

Title	心拍数減衰から評価した運動後の副交感神経再興奮の慢性心不全および運動選手における変化
Author(s)	今井, 克次
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3075071
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

①

主論文

心拍数減衰から評価した運動後の副交感神経
再興奮の慢性心不全および運動選手における
変化

Post-exercise vagal reactivation
assessed by heart rate decay rate is
impaired in chronic heart failure but
accelerated in athletes

今井克次

Katsuji Imai

大阪大学医学部医療情報部

The Faculty of Medical Information
Science, Osaka University

Key Words: vagal reactivation, heart rate
decay, chronic heart failure, endurance
physical training

抄録

運動後心拍数減衰曲線の自律神経依存性を健康人において検討し、副交感神経再興奮の指標を求めた。さらにこの指標を用いて慢性心不全患者と運動選手における副交感神経再興奮の変化を検討した。運動終了後30秒までの心拍数減衰の時定数 (T_{30}) は、負荷量、血行動態および交感神経遮断に依存せず、副交感神経遮断によってのみ有意な延長を認めた。以上より、 T_{30} は副交感神経活動に選択的に支配されていること、すなわち副交感神経再興奮の指標となることが示された。 T_{30} は慢性心不全患者では有意な延長を、運動選手では有意な短縮を認めた。すなわち、副交感神経再興奮は、慢性心不全患者で障害され、運動選手において亢進していることが示された。

Abstract

An index of post-exercise vagal reactivation was obtained from the beat-by-beat heart rate decay after exercise by using pharmacological autonomic nerve blockade in normal volunteers. Using this index, alterations in vagal reactivation in patients with chronic heart failure and well-trained athletes were studied. The time constant of the heart rate decay for initial 30 seconds (T_{30}) was not affected by exercise intensity, exercise hemodynamics and sympathetic blockade, but was significantly increased by vagal blockade. These results indicate that T_{30} is primarily mediated by vagal reactivation and could be an index of post-exercise vagal reactivation. T_{30} was significantly smaller in athletes but significantly larger in patients with chronic heart failure than those in respective normal control subjects. We conclude that vagal reactivation after exercise is accelerated in athletes but impaired in patients with chronic heart failure.

緒言

運動中は交感神経興奮と副交感神経活動の消退により心拍数は増加する。一方、運動中止とともに心拍数は急速に減少する^{1, 2)}。この心拍数の急速な回復は、運動後の無駄な心仕事を回避するための重要な生理機構である。この過程には、運動中抑制されていた副交感神経活動の再興奮が重要な役割を果たしていることが示唆されている³⁻⁵⁾。しかし、生理的な重要性にも拘らず、運動後の副交感神経再興奮の適切な評価法はなく、したがって疾病における副交感神経再興奮の変化も検討されていない。

慢性心不全患者では運動後の心拍数回復が遅延している⁵⁾。心不全では副交感神経の緊張性活動や反射性興奮が低下していることから⁶⁻⁹⁾、この心拍数の回復遅延には運動後の副交感神経再興奮の障害が関与している可能性がある。一方、持続的なトレーニング効果により運動後の心拍数回復は促進する^{10, 11)}。

この変化に、副交感神経再興奮の促進が関与している可能性もある。

本研究の目的は、1) 運動後心拍数減衰の自律神経活動依存性を検討し、副交感神経再興奮の指標を求めること、2) この指標を用いて、慢性心不全患者および運動選手における運動後の副交感神経再興奮の変化を検討することである。

対象

運動後心拍数減衰から副交感神経活動に支配されている成分を抽出するために、健常男性志願者8名において自律神経遮断試験を行った。平均年齢は 34 ± 4 才(28-38才)であり、身体所見および既往歴には全員異常を認めなかった。副交感神経再興奮に対する心不全と運動の影響は、NYHA心機能分類Ⅱ度の男性慢性心不全患者20例(心不全群)と最大酸素摂取量が 60 ml/min/kg 以上(平均 64 ml/min/kg)の男子スキークロスカントリー選手9名(運動

選手群)において検討した。心不全群および運動選手群の対照群として、年齢を一致させた健常男性20名および健常男性11名をおいた。

心不全群の平均年齢は 58 ± 11 才、基礎疾患は拡張型心筋症14例、陳旧性心筋梗塞6例であり、心エコーから求めた左室内径短縮率の平均は17% (7-25%)であった。全例心血管薬を服用しており、その内訳は利尿薬13例、ジギタリス5例、亜硝酸薬7例、ニフェジピン9例、変換酵素阻害薬4例およびメキシレチン7例であった。試験中、投与量および投与方法は変更しなかった。

運動選手群の平均年齢は 20 ± 2 才であり、既往歴、身体所見および負荷心電図には異常を認めなかった。

各群の対照群は、心疾患のスクリーニング目的で来院した患者のうち、心電図、心エコーおよび運動負荷試験から心疾患を除外した患者から選択した。平均年齢は、心不全群の対照群が 56 ± 6 才、運動選手群の対照群が $20 \pm$

4才であった。

全員から試験参加の同意書を得た。

方法

1. 心拍数減衰の計測

パーソナルコンピューター（NEC社製PC-9801）にA-D変換ボードを組み込み、1msecの時間分解能で一拍ごとのR-R間隔を測定した。その時系列変化から運動中止後120秒までの心拍数減衰曲線を求めた。

2. 正常志願者におけるプロトコール

運動後心拍数減衰の自律神経および運動負荷量依存性を、正常志願者8名において検討した。

最初に、初期負荷量が30Wで、1分ごとに20Wずつ負荷量を増す最大ランプ座位自転車負荷試験を行った。疲弊のために運動続行が不能となる時点を負荷終点とした。運動中、呼吸代謝連続監視装置（ミナト社製RM-200）により10秒ごとに酸素摂取量、二酸化炭素排

泄量、分時換気量および呼吸商を測定した。
以下の負荷試験における運動量を基準化するために、嫌気性代謝閾値(AT)を分時換気量と酸素摂取量の比が急速に増加し始める時点として求めた¹²⁾。試験中60秒ごとに血圧を測定した。運動終了直後から120秒間の心拍数減衰曲線を求めた。

その後1週ごとに、ATレベル、ATレベルの50%、プロプラノロール0.2mg/kg投与下のATレベルおよび硫酸アトロピン0.02mg/kg投与下のATレベルの4条件下で、それぞれ4分間の定量自転車負荷を行った。各条件において最大負荷と同様の計測を行い、終了直後から120秒間の心拍数減衰曲線を求めた。自律神経遮断薬は、運動開始3分前に静脈内投与した。

心拍数減衰の再現性を検討するために、8名中5名において最終試験の1週後に再度ATレベル負荷を行った。

3. 心不全群および運動選手群におけるプロ
トコール

心不全群、運動選手群およびそれぞれの対照群では、事前に求めたATレベル負荷の4分間定量自転車負荷を行い、運動終了直後から120秒間の心拍数減衰曲線を求めた。試験中、10秒ごとに酸素摂取量、60秒ごとに血圧を測定した。

4. 心拍数減衰の解析方法

運動後の心拍数減衰は、単指数関数的に減少することが報告されている^{3, 13)}。また、Periniらは運動終了後5分間の心拍数減衰の時定数は、急速な副交感神経再興奮と緩徐な交感神経活動の消退の両方に依存することを示唆している³⁾。したがって、副交感神経再興奮の指標の候補として運動終了後120秒までの時定数(T_{120})と30秒までの時定数(T_{30})を求めた(Fig.1)。 T_{30} は、心拍数を時間に対して対数変換し、運動終了後30秒までの回帰直線の勾配の逆数として求めた。

統計学的検討は、群間比較は分散分析法を、群内比較は分散分析法あるいはnon-paired t

-testを用いて検定した。また直線回帰は最小二乗法を用いた。危険率5%以下を統計学的に有意とした。

結果

1. 心拍数減衰の運動負荷量依存性

T_{30} および T_{120} の負荷量依存性および血行動態依存性を、ATレベルの50%、ATレベルおよび最大負荷の3条件から検討した。運動終了時の酸素摂取量、心拍数および収縮期血圧はいずれも負荷量にともない増加した。 T_{120} もこれらの指標と同様の変化を示した。すなわち、 T_{120} は負荷量あるいは血行動態に依存することが示された。一方、 T_{30} は最大負荷においてわずかな増加を認めたものの、3条件下でほぼ一定であり、負荷量あるいは血行動態に依存しないことが示された (Fig. 2)。

2. 心拍数減衰の自律神経依存性

T_{30} および T_{120} の自律神経依存性をATレベル、プロプラノロール投与下のATレベルおよ

び硫酸アトロピン投与下のATレベル負荷の3条件において検討した。酸素摂取量は自律神経遮断に影響されなかった。運動終了時の心拍数は、ATレベル負荷と比較して、アトロピン投与により有意な増加を、プロプラノロール投与により有意な減少を認めた。収縮期血圧にも同様の変化を認めた。一方、 T_{30} および T_{120} はいずれもプロプラノロール投与により影響されなかったが、アトロピン投与により有意に延長した (Fig. 2)。さらに T_{30} と T_{120} の間には有意な正相関を認めた ($r=0.64$, $p<0.0001$)。すなわち、運動後の心拍数減衰の時定数は、解析方法とは無関係に、副交感神経活動に支配されていることが示された。

3. 心拍数減衰の再現性

正常志願者8名中5名において心拍数減衰の再現性を検討した。 T_{30} および T_{120} ともに1回目と2回目のATレベルの運動において有意差を認めず (それぞれ 132 ± 48 から 129 ± 32 秒、 26 ± 10 から 27 ± 9 秒)、心拍数減衰の時定数に

は良好な再現性が認められた。

4. 心不全群と運動選手群における心拍数減衰の変化 (Table)

慢性心不全患者および運動選手における運動後副交感神経再興奮の変化を、 T_{30} および T_{120} を用いて検討した。 T_{30} 、 T_{120} ともに、それぞれの健常対照群と比較して、心不全群では有意な延長を、運動選手群では有意な短縮を認めた。

考察

本研究において、運動終了後30秒までの心拍数減衰の時定数 (T_{30}) が、運動負荷量、運動終了時の血行動態および交感神経遮断に依存せず、副交感神経遮断によって延長することが示された。すなわち、30秒以内の初期の心拍数回復がおもに副交感神経再興奮により支配されていること、したがって T_{30} が副交感神経再興奮の指標となることが示された。さらにこの指標を用いて、副交感神経再興奮

が、慢性心不全患者で障害され、運動選手において促進していることを明らかにした。

運動後数分間の心拍数回復が、副交感神経活動の支配下にあることはこれまでも報告されてきた^{3, 4, 14)}。しかしながらSavinらは、強度の運動後の5分間の心拍数回復の時定数は交感神経遮断にも影響されることを報告している¹⁴⁾。またPeriniらは、運動終了後5分間の心拍数回復の時定数が負荷量に依存すること、これは緩徐な交感神経活動の消退を反映することを報告している³⁾。本研究でも、運動後2分間の時定数(T_{120})には明らかな負荷量依存性が認められた。このことは T_{120} も交感神経活動の影響を受けることを示唆している。すなわち、運動終了後2分以上の心拍数回復の時定数は、副交感神経再興奮の特異的な指標としては適切でないことが明らかになった。一方、 T_{30} は負荷量依存性や交感神経活動依存性を認めなかったことから、運動後の副交感神経再興奮の良い指標と考えられた。

本研究の結果は、副交感神経が運動終了と同時に速やかに再興奮することを示唆している。その機序は不明であるが、 T_{30} が運動負荷量、運動終了時の収縮期血圧や酸素消費にほとんど依存しなかったことから、圧受容体反射あるいは活動筋の機械的、化学的受容体を介する運動反射などの反射性機序の関与は考えにくい。おそらく、運動中止に連動した大脳皮質運動野からの副交感神経中枢に対する下降性抑制の解除などの中枢性機序が重要な役割を果たしているものと推察される。

しかし、最大負荷後の T_{30} がわずかであるが有意に延長したことは、高度の運動レベルでは体性運動反射も副交感神経再興奮に影響を及ぼす可能性を示している。すなわち、高度の運動レベルにおいては局所性あるいは全身性の代謝亢進を介した求心性刺激が運動後も遷延し、それが中枢性の副交感神経再興奮を抑制するのかも知れない。したがって、運動後の心拍数回復から内因性の副交感神経再

興奮を評価するためには、亜最大レベルの運動負荷を採用する必要がある、心不全群、運動群および各群の対照群においてはATレベル負荷を採用した。

副交感神経活動を完全遮断するために必要な硫酸アトロピンの静脈内投与量は $0.04\text{mg}/\text{kg}$ とされているが¹⁵⁾、不快感が強いため本研究では $0.02\text{mg}/\text{kg}$ とした。しかし、部分遮断にも拘らず T_{30} が硫酸アトロピンにより有意に延長したことは、初期の心拍数回復がおもに副交感神経再興奮に支配されていることを支持する。

正常志願者において5条件の負荷の順序は無作為化しなかったため、本研究の成績にトレーニング効果が影響している可能性がある。しかし、4週間の間隔で行った二度のATレベル負荷後の T_{30} と T_{120} はともに良好な再現性を示したことから、トレーニング効果の影響は否定できる。

本研究において慢性心不全患者は全例が心

血管薬を服用しており、副交感神経再興奮の障害に薬剤が関与している可能性がある。しかし、副交感神経活動を抑制する薬剤は投与されておらず、むしろジギタリス¹⁶⁾や変換酵素阻害薬¹⁷⁾は副交感神経活動を亢進させることから、慢性心不全患者における心拍数回復の遅延は、心不全そのものに起因するものと考えられる。

運動選手における副交感神経再興奮の促進の機序は不明であるが、高度の運動後に速やかに心拍数を回復させるための生理的適応と考えられる。また、慢性心不全患者における副交感神経再興奮の障害の機序も不明であるが、慢性心不全ではAT以下の運動時にも嫌気性代謝産物が蓄積することが報告されている¹⁸⁾。したがって、正常志願者の最大負荷と同様に、代謝産物の蓄積による運動体性反射の関与が考えられる。しかし、正常志願者の最大負荷におけるT₃₀の延長はごくわずかであったことから、慢性心不全患者における副交

感神経再興奮の著しい障害は末梢機序では説明できず、中枢性機序の変化も関与している可能性が高い。さらに、慢性心不全では、心室のムスカリン受容体数が減少していることが実験的に報告されていることから¹⁹⁾、副交感神経刺激に対する効果器の感受性低下も関与しているかも知れない。いずれにしても、副交感神経再興奮の障害は、運動後の心拍数回復を遅延させ、心筋酸素需要を増大させることにより不全心筋に悪影響を及ぼす可能性が大である。また、慢性心不全患者でしばしば認められる運動後の致死性心室不整脈の発生にも関与している可能性がある。さらに運動選手で認められたように、トレーニングにより副交感神経再興奮の障害が改善するかも知れない。これらについては今後の検討課題である。

謝辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜

りました大阪大学医学部医療情報部、井上通敏教授、並びに大阪大学医学部第一内科学教室、鎌田武信教授に深謝の意を表します。また本研究の実施にあたり、終始御指導、御鞭撻を頂きました大阪大学医学部第一内科学教室、堀正二博士、佐藤秀幸博士、さらに本研究の完成までに多大な御援助、御協力を頂きました研究室の諸兄に感謝いたします。

文献

- 1) Davies CTM, DiPrampo PE, Cerretelli P. Kinetics of cardiac output and respiratory gas exchange during exercise and recovery. *J Appl Physiol* 32(5):618-625, 1972.
- 2) Goldberg DI, Shephard RJ. Stroke volume during recovery from upright bicycle exercise. *J Appl Physiol* 48(5):833-837, 1980.
- 3) Perini R, Orizio C, Comandè A, Castellano M, Beschi M, Veicsteinas A. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur J Appl Physiol* 58:879-883, 1989.
- 4) Crouse SF, Sterling J, Tolson H, Hasson S. The effect of beta-adrenergic blockade on heart rate recovery from exercise. *J Cardio-pulmonary Rehabil* 9:202-206, 1989.
- 5) Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 256:H132-H141, 1989.
- 6) Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 285(16):877-883, 1971.
- 7) Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ. Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61:1292-1299, 1988.
- 8) Ellenbogen KA, Mohanty PK, Szentpetery S, Thames MD. Arterial baroreflex abnormalities in heart failure: Reversal after orthotopic cardiac transplantation. *Circulation* 79:51-58, 1989.
- 9) Marin-Neto JA, Pintya AO, Gallo L, Maciel BC. Abnormal baroreflex control of heart rate in decompensated congestive heart failure and reversal after compensation. *Am J Cardiol* 67:604-610, 1991.
- 10) Hagberg JM, Hickson RC, Ehsani AA, Holloszy JO. Faster adjustment to and recovery from submaximal exercise in the trained state. *J Appl Physiol* 48(2):218-224, 1980.

- 11) Darr KC, Bassett DR, Morgan BJ, Thomas DP. Effects of age and training status on heart rate recovery after peak exercise. *Am J Physiol* 254:H340-H343, 1988.
- 12) Wasserman K. Determinants and detection of anaerobic threshold and consequences of exercise above it. *Circulation* 76(suppl VI):VI-29-VI-39, 1987.
- 13) Linnarsson D. Dynamics of pulmonary gas exchange and heart rate changes at start and end of exercise. *Acta Physiol Scand suppl* 415:1-68, 1974.
- 14) Savin WM, Davidson DM, Haskell WL. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. *J Appl Physiol* 53(6):1572-1575, 1982.
- 15) Jose AD, Taylor RR. Autonomic blockade by propranolol and atropine to study intrinsic myocardial function in man. *J Clin Invest* 48:2019-2031 1969.
- 16) Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation* 81:1959-1966, 1990.
- 17) Flapan AD, Nolan J, Neilson JMM, Ewing DJ. Effect of captopril on cardiac parasympathetic activity in chronic cardiac failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 69:532-535, 1992.
- 18) Massie B, Conway M, Yonge R, Frostick S, Ledingham J, Sleight P, Radda G, Rajagopalan B. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 5:1009-1019, 1987.
- 19) Vatner DE, Lee DL, Schwarz KR, Longabaugh JP, Fujii AM, Vatner SF, Homcy CJ. Impaired cardiac muscarinic receptor function in dogs with heart failure. *J Clin Invest* 81:1836-1842, 1988.

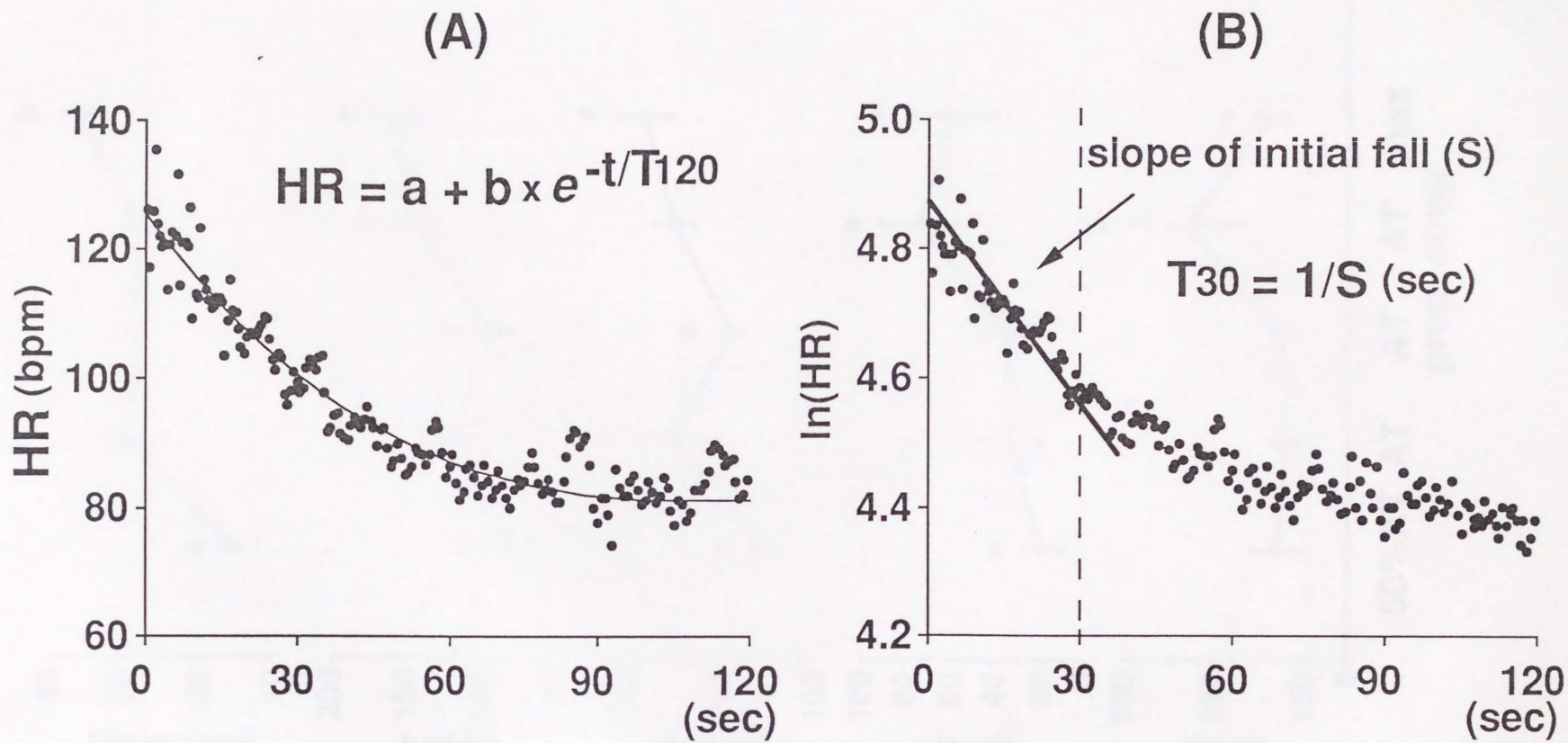


Fig. 1

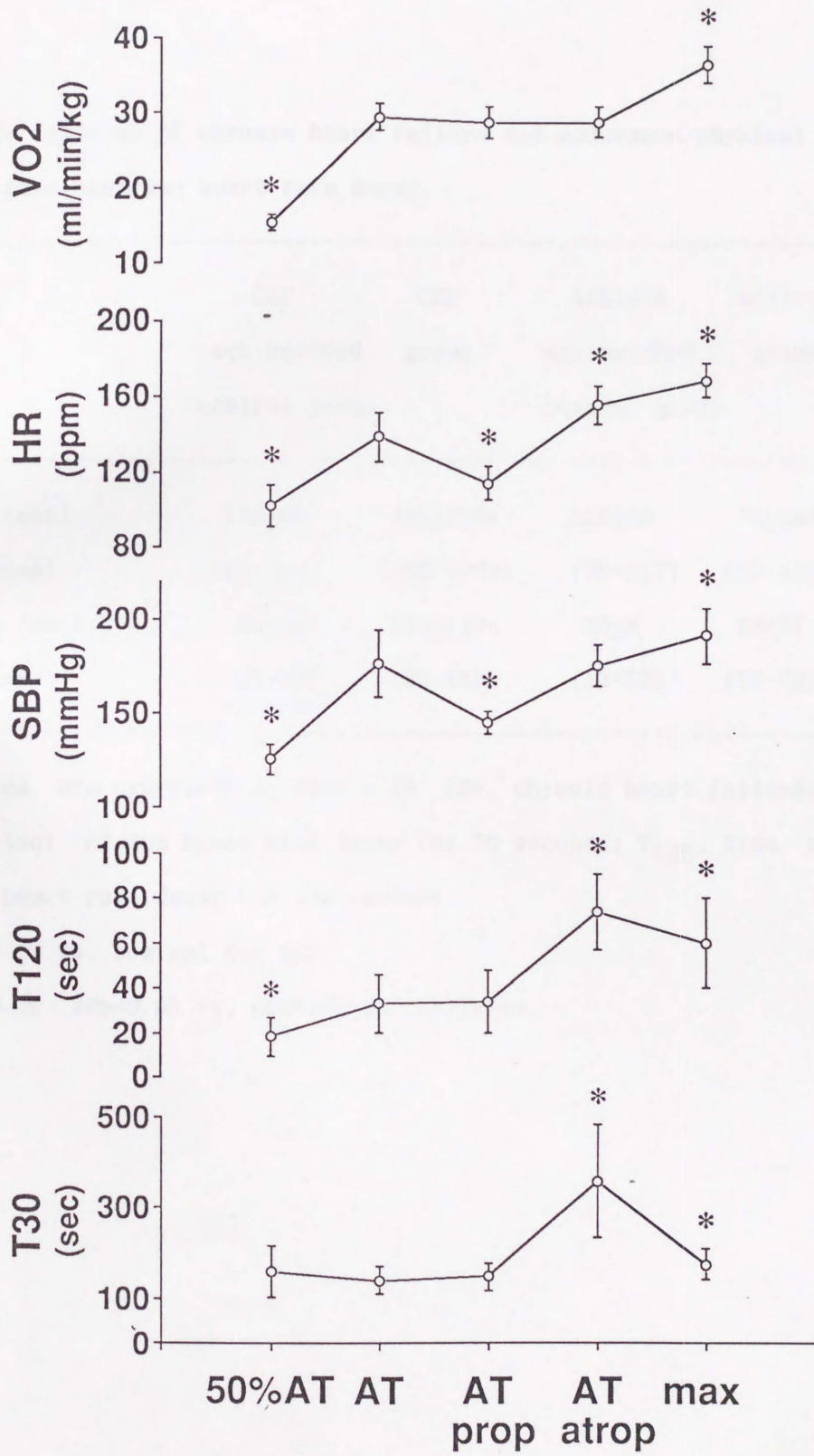


Fig. 2

Table Effects of chronic heart failure and endurance physical training on the post-exercise heart rate decay.

	CHF age-matched control group	CHF group	Athlete age-matched control group	Athlete group
T ₃₀ (sec)	176 _± 60	426 _± 250*	126 _± 43	74 _± 18##
(range)	(89-290)	(105-1079)	(75-217)	(59-110)
T ₁₂₀ (sec)	36 _± 14	113 _± 113*	30 _± 9	20 _± 7#
(range)	(18-79)	(20-448)	(13-52)	(13-32)

Values are expressed as mean \pm SD. CHF, chronic heart failure; T₃₀, time constant of the heart rate decay for 30 seconds; T₁₂₀, time constant of the heart rate decay for 120 seconds.

*p<0.05 vs. control for CHF.

#p<0.05, ##p<0.01 vs. control for athletes.

Table II. Effects of chronic heart failure and endurance physical training on the post-exercise heart rate decay.

	CHF	CHF	Athletes	Athletes
	age-matched control group	age-matched group	age-matched control group	group
T ₅₀ (sec)	175±60	136±25*	120±45	74±18**
(range)	(88-230)	(102-167)	(75-217)	(59-110)
T ₁₂₀ (sec)	38±14	113±13*	30±9	20±7*
(range)	(18-73)	(50-148)	(14-52)	(13-32)

Values are expressed as mean ± SD. CHF, chronic heart failure; T₅₀, time constant of the heart rate decay for 50 seconds; T₁₂₀, time constant of the heart rate decay for 120 seconds.

*p<0.05 vs. control for CHF.

p<0.05, *p<0.01 vs. control for athletes.