

## 第5章 低強度定常運動負荷が心臓および骨格

### 筋交感神経活動に与える影響

心機能は交感神経機能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状態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。すなわち、心不全症例は交感神経亢進状態にあり、中枢および末梢性因子の両者の影響を受け、運動耐容能の低下を来している<sup>41, 42)</sup>。

一方、健常人のみならず心疾患患者においても、運動による死亡率の減少、心血管疾患の抑制効果など数々の好ましい効果が認められている<sup>43, 44, 45)</sup>。しかし、運動は同時に、活動筋に血液を送り、大量の酸素を消費するなど身体内部環境に大きな変化をもたらす。

運動中の交感神経活動は、1) 循環調節に対するセントラルコマンド<sup>46, 47)</sup>、2) 運動筋代謝受容器<sup>48, 49)</sup>、3) 運動筋機械受容器<sup>50, 51, 52)</sup>、4) 動脈圧受容体や心肺圧受容器、末梢化学受容器（頸動脈体）などの反射性調節<sup>53, 54, 55, 56, 57)</sup>、5) 体温の影響<sup>58, 59, 60, 61)</sup>などにより亢進する。心不全症例において、運動は予後改善の目的で重要な役割をはたすが、運動による交感神経活動の亢進は心事故の発生の可能性を高める。したがって、いかなる強度の運動ならば安全であるかの基準が必要であり、その意味で、運動中の交感神経活動の評価はとくに重要である。

ノルエピネフリンと類似の挙動を示す  $^{123}\text{I}$ -MIBG を用いることにより、心臓交感神経機能を評価可能であり<sup>38, 62, 63)</sup>、 $^{123}\text{I}$ -MIBG を心臓および骨格筋交感神経機能評価に応用すれば、運動負荷を加えた場合の交感神経活動の亢進の有無を明らかにできると考えられる。

## I. 目的

本研究は、心疾患症例を対象にして、低強度定常運動負荷が心臓および骨格筋交感神経活動に与える影響の有無を明らかにすることを目的とした。

## II. 対象および方法

対象は男性心疾患症例 10 例（年齢  $56.4 \pm 10.5$  歳、39~72 歳）で、対象者の基礎疾患は陳旧性心筋梗塞 7 例、狭心症 2 例、高血圧性心疾患 1 例であった。左室駆出分画は 28% から 72% で、平均  $50.9 \pm 16.1\%$  であった（Table 5-1）。

全例に座位自転車エルゴメータによる心肺運動負荷試験を行い、最高酸素摂取量（peak  $\dot{V}\text{O}_2$ ）および嫌気性代謝閾値（AT）を求めた。

さらに、全例に  $^{123}\text{I}$ -MIBG 全身シンチグラフィを異なる日に 2 度行い、そのうちの一方では、早期像および後期像の撮像の間は安静を保たせ、これを安静時 MIBG（rest-MIBG）とした。他方の MIBG シンチグラフィでは早期像撮像終了後、後期像撮

**Table 5-1.** 心疾患症例の身体所見と  $^{123}\text{I}$ -MIBG 全身シンチ  
グラフィ所見

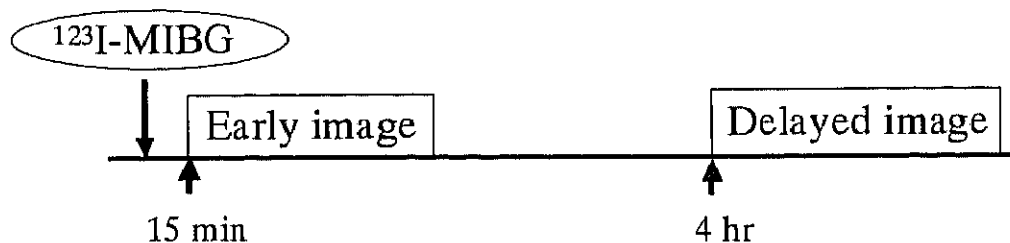
	Men (n=10)
Age ( yrs )	56.4 ± 10.5
Height ( cm )	165.4 ± 8.1
Weight ( kg )	69.2 ± 9.2
BMI ( kg/m <sup>2</sup> )	25.2 ± 2.1
EF ( % )	50.9 ± 16.1
AT ( ml/kg/min )	13.5 ± 1.5
peak $\dot{V}O_2$ ( ml/kg/min )	20.6 ± 2.4
H/M ratio	1.75 ± 0.23
L/B ratio	1.28 ± 0.26
Heart-WR ( % )	28.5 ± 10.7
Leg-WR ( % )	15.4 ± 9.8

Data are mean ± SD. BMI: body mass index, EF: ejection fraction, AT: anaerobic threshold, peak  $\dot{V}O_2$ : peak oxygen uptake, H/M ratio: heart to mediastinum ratio in delayed  $^{123}\text{I}$ -MIBG images, L/B ratio: leg to brain ratio in delayed I-123 MIBG images, Heart-WR: washout rate in the heart, Leg-WR: washout rate in the leg.

像前までの間に AT の 80% の低強度自転車エルゴメータ運動を 30 分間負荷し、これを運動時 MIBG (exercise-MIBG) とした。rest-MIBG および exercise-MIBG のプロトコールを Fig. 5-1 に示す。rest-MIBG および exercise-MIBG のそれぞれの頭部、縦隔、心臓、右大腿部の RI カウントを求め、後期像における心臓/縦隔比 (ratio of heart-to-mediastinum: H/M 比)、心臓 washout rate (Heart-WR)、大腿/頭部比 (ratio of leg-to-brain: L/B 比)、骨格筋 washout rate (Leg-WR) を算出した。

なお、結果は平均値±標準偏差で表示した。また、2 つの MIBG 所見における差の有意差検定は Student-t-test (paired-t-test) を用いた。2 変量間の回帰直線は最小二乗法により算出し、相関係数の検定は回帰分析法により行い、 $p < 0.05$  をもって統計学的に有意差ありとした。

■ Rest  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy



■ Exercise  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy

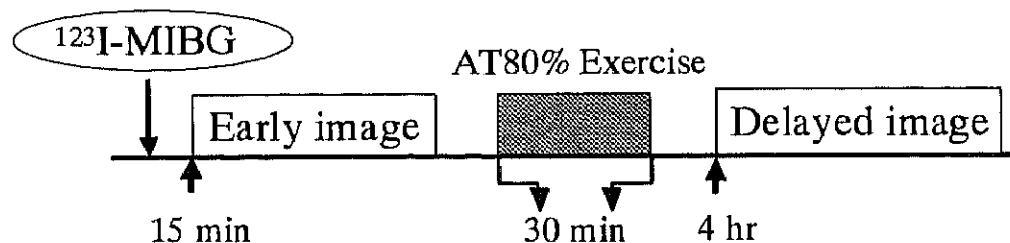


Fig. 5-1 安静時 MIBG (rest-MIBG) と運動時 MIBG (exercise-MIBG) のプロトコール

安静時 MIBG (rest-MIBG) においては早期像および後期像の撮像の間は安静を保たせた (上段)。運動時 MIBG (exercise-MIBG) においては早期像撮像終了後、後期像撮像前までの間に嫌気性代謝閾値 (AT) の 80% の低強度自転車エルゴメータ運動を 30 分間負荷した (下段)。

### Ⅲ. 結果

#### 1) 運動耐容能と rest-MIBG シンチグラフィ

対象者の peak  $\dot{V}O_2$  は  $20.6 \pm 2.4$  ml/kg/分、AT は  $13.5 \pm 1.5$  ml/kg/分であった。また、rest-MIBG における H/M 比は  $1.75 \pm 0.23$ 、Heart-WR は  $28.5 \pm 10.7\%$  であり、L/B 比は  $1.28 \pm 0.26$ 、Leg-WR は  $15.4 \pm 9.8\%$  であった (Table 5-1)。peak  $\dot{V}O_2$  と H/M 比は  $r = 0.645$  ( $p = 0.043$ ) の有意な正相関を示した (Fig. 5-2A)。peak  $\dot{V}O_2$  と L/B 比は有意な相関関係を示さなかったが (Fig. 5-2B)、peak  $\dot{V}O_2$  と Leg-WR の間には  $r = -0.835$  ( $p = 0.001$ ) の有意な負の相関関係が認められた (Fig. 5-3B)。peak  $\dot{V}O_2$  と Heart-WR の間には有意差は観察されなかった (Fig. 5-3A)。

#### 2) rest-MIBG シンチグラフィと exercise-MIBG シンチグラフィ

rest-MIBG における H/M 比は  $1.75 \pm 0.23$ 、exercise-MIBG における H/M 比は  $1.72 \pm 0.26$  であった。また、rest-MIBG における L/B 比は  $1.28 \pm 0.21$ 、exercise-MIBG における L/B 比は  $1.31 \pm 0.26$  であった (Fig. 5-4)。rest-MIBG における Heart-WR は  $28.5 \pm 10.7\%$ 、exercise-MIBG における Heart-WR は  $28.6 \pm 8.8\%$  であった。また、rest-MIBG における Leg-WR は  $15.4 \pm 9.8\%$ 、exercise-MIBG における Leg-WR は  $16.5 \pm 13.8\%$  であった (Fig. 5-5)。

exercise-MIBG における H/M 比、L/B 比および Heart-WR、Leg-WR は、rest-MIBG に比し有意な変化を示さなかった (Fig. 5-4, 5-5)。

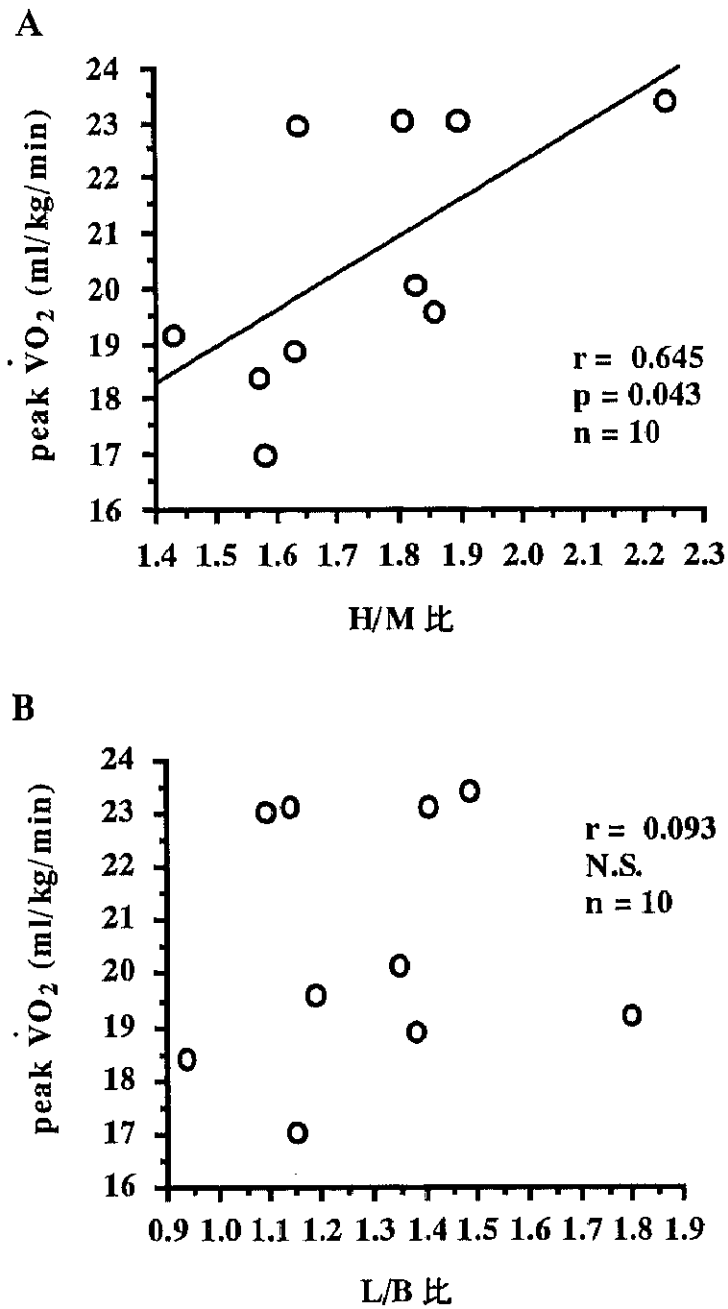


Fig. 5-2 peak  $\dot{V}O_2$  と H/M 比 (A) および 骨格筋 MIBG における L/B 比 (B) との関係

peak  $\dot{V}O_2$  と H/M 比(上段)は有意な正相関を示した。peak  $\dot{V}O_2$  と L/B 比 (下段) は有意な関係を示さなかった。

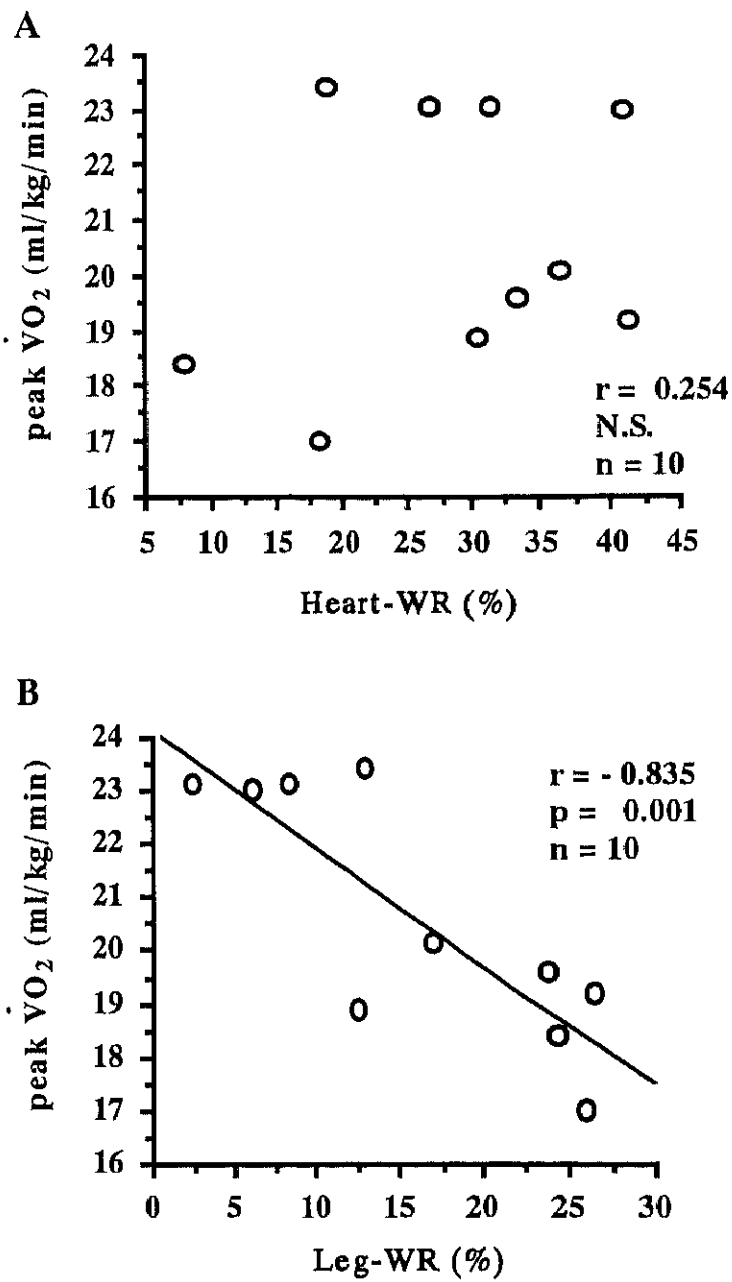


Fig. 5-3 peak  $\dot{V}O_2$  と Heart-WR (A) および 骨格筋 MIBG における Leg-WR (B) との関係

peak  $\dot{V}O_2$  と Heart-WR (上段) は有意な関係を示さなかった。  
peak  $\dot{V}O_2$  と Leg-WR (下段) は有意な正相関を示した。



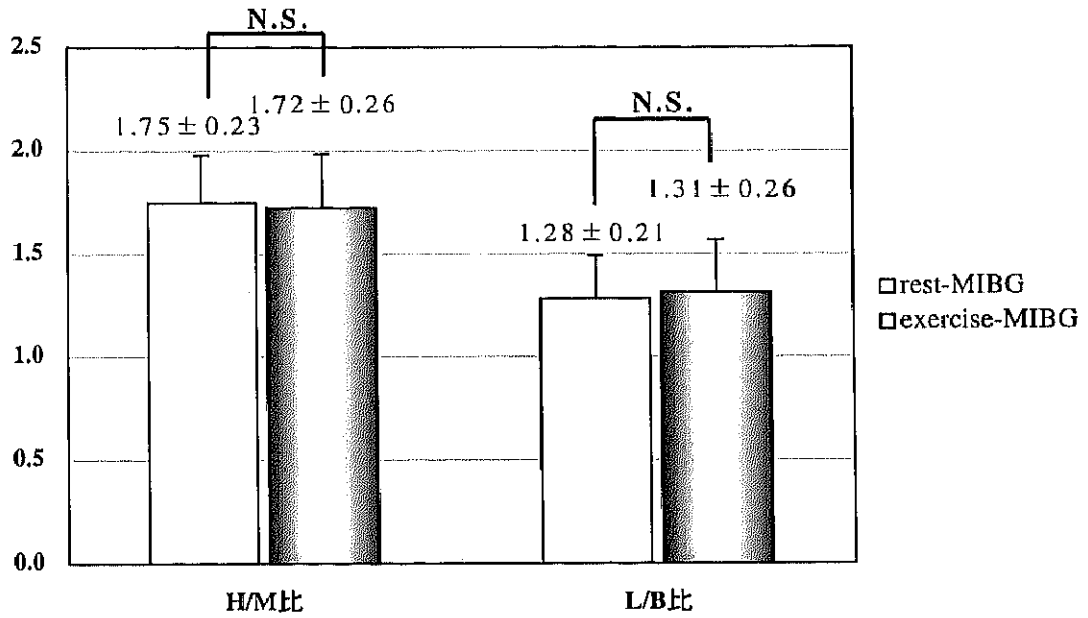


Fig. 5-4 H/M 比および L/B 比の rest-MIBG と exercise-MIBG における関係

H/M 比 および L/B 比はいずれも、rest-MIBG と exercise-MIBG の比較において有意差を示さなかった。

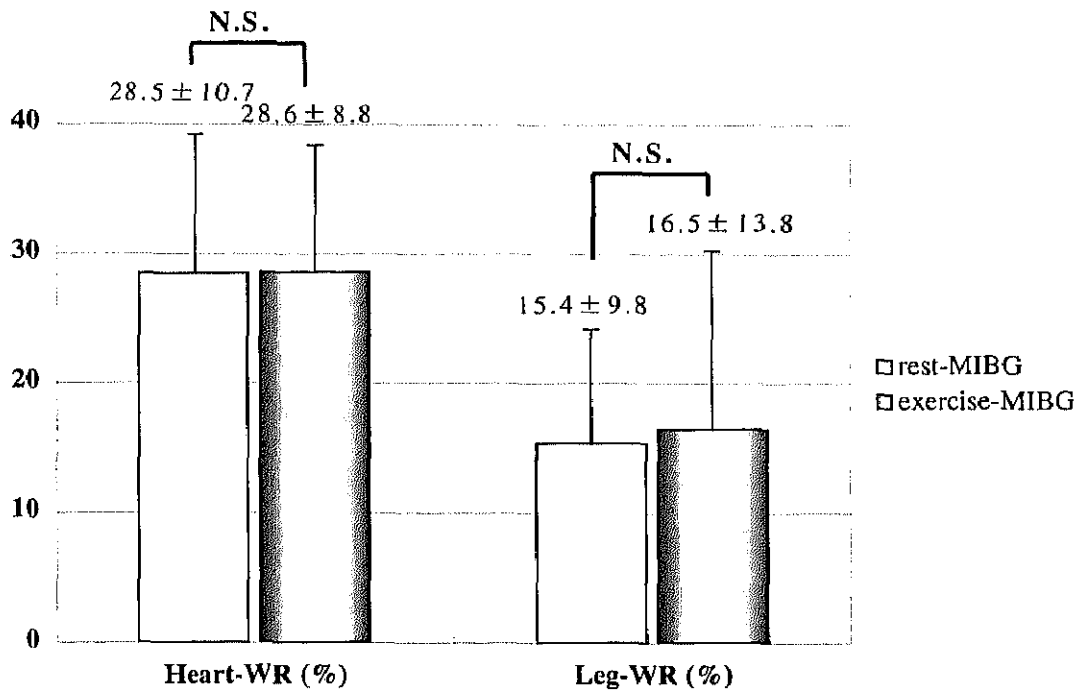


Fig. 5-5 Heart-WR および Leg-WR の rest-MIBG と exercise-MIBG における関係

心臓 MIBG における washout rate (Heart-WR) および 骨格筋 MIBG における washout rate (Leg-WR) のいずれも、rest-MIBG と exercise-MIBG の比較において有意差を示さなかった。

#### IV. 考察

$^{123}\text{I}$ -MIBG を用いた心筋イメージングにより心臓局所交感神経活性およびその評価が可能である<sup>22, 64)</sup>。心機能は交感神経活性の影響を多く受けており、心機能評価に $^{123}\text{I}$ -MIBG による心筋イメージングが広く行われている<sup>65, 66)</sup>。心臓 MIBG 集積 (H/M 比) の低下は交感神経除神経を示し、洗い出し (WR) 亢進は交感神経活動亢進を反映すると考えられているが<sup>22, 67)</sup>、心不全患者では MIBG 後期像での心臓 MIBG 集積 (H/M 比) の低下と早期像から後期像への心臓からの洗い出し (WR) 亢進が特徴的に観察されている<sup>68, 69)</sup>。本章においても第 3 章と同様に運動耐容能と H/M 比は良好な相関を示した。しかし、Heart-WR については peak  $\dot{V}\text{O}_2$  と相関性がみられなかった。WR については、実際には、WR と交感神経終末からの NE 放出との関係を直接的に示した成績は得られていないのが現状である<sup>66)</sup>。それゆえに、WR 亢進には交感神経活動の亢進に伴う NE 放出の増加に随伴した NE spillover のみならず、交感神経終末への再吸収障害を介した NE spillover の増加も加わる可能性も指摘され、交感神経活動亢進のみを反映するものではないという見解もある<sup>66)</sup>。骨格筋 MIBG 集積 (L/B 比) については心臓におけるような peak  $\dot{V}\text{O}_2$  との相関関係はみられず、これは MIBG の集積が骨格筋では心臓よりも低値である<sup>32)</sup> ことが原因であるかもしれない。しかし、Leg-WR については第 4 章と同様に peak  $\dot{V}\text{O}_2$  との間に良好な負の相関が観察された。交感神経活動亢進状態は心臓より骨格筋の方が運動耐容能の低下に反映されやすい可能性を示していると考えられた。

本章では、心臓と同様に骨格筋についても $^{123}\text{I}$ -MIBG シンチ

グラムを行い、低強度運動を心疾患患者に負荷した場合の骨格筋交感神経活性動態を検討した。その結果、ATの80%、30分間の運動は心臓および骨格筋の交感神経活動の著明な亢進は伴わないことが明らかとなった。

骨格筋交感神経は骨格筋血管を支配し、血管収縮作用を発揮すると考えられている。運動時の筋交感神経活動増加は非運動骨格筋および内臓血管を収縮させることにより、活動筋への血流を増加させる効果がある。運動に伴う交感神経活動の亢進は中枢性には中心循環の亢進をもたらし、末梢性には非活動部位での血管収縮を導く。その結果、活動筋においては血流が増加することになる。運動は総合的に交感神経活動を亢進させるため、<sup>123</sup>I-MIBGを用いたイメージングでも心臓、骨格筋両者とも運動により変化が生じるものと予想される。

骨格筋交感神経が筋の血管床だけでなく、筋線維も支配していることが解剖学的に確認されているが<sup>70)</sup>、運動時にみられる筋交感神経活動の亢進は、筋疲労時における抗疲労作用をもつと考えられている。Passatoreら<sup>71, 72)</sup>の麻酔下動物の実験によると、筋交感神経を刺激すると筋の張力が増大し、交感神経を切除すれば張力増大が消失し、さらにその張力増大が、筋交感神経活動の亢進に伴う血流遮断という二次的作用に起因する変化ではないことが報告されている。このように筋交感神経活動亢進は、筋交感神経が支配する筋線維の張力を増大させることから<sup>73)</sup>、逆に筋力の過大な動員を伴う運動は交感神経活動の増大につながり、心不全患者に対する運動療法を行う上で、決して好ましいことではない。

Sugiharaら<sup>74)</sup>は、健常者において早期像と後期像の撮像の間に10km、1時間の強い強度の運動負荷により<sup>123</sup>I-MIBGの

心筋からのクリアランスが亢進することを報告している。本研究では負荷強度は AT 80% という低強度であり、この程度の運動は心疾患症例においても MIBG 所見に変化を与えないことが明らかとなった。

Victor ら<sup>47, 51)</sup> は低強度の動的筋収縮では静的運動に比べて骨格筋交感神経活動は高まらないことを報告しており、これは十分に血液が供給され、代謝受容体を刺激するほどの代謝産物が生成されないためであると述べている。本研究で行った運動はエルゴメータ負荷という律動的運動であり、この点でも、当該強度の運動は心疾患症例に対する運動強度として妥当な強度であると考えられた。

心不全状態にある心疾患症例は心ポンプ機能を維持するため、多くの神経体液性因子による代謝機構が作動し、なかでも交感神経系が亢進状態にある。安静時 MIBG の心臓/縦隔比および骨格筋 washout rate は peak  $\dot{V}O_2$  と関連し、交感神経系の baseline での亢進が運動耐容能の低下に関連していた。このことは心疾患症例における運動療法の必要性を示唆する所見である。また、AT 80% の低強度 30 分間の運動負荷は、MIBG の心臓および骨格筋における交感神経活性動態に変化を与えなかったことは、心疾患症例が、このレベルの運動を運動療法として行うことは安全性の面において適切であることを示している。一般人のみならず心疾患症例に対しても、運動による死亡率の減少、心血管疾患の抑制など数々の効果が認められており、心疾患症例に対する運動療法を行う上で重要な知見と考えられた。

## V. 小括

心疾患症例に対し、低強度定常運動負荷が心臓および骨格筋交感神経活動に与える影響を明らかにすることを目的として、<sup>123</sup>I-MIBG 全身シンチグラフィを行った。さらに、嫌気性代謝閾値 (AT) の 80% の低強度自転車エルゴメータ運動を 30 分間負荷し、心臓および骨格筋の MIBG 動態について評価した。その結果、AT 80%、30 分間の低強度定常運動は心・運動筋の MIBG 動態に変化を与えないことが示され、心疾患症例が、このレベルの運動を運動療法として行うことは安全性の面において適切であることが示された。一般人のみならず心疾患症例に対しても、運動による死亡率の減少、心血管疾患の抑制などの数々の効果が認められており、心疾患症例に対する運動療法を行う上で重要な知見と考えられた。