

|             |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | 森 井 功                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 学 位 記 番 号   | 論 医 博 第 1661 号                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 学位授与の日付     | 平 成 10 年 7 月 23 日                                                                                                                                                                                                                                              |
| 学位授与の要件     | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当                                                                                                                                                                                                                                        |
| 学 位 論 文 題 目 | Myocardial contractile efficiency and oxygen cost of contractility are preserved during transition from compensated hypertrophy to failure in rats with salt-sensitive hypertension<br>(食塩感受性高血圧ラットにおける心筋収縮効率と収縮性に対する酸素消費は代償性左室肥大から心不全に至る過程においても保持される)<br>(主査) |
| 論 文 調 査 委 員 | 教 授 米 田 正 始    教 授 野 間 昭 典    教 授 篠 山 重 威                                                                                                                                                                                                                      |

### 論 文 内 容 の 要 旨

ダール食塩感受性高血圧ラットに6週齢から8%高食塩食を与えると、持続的な体血圧の上昇に伴い11週齢において代償性左室肥大を生じ、続いて16~18週齢において左室収縮性低下を生じ、左室拡大と肺うっ血を伴う左心不全で死亡する。このヒト左心不全と同等の特徴を有し経時的な観察が可能な小動物モデルの摘出灌流心等容収縮標本を実験に用い、遺伝的に高い相同性を有するダール食塩抵抗性ラットを対照として、左心不全への移行過程における左室の外的および内的仕事とエネルギー消費関係の変化を、菅らの提唱した負荷に依存しない左室収縮性の指標である $E_{max}$ と総機械的エネルギーに等価な圧-容積面積(PVA)の概念をもとに検討した。左室収縮期圧-容積関係の勾配として得られる $E_{max}$ は、左室に挿入したバルーンにより左室容量を段階的に変化させ、これを以下の2次曲線に近似したものから求め、同時に左室収縮期圧が0となる左室容量( $V_0$ )を求めた。

$$P_{es} = E_{max}x(V_{es} - V_0) + \alpha x(V_{es} - V_0)^2$$

( $P_{es}$ : 収縮期末圧,  $V_{es}$ : 左室容量  $\alpha$ : 定数)

この際同時に酸素電極により灌流液酸素分圧較差の測定し、心筋酸素消費量( $MVO_2$ )を算出し、以下に示すPVA-心筋酸素消費量関係の1次回帰から、勾配の逆数として得られる左室収縮効率(1/A)及びy切片として得られるPVA非依存性酸素消費(B: 興奮-収縮連関ならびに基礎代謝に用いられる酸素消費)を求めた。

$$MVO_2 = AxPVA + B$$

さらに収縮性( $E_{max}$ )変化に対する心筋酸素消費効率を求めるため、この操作を3つの異なる灌流液 $Ca^{2+}$ 濃度(0.7mM, 1mM, 2mM)で行った。また高カリウム灌流液により心静止とすることにより、PVA非依存性酸素消費のうち基礎代謝のみに必要な心筋酸素消費を求めた。左室肥大から左心不全に至る過程において、 $E_{max}$ は681mmHg $\cdot$ g $\cdot$ mL $^{-1}$ から338mmHg $\cdot$ g $\cdot$ mL $^{-1}$ と50%の低下を示じ、 $V_0$ は0.002mLから0.07mLへと増加した。これらの左室の収縮性と形態的な変化に伴い、PVA非依存性酸素消費は800mLO $_2$  $\cdot$ beat $^{-1}$  $\cdot$ g $^{-1}$ から440mLO $_2$  $\cdot$ beat $^{-1}$  $\cdot$ g $^{-1}$ と45%の減少を示した。しかし、これらの明らかな変化にも関わらず左室収縮効率(43%, 46%)と収縮性変化に対する心筋酸素消費効率(113mLO $_2$  $\cdot$ mL $\cdot$ mmHg $^{-1}$  $\cdot$ beat $^{-1}$  $\cdot$ g $^{-1}$  $\times 10^{-2}$ , 1.10mLO $_2$  $\cdot$ mL $\cdot$ mmHg $^{-1}$  $\cdot$ beat $^{-1}$  $\cdot$ g $^{-2}$  $\times 10^{-2}$ )は変わらなかった。また心静止時の心筋酸素消費は左室肥大から左心不全に至る過程において変化しなかった。したがって、左心不全への移行過程におけるPVA非依存性酸素消費の減少は左室収縮性の低下に伴う興奮-収縮連関に必要な酸素消費の減少によるものと考えられ、これはこのモデルにおいて左心不全期において認められる細胞内カルシウムトランジェントの低下と筋小胞体機能の低下に合致するものであった。

以上の結果から、ダール食塩感受性高血圧ラット心不全モデルでは左心不全への移行に際して著明な収縮性の低下と左室

の再構築（リモデリング）が生じるが、これらの変化にも拘わらず収縮性に対するエネルギー消費効率は維持され、その結果、単位あたりの不全心筋の総エネルギー消費は減少しており、これは非機械的な仕事に対するエネルギー消費の低下、中でも興奮－収縮連関に必要なエネルギー消費の低下によると考えた。またこれらの左室の外的ならびに内的な仕事と総エネルギー消費の関係の変化は、慢性的に病的な状態にありエネルギー枯渇状態にあると考えられている不全心筋の適応現象と考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

心筋のエネルギー効率は収縮期末圧－容積関係から得られる $E_{\max}$ と圧－容積面積（PVA）の概念を用い様々な検討が行われている。一方、エネルギー枯渇状態にあるとされる不全心でもこの概念を用いた検討が行われているが、一定の結論は得られていない。

ダール食塩感受性高血圧ラット心不全モデルは肥大から心不全への過程を観察可能なモデルであり、この摘出灌流心において $E_{\max}$ －PVAの概念を用い心不全への移行過程でのエネルギー効率の変化を検討した。

肥大から心不全に至る過程で $E_{\max}$ は50%低下した。これに伴いPVA非依存性酸素消費は45%減少したが、心静止時の酸素消費は変化せず、収縮効率と収縮性に対する酸素消費も変化しなかった。

以上より、不全心でもエネルギー効率は保たれ、収縮性低下により単位心筋あたりの総エネルギー消費は減少し、これは興奮－収縮連関に必要なエネルギー消費の低下によると考えた。これはエネルギー枯渇状態にあるとされる不全心の適応現象と考えられた。

以上の研究は肥大心、不全心のエネルギー効率並びにこの移行過程に生じる変化の解明に貢献し、ヒト心不全のエネルギー動態の理解に寄与するところが大きい。

従って、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成10年6月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。