

## 虚血性心疾患予後予測における上腕動脈内皮機能および頸動脈硬化指標の役割：運動負荷心電図との比較検討

高瀬凡平<sup>1)</sup> 松島吉宏<sup>4)</sup> 上畑昭美<sup>1)</sup> 浜部 晃<sup>2)</sup> 河野浩章<sup>4)</sup> 服部秀美<sup>1)</sup>  
荒川 宏<sup>2)</sup> 大鈴木文孝<sup>2)</sup> 矢野捷介<sup>4)</sup> 石原雅之<sup>1)</sup> 栗田 明<sup>3)</sup>

### § はじめに

血管内皮機能は、冠動脈疾患あるいは脳血管障害の予後予測因子になると報告されている<sup>1)</sup>。その中でも上腕動脈内皮機能を反映するflow-mediated vasodilation (FMD)あるいは頸動脈超音波法で調べた頸動脈内膜の肥厚(intima media thickness: IMT)は、心事故および脳血管障害の発症に関与していると報告されている<sup>2)3)</sup>。これまでわれわれは、冠動脈および上腕動脈において、acetylcholine負荷法により血管内皮機能と予後が関係することを報告してきた<sup>4)</sup>。また、機能的上腕動脈FMDと形態学的頸動脈IMTはそれぞれ冠動脈の動脈硬化の程度と相関することも認められている<sup>5)</sup>。さらにこれまでに、運動負荷心電図法が冠動脈疾患の予後指標となることはよく知られている<sup>6)</sup>。

そこで、本研究においては非侵襲的検査法である上腕動脈FMDおよび頸動脈IMTが、Gensini scoreに類似し冠動脈硬化の程度をよく反映する動脈硬化指標(coronary artery stenosis index: CSI)と相関するか否か確かめると同時に、機能的検査法である上腕動脈FMDと形態学的な動脈硬化である頸動脈IMTが、その後の冠動脈疾患による心事故発生に影響するかにつき、運動負荷心電図を標準対照として比較検討した。

### § 方法

対象は、冠動脈疾患の疑いで冠動脈造影を施行した連続103例(62±9歳, 79男性)とした。冠動脈造影施行1週間以内に、症候限界性treadmill運動負荷試験、上腕動脈FMDおよび頸動脈IMTを実施した。いずれも、頓服用のnitroglycerin以外の薬剤を中止した状態

で施行した。症候限界性treadmill運動負荷試験は、Bruce法により狭心症症状の出現または虚血性心電図変化(STD>2mm; horizontal or downsloping, J, 80ms, >2mm)が認められるか、年齢目標心拍数に達するまで施行した。上腕動脈FMDは、これまで報告した方法<sup>7)</sup>に準じ、収縮期血圧より30mmHg高い圧で前腕を5分間駆血解除した後の上腕動脈血管径の変化率(内皮依存性拡張機能; FMD, %)を高分解能超音波端子(7.5MHz, Hewlett Packard SONOS 2000, Andover, MA, USA)で測定して求めた。その後、nitroglycerin(0.3mmg)を舌下させ、同様に上腕動脈血管径の変化率としてnitroglycerin依存性内皮非依存性血管拡張能(NTG-D, %)を求めた。頸動脈IMTは、同じ高分解能超音波端子で両側頸動脈を描出し、左右最大内膜肥厚の平均値をもって頸動脈IMT値(mm)とした。冠動脈造影は、通常のJudkins法により施行し、CSIはこれまでの報告<sup>8)</sup>に準じ、AHA分類のsegmentに%狭窄度の重みを付けた方法で算出し、0から60点まで数値化した。

まずCSIとFMD, NTG-Dおよび頸動脈IMTとの相関関係を調べた。次いで、致死性心筋梗塞、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症および急性左心不全を心事故として、虚血性運動負荷心電図変化(STD>2mm), FMDおよび頸動脈IMTが心事故発生に関与するか否かKaplan-Meier生存曲線とLog Rank法にて検討した。p<0.05をもって有意とした。

### § 結果

対象症例の臨床的背景は、高血圧症64例(62%)、糖尿病38例(37%)、高脂血症71例(69%)、喫煙62例(61%)、冠動脈疾患有家族歴22例(21%)、高尿酸血症(17%)と高血圧、高脂血症、喫煙例および糖尿病例が多く、対象例は比較的high riskな症例であった。冠動脈造影

<sup>1)</sup> 防衛医科大学校防衛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

<sup>4)</sup> 長崎大学医学部第三内科

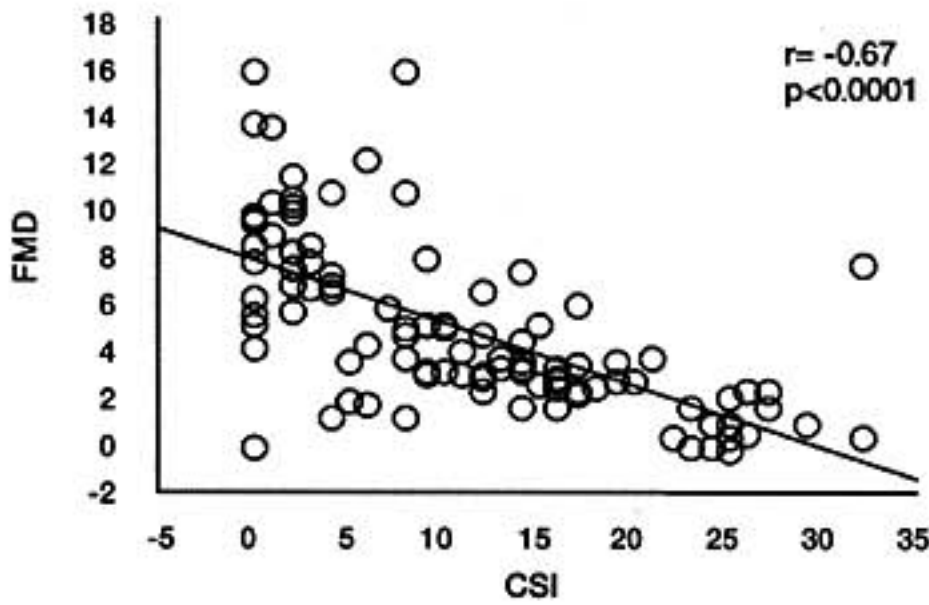


図1 CSIと上腕動脈FMDとの相関

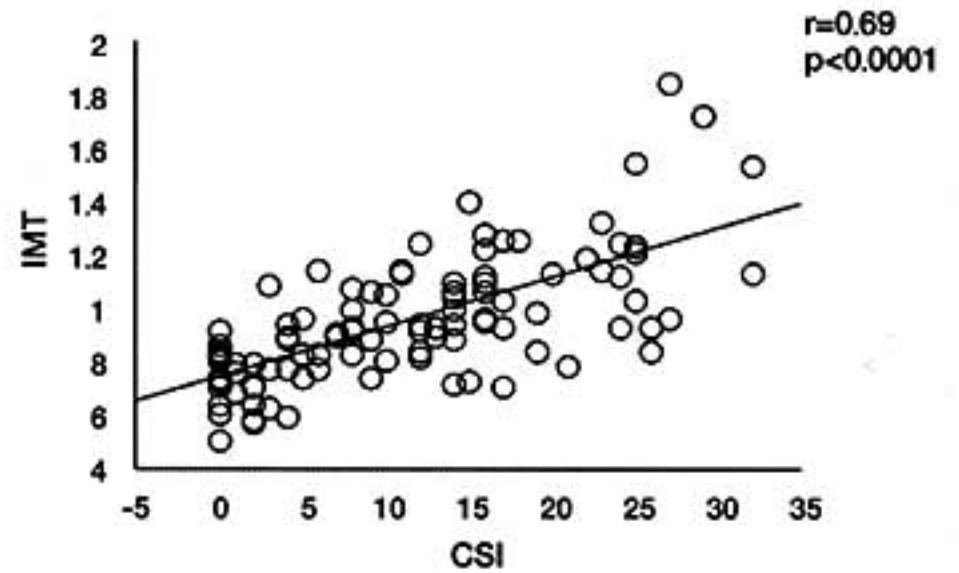


図2 CSIと頸動脈IMTとの相関

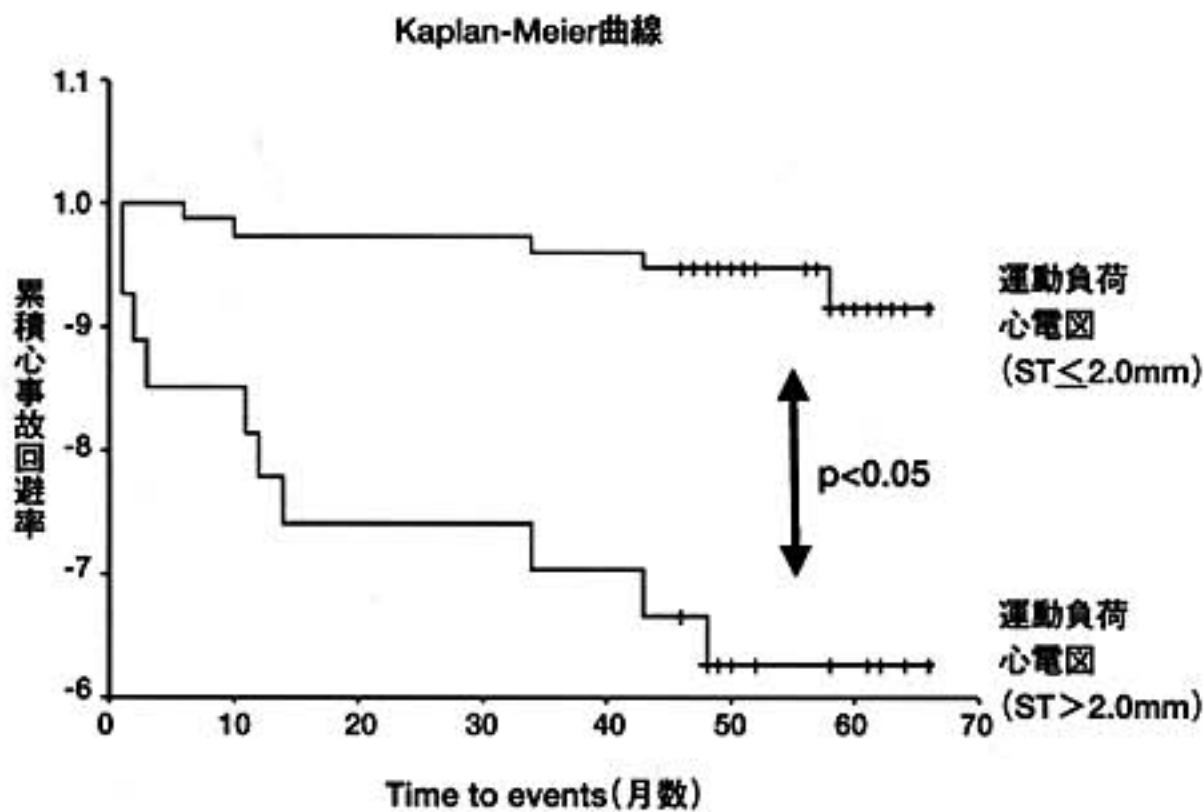


図3 心事故発症との運動負荷時虚血性心電図変化(ST>2.0mm低下)の関係

の結果は、有意狭窄(>70%)があった症例が73例で、有意狭窄の認められなかった症例は30例であった。従来の分類で、1枝障害は38例で、2枝障害は25例および3枝障害は10例に認められた。

図1, 2にCSIと内頸動脈IMTおよびFMDとの関係を示した。これらには良好な相関関係が認められた。しかし、CSIとNTG-Dの間には有意の関係は認められなかった。さらに、平均49.8±15.1カ月間の追跡期間で心事故は15症例に認められた。内訳は、死性心筋梗塞1症例、非致死性心筋梗塞2症例、不安定狭心症10症例、急性左心不全2症例であった。図3～5に虚血性運動負荷心電図変化、FMDおよび頸動脈IMTの心事故発生に及ぼす影響を示した。FMDおよび頸動脈IMTは、中央値で対象群を2群に分けた。図に示したごとく虚血性運動負荷心電図変化およびFMDは心事故予測に有用であったが、頸動脈IMTには有意の差は認められなかった。

### § 考察

機能的上腕動脈FMDと形態的な頸動脈IMTはいずれもCSIと良好な相関関係を示し、両者は冠動脈重症度を反映していた。しかし、その後の心事故予測には、上腕動脈FMDは従来から認められている虚血性運動負荷心電図変化と同様に有意な予測因子となったが頸動脈IMTは有意の予測因子とはならなかった。上腕動脈FMDおよび頸動脈IMTと心事故との関係に関しては、これまで同時に検討した報告は少ないものの、上腕動脈FMDが心事故予測に有用である一方で頸動脈IMTは脳血管障害発症予測に有用とする報告もあり<sup>1)~3)</sup>、本研究結果はこれらに一致する。虚血性運動負荷心電図変化や上腕動脈FMDは、機能的血管機能をより強く反映しており、心事故予測には、冠動脈そのものの変化を除けば、ほかの血管床の変化から冠循環・心事故を予測する上では機能的変化がより有用かもしれない。しかし、これらの結論は、さらに症例を追加し確かめる必要があると考えられる。

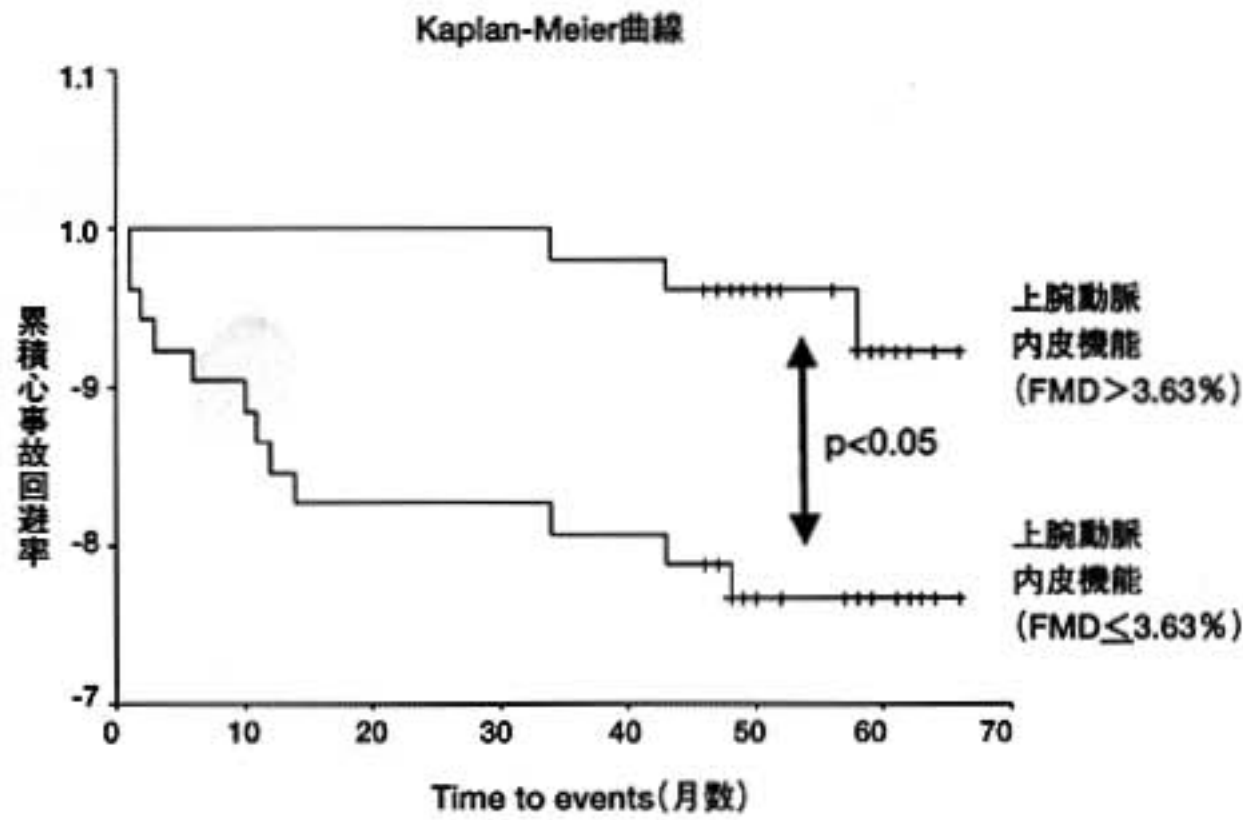


図4 心事故発症とFMDとの関係

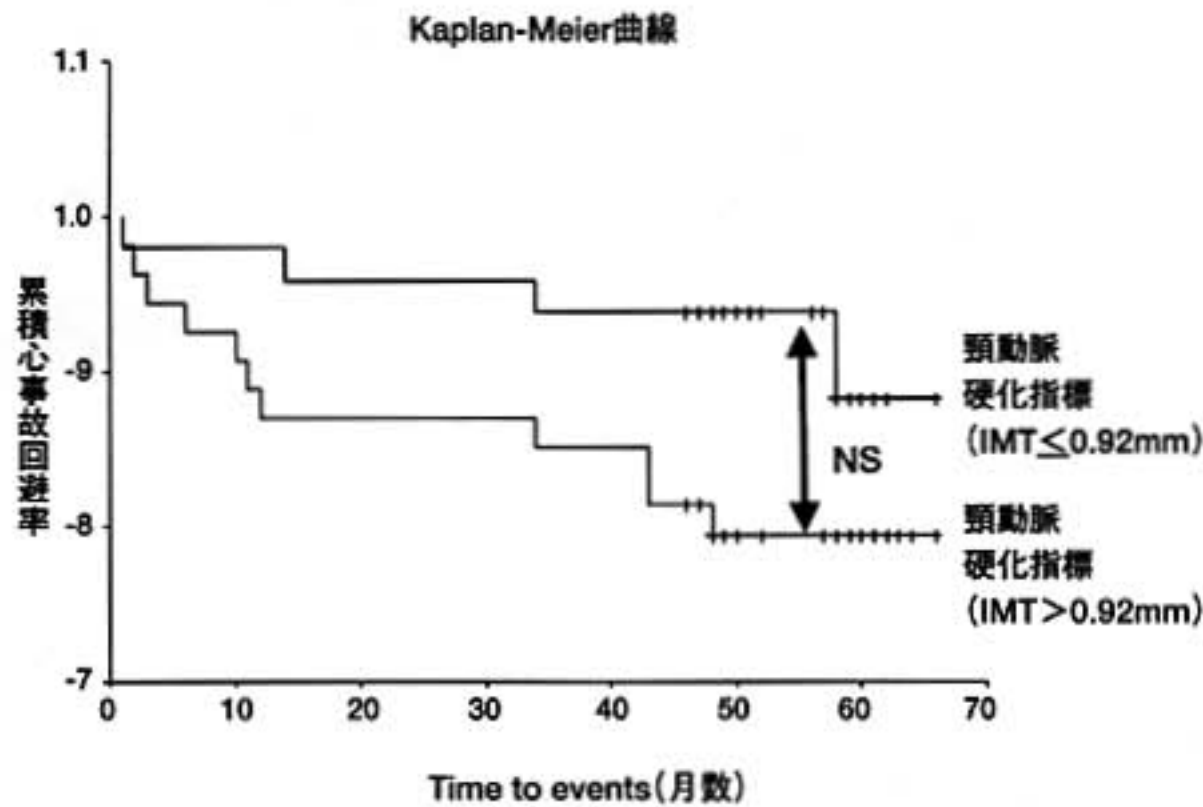


図5 心事故発症とIMTとの関係

上腕動脈血管内皮機能や頸動脈硬化指標は、冠動脈疾患の重症度評価に有用であるものの、予後予測には上腕動脈血管内皮機能が運動負荷心電図とともにより有用であることが本研究では示唆された。

§ 文献

- 1) 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.
- 2) Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; **101**: 1899-1906
- 3) Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, et al: Common carotid artery intima-media thickness in patients with brain infarction and intracerebral haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2004; **17**: 280-286
- 4) Takase B, Hamabe A, Satomura K, et al: Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. *Circulation Journal* 2006; **1**: 49-56
- 5) Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, et al: Comparison of peripheral endothelial dysfunction

- tion and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 1998 ; **80** : 349-354
- 6) Chaitman BR : Exercise testing in determining prognosis. *in* Braunwald's Heart Disease, ed by Zipes DP, 7th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005, 165-169
- 7) Hamabe A, Takase B, Uehata A, et al : Impaired endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery in variant angina pectoris and the effect of intravenous administration of vitamin C. *Am J Cardiol* 2001 ; **87** : 1154-1159
- 8) Kaku B, Mizuno S, Ohsato K, et al : The correlation between coronary stenosis index and flow-mediated dilation of the brachial artery. *Jpn Circ J* 1998 ; **62** : 425-430

## 難治性重症起立性低血圧に対する心房高頻度ペーシングの効果

河野律子 安部治彦 荻ノ沢泰司 長友敏寿

### § はじめに

重症起立性低血圧患者の治療には薬物・非薬物治療があるが、いずれの治療においても治療抵抗性で難治性である。自律神経障害の進行による重症起立性低血圧患者では、心臓自律神経のみならず、末梢神経を含めた全身の神経障害により発汗障害や腸管運動障害などを合併している場合が多い。心臓自律神経障害により、体位変換や精神的緊張、労作などによる心拍数増加を認めない場合がある。また、末梢血管への自律神経障害による血管収縮不全による血圧低下に対しても心拍数増加を認めない状態となり得る場合が存在する。これらの患者に対して、心房高頻度ペーシングを行うことで症状の改善効果を認めた、との報告が過去になされている<sup>1)~6)</sup>。これらの報告例をまとめると、16例に対しての治療成績の報告があり、そのうち13例で心房高頻度ペーシングによる改善効果を認めたと報告されている。今回われわれは、薬剤治療抵抗性重症起立性低血圧患者に対して心房高頻度ペーシングを施行した5症例の経験を有したのでその結果を報告する。

### § 対象と方法

対象は、失神発作を主訴に来院し、重症起立性低血圧と診断された患者で薬物治療抵抗性の患者5名(男性4名、女性1名;平均年齢 $64.2 \pm 6.8$ 歳)である。発症からの経過は長く(平均 $7.8 \pm 7.2$ 年)、症状は座位あるいは起立時の失神のみならず、発汗低下、体温調節困難、便秘などを認めていた。特に症例1~4では起立性低血圧のため立位の体位は不可能であり臥床での生活となっている状況であった。起立性低血圧の原因は全例pan-autonomic failure(このうちamyloid neuropathy 1名)であり、いずれも体位性心拍変動

を認めず、心拍数がほぼ一定の患者であった。全患者に対して、鉍質コルチコイド・血管収縮剤( $\alpha$ 交感神経刺激剤)・中枢性昇圧剤(SSRI, L-DOPS), などの薬物治療を十分行ったが、起立性低血圧による失神などの症状に改善効果を認めなかった。起立性低血圧の診断ならびに治療効果の評価は、tilt台を用いたpassive tiltで行った(60度あるいは80度upright tilt)。血行動態はTask Force Monitor(日本光電)を用いて測定した。図1に実記録を示している。SVI(一回拍出量係数)、CI(心係数)、TPRI(全末梢血管抵抗)はBP(血圧)の低下とともに低下するが、HR(心拍数)の上昇は認めていない。表1に5症例の患者背景(基礎疾患、主訴)ならびに臥位と立位時の血圧、心拍数の変化を示している。症例1と症例2は、基礎心疾患により既にペースメーカーが埋め込まれていた。十分なインフォームドコンセントにより患者の承諾を得た後、ペースメーカー植え込み手術を行い、心房高頻度ペーシングを施行した。ペースメーカー設定レートを80~110ppmと変更し、心房高頻度ペーシングを行い、起立性低血圧に対する効果を検討した。ペーシングレートは、平均血圧が最も高い値を示すものを採用した。

### § 結果

ペーシングレート 90 or 100ppmの心房高頻度ペーシングにて、症例1~症例4では、tilt台を用いて臥位から立位へ体位変換を行ったところ血圧低下は認められたものの、血圧低下を来すまでの時間は延長し、立位可能な時間は明らかに延長した。その結果、起立時の失神や失神前駆症状は消失し、著明な改善効果を認めた。症例5では、急性期には立位時間、症状ともに、症状の劇的な改善効果は得られなかったものの、慢性期には改善効果がみられた。結果のまとめを表2に示した。

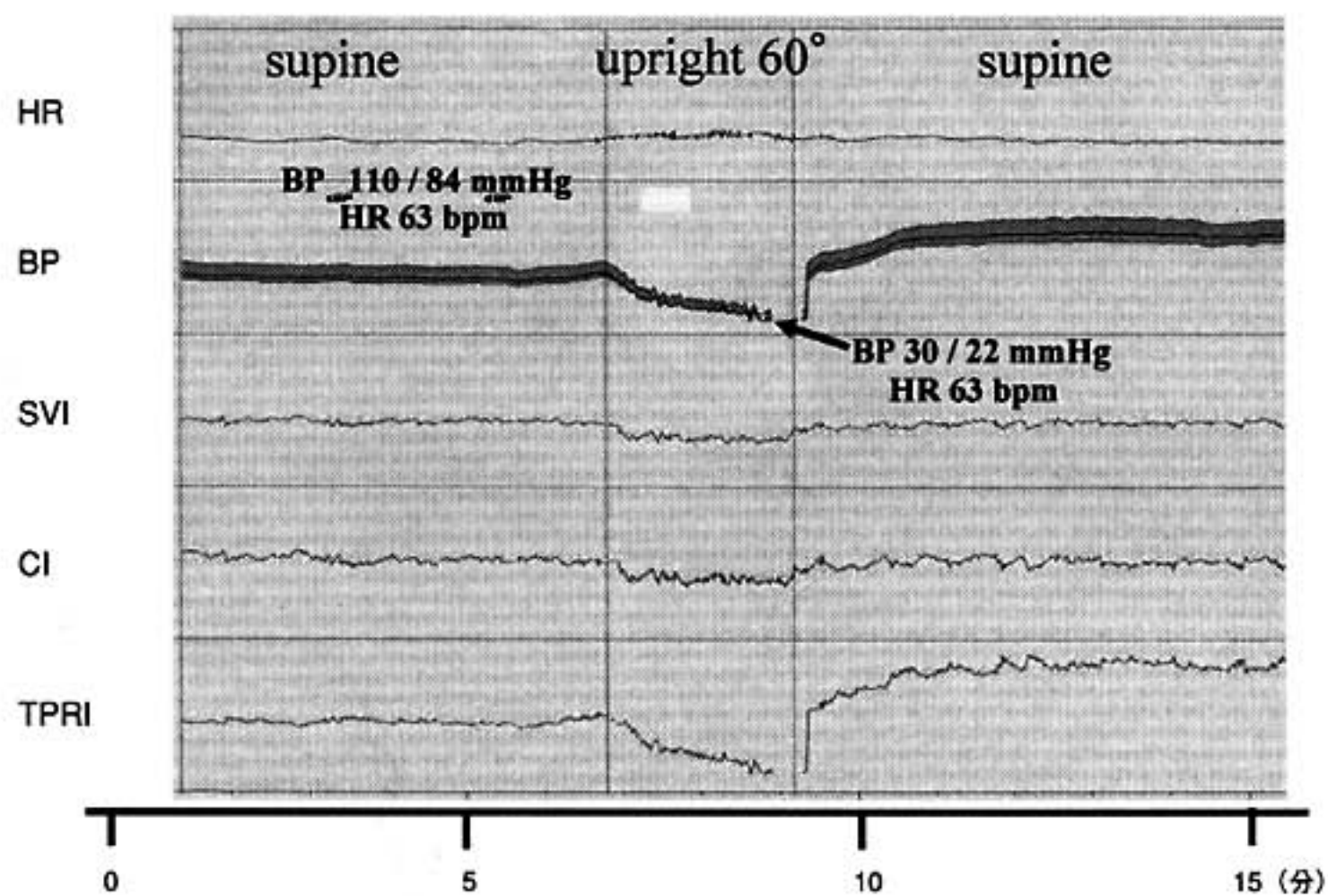


図1 体位による血行動態の変化(症例5の患者データ)

表1 5症例の患者背景

症例	年齢	性別	主訴	既往歴	原疾患	罹病期間(年)	コントロール	
							臥位	立位
1	65	M	失神	SSS (P/S PMI) HCM	PAF	2	140/72→76/47 60→60ppm	
2	69	M	失神	C-AVB (P/SPMI) OMI	PAF (Amyloid neuropathy)	5	111/66→61/16 60→60ppm	
3	72	M	失神	OMI P/S CABG	PAF	22	156/87→62/30 56→58bpm	
4	60	M	失神	なし	PAF	4	134/85→58/30 61→64bpm	
5	55	F	失神	なし	PAF	6	110/84→63/50 63→66bpm	

PAF : pan-autonomic failure

表2 ペーシング治療後の結果

症例	年齢	コントロール	ペーシングレート	Tachypacing	効果
1	65	140/72→76/47 60→60ppm	100	125/75→110/65 100→100ppm	有効
2	69	111/66→61/16 60→60ppm	100	147/78→105/58 100→100ppm	有効
3	72	156/87→62/30 56→58bpm	100	172/104→103/66 100→100ppm	有効
4	60	134/85→58/30 61→64bpm	90	160/122→74/33 90→90ppm	有効
5	55	111/63→63/50 63→66bpm	90	130/99→81/67 90→90ppm	有効

## § 考察

起立性低血圧症患者に対する心房高頻度ペースングの有効性についての過去の報告では、その有効性を示す機序については明らかとはされていない。しかし今回のわれわれの検討から、正常な血行動態と比較することでその機序について推測することは可能である。すなわち、正常な心血管系の代償性反応では、立位負荷により交感神経の緊張による動静脈の収縮が起こり、末梢血管抵抗を高め、血圧低下は予防される。さらに、心拍数の上昇をもたらす、心拍出量を一定に保つことで血圧低下は予防される。しかし、自律神経の障害された起立性低血圧患者では、立位負荷を行っても末梢血管抵抗は上昇せず、同時に心拍数の上昇も認めないため、心拍出量は低下し、血圧は急激に低下すると考えられる。これに対して、心房高頻度ペースングを行うと、心拍数の上昇をもたらす、心拍出量を健常者と同様に一定に保つことができるため急激な血圧低下は予防することができると考えられる。また、ここで心拍数の上昇に伴って一回拍出量が低下することも考えられるが、ペースング治療のみならず薬物治療により、十分に体液量の貯留を行っておくことで高頻度ペースングの効果が発揮されることが考えられた。症例5については急性効果が認められなかった原因は明らかではないが、体重増加をあまり認めていないことより体液量の貯留が十分ではなかったことも一つの要因ではないかと考えている。しかし、慢性期には改善効果を認めた。

今回の検討により、血圧低下時に心拍数上昇を来すことのできない薬剤治療抵抗性重症起立性低血圧患者の中には、心房高頻度ペースングが症状改善に有効な患者が存在することが明らかとなった。しかし、その有効性の機序はいまだ不明な点も多く、今後のさらな

る検討が必要である。

## § 文献

- 1) Moss AJ, Glaser W, Topol E: Atrial tachypacing in the treatment of a patient with primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1980; **302**: 1456-1457
- 2) Grubb BP, Wolfe DA, Samoil D, Hahn H, Elliott L: Adaptive rate pacing controlled by right ventricular preejection interval for severe refractory orthostatic hypotension. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; **16**: 801-805
- 3) Weissmann P, Chin MT, Moss AJ: Cardiac tachypacing for severe refractory idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Intern Med* 1992; **116**: 650-651
- 4) Kristinsson A: Programmed atrial pacing for orthostatic hypotension. *Acta Med Scand* 1983; **214**: 79-83
- 5) Clementy J, Gencel L, Garrigue S, et al: Permanent cardiac pacing in the treatment of orthostatic hypotension: Literature data and five additional cases. In JJ Blanc, D Benditt, R Sutton (eds.): *Neurally Mediated Syncope*. Bakken Research Center Series, Vol.10 Armonk, NY, Futura Publishing Company, Inc., 1996; pp. 127-136
- 6) Abe H, Numata T, et al: Successful treatment of severe orthostatic hypotension with cardiac tachypacing in dual chamber pacemakers. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; **23**: 137-139

## カルシウム拮抗薬benidipineの血管機能および運動耐容能に対する効果

森本隆史<sup>1)</sup> 渡辺重行<sup>2)</sup> 新井恵美<sup>2)</sup> 木村泰三<sup>2)</sup> 相原英明<sup>2)</sup>  
 仁科秀崇<sup>2)</sup> 石山実樹<sup>2)</sup> 江田一彦<sup>2)</sup> 坂本和彦<sup>2)</sup> 外山昌弘<sup>2)</sup>  
 斎藤 巧<sup>2)</sup> 武安法之<sup>2)</sup> 鯉坂隆一<sup>2)</sup> 稲葉 武<sup>3)</sup> 山口 巖<sup>2)</sup>

## § 背景および目的

カルシウム拮抗薬の狭心症患者に対する運動耐容能改善効果は既に確立されている<sup>1)2)</sup>。また, CAMELOT study<sup>3)</sup>において, アムロジピンがプラセボやエナラプリルと比較し, 安定冠動脈疾患症例の狭心症による入院や冠血行再建術を有意に抑制することが報告され, 冠動脈疾患患者に対するカルシウム拮抗薬の心血管イベント抑制効果が明らかにされた。

しかしながら, 冠血行再建後の虚血性心疾患症例における, カルシウム拮抗薬の運動耐容能および血管機能に対する効果は知られていない。

本研究の目的は, 冠血行再建後の冠動脈疾患患者におけるカルシウム拮抗薬benidipineの血管機能と運動耐容能に対する効果を, 心肺運動負荷試験および前腕プレチスモグラフィを用いて明らかにすることにある。

## § 対象および方法

対象は冠血行の再建されている安定冠動脈疾患例8例(年齢 $61 \pm 8$ 歳, 陳旧性心筋梗塞/狭心症: 4/4)であった。全例に $\beta$ 遮断薬・スタチン・ACE阻害薬/アンジオテンシン受容体拮抗薬を中心とした薬物療法が施行されており, 症例間の内服薬に明らかな偏りはなかった。

心肺運動負荷試験および前腕プレチスモグラフィを, benidipine投与前およびbenidipine 8 mg/日投与4カ月後に施行した。

座位自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験を行い, 症候限界性多段階漸増負荷試験により, 嫌気性代謝閾値(AT)および最大酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )を決

定した。

ストレインゲージ・プレチスモグラフィ(EC5R plethysmograph, Hokanson, USA)は右前腕において測定した。上腕動脈より, acetylcholine(Ach)を0.45, 4.5, 15  $\mu\text{g}/100\text{mL}$  forearm tissue/分, あるいはsodium nitroprusside(SNP)を1, 2, 4  $\mu\text{g}/100\text{mL}$  forearm tissue/分, 4分ごとに漸増投与した。投与前および各投与量の3分目から4分目に前腕血流量を測定し, 血流増加量を算出し, AchおよびSNP投与時の血流増加量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

Benidipine投与後, 安静時血圧は有意に低下し( $p=0.02$ ), 最高運動時血圧は変化しなかった。Peak  $\dot{V}O_2$ は増加傾向を示し( $p=0.05$ ), ATは不変であった(図1)。内皮依存性血管拡張能は改善傾向を示した( $p=0.31$ )が, 症例間でばらつきのみられる結果であった。一方, 内皮非依存性血管拡張能は変化を示さなかった(図2)。

さらに, benidipine投与後の内皮依存性血管拡張能の変化度と, AT変化量およびpeak  $\dot{V}O_2$ 変化量との間には強い正相関を認めた(AT:  $y=0.12 \times -0.40$ ,  $r=0.814$ , peak  $\dot{V}O_2$ :  $y=0.17 \times -0.36$ ,  $r=0.835$ )(図3)。Benidipine投与後に内皮依存性血管拡張能が改善した4例と, そうでない4例との間における, 臨床背景, 内服薬剤, ベースラインの心機能, 血管機能, 運動耐容能の比較の結果, benidipine投与後に内皮依存性血管拡張能が改善した群はそうでない群に比し有意に左室駆出分画が低値(改善群 $47.5 \pm 1.3\%$ 不変群 $59.3 \pm 10.0\%$  $p=0.05$ )であることが見出されたが, 他の因子に両群間での差異を認めなかった。

<sup>1)</sup> 筑波メディカルセンター病院循環器内科

<sup>2)</sup> 筑波大学大学院人間総合科学研究科

<sup>3)</sup> 筑波大学附属病院機能検査部



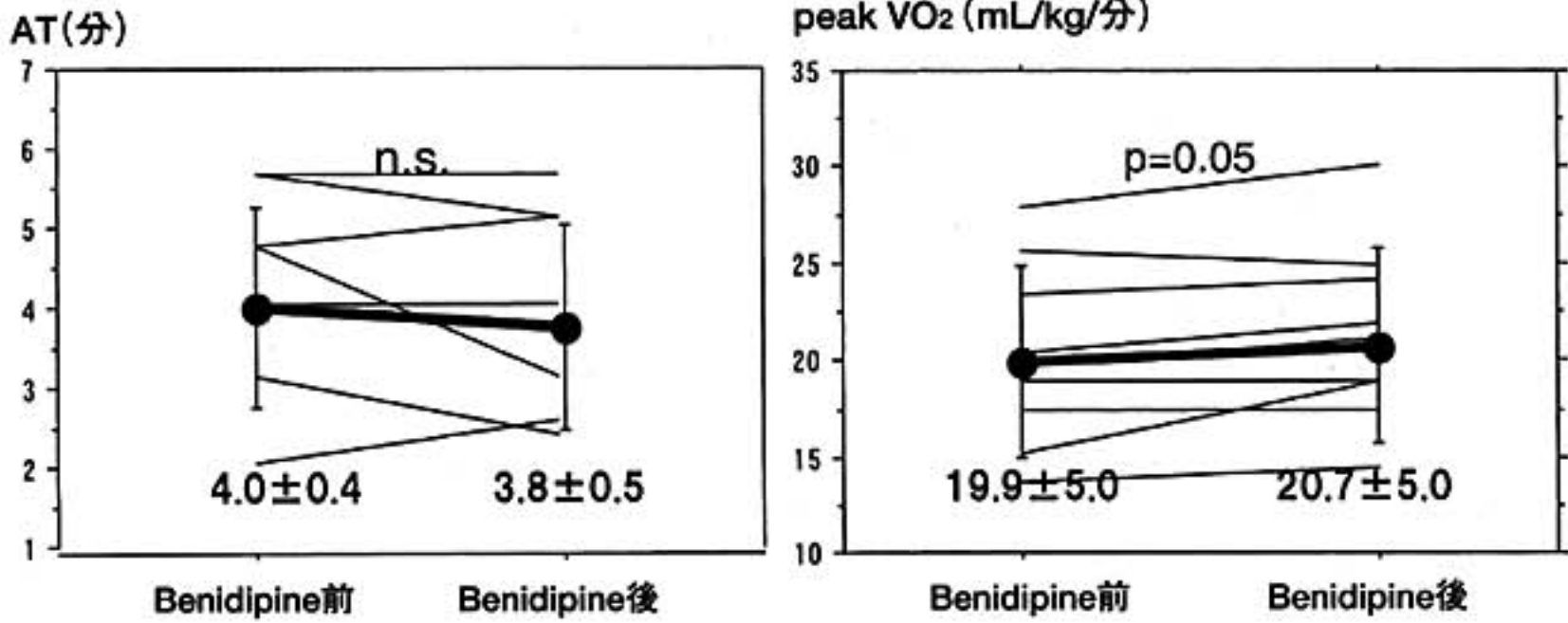


図1 Benidipine前後の運動耐容能

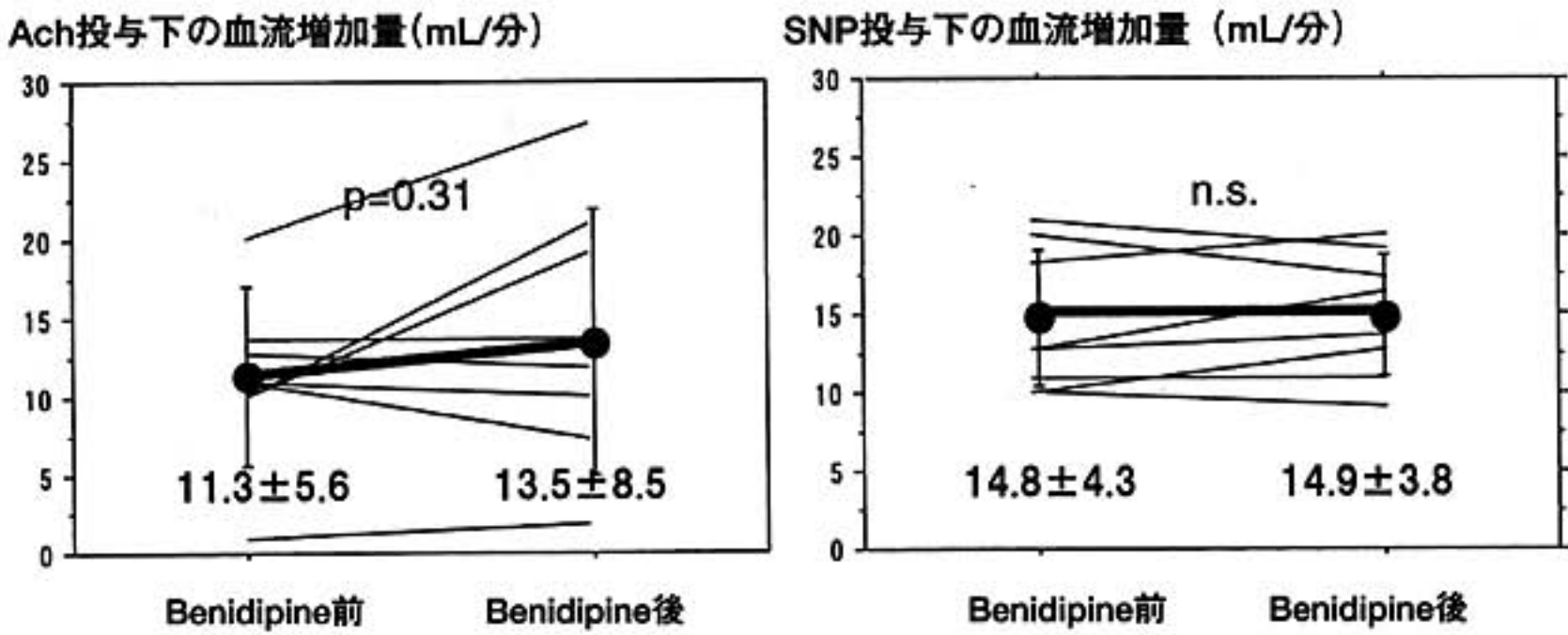


図2 Benidipine前後の血管機能

血流増加量：(Ach4.5  $\mu$ g/100mL tissue/分あるいはSNP2  $\mu$ g/100mL tissue/分投与中の血流量) - (baselineの血流量)

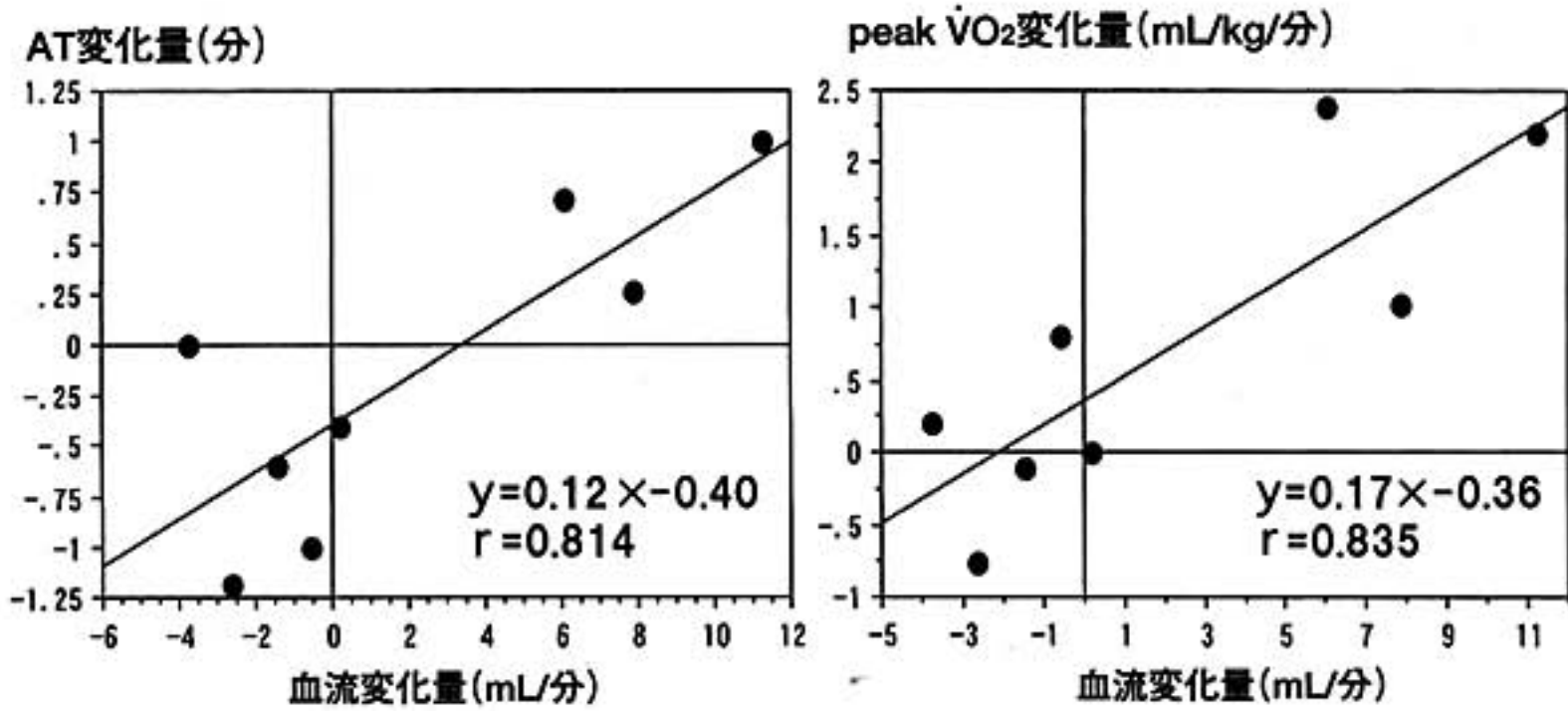


図3 血管機能と運動耐容能の関係

血流変化量：(benidipine投与後の血流増加量) - (benidipine投与前の血流増加量)

血流増加量は図2と同様

AT変化量：(benidipine投与後のAT) - (benidipine投与前のAT)

peak  $\dot{V}O_2$ ：(benidipine投与後のpeak  $\dot{V}O_2$ ) - (benidipine投与前のpeak  $\dot{V}O_2$ )

## § 考察

Benidipine投与により、内皮依存性血管拡張能は改善傾向を示した。また、benidipine投与後のAchに対する内皮依存性血管拡張反応の改善が大きいほど、benidipine後に運動耐容能は改善した。また、これらのbenidipineの効果は、左室駆出分画が低値である例において観察された。

われわれは以前、一酸化窒素(NO)合成酵素の補酵素として作用するtetrahydrobiopterin(BH4)が、冠血行再建後の症例において内皮依存性血管拡張能および運動耐容能を改善することを報告した<sup>4)</sup>。

本研究では、冠血行再建後の冠動脈疾患症例において、カルシウム拮抗薬benidipine投与後、内皮依存性血管拡張能および運動耐容能に改善傾向が認められ、かつ両者の改善度が正相関することが明らかとなった。カルシウム拮抗薬benidipineはNO産生を増強させることが知られており<sup>5)</sup>、BH4同様にNO産生の改善がその効果の機序として考えられる。

今回の検討においては、左室機能低下例においてのみ改善効果が大であった。心機能低下例は、運動時の心拍出量が制限されている上に、交感神経系、レニン・アンジオテンシン系の亢進を介する血管機能の低下が運動耐容能の低下に関与することが知られている。よって、これらの症例においては、血管機能の低下が運動耐容能の低下に占めるインパクトがより大きく、したがって、benidipineの効果を得られやすかったのかも知れない。さらに、末梢抵抗血管機能の改善だけでなく、冠動脈からのNO放出による冠動脈拡張作用など、他の要因にも依存するためかもしれない。

## § 結論

カルシウム拮抗薬benidipineは左室機能低下を伴う冠血行再建後の冠動脈疾患患者において、内皮依存性血管拡張能を改善させ、運動耐容能の改善を伴う。

## § 文献

- 1) Detry J-MR, De Coster PM, Renkin J: Hemodynamic effects of felodipine at rest and during exercise in exertional angina pectoris. *Am J Cardiol* 1983; **52**: 453-457
- 2) Scardi S, Pandullo C, Pivotti F, Ceschia G, Pollavini G: Acute effects of felodipine in exertional angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 691-695
- 3) Nissen SE, et al: The CAMELOT study. *JAMA* 2004; **292**: 2217-2226
- 4) 森本隆史, 渡辺重行, ほか: Tetrahydrobiopterin improves exercise tolerance and endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary artery disease(CAD) (abstract). *Circ J* 2004; **68**(suppl. I): 518
- 5) Kitakaze M, Node K, Minamido K, et al: A Ca channel blocker, Benidipine, increases coronary blood flow and attenuates the severity of myocardial ischemia via NO-dependent mechanisms in dogs. *J Am Coll Cardiol* 1999; **33**: 242-249

## 閉塞性肥大型心筋症における運動時の換気亢進についての検討

加藤祐子 福間長知 高山守正 加藤和代 牛島明子 真鍋宏美  
愛須紀子 土田貴也 馬淵浩輔 本間 博 高野照夫

### § はじめに

近年、収縮不全に起因する慢性心不全における運動時の換気亢進は運動耐容能の低下に関与し、神経体液性因子とならび重要な予後規定因子であることが報告されている。収縮不全を伴わない肥大型心筋症においても臨床的に運動時の換気亢進を経験することが多い。しかしその報告は限られており<sup>1)</sup>、過去にそのメカニズムについての検討はなされていない。閉塞性肥大型心筋症(HOCM)の病態には主要なものとして左室内あるいは流出路の狭窄、拡張能障害、僧帽弁逆流(MR)があり、これらが運動時の換気亢進に関与していると考えられる。

そこで、収縮能の正常なHOCM症例における運動時の換気応答と左室流出路狭窄、左室拡張能、僧帽弁逆流との関係を検討した。

### § 方法

対象は収縮能障害のない閉塞性肥大型心筋症症例43例(年齢 $56 \pm 16$ 歳, 男性19例, 女性24例)である。全例に症候限界性心肺運動負荷試験を施行した。運動負荷試験施行前後約1週間の時期に安静時心エコー、心臓カテーテル検査(n=26)を行った。心エコーで左室壁厚、左房径、左室流出路圧較差、MR jet area、心臓カテーテル検査で左室拡張末期圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧を測定した。運動時換気応答の指標として $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeを求め、心臓超音波所見、心カテーテル検査所見との関連を調べた。 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeと各指標との関係は単回帰分析にて検討し、その結果を基に $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeへの寄与をstepwise multiple linear regression analysisにて検討した。

### § 結果

平均 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope値は $36.4 \pm 6.5$ と高値であった。New York Heart Association分類ごとにおける検討では重症例ほどslope値が高値であった(図1)。

対象の臨床背景は表1に示す。左室駆出率は $72 \pm 8\%$ 、NYHA class  $1.9 \pm 0.8$ 、左室流出路圧較差 $76 \pm 48$ mmHg、MRは43例中30例(70%)で有した。 $\beta$ 遮断薬は全例で、Ia群は37例で投与されていた。運動負荷試験中、致死的不整脈発症例や死亡例はなかった。運動負荷試験中胸痛にて中止した症例は5例、20mmHg以上の血圧低下にて中止した例が6例であった。

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeと心臓超音波検査所見との関係を図2に示す。Slopeと左室壁厚には相関関係はなく、左室流出路圧較差( $r=0.44$ )、左房径( $r=0.45$ )、僧帽弁逆流( $r=0.49$ )とは有意な正の相関関係を認めた。

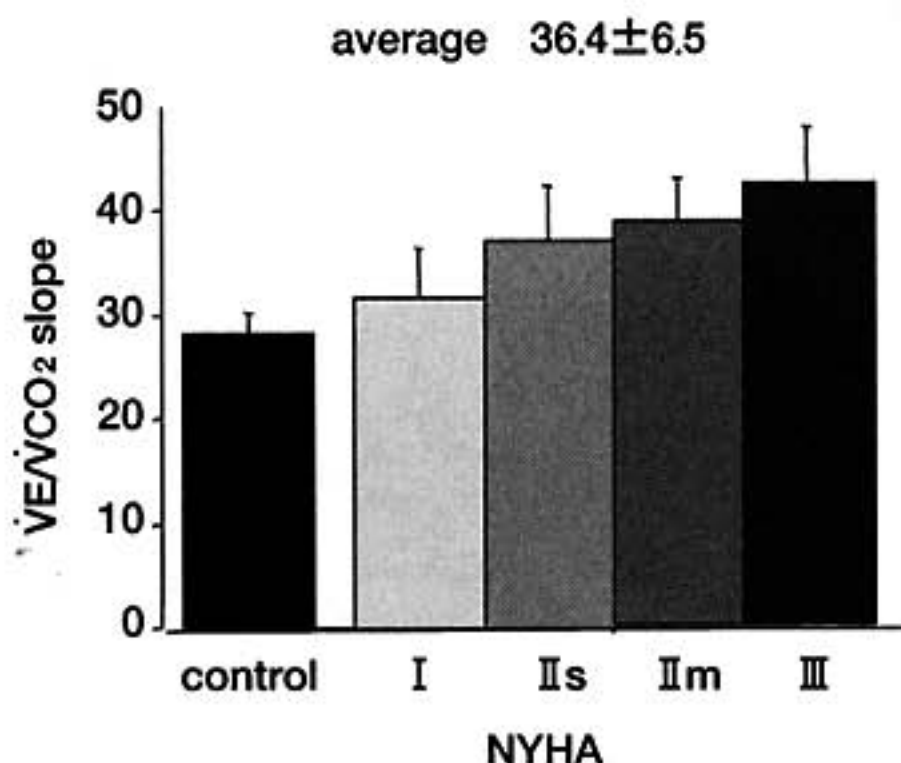


図1 NYHA各群における $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope

表1 臨床背景

Age	56 ± 16 y.o.
Male/Female	19/24
NYHA class	
I	14
II s	12
II m	8
III	9
IV	0
peak $\dot{V}O_2$	17 ± 4 mL/kg/min
LVEF	72 ± 8 %
Pressure gradient in LVOT	76 ± 48 mmHg
History of syncope	9/43 (21%)
Mitral valve regurgitation (MR)	30/43 (70%)
mild	13
moderate	13
severe	4
	Systolic anterior motion (+)
Medication	
$\beta$ -blocker	43/43 (100%)
Ia	37/43 (86%)

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeと心臓カテテル検査所見との関係を図3に示す。平均肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 左室拡張末期圧との間には有意な相関関係を認めなかった。

HOCMにおいて左房径は僧帽弁逆流の程度と左室拡張能に強く影響されると考えられる。そこで左房径がMRと左室拡張末期圧のいずれに強く関連するか検討した。左房径は僧帽弁逆流の程度との間には有意な相関関係は認めず, 左室拡張末期圧との間には有意な正相関を認めた( $r=0.43, p<0.05$ )。単回帰分析で有意な相関関係を認めた左室流出路圧較差, 左房径, 僧帽弁逆流の $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeへの寄与の程度を検討するためstepwise multiple linear regression analysisを行った。 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope =  $10.466 + 0.696 \times MR$  jet area +  $0.506 \times$  左房径 ( $R^2=0.429, p=0.0007$  MR:  $p<0.001$  左房径:  $p<0.005$ ) の良好な式を得られた。

§ 考察

本研究は収縮能の保たれているHOCM症例を対象に運動時換気応答と安静時の心エコー所見, 心臓カテテル所見との関連を検討したものである。過去にH(O)CMにおける運動耐容能と左室流出路狭窄や左室拡張能との関連について, 安静時心エコー所見や安静

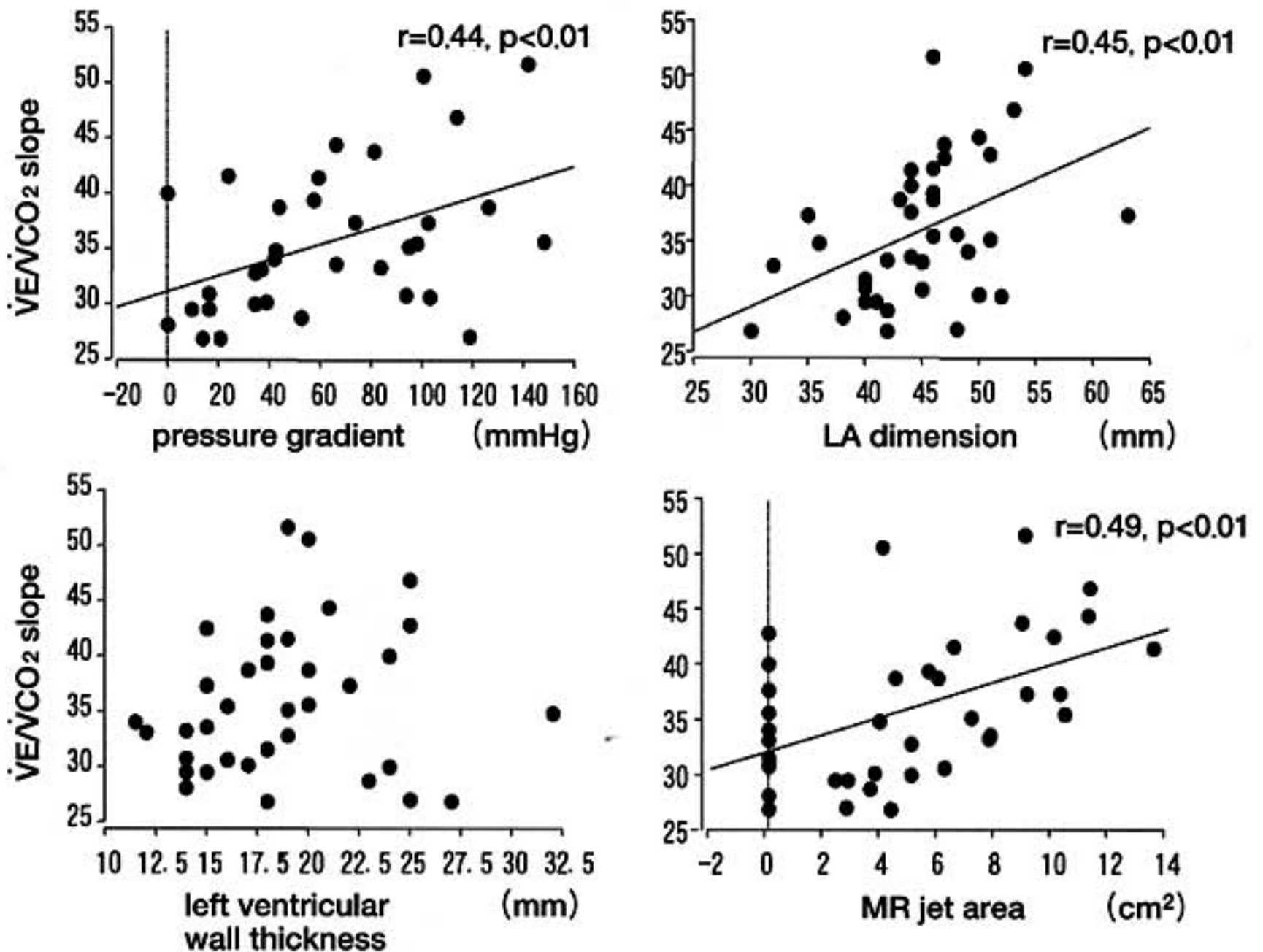


図2 心臓超音波検査所見とslopeの関係

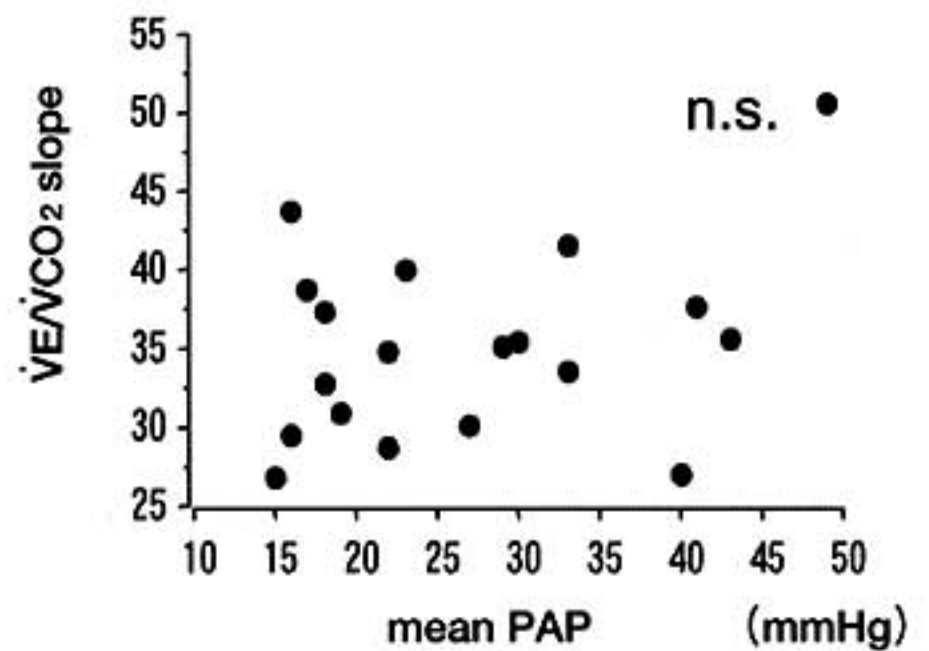
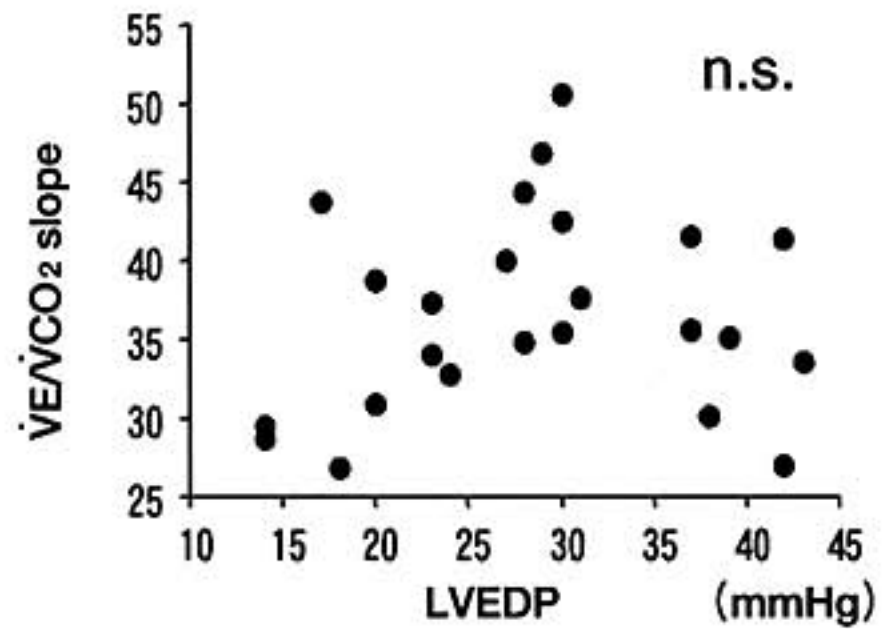
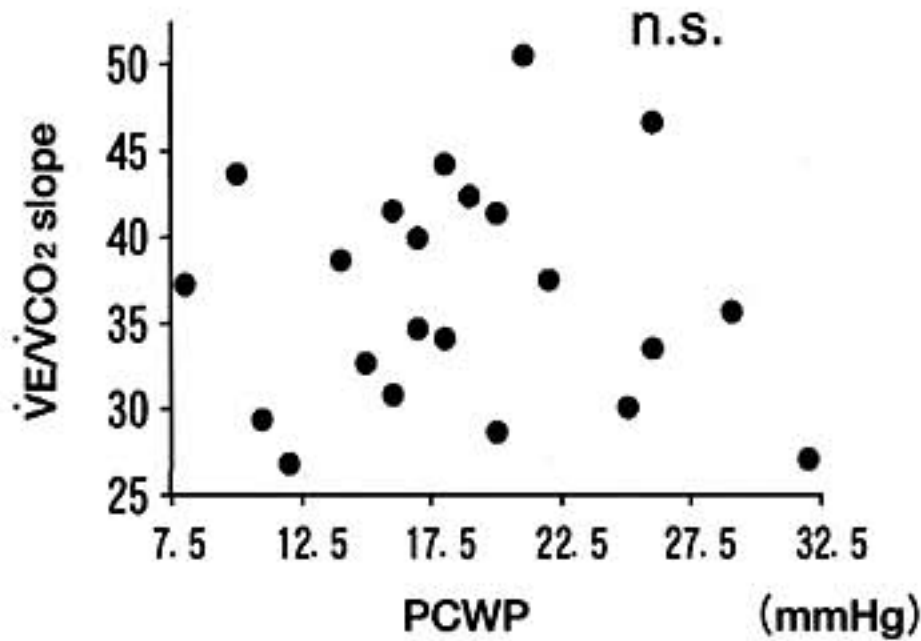


図3 心臓カテーテル検査所見とslopeの関係

時および運動下での心臓核医学検査を用いた検討がされている<sup>1)~3)</sup>。運動時換気応答に関する報告はないが、Sharmaら<sup>1)</sup>は経験的に $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope高値例が多いことを発表した。一般的に運動時の換気応答の亢進は運動耐用能と密接に関連していることより、左室流出路狭窄や左室拡張能は運動耐容能ならびに運動時換気応答とも関連するであろうことが予測され、本研究でも明らかとなった。

本研究で換気亢進に強く関与していた(HOCMに付随する)MRは外科的治療効果判定の際にも評価され、病態を形成する重要な因子であるが、これまでのところ運動耐容能との関連について報告されていない。収縮不全による慢性心不全においてもMRの存在、特に運動下でのMRの増悪は運動時の心拍出量の低下を招き、運動耐容能を低下させる<sup>4)</sup>。収縮不全とHOCMにおけるMRの組成は異なるが、仮に運動中にMRの増悪があればventilation-perfusion mismatchの増大をきたし、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeを増大させると考えられる。今回は左室内圧較差を含め各指標は安静時のみでの測定であるが、これらの指標はそのときどきにおけるloading conditionに影響されやすいため、安静時の状態が運動負荷時を反映するものであるかは明らかでない。この点に関し、今後の課題として運動中評価を行

う必要があるのはいうまでもない。

§ 結語

収縮能の保たれた閉塞性肥大型心筋症においても運動時換気応答の亢進を認めた。これは安静時左室内圧較差よりも左房径や僧帽弁逆流の程度に関係することが示唆された。HOCM症例にたいする治療(内服, PTSMA, myectomy)の効果には、圧較差の減少や拡張能障害だけではなく、付随するMRの改善も重要であると考えられる。

§ 文献

- 1) Sharma S, Elliott P, Whyte G, J, et al : Utility of cardiopulmonary exercise in the assessment of clinical determinants of functional capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2000 ; 86 : 162-168
- 2) Briguori C, Betocchi S, Romano M, et al : Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy depends on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 1999 ; 84 : 309-315
- 3) Lele SS, Thomson HL, Seo H, et al : Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. Role

- of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. *Circulation* 1995 ; **92** : 2886-2894
- 4) Lapu-Bula R, Robert A, Van Craeynest D, et al : Contribution of exercise-induced mitral regurgitation to exercise stroke volume and exercise capacity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2002 ; **106** : 1342-1348

## 運動性無月経の女子スポーツ選手における 内皮依存性および非依存性血管拡張反応の障害

吉田典子<sup>1)</sup> 池田久雄<sup>2)</sup> 杉 建三<sup>3)</sup> 今泉 勉<sup>2)</sup>

### § 背景

エストロゲンは、一酸化窒素合成酵素を活性化し内皮由来一酸化窒素の産生を増加させ、血管機能の調節に大きな役割を果たす<sup>1)2)</sup>。内皮由来一酸化窒素の産生は女性の性周期と密接に関連する。正常性周期の女性において、血中エストロゲンが低下する月経期には、黄体期や卵胞期に比べて内皮由来一酸化窒素の産生が低下し、反応性充血時の血管拡張反応、つまり血管内皮依存性拡張反応が低下すると報告されている<sup>3)</sup>。一方、高度にトレーニングされた女子スポーツ選手では、低エストロゲン状態を伴う運動性無月経が少なくない。適度な運動トレーニングにより、冠動脈危険因子を有する例の血管機能が改善することは、よく知られている<sup>4)</sup>。しかしながら、無月経を来すような激しい運動が、血管機能にどのような影響を及ぼしているかはよく解っていない。そこで、運動性無月経の選手における血管機能および性ホルモンを測定し、臨床的意義を検討した。

### § 方法

対象は、高校女子バレーボール選手26名(平均年齢16.4歳)、内訳は正常性周期群14名、運動性無月経群12名である。年齢を一致させた女子高校生10名を対照群とした。選手は週に6日間練習を行い、全員寮生活のため食事内容は共通であった。すべての対象者において肥満、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙などの冠動脈危険因子は認めなかった。血管機能検査と同日に血液を採取し、血清脂質、血清エストラジオール、プロゲステロンを測定した。正常性周期の場合には、月

経期を避けて測定した。血管機能は、超音波診断装置(Acuson Sequoia 512:12MHz)を用いて、右上腕動脈において、反応性充血時の血管拡張反応、つまり内皮依存性血管拡張反応と硝酸薬(nitroglycerin)による血管拡張反応、つまり内皮非依存性血管拡張反応をそれぞれ測定した<sup>5)</sup>。同時にパルスドプラエコーにより血流速を測定し、血流量を算出した。運動性無月経を認めた選手のうち競技的スポーツ活動を引退し、正常性周期に回復した7名について、同様の血管機能測定と血清性ホルモンの測定を行った。

結果は平均値と標準偏差で示した。3群間の比較には一元配置分散分析を用い、Bonferroni検定を行った。競技的スポーツ活動中止前後の比較はt検定を、2変量の関連はピアソンの相関分析を行った。危険率5%未満を有意とした。

### § 結果

総コレステロール、HDLコレステロールおよび中性脂肪は、正常性周期群、運動性無月経群、対照群の3群間で差はなかった。血清エストラジオールは、対照群(65.8±37.7 pg/mL)と正常性周期群(73.0±48.0 pg/mL)では差はなかったが、運動性無月経群(32.1±19.9 pg/mL)では正常性周期群より有意に低値だった(p<0.05)。血清プロゲステロン値は、3群間に差はなかった。安静時の上腕動脈径は、正常性周期群および運動性無月経群が対照群より有意に大きかった。反応性充血時および硝酸薬(nitroglycerin)投与後の血流増加率は3群間に差はなかった。内皮依存性および内皮非依存性血管拡張反応は、対照群と正常性周期群間には差はなかった。運動性無月経群では、内皮依存性および内皮非依存性血管拡張反応は、対照群に比較し有意に低値で、その差は内皮依存性血管拡張反応においてより大きかった(図1A,B)。内皮依存性血管拡張反

<sup>1)</sup> 久留米大学健康・スポーツ科学センター

<sup>2)</sup> 久留米大学医学部第三内科

<sup>3)</sup> 杉循環器科内科病院

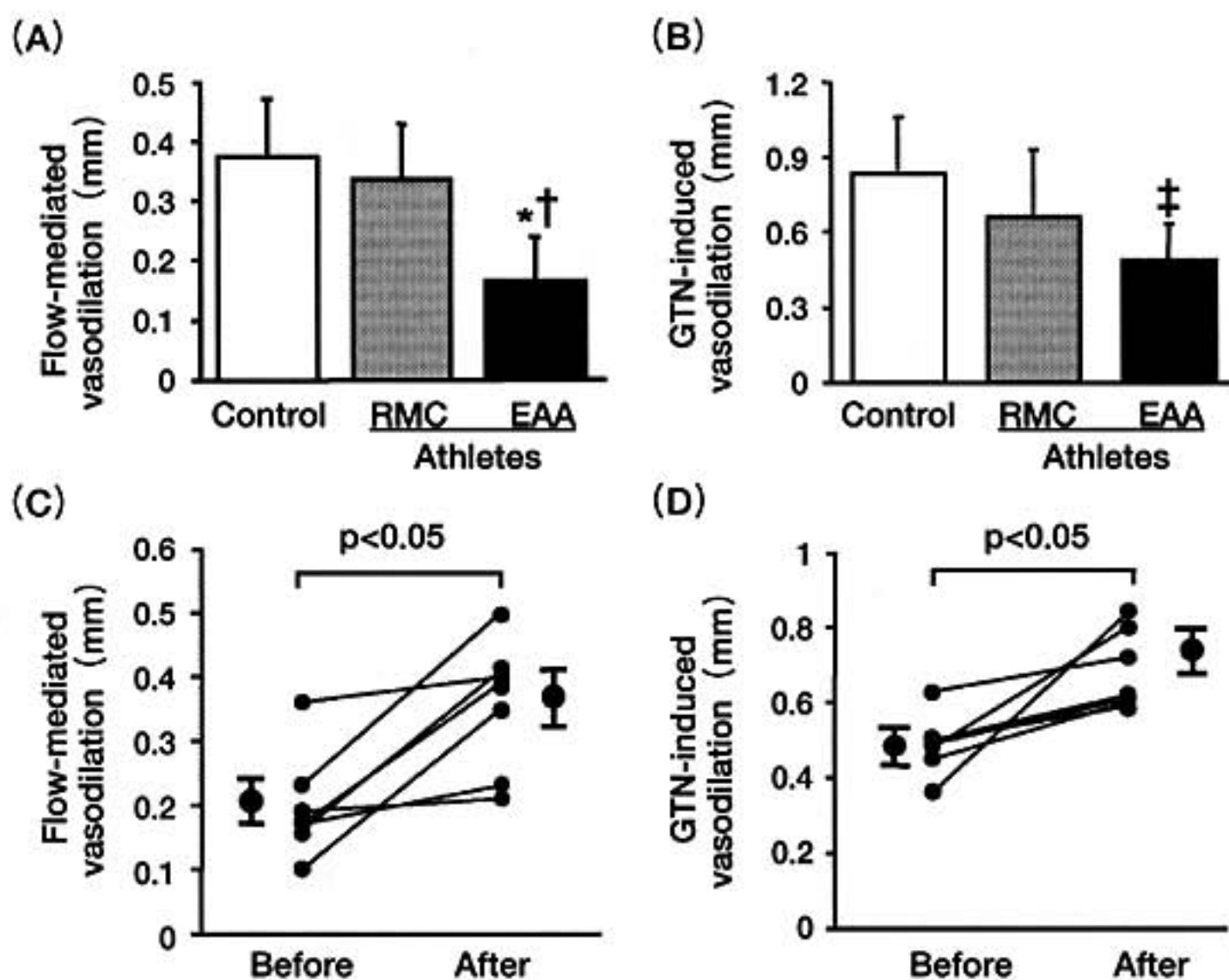


図1 対象群(Control), 正常月経周期の運動選手群(RMC)および月経異常の運動選手群(EAA)における, 反応性充血時の血管拡張反応(A)および硝酸薬による血管拡張反応(B)の比較, EAA群における正常月経周期回復前後の反応性充血時の血管拡張反応(C)および硝酸薬による血管拡張反応(D)の比較

応( $r=0.50$ ,  $p<0.005$ )と内皮非依存性血管拡張反応( $r=0.36$ ,  $p<0.05$ )は, 血清エストラジオール値と有意な正相関を認めた。

競技的スポーツ活動を引退し, 経過観察(平均観察期間:  $25.1 \pm 0.9$ カ月)ができた運動性無月経群( $n=7$ )において, 正常性周期回復後の血清エストラジオール値は, 有意に増加したが( $30.7 \pm 16.2 \sim 48.8 \pm 15.6$  pg/mL,  $p<0.05$ ), 血清プロゲステロン値は変化しなかった。EAA群において, 正常性周期回復後の内皮依存性血管拡張反応( $0.20 \pm 0.08 \sim 0.36 \pm 0.10$  mm)と内皮非依存性血管拡張反応( $0.49 \pm 0.08 \sim 0.68 \pm 0.10$  mm)は, 回復前に比較し有意に増加していた(図1 C, D)。

## § 考察

本研究では, 運動選手の安静時血管径は, 対照群より有意に大きかった。一般に, 内皮依存性血管拡張反応は, 安静時血管径から最大拡張時の増加率で評価されることが多いが, この増加率は, 安静時血管径が大きいほど過小評価されることが指摘されている<sup>5)</sup>。そこで本研究では, 血管拡張反応は血管径の絶対値の変化で評価した。

運動トレーニングは血流量増加に伴い血管壁ズリ応力を増大させ, 内皮由来一酸化窒素産生が増加し, 内

皮依存性血管拡張反応を増大させる<sup>6)</sup>。本研究において, 対照群と正常性周期群では内皮依存性血管拡張反応に差は認めなかった。このことは, 運動自体はスポーツ選手の血管内皮機能に影響を及ぼしていないことを示している。おそらく正常内皮機能を有する若年女性においては, 運動により血管内皮機能をさらに増大させることはないものと推察される。本研究では, 運動性無月経群における内皮機能障害に冠動脈危険因子の関与はなかった。さらに正常性周期群と運動性無月経群の運動回数や運動量に差がないことから, 運動性無月経群における内皮機能障害に運動トレーニングそのものの影響はないものと考えられる。

運動性無月経群では内皮依存性および内皮非依存性血管拡張反応がともに障害されていた。そこで運動性無月経群における血管拡張反応障害の機序を検討するために, 性ホルモンを検討した。血清エストラジオールは, 運動性無月経群で有意に低く, さらに内皮依存性および内皮非依存性血管拡張反応の程度と良好な相関を示した。これらの所見は, 運動性無月経群の血管機能障害が, 低エストロゲン状態と関連していることを示している。さらに競技的スポーツ中止後, 正常性周期に回復した選手では, 血清エストラジオール値の増加に伴って血管機能の改善を認めたことは, エスト



ラジオールと血管機能との関連を強く支持する所見と考えられた。

血管内皮機能障害は、動脈硬化発症・進展の始まりであると考えられている<sup>7)</sup>。運動性月経異常に伴う血管機能障害が将来の心血管病発症の素地になるのかどうかの前向き研究が、今後、必要であるかもしれない。

最後に、月経異常を伴う激しい運動トレーニングは、低エストロゲン状態を招来し、内皮依存性および非依存性血管拡張反応を障害する。しかしながら、この血管機能障害は可逆的で、競技的スポーツ活動を中止すると、低エストロゲン状態の正常化とともに速やかに回復した。

## § 文献

- 1) Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC : Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002 ; **346** : 340-352
- 2) Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, et al : Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; **91** : 5212-5216
- 3) Hashimoto M, Akishita M, Eto M, et al : Modulation of endothelium-dependent flow-mediated dilatation of the brachial artery by sex and menstrual cycle. *Circulation*, 1995 ; **92** : 3431-3435
- 4) Lavrencic A, Salobir BG, Keber I : Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; **20** : 551-555
- 5) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, 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
- 6) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH : Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994 ; **74** : 349-353
- 7) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* 1993 ; **362** : 801-809

## 人工重力とエルゴメータ運動の併用により、 無為臥床により惹起される心萎縮は防止可能である

岩瀬三紀<sup>1)</sup> 武市康志<sup>1)</sup> 石木良治<sup>2)</sup> 稲垣春夫<sup>2)</sup> 岩瀬 敏<sup>3)</sup> 井澤英夫<sup>4)</sup>  
永田浩三<sup>5)</sup> 上山 純<sup>5)</sup> 加藤洋介<sup>5)</sup> 野田明子<sup>5)</sup> 古池保雄<sup>5)</sup> 横田充弘<sup>6)</sup>

### § 背景

宇宙旅行帰還後には、心血管系のデコンディショニング(不適応状態)が惹起され問題となる<sup>1)~4)</sup>。デコンディショニングの特徴である起立性低血圧の成因として、各種の生理学的変化が報告されてきた。今までに、循環血液量の減少、循環血液量のコンパートメント間移動、心臓の萎縮、神経調節機構の破綻が提唱されてきた<sup>2)~9)</sup>。下半身陰圧負荷、液体摂取、補液、ステロイドおよび $\beta$ 遮断薬投与等の各種試みがなされてきたが、有効との報告は稀である<sup>10)~14)</sup>。NASAは将来の火星旅行対策として、人工重力により心臓不適応を防止可能か否かを検討したが無効であった<sup>14)</sup>。

### § 目的

本研究の目的は、人工重力とエルゴメータ律動運動の併用が心血管系不適応を防止可能か否かについて検討することである。

### § 方法

健常若年男性12名(年齢10~27歳)を対象とし、安静臥床を20日間実施した。6名の運動群(E群)では、21日中13日において、遠心分離により惹起される0.8~1.4G人工重力の環境下において、エルゴメータ律動運動を実施した。運動は60W20分間、その後最大酸素摂取量の80%まで漸増し20分間施行した。6名の安静群(C群)では、安静臥床のみとした。心電図、心エコー図、神経体液性因子および血液生化学定量のための採

血を安静臥床開始前と終了直前に施行した。

### § 結果

心拍数、血圧およびBody Mass Indexは、試験開始前後ともに両群同様であった。拡張末期左室内径は、C群では顕著に減少したが( $51.8 \pm 1.4$  vs  $46.3 \pm 1.2$ mm,  $p < 0.005$ )、E群では不変であった( $49.1 \pm 0.5$  vs  $48.8 \pm 0.7$ mm)。左室壁厚はC群では軽度増加したが( $8.4 \pm 0.2$  vs  $9.0 \pm 0.3$ mm,  $p < 0.05$ )、E群では不変であった(図1, 2)。左室心筋重量はC群では有意に減少し( $-24.8 \pm 3.9$ g)、心萎縮が惹起された。一方E群では不変であった(図3)。左室内径短縮率は両群ともに不変であった。C群において左室一回拍出量は有意に低下したが、E群では不変であった。体血管抵抗および各種ドブラ指標は、両群ともに安静臥床前後ともに同様であった。カテコラミン、レニン、Ang II, ANP, BNP, NOxを含む神経体液性諸因子および血液生化学指標は両群ともに、試験前後に有意変化は認めなかった。安静臥床前後の起立耐性時間はE群において有意に改善された(データ未公開)。

### § 考察

長期無重力状態後の心血管系デコンディショニングの成因として、心臓の萎縮と神経調節機構の破綻が提唱されてきた<sup>1)~9)</sup>。本研究においても、20日間の安静臥床により、顕著な左室心筋重量の低下が惹起された。今回われわれが試みた人工的重力およびエルゴメータ律動運動の併用により、左室心筋重量の低下は完全に防止可能であり、起立耐性も有意に改善された。NASAの報告では人工重力単独による心臓不適応防止の試みは無効であったことより<sup>14)</sup>、運動により惹起される左室壁応力増大が心萎縮防止のために必須条件であることと推察される。今回、左室壁張力の指標で

<sup>1)</sup> トヨタ記念病院統合診療科

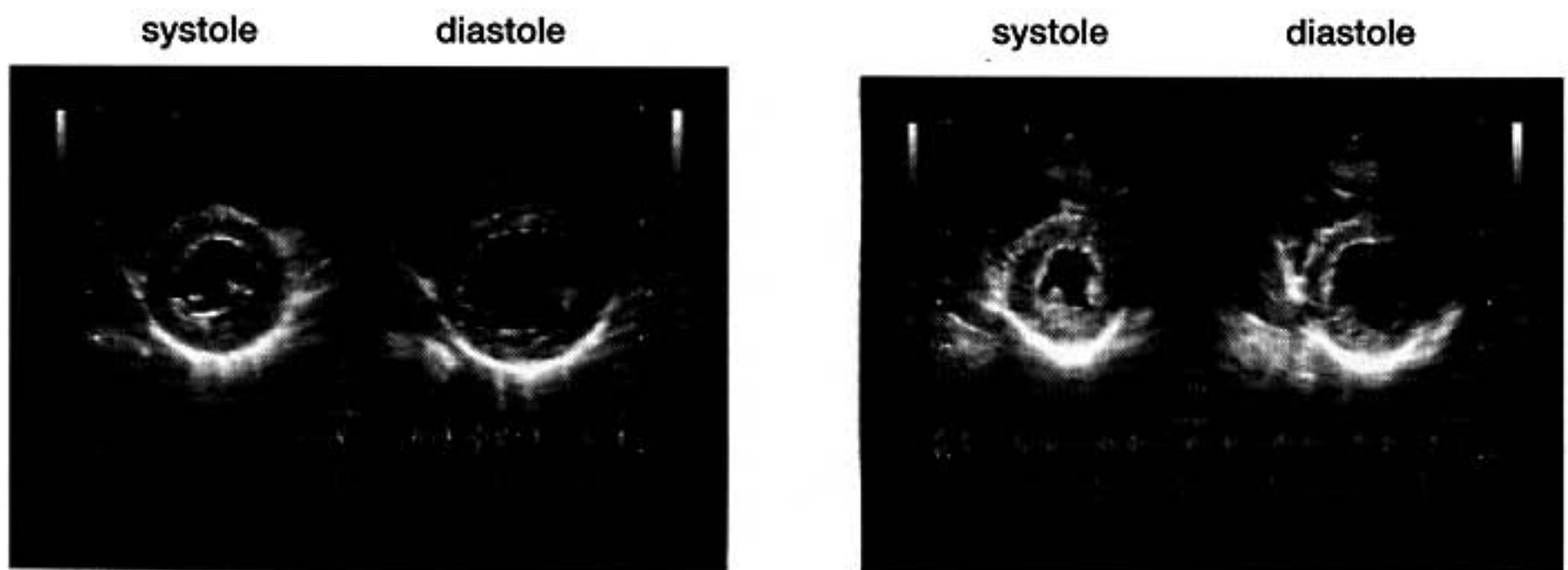
<sup>2)</sup> 同 循環器科

<sup>3)</sup> 愛知医科大学生理学第二

<sup>4)</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科器管制御内科学

<sup>5)</sup> 同 医療技術学専攻

<sup>6)</sup> 同 循環器ゲノム情報応用診断学



Decreased LV Dd (54mm→45mm)  
 Increased LV wall thickness (8.3mm→9.3mm)  
 Decreased LV mass (180g→141g)

図1 典型的なC群症例のB-モード心エコー図所見  
 左：baseline 右：after bed rest  
 左室内径の著明な減少と左室壁厚の軽微な増加が認められる。

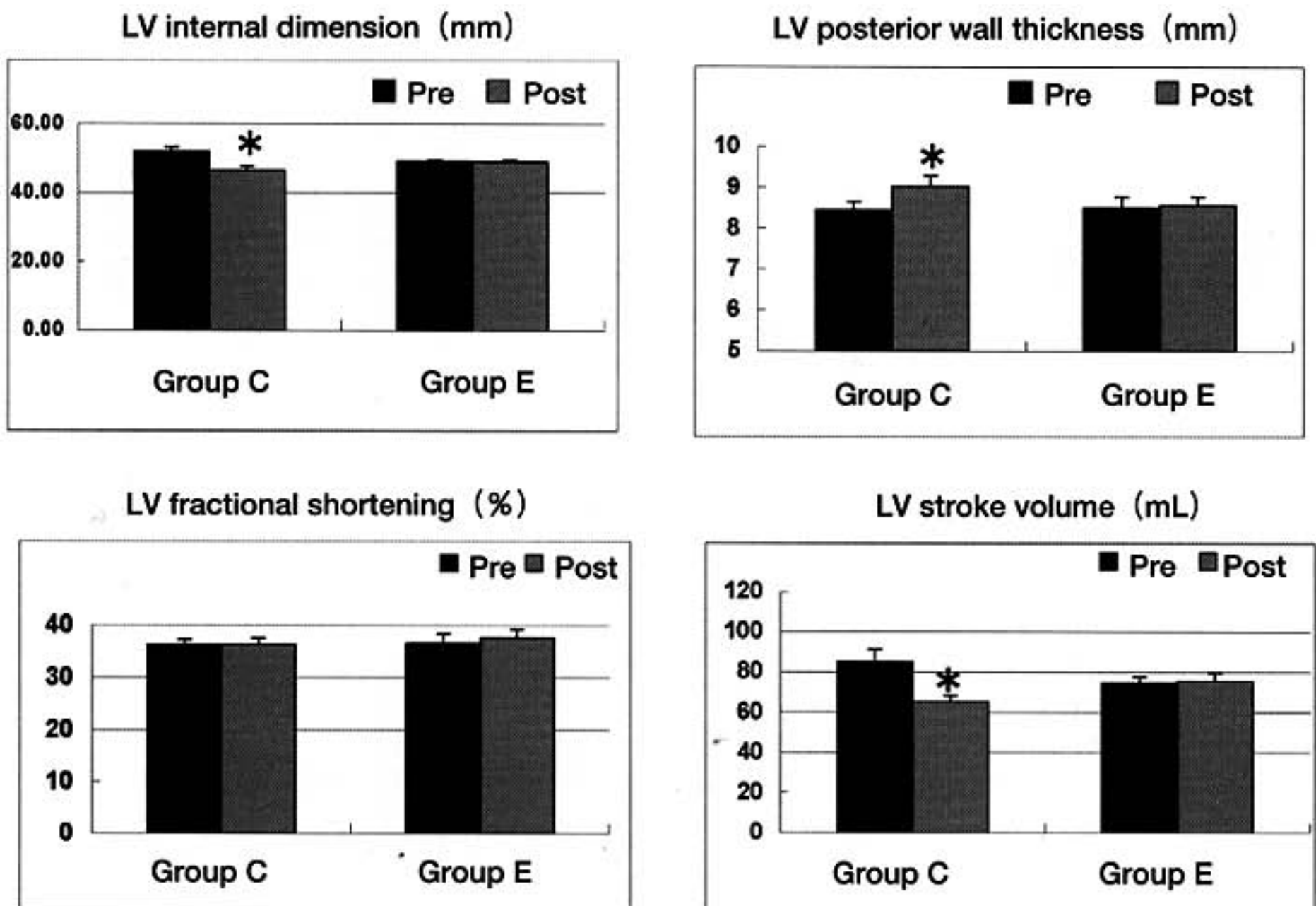


図2 心エコー図所見の変化  
 左上：左室内径変化，右上：左室後壁厚，左下：左室内径短縮率，右下：一回拍出量

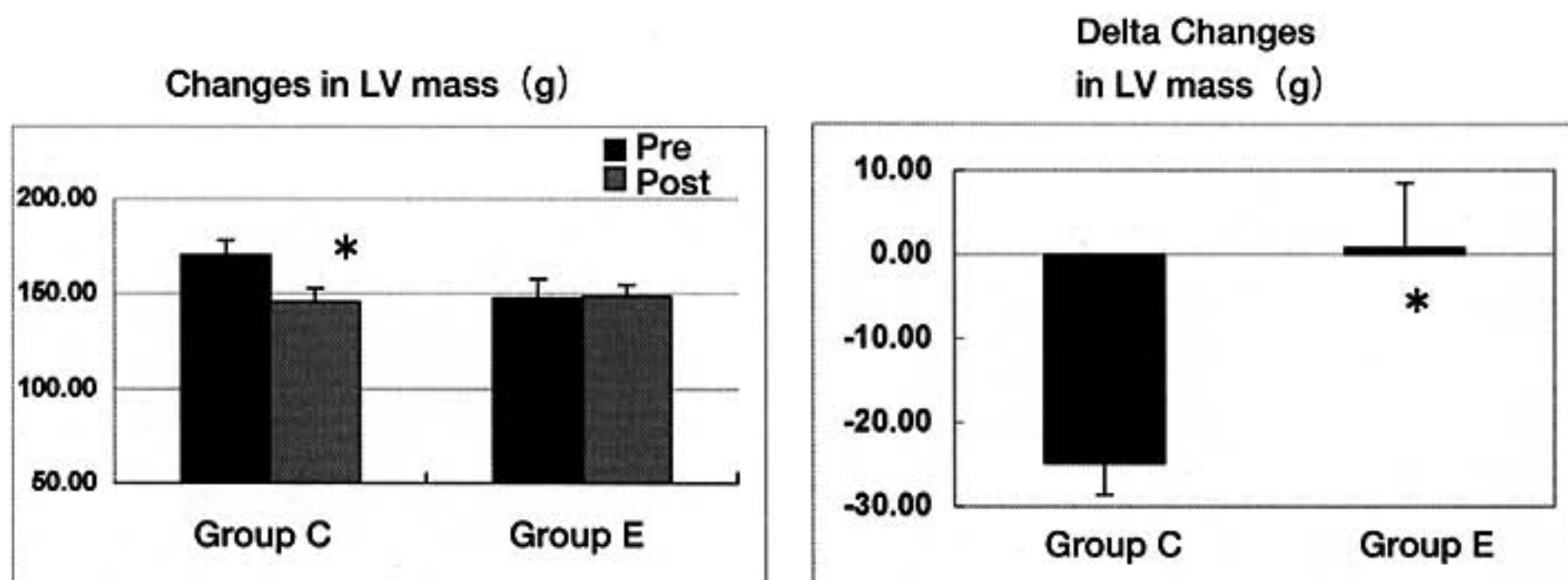


図3 左室心筋重量の変化

左：左室心筋重量のbed rest前後の変化，右：bed rest前後の絶対変化量

ある安静時のBNPには両群間に有意差を認めなかった。しかし、運動時BNPが測定されれば、有意差を認めた可能性は大である。すなわち、間欠的な $\beta$ アドレナリン作動性交感神経刺激を伴う壁張力増大は、心臓の構造と機能の維持には必須であると思われる。この事象は、持続的な $\beta$ アドレナリン作動性交感神経刺激の心臓に対する有害作用と対照的である<sup>15)</sup>。

### § 結論

慢性無為臥床による擬似低重力により惹起される心萎縮は、人工重力および律動運動の両者併用により防止可能であり、心臓不適応も軽減可能である。

### § 文献

- 1) Buckey JC, Lane LD, Levine BD, et al : Orthostatic intolerance following spaceflight. *J Appl Physiol* 1996 ; **81** : 7-18
- 2) Takenaka K, Suzuki Y, Kawakubo K, et al : Cardiovascular effects of 20 days bed rest in healthy young subjects. *Acta Physiol Scand* 1994 ; **150** (suppl. 616) : 59-63
- 3) Takenaka K, Suzuki Y, Kawakubo K, et al : Effects of rapid saline infusion on orthostatic intolerance and autonomic tone after 20 days bed rest. *Am J Cardiol* 2002 ; **89** : 557-561
- 4) Levine BD, Zuckerman JH, Pawelczyk JA : Cardiac atrophy after bed-rest deconditioning. *Circulation* 1997 ; **96** : 517-525
- 5) Watenpaugh DE : Fluid volume control during short-time space flight and implications for human performance. *J Exp Biol* 2001 ; **204** : 3209-3215
- 6) Doty SE, Seagrave RC : Human water, sodium, and calcium regulation during space flight and exercise. *Acta Astronaut* 1999 ; **45** : 647-654
- 7) Cox JF, Tahvanainen KU, Kuusela TA, et al : Influence of microgravity on astronaut's sympathetic and vagal responses to Valsalva's manoeuvre. *J Physiol* 2002 ; **538** : 309-320
- 8) Levine BD, Pawelczyk JA, Ertl AC, et al : Human muscle sympathetic neural and hemodynamic responses to tilt following spaceflight. *J Physiol* 2002 ; **538** : 331-340
- 9) Iwase S, Sugiyama Y, Miwa C, et al : Effects of three days of dry immersion on muscle sympathetic nerve activity and arterial bloodpressure in humans. *J Auton Nerv Syst* 2000 ; **79** : 156-164
- 10) Bungo NW, Charles JB, Johnson PC Jr. : Cardiovascular deconditioning during space flight and the use of saline as a countermeasure to orthostatic intolerance. *Aviat Space Environ Med* 1985 ; **56** : 985-990
- 11) Gaffney FA, Buckey JC, Lane LD, et al : The effects of a 10-day period of head-down tilt on the cardiovascular responses to intravenous saline loading. *Acta Physiol Scand* 1992 ; **144** : 121-130
- 12) Greenleaf JE, Bernauer EM, Ertl AC, Trowbridge TS, Wade CE : Work capacity during 30 days of bed rest with isotonic and isokinetic exercise capacity training. *J Appl Physiol* 1989 ; **67** : 1820-1826
- 13) Takenaka K, Suzuki Y, Kawakubo K, et al : b

blockade does not affect orthostatic intolerance induced by 20 days bed rest. *J Gravitat Physiol* 1997 ; **4** : 69-71

14) Young LR. Artificial gravity considerations for a mars exploration mission. *Ann NY Acad Sci*

*May* 1999 ; **28** : 367-378

15) Iwase M, Bishop SP, Uechi M et al., Adverse effects of chronic endogenous sympathetic drive induced by cardiac *Gs a* overexpression. *Circ Res* 1996 ; **78** : 517-524

## 慢性心不全例におけるNOとブラディキニンの関係

楊 培慧 湯浅文雄 湯山令輔 杉浦哲朗 岩坂壽二

## § 背景と目的

一酸化窒素(NO)とブラディキニンは血管拡張因子として存在し、ブラディキニンの一部はNOを介して血管に作用している<sup>1)</sup>。心不全例ではNOが低下している<sup>2)</sup>ため、ブラディキニンの血管拡張作用は減弱していると仮定される。一方、近年の報告<sup>3)</sup>ではブラディキニンの血管拡張作用は心不全例では保持されており、vasomotor controlにブラディキニンは重要な役割を担っていると推定される。しかし、心不全例におけるNOとブラディキニンの関係はいまだ明らかではない。本研究では、慢性心不全例を対象に、NOとブラディキニンの関係を検討した。

## § 対象と方法

合併症のない慢性心不全例30例(全例男性、平均年齢 $59 \pm 9$ 歳)を対象とした。平均左室駆出率は $44 \pm 15\%$ 、基礎心疾患は陳旧性心筋梗塞症21例(前壁14例、下壁7例)、虚血性心疾患9例。24時間の内服薬の休薬後、血管内皮機能の評価として、安静臥床30分後、前腕静脈にアセチルコリン(Ach: 50, 100nmol/mL)とN monomethyl-L-arginine(L-NMMA: 4, 8  $\mu$ mol/分)を二段階で投与し、各々、投与前後でストレインゲージ式ブレチスモグラフィを用いて前腕血流量 forearm blood flow: FBF)を測定し、各段階におけるFBFの変化率(%FBF)を算出した。また、心電図より心拍数を、日本コーリン社製: JENTOWを用いて体血圧を測定し、規定の式より平均体血圧を算定した。静脈血より採取した血液からradioimmunoassayにて血漿レニン活性、アンジオテンシンII(ang II); アルドステロン濃度を、RIA TEG法にてブラディキニン濃度を測定した。

## § 結果

## ①AchとL-NMMA投与中の心拍数、平均体血圧、FBFの変化(表1)

Ach投与時、各投与量において心拍数、平均血圧は不変であったが、FBFは容量依存性に有意な増加を認めた。L-NMMA投与時、心拍数は不変であったが、平均血圧は有意な増加を、FBFは有意な減少を認めた。

## ②bioactive substancesと安静時FBFの関係(図1)

安静時FBFはブラディキニン濃度と粗な正の関係を、アンジオテンシンII濃度と粗な負の関係を認めた( $p < 0.05$ )。しかし、FBFはレニン活性、アルドステロン濃度と関係は認められなかった。

## ③Ach投与時のブラディキニン濃度、アンジオテンシンII濃度と%FBFの関係(図2)

Ach投与時、各量投与時ともに、%FBFと血清ブラディキニン濃度の間に有意な負の相関関係が認められた(Ach: 50nmol/分:  $p < 0.05$ , Ach: 100nmol/分:  $p < 0.01$ )。しかし、%FBFとアンジオテンシンII濃度の間には有意な関係は認められなかった。

## ④L-NMMA投与時のブラディキニン濃度、アンジオテンシンII濃度と%FBFの関係(図3)

L-NMMA投与時、各量投与時とも、%FBFと血清ブラディキニン濃度の間に有意な正の相関関係が認められた(L-NMMA: 4  $\mu$ mol/分:  $p < 0.05$ , L-NMMA: 8  $\mu$ mol/分:  $p < 0.01$ )。%FBFと血清アンジオテンシンII濃度の間には有意な関係は認められなかった。

## § 考察

血管には収縮因子と拡張因子が共存する。アンジオテンシンIIは血管収縮反応を示し、ブラディキニンは血管拡張反応を示すことは本研究の結果からも明らかである。しかし、この両者と内皮依存性血管拡張因子であるNOとの関係は明らかではない。本研究の結果

表1 Effects of Ach and L-NMMA on heart rate and mean BP and FBF at rest

	Heart rate (beats/min)	Mean BP (mmHg)	FBF (mL·100mL <sup>-1</sup> tissue·min <sup>-1</sup> )
Control	65 ± 11	86 ± 10	7 ± 3
Ach (50nmol/min)	65 ± 12	87 ± 12	17 ± 11**
Ach (100nmol/min)	66 ± 12	87 ± 10	22 ± 16**
L-NMMA (4micromol/min)	66 ± 15	89 ± 9*	5 ± 3**
L-NMMA (8micromol/min)	66 ± 13	90 ± 9*	4 ± 3**

\*p<0.05, vs control group  
\*\*p<0.01, vs control group

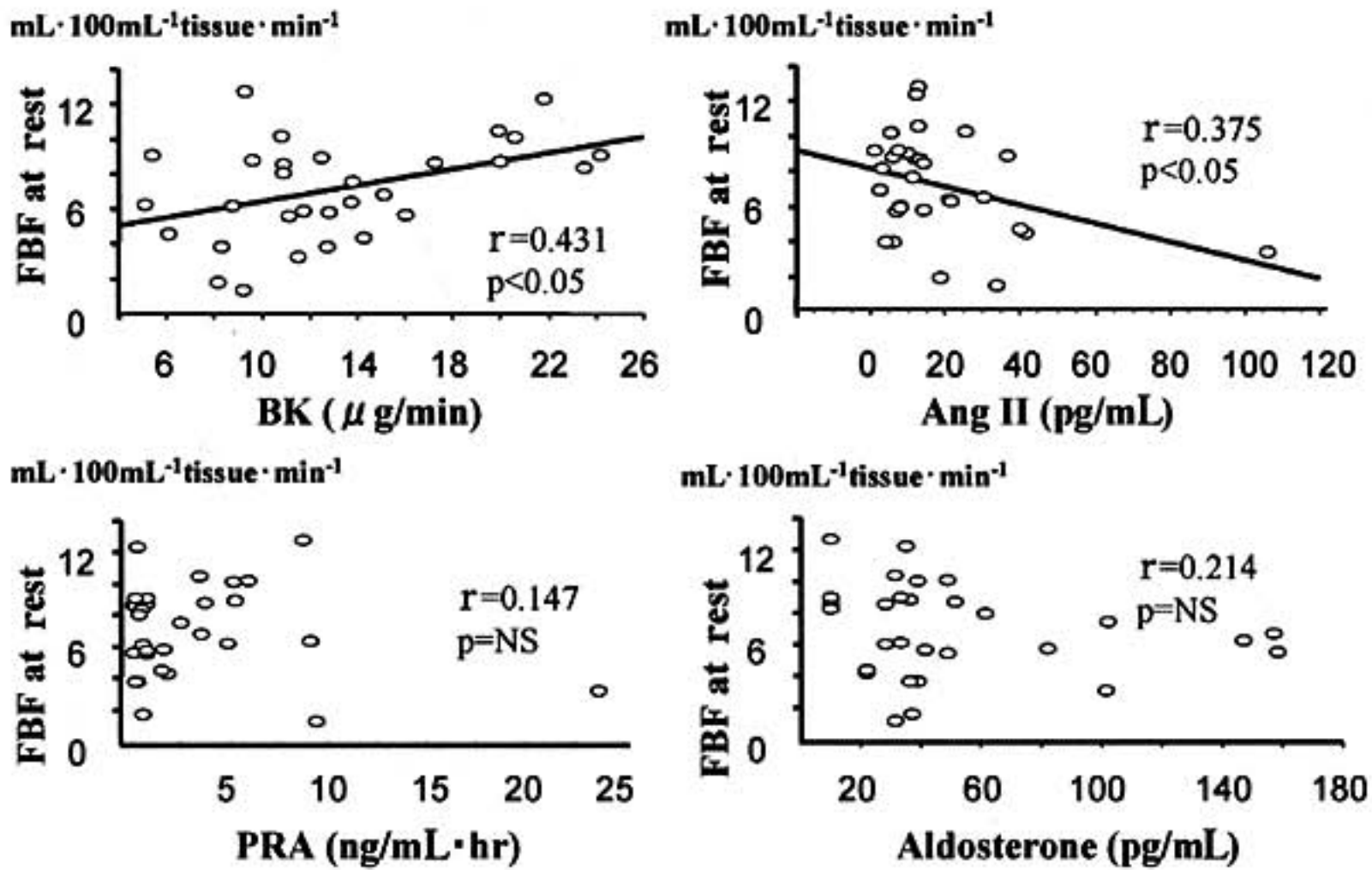


図1 Relation between FBA and bioactive substances

より、アンジオテンシンIIはNOと関係を有さず、血管収縮因子は内皮依存性血管拡張反応に影響しない可能性が示唆された。一方、ブラディキニンはNOと関係を有したが、血中ブラディキニンが増加している例ほど内皮依存性血管拡張反応は低下を示した。これはブラディキニンがNOを介した血管調節を行っていることを示唆しており、過去の文献<sup>1)</sup>によるブラディキニンの大部分はNOを介して血管に作用するとの報告と一致している。アセチルコリン負荷時の関係より、血中ブラディキニンが増加している例では血管拡張反応がすでに生じてしまっているためNOを介する血管拡張は反応せずすみ、逆に、血中ブラディキニンが減少している例ではあまり血管拡張反応が生じていないためNOを介する血管拡張が過剰に反応しなくてはならない可能性が考えられた。

ブラディキニンはNOを介して血管に作用する以外にプロスタグランジンなどを介した他の経路でNO

を放出するメカニズムが存在することが報告されている<sup>4)</sup>。近年の文献<sup>3)</sup>では、ブラディキニンの血管拡張反応は心不全例において保持されていると報告されており、さらに、ブラディキニンB<sub>2</sub>レセプターknockout miceはうっ血性心不全例を進展させると報告<sup>5)</sup>され、心不全例におけるvasomotor controlとしてのブラディキニンの重要性が報告されている。これらの報告より、NOが低下している心不全例のような状態では、低下したNOを補うためにブラディキニンが別の経路でNOの放出を導いている可能性を示唆している。われわれは、NO合成阻害薬であるL-NMMAを使用し、NOとブラディキニンの関係を追加検討した。NO合成阻害薬によりNOを遮断した結果、前腕血流量は低下する。しかし、本研究においてブラディキニンの低い例ほどL-NMMAによる%FBFの減少率は高かった。この結果は、ブラディキニン投与による血管拡張反応はL-NMMA投与によりキャンセルされ、ブラディキ

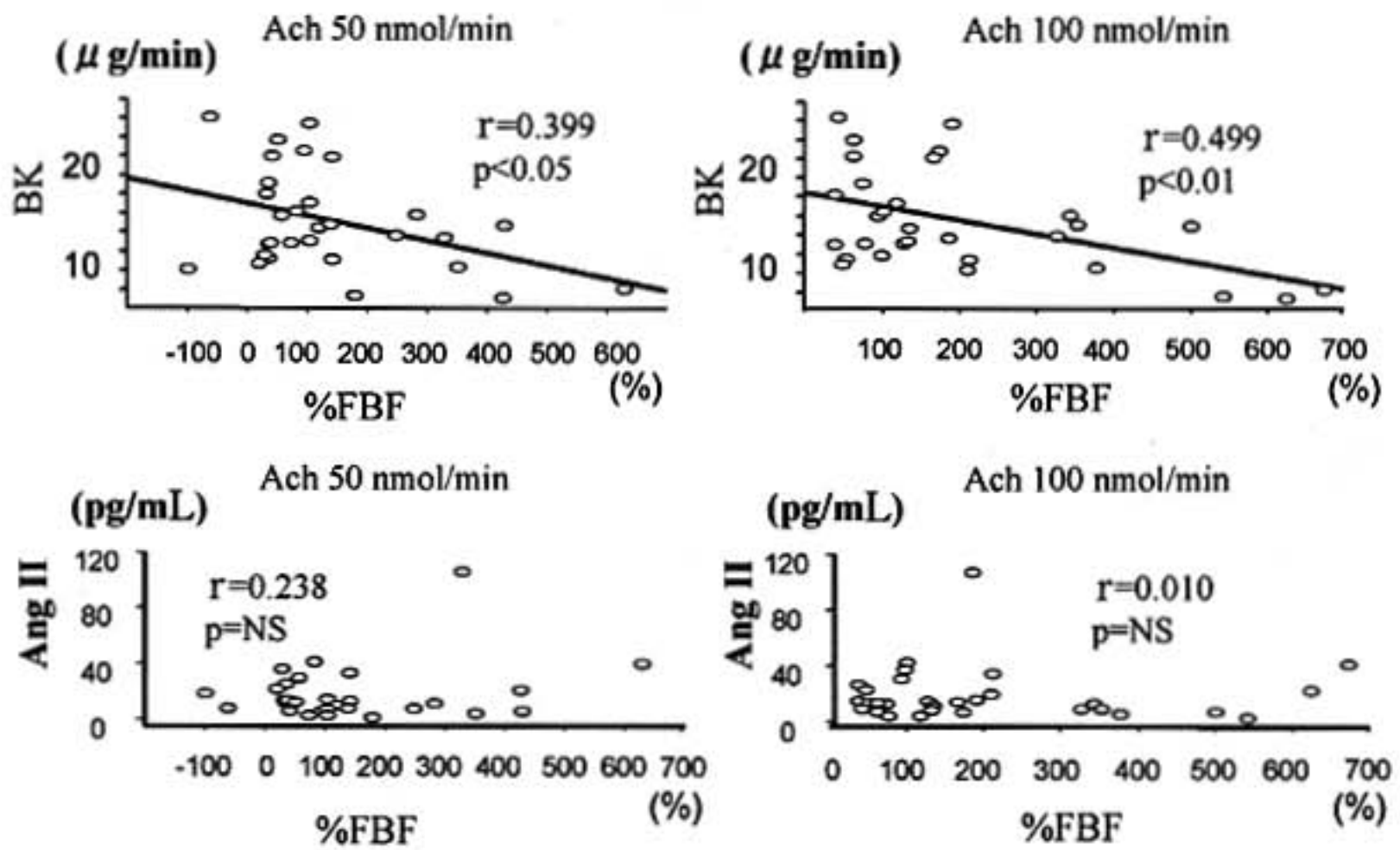


図2 Relation between %FBF and BK during Ach infusion

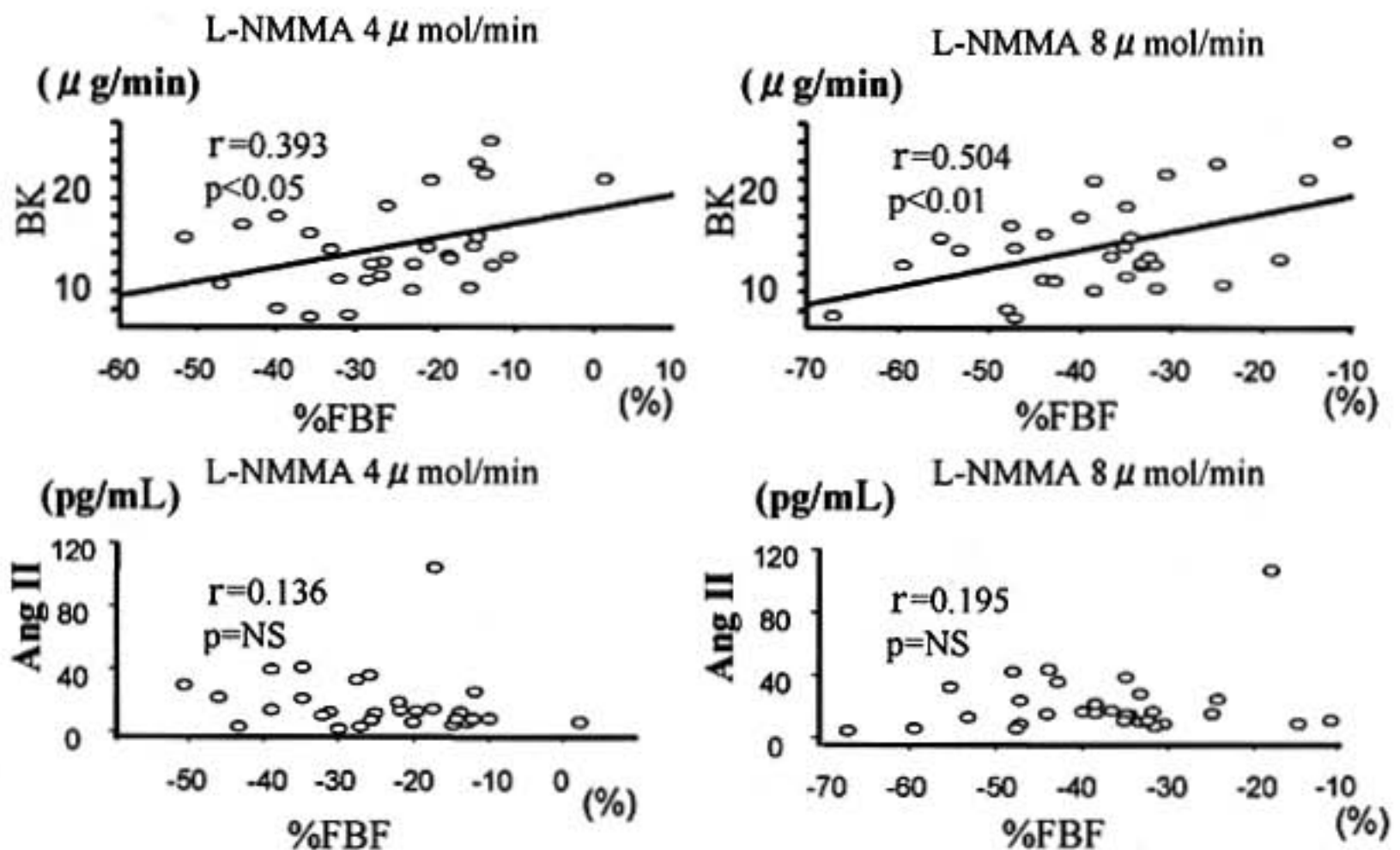


図3 Relation between %FBF and BK during L-MNNA infusion

ニンがNOの産生を増強するとの報告<sup>1)</sup>と一致している。ブラディキニンを介するNOの産生以外にNOを放出するメカニズムが存在するためL-NMMA投与によりすべてのNOが遮断され%FBFの減少率が高かったと考えられた。

ブラディキニンは強力なendogenous vasodilatorで血管内皮細胞から放出されており、血管内皮、平滑筋細胞にさまざまな影響を及ぼすと報告されている<sup>6)</sup>。本研究の結果はブラディキニンの作用の一端を観察し

ただけであり、今後さらなる検討が必要である。

§ 結語

慢性心不全例においてブラディキニンは血管内皮NOを介さずに作用している可能性が示唆された。

§ 文献

- 1) Takeshi K, Masahiro M, et al : Bradykinin-induced vasodilation of human coronary arteries



- in vivo* : Role of nitric oxide and angiotensin-converting enzyme. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **30** : 108-112
- 2) Helmut D, Daniel H, et al : Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992 ; **69** : 1596-1601
  - 3) Jin BS, Fabrice B, et al : Preserved vasodilator effect of bradykinin in dogs with heart failure. *Circulation* 1998 ; **98** : 2911-2918
  - 4) Zhu P, Zaugg CE, et al : Bradykinin improves postischaemic recovery in the rat heart : role of high energy phosphates, nitric oxide, and prostacyclin. *Cardiovasc Res* 1995 ; **29** : 658-663
  - 5) Costanza E, Roberta M, et al : Dilated and failing cardiomyopathy in bradykinin B<sub>2</sub> receptor knockout mice. *Circulation* 1999 ; **100** : 2359-2365
  - 6) Mombouli JV, Vanhoutte PM, et al : Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995 ; **35** : 679-705

## 運動習慣および炎症マーカーが冠動脈プラークに及ぼす影響

野村昌弘<sup>1)</sup> 中安紀美子<sup>1)</sup> 佐竹昌之<sup>1)</sup> 的場秀樹<sup>1)</sup> 小原 繁<sup>1)</sup> 河野奈緒<sup>2)</sup>  
村岡直子<sup>2)</sup> 藤本小百合<sup>2)</sup> 木村好孝<sup>2)</sup> 河野智仁<sup>2)</sup> 伊東 進<sup>2)</sup>

### § はじめに

2002年に16列マルチスライスCT(MDCT)が登場し、冠動脈狭窄の診断能は、評価可能例が88%、評価可能例でのsensitivity92%、specificity93%、negative predictive value97%と報告され、狭窄病変の診断には臨床応用可能なレベルに達してきている<sup>1)2)</sup>。さらに、MDCTは、CT値によるプラークの性状診断が可能で、急性冠症候群の原因となるlipid-rich soft plaqueの非侵襲的診断に有用であると報告されている<sup>3)</sup>。

また、運動習慣が、炎症性マーカーであるC-reactive protein (CRP)を低下させたり、冠動脈疾患を減少させると多くの報告がされている<sup>4)~6)</sup>。そこで今回、運動耐容能および炎症性マーカーが冠動脈プラークに及ぼす影響について、MDCTによるプラーク性状を評価して検討した。

### § 対象および方法

研究対象は50歳から78歳までの徳島大学病院循環器内科外来受診した症例30例について行った。Ramp法によるtreadmill運動負荷試験を施行し、呼気ガス分析により運動耐容能(最大酸素摂取量)を測定した。

MDCT装置は、16列検出器搭載Advanced Multi-Slice CT Aquilion (Superheart edition, Toshiba, Tokyo, Japan)を用いて心電図同期再構成法で実施した。冠動脈の造影は、上腕の正中皮静脈より非イオン性ヨード造影剤を自動注入器にて投与した。スキヤンの開始は、リアルプレップ法を用いた。冠動脈CT画像の再構成は、一心周期を20分割して撮像し、冠動脈描出ソフト(ZIOSOT M900 QUADRA)を使用し、

volume rendering, curved MPR画像, cross-sectional MPR画像を作成した。冠動脈壁に存在するプラークを検出し、CT値からその性状を評価した。また、高感度CRP (hs-CRP)を測定した。

### § 結果

図1は、72歳、女性のcurved MPR画像(A)およびcross-sectional MPR画像(B)を示した。curved MPR画像では、前下降枝に低吸収域および石灰化の混在した病変を認めた。冠動脈低吸収域でのcross-sectional MPR画像では、偏在性の低吸収病変の存在が認められた。この低吸収域のCT値は40.6HUであった。

図2は、最大酸素摂取量と高感度CRP、CT値との相関関係を示した。最大酸素摂取量と高感度CRPは有意な負の相関関係( $r=-0.38$ ,  $p<0.05$ )を、最大酸素摂取量とCT値は有意な正の相関関係( $r=+0.61$ ,  $p<0.05$ )を示した。

ロジスティック多変量解析では、運動耐容能は冠動脈プラーク安定の独立した指標であった。

### § 考察

冠動脈疾患の初発・進展抑制の重要性が唱えられているが、脂質改善作用だけではなく、近年、心血管系リスクの予測因子として炎症反応が注目されている。炎症に対するマーカーである高感度CRP (hs-CRP)を用いると、hs-CRP値が高まるにつれ初発心筋梗塞のリスクも有意に高まると報告されている<sup>7)8)</sup>。

また、MDCTの冠動脈疾患へのアプローチとして、冠動脈の狭窄病変の診断に加えて、冠動脈壁の評価が非侵襲的に行える利点がある。冠動脈プラークの診断は、心臓カテーテル時に行われる血管内超音波法による評価が臨床で行われているが、侵襲的であり繰り返し施行できない。したがって、MDCTによる冠動脈

<sup>1)</sup> 徳島大学総合科学部人間科学ウェルネス行動科学

<sup>2)</sup> 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部  
臓器病態治療医学

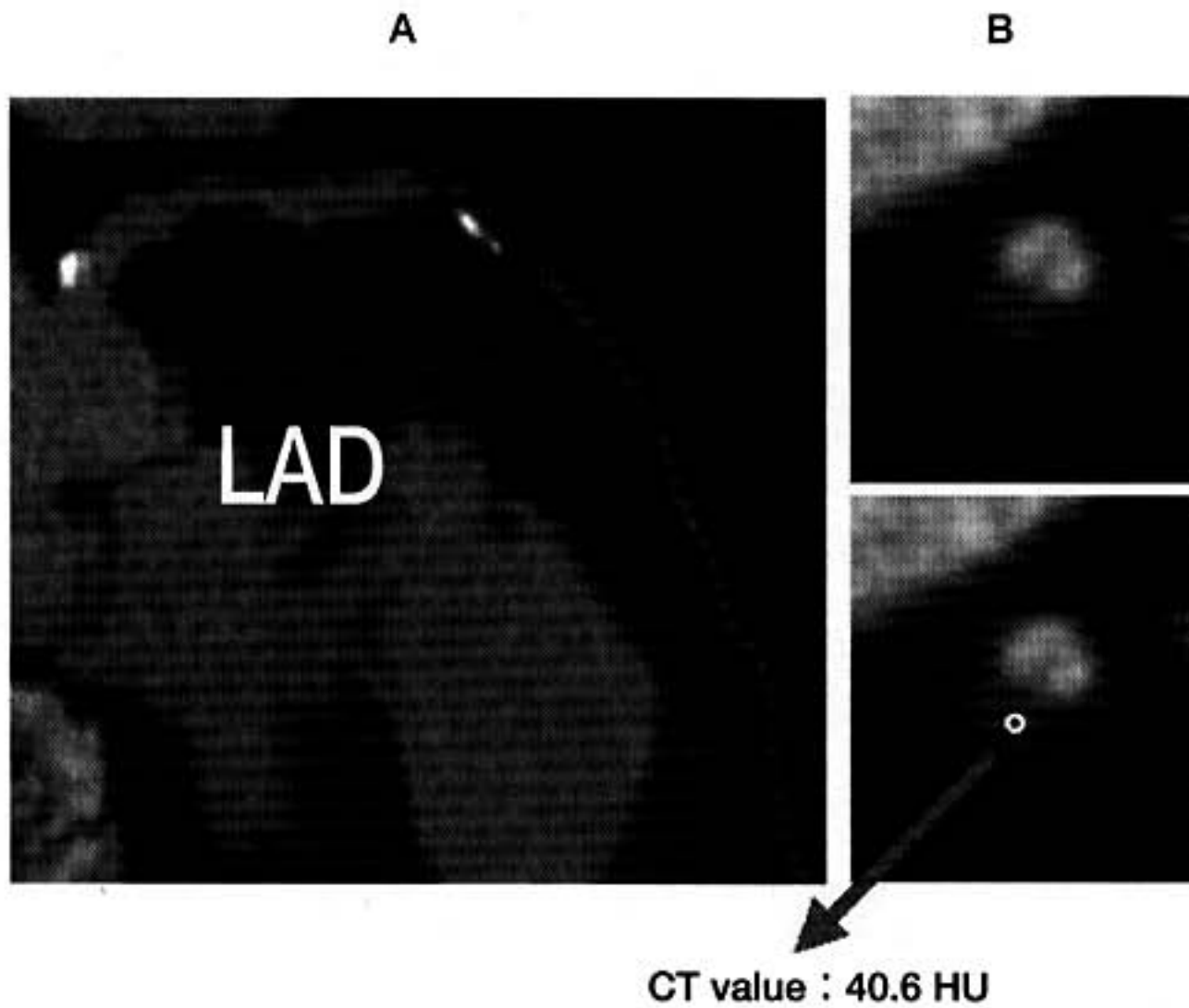


図1 curved MPR画像(A)およびcross-sectional MPR画像(B) (72歳, 女性)

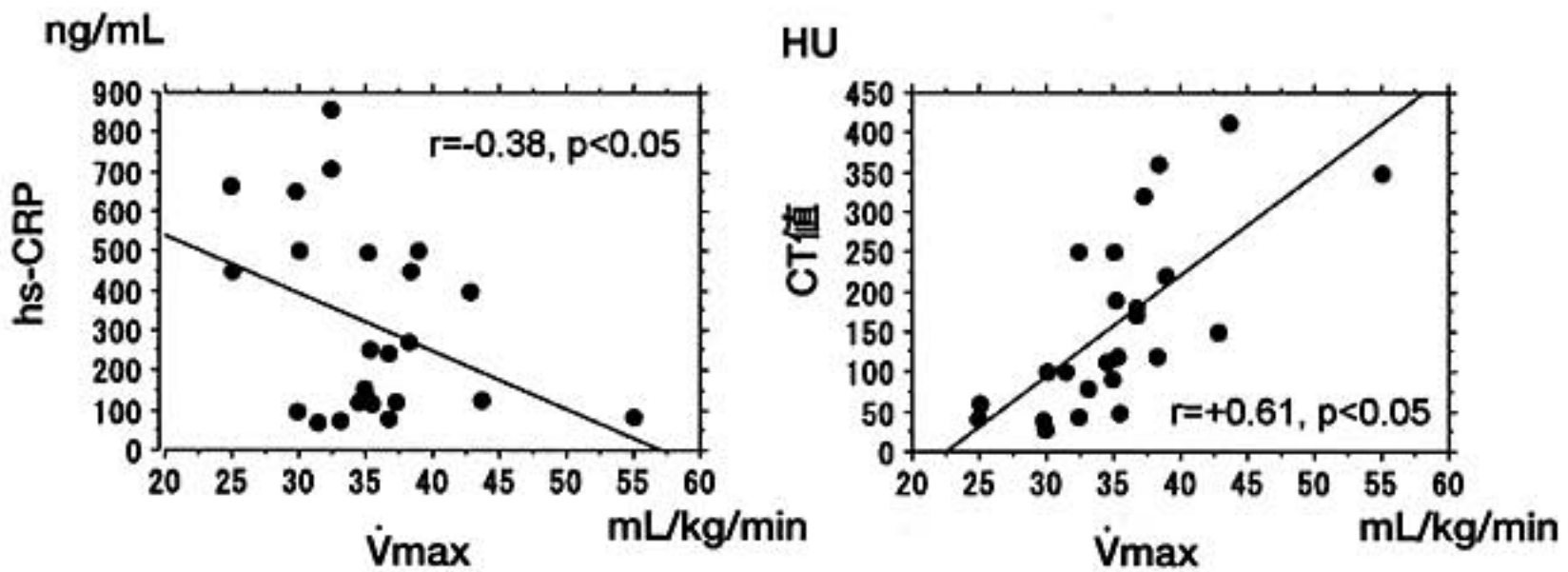


図2 最大酸素摂取量と高感度CRPおよびCT値との相関関係

診断は、冠動脈造影を超える情報があり、今回の検討でも、冠動脈プラークの性状を評価し得ると考えられる。

冠動脈における炎症がプラークの発生とその進展過程に深く関わっていると示唆されている。臨床検討では、血管炎症を示す患者において冠動脈イベントリスクが高いと示唆されている。さらに、Ridkerら<sup>9)</sup>は健康人における新規の心筋梗塞や脳卒中、閉塞性動脈硬化症の発症をhs-CRPにより予測し得ることを報告している。今回、最大酸素摂取量とhs-CRPが冠動脈プラークの性状にいかに関連しているかどうか検討した。

今回の検討では、運動耐応能と冠動脈プラーク性状の関連性が明らかとなった。運動習慣が炎症の軽減に貢献し、冠動脈疾患の一次および二次予防に有効と考

えられた。

### § 文献

- 1) Ropers D, Baum U, Pohle K, et al : Achenbach S. Detection of coronary artery stenoses with thin-slice multi-detector row spiral computed tomography and multiplanar reconstruction. *Circulation* 2003 ; **107** : 664-666
- 2) Schroeder S, Kopp AF, Baumbach A, et al : Noninvasive detection and evaluation of atherosclerotic coronary plaques with multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; **37** : 1430-1435

- 3) Moselewski F, Ropers D, Pohle K, et al : Comparison of measurement of cross-sectional coronary atherosclerotic plaque and vessel areas by 16-slice multidetector computed tomography versus intravascular ultrasound. *Am J Cardiol* 2004 ; **94** : 1294-1297
- 4) Chandra HR, Goldstein JA, Choudhary N, et al. Adverse outcome in aortic sclerosis is associated with coronary artery disease and inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; **43** : 169-175.
- 5) Engstrom G, Stavenow L, Hedblad B, et al : Inflammation-sensitive plasma proteins and incidence of myocardial infarction in men with low cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 ; **23** : 2247-2251.
- 6) Rosenson RS, Koenig W : Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003 ; **92**(1A) : 10i-18i
- 7) Tully MA, Cupples ME, Chan WS, McGlade K, Young IS : Brisk walking, fitness, and cardiovascular risk : A randomized controlled trial in primary care. *Prev Med* 2005 ; **41** : 622-628
- 8) Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers : a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; **45** : 1563-1569.
- 9) Ridker PM, Morrow DA : C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Cardiol Clin* 2003 ; **21** : 315-325

## 心臓再同期療法患者における運動耐容能の評価にあたっての問題点

小笹寧子<sup>1)</sup> 岡野嘉明<sup>2)</sup> 静田 聡<sup>1)</sup> 土井孝浩<sup>1)</sup> 西尾由紀子<sup>1)</sup> 西山 慶<sup>1)</sup>  
久保摩里子<sup>1)</sup> 米田智也<sup>2)</sup> 土師陽子<sup>2)</sup> 春名和代<sup>2)</sup> 木村 剛<sup>1)</sup> 北 徹<sup>1)</sup>

### § はじめに

QRS幅の拡大を認める重症心不全患者において、心臓再同期療法 (cardiac resynchronization therapy: CRT) は収縮の同期性を改善させることで血行動態を改善させる。CRTにより運動耐容能の指標である最高酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) の増加がみられることが報告されており、CRTの効果判定の客観的指標として重要視されている<sup>1)</sup>。われわれの施設では重症心不全患者に対し積極的にCRTを施行している。CRT術前は人口呼吸管理を要するような血行動態不安定例も多かったが、患者の状態の許す限り積極的に呼気ガス併用心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise test: CPET) を施行しCRTの運動耐容能に及ぼす効果を観察した。

### § 方法

当院では2003年8月より2005年3月までに総数30例にCRTを施行した。このうち4例でCRT施行前および施行後 (6カ月後) にNYHA分類、左室駆出率、CPETの各指標を比較した。さらに、CPET施行中の心電図変化について個別に検討した。運動負荷方法は10W ramp負荷プロトコル (エルゴメータ) またはWeber-Janickiプロトコル (トレッドミル) とし、各症例においては同一プロトコルを用いて評価した。また、1症例においてはCRTのレートレスポンス設定を変更し再度CPETを施行した。

### § 結果

平均観察期間6カ月においてCRTを施行した全30

例において、死亡は1例で、平均NYHA分類は3.2から2.1に、平均左室駆出率は26%から34%に、それぞれ有意な改善を認めた ( $p < 0.005$ )。表1に心肺運動負荷試験をCRT施行前後で施行した4症例における各指標の推移を示す。ここに示す4症例でも、NYHA分類および左室駆出率は改善傾向を認めた。しかし、CPETで評価したpeak  $\dot{V}O_2$ は施行前と施行後6カ月の比較で4症例中3症例においては増加傾向を認めたが、1症例 (症例4) においては逆に低下を認めた。この症例4では、CRT施行後6カ月のCPETにて運動負荷量の増加にも関わらず、心拍数の増加が全く認められなかった。症例4においてレートレスポンス設定を変更し3日後に再度施行したCPETでは、運動負荷量の増加に応じた心拍数の上昇が認められ、peak  $\dot{V}O_2$ は著明に改善した (表2)。

### § 考察

心不全患者の重症度の判定、治療効果の判定および生命予後の予知因子として、運動耐容能の評価は重要な位置づけにある。運動耐容能の評価法には、①主治医による主観的評価指標であるNYHA分類、②患者による主観的評価指標であるSASスコア、③大雑把にはあるが客観的評価指標である6分間歩行試験、④精確な客観的評価が可能であるCPETがある。この中でも特に、CPETによって得られるpeak  $\dot{V}O_2$ の値は、単独でも最も優れた生命予後の予知因子といわれ、心臓移植の適応はpeak  $\dot{V}O_2$ が14mL/kg/分以下の予後不良患者に限るとされている (Manciniら)<sup>2)</sup>。CRTの効果判定の指標としてもpeak  $\dot{V}O_2$ の評価は重要視されている<sup>1)</sup>。しかしながら、CRT患者では、徐脈性不整脈を合併している症例や、 $\beta$ 遮断薬やアミオダロンなどの徐脈化作用を有する薬剤の投与により自己脈が抑制されており、運動時の脈拍上昇も完全にペースメー

1) 京都大学医学部附属病院循環器内科

2) 京都大学医学部附属病院検査部

表1 心肺運動負荷試験を再同期療法施行前後で施行した4症例における各指標の推移

施行前(施行後)	症例1: 70歳M, DCM	症例2: 77歳M, DCM	症例3: 53歳M, DCM	症例4: 69歳M, DHCM
NYHA分類	3(2)	3(2)	3(2)	3(2)
左室駆出率(%)	24(32)	16(22)	40(50)	25(36)
負荷プロトコル	10W ramp	10W ramp	10W ramp	Weber-Janicki
合計運動時間(秒)	522(690)	450(530)	507(550)	375(330)
安静時 HR(bpm)/調律※	95/s(77/p)	75/af(81/p)	60/af(81/p)	71/af(80/p)
負荷終了時 HR(bpm)/調律※	139/s(141/p)	158/af(88/p)	100/af(82/p)	101/af(80/p)
負荷終了時 息切れのBorg指数	20(18)	17(18)	17(15)	17(19)
負荷終了時 下肢疲労のBorg指数	18(20)	20(20)	19(19)	16(17)
peak $\dot{V}O_2$ (mL/kg/分)	15.4(18.9)	12.3(13.2)	12.9(14.3)	16.1(11.4)
AT(mL/kg/分)	7.7(11.2)	5.8(7.6)	9(7.3)	7.1(6.2)
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	39.8(27.6)	41.4(38.6)	29.1(40.6)	41.9(43.9)

※略語 HR: heart rate, s: sinus rhythm, af: atrial fibrillation or atrial flutter, p: pacing

表2 症例4 レートレスポンス設定変更前後の心肺運動負荷試験の各指標の比較

	DDD	DDDR
ペーシング モード	DDD	DDDR
基本レート	80	80
上限トラッキングレート	120	120
心肺運動負荷試験施行日	2005/5/24	2005/5/27
負荷プロトコル	Weber-Janicki	Weber-Janicki
合計運動時間(秒)	330	360
安静時 HR(bpm)/調律	80/p	80/p
負荷終了時 HR(bpm)/調律	80/p	116/p
負荷終了時 息切れのBorg指数	19	17
負荷終了時 下肢疲労のBorg指数	17	19
peak $\dot{V}O_2$ (mL/kg/分)	11.4	14.9
AT(mL/kg/分)	6.2	9.6
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	43.9	37.5

※略語 表1に準ずる

かに依存している症例が多い。このような患者においては、CRTのレートレスポンス設定が適切でない場合、例えCRTの有効例であっても運動中に十分な心拍数の増加が得られないために心拍出量の増加が制限され、peak  $\dot{V}O_2$ も低値に留まる。また、心拍応答が不適切であることはpeak  $\dot{V}O_2$ のみではなく、嫌気性代謝閾値(anaerobic threshold: AT)や二酸化炭素等量( $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope)などの亜最大運動負荷における運動耐容能の指標にも悪影響を及ぼし、その結果患者の日常生活活動は制限される。したがってCRTにおいては、CPETにより運動時の脈拍上昇が適切かどうかを確認し、必要であればレートレスポンス設定を見直し、再度運動負荷試験によりレスポンスが適正に作動していることを確認するべきである。一方、低左室機能例に対するペースメーカーのレートレスポンス設定はバックアップペーシングに比して生命予後が不良であることが報告されている<sup>3)</sup>。CRTのレートレスポンス設定についてはまだ一定の見解はないが、今後の検討を要する。

## § 結語

心臓再同期療法患者において心肺運動負荷試験から得られる指標を評価する際には、心電図での運動負荷中の心拍応答に十分注意する必要がある。

## § 文献

- 1) William TA, et al: Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1845-1853
- 2) Donna M. Mancini, et al: Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; **83**: 778-786
- 3) The DAVID Trial Investigators: Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator. *JAMA* 2002; **288**: 3115-123

## インスリン抵抗性は運動耐容能に関連する

安達 仁<sup>1)</sup> 大野富雄<sup>2)</sup> 小栗正人<sup>2)</sup> 鶴谷英樹<sup>1)</sup> 櫻井繁樹<sup>1)</sup> 笈田 浩<sup>1)</sup>  
内藤滋人<sup>1)</sup> 外山卓二<sup>1)</sup> 星崎 洋<sup>1)</sup> 大島 茂<sup>1)</sup> 谷口興一<sup>1)</sup>

### § 背景

近年、虚血性心疾患のみならず心不全におけるインスリン抵抗性(IR)の関与が注目されている。拡張型心筋症ではインスリン抵抗性が増悪<sup>1)</sup>し、心不全の程度が強く運動耐容能が低いほどインスリン感受性が低いことが示されている<sup>2)</sup>。運動耐容能は運動中の心機能と密接に関連するが、運動中の心機能や運動耐容能とインスリン抵抗性との関連を観察した報告はない。今回、心疾患患者の運動耐容能および運動中の心機能とインスリン抵抗性の関連を、インスリン抵抗性を詳細に評価できるグルコースクランプ法にて検討した。

### § 方法

陈旧性心筋梗塞、拡張型心筋症、高血圧性心臓病を基礎疾患とする心疾患患者9名(63.6±6.2歳、LVEF41.2±18.0%、BMI23.6±5.2、空腹時血糖181.8±123.9mg/dL、最大酸素摂取量15.3±3.6mL/分/kg)を対象とした。ACE阻害薬を3名、β受容体遮断薬を4名、インスリン治療を5名が受けていた。

インスリン抵抗性はDeFronzoらの方法<sup>3)</sup>にのっとり人工膵臓(STG-22, 日機装)を用いてグルコースクランプ法(euglycemic hyperinsulinemic clamp technique)にて測定し、糖注入率(glucose infusion rate: GIR)をインスリン抵抗性の指標とした。運動耐容能は呼気ガス分析装置(AE-300S, ミナト医科学)を用いてRampプロトコルを自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験にて評価した。グルコースクランプと心肺運動負荷試験は2日以内に施行した。

### § 結果

GIRと運動耐容能の関連を図1に示す。嫌気性代謝閾値(AT)とは $r=0.548$ ( $p<0.01$ )、最大酸素摂取量とは $r=0.581$ ( $p<0.01$ )の良好な正の相関関係が認められた。

また、運動中の心機能の指標である最高酸素脈との関連については、 $r=0.535$ と、やはり良好な正の相関関係が認められた(図2A)。最高酸素脈はβ受容体遮断薬の影響を受ける指標であるため、β受容体遮断薬服用中の患者は検討対象からはずした。

一方、血管内皮細胞機能および肺血流量に関連する $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeとは $r=-0.218$ と相関関係は認められなかった(図2B)。

### § 考察

今回、インスリン抵抗性は心疾患患者の運動耐容能および運動中の心機能と関連することを示した。

インスリン抵抗性が心機能を低下させることは実験的にも証明されている。ラットを用いた検討では、インスリン抵抗性を示すラットにおいてインスリンに対する単離心筋の収縮応答性が低下していることが示されている<sup>4)</sup>。別の検討では、high fat dietのラットではlow fat dietのラットに比してインスリンに対する最大収縮力は変わらないものの回復応答が減弱し、心拡張能の低下を示唆するものではないかと考察されている<sup>5)</sup>。

この減少は、一部、遺伝子レベルで説明可能である。すなわち、HFDラットではリアノジン受容体(RyR)とSERCA2aには変化はないものの、フォスフォランバンの遺伝子発現およびリン酸化が減弱していることが同じ報告で示されている<sup>5)</sup>。

さらに、インスリンが酸化ストレスによるアポトーシスから心筋細胞を保護することも報告されており<sup>6)</sup>、インスリン抵抗性の存在はアポトーシスを増悪させる

<sup>1)</sup> 群馬県立心臓血管センター循環器内科

<sup>2)</sup> 同 糖尿病内科

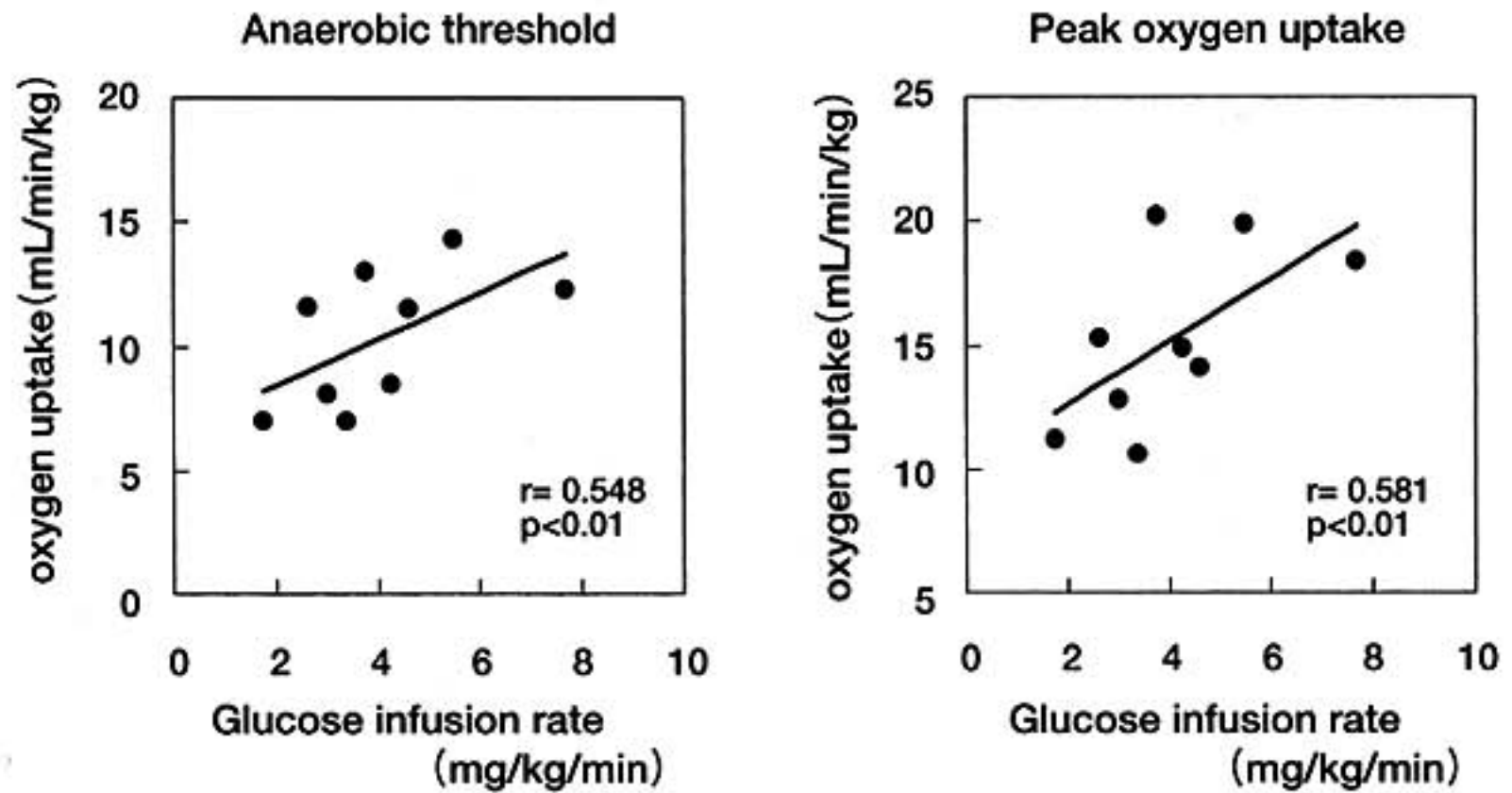


図1 インスリン抵抗性と運動耐容能との相関

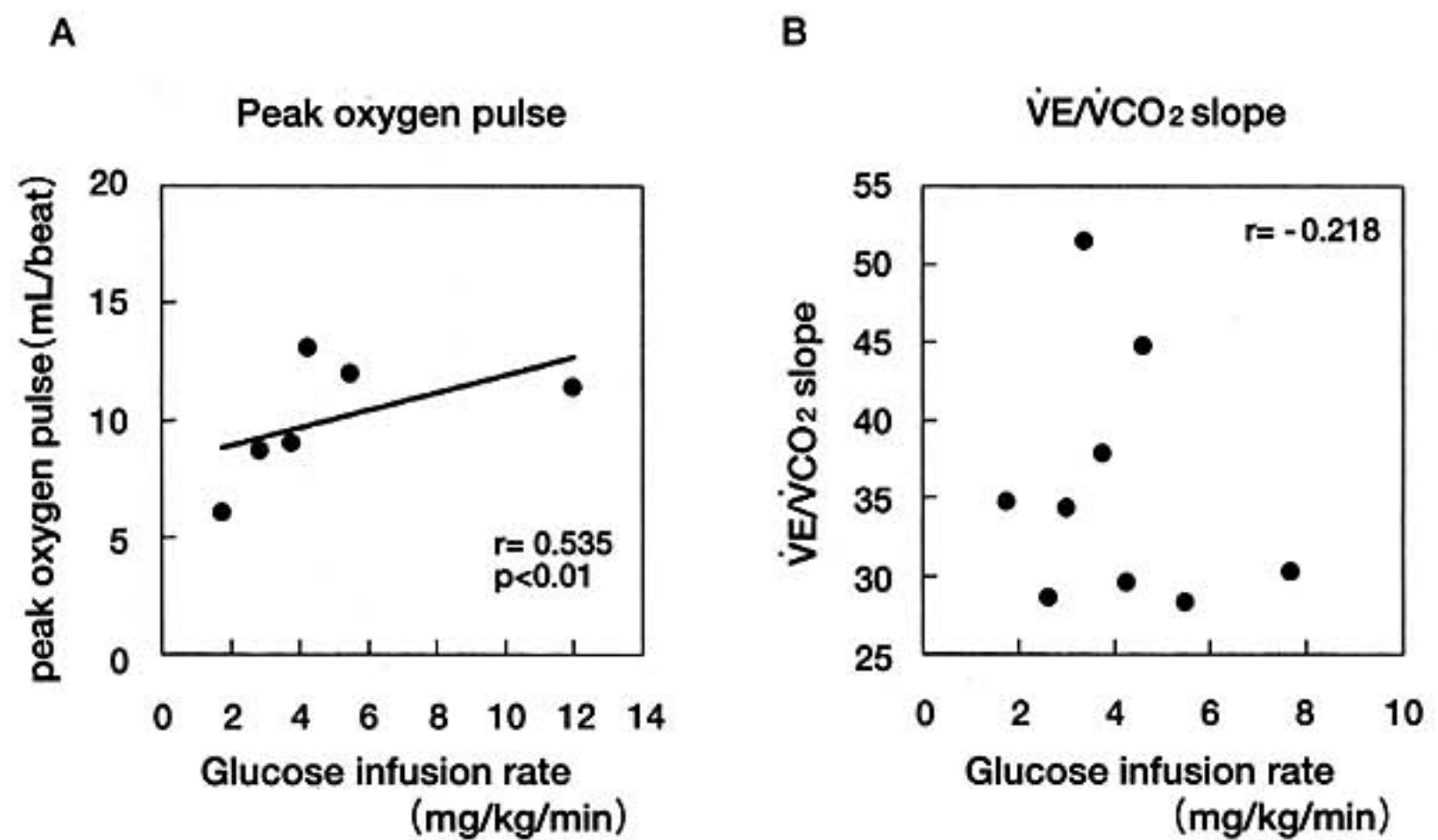


図2 インスリン抵抗性と最高酸素脈および $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeとの相関

可能性が示唆される。

インスリンは、もちろん心筋細胞のみならず血管内皮細胞に強力な影響を及ぼす。すなわち、インスリン存在下では末梢血管の血流量は基礎レベルで増加しており、運動中は内皮細胞依存性に血管拡張能を増加させることが示されている<sup>7)</sup>。冠血流量のインスリン依存性増加応答が糖尿病では減弱することも示されている<sup>8)</sup>。

このように、インスリン抵抗性は心機能を遺伝子レベルで制御するとともに、血管内皮細胞機能にも影響

を与えている。今回の検討では、運動中の心機能と運動耐容能ともにインスリン抵抗性と相関するが、肺血流量に關与する $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeとは相関しないことが示された。運動耐容能を規定する因子は種々あるが、心機能はその重要な因子の一つである。今回、インスリン抵抗性が高いほど運動耐容能が低下していたのは、心機能の低下が關与していた可能性がある。もちろん、血管内皮細胞機能の低下も関連したと思われるが、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeがインスリン抵抗性と関連なかったことより、血管内皮細胞機能の低下は今回の検討で



は関与は薄かった可能性がある。

今回の検討の重要な問題点は、インスリン抵抗性と運動耐容能および運動中の心機能減弱が原因であるか結果であるか不明な点である。運動耐容能の低下が脂肪細胞やサイトカインの増加を来してインスリン抵抗性を導いた可能性もある。

## § 結論

インスリン抵抗性は慢性心不全患者において運動耐容能および運動中の心機能と良好な相関を示した。心不全患者においては、インスリン抵抗性は新たな治療のターゲットになる可能性がある。

## § 文献

- 1) Witteles RM, Wilson Tang WH, Jamali AH, et al : Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy. A possible etiologic link. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; **44** : 78-81
- 2) Swan JW, Anker SD, Walton C, et al : Insulin resistance in chronic heart failure : relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **30** : 527-532
- 3) DeFronzo, RA, Tobin JD, Anders R : Glucose clamp technique : a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 ; **237** : E214-E223
- 4) Ren J, Sowers JR, Walsh MF, et al : Reduced contractile response to insulin and IGF-I in ventricular myocytes from genetically obese Zucker rats. *Am J Physiol* 2000 ; **279** : H1708-1714
- 5) Ouwens DM, Boer C, Fodor M, et al : Cardiac dysfunction induced by high-fat diet is associated with altered myocardial insulin signalling in rats. *Diabetologia* 2005 **48**, 1229-1237
- 6) Aikawa R, Nawano M, Gu Y, et al : Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of P13 Kinase/Akt. *Circulation* 2000 ; **102** : 2873-2879
- 7) Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, et al : Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. *J Clin Invest* 1994 ; **94** : 1172-1179
- 8) Jagasia D, Whiting JM, Concato J, et al : Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on myocardial insulin responsiveness in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 2001 ; **103** : 1734-1739

## 慢性心不全患者における運動耐容能改善と 睡眠呼吸障害の改善に関する検討

長田尚彦<sup>1)</sup> 木田圭亮<sup>1)</sup> 米山喜平<sup>1)</sup> 鈴木健吾<sup>1)</sup> 田村政近<sup>1)</sup> 宇野正人<sup>1)</sup>  
井上康二<sup>1)</sup> 林 明生<sup>1)</sup> 高橋英二<sup>1)</sup> 東 伸行<sup>1)</sup> 鈴木香絵<sup>1)</sup> 関 敦<sup>1)</sup>  
鮫島久紀<sup>1)</sup> 大宮一人<sup>1)</sup> 三宅良彦<sup>1)</sup> 井澤数大<sup>2)</sup> 渡辺 敏<sup>2)</sup> 神澤葉子<sup>3)</sup>

### § はじめに

慢性心不全患者(chronic heart failure: CHF)における睡眠呼吸障害(sleep disordered breathing: SDB)の合併は非常に頻度が高く, SDBの程度は予後などとも関連していることが知られている. 2004年4月よりCHF患者に合併したSDBに対して夜間の在宅酸素療法が適応されるようになった<sup>1)</sup>. その適応基準はNew York Heart Association(NYHA)分類でNYHAがⅢ度以上であり, 睡眠時にチェーンストークス呼吸が認められ無呼吸低呼吸指数(apnea hypopnea index: AHI)が20回/時間以上であることとされている. しかしながら, CHF患者におけるSDBの程度がどのように心不全重症度と関連して, 特に運動耐容能やサイトカイン, 神経体液性因子との関連は報告がほとんどない. 本研究はCHF患者におけるSDBが生じやすい臨床的な背景を検討し, 重症度指標との関連性を検討することを目的とした.

### § 方法

対象症例は, 臨床症状の安定した当院に心不全入院を行った慢性心不全患者50名を対象とした(平均 $56.0 \pm 12.5$ 歳). 対象症例は全例, 入院時うっ血性心不全のため入院加療を行い, 入院中の心臓超音波検査または左室造影でび慢性の左室収縮力低下を認めていた. うち26名に関しては6カ月後に再評価目的で心肺運動負荷試験(CPX)および採血検査を行った.

#### 1) 睡眠呼吸障害評価

SDB評価はPSG(帝人社製スリープウォッチャー)または簡易PSG検査(帝人社製モルフェースR)を使用し

た. 睡眠中のデータは専門の検査技師によりマニュアル解析が施行され, 呼吸イベントの解析は10秒以上気流の停止が持続したものを無呼吸とカウントし, 50%以上の気流の低下に3%以上の酸素飽和度低下を伴ったものを低呼吸と定義した. PSG検査は心不全入院中を行い, 退院直前の臨床的に安定した時期で施行された.

#### 2) 心肺運動負荷試験

対象者は心不全退院後に運動耐容能評価目的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(CPX)を施行した. 自転車エルゴメータはLODE社製CORIVAL400, フクダ電子社製ML-5000を用いた. Ramp負荷は3分間の安静後, 3分間の0または20wattsのwarming-upの後に, 6秒間に1wattずつ増加する方法を使用した. 呼気ガス分析はミナト医科学社製エアロモニターAE-300Sを使用した. 採取された呼気ガスデータより30秒ごとの酸素摂取量を算出し, 酸素摂取量が最大になった値を最高酸素摂取量( $\text{peak } \dot{V}O_2$ )とした. また $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeは縦軸に $\dot{V}E$ , 横軸に $\dot{V}CO_2$ をプロットして呼吸性代償点まで一時回帰した直線の傾きとして算出した. 検査は退院後比較的臨床的に安定している時期を選び, 睡眠呼吸障害評価より2カ月以内で施行されている.

また6カ月後に患者より再評価目的で再度心肺運動負荷試験を施行した. 6カ月後の値から初回の検査の値を引いた変化量を $\Delta$ として算出した.

#### 3) 採血検査

心肺運動負荷試験開始前に20分間の安静後に, 留置したカテーテルより採血を行った. 血漿ノルアドレナリン(NA), 脳性利尿ペプチド(BNP), 腫瘍壊死因子可溶性受容体1 (sTNFR-1)を測定した. 採血検査は初回, 6カ月後の心肺運動負荷試験ともに負荷試験直前に施行した.

<sup>1)</sup> 聖マリアンナ医科大学循環器内科

<sup>2)</sup> 同 リハビリテーション部

<sup>3)</sup> 同 臨床検査部

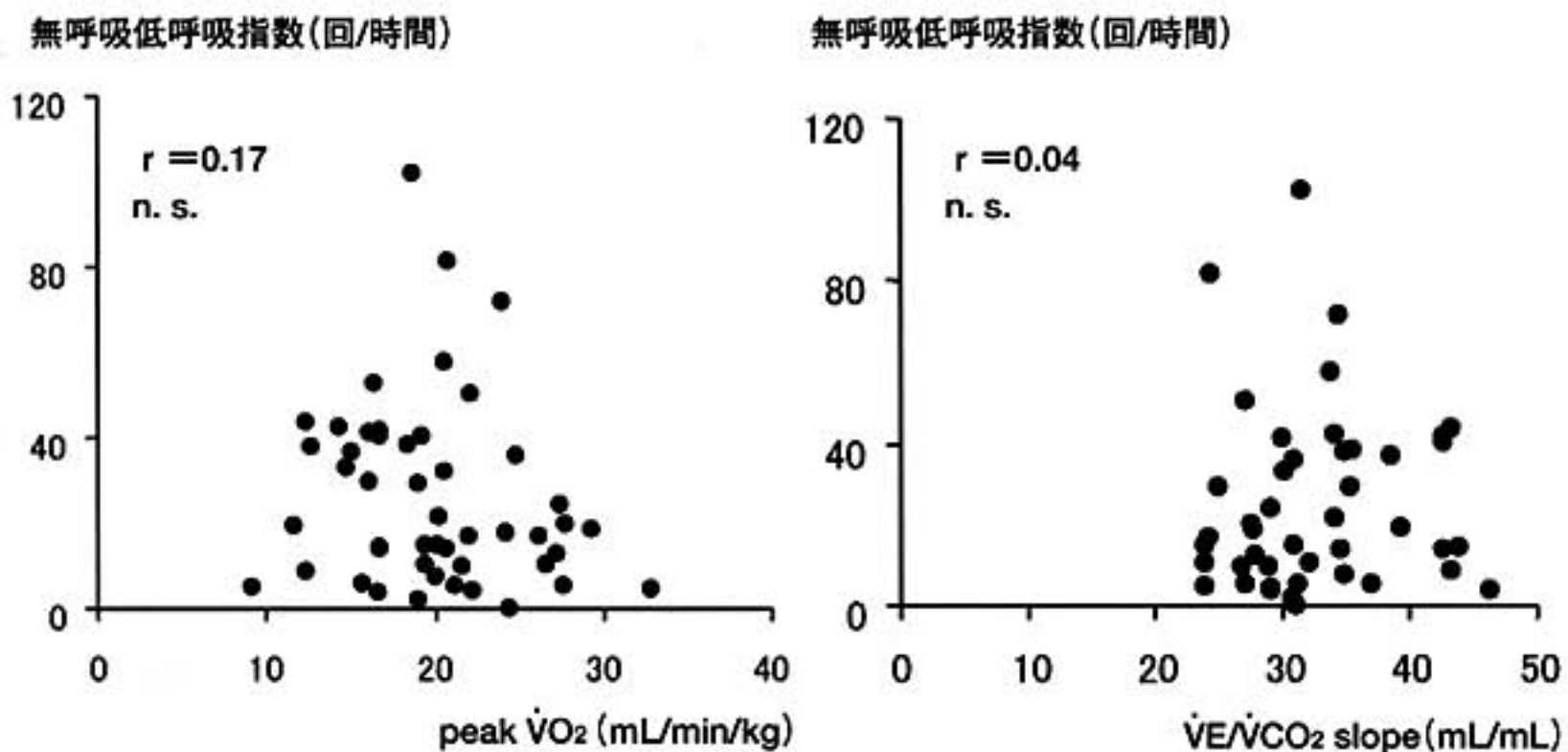


図1 慢性心不全患者における運動耐容能と睡眠呼吸障害の関係について

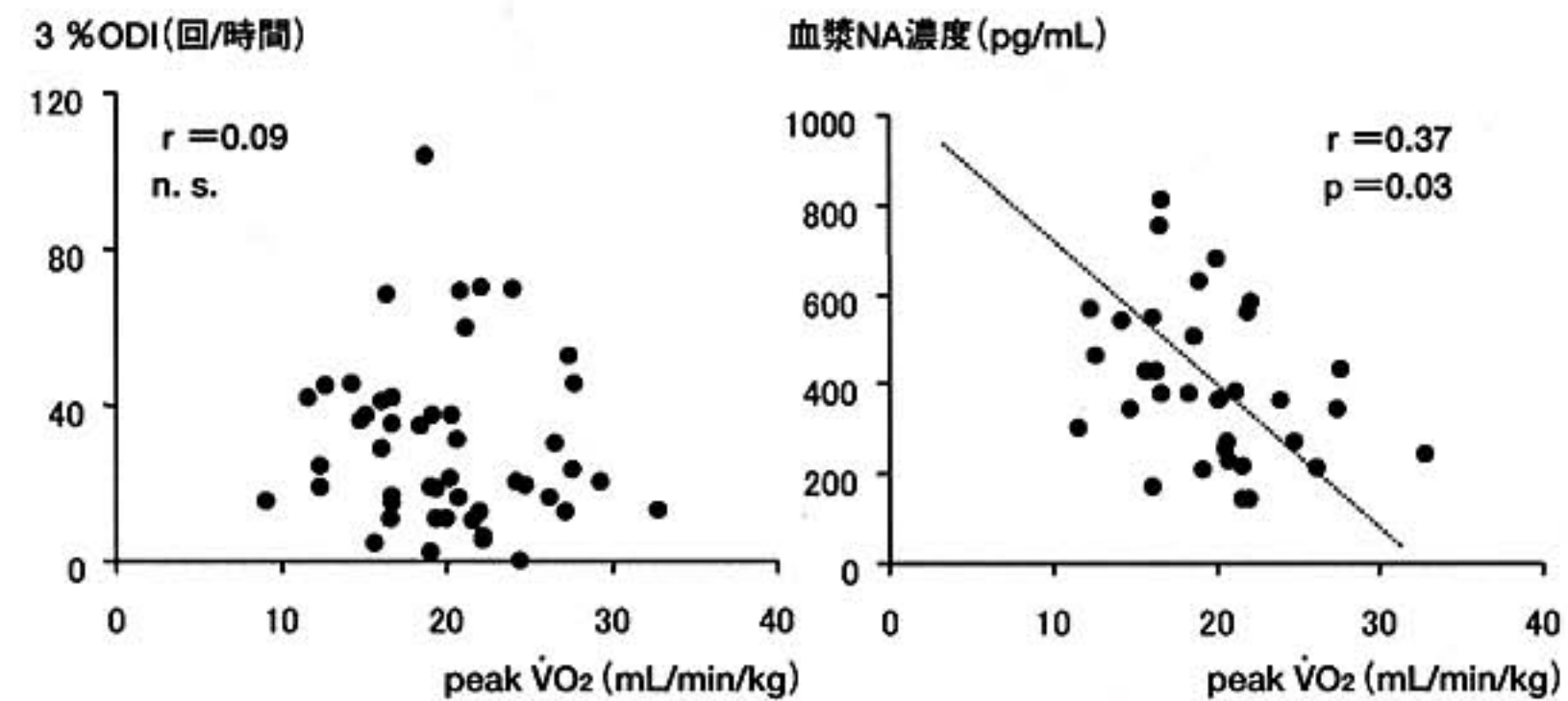


図2 慢性心不全患者における運動耐容能と3%ODIおよびNA濃度の関連について

#### 4) 統計学的検定

測定値はいずれも平均値±標準偏差で示し、各群間の比較にはStudent *t* 検定を用いた。相関関係の検定は直線の回帰分析を用いて検討した。すべて $p < 0.05$ と統計学的有意水準とした。

### § 結果

#### 1) 患者背景

全対象者の平均年齢は $56.0 \pm 12.5$ 歳で、男性45名であった。基礎疾患の内訳は拡張型心筋症(DCM)35例、陳旧性心筋梗塞(OMI)12例であった。身長 $165.8 \pm 5.8$ cm、体重 $66.9 \pm 13.0$ kgと肥満を認めない対象者が中心であった。退院時または外来初回時の平均血中BNP濃度は $202.8 \pm 164.9$ pg/mLであり、退院時の左室駆出分画(EF)の平均値は $35.9 \pm 15.2\%$ であった。

#### 2) CHF患者のSDBの程度

対象者の平均AHIは $25.5 \pm 21.7$ 回/時間であり、平均

中枢性無呼吸指数は $8.1 \pm 11.0$ 回/時間であった。AHIが5回/時間以下でSDBが存在しなかった症例は6例のみであり、われわれの対象者におけるSDBの有病率は88.0%であった。AHIが20回/時間以上の中等症SDBを有した症例は23名で全体の46%であった。23名のうち中枢性無呼吸が閉塞性無呼吸より多く認められた中枢性優位の症例は19名であり、全体の38%であった。

#### 3) 睡眠呼吸障害の程度と運動耐容能の関連

SDBの程度を示すAHIはpeak  $\dot{V}O_2$ と関連は $r=0.17$ であり、関連性は認めなかった。またAHIと $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeの関連性は $r=0.04$ であり、同様に関連性を認めなかった(図1)。peak  $\dot{V}O_2$ は閉塞性無呼吸指数と $r=0.01$ と相関関係は認められなく、中枢性無呼吸指数と $r=0.09$ と相関関係は認めなかった。peak  $\dot{V}O_2$ は酸素飽和度の低下の程度を示す3%ODI(oxygen desaturation index)とは、 $r=0.09$ と相関を示さなかつ

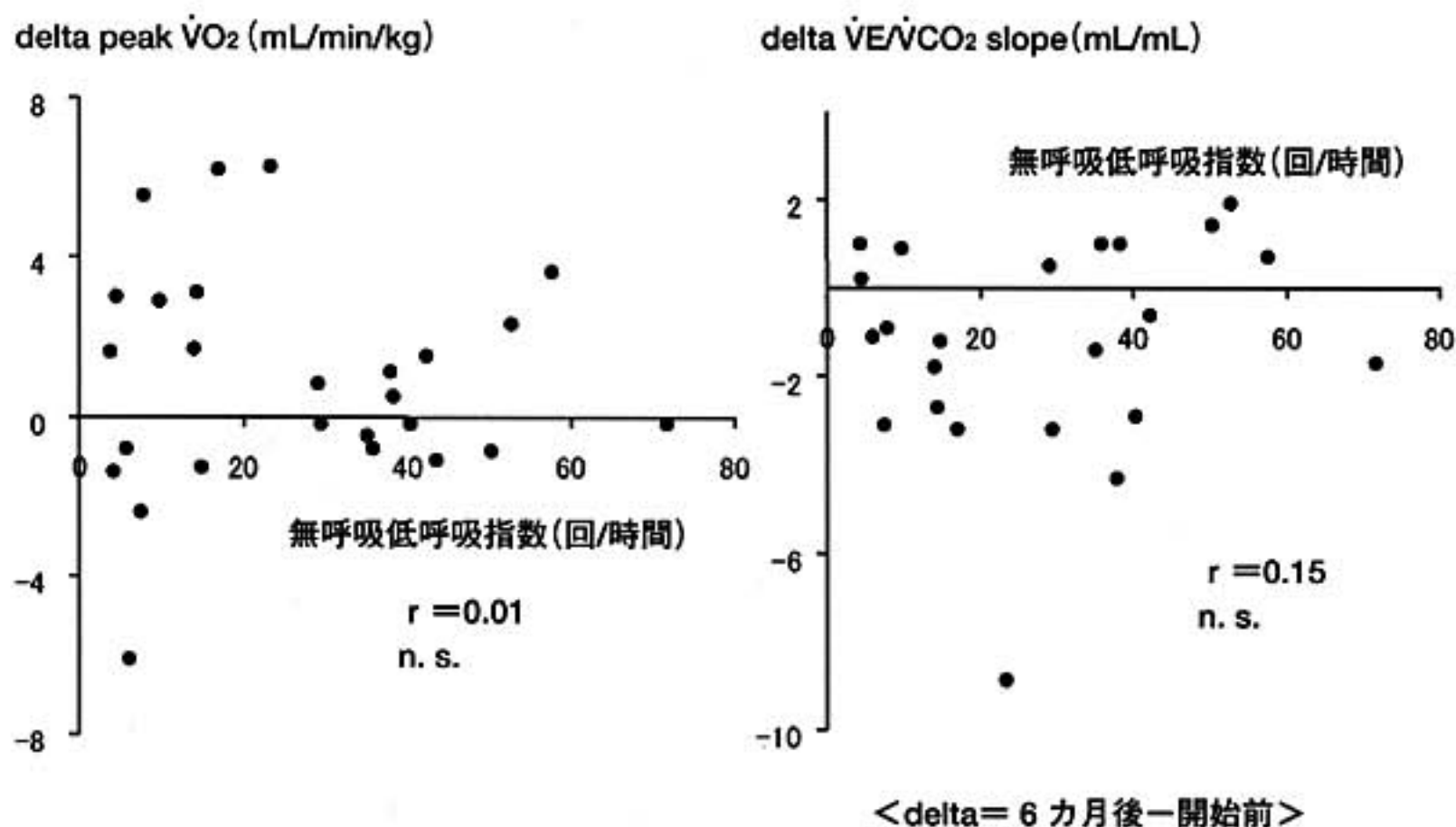


図3 慢性心不全患者における運動耐容能変化量と睡眠呼吸障害の関連について

た。しかしpeak  $\dot{V}O_2$ は血漿NA濃度とは弱い負の相関関係を示した(図2  $r = -0.37$ ,  $p = 0.03$ )。また6カ月後のpeak  $\dot{V}O_2$ の変化量( $\Delta \text{peak } \dot{V}O_2$ )とAHIは $r = 0.01$ であり、相関を示さなかった。 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ の変化量( $\Delta \dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope)とAHIは $r = 0.15$ であり、相関を認めなかった(図3)。

#### 4) 睡眠呼吸障害とその他心不全指標との関連

AHIと血漿NA濃度、BNP濃度、sTNFR-1濃度いずれのパラメータとも関連性はなかった。また6カ月後の採血データの変化量( $\Delta$  NA,  $\Delta$  BNP,  $\Delta$  TNFR-1)とAHIに関しても、同様に関連性は認められなかった。心不全入院時の重症度の指標の一つである、入院時血中BNP濃度とAHIに関しても関連性は認めなかった。また退院後の左室駆出率(EF)ともまったく相関を示さなかった。

## § 考察

### 1) 慢性心不全患者のSDBの有病率

これまで多くのCHF患者におけるSDBに関する報告が認められる。Javaheriらは81名の安定したCHF患者のうち、SDBを呈したのは全体の51%であった<sup>2)</sup>。またSinらは450名のCHF患者を対象に、SDBを有している率(AHI>10)は約70%前後であった<sup>3)</sup>。有病率は報告者によって異なるが、このような差が生じる理由としては1)心不全の重症度が異なる、2)無呼吸を有するとするAHIのcutoffポイントが異なるなどの理由が考えられる。われわれの対象者においては、無呼吸のcutoffポイントは10回/時間以上にした場合の有病率は64.0%であった。われわれの対象者における睡

眠呼吸障害の有病率は、ほぼこれまでの報告と同等であると考えられ、慢性心不全患者における睡眠呼吸障害の有病率は本邦においても欧米と同じく高率であったといえる。また中枢性無呼吸が有意であった症例はAHIが20回/時間以上の症例では24例中19例(79%)であった。この結果からは本邦においても夜間睡眠呼吸障害のために、夜間在宅酸素療法を行う可能性のある慢性心不全対象患者は少なくないと推定される。

### 2) 運動耐容能と睡眠呼吸障害の関連性

今回のわれわれの検討では睡眠呼吸障害の程度と運動耐容能低下の程度はまったく関連性を認めなかった。今回の検討では心不全の重症度を判定する因子は運動耐容能だけでなく神経体液性因子は炎症性サイトカインなどを含めて検討を行った。しかしながら睡眠呼吸障害の程度であるAHIとさまざまな心不全重症度の指標に関連性は認めなかった。また睡眠呼吸障害の程度を夜間低酸素血症の程度である3%ODIに置き換えて検討しても、この結果は同様であった。しかし運動中の換気効率の指標である $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slopeと中枢性無呼吸優位のAHI>20回/時間以上の症例が多い傾向を示したことは、この二つの指標がともに中枢のCO<sub>2</sub>に対する化学受容体感受性(chemosensitivity)によって支配を受けているためと考えた<sup>4)~5)</sup>。統計学的にわれわれは有意な関係を示すことができなかったが、Arztらの報告でも同等の結果であると考えられた<sup>6)</sup>。

## § まとめ

慢性心不全患者における睡眠呼吸障害の程度は運動耐容能の大小とは関連がなかった。心不全患者におけ

る睡眠呼吸障害は運動耐容能の低い症例の多くに認められることはなく、症例をしほらず幅広くスクリーニングすべき検査であると考えられた。

#### § 文献

- 1) 篠山重威：慢性心不全に合併する睡眠呼吸障害の治療. *Therapeutic Research* 2003；**24**：1171-1173
- 2) 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
- 3) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al：Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999；**160**：1101-1106
- 4) Banno K, Shiomi T, Sasanabe R, et al：Sleep-disordered breathing in patients with idiopathic cardiomyopathy. *Circ J* 2004；**68**：338-342
- 5) 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
- 6) 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

## 運動耐容能からみた肥大型心筋症における血中BNP濃度の意義

北岡裕章 久保 亨 大川真理 人見信彦  
山崎直仁 松村敬久 古野貴志 土居義典

肥大型心筋症(HCM)患者における突然死と運動との関連はよく知られているが<sup>1)</sup>、一方HCM患者の運動耐容能の規定因子やその意義に関しては検討が少ない<sup>2)</sup>。拡張型心筋症などの左室収縮不全患者においては、運動耐容能と血中B型Na利尿ペプチド(BNP)濃度は、ともに強い予後規定因子であり、また両者は相関を示すことが知られている<sup>3)</sup>。本研究の目的は、HCM患者において、運動耐容能とBNP濃度の関係を検討することである。

### § 対象と方法

HCM患者52例(56±13歳、男性31例)を対象とした。症候限界性心肺運動負荷試験を施行し、運動耐容能の指標として最高酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )を算出し、可能な限り運動負荷試験の前後1週間以内の臨床所見や薬剤の変更のない状況で、血中BNP濃度を測定した。

対照として、左室駆出率45%以下の左室収縮不全患者28例(64±14歳、男性25例、拡張型心筋症18例、陈旧性心筋梗塞症7例、その他3例)においても同様の検討を行った。

### § 結果

#### 1. 運動耐容能と血中BNP濃度の関係(図1)

左室収縮不全患者においては、peak  $\dot{V}O_2$ は $16.5 \pm 4.7$  mL/min/kgと低下しており、一方、血中BNP濃度は、 $148 \pm 111$  pg/mLと上昇しており、両者には負の相関を認めた。一方、HCM全体では、peak  $\dot{V}O_2$   $16.8 \pm 4.2$  mL/min/kgと低下し、血中BNP濃度は、 $228 \pm 193$  pg/mLと上昇していたが、両者の間には有意な相関は認めなかった。

#### 2. 年齢からみた運動耐容能と血中BNP濃度の関係(図2)

HCM全体を50歳以上の高齢者群38例と50歳未満の若年群14例の2群に分け、同様の検討を行った。高齢者群では、peak  $\dot{V}O_2$ は $16 \pm 4.2$  mL/min/kgと低下し、血中BNP濃度は $233 \pm 108$  pg/mLと上昇しており、両者には負の相関を認めた。一方、若年群では、血中BNP濃度とpeak  $\dot{V}O_2$ の間には相関は認めなかった。

### § 考察

HCM患者全体では、血中BNP濃度と運動耐容能の間には相関を認めなかったが、高齢者HCMでは左室収縮不全患者と同様に血中BNP濃度と運動耐容能の間には負の相関を認めた。

拡張型心筋症などの左室収縮不全患者において、血中BNP濃度は、心不全症状や運動耐容能と相関し、強い予後推測因子である<sup>3)</sup>。HCM患者において左室肥大の程度や左室流出路圧較差の存在が血中BNP濃度上昇と関連あることが報告されているが、血中BNP濃度の上昇の臨床的意義は明らかではない。Maronらは、血中BNP濃度は、NYHA classと関連するものの、class間での血中BNP濃度のoverlapが大きく、その有用性は限定されると報告している<sup>4)</sup>。本研究は、客観的な心不全の指標であるpeak  $\dot{V}O_2$ とBNP濃度との関連について検討したが、やはりHCM患者では両者には明らかな相関関係は見いだせず、HCM患者においてBNP濃度を心不全の客観的指標として使用するには限界があると考えられる。ただ、高齢者群では、BNP濃度とpeak  $\dot{V}O_2$ に弱いながらも負の相関を認めている。われわれは、HCM患者のBNP濃度とTei Indexが関連することを報告しており<sup>5)</sup>、高齢者HCMでは、拡張不全に加え、潜在性収縮不全を伴うことにより、BNP濃度と運動耐容能に相関を認め

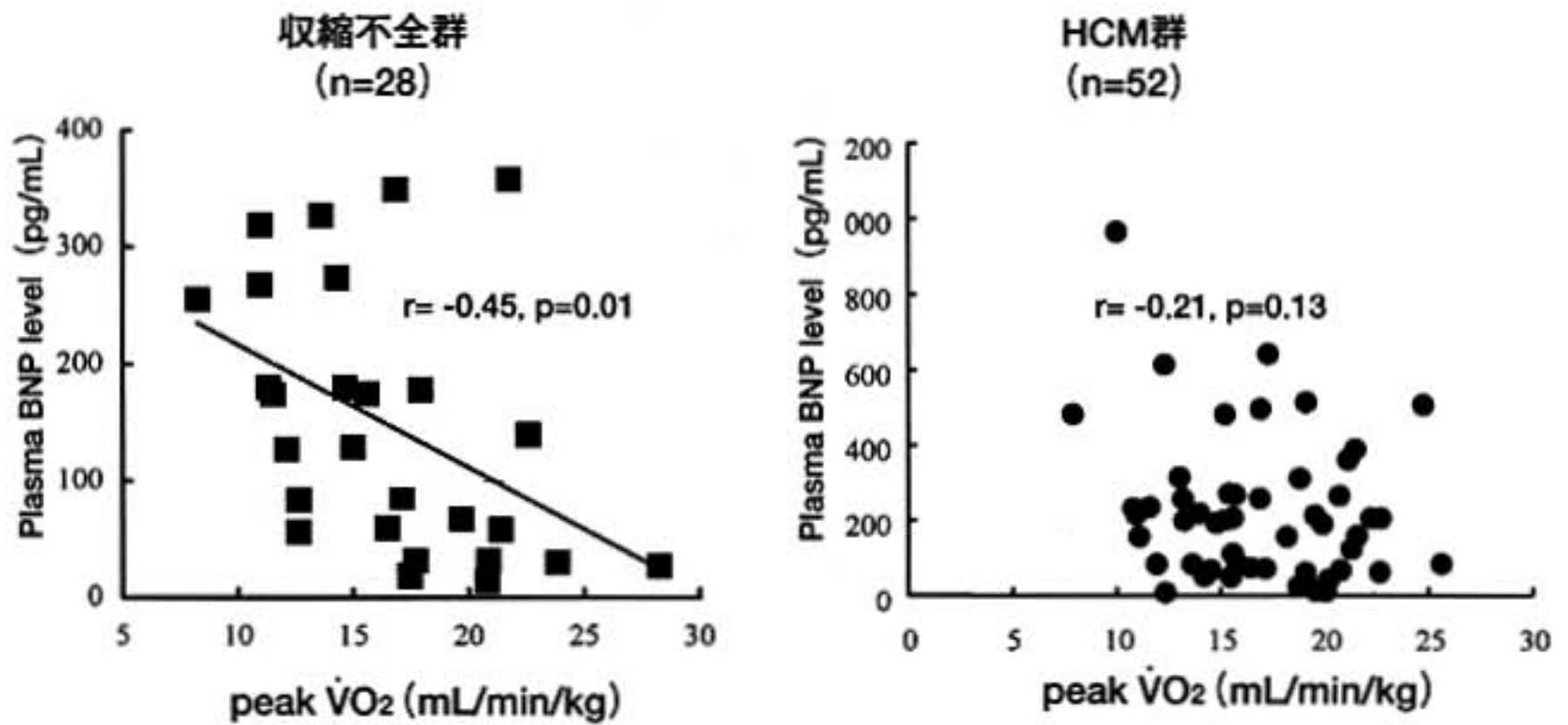


図1 収縮不全患者およびHCM患者におけるBNP濃度とpeak VO<sub>2</sub>の関連

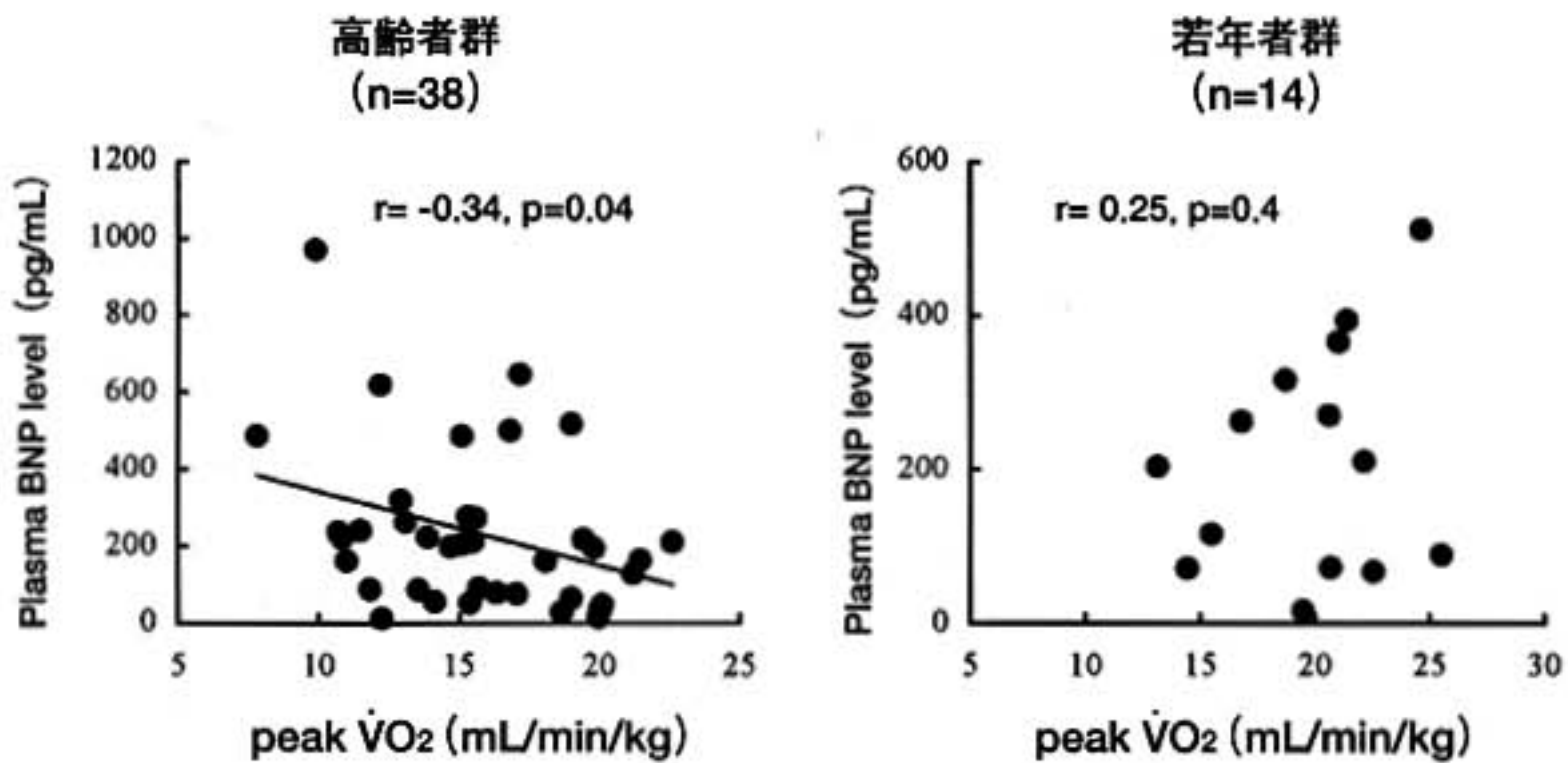


図2 年齢からみたHCM患者におけるBNP濃度とpeak VO<sub>2</sub>の関連

た可能性が考えられた。

§ 文献

- 1) Maron BJ : Hypertrophic cardiomyopathy : A systematic review. *JAMA* 2002 ; **287** : 1308-1320
- 2) Chikamori T, Coubiham PJ, Doi YL, et al : Mechanism of exercise limitation in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; **19** : 507-512
- 3) Groote P, Dagorn J, Soudan B, et al : B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable

congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; **43** : 1584-1589

- 4) Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG et al : Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004 ; **109** : 984-989
- 5) Okawa M, Kitaoka H, Matsumura Y, et al : Functional assessment by myocardial performance index (Tei Index) correlates with plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2005 ; **69** : 951-957

## 糖尿病がある急性心筋梗塞患者における 運動耐容能低下の機序

伊藤 慎 川上利香 肥後太基 金 智隆 谷口泰代  
野口輝夫 相原直彦 高木 洋 後藤葉一

### § 背景

一般に糖尿病患者(DM)は非糖尿病患者(non-DM)と比較し、運動耐容能が低下しているとされている<sup>1)</sup>。またDMを合併した急性心筋梗塞症(AMI)患者もDM非合併AMI患者に比べて運動耐容能が低下していると報告されている<sup>2)3)</sup>。一方、AMI患者の運動耐容能は梗塞サイズ、左室拡張能<sup>4)</sup>、身体アコンディショニング<sup>5)</sup>、治療薬など多数の因子の影響を受ける。したがって、DMを合併したAMI患者の運動耐容能の低下の機序はいまだ不明である。そこでわれわれは、DMを有するAMI患者における運動耐容能低下の機序について検討した。

### § 方法

対象はAMIの診断で国立循環器病センターに入院となった患者のうち、左室駆出率(LVEF)、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、症候限界性心肺運動負荷試験(CPX)をすべて評価できた連続268症例である。これらを非DM129例、耐糖能異常(IGT)49例、DM90例の3群に分類した。高度左室機能低下の影響を除外するためLVEFが35%未満の症例、HRに関与する心房粗・細動や心房頻拍をもつ症例は除外した。AMI発症約2週間後にCPX<sup>5)</sup>を行い、最高酸素摂取量( $\dot{V}O_2$ )を測定するとともに心拍数予備能(%HR reserve)を次式により評価した。： $\%HR\ reserve = [(HR\ peak - HR\ rest) \div (220 - 年齢 - HR\ rest)]$

### § 結果

この3群で、臨床背景を多重比較した(表1)。年齢、男女差、BMI、BNPに有意差は認めなかった。peak CK、LVEFも有意差はなく、梗塞サイズに差は

ないと考えられた。冠危険因子では高脂血症のみ有意差を認め、IGT群が多かった( $p < 0.05$ )。治療内容の比較では、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、硝酸薬、利尿剤、ジギタリス製剤の使用率に差を認めなかったが、 $\beta$ 遮断薬の使用率がIGT群が多かった( $p < 0.05$ )。

CPXの結果を表2に示す。安静時の脈拍数に差はなかったが、ピークの脈拍数でDM群が非DM群と比較し低値であり、%HR reserveも低値であった( $p < 0.001$ )。血圧、peak R、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope、ATに有意差はなかった。 $\dot{V}O_2$ はDM群が非DM群と比較し低値であり、recovery half timeはDM群で有意に延長していた。

$\dot{V}O_2$ の規定因子を単変量解析で検討したところ、年齢( $r = -0.58$ ,  $p < 0.0001$ )、BMI( $r = 0.36$ ,  $p < 0.0001$ )、BNP( $r = -0.43$ ,  $p < 0.0001$ )、%HR reserve( $r = 0.42$ ,  $p < 0.0001$ )が有意な相関を示した。男女別では男性が有意に $\dot{V}O_2$ が高値であった(男性  $1404 \pm 353$ , 女性  $992 \pm 216$ ,  $p < 0.0001$ )。 $\dot{V}O_2$ とLVEFには有意な相関関係を認めなかった( $r = 0.07$ ,  $p = 0.25$ )。重回帰分析を行った結果、年齢、性別、BMI、%HR reserve( $p < 0.0001$ )が $\dot{V}O_2$ の独立した規定因子と特定された。

DM群の中で、DM治療群と非治療群を比較したところ、%HR reserve、 $\dot{V}O_2$ とも治療群において有意に低値であった。

### § 考察

本研究では、DM合併および非合併のAMI患者を対象としてDM合併AMI患者の運動耐容能低下に関与する因子を多変量解析により検討した。その結果、DM合併AMI患者の運動耐容能低下に関与するのは、梗塞サイズや左室機能低下ではなく、運動時心拍数増加



表1 臨床背景の比較

	Non-DM (n = 129)	IGT (n = 49)	DM (n = 90)
Age, y	60.7 ± 1.1	62.3 ± 9.4	63.1 ± 9.9
Male, %	81	78	86
BMI	23.0 ± 3.1	22.9 ± 2.4	23.9 ± 2.6
HT	70(54)	26(53)	56(62)
HL	67(52)	37(76) *	51(57)
Smoking	95(74)	35(71)	71(79)
BNP	117 ± 93	124 ± 108	147 ± 164
park CK	3062 ± 2342	2789 ± 1987	2777 ± 1845
LVEF	47.7 ± 7.0	47.6 ± 6.7	47.2 ± 7.0
Killip ≥ 2	10(9)	5(11)	5(6)
Medication			
Ca blockers	37(24)	7(14)	30(33)
Diltiazems	13(10)	2(4)	3(3)
Verapamils	0	0	0
ACE-Is	73(57)	38(78)	54(60)
ARBs	4(3)	3(6)	7(8)
β blockers	40(31)	28(57) *	37(41)
Nitrates	31(24)	4(8)	21(23)
Diuretics	8(6)	1(2)	7(8)
Digitalis	5(4)	0	2(2)

Multiple comparisons by Turkey's test. \*p < 0.05 compared with Non-DM

Values are mean ± SD or number of patients (%).

BMI = body mass index ; HT = hypertension ; HL = hyperlipidemia ; BNP = brain natriuretic peptide ; LVEF = left ventricular ejection fraction ; ACE-I = angiotensin converting enzyme inhibitor ; ARB = angiotensin II receptor blocker

表2 CPXの結果の比較

	Non-DM (n = 129)	IGT (n = 49)	DM (n = 90)
Rest HR, bpm	71.2 ± 13.4	67.2 ± 13.7	67.8 ± 14.2
peak HR, bpm	145 ± 22.5	139 ± 23.5	131 ± 26.2**
% HR reserve	84.8 ± 22.2	80.3 ± 21.9	72.3 ± 25.9**
Rest SBP, mmHg	120 ± 18.9	120 ± 16.1	124 ± 18.4
Rest DBP, mmHg	75 ± 11.7	72 ± 9.1	73 ± 10.6
peak SBP, mmHg	183 ± 31.2	179 ± 23.7	180 ± 27.4
peak DBP, mmHg	94 ± 15.5	91 ± 10.9	93 ± 16.9
perk R	1.28 ± 0.11	1.26 ± 0.10	1.25 ± 0.13
peak $\dot{V}O_2$ , mL/min	1383 ± 395	1315 ± 312	1257 ± 348**
peak $\dot{V}O_2$ , %predict	78.1 ± 14.6	78.9 ± 11.1	70.3 ± 12.7*†
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	29.0 ± 4.99	28.9 ± 3.82	30.0 ± 4.89
Recovery T1/2 sec	74.9 ± 23.6	74.9 ± 16.5	85.6 ± 27.6*†
AT	706 ± 159	692 ± 140	671 ± 158

Multiple comparisons by Turkey's test. \*p < 0.05, \*\* p < 0.001 compared with Non-DM.

† p < 0.05 compared with IGT. Values are expressed as mean ± SD.

HR = heart rate ; SBP = systolic body pressure ; DBP = diastolic body pressure ; AT = anaerobic threshold.

反応の低下, すなわちchronotropic responseの低下であることが明らかになった。

DM患者の運動耐容能が, 非DM患者と比べて低下することはすでに報告<sup>1)</sup>されており, 機序についても自律神経機能をはじめとしてさまざまな検討が行われている。またDMを合併したAMI患者においても, 非DM患者に比べて運動耐容能が低下していると報告されている<sup>2)3)</sup>。しかしDM合併AMI患者の場合, 非DM患者に比べて, 左室機能低下, 残存狭窄, 安静臥床による身体デコンディショニングなど, DM以外の要因が非DM患者より重篤である可能性があり, 運動耐容能が低下していたとしてもその機序がDMの直接的な影響であるとは限らない。この点に関して, これまで個別の因子の関与を検討した報告<sup>3)</sup>はあるものの, 多数の臨床指標を用いて包括的に検討した研究は極めて少ない。

本研究ではDM群と非DM群との間で, peak CKやLVEFに有意差はなく梗塞サイズは同等であり, またdiabetic cardiomyopathyによる収縮機能低下<sup>6)</sup>の影響は否定的と考えられた。一方, 拡張機能障害の関与に関しては, DM患者では収縮機能低下がない場合でも左室拡張機能の低下が見られることが知られ<sup>7)</sup>, またエコードプラ法で評価した左室拡張機能障害の存在がDM患者における運動耐容能低下に関与するとの報告が見られる<sup>8)</sup>。

左室拡張機能の臨床的評価法はいまだ確立されておらず, これまでさまざまな議論があるが, 本研究ではBNPを左室拡張機能障害の指標<sup>9)</sup>として3群間で比較したところ有意差はなかった。BNPは拡張機能障害の直接的な指標ではないため検出精度に限界はあるものの, これまでの報告で左室拡張末期圧や拡張末期壁応力を良好に反映することが示されているので<sup>10)</sup>, 少なくとも3群の左室拡張機能障害の程度に著しい差はないと考えられる。ただし今回のBNPは安静時採血であるため, 運動時の拡張機能障害の変化については不明である。

運動時の心拍数増加反応(chronotropic response)の低下は, 心不全患者において予後の指標となるとの報告<sup>11)</sup>がある。Sheriらは, DM患者において%HR reserveが運動耐容能に相関すると報告<sup>12)</sup>しているが, 独立した因子であるかは検討していない。今回, われわれは%HR reserveが運動耐容能の独立した規定因子であることを示した。また, コントロール不十分な糖尿病患者は, しばし自律神経障害を合併することが知られている。今回, DM治療群で%HR responseと $\dot{V}O_2$ がともに非治療群よりも低値であったことから, 運動耐容能低下の機序として糖尿病による自律神経障

害の影響が考えられた。

DM患者における運動耐容能低下に関与するその他の機序として, 糖尿病による骨格筋萎縮, インスリン欠乏による骨格筋エネルギー代謝障害などが考えられるが, 今回十分な評価ができず, 今後の検討が必要と思われた。

## § 結論

DMを合併したAMI患者は, 非DM患者に比べ運動耐容能が低下しており, この主要な機序として%HR reserveの低下, すなわちchronotropic response低下が関与することが考えられた。chronotropic response低下はDM治療歴に関連することから, その原因として糖尿病性自律神経障害の関与が考えられた。

## § 文献

- 1) Bottini P, Tantucci C, Scionti L, et al: Cardiovascular response to exercise in diabetic patients: Influence of autonomic neuropathy of different severity. *Diabetologia* 1995; **38**: 244-250
- 2) Suzuki K, Omiya K, Uno M, et al: Different effects of exercise training in patients with myocardial infarction with or without diabetes mellitus. *J Cardiol* 2003; **41**: 159-168
- 3) Izawa K, Tanabe K, Omiya K, et al: Impaired chronotropic response to exercise in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus. *Jpn Heart J* 2003; **44**: 187-199
- 4) Miyashita T, Okano Y, Takaki H, et al: Relation between exercise capacity and left ventricular systolic versus diastolic function during exercise in patients after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001; **12**: 217-225
- 5) Sakuragi S, Takagi S, Suzuki S, et al: Patients with large myocardial infarction gain a greater improvement in exercise capacity after exercise training than those with small to medium infarction. *Clin Cardiol* 2003; **26**: 280-286
- 6) Yoon Y, Uchida S, Masuo O, et al: Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; **111**: 2073-2085
- 7) Jennifer E, Palmieri V, Mary J, et al: The impact of diabetes on left ventricular filling

- pattern in normotensive and hypertensive adults. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; **37** : 1943-1949
- 8) Poirier P, Garneau C, Bogaty P, et al : Impact of left ventricular diastolic dysfunction on maximal treadmill performance in normotensive subjects with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000 ; **85** : 473-477
- 9) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al : Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction : Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002 ; **105** ; 595-601
- 10) Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al : B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006 ; **47** : 742-748
- 11) Mark R, Gary F, Fredric J, et al : Ventilatory and heart rate responses to exercise. *Circulation* 1999 ; **100** : 2411-2417
- 12) Sheri R, David P, Aaron I : Use of heart rate reserve and rating of perceived exertion to prescribe exercise intensity in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003 ; **26** : 986-990