

本態性低血圧症の心機能に関する研究

—交感神経 α_1 受容体・ β 受容体

刺激薬に対する反応性—

奈良県立医科大学第1内科学教室

松本善孝

MECHANOCARDIOGRAPHIC STUDY ON ESSENTIAL HYPOTENSION: EFFECTS OF SYMPATHETIC α_1 -AND β -RECEPTOR STIMULANTS

YOSHITAKA MATSUMOTO

The First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received July 31, 1992

Summary: In order to evaluate the cardiovascular function of patients with essential hypotension, systolic time intervals (STI) in 25 essential hypotensives (Group EH) and 100 healthy adults (Group C) were measured. There were no differences in STI between Group EH and Group C. Furthermore, methoxamine or isoproterenol was intravenously administered in 15 essential hypotensives (Group L), and 10 healthy volunteers (Group N) for further evaluation of cardiovascular function. Left ventricular ejection time (LVET) of Group L was significantly prolonged and LVET/PEP (PEP; pre-ejection period) of Group L was elevated compared to those of Group N by infusion of methoxamine, suggesting that cardiac pump function may be accelerated in Group L. When isoproterenol was loaded, LVET of Group N was shortened but LVET of Group L was not changed. The effect of methoxamine on cardiovascular function in Group L may be due to augmentation of contractility of myocardium rather than constriction of resistant vessels through α_1 receptor.

Index Terms

cardiovascular function, essential hypotension, isoproterenol, mechanocardiogram, methoxamine

はじめに

本態性低血圧症(以下本低症と略す)は、健康者の3~7%とされており、緒方¹⁾が奈良県下農山村域で実施した40歳以上住民の成人病検診では、最大血圧109 mmHg以下のものが6.4%を占めていた。一般に、本低症は疾患というより体質的な症候で、統計的にも低血圧者の方が正常血圧者より長寿であるとされており、緒方¹⁾、福井ら²⁾も上記の成人病検診成績において低血圧者

の心電図異常が血圧正常者よりも明らかに低率であったと報告している。検診で発見される低血圧者の大部分は無自覚・無症状であり、治療を必要としないが、日常の診察において精神神経症状・循環器症状・胃腸症状などの愁訴をもって受診してくる症例の中にも低血圧者は意外に多く、臨床医がその頑固で多様な愁訴の対策に悩まされることが少なくない。

本低症は体質的なもののほかに、成因が明らかにされていないものを含んでおり、今日なお不明の点が多い。

一般に血圧を左右する因子として、心筋収縮力、循環血液量、血管抵抗、血管の弾力性および血液の粘稠度さらに自律神経や中枢神経の関与もきわめて重要と考えられており³⁾、自律神経機能検査法として、adrenaline, pilocarpine, atropine, mecholyl, noradrenalineなどの薬剤負荷試験が行われている⁴⁾。

著者は本低症の心脈管機能特性の一端を明らかにする目的で、本低症者を対象とし、心機図法を用いてその心機能を検討した。さらに、交感神経 α_1 受容体刺激薬および β 受容体刺激薬による心脈管機能の変化と、さらに等尺性運動負荷がその変化におよぼす影響についても観察し、本低症における心脈管機能特性の解明とともに本低症治療薬の選択についても検討を加えた。

対象および方法

1. 対象

(1)本低群(EH群)

不定愁訴をもって奈良県立医科大学第1内科外来に受診し、最大血圧が110 mmHg未満であったものの中から、身体所見に明らかな異常が認められず、尿検査、末梢血液検査、血沈、血液生化学検査、血清蛋白分画、CRP、胸部X線像などに異常所見のなかったもの25例を選び、本低症の安静時心機能特性を評価するための対象とした(Table 1)。

EH群の測定値の評価には、著者ら⁵⁾が、16歳から33歳、平均23歳の健常者100例(男性60例、女性40例)について測定した教室の心機図正常値を用いた。

(2)薬剤負荷試験の対象

低血圧群(L群)：EH群の症例の中から、methoxamine負荷試験に15例(Lmet群)、isoproterenol負荷試験に15例(Liso群)を選んだ。

正常血圧(対照)群(N群)：methoxamine負荷試験用対照(Nmet群)を10例、isoproterenol負荷試験用対照(Niso群)を10例とした。いずれも、なんら愁訴のない普通勤務者で呼吸器・循環器疾患の既往がなく、身体所見・血液・胸部X線像・心音図に異常のなかった健常者である。

薬剤負荷試験の対象(L群の低血圧者およびN群の正常血圧者)を選択するにあたっては、使用する薬剤の作用、薬剤負荷試験の意義・方法、被験者に生じる可能性のある症状、安全性などについて説明したうえ、本人の自由意志による承諾を得た。

2. 心機図記録法

防音室において被験者を30分以上安静にさせたのち、左半側臥位にして、半呼吸で呼吸を停止し、心電図、心

Table 1. Age and sex distributions of subjects

Age	Sex	Group				
		EH	Met		Iso	
			Lmet	Nmet	Liso	Niso
10—19	M	0	0	0	0	0
	F	2	0	0	0	0
20—29	M	5	3	3	3	3
	F	2	3	2	1	0
30—39	M	5	4	2	3	2
	F	1	1	1	1	2
40—49	M	6	2	1	5	3
	F	4	2	1	2	0
Total	M	16	9	6	11	8
	F	9	6	4	4	2
	M+F	25	15	10	15	10

Abbreviations; EH; essential hypotension group, Met; methoxamine infusion group involving hypotensives (Lmet) and normotensives (Nmet), Iso; isoproterenol infusion group involving hypotensives (Liso) and normotensives (Niso).

音図および総頸動脈波の同時記録を行った。

心電図(ECG)：原則としてII誘導を記録した。

心音図(Phonocardiogram; PCG)：I音とII音が明瞭に記録できる部位(通常胸骨左縁第3あるいは第4肋間)に加速度型マイクロフォンMA-250(フクダ電子製)を両面テープで固定し、低音および中音で記録した。

総頸動脈波(Carotid pulse wave; Car)：ビックアップTY-302(フクダ電子製)を右側総頸動脈に当て、自在支持装置により固定して記録した。

記録装置：MCM8000シリーズ(フクダ電子製)を用い、紙送り速度毎秒100 mmで描記した。

3. 測定項目および計測法

(1)心拍数(HR)

有効心拍数を得るため、Carの連続5拍動の間隔から測定した。

(2)血圧

右側上腕で最大血圧(SBP)、最小血圧(DBP)を測定し、平均血圧(MBP)は $[DBP + \text{脈圧} / 3]$ として算出した。最小血圧はSwan第5点とした。

(3)心収縮期時相(Systolic time intervals; STI)

Fig. 1にSTIを計測するための時点と時相を示す。

昇圧期(the second component of isovolumetric contraction; ICT₂)：Hollback & Wolf⁶⁾のDruckanstiegszeit(DAZ)に相当する。I aの開始点からII Aの開始点までの時間(I a-II A)からLVETを差し引いて求めた

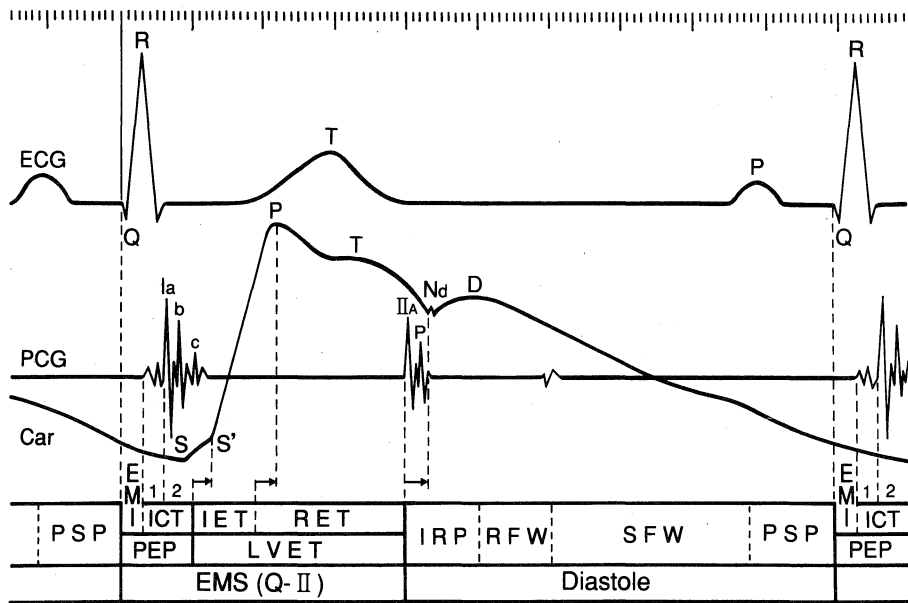


Fig. 1. Schematic representation of mechanocardiogram showing measurements for time intervals.

Abbreviations: PCG; phonocardiogram, Ia; major component of the first heart sound, II_A; aortic component of second heart sound, Car; carotid pulse tracing, S; onset of the upstroke of the carotid pulse, S'; true onset of the upstroke of the carotid pulse, P; percussion wave of the carotid pulse, T; tidal wave of the carotid pulse, Nd; diastolic notch, D; diastolic wave, PSP; pre-systolic phase, EMS; electro-mechanical systole, PEP; pre-ejection period, EMI; electro-mechanical interval, ICT; isovolumetric contraction time, LVET; left ventricular ejection time, IET; isotonic ejection time, RET; reduced ejection time, IRP; isovolumetric relaxation period, RFW; rapid filling wave, SFW; slow filling wave.

(I a-II A-LVET).

前駆出時間(pre-ejection period; PEP)：心電図QからII A 開始点までの時間(Q-II A)からLVETを差し引いて求めた(Q-II A-LVET)。

左室駆出時間(left ventricular ejection time; LVET)：Car 上昇脚の真の立ち上がり点(S')から切痕(Nd)までの時間を計測した(S'-Nd)。

LVET/PEP：LVET, PEPの各々の計測値より算出した。

計測は連続5心拍について行い、その平均値を求め、msec 単位で表わした。時間間隔のうちHRの影響を受ける項目すなわちICT, PEP, LVETについては、実測値を前報⁵⁾の心拍補正用回帰式により補正した。

4. 負荷試験

観察時間は、前測定のもの、薬剤(methoxamineまたはisoproterenol)負荷11分、さらに後観察5分、計16分とし、薬剤負荷の中間で1分間等尺性握力負荷を実施した。

(1)薬剤負荷法

methoxamine 負荷：methoxamine を5%ブドウ糖に溶かし、8 μg/kg・min の速度で下肢静脈から11分間持続投与した。

isoproterenol 負荷：isoproterenol を5%ブドウ糖に溶かして、0.16 μg/kg・min の速度で下肢静脈から11分間持続投与した。

(2)等尺性運動負荷法

等尺性運動負荷には等尺性握力(isometric handgrip; IHG)負荷法⁷⁾を実施した。すなわち握力計を用いて最大握力を測定したのち、その50%程度の握力で1分間負荷した。

(3)測定・描記の時点

心機図の描記は負荷薬剤投与前、0分(点滴静注開始)、1分、2分、3分、4分、5分(IHG 開始)、6分(IHG 終了)、7分、8分、9分、11分(点滴静注終了)、12分、13分、14分および16分とし、IHG 負荷は5分から6分までの1分間とした(Fig. 2)。血圧測定は各時点の記録

後に行った。

5. 統計学的処理

各群、各時点における集団の測定値はいずれも平均±標準偏差で表わした。同一集団の負荷試験における計測値の経時変化については、負荷前値と各時点の計測値の差の有意性を Student's paired t-test によって検定した。また別の集団の平均値の比較は Student's unpaired t-test によった。

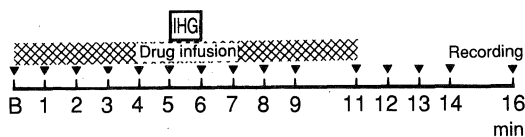


Fig. 2. Time schedule for infusion the drug (methoxamine or isoproterenol), loading the isometric hand grip (IHG) and recording measurements in minutes.

成 績

1. 本低症群の安静時測定値

EH 群 25 例の HR, BP および STI 測定値を Table 2 に示す。HR 66.4±9.1 beats/min, SBP 98.8±7.9 mmHg, DBP 68.2±8.4 mmHg, MBP 78.5±7.6 mmHg, ICT₂ 41.3±9.0 msec, PEP 100.6±9.4 msec, LVET 276.3±12.4 msec および LVET/PEP 2.78±0.33 であった。

これら EH 群における安静時の測定値は、いずれも教室の測定値⁹⁾の正常値と比較して有意の差を示さなかった。

2. methoxamine 負荷試験

Lmet 群 15 例と Nmet 群 10 例の安静時の測定値を Table 3 に、また負荷開始点から 16 分までの測定値の推移を負荷前値との差(変化量 Δ)として Fig. 3,4 に示した。

(1) HR の変化

Nmet 群では HR は比較的速やかに減少して 2 分で

Table 2. Values of measurements obtained from cases of essential hypotension group

No	Age	Sex	HR	SBP	DBP	MBP	ICT ₂	PEP	LVET	LVET/PEP
1	22	M	67	98	72	81	53	98	292	2.98
2	25	M	63	108	80	89	43	98	280	2.85
3	28	M	84	100	70	80	57	114	256	2.20
4	28	M	77	94	62	73	50	110	271	2.45
5	29	M	75	106	80	89	40	97	268	2.91
6	31	M	66	90	60	70	44	96	258	2.69
7	33	M	62	100	64	76	21	80	282	3.50
8	33	M	72	108	66	80	42	105	266	2.53
9	37	M	58	98	78	85	29	89	292	3.26
10	38	M	77	108	70	83	34	125	265	2.50
11	42	M	65	106	74	85	41	91	290	3.17
12	44	M	56	86	54	65	37	107	282	2.66
13	45	M	70	104	76	85	45	116	273	2.35
14	48	M	58	104	72	83	42	98	255	2.63
15	50	M	60	108	80	89	37	95	280	2.95
16	53	M	49	104	70	81	32	99	272	2.76
17	19	F	54	84	62	69	55	16	277	2.43
18	19	F	70	92	60	71	35	101	280	2.77
19	24	F	63	104	64	77	51	98	274	2.79
20	28	F	75	92	64	73	45	100	273	2.73
21	34	F	68	88	50	63	26	89	278	3.12
22	42	F	61	102	68	79	47	109	274	2.53
23	44	F	72	84	58	67	39	93	295	3.17
24	47	F	82	102	72	82	37	94	305	3.26
25	47	F	55	100	80	87	51	116	270	2.36
mean	35.6		66.4	98.8	68.2	78.5	41.3	100.6	276.3	2.78
SD	10.2		9.1	7.9	8.4	7.6	9.0	9.4	12.4	0.33

Abbreviations: HR; heart rate, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, PEP; pre-ejection period, ICT₂; the second component of isovolumetric contraction time "Druckanstiegszeit", LVET; left ventricular ejection time.

Table 3. Values of measurements obtained from groups Lmet and Nmet before methoxamine infusion

[Lmet group]										
No	Age	Sex	HR	SBP	DBP	MBP	ICT ₂	PEP	LVET	LVET/PEP
1	25	M	63	108	80	89	46	97	289	2.85
2	28	M	84	98	70	79	59	113	264	2.20
3	29	M	75	106	80	89	42	96	292	2.91
4	31	M	66	90	60	70	46	95	266	2.69
5	32	M	62	100	64	76	23	79	290	3.50
6	33	M	72	108	66	80	44	104	274	2.53
7	37	M	63	98	76	83	48	101	293	2.78
8	44	M	56	86	54	65	39	106	290	2.66
9	48	M	58	104	72	83	44	97	263	2.63
10	19	F	54	84	62	69	55	112	266	2.48
11	24	F	63	104	64	77	52	94	263	2.79
12	28	F	75	92	64	73	45	97	263	2.73
13	34	F	68	88	50	63	26	85	267	3.12
14	42	F	69	110	80	90	38	92	278	3.00
15	44	F	72	84	58	67	39	89	284	3.17
mean	33.2		66.7	97.3	66.7	76.9	43.1	97.1	276.1	2.80
SD	8.3		8.1	9.3	9.5	9.0	9.5	9.2	12.2	0.31
[Nmet group]										
No	Age	Sex	HR	SBP	DBP	MBP	ICT ₂	PEP	LVET	LVET/PEP
1	25	M	65	114	80	91	58	113	284	2.44
2	26	M	80	146	84	105	41	91	290	3.07
3	26	M	81	136	86	103	35	87	291	3.21
4	27	M	64	116	82	93	32	98	290	2.85
5	29	M	79	114	82	91	48	103	262	2.43
6	30	M	81	112	72	85	46	90	299	3.19
7	30	M	72	120	94	103	57	119	257	2.07
8	41	M	80	112	82	92	48	107	276	2.47
9	44	F	81	116	80	92	49	101	299	2.93
10	47	F	90	112	72	85	41	96	276	2.86
mean	32.5		77.3	119.8	81.4	94.0	45.5	100.5	282.2	2.75
SD	8.2		8.0	11.7	6.4	7.2	8.5	10.3	14.8	0.38

Abbreviations are same as table 2.

5.3±6.6 beats/min の減少を示し(p<0.05), その後さらに減少した. 負荷終了後は軽度回復の傾向を示した. これに対して Lmet 群では Nmet 群よりやや遅れて HR が減少し, 負荷 3 分で 3.2±3.0 beats/min の減少(p<0.05)となり, 以後さらに減少傾向を示した. 両群間を各観察時点で比較すると, 6 分においてのみ, Nmet 群の減少が有意に大であった.

(2) BP の変化

SBP: Nmet 群では, 負荷開始後 1 分から 5 分まで軽度下降, また 6 分から 11 分までは上昇を示したが, いずれも有意の変化ではなかった. 一方, Lmet 群においては, 負荷後徐々に上昇し, 3 分で 3.5±4.8 mmHg の上昇(p<0.05)となり, 負荷中は有意の上昇を続けた. 負荷終了後は, 徐々に回復傾向を示した. 以上 Nmet 群と Lmet

群の間でその変化を比較すると, Lmet 群において変化が大きく 6 分・7 分・9 分にはいずれも有意の差を示した.

DBP: Nmet 群において軽度下降傾向, また Lmet 群では上昇傾向を示したが, いずれも有意の変化ではなかった.

MBP: Nmet 群では, 負荷開始後やや低下傾向を, Lmet 群では逆に上昇傾向を示したが, いずれも有意の変化ではなく, 両群間の比較においても有意の差はなかった.

(3) STI の変化

ICT₂: Nmet 群では, 負荷 2 分から軽度短縮しているが, いずれの観察時点においても有意の変化を示さなかった. Lmet 群では負荷 1 分において 2.3±6.1 msec の

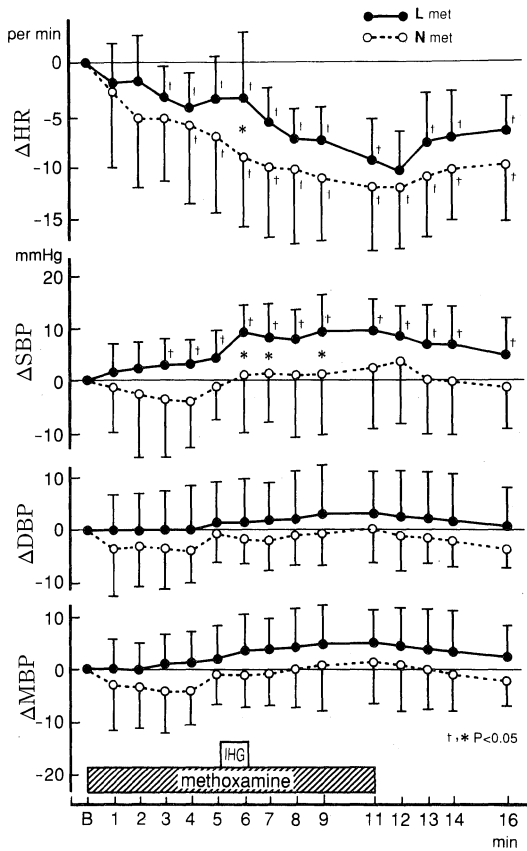


Fig. 3. Changes (Δ) in heart rate and blood pressure due to the methoxamine infusion and isometric handgrip (IHG) exercise. Abbreviations: HR; heart rate, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, MBP; mean blood pressure, Lmet; hypotensives of methoxamine infusion group, Nmet; normotensives of methoxamine infusion group. †; significant at $p < 0.05$ as compared with before methoxamine, *; significant at $p < 0.05$ between Lmet and Nmet.

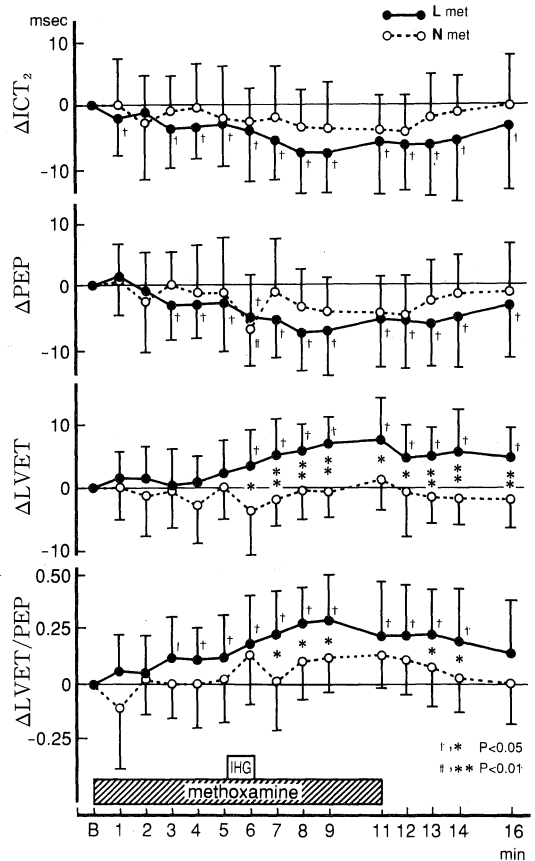


Fig. 4. Changes (Δ) in systolic time intervals due to the methoxamine infusion and isometric handgrip (IHG) exercise. Abbreviations: ICT₂; the second component of isovolumetric contraction time "Druckanstiegszeit", PEP; pre-ejection period, LVET; left ventricular ejection time, Lmet; hypotensives of methoxamine infusion group, Nmet; normotensives of methoxamine infusion group. †; significant at $p < 0.05$ as compared with before methoxamine, *; significant at $p < 0.05$ between Lmet and Nmet, **; significant at $p < 0.01$.

短縮を示し($p < 0.05$), その後もより短縮し, 負荷終了後は回復傾向を示した。またいずれの時点でも両群間に有意の差はなかった。

PEP: Nmet 群では短縮傾向を示したが, 6分のみ 5.9 ± 7.5 msec の短縮を示した($p < 0.01$)。Lmet 群では負荷1分に軽度延長したが, 2分では短縮傾向を, 3分では 3.9 ± 5.8 msec の短縮を示し($p < 0.05$), 以後同程度の短縮が続いた。しかし, いずれの時点でも両群間には有意の差がみられなかった。

LVET: Nmet 群では, 有意の変化を示さなかったが, Lmet 群では5分から延長傾向を示し, 6分では 3.5 ± 6.1 msec と延長した($p < 0.05$)。その後も延長を示し, 負荷終了後はやや回復した。6分から16分までの時点では, 両群間に有意の差が認められた。

LVET/PEP: Nmet 群では負荷1分に減少したが, 3分以後は負荷前値に復した。Lmet 群では1分から増大傾向を示し, 3分では 0.12 ± 0.21 に増大し($p < 0.05$), 以後9分まで漸増した。負荷終了後は回復の傾向

を示した。7分・8分・9分・13分・14分の時点では両群間に有意の差が認められた。

3. isoproterenol 負荷試験

Liso 群 15 例と Niso 群 10 例の安静時の測定値を Table 4 に、また負荷開始点から 16 分までの測定値の推移を負荷前値との差(変化量 Δ)として Fig. 5, 6 に示した。

(1) HR の変化

HR は Niso 群において、負荷により増加し、3 分では HR 6.3 ± 7.0 beats/min の増加を示し ($p < 0.01$)、その後も負荷中は増加傾向を示した。負荷終了後は速やかに負荷前値に復した。また Liso 群も Niso 群と同様の傾向がみられ、1 分で 3.9 ± 6.4 beats/min の増加を示した ($p < 0.05$)。負荷中、いずれの時点でも両群間には有意の

差がなかった。

(2) BP の変化

SBP: Niso 群では、3 分から上昇傾向を示し、6 分には 9.8 ± 10.0 mmHg の上昇を示し ($p < 0.01$)、以後負荷中は 6 分と同程度の上昇が持続した。負荷終了後には速やかに負荷前値に回復した。Liso 群では、2 分から 6 分まで上昇し、負荷終了まで同程度の上昇が続いた。負荷終了後は漸次前値に回復した。いずれの時点でも両群間には有意の差がなかった。

DBP: Niso 群において 1 分で 9.0 ± 11.1 mmHg の下降 ($p < 0.05$)、その後も負荷中はほぼ 1 分と同程度の下降を維持した。負荷終了後は前値に復す傾向を示した。また Liso 群も Niso 群と同様に負荷中は下降し、3 分で 10.5 ± 10.0 mmHg の下降 ($p < 0.05$) を示した。負荷終了

Table 4. Values of measurements obtained from groups Liso and Niso before isoproterenol infusion

[Liso group]										
No	Age	Sex	HR	SBP	DBP	MBP	ICT ₂	PEP	LVET	LVET/PEP
1	22	M	67	98	72	81	56	97	301	2.97
2	28	M	77	94	62	73	53	110	280	2.45
3	31	M	64	108	60	76	35	89	282	3.04
4	33	M	65	104	74	84	49	97	278	2.75
5	37	M	58	98	78	85	31	88	300	3.26
6	38	M	77	108	70	83	36	105	273	2.50
7	44	M	57	86	52	63	32	94	291	2.96
8	45	M	70	104	76	85	47	115	281	2.35
9	48	M	59	102	76	85	44	97	265	2.64
10	50	M	60	108	80	89	39	94	288	2.95
11	19	F	70	92	60	71	35	97	269	2.77
12	28	F	75	92	64	73	45	97	263	2.73
13	42	F	61	102	68	79	48	106	263	2.53
14	43	F	71	88	60	69	33	85	278	3.24
15	47	F	55	100	80	87	51	112	260	2.36
mean	37		65.7	98.9	68.8	78.9	42.5	98.9	278.1	2.77
SD	9.7		7.4	7.2	8.7	7.6	8.6	8.9	13.0	0.30
[Niso group]										
No	Age	Sex	HR	SBP	DBP	MBP	ICT ₂	PEP	LVET	LVET/PEP
1	25	M	72	126	60	82	37	80	292	3.51
2	26	M	64	120	80	93	30	93	270	2.77
3	26	M	82	130	70	90	34	84	297	3.41
4	26	M	69	124	72	89	38	85	293	3.37
5	26	M	79	134	88	103	57	112	255	2.17
6	32	M	83	138	80	99	46	89	277	2.98
7	41	M	77	122	90	101	50	119	279	2.23
8	42	M	66	114	80	91	28	76	264	3.32
9	58	M	60	132	78	96	46	92	299	3.12
10	31	F	78	122	74	90	32	78	272	3.47
mean	33.3		73.0	126.2	77.2	93.4	39.8	90.8	279.8	3.04
SD	10.7		8.0	7.3	8.8	6.4	9.5	14.2	15.0	0.50

abbreviations are same as table 2.

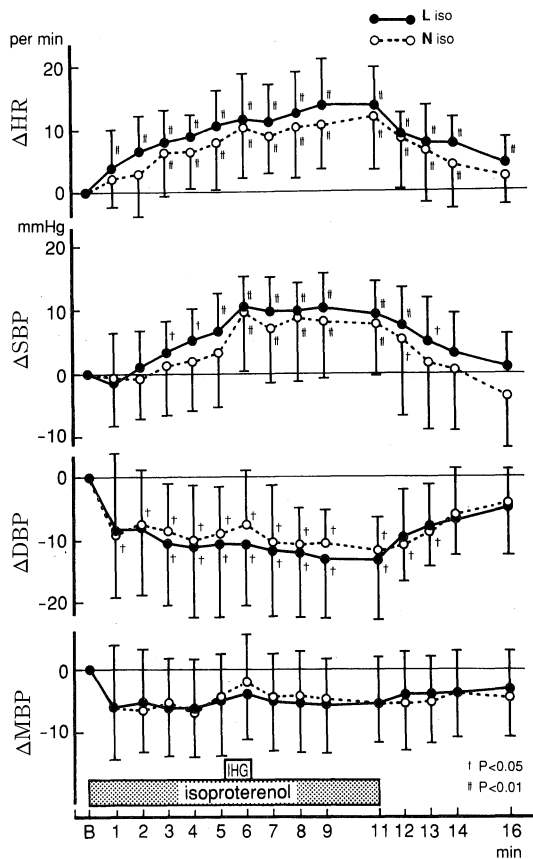


Fig. 5. Changes (Δ) in heart rate and blood pressure due to the isoproterenol infusion and isometric handgrip (IHG) exercise. Abbreviations: HR; heart rate, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, MBP; mean blood pressure, Liso; hypotensives of isoproterenol infusion group, Niso; normotensives of isoproterenol infusion group. †; significant at $p < 0.05$ as compared with before isoproterenol, #; significant at $p < 0.01$ as compared with before isoproterenol.

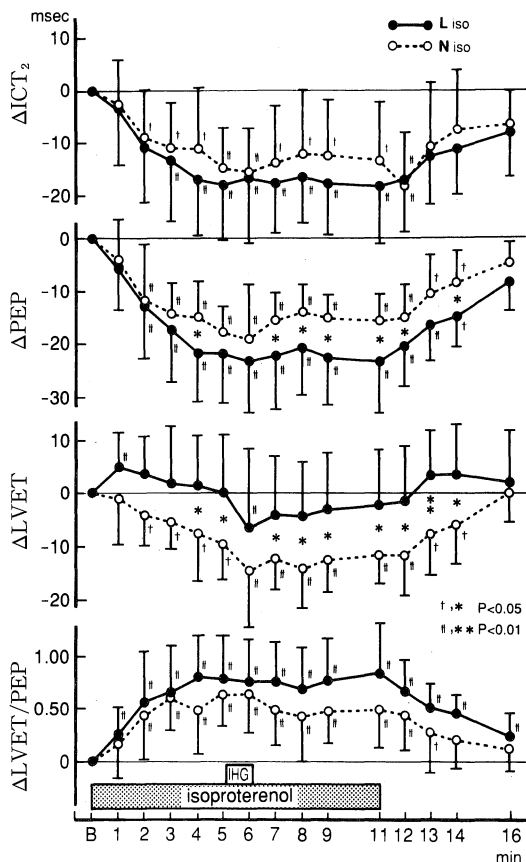


Fig. 6. Changes (Δ) in systolic time intervals due to the isoproterenol infusion and isometric handgrip (IHG) exercise. Abbreviations: ICT_2 ; the second component of isovolumetric contraction time “Druckanstiegszeit”, PEP; pre-ejection period, LVET; left ventricular ejection time, Liso; hypotensives of isoproterenol infusion group, Niso; normotensive of isoproterenol infusion group. †; significant at $p < 0.05$ as compared with before isoproterenol, #; significant at $p < 0.01$, *; significant at $p < 0.05$ between Liso and Niso, **; significant at $p < 0.01$.

後も Niso 群と同様に前値に復す傾向を示した。いずれの時点も両群間に有意の差はなかった。

MBP: Niso 群・Liso 群ともに1分から下降傾向を示した。しかし試験期間中、両群間に有意の差はみられなかった。

(3) STI の変化

ICT_2 : Niso 群では負荷1分に短縮傾向を、2分には 9.6 ± 11.6 msec の短縮を示し ($p < 0.05$)、その後負荷終了時まで有意に短縮した。負荷終了後は、終了時の11分

のときより12分でさらに短縮したが、その後は回復傾向を示した。Liso 群では負荷中はほぼ Niso 群と同程度に短縮し、3分で 13.0 ± 12.3 msec の短縮 ($p < 0.01$) を示した。負荷終了後は速やかに前値に復す傾向がみられた。いずれの時点も両群間に有意差はなかった。

PEP: Niso 群では負荷1分から短縮傾向を、2分では 11.5 ± 10.5 msec の短縮 ($p < 0.01$) を示し、負荷終了後は速やかに前値に復す傾向がみられた。Liso 群では Niso 群と同様に、負荷により速やかに短縮した。2分では

12.7±10.2 msecの短縮($p<0.01$)を示し、その後有意の短縮は14分まで認められた。負荷終了後はNiso群と同様に前値に復す傾向を示した。4分・7分・8分・9分・11分・12分および14分ではNiso群に比してLiso群の方が有意の短縮を示した。

LVET: Niso群では、負荷開始後短縮傾向を、2分に4.2±5.8 msecの短縮を示した($p<0.05$)。その後さらに短縮し、13分まで同程度の短縮を示した。負荷終了後前値に復した。Liso群では負荷1分ではNiso群と異なり5.3±6.6 msecの延長を示した($p<0.01$)。その後5分まで延長したが、6分から11分までは逆に短縮した。負荷終了後13分より延長傾向を示した。4分から14分まで6分を除きNiso群における短縮の程度がLiso群に比して有意に大であった。

LVET/PEP: Niso群では負荷により増大傾向を、2分で0.43±0.43の増大を示した($p<0.01$)。その後同程度の増大が11分まで持続した。負荷終了後は前値に復した。Liso群もNiso群と同様に、負荷により増大し、1分で0.23±0.29の増大を示し($p<0.01$)、4分まではさらに増大し、その後11分までは4分と同程度の増大が持続した。負荷終了後は前値に復した。いずれの時点も両群間に有意の差はなかった。

4. IHG 負荷試験

methoxamine および isoproterenol 負荷状態におけるIHG負荷時の心機能の反応を検討するためにIHG負荷前(薬剤負荷開始後5分)と負荷直後(薬剤負荷開始後6分)に心機図を記録した。

(1) methoxamine 負荷状態におけるIHG負荷時の心機能の変化

HR: IHG負荷によって減少し、Lmet群では不変であった。

BP: SBPはNmet群で上昇傾向、Lmet群で上昇($p<0.01$)を示した。DBPはNmet群で低下傾向を示し、Lmet群では不変であった。MBPはNmet群・Lmet群とも不変であった。

STI: ICT₂はNmet群・Lmet群とも不変であった。PEPは両群とも短縮傾向を示したが、有意の変化ではなかった。LVETはNmet群で短縮した($p<0.05$)が、Lmet群では不変であった。LVET/PEPは両群とも増大傾向を示したが有意の変化ではなかった。

(2) isoproterenol 負荷状態におけるIHG負荷時の心機能の変化

HR: 両群とも増加傾向を示したが、有意の変化ではなかった。

BP: SBPはNiso群で上昇傾向を示したが、有意の変

化ではなかった。Liso群では上昇を示した($p<0.01$)。DBPはNiso群・Liso群ともに不変であった。MBPは両群とも不変であった。

STI: ICT₂・PEP・LVET・LVET/PEPは両群とも不変であった。

考 察

1. 本低症の定義と成因

本低症の概念を最初に記載したのはAndrea Fernini(1903)のKonstitutionelle Angiohypotonieであり、ついでMax Herz(1910)のBradycardia hypotonicaとされている⁸⁾。わが国でも加藤の研究成果⁹⁾をはじめ多くの報告がみられる^{10)~16)}がその本態についてはあまりにも不明の点が多い。

(1)本低症の診断基準

低血圧の基準については報告者により異なるが、男女とも最大血圧が100 mmHg以下、最小血圧が60 mmHg以下をとることが多いようであるが、年齢が40歳以上の場合は110 mmHg、60歳以上の場合には115 mmHg以下としている。笹本¹⁵⁾は性差を認め、男性では最大血圧110 mmHg以下、最小血圧70 mmHg以下、女性では最大血圧100 mmHg以下、最小血圧60 mmHg以下としている。もっとも単純なのは中川ら¹⁶⁾の基準で、最大血圧100 mmHg以下を低血圧症とし、最小血圧は診断に必要な条件としていない。いずれにしても、最大血圧が100~110 mmHg以下と考えるのが一般的であると思われる。

本研究は本低症の病態生理に関するものであるので、境界域を除いた厳しい診断基準によることが望まれるが、症例数の関係から、最大血圧110 mmHg以下を対象とした。

(2)本低症の成因

本低症の成因は単純でなく、本態性の他に病因を明らかに成し得ないものが含まれ、その両者の鑑別も不可能である。Wollheimら¹⁷⁾は成因に関与する因子として迷走神経緊張、頸動脈洞伸展性の変化、動脈壁性状の変化、血管拡張性物質、循環血液量の減少、内分泌要因、筋緊張、遺伝などをあげている。わが国でもほぼ同様の指摘があるもののいずれにしても一定した見解をみない。

著者は、本低症の病態の一端を解明するとともに本低症者の薬物治療について心脈管特性の立場から検討する目的で、心機図を用い、本低症者の心機能および交感神経 α_1 受容体・ β 受容体刺激薬の心脈管系におよぼす影響について検討した。

2. 本低症の安静時心機能

本低症者は頑固な不定愁訴で受診し、長らく医師のカウンセリングを要することが多いが、本来、体質的要素が強く、ほとんどは予後良好の疾患である。したがって、その病態検査にはできれば非侵襲的で、臨床的に簡便で反復検査可能な方法が望まれる。著者が心機能の解析に心機能図法を採択した理由である。ただし、本低症者は心尖拍動が弱く、記録の困難なことが多いので、本研究では心機能図の組合わせから心尖拍動図を省略した。したがって、測定可能な心時相として ICT_2 、PEP、LVET を選び、教室の正常値⁵⁾および本研究における正常血圧対照群と比較することにより、本低症における心機能ことに心筋収縮力とポンプ機能の臨床的評価を行った。

本低症は一般に徐脈傾向を示すことが多いとされるが、著者の成績では EH 群 25 例のうち心拍数毎分 50 以下は 1 例にすぎず、平均値でみても、 66.4 ± 9.1 beats/min であり、健康若年者⁵⁾と明らかな差がなかった。

ICT_2 は左室内圧最大変化率 (LV_{maxdP}/dt ；等容収縮期における左室単位時間あたりの圧変化量) および左室拡張終期圧 (LVEDP) とよく相関し、心筋収縮力の間接的指標として有用とされている¹⁸⁾。著者の検討では、安静時には明らかな延長も短縮もなく、心筋収縮力に異常のないことが示唆された。PEP についても ICT_2 と同様の結果が得られた。

LEVET は心拍数、平均大動脈圧、全末梢血管抵抗、心筋収縮力が一定であれば 1 回心拍出量 (SV) と正相関し、心ポンプ能の指標とされている¹⁹⁾²⁰⁾。Wollheim¹⁷⁾ は本低症では徐脈とともに心拍出量の低下があると述べているが、著者の EH 群の成績では著明な延長も短縮もなく心ポンプ能にも異常はないといえる。LEVET/PEP は 1 回拍出量 (stroke volume; SV)、左室駆出率 (ejection fraction; EF)、 LV_{maxdP}/dt と相関することが知られており、心ポンプ能および心筋収縮力を反映するといわれている²¹⁾ が、この指標についても著者の EH 群は明らかな異常を示さなかった。

つまり著者の成績では、本低症における安静時の心機能は健康者と有意差がなく、心筋収縮力・心ポンプ能の低下がないといえる。

3. 本低症の負荷試験に対する心機能の反応性

(1) 薬剤負荷試験

本研究では、負荷薬剤として methoxamine と isoproterenol を用いた。

methoxamine について：生体の交感神経受容体は、Ahlquist²²⁾ によって α 受容体と β 受容体の 2 種に分類され、さらに Langer²³⁾ によって α_1 受容体 (postsynaptic receptor) と α_2 受容体 (presynaptic receptor) の 2 型

に細分されている。methoxamine は α_1 受容体刺激薬であり²⁴⁾、臨床において昇圧薬として使用されているほか、負荷心音図法に用いられている²⁵⁾。この薬剤の昇圧作用は血管平滑筋の α_1 受容体を介して末梢血管抵抗を増大させることによる²⁶⁾。心拍数に対しては徐脈作用があり、これは血圧上昇によって大動脈・頸動脈洞の baroreceptor を介して、反射性に迷走神経緊張が増すためとされている²⁷⁾。心臓に対しては陽性変力作用が認められている²⁴⁾。最近、Simonson ら²⁸⁾²⁹⁾ は、norepinephrine が培養新生ラット心筋細胞の肥大をもたらすこと、その norepinephrine 刺激による肥大が α_1 受容体を介することを報告している。

isoproterenol について：isoproterenol はもっとも強力な非選択的 β 受容体刺激薬であり、 α 受容体にはほとんど作用しない³⁰⁾。心脈管系に対しては、 β_1 受容体を介して、陽性変力作用、陽性変時作用を有し、 β_2 受容体を介して末梢血管拡張作用を現わす。その結果、心拍出量の増加に伴う最大血圧の上昇と最小および平均血圧の下降をもたらす²⁶⁾。また Inoue ら¹⁸⁾ は、心係数が増加、心収縮期時間 (PEP、 ICT) が短縮すると述べている。

(2) methoxamine 負荷に対する心機能の反応

methoxamine 負荷に対して、正常血圧者 Nmet 群が HR の減少、 ICT_2 と PEP の短縮を示したのに対し、低血圧者 Lmet 群は HR の減少、SBP の上昇、LVET の延長、LVET/PEP の増大を示した。この成績で、Lmet 群の変化と Nmet 群の変化と比べて有意の差が認められたのは、Lmet 群で HR の減少度が軽く、SBP の上昇度が強く、LVET の延長度と LVET/PEP の増大度が大きかったことである。

低血圧群における LVET の延長と LVET/PEP の増大は心ポンプ機能の亢進を示すものであり、血圧の変化が SBP の上昇のみで DBP の上昇を伴わなかったことと考え合わせると、低血圧者では methoxamine の α_1 受容体刺激作用による血管平滑筋の収縮は弱く、この場合の昇圧機序は抵抗血管の収縮によるよりは、心筋収縮力の増大による部分が大きいと考えられる。

methoxamine の主作用は α_1 受容体の刺激であり、したがって低血圧者群における昇圧機序は末梢抵抗の増大によると考えるのが合理的であるが、著者の成績から低血圧者における methoxamine の昇圧機序が心ポンプ作用の亢進によると考えられることは、methoxamine による α_1 受容体刺激効果に、心筋への陽性変力作用の含まれることを示唆しており、きわめて意味深い見知といえる。

methoxamine の血管平滑筋収縮効果は DBP の上昇

が認められなかったことから、明らかでなかったが、低血圧者では安静状態ですすである程度の血管収縮刺激(交感神経緊張亢進によると考えられる)が潜在しているのではないかと推測される。この点も興味深い。

(3) isoproterenol 負荷に対する心機能の反応

isoproterenol 負荷に対し、著者の研究の正常血圧者 Niso 群は HR の増加, SBP の上昇, DBP の下降, $ICT_2 \cdot PEP$ および LVET の短縮, LVET/PEP の増大を示した。一方、低血圧者 Liso 群は、Niso 群とほとんど同様の变化を示し、HR の増加, SBP の上昇, DBP の下降, ICT_2 の短縮および LVET/PEP の増大をきたした。isoproterenol はその β_1 受容体作用によって陽性変力効果と陽性変時効果を示現し、心拍出量を増大させる。同時に β_2 受容体刺激によって末梢血管の拡張を招く。したがって Niso 群, Liso 群とも $ICT_2 \cdot PEP$ の短縮と LVET/PEP の増大を示し、血圧は SBP の明らかな上昇と DBP の明らかな下降をきたしたと考えられる。

正常血圧者と比較して、低血圧者は isoproterenol による PEP の短縮がより高度であり、LVET の短縮がほとんど認められなかった。この成績は低血圧者では安静時の心への負担が正常者より軽く、 β_1 受容体刺激に対する反応がより大きく現われることを推測させる。一方、低血圧者の末梢血管は上述のように安静時すでに収縮に傾いているので、 β_2 受容体刺激による拡張反応が正常血圧者より低血圧者でより強く現われるものと思われる。

4. 本低症の IHG 負荷試験に対する反応性

(1) IHG 負荷試験

IHG 負荷試験は、その生理学的・臨床的意義についてなお不明の点を残しているが、臨床では、しばしば最も簡便な運動負荷法の 1 つとして利用されている。仰臥位で、全身を静止した状態のまま実施できるため、心機図・心エコー図による非侵襲的・連続的心機能評価ができるという利点がある。一般に運動負荷試験は骨格筋運動による酸素消費の増加が、心行動態や臓器機能におよぼす影響を検討するものであるのに対し、IHG 負荷は負荷側前腕における関連骨格筋の等尺性収縮ということになり、心脈管系の応答機序は酸素消費より副交感神経緊張の除去によると考えられている³¹⁾が、なお定説はない。負荷中に Valsalva 効果、神経性因子などの背景因子が関与する可能性がある⁷⁾とされているので、著者は本研究において、最大握力の 50% 負荷法を負荷強度とし、負荷時間を 1 分間とすることにより、Valsalva 効果を避けた。

(2) IHG 負荷に対する心機能の反応

IHG 負荷が循環動態におよぼす影響は、血圧の上昇であり、心拍数・心拍出量の増加が認められるという報告

がある³²⁾³³⁾。血圧上昇の機序については一定した見解がないが、抵抗血管の収縮による後負荷の増大を反映するとするみかたが多い。心時相に関しては、Kinoら³⁴⁾の報告があり、若年健常者では IHG 負荷によって LVET・PEP および等容収縮時間(ICT)の短縮がみられたという。

著者の成績によると、N 群において methoxamine 投与中の IHG 負荷が血圧への影響なしに LVET の短縮を招いたことは、IHG 負荷が心筋収縮性を高める可能性を示している。また L 群において methoxamine 投与中も、isoproterenol 投与中にも、IHG 負荷によって SBP が上昇し、DBP が変化しなかったことは、IHG 負荷が末梢血管の収縮よりは、心拍出量の増加によって昇圧を招いたことを示唆している。つまりこの成績は、IHG 負荷の効果が心臓に対する副交感神経作用の除去によるとする先人の見解³¹⁾に一致するものであり、その効果が本低症群でより明らかであったといえる。

以上、著者の成績によると、本低症者の心脈管機能は低血圧のために安静時の心臓への後負荷が軽く、心臓負荷の増大に対する反応性が大きいと推測される。また末梢血管は低血圧に対する生体反応として血管平滑筋の緊張亢進に傾いているといえる。

5. 本低症者に対する昇圧薬の選択

本低症者の愁訴が必ずしも低血圧に起因するものではないことは周知であるが、その治療にあたり、まず正常血圧への昇圧を試みるべきはいままでもない。臨床において使用される昇圧薬は、norepinephrine(NE)系と epinephrine(E)系に大別され、NE が α 受容体刺激効果優位で、主として末梢血管の収縮によって SBP と DBP の両方を上昇させるのに対し、E は β 受容体刺激効果優位で、主として心臓作用により心筋収縮力・心拍数・心拍出量を増して昇圧をきたすとされている³⁵⁾。末梢血管に対しては β_2 受容体効果によって拡張を招くため、心拍出量の増加と相俟って臓器・末梢循環はむしろ増加することになる。

著者は本低症の病態解明とあわせて、低血圧治療薬の選択について示唆を得るため、本研究において選択的 α_1 受容体刺激薬として methoxamine を、一方、 β 受容体刺激薬として isoproterenol を選び、本低症者の心行動態への影響を観察した。その結果、本低症者では安静時すでに末梢血管が緊張亢進に傾いているため α_1 受容体刺激による昇圧効果が明らかでなく、一方、心機能は両薬剤の負荷に対して健常者以上の反応性を示した。上述の知見からいえば、本低症治療薬のうち、とくに昇圧薬は β 受容体刺激作用が優位を示す E 系昇圧薬を第一選択薬とするのが合理的と考える。

ま と め

本態性低血圧症(本低症)の心機能を明らかにするため、心機図を用いて安静時の左室収縮時間(STI)を測定し、さらに methoxamine 負荷・isoproterenol 負荷に対する心機能の反応性について比較検討した。

(1) 本低症群の安静時心機能は健常群の測定値と比較して有意の差を示さなかった。

(2) methoxamine $8 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ 持続静注により、正常血圧群は心拍数(HR)の減少、 ICT_2 と PEP の短縮を示したのに対し、低血圧群はHRの減少、最大血圧(SBP)の上昇、LVETの延長、LVET/PEPの増大を示した。

(3) isoproterenol $0.16 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$ の持続静注では、正常血圧群はHRの増加、SBPの上昇、最小血圧(DBP)の下降、 ICT_2 、PEPおよびLVETの短縮、LVET/PEPの増大を示し、低血圧群も同様にHRの増加、SBPの上昇、DBPの下降、 ICT_2 の短縮およびLVET/PEPの増大をきたした。低血圧群ではPEPの短縮がより高度、LVETは不変であった。

以上より、本低症者の心脈管機能は、低血圧のために心臓への後負荷が軽度であり、心臓への負荷増大時には十分な反応を現わす。また末梢血管平滑筋は低血圧に対する生体反応として安静時すでに緊張亢進に傾いていると推測される。

謝 辞

稿を終るに臨み、直接、本研究のご指導と論文のご校閲をいただいた石川兵衛教授、論文のご校閲とご助言をいただいた内科学第3講座辻井 正教授、外科学第2講座榊 寿右教授に深謝いたします。あわせてご指導、ご教示いただいた籠島 忠講師ならびにご協力いただいた教室の諸兄に感謝します。

本論文の要旨は、第41回日本循環器学会総会において発表した。

文 献

- 緒方準一, 志場正光, 石川兵衛, 中井一男, 梅山仁一, 辻井 正, 喜多 豊, 中谷 進, 浦野庸三, 紀川弥衛, 西野牧男, 勝山哲三, 中尾圭一, 阿部圭助: 奈良県下農山村域における壮年者の循環器学的考察(第1報)―山添村検診における心電図所見. 奈医誌. 17: 562, 1966.
- 福井定光, 石川兵衛, 喜多 豊, 西村牧男, 中谷開宇, 田村雅宥, 佐藤三郎, 松下慶子, 富岡和美: 奈良県下農山村域における壮年者の循環器学的考察(第2報)―月瀬村検診における心電図所見. 内科7: 729, 1961.
- 吉村 学, 高橋伯夫, 島村 修: 低血圧症の分類と病態. 図説内科診断治療講座第1巻. メジカルビュー社, 東京, p 170, 1988.
- 金井 泉, 金井正光: 自律神経機能検査. 臨床検査法提要改訂27版, 金原出版, 東京・京都, p XVIII-1, 1975.
- 石川兵衛, 長雄正博, 長谷川昌三, 星加泰宏, 須基浩昌, 籠島 忠, 山尾洋成, 松本善孝: 健康若年者100例の心機図に関する検討. 奈医誌. 26: 69, 1975.
- Holldack, K. and Wolf, D.: Herzchall Fibel. Einführung in die Mechano cardiographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1967.
- 谷口興一: 等尺性負荷試験. 循環器負荷試験法改訂第2版(水野 康, 福田市蔵編)診断と治療社, 東京, p 330, 1986.
- 筒井末春: 低血圧とその診療. 金原出版, 東京, p 1, 1970.
- 加藤義夫, 上田 泰, 大野松次, 柳田昌彦, 村井信三, 笠間正憲: 低血圧に関する研究. 日内会誌. 38: 133, 1949.
- 笹本 浩, 楊 俊哲: 低血圧の成因と治療. 日医会誌. 43: 764, 1960.
- 斎藤十六, 木川田隆一, 和田康敬: 低血圧の心・脈管力学的分析を中心に. 胸部疾患5: 738, 1961.
- 岩鶴龍三, 村田 章, 田崎宋平: 低血圧の臨床20: 305, 1962.
- 高岡善人: 低血圧の成因と治療. 治療46: 235, 1964.
- 尾関一郎, 牧野勝雄, 前田幸男, 西垣恵光: 低血圧症の臨床的観察. 最新医学19: 1017, 1964.
- 笹本 浩, 楊 俊哲: 低血圧に関する二, 三の考察. 呼と循7: 2140, 1959.
- 中川哲也, 井田 正: 昇圧薬一本態性低血圧症の治療をめぐる. 治療54: 2219, 1972.
- Wollheim, E. and Moeller, J.: Hypotonie, in Handbuch der Inneren Medizin(Mohr, L. and Staehelin, R., eds.). 4th ed., Springer Verlag, Berlin, p 777, 1960.
- Inoue, K., Young, G. M., Grierson, A. L., Smulyan, H. and Eich, R. H.: Isometric contraction period of the left ventricle in acute

- myocardial infarction. *Circulation* **42**: 79, 1970.
- 19) **Weissler, A. N., Peeler, R. G. and Rohle, W. H.** : Relationships between left ventricular ejection time, stroke volume, and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Am. Heart J.* **62**: 367, 1961.
- 20) **Weissler, A. M., Harris, W. S. and Schoenfeld, C. D.** : Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* **37**: 149, 1968.
- 21) **McConahay, D. R., Martin, C. M. and Colomel, C.** : Resting and exercise systolic time intervals. Correlations with ventricular performance in patients with coronary artery disease. *Circulation* **45**: 592, 1972.
- 22) **Ahlquist, R. P.** : A study of adrenotropic receptors. *Amer. J. Physiol.* **153**: 586, 1948.
- 23) **Langer, S. Z.** : Presynaptic regulation of catecholamine release. *Biochem. Pharmacol.* **23**: 1793, 1974.
- 24) **Langer, S. Z.** : Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* **32**: 337, 1980.
- 25) 上田英雄, 坂本二哉, 魚住善一郎, 川井信義, 山田哲郎, 井上 清, 堀向梅乃 : 心電図・心音図の価値と限界. 薬剤負荷心音図. 臨牀と研究 **43**: 2038, 1966.
- 26) **Weiner, N.** : Norepinephrine, epinephrine, and the sympathomimetic agents in the pharmacological basis of therapeutics (Gilman, A. G., Goodman, L. S. and Gilman, A., eds.). 6th ed. Macmillan Co., London, p138, 1980.
- 27) **Aviad, D. M. and Wnuck, A. L.** : Mechanism for cardiac slowing by methoxamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **119**: 99, 1957.
- 28) **Simonson, P., MacGrath, A. and Savion, S.** : Myocyte hypertrophy in neonatal rat heart cultures and its regulation by serum and by catecholamines. *Circ. Res.* **51**: 787, 1982.
- 29) **Simonson, P.** : Norepinephrine stimulated hypertrophy of cultured rat myocardial cells is an alpha adrenergic response. *J. Clin. Invest.* **72**: 732, 1983.
- 30) 谷口隆之, 藤原原始 : 交感神経レセプターとその刺激薬・遮断薬. 総合臨牀 **37**: 1770, 1988.
- 31) **Freyschuss, U.** : Elicitation of heart rate and blood pressure increase on muscle contraction. *J. Appl. Physiol.* **28**: 758, 1970.
- 32) **Lind, A. R., Tayler, S. H., Humphrey, P. W., Kennelly, B. M. and Donald, K. W.** : The circulatory effects of sustained voluntary muscle contraction. *Clin. Sci.* **27**: 229, 1964.
- 33) **Donald, K. W., Lind, A. R., Flue, D., McNicol, G. W., Taylor, S. H. and Staunton, H. P.** : Cardiovascular responses to sustained static contractions. *Circ. Res.* **21**(Supple. 1): 15, 1967.
- 34) **Kino, M., Lance, V. Q., Shamtopour, A. and Spodic, D. H.** : Effects of age on responses to isometric exercise. Isometric handgrip in noninvasive screening for cardiovascular disease. *Am. Heart J.* **90**: 575, 1975.
- 35) 石川兵衛, 籠島, 忠, 福村, 順, 野中秀郎 : 低血圧症の薬物療法—昇圧薬 Norfenefrine の効果について. 基礎と臨床 **6**: 357, 1972.