Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

The effect of nitrate on the oxygen availability during exercise in effort angina pectoris

山邊, 裕

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
1984-03-31
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲0504
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000504

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏名・（本籍）　山邊（やまべ）　裕（ひろし）　（徳島県）

学位の種類　医学博士
学位記番号　医博い第442号
学位授与の要件　学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付　昭和59年3月31日

学位論文題目　**The Effect of Nitrate on the Oxygen Availability during Exercise in Effort Angina Pectoris**
（労作性狭心症における運動時酸素利用能におよぼす亜硝酸剤の効果）

審査委員　主査　教授　福崎　恒
教授　塙　功　教授　中村和夫

論文内容の要旨

労作性狭心症患者において運動負荷時の好気的作業（aerobic capacity）が低下していることは広く知られている。著者は労作性狭心症患者では好気的作業能と共に嫌気的作業閾値（anaerobic threshold：AT）が低下しており，骨格筋における酸素利用能に障害があることを既に報告した。本研究は，亜硝酸剤の投与により労作性狭心症患者の好気的作業能が改善する場合，その好気的作業能の改善が骨格筋での酸素利用能の改善に起因するのか否かを明確にすることを目的としてなされたものである。

方法

冠動脈造影上，有意な器質的狭窄病変を認めた安定型労作性狭心症の患者10例（全例男性，年令59±10才）を対象とした。心不全や呼吸機能不全を合併する例は除外した。運動負荷試験は，ATの測定を目的とする一分漸増法を用いた多段階トレッドミル法により自覚的最大負荷が加えられた。運動負荷中に心拍数（HR），収縮期血圧（SBP），心電図上のST変化，狭心痛の出現および呼気ガス分析の観察がなされた。呼気ガス分析にはRM200（ミナト医科学社製）を用い，酸素消費量（$\dot{V}O_2$），炭酸ガス産生量（$\dot{V}CO_2$），呼吸商（$RQ=\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$）および換気量（$\dot{V}E$）がbreath by breathにより30秒毎に測定された。最大運動時における計測値にはpeakを附して表した。ATは以下に述べる換気法により決定した。即ち，運動をわずかな負荷量より開始し漸増すると，或る時点において骨格筋の嫌気的解糖が開始し，それと同時に血中乳酸濃度が上昇するため換気が酸素消費に相当する以上に刺激され，$\dot{V}E$と$\dot{V}O_2$の増大に屈曲点が出現する。この時点に相当する$\dot{V}O_2$を

ＡＴと定めた。運動負荷試験は各患者毎に３回施行された。初回検査は無投薬下で行い，次いで無投薬下および10mgの isosorbide dinitrate（ISDN）内服後の各試験を無作為の順序で，２週間以内の期間に日を変えて施行した。結果の判定は２回目の無投薬下試験とISDN 試験の比較によりなされた。統計処理には paired t test を用い，$p < 0.05$ を有意とした。

結果

２回施行した無投薬下試験における peak $\dot{V}O_2$，AT および狭心痛出現の閾値はそれぞれ同一レベルにあり運動負荷試験の結果の再現性は良好であった。一方，ISDN 投与後の安静時では無投薬下に比し HR がより高く，SBP はより低かったが，$\dot{V}O_2$，$\dot{V}CO_2$，RQ および $\dot{V}E$ の各指標には差を認めなかった。ISDN 投与後の運動時間は無投薬の 6.9 ± 2.6 分と比べ 8.7 ± 2.0 分（$p < 0.001$）と延長し，好気的作業能を表す peak $\dot{V}O_2$ は 16.5 ± 5.5 ml/min/kg より 19.8 ± 4.8 ml/min/kg（$p < 0.001$）へと20%増加した。また，peak $\dot{V}CO_2$ は 15.3 ± 6.3 ml/min/kg より 19.1 ± 5.7ml/min/kg（$p < 0.001$）へと25%増加，従って peak RQ は 0.90 ± 0.07 より 0.95 ± 0.07（$p < 0.05$）へと増大した。一方，$\dot{V}E$ は 33.7 ± 13.8 ℓ/min より 41.9 ± 14.1 ℓ/min（$p < 0.001$）へと24% 増加した。しかし，ＡＴは 13.1 ± 1.4 ml/min/kg より 13.4 ± 14 ml/min/kgへとほぼ不変であった。狭心痛出現の閾値は 14.9 ± 6.0 ml/min/kg より 18.5 ± 5.5 ml/min/kg（$p < 0.001$）へと23%上昇した。また ISDN 投与後の狭心痛出現の閾値の上昇度と peak $\dot{V}O_2$ の増加量の間は $r = 0.86$（$p < 0.001$）の有意な正の相関関係が認められたが，ＡＴの変動と peak $\dot{V}O_2$ の増加量とは相関しなかった。

考察

運動時の骨格筋におけるエネルギー代謝は主として好気的なＴＣＡ回路並びに嫌気的解糖系から供給されるＡＴＰにより維持されている。このうち嫌気的解糖系は一定レベルの運動量（ＡＴ）を越えた場合のエネルギー代謝に寄与する。このレベル（ＡＴ）を規定するのは骨格筋における好気的な環境であり，運動時の骨格筋への酸素運搬能と筋細胞の酸化酵素活性など代謝機能に与る２つの要因が関与すると考えられる。労作性狭心症では運動により誘発される心筋虚血の発現に起因して急性心不全状態が惹起され，運動量に対応して心拍出量を増加させる機序が障害される。労作性狭心症患者における好気的作業の低下およびＡＴの低下にはこの心拍出量増加反応の障害に基づく酸素運搬能の低下が関与している可能性が考えられる。亜硝酸剤は，このような心筋虚血の誘発を予防し運動時における心拍出量増加反応を改善すると共に，末梢静脈の拡張作用により下肢に血液の貯溜をきたして筋組織と毛細血管の接触面積を増加させ，酸素利用に有利な環境をつくりだすことが推測される。従来は亜硝酸剤が労作性狭心症患者において末梢骨格筋での酸素利用を改善するか否かの研究は殆んどなされていなかった。本研究の結果で，ISDN の投与は労作性狭心症患者の好気的作業能の改善をもたらすがＡＴの値は殆んど変化させなかったことより，ISDN は酸素利用能には影響しないと考えられた。またISDN 投与後 peak RQ が上昇したことは，血中乳酸濃度がより一層上昇したことを示し，酸素利用能が不変であるためにISDN 投与後の運動量の増大に反応して嫌気的解糖が亢進したことを示唆した。なお，ＡＴが上昇するためには運動時の心拍出量増加反応が改善するだけでは十分でなく，加えて骨格筋細胞の酸化酵素活性などの代謝系がこれと平行して増大することが必要ではないかと考えられる。

一方，ISDN投与による好気的作業能の改善は狭心痛出現の閾値の上昇によく相関しており，抗狭心作用に基づく自覚症状ならびに心機能の改善が好気的作業能を増大させるのではないかと考えられる。

結論

亜硝酸剤は抗狭心作用により労作性狭心症患者における好気的作業能を増大させたが，骨格筋における酸素利用能には影響をおよぼさなかった。

（本要旨はJapanese Heart Journal Vol. 25, 1984 に掲載された論文の要旨である。）

論文審査の結果の要旨

労作性狭心症（ＥＡ）患者において，亜硝酸剤（ISDN）が発作発現を抑制し運動能を増大させる効果を有することは既に明確にされている。本研究者はこれ迄にＥＡ患者では好気的作業能と共に嫌気的作業閾値（ＡＴ）が低下していることより骨骼筋における酵素利用能の障害されていることを報告している。今回の研究は，ＥＡ患者において，ISDN による作業能力の改善がどのような機序で起こるかを明確にする目的で，特に骨骼筋代謝を重視する観点から検討したものである。

冠動脈造影上有意な器質的狭窄病変を有する男性患者10例を対象として，各患者ごとに３回の一分漸増法による多段階トレッドミル運動負荷試験を実施した。第１回目は無投薬下で行い，第２及び第３回目は無投薬下か10mgのISDN 投与下で行い，その順序は無作為とし，三者共２週間以内に実施された。運動負荷中に心拍数，血圧，心電図，狭心痛の出現と共に呼気ガス分析による観察がなされた。呼気ガス分析により酸素消費量（$\dot{V}O_2$），炭酸ガス産生量（$\dot{V}CO_2$），呼吸商（ＲＱ）及び分時換気量（$\dot{V}E$）が30秒毎に測定された。運動量を漸増していくと，ある時点で骨骼筋の嫌気性解糖が始り，血中乳酸値が増加して換気が亢進し，$\dot{V}E$と$\dot{V}O_2$ が明らかな屈曲点を示して急上昇する現象がみられるが，この時点での$\dot{V}O_2$ をもってＡＴを判定した。得られた成績は次の如くである。

（１）無投薬下の２回の負荷試験での最大酸素消費量（peak $\dot{V}O_2$），AT及び狭心痛発現閾値はほゞ同じ値を示し，その再現性は良好であった。

（２）ISDN 投与下では，無投薬下と比べ，安静時のHR は増加し，収縮期血圧は低下したが，両条件間で$\dot{V}O_2$，$\dot{V}CO_2$，ＲＱ，$\dot{V}E$の各指標には差はみられなかった。

（３）ISDN投与下では無投薬下と比べ運動負荷に際し，運動時間の延長，好気的作業能の指標となる peak $\dot{V}O_2$ の増加，peak $\dot{V}CO_2$ の増加，peak RQ の増大をきたした。また，狭心痛発現閾値は上昇し，$\dot{V}E$も増加したが，ＡＴは明らかな変動を示さなかった。

（４）狭心痛発現閾値の上昇度と peak $\dot{V}O_2$ 増加量の間にはよい正相関がみられたが，ＡＴの変動と peak $\dot{V}O_2$ 増加量の間には相関々係はみられなかった。

以上の成績から次のような考察が加えられ結論が導かれた。運動負荷試験におけるＡＴは，骨骼筋における好気的環境で規定されるが，これには運動時の骨骼筋への酸素運搬能と筋組織での酸化過程に与る酵素活性などの代謝機能が関与すると考えられる。ＥＡの病態として，運動に際し心筋虚血が

生じ心機能障害を来し運動量に対応するだけの心拍出量を維持できなくなるものと解される。そこでこのような面からＥＡにおけるISDNの効果が検討された。その結果，好気的作業能の改善はもたらすが，ＡＴを変化させないことから，本剤は自覚症状並びに心機能の改善が骨骼筋への酸素運搬能をたかめ好気的作業能を増大させるが，骨骼筋の酸素利用能の改善には与らないとの結論が得られた。

本研究は，労作性狭心症における亜硝酸剤の運動能改善効果の機序を，単に心機能面からだけでなく，骨骼筋代謝の面から検討し，本剤の臨床的有用性の理論的根拠を明確にしたものとして価値ある集積とみなされる。よって，本研究者は医学博士の学位を得る資格を有するものと認める。