

運動負荷による冠攣縮性狭
心症の発作誘発の検討：ト
レッドミル法と自転車エル
ゴメーター法の比較

Exercise-induced ST seg-
ment shift in vasospastic
angina with special re-
ference to comparisons
between treadmill and
bicycle ergometer exer-
cise testings

笠井 篤信
山門 徹
増田 岳一
青木 俊和
二神 康夫
浜田 正行
中野 赴

Atsunobu KASAI
Tetsu YAMAKADO
Takekazu MASUDA
Toshikazu AOKI
Yasuo FUTAGAMI
Masayuki HAMADA
Takeshi NAKANO

Summary

To assess the difference between cardiovascular responses to treadmill exercise (TM) and those to bicycle ergometer exercise (EM) in provoking coronary spasm, we compared the ST segment shifts (elevation or depression) during TM and EM in 67 patients with vasospastic angina. Coronary artery spasm was demonstrated on angiography. Both TM and EM were performed on the same day during a medication-free period. For both tests, multistage, symptom-limited exercise protocols were used; EM in the morning and TM in the afternoon. The results obtained were as follows:

1. Rate-pressure products at peak exercise during TM and EM were similar. Systolic blood pressure levels at peak exercise were higher during EM than during TM ($p < 0.01$). The patients' heart rates at peak exercise were higher during TM than during EM ($p < 0.01$). Diastolic blood pressure levels at peak exercise were higher during EM than during TM ($p < 0.05$).

2. Exercise-induced ST elevation occurred more frequently with TM than with EM (19% vs 9%, $p < 0.05$).

3. Exercise-induced ST depression was provoked in 27 patients during TM and in 13 during EM (40% vs 19%, $p < 0.01$). Among 45 patients without significant lesions, ST depression occurred in 19 during TM, but in only 7 during EM (42% vs 16%, $p < 0.01$).

In conclusion, coronary spasm seemed to occur more frequently with TM than with EM. The

mechanism causing such difference remains to be elucidated, however, we speculate that the difference between TM and EM as to enhanced autonomous nervous system activity and coronary perfusion exercise may be related to the difference in the incidence of coronary spasm.

Key words

Vasospastic angina

Treadmill exercise testing

Bicycle ergometer exercise testing

目 的

Dynamic exercise であるトレッドミル運動負荷 (以下 TM) と, static exercise の要素を含む自転車エルゴメーター運動負荷 (以下 EM) では, その心血管反応に差異を生じ, 冠動脈疾患, 特に冠攣縮性狭心症の誘発に異なった成績が生じることが考えられる.

この問題を解明するため, 同一の冠攣縮性狭心症患者に TM と EM を施行し, その成績を比較した.

対象および方法

対象は狭心症自然発作時に心電図で一過性の ST 上昇, または冠動脈造影時エルゴノヴィン静脈内投与 (最大 0.4 mg) かアセチルコリン冠動脈内投与 (最大左冠動脈 100 μ g, 右冠動脈 50 μ g) で, 一過性の胸痛および心電図変化を伴う 90% 以上の狭窄を証明し得た冠攣縮性狭心症 67 例 (男 64 例, 女 3 例, 平均年齢 54.7 \pm 8.1 歳) である. これらのうち control の冠動脈造影で 75% 以上の有意冠狭窄を認めたものは 22 例, 認めないものは 45 例であった.

全例無投薬下で, 同一日に EM, TM の両運動負荷試験を施行した. EM は午前 (9:00~11:00) に, TM は午後 (2:00~5:00) の時間帯に施行した. EM は坐位で行ない, 50 W, 75 W, 100 W, 125 W の計 4 段階, 各 3 分間の多段階運動負荷を用い, 自覚的最大の負荷とした. TM も同様に, 傾斜度 10% を一定として, stage 1 (1.7 mile / hour: mph), stage 2 (3.1 mph), stage 3 (4.0 mph), stage 4 (4.5 mph) の多段階運動負荷を用い, 自覚的最大の負荷とした. いずれも連続

的に心電図モニターを行ない, 1 分ごとに 12 誘導心電図記録, マンシエット血圧計による血圧測定を行なった. ST 低下および上昇は J 点よりそれぞれ 80 msec および 40 msec 時点で, いずれも 0.1 mV 以上を陽性とした. ST 上昇, ST 低下の両者を認めたものは, 上昇に含めた.

EM, TM の両群間の値の比較には unpaired t test, 比率の比較には χ^2 検定を用い, $p < 0.05$ をもって有意とした.

結 果

1. 最大運動時心血管反応

Rate-pressure product (心拍数 \times 収縮期血圧) は TM で 23,844 \pm 5,951, EM で 24,085 \pm 5,378 と差はなかったが, 収縮期血圧は TM で 172 \pm 24, EM で 190 \pm 25 と, EM で有意に大きく ($p < 0.01$), 心拍数は TM で 139 \pm 24, EM で 128 \pm 20 と, TM で有意に大であった ($p < 0.01$). 拡張期血圧も TM 92 \pm 14, EM 99 \pm 14 で, 収縮期血圧同様, EM で有意に高値であった ($p < 0.05$) (Fig. 1).

2. ST 上昇誘発率

ST 上昇誘発率は TM で 13/67 (19%), EM で 6/67 (9%) と TM で有意に大であった ($p < 0.05$) (Fig. 2). EM で ST 上昇を認めた 6 例は, TM でもすべて ST 上昇 (4 例) または低下 (2 例) を認めた. 有意冠狭窄のない 45 例では, ST 上昇誘発は TM で 4 例 (9%) に認められたが, EM では 1 例も認められなかった (Fig. 2).

3. ST 低下誘発率

ST 低下誘発率は TM で 27/67 (40%), EM で 13/67 (19%) と ST 上昇と同様に, TM で有意に大であった ($p < 0.01$) (Fig. 3). EM で ST 低下を示した 13 例は, TM でもすべて ST 上昇 (5 例)

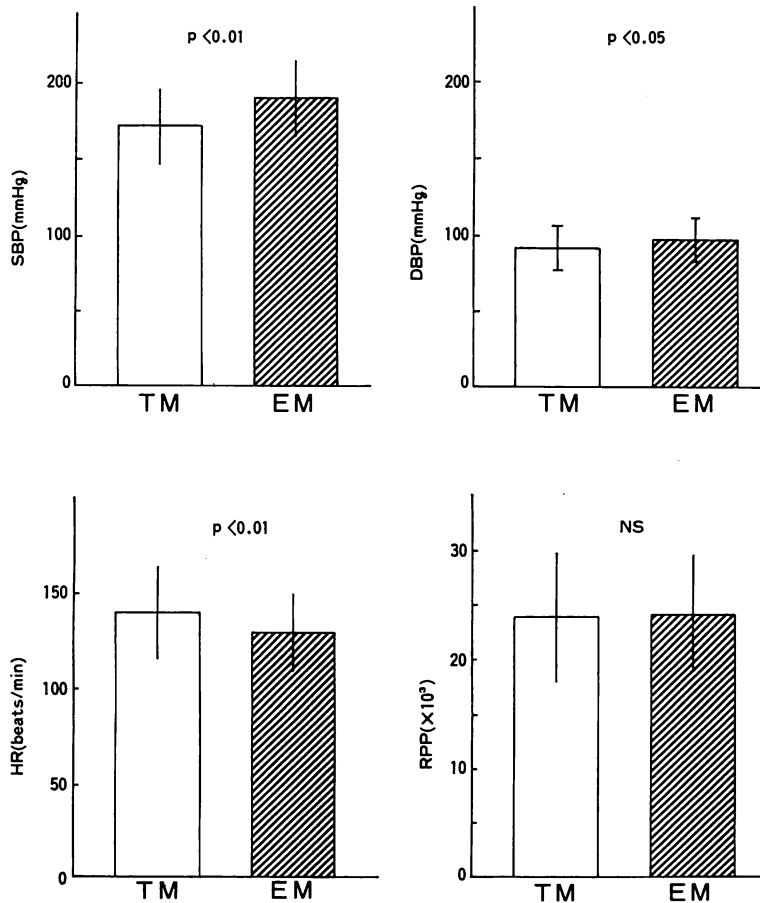


Fig. 1. Comparisons of hemodynamic variables at peak exercise between TM and EM.

TM=treadmill exercise testing; EM=upright bicycle ergometer exercise testing; SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; HR=heart rate; RPP=rate-pressure product.

または低下 (8例) を認めた。有意冠狭窄のない 45 例でも、ST 低下誘発は TM で 19 例 (42%)、EM で 7 例 (16%) で、TM で有意に大であった ($p < 0.01$) (Fig. 3)。

考 察

本研究では、冠攣縮性狭心症における運動負荷による ST 上昇誘発率、有意冠狭窄のない冠攣縮性狭心症における ST 低下誘発率は、いずれも TM の方で EM よりも有意に高いことが示され、運動負荷による冠攣縮誘発率は、dynamic

exercise である TM による方が、static exercise の要素を含む EM によるよりも高いことが証明された。

一般に、運動負荷により誘発される一過性の ST 上昇は、陳旧性心筋梗塞患者の Q 波を示す誘導での ST 上昇を除けば、運動負荷により、冠攣縮を伴う一過性の冠動脈完全閉塞を示す狭心症患者において認められる¹⁾。本報告の対象は心筋梗塞例を除外しているため、ST 上昇を認めたものは、運動により一過性完全閉塞をきたしたと考えられる。MacAlpin²⁾によると、高度の器質

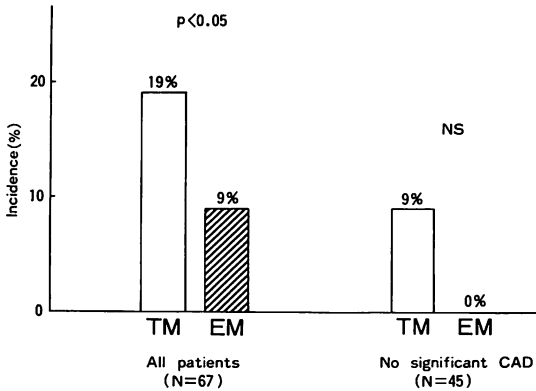


Fig. 2. Comparison of ST elevation during exercise between TM and EM.

CAD=coronary artery disease.

Other abbreviations are the same as in Fig. 1.

的冠狭窄を有する場合は, geometric theory により, 冠攣縮を起こさなくとも, 冠トースス亢進のみによって完全閉塞になり得るとしている. 一方, 動脈硬化を伴い, 高度な器質的冠狭窄を示す部位では, エルゴノヴィンによる冠トースス亢進度が正常部位より低下していることが示され, このような場合でも, 冠攣縮を伴わない限り, 完全閉塞とはなり得ないとするものもある³⁾. 今回の研究では 90% 以上の器質的冠狭窄をもつ症例は除外しており, ST 上昇を認めたものはすべて運動により冠攣縮が誘発されて完全閉塞をきたしたと考えられる.

運動負荷時の ST 低下も, 運動負荷時の冠動脈造影で, 冠攣縮を反映することがあることが証明されている^{4,5)}. すなわち, 完全閉塞にいたらない冠攣縮, または完全閉塞にいたっても同時に豊富な側副血行路が出現する場合である. 75% 以上の器質的有意冠狭窄のある場合は, 冠攣縮が関与せずとも ST 低下をきたし得る可能性が高いが, 有意冠狭窄のない例では, ST 低下の場合でも冠攣縮が誘発されていると考えてよいであろう.

Yasue ら⁶⁾は安静時の冠攣縮発作のみならず, 運動負荷による冠攣縮誘発にも日内変動があり,

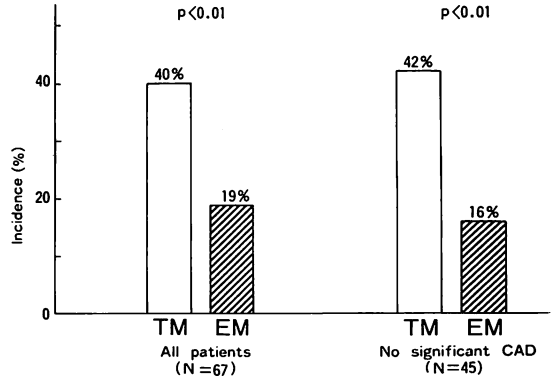


Fig. 3. Comparison of ST depression during exercise between TM and EM.

Abbreviations are the same as in Fig. 2.

早朝の方が昼間よりも誘発率が高いと報告している. 本報告では, 両運動法ともに同じ誘発率であるならば, 午前中施行された EM の方が, 午後に行なわれた TM より冠攣縮誘発率は高いはずである. それにもかかわらず EM は TM に比べ, 誘発率が有意に低かった. もし同じ時間帯に両検査を施行していれば, さらに大きなコントラストが得られたと思われる.

運動負荷による冠攣縮誘発において, 最大負荷量がたとえ同じであっても, 最初の運動負荷量(両運動負荷の stage 1)が大きいと冠攣縮が誘発されるが, 小さいと誘発されないこと(warm-up phenomenon)が報告されている⁷⁾. しかし, 本報告の EM の stage 1 は 50 W, TM の stage 1 は速度 1.7 mph, 傾斜度 10% で, 両運動において steady state に達したときの分時酸素摂取量はほとんど差がないとされており⁸⁾, 両運動負荷試験の成績の比較に warm-up phenomenon の影響はないと思われる.

EM で TM よりも冠攣縮誘発率が低い理由は過去に論じられておらず, その機序は不明であるが, まず第一に両方法における運動時の自律神経緊張度の差が考えられる. 冠攣縮がアセチルコリンの冠動脈内注入により誘発されるように⁹⁾, この攣縮に副交感神経刺激が深く関与していること

はよく知られている。心臓における副交感神経の緊張度は、主に右房にある心肺受容体からの求心性神経により調節される¹⁰⁾。一般に、dynamic exerciseの方が、static exerciseより muscle pumpの働きにより静脈灌流が多く、その結果、右房の心肺受容体からの信号は多くなり、副交感神経の緊張度が高まると考えられている¹⁰⁾。したがって、運動時の副交感神経の緊張度は、static exerciseの要素を含むEMにおいて、TMより低いと考えられる。

また一方、運動時の交感神経の緊張度は、static exerciseの要素をもつEMにおいて、活動筋に捕捉された代謝産物による chemoreceptorからの信号の分だけ高くなると考えられる¹⁰⁾。交感神経受容体には、 α 、 β の2種類があり、Yasueら^{5,6)}は運動による冠攣縮誘発により、冠攣縮が α 遮断薬により抑制され、 β 遮断薬により増強されることを、またVedernikov¹¹⁾は、急死したヒトの冠動脈標本を用い、 α 遮断薬はカテコールアミンによる冠動脈収縮を抑制し、 β 遮断薬は高濃度カテコールアミンによる冠動脈拡張を抑制することを証明している。すなわち、冠攣縮は α 受容体の刺激により誘発され易く、 β 受容体刺激により抑制される傾向に傾くことになる。Robertsonら¹²⁾は、dynamic exerciseであるTMではアドレナリンとノルアドレナリンがほぼ等倍に増えるのに比し、static exerciseであるハンドグリップでは、アドレナリンの増加率がノルアドレナリンのそれを上回ることを報告している。薬理学的には、アドレナリン、ノルアドレナリンはいずれも両受容体に親和性をもつが、ノルアドレナリンがより α 受容体に親和性が強いのに比し、アドレナリンは同等の親和性をもつ。Static exerciseの要素を含むEMでは、TMに比し、 β 受容体を介して冠動脈は拡張する傾向があり、冠攣縮が生じにくくなったものと考えられた。

その他、運動時の血行動態の差異も、生じた冠攣縮を修飾し、両運動における冠攣縮誘発率の差に関与している可能性が考えられる。すなわち、

EMではTMに比べ、運動時の血圧は有意に高く、心拍数は有意に少であったので、左室拡張期に差がないと仮定すれば、EMで冠灌流圧が高く保たれ、拡張期時間の比率が大きくなり、心筋虚血をより減少させる方向へ働いたと推察された。

結 語

運動負荷による冠攣縮誘発は、static exerciseの要素を含む自転車エルゴメーターによるよりも、dynamic exerciseであるトレッドミル運動負荷法でその誘発率が高い。その原因として運動負荷時の自律神経緊張度と冠灌流の差異が考えられた。

要 約

トレッドミル運動負荷(TM)と自転車エルゴメーター運動負荷(EM)では、運動時の心血管反応に差があり、冠攣縮誘発に異なった成績を残す可能性がある。この問題を検討するため、冠動脈造影時、エルゴノヴィン静注またはアセチルコリン冠注で冠攣縮を証明し得た冠攣縮性狭心症67例全例に、無投薬下で、同一日にTM、EM両運動負荷試験を施行し、ST変化について比較した。両方法ともに多段階自覚的的最大運動負荷法とし、EMは午前、TMは午後施行した。

1. 最大運動時の rate-pressure product は TM と EM で差はなかったが、収縮期血圧は EM で有意に大きく ($p < 0.01$)、心拍数は TM で有意に大きかった ($p < 0.01$)。最大運動時拡張期血圧は、EM で有意に大きかった ($p < 0.05$)。

2. ST 上昇誘発は TM で 19%、EM で 9% と TM で有意に高かった ($p < 0.05$)。

3. ST 低下誘発率は TM で 40%、EM で 19% と TM で有意に高かった ($p < 0.01$)。有意冠狭窄のない群でも、ST 低下誘発率は TM で 42%、EM で 16% と TM で有意に高かった ($p < 0.01$)。

運動による冠攣縮誘発率は、TMのほうがEM

より高い。その機序は不明であるが、運動時の自律神経緊張度および冠灌流の差違がその一因として想定される。

文 献

- 1) Chaitman BR, Waters DD, Thérroux P, Hanson JS: S-T segment elevation and coronary spasm in response to exercise. *Am J Cardiol* **47**: 1350-1358, 1981
- 2) MacAlpin RN: Contribution of dynamic vascular wall thickening to luminal narrowing during coronary arterial constriction. *Circulation* **61**: 296-301, 1980
- 3) Freedman B, Richmond DR, Kelly DT: Pathophysiology of coronary artery spasm. *Circulation* **66**: 705-709, 1982
- 4) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Hyon H, Nishida S, Horie M: Comparison of coronary arteriographic findings during angina pectoris associated with S-T segment elevation or depression. *Am J Cardiol* **47**: 539-546, 1981
- 5) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S: Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: Effects of various drugs. *Am J Cardiol* **43**: 647-652, 1979
- 6) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S: Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: Role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* **59**: 938-948, 1979
- 7) MacAlpin RN, Kattus AA, Alvaro AB: Angina pectoris at rest with preservation of exercise capacity: Prinzmetal's variant angina. *Circulation* **47**: 946-958, 1973
- 8) Sotobata I, Shino T, Kondo T, Tsuzuki J: Work intensities of different modes of exercise testings in clinical use. *Jpn Circ J* **43**: 161-169, 1979
- 9) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: Possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* **74**: 955-963, 1986
- 10) Shepherd JT: Circulatory response to exercise in health. *Circulation* **76** (Suppl): VI-3-VI-10, 1987
- 11) Vedernikov YP: Mechanisms of coronary spasm of isolated human epicardial coronary segments excised 3 to 5 hours after sudden death. *J Am Coll Cardiol* **8**: 42A-49A, 1986
- 12) Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation* **59**: 637-643, 1979