

学 位 論 文 題 名

慢性心疾患患者における骨格筋の
運動時エネルギー代謝と運動能

— ^{31}P — 磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて —

学位論文内容の要旨

【はじめに】

慢性心不全では、代償期には筋肉運動に際し、骨格筋の血流は保たれており、血流によらない内因性の筋代謝効率の低下が運動耐容能に影響している可能性が示唆されている。高磁場 MR 装置では、生体内の生化学的情報を非侵襲的かつ経時的に測定する磁気共鳴スペクトロスコピー（Magnetic Resonance Spectroscopy : MRS）が可能である。MRS を応用したこの分野の研究は、主に前腕で行われており、心不全患者では運動時骨格筋エネルギー代謝効率と最大仕事率の低下が報告されている。しかし、全身の運動耐容能を考えると、下肢の方が直接関係がある。また、筋肉量は最大仕事率に大きく関係してくると思われる。そこで、本研究の目的は、心疾患で上下肢の骨格筋エネルギー代謝に相違があるかどうかという点と、筋肉量が運動耐容能にどのように関係しているかを検討することである。

【対 象】

慢性心疾患患者10名（C群）と性、年齢、身長および体重に有意差を認めない正常者11名（N群）。心疾患患者は、ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類では、Ⅱ度（6名）とⅢ度（4名）であり、下腿の浮腫、肺野のラ音を認めず、非代償期の心不全は含まなかった。その内訳は、弁膜症5名、陳旧性心筋梗塞2名、拡張型心筋症2名、非閉塞性肥大型心筋症1名であった。

【方 法】

(1) 全身運動耐容能の指標として下肢坐位エルゴメーターによる最大酸素摂取量（peak $\dot{V}\text{O}_2$ ）の測定。ramp 負荷法により自覚的最大の運動を行い breath by breath 法による呼気ガス分析器

を用いて測定した。

(2)³¹P-MRS。1) 前腕および下腿の最大屈筋断面積 (Muscle Cross-sectional Area : MCA) の測定。臨床用 MR 装置 (MAGNETOM1.5T, Siemens 社製) を使用し、スピネコー法により右側前腕と下腿の体軸多断面像を幅10mmで撮像し、各々の MCA を測定した。2) ³¹P-MRS 測定。前腕および下腿とも仰臥位をとり、前腕屈筋運動の場合には、表面コイル (直径80mm) を右前腕屈側に固定し、下腿屈筋運動の場合にはヒラメ筋に接して同コイルを置き、手関節の屈曲運動と足の底屈運動を個々に行った。ともに安静時の MRS を測定した後、MCA から、かける重りの重さを決定し、初期負荷量は 1 J/cm² とし、2 分目以降は増分を毎分 1 J/cm² となるように多段階漸増負荷を行い、自覚的に 1 分間続けることが可能な最大値を最大仕事率 (J/cm²/min) とした。運動中 1 分毎に MRS を測定した。測定条件は繰り返し時間 2.5 秒、加算回数 16 回であり、1 回の測定に約 40 秒要した。得られた無機磷 (Pi) とクレアチン磷酸 (PCr) のスペクトルより各々の面積とピークを求め、PCr は標準化して PCr / (PCr + Pi) とした。Pi と PCr の化学シフトの差より以下の式に代入して細胞内 pH を算出した。
細胞内 pH = 6.75 + log [(δ - 3.27) / (5.69 - δ)], δ (ppm) = Pi - PCr。

【結 果】

(1) 下肢エルゴメーターによる最大仕事率 (watt), peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min) は各々次の通りで、C 群が有意に小さかった (153.5 ± 39.1 vs 100 ± 16.9*, 30.9 ± 6.2 vs 18.0 ± 2.8*, mean ± SD, *; p < 0.01, N 群 vs C 群)。安静時 → 最大運動時の心拍数 (bpm) は N 群; 68 ± 9 → 161 ± 18, C 群; 76 ± 13 → 161 ± 31 であり、両群間に有意差を認めなかった。

(2)³¹P-MRS の結果。1) 前腕および下肢の MCA は両群において有意差がなかった (前腕; 12.8 ± 3.8 vs 15.4 ± 2.4, 下腿; 41.5 ± 8.2 vs 39.8 ± 4.0, cm², NS, N 群 vs C 群)。2) 細胞内 pH と PCr / (PCr + Pi) の経時的变化をみると、前腕と下腿の比較では、PCr は同一群内では差を認めなかったが、細胞内 pH は前腕で低下が大きかった。N 群と C 群との比較ではいずれの指標も前腕、下腿ともに C 群で低下が大きかった。しかし、MCA 当たりの最大仕事率 (J/cm²/min) は前腕、下腿ともに N 群と C 群の間に有意差はなく (前腕; 6.6 ± 1.2 vs 5.6 ± 1.1, 下腿; 7.3 ± 0.8 vs 6.5 ± 1.0, NS, N 群 vs C 群), 絶対最大仕事率 (J/min) は筋断面積に比例した (相関係数は前腕; r = 0.773, p < 0.001, 下腿; r = 0.731, p < 0.001)。

【考 察】

今回、前腕において下腿より、嫌気性代謝が早期に始まっていたと考えられ、これは体重を支えない筋群である前腕と、体重を支え移動させる筋群である下腿とでは、遅筋線維と速筋線維の比率が元来異なることに加え、日常から下腿では比較的トレーニングされた状態におかれ、ミトコンドリア密度や好氣的代謝に関わる酸化系酵素の増加があることが考えられた。しかし、PCrの変化が、同じ群内では両者に有意差がなかったのは、前腕と下腿ではエネルギー産生の drive には差がなかったことを示すと考えられる。また、N群と比較してC群でのPCr低下の傾向は、前腕、下腿ともにみられ、慢性心不全状態が全身の筋肉内ミトコンドリアに影響を及ぼしていることが示唆された。さらに、MCA 当たりの負荷中の pH や PCr などに差があるにも関わらず、最大仕事率 ($J/cm^2/min$) には差がなかった。これは、PCr の減少、Pi の増加から推測されるように、エネルギー産生の drive としての ADP が C 群でより増加しており、このため ATP の生産も大幅には低下しなかったためと思われる。また絶対最大仕事率 (J/min) が MCA に比例していたことにより、負荷量や仕事量の評価には、筋断面積の測定が不可欠ことが示された。これまで MRS を用いた心不全患者の骨格筋運動の報告で、心疾患の最大仕事率が低下していたのは、MCA を考慮せずに同一負荷量をかけたことにより生じた過負荷の影響と推測される。今回の研究では C 群の筋自体のエネルギー代謝効率低下のデメリットは最大仕事率の面からは明らかではなかった。これは小筋群の運動では上限が筋断面積で規定されるためと考えられる。このような比較的短時間の漸増負荷法での最大仕事率は最大随意収縮 (Maximum Voluntary Contraction : MVC) に比例したものになると考えられる。これは、通常行われている漸増負荷法の問題点といえる。筋自体の実際的なエネルギー代謝の影響は、主に MCA で決定される漸増負荷法では明かでなく、亜最大負荷 (submax) での持続時間、耐久力などで発揮されるかもしれない。下肢エルゴメーターによる運動においては、MRS 時の小筋群の運動に比べはるかに多くの筋群を使用しているが、筋肉のみのモデルとして考えた場合には、MCA 当たりの負荷量とエネルギー代謝指標の変化および最大仕事率の関係は、活動している筋肉量がふえても、下肢筋全体の酸化酵素活性や組成がある程度同じで、しかも血流増加が十分追従してくるかぎり同様に成立するはずである。しかし、最大酸素摂取量などは C 群において大きく低下していた (N 群の 60% 程度)。この差は骨格筋のみを考慮したこのモデルからは説明できず、主に心臓ポンプ機能の差により決定されたと考えられた。本研究の課題としては、MCA 測定上の問題 (脂肪組織などを含む) と、負荷プロトコールに関して、筋線維の動員 (recruitment) の問題がある。

【結 語】

心疾患患者の骨格筋運動時エネルギー代謝を検討するため、下肢坐位エルゴメーターによる最大酸素摂取量と、一側の前腕と下腿屈筋運動中の ^{31}P -MRSを施行した。前腕、下腿ともに正常者より心疾患患者の方が代謝効率が低下していた。しかし、最大屈筋断面積当たりの最大仕事率には有意差がなかった。これは前腕、下腿という比較的小筋群の運動は、心臓の最大ポンプ機能以下で行われるためと考えられた。一方、下肢エルゴメーター運動は、大筋群の運動であり、心機能により両群の差が表れたと考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕
副 査 教 授 古 舘 正 徒
副 査 教 授 川 上 義 和

慢性心不全では、代償期には筋肉運動に際し、骨格筋の血流は保たれており、血流によらない内因性の筋代謝効率の低下が運動耐容能に影響している可能性が示唆されている。そこで本研究の目的は、心疾患の骨格筋エネルギー代謝を ^{31}P -磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS)により検討し、筋自体のエネルギー代謝が、全身の運動耐容能に大きく影響を与えているかを明らかにすることである。

対象は、慢性心疾患患者10名と性、年齢、身長および体重に有意差を認めない正常者11名である。心疾患群はNYHA心機能分類上、Ⅱ度(6名)とⅢ度(4名)で、非代償期の心不全は含まなかった。その内訳は、弁膜症5名、陳旧性心筋梗塞2名、拡張型心筋症2名、非閉塞性肥大型心筋症1名である。

方法。運動耐容能の評価法として、2つの検査を施行した。(1)全身運動耐容能の指標として下肢坐位自転車エルゴメーターによる酸素摂取量の測定を行った。自覚的最大の運動を行い呼気ガス分析を用いて最大酸素摂取量を測定した。(2)末梢骨格筋の検討 1) 前腕および下腿の最大屈筋断面積の測定。骨格筋運動では筋重量の影響が大きいので、臨床用MR装置(Magnetom1.5T, Siemens社製)を使用し、右側前腕と下腿の体軸多断面像より各々の最大屈筋断面積を測定した。2) 一側の前腕と下腿の屈筋運動中の ^{31}P -MRS測定。前腕および下腿とも仰臥位

をとり、前腕屈筋運動の場合には、表面コイル（直径80mm）を右前腕屈側に固定し、下腿屈筋運動の場合にはヒラメ筋に接して同コイルを置き、手関節の屈曲運動と足の底屈運動を個々に行った。ともに安静時の MRS を測定した後、最大屈筋断面積から、かける重りの重さを決定し、初期負荷量は 1 J/cm^2 とし、2 分目以降は増分を毎分 1 J/cm^2 となるように多段階漸増負荷を行い、自覚的に 1 分間続けることが可能な最大値を最大仕事率（ $\text{J/cm}^2/\text{min}$ ）とした。運動中 1 分毎に MRS を測定した。得られた無機燐（Pi）とクレアチン燐酸（PCr）のスペクトルより各々の面積とピークを求め、Pi と PCr の化学シフトの差より細胞内 pH を産出した。PCr は標準化して $\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$ とした。

結果。自転車エルゴメーターによる最大仕事率、最大酸素摂取量は各々心疾患群が有意に小さかった。すなわち、全身の運動耐容能には大きな差があった。前腕および下腿の最大屈筋断面積は両群間に有意差はなかった。細胞内 pH と $\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$ の経時的变化をみると、正常群と心疾患群との比較ではいずれの指標も下腿で心疾患群での低下が大きかった。これより、エネルギー産生のドライブとしての ADP が、心疾患群でより多く増加していることと、心疾患群でミトコンドリアの酸化酵素活性の減少などがあることが考えられた。しかし、最大屈筋断面積当たりの最大仕事率は前腕、下腿ともに正常群と心疾患群の間に有意差はなかった。すなわち、動員筋量の少ない運動では、運動耐容能に有意差がなかった。以上より、全身の運動耐容能の差には心臓のポンプ機能が大きく関与していると考えられた。

口頭発表の審査会において、古舘教授より MRS 施行時の最大運動は、自転車エルゴメーターでの最大運動と同様に評価して良いものかどうかという点について、ATP 濃度の変化についての質問がなされた。また、川上教授より同一被験者における骨格筋訓練の有無による差を検討可能かという点について、筋肉動員と血流配分の相違を検出可能かについての質問がなされた。さらに宮崎勝巳教授より、細胞内 pH 測定の誤差についての質問がなされた。これらに対し、申請者は概ね妥当な回答を行った。その後行われた古舘審査教授との試問においても、概ね妥当な回答がなされた。また、川上審査教授との試問の場において、論文内容に対しての問題点を指摘され、加筆、訂正の後、適当とされた。

本研究は、骨格筋のエネルギー代謝効率を MRS により検討し、全身運動能との関連について明かにした有意義な研究と考えられ、学位授与に値する。