

## 左室収縮時間を指標とした亜硝酸アミル負荷が冠動脈疾患のストレステストとして用いられる可能性

— 臨床的・実験的研究 —

川崎医科大学 循環器内科 (指導: 沢山俊民教授)

三 竹 啓 敏

(昭和57年2月22日受付)

## Usefulness of Amyl Nitrite Inhalation Test with Systolic Time Intervals in Evaluation of Coronary Artery Disease

— Clinical and Experimental Studies —

Hirotoishi Mitake

Division of Cardiology, Department of Medicine  
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 22, 1982)

- ① 冠動脈疾患 (CAD) の精査の目的で入院した 77 例の患者に、左室収縮時間 (STI) を指標として亜硝酸アミル (AN) 負荷を行ない、これが CAD の冠予備能を把握する手段として臨床的に用い得る可能性について研究を遂行した。
- ② 臨床的研究では、AN 負荷による STI の変化率と CAD の重症度との関連を検討した。
- ③ AN 負荷時、対照群 (25 例) では ET/PEP は著明に増加 (2.91→4.01) した。一方 CAD 群 (52 例) では低値 (2.52→2.96) にとどまり、両群間の差は推計学的に有意 ( $p < 0.001$ ) であった。
- ④ CAD 群における ET/PEP の変化率 ( $\Delta$ ET/PEP) は、多枝病変群が一枝病変群に比し低値であった。
- ⑤  $\Delta$ ET/PEP は、一枝病変群では安静時駆出率と正相関 ( $r = +0.53$ ) を示したが、多枝病変群では相関を示さず、駆出率が正常でも  $\Delta$ ET/PEP が低値にとどまった例が多く、心ポンプ機能以外の因子の関与も考えられた。
- ⑥ 心カテーテル検査で、対照群では AN 負荷により  $dp/dt \cdot \max$  が著明に増加し、CAD 群との間に有意差がみられた。
- ⑦ 実験的研究では、冠狭窄犬 (25 頭) を作成し、AN の冠血流量および局所心筋収縮機能に与える影響について検討した。
- ⑧ 冠動脈非狭窄時、AN 負荷により冠血流量および心筋短縮率は著明に増加した。
- ⑨ 一方冠動脈狭窄時には、冠血流量および心筋短縮率は AN 負荷後早期に軽度増加したのみで、両者ともその後負荷前より低値を示した。この変化は冠狭窄の程度を増すに従って明らかになった。

⑩ これらの結果から, AN 負荷による ET/PEP の異常反応に関与する因子として,

- a) 心ポンプ機能の良否
- b) 冠狭窄の病変数と程度

の両者が考えられた。

⑪ AN 負荷試験による CAD 検出率は,  $\Delta ET/PEP$  の増しが 30% 未満を基準とすると, 感受性 92%, 特異性 84%, 陽性適中率 92% であり, また本法の再現性も良好 ( $r = +0.93$ ) であった。

⑫ 以上の成績から, STI を指標とした AN 負荷試験が CAD の冠・心予備能を把握する一手段として簡単かつ安全に臨床に用いる可能性が示された。

The effects of amyl nitrite inhalation (ANI) was investigated if this maneuver could be used as a stress test for evaluation of presence and severity of coronary artery disease (CAD).

On clinical studies, systolic time intervals were measured in 77 patients (52 with CAD and 25 with no-CAD) before and after ANI. While increase in ET/PEP after ANI was marked in no-CAD group (2.91→4.01), it was not so in CAD group (2.52→2.96), and there was a statistically significant difference between the two groups.

The increase of ET/PEP in multi-vessel disease group (MVD) of CAD was smaller than that in one-vessel disease group (1 VD).

Correlation of ET/PEP changes with ANI and resting ejection fraction was significant in 1 VD ( $r = +0.53$ ), but not in MVD, and factors other than cardiac pump function were considered.

At cardiac catheterization, the increase of LV-dp/dt·max after ANI in no-CAD group was larger than that in CAD group, and there was a statistically significant difference between the two groups.

On experimental studies, coronary blood flow (CBF) and myocardial segmental shortening were measured in 25 dogs with and without coronary stenosis before and after ANI. While both were markedly increased after ANI without coronary stenosis, there were not increased following coronary stenosis.

It is our conclusion that abnormal response of ET/PEP seen in patients with CAD after ANI may be influenced by (a) cardiac pump function and/or (b) grade and number of coronary stenosis.

In detection of presence or absence of CAD the sensitivity was 92%, specificity 84% and predictive value 92% when less than 30% increase in ET/PEP with ANI was applied.

ANI is safe and simple, and would be able to serve as a stress test for evaluating the presence and severity of CAD.

## 背 景

亜硝酸アミル Amyl nitrite (以下 AN) は 3-メチルブタノール-1 の亜硝酸エステルで,

1 世紀以上前 (1844 年) に Balard により開発され, 1867 年に Brunton が初めて狭心痛の治療薬として使用した.<sup>1)</sup>

しかし AN は、ニトログリセリンに比し臭気や副作用(頭痛・めまいなど)を有するとともに、取り扱いの不便さから、狭心痛発作の治療薬の座は今やニトログリセリンに取ってかわられている。そして AN は、現在ではもっぱら負荷心音図法の一手段として心雑音の鑑別に用いられている。<sup>2)~7)</sup>

一方 Contro ら<sup>8)</sup>は、冠動脈疾患(以下 CAD)例に AN を吸入させると、約半数において心電図 ST-T が Master の運動負荷による同様の虚血性変化を示したと述べ、この現象を“Paradoxic action (奇異性反応)”と呼んだ。また Kerber ら<sup>9)</sup>も後に同様の報告を行なっている。このように従来から狭心痛治療薬として用いられてきた薬物が、一方では CAD 例に“冠不全”をもたらす点は興味深いことである。また Sawayama らもこの“Paradoxic action”について心音・心機図学的に検索をすすめ、CAD 例の多くに AN 吸入により拡張期過剰心音が病的に増強すること<sup>10)</sup>や、左室収縮時間(以下 STI)のパラメータが異常反応を示した成績<sup>11)</sup>を報告している。

これらの事実は、本剤により健常例では生じうる心ポンプ機能や心筋収縮機能の増しが、CAD 例では明らかでない可能性を示唆している。もしこの推測が正しければ、STI を指標とした AN 負荷を CAD の冠予備能を動員するストレス試験として臨床に用い得ると考えられる。このため著者は、臨床ならびに実験的に、体および冠血行動態に及ぼす本剤の影響に関する研究を遂行した、

## < 1. 臨床的研究 >

### — A. 対象と方法 —

対象は、CAD の疑いで入院し、同時期に心カテーテル検査と心機図検査を行なった 77 例である。そのうちわけは、冠動脈造影上主要冠動脈に 75% 以上の器質的狭窄を有した 52 例(男 47 例・女 5 例・平均年齢 55 歳)を CAD 群とし、器質的狭窄を有しなかった 25 例(男 21 例・女 4 例・平均年齢 49 歳)を対照群とした。また CAD 群は狭心症 22 例・陳旧性心筋梗塞

30 例である。一方冠動脈造影の結果、器質的狭窄が認められなかった coronary spastic syndrome は対照群に含めた。また CAD 群・対照群とも、先天性心奇型・弁膜症・心筋症等の心疾患や高血圧を合併する例は除外した。

AN はアンプル破砕後、仰臥位の被検者の鼻先約 1 cm の距離に保持し、10 秒間吸入させた。

心機図(心音図・頸動脈波・心電図)記録は、心音図には日本光電社製加速度型マイクロホン TA-501T 型、頸動脈波には同社製圧脈波トランスデューサ TF-111S 型を用い、心電図 II 誘導を同記して、同社製多用途監視記録装置 RM-85 型を介し、シーメンス社製ミンゴグラフ 800 型により 100 mm/sec の紙送り速度で記録した。記録時期は安静時と、AN 吸入開始後 15 秒・30 秒・45 秒・60 秒・90 秒・120 秒の呼気停止時とした。AN 吸入後最大心拍数に達した時点を“最大効果発現時”とし、その時点での心拍数・血圧および STI [Q-II・ET (ejection time)・PEP (pre-ejection period) および ET/PEP] を測定した。STI は連続 5 心拍の平均値を求め、さらに沢山の方法<sup>12)</sup>を用いて心拍数で補正し、それぞれ Q-IIi・ETi・PEPi とした。

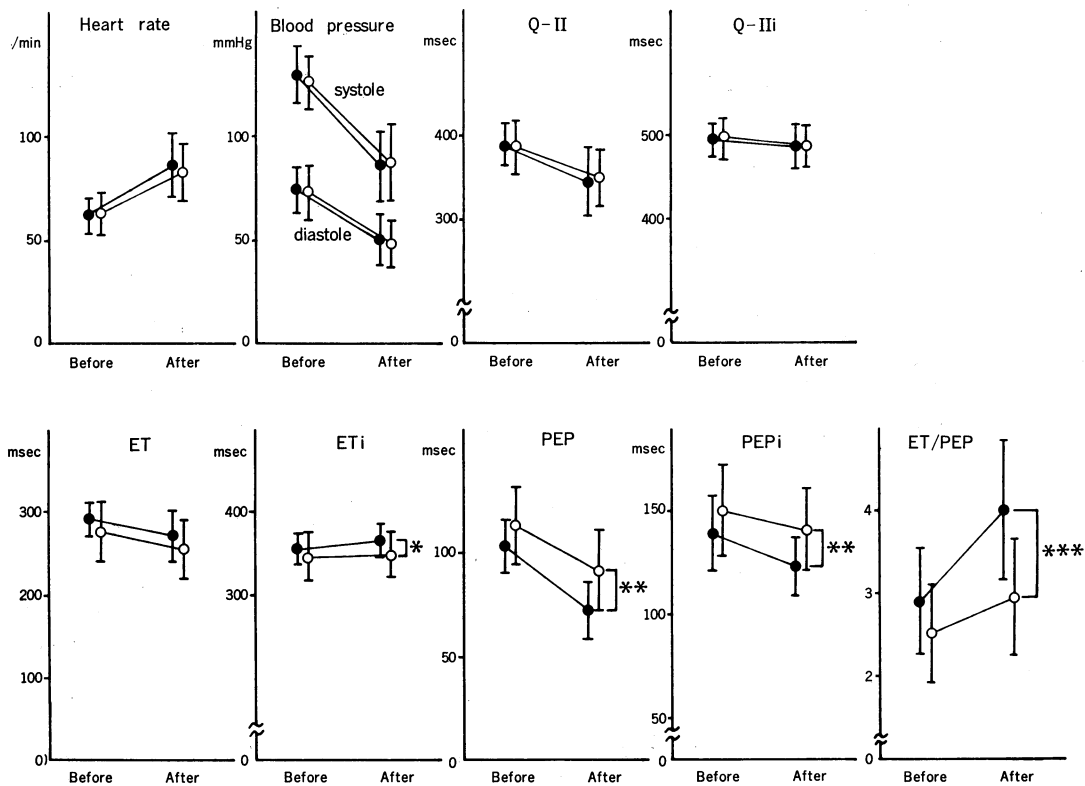
心カテーテル検査は、選択的冠動脈造影および左室造影を施行した。冠動脈造影からは、75% 以上の器質的狭窄を有する主要冠動脈の数により、一枝病変群(25 例)と多枝病変群(27 例)に分類した。また左室造影からは、Simpson の方法<sup>13)</sup>で安静時駆出率を算出した。

対象 77 例中 37 例(CAD 群 18 例・対照群 19 例)では AN 負荷前後における圧測定(左室圧・大動脈圧・左室拡張末期圧・右房圧)を行ない、左室圧微分波形もあわせて記録した。左心系の圧測定にはミラー社のマイクロチップトランスデューサを、右房圧測定には体外型トランスデューサを用いた。そして心機図検査同様に、AN 負荷後最大効果発現時における心拍数・左室圧・大動脈圧・左室拡張末期圧・右房圧および左室圧一次微分波形を測定し、連続 5

**Table 1.** Mean values and 1-standard deviation of heart rate, blood pressure and left ventricular systolic time intervals before and after amyl nitrite inhalation between CAD and control groups

	Before amyl nitrite inhalation			At maximal effect of amyl nitrite inhalation		
	Control group	CAD group	<i>p</i> -Value	Control group	CAD group	<i>p</i> -Value
HR (/min)	61±9	63±10	NS	85±16	83±14	NS
BP, systole (mmHg)	129±14	125±13	NS	86±17	87±18	NS
BP, diastole (mmHg)	74±11	72±13	NS	50±12	47±11	NS
Q-II (msec)	392±25	389±33	NS	343±42	347±36	NS
Q-III ( # )	495±16	496±25	NS	488±26	487±25	NS
ET (msec)	289±20	276±36	NS	272±33	256±35	NS
ETi ( # )	355±16	344±29	NS	364±21	347±28	0.01 < <i>p</i> < 0.05
PEP (msec)	103±18	113±19	NS	72±15	91±20	0.001 < <i>p</i> < 0.01
PEPi ( # )	139±18	151±22	NS	123±15	140±21	0.001 < <i>p</i> < 0.01
ET/PEP	2.91±0.63	2.52±0.58	NS	4.01±0.84	2.96±0.73	<i>p</i> < 0.001

NS: non-significant, CAD: coronary artery disease, HR: heart rate, BP: blood pressure, Q-II: Q-S<sub>2</sub> interval, ET: ejection time, PEP: pre-ejection period, i: index



**Fig. 1.** The value of heart rate, blood pressure and left ventricular systolic time intervals before and after amyl nitrite inhalation between CAD (○) and control (●) groups. ET/PEP increased markedly in the control group, but it remained low in the CAD group. Before: before amyl nitrite inhalation, After: after amyl nitrite inhalation, \*: 0.01 < *p* < 0.05, \*\*: 0.001 < *p* < 0.01, \*\*\*: *p* < 0.001. Vertical bars indicate mean ± 1SD. Other abbrev. see Table 1.

心拍の平均値を求めた。

なお各群間の比較には Student の T-test を用い、 $p < 0.05$  をもって“有意差あり”とした。

— B. 結果 —

① AN 負荷による STI の変動 (Table 1・Fig. 1)

AN 負荷前には、Table 1 にかかげた各項目とも、CAD 群と対照群との間に有意差を認めなかった。AN 負荷により両群とも血圧は 30~35% 低下、心拍数は 30~40% 増加し、Q-II・ET・PEP はすべて同程度に短縮したが、PEP の変動には両群間に有意差を認めた。さらに STI の各パラメータを心拍数で補正すると、AN 負荷により PEPi は短縮したが ETi は不変ないし軽度延長し、両項目とも両群間に有意差を認めた。また ET/PEP は AN 負荷により対照群では著明に増加したにもかかわらず、CAD 群では低値にとどまり、各パラメータのうち両群間で最も著明な有意差を認めた

( $p < 0.001$ )。

② ET/PEP の変化率と冠動脈病変数との関連 (Fig. 2)。

AN 負荷時の ET/PEP の変化率 (以下  $\Delta$ ET/PEP) を対照群・一枝病変群・多枝病変群で比較すると、それぞれ  $38.1 \pm 10.3\%$ ・ $21.4 \pm 10.1\%$ ・ $13.8 \pm 8.3\%$  (平均値  $\pm 1$ SD) で、 $\Delta$ ET/PEP は病変数の増しとともに低値をとり、三群間でそれぞれ有意差を認めた。

対照群の全例で  $\Delta$ ET/PEP が 20% 以上の増加を示し、一方多枝病変群の全例で  $\Delta$ ET/PEP が 30% 以下の増加にとどまった。また CAD 群の 2 例では、 $\Delta$ ET/PEP が逆に負の値を示した。

③ ET/PEP の変化率と駆出率との関連 (Fig. 3・Fig 4)

$\Delta$ ET/PEP と安静時駆出率の関連を三群間で比較すると (Fig. 3)、一枝病変群では両者は弱いながら正相関 ( $r = +0.53$ ) を示したが、多

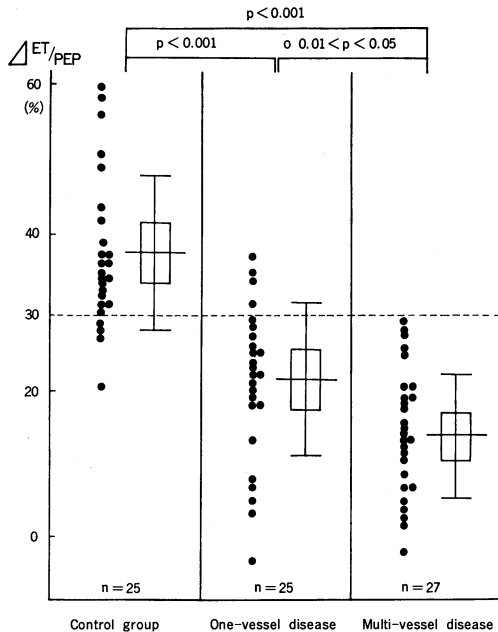


Fig. 2. The changes of ET/PEP ( $\Delta$ ET/PEP) with amyl nitrite inhalation in 3 groups of patients classified by number of coronary vessels involved. The more the number of involved vessels increased, the smaller  $\Delta$ ET/PEP was.

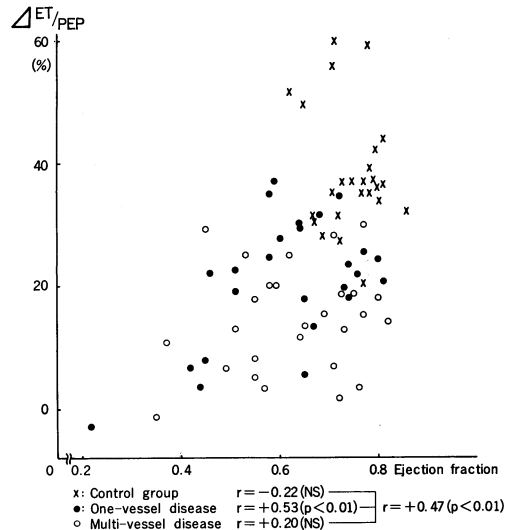
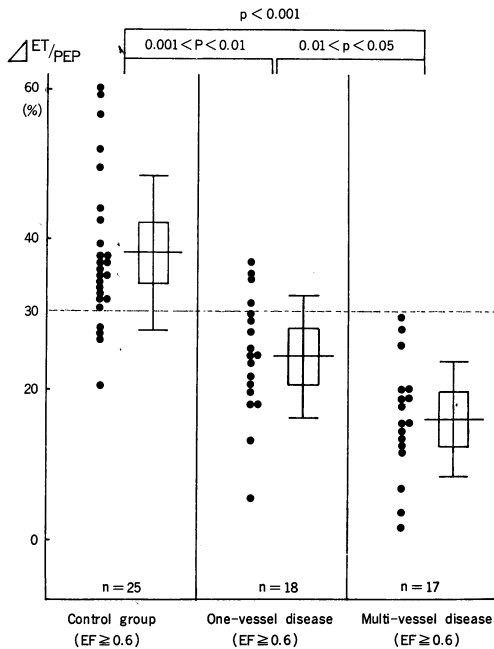
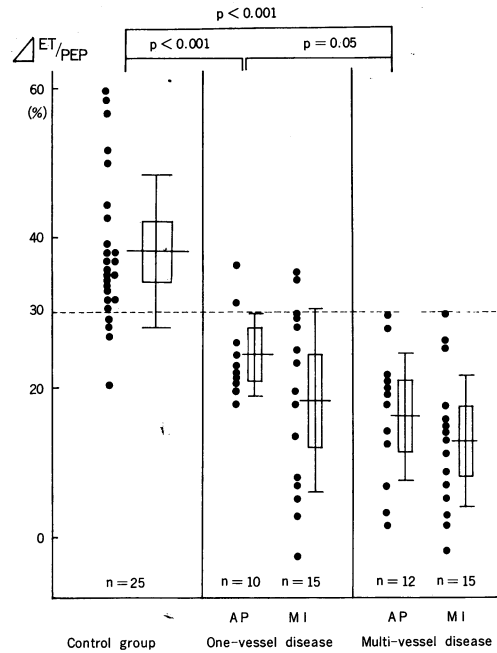


Fig. 3. Relationship between resting ejection fraction (horizontal axis) and changes of ET/PEP ( $\Delta$ ET/PEP) with amyl nitrite inhalation (vertical axis) in 3 groups of patients. In one-vessel disease group there was a positive relationship between the two ( $r = +0.53$ ), but in multi-vessel disease group there was no significant correlation.



**Fig. 4.** The changes of ET/PEP with amyl nitrite inhalation ( $\Delta$ ET/PEP) in 3 groups of patients with ejection fraction of 0.6 or more.  $\Delta$ ET/PEP was again small with increase in numbers of vessels involved even in normal pump function group.



**Fig. 5.** The changes of ET/PEP with amyl nitrite inhalation ( $\Delta$ ET/PEP) in patients with angina pectoris and with myocardial infarction. In patients with angina pectoris  $\Delta$ ET/PEP was small with increase in numbers of vessels involved.

枝病変群では有意な相関がなく、駆出率が良好な例でも  $\Delta$ ET/PEP の低い例が多くみられた。

そこで安静時の心ポンプ機能が正常（駆出率 0.6 以上）の例のみについて、 $\Delta$ ET/PEP を三群間で比較すると（Fig. 4）、ポンプ機能が正常な例でも病変数の増しとともに  $\Delta$ ET/PEP は低値にとどまり、それぞれ有意差を認めた。

④ ET/PEP の変化率と CAD の病態との関連 (Fig. 5)

狭心症群と心筋梗塞群にわけて検討すると、 $\Delta$ ET/PEP は多枝病変群では狭心症群・心筋梗塞群で有意差を示さなかった。一方一枝病変群では心筋梗塞群の半数以上で  $\Delta$ ET/PEP が 20% 以下の増

加にとどまったのに比し、狭心症群で 20% 以下にとどまったのは 1 例のみであった。

⑤ AN 負荷試験の CAD 検出率における感受性・特異性・適中率 (Table 2)

Fig. 2 に示すように対照群と CAD 群の分離には、 $\Delta$ ET/PEP の値を +30% に設定するのが適当と思われた。そこで  $\Delta$ ET/PEP が +30%

**Table 2.** Detection rate of CAD when less than 30% increase in ET/PEP with amyl nitrite inhalation ( $\Delta$ ET/PEP) was applied

Status	CAD group	Control group	
AN test			
Positive test	48	4	Predictive positive value 92%
Negative test	4	21	Predictive negative value 84%
	Sensitivity 92%	Specificity 84%	

positive:  $\Delta$ ET/PEP < 30%, negative:  $\Delta$ ET/PEP  $\geq$  30, CAD: coronary artery disease, AN: amyl nitrite

未満の場合を検査陽性とする、本法による CAD 検出率は感受性が 92%, 特異性が 84%, 陽性適中率が 92% を示した。対照群でありながら検査陽性と判定された 4 例のうち 2 例は, coronary spastic syndrome であった。また CAD 群でありながら検査陰性と判定された 4 例はすべて一枝病変群であり, しかも AN 負荷時の心拍数増加率が平均 32% であったのに比し, この 4 例ではそれが各々 54%・58%・60%・21% で, うち 3 例では約 2 倍を示した。

⑥ ET/PEP の変化率の再現性について (Fig. 6)

AN は吸入薬のため負荷量の定量化に問題があると考えられたので,  $\Delta ET/PEP$  の再現性について検討した。25 例において 1 週間以内のほぼ同じ条件下で 2 度の検査を施行したところ, 両者間の相関係数は  $r = +0.93$  であり, 再現性は非常に良好であった。

⑦ 心カテーテル検査における AN 負荷時の心内諸圧の変動 (Table 3・Fig. 7)

AN 負荷前には CAD 群と対照群との間に, 各項目とも有意差は認められなかった。AN 負荷後心拍数 (平均 +33%), 大動脈収縮期圧 (平

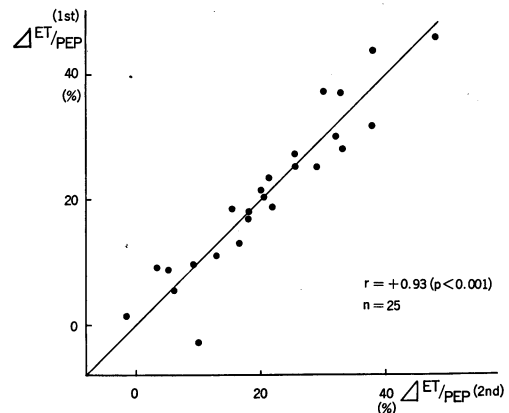


Fig. 6. Reproducibility of the changes of ET/PEP with amyl nitrite inhalation ( $\Delta ET/PEP$ ). The correlation coefficient of the first and second  $\Delta ET/PEP$ s was satisfactory ( $r = +0.93$ ).

均 -38%)・拡張期圧, 左室収縮期圧は 両群ともに同程度に著明な変化を示した。左室拡張末期圧, 右房圧および Pressure rate product は AN 負荷後ともに軽度低下したが, 負荷前に比し有意差を認めなかった。一方  $dp/dt \cdot \max$  は対照群では AN 負荷後著明な増加を示したが, CAD 群では軽度増加を示したのみで 両群の値に有意差を生じた。

Table 3. Mean values and 1 standard deviation of hemodynamic data before and after amyl nitrite inhalation (clinical studies)

	Before amyl nitrite inhalation			At maximal effect of amyl nitrite inhalation		
	Control group	CAD group	p-Value	Control group	CAD group	p-Value
HR (/min)	68±12	67±14	NS	91±15	88±17	NS
AoP, systole (mmHg)	157±22	139±19	NS	94±20	88±12	NS
AoP, diastole (mmHg)	91±10	84±13	NS	61±14	56±12	NS
LVP (mmHg)	141±29	132±20	NS	92±18	84±14	NS
LVEDP (mmHg)	11.4±5.3	11.7±6.9	NS	7.2±4.7	7.6±6.4	NS
$dp/dt \cdot \max$ (mmHg/sec)	2312±417	2156±303	NS	3019±655	2443±346	$p < 0.05$
RAP (mmHg)	6.4±1.3	7.0±2.7	NS	5.5±1.7	6.4±3.1	NS
PRP	9533±3113	9094±2326	NS	8422±1798	8035±2612	NS

HR: heart rate, AoP: aortic pressure, LVP: left ventricular pressure, EDP: end-diastolic pressure,  $dp/dt \cdot \max$ : peak rate of ventricular pressure rise, RAP: right atrial pressure, PRP: pressure rate product, NS: non-significant, CAD: coronary artery disease

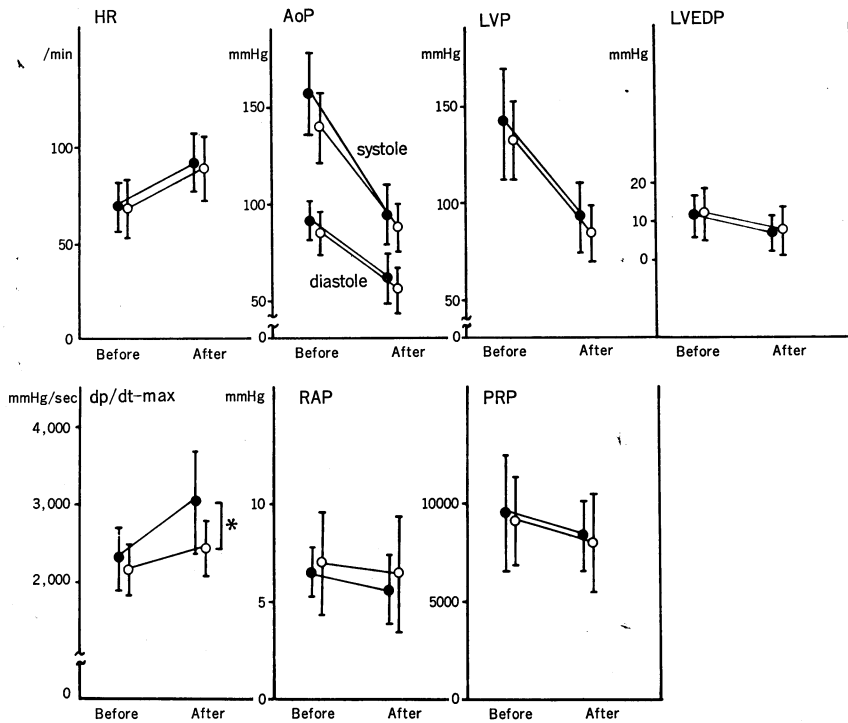


Fig. 7. Hemodynamic data in clinical studies with amyl nitrite inhalation. In control group (●) dp/dt-max markedly increased, but it remained low in the CAD group (○). HR: heart rate, AoP: aortic pressure, LVP: left ventricular pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, dp/dt-max: peak rate of left ventricular pressure rise, RAP: right atrial pressure, PRP: pressure rate product, Other abbrev. see Fig. 1.

< 2. 実験的研究 >

— A. 対象と方法 —

雑種成犬 25 頭 (平均体重 21.5 kg) を用い, pentobarbital 静脈麻酔 (25 mg/kg) による人工呼吸管理下に第 5 肋骨で開胸, 心外膜を切開し左冠動脈前下行枝を第 1 対角枝の分岐前で剝離した. そしてその部に電磁流量計 (日本光電社製 MF-27 型) 用プローブ (flow meter probe) を, その末梢側に constrictor をそれぞれ装着し, 冠狭窄の程度による冠血流量の変化を経時的に計測した.

冠狭窄は平均冠血流量が減少し始める程度 (60~85% の冠動脈狭窄に相当する<sup>14)</sup>) の狭窄 (狭窄 A) と, 平均冠血流量が 2 分の 1 に減少する程度の高度狭窄状態 (狭窄 B) の 2 種を作成した.

また 15 頭では上記に加えて, 前下行枝灌流領域の左室心筋心内膜下に左室赤道面に平行にな

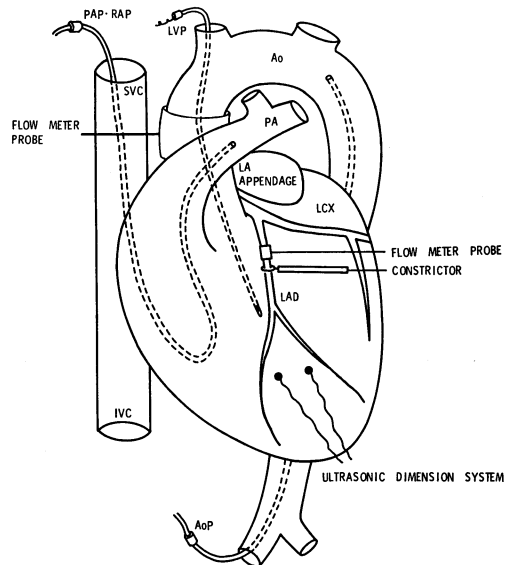


Fig. 8. Schematic diagram of experimental preparation. Ao: aorta, PA: pulmonary artery, LA: left atrium, LCX: circumflex branch of left coronary artery, LAD: anterior descending branch of left coronary artery, Other abbrev. see Fig. 7.



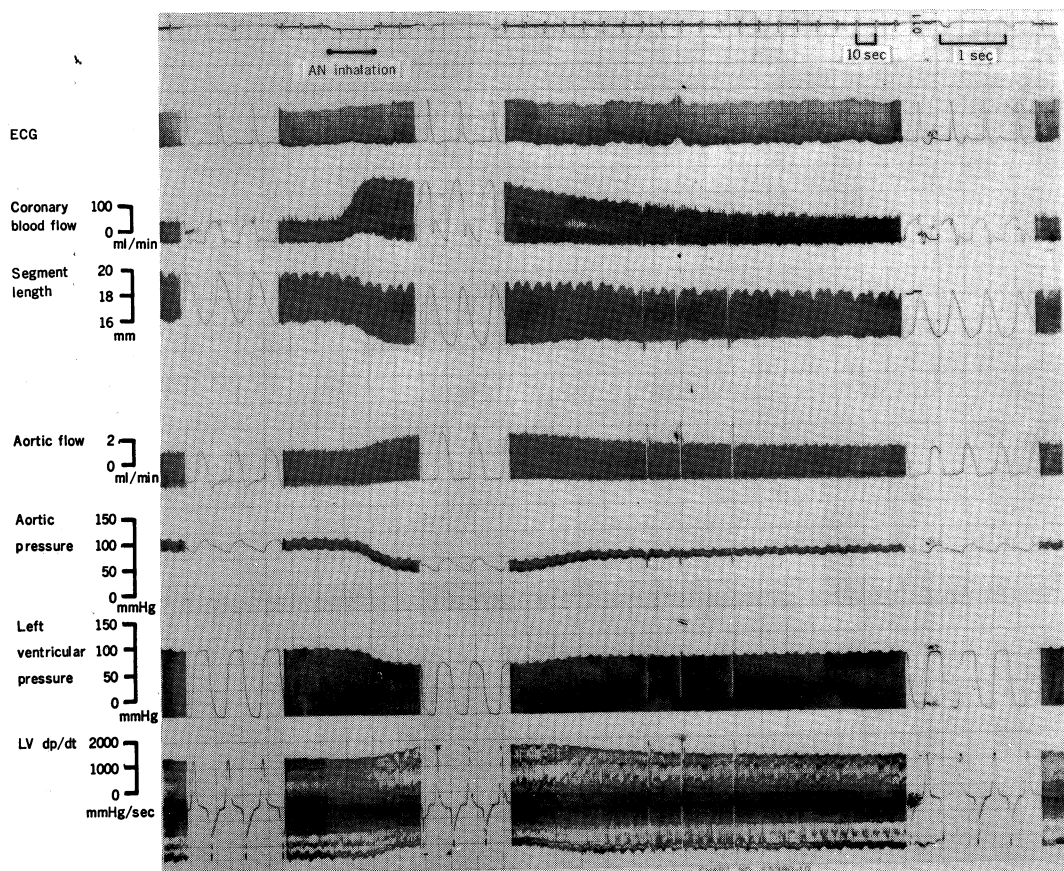


Fig. 9. Effect of amyl nitrite inhalation on dog. With no coronary stenosis aortic pressure was dropped suddenly, coronary blood flow increased markedly, segment length was shortened and dp/dt was increased.

るように一対の超音波クリスタル (ultrasonic crystals) を植え込み、メディランド社製の ultrasonic dimension system により、その部の局所心筋短縮率を経時的に測定した。なお拡張末期長・収縮末期長の測定時相については Sasayama らの方法<sup>15)</sup> に準じた。

さらに左室圧・左室拡張末期圧・左室圧一次微分波形・大動脈圧・肺動脈圧・右房圧・心拍出量および心電図 (II 誘導) を記録した。なお左室圧はミラー社製マイクロチップトランスデューサを、大動脈圧・肺動脈圧および右房圧は体外型トランスデューサを使用した。心拍出量は大動脈起始部にプローブを装着し、上記と同様の電磁流量計により測定した。

また一部の症例では狭窄冠動脈の末梢側枝

にカテーテルを挿入し、冠灌流圧 (perfusion pressure) を測定した (Fig. 8・Fig. 9・Fig. 12)。

記録は日本光電社製多用途監視記録装置 RM-85 型により、紙送り速度最大 200 mm/sec で行った。AN はアンプルを破碎した後、人工呼吸器の空気取り入れ口より人工呼吸下に吸入させ、AN 負荷前・中・後の上記項目の計測を行った。なお本剤による後負荷軽減を一定にするために、大動脈圧の下降度を約 30% 前後になるように吸入時間を調節した。

#### — B. 結果 —

##### ① AN 負荷時の心拍数および圧の変化 (Table 4・Fig. 9・Fig. 10)

AN 負荷により大動脈の収縮期圧と拡張期圧

**Table 4.** Mean values and 1 standard deviation of hemodynamic data before and after amyl nitrite inhalation (experimental studies)\*: Statistically significant differences from the ⊖ group ( $p < 0.05$ )

	n	sten	control	AN inhalation				
				30 sec	60 sec	90 sec	120 sec	180 sec
Heart rate (/min)	25	⊖	139 ± 26	146 ± 27	153 ± 28	149 ± 28	146 ± 28	144 ± 27
		A B	139 ± 25 140 ± 27	146 ± 27 148 ± 29	152 ± 28 153 ± 30	149 ± 29 149 ± 29	145 ± 29 146 ± 28	143 ± 27 145 ± 28
AoP, systole (mmHg)	25	⊖	145 ± 18	102 ± 20	107 ± 19	121 ± 15	130 ± 17	137 ± 18
		A B	145 ± 17 145 ± 18	106 ± 22 104 ± 25	107 ± 23 107 ± 24	122 ± 20 121 ± 21	129 ± 21 130 ± 20	137 ± 20 137 ± 20
AoP, diastole (mmHg)	25	⊖	118 ± 17	75 ± 20	76 ± 20	97 ± 17	106 ± 17	113 ± 18
		A B	118 ± 17 118 ± 18	74 ± 19 75 ± 22	78 ± 22 78 ± 24	97 ± 19 97 ± 20	107 ± 19 106 ± 19	113 ± 18 113 ± 19
LVP (mmHg)	15	⊖	141 ± 18	105 ± 17	108 ± 20	119 ± 18	129 ± 20	134 ± 19
		A B	144 ± 19 142 ± 20	107 ± 17 106 ± 23	109 ± 25 103 ± 25	123 ± 21 121 ± 23	127 ± 21 129 ± 22	135 ± 22 135 ± 24
LVEDP (mmHg)	10	⊖	9.0 ± 4.8	6.6 ± 3.5	5.7 ± 3.4	5.4 ± 2.0	6.0 ± 2.2	7.9 ± 3.7
		A B	8.4 ± 4.2 8.6 ± 3.5	6.6 ± 3.2 6.4 ± 3.0	6.4 ± 3.6 5.4 ± 2.8	3.3 ± 3.9 6.6 ± 2.6	7.7 ± 3.9 6.9 ± 2.5	8.1 ± 3.8 7.4 ± 2.6
CBF (ml/min)	25	⊖	33 ± 22	87 ± 52	63 ± 42	47 ± 32	40 ± 29	34 ± 24
		A B	32 ± 19 20 ± 16	43 ± 23* 19 ± 15*	31 ± 19* 15 ± 13*	31 ± 20 16 ± 13*	32 ± 20 18 ± 14*	31 ± 19 20 ± 16
CO (ml/min)	10	⊖	484 ± 93	667 ± 172	719 ± 202	599 ± 189	551 ± 135	522 ± 116
		A B	479 ± 107 490 ± 109	664 ± 156 624 ± 165	684 ± 207 664 ± 207	590 ± 183 564 ± 159	523 ± 136 523 ± 124	494 ± 115 486 ± 121
SV (ml/beat)	10	⊖	3.64 ± 1.25	4.89 ± 2.05	5.09 ± 2.19	4.30 ± 1.95	3.90 ± 1.46	3.73 ± 1.23
		A B	3.59 ± 1.26 3.56 ± 1.01	4.70 ± 1.43 4.37 ± 1.40	4.80 ± 2.06 4.63 ± 2.01	4.13 ± 1.86 3.92 ± 1.67	3.69 ± 1.43 3.61 ± 1.20	3.57 ± 1.23 3.44 ± 1.19
EDL	15	⊖	10.00	9.36 ± 0.38	9.17 ± 0.36	9.41 ± 0.34	9.51 ± 0.30	9.59 ± 0.35
		A B	10.00 10.00	9.44 ± 0.33 9.65 ± 0.23*	9.36 ± 0.38 9.61 ± 0.39*	9.53 ± 0.23 9.79 ± 0.39	9.63 ± 0.21 9.87 ± 0.42	9.68 ± 0.22 9.89 ± 0.35
ESL	15	⊖	8.25 ± 0.54	7.25 ± 0.74	7.09 ± 0.69	7.45 ± 0.62	7.68 ± 0.68	7.80 ± 0.67
		A B	8.16 ± 0.54 8.54 ± 0.47	7.39 ± 0.77 8.17 ± 0.68*	7.41 ± 0.69 8.29 ± 0.62*	7.63 ± 0.66 8.67 ± 0.54*	7.79 ± 0.66 8.68 ± 0.53*	7.88 ± 0.64 8.59 ± 0.49*
% Shortening	15	⊖	18.12 ± 4.76	23.62 ± 5.38	23.82 ± 5.64	21.66 ± 5.03	20.25 ± 5.17	19.75 ± 5.13
		A B	18.48 ± 5.44 14.11 ± 4.69	21.65 ± 6.80 15.29 ± 6.29*	20.62 ± 6.81 13.54 ± 5.93*	20.48 ± 6.36 11.26 ± 3.43*	19.36 ± 6.48 12.09 ± 3.23*	18.90 ± 6.04 13.66 ± 3.46*
dp/dt·max (mmHg/sec)	10	⊖	2161 ± 559	2434 ± 691	2462 ± 639	2357 ± 572	2346 ± 620	2250 ± 567
		A B	2214 ± 664 2188 ± 685	2285 ± 619 2240 ± 747	2116 ± 708 2015 ± 743	2200 ± 753 2088 ± 671	2214 ± 775 2080 ± 700	2222 ± 662 2109 ± 620
RAP, mean (mmHg)	10	⊖	4.9 ± 1.4	5.2 ± 1.4	5.0 ± 1.5	4.8 ± 1.5	4.7 ± 1.6	4.7 ± 1.5
		A B	5.0 ± 1.5 5.0 ± 1.6	5.3 ± 1.4 5.3 ± 1.5	5.0 ± 1.5 5.0 ± 1.5	4.8 ± 1.5 4.8 ± 1.5	4.7 ± 1.5 4.7 ± 1.6	4.8 ± 1.5 4.8 ± 1.6
PAP, systole (mmHg)	10	⊖	28 ± 10	30 ± 11	29 ± 12	27 ± 10	26 ± 10	26 ± 10
		A B	27 ± 10 27 ± 11	28 ± 11 28 ± 12	26 ± 11 27 ± 11	25 ± 11 26 ± 11	24 ± 10 24 ± 11	25 ± 11 24 ± 11
PAP, diastole (mmHg)	10	⊖	24 ± 9	26 ± 10	25 ± 10	23 ± 9	23 ± 9	23 ± 9
		A B	23 ± 9 24 ± 10	24 ± 10 24 ± 10	23 ± 11 23 ± 10	22 ± 10 21 ± 10	21 ± 9 22 ± 10	21 ± 9 22 ± 10

sten: stenosis (⊖: no stenosis, A: stenosis A, B: stenosis B), AN: amyl nitrite, AoP: aortic pressure, LVP: left ventricular pressure, LVEDP: left ventricular end-diastolic pressure, CBF: coronary blood flow, CO: cardiac output, EDL: end-diastolic length, ESL: end-systolic length, dp/dt·max: peak rate of LV pressure rise, RAP: right atrial pressure, PAP: pulmonary arterial pressure, SV: stroke volume

はそれぞれ平均 29% および 36% 低下し、心拍数は平均 10% 増加した。左室拡張末期圧も低下したが有意ではなかった。一方  $dp/dt \cdot \max$  は非狭窄状態では AN 負荷後平均 14% 増加したが、狭窄 A では負荷後 30 秒の時点で 4%、狭窄 B では 2% の増加を示したのみで 60 秒以後はかえって減少した。AN 負荷後 60 秒の時

点で非狭窄時と狭窄 A の平均値の間に有意差を認めた (Fig. 11)。

② AN 負荷時の冠血流量の変化 (Table 4・Fig. 11)

左前下行枝の冠血流量は、非狭窄状態では AN 負荷により平均 180% 増加した。一方狭窄 A の状態ではそれが 40% しか増さず、負荷 60

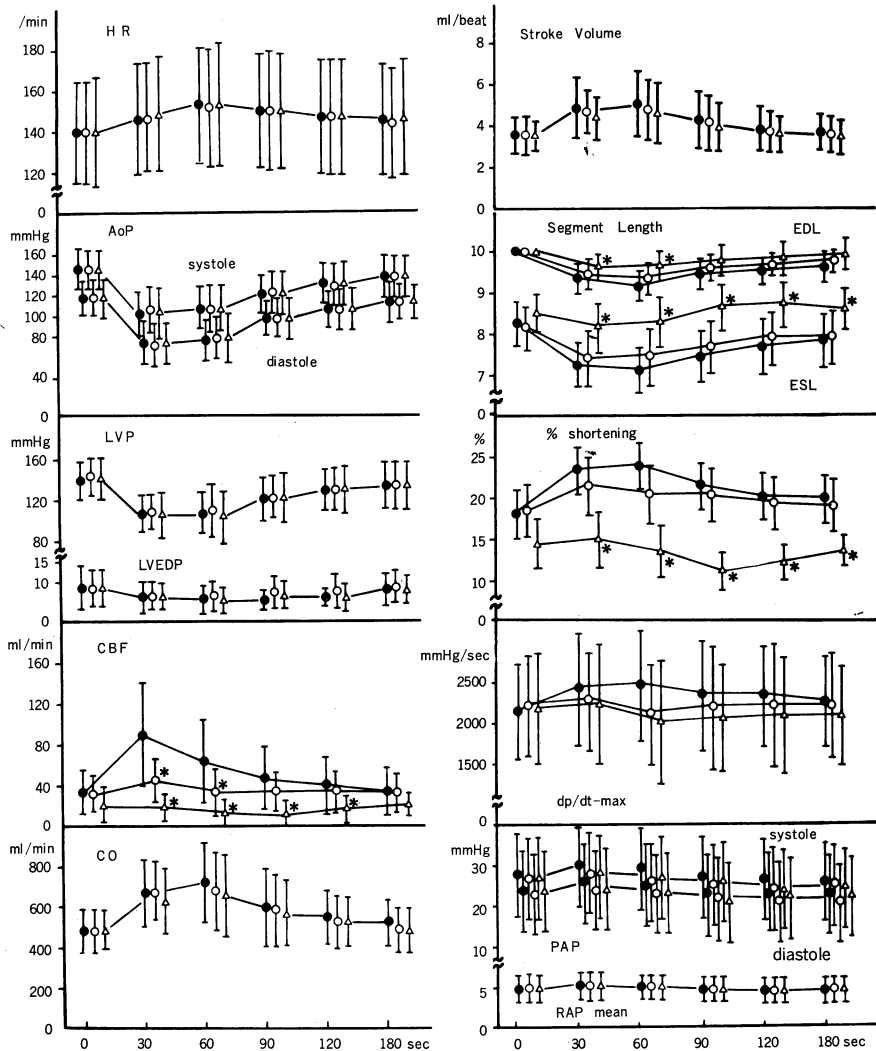


Fig. 10. Hemodynamic data in experimental studies with amyl nitrite inhalation. Heart rate (HR), coronary blood flow (CBF), cardiac output (CO), % shortening of segment length and  $dp/dt \cdot \max$  all increased. Aortic pressure (AoP), left ventricular pressure and segment length all decreased. Left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), pulmonary arterial pressure (PAP) and right atrial pressure (RAP) did not change. ●: no stenosis, ○: stenosis A, △: stenosis B, EDL: end-diastolic length, ESL: end-systolic length, \*: statistically significant differences from no stenosis group ( $p < 0.05$ ). Other abbrev. see Figs. 1 and 7.

秒後にはすでに前値に戻り、90秒以後は負荷前値より減少傾向を示した。さらに狭窄Bでは負荷後血流量の増加はみられず、負荷後30秒より減少傾向を示し、60秒後には-34%と低下し、以後徐々に負荷前値まで回復した。これらは非狭窄状態に比し、狭窄A・Bともに各時相とも有意差を認めた。

③ AN 負荷時の局所心筋短縮率の変化  
(Table 4・Fig. 11)

心筋短縮率は、非狭窄状態ではAN負荷により平均34%増加し、局所心筋収縮機能の増しが見られた。しかしその増加率は狭窄Aでは17%にとどまり、負荷後60秒の時点でのそれは非狭窄状態のそれに比し有意に低かった。さらに狭窄Bでは負荷後30秒の時点で6%増加したのみで、以後は減少傾向を示し、負荷後90秒の時点では-16%と低下し、各時相とも非

狭窄に比し有意であった。

④ AN 負荷時の心拍出量の変化  
(Table 4・Fig. 11)

心拍出量は、非狭窄状態ではAN負荷60秒後平均47%増加した。狭窄Aではその増加率は41%にとどまり、狭窄Bでは34%であった。負荷後30秒の時点を除いて各時相ともその増加率は、非狭窄状態・狭窄A・狭窄Bの順に大であったが、有意差を認めるには至らなかった。

⑤ AN 負荷時の冠灌流圧の変化 (Fig. 12)

非狭窄状態では、AN負荷後大動脈圧の低下に平行して同程度の冠灌流圧の低下が観察された。また同時に冠血流量は著明に増加した。狭窄Aでは、安静時の冠灌流圧は大動脈圧に比しわずかに低下がみられ、AN負荷後は非狭窄時と同様に低下したが、冠血流量の増加は明らか

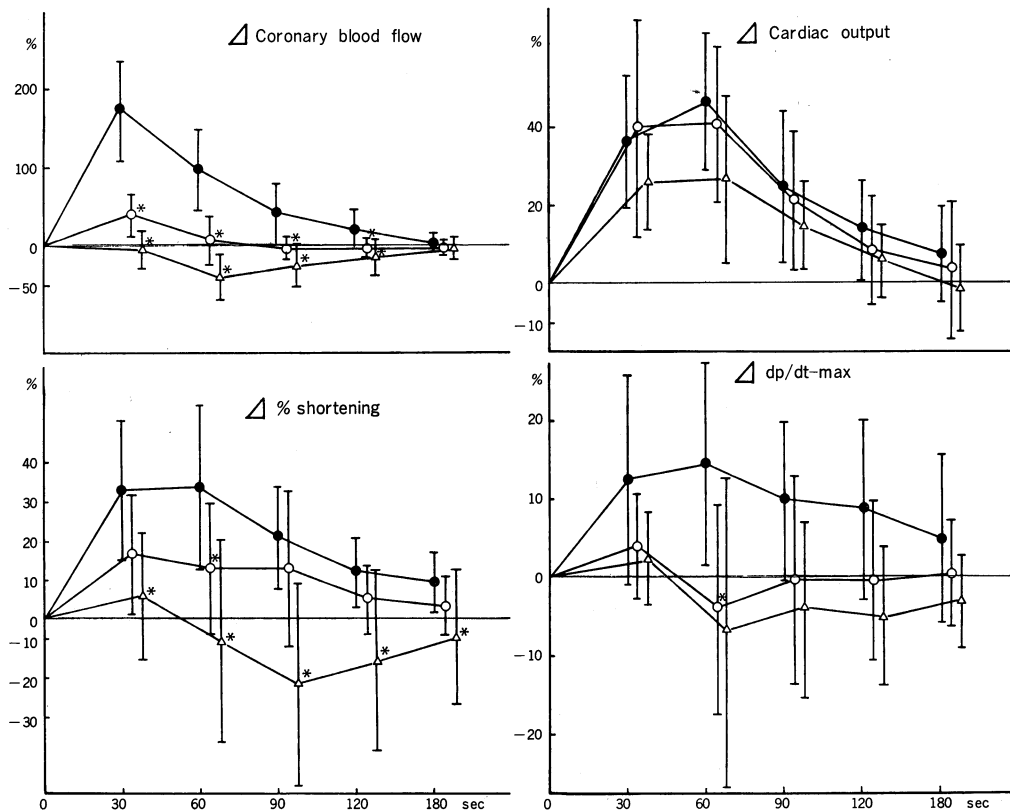


Fig. 11. The changes of coronary blood flow, % shortening of segment length, cardiac output and dp/dt-max with amyl nitrite inhalation in experimental studies. These values were smaller with increase of coronary stenosis. Other abbrev. see Figs. 1 and 10.

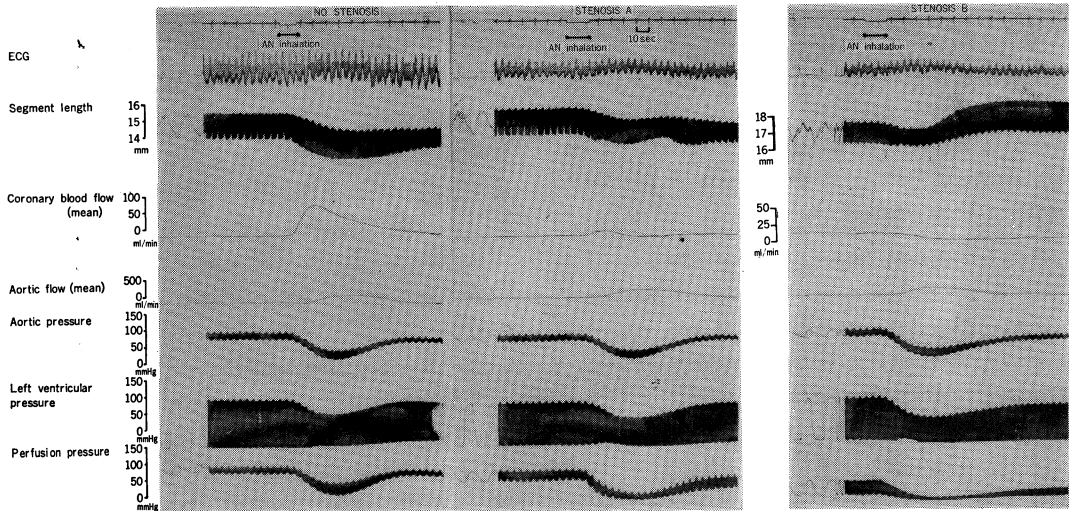


Fig. 12. Effect of amyl nitrite inhalation on coronary perfusion pressure in dog. Amyl nitrite inhalation decreased coronary perfusion pressure.

でなく、冠灌流圧が最低点に達した時点ではすでに負荷前の血流量に復帰していた。狭窄Bでは、安静時の冠灌流圧は大動脈圧に比し著明に低下しており、AN 負荷後さらに低下し、その際冠血流量の増加はみられず冠灌流圧の下降に伴って減少した。

## 考 按

亜硝酸アミル (AN) は、adenosine triphosphatase を阻害することにより adenosine triphosphate の増加をもたらし、それにより血管平滑筋のトーンスを低下させ血管拡張作用をあらわすという<sup>16)</sup>。その結果急激な血圧低下により後負荷が軽減され、<sup>4), 17)~21)</sup> それに伴って生じる交感神経緊張<sup>19), 22), 23)</sup> により心機能が亢進するという。

### ① STI のパラメータに与える AN 負荷の影響について

心機能評価における心機図上の STI の臨床的意義に関しては、すでに Weissler らにより確立されている。<sup>24)~28)</sup> しかも STI は、本法のように同一個体において短時間に血行動態を変動させた場合に全心機能の変化を把握するパラメータとして最も適当なものであろう。

STI のパラメータのうち、ET は心拍数・心収縮性・後負荷の増しにより短縮し、前負荷の

増しで延長する、一方 PEP は心拍数の影響は有意でないが、心収縮性・前負荷の増しで短縮し、後負荷の増しで延長する。<sup>29)</sup>

一方 AN は、血圧を急激に低下させることにより後負荷を軽減させ、反射性に頻脈と心筋収縮機能の増しを引き起こす。前負荷に関しては今だ議論のあるところであるが、一般的には増加させるという。<sup>4), 17), 19), 20)</sup> 従って AN 負荷時、ET は心拍数・心筋収縮機能の増しにより短縮し、一方後負荷の軽減により延長するため、結局は著変を生じなかったと考える。また PEP は、後負荷の軽減・心筋収縮機能の増しにより短縮する。その結果、AN により PEP の短縮が ET の短縮を凌駕するために、ET/PEP の増しが惹起されたものと解釈される。

従って本研究で対照群で生じた AN 負荷による ET/PEP の著明な増加は、PEP の短縮の程度の差が主要因であり (Table 1・Fig. 1) これは AN による後負荷の著明な減少に加えて反射性交感神経緊張による心筋収縮機能の亢進を生じたためと思われる。この推察は心カテーテル検査時、大動脈圧の著明な低下にもかかわらず、 $dp/dt \cdot \max$  が有意に増加した成績や、動物実験で冠動脈非狭窄時心筋短縮率の増加・ $dp/dt \cdot \max$  の増加および1回拍出量の増しを生じたデータによって裏付けられる。

## ② CAD 例における AN 負荷時の STI の異常反応について

本研究の CAD 例における AN 負荷時の STI 特に ET/PEP の異常反応については、Sawayama ら、<sup>11)</sup> 落合<sup>30)</sup> および下浦ら<sup>31)</sup> の報告と全く同様であった。これらのデータは本法に普遍性があることを示すものである。

CAD 例における ET/PEP の異常反応の本態を究明するために検討した CAD の重症度と駆出率との関連で、一枝病変群では駆出率と相関を認めた。一方多枝病変群では駆出率が正常な例でも AN 負荷時の  $\Delta$ ET/PEP は低値を示し、駆出率と  $\Delta$ ET/PEP は相関を認めなかった。以上より、AN 負荷時の  $\Delta$ ET/PEP の反応には安静時心ポンプ機能の関与が考えられるが、それ以外に冠動脈病変自体の関与も否定し得ないと考えられた。

そこで後者の問題を解明するために動物実験を行ない、AN 負荷時冠狭窄末梢部の冠血流量並びに心筋短縮率の変化を観察した結果、両者とも非狭窄状態とは異なった態度を示した。

## ③ AN 負荷時の冠血流量の変化について

Benchimol ら<sup>32)</sup> はカテ先ドブラー流速計を用い、AN 負荷により冠血流速度が増加したと述べ、Burggraf ら<sup>33)</sup> や Santilli ら<sup>34)</sup> は AN 負荷時の冠静脈洞の酸素分圧や酸素飽和度が増加したと報告し、ともに AN が冠血流量を増加させると推察している。本邦でも坂内ら<sup>35)</sup> はサーミスタ付きカテーテルを用い、冠静脈洞で測定した血流量が AN 負荷後に増加した事実を報告している。しかも Benchimol らや坂内らは、対照群と CAD 群の間にそれらの値に有意差をみている。

本研究では冠狭窄犬を作成するとともに、狭窄度を二段階に分け、冠血流量に対する AN の影響を検討した。その結果、非狭窄状態では Benchimol らの報告<sup>32)</sup> と同様冠血流量は約 180% 増加したが、狭窄の程度を強めるとともにそれが明らかでなく、経時的に追跡すると負荷前よりもかえって減少した (**Table 4**・**Fig. 11**)。また Benchimol ら<sup>32)</sup> の報告同様、AN

負荷後各パラメータの変化の出現する前に冠血流量の増加が出現し (**Fig. 9**)、この事実は AN の直接の冠血管拡張作用を示唆するものである。

Fishback ら、<sup>36)</sup> Mosher ら<sup>37)</sup> および Isoyama ら<sup>38)</sup> の報告によると、大動脈圧で冠動脈を灌流した場合の冠灌流圧と冠血流量の関係は、平均冠灌流圧が 60~70 mmHg まで低下してもほぼ一定の冠血流量が得られるのに比し、それ以下では圧降下に比例した血流量の低下が認められるという。この実験結果は、平均冠灌流圧が 60 mmHg 以上では冠血管拡張による血管抵抗減少によって流れを維持しようとする予備力が、それ以下になると消費されてしまうので血管抵抗は定抵抗となり、この部位での圧-流量関係は直線的となることを示している。

本研究の AN の冠灌流圧に与える影響をみると (**Fig. 12**)、AN 負荷により大動脈圧低下の時相に一致して冠灌流圧の低下が観察された。また非狭窄時と狭窄時を比較してみても、安静時にすでに狭窄の程度とともに冠灌流圧も低下している。狭窄時にはこの低下した冠灌流圧が、AN 負荷により一層低下する現象が観察された。

以上の実験結果に上記の文献的考察を加味して考えると、冠狭窄により autoregulation の働く下限まで減少していた冠灌流圧が、AN 負荷により流入圧である大動脈圧の低下が引き起こされるためさらに低下し、ひいては autoregulation の作働範囲を逸脱してしまうため、高度狭窄時に AN を負荷すると冠血流量の減少を招来するものと推察される。

## ④ AN 負荷時の心筋収縮機能の変化について

Burggraf らによると、AN 負荷により LV-dp/dt·max は 20~40% 増加し<sup>33)</sup>、また心エコー図を用いた計測で、AN 負荷により左室拡張末期径は平均 0.4 cm、左室収縮末期径は平均 0.8 cm 短縮し、<sup>21)</sup> 短縮率を算出すると約 40% から 52% に増加している。

本研究の心カテーテル検査における AN 負荷

でも、大動脈圧低下にもかかわらず  $dp/dt \cdot \max$  は増加した(2312→3019 mmHg/sec). ただし Burggraf らの報告と異なって、対照群と CAD 群間に有意差を認め、AN 負荷後の  $dp/dt \cdot \max$  の増しの程度は CAD 群で明らかに低かった.  $dp/dt \cdot \max$  を用いた心筋収縮機能の評価には、前負荷・後負荷の関与を含めて今問題のあるところではあるが、本研究で観察されたように対照群と CAD 群におけるその他のパラメータが同一方向に同程度に変化する場合には、その相対的評価が可能であろう.

また動物実験では、AN 負荷による心筋収縮機能を評価するために、超音波クリスタルを用いて局所心筋短縮率を測定した. 短縮率は心筋収縮機能以外にも後負荷等の影響によっても変動するが、本研究のように後負荷の変化率が一定に保たれるならば相対的評価としての価値は十分に認め得るものと思われる. この実験の結果、AN 負荷により局所心筋短縮率は著明に増加するが、狭窄の程度を増すとともに冠血流量の変動に一致して局所心筋短縮率の増しは少なくなり、高度狭窄状態では時間経過とともにむしろ減少するに至った. この現象は、本剤による心筋収縮機能の亢進作用が、狭窄冠動脈支配領域では、狭窄の進行とともに冠血流量の減少に伴う心筋収縮機能の増しの低下として働く結果と考えられる.

また非狭窄時と狭窄時の局所心筋短縮率の変化の差が、左室全体としてとらえた  $dp/dt \cdot \max$  や心拍出量の変化の差として現われにくかった理由としては、ひとつにはイヌではヒトの場合に比して左前下行枝の灌流領域が狭いことと、さらに他の健全心筋の代償作用が働いた事が推察される.

#### ⑤ AN の STI に及ぼす血行動態的総括

CAD 群における AN 負荷時の ET/PEP の異常反応には、次のような機序が想定される.

① 安静時左心機能との関連. 安静時の左心機能が良好でない例では、予備能の低下のため AN 負荷による左心機能の亢進が生じにくいものと思われる.

② 冠動脈病変数および程度との関連. 冠狭

窄の程度が増すに従い、AN 負荷時冠血流量の増しは少なくなり、ついには減少し、それに伴って冠狭窄末梢領域の心筋収縮機能の増しが低下するものと考えられる. また狭窄冠動脈の数が増すことにより、心筋収縮機能の増しが低下する領域は広範囲に及ぶことが推察される. 従って心筋収縮機能の増しの低下が、PEP の短縮度の差としてあらわれるものと解釈される.

STI は、AN 負荷時心拍数・後負荷・心筋収縮機能等が変動することにより影響を受けるが、本研究の結果心拍数の増加率・後負荷の減少率は対照群と CAD 群の間に差はなく、STI の反応の差に与える両者の影響は少ないものと思われる. 一方主として本剤による心筋収縮機能の増しの差により PEP の短縮度に差を生じ、このことが CAD 群において  $4ET/PEP$  が低値にとどまる理由であろう.

#### ⑥ CAD における AN 負荷試験の有用性について

$4ET/PEP$  の増しが 30%未満の場合を陽性として AN 負荷による CAD の検出率をみると、感受性 92%、特異性 84%、陽性適中率 92%と良好な結果が得られた. 一方トレッドミル運動負荷心電図法による CAD 検出率に関する Chaitman らのレビュー<sup>39)</sup>では、その感受性は 53~86%、特異性は 67~97%であるという. また運動負荷タリウムシンチグラフィによる CAD 検出率は、Iskandrian らのレビュー<sup>40)</sup>では、感受性は 81~87%、特異性は 70~100%という. 以上二種の負荷試験の検出率を考慮すると、本法の結果は極めて良好なものであると考えられる.

なお本法の再現性についても、2度の検査における相関係数は  $r = +0.93$  と非常に高かった.

以上臨床的・実験的研究の成績を総合し、文献的考察を加味した結果、本法は CAD の補助診断法のひとつとして、簡単にして安全に施行できかつ有用であると判定された.

稿を終わるに臨み、御指導御校閲を賜った川崎医科大学循環器内科沢山俊民教授に深甚の意を表し、同時

に直接御指導頂いた同内科鼠尾祥三助教授、布施野日出生講師に心より感謝する。また動物実験の他種々の面で御指導、御協力を頂いた本学医工学教室梶谷文彦教授、伯耆徳武助教授ならびに友永轟講師に深く感

謝する。

なお本論文の要旨は第22回日本脈管学会総会（1981年）にて発表した。

## 文 献

- 1) Brunton, T. L.: On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* 2: 97—98, 1867
- 2) Barlow, J. and Shillingford, J.: The use of amyl nitrite in diferentiating mitral and aortic systolic murmurs. *Br. Heart J.* 20: 162—166, 1958
- 3) Vogelpoel, L., Nellen, M., Swanepoel, A. and Schrire, V.: The use of amyl nitrite in the diagnosis of systolic murmurs. *Lancet* 14: 810—817, 1959
- 4) Beck, W., Schrire, V., Vogelpoel, L., Nellen, M. and Swanepoel, A.: Hemodynamic effects of amyl nitrite and phenylephrine on the normal human circulation and their relation to changes in cardiac murmurs. *Am. J. Cardiol.* 8: 341—349, 1961
- 5) Bousvaros, G. A.: Response of phonocardiographic and hemodynamic features of mitral stenosis to inhalation of amyl nitrite. *Am. Heart J.* 63: 101—105, 1962
- 6) Cochran, P. T.: Cardiac auscultation, a re-emphasis. *Am. Heart J.* 98: 141—143, 1979
- 7) Cohn, K. E., Flamm, M. D. and Hancock, E. W.: Amyl nitrite inhalation as a screening test for hypertrophic subaortic stenosis. *Am. J. Cardiol.* 21: 681—686, 1968
- 8) Contro, S., Haring, O. M. and Goldstein, W.: Paradoxical action of amyl nitrite in coronary patients. *Circulation* 6: 250—256, 1952
- 9) Kerber, R. E. and Harrison, D. C.: Paradoxical electrocardiographic effects of amyl nitrite in coronary artery disease. *Br. Heart J.* 34: 851—857, 1972
- 10) Sawayama, T., Marumoto, S., Niki, I. and Matsuura, T.: The clinical usefulness of the amyl nitrite inhalation test in the assessment of the third and atrial heart sounds in ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 76: 746—754, 1968
- 11) Sawayama, T., Ochiai, M., Marumoto, S., Matsuura, T. and Niki, I.: Influence of amyl nitrite inhalation on the systolic time intervals in normal subjects and in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 40: 327—335, 1969
- 12) 沢山俊民: 心臓の診かたと心機図. 京都, 金芳堂. 1976, p. 158
- 13) Dodge, H. T., Sandler, H., Ballew, D. W. and Lord, J. D. Jr.: The use of biplane angiocardiology for the measurement of left ventricular volume in man. *Am. Heart J.* 60: 762—776, 1960
- 14) Gould, K. L., Lipscomb, K. and Calvert, C.: Compensatory changes of the distal coronary vascular bed during progressive coronary constriction. *Circulation* 51: 1085—1094, 1975
- 15) Sasayama, S., Nakamura, M., Takahashi, M., Osakada, G., Shimada, T., Nishimura, E. and Kawai, C.: Influence of acute mechanical overload on dimension and dynamics of inter-ventricular septal thickness in dogs. *Am. J. Cardiol.* 48: 93—100, 1981
- 16) Krantz, J. C., Carr, C. J. and Bryant, H. H.: The effects of nitrites and nitrates on arterial adenosine triphosphatase. *J. Pharmacol. & exper. Therap.* 102: 16—21, 1951
- 17) Perloff, J. K., Calvin, J., DeLeon, A. C. and Bowen, P.: Systemic hemodynamic effects of amyl nitrite in normal man. *Am. Heart J.* 66: 460—469, 1963
- 18) Johanovská, K. and Tomášek, R.: Polygraphic study of haemodynamic changes after inhalation of amyl nitrite. *Acta Univ. Carol. Med.* 11: 137—151, 1965



- 19) Mason, D. T. and Braunward, E.: The effects of nitroglycerin and amyl nitrite on arteriolar and venous tone in the human forearm. *Circulation* 32: 755—766, 1965
- 20) DeLeon, A. C. and Perloff, J. K.: The pulmonary hemodynamic effects of amyl nitrite in normal man. *Am. Heart J.* 72: 337—344, 1966
- 21) Burggraf, G. W. and Parker, J. O.: Left ventricular volume changes after amyl nitrite and nitroglycerin in man as measured by ultrasound. *Circulation* 49: 136—143, 1974
- 22) O'Rourke, R. A., Bishop, V. S., Kot, P. A. and Fernandez, J. P.: Hemodynamic effects of nitroglycerin and amyl nitrite in the conscious dogs. *J. Pharmacol. & exper. Therap.* 177: 426—432, 1971
- 23) Niarchos, A. P., Tahmooressi, P. and Tarazi, R. C.: Comparison of heart rate and blood pressure response to amyl nitrite, isoproterenol and standing before and during acute beta-adrenergic blockade with intravenous propranolol. *Am. Heart J.* 96: 47—53, 1978
- 24) Weissler, A. M., Peeler R. G. and Roehill W. H.: Relationship between left ventricular ejection time, stroke volume and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Am. Heart J.* 62: 367—378, 1961
- 25) Weissler, A. M., Harris, W. S. and Schoenfeld, C. D.: Bedside technics for the evaluation of ventricular function in man. *Am. J. Cardiol.* 23: 577—583, 1969
- 26) Garrard, C. L. Jr., Weissler, A. M. and Dodge, H. T.: The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease. *Circulation* 42: 455—462, 1970
- 27) Lewis, R. P., Rittgers, S. E., Forester, W. F. and Boudoulas, H.: A critical review of the systolic time intervals. *Circulation* 56: 146—158, 1977
- 28) Stack, R. S., Shon, Y. H. and Weissler, A. M.: Accuracy of systolic time intervals in detecting abnormal left ventricular performance in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 47: 603—609, 1981
- 29) 宿谷正毅: 運動中の心収縮期時相. *脈管学* 21: 119—129, 1981
- 30) 落合正和: 虚血性心疾患の左心機能に関する研究—Amyl nitrite および beta-adrenergic blockade 負荷法を中心に—. *京府医大誌* 81: 104—116, 1972
- 31) 下浦敬長, 本多瑞枝, 西村良博, 村木 登, 山崎 茂, 宿谷正毅, 平井 昭, 増田善昭, 稲垣義明: 亜硝酸アミル負荷法による虚血性心疾患の左心機能評価—超音波による検査と STI 併用の意義—. *超音波医学* 8: 133—140, 1981
- 32) Benchimol, A., Desser, K. B. and Gartlan, J. L. Jr.: Effects of amyl nitrite on coronary arterial blood flow velocity in man. *Am. J. Cardiol.* 30: 327—333, 1972
- 33) Burggraf, G. W. and Parker, J. O.: Hemodynamic effects of amyl nitrite in coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* 32: 772—778, 1973
- 34) Santilli, E. and Kemp, H. G. Jr.: The effect of amyl nitrite on myocardial oxygen extraction in man with and without coronary artery disease (abstr.). *Am. J. Cardiol.* 29: 439, 1972
- 35) 坂内省五, 荒井 裕, 青柳隆一, 佐藤広則, 樋熊紀雄, 田村康二: 亜硝酸アミルのヒトの冠血行動態に及ぼす効果. *新潟医誌* 91: 532—538, 1977
- 36) Fishback, M. E., Burnet, L. and Scher, A. M.: Autoregulation of coronary blood flow in the dog heart (abstr.). *Clin. Res.* 7: 60, 1959
- 37) Mosher, P., Ross, J. Jr., McFate, P. A. and Shaw, R. F.: Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism. *Circ. Res.* 14: 250—259, 1964
- 38) Isoyama, S., Maruyama, Y., Koiwa, Y., Ishide, N., Kitaoka, S., Tamaki, K., Sato, S., Shimizu, Y., Inooka, E. and Takishima, T.: Experimental study of afterload-reducing therapy. *Circulation* 64: 490—499, 1981

- 39) Chaitman, B. R. and Hanson, J. S. : Comparative sensitivity and specificity of exercise electrocardiographic lead systems. *Am. J. Cardiol.* 47 : 1335—1349, 1981
- 40) Iskandrian, A. S. and Segal, B. L. : Value of exercise thallium-201 imaging in patients with diagnostic and nondiagnostic exercise electrocardiograms. *Am. J. Cardiol.* 48 : 233—238, 1981