

慢性心不全患者の末梢血管内皮依存性拡張障害と
運動時下腿血流量および運動耐容能の検討

千葉 誠, 石川元子, 中村元行

岩手医科大学医学部

内科学第2講座

(主任：平盛勝彦教授) 

Impaired Endothelium-Dependent Vasodilation and its Relationship to Calf Blood
Flow and Exercise Intolerance in Patients with Chronic Heart Failure

Makoto Chiba, Motoko Ishikawa and Motoyuki Nakamura

Department of Medicine II, School of Medicine,

Iwate Medical University, Morioka,

Japan

(Prof. K. Hiramori)

Running title: 心不全の内皮障害と下腿血流量

Key words: chronic heart failure, endothelium, blood flow, exercise,
skeletal muscle.

Abstract

Clinical implications of endothelial dysfunction in peripheral vascular bed have yet to be elucidated in patients with chronic heart failure (CHF). The authors measured acetylcholine (ACh)-induced endothelium-dependent forearm blood flow (FBF) response and sodium nitroprusside (SNP)-induced endothelium-independent FBF response in 19 patients with CHF and 8 normal controls. These vascular responses were compared to exercise-induced calf blood flow (CBF) response after submaximum upright ergometer exercise test with simultaneous measurement of anaerobic threshold (AT). The FBF and CBF were measured by venous occlusion plethysmography. The cumulated FBF change from baseline value during ACh infusion (ACh-induced FBF response) was correlated with cumulated CBF change from baseline value (exercise-induced CBF change) ($r=0.51$, $p<0.05$), and AT ($r=0.50$, $p<0.05$). When patients were divided into two subgroups based on the median of AT, the subgroup with lower AT showed a reduction in exercise-induced CBF than that with higher AT (2.0 ± 1.4 vs. 6.4 ± 1.8 ml/dl tissue; $p<0.05$). No significant relationships were found between SNP-induced FBF response and exercise-induced CBF change nor any objective index of exercise capacity in these patients. In conclusions, these observations suggest that the progression of endothelial dysfunction contributes, in part, to a limitation of nutritive skeletal muscle blood flow and to exercise intolerance in patients with CHF.

はじめに

慢性心不全例の運動耐容能低下は、心臓ポンプ機能の低下が直接的な原因と考えられてきた。しかし、安静時の血行動態指標と最大運動量との間には有意な相関関係がなく¹⁻³⁾、心臓ポンプ機能の改善だけで運動能などの臨床症状の改善がただちに得られるとも限らない⁴⁻⁶⁾。最近では、慢性心不全例の運動耐容能低下の原因として、左心室機能低下だけではなく運動時の骨格筋血流量低下、骨格筋代謝機能異常や骨格筋酸素利用能低下などの心臓以外の末梢要因の関与が大きいと報告されている⁷⁻⁹⁾。

一方、慢性心不全例では血管収縮作用をもつ神経体液性因子（交感神経系、レニン-アンジオテンシン系）が亢進し、末梢血管が収縮して末梢血管循環不全を引き起こし、これが運動時の骨格筋血流量低下をもたらすと考えられている^{10, 11)}。しかし最近、心不全モデル動物^{12, 13)}あるいは慢性心不全例¹⁴⁻¹⁶⁾で、アセ

チルコリンやメタコリンによる内皮依存性末梢血管拡張反応が低下していることが報告され、血管拡張能の低下がこの病態の末梢血管の異常収縮に關与していると示唆されている¹²⁻¹⁶⁾。われわれは、この内皮依存性血管拡張反応低下の程度が慢性心不全例の運動耐容能低下と正相関することを報告し¹⁷⁾、末梢血管床の内皮機能異常と運動時血管拡張反応の低下が運動時の骨格筋血流低下と關係し、運動耐容能の低下をひきおこすという仮説を示した¹⁷⁾。

本研究では、慢性心不全例で、アセチルコリンによる内皮依存性またニトロプルシドによる内皮非依存性の血管拡張反応の障害程度が運動時の下腿血流量の低下や運動耐容能低下とどのような關係を持つものかについて検討した。

対象

岩手医科大学第2内科に心精査の目的で入院した慢性心不全19例(平均年齢 60 ± 2 歳, 男10

例と女9例, New York Heart Associationの心機能分類I度が3例, II度が12例, III度が4例)を対象とした。慢性心不全の原因疾患は弁膜症14例, 先天性心疾患3例, 拡張型心筋症2例であった。血管内皮の機能異常の存在が報告されている糖尿病, 高血圧症, 高脂血症を合併する例は本研究対象には含まれていない。また, 検査時に肺うっ血および下腿浮腫があった例はなかった。内服薬はジギタリス(ジゴキシン $0.125 \sim 0.25$ mg/日)か利尿薬(フロセマイド $20 \sim 40$ mg/日)の単剤か両者併用であった。硝酸薬とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を服用している例では, 実験の少なくとも2日前よりその服用を中止した。また, 非典型的胸痛や動悸で当科を受診し, 胸部レントゲン写真, 心電図, 心エコー図, ホルター心電図, トレッドミル負荷試験で明らかな異常を認めなかった8例(平均年齢 58 ± 3 歳)を正常対照例とした。すべての対象例に対し本研究の目

的,方法および合併症について十分説明し,同意を得て実験を行った.

方法

1. アセチルコリンおよびニトロプルシドによる前腕血流反応量の測定: 軽い食事のあと静かな部屋で局所麻酔下(1%リドカイン)で非利き腕側の上腕動脈内に20ゲージ・テフロン製カテーテル(RA-4020, Arrow社, Reading, PA, USA)を挿入した. 約20分間の安静臥床後, 内皮を介して血管を拡張させるアセチルコリン(前腕組織量100mlあたり0.75, 1.5, 3.0, 4.5 μ g/分), あるいは平滑筋に直接作用して血管を拡張させるニトロプルシド(前腕組織量100mlあたり0.025, 0.05, 0.1, 0.15 μ g/分)を微量注入用ポンプ(テルモSTC-521, Tokyo, Japan)で上腕動脈内に投与し, 前腕血流量の変化を測定した. アセチルコリンとソジウム・ニトロプルシドの投与

の順番は無作為化した. 薬剤投与前の前腕血流量からの各用量での反応量の総和を, それぞれ"アセチルコリンによる前腕血流反応量(acetylcholine-induced forearm blood flow response; Ach-FBF response)"および"ニトロプルシドによる前腕血流反応量(nitroprusside-induced forearm blood flow response; SNP-FBF response)"とした.

前腕血流量の測定には静脈閉塞性プレチスモグラフィ(SPG-16, Medasonics社, Mountain View, CA, USA)を用いた. 前腕にガリウム・インジウム合金のストレインゲージ(SG-24, Medasonics社, Mountain View, WA, USA)を巻き, 上腕に静脈閉塞用のカフ, 手首に小児用の血圧測定用カフを巻き, 測定上肢を心臓部より約10cm挙上した. 測定に先立ち手首のカフを収縮期血圧以上に加圧して手部の循環を遮断し, 上腕の静脈閉塞用カフ

にはラピッドカフインフレーター(E20, Hokanson, Bellevue, WA, USA)を使用し, タイマーを用いて15秒毎に7.5秒ずつ40mmHgまで加圧して上腕の静脈を閉塞した. 各薬剤の4用量を2分間ずつ投与し, 血流の変化をストレーンゲージの抵抗の変化として記録し, デジタルボード(Digitizer type KW4600, Graphtec社, Japan)を使用し, コンピューター解析で前腕血流量を求めた.

2. 阻血と運動に対する下腿血流反応量の測定: 前腕血流量検査の前後1週間以内に下腿血流量の測定をおこなった. ラピッドカフインフレーターで大腿部を180mmHgで5分間阻血し, 阻血解除1分後から3分後までの下腿血流量の変化を1分間毎に測定し, 運動開始前値からの反応量の総和を"阻血による下腿血流反応量(occlusion-induced calf blood flow response; Oc-CBF response)"とした. さらに, 坐位エルゴメーターで症候限

界性の運動負荷を行い, 運動前および運動1分後から5分後の下腿血流量を1分毎に経時的に測定し, 運動開始前値からの反応量の総和を"運動による下腿血流反応量(exercise-induced calf blood flow response; Ex-CBF response)"とした.

下腿血流量の測定は静脈閉塞性プレチスモグラフイー(SPG-16, Medasonics社, Mountain View, CA, USA)で測定した. 下腿中央部にガリウム・インジウム合金のストレーンゲージ(SG-33, Medasonics社, Mountain View, WA, USA)を巻き, 右大腿部に静脈閉塞用のカフ, 足首に小児用の血圧測定用カフを巻き, 測定下肢を心臓部より約10cm挙上した. 測定に先立ち足首のカフを180mmHg以上に加圧して足部の循環を遮断した. 静脈閉塞用カフにはラピッドカフインフレーター(E20, Hokanson, Bellevue, WA, USA)を使用し, タイマーを用いて15秒毎

に7.5秒づつ60mmHgまで加圧して静脈を閉塞し、ストレインゲージの抵抗の変化を記録した。各波形の傾きをデジタルボード(Digitizer type KW 4600, Graphtec社, Japan)を使用し、コンピューターで解析して下腿血流量を求めた。検査は室温24℃前後に保たれた部屋で約10分間の安静臥床後に行った。

3. 運動耐容能の評価: 坐位自転車エルゴメータを使用し、症候限界性運動負荷試験を行った。負荷量は10wから開始し、1分毎に15wづつ負荷を漸増させた。同時に呼気ガス分析装置(AE280, ミナト社, Japan)で嫌気性代謝閾値(AT)を求めて運動耐容能の指標とした。運動終了点は呼吸苦または下肢疲労出現時とした。胸痛で運動負荷を中止した例はなかった。心不全19例中1例では、十分な運動量を負荷したにもかかわらず嫌気性代謝閾値を決定できなかった。

4. 統計法: すべての実験結果は平均±標準誤差で表わした。群間の基礎値の比較は対応のないt検定または分散分析法を用いた。前腕および下腿血流量の反応量と各臨床指標との相関はPearsonの相関係数で検討した。すべて $p < 0.05$ 以下を有意とした。

結果

1. 正常群と心不全群でのアセチルコリンおよびニトロプルシドによる前腕血流反応量の比較(図1): 正常対照群に比較し、アセチルコリンによる前腕血流反応量は心不全群で低下していた(心不全群; 9.1 ± 1.7 vs. 対照群; 16.8 ± 2.9 ml/min/dl tissue: $p < 0.05$)。また、ニトロプルシドによる前腕血流反応量を比較しても心不全群で有意に低下していた(心不全群; 3.9 ± 0.8 vs. 対照群; 7.6 ± 0.9 ml/min/dl tissue: $p < 0.05$)。

2. アセチルコリンおよびニトロプルシドに

よる前腕血流反応量の男女での比較(図2):アセチルコリンによる前腕血流反応量に性差を認めなかった(男; 10.1 ± 3.2 vs. 女; 7.7 ± 2.0 ml/min/dl tissue: NS). また, ニトロプルシドによる反応量にも性差を認めなかった(男; 3.3 ± 0.5 vs. 女; 3.2 ± 0.9 ml/min/dl tissue: NS).

3. アセチルコリンおよびニトロプルシドによる前腕血流反応量と年齢による比較(図3): 全心不全例の平均年齢である60歳で2群に分けて対比した. アセチルコリンによる反応量は, この2群間で差はなかった(60歳未満; 9.2 ± 1.8 vs. 60歳以上; 6.4 ± 1.8 ml/min/dl tissue: NS). また, ニトロプルシドによる反応量も群間で差がなかった(60歳未満; 3.3 ± 1.2 vs. 60歳以上; 2.8 ± 0.7 ml/min/dl tissue: NS).

4. アセチルコリンおよびニトロプルシドによる前腕血流反応量と安静時血行動態指標との

関係(図4および図5): 図4に示すように, アセチルコリンによる前腕血流反応量と心係数, 肺動脈楔入圧, 平均血圧および心拍数との間に相関関係はなかった. また, ニトロプルシドによる前腕血流反応量とこれらの血行動態指標との間にも相関関係はなかった(図5).

5. 下肢阻血前後および運動前後での下腿血流量(図6): 安静時の下腿血流量は, 心不全群では正常群と比較し低下していた.(心不全群; 2.3 ± 0.2 vs. 対照群; 4.5 ± 0.3 ml/min/dl tissue: $p < 0.001$). また, 阻血後の血流反応量は両群とも阻血解除直後に明らかに増加し, 3分後には, ほぼ前値へ戻る傾向があった. この阻血後の反応性血流は対照群に比べ心不全群で低下していた($p < 0.001$; 図6-左). さらに, 運動後の血流反応量は両群とも運動直後に最高値を示し, それ以降は漸減する傾向であった(図6-右). 対照群では運動後の下腿血流量が運動開始前値より高い値が続くの

に対し，心不全群では運動後すみやかに下腿血流量は前値にもどる傾向があった．運動後の下腿血流反応量は心不全群で明らかに低値であった ($p < 0.001$; 図6-右)．

6. アセチルコリンによる前腕血流反応量と阻血および運動後の下腿血流反応量との関係 (図7): アセチルコリンによる前腕血流反応量が少ないものほど運動後の血流反応量が少ない傾向があり，この両者の間に正相関関係があった ($r = 0.51$, $p < 0.05$: 図7-下)．しかし，5分間阻血後下腿血流反応量とアセチルコリンによる前腕血流反応量との間には明らかな相関関係は認められなかった ($r = 0.02$, NS: 図7-上)．

7. ニトロプルシドによる前腕血流反応量と阻血および運動後血流反応量との関係 (図8): ニトロプルシドによる前腕血流反応量は，阻血による血流反応量 ($r = 0.11$, NS)あるいは運動による血流反応量 ($r = 0.27$, NS)との間に相関関係を認めなかった．

8. 運動耐容能と運動による下腿血流反応量の比較 (図9): 運動耐容能 (嫌気性代謝閾値) を心不全例の中央値で2群に分けて運動による下腿血流反応量を比較すると，運動耐容能不良群で運動による下腿血流反応量が少なかった (6.4 ± 1.7 vs. 2.0 ± 1.4 ml/dl tissue; $p < 0.05$: 図9)．

9. アセチルコリンおよびニトロプルシドによる前腕血流反応量と運動耐容能指標との関係 (図10)．アセチルコリンによる前腕血流反応量が低値であれば運動耐容能すなわち運動負荷時に測定した嫌気性代謝閾値が低く，この両者間には正の相関関係があった ($r = 0.51$, $p < 0.05$: 図10-下)．しかし，ニトロプルシドによる前腕血流反応量と嫌気性代謝閾値との間に相関関係はなかった ($r = 0.17$, NS: 図10-上)．

考案

慢性心不全での運動耐容能低下は患者の日常生活を著しく制限する。運動耐容能低下は運動時の心拍出量低下、呼吸機能低下、骨格筋代謝機能異常あるいは交感神経系やレニン-アンジオテンシン系の異常亢進による末梢循環不全などによるとされている。そのうち、後の2者が重要とされている⁷⁻⁹⁾。本研究では、心不全例での末梢血管拡張反応異常、とりわけコリン作動性の内皮依存性血管拡張反応異常と運動時下腿血流量や運動耐容能との関連を検討した。その結果、慢性心不全例の前腕でのアセチルコリンによる内皮依存性血管拡張反応低下が運動時の下腿血流反応量低下や運動耐容能低下と関連することを明らかにした。

運動を継続するためには運動時骨格筋への血液の補充が重要である。運動筋の需要に見合うだけの十分な酸素が血液から補給されないと骨格筋組織内代謝が嫌気性となり、乳酸の蓄積が

起きるため、組織内のpHの低下や筋収縮反応の低下がおり、下肢は疲労し、運動を続けることができなくなる。慢性心不全例では自転車エルゴメーターを使用した心肺運動負荷で下肢血流量増加反応の低下と最高酸素摂取量の低下が一致し⁸⁾、また、片足運動時の下肢血流増加反応が見られないと報告されている¹⁸⁾。これらの報告は、慢性心不全例では運動に伴う末梢血管拡張障害が運動耐容能低下に関連することを示唆している。

血管平滑筋と隣接している血管の内皮細胞は、種々の血管作動物質を産生し、血管緊張度や増殖を調節する重要な組織である¹⁹⁾。最近、心不全モデル動物では対照群に比較してアセチルコリンによる血管拡張反応が低下していることが報告され^{12, 13)}、また、ヒト慢性心不全例でも対照例に比較してコリン作動性物質による内皮を介する血流反応量が半分以下に低下していると報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。われわれの結

果でも同様で、慢性心不全例でのアセチルコリンを介する前腕血管床の拡張反応は対照例の約二分の一程度であった。さらにニトロプルシドが血管平滑筋に直接作用することによる弛緩反応すなわち内皮非依存性血管拡張反応も明らかに低下していた。この慢性心不全例でのニトロプルシドによる血管平滑筋の弛緩反応低下は、コリン作動性の血管弛緩反応のみが選択的に低下しているとする他の報告とは異なる^{14, 16, 20}。しかし、最近のわれわれの研究²¹あるいは従来^{11, 22}によると、心不全の進行した例ではニトロプルシドによる血管拡張反応が低下していることが明らかである。

このような末梢血管拡張反応の低下が慢性心不全でどのような病態生理学的な意味を持つものかは明らかではない。われわれの研究結果では、慢性心不全例の運動後の下腿血流反応量は明らかに低下しており、Mullerらの報告に一致する²³。さらに、この心不全例の運動時下

腿血流反応量の低下は、アセチルコリンによる血管内皮を介する末梢血管拡張反応の障害程度と正相関関係があった。しかし、血管平滑筋に対するニトロプルシドの直接作用による弛緩反応と運動時下腿血流反応量との間に相関はなかった。このことは血管平滑筋そのものの拡張障害よりも、血管内皮を介する血管弛緩反応の低下と運動時の下腿血流量の増加反応が関連している可能性を示している。

血管を拡張させるコリン作動性交感神経の賦活や運動筋内のアデノシンや組織内酸素濃度の変動が運動筋への血流分配の増加に関与すると考えられている²⁴。本研究はこの運動後の血流分配に血管内皮を介する末梢血管弛緩反応が関係していることを示唆している。血管内皮細胞は血流によるずり応力により一酸化窒素²⁵、プロスタノイド²⁶および内皮由来過分極因子²⁷などの複数の血管作動物質を放出する。さらに、心不全例ではこの血流を介する血管拡

張反応 (flow-mediated arterial dilation) が異常であることが報告されている²⁸⁾。これらの報告とわれわれの研究結果は、ニトロプルシドの反応により判定される血管平滑筋のcGMP依存性弛緩反応の異常よりも、アセチルコリンの反応により判定される内皮からの複数の血管作動物質の放出やその作用の低下による総合的な弛緩反応障害が慢性心不全例の運動時の血管拡張障害メカニズムに重要であることを示している。この血管拡張障害のため運動時骨格筋へ十分な血液が補充されないと考えることができる。

本研究では、末梢血管床の内皮機能を前腕血管床で検討したが、運動負荷後の血流量は下腿で検討した。上肢と下肢の血管反応性の差異がどの程度あるものかは不明である。しかし、前腕血管床で見られる内皮依存性の血管拡張反応低下は下肢でも同様に観察されている¹⁵⁾。また、上肢の阻血による血管反応の程度と下肢運

動による最高酸素摂取量とに相関関係がみられたとの報告がある²⁹⁾。さらに、下肢のトレーニング効果が上肢の血流反応量と関連したことが示されている³⁰⁾。これらは上肢の末梢血管拡張機能は下肢のものと大差ないと考えることができる。

結論として、慢性心不全例では内皮依存性血管拡張能低下が運動時に骨格筋への血流低下をもたらし、ひいては運動耐容能低下の一因になっているものと考えられた。

結語

慢性心不全患者の前腕血管床で、内皮依存性血管拡張反応(アセチルコリンによる)、および内皮非依存性血管拡張反応(ニトロプルシドによる)を測定し、この値が運動時下腿血流低下や運動耐容能の低下とどのように関連しているかを検討した。

1) 対照群と比較し心不全群では安静時の下腿血流量は低下していた。また、阻血後および運

動後の血流反応量も心不全群で低下していた。

2) この運動後の下腿血流反応量低下とアセチルコリンによる前腕血流反応量低下とは正相関した。

3) また、心不全群の運動耐容能(嫌気性代謝閾値)の不良群では、運動による下腿血流反応量が明らかに低値であった。

4) さらに、アセチルコリンによる前腕血流反応量が低値であれば運動耐容能が低く、この両者は正相関した。

以上より、慢性心不全例の末梢血管内皮細胞を介する血管拡張反応の低下が運動時骨格筋への血流低下と関連し、心不全例の運動耐容能低下の一因となっているものと考えた。

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜わりました平盛勝彦教授に深謝致します。さらに、この研究を進めるにあたり御理解と御助力を頂いた第3外科川副浩平教授および御協力を頂いた第2内科、第3外科の諸兄ならびに心電図検査室技師の方々に感謝の意を表します。

文献

- 1) **Franciosa, J.A., Park, M. and Levine, T.B.:** Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am. J. Cardiol.* **47**, 33-39, 1981.
- 2) **Szlachcic, J.A., Massie, B.M., Kramer, B.L., et al.:** Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* **55**, 1037-1042, 1985.
- 3) **Higginbotham, M.B., Morris, K.G., Conn, E., et al.:** Determinants of variable exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Am. J. Cardiol.* **51**, 52-60, 1983.
- 4) **Maskin, C.S., Forman, R., Sonnenblick, E.H., et al.:** Failure of dobutamine to increase exercise capacity despite hemodynamic improvement in severe chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.* **51**, 177-182, 1983.
- 5) **Maskin, C.S., Kugler, J., Sonnenblick, E.H., et al.:** Acute inotropic stimulation with dopamin in severe congestive heart failure: beneficial hemodynamic effect at rest but not during maximal exercise. *Am. J. Cardiol.* **52**, 1028-1032, 1983.
- 6) **Rubin, S.A., Chatterjee, K. and Parmley, W.W.:** Metabolic assesment of exercise in chronic heart failure patients treated with short-term vasodilators. *Circulation* **61**, 543-548, 1980.
- 7) **Massie, B. and Conway, M.:** Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow.

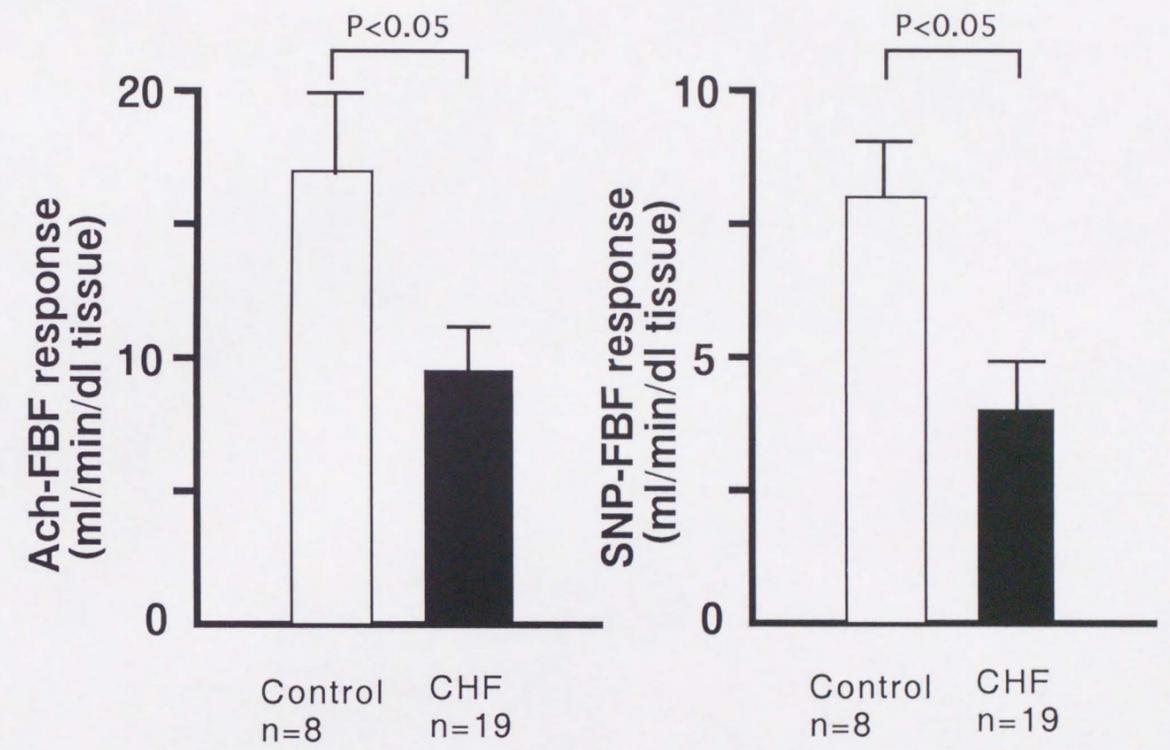
- Circulation* **76**, 1009-1019, 1987.
- 8) **Wilson, J.R., Martin, J.L. and Schwartz, D.:** Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* **69**, 1079-1087, 1984.
- 9) **Minotti, J.R.:** Pathophysiology of exercise intolerance and the role of exercise training in congestive heart failure. *Curr. Opi. Cardiol.* **8**, 397-403, 1993.
- 10) **Sullivan, M.J., Knight, J.D., Higginbotham, M.B., et al.:** Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* **80**, 769-781, 1989.
- 11) **Zelis, R., Mason, D.T. and Braunwald, E.:** A comparison of the effects of vasodilator stimuli on peripheral resistance vessels in normal subjects and in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Invest.* **47**, 960-970, 1968.
- 12) **Ontkean, M., Gay, R. and Greenberg, B.:** Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic heart failure. *Cir. Res.* **69**, 1088-1096, 1991.
- 13) **Kaiser, L., Spickard, R.C. and Oliver, N.B.:** Heart failure depress endothelium-dependent responses in canine femoral artery. *Am. J. Physiol.* **256**, H962-H967, 1989.
- 14) **Kubo, S.H., Rector, T.S., Bank, A.J., et al.:** Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*

84, 1589-1596, 1991.

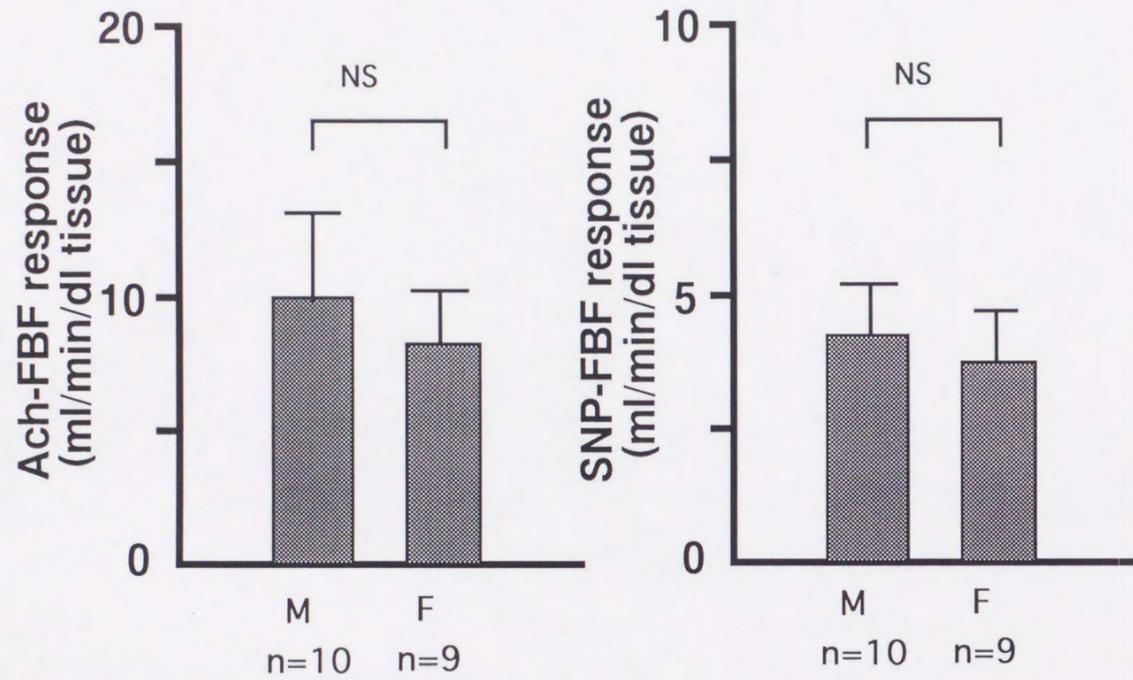
- 15) **Katz, S.D., Biasucci, L., Sabba, C., et al.:** Impaired endothelium-mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **19**, 918-25, 1992.
- 16) **Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., et al.:** Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* **69**, 1596-1601, 1992.
- 17) **Nakamura, M., Ishikawa, M., Funakoshi, T., et al.:** Attenuated Endothelium-Dependent Vasodilation and Clinical Characteristics in Patients with Chronic Heart Failure. *Am. Heart J.* (in press).
- 18) **LeJemtel, T.H., Carol, S.M., Lucido, D., et al.:** Failure to augment maximal limb blood flow in response to one-leg versus two-leg exercise in patients with severe heart failure. *Circulation* **74**, 245-251, 1986.
- 19) **Henderson, A.H.:** Endothelium in control. *Br. Heart J.* **65**, 116-125, 1991.
- 20) **Hirooka, Y., Imaizumi, T., Harada, S., et al.:** Endothelium-dependent forearm vasodilation to acetylcholine but not to substance P is impaired in patients with heart failure. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **20**, S221-S225, 1992.
- 21) **Nakamura, M., Funakoshi, T., Chiba, M., et al.:** Impairment of endothelium-dependent and endothelium-independent peripheral vasodilation in patients with chronic heart failure due to nonischemic heart disease. *Int. J. Angiol.* **2**, 89-96, 1993.

- 22) **Creager, M.A., Quigg, R.J., Ren, C.J., et al.:** Limb vascular responsiveness to beta-adrenergic receptor stimulation in patients with congestive heart failure. *Circulation* **83**, 1873-1879, 1991.
- 23) **Muller, A.F., Batin, P., Evans, S., et al.:** Regional blood flow in chronic heart failure: the reason for the lack of correlation between patients' exercise tolerance and cardiac output? *Br. Heart J.* **67**, 478-481, 1992.
- 24) **Zelis, R. and Flaim, S. F.:** Alteration in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **24**, 437-459, 1982.
- 25) **Rubanyi, G.M., Romero, J.C. and Vanhoutte, P.M.:** Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am. J. Physiol.* **250**, H1145-H1149, 1986.
- 26) **Wilson, J.R. and Kapoor, S.C.:** Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am. J. Physiol.* **265**, H171-H175, 1993.
- 27) **Vanhoutte, P.M.:** Other endothelium-derived vasoactive factors. *Circulation* **87**, V-9-V-17, 1993.
- 28) **Hayoz, D., Drexler, H., Munzel, T., et al.:** Flow-mediated arterial dilation is abnormal in congestive heart failure. *Circulation* **87**, VII-92-VII-96, 1993.
- 29) **Kraemer, M.D., Kubo, S.H., Facc, T.S., et al.:** Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **21**, 641-648, 1993.
- 30) **Silber, D., McLaughlin, D. and Sinoway,**

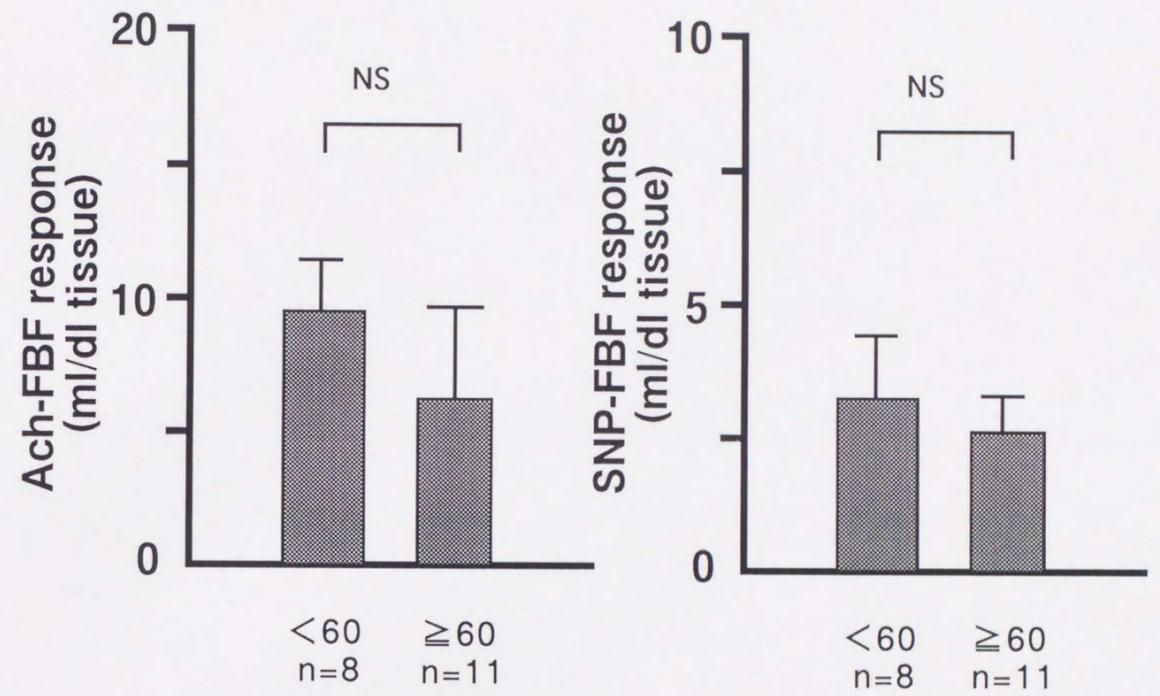
L.: Leg exercise conditioning increases peak forearm blood flow. Am. J. Physiol. 71, H1568-H1573, 1991.



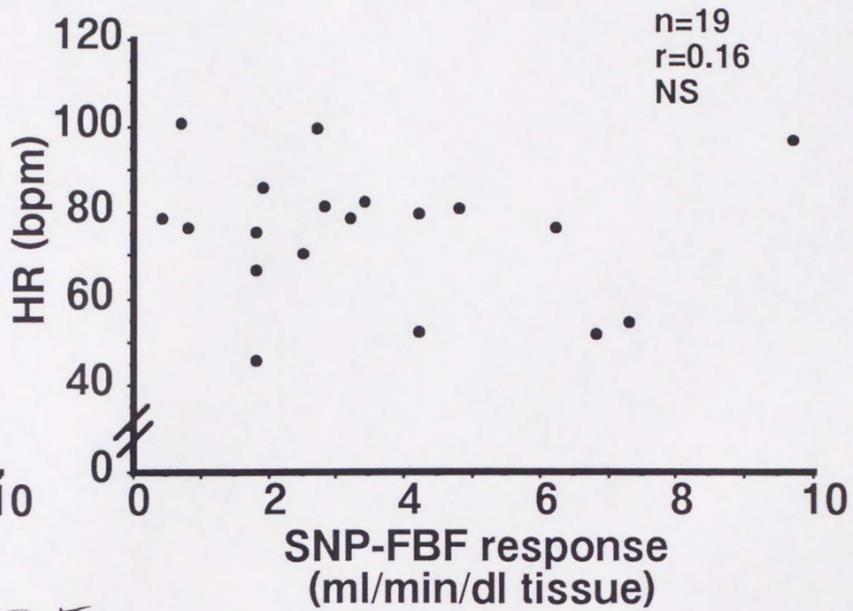
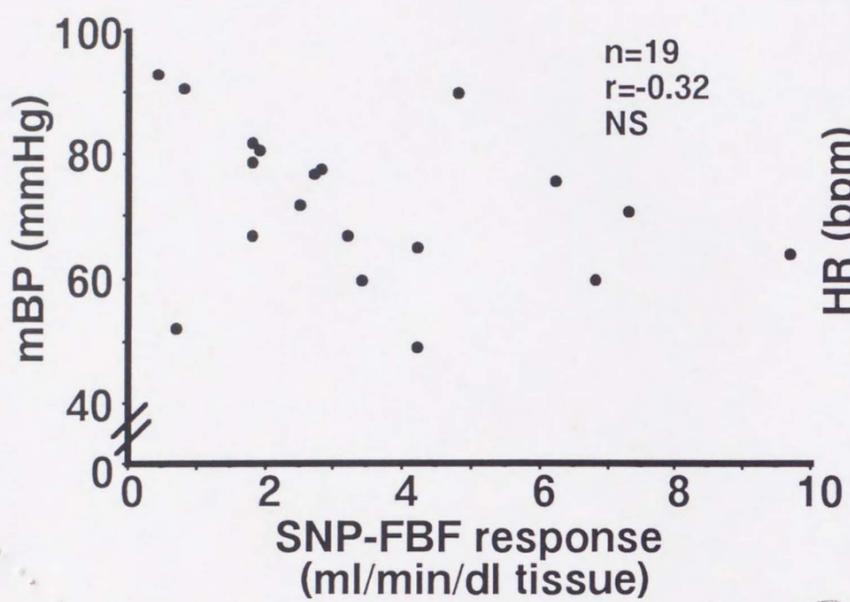
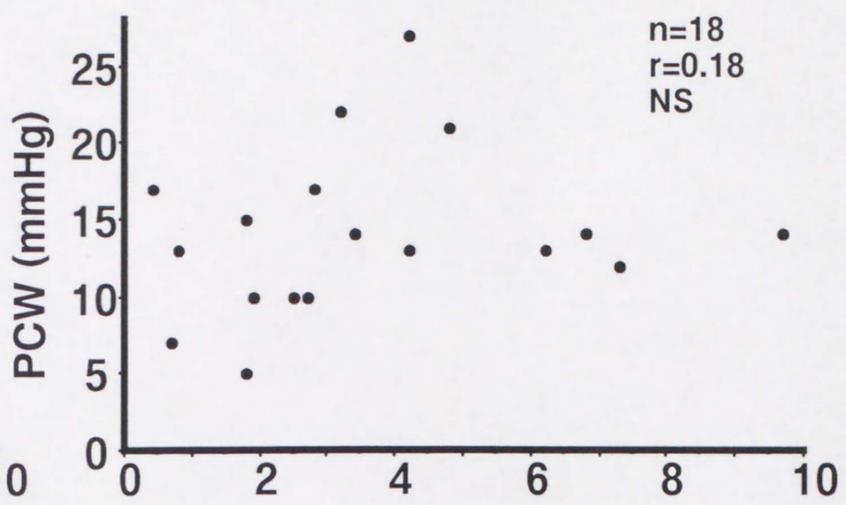
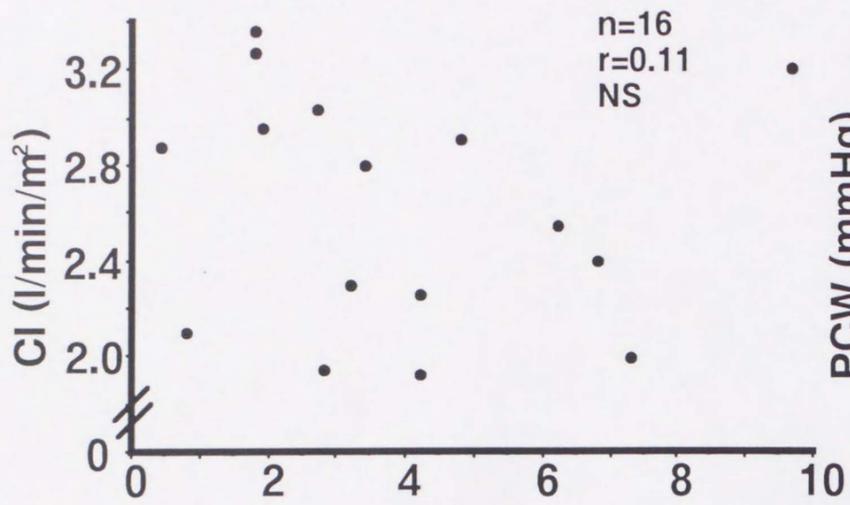
(14) |



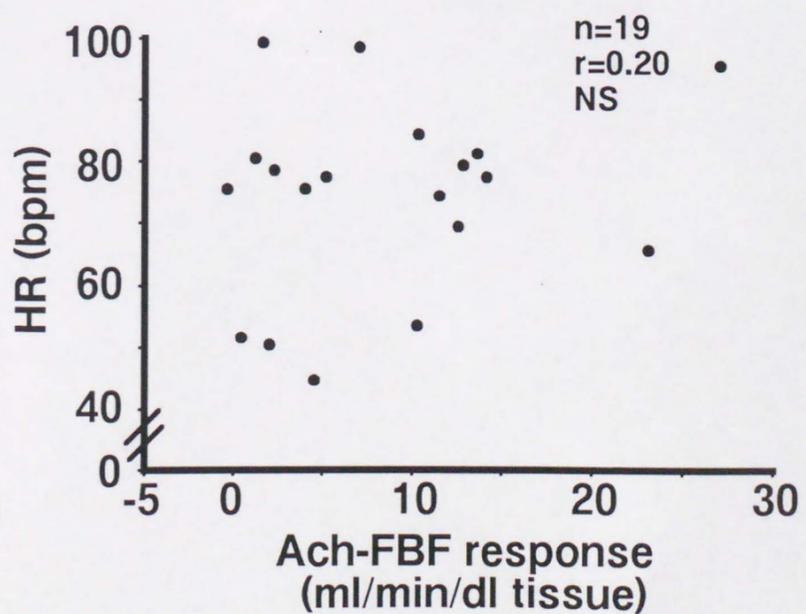
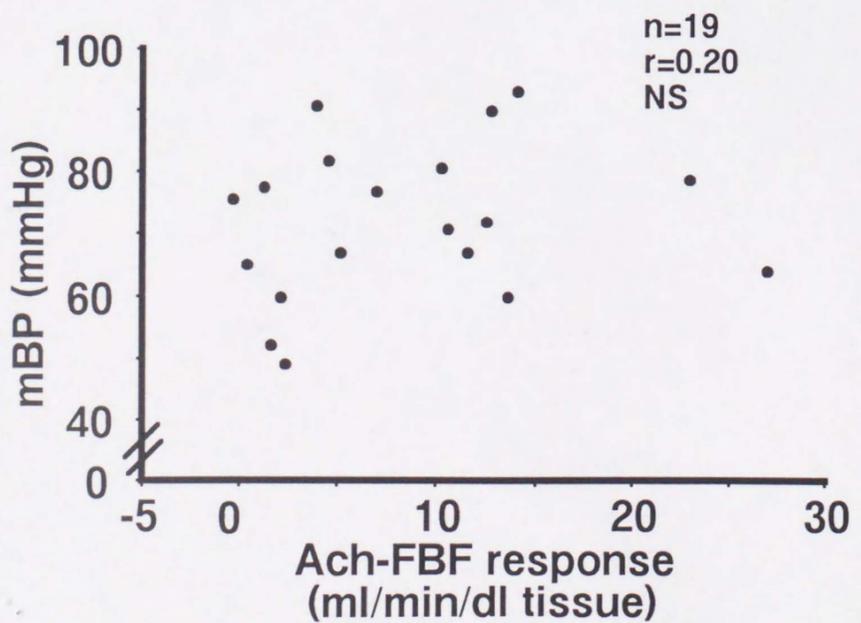
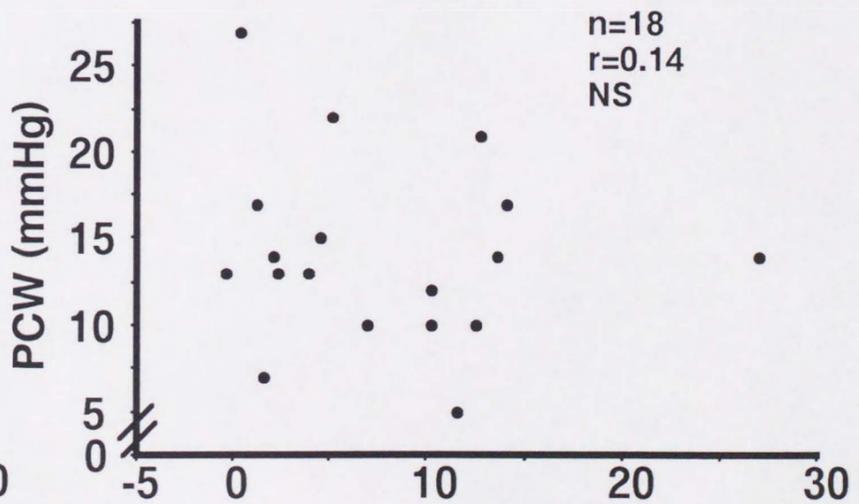
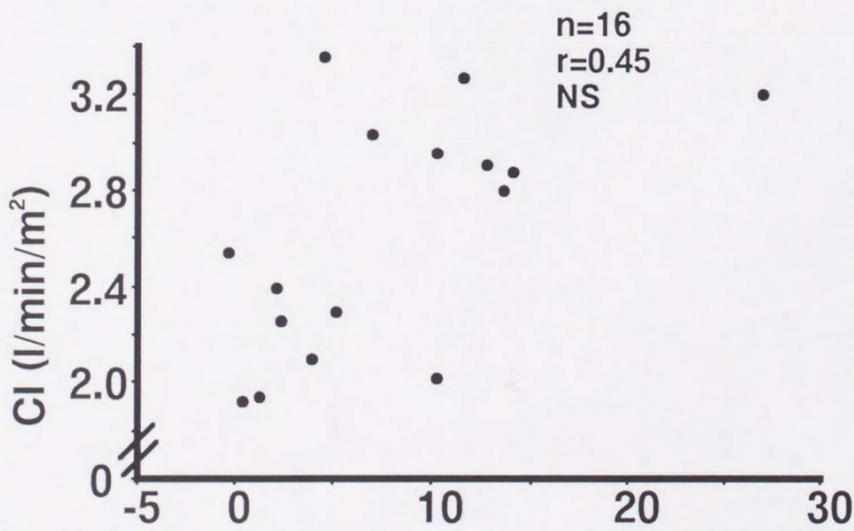
(4) 2



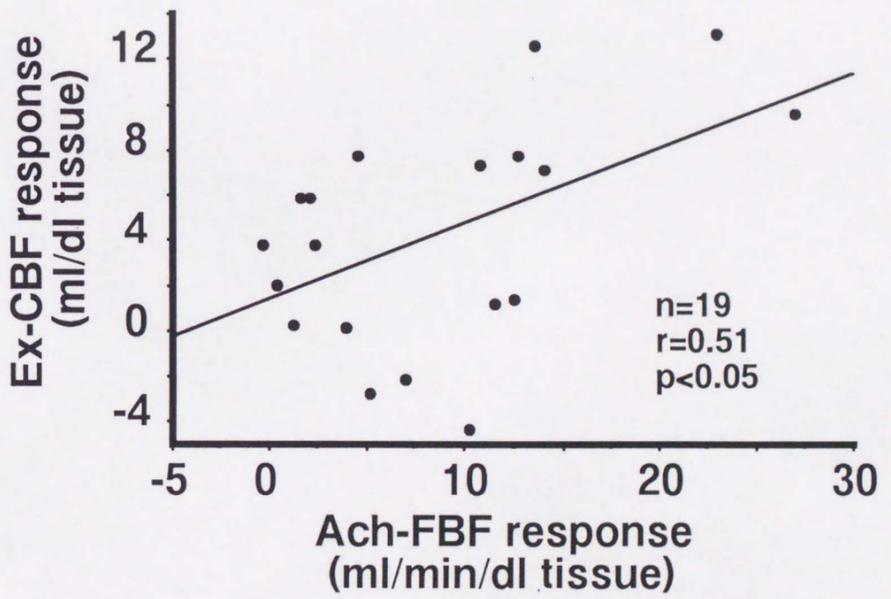
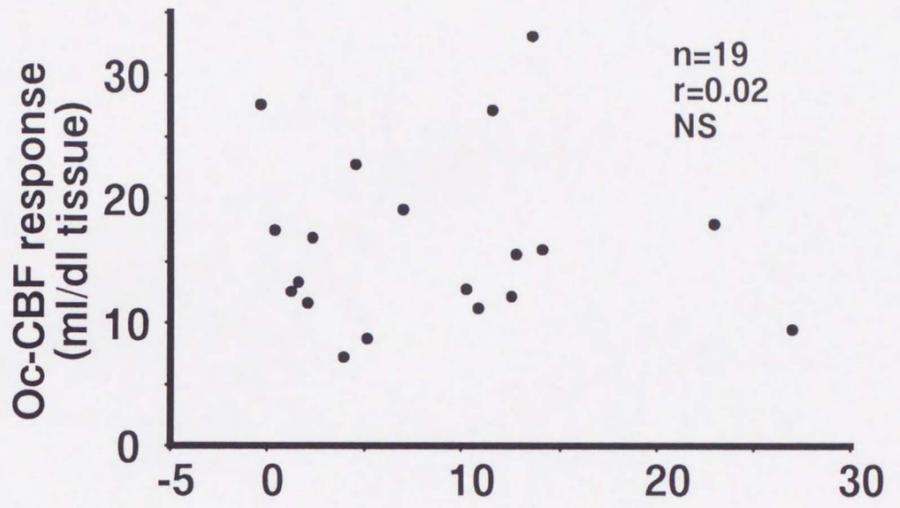
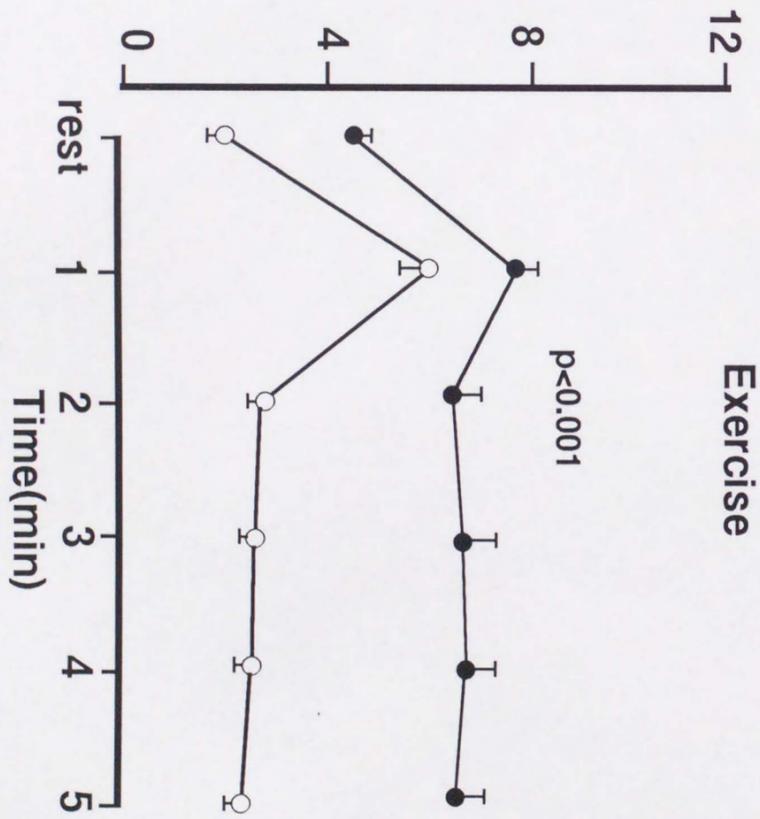
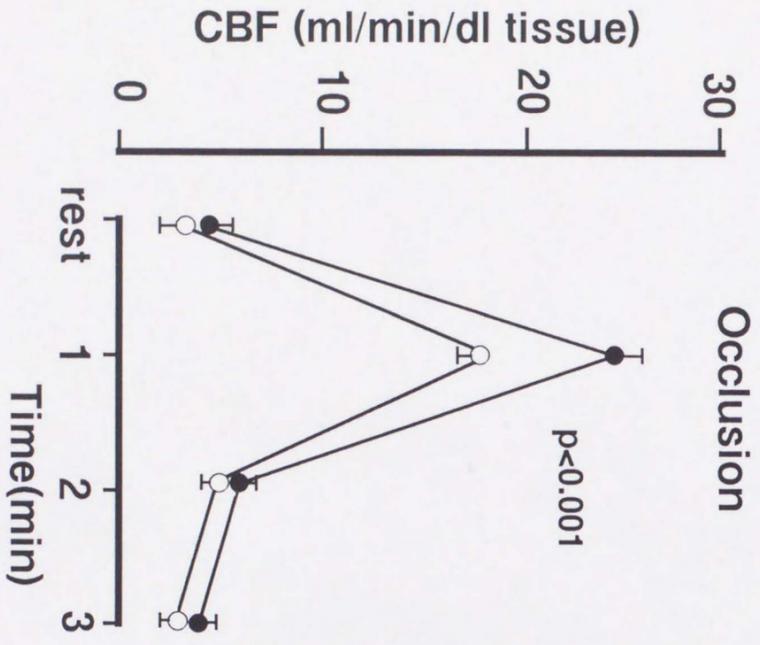
(4) 3



175

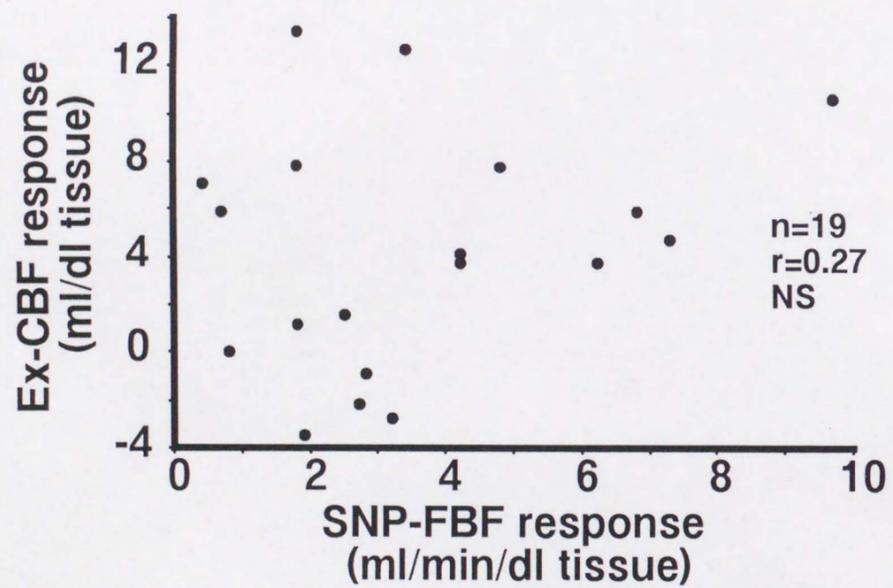
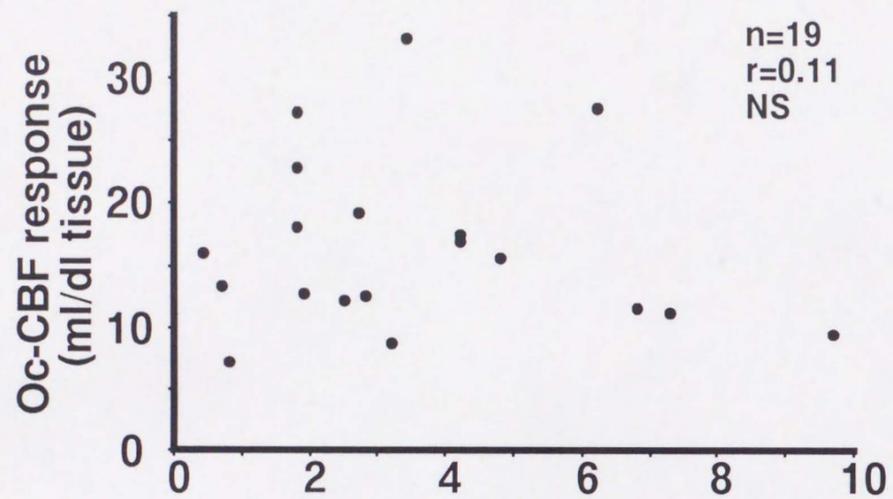


174

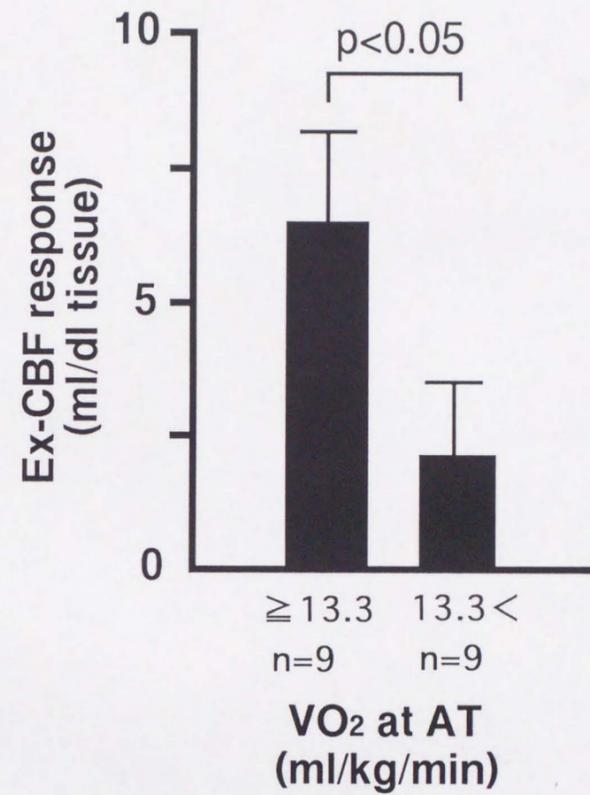


⑤ 7

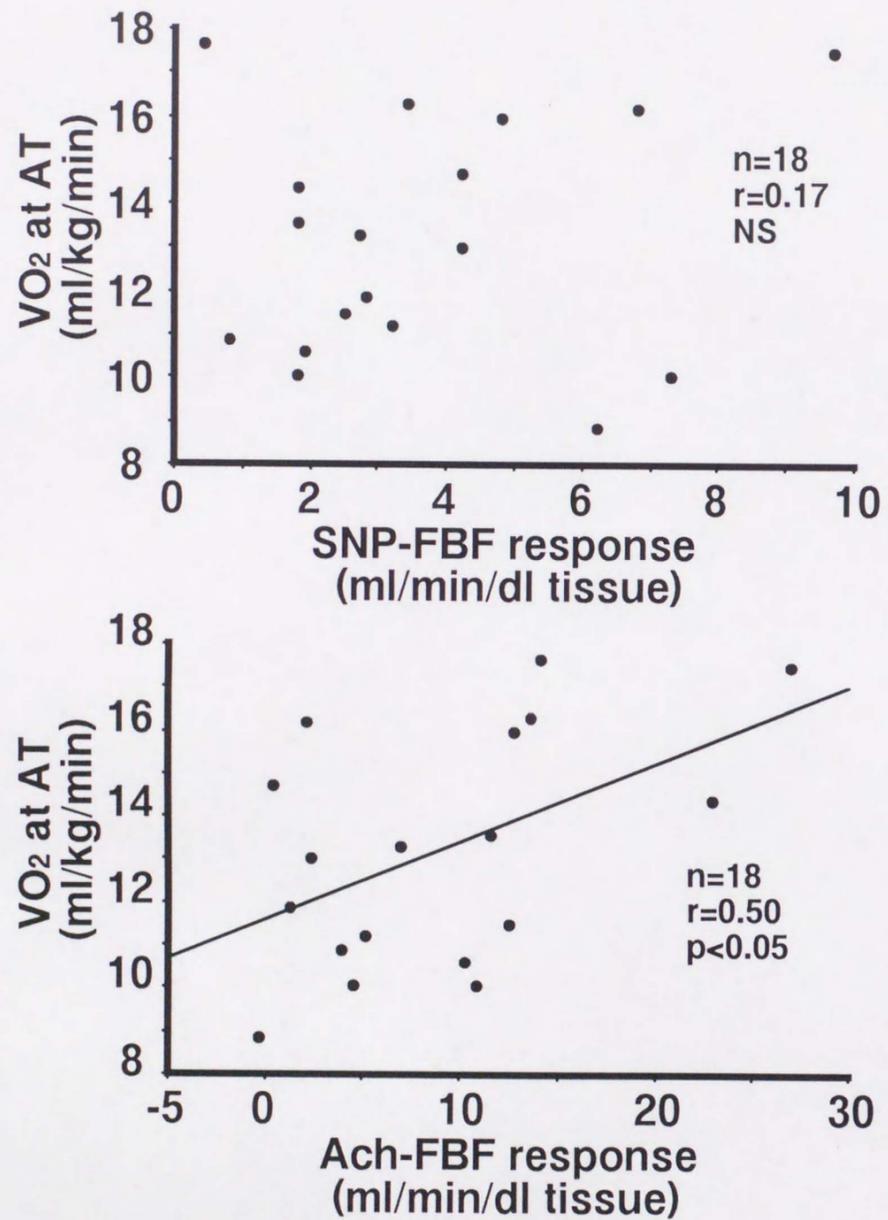
⑤ 6



1378



1379



12/10

図の説明

図1. 正常対照例 (Control) と心不全例 (CHF)での、アセチルコリン (ACh, 図-左) およびニトロプルシド (SNP, 図-右) による前腕血流反応量 (FBF response) の比較.

図2. 心不全群の性別(男:M, 女:F)でのアセチルコリン (ACh, 図-左) およびニトロプルシド (SNP, 図-右) による前腕血流反応量 (FBF response) の比較.

図3. 心不全群の年齢(<60:60歳未満, ≥ 60 :60歳以上) によるアセチルコリン (ACh, 図-左) およびニトロプルシド (SNP, 図-右) による前腕血流反応量 (FBF response) の比較.

図4. 心不全群でのアセチルコリンによる前腕血流反応量 (ACh-FBF response) と安静時の心係数 (CI), 肺動脈楔入圧 (PCW), 平均血圧 (mBP), 心拍数 (HR) との関係.

図5. 心不全群でのニトロプルシドによる前腕血流反応量 (SNP-FBF response) と安静時の心係数 (CI), 肺動脈楔入圧 (PCW), 平均血圧 (mBP), 心拍数 (HR) との関係.

図6. 下肢阻血前後 (図-左) および運動前後 (図-右) の下腿血流量 (CBF) の変動. 阻血および運動による CBF の反応は対照群 (●) と比較して心不全群 (○) で低下していた (阻血および運動共: $p<0.001$).

図7. 心不全群でのアセチルコリンによる前腕血流反応量 (Ach-FBF response)と阻血による下腿血流反応量 (Oc-CBF- response,上段) および運動による下腿血流反応量 (Ex-CBF response,下段)との相関関係.

図8. 心不全群でのニトロプルシドによる前腕血流反応量 (SNP-FBF response)と阻血による下腿血流反応量 (Oc-response,上段)および運動による下腿血流反応量 (Ex-CBF response,下段)との相関関係.

図9. 心不全群を嫌気性代謝閾値で2群に分けた場合の運動による下腿血流反応量 (Ex-CBF response)との比較.

図10.心不全群での嫌気性代謝閾値 (VO₂ at AT)とニトロプルシドによる前腕血流反応量 (SNP-FBF response, 上段)およびアセチルコリンによる前腕血流反応量 (Ach-FBF response,下段) との相関関係.