

高血圧性心肥大様式の差による運動負荷時の心血行動態および血漿ノルエピネフリン反応の特異性

The pattern of left ventricular hypertrophy in hypertension and its relation to the hemodynamic and sympathetic responses to exercise

有田 幹雄
上野 雄二
藤原 節子
浜田 昌範
羽野 卓三
西尾 一郎
増山 善明

Mikio ARITA
Yuji UENO
Setsuko FUJIWARA
Masanori HAMADA
Takuzo HANO
Ichiro NISHIO
Yoshiaki MASUYAMA

Summary

A wide spectrum of cardiac hypertrophy has been observed in hypertensive patients. In this study, the responses of hemodynamics and sympathetic drives to exercise among hypertensive patients with various types of left ventricular hypertrophy were investigated. Twenty-five patients with untreated essential hypertension (WHO I and II) were classified as those with and without asymmetric hypertrophy (with AH, n=7; without AH, n=18) by their echocardiographic patterns. Ten normotensives served as controls.

Exercise was performed on a braked bicycle ergometer; the initial work load was 50 watt. The work load increased progressively by 25 watt at three minute-intervals to the target heart rate, exhaustion, or positive ST-T changes. Blood pressure, heart rate, plasma norepinephrine and hemodynamic parameters by echocardiography were estimated at rest and during exercise.

Systolic blood pressure and increased heart rate by exercise in all groups. In patients with AH, a rapid increase was observed, and the increase in systolic blood pressure at submaximum exercise was significantly greater than those in normotensives or patients without AH ($p < 0.05$). During exercise, endsystolic dimension decreased in normotensives and in patients without AH ($p < 0.01$), but the change was not significant in patients with AH. Percent fractional shortening and percent systolic wall thickening of the interventricular septum and left ventricular posterior wall increased significantly in normotensives and in patients without AH ($p < 0.05$), but they were unaltered in patients with AH. Although

和歌山県立医科大学 循環器内科
和歌山市七番丁1 (〒640)

Division of Cardiology, Department of Medicine,
Wakayama Medical College, Bancho 1-7, Wakayama
640

Received for publication May 7, 1985; accepted August 13, 1985 (Ref. No. 30-3)

plasma norepinephrine significantly increased in all groups by exercise, the increase in patients with ASH was greater than those in the other groups ($p < 0.05$).

These results suggest that hyperresponsiveness of systolic blood pressure and heart rate to exercise may play a role in the pathogenesis of AH, and that this type of hypertrophy could be associated with abnormalities of the sympathetic nervous system.

Key words

Asymmetric hypertrophy
epinephrine

Borderline hypertension

Exercise echocardiography

Plasma nor-

はじめに

高血圧による心肥大については、古くから多くの検討がなされている。また最近の心エコー図法の発達によって、非観血的に心の形態を把握することが可能となり¹⁻³⁾、高血圧心の肥大様式に関する研究が進歩した。その結果、高血圧の左心肥大は対称性肥大が多いが、一部に非対称性肥大がみられることが明らかとなってきた^{4,5)}。この点について、我々は先に本態性高血圧 257 例の心エコー図を検討し、非対称性中隔肥大を 10%、非対称性心尖部肥大を 4% に認めると報告した⁶⁾。

本研究では高血圧にみられるこの心肥大様式の差を明らかにするために、本態性高血圧患者を非対称性肥大の有無により 2 群に分類し、自転車エルゴメーターによる運動負荷を行って、心エコー図上の心血行動態変化、ならびに交感神経活性の指標として血漿ノルエピネフリン値の変動を観察した。

方 法

対象は外来時、無投薬にて、時をかえて 3 回以上測定し、安定した 2 点の血圧値の平均が 140/90 mmHg をこえる高血圧患者 25 例で、平均年齢は 48.8 歳 (37~60 歳) である。何れも WHO I・II 期のもので、二次性高血圧や心不全を伴う高血圧、降圧薬服用中の症例は除外した。対照として 10 例の正常血圧者を用いた。

対象 25 例のうち、M モード心エコー図所見上、心室中隔壁厚 / 左室後壁厚比が 1.3 以上の非対称

性中隔肥大を示すものは 6 例、心尖部に強い肥厚を示す非対称性心尖部肥大は 1 例であった。

運動負荷は臥位で、シーメンス製電気制動式自転車エルゴメーターを使用し、50 watt より開始、3 分ごとに 25 watt を漸増させる多段階負荷法を用いた。運動負荷の中止基準は、胸痛、呼吸困難、疲労感等の症状出現時、収縮期血圧 230 mmHg、心電図上有意の ST・T 変化や不整脈、または予測最大心拍数 (220-年齢) の 85% の心拍数に達した時点とした。安静時および運動中は 1 分ごとに間接法により血圧を測定し、運動中止後 10 分まで観察した。採血は運動前、亜最大負荷時及び運動中止 10 分後に行い、血漿ノルエピネフリン (PNE) の測定に用いた。PNE の測定は高速液体クロマトグラフィーにより行った。

心エコー図装置は Aloka SSD 880 を用い、運動前、運動中 3 分及び亜最大負荷時、運動中止後、3 分、10 分に M モードおよび断層心エコー図を記録した。左室径は断層心エコー図法にて左室の腱索レベルの位置を確認しながら、M モード心エコー図記録により計測した。同時に大動脈弁、僧帽弁も記録した。紙送り速度は 100 mm/sec で、心電図、心音図を同時記録した。左室拡張終期径 (Dd) は心電図 R 波の頂点で、左室収縮終期径 (Ds) は心音図 IIA の点で行った。心室中隔厚ならびに左室後壁厚は拡張終期、収縮終期に計測した (IVSthd, IVSths, LVPWthd, LVPWths)。収縮期壁厚増加率 [%WT=(ths-thd)×100/thd] を求め、心室中隔および左室後壁の局所心筋収縮力の指標とした。左室短縮率 [%

Table 1. Clinical and echocardiographic data

	n	Age	MBP	HR	Dd	Ds	IVSth	PWth	
Normotension	NT	10	37.1±2.2	86.5±1.3	62.3±2.3	48.8±1.2	30.7±0.9	8.8±0.3	8.6±0.3
Essential HT	AH (-)	18	45.2±3.5	121.8±3.9	72.0±2.2	49.3±1.0	28.6±0.9	11.4±0.8	11.6±0.7
	AH (+)	7	52.0±2.8	116.9±3.2	63.8±3.7	46.2±2.1	26.0±2.0	16.5±2.5	10.8±0.5
	NT vs AH (-)		*	**	NS	NS	NS	**	**
	NT vs AH (+)		**	**	NS	NS	*	**	**
	AH (-) vs AH (+)		NS	NS	NS	NS	NS	**	NS

Mean±SEM, * p<0.05, ** p<0.01.

MBP=mean blood pressure; HR=heart rate; Dd=left ventricular end-diastolic dimension; Ds=left ventricular end-systolic dimension; IVSth=interventricular septal thickness; PWth=left ventricular posterior wall thickness; AH=asymmetric hypertrophy; NT=normotension; HT=hypertension.

Table 2. Echocardiographic parameters in each group

	%FS	%WT (IVS)	%WT (PW)	CO (l/min)	TPR (dyne/sec/cm ⁵)	EF-slope (mm/sec)	
Normotension							
NT (n=10)	37.2±0.8	57.8±5.9	76.6±4.3	6.23±0.31	1140±60	101.8±7.9	
Essential hypertension							
AH (-) (n=18)	39.7±1.7	31.4±5.7	63.7±7.4	6.41±0.72	1390±60	83.9±10.2	
AH (+) (n=7)	45.9±2.0	16.1±6.4	70.0±9.7	6.40±0.72	1430±150	47.0±7.7	
	NT vs AH (-)	NS	**	NS	NS	*	NS
	NT vs AH (+)	**	**	NS	NS	*	**
	AH (-) vs AH (+)	*	*	NS	NS	NS	**

Mean±SEM. * p<0.05, ** p<0.01.

%FS=%fractional shortening; %WT=%systolic wall thickening; IVS=interventricular septum; PW=posterior wall; CO=cardiac output; TPR=total peripheral resistance; AH=asymmetric hypertrophy; NT=normotension.

FS=(Dd-Ds)×100/Dd] を求め、左室全体の収縮能の指標とした。心拍出量 (CO) は Gibson⁷⁾ の方法により求め、全末梢抵抗 [(TPR dyne/sec/cm⁵)=平均血圧/心拍出量×80] を算出した。得られた値はすべて mean±SEM で表わし、有意差の検定は Student's t-test により行った。

成 績

本態性高血圧患者 25 例及び正常血圧者 10 例の年齢、平均血圧、心拍数、左室拡張終期径、左室収縮終期径、心室中隔厚及び左室後壁厚を **Table 1** に示した。非対称性肥大を伴う高血圧群は他の

2 群に比し、やや高齢者が多く、全例入院患者であった。血圧は平均血圧で 116.9±3.2 mmHg と軽度の高血圧を示し、入院安静のみで血圧は 102.0±2.9 mmHg と正常化した。左室内径は正常血圧群に比し有意な減少を示した。心室中隔厚は、非対称性肥大群で 16.5±2.5 mm、非対称性肥大を伴わない群で 11.4±0.8 mm であったが、左室後壁厚には高血圧の 2 群間では有意差はみられなかった。**Table 2** は、安静時の心エコー図の指標を示したものである。非対称性肥大を伴わない高血圧群は、正常血圧群に比し、心室中隔の収縮期壁厚増加率の有意な減少と、全末梢血管抵

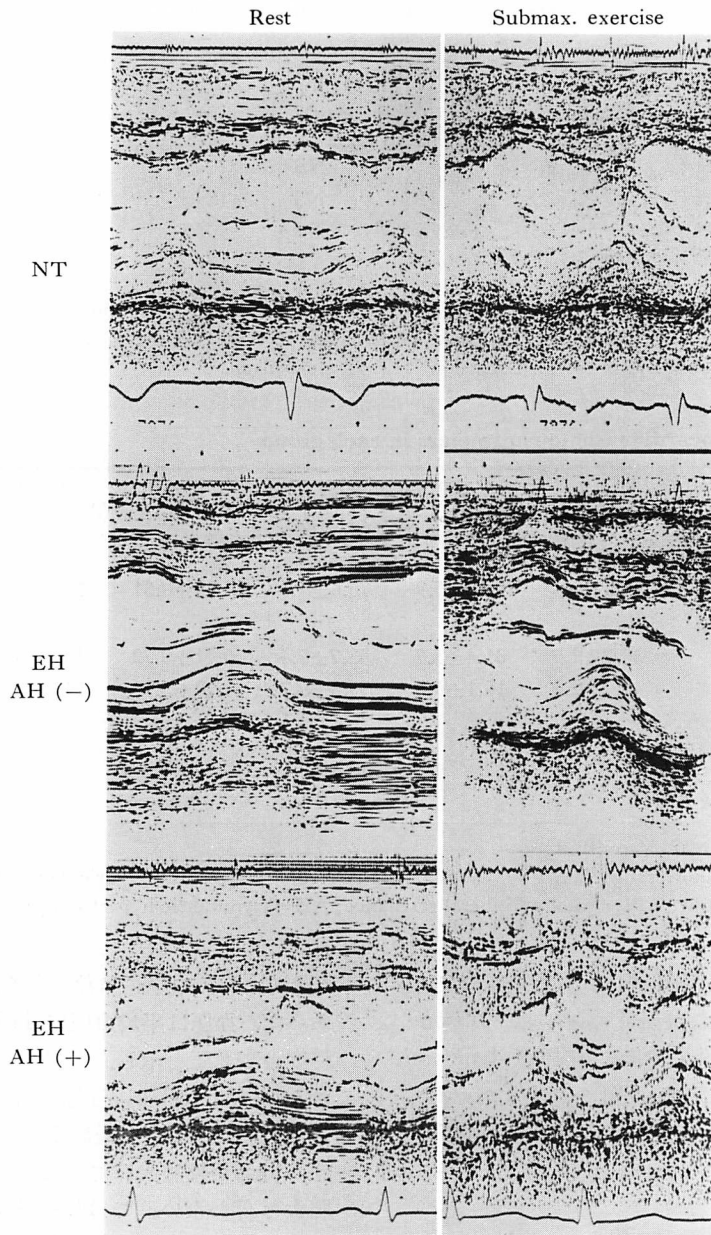


Fig. 1. Echocardiograms at rest and during exercise.

NT=normotension; EH=essential hypertension; AH=asymmetric hypertrophy; Submax. exercise=submaximum exercise.

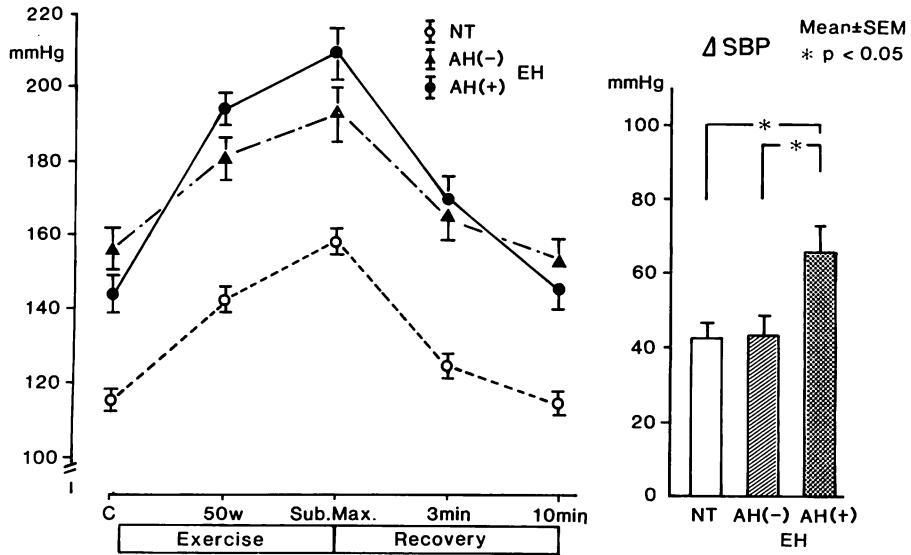


Fig. 2. Systolic blood pressure during exercise and recovery.

NT=normotension; AH=asymmetric hypertrophy; EH=essential hypertension; Sub. Max.= submaximum exercise; SBP=systolic blood pressure.

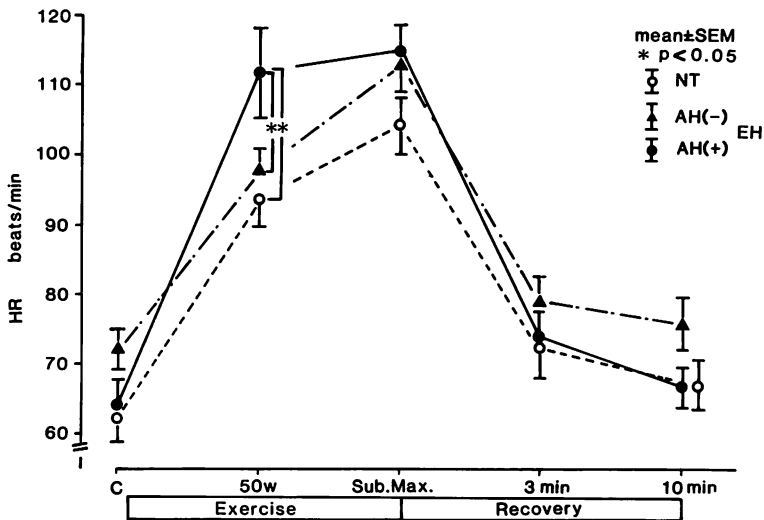


Fig. 3. Heart rate during exercise and recovery.

HR=heart rate; NT=normotension; AH=asymmetric hypertrophy; EH=essential hypertension; Sub. Max.=submaximum exercise.

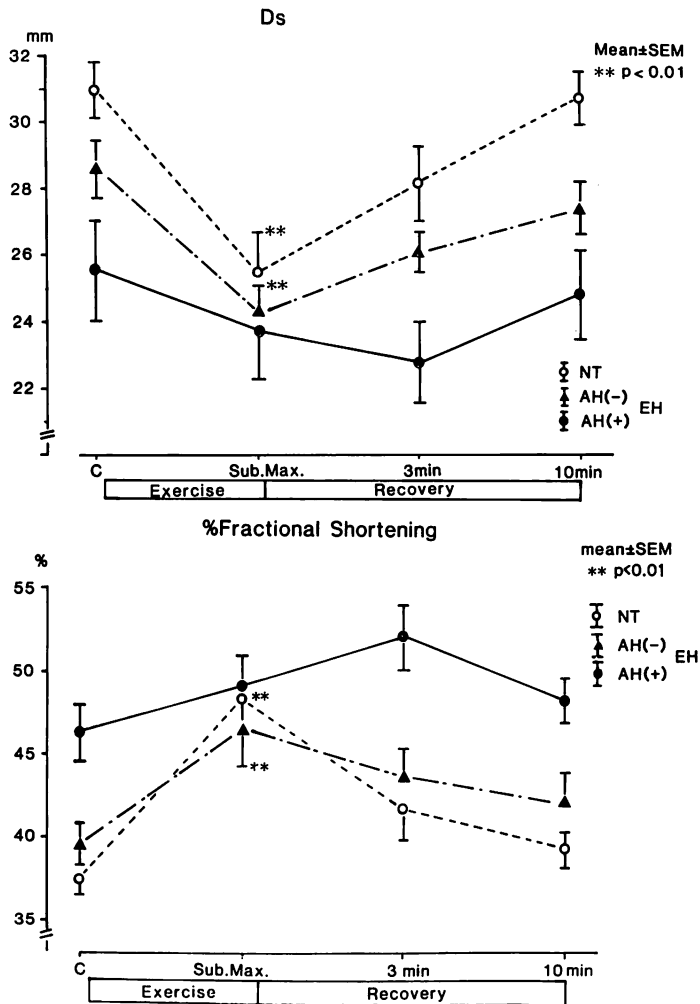


Fig. 4. End-systolic left ventricular dimension and % fractional shortening during exercise and recovery.

D_s=left ventricular dimension in end-systole; NT=normotension; AH=asymmetric hypertrophy; EH=essential hypertension; Sub. Max.=submaximum exercise.

抗の有意な増加を示した。非対称性肥大群は他の2群に比し、%FSの有意な増加と、心室中隔の収縮期壁厚増加率、および僧帽弁FE slopeの有意な減少を示した。

Fig. 1 に運動負荷前後の心エコー図を示す。上段は正常高血圧群、中段は本態性高血圧で非対称性肥大を伴わない群、下段が非対称性肥大を伴う本態性高血圧群である。図の左が安静時、右が重

最大負荷時の左室心エコー図である。

運動中ならびに回復期の収縮期血圧を **Fig. 2** に示す。非対称性肥大群では他の2群に比し運動早期より血圧上昇がみられ、図の右で示すごとく、亜最大負荷時の血圧上昇度も、非対称性肥大を伴う群で他の2群に比し、有意に大であった。

運動前後の心拍数の変化を **Fig. 3** に示す。安静時の心拍数は3群間に有意な差はみられなかつ

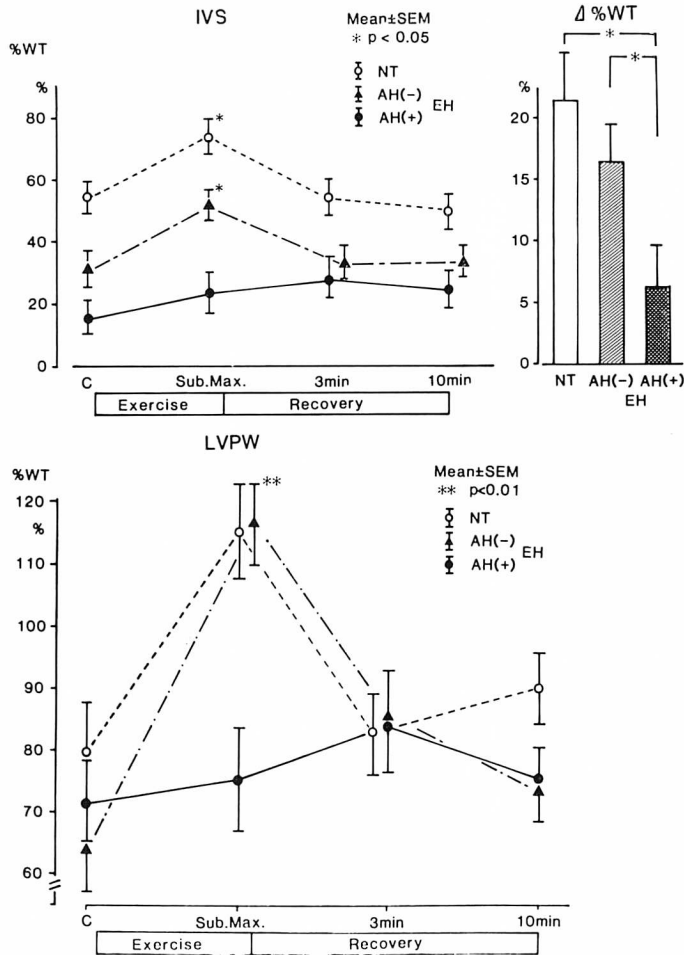


Fig. 5. Percent wall thickening (IVS and LVPW) during exercise and recovery.

IVS=interventricular septum; LVPW=left ventricular posterior wall; % WT=% systolic wall thickening; NT=normotension; AH=asymmetric hypertrophy; EH=essential hypertension; Sub. Max.=submaximum exercise.

た。収縮期血圧と同様に、心拍数も運動により各群とも増加を示すが、非対称性肥大を伴う群では50 watt 負荷時の心拍数は他の2群に比し有意に多く、この群では運動早期より心拍数増加をきたした。亜最大負荷時の心拍数には有意差はみられなかった。

Fig. 4 に Ds 及び %FS の運動前後の変化を示す。Ds は正常血圧群、非対称性肥大を伴わない高血圧群では運動により有意な減少がみられ、

運動中止により徐々に回復したが、非対称性肥大群ではやや減少する傾向を示すが有意でなく、運動中止により、さらに Ds は減少した。%FS も正常血圧群、非対称性肥大を伴わない高血圧群では運動により有意に増加したが、非対称性肥大群では増加傾向がみられるのみで、有意ではなかった。

収縮期壁厚増加率の変化を **Fig. 5** に示す。上段は心室中隔、下段は左室後壁の収縮期壁厚増加

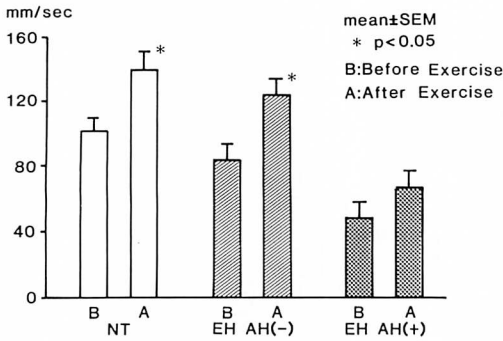


Fig. 6. EF-slope during exercise.
 NT=normotension; EH=essential hypertension; AH=asymmetric hypertrophy.

率を示すが、いずれも正常血圧群、非対称性肥大を伴わない高血圧群では運動により有意に増加したが、非対称性肥大群では有意な変化を示さなかった。

拡張期指標として、僧帽弁前尖 EF slope の運動による変化は Fig. 6 に示すごとくであった。収縮期指標と同様に、正常血圧群、非対称性肥大を伴わない群では運動によりその有意な増加がみられたが、非対称性肥大を示す高血圧群では増加傾向を示すのみであった。

運動前後の血漿ノルエピネフリン (PNE) の変化を Fig. 7 に示す。安静時 PNE は非対称性肥大群では他の2群に比しやや低い傾向であったが、有意ではなかった。運動により各群とも PNE は有意な増加を示したが、右図に示すごとく、PNE の変化率は、非対称性肥大群では他の2群に比し、有意に大であった。

考 按

高血圧心における心肥大には求心性肥大が多いが、一部に非対称性肥大がみられることが明らかとなってきた。高血圧心における非対称性肥大の頻度については、報告により差がみられるが、4~30%とされている⁴⁻⁶⁾。この発現頻度差は、対象内に境界域高血圧をどの程度含むか、また心肥大を修飾する降圧薬投与中の患者が含まれているか否かなどに由来すると考えられる⁴⁾。さらに計測上 M モード心エコー図単独か、断層法の併用により、いかに心室中隔を適確に判定したかが関係する。我々の断層心エコー図法を用いた検討では⁶⁾、軽症から中等症の本態性高血圧 257 例中、非対称性中隔肥大が 10%、非対称性心尖部肥大が 4% と、約 10% の非対称性肥大がみられ、

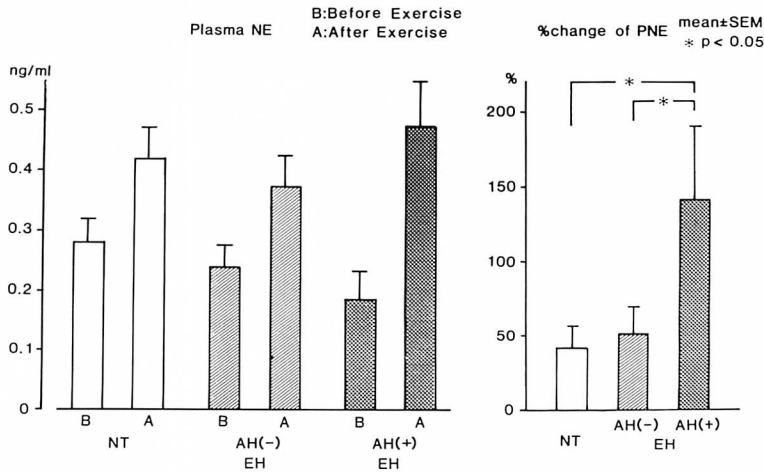


Fig. 7. Changes in plasma norepinephrine during exercise.
 PNE=plasma norepinephrine; NT=normotension; AH=asymmetric hypertrophy; EH=essential hypertension.

このうち心尖部肥大群では高血圧の程度は軽く、入院安静のみで血圧が正常化するものが多く、高血圧性臓器障害は少なかった。

我々が今回対象とした非対称性肥大を伴う高血圧群は、平均年齢が52歳と比較的高齢、平均血圧は116.9 mmHgと軽症高血圧であり、入院後血圧は正常ないし境界域まで下降した。Safarら⁸⁾は、固定性高血圧では圧負荷の影響により二次的に対称性肥大がおこるが、一方、境界域高血圧にみられる非対称性肥大は血圧とは直接の関係は少なく、おそらく交感神経系の異常が関与しているのではないかと述べている。Coreaら⁹⁾は、境界域高血圧の左室肥大は心室中隔のみにおこり、固定性高血圧となると、左室後壁に及んでくるとし、また境界域高血圧の心室中隔厚が血漿ノルエピネフリンと正相関し、固定性高血圧の左室後壁厚は平均血圧と正相関することより、境界域高血圧の心室中隔の肥厚には交感神経系の *overactivity* が重要な役割を果たし、固定性高血圧では左室後壁の肥大の進展には圧負荷が関与すると報告している。すなわち、境界域高血圧では、心室中隔の肥厚とともに交感神経活性の亢進がみられ、心室中隔肥大の成因に自律神経系の関与が重視されている¹⁰⁻¹²⁾。

我々の今回の成績では、非対称性肥大群では正常血圧群や非対称性肥大を伴わない高血圧群に比し、安静時のPNEは低い傾向にあった。各群にみられた運動時のPNEの増加は、非対称性肥大を伴う群でとくに大であった。この群では、運動早期より心拍数と収縮期血圧の有意な増加が認められており、運動による交感神経系の過大反応がみられると考えられた。古賀ら¹³⁾も、心尖部肥大型心筋症の全例と高齢者の非対称性中隔肥大群の半数で、運動負荷時の著明な血圧上昇を観察しており、この運動負荷時の血圧上昇が異常な心筋肥大の発症、進展に関与している可能性が強いと推察している。

一方、非対称性肥大群での運動負荷時の収縮期指標(%FS, %WT)は、正常血圧群や非対称性

肥大を示さない群でみられるような増加を示さなかった。肥大型心筋症での運動負荷心エコー図を検討した成績では、肥大型心筋症は高血圧に比し心室中隔及び左室後壁の局所収縮予備能の低下した例が多く、運動時の左室機能低下が示唆されている¹⁴⁾。したがって、非対称性肥大を示す高血圧と肥大型心筋症の病態の類似性が考えられる。Toshimaら¹⁵⁾は、非対称性肥大を示す高血圧の病因に関して、その心動態が肥大型心筋症に類似していることより、先天性素因の関与を示唆している。一方、比較的高齢者で高血圧の病歴を有し、労作時の著明な血圧上昇を示す肥大型心筋症は、若年で家族歴の明瞭な肥大型心筋症とは臨床像も異なり、比較的前後も良好のため、区別して考える必要があるとされている¹³⁾。

非対称性肥大群では、運動時に交感神経系の過大反応があり、かつ運動による心収縮能の増加が少なかった。この点については、心収縮能の低下した心不全例では、安静時のPNEの増加がみられること¹⁶⁾もあり、ここにみられる運動時の心予備能の低下が交感神経系の過大な反応をきたした可能性も考えられる。

以上より、高血圧にみられる非対称性心肥大の成因に交感神経系の異常が関与し、とくに運動時の亢進が、血圧や心拍数の過大反応をおこし、中隔肥厚に関与する可能性が示唆された。

要 約

高血圧にみられる心肥大様式の差を明らかにするため、本態性高血圧患者を非対称性肥大の有無により2群に分類し(非対称性肥大を伴う群7例、非対称性肥大を伴わない群18例)、自転車エルゴメーターにて運動負荷を行い、心エコー図法による心行動態の変化と、血漿ノルエピネフリンの変動を検討した。

運動負荷は臥位で、自転車エルゴメーターは50 wattより開始し、3分ごとに25 wattを漸増させる多段階負荷法を用いた。対照として10例の正常血圧者を用いた。

心室中隔厚は非対称性肥大群で 16.5 ± 2.5 mm, 非対称性肥大を伴わない群で 11.4 ± 0.8 mm であり, 左室後壁厚には有意な差はなかった. 運動により, 各群とも有意な収縮期血圧及び心拍数の増加を示したが, 非対称性肥大群では他の2群に比し, 運動早期より収縮期血圧と心拍数の増加が認められた. % fractional shortening や % systolic wall thickening は, 正常血圧群や非対称性肥大を伴わない群では, 運動により有意に増加したが, 非対称性肥大群では有意な変化を示さなかった. 運動により血漿ノルエピネフリンは各群とも有意な増加を示したが, 非対称性肥大群では, 他の2群に比し, その増加は有意に大であった.

以上から, 本態性高血圧の一部にみられる非対称性肥大群では, 運動負荷による収縮期指標の増加は少ないが, 血漿ノルエピネフリンの増加が強くなり, 血圧上昇, 心拍数増加も大であり, 高血圧にみられる非対称性肥大の成因に交感神経系の異常が関与し, とくに運動時のその亢進が中隔肥厚に関与する可能性が考えられた.

文 献

- 1) Savage DD, Drayer Jan IM, Henry WL, Mathews EC, Ware JH, Gardin JM, Cohen ER, Epstein SE, Laragh JH: Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation* **59**: 623-632, 1979
- 2) 有田幹雄, 宮本泰昌, 茂原 治, 上野雄二, 山本博晟, 西尾一郎, 増山善明: 本態性高血圧症の心エコー図による観察. *心臓* **11**: 356-363, 1979
- 3) Arita M, Miyamoto Y, Mohara O, Nishio I, Masuyama Y: An M-mode echocardiographic study demonstrating a correlation between age and disease severity in essential hypertension: *J Cardiovasc Ultrason* **1**: 255-261, 1982
- 4) Abi-Samura F, Fouad FM, Tarazi RC: Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients. *Am J Med* **26**: 26-33, 1983
- 5) Safar M, Benessiano JR, Hornysk AL: Asymmetric septal hypertrophy and borderline hypertension. *Internat J Cardiol* **2**: 103-108, 1982
- 6) Fujiwara S, Umemoto M, Miyamoto Y, Ota A, Arita M, Uokote Y, Nakamura Y, Ueno Y, Nishio I, Masuyama Y: Role of hypertension in apical hypertrophy. *J Cardiography* **15** (Suppl IV): 53-64, 1985
- 7) Gibson DG: Estimation of left ventricular size by echocardiography. *Br Heart J* **35**: 128-134, 1973
- 8) Safar ME, Lehner JP, Vincent MI, Plainfosse MT, Simon ACh: Echocardiographic dimensions in borderline and sustained hypertension. *Am J Cardiol* **44**: 930-935, 1979
- 9) Corea L, Bentivoglio M, Verdecchia P, Motolese M: Role of adrenergic overactivity and pressure overload in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in borderline and sustained essential hypertension in man. *Clin Sci* **63**: 379s-381s, 1982
- 10) Östman-Smith I: Cardiac sympathetic nerves as the final common pathway in the induction of adaptive cardiac hypertrophy. *Clin Sci* **61**: 265-272, 1981
- 11) Nomura G, Kumagai E, Midorikawa K, Kitano T, Tashiro H, Koga Y, Toshima H: Asymmetric ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Jpn Heart J* **23**: 181-190, 1982
- 12) 熊谷英一郎, 野村岳而, 緑川啓一, 北野貴韻, 田代寛美, 戸嶋裕徳, 古賀義則: 本態性高血圧症の非対称性心肥大と交感神経系. *呼吸と循環* **31**: 63-66, 1983
- 13) Koga Y, Itaya K, Toshima H: Secondary atypical hypertrophy: Hypertrophic cardiomyopathy with acquired risk factors. *J Cardiography* **11**: 1063-1075, 1981 (in Japanese)
- 14) 北村浩一, 西田和夫, 古川啓三, 桶上雅一, 幸田正明, 中西 正, 中川博昭, 辻 光, 播磨成人, 杉原洋樹, 朝山 純, 勝目 紘, 伊地知浜夫, 齊藤良夫, 国重 宏: 高血圧症と肥大型心筋症における左室肥大の機能的特徴に関する検討: 左室収縮動態の運動時反応性の差異. *臨床心臓図学会 第29回学術集会発表*, 1984
- 15) Toshima H, Koga Y, Yoshioka H, Akiyoshi T, Kimura N: Echocardiographic classification of hypertensive heart disease. A correlative study with clinical features. *Jpn Heart J* **16**: 377-383, 1975
- 16) Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* **39**: 442-451, 1965