

実験的心筋梗塞における Isoproterenol 負荷 ST 上昇時の左室壁運動、乳酸代謝、心筋血流量：運動負荷 ST 上昇の機序に対する検討

Isoproterenol Induces ST-Segment Elevation Without Wall Motion Aggravation and Myocardial Ischemia in Experimental Myocardial Infarction

山本 忠彦
香取 瞭

Tadahiko YAMAMOTO
Ryo KATORI

Abstract

The mechanism of exercise-induced ST-segment elevation in previous myocardial infarction was investigated using isoproterenol infusion with atrial pacing to simulate exercise hemodynamics in seven closed chest dogs with myocardial infarction. The myocardial infarction was induced by cellulose embolization of the left anterior descending artery. One week after infarction, 1) isoproterenol 0.3 $\mu\text{g}/\text{min}$ infusion, 2) right atrial pacing alone, and 3) isoproterenol infusion after the injection of propranolol 0.5 mg/kg were performed. The heart rate was kept constant by atrial pacing during the examination. Precordial ST-segment deviation, left ventricular global and regional wall motions, lactate extraction ratio, and regional myocardial blood flow were measured. Isoproterenol induced a significant elevation of the ST-segment, *i.e.*, the sum of ST-segment elevation at chest leads V_2 , V_3 and V_4 , ΣSTV_{234} , increased from 0.32 ± 0.11 (mean \pm SEM) to 0.82 ± 0.22 mV ($p < 0.01$). However, pacing alone and isoproterenol with pretreated propranolol did not. During isoproterenol-induced ST-segment elevation, left ventricular ejection fraction increased (29.2 ± 3.3 to $39.1 \pm 3.9\%$, $p < 0.01$), lactate extraction ratio decreased but within the normal range for lactate metabolism (30.2 ± 7.0 to $16.7 \pm 4.2\%$, $p < 0.01$), and the inner/outer ratio of regional blood flow did not change significantly (0.81 ± 0.18 to 0.97 ± 0.13 in the non-infarct border area, NS; 0.37 ± 0.04 to 0.42 ± 0.07 in the infarct border area, NS). Isoproterenol enhanced ventricular wall motion in the border and non-infarct areas, but did not induce aggravation in the infarct area. Propranolol inhibited both isoproterenol-induced ST-segment elevation and the enhancement of wall motion in the border and non-infarct areas. Therefore, neither myocardial ischemia nor worsening of wall motion was responsible for ST-segment elevation. Beta-adrenergic stimulation may be a cause of exercise-induced ST-segment elevation.

Key Words

ST segments (elevation), myocardial infarction, exercise, β -adrenergic receptor agonists (isoproterenol)

はじめに

心筋梗塞後の運動負荷による梗塞部 ST 上昇の機序は、従来主として梗塞周辺部の虚血¹⁻⁶⁾と左室壁運動異常⁷⁻¹⁴⁾が考えられてきた。しかし、虚血や壁運動異常なしでも ST 上昇が生じることから¹⁵⁾、これら以外の機序が存在している可能性がある。われわれは ST 上昇群は ST 不変群や ST 低下群に比べ、運動時の norepi-

nephrine 増加が高度であることを報告した¹⁶⁾。また心筋梗塞犬において、norepinephrine ($\alpha + \beta$ 刺激) で ST 上昇が誘発可能であったが、methoxamine (α 刺激) では誘発できなかったことを報告した¹⁷⁾。これらの結果は、運動負荷 ST 上昇に交感神経 β 作用が関与することを示唆する。

この研究の目的は、1) β 刺激薬である isoproterenol で ST 上昇が誘発されるかどうか、2) ST 上昇時に乳酸

近畿大学医学部 第一内科：〒589 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Osaka

Address for reprints: YAMAMOTO T, MD, The First Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine, Ohno-Higashi 377-2, Osaka-Sayama, Osaka 589

Manuscript received March 16, 1995; revised May 8, 1995; accepted May 30, 1995

代謝と局所心筋血流量を測定して虚血が関与するかどうか、3) ST 上昇時に左室壁運動がどのように変化するか、4) β 遮断薬の前処置で ST 上昇が抑制されるかどうかを調べることである。

対象と方法

1. 心筋梗塞犬作成法

対象は雑種成犬 10 頭 (オス 8 頭, メス 2 頭, 体重 16–25 kg) である。Pentobarbital 20 mg/kg にて麻酔, 挿管後, heparin 2,000 単位および不整脈予防のため lidocaine 40 mg と propranolol 2 mg を静注した。心筋梗塞の作成は閉胸下 cellulose 塞栓法を用いた¹⁷⁾。簡単に述べると, 左外頸動脈から先端バルーン部分を切断した PTCA バルーンカテーテルを, 前下行枝第 2 対角枝分岐部まで進め, oxidized cellulose (ゼルフォーム®, 0.5 mm 細片 80 mg) を 76% amidotrizoic acid (ウログラフィン®) 5 ml と生理食塩水 5 ml に混和したものを栓塞物質とし, PTCA カテーテルから X 線透視下に徐々に左前下行枝末梢へ造影剤の中核側への逆流を認めるまで注入し, 第 2 対角枝以遠を栓塞した。動物の使用に際しては, 動物の保護および管理に関する法律に基づいて実験を行った。

2. 実験プロトコール

梗塞を作成した 10 頭のうち 1 頭は梗塞作成 6 時間後に, 1 頭は 2 日後に死亡したため, 1 週間目まで生き残った 8 頭に負荷を施行した。梗塞作成時と同様に麻酔, 挿管後, heparin 2,000 単位を静注した。カテーテルを留置した位置を Fig. 1-左に示す。右外頸動脈から 6F pigtail カテーテルを圧測定と造影のため左室に留置した。右大腿動脈から microsphere 採血用 6F pigtail カテーテルを下行大動脈に留置した。右大腿静脈から右房ペースング用に 7F Zucker カテーテルを挿入し右房に留置した。左外頸静脈から乳酸採血用 6F Courmand カテーテルを大心静脈に挿入した。右外頸静脈から内径 7F の穿刺針を挿入し, 右房から心房中隔を穿刺し, microsphere 注入用 7F Courmand カテーテルを左房に挿入した。

負荷前対照群の計測 10 分後に isoproterenol を 0.3 $\mu\text{g}/\text{min}$ の速度で静注し, 3 分後に各項目を計測した。検査終了後 isoproterenol を中止し約 20 分観察し, 負荷前の状態に血行動態と心電図が回復したのを確認したの

ち, 右房ペースングを isoproterenol 負荷時と同じ心拍数で行い, 以下実験終了まで継続した。ペースング後 3 分でペースング負荷のみの計測を行った。この計測後, propranolol 0.5 mg/kg を静注し 5 分後に β 遮断薬投与後の isoproterenol 負荷前の計測を行い, その 10 分後に再度 isoproterenol の点滴静注を開始し, 3 分後に計測を行った。各時点での計測は 12 誘導体表面心電図, 左心室圧, 大動脈と大心静脈より乳酸採血, 局所心筋血流量, 左室造影の順に行ったが, 右房ペースングのみの時点では左室造影は行わなかった。負荷実験を施行した 8 頭のうち 1 頭は, propranolol 静注後に血圧低下し死亡したため, 最後まで実験を施行できた 7 頭について結果を解析した。

3. 計測法

ST 偏位は TP 間を基線とし J 点での偏位を計測し, 梗塞部誘導 V_2-V_4 の総和を ΣSTV_{234} とした。左室圧は fluid filled 法で記録した。左室造影は 76% amidotrizoic acid 0.8 ml/kg を 2 秒間で注入し右前斜位 30° 像を撮影した。35 mm フィルムから Mipron 1 (Kontron Instruments 製) を用いて, 左室拡張末期容積, 収縮末期容積, 駆出率を area-length 法¹⁸⁾ により算出した。左室局所壁運動は拡張末期像と収縮末期像を fixed axis 法¹⁹⁾ により重ね合わせ, 48 分割 radial hemiaxis 法²⁰⁾ により radial shortening として求めた。

血中乳酸値は紫外外部吸光度測定 End Point 法²¹⁾ によって求め, 乳酸摂取率は (大動脈血乳酸値 - 大心静脈血乳酸値) / 大動脈血乳酸値 $\times 100$ (%) により計算した。局所心筋血流量の計測は, colored microsphere (E-Z Trac 10 μm Ultra-uniform) を用いた²²⁾。左房から色の異なった microsphere 約 400×10^4 個を 10 秒かけて注入し, 注入 10 秒前から下行大動脈より吸引ポンプで血液を 18.4 ml/min のスピードで 70 秒間吸引した。

実験終了後心臓を摘出し, 1 cm 間隔の短軸輪切りとし triphenyl tetrazolium chloride (TTC) 染色を行い, 非梗塞部, 非梗塞側周辺部, 梗塞側周辺部, 梗塞部心筋のそれぞれ内層, 外層 0.3–1.0 g を切り出し, microsphere 数を顕微鏡で数え血流量を算出した。各領域の決定は Fig. 1-右に示すように, 梗塞部を前壁梗塞の中心部, 非梗塞部を後壁健常心筋の中心部とした。梗塞周辺部は自由壁側の TTC で染色される部位とされない部位の境界を中心とし, 染色される側を非梗塞側周辺

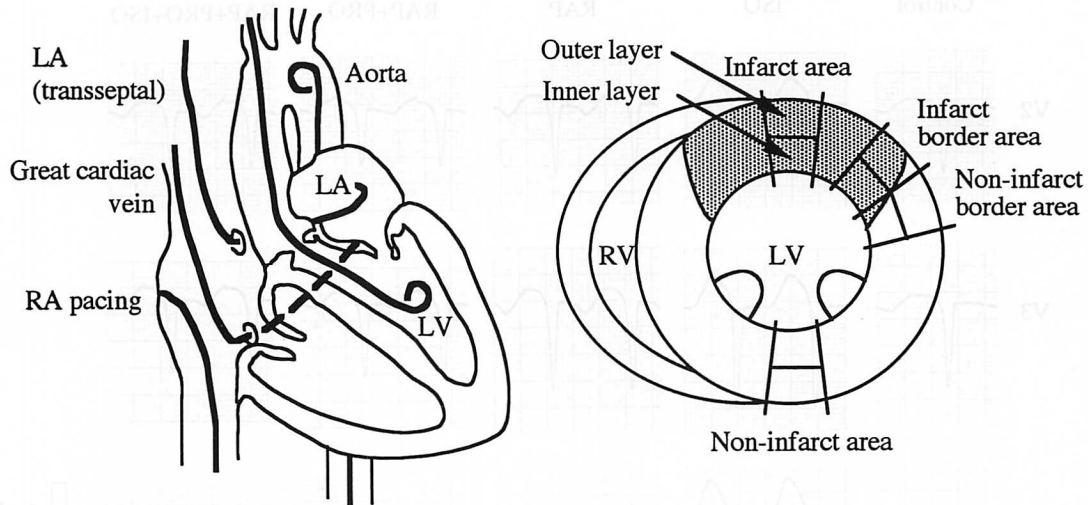


Fig. 1 Schematic representation of the experiment

Left : Microspheres were injected into the left atrium (LA) via the transseptal puncture. Blood was sampled from the descending aorta and the great cardiac vein for lactate metabolism analysis. A pacing catheter was introduced into the right atrium (RA) and a pigtail catheter into the left ventricle (LV).
Right : Regional myocardial blood flow was measured in the outer and inner layers of the four areas; the infarct area, the infarct border area, the non-infarct border area, and the non-infarct area. The shaded area indicates myocardial infarction determined by triphenyl tetrazolium chloride (TTC) staining.
 RV = right ventricle.

部, されない側を梗塞側周辺部とした。

4. 統計学的検定

すべての数値は平均値±標準誤差で示した。負荷項目間の検定は分散分析法を用い, 有意差がある場合は, 負荷前対照群と各負荷間で Dunnett's test を行った。p<0.05 を有意差の判定とした。

結 果

1. 心電図 (Fig. 2)

梗塞作成 1 週後の負荷前対照群, isoproterenol 負荷, 右房ペースング負荷, propranolol 前処置, propranolol 前処置後 isoproterenol 負荷の体表面心電図を Fig. 2 に示す。全 7 頭に前壁 Q 波梗塞が作成されていた。ΣSTV234 は負荷前 0.32±0.11 mV から isoproterenol 負荷で 0.82±0.22 mV へと上昇したが (p<0.01), 右房ペースング負荷や propranolol 前処置後 isoproterenol 負荷では有意な上昇はみられなかった (Table 1)。

2. 血行動態および乳酸代謝 (Table 1)

心拍数は isoproterenol 負荷で 185±10 bpm まで上昇し, その後は右房ペースングで isoproterenol 負荷時と同じ心拍数を保った。左室収縮期圧は負荷を通して変

化はなく, 拡張末期圧は propranolol 投与後に上昇した (p<0.01)。Isoproterenol 負荷で左室拡張末期容積, 収縮末期容積はともに縮小し, 左室駆出率は負荷前 29.2±3.3% から isoproterenol 負荷 39.1±3.9% と増加した (p<0.01)。一方, propranolol 投与後は右房ペースングによる頻脈のため拡張末期容積は縮小したが, 収縮末期容積は変化せず, 左室駆出率は 19.5±2.8% と低下し (p<0.01), つづく isoproterenol 負荷では増加しなかった。乳酸摂取率は isoproterenol 負荷で 16.7±4.2% へ低下したものの (p<0.01), 虚血の出現とされる 10% 以下の値ではなかった。

3. 局所壁運動 (Fig. 3)

7 頭の平均の左室局所壁運動を 48 分割 radial shortening で表した。影の範囲は梗塞作成前の健常犬 7 頭の radial shortening の平均±標準偏差を示す。Fig. 3 に示すように分節 1 から 48 の方向に従って前壁, 心尖部, 下壁の位置に相当する。梗塞犬の負荷前の測定では前壁から心尖部に壁運動異常があった。Isoproterenol 負荷により非梗塞部および梗塞周辺部 (分節 1-15 および 25-48) の壁運動は改善し, 分節 15-25 付近の梗塞部では壁運動の悪化はみられず, 平均値では軽度ながら改善していた (Fig. 3-左)。Propranolol 投与後は左室壁運

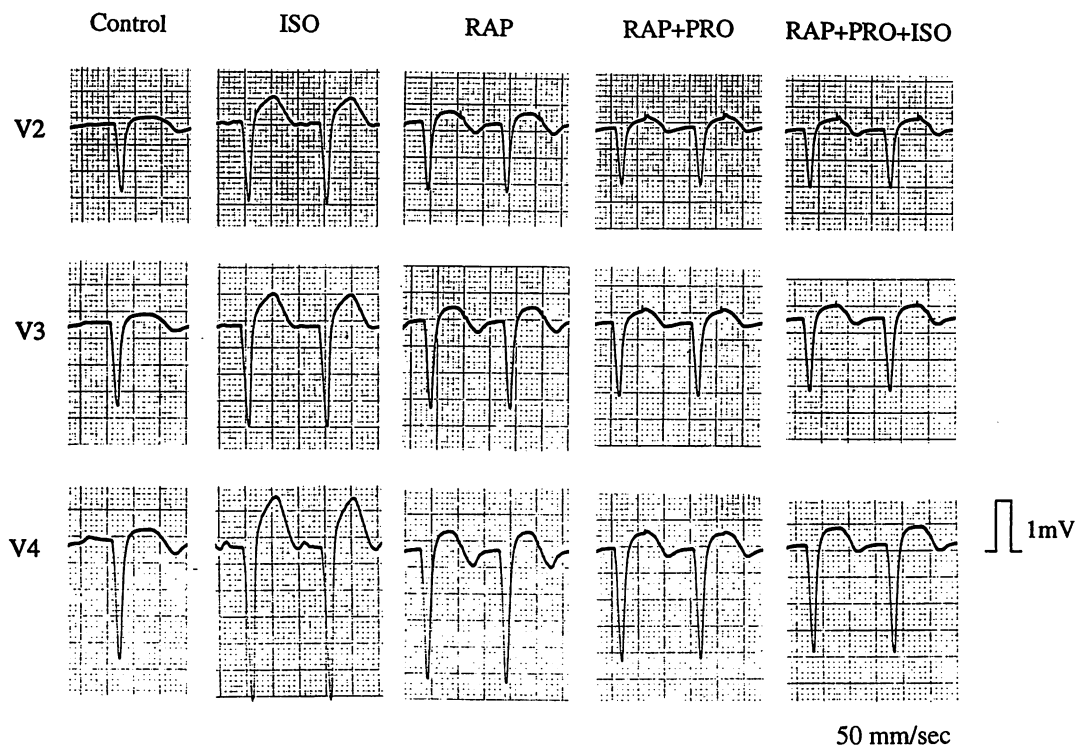


Fig. 2 Electrocardiograms showing the effect of isoproterenol (ISO), right atrial pacing (RAP) and propranolol (PRO). ST-segment elevation was induced by ISO infusion. RAP alone and ISO infusion after PRO injection (RAP+PRO+ISO) showed no significant ST changes.

Table 1 ST-segment elevation, hemodynamics and lactate extraction ratio

	Control	ISO	RAP	RAP+PRO	RAP+PRO+ISO
ΣSTV234 (mV)	0.32±0.11	0.82±0.22* ¹	0.51±0.15	0.47±0.14	0.47±0.14
HR (bpm)	136±8	185±10* ¹	187±10* ¹	187±10* ¹	186±10* ¹
LVSP (mmHg)	119±6	106±9	124±6	105±4	112±2
LVEDP (mmHg)	5.0±0.3	4.0±0.5	6.0±0.7	8.0±0.9* ¹	6.6±1.0
LVEDV (ml)	62.7±7.4	51.8±6.6* ²		55.6±6.6* ²	56.0±7.0* ²
LVESV (ml)	44.1±5.6	32.0±4.9* ¹		45.5±6.6	45.1±6.7
EF (%)	29.2±3.3	39.1±3.9* ¹		19.5±2.8* ¹	20.7±3.1* ¹
LER (%)	30.2±7.0	16.7±4.2* ¹	25.6±5.3	22.7±6.3	24.0±6.5

n = 7; mean ± SEM; *¹*p* < 0.01 vs control, *²*p* < 0.05 vs control.

ΣSTV234 = sum of ST V₂, V₃, V₄; HR = heart rate; LVSP = left ventricular systolic pressure; LVEDP = left ventricular end-diastolic pressure; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; EF = ejection fraction; LER = lactate extraction ratio. Other abbreviations as in Fig. 2.

動は全体的に低下し、isoproterenol 負荷による壁運動の増強が抑制された (Fig. 3-右).

4. 局所心筋血流量 (Table 2)

非梗塞部の血流量は負荷前対照群に比べ isoproterenol 負荷により内層では 2.3 倍 (*p* < 0.01), 外層では 2.2 倍 (*p* < 0.01) に増加し、ペースング負荷によ

り内層では 1.7 倍 (*p* < 0.05), 外層では 1.8 倍 (*p* < 0.05) に増加したが, propranolol 投与後は内層, 外層とも有意変化はなかった. 内外層血流比は各負荷を通して変化はなかった.

一方, 梗塞部の局所血流は著しく低く, 血流が 0 ml/min/g の例があったため, 内外層血流比は計算できなかった. 梗塞側周辺部の血流量は梗塞部の変化と類似

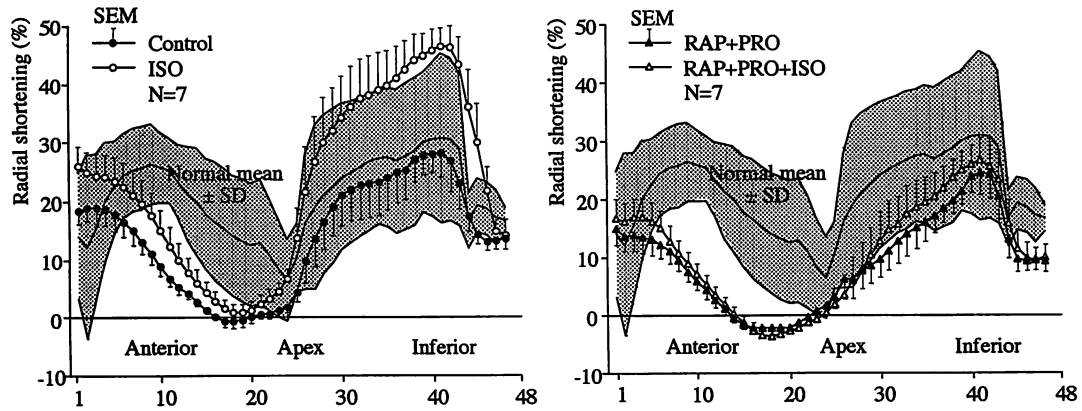


Fig. 3 Analysis of left ventricular regional wall motion by the radial method

The shaded area indicates wall motion (mean ± SD) in the seven normal dogs.

Left : Isoproterenol enhanced radial shortening in the border and non-infarct areas but not in the infarct area.

Right : After propranolol injection with right atrial pacing, radial shortening was generally reduced. Isoproterenol infusion with prior propranolol (RAP+PRO+ISO) showed little enhancement of radial shortening.

Abbreviations as in Fig. 2.

Table 2 Regional myocardial blood flow

	Control	ISO	RAP	RAP+PRO	RAP+PRO+ISO
Non-infarct area					
Inner (ml/min/g)	1.37 ± 0.22	3.12 ± 0.58* ¹	2.32 ± 0.48* ²	1.57 ± 0.21	1.56 ± 0.20
Outer (ml/min/g)	1.41 ± 0.22	3.14 ± 0.67* ¹	2.59 ± 0.67* ²	1.73 ± 0.22	1.74 ± 0.26
Inner/outer	1.05 ± 0.15	1.04 ± 0.09	1.00 ± 0.12	0.93 ± 0.09	0.92 ± 0.05
Non-infarct border area					
Inner	0.79 ± 0.11	1.82 ± 0.43* ¹	1.38 ± 0.27	0.92 ± 0.15	1.20 ± 0.23
Outer	1.09 ± 0.20	2.12 ± 0.57* ²	1.72 ± 0.56	1.23 ± 0.29	1.32 ± 0.28
Inner/outer	0.81 ± 0.18	0.97 ± 0.13	0.96 ± 0.15	0.82 ± 0.13	0.98 ± 0.16
Infarct border area					
Inner	0.12 ± 0.02	0.23 ± 0.09	0.16 ± 0.06	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.03
Outer	0.30 ± 0.06	0.57 ± 0.23	0.64 ± 0.27	0.48 ± 0.21	0.40 ± 0.13
Inner/outer	0.37 ± 0.04	0.42 ± 0.07	0.42 ± 0.16	0.43 ± 0.17	0.39 ± 0.15
Infarct area					
Inner	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.04	0.06 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Outer	0.13 ± 0.03	0.28 ± 0.10	0.24 ± 0.09	0.16 ± 0.07	0.12 ± 0.05

n=7; mean ± SEM; *¹p < 0.01 vs control, *²p < 0.05 vs control. Abbreviations as in Fig. 2.

しており、内外層血流比は非梗塞部と比べて低値であった。非梗塞側周辺部の血流量は非梗塞部とよく似た変化を示した。両周辺部ともすべての負荷を通して血流の絶対値の低下や内外層血流比の変化はなかった。

5. 梗塞範囲

TTC 染色より求めた7頭の梗塞範囲は左室重量比で 14.6 ± 1.1% であった。梗塞範囲の大きさと ST 上昇には有意な相関はなかった。

考 案

心筋梗塞犬において、β 刺激薬である isoproterenol は梗塞部 ST 上昇を誘発した。この ST 上昇時には心筋血流量低下や内外層血流比低下はなく、乳酸産生もみられなかったことから、虚血なしに ST 上昇が誘発されたといえる。左室造影では ST 上昇時に梗塞部壁運動悪化はなく、梗塞周辺部や非梗塞部で壁運動が増強した。β 遮断薬である propranolol は isoproterenol に

よる ST 上昇や壁運動増強を抑制した。以上より、運動負荷 ST 上昇の原因として虚血や壁運動悪化は否定的であり、その原因として交感神経β作用の影響が示唆された。以下に、ST 上昇に関する従来の考えと、われわれの提唱する交感神経β作用を原因とする考えを述べる。

1. ST 上昇と虚血

これまで、ST 上昇の原因の一つとして心筋虚血が考えられてきた。その理由は、ST 上昇例の梗塞責任冠動脈には高度狭窄を伴うことが多く^{1,3)}、²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィでは ST 上昇群の 30–50% に再分布が認められるためである^{4,13,23)}。しかし ST 上昇例全例に虚血が証明されず、ST が上昇しない群も同率の再分布があることから、Haines ら¹²⁾ は虚血が ST 上昇の一次的な原因でないと述べている。また冠動脈再建術後に運動負荷 ST 上昇が軽減すること^{5,6)}から、ST 上昇と虚血の関連が考えられてきたが、冠動脈再建術をしなくても経時的に ST 上昇は軽減することが知られている²⁾。

今回の実験では、乳酸代謝と心筋血流量および左室造影所見から ST 上昇と心筋虚血について検討した。乳酸摂取率は 0 以下になれば虚血による乳酸産生を示し、10% 以下でも異常値とすることが多い²⁴⁾。

Isoproterenol 負荷 ST 上昇時の乳酸摂取率は、負荷前に比べ低下したものの 10% 以上の値であり、これは正常範囲内の変化と考えられる。心筋血流量からみた虚血の指標は、血流量の絶対値の低下や内外層血流比の低下である。梗塞周辺部は虚血に陥りやすいため非梗塞部側と梗塞部側の 2 ヶ所の血流量を測定したが、ST 上昇時はこれら周辺部を含むいずれの部位でも絶対値および内外層血流比の低下は出現しなかった。また心筋虚血時には、左室容積の増大や駆出率の低下が出現するが、左室造影による検討の結果、isoproterenol 負荷 ST 上昇時には左室容積は縮小し、左室駆出率は増加した。以上、乳酸代謝、心筋血流量、左室造影のいずれからみても、ST 上昇時の虚血の出現はないと判断した。

2. ST 上昇と壁運動異常

ST 上昇の原因が左室壁運動異常であるとする考えも多い。Gorlin ら²⁵⁾ は心室瘤を有する患者の心電図の特徴は ST 上昇であるとし、Chahine ら⁷⁾ や Weiner ら⁸⁾ は

運動負荷時 ST 上昇は非侵襲的な心室瘤診断のよい指標となるとしている。このように運動負荷 ST 上昇がみられる患者は、安静時に心室瘤を伴うことが多い。壁運動異常による ST 上昇の機序は、負荷による心腔内血液量の増大²⁶⁾ や心臓の胸壁との距離²⁷⁾、心筋の機械的伸展^{28,29)} などが体表面心電図を変化させるというものである。

運動負荷 ST 上昇の機序を調べるためには、運動中の壁運動変化を観察する必要がある。Bekki³⁰⁾ は心臓カテーテル中に臥位エルゴメーター負荷左室造影を行い、ST 上昇例 7 例中 2 例に壁運動悪化があったと報告し、Yamaki ら³¹⁾ は臥位エルゴメーター負荷ラジオアイソトープ左室造影を用い、ST 上昇例 12 例中 9 例に壁運動悪化があったと報告している。このように臨床例では ST 上昇中に壁運動が悪化する例があるが、ST 上昇例すべてに壁運動悪化はない。今回の実験では、isoproterenol による ST 上昇時に梗塞部壁運動悪化はなく、左室拡張末期容積、収縮末期容積はいずれも縮小した。一方、β遮断薬投与後はペーシングによる頻脈のため拡張末期容積は縮小したが、収縮末期容積は縮小せず、梗塞部壁運動は軽度悪化した。壁運動が悪化したにもかかわらず、ST 上昇は生じておらず、β遮断薬が ST 上昇を抑制した可能性がある。さらに前回のわれわれの実験¹⁷⁾ では methoxamine により収縮期血圧を上昇させて左室容積を増大、心筋の張力を増加させ、壁運動を悪化させたときでも、ST 上昇は誘発できなかった。これらの結果から、壁運動悪化や心筋の伸展、張力の増加が ST 上昇の原因とは考えにくい。

3. ST 上昇と心拍数

以上の 2 因のほか、ST に影響する因子として心拍数がある。Mirvis ら³²⁾ の実験ではペーシングで ST 上昇が誘発可能で、この機序として梗塞部の心内膜側と心外膜側の心筋の再分極過程の電位差で ST 上昇が生じると述べている。Hiyamuta¹⁴⁾ もペーシングで ST 上昇を誘発し、このとき乳酸産生はなく、ST 上昇の機序は虚血ではないとしている。

今回の実験で心拍数を同じにしてペーシングと isoproterenol の ST 変化を比べてみると、isoproterenol のほうが ST 上昇が高度であり、心拍数よりも β 作用のほうが ST 上昇に与える影響が大きいことがわかる。心拍数増加と ST 上昇は正相関があり¹¹⁾、運動により心

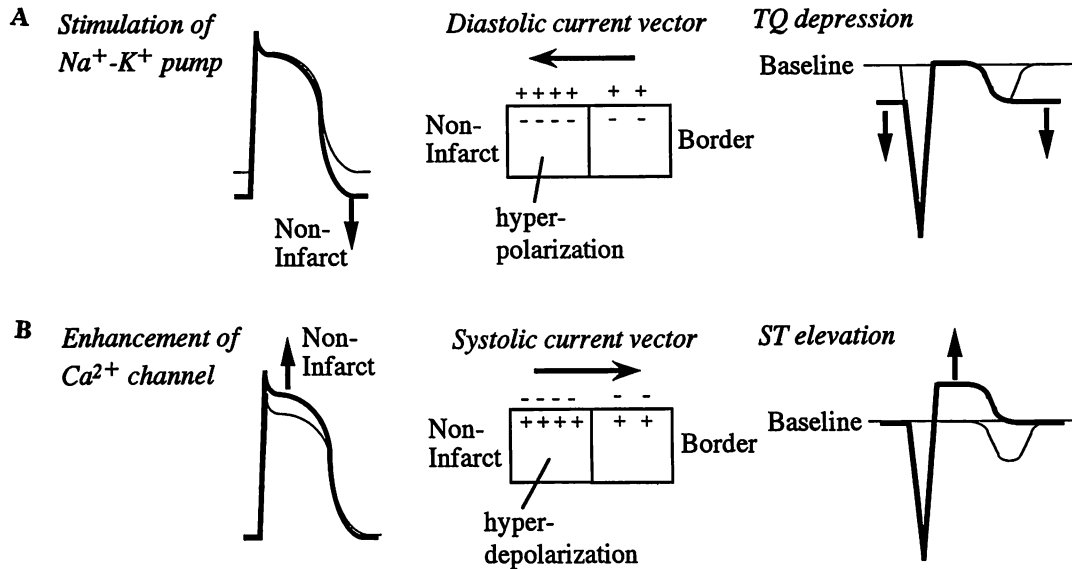


Fig. 4 Schematic representation of a possible mechanism of ST-segment elevation by β -adrenergic stimulation

A : The stimulation of Na^+-K^+ pump activity induces greater polarization of the myocardial action potential in the non-infarct area than in the border area during diastole. The electric current vector is directed towards the non-infarct area in diastole, causing TQ-segment depression.
B : Enhancement of Ca^{2+} channels induces greater depolarization in the non-infarct area than in the border area during systole. The electric current vector is directed towards the infarct area in systole, causing ST-segment elevation.

拍数が増加することは、それだけ β 作用の影響を受けていると思われる。

4. ST 上昇と β 作用

Isoproterenol により ST 上昇が生じ、ペーシングや β 遮断薬前処置後は生じなかったこと、ST 上昇時は梗塞周辺部の壁運動が増強したことは、交感神経 β 作用が ST 上昇の原因となるであろうことを示唆する。虚血による ST 上昇は、虚血心筋と健常心筋間の活動電位差のため生じるとされており、運動負荷による ST 上昇も同様に、梗塞周辺部心筋と非梗塞部心筋間に電位差が生じ、ST が上昇すると考えられる。

β 作用による ST 上昇の機序を Fig. 4 に示す。交感神経 β 作用は起電性 Na^+-K^+ ポンプを増強し、心筋の過分極を起こし、静止膜電位を増強させる^{33,34}。梗塞周辺部の心筋は健常心筋に比べ isoproterenol の影響を受けにくい³⁵、非梗塞部心筋が梗塞周辺部心筋よりも強い過分極を起こす。その結果、電気的拡張期に非梗塞部は梗塞周辺部に比べ陽性の細胞外電荷を持つことになり、梗塞部より遠く方向へ電流ベクトルが生じる。梗塞部に取り付けられた電極の心電図上の TQ 部分は低下し、心電計の増幅器はこれを基線に戻

すように補正して、相対的に ST 上昇を生じる (Fig. 4-A; 拡張期電流理論)。

また、isoproterenol は Ca 電流が主体をなす活動電位の第 2 相を形成する遅い内向きの Ca 電流を増強し、活動電位の振幅を増加させる。この結果、非梗塞部心筋が梗塞周辺部心筋より強く脱分極を起こし、電気的収縮期に非梗塞部は相対的に陰性の細胞外電荷を持つ。このため電流ベクトルは拡張期とは逆に梗塞部へ近づく方向に向かい、梗塞部の ST 部分を上昇させる (Fig. 4-B; 収縮期電流理論)。

この拡張期と収縮期電流理論で、ST 上昇の機序が説明できる。小さい梗塞に ST 上昇がみられにくいのは、ST を上昇させるだけの大きな電位差が生まれなためや、左心機能が保たれており運動負荷による catecholamine の上昇が低いためと考えられる。また、 β 遮断薬投与後に ST 上昇が軽減したという臨床研究¹³は、われわれの説を支持する所見であると思われる。

5. 研究の限界

本研究では虚血が発生しにくい梗塞モデルの使用を前提としたため、塞栓法により 1 枝病変で残存狭窄なしのモデルを作成した。しかし臨床的には多枝病変や

残存狭窄を有した例が多く、このような例では虚血の関与も否定できない。また、この実験は ST 上昇における電流理論を直接証明するものではない。この仮説を実証するためには、直接梗塞周囲の心筋の活動電位を測定するなど、さらなる研究が必要である。

結 論

1. 心筋梗塞犬で isoproterenol 負荷により ST 上昇が誘発されたが、右房ペースングでは誘発されなかった。
2. ST 上昇時に局所心筋血流量やその内外層血流比の低下、乳酸産生は出現せず、心筋虚血は生じなかつ

た。

3. ST 上昇時には梗塞部壁運動の増悪はなく、梗塞周辺部や非梗塞部の壁運動が増強した。

4. β 遮断薬は isoproterenol による ST 上昇と壁運動の増強を抑制した。

以上より、運動負荷による ST 上昇の機序は、心筋虚血や壁運動異常ではなく、交感神経 β 作用の関与が示唆された。

ご協力、ご助言をいただいた山下圭造、宮崎俊夫の両先生に感謝申し上げます。

要 約

心筋梗塞後の運動負荷 ST 上昇の機序を明らかにするため、運動時の心負荷を isoproterenol およびペースングでシミュレートし、ST 上昇時の心筋虚血および左室壁運動変化を検討した。

雑種成犬 7 頭を用い、閉胸下で左冠動脈前下行枝を cellulose で塞栓して前壁梗塞を作成した。1 週間後に、1) isoproterenol 0.3 $\mu\text{g}/\text{min}$ 点滴静注、2) 右房ペースング、3) propranolol 0.5 mg/kg 前処置後 isoproterenol 点滴静注の 3 種の負荷を施行した。Isoproterenol 負荷後、右房ペースングで心拍数を実験終了まで一定に保ち、体表面心電図、左室壁運動、乳酸摂取率、局所心筋血流量を測定した。

Isoproterenol は ST 上昇を誘発したが、ペースングや propranolol 前処置後の isoproterenol 投与では ST は変化しなかった。Isoproterenol 投与後の ST 上昇時には梗塞部の壁運動の悪化はなく、梗塞周辺部や非梗塞部の壁運動は増強し、乳酸産生や局所心筋血流量の低下はなかった。

Propranolol は isoproterenol による ST 上昇や壁運動増強を抑制した。すなわち、isoproterenol は虚血や壁運動悪化なしに ST 上昇を誘発し、 β 遮断薬はこの ST 上昇を抑制したことから、運動負荷時 ST 上昇の原因として、交感神経 β 作用が最も有力と考えられた。

J Cardiol 1995; 26: 167-175

文 献

- 1) Fortuin NJ, Friesinger GC: Exercise-induced S-T segment elevation: Clinical, electrocardiographic and arteriographic studies in twelve patients. *Am J Med* 1970; **49**: 459-464
- 2) Atterhög JH, Ekelund LG, Kaijser J: Electrocardiographic abnormalities during exercise 3 weeks to 18 months after anterior myocardial infarction. *Br Heart J* 1971; **33**: 871-877
- 3) Hegge FN, Tuna N, Burchell HB: Coronary arteriographic findings in patients with axis shift or S-T-segment elevations on exercise-stress testing. *Am Heart J* 1973; **86**: 603-615
- 4) Dunn RF, Bailey IK, Uren R, Kelly DT: Exercise-induced ST-segment elevation: Correlation of thallium-201 myocardial perfusion scanning and coronary arteriography. *Circulation* 1980; **61**: 989-995
- 5) Fox KM, Jonathan A, Selwyn A: Significance of exercise induced ST segment elevation in patients with previous myocardial infarction. *Br Heart J* 1983; **49**: 15-19
- 6) Tamaki A: The clinical significance of exercise-induced ST segment elevation in patients with previous myocardial infarction. *Kokyu to Junkan* 1990; **38**: 477-482 (in Japanese)
- 7) Chahine RA, Raizner AE, Ishimori T: The clinical significance of exercise-induced ST-segment elevation. *Circulation* 1976; **54**: 209-213
- 8) Weiner DA, McCabe C, Klein MD, Ryan TJ: ST segment changes post-infarction: Predictive value for multivessel coronary disease and left ventricular aneurysm. *Circulation* 1978; **58**: 887-891
- 9) Lahiri A, Balasubramanian V, Craig MWN, Crawley J, Baffery EB: Exercise-induced ST segment elevation: Electrocardiographic, angiographic, and scintigraphic evaluation. *Br Heart J* 1980; **43**: 582-588
- 10) Waters DD, Chaitman BR, Bourassa MG, Tuban JF: Clinical and angiographic correlates of exercise-induced ST-segment elevation: Increased detection with multiple ECG leads. *Circulation* 1980; **61**: 286-296

- 11) Gewirtz H, Sullivan M, O'Reilly G, Winner S, Most AS : Role of myocardial ischemia in the genesis of stress-induced S-T segment elevation in previous anterior myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; **51** : 1289-1293
- 12) Haines DE, Beller GA, Watson DD, Kaiser DL, Sayre SL, Gibson RS : Exercise-induced ST segment elevation 2 weeks after uncomplicated myocardial infarction : Contributing factors and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987; **9** : 996-1003
- 13) Umezawa H, Nogami A, Taniguchi K, Takeuchi J, Fujiwara H, Amemiya H, Shiroyama N, Hiroe M : Evaluation of the mechanisms of exercise induced ST elevation in old anterior myocardial infarction by cardiac blood pool scan. *Kokyu to Junkan* 1987; **35** : 1171-1177 (in Japanese)
- 14) Hiymuta K : Clinical significance of stress-induced ST segment elevation in patients with previous anterior myocardial infarction : Analysis of lactate metabolism with atrial pacing. *Jpn Heart J* 1988; **29** : 279-294
- 15) Sriwattanakomen S, Ticzon AR, Zubritzky SA, Blobner CG, Rice M, Duffy FC, Lanna EF : S-T segment elevation during exercise : Electrocardiographic and arteriographic correlation in 38 patients. *Am J Cardiol* 1980; **45** : 762-768
- 16) Katori R, Miyazaki T, Ohno M, Yamashita K, Sakaguchi Y, Takada K, Inoki T, Yamamoto T, Shibutani T : Exercise-induced ST-segment elevation and hemodynamic responses one month after myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1994; **58** : 757-766
- 17) Yamashita K : Experimental study on the mechanism of exercise-induced ST-segment elevation in myocardial infarction. *Med J Kinki Univ* 1989; **14** : 443-469 (in Japanese)
- 18) Sandler H, Dodge HT : The use of single plane angiocardiograms for the calculation of left ventricular volume in man. *Am Heart J* 1968; **75** : 325-334
- 19) Kerber RE : Echocardiography in coronary artery disease : Myocardial ischemia and infarction. *in Cardiac Imaging* (ed by Marcus ML, Skorton DJ, Schelbert HR, Wolf GL). WB Saunders, Philadelphia, 1991; pp 594-604
- 20) Schröder R, Biamino G, Leitner EV, Linderer T, Brüggemann T, Heitz J, Vöhringer H, Wegscheider K : Intravenous short-term infusion of streptokinase in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983; **67** : 536-548
- 21) Gutmann I, Wahlefeld AW : *in Methods of Enzymatic Analysis*. (ed by Bergmeyer HU), 2nd English Ed. Verlag Chemie, Weinheim, 1974; p 1464
- 22) Hale SL, Alker KJ, Kloner RA : Evaluation of nonradioactive, colored microspheres for measurement of regional myocardial blood flow in dogs. *Circulation* 1988; **78** : 428-434
- 23) Saito M, Asonuma H, Tomita M, Sumiyoshi T, Haze K, Fukami K, Hiramori K, Uehara T, Hayashida K, Nishimura T : Differentiation of myocardial ischemia and left ventricular aneurysm in the genesis of exercise-induced ST-T changes in previous anterior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1987; **51** : 503-510
- 24) Waters DD, Da Luz P, Wyatt HL, Swan HJC, Forrester JS : Early changes in regional and global left ventricular function induced by graded reductions in regional coronary perfusion. *Am J Cardiol* 1977; **39** : 537-543
- 25) Gorlin R, Klein MD, Sullivan JM : Prospective correlative study of ventricular aneurysm : Mechanistic concept and clinical recognition. *Am J Med* 1967; **42** : 512-531
- 26) Brody DA : A theoretical analysis of intracavitary blood mass influence on the heart-lead relationship. *Circ Res* 1956; **4** : 731-738
- 27) Amooore JN : The Brody effect and change of volume of the heart. *J Electrocardiol* 1985; **18** : 71-76
- 28) Lab MJ : Contraction-excitation feedback in myocardium : Physiological basis and clinical relevance. *Circ Res* 1982; **50** : 757-766
- 29) Nishiyama Y, Motonaga I, Hirano K, Yoshinaga N, Noda T, Toyomasu K, Koga Y, Toshima H : Significance of exercise-induced ST-segment elevation in patients with anterior myocardial infarction. *Jpn J Electrocardiol* 1994; **14** : 145-151 (in Japanese)
- 30) Bekki H : Hemodynamic evaluation of exercise-induced ST-segment depression and elevation in ischemic heart disease : Left ventricular cineangiography during exercise. *Jpn Heart J* 1982; **24** : 669-688
- 31) Yamaki M, Kubota I, Ikeda K, Tonooka I, Tsuiki K, Yasui S : The clinical significance of exercise-induced ST-segment elevation in previous anterior myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1985; **49** : 949-959
- 32) Mirvis DM, Wilson JL, Ramanathan KB : Effects of experimental myocardial infarction on the ST segment response to tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1985; **6** : 665-673
- 33) Wasserstrom JA, Schwartz DJ, Fozzard HA : Catecholamine effects on intracellular sodium activity and tension in dog heart. *Am J Physiol* 1982; **243** : H670-H675
- 34) Désilets M, Baumgarten CM : Isoproterenol directly stimulates the Na⁺-K⁺ pump in isolated cardiac myocytes. *Am J Physiol* 1986; **251** : H218-H225
- 35) Daoud FS, Surawicz B, Gettes LS : Effect of isoproterenol on the abnormal T wave. *Am J Cardiol* 1972; **30** : 810-819