

慢性心不全患者における上肢と下肢の 運動時骨格筋エネルギー代謝異常の比較

学位論文内容の要旨

【背景】慢性心不全患者では運動時にクレアチン燐酸(phosphocreatine:PCr)や pH が健常者に比べ早期に低下するなど、骨格筋代謝の異常があると指摘されてきた。慢性心不全患者の運動耐容能低下には骨格筋代謝の異常が関係すると考えられる。しかし、骨格筋代謝の異常と運動耐容能の関係は研究者によって様々に報告されている。その原因の一端は、研究対象とする骨格筋が上肢であったり、下肢であったり統一されていないためと思われる。

【目的】本研究の目的は ^{31}P を用いた磁気共鳴スペクトロスコピー- ^{31}P magnetic resonance spectroscopy (^{31}P -MRS)を用いて慢性心不全患者における上肢と下肢の骨格筋エネルギー代謝の違いを比較し、全身の運動能との関係を明らかにすることである。

【方法】心疾患群として慢性心不全患者 13 名を対象とし、正常コントロール群として健常者 11 名(健常群)を用いた。両群間の性、身長および体重に有意差はなかった。

負荷法は 15 watt (心疾患群)および 25 watt (健常群)の ramp 負荷法とし、下肢エルゴメーターによる運動負荷試験を行い最高酸素摂取量(Peak $\dot{V}O_2$)、と換気嫌気性閾値(ventilatory anaerobic threshold: AT)を求めた。

^{31}P -MRS 測定により前腕および下腿の運動時の代謝を測定した。骨格筋量の違いによる代謝の違いを補正するため、まず MRI により前腕と下腿の最大屈筋断面積 (MCA) を求めた。前腕の運動は手関節の屈曲運動により、下腿の運動は足の底屈運動により、重りを挙上させた。両運動とも MCA からかける重りの重さを決定し、初期負荷量は 1 J/cm^2 とし、2 分目以降は 1 J/min/cm^2 となるように多段階漸増負荷を行った。 ^{31}P -MRS を測定し得られた無機燐(Pi)とクレアチン燐酸(PCr)のスペクトルより各々の面積とピークの化学シフトを求めた。求めた PCr と Pi の面積より標準化した $[\text{PCr}] / ([\text{PCr}] + [\text{Pi}])$ を PCr としてあつかった。pH は化学シフトの差から以下の式より算出した。 $\text{pH} = 6.75 + \log[(\delta - 3.27) / (5.67 - \delta)]$: δ (ppm) = Pi-PCr

前腕屈筋運動および下腿屈筋運動のエネルギー代謝の能力を評価する指標として、漸増負荷量に対する PCr の減少の傾き PCr-slope (直線近似)を用いた。負荷量が増すにつれて PCr は直線的に減少するので、PCr-slope は対象骨格筋の好氣的代謝能力を反映すると考えられる。

また骨格筋の酸性化の指標として亜最大運動時(最大仕事率の 70%)の骨格筋内 pH を用いた。数値はすべて平均値±標準偏差で表示した。危険率 5%以下をもって統計学上有意とした。

【結果】座位エルゴメーターによる全身運動耐容能:最大仕事率:peak work rate(watt)(153.5

± 41 vs 101.4 ± 28 watt), peak $\dot{V}O_2$ (30.9 ± 6.5 vs 18.9 ± 4.4 mL/kg/min)および AT (21.5 ± 4.3 vs 13.8 ± 3.2 mL/kg/min)ともに心疾患群で有意に低下していた。

筋断面積 (MCA) : 前腕と下腿の MCA と peak $\dot{V}O_2$ および AT は健常群においてのみ相関した。(peak $\dot{V}O_2$ vs 前腕; $r=0.77, p<0.01$ 下腿; $r=0.73, p<0.05$, AT vs 前腕; $r=0.64, p<0.05$ 下腿; $r=0.75, p<0.01$)

健常群では前腕の MCA と下腿の MCA の間に強い相関を認めた ($r=0.92, p<0.001$) が, 心疾患群では相関はなかった。

PCr-slope : 骨格筋の代謝能力を表す PCr-slope は心不全患者で前腕・下腿とも健常者より値が小さく, 下腿では有意な低下であった (-0.060 ± 0.016 vs -0.082 ± 0.019 $p<0.05$)。前腕の PCr-slope・下腿の PCr-slope とも全身の運動耐容能を表す peak $\dot{V}O_2$ と正の相関を示した(前腕 $r=0.63, p<0.05$, 下腿 $r=0.60, p<0.05$)。全身の運動耐容能のもう一つの指標である AT とは下腿の PCr-slope のみ正相関を示し ($r=0.85, p<0.01$) , 前腕の PCr-slope とは相関しなかった。心疾患群でのみ前腕と下腿の PCr-slope は正の相関関係を認めた ($r=0.58, p<0.01$)。

運動時骨格筋 pH : 亜最大運動時 (最大仕事率の 70%) の骨格筋 pH は, 下腿では有意に心疾患群が健常群に比べ低下していたが (7.04 ± 0.005 vs 6.89 ± 0.06 $p<0.001$), 前腕では有意差はなかった。亜最大運動時の pH の低下は嫌気性代謝が早期に行われていることを意味する。

下腿の亜最大運動時の pH と peak $\dot{V}O_2$ との間には非常によい正相関を認めたが ($r=0.78, p<0.001$) , 前腕では相関しなかった ($r=0.31, p=0.14$)。また同様の結果が AT との関係でも認められた。

心疾患群, 健常群それぞれの群内で, 亜最大運動時の骨格筋 pH は前腕のほうが下腿より有意に低かった (6.78 ± 0.19 vs 7.04 ± 0.05 健常群; 6.70 ± 0.27 vs 6.89 ± 0.06 心疾患群)。

【考察】これまで慢性心不全患者の骨格筋代謝異常の研究では, 上肢あるいは下肢のどちらか一方の骨格筋のみが対象とされ, 骨格筋の代謝変化と運動耐容能の関わりに統一的な見解が得られていない原因と考えられた。この点を明らかにするために本研究では個々の心不全患者で上肢と下肢両方の骨格筋エネルギー代謝を評価した。また今回の研究において MRI によって筋断面積を測定し, その筋断面積あたりの負荷量を用いることにより骨格筋量による代謝の違いを補正した。本研究は上下肢の骨格筋代謝の差を定量的に評価した初めての研究であると考えられる。

今回の研究結果から, 健常者で運動耐容能は, 筋断面積と相関し, 心不全患者では筋断面積とは相関せず代謝能力を表す PCr-slope と相関した。また心不全患者では PCr-slope の値が小さく, 有酸素的なエネルギーの供給がすくなくすなわちエネルギー効率が悪化していた。この悪化は下肢においより顕著であった。これらの結果から慢性心不全という病態は内因的に上下肢ともに影響をあたえるが, その影響は下肢で大きいと考えた。

また亜最大運動時の骨格筋 pH は健常者, 心不全患者ともに上肢のほうが下肢より低いことも示した。これは上肢筋で下肢筋より骨格筋組成における速筋繊維 (fast-twitch type: IIb) の比率が高く嫌気性代謝が生じ易いためと思われる。このような心不全の病態とは関係しない違いもあり得られる結果を解釈するには注意が必要である。今回我々が示したように下肢から得られる指標がより強く全身運動の耐容能と相関することから, ^{31}P -MRS を用いた慢性心不全患者

の研究においては下肢骨格筋を対象とするのが妥当と考えられる。

【結語】慢性心不全患者では運動中の骨格筋有酸素代謝能力が上肢下肢ともに低下し、骨格筋代謝異常は上肢に比べ下肢で著明である。下肢における骨格筋代謝異常が特に全身運動耐容能と関係する。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕

副 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 本 間 研 一

学 位 論 文 題 名

慢性心不全患者における上肢と下肢の 運動時骨格筋エネルギー代謝異常の比較

慢性心不全患者では運動時にクレアチン燐酸(phosphocreatine:PCr)や pH が健常者に比べ早期に低下するなど、骨格筋代謝の異常があると指摘されてきた。慢性心不全患者の運動耐容能低下には骨格筋代謝の異常が関係すると考えられる。しかし、骨格筋代謝の異常と運動耐容能の関係は研究者によって様々に報告されている。その原因の一端は、研究対象とする骨格筋が上肢であったり、下肢であったり統一されていないためと思われる。本研究の目的は ^{31}P を用いた磁気共鳴スペクトロスコピー ^{31}P magnetic resonance spectroscopy (^{31}P -MRS)を用いて慢性心不全患者における上肢と下肢の骨格筋エネルギー代謝の違いを比較し、全身の運動能との関係を明らかにすることである。心疾患群として慢性心不全患者 13 名を対象とし、正常コントロール群として健常者 11 名（健常群）を用いた。両群間の性、身長および体重に有意差はなかった。負荷法は ramp 負荷法とし、座位自転車型エルゴメータによる運動負荷試験を行い最高酸素摂取量(Peak $\dot{V}\text{O}_2$)、と換気嫌気性閾値(ventilatory anaerobic threshold AT)を求めた。骨格筋のもつ代謝特性を調べるため血流の影響を受けにくい小筋群として前腕および下腿の運動時の代謝を ^{31}P -MRS 測定により測定した。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 PCr-slope と定義し好氣的代謝能力の指標とした。また骨格筋の酸性化の指標として亜最大運動時（最大仕事率の 70%）の骨格筋内 pH を用いた。

Peak $\dot{V}\text{O}_2$ 、AT は、慢性心不全患者で有意に低く、運動耐容能の低下を示した。健常者で運動耐容能は、筋断面積と相関した。骨格筋代謝に異常がない場合は運動限界は筋断面積に規定されると考えられた。

心不全患者では、座位エルゴメータで測定した全身の運動耐容能は筋断面積とは相関せ

ず、末梢骨格筋の好氣的代謝能力を表す PCr-slope と相関した。

また心不全患者では PCr-slope の値および亜最大運動時の骨格筋内 pH が小さいことから、好氣的なエネルギーの供給効率が悪化していた。一方で上肢と下肢の PCr-slope は正相関した。この結果から慢性心不全という病態は上下肢ともに影響をあたえるが、その影響は下肢でより大きいと考えた。

心不全群で骨格筋 pH と Peak $\dot{V}O_2$ 、AT の間に直接の相関関係を認めなかったが、下肢骨格筋の pH は低下しやすく変化しており運動耐容能低下の寄与因子となっていると考えた。また亜最大運動時の骨格筋 pH は健常者、心不全患者ともに上肢のほうが下肢より低かった。これは上肢筋で下肢筋より骨格筋組成における速筋繊維の比率が高く嫌氣性代謝が生じ易いためと思われる。このような心不全という病態によらない結果の存在も確認した。

上肢の骨格筋代謝の指標と運動耐容能の相関は、Peak $\dot{V}O_2$ と PCr-slope の間でわずかに心不全患者のみで認められた。座位自転車型エルゴメータでの運動耐容能測定は、下肢骨格筋の代謝の影響を強く受けるためと考えた。

結論として、慢性心不全患者では運動中の骨格筋好氣的代謝能力が上肢下肢ともに低下するものの、この異常は上肢に比べ下肢で明瞭であった。下肢における骨格筋代謝異常が特にエルゴメータで測定する全身運動耐容能と関係すると考えた。

下肢で上肢より骨格筋代謝異常が大きい原因としては、運動量低下による deconditioning が下肢で起こりやすいためであると考えた。

口頭発表に際し、宮坂教授から上肢での骨格筋代謝変化の程度、骨格筋代謝異常の成因についての質問がなされた。本間教授から ATP 低下の有無、クレアチン燐酸低下の機序、血中乳酸と骨格筋 pH の関係、上肢と下肢の骨格筋代謝の違い、骨格筋代謝異常と心不全罹病期間の関係についての質問がなされた。北畠教授から骨格筋代謝の測定法、骨格筋代謝異常の deconditioning 以外の成因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罹病期間に関する報告、異なる筋群における研究報告、骨格筋代謝異常の種々の機序に関する研究報告と自らのデータを引用し、妥当な回答を行った。

この論文は、慢性心不全患者の上肢と下肢の骨格筋代謝の相違と運動耐容能との関係を明らかにしたのものとして意義あるものと評価され、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。