

学 位 論 文 題 名

Myocardial high-energy phosphate metabolism in patients
with stable chronic dilated cardiomyopathy under
a dobutamine-induced prolonged mild work load.

(ドブタミンを用いた軽度持続的心負荷時における
慢性拡張型心筋症の心筋高エネルギーリン酸代謝)

学位論文内容の要旨

【背景】慢性心不全患者では心筋エネルギー代謝と心機能低下が関連していることが知られている。磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いた研究によると心筋クレアチン燐酸(PCr) とATPの比 ($[\text{PCr}] / [\text{ATP}]$) が慢性心不全患者では低下しており、予後とも相関がある。一方 $[\text{PCr}] / [\text{ATP}]$ はエネルギー予備能の指標と考えられ、心負荷によりエネルギー需要が増加、または供給が相対的に低下すれば、この比も低下しエネルギー枯渇から心不全に陥るであろう。しかし、安定期の慢性心不全患者は日常労作という心負荷を絶えず受けながら安定を保っており、高度心不全患者でも安定期には症候限界性の運動負荷試験にも耐えられることが知られている。

【目的】我々は、ドブタミン負荷時のPCrとATPの比を磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて測定し、比較的長時間の軽い心負荷が安定期の拡張型心筋症患者の心筋代謝に影響を与えるか否かを検討した。

【方法】対象：拡張型心筋症患者7人（平均年齢56歳、左室駆出分画 $=0.38 \pm 0.10$ ）、健常群8人。

^{31}P -MRS：測定法 ^1H と ^{31}P にチューニングした直径10cmの円形送受信兼用表面コイルを被検者の左前胸部に仰臥位で固定し心筋 ^{31}P -MRSを施行した。MR画像による位置決め用の横断像で心筋の位置を確認した後、厚さ40mmで320mm平方の領域に対して、心電図同期、繰り返し時間 $>2\text{sec}$ 、エコー時間 $=2\text{msec}$ で 8×8 分割の位相エンコードを行い、化学シフト画像法でシグナルを得た。安静時撮影後、ドブタミン負荷を行い同様に測定した。測定後ゼロフィリング法により 16×16 （一区画は $20 \times 20\text{mm}$ ）に分割したボクセルが、心筋をできるだけ多く含むように移動して、そのボクセルからのスペクトラムを用いて、PCrと β -ATPの比を計算した。尚PCr、ATPともにT1値をPCr4.18sec、

ATP1.70secとし部分飽和に対する補正を行った。

ドパミン負荷プロトコール：安静時のMRS信号を得た後5 μ g/kg/minの速度で経静脈的にドパミンを投与した。投与30分後から負荷時MRスペクトルを測定、次に10 μ g/kg/minに増加し30分後に同測定を行った。合計の負荷時間は2時間未満であった。

心エコー図法： ^{31}P -MRS施行前後一週間以内に同一プロトコールでドパミン負荷心エコーを行った。Mモード心エコー図法を用いて左室末期拡張径、左室末期収縮径、左室短縮率(%FS)、平均左室内周収縮速度(mean Vcf)を計測した。

【結果】心拍数、血圧の応答：平均心拍数はドパミン投与により健常群で 64 ± 9 、 $71 \pm 15^*$ 、 $95 \pm 30^*/\text{min}$ (mean $\pm$ SD, * ; vs 安静時、 $P < 0.05$)と増加、心筋症患者では 72 ± 15 、 75 ± 16 、 $88 \pm 15^*/\text{min}$ と増加した。平均収縮期血圧は健常群 136 ± 20 、 $146 \pm 31^*$ 、 $161 \pm 47^*\text{mmHg}$ 、心筋症患者 122 ± 15 、 144 ± 40 、 $150 \pm 30^*\text{mmHg}$ と増加した(各数値はそれぞれドパミン投与前、5 μ g/kg/min、10 μ g/kg/min投与時のもの、以下同様)。

左室末期拡張径は健常群、心筋症患者共にドパミン負荷による変化は無かった。%FSは健常群で 39 ± 7 、 $45 \pm 10^*$ 、 $49 \pm 8^*\%$ と容量依存性に増加したのに対し心筋症患者では 12 ± 3 、 $14 \pm 7^*$ 、 $14 \pm 4^*\%$ と安静時と比較し増加はするがその程度は非常に小さかった。mean Vcfも同様の傾向であった。

MRSから得たPCr/ATP比は健常群 1.7 ± 0.4 、 2.2 ± 0.6 、 1.8 ± 0.6 と負荷の初期でやや増加傾向が認められた($p = 0.09$)。一方心筋症患者では 1.5 ± 0.4 、 1.8 ± 0.6 、 1.7 ± 0.3 と安定していた。

【討議、結論】心筋症患者、健常者ともにドパミン負荷により二重積(血圧と心拍数の積)で示される外的心仕事は増加した。PCr/ATP比は安定しており、骨格筋で認められるような外的仕事の増加に伴うPCr/ATP比の低下(すなわち過負荷に伴うエネルギー予備能の低下)は両群とも認められなかった。%FS、mean Vcfに示される心筋収縮能は心筋症心筋では増加が頭打ちとなる傾向が認められた。

長時間の負荷でPCr/ATP比が安定していた理由はエネルギーの受給バランスが保たれたためと考えられる。エネルギー供給という観点からは、心筋症心筋でもエネルギー消費に見合う酸化的リン酸化が行われ、またエネルギーの需要という観点からは供給を超えない範囲で心筋仕事量の増加が制限されていた可能性があると考えられた。心筋仕事量の増加が制限される理由の一つは、慢性心不全患者群で心拍数の増加が小さいことから、 β 受容体のダウンレギュレーションが心筋症心筋で起きている可能性も推定された。

軽度であれば比較的長時間の負荷も耐容されたい今回の結果は、安定期の慢性心不全患者においても強度と時間を考慮すれば運動は可能であることを示唆している。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 川 口 秀 明

副 査 教 授 北 畠 顕

学 位 論 文 題 名

Myocardial high-energy phosphate metabolism in patients
with stable chronic dilated cardiomyopathy under
a dobutamine-induced prolonged mild work load.

(ドブタミンを用いた軽度持続的心負荷時における
慢性拡張型心筋症の心筋高エネルギーリン酸代謝)

慢性心不全患者では心筋エネルギー代謝と心機能低下が関連していることが知られている。磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いた研究によると心筋クレアチン燐酸(PCr) とATPの比 ($[\text{PCr}] / [\text{ATP}]$) が慢性心不全患者では低下しており、予後とも相関がある。一方 $[\text{PCr}] / [\text{ATP}]$ はエネルギー予備能の指標と考えられ、心負荷によりエネルギー需要が増加、または供給が相対的に低下すれば、この比も低下しエネルギー枯渇から心不全に陥ると考えられる。しかし、安定期の慢性心不全患者は日常労作という心負荷を絶えず受けながら安定を保っており、高度心不全患者でも安定期には症候限界性の運動負荷試験にも耐えられることが知られている。

申請者は安定期の拡張型心筋症患者にドブタミンを用いて、比較的長時間の軽い心負荷が拡張型心筋症患者の心筋代謝に影響を与えるか否かを検討した。方法は拡張型心筋症患者と健常者にドブタミンを5及び10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で持続的に投与し安静時、負荷時に磁気共鳴スペクトロスコピーを用いてPCr/ATP比を測定、また同一負荷での心機能を心エコー図で測定した。

心筋症患者、健常者ともにドブタミン負荷により二重積(血圧と心拍数の積)で示される外的心仕事は増加した。左室内径短縮率、左室周平均収縮速度に示される心筋収縮能は心筋症心筋では増加が頭打ちとなる傾向が認められた。PCr/ATP比は安定しており、骨格筋で認められるような外的仕事の増加に伴うPCr/ATP比の低下(すなわち過負荷に伴うエネルギー予備能の低下)は両群とも認められなかった。長時間の負荷でPCr/ATP比が安定していた理由はエネルギーの受給バランスが保たれたためと申請者は推論した。エネルギー供給という観点からは、心筋症心筋でもエネルギー消費に見合う酸化的リン酸化が行われ、またエネルギーの需要という観点からは供給を超えない範囲で心筋仕事量の増

加が制限されていた可能性がある」と申請者は考えた。心筋仕事量の増加が制限されるた理由の一つは、慢性心不全患者群で心拍数の増加が小さいことから、 β 受容体のダウンレギュレーションが心筋症心筋で起きている可能性があると申請者は推論した。心筋症患者での軽度長時間負荷と心筋高エネルギー代謝の関連を示した報告はこれが初めてであり、安定期の慢性心不全患者においても強度と時間を考慮すれば運動は可能であることを示唆した。

学位発表に際し主査からの経過説明と紹介の後、申請者はスライドを用いながら約10分にわたって学位論文内容の発表を行った。その後副査の川口教授から実際の運動とドブタミン負荷時のPCr/ATP比の相違について、NYHA心機能分類とPCr/ATP比の相関について、心筋アダプテーションが生じた理由についてまたミトコンドリア機能とアダプテーションとの関連についてまた、副査の北畠教授から、骨格筋と心筋でのエネルギー代謝の相違について、心不全患者に対する β 遮断剤と今回の研究の位置づけについて、 β 遮断剤治療と強心薬の併用の意義について、主査の宮坂教授からはスペクトロスコピー測定時のPiについて、低容量負荷でのPCr/ATP比の増加の意義について、ドブタミン負荷と日常負荷の程度比較について質問がなされた。

申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識を駆使して、誠実にかつ、概ね適切に回答し得た。

本研究から安定期の慢性心不全患者においても強度と時間を考慮すれば運動は可能であることが示された。さらに慢性心不全患者の治療において β 遮断剤の導入困難例などに、適切な用量であれば陽性変力作用のある薬剤を代謝に悪影響を与えることなく併用しうる可能性が示唆された。これらは今後の心不全治療に示唆と方向性を与えた点で高く評価される。

審査員一同は、これらの研究成果と申請者の豊富な知識ならびに科学に対する識見などをあわせ、申請者が博士(学位)を受けるに十分な資格を有するものと判定した。