



Negative Chronotropic Effect of β -Blockade Therapy Reduces Myocardial Oxygen Expenditure for Non-mechanical Work

山川, 英之

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1997-10-15

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2167

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002167>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	山 川 英 之 (京都府)
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	博ろ第1590号
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位授与の日付	平成9年10月15日
学位論文題目	Negative Chronotropic Effect of β -Blockade Therapy Reduces Myocardial Oxygen Expenditure for Non-mechanical Work (β 遮断薬療法の陰性変時作用による非機械的仕事に対する心筋酸素浪費の減少効果)
審査委員	主査 教授 横山 光宏 教授 久野 高義 教授 岡田 昌義

論文内容の要旨

心不全患者に対する β 遮断薬療法は、自覚症状、血行動態、神経内分泌系の改善に有用であることが示されている。この有用性を説明する機序の一つとして、陰性変時作用が考えられているが、 β 遮断薬療法の導入時におけるその効果は明らかにされていない。本研究は、 β 遮断薬の陰性変時作用が心臓に及ぼす機械学的、エネルギー学的効果を解明することを目的とし、 β 遮断薬の急性投与前及び投与後で心房ペースングの有無における血行動態的、エネルギー学的諸指標の変化を比較検討した。

【対象並びに方法】

心不全患者18例(平均年齢 57 ± 10 歳; 陳旧性心筋梗塞16例, 拡張型心筋症2例; 平均左室駆出分画 $39 \pm 11\%$)を対象とした。

スワングアンツカテーテルを肺動脈, コンダクタンスカテーテルとその内腔を通したミラーカテーテルを左心室に, ウェブスターカテーテルを冠静脈洞に挿入し, 留置した。コンダクタンス及びミラーカテーテルを用いて左室圧容積関係を測定した。バルーンカテーテルにて下大静脈を閉塞させた後, 8~10心拍の圧容積ループを記録し, 収縮期末圧容積関係を得た。E_{max}は収縮期末圧容積関係の傾きであり, 負荷条件に依存しない収縮性の指標である。動脈実効エラストナンス(E_a)は後負荷の指標であり, 左室収縮末期圧と一回拍出量の比として求められる。E_aとE_{max}の比は, 心室動脈整合を示す。外的仕事量(EW)は一心拍の圧容積軌跡に囲まれる面積であり, 総機械的エネルギー(PVA)は収縮期末圧容積関係, 拡張期末圧容積関係と収縮期の圧容積軌跡に囲まれる面積である。ポテンシャルエネルギー(PE)はPVAとEWの差である。

ウェブスターカテーテルにて測定した冠静脈洞血流量と冠動脈酸素含量較差の積から一分間当たりの心筋酸素消費量を求め, これを心拍数で除して一心拍当たりの心筋酸素消費量を求めた。機械的エネルギー効率は, EWと一心拍当たりの心筋酸素消費量の比として算出した。代謝的エネルギーから機械的エネルギーへの変換効率を50%とすると, 非機械的仕事に用いられる心筋酸素消費量(VO_{2, non})は, EWを2倍した値を一心拍当たりの心筋酸素消費量から引くことで求められる。ま

た、 $VO_{2,nom}$ は、ポテンシャルエネルギーに用いられる心筋酸素消費量($VO_{2,PE}$)とPVA非依存性の心筋酸素消費量(PVA-independent VO_2)の和として求めることができる。

プロトコール：1) Control study：洞調律において、血行動態諸指標、圧容積ループ、冠静脈洞の血流量を測定し、大腿動脈と冠静脈洞から血液ガス測定用の採血を行なった。次に下大静脈閉塞を行い、収縮期末圧容積関係を求めた。2) β -blockade with pacing study：心房ペーシングにてコントロールと同じ心拍数を保ち、peak positive dp/dt を10%以上低下させる量のプロプラノロール(平均 $0.15 \pm 0.07 \text{ mg/kg}$)を経静脈的に投与した。プロプラノロールの最終投与から10分後、コントロールと同様の測定を行なった。3) β -blockade without pacing study：ペーシングを中止した5分後、プロプラノロールの陰性変時作用により低下した心拍性のもとですべての測定を繰り返した。

【結果】

心拍数を一定に保った状態でプロプラノロールを投与すると、拡張末期圧は上昇したが収縮末期圧は変化せず、peak positive dp/dt は減少した。拡張末期容積、収縮末期容積は有意な変化を示さなかったが、一回拍出量は減少し左室駆出分画は低下した。 E_{max} は減少、 E_a は増加し、心室動脈整合は悪化した。 EW は減少、 PE は増加し、 PVA は変化しなかった。一分間当たり及び一心拍当たりの心筋酸素消費量は、変化しなかった。これらの結果、非機械的仕事に用いられる心筋酸素消費量が増加し、機械的エネルギー効率は減少した。

ペーシングの中止後、心拍数はプロプラノロールの陰性変時作用により有意に低下した。収縮末期圧と拡張末期圧は変化せず、peak positive dp/dt は減少した。拡張末期容積、収縮末期容積は有意に増加し、一回拍出量はコントロールの値に戻ったが、左室駆出分画は減少したままであった。 E_{max} は減少したが、 E_a はコントロールの値まで戻り、心室動脈整合は改善した。 EW はコントロールの値に戻り、 PE は減少傾向を示し、 PVA は有意に増加した。一分間当たりの心筋酸素消費量は減少したが、一心拍当たりの心筋酸素消費量は変化しなかった。これらの結果、非機械的仕事に用いられる心筋酸素消費量及びその分画である PE に用いられる心筋酸素消費量とPVA非依存性の心筋酸素消費量は減少し、機械的エネルギー効率はコントロールの値まで戻った。

【考案】

本研究において、 β 遮断薬の陰性変時作用により一心拍当たりの心筋酸素消費量は増加せず、外的仕事量が増加し、非機械的に用いられる酸素浪費を減少させ機械的エネルギー効率は改善することが明らかになった。陰性変時作用により収縮末期圧は変化せず、一回排出量は増加したので、拡張期流入の改善による一回拍出量の増加により外的仕事が増加したと考えられた。陰性変時作用が拡張期流入を改善する機序は明らかではないが、拡張期間の延長や心室壁のstiffnessの減少によると考えられる。

心収縮性の低下は機械的仕事および非機械的仕事に用いられる心筋酸素消費量を減少させることが知られている。本研究では、ペーシングを中止すると収縮性(peak positive dP/dt , E_{max})は有意に減少した。従って、 β 遮断薬の陰性変時作用により非機械的仕事に用いられる心筋酸素消費量は減少したと考えられる。

後負荷の適切な減少は、心収縮性や心筋酸素消費量を変化させることなく、外的仕事量を増加、ポテンシャルエネルギーを減少させ、機械的エネルギー効率を改善することが報告されている。本研究

では、 β 遮断薬の陰性変時作用により後負荷 (E_a) は減少、心室動脈整合は改善し、ポテンシャルエネルギーは減少した。陰性変時作用によるエネルギー学的に有利なこれらの二つの効果が、外的仕事量に用いられる心筋酸素消費量の増加を打ち消したため、一心拍当たりの心筋酸素消費量は変化しなかったと考えられた。

陰性変時作用が一心拍当たりの非機械の仕事に用いられる酸素浪費を減少させた。不全心はエネルギー学的に危機的な状況にあることが示されており、さらなるエネルギーの浪費は致命的であると考えられる。ゆえに、陰性変時作用による非機械の仕事に用いられる酸素浪費の減少は、 β 遮断薬療法の有益性を説明する重要な機序であると考えられる。

【結 語】

急性の β 遮断において、陰性変時作用が心不全患者の血行動態、心臓エネルギー学に及ぼす効果を評価した。本研究の結果、 β 遮断薬の陰性変時作用が非機械の仕事に用いられる心筋酸素消費量を減少させることによって、本剤の陰性変力作用によって生じる機械学的、エネルギー学な悪化を打ち消していることが明らかになった。これらの成績は、 β 遮断薬療法における陰性変時作用の重要性を示している。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心不全患者に対する β 遮断薬療法は、自覚症状、血行動態、神経内分泌系の改善に有用であることが示されている。この有用性を説明する機序の一つとして、陰性変時作用が考えられているが、 β 遮断薬療法の導入時におけるその効果は明かにされていない。本研究は、 β 遮断薬の陰性変時作用が心臓に及ぼす機械的、エネルギー学的効果を解明することを目的とし、 β 遮断薬の急性投与前及び投与後で心房ペースングの有無における血行動態とエネルギー学的諸指標の変化を比較検討した。

心不全患者18例（平均年齢57歳、平均左室駆出分画39%）を対象とした。コンダクタンス及びミラーカテーテルを用いて左室圧容積関係を測定した。バルーンカテーテルにて下大静脈を閉塞させた後、8~10心拍の圧容積ループを記録し、収縮期末圧容積関係を得た。 E_{max} は収縮期末圧容積関係の傾きであり、負荷条件に依存しない収縮性の指標である。動脈実効エラストランス (E_a) は後負荷の指標であり、左室収縮末期圧と一回拍出量の比として求められる。 E_a と E_{max} の比は、心室動脈整合を示す。外的仕事量 (EW) は一心拍の圧容積軌跡に囲まれる面積であり、総機械的エネルギー (PVA) は収縮期末圧容積関係、拡張期末圧容積関係と収縮期の圧容積軌跡に囲まれる面積である。ポテンシャルエネルギー (PE) は PVA と EW の差である。

ウェブスターカテーテルにて測定した冠静脈洞血流量と冠動脈酸素含量較差の積から一分間当たりの心筋酸素消費量を求め、これを心拍数で除して一心拍当たりの心筋酸素消費量を求めた。機械的エネルギー効率、 EW と一心拍当たりの心筋酸素消費量の比として算出した。代謝的エネルギーから機械的エネルギーへの変換効率50%とすると、非機械の仕事に用いられる心筋酸素消費量 ($VO_{2, non}$) は、 EW を2倍した値を一心拍当たりの心筋酸素消費量から引くことで求められる。また、 $VO_{2, non}$ は、ポテンシャルエネルギーに用いられる心筋酸素消費量 ($VO_{2, PE}$) と PVA 非依存性の心筋酸素消費量 (PVA -independent $VO_{2,}$) の和として求めることができる。本研究において以下の成績を得た。

心房ペーシングにて心拍数を一定に保った状態でpeak dP/dt を10%以上低下させる量のプロプラノロール（平均 $0.15 \pm 0.07 \text{mg/kg}$ ）を静脈内投与すると、拡張末期圧は上昇したが、収縮末期圧、拡張末期容積、収縮末期容積は有意な変化を示さず、一回拍出量は減少し左室駆出分画は低下した。E_{max}は減少、E_aは減少、E_aは増加し、心室動脈整合は悪化した。EWは減少、PEは増加し、PVAは変化しなかった。一分間当たり及び一心拍当たりの心筋酸素消費量は、変化しなかった。これらの結果、非機械の仕事に用いられる心筋酸素消費量が増加し、機械的エネルギー効率は減少した。ペーシングの中止後、心拍数はプロプラノロールの陰性変時作用により有意に低下した。収縮末期圧と拡張末期圧は変化せず、peak positive dP/dt は減少した。拡張末期容積、収縮末期容積は有意に増加し、一回拍出量はコントロールの値に復したが、左室駆出分画は減少したままであった。E_{max}は減少したが、E_aはコントロールの値まで復し、心室動脈整合は改善した。EWはコントロールの値に復し、PEは減少傾向を示し、PVAは有意に増加した。一分間当たりの心筋酸素消費量は減少したが、一心拍当たりの心筋酸素消費量は変化しなかった。これらの結果、非機械の仕事に用いられる心筋酸素消費量は減少し、機械的エネルギー効率はコントロールの値まで復した。本研究において、 β 遮断薬の陰性変時作用により一心拍当たりの心筋酸素消費量は増加せず外的仕事量が増加し、非機械の仕事に用いられる酸素浪費を減少させ機械的エネルギー効率は改善することが明かになった。不全心はエネルギー学的に危機的な状況にあることが示されており、さらなるエネルギーの浪費は致命的であると考えられる。ゆえに、陰性変時作用による非機械の仕事に用いられる酸素消費の減少は、 β 遮断薬療法の有益性を説明する重要な機序であると考えられる。本研究は β 遮断薬の陰性変力及び陰性変時作用が心臓の機械力学及びエネルギー代謝にどのような影響を及ぼすかについて研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった β 遮断薬の陰性変時作用が非機械の仕事に用いられる心筋酸素消費量を減少させることによって、本剤の陰性変力作用によって生じる機械的、エネルギー学的な悪化を打ち消していることを明かにするという重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。