高血圧症の心機能：心機図学的研究：降圧剤の影響について

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-04
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 原, 重樹
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8671

金沢大学十全医学会雑誌　第86巻　第5・6号　616—643（1977）

高血圧症の心機能

—心機図学的研究—

降圧剤の影響について

金沢大学医学部内科学第二講座（主任：竹田亮祐教授）

原　　重　　樹

（昭和52年9月5日受付）

緒　　言

心機図法は非観血的にかつ簡便に施行し得る左心機能評価法として直接法との良い相関も確認されており[1)~4)]，その有用性は現在広く認められているところである．本法は反復して実施できるという利点を有しており，慢性の心疾患における心機能を長期にわたり観察する場合に特にその有用性があると考えられる．本法を用いて高血圧症における心機能を検討した報告も散見されるが[5),6)]竹内[7)]は本態性高血圧症においてその詳細な心機図学的検討を行い，心電図および心胸廓比にみられる異常に対応して，心機図上にも左心機能低下を示唆する種々の異常所見が認められることを報告している．これら心機図上の異常所見には本症における心筋肥大あるいは心筋虚血などの非可逆的因子のみならず，増大した afterload, 自律神経の緊張度ならびに循環血液量などの動的因子も密接に関連していることが推定される．著者は降圧治療によってもたらされる心機図学的な変化を通して諸種降圧剤が高血圧症における異常心機能に対していかなる影響を及ぼすかを検討した．又 afterload が心機図学的各 parameter に及ぼす影響をみるために Phentolamine および Methoxamine 負荷心機図の検討を行った．

対象ならびに方法

対象は外来通院中の35才以上60才未満の心不全を有しない本態性高血圧症患者50例で，これらを日循協高血圧重症度分類の心障害度分類基準に従って分類し，そのⅠおよびⅡ度をまとめて Group A, Ⅲ およびⅣ度をまとめて Group B とした．（Table 1, 2）

Table 1．に示す如くこれらに Thiazide (Trichlormethiazide 2－6mg), Rauwolfia (Deserpidine 30－60mg) および Propranolol 30－90mg の経口投与を行い投与前後の心機図を比較検討した．対象例は全例少なくとも4週間以上服薬が確実でかつ平均血圧が10mmHg以上降圧し安定した症例である．各降圧剤の投与例数，平均年令および投与期間は Table-1．に示す如くである．

一方比較的軽症の33才以上60才未満の本態性高血圧症患者17例に Phentolamine 2.5～5mg を静脈内投与し，その前後で心機図記録を行い比較検討した．又同様に20才以上50才以下の16例健常男子に毎分1mgの速度で 2～5mgの Methoxamine 負荷を行った．

心機図記録は患者を約45度の左側臥位にて充分安静臥床せしめた後，心尖拍動波および頸動脈波をオⅡ誘導心電図，オⅣ肋間胸骨左縁における心音図と共に同時記録した．Transducer はフクダ電子社製TY－303（時定数2秒以上）を使用し，記録は同社製MCM－8000型多要素記録装置を用いて毎秒10cmの紙送り速度で行った．

測定および算出項目は以下の通りである．

心拍数（HR）：心電図R-R間隔より算出した．

収縮期（Q-Ⅱ）：心電図Q波の始めからⅡ音大動脈弁成分の始めまで．

前駆出期（PEP）：　収縮期と駆出期との差即ち（Q-Ⅱ）－ETとして求めた．

Mechanocardiographic Analysis of Cardiac Function in Hypertension. Effect of Antihypertensive Agents **Shigeki Hara,** Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. Ryoyu Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

Table 1. Age and duration of administration in the present study. values represented the Mean ± 1 S.D..

	Group	Number of Cases	Age	Duration of Administration
THIAZIDE	A	9	50±5 Yr	13±13 (4-40) weeks
	B	9	51±8 Yr	
RAUWOLFIA	A	7	52±9 Yr	8 ± 5 (4-20) weeks
	B	9	54±7 Yr	
PROPRANOLOL	A	9	46±6 Yr	16±7 (4-30) weeks
	B	7	47±9 Yr	

Table 2. Classification of hypertensive subjects

		Group A		Group B	
		HT_{I}	HT_{II}	HT_{III}	HT_{IV}
Cardio Thoratic Ratio	male	49% or less	54% or less	59% or less	60% or more
	female	51% or less	56% or less	61% or less	62% or more
ECG		Normal	High Voltage (SV_1+RV_5 or 6 > 3.5mV, RV_5 or 6 >2.6 mV, Rin I, II, III, aVF>2.0mV and/or Rin aVL> 1.2mV)	Slight Depression of ST (0.05 -0.1 mV) and/or T wave Inversion (<0.5mV) or T/R ≦10%	Remarkable Depression of ST (≧0.1mV), T Wave Inversion (≧0.5 mV) and/or Old Infarction

等容収縮期（ICT）：心尖拍動波収縮期波の立ち上がり点（C）から頸動脈波の立ち上がり点（U）までの間隔と脈波伝達時間（II-Inc）との差として求めた．

駆出期（ET）：頸動脈波の立ち上がり点（U）から切痕（Inc）まで．

補正駆出期（ETc）：心拍数で補正した駆出期であり，当教室で得た20才から65才迄の正常者における ETと HR との回帰直線式（男性；ET＝445－2.20×HR，　女性；ET＝411－1.56×HR）を利用し，HR からの予測値と実測値との差を　ETc とした．

血行動態比（ET/PEP）

等容弛緩期（II-O）：II音大動脈弁成分の始めから心尖動波のO点まで．

a波高比（a/OE）：心尖拍動波のa波高と全波高（OE）との比．

拡張期充盈波高比（DF/OE）：心尖拍動波の全拡張期充盈波高（DF：O点からa波の頂点まで）と全波高との比．

以上の各測定値はいずれも連続3心拍以上の測定を行ないその平均値について検討した

成　　績

I．各種降圧剤投与による心機図学的変動

1．Thiazide による変動

Thiazide 投与前後の血圧値および心機図上の各測定値ならびに算出値は　Table 3．および　Figure 1 に示す如くである．

1）血圧：収縮期圧は　Group A では投与前154±15mmHgから投与後132±19mmHgに低下した（$p<0.01$）．Group B では179±14mmHgから139±17mmHgに低下した（$p<0.01$）．

拡張期圧は　Group A では100±6 mmHgから86±10mmHgに低下（$p<0.01$），Group B では109±9 mmHgから92±12mmHgに低下した（$p<0.01$）．

平均血圧は　Group Aでは118±8 mmHgから101±13mmHg に低下（$p<0.01$），Group B では132±9 mmHgから 108±12mmHgに低下した（$p<0.01$）．

2）心拍数：心拍数は Group A, Group B ともに有意の変化を示さなかった.

3）収縮期（Q-Ⅱ）：収縮期は Group A, Group B ともにほぼ不変であった.

4）前駆出期（PEP）：Group A では122±14 msecから114±18msecに短縮したが（$p<0.05$），Group B では不変であった.

5）等容収縮期（ICT）：Group A では83±13 msec から70±16msec に短縮したが（$p<0.05$）Group B では不変であった. Figure 2 に示すように Group A における ICT の変化量（⊿ICT）は拡張期圧の変化量（⊿DBP）と有意の正相関を示した（$p<0.05$）.

6）駆出期（ET）：Group A では不変であったが Group B では有意ではないが短縮傾向を認めた.

7）補正駆出期（ETc）：ETc は Group A では不変であったが，Group B では有意ではないが短縮傾向を認め，9例中4例で明らかに短縮を示した.

8）血行動態比（ET/PEP）：Group A では2.36±0.36から2.58±0.46に増大したが（$p<0.05$）

Table 3. Effect of thiazide, rauwolfia and propranolol on blood pressure and on the mechanocardiographic parameters. values represented the Mean ± 1 S.D..

		THIAZIDE		RAUWOLFIA		PROPRANOLOL	
		Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
SBP (mmHg)	B	154 ± 15	179 ± 14	149 ± 16	162 ± 24	168 ± 19	160 ± 14
	A	132 ± 19**	139 ± 17**	130 ± 16**	138 ± 22**	141 ± 12**	137 ± 15**
DBP (mmHg)	B	100 ± 6	109 ± 9	98 ± 10	106 ± 8	107 ± 7	105 ± 8
	A	86 ± 10**	92 ± 12**	83 ± 8**	87 ± 10**	89 ± 5**	91 ± 6**
MBP (mmHg)	B	118 ± 8	132 ± 9	115 ± 11	124 ± 12	127 ± 10	123 ± 10
	A	101 ± 13**	108 ± 12**	99 ± 10**	104 ± 14**	107 ± 7**	105 ± 7**
HR (beats/min)	B	68 ± 11	61 ± 12	71 ± 21	66 ± 10	62 ± 6	64 ± 9
	A	66 ± 9	62 ± 10	58 ± 9	55 ± 5**	51 ± 7**	53 ± 6**
Q-Ⅱ (msec)	B	407 ± 26	424 ± 26	401 ± 47	408 ± 20	411 ± 22	419 ± 24
	A	401 ± 31	415 ± 19	415 ± 28	423 ± 16	427 ± 20	434 ± 25
PEP (msec)	B	122 ± 14	131 ± 11	115 ± 17	122 ± 14	116 ± 14	136 ± 15
	A	114 ± 18*	132 ± 16	101 ± 15*	116 ± 9	113 ± 10	126 ± 15
ICT (msec)	B	83 ± 13	95 ± 14	80 ± 15	81 ± 10	87 ± 11	102 ± 14
	A	70 ± 16*	96 ± 15	66 ± 11**	78 ± 10	84 ± 14	92 ± 16
ET (msec)	B	284 ± 27	293 ± 25	287 ± 31	287 ± 18	294 ± 24	283 ± 29
	A	288 ± 29	284 ± 24	314 ± 26**	307 ± 13**	314 ± 20*	308 ± 28**
ETc (msec)	B	-14 ± 16	-18 ± 12	-5 ± 24	-15 ± 13	-17 ± 16	-27 ± 20
	A	-14 ± 15	-27 ± 9	-3 ± 16	-17 ± 12	-13 ± 17	-18 ± 24
ET/PEP	B	2.36±0.36	2.27±0.28	2.52±0.18	2.38±0.30	2.59±0.50	2.11±0.40
	A	2.58±0.46*	2.19±0.41	3.16±0.56*	2.65±0.22**	2.81±0.34	2.49±0.46**
IRT (msec)	B	135 ± 18	159 ± 18	137 ± 23	152 ± 17	143 ± 17	166 ± 18
	A	136 ± 18	159 ± 20	134 ± 20	152 ± 17	144 ± 19	156 ± 18
a/OE (%)	B	7 ± 3	15 ± 5	10 ± 3	14 ± 6	9 ± 3	12 ± 6
	A	6 ± 4	13 ± 5	12 ± 2	16 ± 5	12 ± 5	15 ± 7
DF/OE (%)	B	23 ± 5	32 ± 13	22 ± 7	32 ± 6	26 ± 7	26 ± 11
	A	22 ± 8	28 ± 7	33 ± 8**	37 ± 5**	30 ± 7	32 ± 10*

Abbreviations ; B; before treatment, A; during treatment
**$p<0.01$, *$p<0.05$

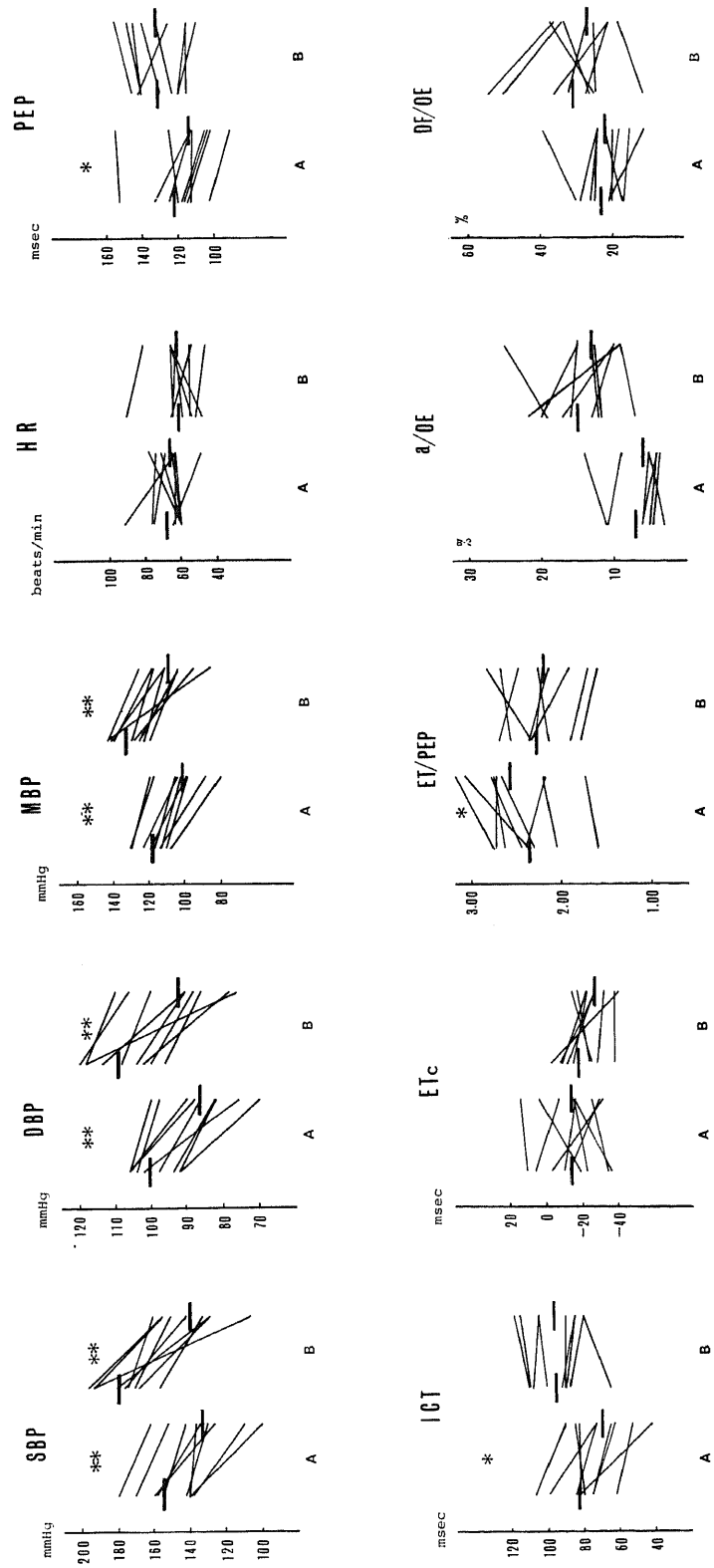


Figure 1. Effect of thiazide therapy on blood pressure and on the mechanocardiographic parameters

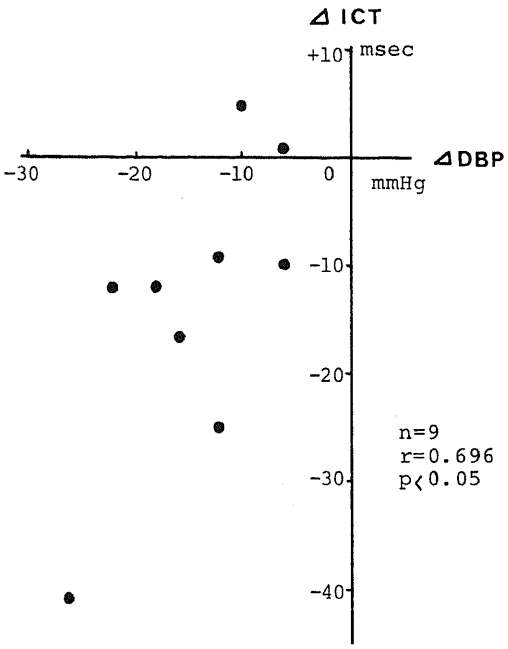


Figure 2. Correlation between the changes of diastolic blood pressure and the changes of ICT after thiazide therapy

Group B ではやや減少する傾向を示した.

9）等容弛緩期 (Ⅱ-O) : Group A, Group B ともに不変であった.

10）a波高比 (a/OE) : Group A ではほぼ不変であったが, Group B では有意ではないが減高する傾向が認められ, 投与前に12%以上の異常a波を示した4例で明らかに減高し, そのうちの3例では正常化した（12%未満).

11）拡張期充盈波高比 (DF/OE) : Group A ではほぼ不変であったが, Group B では減高する傾向が認められた.

12）心尖拍動波における収縮期波 : 心尖拍動波において収縮中期に膨隆を示すもの, ならびにE点が不明瞭でかつ収縮期波がE点を過ぎても下行脚を示さず収縮後期に至るまで平坦波あるいは上行波を示すものを異常収縮期波としてその変化を検討した. Group A では投与前9例中1例に異常収縮期波がみられたが投与後正常化した. Group B では投与前9例中5例に異常収縮期波が認められ, うち2例が投与後正常化した.

2. Rauwolfia による変動

Rauwolfia 投与前後の血圧値および心機図上の各測定値ならびに算出値は Table 3 および Figure-3 に示す如くである.

1）血圧 : 収縮期圧は Group A では投与前149±16mmHgから投与後130±16mmHgに低下した（$p<0.01$）. Group B では162±24mmHgから138±22mHgに低下した（$p<0.01$). 拡張期圧は Group A では 98±10mmHg から 83±8mmHgに低下し（$p<0.01$）, Group B では106±8mmHgから87±10mmHgに低下した（$p<0.01$). 平均血圧は Group A では115±11mmHgから99±10mmHgに低下し（$p<0.01$）, Group B では124±12mmHgから104±14mmHgに低下した（$p<0.01$).

2）心拍数 : Group A では投与前71±21から58±9と減少傾向を示した. Group B では66±10から55±5に減少した（$p<0.01$).

3）収縮期（Q-Ⅱ）: Group A, Group B 共に延長傾向を認めたが有意の変化ではなかった.

4）前駆出期 (PEP) : Group A では115±17msec から 101±15msec に短縮したが（$p<0.05$), Group B ではわずかに短縮傾向を示すのみで有意の変化ではなかった.

5）等容収縮期 (ICT) : Group A では80±15msec から 66±11msec に短縮したが（$p<0.01$）, Group B ではほぼ不変であった.

6）駆出期 (ET) : Group A では287±31msec から314±26msecに延長し（$p<0.01$）, Group B では287±18msecから307±13msecに延長した（$p<0.01$).

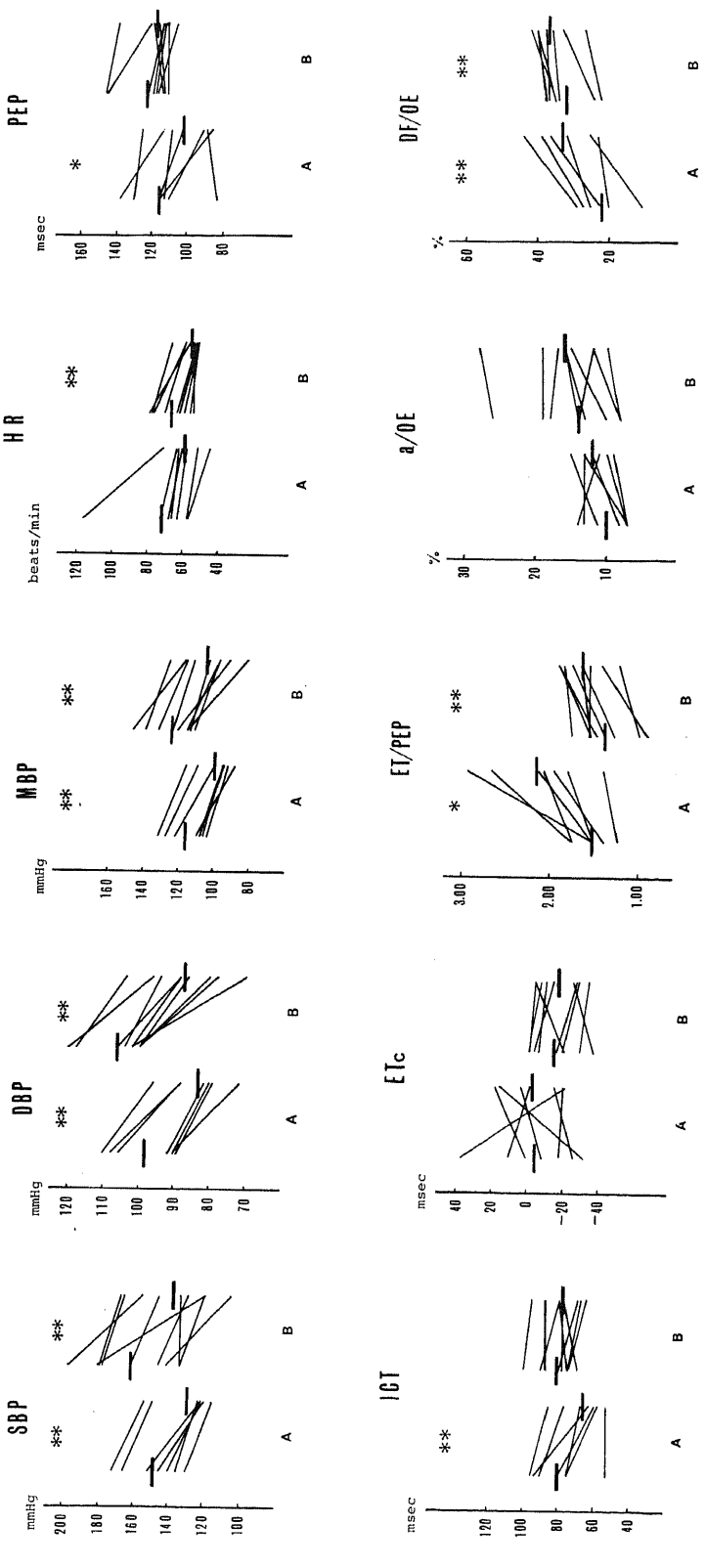
7）補正駆出期 (ETc) : Group A, Group B 共にほぼ不変であった.

8）血行動態比 (ET/PEP) : Group A では 2.52±0.18 から 3.16±0.56（$p<0.05$), Group B では2.38±0.30から2.65±0.22（$p<0.01$）にいずれも増大した.

9）等容弛緩期 (Ⅱ-O) : Group A, Group B 共に不変であった.

10）a波高比 (a/OE) : Group A では有意ではないが増高する傾向が認められた. 個々の例についてみると7例中5例が増高を示し, うち3例は投与前正常値（12%未満）を示したが投与後12%以上の異常値を示した. Group B においても同様に有意ではないが増高傾向を示し, 2例が正常値から異常値に増高した.

11）拡張期充盈波高比 (DF/OE) : Group A では22±7%から33±8%（$p<0.01$）, Group B では32±6%から37±5%（$p<0.01$）といずれも有意の増高を示した.



** p<0.01, * p<0.05

Figure 3. Effect of rauwolfia therapy on blood pressure and on the mechanocardiographic parameters

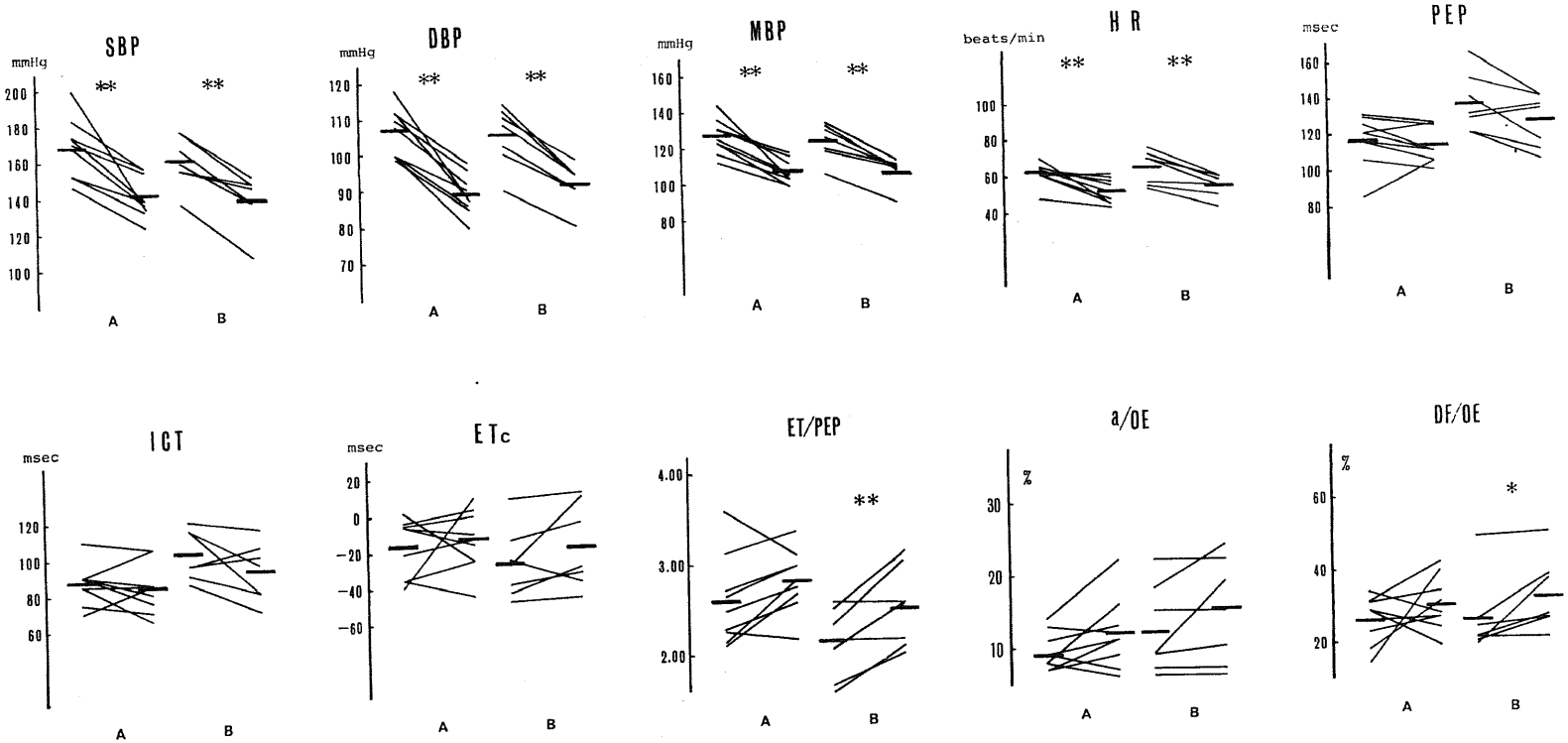


Figure 4. Effect of propranolol therapy on blood pressure and on the mechanocardiographic parameters

** $p<0.01$, * <0.05

12）心尖拍動波の収縮期波：Group A では投与前，投与後共に異常収縮期波は認められなかった．Group B では投与前9例中2例に異常収縮期波が認められたが投与後も同じ2例に認められ不変であった．

3．Propranolol による変動

Propranolol 投与前後の血圧値ならびに心機図上の各測定値および算出値は Table 3 および Figure 4 に示す如くである．

1）血圧：収縮期圧は Group A では 168±19 mmHgから141±12mmHgに低下し（p<0.01），Group B では160±14mmHgから137±15mmHgに低下した（p<0.01）．

拡張期圧は Group A では107±7 mmHgから89±5 mmHgに低下し（p<0.01），Group B では105±8 mmHgから91±6 mmHgに低下した（p<0.01）．

平均血圧は Group A では127±10mmHgから10 107±7 mmHgに低下し（p<0.01），Group B では123±10mmHg から105±7 mmHg に低下した（p<0.01）．

2）心拍数：Group A では62±6から51±7（p<0.01），Group B では64±9から53±6（p<0.01）に減少した．

3）収縮期（Q-Ⅱ）：Group A, Group B共に延長傾向を認めたがいずれも有意の変化ではなかった．

4）前駆出期（PEP）：Group A, Group B 共に短縮する傾向を示したがいずれも有意の変化ではなかった．

5）等容収縮期（ICT）：Group A, Group B 共に短縮する傾向を示したがいずれも有意の変化ではなかった．

6）駆出期（ET）：Group A では294±24msec から314±20msec（p<0.05），Group B では283±29msecから308±28msec（p<0.01）といずれも有意の延長を示した．

7）補正駆出期（ETc）：Group A, Group B 共に有意の変化を示さなかった．

8）血行動態比（ET/PEP）：Group A では有意ではないが増大する傾向を示した．Group B では2.11±0.40から2.49±0.46に増大した（p<0.01）．

9）等容弛緩期（Ⅱ-O）：Group A, Group B 共にほぼ不変であった．

10）a波高比（a/OE）：Group A では有意ではないが増高する傾向を示し9例中3例で明らかな増高が認められた．Group B においても有意ではないが増高する傾向が認められ7例中2例で明らかな増高を認めた．

11）拡張期充盈波高比（DF/OE）：Group A で有意ではないが増高する傾向が認められ Group B では26±11%から32±10%に増高した（p<0.05）．

12）心尖拍動波の収縮期波：Group A では投与前9例中1例に異常収縮期波が認められたが投与後正常化した．Group B では投与前7例中2例に異常が認められたが投与後そのうち1例が正常化した．

Ⅱ Phentolamine および Methoxamine 負荷による心機図学的変動

結果は Table 4 ならびに Figure 5(a), Figure 5(b) および Figure 6(a), Figure 6(b) に一括して示す．

1．Phentolamine による変動

(1)血圧：収縮期血圧は164±13mmHgから144±14 mmHgに低下し（p<0.01），拡張期血圧は106±6 mmHgから93±6 mmHgに低下した（p<0.01）．平均血圧は125±7 mmHgから110±8 mmHgに低下した（p<0.01）．

(2)心拍数：64±9 から 73±12 に増加した（p<0.01）．

(3)収縮期（Q-Ⅱ）：411±28msec から 382±37msec に短縮した（p<0.01）．

(4)前駆出期（PEP）：129±15msecから115±17msec に短縮した（p<0.01）．

(5)等容収縮期（ICT）：98±12msecから84±13 msec に短縮した（p<0.01）．

(6)駆出期（ET）：283±26msecから267±29msec に短縮した（p<0.01）．

(7)補正駆出期（ETc）：投与前後でほゞ不変であった．

(8)血行動態比（ET/PEP）：2.23±0.36から2.36±0.37に増大した（p<0.01）．

(9)等容弛緩期（Ⅱ-O）：投与前後で有意の変化は認められなかった．

(10)a波高比：（a/OE）：投与前後でほゞ不変であった．

(11)拡張期充盈波高比（DF/OE）：投与前後で有意の変化は認められなかった．

2．Methoxamine による変動

(1)血圧：収縮期血圧は118±8 mmHgから151±14mmHgに上昇し（p<0.01），拡張期血圧は77±8 mmHgから90±7 mmHgに上昇した（p<0.01）．平均血圧は91±7 mmHg から 110±9 mmHg に上昇した p<0.01）．

(2)心拍数：63±7 から 50±7 に減少した（p<0.01）.

(3)収縮期（Q-Ⅱ）：394±20msecから419±21msecに延長した（p<0.01）.

(4)前駆出期（PEP）：投与後延長する傾向を認めたが有意の変化ではなかった.

(5)等容収縮期（ICT）：73±10msecから80±10msecに延長した（p<0.01）.

(6)駆出期（ET）：291±11msecから312±11msecに延長した（p<0.01）.

(7)補正駆出期（ETc）：投与前後で有意の変化は認められなかった.

(8)血行動態比（ET/PEP）：投与前後で有意の変化は認められなかった.

(9)等容弛緩期（Ⅱ-O）：114±14msecから124±5msecに延長した（p<0.01）.

(10)a波高比（a/OE）：有意ではないがやゝ増高する傾向が認められ，16例中4例（才1，4，6，16

Table 4. Effect of phentolamine and methoxamine on blood pressure and on the mechanocardiographic parameters. values represented the Mean ± 1 S.D..

		PHENTOLAMINE	METHOXAMINE
SBP (mmHg)	B	164 ± 13	118 ± 8
	A	144 ± 14**	151 ± 14**
DBP (mmHg)	B	106 ± 6	77 ± 8
	A	93 ± 6**	90 ± 7**
MBP (mmHg)	B	125 ± 7	91 ± 7
	A	110 ± 8**	110 ± 9**
HR (beats/min)	B	64 ± 9	63 ± 7
	A	73 ± 12**	50 ± 7**
Q-Ⅱ (msec)	B	411 ± 28	394 ± 20
	A	382 ± 37**	419 ± 21**
PEP (msec)	B	129 ± 15	104 ± 14
	A	115 ± 17**	108 ± 15
ICT (msec)	B	98 ± 12	73 ± 10
	A	84 ± 13**	80 ± 10**
ET (msec)	B	283 ± 26	291 ± 11
	A	267 ± 29**	312 ± 11**
ETc (msec)	B	-25 ± 13	-14 ± 13
	A	-26 ± 16	-18 ± 13
ET/PEP	B	2.23 ± 0.36	2.86 ± 0.42
	A	2.36 ± 0.37**	2.95 ± 0.41
IRT (msec)	B	140 ± 21	114 ± 14
	A	143 ± 23	124 ± 15**
a/OE (%)	B	12 ± 5	8 ± 3
	A	13 ± 5	10 ± 5
DF/OE (%)	B	27 ± 6	27 ± 9
	A	25 ± 7	30 ± 9

Abbreviations; B: before infusion, A: during infusion
**p<0.01

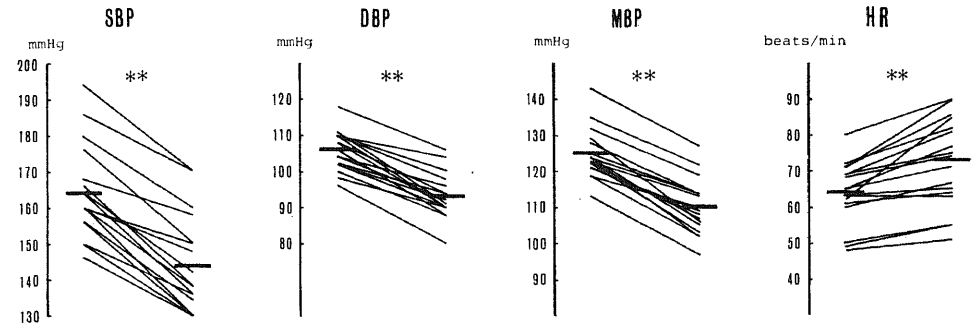


Figure 5(a). Effect of phentolamine on blood pressure and heart rate ** $p<0.01$

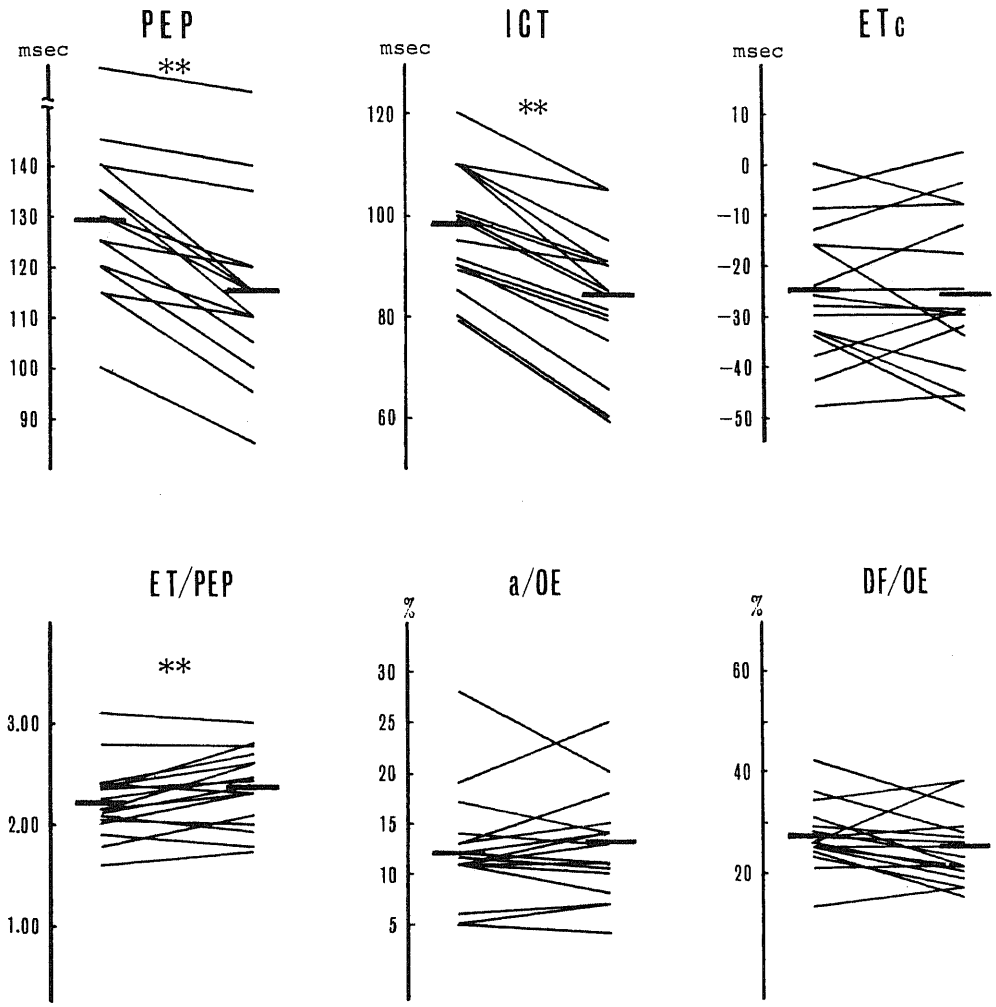


Figure 5(b). Effect of phentolamine on the mechanocardiographic parameters ** $p<0.01$

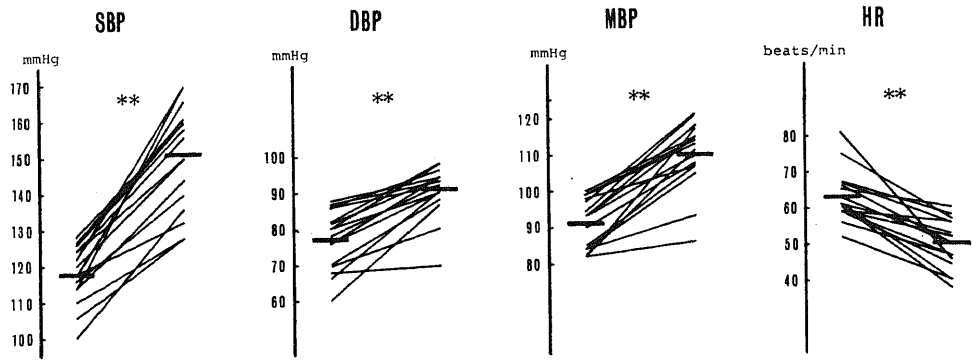


Figure 6(a). Effect of methoxamine on blood pressure and heart rate ** $p < 0.01$

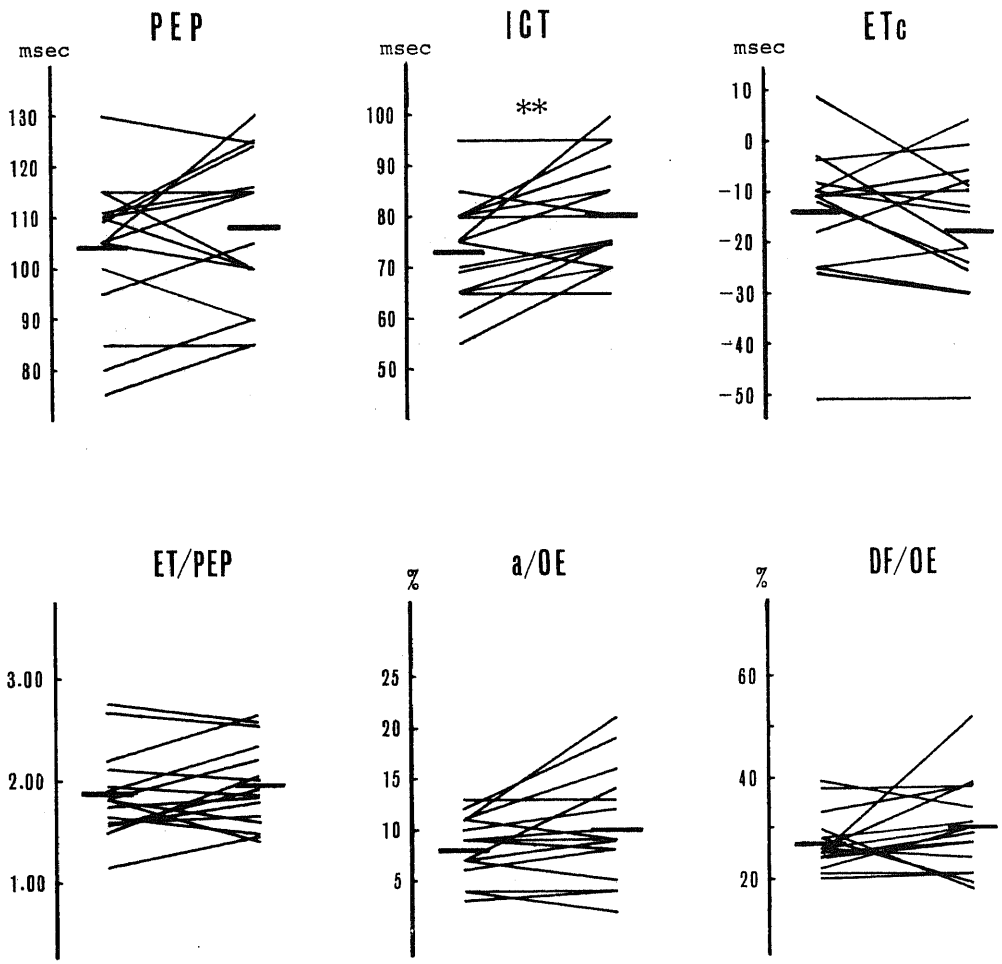


Figure 6(b). Effect of methoxamine on the mechanocardiographic parameters ** $p < 0.01$

例）では正常値（<12%）から異常値に増高した．

（11)拡張期充盈波高比（DF/OE）：投与前後で有意の変化は認められなかった．

3．Phentolamine および Methoxamine 負荷における1血圧の変化と ICT の変化との関係について．

上述の如く ICT は Phentolamine 負荷で短縮し，Methoxamine 負荷で延長したが，その変化量を拡張期血圧の変化量との関連でみると Figure 7 に示す如く有意の正相関を示した（$p<0.01$）．

考　　按

高血圧症にみられる心機図学的異常の成り立ちには増大した afterload，あるいは自律神経の緊張度の変化など機能的因子に加えて，心筋肥大ならびに進展する心筋の虚血性変化などの器質的変化が種々の程度に関連していることが推定される．各種降圧剤によってもたらされた心機図学的変化がいかなる因子の変化を反映しているのかを知るためにはまず第一に afterload の変化が心機図に及ぼす影響を知ることが重要と考えられる．そこで Phentolamine およびMethoxamine負荷を行って，afterload が心機図学的各 parameter に及ぼす影響を検討したが，今回の成績では最も afterload を敏感に反映するのは PEP および ICT であった．PEP および ICT は afterload のほか心筋収縮性，LVEDV および LVEDP などにも影響されることが知られており，特に心筋収縮性の指標としてしばしば用いられるが[8]，この際には afterload や preload の影響を考慮することが必要である．今回の実験に用いた Methoxamine は心筋収縮性にはあまり影響を及ぼさないとされているが[9)~11)] Phentolamine は positive inotropic action を有し，血圧が不変でも PEP および ICT を短縮させることが報告されているので[12]，その点を考慮しなければならないとしても afterload との相関も Figure 7 より明らかである．

次に心拍数で補正した駆出期 ETc は血圧を変化させても有意の変化を示さなかったが，生体に於ては血圧を変化させると ET に影響を及ぼす preload，心筋収縮性，1回拍出量なども同時に変化するので PEP および ICT の場合と同様その判定には慎重で

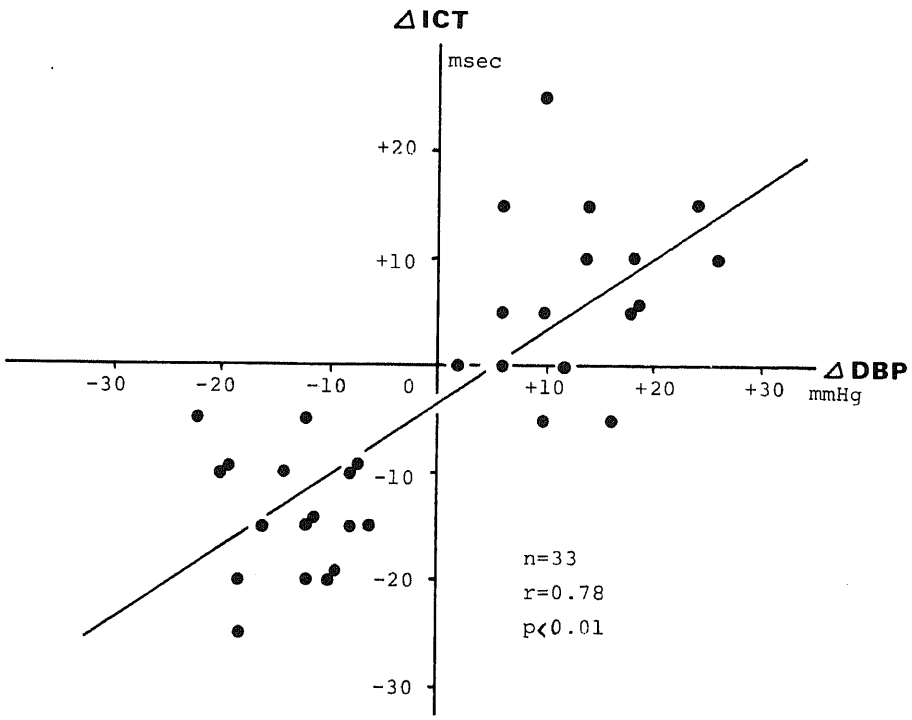


Figure 7. Correlation between the changes of diastolic blood pressure and the changes of ICT after infusion of phentolamine and methoxamine

なければならない．過去の報告では体血圧の上昇により ET は短縮する，延長する，あるいは不変であるなどまちまちである．古く Wiggers[13] は afterload と ET との関係に着目し，動物実験を行って次の様な結果を得ている．即ち afterload を上昇させるのに末梢の vasoconstriction を起こさせると ET は短縮するが，大動脈弁直上部で人工的縮窄を作ると逆に延長するとしている．一方杉本ら[14]はやはり動物実験で下行大動脈に体外循環回路をおいて心拍数と1回拍出量を一定に保った上で，血圧を上昇させると，はじめ ET は短縮するが，更に上昇させると逆に延長すると報告している．この2つの実験報告はやゝ似ており，ある限度迄の体血圧上昇は，おそらく Anrep 効果により心筋収縮力が増強するので ET は短縮するが過度の上昇ではむしろ心不全傾向となって ET が延長してしまうのではないかと考えられる．Wiggers[13] の実験における vasoconstriction の場合，心との間に介在する大動脈の弾性により心への圧負荷は弁直上部の縮窄の場合に比して緩和されたものになるのではなかろうか．又ほゞ同じ様な実験であるが，Mitchell[15] らも心拍数と1回拍出量を一定に保ち血圧を上昇させるとはじめのうち ET は不変であるが，更に上昇させると延長するとしており，この時同時に LVEDP の上昇を認めている．上述の推定を裏づける所見と思われる．一方 Shaver[16] らは心拍数を一定に保った上で著者と同様，正常者に Methoxamine 負荷を行い ET の延長を認めており，この延長は血圧の上昇と高い相関を有したと報告している．又 Braunwald[17] らは ET は afterload とは無関係であったと報告している．以上の如く報告者により色々違った結果がでているが，今回の著者の成績と合わせて考えると ET と afterload とはけっして linear な関係ではないのではないかと思われる．

次に ACG の波高成分についてみると a/OE は Phentolamine では一定の傾向を認めなかったが Methoxamine ではやゝ増高する傾向を示し，特に4例（才1，4，6，16例）で正常値から異常値（≧12%）へと増高した．

Methoxamine 負荷により a/OE が5%以上増高した4例（才1，4，9，16例）とそれ以下の変化にとゞまった12例とに於いて平均血圧の変化（⊿MBP）を比較してみると前者では27±6 mmHg昇圧したが後者では16±7 mmHgの昇圧であり，これは推計学的に有意差であった（$p<0.01$）．即ち4例では血圧上昇が大きかったために Mitchell[15] らが観察したごとく LVEDP の上昇をきたし，a波の増高はそれを反映しているものと考えられる．しかし，かなり高度の昇圧にもかかわらず，a波が増高しなかった例もあり，増高するか否かは個々の例の cardiac performance の差によるのではないかと思われた．一方 Phentolamine では afterload の減少にもかゝわらずa波の減高は認められなかった．Methoxamine 負荷による成績から考えれば，Phentolamineによる afterload の減少はa波の減高をもたらすことが予測されるが，Phentolamine 負荷による HR の増加は拡張期を短縮し，passive filling phase (rapid filling phase＋slow filling phase) が短縮するために左室充盈における atrial contraction (active filling) の関与が大きくなるためではないかと考えられる．

次に各種の降圧剤投与による心機図学的な変化についてその由来を検討してみたい．

Thiazide 系降圧剤の作用機序については古くから多くの報告があり[18)~20)]，1～2週間の短期間投与では心拍出量の低下がその主体であり，長期間投与では心拍出量は徐々に元に復し末梢血管抵抗の低下がその主役を果しているといわれている．一方 Leth[21]，Tarazi ら[22]，あるいは Winer[23] は本剤の長期間投与において末梢血管抵抗の低下と共に Plasma volume の減少を認めており，それが降圧機序に関与しているとしている．

Table 5 は高血圧性心不全の2症例に Trichlormethiazide 4 mg を2週間投与した前後の心機図学的変化である．投与後 a/OE および DF/OE の著明な減高，PEP および ICT の延長，ET の短縮および ET/PEP の減少が認められるが，これらの所見は前述の afterloadを動かした時の変化とは全く異なっており，これは Thiazide により preloadの減少がもたらされたことの反映として理解される．

4週間以上の長期投与の場合についてみると，まず Group A にけるお主な変化は PEP および ICT の短縮であり，これは Figure 2 に示した如く降圧による変化と考えられる．a波高比は正常範囲内の変化であり，ET は不変で ET/PEP も増大傾向にあるので心拍出量の減少は考えにくく，短期間投与の場合と異なり総じて afterload 減少による変化と考えてよいであろう．これに対して Group B においては降圧にもかかわらず ICT の延長は正常化せず，又推計学的に有意ではないが ETC は短縮傾向を示した．一方a波高比は特に高度に増高している例では1例を除き減高が著明であり，これらの変化は心

Table 5. Effect of short-term therapy by thiazide on blood pressure and on the mechanocardiographic parameters in two hypertensive patients with congestive heart failure

Patient	Age (y.o.)	Sex	State	BP (mmHg)	HR	PEP (msec)	ICT (msec)	ET (msec)	ET/PEP	a/OE (%)	DF/OE (%)
S.F.	57	M	Before	158/108	82	150	115	230	1.53	19	37
			Thiazide	120/ 86	72	180	140	220	1.22	4	9
R.I.	73	M	Before	140/ 78	53	125	90	335	2.68	16	33
			Thiazide	114/ 72	50	160	115	305	1.91	6	17

不全例に認められた変化と類似していた．即ち Thiazide は重症例における増大した LVEDP および LVEDV を低下させると考えられる．従って afterload の軽減にもかかわらず PEP および ICT の短縮が認められないのは preload の減少による影響と思われる．次に Rauwolfia 剤による変化としては著明な心拍数の減少が認められ ET は有意に延長したが心拍数で補正するとほゞ不変であった．

一方 Thiazide と比べて最も異なる点は ACG の a/OE および DF/OE が大多数例で増高傾向を示した点であり，特に DF/OE は Group A, Group B 共に推計学的に有意の変化であった．本剤の降圧作用は主としてその末梢作用により心臓 Catecholamine の減少および血管壁交感神経末梢からの Norepinephrine の枯渇であることが知られており，前者によって徐脈および心筋収縮性の低下が起こるとされている．本剤にはまた水の貯留作用も認められており，心筋収縮性低下と共に LVEDP, LVEDV の上昇，増大をもたらすが a/OE および DF/OE の増高はそれを反映するものと思われる．心筋縮性の抑制にもかかわらず Group A では PEP, ICT は有意の短縮を示したが，これは afterload の減少，preload の増大によって説明されうるであろう．一方 Group B では PEP, ICT は短縮傾向を認めるが有意の変化ではなかった．

afterload の減少， preload の増大は Group A と同様であることを考えれば心収縮性の低下が大きく作用していることが考えられ，心障害の高度な例に本剤を投与する場合心不全の出現に留意しなかればならないと考えられる．

Propranolol 投与においても Rauwolfia とほゞ同様の変化が認められた．最近は Propranolol が降圧剤として汎用されているが，その場合の心機図学的な評価は従来の報告に殆んどみられず，虚血性心疾患や不整脈を対象として用いられた場合の報告が散見されるのみである．Frishman ら[24]は狭心症患者に Propranolol の経口投与を行った場合の血行動態を観察し，UCG 法にて LVEDV の有意の増加を認め，かつ PEP の延長が認められたとしている．又 Harris ら[25]は正常者に Propranolol を静脈内投与し，やはり PEP の延長を認めたとしている．今回の著者の Data では PEP および ICT は Group A, B 両群とも短縮傾向を示したが有意の変化ではなかった．Frishman らの報告では拡張期血圧の変化の記載がなく，又 Harris らは不変であったとしているので著者の得た結果と同じようには評価できない．また今回の成績では，a/OE は Group A, B 共にそれぞれ有意の変化ではないが，Rauwolfia と同様増高する例が多く両群をあわせて検討すると有意の増高を示しており（$p<0.05$），又 LVEDV の指標として用いられる DF/OE が Group B において有意の増高を示している．血圧の低下，a/OE ならびに DF/OE の増大，すなわち afterload の減少と preload の増大はともに PEP, ICT を短縮させるように作用するはずであり，それにもかかわらず PEP, ICT が有意の短縮を示さなかったことは Frishman ら，あるいは Harris らの成績にみる如く propranolol が心収縮性を抑制していることを示唆するものであり，心障害の高度な例に本剤を使用する場合には特に注意を要すると考えられる．

ACG 収縮期波についてはすでに多くの報告があり[26)~28)]，特に虚血性心疾患や心室瘤などにおける myocardial dyssynergy の推測に本法が有力であるとされているが，高血圧症などにおける心筋肥大の場合にもその異常が認められる．正常者の場合は，左心室が駆出開始と共にその容量を減ずるので，正常 ACG ではE点に続いて駆出期の中期まで急速な下行脚を形成するが圧負荷のため心肥大を有する大動脈弁狭窄

症や高血圧症ではこの下行脚が形成されず，抬起性心尖拍動 (sustained apical impulse) を生ずる．この原因について Deliyannis ら[29]は心血管造影法に基く観察から次のように説明している．即ち正常者の場合，収縮初期には心尖部に相当する左室前面は前方に向かい，後半には後方に向かって胸壁から遠ざかるが肥大心に於てはそのような後方移動が認められないために起る現象であろうとしている．一方 Benchimol ら[30]は肺動脈狭窄症など右室負荷をきたす疾患で右室拍動波にも上記所見と同じ様な異常をきたすが，手術によりこの圧負荷をとり除くとこの収縮期波の異常は正常化すると述べている．この様に異常収縮期波には肥大という器質的非可逆的な変化のみでなく，圧負荷のための収縮様式の異常の反映も関与していると考えられる．かかる意味において降圧による変化を検討したわけであるが，肥大がより高度である Group B では治療前すでにその異常の頻度は高く，又降圧治療後も改善しない例が多かった．Group B で治療前に異常収縮期波を有する例は 2 例のみであったがそのうち 1 例は Thiazide により正常化し，他の 1 例は Propranolol により正常化した．やはり異常収縮期波の成因として afterload もその一因となり得るものであろう．しかるに今回行った急性の Methoxamine 負荷では 1 例も異常収縮期波を生じなかった．この原因として 1 つには昇圧が不充分であったことが考えられるが，もう 1 つの原因として対象が健常男子で心収縮性が良いために異常収縮期波を生じなかったのではないかと考えられる．

Rauwolfia や Propranolol は心筋収縮性を低下させるが，今回の対象では投与前正常で投与後異常収縮期波を生じたものは 1 例も認められなかった．

結　　論

諸種降圧剤による降圧治療が本態性高血圧症における心機能にいかなる影響を及ぼすかを心機図法を用いて検討し，更にその際 afterload の変化がどのように関連しているのかを明らかにする目的で Phentolamine および Methoxamine 負荷による心機図学的変動を検討して以下の結果を得た．

1．Thiazide 投与による降圧で，心障害の軽度な群では PEP および ICT は短縮したが，心障害が高度になると ETc の短縮傾向と a/OE および DF/OE の減高傾向を認め PEP および ICT は不変であった．以上の所見より Thiazide は心障害の高度な例における増大した左室拡張末期圧および左室拡張末期容量を減少させると考えられる．

2．Rauwolfia 投与による降圧では心拍数の減少，a/OE の増高傾向および DF/OE の増高が認められた．PEP および ICT は短縮したが心障害の高度な例ではその変化は有意ではなかった．以上の所見より本剤は特に心障害の高度な例において心筋収縮性を抑制し，その結果として左室拡張末期圧および左室拡張末期容量の増大をもたらすと考えられる．

3．Propranolol 投与による降圧では心拍数の減少，a/OE の増高傾向および DF/OE の増高が認められ PEP および ICT は有意の変化を示さなかった．Rauwolfia と同様，本剤は心筋収縮性抑制作用を有し，その結果として左室拡張末期圧および左室拡張末期容量の増大をもたらすと思われる．

4．心尖拍動波における異常収縮期波は，心障害の軽度な例では25例中 2 例に認められたが，2 例共降圧により正常化した．心障害の高度な例では25例中 9 例に認められ，うち 3 例のみが降圧により正常化した．即ち異常収縮期波の成因としては器質的なものが多数を占めるが afterload 上昇による可逆的なものも含まれていると考えられる．

5．Phentolamine による降圧では心拍数の増加，PEP および ICT の短縮および ET/PEP の増大を認めた．

6．Methoxamine による昇圧では心拍数の減少および ICT の延長を認めた．a/OE は16例中 4 例で明らかな増高を認め，その 4 例では他の12例に比して血圧の上昇が大であった．

7．Phentolamine および Methoxamine 負荷による ICT の変化量は拡張期血圧の変化量と正相関を有した．

8．以上の成績より，本態性高血圧症に認められる心機図学的異常の成り立ちには非可逆的因子ばかりでなく，可逆的因子が含まれており，PEP および ICT の延長，a/OE の増高および異常収縮期波などの異常所見は降圧治療によりかなり改善することが示唆されたが，心障害の高度な例では降圧剤の選択に慎重を要すると考えられる．

稿を終るに臨み，御教示御校閲を賜った金沢大学第二内科竹田亮祐教授，金沢医科大学循環器内科村上暎二教授ならびに終始御指導を賜った金沢医科大学循環器内科平丸義武助教授，竹越襄助教授に深甚なる謝意を表します．また本研究に御協力いただいた諸氏に感謝の意を表します．

文　　献

1) **Martin, C. E., Shaver, J. A., Thompson, M. E., Reddy, P. S. and Leonard, J. J.** : Circul-

ation, 44, 419 (1971).
2) **Tavel, M. E., Campbell, R. W., Feigenbaum, H. and Steinmetz, E. F.** : Brit. Heart J., 27, 829 (1965).
3) **Willems, J. L., Geest, H. and Kesteloot, H.** : Amer. J. Cardiol., 28, 59 (1971).
4) **Voigt, G. C. and Friesinger, G. C.** : Circulation, 41, 1015 (1970).
5) **Tarazi, R. C., Frohlich, E. D. and Dustan, H. P.** : Dis. Chest, 55, 214 (1969).
6) **Beilin, L. and Mounsey, P.** : Brit. Heart J., 24, 409 (1962).
7) 竹内伸夫：金沢大学十全医学会雑誌，85，571 (1976).
8) **Ahmed, S. S., Levinson, G. E., Schwartz, C. J. and Ettinger, P. O.** : Circulation, 46, 559 (1972).
9) **Goldberg, L. I., Bloodwell, R. D., Braunwald, E. and Morrow, A. G.** : Circulation, 22, 1125 (1969).
10) **Goldberg, L. I., Dev. Cotton, T. D., Darby, and E. V. Howell.** : J. Pharmacol. Exptl. Therap., 108, 177 (1953).
11) **West, J. W., Guzman, S. V., and Bellet, S.** : Circulation Res., 16, 950 (1957). (Abstr.)
12) **Gould, L., Gomprecht, R. F. and Jaynal, F.** : Amer. J. Med. Sci., 260, 29 (1970).
13) **Wiggers, C. J.** : Amer. J. Physiol., 56, 439 (1921).
14) 杉本恒明・稲坂　暢・紺野謙介・浦岡忠夫・佐藤　清・紺谷一浩・長田清明・池田孝之：呼吸と循環，24，323 (1976).
15) **Mitchell, J. M., Wallacem A. G. and Skinner, N. S. Jr.** : Amer. J. Physiol. 211, 83 (1966).
16) **Shaver, J. A., Kroetz, F. W., Leonald, J. J. and Paley, H. W.** : J. Clin. Invest., 47, 217 (1968).
17) **Braunwald, E., Sarnoff, S. J. and Stainsby, W. N.** : Circulation Res., 6, 319 (1958).
18) **Aleksandrow, D., Wysznacka, W. and Gajewski, J.** : New Eng. J. Med., 260, 51 (1959).
19) **Conway, J., Ph. D. and Lauwers, P.** : Circulation, 21, 21 (1960).
20) **Villarreal, H., Exaire, J. E., Revollo, A. and Soni, J.** : Circulation, 26, 405 (1962).
21) **Leth, A.** : Circulation, 42, 479 (1970).
22) **Tarazi, R. C., Dustan, H. P. and Frohlich, E. D.** : Circulation, 41, 709 (1970).
23) **Winer, B. M.** : Circulation, 24, 788 (1961).
24) **Frishman, W., Smithen, C., Befler, B., Kligfield, P. and Killip, T.** : Amer. J. Cardiol., 35, 635 (1975).
25) **Harris, W. S., Schoenfeld, C. D. and Weissler, A. M.** : J. Clin. Invest., 46, 1704 (1967).
26) **Ahuja, S. P., Gutierrez, M. R. and Manning, G. W.** : Amer. J. Cardiol., 19, 464 (1967).
27) **El-Sherif, A., Saad, Y. and El-Said, G.** : Brit. Heart J., 31, 357 (1969).
28) **Lane, F. J., Carroll, J. M., Levine, H. D. and Gorlin, R.** : Circulation, 37, 890 (1968).
29) **Deliyannis, A. A., Gillam, P. M. S., Mounsey, P. and Steiner, R. E.** : Brit. Heart J., 26, 396 (1964).
30) **Benchimol, A., Wu, T. and Dimond, E. G.** : Amer. J. Cardiol., 17, 63 (1966).

Abstract

To evalute the effect of antihypertensive agents on the cardiac function in hypertension, 50 subjects with essential hypertension were investigated by using noninvasive technique. Hypertensive patients were divided into two groups according to the electro-cardiographic findings and cardio-thoracic ratio (CTR).

In group A, 25 patients did not have any abnormality on ECG except for high R and CTR less than 54% for men and 56% for women. In group B, 25 patients involved ST-T abnormality on ECG and/or CTR more than the above ratio.

Apexcardiogram, carotid pulse tracing, phonocardiogram and electro-cardiogram were simultaneously recorded, and the phases of cardiac cycles and the pattern of the

apexcardiogram were analysed.

Following thiazide therapy, PEP and ICT were shortened in group A, but unchanged in group B, in the latter there were tendencies for ETc, a/OE and DF/OE to decrease. These findings suggest that thiazide may reduce the elevated LVEDP and LVEDV in the patients with severe myocardial damage.

Both rauwolfia and propranolol decreased heart rate, increased DF/OE and tended to increase a/OE regardless of the severity of myocardial damage. However, PEP and ICT were shortened only in group A treated with rauwolfia, but unchanged in group B and both groups treated with propranolol.

Additionally, the abnormality in the systolic waves of the apexcardiogram observed in eleven patients was normalized in the five patients after treatment.

Another series of studies was performed to evaluate the effect of the alteration of afterload on the mechanocardiographic parameters. Phentolamine and methoxamine were infused intravenously in 17 hypertensives and 16 healthy subjects, respectively. Phentolamine increased heart rate and ET/PEP, and shortened both PEP and ICT. On the contrary, methoxamine decreased heart and prolonged ICT. The a/OE increased remarkably following methoxamine in four subjects in which the pressor response was significantly greater than that of the other 12 subjects whose a/OE remained unchanged. The changes of ICT were well correlated with the changes of diastolic blood pressure induced by phentolamine and methoxamine infusion.

From these findings it was concluded that the mechanocardiographic abnormalities in hypertension, such as the large a wave, the abnormal systolic wave of the apexcardiogram, and prolonged PEP and ICT were not only due to the irreversible factors but also to reversible factors like pre- and afterload, and these mechanocardiographic abnormalities could be normalized by correct hypotensive therapy.