

運動療法による虚血心筋回復効果：PTCA 施行症例を対象として

Effects of exercise training on retraction of residual myocardial ischemia after percutaneous transluminal coronary angioplasty

久保 博*
矢野 仁雄
長谷川典昭
大蔵 勝弥
中村 正人
長谷 弘記
平井 寛則
石田 恵一
矢吹 壮
町井 潔

Hiroshi KUBO*
Kimio YANO
Noriaki HASEGAWA
Katsuya OKURA
Masato NAKAMURA
Hiroki HASE
Hironori HIRAI
Keiichi ISHIDA
So YABUKI
Kiyoshi MACHII

Summary

The effects of exercise training on the restoration of hibernating myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) were evaluated. Symptom-limited treadmill exercise with thallium-201 myocardial single photon emission CT (SPECT) was performed at one and 13 weeks after PTCA in 15 patients with training and in 15 control patients without training who had no re-stenosis on repeat angiography. For quantitative analysis, counts for the regions of interest (ROI) were calculated in the hypoperfused area on the polar map. Percent Tl uptake was determined by dividing counts of the hypoperfused area by counts of a normal reference area on the initial image (%IU) and delayed image (%DU).

The difference between %DU and %IU, defined as percent redistribution (%RD), was a parameter of residual ischemia in the hypoperfused area. %DU increased significantly in the trained group (65 ± 11 to $73 \pm 9.3\%$, $p < 0.01$) and in the untrained group (66 ± 14 to $70 \pm 15\%$, $p < 0.05$). %RD decreased significantly in the trained group (6.3 ± 3.2 to $2.8 \pm 2.3\%$, $p < 0.01$); whereas, there was no

東邦大学医学部 第三内科
東京都目黒区大橋 2-17-6 (〒153)
*(現)光病院 内科
藤岡市藤岡 2987 (〒375)

The Third Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Ohashi 2-17-6, Meguro-ku, Tokyo 153

*(present) Department of Internal Medicine, Hikari Hospital, Fujioka 2987, Fujioka 375

Received for publication May 11, 1991; accepted November 5, 1991 (Ref. No. 38-PS7)

significant change in the untrained group (6.1 ± 2.8 to $5.2 \pm 3.8\%$).

These findings suggest that, after successful PTCA, exercise training helps alleviate myocardial ischemia, probably by fostering the promoting effects which restore the hibernating myocardium.

Key words

Exercise training Percutaneous transluminal coronary angioplasty Tl-201 myocardial scintigraphy
Hibernating myocardium

はじめに

虚血性心疾患の積極的治療法である冠動脈形成術 (PTCA) の適応や術後の評価のため, 運動負荷タリウム (Tl) 心筋シンチグラフィが施行されることが多い^{1,2)}. 負荷 Tl 心筋シンチグラム遅延像での再分布所見は心筋虚血の存在を意味し³⁾, 冠動脈の狭窄を疑わせる重要な所見と考えられている⁴⁾. しかし, PTCA により冠動脈の拡張に成功し, 再狭窄のない症例でも, 負荷 Tl 心筋シンチグラムの遅延像で再分布が認められることもあり⁵⁾, 心筋虚血は PTCA 成功後にも残る可能性が示唆される.

一方, 運動療法も虚血性心疾患の治療法として定着しつつある^{6,7)}. 運動療法の主たる効果は末梢性とされている⁸⁻¹⁰⁾が, 心筋虚血を改善させることも報告^{11,12)}されている. しかし, PTCA 成功後にも残存する心筋虚血の回復に対して運動療法が有効であるか否かは明らかでない. このため本研究は, PTCA 成功後から開始した運動療法により責任血管領域に残っていた虚血が回復するか否かを, 負荷 Tl 心筋シンチグラフィを用いて検討した.

対 象

対象は待機的 PTCA に成功した一枝冠動脈病変の患者のうち, 12 週間の運動療法後に施行された冠動脈造影所見で再狭窄が認められなかった 15 例である. 対照として, 再狭窄が認められなかった PTCA 施行症例の中から, 年齢, 性, 病変部位, 狭窄度, PTCA 直後の運動耐容能, シンチ

Table 1. Clinical characteristics of patients

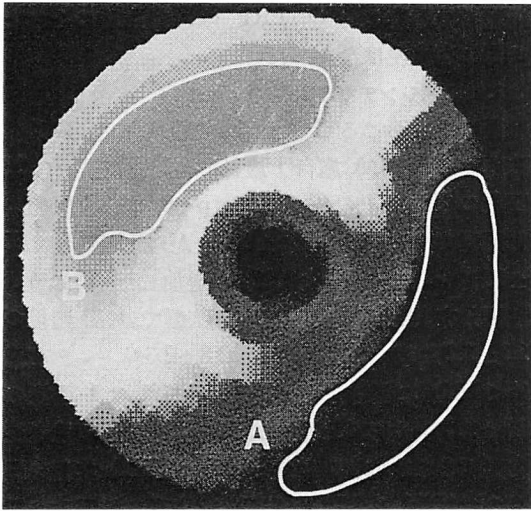
	Trained (n=15)	Untrained (n=15)
Age (yrs)	59±12	58±10
Male/female	13/2	13/2
AP/OMI	8/7	8/7
LAD/LCX/RCA	8/2/5	8/2/5

Trained=the trained group; untrained=the untrained (control) group; AP=angina pectoris; OMI=old myocardial infarction; LAD=left anterior descending artery; LCX=left circumflex branch; RCA=right coronary artery.

グラム所見が, 対象群とほぼ一致した運動療法非適用の 15 例を選択した (Table 1).

方 法

運動処方, PTCA 成功 1 週間後に行なった運動負荷試験における最大心拍数の 70-85% 強度での 30-40 分間歩行/日を 1 週間に 4 日以上とし, PTCA 成功 1 週間後より開始して 12 週間継続させた. 運動負荷試験は Bruce のプロトコールに従い, トレッドミルを使用した症候限界性とし, 運動負荷時間 (ED) および最大負荷時の pressure rate product (PRP) を求めた. 負荷終了時に Tl-201 を 3 mCi (111 MBq) 静注した. 負荷終了約 10 分後に初期像 (initial image), 4 時間後に遅延像 (delayed image) を撮像した. 心筋シンチグラムのデータ収集は, 低エネルギー汎用コリメーターを装着した回転型ガンマカメラ (島津 SNC 510R-20) を用い, 右前斜位 30° から左後斜位 30° までの 180° を 5° ずつ 36 方向から行ない, 一方



$$\text{Tl-uptake ratio (\%)} = \frac{A}{B} \times 100$$

A : hypoperfused area
B : normal reference area

Fig. 1. Quantitative method for analyzing the region of interest (ROI) on polar map display.

向 30 秒を要した。再構成にはバターワースフィルター (order 8) を使用し、吸収補正は行なわなかった。短軸断層像から polar map を作成し、健常男女別の、平均 -2 標準偏差 (mean -2 SD) 以下の関心領域 (ROI) を PTCA 施行 1 週後の初期像に設定した。さらに、最初に設定した ROI を PTCA 施行 1 週後の遅延像と、13 週後の初期像と遅延像の polar map に重ね合わせた。おのおの polar map における ROI と正常領域のカウントの百分率を Tl-uptake ratio (%) とした

(Fig. 1). Tl-uptake ratio を初期像からの initial uptake (%IU) と遅延像からの delayed uptake (%DU) のおのおので算出し、その差 (%DU $-$ %IU) を再分布 (%RD) とした。運動負荷心筋シンチグラムを PTCA 施行 1 週後と 13 週後に行なった。本研究では、ED, PRP, %DU, %RD をパラメーターとして用い、1 週後と 13 週後を比較した。PTCA 施行 14 週後に再度冠動脈造影を行ない、再狭窄の有無を判定した (Fig. 2)。

統計学的検定には Student's t-test を用い、有意水準を危険率 5% 未満とした。

結 果

1. 冠動脈造影所見

PTCA 施行前、施行直後および 3 ヶ月後の実測による冠動脈狭窄度を Fig. 3 に示した。PTCA 施行前では、運動療法群が $81 \pm 8\%$ に対して、対照群は $80 \pm 9\%$ 、PTCA 施行直後では、運動療法群が $28 \pm 7\%$ に対して、対照群は $26 \pm 9\%$ 、PTCA 施行 3 ヶ月後には、運動療法群が $35 \pm 8\%$ に対して、対照群は $38 \pm 12\%$ であり、各時期ともに両群間に有意差が認められなかった。

2. 運動負荷試験

Bruce プロトコールによる運動耐容時間 (ED) は、運動療法群では PTCA 施行 1 週後の 410 ± 115 秒から 13 週後の 493 ± 129 秒へと有意 ($p < 0.01$) に延長したが、対照群では 1 週後の 414 ± 136 秒から 13 週後の 429 ± 132 秒と有意な変化が認められなかった (Fig. 4)。最大負荷時の pressure rate product (PRP) は、運動療法群では 1 週

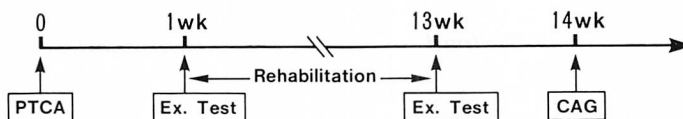


Fig. 2. A schedule of examinations and rehabilitation.

The exercise training was begun with the first treadmill testing one week after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

PTCA=percutaneous transluminal coronary angioplasty; Ex. test=treadmill exercise testing with myocardial scintigraphy; CAG=coronary angiography; wk=week.

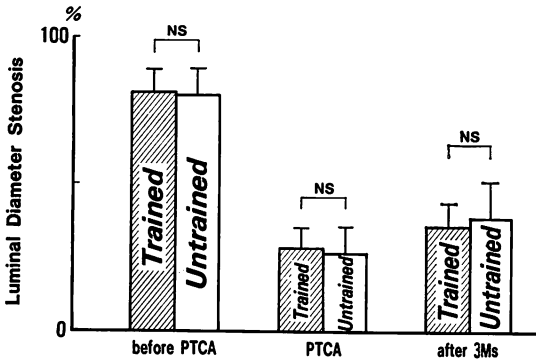


Fig. 3. Comparison with the mean degree of luminal diameter stenosis between the trained and untrained groups.

There was no significant difference in the mean degree of stenosis between the trained and untrained groups.

Ms=months. Other abbreviations: see Table 1 and Fig. 2.

後の $261 \pm 42 \text{ mmHg} \cdot \text{beats/min} \times 10^2$ から13週後の $301 \pm 59 \text{ mmHg} \cdot \text{beats/min} \times 10^2$ へと有意 ($p < 0.01$) に増加したが, 対照群では, 1週後の $266 \pm 58 \text{ mmHg} \cdot \text{beats/min} \times 10^2$ から13週後の $271 \pm 63 \text{ mmHg} \cdot \text{beats/min} \times 10^2$ と有意な変化が認められなかった (Fig. 5). PTCA 施行1週後

の運動療法群の ED, PRP は, 対照群のそれとの間に有意差はなかった.

3. 心筋シンチグラム

遅延像における TI-uptake (%DU) は, 運動療法群では PTCA 施行1週後の $65 \pm 11\%$ から13週後の $73 \pm 9.4\%$ へと有意 ($p < 0.01$) に増加し, 対照群でも1週後の $66 \pm 14\%$ から13週後の $70 \pm 15\%$ へと有意 ($p < 0.05$) に増加した (Fig. 6).

再分布 (%RD) は, 運動療法群では, 1週後の $6.3 \pm 3.2\%$ から13週後の $2.8 \pm 2.3\%$ へと有意 ($p < 0.01$) に減少したが, 対照群では1週後の $6.1 \pm 2.8\%$ から13週後の $5.2 \pm 3.8\%$ と有意な変化が認められなかった (Fig. 7). PTCA 施行1週後の %DU, %RD は, 運動療法群と対照群の間に有意差はなかった.

考 按

PTCA 施行後比較的早期に認められる運動負荷 TI 心筋シンチグラム遅延像における再分布所見は, PTCA に伴う冠動脈の機能的変化, あるいは代謝障害の反映と説明されている⁴⁾. しかし, PTCA 施行後数ヶ月経過した後も, 冠動脈の再狭窄のない症例に認められることのある再分布に

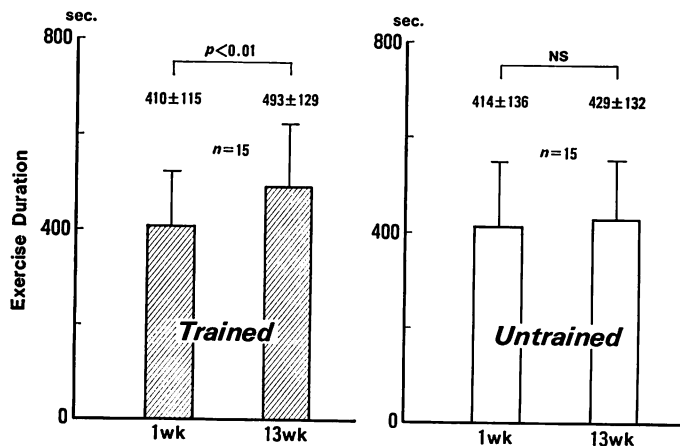


Fig. 4. Changes in total treadmill exercise duration according to Bruce's protocol one to 13 weeks after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Total treadmill exercise duration increased significantly in the trained group; whereas, there was no significant change in the untrained group.

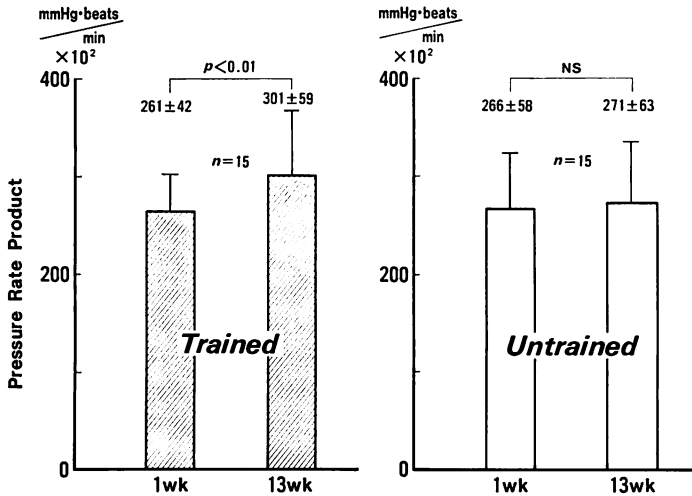


Fig. 5. Changes in maximal pressure rate product according to Bruce's protocol one to 13 weeks after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Pressure rate product increased significantly in the trained group; whereas, there was no significant change in the untrained group.

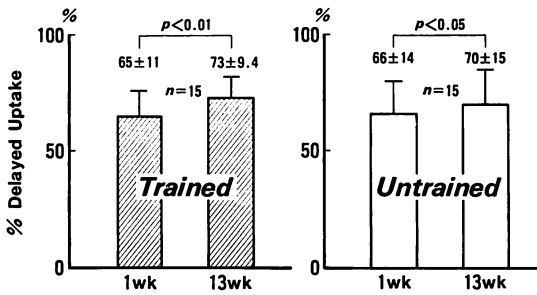


Fig. 6. Changes in percent TI-uptake on the delayed image one to 13 weeks after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

The percent TI-uptake increased significantly in both groups.

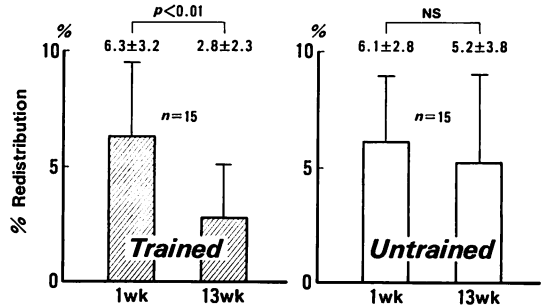


Fig. 7. Changes in percent redistribution one to 13 weeks after percutaneous transluminal coronary angioplasty.

The percent redistribution decreased significantly in the trained group; whereas, there was no significant change in the untrained group.

関しては、十分な説明がない。

一方、PTCA後の最大の問題である冠動脈の再狭窄を^{13,14)}予防する目的で、我々はPTCA後の症例に運動療法を施行し、成果を挙げている^{6,7)}。

しかし、運動療法が再狭窄予防だけでなく、PTCA施行後に認められることもある負荷TI心筋シンチグラム遅延像での再分布を回復させる

か否かは明らかでなく、今回この点に関して検討した。本研究の対照群は、運動療法群と同様に冠動脈造影上再狭窄が認められない症例のうち、年齢、性、冠動脈造影、負荷試験所見が運動療法群とほぼ一致したものを選択した。したがって、運動療法群、対照群間でPTCA施行前、施行直後、13週後の冠動脈狭窄度に有意差はなく、両群のシ

ンチグラム所見の相違は, 狭窄の程度に起因するものではない。

次に, 運動負荷試験施行時の負荷量が両群で異なっていないかが問題となる。負荷量が不足すると心筋虚血の誘発閾値に届かず, 遅延像での再分布が起こり難くなるためである。この点に関しては, 両群間で PTCA 施行 1 週後のトレッドミルによる運動耐容時間 (ED), 最大負荷時の pressure rate product (PRP) に差がないこと, さらに対照群では 1 週後と 13 週後の ED, PRP に差が認められず, ほぼ同程度の負荷量であったのに対し, 運動療法群ではトレーニング効果により, 13 週後に ED, PRP が増加していることより, 負荷量不足による再分布の過小評価は否定できる。

以上の点を明確にした上で PTCA 施行 1 週後と 13 週後を比較すると, 遅延像での Tl-uptake (%DU) の増加が, 運動療法群, 対照群の両群で認められた理由は, 心筋灌流に対する PTCA の直接効果によると考えられる²⁾。一方, 遅延像での再分布 (%RD) の減少は, 運動療法群では認められたものの, 対照群ではないことから, 運動療法の効果は, 主として遅延像での再分布の縮小, すなわち虚血の速やかな改善にあると思われる。トレーニング効果により有酸素機能の向上¹⁵⁾が計られ, 負荷時の心筋酸素飽和化が促進⁵⁾された結果, 遅延像での再分布が縮小したものと推定される。

運動療法による心臓への直接効果は, ヒトでは否定的な見解が多い^{16,17)}。しかし, イヌ, ラットを用いた動物実験での側副血行路の増加説¹⁸⁾に準じて, ヒトでも直接効果があるとする見解もある。これによれば, 運動療法は側副血行の増加を促進させる可能性のあること¹¹⁾, 運動頻度および強度を増すことにより, 運動時の側副血行が増加する可能性¹²⁾などが指摘されている。本研究の対象症例は, 造影時冠動脈の狭窄がなく, 順行性血流は十分に保持されており, 側副血行の関与は否定的である。しかし, 冠動脈造影では末梢循環

に関する評価は十分ではない。特に, Tl 心筋シンチグラムが冠動脈本管だけではなく, 細胞レベルの血流にも依存した心筋灌流の反映である⁴⁾ことを考慮すると, 末梢での循環量が増大している可能性がある。しかし, 現在この点は明らかでなく今後の研究が必要である。

結 語

1. PTCA 施行 13 週後の Tl-uptake の増加は, 運動療法, 対照, 両群に認められたことから, PTCA の直接効果と考えられる。

2. 遅延像での再分布の縮小は, 運動療法群だけに認められたことより, 運動療法は虚血を速やかに回復させる効果のあることが推測される。

要 約

経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 施行直後に, その血管領域に残っている虚血が, 運動療法により回復するか否かを, 運動負荷タリウム (Tl) 心筋シンチグラフィを用いて検討した。

PTCA 後に運動療法を施行し, 造影で再狭窄が認められなかった 15 例を対象として, PTCA 施行 1 週後と 13 週後に負荷 Tl 心筋シンチグラムの定量解析を行なった。対照として, PTCA 成功後の再狭窄のない例のうち, 運動療法非適用で, 臨床的諸指標が対象群に合致した 15 例を選択した。定量解析のため, polar map 上の低灌流域に関心領域を設定し, 初期像と遅延像の %Tl-uptake を求め, それぞれ %IU, %DU とした。さらに低灌流域の虚血の指標である再分布 (%RD) を %DU と %IU の差より求めた。

%DU は, 運動療法群 ($65 \pm 11 \rightarrow 73 \pm 9.3\%$, $p < 0.01$), 対照群 ($66 \pm 14 \rightarrow 70 \pm 15\%$, $p < 0.05$) ともに有意に増加した。%RD は, 運動療法群では有意 ($6.3 \pm 3.2 \rightarrow 2.8 \pm 2.3\%$, $p < 0.01$) に減少したが, 対照群では変化がなかった ($6.1 \pm 2.8 \rightarrow 5.2 \pm 3.8\%$)。以上から, PTCA 施行後の運動療法は, 虚血心筋の回復を早める効果のあることが推測された。

文 献

- 1) Kubo H, Yano K, Hasegawa N, Suzuki M, Degawa T, Hirai H, Yabuki S, Machii K: Indications for PTCA for the infarcted myocardium without redistribution by Tl-201 myocardial scintigraphy: The role of two-dimensional echocardiography. *J Cardiol* **19**: 687-698, 1989 (in Japanese)
- 2) Kubo H, Yano K, Hasegawa N, Toma M, Yoshimura H, Nakamura M, Nomura H, Degawa T, Hirai H, Machii K: Efficacy of combined therapy using coronary reperfusion and elective percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Cardiol* **20**: 597-606, 1990 (in Japanese)
- 3) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1977
- 4) Kubo H, Sakai M, Yano K, Saito Y: Indication of aorto-coronary bypass surgery for the infarcted myocardium: Assessment using exercise Tl-201 myocardial imagings. *J Cardiogr* **14**: 223-235, 1984 (in Japanese)
- 5) Manyari DE, Knudtson M, Kloiber R, Roth D: Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: Delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities. *Circulation* **77**: 86-95, 1988
- 6) 久保 博, 矢野仁雄, 大蔵勝弥, 長谷川典昭, 長谷弘記, 平井寛則, 石田恵一, 矢吹 壮, 町井 潔: PTCA 後再狭窄予防に対する運動療法の効果. *Ther Res* **12**: 1162-1167, 1991
- 7) Kubo H, Yano K, Hirai H, Ishida K, Yabuki S, Machii K: Preventive effect of exercise training on recurrent stenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Jpn Circ J* **56**: 413-421, 1992
- 8) Ehsani AA, Heath GW, Hagberg JM, Sobel BE, Holloszy JO: Effects of 12 months of intense exercise training on ischemic ST-segment depression in patients with coronary artery disease. *Circulation* **64**: 1116-1124, 1981
- 9) Ehsani AA, Martin WH III, Heath GW, Coyle EF: Cardiac effects of prolonged and intense exercise training in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* **50**: 246-254, 1982
- 10) Hagberg JM, Ehsani AA, Holloszy JO: Effect of 12 months of intense exercise training on stroke volume in patients with coronary artery disease. *Circulation* **67**: 1194-1199, 1983
- 11) Schuler G, Schlierf G, Wirth A, Mautner HP, Scheurlen H, Thumm M, Roth H, Schwarz F, Kohlmeier M, Mehmel HC, Kübler W: Low-fat diet and regular, supervised physical exercise in patients with symptomatic coronary artery disease: Reduction of stress-induced myocardial ischemia. *Circulation* **77**: 172-181, 1988
- 12) Froelicher V, Jensen D, Genter F, Sullivan M, McKirnan MD, Witztum K, Scharf J, Strong ML, Ashburn W: A randomized trial of exercise training in patients with coronary heart disease. *JAMA* **252**: 1291-1297, 1984
- 13) Leimgruber PP, Roubin GS, Hollman J, Cotsonis GA, Meier B, Douglas JS, King SB III, Gruentzig AR: Restenosis after successful coronary angioplasty in patients with single-vessel disease. *Circulation* **73**: 710-717, 1986
- 14) Cequier A, Bonan R, Crépeau J, Coté G, Guise P, Joly P, Lespérance J, Waters DD: Restenosis and progression of coronary atherosclerosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* **12**: 49-55, 1988
- 15) Estellés A, Aznar J, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Espana F: Influence of a rehabilitation sports programme on the fibrinolytic activity of patients after myocardial infarction. *Thromb Res* **55**: 203-213, 1989
- 16) Ferguson RJ, Petitclerc R, Choquette G, Chanio-tis L, Gauthier P, Huot R, Allard C, Jankowski L, Campeau L: Effect of physical training on treadmill exercise capacity: Collateral circulation and progression of coronary disease. *Am J Cardiol* **34**: 764-769, 1974
- 17) Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA: Exercise and human collateralization: An angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation* **60**: 114-121, 1979
- 18) Eckstein RW: Effect of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral circulation. *Circ Res* **5**: 230-235, 1957