

陳旧性心筋梗塞患者の運動耐容能に及ぼす心筋虚血の影響(第2報)

—経皮的冠動脈形成術の再施行と運動耐容能—

奈良県立医科大学第1内科学教室

矢崎 晃 広

INFLUENCE OF MYOCARDIAL ISCHEMIA ON EXERCISE TOLERANCE IN PATIENTS WITH A HISTORY OF CORONARY INTERVENTION IN THE SETTING OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION (2nd REPORT) —EFFECT OF REPEATED CORONARY INTERVENTION ON EXERCISE TOLERANCE —

AKIHIRO YAZAKI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 8, 1999

Abstract: There are no formal guidelines for repeating coronary intervention in asymptomatic patients with coronary restenosis who have undergone primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) in the setting of acute myocardial infarction (AMI). The purpose of this study was to evaluate the effect of repeated PTCA on exercise tolerance in 22 patients who had undergone PTCA in the acute phase of AMI and subsequently developed restenosis in the chronic phase. Of the 22 patients, 11 patients (group S) underwent repeated PTCA for a single-vessel-restenosis; 5 patients (group M 1) underwent repeated PTCA for an infarct-related artery restenosis, but were not treated for a residual stenosis; and 6 patients (group M 2) underwent repeated PTCA for a residual stenosis, but were not treated for an infarct-related artery restenosis observed at the coronary angiography 6 months after AMI. Exercise tolerance was estimated using a cardiopulmonary exercise test with ventilatory gas analysis before and after repeated PTCA 6 months after AMI. Repeated PTCA significantly improved exercise tolerance and the pressure rate product at peak exercise within 1 week of intervention in groups M 1 and M 2, but had no significant effect in group S. Therefore, repeated PTCA should be performed in patients with severe coronary artery disease, because cardiac function is the main determinant of exercise tolerance in patients with severe myocardial ischemia.

(*奈医誌. J. Nara Med. Ass.* 50, 106~111, 1999)

Key words: myocardial infarction, exercise tolerance, percutaneous transluminal coronary angioplasty, restenosis

緒 言

第1報で述べたように、急性期心筋梗塞患者に対して積極的に実施されている経皮的冠動脈形成術(PTCA)に

は、PTCA後の再狭窄^{1,2)}という大きな問題が残されている。またPTCA後も薬物療法に不応の狭心症が持続する患者は再PTCAの適応にもなると考えられるが、日常生活ではほとんど胸部症状が出現しない患者に再狭窄が

認められた場合は再 PTCA を施行すべきか否かについて一定した見解が得られていない^{3,4)}。本研究は、運動耐容能の観点からどのような症例に再 PTCA を施行すべきかを明らかにするため、遠隔期に再 PTCA が施行された心筋梗塞患者を対象として、再 PTCA 前後に心肺運動負荷試験を実施して呼気ガス分析法で運動耐容能の変化について検討した。

対象と方法

1. 対象

対象は、急性期に PTCA が施行された 70 歳未満の男性心筋梗塞患者であり、発症 6 カ月後の冠動脈造影時に PTCA 施行部位の有意再狭窄(75 %以上の狭窄)または PTCA 未施行部の有意残存狭窄(75 %以上の狭窄)に対して再 PTCA が施行された 22 例である。対象を、PTCA が梗塞責任冠動脈の再狭窄に対して施行された 1 枝疾患群(S群)11 例、梗塞責任冠動脈の再狭窄に対して施行されたが、他枝の残存狭窄が放置された 2 枝疾患群(M 1 群)5 例、他枝の残存狭窄に対して施行されたが、梗塞責任冠動脈の再狭窄が放置された 2 枝疾患群(M 2 群)6 例の 3 群に分類した。

2. 方法

(1) 冠動脈造影検査

冠動脈造影検査は、急性期と発症 6 カ月後に実施した。左室駆出分画(EF)、左室拡張末期容積係数(LVEDVI)、および左室壁運動低下領域(ACS)は、発症 6 カ月後の再 PTCA と同時に施行した左室造影所見からセンターライン法(Kontron Elektronik 社、CARDIO 500)で求めた⁵⁾。ACS は、左室造影 RAO 30 度像の左室壁を 100 等分し、壁運動が正常部位に比して-2 SD 以上低下しているセグメント数とした。

(2) 心肺運動負荷試験

心肺運動負荷試験は、発症 6 カ月後の再 PTCA 施行前と施行後 1 週以内に、座位自転車エルゴメータ(Lode 社、CORIVAL 400)を用いる ramp 負荷法(20 W・4 分間の定常負荷後、1 W/6 秒の漸増負荷)で症候限性に実施した。同時に心電図(Marquette 社、CASE 12)の記録、自動血圧計(Paramed Technology 社、PARAMED 9350)による 1 分毎の血圧測定、および breath-by-breath 法による呼気ガス分析(ミナト医科学社、AE-280 S)を実施した。

(3) 運動耐容能

運動耐容能は、呼気ガス分析から求めた嫌気性代謝閾値^{6,7,8)}(AT)、最高酸素摂取量($\text{peak}\dot{V}O_2$)、AT 時の仕事率(WR_{AT})、および最大負荷時の仕事率(WR_{peak})を指標

に用い、発症 6 カ月後の PTCA 直前後での変化を検討した。なお、AT は、V-slope 法⁹⁾で求めた。

(4) 二重積

運動負荷試験中の血圧と心電図記録から、最大負荷時の収縮期血圧と心拍数の積を求め、最大負荷時の二重積(PRP_{peak})とした。

(5) 運動負荷タリウム心筋シンチグラフィ

急性期 PTCA 施行 2 カ月後から 5 カ月後までの間に運動負荷タリウム心筋シンチグラフィを実施し、運動負荷直後に早期像と安静 4 時間後に晩期像を撮像した。

3. 推計学処理

各群内の経時の変化に関する連続変数の比較は pair-ed *t* 検定、3 群間の連続変数の比較は分散分析、カテゴリーデータは χ^2 検定で推計学的処理をした。本文中の測定値は平均値±SD で表記し、有意水準は危険率が 5 %未満とした。

成 績

1. 患者背景

平均年齢、クレアチンキナーゼの最高値(max CK)、6 カ月後に施行した冠動脈造影時の左室造影から求めた EF、LVEDVI、および ACS は、いずれも 3 群間に差がなかった(Table 1)。

2. 運動耐容能

AT は、S 群では発症 6 カ月後の再 PTCA 前が 14.1 ± 2.2 ml/分/kg、再 PTCA 後が 13.6 ± 2.0 ml/分/kg、M 1 群では 13.3 ± 1.4 ml/分/kg と 13.2 ± 0.9 ml/分/kg、M 2 群では 13.3 ± 2.2 ml/分/kg と 14.1 ± 3.0 ml/分/kg であり、3 群ともに再 PTCA の前後で有意の変化を示さなかった。一方、 $\text{peak}\dot{V}O_2$ は、S 群では再 PTCA 前が 22.7 ± 3.9 ml/分/kg、再 PTCA 後が 22.4 ± 4.3 ml/分/kg、M 1 群では 18.4 ± 2.2 ml/分/kg と 20.4 ± 2.7 ml/分/kg、M 2 群では 17.5 ± 4.4 ml/分/kg と 19.4 ± 3.8 ml/分/kg であり、M 1 群に限って PTCA 前に比して PTCA 後に有意に増加した($p < 0.05$)(Fig. 1)。

WR_{AT} は、S 群では再 PTCA 前が 62.8 ± 7.4 W、再 PTCA 後が 62.3 ± 9.4 W、M 1 群では 55.2 ± 7.6 W と 58.4 ± 5.8 W、M 2 群では 58.3 ± 14.1 W と 64.8 ± 14.2 W であり、3 群ともに再 PTCA の前後で有意の変化を示さなかった。一方、 WR_{peak} は、S 群では再 PTCA 前が 116.4 ± 19.5 W、再 PTCA 後が 117.7 ± 18.3 W、M 1 群では 91.8 ± 15.1 W と 102.6 ± 11.0 W、M 2 群では 87.3 ± 21.3 W と 99.5 ± 16.7 W であり、M 2 群に限って再 PTCA 前に比して再 PTCA 後に有意に増加した($p < 0.05$)(Fig. 2)。

最大負荷時の二重積(PRP_{peak})は、S群では再PTCA前が $26,693 \pm 6,216$ 、再PTCA後が $28,344 \pm 6,425$ 、M1群では $22,485 \pm 3,837$ と $28,910 \pm 3,802$ 、M2群では $20,850 \pm 4,439$ と $29,876 \pm 5,231$ であり、M1群とM2

群で再PTCA前に比して再PTCA後に有意に増加した($P < 0.05$, $P < 0.01$)(Fig. 3).

最大負荷時の心拍数(HR_{peak})も、S群では再PTCA前が 145.6 ± 20.4 、再PTCA後が 148.6 ± 19.4 、M1群

Table 1. Patients profiles

Item	Group S (n=11)	Group M1 (n=5)	Group M2 (n=6)	Statistical significance
Age (yr)	57±10	60±5	60±8	NS
max CK (IU/l)	5,233±4,313	4,475±3,622	4,283±2,719	NS
EF (%)	59.1±10.8	56.9±21.4	59.7±15.3	NS
LVEDVI (ml/m ²)	82.5±22.7	87.6±23.8	86.7±28.0	NS
ACS	30.6±10.5	28.4±27.4	32.4±17.1	NS

group S : patients with 1-vessel restenosis, group M1 : patients with 2-vessel stenosis (performed PTCA for infarct related artery), group M2 : patients with 2-vessel stenosis (performed PTCA for infarct non-related artery), max CK : maximum of creatine kinase, EF : ejection fraction, LVEDVI : left ventricular end-diastolic volume index, ACS : abnormal contraction segment.

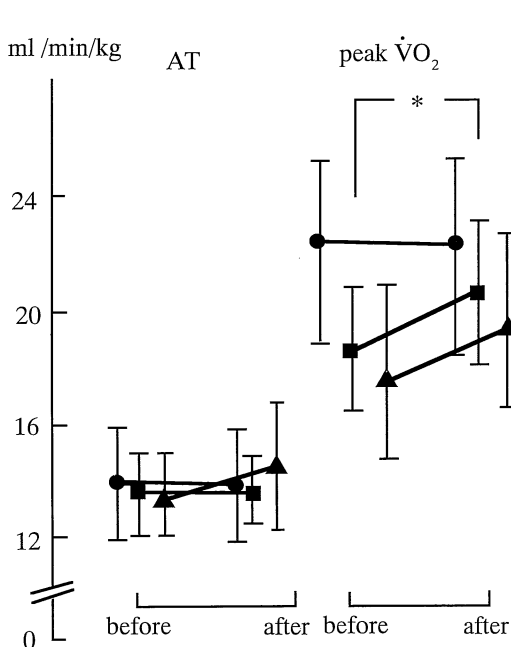


Fig. 1. Changes in AT and peak $\dot{V}O_2$ before and after PTCA.

AT : anaerobic threshold, peak $\dot{V}O_2$: peak oxygen intake

●—● : group S, ■—■ : group M1
▲—▲ : group M2, * $p < 0.05$.

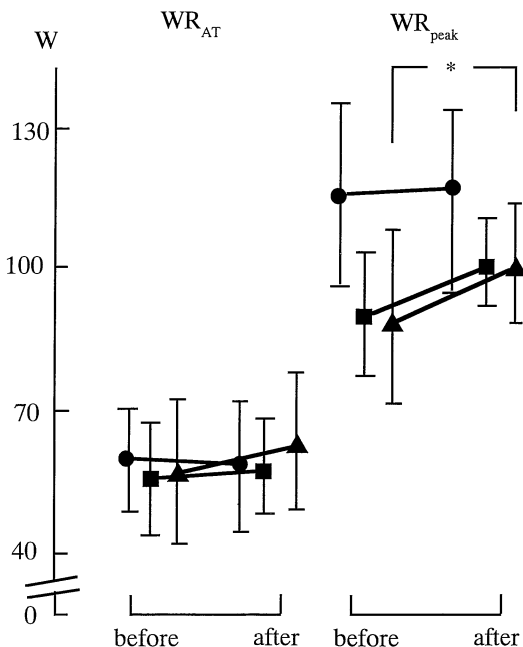


Fig. 2. Changes in WR_{AT} and WR_{peak} before and after PTCA.

WR_{AT} : work rate at AT, WR_{peak} : work rate at peak $\dot{V}O_2$

●—● : group S, ■—■ : group M1
▲—▲ : group M2, * $p < 0.05$.

では 125.6 ± 14.6 と 143.4 ± 11.4 , M2群では 128.5 ± 10.0 と 147.0 ± 9.4 であり, M1群とM2群で再PTCA前に比して再PTCA後に有意に増加した ($P < 0.05$, $P < 0.01$) (Fig. 4).

3. 運動負荷タリウム心筋シンチグラフィ

S群の7例, M1群の4例, およびM2群の3例で, 運動負荷タリウム心筋シンチグラフィを実施した. 早期像でタリウムの欠損ないしは低灌流域を呈し, 晚期像で再分布を示した症例は, S群が3例(43%), M1群が2例(50%), M2群が2例(67%)であり, 3群間に差がなかった. また, 胸痛・息切れなどの胸部症状で運動負荷を中止した症例はS群が再PTCA前の2例(18%)から

再PTCA後には1例(9%), M1群が再PTCA前の4例(80%)から再PTCA後には1例(20%), M2群がPTCA前の5例(83%)からPTCA後には2例(33%)に減少しているが, 再PTCAによる胸部症状改善効果には3群間に差がなかった. なお, 運動負荷試験中の心電図所見に有意のST低下を示した症例はS群が再PTCA前の4例(36%)から再PTCA後には3例(27%), M1群が再PTCA前の2例(40%)から再PTCA後には1例(20%), M2群が再PTCA前の4例(67%)から再PTCA後には1例(17%)に減少しているが, 再PTCAによる心電図所見の改善効果には3群間に差がなかった.

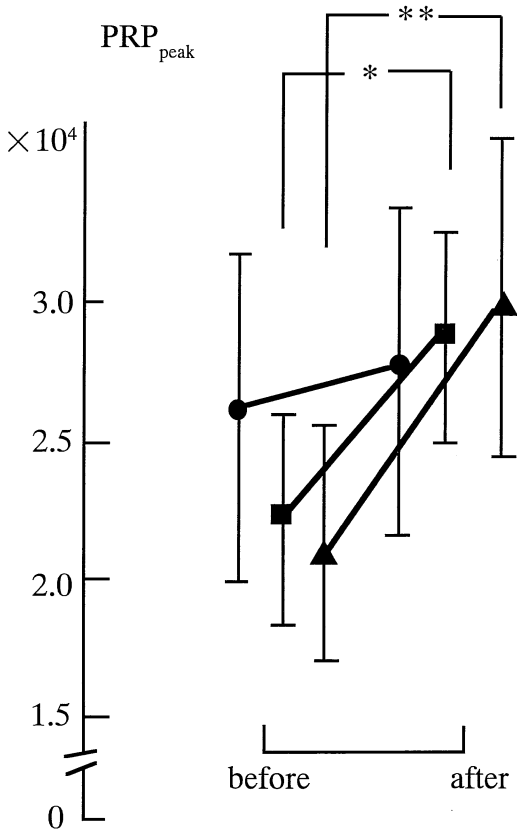


Fig. 3. Change in PRP_{peak} before and after PTCA.
 PRP_{peak}: pressure rate product at peak VO₂
 ●—●: group S, ■—■: group M1
 ▲—▲: group M2, *p<0.05, **p<0.01.

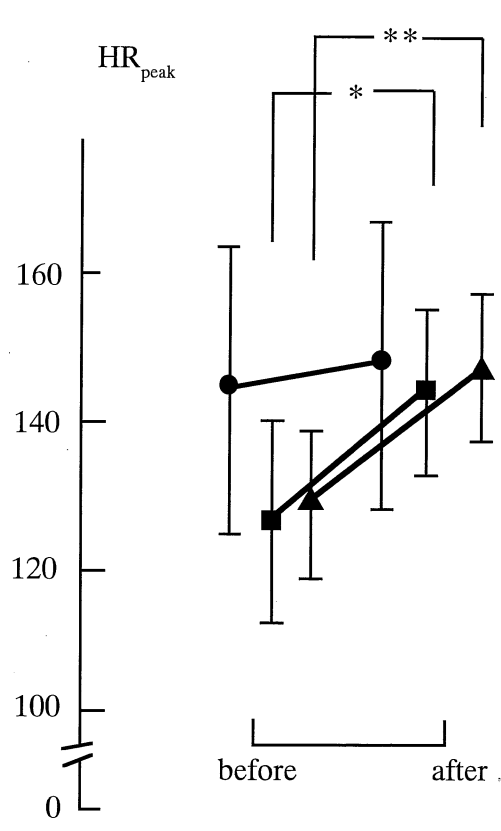


Fig. 4. Change in HR_{peak} before and after PTCA.
 HR_{peak}: heart rate at peak VO₂
 ●—●: group S, ■—■: group M1
 ▲—▲: group M2, *p<0.05, **p<0.01.

考 察

1. 運動耐容能

今回の検討では、心筋梗塞のサイズは、max CKとACSがS群、M1群、およびM2群の3群間に差がなかったことから、3群でほぼ等しいと考えられる。また、安静時の心機能も、EFとLVEDVIが3群間で差を示さなかったことから、3群でほぼ等しいといえる。

1枝狭窄のS群は、AT、 $\text{peak}\dot{V}O_2$ 、 WR_{AT} 、および WR_{peak} がいずれも発症6カ月後の再PTCA前後で変化しなかった。2枝狭窄のM1群は、ATに変化がなく、 WR_{AT} と WR_{peak} が増加傾向、 $\text{peak}\dot{V}O_2$ が有意に増加した。2枝狭窄のM2群は、ATに変化がなく、 $\text{peak}\dot{V}O_2$ と WR_{AT} が増加傾向、 WR_{peak} が有意に増加した。つまり、運動耐容能は、発症6カ月後の再PTCAによってもS群では変化しなかったが、M1群とM2群で増加したことになる。つまり、再PTCAによる運動耐容能は、施行1週後に1枝狭窄例では改善しないが、2枝狭窄例では明らかに改善したといえる。

2. 心機能と運動耐容能

PRP_{peak} は、M1群とM2群では再PTCA前に比して再PTCA後に有意に増加した。心筋酸素消費量の指標である PRP_{peak} の増加は、心ポンプ駆動エネルギーおよび心筋虚血閾値の上昇を示唆している。したがって、再PTCA後は、より高強度の運動が可能になり、運動耐容時間も延長するので、 WR_{peak} が増加すると考えられる。実際、今回の検討では、M2群の WR_{peak} は、有意に増加した。また、 HR_{peak} も、M1群とM2群では再PTCA前に比して再PTCA後に有意に増加した。漸増運動負荷試験での心拍出量は、心拍数増加に依存して増加する¹⁰⁾ことが知られている。したがって、再PTCA後の HR_{peak} の増加は、最大心拍出量の増加を意味する。第1報でも述べたように、酸素摂取量は心拍出量と動静脈血酸素含量較差の積で表されることから、最大心拍出量が増加すると $\text{peak}\dot{V}O_2$ は増加する。実際、今回の検討では、M1群の $\text{peak}\dot{V}O_2$ は、再PTCA前に比して再PTCA後に有意に増加した。運動耐容能がM1群とM2群で増加した要因は、心ポンプ駆動エネルギーが増大したために最大心拍出量が増加したのであり、心ポンプ機能の改善効果が大きかったことによるものと考えられる。

ATと WR_{AT} は、M1群とM2群の両群では再PTCA前後で不変であった。再PTCA後の臥床が1週以内であったことから、末梢骨格筋のdeconditioningは運動耐容能を測定した2時点ではほとんど差がないと考えられる。つまり、骨格筋の酸素利用能は、再PTCAの前

後でほぼ同等と考えられる。 $\text{peak}\dot{V}O_2$ は心拍出量をどの程度まで増加させることができるかという心ポンプ予備能に強く依存しているのに対し、ATは末梢骨格筋での酸素利用能に強く依存している¹¹⁾。したがって、 $\text{peak}\dot{V}O_2$ あるいは WR_{peak} が有意に増加したM1群とM2群でATが増加しなかった今回の成績は、妥当といえよう。

3. PTCAと運動耐容能

すでに第1報で、急性期にPTCAが施行された心筋梗塞患者の運動耐容能は、発症1カ月後に比して6カ月後に、非狭窄例では有意に増加、1枝再狭窄例では増加傾向、多枝狭窄例では減少傾向を示すことを報告した。その機序は、運動耐容能が有意に改善した非狭窄例では主として末梢効果によるが、運動耐容能が低下傾向を示した多枝狭窄例では心ポンプ機能の低下によると考えられた。一方、1枝再狭窄例では、運動耐容能は、再PTCAの施行を必要とせずに末梢効果で改善する可能性がある。しかし、冠動脈狭窄が高度の場合には、心ポンプ機能が高度に低下しているため、運動耐容能の改善が末梢効果だけでは期待できない。したがって、運動耐容能改善のためには、再PTCAが必要と考えられる。

1枝再狭窄のS群と2枝狭窄のM1群・M2群を対象として再PTCAの直前後での運動耐容能の変化を検討した本研究では、運動耐容能は、S群で変動せず、M1群とM2群で増加した。さらに2枝狭窄例では、梗塞責任冠動脈および他枝の残存狭窄に関わらず、再PTCAをいずれの1枝に施行しても運動耐容能の改善することも明らかになった。2枝狭窄例で運動耐容能が改善する理由としては、最大心拍出量が虚血の解除によって増加すること、つまり、再PTCAによる中枢効果が大きいためと考えられる。高度の心筋虚血患者では、心機能が運動耐容能の主要な制限因子になっているため、主として末梢効果を改善するとされる運動療法¹²⁾のみでは運動耐容能に改善が望めない。したがって、再PTCAは、多枝狭窄例の運動耐容能改善のために第1に選択される治療法といえよう。

結 論

急性期にPTCAが施行された心筋梗塞患者を対象として、運動耐容能に及ぼす遠隔期再PTCAの影響について検討した。

1) 陈旧性心筋梗塞患者の運動耐容能は、冠動脈狭窄に対する遠隔期再PTCAによって、再PTCA前に比して施行1週後に1枝再狭窄例では変化しなかったが、2枝狭窄例で有意に改善した。

2) PRP_{peak} も、再 PTCA 前に比して施行 1 週後に 1 枝再狭窄例では変化しなかったが、2 枝狭窄例で有意に増加した。

したがって、重症冠動脈病変のために心筋虚血が高度の症例は、心機能が運動耐容能の主要な制限因子になっており、運動耐容能改善のために再 PTCA を考慮すべきである。

本論文の要旨は、第 8 回日本臨床スポーツ医学会学術集会(1997 年 11 月, 東京)および第 35 回日本臨床生理学会総会(1998 年 10 月, 那須)で発表した。

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました土肥和紘教授に心から感謝の念を捧げるとともに、ご校閲、ご助言を賜りました第 2 生理学教室 高木 都教授ならびに第 3 外科学教室 谷口繁樹教授に感謝いたします。さらに、直接ご指導、ご教示いただきました橋本俊雄助教授に感謝いたします。また、終始ご協力いただきました第 1 内科学教室心臓グループの諸兄に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Rensing, B. J., Hermans, W. R. M., Vos, J., Tijssen, J. G. P., Rutch, W., Danchin, N., Heyndrickx, G. R., Mast, E. G., Wijns, W. and Serruys, P. W. : Luminal narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 88 : 975-985, 1993.
- 2) Popma, J. J. and Topol, E. J. : Factors influencing restenosis after coronary angioplasty. *Am. J. Med.* 88 : 16 N-24 N, 1990.
- 3) Ellis, S. G., Mooney, M. R., George, B. S., Silva, E. E. R., Talley, J. D., Flanagan, W. H. and Topol, E. J. : Randomized trial of late elective angioplasty versus conservative management for patients with residual stenosis after thrombolytic treatment of myocardial infarction. *Circulation* 86 : 1400-1406, 1992.
- 4) Sabri, M. N., DiSciascio, G., Cowley, M. J., Goudreau, E., Warner M., Kohli, R. S. Bajaj, S., Kelly, K. and Vetrovec, G. : Immediate and long-term results of delayed recanalization of occluded acute myocardial infarction-related arteries using coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 69 : 575-578, 1992.
- 5) Sheehan, F. H., Bolson, E. L., Dodge, H. T., Mathey, D. G., Schofer, J. and Woo, H-W. : Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 74 : 293-305, 1986.
- 6) Wasserman, K., Whipp, B. J., Koyal, S. N. and Beaver, W. L. : Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J. Appl. Physiol.* 35 : 236-243, 1973.
- 7) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement in exercise testing. *Clin. Chest Med.* 5 : 77-88, 1984.
- 8) Wasserman, K. : The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance, *Am. Respir. Dis.* 129 (Suppl) : S 35-S 40, 1984.
- 9) Beaver, W. L., Wasserman, K. and Whipp, B. J. : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 60 : 2020-2027, 1986.
- 10) Åstrand, P. O., Cuddy, T. E., Saltin, B. and Stenberg, J. : Cardiac output during submaximal and maximal work. *J. Appl. Physiol.* 19 : 268-274, 1964.
- 11) 山辺 裕, 小林克也, 福崎 恒 : 陳旧性心筋梗塞症における運動時好氣的機能 : peak $\dot{V}O_2$ と anaerobic threshold(AT)の意義. *日臨生理会誌.* 14 : 149-154, 1984.
- 12) 吉岡公夫, 中西宣文, 本間 卓 : トレーニング効果の機序. 末梢効果. *臨床医.* 15 : 906-910, 1989.