

学位論文題名

Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure

(慢性心不全患者における下腿骨格筋代謝異常は、局所的トレーニングにより下腿血流とは独立して改善する)

学位論文内容の要旨

近年、慢性心不全患者に対するトレーニング効果の有用性が数多く報告され、運動療法が循環器領域における臨床の場に導入されつつある。しかし、心機能が低下している慢性心不全患者に対して全身運動によるトレーニングを施行するには、管理・プログラム作成の面で制限があると思われる。一方、たとえば片腕や片脚のみを対象として行う局所トレーニングは心負荷が軽く、慢性心不全患者でも比較的安全に施行可能であることが予想される。これまでに慢性心不全患者における局所的トレーニング効果についての検討が報告されているが、いずれも前腕を対象とした検討であり、日常生活の基本動作である姿勢保持や歩行に深く関与する下肢骨格筋を対象とした局所的トレーニング効果の基礎的な検討は行われていない。

そこで我々は慢性心不全患者における片側下腿骨格筋のトレーニング効果を、磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いて非侵襲的に検討した。

【対象と方法】

対象はNYHA分類 II～III度の慢性心不全患者7例(男性6例、女性1例、平均年齢 56.9 ± 5.6 才)。

トレーニング期、非トレーニング期を任意に8週間ずつ設けた二重交叉試験を施行した。トレーニング内容は右下腿屈筋群の底屈運動であり、40回/分の頻度で1セット6分間、1日4回施行させた。このトレーニングのために右足関節底屈運動用の器具を作成した。

トレーニング期、非トレーニング期で以下の項目を検討した。

- ① ^{31}P -MRSを用いて測定した右下腿筋の骨格筋代謝(クレアチンリン酸、細胞内pH)。
- ②プレチスモグラフィーを用いて測定した右下腿血流量。
- ③自覚的疲労度の指標として評価したnew Borg指数。
- ④MRIで測定した右下腿筋断面積。
- ⑤ロードセルを用いて測定した右下腿筋力。
- ⑥全身運動時の最高酸素摂取量、嫌気性代謝閾値。
- ⑦神経体液性因子(血漿中ドーパミン、血漿中ノルアドレナリン、血漿中アドレナリン、血漿レニン活性、血漿心房性利尿ペプチド)。

①、②は右足関節底屈運動を2つのプロトコールで施行した際に測定した。すなわち、(1)漸増負荷試験；筋断面積当たり $1\text{J}/\text{分}$ の負荷を漸増して40回/分の頻度で症候限界性にて施行、(2)定常負荷試験；先に示した漸増負荷試験で施行し得た最大負荷量の70%相当の

負荷量を用いて40回／分の頻度で6分間施行。負荷強度は、(1)漸増負荷試験ではトレーニング期・非トレーニング期毎に下腿筋断面積補正を行い、(2)定常負荷試験ではトレーニング期・非トレーニング期毎の筋断面積補正は施行せず、トレーニング期と非トレーニング期で同じ強度を用いた。なお、クレアチン燐酸は標準化クレアチン燐酸PCr/(PCr+Pi)として測定した。③は①、②と同様のプロトコールで施行した右足関節底屈運動終了直前の下腿筋の自覚的疲労度として評価した。⑥は坐位自転車エルゴメーターを用い、ramp負荷を施行した際に呼気ガス分析法で求めた。

トレーニング期または非トレーニング期に振り分ける前にベースラインとして①、⑥を測定した。

【結果】

全身運動における最高酸素摂取量は $24.1 \pm 1.6 \text{ ml/kg/min}$ 、嫌気性代謝閾値は $16.4 \pm 1.3 \text{ ml/kg/min}$ であった。①下腿骨格筋代謝(1)漸増負荷試験；トレーニング期では細胞内pHは高値を示す傾向にあった($p < 0.10$, repeated measures ANOVA)。標準化クレアチン燐酸はトレーニング期・非トレーニング期で有意な変化を認めなかった。(2)定常負荷試験；標準化クレアチン燐酸の低下は、トレーニング期で有意に減少した($p < 0.05$ repeated measures ANOVA)。細胞内pHもトレーニング期で有意に高値を示した($p < 0.05$ repeated measures ANOVA)。定常負荷試験では筋断面積補正を予め施行しなかったが、定常状態に達したと考えられる運動終了直前の標準化クレアチン燐酸値を筋断面積で補正したところトレーニング期と非トレーニング期で有意差を認めた(0.44 ± 0.04 vs 0.39 ± 0.05 , $p < 0.05$ by paired t test)。

②下腿血流量；漸増負荷試験、定常負荷試験ともにトレーニング期・非トレーニング期で有意な差を認めなかった。③new Borg指数；定常負荷試験ではトレーニング期でnew Borg指数は有意に低下し、自覚症状の改善が認められたが($p < 0.05$, by paired t test)、漸増負荷試験では変化はなかった。④右下腿筋断面積；トレーニング期の方が有意に大きかった(55.6 ± 2.4 vs 53.8 ± 2.6 , $p < 0.05$ by paired t test)。⑤右下腿筋力；トレーニング期と非トレーニング期で有意な差を認めなかった。⑥全身運動耐容能；最高酸素摂取量・嫌気性代謝閾値はともに有意な変化を認めなかった。⑦神経体液性因子；トレーニング期・非トレーニング期で有意な差を認めなかった。

【考察】

下腿局所運動における標準化クレアチン燐酸・細胞内pHの低下がトレーニング期では減少したことから、下腿局所トレーニングにより慢性心不全患者の骨格筋有酸素代謝能が改善したことが示された。また、局所運動中の下腿血流量にはトレーニング期・非トレーニング期で有意差を認めなかったことから、トレーニングによる骨格筋代謝能改善は血流量に依存しないと考えられた。

自覚的疲労度の指標であるnew Borg指数も局所トレーニング後に軽減し、有酸素代謝能の改善と関連していると考えられた。

本トレーニング法が心行動態に与える影響についても検討を行った。1セットの右足関節底屈運動で心拍数・血圧はともに10～20%上昇するにとどまり、心行動態に大きな影響を与えないものと考えられた。本トレーニング法では最高酸素摂取量や嫌気性代謝閾値には明らかな変化が認められなかったが、局所的トレーニングは心行動態に大きな影響を与えなかったために、全身運動耐容能の指標は変化しなかったと考えられた。

近年、慢性心不全患者を対象として自転車エルゴメーターなどを用いた運動療法が行われ、運動耐容能の改善が報告されている。しかし全身運動は心負荷が大きく、心不全患者に全身運動によるトレーニングを行う際には十分な注意が必要である。一方、我々が検討した局所的トレーニングは心行動態に大きな影響を与えないという利点を有している。日常労作の制限因子の一つである下肢疲労が局所的トレーニングにより改善することから、心機能が障害された慢性心不全患者が比較的安全にQuality of Lifeの改善・向上を獲得し得ることが示唆された。

【結語】

慢性心不全患者の下腿骨格筋において、局所的トレーニングにより有酸素代謝能が改善した。この骨格筋代謝の改善は血流量には依存していなかった。下腿局所的トレーニングは、心機能が障害されている慢性心不全患者においても安全に施行することが出来ると考えられ、心臓リハビリテーションの一方法として心不全患者のQuality of Lifeの向上に結びつく可能性があると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 北 畠 顯

副 査 教 授 真 野 行 生

学 位 論 文 題 名

Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure

(慢性心不全患者における下腿骨格筋代謝異常は、局所的トレーニングにより下腿血流とは独立して改善する)

近年、慢性心不全患者に対するトレーニング効果の有用性が報告されている。片腕や片脚のみを局所的に鍛えるトレーニング法は心負荷が軽く、心不全患者でも比較的安全に施行可能であると考えられる。これまでに心不全患者における局所トレーニング効果についての検討が行われているが、いずれも前腕を対象とした検討であり、日常生活の基本動作である姿勢保持や歩行に深く関与する下肢骨格筋を対象とした局所トレーニング効果の基礎的な検討は行われていない。本検討では慢性心不全患者における右下腿骨格筋のトレーニング効果を、磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて検討した。

対象はNYHA分類 II～III度の慢性心不全患者7例。トレーニング期、非トレーニング期を任意に8週間ずつ設けた二重交叉試験を施行した。トレーニング内容は右足関節底屈運動であり、40回/分の頻度で1セット6分間、1日4回施行させた。

トレーニング期、非トレーニング期で以下の項目を検討した。①右下腿筋の骨格筋代謝(クレアチンリン酸、細胞内pH)、②右下腿血流量、③new Borg指数、④右下腿筋断面積、⑤右下腿筋力、⑥全身運動時の最高酸素摂取量・嫌気性代謝閾値、⑦神経体液性因子。

①、②は右足関節底屈運動を2つのプロトコルで施行した際に測定した。(1)漸増負荷試験；筋断面積当たり1J/分の負荷量を漸増して40回/分の頻度で症候限界性にて施行、(2)定常負荷試験；先に示した漸増負荷試験で施行し得た最大負荷量の70%相当の負荷量を用いて40回/分の頻度で6分間施行。③は①、②と同様の右足関節底屈運動終了直前の下腿筋の自覚的疲労度として評価した。⑥は坐位自転車エルゴメーターを用い、ramp負荷を施行した際に呼気ガス分析法で求めた。

①下腿骨格筋代謝(1)漸増負荷試験；トレーニング期では細胞内pHは高値を示す傾向にあった。標準化クレアチンリン酸はトレーニング期・非トレーニング期で有意な変化を認めなかった。(2)定常負荷試験；標準化クレアチンリン酸・細胞内pHは、ともにトレーニング期で有意に高値を示した。②下腿血流量；漸増負荷試験、定常負荷試験ともにトレーニング期・非トレーニング期で有意な差を認めなかった。③new Borg指数；定常負荷試験ではトレーニング期でnew Borg指数は有意に低下し、自覚症状の改善が認められた。④右下腿筋断面積；トレーニング期の方が有意に大きかった。⑤右下腿筋力；トレーニング期と非

トレーニング期で有意な差を認めなかった。⑥全身運動耐容能；最高酸素摂取量・嫌気性代謝閾値はともに有意な変化を認めなかった。⑦神経体液性因子；トレーニング期・非トレーニング期で有意な差を認めなかった。

以上の結果から、下腿局所運動における標準化クレアチン磷酸・細胞内pHの低下がトレーニング期では減少したことから、下腿局所トレーニングにより慢性心不全患者の骨格筋有酸素代謝能が改善したことが示された。また、局所運動中の下腿血流量にはトレーニング期・非トレーニング期で有意差を認めなかったことから、トレーニングによる骨格筋代謝能改善は血流量に依存しないと考えられた。自覚的疲労度の指標であるnew Borg指数も局所トレーニング後に軽減し、有酸素代謝能の改善と関連していると考えられた。

本研究から、心血行動態に大きな影響を与えないと考えられる局所トレーニングにより心機能が障害された慢性心不全患者が比較的安全にQuality of Lifeの改善・向上を獲得し得ることが示唆された。

公開発表は約20名の聴衆の前で行われ、最初に副査の真野教授から骨格筋代謝が改善した機序について、また骨格筋代謝が健常者と心不全患者では異なる原因についての質問がなされた。また、副査の北畠教授から骨格筋血流量が骨格筋代謝に及ぼす影響について、さらに今後の心臓リハビリテーションにおける局所トレーニング法の展望についての質問がなされた。主査の宮坂教授からは運動終了後回復期における骨格筋代謝動態に関する質問があった。申請者はこれらの質問に対して、実験状況の説明を的確に行い、実験結果の解釈や臨床的意義に関しては他の論文や自己の研究を引用し、豊富な知識に基づいて妥当に回答した。

本研究は、心負荷が比較的小さい局所トレーニングにより心不全患者の骨格筋代謝異常および局所運動における自覚的疲労度が改善することを明らかにした。また、この研究で用いられた局所トレーニング法は心臓リハビリテーションの一方法として臨床面においても貢献するものと思われる。審査担当者一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判断した。