

《原 著》

心機能低下例における運動負荷時心機能の核医学的検討

梅澤 滋男* 藤原 秀臣** 平井 正幸** 関 延孝**
 廣江 道昭*** 谷口 興一****

要旨 心機能低下例の運動負荷に対する反応を把握する目的で陳旧性前壁梗塞 18 例に運動負荷心プールシンチを施行した。対象を安静時 EF 40% 以上を示す A 群 7 例と 40% 以下の B 群 11 例に分け運動負荷に伴う血行動態諸指標の変化を核医学的に検討し、あわせて ISDN, nifedipine, propranolol に対する反応の差異についても両群で比較検討した。

その結果、A 群では負荷後 EF は有意に増大し、末梢抵抗は低く保たれるのに対し、B 群では EF の増加は認められず、末梢抵抗は負荷後急速に上昇した。薬剤に対する反応でも差異が認められ、nifedipine 投与後には B 群においても負荷後 EF は有意に増加し、末梢抵抗も低値となった。以上より、心機能低下例では末梢抵抗の大きさが安静時ならびに負荷時の心機能を規定する重要な因子であり、そのような例には後負荷軽減作用を有する薬剤がより有用であると考えられた。

I. 緒 言

心拍出量は主に前負荷、後負荷、心収縮性、および、心拍数により規定される。運動時、健常人では心拍数の増加と心収縮性の増強により心拍出量は増加するが、心収縮性の低下した梗塞心では他の factor まで動員し心拍出量を維持増加させると考えられる。近年、画像診断の進歩に伴い左室容量の測定や末梢抵抗、心収縮性の評価が核医学的に行われている。そこで、本研究では心機能低下を示す陳旧性前壁梗塞例に運動負荷心プールシンチを施行し、負荷に対する心機能の反応の特徴を上記パラメータにより検討した。

II. 対象および方法

対象は陳旧性前壁梗塞 18 例でこれらを安静時駆

出率 40% 以上を示す A 群 7 例と 40% 以下の 11 例に分類した。A 群は男 6 例、女 1 例で、年齢は 56.6 ± 2.4 歳 (平均 \pm SD)、冠動脈病変は 1 枝病変 4 例、2 枝 2 例、3 枝 1 例であり、B 群は男 9 例、女 2 例、年齢 59.1 ± 8.2 歳で、1 枝 6 例、2 枝 3 例、3 枝 2 例であった。

1. 運動負荷 ^{201}Tl 心筋断層法 (SPECT)

臥位自転車エルゴメータによる symptom limited の多段階法を用い (Fig. 1a)¹⁾、 ^{201}Tl 2~3 mCi 静注 10 分後 (initial image) および 4 時間後 (delayed image) の SPECT 像を作成した。その結果、全例とも視覚的には再分布を認めなかった。

2. 運動負荷心プールシンチ

(Radionuclide angiography: RNA)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ を生体内で赤血球に標識した後、左前斜位 $40 \sim 45^\circ$ で足方に $10 \sim 15^\circ$ カメラを傾斜させた modified LAO にて平衡時に multi-gate 法を施行し、オンラインで接続したミニコンピュータ (シンチパック 2400) にデータを収集した。安静時 (Pre) は 5 分間、30~40 msec/frame にて収集し、運動負荷は Fig. 1b に示すように SPECT 時に求めた最大負荷量 (MWL) の 50% 量 (Ex-1)、75% 量 (Ex-2: Peak) の 2 stage とし、それぞれ後半の

* 横須賀共済病院内科

** 土浦協同病院内科, RI 室

*** 東京女子医科大学放射線科核医学部

**** 東京医科歯科大学第二内科

受付: 62 年 2 月 17 日

最終稿受付: 62 年 4 月 1 日

別刷請求先: 横須賀市米ヶ浜通 1-16 (☎ 238)

横須賀共済病院内科

梅澤 滋男

2 分間, 20–30 msec/frame で収集した¹⁾. さらに, 負荷 5 分後に負荷後データ (After) を安静時と同様に収集した.

3. 薬物投与

A 群, B 群の薬剤に対する反応の差異を検討するため, 無投薬時 (control) の他に isosorbide dinitrate (ISDN) 5 mg 舌下 30 分, nifedipine 10 mg 舌下 30 分, propranolol 20–30 mg 経口 1 時間後に RNA を同一負荷量にて繰り返し施行した.

RNA はコンピュータ処理を行った後, 左室駆出率 (EF) を求め, Dehmer らの方法²⁾ にて左室容量を算出し, 駆出率, 左室容量, 心拍数 (HR) より心拍出量 (CO) を求めた. 血行動態の変化を

観察する目的で, 前負荷の指標として左室拡張終期容量 (EDV) を³⁾, 末梢抵抗の指標として平均血圧/心拍出量 (m-BP/CO) を⁴⁾, 収縮力の指標として収縮期血圧/収縮期末容積 (SBP/ESVI) を算出し⁵⁾, 心筋酸素消費量の指標には Double product (DP) を用いた. 当施設における RNA より得られる EF は左室造影の EF と $r=0.82$ の正相関を, また RI 法より算出した心拍出量 (CO) は負荷時同時に施行した Dye-dilution 法と $r=0.89$ の正相関を示し (Fig. 2), RNA より得られる血行動態指標は十分臨床に応用できるものと判断した. なお, 検査 24 時間前にすべての薬剤は中止し, 運動負荷は午前中ほぼ同一の時間に行い 2 週間以内に終了した. データは一部を除き平均 \pm SD で示し, 統計学的処理は Student t test を用い, $p < 0.05$ を有意とした.

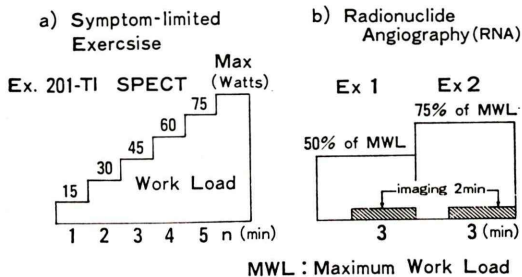


Fig. 1 The protocol of ergometer exercise with SPECT and RNA.

III. 結 果

1. 運動負荷に対する血行動態の変化

(Table 1, Figs. 3, 4, 5)

A 群 ($EF > 40\%$): 左室拡張終期容量係数 (EDVI) は負荷により増加傾向を示したが有意ではなく, 負荷後有意に減少した ($p < 0.05$). 負荷

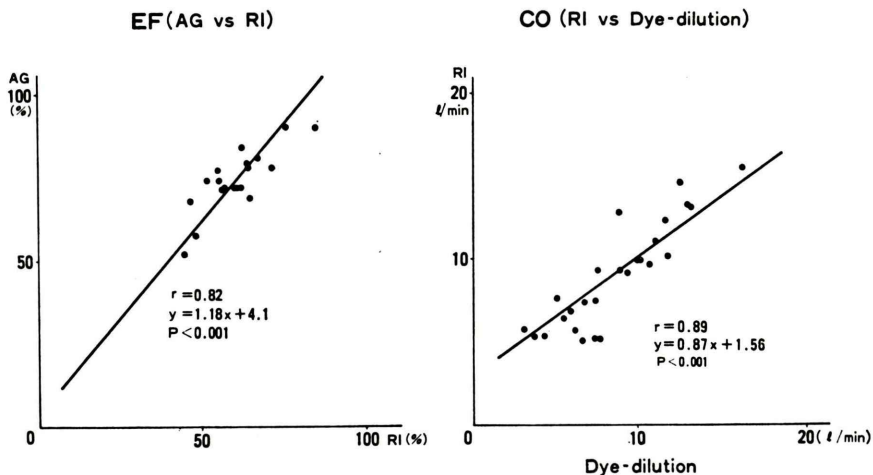


Fig. 2 Correlation between radionuclide and angiographic left ventricular ejection fraction (left panel). Correlation between cardiac outputs by radionuclide technique and dye-dilution method (right panel).

Table 1 Hemodynamic parameters at rest, during exercise and after exercise in two groups

		group A			group B		
		Pre	Peak	After	Pre	Peak	After
SBP	(mmHg)	130±17	168±18**	131±27	135±14	175±31**	136±17
HR	(bpm)	62±8	133±15**	88±13**	68±12	136±11**	85±13**
EF	(%)	48±4	51±10	60±8**	31±8	33±11	35±9
EDVI	(ml/m ²)	107±29	112±37	97±25*	131±25	138±25**	123±32*
SI	(ml/m ²)	51±12	56±21	58±12*	39±14	40±7	42±11
CI	(l/min/m ²)	3.1±0.6	7.4±2.5**	5.0±0.9**	2.5±0.6	5.4±1.1**	3.4±0.7**
m-BP/CO	(U)	33±10	19±7**	19±8**	43±10	25±8**	30±6**
SBP/ESVI	(mmHg/ml/m ²)	2.5±0.8	3.5±1.3*	3.8±1.8*	1.7±0.6	2.2±1.0*	1.9±0.7*

Values are mean±SD

SBP=systolic blood pressure, HR= heart rate, EF=ejection fraction, EDVI=end-diastolic volume index, SI=stroke index, CI=cardiac index, m-BP=mean blood pressure, CO=cardiac output, ESVI=end-systolic volume index.

Statistical comparisons (Pre vs. Peak): *p<0.05, **p<0.01

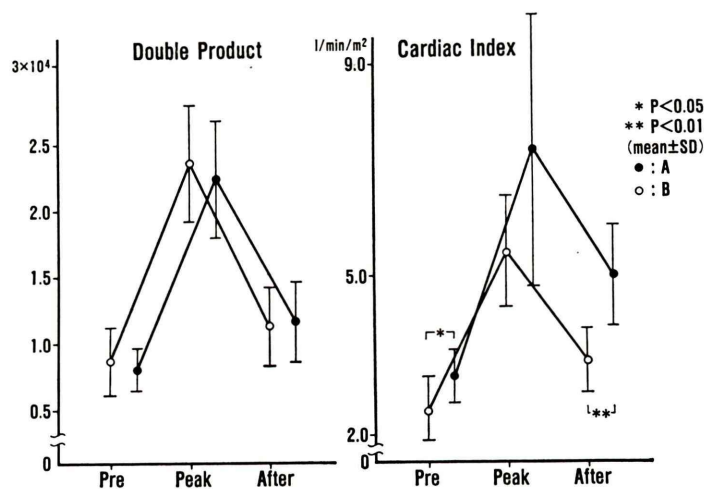


Fig. 3 Serial changes in double product and cardiac index at rest, during exercise and after exercise in two groups.

時 EF は不変であったが、負荷後は $60 \pm 8\%$ と安静時に比し有意の増大を認め、1 回拍出量係数 (SI) も負荷後有意に増大した ($p < 0.05$)。SBP/ESVI は負荷により $2.5 \pm 0.8 \rightarrow 3.5 \pm 1.3$ mmHg/ml/m² と増大し、負荷後も 3.8 ± 1.8 mmHg/ml/m² と安静時に比し有意の高値を示した。m-BP/CO は負荷により有意に減少し、負荷後も安静時に比し有意に低値であった。

B 群 (EF<40%)：心拍数の変動は、A 群と同

様で両群間に差を認めなかった。EDVI は負荷にて有意に増加し ($p < 0.01$)、負荷後は減少した。EF は負荷時、負荷後ともに有意な変化は認められず、SI も同様で負荷時、負荷後ともに安静時と有意差を認めなかった。SBP/ESVI は負荷により $1.7 \pm 0.6 \rightarrow 2.2 \pm 1.0$ mmHg/ml/m² と増大し、負荷後も 1.9 ± 0.7 mmHg/ml/m² と安静時に比し高値を示したが、A 群に比し有意に低値であった。m-BP/CO は負荷により有意に減少したが、A 群

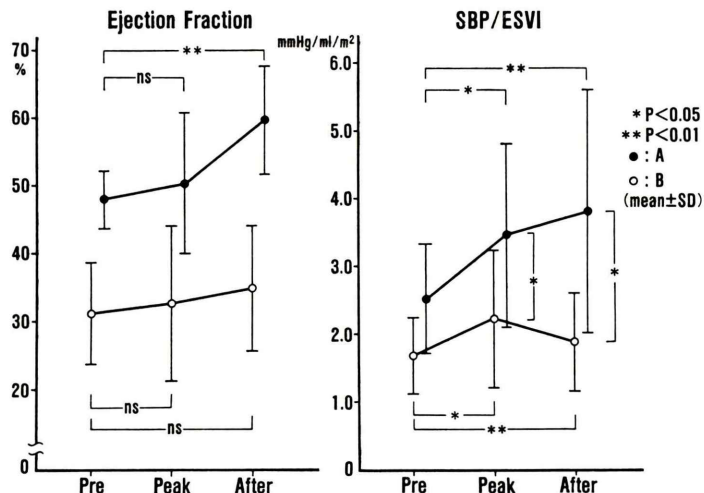


Fig. 4 Serial changes in EF and SBP/ESVI at rest, during exercise and after exercise in two groups.

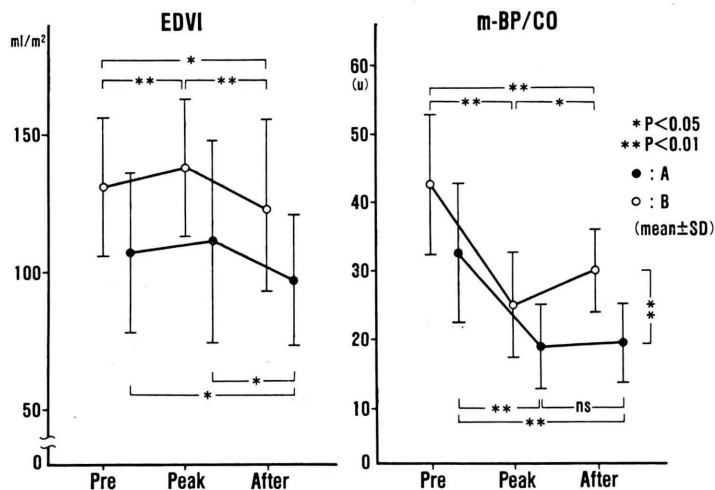


Fig. 5 Serial changes in EDVI and m-BP/CO at rest, during exercise and after exercise in two groups.

と異なり負荷後急速に増大した。

2. 薬物投与後の血行動態の変化 (Figs. 6, 7)

1) Isosorbide dinitrate (ISDN) : EF の変化をみると A 群では ISDN 後安静時 EF は $55 \pm 5\%$ と増加したが、負荷中、負荷後には control と差異は認められず、B 群では安静時、負荷中、負荷後いずれにおいても control と差異を認めなかった。主なパラメータの変化をみると、EDVI は A

群では ISDN 後安静時、負荷時ともに有意に減少 ($107 \pm 29 \rightarrow 112 \pm 37$ vs. $97 \pm 25 \rightarrow 95 \pm 41$ ml/m²: control vs. ISDN) したのに対し、B 群では ($131 \pm 25 \rightarrow 138 \pm 25$ vs. $133 \pm 31 \rightarrow 131 \pm 32$ ml/m²) と有意の変化を認めなかった、SBP/ESVI は A 群では ($2.5 \pm 0.8 \rightarrow 3.5 \pm 1.3$ vs. $2.8 \pm 0.7 \rightarrow 4.2 \pm 1.5$ mmHg/ml/m²) と負荷時 control に比し有意の増加を認めたが、B 群では、安静時、負荷時、負荷

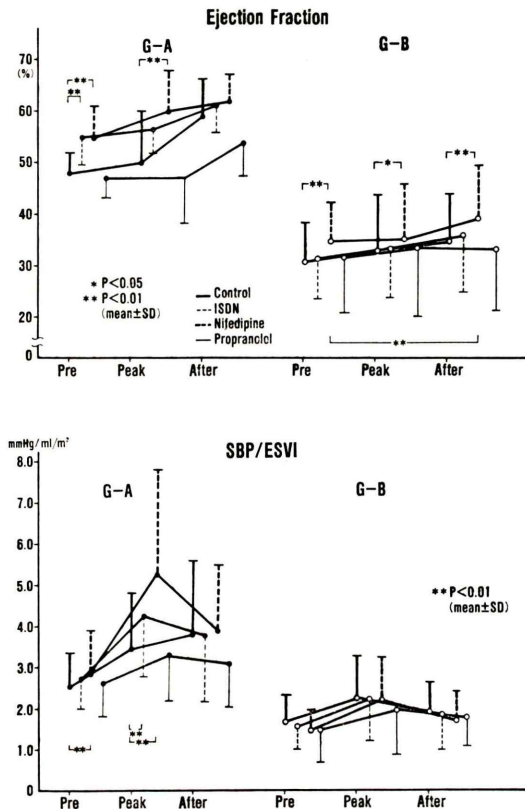


Fig. 6 Serial changes in EF and SBP/ESVI on exercise at control state and after three drugs.

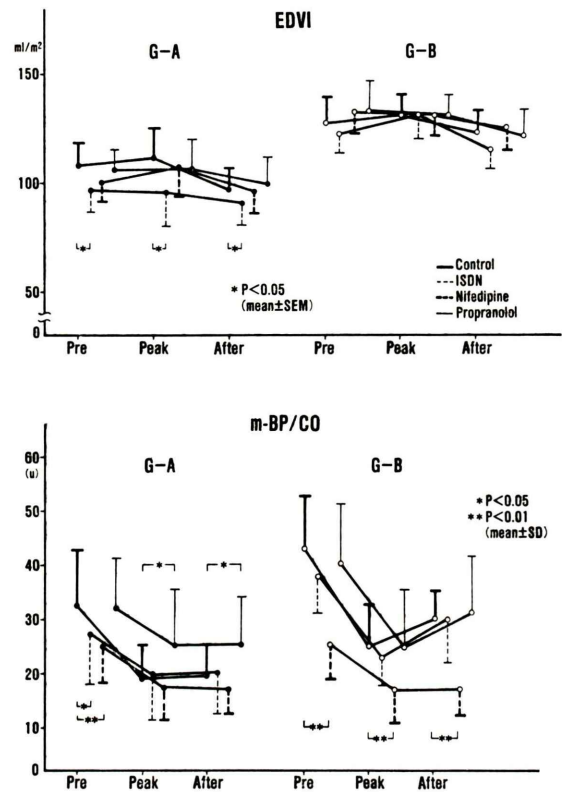


Fig. 7 Serial changes in EDVI and m-BP/CO on exercise at control state and after three drugs.

後のいずれにおいても有意な変化を認めなかった。また、m-BP/CO は A, B 群ともに control 時と差異を認めなかった。

2) nifedipine: A 群では、nifedipine 後安静時 EF は $55 \pm 7\%$ 、負荷時 $60 \pm 8\%$ と control に比し有意に増大した。B 群でも安静時 $35 \pm 7\%$ 、負荷時 $35 \pm 10\%$ とそれぞれ control に比し有意の高値を示し、負荷後は $39 \pm 10\%$ とさらに増大し、control 時とは異なり A 群に類似したパターンを呈した。この時の各種パラメータの変化をみると EDVI は A 群では $100 \pm 24 \rightarrow 107 \pm 37 \rightarrow 96 \pm 26$ ml/m²、B 群では $134 \pm 31 \rightarrow 131 \pm 32 \rightarrow 126 \pm 31$ ml/m² と変化し、control と異なった変化は認められず、SBP/ESVI も A 群では安静時、負荷時ともに control に比し有意の高値を認めたが、B

群では control との間に差異は認められなかった。これに対し m-BP/CO では 2 群間に異なった反応を認めた。すなわち、A 群では m-BP/CO の負荷に伴う変化は control と同様であるのに対し、B 群では nifedipine の投与により m-BP/CO は有意に減少し負荷後もその低値が持続し control 時と異なったパターンを示した。

3) propranolol: A, B 両群ともに特に問題なく運動負荷を終了した。心拍数は両群ともに control に比し有意の低値を示した。EF は A 群 ($47 \pm 4 \rightarrow 47 \pm 9 \rightarrow 54 \pm 6\%$)、B 群 ($31 \pm 10 \rightarrow 32 \pm 12 \rightarrow 34 \pm 11\%$) でともに control と差は認められず、EDVI, SBP/ESVI にも有意な差異を認めなかった。m-BP/CO は、A 群は control に比し有意な高値を示したが、B 群では有意な変化を認めなかった。

IV. 考 察

心筋梗塞患者の心機能の評価には安静時の他に運動負荷時の心ポンプ予備能の評価が不可欠であるが^{6,7)}, 近年負荷後の心機能の検討も試みられている⁸⁾. 心室瘤等を有する心機能低下例で運動負荷試験は相対的禁忌とされてきたが⁹⁾, 彼らが日常生活を営む以上, それらの労作に対する反応性を把握することは必要と考えられる. RNA は運動に伴う心機能の変化を検討する上で非常に有用であり, 前負荷 (EDV), 収縮力 (SBP/ESVI), 後負荷 (m-BP/CO) 等の心拍出量を規定する因子の検討が可能である. そこで陳旧性前壁梗塞患者18例を安静時 EF により 40% 以上を示す A 群 (心機能良好群) と 40% 以下の B 群 (心機能低下群) に分け, RNA により安静時, 負荷時, 負荷後の 3 点で血行動態指標を測定し両群の運動負荷に対する反応性の差異について比較検討した. 心機能の良否をどこに求めるかは議論のあるところであるが, Stephens らは安静時 EF が 40% 以下の例で ISDN に対する反応が異なると報告しており¹⁰⁾, 本検討もその基準に準じて行った.

一般に心不全例は, 心拍出量の低値, 左室拡張終期圧の上昇が特徴であり, 体血圧を維持するため末梢抵抗は増大しており, それは左室の駆出にとって大きな impedance となり悪性サイクルを形成している¹¹⁾. 本検討でも, control 時 B 群は, A 群に比し EF, SBP/ESVI で示す収縮力は低い傾向を示し, 前負荷 (EDV) の増大 (Frank-Starling effect: F-S 機構) により心拍出量を維持しており, 末梢抵抗 (m-BP/CO) も高値で, 心不全の準備状態にあることを示唆している. これに負荷を施行すると, A, B 両群の反応に差異が認められた. すなわち, A 群では負荷後 EF は安静時に比し有意に増加するのに対し, B 群では EF の変化は認められなかった. この差異を説明するものとして, EDV は両群とも負荷後減少しており, 負荷後の EF の変化に F-S 機構が関与しているとは考え難いが, 末梢抵抗を示す m-BP/CO は両群でその様相が異なり, A 群では負荷による m-BP/CO の低

下が負荷後も持続するのに対し, B 群では負荷後有意の増大を認めた. Rozanski らは, 安静時に認められた asynergy が負荷後消失する例を認め, その原因としてカテコラミンの増加によるものとし¹²⁾, また, Plotnick らは正常例, 虚血性心疾患例において recovery phase での EF の増加を認め, その成因として, 後負荷の低下, 交感神経系の亢進によると考えられる収縮力の増大を認め, F-S 機構の関与は少ないとした¹³⁾. これらの成績は本検討における A 群の変化に合致するものと考えられるが, 心機能の良否によりこれらの因子の関与に差があるか否かについては言及していない. そこで, 作用機序の知られている ISDN¹⁴⁾, nifedipine¹⁵⁾, propranolol¹⁶⁾ を投与し, 血行動態指標を変化させることにより特に B 群 (心機能低下例) の負荷に伴う血行動態の変化を検討した. その結果, ISDN では A 群では EDV の有意の低下を認め, EF は増大したが, B 群では有意な変化は認められず, また両群とも末梢抵抗に対する効果は ISDN では認められなかった. このことは, 心機能低下例における ISDN の前負荷軽減効果には限界があることを示唆している^{17,18)}. 心機能の良否によりなぜ効果に差異を生じるかについては心筋梗塞の大きさがその重要な因子であると考えられるが本検討では明確にしえなかった^{10,17)}. nifedipine の投与では, A, B 両群とも末梢抵抗の有意な低下が認められたが, B 群においてより顕著であり, その変化のパターンは A 群と同様となった. さらに B 群においては EF も負荷時, 負荷後ともに有意の増加を認めた. propranolol の投与では, A 群で負荷後の EF, SBP/ESVI の増加が少ない傾向を認め, 末梢抵抗は本剤により A 群で有意に増加したのに対し, B 群では不変であった. このことは, B 群はすでに心不全準備状態にあるため十分に末梢抵抗は上昇しているものと考えられ, そのため nifedipine により顕著な後負荷軽減効果を認め心機能は改善したのに対し, propranolol ではそれ以上の末梢抵抗の増大を認めなかったものと考えられた. これらの結果より, 心機能低下例では末梢抵抗が心機能を規定してい

る重要な因子であることが示唆され、このような例では nifedipine のような後負荷軽減作用を有する薬剤の方が心機能の面からは有用であると考えられた^{15,18)}。

V. まとめ

1) 陳旧性心筋梗塞例の運動負荷に伴う心機能の変化を EF 40% 以上 (A 群) と 40% 以下 (B 群) に分け比較検討した。

2) A 群は B 群に比し末梢抵抗は有意に低く、負荷後に EF の有意の増大を認めた。これに対し B 群では負荷後末梢抵抗は急速に増大し、EF の増加は認められなかった。

3) A 群では ISDN, nifedipine により EF, 収縮力は有意に増大した。B 群では nifedipine でのみ EF は改善し、それは末梢抵抗の減少に基づくものと考えられた。

4) これらの結果から、心機能低下例では末梢抵抗が心機能を規定している重要な因子であり、このような例には後負荷軽減作用を有する薬剤の方が心機能の面から有用と考えられた。

文 献

- 西岡隆文, 廣江道昭, 本田 喬, 他: 運動負荷心臓核医学検査による A-C バイパス術の効果判定. 循環器科 16: 386-394, 1984
- Dehmer GJ, Lewis SE, Hillis LD, et al: Non-geometric determination of left ventricular volumes from equilibrium blood pool scans. Am J Cardiol 45: 293-300, 1980
- Sharma B, Goodwin JF, Raphael MJ, et al: Left ventricular angiography on exercise: A new method of assessing left ventricular function in ischemic heart disease. Br Heart J 38: 59-70, 1976
- Klein HO, Ninio R, Oren V, et al: The acute hemodynamic effects of intravenous verapamil in coronary artery disease: Assessment by equilibrium gated radionuclide ventriculography. Circulation 67: 101-110, 1983
- Slutsky R, Karliner J, Gerber K, et al: Exercise-induced alterations in left ventricular volumes and the pressure-volume relationship: A sensitive indicator of left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 46: 813-820, 1980
- 栗原 正, 成田充啓, 村野謙一, 他: Multi-gate 法 radionuclide 心プールのイメージングによる虚血性心疾患の運動時左心機能の評価. 心臓 14 (12): 1457-1465, 1982
- Rerych SK, Scholtz PM, Newman GE, et al: Cardiac function at rest and during exercise in normals and in patients with coronary heart disease: Evaluation by radionuclide angiography. Ann Surg 187: 449-464, 1978
- Battler A, Slutsky R, Pfisterer M, et al: Left ventricular ejection fraction changes during recovery from treadmill exercise: A preliminary report of a new method for detecting coronary heart disease. Clin Cardiol 3: 14-18, 1980
- Schoolmeester WL, Simpson AG, Sauerbrunn BJ, et al: Radionuclide angiographic assessment of left ventricular function during exercise in patients with a severely reduced ejection fraction. Am J Cardiol 47: 804-809, 1981
- Stephens JD, Dymond DS, Spurrell RAJ: Radionuclide and hemodynamic assessment of left ventricular function reserve in patients with left ventricular aneurysm and congestive cardiac failure: Response to exercise stress and isosorbide dinitrate. Circulation 61: 536-542, 1980
- Packer M, Meller J, Medina N, et al: Determinants of drug response in severe chronic heart failure: 1. Activation of vasoconstrictor forces during vasodilator therapy. Circulation 64 (3): 506-514, 1981
- Rozanski A, Elkayam V, Berman DS, et al: Improvement of resting myocardial as energy with cessation of upright bicycle exercise. Circulation 67 (3): 529-535, 1983
- Plotnick GD, Becker LC, Fisher ML: Changes in left ventricular function during recovery from upright bicycle exercise in normal persons and patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 58: 247-251, 1986
- Battock DJ, Levitt PW, Steele PP: Effects of isosorbide dinitrate and nitroglycerin on central circulatory dynamics in coronary artery disease. Am Heart J 92: 455-458, 1976
- Klugmann S, Salvi A, Camerini F: Haemodynamic effects of nifedipine in heart failure. Br Heart J 43: 440-446, 1980
- Battle A, Ross J Jr, Slutsky R, et al: Improvement of exercise-induced left ventricular dysfunction with oral propranolol in patients with coronary heart disease. Am J Cardiol 44: 318-324, 1978
- Fukui S, Satoh K, Tanaka T, et al: Effects of sublingual isosorbide dinitrate on left ventricular performance during exercise in patients with myo-

cardial infarction. Jpn Circ J 48: 1057-1065, 1984

- 18) 梅澤滋男, 藤原秀臣, 谷口興一, 他: 陳旧性前壁梗塞患者における運動負荷時梗塞部 ST 上昇に関する核医学的検討. 呼吸と循環, 掲載予定
- 19) 森本美典, 中野 起, 牧野克俊, 他: 重症心不全に

対する Nifedipine (adalat) の急性効果 (第3報) —ergometer 運動負荷時の血行動態および代謝に及ぼす影響についての検討—. 呼吸と循環 35(1): 71-75, 1987

Summary

Evaluation of Cardiac Response to Exercise in Patients with Impaired Cardiac Function

Shigeo UMEZAWA*, Hideomi FUJIWARA**, Masayuki HIRAI**, Nobutaka SEKI**, Michiaki HIROE*** and Koichi TANIGUCHI****

*Yokosuka Kyosai Hospital, Yokosuka

**Tsuchiura Kyodo Hospital, Tsuchiura

***The Division of Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical College

****The Second Department of Medicine, Tokyo Medical and Dental University

We performed exercised radionuclide angiography in 18 patients with old myocardial infarction, and compared the hemodynamic responses to exercise between Gr-A ($n=7$, $EF \geq 40\%$) and Gr-B ($n=11$, $EF < 40\%$). We obtained end-diastolic volume by the formula of Dehmer et al and calculated cardiac output (CO), and then used mean blood pressure/cardiac output (m-BP/CO) as a parameter of systemic vascular resistance (SVR) and systolic blood pressure/end-systolic volume (SBP/ESV) as a parameter of contractility. In Gr-A, EF increased significantly after exercise ($48 \pm 4\% \rightarrow 60 \pm 8\%$, $p < 0.01$), while it remained unchanged in Gr-B ($31 \pm 8\% \rightarrow 35 \pm 9\%$, NS). SVR in Gr-A remained still lower after exercise

than at rest, but in Gr-B, it increased significantly soon after exercise. After administration of ISDN and nifedipine, EF and SBP/ESV increased significantly in Gr-A. In Gr-B, only nifedipine significantly increased EF because it could keep SVR lower after exercise as well as during exercise, although it could not cause the increase of SBP/ESV. These results indicate that the cardiac response to exercise is dependent mainly on SVR in patients with impaired cardiac function, and after-load reducing drugs such as nifedipine are much more effective on those cases.

Key words: Exercised radionuclide angiography, Old myocardial infarction, Impaired cardiac function, Systemic vascular resistance.