

第1章 緒言

I. はじめに

近年わが国では平均余命の延長、また、70歳以上の高齢者の増加などにより、高齢化社会を迎え、医療面でも多くの問題が生じている。循環器領域においても高血圧症、虚血性心疾患をはじめとする生活習慣病の増加が大きな社会問題となっており、これらの生活習慣病の病態には自律神経系が深く関与している。すなわち、交感神経系は日常の循環動態の調節に関係し、様々な循環器疾患においてその発生、病態、治療、予後に密接に関係している。例えば、血中ノルエピネフリン濃度が高値の心不全例は生命予後が悪く、これに対し、拡張型心筋症に対する β 遮断薬療法が有効であることなどである。

また、心不全症例における骨格筋血管の拡張性の低下は、運動時の運動筋血管の拡張障害や反応性充血の低下として観察され、運動耐容能の低下の一因となると考えられる。運動による運動耐容能の改善は末梢効果が主体であると考えられており、運動耐容能の低下の原因としては体液性因子（血管収縮および弛緩物質）や交感神経機能の関与などが考えられている。

さらに、動脈硬化症は狭心症や心筋梗塞など多くの心血管病の原因となる。動脈硬化をはじめとする虚血性心疾患の発症に、血管の拡張性をはじめとする血管機能がどのように関わっているのかを解明することは治療の上で重要である。また、心疾患症例の予後の改善を目指す運動療法の安全性を検証することも臨床医学上有意義であると考えられる。

II. 心臓交感神経機能と本研究の目的

心臓機能は自律神経系の影響を多大に受けており、すべての心疾患の終末像である心不全では心臓のポンプ機能を維持するため種々の神経体液性因子による代償機構が作動している。その中でも、交感神経系の役割は重要であり、血中ノルエピネフリン動態に関して多数の報告がある¹⁾。交感神経は $\beta_{1,2}$ 受容体と α_1 受容体を介して循環動態を調節する。心機能障害によって臓器、組織の循環不全や低血圧などが出現し、神経性調節機構が作動すると交感神経末端からノルエピネフリンが分泌、放出される。心臓において心筋 β アドレナリン受容体を介して心筋収縮力の増強と心拍数の増加によって心拍出量が増加する。

心不全患者においては交感神経活動が亢進した結果、交感神経末端においてはノルエピネフリンの放出の増加、再吸収の低下により神経終末のノルエピネフリンが枯渇し²⁾、血中ノルエピネフリン量が増加する。このために心筋収縮性や収縮予備能の低下、末梢血管抵抗の増大によって不全心への負荷が増大し、悪循環を来す。虚血心筋に対しても交感神経機能は密接に関連し、心筋虚血により交感神経末端からノルエピネフリンが過剰に分泌され、心筋細胞障害が増強することや β 受容体数、 α 受容体数が増加することが確認されている^{3,4)}。

一方、副交感神経は交感神経に拮抗する作用があり、圧受容器反射機能や心拍変動⁵⁾によって副交感神経機能が低下していると判断された例において、生命予後が悪いことが明らかにされている⁶⁾。したがって、副交感神経機能を高める運動などの手段により、心筋梗塞後の生命予後の改善が期待できる。

以上のことより、心疾患症例において、心機能低下が高度な例ほど交感神経活動が亢進し、末梢血管機能へも影響を及ぼし、

さらに運動耐容能の低下につながる可能性が考えられる。実際、心疾患症例においては交感神経活動の亢進、運動耐容能の低下、末梢血管機能の低下の 3 者が観察されており、予後の悪化に関連すると考えられるが、これら 3 者の相互の関連は明らかにされていない。そこで、本研究においては、心臓交感神経機能と血管機能、そして運動耐容能との関連を明らかにすることを第一の目的とした（第 3 章）。

III. 骨格筋交感神経機能と本研究の目的

²⁰¹Tl シンチグラフィを用いた健常者における下肢運動筋の血流分布の研究⁷⁾によると、一側下肢自転車エルゴメータによる運動側と非運動側との比較において、運動肢の大腿筋タリウムカウントは anaerobic threshold (AT) レベルの運動では運動筋/非運動筋比で 4.0、最大運動でも 3.3 であり、AT レベルと最大運動ではその活性に有意差はみられていない。すなわち、運動時の骨格筋の血管拡張のほとんどが、AT レベルまでの有酸素性運動 (aerobic exercise) で達成され、それ以上のレベルの運動においては、血管拡張予備力はほとんど残されていないことを示している。さらに、運動時の動静脈酸素濃度較差の約 2/3 は有酸素性運動で生じ、それ以上のレベルの運動における酸素摂取予備力も小さい⁸⁾ ことより、有酸素性運動以上の強い運動における運動筋血流量や酸素供給量の増加は、血圧上昇による灌流圧の上昇に大きく依存するようになると考えられる。それゆえ、心疾患症例における運動療法は AT レベル以下の軽運動が推奨される。

一方、運動時には、内臓交感神経系活動の亢進により、内臓血管が収縮し、内臓血流は最大運動では安静時の約 1/4 に減少

する⁹⁾。内臓血管抵抗の増加は心拍出量を運動筋へ再配分させ、運動筋への血液灌流量を増すように働く。したがって、運動時の血流再分配は運動筋における血管拡張と、非運動臓器における交感神経による血管収縮に規定されると考えられる。このように運動時の末梢血流分布には交感神経が多量に関与していることが考えられる。そこで、本研究においては、交感神経活動が亢進していると思われる心疾患症例の骨格筋交感神経機能と末梢血管機能および運動耐容能との関係を明らかにすることを第二の目的とした（第4章）。

IV. 運動時の循環調節と本研究の目的

一般に運動時には、副交感神経系の抑制と交感神経系の亢進による心拍数、心収縮力の増加および非運動臓器の血管抵抗の増大により血圧は上昇する。運動時に動員される神経性調節のうち重要なものは、中枢からのセントラルコマンドおよび運動筋代謝受容器反射である。セントラルコマンドとは皮質運動野からの運動神経活動が活動筋へ下行性に伝えられるとき、運動と同時に循環調節が行われるものである¹⁰⁾。軽い運動においてはセントラルコマンドによる動脈圧反射の設定圧は、筋肉ポンプによる静脈還流の増加と、応答の速い副交感神経系の抑制（頻脈）による心拍出量の増加により維持される。運動負荷量が増加するに従い、副交感神経系の抑制のみではセントラルコマンドによる圧反射の設定圧を達成できなくなり、反射性交感神経刺激による心機能の亢進や血管収縮が設定圧の維持に必要となる。すなわち、運動により動脈圧反射の設定圧が高圧に設定されるため、交感神経活動の亢進が起こる¹¹⁾。さらに中等度以上の運動では、動脈圧反射を介する交感神経系の亢進だけ

では、運動筋の酸素需要を満足させる灌流圧が維持できず、運動筋に疲労物質が蓄積し始める。この結果、運動筋代謝受容器反射を介する交感神経緊張が加わるようになる¹²⁾。

一方、心臓においては運動強度の増加とともに心拍数がほぼ直線的に増加する。心拍数は最大運動の約40%までは主に副交感神経系の抑制と一部の交感神経活動の亢進により増加し、負荷量が増加するほど交感神経緊張の関与が増大する¹³⁾。軽い運動においては主に筋肉ポンプと呼吸ポンプにより静脈還流が増大する。運動強度が増すにつれて、交感神経緊張による内臓血管床の収縮が貯留血液を大静脈系に移動させ、静脈還流の増大に貢献する。無酸素性運動(anaerobic exercise)では、運動強度の増加にもかかわらず運動筋の血管拡張の程度が小さくなる。これは交感神経緊張による血管収縮が加わるためである¹⁴⁾。無酸素性運動における交感神経活動の亢進は心収縮性を増大し、左室収縮終期容積を減少させ一回拍出量増加に貢献する。すなわち、無酸素性運動は心機能に大きな負荷を与えることになる。心疾患症例においては、有酸素性運動(aerobic exercise)を推奨すべきであり、無酸素性運動は好ましくないと考えられている。心筋梗塞患者においては、運動リハビリテーションは、罹患率と死亡率を減少させるという有益な効果を及ぼし、虚血性心疾患の臨床状態を改善させる。

心筋梗塞後の心臓リハビリテーションに関する研究では、リハビリテーション参加者の死亡リスクをコントロールに比べ20%-25%低下させることが証明されている¹⁵⁾。身体運動がその防護効果を生じるメカニズムは、いまだ明確でないが、運動リハビリテーションが冠状動脈疾患の心筋灌流を改善させることが知られている^{16, 17)}。このほかにも、運動リハビリテーシ

ョンにより、血中脂質プロファイルの改善¹⁸⁾、耐糖能の改善¹⁹⁾、さらに交感神経活性の低下、副交感神経活性の亢進などが得られることが知られており²⁰⁾、これらが総合的に関与し、心疾患症例の予後を改善させているものと考えられている。

しかし、一方で運動すること自体は、運動中の心負荷の増大、交感神経系の活性増大により心事故を生じうる危険性も内在する。したがって、心臓リハビリテーションにおいては AT レベル以下の有酸素運動が推奨されている。しかし、心疾患症例において AT 以下の運動を行った場合、交感神経活性の増大を伴わないとの証拠はない。そこで、本研究の第三の目的は、心疾患症例において AT レベル以下 30 分間の運動が心臓および骨格筋交感神経機能に与える影響を明らかにすることとした（第 5 章）。

なお、本研究におけるすべての検査は、患者や被検者に対し、その目的、方法および内容を十分に説明した後、同意を得て行った。