

心不全の左室力-長さ関係

The left ventricular force-length relationship in patients with heart failure

益田 俊英
竹田 幸一
岡村 篤
玉野 宏一
中村 泰之
八木 繁

Toshihide MASUDA
Kouichi TAKEDA
Atsushi OKAMURA
Kouichi TAMANO
Yasuyuki NAKAMURA
Shigeru YAGI

Summary

A new contractility index (E_c) is proposed based on the slope of the left ventricular (LV) end-systolic force-length relationship. The E_c values of normal human hearts are relatively constant. The present study investigated the E_c values of 16 cases of heart failure in 11 patients with old myocardial infarction and 5 with dilated cardiomyopathy in NYHA functional class 1 to 3. The LV end-systolic pressure (P_{es}) and dimension (D_{es}) were estimated simultaneously by intraarterial cannulation and LV echocardiography. The LV pressure decreased from 111 ± 17 to 90 ± 14 mmHg after intravenous infusion of nitroglycerin. The LV F_{es} - D_{es} relationship was found to be nearly linear and the slope (E_c) and extrapolated dimension intercepts (D_0) were obtained as 60 ± 22 g/cm and 2.7 ± 1.2 cm, respectively. The values of E_c and D_0 were both proportional to the baseline D_{es} value. Our model predicts that the E_c value reflects intracellular peak Ca^{2+} concentrations ($[Ca^{2+}]$) of the myocardium and/or myosin ATPase activity. The present results suggest that the working myocardium of a failing heart increases $[Ca^{2+}]$ and/or myosin ATPase activity to compensate for depressed LV pump function due to myocardial damage.

Key words

Myocardial contractility Calcium concentration Cylinder model Active crossbridge model

はじめに

実験動物の障害心筋では細胞内 Ca^{2+} 濃度が変化していることが知られているが^{1,2)}, これは心筋障害による結果なのか, それともこの Ca^{2+} 過剰負荷状態 (Ca^{2+} overload) が心筋障害の病態の中心的役割を演じているのか不明である. この問題は現在

論争中であり, その詳細の解明が待たれる. 一方, ヒトの障害心筋での細胞内 Ca^{2+} transient のパターン異常を報告したものや³⁾, 心筋症における拡張末期の Ca^{2+} 濃度が増加しているという報告があるが⁴⁾, 収縮期の Ca^{2+} 濃度のピーク値が障害心筋で増大しているとの報告はみられない.

最近われわれは心筋そのものの収縮性を評価す

獨協医科大学 循環器内科
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 (〒321-02)

Department of Medicine, Division of Hypertension and
Cardiorenal Disease, Dokkyo University School of Medicine,
Kita-Kobayashi 880, Mibu-cho, Shimotsuga-gun, Tochigi
321-02

Received for publication April 15, 1992; accepted February 12, 1993 (Ref. No. 39-120)

る新しい指標として, 左室収縮末期力-長さ関係の傾き (E_c) を提案した. われわれのモデル⁹⁾ (Fig. 1) では, この E_c は心筋細胞内ピーク Ca^{2+} 濃度を反映すると理論的に予想されているが, その値は正常人の左室では症例間の心筋長の差異にかかわらずほぼ一定であった⁹⁾. 本研究ではこのモデルを使って心不全患者における E_c の値を検討した.

対 象

E_c の値から左室壁心筋の収縮性を評価するために, あらかじめ検査内容と目的を説明し, 文書で同意を得た入院患者 26 例について検査した. すべての症例は臨床的に安定しており, 心不全のコントロールも経口薬剤のみで良好であった. このうち nitroglycerin 静注による降圧が不十分であった 5 症例, 心エコー図計測が正確にできなかった 1 例, 心房細動 2 例, 大動脈弁および僧帽弁に器質的異常を伴う 2 例, nitroglycerin 静注によって心筋収縮性が明らかに低下した 1 例⁷⁾ を除き (1 例は重

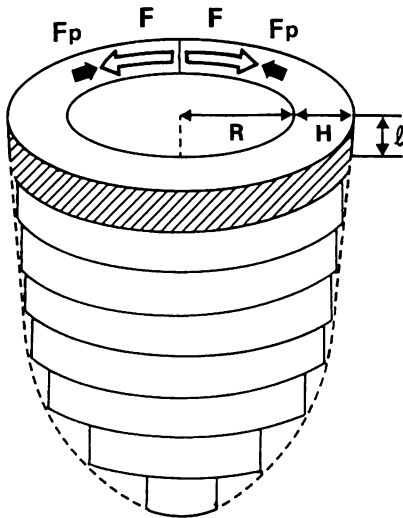


Fig. 1. Diagram of the cylinder model of the left ventricle.

R=end-systolic cylinder radius; H=end-systolic cylinder wall thickness; F=end-systolic cylinder circumferential total force; F_p =end-systolic cylinder circumferential tensile force; l =cylinder height (1 cm).

複症例), 計 16 例で検討した.

症例は陳旧性心筋梗塞 (old myocardial infarction: OMI) 11 例と拡張型心筋症 (dilated cardiomyopathy: DCM) 5 例である (Table 1). 投与中の薬剤は利尿薬が 6 例, ジギタリス製剤が 3 例, 血管拡張薬が 8 例, ACE 阻害薬が 1 例であったが, カテコラミンを投与中の症例はなかった. 2 例は狭心症のコントロールのため propranolol が投与されていた. 抗不整脈薬として mexiletine を投与中の症例は 4 例であった. 男 12 例, 女 4 例で, 平均年齢は 59.8 ± 16.5 歳 (平均値 \pm 標準偏差) である.

プロトコール

検査の約 12 時間前にすべての薬剤を中止した. 患者を仰臥位にし, 20 G の静脈用カニューレを経皮的に上腕動脈に挿入, マノメーターに接続して動脈圧波形を左室 M モード心エコー図に同時記録した. 血圧が安定した後, nitroglycerin (ミリスロール) を $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の速度で静脈内注入開始し, 血圧をモニターしながら 3 分ごとに $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ずつ増量し, 血圧を徐々に低下させた. 注入ポンプはテルモ製 STC-506 を使用した. 最高動脈血圧値が 20-30 mmHg 以上低下するか, または収縮末期の左室の中隔-後壁距離 (左室収縮末期内径: Des) が無負荷時より 2-3 mm 縮小した時点で静脈内注入を中止した. 心エコー図および動脈血圧は無負荷時 (nitroglycerin 静注なし), nitroglycerin 注入中の 3 分ごと, nitroglycerin 静注中止後血圧が無負荷時の状態に復帰した時点のそれぞれで記録した.

計 測

胸腔内圧の影響を最小限にするため, 心エコー図および圧データを記録する間, 呼吸は呼気終末で停止するよう統一した. エコービームの動揺による左室内径計測誤差を排除するために, 垂直方向にのみ可動するアームを用いて, エコーのトランスデューサーを前胸部に固定した. 心エコー図装置の操作は 1 人の医師がすべての症例に施行した. なお心エコー図装置は東芝製 SSH-60A, トランスデューサーは 3.75 MHz を用い, レコーダーは

Table 1. Clinical characteristics of individual subjects

Patient No.	Gender	Age (yrs)	BSA (m ²)	Diagnosis	NYHA	Medications
1	M	73	1.55	OMI	2	ISDN, nifedipine, diltiazem, dipylidamole, aspirin, propranolol
2	M	54	1.66	OMI	1	ISDN, nifedipine, dipylidamole, ticropidine, propranolol
3	M	43	1.60	OMI	1	ISDN, furosemide
4	M	36	1.59	OMI	1	ISDN, dipylidamole, aspirin
5	M	75	1.42	OMI	3	ISDN, furosemide, mexiletine, atropine
6	M	39	1.65	OMI	1	ISDN, dipylidamole
7	M	65	1.51	OMI	2	ISDN, nifedipine, dipylidamole, aspirin
8	M	28	1.71	DCM	1	Mexiletine
9	M	76	1.43	OMI	1	ISDN, diltiazem, furosemide, digoxine
10	M	79	1.48	OMI	1	ISDN, mexiletine
11	F	56	1.48	DCM	1	ISDN, mexiletine
12	F	69	1.30	OMI	2	Nicardipine, dipylidamole, furosemide
13	M	50	1.65	DCM	3	Digoxine, furosemide
14	M	68	1.46	DCM	3	Nifedipine, prazosin
15	F	80	1.27	OMI	3	ISDN, nifedipine, captopril, digoxine
16	F	66	1.22	DCM	2	ISDN, diltiazem, dipylidamole, furosemide, digoxine
mean		59.8	1.49		1.8	
±		±	±		±	
SD		16.5	0.14		0.9	

BSA=body surface area; NYHA=New York Heart Association functional class; OMI=old myocardial infarction; DCM=dilated cardiomyopathy; ISDN=isosorbide dinitrate.

東芝製 LSR-20B ストリップチャートレコーダーを用いて 50 mm/sec の速度で記録した。上腕動脈圧波形、心電図、心音図はストリップチャートに同時記録した (Fig. 2)。左室の計測は僧帽弁尖直下で行った。エコービームは断層イメージで左室長軸に垂直になるよう細心の注意を払った。左室収縮末期圧 (P_{es}) は、上腕動脈圧曲線の dirotic notch から求めた⁸⁻¹⁰⁾。左室収縮末期内径 D_{es} は II 音直前で心室中隔が最も下降した時点で計測した。心拍数、収縮期最高血圧、P_{es}、D_{es} は無負荷時、nitroglycerin 注入中 3 分置き、注入終了後に計測した。

理論的背景とデータ解析

高さ 1 cm のリング状内筒 (円筒モデル) を左室内に想定する (Fig. 1)。このモデルにより収縮末期心筋の円周方向の力 (F_{es}: g) と長さ (πD_{es}: cm) の

関係が直線であると仮定する⁹⁾。したがって、以上の関係は次のように表現される。

$$F_{es} = \pi E_c \cdot (D_{es} - D_0) \quad (1)$$

D₀ は左室基準内径 (cm) である。収縮末期における圧による円周方向の外部負荷 (F_{pes}: g) はラプラスの定理から求め⁹⁾、心筋の収縮力 (F_{es}) と外部負荷 (F_{pes}) は均衡すると仮定した (すなわち F_{es} = F_{pes})。したがって F_{es} は次のように表現される。

$$F_{es} = P_{es} \cdot D_{es} / 2a \quad (2)$$

a は変換定数 (0.735 mmHg · cm² · g⁻¹) を表す。

F_{es} は P_{es} と D_{es} のデータから計算し、この F_{es} と D_{es} のデータから LV 収縮末期力-内径 (F_{es}-D_{es}) 関係を求めた。最小二乗法による回帰分析を用いて LV F_{es}-D_{es} 関係の直線回帰式を求めた。LV F_{es}-D_{es} 関係の傾き (E_c) とその内径切片 (D₀) は、その

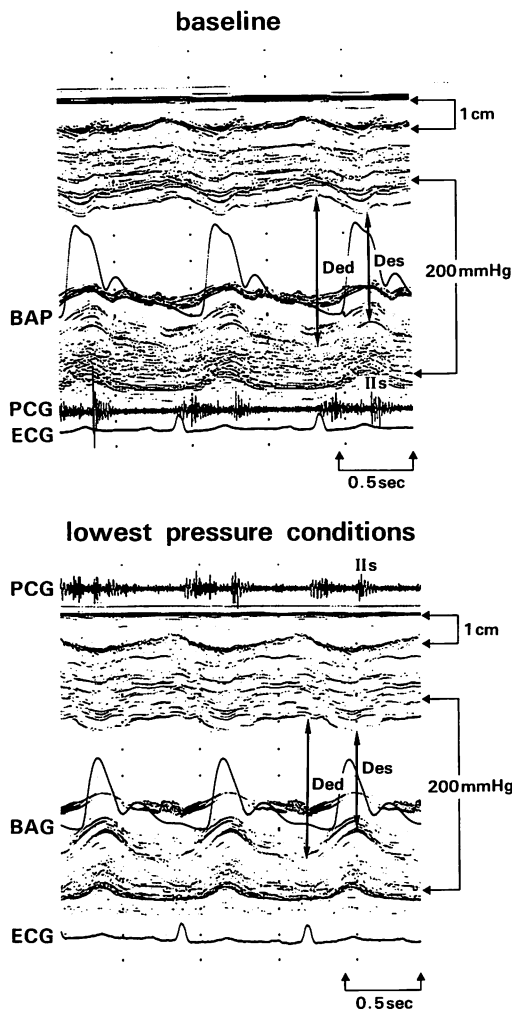


Fig. 2. Echocardiograms of the left ventricle (LV) in heart failure under baseline (upper) and peak unloaded (lower) conditions.

Electrocardiogram (ECG), phonocardiogram (PCG), and brachial arterial pressure (BAP) were recorded simultaneously. Intravenous infusion of nitroglycerin caused a significant decrease in the LV end-systolic dimension (D_{es}) (lower). LV end-systole was defined as the moment of the maximum downward movement of the interventricular septum, before the second heart sound (IIs). The LV end-systolic pressure was defined as the pressure corresponding to the dirotic notch in the brachial arterial pressure tracing.

直線回帰式から求めた。LV F_{es} - D_{es} 関係の直線回帰式は次のように表現される。

$$F_{es} = \alpha \cdot (D_{es} - \beta) \quad (3)$$

α は回帰係数で β は X 軸切片である。したがって E_c (g/cm) と D_0 (cm) は次のように求められた。

$$E_c = \alpha / \pi$$

$$D_0 = \beta$$

データはすべての平均値 \pm 標準偏差で表現した。平均値の差の検定は paired *t*-test, 直線回帰分析は回帰分析法により求めた。 $p < 0.05$ を統計的に有意とした。

結 果

P_{es} は nitroglycerin 注入前および注入後の最も血圧が低下した時点において、それぞれ 111 ± 17 , 90 ± 14 mmHg ($p < 0.01$), D_{es} はそれぞれ 4.53 ± 1.25 , 4.00 ± 1.28 cm, 心拍数はそれぞれ 68.8 ± 13.2 , 72.6 ± 13.7 bpm ($p < 0.01$), F_{es} はそれぞれ 332 ± 90 , 236 ± 73 g ($p < 0.01$)であった。降圧による反射性の心拍数変化は軽度であり、この方法では大きな自律神経反射はないものと思われた。

左室収縮末期力-長さ関係は近似的に直線とみなしえた ($r = 0.983 \pm 0.016$; Fig. 3). E_c は 60.3 ± 22.1 g/cmであり, X 軸切片 (左室基準内径, D_0) は 2.71 ± 1.23 cmであった。この D_0 を各人の体表面積で正規化した値 ($D_0/BSA = D_0I$) は 1.85 ± 0.89 cm/m²であった (Table 2). D_{es} と D_0 との関係は D_{es} が大きいほど D_0 も大きく、それらの間には比例的関係が存在した ($y = 0.91993x - 1.4486$, $r = 0.935$, $p < 0.001$; Fig. 4). また左室力-長さ関係の傾き (E_c) と左室基準内径を体表面積で正規化した値 (D_0I) との間にもほぼ正比例の関係があり、その関係式は、 $y = 19.0855x + 24.8787$ ($r = 0.772$, $p < 0.001$) で表された (Fig. 5).

考 按

E_c と D_0 の生理学的意味¹¹⁻¹³⁾

1 個の Ca^{2+} イオンがアクチンフィラメント上のトロポニン C(Tn) と結合することによって、1 個

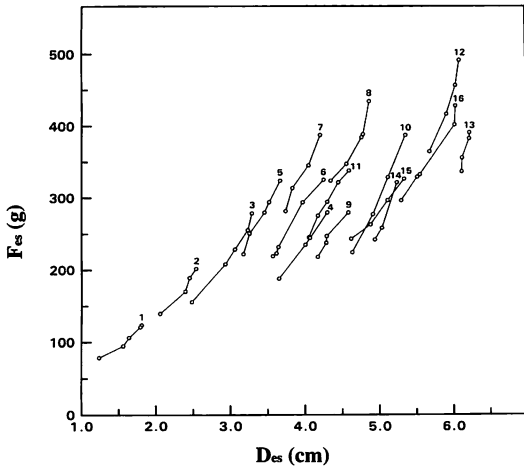


Fig. 3. LV end-systolic force-dimension (F_{es} - D_{es}) relationship in 16 cases of heart failure.

The values for each individual subject are connected by lines.

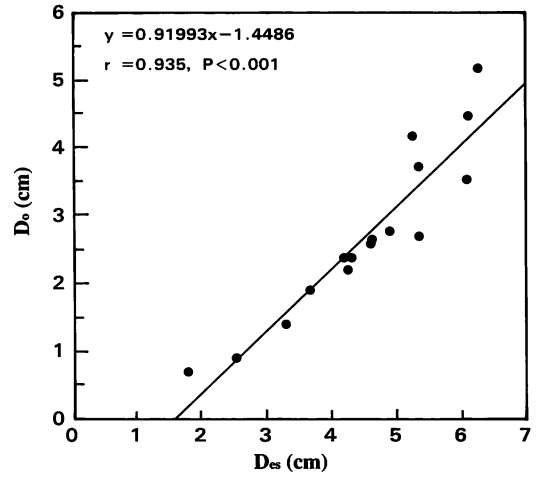


Fig. 4. Relationship between the extrapolated dimension intercept (D_0) of the LV end-systolic force-dimension (F_{es} - D_{es}) relationship and the baseline LV D_{es} .

r = correlation coefficient.

Table 2. Effect of preload reduction

Patient No.	P_{es} (mmHg) A/B	D_{es} (cm) A/B	HR (bpm) A/B	F_{es} (g) A/B	E_c (g/cm)	D_0 (cm)	D_0I (cm/m ²)	r	N
1	133/113	1.80/1.41	60/62	126/83	35.5	0.68	0.44	0.996	5
2	117/100	2.54/2.06	56/57	202/140	39.0	0.93	0.56	0.972	4
3	124/93	3.29/2.47	50/65	278/156	44.8	1.40	0.88	0.986	5
4	96/75	4.30/3.66	71/78	281/187	46.5	2.39	1.50	0.999	4
5	129/105	3.67/3.17	52/61	322/226	57.5	1.89	1.33	0.990	5
6	112/91	4.25/3.57	69/62	324/221	51.5	2.20	1.33	0.992	5
7	135/110	4.22/3.75	75/75	388/281	66.8	2.38	1.58	0.986	4
8	131/109	4.88/4.35	75/78	435/323	62.4	2.76	1.61	0.949	5
9	90/77	4.58/4.17	73/75	280/218	44.8	2.58	1.80	0.984	5
10	106/71	5.36/4.64	65/66	387/224	72.8	3.69	2.49	0.994	4
11	108/88	4.61/4.06	81/85	339/243	56.1	2.65	1.79	0.991	5
12	118/94	6.10/5.69	85/93	490/364	92.7	4.46	3.43	0.979	4
13	92/80	6.25/6.13	48/48	391/334	114.1	5.17	3.13	0.943	4
14	90/72	5.24/4.96	96/100	321/243	89.3	4.11	2.82	0.980	4
15	90/77	5.34/4.65	71/73	327/244	39.0	2.69	2.12	0.992	4
16	104/82	6.05/5.31	73/83	428/296	52.5	3.52	2.89	0.989	5
mean \pm	111/90	4.53/4.00	68.8/72.6	332/236	60.3	2.71	1.85	0.983	4.5
SD	17/14	1.25/1.28	13.2/13.7	90/73	22.1	1.23	0.89	0.016	0.5

A and B: values during the baseline and the lowest pressure conditions.

P_{es} = end-systolic pressure; D_{es} = LV end-systolic dimension; HR = heart rate; F_{es} = LV end-systolic force; E_c = slope of the LV end-systolic force-length relation; D_0 = extrapolated dimension intercept of the LV end-systolic force-dimension relation; D_0I = D_0 corrected for body surface area; r = regression coefficient; N = number of pairs of observation.

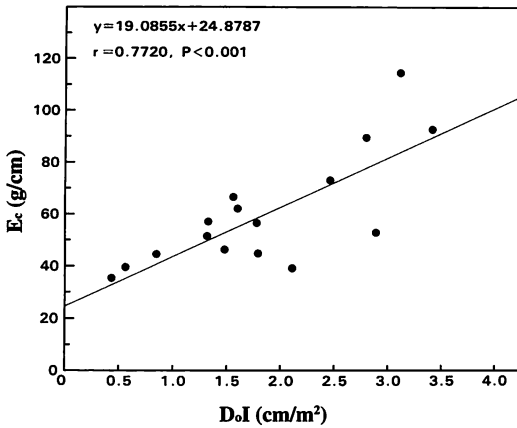
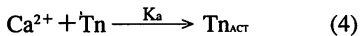


Fig. 5. Relationship between the slope (E_c) and extrapolated dimension intercept of the LV force-dimension relationship, corrected for body surface area (DoI). r =correlation coefficient.

の連結橋 (crossbridge: CB) がアクチンフィラメントと化学的に反応する場が提供される。1 個のトロポニン C がこの状態になることを 1 個の CB が“活性化”されたと仮定すれば, Ca^{2+} がトロポニン C と結合する化学反応は, とりもなおさず CB の活性化そのものを表現する化学的過程である。その化学反応は次のように記述される。



Tn はトロポニン C 単独の状態を, Tn_{act} はトロポニン C に Ca^{2+} が結合した状態を, K_a はこの化学反応の反応速度定数を表す。反応 (4) から式 (5) を導く。

$$dN/dt = K_a \cdot (N_{max} - N) \quad (5)$$

(5) は, ある瞬間の活性 CB の数の増加速度 (dN/dt) が予測される最大活性 CB の数 (N_{max}) とその瞬間すでに活性化されている CB の数 (N) の差に, K_a を定数として比例するというを示す。心筋収縮力と筋長が直線関係にあるという仮説と式 (5) から心筋収縮力 (F) を表す式 (6), (7) を導く。

$$F = E(t) \cdot (L - L_0) \quad (6)$$

$$E(t) = (E_c/\alpha) \cdot [1 - e^{-K_a(t - T_0)}] \quad (7)$$

(6) が活性連結橋モデルにおける心筋収縮力の基

本方程式である。心筋の収縮力 (F) は少なくとも 2 つの変数 (筋長 L と時間 t) の関数であり, 5 つのパラメーター ($\alpha, E_c, K_a, T_0, L_0$) によって修飾される。 α は Ca^{2+} のトロポニン C への親和性, E_c は細胞内初期 Ca^{2+} 濃度 [$\sigma(Ca^{2+}T)$], 1 個の活性連結橋が発生する力 (f , これはおそらくミオシン ATPase 活性に比例する), 心筋断面積 (S), α の積である。すなわち,

$$E_c = \sigma(Ca^{2+}T) \cdot f \cdot S \cdot \alpha$$

T_0 は細胞内 Ca^{2+} が最高濃度に達するまでの時間, L_0 は基準心筋長 (無機能心筋長) である。 L_0 を円周率 π で除した値は D_0 である。式 (6) の正常犬左室心筋における妥当性はすでに報告した⁹⁾。

心不全における左室 F_{es} - D_{es} 関係

正常なイヌおよびヒトにおける左室 F_{es} - D_{es} 関係のよい直線性と, 心筋収縮性変化に対するこの傾き (E_c) のよい反応性についてはすでに報告した^{6,14)}。他方, 心不全犬では左室 P_{es} - V_{es} 関係は下に凸のカーブとなることが報告されている¹⁵⁾。今回の研究では血圧の変動幅は比較的狭かったけれども, その範囲内ではこの関係は直線と考えられた。しかし, もし血圧の変動幅が大きい場合に, 心不全の左室 F_{es} - D_{es} 関係が心不全犬と同様に下に凸のカーブとなる可能性は否定できない。この可能性を検証するために, さらに正確な計測方法を用いて, 幅広い血圧変動のもとで左室 F_{es} - D_{es} 関係を調べる必要がある。心不全の左室心筋力-長さ関係がなぜ下に凸のカーブとなるかの理由は現状では不明であるが, 一つの可能性として, われわれのモデルから“length-dependent Ca^{2+} activation”または“length-dependent なミオシン ATPase 活性”が示唆される¹⁶⁾。

正常のヒトにおける E_c 値

われわれは正常のヒトにおいて E_c は 77 ± 8 g/cm (平均値) であると報告した⁹⁾。今回の研究では心筋障害が比較的軽いと思われる症例でも (Table 2, 症例 1, 2, 3), E_c は 35-45 g/cm と正常のヒトに比し著しく低い値であった。両者の値の乖離は血圧の変化を誘導する仕方の違いによるものであると推測

される。すなわち、正常のヒトではアンギオテンシン II 静注により昇圧し、左室 F_{es} - D_{es} 関係を求めたが、今回は nitroglycerin による降圧でその関係を求めた。昇圧は心筋収縮性を亢進させるといわれており^{17,18)}、われわれもイヌを用いた実験で降圧時と昇圧時の E_c の変化を報告した¹⁹⁾。その実験では、降圧時の E_c (63 ± 16 g/cm) に比較し、昇圧時には E_c は 123 ± 19 g/cm と約 2 倍にも増大した。その実験では交感神経は遮断されていたので、この E_c の増大は昇圧によって起こった心筋そのものの反応であると推測した¹⁹⁾。ただし、約 2 倍という値は見かけ上のものであり、実際には 2 倍以下の値であるが、 E_c がこのように見かけ上過大評価されてしまう理由は、心筋収縮性増大が圧変化に伴って徐々に起こるからである¹⁹⁾。以上のイヌでの結果がヒトにも適応可能ならば、昇圧時の E_c の約半分の値が降圧時の E_c と推測される。したがって、正常のヒトの昇圧時における E_c の約 1/2 の値が降圧法による正常人の E_c 値と予想され (39 g/cm)、事実、この E_c の値は今回の症例 1-3 の E_c の値と非常に近いものであった。

心不全における E_c 増大の意味

左室の D_{es} と D_o には正比例の関係が認められた (Fig. 4)。 D_o は無機能心筋長と密接な関係があることから、左室の D_{es} と D_o が正比例関係にあるということは、大きな左室 (大きな D_{es}) ほど機能していない心筋が多い (D_o が大きい) ということを示唆する。 D_o の値は体格によって変化するであろうから、体表面積によって正規化した D_{oI} は体格と無関係な無機能心筋長の指標となる可能性があると考えられる。 E_c はこの D_{oI} と正比例関係にあった (Fig. 5)。このことから、体格とは無関係に無機能心筋が相対的に多くなれば、機能している心筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度が増大してくるということが示唆される。これは心筋障害の強い左室ほど、残存した機能している心筋がその余備力を最大限に活用し、低下した左室ポンプ性能を補う代償機転を作動させているものと推測することが可能である。

本研究の限界

今回の研究では、*asynergy* のある左室で一つの内径のみから円周長を予測していること、左室圧は上腕動脈血圧から推測していること、薬剤中止から検査までの時間が短いこと、症例数が少なく、OMI と DCM が混在していること、 E_c を計測するための血圧変動幅が狭いことなど、多くの問題点がある。今回の結論を再確認するために、より大規模でさらに正確な計測方法を用いた臨床研究を開始する必要があると思われる。

結 語

心不全における左室収縮末期力-長さ関係の傾き (E_c) と長さ切片 (D_o) を計測した。その結果、

1. 心不全の左室収縮末期力-長さ関係はほぼ直線である。
2. 大きい左室ほど D_o は大きい値を示した。
3. E_c と体表面積で補正した D_o (D_{oI}) との関係は、ほぼ正の相関関係にあった。

以上の結果は、われわれのモデルから、心筋障害の強い左室ほど、残存した機能している心筋が筋小胞体からの Ca^{2+} 放出量の余備力を多く利用し、心筋障害によって低下した左室ポンプ性能を代償しているものと解釈することが可能である。

要 約

われわれは心筋の収縮性を評価する新しい指標として E_c : 左室収縮末期力-長さ関係の傾きを提案した。正常のヒトの左室では、 E_c は心筋長の差異にかかわらずほぼ一定であった。この研究では 16 例の心不全患者の E_c について検討した。症例は陳旧性心筋梗塞 11 例、拡張型心筋症 5 例で、NYHA は 1.8 ± 0.9 であった。左室収縮末期圧 (P_{es}) は上腕動脈直接穿刺による圧波形により、左室収縮末期内径 (D_{es}) は心エコー図から求められ、両者は同時に記録された。 P_{es} は nitroglycerin 点滴静注により 111 ± 17 から 90 ± 14 まで低下した。左室収縮末期力 (F_{es}) はラプラスの定理から P_{es} と D_{es} を用いて計算された。症例ごとに F_{es} - D_{es} 関係をプ

ロットし, その直線回帰式から傾き (E_c) と X 軸切片 (D_0) を求めた. E_c は 60 ± 22 g/cm, D_0 は 2.7 ± 1.2 cm であった. E_c と D_0 の値は D_{es} とほぼ比例関係にあった. われわれのモデルから, E_c は心筋細胞内ピーク Ca^{2+} 濃度を反映すると理論的に予想されるので, 以上の結果から, 心不全においては残された正常心筋がその細胞内 Ca^{2+} 濃度を増加させ, 低下した左室ポンプ性能を補う代償機転を働かせているものと推測された.

文 献

- 1) Wrogemann K, Nysten EG: Mitochondrial calcium overloading in cardiomyopathic hamsters. *J Mol Cell Cardiol* **10**: 185-195, 1978
- 2) Whitmer JT, Kumar P, Solaro RJ: Calcium transport properties of cardiac sarcoplasmic reticulum from cardiomyopathic Syrian hamsters (BIO 53.58 and 14.6): Evidence for a quantitative defect in dilated myopathic hearts not evident in hypertrophic hearts. *Circ Res* **62**: 81-85, 1988
- 3) Gwathmey JK, Copelas L, MacKinnon R, Schoen FJ, Feldman MD, Grossman W, Morgan JP: Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. *Circ Res* **61**: 70-76, 1987
- 4) Gwathmey JK, Slawsky MT, Hajjer RJ, Briggs GM, Morgan JP: Role of intracellular calcium handling in force-interval relationships of human ventricular myocardium. *J Clin Invest* **85**: 1599-1613, 1990
- 5) Takeda K, Shimizu T, Yamamoto H, Yagi S: Human left ventricular end-systolic pressure-volume relationship in a cylinder model. *Jpn Heart J* **29**: 689-707, 1988
- 6) Takeda K, Tamano K, Okamura A, Kobayashi N, Shimizu T, Kadota R, Yamamoto H, Yagi S: Slope of human left ventricular end-systolic force-length relation is independent of myocardial length. *Am J Physiol* **262** (Heart Circ Physiol **30**): H1060-H1066, 1991
- 7) Takeda K, Okamura A, Tamano K, Kobayashi N, Kadota R, Nakamura Y, Nagashima K, Nishiyama Y, Yamamoto H, Yagi S: Deterioration of myocardial contractility induced by nitroglycerin infusion in a case of ischemic cardiomyopathy. *J Cardiol* **20**: 1037-1043, 1990 (in Japanese)
- 8) Grossman W, Braunwald E, Mann T, McLaurin LP, Green LH: Contractile state of the left ventricle in man as evaluated from end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* **56**: 845-852, 1977
- 9) March JD, Green LH, Wynne J, Cohn PF, Grossman W: Left ventricular end-systolic pressure-dimension and stress-length relations in normal human subjects. *Am J Cardiol* **44**: 1311-1319, 1979
- 10) Mehmel HC, Stockins B, Ruffmann K, Olshausen K, Schuler G, Kubler W: The linearity of the end-systolic pressure-volume relationship in man and its sensitivity for assessment of left ventricular function. *Circulation* **63**: 1216-1222, 1981
- 11) Takeda K: Active cross-bridge model: Reproduction of the myocardial force-length-time relation and the left ventricular pressure-length-time relationship in systole. *Jpn Heart J* **31**: 43-69, 1990
- 12) Takeda K: Chemical kinetics and the basic hypothesis of an active cross-bridge model. *Cardioangiology (Tokyo)* **29**: 312-316, 1991
- 13) 竹田幸一: 心室の収縮特性. 心臓の適応と制御 (菅弘之編) 朝倉書店, 東京, 1992, pp 59-66
- 14) Takeda K, Takeda M, Shimizu T, Yagi S: Approximation of various canine left ventricular end-systolic relations by a cylinder model. *Am J Physiol* **258**: H1300-H1311, 1990
- 15) Sagawa K, Maughan WL, Burkhoff D, Yue D: The similarity between ventricular pressure-volume relation and muscle force-length relation. *Cardiovasc Res* **19**: 522, 1985
- 16) Takeda K, Kadota R, Yagi S: Time-varying myocardial elastance of canine left ventricle. *Am J Physiol* **261**: H1554-H1562, 1991
- 17) Anrep GV: On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body. *J Physiol (Lond)* **45**: 307-317, 1912
- 18) Knowlton FP, Starling EH: The influence of variations in temperature and blood pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *J Physiol (Lond)* **44**: 206-219, 1912
- 19) Kadota R, Takeda K, Shimizu T, Nakamura Y, Yagi S: Afterloading increases the left ventricular end-systolic force-length relation slope in dogs. *Jpn Heart J* **32**: 711-722, 1991