

心不全患者における 6 分間歩行後の
連結橋活性化速度定数 (K_{ac}) の変化*Change in Cross-Bridge Activation
Rate Constant (K_{ac}) After Six-Minute
Walk in Patients With Heart Failure*高橋 正樹
竹田 幸一
早乙女孝子
小林 直彦
八木 繁Masaki TAKAHASHI
Kouichi TAKEDA
Takako SAOTOME
Naohiko KOBAYASHI
Shigeru YAGI**Abstract**

Cardiac adrenergic activity is increased in patients with congestive heart failure (CHF) and is excessively increased during mild exercise. Changes in cardiac adrenergic activity were examined in normal individuals and patients with CHF before and after mild exercise using the cross-bridge activation rate constant (K_a), which may represent the adrenergic activity related to the working left ventricular myocardium. Ten normal volunteers and 31 patients with stable CHF underwent echocardiography. The left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured in all the CHF patients using left ventriculography or radionuclide cineangiography. The patients were classified into two groups: group 1 with an LVEF \geq 50% ($n=16$) and group 2 with an LVEF $<$ 50% ($n=15$). The cause of CHF was old myocardial infarction in 25 patients and dilated cardiomyopathy in 6. All subjects exercised by walking for 6 min after resting in the supine position for 30 min. The blood pressure, electrocardiogram, phonocardiogram, and M-mode echocardiogram were recorded simultaneously before and after exercise. The values of K_a and K_{ac} (K_a corrected for the individual heart rate) were calculated from the QS₂ interval and the heart rate (HR) as follows: $K_a = 3/QS_2$ interval, and $K_{ac} = K_a + 0.0249 (66 - HR)$. Before exercise, the HR was significantly higher in group 2, but the K_{ac} value showed no significant difference between all three groups. The increase of HR with exercise (ΔHR) and the K_{ac} value after exercise were not significantly different between all three groups. However, the ratio of the increase of K_{ac} to the increase of HR ($\Delta K_{ac} / \Delta HR$) was significantly higher in group 2 than in the normal volunteers (0.029 ± 0.028 vs 0.058 ± 0.025 $\text{sec}^{-1} \cdot \text{bpm}^{-1}$, $p < 0.05$) and group 1 (0.037 ± 0.015 vs 0.058 ± 0.025 $\text{sec}^{-1} \cdot \text{bpm}^{-1}$, $p < 0.01$). These findings suggested that the ratio of the increase of K_{ac} to that of HR is a useful parameter for classifying the severity of CHF and for investigating the difference between the cardiac adrenergic activities to left ventricular myocardium and to sinus node in patients with CHF.

Key Wordsactive cross-bridge model, systolic time intervals, Ca^{2+} transient

はじめに

活性連結橋モデル (active cross-bridge model)¹⁾ と円筒モデル (cylinder model)²⁾ を用いて、左室と左室心筋の運動特性を理論的に説明できることをわれわれは最近報告した³⁻⁸⁾。このモデルで使われる連結橋活性化速度

定数 (K_a : sec^{-1}) とは機械的心筋収縮時間の逆数であり、心筋細胞内ではこの値は Ca^{2+} とアクチンフィラメント上のトロポニン C との化学結合反応速度定数に対応する。正常ヒト左室において、dobutamine 静注によって心拍数の変化はないにもかかわらず、左室心筋収縮性の増大とともに、この K_a 値は有意に増加し

獨協医科大学 循環器内科：〒321-02 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880

Division of Hypertension and Cardiorenal Disease, Department of Medicine, Dokkyo University School of Medicine: Kitakobayashi 880, Mibu, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-02

Received for publication March 3, 1994; accepted June 17, 1994 (Ref. No. E-94-4)

た。また左室心筋長の短縮によってもこの値は増大することが示された。この K_a を各人の心拍数で補正した値 (K_{ac}) は年齢や心拍変動によって起こる左室心筋長変化に依存せず、健常人ではほぼ一定値の狭い範囲内にあることがわかった。したがって、この K_{ac} は左室作業心筋への交感神経活動の程度を反映する臨床的指標として有用であることが示唆された^{8,9)}。

心不全患者においては交感神経活動は安静時でも亢進しており、運動時でも心臓への交感神経活動が過度に亢進することが知られている¹⁰⁻¹⁶⁾。今回この研究では、健常者と心不全患者において、6分間歩行という軽労作によって、心臓への交感神経活動の変化が心拍数とこの K_{ac} にどのように反映されるかを比較検討した。

対象と方法

1. 対象

健常者 10 例 (対照群) と症状の安定した心不全患者 31 例 (陈旧性心筋梗塞 25 例, 拡張型心筋症 6 例) を対象とした (Table 1)。対照群の平均年齢は 26.9 ± 10.0 歳であった。心不全患者は心プールシンチグラムあるいは左心室造影から算出した左室駆出率 (LVEF) により 2 群に分けた。LVEF が 50% 以上を心不全第 1 群とし ($n=16$)、LVEF の平均値は $59.3 \pm 9.1\%$ 、平均年齢は 58.1 ± 8.4 歳であった。LVEF が 50% 未満を心不全第 2 群とし ($n=15$)、LVEF の平均値は $32.5 \pm 8.4\%$ 、平均年齢は 57.2 ± 14.1 歳であった (Table 1)。

治療薬としてジギタリス製薬, denopamine, vesnarinone などの強心薬, β 遮断薬を内服している患者は、この研究から除外した。Ca 拮抗薬は心不全第 1 群 16 例のうち 14 例が内服, 第 2 群では全例が内服していた。亜硝酸薬は第 1 群では全例が内服, 第 2 群では 15 例のうち 14 例が内服していた。抗血小板薬は第 1 群では全例が内服, 第 2 群では 13 例が内服していた。第 1 群では利尿薬, α 遮断薬, 交感神経中枢抑制薬, キサンチン系製薬を内服していた者はいなかったが, 第 2 群では 9 例で利尿薬を, α 遮断薬, 交感神経中枢抑制薬, キサンチン系製薬ではおのおの 1 例が内服していた。抗不整脈薬では第 2 群の 2 例が Ia 群の薬剤を, 4 例が Ib 群の薬剤を内服していた (Table 1)。

対照群, 心不全第 1 群, 第 2 群とも心電図上 QRS 幅は 0.12 sec 以内であり, 心室内伝導障害や脚ブロック

Table 1 Clinical characteristics of the patients

	Control	CHF 1	CHF 2
No. of patients	10	16	15
Age (yrs)	26.9 ± 10.0	$58.1 \pm 8.4^*$	$57.2 \pm 14.1^+$
Sex (male/female)	5/5	13/3	10/5
LVEF (%)	—	59.3 ± 9.1	$32.5 \pm 8.4^*$
Cause of heart failure			
MI/DCM	—	16/0	9/6
Treatment			
Calcium antagonists	—	14	15
Isosorbide dinitrate	—	16	14
Antiplatelet agents	—	16	13
Diuretics	—	0	9
Alpha-adrenergic antagonists	—	0	1
Centrally acting adrenergic antagonists	—	0	1
Antiarrhythmic agents Ia/Ib	—	0/1	2/4

* $p < 0.01$ (control vs CHF 1), + $p < 0.01$ (control vs CHF 2), * $p < 0.01$ (CHF 1 vs CHF 2)

Control = normal individuals; CHF 1 = patients with congestive heart failure and LVEF $\geq 50\%$ (group 1); CHF 2 = patients with congestive heart failure and LVEF $< 50\%$ (group 2); LVEF = left ventricular ejection fraction; MI = myocardial infarction; DCM = dilated cardiomyopathy

はなかった。また心臓弁膜に有意な異常のある症例は除外した。

なお、本研究の対象となった被験者全員に内容を説明し、同意を得たうえで施行した。

2. プロトコール

ベッド上安静を 30 分間守らせた後に背臥位で血圧を測定し、心電図, 心音図, M モード心エコー図を同時記録した (Fig. 1)。心エコー図装置は、東芝製 SSH-65A (または SSH-160A) を用い、M モード心エコー図は 100 mm/sec で記録した (東芝製 LSR-20B strip chart recorder)。安静時のデータを計測した後、患者に運動負荷テスト (6分間歩行)¹⁷⁻¹⁹⁾ を指示した。歩行速度は自己の判断で決定し、もし歩行負荷中、息切れや狭心痛などが出現した場合は自己の判断で歩行を中断し、症状の消失後に再び歩行を再開するよう指示したが、歩行を中断した症例はなかった。6分間歩行負荷直後に再び血圧および心電図, 心音図, M モード心エコー図を同じように記録した。

3. 統計解析

以上の方法によって計測した M モード心エコー図か

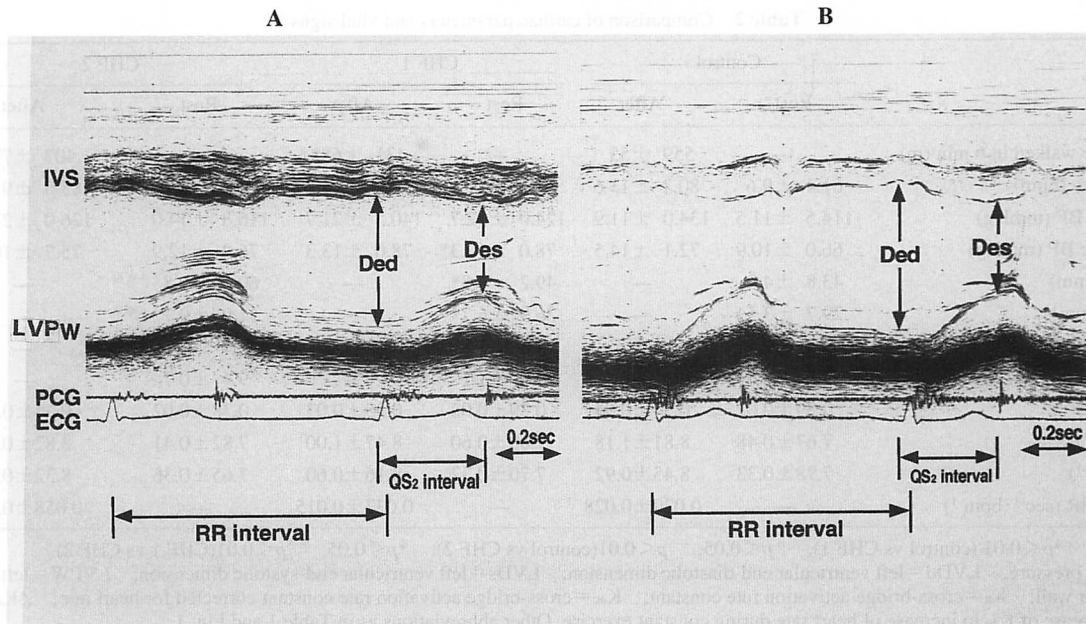


Fig. 1 M-mode echocardiograms obtained at rest (A) and after exercise (B) with simultaneous recording of the phonocardiogram (PCG) and electrocardiogram (ECG)

Ded=end-diastolic dimension; Des=end-systolic dimension; IVS=interventricular septum; LVPW=left ventricular posterior wall

ら、安静時の QS₂ 時間、心拍数 (先行 RR 時間より求めた)、K_{ac} 値 (K_{ac}=3/QS₂: sec⁻¹)⁸⁾、その心拍補正值である K_{ac} 値 [K_{ac}=K_a+0.0249 (66-HR): sec⁻¹)⁸⁾、左室拡張末期径、左室収縮末期径、左室中隔壁厚、左室後壁壁厚を測定した。負荷後では QS₂ 時間、心拍数、K_a 値、K_{ac} 値について再度測定した。また、6分間歩行負荷による K_{ac} 増加分を負荷による心拍数増加分で除した値 (ΔK_{ac}/ΔHR: K_{ac} 増加率) を計算により求めた。血圧 (mmHg)、心拍数 (bpm)、QS₂ 時間 (sec)、K_a (sec⁻¹)、K_{ac} (sec⁻¹)、左室拡張末期径 (mm)、左室収縮末期径 (mm)、左室中隔壁厚 (mm)、左室後壁壁厚 (mm)、ΔK_{ac}/ΔHR (sec⁻¹・bpm⁻¹) のデータはそれぞれ平均値±標準偏差 (mean±SD) で表し、2 群間の平均値の差の検定は Mann-Whitney U-test を用い、p<0.05 を有意とした。

結 果

1. 安静時 (Tables 1, 2)

心不全第 1 群と第 2 群間に年齢差は認めなかった (58.1±8.4 vs 57.2±14.1 歳)。対照群、第 1 群および第 2 群において、収縮期血圧は 3 群間に有意差を認めなかったが、拡張期血圧は対照群よりも第 1 群において

有意に高値であった。QS₂ 時間と K_{ac} 値はともに 3 群間に有意差を認めなかった。心拍数は第 2 群において対照群および第 1 群より有意に高値であった。心室中隔壁厚と左室後壁壁厚は 3 群間に有意差を認めなかったが、左室収縮末期径と左室拡張末期径は、対照群よりも第 1 群において有意に高値であり、また心不全第 2 群は第 1 群よりも有意に高値であった。

2. 負荷後 (Table 2)

6分間歩行での歩行距離は対照群で有意に長かったが (559±55 vs 431±68 m, p<0.01, 559±55 vs 407±77 m, p<0.01)、負荷後の心拍数増加、収縮期血圧、K_{ac} 値には 3 群間に有意差はなかった。

3. K_{ac} 増加率 (Fig. 2, Table 2)

歩行負荷による K_{ac} 増加分を心拍数増加分で除した値、すなわち K_{ac} 増加率 (ΔK_{ac}/ΔHR) は心不全第 2 群で有意に高値を示し、その平均値は対照群の 2 倍であった (0.029±0.028 vs 0.058±0.025, p<0.05; 0.037±0.015 vs 0.058±0.025 sec⁻¹・bpm⁻¹, p<0.01)。

Table 2 Comparison of cardiac parameters and vital signs

	Control		CHF 1		CHF 2	
	Rest	After	Rest	After	Rest	After
Distance walked in 6 min (m)	—	559 ± 55	—	431 ± 68**	—	407 ± 77+***
Heart rate (bpm)	61.4 ± 9.6	80.2 ± 13.6	64.8 ± 11.6	78.2 ± 18.2	72.8 ± 8.7+***	85.6 ± 9.6
Systolic BP (mmHg)	114.5 ± 11.5	134.0 ± 11.9	124.0 ± 12.7	140.5 ± 21.7	116.8 ± 14.0	126.0 ± 27.7
Diastolic BP (mmHg)	66.0 ± 10.9	72.1 ± 14.5	78.0 ± 12.3*	78.0 ± 13.3	75.0 ± 12.9	75.7 ± 10.2
LVDd (mm)	43.8 ± 4.2	—	49.2 ± 6.8*	—	60.6 ± 9.8+***	—
LVDs (mm)	29.7 ± 3.5	—	36.9 ± 6.7*	—	51.9 ± 9.7+***	—
IVS (mm)	9.4 ± 0.5	—	9.3 ± 1.8	—	8.7 ± 1.5	—
LVPW (mm)	9.0 ± 0.6	—	9.0 ± 1.1	—	9.4 ± 0.7	—
QS ₂ (sec)	0.39 ± 0.02	0.34 ± 0.04	0.39 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.38 ± 0.02	0.34 ± 0.02
K _a (sec ⁻¹)	7.67 ± 0.48	8.81 ± 1.18	7.68 ± 0.60	8.47 ± 1.00	7.82 ± 0.41	8.82 ± 0.57
K _{ac} (sec ⁻¹)	7.78 ± 0.33	8.45 ± 0.92	7.70 ± 0.37	8.16 ± 0.60	7.65 ± 0.36	8.32 ± 0.47
ΔK _{ac} /ΔHR (sec ⁻¹ ·bpm ⁻¹)	—	0.029 ± 0.028	—	0.037 ± 0.015	—	0.058 ± 0.025+***

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (control vs CHF 1), + $p < 0.05$, ++ $p < 0.01$ (control vs CHF 2), * $p < 0.05$, *** $p < 0.01$ (CHF 1 vs CHF 2)
 BP=blood pressure; LVDd=left ventricular end-diastolic dimension; LVDs=left ventricular end-systolic dimension; LVPW=left ventricular posterior wall; K_a=cross-bridge activation rate constant; K_{ac}=cross-bridge activation rate constant corrected for heart rate; ΔK_{ac}/ΔHR=ratio of increase of K_{ac} to increase of heart rate during constant exercise. Other abbreviations as in Table 1 and Fig. 1.

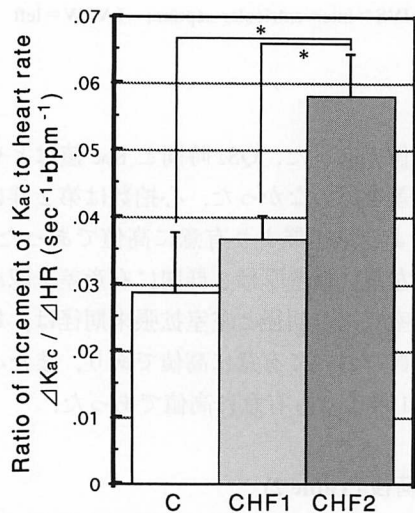


Fig. 2 Comparison of the ratio of the increase of K_{ac} to the increase of heart rate during exercise (ΔK_{ac}/ΔHR) in the control group, CHF group 1, and group 2

The ΔK_{ac}/ΔHR value was significantly higher in CHF group 2 than in the other two groups.

* $p < 0.05$

Abbreviations as in Table 1.

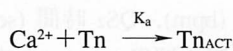
考 察

1. 連結橋活性化速度定数 (K_{ac})

活性連結橋モデルは、心筋/心臓収縮の基本特性を主に規定するのは Ca²⁺ とトロポニン C の化学結合反応であるという仮説に基づく。このモデルと円筒モデルから得られた多くの方程式によって、心筋/心臓

収縮におけるさまざまな分子生物学的・力学的・熱学的特性を理論的に整合性をもって説明することができた¹⁻⁸⁾。

1 個の Ca²⁺ イオンがアクチンフィラメント上のトロポニン C (Tn) と結合することによって、1 個の連結橋 (cross-bridge: CB) がアクチンフィラメントと化学的に反応する場が提供される。1 個のトロポニン C がこの状態になることを 1 個の CB が“活性化”されたと仮定すれば、Ca²⁺ がトロポニンと結合する化学反応は、とりもなおさず CB の活性化そのものを表現する化学的過程である。その化学反応は次のように記述される。



Tn はトロポニン C 単独の状態を、Tn_{ACT} はトロポニン C に Ca²⁺ が結合した状態を、K_a はこの化学反応の反応速度定数を表す。以上の仮説から機械的心筋収縮時間 (T_{sys}) を表す方程式が次のように導かれる⁸⁾。

$$T_{\text{sys}} = (1/K_a) \cdot \log(1 - \alpha)^{-1} = 3/K_a$$

α: Ca²⁺ のトロポニン C への親和性を表すパラメーター (α=0.95)

T_{sys} を Q-II (QS₂) 時間に対応させると、QS₂ 時間の逆数 (K_a に相当する) は連結橋活性化の重要なパラメーターとなる。K_a と α は心筋収縮時間 (T_{sys}) の値を決定する最も重要な因子である。K_a を個々の心拍数 (HR) で補正した K_{ac} 値は次式から計算される⁸⁾。

$$K_{ac} = K_a + 0.0249 (66 - HR)$$

2. 心臓への自律神経支配

われわれの先の研究⁸⁾において、 K_{ac} 値は健常者の左室作業心筋においてほぼ一定 ($7.60 \pm 0.35 \text{ sec}^{-1}$) であるが、dobutamine 投与では心拍数の増加なしに有意に増大することがわかった。すなわち Ca^{2+} のトロポニン C への結合反応速度が心臓交感神経システムと左室作業心筋の β -adrenoreceptor によって調節されていると推測される。また心室作業心筋に異常のない恒久的ペースメーカーを植え込んだ患者における K_{ac} 値は異常低値であることも観察されている^{8,9)}。それは慢性的ペースメーカー刺激によって自分自身の心臓交感神経活動が低下してしまったからであると解釈された。以上、 QS_2 時間という簡単な臨床検査値から得られる K_{ac} 値が、左室作業心筋の心臓交感神経活動を表す一つの指標となる可能性が強く示唆される。

前述のごとく、心臓への交感神経は洞房結節に対するものと、作業心筋に対するものがある。前者に対する交感神経活動は心拍数に反映されるが、後者に対する交感神経活動を評価する指標は現在のところ見付かっていない。近年、末梢静脈血中カテコラミン濃度が臨床応用され、心臓全体への交感神経活動を表す指標として用いられるようになった²⁰⁻²³⁾。それらによれば、慢性心不全における交感神経活動は、心機能の悪化に伴い安静時および運動時とも活動は亢進し、さらに運動による交感神経活動の反応も過大であると報告されている¹⁰⁻¹⁶⁾。慢性心不全では心筋梗塞、心筋症、心筋炎など、さまざまな原因により心筋収縮力は低下しており、さらに心筋 β 受容体の減少 (down-regulation), Ca^{2+} overload, adrenochrome などの異常代謝産物による直接的な心筋障害などによって、さらに心筋の収縮力は低下すると考えられるが、 β 受容体に結合した後に反応する細胞内機構は比較的良好に保たれていると報告されている²⁴⁾。

連結橋活性化速度定数 (K_{ac}) は左室作業心筋の収縮力そのものを表したのではなく、カテコラミンが β 受容体に結合した後、心筋が収縮する過程における Ca^{2+} とトロポニン C との結合反応速度に対応するものである。現在これに影響を与える因子としてカテコラミン以外には、発熱²⁵⁾ と甲状腺機能亢進²⁶⁾ が確認されている。また病態としては SLE²⁷⁾ と人工ペースメー

カー植え込み^{8,9)} などにもこれに影響するものと想定される。この K_{ac} の値によって左室作業心筋への交感神経活動を評価することが可能となるかもしれないと考えている。

3. 臨床心臓生理学的意義

今回安静時心拍数は心不全第 2 群において有意に高値であった。これは中等度の心機能低下群では、1 回心拍出量が低下しているため心拍数で代償しようとする (つまり、洞房結節への交感神経活動が亢進し心拍数が増加している) ためと考えられる。他方、左室作業心筋への交感神経活動を K_{ac} で比較してみると、3 群間に有意差がみられなかった。つまり中等度の心不全群では安静時には左室作業心筋の収縮力を高めるべく作業心筋への交感神経活動は亢進していないか、または交感神経活動そのものは亢進しているにもかかわらず、 β レセプターの down-regulation などの伝達系の障害により、最終的には細胞内の Ca^{2+} -トロポニン結合反応系は正常範囲を越えない程度に調節されているかのいずれかと推測される。

ΔK_{ac} が運動による心室作業心筋への交感神経活動の亢進分、 ΔHR が洞房結節への交感神経活動の亢進分であると想定される。今回 6 分間歩行によって心不全第 2 群では $\Delta K_{ac}/\Delta HR$ が有意に上昇した。したがって第 2 群では対照群に比較し、負荷によって洞房結節への交感神経活動の増大以上に、心室作業心筋への交感神経活動の増大が強いものであると予想された。すなわち中等度の心不全では、歩行負荷時に心拍数増加の要求とともに、左室作業心筋の収縮力の増加をより大きく要求するような神経-心筋収縮連関の状態にあると考えることができる。また以上から洞房結節と左室作業心筋への交感神経活動はそれぞれ独立して中枢から支配されていること (independent cardiac adrenergic systems) が予想される。

以上から、歩行負荷による K_{ac} 増加率 ($\Delta K_{ac}/\Delta HR$) は、心不全重症度を分類する指標としてだけでなく、心不全における心室心筋と洞房結節への交感神経活動の状態の違いをよりよく理解するための指標としても有用である可能性が示唆された。

4. 本研究の限界

K_a 値 (連結橋活性化速度定数) は、モデルの定義から

機械的心筋収縮時間より計算で求められる。今回の研究では、左室の electromechanical systole (QS₂) をこの機械的心筋収縮時間 (T_{sys}) に対応させた。そのため、ここでの K_{ac} はモデルの定義に忠実な値とはいえない。この K_{ac} 値は心筋興奮収縮連関の時間経過 (筋小胞体への電氣的刺激, Caチャンネルの開放, Ca²⁺の放出など) と連結橋活性化の時間経過の両方に影響されることになる。しかし、臨床的な QS₂ の利用頻度と簡便性を考えると、この近似法は実際的であると考えられる。将来は臨床におけるより正確な K_{ac} 測定方法を検討する必要がある。

Ca²⁺ とトロポニン C の化学結合反応速度を実験的に測定し、モデルの仮説の妥当性を証明することは現在の手法では不可能である。われわれのモデルより得られた K_{ac} 値の妥当性は厳密な実験的証明がなされていない状況である。また正常心筋と同様に不全心筋でも心筋内 Ca²⁺ 濃度の変化に無関係に全収縮時間は一定であるという明確な報告もないことなどから、今回の研究における器質的変化を伴う心筋での K_{ac} の変化の意味付けは、われわれのモデルからの理論的推測の域を出ない。他方、このモデルは正常の心筋/心臓収縮におけるさまざまな分子生物学的・力学的・熱学的特性を理論的に説明することができたので、モデルはほぼ妥当であり、K_{ac} の意味も正常心筋においてはおおむね有用であると推測される。

K_a 値を決定する全収縮時間 (T_{sys}) は、摘出正常心筋の実験において細胞内 Ca²⁺ 濃度や Ca²⁺ transient とは無関係であった²⁸⁻³⁰⁾。今回の研究では細胞内 Ca²⁺ 濃度を減少させる Ca²⁺ 拮抗薬を内服していない対照群と、内服している心不全第 1 群と第 2 群との間で、安静時の K_{ac} 値には有意差が認められなかった。正常心と不全心の Ca チャンネルの機能はまったく同じではなく、Ca 拮抗薬の作用も同等ではないことも予想されるため、単純に比較することはできないが、ヒトの左室心筋においても細胞内 Ca²⁺ 濃度は全収縮時間および K_{ac} 値には影響を与えない可能性が示唆された。

モデルでは交感神経活動、βレセプター、心筋細胞

膜、Ca²⁺-トロポニン結合反応系がほぼ直線的な関係にあると想定して、K_{ac} は交感神経活動の指標であるという論旨を展開した。しかし心不全においては βレセプターなどの交感神経活動の心筋細胞内への情報伝達系に障害が発生しており、心不全における交感神経活動の亢進状態が、そのまま Ca²⁺-トロポニン結合反応系に表現されていない可能性が高い。また交感神経活動の変化量の絶対値も、減衰も増幅もされずそのままの形で Ca²⁺-トロポニン結合反応系に作用していかないかもしれない。したがって、このような障害のある心不全においては、正常心に比較して、K_{ac} 値 (または ΔK_{ac} 値) を交感神経活動そのものの絶対値 (または変化量の絶対値) の指標とすることは困難であるかもしれない。しかし、そうであっても、少なくとも K_{ac} は心室作業心筋への交感神経活動の変化に連動して、その値が変化していることは十分予想されうる (不全心ではその変化は減衰または増幅されているかもしれない)。この点は K_{ac} の臨床応用上の有用性として評価されてもよいと考える。心不全第 2 群での ΔK_{ac}/ΔHR の有意な増大が以上の推測に一つの根拠を与えらる。しかし交感神経活動の情報伝達系に異常が起こる不全心においては、交感神経活動と K_{ac} との連動関係が、正常心と比較しどのように変質しているかについて、今後のさらなる研究が必要である。

結 論

健常者と心不全患者での安静時と軽労作 (6 分間歩行) 時における心臓への交感神経活動の変化を、左室作業心筋への心臓交感神経活動を表す指標と考えられる連結橋活性化速度定数 (K_{ac}) と、洞房結節への心臓交感神経活動の指標である心拍数を用いて検討した。歩行負荷による K_{ac} 増加分を心拍数増加分で除した値、すなわち K_{ac} 増加率 (ΔK_{ac}/ΔHR) は中等度心不全において有意に高値であった。すなわち、中等度の心不全では、歩行負荷時に心拍数増加の要求とともに、左室作業心筋の収縮力の増加をより大きく要求するような神経-心筋収縮連関の状態にあると推測された。

要 約

心不全患者では交感神経活動は亢進しており、また健常者に比較し、軽い運動でも心臓への交感神経活動が過度に亢進することが知られている。今回われわれは、洞房結節への交感神経活動の指標である心拍数(HR)と左室作業心筋の交感神経活動を反映する指標と考えられる連結橋活性化速度定数(K_a)を用いて、健常者10例(対照群)と慢性心不全患者31例(陳旧性心筋梗塞25例、拡張型心筋症6例)における安静時と軽労作での洞房結節と左室作業心筋への交感神経活動の変化を比較検討した。

心不全患者は心プールシンチグラムあるいは左心室造影から算出した左室駆出率(LVEF)により2群に分けた。LVEF 50%以上を心不全第1群($n=16$)、50%未満を心不全第2群($n=15$)とした。運動負荷テストは6分間歩行を用い、歩行負荷前後に血圧、心電図、心音図、Mモード心エコー図を同時に記録し、 QS_2 時間と心拍数より K_a 値($K_a=3/QS_2$ 時間)とその心拍補正した K_{ac} 値 [$K_{ac}=K_a+0.0249(66-HR)$] を求めた。

安静時、心拍数は心不全第2群で対照群および第1群より高値であったが、 K_{ac} 値は3群間に有意差は認められなかった。歩行負荷による心拍数増加や負荷後 K_{ac} 値は3群間に有意差はみられなかったが、歩行負荷による K_{ac} 増加分(ΔK_{ac})を心拍数増加分(ΔHR)で除した値、すなわち K_{ac} 増加率($\Delta K_{ac}/\Delta HR$)は心不全第2群で有意に高値であった(0.029 ± 0.028 vs 0.058 ± 0.025 , $p < 0.05$; 0.037 ± 0.015 vs $0.058 \pm 0.025 \text{ sec}^{-1} \cdot \text{bpm}^{-1}$, $p < 0.01$)。したがって、 K_{ac} 増加率は心不全重症度を分類する指標としてだけでなく、心不全における心室心筋と洞房結節への交感神経活動の状態の違いをよりよく理解するための指標としても有用である可能性が示唆された。

J Cardiol 1994; 24: 453-460

文 献

- 1) Takeda K: Active cross-bridge model: Reproduction of the myocardial force-length-time relation and the left ventricular pressure-length-time relation in systole. *Jpn Heart J* 1990; **31**: 43-69
- 2) Takeda K, Shimizu T, Yamamoto H, Yagi S: Human left ventricular end-systolic pressure-volume relationship in a cylinder model. *Jpn Heart J* 1988; **29**: 689-707
- 3) Takeda K, Takeda M, Shimizu T, Yagi S: Approximation of various canine left ventricular end-systolic relations by a cylinder model. *Am J Physiol* 1990; **258**: H-1300-H-1311
- 4) Takeda K, Yagi S: Cross-bridge cycling energy of cardiac muscle estimated from an active cross-bridge model. *Jpn Heart J* 1991; **32**: 69-89
- 5) Takeda K: Chemical kinetics and the basic hypothesis of an active cross-bridge model. *Cardioangiology* 1991; **29**: 312-316 (in Japanese)
- 6) Takeda K, Kadota R, Yagi S: Time-varying myocardial elastance of canine left ventricle. *Am J Physiol* 1991; **261**: H-1554-H-1562
- 7) Takeda K, Tamano K, Okamura A, Kobayashi N, Shimizu T, Kadota R, Yamamoto H, Yagi S: Slope of human left ventricular end-systolic force-length relation is independent of myocardial length. *Am J Physiol* 1991; **261**: H-1060-H-1066
- 8) Takeda K, Kohno K, Tamano K, Takahashi M, Nakamura Y, Masuda T, Hosoya K, Yoshihara T, Yagi S: New interpretation of systolic time interval from active cross-bridge model. *Jpn Circ J* 1993; **57**: 299-311
- 9) Kono K, Takeda K, Taniguchi T, Yagi S: Effect of chronic cardiac pacing on cross-bridge activation rate in the human left ventricle. *J Cardiol* 1994; **24**: 141-148
- 10) Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E: Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962; **267**: 650-654
- 11) Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche SM, Cohn JN: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; **49**: 1152-1156
- 12) Cohn JN, Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR: Neurohumoral control mechanisms in congestive heart failure. *Am Heart J* 1981; **102**: 509-514
- 13) Faxon DP, Creager MA, Halperin JL, Gravras H, Coffman JD, Ryan TJ: Central and peripheral hemodynamic effects of angiotensin inhibition in patients with refractory congestive heart failure. *Circulation* 1980; **61**: 925-930
- 14) Kirlin PC, Grekin R, Das S, Ballor E, Johnson T, Pitt B: Neurohumoral activation during exercise in congestive heart failure. *Am J Med* 1986; **81**: 623-629
- 15) Inoue M, Sato H, Matsuyama T, Ozaki H: Sympathetic neural control of heart in patients with heart failure during exercise. *Shinzo* 1986; **18**: 742-753 (in Japanese)
- 16) Kinugawa T, Ogino K, Miyakoda H, Hasegawa J, Kotake H, Mashiba H: Sympathetic nervous system response to exercise in

- patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 1989; **19**: 1127–1135 (in Japanese)
- 17) Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB: The 6-minute walk: A new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; **132**: 919–923
 - 18) Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA: Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J* 1986; **292**: 653–655
 - 19) Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ, Smith LK, Voorhees LV, Gourley LA, Jolly MK: Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993; **329**: 1–7
 - 20) Christensen NJ: The role of catecholamines in clinical medicine. *Acta Med Scand* 1979; **624** (Suppl): 9–18
 - 21) Silverberg AB, Shah SD, Haymond MW, Cryer PE: Norepinephrine: Hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol* 1978; **234**: E-252–E-256
 - 22) Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 1980; **303**: 436–444
 - 23) Lake CR, Ziegler MG, Kopin IJ: Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci* 1976; **18**: 1315–1326
 - 24) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB: Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; **307**: 205–211
 - 25) Langer GA, Brady AJ: The effects of temperature upon contraction and ionic exchange in rabbit ventricular myocardium: Relation to control of active state. *J Gen Physiol* 1968; **52**: 682–713
 - 26) Holubarsch C, Goulette RP, Litten RZ, Martin BJ, Mulier LA, Alpert NR: The economy of isometric force development, myosin isoenzyme pattern and myofibrillar ATPase activity in normal and hypothyroid rat myocardium. *Circ Res* 1985; **56**: 78–86
 - 27) Hosoya K, Takeda K, Masuda T, Takahashi M, Yagi S: Cardiac hyperadrenergic state in patients with systemic lupus erythematosus. (submitted for publication)
 - 28) Sonnenblick EH: Force-velocity relations in mammalian heart muscle. *Am J Physiol* 1962; **202**: 931–939
 - 29) Morgan JP, Wier WG, Hess P, Blinks JR: Influence of Ca^{2+} -channel blocking agents on calcium transients and tension development in isolated mammalian heart muscle. *Circ Res* 1983; **52** (Suppl I): I-47–I-52
 - 30) Blinks JR, Endoh M: Modification of myofibrillar responsiveness to Ca^{2+} as an inotropic mechanism. *Circulation* 1986; **73** (Suppl III): III-85–III-98