

心筋梗塞患者に対する運動療法の効果：心筋 SPECT による評価

Cardiac rehabilitation in patients with acute myocardial infarction: Assessments with Tl-201 myocardial scintigraphy

久保 博
矢野 仁雄
長谷川典昭
大蔵 勝弥
長谷 弘記
平井 寛則
石田 恵一
矢吹 壮
町井 潔

Hiroshi KUBO
Kimio YANO
Noriaki HASEGAWA
Katsuya OKURA
Hiroki HASE
Hironori HIRAI
Keiichi ISHIDA
So YABUKI
Kiyoshi MACHII

Summary

The effects of exercise training on myocardial perfusion during the first 3 months after acute myocardial infarction (AMI) were assessed by exercise myocardial scintigraphy and fibrinolytic examinations. Symptom-limited treadmill exercise with thallium-201 myocardial single photon emission CT (SPECT) and fibrinolytic examinations (tissue plasminogen activator antigen: tPA, plasminogen activator inhibitor-1 antigen: PAI-1) were performed 2 and 14 weeks after AMI in 13 patients with exercise training and in 12 patients without exercise training. For quantitative analysis, counts of region of interest in the infarct area and normal reference area were calculated on a polar map obtained from myocardial SPECT. Severity of the hypoperfused myocardium was determined as an initial percent uptake (%IU) and a delayed percent uptake (%DU). The difference (%DU - %IU) was defined as a parameter of residual ischemia in the infarct area (%redistribution: %RD).

Total treadmill exercise duration according to the Bruce protocol increased significantly in the training group (351 ± 89 to 431 ± 118 sec, $p < 0.01$); whereas, there was no significant change in the non-training group (340 ± 95 to 356 ± 123 sec). In the training group the pressure-rate product and %DU increased significantly (225 ± 55 to 259 ± 58 mmHg·beats/min $\times 100$, 59 ± 19 to $65 \pm 20\%$, $p < 0.01$, respectively), and %RD decreased significantly (8.8 ± 6.7 to $4.8 \pm 4.5\%$, $p < 0.01$), but there was no significant change in the non-training group (231 ± 89 to 240 ± 86 mmHg·beats/min $\times 100$, 56 ± 17 to $57 \pm 12\%$ and 7.4 ± 5.5 to $6.2 \pm 6.5\%$, respectively). There was no significant change in tPA antigen after 12 weeks in either group. The PAI-1 antigen decreased significantly in the training group (36 ± 24

東邦大学医学部 第三内科
東京都目黒区大橋 2-17-6 (〒153)

The Third Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Ohashi 2-17-6, Meguro-ku, Tokyo 153

Received for publication January 25, 1991; accepted March 30, 1991 (Ref. No. 38-253)

to $26 \pm 16 \text{ ng/ml}$, $p < 0.05$), but not in the non-training group (39 ± 28 to $42 \pm 18 \text{ ng/ml}$). The decreased PAI-1 levels with training had a linear relationship to the increased %DU in the training group.

Higher levels of PAI-1 antigen after AMI may interfere with the natural thrombolytic process. Exercise training could decrease PAI-1 levels and improve hemostatic change after AMI. These findings indicate that AMI hemostasis improves with exercise training, which may have beneficial effects on the myocardial perfusion.

Key words

Acute myocardial infarction Cardiac rehabilitation Tissue plasminogen activator Plasminogen
activator inhibitor-1 TI-201 myocardial scintigraphy

はじめに

急性心筋梗塞回復期の運動療法による心臓への直接効果, すなわち心機能, 心筋灌流への効果に関しては多方面からの検討¹⁻⁷⁾がなされているが, 一定の見解に至っていない。その理由としては, 心臓への直接効果の機序が明らかでないことや, 急性心筋梗塞回復期では特別な運動療法を施行しなくとも, 自然な経過の中で, 心機能や心筋灌流の改善を認められる症例もある⁸⁾ことなどが挙げられる。

我々は急性心筋梗塞回復期の運動療法施行症例を心筋灌流を反映する心筋シンチグラムを用いて, 未施行症例と対比するとともに, 運動療法による線溶系の変化に着眼し, tissue plasminogen activator (tPA) 抗原, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 抗原と心筋シンチグラム所見との関連を検討した。

対 象

対象は急性心筋梗塞発症 2 週後より運動療法を開始した 13 例 (男性 8 例, 女性 5 例, 年齢 61 ± 12 歳) である。これと同じ時期に入院した急性心筋梗塞症例で, 特別な運動療法を施行しなかった 12 例 (男性 7 例, 女性 5 例, 年齢 60 ± 14 歳) を対照とした。心筋梗塞の急性期に血栓溶解療法, 冠動脈形成術, AC バイパス術を施行した症例, 重篤な合併症を認めた症例は除外した。

冠塞発症 2~4 週後に冠動脈造影を施行し, 冠

動脈の狭窄度を AHA の基準⁹⁾に従い計測した。運動療法群では完全あるいは亜完全閉塞 6 例, 75% 以上 95% 以下の狭窄 2 例, 75% 未満の狭窄は 5 例で, このうち Cohn II 度以上の側副血行路¹⁰⁾を認めた症例は 2 例であった。対照群では, 完全あるいは亜完全閉塞 7 例, 75% 以上 95% 以下の狭窄 1 例, 75% 未満の狭窄は 4 例で, このうち Cohn II 度以上の側副血行路を認めた症例は 3 例であった (Table 1)。

Table 1. Clinical characteristics of patients

	Rehabilitation	Control	p value
Number	13	12	
Sex			n.s.
Male	8	7	
Female	5	5	
Age (years)	61 ± 12	60 ± 14	n.s.
Site of infarction			n.s.
Anterior	9	9	
Inferior	4	3	
CAG			
Stenotic ratio (%)			n.s.
99~100	6	7	
75~95	2	1	
0~50	5	4	
Collateral			n.s.
Grade II or III	2	3	
Grade 0 or I	4	4	

The stenotic ratio was determined by the AHA criteria. Grade of collateral circulation was determined according to the Cohn's criteria.

CAG=coronary angiography.

方 法

運動療法は、梗塞発症 2 週後に施行した運動負荷試験の結果に基づき、最大心拍数の 60~80% 強度で、1 週間に 4 日以上、30 分間程度持続させる運動処方を基本とし、入院中は監視下でトレッドミルを用い、退院後は非監視下での歩行訓練を合わせ 12 週間行なった。運動処方、運動療法施行期間中に行なった運動負荷試験の結果により適宜変更した (Fig. 1)。

運動負荷試験は、トレッドミルを使用して Bruce のプロトコルに従って行ない、運動負荷時間 (ED)、最大負荷時の pressure-rate product (PRP) を梗塞発症 2 週後と 14 週後に比較した。運動負荷中止基準は、胸痛、2 mm 以上の ST 偏位、拡張期血圧 120 mmHg 以上、または症候限界性とした。

運動負荷試験終了約 10 分後に、TI-201 心筋シンチグラムの初期像 (initial image) を、4 時間後に遅延像 (delayed image) を撮像した。データ収集は、低エネルギー汎用コリメーターを装着した回転型ガンマカメラ (島津製 ZLC75) を用い、シンチパック 7200 とオンラインで接続して行なった。短軸断層像から polar map を作製したが、あらかじめ健常人より求めておいた平均-標準偏差 (mean-SD) 以下の関心領域 (ROI) を、梗塞発症 2 週後の polar map の initial image に設定した。さらに、この最初に設定した ROI を、2 週後の delayed image, 14 週後の initial image および delayed image の polar map に重ね合わせた。各々の polar map で ROI と正常領域とのカウント

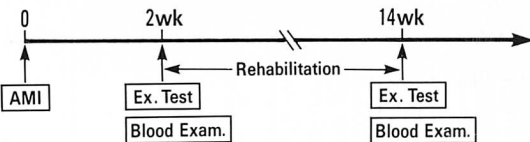


Fig. 1. Rehabilitation and examination program. AMI=acute myocardial infarction; Ex. test=treadmill exercise test; wk=weeks.

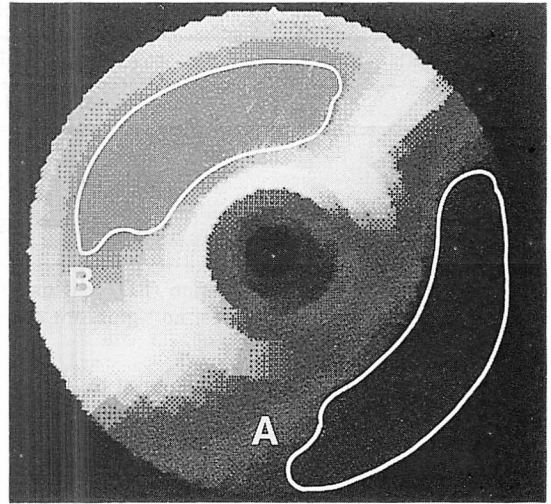


Fig. 2. Region of interest (ROI) on a polar map display.

$$Tl\text{-uptake ratio (\%)} = \frac{A}{B} \times 100$$

比を%表示し、regional uptake ratio とした (Fig. 2)。Regional uptake ratio は、initial image からの initial uptake (%IU) と、delayed image からの delayed uptake (%DU) の各々で求め、その差 (%DU-%IU) を %redistribution (%RD) とした。本研究では、このうち %DU と %RD を梗塞発症 2 週後と 14 週後で比較した。%DU, %RD 各々の 2 週後と 14 週後の差を 2 週後の数値で除した値をそれぞれ ΔDU, ΔRD とした。

tPA 抗原, PAI-1 抗原は酵素抗体 (ELISA) 法により測定し、梗塞発症 2 週後と 14 週後を比較した。tPA, PAI-1 各々の 2 週後と 14 週後の差を 2 週後の数値で除した値をそれぞれ ΔtPA, ΔPAI-1 とした。

統計学的処理: 有意差検定には、Student's t-test を用い、有意水準を危険率 5% 未満とした。

結 果

1. 運動耐容能

運動負荷時間 (ED) は、運動療法群では梗塞発症 2 週後の 351±89 秒から、14 週後の 431±118

Table 2. Maximal treadmill exercise data 2 and 14 weeks after infarction

	Rehabilitation (n=13)			Control (n=12)		
	2 weeks	14 weeks	p value	2 weeks	14 weeks	p value
Treadmill						
ED (sec)	351±89	431±118	<0.01	340±95	356±123	n.s.
PRP ($\frac{\text{mmHg}\cdot\text{beats}}{\text{min}}\times 100$)	225±55	259±58	<0.01	231±89	240±86	n.s.

Total treadmill exercise duration (ED) and maximal pressure-rate product (PRP) increased significantly in the rehabilitation group; whereas, no significant change was observed in the control group.

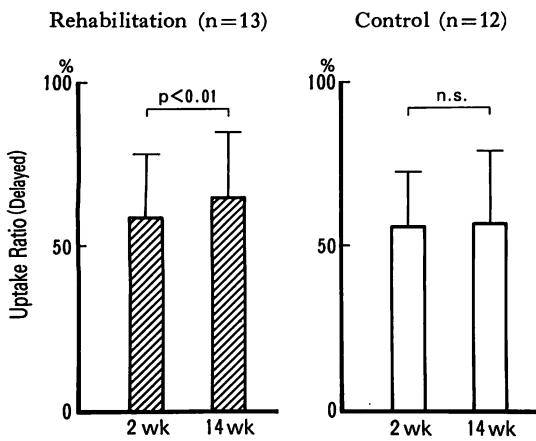


Fig. 3. Changes in regional Tl-uptake ratio of the delayed image (%DU) 2 and 14 weeks after infarction.

%DU increased significantly in the rehabilitation group (left); whereas, no significant change was observed in the control group (right).

秒へと有意 ($p<0.01$) に延長したが, 対照群では有意な変化を認めなかった (Table 2). 最大負荷時の pressure-rate product (PRP) は, 運動療法群では 2 週後の 225 ± 55 (mmHg·beats/min×100) から 14 週後の 259 ± 58 へと有意 ($p<0.01$) に増加したが, 対照群では有意な変化を認めなかった (Table 2).

2. Tl-201 心筋 SPECT

%DU は, 運動療法群では 2 週後の $59\pm 19\%$ から 14 週後の $65\pm 20\%$ へと有意 ($p<0.01$) に増加したが, 対照群では $56\pm 17\%$ から $57\pm 22\%$ と

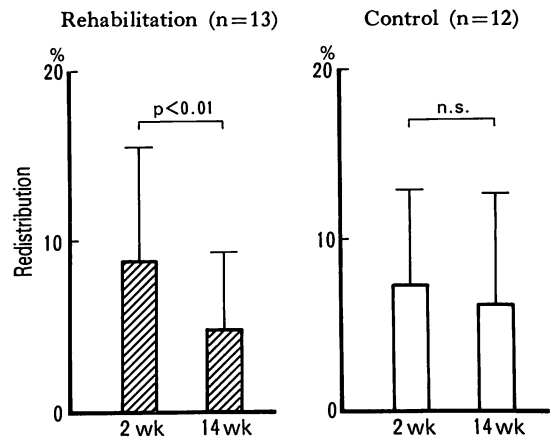


Fig. 4. Changes in percentage of redistribution (%RD) 2 and 14 weeks after infarction.

%RD decreased significantly in the rehabilitation group (left); whereas, no significant change was observed in the control group (right).

有意な変化を認めなかった (Fig. 3). %RD は, 運動療法群では 2 週後の $8.8\pm 6.7\%$ から 14 週後の $4.8\pm 4.5\%$ へと有意 ($p<0.01$) に減少したが, 対照群では $7.4\pm 5.5\%$ から $6.2\pm 6.5\%$ と有意な変化を認めなかった (Fig. 4).

3. 線溶系

tPA 抗原は, 運動療法群では 2 週後の 3.9 ± 1.2 ng/ml から 12 週後には 4.2 ± 1.4 ng/ml, 対照群では 4.0 ± 1.3 ng/ml から 3.9 ± 1.5 ng/ml と, 両群ともに有意な変化を認めなかった (Fig. 5). PAI-1 抗原は, 運動療法群では 2 週後 36 ± 24 ng/ml から 14 週後 26 ± 16 ng/ml と有意 ($p<0.05$)

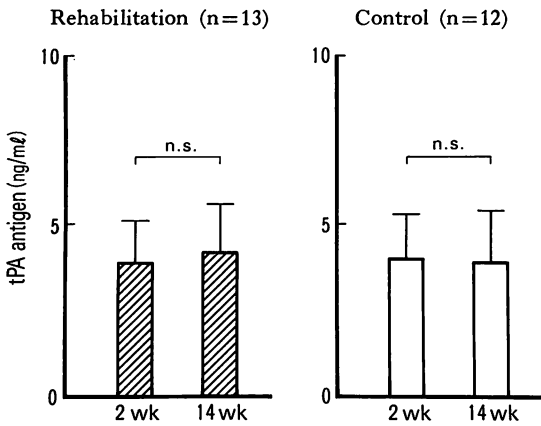


Fig. 5. Changes of tissue plasminogen activator (t-PA) antigen 2 and 14 weeks after infarction.

There was no significant change in t-PA antigen after 14 weeks in both groups.

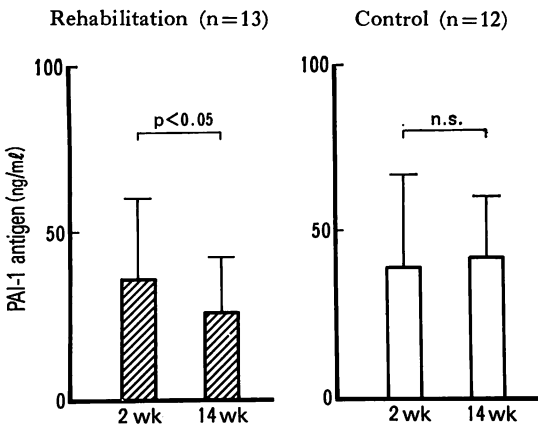


Fig. 6. Changes in plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen 2 and 14 weeks after infarction.

PAI-1 antigen decreased significantly in the rehabilitation group (left); whereas, no significant change was observed in the control group (right).

に減少したが、対照群では 39 ± 28 ng/ml から 42 ± 18 ng/ml と、有意な変化を認めなかった (Fig. 6).

4. 心筋 SPECT と線溶系の関係

Δ DU, Δ RD, Δ tPA, Δ PAI-1, 4 因子の相関で

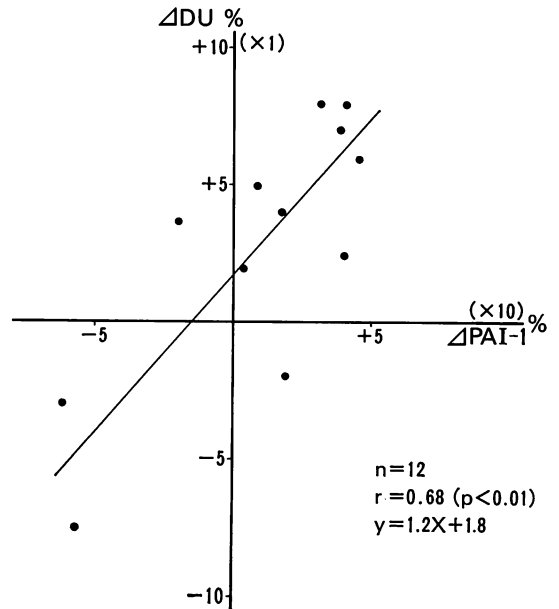


Fig. 7. Correlation between the decreased plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) antigen and the increased percentage of delayed Tl-uptake (%DU) after 14 weeks in the rehabilitation group.

There was significant correlation between the decreased PAI-1 antigen and the increased ratio of %DU.

Δ DU=increased percentage of delayed Tl-uptake after 14 weeks; Δ PAI-1=decreased percentage of PAI-1 antigen.

は、 Δ DU と Δ PAI-1 とが $r=0.68$ ($p<0.01$) の正相関を示した (Fig. 7).

考 按

虚血性心疾患に対する運動療法の末梢性効果を肯定する意見は多い^{11,12)}。これは骨格筋細胞内のミトコンドリアの増加¹³⁾、酸素適応による骨格筋の代謝効率の改善¹⁴⁾、反射性交感神経緊張度の低下による末梢循環動態の改善¹⁵⁾などによるとされている。本研究で運動耐容能の指標とされる ED, と pressure-rate product がともに運動療法後に増加したことは、末梢性効果によると考えられる。しかし、心臓への直接の効果に関しては、動

物実験で myocardial capillary, myocardial vascularity, 側副血行路の増加が認められている¹⁶⁻¹⁸⁾ものの, ヒトでは否定的^{19,20)}であり, 見解が分かっている. この点は臨床的には, 心エコー図¹⁾, RI angio²⁾, X 線左室造影^{3,4)}による左室機能, TI 心筋シンチグラム⁵⁻⁷⁾による心筋灌流量の面から検討されている. 本研究では, TI 心筋シンチグラフィによる評価を試みた. この評価法に関して, Verani ら⁵⁾は, 運動療法の効果は認められなかったとしているが, 一方, Schular ら⁶⁾は, 虚血領域での改善はあるとしている. また, Froelicher ら⁷⁾は狭心症のある症例は改善するものの, ない症例は改善しないと報告している. 運動療法により心筋灌流量が改善するという報告では, 虚血心筋の回復により, 心臓への直接効果が得られたためと解釈している. 本研究において, 虚血の指標とされる %RD が運動療法群では 14 週後に改善したのに対し, 対照群では有意な変化を認めなかったことは, これらの報告と一致する所見である.

急性心筋梗塞回復期の運動療法に関して, Hung ら²¹⁾は, 運動療法群と対照群の 6 ヶ月後の心筋シンチグラム所見に差はなかったと報告しているが, 本研究では発症 2 週後から開始した運動療法により, 改善が認められている. この差の生じた理由は, Hung らの報告が視覚的な定性評価であり, 梗塞領域の虚血の評価に留まったのに対して, 本研究は虚血の判定のみならず梗塞領域を定量化して比較したことに起因していると考えられる.

また, Buda ら⁸⁾は, 発症 3 週と 3 ヶ月後の心筋シンチグラム所見を比較して, 急性心筋梗塞回復期の経過の中で, 自然にシンチグラム所見の改善する症例があることを指摘している. 本研究ではこの点を踏まえ, 特別な運動療法を施行せずに自然経過を観察した対照群との比較を行なったが, Buda らの報告と異なり, 対照群全体では, 心筋虚血, 心筋灌流量の改善を認めなかった. しかし, この中には僅かではあるが改善を認めた症例

も含まれており, 急性心筋梗塞の運動療法の効果を評価する上で注意を要すると考えられる. これに対して運動療法群では, シンチグラム所見の改善が認められたことから, 心臓への直接効果が運動療法により得られたと考えられる.

虚血性心疾患患者では, 健常人と比較して, 線溶能が低下した状態にあることが以前より報告されている²²⁾が, その中で, 線溶活性の低下と PAI-1 活性の亢進の関連も指摘されている²³⁻²⁵⁾. また, tPA 抗原は高いが PAI-1 抗原も高いため, tPA 活性は低いこともであるとされている^{26,27)}. 特に心筋梗塞では急性期とそれに引き続く回復期に PAI-1 抗原が高いと言われており²⁸⁻³⁰⁾, 急性心筋梗塞回復期では PAI-1 抗原が高値のため, tPA 活性が抑制されていることは十分に予測される. Estellés ら²⁶⁾は, 急性心筋梗塞回復期 6 ヶ月を観察し, PAI-1 抗原, PAI-1 活性は運動療法を施行した患者では低下傾向にあるが, 未施行の患者では高いと報告している. 本研究では, tPA 抗原に変化は認められなかったが, PAI-1 抗原は運動療法により減少しており, その結果として線溶活性が高まったと推測される.

さらに, 心筋 SPECT 所見と tPA, PAI-1 抗原の経時的変化の関連を検討したところ, PAI-1 の減少率と心筋灌流の改善率に相関が認められた. このことから心筋灌流量の改善, すなわち心臓への直接効果の原因の一つとして, PAI-1 抗原の減少を挙げることができる. 急性心筋梗塞回復期における高レベルの PAI-1 は, 線溶活性を低下させ, 自然の血栓溶解過程を阻害している可能性もある. これに対して運動療法は PAI-1 抗原を減少させ, 線溶活性を高める効果があると考えられる.

急性心筋梗塞回復期に tPA 活性が低値の症例は, 高値の症例に比較して再梗塞を起こしやすいとする報告がある³¹⁾. これは線溶能の低下が再梗塞を来しやすいことを示唆しているが, 運動療法による PAI-1 抗原の減少は, 心筋梗塞発症後低下した線溶能を回復させ, 冠動脈末梢での再開塞

の予防や、再灌流を促進することが予想される。このことは、心筋灌流に対して有益な効果をもたらすものと考えられる。

結 語

急性心筋梗塞回復期の運動療法により、心筋灌流量の増大—心臓への直接効果—が得られた。その機序として、運動が心筋梗塞後の線溶能を回復させ、さらに心筋灌流量を増大させる可能性をもつことが推測された。

要 約

急性心筋梗塞回復期の運動療法による心筋灌流への効果を Tl 心筋シンチグラム (SPECT) により評価し、またその機序の解明を試みた。

梗塞発症 2 週後より運動療法を開始した 13 例と、特別な運動療法を施行しなかった対照群 12 例に対し、梗塞発症 2 週後、14 週後に SPECT と線溶系検査を行なった。運動負荷試験は、トレッドミルを用い Bruce プロトコールに従って行ない、運動負荷時間、最大負荷時間の pressure-rate product を 2 週後と 14 週後で比較した。心筋 SPECT から polar map を再構成し、定量解析のため梗塞領域に関心領域 (ROI) をとり、この ROI と正常領域とのカウント比を%表示し、初期像 (%IU) と遅延像 (%DU) で計測した。また、%DU と %IU の差を %RD とした。%DU、%RD 各々の 2 週後と 14 週後の差を 2 週後の数値で除した値を Δ DU、 Δ RD とした。線溶系の指標には酵素抗体 (ELISA) 法から測定した tissue plasminogen activator (tPA) 抗原、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 抗原を用いた。tPA、PAI-1 各々の 2 週後と 14 週後の差を 2 週後の数値で除した値を Δ tPA、 Δ PAI-1 とした。

1. 運動負荷時間は、運動療法群では 351 ± 89 秒から 431 ± 118 秒へと延長したが ($p < 0.01$)、対照群では有意な変化を認めなかった。Pressure-rate product は運動療法群では 225 ± 55 mmHg·beats/min $\times 100$ から 259 ± 58 mmHg·beats/min

$\times 100$ へと増加したが ($p < 0.01$)、対照群では有意な変化を認めなかった。

2. %DU は、運動療法群では $59 \pm 19\%$ から $65 \pm 20\%$ に増加したが ($p < 0.01$)、対照群では有意な変化を認めなかった。%RD は、運動療法群では $8.8 \pm 6.7\%$ から $4.8 \pm 4.5\%$ に減少したが ($p < 0.01$)、対照群では有意な変化を認めなかった。

3. tPA 抗原は、運動療法群、対照群ともに有意な変化を認めなかった。PAI-1 抗原は、運動療法群では、 36 ± 24 ng/ml から 26 ± 16 ng/ml に減少したが ($p < 0.05$)、対照群では有意な変化を認めなかった。

4. Δ DU と Δ PAI-1 とは $r = 0.68$ ($p < 0.01$) の正相関を示した。

急性心筋梗塞回復期に行なう運動療法は PAI-1 抗原を低下させ、線溶能を改善すると同時に、心筋灌流に対しても有益な効果を与える可能性が推測された。

文 献

- 1) Ehsani AA, Martin WH III, Heath GW, Coyle EF: Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 50: 246-254, 1982
- 2) Cobb FR, Williams RS, McEwan P, Jones RH, Coleman RE, Wallace AG: Effects of exercise training on ventricular function in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 66: 100-108, 1982
- 3) Letac B, Cribier A, Desplanches JF: A study of left ventricular function in coronary patients before and after physical training. *Circulation* 56: 375-378, 1977
- 4) Lee AP, Ice R, Blessey R, Sanmarco ME: Long-term effects of physical training on coronary patients with impaired ventricular function. *Circulation* 60: 1519-1526, 1979
- 5) Verani MS, Hartung GH, Hoepfel-Harris, J, Welton DE, Pratt CM, Miller RR: Effects of exercise training on left ventricular performance and myocardial perfusion in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 47: 797-803, 1981
- 6) Schuler G, Schlierf G, Wirth A, Mautner H-P, Scheurlen H, Thumm M, Roth H, Schwarz F,

- Kohlmeier M, Mehmel HC, Kübler W: Low-fat diet and regular, supervised physical exercise in patients with symptomatic coronary artery disease: Reduction of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* **77**: 172-181, 1988
- 7) Froelicher V, Jensen D, Genter F, Sullivan M, McKirnan MD, Witztum K, Scharf J, Strong ML, Ashburn W: A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* **525**: 1291-1297, 1984
 - 8) Buda AJ, Dubbin JD, MacDonald IL, Strauss HD, Strauss HD, Orr SA, Meindok H: Spontaneous changes in thallium-201 myocardial perfusion imaging after myocardial infarction. *Am J Cardiol* **50**: 1272-1278, 1982
 - 9) AHA Committee Report: A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* **51**: April, 1975
 - 10) Cohn PF, Maddox DE, Holman BL, See JR: Effect of coronary collateral vessels on regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **46**: 359-364, 1980
 - 11) Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO: Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* **64**: 116-1124, 1981
 - 12) Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO: Effect of 12 months of intense exercise training on stroke volume in patients with coronary artery disease. *Circulation* **67**: 1194-1199, 1983
 - 13) Kiessling KH, Piehl K, Lindqvist CG: Effects of physical training on ultrastructural features in human skeletal muscle. *in* Muscle Metabolism During Exercise (ed by Kiessling KH). Plenum, New York, 1971, pp 87-95
 - 14) Holloszy JO: Adaptations of muscular tissue to training. *Prog Cardiovasc Dis* **18**: 445-458, 1976
 - 15) Andersen P, Henriksson J: Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: Adaptive response to exercise. *J Physiol (London)* **270**: 677-690, 1977
 - 16) Leon AS, Bloor CM: The effect of complete and partial deconditioning on exercise-induced cardiovascular changes in the rat. *Adv Cardiol* **18**: 81-92, 1976
 - 17) Wyatt HL, Mitchell J: Influences of physical conditioning and deconditioning on coronary vasculature of dogs. *J Appl Physiol* **45**: 619-625, 1978
 - 18) Eckstein RW: Effect of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. *Circ Res* **5**: 230-235, 1975
 - 19) Ferguson RJ, Petitclerc R, Choquette G, Chanotis L, Gauthier P, Huot R, Allard C, Jankowski L, Campeau L: Effect of physical training on treadmill exercise capacity: Collateral circulation and progression of coronary disease. *Am J Cardiol* **34**: 764-769, 1974
 - 20) Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA: Exercise and human collateralization: An angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* **60**: 114-121, 1979
 - 21) Hung J, Gordon EP, HoustonN, Haskell WH, Goris ML, DeBusk RF: Changes in rest and exercise myocardial perfusion and left ventricular function 3 to 26 weeks after clinically uncomplicated acute myocardial infarction: Effects of exercise training. *Am J Cardiol* **54**: 943-950, 1984
 - 22) Chakrabarti R, Hocking ED, Fearnley GR, Mann RD, Attwell TN, Jackson D: Fibrinolytic activity and coronary artery disease. *Lancet* **11**: 987-990, 1968
 - 23) Estellés A, Tormo G, Aznar J, Espana F, Tormo V: Reduced fibrinolytic activity in coronary heart disease in basal conditions and after exercise. *Thromb Res* **40**: 373-383, 1985
 - 24) Paramo JA, Colucc M, Collen D: Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. *Br Med J* **291**: 573-574, 1985
 - 25) Hamsten A, Wiman B, Faire U, Blombäck M: Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* **313**: 1577-1563, 1985
 - 26) Estellés A, AZnar J, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Espana F: Influence of a rehabilitation sports programme on the fibrinolytic activity of patients after myocardial infarction. *Thromb Res* **55**: 203-212, 1989
 - 27) Angleton P, Chandler WL, Schmer G: Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation* **79**: 101-106, 1989
 - 28) Nilsson TK, Johnson O: The extrinsic fibrinolytic system in survivors of myocardial infarction. *Thromb Res* **48**: 621-630, 1987
 - 29) Verheugt FWA, Cate JW, Sturk A, Imandt L, Verhorst PMJ, Eenige MJ, Verwey W, Roos JP: Tissue plasminogen activator activity and inhibition in acute myocardial infarction and angiogra-

- phically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* **59**: 1075-1079, 1987
- 30) Hamsten A, Blombäck M, Wiman B, Svensson J, Szamosi A, Faire U, Mettinger L: Haemostatic function in myocardial infarction. *Br Heart J* **55**: 58-66, 1986
- 31) Gram J, Jespersen J: A selective depression of tissue plasminogen activator (t-PA) activity in euglobulins characterises a risk group among survivors of acute myocardial infarction. *Thromb Haemost* **57**: 137-139, 1987