研究

運動負荷時の心拍数応答特性解析法による 異型狭心症の診断

佐藤磐男* 下村克朗* 大江 透* 長谷川泰洋**

異型狭心症における心臓調節機能異常を検討し、それによる診断法を確立するために、異型狭心症10例と正常対照12例を対象に、一定運動負荷量のトレッドミル運動(4.5 km/h, 10%)の on-off 刺激に対する心拍数応答の周波数解析を行った。

異型狭心症では運動負荷に対し特異的で特徴的な心拍数反応の異常が見られ、心拍数調節系の伝達関数は正常対照に比し中周波数領域を主とする利得の減少と中、高周波数領域の著明な遅れという特徴的な変化を示した。この心拍数調節機能の異常は異型狭心症において冠動脈攣縮を生じさせ易くしている包括的な心臓調節系の異常状態を反映しているものと考えられ、その伝達関数の特徴から迷走神経性心臓調節機能の異常によるものと推測された。本検査法は異型狭心症の診断に確度の高い傍証を与えるものと考えられる。

A diagnostic method of variant angina using system analysis of heart rate response to exercise Iwao Sato*, Katsuro Shimomura*, Tohru Ohe*, Yasuhiro Hasegawa** *Department of medicine, National Cardiovascular Center, **Department of physiology, Nagoya City University

異型狭心症¹⁾²⁾は安静時に一過性のST上昇を伴う狭心痛発作を生じ、その原因として冠動脈の攣縮が関与していることが証明されている³⁾⁴⁾。この異型狭心症では発作が夜間や早朝に多く、日内変動を示すことが知られ⁵⁾、また経過観察中に自然発作が全く消失し、寛解期を示すことも知られている⁶⁾。従って本症では自然発作が頻発する時期には冠動脈の攣縮が起こり易い条件が生体内に作られている可能性がある⁶⁾⁷⁾。しかし、異型狭心症では冠動脈に器質的狭窄のあるものと無いものがあり⁸⁾、器質的狭窄があっても他の部位に冠動脈攣縮が生じることもある⁹⁾。そのため、冠動脈自体やその周囲などの局所的異常のみでこの冠動脈攣縮発作を起こさせ易くしている病的状態を説明

することは困難である。そこで、この異常状態の原因として冠循環を含め心臓全体の調節機能の異常の存在が考えられ、それが冠動脈の血管壁平滑筋に影響を与え、冠動脈攣縮が起こり易くなっている可能性が考えられる。

一方、心拍数は自律神経系を主とする心臓調節に最も鋭敏に反応する循環系パラメータの1つであり、心電図記録により容易に正確に連続測定し得る。この心拍数の運動という生理学的刺激に対する反応特性をシステム論的に解析することにより、心臓調節機能の動特性を定量的に測定する方法を開発し報告してきた¹⁰⁾¹¹⁾。そこで、本法を用い、異型狭心症における心臓調節機能異常を検討

(1982年10月28日 原稿受領)

*国立循環器病センター内科心臓部門
(〒565 吹田市藤白台5-125)

**名古屋市立大学医学部第1生理
(〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1)

Keywords

異型狭心症
心拍数
システム解析
心臓調節機能
冠動脈攣縮

表 2 Subjects with variant angina

Case	Age	Sex	Spontaneous Anginal Attacks		Attacks induced by			CAG		LVG
			II, III, aVF	ECG V1 - V6	H.V.	C.P.	Treadmill	Organic Stenosis	Coronary Spasm	
MY	60	M	ST ↑		(-)	(-)	(+) ST ↑	N	EM 0.1mg RCA 100%	N
HK	51	F	ST ↑		(-)	(-)	(-)	N	EM 0.3mg (-)	N
HK	51	M	ST ↑		(-)	(-)	(-)	N	EM 0.2mg (-)	N
TY	58	M	ST ↑		(+)	(+)	(+) ST ↓	N	EM 0.15mg RCA 100%	N
MT	37	M		ST ↑	(+)	(-)	(-)	N	HV, LAD 99% LCX 99%	N
KK	50	M		ST ↑	/	/	(-)	LAD 75%	EM 0.3mg (-)	N
YT	46	M		ST ↑	(-)	(-)	(-)	N	EM 0.45mg LAD 100%	N
SM	37	M		ST ↑	(-)	(-)	(-)	N	EM 0.4mg (-)	N
KY	60	M	ST ↑		(-)	(-)	(-)	/	/	/
GO	64	M	ST ↑		/	/	(-)	/	/	/

(-) = Anginal attack or coronary spasm was not induced; (+) = Anginal attack or coronary spasm induced; N = Normal coronary artery or normal left ventricular contraction; H.V. = hyperventilation test; C.P. = cold pressor test; CAG = coronary arteriography; LVG = left ventriculography; EM = ergonovine maleate; ST ↑ = S-T segment elevation; ST ↓ = S-T segment depression; / = was not done; % = percent of luminal narrowing of coronary artery.

表 1 Dimmensional and functional data of subjects

	Normal Controls	Variant Angina
Cases	12 (M9,F3)	10 (M9,F1)
Age (yrs)	50.3 ± 8.6	51.4 ± 9.4
Body Height (cm)	164.1 ± 9.7	166.2 ± 3.8
Body Weight (kg)	61.8 ± 11.6	64.7 ± 8.6
HR at upright rest (beats/min)	80.7 ± 12.3	81.0 ± 14.1

した。

I. 対 象

異型狭心症10例と、正常対照12例を対象とした(表1)。両群間に年齢、身長、体重の差は認めなかった。

異型狭心症は安静時に一過性のST上昇を伴う狭心痛発作があり、血清酵素上昇や異常q波の出現などの心筋壊死の徴候を伴わないものとした。全例で自然発作時の心電図所見が確認され、発作時のST上昇部位は下壁(II, III, aV_F)誘導が6例、前壁(V₁~V₆)誘導が4例であった(表2)。過呼吸負荷と寒冷負荷は8例に施行し、それぞれ2例と1例にST上昇を伴う狭心痛発作が誘発し得た。トレッドミル運動負荷試験(予測最大心拍数の90%まで)は全例に行い、2例のみ陽性(1

例がST上昇、1例がST低下)であった。8例に冠動脈造影検査を施行し、そのうち1例のみ左前下降枝に75%の有意狭窄が見られた。エルゴノビン(0.1~0.45 mg)静注により、4例で冠動脈攣縮が誘発された。

陳旧性心筋梗塞、心筋症、心臓弁膜症、重症不整脈等の心拍数反応に影響を与える可能性のある疾患または状態のものは対象より除外した。また、ジギタリス剤、β受容体遮断剤の投与を受けていたものも対象から除外した。

II. 方 法

運動負荷試験は全例一定時刻の午前9時30分より開始した。硝酸・亜硝酸剤やカルシウム拮抗剤は少なくとも24時間以上中止した後に検査を行った。

運動負荷はAvionics社製トレッドミルを用い循環器病センターの負荷プロトコルのうちstage 3(4.5 km/h, 10%)の一定量負荷を行った。十分な立位安静後、19分間の運動負荷試験の間に1分、2分、3分間の歩行運動を立位安静を介して擬似ランダム系列のon-off刺激として与え(図1)、それに対する心拍数反応を記録解析した。心電図はMasonらの12誘導変法を用い、aV_F誘導と発作時にST上昇を認める胸部誘導またはV₅誘

FREQUENCY ANALYSIS OF HEART RATE RESPONSE TO EXERCISE

図1 Methods for exercise test and for calculation of the transfer function of the system.

図2 Recording of transient responses of instantaneous heart rate (IHR) to exercise in patient with variant angina (Case HK, upper panel) and normal control (Case SY, lower panel). Open circles and dashes represent the observed IHRs and the theoretical IHRs, respectively.

導をブラウン管上でモニターし、同時に紙送り速度 25 mm/分で心拍数のトレンドグラムと共に記録した。また、これら心電図と運動負荷入力の on-off 信号を 4 チャンネルデータレコーダに記録

し、後にコンピュータ処理した。

瞬時心拍数は電算機を用い A/D 変換されたデータから 3 秒間隔で測定された R-R 間隔の逆数として求めた。入力としての運動負荷は歩行運動

図3 Averaged curves of Bode diagram in patients with variant angina (open circles) and normal controls (filled circles). The vertical solid lines and broken lines represent standard deviations.

を1とし、立位安静を0として計算した。この入力の自己相関関数と入力と出力（瞬時心拍数）の相互相関関数から荷重関数を求め、それをラプラス変換することにより、心拍数調節系の周波数伝達関数を求め、対数表示した周波数に対する調節系の利得（dB表示）と位相角（度表示）としてBode線図上に表現し、比較検討した（図1）。

III. 結 果

安静立位4分間の平均心拍数は異型狭心症 81.0 ± 14.1 beats/min で正常対照群 80.7 ± 12.3 beats/min と差はなかった。

周波数解析法で得られた伝達関数から求められた理論（予測）瞬時心拍数は実測瞬時心拍数と良く一致し（図2），それら両瞬時心拍数の間の相関係数は正常対照群で平均 $R = 0.9393 \pm 0.0453$ であり，異型狭心症群では平均 $R = 0.9308 \pm 0.0252$ と

図4 The ratio of the averaged transfer function of patients with variant angina to that of normal controls, represented as a function of frequency.

The upper panel: The curve of ratio of the gain. The lower panel: The curve of ratio of the phase angle.

いずれも極めて良い相関を示した。この事から得られた伝達関数が心拍数調節系の動特性を充分正確に反映していることが示された。

運動負荷に対する瞬時心拍数の反応をみると（図2），正常対照（症例SY，58歳男）では運動開始とともに急速に心拍数は増加し，dipを示すこともあるがその後緩徐に増加し，1～1.5分でプラトーに達した。運動終了とともに心拍数は比較的急速に減少し，その後徐々に負荷前レベルに到達した。これらの反応の特徴はすべての正常対照例で見られた。

一方，異型狭心症（症例HK，51歳男）では正常対照と全く異なった特異な心拍数反応を示した（図2）。運動開始とともに心拍数は一過性に増加し，小さなピークを形成するが，その後徐々に心

拍数は減少し、多くの場合負荷前値よりも低下した。運動開始後20～30秒で再び心拍数は増加を示し、プラトーに達するのにも遅れた。運動終了とともに一過性に心拍数は減少することもあるが、その後再び増加し、運動中に達し得た心拍数のレベル以上になることも少なくなかった。この運動終了後の心拍数増加は約30秒持続し、その後減少して運動前のレベルに復した。

この異型狭心症でみられた運動に対する心拍数の異常反応は全例で観察された。この異常反応の動特性をBode線図上の伝達関数でみると(図3), 異型狭心症では正常対照に比し、全周波数領域、特に0.1 cpm 附近の中周波数領域における調節系の利得が低下し、また、全周波数領域、特に中、高周波数領域での系の位相角の遅れが著明であった。

これら両群の伝達関数の相異の特徴を明らかにするため、両群の平均伝達関数の比¹¹⁾, すなわち $G(\text{variant})/G(\text{normal})$ を算出し、Bode線図上に表現すると(図4), 異型狭心症の利得は正常のそれに比し、周波数0.05 cpm 以下では約2.2 dBの低下を示し、0.1 cpm 附近では約5 dBの著明な低下を示し、0.18 cpm 以上の高周波領域では約3 dBの利得の低下を示した。異型狭心症の位相角は正常対照のそれに比し、低域より徐々に遅れを示し、高周波数になるにつれ著明な遅れを示した。これらの相異は、利得では周波数が0.185 cpm 以下の全域で、位相角では0.398 cpm 以下の全域で統計学的に有意であった ($p<0.05$)。

IV. 考 察

Prinzmetalら¹¹²⁾の記載以来、異型狭心症の狭心症発作には安静時のST上昇発作であること以外にもいくつかの特徴のあることが知られている。発作は夜間や早朝に多く、狭心痛を伴わないST上昇発作もしばしばみられ、それらが比較的周期的に出現することも少なくない⁵⁾。近年、冠動脈造影法の普及とともに異型狭心症に冠動脈の攣縮の関与することが知られ、さらに攣縮の発生時にはST上昇発作のみでなく、ST低下の発作を生じる場合のあることが指摘されている⁸⁾¹²⁾。また攣縮による虚血の発作は、安静時のみならず運動によっても誘発されることが知られてきた^{12)~14)}。一方、異型狭心症では発作が頻発する時

期を過ぎると治療の有無にかかわらず発作が消失、寛解する時期のあることもしばしば観察される。この異型狭心症では器質的冠動脈狭窄を有している場合も無い場合もあり、冠動脈造影上、比較的太い近位の冠動脈に攣縮が起こり易い事以外に病理解剖学的な特徴は認められていない⁸⁾。

これらの臨床的特徴のうち、狭心症発作に日内変動や寛解期のあること、種々の刺激負荷で発作が誘発可能であること、器質的冠動脈病変の程度と直接関係しないことなどの特徴から、異型狭心症では冠動脈壁自体の局所的な攣縮発生原因のみでなく、それに加えて冠動脈攣縮を起こさせ易くしているより包括的な異常状態の存在が考えられる¹⁵⁾。この原因機構として代謝異常や自律神経性心臓調節機能異常の関与が推測されている¹⁶⁾¹⁷⁾。特に自律神経系の冠循環を含めた心臓調節機能の異常が注目され、泰江ら¹⁸⁾はepinephrineとpropranololの投与により冠動脈攣縮発作が誘発され、 α 受容体遮断剤のphentolamineで発作が治療また予防可能である¹⁹⁾ことから、 α 受容体の関与を強く示唆している。また、彼ら¹⁸⁾¹⁹⁾はisoproterenol静注により冠動脈攣縮は誘発されず、一方、propranololでは発作は予防されず、逆に増悪したと報告している。一方、遠藤ら²⁰⁾はmethacholineで冠動脈攣縮発作が誘発され、Mellerら²¹⁾は、atropineで発作が誘発されたと報告しているが、泰江ら²²⁾や遠藤ら²³⁾はatropineで冠動脈攣縮発作を抑制し得た1例をそれぞれ報告している。これらの事実から、自律神経、特に α 受容体が冠動脈攣縮に関与している可能性は極めて高いと考えられる。しかし、 α 受容体遮断剤の有効率がそれほど高くない²⁴⁾ことから、そのみで冠動脈攣縮の発生機構を説明することは困難である。一方、他の自律神経系機能も冠動脈攣縮の直接的引き金または攣縮を起こさせ易い状態を作る上で大きな役割を演じているものと推測される。しかし、その詳細な機構に関してはいまだ明確にされていない。

今回、我々が明らかにし得た異型狭心症における心拍数調節異常は、狭心症発作を誘発するに到らない程度の運動負荷で観察されたものであり、本疾患の背景にある冠動脈攣縮を生じさせ易くしている状態、すなわち心臓調節機能異常を反映しているものと思われる。この心拍数調節異常の特

徴と、以前に行った自律神経性心臓調節機能異常に関する検討結果¹¹⁾とを比較すると、異型狭心症の伝達関数は正常者に迷走神経遮断薬を用いた時の伝達関数の特徴¹¹⁾と酷似していた。従って、異型狭心症では運動などの生理的刺激に対する迷走神経性心臓調節機能が抑制されており、それが異型狭心症の病態の背景に存在するものと考えられる。しかし、この迷走神経機能異常の冠動脈攣縮の発生機構における役割については今後さらに詳細な検討が必要と思われる。異型狭心症の運動負荷試験に関しては多くの報告がなされているにもかかわらず、運動時の心拍数の反応異常が指摘されなかった理由としては、従来の運動負荷試験が多段階連続負荷試験であるため、心拍数の反応解析には適していなかったことが一因であると推測される。

異型狭心症では常に狭心症発作が頻発するとは限らず、その診断において自然発作を心電図上確認することが困難な場合も少なくない。過呼吸負荷、寒冷負荷、運動負荷試験などによる発作の誘発も、成功率は必ずしも高くない⁸⁾。一方、冠動脈造影検査を施行し、ergonovine 負荷を行うと比較的高率に発作を誘発可能であり、冠動脈攣縮を直接証明することが出来る²⁵⁾。しかし、これらの検査自体がある程度の危険を伴うことから異型狭心症の疑いのある患者の全てを対象とし得るわけではない²¹⁾。今回、我々の行った運動負荷による診断法はトレッドミルを用い、心拍数を測定するのみで異型狭心症の診断に確度の高い傍証を与えることが可能である。本検査法は運動負荷量も少なく(4.5 km/h, 10%)、発作を誘発する必要が無いため、安全でしかも容易である。また、他の発作誘発試験に比し診断感度も優れていると思われた(表2)。本検査では運動時の心拍数変化のトレンドグラムを一瞥するのみで異型狭心的な心拍数異常反応を確認し得るが、さらに我々が行った心拍数応答の動特性の定量的解析法¹⁰⁾¹¹⁾を用いるとより正確に診断することが可能である。本解析法を用いると、呼吸性不整脈や精神的動揺、溜息などによる安静時の心拍数変動が大きく、トレンドグラムからのみでは判定が困難な症例においても診断可能である。しかし、運動に対する心拍数の反応は年齢によって異なる²⁶⁾ため、正確には同年齢の正常対照と比較判定することが望ましく、今後に残

される問題点である。

〔文 献〕

- 1) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N: Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 27:375, 1959
- 2) Prinzmetal M, Ekmekci A, Kennamer R, Kwoczynski JK, Shubin H, Toyoshima H: Variant form of angina pectoris: Previously undelineated syndrome. *JAMA* 174:1794, 1960
- 3) Oliva PB, Putts DE, Pluss RG: Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina. *N Engl J Med* 288:745, 1973
- 4) Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, Marchesi C, Pesola A, L'Abbate A: Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 68:625, 1975
- 5) Murao S, Shimomura K, Yoshimoto N, Tseng Y-Z, Takayanagi K, Matsuo H, Murayama M, Mashima S, Harumi K: Nocturnal angina pectoris: Comparison between angina with ST segment elevation and depression documented by continuous orthogonal ECG recording. *Jpn Heart J* 21:607, 1980
- 6) Waters DD, Szlachcic J, Bourassa MG, Scholl J-M, Throux P: Exercise testing in patients with variant angina: Results, correlation with clinical and angiographic features and prognostic significance. *Circulation* 65:265, 1982
- 7) Whittle JL, Feldman RL, Pepine CJ, Curry RC, Conti CR: Variability of electrocardiographic responses to repeated ergonovine provocation in variant angina patients with coronary artery spasm. *Am Heart J* 103:161, 1982
- 8) Maseri A, Severi S, Nes MD, L'Abbate A, Chierchia S, Marzilli M, Ballestra AM, Parodi O, Biagini A, Distante A: "Variant" angina: One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. *Am J Cardiol* 42:1019, 1978
- 9) Moran TJ, French WJ, Abrams HF, Criley JM: Postmyocardial infarction angina and coronary spasm. *Am J Cardiol* 50:197, 1982
- 10) Sato I, Hasegawa Y, Hotta K: System analysis of heart rate control in man. *J Appl Physiol* 41:790, 1976
- 11) Sato I, Hasegawa Y, Hotta K: Autonomic nervous control of the heart in exercising

- man. *Pflügers Arch* 384:1, 1980
- 12) Lahiri A, Subramanian B, Millar-Craig M, Crawley J, Raftery EB: Exercise-induced S-T segment elevation in variant angina. *Am J Cardiol* 45: 887, 1980
 - 13) Servi SD, Falcone C, Gavazzi A, Mussini A, Bramucci E, Curti MT, Vecchio C, Specchia G, Bobba P: The exercise test in variant angina: Results in 114 patients. *Circulation* 64: 684, 1981
 - 14) Specchia G, Servi SD, Falcone C, Bramucci E, Angoli L, Mussini A, Marinoni GP, Montemartini C, Bobba P: Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. *Circulation* 59: 948, 1979
 - 15) 村尾覚: 狭心症-安静時狭心症を中心として, 日内会誌71: 1, 1982
 - 16) 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, 1979
 - 17) Ricci DR, Orlick AE, Cipriano PR, Guthaner DF, Harrison DC: Altered adrenergic activity in coronary arterial spasm: Insight into mechanism based on study of coronary hemodynamics and the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 43: 1073, 1979
 - 18) Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J* 91: 148, 1976
 - 19) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 50: 534, 1974
 - 20) Endo M, Hirose K, Kaneko N, Hane K, Inoue Y, Konno S: Prinzmetal's variant angina: Coronary arteriogram and left ventriculogram during angina attack induced by methacholine. *N Engl J Med* 294: 252, 1976
 - 21) Meller J, Pichard A, Dack S: Coronary arterial spasm in Prinzmetal's angina: A proved hypothesis. *Am J Cardiol* 37: 938, 1976
 - 22) Yasue H, Touyama M, Tanaka S, Akiyama F: Prinzmetal's angina: Atropine suppression. *Ann Intern Med* 80: 553, 1974
 - 23) Endo M, Kanda I, Hosoda S, Hayashi H, Hirose K, Konno S: Prinzmetal's variant form of angina pectoris: Re-evaluation of mechanisms. *Circulation* 52: 33, 1975
 - 24) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Kato H, Tanaka S, Akiyama F: Pathogenesis and treatment of angina pectoris at rest as seen from its response to various drugs. *Jpn Circ J* 42: 1, 1978
 - 25) Conti CR, Feldman RL, Pepine CJ: Coronary artery spasm: Prevalence, clinical significance, and provocative testing. *Am Heart J* 103: 584, 1982
 - 26) Sato I, Hasegawa Y, Takahashi N, Hirata Y, Shimomura K, Hotta K: Age-related changes of cardiac control function in man: with special reference to heart rate control at rest and during exercise. *J Gerontol* 36: 564, 1981