

図1 Frank-Starling の法則と左室圧容積曲線  
 Ees : 収縮末期エラストランス,  $E_a$  : 実効動脈エラストランス,  $V_{ed}$  : 拡張末期容積.

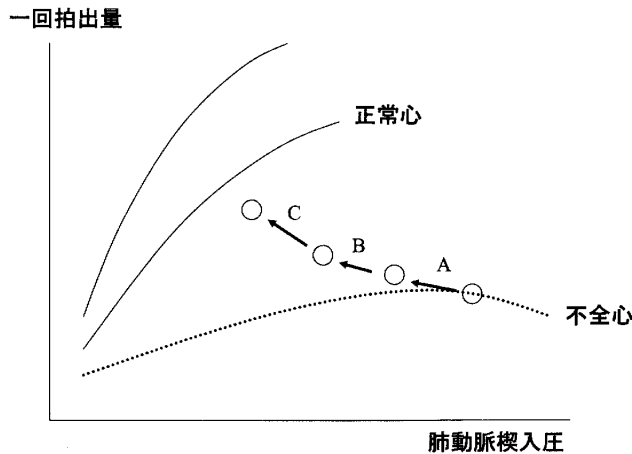


図2 心不全の管理による心機能曲線からの逸脱  
 左室機能障害によるうっ血性心不全症例は肺動脈楔入圧が上昇している。利尿薬などで肺動脈楔入圧を低下させると一回拍出量が増加してくる。AとBは急性期2～3日間の変化を示し、Cは慢性期3～6ヶ月間の変化を示す。

機能を改善するという現象も従来の理論だけでは説明が困難である。

### 心筋不全と心室リモデリング

心疾患あるいは心不全の治療経過中にみられる短期的あるいは長期的な心機能の変化を理解する

上で、心筋不全、心室リモデリングという概念が導入され、発展しつつある。Frank-Starlingの法則や心室圧容積関係では心不全例の心機能変化をうまく説明できなかったのは、これらの理論は収縮性が定常状態の心筋に対してのみ適用可能な理論のためである。さらに、変力作用を有する刺激が加わると心筋収縮性は変化するが、その刺激が

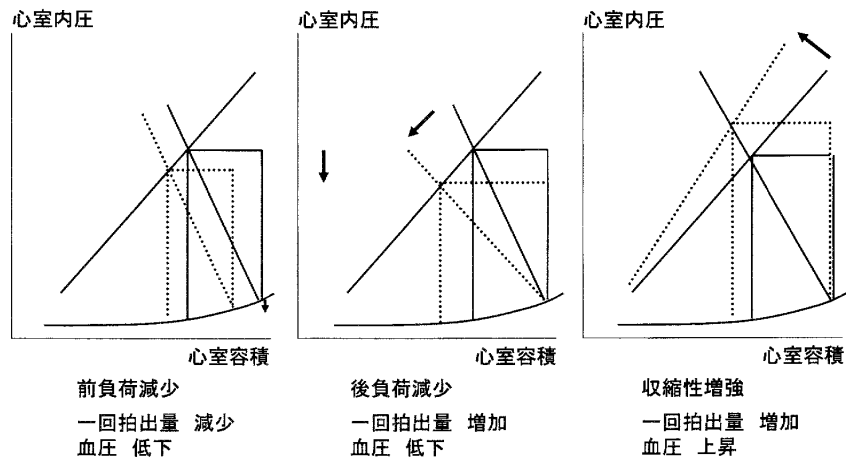


図3 心不全治療による Pressure - volume curve の変化

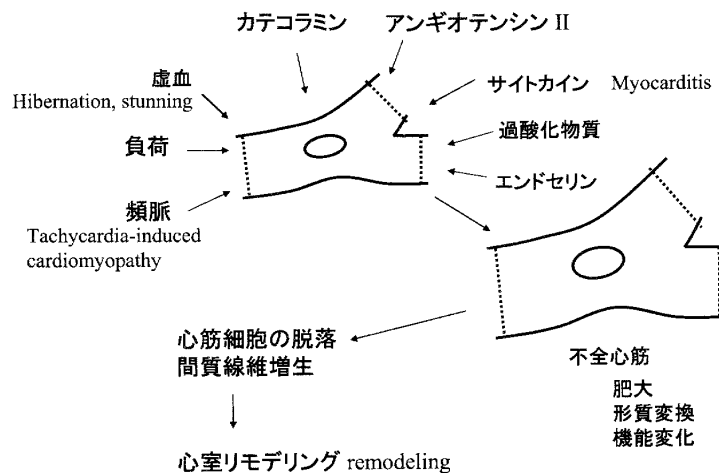


図4 慢性心不全における心筋不全と心室リモデリング

消えれば収縮性は刺激前の基本状態に復するという仮定の上に成り立っている。心疾患あるいは心不全症例では心筋収縮性が徐々に変化してゆくため、治療前の心機能曲線や圧容積関係からは治療後の心機能を正確には予測できない。そのような心疾患あるいは心不全による可逆的な心機能の低下を心筋不全と呼び、解剖学的構造変化を伴う状態まで進展すると心室リモデリングと呼ぶ。両者の明確な境界は不明であり、全てを含めて心筋リモデリングと呼ぶ場合もある(図4)。

様々な心疾患によって心筋細胞が減少すると心機能が低下し、慢性心不全状態となる。慢性心不全に至っても、心拍出量の低下に対する代償機構が作動して全身血圧と組織循環が保たれ、生命が

維持される。この全身循環を維持するための代償機構が心筋不全の誘因となる。心筋不全を引き起こす因子として、カテコラミン、機械的負荷、虚血、頻脈、アンギオテンシンII、サイトカイン、過酸化物質などが知られている。虚血による可逆的な心機能抑制は冬眠(hibernation)あるいは気絶(stunning)と呼ばれ、頻脈による心筋不全は頻拍誘発心筋症(tachycardia-induced cardiomyopathy)と呼ばれている。血行動態、神経体液因子あるいは代謝面で負荷にさらされた心筋細胞は、胎児型遺伝子を発現して形質変換するとともに、収縮弛緩にかかわる細胞機能が低下する。すなわち細胞としての生存を最優先させ、仕事能を割愛したような形質に向かう。このように機能と形質が

変化した心筋を不全心筋と呼ぶ。不全心筋では細胞内刺激伝達の不調と筋小胞体  $\text{Ca}^{++}$  ハンドリング不全が起こっており、心臓ポンプ機能低下を増幅し、長期的には慢性心不全の進行に関与する。

### 頻度収縮性関係

慢性心不全を管理してゆく上で、ある時点での心機能や血行動態だけでなく、心筋不全および心室リモデリングの程度を評価することが重要である。しかし、現時点ではまだ心筋不全や心室リモデリングを定量的にかつ経時的に評価してゆく臨床的手法は確立されていない。十分量の心筋試料を繰り返し入手することができれば、各種の機能蛋白の発現を調べることによって形質変換の程度を評価することができるが、心筋生検で得られる試料は少なく、繰り返し採取することは臨床的には不可能である。そこで様々な生理指標や負荷に対する反応性を利用して心筋不全を推定することになる。不全心筋にみられる細胞機能低下の主因は細胞内刺激伝達不調と筋小胞体  $\text{Ca}^{++}$  ハンドリング異常であり、前者は  $\beta$  受容体刺激に対する収縮および弛緩反応性からある程度推定できる<sup>4)</sup>。後者については、頻度収縮性関係 (force - frequency relationship)、連結期収縮性関係 (interval - force relationship) など細胞内  $\text{Ca}^{++}$  ハンドリングを反映する特性から推定しなければならない。

頻度収縮性関係は心拍数の増加にともなって心筋収縮性が増す現象である。興奮頻度の増加が細胞内  $\text{Na}^+$  を上昇させ、 $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{++}$  交換系を介して細胞内  $\text{Ca}^{++}$  と筋小胞体内  $\text{Ca}^{++}$  が上昇し、その結果  $\text{Ca}^{++}$  トランジェントが増幅されて心筋収縮性が増すという機序が考えられている。心筋標本を用いた検討では、慢性心不全症例において頻度収縮性特性が低下することが知られているが、多数の臨床例での検討はない。そこで拡張型心筋症について、診断的心臓カテーテル検査時に頻拍刺激を与えて頻度収縮性関係を検討してみた (図5)。心機能が正常な対照例は心拍数の増加にともなって左室  $\text{dP/dt}$  が上昇し、130回/分ではまだ左室

収縮性が増加傾向にあった。これに対して拡張型心筋症では心拍数の増加にともなう収縮性の増加がほとんどみられず、90回/分から120回/分という低い心拍数で収縮性が頂点を呈し、それ以上の心拍数ではむしろ収縮性が低下した。拡張型心筋症による慢性心不全では心拍数の増加に対する心機能予備力が著しく低下していることを示す。このような慢性心不全における頻度収縮性特性の低下の機序はまだ不明であるが、 $\text{Na}^+$  チャネル、 $\text{Na}^+$  -  $\text{Ca}^{++}$  交換系あるいは筋小胞体に何らかの形質変換あるいは機能低下が起こっているものと考えられる。一部の拡張型心筋症例において、長期  $\beta$  遮断薬療法による頻度収縮性特性の改善が観察された。したがって、頻度収縮性関係の評価は可逆性を有する心筋不全の推定に用いると考えられる。

### 連結期収縮性関係

連結期収縮性関係とは先行心拍からの連結期の変化による左室収縮性の変化のことであり、収縮性復元曲線 (mechanical restitution curve) と同義語である (図6)。臨床的には、連結期の短い期外収縮は脈が弱くなるという現象としてよく知られている。一定のRR間隔 (BSL) で収縮を繰り返している心筋の連結期を連続的に変化させると、連結期 (test interval) がBSLより短くなるほど収縮性は低下し、ある連結期で収縮が起らなくなる (c)。連結期をBSLより長くすると収縮性は増強し、やがて頂点に達し (a)、それ以上は増加しなくなる。心筋収縮性を連結期の関数として表示すると一次指数関数に近似でき、これを収縮性復元曲線と呼ぶ。この曲線のX軸との交点 (c) を機械的不応期 (mechanical refractory period)、収縮性が最高となるプラトー部分 (a) を maximum force と呼ぶ。また、この一次指数関数の曲率に関連する定数 (b) を時定数 (time constant, tau) と呼び、連結期の短縮によって低下した収縮性が連結期の延長に伴って如何に素早く maximum force に復帰できるかを表現している。収縮性復元曲線は心筋収縮性をY軸に設定して

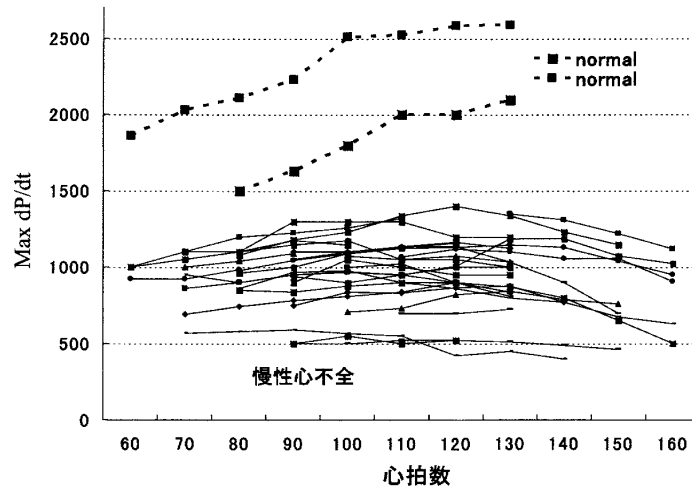


図5 慢性心不全における頻度収縮性関係

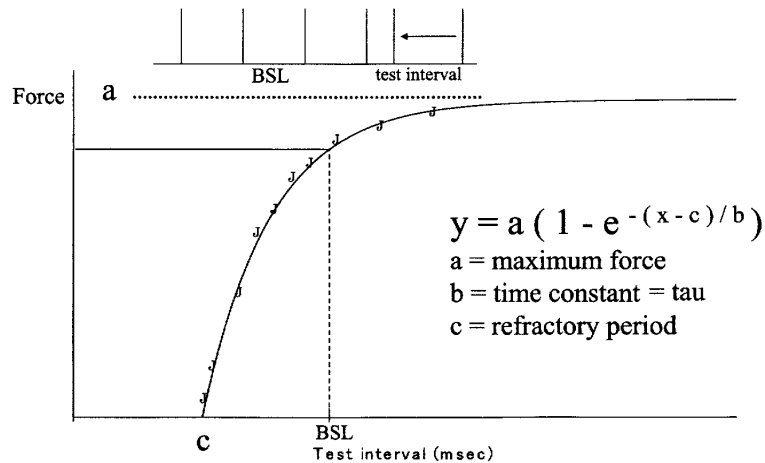


図6 収縮性復元曲線 Mechanical restitution curve

表現されるが、Y軸を筋小胞体から放出されるCa<sup>++</sup> トランジェントに代えても同じ関数で表現でき、心筋細胞レベルでの筋小胞体のCa<sup>++</sup> 放出特性を現している。すなわち筋小胞体の予備力が高く、一回のCa<sup>++</sup> 放出から次のCa<sup>++</sup> 放出までの復元力が素早いほど収縮性復元曲線の時定数が短縮する。

連結期収縮性関係については動物の心筋標本を用いた検討が多く臨床例での検討はない。そこで、慢性心不全例について左室dP/dtを収縮性の指標として測定しながら、期外収縮の連結期を連続的に変化させ、近似できる一次指数関数をその症例の収縮性復元曲線として求めた。それぞれの症

例における曲線の時定数を検討した(図7)。その結果、慢性心不全例では心機能が低下しているほど収縮性復元曲線の時定数が延長する傾向があった。心房細動例では同様の検討を、プログラム刺激を用いることなく評価することができる。心房細動における心拍ごとの収縮性の強弱変化は、先先行RR間隔の変化に由来する期外収縮後収縮増幅反応と、先行RR間隔に依存する連結期収縮性関係によって決定されている。そこで、数百拍の心拍について左室dP/dtを測定し、先先行RR間隔でグループ分けし、基本心拍数に近いグループについて収縮性復元曲線を求めた。その結果、やはり心機能低下が重度であるほど時定数が延長

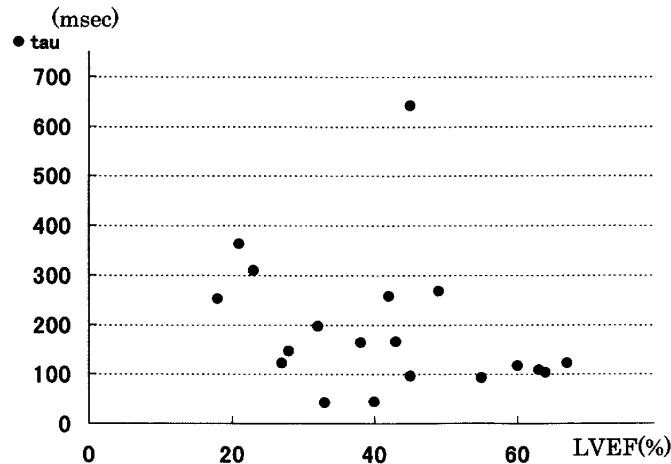


図7 慢性心不全における左室駆出率と収縮性復元曲線時定数

していた。また、一部の症例において長期 $\beta$ 遮断薬療法で心機能の改善が観察され、そのような症例で治療後に収縮性復元曲線の時定数が短縮することが観察された。このように連結期収縮性関係は筋小胞体 $\text{Ca}^{++}$ ハンドリングを評価する有力な方法であり、慢性心不全における心筋不全評価の一指標となると考えられる。一方で、慢性心不全における連結期収縮性関係の障害が、筋小胞体の $\text{Ca}^{++}$ 再取り込み( $\text{Ca}^{++}\text{ATPase}$ )、筋小胞体内での貯蔵および移送(calcequestrin)、あるいは放出(ryanodine receptor)のいずれの障害によって引き起こされているのかはまだ不明である。

#### 期外収縮後収縮および弛緩増幅反応

定常状態で収縮と弛緩を繰り返す心筋の収縮性を瞬時に変化させる調節機構として、Frank-Starlingの法則(長さ張力関係 length-strength relationship)と連結期収縮性関係(interval-force relationship)が知られている。前者では筋小胞体からの $\text{Ca}^{++}$ トランジェントは変化せず、トロポニンCの $\text{Ca}^{++}$ 親和性の変化やアクチン-ミオシン収縮反応(cross bridge)効率の変化がメカニズムとして考えられている。後者は上述のごとく筋小胞体 $\text{Ca}^{++}$ 放出特性に依存している。この他に瞬時に心筋収縮性を変化させる現象として期外収縮後収縮増幅反応(post-extrasystolic

potentiation, PESP)が知られている(図8)。PESPは筋小胞体からの $\text{Ca}^{++}$ トランジェントの変化に依存しており、筋小胞体 $\text{Ca}^{++}$ 放出特性を表現するもう一つの指標である。PESPでは、関心心拍(test beat)の収縮性が先行RR間隔(post-ESI)と先先行RR間隔(pre-ESI)の関数として表現される。このうち先行RR間隔に依存する変化は連結期収縮性関係であるから、PESPは先先行RR間隔依存性変化と連結期収縮性変化の和として理解できる。

先先行RR間隔依存性 $\text{Ca}^{++}$ トランジェント調節のメカニズムについては、これまでまだ何も有力な理論は発見されていない。このメカニズムに迫るためには、筋小胞体の $\text{Ca}^{++}$ 放出チャネル(ryanodine receptor)およびその近傍における $\text{Ca}^{++}$ イオン動態を考えてみる必要がある。先先行RR間隔依存性 $\text{Ca}^{++}$ 放出特性を考える前に、まず連結期収縮性特性を考えてみる。連結期収縮性関係が成立するためにはryanodine receptorあるいはその近傍に先行RR時間を測定する分子機序が存在しなければならない。刺激伝導系細胞ではない作業心筋で、それも細胞内構造物である筋小胞体内で時間を測定する方法としては、一定の結合解離係数によって遊離してくる化学物質の量を想定すると考えやすい。すなわち、一回の心拍で筋小胞体から $\text{Ca}^{++}$ が放出されるとryanodine receptor近傍の遊離 $\text{Ca}^{++}$ が減少し、その減少分を

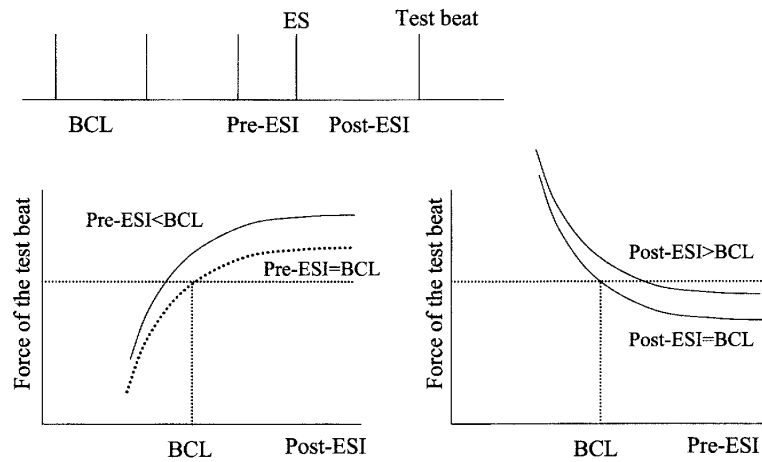


図 8 期外収縮後収縮性増幅反応 (Post-extrasystolic potentiation, PESP)

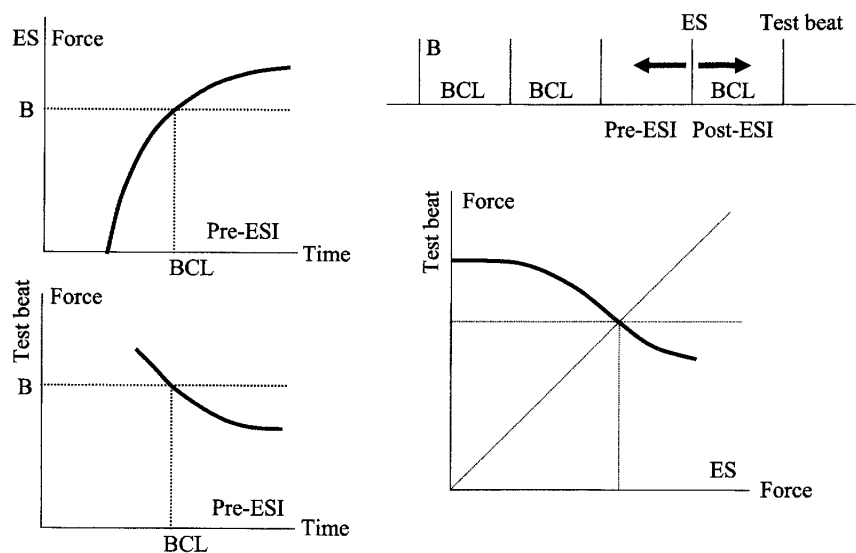


図 9 連続心拍効果 Sequential beat effect

補充するために calcequestrin に結合した  $Ca^{++}$  が結合解離係数と時間に依存して遊離してくるものと考えられる。この場合には、連結期が短くなると遊離  $Ca^{++}$  の補充が不十分で  $Ca^{++}$  トランジェントが減少し、連結期が長くなると  $Ca^{++}$  トランジェントが増幅されるという現象をよく説明できる。残念ながらこのメカニズムを実証するための研究はまだ行われていない。

それでは先先行 RR 間隔依存性  $Ca^{++}$  トランジェント調節のメカニズムはどうなっているのだろうか。この現象が成立するためには、筋小胞体 ryanodine receptor あるいはその近傍に、先行 RR

時間だけでなく先先行 RR 時間も測定し、先行 RR 時間とは別個に記憶し、その情報を一つ超えて次の心拍まで伝達する分子機序が存在しなければならないことになる。ところが、関心心拍 (test beat) にとっての先先行 RR 時間 (pre-ESI) は先行する期外収縮 (ES) にとっては先行 RR 時間であり、同じ時間情報を 2 種類のメカニズムで測定し、記憶しているとは考えにくい。少なくともそのような生物現象はこれまでに知られていない。むしろ先先行 RR 時間によって生み出された先行心拍 (ES) の拳動が後続の関心心拍 (test beat) の収縮性に影響していると仮定すると考え

やすくなる (図 9). すなわち先先行 RR 間隔によって連結期収縮性関係により先行心拍 (ES) の収縮性が決定する. 次に先行心拍 (ES) の収縮性に依存する後続の関心心拍 (test beat) の収縮性変化 (これを連続心拍効果 sequential beat effect と名づける) と, 先行 RR 間隔による連結期収縮性関係の総和によって関心心拍 (test beat) の収縮性が決定されると考えるのである. つまり, 連続心拍効果と連結期収縮性関係の総和が PESP ということになる. 心不全症例について期外刺激法によって先先行 RR 間隔 (post-ESI = BCL) を一定にして先先行 RR 間隔 (pre-ESI) を連続的に変化させ, 先行心拍 (ES) と関心心拍 (test beat) の収縮性の関係を求めると図 9 のようになる. Frank-Starling の法則 (長さ張力関係 length-strength relationship), 連結期収縮性関係 (interval-force relationship) に続く瞬時型心筋収縮性調節機序の第三法則はこの連続心拍効果であろう. 連続心拍効果を  $Ca^{++}$  動態から考察すると, 先行心拍の  $Ca^{++}$  トランジェントが大きいと ryanodine receptor 近傍の遊離  $Ca^{++}$  の減少が著しく, 一定の遊離  $Ca^{++}$  の補充 (mechanical restitution) では後続心拍の  $Ca^{++}$  トランジェントが小さくなってしまふこと, およびその裏返しとして理解できる. この連続心拍効果の存在証明, 不全心におけるこの特性の変化などの検討には臨床例における in vivo での検討のほか, 細胞レベルあるいは組織標本を用いた心筋収縮性と  $Ca^{++}$  トランジェントの検討が不可欠である.

不全心では mechanical restitution curve の時定数が延長し, 基本心拍の連結期が曲線の傾斜部に位置してしまうため, 連結期の変化による収縮性の変動が大きくなる. また, 連続心拍効果曲線の基本心拍強度周辺での傾斜も急峻となり, 先行心拍の収縮性変化にともなう後続心拍の収縮性変動も大きくなる. すなわち基本心拍数の周辺での期外収縮後収縮増幅反応は増大している. 心房細動における心拍ごとの収縮性変動は主として連結期収縮性関係と連続心拍効果に規定され, 心拍数が早くなって拡張期時間が短くなると Frank-Starling の法則も関与してくるものと考えられる.

したがって, 心房細動を呈する慢性心不全症例では, 心筋不全の程度が高度であるほど心拍変動に対する収縮性の変動幅が大きく, 心筋不全の改善にともなう収縮性の変動幅が縮小することが予想される. 臨床例でこれを検証すると, 同一症例で代償不全により入院したときは収縮性変動幅が大きく, 退院時はそれが縮小し, さらに  $\beta$  遮断薬などの心不全管理の継続により, 遠隔期にさらに収縮性変動幅が縮小することが確認できる.

期外収縮後収縮増幅反応は不全心では増大しているが, 期外収縮後弛緩反応 (post-extrasystolic relaxation response, PRR) はどうなっているのだろうか. この現象については実験に基づく理論もほとんどなく, 臨床例での検討もない. そこで慢性心不全症例について検討してみた<sup>5)</sup>. 左室弛緩特性の指標としては  $-dP/dt$  を測定した. 期外収縮後の心拍の  $-dP/dt$  の絶対値が基本心拍の  $-dP/dt$  の絶対値と比べて増大する (弛緩特性が良くなる,  $PRR > 1$ ) 症例と減少する (弛緩が悪くなる,  $PRR < 1$ ) 症例がみられた.  $PRR > 1$  群は  $PRR < 1$  群と比較すると左室拡張末期容積が大きく, 左室駆出率が低かった. また, 心機能が正常な対照群では  $PRR < 1$  を呈していた. すなわち, 不全心では期外収縮後弛緩反応が増大しているものと考えられる. この機序はまだよくわかっていない. 何よりも正常心と不全心における弛緩能還元曲線 (relaxation restitution curve) がまだよく調べられていない. したがって, 期外収縮後弛緩反応を説明する  $Ca^{++}$  動態モデルも考案されていない.

## 交 互 脈

重症慢性心不全症例はしばしば交互脈 (pulsus alternans, mechanical alternans) を呈する. 交互脈とは RR 間隔が一定で心電図波形も一定でありながら強脈と弱脈を繰り返す不思議な現象である. Traube によって 1872 年に始めて記載され, その後 100 年以上に渡って臨床研究者や生理学者が成因解明に取り組んでいるがまだ全貌が明らかになっていない. 成因は不明であるが, 古くから



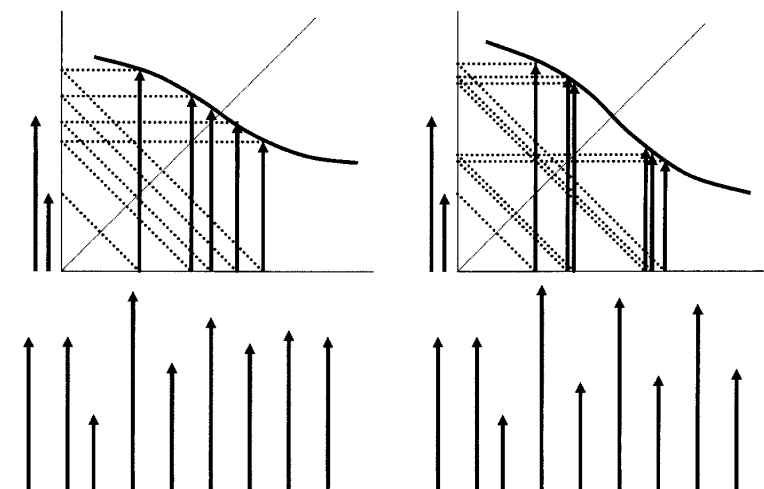


図10 交互脈の成因

左室機能障害による重症心不全の末期に出現する現象であると認識されてきた。「交互脈が現れる症例は心不全死あるいは突然死する可能性が高い」と記載する書物もある。これらは約100年間の臨床医達の経験に基づく知恵であり、信憑性は高いが、科学的根拠が希薄であったため、あまり有用視されていなかった。一方、近年、T波交互脈(T wave alternans)が心室細動の前兆現象であることが示され、微細なT波交互脈(micro volt T wave alternans)が慢性心不全症例の予後指標になると報告されている。

交互脈の成因としては多くの仮説が提唱されている。Frank-Starlingの法則に基づく前負荷依存説、不完全弛緩説、部分的無収縮説、活動電位持続時間振動説、後負荷依存説、Ca<sup>++</sup>放出振動説などがある。近年、細胞内のCa<sup>++</sup>濃度を測定しながら細胞の収縮性を評価することが可能となり、交互脈は筋小胞体から放出されるCa<sup>++</sup>トランジェントの大小変動に依存することが明らかになってきた。何故正常心では交互脈が出現しにくく、不全心において出現しやすくなるのであろうか。交互脈の成因は前述の連続心拍効果を用いることにより筋小胞体のCa<sup>++</sup>動態として理解することができる(図10)。正常心では連続心拍効果曲線の基本心拍強度近傍( $y = x$ との交点付近)の傾斜は緩やかであり、期外収縮あるいは他の何らかの

要因により収縮性に変動が生じた時、図のように連続心拍効果により減衰型交互脈(decay alternans)が生じるが、数心拍で基本強度に復帰する。これに対して、不全心では連続心拍効果曲線の傾斜が急峻となっており、この勾配が $y = -x$ に近い心筋では、期外収縮などによって収縮性に変動が生じた後、連続心拍効果にしたがって収縮性変動は減衰するが、ある時点からは図のように機械的交互脈が持続することになる。したがって、交互脈は不全心における連続心拍効果特性の変化を検出する簡便な手段として用い得る。

臨床における交互脈出現の意義について、多数の慢性心不全症例で検討した<sup>6)</sup>。交互脈は頻脈によって容易に出現し、約70%の症例で観察された。交互脈が現れる症例は左室機能低下が重症であり、また、大きな交互脈はT波交互脈を伴っていた。交互脈出現中に常に交互性振動を示すのは $dP/dt$ であり、 $-dP/dt$ が一定の交互脈もあった。さらに、長期 $\beta$ 遮断薬療法により心筋不全が改善すると交互脈が誘発できなくなることから、交互脈は臨床例において心筋不全の種類と程度を評価するための良い指標になると考えられた<sup>7)</sup>。上述の機序により筋小胞体からのCa<sup>++</sup>放出に交互性振動が生じると、細胞質内Ca<sup>++</sup>濃度が増減し、これによってCa<sup>++</sup>濃度感応性イオンチャンネル(L型Ca<sup>++</sup>チャンネル、遅延整流K<sup>+</sup>チャンネル、Na<sup>+</sup>—

Ca<sup>++</sup> 交換系など) の開口と閉鎖が影響を受ける。その結果, Ca<sup>++</sup> トランジェントが大きい強脈では心筋細胞の活動電位持続時間が延長し, 弱脈では逆に活動電位持続時間が短縮することになる。すなわち, T波交互脈の成因を Ca<sup>++</sup> トランジェントの振動に由来する二次的現象として理解することができる。心筋不全の程度は一つの心臓を構成する多くの心筋細胞の一個一個で異なっていると考えられる。ある細胞が大きな交互脈を呈しても, 同じ条件で他の細胞は小さな交互脈を呈したりあるいは交互脈を示さなかったりする。細胞間の Ca<sup>++</sup> トランジェントのばらつきは, 心臓全体としては, 機械的には交互脈の大小として現れ, 電気的には活動電位持続時間の長短のばらつきになる。すなわち, 交互脈が持続する心臓では心筋活動電位持続時間の三次元的ばらつきが生じており, 心室細動の素地を形成しているものと考えられる。先人達が長い経験から獲得した「交互脈が現れる症例は心不全死あるいは突然死する可能性が高い」という知恵が, 不全心における Ca<sup>++</sup> 動態に裏付けられた真理であることが理解できる。

### おわりに

生命維持のためには心臓は休むことなく拍動を続けなければならない。さらに, ささまざまな必要と状況に合わせて心臓ポンプ機能と心筋収縮性を精巧に調節し続けなければならない。心筋収縮性調節機序はその発現の早さにより瞬時型, 即応型, 適応型に分類することができる。瞬時型は一心拍の収縮性を瞬時に調節するメカニズムであり, Frank-Starling の法則と連結期収縮性関係, さらに連続心拍効果の三つである。このうち連続心拍効果はまだ発見されていない第三法則であり, この理論の完成が急がれる。即応型は数心拍を要して徐々に収縮性を調節するメカニズムであり, 頻度収縮性関係, 神経性調節, Anrep 効果, さらに体液因子や薬物による収縮性調節が含まれる。適応型は心筋肥大や心室拡張など遺伝子発現や構成蛋白の変化を伴う遅発型の調節機構である。定常状態で拍動を続ける心臓に期外収縮や一瞬の心停

止などが起こったとき, その後で心臓は素早く定常状態の収縮性に復帰しなければならない。このとき, 連続心拍効果によって減衰型交互脈を呈しながら基線を目指す時, 一次指数関数で基線を目指すよりも遥かに効率的である。生命が獲得した巧妙な技と言える。

本総説では, 不全心の力学についてこれまでの理論と現在集積されつつある知見をまとめ, 明確な区別なく記述した。内容はやや理論に走り, 現時点では推論の域を出ないものも多々含まれている。また, 臨床例に観察される現象から, 細胞内あるいは筋小胞体内の Ca<sup>++</sup> 動態を推定するという手法にはやや飛躍がある。今後, 細胞レベル, Ca<sup>++</sup> 動態レベルで実証してゆかなければならない。

### 参考文献

- 1) Stevenson LW and Tillisch JH: Maintenance of cardiac output with normal filling pressures in patients with dilated heart failure. *Circulation* 74: 1303-1308 1986.
- 2) Steimle AE, Stevenson LW, Chelimsky-Fallick C, Fonarow GC, Hamilton MA, Moriguchi JD, Kartashov A and Tillisch JH: Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation* 96: 1165-1172 1997.
- 3) Marenzi GC, Lauri G, Grazi M, Assanelli E, Campodonico J and Agostoni PG: Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 38: 963-968 2001.
- 4) Kodama M, Hanawa H, Kato K, Nakamura Y, Okura Y, Hirono S, Ito M, Fuse K, Hosono H, Saeki M, Takahashi M, Koyama S, Tsuda T, Watanabe K and Aizawa Y: Preserved lusitropic reserve of the left ventricles in spite of impaired inotropic reserve in patients with chronic heart failure. *Acta Med Biol* 48: 69-74 2000.
- 5) Kato K, Kodama M, Hirono S, Okura Y,

- Hanawa H, Shiono T, Ito M, Fuse K, Tsuchida K, Maruyama S, Yoshida T, Abe S, Hayashi M, Nasuno S, Saikawa T, Ozawa T and Aizawa Y: Analysis of postextrasystolic relaxation response in the human heart. *Mol Cell Biochem* (in press).
- 6) Kodama M, Kato K, Hirono S, Okura Y, Hanawa H, Ito M, Fuse K, Shiono T, Watanabe K and Aizawa Y: Mechanical alternans in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 7: 138-145 2001.
- 7) Kodama M, Kato K, Hirono S, Hanawa H, Okura Y, Ito M, Fuse K, Shiono T, Tachikawa H, Hayashi M, Abe S, Yoshida T and Aizawa Y: Changes in the occurrence of mechanical alternans after long-term  $\beta$ -blocker therapy in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J* 65: 711-716 2001.
-