-73
- 6) Abete P, Ferrara N, Cioppa A et al: Preconditioning does not prevent post-ischemic dysfunction in aging heart. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1777-1786
- 7) Tani M, Suganuma Y, Hasegawa, H et al: Changes in ischemic tolerance and effects of ischemic preconditioning in middle-aged rat heart. *Circulation* 1997; **95**: 2559-2566

## 高齢心不全患者における下肢筋力水準と歩行能力についての検討

笠原西介<sup>1)</sup> 武者春樹<sup>2)</sup> 平澤有里<sup>1)</sup> 大森圭貢<sup>1)</sup>  
 大森 豊<sup>1)</sup> 金子弥生<sup>1)</sup> 平野康之<sup>1)</sup> 橋本信行<sup>2)</sup>  
 明石嘉浩<sup>2)</sup> 井上康二<sup>2)</sup> 川崎健介<sup>2)</sup> 伊藤香絵<sup>2)</sup>  
 木田圭亮<sup>2)</sup> 笹 益雄<sup>1)</sup>

### § 背景と目的

高齢者において、歩行は重要な日常生活動作の一つであり、下肢筋力との密接な関連があることが知られている<sup>1)2)</sup>。高齢心不全患者では心不全の急性増悪による入院を契機に歩行能力が障害される症例が数多く存在するが、その下肢筋力水準と歩行能力の関連については未だ明確ではない。

そこで本研究では、心不全急性増悪により入院となった、高齢患者の下肢筋力水準と歩行能力について明らかにすることを目的とした。

### § 対象と方法

心不全の急性増悪により入院加療となり、肺うっ血や胸水貯留など明らかな心不全兆候が改善し、リハビリテーション開始可能となった70歳以上の高齢患者28名(男性11名, 女性17名, 平均年齢:  $80.4 \pm 6.9$  (平均値 $\pm$ 標準偏差)歳, NYHA分類: class II/10名, class III/18名)を対象とした。なお片麻痺や運動器疾患, 痴呆を有する患者, および7日以上的人工呼吸器管理を必要とした患者は対象から除外した。対象者は下肢筋力訓練, 歩行訓練を中心にリハビリテーションを実施し, 退院直前に身体機能として, 等尺性膝伸展筋力, 10m歩行速度, 病棟内トイレ歩行自立度を評価した。

等尺性膝伸展筋力の測定は, 座位にて下腿を下垂した肢位で, ハンドヘルドダイナモメーター( $\mu$ TasMT-1, アニマ社製; 以下HHD)を用いて2回行い, その中の大きい値(kg)を採用した。そして, 測定値の体重(kg)に対する100分率(%)を算出し, 等尺性膝伸展筋力の代表値とした。10m歩行速度は, 約2mの助走路を加えた10mの歩行路を, 杖などの歩行補助具なしで可能

な限り速く歩行し, その歩行時間から歩行速度(m/s)を算出した。病棟内トイレ歩行自立の判定基準は, 最低25m以上独歩可能で, 立ち上がり, 着座, 方向転換が安定して可能であった者を病棟内トイレ歩行自立とした。

加えて, 入院時に心臓超音波検査にて左室駆出分画(LVEF: %), 脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: pg/mL), および胸部X線撮影による心胸郭比(CTR: %)を評価項目とした。

統計学的手法は, 等尺性膝伸展筋力と年齢および歩行速度との関連についてはSpearmanの相関係数を用い, 病棟内トイレ歩行自立群と非自立群間の比較にはMann-WhitneyのU検定および $\chi^2$ 検定を用いた。統計学的有意水準は5%未満とした。

### § 結果

年齢と等尺性膝伸展筋力の散布図を図1の左図に示す。年齢と等尺性膝伸展筋力の間には有意な負の相関が認められた( $r = -0.50$ ,  $p = 0.006$ )。男女別の各年代の等尺性膝伸展筋力は, 男性では70歳代が $42.2 \pm 10.8\%$ , 80歳代が $32.2 \pm 11.4\%$ , 女性では70歳代が $28.8 \pm 5.5\%$ , 80歳代が $28.1 \pm 7.1\%$ , 90歳代が $22.9 \pm 5.2\%$ であった。

10m歩行速度が, 測定可能であった18名の平均は $1.2 \pm 0.4$ m/sであり, このうち7名が1.0m/sを下回った。また, 等尺性膝伸展筋力と歩行速度との間には有意な正の相関が認められた( $r = 0.56$ ,  $p = 0.012$ ; 図1右図)。病棟内トイレ歩行自立群と非自立群の比較を表1に示す。トイレ歩行自立群は19名, 非自立群は9名であり, 両群の間で身長, 体重, body mass index, LVEF, CTR, BNPの値には有意差は認められなかった。しかし病棟内トイレ歩行自立群と比較して非自立群にて年齢は有意に高値を示し( $78.6 \pm 6.2$  vs  $84.1 \pm 7.0$ 歳,  $p = 0.042$ )。等尺性膝伸展筋力は有意に低値を示した

<sup>1)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院リハビリテーション部

<sup>2)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院循環器内科

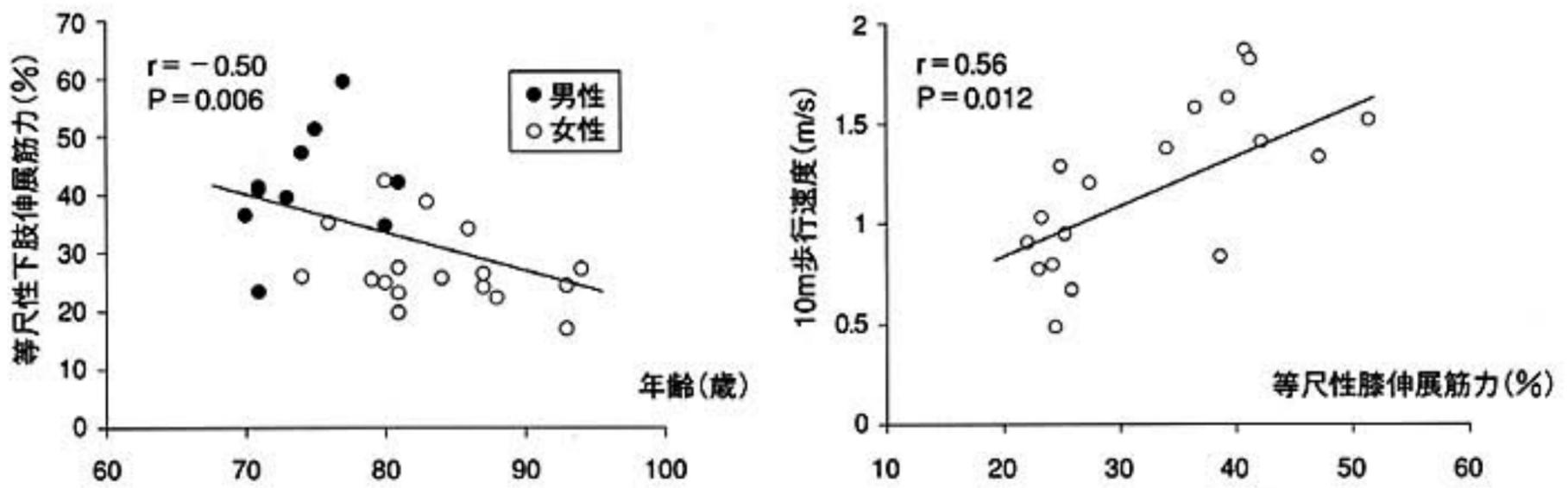


図1 等尺性膝伸展筋力と年齢および歩行速度との関連

表1 病棟内トイレ歩行自立群と非自立群との比較

	自立群 (n=19)	非自立群 (n=9)	p値
年齢(歳)	78.6 ± 6.2	84.1 ± 7.0	0.042
男女比(男性/女性)	6/11	3/6	ns
身長(cm)	151.3 ± 12.7	145.5 ± 13.8	ns
体重(kg)	45.8 ± 8.1	40.8 ± 5.8	ns
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19.7 ± 2.0	19.3 ± 1.7	ns
LVEF(%)	41.8 ± 16.4	35.5 ± 19.0	ns
CTR(%)	62.9 ± 7.1	65.0 ± 5.7	ns
BNP(pg/mL)	999.4 ± 587.5	1300.7 ± 1497.4	ns
膝伸展筋力(%)	35.5 ± 10.3	24.9 ± 7.2	0.001

平均値 ± 標準偏差。BMI; body mass index, LVEF; 左室駆出分画, CTR; 心胸郭比, BNP; 脳性ナトリウム利尿ペプチド, ns; not significant.

(35.5 ± 10.3 vs 24.9 ± 7.2%, p = 0.001).

§ 考察

本研究では、70歳以上の高齢心不全患者を対象に、臨床場面において比較的簡便に測定可能なHHDを用いて、立位歩行において重要な抗重力筋である膝伸展筋力を下肢筋力水準として評価し、加えて歩行能力について調査した。

今回の対象者の年齢は70歳から94歳であったが、この年齢範囲においても下肢筋力水準は加齢に伴い低下していくことが明らかになった。健常者を対象としたHHDを用いた膝伸展筋力についての報告でも10歳ごとの年齢区分による比較で同様の結果が示されている<sup>3)</sup>。その値は男性では70歳代が56.3 ± 9.4%、80歳代が48.5 ± 6.6%、女性では70歳代が45.9 ± 10.1%、80歳代が38.6 ± 4.9%であり、本研究の対象となった心不全患者ではこれらの値と比較して低い水準に留まっていることが示された。

10m歩行速度と等尺性膝伸展筋力の間には有意な正

の相関が認められ、10m歩行速度が測定可能であった18名のうち、7名で歩行速度が1.0m/sを下回った。本邦における屋外の道路横断には1.0m/s以上の歩行速度が必要である<sup>4)</sup>とされている。また、年齢や身長などの因子を含めた検討では、下肢筋力のみが1.0m/s以上の歩行速度を獲得するのに関係する有意な因子であることが報告されている<sup>5)</sup>。本研究でも同様に、高齢心不全患者においても下肢筋力と歩行速度との間には密接な関連があることが明らかになり、下肢筋力の低下によって屋外歩行移

動を行うことが困難な症例が多く存在していることが示された。

病棟内トイレ歩行自立群と非自立群の間には年齢と等尺性膝伸展筋力のみ有意差が認められ、その他の臨床的背景には明らかな違いが認められなかった。運動器疾患のない入院患者を対象とした報告<sup>6)</sup>では、等尺性膝伸展筋力が30%を下回ると屋内歩行を自立する割合が減少するとされており、本研究においても病棟内トイレ歩行非自立群の等尺性膝伸展筋力の平均値は24.9 ± 7.2%であり、30%を大きく下回った。このことから、退院後の屋内生活において重要な移動能力であるトイレ歩行を制限する因子としては、加齢による影響と下肢筋力の低下が重要であるものと考えられた。加えて、病棟内トイレ歩行自立となった症例の中でも、30%を下回る患者は存在し、退院時に屋内生活での歩行能力が獲得されていても、下肢筋力の予備力が低下した状態である症例が多く存在するものと考えられた。

## § 結語

心不全の急性増悪にて入院となった高齢患者では、退院時の下肢筋力は低値を示し、下肢筋力の低下に伴い歩行速度も低下した。また、病棟内トイレ歩行能力の獲得には下肢筋力が重要な因子であることが示された。

心不全患者の下肢筋力は生命予後を規定する因子である<sup>7)</sup>との報告もあるが、高齢心不全患者における下肢筋力の長期的な推移と、歩行以外の日常生活動作および予後との関連についてはいまだ明確ではなく、今後の重要な検討課題であると考えられた。

## § 文献

- 1) 山崎裕司, ほか: 等尺性膝伸展筋力と移動能力の関連 - 運動器疾患の無い高齢患者を対象として. 総合リハ 2002; 30: 747-752
- 2) 大森圭貢, ほか: 高齢患者における等尺性膝伸展筋力と立ち上がり能力の関連. 理学療法学 2004; 31: 106-112
- 3) 平澤有里, ほか: 健常者の等尺性膝伸展筋力. 理学療法ジャーナル 2004; 38: 330-333
- 4) 高橋精一郎, ほか: 歩行評価基準の一考察 - 横断歩道の実地調査より -. 理学療法学 1988; 15: 98
- 5) 大森圭貢, ほか: 道路横断に必要な歩行速度と下肢筋力の関連 - 高齢入院患者における検討 -. 理学療法学 2001; 28: 53-58
- 6) 山崎裕司, ほか: 筋力評価におけるパラダイム転換. PTジャーナル 2001; 35: 247-252
- 7) Hulsmann M, et al: Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive failure. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 101-107

## 運動療法が血中高感度CRPに与える影響 —閉経前後での反応の違い—

沖田孝一<sup>1)</sup> 永井龍哉<sup>2)</sup> 森田憲輝<sup>1)</sup> 西島宏隆<sup>3)</sup> 米澤一也<sup>4)</sup>  
三浦真健<sup>2)</sup> 横田 卓<sup>2)</sup>

### § 背景

高感度CRPは強力な心血管疾患予測因子であるが、最近の研究では、CRPそのものが動脈硬化病変の mediator であることが実験的に証明されている<sup>1)2)</sup>。したがって、CRPを低下させること自体が動脈硬化予防につながる可能性がある。一方、血中CRP濃度は、肥満・脂肪組織と関係が深いことが多数報告されており、脂肪組織から分泌されるIL-6やTNF- $\alpha$ が肝臓を刺激し、CRP産生を助長するためと考えられている。これまでカロリー制限による肥満の改善に伴いCRPが低下することが証明されている<sup>3)</sup>。われわれは肥満改善の方法として運動療法を用い、成人女性を対象にCRP減少効果について検討してきたが、その反応が閉経前後でやや異なることが示唆されたので報告する<sup>4)</sup>。

### § 方法

対象は運動療法を主とした減量プログラムへの参加者で本研究に同意が得られた健常女性199人(閉経前: 45 $\pm$ 7歳, n=91, 閉経後: 57 $\pm$ 7歳, n=108)。採血に際して風邪などの感染症や整形外科的疾患の罹患例は除いた。

減量プログラムは週2回の監視型有酸素トレーニング(エアロビクス, 自転車エルゴ, トレッドミル)と初回のみ栄養教育である。2カ月間の減量プログラム前後で身体計測, 肥満指標, 高感度CRP, 従来の心血管危険因子を含む血液生化学的測定を行った(Before and after study)。

### § 結果

対象者のbaseline dataは表1の通りである。表2のごとくCRPはほぼすべての指標と相関していたが、特に肥満指標である体格指数, 腹囲との相関が高かった。表3は減量プログラム後の閉経前群および閉経後群の各指標の変化の比較である。減量プログラム後、両群において、肥満指標, 脂質, 糖代謝, CRPは同様に改善がみられた。各群を体重減少度により4分割しリスクファクターの改善度と体重減少度の関係を調べたところ、CRP減少度は体重減少度と関連せず、大きく体重が減少した群ではCRPが低下しない傾向がみられた(図1)。この傾向は特に閉経後群で明らかであった。

表1 Baseline characteristics

項目	n = 199
年齢	52 $\pm$ 10
体重(kg)	65 $\pm$ 8
体格指数(kg/m <sup>2</sup> )	27.3 $\pm$ 3.1
最小腹囲(cm)	81.6 $\pm$ 7.6
収縮期血圧(mmHg)	129 $\pm$ 18
拡張期血圧(mmHg)	77 $\pm$ 11
総コレステロール(mg/dL)	223 $\pm$ 31
LDLコレステロール(mg/dL)	137 $\pm$ 28
HDLコレステロール(mg/dL)	64 $\pm$ 14
中性脂肪(mg/dL)	92(67-128)
空腹時血糖(mg/dL)	98 $\pm$ 12
HOMA-R	2.2(1.5-3.3)
尿酸(mg/dL)	4.7 $\pm$ 1.0
CRP(mg/dL)	0.63(0.28-1.19)
最大酸素摂取量(mL/min/kg)	22.1 $\pm$ 3.8

Data are expressed as mean  $\pm$  SD or median (interquartile range)

<sup>1)</sup> 北海道浅井学園大学健康プランニング学科  
<sup>2)</sup> 北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学  
<sup>3)</sup> 札幌市中央健康づくりセンター  
<sup>4)</sup> 国立病院機構函館病院

表2 各指標とCRPの相関(Spearman rank correlation)

項目	CRPとの相関係数	p値
年齢	0.14	<0.05
体重	0.29	<0.0001
体格指数	0.41	<0.0001
最小腹囲	0.43	<0.0001
拡張期血圧	0.35	<0.0001
LDLコレステロール	0.20	<0.01
HDLコレステロール	-0.29	<0.0001
中性脂肪	0.34	<0.0001
空腹時インスリン	0.29	<0.0001
HOMA-R	0.31	<0.0001
尿酸	-0.33	<0.0001
最大酸素摂取量	-0.37	<0.0001

(図2). 閉経の有無における年齢差の影響を調べるため追加解析として年齢により全体を2群に分け, 同様の検討を行ったが, 各群とも全体の傾向と同様であった. この傾向が年齢の影響ではないことが図3より示唆される.

§ 総括

運動療法を主とした減量プログラムにより血中CRPは減少可能である. しかし, 特に閉経後女性ではハイペースの減量はむしろCRP減少効果は小さくなる可能性があるため, 減量ペースには配慮が必要と思われる.

これまで先行研究により, 食事療法による減量でCRPが低下することが報告されていた<sup>3)</sup>. 運動とCRP

表3 主な指標の減量プログラム後の変化

	Pre閉経前	Post閉経前	Pre閉経後	Post閉経後
体重(kg)	67.0±9.1	63.9±8.9 §	64.9±7.6	62±7.5 §
体格指数(kg/m <sup>2</sup> )	27.3±3.3	26.0±3.2 §	27.4±2.9	26.1±2.9 §
最小腹囲(cm)	81.4±7.9	77.9±7.7 §	81.9±7.3	78.3±7.4 §
LDL(mg/dL)	130±27	116±24 §	144±27	132±26 §
IRI(μU/mL)	9.5(7.1-113.2)	7.4(4.9-9.8) §	8.6(5.3-13.1)	7.4(4.9-9.9) §
HOMA-R	2.2(1.6-3.2)	1.6(1.0-2.4) ‡	2.0(1.2-3.4)	1.6(1.0-2.4) ‡
CRP(mg/L)	0.54(0.26-1.02)	0.33(0.16-0.70) §	0.72(0.31-1.40)	0.52(0.22-0.99) §

Data are expressed as mean ± SD or median (interquartile range), ‡ p<0.001, § p<0.0001.

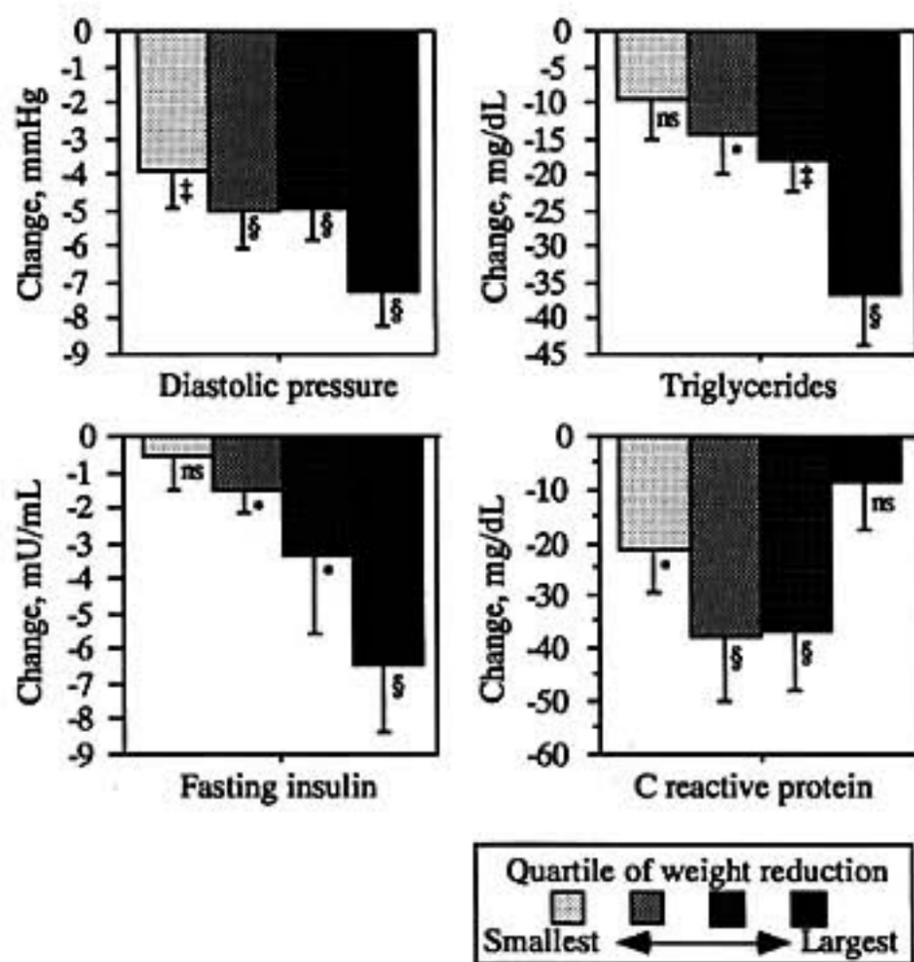


図1 体重減少度により分割した4群における主な指標の変化. CRPのみ体重変化に相応した変化を呈していない.

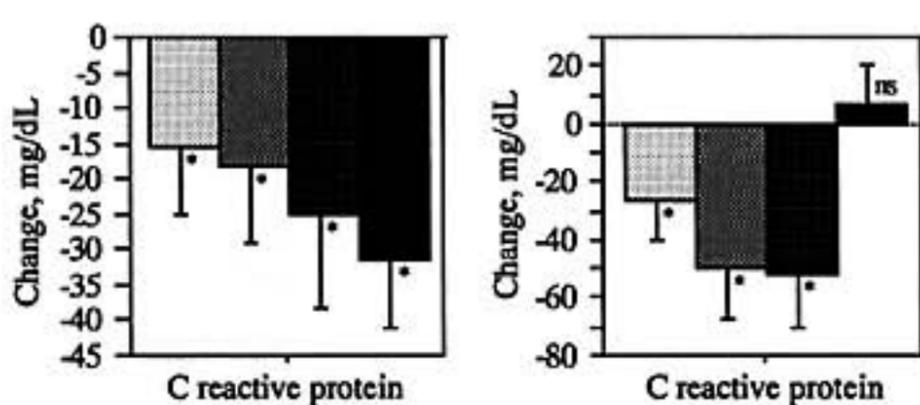


図2 閉経前, 閉経後に分類し同様な4群検討を行った(左は閉経前, 右は閉経後). 特に閉経後群においてCRPの変化が体重変化に相応していない.

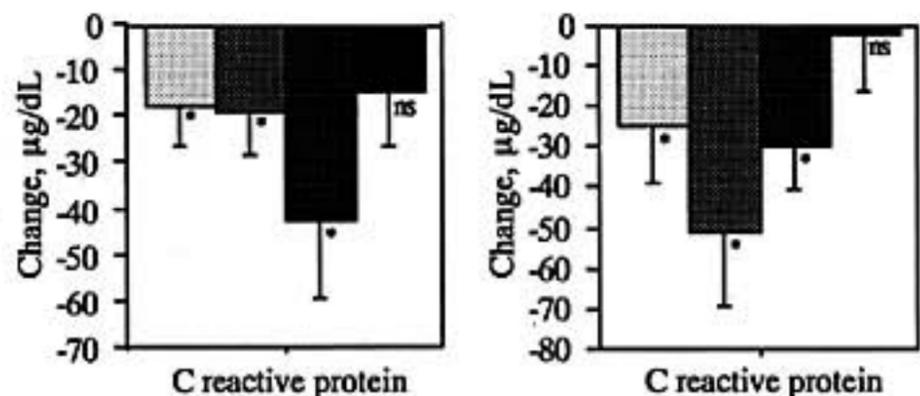


図3 年齢の影響もみるため年齢で2分し同様な4群検討を行った(左は52歳以下, 右は52歳以上). 年齢の違いによるCRP変化の差異は明らかではなかった.

の関係については、身体活動度が高いとCRPが低値であるという報告は多いものの、関係ないという報告もみられた。その背景には運動後急性期や高強度の運動後には炎症蛋白が上昇すること、あるいは運動器の慢性的なover useによりCRPが上昇する可能性があることなどが考えられる<sup>4)</sup>。われわれのデータは運動療法による減量により、CRPが低下させることはできるが、場合によってはCRPを上昇させてしまう可能性があることを示唆しており、これまでの研究と参照しても妥当な結果であると思われる。

運動療法によりCRPが低下する機序は、肥満の改善、動脈硬化危険因子、血管内皮機能の改善、抗酸化能の増加などが考えられるだろう。一方、CRPを上昇させる原因としては筋肉・関節のover useに伴うchronic inflammation、高強度運動による活性酸素の増加あるいは不適當な減量による異化亢進もあるかもしれない<sup>4)</sup>。閉経前後でCRPの変化に異なる傾向が認められたことは、これらの機序と関連させると考えやすい。女性ホルモンは骨代謝・コラーゲンの代謝に密接に関連しているので閉経前女性の方が運動器の耐容能が高く、over useなどが起こりにくかった。また、女性ホルモンの抗酸化作用も種々の原因によるCRP上昇を防ぐことにつながったのではないかと考えられる。抗酸化予備能は閉経によっても、加齢によっても

低下してくるし、運動器機能も低下してくる。ゆえにCRPが上昇しやすくなる。実験<sup>2)</sup>における研究報告のごとくCRPそのものに動脈硬化惹起性があるとするれば、特に閉経後女性あるいは高齢者については運動・減量のペースに配慮する必要があるのではないかと思われる。

## § 文献

- 1) Lagrand WK, et al : C-reactive protein as a cardiovascular risk factor : more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999 ; **100** : 96-102
- 2) Pasceri V, et al : Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000 ; **102** : 2165-2168
- 3) Heilbronn LK, et al : Energy restriction and weight loss on very-low-fat diets reduce C-reactive protein concentrations in obese, healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; **21** : 968-970
- 4) Okita K, et al : Can Exercise Training With Weight Loss Lower Serum C-Reactive Protein Levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; **24** : 1868-1873

## 後期高齢者の運動負荷 —安全性および運動耐性—

鯨坂隆一<sup>1)</sup> 大森 肇<sup>1)</sup> 久野譜也<sup>1)</sup> 渡辺重行<sup>1)</sup> 山口 巖<sup>1)</sup>  
勝田 茂<sup>2)</sup> 安田俊広<sup>3)</sup> 川島紫乃<sup>4)</sup> 大槻 毅<sup>4)</sup> 前田清司<sup>4)</sup> 松田光生<sup>4)</sup>

### § はじめに

加齢とともに運動耐性は低下する<sup>1)</sup>。高齢アスリートの運動耐性は驚くべき高いレベルにあるが<sup>2)</sup>、それでも加齢に伴う最大心拍数の減少により最大酸素摂取量の低下を免れることができないとされている<sup>3)</sup>。

しかし、これまでの加齢と運動耐性に関する研究には70歳以上の被験者がほとんど含まれておらず、後期高齢者の運動耐性については明らかではない。

本研究の目的は75歳以上の自立した後期高齢者において、1) 運動負荷試験の安全性、2) 中年、前期高齢者を含めた横断的検討およびアスリートを含む後期高齢者の縦断的検討により運動耐性の経年的変動について明らかにすることである。

### § 対象および方法

対象は、アスリートを含む75歳以上の自立した後期高齢者77名(81.0±4.4歳、75~91歳)である。内訳は、運動習慣を有さない非アスリート46名(男25名、女21名)およびアスリート31名(男19名、女12名)である。

運動習慣の無い75歳未満の中高齢者200名(年齢: 64.2±6.4歳、41~74歳、男60名、女140名)を対照とし運動耐性の加齢変化を横断的に検討した。

運動負荷試験前にメディカルチェックを行い、運動負荷試験の施行の可否を判定した。その後、座位自転車エルゴメータによる症候限界心肺運動負荷試験を行った。運動中止基準は、年齢別予測最大心拍数(220-年齢[歳])到達、高度下肢疲労、高度収縮期血圧上昇(250mmHg以上)、危険な不整脈、心筋虚血徴候(胸痛、心電図変化)出現とした。さらに、最高酸素摂取

量により運動耐性を評価した。

後期高齢者34名については最長6年間の運動耐性の経年変化を検討した。

### § 結果

後期高齢者77名の延べ106回の運動負荷試験において、5名が事前のメディカルチェックにより運動負荷試験を中止した。その内訳は非アスリート3名、アスリート2名であり、中止理由は非アスリートでは反復する測定において収縮期血圧200mmHg以上であった高度血圧上昇2名、体調不良1名、アスリートでは心電図上の虚血性変化1名、膝痛1名であった。

初回の運動負荷試験における中止理由は約1/3の被験者では年齢別最大心拍数到達であった。アスリート、非アスリートともに約半数の被験者は自転車エルゴメータのペダリングが困難となり中止した。残る14名(18%)は何らかの徴候により中止となった。内訳は高度血圧上昇6名、不整脈(心室性期外収縮の多発)5名、呼吸困難2名、ST下降1名であった。

また、6年間延べ106件の運動負荷試験にて重大な内科的、整形外科的事故はなかった。

後期高齢者を含む中高齢者の横断的検討(ただしアスリートを除く)による最高酸素摂取量(図1)は男性、女性ともに加齢とともに有意に低下した。16歳から70歳までの年代で検討された伊東らの結果<sup>1)</sup>と比べて男性では傾き、切片ともわれわれの報告のほうが小さく、女性では傾き、切片とも大きな差異は無かった。

運動耐性を2回以上経年的に検討した後期高齢者の縦断的検討では、個人差が大きく、経年的に低下する者、ほぼ一定の者、変動の大きい者など、多様であり、その傾向は、アスリートでも非アスリートでも同じように見られた。

<sup>1)</sup> 国立大学法人筑波大学大学院人間総合科学研究科

<sup>2)</sup> 東亜大学大学院総合学術研究科

<sup>3)</sup> 国立大学法人福島大学教育学部

<sup>4)</sup> 国立大学法人筑波大学先端学際研究センター

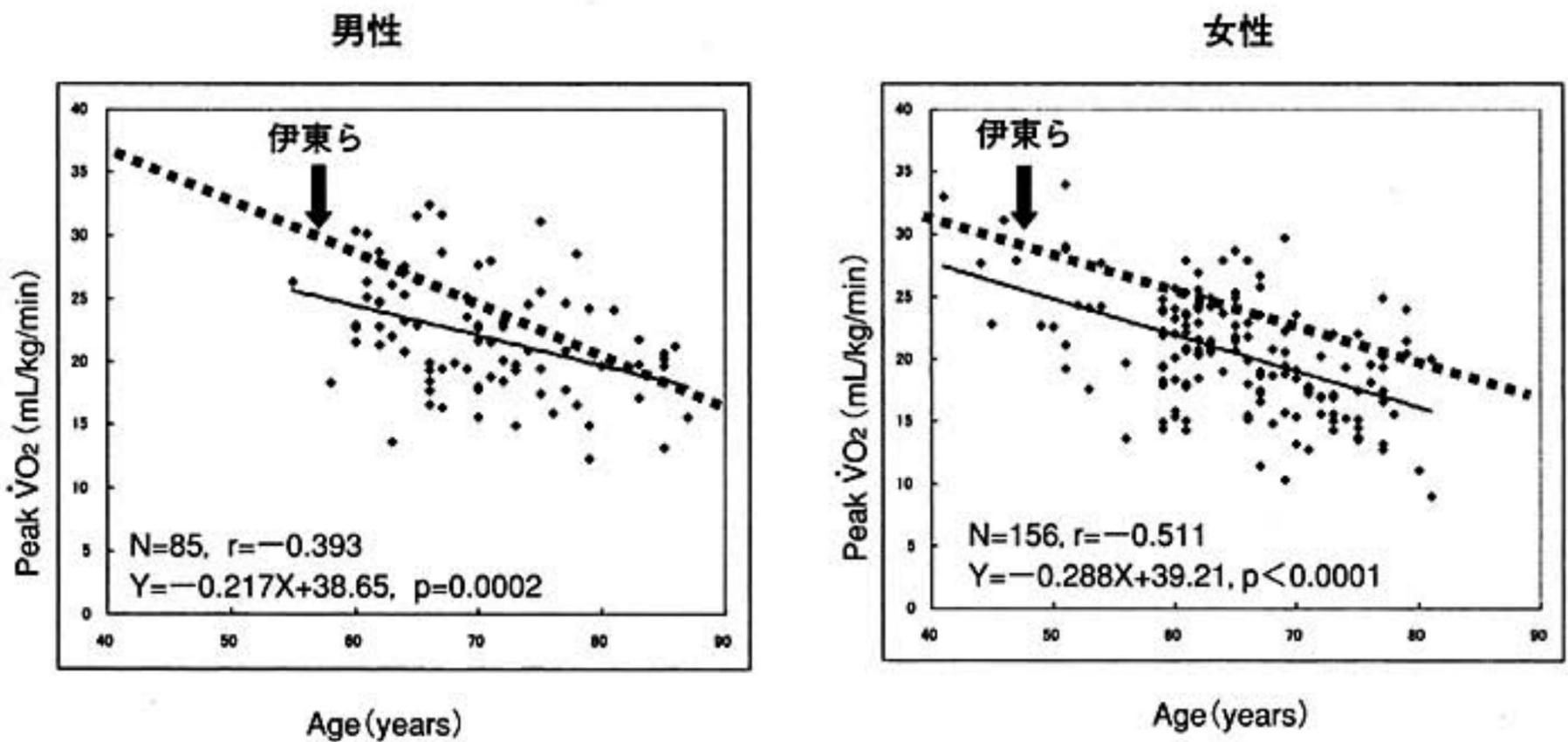


図1 最高酸素摂取量の加齢変化

後期高齢者を含む中高齢者の横断的検討による最高酸素摂取量の加齢変化を示した。伊東らの結果<sup>1)</sup>を90歳まで外挿したものを点線で示した。

伊東ら：男性：peak  $\dot{V}O_2$  (mL/kg/min) = -0.38Age(years) + 52.1,

女性：peak  $\dot{V}O_2$  (mL/kg/min) = -0.23Age(years) + 40.4

### § 考察

後期高齢者の運動負荷試験の安全性に関する報告は少ないが、60~83歳について最大運動負荷試験を行ったところ60%の被験者で最大負荷が可能であったとの報告がなされている<sup>4)</sup>。本研究では自立した後期高齢者を対象としたが、運動負荷試験は事前のメディカルチェックで適切に可否を判断した上で行えば、最大心拍数到達基準で行っても安全に施行しうることが示された。

中年から後期高齢者まで含めた横断的検討(アスリートを除く)において運動耐性は加齢とともに直線的に低下し、その低下度が後期高齢者で顕著になることはなかった。16歳から70歳までの年代で検討された伊東らの結果<sup>1)</sup>と比べると、男性では中年以降の運動耐性の低下は鈍化する可能性が示唆された。Buskirkらも運動習慣の無い被験者では、20歳、30歳代の最大酸素摂取量の加齢による低下より、それ以降の中高年代での低下が鈍化すると報告し、20歳、30歳代での体組成変化(体重の増加など)や運動習慣の減少が他の年代より顕著であることを理由に挙げている<sup>5)</sup>。さらに、今回の検討では自立した活動的な後期高齢者を対象としたため、加齢に伴う低下が小さくなったとも考えられる。女性においては、運動耐性の鈍化現象は明らかではなかったが、この原因は今後の検討課題である。

縦断的検討ではアスリート、非アスリートいずれに

おいても運動耐性の経年的変動は大きく、後期高齢者の運動耐性は加齢以外に運動習慣の有無、体調の変化、合併する疾患病態の変動などに非常に大きく左右されることが示唆された。

### § 結論

自立した後期高齢者において、1) 運動負荷試験は安全に施行しうること、2) 中年、前期高齢者を含めた横断的検討では運動耐性は加齢とともに低下すること、3) 縦断的検討では運動耐性の経年的変動が大きいこと、が示唆された。

### § 文献

- 1) 伊東春樹, 谷口興一: Anaerobic threshold(AT). 水野 康, 福田市蔵編「循環器負荷試験法—理論と実際」改訂第3版, 診断と治療社, 東京, 1991, pp. 256-294
- 2) 勝田 茂: 高齢者エリートアスリートの身体能力の評価—なぜ80歳を超えても高パフォーマンスを発揮できるか—. 平成10年度~平成11年度科学研究費補助金(基盤研究B)研究成果報告書, 2000, pp. 1-123
- 3) Heath GW, et al: A physiological comparison of young and older endurance athletes. *J Appl Physiol* 1980; 51: 634-640

- 4) Sidney KH and Shephard RJ : Maximum testing of men and women in the seventh, eighth, and ninth decades of life. *J Appl Physiol* 1977 ; **43** : 280-287
- 5) Buskirk ER and Hodgson JL : Age and aerobic power : the rate of change in men and women. *Federation Proc* 1987 ; **46** : 1824-1829

## ●シンポジウム「加齢と循環器負荷」 総合討論

座長：武者春樹（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院循環器内科）  
草間芳樹（日本医科大学付属多摩永山病院内科・循環器科）

**武者(座長)** 川久保先生から今後の日本の高齢化社会に向かって、健康寿命の問題もありますし、どのように循環器の負荷を加齢とともに考えていくかという演題を与えられまして、本日4人の方にお話を伺いました。4演題ともそれぞれユニークで個性のある演題で、個々のものとしても面白かったのですが、まだそれぞれの項目でお聞きになりたいということがあると思いますので、まず会場からご質問なりご意見を伺おうかと思いますが、いかがですか。

**岡本(三の丸病院)** 笠巻先生にお聞きします。2回連続でトレッドミルをやられています、15分間隔というのは運動を終わって15分なのか、回復を見て、完全に戻ってから15分なのか、そのへんはいかがですか。

**笠巻** 今回の検討は、一度完全に検査を終了して15分です。リカバリーに10分程度要しましたので、そこで終了して、そこから15分ということです。

**岡本** われわれもトレッドミル負荷とマスターの階段の比較をした場合、われわれは1日4回、30分行ったのですが、心電図をとって脈をとるのですが、健常者でしたのでST-Tはほとんど異常が無いのですが、脈拍を数えてもだんだん減ってきますね。運動の1回目、2回目と同じ負荷をかけても、ですから、比較する場合にどちらを先にやって比較するかで全く違いましたので、トレッドミル/マスター、あるいは逆にマスター/トレッドミルと交互にやった経験がありますのでお聞きしました。ありがとうございました。

**武者(座長)** プレコンディショニングは年とともに減弱したのか、基礎の冠動脈硬化が年とともに悪化して虚血が強くなっていったのか、そのへんはいかがでしょう。

**笠巻** まず2つのシリーズがありました、最初のA

群、B群に分けた28例に関しては、狭心症という診断で2回連続施行したということと、全例冠動脈造影をやっております。1~3枝病変に関しては提示しませんでした、対象群の中で有意差はありません。冠動脈疾患の重症度、程度という点では、28例については差が無いと考えております。

**武者(座長)** 差が無いのであれば、若年者と高齢者のSTが1mm下がるまでの時間が、有意差は無いかもしれませんが、1分近い差は何が関係しているのでしょうか。虚血のベースに差があるのではないかと私は解釈するのですが。

**笠巻** それは確かにそういう可能性もあるのかもしれませんが、ただし数値そのものをあまり詳しく検討していませんので、冠動脈造影の所見からはそのようなことしか言えません。

**米澤(函館病院)** 血管拡張能というか、プレコンディショニングといっても細胞内の問題と血流の問題があると思いますが、私の印象では2回目というのは血管拡張能、特に太いコナリーというよりも末梢の血流が良くなるので、こういう現象が起きるのではないかという印象なのですが、いかがでしょうか。本当にプレコンディショニングと言ってしまってもよろしいのでしょうか。いずれにしても差はあるのかもしれませんが。

**笠巻** これに関しては、過去の報告がいくつか出ています。Warm-up現象というのは、確かに単一な理由ではなく、プレコンディショニングとイコールではないだろうという認識だろうと思います。当然末梢効果の影響もあります。過去の報告では、局所の酸素消費量の軽減があったというようなことが一つのメカニズムであろうということが言われていて、比較的近年では動物実験のプレコンディショニングにおけるメディエーターであるアデノシンの拮抗薬やATP感

受性カリウムチャネルの拮抗薬であるグリベクシマドを使ったときに、この現象が抑制されるということから、同じようなメディエーター、メカニズムが少なくとも一部には関わっているということはおっしゃられています。われわれも過去にオイグルコンを飲んでいる糖尿病とそうでないもので比較したことがあるのですが、オイグルコンを飲んでいるほうが Warm-up 現象がブロックされるということを発表させていただいたことがあります。

**米澤** クリアに分けられていないということでしょうか。

**笠巻** 実際にはクリアになっていないと思います。ただ、近年の研究のすう勢から言うと、プレコンディショニングと共通の機構があることは間違いないのではないのでしょうか。

**草間(座長)** プレコンディショニングの件ですが、例えば梗塞後の患者さんや、あるいは糖尿病がある患者さんでは、それらが無い患者さんに比べるとプレコンディショニングによる虚血耐性が得られにくいというデータがありまして、それは細胞内のシグナル伝達系の異常だろうと言われております。先生方の結果をプレコンディショニングによる効果と考えるのであれば、年齢に伴うどのような変化が虚血耐性の獲得の低下に効いているとお考えでしょうか。

**笠巻** これもまだはっきりと答というかたちでは出ていないと思います。もちろんいくつかの仮説は提唱されておまして、動物実験のレベルでは、例えばラットではノルエピネフリンのリリースの減少が指摘されております。ノルエピネフリンは $\alpha$ アドレナジックパスウェイを介して、最終的に protein kinase C にリンクしているということ、ノルエピネフリンのレベルの低下が加齢によって起こってくるので、それが一つのメカニズムではないかというのが動物実験からいわれております。当然、ラットは人間とは全く違うのですが、その後イヌでも同じようなことがいわれております。ヒトではまだそれが確認されておられません。

あとは、慶應の谷先生の比較的最近のペーパーでは、筋小胞体のカルシウムリリースの変調が加齢によって起こってくるということも一つのメカニズムではないかといわれておりますが、シグナリングパスウェイの中のいろんなプロテインの関わり合いというのが複雑で、なかなかクリアに、これが一番効いているといっ

たことを実験系で証明するのは難しいようです。protein kinase C がプレコンディショニングにおいて重要だということについては、最近  $\delta$  protein kinase C のメッセンジャー RNA のエクスペクションが加齢によって増えているというペーパーがありますので、determinant は増えているけれども、結果として減少は抑制されているという可能性があります。しかしはっきりとした機序は解明されていないのではないかと思います。

**武者(座長)** 笠原先生のご発表に関してですが先程でました神経調節の印象ですが、心不全になるような高齢者は、ベースのレベルが落ちているところで一番効果が分りやすいと思います。以前神経調節で身体のバランスを調節能力として見ようと思ひ、急性心筋梗塞で高齢者を扱ったのですが、ベッドサイドのリハビリですぐ戻ってしまうのです。ですから、急性発症の MI だと、あまり調節能力の低下は、はっきりしませんので、今後心不全がある意味で高齢者の典型的な循環器疾患になってくると思います。特に歩行能力に関していかがでしょうか。

**川久保(共立女子大学)** 先生のお話と話題が違うかもしれませんが、最近高齢者の介護予防ということで、筋力トレーニングを中心に、厚生労働省もそちらに力を入れるということで、ちょっと前までのウォーキングのはやりから筋トレに移行しているわけですが、歩行能力と筋力は相関があるということですが、高齢者の自立を高めるための運動療法を考えた場合に、歩かせるといってない筋力トレーニングの意味はあるのでしょうか。

**笠原** 私の印象ですが、やはり高齢者の場合、筋力自体が低いというのはお示したデータで間違いないと思うのですが、それ以外にも、ふらつきであったり、歩くこと自体をしばらくしていなくても歩行能力が低下してしまうような症例が多く見受けられると思います。ですから、歩く、そして歩く要素としての筋力を上げていくための筋力トレーニングの2本柱というのはとても重要だと思いますが、根拠の無い部分なのですが、経験の差はとても大きいと思います。ですから、歩くにしても、例えば外を歩く、整地の、屋内のリハビリテーション室などのような整ったところではなく、外的な環境、いろんな外乱のある場所を歩いたり、周りに注意を向けてみたりといったことを病院にいるうちから

進めていくというのが、退院後の高齢者の方の転倒を予防したり、自立度を高めていく上では重要なのではないかという印象を持っております。

**川久保** 筋トレを特異的にやる必要はあるということでしょうか。

**笠原** あると思います。やはり、どうしても体重を支えて重心位置を移動させながら支持基底面を移動させるという動作の中で、体重を支えるという意味では下肢の筋力、特に抗重力筋はとても重要だと思います。臥床に伴って、上肢の筋肉よりも下腿三頭筋など抗重力筋と言われている筋力の低下は、短期間で急激に大きく起こるものなので、入院早期からそういったものに介入していくこと自体が退院後の生活に強く結びついていくのではないかと考えております。

**草間(座長)** 今のご質問と関連するのですが、どうしても高齢者の患者さんは、肺炎とか、いろんな合併症を起こしやすく、入院期間が長くなってしまいます。なるべく早い時期から、可能であればリハビリとしての介入を始めたほうが、社会復帰までの時間が短くなると思います。具体的にプログラムとしてそういうものを行っている例はあるでしょうか。例えば心不全で高齢者の方が入院されて、入院から退院に至るまでの間の、心筋梗塞の方はリハビリテーションシステムが出来上がっていますが、慢性心不全の患者さん(特に高齢者)におけるリハビリテーションのプログラムなどがありましたらご紹介願えればと思います。

**笠原** 本邦では、確か去年の心臓リハビリテーション学会で、厚生労働省の心臓リハビリテーションプログラムに準じて心不全の患者さんの入院期を経過して、同じような経過が得られたといった報告を見ているのですが、私たちが今回対象にしたような高齢者の場合には、ああいったプログラムの規準に載らない方ばかりだったので、ですから私たちは今回独自に、100 mを上限にそれぞれの中止基準を用いて行ったのですが、先行研究の中では、私の知っている限りではあまり見受けられませんでしたので、今後個々の病態によっても大きく違ってくると思いますが、そういったものをなるべくシステムティックに作り上げていくのが課題の一つではないかと考えております。

**武者(座長)** それでは続いて沖田先生にお聞きします。数字が違うというところから出てきたのがルーズ

タンパクですね。

**沖田** SAA です。

**武者(座長)** SAA と CRP との関連はいかがでしょうか。

**沖田** 私どものデータではほとんど同じような傾向でした。動態も全く同じで、あまり乖離したところは見られませんでした。有意差が出るところが片方が出ていないというのは多少ありましたが、傾向は同じです。

**武者(座長)** 感度的にも同じですか。

**沖田** 感度は CRP, SAA とほぼ同等でした。SAA のほうが一般的に測ることが可能なので、現実的な有用性は高いかも知れません。

**武者(座長)** 高齢者では圧倒的に女性が多くなっていくわけで、鯨坂先生のデータでもそうですが、性差も併せて考えていかなければならないと思いますが、沖田先生のところで参加された方の、参加以前の運動習慣はいかがでしたか。

**沖田** 今回の研究では参加前の運動習慣の有無で分けることはしませんでしたし、同じように研究に参加していただいたので、それが与える影響はわかりません。

**武者(座長)** 運動強度が高いエアロビクスという項目が入っていましたが、あの強度の設定が、逆に言うと測りにくく、一般的にエアロビクスというと、心臓病を考えた場合には、理学療法やリハビリテーションの専門の方がやるので強度設定はいいのですが、一般のエアロビクスだと、かなり強度的には高くなるので、それを一生懸命やるかやらないかで、体への障害の度合い、CRP の影響もかなり大きく違ってくるだろうと思います。逆に言うと、それができる人はそれ以前に運動習慣があって、体を動かすことに慣れているので、CRP はあまり上がらないといったことになってくるのかと思うのですが、いかがでしょうか。

**沖田** おっしゃる通りで、今回示さなかったのですが、ベースラインの CRP 値と減量プログラム後の CRP 減少効果は有意な関係はみられなかったのですが、先生のおっしゃることと関係しているかもしれませんが、最初の時点で CRP が比較的低い人のほうが体重減少効果は大きく得られたという傾向はありました。

**武者(座長)** データから外されましたが、一番問題になりそうな喫煙者の男性の、一番悪いところはいかがでしょう。運動の効果を与える部分はありましたか。

沖田 喫煙者でも効果は得られているのですが、こういった研究で除外するのが標準のようになっておりましたので、除外しました。

武者(座長) フロアから沖田先生にご質問ございますか。

鯉坂 CRP を測る場合に急性の炎症がある人を除くということですが、中村先生の研究でも、ある基準値を設けて、それより上は外すということをされていたと思いますが、最近リッカーらの研究で、CRP のレベルを非常に低いところから高いところまで分けて、予後との関係を見たものがあって、その一番高いところというのは非常にCRPが高かったのですが、先生は急性炎症を外すというときにはどのような基準で除外されておられますか。

沖田 過去の論文も参照にしたのですが、日本人のCRP値がそれほど高くなく、過去の論文の除外基準とは違ってきます。通常の日本の測定単位だと0.5 mg/dLくらいから異常にしていますが、その値は高い数字です。高感度では5 mg/Lとなり、今回の平均が0.63ですから、10倍に近い今回の平均値とまた、あまりに大きく変動している例も考慮し、結局0.5以上、高感度では5.0 mg/L以上は除外しました。CRPが高い人は何か原因があるのではないかと推測したわけですが、何かかわかったわけではありません。

武者(座長) よろしいでしょうか。それでは最後に鯉坂先生に追加、ご討論ございますか。

伊東 私のデータを出していただきましてありがとうございました。いつも思うのですが、正常値という観点で見た場合に、年齢との関係や高齢者を扱うときに、正常というのとは何か、70歳の正常人というのはいらぬのか、例えば20歳のNYHAクラスⅡの心不全と、70歳の正常人とを比べたら、20歳のNYHAクラスⅡのほうが運動耐容能やいろんな面で勝ってしまうわけです。それから、例えばpeak  $\dot{V}O_2$ にしる $\dot{V}E$ ・ $\dot{V}CO_2$  slopeにしる、年とともに基準値は落ちていくというのですが、それは結局、年とともに心拍出量応答が悪くなっていったり、年ということさえ考えなければ、正常ではなく異常な方向に向かっているがための数値の低下だということになるわけです。その正常値というか基準値にしても、以前村山先生が中心になってなさったスタディで、peak  $\dot{V}O_2$ やATの基準値を出したときに、U字型になってしまった。つまり、20歳代の基準値を取るための対象に

なった人は疲れはてているレジデントが多くて、50歳、60歳の人たちは腕に覚えがあるというか、「よっしゃ、自転車こいでやろう」という元気な人たちが入ってきたために、20歳代の平均値と50、60歳代の平均値がほぼ等しくなってしまったという困ったことが起こりました。一般的にはpeak  $\dot{V}O_2$ は1歳年を取ると0.8%落ちると言われております。ところが、ちょっと運動するだけでpeak  $\dot{V}O_2$ は10%くらい上げることができる。実際、素人受けする表現で言えば、「運動療法したためにあなたは10歳若返りましたね」ということにもなりかねない。そういった観点から見ると、高齢者の運動耐容能を考えると、当然何かを規準にしなければいけないのですが、その規準をどこに持っていくかという非常に大きな問題があるように思うのですが、そのへん先生はどうお考えですか。

鯉坂 おっしゃる通りだと思います。よくテレビなどで、70歳くらいの方が筋トレを1カ月やったら30代になったといったものをやっていますが、高齢者のいろんな体力は、加齢だけで決まるものではなくて、ライフスタイルや疾病といったものが加味されたものとして出てくるわけです。高齢者の純粋な加齢によるものを見ようということになると、高血圧やいろんなものを含めると、8割くらいの方が何らかの疾病を持っているということがありまして、これを除いて検討するのが果たして適当なのかどうかということがあります。

それから、ライフスタイルの影響は非常に大きくて、男性において先生方が示されたスロープよりも私たちのほうは緩やかだったのですが、あれは恐らく、後期高齢者で運動負荷試験をできる方は、かなりバイアスがあるのだろーと思います。つまり、そこまで生きているということ自体が、ある意味では健康エリートみたいな方だと思いますし、また、そこで運動負荷試験に来られるということ自体が、自立しているし、運動に対する動機も高いということで、高齢者の方の場合はどうしても元気な方が検討の対象になりやすいという傾向があります。最初は年齢が相当上になるとバツと下がってくるのかと思っていたのですが、実は逆のカーブリニアな関係があって、先行研究を調べてみたら、先行研究でもセデントリーの人に関してやはりカーブリニアになるといわれているので、高齢

者の場合、ライフスタイルの影響やいろいろなものを除いて、本当の加齢による基準値を見つけるのは難しいのかと思います。

**伊東** 例えば、当院の及川先生が調べてくれたのですが、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope は年齢によって基準値が変わる。つまり健常と思われる人たちでやっていると、だんだん高くなっていく。その理由は何かという、運動中の心拍出応答が悪くなり、心拍出量の増加が少なくなっていました。そういうことを考えていきますと、少し前までは動脈硬化は年のせいで、生理的な変化だという表現が横行しておりましたが、最近ではそういうことはあまりいわれなくなりました。そうすると、加齢による運動耐容能の低下は、生理学的変化というよりも、病気とはいいませんが、正常ではなくなっているという観点で見ていくのが一つの考え方かと思います。つまり、70歳で元気でも、男のピークが30歳としますと、30歳と比べれば数%落ちている。落ちているということは、それはすでに正常ではなくて、その落ちを少なくするかどうか、つまり70歳の健康と思われる人の平均値よりも上か下かというよりも、30歳の、ピークの人たちを基準にどのくらい落ちているかという考え方のほうが妥当なのかもしれないと考えるようになったのですが、いかがでしょうか。

**武者(座長)** 減衰曲線という、今までたくさん得られてきたものが、加齢という表現形で、ある意味での逃げのような部分があったのだらうと思います。ですから、現実的に伊東先生が言われるように、もし維持できるのであれば、それをどうやって維持するか、逆にいうと、それが本当に長年にわたって健康寿命的なものとして、最後まで良い傾向につながるかどうか、膨大なプロジェクトとして筑波大学あたりでやっていただけだと思うのですが、これは最終的には生命予後的なところまで持っていくのでしょうか。

**鯨坂** そこまでは……。やはり予後となりますと、今のnの100倍は必要になってきますので、それは一つの施設だけでやるのは無理があるかと思っています。

**武者(座長)** 大洋村のほうはいかがですか。

**鯨坂** それでも1,000までいっておりません。多施設でやらないと難しいかと思っています。

**伊東** 一つ提案なのですが、先ほど先生がだされていたように、横断的なものは何を見ているかわか

らないのです。昔、長期透析患者の心機能は良いという発表があったぐらいで、要するに横断的にやると、透析を長くやっても心臓の良い人は長生きしているわけで、それを読み間違えると、そういう表現になってしまいます。ですから、80歳とか90歳で運動負荷ができる人は、元気だからそこまで生きていますので、男性のいろいろな意味でのピークは28歳ぐらいといわれていますから、そのへんから毎年、何10年も追いかけていった場合にどうなるのかというデータが基本になっていくのではないかと思うのです。それには症例数も時間もかかりますから、一つの施設で少ない人数でやるというよりも、何か大きなプロジェクトを、先生を中心に動かしていただけるといいと思います。

**鯨坂** プロスペクティブには難しいですが、レトロスペクティブなデータでやるという意味では、いくらかできるかもしれないと思います。先生方のご協力が得られればということになると思います。

**谷口(群馬県立心臓血管センター)** 老人になると、確かに若い人とは違ってきます。先日、85歳のDeBakeyのII型の、急性大動脈解離の破裂の手術をしたのですが、できるだけ自己血を使うようにしているので、終わった後で貧血傾向になっているわけです。ところが、老人の場合は貧血のほうがいいのです。本人曰く「私は耳が遠い以外は何も悪いところがない」というのです。退院したら早速畑の草取りをやっている。一方、別の患者さんに関して医者が「貧血なので輸血しましょう」と輸血をしたら、そちらのほうが具合が悪い。すなわち、正常か正常でないかということ、運動だけで見るのは妥当でない。80歳の老人の正常値が若い人たちとは違うレベルになっているのです。正常値は加齢によりどこに線を引けるかどうかわかりませんが、ある程度年をとっていくことによって、すべての正常値が変わってくることは確かです。その上で、この老年者たちの運動能力はどうかということを考えていかなければいけないと思います。確かにトレーニングすればある程度は良くなるだろうし、ある程度の年齢の時期から筋力トレーニングをやったら、介護はそれほど必要なくなるかもしれません。

**武者(座長)** どうもありがとうございました。谷口先生のお言葉を最後に、これで閉会にしたいと思います。司会の不手際で時間が超過しまして、

川久保先生のリクエストに応えられるほどまとめられず、申し訳ありません。それぞれの観点から加齢というものを見てまいりましたが、これからの日本を考えていく上で非常に大事な問題と思います。運動負荷というものを中心に、これから高齢者の医療にわれわれも積極的に取

り組んでいきたいと思えます。演者の先生方、どうもありがとうございました。会場の活発なご討論に感謝いたします。それでは、これで終わりにさせていただきます。どうもありがとうございました。