

第3章 心臓交感神経機能と血管機能・

運動耐容能との関連

一般に心疾患症例、心不全症例は交感神経亢進状態にあり、交感神経活動の高い症例では死亡率が高いことが知られている²⁷⁾。また、心疾患症例、心不全症例は運動耐容能の低下を伴い、運動耐容能の低下は予後の悪化に関連する。

心不全症例あるいは心機能低下例の運動耐容能低下の原因としては心拍出量の減少に起因する酸素輸送量が制限されることによる中枢性因子の影響、そして末梢血管機能および末梢骨格筋機能の低下などの末梢性因子の影響などが考えられる。なかでも、中枢性因子は心不全例における運動耐容能低下を規定する重要な因子であり²⁸⁾、心収縮能および拡張能の低下、心拍出量の減少により、運動中の骨格筋への血流が低下する。さらに、心不全例における血管拡張能の低下は、運動時の運動筋血管の拡張障害や反応性充血の低下として観察され、運動耐容能の低下の一因と考えられる。一方、安静時の心収縮能は運動耐容能と必ずしも関連を示さず、運動による運動耐容能の改善は末梢効果が主体であると考えられている²⁹⁾。

以上のごとく、心疾患症例においては交感神経機能の亢進、運動耐容能の低下、末梢血管機能の低下の3者が観察され、予後の悪化に関連すると考えられるが、これら3者の相互の関連性は明らかにされていない。

I. 目的

本研究の目的は、心臓交感神経機能と末梢血管機能である骨格筋血管拡張能および運動耐容能との関連を明らかにすることにある。

II. 対象および方法

1. 対象

対象は臨床像が安定している心疾患症例 24 例で、全例男性であった。なお、対象は心疾患症例の中で無作為抽出された。年齢は 39 歳から 75 歳（平均年齢：59.3±8.8 歳）で、基礎疾患の内訳は、陳旧性心筋梗塞 13 例、経皮的冠動脈形成術後に狭心発作が消失した狭心症 4 例、拡張型心筋症 3 例、本態性高血圧症 2 例、その他 2 例であった。左室駆出分画は 24% から 72%（平均：51.1±13.7%）であった（Table 3-1）。

2. 運動負荷試験

全例に 10W/分漸増の座位自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験を行った。運動負荷試験は目標心拍数（年齢別予測最大心拍数の 85%）あるいは症候限界をもって中止した。同時に呼気ガス分析を行い、安静座位 5 分間、負荷中 30 秒ごと、および負荷後 5 分間の分時換気量（ $\dot{V}E$ ）、酸素摂取量（ $\dot{V}O_2$ ）、二酸化炭素排出量（ $\dot{V}CO_2$ ）を測定し、最高酸素摂取量（peak $\dot{V}O_2$ ）および嫌気性代謝閾値（anaerobic threshold: AT）を求めた。AT は好氣的エネルギー産生に乳酸産生を伴う嫌気性代謝が加わる直前の運動強度を表し、好氣的な運動能力の指標

である。

呼気ガス分析は Minato Medical Science 社製 Aero Monitor (AE 300S) を用いた。

3. 運動筋血管拡張能の測定

島津製作所製 OM-200 を使用し、右大腿外側広筋上で近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) により運動中の総ヘモグロビン量 (Total-hemoglobin: Total-Hb) を 1 秒ごとに測定した。運動終了直前の血液量増加度 (Δ Hb) を求め、運動中の運動筋血液量の増加度すなわち能動充血における運動中の血管拡張能の指標とした^{30, 31)} (Fig. 3-1)。また、右大腿部を血圧測定用カフにより収縮期血圧プラス 50mmHg にて 5 分間阻血、その後速やかに 60mmHg に減圧、大腿阻血 5 分後の反応性充血を NIRS により測定した。酸素化ヘモグロビンの阻血解除直後における動脈血流入開始時の最大流入速度 (Max velocity) を算出し、反応性充血による血管拡張能の指標とした (Fig. 2-5)。最大流入速度は動脈血流入の立ち上がり点より 10 秒までの傾斜を最大流入速度に換算して求めた。

4. ¹²³I-MIBG 心臓交感神経機能イメージング

¹²³I-MIBG (第一ラジオアイソトープ研究所製) を 111MBq 安静時に肘静脈から投与し、静注後 15 分 (早期像) と 4 時間後 (後期像) に ¹²³I 専用コリメータを装着したガンマカメラにて正面 planar 像を撮像した。その後、¹²³I -MIBG 心筋シンチグラム (シンチ) の左室心筋すべてを囲む領域 (H) とバックグラウンドである上縦隔 (M) に関心領域 (Regions of Interest: ROI) を設定し、各関心領域の平均カウントを計測した。心臓を囲む

ROI は左室を囲むように設定したため、その大きさは対象により異なるが 1100~1800pixel に分布した。上縦隔の ROI は図 (Fig. 3-2) に示すように 310pixel 大の矩形に設定した。そして、上縦隔 ROI の平均カウントに対する心臓 ROI の平均カウントの比率を後期像より求め、後期心臓/縦隔比 (ratio of heart-to-mediastinum: H/M 比) を算出した。また、早期像から後期像への心臓 ROI 内カウントの洗い出し率 (washout rate; WR) を計測した。WR は次式により求めた。

$$WR (\%) = (\text{早期像心臓 ROI 平均カウント} - \text{後期像心臓 ROI 平均カウント}) \times 100 / \text{早期像心臓 ROI 平均カウント}$$

なお、結果は平均値±標準偏差で表示した。また、2変量間の回帰直線は最小二乗法により算出し、相関係数の検定は回帰分析法により行った。p<0.05 をもって統計学的に有意差ありとした。

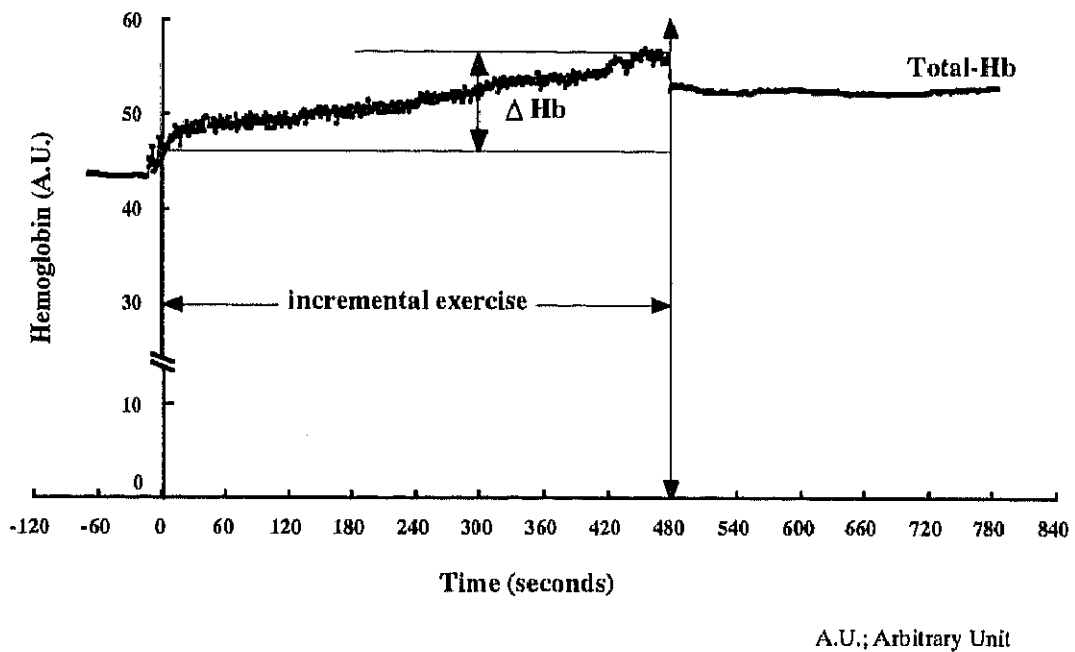
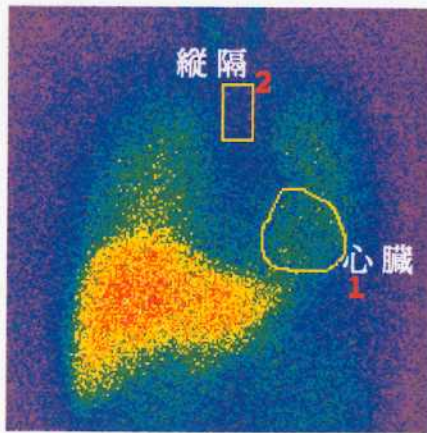
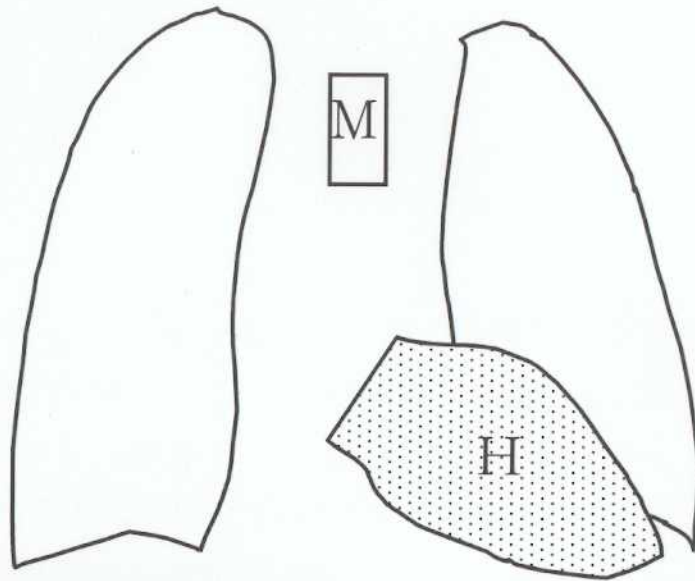


Fig. 3-1 運動中の運動筋血液量の増加度 (ΔHb)の算出

右大腿外側広筋上で近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) により、運動中の骨格筋での総ヘモグロビン (Total-hemoglobin: Total-Hb) の増加度 (ΔHb) を求めた。Total-Hb は運動中漸増し、運動終点における ΔHb を血液量増加度 (ΔHb) とした。



- 後期心臓／縦隔比 (H/M比)
正常範囲³²⁾
[2.46±0.15]
- washout rate(WR)
=(早期像-後期像)／
早期像×100
正常範囲³²⁾
[17.3±5.7%]

Fig. 3-2 正面 planar 像を利用した ^{123}I -MIBG 心臓交感神経機能イメージング

^{123}I -MIBG 心筋シンチグラムの後期像において、左室心筋すべてを囲む領域 (H) と上縦隔 (M) に関心領域 (Regions of interest: ROI) を設定し、各関心領域の平均カウントを求め、上縦隔 ROI の平均カウントに対する心臓 ROI の平均カウントの比率を求め、心臓／縦隔比 (ratio of heart-to-mediastinum: H/M 比) と早期像から後期像への洗い出し率(washout rate: WR)を算出した。

III. 結果

全対象者の後期像平均 H/M 比は 1.90 ± 0.28 であった (Table 3-1)。心臓交感神経機能の指標である後期 H/M 比は運動耐容能の指標である AT (13.7 ± 2.2 ml/kg/分) との間に有意な正の相関関係を示した ($r = 0.530$, $p=0.007$) (Fig. 3-3A)。後期 H/M 比は peak $\dot{V}O_2$ (20.3 ± 3.1 ml/kg/分) との間にも有意な正相関を示し ($r = 0.460$, $p = 0.023$) (Fig. 3-3B)、心臓交感神経機能と運動耐容能との間の関連が示された。すなわち、心臓交感神経の亢進 (H/M 比の低下) は、運動耐容能の低下に関連した。なお、WR は両者とも相関を示さなかった。

また、後期 H/M 比は最大流入速度 (Max velocity) と ΔHb との間にそれぞれ $r = 0.643$ ($p = 0.0009$)、 $r = 0.559$ ($p = 0.0038$) の有意な正相関を示し (Fig. 3-4A, B)、心臓交感神経機能は末梢血管拡張能との間に関連を示した。

さらに、peak $\dot{V}O_2$ は Max velocity および ΔHb との間にそれぞれ $r = 0.424$ ($p = 0.048$)、 $r = 0.650$ ($p = 0.0004$) の有意な正相関を示した (Fig. 3-5A, B)。すなわち、運動耐容能は血管拡張能と関連し、運動耐容能が良好なほど血管拡張機能は良好であった。

Table 3-1. 対象の内訳

	Men (n=24)
Age (yrs)	59.3 ± 8.8
Height (cm)	164.5 ± 7.5
Weight (kg)	65.7 ± 8.8
BMI (kg/m ²)	24.2 ± 2.4
EF (%)	52.9 ± 14.1
AT (ml/kg/min)	13.7 ± 2.2
peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	20.3 ± 3.1
H/M early	1.84 ± 0.16
H/M delay	1.90 ± 0.28
WR (%)	25.2 ± 9.8
Δ Hb (A.U.)	4.92 ± 1.54
Max velocity (A.U./min)	97.4 ± 44.8

Data are mean ± SD. BMI: body mass index, EF: ejection fraction, AT: anaerobic threshold, peak $\dot{V}O_2$: peak oxygen uptake, H/M ratio: ratio of heart-to-mediastinum uptake, WR: washout rate, Δ Hb: the increase in total hemoglobin in working muscle, Max velocity: max blood flow velocity for calf reactive hyperemic. A.U.: Arbitrary Unit

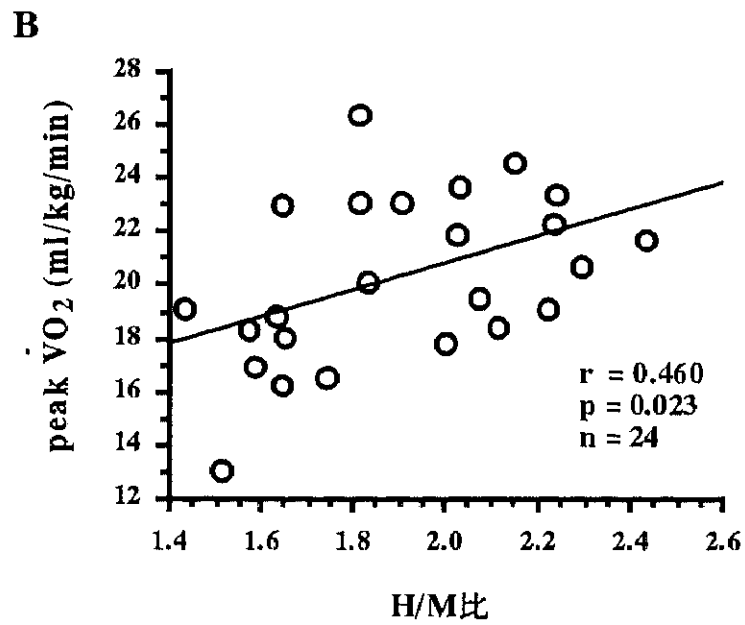
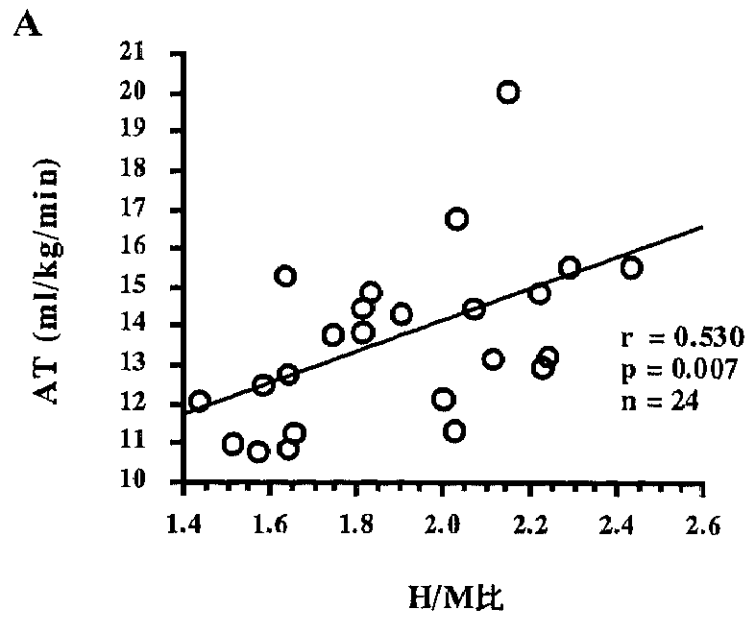
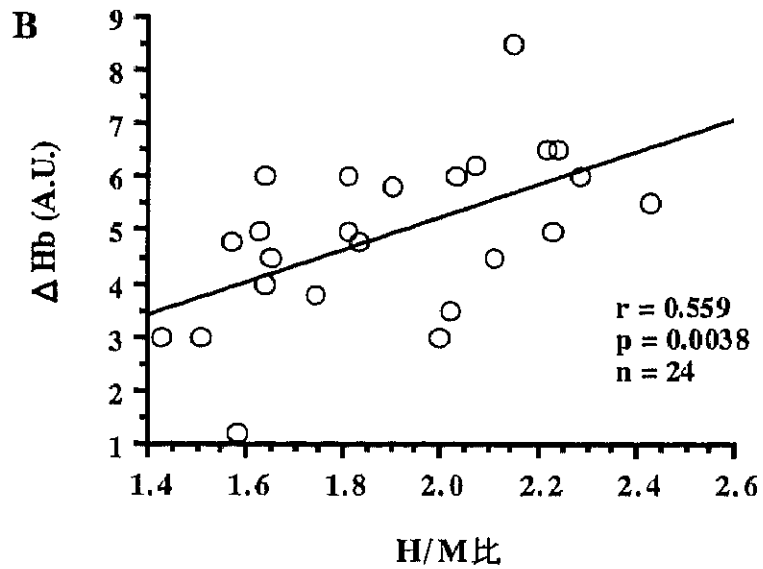
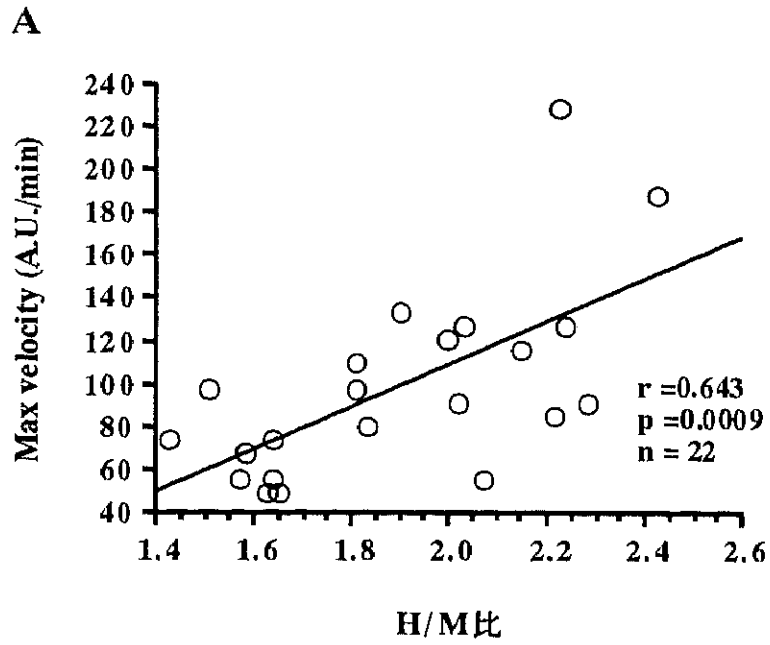


Fig. 3-3 H/M比とAT (A) および peak $\dot{V}O_2$ (B) との関係
 H/M比とAT (上段)、H/M比と peak $\dot{V}O_2$ (下段) は有意な正相関を示した。



A.U.;Arbitrary Unit

Fig. 3-4 H/M 比と最大流入速度 (Max velocity) (A) および ΔHb (B) との関係

H/M 比と最大流入速度 (上段)、H/M 比と ΔHb (下段) は有意な正相関を示した。

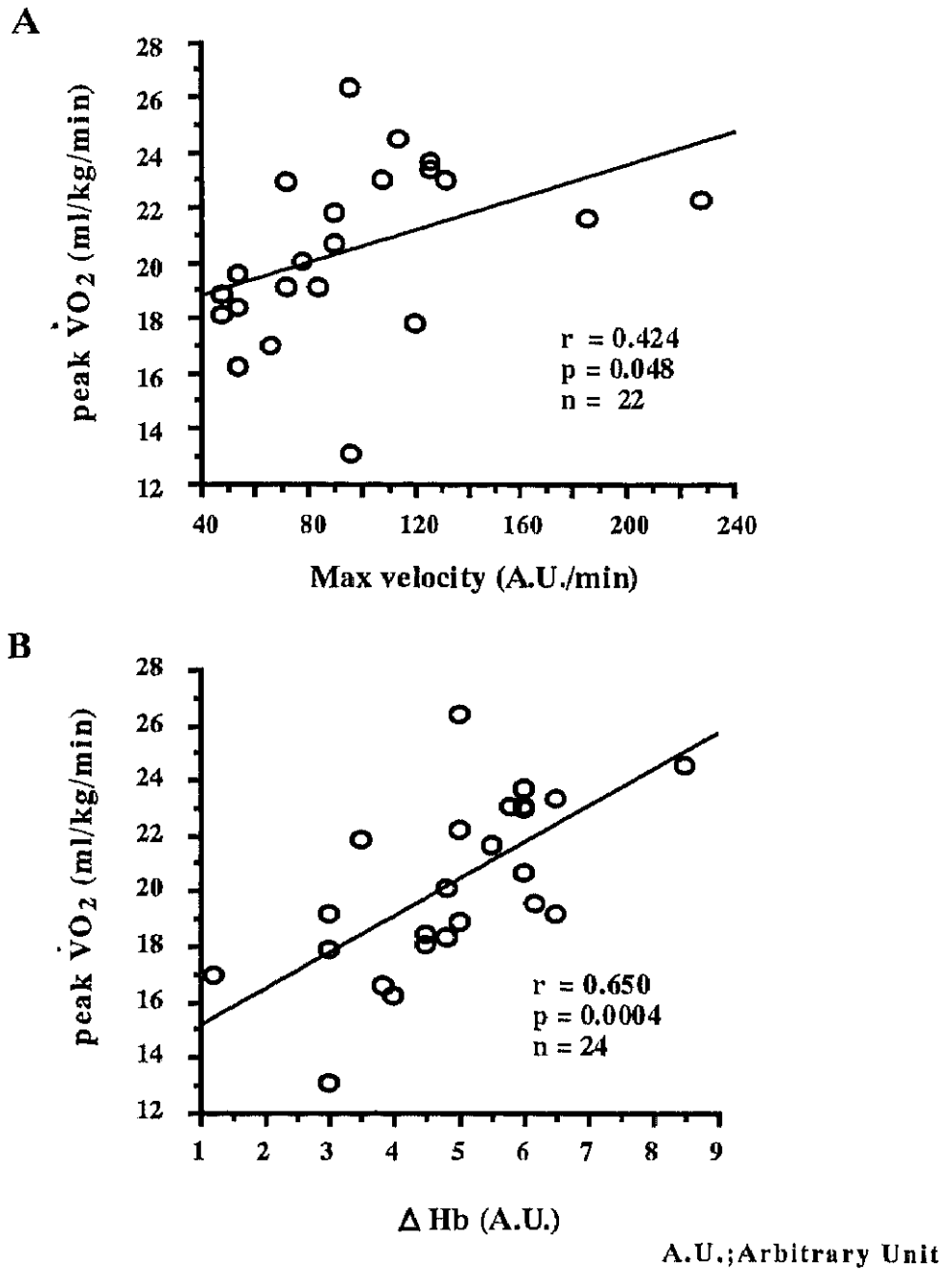


Fig. 3-5 peak $\dot{V}O_2$ と最大流入速度 (Max velocity) (A) および ΔHb (B) との関係

peak $\dot{V}O_2$ と最大流入速度 (上段)、peak $\dot{V}O_2$ と ΔHb (下段) は有意な正相関を示した。

IV. 考察

^{123}I -MIBG はノルエピネフリンのアナログであり、ノルエピネフリンと同様に神経内摂取により交感神経末端の顆粒小胞に集積し、貯蔵、放出される。この ^{123}I -MIBG を利用して、心臓交感神経分布および機能を評価することが可能になり、心疾患の病態評価、治療効果判定、予後の予測などに臨床応用されている^{23, 33)}。例えば、心不全症例の心機能低下が高度なほど早期像から後期像への心臓からの MIBG 洗い出し亢進とそれに伴う後期像での心臓 MIBG 集積低下が出現する特徴がある^{24, 25)}。Cohen-Solal ら³⁴⁾ は運動耐容能が良好なものほど H/M 比も高く、予後も良かったと報告している。交感神経機能は不全心の進行と予後に重要な役割を演じているが、交感神経機能と運動中の血管拡張能の関係は明らかではない。

一方、近年、運動中の骨格筋酸素動態を非侵襲的に評価する方法として近赤外線法 (NIRS) が用いられるようになり、組織の酸素化率や総ヘモグロビン量が測定可能となった。本章では、この NIRS を用いて、運動中の下肢骨格筋ヘモグロビン動態を測定した。

本研究により H/M 比と運動中の運動筋血液量増加度 (ΔHb)、および H/M 比と反応性充血による阻血解除後の最大流入速度との間に有意な相関関係が認められた。これにより MIBG により示される心臓交感神経機能が血管拡張能と関連していることがはじめて示された。H/M 比が低値を示す場合、すなわち、心臓交感神経機能が亢進している際には、それによる血管収縮に加え、交感神経活動亢進によりレニン-アンギオテンシン系が賦括化され³⁵⁾、アンギオテンシン II の血管収縮作用や間質

細胞増殖作用により³⁶⁾、血管の硬化や拡張性の低下が生じるものと考えられた。

また、運動耐容能の指標である peak $\dot{V}O_2$ および AT と H/M 比には有意な相関関係が認められ、MIBG により示される心臓交感神経機能が運動耐容能と関連していることが示された。

さらに、peak $\dot{V}O_2$ と NIRS により測定した運動中の運動筋血液量増加度 ΔHb および反応性充血による最大流入速度との間にはいずれも有意な相関関係が認められた。これにより全身の運動耐容能と血管拡張能との間に関連があることが示唆された。以上のごとく、運動耐容能、血管拡張能そして心臓交感神経機能の3者の間の関連が本研究により明らかとなった。そして、さらに重要なことは、運動耐容能と血管拡張能の関連が交感神経機能を起因としている可能性が示唆されたことであり、病態の評価や治療の選択に役立つ可能性がある。

以上のことより、心疾患症例における運動耐容能は、運動筋血管拡張能が良好なほど、また心臓交感神経終末における MIBG 保持能が良好なほど（交感神経活動の亢進がないほど）良好であった。血管拡張能と心臓交感神経活動の間にも関連が認められたことから、心臓交感神経機能の亢進は末梢の血管拡張能の低下に関連し、運動耐容能の低下に関与すると考えられた。MIBG によって示される心臓交感神経機能が、骨格筋の血管拡張能および運動耐容能と関連していることが考えられ、運動耐容能を改善させる上での治療選択に有用である可能性が示唆された。

V. 小括

^{123}I -MIBG シンチグラフィは、心臓交感神経分布および機能を評価することを可能とし、心疾患の病態評価、治療効果判定、予後の予測などに臨床応用されている。また、運動中の骨格筋酸素動態を非侵襲的に評価する方法として近赤外線法 (NIRS) が用いられるようになり、組織の酸素化率や総ヘモグロビン量が測定可能となった。本章では、この MIBG と NIRS を用い心臓交感神経と運動中の下肢骨格筋酸素動態を測定した。

peak $\dot{V}\text{O}_2$ に示される運動耐容能と、運動中の運動筋血液量増加度 (ΔHb) で示される運動筋の能動充血、および酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の最大流入速度で示される反応性充血との間に関連が認められた。すなわち、運動耐容能は血管の拡張能と関連を有すると考えられた。一方、peak $\dot{V}\text{O}_2$ に示される運動耐容能は MIBG の H/M 比で示される心臓交感神経機能と関連を示し、さらに、H/M 比は運動中の運動筋血液量増加度 (ΔHb) および最大流入速度との間においても良好な相関関係を示した。MIBG により示される心臓交感神経機能は末梢の血管拡張能に影響を及ぼし、運動耐容能に関与すると考えられた。

以上、心疾患症例における運動耐容能は、運動筋血管拡張能が良好なほど、また心臓交感神経終末における MIBG 保持能が良好なほど良好であった。血管拡張能と心臓交感神経活動との間にも関連が認められたことから、心臓交感神経機能の亢進は慢性的な血管収縮状態にあるため末梢の血管拡張能の低下に関連し、運動耐容能の低下に関与すると考えられた。