

運動トレーニング者と高血圧心肥大者における心筋脂質の比較とその意義

金孟奎

順天堂大学大学院医学研究科スポーツロジックセンター

1. はじめに

心筋細胞は脂肪酸をエネルギー源として利用している。通常、脂肪酸はグリセリンと結合し、中性脂肪 (TG) として主に脂肪組織に蓄積されている。最近の研究により、脂肪組織以外の骨格筋や心筋にも TG が存在することが確認されている¹⁻³⁾。しかし、その臨床的意義については未だ不明な点が多い。

一方、細胞内の脂質の定量は、磁気共鳴分光法 (¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy、以下 ¹H-MRS 法) を用いて評価できることが報告されている³⁾。¹H-MRS 法とは、MR imaging (MRI) 装置に体外コイルを組み合わせ、非侵襲的に心筋細胞内脂質を定量する方法である。これまで、脳、肝臓、骨格筋における ¹H-MRS 法は既に報告されており、非侵襲的に腫瘍や組織の分析を行うことが可能である。これを心筋に応用することにより、非侵襲的に心筋内 TG 量を測定することが可能であると考えられる。これまでの海外からの報告は、非脂肪組織の脂肪 (異所性脂肪) 蓄積は、代謝異常と関係があり、動物モデルにおいて心筋内の脂質蓄積は心血管系疾患の危険因子と関連することが報告されている⁴⁾。また、心筋内の脂質蓄積が、収縮異常、左室肥大や非虚血性拡張型心筋症と関連することが報告されている⁵⁾。ヒトを対象とした研究では、心筋内 TG 量は、左室収縮能や左室拡張能に影響する可能性が報告されている。また、運動による心機能の改善効果と心筋内 TG 量の減少との関連も報告されている。したがって、心筋 TG 量を定量することにより、病的な心機能の変化を予測できる可能性がある。しかし、心筋内 TG 量は、低脂質食の摂取で増加することも報告されており、その生理的な意味合いは未だ不明な点が多く、更なる検討が必要である。

現在のところ、¹H-MRS 法による心筋内 TG 量に関する日本人の報告はない。また、運動耐容能は、心臓、骨格筋、血管機能等により決定されるが、運動耐容能と心筋 TG 量との関連は明らかではない。本研究は、心筋細胞内の脂質に対する病態学的な側面から、健常人、運動トレーニング者、および心肥大症例の心筋 TG 量を ¹H-MRS 法により測定し、その意義を検討することを目的とした。

2. 研究方法

2.1 調査対象

20 歳から 60 歳までの基礎疾患のない一般健常人、運動習慣を有している健常人、および、心肥大を有する患者を対象とした。本研究は、本学医学研究科における倫理委員会の承認を得た上で実施された。倫理委員会の許可を得た後、参加者には研究の目的と内容についての詳細な説明を事前に書面および口頭にて十分行い、被験者として自主的に実験へ参加することの同意を書面で得た。

2.2 調査方法

¹H-MRS 法による心筋内 TG 量の測定は、磁気共鳴装置 SIEMENS 社製 1.5Tesla Avanto を使用した。4 心拍毎に 1 回情報収集し、心拍数に限らない情報収集時間を確保した。CineMRI を撮影し、¹H-MRS での ROI (2cc) を左室中隔の中央に設定した。心筋内 TG の定量に関しては、特定の共鳴周波数からの水と脂質からのスペクトログラムの面積 (AUC) の比から評価した。

心機能評価指標は、心臓超音波検査と CineMRI 画像から計測を行った。心臓超音波検査では、Simpson 法による左室駆出率、左室壁厚、左室拡張能の評価を行った。CineMRI 画像からも同様に左室駆出率と左室拡張能、および、左室心筋重量を測定した。

身体測定においては、身長、体重、頸周囲径、腹囲、血圧、脈拍、および、インピーダンス法 (In-body720) による体組成 (体脂肪率・体脂肪量・骨格筋量) を測定した。

採血は、10 時間の絶食後の早朝に行った。血算、一般生化学検査、脂質代謝評価、糖代謝項目 (HbA1c、空腹時血糖値、インスリン)、腎機能 (尿素窒素、クレアチニン)、心筋関連 (NT-proBNP) を測定した。

動脈硬化関連検査として、頸動脈超音波検査による頸動脈の頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (IMT) と脈波速度 (CAVI) による動脈硬化度を計測した。IMT は 6 点平均法にて評価し、CAVI は安静臥位 10 分の後に測定を行った。

運動耐容能の評価として、心配運動負荷試験を行った。エルゴメーターによるランプ負荷を行い、SensorMedics 社製 Vmax-295 で、嫌気性代謝閾値、最高酸素摂取量を測定した。

2.3 統計処理

群間の差の検定は、対応のないサンプルの *t*-検定 (unpaired *t*-test) を行った。変量間の相関関係は、単相関 (Pearson 積率相関係数: *r*) により検討した。すべての統計解析には SPSS 社製 PASW statistics 18 を用い、5 %未満を有意水準として採用した。

3. 結果

2012 年 3 月 31 日までに、一般健常人 15 名、運動習慣を有する健常人 9 名、大学在学中のアスリート 10 名、高血圧性心肥大症例 1 例、肥大型心筋症例 2 例の検査を行った。健常人の平均年齢は 29.7 ± 6.8 歳、全例男性で BMI は $22.7 \pm 2.1 \text{ kg/m}^2$ であった。

¹H-MRS 法により、心筋内 TG 量を再現性良く測定することが可能であった (図 1)。健常人の心筋内 TG 量は $0.88 \pm 0.44\%$ であった。健常人における心筋内 TG 量は、年齢 ($r=0.48$, $P=0.0029$) (図 2)、体脂肪率 ($r=0.39$, $P=0.023$) (図 3) と有意な正の相関関係を認めた。また、心筋内 TG 量と最高酸素摂取量とは、有意な負の相関関係を認めた ($r=-0.35$, $P=0.044$) (図 4)。動脈硬化度や他の臨床指標とは有意な相関関係は認められなかった。

健常人群、運動習慣群、アスリート群の心筋内 TG 量はそれぞれ $1.05 \pm 0.53\%$ 、 $0.90 \pm 0.32\%$ 、 0.60 ± 0.20 であった。健常人群と比較して運動習慣群、アスリート群は有意に心筋内 TG 量が低値であった ($P=0.023$, $P=0.017$)。 (図 5)

肥大型心筋症群 2 名の心筋内 TG 量は、 0.72% と 0.73% であった。また、高血圧性心肥大患者は 1.75% であった。

4. 考察

本研究において、心筋内 TG 量は運動習慣の有無と関連し、最高酸素摂取量とは負の相関関係を認めた。また、アスリート群の心筋内 TG 量は、運動習慣群と有意差は認められなかったが、アスリート群において心筋内 TG 量が低値であった。

心筋細胞内の脂質は代謝異常と関係する。動物モデルにおいては、心筋内の蓄積脂質は心血管系疾患の危険因子と関連することが報告されている⁴⁾。脂質が心筋内に過剰に蓄積すると、左室収縮力の低下、左室肥大や非虚血性拡張型心筋症を引き起こすことが報告されているが⁵⁾、人の心筋細胞内に蓄積した脂質が、運動耐容能と関連するとの報告はない。以前から、異所性脂肪蓄積と運動耐容能との関係は研究されており、運動能力の面からみると athletic paradox が知られている。骨格筋細胞内の脂質量は、2型糖尿病患者を代表とする耐糖能の悪化とともに増加する。一方、長距離ランナーにおいても、その脂質量が増加していると報告されている⁶⁾。その原因として、骨格筋細胞内に隣接したミトコンドリアから運動に伴うエネルギー利用率(fatty acids availability)を高めるために、脂質をエネルギー源として細胞内に蓄積している為と考えられている⁷⁾。

骨格筋細胞内の脂質は、高齢者⁸⁾や2型糖尿病患者⁹⁾において運動介入により減少することが報告されている。また、中年の肥満男性において3ヶ月間の有酸素性運動と筋力トレーニングの介入は、心筋細胞内の脂質量を有意に減少させ、左室駆出率が増加したとの報告¹⁰⁾や、若年男性において最高酸素摂取量の50%強度で2時間のサイクリングは、血中の遊離脂肪酸の増加とともに心筋細胞内の脂質量が有意に増加することが報告されている。本研究では、最高酸素摂取量と心筋細胞内の脂質量は負の相関を認め、心筋細胞内の脂質が多い程、運動耐容能が低くなる可能性が示唆された。一方、心臓はミトコンドリアが豊富な組織であるが、上述のような骨格筋における athletic paradox という現象は認めなかった。したがって、運動のパフォーマンスに及ぼす異所性脂肪の影響は、組織によって異なるパターンである可能性(組織特異性)も考えられる。

左室収縮能、拡張能の両者においては、先行研究で示されたような明らかな関連は認められなかったが、運動耐容能との関連は、心筋内 TG 量が運動能力に関連する可能性を示唆する結果となった。また、高血圧心肥大症例や肥大型心筋症例において、心筋内 TG 量は高値であった。現時点では、患者群の症例数が少ないため、心肥大症例数を増やし、心筋内 TG 量と肥大心との関連を詳細に検討する必要がある。

5. まとめ

運動耐容能と心筋内 TG 量とは有意な負の相関関係を認め、心肥大症例では心筋内 TG 量が増加する可能性が示唆された。今後も検討を継続し、機能的および病的な心肥大と心筋内脂肪蓄積との関連を明らかにしたい。

参考文献

1. Lingvay I, Esser V, Legendre JL, Price AL, Wertz KM, Adams-Huet B, Zhang S, Unger RH, Szczepaniak LS (2009): Noninvasive quantification of pancreatic fat in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 4070-4076.
2. Sijens PE, Edens MA, Bakker SJ, Stolk RP (2010): MRI-determined fat content of human liver, pancreas and kidney. *World J Gastro*, 16, 1993-1998.
3. Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, Dobbins RL, Garg A, Burns DK, McGarry JD, Stein DT (1999): Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy: validation in vivo. *Am J Physiol*, 276, E977-E89.
4. McGavock JM, Victor RG, Unger RH, Szczepaniak LS (2006): Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med*, 144, 517-524.
5. Sharma S, Adroge JV, Golfman L, Uray I, Lemm J, Youker K, Noon GP, Frazier OH, Taegtmeier H (2004): Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*, 18, 1692-1700.
6. Goodpaster BH, He J, Watkins S, Kelley DE (2001): Skeletal muscle lipid content and insulin resistance: evidence for a paradox in endurance-trained athletes. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 5755-5761.
7. Newsom SA, Schenk S, Li M, Everett AC, Horowitz JF (2011): High fatty acid availability after exercise alters the regulation of muscle lipid metabolism. *Metabolism*, 60, 852-859.
8. Solomon TP, Sistrun SN, Krishnan RK, Del Aguila LF, Marchetti CM, O'Carroll SM, O'Leary VB, Kirwan JP (2008): Exercise and diet enhance fat oxidation and reduce insulin resistance in older obese adults. *J Appl Physiol*, 104, 1313-1319.
9. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, Kinoshita J, Ooka A, Kumashiro N, Igarashi Y, Kyogoku S, Maehara T, Kawasumi M, Hirose T, Kawamori R (2005): Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 3191-3196.
10. Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Meex R, van der Made S, Schär M, Lamb H, Wildberger JE, Glatz J, Snoep G, Kooi ME, Schrauwen P (2010): Improved ejection fraction after exercise training in obesity is accompanied by reduced cardiac lipid content. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 1932-1938.

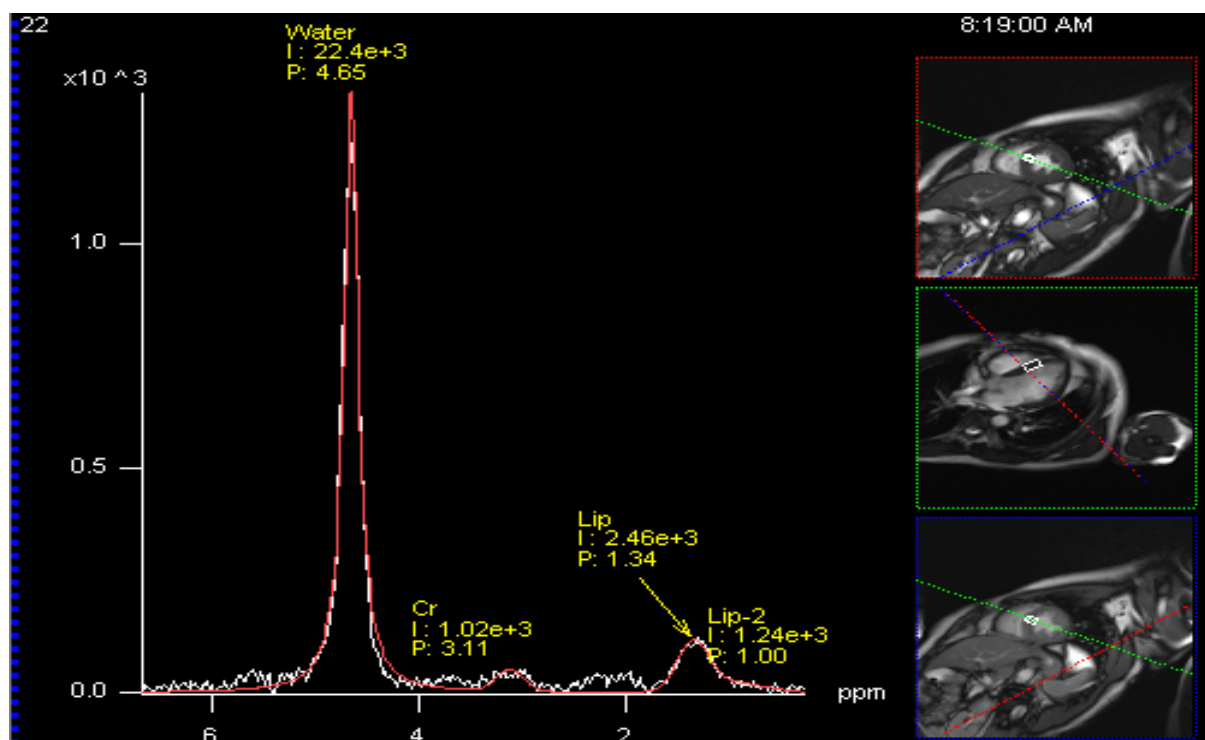


図1. ^1H -MRS のスペクトログラム

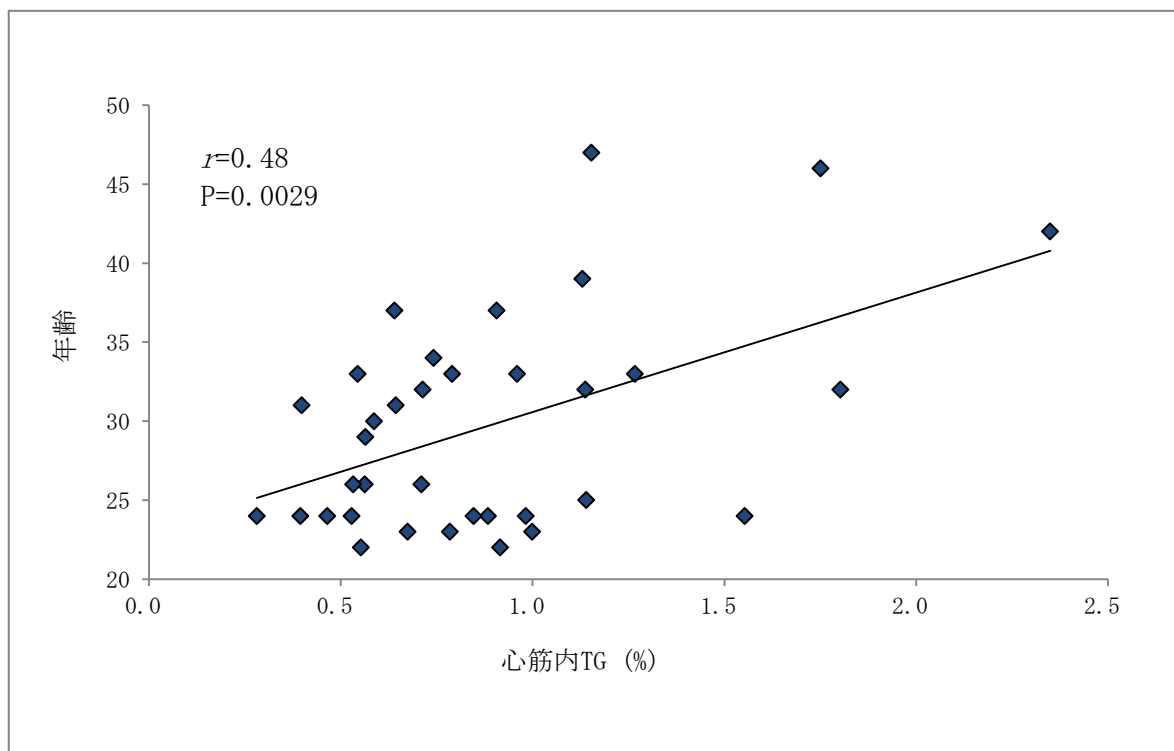


図2 年齢と心筋内TG との関係

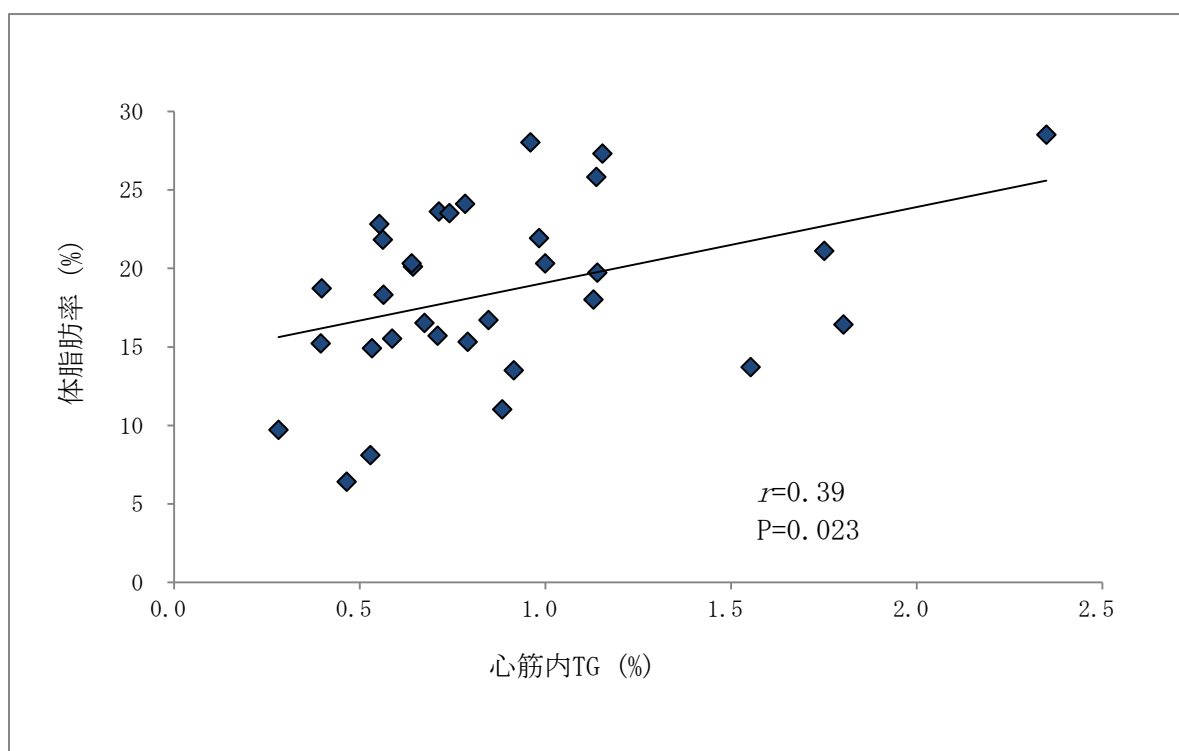


図3 体脂肪率と心筋内TG との関係

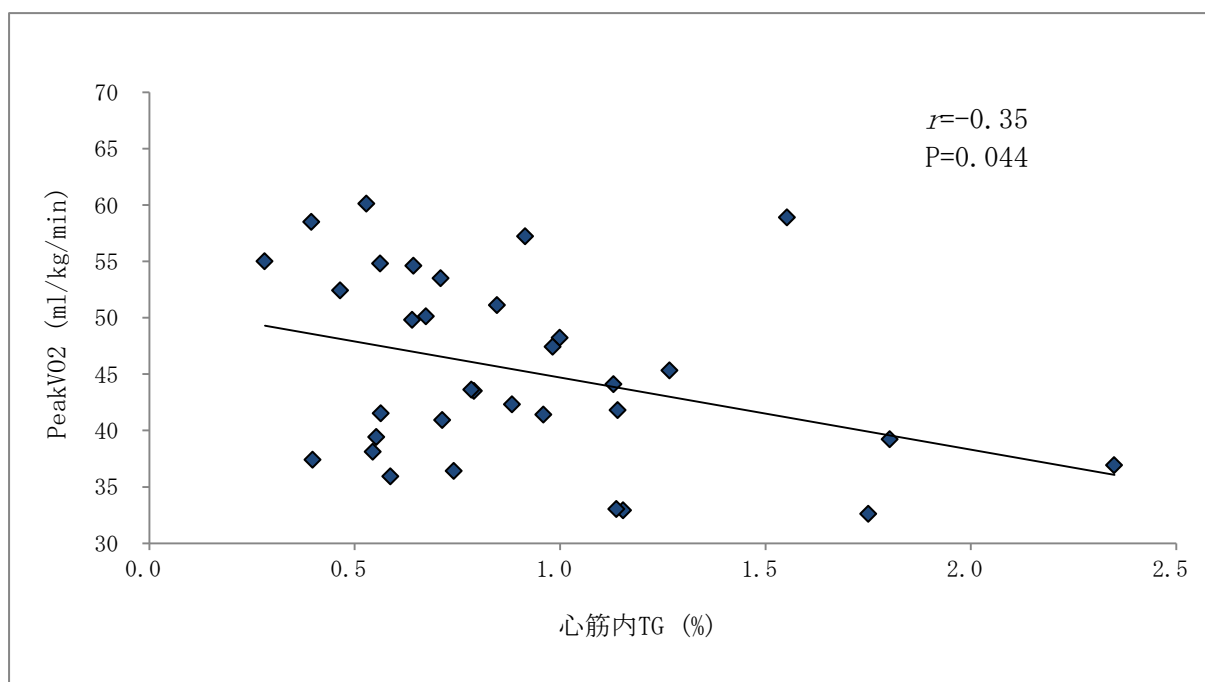


図4 運動耐容能と心筋内TG との関係

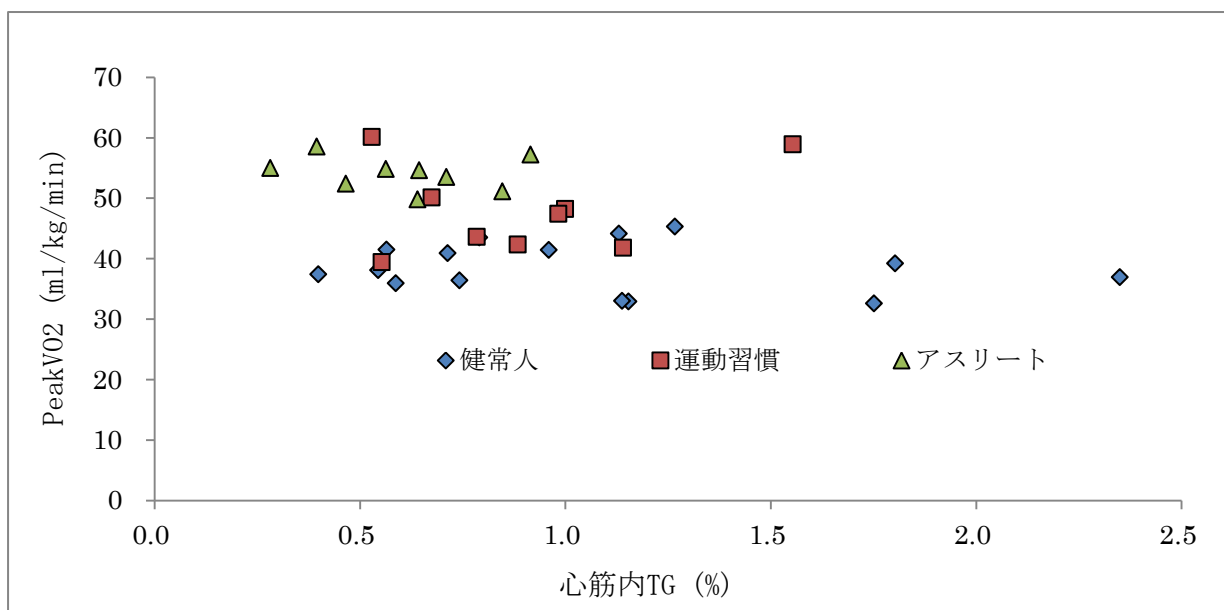


図5 運動耐容能と心筋内TG の関係と各群の分布

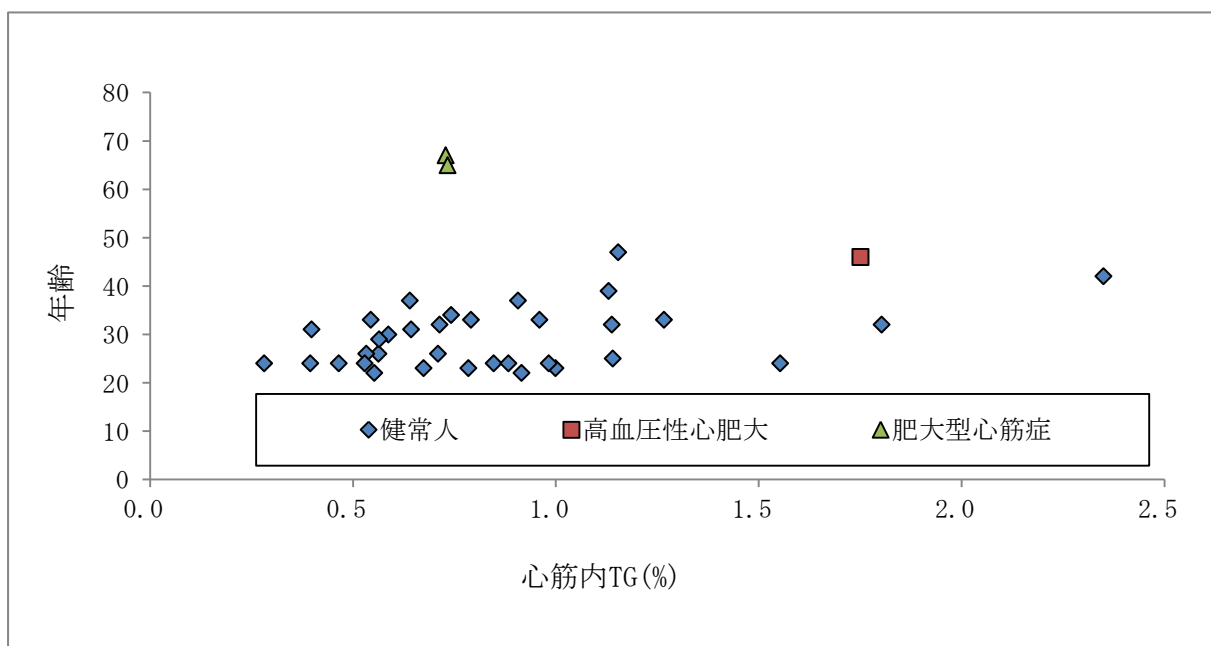


図6 年齢と心筋内TGとの関係と各疾患の分布