

慢性心不全患者における運動時の循環応答および交感神経活性変化の検討

Sympathetic nervous system response to exercise in patients with congestive heart failure

衣川 徹
荻野 和秀
都田 裕之
長谷川純一
小竹 寛
真柴 裕人

Toru KINUGAWA
Kazuhide OGINO
Hiroyuki MIYAKODA
Junichi HASEGAWA
Hiroshi KOTAKE
Hiroto MASHIBA

Summary

The response of the sympathetic nervous system to exercise in patients with congestive heart failure was studied in 65 patients (NYHA functional class I 28, II 23, and III 14) and 22 normal subjects (N) by submaximal treadmill testing with the modified Bruce's or Sheffield's protocols. Plasma norepinephrine (NE) and epinephrine (E) levels were also measured at rest, at the end of each stage, and immediately after and 5 min after exercise.

In accordance with the severity by NYHA functional class, the exercise duration became shorter and the discontinuation of exercise with symptoms occurred more frequently. Systolic blood pressure and double products (DP) at the peak exercise were significantly lower in patients with NYHA class III. NE and increments of NE increased during exercise [peak NE (pg/ml); N: 589, I: 646, II: 1253, and III: 997] and were higher at rest, during exercise and in recovery in patients with NYHA classes II and III than in the normal subjects and NYHA class I patients. E increased gradually during exercise [peak E (pg/ml); N: 60, I: 66, II: 63, and III: 66] and there were no significant differences among the four groups. A negative correlation ($r = -0.53$) between the peak NE and exercise duration was observed in normal subjects, while a positive correlation ($r = 0.55$) was observed in patients with NYHA class II. A positive correlation ($r = 0.54$) between DP at the peak exercise and the peak NE was observed in patients with NYHA class I, whereas a negative correlation ($r = -0.46$) was observed in patients with NYHA class III. The NE response in patients with NYHA classes II and III increased significantly, suggesting compensatory activation of the sympathetic nervous system for impaired cardiac function.

In conclusion, the NE response to submaximal exercise testing differs in each NYHA functional class and it might be a useful indicator to evaluate cardiac function of patients with congestive heart failure.

Key words

Congestive heart failure Exercise testing Sympathetic nervous system activity

鳥取大学医学部 第一内科
米子市西町 36 番地の 1 (〒683)

The First Department of Internal Medicine, Tottori
University School of Medicine, Nishimachi 36-1, Yo-
nago 683

Received for publication January 9, 1989; accepted March 15, 1989 (Ref. No. 36-51)

はじめに

近年, 血中カテコラミン測定が臨床応用され, 交感神経活性を表す指標として用いられるようになった¹⁻⁴⁾. 交感神経は運動時の循環調節に大きな役割を果たしていることが知られているが, 運動時の循環応答と血中カテコラミン変化を分析することにより, 交感神経刺激に対する心血管系の反応性を評価し得ると考えられる. 心不全患者においては, 安静時から norepinephrine 値が上昇しており⁵⁻⁷⁾, さらに, 運動による上昇も大であることが報告されている^{8,9)}. しかし, 汎用されている多段階運動負荷試験における交感神経活性の経時的変化の検討は十分とはいえない.

今回, 心不全患者の運動時の交感神経活性変化を調べることを目的として, 亜最大負荷トレッドミル試験の各 stage ごとに, 経時的に血漿 norepinephrine (NE) と epinephrine (E) 濃度を測定し, 心不全重症度ごとに比較検討した.

対 象

対象は慢性心不全患者 65 例 (男 42 例, 女 23 例, 旧 NYHA 機能分類 I 度 28 例, II 度 23 例, III 度 14 例 (以下, それぞれ, I 群, II 群, III 群) および 健常者 22 例 (男 10 例, 女 12 例) である (Table 1).

方 法

1. トレッドミル運動負荷試験

Marquette 製 CASE 2 を用い, 健常者群, I 群, II 群, および III 群のうち 8 例では修正 Bruce 法にて, III 群の残り 6 例では Sheffield 法にて亜最大運動負荷試験を行った. 運動中止徴候は, 息切れ, 下肢疲労などの自覚症状, 年齢別予測最大心拍数の 85% 到達および stage 5 終了 (運動持続時間 15 分) とした.

2. 血中カテコラミンの測定

静脈留置針より運動負荷前 (仰臥位安静 15 分以上), 運動中各 stage の終了時, 運動終了直後およ

Table 1. Subjects

	Number of cases	Sex M : F	Age (yrs) (Mean ± SD)
Congestive heart failure			
NYHA I	28	23 : 5	56.8 ± 8.7
NYHA II	23	13 : 10	60.6 ± 11.0
NYHA III	14	6 : 8	66.9 ± 7.4
Normal subjects	22	10 : 12	53.0 ± 8.2

SD = standard deviation.

び運動後 5 分に採血を行い, HPLC-THI 法にて血漿 NE と E 濃度を測定した.

3. 統計学的検討

統計学的有意差の検討には, unpaired Student's t-test を用い, 5% 未満の危険率をもって有意とした.

結 果

1. 運動持続時間と中止徴候

運動持続時間は, 健常者群, I 群, II 群および III 群 (修正 Bruce 法での 8 例) において, それぞれ, 10.9 ± 2.7, 9.4 ± 2.2, 7.1 ± 1.9, 2.9 ± 0.8 分であり, 健常者群に比して心不全群にて有意に短く, 心不全重症度が上がるに従って短縮した. 中止徴候別では, stage 5 終了症例が, 健常者群の 4 例および I 群の 1 例であった. 健常者群および I 群では, 目標心拍数到達症例がそれぞれ, 73%, 64% と多かったが, 心不全重症度が上がるに従って, 息切れ, 下肢疲労などの自覚症状による中止症例の割合が増加した (Table 2).

2. 運動負荷時の心拍数, 収縮期血圧および DP の変化

III 群は一部の症例を Sheffield 法にて行ったため, 他群との比較を安静時, 最大運動時および運動後 5 分で行った. 安静時の心拍数は, III 群で毎分 83 ± 3 と他群に比し有意に高値であった. 最大運動時の心拍数は, 健常者群に比し I 群では有意に低値であったが, II 群および III 群では有意差を認めなかった (Fig. 1A).

Table 2. Exercise time and reasons for termination

	Exercise time (min)	Reasons for termination		
		Target HR	Finish of stage 5	Symptoms
Normal subjects (n=22)	10.9±2.7	16 (73%)	4 (18%)	2 (9%)
Congestive heart failure				
NYHA I (n=28)	9.4±2.2	18 (64%)	1 (4%)	9 (32%)
NYHA II (n=23)	7.1±1.9	12 (52%)	0 (0%)	11 (48%)
NYHA III (n=14)	2.9±0.8	5 (36%)	0 (0%)	9 (64%)

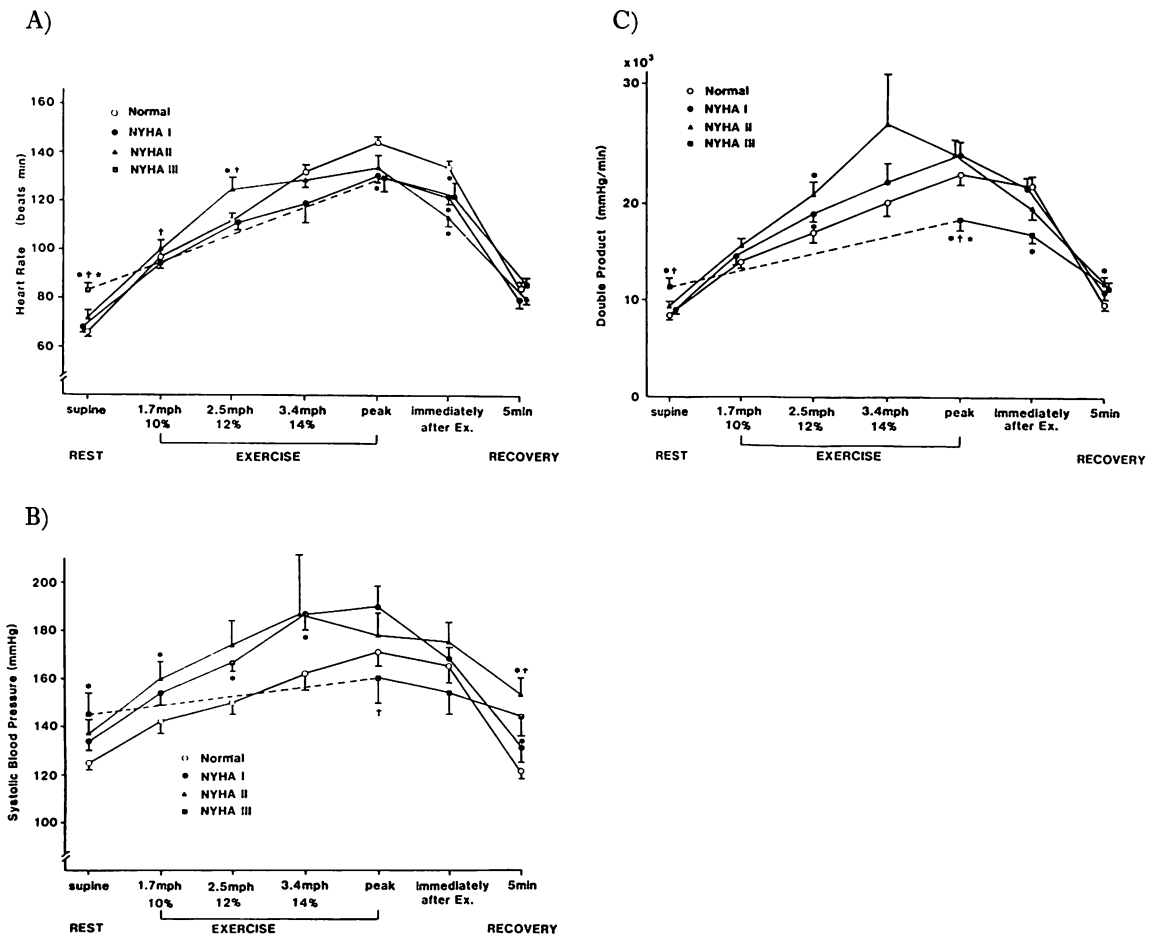


Fig. 1. Response of heart rate (A), systolic blood pressure (B) and double product (C) to submaximal exercise in patients with congestive heart failure and normal subjects.

Values are means±SE. * p<0.05 vs normal subjects; † p<0.05 vs patients in NYHA class I; ‡ p<0.05 vs patients in NYHA class II.

収縮期血圧は、運動中、健常者群に比し I 群および II 群で高く、最大運動時には III 群で 160 ± 10 mmHg と、I 群の 190 ± 8 mmHg に比して有意に低値を示した。収縮期血圧の増加分も III 群で有意に低値を示した。また運動後 5 分の収縮期血圧の回復度は II 群および III 群が、健常者群および I 群に比して有意に小であった (Fig. 1B)。

DP は III 群において、安静時に健常者群および I 群に比して有意に高く、一方、最大運動時に

は他の 3 群に比し $18.4 \pm 1.1 \times 10^3$ mmHg/min と有意に低値を示した (Fig. 1C)。

3. 運動負荷による NE および E の変化

安静時の NE は、健常者群、I 群、II 群および III 群において、それぞれ、 131 ± 9 , 138 ± 10 , 233 ± 20 , 254 ± 68 pg/ml であり、II 群および III 群は、健常者群および I 群に比し有意に高値を示した。NE は運動にて各群で漸増し、運動終了直後に最高値を示した。運動中、I 群は健常者群との間に有意差を認めなかったが、II 群および III

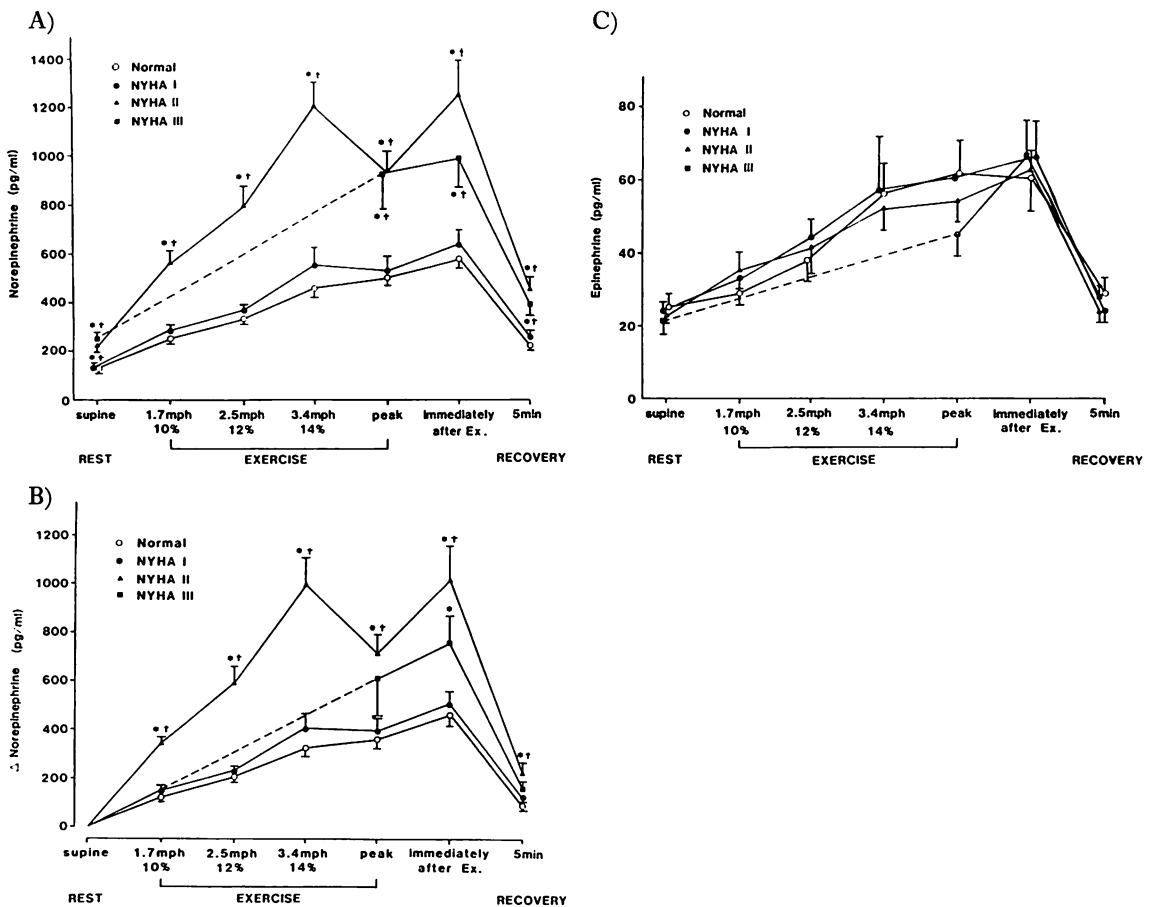


Fig. 2. Response of plasma norepinephrine concentration (A), increment of norepinephrine (Δ norepinephrine) (B) and plasma epinephrine concentration (C) to submaximal exercise in patients with congestive heart failure and normal subjects.

Values are mean \pm SE. * $p < 0.05$ vs normal subjects; † $p < 0.05$ vs patients in NYHA class I; * $p < 0.05$ vs patients in NYHA class II.

群では運動による NE の増加が著しく、過大反応を示した。II 群においては stage 1 にてすでに有意に高値を示し、運動時の全時点、運動終了直後および運動後 5 分のいずれの時点においても有意に高値を示した。III 群も全時点で有意に高値を示した。NE の最高値は、健常者群、I 群、II 群および III 群において、それぞれ、 589 ± 42 ,

646 ± 53 , 1253 ± 142 , 997 ± 123 pg/ml であった (Fig. 2A)。

NE の安静時に対する増加分 (Δ NE) は、NE の絶対値とほぼ同様の傾向を示した。運動終了直後において、II 群は健常者群および I 群と比して、III 群は健常者群と比して、有意に高値を示した (Fig. 2B)。

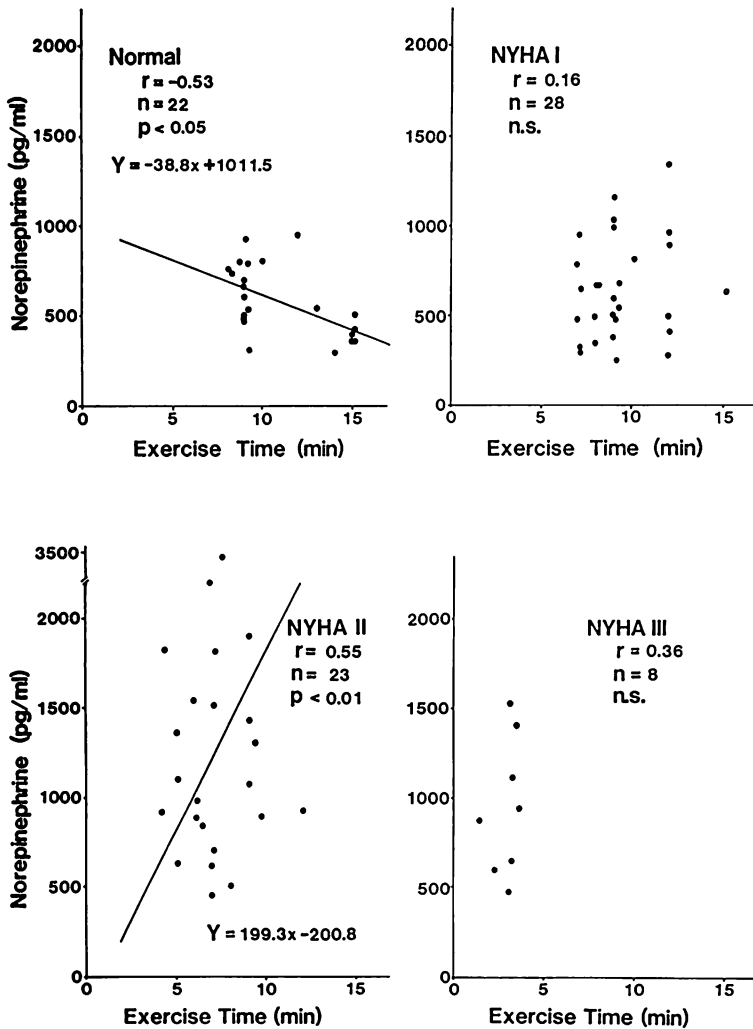


Fig. 3. Correlations between peak plasma norepinephrine concentration and duration of exercise (exercise time).

The correlation coefficients of -0.53 in normal subjects and $+0.55$ in patients in NYHA class II are significant ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively).

E は運動にて漸増し、運動終了直後に最高値を示し、健常者群、I 群、II 群および III 群において、それぞれ、 60 ± 9 , 66 ± 13 , 63 ± 8 , 66 ± 13 pg/ml であった。しかしいずれの時点においても各群間に有意差を示さなかった (Fig. 2C)。

4. NE の最高値と運動持続時間及び DP との相関

健常者群では stage 5 を終了した症例 (運動持続時間 15 分) において、NE の最高値が低値を示す傾向があり、NE の最高値と時間持続時間との

間に負相関 ($r = -0.53$, $p < 0.05$) を認めた。I 群では有意な相関はなく、II 群では正相関 ($r = 0.55$, $p < 0.01$) を認めた (Fig. 3)。

NE の最高値と最大運動時の DP との間には、健常者群および II 群では有意な相関を認めなかったが、I 群において正相関 ($r = 0.54$, $p < 0.01$) を認めた。また、III 群では、両指標が負の相関 ($r = -0.46$, $p < 0.1$) を示す傾向が認められた (Fig. 4)。

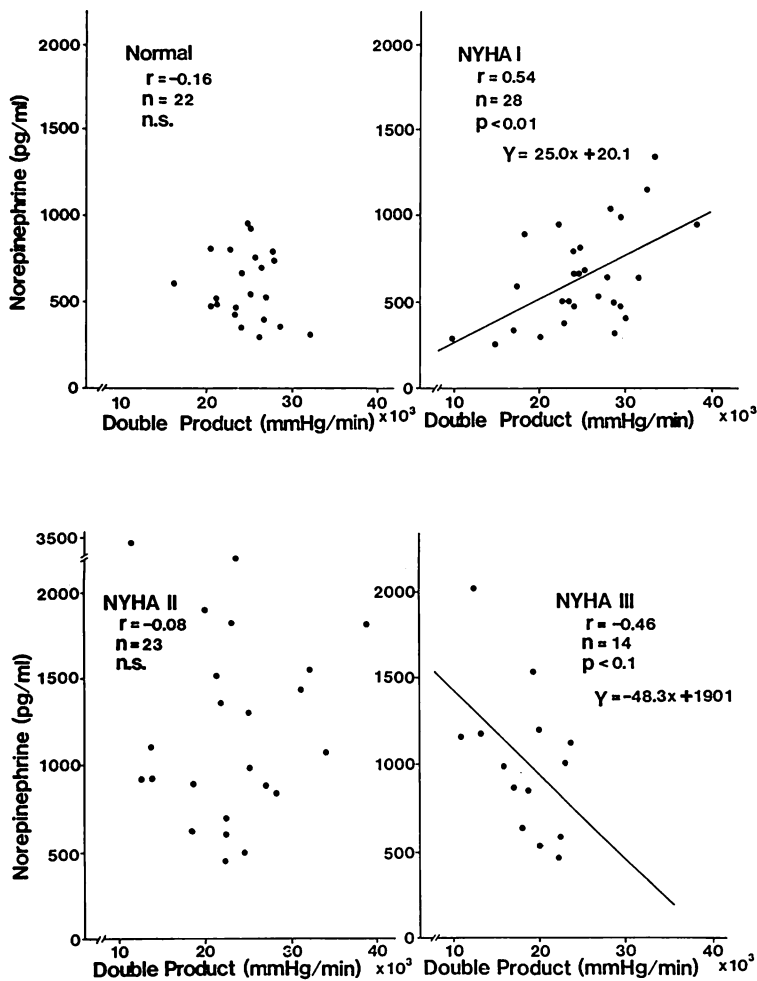


Fig. 4. Correlations between the peak plasma norepinephrine concentration and double product at peak exercise.

Correlation coefficient of +0.54 in patients in NYHA class I is significant ($p < 0.05$).

考 察

心不全患者における運動時カテコラミン値反応については、最近までに多くの報告がある⁸⁻¹⁸⁾。Chidsey ら⁸⁾は、亜最大負荷試験における NE 反応が、健常者に比し心不全患者で亢進している事を示した。Francis ら⁹⁾は、最大負荷での検討で、最大酸素消費量の約 50% の運動強度を越えた時点から、健常者での血中カテコラミン値の増加が著しいため、最大負荷時には健常者が高値を示すが、同一酸素消費量における比較では、心不全患者が高値を示すとしている。その後の報告¹⁵⁾において、運動強度を % 最大酸素消費量で基準化して NE 反応を検討すると、NE 反応の上昇度が心不全患者で小さいことを示して、心不全患者では運動時交感神経活性の相対的減少があることを示唆した。

運動時の NE 上昇の機序については十分には明らかにされていないが、運動中の血中 NE 値と混合静脈血酸素分圧値との間に負相関が認められており¹⁹⁾、井上ら¹⁶⁾は、この関係が心不全の有無、重症度により変化しないことを示して、運動時の交感神経活性は活動筋の酸素需給バランスを制御の目的として調節されていると結論づけている。

これまでの報告では、主として自覚的 maximum 負荷時における NE 値の検討、または、酸素消費量により運動強度を基準化した時の NE の経時的変化が検討されてきている。本研究では、一定の負荷量に対する反応を検討するため、汎用されている修正 Bruce 法において、各 stage ごとのカテコラミンの経時的変化と循環応答を比較し、心不全患者におけるこれら指標の特異性を明らかにすることを目的とした。今回の検討では、心不全重症度が上がるに従って運動持続時間は短縮し、息切れ、下肢疲労などの自覚症状が中止徴候となった症例数が増加し、NYHA 分類の重症度順に運動耐容能の低下が示された。心拍数、収縮期血圧および DP の変化では、軽度の負荷時に I 群

および II 群で心拍数、収縮期血圧の反応が大であり、また II 群では収縮期血圧の回復遅延を認めた。III 群は、最大運動時の収縮期血圧が有意に低値に留まったため、他の 3 群に比して DP は有意に低値となり、重症心不全例における最大運動時の循環反応の低下が示された。NE は亜最大負荷試験にて、健常者群においては低値に留まり、一方、心不全中等症および重症群においては、安静時にすでに高値を示し、実測値、増加分とも健常者および軽症群に比し有意に高値を示した。特に II 群においては、stage 1 の時点より NE は有意に高く、軽度の負荷にて過大反応を認めた。III 群は運動持続時間が短く、運動量が他群に比して少ないにもかかわらず、NE 反応は過大であった。中等症以上の心不全群におけるこの運動時 NE 値の過大反応は、心機能低下に対する交感神経活性の代償的亢進を示すものと考えられた。

E も運動により各群にて漸増したが、その増加度は NE に比して小さく、かつ各群間に有意差を示さなかった。NE が律動筋の酸素需給に応じ、dynamic な運動において上昇するのに対し、E は等尺性運動に対して、あるいは、感情的刺激などに対する反応が大であるとされている^{11,12,20)}。今回の結果から、亜最大負荷試験の範囲では、心不全患者の運動時の循環調節に関して E の関与は、NE と比較すると少ないものと考えられた。

健常者のうち、stage 5 を終了した症例(運動持続時間 15 分)において NE の最高値が低値に留まる傾向が認められたが、これは、まだ余力を残して運動を終了し得た症例において、NE の上昇が少ないためと考えられた。このため、NE の最高値と運動持続時間が負相関を示したと考えられた。I 群および II 群では、NE の最高値は、運動持続時間または最大運動時の DP との間に正相関を認めたが、これは、軽症ないし中等症の心不全例では、運動強度に応じて循環応答および交感神経活性が亢進し、今回の亜最大負荷プロトコ

ールの範囲で十分な負荷が加わったためと考えられた。一方, 重症群では, 低強度の負荷にて交感神経活性は強く亢進するにもかかわらず, 循環応答の不良により最大運動時の DP が低値に留まる症例が存在するため, 両指標が負相関を示す傾向が認められたものと考えられた。

心不全においては, 心筋内 NE の減少⁵⁾, 心筋 β 受容体の減少²¹⁾ などによるカテコラミン感受性低下が存在するとされているが, 重症心不全群において, 強い交感神経活性の亢進にもかかわらず DP の低値と循環応答の不良を示した点は, 不全心における運動時のカテコラミン感受性低下の存在を示唆するものと考えられた。

結 語

亜最大負荷試験における, NE 反応は心不全重症度ごとに差を示し, 心不全患者の心機能評価の有用な指標となり得ると考えられた。

要 約

慢性心不全患者の運動時循環応答と交感神経活性の変化を検討するため, 心不全患者 65 例 (旧 NYHA 分類 I 度 (I 群) 28 例, II 度 (II 群) 23 例, III 度 (III 群) 14 例) および健常者 22 例に, 亜最大負荷トレッドミル試験を施行し, 安静時, 運動中各 stage の終了時, 運動終了直後および 5 分後に血漿ノルエピネフリン (NE) とエピネフリン (E) 濃度を測定した。心不全重症度が上がるに従って, 運動持続時間の短縮と自覚症状による中止症例数の増加を認めた。最大運動時の収縮期血圧および double product とそれらの増加分は, 他群に比し, III 群で有意に小であった。NE は運動にて各群で漸増し, II 群および III 群は, 健常者群および I 群に比し, 安静時, 運動時の全時点および運動後 5 分で有意に高値を示した。安静時に対する NE を増加分も同様の傾向を示した。E は運動にて漸増したが, 各群間に有意差を示さなかった。NE の最高値は, 運動持続時間との間に健常者群で負 ($r = -0.53$) の, II 群で正

($r = 0.55$) の, 最大運動時の double product との間に I 群で正 ($r = 0.54$) の, III 群で負 ($r = -0.46$) の相関を認めた。亜最大負荷試験における NE の反応は, 心不全重症度ごとに差を示し, 心不全患者における心機能評価の有用な指標となり得ると考えられた。

文 献

- 1) Christensen NJ: The role of catecholamines in clinical medicine. *Acta Med Scand (Suppl)* **624**: 9-18, 1979
- 2) Silverberg AB, Shah SD, Haymond MV, Cryer PE: Norepinephrine: Hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol* **234**: 252-256, 1978
- 3) Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* **303**: 436-444, 1980
- 4) Lake CR, Ziegler MG, Kopin IJ: Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. *Life Sci* **18**: 1315-1326, 1976
- 5) Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG: Catecholamine excretion and cardiac stores of norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Med* **39**: 442-451, 1965
- 6) Thomas JA, Marks BH: Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* **41**: 233-243, 1978
- 7) Minami M, Yasuda H, Yamazaki N, Kojima S, Nishijima H, Matsumura N, Togashi H, Koike Y, Saito H: Plasma norepinephrine concentration and plasma dopamine-beta-hydroxylase activity in patients with congestive heart failure. *Circulation* **67**: 1324-1329, 1983
- 8) Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E: Augmentation of the plasma nor-epinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* **267**: 650-654, 1962
- 9) Francis GS, Goldsmith SR, Zieshe SM, Cohn JN: Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* **49**: 1152-1156, 1982
- 10) Christensen NJ, Brandsborg O: The relationship between plasma catecholamine concentration and pulse rate during exercise and standing. *Eur J clin Invest* **3**: 299-306, 1973
- 11) Watson RDS, Littler WA, Eriksson B-M: Changes in plasma noradrenaline and adrenaline

- during isometric exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **7**: 399-402, 1980
- 12) Dimsdale JE, Moss J: Plasma catecholamines in stress and exercise. *JAMA* **243**: 340-342, 1980
 - 13) Halter JB, Stratton JR, Pfeifer MA: Plasma catecholamines and hemodynamic responses to stress states in man. *Acta Physiol Scand Suppl* **527**: 31-38, 1984
 - 14) Jørgensen LS, Bönlokke L, Christensen NJ: Plasma adrenaline and noradrenaline during mental stress and isometric exercise in man: The role of arterial sampling. *Scand J Clin Lab Invest* **45**: 447-452, 1985
 - 15) Francis GS, Goldsmith SR, Ziesche S, Nakajima H, Cohn JN: Relative attenuation of sympathetic drive during exercise in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* **5**: 832-839, 1985
 - 16) 井上通敏, 佐藤秀幸, 松山泰三, 尾崎 仁: 運動時の交感神経活性と心機能. *心臓* **18**: 742-753, 1986
 - 17) Rajfer SI, Nemanich JW, Shurman AJ, Rossen JD: Metabolic responses to exercise in patients with heart failure. *Circulation* **76** (Suppl VI): 46-53, 1987
 - 18) Francis GS: Hemodynamic and neurohumoral responses to dynamic exercise: Normal subjects versus patients with heart disease. *Circulation* **76** (Suppl VI): 11-17, 1987
 - 19) Hansen JF, Christensen NJ, Hesse B: Determinants of coronary sinus noradrenaline in patients with ischemic heart disease: Coronary sinus catecholamine concentration in relation to arterial catecholamine concentration, pulmonary artery oxygen saturation and left ventricular end-diastolic pressure. *Cardiovasc Res* **12**: 415-421, 1978
 - 20) Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Tates JA: Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adreno-medullary catecholamines in man. *Circulation* **59**: 637-643, 1979
 - 21) Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB: Decreased catecholamine sensitivity and β -adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* **307**: 205-211, 1982