

等尺性運動負荷時の収縮期時相変動の意義：
冠動脈疾患患者におけるニトログリセリン投与前後
負荷心機図による検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9068

等尺性運動負荷時の収縮期時相変動の意義

—冠動脈疾患患者におけるニトログリセリン 投与前後負荷心機図による検討—

金沢大学医学部内科学第二講座（指導：竹田亮祐教授）

金 谷 法 忍

（昭和58年3月7日受付）

冠動脈疾患患者における等尺性ハンドグリップ負荷時の収縮期時相変動の意義を明らかにするため、健康人を対照として、狭心症群、駆出分画良好な陳旧性心筋梗塞群（心筋梗塞良好群）及び駆出分画不良な陳旧性心筋梗塞群（心筋梗塞不良群）の3群について、ニトログリセリン投与前及び投与後に等尺性ハンドグリップ負荷を施行し、心機図記録及び観血的心拍出量測定を行った。健康群では、ニトログリセリン投与前及び投与後負荷にて、ejection time (ET)/pre-ejection period (PEP)不変であるにもかかわらず、stroke work index (SWI)は著明に増大した。それに対し、心筋梗塞不良群ではニトログリセリン投与前及び投与後負荷にて、ET/PEPは有意に増大したにもかかわらず、SWIの増大は健康群より少なかった。狭心症群及び心筋梗塞良好群でもET/PEPは、心筋梗塞不良群と同様、負荷にて有意な増大を示したが、SWIは心筋梗塞不良群よりも増大を示した。この成績は、必ずしも従来言われている如き「ET/PEP増大は左心仕事能増大を意味する」ものでないことを示している。また、各群におけるET/PEP変化はET変化によるものではなく、PEP変化に基づくことが示された。更に、ニトログリセリン投与前負荷においては、PEP短縮を示した疾患3群で有意にa wave ratio (aWR)増大が示され、とくに心筋梗塞不良群で著明であった。しかし、PEP変化を示さなかった健康群では、aWRは不変であった。ニトログリセリン投与後負荷では心筋梗塞不良群においてのみaWRは有意に増大した。従って、ニトログリセリン投与前負荷でのPEP短縮とaWR増大との間には有意な相関が認められたが、ニトログリセリン投与後負荷においては有意な相関は認められなかった。以上より、冠動脈疾患患者にみられた等尺性運動負荷時のPEP短縮(ET/PEP増大)の反応は、ニトログリセリン投与前においては、aWR増大によって示された急性前負荷増大が主因と考えられた。また、ニトログリセリン投与後においては、心筋梗塞不良群でのPEP短縮は急性前負荷増大が主因であり、狭心症群及び心筋梗塞良好群でのPEP短縮には、急性前負荷増大の関与はなく、主に心収縮性増大に起因するものと推定された。この様に等尺性運動負荷時のET/PEP変動は、上記の要因により変動したPEPで規定されるものであり、ニトログリセリンが狭心症及び心筋梗塞良好群の左心機能を直接改善することが示唆された。

Key words Coronary Artery Disease, Mechanocardiography, Nitroglycerin, Isometric Handgrip Exercise, Preload

冠動脈疾患患者の診断、重症度の判定、心予備能評価の上で等尺性運動負荷試験はきわめて有用な方法とされている¹⁾⁻¹¹⁾。一般に負荷試験は、如何に重要な情報を提供しても観血的手法では患者への侵襲が大きく、

くり返し行えないことから非観血的方法の確立が望まれている。これまで心機図は非観血的心機能検査法的手段として高く評価され、多くの報告がなされてきたが¹¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾¹²⁾観血的方法と十分対比された成績は少なく、

Significance of Systolic Time Intervals to Isometric Handgrip Exercise: Mechanocardiographic Studies during Exercise before and after Nitroglycerin Administration in Patients with Coronary Artery Disease. **Hounin Kanaya**, Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

収縮期時相(systolic time intervals, 以下 STIs と略) 変動の意義については明らかではない。先に教室の浜田¹⁰⁾は、観血的成績を中心に冠動脈疾患患者の左心予備能を評価し等尺性運動負荷の有用性につき報告した。更に心機図との対比から非観血的手法による検討も試み、健常群では ejection time (ET)/pre-ejection period (PEP) 不変、疾患群では ET/PEP 増大という興味ある反応について報告した。Siegel ら³⁾も同様の成績を認めている。ところが ET/PEP は非観血的心収縮性の指標とされているに拘らず、心収縮性の低下が示された疾患群で何故 ET/PEP の増大を示すかについては明らかにされなかった。かような矛盾は、運動負荷に際して STIs に著しく影響を与えると考えられる心拍数、後負荷、前負荷、心収縮性の因子が複雑に関与し、ET/PEP については運動負荷に伴う前負荷、後負荷の影響を受けるためと考えられ、運動負荷時の STIs 評価が単純に行えないことを意味している。しかし非観血的手法としての等尺性運動負荷心機図法を臨床的に確立する為には、本法による STIs 変動の意義を明らかにする必要がある。そこで著者は主に前負荷軽減作用を有する^{20)~22)}ニトログリセリン投与前後における等尺性運動負荷を検討し、更にニトログリセリン投与前後等尺性運動負荷心機図法の有用性について考察を加えたので報告する。

対象と方法

対象は金沢大学医学部第2内科に入院した男性患者のうち、心カテーテル検査にて確診した冠動脈疾患患者51例及び同検査で心疾患を否定され、正常と判定された対照群15例(平均年齢45.3±8.1歳)の計66例である。冠動脈疾患患者の内訳は、狭心症20例(48.9±10.5歳)、陳旧性心筋梗塞(old myocardial infarction, 以下 OMI と略)31例である。陳旧性心筋梗塞例は左室駆出分画(ejection fraction, 以下 EF と略)50%以上の良好群18例(49.6±7.4歳)、EF 50%未満の不良群13例(50.8±8.0歳)に分類し、以下の検討を行った。なお、各群間で年齢の有意差は認められなかった。心カテーテル検査は心内圧を測定後、左室造影及び選択的左右冠動脈造影を実施し、冠動脈疾患の確定診断を行った。心機図はフクダ電子製ポリグラフィ装置 MCM 8000 を用い、シーメンス社製ミンゴグラフィ 804 にて、心電図、心音図、頸動脈波、心尖拍動図を紙送り 100 mm/sec にて同時記録した。頸動脈波、心尖拍動図はフクダ電子製 TY303 ピックアップを用い時定数 4.7 秒にて記録した。

等尺性ハンドグリップ負荷(isometric handgrip exercise, 以下 IHG 負荷と略)は固定した握力装置を用

い、右手最大握力の30%の負荷を3分間持続牽引する方法で行い、負荷前、負荷3分の時点において心機図を記録した。15分の安静後、ニトログリセリン1錠(0.3 mg)の舌下投与を行い12分後に同様の IHG 負荷を行い心機図を記録した。また陳旧性心筋梗塞16例(EF ≥ 50%の良好群8例, EF < 50%の不良群8例)、狭心症群9例、健常群7例の計32例には Statham p 37 transducer にて動脈圧と直接記録モニターし、ニトログリセリン投与前後に同様の負荷を行い、Waters 社製(Su 861 D) cuvette 及びナショナル製ペンレコーダー(VP 2654)を用いて indocyanine green 10 mg を肘正中皮静脈に注入し、上腕動脈吸引による色素希釈法にて心拍出量を経時的に測定した。なお、各心行力学的指標の計測は以下の方法により行った。

(1) 心機図計測: STIs 計測として、total electro-mechanical systole (QII 時間: 心電図 Q 波開始より II 音大動脈成分開始まで)、左室駆出時間(left ventricular ejection time, ET: 頸動脈波立ち上りから大動脈切痕まで)、駆出前期(pre-ejection period, PEP: QII-ET)を計測した。実際の計測は連続する5心拍について行い、それらの平均値を算出した。なお、心拍数による補正は、Weissler ら¹⁹⁾の式に従った。a 波高率(a wave ratio, aWR)は Benchimol 及び Diamond ら²⁰⁾の記載に従い心尖拍動図の全波高に対する a 波高のパーセントとして求め、連続する5心拍について平均値を算出した。

(2) Cardiac Index (CI) = Cardiac Output / Body Surface Area (BSA) L/min/M²

(3) Stroke Index (SI) = CI / heart rate ml/beat/M²

(4) Total Peripheral Resistance (TPR) = Mean Blood Pressure (MBP) × 1332 × 60 / CI dyne · sec · cm⁻⁵ · M²

(5) Stroke Work Index (SWI) = SI × MBP × 0.136 g · m / beat / M²

(6) Ejection Fraction (EF) は area length method²⁴⁾により算出し、Kennedy ら²⁵⁾の式にて補正した。

なお、得られた成績の有意差検定には、Student t-test を用いた。

成 績

まず本試験施行に先立ち、ニトログリセリン1錠(0.3 mg)舌下投与後の血行動態の経時的変化につき検討した。図1に示す如く、血圧は投与後速やかに下降し、5分前後で最も下降し、以後徐々に前値に復する経過を示した。心拍数は投与後7分で最も増加し、以後徐々に前値に復する経過を示した。aWR 及び ET/PEP の

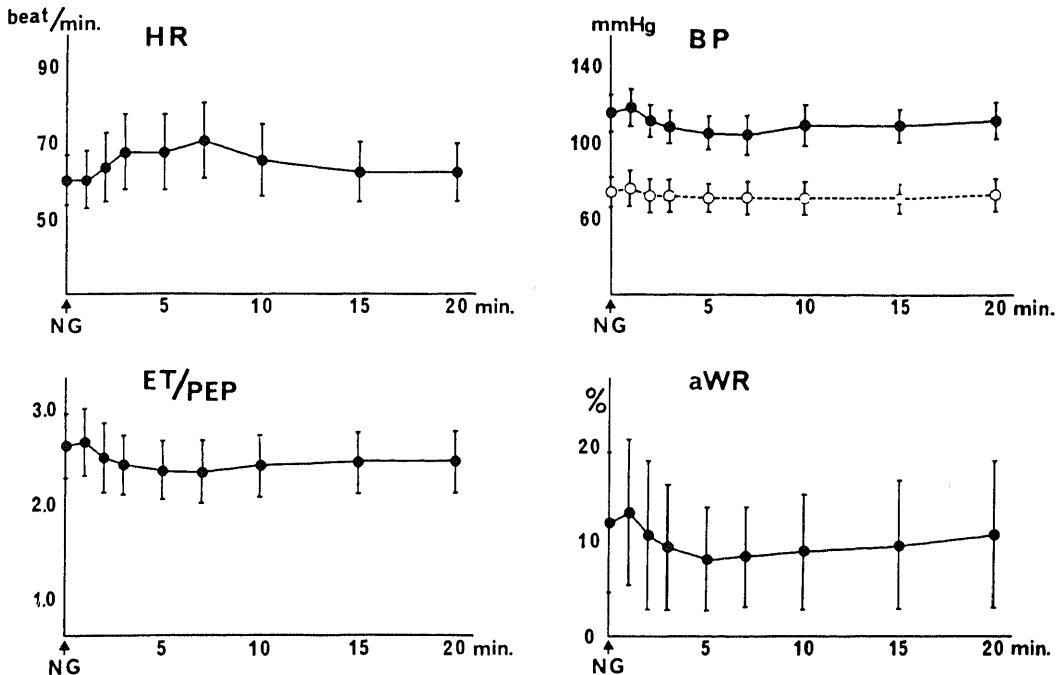


Fig. 1. Time course of heart rate (HR), blood pressure (BP), a wave ratio (aWR) and ejection time (ET)/pre-ejection period (PEP) after sublingual administration of nitroglycerin (NG).

経時的変動についても同様の傾向を示した。従ってニトログリセリン投与後の効果は、10分以後はきわめて安定しており、ニトログリセリン投与後負荷は投与12分後に施行した。

I. 非観血的成績

表1 (I) に非観血的成績を示した。心拍数及び平均血圧はニトログリセリン投与前負荷にて各群とも有意に増大 ($p < 0.001$) し、その増大程度には各群間に有意差を認めなかった。ニトログリセリン投与により心拍数は増大したが、各群間で増大程度には有意差を認めず、平均血圧では各群とも有意の変化を示さなかった。ニトログリセリン投与後負荷では、心拍数、平均血圧は各群とも有意に増大 ($p < 0.001$) し、ニトログリセリン投与前後負荷反応には差は認められなかった。

ET/PEP は図2上段に示す如く、ニトログリセリン投与前負荷では、狭心症群, 2.74 ± 0.27 (Mean \pm SD) $\rightarrow 2.87 \pm 0.32$ ($p < 0.05$) ; 心筋梗塞良好群, $2.38 \pm 0.32 \rightarrow 2.52 \pm 0.37$ ($p < 0.001$) ; 心筋梗塞不良群, $2.08 \pm 0.21 \rightarrow 2.21 \pm 0.23$ ($p < 0.05$) と疾患3群とも有意に増大したが、健常群は $2.84 \pm 0.32 \rightarrow 2.79 \pm 0.40$ と有意に変化せず、疾患群とは反応動態を異にしていた。ニトログリセリン投与により各群とも有意に低下 ($p < 0.001$) したが、その減少量には各群で有意差を

認めなかった。ニトログリセリン投与後負荷では、健常群は $2.50 \pm 0.32 \rightarrow 2.49 \pm 0.32$ とニトログリセリン投与前負荷と同様有意な変動を認めなかった。それに対し、狭心症群, $2.29 \pm 0.26 \rightarrow 2.55 \pm 0.37$ ($p < 0.001$) ; 心筋梗塞良好群, $2.07 \pm 0.36 \rightarrow 2.34 \pm 0.47$ ($p < 0.001$) ; 心筋梗塞不良群, $1.83 \pm 0.27 \rightarrow 2.03 \pm 0.30$ ($p < 0.01$) と疾患3群とも有意に増大し、ニトログリセリン投与前負荷に比し、その増大程度は大となった。

aWR は図2下段に示す如く、ニトログリセリン投与前負荷にて、健常群, $7.2 \pm 3.6\% \rightarrow 8.9 \pm 2.8\%$; 狭心症群, $9.1 \pm 3.0\% \rightarrow 11.8 \pm 4.6\%$ ($p < 0.01$) ; 心筋梗塞良好群, $10.3 \pm 4.4 \rightarrow 14.7 \pm 5.5\%$ ($p < 0.01$) ; 心筋梗塞不良群, $20.0 \pm 6.3\% \rightarrow 29.7 \pm 4.8\%$ ($p < 0.02$) で健常群では有意な増大はなく、疾患3群で有意に増大し、とくに心筋梗塞不良群で増大量は著明であった。ニトログリセリン投与により aWR は各群とも低下したが、安静時高値な群程、減少量は大きく疾患3群で有意に低下 ($p < 0.01$) した。ニトログリセリン投与後の負荷では、健常群, $6.6 \pm 2.2\% \rightarrow 7.7 \pm 2.8\%$; 狭心症群, $7.6 \pm 3.3\% \rightarrow 9.1 \pm 1.9\%$; 心筋梗塞良好群, $7.3 \pm 4.5\% \rightarrow 8.3 \pm 3.7\%$; 心筋梗塞不良群, $13.7 \pm 6.5 \rightarrow 19.6 \pm 4.6$ ($p < 0.02$) と心筋梗塞不良群のみ有意に増大したが他の3群は有意な変動はなく、ニトログリセ

Table 1. Responses of hemodynamic variables to isometric handgrip exercise before and after nitroglycerin
I. Noninvasive Data

	Normal (n=15)			Angina (n=20)			OMIgood (n=18)			OMIpoor (n=13)		
	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD
HR	before NG 62±9 after NG 65±12°	72±13*** 74±12***	63±8 67±11°	70±9*** 74±13***	60±9 64±11°	70±10*** 73±10***	62±10 67±12°	70±10*** 73±10***	62±10 67±12°	73±12*** 76±14***	62±10 67±12°	73±12*** 76±14***
MBP	before NG 89±10 after NG 88±12	112±12*** 113±10***	88±14 90±15	112±21*** 111±23***	94±13 93±13	120±19*** 118±13***	88±13 88±9	120±19*** 118±13***	88±13 88±9	111±10*** 111±11***	88±13 88±9	111±10*** 111±11***
ET	before NG 295±18 after NG 276±24°	292±22 277±25	301±20 276±22°	303±23 279±27	290±24 268±26°	293±26 277±28	282±29 263±30°	293±26 277±28	282±29 263±30°	279±33 265±36	282±29 263±30°	279±33 265±36
ETI	before NG 401±15 after NG 387±17°	414±19*** 404±20***	408±15 389±17°	423±19*** 404±21***	392±14 379±15°	412±16 401±9°	388±17 376±15°	412±16 401±9°	388±17 376±15°	404±21*** 394±20***	388±17 376±15°	404±21*** 394±20***
PEP	before NG 105±10 after NG 112±12°	106±13 114±15	111±10 121±11°	107±12 111±13***	123±16*** 132±19°	118±15*** 121±20***	136±7*** 144±13°	118±15*** 121±20***	136±7*** 144±13°	126±9*** 131±13***	136±7*** 144±13°	126±9*** 131±13***
PEPI	before NG 130±10 after NG 138±12°	135±13*** 144±15*	136±10 148±11°	135±11 140±12***	147±15*** 158±19°	146±15 150±20***	161±8*** 171±13°	146±15 150±20***	161±8*** 171±13°	155±6* 162±12***	161±8*** 171±13°	155±6* 162±12***
ET/PEP	before NG 2.84±0.32 after NG 2.50±0.32°	2.79±0.40 2.49±0.32	2.74±0.27 2.29±0.26°	2.87±0.32* 2.55±0.37***	2.38±0.32*** 2.07±0.36°	2.52±0.37*** 2.34±0.47***	2.08±0.21*** 1.83±0.27°	2.52±0.37*** 2.34±0.47***	2.08±0.21*** 1.83±0.27°	2.21±0.23* 2.03±0.30***	2.08±0.21*** 1.83±0.27°	2.21±0.23* 2.03±0.30***
aWR	before NG 7.2±3.6 after NG 6.6±2.2	8.9±2.8 7.7±2.8	9.1±3.0 7.6±3.3°	11.8±4.6*** 9.1±1.9	10.3±4.4° 7.3±4.5°	14.7±5.5*** 8.3±3.7	20.0±6.3*** 13.7±6.5°	14.7±5.5*** 8.3±3.7	20.0±6.3*** 13.7±6.5°	29.7±4.8** 19.6±4.6**	20.0±6.3*** 13.7±6.5°	29.7±4.8** 19.6±4.6**

II. Invasive Data

	Normal (n=7)			Angina (n=9)			OMIgood (n=8)			OMIpoor (n=8)		
	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD	Rest. Mean±SD	IHG Mean±SD
CI	before NG 3.07±0.31 after NG 2.85±0.39°	3.39±0.35*** 3.12±0.31***	3.00±0.31 2.87±0.30	3.33±0.32*** 3.23±0.51***	2.67±0.26** 2.55±0.29	2.88±0.37*** 2.82±0.38***	2.63±0.30*** 2.51±0.33	2.88±0.37*** 2.82±0.38***	2.63±0.30*** 2.51±0.33	2.76±0.32*** 2.59±0.30	2.63±0.30*** 2.51±0.33	2.76±0.32*** 2.59±0.30
SI	before NG 49±6 after NG 44±9°	47±5 42±8	49±6 44±6°	48±6 44±6	47±7 42±8°	43±7 41±8	43±7 39±8	43±7 41±8	43±7 39±8	39±8 35±6	43±7 39±8	39±8 35±6
SWI	before NG 57±12 after NG 48±14°	70±12*** 64±13***	59±13 55±12°	78±18*** 71±18***	56±9 51±12°	69±13*** 67±16***	47±11 45±10	69±13*** 67±16***	47±11 45±10	54±13*** 51±11**	47±11 45±10	54±13*** 51±11**
TPR	before NG 2208±351 after NG 2242±324	2598±356*** 2856±402***	2411±478 2582±498°	2866±513*** 2974±591***	2647±301* 2795±332	3283±326*** 3464±550**	2463±461 2737±532°	3283±326*** 3464±550**	2463±461 2737±532°	3066±520*** 3336±538***	2463±461 2737±532°	3066±520*** 3336±538***

Abbreviations: OMI=old myocardial infarction, Rest.=resting state, IHG=isometric handgrip exercise, before NG=before sublingual administration of nitroglycerin, after NG=after sublingual administration of nitroglycerin, HR=heart rate (beats/min), MBP=mean blood pressure (mmHg), ET=ejection time (msec), ETI=ejection time index (msec), PEP=pre-ejection period (msec), PEPi=pre-ejection period index (msec), aWR=a wave ratio (%), CI=cardiac index (L/min/M²), SI=stroke index (ml/beat/M²), SWI=stroke work index (g·m/beat/M²), TPR=total peripheral resistance (dyne·sec·cm⁻⁵·M²)
Statistical difference between normal and handgrip exercise within the same group: *p<0.05, **p<0.02, ***=p<0.01, ****=p<0.001
Statistical difference between normal and other groups: †=p<0.05, ‡=p<0.02, §=p<0.01, ¶=p<0.001
Statistical difference between before and after nitroglycerin: °=p<0.05, °°=p<0.02, °°°=p<0.01, °°°°=p<0.001

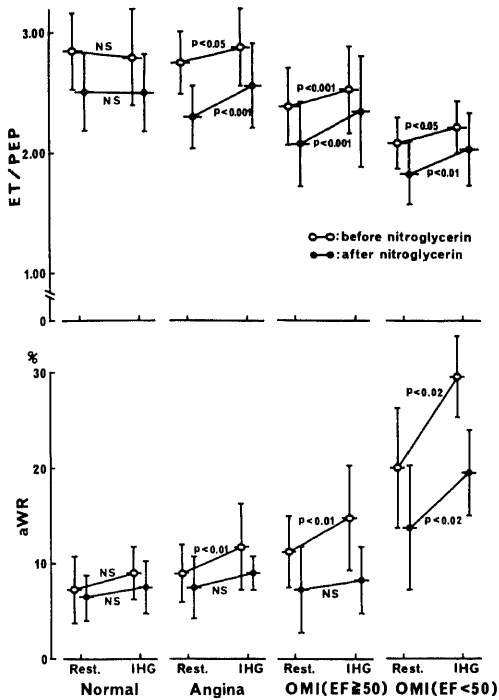


Fig. 2. Responses of ET/PEP and aWR to isometric handgrip exercise before and after sublingual administration of nitroglycerin.

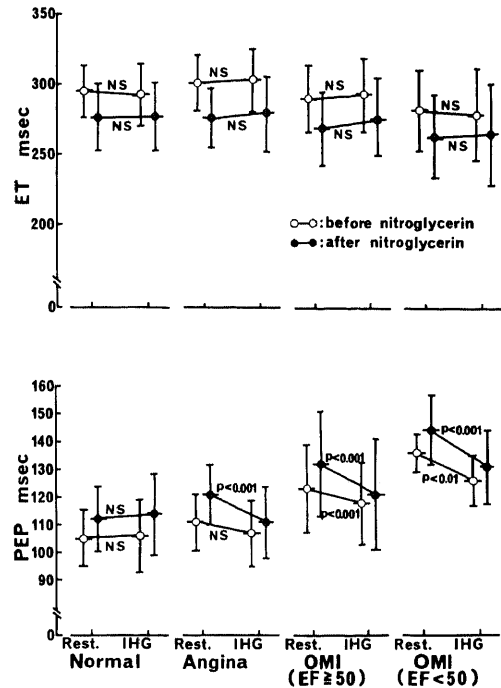


Fig. 3. Responses of ET and PEP to isometric handgrip exercise before and after sublingual administration of nitroglycerin.

リン投与前負荷とは異った反応が示された。

次に、ET/PEP 反応を検討する目的で ET 及び PEP について検討した。図 3 に示す如く、ET はニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに各群とも有意な変化を示さなかった、それに対し PEP は、ニトログリセリン投与前負荷では、健常群、105 ± 10 msec → 106 ± 13 msec；狭心症群、111 ± 10 msec → 107 ± 12 msec；心筋梗塞良好群、123 ± 16 msec → 118 ± 15 msec (p < 0.001)；心筋梗塞不良群、136 ± 7 msec → 126 ± 9 msec (p < 0.01) と疾患 3 群で短縮を示し、心筋梗塞の 2 群では統計学的に有意であった。ニトログリセリン投与により各群とも有意に延長 (p < 0.001) したが、その延長程度には各群間で有意差は認めなかった。ニトログリセリン投与後負荷では健常群のみ 111 ± 12 msec → 114 ± 15 msec と有意な変化は示さなかった。それに対し、狭心症群、121 ± 11 msec → 111 ± 13 msec (p < 0.001)；心筋梗塞良好群、132 ± 19 msec → 121 ± 20 msec (p < 0.001)；心筋梗塞不良群、144 ± 13 msec → 131 ± 13 msec (p < 0.001) と疾患 3 群とも有意に短縮し、心筋梗塞 2 群ではニトログリセリン投与前負荷に比しより著明に短縮した。以上のニトログリセリン投与前及び投与後 IHG 負荷での心機図学的成績

をまとめる表 2 の如くであり、各群で反応の違いを示した指標は、ET/PEP, aWR, PEP であった。

II. 観血的成績

表 1 (II) に観血的成績を示した。SWI はニトログリセリン投与前負荷にて、健常群、57 ± 12 g·m/beat/M² → 70 ± 12 g·m/beat/M² (p < 0.001)；狭心症群 59 ± 13 g·m/beat/M² → 78 ± 16 g·m/beat/M² (p < 0.001)；心筋梗塞良好群、56 ± 9 g·m/beat/M² → 69 ± 13 g·m/beat/M² (p < 0.001)；心筋梗塞不良群、47 ± 11 g·m/beat/M² → 54 ± 13 g·m/beat/M² (p < 0.01) と各群とも有意に増大したが、その増大の程度においては心筋梗塞不良群は健常群に比し p < 0.05, 狭心症群に比し p < 0.01 と有意に小であった。心筋梗塞良好群については統計学的有意差は認められなかったが、健常群と心筋梗塞不良群の中間の増大反応を示した。ニトログリセリン投与後負荷では、健常群、48 ± 14 g·m/beat/M² → 64 ± 13 g·m/beat/M² (p < 0.001)；狭心症群、55 ± 12 g·m/beat/M² → 71 ± 18 g·m/beat/M² (p < 0.001)；心筋梗塞良好群、51 ± 12 g·m/beat/M² → 67 ± 16 g·m/beat/M² (p < 0.001)；心筋梗塞不良群、45 ± 10 g·m/beat/M² → 51 ± 11 g·m/beat/M² (p < 0.02) と各群とも有意に増大したが、心筋梗塞不良群

Table 2. Summary of the responses of ET/PEP, ET, PEP and aWR to isometric handgrip exercise before and after nitroglycerin

	Normal		Angina		OMI good(EF \geq 50)		OMI poor(EF < 50)	
	NG(-)	NG(+)	NG(-)	NG(+)	NG(-)	NG(+)	NG(-)	NG(+)
ET/PEP	~	~	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑
aWR	~	~	↑	~	↑	~	↑↑	↑
ET	~	~	~	~	~	~	~	~
PEP	~	~	~	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓

Abbreviations: NG (-)=response to isometric handgrip exercise before sublingual administration of nitroglycerin, NG(+)=response to isometric handgrip exercise after sublingual administration of nitroglycerin, ~=no change, ↑ or ↓=significant increase or decrease ($p < 0.05$), ↑↑ or ↓↓= more significant increase or decrease ($p < 0.02$).

は他の3群に比し、その増大量は有意に小であった(健常群に比し $p < 0.01$, 狭心症群及び心筋梗塞良好群に比し $p < 0.02$). TPR はニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに各群とも有意に増大したが、その増大の程度には各群間に有意差を認めなかった。CI は各群ともニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに SWI とほぼ同様の反応動態を示した。SI は各群ともニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに減少傾向を示し、統計学的に有意な変化ではなかった。なお、負荷前の成績でニトログリセリン投与前後の対比では、各群とも SWI, CI, SI は減少を示し、TPR は不変であったが、その変化量には各群間で有意差は認めなかった。

以上の非観血的及び観血的成績について更に変化量を中心に総合的に検討した。まず、ニトログリセリン投与前及び投与後負荷での ET/PEP 変化量を SWI, CI, TPR の変化量と対比した(図4)。健常群ではニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに ET/PEP は不変であったが、SWI, CI の増大は著明であった。狭心症群及び心筋梗塞良好群はニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに ET/PEP は増大し、ニトログリセリン投与後の負荷では一層著明であったが、SWI, CI の増大はニトログリセリン投与前後負荷ともに健常群とほぼ同等の増大を示した。それに対し、心筋梗塞不良群はニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに ET/PEP は狭心症群及び心筋梗塞良好群と類似の変化を示したが、SWI, CI の増大は健常群に比し小であった。一方、TPR の変化にはニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともに各群間で差は認められなかった。図5は、aWR 変化量と PEP 変化量を対比した結果を示す。ニトログリセリン投与前負荷により aWR が有意に増大した疾患群では PEP 短縮が認められ、aWR 増大が最も大きい心筋梗塞不良群では、PEP 短縮が著

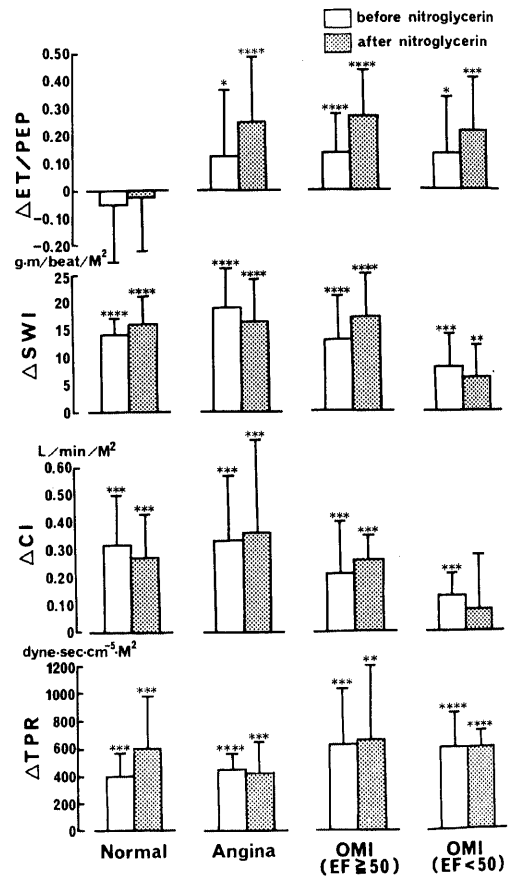


Fig. 4. Changes of ET/PEP, stroke work index (SWI), cardiac index (CI) and total peripheral resistance (TPR) during isometric handgrip exercise before and after sublingual administration of nitroglycerin. Statistical difference between rest and handgrip exercise within the same group: *= $p < 0.05$, **= $p < 0.02$, ***= $p < 0.01$, ****= $p < 0.001$.

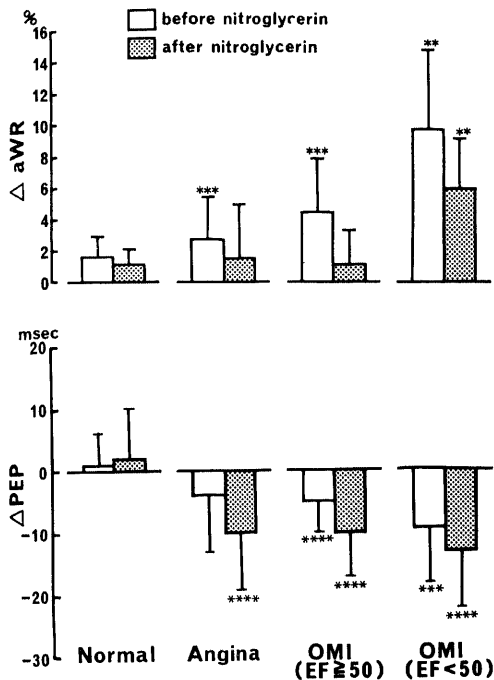


Fig. 5. Changes of aWR and PEP during isometric handgrip exercise before and after sublingual administration of nitroglycerin. Statistical difference between rest and handgrip exercise within the same group: * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.02$, *** = $p < 0.01$, **** = $p < 0.001$.

明であった。ニトログリセリン投与後負荷では、心筋梗塞不良群のみ aWR が増大し、狭心症群及び心筋梗塞良好群では増大しなかったが、PEP 短縮は疾患 3 群とも著明であった。そこで、aWR 変化量と PEP 変化量との相関を検討したところ、図 6 に示す如く、ニトログリセリン投与前負荷での ΔaWR と ΔPEP との間には、 $y = -0.24x + 2.86$, $r = -0.49$, $p < 0.01$ と有意な負の相関が認められた。ニトログリセリン投与後負荷では、両者間の有意な相関は認められなかった。図 7 は、同時記録にて得られた aWR と左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP と略) との関係を検討した不績で、 $y = 1.39x - 0.19$, $r = 0.91$, $p < 0.001$ の良好な正相関が認められた。更に図 8 は、同一患者の aWR と LVEDP の同時記録を経時的に観察した結果で、aWR と LVEDP は良く一致した変動を示している。図 9 は、縦軸に SWI、横軸に aWR をとり、各群のニトログリセリン投与前及び投与後負荷での反応を表現した結果である。ニトログリセリン投与前負荷では、健常群は左上方の位置から上方に向かい、心筋梗塞不良群は右下方より著しく右方へ偏位し、狭心症群、心筋梗塞良好群はその中間の反応を示し、変

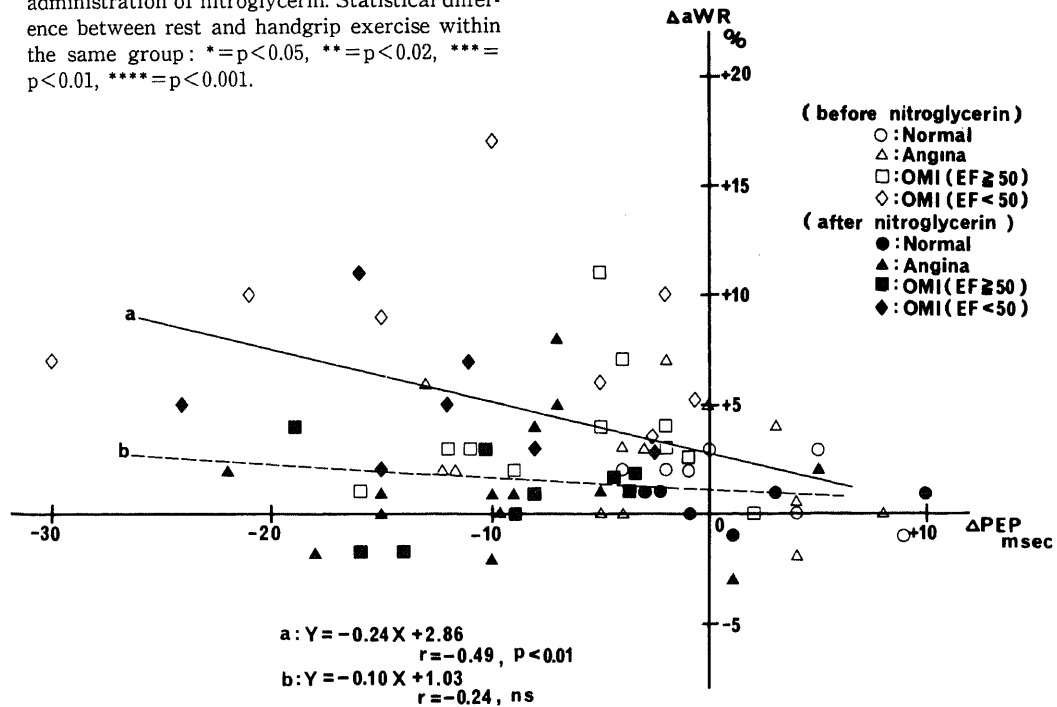


Fig. 6. Correlation between changes of aWR (ΔaWR) and changes of PEP (ΔPEP) during isometric handgrip exercise before and after nitroglycerin. Solid line (a) represents the linear regression equation before nitroglycerin. Broken line (b) represents the linear regression equation after nitroglycerin.

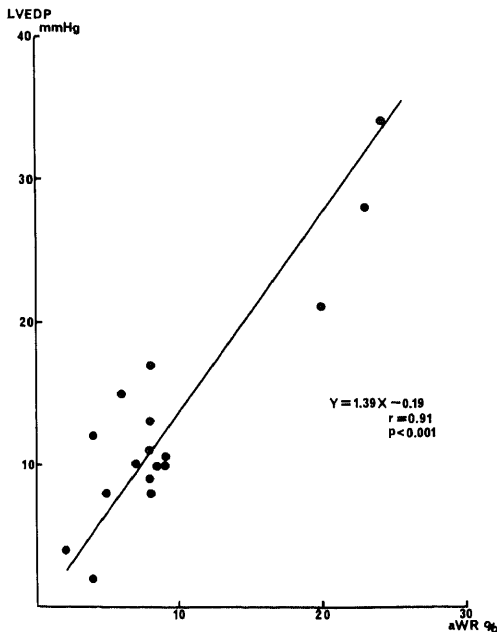


Fig. 7. Correlation between aWR and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) obtained by simultaneous recording. Solid line represents the linear regression equation.

化の勾配を比較すると心筋梗塞良好群は狭心症群に比し小であり、各群の等尺性運動負荷反応の違いが明瞭となった。ニトログリセリン投与後負荷では、狭心症群及び心筋梗塞良好群は上方へ向かう反応を示し、健常群とほぼ同様の反応を示した。しかし、心筋梗塞不良群のみなお著しい右方への偏位を示した。

考 察

本研究で著者が採用した等尺性運動負荷法は、先に教室の浜田¹⁰⁾が検討した最大握力 30% 負荷を 3 分間維持する方法である。この負荷によってニトログリセリン投与前及び投与後ともに、各群とも疾患とは無関係に同等の血圧上昇反応が得られ、また心機能に影響の強い心拍数の増加も各群で同等であったので、各群間で心拍補正なしに IHG 負荷反応の比較検討が可能であり、心機能評価に際しきわめて有用な負荷法であることが確認された。

1. IHG 負荷における STIs 変動の意義

今回の非観血的成績をまとめると表 2 のとおりである。すなわち、充分な左心予備能を有し、心筋虚血を有しない健常群では、ニトログリセリン投与前後とも IHG 負荷に対する反応動態は不変であるのに対し、左心予備能が不良で、心筋虚血を有する EF 50% 未満の心

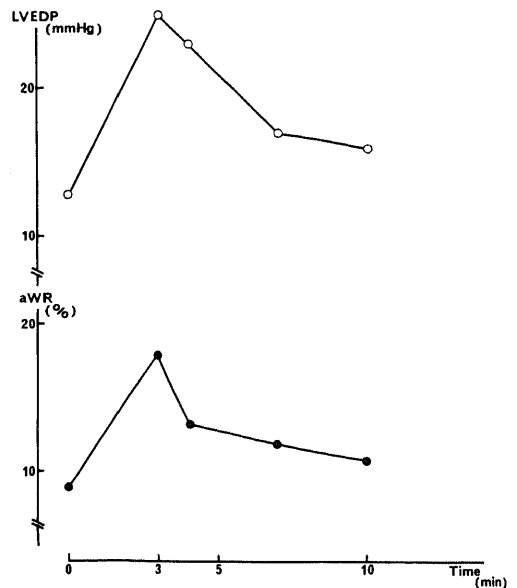


Fig. 8. Time course of LVEDP and aWR obtained by simultaneous recording in a patient.

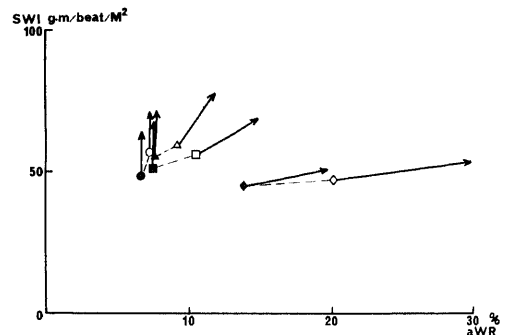


Fig. 9. Changes of SWI and aWR at rest and during handgrip exercise before and after nitroglycerin in four groups.

筋梗塞不良群では、ET 以外は健常群に比し反応動態が明らかに相違し、ニトログリセリン投与前後ともに、ET/PEP 増大、PEP 短縮、aWR 増大を示した。一方、心筋虚血は有するが左室予備能では上記両群の中間に位置すると推定された狭心症群、心筋梗塞良好群では各々特異的な反応動態を示した。すなわち、ニトログリセリン投与前負荷の反応動態では心筋梗塞良好群に類似し、ニトログリセリン投与後負荷の反応動態では ET/PEP 増大、PEP 短縮は著明となったが、aWR はニトログリセリン投与により正常化し、負荷前後では不変という点では健常群と同様の反応動態を示した。この様に、4 群は各々特異な反応動態を示し、明確に区別できた。しかし、疾患群の各指標、とりわけ STIs

の反応動態を詳細に検討すると、古典的な解釈では理解し難い新しい成績が示された。Weisslerら¹³⁾の報告以来、ET/PEPの増大は左心仕事能増大を意味するとされている^{13)~19)}。この解釈に従うと、各疾患群ではいずれもIHG負荷により左心仕事能の増大を認め、更にニトログリセリン投与後負荷では、その増大はより著しくなったとすべきであろう。しかし、図4で示す如く、今回著者が同時に行った観血的心拍出量測定およびそれに基づく各種計測値から実際の心機能を検討すると、健常群では他の3群と同様CI、SWIの増大を認めており、 Δ SWI、 Δ CIはともに健常群、狭心症群、心筋梗塞良好群の3群間には有意差はなく左室機能増大を認めている。健常群と心筋梗塞不良群を比較すると、ET/PEPの動態からは心筋梗塞不良群がより左心仕事能増大の反応を示すと推定されるが、 Δ SWI、 Δ CIの増大は有意に少なく、実際の左心仕事能増大は健常群に劣ったと判定される。この様に、IHG負荷時の左心仕事能増大程度はET/PEP変動から単純に推定されるものではない。そこで、まずこのET/PEPの変動を図3の如く、ETとPEPに分解して検討したところ、ニトログリセリン投与前後負荷ともに各群ともETの有意な変動は全く認められず、各群のIHG負荷におけるET/PEPの変動はPEPの相違に基づくものであった。それ故、PEPの変動についてその詳細を検討した。

2. ニトログリセリン投与前負荷によるPEPの変動

ニトログリセリン投与前負荷でのPEPの変動は、健常群では不変、狭心症群では短縮傾向、心筋梗塞良好群では有意に短縮し、心筋梗塞不良群は更に著しい短縮を示した。一般に、PEPの短縮は心収縮性増大²⁶⁾²⁷⁾又は急性の前負荷増大²⁸⁾により惹起するとされており、今回の成績でもこの両者が関与したものと推定すべきであろう。しかし、後述する“SWI-aWR関係図”では、ニトログリセリン投与前負荷においてPEP不変の健常群では心予備能良好な反応を示し、PEPが短縮している疾患群ほど心予備能低下を示しており、心収縮性増大がPEP短縮の主要因子であるとは考えにくい。著者はPEP変動に強く影響を与えた因子として前負荷の関与を推定して、更に検討をすすめた。従来より、aWRは非観血的にLVEDPをよく反映するとされており^{29)~31)}、前負荷の指標として用いられている。そこで、aWRとPEPとの関係について検討した。図5で示す如く、aWRの増大する疾患群ほどPEPが短縮しており、更に図6の如く、ニトログリセリン投与前負荷において Δ aWRと Δ PEPとの間には $r = -0.49, p < 0.01$ と負の相関が認められ、aWRが増大するものほどPEPが短縮することを示唆した。即ち、aWRが増大する疾患群での負荷によるPEP短縮とそれに基づくET/PEP

増大は、前負荷増大が主要因子となって惹起されたものと推定された。

3. ニトログリセリン投与後負荷によるPEP変動

ニトログリセリン投与後IHG負荷時のPEP変動をみると、健常群はニトログリセリン投与前負荷と同様にPEPは不変であったのに対し、疾患3群では著明な短縮を示した。これをaWRとの関係でみると(図5)、狭心症群、心筋梗塞良好群ではaWR増大なしにPEPは著明に短縮し、心筋梗塞不良群でもニトログリセリン投与前負荷に比し、aWR増加量は小となったにもかかわらずPEPはより短縮傾向を示した。従って、ニトログリセリン投与後負荷での狭心症群、心筋梗塞良好群のPEP短縮は、aWRの増大を伴っておらず、ニトログリセリン投与前負荷でみられた様な前負荷増大によるPEP短縮とは解釈できない。更に、後述する“SWI-aWR関係図”では、狭心症群、心筋梗塞良好群はニトログリセリン投与後負荷で上方へ向かう反応を示しており、このPEP短縮は心収縮性増大を意味すると考えられる。以上、上記2疾患群でのIHG負荷によるPEP短縮は、ニトログリセリン投与前では急性前負荷増大が主因となって惹起されたものであるが、ニトログリセリン投与後は直接心収縮性増大に結びつく反応に変化したものと考えられる。しかし、心筋梗塞不良群においてはニトログリセリン投与による影響は殆んどなく、PEP短縮はニトログリセリン投与前の負荷時と同様に前負荷増大が主因をなしたものと思われる。また、健常群ではニトログリセリン投与前及び投与後負荷ともET/PEP、PEP、aWRは不変であったが、SWIは著明に増大した。“SWI-aWR関係図”では、上方へ向かう反応すなわち前負荷増大を伴わない左心仕事能増大反応を示し、心収縮性増大を示すものである。従って、健常群でのPEP不変(ET/PEP不変)という反応は、心収縮性増大を惹起すべきPEP短縮反応と急性の血圧上昇すなわち後負荷増大によるPEP延長反応が相殺されて示されたものと考えられる。以上、IHG負荷でのSTIs動態とくにPEP変化を解釈する際には、心収縮性、後負荷、前負荷の影響を充分考慮して評価、解釈すべきである。このように、ET/PEP、PEPの動態を整理して、ニトログリセリン投与前後のIHG負荷反応を再検討すると、健常群ではニトログリセリン投与によっても影響を受けず、充分な左心予備能内で対応し、心収縮性を増大することができると考えられる。これに対し、狭心症群ではニトログリセリン投与前はIHG負荷に対して軽度の前負荷増大を示したが、ニトログリセリン投与後は健常群と同様に前負荷増大なしに対応し得るようになり、心筋梗塞良好群でもこれとほぼ同様の対応が可能となった。一方、心筋梗塞不良

群ではニトログリセリン投与前及び投与後ともに、前負荷を著しく増大させることではじめて IHG 負荷に対応し得ると解釈される。今回の検討によって、著者は IHG 負荷時の STIs 動態に新しい解釈を加えることができた。最近、Pouget ら³⁹⁾は、狭心症患者において動的負荷により、ET 延長、PEP 短縮（従って、著者の成績と同様に ET/PEP は増大）を認めたにもかかわらず、一回心拍出量の減少を示したことを報告し、文献的考察を加え、運動負荷中における静脈還流の増大³⁴⁾³⁵⁾、カテコラミン放出³⁶⁾の重要性を推定している。また、Buch ら³⁷⁾は正常人に対し、フロセマイド投与による前負荷軽減を行い、左心仕事能変化を STIs とりわけ PEP から評価する際、前負荷の影響を十分に補正して行うことの必要性を強調している。更に、Quarry ら³⁸⁾は、臥位と坐位の IHG 負荷での STIs 反応を比較し、坐位での負荷において臥位に比し PEP が一層短縮したことを観察し、この違いは静脈還流増大による左心充滿血液の増大、即ち、前負荷増大による PEP 短縮と解釈している。これらの報告は著者の考察の妥当性を支持するものと思われる。

4. “SWI-aWR 関係図” (図 9) からの総合的検討
次に aWR についてみると、ニトログリセリン投与前負荷において、その増大は心筋梗塞不良群 > 心筋梗塞良好群 > 狭心症群の順であり、これら疾患群は aWR の変動を来たさない健常群とは明瞭に区別された。aWR は先にも述べたとおり、LVEDP をよく反映する指標²⁹⁾³¹⁾とされ、著者の検討でも図 7 で示した如く、aWR と LVEDP との間には、 $r=0.91$, $p<0.001$ の良好な相関が認められ、更に LVEDP と aWR を同時に経時的に記録した図 8 ではきわめてよく一致した変動を示している。また、安静時（負荷前）でのニトログリセリン投与前後の成績について検討すると、各群ともニトログリセリン投与後、平均血圧及び TPR は不変であり、今回の安静時でのニトログリセリン投与後の成績は、従来の報告のとおり後負荷軽減としてでなく前負荷軽減に基づく心血行動態^{20)~22)}を示している。更に、以上の成績から aWR を LVEDP の代用とし、図 9 で示した様に、縦軸に SWI、横軸に aWR をとり、各群の負荷反応動態を表現した。著者の作製した左心機能関係図においては、上方への移動は Frank-Starling 機序によらない左心仕事量の維持、即ち、心収縮性の増大を意味し、右方への移動は前負荷増大により左心仕事量が維持されていることを示すものである^{2)5)~8)39)~42)}。これを用いて、冠動脈疾患患者での IHG 負荷反応に及ぼすニトログリセリンの影響を総合的に考察すると、健常群、狭心症群、心筋梗塞良好群では、ニトログリセリン投与により前負荷軽減を来たした為、Frank-Starl-

ing 機序に基づいて SWI は僅かに低下し、左下方への偏位を示した。この様に、ニトログリセリン投与により aWR 減少にて再設定された位置から加えられた IHG 負荷反応は、狭心症群、心筋梗塞良好群では左心仕事能増大を示し、両群はいずれも健常群とほぼ同一座標から同一反応を示し、急峻に立ち上がる心収縮性増大の反応に変化した。これに対し、心筋梗塞不良群ではニトログリセリン投与により aWR は著しく減少し、再設定された位置は著しい左方移動を示し、ニトログリセリン投与後の負荷反応では、座標位置の移動は aWR の増大はなお著明で、SWI の増加は僅かであり、ニトログリセリン投与前負荷反応と同様の心収縮性の改善を伴わない心不全曲線上の移動を示唆する成績であった。即ち、今回の成績はニトログリセリンが狭心症群、心筋梗塞良好群での心収縮性を改善したが、心筋梗塞不良群では前負荷の軽減のみで心収縮性の改善は得られなかったと結論できる。この様な冠動脈疾患患者での等尺性運動負荷におけるニトログリセリンの左心機能改善に関しては、神原ら⁴³⁾の報告をみるのみで、動的負荷に関する報告が殆んどであり、この機序に関しては推定の域を脱し得ない。これまでの報告の多くは^{44)~48)}は、ニトログリセリンが主に左室の前負荷及び後負荷の軽減又は冠血流の再供給をもたらすことに基づくものとされている。今回の成績では、前負荷軽減としての作用が主であったことから、LVEDP 低下に基づく左心コンプライアンスの改善⁴⁹⁾、心内膜下心筋での冠血流の供給バランスの改善^{50)~53)}により、心機能改善がもたらされたと推定するのが妥当であると思われる。

この様に、冠動脈硬化による虚血を有するが心筋自体に障害を有しない狭心症、心筋に既に障害を有するが、まだ正常もしくはそれに近い EF を保っている心筋梗塞では、ニトログリセリンにより心機能の明らかな改善を期待し得るが、心筋障害が強く EF が 50% 未満の心筋梗塞では、ニトログリセリンにより前負荷が軽減しても、心機能そのものの改善には結びつかないと考えられ、临床上、冠動脈疾患患者の治療にあたっては、充分留意すべき点と思われる。更に本法を施行することにより、侵襲の強い観血的検査法を実施することなしに、冠動脈疾患患者の心予備機能の把握、臨床的治療薬の選択を行うことが可能と考えられる。

結 論

冠動脈疾患患者及び健常群についてニトログリセリン投与前後に等尺性運動負荷を行い、以下の成績を得た。

(1) ニトログリセリン投与前及び投与後 IHG 負荷により、ET/PEP は心筋梗塞不良群、心筋梗塞良好群、

狭心症群では有意に増大, 健常群では不変を示し, 疾患群と健常群とで明らかに異なる反応動態が示された。

(2) 観血的成績の対比により, ET/PEP 増大は必ずしも左心仕事能増大を示すものではないことが示された。

(3) 各群での ET/PEP 変化は, ET 変化によるものでなく, PEP 変化に基づくものであり, ET/PEP 増大は PEP 短縮に基づいていた。

(4) ニトログリセリン投与前負荷では, PEP 短縮を示した疾患群で aWR の増大が認められ, とくに心筋梗塞不良群で著明であり, また負荷による PEP 短縮と aWR 増大との間には負の相関が認められた。ニトログリセリン投与後負荷では心筋梗塞不良群のみ aWR 増大を示し, PEP 短縮と aWR 増大との相関は認められなかった。

(5) ニトログリセリンは狭心症群, 心筋梗塞良好群での等尺性運動負荷に伴う左心機能を改善した。

以上より, 冠動脈疾患患者にみられた等尺性運動負荷時の PEP 短縮 (ET/PEP 増大) の主因はニトログリセリン投与前においては, 心収縮性増大にあるのではなく急性前負荷増大が主因となって惹起されると考えられた。ニトログリセリン投与後においては, 狭心症群及び心筋梗塞良好群では前負荷の関与はなく心収縮性増大が主因となって惹起され, 心筋梗塞不良群ではニトログリセリン投与前と同様, 前負荷増大が主因となっているものと推定された。

稿を終るに臨み, 御指導, 御校閲を賜った恩師竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始, 御指導, 御教示を頂いた元田憲講師に心から感謝致します。併せて, 本研究遂行に際し, 多大な御協力を頂きました金沢大学第二内科循環器グループの各位に深く感謝致します。

なお本論文の要旨は第 42 回日本循環器学会総会及び第 16 回日本脈波学会総会で発表した。

文 献

- 1) Benchimol, A. & Diamond, E. G.: The apexcardiogram in normal older subjects and in patients with arteriosclerotic heart disease. Effects of exercise on the "a" wave. *Am. Heart J.*, **65**, 789-801 (1963).
- 2) Kivowitz, C., Parmley, W. W., Donoso, R. Marcus, H., Ganz, W. & Swan, H. J. C.: Effects of isometric exercise on cardiac performance. The grip test. *Circulation*, **44**, 994-1002 (1971).
- 3) Siegel, W., Gielbert, C. A., Nutter, D. O., Schlant, R. C. & Hurst, J. W.: Use of isometric handgrip for the indirect assessment of left ventri-

cular function in patients with coronary atherosclerotic heart disease. *Am. J. Cardiol.*, **30**, 48-54 (1976).

4) Wayne, H. H.: The dynamic use of the systolic and diastolic time internals, p200-203. In *Noninvasive technics in cardiology*. Year book medical publishers, London, 1973.

5) Grossman, W., McLaurin, L. P., Saltz, S. B., Paraskos, J. A., Dalen, J. E. & Dexter, L.: Changes in the inotropic state of the left ventricle during isometric exercise. *Br. Heart J.*, **35**, 697-704 (1973).

6) Fisher, M. L., Nutter, D. O., Jacobs, W. & Schlant, R. C.: Hemodynamic responses to isometric exercise (handgrip) in patients with heart disease. *Br. Heart J.*, **35**, 422-432 (1973).

7) Quinones, M. A., Gaasch, W. H., Waisser, E., Thiel, H. G. & Alexander, J. K.: An analysis of the left ventricular response to isometric exercise. *Am. Heart J.*, **88**, 29-36 (1974).

8) 宮沢光瑞・本名考夫・池田成昭・白土邦男・高橋良一・渋谷秀雄・大谷昌平・林健朗・立木梢・石川司・香取瞭: Isometric handgrip による左心機能の評価。心臓, **7**, 657-662 (1975).

9) Matura, Y., Tamura, M., Yamashita, H., Takazawa, I. & Sakiguchi, Y.: Effects of isometric handgrip exercise on left ventricular function in the patient with artificial cardiac pacemaker. *Jpn. Circul. J.*, **41**, 855-861 (1977).

10) 浜田希臣: 等尺性運動負荷による冠動脈硬化症患者の左心予備能の評価。十全医会誌, **77**, 774-789 (1978).

11) 三田村秀雄: Handgrip 負荷超音波心断層法による虚血性心疾患の診断ならびに重症度の評価。呼と循, **29**, 1099-1107 (1981).

12) Kino, M., Lance, V. Q., Shahamatpour, A. & Spodick, D. H.: Effects of age on responses to isometric exercise. *Am. Heart J.*, **90**, 575-581 (1975).

13) Weissler, A. M., Harris, W. S. & Schoenfeld, C. D.: Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation*, **37**, 149-159 (1968).

14) Carrard, C. L., Weissler, A. M. & Didge, H. T.: The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation*, **42**, 455-496 (1970).

15) Weissler, A. M. & Garrard, C. L. Jr.: Systolic time intervals in cardiac disease. *Mod.*

Concepts Cardiovasc. Dis., 40, 5-8 (1971).

- 16) **Weissler, A. M., Lewis, P. R. & Leighton, R. F.** : The systolic time intervals as a measure of left ventricular performance in man, p166-168. in P. N. Yu, J. F. Goodwin (eds.), Progress in cardiology, Lea & Febiger, Philadelphia, 1972.
- 17) **Ahmed, S. S., Levinson, G. E., Schwartz, C. J. & Ettinger, P. O.** : Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man. *Circulation*, 46, 559-571 (1972).
- 18) **Lewis, R. P., Boudoulas, H., Welch, T. G. & Forester, W. F.** : Usefulness of systolic time intervals in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 37, 787-796 (1976).
- 19) **Lewis, R. P., Ruttgers, S. E., Forrester, W. F. & Boudoulas, H.** : A critical review of the systolic time intervals. *Circulation*, 56, 146-158 (1977).
- 20) **Mason, D. T. & Braunwald, E.** : The effects of nitroglycerin and amylnitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation*, 32, 755-766 (1965).
- 21) **Williams, J. F. Jr., Glick, G. & Braunwald, E.** : Studies on cardiac dimensions in intact unanesthetized man: V. Effects of nitroglycerin. *Circulation*, 32, 767-771 (1965).
- 22) **Christensson, B., Karkefors, T. & Westling, H.** : Haemodynamic effects of nitroglycerin in patients with coronary heart disease. *Brit. Heart J.*, 27, 511-519 (1965).
- 23) **Benchimol, A. & Diamond, E. G.** : The apexcardiogram in ischemic heart disease. *Brit. Heart J.*, 24, 581-594 (1962).
- 24) **Green, D. G., Carlisle, R., Grant, C. & Bunnell, I. L.** : Estimation of left ventricular volume by one plane cineangiography. *Circulation*, 35, 61-69 (1967).
- 25) **Kennedy, J. W., Tronholme, S. E. & Kasser, I. S.** : Left ventricular volume and mass from single-plane and right anterior oblique methods. *Am. Heart J.*, 80, 345-352 (1970).
- 26) **Metzger, C. C., Chough, C. B., Kroetz, F. W. & Leonald, J. J.** : True isovolumic contraction time: Its correlation with two external indexes of ventricular performance. *Am. J. Cardiol.*, 25, 434-442 (1970).
- 27) **Takahashi, M. & Mortiz, D. L.** : Systolic time intervals in children with normal and diseased hearts. *Am. J. Cardiol.*, 29, 294-294 (1972).
- 28) **Stafford, R. W., Harris, W. S. & Weissler, A. M.** : left ventricular systolic time intervals as indices of postural circulatory stress in man. *Circulation*, 41, 485-492 (1970).
- 29) **Rios, J. C. & Massumi, R. A.** : Correlation between the apexcardiogram and left ventricular pressure. *Am. J. Cardiol.*, 15, 647-655 (1965).
- 30) **Volgt, G. C. & Friesinger, G. C.** : The use of apexcardiography in the assessment of left ventricular diastolic pressure. *Circulation*, 41, 1015-1024 (1970).
- 31) **Gibson, T. C., Madry, R., Grossman, W., McLaurin, L. P. & Craige, E.** : The A wave of the apexcardiogram and left ventricular diastolic stiffness. *Circulation*, 49, 441-446 (1974).
- 32) **Shaver, J. A., Kroetz, F. W., Leonard, J. J. & Paley, H. W.** : The effect of steady state increases in systemic artery pressure on the duration of left ventricular ejection time. *J. Clin. Invest.*, 47, 217-230 (1968).
- 33) **Pouget, J. M., Harris, W. S., Mayron, B. R. & Naughton, J. P.** : Abnormal responses of the systolic time intervals to exercise in patients with angina pectoris. *Circulation*, 43, 289-298 (1971).
- 34) **Starling, E. H.** : The linacre lecture on the law of the heart, given at Cambridge, 1915. Longmans, London, 1918.
- 35) **Braunwald, E., Ross, J. Jr. & Sonnenblick, E. H.** : Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. p294-295. Little Brown and Co., Boston, 1968.
- 36) **Gray, I. & Beetham, W. P. Jr.** : Changes in plasma concentration of epinephrine and norepinephrine with muscular work. *Por. Soc. Exp. Biol. Med.*, 96, 636-638 (1957).
- 37) **Buch, J., Egeblad, H., Hansen, P. B., Kjaergard, H., Waldorff, S. & Steiness, E.** : Correlation between changes in systolic time intervals and left ventricular and diastolic diameter after preload reduction. Noninvasive monitoring of pharmacological intervention. *Br. Heart J.*, 44, 668-671 (1980).
- 38) **Quarry, V. M. & Spodick, D. H.** : Cardiac responses to isometric exercise. *Comparative*

- effects with different postures and levels of exertion. *Circulation*, **49**, 905-920 (1974).
- 39) Helfant, R. H., DeVilla, M. A. & Meister, S. G.: Effects of sustained isometric handgrip exercise on left ventricular performance. *Circulation*, **44**, 982-993 (1971).
- 40) Amende, I., Krayenbuehl, H. P., Rutishauser, W. & Wirz, P.: Left ventricular dynamics during handgrip. *Br. Heart J.*, **34**, 688-695 (1972).
- 41) Krayenbuehl, H. P., Rutishauser, W., Schoenbeck, M. & Amende, I.: Evaluation of left ventricular function from isovolumic pressure-measurements during isometric exercise. *Am. J. Cardiol.*, **29**, 323-330 (1972).
- 42) 宮沢光瑞: 等尺性運動負荷の臨床応用. *最新医学*, **34**, 1299-1304 (1979).
- 43) 神原啓文・三羽邦久・吉田章・田巻俊一・河合忠一, 玉木長良・鳥塚莞爾: 心ブールイメーシングによる左心機能. ニトログリセリン及びハンドグリップ負荷の影響. *心臓*, **13**, 371-377 (1981).
- 44) Parker, J. O., Giorgi, S. & West, R. O.: A hemodynamic study of acute coronary insufficiency precipitated by exercise. With observations on the effects of nitroglycerin. *Am. J. Cardiol.*, **17**, 470-483 (1966).
- 45) Najmi, M., Griggs, D. M., Kasparian, H. & Novak, P.: Effects of nitroglycerin on hemodynamic during rest and exercise in patients with coronary insufficiency. *Circulation*, **35**, 46-54 (1967).
- 46) Harris, W. S., Aytan, N. & Pouget, J. M.: Effects on nitroglycerin on responses of the systolic time intervals to exercise. *Circulation*, **49**, 499-508 (1973).
- 47) Reddy, S. P., Curtiss, E. I., O'Toole, J. D., Matthews, R. G., Salerni, R., Leon, D. F. & Shaver, J. A.: Reversibility of left ventricular asynergy by nitroglycerin in coronary artery disease. *Am. Heart J.*, **90**, 479-486 (1975).
- 48) Borer, J. S., Bacharach, S. L., Green, M. V., Kent, K. M., Johnston, G. S. & Epstein, S. E.: Effect of nitroglycerin on exercise-induced abnormalities of left ventricular regional function and ejection fraction in coronary artery disease: Assessment by radionuclide cineangiography in symptomatic and asymptomatic patients. *Circulation*, **57**, 314-320 (1978).
- 49) Lee, S. J. K., Sung, Y. K. & Zaragoza, A. J.: Effects of nitroglycerin on left ventricular volumes and wall tension in patients with ischemic heart disease. *Br. Heart J.*, **32**, 790-794 (1970).
- 50) Fam, W. M. & McGregor, M.: Effects of coronary vasodilator drugs on retrograde flow in areas of chronic myocardial ischemia. *Circ. Res.*, **15**, 355-365 (1964).
- 51) Horwitz, L. D., Gorlin, R., Taylor, W. J. & Kemp, H. G.: Effects of nitroglycerin on regional myocardial blood flow in coronary artery disease. *J. Clin. Invest.*, **50**, 1578-1584 (1971).
- 52) Becker, L. C., Fortuin, N. J. & Pitt, B.: Effect of ischemia and antianginal drugs on the distribution of radioactive microspheres in the canine left ventricle. *Circ. Res.*, **28**, 263-269 (1971).
- 53) Moir, T. W.: Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circ. Res.*, **30**, 621-627 (1972).

Significance of Responses of Systolic Time Intervals to Isometric Handgrip Exercise: Mechanocardiographic Studies during Exercise before and after Nitroglycerin Administration in Patients with Coronary Artery Disease Hounin Kanaya, Department of Internal Medicine (II), (Director: Professor R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. *Juzen Med. Soc.*, **92**, 363-376 (1983)

Key words: Coronary Artery Disease, Mechanocardiography, Nitroglycerin, Isometric Handgrip Exercise, Preload

Abstract

The purpose of the present study was to clarify the significance of responses of systolic time intervals to isometric handgrip exercise (IHG) in patients with coronary artery disease. Hemo-

dynamic responses to IHG before and after the administration of nitroglycerin (NG) were examined by mechanocardiographic studies and dye-dilution procedures in four groups: normal subjects, patients with angina pectoris (AP), with old myocardial infarction showing good ejection fraction (good OMI), with old myocardial infarction showing poor ejection fraction (poor OMI). In normal subjects, the exercise before and after NG administration produced no changes in ejection time (ET)/pre-ejection period (PEP) and significant increases in stroke work index (SWI). By contrast, in poor OMI patients, the exercise before and after NG administration produced significant increases in ET/PEP and SWI, but the increases in SWI were less than in normal subjects. In AP and good OMI patients, ET/PEP was significantly increased by the exercise before and after NG administration as well as in poor OMI patients, and SWI increased more than in poor OMI patients. Those ET/PEP increases did not always indicate improvement in left ventricular performance, and ET/PEP changes in each group were not caused by ET changes but by PEP changes. On the other hand, a wave ratio (aWR) was significantly increased by the exercise before NG administration in three diseased groups, with decreases in PEP (mostly in poor OMI patients), and was unchanged in normal subjects, with no changes in PEP. The exercise after NG administration significantly increased aWR only in poor OMI patients. Thus, there was a significant negative relationship between the decreases of PEP and the increases of aWR during the exercise before NG administration, but not afterward. These results suggest that PEP decreases (ET/PEP increases) during isometric exercise before NG administration in patients with coronary artery disease may be due to acutely increased preload indicated by increases of aWR rather than to increased contractility. It is also suggested that in poor OMI patients PEP decreases during exercise after NG administration are mainly caused by acutely increased preload, while in AP and good OMI patients PEP decreases during exercise after NG administration are not caused by acutely increased preload but mostly by increased contractility. Besides, from these results, it is possible to conclude that nitroglycerin improves left ventricular function by isometric exercise in AP and good OMI patients.