

進に交感神経活動の亢進が影響を及ぼしている可能性が示唆される。今回は中枢の炭酸ガス感受性に対する影響は検討されていないため、交感神経活動の抑制がどのような機序で換気応答を改善したのかは明らかでない。グアンファシンによる中枢の交感神経活動の抑制が中枢の炭酸ガス感受性を抑制しているかについて、今後の検討が必要と思われる。

## § 文献

1) Tuan PC, Andrew LC, Aham AA, et al : Rela-

tion between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 27 : 650-657

2) Tuan PC, Derek H, Piotr P, et al : Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 29 : 147-152

## 駆血負荷下肢タリウムシンチグラフィによる 反応性充血の評価

佐藤貴久\* 血井正義\* 大島慶太\* 黒川 洋\* 古田敏也\*  
岩瀬正嗣\* 近藤 武\* 菱田 仁\* 渡邊佳彦\*

### § 背景

血管内皮細胞の機能低下は、動脈硬化の初期段階と考えられ、全身性に進行し、虚血性心疾患とも強い関連がある。血管内皮機能の評価には、冠動脈ドップラーワイヤー法、PET、プレチスモグラフィ、超音波法などがあるが、非侵襲的でより簡便でしかも精度の高い方法が望まれる。そこで、駆血負荷下肢タリウムシンチグラフィによる反応性充血(内皮依存性血管拡張反応)の評価法を考案し検討したので報告する。

### § 検討1

タリウム下肢血流シンチグラフィによる下肢反応性充血(RIRH)とドップラーエコー法による下肢反応性充血(USRH)を比較検討した。

対象：

ASOのある患者は除外し、タリウム下肢血流シンチグラフィとドップラーエコー法の両者を施行し得た循環器疾患9例を対象とした。

方法：

ドップラーエコー法による計測方法：装置としてHP社製SONOS 2500と7.5MHzのリニア型探触子を用いた。被検者を腹臥位として膝窩動脈の長軸断面像から血管径を、パルスドップラー法により血流速度波形を15分以上の間隔をおいて別々に記録した。負荷は、右大腿遠位部を200 mmHgのカフ圧で駆血し、5分後に解除し、その直後より90秒まで連続的(10, 15, 20, 30, 45, 60, 90秒)に観察した。収縮末期と拡張末期の血管径と、収縮期および拡張期の血流速度波形から速度時間積分値(VTI)を計測し、収縮期と拡張期の血管径とVTIの各々の積の和を血流量とした。

負荷前の血流量をコントロール(100%)として、負荷前後の比率(%)をUSRHとした。

タリウム下肢血流シンチグラフィによる計測方法：右大腿遠位部を200 mmHgのカフ圧で5分間駆血し、駆血解除と同時にTlを静注し、下肢正面プレーナ像を撮像した。下腿部(prox)、足部(dist)と下腿部と足部の両者を合わせた部分(all)の3つの関心領域を設定し、1ピクセルあたりの平均カウントを求め、駆血側と反対側の比率をRIRHとした(図1)。

結果：

RIRH(prox)は、USRH(20秒)と $r=0.742, p=0.022$ 、USRH(45秒)と $r=0.702, p=0.035$ 、USRH(90秒)と $r=0.693, p=0.039$ の有意な正相関を示した(図2)。他の時相では、有意な相関は認めなかった。

Tl静注後、Tlが心臓に到達するのに約10~15秒を要するため、この方法ではRIRHを過小評価する可能性が考えられたため、次に述べる新法を考案した。200 mmHgで駆血し、5分経過したところで、まず、Tlを静注し、ガンマカメラでTlが左室に到達したのを確認後、直ちに駆血解除する方法で検討した。旧法のRIRHは、 $2.61 \pm 1.04$ で、新法のそれは $3.64 \pm 1.36$ で、新法で高値を示した。

### § 検討2

RIRHと動脈硬化因子の関係を検討した。

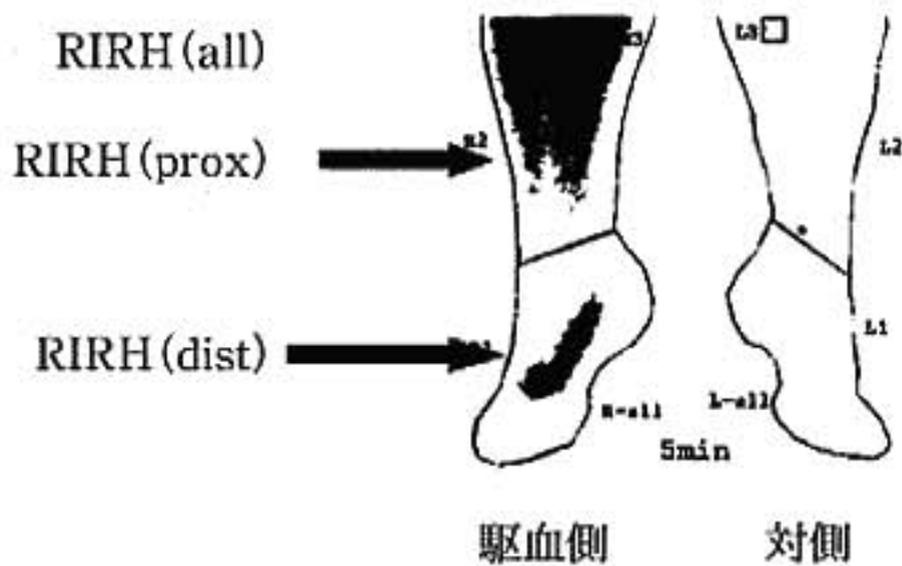
対象：

ASOのある患者は除外した。各種循環器疾患44例(男：35例、女：9例、平均年齢： $63.8 \pm 14.9$ 歳(28~86歳))を対象とした。

方法：新法でおこなった。

結果：

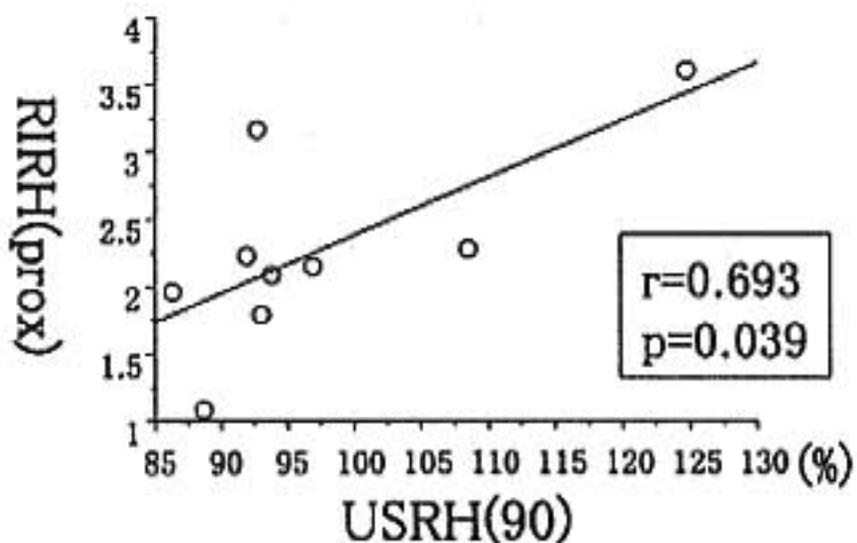
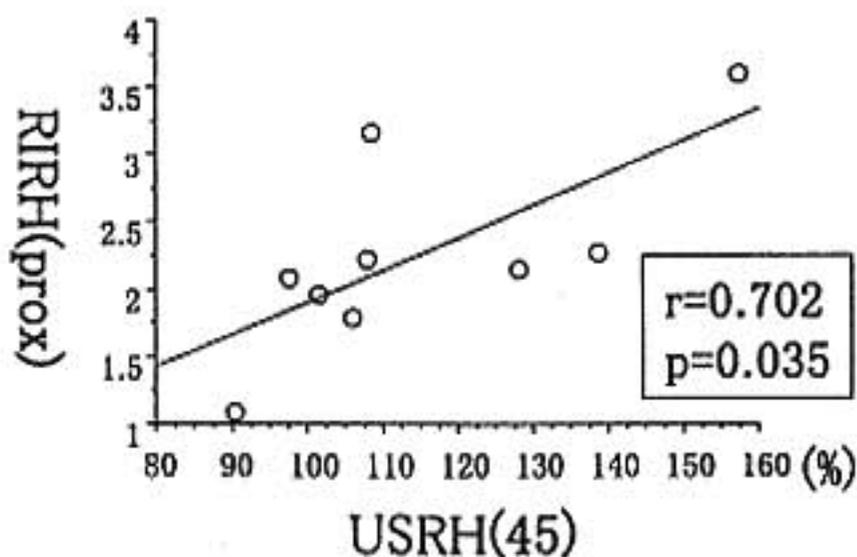
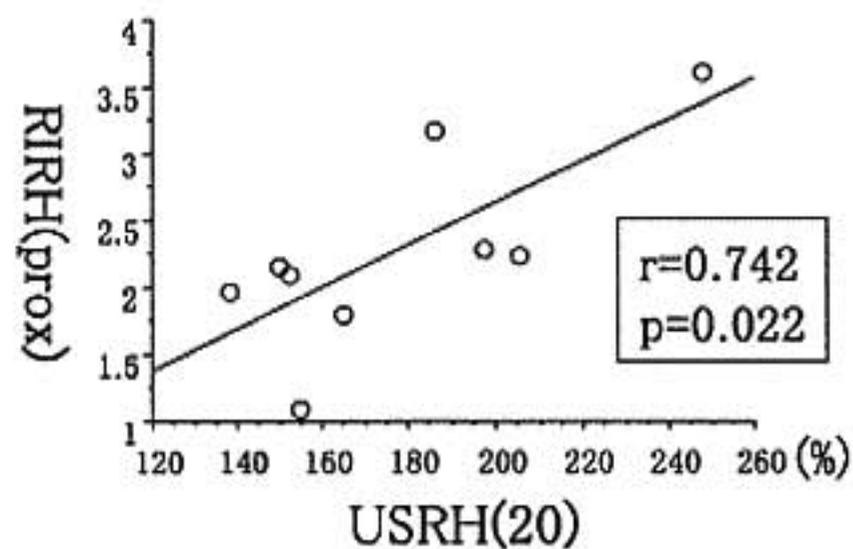
年齢、性差、喫煙、高血圧、虚血性心疾患、総コレステロール値、HbA1c、空腹時血糖値、尿酸値の9項



反応性充血(RIRH)  
= 駆血側/対側

	counts	mean		counts	mean
R1	57230	9.1	L1	18727	3.4
R2	167758	20.2	L2	42445	5.6
R3	7039	41.7	L3	1664	10.7
R-all	224869	15.4	L-all	61887	4.7

◀ 図 1 下肢正面プラナー像と RIRH の算出方法



◀ 図 2 RIRH(prox)と USRH(20, 45, 90)との関係

表1 RIRH と動脈硬化因子の関係  
STEPWISE 回帰分析結果

factors	F 値	p 値
smoking	5.40	0.001
age	2.97	0.068
HbAlc	2.47	0.224
T. chol	1.99	0.241
gender	1.19	0.789
IHD	0.52	0.351
FBS	0.20	0.842
UA	0.02	0.991
HT	0.00	0.916

目と RIRH の関係を stepwise 回帰分析で検討した。RIRH と有意な関連を認めた項目は、喫煙、年齢および HbA1c であった(表1)。

### § 考察

駆血負荷下肢タリウムシンチグラフィによる反応性充血は、ドップラーエコー法による反応性充血と駆血解除後 25 秒、45 秒、90 秒で有意な正の相関を示した。この結果から、タリウム下肢血流シンチグラフィによる反応性充血の評価も反応性充血の指標として有用と考えられた。しかし、ドップラーエコー法による反応性充血の最大値である駆血解除後 10 秒の時点とタリウム下肢血流シンチグラフィによる反応性充血が相関を示さなかった点については検討の余地があると思われた。

駆血負荷下肢タリウムシンチグラフィによる反応性充血は、喫煙、年齢、HbA1c と有意な関連を認めたが、動脈硬化の原因となる高脂血症や高血圧と有意な関連は認められなかった。その理由は内皮機能改善作用を有すると考えられている HMG Co-A 還元酵素阻害薬や ACE 阻害薬で治療中の患者が多数含まれていたためと考えられた。本法は通常の安静時タリウム心筋シンチグラフィに組み合わせて施行できるので簡便で、精度の高い方法と思われた。

### § 結語

駆血負荷下肢タリウムシンチグラフィは、反応性充血(内皮依存性血管拡張反応)を簡便かつ定量的に評価できる可能性が示唆された。

### § 文献

- 1) Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115
- 2) Charles WH, Jennifer LE, Amy B, et al: Effects of mental stress on brachial artery flow-mediated vasodilation in healthy normal individuals. *Am Heart J* 2000; 139: 405-411
- 3) Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, et al: Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334: 150-154

## Monocarboxylate transporter (MCT) の 測定法および発現に関する基礎検討

永井龍哉\* 沖田孝一\* 米澤一也\* 北畠 頤\* 森田憲輝\*\*  
飯塚健治\*\* 村上 猛\*\* 川口秀明\*\* 石井好二郎\*\*\* 西島宏隆†

乳酸の移動は MCT により水素イオンとの共輸送で移動することが知られているが、その本態はこれまで不明であった。1994 年 Garcia らがこの蛋白の一つを cloning した (MCT1)<sup>1)</sup>。その後 MCT family として MCT 2~7 までが cloning されている。それぞれの isoform は体内分布や、乳酸取り込みや放出など機能的にも特徴があると考えられているが、ほとんど解明されていない<sup>2)~4)</sup>。最近トレーニングにより骨格筋のみならず心筋でも MCT の発現量が大きく変化することが報告された<sup>5)</sup>。心不全患者において血液や筋生検によりこの蛋白の発現量を検討することにより、運動時骨格筋 pH 低下の一因を説明できる可能性がある。

### § 目的

ヒト MCT1 に対する Polyclonal 抗体を作成し、赤血球の MCT1 と運動選手の運動能力の関係について検討する。

### § 対象と方法

ヒト MCT1 のアミノ酸配列から、C 末端側に比較的特異性の高い配列が認められたため、この C 末端の 11 塩基をペプチド合成し、家兎に投与することで polyclonal 抗体を作製した。この MCT1 に対する抗体を用いてアフィニティーカラムを作製し、血液より MCT1 を部分精製し、電気泳動 (SDS-PAGE) で展開の後、PVDF メンブレンに転写し、ボンソ S 染色にて陽性となった蛋白のアミノ酸配列をエドマン法で解析

した。その結果 N 末端のアミノ酸配列はヒト MCT1 とほぼ一致し、我々が作製した抗体を用いてヒト MCT1 を認識することが可能であることを確認した。

非運動群として医学生 (N=6) を、運動群として中長距離走者 (N=13) を対象とし、運動群の運動能力については OBLA (Onset of blood lactate accumulation) 時の速度 (km/h) で評価した。OBLA は Treadmill (1% 傾斜) で測定し 0.5 km/hr ずつ速度をあげ、耳朶より簡易血中乳酸測定器 (ラクテート・プロ) にて測定した乳酸濃度が 4 mmol/l を超えた時点とした。

被検者の赤血球より膜分画を精製分離し、SDS-PAGE にて膜蛋白を展開したのち、immunoblot 法を用いて MCT1 を検出し、画像解析を行って MCT1 の量を NIHimage を用いて定量した。

### § 結果

1) 赤血球の MCT1 は非運動群で  $47.1 \pm 16.7$ 、運動群で  $91.1 \pm 43.7$  (area density: mean  $\pm$  SD) であり、有意に運動群で高かった ( $p < 0.05$ ) (図 1)。

2) 運動群 (N=12) での OBLA 時の走行速度は平均  $15.5 \pm 1.3$  (km/h: mean  $\pm$  SD)、赤血球の MCT1 は  $96.7 \pm 40.6$  (area density: mean  $\pm$  SD) であり、 $r = -0.73$  の逆相関を認めた ( $p = 0.0066$ ) (図 2)。

### § 考察

心不全患者の運動時骨格筋 pH の上昇は細胞内から外への乳酸移動が健常者より悪く、これに MCT が関与している可能性も推測される。今回の研究は対象が健常者での赤血球膜にとどまり、心不全患者での骨格筋については解析していない。しかし、赤血球膜でも一般健常者と中距離走者とで発現量の差を認め、さらに中距離走者で運動能力との間に逆相関を認めたことは、運動時の乳酸代謝に MCT1 が関係していると考え

\*北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学

\*\* 同 病態解析学講座病態医科学

\*\*\* 同 教育学研究科健康スポーツ科学講座体力科学

(〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目)

†札幌市中央健康づくりセンター

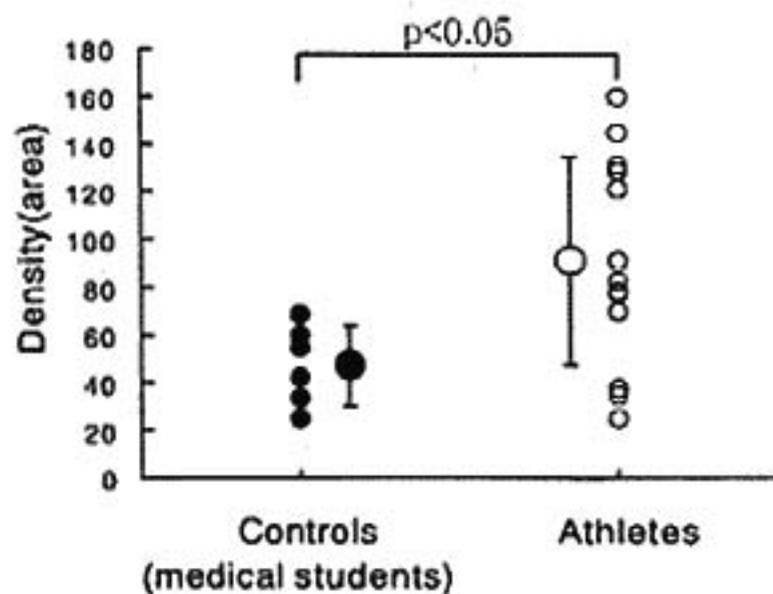


図 1 非運動群と運動群の赤血球膜の MCT1 (mean±SD)

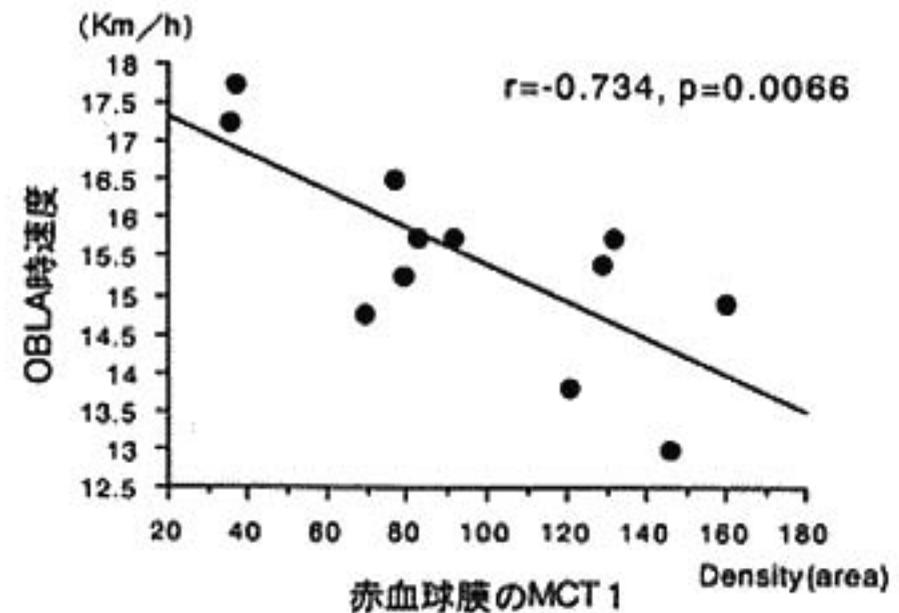


図 2 運動能力(OBLA 時速度)と MCT1 との関係

えられる。

この結果からだけでは推測に留まるが、トレーニングにより血中乳酸値が繰り返し高い状態となると赤血球膜の MCT 1 は増加し、さらに激しいトレーニングにより乳酸代謝能力が向上すると同一負荷時の平均血中乳酸レベルはむしろ低下するため、運動群内では運動能力と赤血球膜 MCT 1 は逆相関する可能性もある。

今後さらに研究を重ねる必要があると考える。

## § 結語

ヒト MCT 1 に対する抗体を作製した。赤血球での MCT 1 の発現は、運動能力と相関する可能性が示唆された。

## § 文献

- 1) Garcia CK, Goldstein JL, Brown MS, et al : Molecular Characterization of a Membrane Transporter for Lactate, Pyruvate, and Other

Monocarboxylates : Implications for the Cori Cycle. *Cell* 1994 ; 76 : 865-873

- 2) Juell C and Halestrap AP : Lactate transport in skeletal muscle-role and regulation of the monocarboxylate transporter. *Journal of Physiology* 1999 ; 517.3 : 633-642
- 3) Wilson MC, Jackson VN, Halestrap AP, et al : Lactic acid efflux from white skeletal muscle is catalyzed by the monocarboxylate transporter isoform MCT 3. *J Biol Chem* 1998 ; 273 (26) : 15920-15926
- 4) McCullagh KJ, Bonen A, et al : Role of the lactate transporter (MCT 1) in skeletal muscles. *Am J Physiol* 1996 ; 271 : E 143-E 150
- 5) Baker SK, McCullagh KJ and Bonen A : Training intensity-dependent and tissue-specific increases in lactate uptake and MCT-1 in heart and muscle. *J Appl Physiol* 1998 ; 84 (3) : 987-994

## 健常者のスクリーニングにおける運動負荷試験

武者春樹\* 龍 祥之助\* 金剛寺 謙\*

一般健康診断やスポーツのメディカルチェックなど外見上健常者を対象としたスクリーニング検査としての運動負荷試験は、AHAガイドラインでは冠疾患の既往を持たない無症候の者に対するルーチン検査として行うスクリーニングは有用性・有効性はなく時に有害となる可能性が証明されているか、その見解で一致しているクラスIIIとされている。その理由としては、症状を認めない一般健常者での虚血性心疾患の発生頻度が少ないこと、偽陽性の頻度が少なく、それに伴う不必要な高額な追加検査が必要となること、さらに一時的にしろ有害な心理的影響を生じ、またデータの誤用による雇用や保険への影響も問題となることなどが挙げられている。これらの問題の中で、偽陽性の問題についてスクリーニング検査としての運動負荷試験を検討した。

### § 運動負荷試験の偽陽性の頻度

聖マリアンナ医科大学病院生理検査室において

1998年1月より2000年6月までに施行したトレッドミル運動負荷試験において、明らかな虚血の既往がなく、健診や狭心症などの疑いの診断的運動負荷試験を施行し、検査施行医が運動負荷試験陽性と判定した327件における最終診断を図1に示した。外来主治医において、症状、理学所見、心エコー検査などを総合して、運動負荷試験を偽陽性と判定されたのが112件(34.3%)あり、タリウム負荷シンチグラフィにより虚血なしと判定された者が68件(20.8%)であった。冠動脈造影を希望せず薬物治療を開始した者37件や調査時点で最終結果が不明であった者19件を除いて、93件(28.4%)が冠動脈造影を施行した。冠動脈造影にて75%以上の有意狭窄を有し、最終診断として虚血ありと判定された者は64件(19.6%)であり、スパズム誘発例5件(1.6%)と69件(21.1%)が真陽性と診断され、冠動脈造影にて有意狭窄を認めなかったのは24例(7.3%)であった。以上の結果より、運動負荷試験偽陽性は204件(62.4%)であった。

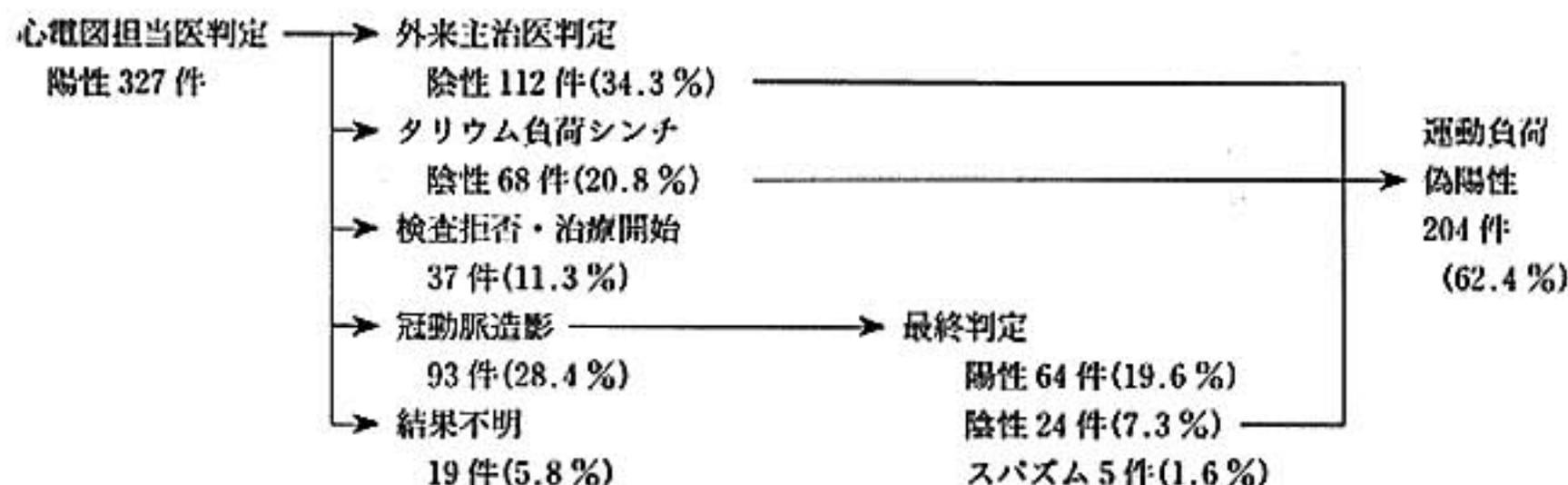


図1 診断的運動負荷試験における偽陽性の頻度

表 1 本邦におけるスクリーニングとしての運動負荷試験

報告者	負荷方法	検査総数	陽性率	最終判定
小山和平 <sup>2)</sup> (1991)	エルゴメータ	10,246 件	ST 変化 165 件 (1.61%)	IHD, HCM, HHD, VHD
川村 孝 <sup>3)</sup> (1993)	マスター試験 (一次検査)	24,399 件	疑陽性 766 件→ (3.1%) 陽性 317 件→ (1.3%)	トレッドミル 158 件 陽性 39 件(24.7%) トレッドミル 86 件 陽性 20 件(23.3%)
川久保 清 <sup>4)</sup> (1994)	トレッドミル	2,187 件	ST 変化 29 件 →(1.33%)	治療開始 10 件(34.5%) 異常なし 13 件(44.8%) 不明 6 件(20.7%)

表 2 スクリーニング検査としての陽性率

報告者	試験方法	検査総数	一次検査 陽性率	確定診断	偽陽性率	不明
川村 孝 <sup>3)</sup> (1993 年)	マスター	24,399	1,083 (4.4%)	7 (0.029%)	193 (0.79%)	883 (3.6%)
川久保 清 <sup>4)</sup> (1994 年)	トレッドミル	2,187	29 (1.3%)	10 (0.46%)	13 (0.59%)	6 (0.27%)
阿部慎哉 <sup>5)</sup> (1999 年)	間接 X 線 胃ガン検診 (1991 年)	168,493	15,999 (9.5%)	胃ガン 296 (0.18%) 他疾患 2,195 (1.3%)	15,703 (9.3%) 13,508 (8.0%)	
吉田千尋 <sup>6)</sup> (1999 年)	間接 X 線 胃ガン検診 (1993~ 1998 年)	45,682	2,969 (6.5%)	胃ガン 122 (0.27%)	2,847 (6.2%)	

(%表示は検査総数に対する比率)

§ 本邦におけるスクリーニング運動負荷試験の現状  
過去に報告されたスクリーニング運動負荷試験の中で、マスター 2 階段試験、自転車エルゴメータ、トレッドミルの 3 法による陽性率を表 1 に示した。川村ら<sup>3)</sup>のマスター 2 階段試験 24,399 件では、陽性が疑われた件数が 766 件(3.1%)、陽性が 317 件(1.3%)と合計 1,083 件(4.4%)が陽性と判定された。それらの中で、二次検査としてトレッドミル運動負荷試験が実施された 244 件では陽性が 59 件(24.2%)であった。小山ら<sup>2)</sup>のエルゴメータ運動負荷試験 10,246 件では、ST 変化陽性は 165 件(1.61%)に認められ、最終的にその半数以上に虚血性心疾患が認められたと報告

している。一方、川久保ら<sup>4)</sup>のトレッドミル運動負荷試験 2,187 件では、ST 変化を 29 件(1.33%)に認め、最終的に虚血性心疾患の治療を開始した者は 10 件(0.46%)であったとしている。

#### § スクリーニング検査としての意義(胃ガン検診との比較)

本邦では、多数の対象者をスクリーニングする胃ガン検診が広く行われ、本邦ではその有用性があるとされている。そこで胃ガン検診と運動負荷試験のスクリーニング検査としての差異を検討した(表 2)。阿部ら<sup>5)</sup>、吉田ら<sup>6)</sup>の報告では、胃ガン検診は数万人規模で

実施され、一次試験の陽性率(要精密検査対象)が9.5%と6.5%と報告されている。最終的に胃ガンの発見率としては0.18%および0.27%であり、川久保らのトレッドミルによる検出率0.46%より低値となっている。また偽陽性率は、他の消化管の疾患の発見を陽性として除いた場合においても8.0%および6.2%と高値であり、川村らの0.79%や川久保らの0.59%を10倍前後上回っていることから、胃ガン検診に比べ運動負荷試験における偽陽性率は、スクリーニング検査としては高くはなく、この点に関してはAHAのガイドラインは本邦の現状にあてはまるものではない。

### § スクリーニング検査としての問題点

スクリーニング検査としての運動負荷試験には、AHAガイドラインが指摘しているようにいくつかの問題が本邦でも認められる。特に医療経済的問題として、二次検査以後の検査が高額になることである。胃ガン検診においては、二次検査としての内視鏡検査では、組織診断を含め2,330点であるのに対し、タリウム負荷シンチグラフィを行うと6,140点と2倍以上であり、さらに血管造影を行うと検査のみで10,500点が医療費として必要となり、偽陽性率が少ない分の医療費が二次検査時点でほぼ相殺されている。さらに胃ガン検診との比較における問題点としては、二次検診から最終診断の把握が十分になされていないことで

ある。表3に示した胃ガン検診の結果では、一次検査での陽性者の二次検査受診および最終診断確定が90%以上なされているが、運動負荷試験のスクリーニング検査後のフォローがなされていない例が多く認められる。さらに、検査効率も問題となり、スクリーニングとして簡便で十分な負荷が行える方法を確立する必要性がある。

### § 文献

- 1) *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-315
- 2) 小山和作, 小柳敦子, 山本喜久子, ほか: 総合健診における運動負荷試験の意義. 協栄生命研究助成論文集VII 85-95, 1991
- 3) 川村 孝, 市原義雄, 太田壽城: 人間ドックにおける虚血性心疾患の診断. *SUZUKEN MEDICAL* 1993; 69: 4-9
- 4) 川久保 清, 柳堀朗子, 郡司篤晃: スクリーニング検査でみられた運動誘発ST偏位と冠危険因子. *産業医学* 1994; 36: 440-445
- 5) 阿部慎哉, 西野善一, 渋谷大助: 胃集団検診のデメリット. 日本消化器関連学会合同会議(抄録) 10041, 1999
- 6) 吉田千尋, 小山 信, 磨伊正義: 消化器癌個別検診の課題とその対策. 日本消化器関連学会合同会議(抄録) 10501, 1999

## 虚血性心疾患と運動負荷試験

### 運動負荷心電図

草間芳樹\* 馬淵 浩\* 酒井俊太\* 本間 博\* 岸田 浩\* 高野照夫\*

虚血性心疾患の診療において運動負荷心電図は、冠動脈狭窄病変の診断、冠攣縮の誘発、心筋梗塞後の心筋虚血の診断、冠動脈疾患の重症度、予後の評価、冠血行再建術の適応検討、治療効果の判定などに用いられる。大学病院、総合病院の生理検査室における運動負荷試験の施行状況調査では、各運動負荷試験の実施件数が、マスター試験平均111件/月、トレッドミル52件/月、自転車エルゴメーター26件/月であった。92%の施設でトレッドミル試験を施行、マスター試験も91%で実施されており、目的により両者を使い分けている施設が多い。運動負荷試験の目的は、いずれも冠動脈疾患の診断目的に用いられる場合が最も多く、トレッドミルは診断の他に、冠動脈疾患の治療効果判定、心疾患のリハビリテーション、心機能評価などにも使用されている。

#### § 運動負荷心電図による冠動脈疾患の診断

運動負荷心電図は負荷心筋シンチグラフィ、負荷心エコーなどに比べ簡便な検査法であるが、冠動脈病変の診断精度がトレッドミル試験で感度70%程度、特異度75%程度であり診断精度が十分高いとはいえない。偽陽性、偽陰性例の出現が対象の検査前確率により左右され、検査前確率(pretest probability)の低い集団では偽陽性数が多く、一方、検査前確率の高い集団では偽陰性数が多くなり、運動負荷心電図の検査結果を評価し次の診断法を検討する際にはこの点を考慮する必要がある。冠動脈疾患の検査前確率は、性、年齢、冠危険因子の有無などに左右される。本邦ではこれに関する報告はないが、表1に示したDukeデータベース<sup>2)</sup>によると非定型的狭心痛を有する例でも冠危険因

子を持つ65歳の男性の場合には、検査前確率が86%であり検査所見を評価する場合に偽陰性に注意すべき対象である。一方、非定型的狭心痛を訴える女性で、冠危険因子のない場合には、55~65歳でも検査前確率は10~20%であり偽陽性の多い対象であることがわかる。偽陽性ST下降を判別するために、心拍数とST偏位の関係をプロットして検討するHR-RTループ、HR-STスロープなどが提唱されている。HR-STループは心拍数を横軸にST下降を縦軸下向きにプロットし、運動中から回復期にかけてのHR-STループが時計方向回転を示した場合には真陽性の可能性が高く、反時計方向回転の場合には偽陽性の可能性が高い。HR-STスロープでは、負荷中のHR-ST偏位関係の勾配を求め、勾配が小さいと偽陽性の可能性が高いとされている<sup>3)</sup>。

#### § 運動負荷試験による冠動脈疾患重症度、予後予測

運動負荷試験における高度のST下降、低運動量でのST下降、低運動能、血圧の上昇不良などは冠動脈疾患の重症度、予後を予測する指標となる。Dukeスコアはトレッドミル試験による予後推定に有用とされており、運動時間、ST下降度、胸痛指標からスコアを算出する。スコア=運動時間(分)-5×最大ST下降(mm)-4×胸痛指標(胸痛なし0点、胸痛あり1点、胸痛が中止理由3点)。スコアが-11以下の群は予後不良で1年間の死亡率が5%とされている<sup>4)</sup>。さらに、このスコアをもとに作成されたノモグラムを用いると容易に予後が推定できる。この予測値が欧米人と同様に日本人に適用できるかの検討は必要であるが、ハイリスク例とローリスク例の判別には有用と思われる。

表 1 症候性患者の検査前冠疾患確率(文献2から引用)

各群での低い確率は冠危険因子および安静時心電図異常のない場合の確率を示し、高い確率は冠危険因子を有するが安静時心電図異常はない場合の確率を示す。

Age Years	Nonanginal Chest Pain		Atypical Angina		Typical Angina	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women
35 yr	3-35	1-19	8-59	2-39	30-88	10-78
45 yr	9-47	2-22	21-70	5-43	51-92	20-79
55 yr	23-59	4-25	45-79	10-47	80-95	38-82
65 yr	49-69	9-29	71-86	20-51	93-97	56-84

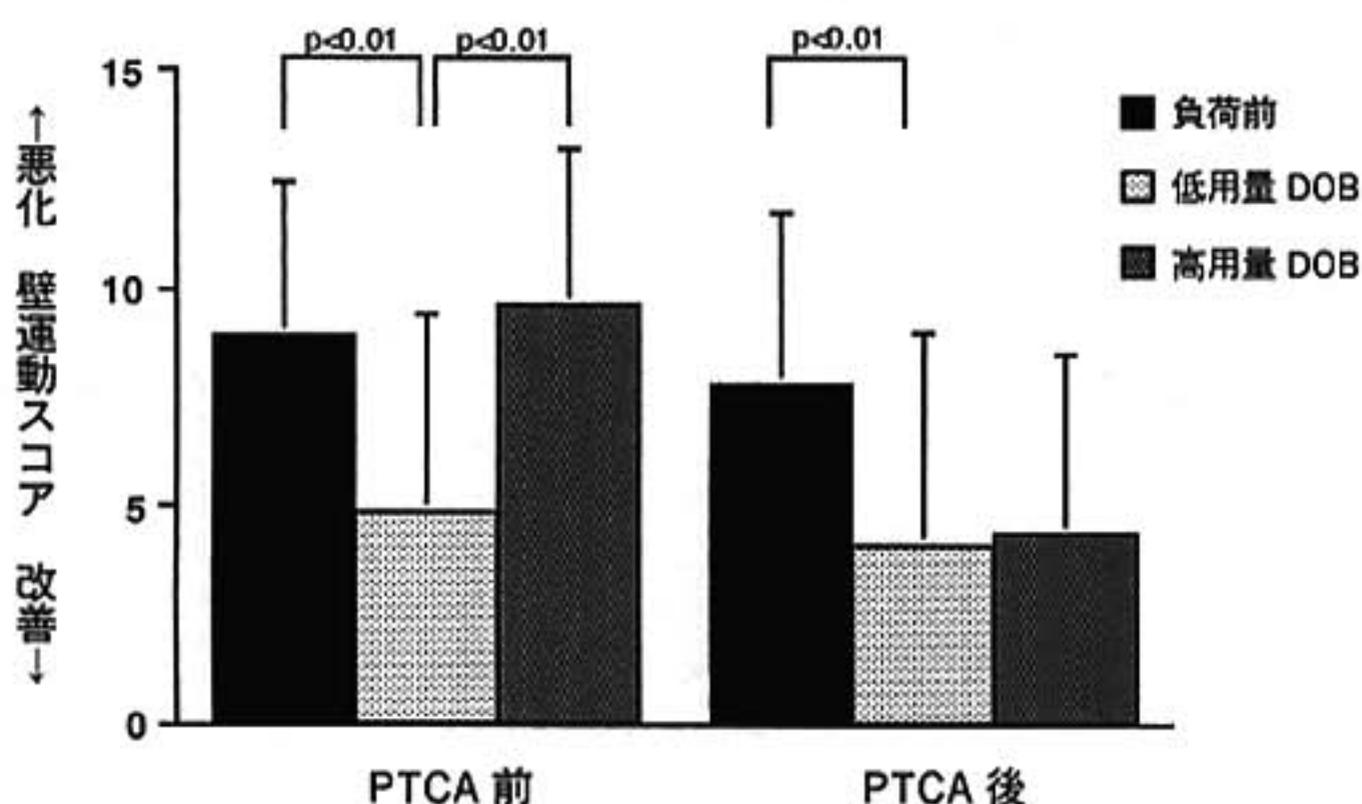


図 1 PTCA 前後でのドブタミン負荷心エコー時の梗塞部壁運動変化

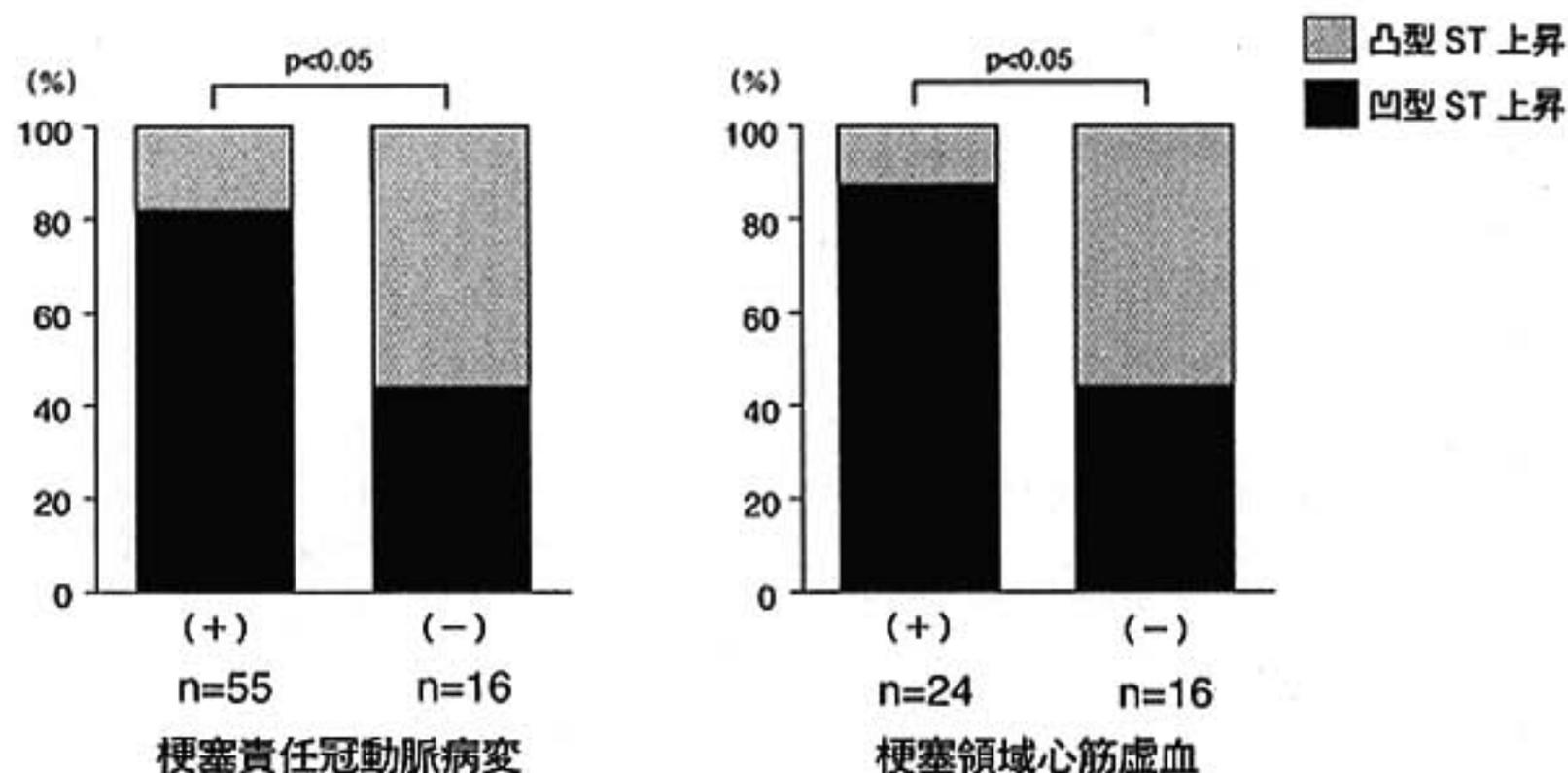


図 2 ST 上昇型と梗塞責任冠動脈病変, 梗塞領域心筋虚血の関係

### § 梗塞領域異常 Q 波誘導での運動誘発 ST 上昇に関する検討

梗塞領域異常 Q 波誘導での運動誘発 ST 上昇の出現機序については、梗塞領域の虚血によるとの説、局所壁運動異常によるとする説に大別される。この点に関して、陳旧性心筋梗塞患者において梗塞責任冠動脈に対する PTCA 施行例にて検討した成績を示す。運動負荷試験では、PTCA 後に運動時間が延長し ( $490 \pm 148$  から  $619 \pm 162$  秒,  $p < 0.01$ )、梗塞部誘導での ST 上昇総和の程度が軽減した ( $3.2 \pm 2.0$  から  $1.8 \pm 1.5$  mV,  $p < 0.01$ )。梗塞領域の心筋虚血はドブタミン負荷心エコーにて評価し、PTCA 前には梗塞部壁運動が低用量ドブタミンで改善し、高用量にて悪化する 2 相性変化を示し虚血が認められたが、PTCA 後には高用量での壁運動悪化はみられず梗塞部の虚血の改善が示された (図 1)。以上から梗塞部での運動誘発 ST 上昇に心筋虚血が関与していることが示された。

### § 運動誘発 ST 上昇の形態による梗塞部心筋虚血の判別

梗塞領域異常 Q 波誘導での運動誘発 ST 上昇の形態を上凸型 ST 上昇と、T 波の陽性化を伴う凹型 ST 上昇に分類すると、凹型 ST 上昇群では梗塞後狭心症および負荷心筋シンチにて虚血を認める頻度が高く心筋虚血の関与が示されている<sup>9)</sup>。我々の検討でも凹型 ST 上昇群では梗塞責任冠動脈の病変を有する例、またはドブタミン負荷エコーにて梗塞領域の心筋

虚血を認める例が多く (図 2)、運動負荷心電図の ST 上昇の形態の検討は梗塞領域心筋虚血の存在の判別に有用と考えられた。

### § 文献

- 1) 村山正博, 太田寿城, 大津文雄, ほか: 我が国における運動負荷心電図検査の実態. 心電図 1996; 16: 185-208
- 2) Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al: Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90
- 3) 瀧島 任, 前原和平, 清水芳雄, ほか: 運動負荷心電図における心拍-ST 偏位関係の解析法とその臨床的有用性. 日本医事新報 1989; 3418: 27-34
- 4) Mark DB, Shaw L, Harrel FE, et al: Prognostic value of a treadmill exercise score in out patient with suspected coronary artery disease. *N Eng J Med* 1991; 325: 849-853
- 5) Saito M, Asonuma H, Tomiya M, et al: Differentiation of myocardial ischemia and left ventricular aneurysm in the genesis of exercise-induced ST-T changes in previous anterior myocardial infarction. *Jp Circ J* 1987; 51: 503-510

## 虚血性心疾患診断における 核医学の有用性と将来

野原隆司\* 細川了平\* 平井 拓\* 増田大輔\* 片岡一明\*  
陳 麗光\* 多田村栄二\*\* 小西淳二\*\* 篠山重威\*

虚血性心疾患における核医学の有用性と限界、そして将来性ということでまとめる。

循環器疾患の治療目標を考える時、診断学だけではなく、それ以上の情報、つまりQOLの拡大あるいは予後の改善という目標に沿った情報を収集することが必要である。しかしそこには有用性と限界をよく認識しておく必要があり、過大な診断は危険である。

### § 核医学的血流情報の限界

核医学の画像診断では、どの部分にどの程度の虚血があつて、しかもどの冠動脈に起因するものであるかということは簡単に診断できる。ほぼ7~8割の sensitivity, specificity を持つことは既に報告されている通りである。血流トレーサは虚血の基本的病態である心筋血流予備能の評価に適している。これは epicardial artery, そして microvessel 病変の両者において有用である。しかし現在、これらは絶対値を示すものではなく相対値であること、しかも hibernation, あるいは繰り返される stunning の区別が困難なことが克服し難い問題である。核医学的に絶対値を評価することが今後の目標である。

筆者は過去に実験的に flow reserve と冠狭窄の程度を評価した。多くの報告があるが、冠狭窄の進行と同時に、特に心内膜側が心外膜側に比較して flow reserve が低下する。この病態があるために、薬物負荷あるいは運動負荷によって心内膜下虚血が容易に診断される。しかし多枝病変では差が確認されにくい。ゲルトマンらは syndrome X の flow reserve と microvessel disease の検討を行い、flow reserve が有意

に減っていることを報告している。epicardial artery は正常であるにもかかわらず microvessel レベルでの reserve の制限が存在したわけである。

### § 血流トレーサの持つ限界

最近使われている血流トレーサの、MIBI あるいは Tetrofosmin というのは、タリウムと違い extraction が非常に悪い。基本的に血流トレーサというのは細胞に100% uptake されるものが理想的であるが、現実にはそのようなものはない。我々は rest と Dipyridamole 負荷の両者で、injected dose に対する心筋の extraction を見た。この結果、Tc-99m の flow reserve としての限界は極めて明瞭である。すなわち絶対値評価のための血流トレーサとしての役割に基本的な問題がある。その意味では、extraction の良いタリウムを使うことによる flow reserve の定量化ということには非常に将来性があると考えられる。

### § 核医学的心機能評価

虚血性心疾患の診断には今述べた flow reserve が非常に重要であるが、心機能評価を加味するということとさらに診断能が高まる。最近ではコンピューター処理による QGS という方法に期待がかかる。この方法で拡張期と収縮期の灌流/壁運動の同時評価が可能である。実際、壁運動と同時に心筋灌流異常のある部分を同時評価して、壁運動と血流分布の差、あるいはこれらの同時的評価で診断能を上げることができるとされた。しかし、多くのデータが出されているが、どれだけ sensitivity, specificity が改善するかということに関しては、まだ統一的なデータはない。基本的には以前からの伝統的方法でも、しっかりとした診断能力があれば QGS に負けるものではない。非常に画像診断上はきれいであり説得力があるのだが、どれだけ有

\*京都大学大学院医学研究科循環病態学

\*\* 同 核医学診断学

(〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54)

意な改善がもたらされるかという点では未だ疑問が残る。

### § 核医学的代謝診断

虚血性心疾患には flow reserve, 心機能で診断することは極めて重要であるが, QOL と予後の改善のための情報が必要である。RI では血流と代謝と心機能が同時評価できるということが最大のメリットである。特に代謝のトレーサに大きな意義がある。このため SPECT トレーサとして代謝製剤を作りたいというのが念願である。いまのところ糖代謝, 脂質代謝, 酸素代謝, あるいは MIBG の交感神経画像というものを併用することによって, 心事故を予想し, 予後推定が試みられている。

我々が試行した安定型心筋梗塞患者における心事故回避率の検討で, 梗塞部におけるグルコースの取り込みで事故率が推定できる。心電図上の ST の変化を全く見ずに, その部分の FDG の uptake があることが生存度の存在から重要である。これについてはトリウム rest image でも, sensitivity が低くなるものの, 同じようなものが予測できる。他からの報告でも, FDG-PET で確認された, いわゆる hibernation になっている必筋の予後が検討された。4 週間以内に早く revascularization がされたものと, late revascularization されたものの mortality の差, あるいはイベント, EF の改善の差というのは明瞭であった。このことは, 冠動脈狭窄があるかないかということ以上に, 代謝で見た viability がどれだけあるか, それをいかに改善するかという情報が, 予後を決するうえで極めて重要であるということを示す。

### § 代謝画像診断の限界

一般的に血流 SPECT と FDG との差を見る場合に, 両者の相対イメージの差を確認する。すなわち, 血流と糖代謝のイメージを最高カウント (100%) で合わせることにによって, そのミスマッチの程度を判定する。しかし, その相対表示上の 100% で合わせることにによって, 実際の障害 extent と, エリアマッチ前後のエリアは異なってくる。ということは, 相対画像処理によっては我々の診断が極めて違ったものになってしまう可能性がある。

### § 代謝情報の重要性

脂質代謝においても, PET (C 11-palmitate) を用いて脂質情報が重要であるということを示してきた。PET による検討で, pacing 負荷が脂質代謝を極めて亢進させることを確認した。実際に虚血性心疾患診断

において脂質代謝 (BMIPP) が利用できるのではないかと報告してきた。最近トリウムと BMIPP のミスマッチというかたちで虚血性心疾患の予後を判定, あるいは代謝状態を推定できる。実験的にはネズミの pinhole SPECT 撮像が可能になった。人間のものとよく似た画像が得られるが, 代謝の基本的な病態を経時的に検討することが可能である。

また心臓のミトコンドリアの酸素代謝を知ることは診断上重要である。術前すなわち AC バイパスをする以前のドブタミン負荷による酸素代謝 (k-mono) の変化で, バイパス術後の心機能の変化を推定できるということが判明した。これは非常に重要であり, いわゆる代謝の reserve という概念が血流情報同様極めて有用であるということである。

心不全が進行するとミトコンドリアにおける酸素代謝の k-mono が低下する。これは重要な事実で, 心不全増悪における酸素代謝の意義は極めて重視すべきであろう。治療法決定にもこの代謝状態が重要であろうと考えられる。

### § 心筋リモデリング

心不全における remodeling の意義は重要である。虚血性心疾患の場合, 一般的に虚血心筋にしか目を向けないのが普通である。しかし, remodeling というのは明らかに RAS システムを含めて健常部分にも変化がくる。これが極めて重要で, 我々が果たして相対イメージで虚血部分にだけ目を向けるべきだろうかということになる。我々の教室で得られた KIP1 チャンネルの gene expression (KIP 6.1) というのは虚血以外の健常部において 24 時間以後に発現が見られる。すなわち, remodeling の評価には相対評価では限界がある。この問題においても絶対値を評価するということが将来的に極めて重要である。

### § 終わりに

我々は pinhole spect を開発報告したときに, JNC の editorial にストラウスが small is beautiful と述べ, 将来の nuclear cardiology での重要性を強調した。心筋梗塞発症診断には破綻しやすいブランクをいかに確認するかを知ることが重要である。これは冠動脈がどの程度の狭窄であるか以上に重要である。そのためには小さい冠動脈内において, ブランクに取り込むトレーサのカウント評価ができるような modality が必要ではないかということである。心臓核医学の将来は定量化と, 代謝情報, そしてこのような危険なブランクをいかに RI 的に判断していくかということに尽きると考えられる。

## 慢性心不全の病態と運動負荷試験

麻野井英次\* 山田邦博\* 五艘有紀子\* 城宝秀司\*  
 亀山智樹\* 平井忠和\* 能澤 孝\* 井上 博\*

### § 慢性心不全の定義と循環システム

慢性心不全は心拍出予備力の低下に端を発し、長期的に呼吸、末梢循環、運動筋、および循環調節の異常を伴い、運動耐容能の低下と予後不良を特徴とする症候群である。この心不全の定義は臨床的で優れているが心機能と運動耐容能とのあいだに距離があり、病態生理学的関連性がわかりにくい点がある。Katz が用いた過負荷の心筋症 (cardiomyopathy of overload) という定義は<sup>1)</sup>、心筋不全の進展機序に着目した点で優れているが、心不全の多彩な病態を包括するものではない。心機能障害と種々の臨床病態を呈する心不全とはどこが違うのかが問題である。心不全では交感神経系が賦活され副交感神経活動が減弱していることは周知の事実である。これは心不全が単なる心機能の異常にとどまらず、神経・循環系を包括したシステムの異常であることを意味する。したがって心不全は、生体が心機能障害を認識しこれに対して何らかの反応をしている状態と見なすことができる<sup>2)</sup>。その反応の多彩さが種々の臨床病態に反映されている可能性がある。心不全における生体反応の背景を知ることは、心不全の病態診断と治療にきわめて重要と思われる。

### § 運動時の循環応答

一般にシステムには目標がある。心血管系というシステムが働く場合にも何らかの目標が設定されている可能性が高い。システムの目標を知るためにはそこに外乱(運動負荷)を加え、最も中心的な調節を受けているものを見つけることである。健常者と心不全患者の運動時血行動態の変化を同程度の運動強度で比べてみると、心拍出量、心拍数、肺毛細管圧など多くのパラ

メータが異なっている中で、ほとんど違いがみられないのは血圧反応である<sup>3)</sup>。心不全患者では心拍出予備力は小さいことから、健常者より高い血管抵抗により運動時の血圧が維持されている。現象面からみれば心不全患者の運動筋血管は拡張しにくいといえる。これらの成績は、生体が運動強度に応じて血圧のレベルを設定していることを示唆する。運動時、健常者では心拍出量の増加でこの血圧を達成し、心不全患者では心拍出量の増加が足りない分を血管抵抗で支えていると解釈できる。運動筋血管は代謝性血管拡張や内皮依存性血管拡張により拡張するが、運動時に必ずしも最大限まで拡張するわけではない。Anderson らは運動筋を最大限拡張したときの血流量が運動筋 1 kg あたり 2.5 リットルであると報告した<sup>4)</sup>。健常者の両下肢の筋肉量をおよそ 10 kg とすると<sup>5)</sup>、運動により下肢運動筋が最大限拡張した場合、下肢に 25 リットルを送血できなければ血圧は下降してしまうことになる。したがって非常に強い運動では非運動筋のみならず運動筋血管においても、代謝性血管拡張に拮抗した血管収縮が起こっていると考えられる。事実、最大運動時に運動筋血管に  $\alpha$  遮断薬を動注すると、運動筋血管抵抗はさらに低下し血圧が下降することが報告されている<sup>6)</sup>。心不全では心拍出予備力が小さいことから、運動筋血流の増加は健常者に比べ著しく制限される。かかる状況で健常者と同程度に運動筋血管の代謝性拡張が起これば、たちまち血圧は低下することになる。実際は心不全患者でも運動時の血圧は正常反応を示すことから、生体が目標とする血圧を維持すべく種々の対策をとっていると考えられる。すなわち、慢性心不全患者に認められる下肢運動筋の減少は拡張する血管床を少なくし、運動筋の有酸素性代謝能の低下は早期に運動を中止させ血圧下降を防ぐのに役立つ。また代謝性刺激や内皮由来の血管拡張能の低下は運動時の血圧維持

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

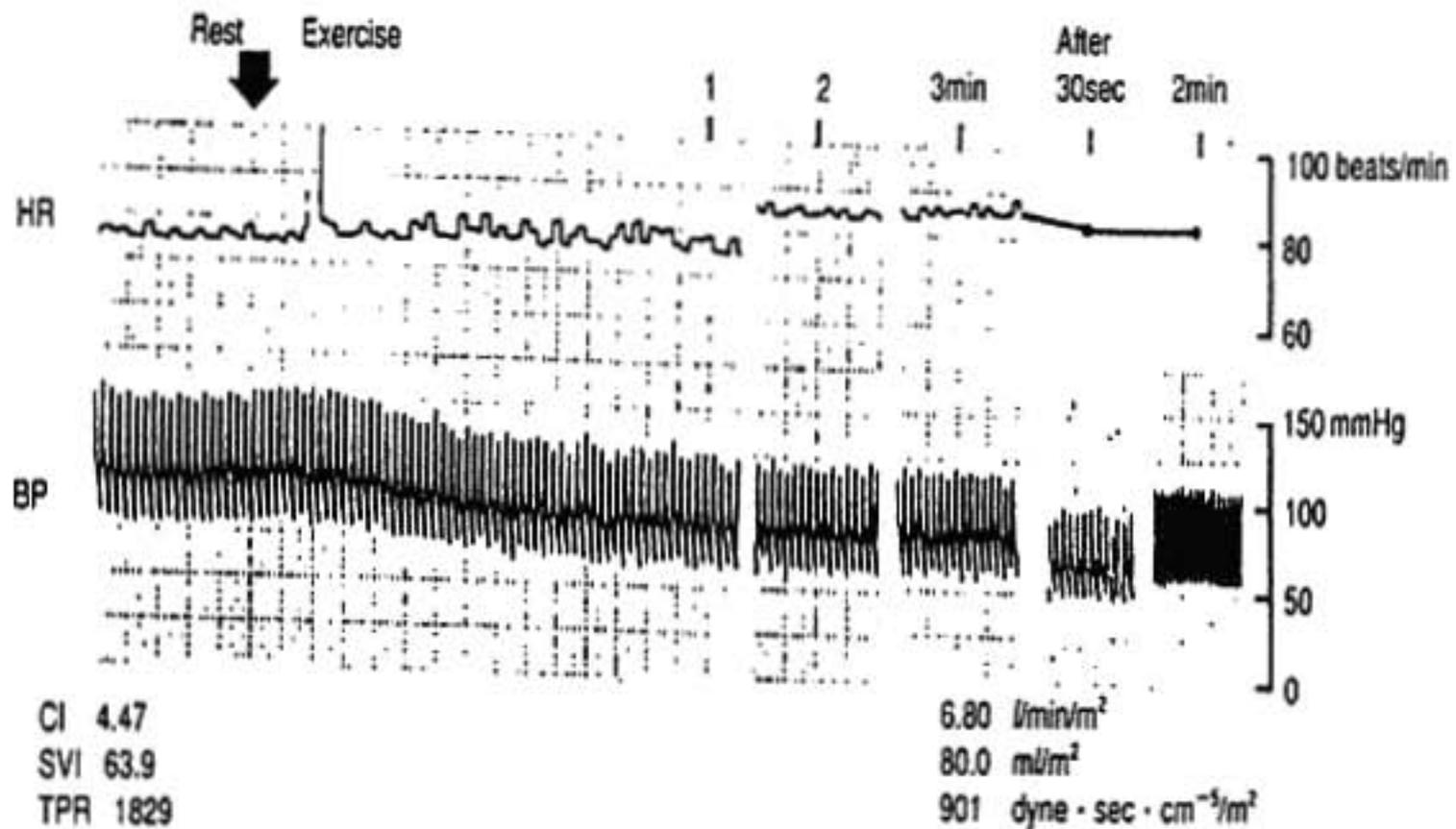
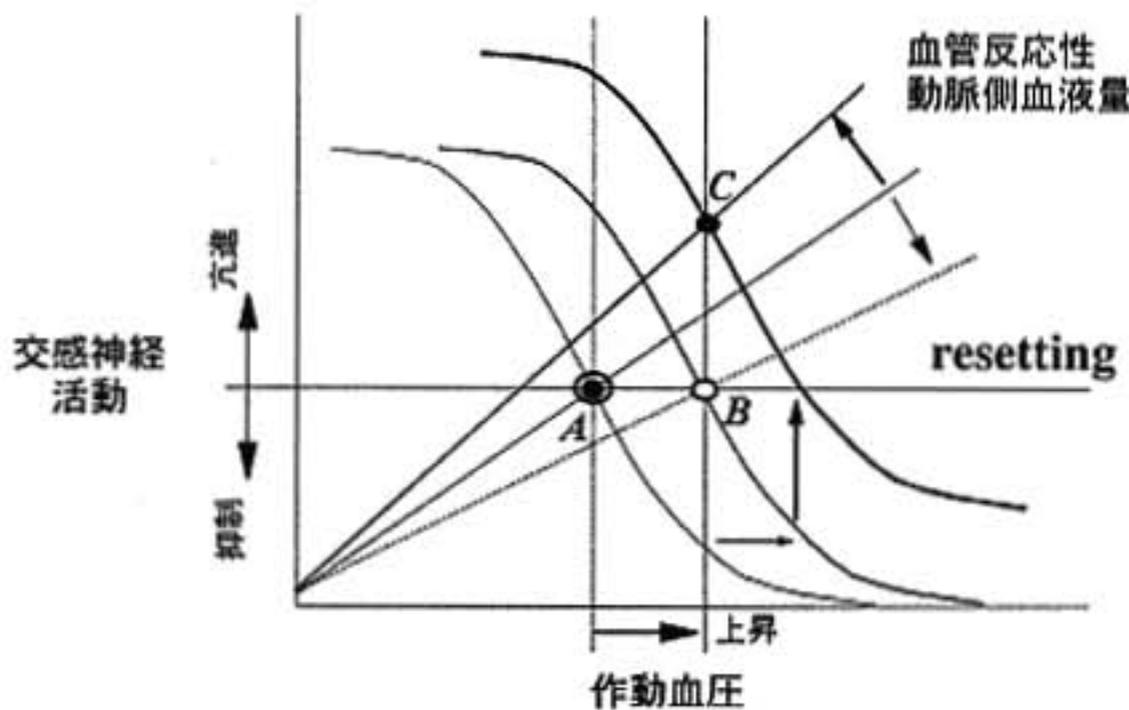


図1 Shy-Drager 症候群の患者(47歳, 女性)の臥位自転車エルゴメータ負荷に対する血圧反応(文献7)



◀図2 運動時の動脈圧反射の resetting (説明本文)

に防衛的に働く。

§ 運動時の交感神経機能

運動時の血圧維持に最も貢献しているのは、自律神経系の循環調節機序である。図1は自律神経調節の失われた Shy-Drager 症候群の患者に、臥位自転車エルゴメータ負荷を施行したときの循環反応である<sup>7)</sup>。本例の心機能には全く異常は認められないが、運動開始直後から進行性の血圧下降がみられる。運動中に測定した心拍出量は安静時より増加しているが、運動による血管拡張が大きく血圧下降を代償できていないことがわかる。運動中止直後には血管拡張が持続する状況

で、筋肉ポンプによる静脈灌流の増加が停止するため血圧はさらに下降している。運動時に交感神経活動がどのように動員され血圧調節と関連するかを図2に示す。横軸が血圧で縦軸が交感神経活動で、動脈圧反射カーブは血圧が上昇すれば交感神経活動が減弱することを表している。中枢からの運動指令(central command)は圧反射のセットポイントを高圧側に偏位させることが知られている<sup>8)</sup>。この偏位は動員される運動ニューロンの数が増すほど大きくなる。運動強度が増し運動筋の代謝受容器が刺激されるとこの圧反射カーブは上方へリセットされ、同程度の血圧でも交感神経活動はより顕著となる。一方、交感神経活動が亢進

するほど血管収縮を介して血圧は上昇する。この血圧反応関係と圧反射カーブとの交点が血圧と交感神経活動の作動点(図2:A点)に相当する<sup>9)</sup>。交感神経活動に対する血圧応答性は血管反応性と動脈側に存在する血液量に依存する。健常者では運動時の心拍出量が多いため、交感神経活動をあまり動員せず目的とする血圧を達成できる(図2:B点)。一方、低心拍出状態ではより多くの交感神経活動を動員しなければ同程度の血圧上昇を達成できないことがわかる(図2:C点)。

### § まとめ

運動時には多くの神経性調節機序が動員され、とりわけ生体の血圧維持機構が循環動態の中心的役割を持つと考えられる<sup>10)</sup>。運動時の神経性調節が心不全でどのように変容し運動時の呼吸循環反応と関連しているかは、まだ十分解明されていない。

### § 文献

- 1) Katz AM: Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-110
- 2) Poole-Wilson PA and Buller NP: Causes of symptoms in chronic congestive heart failure and implications for treatment. *Am J Cardiol* 1988; 62: 31 A-34 A
- 3) Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB and Cobb FR: Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989; 80: 769-781
- 4) Anderson P and Saltin B: Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol* 1985; 366: 233-249
- 5) Miyagi, K, Asanoi H, Ishizaka S, et al: Importance of total leg muscle mass for exercise intolerance in chronic heart failure. *Jpn Heart J* 1994; 35: 15-26
- 6) Wilson JR, Ferraro N and Wiener DH: Effect of the sympathetic nervous system on limb circulation and metabolism during exercise in patients with heart failure. *Circulation* 1985; 72: 72-81
- 7) 麻野井英次, 池田孝之, 山本正和, ほか: Shy-Drager 症候群における循環調節の障害. 呼吸と循環 1982; 30: 641-648
- 8) Rowell LB and O'Leary DS: Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol* 1990; 69: 407-418
- 9) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of heart failure. *Am J Physiol* 1999; 276: H 2251-H 2261
- 10) Harris P: Congestive heart failure: central role of the arterial blood pressure. *Br Heart J* 1987; 58: 190-203

## 不整脈と運動負荷試験

川久保 清\* 李 廷秀\*

不整脈と運動負荷試験の関連は、1. 運動負荷試験の適応としての不整脈、2. 運動負荷試験の中止基準としての不整脈、3. 運動負荷試験における不整脈の判定の3つからなるものである。本研究では、この3つの立場から、過去から現在までの流れと今後の方向性について、考察することを目的とした。

### § 運動負荷試験の適応としての不整脈

運動負荷試験の適応としては冠動脈疾患が最も大きいものである。不整脈を運動負荷試験の適応疾患として循環器系の医師がどうとらえているかについての変化を検討した。第1回循環器負荷研究会が開催された翌年の1976年に行われた全国30施設の調査では、運動負荷試験の目的として不整脈の診断・治療効果の判定をあげたのは16施設(53.3%)であった<sup>1)</sup>。1994年に行った全国97施設の調査では、トレッドミル検査を行っている95施設中、86施設(90.5%)が適応としてあげていた<sup>2)</sup>。約20年の間に運動負荷試験の適応として不整脈が広く認識されるようになってきたものと考えられる。

運動負荷試験は費用と時間のかかる検査であり、適応を考えて運動負荷試験を行う必要がある。すべての不整脈が運動負荷試験の適応とはならない。米国心臓病協会の運動負荷試験のガイドラインでは<sup>3)</sup>、適応として合意が得られているClass 1としてレートリスポンス型ペースメーカー挿入患者の評価があげられ、有用に近いClass 2 aとしては運動誘発不整脈の評価があげられている。有用性が低いClass 2 bとClass 3には、冠動脈硬化症のない中年患者や若年者の単発性心室期外収縮の評価があげられている。日本循環器学会

のガイドラインでは、不整脈診断の評価が適応としてあげられている<sup>4)</sup>。ペースメーカー挿入例を含めた運動誘発不整脈の評価が運動負荷試験の適応として最も有用と思われ、安静時にある心室期外収縮の評価などは適応と考えないのが望ましい。

不整脈が運動負荷試験の適応として認識されるにつれ、不整脈研究の面でも運動負荷試験を方法論としてとりあげた研究の増加が予想される。過去49回の循環器負荷研究会の一般演題で不整脈が対象としてどれ位の割合でとりあげられたか、プログラム集から調査した。第1回から第25回の一般演題320題のうち、不整脈を病態とした演題は16演題(5.0%)しかなく、虚血性心疾患が対象疾患として多い(46.6%)特徴があった(図1)。第26回から第49回の494題では、虚血性心疾患の演題が相対的に少なくなり(29.6%)、心機能の演題数が増加した(38.5%)特徴と共に、不整脈の演題が54(10.9%)に割合として倍増しているのが最近の特徴であった。ここ10数年間に負荷試験の対象が、虚血性心疾患だけでなく、幅広くなった傾向がうかがわれた。後半の期間では統一テーマとして2回不整脈が取り上げられていた。しかし、最近では、不整脈そのものより自律神経機能評価をテーマとした演題が多く、これを不整脈として数えたことも割合が増加した理由と考えられる。

### § 運動負荷試験の中止基準としての不整脈

運動負荷試験中の重篤な事故として致死性不整脈の発生があり、運動負荷試験の中止基準として不整脈は重要である。米国のガイドライン<sup>3)</sup>では、絶対的中止基準として持続性心室頻拍、相対的中止基準として多源性心室期外収縮、3連発心室期外収縮、上室頻拍、心ブロック、徐脈性不整脈をあげている。日本循環器学会のガイドライン<sup>4)</sup>では絶対的と相対的に分けていな

\*東京大学医学系研究科健康増進科学  
(〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1)

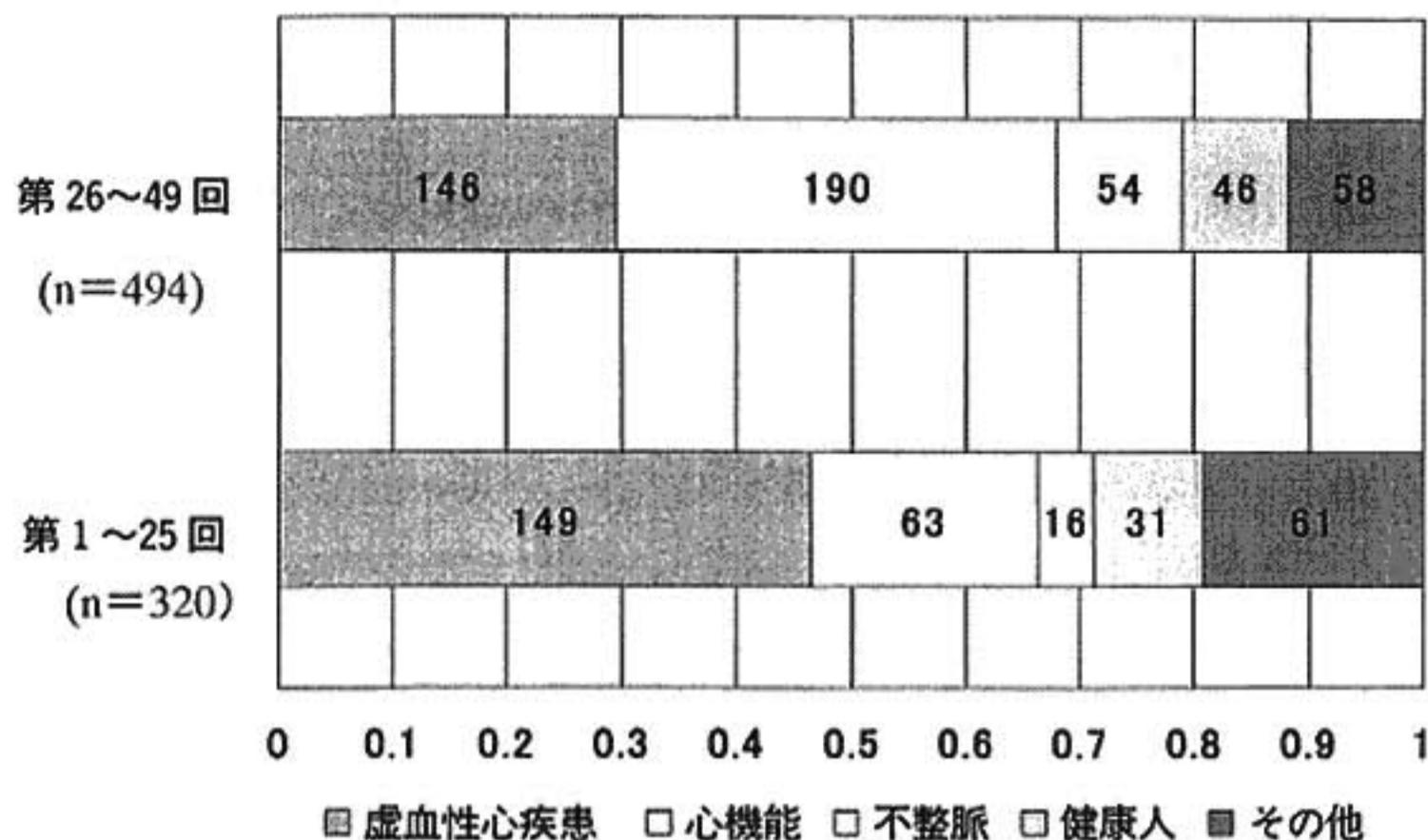


図1 循環器負荷研究会一般演題の内容の変化(1975~2000)

いが、内容はほぼ同様である。運動負荷試験の中止基準としての不整脈の内容については、ほぼ合意が得られていると思われるが、一般診療で使いやすいように、より具体的な中止基準の作成が望まれるものである。

### § 運動負荷試験における不整脈の判定

運動負荷は不整脈に対して、抑制的にも誘発的にも作用する。その場合に、何を判定するのか、考える必要がある。その場合には、3つの立場に分けて考える必要がある。第1は、他の目的、たとえば冠動脈疾患の診断などの目的で行った場合にみられた不整脈をどのように判定するかである。第2は安静時に既にある不整脈の変化をどのように判定するか、第3は運動誘発不整脈例において運動負荷で誘発される不整脈をどのように判定するかである。これらいずれについてもはっきりした基準がないのが現状である。

冠動脈疾患診断の目的で行った運動負荷試験でみられた不整脈では、不整脈を冠動脈疾患診断の基準に加えるかが問題となる。日本循環器学会の診療基準<sup>4)</sup>では運動負荷時の心室期外収縮の出現は診断基準として適当でないとしているが、1994年に行った医療施設の調査では脚ブロックや高度の不整脈の出現を冠動脈疾患診断の陽性基準とする施設が62%にもみられた<sup>2)</sup>。これにはマスター2階段試験における運動負荷試験陽性基準にST偏位以外に様々な不整脈も陽性基準にあげていたことの影響もあると思われる。冠動脈疾患の診断は基本的にST偏位を中心に行うものであり、不整脈出現は予後との関連などの付加的な情報と

して扱うべきである。実際、冠動脈疾患のない健康人においても心室期外収縮の連発、多形性などもみられる。運動負荷試験でみられる不整脈は冠動脈疾患の診断的意義が少ないといえる。

安静時にある不整脈が運動負荷でどのように変化するかは、運動負荷試験の適応としては有用性が低いものである。この場合は、主に運動参加に対する許可条件を判定することになる。米国の循環器疾患を有するものの競技参加許可基準(Bethesda会議)における不整脈の項では<sup>5)</sup>、たとえば、洞不全例では徐拍が適度に増加すれば、心房細動で活動時の心室レート増加が適度であれば、房室ブロックが運動で増悪しなければ、すべての競技スポーツに参加できるとある。安静時に不整脈のある例におけるスポーツ許可条件の判定に運動負荷試験が使われるものであるが、具体的な基準はないのが現状である。

運動時の失神、動悸などを訴える患者において、その症状が運動誘発不整脈によるものでないかを診断することは一般臨床やスポーツ医学の面でも運動負荷試験が有用な面である。上室頻拍や心室頻拍の運動誘発性の有無や治療後の経過が競技スポーツ参加許可の条件の判定に影響する<sup>6)</sup>。しかし、運動負荷試験における再現性や治療効果の判定基準などの問題が解決されているとはいえない。スポーツの現場で運動誘発不整脈を生じていても、検査室の運動負荷試験では誘発できないことはよく経験することである。

## § 今後の展望

前述の現状把握から、今後の展望として以下の2点  
 があげられる。第一に運動負荷試験の適応、中止基準  
 としての不整脈に関するガイドラインを充実して、広  
 めること、第2には安静時にある不整脈の運動負荷に  
 による変化、あるいは運動誘発不整脈の診断、治療効果  
 の判定についての研究をすすめる、判定の基準を作成す  
 ることである。

## § 文献

- 1) 循環器負荷研究会事務局：運動負荷試験の Stan-  
 dardization(アンケート調査)。循環器負荷試験法  
 改訂第2版、診断と治療社 1986；553-570
- 2) 日本心電学会・運動負荷心電図の標準化に関する  
 小委員会 1994年報告：我が国における運動負荷

心電図検査の実態 心電図 1996；16：186-208

- 3) A Report of the ACC/AHA Task Force on  
 Practice Guidelines (Committee on Exercise  
 Testing)：ACC/AHA Guidelines for Exercise  
 Testing. *Circulation* 1997；96：345-354
- 4) 日本循環器学会・運動に関する診療基準委員会  
 1988年報告：運動負荷試験に関する診療基準。  
*Jpn Circ J* 1991；55 (Suppl III)：379-385
- 5) American College of Sports Medicine, Ame-  
 rican College of Cardiology 26<sup>th</sup> Bethesda Con-  
 ference：Recommendations for determining  
 eligibility for competition in athletes with car-  
 diovascular abnormalities. *Med Sci Sports  
 Exerc* 1994；26：S 276-283

## ●シンポジウム「心疾患の病態と運動負荷試験」

## 総合討論

座長：齋藤宗靖（自治医科大学大宮医療センター）

齋藤（座長） どうもありがとうございました。これで発表は全部終わったわけですが、演者の方々、どうぞ演台にお上がり下さい。司会の不手際で、これでちょうどシンポジウムの時間が終わってしまったわけですが、主催者の方に許可をいただきまして、15分ぐらいディスカッションの時間をいただきたいと思います。

今日は50回目の循環器負荷研究会ということで、運動負荷試験を総括するようなかたちで、いろんな方面からの運動負荷試験の問題点あるいは将来への展望等を述べていただいたわけですが、今回取り上げました心疾患の病態としては、ひとつは健常者、メディカルチェックの問題があります。もうひとつは最も重要な虚血性心疾患の診断、さらには心不全、リハビリテーションとしての運動負荷試験、不整脈、最後に小児の運動負荷試験といったように、多彩な病態を取り上げていただきました。それから modality としては運動負荷心電図であり、心臓核医学であり、心肺運動負荷試験であったわけですが、その中心はやはり運動負荷心電図にあるように思いますので、まず運動負荷心電図について2,3ご意見をいただきたいと思います。もちろん今でも運動負荷心電図の目的は虚血の診断あるいは有意冠動脈病変の検出ということだと思えますが、運動負荷試験の持つ意義が、最近低下しているのではないかとということ言う人がいまして、先日ある雑誌に「今でも運動負荷試験は有効か」というテーマで書けと言われて非常に怒ったことがあるのですが、その雑誌を編集しているのはエコー屋さんで intervention 屋さんだったので、さもありなんと思ったわけです。そういった考え方が出るということは、運動負荷試験に対する考え

方が変わってきているのではないかと思いますので、そのへんも含めて先生方の病院で運動負荷試験が昔と同じように使われているのか、あるいは最近変わったか、そのへんをお聞きしたいと思います。

武者（聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院） 臨床の現場で考えていきますと、私は基本的には変わっていないと思っております。それで証明していないから心臓カテーテルをやらないうということではなく、大学病院として教育的な面も含めて、ステップ・バイ・ステップできちんと診断をつけていくということが必要で、そのためにも基本は、虚血誘発の最初の段階はまず運動負荷試験と思っております。

草間（日本医科大学） 武者先生と同様で、やはり運動負荷試験は冠動脈疾患の診断に非常に重要な位置を占めています。その他の画像診断も非常に進歩してきましたが、コストの問題、あるいは検査数の問題も含めて、運動負荷試験がファーストチョイスです。ただ、運動負荷試験の所見を RI を含めた画像診断から運動負荷試験を見なおして、心電図変化をもう一度検討してみる必要があります。

齋藤（座長） ありがとうございました。野原先生には心臓核医学ということも含めて運動負荷試験、運動負荷心電図、運動核医学検査といったものをどう位置づけるかお話ししたいと思います。

野原（京都大学） 私は治療目標は QOL の拡大と予後の改善としておりまして、このためには運動負荷試験は必須です。何も見ないで intervention をやるというのは全く間違っておりまして、intervention をやる人にこそ、やるべきかどうかという判定から、あるいは虚血に対してどの程度の虚血か、放っておいていい

かどうかということを見なければいけないと考えます。そのためには核医学がぜひ必要だという考えです。

**齋藤 (座長)** ありがとうございます。後藤先生にも一言お願いいたします。

**後藤 (国立循環器病センター)** 運動負荷試験の簡便さという点では変わっていないと思うのですが、interventionで冠動脈造影のほうのdeviceが進歩して安全性が高まっているということで、以前よりもどんどん敷居が低くなっているということでは、総体的に向こうのほうがとっつきやすいといえますか、患者さんにも説明がしやすくなっているということで、運動負荷試験自体が低下しているわけではないのですが、総体的に運動負荷試験の意義の変化は確かにあるのではないかと思います。

**齋藤 (座長)** ありがとうございます。本日の武者先生のお話の中、あるいは川久保先生がよくやられている健常者、あるいはメディカルチェックのための運動負荷試験、あるいは後藤先生のところにも関係するでしょうけれど、リハビリテーションあるいは在宅運動療法を行うためのメディカルチェックのための運動負荷試験といった、虚血性心疾患の診断よりももう少し幅広く考えた場合に、スクリーニングとしての運動負荷心電図をどう位置づけるか。私どもが病院で見ると、例えば糖尿病や高血圧といった何らかのリスクがあつて、「運動してもいいですか」と言う人に対してメディカルチェック的な運動負荷試験をしようと思うのですが、大企業の社員全員をというようなことはめったにないのだろうと思います。いわゆるスクリーニングとしての運動負荷試験はどのように位置づけるか、武者先生は胃癌と比べてということで大変面白いお話をしていただいたのですが、いかがでしょうか。どの程度やったほうがよろしいでしょうか。

**武者** 胃癌の場合にあれだけの件数しか胃癌は見つからなかったのですが、胃潰瘍が発見されたり、胃癌の3倍以上の数の多種の疾患が見つかるわけです。運動負荷試験の場合も、血圧反応を見て、これからの健康運動の指導のための資料を得るといった、いろんなファクターが入ってくるわけです。ですから、虚血診断だけではなく、役に立つことはより広くあ

るだろうと思います。特にこれから要求されるレベルというのは、健康運動への道を開く意味での運動負荷試験というものが非常に多くなってくると考えられて、ブリヂストンなどは社員のほとんどが数千人規模で行っていますので、疾病の発見率から考えると効率的には悪いかもしれませんが、これからの日本の疾病を予防していく上にも運動負荷試験は有効性が高いのではないかと、積極的にやるべきかと思っております。

**齋藤 (座長)** 川久保先生、メディカルチェックあるいは健常者のスクリーニングということで何かご意見ございますか。

**川久保 (東京大学)** 私自身もここ10年くらいメディカルチェックとして運動負荷試験をずっとやっていて、いま武者先生がおっしゃった通りだと思います。しかし、ひとつむなしく思うのは、急性心筋梗塞や心臓突然死する人というのは、運動負荷試験で見つからないような冠動脈硬化のレベルから大部分がacute coronary syndromeというかたちで発症することがわかっておりますので、運動負荷試験で見つけている部分は実はごく一部だということなのです。

**齋藤 (座長)** やはりmassとして健康スクリーニング的な運動負荷試験というのはやったほうが良いと思われませんか。

**川久保** それはそうだと思います。

**齋藤 (座長)** 少し話がそれるのですが、小児の場合、川崎病による虚血、運動負荷心電図というのは私どもはほとんど知らない世界です。私が国立循環器病センターにいたころは川崎病の運動負荷試験を結構やっていたのですが、今でも川崎病というのは同じくらい存在して、運動負荷試験はやられているのでしょうか。そのへんについて大内先生、お聞かせいただけますか。

**大内 (国立循環器病センター)** 頻度は変わっていないと思います。STが下がると確実に狭窄病変があるだろうということで、ACEバイパスといったことへの考慮が大きな根拠になります。

**齋藤 (座長)** 一時ほどは騒がれなくなったけれど、疾患としては同じ数ずっとあるわけですね。

**大内** そうですね。狭窄がなくても、だんだん進んできて狭窄になって途切れてしまうということもありますので。

**齋藤 (座長)** それで18歳を過ぎて、そろそろ大人の世界に入ってくるところが非常に大きな問題だろうと思うのですが、我々も今後は川崎病とは付き合わなければいけないと思うので、そういう意味で貴重なご意見をありがとうございました。残された時間がわずかなのですが、運動負荷心電図に加えて、新しく運動負荷の分野に入ってきた検査法として、ひとつは心肺運動負荷試験がありますし、もうひとつは核医学の検査です。特に心肺運動負荷試験、いわゆる呼気ガス分析併用運動負荷試験というのが最近循環器負荷研究会ではかなりトピックスになっていますが、この検査が日常 routine とまではいかないにしても、心不全の治療管理に必要なのか、あるいはリハビリテーションの運動処方のために必要なのかということ、麻野井先生、臨床検査として見た場合の心肺運動負荷試験の位置づけについてはいかがでしょうか。

**麻野井 (富山医科薬科大学)** やはり得られる情報量が、呼気ガスを取らないでやる検査に比べて非常に多いことがこの試験の素晴らしいところだと思います。運動時の応答を見て、この心不全患者の病態の背後に何かあるかを考えるためにも、予後を考える上においても、また治療効果を見る上においても、強力な武器であります。routine にやっていいものだと思います。

**齋藤 (座長)** 後藤先生は立場が違いますが、運動処方の際に心肺運動負荷試験は必要でしょうか。それとも普通の運動負荷試験だけで十分ですか。

**後藤** 我々のところは運動処方はいろいろな方法を併用して、ATも使っていますがカルボネンの式でheart rate だけからも算出しておりまして、やはり心不全例あるいは心機能低下例では呼気ガス分析というのは、麻野井先

生がおっしゃったように情報量が多いですし、非常に有用で、まだまだ我が国では理解が浅いので、もっと普及していくべきものだと思いますが、非常に心機能の良い、しかも病変指数も完全に解題されているような心筋梗塞例では必ずしも必要ではないのではないかと思います。そのあたりはコストとの関連や人手ということで、ある程度必要な症例とそうではない症例を分けていく必要があるのではないかと思います。

**齋藤 (座長)** 貴重なご意見だと思います。どうもありがとうございました。ディスカッションしたいことはまだまだたくさんあるのですが、このへんで打ち切らなくてはならないので、一言だけぜひ述べたいというようなご意見がありましたらどうぞ。私は最初に、長年運動負荷試験をやってこられた名誉会員の先生方にぜひご意見を伺いたいなどと申し上げましたが、どなたか50回の循環器負荷研究会を通して見て、今後どうするべきであるか、あるいは何か現在の方向に対するご叱責とか、何かご意見がありましたら伺いたいと思いますが、いかがでしょうか。

**春見 (昭和大学)** なぜ運動負荷試験をするとSTが下がるのかというメカニズムを将来的に明らかにしていただければありがたいと思います。

**齋藤 (座長)** どうもありがとうございました。それでは予定の時間を過ぎておりますので、これでシンポジウムを終わりたいと思います。本日は50回目の循環器負荷研究会ということで、運動負荷試験を総括的にまとめてみました。あまりまとまったディスカッションもできませんでしたが、司会の不手際で進行が遅れたことをお詫び申し上げます。以上をもちましてこのシンポジウムを終わりたいと思います。どうもありがとうございました。

## ●基調講演

## 循環器負荷研究会 50 回を迎えて

水野 康\*

春見先生、過分なご紹介ありがとうございました。プログラムでは基調講演などという大それた題になっておりますが、これは本日の会長の岸田先生がそうされたので、私がお聞きしましたのは、この会が 50 回になったので、最初はどのようにできたのかを話せということでした。そういった意味で、「50 回を迎えて」という題で作ったのですが、いきさつは春見先生が申されましたように、私と外畑先生が名古屋大学にいたわけですが、そのころやっとエルゴメーターやトレッドミルの負荷試験ができるようになってきましたが、それも限られた施設でした。そういったことで、これに統一性がなく、皆さんが勝手な方法で勝手な基準を作ってやっておられたので、お互いにデータを比較し合うことが難しかったというのが一番初めのいきさつです。日本のしかるべき泰斗な先生に中心になっていただいて研究会を作って、その席で全国的な合意のもとに、どういう方法ですか、あるいは今後どういう方向に進んでいくかというようなことを研究会として検討したらどうか。それから、前川先生が「心臓」の第 1 巻第 1 号の巻頭言に「アゴラの広場について」ということを書いておられます(図 1)。当時はまだ研究会というのはほとんどなく、学会では 5 分とかせいぜい 10 分ぐらいの間で、ほとんど質問をする時間もないというかたちで発表がなされておりました。なかなか本当のことを聞くことができませんでした。そこで、前川先生のおっしゃるようにアゴラの広場を作って皆が十分ディスカッションをする場を作るといったことで、いろんな研究会、ご存じのように理論心電図研究会やその他の研究会が循環器の分野でも次々と作られてきました。少し後ですが、その一つとしてこの循環

図 1

## アゴラの広場

自然科学は、実証の学問であって、いたずらに抽象に走り、議論のための議論や形而上学に走らないことである。

そのため精密な実験所とそれをバックアップする豊かな経済力とが必要となる。

不幸にして、当分これらの要素は望めそうにもないが、せめてこれらが有効、かつ合理的に運営されることが望ましい。

前川孫二郎

心臓 1 巻 1 号 1969 年

図 2

## 循環器負荷研究会の目的

1. 負荷試験方法の統一化
2. 負荷試験判定基準の統一化
3. 新しい負荷法、判定法の導入
4. とくに日本人、虚血性心疾患の試験方法の基準化

器負荷研究会もできたわけで、今年で 25 年、50 回目を数えることになりました(図 2)。最初の目的は今申しましたように、負荷試験がいろいろあって、当時から低酸素負荷試験だとか、まがりなりにも薬物負荷もありまして、こういったものの試験方法をなるべく全国統一にしたらどうか。あるいは外国とも比較できるようにしたい。その判定基準もはっきりしていなかったので、これも皆さんの合意のもとになるべく統一した

\*藤田保健衛生大学名誉教授

(〒 470-1192 豊明市奇掛町田楽ヶ窪 1-98)

図 3

## 発起人

日本医科大学	木村栄一, 早川弘一, 岸田 浩
久留米大学	木村 登, 戸嶋裕徳
昭和大学	新谷博一, 巻見建一
東京大学	村尾 覚, 村山正博
名古屋大学	水野 康, 外畑 巖
大阪医科大学	関 一郎, 福田市蔵
住友病院	宇佐美暢久
大阪府立成人病センター	戸山靖一

い、それから、今回は北大から分子生物学に関するようなものも出てまいりましたが、次々と新しく導入されてきた負荷法を皆さんがお使いになるようにしたい。特に一番初めは、当時日本人の虚血性心疾患が急速に増えてまいりましたので、その試験の方法や判定方法の基準化を何とかして決めたいということがありました。これによって、そのころ虚血性心疾患に関する薬物療法が出てまいりましたので、その判定にも使ってみようということがありました。

これは間違っているかもしれませんが、最初は木村先生にお願いして、久留米の木村登先生、本日も出席の新谷先生、亡くなられました村尾先生、そちらにおいでになる村山先生、それから私、大阪医科大学の関先生、本日もお見えになっている福田先生、当時早くもアイソトープを使っておられた住友病院の宇佐美先生、大阪府立成人病センターの戸山先生、こういった方々が発起人(図3)となり、木村先生が中心となってやっていただいたわけです。こちらが木村先生で、奥様がお見えになりまして、私もこのへんについて、山田先生がこちらにおられます。これはそのころありました志摩カンファレンスの打ち合わせ会の際の写真です。これは木村登先生で、もう少し古くて、私も行きましたが昭和42年にウィーンでベクトル心電図の研究会有りましてその写真です。これは47年だったと思いますが、木村先生に呼んでいただきましてソ連に行って、タシケントかサマルカンドのどちらかだと思いましたが、そこへ行きましたときで、こちらは亡くなられた島本先生で、こちらは木村先生です。このころは木村先生はいつもたばこを持って、次から次へと吸っておられた時代だったと思いますが、こんなお若い時代がございました。

こういったことで、第1回が昭和50年8月9日に経団連会館で行われました(図4)。そのときの発起人

図 4

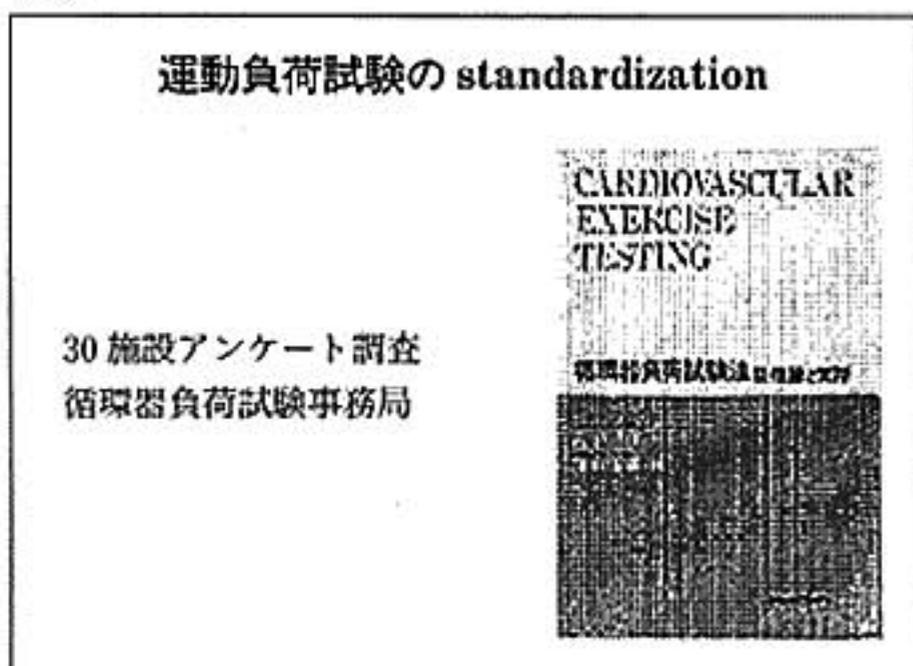
## 第1回循環器負荷研究会

日時 昭和50年8月9日(土)am 10:00~pm 7:00  
場所 経団連会館10階1001号室  
演題(発表20分, 討論20分)

1. 仰臥自転車エルゴメーターを用いた狭心症の運動負荷試験  
日大第1内科 ○金沢正邦, 岸田 浩, 多島信彦
2. 負荷心電図検査法の病態生理学的基盤について  
大阪医大第1内科 ○関 一郎, 福田市蔵
3. 運動負荷後のST-T変化についての検討—主として血行動態面から—  
久留米大学木村内科 ○戸嶋裕徳, 片山文路, 古賀伸彦, 三木延茂
4. Multiple Load Testによる心疾患患者の心機能判—TreadmillとBicycle ergometer—  
昭和大学第3内科 ○藤田良範, 宇城信吾, 長谷川武志, 林 正博
5. モナクル型エルゴメーターによる多段階負荷法について  
住友病院内科 ○栗原 正, 宇佐美暢久, 成田充啓, 瓦谷仁志
6. Multistage treadmill exercise testの酸素消費量—Bruce原法及びその修正法—  
名古屋大学中央検査室 ○外畑 巖, 第一内科 金井友義, 石川征雄  
本会の運営として年2回(2月, 8月)に開催し, 出席者は施設会員と会員(エキスパート)とする。

の研究機関が6つの演題を20分ずつ発表しまして、討論を20分とったという、先ほど述べました前川先生のアゴラの広場という調子で始めたわけです。大阪医大の関先生、久留米の戸嶋先生、昭和の藤田先生、住友病院の宇佐美先生のところへ、そして名古屋大学の外畑先生です。こういうことがあって、大会の運営としては年2回、原則として2月と8月の土曜日に開催する。そして出席者はclosedで施設会員と、expertは施設に関係なしに会員として呼び出すということで、このときから全面的にエーザイさんがバックアップして下さいました。2回目は新谷先生のお世話で、ここからエーザイ本社がよく使われるようになりましたが、やはり20分で、このときは特別講演で順天堂の体育学部の生理の教授であられました石河先生に「生理学から見た運動負荷」ということで1時間ほどお話しただいて、これは皆様大変役に立った

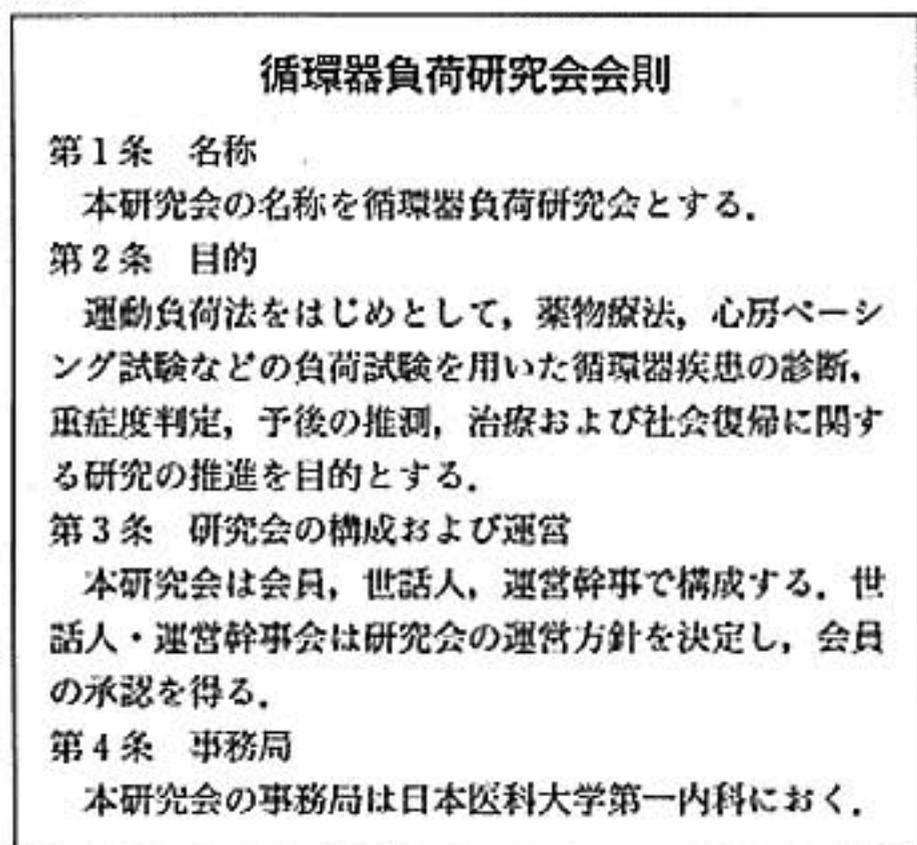
図 5



と思います。3回目は東大の村尾先生が世話人をなさいました。このときは特別なことがございまして、そのころは運動負荷しかやっておりませんでした。運動負荷試験で死亡、不整脈、ショックが起こったケースを各施設から出していただきました。こういうことは学会等では出てこないことですが、18~19の施設から出まして、死亡したという施設がいくつかあります。東大もございましたし、久留米もございましたし、東京女子医大もありました。この内容は「心臓」のほうにも出ておりますし、後で出しますが、私どもが福田先生と編集しました「循環器負荷」という本にも出ております。これがそうです(図5)。この本の中に、内容ではなく、どこがどういうものがあつたかということだけがアンケート調査の結果に出ております。4回目は私がしまして、このときは名古屋大学の体育の先生である松井先生に「運動負荷と循環系の反応」ということでお話しいただきました。5回目で初めて大阪へまいりまして、戸山先生に世話人になっていただきました。このときは主流がマスターでしたから、マスターの負荷試験の判定基準ということと冠動脈造影との関係ということをアンケートで調査しました。特別講演は新谷先生に「運動負荷心電図の判定基準」ということでお話しいただきました。

飛びまして、第9回からは、このころになりますと参加したいという施設が増えてまいりました。しかし、木村先生のお考えで、参加者は100人以内にしたということで、したがって1施設2人ならば50施設までだということ、かなり厳しい選定がありまして、まだそのぐらいだったと思います。エーザイの講堂に十分入るという程度でやっておりまして、それでも50施設もあるため演題は非常に増えてしまいましたので、安田先生も大変困られまして、シンポジウムのかたち

図 6



にされて、テーマを決めて、これに関係するものだけ選ぶというかたちにされました。11題に絞られて、何とかうまく時間内にできました。第10回は本日と同じように特別の事態です。ここは新谷先生が世話人になられ、ホテルオークラでいたしました。シンポジウムは村山先生が座長で7題、もう一つは外畑先生と紅露先生で4、5題ございました。その他に特別講演として、初めてアラバマ大学のSheffield先生に「Exercise Testingの進歩」ということでお話しいただきました。ここから順番に行きまして、飛びまして、第16回は春見先生がされまして、このときは全てをパネルのかたちで、これも別冊がありますのでご覧になるとわかると思いますが、「循環器負荷試験の将来像」ということで、このときに皆様が夢物語をお話しになったのだと思います。そのときのアンケート調査、Standardizationということ、これを事務局に検討していただきましたのが、福田先生と一緒に作りました本の中に、先ほどの事故防止の問題とともに入っております。もう一つは春見先生が中心になられまして、事務局がこういった先生方です。全て本日ご出席ですが、この先生方が「Exercise Standards」という、これは翻訳ですが、非常に良くできたアメリカの本の翻訳ができております。エーザイさんが著作権を持っているはずですから、エキサピタメディカで出ているのですが、まだあるかどうかはわかりません。だんだんと世の中が変わってまいりまして、こういう会則をしっかりとしなければいけないということになって、こういう4条からなる会則を作りました(図6)。事務局が日本医科大学第1内科に置かれております。その

図 7

## 循環器負荷研究会

## 世話人

村尾 覚, 新谷博一, 水野 康, 戸山靖一, 戸嶋裕徳,  
安田寿一, 春見建一, 杉本恒明, 外畑 巖, 村山正博,  
早川弘一, 下村克朗, 道場信孝, 片桐 敬, 杉下靖郎,  
三浦 博, 谷口興一, 中野 赧, 齋藤宗靖

## 運営幹事

岸田 浩, 西島宏隆, 横田充弘, 吉岡公夫, 川久保 清,  
野原隆司, 山辺 裕, 武者春樹, 橋本 通

途中ですが, 世話人と運営幹事ができまして, こういう方達です(図7). 皆様のお手元にあるプログラムの表紙裏に載っておりますのが, 新谷先生, 戸山先生といった方々は, 皆さんお年になりましたので名誉会員になってしまいまして, 実際の世話人はむしろこちらのほうの方々になっているのではないかと思います. そして, 実際には運営幹事のほうでこの会が運営されております. これは杉下先生が会長のごときで, 偶然こんな写真が私の手元にあったので出しました. これがアゴラの広場で, 「心臓」の第1巻・第1号に載っておりますが, ここの大事なことは, 当時日本は本当に貧しい国でしたから, 何もできなかったということです. 本当にペーパーと鉛筆でしなければいけないような時代だったのですが, 自然科学は実証の学問なので考えだけではいけないということで, 形而上学的に, 勝手な哲学的なことをやっていたはいけません. そのためには精密な実験が必要であり, そのためには経済力が要するということが, 当時はなかなか望めそうもなかったのですが, 現在は世界に冠たる経済国になり, これができるようになりまして, 皆様は非常にいろんな

図 8

## 御指導をうけた先生方(敬称略)

名古屋大学	勝沼精蔵, 日比野 進, 豊嶋英雄, 山田和生
京都大学	前川孫三郎, 高安正夫, 早瀬正二
東京大学	美甘義夫, 小林太刀夫, 伊藤良雄, 村尾 覚, 春見建一
日本医科大学	木村栄一, 早川弘一
東京医科歯科大学	武内重五郎, 佐野豊美, 谷口興一
大阪大学	阿部 裕, 戸山靖一
久留米大学	木村 登, 戸嶋裕徳
大阪医科大学	原 享, 福田市蔵
秋田大学	金澤知博

ことが実証できるようになったのだと思います. それをお考えになって, ますます発展していただきたいと思います.

これは私が今日ある先生方, 勝沼先生, 日比野先生, 豊嶋先生, 山田先生, こちらは直接指導を受けた先生です(図8). また, 京都の前川先生, 高安先生には大変可愛がっていただきました. 岐阜の教授になられた早瀬先生, 東京大学では若いころに美甘先生, 小林太刀夫先生, 伊藤良雄先生, 村尾先生, 春見先生に大変ご指導を受けました. 当然, この会としては日本医科大学, 木村先生には本当に公私共にいろいろお世話になりました. 大阪大学では阿部先生, 戸山先生, 久留米の木村先生, こういった先生方に大変お世話になりまして, 今日があるわけです. これと同じように皆様方も立派な先生方が先輩におられますから, その先生方のご指導をうまく受けて立派な方になっていただくとありがたいと思っております. 以上です.

## 循環器負荷研究会 50 回の演題からみた 本領域での興味あるテーマの推移

上嶋健治\*

循環器負荷研究会は昭和 50 年 8 月の第 1 回開催以後、原則として年 2 回開催され、平成 12 月 8 月まで 25 年間に 50 回の開催を数えたこの領域での草分け的研究会である。本研究会で発表された一般演題やシンポジウムなどのテーマから運動心臓病学の興味ある領域の変遷を検討した。

まず、第 1～50 回の研究会をほぼ 5 年単位で、1) 1～10 回(I 期；ただし第 10 回は一般演題の公募はなし)、2) 11～20 回(II 期)、3) 21～30 回(III 期)、4)

31～40 回(IV 期)、5) 41～50 回(V 期)に分け、各時期毎に発表された一般演題が、1. 診断法・予後、2. 核・心エコー・薬物、3. 呼気ガス分析・乳酸・心不全、4. 非虚血性心疾患・不整脈、5. 運動療法、6. 心拍応答・血圧反応、7. その他、のどの領域に属したかを分類した。また、企画されたシンポジウム・パネルディスカッション・統一テーマなどに取り上げられたテーマも同様に各時期毎に分類し、趨勢を検討した。

その結果、まず一般演題の総数は、797 題で I, II,

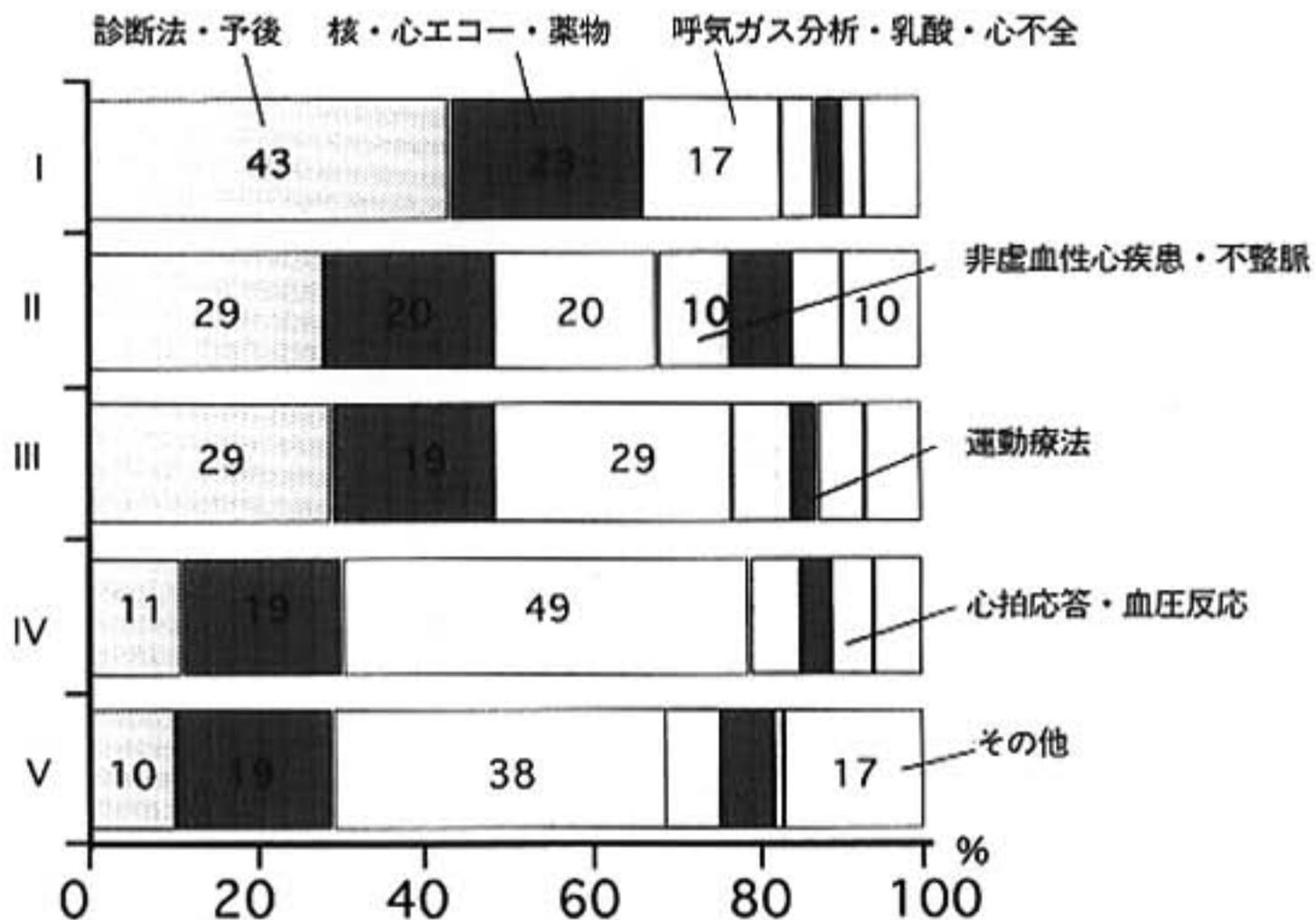


図 1 循環器負荷研究会の一般演題のテーマの推移

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

Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ期に各々, 70, 145, 149, 238, 195 題が発表された。特に最近ではシンポジウムなどを含めると毎回 20 から 30 題の演題の発表があり, この分野では小規模な循環器関連学会を凌駕する演題数である。

また, 本研究会の興味ある領域として, 「診断法・予後」はⅠ, Ⅱ, Ⅲ期には各々 42, 29, 29 % あったが, Ⅳ, Ⅴ期には各々 11, 10 % と漸減した。一方, 「呼気ガス分析・乳酸」はⅠ, Ⅱ期には各々 17~20 % あったが, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ期には各々 29, 49, 38 % と増加した。「核・心エコー・薬物」はいずれの時期も約 10 % を占め, 「非虚血性心疾患・不整脈」, 「運動療法」, 「心拍応答・血圧反応」はいずれの時期も約 5 % の発表があった。さらに「その他」に属する演題は, Ⅰ~Ⅳ期はいずれも 10 % 以下であったが, Ⅴ期には 17 % に増加した。しかし, 現在脚光を浴びている分子生物学や遺伝子医学に関する発表は殆どなかった(図 1)。

シンポジウムなどの企画のテーマもⅠ, Ⅱ期には「診断法・予後」が多く, Ⅳ, Ⅴ期には「呼気ガス分析・

乳酸・心不全」が多い傾向にあった。しかし, 企画上テーマの重複を避けるためか, 一般演題ほどその傾向は顕著ではなかった。

約四半世紀前には運動負荷試験の診断法や意義を問うことが運動心臓病学の主たるテーマであった。また, 安全性と診断能を高めるための工夫が競ってなされ, それらの発表が相次いだ。近年, 呼気ガス分析をはじめ心不全に関するテーマが主流となり, この傾向は続く可能性がある。心臓核医学, 心エコー, 薬物負荷, 非虚血性心疾患, 不整脈, 運動療法, 心臓リハビリテーションなどの領域はほぼ一定の割合で継続して研究される分野と言える。また, 最近「その他」に属する研究テーマが増えたことは, 領域の細分化がさらに進んだことが考えられる。分子生物学や遺伝子医学に関するテーマはあまり取り上げられてこなかったが, 今後, 他のパラメータとの関わりから運動心臓病学の課題となる可能性がある。

## 軽度運動負荷により急激に心拍数が 増加する心房細動の運動耐容能 心房細動に対する運動療法の可能性

安達 仁\* 櫻井繁樹\* 伊藤幸子\* 鶴谷英樹\* 平辻知也\* 伊藤 至\*  
関口 誠\* 河口 廉\* 高間典明\* 窪田彰一\* 瀬田享博\* 磯部直樹\*  
深澤 浩\* 外山卓二\* 内藤滋人\* 星崎 洋\* 大島 茂\* 谷口興一\*

心房細動(Afib)患者の主訴のひとつに労作時の動悸感がある。安静時の心拍数が正常であるにもかかわらず、軽労作にて心拍数が異常に増加する症例が時として認められ、このような症例では労作時の動悸感を特に強く訴える。Afib例における労作時の房室伝導は自律神経活性に依存する<sup>1)</sup>ため、これらの症例では交感神経活性の異常亢進が存在するものと思われる。運動耐容能低下例では安静時の交感神経活性が亢進していることが多い。運動耐容能の低下を交感神経活性の亢進により代償しているものと考えられる。そこで、今回、心房細動例における軽労作時の心拍応答の異常が、運動耐容能や運動中の心機能に関連するか否かを検討した。

### § 方法

$\beta$ 遮断薬を服用していないAfib 36例を対象とした。1分間あたり10 wattずつ増加するランプ負荷を用いた心肺運動負荷試験を行って心拍応答を観察するとともに、運動耐容能の指標としてanaerobic threshold(AT)とpeak  $\dot{V}O_2$ を、運動中の心機能の指標として最高酸素脈と $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeを評価した。0 wattから20 watt負荷までの1分間あたりの心室レート増加度に対する最大負荷直前1分間の心室レートの増加度が0.8以上2未満の正常群(C群:n=11, 平均年齢58.2歳)と0.8未満の過剰反応群(E群:n=25, 平均年齢62.7歳)とに分類し、2群間のこれらの指標を比較検討した。基礎疾患は拡張型心筋症10例(C/E=2/8)、心臓弁膜症10例(C/E=1/9)、虚血性心疾患8例(C/E=3/5)、高血圧3例(C/E=2/1)、lone Afib 5例(C/E=3/2)である。年齢およびジギタリス・ベラパミ

ルの使用頻度に差はなかった。

### § 結果

安静時・AT時・最大負荷時の心拍数は両群で有意差はなかったが20 watt時の心拍数はC群(103.9/min)に比しE群(124.0/min)で有意( $p<0.05$ )に高かった。%AT, % peak  $\dot{V}O_2$ はE群(75.6%, 59.0%)でC群(83.3%, 76.8%)に比して有意(それぞれ $p<0.05$ , 0.01)に低かった(図1)。最高酸素脈もE群で有意( $p<0.01$ )に低値であった(図2)。また図3に示すごとく、 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeはE群で有意( $p<0.01$ )に高値を示した。

### § 考察

今回の検討より、軽労作において心拍数が過剰に亢進する心房細動例は正常な心拍応答を示す症例よりも運動耐容能と運動中の心機能が低下していることが示された。

心房細動において心室レートを決定しているのは房室結節の伝導性である。房室伝導は自律神経活性により制御されている<sup>1)</sup>ため、軽労作で心室レートが増加しやすい例では安静時および低強度運動レベルにおける交感神経活性が賦活化されているものと思われる。

本検討において使用したanaerobic thresholdとpeak  $\dot{V}O_2$ は言うまでもなく運動耐容能の指標であり、最高酸素脈と $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope<sup>2)</sup>は運動中の心機能を反映する指標である。これらの指標は慢性心不全時に低下する指標であることより、本検討のE群は心不全に近似した状態であるものと思われる。それに対する代償機序として交感神経活性が亢進し、そのために房室伝導が亢進しやすい状態であったものと考えられる。

ところで洞調律に戻せない心房細動の治療目的はレ

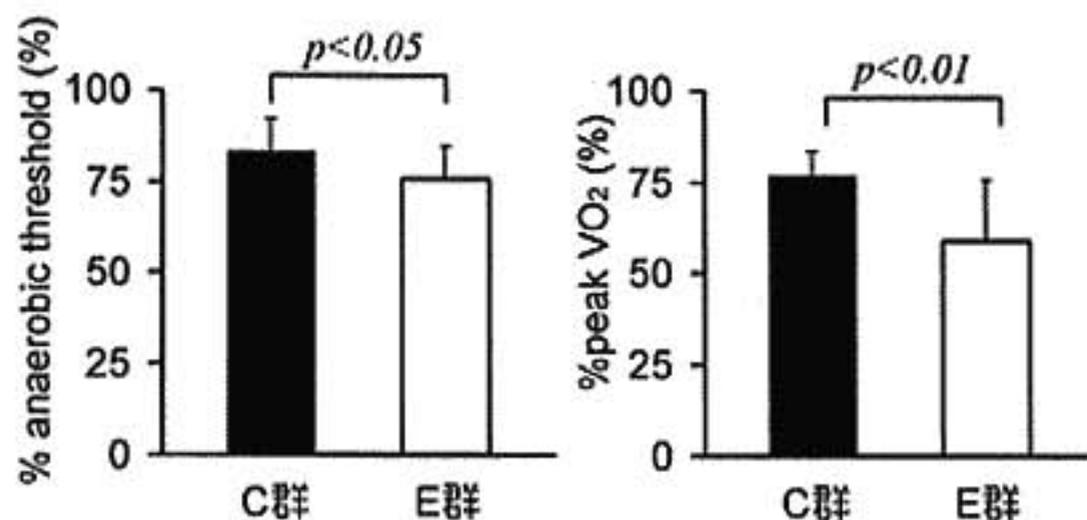


図1 心拍応答の違いによる運動耐容能の差異

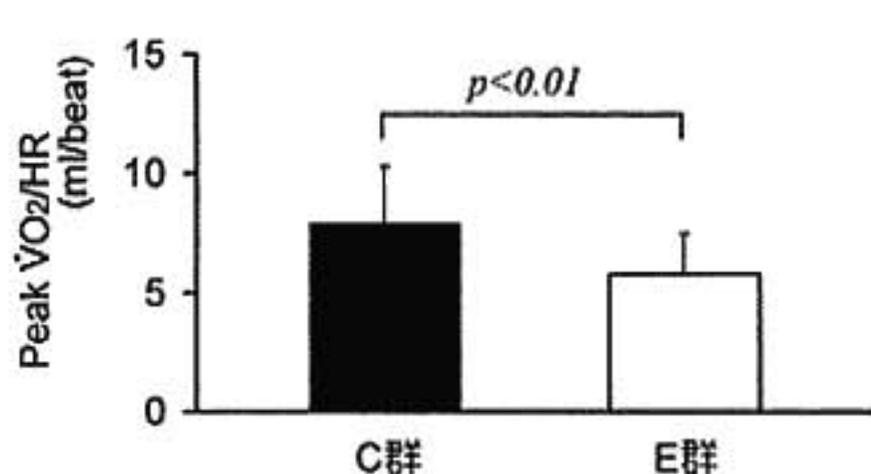


図2 心拍応答の違いによる最高酸素脈の差異

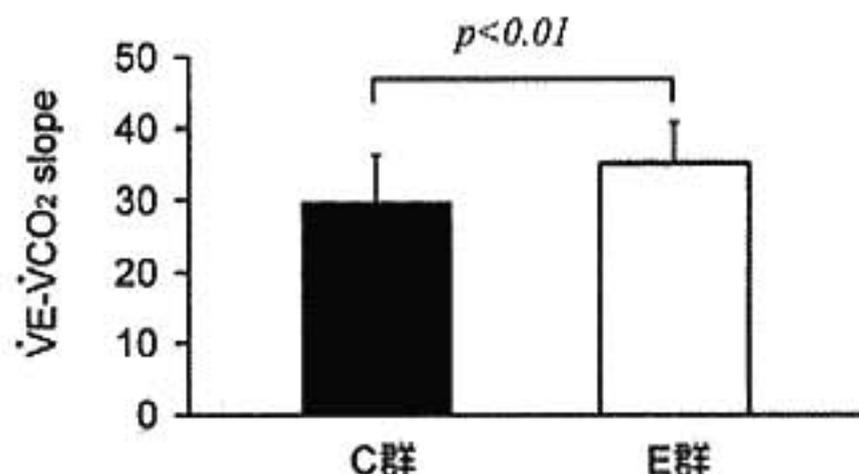


図3 心拍応答の違いと $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slope

ートコントロールである。そのためにジゴキシン、ベラパミル等房室伝導を抑制する薬物が使用されるが、これらの薬剤のみでは運動時の心室レートをコントロールできないことがある。そこで、さらに労作時の交感神経活性遮断のために $\beta$ 遮断薬を使用<sup>3)</sup>したり、最近では房室結節にアブレーションを加えて伝導機能を修飾した後にペースメーカーを植え込みレートコントロールを行う試み<sup>4)</sup>がなされ、良好な結果が得られている。また、近年、運動療法も、交感神経活性安定化作用を有することが明らかにされてきている。このことは、運動療法が心房細動例の労作時のレートコントロールに有用な効果を発揮する可能性があることを示唆すると思われる。

## § 文献

- 1) Prystowsky EN, Benton W Jr., Fuster V, et al : Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996 ; 93 : 1262-1277
- 2) 安達 仁, 小坂橋紀通, 直田匡彦, ほか : 心不全患者における運動中の心機能は運動療法により改善する. *循環制御* 1997 ; 18 : 337-340
- 3) Atwood JE, Myers J, Quaglietti S, et al : Effect of betaxolol on the hemodynamic, gas exchange, and cardiac output response to exercise in chronic atrial fibrillation. *Chest* 1999 ; 115 : 1175-1180
- 4) Brignole M, Menozzi C, Gianfranchi L, et al : Assessment of atrioventricular junction ablation and VVIR pacemaker versus pharmacological treatment in patients with heart failure and chronic atrial fibrillation : a randomized, controlled study. *Circulation* 1998 ; 98 : 953-960

## 内皮依存性血管拡張反応を改善する ACE 阻害薬キナプリルの，運動耐容能 および反応性充血に対する急性効果

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

### § 背景および目的

心不全患者においては，運動中の活動筋への血流増加が不十分であることが一因となり，運動耐容能が低下すると説明される。Drexler ら<sup>1)</sup>は ACE 阻害薬 cilazapril の短期投与によっては運動耐容能の改善は得られないと報告した。これは cilazapril の短期投与では血管組織のレニン・アンジオテンシン系に十分な影響を及ぼすに至らないためと考えられた。一方，BANFF study<sup>2)</sup>では，組織特異性の高い ACE 阻害薬 quinapril が 2 カ月間の投与により内皮依存性の血管拡張を改善させ，これに対し enalapril や angiotensin II 受容体拮抗薬 losartan はこの作用を有さなかった。すなわち組織特異性の高い quinapril には短期間の投与で血管拡張能を改善させる可能性が考えられる。

本研究では，組織特異性をもつとともに内皮依存性血管拡張反応を改善する特徴を有する ACE 阻害薬 quinapril の単回投与が，運動筋血液量，反応性充血および運動耐容能に与える効果を検討した。

### § 対象および方法

対象は，陳旧性心筋梗塞 8 例，狭心症 1 例，僧帽弁狭窄症 1 例，糖尿病 1 例の計 11 例で全例男性であった（年齢：61±6 歳，左室駆出分画：50±12%）。座位自転車エルゴメータによる 1 分間 10 W 増の多段階漸増負荷を行い，嫌気性代謝閾値(AT)，最高酸素摂取量(peak  $\dot{V}O_2$ )を決定した。また同時に，近赤外線分光法(NIRS)を用い，運動中の右大腿外側広筋部において血液量を反映する全ヘモグロビン量(total-Hb)，酸素

化ヘモグロビン量(oxy-Hb)を測定した。反応性充血は静脈閉塞 NIRS 法を用い，右大腿部に巻いたマンシエットを体血圧より 50 mmHg 高く 5 分間加圧後，60 mmHg に急速に減圧し，流入する oxy-Hb 量を測定した。これらを，baseline(B)・placebo(P)・quinapril(Q)投与下の 3 回行い，比較検討した。quinapril は，10 mg(収縮期血圧 100 mmHg 以下においては 5 mg)の単回投与とし，上記の測定は，投与 1 時間後に行った。

### § 結果

心拍数は B 群，P 群，Q 群の 3 群間に有意差なく，収縮期血圧(mmHg)は Q 群が有意に低値を示した(B：137±20，P：135±18，Q：127±1，B vs Q および P vs Q，いずれも  $p < 0.05$ )。AT(ml/kg/分)および peak  $\dot{V}O_2$ (ml/kg/分)はいずれも 3 群間で有意差を示さなかった(AT B：13.5±2.4，P：13.5±2.4，Q：12.8±2.6)(peak  $\dot{V}O_2$  B：21.1±2.2，P：20.5±2.3，Q：20.3±3.0)。また運動中の運動筋の血管拡張を反映する運動筋血液量の増加度( $10^{-3}$  AU)も有意な変化を示さなかった(B：6.2±3.0，P：4.9±1.9，Q：5.2±1.2，n.s.)。

反応性充血における oxy-Hb の阻血解除後 1 分間の流入量( $\times 10^{-3}$  AU)も 3 群間で有意差を示さなかった(B：29.6±16.4，P：33.2±20.2，Q：31.3±18.9，n.s.)。次に反応性充血における阻血解除後 oxy-Hb の流入量の阻血解除後の時間による差を検討するため，圧迫解除後 10 秒間と，10 秒から plateau に達するまでの 2 相にわけ(図 1)，oxy-Hb の変化度をそれぞれ 3 群間で比較した(図 2)。その結果阻血解除後 10 秒間の oxy-Hb の流入量( $\times 10^{-3}$  AU)は quinapril 投与により有意に減少し(B：15±10，P：14±9，Q：12±7，B vs Q および P vs Q，いずれも  $p < 0.05$ )，10 秒から

\*国立水戸病院内科

(〒310-0035 水戸市東原 3-2-1)

\*\*筑波大学臨床医学系内科

(〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1)

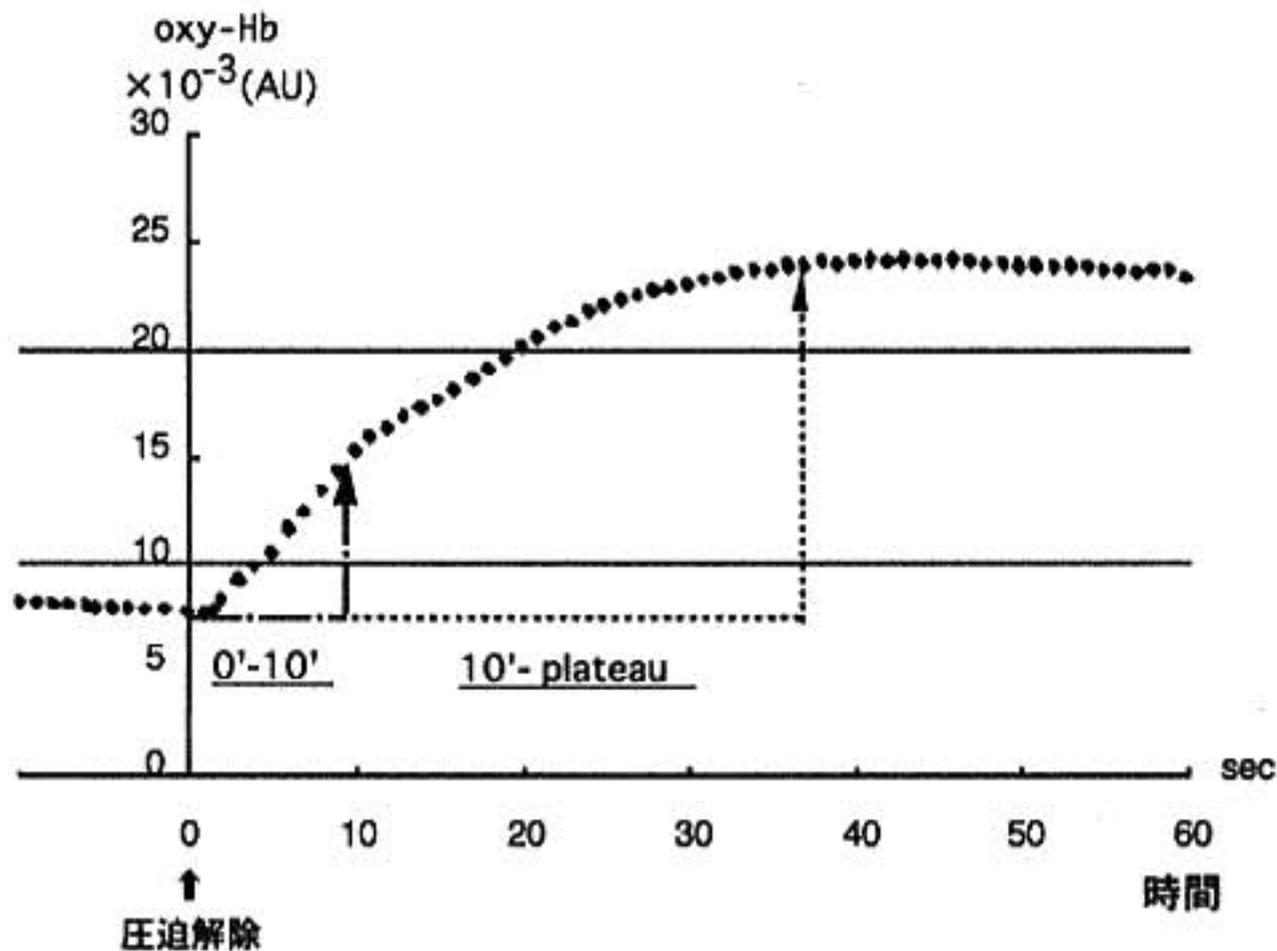


図 1 反応性充血における圧迫解除後 60 秒までの oxy-Hb の変化(58 歳, 男性, 陳旧性心筋梗塞)

反応性充血 oxy-Hb の直後から 10 秒までの変化量

反応性充血 oxy-Hb の 10 秒後から plateau までの変化量

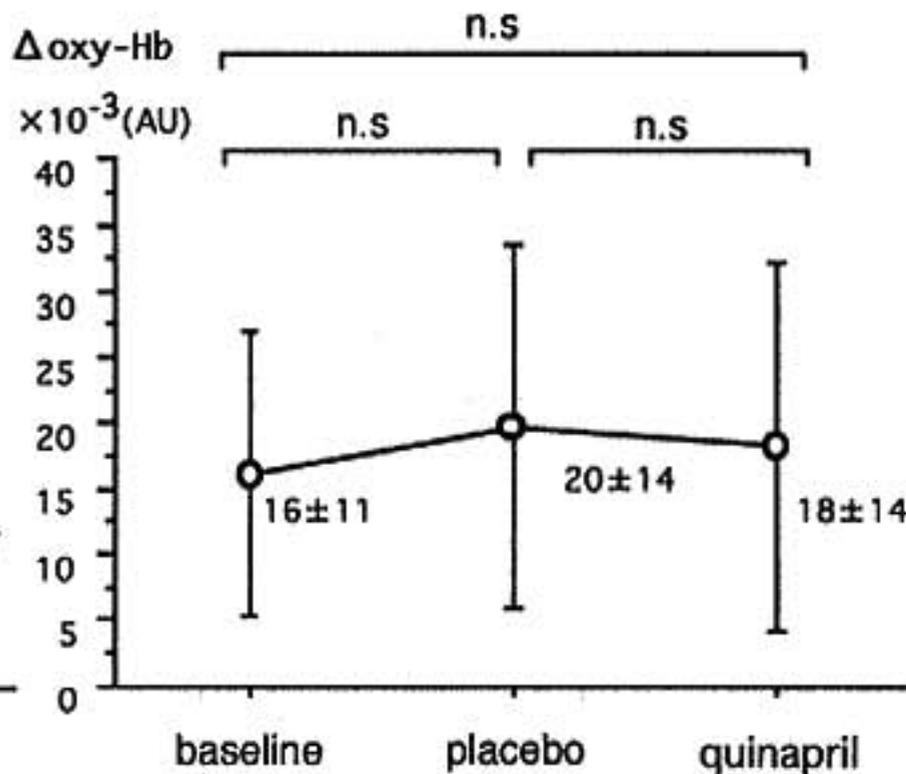
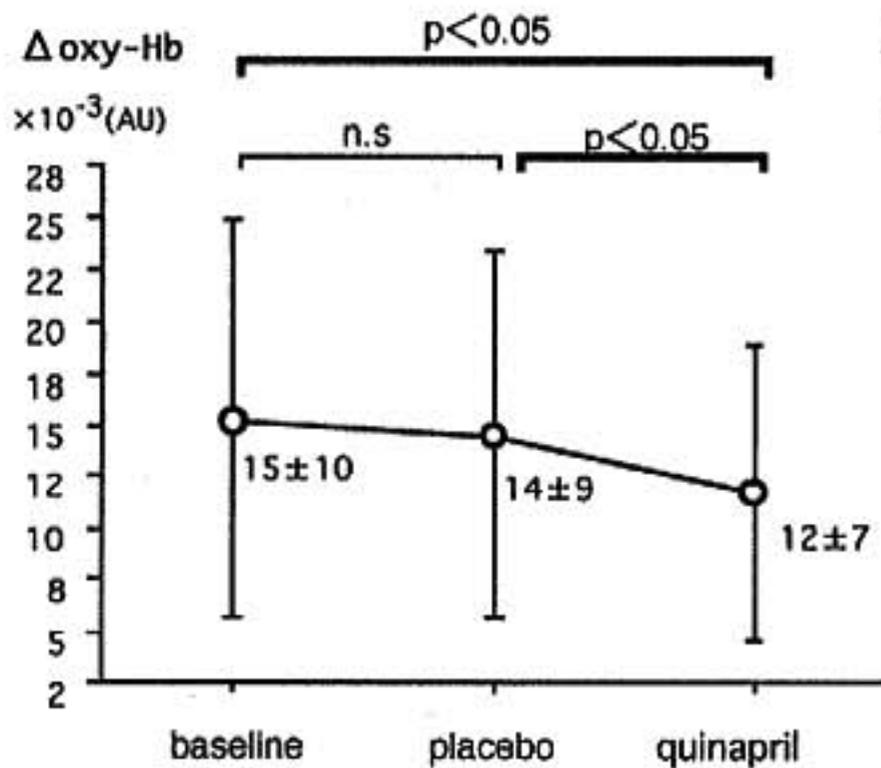


図 2 反応性充血の阻血解除後 10 秒まで(左), および 10 秒から plateau まで(右)の oxy-Hb の変化度

plateau に達するまでの流入量は有意な変化を示さなかった(B: 16±11, P: 20±14, Q: 18±14, n.s.), すなわち, quinapril 投与による反応性充血の血液流入量は初期には減少したが, 後期には変化を示さなかった。

§ 考察

心疾患患者において, 骨格筋への血液灌流低下が運

動耐容能の低下を来していることが示唆されているが, 中でも内皮を介した血管拡張能の低下が関与する可能性がある<sup>3)</sup>. 本研究において, 組織特異性が高く内皮依存性血管拡張反応を改善するという特徴を有する ACE 阻害薬 quinapril の単回投与によっては, 運動中の骨格筋血液量や運動耐容能の指標である嫌気性代謝閾値, 最高酸素摂取量のいずれも変化を示さなかった。

一方、反応性充血における2つの時相で quinapril によって異なる変化が観察された。すなわち quinapril 投与により、圧迫解除後10秒までの oxy-Hb の増加は抑制され、10秒から plateau に達するまででは oxy-Hb は有意な変化を示さなかった。

一般に内皮依存性拡張は flow-dependent であり、血流による shear stress(ずり応力)が内皮に NO などの血管拡張物質を放出させ、血管拡張する。圧迫解除後10秒までに oxy-Hb の増加が抑制されたのは、quinapril 投与前後の体血圧の低下に示されるように、骨格筋以外の血管拡張により筋内に流入する血液量が減少したためと考えられる。しかし10秒までの oxy-Hb の増加が制限されているにもかかわらず、10秒から plateau までは流入する血液量の減少はみられなかったことより、内皮依存性血管拡張反応がこの時相において改善したという可能性が考えられた。

## § 結語

組織特異性の高い quinapril においても、単回投与によっては、運動中の骨格筋血液量や運動耐容能の指標である嫌気性代謝閾値、最高酸素摂取量いずれも変化を示さなかったが、反応性充血における血管拡張性

に変化が観察された。

今後長期投与による内皮依存性血管拡張反応の改善が、運動耐容能にもたらす効果について検討を進めたい。

## § 文献

- 1) Drexler H, Banhardt U and Meinertz T: Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1989; 79: 491-502
- 2) Anderson TJ, Elstein E and Haber H: Comparative study of ACE-inhibition, Angiotensin II antagonism, and Calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-66
- 3) Hornig B, Maier V and Drexler H: Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 93: 210-214

## 肥大型心筋症における 左室拡張末期圧の運動応答

武市康志\* 井澤英夫\* 石木良治\* 西澤孝夫\* 曾村富士\* 重村一成\*  
河村大誠\* 梅田久視\* 野田明子\* 岩瀬三紀\* 横田充弘\*

### § 目的

肥大型心筋症(HCM)は、左室拡張機能障害と正常あるいは亢進した左室収縮期駆出機能の特徴としている。通常、左室拡張末期容積(LVEDV)の増大は、左室拡張末期圧(LVEDP)上昇を伴っている。したがって、LVEDPは左室拡張機能の指標として用いられている。しかし、左室の肥大、線維化等によりLVEDVの増大なしにLVEDPが上昇することがある。動物実験では、圧負荷肥大心により、運動中のLVEDPが上昇することが知られているが、HCM患者において、運動中のLVEDP変化を詳細に報告した例はない。今回我々はHCM患者における臥位自転車エルゴメーター運動時の経時的LVEDP変化を検討し、運動時の左室機能応答について詳細に検討した。

### § 対象および方法

対象はHCM 20例と正常コントロール5例である。左室内にマイクロマノメーター付きカテーテルと肺動脈にスワンガンツカテーテルを留置し、症候限界性臥位エルゴメーター負荷試験を行った。負荷は25ワットより開始し、3分ごとに25ワットずつ増加した。心拍数および持続的に計測した左室圧波形よりLVEDP、心筋収縮の指標として左室圧の一次微分の最大値(LV dP/dt max)を、また心筋弛緩特性の指標として時定数T 1/2を測定した。同時に心エコーにて左室内径を経時的に測定した。

我々はHCM患者の運動負荷中のLVEDPの変化には2つの異なるパターンを認めた。運動負荷中を通じてLVEDPが漸次増大を示した患者群をグループIとし、運動開始後漸次増大し、その後漸減する患者

群をグループIIと群別した。

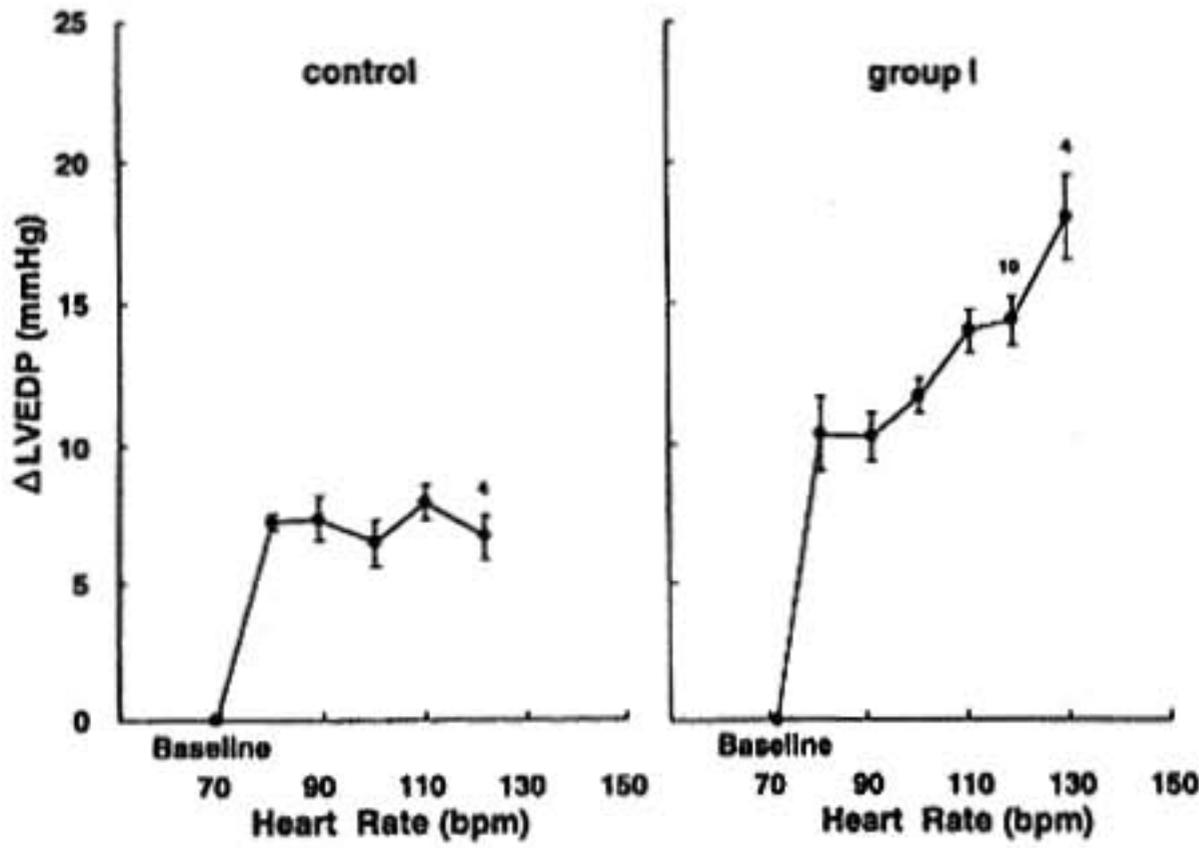
### § 結果

Bモード心エコーにて求めた心室中隔壁厚はコントロール群(グループC)で平均 $10 \pm 1$  mm, グループIで平均 $20 \pm 4$  mm, グループIIで平均 $17 \pm 1$  mmで有意にグループIで大であった。またWigleらによるLVHスコアはそれぞれ $6 \pm 1$ と $4 \pm 1$ でグループIで有意に大であった。左室駆出率(EF)は3群間の有意差を認めなかった。

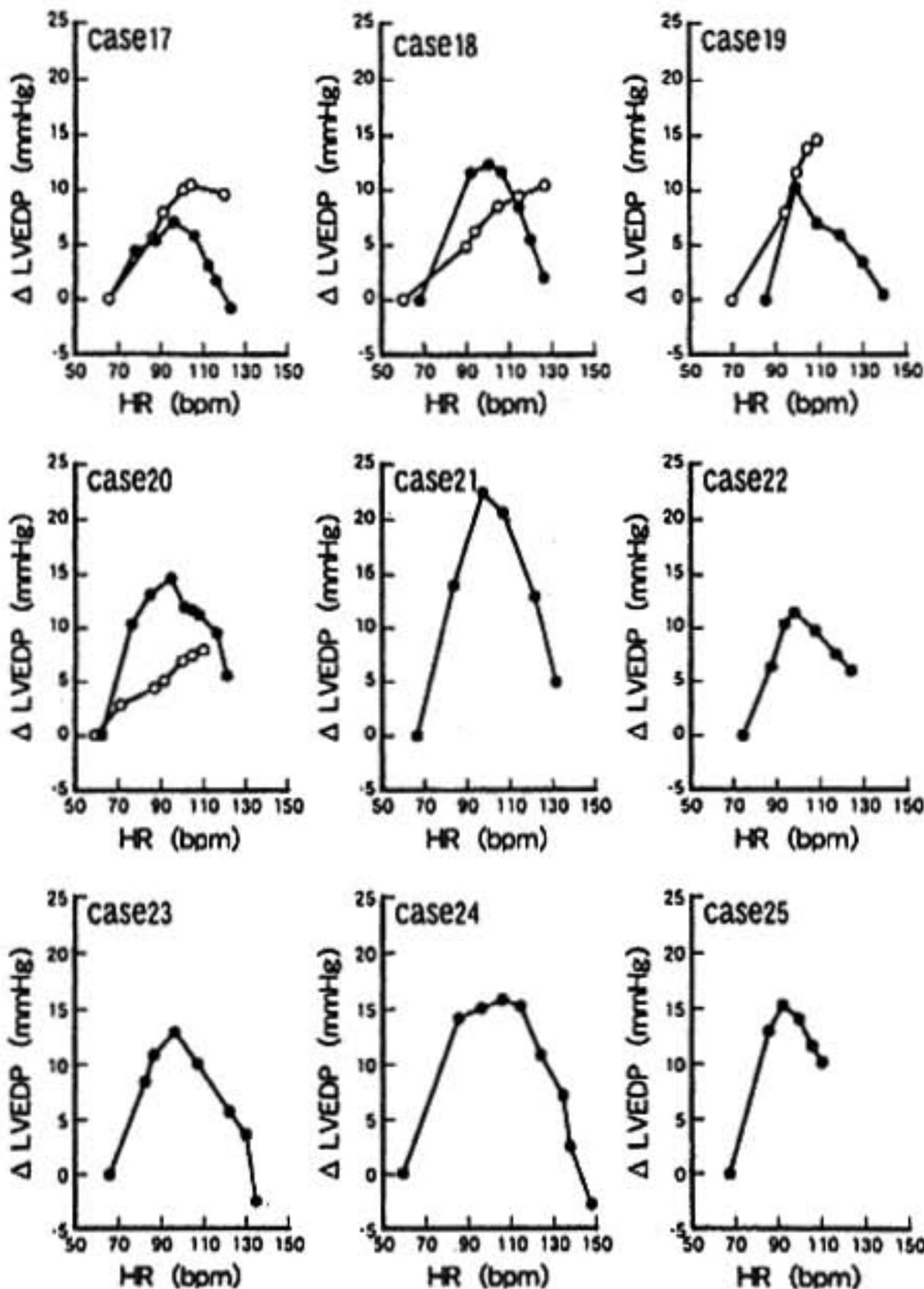
コントロール群ではLVEDPは運動開始後HR 80 bpm付近で、ほぼプラトーに達した。グループIでは運動負荷中を通じてLVEDPが( $12 \pm 5$  mmHgより $28 \pm 8$  mmHg)と漸次増大を示した(図1)。一方グループIIでは運動開始後漸次増大し( $14 \pm 4$  mmHgより $27 \pm 5$  mmHg)、その後漸減( $16 \pm 3$  mmHg)した。LVEDPが運動負荷にて二相性を示したグループIIのうち無作為に選んだ4例に引き続きプロプラノロールを投与した後、同一強度の運動負荷テストを行ったところ、運動負荷中のLVEDPの二相性変化は消失し、グループIと同程度まで上昇した(図2)。

運動負荷中の左室拡張末期径はグループI, IIにて有意に減少したが、グループ間で差を認めなかった。左室収縮末期径も同様の傾向を示し、グループI, IIにて有意に減少したが両群間に差は認めなかった。

3グループともに、心拍数と収縮特性を示すLV dP/dt maxの間には運動負荷中に強い相関が認められ、運動負荷による心拍数増加に伴いLV dP/dt maxは増加を示した。特にグループIIではベースラインよりの増加率が( $124 \pm 48$ %)とグループIおよびグループCに比べ有意に大であった。LV dP/dt maxは前負荷の影響をうけるが、LVEDPの低下が始まるcritical HRを超えても運動終点まで漸増したことより、真の



◀図1 運動時 LVEDP 変化  
左図コントロールおよび右図  
グループ I



◀図2 グループII全例における運動  
時 LVEDP 変化  
プロプラノロール投与前(●)  
および投与後(○)

収縮性の増大を示唆する。またこの LV dP/dt max の顕著な増大はプロプラノロールの投与をした 4 例では、有意に抑制された。

弛緩特性を示す T 1/2 はベースラインにおいてグループ I, II いずれもグループ C に比較し有意に延長していた。また運動負荷中の心拍数と T 1/2 との間には強い相関が認められた。特にグループ II では運動負荷による T 1/2 の短縮はグループ I より有意に大きく、グループ C とグループ I の中間のパターンを示した。なお、この変化もプロプラノロールの投与をした 4 例では、有意に抑制された。

## § 考察

今回我々は HCM 患者の運動負荷中における LVEDP の変化に明らかに相異なる 2 つのパターンを見出した。肥大の程度が大であるグループ I では運動負荷中を通じて LVEDP が漸次増大を示した。これに対して、肥大の程度が小であるグループ II では運動開始後、LVEDP が一旦上昇するもののその後漸減を示した。この二相性の LVEDP の変化は LVEDP が低下し始めた後も LV dP/dt max の上昇を伴い左室収縮性の明らかな増大を示唆した。HCM において心筋虚血がその病態生理に重要な役割をになっていることが数多く報告されている。グループ I の漸増する LVEDP 変化は、虚血の関与が大と思われる。一方、グループ II においては、運動開始後に心筋虚血が惹起されるものの、critical HR 後に、改善したものと推測される。グループ II の二相性の LVEDP の変化は  $\beta$  遮断薬のプロプラノロールの前処置で消失したことより、この 2 群間における血行動態の差異の機序のひとつに冠血流に影響を及ぼす交感神経制御の差異によるものの可能性がある。HCM において心筋虚血は病態に重要な役割をはたしており、small artery の形態的、機

能的異常が報告されているが、本研究においてグループ I はグループ II よりも左室肥大の程度が強く、両グループ間において、グループ I でより small artery の障害が強い可能性がある。さらに  $\beta$  adrenergic 刺激に応答した metabolic mechanism による冠血流の調節、特に心筋内 small artery の形態的、機能的な障害が関与するものと思われる。

## § 結語

運動負荷時における二相性 LVEDP 応答は左心機能の改善を伴い、運動負荷により生じた一過性の心筋虚血の改善を示唆するマーカーである可能性が示唆された。

## § 文献

- 1) Udelson JE, Cannon RO, et al:  $\beta$ -Adrenergic stimulation with isoproterenol enhances left ventricular diastolic performance in hypertrophic cardiomyopathy despite potentiation of myocardial ischemia. *Circulation* 1989; 79: 371-382
- 2) Izawa H, Yokota M, et al: Adrenergic control of the force-frequency and relaxation-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 96: 2959-2968
- 3) Inagaki M, Yokota M, et al: Impaired force-frequency relations in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy: a possible physiological marker of the transition from physiologic to pathologic hypertrophy. *Circulation* 1999; 99: 1822-1830

## 冠疾患患者の運動負荷回復期における 循環応答と糖負荷耐容能との関連

今井紀美子\* 太田岳暁\* 中山 秀\* 三好 恵\*  
宮脇竜一郎\* 三原宏之\* 諸江一男\* 広木忠行\*

### § 背景

高インスリン血症は高血圧や狭心症などの心血管疾患の危険因子であると指摘され、当教室でも Miyawaki らが高インスリン血症と冠攣縮性狭心症との関連を報告している<sup>1)</sup>。また Haffner らは糖尿病の前段階にあるとされる対象について検討し、インスリン抵抗性を有する者はインスリン感受性のある者より粥状硬化のリスクが高いことを指摘している<sup>2)</sup>。一方、運動時の循環応答と予後との関連についてフラミンガム研究では長期予後における心事故発生と運動負荷回復期の血圧変化との関連が認められているが<sup>3)</sup>、クリーブランドクリニックのグループによる検討では回復期心拍数の変化が予後に関連するとしている<sup>4)</sup>。さらに、インスリンと運動時の拡張期血圧が関連することが報告され<sup>5)</sup>、インスリンが運動による循環応答に影響を与える可能性が示唆されている。しかし一過性の運動負荷に対する循環応答と、インスリンとの関連を検討した研究はほとんどない。

そこで本研究では冠疾患患者を対象として、高インスリン血症と運動負荷に対する循環応答との関連について検討した。

### § 方法

対象は胸痛を主訴とし、冠動脈造影と運動負荷試験、75 g 経口糖負荷試験(OGTT)を施行された患者 89 名であった。運動負荷試験はブルース B 法を用いて行い、運動時および回復期の心拍数(HR)と血圧を測定した。回復期の収縮期血圧(SBP)は SBP 比(回復期各時点の SBP 値/peak 運動時の SBP)を用いて評価した。また回復期の心拍数は時間に対する % HRmax の

変化から検討を行った。

OGTT の結果から、総インスリン量(ベースライン、30 分、60 分、120 分時の血中インスリン値の総計)が  $150 \mu\text{u/ml}$  以上を高インスリン群とした。またインスリンと同様に総血糖量を求め、 $500 \text{ mg/dl}$  以上を高血糖群とした。総インスリン量と総血糖量の組み合わせから図 1 のように各患者を A, B, C, D の 4 群に分類した。B 群と C 群は高インスリン群であり、C 群・D 群は高血糖群である。これらの 4 群について比較検討を行った。

### § 結果

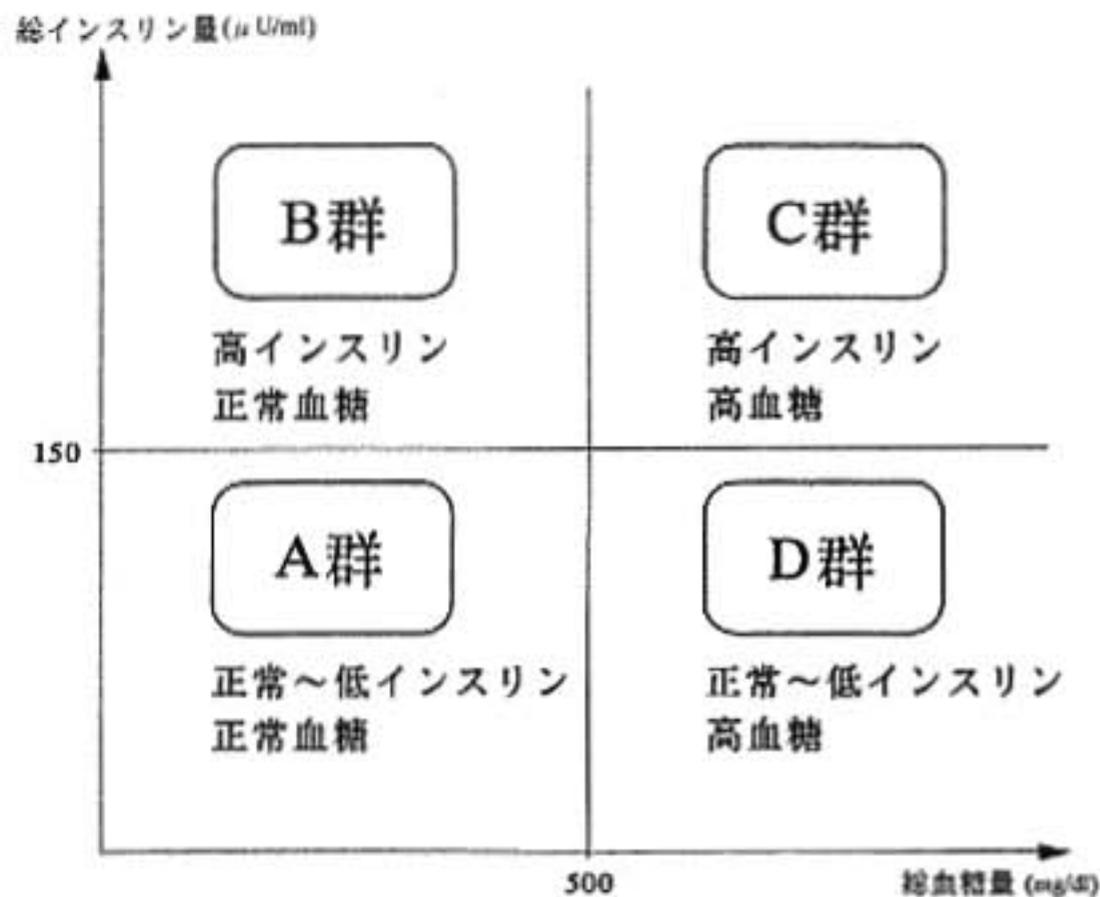
各群の患者特性を表 1 に示す。年齢、身長、体重はいずれの群間にも有意差は認められなかった。BMI のみ C 群でやや高い傾向にあった。駆出率(EF)は B 群が有意に高い値を示したが、本研究の対象例はほとんどが正常範囲内であり、EF が 40 %以下の症例は含まれていない。なお、左室重量および各群が到達した運動強度には差がなかった。

図 2 は総インスリン量のみで 2 群に分けた場合の、回復期の循環応答を比較したものである。高インスリン群の SBP 比は他方に比して有意に低い値で推移していた。

一方、総血糖量のみで分類された 2 群(高血糖群と正常血糖群)を比較すると、SBP 比および心拍数のいずれのパラメータにも差は認められなかった。総血糖量は今回の対象例においては運動負荷に対する循環応答に差を生じない結果となった。

図 3 は先の 2 群に組み合わせた 4 群間による回復期の循環応答の比較を示す。回復期の SBP 比の推移は D 群、すなわち総インスリン量が正常～低値で血糖値が高い群の SBP 比が最も高く推移し、次いでインスリン・血糖値共に正常～低値である A 群が高い値を示

\*福岡大学筑紫病院内科第 1・循環器科  
(〒 818-8502 筑紫野市大字俗明院 377-1)



◀図1 各群の分類法  
 総インスリン量  $150 \mu\text{U}/\text{ml}$  以上を高インスリン血症とし、総血糖量  $500 \text{mg}/\text{dl}$  以上を高血糖として、各患者を4群に分類した。

表1 各群の患者特性

	A群	B群	C群	D群	p
例数	11	8	42	28	
年齢(y.o.)	$63.5 \pm 7.1$	$60.8 \pm 15.2$	$62.1 \pm 11.6$	$63.3 \pm 12.9$	N.S.
身長(cm)	$160.9 \pm 7.2$	$157.1 \pm 15.1$	$161.2 \pm 8.9$	$160.9 \pm 7.4$	N.S.
体重(kg)	$57.5 \pm 8.3$	$58.0 \pm 12.0$	$63.7 \pm 9.0$	$60.3 \pm 8.3$	N.S.
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$22.3 \pm 3.2$	$23.4 \pm 2.4$	$24.5 \pm 2.9$	$23.3 \pm 2.5$	$<0.1$
EF(%)	$72.8 \pm 9.5$	$84.1 \pm 3.1$	$77.1 \pm 9.9$	$69.2 \pm 9.4$	$<0.05$
LV mass(g)	$188.0 \pm 60.0$	$154.6 \pm 49.1$	$206.2 \pm 89.6$	$216.7 \pm 67.5$	N.S.
到達% HRmax(%)	$77.7 \pm 11.5$	$82.4 \pm 12.3$	$77.7 \pm 12.1$	$77.3 \pm 10.6$	N.S.

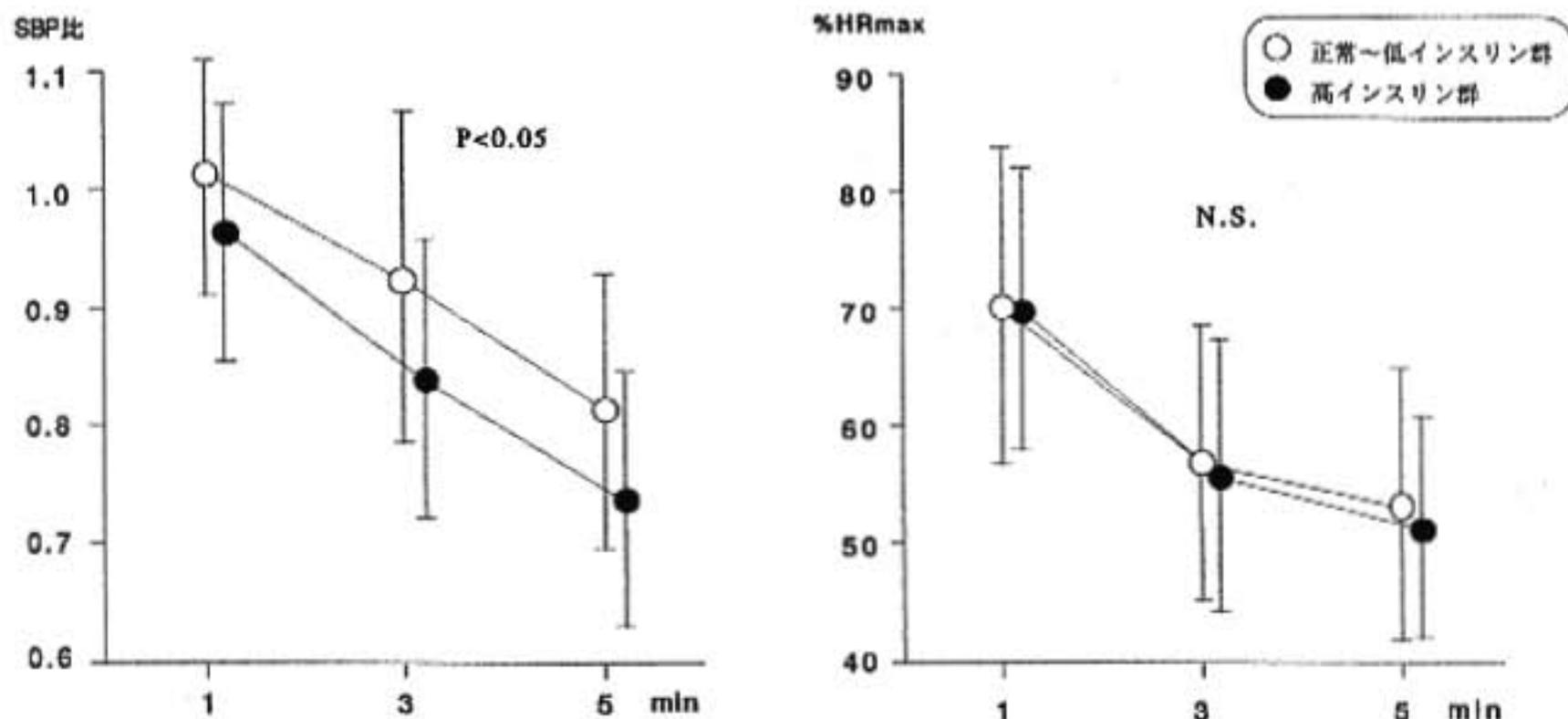


図2 総血中インスリン量による運動負荷回復期の循環応答

左図はSBP比, 右図は心拍数の推移を表す。SBP比は回復期各時点のSBP/peak運動時のSBPにより算出した。SBPの回復は高インスリン群が有意に早い, 心拍数の回復には差を認めなかった。

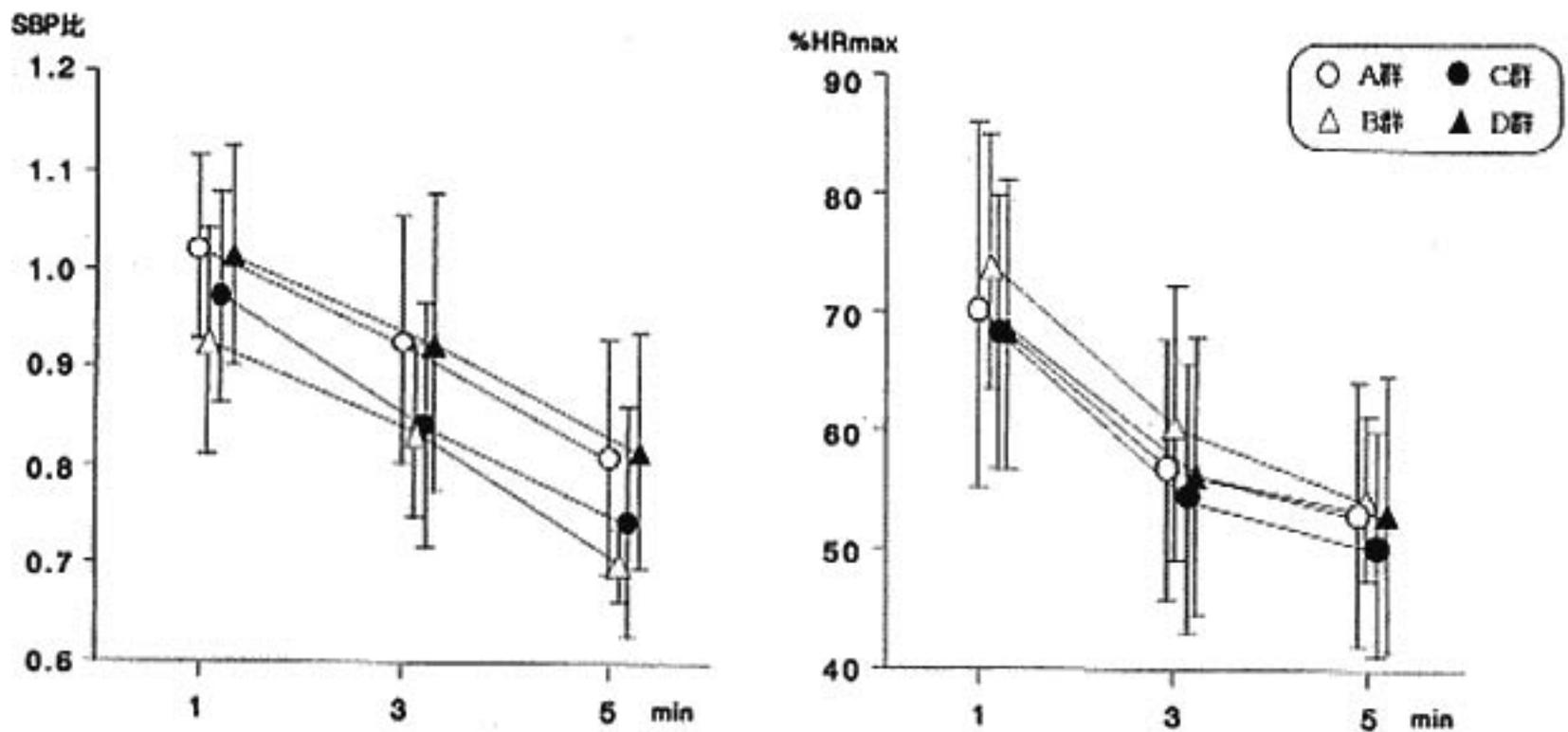


図3 総インスリン量と総血糖量を組合せた4群における運動負荷回復期の循環応答  
SBP比は総インスリン量の低いA群とD群が高い値のまま推移している。(B vs D, C vs D,  $p < 0.05$ ).

した。検定の結果、B群 vs D群、C群 vs D群間に有意差を認めた。総血糖量の高低に関わらず、総インスリン量の高低によりSBPの回復は異なる結果となった。一方、HRについては4群間に差を認めず、糖代謝のパラメータとの関連は認められなかった。

### § 考察

今回の研究では、高インスリン群において運動後のSBP回復が早いことが示された。この結果は過去に報告された高インスリン血症による血圧上昇とは必ずしも一致せず、また回復期血圧の高値と冠動脈疾患との関連をインスリンの観点から裏付けることも現段階では不可能である。ただし、本研究では器質的冠動脈病変を有する症例が少ないことや、心機能低下が軽度であることなどが過去の報告とは異なっており、このことが異なった結果を生じた一因であるとも考えられる。今後、高インスリン血症と運動負荷時の循環応答、およびその意義について関連性をさらなる長期的なフォローアップを含めて検討する必要がある。

### § 文献

- 1) Miyawaki R, et al: Hyperinsulinemia in patients with spastic angina pectoris. *Cardiology* 1997; 88: 503-508
- 2) Haffner SM, et al: Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects.
- 3) McHam SA, et al: Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 754-759
- 4) Christopher R, et al: Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341: 1351-1357
- 5) Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation* 2000; 101: 611-615

## 右側胸部誘導は運動負荷試験の 虚血検出率を向上させるか

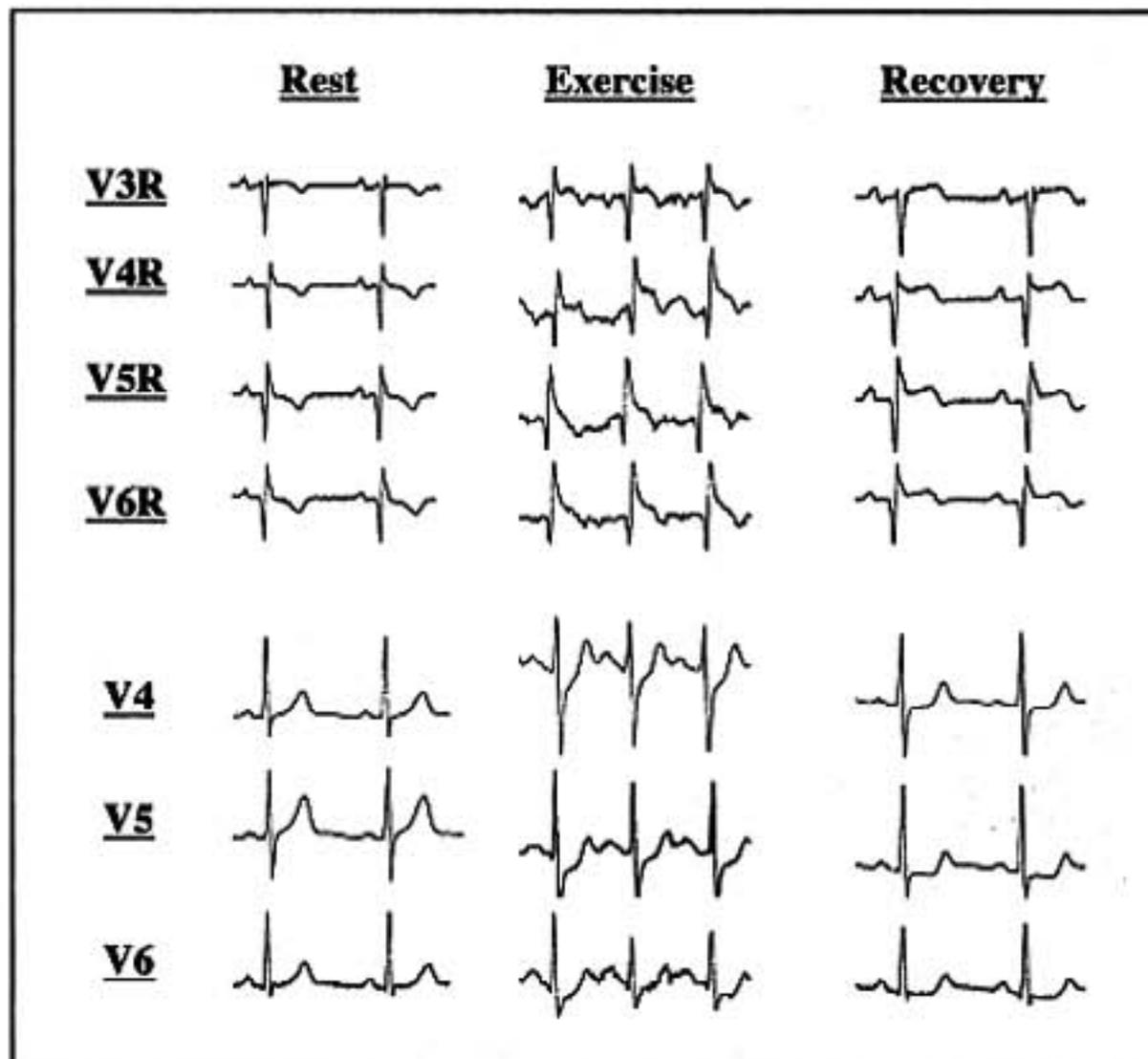
小林信彦\* 石田岳史\* 和田 浩\* 池田奈保子\* 名畑あおい\*  
岡林宏明\* 平原大志\* 高木洋介\* 前嶋康浩\* 船山 大\*  
松島一雄\* 菅原養厚\* 橋本重正\* 安 隆則\* 上羽洋人\*  
鶴谷善夫\* 久保典史\* 大村延博\* 藤井幹久\* 齋藤宗靖\*

運動負荷試験における右側胸部誘導の有用性に関してはこれまでもいくつかの報告が見られるが、一般臨床においては未だ普及してはいない<sup>1)2)</sup>。1999年 Michaelides らは右側胸部誘導併用の運動負荷心電図検査がタリウム負荷心筋シンチグラフィに匹敵する心筋虚血診断能力を有すると報告した<sup>3)</sup>。その一方で右側胸部誘導の意義を疑問視する報告も見られる<sup>4)</sup>。当院では平成11年6月よりトレッドミル検査において

右側胸部誘導を標準12誘導に併用して施行しており、今回、その有用性について検討した。

### § 対象

平成11年6月～平成12年5月にトレッドミル検査を施行し、その後1カ月以内に冠動脈造影を施行し得た症例。その中で以下の者を除外した計104例を対象とした。①陳旧性心筋梗塞症例、②脚ブロックおよび



LAO 60°



LAO 60° CRA 25°

図 1

表 1 負荷心電図判定

	有意冠狭窄		Total	感度 (%)	特異度 (%)
	有	無			
12 誘導単独					
負荷心電図 陽性	34	16	50	74	72
負荷心電図 陰性	12	42	54		
右側胸部誘導単独					
負荷心電図 陽性	14	4	18	30	93
負荷心電図 陰性	32	54	86		
12 誘導 & 右側胸部誘導					
負荷心電図 陽性	36	17	53	78	71
負荷心電図 陰性	10	41	51		
Total	46	58	104		

表 2 12 誘導偽陰性症例の冠病変

症例 No.	12 誘導偽陰性 12 症例											
	右胸部誘導陽性		右側胸部誘導陰性									
	1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
右冠動脈	#1	90 %									75 %	
	#2					75 %						
	#3		100 %									
前下行枝	#5											
	#6			90 %	90 %							75 %
回旋枝	#7				75 %		75 %	75 %	75 %	75 %		75 %
	#11		90 %									
	#13	90 %							99 %			

早期興奮症候群による伝導異常を有するもの、③冠動脈バイパス術後症例、④予測最大心拍数の85%に達せず負荷不十分なまま虚血徴候なく運動負荷試験を終了したもの。

§ 方法

Marquett 社 CASE 16 を用い、Mason-Likar 変法の12誘導にV3R~V6Rを併用した計16誘導にて症候限界運動負荷試験を施行。虚血判定基準は、12誘導、右側胸部誘導ともにhorizontal ST変化、および経時的に基線からの偏位が大きくなる変化を示した場合にはJ点にて0.1mV以上のST変化を陽性基準とした。一方、junctional ST変化においてはJ-80msの時点で0.1mV以上の変化を認めた場合陽性と判定し

た。

冠動脈造影では充分量のニトログリセリン冠注後に、前下行枝、回旋枝、右冠動脈の本幹にAHA 75%以上の狭窄を認めた場合有意狭窄と判断した。

§ 結果

今回の対象症例における虚血性ST変化は全例において、aVRを除く標準12誘導ではST低下、右側胸部誘導ではST上昇を呈した。図1に左右の胸部誘導で虚血性ST変化が見られた1例を提示する。冠動脈造影では右冠動脈および前下行枝に高度狭窄を認めた。

運動負荷試験による虚血判定結果を表1に示す。有意冠狭窄検出の精度は12誘導単独では感度74%、特異度72%であった。一方、右側胸部誘導単独では感度

は30%にとどまったものの、特異度は93%と良好であった。両者を併用した場合、12誘導単独の場合と同程度の特異度(71%)を維持したまま、感度は78%と若干の改善を認めた。

さらに、有意冠狭窄を有しながら、12誘導では有意な心電図変化がみられず、右側胸部誘導でのみ虚血の検出が可能であった症例の冠動脈所見を検討した(表2)。標準12誘導偽陰性12症例の中で右側胸部誘導に有意な変化を認めたものは2例のみであった。これら2症例はいずれも右冠動脈に90%以上の高度狭窄を有し、前下行枝には有意狭窄はみられなかった。一方、右胸部誘導も陰性であった10例では右冠動脈には90%以上の高度狭窄はみられず、前下行枝に狭窄を有する症例が多かった。

### § 考按・結語

運動負荷心電図における右側胸部誘導の併用は虚血判定の感度を向上させ、特に前下行枝以外に高度狭窄を有する症例において有用な場合がある。ただし、虚血検出感度の改善は軽微であり、誘導を増やす煩雑さ

も考慮すると、その適応は限定される。

### § 文献

- 1) Braat SH, Kingma JH, Brugada P, et al: Value of lead V4R in exercise testing to predict proximal stenosis of the right coronary artery. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 1308-1311
- 2) Chouhan L, Krone RJ, Keller A, et al: Utility of lead V4R in exercise testing for detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 64: 938-939
- 3) Michaelides AP, Psomadaki ZD, Dilaveris PE, et al: Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. *N Engl J Med* 1999; 340: 340-345
- 4) Bokhari S, Blood DK and Bergmann SR: Use of right precordial leads during exercise testing. *N Engl J Med* 2000; 343: 968-969

## 狭心症患者に対するセロトニン拮抗薬 サルボグレラートの有用性

衣川 徹\* 遠藤昭博\* 加藤雅彦\* 尾崎就一\* 荻野和秀\*  
井川 修\* 久留一郎\* 重政千秋\* 藤田正俊\*\*  
李 鍾大\*\*\* 中島 均† 花田裕之†† 宮本昌一†††

セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体の選択的拮抗薬であるサルボグレラートは、血小板凝集抑制作用を有し、慢性閉塞性動脈硬化症における疼痛、冷感の改善を目的として使用されている<sup>1)2)</sup>。冠循環および側副血行循環は、セロトニンを含むさまざまな血管作動因子により調節されている。セロトニンは、側副血行を介した心筋血流を減少させることが犬モデルにおいて報告されている<sup>3)</sup>。

我々は以前、労作性狭心症患者においてサルボグレラートの単回投与が、側副血行循環を介する冠血流予備能を改善し、労作性狭心症の運動耐容能を向上させることを報告した<sup>4)</sup>。しかし、本剤の継続投与が狭心症患者に有効か否かについては明らかではない。本研究では、サルボグレラートの2週間投与が、側副血行循環を有する狭心症患者の運動耐容能とQOLを改善するか否かを検討した。

### § 対象

対象は、冠動脈造影上、主要冠動脈枝に75%以上の器質的狭窄を有し、運動負荷試験にて有意のST低下を認める、安定労作性狭心症患者20例(男性14例、女性6例、平均年齢67±6歳)である。すべて抗狭心症薬の投与は受けておらず、抗血小板薬未投与例であった。陳旧性心筋梗塞、不安定狭心症症例は対象より除外した。狭心症患者を、冠動脈造影の所見より側副血行群(虚血部が側副血行循環によって逆行性に灌流されて

いる慢性完全閉塞を有する症例；n=8例)と順行性狭窄群(虚血部が狭窄血管によって順行性に灌流されている症例；n=12例)に分類した。

### § 方法

2週間の無投薬時と2週間のサルボグレラート1日300mg投与後に、狭心症発作回数、ニトログリセリン舌下回数、Specific Activity Scale score<sup>5)</sup>を評価した。また標準Bruce法にて、トレッドミル運動負荷試験を行った。修正12誘導心電図上、ST測定をj点より80msecにて行った。運動負荷は、胸痛、下肢疲労、ST低下をエンドポイントとし、総運動時間、0.1mV ST低下時間およびその時点での二重積を求めた。

### § 結果

表1に示す如く、側副血行群と順行性狭窄群との間に、男女比、年齢、虚血責任冠動脈枝の分布、多枝病変を有する頻度および左室造影上の左室駆出率に有意の差は認められなかった。

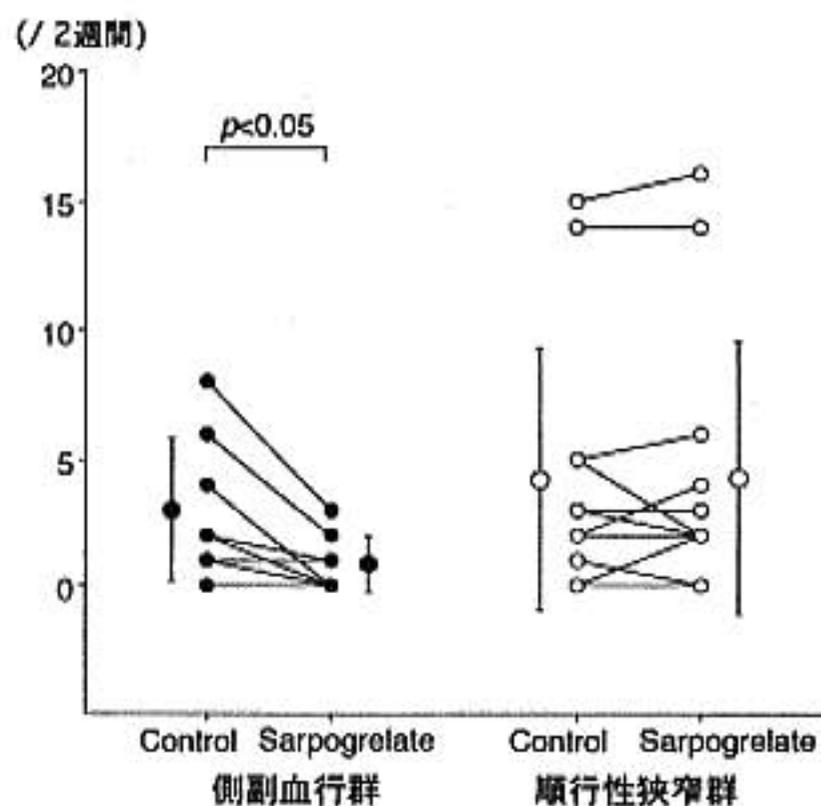
表1 狭心症患者の臨床背景と冠動脈所見

	側副血行群	順行性狭窄群
症例数	8	12
男性/女性	5/3	9/3
年齢(年)	66±7	68±6
罹患冠動脈枝(n)		
右冠動脈	4	4
左前下降行枝	3	5
回旋枝	1	3
多枝病変例(%)	50	58
左室駆出率(%)	69±6	74±7

平均値±標準偏差

\*鳥取大学医学部第1内科  
(〒683-8503 米子市西町 86)  
\*\*京都大学医療技術短期大学部  
\*\*\*福井医科大学第1内科  
†東京医科大学第2内科  
††弘前大学医学部第2内科  
†††武田病院循環器内科

## 狭心症発作回数



## Specific activity scale

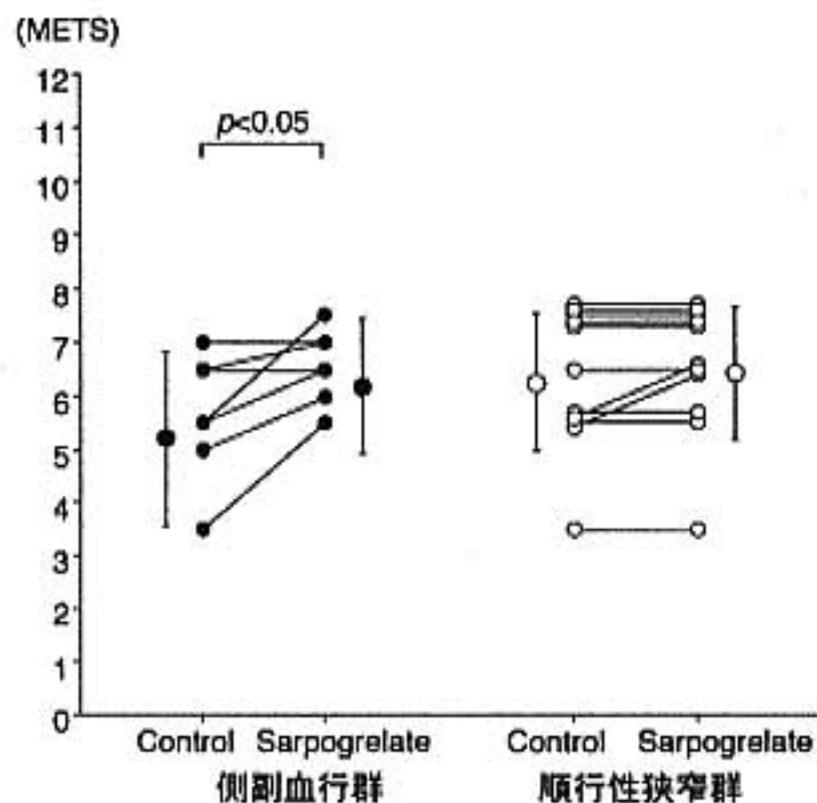
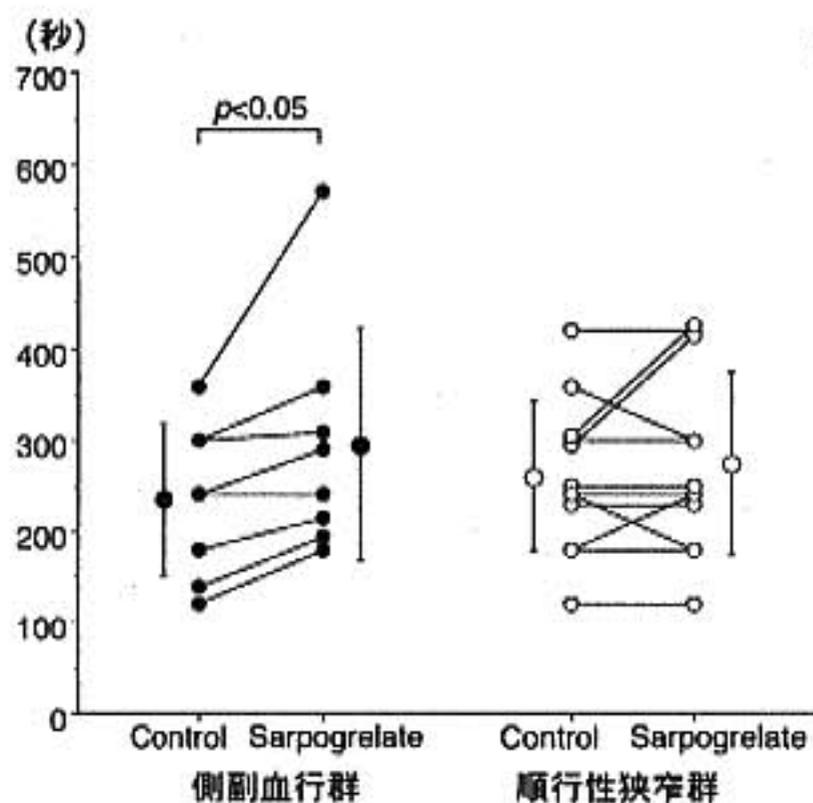


図 1 側副血行群と順行性狭窄群における、狭心症発作回数と Specific Activity Scale score に及ぼす sarpogrelate の効果 (平均±標準偏差)

## 0.1mV ST 低下時間



## 0.1mV ST 低下時の二重積

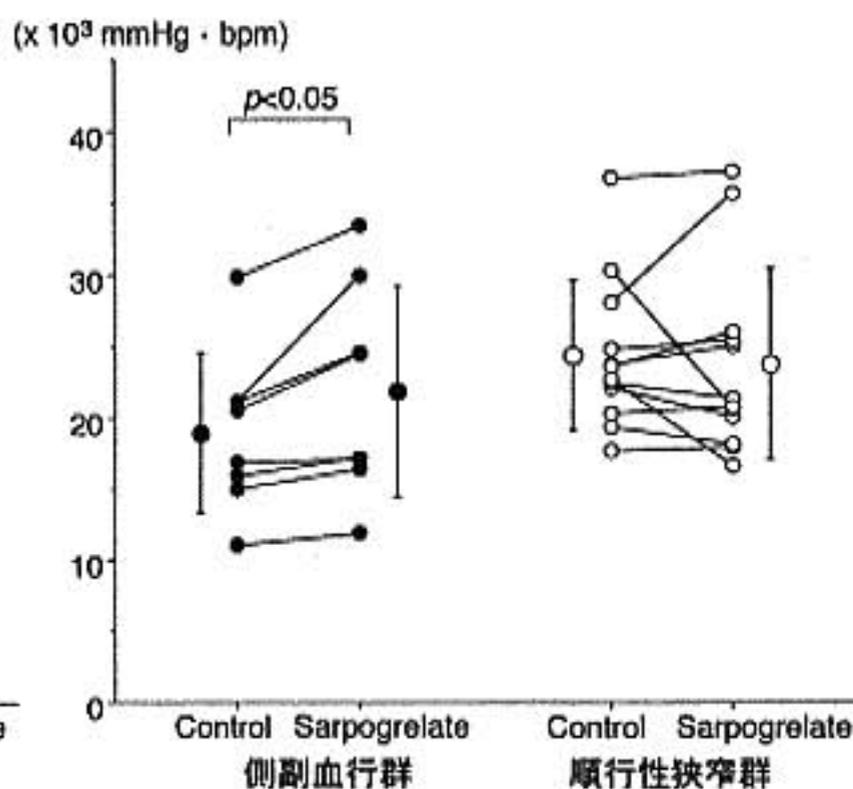


図 2 側副血行群と順行性狭窄群における、0.1mV ST 低下時間とその時点における二重積に及ぼす sarpogrelate の効果 (平均±標準偏差)

側副血行循環を有する狭心症群では、2週間の狭心症発作回数は  $3 \pm 3$  回から  $1 \pm 1$  回へと有意に減少し、Specific Activity Scale score は、平均  $5.2 \pm 1.6$  METS から  $6.2 \pm 1.3$  METS へと有意に増加した(図 1)。トレッドミル運動負荷試験の総運動時間は、側副血行群において全ての症例で運動時間が延長し、平均

$346 \pm 145$  秒から  $407 \pm 165$  秒へと有意に増加した。図 2 に、0.1 mV ST 低下時間およびその時点での二重積を示す。0.1 mV ST 低下時間は、側副血行群にて、平均  $235 \pm 84$  秒から  $295 \pm 127$  秒へと有意に延長した。0.1 mV ST 低下時点の二重積は、側副血行群において 15% 増加した。

一方、順行性狭窄群では、狭心症発作回数、Specific Activity Scale score、総運動時間、0.1 mV ST 低下時間および二重積に有意な変化が認められなかった。

### § 考按

本研究の結果は、以前の我々の検討<sup>4)</sup>の結果を支持し、さらに、セロトニン拮抗薬サルポグレラートの抗狭心症薬としての有用性を示唆するものと考えられた。本剤が、側副血行循環を有する狭心症患者においてのみ心筋虚血の諸指標を改善したことは、セロトニンの側副血行循環に及ぼす影響に拮抗することにより、運動誘発心筋虚血を軽減した可能性が考えられる。最近、セロトニン拮抗薬 ketanserin の冠動脈投与が、狭心症患者において、PTCA 中の側副血行循環を増加させることが報告された<sup>6)</sup>。これらの結果は、活性化された血小板から放出されるセロトニンが、側副血行循環の血管収縮を来し、心筋への血流減少をもたらす可能性を示唆している。

今回の検討では、サルポグレラートの投与前後の運動負荷試験にて、同程度の ST 低下が認められる時点での二重積を比較した。二重積は、心筋酸素消費量の間接的な指標と考えられている<sup>7)</sup>。この二重積が、側副血行を有する狭心症群でのみ増加したことより、サルポグレラートは、狭心症患者の側副血行循環の増加を介して、運動時の心筋虚血を改善したものと考えられた。

### § 結論

セロトニン拮抗薬サルポグレラートは、側副血行循環を有する狭心症患者の運動耐容能と QOL を改善し、抗狭心症薬として有用であると考えられた。

### § 文献

- 1) Takeda Y, Takeda A and Urano T : MCI-9042, the new selective antagonist of serotonergic (5-HT<sub>2A</sub>) receptors. *Cardiovasc Drug Rev* 1997 ; 15 : 101-121
- 2) Kikumoto R, Hara H, Ninomiya K, et al : Syntheses and platelet aggregation inhibitory and antithrombotic properties of [2-[(omega-aminoalkoxy)phenyl]ethyl] benzenes. *J Med Chem* 1990 ; 33 : 1818-1823
- 3) Wright L, Homans DC, Laxson DD, et al : Effect of serotonin and thromboxane A<sub>2</sub> on blood flow through moderately well developed coronary collateral vessels. *J Am Coll Cardiol* 1992 ; 19 : 687-693
- 4) Tanaka T, Fujita M, Nakae I, et al : Improvement of exercise capacity by sarpogrelate as a result of augmented collateral circulation in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol* 1998 ; 32 : 1982-1986
- 5) Miyagi K, Asanoi H, Ishizaka S, et al : Importance of total leg muscle mass for exercise intolerance in chronic heart failure. *Jpn Heart J* 1994 ; 35 : 15-26
- 6) Kyriakides ZS, Sbarouni E, Nikolaou N, et al : Intracoronary ketanserin augments coronary collateral blood flow and decreases myocardial ischemia during balloon angioplasty. *Cardiovasc Drug Ther* 1999 ; 3 : 415-422
- 7) Waters DD, McCans JL and Crean PA : Serial exercise testing in patients with effort angina. Variable tolerance, fixed threshold. *J Am Coll Cardiol* 1985 ; 6 : 1011-1015

## 陳旧性心筋梗塞例における 責任冠動脈再狭窄の診断はなぜ難しいのか

長山雅俊\* 伴 良久\* 阿久津 靖\* 山中英之\* 黄 恬瑩\*  
高部庸介\* 武山純一郎\* 山田智広\* 片桐 敬\* 篠塚 明\*\*

### § 背景

Wilson<sup>1)</sup>らが運動負荷心筋血流シンチが梗塞部における虚血の診断に有用であることを報告して以来、いくつかの問題をはらみながらも、慢性期の梗塞責任血管の血行再建の適否決定に際し、負荷 Tl シンチの所見は欠かせないものになっている。しかしながら Melin<sup>2)</sup>は梗塞部心筋の Tl の再分布は残存心筋量と強く関連するといった報告をはじめ、4 時間後の遅延像が必ずしも梗塞部心筋の viability を反映していないことも以前より指摘されている。PTCA 後の各種負荷 Tl シンチでの再狭窄予測の感度や特異度は Miller<sup>3)</sup>が詳細にまとめているが、陳旧性心筋梗塞例での報告は少なく、近藤<sup>4)</sup>は梗塞 4 週後の梗塞責任血管の再狭窄診断に対する負荷 Tl シンチの検討で感度 50%、特異度 85%と残存狭窄診断を目的とした負荷法として有用性に限界があると報告している。一方、前壁中隔梗塞例における運動負荷時の ST 変化は Saito<sup>5)</sup>の報告に代表されるように梗塞部 ST 上昇が虚血によるものか否かの論議は結論を得ていない。

### § 目的

左前下行枝一枝病変の無症候性陳旧性心筋梗塞例における運動負荷心電図および運動負荷心筋血流シンチを検討し、その診断率および診断を困難にする要因について検討した。

### § 対象および方法

対象は退院後 6 カ月の慢性期前壁中隔梗塞 40 例(男 34 例, 女 6 例, 年齢  $61 \pm 10$  歳)で、以下の条件を満た

すものとした。1) 左前下行枝一枝病変, 2) 急性期再灌流療法に成功, 3) 退院時冠動脈造影で梗塞責任血管の開存を確認, 4) 退院後 6 カ月に冠動脈造影を施行。対象には完全右脚ブロックが 4 例含まれており、心電図の解析では除外した。症候限界性運動負荷試験は、Marquette 社製 Case 15 システム、Siemence 社製自転車エルゴメーター Ergomed 930 を用いて、毎分 10~20 W ずつ漸増する ramp protocol を施行。心電図の陽性基準は j 点から 60 msec での計測で、虚血性 ST 下降 1 mm 以上を ST 下降陽性、ST 上昇陽性は 1 mm 以上の additional ST elevation とし、ST 上昇例の中でも陰性 T 波の陽転を伴い、かつ下に凸の ST 上昇を虚血性 ST 上昇と定義した。運動負荷心筋血流シンチは SHIMAZU 社製 SNC-5100、Lode 社製自転車エルゴメーター Rehcor を用い、50 W で開始し 3 分毎に 25 W ずつ増加する多段階負荷試験で運動終了の 1 分前に <sup>201</sup>Tl 111 MBq を静注、終了直後および 4 時間後に撮像した。陽性基準は専門医 2 名以上による視覚的評価により、左前下行枝領域の再分布ありを虚血陽性とした。各々の負荷中止基準は原則症候限界性で行い、全例負荷中止時の二重積が 25,000 以上であることを確認した。

### § 結果

再狭窄は 40 例中 12 例(30%)に認め、狭窄度は 75% 1 例, 90% 10 例, 99% 1 例であった。再狭窄の有無での年齢、男女比に差はなく、peak CPK にも 4,000 程度で両群に差はなかったが、慢性期の左室造影では LVEDVI が再狭窄ありで大であった ( $124 \pm 44$  vs  $94 \pm 28$ ,  $p=0.017$ )。負荷心電図における梗塞責任血管再狭窄の診断率は、ST 下降では感度 54.5%、特異度 60.0%で偽陽性が多いため陽性反応適中度が 37.5%と低値だった。ST 上昇陽性全例での検討では感度

\*昭和大学医学部第 3 内科学教室

\*\* 同 放射線医学教室

(〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8)

表 1 運動負荷心筋血流シンチによる  
梗塞責任血管再狭窄診断精度

	再狭窄	
	あり	なし
陽性 (例)	6	14
陰性 (例)	6	14
感度	50.0 %	
特異度	50.0 %	
陽性反応適中度	30.0 %	
陰性反応適中度	70.0 %	

18.2 %, 特異度 64.0 %, 陽性反応適中度が 18.2 % と低値で、虚血に伴わない ST 上昇が偽陽性を増やしていると考えられた。しかし、虚血性 ST 上昇陽性例だけの検討でも、偽陽性がやや減るものの感度 18.2 %, 特異度 76.0 %, 陽性反応適中度が 25.0 % と同様の結果であった。以上より負荷心電図で梗塞責任血管の再狭窄を予測する場合 ST 下降のみを陽性基準とする場合が感度、特異度ともに最も高かった。次に ST 下降例での真陽性と偽陽性の間に心電図変化に差がないかを検討した。ST 偏位を来した誘導は、両群とも II, III, aVF, V<sub>4,5,6</sub> が ST 変化の中心であり差は認めず、ST 下降度や ST 上昇を伴うか否かにも差を認めなかった。再狭窄と運動負荷心筋血流シンチについて示した (表 1)。再分布の有無による判定では感度、特異計とも 50 % で陽性反応適中度は 30 % と低く、その原因はシンチにおいても偽陽性が多いことが原因と思われた。また、特異度を 50 % に下げている要因としては、再狭窄はあっても再分布のみられない偽陰性例が多いことも考えられた。Tl 真陽性例と偽陰性例の臨床像の比較では偽陰性例では peak CPK が大なる傾向 ( $3,061 \pm 1,597$  vs  $5,112 \pm 1,784$ ,  $p=0.111$ )、左室駆出分画では小なる傾向 ( $56 \pm 7$  vs  $43 \pm 18$ ,  $p=0.172$ ) であった。Bull's eye map での LAD 灌流領域における Tl 遅延像での % uptake (%) の平均値を Tl 真陽性群と偽陰性群で比較した。偽陰性群でやや低い傾向がみられるものの有意差は認めなかった ( $58.7 \pm 7.5$  vs  $50.6 \pm 15.0$ ,  $p=0.245$ )。

## § 総括

左前下行枝一枝病変の陳旧性心筋梗塞例における梗

塞責任冠動脈の再狭窄の予測について、運動負荷心電図および運動負荷心筋血流シンチを検討した。

1. ST 下降陽性の感度 54.5 %, 特異度 60.0 %.
2. ST 上昇陽性の感度 18.2 %, 特異度 64.0 %.
3. 再狭窄の有無で ST 下降を来す誘導に差は認めなかった。
4. 負荷 Tl シンチ陽性の感度 50.0 %, 特異度 50.0 %.
5. 再狭窄群のうち Tl 陰性例は陽性例に比し、CPK ピーク値 VI が大なる傾向であり、遅延像での左前下行枝領域の平均 % uptake が小なる傾向を認めた。

## § 結論

陳旧性前壁心筋梗塞例では、再狭窄例の負荷心電図に特異的な所見が乏しく、梗塞範囲が大きい例では負荷心筋シンチグラムでの偽陰性例が多いことに加え、両法とも偽陽性が多いことが診断を困難にしていた。

## § 文献

- 1) Wilson WW, Gibson RS, Nygaard TW, et al : Acute myocardial infarction with single vessel coronary artery disease : an analysis of clinical outcome and the prognostic importance of vessel patency and residual ischemic myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1988 ; 11 (2) : 223-234
- 2) Melin JA, Wijns W, Keyeux A, et al : Assessment of thallium-201 redistribution versus glucose uptake as predictors of viability after coronary occlusion and reperfusion. *Circulation* 1988 ; 77 (4) : 927-934
- 3) Miller DD and Verani MS : Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 (1) : 260-266
- 4) 近藤真言, 坂本裕樹, 元廣将之, ほか : 急性心筋梗塞慢性期での再狭窄診断における負荷 Tl-201 心筋 SPECT の限界 (会議録). *Jpn Circ J* 1998 ; 62 (Suppl II) : 688
- 5) Saito M, Asonuma H, Tomita M, et al : Differentiation of myocardial ischemia and left ventricular aneurysm in the genesis of exercise-induced ST-T changes in previous myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1987 ; 51 (5) : 503-510

## Heparin 負荷 Enhanced External Counterpulsation (EECP) の有用性

増田大輔\* 野原隆司\* 陳 麗光\* 片岡一明\*  
細川了平\* 藤田正俊\* 篠山重威\*

### § 背景

Enhanced External Counterpulsation (以下 EECP) は典型的な虚血性心疾患の治療法に難治性を示す患者のための新しい治療法の一つとして注目されている。Arora らの行った多施設共同研究の結果は、EECP 治療により運動時間の延長、心電図の ST レベルが 1 mm 下がるまでの時間の延長と、狭心発作とニトロ舌下剤の使用回数の減少を報告した<sup>1)</sup>。しかし、この EECP の効果機序は、側副血行路によると考えられているが、詳細は不明であった。

我々は EECP の治療機序の 1 つが側副血行路の発達によることを<sup>13</sup>N-ammonia PET を用いて証明した<sup>2)</sup>。また、抗凝固剤として知られている heparin は、この側副血行路の発達を増強することが知られている<sup>3)</sup>。そこで今回我々は、この EECP による側副血行路の発達を更に増強するために heparin を用いた heparin 負荷 EECP と通常 EECP とを比較検討した。

### § 方法

虚血性心疾患を証明された患者を通常 EECP 11 名 (U 群) と heparin EECP 5 名 (H 群) に分けた。U 群は EECP を 1 回 1 時間、1 日 1 回または 2 回を合計 35 時間施行した。H 群は毎回 EECP 施行前に heparin 5000 U を静脈に bolus した後、EECP を 1 回 1 時間、1 日 1 回または 2 回を合計 24 時間施行した。各群ともに治療前後で、Treadmill test, <sup>13</sup>N-ammonia PET (安静時と dipyridamole 負荷 (0.56 mg/kg)) を行い比較検討した。また、ニトロ舌下剤を使用する以外、投薬内容の変更は study 終了まで認めなかった (表 1)。

### § 結果

Treadmill test において運動時間 (ExT) は両群とも改善した (ExT: H: U = 321.0 ± 122.2 → 508.7 ± 112.2 : 390.4 ± 131.0 → 439.2 ± 153.3 sec) (図 1)。しかし、H 群のほうが U 群より有意に改善した ( $\Delta$ ExT: H: U = 187.7 ± 72.7 : 48.8 ± 54.6 sec,  $p < 0.01$ )。

二重積 (DP) は H 群のみ増加した (DP: H: U = 25.3 ± 6.4 → 29.1 ± 2.2 : 25.9 ± 8.5 → 24.1 ± 5.8  $10^3 \times \text{mmHg} \times \text{bpm}$ ,  $\Delta$ DP: H: U = 3.9 ± 4.2 : -1.9 ± 3.6  $10^3 \times \text{mmHg} \times \text{bpm}$ ,  $p < 0.03$ )。

ST が 1 mm 低下するまでの時間 (ST 1) は、両群とも有意に延長した (H: 235.0 ± 70.7 → 421.5 ± 125.2 sec,  $p < 0.05$ , U: 188.4 ± 100.2 → 398.4 ± 150.0 sec,  $p < 0.01$ )。

<sup>13</sup>N-ammonia PET においても同様に両群とも安静時の心筋血流量は改善した。しかし、両群間に有意

表 1 The patient's characteristics

	Usual	Heparin
Number	11	5
Male/Female	8:3	4:1
Age	61.6 ± 9.7	62.3 ± 8.6
Angina/OMI	4/7	1/4
Vessel involvement		
1 VD	1	2
2 VD	7	2
3 VD	3	1
Procedure		
Post CABG	4	1
Post intervention	8	2

Usual: Usual EECP therapy, Heparin: EECP combined with heparin therapy

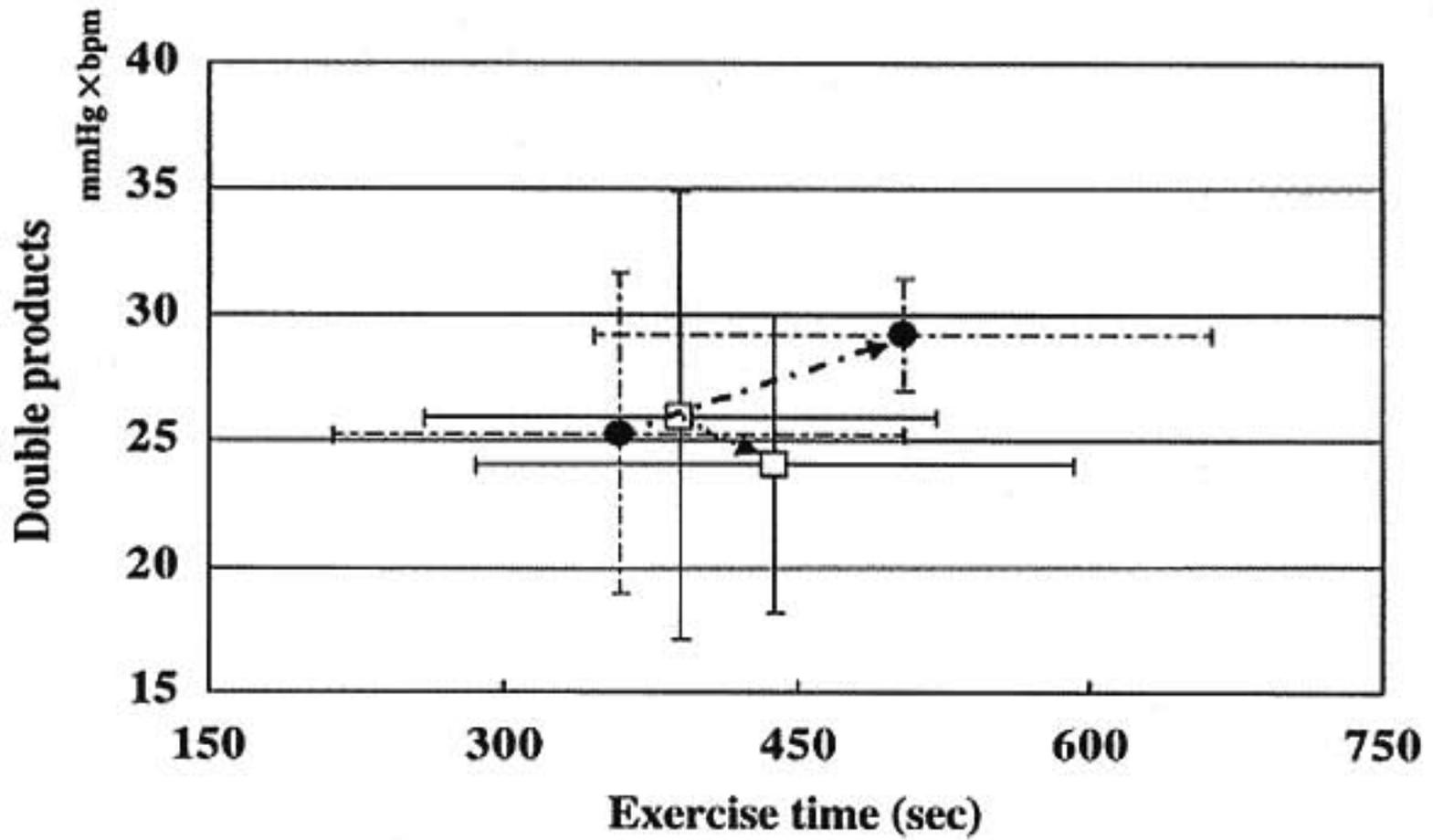


図 1 Exercise time and Double products  
 □ Usual EECp : usual EECp therapy  
 ● Heparin EECp : EECp combined with heparin therapy

表 2 Myocardial perfusion and CFR at ischemic and non ischemic region : usual EECp vs heparin EECp

		Usual EECp			Heparin EECp		
		REST	DIP	CFR	REST	DIP	CFR
Ischemic	Before	0.61 ± 0.17	1.16 ± 0.52	1.90 ± 0.33	0.87 ± 0.14	1.13 ± 0.12	1.36 ± 0.25
	After	0.72 ± 0.31 <sup>#</sup>	1.46 ± 1.08 <sup>#</sup>	1.85 ± 0.57	0.98 ± 0.12 <sup>*</sup>	1.21 ± 0.10	1.25 ± 0.28
Non Ischemic	Before	1.12 ± 0.10	2.50 ± 0.37	2.25 ± 0.37	0.88 ± 0.17	1.10 ± 0.60	1.29 ± 0.18
	After	1.13 ± 0.57	2.79 ± 1.26	2.48 ± 0.44	1.09 ± 0.80	1.37 ± 0.19	1.27 ± 0.15

Usual EECp : usual EECp therapy, Heparin EECp : EECp combined with heparin therapy, Ischemic : the area with significant stenotic region, Non ischemic : the area without significant stenotic region, REST : myocardial perfusion at rest (ml/min/g), DIP : myocardial perfusion with dipyridamole provocation (ml/min/g), CFR : coronary flow reserve (ratio), Before : before the therapy, After : after the therapy, <sup>#</sup>p < 0.05 compared with before therapy, <sup>\*</sup>p = 0.0596 compared with before therapy

な差はなかった(表2)。

治療期間はH群のほうがU群に比べ有意に短かった(H : U = 16.3 ± 1.5 : 28.7 ± 5.3 days, p < 0.01)。

§ 結語

Heparin 負荷 EECp 療法は、通常 EECp に比べ有意に運動耐容能を改善し、治療期間の短縮を可能とした。したがって、heparin 負荷 EECp 療法は通常 EECp 療法より、cost-effectiveness に優れている可能性が示

唆された。

§ 文献

1) Arora RR, Chou TM, Jain D, et al : Multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP) : Effect of enhanced external counterpulsation on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999 ; 33 : 1833-1840

- 2) Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al : The new therapeutic approach with enhanced external counterpulsation in patients with chronic stable angina : Evaluation of myocardial flow and flow reserve by N-13 ammonia PET. 72nd AHA Scientific Sessions in Atlanta 1999
- 3) Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al : Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina : Evaluation <sup>13</sup>N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J* (In Press) 2001
- 4) Fujita M, Ohno A, Miwa K, et al : A new method for assessment of collateral development after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 21 : 68-72
- 5) Schaper W and Ito WD : Molecular mechanisms of coronary collateral vessel growth. *Circ Res* 1996 ; 79 : 911-919

## 冠動脈疾患におけるジピリダモール負荷 201-Tl 心筋シンチ上の一過性左室内腔拡大所見と 負荷時 QTc dispersion との関連

長田克則\* 松本 朗\* 室 愛子\* 宮本浩光\* 菊池俊夫\*  
和田豊郁\* 上野高史\* 池田久雄\* 今泉 勉\*

負荷心筋シンチグラフィにおける一過性左室内腔拡大所見(Transient cavity dilation: TCD)は、冠動脈疾患(CAD)患者とくに多枝病変例においてしばしば認められる所見であり、心内膜下虚血の反映する所見と考えられている<sup>1)~3)</sup>。一方、標準12誘導心電図における最大QT間隔と最小QT間隔との差として定義されるQT dispersion(QTd)は、心室筋再分極過程の不均一性と関連する指標とされ、重症不整脈発症の予測因子としての有用性が注目されているが、CAD患者においては虚血誘発によりQTdが増大することが報告され、心筋虚血の新しい指標となる可能性が示唆されている<sup>4)~6)</sup>。

今回我々はCAD患者におけるジピリダモール負荷-タリウム心筋シンチグラフィ上のTCD所見、および負荷前後のQTcdの変化と、冠動脈狭窄の重症度との関連を検討した。

### § 対象

ジピリダモール負荷タリウム心筋シンチグラフィを施行された後、冠動脈造影検査において冠動脈有意狭窄病変を有すると診断されたCAD 42例(男性24例、女性18例)を対象とした。また、冠血行再建術の既往例、心房細動例、Dp負荷後にアミノフィリンを静脈的に投与した例、抗不整脈薬などQT間隔に影響を与える薬物が投与されている例、標準12誘導心電図の4つ以上の誘導においてQT計測が困難な例、肥大型心筋症合併症は対象から除外した。

### § 方法

ジピリダモール0.56 mg/kgを4分間持続静注し、

静注終了3分後に201-Tlを111-148 MBqを静注し、15分後に初期像を、4時間後に後期像を撮像した。負荷-タリウム心筋シンチグラフィにおけるTCD判定は、初期像のSPECT像における短軸像の視覚評価により、心基部、中部および心尖部いずれの断層像においても、一過性左室内腔の拡大が明らかに認められる場合にTCD(+)と判定した。

ジピリダモール負荷前後のQTcdの測定法は、負荷前と負荷5分後の12誘導心電図(紙送り速度25 mm/s)をパーソナルコンピューターを用いて縦横を実寸の4倍に拡大し、各誘導のQT間隔を測定し、Bazzetの式( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ )を用いてQTcd(最大QTc間隔-最小QTc間隔)を算出し、連続3心拍の平均QTcdをデータとして用いた。QT間隔の測定のポイントはQRS波開始点よりT波終末部とし、U波が認められた場合にはT波下降線の接線とT-P baselineの交点をT波終末部とした。

全対象患者において、冠動脈造影所見に基づく冠動脈狭窄の重症度のスコア化をGensini scoreを用いて行った。Gensini scoreは、AHA分類の冠動脈狭窄度に応じて割り付けたスコアと、病変部位に応じて割り付けたスコアとの積として算出した。

### § 結果

全CAD患者42例中TCD(+)群は25例、TCD(-)群は17例であった。表1にそれぞれの群の臨床的背景を示す(表1)。

Gensini scoreは、全対象(TCD(+)群:  $59.5 \pm 39.2$ , TCD(-)群:  $49.6 \pm 36.7$ )およびOMI群(TCD(+)群:  $87.6 \pm 15.9$ , TCD(-)群:  $66.6 \pm 10.4$ )では、TCD(+)群、TCD(-)群との間で有意な差はみられなかったが、EA群(TCD(+)群:  $46.3 \pm 7.0$ , TCD(-)群:  $18.3 \pm 4.1$ )では、TCD(+)群で有意に高値であっ

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

た(表2)。

TCD(+)群, TCD(-)群におけるジピリダモール負荷前後のQTcdの変化は, TCD(+)群のみジピリダモール負荷によりQTcdは有意に増大した(TCD(+)群: , TCD(-)群: )(図1)。

Gensini scoreとジピリダモール負荷前後のQTcdとの関係は, EA群のみGensini scoreとQTcdは有意な正の相関を呈した(EA群: , OMI群: )(図2)。

表1 対象患者の臨床的背景

	TCD(+)	TCD(-)
患者数	25	17
年齢	68.1±7.6	69.9±8.5
性別(男/女)	11/14	13/4
労作性狭心症(EA)	17	6
陳旧性心筋梗塞(OMI)	8	11
1枝病変	4	7
2枝病変	10	5
3枝病変	11	5

表2 TCDとGensini scoreとの関係

	n	TCD(+)	TCD(-)
all	42	59.5±39.2	49.6±36.7
EA	23	46.3±7.0*	18.3±4.1
OMI	19	87.6±15.9	66.6±10.4

mean±SD, \*p<0.002 vs TCD(-)

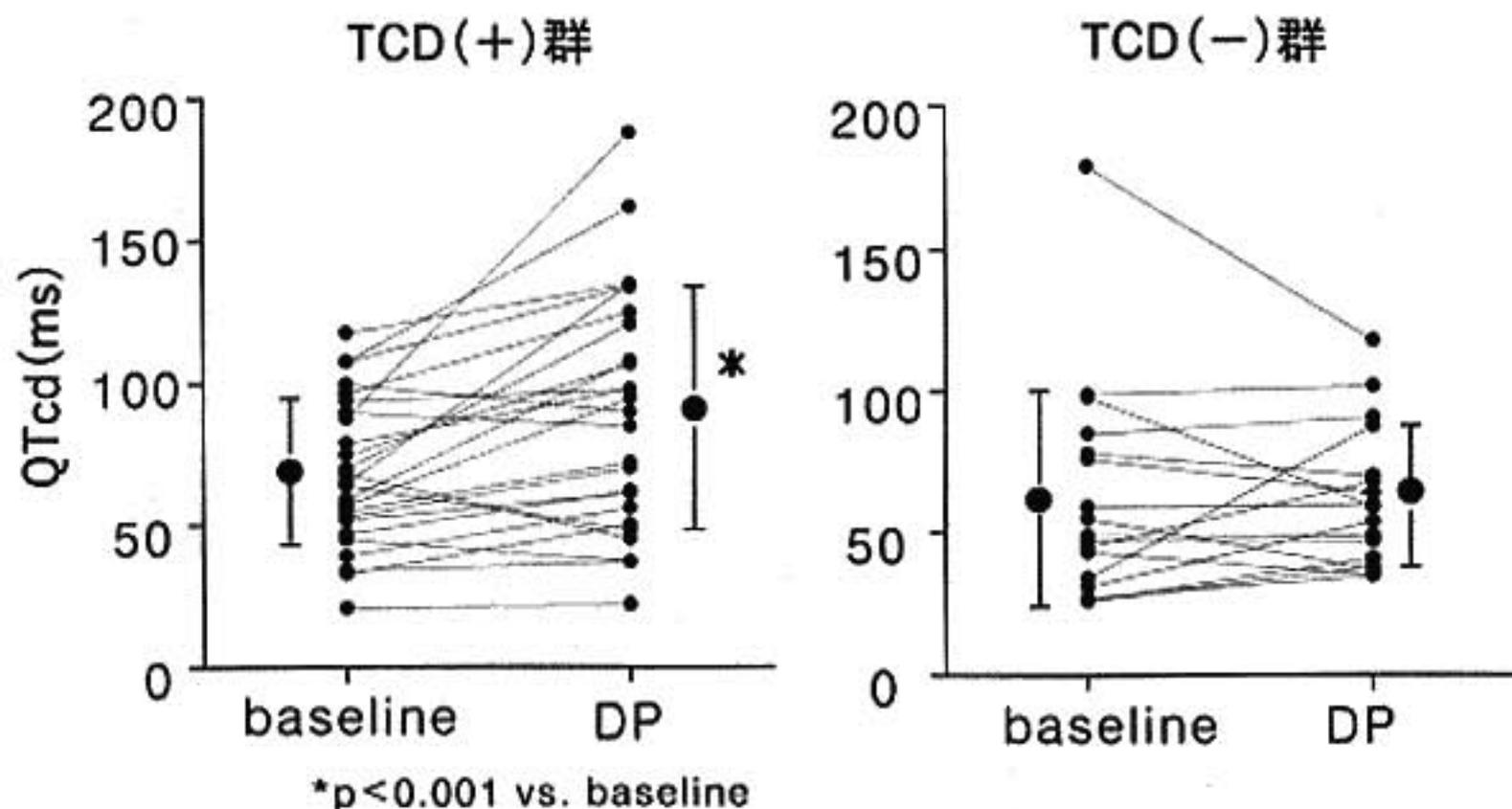


図1 TCDの有無とDP負荷によるQTcdの変化との関係

## § 考察

QT dispersionは, 拡張型心筋症<sup>2)</sup>, 心筋梗塞<sup>3)</sup>および肥大型心筋症患者<sup>4)</sup>における致死性心室性不整脈や心臓突然死に関連する指標として注目されている。さらに近年, 冠動脈疾患患者において, PTCA時のバルーン拡張, 運動負荷および薬物負荷によりQTdが増大することが報告され, 心筋虚血の誘発がQT間隔の空間的なばらつきに影響を与えることが明らかにされている。また, 多枝病変を有するCAD患者に対するペーシング負荷により, 冠静脈洞内血清乳酸値の増加を伴うQTdの増大がもたらされることから<sup>5)</sup>, 冠動脈疾患の重症度が心筋虚血に関連してQTdの増大に關与する可能性がある。今回の検討で, 心筋梗塞のない労作性狭心症患者において, Gensini scoreとQTcdとの間に正の相関があったことから, 心筋梗塞の既往のない患者に限定すると, DP負荷に伴うQTcdの増加が, 冠動脈重症度に関連する可能性が示唆される。一方TCDを呈する群において, DP負荷によるQTcdの増大が顕著であったことから, QTcdの増大には, 広汎な心内膜下虚血が影響する可能性が示唆される。また, 労作性狭心症患者では, TCD所見を有する群のGensini scoreが有意に高かったことから, TCDは労作性狭心症患者の冠動脈重症度を反映する所見と考えられた。

## § 結語

1. 冠動脈疾患では, ジピリダモール負荷による広汎な心内膜下虚血が, 心室筋の再分極過程の不均一性を

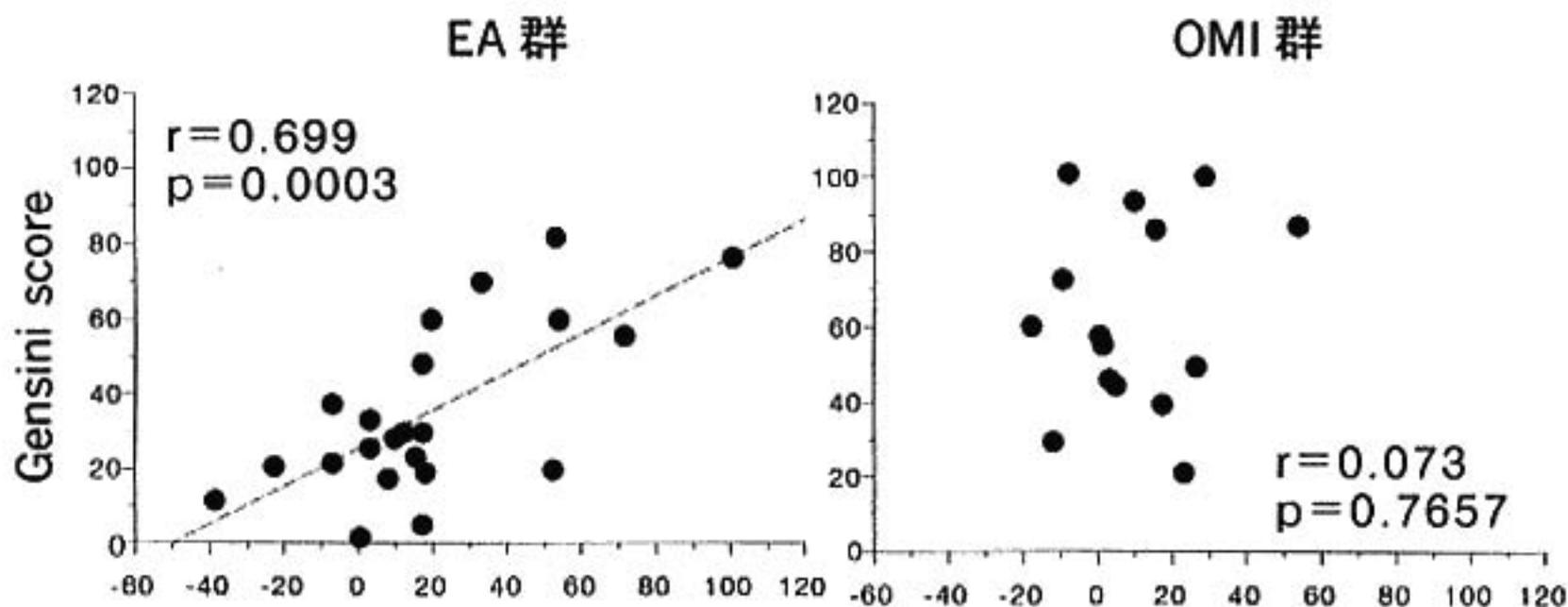


図2 冠動脈重症度(Gensini score)とDP負荷によるQTcdとの関係

もたらずことが示唆された。

2. 労作性狭心症では、ジピリダモール負荷による一過性左室内腔拡大所見および負荷時QTcdの増大は、重症冠動脈病変の存在を示唆する重要な所見と考えられた。

### § 文献

- 1) Weiss AT, Berman DS, Lew AS, et al: Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress Thallium-201 scintigraphy: A marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 752-759
- 2) 杉原洋樹, 片平敏雄, 志賀浩治, ほか: 運動負荷タリウム心筋シンチグラムにおける一過性左室拡大像の検討. *核医学* 1989; 26: 1549-1552
- 3) Lette J, Lapointe J, Waters D, et al: Transient left ventricular cavity dilation during dipyridamole-thallium imaging as an indicator of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1163-1170
- 4) 武者春樹, 栗屋透, 高木明彦, ほか: 虚血性心疾患における運動負荷QTc dispersionの検討. *心臓* 1997; 29: 113-117
- 5) Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, et al: Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 564-568
- 6) Teragawa H, Hirao H, Muraoka Y, et al: Relation between QT dispersion and adenosine triphosphate stress thallium-201 single-photon emission computed tomographic imaging for detecting myocardial ischemia and scar. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1152-1156
- 7) Grimm W, Steder U, Menz V, et al: Clinical significance of increased QT dispersion in the 12-lead standard ECG for arrhythmia risk prediction in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1996; 19: 1886-1889
- 8) Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Yli-Mayry S, et al: Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 174-179
- 9) Buja G, Miorelli M, Turrini P, et al: Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993; 72: 973-976

## Dipyridamole 負荷心筋 perfusion MRI 法の有用性

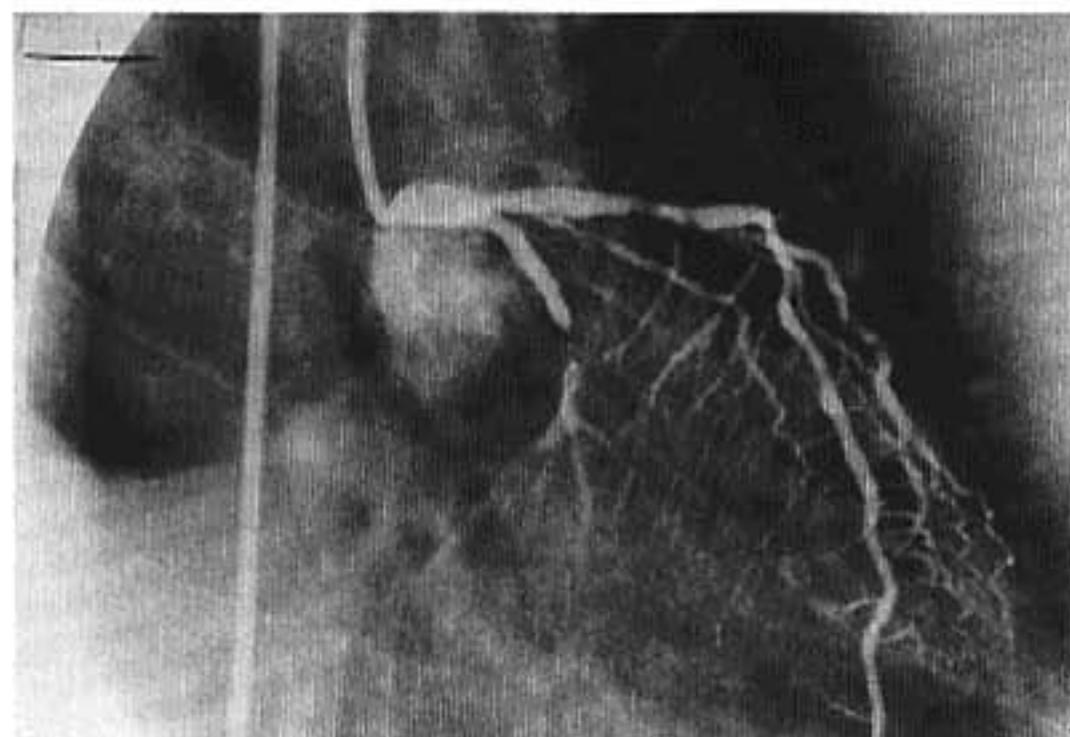
高瀬凡平\* 木原照徹\*\*\* 永田雅良\*\*\* 亀山 晃\*\*\* 穂坂春彦\*  
 里村公生\* 樺山幸彦\* 渋谷利雄\* 原 明子\*\*\* 野矢久美子\*\*\*  
 永沢 清† 野崎 敦† 栗田 明\*\* 大鈴文学\*

最近心臓用 MRI 装置が普及しその有用性が報告されている<sup>1)</sup>。また、心筋の viability の診断にも有用であるとの報告もある<sup>2)</sup>。そこで、ペルサンチン負荷心筋パーフュージョン MRI 法による虚血性心疾患の診断精度につき検討を加えた。

## § 方法

対象は虚血性心疾患が疑われるか、または既に陳旧性心筋梗塞が診断されているか新たな病変が疑われ、

人間ハート病院にてペルサンチン負荷心筋パーフュージョン MRI 法を施行し得た連続 40 症例を研究対象とした。このうち、冠動脈造影検査にて冠動脈の動脈硬化病変が判明している 32 症例(65±8 歳)を対象とした。ペルサンチン負荷心筋パーフュージョン MRI 法の撮像方法は、GE 社製 Sigma CV/i 1.5 T を用い、佐久間ら<sup>3)4)</sup>の方法に従いペルサンチン負荷心筋パーフュージョン MRI 法を施行することとした。すなわち、ペルサンチン負荷(0.56 mg/kg, 静注)後、Gd-



a



b

図 1 左冠動脈回旋枝領域の病変と perfusion MRI 法による造影欠損像

- a : 左冠動脈回旋枝領域の病変, AHA 分類 segment 13 に 99% 狭窄を認める。  
 b : Perfusion MRI 法による造影欠損像, 側壁に貫壁性の造影欠損像を認める。

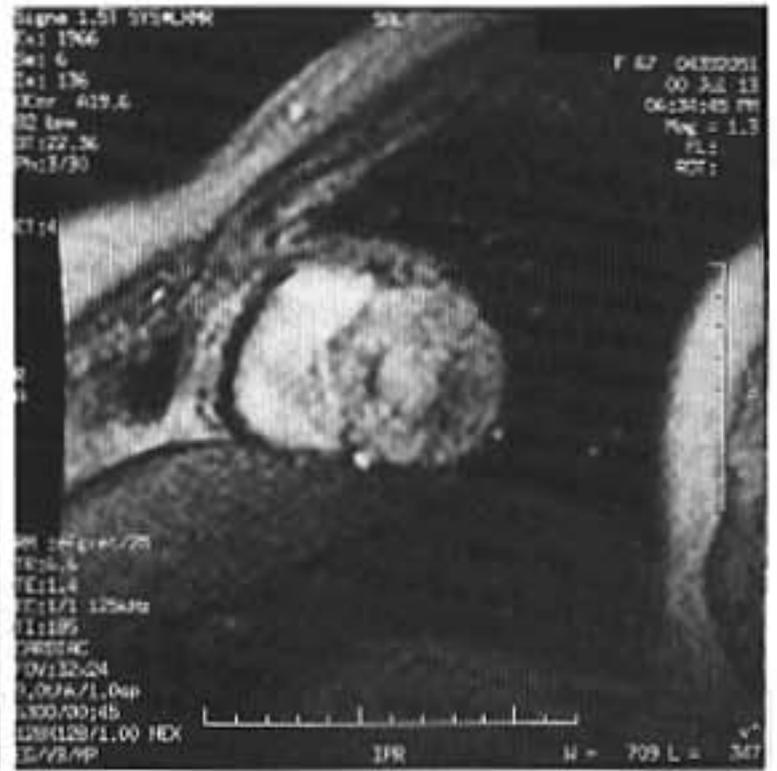
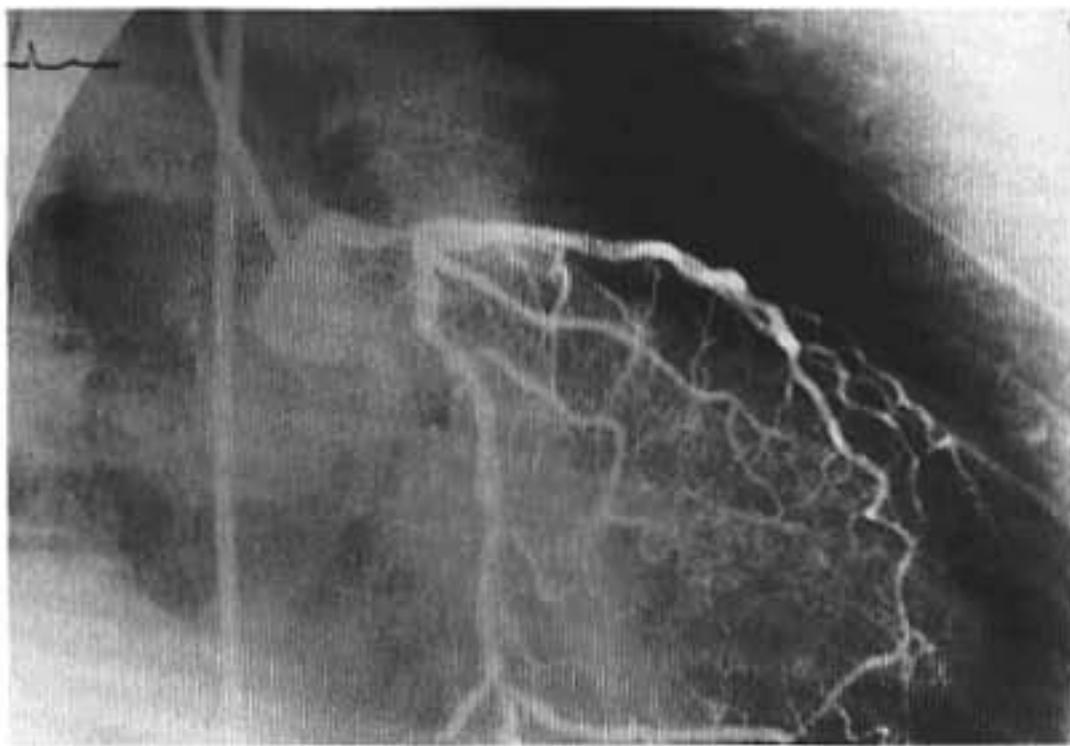
\*防衛医科大学第 1 内科

\*\* 同 研究センター

(〒359-8513 所沢市並木 3-2)

\*\*\*人間ハート病院

†GE 横河メディカル



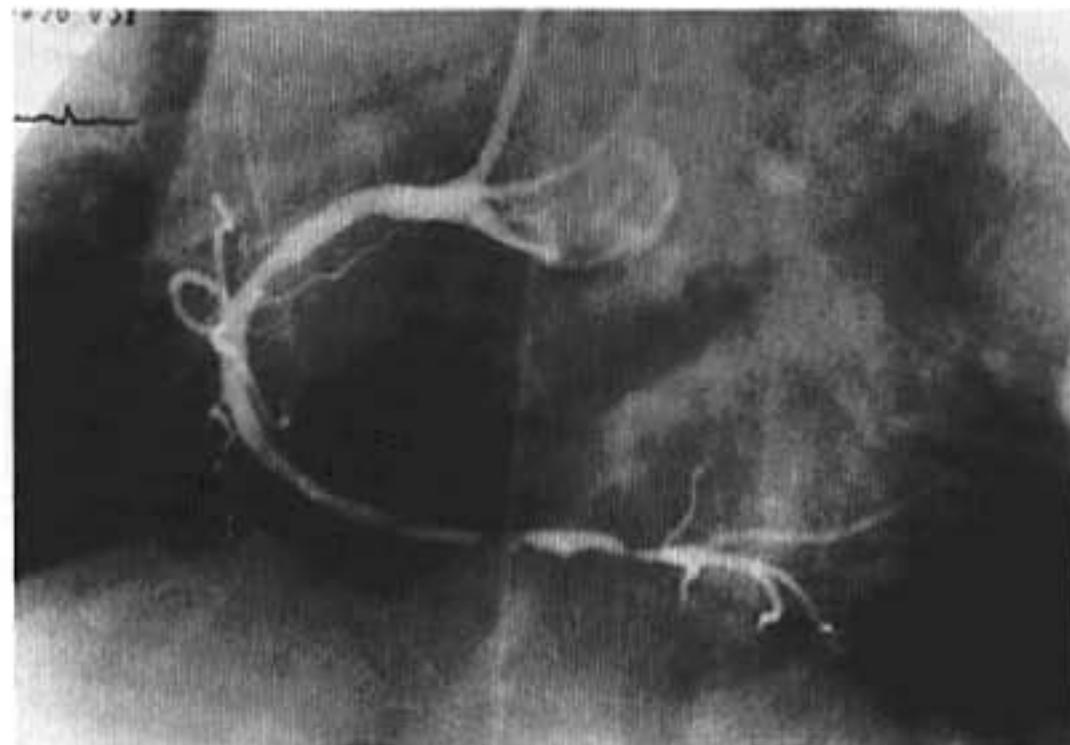
a

b

図2 左主幹部冠動脈病変と perfusion MRI 法による造影欠損像

a : 左主幹部冠動脈に 75 % の狭窄病変を認める。

b : 前壁、側壁の心内膜側に perfusion MRI 法による造影欠損像を認める。



a

b

図3 右冠動脈領域の病変と perfusion MRI 法による造影欠損像

a : 右冠動脈 AHA 分類 segment 3 に 95 % 狭窄を 2カ所認める。

b : 下壁の心内膜側に perfusion MRI 法による造影欠損像を認める。

DTPA (0.1 mmol/kg) を静注し左心室短軸像 6 断面における T1 強調ダイナミック MRI 画像を Fastcard echo-train 法にて撮像した。15 分後アミノフィリン (250 mg) を投与し、安静時の MRI 心筋パーフュージョン画像とした。

### § 結果

冠動脈造影にて 22 症例が冠動脈有意狭窄 (>70 %) を有した。Dipyridamole 負荷心筋 perfusion MRI 法

による造影欠損像の虚血性心疾患診断感度は 91 % であり特異度は 80 % であった。本方法の平均施行時間は 70 分以内であり合併症を認めなかった。造影欠損像としては心内膜下の欠損像が特徴的であった。図 1 に左回旋枝 99 % 造影遅延の冠動脈造影所見および MRI 法による造影欠損像所見を、図 2 に左冠動脈主幹病変と MRI 造影欠損像および図 3 に右冠動脈造影所見と MRI 造影欠損像をそれぞれ示した。

## § 総括

ベルサンチン負荷心筋パーフュージョンMRI法は冠動脈疾患の診断に良好な感度および特異度を認めた。従来の核医学的手法に比べ放射線被曝の危険性を認めず、また施行時間が短く、心内膜心筋虚血の診断等の空間診断能力に優れ今後臨床的に有用な診断法と示唆された。

## § 文献

- 1) Bax JJ, Roos A and Wall EE : Assessment of myocardial viability by MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999 ; 10 : 418-422
- 2) Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al : Relation of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999 ; 100 : 1992-2002
- 3) Sakuma H, Blake LM and Amidon TM : Coro-

nary blood flow reserve : noninvasive measurement in humans with breath-hold velocity-encoded cine MR imaging. *Radiology* 1996 ; 198 : 746-750

- 4) Sakuma H, Kawada N, Takeda K and Higgins CB : MR measurement of coronary blood flow. *J Magn Reson Imaging* 1999 ; 10 : 728-733
- 5) Sensky PR, Jivan A, Hudson NM, et al : Coronary artery disease : Combined stress MR imaging protocol-one-step evaluation of myocardial perfusion and function. *Radiology* 2000 ; 215 : 608-614
- 6) Wilke NM, Jerosch-Herold M, Zenovich A and Stillman AE : Magnetic resonance first-pass myocardial perfusion imaging : Clinical validation and future application. *J Magn Reson Imaging* 1999 ; 10 : 676-685

## 虚血性心疾患患者予後推定における

## ドブタミン負荷心エコーの有用性

## 心事故責任病変とドブタミン負荷心エコー判定との関連性について

園田信成\* 沼田哲也\* 水城恒 隆\* 黒岩昭夫\*  
竹内正明\*\* 津田有輝\*\*\* 安部治彦\*\*\* 中島康秀\*\*\*

ドブタミン負荷心エコー(DSE)は冠動脈疾患(CAD)の診断や心筋 viability の評価において有用な検査方法であり、また DSE の診断が大血管手術等の術前リスク評価<sup>1)2)</sup>や CAD 患者における心事故発生の長期予後推定<sup>3)4)</sup>に対して有用であることが欧米を中心に報告されている。しかし本邦においては DSE の長期予後推定に関する有用性の報告は少なく、また発生した心事故責任病変と DSE 判定との関連性について検討した報告はない。本研究の目的は、1. CAD 患者の長期予後推定における DSE の有用性について検討すること、2. 発生した心事故の責任冠動脈病変について調査を行い DSE 判定との関連性について検討することである。

## § 対象・方法

1993年7月から1996年9月の間にCADの疑いでDSE、冠動脈造影検査を含む心精査を施行した連続367例を対象とした。しかしDSE後早期(3カ月以内)に冠血管再建術を施行した症例はDSE判定が予後に影響を与える可能性があり検討から除外したため、対象は273例(男性201例、女性72例、平均年齢63歳)となった。DSEはドブタミンを5 $\mu$ g/kg/minより投与開始し3分ごとに10, 20, 30, 40 $\mu$ g/kg/minまで増量、負荷不十分の場合はアトロピンを追加投与するプロトコルで施行した。判定は新たな壁運動異常の出現または既存の壁運動の不変および悪化所見をDSE陽性とした。心事故は心臓死(CD)+急性心筋梗塞(AMI)をHard Eventとし、Hard Eventに不安定狭

心症(UAP)、心不全(CHF)、晩期冠血管再建術(LR)を加えたものをTotal Eventと定義した。統計学的解析は、生存分析にはKaplan-Meier法を、心事故発生予後規定因子の解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。

## § 結果

平均観察期間は38 $\pm$ 18カ月で、対象273例中Total Event 57例(21%)、Hard Event 21例(8%)が発生した。内訳はCDが14例(5%)、AMIが7例(3%)、UAPが11例(4%)、CHFが10例(4%)、LRが15例(5%)であった。患者背景をTotal Event発生群と非発生群の2群で比較すると、Event発生群の方がより高齢で、糖尿病、高血圧、心筋梗塞の既往の頻度が有意に高かった。またEvent発生群が安静時、最大負荷時の左室壁運動がより低下していた。同様に患者背景をHard Event発生群と非発生群の2群で比較すると、Event発生群の方がより高齢で、心筋梗塞の既往の頻度が有意に高く、安静時、最大負荷時の左室壁運動がより低下していた。心事故発生予測におけるDSEの有用性について検討すると、DSE陽性例は対象273例中124例(45%)に認められ、うち41例にTotal Eventが出現し、DSEのTotal Event陽性適中率は33%であった。またHard Eventは16例で、DSEのHard Event陽性適中率は13%であった。逆にDSEの陰性適中率はTotal Eventで89%、Hard Eventで97%であった。Kaplan-Meier法による生存分析の結果を図1に示すが、Total EventではDSE陽性群の予後は陰性群に比べて有意に予後不良(p<0.001)であった(DSE陽性群の心事故回避率は3年で66%、陰性群では90%)。Hard EventでもDSE陽性群の予後は陰性群に比べて有意に予後不良(p<0.005)であった(DSE陽性群の心事故回避率は3年で84%、陰性群

\*門司労災病院循環器内科

(〒801-8502 北九州市門司区東港町3-1)

\*\*多根総合病院内科

\*\*\*産業医科大学第2内科

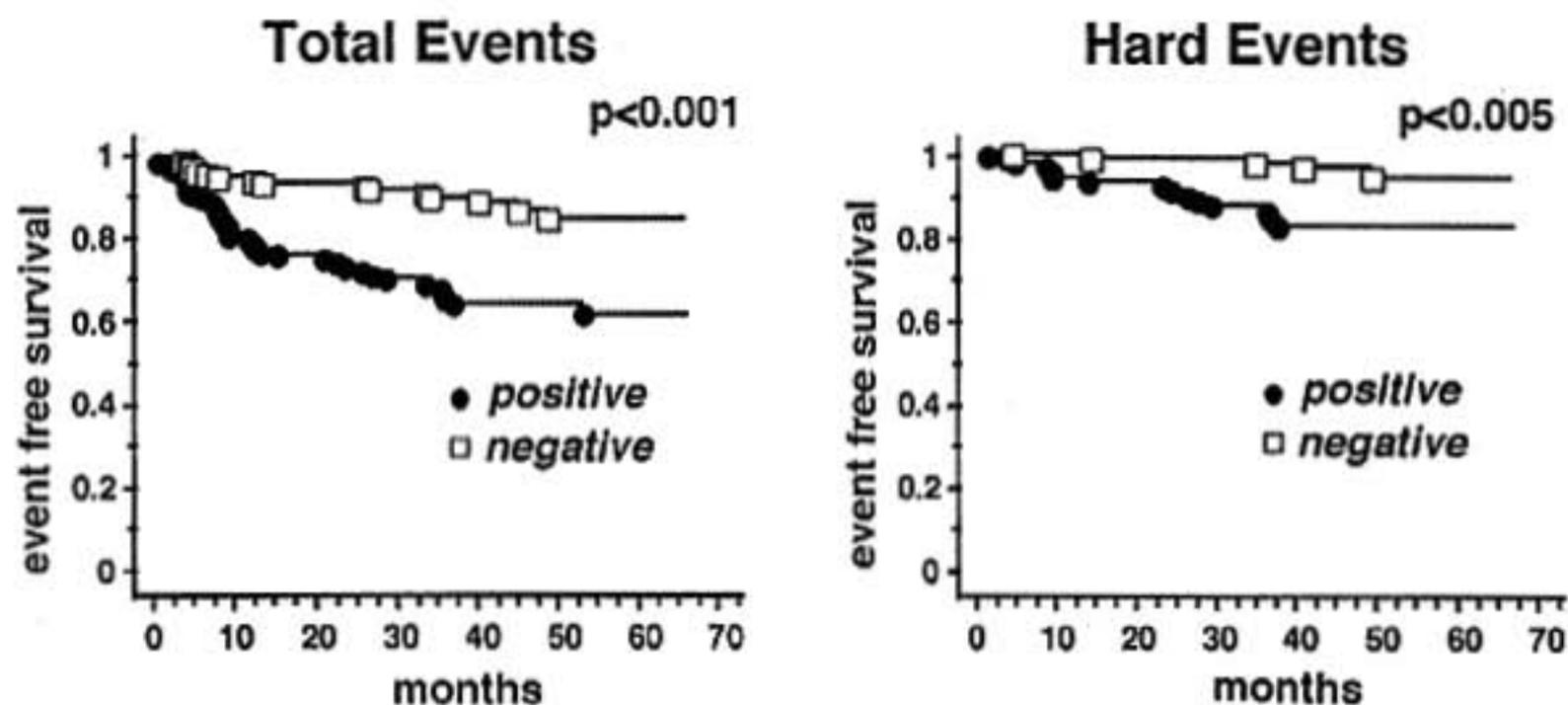


図 1 Event-free survival curves

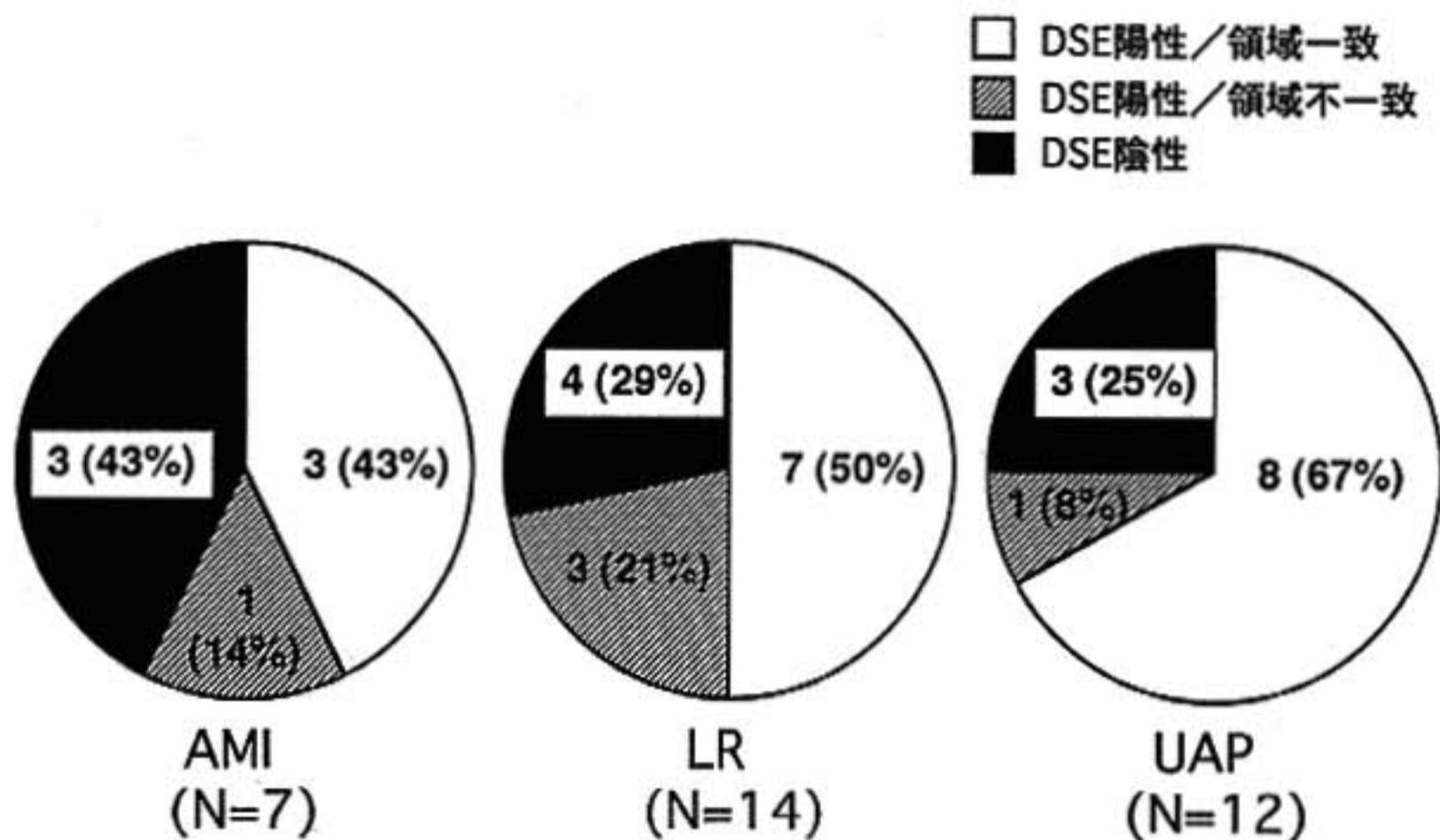


図 2 心事故責任病変と DSE 判定との関連

では 98%)。次に Cox の比例ハザードモデルを用いて心事故発生予後規定因子について検討したところ、年齢、糖尿病、安静時の左室壁運動異常の程度、DSE 判定(陽性)が Total Event 発生の独立した予後規定因子と考えられた。同様に Hard Event における予後規定因子について検討したところ、心筋梗塞の既往、DSE 判定(陽性)が Hard Event 発生における独立した予後規定因子と考えられた。最後に心事故責任病変と DSE 判定との関連について検討を行った。心臓死、心不全についてはその責任病変の同定が困難であるため、それらを除いた 3 群を対象とした。図 2 にその結

果を示すが、白が DSE 陽性で領域が一致したもの、つまり DSE 陽性と判定した冠動脈領域においてイベントが発生した割合である。斜線が DSE は陽性で領域が不一致であったもの、つまり DSE 陽性と判定した領域とは別の冠動脈にてイベントが発生した割合である。黒が DSE 陰性であったにも関わらず心事故が発生した割合である。AMI 群では DSE 判定陰性で心事故が発生した割合が 43% と他群よりも多く、AMI、UAP、LR の 3 群間で各心事故発生までの期間を比較すると AMI 群が他群に比べてその発生までの期間が有意に長かった (AMI:  $31 \pm 15$  カ月, UAP:  $17 \pm 15$  カ

月, LR: 11±11 カ月).

## § 考察

DSE は心筋梗塞後<sup>9)</sup>や非心臓領域における大手術術前の心事故リスク評価に有用であり<sup>10)</sup>, また CAD 患者においてその後の心事故発生の予後推定にも有用であること<sup>11-13)</sup>が報告されている。今回我々の検討の結果, 平均約 3-4 年という長期においても DSE は CAD 患者の予後推定において有用な検査であることが判明した。しかし発生した心事故責任病変を調査し, DSE の各冠動脈支配領域別判定と詳細に比較した結果では DSE 判定は必ずしもその責任病変と一致しておらず, 特に AMI 群では一致した割合は 50%未満であった。また AMI では他の心事故と比べてその発生までの期間も長く, その予測は困難であると思われた。

## § 文献

- 1) Dávila-Román VG, Waggoner AD, Sicard GA, et al: Dobutamine stress echocardiography predicts surgical outcome in patients with an aortic aneurysm and peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 957-963
- 2) Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM, et al: Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 648-653
- 3) Steinberg EH, Madmon L, Patel CP, et al: Long-term prognostic significance of dobutamine echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: results of a 5-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 969-973
- 4) Senior R, Soman P, Khattar RS, et al: Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients undergoing diagnostic coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1610-1614
- 5) Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, et al: Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: A single-center experience. *Circulation* 1999; 99: 757-762
- 6) Wang CH, Cheng WJ, Hua CC, et al: Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients after Q-wave or non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82: 38-42

## ドブタミン負荷心筋 MRI による 心筋 Viability の評価

本康宗信\* 沖中 務\* 井阪直樹\* 中野 越\*

### § 背景と目的

虚血性心疾患の診断, 治療には, 冠動脈造影による冠動脈狭窄度の測定のほかに, 心筋 perfusion, 冠血流, 心筋 viability の評価が必要となる. 心筋 viability については, 今まで核医学検査によって行われることが多く, 最近では負荷心エコー法の有用性も報告されてきている<sup>1)</sup>. MRI はその多様な撮像法により, 心筋の形態, 性状, 機能, 心筋 perfusion<sup>2)</sup>, 冠動脈予備能<sup>3)</sup>などを非侵襲的に調べることができる. 最近では, MRI を用いた薬剤負荷による心筋 viability の検索も行われるようになってきた<sup>4)</sup>. 今回我々は, 心筋梗塞症例における心筋 viability の評価を低用量ドブタミン負荷 MRI にて行った.

### § 対象と方法

対象は, 血行再建術が行われた Q 波心筋梗塞 21 例 (平均年齢 58.0±6.9 歳, 男性 20 例) で, 梗塞部位は前壁中隔 17 例, 下壁 3 例, 後壁 1 例である. MRI 装置は GE 社製の Signa CV/I 1.5 T を用いた. 撮像方法は, Fastcard echo-train 法により T1 強調画像にて 6 スライス of 左室短軸像と, 左室長軸像を撮像した. 検査プロトコールは, 心電図と非観血的血圧モニタリング下に, 負荷前, ドブタミン負荷 5 μg/kg/min, 10 μg/kg/min の 3 相で局所壁運動を観察し, 梗塞領域における壁運動改善の有無を検討した. 負荷 T1 心筋シンチグラムは全例に行われた. MRI 検査において, 全例に Informed consent が得られた.

### § 結果

1. 血行再建術は, 経皮的冠動脈形成術 19 例, 冠動

脈バイパス術 2 例で, ドブタミン負荷 MRI は, 血行再建後, 平均 7.3±15.7 カ月で行われた.

2. ドブタミン負荷時の血圧は拡張期, 収縮期ともに負荷前と 5 μg/kg/min 負荷時とに有意差はなく, 10 μg/kg/min 負荷時との間に有意な上昇を認めた. また, 脈拍数も同様に, 負荷前と 10 μg/kg/min 負荷時との間に有意な上昇を認めた (図 1).

3. 負荷中の症状は動悸を 2 例に認めたのみであった. 心電図変化としては, 単発性心室性期外収縮を 3 例, T 波の偽正常化 1 例, Q 波のある誘導での ST 上昇 1 例であり, 検査の施行には大きな影響はなかった.

4. 21 例中 14 例にドブタミン負荷による梗塞領域の壁運動改善が認められた. 内, 2 例は負荷タリウム心筋シンチグラムにて permanent defect を示していた.

5. 21 例中 6 例にドブタミン負荷心 MRI 施行平均 4.5±1.8 カ月後, 高速シネ MRI 法による壁運動評価が行われた. ドブタミン負荷時に梗塞領域の壁運動が改善し, viability を有すると考えられた 4 例は, 全例慢性期に, 安静時壁運動改善が見られた.

### § 結語

全例において大きな合併症なくドブタミン負荷 MRI が施行でき, 評価に十分な画像が得られた. 本法は, 患者の条件にかかわらず, ほぼ一定した条件で画像を得ることができるため, 数カ月後の follow up 症例にも比較検討が可能である. 今回の検討は, 局所壁運動の改善の定性的検討であり, 心筋 viability の詳細な評価には限界がある. 今後, Delayed enhancement<sup>5)</sup> や定量的壁運動評価を組み合わせることにより, 心筋 viability の評価がより正確に客観的に行われる可能性がある.

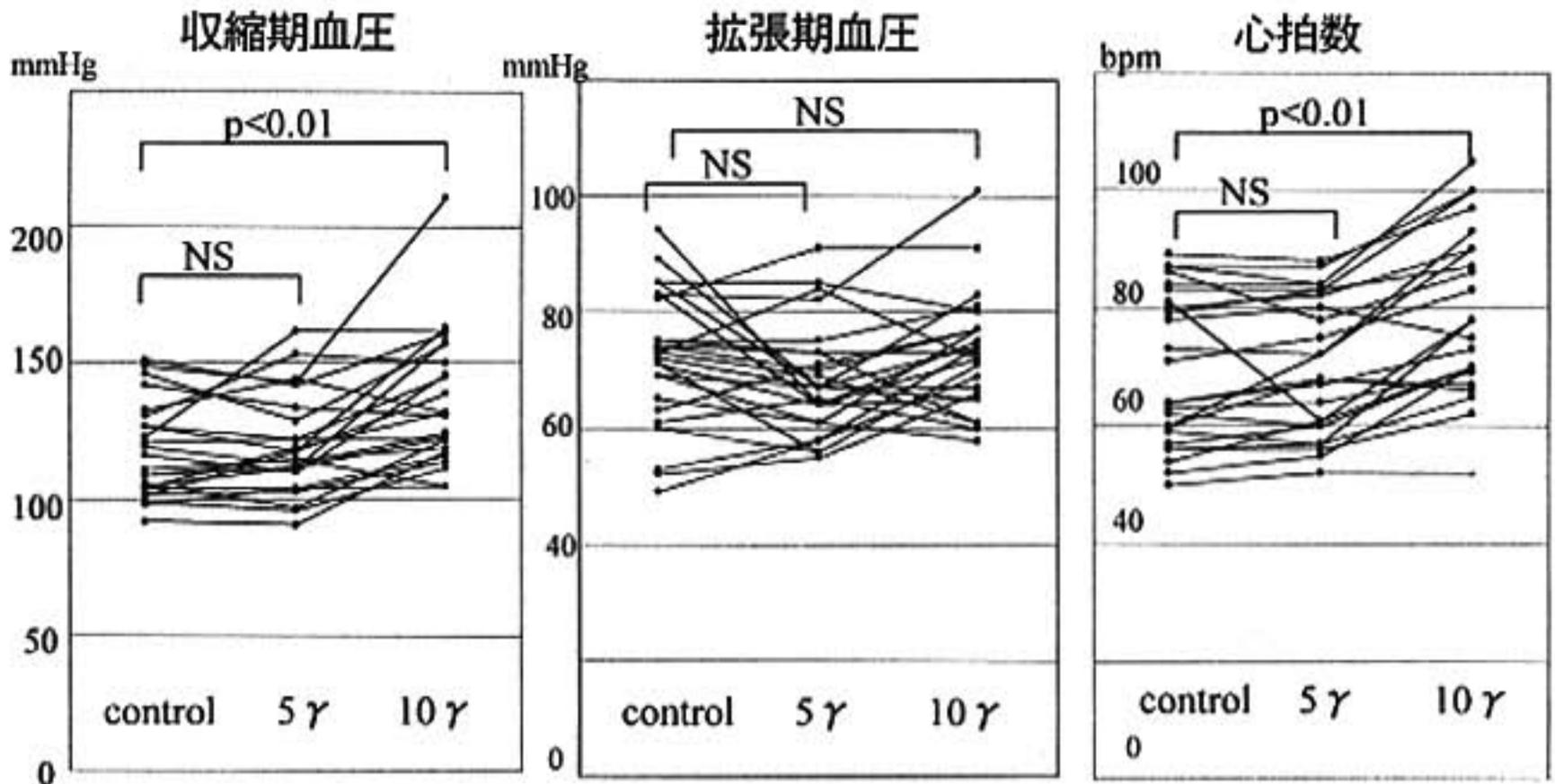


図1 ドブタミン負荷時，血圧，心拍数変動

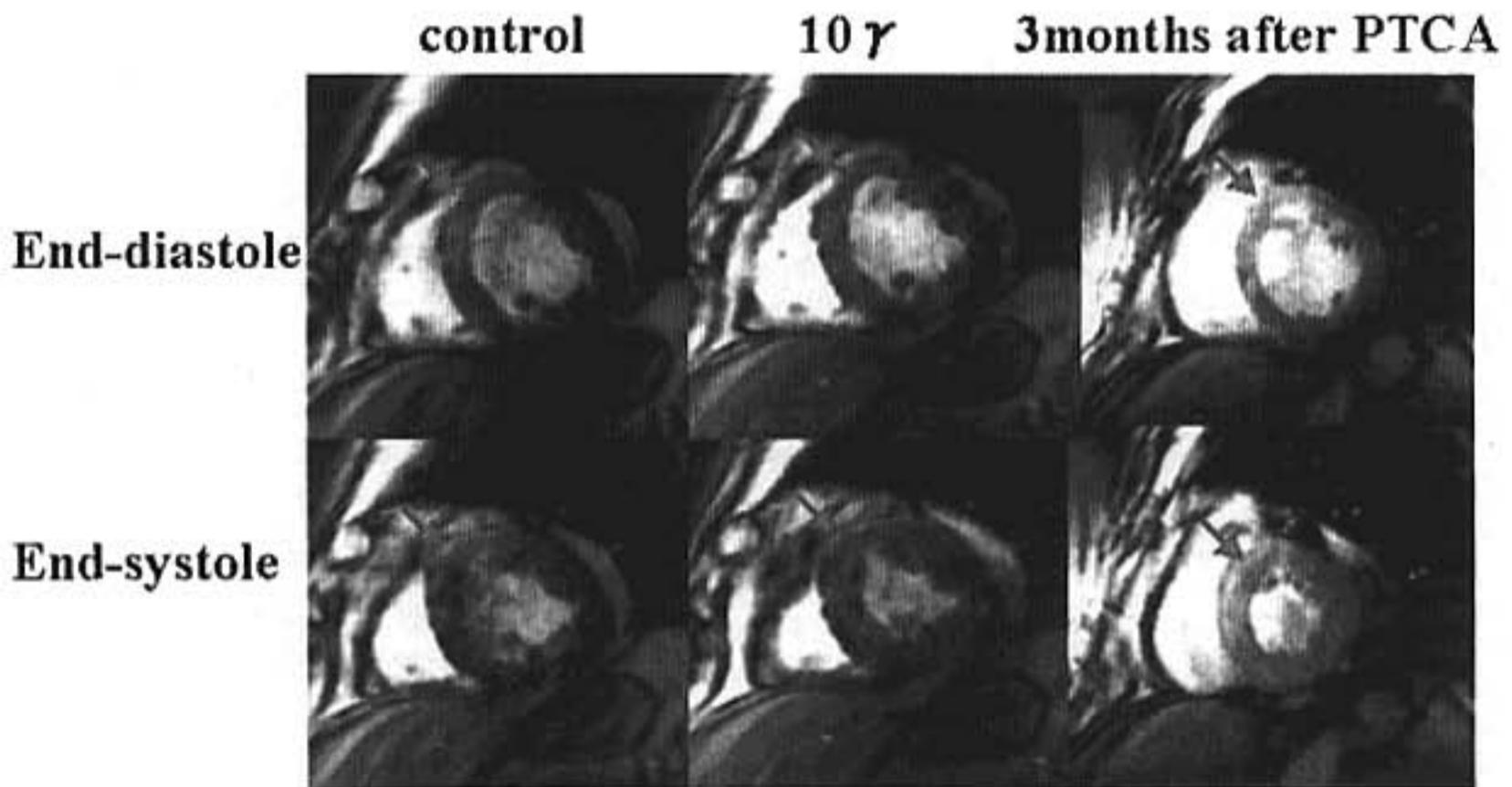


図2 Fastcard echo-train 法によるドブタミン負荷 MRI(viability あり)  
60 歳，男性，前壁中隔心筋梗塞にて PTCA 施行後，1 カ月で akinesis であった中隔部が，ドブタミン 10γにて壁運動が改善した。3 カ月後の安静時シネ MRI では，中隔部は hypokinesis と改善していた。

§ 文献

1) Kishida H, Kusama Y and Honma H : Dobutamine stress echocardiography for detection of coronary artery disease and viable myocardium. *Jpn Heart J* 1997 ; 38 : 151-161  
2) 本康宗信, 齋藤誉宏, 沖中 務, ほか : Fastcard echo-train 法を用いた心筋パーフュージョン

MRI による虚血診断の有用性. *Jpn Circ J* 2000 ; 64 (Suppl 1) : 394  
3) Shibata M, Sakuma H, Isaka N, et al : Assessment of coronary flow reserve with fast cine phase contrast magnetic resonance imaging : comparison with measurement by Doppler guide wire. *J Magn Reson Imaging* 1999 ; (4) :

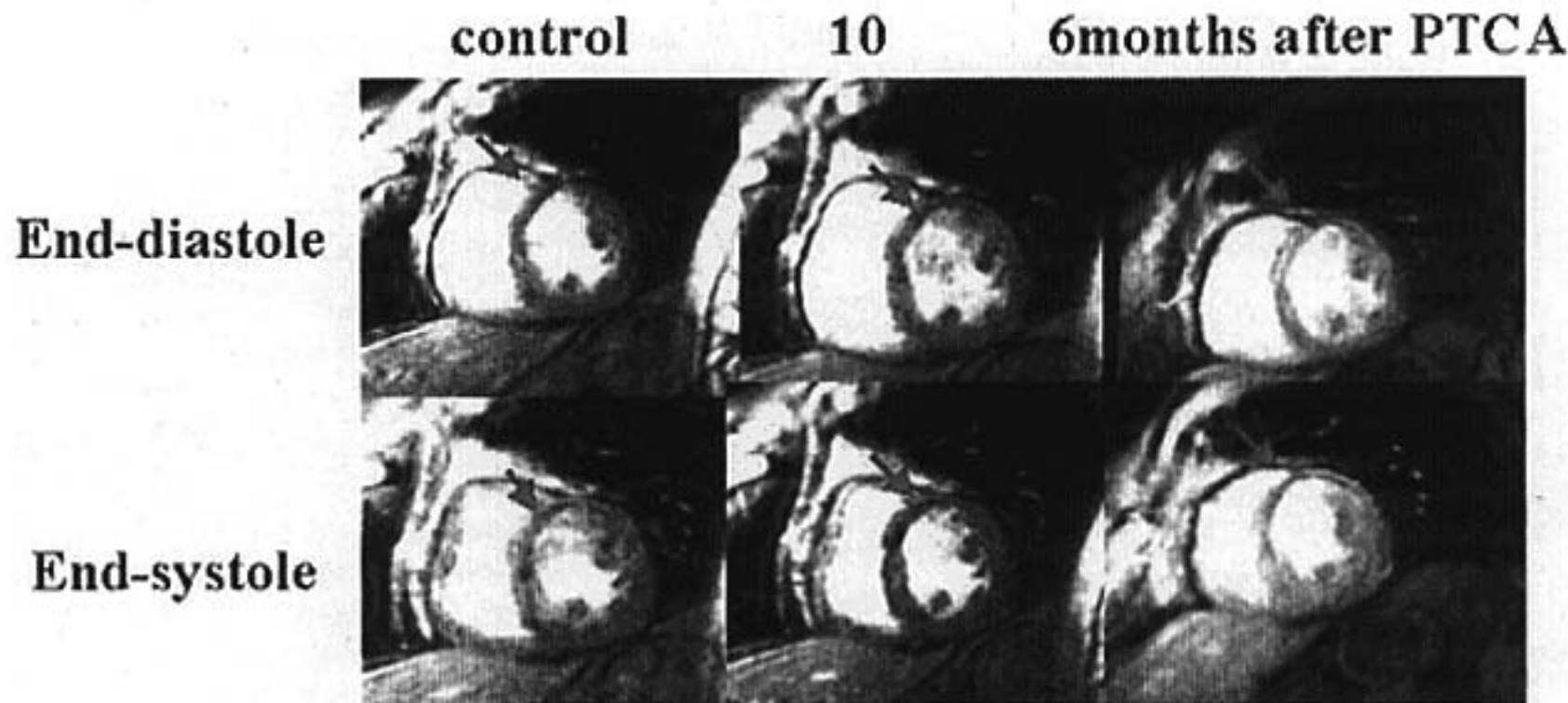


図3 Fastcard echo-train 法によるドブタミン負荷 MRI(viability なし)  
 53 歳, 男性, 前壁中隔心筋梗塞にて PTCA 施行後, 1 カ月で梗塞部の壁厚増加は, ドブタミン 10  $\mu$  でも認められず, 6 カ月後にも, 再狭窄はなかったにもかかわらず壁運動の改善は認められなかった。

563-568

- 4) Sandstede JJ, Bertsch G, Beer M, et al : Detection of myocardial viability by low-dose dobutamine Cine MR imaging. *Magn Reson Imaging* 1999 ; 17 (10) : 1437-1443
- 5) Trent RJ, Waiter GD, Hillis GS, et al : Dobutamine magnetic resonance imaging as a

predictor of myocardial functional recovery after revascularization. *Heart* 2000 ; 83 : 40-46

- 6) Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al : The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *N Engl J Med* 2000 ; 343 (20) : 1445-1453

## $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI による運動負荷時冠血流増加率と 冠動脈血流速波形との関連

冠動脈 MR coronary angiography を用いた検討

森下智文\* 野村昌弘\* 宮島 等\* 名田智美\* 西角彰良\* 斎藤 憲\*  
大木 崇\* 伊東 進\* 堀 安裕子\*\* 原田雅史\*\* 西谷 弘\*\* 中屋 豊\*\*\*

微小血管性狭心症は、1988年 Cannon らにより報告され、微小血管における内皮細胞機能の障害が存在していると報告されている<sup>1)</sup>。今回、我々は微小血管性狭心症における冠動脈血流速波形<sup>2)</sup>と $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI による運動負荷時冠血流増加率<sup>3)</sup>との関連について冠動脈 MR coronary angiography (MRCA) を用いて検討を行った。

### § 対象および方法

運動負荷試験において 1 mm 以上の ST 低下を認めるにもかかわらず、冠動脈造影検査にて有意狭窄を認めない例 (MVA = microvascular angina 群: 15 例) および健常例 (N 群: 10 例) について検討した。

座位自転車型エルゴメーターにて多段階運動負荷を施行し、 $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 負荷心筋シンチを施行した。最大運動負荷時に 296 MBq の $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI を静注し、30 分後に運動負荷時 SPECT 撮像を行った。撮像終了後、3 時間後に 740 MBq の $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI を再度静注しその 30 分後に安静時 SPECT 画像を撮像した。

定量解析として、単位投与量に対する心筋摂取率の変化を求めた。すなわち、心基部より心尖部までの左室短軸断層像について circumferential profile 解析を行い、polar map 表示を行った。運動負荷時の集積増加の指標として心筋摂取増加率 (% uptake increase) を算出した。得られた心筋増加率マップを心基部、中間部および心尖部の 3 領域に分割し、さらに心基部と中間部を前壁、中隔、側壁、下壁に 4 分割し平均値を求めた。

MRCA は GE 社製 Signa Horizon (1.5 Tesla) により、ICARD PC 法により冠動脈血流速波形を求めた。すなわち、冠動脈起始部から連続性を確認できる画像を TOF (time of flight) 法で測定し、その画像を用いて冠動脈起始部に直交する断面を設定し、冠動脈の横断像を得た。流速測定は、冠動脈の横断像の中心点に 1 ピクセルの関心領域を設定し、装置付属のプログラムを用いて、1 心周期における冠動脈血流速波形を測定した。

### § 結果

#### 1) $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心筋 SPECT での検討

図 1 に N 群および MVA 群の $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心筋 SPECT より得られた心筋摂取増加率マップを表示した。% uptake increase は、健常例で 58 %、microvascular angina 例で 42 % であり、後者で全セグメントで低値であった。表 1 に N 群および MVA 群における % uptake increase を比較した。MVA 群では N 群に比較して全セグメントで有意な低下を示した。

#### 2) MRCA での検討

図 2 に N 群および MVA 群での冠動脈 MRCA における冠動脈血流速波形の実例を示した。健常例では最高流速の時相は左右冠動脈共に拡張期に存在し、2 峰性のパターンを示していた。Microvascular angina 例では、冠動脈血流速波形は健常例と異なり、収縮期の血流の増加と拡張期の血流の減少を認めた。

図 3 に N 群および MVA 群における冠動脈拡張期最高血流速度 (ADPV) および冠動脈収縮期最高血流速度 (ASPV)、冠動脈拡張期/収縮期最高血流速度の比 (DSVR) を示す。両群の ADPV および ASPV はともに有意差は認めなかったが、DSVR は N 群において有意に高値であった。

#### 3) $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI 心筋摂取変化率と DSVR との相関

\*徳島大学医学部第 2 内科

\*\* 同 放射線科

\*\*\* 同 特殊栄養

(〒770-8503 徳島市蔵本町 3-18-15)

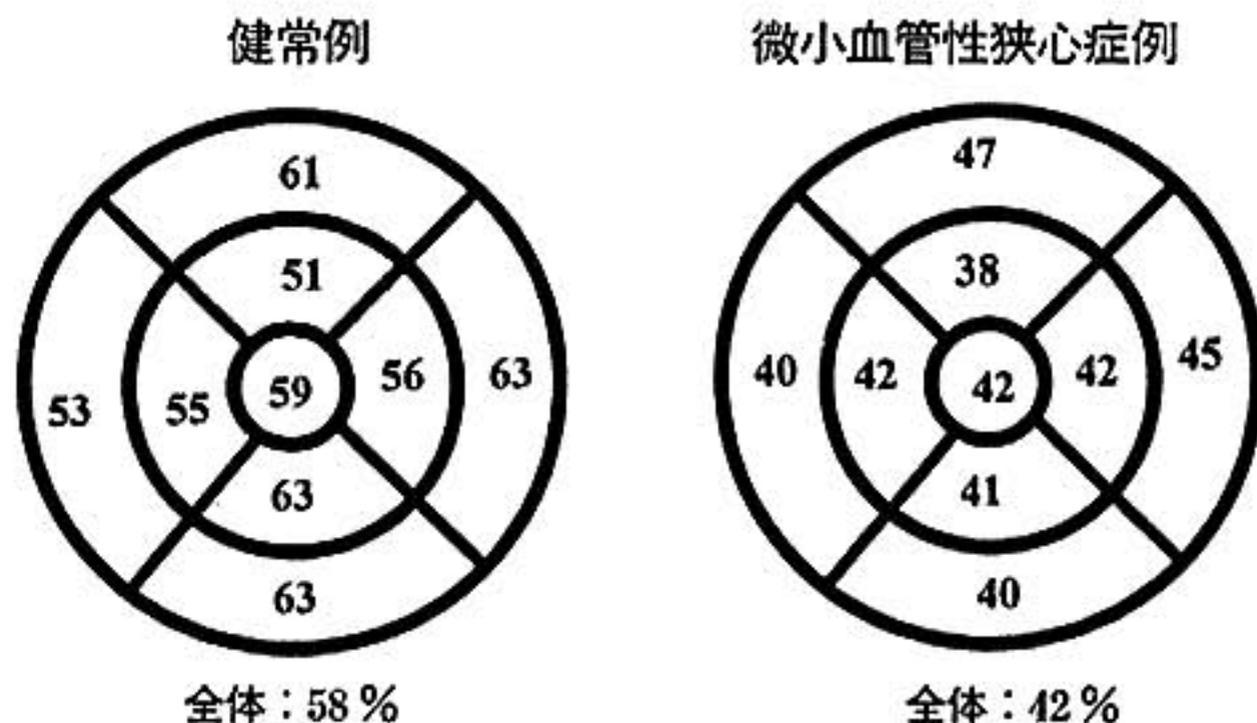


図1 N群およびMVA群における<sup>99m</sup>Tc-MIBI心筋SPECTより得られた心筋摂取増加率マップ

表1 N群およびMVA群における% uptake increaseの比較

	MVA群	N群	p
全体	42.3±4.4	57.5±4.9	<0.05
心尖部	43.5±4.2	58.6±5.2	<0.05
中部側壁	45.4±3.8	62.8±6.3	<0.01
中部前壁	47.2±3.6	60.8±3.1	<0.01
中部中隔	40.1±3.9	52.5±3.2	<0.05
中部下壁	39.5±4.7	62.8±7.2	<0.01
基部側壁	42.1±5.2	55.5±6.1	<0.05
基部前壁	38.2±6.2	50.6±3.8	<0.05
基部中隔	42.3±3.8	54.5±5.0	<0.05
基部下壁	41.3±4.2	63.2±4.2	<0.01

(%)

## 関係

MVA群の% uptake increaseとDSVRの間には有意な正相関が認められた( $r=0.61$ ,  $p<0.05$ ).

## § 考察

典型的な狭心痛を有する患者の10~30%は冠動脈造影上正常所見を呈し、それらの中には運動負荷によりST変化が認められる。1988年Cannonらは、ジピリダモールの冠動脈内投与によって、冠血流は増加するにもかかわらず心筋虚血を生じる機序として、前細動脈の異常を提唱し、微小血管性狭心症の概念を報告した<sup>9)</sup>。この微小循環の調節異常の機序に関しては不明な点が多いが、微小血管の器質的および機能的異

常が推察されている。微小血管性狭心症では種々の負荷による冠予備能が低下することが報告されている。1981年OpherkらはSyndrome Xの患者においてペーシング負荷による代謝性冠血流増加はコントロールと差がなかったが、ジピリダモールによる冠予備能は有意に低下していることを報告し<sup>9)</sup>、またChahanらも1994年ドブラカテーテルを用いてパパペリンによる冠予備能がSyndrome Xで低下していることを報告した<sup>9)</sup>。さらに、冠動脈ドブラフローの検討では、狭心症において冠動脈狭窄部の抵抗が心筋内血管抵抗の低い拡張期に影響するため、拡張期血流速が低下しDSVRが低下するとも報告されている。

以上のように、冠動脈微小循環障害の診断には、従来より親血的なドブラカテーテルによる冠動脈血流評価が必要であった。しかし、本研究においては、微小血管性狭心症において、MRCAを用いた冠動脈血流速波形のDSVRの低下および<sup>99m</sup>Tc-MIBIを用いた運動負荷時心筋摂取増加率の減少がみられ、MRCAと心筋シンチグラフィの両手法の併用による微小血管障害の非侵襲的診断の可能性が示唆された。

## § 結語

微小血管性狭心症における冠動脈血流予備能の低下は、% uptake increaseの低下および冠動脈血流速波形の異常として検出された。<sup>99m</sup>Tc-MIBIを用いた運動負荷時冠血流増加率と冠動脈MRCAは、非侵襲的な冠動脈血流動態の把握に有用と考えられた。

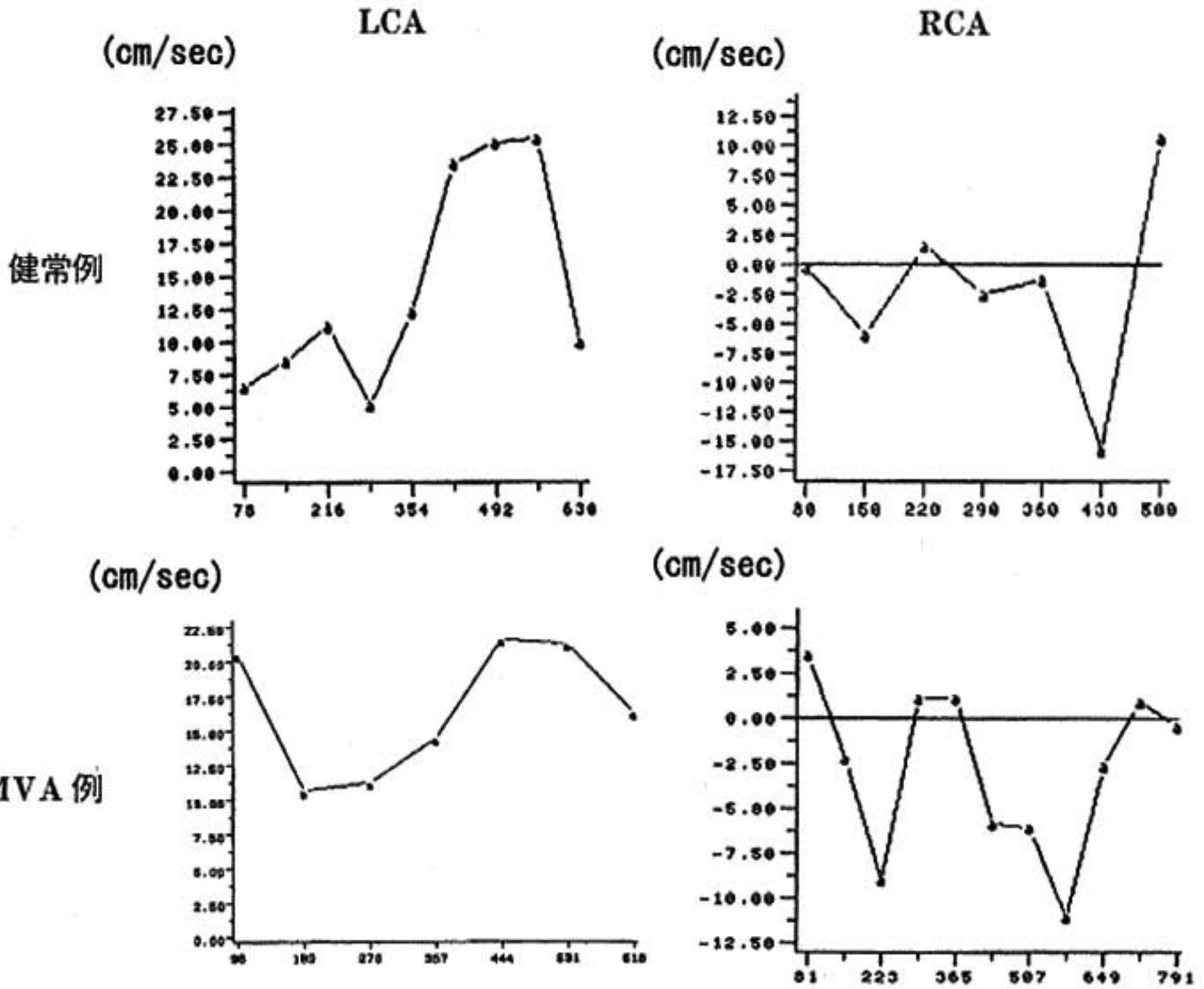


図 2 N 群および MVA 群の左および右冠動脈血流速波形の実例

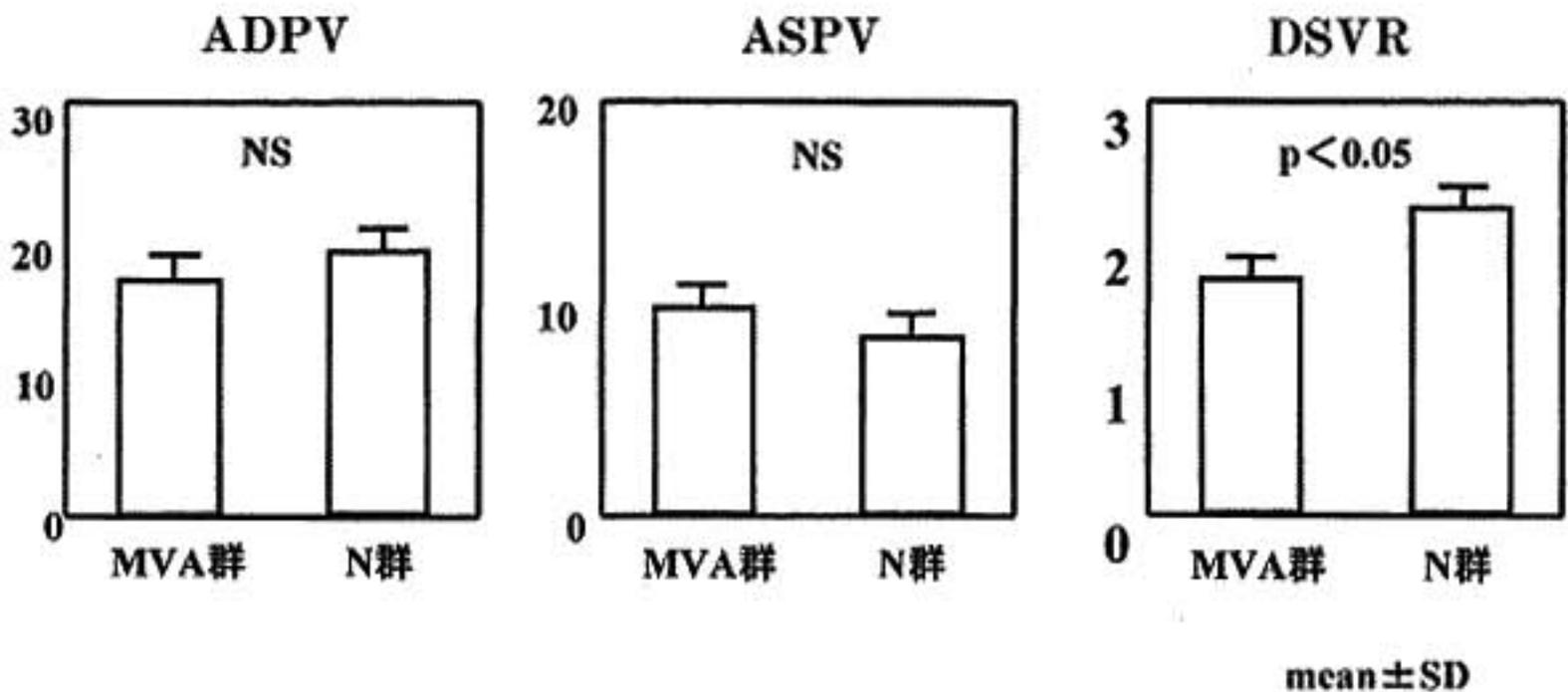


図 3 N 群および MVA 群の冠動脈血流速波形における ADPV, ASPV および DSVR の比較

## § 文献

- 1) Cannon ROIII, Camici PG and Epstein SE : Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992 ; 85 : 883-892
- 2) Clarke GD, Eckels R, Chaney C, et al : Measurement of absolute epicardial coronary artery flow and flow reserve with breath-hold cine phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circulation* 1995 ; 91 : 2627-2634
- 3) Buell U, Dupont F, Uebis R, et al :  $^{99m}\text{Tc}$ -methoxy-isobutyl-isonitrile SPECT to evaluate a perfusion index from regional myocardial uptake after exercise and at rest. *Nuclear Medicine Communications* 1990 ; 11 : 77-94
- 4) Opherk D, Zede C, Weihe E, et al : Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris, but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981 ; 63 : 817-825
- 5) Chauhan A, Mullins PA, Petch MC, et al : Is coronary flow reserve in response to papaverine really normal in syndrome X? *Circulation* 1994 ; 89 : 1998-2004

## 慢性心不全例における運動時 metaboreflex と 末梢交感神経活動の検討

味村 純\* 湯浅文雄\* 彦坂 誠\* 湯山令輔\*  
河村晃浩\* 濱田信一\* 杉浦哲朗\*\* 岩坂壽二\*

運動時の交感神経活動の亢進に代謝受容体反射 (metaboreflex) は重要な役割を担っている。この metaboreflex は慢性心不全例 (CHF) で低下していると報告<sup>1)</sup>されている。しかし、metaboreflex と交感神経活動の詳細は明らかではない。

本研究は、<sup>123</sup>I-MIBG 全身シンチを用いて、CHF 例における metaboreflex と末梢交感神経活動の関係について検討した。

### § 対象および方法

対象は重篤な合併症を有さない CHF 14 例 (平均年齢 58±9 歳、男性 14 例、陈旧性心筋梗塞 11 例、拡張型心筋症 2 例、大動脈弁閉鎖不全症 1 例、平均左室駆出率 48±17%) である。対象全例に座位エルゴメーターを用いた RAMP 負荷による症候限界性の心肺運動負荷試験を施行し最大酸素消費量 (Peak VO<sub>2</sub>) を測定した。翌日以降に、前腕に Plethysmography を装着し収縮期血圧以上の圧で阻血した状態で、5 分間の 25%、75% Peak VO<sub>2</sub> 定量負荷を座位エルゴメーターを用い施行し、終了直後の前腕反応充血 (RHBF) と血管コンダクタンス (FVC) を求めた。次に、30 分安静の後に、同様の定量負荷を再度施行し、負荷終了直後に両側大腿を収縮期以上の血圧で阻血した。なお、全経過を通じ 1 分毎に心拍数と体血圧を測定した。

測定項目として、ミナト社製 AE 280 を用いた呼気ガス分析により Peak VO<sub>2</sub> を測定し、スフィンゴマンノメーターによる体血圧測定にて、規定の式より平均体血圧 (MBP) を算出した。Strain gauge plethysmogra-

phy (Medasonics SPG 16) を用いて前腕血管における、最大血管拡張能 (RHBF) を測定し、さらに、前腕血管コンダクタンス (FVC=RHBF/MBP) を求めた。Metaboreflex の指標としては、大腿阻血をしない時に対する大腿阻血時の RHBF、FVC の減少率として % RHBF、% FVC を求めた。

末梢の交感神経活動は<sup>123</sup>I-MIBG 全身シンチ後期像を用いて、交感神経終末が少ないと考えられる頭部を基準とし、頭部と前腕にそれぞれ関心領域 ROI を設定し、1 ピクセル当たりのカウント数の比率にて前腕/頭部比として算出した。

### § 結果

前腕/頭部 MIBG 比は、本施設において、健常人では平均 1.8±0.5、心不全例では平均 1.2±0.1 と健常人に比し有意な低値を認めた。

#### 1. 運動時における RHBF、FVC の検討 (図 1)

運動時の前腕 RHBF は、安静時に比べ、25% Peak VO<sub>2</sub> 強度では減少を認めないものの、75% Peak VO<sub>2</sub> 強度において有意な減少を認めた (p<0.05)。また、前腕 FVC は安静時に比べ、25%、75% Peak VO<sub>2</sub> 強度の運動時共に有意な減少を認めた (p<0.01)。

前腕 MIBG 比と安静時、運動時における RHBF、FVC は有意な関係を認めなかった。

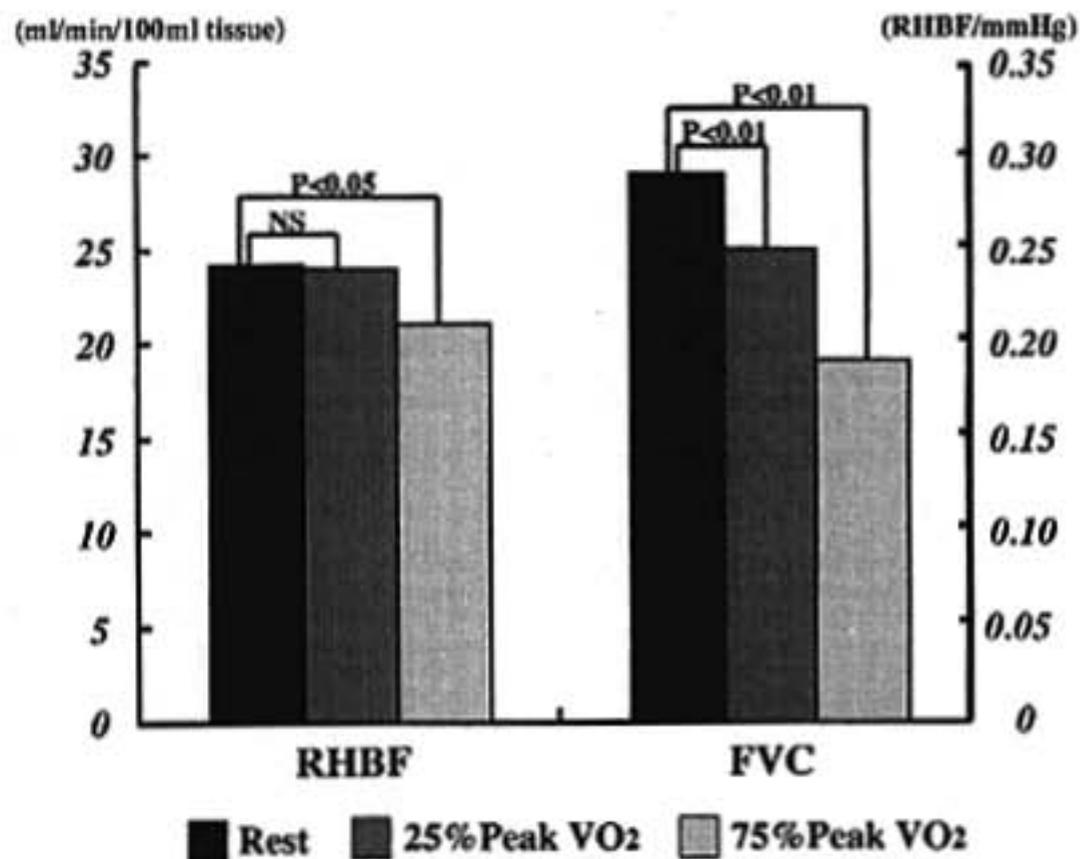
#### 2. 運動終了直後、大腿阻血時における RHBF、FVC の検討 (図 2)

MBP は大腿阻血により、25%、75% Peak VO<sub>2</sub> では有意な変化を認めなかった。RHBF、FVC はともに 25% Peak VO<sub>2</sub> では有意な変化を認めないものの、大腿阻血により 75% Peak VO<sub>2</sub> ではそれぞれ有意な減少 (p<0.01) を認めた。

#### 3. 大腿阻血による RHBF、FVC の変化率と前腕 MIBG の関係 (図 3)

\*関西医科大学第 2 内科  
(〒570-8507 守口市文園町 10-15)

\*\*高知医科大学臨床検査医学講座  
(〒783-8505 南国市岡豊町小蓮)



◀図 1 運動時における RHBf, FVC の検討

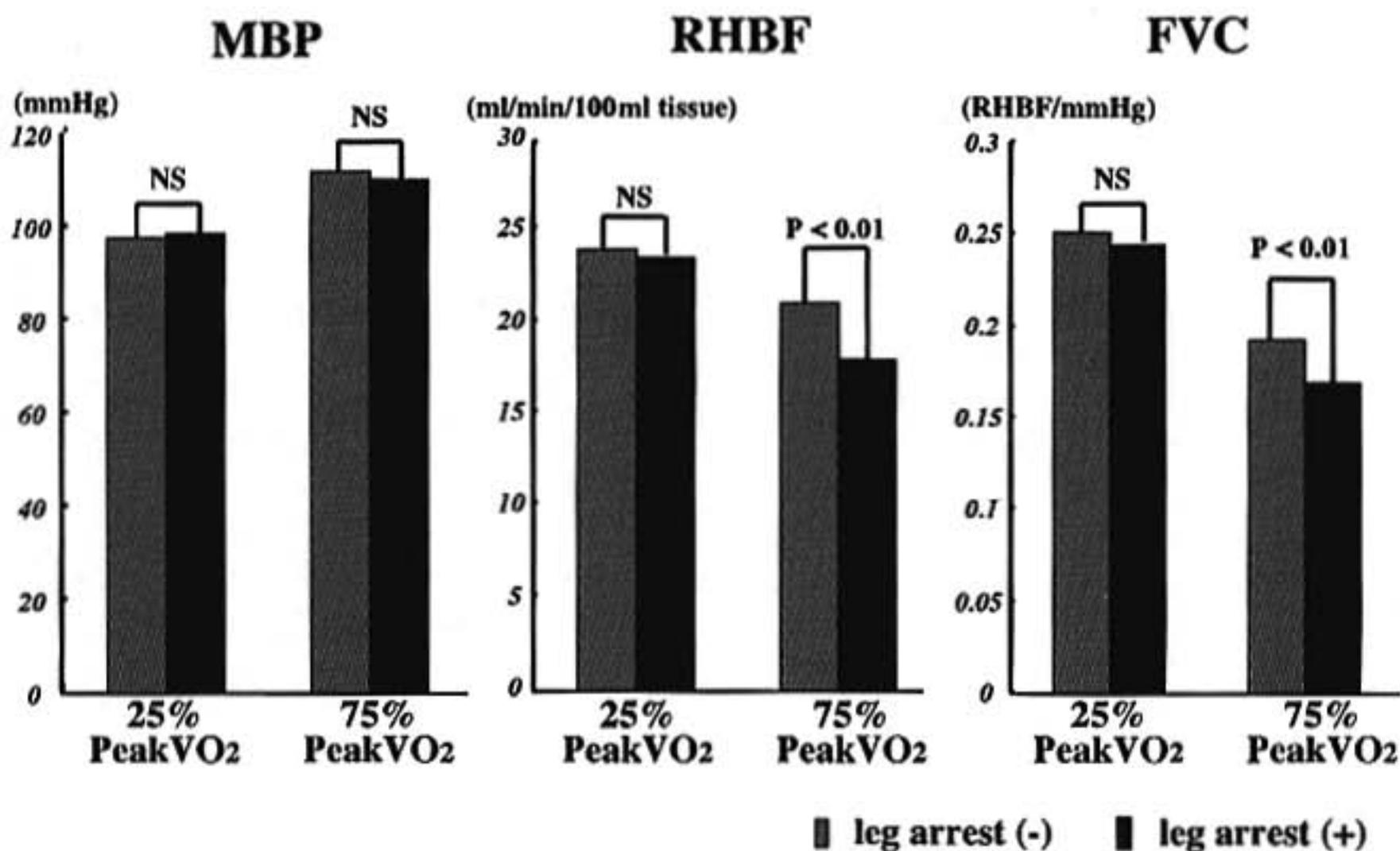


図 2 大腿阻血時における MBP, RHBf, FVC の検討

大腿阻血により metaboreflex を作動させたときの 25%, 75% Peak VO<sub>2</sub> 強度における RHBf, FVC の減少率(%)と前腕 MIBG との関係は、25%強度では有意な関係を認めないものの、75%強度において、前腕 MIBG 比は RHBf 減少率, FVC 減少率とそれぞれ有意な負の関係を認めた (p<0.01)。

§ 考按

運動強度に伴う反射性調節には動脈圧受容体反射<sup>2)</sup>と metaboreflex<sup>3)</sup>が動員されている。運動初期には動脈圧受容体反射の resetting<sup>4)5)</sup>により非運動筋の血管収縮が生じ運動筋血流が維持されている。しかし、中等度以上の運動では動脈圧反射を介する交感神経の亢進だけでは、運動筋の灌流圧が維持できず運動筋に疲

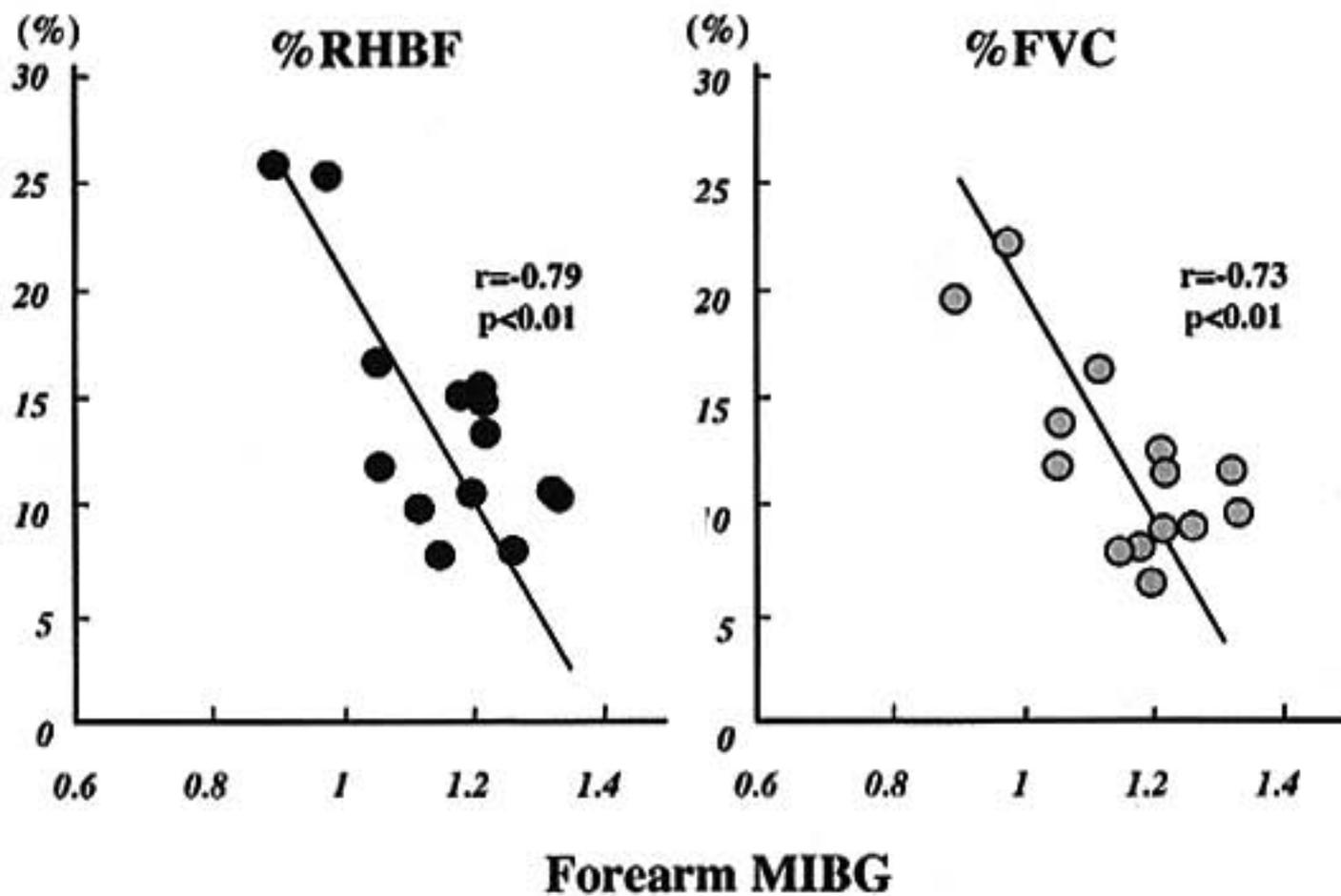


図3 大腿阻血によるRHBf, FVCの変化率と前腕MIBGの関係

労物質が蓄積し始める (metabolic error). この結果, 運動筋の metaboreflex を介する交感神経緊張が動員される. Sterns<sup>1)</sup>らはCHF例では metaboreflex が低下していると報告している. 本研究は健常例についての検討はしていないが, metaboreflex の低下しているCHF例においても中等度以上の運動では metaboreflex が動員されていると考えられた.

本研究において, CHF例では末梢交感神経活動の亢進を認め, この末梢交感神経活動の増加している例ほど運動時 metaboreflex の亢進が示唆された. 運動時に運動強度が増し, 運動筋の著しい血管拡張に対して心拍出量の増加が追いつかず, 非運動筋の血管収縮では設定圧を維持できない場合は, 運動筋血管の収縮が血圧維持に動員されるようになる. よって, 本研究の結果は, 運動 metaboreflex は末梢交感神経活動と関連することによって, 運動筋への血流配分を調節するのに寄与していると考えられた.

## § 結語

慢性心不全例における運動時の metaboreflex に末梢交感神経機能の関与が示唆された.

## § 文献

- 1) David AS, Steven ME, Lawrence IS, et al: Skeletal muscle metaboreceptor exercise responses are attenuated in heart failure. *Circulation* 1991; 84: 2034-2039
- 2) Melcher A and Donald D: Maintained ability of carotid baroreflex to regulate arterial pressure during exercise. *Am J Physiol* 1981; 241: H 838-H 849
- 3) Lawrence S and Steven P: Skeletal muscle metaboreceptor stimulation opposes peak metabolic vasodilation in humans. *Circ Res* 1990; 66: 1576-1584
- 4) DiCarlo SE and Bishop VS: Onset of exercise shifts of operating point of arterial baroreflex to higher pressure. *Am J Physiol* 1992; 262: H 302-H 307
- 5) Walgenbach SC and Donald DE: Inhibition by carotid baroreflex of exercise induced increase in arterial pressure. *Circ Res* 1983; 52: 253-262

## 慢性心不全患者の運動時換気応答に対する 中枢性交感神経遮断の影響

高川順也\* 五艘有紀子\* 麻野井英次\* 石瀬久也\*  
 亀山智樹\* 平井忠和\* 能澤 孝\* 井上 博\*

### § 目的

肺胞換気方程式  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 = 863 / \{PaCO_2 \times (1 - VD/VT)\}$  によれば、換気量は死腔率と中枢における炭酸ガス感受性によって規定される。従来より、慢性心不全では死腔率の増加により運動時の過換気が増大するとされてきた。最近、慢性心不全の代償性過換気の原因として中枢での炭酸ガス感受性の亢進についても注目されている。しかし慢性心不全の病態に重要な役割を持つ交感神経活動の亢進が運動時の代償性過換気とどのように関連するかは不明である。そこで慢性心不全患者において、中枢レベルでの交感神経活動を遮断することにより、運動時の過換気が是正されるかを検討した。

### § 方法

平均年齢 55 歳の症状の安定した心機能障害患者 23 例 (NYHA I : 13 例, NYHA II & III : 10 例) を対象とした。基礎心疾患は拡張型心筋症 11 例, 陳旧性心筋梗塞 10 例, 大動脈弁閉鎖不全症 2 例であった。対象患者に対して安静臥位での心拍数, 血圧, 血漿ノルエピネフリン濃度の測定と心肺運動負荷試験を行った後, 中枢性の  $\alpha 2$  受容体刺激薬である Guanfacin 0.125 mg の投与を開始した。副作用や低血圧などの問題がなければ, Guanfacin を 0.25 mg へ増量し, 同様に安静臥位での心拍数, 血圧, 血漿ノルエピネフリン濃度の測定と心肺運動負荷試験を行った。心肺運動負荷試験における当院の  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  スロープの正常上限が 33 であったことから, 対象を  $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  スロープ 33 以上の過換気群 (10 例), 33 未満の正常換気群 (13 例) に分割した。

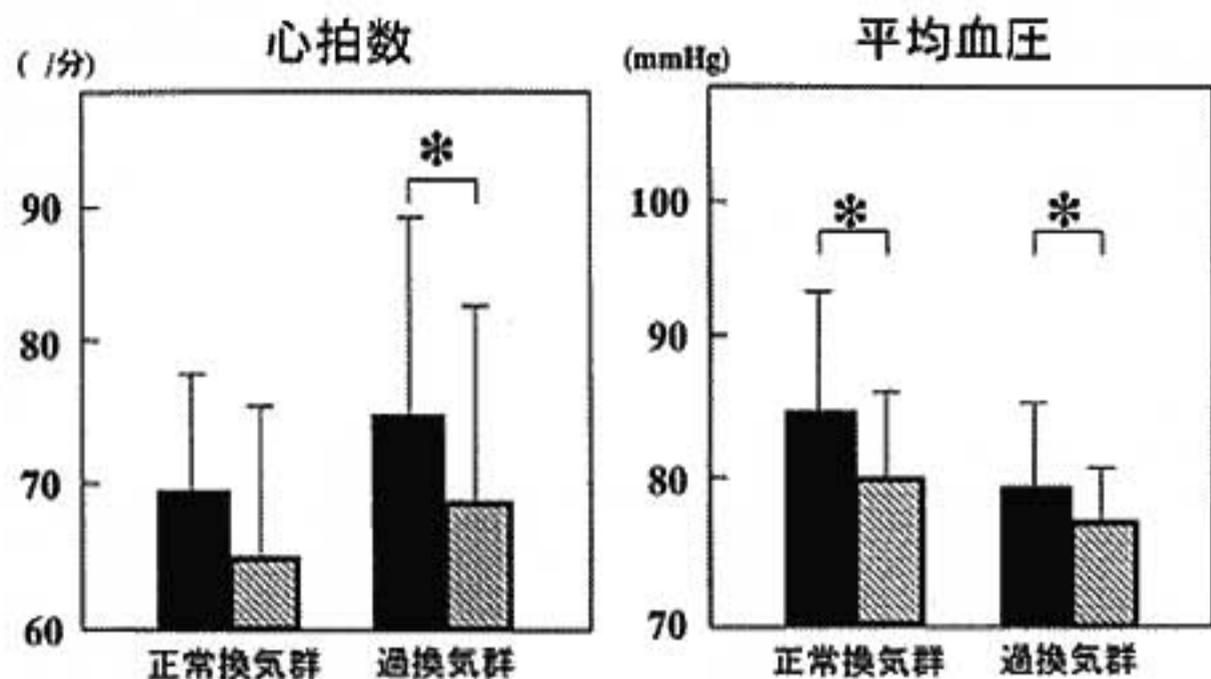
### § 結果

両群の臨床背景 (年齢, 性別, 体重, 左室駆出分画) に差は認められなかった。全例において Guanfacin による副作用は認められなかった。両群において Guanfacin 投与前の安静時および運動終了時の心拍数と血圧に有意な差を認めなかったが (図 1), 血漿ノルエピネフリン濃度は正常換気群と比較して過換気群で有意に高い値を示した (図 2)。Guanfacin の投与により安静時の心拍数と平均血圧および血漿ノルエピネフリン濃度は両群においてともに低下し, 特に血漿ノルエピネフリン濃度の低下度は過換気群で顕著であった。運動終了時の心拍数と平均血圧は投与前後で有意な変化は認められなかった。 $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  スロープは Guanfacin 投与で過換気群において有意な低下を認めたが, 正常換気群では変化を認めなかった (図 2)。

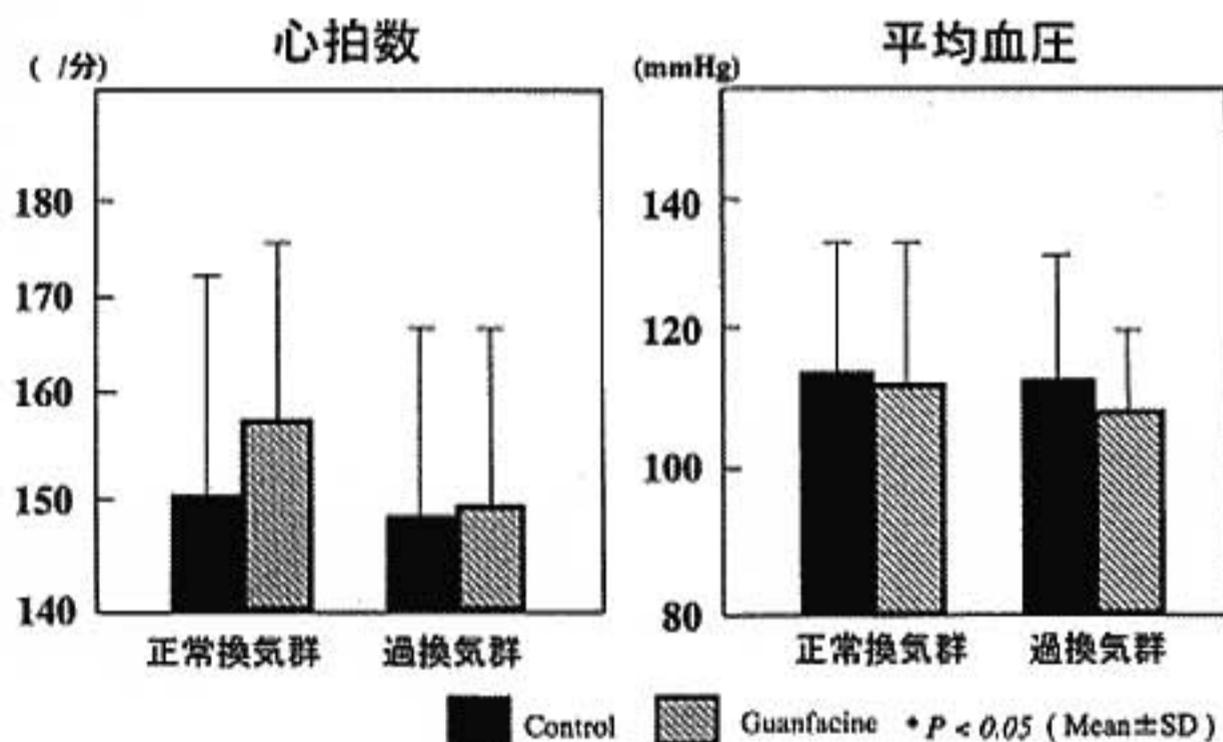
### § 考察

慢性心不全患者はしばしば労作時の呼吸困難感により日常活動度を制限されるが, この自覚症状の一因として運動時の代償性過換気が挙げられる。この過換気の原因として低心拍出状態により生理学的死腔の増加が重要とされている。最近, Coats らは中枢の炭酸ガス感受性亢進と運動時の換気応答亢進 ( $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  スロープ) の間には良好な相関が認められ, 中枢の炭酸ガス感受性亢進の重要性を指摘した<sup>1)</sup>。また, 炭酸ガス感受性をジヒドロコデインにより抑制すると, 運動時の過換気も改善した<sup>2)</sup>。しかし, 心不全における炭酸ガス感受性の亢進が何に起因するかについてはまだよくわかっていない。今回, 我々が中枢性交感神経遮断作用を有する Guanfacin を投与したところ, 交感神経活動の抑制が大きかった過換気群でのみ運動時換気応答の改善が認められた。したがって運動時換気応答の亢

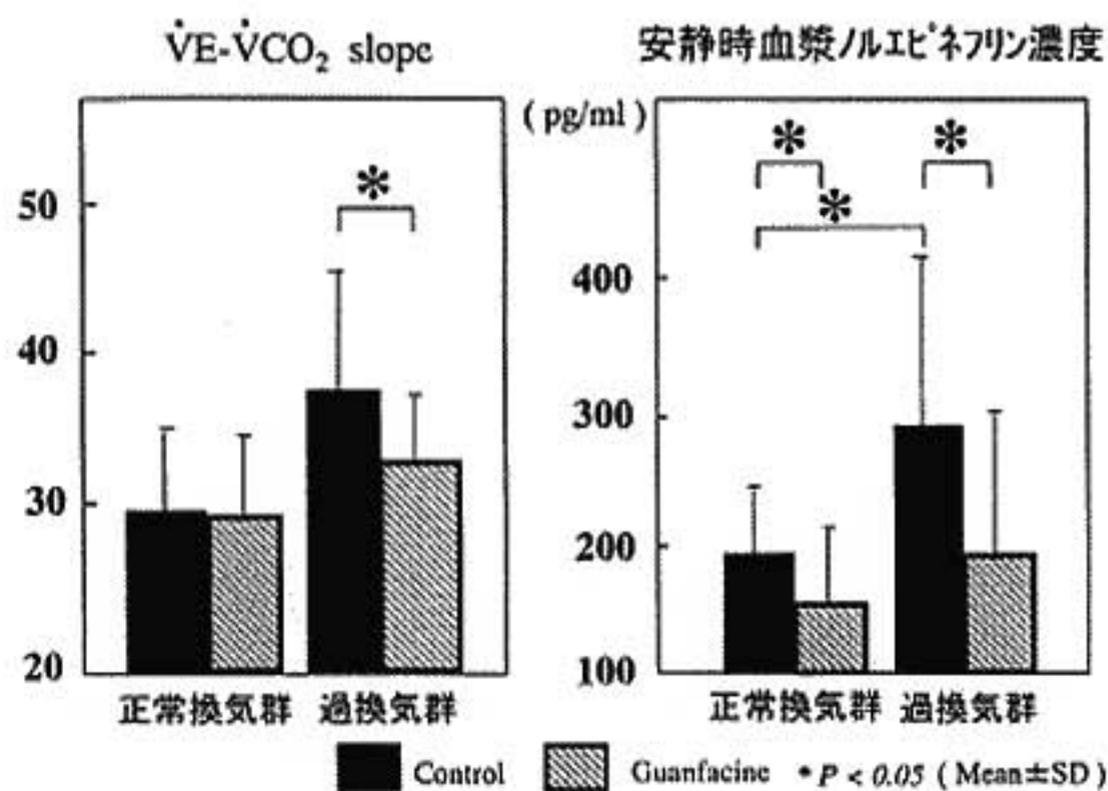
A) 安静時



B) 運動終了時



◀図1 グアンファシン投与前後の安静時および運動時の心拍数と平均血圧



◀図2 グアンファシン投与前後の $\dot{V}E-\dot{V}CO_2$  slopeと安静時血漿ノルエピネフリン濃度

## 第50回 循環器負荷研究会

### ●I. 運動応答・耐容能

- 1) 軽度運動負荷により急激に心拍数が増加する心房細動の運動耐容能  
—心房細動に対する運動療法の可能性—  
群馬県立心臓血管センター 安達 仁, ほか……57
- 2) 内皮依存性血管拡張反応を改善する ACE 阻害薬キナプリルの, 運動耐容能  
および反応性充血に対する急性効果  
国立水戸病院 石山実樹, ほか……59
- 3) 肥大型心筋症における左室拡張末期圧の運動応答  
名古屋大学 武市康志, ほか……62
- 4) 冠疾患患者の運動負荷回復期における循環応答と糖負荷耐容能との関連  
福岡大学 今井紀美子, ほか……65

### ●II. 心筋虚血

- 5) 右側胸部誘導は運動負荷試験の虚血検出率を向上させるか  
自治医科大学 小林信彦, ほか……68
- 6) 狭心症患者に対するセロトニン拮抗薬サルボグレラートの有用性  
鳥取大学 衣川 徹, ほか……71
- 7) 陳旧性心筋梗塞例における責任冠動脈再狭窄の診断はなぜ難しいのか  
昭和大学 長山雅俊, ほか……74
- 8) Heparin 負荷 Enhanced External Counterpulsation (EECP) の有用性  
京都大学 増田大輔, ほか……76

### ●III. 薬剤負荷・画像診断

- 9) 冠動脈疾患におけるジピリダモール負荷 201-Tl 心筋シンチ上の  
一過性左室内腔拡大所見と負荷時 QTc dispersion との関連  
久留米大学 長田克則, ほか……79
- 10) Dipyridamole 負荷心筋 perfusion MRI 法の有用性  
防衛医科大学校 高瀬凡平, ほか……82
- 11) 虚血性心疾患患者予後推定におけるドプタミン負荷心エコーの有用性  
—心事故責任病変とドプタミン負荷心エコー判定との関連性について—  
門司労災病院 園田信成, ほか……85
- 12) ドプタミン負荷心筋 MRI による心筋 Viability の評価  
三重大学 本康宗信, ほか……88
- 13) <sup>99m</sup>Tc-MIBI による運動負荷時冠血流増加率と冠動脈血流速波形との関連  
—冠動脈 MR coronary angiography を用いた検討—  
徳島大学 森下智文, ほか……91

### ●IV. 心不全・その他

- 14) 慢性心不全例における運動時 metaboreflex と末梢交感神経活動の検討  
関西医科大学 味村 純, ほか……95
- 15) 慢性心不全患者の運動時換気応答に対する中枢性交感神経遮断の影響  
富山医科薬科大学 高川順也, ほか……98
- 16) 駆血負荷下肢タリウムシンチグラフィによる反応性充血の評価  
藤田保健衛生大学 佐藤貴久, ほか……101
- 17) Monocarboxylate transporter (MCT) の測定法および発現に関する基礎検討  
北海道大学 永井龍哉, ほか……104

### ●特別シンポジウム「心疾患の病態と運動負荷試験」

- 1) 健常者のスクリーニングにおける運動負荷試験  
聖マリアンナ医科大学 武者春樹, ほか……106
- 2) 虚血性心疾患と運動負荷試験  
—運動負荷心電図—  
日本医科大学 草間芳樹, ほか……109
- 3) 虚血性心疾患診断における核医学の有用性と将来  
京都大学 野原隆司, ほか……112
- 4) 慢性心不全の病態と運動負荷試験  
富山医科薬科大学 麻野井英次, ほか……114
- 5) 不整脈と運動負荷試験  
東京大学 川久保 清, ほか……117

### ●総合討論 ……………120

### ●基調講演

循環器負荷研究会 50 回を迎えて

藤田保健衛生大学 水野 康……123

### ●循環器負荷研究会 50 回の演題からみた本領域での興味あるテーマの推移

岩手医科大学 上嶋健治……127

# 第50回 循環器負荷研究会

日時：平成12年8月5日

会場：経団連会館国際会議場

世話人：岸田 浩（日本医科大学）