

学位論文題名

拡張型心筋症患者において 骨格筋細胞内脂肪は増加している

— 骨格筋細胞内脂肪量と有酸素運動能力との関連 —

学位論文内容の要旨

【背景と目的】慢性心不全患者では運動耐容能が低下する。この低下した運動耐容能は予後と密接に関わっていることが知られ、重症度を示す最も重要な基本病態の一つとなっている。その原因は心拍出量の低下、肺機能低下、末梢因子および循環障害が関わっていると考えられ、特に骨格筋の形態・機能障害が重要な役割を果たしている。慢性心不全患者の骨格筋では、筋線維型の変化、筋力低下、筋萎縮および酸化的リン酸化障害を含むエネルギー代謝異常が示されている。我々はリンの磁気共鳴スペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いて、慢性心不全患者の全身運動および局所運動中の骨格筋エネルギー代謝を検討し、骨格筋エネルギー代謝と運動耐容能は密接に関係することを報告した。また骨格筋エネルギー代謝はミトコンドリア機能に大きく依存し、これまでの慢性心不全患者の研究では様々なミトコンドリア機能異常が示されている。

過剰な遊離脂肪酸による脂肪酸代謝障害の結果として導かれる異所性脂肪蓄積が肥満やインスリン抵抗性の病態形成に関与する可能性が指摘されており、我々はメタボリックシンドローム患者で骨格筋細胞内脂肪が蓄積し、これがインスリン抵抗性と関わっているばかりでなく、骨格筋エネルギー代謝異常や運動耐容能と密接に関わっていることを示した。骨格筋細胞内脂肪は骨格筋細胞への脂肪酸の取り込みとミトコンドリアでの脂肪酸 β 酸化のバランスによって決定され、骨格筋ミトコンドリア機能障害がある慢性心不全患者においても骨格筋細胞内脂肪が蓄積している可能性が考えられた。しかし、これまでに慢性心不全患者における骨格筋細胞内脂肪の変化やその病態生理学的意義を検討した研究はない。したがって、心不全患者を対象に 1) 骨格筋細胞内脂肪が蓄積しているか、2) 骨格筋細胞内脂肪が骨格筋エネルギー代謝異常と関係があるか、3) 骨格筋細胞内脂肪が運動耐容能低下と関係があるかを明らかにすることを本研究の目的とした。

【対象と方法】北海道大学病院循環器内科に通院中及び入院中の拡張型心筋症 (DCM) と診断された慢性心不全の男性患者 12 名及び年齢・性別を一致させた健常者 (コントロール群) 12 名を対象とした。DCM 群は左室の拡大とび慢性左室収縮能低下 (左室駆出率 40%以下) を有し、NYHA 心機能分類は I ~ III であった。全ての DCM 患者が慢性心不全に対する内服治療を受けていた。各被検者に対し、検査前日夕食後より絶食とした条件での血液検査、心エコー検査による安静時の心機能評価、プロトン MRS (^1H -MRS) による下肢骨格筋細胞内脂肪の測定、エルゴメーターを用いた連続的漸増負荷法による有酸素運動能力の評価、リン MRS (^{31}P -MRS) による骨格筋エネルギー代謝の測定を行った。

【結果】血液生化学検査の結果では脂質及び糖代謝を含めて両群間で差がなかった。心エコー検査では DCM 群で左室拡張末期径、左室収縮末期径、および左房径が有意に大きく、左室駆出率は有意に低かった。

下腿三頭筋の ^1H -MRS による下腿三頭筋の骨格筋細胞内脂肪量は DCM 群ではコントロ

ール群と比較して有意に大きかった。

エルゴメーターによる有酸素運動能力を評価したところ、自覚的運動強度および最大呼吸交換比は両群間で差がなかった。最大仕事量、最大酸素摂取量、その予測最大酸素摂取量に対する割合および嫌気性代謝閾値のいずれも DCM 群で著明に低下した。

³¹P-MRS による骨格筋エネルギー代謝の測定では両群とも運動によってクレアチンリン酸が低下し、無機リンが増加した。安静時の標準化クレアチンリン酸は両群間で差がなく、下肢底屈運動により標準化クレアチンリン酸はコントロール群と比較し DCM 群で有意に低下し、低下率も DCM 群で有意に大きかった。

有酸素運動能と局所運動中の骨格筋エネルギー代謝との関係を検討するため、クレアチンリン酸低下率と有酸素運動能の指標との相関関係を解析したところ、最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値はそれぞれクレアチンリン酸低下率と有意な負の相関関係があった。

骨格筋細胞内脂肪量と有酸素運動能力や骨格筋エネルギー代謝との関係を検討するため、骨格筋細胞内脂肪量と有酸素運動能の指標あるいはクレアチンリン酸化低下率との相関関係を解析したところ、骨格筋細胞内脂肪量は最大酸素摂取量および嫌気性代謝閾値と有意な負の相関を示し、さらにクレアチンリン酸低下率とは有意な正の相関を示した。

【考察】今回の研究で慢性心不全患者において下肢骨格筋細胞内脂肪が増加していることを初めて見出した。さらに、骨格筋細胞内脂肪量は骨格筋エネルギー代謝や運動耐容能と相関した。この結果は慢性心不全の重症度や予後に関わる運動耐容能低下がエネルギー代謝障害だけでなく脂肪酸代謝障害を含む内因性の骨格筋異常によっていることを示唆している。

骨格筋細胞内脂肪は骨格筋細胞への脂肪酸の取り込みとミトコンドリアでの脂肪酸β酸化のバランスによって決定され、糖尿病や肥満における骨格筋細胞内脂肪は過剰な遊離脂肪酸による脂肪酸代謝障害の結果として導かれる異所性脂肪蓄積と考えられる。一方、今回我々が観察した慢性心不全患者における増加した骨格筋細胞内脂肪と肥満やインスリン抵抗性を特徴付ける指標とは全く関連性がなく、慢性心不全における骨格筋細胞内脂肪蓄積は骨格筋ミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化障害が第一義的な原因と考えられる。

以前の報告で、我々は慢性心不全患者の運動耐容能と全身および局所運動中の下肢骨格筋エネルギー代謝が密接に関わっていることを示し、今回の研究でも同様の結果が再現された。運動の維持は骨格筋ミトコンドリアの酸化的リン酸化に依存し、慢性心不全患者における増加したクレアチンリン酸の低下率は骨格筋ミトコンドリアの酸化的リン酸化障害を示唆している。さらに、今回の研究で骨格筋細胞内脂肪量と骨格筋エネルギー代謝および運動耐容能が密接に関連したことを見出し、このことは運動耐容能の低下には骨格筋ミトコンドリアにおけるエネルギー産生障害だけでなく、ミトコンドリアへのエネルギー基質供給障害が重要な役割を果たしていることを示している。

最近、慢性心不全の結果としてインスリン抵抗性や糖代謝異常が出現することが報告されており、さらにインスリン抵抗性の合併は慢性心不全の運動耐容能を低下させ予後を悪化させることも報告されている。今回の研究で対象とした拡張型心筋症群ではインスリン抵抗性はなかったが、脂肪酸代謝中間産物の蓄積が骨格筋におけるインスリンシグナル伝達経路を障害することが報告されていることから、我々が観察した骨格筋細胞内脂肪の蓄積は慢性心不全における臨床的に有意なインスリン抵抗性の前段階であり、その出現に重要な因子である可能性がある。

【結論】今回の研究において、拡張型心筋症患者で下肢骨格筋細胞内脂肪が増加していることが初めて示され、さらに骨格筋細胞内脂肪量は運動耐容能および骨格筋エネルギー代謝と相関していることが示された。したがって、慢性心不全の基本病態である運動耐容能低下に脂肪酸代謝障害を含む骨格筋自体の異常が重要な役割を果たしていると考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 筒 井 裕 之

副 査 教 授 松 居 喜 郎

副 査 教 授 川 口 秀 明

学 位 論 文 題 名

拡張型心筋症患者において 骨格筋細胞内脂肪は増加している

－ 骨格筋細胞内脂肪量と有酸素運動能力との関連 －

慢性心不全での低下した運動耐容能はその予後と密接に関わっていることが知られ、重症度を示す最も重要な基本病態の一つでありその原因には様々な因子が関わっており、特に骨格筋の形態・機能障害が重要な役割を果たしている。慢性心不全患者の骨格筋では、筋線維型の変化、筋力低下、筋萎縮及び酸化的リン酸化障害を含むエネルギー代謝異常が示され、我々の先行研究で、骨格筋エネルギー代謝と運動耐容能は密接に関係することを報告した。また骨格筋エネルギー代謝はミトコンドリア機能に大きく依存し、これまでの慢性心不全患者の研究では様々なミトコンドリア機能異常が示されている。

骨格筋細胞内脂肪 (IMCL) は骨格筋細胞への脂肪酸の取り込みとミトコンドリアでの脂肪酸β酸化のバランスによって決定され、骨格筋ミトコンドリア機能障害がある慢性心不全患者においても IMCL が蓄積している可能性が考えられたが、これまで心不全患者における IMCL の変化やその病態生理学的意義を検討した研究はないため、今回心不全患者を対象に IMCL 蓄積の有無、IMCL と骨格筋エネルギー代謝異常との関係、IMCL と運動耐容能低下との関係について検討した。

動脈硬化性疾患の関与を除外するために慢性心不全の基礎心疾患は拡張型心筋症 (DCM) とし、各被検者に対し、血液検査、心エコー検査での心機能評価、プロトン MRS (¹H-MRS) による下肢骨格筋 IMCL の測定、心肺運動負荷検査による有酸素運動能力の評価、リン MRS (³¹P-MRS) による骨格筋エネルギー代謝の測定を行った。

心エコー検査では DCM 群で左室径及び左房径の拡大、左室駆出率の有意な低下が認められた。IMCL 量は DCM 群で有意に増加し、有酸素運動能力は DCM 群で著明に低下していた。³¹P-MRS による骨格筋エネルギー代謝の測定では下肢底屈運動により標準化クレアチンリン酸が DCM 群で有意に低下し、低下率も有意に大きかった。

解析結果から有酸素運動能と局所運動中の骨格筋エネルギー代謝また IMCL 蓄積量の関連性が示された。

糖尿病や肥満での IMCL は過剰な遊離脂肪酸による脂肪酸代謝障害の結果として導かれる異所性脂肪蓄積と考えられ、今回我々が観察した慢性心不全患者における増加した IMCL と肥満やインスリン抵抗性を特徴付ける指標とは全く関連性がなく、慢性心不全における IMCL 蓄積は骨格筋ミトコンドリアにおける脂肪酸β酸化障害が原因と考えられた。今回の結果から運動耐容能の低下には骨格筋ミトコンドリアにおけるエネルギー産生障害だけでなく、ミトコンドリアへのエネルギー基質供給障害が重要な役割を果たしていることが示唆された。

最近、慢性心不全の結果としてインスリン抵抗性や糖代謝異常が出現することが報告され、さらにインスリン抵抗性の合併は慢性心不全の運動耐容能を低下させ予後を悪化させることも報告されている。今回の研究で対象とした拡張型心筋症群ではインスリン抵抗性はなかったが、脂肪酸代謝中間産物の蓄積が骨格筋でのインスリンシグナル伝達経路を障害することが報告されていることから、我々が観察した IMCL の蓄積は慢性心不全における臨床的に有意なインスリン抵抗性の前段階であり、その出現に重要な因子である可能性がある。IMCL は単なるマーカーではなく、心不全における骨格筋機能障害・運動能力低下の重要な原因となっている可能性が考えられ、その役割について今後の研究が必要と考える。

口頭発表に際し、松居喜郎教授から DCM 群単独での骨格筋細胞内脂肪、運動耐容能、骨格筋エネルギー代謝に関して相関関係の有無についての質問があった。さらに安静状態のみでの骨格筋細胞内脂肪量に関しての質問がなされた。次いで川口秀明教授から骨格筋細胞内脂肪量と心不全の程度の関係、今回対象とした DCM 以外の心不全での検討の有無について、また心不全の加療に伴う骨格筋細胞内脂肪量の変化についての質問がなされた。

最後に筒井裕之教授から DCM 群での筋委縮の有無と今回の結果に与える影響についての質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果および過去の文献を引用し、適切な回答を行った。

この論文は、拡張型心筋症患者で下肢骨格筋 IMCL が増加していることを初めて示し、さらに IMCL の蓄積は運動耐容能および骨格筋エネルギー代謝と相関していることを示した。慢性心不全の重症度や予後に関わる運動耐容能低下にエネルギー代謝障害だけでなく脂肪酸代謝障害を含む内因性の骨格筋異常が重要な役割を果たしている可能性を示し、慢性心不全の運動耐容能低下のメカニズムを解明していくうえで意義のあるものと評価された。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。