

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者の局所骨格筋代謝、
酸素動態と運動耐容能に関する研究

学位論文内容の要旨

慢性心不全患者 (以下 CHF) の運動能低下は必ずしも心血行動態のみで決まるのではなく、末梢骨格筋機能に関連するといわれている。以前より ^{31}P 磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いて CHF の末梢筋代謝異常が証明され近年では近赤外線分光法 (NIRS) を用いた CHF の骨格筋酸素化異常が報告されている。我々は CHF の骨格筋代謝と酸素動態の関係を明らかにするため、最大下定常運動後の筋内酸化ヘモグロビン (oxy-Hb) とクレアチンリン酸 (PCr) 動態を健常者と比較し、これらの末梢の指標と全身運動耐容能との関係を調べた。

方 法

[対象] 対象は CHF15 名 (年齢 58 ± 8 歳) と健常者 16 名 (年齢 49 ± 11 歳)。CHF の心駆出分画は $29 \pm 13\%$ で全員拡張型心筋症であり、8 名が NYHA ClassII、7 名が class III であった。

[全身運動] 座位自転車エルゴメーター (Lode 社、Corvial 400) を用いた 0 watt 3 分間のウォーミングアップ後、毎分 15watt ずつ漸増する ramp 負荷運動中の呼気ガス分析 (ミナト医科学社 Aeromonitor AE-280) を行い、運動中の最高酸素摂取量 (peak VO_2)、及び V-slope 法で嫌気性代謝閾値(AT)を計算した。

[局所運動] 対象は臥位にて右下腿筋を用いた足関節底屈運動を行った。予め同じ装置で測定した各被検者の 1 repetition maximum (1RM; 一回だけ持ち上げられる最大重量) の 50% を負荷量とし毎分 40 回、6 分間の底屈後、回復期 6 分間について ^{31}P -MRS と NIRS の測定を行った。また MRI で下腿の最大筋断面積を計測した。

[磁気共鳴スペクトロスコピー: ^{31}P -MRS] 測定には Bore 径 55cm、表面コイル径 80cm、1.5Tesla の MR 装置 (Magnetom H15, Siemens 社) を用いた。筋内代謝の指標 PCr は無機リン Pi との和で除し $\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$ と標準化した。PCr の低下度は (安静時 PCr—運動終了時 PCr) / 安静時 PCr で表し、筋内 pH は PCr に対する相対値で示した Pi からの化学シフトで計算した。PCr 回復速度は、回復期 PCr に一次指数回帰を行い回復時定数 τ PCr で評価した。

[近赤外分光法: NIRS] NIRS はオムロン社製 HEO100 を用い、被検者の腓腹筋内側頭にプローブを固定して運動を施行させた。oxy-Hb レベルは運動開始とともに基線から低下し、組織の酸素需要と供給のバランス部分でプラトーに達する。運動終了後の oxy-Hb 回復速度は PCr 同様、時定数 τ oxy-Hb として計算した。一週間以内に同じプロトコールで ^{31}P -MRS と NIRS の測定をそれぞれ行った。

[統計学的分析] 各測定項目は統計ソフトで処理し (Stat View-J 4.21) それぞれの平均値と標準偏差を求めた。平均値の差の有意性は対応のない t 検定で行われ、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

[全身運動] 最大心拍数、peak VO₂、AT、最大運動負荷量は CHF 群で有意に低かった。

[局所運動] CHF 群で 2 名、健常群で 1 名が運動を 6 分間継続できなかったため、統計解析から除外した。筋断面積あたりの 1RM は両群で差はなかった。

[³¹P-MRS] 安静時の筋内 PCr と pH は両群で有意差はなかったが、運動終了時はいずれの指標も CHF 群で有意に低かった。 τ PCr は CHF 群で有意に延長し、また両群を含んだ場合 τ PCr は AT と有意に相関していた ($R=0.54$, $p<0.01$)。

[NIRS] τ oxy-Hb は CHF 群で有意に大きく、両群を含むと τ oxy-Hb は AT と有意に相関していた ($R=0.70$, $p<0.01$)。

[³¹P-MRS と NIRS の比較] τ PCr と τ oxy-Hb は健常群では近似していたが、CHF 群では τ PCr が τ oxy-Hb よりも有意に延長していた。さらに、CHF 群と健常群の間の τ PCr の差は τ oxy-Hb のそれよりも有意に大きかった。

討 議

以前我々は metabolic freeze 法と ³¹P-MRS を用いて全身運動の終点と骨格筋代謝の限界がほぼ一致し、骨格筋代謝能が運動耐容能を規定する重要な因子であることを報告した。今回の実験では、CHF 群の PCr 再合成および筋内ヘモグロビン (Hb) 再飽和速度は健常群より有意に遅延していた。PCr 回復速度は骨格筋の有酸素代謝能力をあらわしているといわれ、これが CHF の全身運動耐容能低下に関与していることが示唆される。また健常群では τ PCr と τ oxy-Hb が近似し、Hb 再飽和速度が PCr 再合成速度に合致していることが推測された。一方 CHF 群の τ PCr は τ oxy-Hb よりも有意に遅延しており Hb 再飽和速度は PCr 再合成からみた筋内代謝回復速度の主要な決定要因ではない、つまり CHF 群の骨格筋の代謝回復遅延は酸素の運搬能力よりもむしろ、酸素利用能低下によるところが大きい可能性がある。Hb 再飽和速度は骨格筋内の酸素化血流と骨格筋の酸素取り込みで決まるといわれる。CHF 群では骨格筋の運動後の酸素取り込み (酸素負債) が加速され、そのため Hb 再飽和速度が遅延すると考えられる。また、oxy-Hb 回復遅延のもうひとつの理由として、運動後の筋内酸素化血流の低下があげられる。小筋群の運動中の骨格筋血流は CHF 群であっても正常に保たれるといわれているが、過去の報告での血流測定は静脈閉塞型プレチスモグラフィや静脈内カテーテルを用いており、非運動筋の血流も含めているかもしれない。それに対し NIRS は運動に関わる局所筋血流のみを評価できると思われ CHF 群では運動筋血流が選択的に不足していた可能性も示唆される。

臨床適応

今回の実験結果から、CHF の骨格筋代謝と酸素運搬能は末梢機能における 2 つの重要な因子であることが示唆され、³¹P-MRS と NIRS の双方を個別に評価することにより各患者の運動耐容能低下が主に骨格筋代謝の異常によるのか、運動筋の酸素供給能低下によるのかを区別可能かもしれない。我々は以前、CHF でも心負荷が軽く安全な局所トレーニング実験を施行し、トレーニング後に骨格筋の運動時酸素代謝能力や自覚的疲労度の改善を認めた。今後 ³¹P-MRS と NIRS の組み合わせにより、個々の患者の病態に則して骨格筋代謝能力、また酸素運搬能を改善するような治療を効率良く選択し、運動耐容能改善に役立てることができるかもしれない。

まとめ

我々は慢性心不全患者の運動耐容能低下の原因を検討するため局所骨格筋機能について検討した。まず metabolic freeze 法と ³¹P-MRS を用いて骨格筋代謝能力が運動耐容能を規定する重要な因子であることを示し、また、慢性心不全患者の局所トレーニング実験では骨格筋の有酸素代謝能力、自覚的疲労度の改善を認めた。今回の実験では、心不全群の運動後 PCr 再合成と Hb 再飽和の遅延が証明され、さらに oxy-Hb 回復は PCr 再合成の唯一の律速因子ではないことが示唆された。つまり慢性心不全患者の骨格筋代謝回復は骨格筋への酸素運搬能よりもむしろ酸素利用能に依存しているのかもしれない。今後は慢性心不全患者の運動耐容能改善のために ³¹P-MRS と NIRS を用いた局所骨格筋の評価によりトレーニング、内科的治療などの選択と評価が効率よくできる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 北 畠 顕

副 査 教 授 眞 野 行 生

副 査 教 授 宮 坂 和 男

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者の局所骨格筋代謝、 酸素動態と運動耐容能に関する研究

慢性心不全患者（以下 CHF）の運動能低下は必ずしも心行動態のみではなく、末梢骨格筋機能にも規定されるといわれている。我々は CHF の骨格筋代謝と酸素動態の関係を明らかにするため、最大下定常運動後のクレアチンリン酸（PCr）動態と筋内酸化ヘモグロビン（oxy-Hb）を測定し、全身運動耐容能との関係を調べた。対象は CHF15 名（NYHA ClassII-III の拡張型心筋症、 58 ± 8 歳）と健常者 16 名（ 49 ± 11 歳）。座位自転車エルゴメーターを用いた毎分 15watt の漸増負荷運動中の最高酸素摂取量（peak VO_2 ）、及び嫌気性代謝閾値(AT)を計算し、全身運動耐容能の指標とした。被検者は臥位にて右下腿筋を用いた足関節底屈運動を行った。各被検者における最大随意筋力の 50%を負荷量とし、毎分 40 回 6 分間の運動後、回復期 6 分間について、磁気共鳴スペクトロスコピー（ ^31P -MRS）と近赤外分光計（NIRS）での評価を行った。 ^31P -MRS には Bore 径 55cm、表面コイル径 80cm、1.5Tesla の MR 装置を用い、骨格筋代謝を測定した。筋内代謝の指標 PCr は無機燐 Pi との和で除し $\text{PCr}/(\text{PCr}+\text{Pi})$ と標準化した。筋内 pH は PCr に対する相対値で示した Pi からの化学シフトで計算した。PCr 回復速度は、回復期 PCr に一次指数回帰を行い回復時定数 τPCr で評価した。NIRS は二波長の近赤外線を用いたポータブル酸素モニターを使用し、被検者の腓腹筋内側頭にプローブを固定して運動を施行させた。oxy-Hb レベルは組織の酸素需要と供給のバランスで決定され、運動開始とともに基線から低下する。運動後は酸素供給の相対的増加に伴い oxy-Hb が回復し、その速度を PCr 同様、時定数 $\tau \text{oxy-Hb}$ として計算し評価した。各測定項目は統計ソフトで処理し（Stat View-J 4.21）それぞれの平均値と標準偏差を求めた。平均値の差の有意性は対応のない t 検定で行われ、 $p < 0.05$ を有意とした。自転車運動中の最大心拍数、peak VO_2 、AT、最大運動負荷量は CHF 群で有意に低かった。また、局所運動では CHF 群で 2 名、健常群で 1 名が運動を 6 分間継続できず、統計解析から除外した。筋断面積あたりの最大随意筋力は両群で差はなかった。運動終了時の

筋内 PCr と pH は CHF 群で有意に低く、 τ PCr は CHF 群で有意に延長し、また両群を含んだ場合 τ PCr は AT と有意に相関していた ($r=-0.54$, $p<0.01$)。 τ oxy-Hb は CHF 群で有意に大きく、両群を含むと τ oxy-Hb は AT と有意に相関していた ($r=-0.70$, $p<0.01$)。 τ PCr と τ oxy-Hb は健常群では近似していたが、CHF 群では τ PCr が τ oxy-Hb よりも有意に延長していた。さらに、CHF 群と健常群との間の τ PCr の差は τ oxy-Hb のそれよりも有意に大きかった。以前我々は metabolic freeze 法と ^{31}P -MRS を用いて全身運動の終点と骨格筋代謝の限界がほぼ一致し、骨格筋代謝能が運動耐容能を規定する重要な因子であることを報告した。今回の実験では、骨格筋の有酸素代謝能力を表す PCr 再合成、および酸素供給能を表す筋内ヘモグロビン (Hb) 再飽和は CHF 群で有意に遅延しており、いずれも全身運動耐容能低下に関与していることが示唆された。健常群では Hb 再飽和速度が PCr 再合成速度に合致していると推測されたが、CHF 群の τ PCr は τ oxy-Hb よりもさらに遅延しており、酸素運搬能のみが骨格筋代謝回復を遅らせる唯一の律速要素ではないことが推定された。また、我々は以前、慢性心不全患者で局所トレーニング後に骨格筋の運動時酸素代謝能力や自覚的疲労度が改善することを報告した。今回の結果から、 τ PCr と τ oxy-Hb を個別に評価することにより各患者の運動耐容能低下が主に骨格筋代謝の異常によるのか、運動筋の供給能低下によるのかを区別し、個々の患者の病態に則して局所トレーニング、内科的治療などの治療を効率良く選択し、運動耐容能改善に役立てることができる可能性がある。

この論文は、慢性心不全患者の局所骨格筋機能を詳細に検討した研究として評価され、審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。