

学位論文題名

Skeletal Muscle Metabolism Limits Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure

(慢性心不全患者の運動能力は骨格筋代謝に制限される)

学位論文内容の要旨

【背景】慢性心不全患者は運動耐容能が低下している。その原因は、心ポンプ機能低下や肺内血圧上昇などが原因と考えられてきた。しかし、心機能（左室駆出率、心拍出量）は運動耐容能と相関しないこと、経口血管拡張薬あるいは強心剤静脈内投与にて心機能を改善し安静及び運動時の心拍出量を増加しても運動耐容能の改善がないこと、運動中の肺静脈圧の上昇の程度と運動耐容能低下、息切れの程度には関連がないことなどが報告され、心機能以外の因子が注目された。近年、筋生検や磁気共鳴法により慢性心不全患者の骨格筋代謝に異常があることが証明され、これが運動耐容能低下の主因であることが示唆されたが、全身運動中の骨格筋代謝を正確に測定することが困難なため、実際に運動耐容能を制限しているかどうかは不明であった。また、慢性心不全患者の最大運動時における血中乳酸蓄積が健常人より低いことが知られている。

【目的】我々は、運動筋を阻血することにより骨格筋代謝を短時間停止させる Metabolic freeze 法と磁気共鳴法との組み合わせにより慢性心不全患者の最大運動時の骨格筋代謝を測定し、骨格筋代謝が運動限界に関与しているかどうかを検討した。

【方法】対象：慢性心不全患者 12 人（拡張型心筋症 12 人、 $EF=0.23\pm0.10$ ）、健常人 7 人。

運動耐容能、血中乳酸値の測定：RAMP 負荷による自転車エルゴメーターを用いた。呼気ガス分析（ミナト社製、Aeromonitor AE-280）にて最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値を測定した。十分に加温した左側の手背静脈から運動中、後 2 分おきに採血を行い、乳酸値を測定した。

磁気共鳴スペクトロスコピー (31P MRS)：MR 装置は、1.5-tesla 超伝導コイル、直径 80-mm の 31P 表面コイルを用いた。測定条件は、 $TR=2000$ ms、 $TD=200$ ms、Pulse Width=500 μ s、AC=16、Measurement Time=35 sec である。Phosphocreatine (PCr) は以下の式で標準化した： $[PCr]/([PCr]+[Pi])$ 、Pi: inorganic phosphate。筋内 pH は PCr と Pi の化学シフトの差から求めた： $pH=6.75+\log[(\sigma-3.27)/(5.69-\sigma)]$

Metabolic freeze 法について：これは運動筋を運動中止と同時に瞬間的に完全阻血することにより少なくとも 6 分間、運動終点における骨格筋代謝（PCr と筋内 pH の値）を維持することができるというもので、1976 年に Sweden の Harris らによって報告された方法である。この方法を応用し、全身最大運動時の骨格筋代謝を測定した。

最大運動時骨格筋代謝の測定：MR装置外で坐位自転車エルゴメーターを用いた ramp 負荷を行い、最大運動到達時に運動中止と同時に大腿上部にあらかじめ装着したカフを瞬時に膨らませ（250mmHg）大腿四頭筋を阻血した。その後速やかに MR 装置内へ搬送し、 ^{31}P -MRS にて大腿四頭筋の代謝を測定した。

全身運動における骨格筋代謝能力は酸素摂取量の増加に対する PCr の分解速度で評価した。

局所運動における骨格筋代謝能力の測定：慢性心不全患者における骨格筋代謝機能を調べるため、血流の影響を受けにくい一側の下腿三頭筋の運動中の骨格筋代謝を ^{31}P -MRS にて測定した。筋断面積により補正した漸増負荷に対する PCr の分解速度を代謝機能の指標とした。

【結果】運動耐容能：最大酸素摂取量（心不全； 20.2 ± 3.0 vs 健常人； 31.8 ± 3.7 mL/min/kg, $p < 0.0001$ ）、嫌気性代謝閾値（心不全； 14.3 ± 2.4 vs 健常人； 22.3 ± 2.5 mL/min/kg, $p < 0.0001$ ）は、慢性心不全患者で有意に低く、著明な運動耐容能の低下を示した。従来との報告と同じく、最大運動時の血中乳酸値は慢性心不全患者で有意に低値であった（心不全； 3.08 ± 1.36 vs 健常人； 4.83 ± 1.57 mmol/L, $p < 0.05$ ）。

最大運動時の骨格筋代謝：両群とも PCr が著明に枯渇していた（心不全； 12.5 ± 0.04 vs 健常人； $12.3 \pm 0.07\%$ of initial level）。筋内 pH は両群において著明に低下していたが、慢性心不全群でより低値であった（心不全； 6.37 ± 0.12 vs 健常人； 6.49 ± 0.10 , $p < 0.05$ ）。この結果は、血中乳酸の結果と乖離していた。

酸素摂取量の増加に対する PCr の分解速度は、慢性心不全患者において有意に大きく（心不全； -0.0069 ± 0.0014 vs 健常人； -0.0044 ± 0.0007 W^{-1} , $p < 0.001$ ）、その値は最大酸素摂取量と有意に相関しており（ $r = 0.83$, $p < 0.001$ ）、全身運動において骨格筋代謝が運動限界に影響していることが示唆された。

局所運動における骨格筋代謝能力：漸増負荷量に対する PCr 分解速度は、慢性心不全患者で有意に大きく（心不全； -0.067 ± 0.011 vs 健常人； -0.051 ± 0.005 J^{-1} , $p < 0.001$ ）、有酸素代謝が障害されていることを示す。これまで実験的に、一側の下腿や前腕の運動では慢性心不全患者においても血流が正常に保たれることが証明されている。従って、このような運動中においても骨格筋代謝に異常を来すことは、その異常が心機能低下による血流障害とは独立した内因性の問題であることを示す。

さらにこの代謝能力の指標は、全身運動におけるそれに密に相関して（ $r = 0.76$, $p < 0.01$ ）おり、内因性の骨格筋代謝異常が全身運動における代謝能力を規定していることが示唆される。

【討議、結論】慢性心不全患者、健常者ともに、血中乳酸蓄積の程度によらず、最大全身運動時に大腿四頭筋の PCr が著明に枯渇し、pH も生理的限界まで低下していた。これは、全身運動の終点と骨格筋代謝の限界がほぼ一致していたことを意味する。さらに運動量に対する PCr 減少の速度は、運動耐容能と相関していた。より低い負荷量で骨格筋代謝が限界に至ることが、慢性心不全患者の運動耐容能低下の主因であると考えられる。一方、局所運動により評価した骨格筋代謝能力は全身運動中の骨格筋代謝に反映されていた。骨格筋代謝能力は、運動耐容能を規定する重要な因子であることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 眞 野 行 生

副 査 教 授 北 畠 顕

学 位 論 文 題 名

Skeletal Muscle Metabolism Limits Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure

(慢性心不全患者の運動能力は骨格筋代謝に制限される)

慢性心不全患者の主要な症状は運動耐容能の低下である。従来、心ポンプ機能低下や肺内血圧上昇が運動耐容能低下の原因と考えられてきた。しかし、心機能は運動耐容能と相関しないこと、血管拡張薬あるいは強心薬により心機能および肺循環を改善しても運動耐容能の改善がないことなどが報告され、心肺機能以外の因子が注目された。近年、骨格筋生検を用いた研究により慢性心不全患者では有酸素代謝酵素およびミトコンドリアが減少し、また筋線維型の変化が生じていることが報告された。また、磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) により慢性心不全患者の骨格筋代謝に内因性の異常があることが証明され、これらが運動耐容能低下の主因であることが示唆された。しかし、全身運動中の骨格筋代謝を正確に測定することが困難なため、実際に骨格筋代謝が運動耐容能を制限しているかどうかは不明であった。また、慢性心不全患者の最大運動時における血中乳酸蓄積は健常人より低いことが知られていた。本研究の目的は、全身運動中の骨格筋代謝を測定し、骨格筋代謝が慢性心不全患者の運動能力、運動限界に関与しているか、内因性の骨格筋代謝特性が全身運動に影響しているかを調べ、また従来骨格筋代謝の間接的指標とされてきた血中乳酸と骨格筋 pH との関係を検討することである。対象は、慢性心不全患者 12 人、健常人 7 人である。全身運動は自転車エルゴメターにて行われ、運動耐容能は呼気ガス分析による最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値にて評価された。また、手背静脈からの採血により血中乳酸値が測定された。全身運動時の骨格筋代謝は Metabolic freeze 法 (運動筋の瞬間的な阻血により代謝を短時間停止させる) と ^{31}P -MRS の組み合わせで測定された。また血流の影響を受けにくい一側の下腿三頭筋局所運動を行い、内因性の代謝特性を評価している。

最大負荷量、最大酸素摂取量、嫌気性代謝閾値は、慢性心不全患者で有意に

低く、運動耐容能は著明に低下していた。最大全身運動時に慢性心不全患者の筋内クレアチン燐酸および筋内 pH は著明に低下し、骨格筋代謝は生理的限界に達していた。より低い負荷量で骨格筋代謝が限界に至ることが、慢性心不全患者の運動耐容能低下の主因であると考えられた。従来報告と同様に最大運動時の血中乳酸蓄積は慢性心不全患者にて軽度であったが、それと乖離して筋内 pH は慢性心不全患者にてより大きく低下していた。局所運動により評価した内因性の骨格筋代謝特性は全身運動時の骨格筋代謝に反映され、最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値と密に関連していた。骨格筋代謝は、慢性心不全患者の運動耐容能を規定する重要な因子であることが証明された。

口頭発表に際し、眞野教授から骨格筋代謝特性と心不全重症度の関係、筋線維組成が異なる他の筋における骨格筋代謝異常についての質問がなされた。宮坂教授から心肺機能と運動耐容能が相関しない理由、骨格筋代謝異常の成因、血中乳酸と骨格筋 pH が乖離する理由についての質問がなされた。北畠教授から骨格筋代謝異常と心不全罹病期間の関係、骨格筋代謝異常の治療方法、運動療法の問題点についての質問がなされた。申請者は、骨格筋代謝特性と心不全重症度、心不全罹病期間に関する報告、上肢筋を検討した研究報告、骨格筋代謝異常の種々の機序に関する研究報告、骨格筋代謝異常の治療法としての運動療法と薬物療法についての報告、運動療法の適応と問題点に関する報告と自らのデータを引用し、妥当な回答を行った。

本研究は慢性心不全患者の運動耐容能低下の原因として骨格筋機能の異常が深く関わっているという新しい考えをはじめて臨床的に証明した。また近年さかんに行われつつある慢性心不全に対する運動療法の科学的根拠の一つを示したと思われる。本研究は慢性心不全患者における治療効果の評価などに応用されることが期待される。

審査員一同は、これらの慢性心不全患者の運動耐容能低下の機序に関する研究成果を高く評価し、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定した。