

## 第 4 章 骨格筋交感神経機能と血管機能・

### 運動耐容能との関連

前章において血管拡張能と運動耐容能との間に関連が認められ、心疾患症例における骨格筋血管拡張能の低下は骨格筋血流量の低下を引き起こし、運動耐容能の低下の一因となる可能性が示された。従来より、血管拡張能は、交感神経系および血管作動物質による体液性因子（血管収縮および弛緩物質）によって制御されると考えられている。最近はこれらに加えて、血管内皮細胞の重要性が認識されてきた<sup>37)</sup>。

すなわち、骨格筋血管拡張能の低下の原因の一つとして、骨格筋の交感神経活動の亢進が考えられるが、血管の拡張能と骨格筋交感神経機能の 2 者の関連は知られていない。そこで、交感神経活動が亢進していると思われる心疾患症例の骨格筋交感神経機能と末梢血管拡張能の関連を明らかにし、さらに、これらに運動耐容能を加えた 3 者の関連について検討した。

第 3 章では心臓交感神経機能と血管機能、さらに運動耐容能との間に関連があることが示された。本章では、MIBG による全身シンチグラフィより求めた骨格筋における交感神経機能評価と NIRS により求めた血管機能および運動耐容能との関係について検討を加えた。

#### I. 目的

本研究の目的は骨格筋交感神経機能と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である。

## II. 対象および方法

対象は男性心疾患症例 15 例で、平均年齢は  $56.9 \pm 9.4$  歳であった。対象者の臨床診断は、8 例が陳旧性心筋梗塞、3 例が狭心症、2 例が拡張型心筋症、2 例が高血圧性心疾患で、左室駆出分画は 28~72%、平均  $53.5 \pm 14.5\%$  であった。

全例に座位自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験 (10W/分漸増) を施行した。それにより、最高酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ )、嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold: AT) を決定し、これを運動耐容能の指標とした。さらに、peak  $\dot{V}O_2$  が 20ml/kg/分未満の群 (運動耐容能低下群: n=7) および 20ml/kg/分以上の群 (運動耐容能正常群: n=8) とに分け、両群の血管機能および交感神経機能について比較、検討した (Table 4-1)。

心肺運動負荷試験と同時に第 3 章と同様の方法で、近赤外線分光法 (NIRS) により右大腿外側広筋上で運動中の運動筋血流量増加度を総ヘモグロビンの増加度 ( $\Delta Hb$ ) として連続測定し、運動中の血管拡張能 (能動充血) の指標とした。NIRS は島津製作所製 OM-200 を用いた。また、静脈閉塞 NIRS により、反応性充血における阻血解除後の総ヘモグロビンの最大流入量 (Max Hb-inflow) および最大流入速度 (Max velocity) を算出し、これらを血管拡張能の指標とした。静脈閉塞 NIRS は、右大腿部をカフにて収縮期血圧 + 50mmHg で 5 分間阻血後、急速に 60mmHg に減圧し、下腿に流入する Hb 量を NIRS により測定した。

Table 4-1. 心疾患患者の身体所見と  $^{123}\text{I}$ -MIBG 全身シンチグラフィ所見

	運動耐容能低下群 ( n=7 )	運動耐容能正常群 ( n=8 )	計 ( n=15 )
Age ( yrs )	59.3 ± 8.4	54.8 ± 10.3	56.9 ± 9.4
Height ( cm )	163.3 ± 9.3	165.8 ± 6.8	164.6 ± 7.8
Weight ( kg )	69.7 ± 9.1	65.7 ± 9.7	67.6 ± 9.4
BMI ( kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 2.0	23.8 ± 2.4	24.9 ± 2.4
EF ( % )	50.3 ± 15.9	56.7 ± 13.4	53.5 ± 14.5
AT ( ml/kg/min )	12.7 ± 1.8	14.2 ± 0.9	13.5 ± 1.5
peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	17.7 ± 2.2*	23.8 ± 3.2	20.9 ± 4.2
H/M ratio	1.7 ± 0.3	1.9 ± 0.2	1.8 ± 0.2
Heart-WR ( % )	23.5 ± 10.9	31.8 ± 6.6	27.9 ± 9.6
L/B ratio	1.2 ± 0.3	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3
Leg-WR ( % )	23.2 ± 6.7	21.6 ± 14.9	22.4 ± 11.5

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, Heart-WR: washout rate of heart, L/B ratio: ratio of leg-to-brain uptake, Leg-WR: washout rate of leg. \*: p<0.0001

さらに、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 全身シンチグラフィを行い、右大腿部 (L)、および頭部 (B) に関心領域 (ROI) を設定し、各 ROI の平均カウントを求めた。大腿部 ROI は右大腿部全域に至る矩形に設定したため、その大きさは対象により異なるが 3500～4500pixel に分布した。頭部 ROI は図 (Fig. 4-1) に示すように 700pixel 大の矩形に設定した。そして、頭部 ROI の平均カウント (バックグラウンド) に対する右大腿部 ROI の平均カウントの比率、後期大腿/頭部比 (ratio of leg-to-brain; L/B 比) を算出した。また、早期像および後期像より大腿部における MIBG の洗い出し率 (washout rate; Leg-WR) を求め、これらを交感神経機能の指標とした。Leg-WR は次式により求めた。

$$\text{Leg-WR (\%)} = (\text{早期像大腿部 ROI 平均カウント} - \text{後期像大腿部 ROI 平均カウント}) \times 100 / \text{早期像大腿部 ROI 平均カウント}$$

なお、結果は平均値±標準偏差で表示した。群間における差の有意差検定は Student-t-test (paired-t-test) を用いて行い、 $p < 0.05$  をもって統計学的に有意差ありとした。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。

### III. 結果

#### 1) 運動耐容能と血管拡張能

運動耐容能の指標である peak  $\dot{V}\text{O}_2$  と運動中の血管拡張能の

指標である  $\Delta \text{Hb}$  は全対象者において有意な正相関を示した ( $r=0.623$ ,  $p=0.0115$ ; Fig. 4-2)。

## 2) 骨格筋交感神経機能と血管拡張能

L/B 比と反応性充血における総ヘモグロビンの最大流入量 (Max Hb-inflow) は peak  $\dot{V}\text{O}_2$  が 20ml/kg/分未満の群 (運動耐容能低下群) において有意な正相関を示した ( $r=0.798$ ,  $p=0.029$ ; Fig. 4-3A)。また、L/B 比と反応性充血の最大流入速度 (Max velocity) も運動耐容能低下群においては有意な関連はみられなかったが、正の相関傾向を示した ( $r=0.697$ ,  $p=0.085$ ; Fig. 4-3B)。一方、peak  $\dot{V}\text{O}_2$  が 20ml/kg/分以上の運動耐容能正常群においてはこれらの関係は認められなかった。

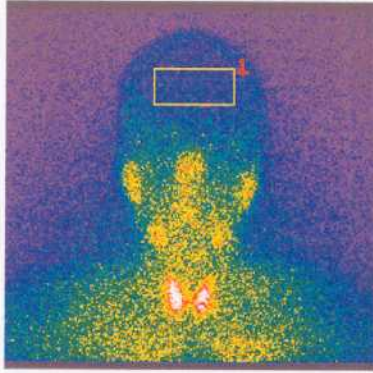
さらに、Leg-WR と運動中の運動筋  $\Delta \text{Hb}$  は運動耐容能低下群において負の相関傾向を示したが ( $r=-0.742$ ,  $p=0.056$ ; Fig. 4-4A)、運動耐容能正常群ではこの関係は見られなかった。

すなわち、運動耐容能低下例においては骨格筋交感神経の亢進が血管機能の低下に関連した。

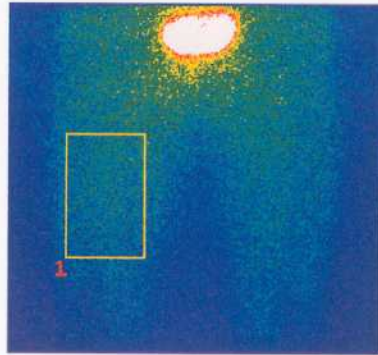
## 3) 骨格筋交感神経機能と運動耐容能

Leg-WR と AT は運動耐容能低下群において有意な負の相関関係を示した ( $r=-0.851$ ,  $p=0.012$ ; Fig. 4-4B)。Leg-WR が亢進している心疾患患者、すなわち、骨格筋交感神経機能の亢進を示す例では運動耐容能の低下を認めた。一方、運動耐容能正常群ではこの関係は見られなかった。運動耐容能低下例において骨格筋交感神経の亢進が運動耐容能の低下に関連した。

(頭部)



(右大腿部)



・ 後期大腿 / 頭部比  
(L/B比)

・ washout rate(WR)  
=(早期像 - 後期像) /  
早期像 × 100

Fig. 4-1  $^{123}\text{I}$ -MIBG 全身交感神経機能イメージング

$^{123}\text{I}$ -MIBG 全身シンチグラフィを行った。右大腿部 (L)、および頭部 (B) に関心領域 (ROI) を設定し、各 ROI の平均カウントを求めた。頭部 ROI の平均カウント (バックグラウンド) に対する右大腿部 ROI の平均カウントの比率、後期大腿 / 頭部比 (ratio of leg-to-brain: L/B 比) を算出した。また、早期像および後期像より大腿部における MIBG の洗い出し率 (washout rate: Leg-WR) を求め、これらを交感神経機能の指標とした。

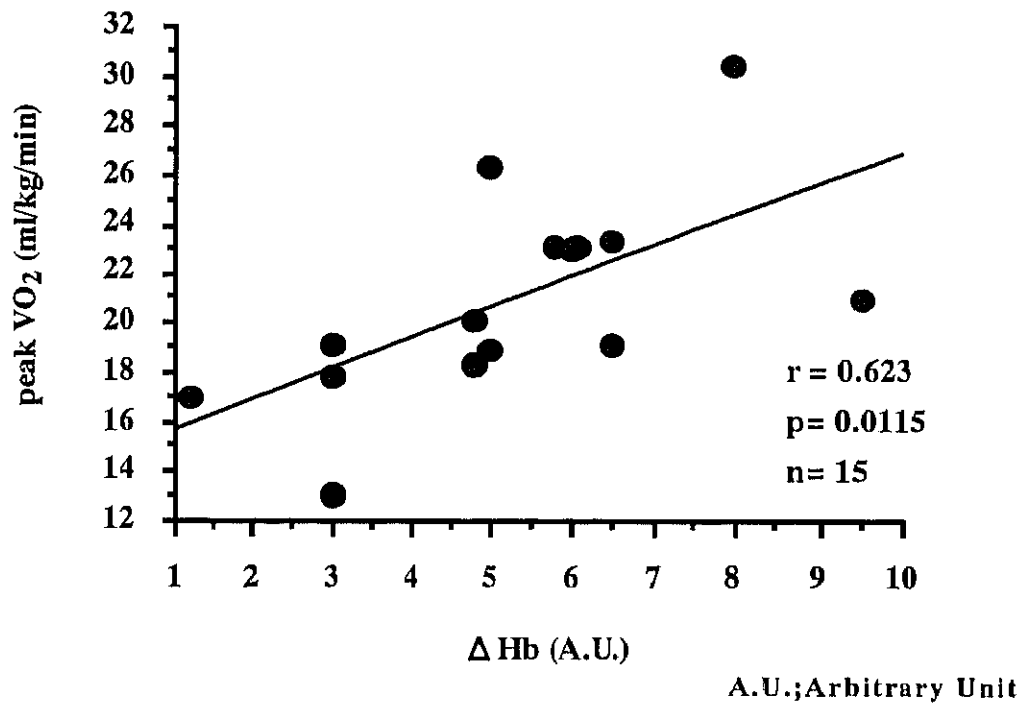


Fig. 4-2 運動耐容能(peak  $\dot{V}O_2$ )と運動筋血液量の増加度( $\Delta Hb$ )の関係

運動耐容能の指標である peak  $\dot{V}O_2$  と大腿外側広筋上で近赤外線分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) により測定した運動中の骨格筋の総ヘモグロビン (Total-hemoglobin: Total-Hb) の増加度 ( $\Delta Hb$ ) は  $r = 0.623$  ( $p = 0.0115$ ) の良好な相関関係を示した。

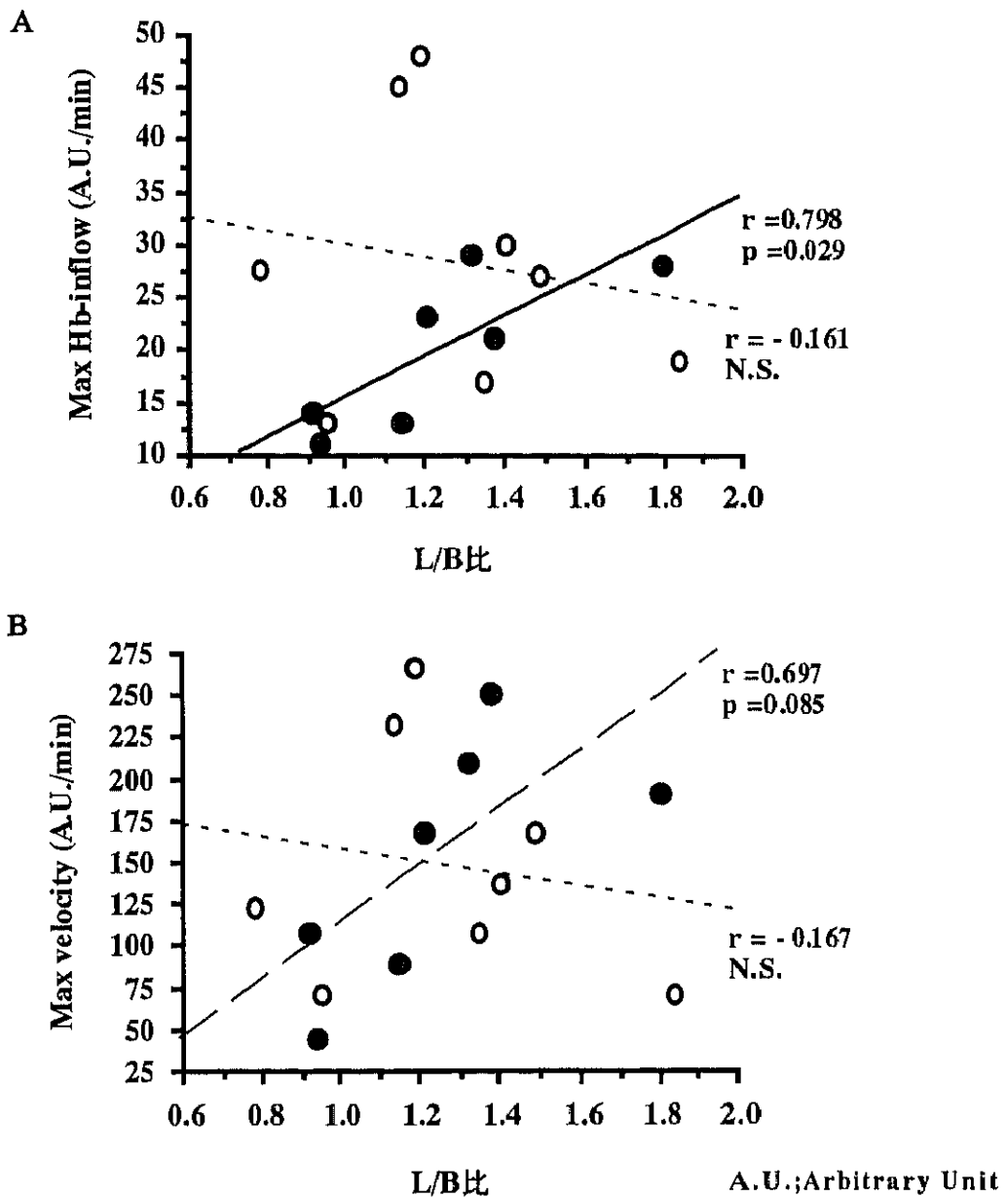


Fig. 4-3 総ヘモグロビンの最大流入量(Max Hb-inflow) (A)および最大流入速度(Max velocity) (B)と骨格筋 MIBG における L/B 比の関係

L/B 比は運動耐容能低下群において総ヘモグロビンの最大流入量 (Max Hb-inflow) (上段) および最大流入速度(Max velocity) (下段) と相関関係を示したが、運動耐容能正常例においては関連を示さなかった。○：運動耐容能正常例 (n=8)、●：運動耐容能低下例 (n=7)。



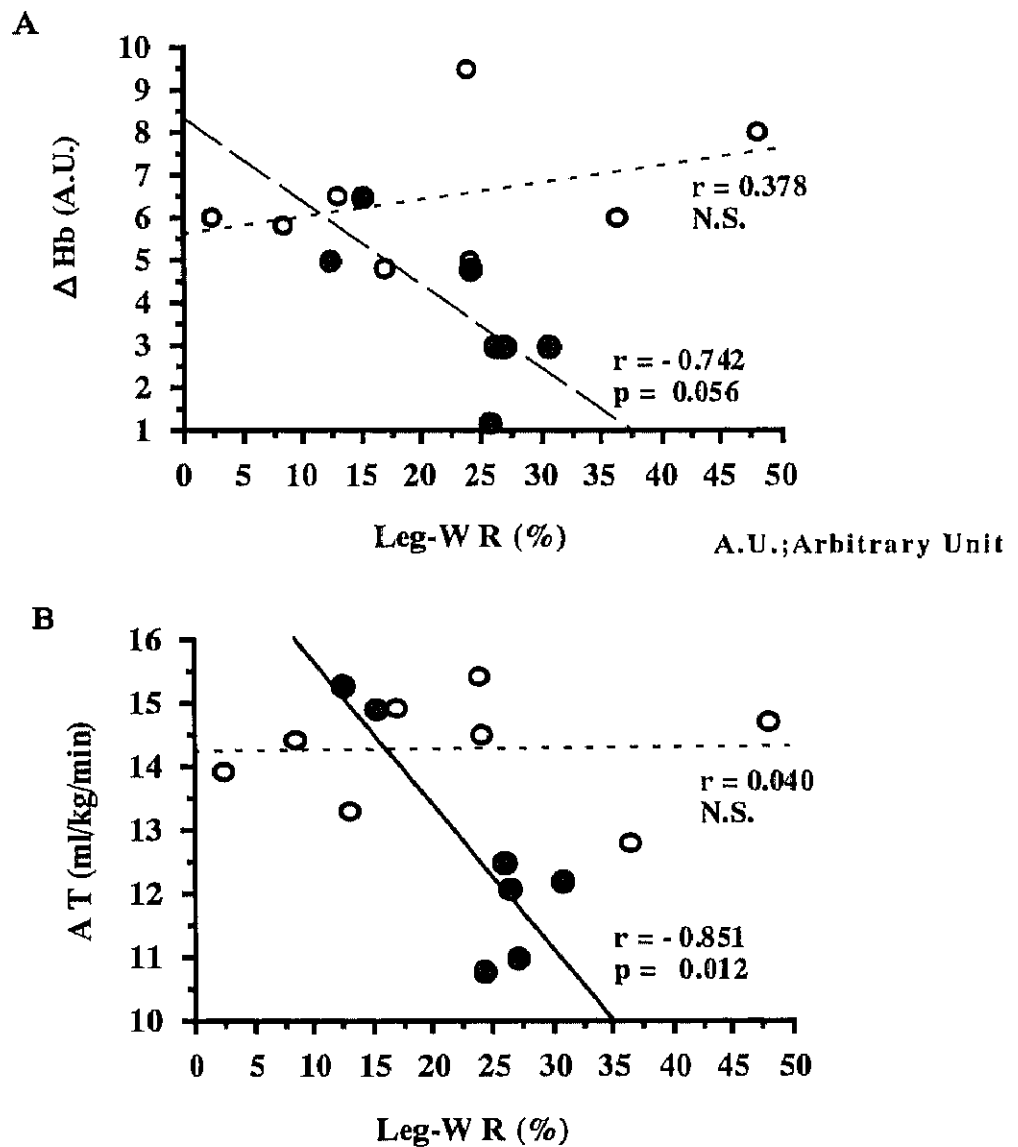


Fig. 4-4 骨格筋 MIBG の washout rate (Leg-WR)と運動中の運動筋血液量増加度( $\Delta \text{Hb}$ ) (A)および換気閾値(AT) (B)との関係

$^{123}\text{I}$ -MIBG の骨格筋 washout rate (Leg-WR) と運動中の運動筋 $\Delta \text{Hb}$  は運動耐容能低下群において負の相関傾向を示した (上段)。Leg-WR と AT は運動耐容能低下群において有意な負の相関を示した (下段)。しかし、運動耐容能正常例においては有意の関連を示さなかった。○：運動耐容能正常例 (n=8)、●：運動耐容能低下例 (n=7)。

#### IV. 考察

心臓交感神経機能の評価法として開発された MIBG を用いて、全身シンチグラフィを行い、骨格筋の交感神経機能の評価を試みた。MIBG を用いて、このような骨格筋の交感神経機能の評価を行った研究はあまり例がない。MIBG の早期像からの欠損は除神経状態を意味するが、washout の亢進は交感神経活動亢進によって NE spillover が増加した状態と評価され、交感神経の緊張および交感神経活動の亢進状態を反映すると考えられている<sup>38, 39)</sup>。

運動耐容能は運動中の運動筋血管拡張能と関連するといわれている<sup>40)</sup>。第 3 章において示されたように、本研究においても peak  $\dot{V}O_2$  と運動中の運動筋血液量増加度との間には正の相関が認められた。このことは運動耐容能の良好な者は骨格筋における血液灌流も良好であることを示している。

一方、運動耐容能低下群において MIBG 後期大腿/頭部比と反応性充血における総ヘモグロビンの最大流入量および最大流入速度との間に有意な正相関が示された。また、運動耐容能低下群において、骨格筋交感神経機能は運動中の血管拡張能とも関連していることが示された。これらのことは運動耐容能低下例においては、骨格筋交感神経機能が血管拡張能と関連している可能性を示すものである。

さらに、運動耐容能低下群において MIBG washout rate により示される骨格筋交感神経機能と AT に示される運動耐容能および  $\Delta Hb$  との間に負の相関が認められた。骨格筋 MIBG washout rate の亢進は骨格筋交感神経活動の亢進を意味し、これと運動耐容能および血管拡張能の両者の低下との関連が示

唆された。すなわち、骨格筋交感神経活動が亢進している例においては、血管の拡張能が障害され、運動耐容能が低下すると考えられた。

以上の関係は運動耐容能低下群においてのみ認められ、運動耐容能正常群では認められなかった。このことは、運動耐容能が正常である症例における血管機能・運動耐容能が、骨格筋交感神経以外の要因（骨格筋量や心機能など）により大きく依存していることを示しているものと考えられた。

## V. 小括

MIBG を用いて全身シンチグラフィを行い、骨格筋の交感神経機能の評価を試みた。運動耐容能は運動中の運動筋血管拡張能と関連することが知られているが、本研究では骨格筋交感神経機能と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を目的とした。その結果、運動耐容能低下群において MIBG 後期大腿／頭部比と反応性充血における総ヘモグロビンの最大流入量および最大流入速度との間に関連が認められ、骨格筋交感神経機能と血管拡張能の関連が明らかとなった。また、運動耐容能低下群において MIBG washout rate により示される骨格筋交感神経機能と AT に示される運動耐容能および運動中の運動筋血液量増加度  $\Delta Hb$  との間に負の相関が認められ、骨格筋 MIBG washout rate が亢進している例では運動耐容能・血管拡張能が低下していることが示唆された。以上より、骨格筋交感神経機能の亢進は運動耐容能の低下している心疾患症例において、血管拡張能を低下させ、運動耐容能を低下させる要因となっていることが示唆された。