

## 冠動脈バイパス術後の自律神経機能の回復過程

—— 心機能および運動耐容能との関係 ——

武山 純一郎, 伊東 春樹\*, 加藤 理\*, 中村 好男\*\*  
柳沢 悦子\*, 村林 泰三\*\*\*, 大矢 美佐\*\*\*, 長山 雅俊  
片桐 敬, 渡辺 熙\*, 加藤 和三\*

### 概 要

冠動脈バイパス術 (CABG) 後患者を対象に心肺運動負荷試験を行い, 運動中の心拍変動, 血中 norepinephrine (NE) 濃度ならびに最高心拍出量の推移を経時的に観察し, 運動耐容能, 自律神経, 心機能の回復過程を検討した. 対象は CABG 後患者 15 症例であり, 術後 1 週目, 3 週目, 3 ヶ月目, 6 ヶ月目にエルゴメータを用いた運動負荷試験を施行した. 負荷中は血中 NE 濃度と色素希釈法による心拍出量を測定し, 心電図 R-R 間隔を記録して, 心拍変動周波数解析を行った. 自律神経機能は血中 NE 濃度を交感神経活性, 心拍変動解析の高周波成分を副交感神経活性の指標として評価した. その結果, 自律神経の回復過程には交感神経系と副交感神経系で時期的な差を認め, 前者は心機能の改善とともに術後 3 週目までの早期に, 後者は運動耐容能の改善とともに術後 3 ヶ月目以後に有意に回復した.

### 序 言

虚血性心疾患において, 副交感神経活性は突然死に関係することが論じられており, 生命予後を推定する指標として有用性が示唆されている<sup>1)</sup>. また, 心不全状態における交感神経活性, 血中 norepinephrine (NE) 濃度はその重症度を反映し, これも予後に密接に関連する因子とされている<sup>2)</sup>. 近年, 副交感神経活性の評価法として心拍変動周波数解析が試みられており, 自律神経機能の半定量的評価が可能となった. 一方, 最近広く行われている冠動脈バイパス術 (CABG) 後には, 虚血ならびに開心術による deconditioning からの回復にともなって, 心機能, 運動耐容能, 自律神経機能も回復するが, その過程ならびに相互の関係については不明である. そこで, 今回我々は CABG 後患者を対象に経時的に心肺運動負荷試験を施行し, 心機能, 運動耐容能の改善との関連において, 自律神経機能の回

復過程を検討した.

### 対象および方法

対象は心臓血管研究所付属病院にて CABG を施行し, 完全血行再建を施行し得た患者 15 症例 (男 14 例, 女 1 例, 平均年齢  $62 \pm 6.7$  歳, 平均グラフト数  $2.6 \pm 0.7$  本) であり, 3 例が労作性狭心症, 12 例が陳旧性心筋梗塞患者 (前壁中隔; 4 名, 広範前壁; 0 名, 下壁; 6 名, その他; 2 名) であった. 経口薬は原則として利尿薬, 抗凝固薬, 硝酸薬, Ca 拮抗薬とし, 交感神経系への影響をさけるため  $\beta$  遮断薬を内服している例は除外した. また自律神経機能の指標として心拍変動<sup>3)</sup>を用いるため, 心房細動, 心房粗動, および解析範囲中の 3 分間で 10 個以上の上室性期外収縮, 心室性期外収縮を認めた例は除外した.

対象の 15 名は入院中の術後 1 週目から 3 週目まで厚生省研究班の心筋梗塞リハビリテーションマニュアル<sup>4)</sup>に基づいたリハビリテーションを行い, その前後および退院後の術後 3 ヶ月目, 6 ヶ月目に電磁制動型自転車エルゴメータ (Med Graphics 社製 CPE 2000) を用いた心肺運動負荷試験を施行した. プロトコールは

昭和大学第三内科

\*心臓血管研究所附属病院

\*\*早稲田大学人間科学部

\*\*\*聖マリアンナ医科大学第二内科

(受領: 平成 8 年 7 月 17 日)

安静坐位 (4 分間), 20 W 4 分間の warm-up に続く, 毎分 10 W 増加の直線的漸増負荷法とし, 症候限界で負荷を終了した。運動中および前後を通じフクダ電子社製 ML-5000 にて 12 誘導心電図をモニターし, 血圧は 1 分毎に自動血圧計 (Colin 社製 STBP-780) を用いて測定した。連続呼気ガス分析にはミナト医科学社製 AE-280 を breath-by-breath モードで使用し, anaerobic threshold (AT) は Wasserman らの V-slope method<sup>9)</sup> により決定した。また最高酸素摂取量 (peak  $\dot{V}O_2$ ) は運動中止直前の 30 秒間の平均値とした。

静脈血のサンプリングは肘静脈より, 安静時および warm-up の 4 分目, 漸増負荷開始後は検査終了まで 2 分毎に行い, 同時に色素希釈法<sup>6,7)</sup> による心拍出量を測定した。色素希釈法はイヤーピースを用いた一回注入法<sup>6,7)</sup> で行い, 色素は indocyanine green を 1 回につき 5 mg 使用した。

パワースペクトルの算出にあたっては FFT 法を用い, 0.04~0.15 Hz の成分を低周波成分 (low frequency, 以下 LF), 0.15~0.60 Hz までの成分を高周波成分 (high frequency, 以下 HF) として解析した。パワースペクトル算出の対象としたデータは, 安静時と warm-up は初期の 1 分間を除く 3 分間, 以後は 2 分間の連続する R-R 間隔の時系列とした。(漸増負荷

開始後 0 分から 2 分, 1 分から 3 分, 2 分から 4 分と 2 分毎に解析し, それぞれ漸増負荷後 1 分目, 2 分目, 3 分目のデータとして扱った。)

なお, 本研究では血中 NE 濃度を交感神経活性の指標として, HF を副交感神経活性の指標として評価した。

### 統計処理

統計値は mean および mean  $\pm$  SD で示したが, HF は分散が大きいため図 3 のみ mean  $\pm$  SE で表した。平均値の差の検定には, Repeated ANOVA を用い, 危険率 5% 未満をもって有意とした。

### 成績

Warm-up を含む運動時間は術後 1 週目  $8.1 \pm 1.5$  min, 3 週目  $9.4 \pm 1.3$  min, 3 ヶ月目  $10.7 \pm 1.8$  min, 6 ヶ月目  $10.7 \pm 1.6$  min (平均  $9.7 \pm 1.9$  min) であった。

#### (1) 運動負荷中の血中 NE 濃度および HF の変化

術後の各時期における運動負荷試験中の血中 NE 濃度および HF の変化を図 1, 図 2 に平均値で示した。負荷中の血中 NE 濃度は運動強度の増加とともに上昇し, 負荷終了とともに低下したが, 回復期 6 分では前値には復さなかった。一方, HF は負荷の漸増とともに減少し, 負荷終了後は再び増加した。

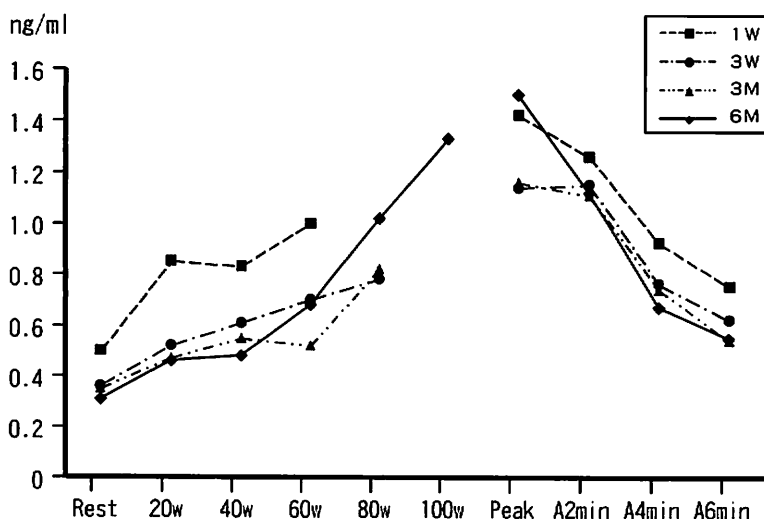


図 1 運動負荷中の血中 NE 濃度の変化: 血中 NE 濃度は運動強度の増加とともに上昇し, 負荷終了とともに低下した。

NE: norepinephrine

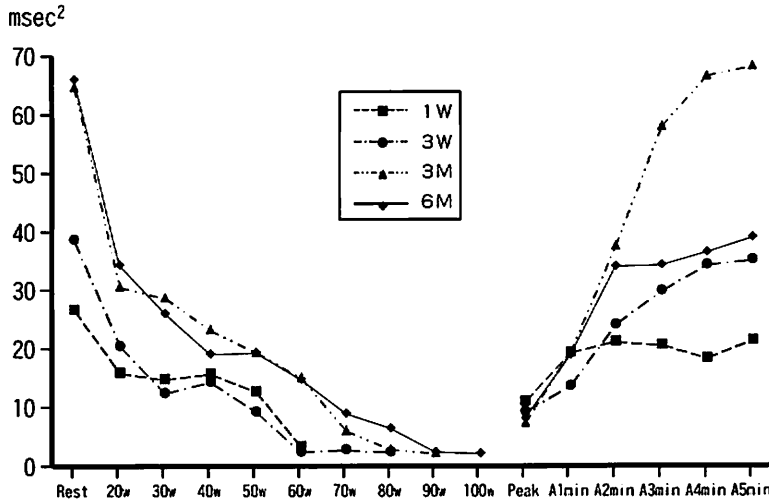


図 2 運動負荷中の HF の変化：HF は負荷の漸増 にもなって減少し、負荷終了後に再び増加した。

HF：心拍変動周波数解析の高周波成分

(2) 20 W 定常状態時における血中 NE 濃度と HF の変化

血中 NE 濃度は術後 1 週目  $0.85 \pm 0.20$  ng/ml (mean  $\pm$  SE) から 3 週目  $0.52 \pm 0.10$  ng/ml, 3 カ月目  $0.47 \pm 0.09$  ng/ml, 6 カ月目  $0.46 \pm 0.06$  ng/ml と術後早期に低下したが, HF は術後 1 週目  $15.8 \pm 5.1$  msec<sup>2</sup> (mean  $\pm$  SE), 3 週目  $20.4 \pm 6.3$  msec<sup>2</sup>, 3 カ月目  $30.5 \pm 5.7$  msec<sup>2</sup>, 6 カ月目  $34.2 \pm 9.9$  msec<sup>2</sup> と術後 3 カ月目以後に有意に増加した(図 3)。一方, LF/HF は一定の傾向を示さず, 血中 NE 濃度と LF/HF は全く相関しなかった。

(3) Peak  $\dot{V}O_2$  および AT の経時的変化

Peak  $\dot{V}O_2$  は術後 1 週目  $13.8 \pm 2.4$  ml/min/kg, 3 週目  $15.5 \pm 2.4$  ml/min/kg, 3 カ月目  $18.5 \pm 2.7$  ml/min/kg, 6 カ月目  $18.8 \pm 2.5$  ml/min/kg と術後 3 カ月目までは漸増したが, その後の変化は認めなかった。AT も同様に 1 週目  $11.5 \pm 1.6$  ml/min/kg, 3 週目  $12.1 \pm 1.6$  ml/min/kg, 3 カ月目  $13.7 \pm 1.8$  ml/min/kg, 6 カ月目  $13.8 \pm 1.1$  ml/min/kg と術後 3 カ月目までは漸増したが, その後の変化は認めなかった。また, peak  $\dot{V}O_2$  は術後早期に有意に増加したが, AT は術後 3 カ月目以後に有意に増加した(図 4)。

(4) 最高心拍出量の経時的変化

最高心拍出量 (peakCO) は術後 1 週目  $9.9 \pm 1.5$  l/min, 3 週目  $12.0 \pm 2.4$  l/min, 3 カ月目  $12.5 \pm 2.6$  l/min,

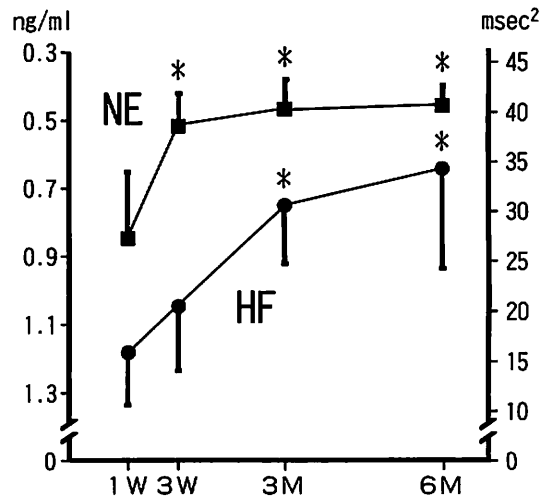


図 3 20 W 時における血中 NE 濃度と HF の経時的変化：血中 NE 濃度の縦軸は上方が低濃度, 下方が高濃度で示した。血中 NE 濃度は術後早期に低下したが, HF は早期の増加は乏しく, 術後 3 カ月目以後に有意に増加した。

NE: norepinephrine, HF: 心拍変動周波数解析の高周波成分

\* $p < 0.05$  vs 1 W (mean  $\pm$  SE)

6 カ月目  $12.6 \pm 2.7$  l/min と術後早期に有意に増加した(図 5)。

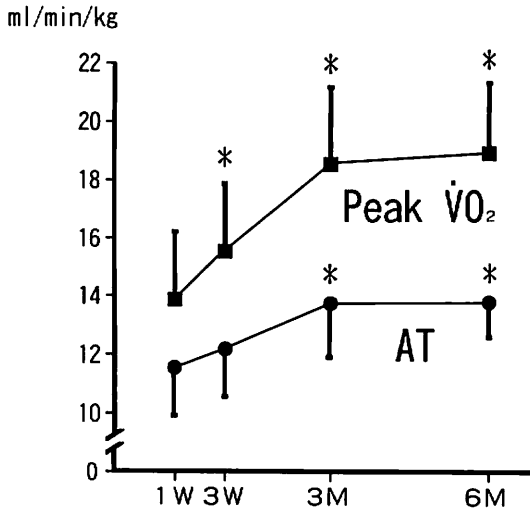


図4 Peak $\dot{V}O_2$  と AT の経時的変化：peak $\dot{V}O_2$  および AT は術後1週目から3ヵ月目までは漸増したが、その後の変化は認めなかった。また peak $\dot{V}O_2$  は術後3週目の早期に有意な増加を認めたが、AT は術後3ヵ月目以後に有意に増加した。

peak $\dot{V}O_2$ ：最高酸素摂取量，AT：嫌気性代謝閾値

\* $p < 0.05$  vs 1 W (mean  $\pm$  SD)

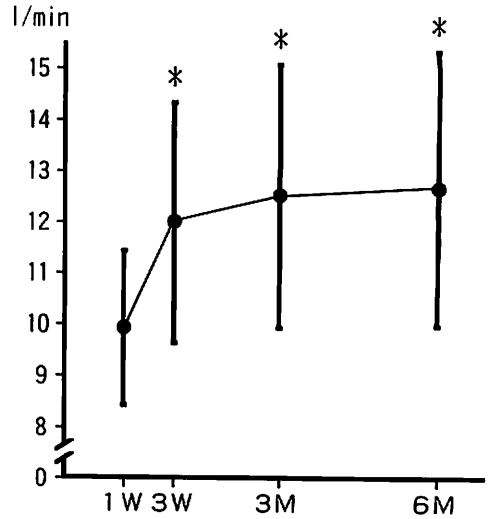


図5 PeakCO の経時的変化：peakCO は術後3週目の早期に有意に増加したが、その後の変化は僅かであった。

peakCO：最高心拍出量

\* $p < 0.05$  vs 1 W (mean  $\pm$  SD)

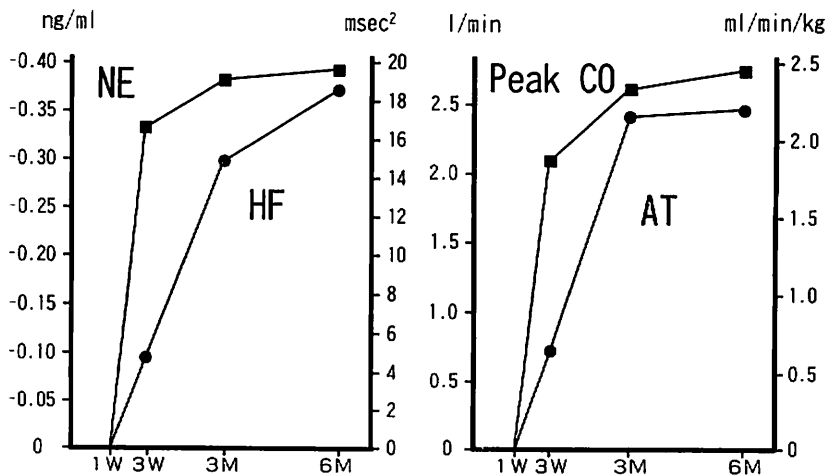


図6 デルタ血中 NE 濃度とデルタ HF の経時的変化およびデルタ peakCO とデルタ AT の経時的変化：血中 NE 濃度は術後1週目を基準とした減少量で、他は術後1週目を基準とした増加量で示した。また血中 NE 濃度の縦軸は上方が低濃度、下方が高濃度で示した。血中 NE 濃度の低下は peakCO の増加パターンに類似しており、HF の増加は AT の増加パターンに類似していた。

NE：norepinephrine，HF：心拍変動周波数解析の高周波成分，peakCO：最高心拍出量，AT：嫌気性代謝閾値

### (5) 血中 NE 濃度, HF および peakCO, AT の変化量

図 6 に血中 NE 濃度と HF, および peakCO と AT の変化量を経時的に表した。血中 NE 濃度の低下は peakCO の増加パターンに類似しており, HF の増加は AT の増加パターンに類似していた。すなわち, 交感神経機能は術後早期に心機能の改善とともに, また副交感神経機能は退院後に運動耐容能の改善とともに回復した。

## 考 察

従来より, 副交感神経機能を定量的に評価することは難しく, 薬理的遮断法により遮断の有無のみで評価するにとどまっていた。Eckberg ら<sup>8)</sup> は健常者と心不全患者にアトロピンを投与し, 心不全患者で心拍数の増加が少なく副交感神経活性が減衰していることを推察したが, その定量化は困難であった。近年, 心拍変動の周波数解析が行われるようになり, 副交感神経活性のある程度の定量化が可能となった。呼吸は心拍に影響をおよぼすことが知られているが, この呼吸性心拍変動は呼吸による胸腔内圧の変化が心肺圧受容体に伝達され, 副交感神経を介して洞結節に影響を及ぼす結果生じるものと考えられる<sup>9)</sup>。R-R 間隔の時系列を周波数解析すると呼吸周波数に一致したところ(安静時では 0.25 Hz 付近)に peak をもつ高周波成分があり, これは副交感神経活性を反映すると考えられている。周波数帯の設定は諸家によりやや異なる場合があるが, 本研究では 0.04~0.15 Hz を低周波成分, また運動中の呼吸周波数の増加を考慮して 0.15~0.60 Hz の範囲を高周波成分として解析した。

一方, 交感神経活性の指標は, 血中 NE 濃度を使用した。静脈血中の NE 濃度は全身の交感神経終末から遊離された NE が spill over されたものを測定しているが, ほぼ運動中の交感神経活性を反映すると考えられる。心拍変動周波数解析による LF と HF の power の比 (LF/HF) を交感神経活性の指標とする報告<sup>10)</sup> もあるが, 本研究ではその解釈は困難であった。LF/HF はその定義から HF の大きさと逆比例する性質を持ったため, この指標の増加は副交感神経活性の低下を反映する可能性がある<sup>11,12)</sup>。厳密には, 心拍変動周波数解析はデータの定常性を前提とするため, 図 1, 図 2 のように漸増負荷中の 2 分間の心拍変動を解析の対象に含めたことには問題があるとも考えられるが, 定常状態(安静時および 20 W)での LF/HF と血中 NE 濃度にも著しい解離が認められた。心拍変動によって交

感神経機能を評価したデータの解釈は慎重を要すると考えられた<sup>13)</sup>。

運動負荷中の自律神経の経時変化は図 1 および図 2 に示したとおりで, 血中 NE 濃度は術後の時間経過とともに濃度が低下する傾向を示したが, peak 付近では逆に術後 6ヵ月目が最大値を示した。これは運動耐容能の改善とともに, 最大運動強度が増加した結果であると考えられた。一方, HF は安静時および漸増負荷中は, ほぼ術後の時間経過とともに高値を示したが, 回復期では術後 3ヵ月目が最大値を示した。個々の HF についてみると, HF は個体間で非常にばらつきの多い指標であり, 例えば術後 6ヵ月目, 20 W 時の平均値 34.2 msec<sup>2</sup> に対する標準偏差は 31.6 msec<sup>2</sup> であった。このばらつきは解析法自体の限界によるものと考えられるが, 今回用いた方法では, 同一個体内での比較は可能であるが, 個体間での比較はやや困難であると思われた。

図 6 に自律神経, 心機能, および運動耐容能の変化量を示したが, 各指標の回復過程には時期的な差が認められた。一般に, 運動耐容能の改善は心拍出量等の心機能の改善によると考えられがちであるが, 我々の検討では両者の改善パターンは著しく解離していた。

Sullivan らは<sup>14)</sup> は左室駆出率が平均 24±10% の心不全患者を対象に, peak  $\dot{V}O_2$  の 75% の運動強度で 1 回 1 時間, 週に 3~5 時間 (平均 4.1±0.6 時間) の運動療法を 4~6 週間施行した。その結果, 23% の peak  $\dot{V}O_2$  の改善が認められたが, peakCO や肺動脈楔入圧には変化がなく, 運動耐容能の改善は下肢血流量の増加や動静脈酸素較差の増大による末梢効果に起因するものであると報告した。運動耐容能の改善に中枢効果が関与するか否かについては, 研究者により報告が異なるが, 我々が得た運動耐容能と peakCO の回復時期が解離する結果は, 末梢効果の存在を強く示唆するものであった。

自律神経の回復時期に関しては, 交感神経機能が副交感神経機能に先行して回復する結果であった。健常者の運動中の心拍数は, 軽度の運動では副交感神経活性が消退することにより, またより強い運動では交感神経活性が亢進することにより増加するが<sup>3,15~18)</sup>, 心不全患者でも同様の心拍応答が観察される。不全心で心拍数が増加することは心筋収縮力の低下にともなう心拍出量減少の代償と考えられるが, 軽度の心不全では副交感神経活性が消退することにより, さらに心不全が重症化すると交感神経活性が亢進することにより, 心拍数が増加すると考えられる。今回我々が得た

結果はこの逆の過程と思われ、deconditioning が強い手術直後には交感神経活性が亢進し副交感神経活性が減衰しているが、その後心機能が改善して交感神経活性が減衰し、さらに運動耐容能の改善ともなって、副交感神経活性が亢進したと推察された。

交感神経機能が peakCO に平行して回復したことは、心不全患者の血中 NE 濃度が健常者に比し著しく高い<sup>2,19,20)</sup> ことで理解できるが、副交感神経機能が運動耐容能に平行して回復した理由は明らかにはできなかった。しかし、健常例におけるトレーニング効果の 1 つとしてこの現象が認められる事実もあり<sup>21)</sup>、HF の増加は個体の総合的な予備能の改善と関係していると考えられるが、この点はさらなる検討が必要であると思われた。

### 結 論

CABG 後患者を対象に、経時的に運動耐容能、自律神経、心機能を評価し、Repeated ANOVA により統計処理を行った。その結果、交感神経機能は心機能の回復とともに術後早期に、副交感神経機能は運動耐容能の改善とともに交感神経機能に遅れて回復した。以上より、副交感神経機能は退院後も運動耐容能の増加とともに回復し、虚血性心疾患において副交感神経活性の低下と突然死の関連が示唆されている事実を鑑みると、退院後のいわゆる phase II のリハビリテーションの重要性が示唆された。

〔厚生省循環器病研究委託費 (5 公-3) による研究成果〕

### 文 献

- 1) Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, J.T., Moss, A.J. : Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, **59** : 256-262, 1987.
- 2) Cohn, J.N., Levine, T.B., Olivari, M.T., Garberg, V., Lura, D., Francis, G.S., Simon, A.B., Rector, T. : Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, **311** : 819-823, 1984.
- 3) Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F.A., Shannon, D.C., Barger, A.C., Cohen, R.J. : Power spectrum analysis of heart rate fluctuations : A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*, **213** : 220-221, 1981.
- 4) 戸嶋裕徳 : 厚生省循環器病研究委託費による、心疾患のリハビリテーション開発に関する研究。昭

和 57 年度研究業績, 1983.

- 5) Beaver, W.L., Wasserman, K., Whipp, B.J. : A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J. Appl. Physiol.*, **60** : 2020-2027, 1986.
- 6) 小松栄一, 山口一郎, 宮沢光瑞 : 高度運動負荷時, 虚血較正方式 Earpiece 色希釈法による心拍出量測定信頼性. 呼吸と循環, **33** : 285-288, 1985.
- 7) 谷口興一 : 指示薬希釈法. 循環制御, **9** : 131-138, 1988.
- 8) Eckberg, D.L., Drabinsky, M., Braunwald, E. : Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N. Engl. J. Med.*, **285** : 877-883, 1971.
- 9) Feldman, J.L., Ellenberger, H.H. : Central coordination of respiratory and cardiovascular control in mammals. *Ann. Rev. Physiol.*, **50** : 593-606, 1988.
- 10) Malliani, A., Lombardi, F., Pagani, M. : Power spectrum analysis of heart rate variability : a tool to explore neural regulatory mechanisms. *Br. Heart J.*, **71** : 1-2, 1994.
- 11) Hopf, H.-B., Skyschally, A., Heusch, G., Peters, J. : Low-frequency spectral power of heart rate variability is not a specific marker of cardiac sympathetic modulation. *Anesthesiology*, **82** : 609-619, 1995.
- 12) Casadei, B., Cochrane, S., Johnston, J., Conway, J., Sleight, P. : Pitfalls in the interpretation of spectral analysis of the heart rate variability during exercise in humans. *Acta Physiol. Scand.*, **153** : 125-131, 1995.
- 13) Nagayama, M., Katagiri, T. : MEM spectral analysis of heart rate variability in workload test. A Recent Advance in Time Series Analysis by Maximum Entropy Method, 1, Kazuo, S., 1994, pp. 163-176.
- 14) Sullivan, M.J., Higginbotham, M.B., Cobb, F.R. : Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation*, **78** : 506-515, 1988.
- 15) Akselrod, S., Gordon, D., Madwed, J.B., Snidman, N.C., Shannon, D.C., Cohen, R.J. : Hemodynamic regulation : investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, **249** : H867-H875, 1985.
- 16) Pomeranz, B., Robert, J.B., Macaulay, R.J.B., Caudill, M.A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K.M., Barger, A.C., Shannon, D.C., Cohen, R.J., Benson, H. : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, **248** : H151-H153, 1985.
- 17) Saul, J.P., Arai, Y., Berger, R.D., Lilly, L.S., Colucci, W.S., Cohen, R.J. : Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart

- failure by heart rate spectral analysis. *Am. J. Cardiol.*, **61** : 1292-1299, 1988.
- 18) 中村好男, 玉木啓一, 篠原 稔, 木村裕一, 村岡功 : 漸増負荷中の心拍揺動のパワースペクトル. *体力科学*, **38** : 208-214, 1989.
- 19) Francis, G.S., Goldsmith, S.R., Ziesche, S.M., Cohn, J.N. : Response of plasma norepinephrine and epinephrine to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, **49** : 1152-1156, 1982.
- 20) Rector, T.S., Olivari, M.T., Levine, T.B., Francis, G.S., Cohn, J.N. : Predicting survival for an individual with congestive heart failure using the plasma norepinephrine concentration. *Am. Heart J.*, **114** : 148-152, 1987.
- 21) Seals, D.R., Chase, P.B. : Influence of physical training on heart rate variability and baroreflex circulatory control. *J. Appl. Physiol.*, **66** : 1886-1895, 1989.