

高血圧心における冠予備能：
左室壁肥厚との関連

Coronary reserve of the
hypertensive heart: Re-
lationship to left ven-
tricular hypertrophy

深井 真澄
石原 正
中野 稔雄
山田 祥晴
田本 重美
高田 淳
芦田 光
藤原 正隆
島田 徹
関 一郎

Masumi FUKAI
Tadashi ISHIHARA
Toshio NAKANO
Yoshiharu YAMADA
Shigemi TAMOTO
Kiyoshi TAKADA
Hikaru ASHIDA
Masataka FUJIWARA
Tohru SHIMADA
Ichiro SEKI

Summary

We investigated the relationship between electrocardiographic left ventricular hypertrophy with ST-changes, and coronary circulation and myocardial metabolism in 25 patients with essential hypertension (systolic blood pressure ≥ 160 mmHg, diastolic blood pressure ≥ 95 mmHg). No patients had abnormal coronary arteriograms. They were categorized in two groups: non-hypertrophy group; cases with no hypertrophy on echocardiograms (interventricular septum and posterior wall thickness ≤ 11 mm), and hypertrophy group; cases with hypertrophy (wall thickness ≥ 12 mm). Supine bicycle ergometry (50 watts, 50 rpm, 15 min) was performed during coronary sinus catheterization and electrocardiography. For cardiac hemodynamics, the coronary circulation and myocardial metabolism were observed at rest and during exercise.

There was no significant difference in unit coronary blood flow (coronary blood flow per 100 gm) before exercise between the two groups. Unit coronary blood flow was significantly greater in the non-hypertrophy group after exercise. However, total coronary blood flow (coronary blood flow per 100 gm \times left ventricular mass) showed no significant difference between the two groups.

Coronary vascular resistance per 100 gm was higher in the hypertrophy group during exercise, though there was no significant difference at rest. Myocardial oxygen extraction O_2 (A-C) was not different between the two groups at rest and during exercise, but unit myocardial oxygen consumption ($M\dot{V}O_2$) during exercise was higher in the non-hypertrophy group than in the hypertrophy group.

The lactate extraction ratio tended to decrease in the hypertrophy group during exercise, and tended to increase in the non-hypertrophy group. Myocardial potassium flux tended to increase in the

大阪医科大学 第一内科
高槻市大学町 2-7 (〒569)

The First Department of Internal Medicine, Osaka
Medical College, Daigaku-cho 2-7, Takatsuki 569

Received for publication October 2, 1990; accepted December 1, 1990 (Ref. No. 36-106)

hypertrophy group during exercise.

Arterial epinephrine concentration of the hypertrophy group was greater than that of the non-hypertrophy group before exercise.

Myocardial flux of both epinephrine and norepinephrine tended to show greater negative values in the hypertrophy group after exercise.

In conclusion, patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension have relative myocardial ischemia during exercise. Electrocardiographic ST-T changes are not merely due to electrophysiological changes, but rather to myocardial ischemia.

Key words

Hypertensive heart

Coronary reserve

Left ventricular hypertrophy

Echocardiography

はじめに

本態性高血圧症の患者には、単に血圧上昇のみを示す症例がある一方、心エコー図上、慢性圧負荷による左室壁厚増大を伴ったり、心電図上、著しいST-T変化を呈する症例が存在する。この高血圧性肥大心の心電図変化は、従来より“strain pattern”と称せられてきたが、これが慢性圧負荷による肥大心筋の酸素需要増加の結果、相対的な虚血を来していることによるもの¹⁾か、あるいは肥大心における心外膜側再分極の遅延に基づいた荷電異常の表現であるのか、いまだその詳細は明らかではない。

今回我々はこれら高血圧性心疾患を、心電図および心エコー図上の変化が軽微な群と、壁厚増大がより著明で心電図変化も強い群とに分類し、左室壁厚増大や心電図上のST変化と、運動時の冠予備能や心筋代謝との関係を検討したので、若干の考察を加えて報告する。

対象と方法

対象は1978年より1988年までに大阪医科大学第一内科に心精査の目的で入院し、検査の結果、二次性高血圧症が否定され、冠動脈造影所見上、可視得る血管に異常を認めない本態性高血圧症患者25名で、東大3内科高血圧重症分類²⁾を参照し、以下の二群に分類した。

非肥大群：無投薬下で、少なくとも収縮期血圧

160 mmHg, 拡張期血圧 95 mmHg を3回以上確認された症例であるが、心電図上のST-T変化は軽微で、Mモード心エコー図上、心室中隔厚、後壁厚いずれも正常範囲内(≤11 mm)にとどまる10名(男4名, 女6名, 平均年齢 56.7±7.3歳)。

肥大群：同じく長期の高血圧が確認され、心電図上も安静時より強いST-T変化を認め、心エコー図上、心室中隔厚、後壁厚いずれも12 mm以上の求心性左室肥大を呈する15名(男11名, 女4名, 平均年齢 55.6±11.8歳)。

なお、心機能は全例NYHA II°以内で、狭心痛様症状を訴える症例にはergonovine負荷冠動脈造影により冠攣縮性狭心症を除外し、また壁厚増大を認める症例では心筋生検を施行して肥大型心筋症を除外し、慢性圧負荷によると思われる求心性心肥大例のみを対象とした。

心血管造影施行後、数週間以内に、早期空腹時、無投薬下で以下に述べる方法にて検索を行った。まず左肘静脈を切開し、8F Wilton Webster製thermodilution catheterを肺動脈に進め、混合静脈血を採取した後、同カテーテルを冠動脈洞に留置、少量の造影剤を使用して先端が心臓静脈上部に存在することを確認した。また、左肘動脈に19G エラスター針を穿刺留置し、動脈圧測定とともに動脈血採血に供した。運動負荷方法およびその前後における測定諸項目ならびにその方法は以下の如くである。

運動負荷法：50 watt, 50 rpm, 15 min, supine

bicycle ergometry

左室心筋重量 LV mass (g): Bennett's method³⁾

全身酸素消費量 $\dot{V}O_2$ (ml/min): Scholander's gas analysis

単位心筋冠血流量 $U \cdot CBF$ (ml/min/100 g): N_2O desaturation method

動脈, 混合静脈および冠静脈血酸素含量 O_2 [A], O_2 [V], O_2 [C] (Vol%): Van Slyke and Neill methods

動脈および冠静脈血乳酸濃度 L [A], L [C] (mg/dl): enzymatic method

動脈および冠静脈血カリウム濃度 K [A], K [C] (mEq/L): flame photometry

Norepinephrine NE [A], NE [C] (pg/ml)

Epinephrine EP [A], EP [C] (pg/ml):

radio enzymatic assay

以上の測定項目により以下の諸係数を算出した。

心係数 CI (1/min/m²) = $\dot{V}O_2/O_2$ [A] - O_2 [V] $\times 1/BSA$

全身血管抵抗 SVR (dyne \cdot sec \cdot cm⁻⁵) = meanBP/CO \times 79920

全左室冠血流量 $T \cdot CBF$ (ml/min) = $U \cdot CBF \times LVmass$

冠血管抵抗 CVR (mmHg/ml/100 g/min) = $meanBP/U \cdot CBF$

冠動静脈血酸素較差 O_2 [A-C] (Vol%) = O_2 [A] - O_2 [C]

単位心筋酸素消費量 $M\dot{V}O_2$ (ml/min/100 g) = $U \cdot CBF \times O_2$ [A-C]

心筋乳酸摂取率 LER (%) = $(L [A] - L [C])/L [A] \times 100$

心筋カリウム出納 $K [A-C]$ (mEq) = $K [A] - K [C]$

心筋カテコラミン出納

$NE [A-C]$ (pg/ml) = $NE [A] - NE [C]$

$EP [A-C]$ (pg/ml) = $EP [A] - EP [C]$

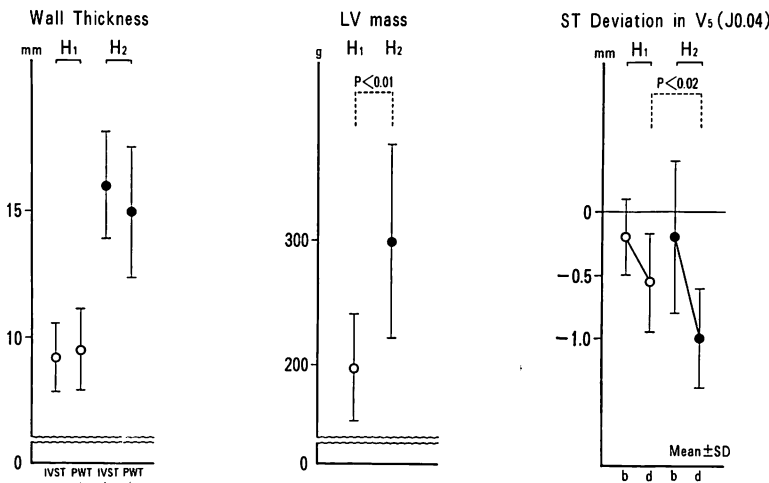


Fig. 1. Left ventricular wall thickness and mass measured by echocardiography, and ST-segment deviation during exercise.

H₁=hypertension without hypertrophy; H₂=hypertension with hypertrophy; Wall thickness=left ventricular wall thickness; LV mass=left ventricular mass; ST deviation in V₅ (J_{0.04})=ST-segment deviation in chest lead V₅; IVST=interventricular septum thickness; PWT=posterior wall thickness; b=before exercise; d=during exercise.

なお心電図における ST 偏位は胸部誘導 V_5 の $J_{0.04}$ 値により計測した. また運動負荷試験施行前日より Ca 拮抗薬, 亜硝酸薬は中止し, β 遮断薬は少なくとも一カ月の休薬期間を設けた. 統計学的処理には Student t-test を使用した.

結 果

1. 左室壁厚, 心重量および心電図上の ST 偏位 (Fig. 1)

拡張期の心室中隔厚 IVSTd は非肥大群と肥大群で 9.2 ± 1.3 mm と 15.9 ± 2.1 mm, 心室後壁厚 PWTd はそれぞれ 9.5 ± 1.5 mm, 14.9 ± 2.6 mm で, 前者に比べ後者の壁厚は有意に大であり, 分類の設定を満足している. これら心エコー図の壁厚および左室内径値より算出した心重量 LV mass はそれぞれ 197 ± 43.4 g と 301 ± 78.7 g で, 二群間に有意差を認めた ($p < 0.01$). また心電図上 V_5 における ST 偏位 ($J_{0.04}$) は, 非肥大群と肥大群で負荷前 0.2 ± 0.03 mm と -0.2 ± 0.07 mm

で差はなかったが, 負荷後は -0.6 ± 0.04 mm と -1.0 ± 0.04 mm となり, 後者でより強い ST 低下が認められた ($p < 0.02$).

2. 心行動態 (Fig. 2)

心拍数 HR は負荷前後を通じ両群間に差を認めず, また最大収縮期血圧 Max-BP にも差はなかった. 心係数 CI は負荷前 2 群間に差はなく, 肥大群で負荷中その増加が少ない傾向にあったが, 有意差はなかった. 全身血管抵抗 SVR も負荷前後を通じ二群間に差はなかった.

3. 冠循環および筋酸素代謝 (Fig. 3)

単位心筋あたりの冠血流量 $U \cdot CBF$ は負荷前, 87.8 ± 29.0 対 86.1 ± 22.1 ml/min/100 g と, 両群間に差はなかったが, 負荷後は 235 ± 58.0 対 144 ± 41.6 ml/min/100 g で, 非肥大群で良好な増加を示した ($p < 0.001$). ただし単位心筋あたりの冠血流量に心重量をかけた全左室冠血流量 $T \cdot CBF$ は, 負荷前には肥大群で有意に大であったが ($p < 0.05$), 負荷後は二群間に差を認めなくなっ

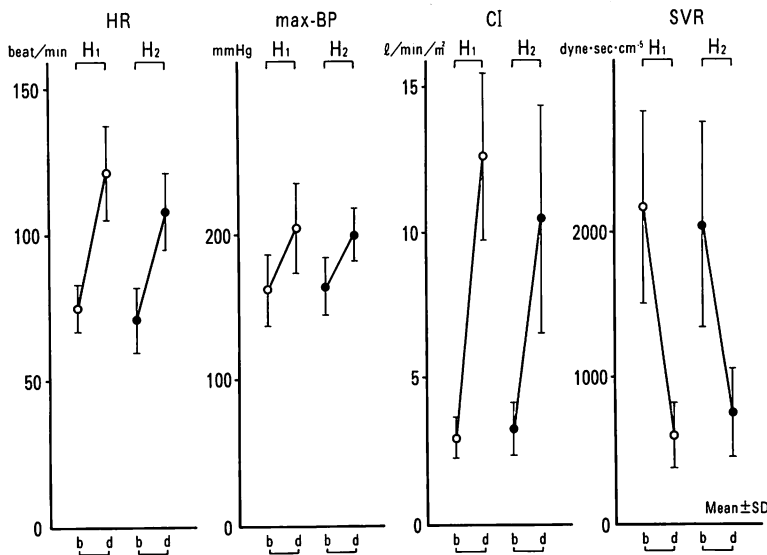


Fig. 2. Comparison of systemic hemodynamic changes between the groups with and without hypertrophy.

HR=heart rate; max-BP=maximal blood pressure; CI=cardiac index; SVR=systemic vascular resistance. For other abbreviations: see Fig. 1.

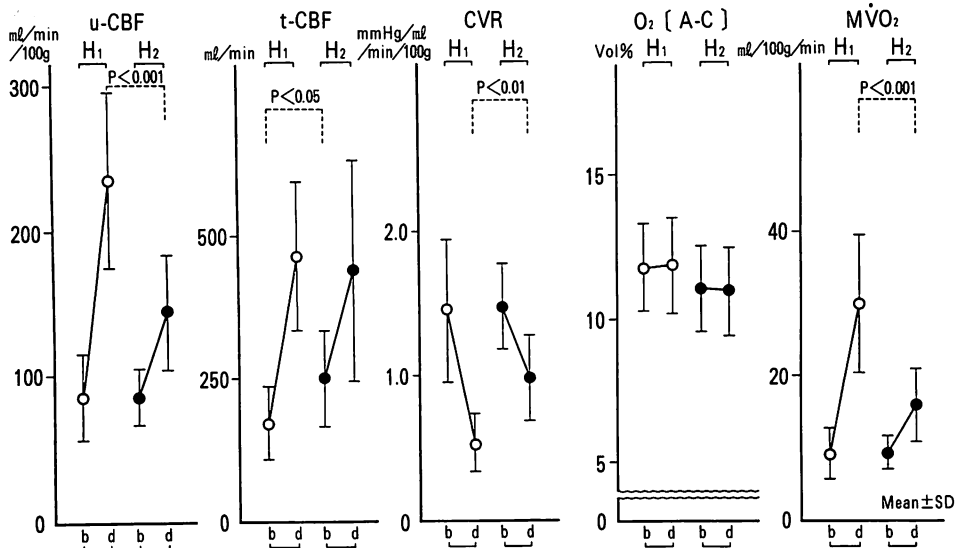


Fig. 3. Comparison of coronary circulation and myocardial oxygen metabolism between the two groups.

u-CBF=coronary blood flow per unit; t-CBF=total coronary blood flow; CVR=coronary vascular resistance; O₂ [A-C]=arterio-coronary sinus difference of oxygen; M \dot{V} O₂=myocardial oxygen consumption. For other abbreviations: see Fig. 1.

た。

単位心筋あたりの冠血管抵抗 CVR は、負荷前 1.46±0.49 対 1.47±0.31 mmHg/ml/min/100 g, 負荷後は 0.64±0.20 対 0.99±0.30 mmHg/ml/min/100 g と、肥大群で高値を示すようになった (p<0.01)。

冠動静脈血酸素較差 O₂ [A-C] は、負荷前後を通じて両群間に有意差を認めなかった。

単位心筋酸素消費量 M \dot{V} O₂ は、負荷前は 9.48±3.8 対 9.36±2.0 ml/100 g/min と、二群間に差がなかったにもかかわらず、負荷後には 28.4±9.6 対 16.0±5.2 ml/100 g/min と、肥大群での増加は少なく、非肥大群に比べ、有意に小となった (p<0.001)。

4. 心筋乳酸代謝およびカリウム出納 (Fig. 4)

心筋乳酸代謝のうち、乳酸摂取率 LER は負荷前を通じ二群間に差はなかったが、肥大群では負荷前に比べ、負荷後には低下する傾向にあった。

心筋カリウム出納 K [A-C] は負荷前は 0.06±

0.99 対 -0.03±0.09 mEq/L と、二群間に差はなかったが、負荷後には 0.03±0.11 対 -0.06±0.11 mEq/L と、肥大群で有意に強い心筋よりの遊出を認めた (p<0.05)

5. 動脈血中カテコラミン濃度および心臓出納 (Fig. 5)

Epinephrine の動脈血中濃度 EP [A] は負荷前 124±45.1 対 272±93.0 pg/ml と、肥大群で有意に高値を示したが、負荷後は症例間の変動が大きく、二群間の差は有意でなくなった。Norepinephrine の動脈血中濃度 NE [A] は、負荷前後を通じ二群間に差はなかった。一方、心臓出納の成績では、EP [A-C], NE [A-C] のいずれも、負荷後、肥大群で強い負の値を示す傾向にあったが、有意な群間差は認められなかった。

考 按

大動脈狭窄症や本態性高血圧症においては、後負荷の増大により、心内圧、すなわち wall stress

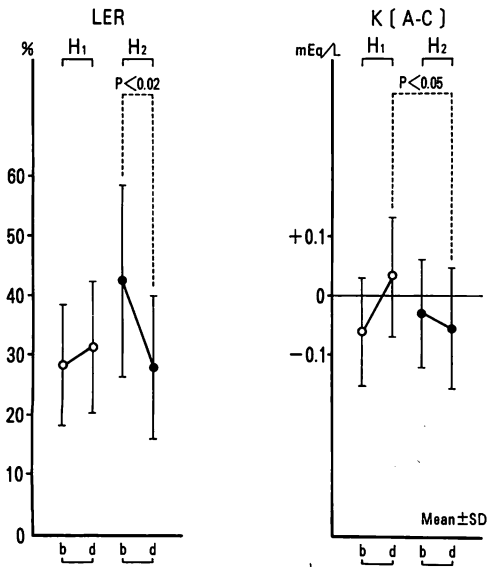


Fig. 4. Myocardial lactate extraction and potassium flux of hypertensive heart.

LER=myocardial lactate extraction ratio; K[A-C]=arterio-coronary sinus difference of potassium. For other abbreviations: see Fig. 1.

が増大するために, Laplace の法則 ($\text{wall stress} = \text{pressure} \times \text{radius} / 2 \times \text{wall thickness}$) に従い, これを代償するべく, 壁厚が増大する. Opie はこの求心性肥大を心機能面から “compensatory hypertrophy” と述べているが⁴⁾, 冠動脈造影上, 可視し得る冠動脈には狭窄所見を認めない高血圧性肥大心でも, しばしば狭心痛を伴うことがあり, 肥大が冠循環, 心筋代謝面に及ぼす影響に関しては, 必ずしも意見の一致を見ないのが現況である. すなわち, 従来より慢性圧負荷心における心電図上の ST-T 変化に対して strain pattern という表現がなされてきたが, それは肥大に伴った心外膜側の再分極遅延による荷電異常によるものか, あるいは心仕事の増大による相対的な心筋虚血⁵⁾であるのか, ヒトでの実証はほとんど見当たらない. 動物実験においては肥大心の冠循環について多くの報告がなされている.

長年の経過により完成されたヒト高血圧性肥大心と, 比較的短期間に作成した動物実験での成績とを単純に比較する事は困難ではあるが⁶⁾, イヌ

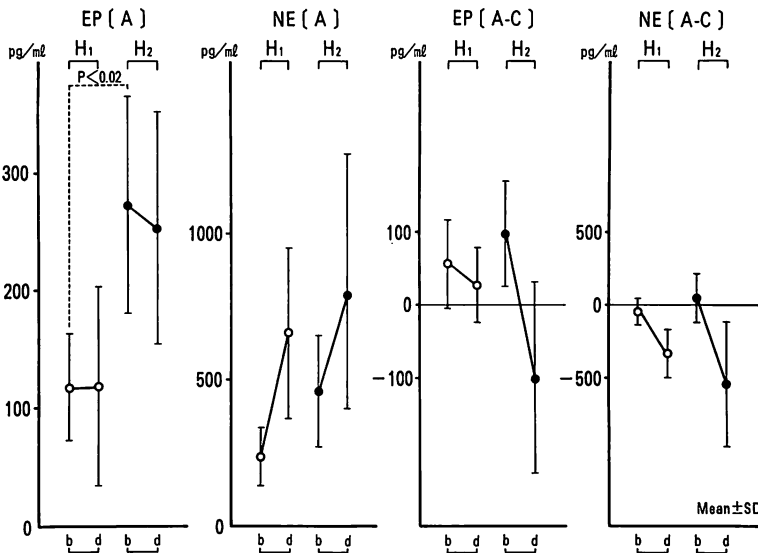


Fig. 5. Systemic and coronary sinus concentrations of catecholamines.

EP=epinephrine; NE=norepinephrine; [A]=arterial blood concentration; [A-C]=arterio-coronary sinus difference. For other abbreviations: see Fig. 1.

を使用した Bache らの高血圧性肥大心の成績では、単位心筋当たりの冠血流量は対照群と比べ低下はしていなかったとされ^{7,8)}、また肥大が進行し、75% 以上の心重量増加が生じなければ、冠予備能の低下は見られないとの報告⁹⁾もある。しかし一方、肥大心での冠予備能の低下を示唆する報告も数多く見られ、その病態として、1) 進行しつつある心筋線維の肥厚に対し、細小冠血管の新生が見合わない¹⁰⁾、2) 細小冠動脈の壁厚増大により、血管内径が狭小化する¹¹⁾、3) 高血圧性肥大心では、心内膜側は瀰漫性の線維化とともに、細小冠動脈硬化が生じている、4) 左室の拡張期コンプライアンスの低下により拡張末期圧が上昇し、ひいては coronary driving pressure の低下を生じる、などの病態が考えられている。

ヒト高血圧性肥大心に対し、Stauer ら¹⁾も、dipyridamole 静注負荷試験を施行した結果、本疾患群での最大冠拡張能は低下していたと報告し、その病因として細小冠動脈硬化を想定している。今回我々は、これら薬物負荷に比べ、交感神経系を賦活し得る、より生理的な dynamic exercise を負荷法として検討した結果、負荷前には非肥大群、肥大群の両者間に、単位心筋当たりの冠血流量には差はなかったにもかかわらず、運動時には肥大群は非肥大群に比し有意に低く、また安静時には有意差のなかった冠血管抵抗も、運動時には肥大群が非肥大群に比し有意に高くなり、肥大群の冠血管反応の不良が証明された。

これに伴って、心筋酸素代謝でも、冠動静脈血酸素較差 $O_2 [A-C]$ は負荷前後ともに有意差を示さなかったにもかかわらず、冠血流反応の良否の影響を受け、運動前には両群で差のなかった単位重量当たりの心筋酸素消費量は、運動時には肥大群は非肥大群に比し増加が悪く、有意に小となった。また心筋乳酸代謝も、二群間で有意差は無かったが、心筋乳酸摂取率 LER は、非肥大群が運動時むしろ上昇する傾向をとるのに反して、肥大群では低下傾向を示した。また Parker¹²⁾ や教室の今岡ら¹³⁾が、心電図の ST 低下との関連を示した

心筋のカリウム出納は、明らかに非肥大群に比し、肥大群ではカリウムの遊出が強く、運動時の心電図の ST 低下が、肥大群で有意に強い事実と符合した。

以上の我々の成績から、慢性高血圧による肥大心臓では、運動により心筋虚血が助長されることが判明した。これは Büchner ら¹⁴⁾が肥大心筋の癒痕形成が虚血に基づいて生じ、それが心不全の原因となるとした病理解剖所見と一致し、これら高血圧肥大心における冠血流障害の原因としては、上に述べた種々の要因が存在するものと思われる。

なお、今回の血中カテコラミンに関する成績では、肥大群の動脈血 epinephrine [EP] 濃度 nor-epinephrine [NE] 濃度は、非肥大群に比し、安静時および運動時の変化も増加傾向にあり、カテコラミン作動の亢進を示すとされる従来の所見と一致すると思われた。また心筋に対するカテコラミン支配に関しては、肥大群では非肥大群に比し、運動時の心筋からの norepinephrine の強い遊出傾向が認められ、一方では心筋を鼓舞して、心血行動態では非肥大群に劣らぬ心機能の発揮が見られた反面、 α -adrenergic receptor を介して冠循環反応に悪影響を及ぼし、心筋虚血に拍車をかけた可能性も考えられる。

要 約

本態性高血圧症患者に見られる心電図変化の成因を探る目的で、冠動脈造影上病変を認めない本態性高血圧症患者 25 名(収縮期血圧 ≥ 160 mmHg, 拡張期血圧 ≥ 95 mmHg) について、冠循環の面より検討を加えた。症例は心エコー図上心肥大を認めない非肥大群(心室中隔および後壁厚 ≤ 11 mm) 10 名と、心室壁厚 ≥ 12 mm の 15 名に分類した。検討方法には冠静脈洞カテーテル法を用い、臥位自転車エルゴメーター負荷(50 watt, 50 rpm, 15 分間)に対する影響を、心電図、心血行動態、冠循環反応、心筋代謝について観測し、両群を比較検討した。

単位心筋あたりの冠血流量は、負荷前二群間に差はなかったが、負荷後の血流量増加は非肥大群の方が肥大群のそれよりも有意に大であった。ただし全心筋重量あたりの冠血流量には二群間で差を認めなかった。また運動時、単位心筋あたりの冠血管抵抗は非肥大群よりも肥大群で大であった。心筋乳酸摂取率は二群間で有意差はなかったが、負荷後、肥大群と異なり低値の傾向を示し、心筋よりの遊出が強い傾向があった。心筋カリウム出納では、負荷後、肥大群で有意に高い心筋よりの遊出を認めた。動脈血中 epinephrine 濃度は肥大群で負荷前の非肥大群よりも高かった。また心筋の出納では epinephrine, norepinephrine とともに、負荷後、肥大群でより強い負の値を示す傾向を認めた。

以上より、高血圧性肥大心に見られるいわゆる strain 型の ST-T の心電図変化は、単なる電気生理学的な変化にとどまらず、心筋の虚血性変化の反映である可能性を示唆すると考えられる。

文 献

- 1) Stauer BE: Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* **44**: 999-1006, 1979
- 2) 池田正男, 増山善明, 武田忠直, 金子好宏, 柴田整一, 福田雅俊: 高血圧症の重症度分類 (1984) 東京大学 3 内科高血圧症重症度判定基準 (1967) の改訂. *最新医学* **39**: 1213-1218, 1984
- 3) Bennett DH, Evans DW: Correlation of left ventricular mass determined by echocardiography with vectorcardiographic and electrocardiographic voltage measurements. *Br Heart J* **36**: 981-987, 1974
- 4) Opie LH: *The Heart*. Grune & Stratton, pp 172
- 5) Pichard AD, Gorlin R, Smith H, Ambrose J, Meller J: Coronary flow studies in patients with left ventricular hypertrophy of the hypertensive type. *Am J Cardiol* **47**: 547-554, 1981
- 6) Marcus MI, Muller TM, Eastham CL: Effect of short- and long-term left ventricular hypertrophy on coronary circulation. *Am J Physiol* **241**: H358-H362, 1981
- 7) Bache RJ, Vrobel TR: Effect of exercise on blood flow in the hypertrophied heart. *Am J Cardiol* **44**: 1029-1033, 1979
- 8) Bache RJ, Vrobel TR, Arentzen CE, Ring WS: Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* **49**: 742-750, 1981
- 9) Einzig S, Leonard JJ, Tripp MR, Lucas RV, Swayze CR, Fox IJ: Changes in regional myocardial blood flow and variable development of hypertrophy after aortic banding in puppies. *Cardiovasc Res* **15**: 711-723, 1981
- 10) Mueller TM, Marcus ML, Kerber RE, Young JA, Barnes RW, Abboud FM: Effect of renal hypertension and left ventricular hypertrophy on the coronary circulation in dogs. *Circ Res* **42**: 543-549, 1978
- 11) Yamori Y, Mori C, Nishio T, Ooshima A, Horie R, Ohtaka M, Soeda T, Saito M, Abe K, Nara Y, Nakao Y, Kihara M: Cardiac hypertrophy in early hypertension. *Am J Cardiol* **44**: 964-969, 1979
- 12) Parker JO: The effect of ischemia and alterations of heart rate on myocardial potassium balance in man. *Circulation* **42**: 205-217, 1970
- 13) 今岡昭夫: 循環器疾患における心筋カリウム出納に及ぼす運動負荷の影響について. *大阪医科大誌* **39**: 43-56, 1980
- 14) Büchner F, Weyland R: Die Insuffizienz des hypertrophierten Herzmuskels im Lichte seiner Narbenbilder. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1968