

虚血心の心機能評価：運動負荷と心機能・血行動態

井澤 英夫¹, 室原 豊明¹, 梅田 久視², 石木 良治², 横田 充弘³

Izawa H, Murohara T, Umeda H, Ishiki R, Yokota M: **Cardiac function and hemodynamics during exercise in patients with coronary heart disease.** J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 121-126

I. はじめに

虚血性心疾患の患者が、安全に日常生活活動を行えるよう管理するためには、運動に対する心機能の応答や血行動態の変化を理解する必要がある。運動には動的運動(dynamic exercise)あるいは等張性運動(isotonic exercise)と、静的運動(static exercise)あるいは等尺性運動(isometric exercise)の2種類がある。日常生活活動は両運動の組合せからなっている。等張性運動は主として左室に容積負荷を課す。この場合、心血管系の応答は心筋量と運動強度に比例し血圧、心拍数がいずれも直線的に増加する。一方、等尺性運動は主として左室に圧負荷を課す。この場合、運動強度を増しても心拍数はあまり増大しないが、収縮期血圧は著しく増大する。特に、等張性運動は、心拍数の増加、心筋収縮力の増大、左室収縮期圧および左室容積の増加による左室壁張力の増大等の因子が働き心筋酸素需要が著しく増加する。したがって、器質的冠動脈狭窄を有する症例では、トレッドミル運動負荷試験や自転車エルゴメーター運動負荷試験等の等張性運動により再現性よく心筋虚血が誘発される。本稿では、虚血性心疾患における等張性運動に対する心機能および血行動態の応答について概説する。

II. 心筋収縮・弛緩能の運動応答

心機能(厳密には心室機能)とは心臓のポンプとしての総合特性を意味する。この心室機能を表す指標として、心拍出量は最も重要な指標である。なぜなら、心臓はポンプとして末梢循環から流入した血液を遅滞なく大動脈に駆出し、再び全身組織へ血流を供給することが最大の目的であり、心拍出量は1分間に心臓から大動脈に駆出される血液量であると同時に、基本的に全身のすべての末梢循環系から心臓へ流入する血流量の総和だからである。心臓のポン

プ機能を決定する因子には心筋収縮・弛緩能のほかに、前負荷、後負荷、交感神経刺激、心拍数などが含まれる¹⁾。これら左室ポンプ機能決定因子の中で、心筋収縮・弛緩能は虚血により直接的に最も影響を受ける因子である。

臨床における心筋収縮・弛緩能の評価は、通常、左室内にカテ先型マノメーターを留置して記録された左室内圧曲線より求められる指標(LVdP/dt_{max}やT_{1/2}等)が利用される。健常成人では、図1に示すように右房ペースングにより心拍数が増加すると、左室心筋収縮(LVdP/dt_{max})は増強し、弛緩(T_{1/2})は促進する。仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中は、これら心筋収縮・弛緩能の頻脈に対する応答が増幅される。これらの結果から、正常心筋には頻拍および交感神経刺激による収縮・弛緩予備能が備わっていることが理解される^{2,3)}。

狭心症において、これら頻拍および交感神経刺激による心筋収縮・弛緩予備能は虚血のために制限される⁴⁾。われわれは、冠動脈に器質的狭窄を有する安定した狭心症患者24例について頻拍および交感神経刺激による心筋収縮・弛緩予備能を評価した。右房ペースング負荷試験の際、全症例で胸痛および有意な虚血性ST-T変化を認めた。ペースング頻度の増加に伴い心筋弛緩は健常例と同様に促進したが、あるペースング頻度からは心筋弛緩が延長する二相性

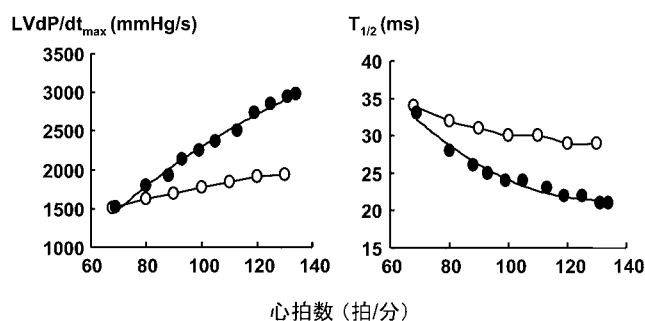


図1 頻度依存性心筋収縮・弛緩特性と運動による増幅効果
右房ペースングにて心拍数が増加すると、左室心筋収縮の指標であるLVdP/dt_{max}は漸増し、弛緩の指標であるT_{1/2}は漸減する。運動にて、これら頻度依存性心筋収縮・弛緩特性は増幅される。

¹名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学(〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65), ²トヨタ記念病院循環器科(〒471-8513 豊田市平和町 1-1), ³愛知学院大学歯学部(〒464-8650 名古屋市千種区楠元町 1-100)

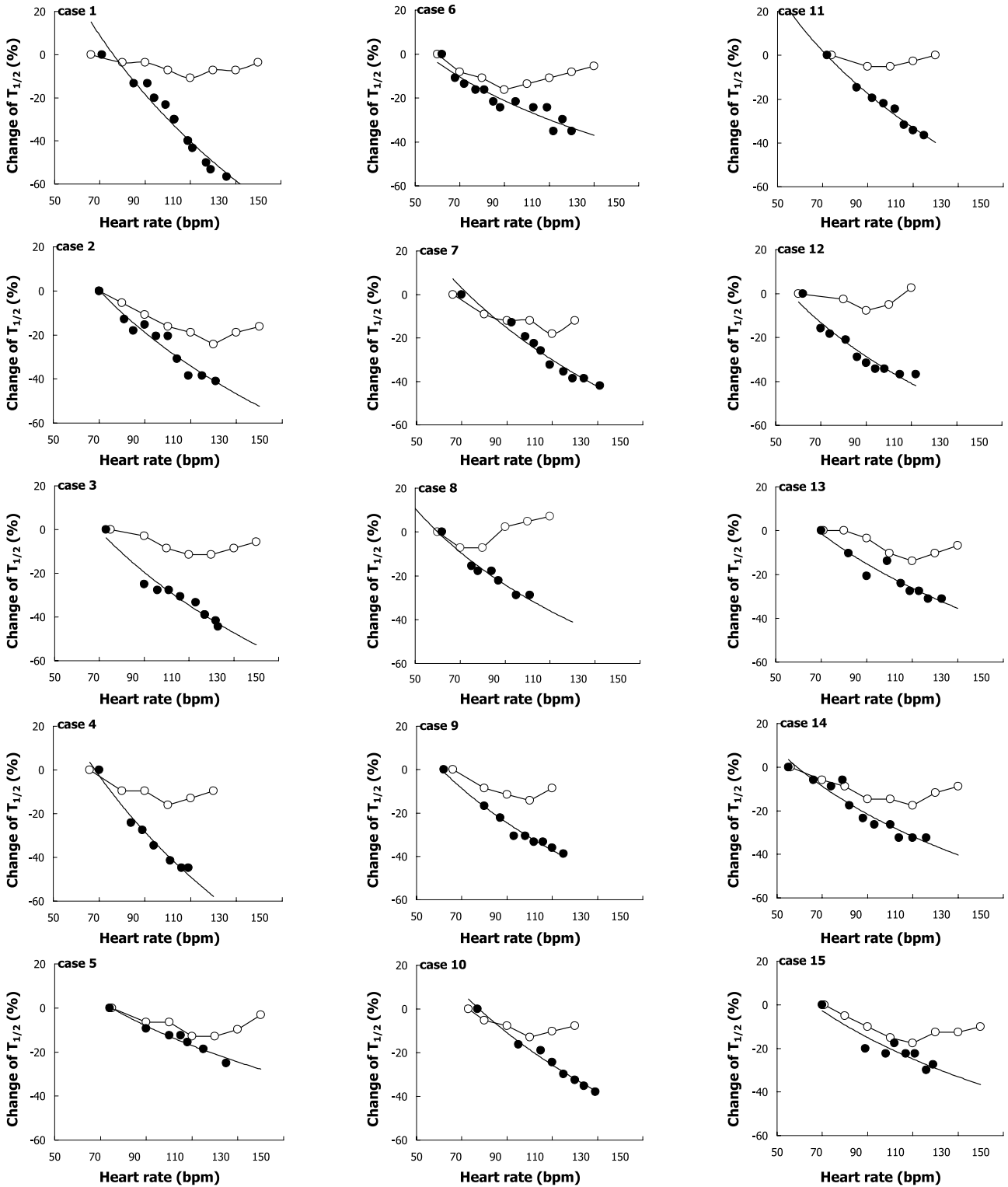


図2 右房ペースング(○)および運動負荷試験中(●)の心拍数と心筋弛緩能の指標である $T_{1/2}$ との関係
 右房ペースング初期には $T_{1/2}$ は減少するが、あるペースング頻度を超えると $T_{1/2}$ が増大し、右房ペースングにより $T_{1/2}$ は二相性に推移した。一方、運動負荷試験中は $T_{1/2}$ が直線的に減少した。

変化を呈した(図2, 3)。右房ペースングによる心筋弛緩能の二相性変化における変曲点の心拍数を critical HR と定義した。この critical HR は心電図上 0.1 mV, ST が低下した時の心拍数や胸痛出現時の心拍数よりも有意に小であつ

た。また、critical HR と 0.1 mV, ST 低下時の心拍数との間には有意な正の相関が認められた(図4)。したがって、狭心症において、ペースング負荷試験によって得られる critical HR は、左室収縮能の低下、虚血性心電図変化、狭

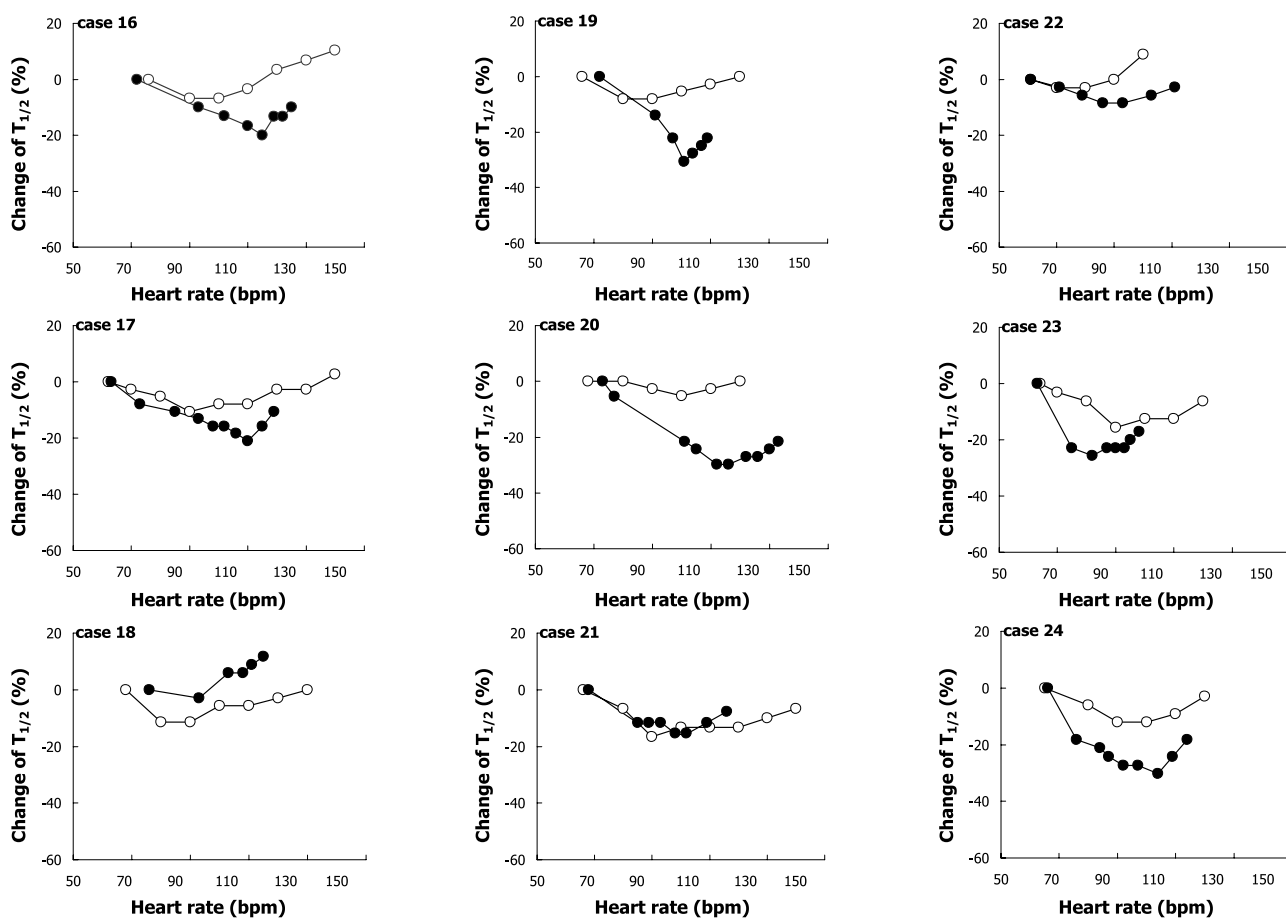


図3 図2とは別の症例における右房ペースング(○)および運動負荷試験中(●)の心拍数と心筋弛緩能の指標である $T_{1/2}$ との関係

図2の症例と同様に、右房ペースングにより $T_{1/2}$ は二相性に推移した。しかし、図2の症例とは異なり、これらの症例では運動負荷試験中も $T_{1/2}$ は二相性に推移した。

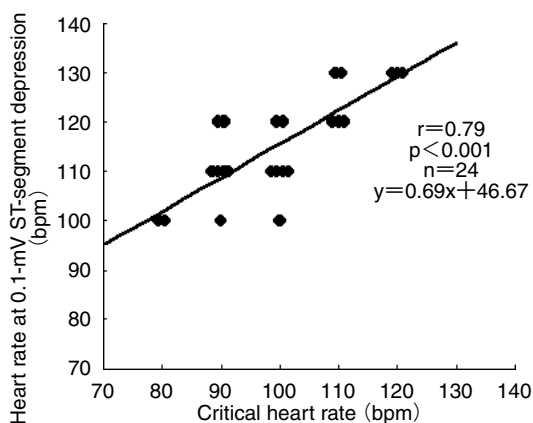


図4 Critical HR と 0.1 mV, ST 低下時の心拍数との相関
これらの間には有意な正の相関が認められた。Critical HR は 0.1 mV, ST 低下に先行していることに注意すべきである。

心症状などと比較して、より鋭敏でかつ信頼性が高い心筋虚血の指標であると考えられる。また、critical HR は運動負荷²⁰¹Tl 心筋シンチより得られた心筋虚血の重症度と強い逆相関を示すことから、心筋虚血の重症度指標となり得

る可能性もある。

一方、仰臥位自転車エルゴメーター運動負荷試験の際にも、全症例で胸痛および有意な虚血性 ST-T 変化が認められた。右房ペースング負荷試験とは異なり、心筋弛緩能は運動負荷試験中に2つの異なる応答パターンを呈した。すなわち、運動負荷試験中、心筋弛緩が最大運動負荷まで一(単)相性に促進する15例(図2)と、運動開始後しばらくは促進した後、ある心拍数からは延長する二相性変化を示す9例(図3)に群別された。二相性変化を示した9例における critical HR と、心電図上 0.1 mV, ST が低下した時の心拍数または胸痛出現時の心拍数との間に差は認めなかった。また、運動負荷試験中の critical HR は、ペースング負荷試験中の critical HR と比較して有意に大であった。運動負荷試験中に心筋弛緩能が単相性に促進した群では、心筋収縮能は運動に対して健常者と同様に応答したが、心筋弛緩能が二相性応答した群では心筋収縮能の運動応答も抑制されていた。ペースング負荷試験および運動負荷試験ともに、心筋弛緩能は虚血の程度が軽い症例では単相性に促進し、虚血が重篤な症例では二相性の応答を示した。しかし、ペースング負荷試験と比較して、運動負荷試験ではよ

り強い虚血が惹起されているにもかかわらず、critical HRは運動負荷試験の方が有意に高心拍数であった。このことから、運動により賦活化された交感神経刺激が、心筋虚血による左室弛緩障害を緩和している可能性が考えられる。

III. 左室収縮拡張機能の運動応答

左室拡張機能は拡張早期の心筋弛緩能と拡張中期から後期における拡張期 stiffness に大きく区別できる。健常者では運動負荷試験の際、運動強度が増加しても肺動脈楔入圧はほとんど変化しない(図5)。健常者では、心室の拡張期末期圧-容積曲線の傾きが緩やかなために、運動負荷により左室拡張末期容積が増大しても左室拡張末期圧が上昇しないことが大きな要因である。一方、労作性狭心症の症例に仰臥位自転車エルゴメーター運動負荷試験を行うと、肺動脈楔入圧は運動初期にはほとんど変化しないが、ある程度以上の運動強度に到達し、虚血が誘発されると急激に上昇する(図6)。一般に心筋虚血が誘発される際には、虚血責任動脈灌流領域の心筋弛緩障害がまず初めに生じ、その後、収縮障害、肺動脈楔入圧上昇、心電図変化が現れ、最後に胸痛が出現する⁵⁾。したがって、労作性狭心症では、

発作時は常に胸痛を自覚する前に肺動脈楔入圧(=左室拡張末期圧)の上昇を伴う。これは、虚血により左室拡張末期圧-容積曲線が上方へ変移し左室拡張期 stiffness が増加するからである⁶⁾。左室拡張期 stiffness は主として左室間質の線維化により規定される。しかし、一過性の虚血により左室間質の線維化が速やかに引き起こされることはなく、狭心症発作時の左室拡張期 stiffness 増加の機序として、虚血部心筋の弛緩遅延による不完全弛緩や心筋収縮能の障害、右室や心外膜など外的負荷条件の影響が考えられている⁷⁾。

運動負荷試験中の急激な左室拡張末期圧の上昇は、労作性狭心症のみならず、狭心症のない陳旧性心筋梗塞や非虚血性心不全においても認められ、特に肥大型心における運動負荷試験中の急激な左室拡張末期圧の上昇には心筋内微小循環障害による虚血の影響が大きいと考えられる^{8,9)}。図7は非閉塞性肥大型心筋症における仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中の左室拡張末期圧の経時変化を示す。左室拡張末期圧が急激に直線的に上昇する症例と、運動負荷試験開始直後には上昇するも、ある時点から下降する二相性パターンを示した症例とに分類可能であることが明らかとなった¹⁰⁾。左室拡張末期圧が直線的に上昇した症例は二相性パターンを示した症例と比較し、心室中隔壁が有意に厚かった(17±1 mm vs 20±4 mm)。また、運動負荷心筋血流シンチの結果からは、直線的に上昇した症例は二相性パターンを示した症例と比較し、運動中の心筋血流の有意な低下が認められた。この結果から、肥大型心では心筋内微小動脈の器質的異常が原因となり、運動により心筋虚血が惹起され左室 stiffness は増大し、左室拡張末期圧が直線的に急激に上昇すると考えられた。しかし、一部の症例では、β受容体刺激による冠微小循環の機能的改善により、運動強度の増大にもかかわらず左室 stiffness が改善する可能性が示唆された。実際、左室拡張末期圧が運動負荷試験中、直線的に上昇する症例に nicorandil を投与すると、一部の症例では運動負荷試験中の左室拡張末期圧が二相性パターンを示すようになった(図8)¹¹⁾。血管拡張薬により心筋内微小循環が改善され虚血が誘発されなくなったためと考えられた。

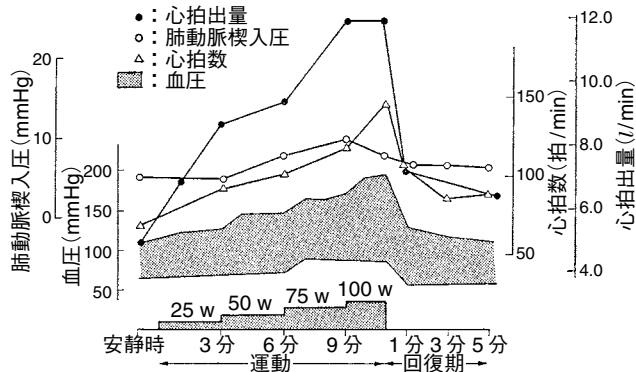


図5 仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中の心拍出量、肺動脈楔入圧、心拍数および血圧の推移の健常者における代表例

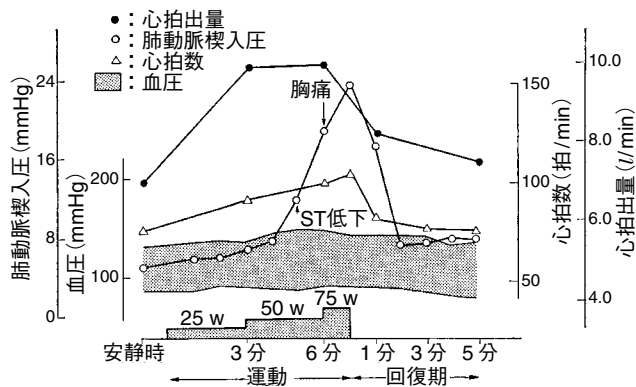


図6 仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中の心拍出量、肺動脈楔入圧、心拍数および血圧の推移の労作性狭心症における代表例

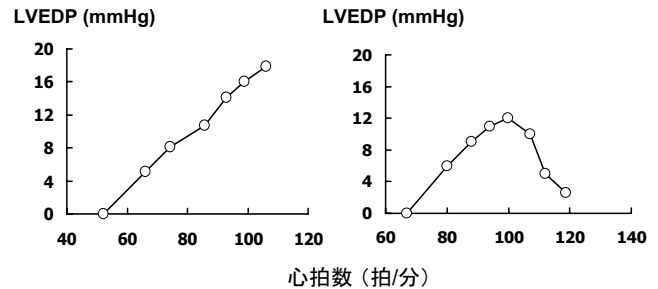


図7 非閉塞性肥大型心筋症における仰臥位エルゴメーター運動負荷試験中の左室拡張末期圧(LVEDP)の推移の代表的な2例

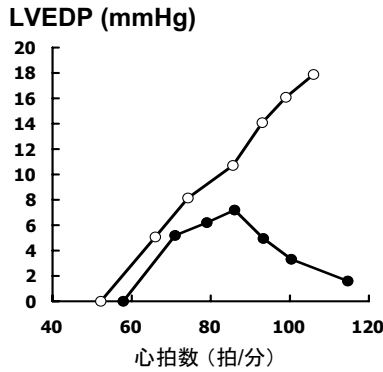


図8 閉塞性肥大型心筋症の一部の症例では、nicorandil投与前(○)は、直線的に漸増していた運動負荷試験中の左室拡張末期圧(LVEDP)が、nicorandil 0.1 mg/kgの静脈内投与後(●)は、運動負荷試験中に二相性に推移するようになった。(文献11より引用)

運動負荷試験の際、健常者では全身から心臓への環流量増大に伴い心拍出量は運動強度に比例して増大する(図5)。一方、労作性狭心症では虚血が誘発されると前負荷増大にもかかわらず心拍出量の増大は抑制される(図6)。これは、虚血責任動脈灌流領域の心筋収縮障害が主要な原因である。非虚血領域の心筋は、虚血が誘発されると同時に代償性的前負荷増大、交感神経の賦活化、虚血部心筋の張力発生低下による後負荷の軽減などの機序により、正常以上に壁運動が亢進する。

IV. 心拍数の運動応答

運動負荷試験の際、運動強度の増加に伴い心拍数は増加する。心拍数の増加は、運動開始直後は副交感神経刺激の消退によってもたらされ、その後、交感神経刺激の賦活化が関与する¹²⁾。一般に運動負荷試験の際の最大心拍数は220-年齢(拍/分)とされ¹³⁾、年齢別予測最大心拍数の85%以上(β遮断薬内服患者では62%)に到達できない場合はchronotropic incompetenceと呼ばれる¹⁴⁾。Chronotropic incompetenceは予後不良の指標と報告されているが¹⁵⁾、chronotropic incompetenceと左室機能異常との関連は未だ明らかではない。狭心症を有しない陳旧性前壁梗塞症例において検討したわれわれのデータでは、運動負荷試験の際の最大心拍数と安静時左室機能との間には有意な相関を示す指標は認めなかった。平均最大心拍数は140±15(拍/分)で、年齢別予測最大心拍数の85%以上に達していた。左室機能障害を有する場合、一般的には代償機転が働き運動に対する心拍数の応答は亢進すると考えられる。Chronotropic incompetenceは機序も明らかではなく、心房細動例やペースメーカー移植者に関する報告もほとんどないなど、臨床的意義も含め、今後、検討すべき課題は多い。

運動終了後、回復期の心拍数応答も虚血性心疾患の重症度や生命予後と密接に関連している¹⁶⁻¹⁸⁾。座位自転車エルゴメーター運動負荷試験の場合、回復期も座ったままの状

態の時は、回復期2分の心拍数が運動終点心拍数から12拍/分以上下がらない時は予後不良と報告されている¹⁶⁾。

また、回復期にベッドに横になった場合は、回復期2分の心拍数が運動終点心拍数から22拍/分以上下がらない時は予後不良と報告されている¹⁷⁾。Chronotropic incompetenceとの関連は弱いとされている。回復期心拍応答の異常は心臓突然死と関連するとの報告¹⁸⁾もあるが、その機序も含め未解決の部分が多い。

V. 血圧の運動応答

運動負荷試験の際、運動強度の増加に伴い収縮期血圧は直線的に上昇する。一方、拡張期血圧は安静時から不変または軽度の上昇にとどまる。虚血性心疾患において運動中に収縮期血圧が下降したり、安静時から10 mmHg以上上昇しない場合は、運動により誘発された心筋虚血を原因とする左室機能障害の発生を示唆すると考えられ、虚血性心疾患の重症度評価や予後推定に有用と考えられている¹⁹⁾。このような血圧の異常応答は拡張型心筋症や肥大型心筋症などの非虚血性心疾患においても、心拍出量が限界に達している状態でさらに負荷が加わった時に出現する^{11,20)}。健常人においても、心拍出量がほぼ最大に達するような激しい運動を持続して行った場合、放熱のための皮膚血流増大が加われば血圧低下は不可避である。

運動終了後、回復期の血圧応答も虚血性心疾患の重症度や左室機能と密接に関連している。冠動脈に有意な器質的狭窄を有する症例では、最大運動時に上昇した収縮期血圧の回復期における下降が遅延する。冠動脈疾患診断能を向上させるために、回復期1分、3分などの収縮期血圧を運動終点心拍数で除した値(収縮期血圧比)のカットオフ値の提唱がいくつかなされている^{21,22)}。Amon²¹⁾らは、Bruce法トレッドミル運動負荷試験の回復期1, 2, および3分の収縮期血圧比がそれぞれ1.0, 0.9, および0.8以上を陽性とする判定基準を提唱している。この基準を用いると、冠動脈疾患の診断感度(sensitivity)が95%、診断特異度(specificity)が90%で、心電図のST低下より有用であると報告している。われわれも、仰臥位エルゴメーター運動負荷試験回復期1分の収縮期血圧比が0.94以上、回復期3分の収縮期血圧比が0.85以上の場合、または回復期1分よりも3分の収縮期血圧が減少しない場合を陽性とする判定基準を定め検証したところ、冠動脈疾患の診断感度60%、特異度97%であった²³⁾。回復期異常血圧応答を陽性と診断した症例のうち、回復期1分の血圧異常は全体の60%、回復期3分の血圧異常は全体の92%に認められた。回復期1分よりも3分の収縮期血圧が減少しない症例は全体の56%に認められた。多変量解析の結果、回復期異常血圧応答に関連する因子として、運動終了時の肺動脈楔入圧、運動終了時の収縮期血圧、回復期3分の全身血管抵抗の3因子が有意であった。回復期異常血圧応答は3枝病変の症例に多いことも考慮すると、運動により誘発された心

筋虚血を原因とする左室機能障害が、回復期異常血圧応答に影響を与えていると考えられる。

文 献

- 1) Braunwald E: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th Ed. Saunders, Philadelphia, 2001, 479-533
- 2) Izawa H, Yokota M, Nagata K, Iwase M, Sobue T: Impaired response of left ventricular relaxation to exercise-induced adrenergic stimulation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1738-1745
- 3) Izawa H, Yokota M, Takeichi Y, Inagaki M, Nagata K, Iwase M, Sobue T: Adrenergic control of the force-frequency and relaxation-frequency relations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 1997; **96**: 2959-2968
- 4) Umeda H, Iwase M, Izawa H, Nishizawa T, Nonokawa M, Isobe S, Noda A, Nagata K, Ishihara H, Yokota M: Biphasic relaxation-frequency relations in patients with effort angina pectoris: a new marker of myocardial demand ischemia. *Am Heart J* 2003; **146**: 75-83
- 5) Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, Royal HD, Als AV, Grossman W: Simultaneous assessment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacing-induced ischemia. *Circulation* 1985; **71**: 889-900
- 6) Paulus WJ: Upward shift and outward bulge. Divergent myocardial effects of pacing angina and brief coronary occlusion. *Circulation* 1990; **81**: 1436-1439
- 7) Kass DA, Midei M, Brinker J, Maughan WL: Influence of coronary occlusion during PTCA on end-systolic and end-diastolic pressure-volume relations in humans. *Circulation*. 1990; **81**: 447-460
- 8) Weber KT: Cardiac interstitium in health and disease. The fibrillar collagen network. *J Am Coll Cardiol* 1989; **13**: 1637-1652
- 9) Tadaoka S, Wada Y, Kimura A, Yada T, Tamura K, Hasegawa K, Nezu S, Sawayama T, Tsujioka K, Kajiya F: Effect of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension on left coronary artery flow dynamics. *Cardiovasc Res* 1991; **25**: 955-964
- 10) Takeichi Y, Yokota M, Iwase M, Izawa H, Nishizawa T, Ishiki R, Somura F, Nagata K, Isobe S, Noda A: Biphasic changes in left ventricular end-diastolic pressure during dynamic exercise in patients with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 335-343
- 11) Izawa H, Iwase M, Takeichi Y, Somura F, Nagata K, Nishizawa T, Noda A, Murohara T, Yokota M: Effect of nicorandil on left ventricular end-diastolic pressure during exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1340-1348
- 12) Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH: Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; **281**: 524-529
- 13) Lauer MS: Chronotropic incompetence: ready for prime time. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 431-432
- 14) Khan MN, Pothier CE, Lauer MS: Chronotropic incompetence as a predictor of death among patients with normal electrograms taking β blockers (metoprolol or atenolol). *Am J Cardiol* 2005; **96**: 1328-1333
- 15) Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS: The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality: superiority over 85% of maximal age-predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 423-430
- 16) Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS: Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; **341**: 1351-1357
- 17) Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, Do D, Myers J: Heart rate recovery: validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 1980-1987
- 18) Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P: Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1951-1958
- 19) Kligfield P, Lauer MS: Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006; **114**: 2070-2082
- 20) Hirashiki A, Izawa H, Somura F, Obata K, Kato T, Nishizawa T, Yamada A, Asano H, Ohshima S, Noda A, Iino S, Nagata K, Okumura K, Murohara T, Yokota M: Prognostic value of pacing-induced mechanical alternans in patients with mild-to-moderate idiopathic dilated cardiomyopathy in sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2006; **47**: 1382-1389
- 21) Amon KW, Richards KL, Crawford MH: Usefulness of the postexercise response of systolic blood pressure in the diagnosis of coronary artery disease. *Circulation* 1984; **70**: 951-956
- 22) Acanfora D, De Caprio L, Cuomo S, Papa M, Ferrara N, Leosco D, Abete P, Rengo F: Diagnostic value of the ratio of recovery systolic blood pressure to peak exercise systolic blood pressure for the detection of coronary artery disease. *Circulation* 1988; **77**: 1306-1310
- 23) Miyahara T, Yokota M, Iwase M, Watanabe M, Matsunami T, Koide M, Saito H, Takeuchi J: Mechanism of abnormal postexercise systolic blood pressure response and its diagnostic value in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 1990; **120**: 40-49