

## 一般演題

1) 各種プロトコールにおけるアセチレン再呼吸法による  
心拍出量の測定について

今村正人<sup>\*1</sup>、石田 恵一<sup>\*1</sup>、高木利明<sup>\*1</sup>  
鳥居幸夫<sup>\*1</sup>、矢吹 壮<sup>\*1</sup>、町井 潔<sup>\*1</sup>  
砂本秀義<sup>\*2</sup>、石井 均<sup>\*3</sup>、西 功<sup>\*3</sup>

運動負荷中の心予備能を知る上で、心拍出量はいくつかの指標のひとつとされている<sup>1)</sup>。しかし、非観血的に運動負荷中に、心拍出量を測定するには、従来困難な点が多く、運動負荷中の各 Stage ごとの非観血的な心拍出量測定に関する報告はほとんど見あたらない。今回著者らは、Acetylene 再呼吸法を用いて、Treadmill 運動負荷試験における主な 4 Protocol の心拍出量並びに酸素摂取量を、各 Stage ごとに測定した。

## I 対象と方法

酸素摂取量及び心拍出量測定の原理は、既に第 17 回本研究会で報告した如く Acetylene 再呼吸法によった<sup>2)</sup>。対象は 11 名の健康男子で、平均身長 171cm、平均体重 66kg、年齢は 20 歳から 22 歳まで、平均 21 歳である。Treadmill 運動負荷時、手すりはもたずに、できるだけ歩かせるようにし、最後の Stage のみ走らせた。また負荷終了は、Bruce 法は Stage 4、Scheffield 法は Stage 6、Ellestad 法は Stage 5、修正 Bruce 法（以下外畑法とする）は Stage 4 とした。Acetylene 再呼吸法による心拍出量の測定は、各 Stage の終了 50 秒前より準備し、終了 30 秒前より負荷終了までの間で測定するようにした。

## II 結 果

(1) Pressure Rate Product (PRP): Bruce 法では立位安静時  $9038 \pm 2035$ 、Stage 1 では

$14165 \pm 2973$ 、Stage 2 では  $16766 \pm 3235$ 、Stage 3 では  $22249 \pm 4115$ 、Stage 4 では  $31282 \pm 3628$ 、回復期 3 分では  $20198 \pm 3535$ 、回復期 6 分では  $14068 \pm 2439$  であった。Scheffield 法では立位安静時  $10602 \pm 2017$ 、Stage 1 では  $10899 \pm 2006$ 、Stage 2 では  $13000 \pm 1783$ 、Stage 3 では  $14462 \pm 2036$ 、Stage 4 では  $17639 \pm 2529$ 、Stage 5 では  $24328 \pm 4756$ 、Stage 6 では  $31965 \pm 2825$ 、回復期 3 分では  $20545 \pm 1382$ 、回復期 6 分では  $15669 \pm 1602$  であった。Ellestad 法では立位安静時  $10157 \pm 2253$ 、Stage 1 では  $12611 \pm 3144$ 、Stage 2 では  $17346 \pm 2134$ 、Stage 3 では  $23473 \pm 3379$ 、Stage 4 では  $31504 \pm 1720$ 、Stage 5 では  $32296 \pm 3045$ 、回復期 3 分では  $20962 \pm 2146$ 、回復期 6 分では  $13127 \pm 2186$  であった。外畑法では立位安静時  $8084 \pm 625$ 、Stage 1 では  $12318 \pm 1170$ 、Stage 2 では  $15156 \pm 1152$ 、Stage 3 では  $21218 \pm 3027$ 、Stage 3' では  $28505 \pm 1862$ 、Stage 4 では  $32793 \pm 1822$ 、回復期 3 分では  $177965 \pm 3544$ 、回復期 6 分では  $13266 \pm 958$  であった。

以下同様の順で記すと

(2) 体重あたりの酸素摂取量: Bruce 法についてはそれぞれ、 $4.8 \pm 0.5$ 、 $16.0 \pm 1.1$ 、 $20.2 \pm 1.7$ 、 $27.0 \pm 2.4$ 、 $36.2 \pm 2.5$ 、 $16.7 \pm 1.5$ 、 $7.8 \pm 1.8$  ml/kg.min (以下同単位)。Scheffield 法では  $4.5 \pm 0.6$ 、 $10.2 \pm 1.0$ 、 $12.2 \pm 1.4$ 、 $14.8 \pm 2.2$ 、 $20.0 \pm 1.7$ 、 $27.5 \pm 2.1$ 、 $34.5 \pm 3.3$ 、 $12.7 \pm 2.0$ 、 $6.6 \pm 0.9$  であった。Ellestad 法ではそれぞれ  $5.0 \pm 0.3$ 、 $15.4 \pm 1.1$ 、 $20.0 \pm 1.7$ 、 $26 \pm 0.9$ 、 $34 \pm 4.2$ 、 $37.1 \pm 1.7$ 、 $16.1 \pm 2.6$ 、 $7.1 \pm 1.0$  であった。

\*1 東邦大学医学部 第三内科 \*2 同 体育学研究室

\*3 東京理科大学 理工学部

外畑法では、Bruce 法とほぼ同値だが、Stage 3' では  $31 \pm 2.3 \text{ ml/Kg.min}$  であった。

(3) 心係数: Bruce 法ではそれぞれ、 $2.6 \pm 0.4$ ,  $5.3 \pm 0.4$ ,  $6.6 \pm 0.6$ ,  $8.0 \pm 1.0$ ,  $9.9 \pm 0.8$ ,  $6.6 \pm 0.6$ ,  $3.5 \pm 0.2$  であった。Scheffield 法ではそれぞれ  $2.9 \pm 0.2$ ,  $4.5 \pm 0.4$ ,  $4.8 \pm 0.5$ ,  $5.2 \pm 0.6$ ,  $6.5 \pm 0.4$ ,  $8.0 \pm 1.0$ ,  $9.4 \pm 1.1$ ,  $6.3 \pm 0.7$ ,  $3.8 \pm 0.6$  であった。Ellestad 法についてはそれぞれ  $2.9 \pm 0.2$ ,  $5.1 \pm 0.4$ ,  $6.4 \pm 0.6$ ,  $7.5 \pm 0.6$ ,  $9.5 \pm 0.6$ ,  $10.4 \pm 1.0$ ,  $6.6 \pm 0.5$ ,  $4.4 \pm 1.2 \text{ l/min/m}^2$  であった。外畑法については Bruce 法と同様であるが、Stage 3' では  $8.9 \pm 1.0$  であった。同一負荷時間について、時間 (分) (X) と心係数 (Y) について直線回帰式を求めると、Bruce 法では  $Y = 1.50X + 1.55$  ( $r = 0.90$ )、Scheffield 法では  $Y = 1.01X + 1.87$  ( $r = 0.93$ )、Ellestad 法では  $Y = 1.67X + 1.64$  ( $r = 0.79$ )、外畑法では  $Y = 1.39X + 2.24$  ( $r = 0.95$ ) であった (図1)。

(4) 体重あたりの酸素摂取量 (X) と心係数 (Y) との回帰直線は、Bruce 法では  $Y = 4.54X$

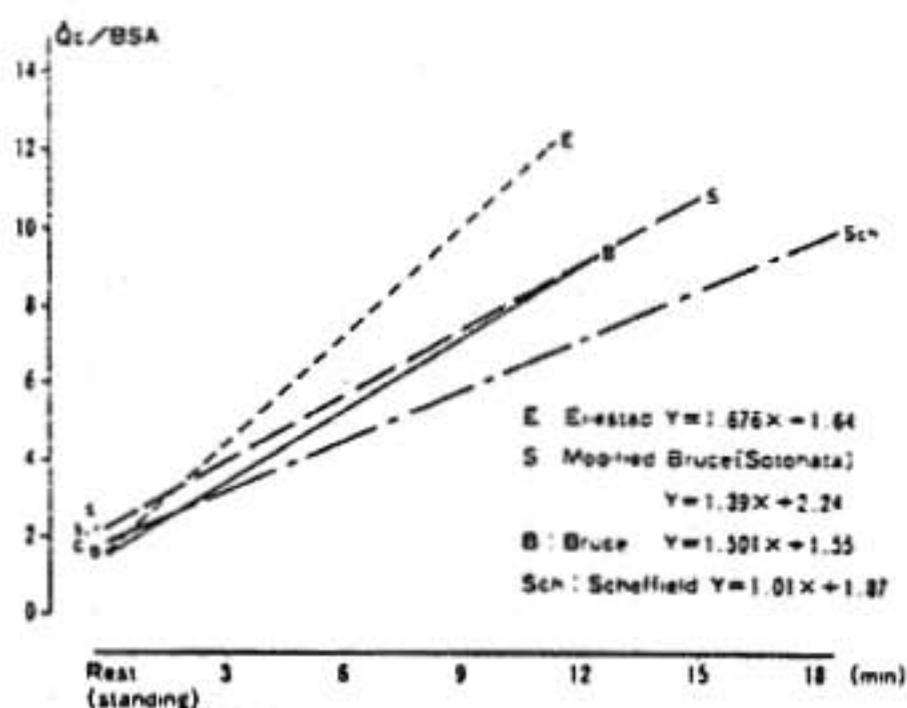


図1 同一負荷時間における回帰直線 負荷勾配を示す。

$-7.2$  ( $r = 0.95$ )、Scheffield 法では  $Y = 4.41X - 6.1$  ( $r = 0.92$ )、Ellestad 法では  $Y = 2.80X + 0.9$  ( $r = 0.85$ )、外畑法では  $Y = 4.73X - 11$  ( $r = 0.97$ ) であった (図2)。

### III 考 案

従来心拍出量測定法としては、色素希釈法<sup>27)</sup>、熱希釈法<sup>28)</sup>、RI 法<sup>29)</sup>等がある。今回著者らの用

Relationship between  $\dot{Q}_c/BSA$  and  $\dot{V}O_2/W$

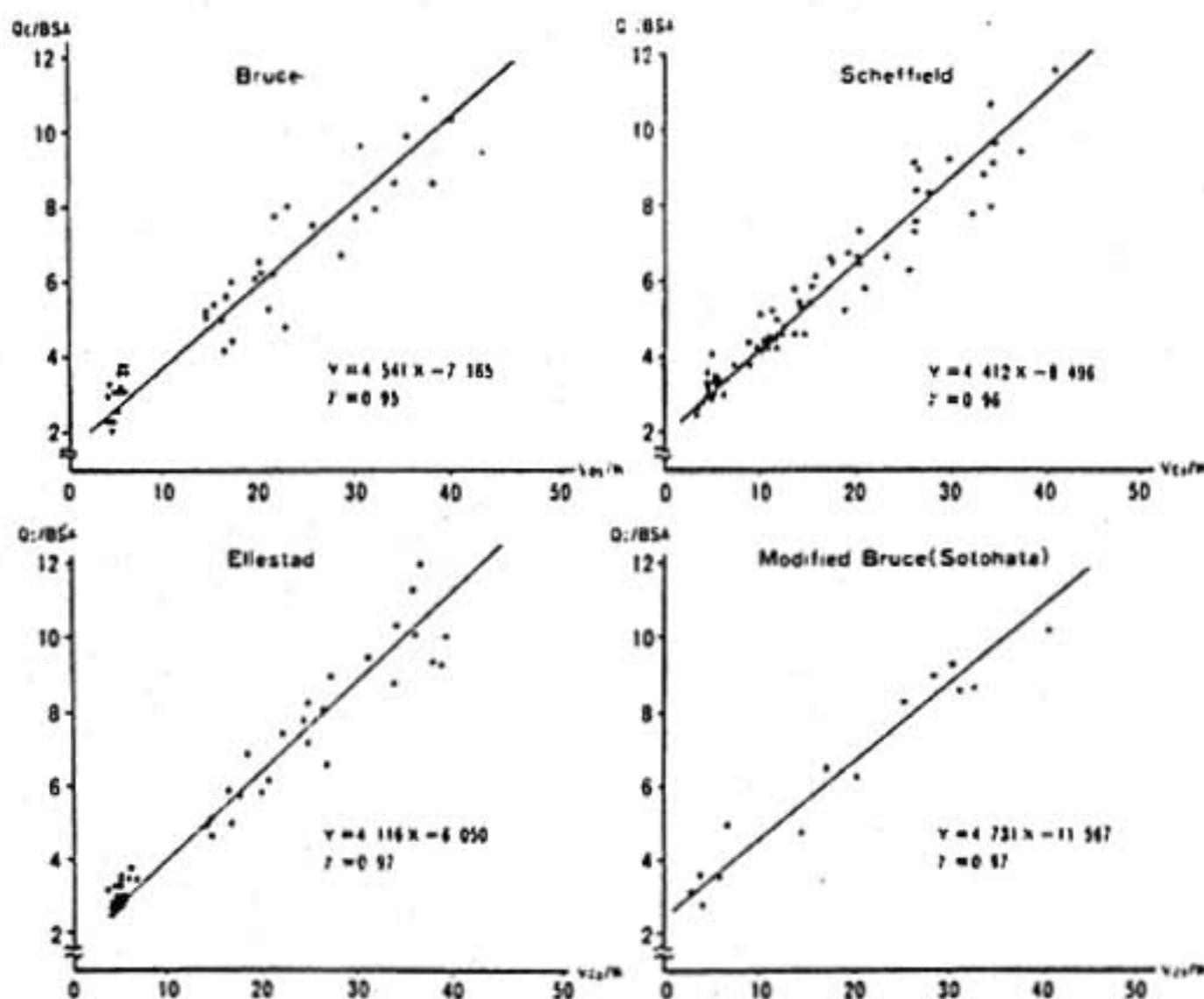


図2 体重あたりの酸素摂取量 (X) と心係数 (Y) との回帰直線

いた Acetylene 再呼吸法は、1929年 Grollman ら<sup>9)</sup>によって原理を發表されたが、装置が高価、右心血流測定のため shunt 疾患に利用できないなどの理由で、なかなか実用化されるまでに至らなかった。今回著者らは、第17回本研究会で発表した如く<sup>12)</sup>、運動負荷中の心拍出量測定には本法が最適との判断の下に、現在日常の検査でよく用いられている Bruce 法、Scheffield 法、Ellestad 法、外畑法の treadmill 運動負荷時の心拍出量を測定した。

外畑法は Bruce 法に 3' Stage を付加したものであるが、心係数は Bruce 法 Stage 4 の値 9.87 と比較し、9.31 と低値に出る傾向がある。同一時間における負荷勾配が Ellestad 法、Bruce 法、外畑法、Scheffield 法の順であることを考えると、負荷勾配が強ければ強いほど心係数は高くなると考えられる。すなわち、体重あたりの酸素摂取量が同じでも、心係数は Bruce 法に比較し、外畑法は低値に出ると思われる。

心拍出量について Bruce 法による熟希釈法で測定した報告<sup>13)</sup>はあるが、心係数について換算してないため比較にならない。今回著者らの行った Acetylene 再呼吸法による心拍出量の測定は、被検者に対する侵襲が少ないため、従来ほとんどなされていなかった各 Stage ごとの心係数の測定が可能になった意義は大きい。ただし、肺血流不均等分布を有する症例では、誤差の生じる可能性がある。

## ま と め

(1) 主な 4 Protocol 負荷時の心拍出量を、肺機能の正常な健常人につき、Acetylene 再呼吸法を用いて測定した。

(2) 体重あたりの酸素摂取量と心係数の相関はよかったが、同様な酸素摂取量でも、負荷勾配の強い Bruce 法の方が、外畑法よりも高く出る傾向があった。

## 文 献

1) 水野 康, 福田市藏: 循環器負荷試験法—理論と実際—, p.172 診断と治療社, 東京, 1978.

- 2) Stewart G N: The output of the heart in dogs. *Am J Physiol* 57: 27, 1921.
- 3) Kinsman J.M, Moore J W and Hamilton W F: Studies on the circulation. I. Injection method: Physical and mathematical consideration. *Am J Physiol* 89: 322, 1929.
- 4) Hamilton W F, Moore J W, Kinsman J M and Spurling R G: Studies on the circulation. IV. Further analysis of the injection method changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiol* 99: 534, 1931.
- 5) Fegler G: Measurement of cardiac output in anesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol* 39: 153, 1954.
- 6) Ganz W CSc, Donoso R, Marcus H.S, Forrester J.S, Swan H J C, F A C C M B: A new technique for measurement of cardiac output by thermodilution in man. *Am J Cardiol* 27: 392, 1971.
- 7) MacIntyre W J, Pritchard W H and Moir T W: The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling. I. Analytical concepts. *Circulation* 18: 1139, 1958.
- 8) Pritchard W H, MacIntyre W J and Moir T W: The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling. II. Validation of precordial recording. *Circulation* 18: 1147, 1958.
- 9) Grollman A, et al: The determination of the cardiac output of man by the use of acetylene. *Am J Physiol* 88: 432, 1929.
- 10) Asmussen E, et al: The cardiac output in rest and work determined simultaneously by the acetylene and dye injection methods. *Acta Physiol Scand* 27: 217, 1953.
- 11) Flemming Bonde Petersen, et al: Aviat Space Environ Med 11: 1214-1221, 1980.
- 12) 今村正人, 石田恵一, 他: 最新医学 39: 2668, 1984.
- 13) Kenneth F, Hossak M D, et al: Maximal cardiac output during upright exercise: Approximate normal standards and variations with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 46: 204, 1980.

## 2) 虚血性心臓病患者における血圧低下の意義

古賀聖士<sup>\*1</sup>・豊増功次<sup>\*1</sup>・長田浩司<sup>\*1</sup>  
戸次久敏<sup>\*1</sup>・戸嶋裕徳<sup>\*1</sup>・板家研一<sup>\*2</sup>  
宇津典彦<sup>\*2</sup>

運動負荷試験 (EST) を施行する際の中止基準として、運動中の血圧低下は重要な所見の一つである。これまでも EST 中の血圧低下に関する多数の報告<sup>1-3)</sup>があり、重症の虚血性心疾患患者 (IHD) では、運動中に血圧が低下する可能性の大きいことが示されている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、IHD の重症度と運動中の血圧低下との関連は少ないとの報告もあり<sup>4)</sup>、運動中の血圧低下の意義は完全には明確にされていない。また、多くの報告は、血圧が安静時の値以下にまで低下した症例を対象としている<sup>1-3,5)</sup>。しかし Bruce らは、運動中に血圧が低下した症例で、運動中止後に心室細動が合併した例が多いことを報告しており<sup>6)</sup>、血圧が安静時の値以下になるまで EST を継続することには、問題があると思われる。そこで我々は、EST 中に血圧が最大値よりも下降する例や、運動中に血圧が有意な上昇を示さない例の意義を明らかにしようとした。

## I 対象および方法

対象は、胸痛発作時の心電図、運動負荷心電図、冠動脈造影および左心室造影により確認された IHD 患者384例で、心筋梗塞 (MI) 例235例、心筋梗塞の既往のない狭心症 (AP) 例149例であった。平均年齢は54.8歳であった。

EST は Bruce または Sheffield のプロトコールで行い、運動中の収縮期血圧 (SBP) が最大値よりも 10mmHg 以上低下した48例を低下群 (Exertional hypotension) とし、Bruce の 1 stage 上昇について 10mmHg 未満の血圧上昇にとどまり、血

圧上昇の不十分な70例を不全群 (Flat response) とした。10mmHg 以上の上昇を認めた266例を正常群 (Normal response) とした。運動時間は Sheffield のプロトコールで評価し、不全群と正常群では Sheffield のプロトコールの stage IV 以降まで負荷されたものを対象とした。EST の中止基準は、自覚症状の出現、2mm 以上の ST 偏位などであるが、これらの徴候が出現しない場合は、予測最大心拍数の85%を超えた時点で EST を中止した。

冠動脈病変は、CAG における75%以上の狭窄を有する罹患冠動脈数で評価した。左室壁運動異常の程度は RAO 30° の左室造影像を用い、AHA 基準に従い 5 分割し、Normal motion を 0、Hypokinesis を 1、Akinesis を 2、Dyskinesis を 3 point として、その合計 (LVG score) で評価した。虚血の程度については V<sub>3</sub> での ST 下降の程度で評価し、運動中の血圧反応と、冠動脈病変の重症度、左室壁運動異常の程度および虚血の程度との関連を検討した。

## II 結果および考察

低下群、不全群、正常群の3群で、年齢、心筋梗塞の既往に有意差はなかった。低下群では運動時間および最大心拍数がそれぞれ  $8.6 \pm 3.4$  min、 $114.9 \pm 20.1$ /min であり、正常群の  $12.7 \pm 2.7$  min、 $138.1 \pm 20.6$ /min に比し有意に小さく、低下群の運動能力が低かった。図1では罹患冠動脈数、ST 下降、LVG score、EDP を示しているが、低下群はそれら全ての指標で正常群に比し高値を示し、冠動脈病変の程度および左室壁運動異常の程度が強いと考えられた。

\*1 久留米大学医学部 第三内科 \*2 同 循環器病研究所

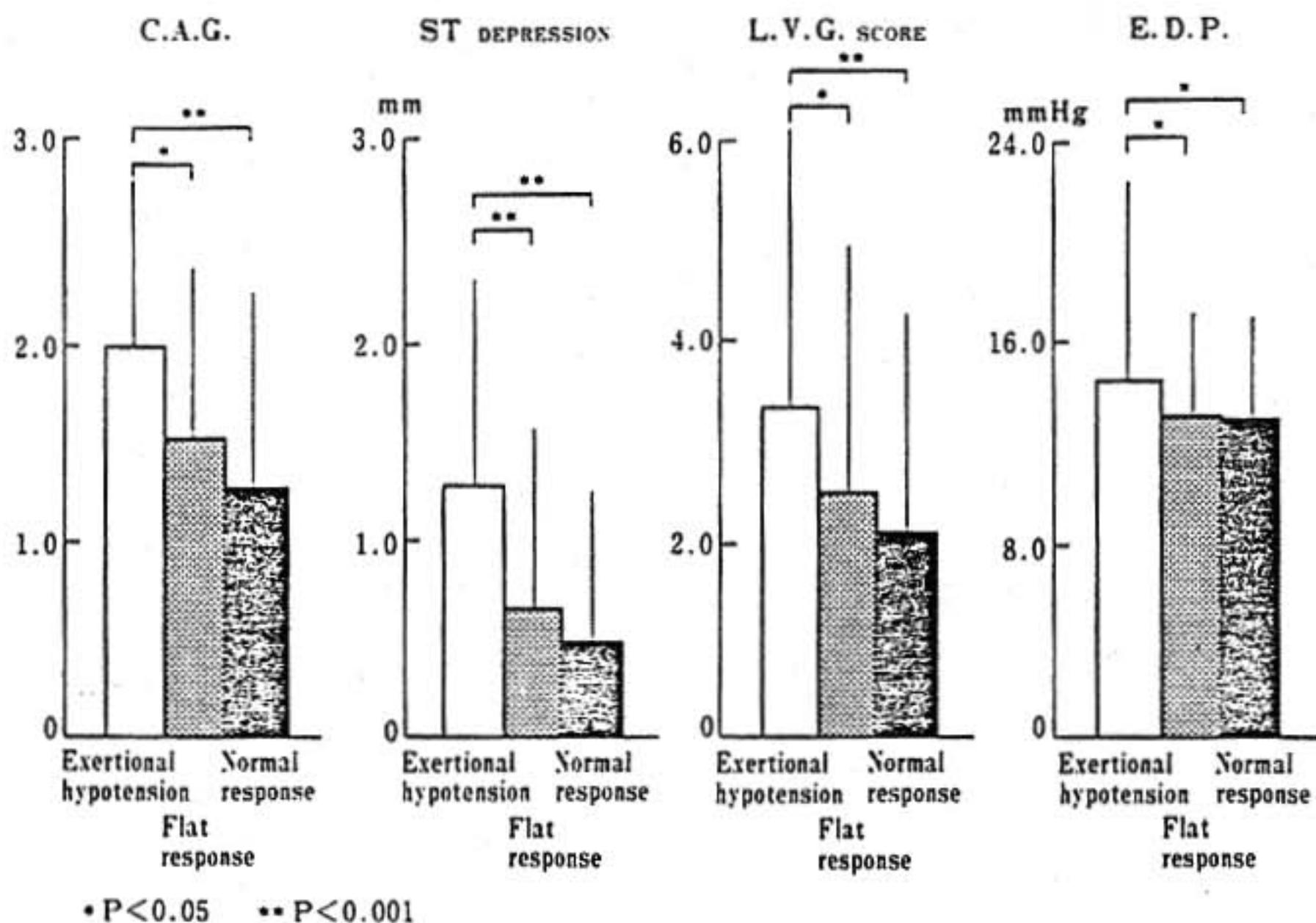


図 1

低下群をさらに3群に分類し、運動中の血圧低下の程度によって重症度に差があるか否かを検討した。運動中のSBPが安静時の値以下にまで低下した10例をG-1、最大値よりも20mmHg以上低下した10例をG-2、10mmHg以上低下した28例をG-3とした。3群間でMIの既往には差がなかった。運動時間および最大心拍数にも差は認められず、3群間で運動能力の差は認められなかった。

図2ではG-1、G-2、G-3の罹患冠動脈数、ST下降、LVG score、EDPを示しているが、これら全ての指標で、3群間に有意差を認めなかった。このことは、従来の安静時の値以下にまでSBPの低下した例の検討と同様に、最大値よりも10mmHg以上低下した例は罹患冠動脈数が多く、左室壁運動異常の強いことが確認され、Morrisらの報告<sup>9)</sup>と同様の結果を得た。また、このことは、ESTの中止基準を最大値よりも10mmHg以上低下した時点としてよいことを示している。

次に低下群および正常群を、MIの既往の有無

にて分類した。表1で示すように、MIの既往を有する例では低下群の運動時間は短く、LVG scoreは高値を示した。またAP例では、低下群の運動時間が短く、ST下降の程度が大きく、罹患冠動脈数が高値であった。Bruce<sup>10)</sup>やCohen<sup>11)</sup>らの心疾患患者の血行動態についての報告では、運動中に、IHD患者ではCOPの増加が少ないことを確かめており、運動中の低血圧が運動中の心機能低下に起因していることを示唆している。今回我々の結果は、MI例では運動中の低血圧が梗塞範囲の大きさと関連し、AP例では運動によって誘発された虚血の強さと関連することを示した。

次に不全群について検討すると、図1のように、罹患冠動脈数、ST下降、EDP、LVG scoreの全ての指標で正常群と差を認めなかった。今回のBruceのプロトコール1 stage上昇について10mmHg未満の上昇という規定では、不全群の重症度と、正常群の重症度との間に差は認められなかった。

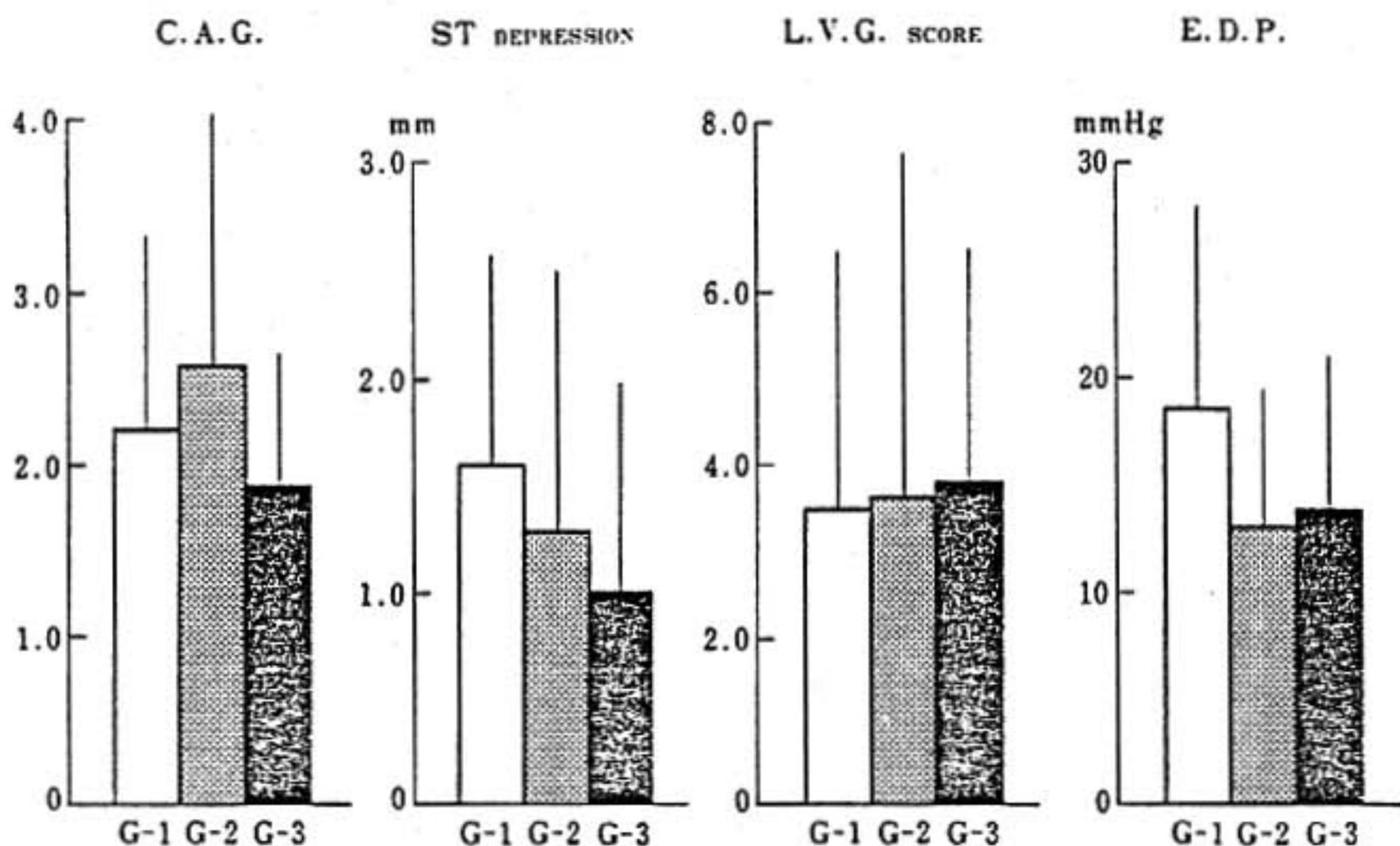


図 2

表 1

		No. of cases	Exercise duration	ST depression	C.A.G.	L.V.G. score
M. I.	exertional hypotension	34	8.22 ± 3.40	1.11 ± 1.04	2.19 ± 1.12	4.67 ± 3.17
	normal response	154	12.31 ± 2.57	0.92 ± 1.70	1.46 ± 0.88	3.07 ± 2.32
A. P.	exertional hypotension	14	9.70 ± 3.34	1.67 ± 0.65	1.67 ± 0.98	0.73 ± 0.79
	normal response	112	13.39 ± 2.61	0.60 ± 0.80	0.99 ± 1.02	0.50 ± 1.21

M. I.: Previous Myocardial Infarction. A. P.: Angina Pectoris \*\*p<0.001 \*p<0.05

文 献

- 1) Pate D Thomson, et al: Hypotension Accompanying the Onset of Exertional Angina. *Circulation* 52: 28, 1975.
- 2) Hammermeister K E, et al: Prognostic and Predictive Value of Exertional Hypotension in Suspected Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol* 51: 1261, 1983.
- 3) Donald A Weiner, et al: Decrease in Systolic Blood Pressure During Exercise Testing: Reproducibility, Response to Coronary Bypass Surgery and Prognostic Significance. *Am J Cardiol* 49: 1627, 1982.
- 4) Robert A Bruce, et al: Exertional Hypotension in Cardiac Patients. *Circulation* 19: 543, 1959.
- 5) Miguel E Sanmarco, et al: Abnormal Blood Pressure and Marked Ischemic ST-segment Depression as Predictors of Severe Coronary Artery Disease. *Circulation* 61: 572, 1980.
- 6) Rafael Levites, et al: The significance of hypotension developing during treadmill exercise testing. *Am Heart J* 95: 747, 1978.

- 7) Stephen N Morris, et al: Incidence and Significance of Decrease Systolic Blood Pressure During Graded Treadmill Exercise Testing. Am J Cardiol 41:221, 1978.
- 8) John B Irving, R A Bruce: Variations in and Significance of Systolic Pressure During Maximal Exercise (Treadmill) Testing. Am J Cardiol 39:841, 1977.
- 9) Lawrence S Cohen, et al: Hemodynamic Studies during Angina Pectoris. Circulation 31:409, 1965.
- 10) John B Irving, Bruce R A: Exertional Hypotension and Postexertional Ventricular Fibrillation in Stress Testing. Am J Cardiol 39:849, 1977.

### 3) 等尺性負荷による肥大心の心機能評価

辻 林 隆<sup>\*1</sup>、杉 本 圭 市<sup>\*1</sup>、丹 羽 明 博<sup>\*2</sup>  
 桐ヶ谷 肇<sup>\*3</sup>、伊 東 春 樹<sup>\*3</sup>、高 元 俊 彦<sup>\*3</sup>  
 家 坂 義 人<sup>\*3</sup>、谷 口 興 一<sup>\*3</sup>

慢性血液透析例 (HD) は心血管病変の合併が多く、特に心肥大の合併はしばしばみられる。この原因として高血圧などの関与が考えられているが、詳細については不明である。そこで HD の肥大心における心機能について検討するため、後負荷増大をもたらす等尺性負荷を施行し、安静時および負荷時血行動態についての評価を行った。心機能評価は M-mode 心エコー図を用い、左室拡張期壁動態について解析を行った。

#### I 方 法

対象は、心エコー図で良好な記録が得られた HD 17例 (男 9例, 女 8例, 平均年齢50.0歳) である。心エコー図の拡張終期における左室後壁厚 (LVPW) と心室中隔壁厚 (IVS) から、これらを 2群に分けた。すなわち、 $LVPW + IVS < 24\text{mm}$  の非左室肥大群の 6例を A群、 $LVPW + IVS \geq 24\text{mm}$  の左室肥大群の 11例を B群とした。

まず透析前において仰臥位30分間の安静の後に、心拍数、血圧、心拍出量 (Cuvette 法による色素希釈法)、および心エコー図の測定を行い、次い

で等尺性負荷を施行し、負荷 3分時に上記の循環動態諸量を測定した。負荷法は定滑車重量負荷法で、仰臥位にて最大握力の 50% に相当する荷重を 3分間保持する方法である。

心エコー図の計測は、4ないし 5心拍の心室中隔および左室後壁を描画し、nac cardias を用いて解析を行った。左室拡張終期および収縮終期の心エコー図の各指標を求めるとともに、拡張期を図 1 のように急速充満 (rf) 期、緩徐充満 (sf) 期、心房収縮 (as) 期の 3期に分け、心周期に対する各拡張期時相の時間割合 (T)、左室内腔の拡張増加量 (I)、および平均拡張速度 (V) を求めた。

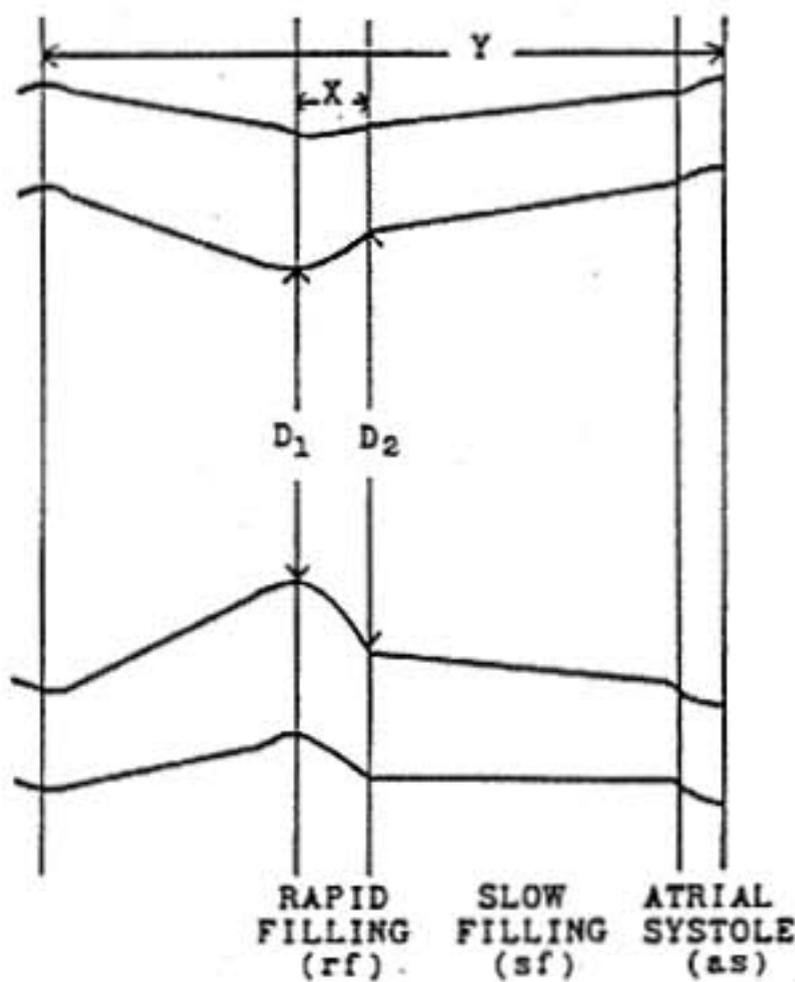
#### II 結 果

安静時血行動態: 心拍数 (HR) は A群  $64.1 \pm 8.8$  bpm, B群  $65.9 \pm 8.8$  bpm, 心係数 (CI) は A群  $3.1 \pm 0.5 \text{ l/min/m}^2$ , B群  $2.9 \pm 0.5 \text{ l/min/m}^2$  と両群間に有意の差はなかったが、平均血圧 (mBP) は A群  $92.2 \pm 6.5 \text{ mmHg}$ , B群  $107 \pm 14.7 \text{ mmHg}$  と B群で高値であった。

心エコー図所見では LVPW + IVS の値は A群  $20.8 \pm 2.8 \text{ mm}$  に対し、B群  $31.2 \pm 6.7 \text{ mm}$  と有意の差がみられたが、左室拡張終期径 (A群  $48.8$

\*1 北信総合病院 内科 \*2 信州大学医学部 老年科

\*3 東京医科歯科大学 第二内科



FORMULAR OF CALCULATION IN RAPID FILLING;

$$T = \frac{X}{Y} \times 100 (\%)$$

$$I = D2 - D1 (\text{mm})$$

$$V = \frac{D2 - D1}{X} (\text{mm/sec})$$

図1 Diastolic phase parameters

±2.3mm, B群 47.6±5.1mm), 左室収縮終期径 (A群 31.3±2.4mm, B群 28.1±4.2mm), Fractional Shortening (A群35.5±3.9%, B群40.0±4.3%) に差はなかった。左室拡張期壁動態については、急速充満期時間 (Trf) はA群9.8±4.8%, B群13.5±3.8%とB群で延長の傾向がみられ、逆に緩徐充満期時間 (Tsf) はA群37.0±4.5%に対しB群31.0±5.8%と短縮傾向がみられた。左室内腔の拡張増加量や平均拡張速度については両群間の差はみられなかった (表1)。

負荷時血行動態: 負荷3分時の値をみると、A群ではHR 78.1±17.2bpm, CI 3.6±0.8l/min/m<sup>2</sup>, mBP 106±12mmHgといずれも安静時に比べ増加がみられた。B群ではHRは72.0±10.9bpm, CIは31.1±0.5l/min/m<sup>2</sup>と安静時に比べ増加を認めしたが、mBPは112±15.7mmHgと差を認めなかった。

心エコー図における左室拡張終期径、左室収縮

終期径、Fractional Shorteningは負荷による変化はみられなかった。左室拡張期壁動態についてみると、A群でTsfの短縮と緩徐充満期平均拡張速度 (Vsf)の増加がみられたのに対し、B群ではTsfの短縮がみられたが、Vsfに変化はなかった。

### III 考 察

HDの心病変の特徴は、高心拍出状態と、心拡大を伴った心肥大であるとされている。今回の結果では、心肥大は17例中11例 (65%)と高率にみられ、心拍出量や左室拡張終期径は両群ともに正常であった。B群ではA群に比べ安静時のmBPは高く、高血圧の心肥大への関与が示唆された。

一般に等尺性負荷は後負荷増大をもたらすとされているが、B群では負荷による血圧の上昇がみられなかった。このことはHDにおける自律神経機能障害との関連が考えられる。

等尺性負荷によって両群ともに、HR, CIの増加がみられたが、心エコー図の指標 (左室拡張終期径、左室収縮終期径、Fractional Shortening) に変化はなかった。左室拡張期壁動態について検討すると、B群において安静時のTrfの延長傾向とTsfの短縮傾向、および等尺性負荷時のVsfの増加を伴わないTsfの短縮がみられた。A群で負荷時のVsfの増加がみられたことを考えると、HDにおける肥大心では潜在的な左室拡張期の機能異常の存在が示唆された。

### 文 献

- 1) Mehta B.R. et al: Clin Nephrol 20: 61, 1983.
- 2) Ikaheimo M. et al: Br Heart J 45: 710, 1981.
- 3) Inoue I. et al: Am J Cardiol 53: 120, 1984.
- 4) Kramer P.H. et al: Am Heart J 106: 1066, 1983.
- 5) Drüeke T. et al: Nephron 28: 80, 1981.
- 6) Ikram H. et al: Kidney Int 24: 371, 1983.
- 7) 藤原秀臣, ほか: 心臓 10: 791, 1978.
- 8) 丹羽明博, ほか: 最新医学 38: 178, 1982.
- 9) Mitchell J.H. et al: Ann Rev Med 25: 369, 1974.
- 10) Levitan D. et al: Nephron 36: 24, 1984.
- 11) Tajiri M. et al: Nephron 23: 10, 1979.

表1 Diastolic phase parameters

Parameter	Group	Rest		Exercise		P value
		Mean	±SD	Mean	±SD	
Irf (mm)	A	6.7	2.3	6.5	1.8	NS
	B	7.6	1.4	8.0	1.4	NS
Isf (mm)	A	8.7	2.5	9.3	2.0	NS
	B	9.1	2.0	7.8	2.5	NS
Ias (mm)	A	3.2	2.3	3.5	2.6	NS
	B	3.9	2.4	3.6	2.6	NS
Trf (%)	A	9.8	4.8	12.3	3.0	NS
	B	13.5	3.8	16.1	4.7	NS
Tsf (%)	A	37.0	4.5	28.3	4.3	<0.01
	B	31.0	5.8	27.5	4.9	<0.05
Tas (%)	A	14.8	2.5	13.7	2.4	NS
	B	12.6	5.4	12.3	3.7	NS
Vrf (mm/sec)	A	87.7	59.8	72.8	28.2	NS
	B	65.3	17.0	63.9	19.2	NS
Vsf (mm/sec)	A	25.3	8.3	46.7	21.0	<0.01
	B	32.5	6.5	35.0	18.0	NS
Vas (mm/sec)	A	21.3	11.5	28.8	15.3	NS
	B	32.4	18.5	33.5	20.4	NS

Abbreviations: I=increment of left ventricular dimension;  
 T=duration (expressed as percent of cardiac cycle length);  
 V=mean velocity of left ventricular dimension;  
 rf=rapid filling;  
 sf=slow filling;  
 as=atrial systole.

#### 4) 心筋障害の程度と ST 変化の局在

##### —高度一枝病変例について—

阿部泰宣\*・毛節明\*・中西宣文\*

野田敏剛\*・柳沼淑夫\*・細田瑳一\*

#### I 目的

冠動脈一枝病変における狭窄の部位、重症度、および壁運動よりみた心筋障害の程度が運動負荷試験における ST 変化の局在と程度にどのように

反映するかを、Treadmill Exercise Score<sup>1)</sup> (TES) を用いて検討した。併せて ST 変化の意味についても検討した。

#### II 対象と方法

対象は冠動脈造影を施行した症例のうち、左冠動脈 Segment 6, 7 に90%以上の狭窄を認めた

\* 自治医科大学 循環器内科

左冠動脈前下行枝病変 (LAD) 26例, 右冠動脈 Segment 1~3に90%以上の狭窄を認めた右冠動脈一枝病変 (RCA) 16例で, うち心筋梗塞30例, 非心筋梗塞12例である。

冠動脈造影の1カ月以内に, Marquett社 CASEにより Treadmill 負荷試験を施行した。負荷方法は, Bruce 法もしくは Bruce 変法を用いた。V<sub>3</sub> および aV<sub>r</sub> の j 点における ST 変化の負荷開始時より回復期 8分までの経時的記録を拡大コピーし, 基線より下に占める面積 (もしくは前値より上昇又は下降した部分の面積を Microcomputer つき Planimeter により測定した。ST 変化が回復期 8分までに前値に復しない場合も, 測定は 8分までとした。このようにして得られた面積を, 負荷時間および Sheffield らの<sup>2)</sup>最大予測心拍数に対する最大到達心拍数の比率 (%MPHR) で補正し, 次式により TES を求めた。

$$TES = \text{ST 変位面積} / (\text{負荷時間} \times \%MPHR)$$

左室造影を AHA の分類に従い 7 分画に分け, 正常収縮から中等度までの Hypokinesis を示すものを A 群, Severe Hypokinesis, Akinesis, Dyskinesis を示すものを B 群として 2 群に分けた。左前下行枝病変例, 右冠動脈病変例それぞれについて A, B 両群における V<sub>3</sub>, aV<sub>r</sub> の TES および両誘導の TES の和を対比検討した。

次に TES が Jeopardized Myocardium の程度と量を反映しうるかどうかを検討するため, 左冠動

脈前下行枝病変の A 群について, 冠動脈の狭窄度および造影上の壁運動より, 以下のごとく Coronary Arteriography Score<sup>3)</sup> (CAS) を求めた。すなわち, 左前下行枝の主な分枝である Major Septal Branch, 2本の Diagonal Branch, Apical Branch の 4 分枝それぞれについて, 分枝もしくは分枝より近位部に 90%狭窄を認める場合 6 点, 99%狭窄および完全閉塞の場合 10 点として得点し, 各分枝の灌流領域が Hypokinesis を示す場合は, これらの得点を 1/2 に減じて Scoring を行った。左前下行枝病変に加え回旋枝の主な 2 本の分枝, Posterolateral Branch, Obtuse Marginal Branch の一方にも狭窄が認められる場合, 同様に得点し加えた。このようにして得られた CAS を, TES と対比検討した。

### III 結 果

図 1 は, 一枝病変 LAD, RCA 例を A 群 B 群に分け, それぞれの aV<sub>r</sub> と V<sub>3</sub> での TES を対比したものである。黒丸は心筋梗塞例を, 白丸は非梗塞例を示し, TES は - が ST 下降を, + が ST 上昇を示している。左前下行枝病変例の A 群では V<sub>3</sub>, aV<sub>r</sub> ともに ST 下降が認められるが, 2 例を除き, V<sub>3</sub> における TES が aV<sub>r</sub> に比しより陰性の値を示している。aV<sub>r</sub> でより陰性の値を示した 2 例のうち 1 例は左冠動脈 Superdominant 例であった。左前下行枝病変例の B 群では, ST は V<sub>3</sub>

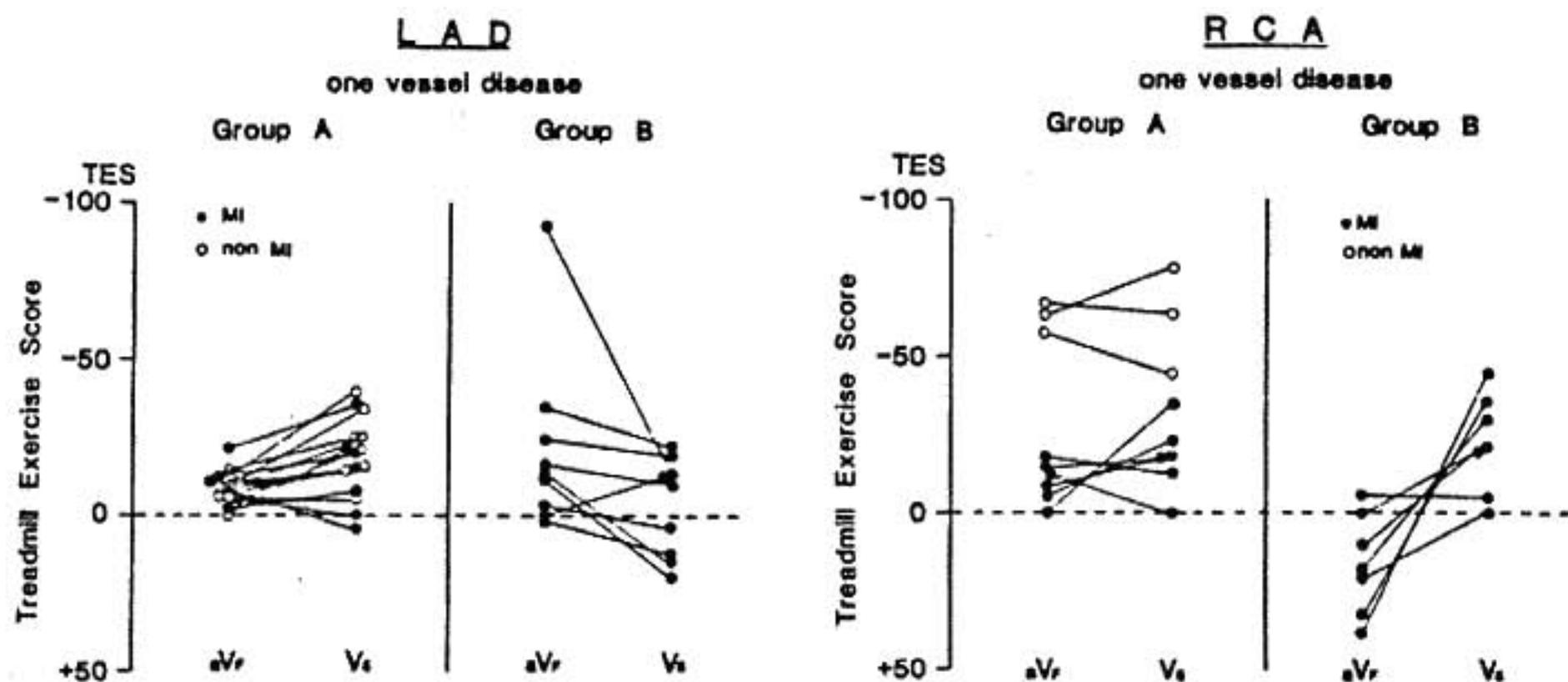


図 1

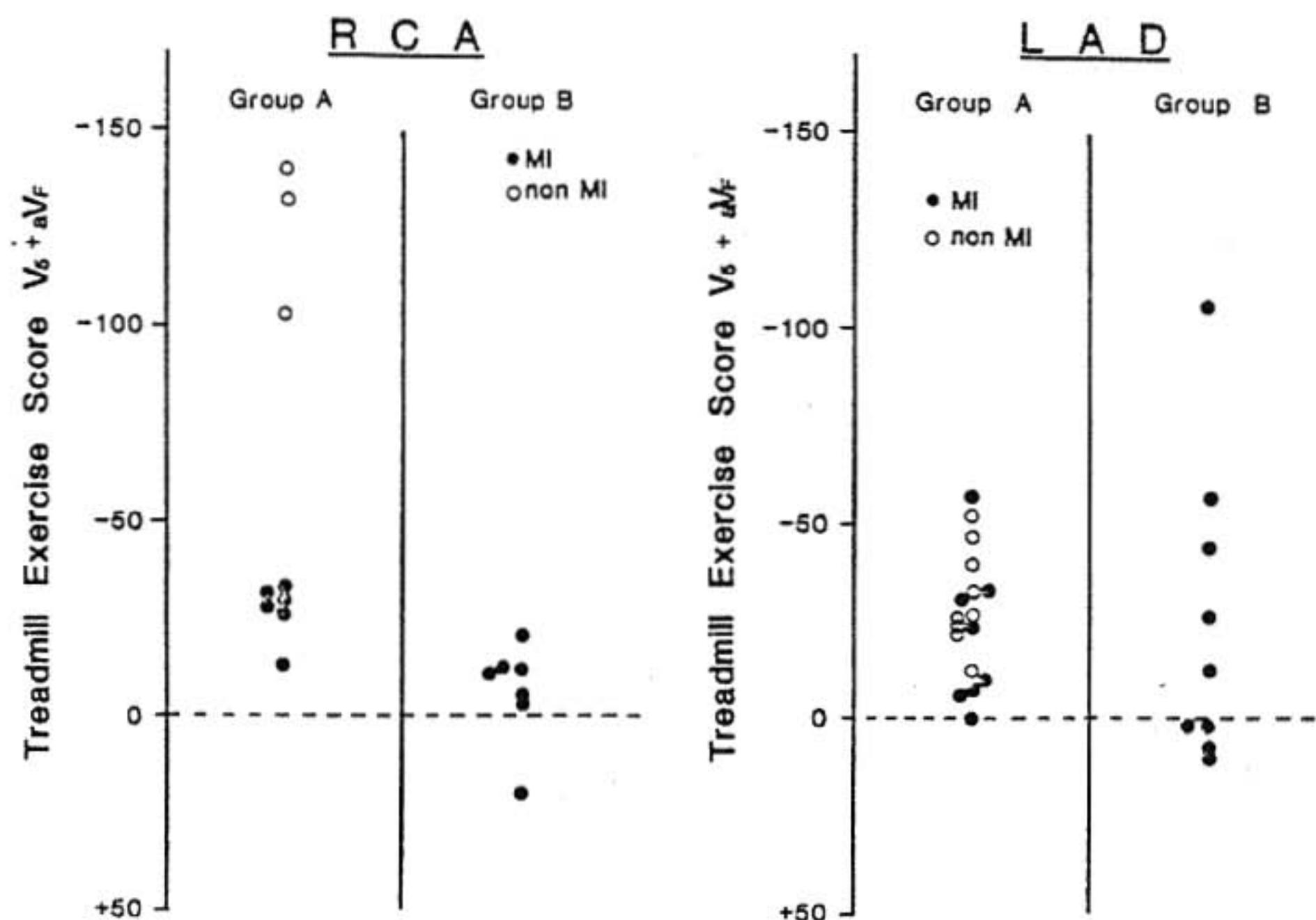


図 2

で上昇するもの、下降するもの両者認められるが、TES は 1 例を除き A 群とは反対に aVr でより陰性の値を示す。右冠動脈一枝病変の A 群では、V<sub>3</sub>、aVr とともに ST 下降を呈する例が多いが、左前下行枝病変例の A 群とは異なり、梗塞例、非梗塞例ともに ST 変化の局在は明らかでない。右冠動脈一枝病変の B 群では、TES は 1 例を除き V<sub>3</sub> でより陰性の値を示している。

図 2 は、LAD および RCA 一枝病変例を A、B 2 群に分け、aVr と V<sub>3</sub> の TES の和を対比したものである。左前下行枝病変例の A 群における心筋梗塞例と非梗塞例の TES の和は、それぞれ  $-19.3 \pm 15.6$   $n = 8$ 、 $-30.7 \pm 12.5$   $n = 9$  であり、有意差は認められない。また B 群における TES と壁運動異常の重症度との間には、明らかな相関を認めなかった。右冠動脈病変 A 群では、非梗塞例で TES の著明な低値を示す傾向がみられる。B 群では、ST の aVr での上昇と V<sub>3</sub> での低下が相殺されて TES の絶対値は小さい。

図 3 は、左前下行枝病変の A 群について、V<sub>3</sub>

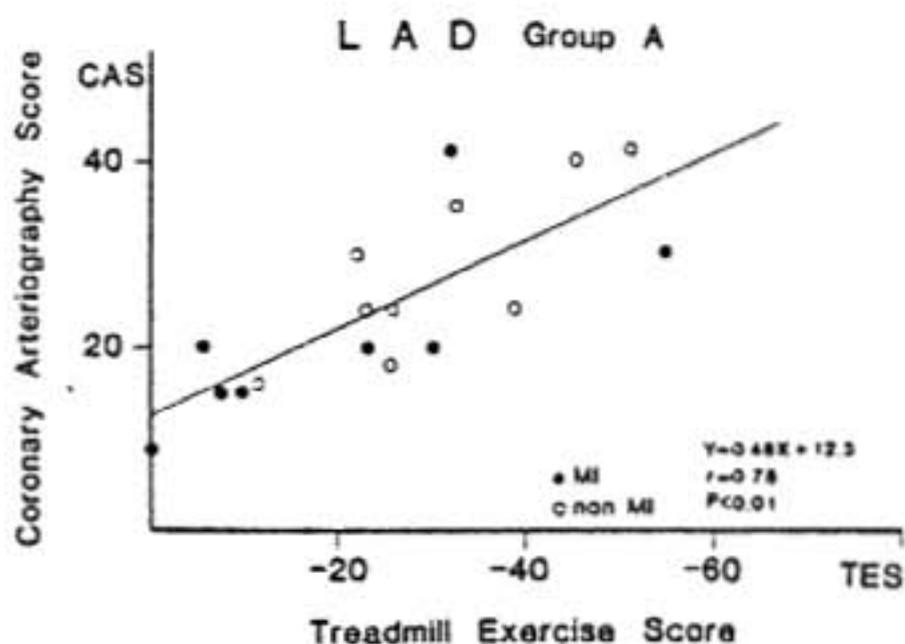


図 3 左前下行枝病変 A 群における TES と CAS の対比  
MI: 心筋梗塞例, non MI: 非梗塞例。

と aVr の TES の和と CAS を対比したものであるが、両者は  $r = -0.78$   $P < 0.01$  で有意の相関を示した。

#### IV 考案および結語

左前下行枝一枝病変で壁収縮の保たれている例における ST 低下は、V<sub>3</sub> でより強く現れるのに

対し、壁運動に明らかな異常を認める例における ST 低下は、 $aV_f$  で強く現れることから、両者における ST 低下の意味は異なっており、前者が虚血を反映していると考えられるのに対し、後者は壁運動異常に伴って起こる変化であることが示唆される。右冠動脈病変例で壁収縮の保たれている例では、ST 低下の局在は明らかでないが、収縮障害のある例では、ST は  $aV_f$  で上昇し  $V_s$  で低下を示し、同様に壁運動異常に伴う変化であることが示唆された。

左前下行枝病変で壁収縮の保たれている例では、

$aV_f$  と  $V_s$  の TES の和は Coronary Arteriography Score とよく相関し、かかる症例では冠動脈病変の重症度を反映していると考えられた。

## 文 献

- 1) Hollenberg M, Budge W R, Wisneski J A, Gertz E W: *Circulation* 61:276, 1980.
- 2) Sheffield L T, Roitman D: *Prog Cardiovasc Dis* 19:33, 1976.
- 3) Massie B M, Hollenberg M, Wisneski J A, Go M, Gertz E W, Henderson S: *Circulation* 68:747, 1983.

## 5) 虚血性心疾患における運動負荷後の U 波変化 — 体表表面電位図による検討 —

池田 こそえ・久保田 功・殿岡 一郎・  
立木 楷・安井 昭二

虚血性心疾患において、心筋虚血時に陰性 U 波がしばしば出現することは、よく知られているが<sup>1)</sup>、その詳細については不明な点も多い。我々は、労作狭心症における運動負荷後の陰性 U 波につき、体表表面電位図を用いて検討した。

### I 対象および方法

対象は労作狭心症 28 名（男 24 名、女 4 名）で、年齢は 45—72 歳（平均 59 歳）であった。心筋梗塞、異型狭心症、心室内伝導障害を有する例は除外した。全例において、運動負荷にて狭心痛と、0.1mV 以上の虚血型 ST 低下が出現した。また、冠動脈造影にて、全例で 70% 以上の器質的冠狭窄が確認された。

Bruce の protocol に従い、treadmill による運動負荷を symptom limited にて施行し、負荷前および負荷終了 1 分 30 秒後に体表表面電位を記録した。

体表表面電位の記録には、中日電子製 HPM-5100 装置を用い、山田らに従い、体表表面 87 点（前胸部 59 点・背部 28 点）の単極誘導心電図を同時記録した。負荷後、最大振幅 0.1mV 以上の陰性 U 波が、いずれかの誘導点で観察された場合、有意の陰性 U 波とした。また、負荷前後での各誘導点毎の R 波高・J 点より 40msec 後の ST 電位・T 波高の変化 ( $\Delta R \cdot \Delta ST \cdot \Delta T$ ) を求め、陰性 U 波との関連を検討した。

また、陰性 U 波出現群と非出現群との間で負荷前および負荷中最大の収縮期血圧、心拍数につき比較検討した。

### II 結 果

陰性 U 波は、負荷前には全症例で認めなかった。負荷後は、28 例中 7 例 (25%) で、陰性 U 波が出現した。図 1 に、運動負荷後陰性 U 波が出現した 1 例 (57 歳、男性) の  $V_s$  の心電波形および U 波の体表表面電位図を示す。負荷後、R 波増高、ST

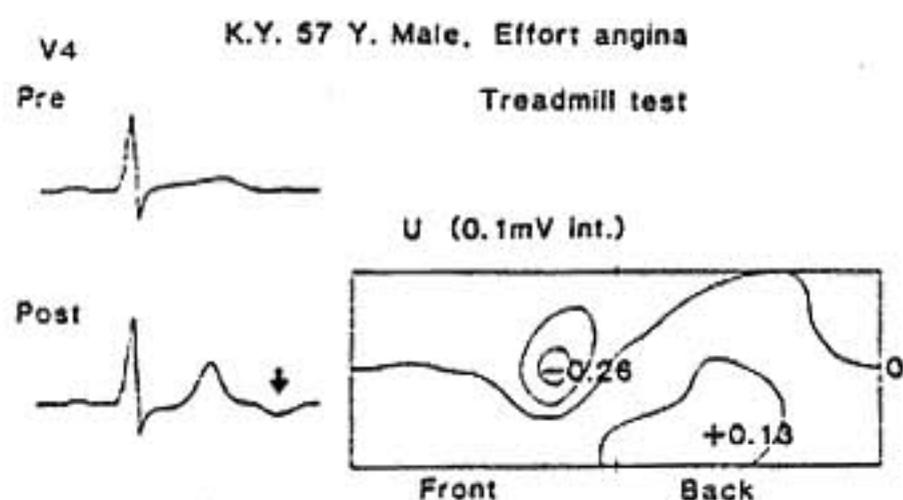


図1 陰性U波の体表面電位図

低下，T波増高と共に，陰性U波が出現した。最も振幅が大となった時点のU波の体表面電位図では，左前胸部V<sub>4</sub>の位置に極小が存在し，左前胸部から上方が負領域，右前胸部下方が正領域となる分布を示した。

以上のように，運動負荷後陰性U波が出現した7例は，いずれも左前胸部に負領域がみられ，最も負となった極小の位置は7例中6例でV<sub>4</sub>，1例でV<sub>4</sub>の5cm上方の誘導点であった。

陰性U波の出現と， $\Delta R \cdot \Delta ST \cdot \Delta T$ の関連においては，陰性U波が出現した7例中，peak  $\Delta R$ が+0.5mV以上は6例，peak  $\Delta T$ が+0.2mV以上は4例であり，R波高，T波高の増大する領域は，これらのいずれにおいても左前胸部であった。一方， $\Delta ST$ は，ST低下の最大値が0.2mV未満の14例中2例，0.2mV以上の14例中5例に，陰性U波が出現した。ST低下領域は，左前胸部中心に左前胸部下方まで及んだ。

陰性U波非出現群 (NU (-)，21例) と陰性U波出現群 (NU (+)，7例) の，負荷前 (rest) および負荷中最大 (peak) の収縮期血圧，心拍数を表1に示す。陰性U波出現群では，非出現群に比し，peak時の血圧が有意に高かった ( $P < 0.02$ )。心拍数については，両群間に差異を認めなかった。

冠動脈造影所見では，陰性U波出現群7例は，1枝病変2例，2枝病変1例，3枝病変4例で

表1

		NU (-) n=21	NU (+) n=7	
systolic BP (mmHg)	rest	129 ± 22	141 ± 24	NS
	peak	148 ± 20	169 ± 13	p < 0.02
heart rate (/min)	rest	71 ± 11	79 ± 13	NS
	peak	111 ± 23	122 ± 19	NS

abbreviations: BP=blood pressure,  
NS=not significant,  
NU=negative U wave  
Values are expressed as mean ± SD.

あったが，全例が，左前下行枝の高度の狭窄を有していた。

### III 考 案

労作狭心症で運動負荷後に左前胸部の陰性U波が出現した例では，急性虚血の表現とされるR波増高，T波増高を左前胸部に伴うことが多く，全例で左前下行枝の高度狭窄を有していたことから，左室前壁の急性の高度の虚血を示唆するものと考えられた。一方，陰性U波出現群では負荷時の血圧が高く，血圧の上昇も陰性U波の出現の修飾因子の一つとなっている可能性が示唆された。陰性U波は，虚血性心疾患における病態把握に有用であることが確認された。

### 文 献

- 1) Watanabe N: Clinical significance of the negative U wave in electrocardiogram. *Jpn Circ J* 31:9, 1967.
- 2) Lepeschkin E: Physiologic basis of the U wave. *In: Advances in Electrocardiography, Vol 2.* (Schlant RC, Hurst JW eds), p.353-375. New York and London, Grune and Stratton, 1976.
- 3) Gerson MC, et al: Exercise induced U-wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 60:1014, 1979.

## 6) Myocardial Squeezing を有する運動負荷心電図陽性例の検討

横井宏志\*・岡島智志\*・野村真一\*  
江口周生\*・中川立一\*・館啓二\*  
金子堅三\*・菱田仁\*・水野康\*

冠動脈造影上、左前下行枝中間部が収縮期に心筋による内腔の狭小化を生じるが、拡張期には消失する所見、即ち Myocardial Squeezing (Sq.) が、運動負荷時に心筋虚血を招来するか否かは異論がある。今回、我々は Sq. の臨床的意義を知るため、運動負荷心電図、運動負荷心筋シンチ、運動負荷心プールシンチおよび心エコー図を施行して検討した。

## I 対象と方法

対象は、修正 Bruce 法<sup>1)</sup>によるトレッドミル負荷を行い、心電図上 0.1mV 以上の虚血性 ST 低下を認め且つ選択的冠動脈造影にて器質的狭窄はないが Sq. を有した17例、平均48.6歳であった。Sq. 群の12例に運動負荷 Tl 201 心筋シンチを、また3例に運動負荷心プールシンチを施行した。S字状中隔による壁肥厚誤判定を避けるため、断層も加味して心エコー図による左室壁肥厚の有無を検討し、心室中隔厚、または左室後壁厚 11mm を超えるものを壁肥厚 (+) とした。

別に運動耐容能の比較を行うため、冠動脈内腔の75%以上の有意な器質的狭窄を有し、ST 低下基準 (0.1mmV 以上の虚血性 ST 低下を陽性) による運動負荷心電図陽性の労作性狭心症 (A.P.) 22例、平均54.9歳を対象として用いた。推計学的検定には Student t-test または  $\chi^2$  検定を用いた。

## II 結 果

Sq. を有する運動負荷心電図陽性例17例を表1に示す。冠動脈造影では、Sq. の部位は AHA 分

類<sup>2)</sup>の7ないし8番であった。収縮期狭小度は90%以上が6例、75から90%が3例、50から75%が8例であった。また Sq. の長さは4.3から37.0mm であり、狭小度の強いものに長いものが多くみうけられた。運動負荷心筋シンチは12例に施行したが、全例負荷後に心電図上虚血性 ST 低下を示したにもかかわらず、負荷後の灌流欠損はみられなかった。運動負荷心プールシンチも施行したが、駆出率はいずれの症例も負荷後に増加し、負荷前平均67.3%が負荷後平均75.7%に上昇した。心エコー図において9例に左室壁肥厚が認められ、Sq. の収縮期狭小度の強いもの、範囲の長いものに壁の肥厚例が多かった。Sq. を有する運動負荷心電図陽性群 (Sq. 群) と A.P. 群とを、運動耐容能の面から比較検討した。年齢は両群間に有意差を認めなかった。運動終了時の心拍数、収縮期血圧および PRP は、いずれも Sq. 群 (各々平均 144/分、187mmHg、 $269 \times 10^3$ ) の方が A.P. 群 (各々平均108/分、158mmHg、 $170 \times 10^3$ ) に比し有意に高値であった (各々  $P < 0.001$ ,  $P < 0.005$ ,  $P < 0.001$ )。運動持続時間は Sq. 群では8.9分で、A.P. 群の5.1分に比し有意に長かった ( $P < 0.005$ )。Sq. 群と A.P. 群の運動中止徴候の比較をしたところ、Sq. 群では目標心拍数で運動を終了したものが有意に多く (Sq. 53% VS. A.P. 0%,  $P < 0.001$ )。A.P. 群では、胸痛、あるいは虚血性 ST 低下で運動を終了したものが有意に多かった。(A.P. 86.5% VS. Sq. 12.0%,  $P < 0.001$ )。

## III 考 案

一般には冠血流のほとんどは拡張期におこり、

\* 保健衛生大学 内科

表1 Myocardial Squeezingを有する運動負荷心電図陽性例における冠動脈造影、運動負荷Tl<sup>201</sup>心筋シンチおよび心エコー図所見

	症例	年齢	性	冠動脈造影			運動負荷 心筋シンチ 灌流欠損	心エコー図 左室壁肥厚
				Myocardial Squeezing 部位	程度	長さ(mm)		
1	S.Y.	44	M	7	◎	4.3	-	+
2	R.I.	47	M	7~8	◎	34.8	-	+
3	T.T.	53	M	7	◎	21.7	-	-
4	M.K.	65	M	7~8	◎	23.9	-	-
5	A.T.	37	M	7~8	◎	37.0	-	+
6	N.M.	51	M	7	◎	17.8	-	+
7	T.I.	60	F	7	○	4.3	-	+
8	S.Y.	45	F	7	○	8.7	-	+
9	C.I.	40	M	7	○	8.3	-	-
10	S.S.	45	M	7~8	△	19.6	-	-
11	K.T.	42	M	7~8	△	15.7	-	-
12	C.M.	36	F	7	△	14.3	-	-
13	T.T.	65	F	7	△	12.0	-	+
14	K.S.	53	M	7	△	18.3	-	+
15	T.N.	56	M	7	△	6.5	-	-
16	I.T.	46	M	7	△	19.6	-	-
17	M.S.	42	M	7	△	8.7	-	-

冠動脈造影における Myocardial Squeezing の部位は AHA 分類に従い、収縮期狭小化の程度 (%) は 50 ≤ △ < 75, 75 ≤ ○ < 90, 90 ≤ ◎ で表した。運動負荷心筋シンチによる灌流欠損のないものを (-) とし、心エコー図による左室壁肥厚のあるものを (+) とした。

従って収縮期に狭小をおこす Sq. は冠循環に影響を及ぼさないと信じられてきたが、最近各種検査法の発達により改めて検討しようという機運にある。Morales ら<sup>1)</sup>は、運動中の急死例の剖検所見より Sq. が急性心筋虚血の原因であったと報告している。Ahmad ら<sup>2)</sup>は、Sq. を有する胸痛症候群 7 例に運動負荷心筋シンチを行い、特に 75% 以上の Sq. を有する 4 例中 3 例に負荷後の灌流欠損を認め、Sq. が心筋虚血の原因となると報告している。しかし彼らの報告では、7 例全例において運動負荷心電図は正常であり、また心筋の灌流欠損のあった 3 例中 2 例は負荷時の胸痛を自覚しておらず、典型的な心筋虚血が生じたとはいえない。Noble ら<sup>3)</sup>は、Sq. を有する 5 例中 4 例はベising 中に心電図の ST 低下と乳酸の産生があったと報告しているが、これに対する問題点の一つとして、4 例中 2 例は壁の肥厚による二次性 ST-T 変化を考える必要があり、さらにもう一つはベ-

ising 負荷、心臓カテーテル検査および負荷心電図等と冠動脈造影との間隔が平均 22 カ月と長く、この間の冠動脈硬化の進展の可能性があるということである。Grondin ら<sup>4)</sup>は、Sq. を有する 3 例の患者に Myotomy を施行し、心筋虚血が解消できたと報告しているが、これら 3 例の病歴は労作性狭心症としては非典型的で、また 3 例とも術前に β 遮断薬を投与されており、術前の運動負荷心電図の虚血性 ST 変化には運動誘発冠動脈攣縮を考えねばならない。冠動脈造影上、有意な器質的狭窄が認められなくても冠動脈攣縮によって狭心症を生じうることは、最近広く知られるようになったことであり<sup>5)</sup>、Sq. と心筋虚血を結びつけるには運動誘発冠動脈攣縮を否定する必要があるが、この問題は従来のいずれの報告でも見逃されている点である。

我々は、運動負荷により心電図の虚血性 ST 低下を示した Sq. 群 17 例において、真に心筋虚血が

生じたか否かを検討した。① 12例に運動負荷心筋シンチを施行したが、全例に負荷後の心筋の灌流欠損はみられなかった。負荷量としては、ほとんどが目標心拍数に達しており、特に冠動脈内腔の90%以上の収縮期狭小化を示す2例(症例4.6)には各々113% HR および 92% HR まで十分に運動負荷を行ったが、これらにおいても虚血性 ST 低下を示したにもかかわらず、負荷後の心筋の灌流血損はみられなかった。② 運動負荷心ブールシンチにおいて、正常者では負荷によって駆出分画が増加するのに対し、A.P. では減少することが一般にいわれている。我々は3例に運動負荷心ブールシンチを施行したが、いずれも負荷後に駆出分画の増加を認め、Sq. を有しても負荷時に心筋虚血は生じていないと考えられた。③ A.P. 群と運動耐容能の比較検討をしたところ、両群ともに負荷後の虚血性 ST 低下があったにもかかわらず、運動持続時間、運動終了時の心拍数、収縮期血圧および PRP は、いずれも Sq. 群の方が有意に高値であった。④ Sq. 群と A.P. 群の運動中止徴候について検討したところ、A.P. 群では胸痛が42%を占めたのに対し、Sq. 群では虚血性 ST 低下を示したにもかかわらず、胸痛は1例もみられなかった。以上①から④は、Sq. によっては労作に起因する心筋虚血は招来されないことを示すものと考えられる。Greenspan ら<sup>10)</sup>も、7例の Sq. を有する患者に運動負荷心電図と運動負荷心筋シンチを施行し、いずれにおいても心筋虚血を思わせる所見はなかったと報告し、我々の結果

と同様であった。

ところで Sq. 例においては、ST 低下基準による運動負荷心電図所見がしばしば陽性となることは多くの報告に共通して認められるが、その成因は何であろうか。運動負荷心電図偽陽性の原因は種々報告されており、左室壁肥厚もその一つといわれる。Kostis ら<sup>11)</sup>は、Sq. が特発性肥厚性大動脈弁下狭窄症、大動脈弁膜症、肥厚性心筋症によくみられたと報告しているが、これらはいずれも左室壁が肥厚する疾患である。我々の検討では Sq. 群17例中9例に、しかも Sq. の狭小化の程度の強いもの7例に左室壁の肥厚が認められた。従って Sq. を有する例の運動負荷心電図陽性所見には、左室壁肥厚の関与している可能性が考えられた。

## 文 献

- 1) Sotobata I, et al: Jpn Circ J 43:161, 1979.
- 2) Austen W G, et al: Circulation 51:7, 1975.
- 3) Morales A R, et al: Circulation 62:230, 1980.
- 4) Ahmad M, et al: Am J Cardiol 48:832, 1981.
- 5) Noble J, et al: Am J Cardiol 37:993, 1976.
- 6) Grondin P, et al: Ann Thorac Surg 24:422, 1977.
- 7) Yasue H, et al: Circulation 59:938, 1979.
- 8) Waters D D, et al: Circulation 65:265, 1982.
- 9) 久田欣一, 他:核医学動態機能検査法, p.126, 永井書店, 大阪, 東京, 1979.
- 10) Greenspan M, et al: Catheterization Cardiovasc Diagn 6:173, 1980.
- 11) Kostis J B, et al: Circulation 59:913, 1979.

# 7) 狭心症に対するβブロッカー投与量決定のための運動負荷試験

元 山 幹 雄\* . 川久保  
 小 野 彰 一\* . 板 井  
 村 山 正 博\*

清\* . 坂 本 静 男\*  
 勉\* . 加 藤 紀 久\*

労作狭心症に対して交感神経β受容体遮断剤(以下βブロッカー)はよい適応であるが、どこまで増量するか、βブロッカーの限界をどのように判定するかについて、いくつかの基準が提唱された<sup>1)4)</sup>が、臨床的に有用と思われる基準はない。βブロッカー投与量とその効果の間には個人差が大きく、画一的な投与量、血中濃度では至適投与量の決定はできない<sup>5)</sup>。今回、トレッドミル運動負荷試験のRetrospectiveな検討よりみた労作狭心症の薬剤選択、至適投与量の決定について述べる。

## I 対 象

安定型狭心症の男25例、女5例であり、年齢分布は31~69歳である。冠動脈造影検査では1枝疾患11例、2枝疾患7例、3枝疾患10例、未施行2例である。このうち初回検査時未投薬のもの(コントロール)は17例である。

## II 方 法

CASE (Marquette) を用い Bruce プロトコルによる運動負荷試験を行った。標準12誘導心電図の記録、並びに血圧測定を安静時、運動負荷中、及び負荷後9分間、1分ごとに行った。運動負荷試験は投薬開始あるいは増量後1週間以上経過してから行った。投薬の方法はβブロッカー単独または多剤使用であり、多剤使用はβブロッカーと亜硝酸塩(あるいはCa拮抗剤)の2者併用、及びβブロッカー、亜硝酸塩、Ca拮抗剤の3者併用である。測定指標は、運動耐容能及び心拍数で

あり、運動負荷中止基準は、狭心痛または強い息切れ、及び1mm以上の虚血性ST下降とした。

## III 治 療 目 標

我々は労作狭心症の治療目標を、Bruce プロトコル stage II を超える運動耐容能がえられることにしている。Stage II の体酸素消費量は6.5 Mets ぐらいであり、master 法 double の負荷量に相当し、通常の日常生活が支障なく行いうる運動量と思われる。

## IV 結 果

全症例の治療からみた運動耐容能の変化を図1に示す。

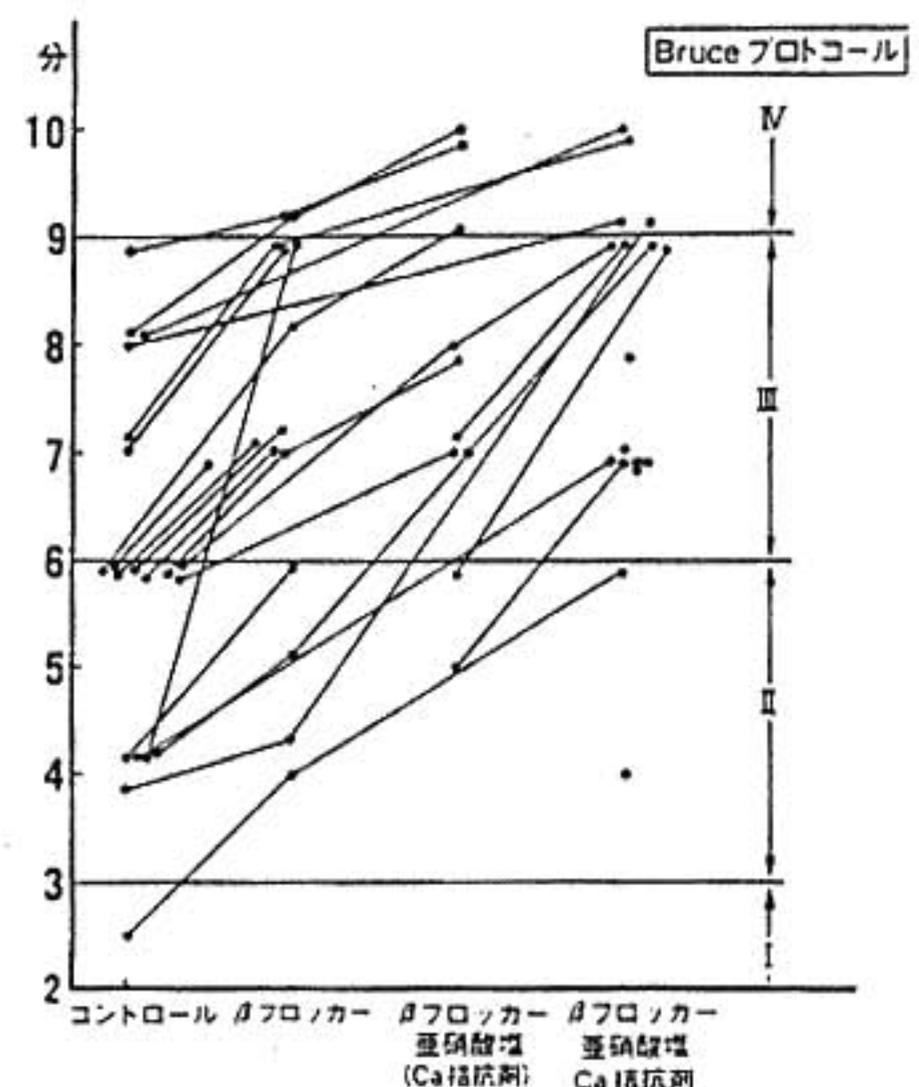


図1 治療からみた運動耐容能の変化

\* 関東通信病院 循環器内科

縦軸は運動耐容能としての時間、横軸は $\beta$ ブロッカーの単独、2者併用、3者併用への治療内容の変更をとった。薬剤投与による運動耐容能の増加を認め、治療目標とする stage II を超える運動耐容能がえられたものは、対象30例のうち27例である。その内訳は $\beta$ ブロッカー単独群9例、多剤使用群18例である。このうちコントロール検査の行われている20例のコントロールにおける End point 心拍数を図2に示す。

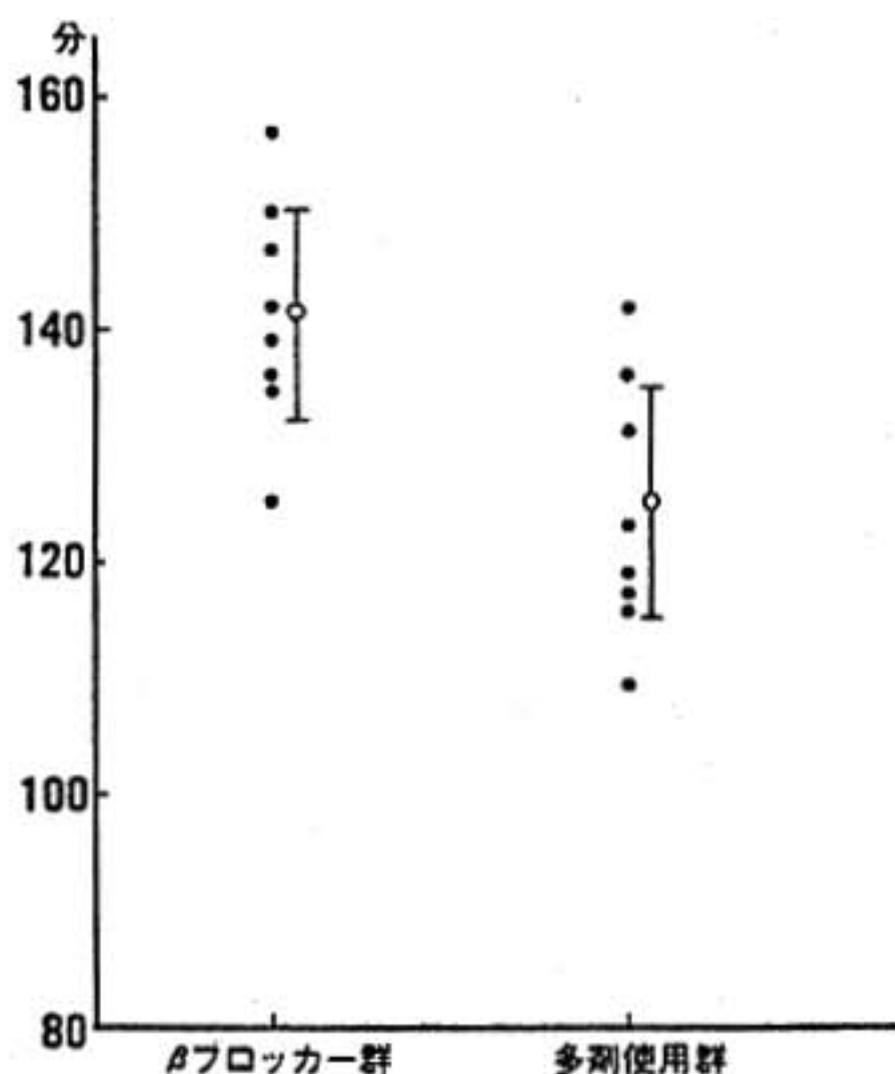


図2 コントロール時の到達心拍数からみた薬剤選択

$\beta$ ブロッカー単独群では125-157/分、平均141/分であり、多剤使用群では109-142/分、平均125/分である。 $\beta$ ブロッカー単独群で有意に高い End point 心拍数をみた。次にコントロール、 $\beta$ ブロッカー単独群、多剤使用群での到達心拍数変化を図3に示す。

到達心拍数の平均は、各群それぞれ stage I では108/分、90/分、89/分であり、stage II では123/分、106/分、105/分であり、End point では134/分、123/分、119/分であった。いずれも $\beta$ ブロッカー単独群、多剤使用群で有意に低く、また $\beta$ ブロッカー群と多剤使用群の間には有意差は認められなかった。Stage II の到達心拍数をみると

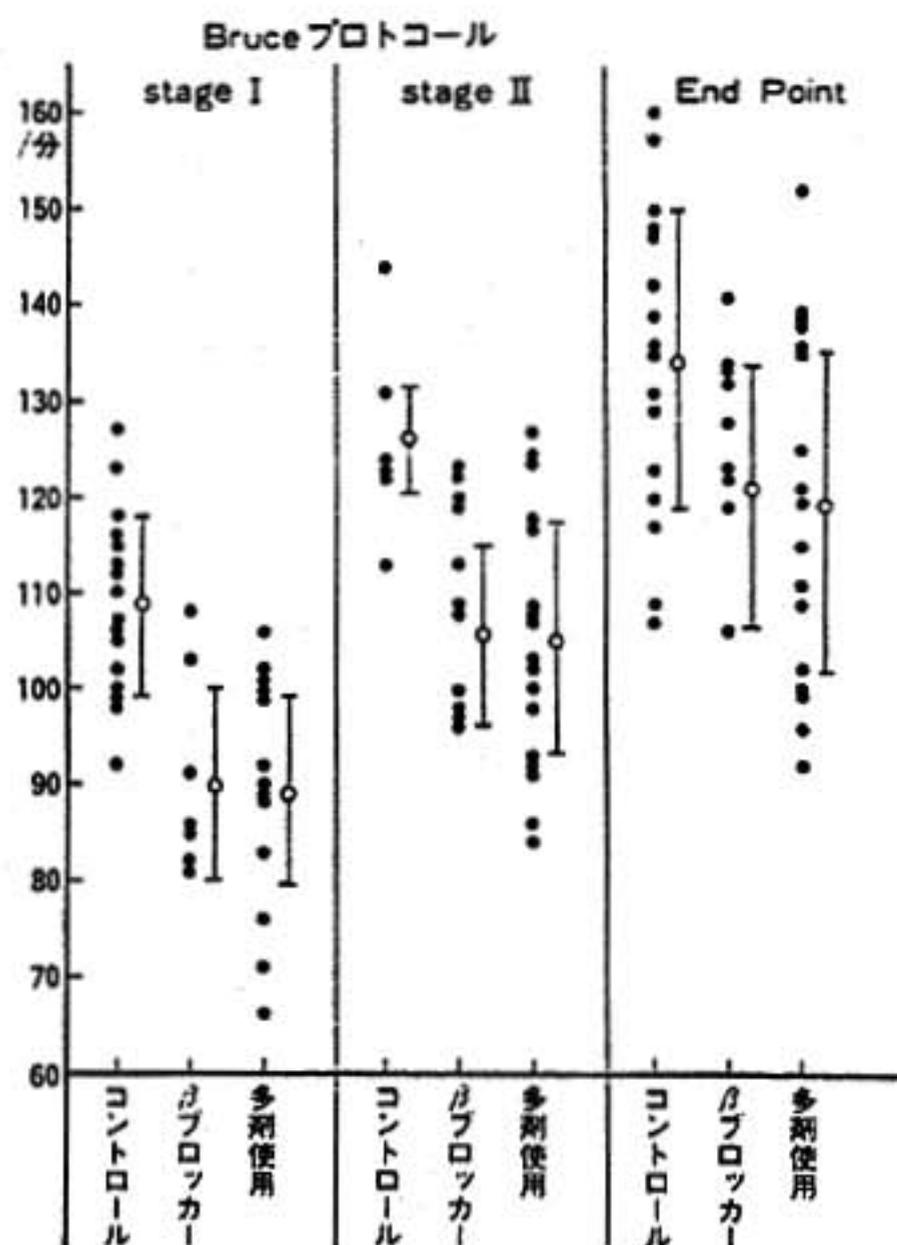


図3  $\beta$ ブロッカー投与による到達心拍数変化

$\beta$ ブロッカー単独群では全例95/分以上であり、一方、多剤使用群では18例中5例は95/分以下であった。

## V 考 察

コントロールの End point 心拍数を比較すると、 $\beta$ ブロッカー単独群、多剤使用群でそれぞれ平均141/分、125/分であり、 $\beta$ ブロッカー単独群が高値を示す。 $\beta$ ブロッカーの労作狭心症における主な効果は、運動時の心拍数の上昇の抑制によると考えられ、そのため運動時の心拍数上昇の大きいものは、 $\beta$ ブロッカー単独で効果があると思われる。また stage II の到達心拍数をみると、 $\beta$ ブロッカー単独群は全例95/分以上であり、一方、多剤使用群では18例中5例(27.8%)が95/分以下である。 $\beta$ ブロッカー増量による改善にも限度があり、ある程度以上運動時心拍数を抑制しても運動耐容能の増加はみられず、副作用があらわれてくると考えられる。そのため $\beta$ ブロッカー単独群では stage II の到達心拍数は95/分以上であ

り、これ以上 $\beta$ ブロッカーにより心拍数を抑制しても効果は少ないと考えられる。一方、多剤使用群では血管拡張による減負荷作用、冠動脈への直接作用などが加わり、そのため心拍数 95/分以下のものにも効果があると思われる。

以上の Retrospective な検討より、 $\beta$ ブロッカー投与の指標として、Bruce プロトコール stage II の到達心拍数 100/分を目標に $\beta$ ブロッ

カーの増量を行い、それ以上の改善には他剤併用を必要とすると考えられた。

## 文 献

- 1) Prichard BNC: Postgrad Med J 52(suppl.4): 35. 1976.
- 2) Jackson G. et al: Br Med J 3:616. 1975.
- 3) Pine M. et al: Circulation 52:886. 1975.

## 8) ベータ遮断剤の評価—トレッドミル 運動負荷試験と心エコー法による検討

鈴木 幸 園<sup>\*1</sup> . 神 原 啓 文<sup>\*1</sup> . 野 原 隆 司<sup>\*1</sup>  
河 合 忠 一<sup>\*1</sup> . 田 卷 俊 一<sup>\*2</sup> . 門 田 和 紀<sup>\*2</sup>

虚血性心疾患患者に対する心臓選択性 $\beta$ ブロッカーの効果を、トレッドミルテスト・運動負荷心エコー図を用いて検討したので報告する。

### I 対象および方法

対象は、冠動脈造影および左室造影を施行した陳旧性心筋梗塞 3 例、労作性狭心症 5 例、両者を合併するもの 1 例の計 9 例である。全例男性で、平均年齢は 58 歳であった。

方法は、コントロール時およびメトプロロール 40mg 1 錠服用 1 時間後の計 2 回 Bruce 法によるトレッドミルテストを行い、運動中の心拍数・double product, 運動耐容時間, および負荷時の ST 低下を比較した。またうち 5 例では、仰臥位エルゴメーターによる多段階負荷も行った。

負荷は 25W より開始し 3 分毎に 25W ずつ漸増し、各段階の最終 1 分間に血圧・心拍数の測定と、Mモード心エコー図の記録を行った。心エコー図の記録にあたっては、超音波心断層図を併用し、出来る限り同一部位における左室短径をと

らえるように努めた。得られた心エコー図より、左室拡張末期径・収縮末期径および fractional shortening (FS) を算出し、運動中のこれら諸指標に対するメトプロロールの影響を検討した。

### II 結 果

1. トレッドミルテスト: 図 1 上段に、運動耐容時間の結果を示す。図に示すごとく、狭心痛の出現で運動を中止した群では有意の延長をみたが、狭心痛が生じなかった群では不変であった。

図 1 下段左に、最大負荷時の double product の変化を示すが、有意の変化はなかった。図 1 下段右に、狭心痛が発現した 4 例について、メトプロロール投与前・後における同一運動レベル(薬剤投与前の最大運動レベル)にて ST 低下の程度を比較するが、全例改善傾向を示した。

2. 運動負荷心エコー図: 図 2 上段左は、運動に対する心拍数の変化、右は double product の変化を示す。黒丸実線はコントロール、白丸破線はメトプロロール投与後である。なお、有意差検定は paired t-test を用い、個々の運動負荷レベルで、コントロール時とメトプロロール投与時を比

\*1 京都大学医学部 第三内科 \*2 武田病院 循環器内科

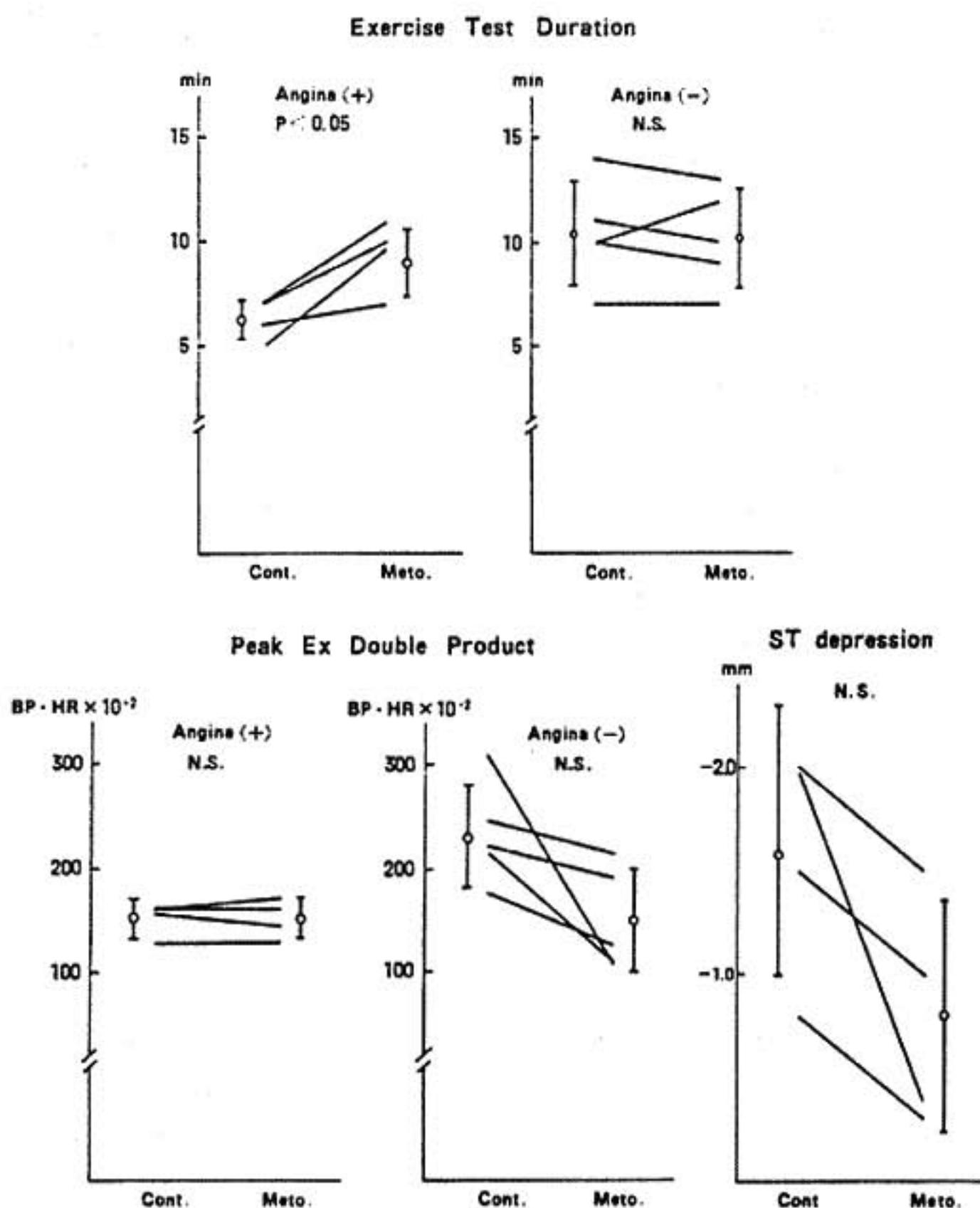


図 1

較した。心拍数および double product はともにメトプロロール投与後に抑制される。

図 2 下段左は、左室拡張末期径 (EDi)、右は左室収縮末期径 (ESi) の運動による変化を示す。いずれも体表面積で補正を行った。EDi については、コントロール時に見られた運動時の増大傾向がメトプロロール投与後も認められた。ESi については、コントロール時では運動負荷中減少傾向を示したが、メトプロロール投与後は 50W で逆に増大した。図 2 下段右は、運動時 FS (fractional shortening) の変化を示す。メトプロロール投与後はコントロール時に比し、FS は低値を示し、また、運動負荷中の上昇も抑制された。

### III 考 察

1. トレッドミル負荷テストについて：一般の  $\beta$  ブロッカーと同様、運動中の double product の上昇を抑制し、その結果、労作性狭心症患者の運動耐容時間の延長およびコントロール時に比し、亜最大負荷時の ST 低下の改善傾向をもたらした。一方、狭心痛が運動中に生じなかった群では、運動耐容時間の有意な変化はなかった。また運動中の peak double product は、両群ともに有意の変化なく、従来の報告と一致した。

2. 運動中の血行動態に及ぼす影響について：一般に運動負荷時、まず vagal withdrawal および volume overload による sinus node の伸展を介して心拍数が増加し、次いで心収縮能の増大によ

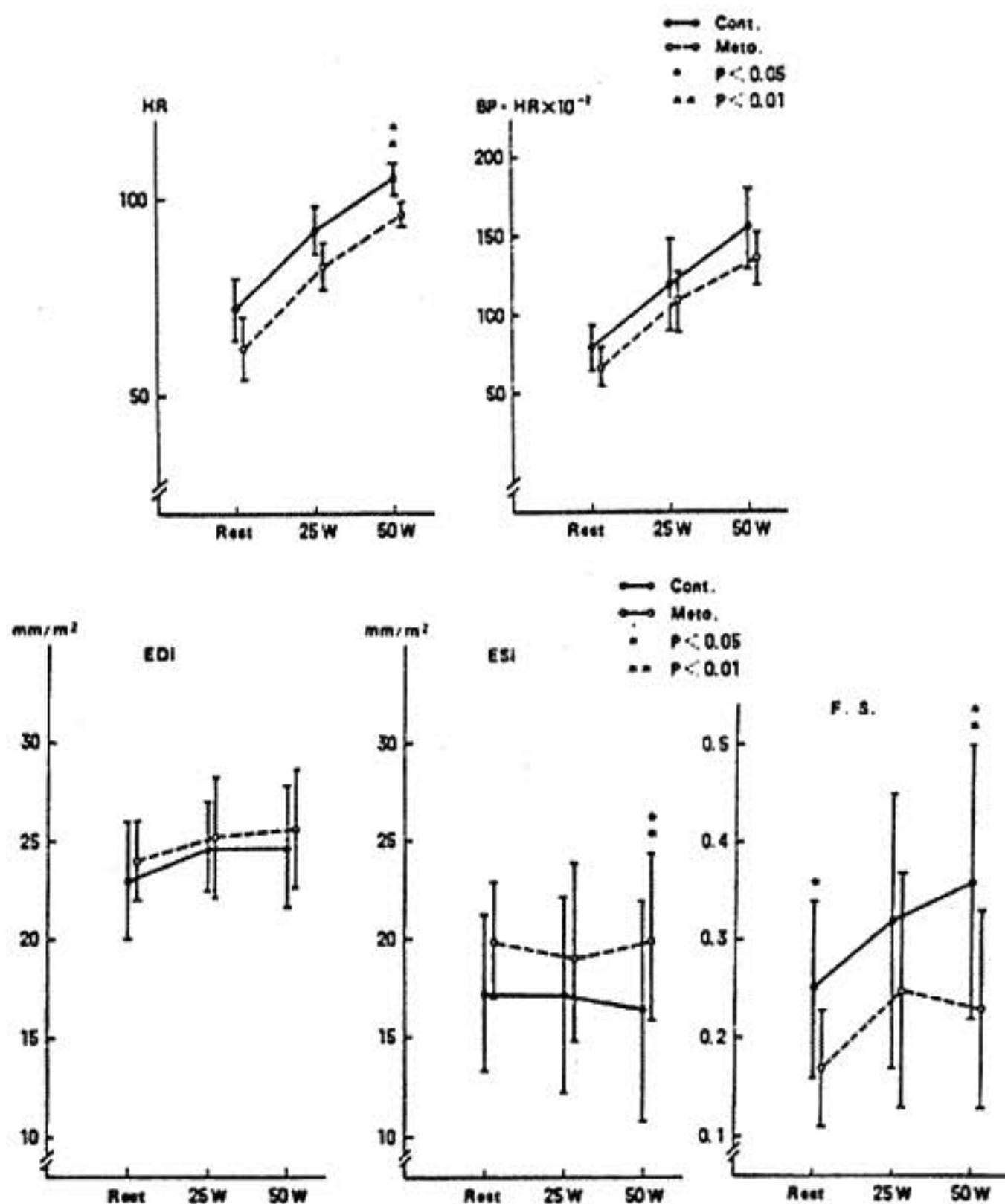


図 2

り ESi の減少がおこり, stroke volume の増加が生じる. この時点では EDi は不変であるが, 更に運動を続けると Frank-Starling 機序により EDi は増加し, stroke volume は更に増加するとされる<sup>1)</sup>. この際  $\beta$  ブロッカーをあらかじめ投与しておくと, 運動時の心拍数増加および心収縮能の増大が抑制され, ESi は不変であり, EDi は早期より増大傾向を示すという<sup>2)</sup>. 我々の虚血性心疾患患者における検討では, コントロール時, ESi の減少・EDi の増大・FS の上昇が見られたが, メトプロロール負荷後, ESi・EDi とともに安静時より高値をとり, 運動による EDi の増大傾向はコントロール時と同様認められ, ESi は 25W 負荷時, わずかに減少したが, 50W 負荷では増大傾向を示した. FS も ESi と同様 25W 負

荷で上昇, 50W 負荷で低下がみられた. 今囃らの健常人に対するメトプロロール静注による検討では, ESi は一旦上昇した後, 下降を示し, EDi は持続的に上昇傾向を示し, また駆出率は軽度の上昇を認めるという<sup>3)</sup>.

薬剤負荷後の運動負荷時 ESi や, 心収縮能の動態に関する差異については, 薬剤の投与方法や薬剤の量にも関係するが, 我々の検討における 50W 負荷時の ESi 上昇・FS の低下は心不全や心筋虚血により誘起されたとも考えられる. 結論として, 虚血性心疾患患者におけるメトプロロール投与は, 一部症例で運動耐容時間の延長をもたらすが, 運動負荷時血行動態は主に心収縮能の抑制とそれを代償する Frank-Starling 機序に支配され, そのバランスがくずれると心不全, 更に心筋

虚血もおこり得る点、注意が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) Horwitz et al: The role of the Frank-Starling mechanism in exercise. *Circ Res* 31: 868-875, 1972.
- 2) Horwitz, et al: Effect of beta-adrenergic block-

ade on left ventricular function in exercise. *Am J Physiol* 227: 839-842, 1974.

- 3) 今鷹, ほか: 心エコー図連続記録法による運動負荷循環動態の解析 (第2報): 心臓選択性および非選択性ベータ遮断剤を用いた検討. *J Cardiography* 9: 757-763, 1979.

## 9) 運動負荷試験における乳酸測定 —動静脈較差, 乳酸閾値, 最大値について—

山 口 一 郎\* . 小 松 栄 一\* . 宮 沢 光 瑞\*

近年 Anaerobic threshold (AT)<sup>1)</sup> の臨床応用の機運とともに, 運動時血中乳酸動態への関心が高まっているが, 多段階漸増負荷法における基礎的検討は少ない. 本文では表題の諸点に関する著者らの知見を呈示する.

### I 対象と方法

健常成人 (男 8, 女 6, 平均 59 ± 5 歳, I 群), および軽症心疾患患者 (男 51, 女 5, 53 ± 11 歳, II 群) を対象として, 自動呼吸分析器 (Anima R 1500S) による分時酸素摂取量 ( $\dot{V}O_2$ ) 連続測定下に, 仰臥位サイクリング 3 分毎漸増負荷法による最大負荷試験を施行した. 右肘動脈, 右鎖骨下静脈から, 安静時, 各負荷段階最終 15 秒間 (II 群では最終段階のみ) および負荷後 3, 6, 10, 15 分の時点で, 各々 2 ml ずつ同時採血し, 血漿乳酸値を酵素法で測定した.

### II 成 績

図 1 に I 群中 3 例の成績を示す. 左端安静値は等しかったが, 負荷第 1 段階から負荷後 15 分まで持続する正の動静脈較差が認められた. 安静時から最大負荷までの推移を見ると, YA 例では動脈

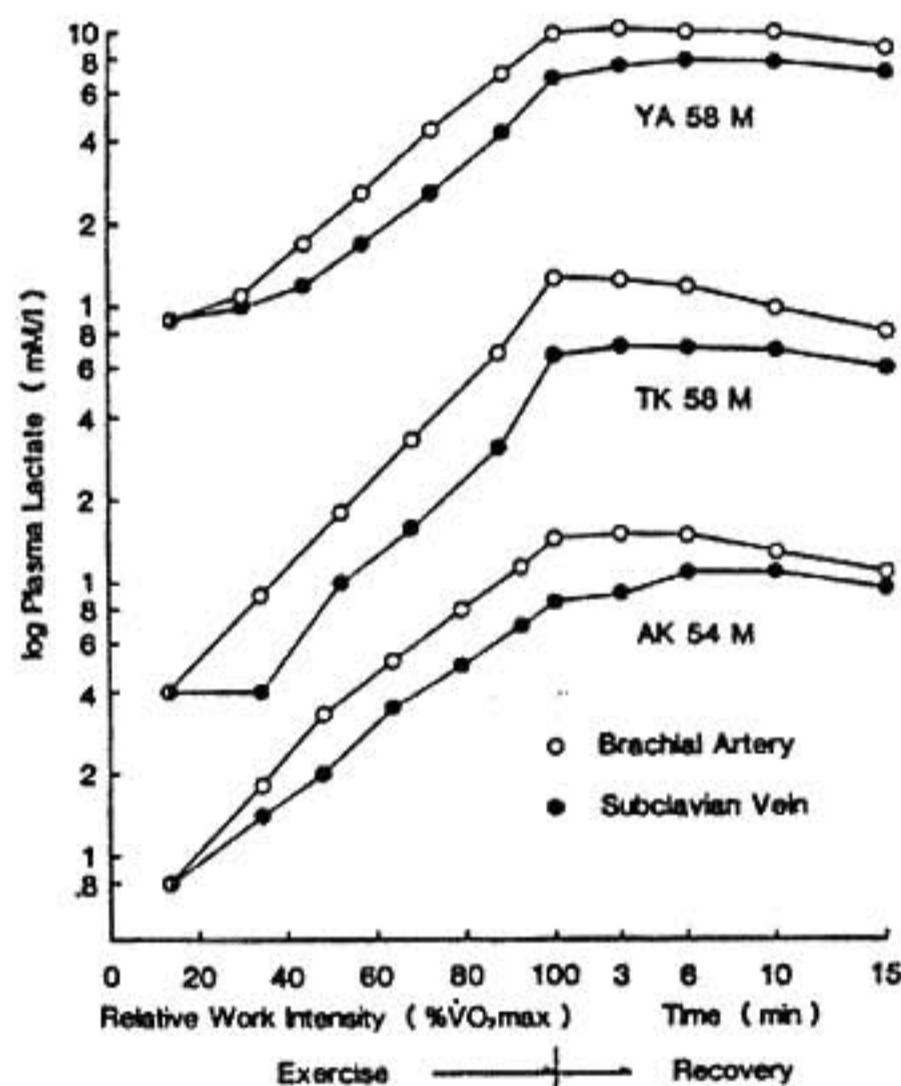


図 1 健常 3 例における多段階運動負荷時の動静脈乳酸変化

値が負荷第 1 段階以降, 静脈値は第 2 段階以降直線増加, TK 例では動脈値が安静時から, 静脈値は第 1 段階以降直線増加, AK 例では静脈値が安静時から直線増加し, 動脈値は第 1, 2 段階で急増後直線増加した. 他の 11 例も, この 3 型いずれかに分類され, また直線増加範囲の動静脈値は,

\* 山形大学医学部附属病院 検査部

例外なくほぼ平行関係にあった。図1は片対数表示であるが、ここでの直線は、実数では指数曲線に対応する。即ち、動静脈値ともに、最大酸素摂取量 ( $\dot{V}O_{2max}$ ) の少なくとも40%以上の負荷領域で、負荷強度 ( $\dot{V}O_2$ ) に対して指数関数に従って増加し、 $\dot{V}O_{2max}$  の50~70%の1時点で出現する呼吸動態変化(AT)に対応した特異的变化は、全く認められなかった。

一方、対数における平行関係は、実数での比率が一定であることを意味する。図2は、I群全例の負荷中の動静脈値の比較(平行した範囲の両対数表示)である。両者間には identity line (破線) とほぼ平行した良好な直線関係が認められ、これより下肢運動中の上肢における乳酸除去率が、運動強度とは無関係に約40%であることが知られた。

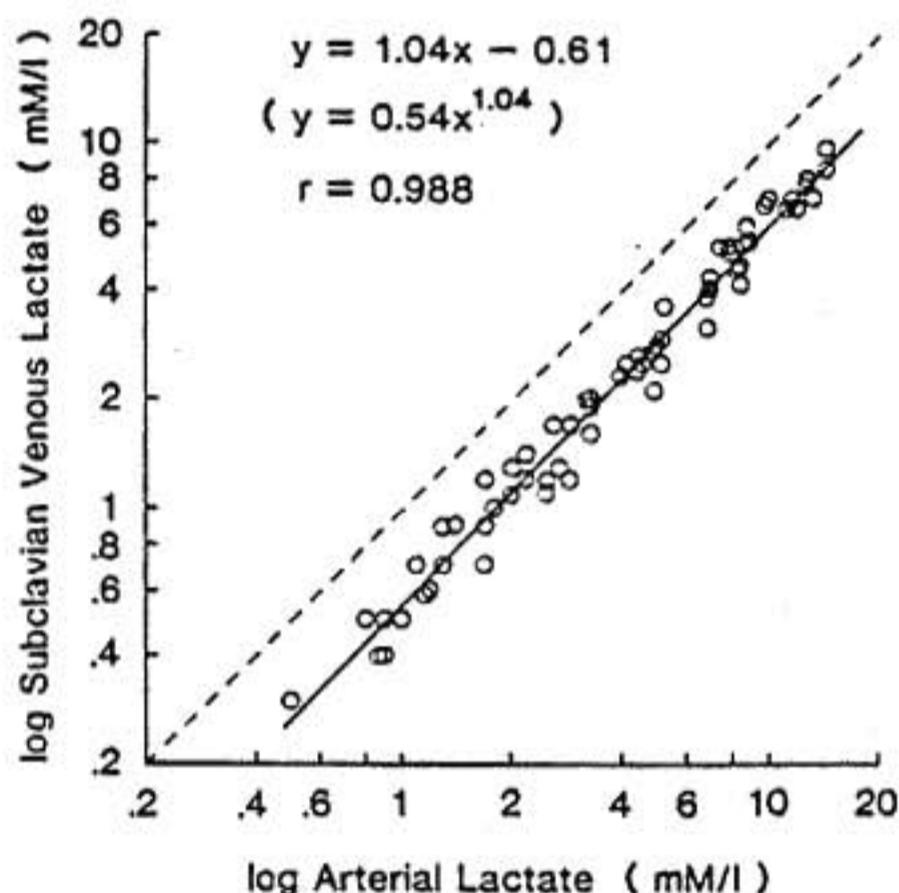


図2 I群における運動負荷中の動静脈乳酸の比較

血漿乳酸最大値は、図1のごとく動静脈ともに負荷終了時から6分後までの回復期に観察された。

図3にII群における最大負荷時、負荷後3分、6分の動静脈乳酸平均値を示す。動静脈値の推移は若干異なり、最大値の時点は負荷終了後、動脈では $3.3 \pm 2.3$ 、静脈では $4.9 \pm 1.7$ 分であった。動脈最大値(x)と、静脈最大値(y)の間には、 $y = 0.69x + 0.4$ ,  $r = 0.93$ の良好な正相関が認められ、最大負荷達成の基準とされる動脈値8

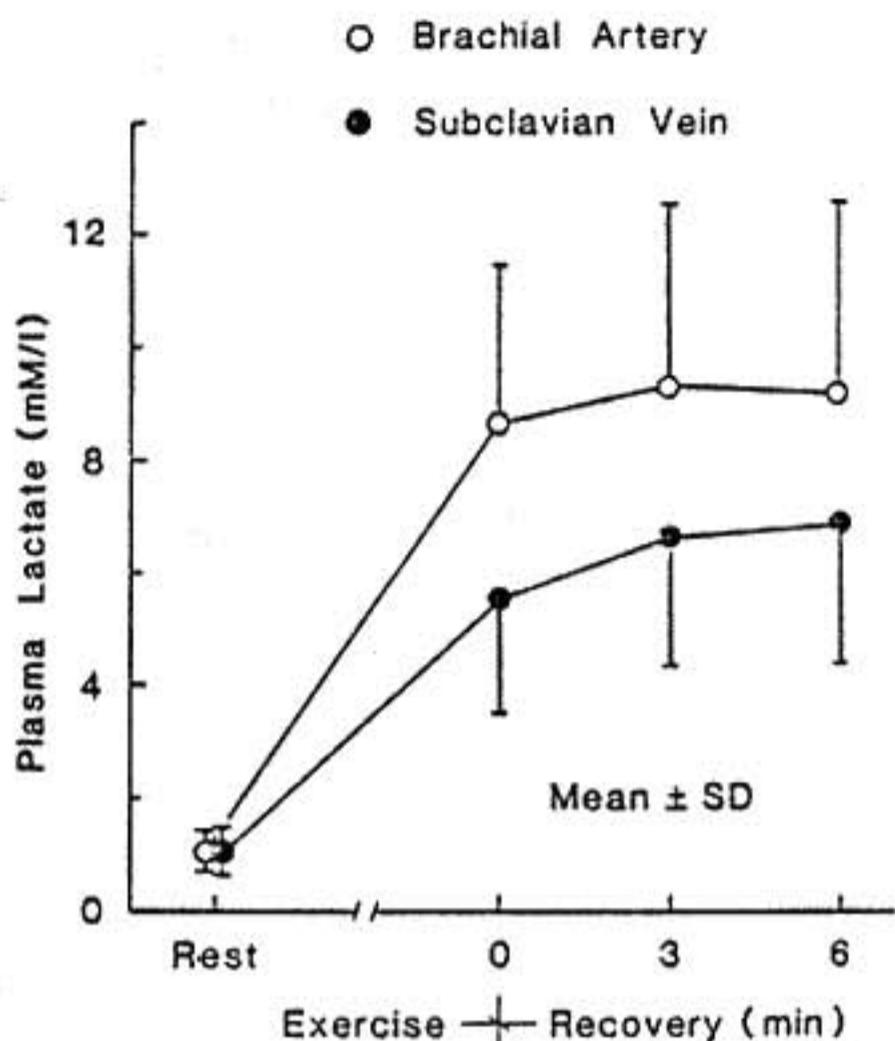


図3 II群における運動負荷後の動静脈乳酸推移

mM/l は、静脈値 5.9mM/l に相当した。

### III 考察とまとめ

運動に伴う血漿乳酸値の上昇は、骨格筋における嫌気性代謝の反映で、アシドーシスを惹起する。負荷量増加に伴って呼吸動態に変化が出現する時点が、乳酸アシドーシス開始と一致するとの立場からATなる概念が提唱された<sup>1)</sup>が、反論<sup>2)</sup>も少なくない。論点は、1)呼吸動態上の閾値の有無、2)乳酸閾値の有無、3)両閾値の相互関係、と整理される。

1)を否定する意見はないが、閾値検出における客観性、精度に関して異論が多い。著者ら<sup>3)</sup>は、ramp負荷法と10秒毎呼気分析により、精度 $\pm 50\text{ml/min}$  ( $\dot{V}O_2$ )で閾値が検出可能なことを既に実証したが、3分毎漸増負荷法は不可避の誤差要因を内在し<sup>4)</sup>、AT測定には不適當と考えている。2)については、Yehら<sup>5)</sup>もramp負荷時の頻回採血の成績から、著者らと同様に指数関数推移を認め、乳酸閾値の存在を否定している。また2)、3)に関しては、運動時に乳酸が産生されず、アシドーシスを生じないMcArdle病患者でも、正常人同様の呼吸動態変化が報告されている<sup>6)</sup>。これらの乳酸と呼吸動態との直接的関連を否定する

見解に対して、未だ有効な反論がない。ATは運動能力の指標として臨床的にも魅力的な概念であるが、以上のごとき現況においては、乳酸とは独立した呼吸動態上の閾値として定義し、方法論上の精度を明示して用いることが肝要と考えられる。

自覚的最大の負荷試験による $\dot{V}O_{2max}$ 測定では、被検者の意欲の関与が問題となる。この点を客観的に評価するには乳酸が最も有用で、動脈値7~8 mM/lが最大の負荷達成の基準とされるが、手技の煩雑さが普及を妨げている。今回著者らは、動脈最大値と上肢静脈最大値の間に良好な正相関関係を認め、これは運動中の動静脈比が一定であったことから支持された。今回は鎖骨下静脈血による検討であるが、乳酸除去に与る筋組織からの血流に乏しい浅皮静脈でない限り、一般的な肘静

脈血にも充分適用可能と考えられる。以上より、運動負荷後5分の時点における上肢静脈血乳酸値6 mM/l以上は、最大の負荷達成の実用的基準であると結論された。

## 文 献

- 1) Wasserman K, et al: J Appl Physiol 35: 236, 1973.
- 2) Yeh M P, et al: J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol 55: 1178, 1983.
- 3) 山口一郎, 他: 最新医学 38 (補録): 243, 1983.
- 4) 山口一郎, 他: 呼吸と循環 32: 269, 1984.
- 5) Hagberg J M, et al: J Appl Physiol Respir Environ Exercise Physiol 52: 991, 1982.

## 10) トレッドミルスコアを用いた運動負荷テストにおける 血管作動性物質の分析

高瀬 凡平<sup>\*1</sup>、栗田 明<sup>\*1</sup>、里村 公生<sup>\*1</sup>  
菅原 博子<sup>\*1</sup>、上畑 昭美<sup>\*1</sup>、渋谷 利雄<sup>\*1</sup>  
荒川 宏<sup>\*1</sup>、近藤 修二<sup>\*1</sup>、中村 治雄<sup>\*1</sup>  
細野 清士<sup>\*1</sup>、水野 杏一<sup>\*2</sup>

通常の運動負荷心電図のST下降基準と比較してHollenbergら<sup>1)</sup>によって提唱されたtreadmill exercise score (TES)は、運動負荷試験において発生した心筋虚血の程度をより定量的に評価することが可能であり、冠動脈疾患の重症度と良く相関するとされている。一方、虚血性心疾患の病態発生機序において血小板機能やプロスタグランジン系の血管作動性物質の異常が大きな関心を集めており<sup>2-4)</sup>、最近、労作性狭心症においても、これらの異常が心筋虚血の発生に関与することが

指摘されている。そこで我々は、運動負荷時におけるかかる物質の変動と運動負荷TESとの関係について検討を加えた。

## I 対 象

冠動脈造影(CAG)を施行し、主要冠動脈に有意の狭窄(VD $\geq$ 70%)が認められた安定労作性狭心症例32例(CAD: 36~72歳平均64歳)、および非定型的狭心症を含む胸痛または運動負荷陽性にてCAGを施行するも有意の狭窄は認められなかった胸痛症候群17例(NS: 35~63歳平均53歳)を対象とした。CAD群のうち17例は心筋梗

\*1 防衛医科大学校 第一内科 \*2 同 救急部

塞の既往を有していた。

## II 方 法

トレッドミルテストの施行に際して、nitroglycerin を除く抗狭心症剤、心電図変化や血小板機能に影響を及ぼすおそれのある薬剤の投与を1週間前より中止した。トレッドミルテストはMarquette社製CASE™を用い、Ellestadのprotocolに従って施行した。心電図記録はCASE™による12誘導と、同機に内蔵されたコンピュータによって処理されたV<sub>1</sub>, V<sub>3</sub>, aV<sub>F</sub>の3誘導を各ステージごとに、CM<sub>3</sub>の双極誘導を連続記録(日本光電DC3323)した。局所麻酔下に腕動脈に20Gサーフロ針を留置固定し、動脈圧をHewlett Packard 1840 トランスデューサーにより4850D型レコーダを用い連続記録した。その際PRP (Pressure rate product, 心拍数×収縮期血圧×10<sup>-3</sup>)と心筋酸素の需給関係を表す指標として、Buckbergら<sup>6)</sup>の方法に従って求めたDPTI/TTIをHP9864 digitizerにて計測した。

採血法は、同留置針より安静時および最大運動負荷直後に、採血によるartifactの少ない自然流出にて動脈血を採取することとし、thromboxane A<sub>2</sub>の安定代謝産物thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) prostacyclinの安定代謝産物6 keto PGF<sub>1α</sub> (6PGF<sub>1α</sub>), beta thromboglobulin (βTG), 乳酸を測定した。TXB<sub>2</sub>, 6PGF<sub>1α</sub>は、採血後EDTA入り試験管に採取し遠沈分離後-20℃に保存、RIA, DCC法にて測定した。血小板機能としてβ-TGを測定することとし、採血後動脈血をEDTA, テオフィリン入り試験管にとり同様に遠沈、保存後RIA kitにて測定した。乳酸は、除蛋白後UV法にて測定した。

TESの算出法およびstudy protocol: TESはCASE systemのfinal trend reportより次の式により求めた。

$$TES = \frac{\text{Area of J point and ST slope (V}_3 + aV_F)}{\text{Duration of exercise} \times \% \text{ maximal predicted HR}}$$

即ち、final trend reportのV<sub>3</sub>, aV<sub>F</sub>の2誘導のJ-point deviationとST segment slopeのグラフを約2倍に拡大コピーし、面積をHP9811A digiti-

zerにて計測し、この代数和を負荷時間と達成し得た% maximal predicted heart rate (MAX HR/MHR×100)で除して求めた。

study protocolは、本試験に先だってまず各症例の運動負荷の閾値を決め、その後30分ないし60分以上の間隔をあけて、前もって定めた閾値かそれよりもやや軽い負荷にて本試験を施行し、各パラメータを計測した。

## III 結 果

まずCAD群中の多枝障害例におけるTESの値を調べると-0.12±0.43 (M±SEM, n=9)であり、9例中7例までがTES 1.0未満であったので、ここではTES 1.0なる値を採用し、TES 1.0以上を正常、1.0未満を虚血群として分析を行った。なお、本試験中軽い胸痛にて運動負荷を中止した症例はCAD群に6例、NS群に1例認められたが、かかる症例のTES値は、NS群の1例を除き全例負の値を呈した。

(1) 血行動態の分析: NS群とCAD群の両群間でCASE™により計測されたV<sub>3</sub>のST下降(J点, 0.06")を比較すると、NS群の-0.58±0.13 (M±SEM, mm)に対し、CAD群は-0.52±0.22で差は認められなかった。また表に示したごとく、NS群、CAD群のsubgroup間で運動負荷時のHR, PRP, DPTI/TTIの変動を比較しても差は認められなかった。

(2) プロスタノイド代謝、血小板機能および乳酸代謝の分析: 表に示すように、冠動脈障害度やTESにより分けてTXB<sub>2</sub>の増加率(Δ%)を比較しても有意の差は認められなかった。一方6 PGF<sub>1α</sub>の運動負荷による増加は、NS群でかつTES≥1.0の群で最も大で、NS群でかつTES<1.0の群に比べ有意(P<0.05)の増加が認められた。またNS群でTES≥1.0の群の6 PGF<sub>1α</sub>の増加は、CAD群でかつTES<1.0の群の増加率に比べ大である傾向が認められた。運動負荷により6 PGF<sub>1α</sub>の有意の増加が認められたのは、NS群のTES≥1.0の群のみで、CAD群のTES≥1.0の群でも増加傾向が認められたが、TES<1.0の群ではいずれも6 PGF<sub>1α</sub>の増加は

表

	NS group						CAD group					
	TES $\geq$ 1.0			TES<1.0			TES $\geq$ 1.0			TES<1.0		
	n	Rest	Ex	n	Rest	Ex	n	Rest	Ex	n	Rest	Ex
HR	9	78 $\pm$ 13	138 $\pm$ 28**	8	81 $\pm$ 13	135 $\pm$ 12**	14	78 $\pm$ 12	122 $\pm$ 16**	18	73 $\pm$ 11	124 $\pm$ 13**
PRP	9	112 $\pm$ 23	280 $\pm$ 47**	8	122 $\pm$ 25	247 $\pm$ 42**	14	121 $\pm$ 27	226 $\pm$ 45**	18	120 $\pm$ 27	241 $\pm$ 60**
DPTI/TTI	9	1.4 $\pm$ 0.3	0.5 $\pm$ 0.2**	8	1.3 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1**	14	1.4 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.3**	18	1.4 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.3**
$\Delta\%$ DPTI/TTI		-69 $\pm$ 2		8	-62 $\pm$ 11			-60 $\pm$ 17			-57 $\pm$ 17	
TXB <sub>2</sub>	9	406 $\pm$ 149	753 $\pm$ 503*		583 $\pm$ 606	877 $\pm$ 679*	14	422 $\pm$ 325	483 $\pm$ 297	18	398 $\pm$ 310	526 $\pm$ 477
$\Delta\%$ TXB <sub>2</sub>		75 $\pm$ 79			79 $\pm$ 110			24 $\pm$ 33			35 $\pm$ 68	
6Keto PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub>	9	57 $\pm$ 34	70 $\pm$ 35*	8	80 $\pm$ 74	76 $\pm$ 61	14	55 $\pm$ 27	75 $\pm$ 67	18	108 $\pm$ 81	97 $\pm$ 72
$\Delta\%$ 6PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub>		58 $\pm$ 59†			4 $\pm$ 27			22 $\pm$ 71			5 $\pm$ 57	
Lactate	6	11 $\pm$ 3	38 $\pm$ 12**	4	8 $\pm$ 2	22 $\pm$ 17	7	13 $\pm$ 6	25 $\pm$ 10**	7	11 $\pm$ 3	27 $\pm$ 7**
$\Delta\%$ Lactate		283 $\pm$ 94			166 $\pm$ 120			109 $\pm$ 89			154 $\pm$ 160	
$\beta$ -TG	9	34 $\pm$ 16	67 $\pm$ 13*	8	52 $\pm$ 60	57 $\pm$ 61	11	27 $\pm$ 10	42 $\pm$ 17	13	13 $\pm$ 6	25 $\pm$ 10*
$\Delta\%$ $\beta$ -TG		113 $\pm$ 135			23 $\pm$ 67			33 $\pm$ 89			80 $\pm$ 108	

\*p<0.05 (v.s. Rest) \*\*p<0.01 (v.s. Rest) †p<0.05 (v.s. TES<1.0) mean $\pm$ SD

認められなかった。運動負荷による $\beta$  TG、乳酸の変動には、NS群、CAD群の2群間およびTESの値により差は認められなかった。

#### IV 考 案

TES<sup>1)</sup>は運動負荷により誘発されたSTの下降の程度のみでなく、運動負荷早期のST下降および負荷中止後のST segmentの下降やその回復遅延を含めてST segmentの変化を経時的に評価可能であり、負荷量をもその評価要素に含んでいるため、通常のST下降基準に比べ心筋虚血の程度をより正確に反映していると考えられる。よって、TESが負の値に傾くほど労作時の虚血が強いと予想される。したがって、TESはCADの重症度と良く相関するとされている。本研究ではNS群とCAD群の間に有意のTESの差は認められなかったが、これはCAD群中に梗塞例が多数含まれていたことによるのかもしれない。また労作性狭心症における心筋虚血の発症に血小板機能やプロスタノイドをはじめとする血管作動性物質の関与することが報告されており<sup>5-8)</sup>、さらに冠動脈洞血中のTXB<sub>2</sub>、6PGF<sub>1 $\alpha$</sub> や乳酸の値と大動脈で測定した値とは良く相関し、末梢動脈血中のこれら代謝産物の測定は、心筋虚血とこれら物質との関係を調べる上で有用と考えられている<sup>9-12)</sup>。

本研究においても、動脈血を自然流出により採取して、かかる諸物質を調べた。その結果、本研究ではNS群、CAD群ともTES<1.0の群で運動負荷中の6PGF<sub>1 $\alpha$</sub> の産生低下が認められ、この結果より、PGI<sub>2</sub>産生低下が労作時の心筋虚血の病態に関与することが示唆された。この成績はMethaらの成績に近い<sup>11)</sup>。CADの有無およ

び TES の値により  $\beta$ TG に有意の差は認められなかったが、労作時心筋虚血と  $\beta$ TG 放出反応との間に関連がなかったとの報告<sup>14)</sup>もあり、さらに慎重な検討が必要と思われる。

### 文 献

- 1) Milton Hollenberg, et al: Circulation 16: 276, 1980.
- 2) Paul D Hirsh, et al: Am J Med 71: 1009, 1981.
- 3) Paul D Hirsh, et al: N Engl J Med 304: 685, 1981.
- 4) Gregory J Dusing, et al: Prog Cardiovasc Dis 21: 405, 1979.
- 5) Jawahar Mehta, et al: Am Heart J 105: 895, 1983.
- 6) Gerald D Buckberg, et al: Circ Res 30: 67, 1972.
- 7) Jawahar Mehta, et al: Am Heart J 103: 49, 1982.
- 8) Laurence H Green, et al: N Engl J Med 302: 193, 1980.
- 9) Jawahar Mehta, et al: Am Heart J 107: 286, 1984.
- 10) Michihiko Tada, et al: Circulation 64: 1107, 1981.
- 11) Robert Ira Lewy, et al: Circulation 61: 1165, 1980.
- 12) Edward W, et al: Circulation 61: 256, 1980.
- 13) John R Stratton, et al: Circulation 66: 33, 1982.
- 14) Gian-G Neri Serneri, et al: Am J Cardiol 49: 1146, 1982.

## 11) 冠攣縮性狭心症の運動負荷心電図所見と心拍数反応

友 渕 佳 明\* . 佐 藤 磐 男\* . 鎌 倉 史 郎\*  
松久茂 久 雄\* . 大 江 透\* . 下 村 克 朗\*

冠攣縮性狭心症 (VA) の発生には、自律神経系が関与している可能性が考えられている。そこでトレッドミル運動負荷試験 (TM) による VA の ST 変化と共に、自律神経機能を最も鋭敏に反映すると考えられている心拍数の変化について検討を加えた。

### I 対象と方法

対象は、心筋壊死を伴わない安静時 ST 上昇発作が記録され典型的な異型狭心症と診断されるか、または冠動脈造影で冠動脈の攣縮が証明された VA 45例である。全例冠動脈造影が施行されており、 $\beta$  ブロッカーやジギタリスなどの心拍数に

影響を与える薬剤は服用していない。但し、28例で亜硝酸剤または Ca 拮抗剤の一方もしくは両者を服用していた。心拍数反応の正常コントロール群 (NC 群) は、TM で心筋虚血陰性と判定され、心拍数に影響を与える疾患または状態の者を除外した40例である。更に、病歴から労作時にのみ狭心症発作があり、冠動脈造影によって冠動脈病変が確認された労作性狭心症 (EA) 31例の心拍数反応についても検討した。心筋梗塞の既往のあるものは除外した。3群間に性差、年齢、身長、体重に差は認めなかった。

TM は当センターのプロトコールによる連続多段階負荷を用い、2分間以上行い得た stage 1, 3, 5, 7 の最大心拍数をそれぞれの stage の到達心拍数とした。心電図の心筋虚血陽性判定基準

\* 国立循環器病センター 内科

は、ST 低下は horizontal または down-sloping 型で J 点にて  $-1.0\text{mm}$  以上、up-sloping 型で J 点から  $80\text{msec}$  にて  $-1.5\text{mm}$  以上、ST 上昇は J 点または頂点にて  $+1.0\text{mm}$  以上である。

## II 結 果

表 1 に VA の TM 中止理由を各 stage 毎に示した。TM にて心筋虚血陽性と判定された例の中止理由は、それぞれ胸痛 7 例、有意な ST 変化 4 例、呼吸困難にて中止したが early recovery phase で ST 上昇を示した 1 例、計 12 例 (27%) であった。このうち 6 例が有意な ST 低下、5 例が ST 上昇を示した。これら ST 低下例の 6 例中 5 例では冠動脈に 75% 以上の有意な狭窄を認めなかった。

表 1 冠縮性狭心症のトレッドミル運動負荷試験の中止点

stage	1	3	5	7	9	Total
Chest Pain		3 (1)	3 (1)	1*2 (1)		7*1
Diagnostic ST Change		2 (1)	2			4
Attained Target HR			3	6	1	10
Fatigue or Dyspnea	2		9	10	3*2 (1)	24

\*1: Six of 7 cases showed significant ST change

\*2: ST elevation during early recovery phase

( ): Case with ST elevation

下村ら<sup>1)</sup>が報告した late recovery ST change が 7 例 (16%) に見られた。これは一般の発生率 (4.2%)<sup>2)</sup>より有意に高い頻度であった ( $P < 0.01$ )。この 7 例中 5 例は、冠動脈に有意狭窄は認められなかった。

VA 群と NC 群の安静時および各 stage の到達心拍数を、図 1 に示した。安静時心拍数は両群間に差はないが、到達心拍数は、軽負荷量の stage 1 からすべての stage において VA 群が有意に低く、その差は各 stage において同程度であった。VA 群を、発作の頻発群と散発群、亜硝酸剤また

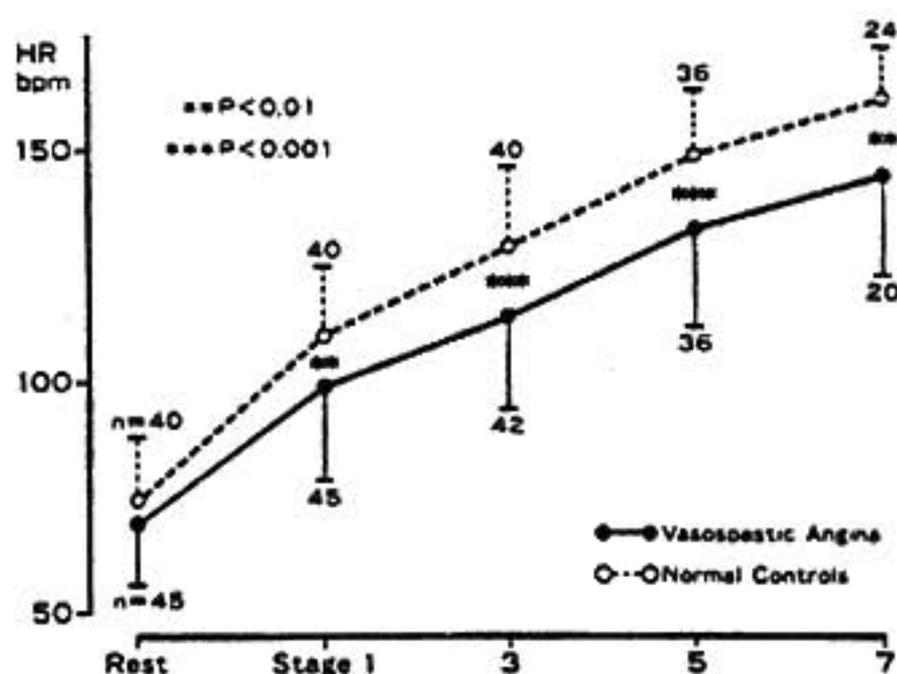


図 1 冠縮性狭心症 45 例と正常対象群 40 例のトレッドミル運動負荷試験に対する到達心拍数の比較

は Ca 拮抗剤服用の有無、有意な冠動脈病変の有無、左室駆出率 65% 以上と未満の 2 群にそれぞれ分類し、到達心拍数を比較したが、差は認められなかった。

EA 群と NC 群の心拍数の反応性を比べると (図 2)、安静時心拍数および軽負荷量の stage 1 では差がなかった。しかし、stage 3、5 と負荷量が増すにつれて EA 群では到達心拍数は低くなり、NC 群との差はより大きくなった。これは、Ellstad<sup>2)</sup>の言う EA における chronotropic incompetence に相当する所見であるが、VA の軽負荷より心拍数反応が不良であるのとは相違が見られた。

VA 群の各種発作誘発法の誘発率を見ると、寒

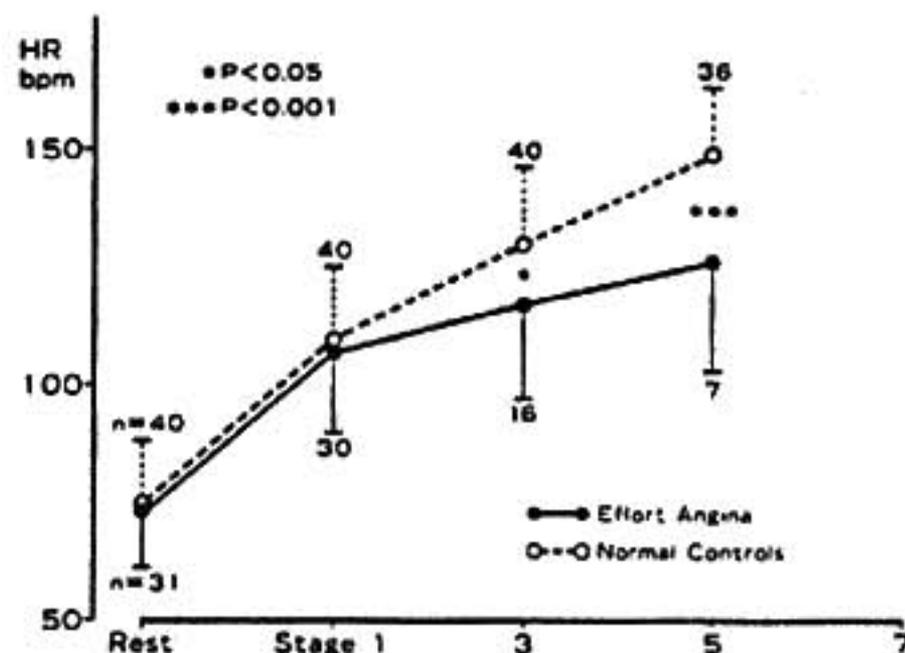


図 2 労作性狭心症 31 例と正常対象群 40 例のトレッドミル運動負荷試験に対する到達心拍数の比較

冷昇圧試験は29例中4例(15%)、過換気試験は41例中15例(38%)、エルゴノピン静注は31例中24例(77%)であった。TMで陽性と判断されたのは45例中12例(27%)であり、これは寒冷昇圧試験より優れているが、過換気試験、エルゴノピン静注に比べて劣るものであった。

そこで、NC群のTMの平均到達心拍数から標準偏差を引いた値を正常到達心拍数下限とすると、VA群においてすべてのstageでこの心拍数に達しなかった例は45例中15例(33%)であった。これらの症例を心拍数反応異常陽性群として、これに心筋虚血陽性群を加えると、VA 43例中23例がTM陽性となり、その際の感受性は51%、特異性は95%となった。

### ま と め

1) VAにおけるTMの心筋虚血陽性率は27%で

あり、ST低下例でも正常冠動脈であることが多かった。

- 2) VAではlate recovery ST changeを示すものが16%見られ、これは一般発生率より有意に多かった。
- 3) VAはTMに対する心拍数の反応性は負荷量の低い段階から不良で、これは発作の頻度、薬剤服用の有無、冠動脈病変の程度、左室機能の程度に影響を受けなかった。
- 4) 虚血性ST変化に加えて心拍数の反応性の低さに注目すれば、VAにおけるTMの診断的意義は増すと考えられた。

### 文 献

- 1) 下村克朗, 他: 最新医学 38補: 133, 1983.
- 2) Ellestad M: Stress Testing, p.131. F A Davis Co., Philadelphia, 1980.

## 12) エルゴノピン誘発狭心症発作時の左心機能指標 —左室収縮時間を中心に—

前 田 利 裕<sup>\*1</sup> , 日 浅 芳 一<sup>\*1</sup> , 原 田 道 則<sup>\*1</sup>  
相 原 令<sup>\*1</sup> , 坂 東 正 章<sup>\*1</sup> , 中 井 義 廣<sup>\*1</sup>  
片 岡 善 彦<sup>\*1</sup> , 森 博 愛<sup>\*2</sup>

急性心筋虚血時の super acute phase における左室心機能を解析するため、エルゴノピン誘発冠攣縮性狭心症発作時の心機能指標を検討した。その中でも、急性時でも簡便に用いることができる左室収縮時間(STI)を注目し、心臓全体としての機能評価を行うとともに、STIの診断的有用性を検討した。

### I 対象および方法

狭心症群(AP群) 8例(男7例, 女1例, 平均年齢53.7歳)は、Ergonovine maleate (EM) 負荷後の冠動脈造影像が亜硝酸製剤投与後に比し、50%以上の内腔狭窄を呈した陽性例で、かつ発作誘発時に心電図ST変化を伴った例とした。Control群(C群) 10例(男3例, 女7例, 平均年齢54.1歳)は、負荷後の冠動脈造影上冠攣縮を認めず、狭心症状のない例とした。

冠動脈造影には Sones 法を用いた。EM は

\*1 小松島赤十字病院 循環器科

\*2 徳島大学医学部 第二内科

0.04mg から 0.20mg をバルサルバ洞に動注した。その後、Sones カテーテルを大動脈に、Swan-Ganz カテーテルを肺動脈に楔入留置し、圧測定を行い、同時に心音マイクを左第2肋間に設置し心音を記録した。負荷前、負荷後1分毎および亜硝酸製剤投与後に、大動脈圧、肺動脈楔入圧、心音、心電図を同時記録した。これより左室駆出時間 (ET)、前駆出期 (PEP) を算出した。心拍数による換算式<sup>1)</sup>を用い ET index, PEP index とし、後者を前者で除した値を PEP/ET index とした。統計計算には Student' t test を用いた。

## II 結 果

C 群および AP 群における負荷後の経時的な心機能指標を負荷前のそれと比較検討し、さらに同時相において両群比較を行った。C 群は全例4分まで記録したが、AP 群は発作が誘発された時点で中止した。表1に結果を示す。

平均血圧は、両群とも負荷前、負荷後で有意な変化を認めない。同時相における両群比較でも差異を認めない。

平均肺動脈楔入圧は、両群とも負荷前に比し負荷後2分以降に有意に増加したが、同時相における両群比較では差異を認めない。

C 群の ET index は負荷前に比し負荷後4分で増加した。同時相における両群比較では差異を認めない。

PEP index は、両群とも、負荷前、負荷後で有意な変化を認めない。AP 群の PEP index は負荷後3分以降に短縮し、C 群のそれに比し有意に低値を示した。PEP/ET index も PEP index と同様の変化を示した。

AP 群の各々の症例について、PEP index および PEP/ET index の変化を検討した。早期に発作が誘発された2例を除き、心電図 ST 変化出現前に PEP index および PEP/ET index は一時期短縮し、心電図

表1 Control 群および狭心症群のエルゴノビン負荷前後の心機能指標—経時的変化の比較および両群比較—

例 数	負荷前		1分		2分		3分		4分		NTG 投与後	
	C 群	AP 群	10	8	10	7	10	6	10	6	10	8
AO (M)	C 群	AP 群	113±10	111±8	114±8	113±11	117±8	109±6				
(mmHg)	C 群	AP 群	118±15	118±17	115±18	115±22	115±18	101±15				
PAW (M)	C 群	AP 群	9.5±2.3	11.3±3.1	12.6±3.7*	13.5±3.9**	14.0±4.0***	10.2±2.7				
(mmHg)	C 群	AP 群	10.6±2.4	13.9±4.2	15.3±4.9*	14.7±4.6*	16.0±5.2*	7.8±2.3*				
ET-index	C 群	AP 群	424±18	435±19	435±20	438±20	443±18*	430±15				
(msec)	C 群	AP 群	431±16	434±18	438±17	444±21	442±19	445±33				
PEP-index	C 群	AP 群	122±13	124±13	124±10	122±11	124±11	120±15				
(msec)	C 群	AP 群	118±20	117±22	114±15	105±10	104±12	123±21				
PEP/ET	C 群	AP 群	0.29±0.04	0.29±0.05	0.28±0.03	0.28±0.04	0.28±0.03	0.29±0.05				
-index	C 群	AP 群	0.27±0.05	0.27±0.06	0.26±0.05	0.23±0.03	0.24±0.03	0.28±0.05				

AO (M); 平均大動脈圧. PAW (M); 平均肺動脈楔入圧. C 群; Control 群. AP 群; 狭心症群. \*; <0.05 \*\*; <0.01 \*\*\*; <0.001

表2 狭心症群において心電図 ST 変化出現時を0分とした各時相毎の心機能指標

	PAW (M) (mmHg)	ET (msec)	PEP (msec)	PEP/ET
負荷前 (8)	10.6±2.4	431±16	118±20	0.27±0.05
-4分 (5)	12.0±1.9	434±7	109±10	0.25±0.03
-3分 (6)	14.3±3.8	443±17	106±12	0.24±0.03
-2分 (6)	15.8±5.2	443±23	103±10	0.23±0.03
-1分 (7)	19.1±5.6	436±27	109±20	0.25±0.06
0分 (8)	18.6±3.9	434±20	122±20	0.29±0.06

0分:心電図上 ST 変化が出現した時点をも0分とした。+; p<0.10 \*; p<0.05  
\*\*; p<0.01 \*\*\*; p<0.005 \*\*\*\*; p<0.001 ( ) ; 例数

変化出現後は再び延長するというV字型変化を呈した。

AP群で心電図 ST 変化が出現した時点をも0分とし、各症例の時相をそれにあわせ、負荷前、心電図変化出現4分前より1分毎、心電図変化出現時の各指標をその時相毎に平均した。表2にその結果を示す。

平均肺動脈楔入圧は心電図変化出現3分前から、負荷前に比し有意な上昇を示した。ET index は有意な変化を認めない。PEP index は心電図出現2分前で最小値をとり、その値は心電図変化出現後に比し、有意な短縮を示した。PEP/ET index は心電図出現2分前で最小値をとり、その値は心電図変化出現後に比し低値を示し、負荷前に比しても低い傾向を示した。

### III 考 察

心機能指標としての STI の臨床的意義はすでに確立されている。しかも、STI は短時間の血行動態変化をみる上で、全体としての心機能を評価するのに非常に有用である。

著者らの成績では、EM で誘発された冠攣縮性狭心症発作時の STI は2相性の変化を示した。すなわち、PEP および PEP/ET は発作初期には心電図 ST 変化に先行して、短縮ないし減少し、その後、再度延長ないし増大することが判明した。

松尾ら<sup>3)</sup>は、EM で誘発された冠攣縮性狭心症発作時の左室壁運動を心エコー図にて検討している。それによると壁運動異常は心電図変化出現よりも先行することを報告している。犬の冠動脈結

紮実験でも、壁運動の障害が心電図変化に先行している<sup>3)</sup>。このことから、STI は急性虚血による早期の左室壁運動障害を鋭敏に感知していることを示す。すなわち、急性虚血を早期に探知する上で心電図より有用である可能性を示す。

PEP は心収縮性、前負荷の増大で短縮し、またそれらの減少および後負荷の増大で延長する。狭心症発作初期に PEP が短縮したことについて、血圧の変動がないことから、心収縮性および前負荷の増大が考えられた。平均肺動脈楔入圧は PEP 変化前にすでに増大しており、PEP 短縮には心収縮性増大の関与も大きいことを示唆していた。

急性心筋虚血時には、非虚血領域の代償性局所壁機能亢進が生じると言われている<sup>4)</sup>。その機序として、非虚血領域の前負荷増大および収縮力増大が考えられる<sup>3)</sup>。急性心筋虚血の初期には PEP および PEP/ET が短縮ないし減少するという著者らの成績は、非虚血領域の代償性機能亢進を反映し、全体としての心機能が一時亢進することを示唆している。しかし、その後は虚血による左室収縮力の低下が前負荷増大を上廻り心機能が低下し、PEP および PEP/ET は短縮ないし減少するものと考えられた。

### 文 献

- 1) Weissler A M: Noninvasive Cardiology. Grune & Stratton, New York, 1974.
- 2) 松尾裕英, ほか: 日本臨牀 41: 336, 1983.
- 3) Miller M M, et al: Eur J Cardiol 10: 7, 1979.
- 4) Kerber R E, et al: Circulation 54: 928, 1976.

## 13) 陳旧性心筋梗塞の運動による心室性不整脈について

東 良 久\* . 山 門 徹\* . 増 田 岳 一\*  
 近 藤 正 士\* . 西 村 泰 豪\* . 東 山 領\*  
 中 野 越\* . 竹 沢 英 郎\*

虚血性心疾患における運動による不整脈の臨床的意義については、まだ不明の点が多い。今回我々は、陳旧性心筋梗塞患者のトレッドミル運動負荷試験での不整脈出現について、観血的方法との比較を中心に検討した。

## I 対象及び方法

発生後1カ月以上経過しトレッドミル運動負荷試験、観血的方法（左室造影、冠動脈造影）を施行し得た陳旧性心筋梗塞146例（男134例、女12例）で、年齢は29～70歳（平均53歳）である。

トレッドミル運動負荷は、既報の如く<sup>1)</sup>自覚的最大法としたが、重篤な不整脈、収縮期血圧250mmHg以上、20mmHg以上の血圧低下でも中止した。冠動脈造影より、主要冠動脈の75%以上の狭窄を有意として一枝病変群と多枝病変群に分け、左心カテーテル造影より、左室拡張期圧(LVEDP)、駆出率(EF)を求めるとともに、局所壁運動をnormal, reduced, none, dyskinesis, aneurysmに分類した。以上の方法により、運動による不整脈と観血的方法による所見とを対比させ検討した。

## II 結 果

## (1) 不整脈の出現頻度及び出現時期(図1)

上室性不整脈は146例中25例(17%)にみられ、全例が散発性であった。心室性期外収縮(VPC)は146例中41例(28%)にみられた。このうちmonofocal VPCが38例と大半を占め、multifocal VPCは2例であった。monofocal VPC 38例中に

1例paired VPCを認めた(図1左)。VPCの出現時期をみると、41例中9例(22%)が運動中、24例(59%)が運動後にみられ、8例(20%)は運動中及び運動後にみられた。このようにVPCは、運動終了後多発する傾向を認めた(図1右)。

## (2) ST変化とVPC(図2)

ST変化の認めない群では33例中12例(36%)、ST上昇群では56例中16例(32%)、ST低下群では44例中12例(27%)、ST上昇と低下群では19例中1例(5%)に運動によるVPCが認められたが、運動によるST変化とVPCの間には有意の関係は認められなかった。

## (3) 梗塞部位、冠動脈病変数、左心機能とVPCとの関係(図3)

前壁梗塞では89例中29例(33%)、下壁梗塞では51例中11例(22%)に運動による不整脈の出現がみられたが、有意の差は認められなかった。冠動脈病変数との関係では、一枝病変で76例中26例(33%)、多枝病変では68例中15例(22%)と有意な差は認めなかった(図3上)。左心機能との関係をみると、運動によるVPCの出現群(+), 非出現群(-)の左室駆出率(EF)は各々平均0.52, 0.51, 左室拡張末期圧(LVEDP)は各々平均15mmHg, 13mmHgといずれも両群に有意な差を認めなかった。このように運動によるVPCの出現は、梗塞部位、冠動脈病変数とは直接関係しなかった。

## (4) 左室局所異常運動とVPC(図4)

normal, reduced群では29例中6例(21%)、none群では78例中29例(37%)、dyskinesis群では21例中4例(19%)、aneurysm群では18例中9例(50%)に運動によるVPCが認められ、

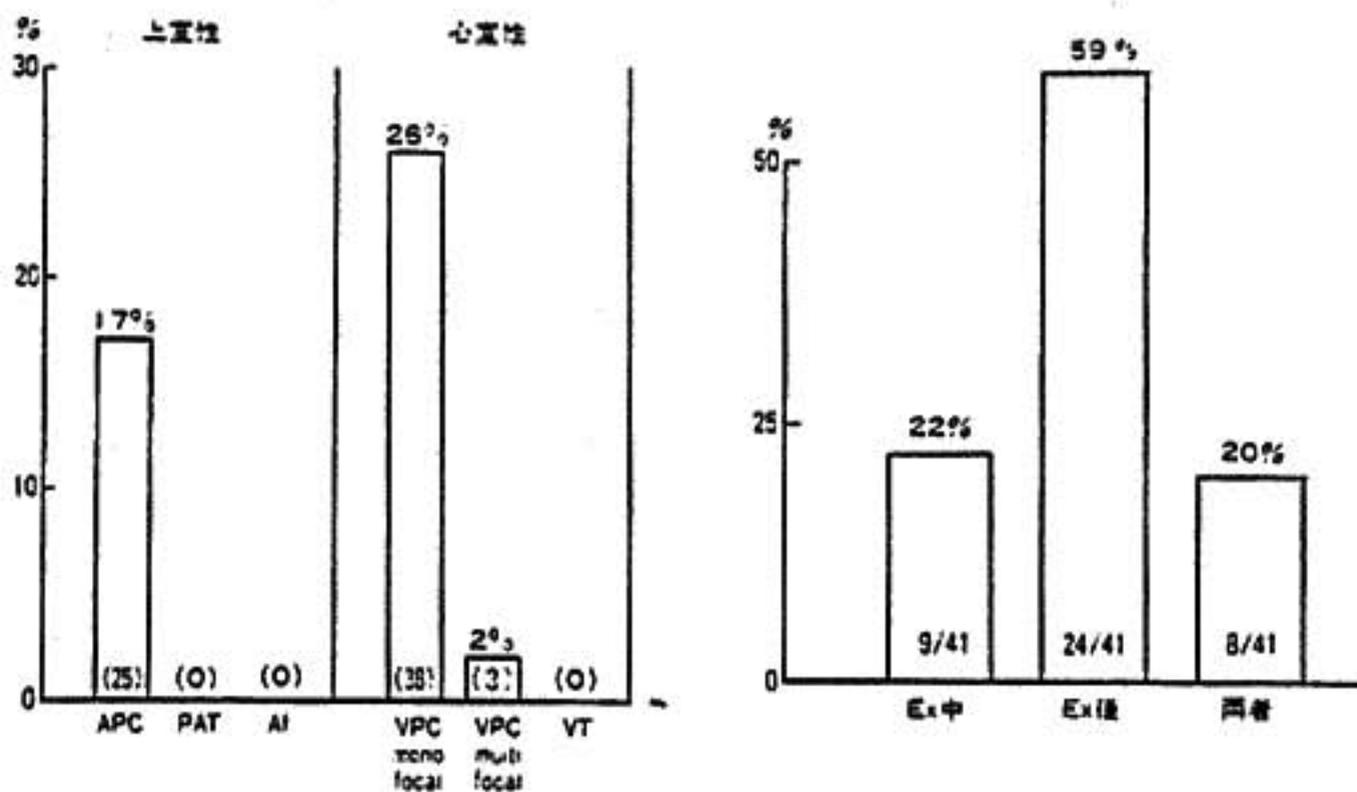


図1 心筋梗塞における運動による不整脈の頻度(左)と心室性不整脈の出現時期(右)

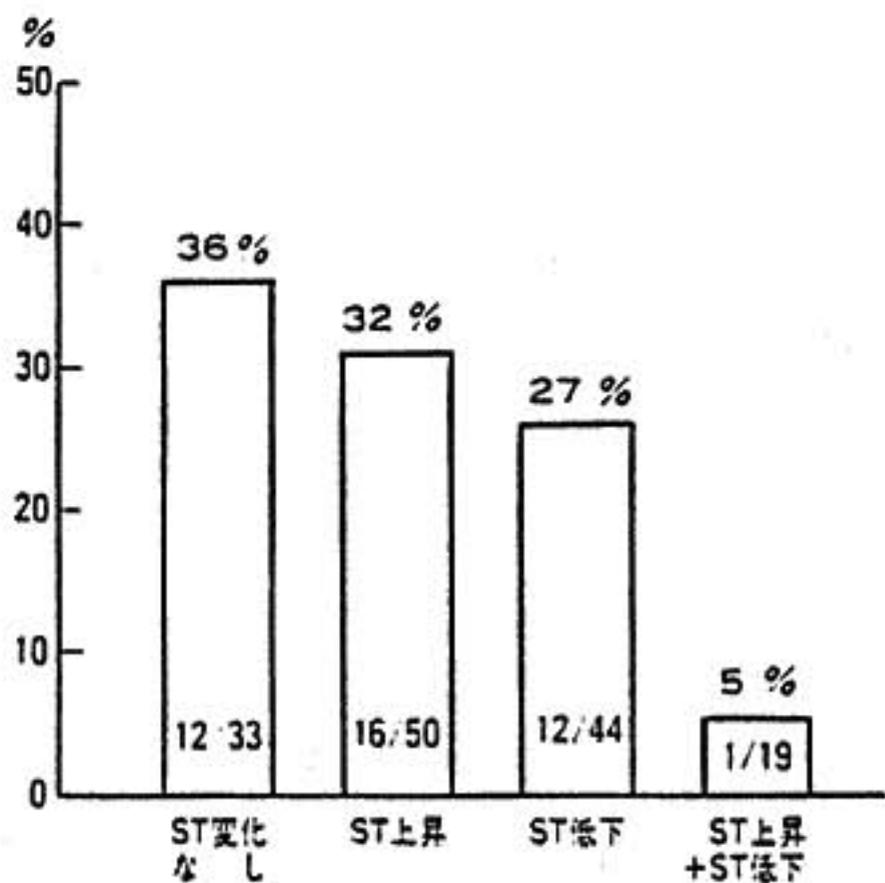


図2 運動によるST変化と心室性不整脈

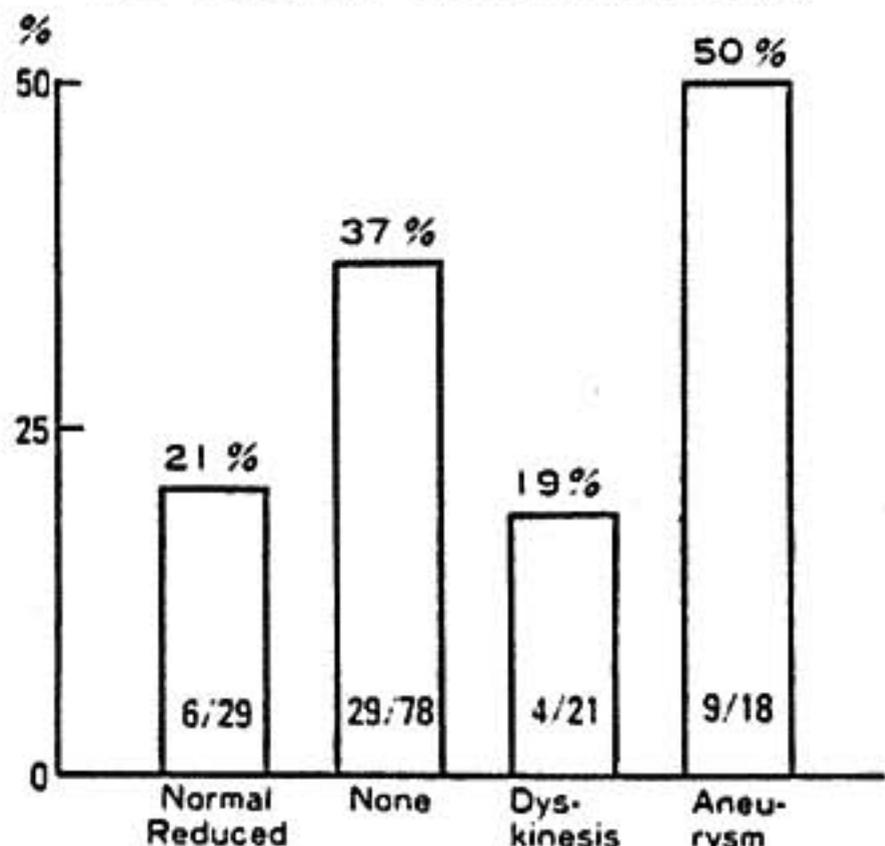


図4 運動による心室性不整脈と局所壁異常運動の関係

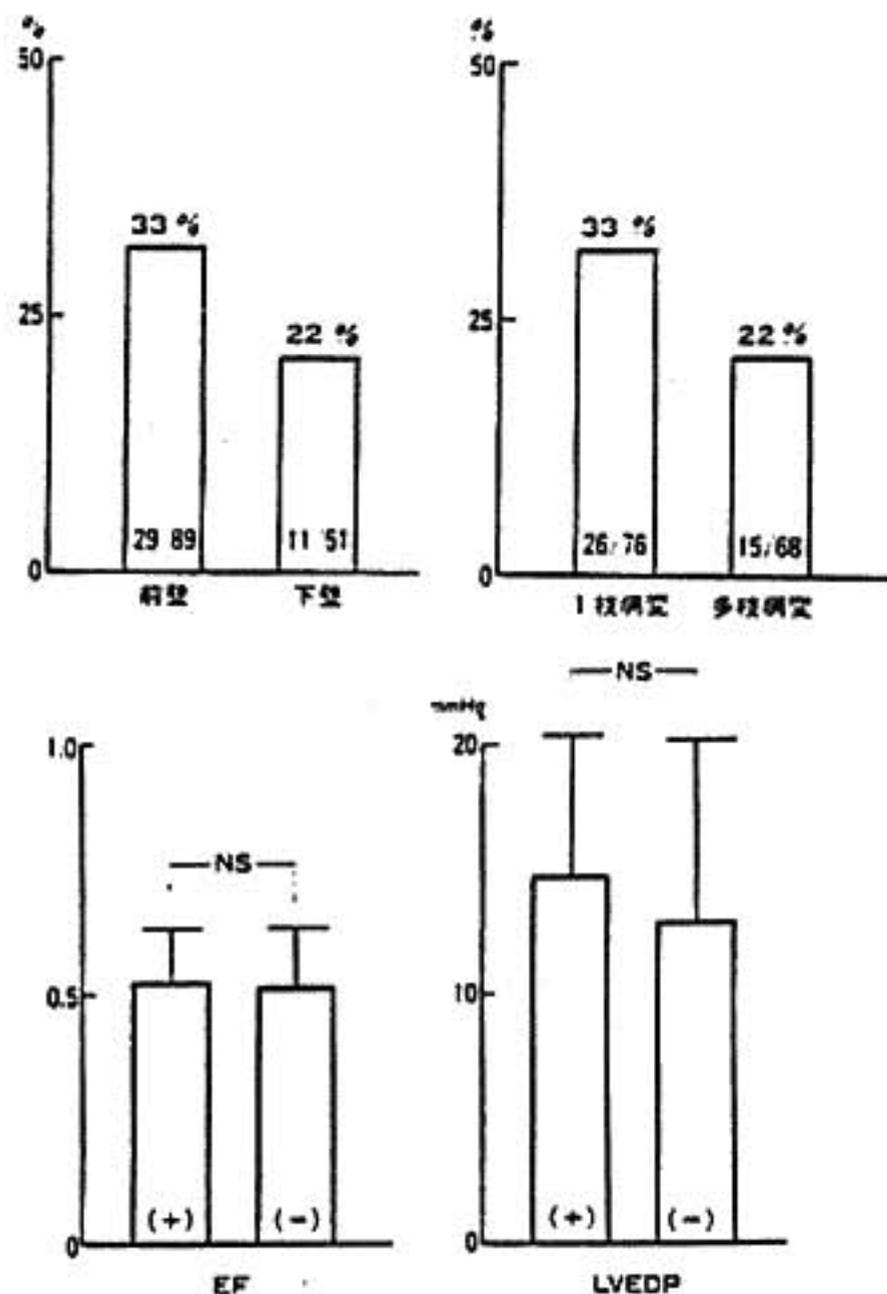


図3 運動による心室性不整脈と梗塞部位(左上), 冠動脈病変数(右上), 及び左心機能(下)との関係

aneurysm を有する症例に高頻度に VPC の出現が認められた。

### III 考 察

心筋虚血により不整脈が誘発されやすいことは

よく知られている。我々の検討では、運動による VPC は、ST 変化、冠動脈病変数により影響をうけず、虚血により VPC が誘発されるとは考えにくい成績であった。文献的にも、虚血とは無関係とする報告がみられる。VPC 出現群と非出現群を比較すると、EF、LVEDP には差がなく、運動による VPC は心機能に直接関係しないようであったが、aneurysm を有する症例18例中9例に VPC の出現がみられた。以上の如く今回の成績

では、運動による心室性不整脈は高度局所壁運動異常に関係するものと考えられたが、今後更に多くの症例について検討する必要がある。

#### 文 献

- 1) 山門 徹, 他: 心臓 15: 438, 1983.
- 2) Weiner D A, et al: Am J Cardiol 53: 1553, 1984.
- 3) McHenry P L, et al: Am J Cardiol 37: 609, 1976.

## 14) 特発性心室頻拍症における運動負荷試験の有用性

田 中 健\* . 笠 貫 宏\* . 大 西 哲\*  
 本 田 喬\* . 金 子 宏\* . 田 中 直 秀\*  
 田 中 悦 子\* . 荻 原 輝 彦\* . 荻 原 弓 子\*  
 広 沢 弘七郎\*

### I 目 的

明らかな基礎心疾患を有しない心室頻拍（心室性期外収縮（PVC）の、3連続以上：VT）の機序や臨床的意義については不明な点が多い。最近ホルター心電図、電気生理学的検査などの新しい検査方法の導入により、種々の知見が得られつつある。VT 例の運動負荷に対する反応に関する報告は少なく、本症における運動負荷試験の診断、治療上の意義も明らかでない。著者らは、VT を有する患者のトレッドミルテストによる運動負荷に対する反応と、そのホルター心電図所見とを比較し、若干の知見を得たので報告する。

### II 対象と方法

心電図、ホルター心電図で VT が診断され、胸部写真や超音波検査により明らかな基礎心疾患

が否定された15例を対象とした。なお100拍以上連続する VT を sustained-VT (sus-VT)、また3～99拍連続にとどまる VT を nonsustained-VT (nonsus-VT) と定義し、sus-VT の既応を有する例を sus-VT 群、後者のみ有する例を nonsus-VT 群とした。sus-VT 群は5例で、平均年齢23歳（15～42）で男性3例、女性2例であった。nonsus-VT 群は10例で、平均年齢50歳（37～65）で男性4例、女性6例であった。

運動負荷試験は、マルケト社製の Treadmill システムを用いた。安静時3分間の記録を行い、VT 出現がないことを確認したうえで、Sheffield-protocol で負荷を開始した。1分毎に心拍数を記録し、3分毎に血圧を測定した。負荷終了点は、下肢疲労か目標心拍数に達した場合、運動負荷中に VT が出現し sus-VT となった場合、負荷とともに nonsus-VT の頻度が増大した場合、および高度の動悸やたちくらみなどの臨床症状が出現した場合とした。VT が生じても臨床症状や血圧

の低下などが生じない場合は、症状の出現に注意しつつ、頻回に血圧を測定しながら下肢疲労または目標心拍数までの負荷を継続した。

### Ⅲ 結 果

#### 1. ホルター心電図所見 (表1)

表1

sus-VT	Age-Sex	Holter-ECG			End-point		
		PVC	VT	max-beats	duration	heart rate	Cause
1	16F	0	0	—	16/m	190/m	*
2	20M	0	0	—	18	167	*
3	15M	0	0	—	19	176	*
4	22M	14000	186	848	18	179	*
5	42F	37000	210	184	19	166	VT
nonsus-VT							
6	42F	4700	44	17	18	162	*
7	47F	9700	9	3	15	128	*
8	47F	17000	50	4	19	166	*
9	57F	35000	16	5	17	130	*
10	56F	250	1	3	13	157	*
11	50F	2300	20	9	14	145	*
12	54F	175	14	3	16	157	*
13	37F	5500	20	5	16	149	*
14	65M	79800	6488	5	11	116	VT
15	44M	37000	1300	39	6	110	VT

\* Target heart rate

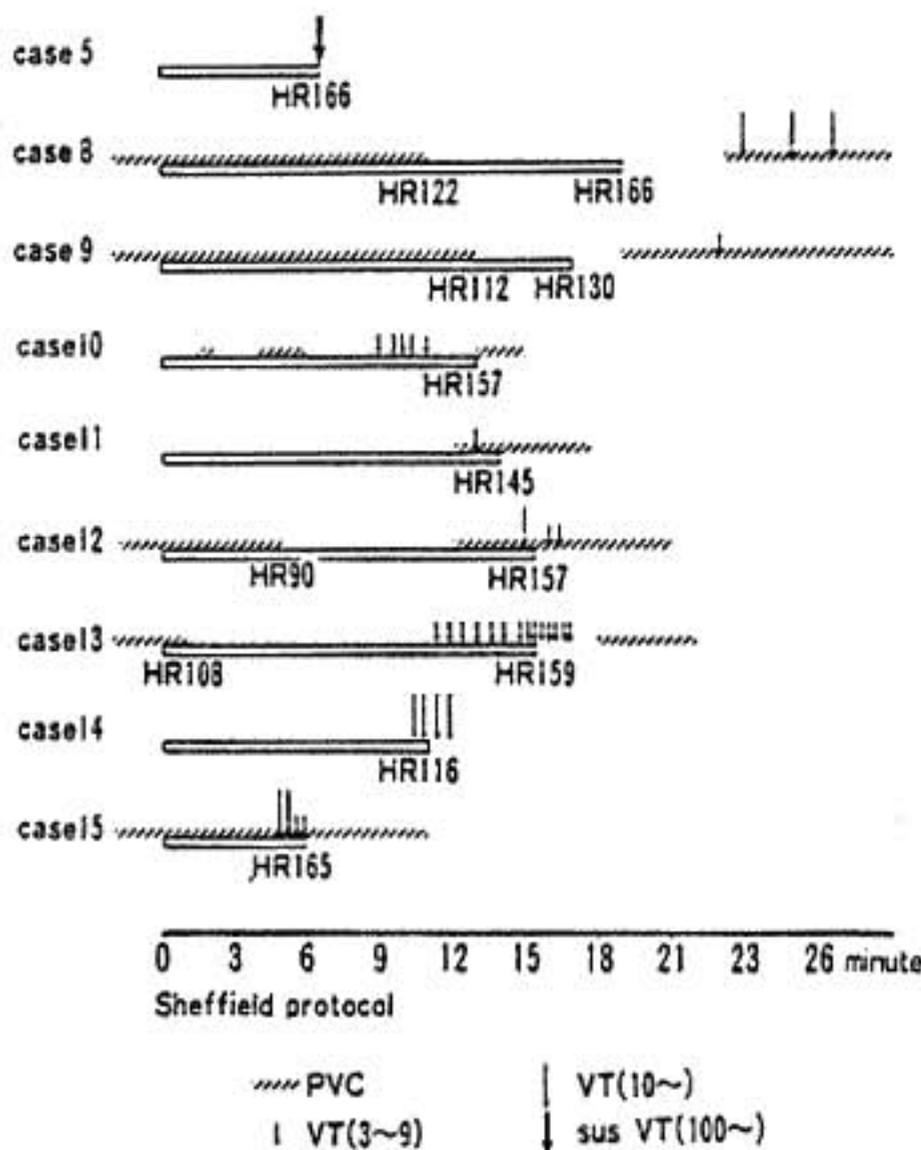
sus-VT 群のうち症例1, 2, 3では、ホルター心電図ではPVCは認められず、これら症例のsus-VTは動悸発作のために受診した際の心電図で確認された。症例4, 5では、PVCの多発が認められ、これは通常的心電図でも記録し得た。sus-VTはホルター心電図で記録された。

nonsus-VT群では全例でPVC, VTが認められたが、nonsus-VTは1回だけ記録された例から、頻回に出現が記録された例まで、その頻度は症例毎に様々であった。VTの頻発する症例14, 15では、nonsus-VTに対する薬物治療が困難で、軽度心不全状態にあった。

#### 2. 運動負荷試験 (表2)

sus-VT群の症例1, 2, 3, 4では目標心拍数までの負荷が可能で、この間PVCもVTもみられなかった。しかし症例5では、負荷7分、心拍数89/分の時点で心拍数185/分のsus-VTが出現し、動悸を訴えた。この前後で血圧は128/74mmHgで有意な変動を認めなかった。本症例のホルター心電図で記録されたsus-VTは、

表2



心拍数180/分で184拍で自然停止したが、この運動負荷後に生じたsus-VTは3時間持続し自然に停止した。

nonsus-VT群における運動負荷試験に対する反応は様々であった。症例14, 15を除く8症例では、下肢疲労または目標心拍数までの負荷が施行し得た。症例6, 7では、負荷中および後にVTは生じなかった。症例8, 9では、負荷前よりPVCの散発をみていたが、これはいずれも心拍数が上昇した時点で消失し、負荷後回復期に再びPVCが出現するとともにnonsus-VTの散発がみられた。症例10では、stage 4でPVC, nonsus-VTの散発がみられたが、臨床症状、血圧の低下などがみられなかったため負荷を継続したところ、再び洞調律に戻った。症例11, 12では、stage 5でPVC, nonsus-VTの散発が生じたが、臨床症状、血圧変動が認められず、目標心拍数まで負荷が施行し得た。回復期にもPVCの散発が生じ、症例12ではnonsus-VTもみられた。症例13では、stage 5よりVTの散発がみられはじめ、1分間に3~4回と頻度が増したためにstage 5で心拍数157/分で負荷を中止した。終了後2分間は

nonsus-VT の散発がみられ、その後も PVC の散発（1分間に10～16個）がみられた。症例14では、stage 4、開始後10分より nonsus-VT が散発するようになり、息切れを訴えたために中止した。終了後にも直後に2回 nonsus-VT がみられた。症例15では、開始前に PVC の散発がみられており、負荷開始4分で nonsus-VT が散発し、強い動悸を訴えたので中止した。その後は PVC のみであった。

#### IV 考 案

明らかな基礎心疾患を有しない特発性心室頻拍に関しては、機序も未だ明らかでないが、ホルター心電図や臨床電気生理学的検査などの普及により、その診断、治療に関して多くの研究がなされつつある<sup>12)</sup>。しかし運動負荷試験に関する報告は未だ少ない。

運動負荷試験による VT 誘発率は、sus-VT 群では5例中1例（20%）で、nonsus-VT 群では10例中8例（80%）であった。sus-VT 群では VT をホルター心電図でとらえることも難しく、このように運動負荷試験でも生じ難い。我々は、sus-VT における電気生理学的試験には高い誘発率があることを報告してきた<sup>3)</sup>。sus-VT の評価には、ホルター心電図や運動負荷試験に比較して、電気生理学的試験が有用なものと考えられる。nonsus-VT に関しては運動負荷試験の VT 誘発

率は高く、またホルター心電図でも全例 VT が認められており、両検査は nonsus-VT に対して臨床的に有用性が高いことが示唆される。なお nonsus-VT における臨床電気生理学的検査では VT 誘発率は低く、その有用性には限界があると考えられる。

ホルター心電図による分析でも、VT の出現には大きな日内、日差変動が認められ、VT の発現には肉体的、精神的ストレス、自律神経ホルモンなど多くの因子が関与していると考えられる。従って運動負荷試験を評価するにあたっては、再現性に関して大きな問題が残されていると考えられる。再現性が乏しいとの報告もあり、再現性に関しては今後十分な検討が必要と考えられる。

#### 文 献

- 1) 田中悦子, 笠貫 宏, 大西 哲, 他: Sustained ventricular tachycardia および nonsustained ventricular tachycardia 症例における心室性期外収縮の分析. 心電図 3: 584, 1983.
- 2) Kasanuki H, Ohnishi S, Hirose K: Availability of electrophysiological approach to the selection and assessment of antiarrhythmic drugs for recurrent ventricular tachycardia. Jpn Cir J 47: 105, 1983.
- 3) Kasanuki H, Ohnishi S, Hirose K: The usefulness of electrophysiological-pharmacologic studies in the long-term therapy of paroxysmal tachycardias. Jpn Circ J 49: 351, 1985.

## 統一テーマ 「抗狭心症薬評価における運動負荷試験の意義」

1) エルゴメーター負荷試験による抗狭心症薬の  
血行動態的薬効評価

齊藤 俊弘\* . 宇高 義夫\* . 稲垣 義明\*

狭心症の治療薬として、現在広く用いられている硝酸薬、Ca拮抗薬および $\beta$ -遮断薬の運動負荷時血行動態に及ぼす影響について検討した。

## I 対象と方法

対象は、冠動脈造影にて主要冠動脈に75%以上の狭窄性病変を確認しえた冠動脈疾患45例である。このうち34例に硝酸薬である nitroglycerin 0.3mg を舌下使用、6例に Ca拮抗薬である nifedipine のカプセルを cut してその内容物 10mg を舌下使用、5例に  $\beta$ -遮断薬である propranolol を 1日 30mg 分3にて1週間経口使用した。

運動負荷は定量負荷型臥位自転車 ergometer を用い、1.0W/kg より開始、4分ごとに 0.25W/kg ずつ増量する多段階負荷法を行い、薬物使用前の自覚的最大まで行うことを原則とした。しかし、0.2mV 以上の虚血性 ST 低下、重篤な不整脈の出現、250/130mmHg 以上の血圧上昇および収縮期血圧の進行性低下などの認められた場合には中止した。運動負荷試験は、30分間の安静臥位をとらせた後に、薬物を使用しない状態で1回目を行い、その後、負荷前とほぼ同じ状態にもどった時点で薬物を使用し、効果がほぼ安定した時点で第2回目の負荷試験を前回と同一負荷量で行った。すなわち、nitroglycerin 使用群では 0.3mg 舌下使用 5分後<sup>1)</sup>、nifedipine 使用群では 10mg 舌下20分後<sup>2)</sup>、propranolol 使用群は 1日 30mg 1週間内服後に、前回と全く同一量の負荷試験を行った。

血行動態的指標として、血圧、心拍数、心拍出量、左室駆出分画、左室拡張末期容量および肺動脈圧を用い、これらを運動負荷前、中、後で同時

測定した。心拍出量は色素希釈法、左室駆出分画は <sup>99m</sup>Tc 20mCi を用いた MUGA 法にて求めた。左室拡張末期容量は 1回拍出量を左室駆出分画で除して求めた。肺動脈圧は Swan-Ganz カテーテルにより直接測定した。なお運動負荷時間は症例により 4分、8分、12分と異なっているため、運動負荷時の血行動態評価には各症例の peak exercise 時の値を用いた。また、すでに抗狭心症薬を使用している症例では、運動負荷試験の1週間前より中止し、薬剤の影響を除いて負荷試験を行った。

## II 結 果

今回用いた冠動脈疾患症例に抗狭心症薬を使用せず、運動負荷試験を行った際の血行動態の変化についてまとめた(表1)。

表1 peak exercise 時の血行動態変化

BP		HR	CI	SI	TPR	EF	EDVI	RPP	PA	
systemic	diastolic								systemic	diastolic
↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑

BP: 血圧, HR: 心拍数, CI: 心係数, SI: 1回拍出係数, TPR: 全末梢抵抗, EF: 左室駆出分画, EDVI: 左室拡張末期容量係数, RPP: rate pressure product, PA: 肺動脈圧

運動により血圧、心拍数、心係数、1回拍出係数は上昇し、全末梢抵抗は低下した。また左室駆出分画は低下、左室拡張末期容量係数および肺動脈圧は上昇した。

次いで、上記3剤の安静時および運動時血行動態に及ぼす影響について検討した(表2)。

安静時の収縮期血圧は nitroglycerin, nifedipine, propranolol いずれも使用前に比し、使用

\* 千葉大学医学部 第三内科

表2 抗狭心症薬の安静時および運動負荷時血行動態に及ぼす影響

	BP		HR	CI	SI	TPR	EF	EDV	RPP	PA	
	systemic	diastolic								systemic	diastolic
<b>resting</b>											
nitroglycerin	↓	~	↑	↓	↓	~	↑	↓	~	↓	↓
nifedipine	↓	↓	~	↑	↑	↓	↑	~	↓	~	~
propranolol	↓	~	↓	↓	~	↑	↓	↑	↓	~	~
<b>peak exercise</b>											
no medication	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↑	↑	↑	↑
nitroglycerin	~	~	↑	↓	↓	~	↑	↓	↑	↓	↓
nifedipine	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑	↓	↓
propranolol	↓	~	↓	↓	↑	↑	↓	↑	↓	~	~

後で低下した。拡張期血圧は nifedipine で使用後に低下したが、nitroglycerin と propranolol では使用前後に不変であった。peak exercise 時における収縮期血圧は nifedipine と propranolol では使用後に低下したが、nitroglycerin では使用前後に不変であった。拡張期血圧は nifedipine では使用後に低下したが、他の2剤では使用前後に不変であった。安静時の心拍数は nitroglycerin では使用前に比し使用後で増加したが、propranolol では減少、nifedipine では不変であった。peak exercise 時における心拍数は nitroglycerin と nifedipine では使用前に比し使用後で増加したが、

propranolol では減少した。従って、peak exercise 時における rate pressure product は nitroglycerin と nifedipine では使用前に比し使用後で増加したが propranolol では減少した。また、安静時の心係数は nitroglycerin と propranolol では、使用前に比し、使用後で減少したが、nifedipine では増加した。peak exercise 時における心係数は nifedipine では使用前に比し使用後で増加したが propranolol では減少、nitroglycerin では不変であった。そこで1回拍出係数をみた。安静時の1回拍出係数は nitroglycerin では使用前に比し使用後で減少、nifedipine では増加、propranolol では不変であった。peak exercise 時における1回拍出係数は nitroglycerin では使用前に比し使用後で減少傾向、nifedipine と propranolol では増加した。さらに、安静時の全末梢抵抗は nifedipine では使用前に比し使用後で減少、propranolol は増加、nitroglycerin では不変であった。また peak exercise 時における全末梢抵抗は nifedipine では使用前に比し使用後で減少、propranolol では増加、nitroglycerin では不変であった。

次いで左室駆出分画について調べた(表2, 図1)。安静時の左室駆出分画は nitroglycerin と nifedipine では使用前に比し使用後で増加、propranolol では減少した。peak exercise 時におけ

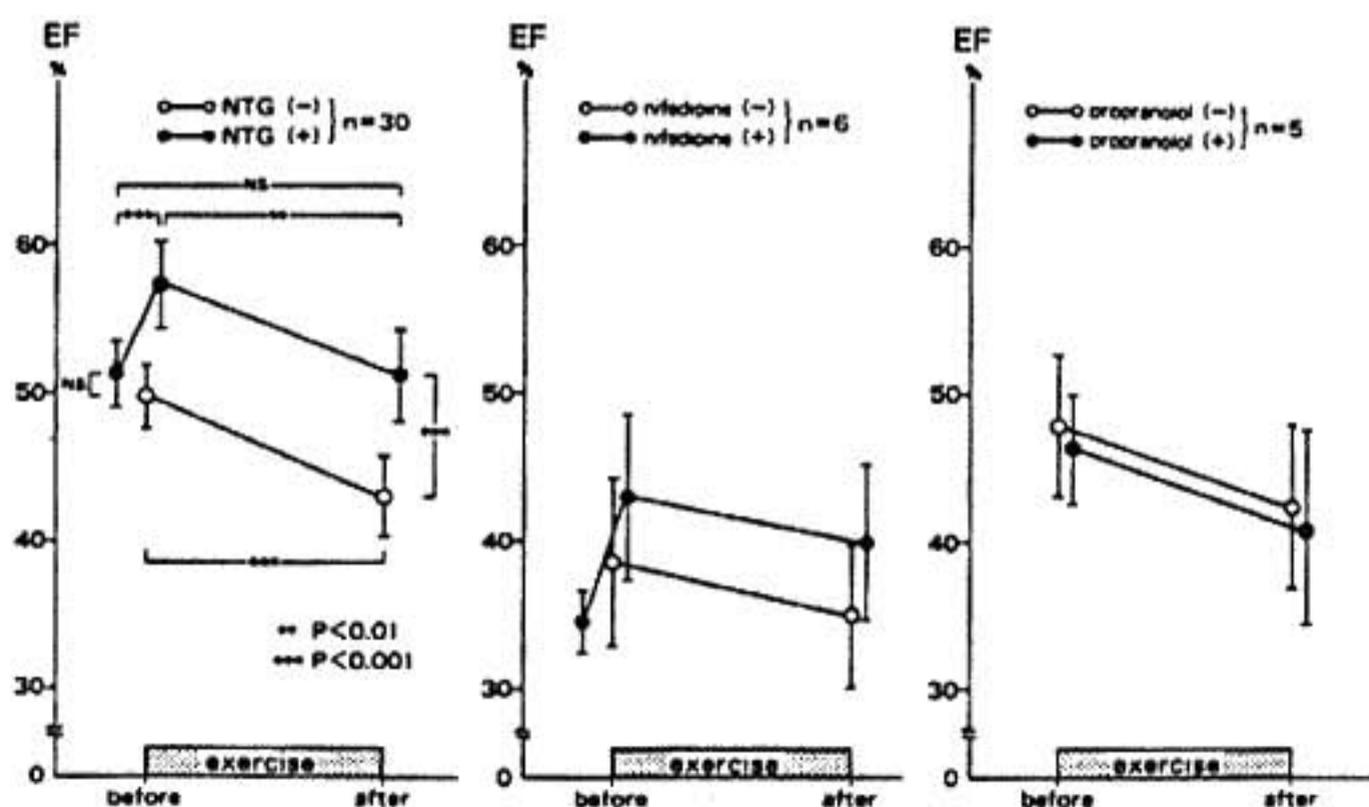


図1 抗狭心症薬使用前後の peak exercise 時の左室駆出分画 EF の変化  
 左: nitroglycerin 舌下使用時  
 中: nifedipine 舌下使用時  
 右: propranolol 経口使用時

る左室駆出分画は nitroglycerin と nifedipine では使用前に比し使用後で増加, propranolol では減少した。また左室拡張末期容量係数をみると, 安静時では nitroglycerin で使用前に比し使用後で減少, propranolol では増加, nifedipine では不変であった。peak exercise 時における左室拡張末期容量係数は nitroglycerin と nifedipine では使用前に比し使用後で減少, propranolol では増加した。

次に肺動脈圧についてみた (表 2, 図 2)。安静時の肺動脈圧は, nitroglycerin では使用前に比し使用後で収縮期圧および拡張期圧ともに低下したが, nifedipine と propranolol では不変であった。peak exercise 時における肺動脈圧は nitroglycerin と nifedipine では使用後で収縮期圧, 拡張期圧ともに低下したが, propranolol では不変であった。

次いで, 今回対象とした冠動脈疾患を運動負荷陽性群と陰性群に分け, 運動負荷時血行動態に及ぼす nitroglycerin の効果の差異について検討した (図 3)。

両群いずれにおいても peak exercise 時の血圧, 心拍数, rate pressure product, 心係数, 1 回拍出係数, 全末梢抵抗は nitroglycerin 使用前後で

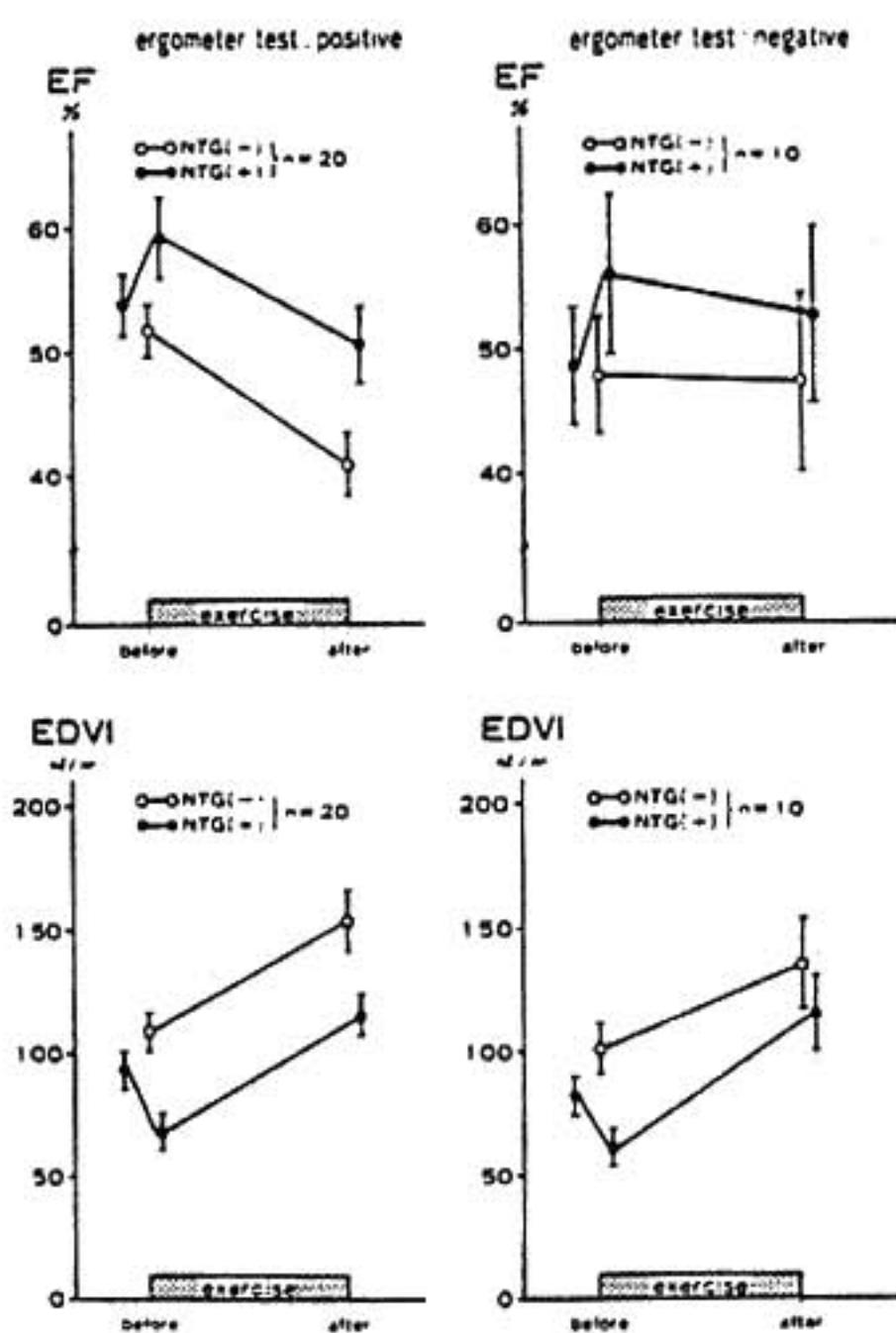


図 3 nitroglycerin 舌下使用前後の peak exercise 時の左室駆出分画 EF (上段) および左室拡張末期容量係数 EDVI (下段) の変化。運動負荷陽性群(左)と運動負荷陰性群(右)の比較

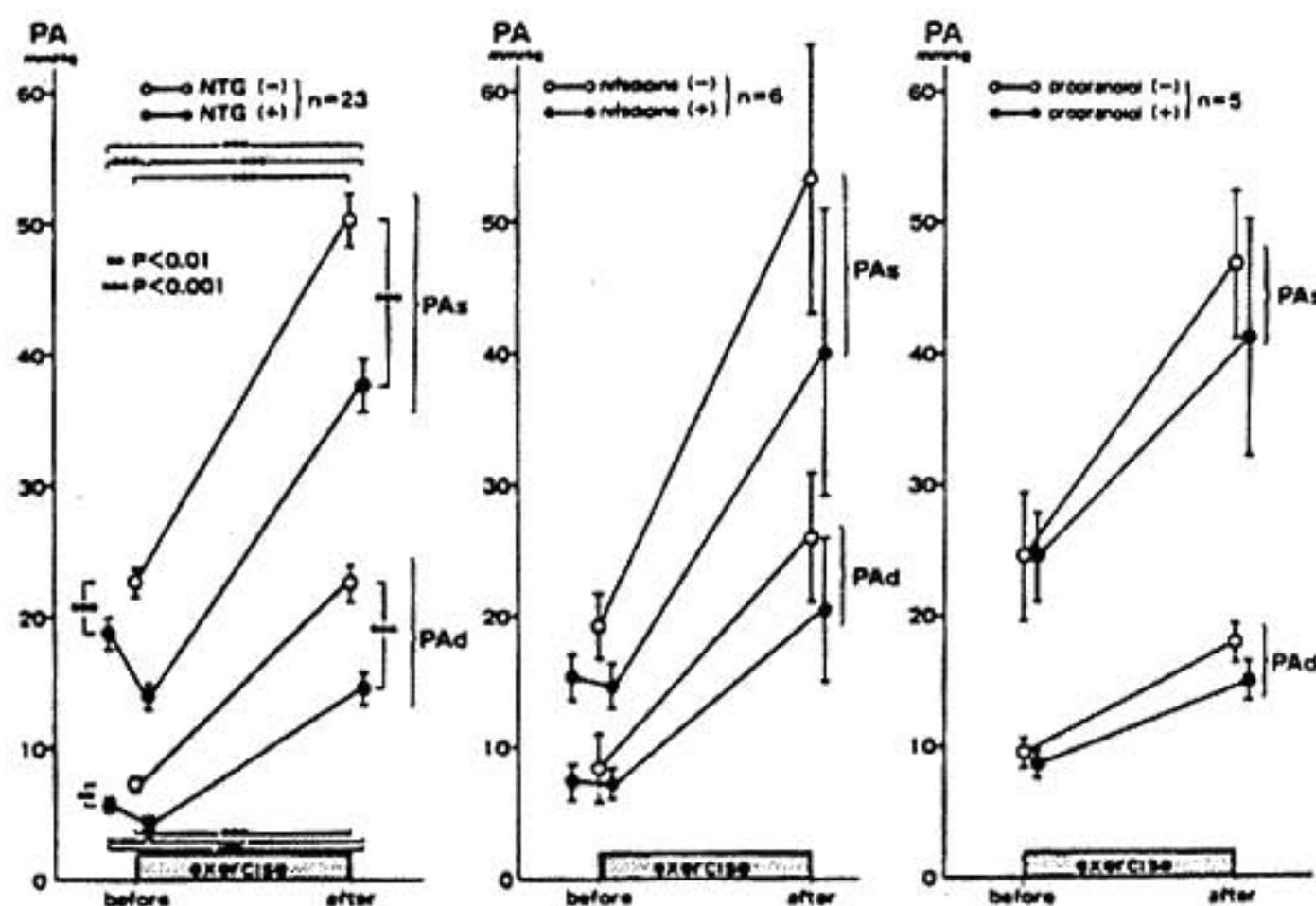


図 2 抗狭心症薬使用前後の peak exercise 時の肺動脈圧の変化  
左: nitroglycerin 舌下使用時, 中: nifedipine 舌下使用時, 右: propranolol 経口使用時  
PAs: 肺動脈収縮期圧, PAd: 肺動脈拡張期圧

差異を認めなかったが、左室駆出分画についてみると、運動による低下度が負荷陰性群に比し陽性群で大きく、nitroglycerin による改善度も大であった。また運動による左室拡張末期容量係数の増加度も、負荷陰性群に比し陽性群で大きく、nitroglycerin による改善度も大であった。

さらに、運動による肺動脈圧の上昇度は、負荷陰性群に比し陽性群で大きく、nitroglycerin による改善度も大であった(図4)。すなわち、peak exercise 時の血行動態に及ぼす nitroglycerin の影響は、負荷陽性群に強く現われていた。

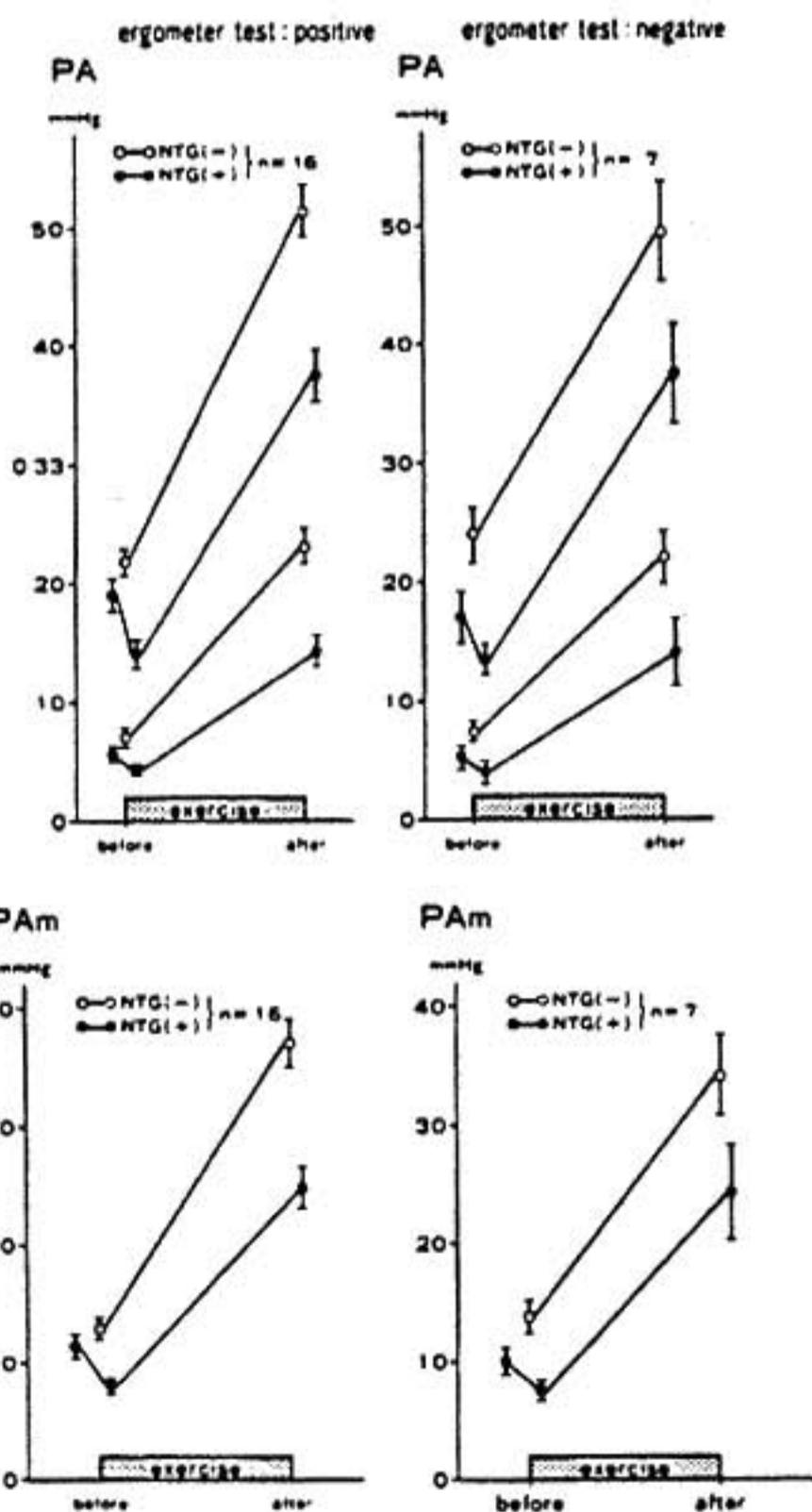


図4 nitroglycerin 使用前後の peak exercise 時の肺動脈圧の変化。運動負荷陽性群(左)と運動負荷陰性群(右)の比較  
PA: 肺動脈圧, PAm: 肺動脈平均血圧

### III 考案およびまとめ

冠動脈疾患45例に対する nitroglycerin, nifedipine, propranolol の血行動態的薬効を検討した。その結果、peak exercise 時には nitroglycerin では使用前に比し使用後において左室末期容量係数および肺動脈拡張期圧が減少、左室駆出分画が増加した。従って、静脈系の拡張による前負荷減少が nitroglycerin の主な血行動態的特徴である<sup>3)</sup>。さらに、nitroglycerin の血行動態的効果は負荷陽性群において強く現れた。nifedipine では収縮期血圧および全末梢抵抗が減少、左室駆出分画、心係数、1回拍出係数が増加した。すなわち末梢動脈の拡張による後負荷の減少<sup>4)</sup>が nifedipine の主な血行動態的特徴と思われる。また、propranolol では収縮期血圧、心拍数、rate pressure product、心係数および左室駆出分画が減少、左室拡張末期容量係数が増加した。すなわち、propranolol は心機能を抑えることによって、心筋酸素消費量を減少させているものと思われる<sup>5)</sup>。

以上より、抗狭心症薬の薬効評価にあたっては、自覚症、nitroglycerin の使用量、運動負荷によるST-Tの変化、および運動耐容時間などに対する効果に加えて、それぞれの薬剤の安静時および運動負荷時血行動態に及ぼす影響をも考慮すべきものと思われる。

### 文 献

- 1) 宇高義夫, 齊藤俊弘, 稲垣義明, 他: 虚血性心疾患に対する nitroglycerin の運動負荷時血行動態におよぼす影響. 臨床薬理 14(1): 17, 1983.
- 2) 湯村保夫, 齊藤俊弘, 稲垣義明, 他: Ca拮抗薬の高血圧症に対する血行動態的薬効—Diltiazem 静注と nifedipine 舌下使用—. 臨床薬理 11: 387, 1980.
- 3) Abrams J: Nitroglycerin and long-lasting nitrates in clinical practice. Am J Med 74 (suppl.): 85, 1983.
- 4) Conti R, Hill J A, Feldman R L, et al: Comparison of nifedipine and nitrates; Clinical and angiographic studies. In: Perspectives in cardiovascular research (ed. by Katz A M) p.269. Raven Press, New York, 1984.
- 5) Vatner SF and Hintze T H: Mechanism of constriction of large coronary arteries by  $\beta$ -adrenergic receptor blockade. Circ Res 53: 389, 1983.

## 2) 運動誘発狭心発作時の心行動態に及ぼす亜硝酸薬の影響

恒 川 純\* . 横 田 充 弘\* . 宮 原 隆 志\*  
 上 原 晋\* . 胡 小 菁\* . 高 木 茂 人\*  
 野 田 省 二\* . 岩 瀬 正 嗣\* . 小 出 正 文\*  
 都 築 雅 人\* . 外 畑 巖\*

亜硝酸薬の抗狭心症作用を評価する目的で、isosorbide dinitrate の生体内活性代謝物<sup>1)</sup>である isosorbide-5-mononitrate (5-ISMN) を単回経口投与し、運動誘発狭心発作時の心行動態に及ぼす 5-ISMN の効果を検討した。

## I 対象および方法

対象は、安定した労作狭心症患者11例である。年齢は38~61歳(平均51歳)、男性10例、女性1例であり、うち3例は心筋梗塞の既往を有した。5-ISMN 投与前にコントロールとして、中等度の胸痛を終点とする運動試験を実施した。運動試験には、25W より開始し3分毎に25W ずつ増量する仰臥位自転車 ergometer 運動 (BEX) 試験を用いた。コントロール試験終了後、5-ISMN 20mg を単回経口投与し、その2時間後に同一 BEX 試験を再度施行した。この運動試験の運動終点はコントロール運動試験と同じ運動時間とした。BEX 試験中、多誘導心電図 (CM5, CC5, Frank X,Y,Z 誘導) を記録するとともに、M-mode 心エコー法による左房径、左室径計測、および観血的な心行動態指標として橈骨動脈圧、Swan-Ganz カテーテルによる肺動脈楔入圧 (PCWP)、熱希釈法による心係数 (CI)、持続的局所熱希釈法による冠静脈洞血流量 (CSF) および大心静脈血流量 (GCVF) の測定を経時的に行った。CI および CSF, GCVF の計測には、解析可能な安定した熱希釈曲線のみを用いた。心電図 ST 低下は J 点よ

り 80msec 点で計測し、各誘導のうち最大虚血性 ST 低下値で表した。5-ISMN 投与後の BEX 試験終了後に冠動脈および左室造影を引き続き行った。

## II 結 果

## (1) 運動誘発 ST 低下に及ぼす 5-ISMN の効果

運動による ST 低下分 (peak 運動値—安静値) はコントロールでは  $0.17 \pm 0.04\text{mV}$  であったのに対し、5-ISMN 投与後には  $0.05 \pm 0.02\text{mV}$  であり、ST 低下分は本薬投与後有意に減少した ( $P < 0.001$ )。運動終点は 5-ISMN 投与前では全例で中等度の胸痛であったのに対し、5-ISMN 投与後では5例でのみ胸痛であり、胸痛の程度も軽減していた。

## (2) 心行動態に及ぼす 5-ISMN の効果

図1に、安静時、peak 運動時の心拍数 (HR)、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、CI、pressure-rate-product (PRP) および全末梢血管抵抗 (SVR) に及ぼす 5-ISMN の効果を示した。コントロールに比べ 5-ISMN 投与後、SBP、DBP は安静時にはそれぞれ有意 (SBP:  $P < 0.001$ , DBP:  $P < 0.05$ ) に低下したが、peak 運動時には有意な変化を示さなかった。コントロールに比べ 5-ISMN 投与後、HR、CI、PRP、SVR は安静時、peak 運動時ともに有意な変化を示さなかった。

図2に、PCWP と一回心仕事係数 (SWI) の関係から表した心機能曲線の運動による推移を示した。5-ISMN 投与後、peak 運動時に胸痛の出現しなかった6例をA群に、軽減したものの胸痛の

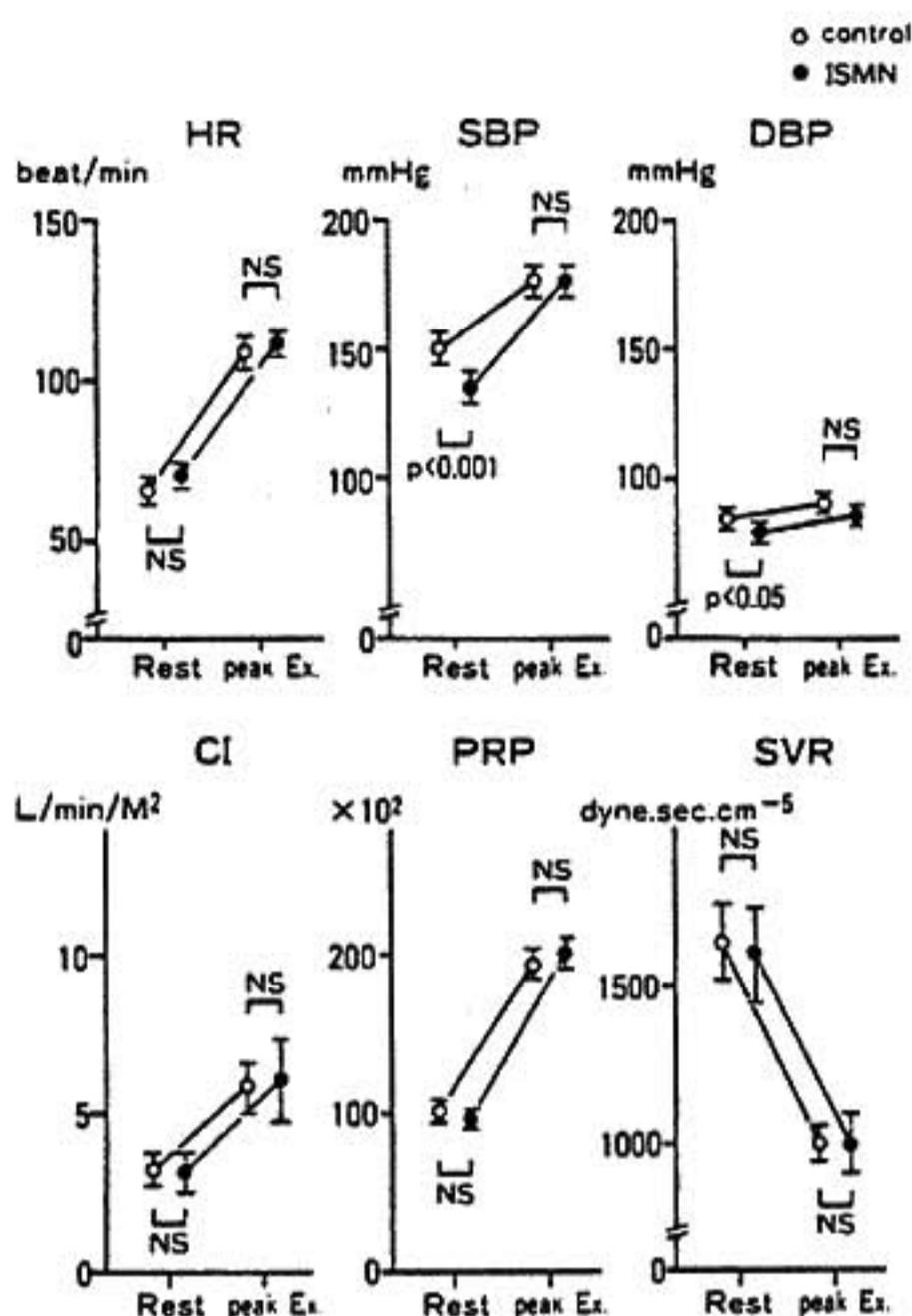


図1 心行動態に及ぼす 5-ISMN の効果

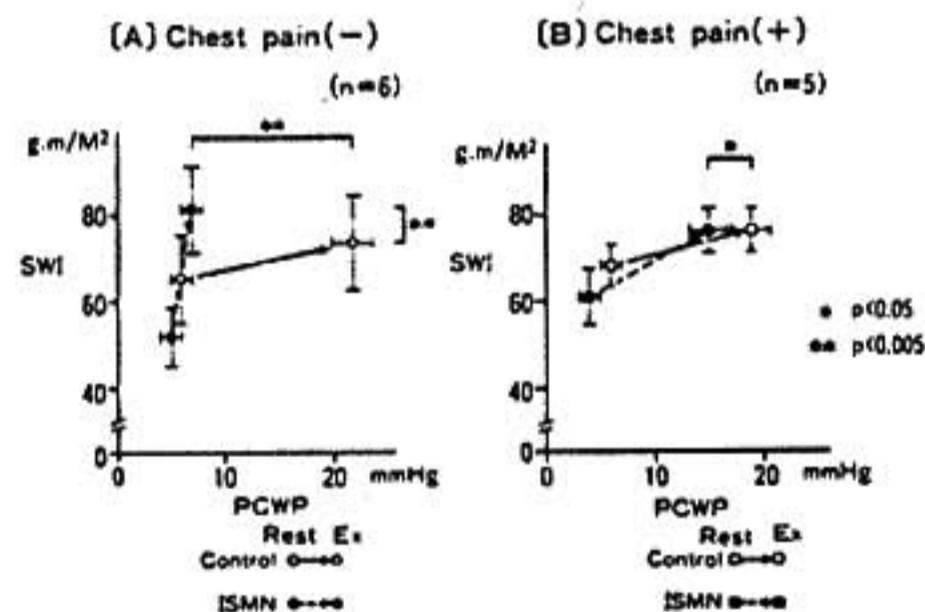


図2 心機能曲線への 5-ISMN の効果

出現した 5 例を B 群に分け、心機能曲線を対比検討した。コントロールでは両群ともに心機能曲線は右上方に偏位したのに対し、5-ISMN 投与後、A 群では PCWP が軽度増加し、SWI が有意 ( $P < 0.005$ ) に増加したために心機能曲線は上方へ急峻に偏位した。一方、B 群ではコントロールに比べ PCWP の増加が有意 ( $P < 0.05$ ) に減少したものの SWI には有意な変化がなく、5-ISMN 投与後もコントロールと同様に心機能曲線は右上

方へ偏位した。

CSF および GCVF は、運動中の熱希釈曲線が安定した 4 例のみで検討可能であった。これらの値は、安静時、peak 運動時ともにコントロールに比べ 5-ISMN 投与後に有意な変化を示さなかった。

(3) 左室容積 (LAV) および左室拡張末期容積 (LVEDV) 変化に及ぼす 5-ISMN の効果

図 3 に、M-mode 心エコー図より得られた LAV, LVEDV の変化を示した。5-ISMN 投与により安静時、peak 運動時の LAV は有意 (ともに  $P < 0.001$ ) に減少した。LVEDV も 5-ISMN 投与後、安静時、peak 運動時ともに有意 (ともに  $P < 0.05$ ) な減少を示した。

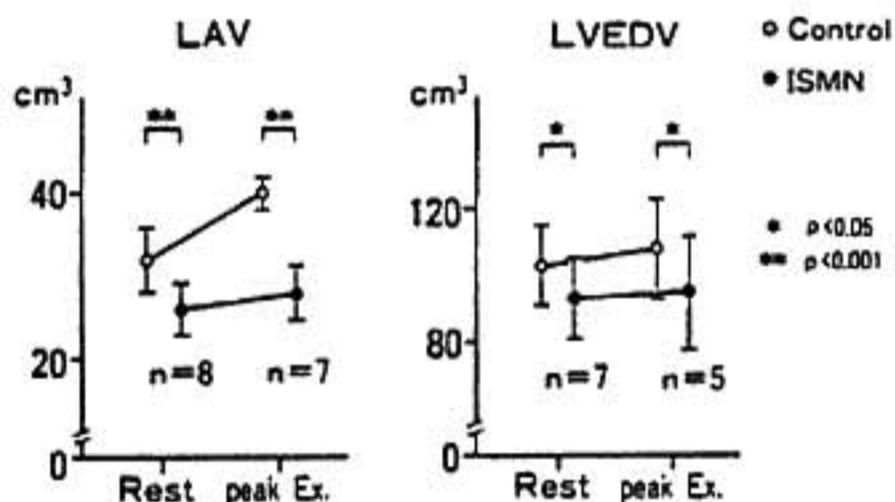


図3 左房容積 (LAV)、左室拡張末期容積 (LVEDV) に及ぼす 5-ISMN の効果

III 考 按

多段階運動試験において中等度の胸痛で運動を終了させたときの運動持続時間および心電図変化は、労作狭心症患者の心予備能のみならず抗狭心症薬の薬効を評価する上で有用な臨床的指標である。さらに運動に対する心行動態応答を組み合わせ検討することにより、抗狭心症薬の薬効判定以外にその作用機序についてもある程度推測することができる。本研究において、亜硝酸薬である 5-ISMN を単回経口投与し、その前後で実施した同一方法、同一運動持続時間の BEX 試験では、5-ISMN 投与前に比べ投与後に胸痛の消失および心電図虚血性 ST 低下の程度の有意な改善がみられ、5-ISMN による運動耐容能の増加が示唆され

た。5-ISMN 投与前後で安静時および peak 運動時の心行動態諸指標を比較すると、PCWP の有意な低下および LAV, LVEDV の有意な減少がみられた。心筋酸素摂取量を反映するとされる PRP や、冠血流量 (CSF, GCVF) には有意な変化はなく、5-ISMN の抗狭心症作用の主要因は前負荷軽減による心筋酸素需要の減少にあると考えられた<sup>30)</sup>。

### 結 語

安定した労作狭心症患者11例を対象とし、亜硝酸薬 (5-ISMN) 単回経口投与前に中等度の胸痛を運動終点とする仰臥位 BEX 試験を、投与後にコントロールと同一運動時間を終点とする BEX 試験を施行し、5-ISMN の抗狭心症作用を検討した。

- (1) 5-ISMN 投与後、11例中10例で peak 運動時の心電図虚血性 ST 低下の改善がみられた。  
(2) 5-ISMN 投与後には投与前に比し PCWP,

LAV および LVEDV は安静時にすでに有意に低値を示し、peak 運動時にもその増大が抑制された。

- (3) 5-ISMN 投与後、SBP, DBP は安静時に有意に低下したが、peak 運動時には有意差を示さなかった。  
(4) HR, CI, PRP, SVR, CSF および GCVF は 5-ISMN 投与前後で安静時、peak 運動時とともに有意差を示さなかった。

以上の成績より、5-ISMN の抗狭心症作用は前負荷軽減による心筋酸素需要の減少が主要因と考えられた。

### 文 献

- 1) Wendt R: J Pharmacol Exp Ther 180:732, 1972.
- 2) Down W H, et al: J Pharm Sci 63:1147, 1974.
- 3) Jansen W, et al: Dtsch Med Wochenschr 107:1499, 1982.
- 4) Isbary J, et al: Med Welt 32:530, 1981.

## 3) 抗狭心症薬の薬効における運動負荷時心電図と心機能指標との関連性について

鯉坂 隆一<sup>\*1</sup>、藤田 享宣<sup>\*1</sup>、松本 龍馬<sup>\*1</sup>  
飯田 啓治<sup>\*1</sup>、杉下 靖郎<sup>\*1</sup>、伊藤 巖<sup>\*1</sup>  
武田 徹<sup>\*2</sup>、秋 貞 雅 祥<sup>\*2</sup>、飯田 要<sup>\*3</sup>  
小 関 迪<sup>\*3</sup>

従来、抗狭心症薬の薬効評価は、主として運動耐容能あるいは心電図所見によってなされており、それらと心機能指標に対する効果との関連については必ずしも明らかではない。そこで、Ca拮抗薬である Nifedipine について、その運動負荷持続時間および ST 変化に対する効果と、心 RI

angiography により測定した収縮および拡張機能指標に対するそれとの関連性につき検討した。

### I 対象および方法

対象は症状の安定した労作狭心症25例であり、2回以上の予備試験により至適な負荷 protocol を決定した後、初回負荷量を 0.5~1.0Watt/kg (体重) とし、負荷量を3分毎に 0.5Watt/kg ず

\*1 筑波大学 臨床医学系内科 \*2 同 放射線科

\*3 筑波記念病院 内科

つ漸増し、胸痛、高度の下肢疲労、0.2mV以上のST降下のいずれかを終点とする臥位 Ergometer 負荷試験を、Nifedipine 10mg 舌下投与前後に施行した。

各種心機能指標の測定は、多結晶型 Scinticamera (Baird Atomic 社製 Autofluoroscope, System77) を用いた心 RI angiography により行った。すなわち、安静時および負荷時において  $Tc^{99m}$  20mCi を肘静脈より急速静注し first pass 法により左室画像を収録し、5～6心拍を加算して1心周期を構成した。さらに左室内 count を 20～25frame/sec にて算出し 5点 smoothing を行い、左室容量曲線 (図1上段) を作成した。

同曲線およびその微分曲線 (図1下段) より、収縮機能の指標として、左室駆出分画 (Ejection Fraction)、左室最大駆出速度 (Peak Ejection Rate) を、拡張機能の指標として左室急速流入期

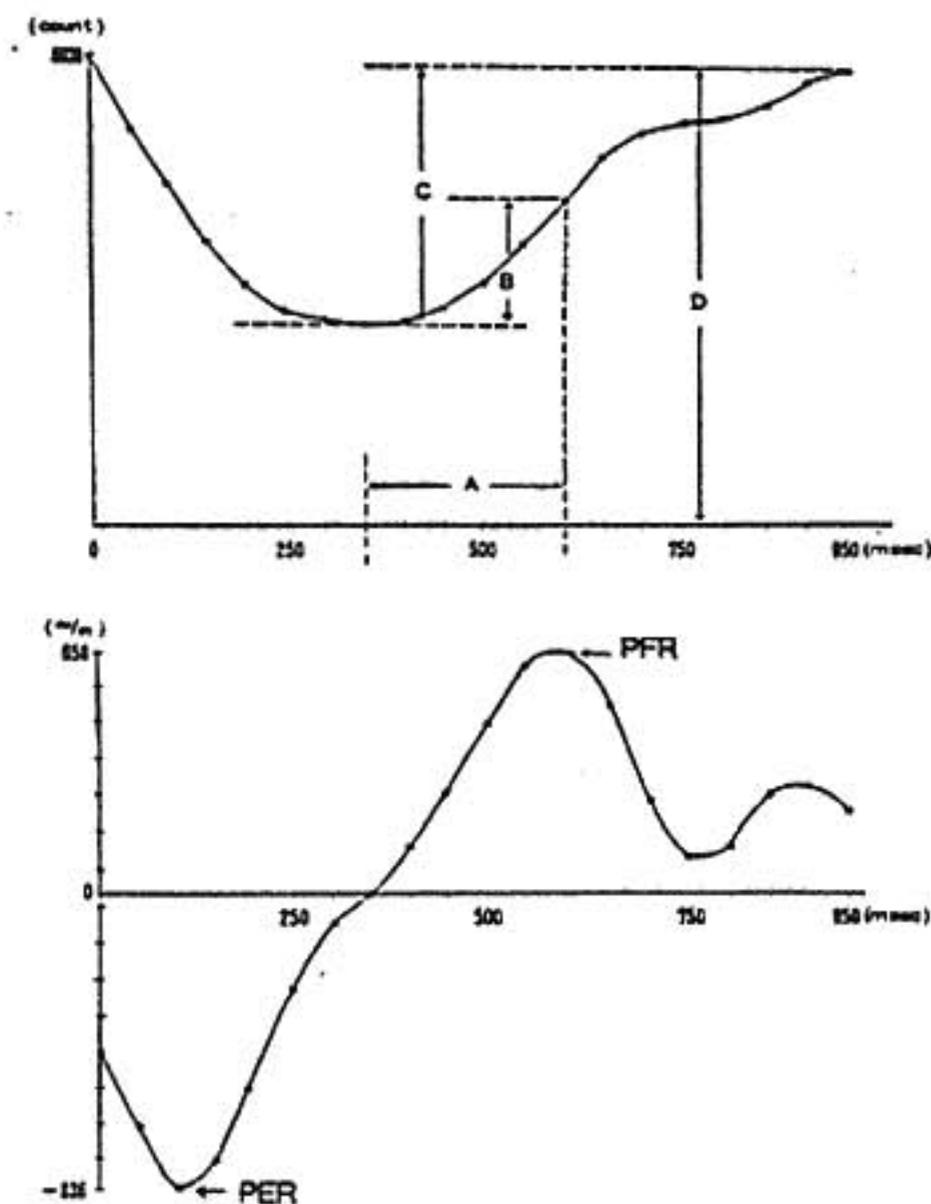


図1 左室容量曲線およびその微分曲線  
上段が、左室の Time Activity Curve であり、  
下段が、その微分曲線である。  
Ejection Fraction は C/D により、Filling Fraction  
は B/C により求めた。  
PER: Peak Ejection Rate, PFR: Peak Filling Rate  
PER, PFR は end-diastolic count にて補正した。

最大充満速度 (Peak Filling Rate) および充満分画 (Filling Fraction) を測定した。なお、負荷時の各指標の計測は、Nifedipine 投与前後において同一負荷水準において行った。また、心電図上の ST 降下度は、ST 降下をみた全誘導の ST 降下度の総和を  $\Sigma$ ST とし、負荷終点の  $\Sigma$ ST から安静時の  $\Sigma$ ST を差し引いて ST 降下度の指標とした。全症例に冠動脈造影を施行し、主要冠動脈枝の 75% 以上の内腔狭窄を有意と判定した。

## II 結 果

対象を、Nifedipine の運動持続時間および ST 降下度に対する効果により 2 群に分類した。すなわち、Group 1 は、Nifedipine 有効群 13 例であり、Nifedipine により運動持続時間が延長するか、 $\Sigma$ ST が減少した群である。Group 2 は Nifedipine 無効群 12 例であり、Nifedipine により運動持続時間が短縮するか、 $\Sigma$ ST が不変であった群である (表 1)。

両群の年齢および冠動脈狭窄罹患枝数には有意差を認めなかった (表 1)。各種循環指標に対する Nifedipine の効果を両群間で比較すると、安静時、負荷時のいずれにおいても、収縮期血圧の降下、心拍数の増加を認め、両者の積である Rate Pressure Product は不変であって、両群間でその効果について有意差を認めなかった。

収縮機能に対する効果 (表 1) : 安静時駆出分画は Group 1 で有意に増加し、Group 2 では不変であった。負荷時駆出分画は、両群とも不変であり差を認めなかった。一方、Nifedipine は Group 1 においては最大駆出速度に対し有意の効果を認めなかったが、Group 2 においては安静時、負荷時ともに最大駆出速度を有意に増加させ、2 群間でその効果に差を認めた。

充満機能に対する効果 (表 1) ①急速流入期最大充満速度: Group 1 においては安静時、負荷時ともに Nifedipine により有意の増加を認めたが、Group 2 においては、安静時にのみ有意の増加を認め、負荷時には有意の変化を認めなかった。②急速流入期充満分画: Group 1 においては Nifedipine により負荷時充満分画が有意に増加し

表 1

	年 齡 (歳)	冠動脈狭窄罹患枚数 (本)	負 荷 持 続 時 間 (秒)		Σ ST (mm)	
			N 投 与 前	N 投 与 後	N 投 与 前	N 投 与 後
Group 1	56.5 ± 10.6	1.4 ± 1.3	325 ± 54	386 ± 73	6.3 ± 3.6	3.4 ± 3.1
Group 2	58.3 ± 6.6	1.3 ± 1.0	325 ± 89	295 ± 96	5.8 ± 3.3	7.3 ± 3.7
			p < 0.025		p < 0.01	
			p < 0.05		NS	
壓 出 分 画 (%)			最 大 壓 出 速 度 (EDV/秒)			
	安 静 時		負 荷 時	安 静 時		負 荷 時
	N 投 与 前	N 投 与 後		N 投 与 前	N 投 与 後	
Group 1	63.5 ± 11.5	68.3 ± 11.7	63.3 ± 14.7	64.6 ± 14.9	2.5 ± 0.8	2.7 ± 0.5
Group 2	69.7 ± 9.2	72.3 ± 7.5	68.4 ± 8.3	68.2 ± 8.1	2.5 ± 0.6	3.0 ± 0.4
	NS		NS		NS	
	p < 0.05		NS		p < 0.05	
充 満 分 画 (%)			最 大 充 満 速 度 (EDV/秒)			
	安 静 時		負 荷 時	安 静 時		負 荷 時
	N 投 与 前	N 投 与 後		N 投 与 前	N 投 与 後	
Group 1	36.1 ± 12.5	42.3 ± 12.1	48.5 ± 9.3	58.8 ± 5.2	2.3 ± 0.7	2.7 ± 0.9
Group 2	33.9 ± 8.2	48.8 ± 14.4	48.6 ± 6.9	56.0 ± 12.9	2.4 ± 0.3	3.0 ± 0.8
	NS		p < 0.01		p < 0.05	
	p < 0.01		NS		NS	

N: Nifedipine. 数値は平均±標準偏差で示した。詳細は本文参照。

たが、Group 2 においては安静時充満分画は有意に増加したが、負荷時のそれは不変であった。

### III 考 察

Ca拮抗薬が、肥大型心筋症<sup>11)</sup>や虚血性心疾患<sup>12)</sup>の運動負荷時拡張機能を改善する作用を有することはよく知られている。また、肥大型心筋症においては、Ca拮抗薬により運動耐容能が改善したとの報告<sup>13)</sup>もあり、それと拡張機能改善作用との関連が推察される。Bonowらは、虚血性心疾患においてもCa拮抗薬の拡張機能に対する改善作用が、その運動耐容能改善作用の重要な一因であるかもしれないと述べているものの、Verapamilを用いた彼らの検討では、拡張機能改善と運動耐容能改善との相関関係は認められなかったと報告している<sup>14)</sup>。

今回のわれわれの成績は、運動持続時間、ST降下度からみたNifedipineの抗狭心効果と拡張機能改善効果との間に関連があることを示唆しており、一方、収縮機能改善効果とは関連を認めなかった。Nifedipineの心筋虚血改善効果が、一方で運動持続時間、ST降下度の改善を、他方で拡張機能改善をもたらした可能性もあるが、拡張機能改善により運動持続時間が延長した可能性も否定はできない。一方、Group 2 においては、収

縮(駆出)機能はGroup 1よりむしろ増加していたが、臨床的改善を認めなかった。この機序としては、Nifedipineを舌下投与すると、圧受容体を介する反射性機序により交換神経活性が亢進することが知られているが、Group 2 において、この反応がより強く起こったとすると(事実、負荷終点における血中ノルエピネフリン濃度は、Group 2がGroup 1より有意に高値を呈した—詳細別報)、これにより心筋酸素消費量が増加する可能性が考えられ、このためNifedipineの降圧効果が相殺され、臨床的改善をみなかった可能性が考えられる。

### 結 語

以上、抗狭心症薬の薬効評価において、運動耐容能やST変化のみならず心機能に対する効果を検討することの重要性につき述べた。

### 文 献

- 1) Hanrath P. et al: Am J Cardiol 45:1258, 1980.
- 2) 松田光生, ほか: 第40回日超音波医会講演論文集, 415, 1980.
- 3) Rousseau MF, et al: Circulation 62:764, 1980.
- 4) Ros sing DR, et al: Circulation 60:1208, 1979.
- 5) Bonow RO, et al: Circulation 65:1337, 1981.

## 4) 運動負荷による血小板凝集能の変動と カルシウム拮抗薬の抗狭心症効果

広 木 忠 行\* . 副 島 寛\* . 森 下 行 信\*  
田 代 方 民\* . 荒 川 規 矩 男\*

冠動脈疾患の発症および進展の過程において、血小板機能が重要な役割を果たしていることが知られている。我々は、正常健康人および冠動脈硬

化症における血小板凝集能の安静時のみならず運動負荷による変動率の面から検討し、既に正常および狭心症例でそれぞれ特徴的な所見が認められることを報告した<sup>12)</sup>。今回の研究では、狭心症患者における血小板凝集能の運動負荷変動率

に対する nifedipine の抑制効果を検討した。

## I 対象と方法

冠動脈造影により 1 枝以上に 50% 以上の閉塞性病変を認め、且つトレッドミル運動負荷試験により明らかな ST 低下を示した狭心症 26 例を対象とした。狭心症は、臨床症状に基づき安定型と不安定型に区分した。安定型と不安定型がそれぞれ 15 例と 11 例であった。なお、高血圧症など血小板機能に影響を及ぼす要因を合併する症例は、予め対象より除外した。また、アセチル酸剤などの抗血小板剤は、試験開始の 2 週間前にその服用を中止した。

血小板凝集能は、Evans 社製血小板凝集計 (Modell 69) により、最大凝集能を安静時と運動負荷直後に測定した。安静時と運動負荷直後とも、3.8 クエン酸ナトリウム 1 容と肘静脈血 9 容の比率で採血し、混和後プラスチック管に移して、室温下  $200 \times 8$  10 分間の遠心分離により多血小板血漿 (PRP) を分離した。800rpm の攪拌速度でサンプリング後、60 分から 75 分間で血小板凝集に関する全ての試験を実施した。血小板凝集能惹起物質はアデノシン 2 磷酸塩 (APP)  $1 \mu\text{M}$  とコラーゲン  $1 \mu\text{g/ml}$  を用い、これらを試料に添加後、多血小板血漿と乏血小板血漿 (PPP) の光透過率をそれぞれ測定した。最大血小板凝集能は次式の比率として表した。

最大血小板凝集能 =

$$\frac{\text{PRP が最大凝集能を示す時の光透過率}}{\text{PPP の光透過率}} \times 100$$

ADP およびコラーゲン凝集能の運動負荷による変動率は、運動負荷後の血小板凝集能と安静時血小板凝集能の差を安静時血小板凝集能で除した % 変動率として表した。

血小板凝集能 =  
運動負荷変動率 =

$$\frac{\text{負荷後血小板凝集能} - \text{安静時血小板凝集能}}{\text{安静時血小板凝集能}} \times 100$$

ここで、運動負荷後に血小板凝集能が亢進するものを正值、これとは逆に低下するものを負値とした。

運動負荷はトレッドミルを用い、Bruce の修正プロトコールに従って実施し、コンピューター内蔵運動負荷心電図処理装置 (CASE, Marquette 社製) によってモニターした。なお負荷試験は、狭心痛の発現、予想最大心拍数の達成、有意の ST 低下ならびに著しい血圧低下のいずれかを認めた時点で直ちに中止した。難治性狭心症患者の場合には、薬物治療によって症状の寛解が得られた後に負荷試験を行った。

nifedipine は 1 日 30mg を 8 週間以上投与し、投与前後に運動負荷試験を施行し、血小板凝集能変動率を比較した。

## II 成績

### 1. 狭心症における血小板凝集能の運動負荷変動率

nifedipine 投与前の ADP およびコラーゲン凝集能の運動負荷変動率は、不安定狭心症ではそれぞれ  $22 \pm 31\%$ 、 $25 \pm 39\%$  であり、安定狭心症ではそれぞれ  $7 \pm 22\%$ 、 $5 \pm 14\%$  であった。

図 1 に、狭心症における血小板凝集能の運動負荷変動率と安静時血小板凝集能との関連を示す。狭心症においては、正常例と対照的に ADP およびコラーゲン凝集能のいずれも、安静時血小板凝集能が低値を示すものほど運動負荷変動率が大きくなる傾向が認められた。

### 2. 狭心症における血小板凝集能の運動負荷変動率に及ぼす nifedipine の効果

nifedipine 投与後の ADP およびコラーゲン凝集能の運動負荷変動率は、不安定狭心症ではそれぞれ  $-9 \pm 17\%$ 、 $-19 \pm 14\%$  であり、対照群に比し、有意の減少を示した ( $P < 0.01$ )。安定狭心症ではそれぞれ  $1 \pm 13\%$ 、 $-2 \pm 16\%$  で、いずれも nifedipine 投与前に比して減少する傾向を示したが、その減少の程度は、不安定狭心症の方が安定狭心症の場合より顕著であった。また ADP およびコラーゲン凝集能のいずれも nifedipine 投与前異常域にあったものが、nifedipine 投与後は正常域に戻る傾向がみられた。図 2 は、nifedipine 投与前後の ADP 血小板凝集能の運動負荷変動率を安静時血小板凝集能との関連で示す。

Relationship between Percentile Changes of Platelet Aggregation Response to Exercise and Platelet Aggregation At Rest in Patients with Angina Pectoris

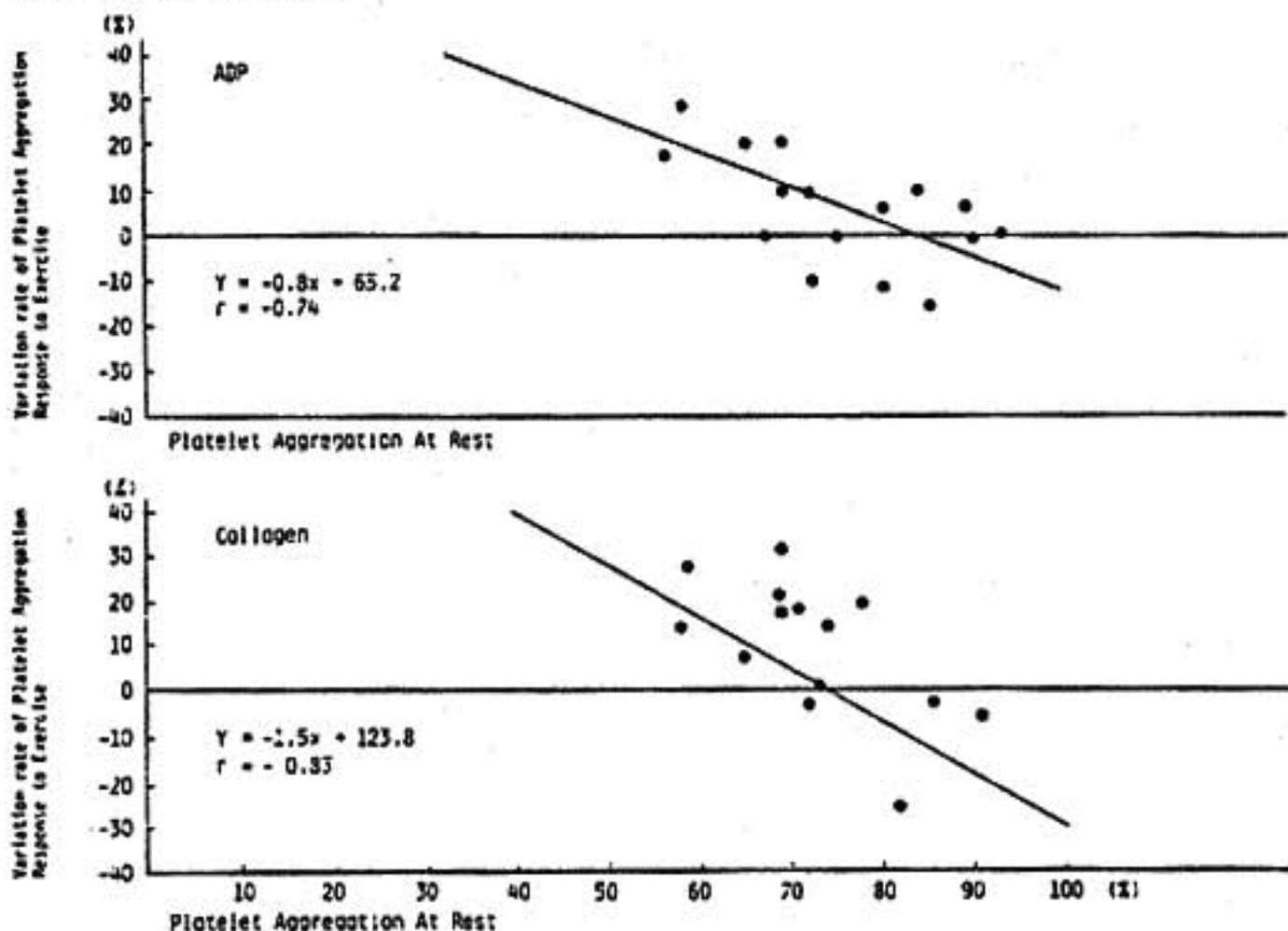


図1 狭心症群における血小板凝集能の運動負荷変動率と安静時血小板凝集能との関連

Effect of nifedipine on platelet aggregation response to exercise in patients with angina pectoris

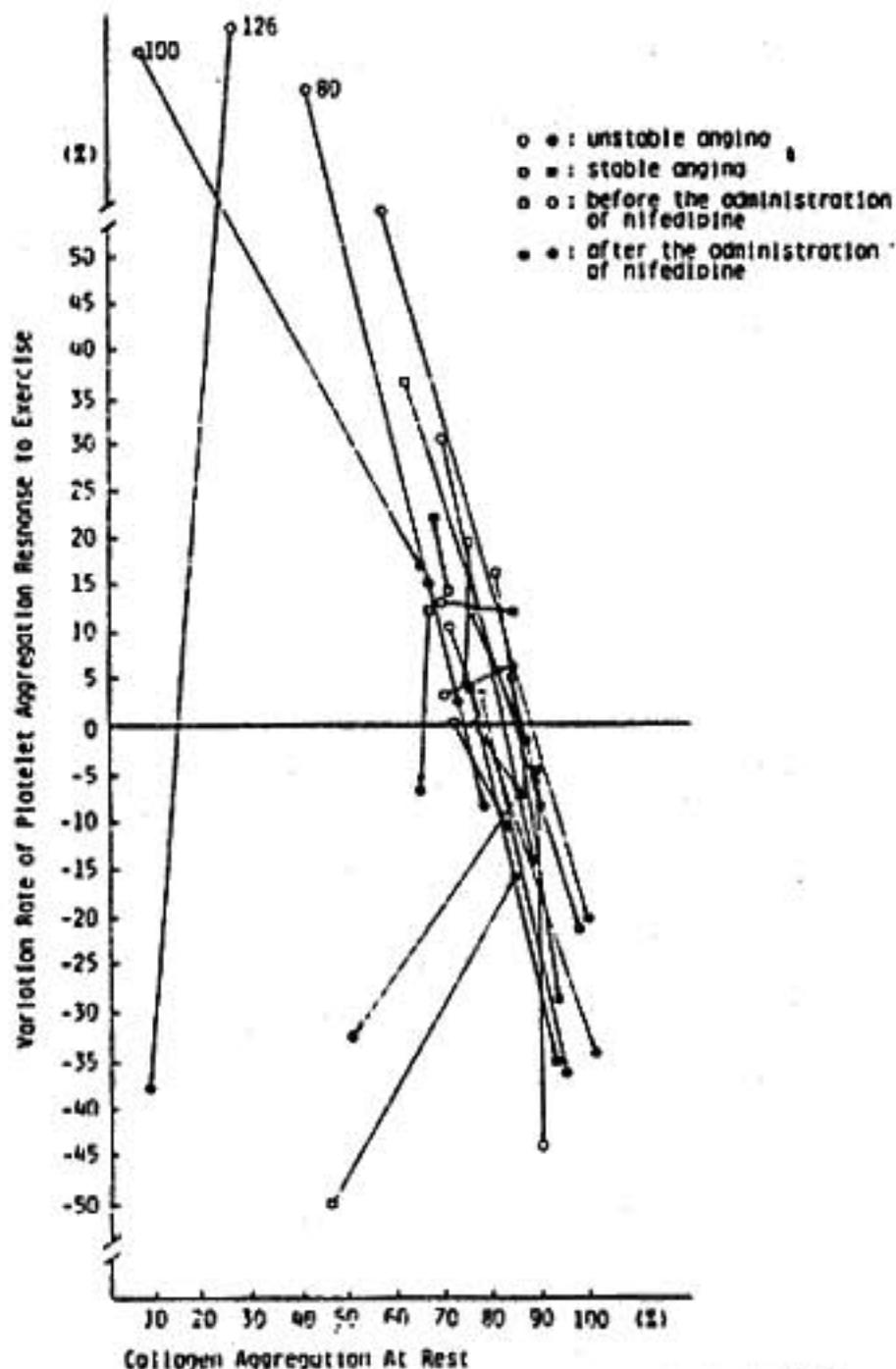


図2 nifedipineによるADP血小板凝集能の運動負荷変動率に及ぼす抑制効果

○●: 不安定狭心症      □■: 安定狭心症  
○□: nifedipine投与前   ●■: nifedipine投与後

III 考 案

血小板凝集能と虚血性心疾患の関連では、従来、亢進しているとする報告<sup>3)</sup>と、正常対照例と比較して有意差を認めないとするものがあり、必ずしも一致した見解が得られていない。これらの成績の不一致は、血小板凝集能の測定法や凝集惹起物質の濃度の相違のほかに、虚血性心臓病患者の病期の相違が挙げられる。我々が採用した血小板凝集惹起物質は、運動負荷により血小板凝集能の亢進が予想されたので、Vlachakisら<sup>4)</sup>および永川<sup>6)</sup>の成績を参考にし、通常より低濃度のもので検討した。

nifedipineは強力なカルシウム拮抗剤であり、血管平滑筋に作用して血管拡張を起こすが、血小板機能に及ぼす影響についての報告は極めて少ない。しかし、血小板機能の亢進は細胞内へのCaの流入に伴って起こることから、nifedipineなどのカルシウム拮抗剤が血小板機能に何らかの影響を及ぼすことは十分考えられる。事実、nifedipineによる血小板凝集能抑制効果については、我々の報告に次いでDaleらが安静時血小板凝集能に対する抑制効果を認めている<sup>8)</sup>。

## 結 語

狭心症における運動負荷試験前後に血小板凝集能を測定し、その際の変動率が抗狭心症薬評価に利用できることを述べ、さらに血小板凝集能の運動負荷変動率を評価する際の問題点を考察した。

## 文 献

- 1) Yoshida T, et al: Jpn Circ J 47:180, 1983.
- 2) Hiroki T, et al: Coronary 1:444, 1984.

- 3) Steele P P, et al: Circulation 48:1194, 1973.
- 4) Yamazaki H, et al: Thromb Diath Haemorrh 24:438, 1970.
- 5) Vlachakis N D, et al: Am J Cardiol 45:321, 1980.
- 6) 永川祐三: 日老医学会誌 17:7, 1980.
- 7) Hiroki T, et al: Arzneimittel Forschung 32:1572, 1982.
- 8) Dale D, et al: Am Heart J 105:103, 1983.

## 5) Treadmill 負荷試験による抗狭心症薬の評価

山 本 真 千 子\* . 飯 沼 宏 之\* . 中 村 仁\*  
相 澤 忠 範\* . 高 橋 宣 光\* . 加 藤 和 三\*

抗狭心症薬効果の臨床的評価は、通常日常生活における狭心症発作の回数やニトログリセリン消費量の増減によって行われることが多い。しかし、発作回数は薬効のみならず、患者の日常の活動程度によっても大きく左右されるため、この方法には限界があることが指摘されている。一方、欧米では最近、抗狭心症薬の評価に多段階運動負荷試験が多用されている。そこで、今回運動負荷試験による抗狭心症薬評価は可能か否か、また可能であるならば、どのような方法を用いればよいかを検討し、若干の知見を得たので報告する。

## I 対象と方法

対象は労作狭心症71例で、1カ月以上発作様式や頻度に変化のない安定型狭心症とした。全例に冠動脈造影を施行し、75%以上の有意冠動脈病変ならびに冠攣縮の有無を検討した。冠動脈造影の結果は、0枝病変6例、1枝病変22例、2枝病変25例、3枝病変18例で、冠攣縮は0枝病変全例、1枝病変12例、2枝病変3例に証明された。ト

レッドミル負荷試験は、同一症例で24時間以上無投薬期間をおいたコントロール時、ISDN5mg舌下30分後、nifedipine (Nf) 10mg舌下30分後及びPropranolol (P) 20~30mg 1回内服1時間後に、それぞれ日を変えて、原則として午前中に行い、1週間以内に終了するようにした。また、18例ではControl時の負荷を2回施行し、その再現性について、6例ではPlacebo投与後の負荷を行い、Placebo効果について検討した。装置はマルケット社製CASEを用い、負荷方法はBruceのプロトコールに従った。運動の中止規準は、それまでに患者が経験した最強の胸痛の5分の3程度の狭心痛のほか、息切れ、疲労などの自覚症状、ST 2mm以上の降下ないし1mm以上の上昇の出現、または目標心拍数到達とした。また、運動中の心拍数、カフによる収縮期血圧、STレベルの経時的変化から相互の関係について比較検討した。

## II 結 果

薬剤効果をみるためには、運動負荷試験に再現性のあることが不可欠である。そこで、2回行ったControl負荷の成績について比較し、その相関

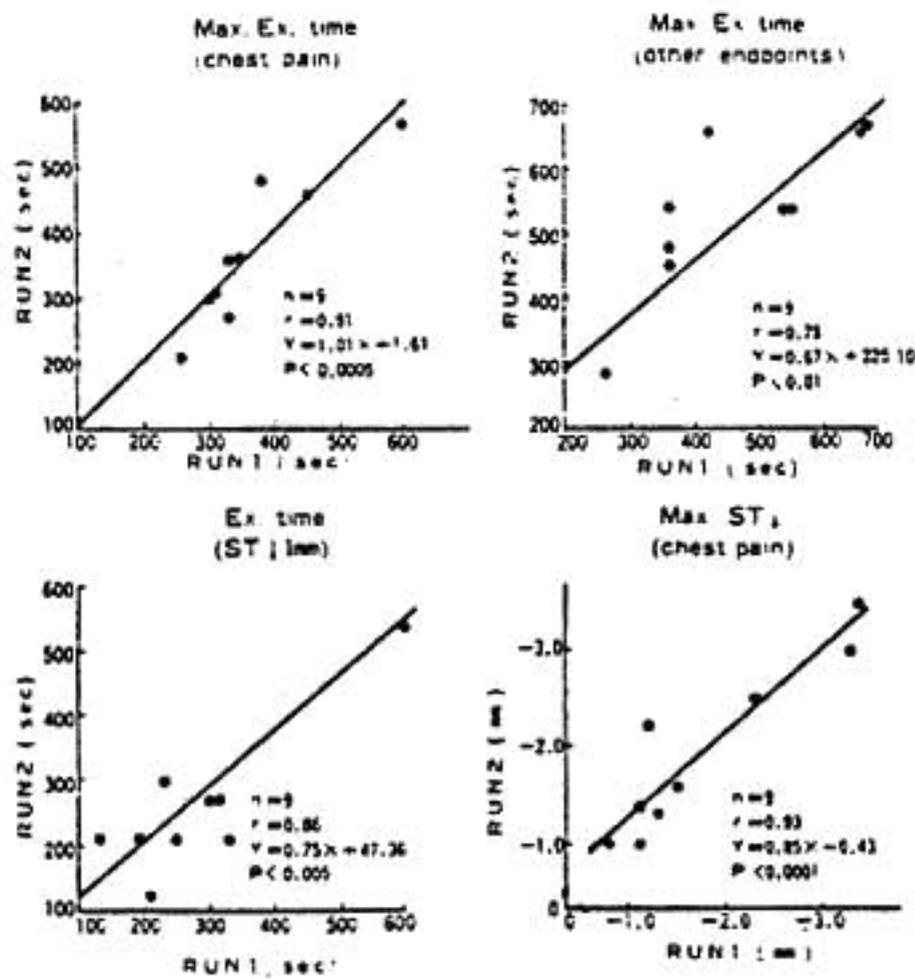


図1 Reproducibility of Treadmill Exercise Test

性をみた (図1)。

1回目と2回目の最大運動時間の再現性は、運動中止理由が胸痛であった9例では相関係数は $r=0.91$ と、胸痛以外の理由で運動を中止した9例の $r=0.78$ に比し、はるかによかった。また、この胸痛発現例における最大運動時ST下降度についても同様の検討を行ったが、これも $r=0.93$ とよい再現性を示した。ただし、胸痛発現例においてもST下降1mmに到達するまでの運動時間の再現性は $r=0.86$ とやや低かった。

次に6例でPlacebo効果をみたところ、最大運動時間、ST1mm下降に至る運動時間ともに、投薬前後で有意差はなく、Placebo効果は明らかでなかった。そこで運動中止理由が、無投薬時と各種薬剤投与後ではどのように変化するかを検討した。無投薬時の中止理由は75%が胸痛であったのに対し、ISDN、Nfでは胸痛で運動を中止した例は56%に減り、一方、ST偏位や目標心拍数到達で運動を中止した例が増加した。Pでは胸痛での中止例はほぼ同様であったが、下肢の疲労や息切れで運動を中止した例が増加した。

前述の2回の無投薬時運動負荷の成績から、Control時の運動時間の変動幅を求め、これと薬剤投与による運動時間の延長度と比較し、真の薬

剤効果による延長がみられるか否かを検討した。胸痛で運動を中止した群の最大運動時間の延長度は、三剤とともにControl時運動時間の変動幅( $34 \pm 26$ sec (mean  $\pm$  SD))を超えて有意に (ISDN:  $116 \pm 72$ sec,  $P<0.0005$ , Nf:  $118 \pm 93$ sec,  $P<0.01$ , P:  $93 \pm 62$ sec,  $P<0.05$ ) 大であった。これに対して、胸痛以外の理由で運動を中止した群の最大運動時間は、いずれの薬剤においても、Control時運動時間の変動幅と有意差は認められなかった。

また、各種薬剤投与後の同一運動時間でのST下降改善度を、無投薬時の変動幅( $0.22 \pm 0.24$ mm)と比較検討した。いずれの薬剤においてもST下降は改善され、無投薬時の変動幅に比し、有意に (ISDN:  $0.86 \pm 0.45$ mm,  $P<0.001$ , Nf:  $0.65 \pm 0.29$ ,  $P<0.01$ , P:  $0.64 \pm 0.25$ ,  $P<0.01$ ) 大であった。これまでの結果から、運動負荷試験の際、胸痛にて運動を中止した場合には、最大運動時間の延長やST改善度をみることで抗狭心症薬評価が可能であることがわかった。そこで、さらに各種抗狭心症薬の作用に差があるか否か、また、その作用は病変枝数や病態によって異なるか否かを検討した。

まず、狭心症全体で最大運動時間と最大RPPが三剤によってどのように変化するかをみてみると、図2のごとく、最大運動時間は全ての薬剤により有意に延長するが、その延長はNfやPでは運動中のRPP増加抑制により、ISDNではRPP以外の要因によって生じていることがわかる。さらに、これらの症例を純型労作狭心症と労作兼安

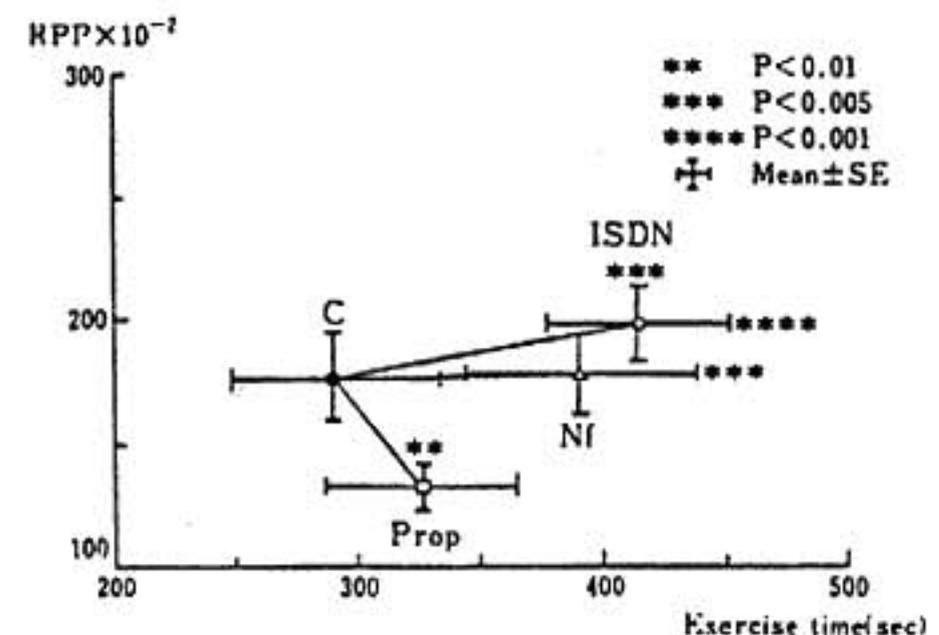


図2 抗狭心剤の運動耐容能に対する効果

静狭心症に分けてみると、純型労作狭心症では、いずれの薬剤も運動中の RPP 増加抑制によって運動耐容能を増大させ、一方、安静時発作も有する群で見ると、ISDN, Nf では Control 時より最大 RPP が増加しているため、RPP の増加抑制以外の因子、おそらくは心筋への酸素供給増大によって運動耐容能を増大させていることがわかった。同様の検討を病変枝数についても行った。その結果、1 枝、2 枝、3 枝病変いずれの場合も無投薬時に比し、運動時間は延長するが、一枝病変では特に全薬剤で無投薬時の変動幅を有意に超える延長が認められるが、2 枝病変では ISDN と Nf, 3 枝病変の場合は ISDN でのみ有意な延長を認めた。

ま と め

以上の結果から、Treadmill 負荷試験の際、胸痛にて運動を中止した例では、最大運動時間、ST 下降の程度は再現性のよいことがわかった。従って、抗狭心症薬効果の評価は、このような例を対象として運動時 ST 下降の改善、あるいは胸痛発現時間の延長の有無をみることにより、可能と思われる。また、運動負荷試験の結果から、心筋酸素需給関係の改善に関与している要因が何であるかなど、抗狭心症薬の作用機序についてもある程度推測することができ、さらに、作用の明らかな薬剤を用いることにより、逆に狭心症の病態をさぐることも可能であると考えられた。

6) トレッドミル試験について

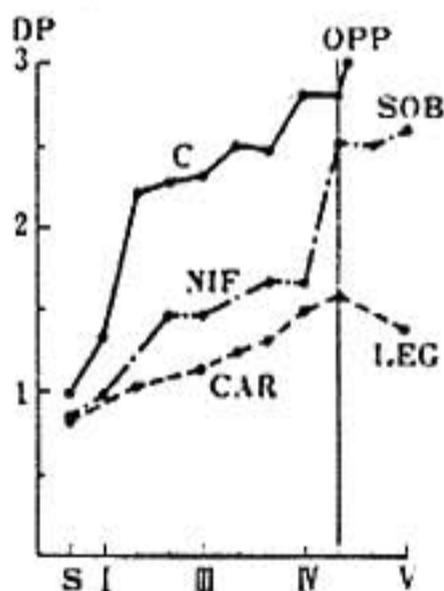
戸 山 靖 一・ 鈴木 恵 子・ 前 田 泰 治\*

抗狭心症薬の効果判定には、最近わが国でもトレッドミル試験を行うようになってきたが、この場合いろいろな問題点があり、今回はそれについて述べる。

トレッドミル試験を抗狭心症薬の判定に用いるとき、まず無投薬または Placebo で行い、ある時点で胸痛が起こったとする。次に薬剤を投与して再びトレッドミル試験を行って、始めのときと同じ運動量のときに胸痛は起こらず、さらに運動量を増して別の時点で胸痛が起こると、その時点まで運動耐容能が伸びたと判定するわけである。しかしこのように胸痛という同じ end point で終わるときはよいが、end point が同一でないことが少なくない。

例えば症例 K.I. (図 1 a) では、無投薬のときは胸部絞扼感で終わっているが、nifedipine 投与時では息切れで中止し、carteolol では下肢倦怠感

a) 症例 K.I.



b) 症例 Y.T.

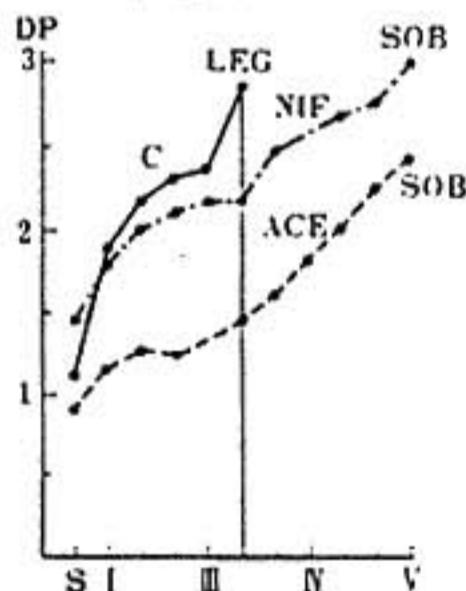


図 1 トレッドミル試験に伴う DP の変動 (S-開始時, I-1MPH, 0%, III-2MPH, 5%, IV-2MPH, 10%, V-3MPH, 10%, C-無投薬時 NIF-nifedipin, CAR-carteolol, ACE-acebutolol, OPP-胸部絞扼感, SOB-息切れ, LEG-下肢倦怠, DPは1万単位)

で終わっている。投薬時の end point は無投薬時に比べて運動量は伸びているが、end point はいずれも異なっているため、これをもって運動耐容能が何分伸びたとするのには問題がある。この場合、

\* 大阪府立成人病センター

無投薬時の end point と同じ運動量るときは胸痛がなかったのに、その点、質的な面からはよくなったといえるが、量的にとりあげるとき問題になるわけである。

それでは、同じ ST 降下度でみたらどうかというと、例えば ST が 1mm あるいは 2mm 降下したときの運動量を比べるとすると、はっきり 1mm 下がった点を測定できればよいが、普通のトレッドミル試験では、ある point ごとに心電図を撮っていることが多く、無投薬時と投薬時とともにきっちり 1mm 下がった点を測って決められないことが少なくない。したがって、そのためには絶えず心電図を撮り続ける必要がある。

また運動中の心電図をみると、ノイズが多く入っていて、正確に 1mm なり 2mm を測れない。

そこで加算して一見きれいな心電図を出しているが、これはある一点の心電図を示しているのではない。またそれを用いるにしても、自動的に ST を測定しているが、これが果たして正しいかどうか、また、どこで ST を測ればよいかということ考えると、ST 測定にも色々問題がある。また、もっと厳しい意見としては、投薬したときの ST と、そうでないときの ST とは果たして同質かということが言われている。すなわち propranolol を投薬すると action potential が変わってくるわけで、こうしたことも考える必要がある。

それでは同じ Double Product (DP) のところでみたらどうかというと、例えば carteolol のような  $\beta$  ブロック薬を投与すると、DP はかなり下がっているのに、無投薬のときの DP と比べると、運動量が非常に延びたように見える。しかしこれを見方を変えて、縦軸に DP、横軸に ST 偏位度を取り、負荷開始時から中止時までの値をプロットしてみる (図 2)。

まず、さきの症例で無投薬 (C) のときをプロットして行き、次に nifedipine 投与時のプロットすると、始めは差があるが、後半は両者はほぼ同じ線上にくる。carteolol では DP が上がらないので、右下に留まるが、その傾向は無投薬とほとんど変わらない。この点 AC バイパス術前と術後とを比べると、明らかに術後はよくなっていること

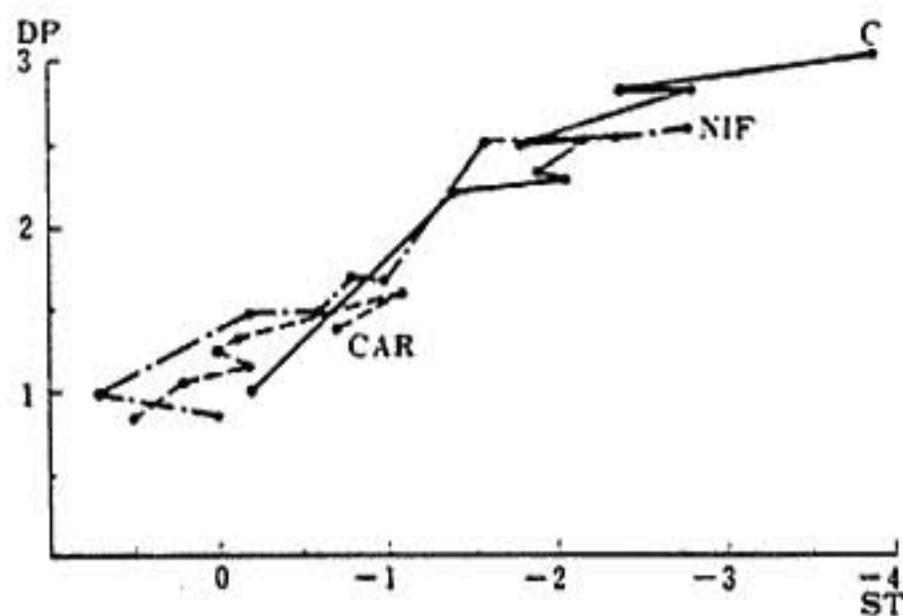


図 2 症例 K.I. の DP・ST の動き  
(DP は 1 万単位, ST は mm 単位, C-無投薬, NIF-nifedipine, CAR-carteolol)

がわかるが、抗狭心症薬では差はない。

別の症例 Y.T. (図 1 b) をみても end point が無投薬で胸痛なく下肢倦怠感で終わっているし、投薬時も息切れなどで終わっていて、end point が一定していないので、症状で運動耐容時間を比べることができない。こうした症例が実際は多く、end point が常に胸痛である症例の方がむしろ少ない。したがって、運動耐容時間で比較するのは難しくなる。その点むしろ無投薬時の end point と同じ運動量の時点で ST 降下がどうなっているか、DP はどうかということ比べる方が、薬の判定法としてよいのではないと思われるわけである。

ことに症例 T.Y. (図 3) で DP・ST 直線を描くと、 $\beta$  ブロック薬とくに acebutalol (AC) では左

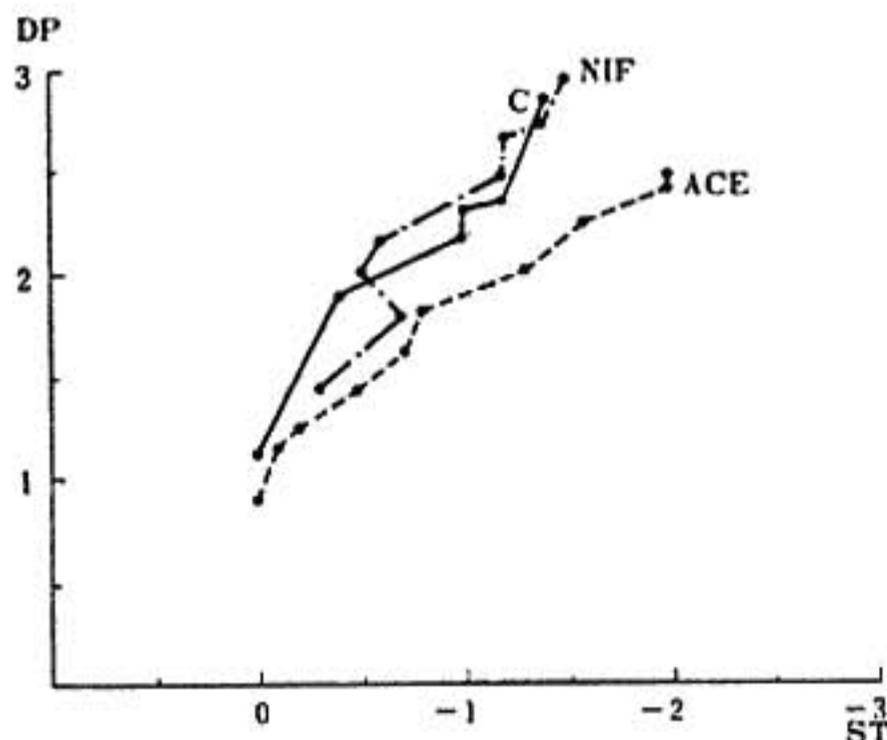


図 3 症例 Y.I. の DP・ST の動き  
(C-無投薬, NIF-nifedipine, ACE-acebutalol)

下がりとなり、むしろ好ましくない傾向を示している。しかし普通のトレッドミル試験の見方をすると、明らかに運動耐容時間は延びてよいという

ことになる。したがって、単に運動耐容時間が延びたといってその薬剤がよいという考え方は、考え直す必要があると思われる。

## 7) 徐放性硝酸イソソルビドの労作性狭心症における運動時の効果

### —虚血部心筋血流量および左室機能への効果について—

尾崎 正治\* . 清水 達朗\* . 池 園 徹\*  
山 岸 隆\* . 古 谷 雄 司\* . 松 田 泰 雄\*  
久萬田 俊 明\* . 楠 川 禮 造\*

亜硝酸剤は古くから抗狭心剤として広く使用されているが、その効果のメカニズムについては未だに不明な点が多く、特に運動時の局所心筋血流量および心機能への効果に関する臨床的研究の報告はない。本研究の目的は、運動時の虚血部心筋血流量および左心機能への Isosorbide Dinitrate (ISDN) の効果について、臨床的に検討することである。

#### I 対象および方法

対象は表1のごとく陳旧性心筋梗塞後狭心症の9名と、労作性狭心症の2名の計11名である。梗塞後狭心症の9名は、運動負荷心筋シンチにて梗塞部およびその周辺部に再分布がみられ、この部位の虚血が労作性狭心症の原因と考えられる例である。梗塞部位、冠動脈所見は表1のごとくである。

運動負荷は、臥位自転車エルゴメーターにて行った。まず control study として3日間以上の休薬下で、50W より開始し3分毎に25W ずつ増加させる多段階負荷を行い、症状出現時に塩化タリウム-201 (Tl) を約 3mci bolus に静注し、更に1分間の負荷を続けた。Tl 静注時までの運動負

表1 9名の陳旧性心筋梗塞症と2名の狭心症の、梗塞部位および冠動脈病変部位

11 Patients with Angina Pectoris					
No.	Name	Age	Sex	Lesion of CA	Area of OMI
1	T. K.	50	M	RCA	Inf
2	T. H.	58	M	RCA, Cx	Lat, Inf
3	S. M.	56	M	LAD	Apex
4	K. I.	64	M	RCA	Inf
5	T. N.	53	M	LAD	AS
6	Y. O.	64	M	RCA	Inf, Pos
7	K. Y.	60	M	Cx	PL
8	H. N.	63	M	RCA	PL, Inf
9	S. O.	64	M	LAD, Cx	broad Ant
10	T. S.	67	M	LAD	—
11	K. O.	56	M	LAD	—

荷量 ( $L_0$ ) が後の運動負荷の基準となり、運動負荷心プール、および ISDN study もこの  $L_0$  の負荷を行った。Tl 静注後10分にて負荷直後の心筋シンチ像を4方向 (Ant, LAO-45°, Lat, RAO-30°) で撮影し、3時間後に同様の方向から Delayed Image を撮像し、視覚的に再分布の最も著明な部位の局所心筋の Tl 活性を直後および Delayed Image より測定し、washout rate [(Initial count-Delayed count) / (Initial count) × 100] を算

\* 山口大学医学部 第二内科

出した。心筋シンチの後、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA にて安静時の心プールを600心拍間行い、その後  $L_6$  の負荷に到達後これより25W 減じた負荷を行いながら負荷心プールを300心拍間行った。

この Control Study の1週間後に、ISDN study を同様の方法で行った。ISDN study は、Nitrol-R (徐放性 ISDN) 20mg 内服1時間後に負荷心筋シンチを、内服6時間後に負荷プールを行った。血圧は右上腕でカフ法にて求めた。TI 使用量は Control Study と ISDN Study にて同量とした。

## II 結 果

### 1) 血中 ISDN 濃度

Nitrol-R 20mg 内服1時間後の ISDN 血中濃度は  $1.56 \pm 0.20 \text{ ng/ml}$  ( $m \pm SE$ ) で、内服6時間後のそれは  $2.11 \pm 0.29 \text{ ng/ml}$  であった。

### 2) 心拍数、血圧への効果

Nitrol-R にて心拍数は、安静時および運動時のいずれも有意な変化はみられなかった。収縮期血圧は、安静時には  $141 \pm 4 \text{ mmHg}$  ( $m \pm SE$ ) から  $128 \pm 6 \text{ mmHg}$  と低下したが ( $P < 0.05$ )、しかしながら運動時には  $175 \pm 8 \text{ mmHg}$  が  $165 \pm 7 \text{ mmHg}$  と低下傾向を示すも有意ではなかった。その結果、心筋酸素消費量と相関する指標である pressure Rate Product (PRP) は図1に示すごとく有意に低下した(内服1時間後の心筋シンチ施行時では有意な変化ではなかった)。

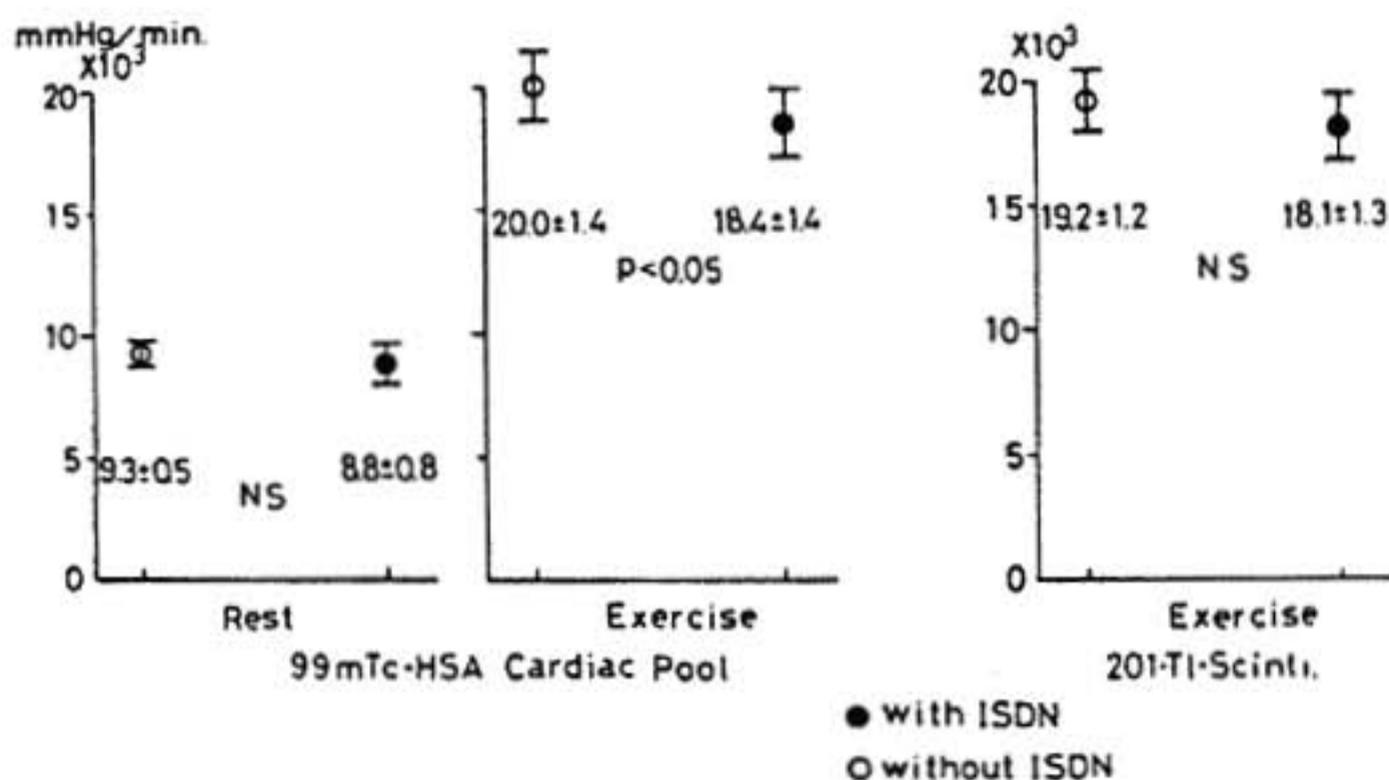


図1 Pressure Rate Product の変化 (Nitrol-R 内服1時間後で負荷心筋シンチ、内服6時間後に負荷心プール施行)

### 3) 左心機能への効果

運動時と安静時の左室駆出率の差 ( $\Delta EF$ ) の変化を図2に示す。休薬下での運動負荷では虚血性変化が強く、EF は  $3.4 \pm 2.6\%$  ( $m \pm SE$ ) の減少がみられたが、Nitrol-R による同量の負荷にては  $1.6 \pm 2.0\%$  と増加し有意な改善がみられた ( $P < 0.05$ )。

### 4) 局所心筋血流量への効果

運動時の虚血部の TI 活性は、Nitrol-R にて  $0.50 \pm 0.05$  (count/sec/pixel) から  $0.56 \pm 0.06$

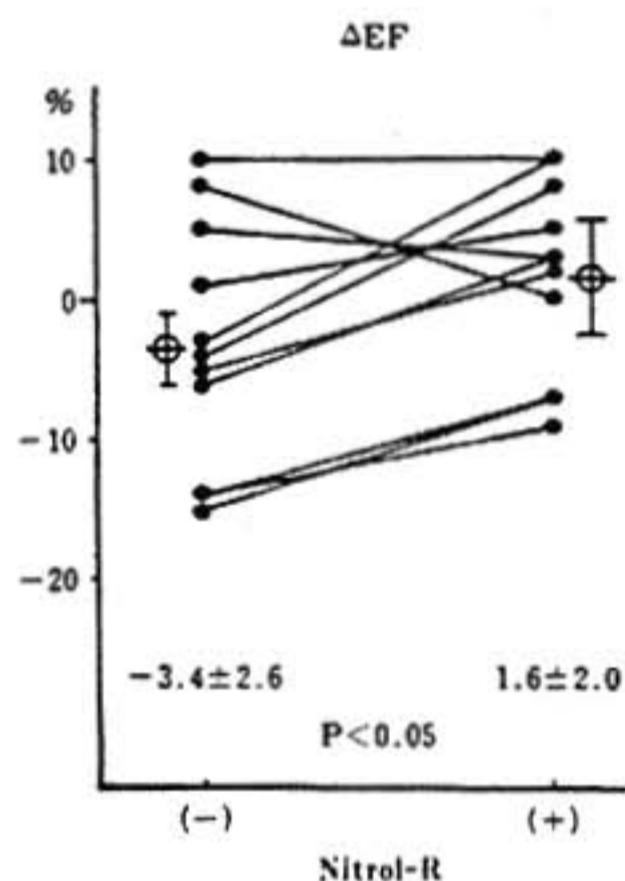


図2  $\Delta EF$  (運動時の左室駆出率と安静時のそれとの差) の ISDN による変化

c/s/p ( $m \pm SE$ ) と有意に増加し ( $P < 0.05$ ), 虚血部心筋血流量の増加を示す所見を得た。また, 虚血により低下する指標である局所心筋の TI の Washout Rate は, Nitrol-R にて  $24.6 \pm 4.4\%$  ( $m \pm SE$ ) から  $31.5 \pm 4.1\%$  と増加傾向 ( $P < 0.1$ ) を示し, 虚血の改善を示す所見を得た (図 3)。

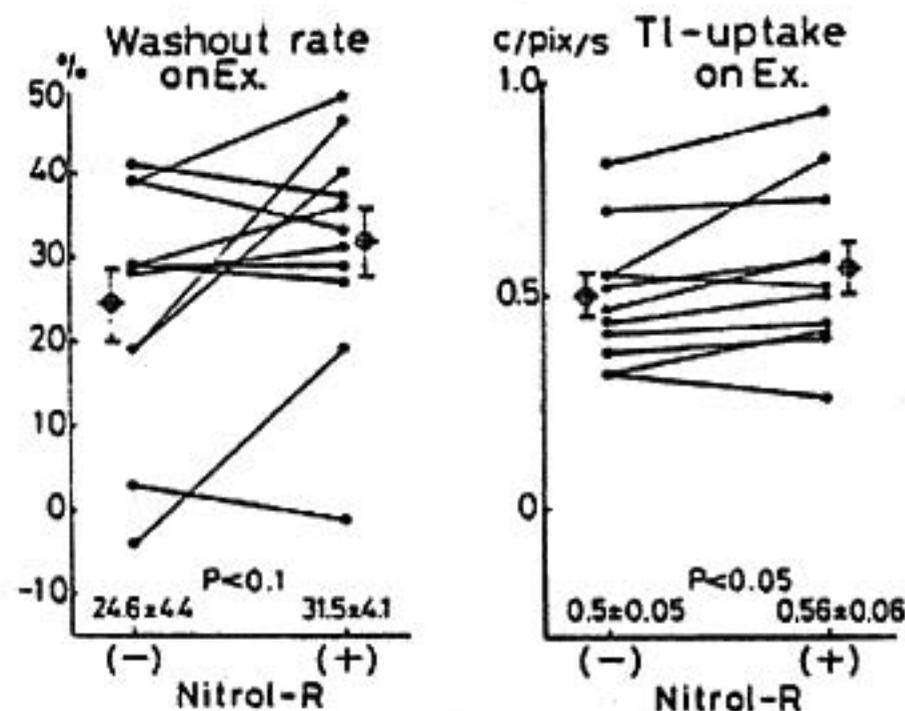


図 3 虚血部心筋の TI 摂取量と Washout Rate に及ぼす ISDN の効果

### III 考 案

亜硝酸剤は古くから狭心症の特効薬として使用されているが, その薬理効果のメカニズムに関しては不明な点が多く, 冠拡張作用による心筋への血液供給の増加, 後および前負荷減少による心筋

酸素消費量の減少の二つのメカニズムが考えられている。最近の動物実験では, 冠血流量は増加せず, 心仕事量の減少による心筋酸素消費量の減少作用が主であるとの報告<sup>1-3)</sup>が多い。また, 冠血流量は増加しなくとも心内膜層への血流を有意に増加させ, 心内膜下の虚血を改善するとの報告<sup>4)</sup>もある。いずれにしろ, これらは動物実験での結果であり, 狭心症患者における運動時の効果に関して心筋血流量に関する報告はない。近年 TI による心筋シンチ法により, 局所心筋血流量の変化の推定が可能となった<sup>5)</sup>。我々は RI 法を用いて, 狭心症患者における運動時の ISDN の効果を検討し, 以下の結論を得た。

ISDN は虚血部心筋血流量を増加させ, さらに心仕事量の減少に伴う心筋酸素消費量を減少させ, この二つの効果により虚血が改善され, 左心機能を改善する。

### 文 献

- 1) Williams S Weintraub, et al: Am J Cardiol 50: 281, 1982.
- 2) David Hillis L, et al: Circ Res 48: 372, 1981.
- 3) Joseph L Gerry Jr, et al: Circ Res 48: 569, 1981.
- 4) Robert J Bache, et al: Circ Res 50: 678, 1982.
- 5) William Strauss H, et al: Circulation 51: 641, 1975.

# 第19回 循環器負荷研究会

日 時：昭和59年8月4日(土)午前10:30～午後6:30

会 場：エーザイ株式会社 本社新館5階ホール

## 一般演題

- 1) 各種プロトコールにおけるアセチレン再呼吸法による心拍出量の測定について …… 東邦大学 今村正人<sup>1)</sup>(381)
- 2) 虚血性心臓病患者における血圧低下の意義 …… 久留米大学 古賀聖士<sup>1)</sup>(384)
- 3) 等尺性負荷による肥大心の心機能評価 …… 北信総合病院 辻林 隆<sup>1)</sup>(387)
- 4) 心筋障害の程度とST変化の局在 —高度—枝病変例について— …… 自治医科大学 阿部泰宣<sup>1)</sup>(389)
- 5) 虚血性心疾患における運動負荷後のJ波変化 —体表表面電位図による検討— …… 山形大学 池田こずえ<sup>1)</sup>(392)
- 6) Myocardial squeezing を有する 運動負荷心電図陽性例の検討 …… 保健衛生大学 横井宏志<sup>1)</sup>(394)
- 7) 狭心症に対するβブロッカー投与量 決定のための運動負荷試験 …… 関東通信病院 元山幹雄<sup>1)</sup>(397)
- 8) ベータ遮断剤の評価—トレッドミル 運動負荷試験と心エコー法による検討— …… 京都大学 鈴木幸園<sup>1)</sup>(399)
- 9) 運動負荷試験における乳酸測定 —動静脈較差, 乳酸閾値, 最大値について— …… 山形大学 山口一郎<sup>1)</sup>(402)
- 10) トレッドミルスコアを用いた運動負荷 テストにおける血管作動性物質の分析 …… 防衛医科大学校 高瀬凡平<sup>1)</sup>(404)
- 11) 冠攣縮性狭心症の運動負荷 心電図所見と心拍数反応 …… 国立循環器病 センター 友渕佳明<sup>1)</sup>(407)
- 12) エルゴノビン誘発狭心症発作時の左心機能 指標—左室収縮時間を中心に— …… 小松島赤十字病院 前田利裕<sup>1)</sup>(409)
- 13) 陳旧性心筋梗塞の運動による心室性不整脈について …… 三重大学 東 良久<sup>1)</sup>(412)
- 14) 特発性心室頻拍症における運動負荷試験の有用性 …… 東京女子医大 田中 健<sup>1)</sup>(414)

## 統一テーマ

### 「抗狭心症薬評価における運動負荷試験の意義」

- 1) エルゴメーター負荷試験による 抗狭心症薬の血行動態的薬効評価 …… 千葉大学 齊藤俊弘<sup>1)</sup>(417)
- 2) 運動誘発狭心発作時の心血行 動態に及ぼす亜硝酸薬の影響 …… 名古屋大学 恒川 純<sup>1)</sup>(421)
- 3) 抗狭心症薬の薬効における運動負荷時 心電図と心機能指標との関連性について …… 筑波大学 鯨坂隆一<sup>1)</sup>(423)
- 4) 運動負荷による血小板凝集能の変動と カルシウム拮抗薬の抗狭心症効果 …… 福岡大学 広木忠行<sup>1)</sup>(426)
- 5) Treadmill 負荷試験による抗狭心症薬の評価 …… 心臓血管研究所 山本真千子<sup>1)</sup>(429)
- 6) トレッドミル試験について …… 大阪府立成人病 センター 戸山靖一<sup>1)</sup>(431)
- 7) 徐放性硝酸イソソルビドの労作性 狭心症における運動時の効果 —虚血部心筋血流量および 左室機能への効果について— …… 山口大学 尾崎正治<sup>1)</sup>(433)