

心不全患者における運動時の骨格筋エネルギー代謝

Alterations of skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure

冨田 浩*
 加藤 浩司
 三澤 利博
 高橋 秀房
 林 信太
 林 多喜王
 久津見恭典
 石崎 武志
 中井 継彦
 宮保 進

Hiroshi TADA*
 Hiroshi KATO
 Toshihiro MISAWA
 Hidefusa TAKAHASHI
 Shinta HAYASHI
 Takio HAYASHI
 Yasunori KUTSUMI
 Takeshi ISHIZAKI
 Tsuguhiko NAKAI
 Susumu MIYABO

Summary

The metabolism of the skeletal muscles during exercise and recovery was investigated using phosphocreatinine (PCr) and inorganic phosphate (Pi) in patients with chronic heart failure. PCr/Pi ratio, which is closely related to the ATP/ADP ratio, and the pH were measured by ³¹P-magnetic resonance spectroscopy (³¹P-MRS) during and after forearm exercise in 9 patients with chronic heart failure, 11 patients with chronic lung disease, and 8 normal subjects. Exercise and recovery scans were recorded every minute for 4 min.

The PCr/Pi ratio in patients was lower during the recovery period and significantly lower 3 and 4 min after exercise than in normal subjects. The pH values after exercise were lower in patients, although not significantly. The PCr/Pi ratio 4 min after exercise in patients was not correlated with parameters of cardiac function or arterial and mixed venous oxygen tension. Nutritional parameters did not vary statistically among the groups. Metabolic abnormalities may be present in the skeletal muscles of patients' group, which are not due to undernutrition, possibly as a result of exercise deconditioning and probably a shift in fiber distribution (type I ↓, type IIb ↑) and a decrease in oxidative capacity.

Key words

Chronic heart failure

³¹P-magnetic resonance spectroscopy

Skeletal muscle

Chronic lung disease

福井医科大学 第三内科

福井県吉田郡松岡町下合月 23 (〒910-11)

* (現) 国立循環器病センター 内科心臓部門

吹田市藤白台 5-7-1 (〒565)

The Third Department of Internal Medicine, Fukui Medical School, Matsuoka-cho, Fukui 910-11

* (present) Division of Cardiology, National Cardiovascular Center, Fujishirodai 5-7-1, Suita 565

Received for publication January 6, 1992; accepted December 16, 1992 (Ref. No. 38-PS85)

はじめに

慢性心不全患者には運動耐容能の低下がみられるが, その耐容能の低下は必ずしも心機能と相関しないことが知られている^{1,2)}. 近年, 慢性心不全患者の運動耐容能低下の一因として, 骨格筋のエネルギー代謝異常が注目されている³⁾. 磁気共鳴スペクトロスコピー法 (³¹P-magnetic resonance spectroscopy: ³¹P-MRS) は非侵襲的かつ経時的に高エネルギーリン酸, 細胞内 pH の変化を測定できる. 今回, 慢性心不全患者および慢性肺疾患患者の骨格筋エネルギー代謝を ³¹P-MRS を用いて調べるとともに, 心行動態および栄養状態との関連についても検討した.

対象と方法

1. 対象

対象は, 慢性心不全患者 9 例 (62.2±6.8 歳, すべて男性) で, NYHA 分類上, II 度 5 例, III 度 3 例, IV 度 1 例である. 対照として, 年齢・性を一致させた健常者 8 例 (64.5±7.1 歳), 慢性肺疾患患者 11 例 (69.3±6.0 歳) の計 3 群について検討した. 全対象に糖尿病, 浮腫, 間欠性跛行は認めなかった.

2. ³¹P-MRS 測定手技

2.0T で bore 径 30 cm の ³¹P-MRS (大塚電子製 BEM 250/80) で運動時の骨格筋エネルギー代謝を測定した. Fig. 1 に示すように, 前腕屈筋側近位部 1/3 の部位を直径 20 mm の surface coil に密着させた状態で, 1 kg の重りを 5 cm 引き上げる運動を, 1 分間に 60 回の割合で 2 分間, 引き続き 1.25 kg の重りで 2 分間行った.

総仕事量約 132.3 J = mass (1 kg or 1.25 kg) × 重力 (9.8 m/sec²) × distance (0.05 m) × 60 (times/min)

³¹P-MRS スペクトルは 2 秒間の繰り返し時間で積算回数を 30 回とした. 安静時 (Pre), 等張運動負荷時 4 分間 (E₁₋₄), 負荷後 4 分間 (R₁₋₄) のスペクトルを 1 分ごとに記録した. 細胞内 pH の変化を評価するために, pH に依存しない phosphocreati-

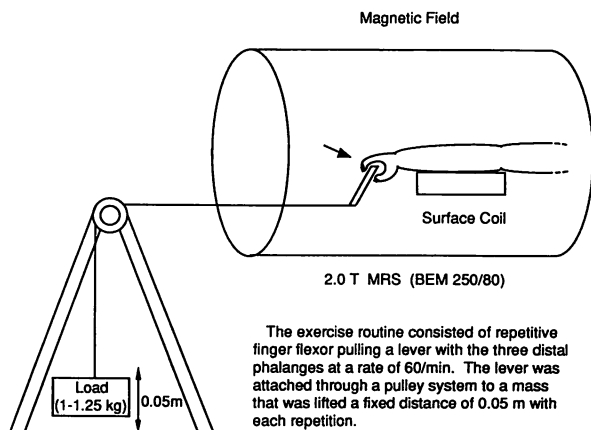


Fig. 1. Schematic representation of the exercise routine.

nine (PCr) のピークに対する pH 依存性の無機リン (Pi) のピークの化学シフト値を測定した. そして, 次式より細胞内 pH を測定した⁴⁾.

$$\text{pH} = \text{pK} - \log_{10}(\delta\text{A} - \delta\text{B}) / (\delta\text{A} - \delta\text{B})$$

$$\delta\text{A} = 3.290, \delta\text{B} = 5.805, \text{pK} = 6.90$$

* $\delta\text{A} = \text{pH}$ に依存しない PCr のピークに対する pH 依存性の Pi のピークの化学シフト値

Phosphorylation potential は細胞内のエネルギー状態を示す重要な指標であり, PCr/Pi 比は ATP/ADP 比と密接に相関し, PCr/Pi 比の減少は筋肉の酸化的リン酸化過程の障害を反映する^{5,6)}. そこで, PCr/Pi 値を安静時・運動負荷中・負荷後で経時的に測定した.

3. 心肺機能の測定

全対象にスパイロメトリーによる呼吸機能測定, 血液ガス測定, Swan-Ganz カテーテルによる心行動態を測定した. 1 秒量 (FEV_{1.0}), 1 秒率 (FEV_{1.0}%), 努力性肺活量 (FVC), 動脈および混合静脈 (肺動脈) 酸素・二酸化炭素飽和度 (Pao₂, Pvo₂, Paco₂, Pvco₂), pH, 心拍数, 平均大動脈圧, 平均肺動脈圧, 平均肺動脈楔入圧, 平均右房圧, 心係数を求めた. 左室駆出率は左室造影あるいは核医学検査で求めた.

4. 栄養状態を表すパラメーター

Body mass index (BMI; kg/m²) は体重, 身長から

算出した。上腕三頭筋部皮脂厚 (triceps skinfold thickness : TSF) は皮脂厚計で測定した。上腕筋肉周囲径 (arm muscle circumference : AMC) と creatinine height index (CHI) は Blackburn らの方法に従って計算した⁷⁾。さらに随時最大握力と surface coil 密着部の前腕筋肉周囲径 (forearm muscle circumference : FMC) も測定した。FMC は coil 密着部の前腕周囲径 (forearm circumference : FC) と同部位の皮脂厚径 (forearm skinfold thickness : FSF) から次のように計算した。

$$FMC (cm) = FC (cm) - [0.314 \times FSF (mm)]$$

また他の栄養状態の指標として⁷⁾、血清マグネシウム、クレアチニン、アルブミン、総コレステロール、ヘマトクリット、白血球数、絶対的リンパ球数、鉄を測定した。

5. 統計処理

データはすべて平均±標準偏差で示した。Bonferroni 法で検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 骨格筋エネルギー代謝

Fig. 2 に ³¹P-MRS により測定した各群の典型的なスペクトルを示す。また Table 1 に安静状態で計測した PCr, Pi, PCr/Pi 値を示す。各値は各成分の積分値で示した。各群の PCr, Pi, PCr/Pi 値に有意差はなかった。

どの群においても運動に伴い PCr は減少し Pi は増加した (Fig. 2)。また運動終了後 PCr, Pi は、運動前の値に回復する傾向を示したが、心疾患群・肺疾患群は、対照群に比べて PCr/Pi 値は運動負荷時、低値であった。さらに心疾患群・肺疾患群では負荷後の前値への回復が著明に遷延しており、負荷後 3 および 4 分での PCr/Pi 値は、対照群に比べて有意に低かった (Fig. 3)。運動負荷中の細胞内 pH には有意差は認めなかったが、負荷後の pH は心疾患群・肺疾患群では対照群に比べて低い傾向を認めた (Fig. 4)。負荷後 4 分の時点での pH は対照群 6.91±0.44、心疾患群 6.58±0.30、肺疾患群

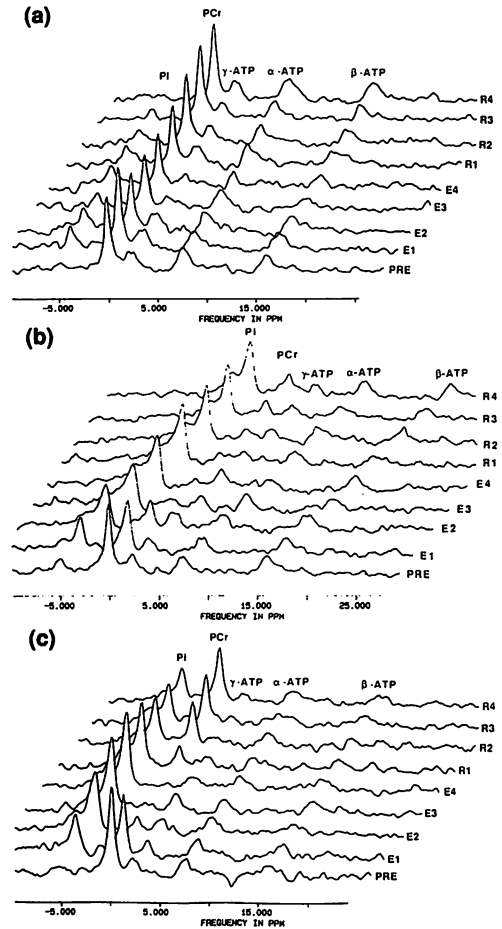


Fig. 2. Representative spectra of ³¹P-MRS obtained at rest (Pre), during exercise (E1-E4), and recovery (R1-R4) from normal subject (upper), chronic lung disease (middle), and chronic heart failure (lower) patient groups.

6.61±0.18 であった。

心疾患群と肺疾患群における運動負荷後 4 分の時点での PCr/Pi 値と、心血行動態を示す各種のパラメーター、すなわち肺動脈圧、右房圧、肺動脈楔入圧、左室駆出率、心係数、Pao₂、Pvo₂との間には、有意な相関は認めなかった。

2. 呼吸機能、血液ガスおよび心血行動態

Table 2 に安静時における呼吸機能、血液ガス、および心血行動態の結果を示す。肺疾患群では、他

Table 1. Values of PCr, Pi, and PCr/Pi under rest condition

	PCr	Pi	PCr/Pi
Control	405.5±96.2	62.8±28.3	5.81±2.03
Chronic heart failure	381.3±70.8	60.6±19.9	5.91±2.48
Chronic lung disease	351.4±68.9	58.4±21.5	6.52±2.88

mean ± SD. No significant difference among 3 groups.

群に比べて FEV₁, FEV₁%, FVC は有意に低かった。さらに, 肺疾患群では PaO₂ は有意に低く, PaCO₂ は高かった。PvO₂ は心疾患群・肺疾患群でやや低かったが, 有意差は認めなかった。心拍数, 大動脈圧に明らかな有意差は認めなかった。肺動脈圧は心疾患群でやや高く, 肺疾患群では対照群に比べて有意に高かった。左室駆出率は心疾患群で他群に比し, 有意に低かった。

3. 栄養状態を表すパラメーター

Table 3 に示すように, すべてのパラメーターで各群間に有意差は認めなかった。また随時最大握力も, 対照群 38.2±4.5 kg, 心疾患群 36.5±5.7 kg, 肺疾患群 36.2±6.0 kg と有意差は認めなかった。

考 按

今回の研究で対象とした心疾患群・肺疾患群の心不全および呼吸不全の程度は, 比較的軽度であったにもかかわらず, 運動に伴い PCr/Pi 値は対照群に比べてより速やかに減少し, その回復は著明に遷延していた。また, 運動後の pH も低い傾向を認め, 運動時の骨格筋エネルギー代謝異常が考えられた。

この運動時の骨格筋エネルギー代謝異常には, いくつかの要因が考えられる。今回の研究では, 直接的に前腕の筋肉量を測定していないが, 最大随時握力, 上腕筋肉周囲径, 前腕筋肉周囲径は各群間で有意差はなく, 筋肉量のみでこの骨格筋エネルギー代謝異常は説明できないと考えられる。また, 血流の減少による酸素供給の低下より, 骨格筋エネルギー代謝異常がみられたことも推測される。今回の研究においては, 実際に運動時の血流

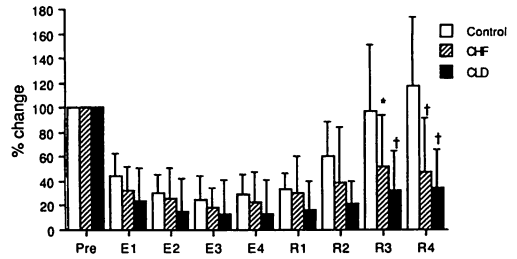


Fig. 3. Changes in PCr/Pi ratio at rest (Pre), during exercise (E₁₋₄) and recovery (R₁₋₄).

*p<0.05, †p<0.001, compared with control.

Control=normal subjects; CHF=patients with chronic heart failure; CLD=patients with chronic lung disease.

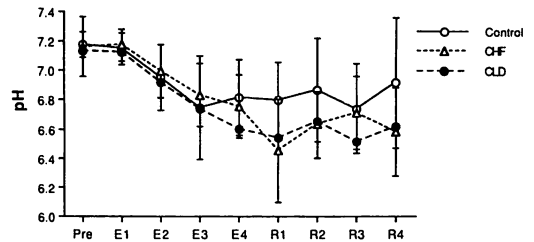


Fig. 4. Changes in pH at rest (Pre), during exercise (E₁₋₄) and recovery (R₁₋₄).

Abbreviations as in Fig. 3.

量を測定していないが, プレチスモグラフィーを用いた測定において, 立位・座位においては健常者と心不全患者において運動時の前腕の血流量に差がないことが報告されており^{8,9)}, 今回の結果は, 血流量の点からも説明できないと思われる。

以上のことから, 骨格筋自体の変化により骨格筋のエネルギー産生の障害, あるいは健常者と比べて骨格筋の収縮効率が低下していることによる可能性が極めて高いと考えられる。

心疾患患者では, 実際に骨格筋自体に変化が起こることが知られている^{3,10)}。すなわち, type I fiber (actomyosin ATPase が低く, 解糖能力は低いが, 酸化能力は高い)の構成比率の減少, および type II b fiber (ATPase活性が高く, 解糖能力は高いが酸化能力は低い)の増加が起こる。また酸化的リン酸化の過程で重要な役割を果たす酵素 (succinate dehy-

Table 2. Steady state lung function, blood gases, and hemodynamic data

		Control	CHF	CLD
Lung function				
FEV ₁	(l)	2.47±0.73	2.26±0.21	0.87±0.27
FEV ₁ %	(%)	75.0±9.1	75.4±2.0	50.0±21.7****
FVC	(l)	3.33±0.94	3.07±0.33	1.99±0.74****
	(%Pred)	100.8±26.1	79.7±28.4	62.9±28.4**
Blood gas				
pHa		7.41±0.04	7.42±0.02	7.40±0.03
Pao ₂	(mmHg)	89.3±11.5	89.5±3.6	67.8±8.4****
Paco ₂	(mmHg)	36.4±3.4	35.3±5.3	45.5±5.7****
pHv		7.38±0.02	7.39±0.03	7.38±0.03
Pvo ₂	(mmHg)	38.7±2.7	37.3±2.4	36.8±2.9
Pvco ₂	(mmHg)	40.8±3.7	40.5±5.0	49.3±8.76
Hemodynamics				
HR	(/min)	65.3±8.7	64.7±8.8	74.5±10.4
mean AoP	(mmHg)	90.3±6.8	84.9±8.5	91.0±13.6
mean PAP	(mmHg)	14.0±2.1	18.4±5.7	20.5±2.5**
mean PCWP	(mmHg)	7.4±3.2	12.3±5.1*	8.5±2.8
mean RAP	(mmHg)	4.9±2.0	8.3±4.1	6.9±2.4
CI	(l/min/m ²)	3.36±0.59	2.83±0.52	3.18±0.66
EF	(%)	77.5±8.5	55.3±24.4*	69.8±11.5

mean ± SD. *significant difference between control and CHF, **significant difference between control and CLD, ***significant difference between CHF and CLD.

FEV₁=forced expiratory volume in one second; FEV₁%=FEV₁-forced vital capacity ratio; FVC=forced vital capacity; pHa=arterial pH; Pao₂=arterial oxygen tension; Paco₂=arterial carbon dioxide tension; pHv=venous pH; Pvo₂=mixed venous oxygen tension; Pvco₂=mixed venous carbon dioxide tension; HR=heart rate; AoP=arterial pressure; PAP=pulmonary arterial pressure; PCWP=pulmonary capillary wedge pressure; RAP=right atrial pressure; CI=cardiac index; EF=ejection fraction. Other abbreviations as in Fig. 3.

dorogenase, citrate synthetase, 3 β-hydroxyacyl-CoA-dehydrogenase) が、健常者に比べて減少している。これらの骨格筋の内因性的変化により運動時に嫌気性代謝が早期に開始されることになり、運動耐容能が低下する。このような心不全の患者にみられる筋肉の生化学的および組織学的特徴は、exercise deconditioning のヒトの筋肉にみられる所見にほぼ一致していることが知られている¹⁰⁻¹⁴⁾。慢性心不全、および慢性肺疾患患者は、健常者に比べて多少なりとも、日常活動が制限されており、活発な運動をすることも少なく、exercise deconditioning の状態にあると考えられる。したがって、本研

究で心疾患群および肺疾患群にみられた運動時の骨格筋エネルギー代謝異常は exercise deconditioning による筋線維の構成、ならびに酵素活性の変化に伴うものである可能性が高い。

また、低栄養状態による内因性的骨格筋の変化も考慮しなくてはならない¹⁵⁾。慢性心不全および慢性肺疾患患者においては、その重症度が高くなるに伴い低栄養状態となっていることが考えられる。しかしながら、本研究の対象では心不全および呼吸不全の程度は比較的軽く、またすべての栄養状態を示すパラメーターは各群間で有意差はなく、低栄養状態の関与は少ないと考えられた。

Table 3. Nutritional and metabolic parameters

		Control	CHF	CLD
Body mass index	(kg/m ²)	22.5±3.2	21.3±3.0	19.6±3.3
Magnesium	(mg/dl)	2.2±3.0	2.0±0.2	2.1±0.2
Creatinine	(mg/dl)	1.0±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2
Albumin	(g/dl)	3.9±0.3	3.4±0.4	3.6±0.4
Total cholesterol	(mg/dl)	177.6±39.6	174.9±24.3	182.0±20.8
Hematocrit	(%)	41.1±1.4	37.3±4.7	39.2±4.3
White blood count	(/mm ³)	6,850±1,587	6,122±1,695	5,982±1,785
Absolute lymphocyte count	(/mm ³)	2,079±668	2,059±920	1,579±662
Iron	(μg/dl)	116.4±27.6	80.7±35.6	78.0±26.1
Creatinine height index	(mg/cm)	5.5±1.8	4.8±2.1	4.7±1.7
Triceps skinfold	(mm)	8.4±4.1	8.8±4.9	7.5±4.4
Arm muscle circumference	(cm)	24.4±1.8	23.3±2.5	21.3±2.6
Forearm muscle circumference	(cm)	21.2±1.8	22.7±2.5	20.4±1.5

mean±SD. No significant difference among the 3 groups.
Abbreviations as in Fig. 3.

心不全および慢性肺疾患患者においては健常対照者に比べて、最も有意差の顕著であった負荷後4分の時点で、PCr/Pi値とPao₂, Pvo₂ならびに心血行動態の各指標との間には有意な相関は認められなかった。このことは、ある意味で運動耐容能の低下が心機能と相関しないことの根拠になるものと考えられた。

結 論

慢性心不全ならびに慢性肺疾患患者における運動耐容能の低下には、四肢骨格筋のエネルギー代謝異常が、その一因として深く関与している。

要 約

慢性心不全患者9例と、性・年齢をマッチさせた慢性肺疾患患者11例、健常対照者8例において、³¹P-MRSを用いて、運動時の前腕骨格筋エネルギー代謝を比較検討した。

前腕を³¹P-MRS装置のコイルに密着させた状態で、安静時、等張性運動負荷時(4分間)、負荷後(4分間)の前腕屈筋群のPCr/Pi値とpHをエネルギー代謝の指標として、経時的に測定した。また

スパイロメトリーで呼吸機能、Swan-Ganzカテーテルで心血行動態を測定した。さらに各種の栄養状態を示すパラメーターも測定して、骨格筋エネルギー代謝への関与の有無についても調べた。

心不全患者、慢性肺疾患患者では、健常対照に比べて負荷中のPCr/Pi値は低く、負荷後3-4分の時点では有意に低値であった。負荷後のpHも、心不全患者、慢性肺疾患患者において、健常対照に比べて低い傾向を認めた。

心不全患者および慢性肺疾患患者における負荷後4分の時点でのPCr/Pi値と、心機能の各種指標および動脈血・肺動脈血酸素分圧の間には有意な相関は認めなかった。

栄養状態を示す各種のパラメーターも、各群で有意差はなかった。

慢性心不全ならびに呼吸器疾患患者には、四肢骨格筋自体のエネルギー代謝異常が存在し、運動耐容能の低下に深く関与している。その原因は、おそらくexercise deconditioningに伴う筋線維の構成変化(type I↓, type II b↑), ミトコンドリア酵素

(BOAC・CS)の減少によるものであろう。

文 献

- 1) Franciosa JA, Ziesche S, Wilen M: Functional capacity of patients with chronic left ventricular failure: Relationship of bicycle exercise performance to clinical and hemodynamic characterization. *Am J Med* **67**: 460-466, 1979
- 2) Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J: Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* **55**: 1037-1042, 1985
- 3) Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR: Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* **81**: 518-527, 1990
- 4) Flaherty JT, Weisfeld ML, Bulkeley BH, Gardner TJ, Gott VL, Jacobus WE: Mechanisms of ischemic myocardial cell damage assessed by phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation* **65**: 561-571, 1982
- 5) Ambrosio G, Jacobus BW, Bergman CA, Weisman HF, Becker LC: Preserved high energy phosphate metabolic reserve in globally "stunned" hearts despite reduction of basal ATP content and contractility. *J Mol Cell Cardiol* **19**: 957-964, 1987
- 6) Chance B, Eleff S, Leigh JS, Sokolow D, Sapega A: Mitochondrial regulation of phosphocreatine/inorganic phosphate ratios in exercising human muscle: A gated ³¹P NMR study. *Proc Nat'l Acad Sci USA* **11**: 6714-6718, 1981
- 7) Blackburn GL, Harvey KB: Nutritional assessment as a routine in clinical medicine. *Postgrad Med* **71**: 46-63, 1982
- 8) Wiener DH, Fink LI, Maris J, Jones RA, Chance B, Jones R, Wilson JR: Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in patients with heart failure: Role of reduced muscle blood flow. *Circulation* **73**: 1127-1136, 1986
- 9) Massie B, Conway M, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, Sleight P, Radda G, Rajagopalan B: Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: Relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* **76**: 1009-1019, 1987
- 10) Mancini DM, Coyle E, Coggan A, Beltz J, Ferraro N, Montain S, Wilson JR: Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to ³¹P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* **80**: 1338-1346, 1989
- 11) Saltin B, Gollnig PD: Skeletal muscle adaptability: Significance for metabolism and performance. *in* The Handbook of Physiology. American Physiological Society, Bethesda MD, 1983, pp555-663
- 12) Holloszy JO: Adaptations of muscular tissue to training. *Prog Cardiovasc Dis* **18**: 445-458, 1976
- 13) Coyle EF, Martin WH III, Sinacore DR, Joyner MJ, Hagberg JM, Holloszy JO: Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *J Appl Physiol* **57**: 1857-1864, 1984
- 14) Lassel L, Ansved T: Effects of long-term physical training and detraining on enzyme histochemical and functional skeletal muscle characteristics in man. *Muscle Nerve* **8**: 714-722, 1985
- 15) Goldspink G, Ward PS: Changes in rodent muscle fiber types during post-natal growth, undernutrition and exercise. *J Physiol* **296**: 453-469, 1979