

ランダム運動負荷テストによる 虚血性心疾患のスクリーニング

九州大学 砂川賢二

Diagnosis of Effort Angina by Random Exercise Stress Testing

by

Kenji Sunagawa

*Research Institute of Angiocardiology
and Cardiovascular Clinic, Kyushu
University School of Medicine*

ABSTRACT

To improve the performance of exercise stress testing in the diagnosis of effort angina while minimizing risks of serious complications, we evaluated an impulse response of ST changes, which is a transient ST response resulting from a hypothetical, strenuous-impulse like exercise, without actually imposing the strenuous load. To obtain the impulse response, subjects walked intermittently according to a computer-generated random binary sequence on a treadmill for 20 minutes. We used Fourier transform for beat-to-beat changes in ST level and binary sequence of exercise. We then determined the transfer function by taking the ratio of Fourier transformed ST level to exercise over the frequency range of 0.5 through 5.0 cycles/min. Converting the transfer function to the time domain yielded the impulse response of ST change. The subjects consists of 49 patients (60 ± 9 years) with effort angina, 13 patients with atypical chest pain (56 ± 9 years), and 30 healthy, males volunteers (23 ± 7 years). In 82 subjects (89%), the ST impulse response showed an initial depression followed by a smooth, gradual restoration toward the pre-exercise ST level (type I response). The average duration of the initial depression was 8 ± 3 seconds in the healthy volunteers, whereas it was significantly prolonged to 23 ± 14 seconds in

effort angina ($p < 0.05$). The depression in patients with atypical chest pain was not significantly different from that in the healthy volunteers. Although the level of exercise was milder in the proposed exercise test than in the conventional treadmill exercise test, the sensitivity and specificity were significantly better in the proposed exercise test than in the conventional one in the same population. We conclude that this random exercise test is a sensitive, safe tool and is useful for the diagnosis of effort angina.

要 旨

運動負荷による虚血性心疾患のスクリーニングのために、軽微な不規則運動負荷（ランダム運動負荷）に対するSTの応答から、強大で瞬間的な運動負荷をかけた時のST変化（STインパルス応答）を推定した。その結果、健常者（30人、平均年齢23歳）ではST部分は極短時間（平均 8 ± 3 秒）陰性に振れた後基線に復した。

一方、狭心症の患者では、STインパルス応答の初期陰性時間は平均 23 ± 14 秒と明らかに延長していた（ $p < 0.05$ ）。初期ST陰性時間12秒を診断基準にとると感度は83%、特異性は92%となり、従来の運動負荷法より明らかに優れていた。従って不規則運動負荷法は虚血性心疾患のスクリーニング法として有用であることが示された。

緒 言

従来から数多くの運動負荷心電図法が虚血性心臓病の診断のために研究されてきた¹⁻⁵⁾。これらの運動負荷法のいずれも有用であることは言を待たないが、その診断精度や安全性に関してはいまだ必ずしも満足のいく状態ではない。実際に従来法では偽陽性や偽陰性がしばしば出現し、診断の助けにならないことも少なくない。運動負荷法の診断精度を増すためにコンピュータを用いた複雑な得点方式が検討されているが^{6,7)}、その有用性

はまだ十分に確立されるに至っていない^{8,9)}。さらに十分な診断精度を得るためには負荷量を上げる必要があり、安全性と診断精度が相反する関係にある。まれではあるが運動負荷による心筋梗塞や致死的な不整脈の発生性が知られている^{10,11)}。

われわれは従来の運動負荷法の限界を克服するために、軽微な不規則運動負荷に対する心電図ST部の応答から、強大な負荷が極短時間かかった時に起きるSTの過渡的な応答を推定し、狭心症の診断を行なう方法を確立した¹²⁾。

対 象

健常男子30人（年齢19～46歳、平均 24 ± 7 歳）および胸痛を主訴として来院した62人（年齢35～80歳、平均 57 ± 9 歳、女性12人）を対象とした。胸痛を主訴として来院した患者のうち49人が狭心症で13人は非定型胸痛症と診断された。狭心症患者のうち23人は陳旧性心筋梗塞の既往があった。9人の患者については冠血行再建術（経皮的あるいは外科的）の前後で検討した。

運動負荷の従来法としてブルース法を用いた。狭心症の診断は症状、発作時の心電図所見、運動負荷タリウム断層シンチ法および冠動脈造影所見から確定した。冠動脈造影では75%以上の狭窄を有意狭窄と考えた。

患者のうち4人はベータ遮断剤、19人はカルシウム拮抗剤、18人はニトロ製剤を服用していた。

ジギタリス製剤の服用者はいなかった。

ランダム運動負荷法

被検者は一定の速度（毎時 1.7マイル）および勾配（10%）で動いているトレッドミルの上を、あらかじめカセットテープに録音された音の高低の 2 進列に従って間欠的に 20 分間歩行する。最小歩行間隔は 6 秒で、2 進列はコンピュータで作成した乱数で不規則に作られている。このように不規則間隔の 2 進列にすることにより周波数領域において 5 サイクル/分までの白色雑音の運動負荷をかけることができ、かたよりの少ない線形の伝達関数の推定が可能になる¹³⁾。全運動負荷期間を通じての実質歩行時間は 10 分で歩行距離は 0.28 マイルに相当する。

心電図は V 5 か V 6 で記録し運動負荷の信号と共に多チャンネル FM テープレコーダに記録した。

解 析

テープレコーダを再生し運動負荷信号と心電図のそれぞれを 200Hz で量子化（12ビット）した。コンピュータを用い R 波を認識した後、一拍ごとに ST レベルを測定した。QRS の立ち上がりから ST レベルの測定点までの時間は平均 143 ± 18 ミリ秒であった。数値解析上の必要性から ST 変化は 0.5 秒ごとに内挿し連続量とした。

原理的にはインパルス応答は時間軸での直接的な逆畳み込み積分でも、あるいは周波数軸での伝達関数から求めることが可能である。本研究においては計算量を抑えるために効率のよい周波数軸でインパルス応答を算出した。

インパルス応答を求める手順を図 1 に示す¹²⁾。まず伝達関数を求めるために運動負荷を入力、ST 変化を出力とみなし、おのこの周波数解析を高速フーリエ変換算法（FFT）を用いて行なった。スペクトルの分散を抑えるために、20 分のデ

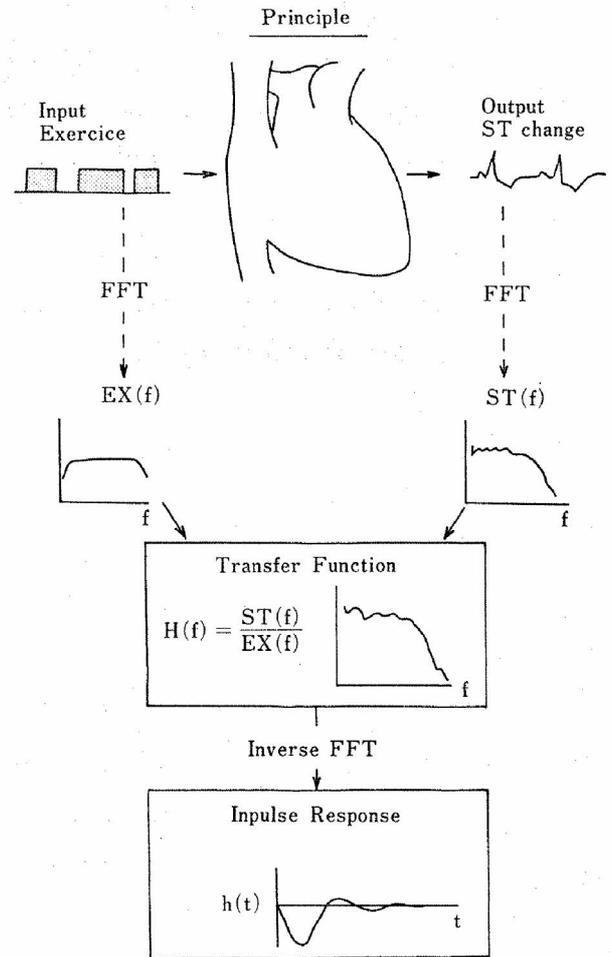


図 1

ータをいくつかのセグメントに分け、おのこのセグメントのスペクトルのアンサンプル平均を求めた。さらに運動負荷スペクトラの共役複素数を ST 変化スペクトラに乗ずることによりクロススペクトラを得た。運動負荷のパワースペクトラでこのクロススペクトラを割ることにより、運動負荷が ST を変化させる伝達関数を算出した。さらに周波数軸で得られた伝達関数をフーリエ逆変換で時間軸に戻すことにより、ST のインパルス応答を求めた。ST インパルス応答は仮想的に強大な負荷が瞬間的にかかった時の ST の応答をあらわしている。

結果の統計的な評価のために対応のあるデータについては Paired T 法あるいは分散分析法を用いた。対応のない 2 組の比較には Unpaired T 法を用いた。有意水準とした 0.05 を採用した。

結 果

STインパルス応答

運動負荷量が軽微であるため負荷中も負荷後においても通常の心電図では明かなST変化は認められなかった。しかしSTインパルス応答は全ての例において精度よく計算された。図2に示すように92人中82人はSTインパルス応答は一過性に陰性となり、しだいに基線に復した(1型)。6人では一過性の陽性の応答(2型)を示し、残りの4人では振動型(3型)の応答を示した。49人の狭心症患者のうち45人が1型の応答を示し、残りの4人は2型の応答を示した¹²⁾。2型の応答を示した狭心症患者のいずれも陳旧性心筋梗塞の既往を有していた。非定型胸痛症13人中10人は1型で3人は3型であった。30人の健常者のうち

27人は1型、2人が2型、1人が3型であった。

対象症例の90%が1型の応答であったため、1型の応答を示した症例を中心に検討した。図3は健常者と狭心症患者の典型的なSTインパルス応答を示す¹²⁾。ST変化の振幅はその最大値で標準化してある。健常者においては初期陰性時間は8秒であるが、狭心症患者では54秒と著明に延長している。初期陰性時間の平均値は健常者で 8 ± 3 秒、狭心症患者は 23 ± 14 秒であり狭心症患者において明らかに延長していた($p < 0.01$)。心筋梗塞の既往の有無ではSTインパルス応答の初期陰性時間に有意な違いは認められなかった。非定型胸痛症では初期陰性時間は 9 ± 2 秒であり、健常者と有意な差を認めなかった。

冠血行再建術の効果を図4に示す。血行再建により明らかに初期陰性時間が短縮するのが認めら

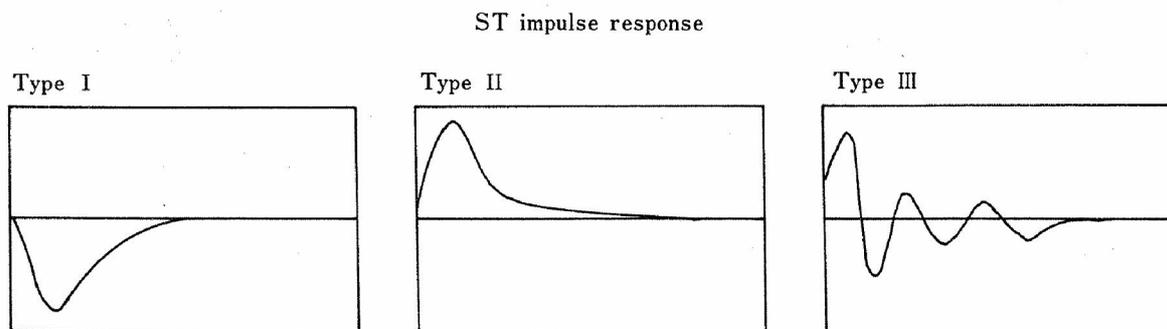


図 2

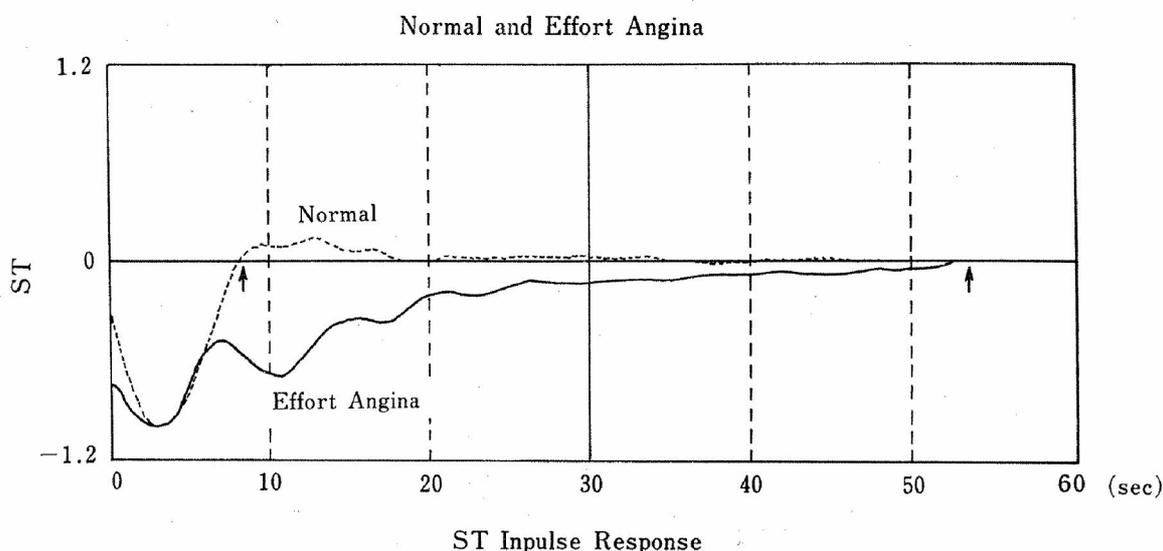


図 3

れる。平均初期陰性時間は再建前は 27 ± 12 秒、再建後は 13 ± 8 秒と明らかな短縮を示した ($p < 0.05$)¹²⁾。

健常者、狭心症患者のそれぞれ 5 例について再現性の検討を行なった。平均初期陰性時間は健常者では 9 ± 1 秒から 10 ± 1 秒と有意な変化を示さなかった。狭心症患者では 37 ± 19 秒から 40 ± 24 秒とやはり有意な変化を示さなかった。

感度・特異性

診断基準を確立するために感度 (Sensitivity) と特異性 (Specificity) の検討を行なった。初期陰性時間 12 秒を基準とすると感度は 83%、特異性は 92% となった。初期陰性時間 14 秒を基準とすると感度は 64%、特異性は 94% となった。これらの感度や特異性はブルース法に基づく従来法よりもいづれにおいても優れていた。興味深いことに従来法で陽性を示した非定型胸痛症のいづれもランダム負荷法では正確に診断することができた。

初期陰性時間と冠動脈病変の重症度

ST インパルス応答の初期陰性時間と冠動脈病変の重症度との関連を明らかにするために、有意狭窄枝の数と初期陰性時間の関係をみた。図 5 に示すように 1 枝病変では 15 ± 8 秒、2 枝病変では

25 ± 16 秒、3 枝病変では 40 ± 13 秒と有意に延長した¹²⁾。

考 案

方法論の原理

実際に強大な運動負荷を行い ST 変化を観察するかわりに、軽微な不規則な運動負荷に対する ST の応答から、強大な負荷がかかったときに生ずる ST 変化を推定した。ST インパルス応答を推定するために近年発達してきたシステム同定理論を応用した¹³⁾。システム同定に際し運動負荷を入力、ST 変化を出力とみなし両者間の線形の伝達特性を算出した。不規則な運動負荷はかたよりのない線形の伝達特性を求めるために必要であった。すなわち入力を不規則にすることによりシステムの伝達特性の線形部と非線形部を数学的に直交させることができ、線形部のひずみの無い推定が可能になる。実際に関連関数は低く ST 変化の $\frac{1}{3}$ のみが入力と線形関係を持っていた。従って ST 変化の主要部分は非線形に入力に依存しているものと思われる。この非線形の伝達特性の解析を行なえば本法の診断的な価値がさらに高まる可能性がある。

従来の運動負荷法ではステップ状に運動負荷を

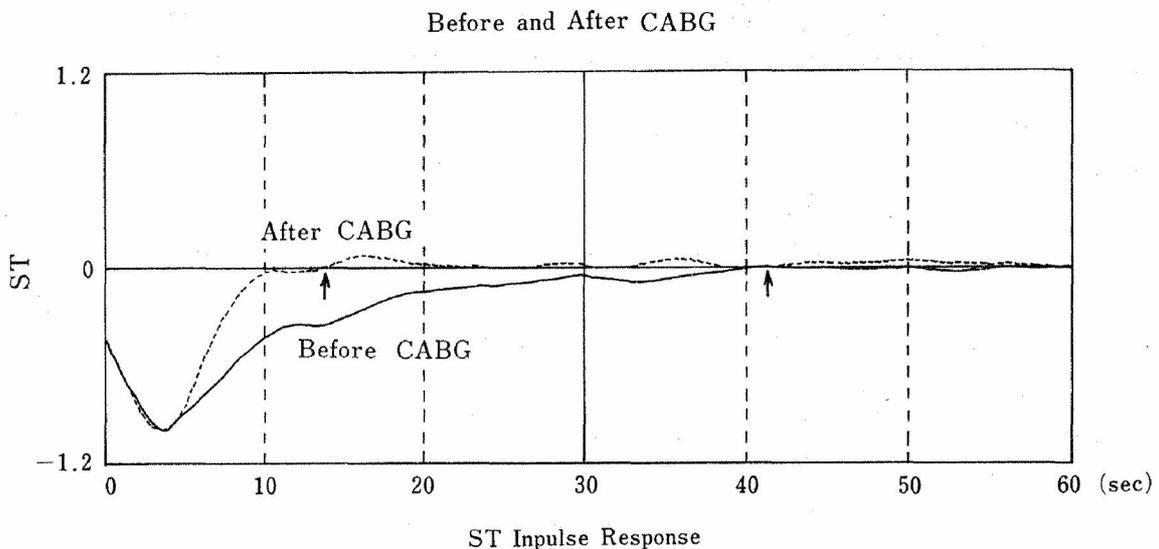


図 4

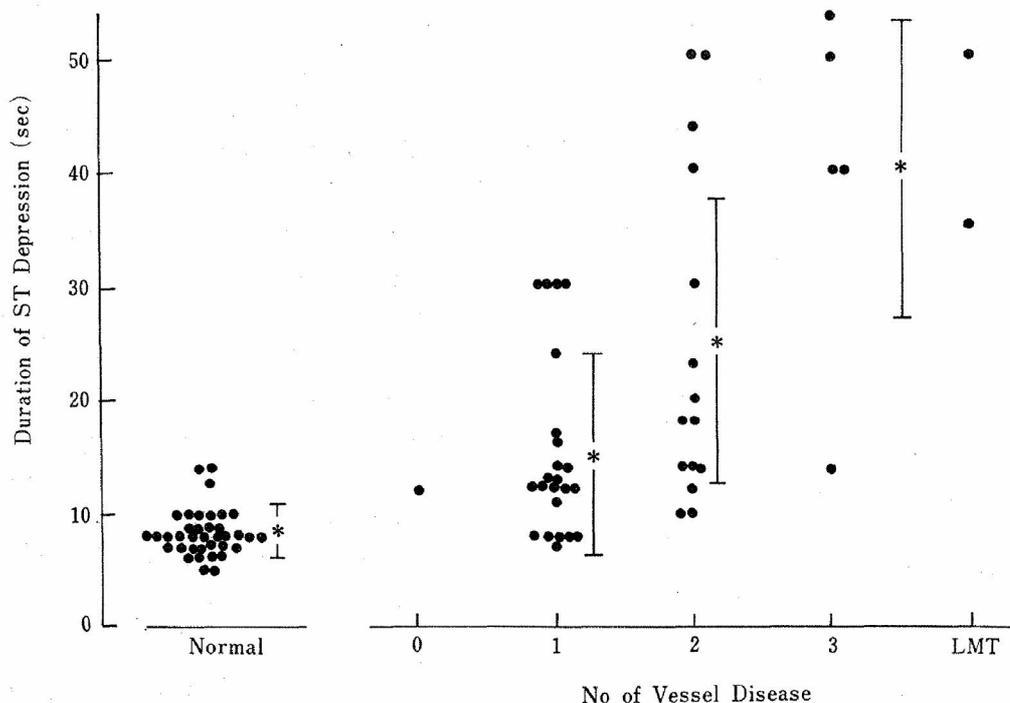


図 5

かけ、それに対するST変化を求めていた。これは数学的にはステップ応答として知られている考え方と等価である。ステップ応答とインパルス応答は線形システムでは全く同一の情報を含んでおり、インパルス応答を積分することによりステップ応答が得られる。しかし線形システムでなければこの関係は成立しない。前述のように運動負荷にたいするSTの応答の大部分は非線形応答であるため、従来法によるST変化と線形のインパルス応答を比較するのは困難である。

不規則運動負荷法の診断的価値

不規則運動負荷法は従来法に比し、いくつかの優れた面を有している。狭心症診断の感度は従来法より優れているが、特異性も優れている。しかしながら感度や特異性は対象とした集団の症例構成で大きく左右されるため、簡単には本研究の結果を普遍化できない。今回対象とした集団は狭心症の罹患率が50%もある。またしばしば偽陽性を呈す僧帽弁逸脱症、心肥大や過呼吸症候群などは含まれていない。健常者と狭心症患者間の年齢の適合化も行なわれていない。しかしながら、こ

れらの普遍化を妨げる要素を考慮したとしても従来法より明らかに優れており、臨床における虚血性心疾患のスクリーニング法としてきわめて有用と思われる。

運動負荷量が従来法より少ないのも不規則運動負荷の特徴である。運動強度はブルース法の第1段に相当する。従来法では診断精度を保つためにはある程度以上の運動負荷を行なう必要がある。もし被検者が十分な運動負荷に耐えきれなければ診断精度は極端に悪化する。不規則運動負荷法は軽微な負荷量であるにもかかわらず、十分な負荷がかかった従来法以上の診断精度が得られ、安全性の面からもきわめて優れている。

狭心症の診断基準

従来法では運動に伴うSTの低下の程度とその時間経過が虚血の指標として用いられてきた¹⁴⁻¹⁸⁾。本研究においては、すでに述べたようにST変化の時間経過のみに注目し、その変化の絶対値は考慮せず診断を試みた。心電図はV5あるいはV6の1点でのみ記録されており、その点で記録されてST変化が空間的に最大のST変化をとら

えている可能性は少ないものと思われる。従って ST 変化の絶対値に対する意味付けは充分に出来ないと考えた。もし XYZ 誘導で確実に空間 ST の最大ベクトルが得られるならば、その絶対値は虚血の程度を反映したかも知れない。ST 変化の絶対値まで考慮したほうが診断精度が上がるかどうかは今後の研究に待たねばならない。

結果のところでも示したように感度と特異性の間には相反関係がある。スクリーニングが目的の場合には感度を十分に上げる必要があるので、ST の初期陰性時間 12 秒の診断基準を使うべきである。この診断基準を用いることにより、本物の狭心症患者を見落とすことはほとんどなくなってくる。この基準を用いても特異性はそれほど悪くはなく従来法より優れている。

生理的な意味

すでに述べたように90%以上の被検者が1型の ST インパルス 応答を示した。狭心症の患者では、運動に伴って誘発される心筋の虚血が ST 陰性時間の遷延に関与している可能性が考えられる。しかしながら、健常者でも短時間ではあるが ST は陰性化し、その機序は明らかでない。Barnard^{19,20)} や Foster²¹⁾ らは健常者でも突然強大な運動負荷を行なうと ST が低下する事を示し、一過性の心内膜下の虚血が心電図変化に関与していることを推察している。ST インパルス 応答で観察される健常者の陰性応答が、虚血に関与したものであるかどうかは今後の研究課題である。

結 論

不規則運動負荷法は軽微な運動負荷であるにもかかわらず従来法よりも診断精度が優れており、虚血性心疾患のスクリーニング法としてきわめて有用である。

文 献

- 1) Master, A.M., Jaffe, H.L.; The electrocardiographic changes after exercise in angina. *J. Mt. Sinai Hosp.* 6 : 629—632 (1941)
- 2) Yu, P.N.G., Bruce, R.A. et al.; Variations in electrocardiographic responses during exercise: Studies of normal subjects under unusual stresses and of patients with cardiopulmonary diseases. *Circulation*, 3 : 368—376 (1951)
- 3) McNeer, J.F., Margolis, J.R. et al.; The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation*, 57 : 64—70 (1978)
- 4) Sheffield, L.T., Roitman, D.; Stress testing methodology. *Prog. Cardiovasc Dis.*, 19 : 33—49 (1976)
- 5) Fortuin, N.J., Weiss, J.L.; Exercise stress testing. *Circulation*, 56 : 699—712 (1977)
- 6) Hollenberg, M., Zoltick, J.M. et al.; Comparison of a quantitative treadmill exercise score with standard electrocardiographic criteria in screening asymptomatic young men for coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 313 : 600—606 (1985)
- 7) McHenry, P.L., Phillips, J.F. et al.; Correlation of computer-quantitated treadmill exercise electrocardiogram with arteriographic location of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 30 : 747—752 (1972)
- 8) Ellestad, M.H.; Stress testing. Principles and practice, ed 3. Philadelphia, F.A. Davis (1986)
- 9) Petch, M.C.; Misleading exercise electrocardiograms. *Br. Med. J.* 295 : 620—621 (1987)
- 10) Rochimis, P., Blackburn, H.; Exercise test: A survey of procedures, safety and litigation experience in approximately 170,000 tests. *JAMA* 217 : 1061—1066 (1971)
- 11) Atterhog, J.H., Jonsson, B. et al.; Exercise testing: A prospective study of complication rates. *Am. Heart J.* 98 : 572—579 (1979)
- 12) Marmarelis, P.Z., Marmarelis, V.Z.; Analysis of physiological system. New York, Plenum Press (1978)
- 13) Suyama, A., Sunagawa, K. et al.; Random exercise stress test in diagnosing effort angina. *Circulation*, 78 : 835—830 (1988)

- 14) Goldman, S., Tselos, S. et al.; Marked depth of ST-segment depression during treadmill exercise testing: Indicator of severe coronary artery disease. *Chest*, **69** : 729—733 (1976)
- 15) Martin, C.M., McConahay, D.R.; Maximal treadmill exercise electrocardiography: Correlations with coronary arteriography and cardiac hemodynamics. *Circulation*, **46** : 956—962 (1976)
- 16) Bartel, A.G., Behar, V.S. et al.; Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation*, **49** : 348—356 (1974)
- 17) Barlow, J.B.; The false positive exercise electrocardiogram: Value of time course patterns in assessment of depressed ST segments and inverted T waves. *Am. Heart J.* **110** : 1328—1336 (1985)
- 18) Lozner, E.C., Morganroth, J.; New criteria to enhance the predictability of coronary artery disease by exercise testing in asymptomatic subjects. *Circulation*, **56** : 799—802 (1977)
- 19) Barnard, R.J., Gardner, G.W. et al.; Cardiovascular responses to sudden strenuous exercise heart rate, blood pressure, and ECG. *J. Appl. Physiol.* **34** : 833—837 (1973)
- 20) Barnard, R.J., MacAlpin, R. et al.; Ischemic response to sudden strenuous exercise in healthy men. *Circulation*, **48** : 936—942 (1973)
- 21) Foster, C., Anholm, J.D. et al.; Left ventricular function during sudden strenuous exercise. *Circulation*, **63** : 592—596 (1981)