心室エナジェティクスからみた拡張不全 —— 収縮機能との関連 ——

Diastolic Dysfunction Viewed from Ventricular Energetics —— Relationship with Systolic Function ——

国立循環器病センター 心臓内科

後藤 葉一

同 循環動態機能部

畑 勝也・高砂 利行・佐伯 彰夫・西岡 武彦

Division of Cardiology, Department of Medicine and *Department of Cardiovascular Dynamics, National Cardiovascular Center. Yoichi Goto, Katsuya Hata*, Toshiyuki Takasago*, Akio Saeki*, Takehiko Nishioka*

【はじめに】

心室の拡張不全は大きく分けて、機械的要因に基づくものと心筋細胞自身の弛緩障害に基づくものとに分けられる¹⁾。このうち心筋の弛緩障害に基づく拡張不全は、成因、収縮機能との関連などまだ解明されていない点が多い。我々は、これまで左室圧容積面積 (Pressure-volume area, PVA) と心筋酸素消費量 (VO_2) との関係を解析することにより、種々の病態や薬物負荷時における心収縮性とエナジェティクスの関係を明らかにしてきた^{2,3,4)}。

本研究では、心室の拡張不全状態における VO_2 -PVA 関係を検討し、エナジェティクスの立場から収縮不全と拡張不全の関連を明らかにすることを目的として以下の実験を行った。

【方法】

イヌ摘出交叉灌流心の左心室を容積制御サーボポンプに接続し、種々の負荷条件における左室圧-容積関係、冠血流量、動静脈酸素較差を計測して左室収縮性指標 (E_{max}) および VO_2 -PVA 関係を求めた。同時に左室拡張期指標として、左室圧下降の時定数 (τ) および収縮開始から左室圧 1 次微分最低値に到達するまでの時間 ($T_{-dp/dt}$) も検討した。

PVA は収縮期末および拡張期末圧-容積関係と収縮期圧容積軌跡とで囲まれる面積で、前負荷、後負荷から独立して 1 心拍当たり VO_2 と直線的に相関することが明らかにされている²⁾ (図 1)。PVA は理論的に 1 回の心収縮により生成される総機械的エネルギーを表すので、 VO_2 -PVA 関係の勾配の逆数は心臓の収縮機構におけるエネルギー変換効率、すなわち「収縮効率」を表す^{2,3)}。収縮効率は、酸化的燐酸化における VO_2 から ATP へのエネルギー変換効率と、クロスブリッジにおける ATP から PVA へのエネルギー変換効率の積に相当する。

一方、 VO_2 切片は興奮収縮連関 (E-C coupling) や

基礎代謝などの非機械的活動に用いられる VO_2 を表し、PVA 非依存性 VO_2 と呼ばれる。PVA 非依存性 VO_2 は、カテコラミン、カルシウム、 β 遮断薬などの変力作用による E_{max} の増減に比例して増減し、両者の相関関係の勾配 (単位 E_{max} 増加に要する PVA 非依存性 VO_2 の増加分) は心筋細胞内カルシウムハンドリングのエネルギーコストを反映し、「収縮性の酸素コスト」と呼ばれる⁴⁾。

図1 圧容積面積 (PVA) の説明図

A: 左室収縮期圧容積面積 (PVA) は収縮期末および拡張期末圧-容積関係と収縮期圧容積軌跡とで囲まれる面積で、外的仕事 (EW) 部分とポテンシャルエネルギー (PE) 部分からなる。B: PVA は前負荷、後負荷から独立して 1 心拍当たり心筋酸素消費量 (VO_2) と直線的に相関する。C: VO_2 -PVA 関係の勾配の逆数は心臓の収縮機構におけるエネルギー変換効率、すなわち「収縮効率」を表し、 VO_2 切片は興奮収縮連関 (E-C coupling) や基礎代謝などの非機械的活動に用いられる VO_2 を表す。

【結 果】

1) 収縮不全と弛緩不全はそれぞれ独立した現象か？

左室弛緩能は収縮期の負荷条件により影響を受けるが⁵⁾、多くの病態においては、拡張機能障害は収縮性の低下に伴ってみられる⁶⁾。したがって弛緩障害と収縮性の低下は常に併存するものであるのか、あるいは弛緩障害のみが収縮性の低下を伴わず単独で起こり得るのかを摘出心において検討した。

雑種成犬の右室にペースング電極を装着し、250拍/分の頻度で2~3週間にわたりペースングをおこなって誘発した慢性うっ血性心不全モデルの等容性収縮心では、正常心に比べ E_{max} の低下とともに左室圧降下の時定数(Tau)の延長を認めた(図2)。すなわち高頻度ペースングによる慢性心不全では収縮性と弛緩能が同時に障害されているといえる。また正常心にプロプラノロールを投与して収縮性を低下させた場合にも E_{max} の低下とTauの延長を同時に認めた。逆に正常心にドブタミンを投与して収縮性を

を増強させると、 E_{max} の増大、Tauおよび $T_{-dP/dt}$ の短縮を認め、収縮性の増強と同時に弛緩の促進が認められた。したがってこれらの条件下では、収縮性と弛緩能は密接な関連を持って変化していた。

これに対して、正常心を32℃まで冷却すると、 E_{max} は増大したにもかかわらずTauと $T_{-dP/dt}$ は著明に延長し弛緩の遅延が認められた(図3)。すなわち収縮性と弛緩能が互いに逆方向に変化し、両者の解離が認められた。またすでに報告されている甲状腺機能亢進家兎³⁾では、弛緩は著明に亢進していたが、 E_{max} は正常心と差がなく、ここでも収縮性と弛緩能との間に解離が認められている。

収縮性の低下と弛緩能の低下に関与する因子を図4に示した。収縮性(E_{max})の低下はクロスブリッジの発生張力低下を示すが、その機序として、筋小胞体からの総遊離カルシウム量の減少、収縮蛋白のカルシウム感受性の低下、クロスブリッジサイクリングの変化による瞬時結合クロスブリッジ数の減少、サルコメア間での非同期収縮などが考えられる。一方Tauや $T_{-dP/dt}$ の延長で示される弛緩の遅延には、筋小胞体のカルシウム取り込み速度の低下、カルシウム放出チャンネル(リアノジン受容体)の障害による筋小胞体からのカルシウムの漏出(leak)、左室の非同期収縮(asynchrony)、細胞外からの機械的因子が関与する。これらの因子は必ずしも収縮性と弛緩能を均等に障害するものではないので、収縮性と弛緩能が解離することは十分有り得ることである。

2) 拡張不全における収縮効率と収縮性コスト

慢性高頻度ペースングにより誘発した心不全においては、 VO_2 -PVA関係の勾配の逆数から算出した収縮効率は約44%で、正常心の35~45%と差がなかった⁷⁾。また心臓冷却でも収縮効率は常温における値と差がなかった⁸⁾。さらに筋小胞体のカルシウム放出チャンネルを開放するとされるリアノジン投与でも弛緩は遅延したが収縮効率は不変であった⁹⁾。これらの結果から、拡張機能障害(弛緩能の低下)が存在してもクロスブリッジにおけるエネルギー変換効率は不変と考えられた。

一方、収縮性の酸素コストはペースングによる不

Pacing-induced Chronic Heart Failure

Propranolol

Dobutamine

図2 種々の条件下における収縮性と拡張機能の関係

高頻度ペースングにより誘発された慢性心不全およびプロプラノロール投与では、収縮性(E_{max})の低下とともに左室圧降下の時定数(Tau)の延長が認められた。逆にドブタミン投与により、収縮性の増強とともにTauおよび左室圧微分の最大陰性値($T_{-dP/dt}$)の促進が認められた。すなわちこれらの条件下では収縮性と弛緩能は連動している。

Cardiac Cooling (32°C)

図3 収縮性と弛緩能に及ぼす心臓冷却の影響

心臓冷却では収縮性が増強するにもかかわらず弛緩が遅延し、収縮性と弛緩能の間に解離が認められた。

図4 収縮不全と拡張不全のメカニズム

収縮不全と拡張不全にはそれぞれ多くの因子が影響するので、常に両者が同等に障害されるとは限らない。また弛緩不全はそれ単独ではポンプ機能不全につながらず、左室コンプライアンスの低下や頻脈などの併存により、拡張期末圧の上昇、左室充満の低下を来したときにはじめてポンプ機能不全につながる。

全心では軽度増加を示したものの、正常心との間に有意差はなかった⁷⁾。また心臓冷却では逆に収縮性の酸素コストは低値であった⁸⁾。しかしリアノジン投与では収縮性が大きく低下してもそれに見合ったPVA非依存性 VO_2 の減少がみられず、収縮性の酸素コストが高いことが示された⁹⁾。したがって現象的には同じ弛緩の遅延を示す種々の病態において、収縮性の酸素コストは一定の傾向を示さず、その病因によりさまざまであった。このことから、拡張期の心筋の挙動が心筋のエネルギー消費を決定しているのではないと考えられる。

3) 拡張不全は心筋酸素消費に影響するか？

結合したクロスブリッジの解離および筋小胞体へのカルシウム取り込みにはATPが必要であることから、心筋の弛緩はエネルギー消費過程であるとの考えがある。拡張期の心筋挙動が VO_2 に及ぼす影響を明らかにするため、摘出交叉灌流心において、PVAを一定に保ちつつ、サーボポンプで等容弛緩期に左室容積を増大(心筋を伸展)させることにより拡張期圧-容積軌跡を変化させたときの VO_2 を観察した¹⁰⁾。その結果、一定のPVAのもとで、拡張期圧-容積軌跡が変化しPVAに占める外的仕事の割合が変動しても VO_2 は変化しなかった。この結果から、拡張早期の心筋の伸展による圧-容積軌跡の変化は VO_2 に有意な影響を及ぼさないと考えられた。

また拡張早期における張力の発生・維持が VO_2 に及ぼす影響を検討するために、イヌ摘出交叉灌流心において収縮期末に左室容積を急速に解放(quick release)し心筋に自由短縮させ、弛緩期以降の発生

図5 心臓冷却による拡張不全が VO_2 -PVA関係に及ぼす影響
心臓冷却により著明なTauの延長と拡張期末圧(EDP)の上昇が認められた1例において、 VO_2 -PVA関係は冷却前のA点から冷却後のB点へ移動したのみで、ほぼ同一直線上に重なった。

圧を突然ゼロにしたところ、 VO_2 が5~9%減少した¹¹⁾。この VO_2 の減少は収縮期末以降に起こる現象であり、定義上は収縮期はすでに終了しているはずであるが、おそらくクロスブリッジサイクリングの時間的ばらつきにより、収縮期末を超えて弛緩早期まで残存していたクロスブリッジサイクリングが急速開放によって減少するため、消費される VO_2 も減少するものと考えられる。しかし急速開放によるこの VO_2 の変化はわずかであり、これにより拡張期の心筋挙動が心筋酸素消費量を決定しているとはいえない。

さらに弛緩能の低下と拡張期末圧の上昇を伴う拡張不全が VO_2 に及ぼす影響を明らかにするために、

心臓を冷却しつつ心拍数を比較的高く保って(140～160/分), 明らかな弛緩の遅延と拡張期末圧の上昇を起こしたときの VO_2 -PVA 関係を検討した. 図5に示す代表例では, 心臓冷却により τ は 33msec から 58msec へ延長し拡張期末圧は 4mmHg から 15mmHg へと著明に上昇したが, VO_2 -PVA 関係は冷却前(A点)から冷却後(B点)へとほぼ重なり合う直線上を PVA の変化に従って移動したのみで, 収縮効率および PVA 非依存性 VO_2 に大きな変化は見られなかった. したがって弛緩能の低下や拡張期末圧の上昇で示される拡張不全自体が, PVA の変化による影響以外に VO_2 への特異的な影響を有する可能性は少ないと考えられた.

4) 拡張不全の左室ポンプ機能に及ぼす影響

左室拡張期末圧-容積関係が左上方へ偏位すると, 同一左室充満圧に対して左室拡張期末容積(前負荷)が減少するため, 左室収縮性の低下がなくても左室充満の低下による心ポンプ機能(心拍出量)の低下が起こる(図4). この機序は右室梗塞時の低心拍出量状態の重要な一因と考えられている¹²⁾. また左室収縮機能(駆出率)が正常でも, 心肥大などにより左室コンプライアンスが高度に低下している場合には心不全が起こることが報告されている¹³⁾.

一方, 収縮性の低下を伴わない弛緩能単独の低下が左室ポンプ機能に及ぼす影響については, これまでよくわかっていなかった. これを明らかにするために正常心において, 心臓冷却(弛緩能遅延), 容量負荷(弛緩能不変)およびドブタミン投与(弛緩能促進)が左室収縮・拡張機能と VO_2 に及ぼす影響を比較した(図6)¹⁴⁾. 心臓冷却およびドブタミンは E_{max} が増加, 容量負荷では拡張末期容積および圧が増加することにより, 同等の左室1回仕事量の増加が得られた. さらに興味あることに, 同じ1回仕事量の増加に対して心臓冷却の方が VO_2 の増加が

図6 弛緩能の違いが左室ポンプ機能と機械的効率に及ぼす影響

コントロール(陰影部分)の圧-容積ループに比べ, 心臓冷却(Co)およびドブタミン投与(D)は E_{max} を増強して左室仕事量を増加させ, 容量負荷(V)は拡張末期容積および圧を増加させて仕事量を増加させた.

少なく, 機械的効率が高かった. したがって, 収縮性の低下や拡張期末圧の上昇を伴わない弛緩能単独の低下は必ずしも左室ポンプ機能や機械的効率を低下させないといえる. ただし弛緩能の低下に頻脈が加わり, 拡張期末にまで不完全弛緩(incomplete relaxation)が及んだ場合には, これが左室充満の低下を生じ左室ポンプ機能の低下につながることは明らかである(図4).

【結語】

種々の病態における拡張不全を収縮機能との関連においてエナジェティクス立場から検討した. その結果, ①拡張不全と収縮不全は解離しうること, ②拡張不全における収縮効率は不変であるが, 収縮性の酸素コストは病因によりさまざまであること, ③拡張期の心筋挙動は心筋酸素消費量にほとんど影響を及ぼさないこと, ④拡張早期に限局した弛緩不全は必ずしも心ポンプ機能を障害しないことが明らかになった.

VO_2 -PVA 関係を用いることにより, 種々の病態における VO_2 を機械的活動部分と非機械的活動部分とに分離して評価でき, さらにこれまでの細胞内カルシウム標識法では測定困難であった総遊離カルシウムの動態をエネルギー学的に間接的に把握できるという利点がある. したがって心室エナジェティクス立場から拡張不全を解析することにより, 他の方法では得られない知見を得ることができる.

【文献】

- 1) Grossman W: Diastolic dysfunction and congestive heart failure. *Circulation* 81(suppl III): 1990; III-1-III-7.
- 2) Suga H: Ventricular energetics. *Physiol Rev* 70: 1990; 247-277.
- 3) Goto Y, Slinker BK, Le Winter MM: Decreased contractile efficiency and increased non-mechanical energy cost in hyperthyroid rabbit heart: relation between O_2 consumption and systolic pressure-volume area or force-time integral. *Circ Res* 1990; 66: 999-1011.
- 4) Ohgoshi Y, Goto Y, Futaki S, Yaku H, Kawaguchi O, Suga H: Increased oxygen cost of contractility in stunned myocardium of dog. *Circ Res* 1991; 69: 975-988.
- 5) Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU, et al.: Ventricular relaxation. In "The Ventricle" (ed. Levine HJ, Gaasch WH), Martinus Nijhoff, Boston, 1985, p. 123-142.
- 6) Eichhorn EJ, Willard JE, Alvarez L, et al.: Are contraction and relaxation coupled in patients with and without congestive heart failure? *Circulation* 1992; 85: 2132-2139.
- 7) Goto Y, Futaki S, Kawaguchi O, Hata K,

- Takasago T, Saeki A, Nishioka T, Suga H: Left ventricular contractility and energetic cost in disease models: an approach from the pressure-volume diagram. *Jpn Circ J* 1992; **56**:716-721.
- 8) Suga H, Goto Y, Igarashi Y, Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Tanaka N: Cardiac cooling increases $E_{\max}$ without affecting relation between O_2 consumption and systolic pressure-volume area in dog left ventricle. *Circ Res* 1988; **63**:61-71.
- 9) Takasago T, Goto Y, Hata K, Saeki A, Nishioka T, Suga H: Ryanodine wastes oxygen consumption for Ca^{2+} handling in the dog heart: A new pathological heart model. *J Clin Invest* **92**:1993 (in press).
- 10) Suga H, Goto Y, Yamada O, Igarashi Y: Independence of myocardial oxygen consumption from pressure-volume trajectory during diastole in canine left ventricle. *Circ Res* 1984; **55**:734-739.
- 11) Yasumura Y, Nozawa T, Futaki S, Tanaka N, Suga H: Time invariant oxygen cost of mechanical energy in dog left ventricle: consistency and inconsistency of time-varying elastance model with myocardial energetics. *Circ Res* 1989; **64**:764-778.
- 12) Goto Y, Yamamoto J, Saito M, et al.: Effects of right ventricular ischemia on left ventricular geometry and the end-diastolic pressure-volume relationship in the dog. *Circulation* 1985; **72**:1104-1114.
- 13) Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al.: Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; **54**:778-782.
- 14) Nishioka T, Hata K, Takasago T, Saeki A, Goto Y: Oxygen saving effect of cardiac cooling in increasing external work: comparisons with dobutamine and volume loading. *Circulation* 1992; **86**(Suppl I):I-428, (abstract).