

昭和55年度 日本体育協会スポーツ科学研究報告

No. VIII β 遮断剤が運動時の体温に及ぼす影響

財団法人 日本体育協会

スポーツ科学委員会

昭和55年度 日本体育協会スポーツ科学研究報告

No. VIII β 遮断剤が運動時の体温に及ぼす影響

報告者 (財)日本体育協会スポーツ科学研究所

伊藤 静夫 黒田 善雄 塚 越 克己
雨宮 輝也 金子 敬二 松井 美智子

I 目的

交感神経の興奮によって反応する効果器には、カテコールアミンの受容体が α と β の2種類存在する。受容体の種類は器官によって異なり、心臓は主に β 受容体が主で、カテコールアミン作用のうち β 作用を現わす。

アドレナリン作動性 β 受容体遮断剤(以下 β 遮断剤と呼ぶ)は β 受容体を介して起こる β 作用を特異的に抑制するので、心臓では心拍数の減少、心収縮力の減弱、心拍出量低下を起こす。心臓の β 作用抑制は心筋の酸素需要量増大も抑制するところから、労作性狭心症のような心筋の酸素消費増大による相対的酸素不足を阻止することができ、 β 遮断剤は狭心症の治療薬としての有用性が認められている。この他、不整脈や抗高血圧薬などとしても広範囲に利用され、その臨床応用をめぐって各種の研究が進められている。他方、生体調節系に対する交感神経作用の機序を究明する目的で β 遮断剤が用いられ、多くの報告がなされている。

運動時において交感神経緊張が増大し、心機能を亢進させることはよく知られている。運動時の交感神経関与のしかたを究明する目的で、 β 遮断剤を投与し運動時の心、血管系への影響を検討した報告が近年多くみられる。 β 遮断剤投与によって、運動時の心拍数および心拍出量増大はある程度抑制されることは多くの報告に共通して認められる。しかし、最大酸素摂取あるいは作業遂行能に対する影響では、変化のなかった報告例と β 遮

断剤によって低下をみたものに分れる。この他、運動時の β 遮断剤投与が末梢循環へ及ぼす影響についても未解決の問題が多い。

ところで、寒冷に馴化した生体の生理的特性として非ふるえ産熱があげられるが、この非ふるえ産熱の発現と維持のための主要な調節因子が交感神経終末から分泌されるノルアドレナリンであることがHeiehらによって明らかにされた。また、最近の研究から、ノルアドレナリンによる非ふるえ産熱の発現は β 受容体を介していることが示摘されている¹⁾。 β 受容体作用剤を投与すると、寒冷馴化ラットの産熱を促進し、逆に β 遮断剤(Propranolol)投与によって非ふるえ産熱からふるえ産熱へ変る。

運動時の体温調節反応にも交感神経刺激作用が関与していることが考えられる。Rowell¹²⁾は、運動時の体温上昇は作業筋と皮膚において全身の血流配分をめぐって競合する結果として表われると述べ、そこには交感神経作用が重要な役割を果たしていると考えている。我々のこれまでの研究においても、運動時の深部体温の動態は各種の環境条件の動的変化によって変動し得ることを観察してきた⁶⁾⁷⁾⁹⁾。このことは、運動時の体温上昇が単にSet-Pointの上昇によるものだけでなく、末梢の血流調節の影響を受けるものであり、Rowellと同様、交感神経作用の関与を推論した。

これまで運動時の体温調節反応に対する β 遮断剤の効果に着目した例はない。本研究では、運動時の体温調節系にとって交感神経作用が重要な要因であると考え、その作用機構の究明を目的とし

て、運動時の β 遮断剤投与 (Propranolol) による心、血管系及びに体温変化の動態を検索した。

II 方法

1) 被検者

被検者は健康な成人男子 2 名を選んだ。表 1 は被検者の身体特性を表わしたものである。最大酸素摂取量は 54.7 と 48.1 ml/kg \cdot min であり、特にトレーニングされた鍛練者ではない。

表 1 被検者の最大酸素摂取量

被検者	身長 cm	体重 kg	$\dot{V}O_2$ max ml/kg \cdot min
S I	167.0	55.2	54.7
T A	165.0	68.0	48.1

2) Propranolol 投与

β 遮断剤として、Propranolol (Inderal) を用い、運動開始前約 25 分より肘静脈から静注した。投与量を 0.15mg/kg とし、1 mg/min の速度で約 10 分間かけて緩徐に注入した。

3) 運動

運動負荷として、40 分間のトレッドミル走を選んだ。運動強度は被検者の有酸素的作業能に応じて選定し、40 および 60% $\dot{V}O_2$ max に相当する 2 種の走行スピードをそれぞれ 20 分間段階的に負荷した (図 1)。

4) 実験手順

図 1 は実験手順を模式的に表わしたものである。

始めに、被検者に心電図用電極および体温測定用センサーを装着し、約 30 分間の座位安静をとらせた。被検者の服装はパンツとシューズに統一し

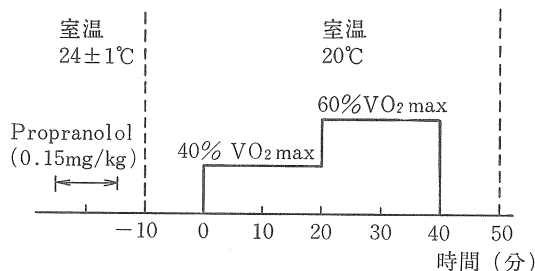


図 1 実験条件

た。このときの環境温は通常の空調装置によるもので、23~25°C の範囲に調節されていた。

運動開始前約 25 分より Propranolol を投与し、投与後およそ 5 分間の安静を保持させた後、室温 20°C、湿度 60% に設定された温度湿度調節室へ入室させた。ここで再び 10 分間の座位安静をとらせ、所定のトレッドミル走を負荷した。40 分間の走行を終了した後、10 分間の座位安静をとらせた。

測定項目は、心拍数、酸素摂取量、食道温、皮膚温、血圧である。心拍数は胸部双極誘導による心電図から求め、酸素摂取量はダグラスバッグ法によって採気し、ショランダー微量ガス分析器によって呼気の一部を分析して求めた。皮膚温は胸部、前額、大腿、下腿、上腕、前腕の 6 ケ所を 1 分ごとに連続記録し、食道温は温度計を鼻腔より約 50 cm の深部食道部へ挿入し、同じく 1 分ごとに連続記録した。血圧は、リパロッチ水銀マンオメータを用いてコロトコフ音により間接的に測定した。測定時間は 5 分間隔ごとに行なった。

III 結果

1) 心拍数

図 2 は、Propranolol 投与時およびコントロール時の心拍数の変化を表わしたものである。

Propranolol 投与後、室温 20°C 湿度 60% の温度湿度調節室において 10 分間の安静を保持する間に、心拍数はコントロールに比し 7~10 拍/分、10~15% 減少した。

運動時における心拍増加も、Propranolol によって抑制される。40% $\dot{V}O_2$ max の走行においてコントロールで心拍数はおよそ 110 拍/分に上昇したが、Propranolol でそれより 15~20 拍/分、14~17% 低い値を示した。さらに運動強度を 60% $\dot{V}O_2$ max、に上昇させると、コントロールで 130~140 拍/分に増加したが、Propranolol では 105~110 拍/分までの増加であり、コントロールに比し 25~30 拍/分、15~20% 低い値であった。すなわち、運動強度が大であるほど、Propranolol による運動時の心拍増加抑制が強く働く傾向が観察された。

運動終了後 10 分間の心拍数回復過程では、Propranolol 投与時の方がその回復が早い傾向にあっ

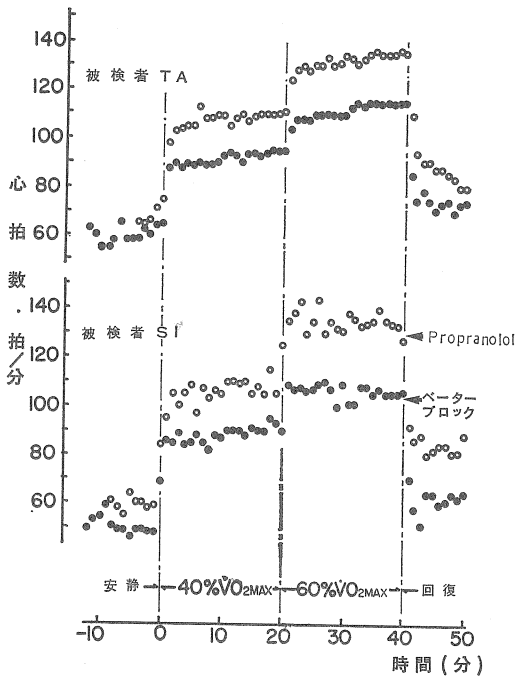


図2 心拍数の変化

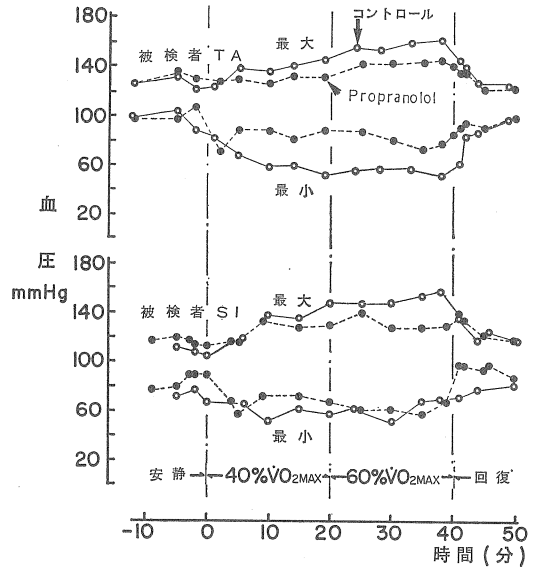


図4 血圧の変化

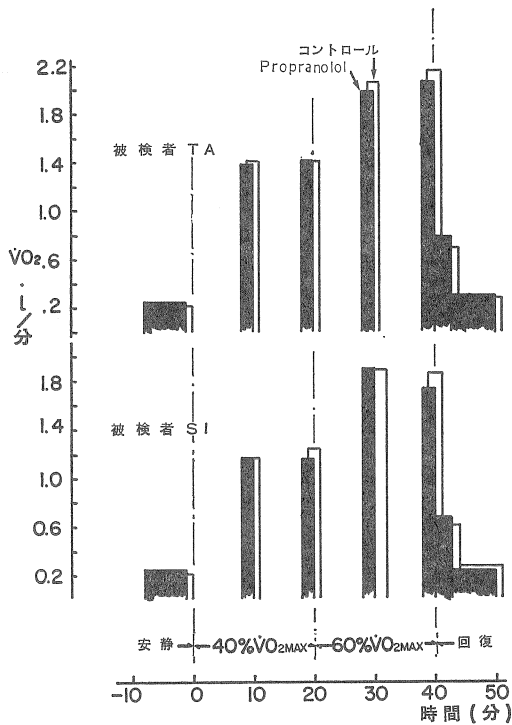


図3 酸素摂取量の変化

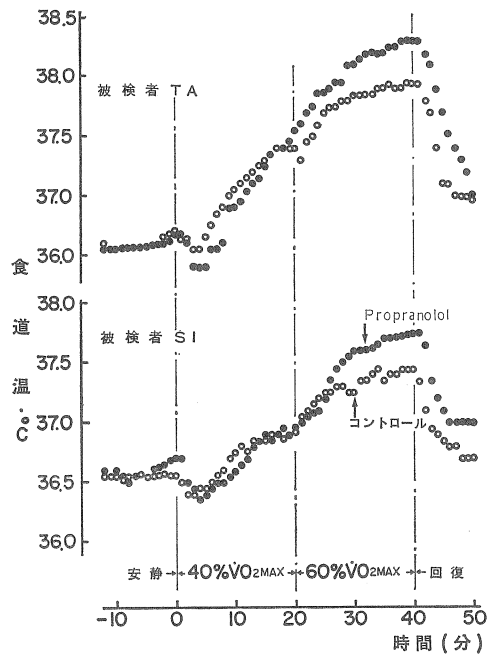


図5 食道温の変化

た。

2) 酸素摂取量

図3は、酸素摂取量の測定結果を示したものである。

安静時の酸素摂取量は、Propranolol 投与と、コントロールでほぼ同様の値にあり、運動時においても、40および60% $\dot{V}O_2$ max の運動強度で両者に顕著な差はみられなかった。被検者TAで60% $\dot{V}O_2$ max 負荷時において、Propranolol 投与時にやや低値を示す傾向にあるが、その差はわずかである。10分間の回復過程における酸素負債量は、被検者SIではほぼ変わらず、TAではPropranolol 投与時に5%のわずかな増加がみられた。

4) 血圧

最大血圧および最小血圧を図4に示した。安静時においては、血圧に対するPropranololの影響は明確ではない。運動時における血圧はコントロールで最大血圧がわずかに上昇し、最小血圧が低下するが、Propranolol 投与時には最大血圧がコントロールに比して低く、逆に最小血圧はより高い値を示す傾向にあった。この傾向は、特に被検者TAで明瞭に認められた。この結果、運動時の脈圧はPropranolol 投与によって減少する。また、平均血圧を算出すると、両被検者とも運動時の平均血圧はPropranolol 投与によってわずかに上昇する傾向を得た。

4) 食道温

図5は食道温の結果を示したものである。安静時の食道温はPropranolol 投与時およびコントロールで著明な差がみられない。

運動開始より2~3分まで、食道温は一過性の低下を示す。Propranolol 投与によって、この一過性の食道温低下がより大きくなる傾向が両被検者に認められた。次に食道温は上昇に転ずるが、コントロールでより早く、Propranolol では遅れて上昇し、17~18分でコントロールの水準に追いつく。運動強度を60% $\dot{V}O_2$ max に上げると食道温は再び上昇するが、コントロールでは10~15分後にはsteady stateに近い状態が形成され一定水準に落ち着く。Propranolol 投与時では、食道温の上昇が続き、steady stateの形成が遅延した。

したがって、運動終了時での食道温をみると、Propranolol で0.3~0.4°C高い値を示している。

5) 皮膚温

5カ所の皮膚温から平均皮膚温を算出し、図6に示した。

24~25°Cの部屋から20°Cの部屋へ移動させると、平均皮膚温は低下したが、その低下はPropranolol 投与時においてより著しい。10分間の座位安静を保持する間に、Propranolol 投与時にはコントロールよりおよそ2°C低い値にまで低下した。運動開始時、平均皮膚温はさらに急速な低下を示し、その後波動的に変化したが、Propranolol 投与時にはコントロールに比し常に低い水準にあった。

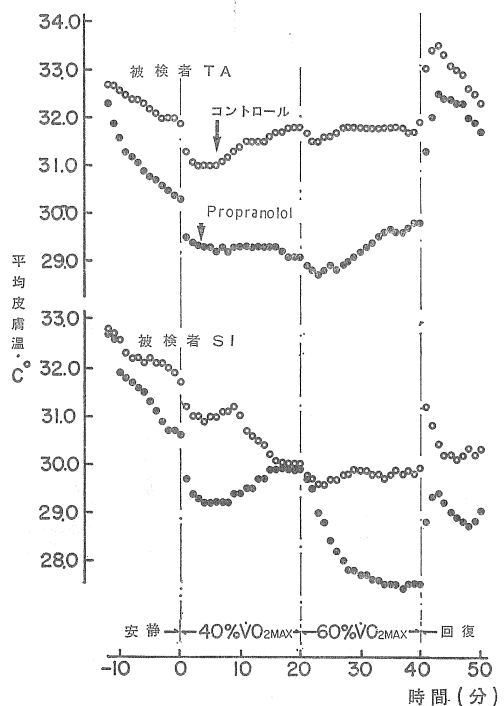


図6 皮膚温の変化

V 考察

1) Propranolol が心、血管系へ及ぼす影響
Propranolol が運動時の心、血管系へ及ぼす影響について、近年多くの報告をみるようになったが、その成績は必ずしも一致しない。

図7は本実験で得られた成績をまとめたものである。心拍数では安静時、運動時ともに Propranolol 投与による抑制効果が認められるが、抑制率は運動強度により異なる。安静時では7~10拍/分で10~15%の抑制率であり、40% $\dot{V}O_2$ max 負荷時で15~20拍/分、14~17%の抑制、60% $\dot{V}O_2$ max 負荷時で25~30拍/分、15~20%の抑制であった。すなわち、安静時より運動時の方が、また運動強度が大である方が Propranolol による心拍数の抑制効果が大きくなる傾向が観察された。Cummingら¹⁾、Ekblomら²⁾はヒトを対象に、Horwitzら⁵⁾はイヌで同様の結果を報告している。このことは、 β 受容体を遮断していない正常な状態では運動時の交感神経刺激作用が運動強度に比例して増加していることを示唆するものである。

酸素摂取量に関して、従来の報告では β 遮断剤によって減少するものと、変化しなかったとするものに分かれる。ことに最大酸素摂取量への影響に関して論議の分れるところであるが、sub-maximal 負荷での酸素摂取量は不変であった報告が比較的多い。本実験においても、酸素摂取量は、安静時、運動時および回復時において Propranolol による著明な変化を示さなかった。

心拍出量について、本実験では測定されていないが、従来の報告によると運動時の毎分心拍出量

は Propranolol 投与で減少することで一致している。一方、一回拍出量では変化しないとする報告と、減少を観察した報告に分かれるが、慢性投与によってはかえって増加をみている報告もある。

次に、本実験結果における運動時の血圧反応では、収縮期血圧が Propranolol によって低下するが拡張期血圧は逆に上昇している。従って、脈圧は減少し、平均血圧は Propranolol でわずかに上昇する傾向がみられた(図4)。これらの血圧反応は、末梢血管抵抗の上昇、末梢血管の収縮を示唆するものと考えられる。しかし、従来の報告では、運動時の平均血圧は Propranolol によって軽度の低下を示し、本研究結果と異なる。Epsteinらの報告では、末梢血管抵抗、中心静脈圧は増加しており、 β 受容体を遮断すると末梢血管は収縮するように作用すると考えられるが、平均血圧の軽度下降は心拍出量の低下により生ずるものと解釈されている。また、Reybrouck¹¹⁾は高血圧患者を対象に Propranolol の慢性投与がより著しい血圧低下の生ずることを観察し、急性投与との相違を示摘している。我々の別の実験結果においても、Propranolol の慢性投与では運動時における平均血圧は低下する傾向にあった。今日、Propranolol は降圧剤としての臨床適応が認められているが、Propranolol が運動時の血圧反応へ及ぼす影響については未解明の問題も残され¹⁰⁾、投与方法(急性か慢性か)、投与量あるいは運動強度等の相違によっても異なる反応を示すことが考えられよう。

2. Propranolol が体温調節系へ及ぼす影響

本実験結果における体温の応答では、Propranolol 投与によってコントロールと顕著な差が生じた。皮膚温は、Propranolol 投与で安静時および運動時ともにコントロールより低値を示す。運動時の食道温は逆にコントロールより高い値を示し、その程度は運動強度が高いときの方が顕著となる。興味深いことは、寒冷馴化したラットを寒冷暴露したときに Propranolol を投与すると、本実験結果と同様の体温変化傾向を示し、逆にノルアドレナリンあるいは β 作用剤である Isoproterenol を投与すると対照的な変化を示すことで

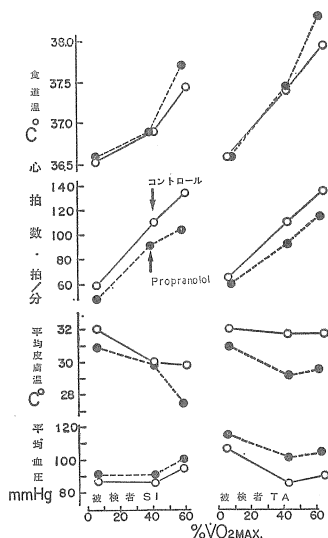


図7 図本実験結果のまとめ

ある⁴⁾。すなわち、寒冷馴化ラットでは寒冷暴露にふるえ産熱から非ふるえ産熱へ移行するが、体温の応答では温暖馴化ラットに比し皮膚温は高く深部体温は低くなる。 β 作用剤の投与でこの体温応答はさらに増強され、 β 遮断剤の投与では皮膚温は低下し深部温は上昇し馴化前の反応に戻る。このことから、寒冷馴化ラットの耐寒性の増強はノルアドレナリン作用が関与し、その作用に β 受容体の介在が考えられている。

本実験での運動時における Propranolol 投与に対する体温動態も、寒冷馴化ラットでみられたものと同様の、あるいは類似した体温調節機構によって生ずることを類推させる。

前述のように Propranolol 投与による血圧反応から運動時の末梢血管はより収縮した状態にあることを想定した。本実験結果における皮膚温の反応からみても、皮膚血管は β 受容体の遮断によって収縮しており、したがって皮膚血流量が減少しているものと考えられる。皮膚血流量の減少は代謝産熱の放散を妨げることになり、その結果運動時の食道温がより増加したものと推察される。Propranolol 投与時の心拍数の反応と運動強度の関係から、運動時の交感神経作用は運動強度が高いときほど増強されることを考察したが、このことは深部体温の応答にも当てはまる。すなわち、 β 遮断剤による深部体温の上昇は強運動時ほど顕著である。このことから、運動時の体温調節系に交感神経作用が関与していることが推定される。なお、運動時の皮膚温変化は比較的波状的な様相を示したが、おそらく発汗による影響と思われる。 β 受容体遮断に対する発汗反応についても検討を加える必要がある。

本研究において、Propranolol 投与による運動時の体温調節系では皮膚血管がより収縮することを想定した。深部体温が Propranolol でより上昇したことは、皮膚血管運動による調節反応に起因しているものと推察した。しかし、本仮説を証明するには、今後のより詳細な研究を待たねばならない。血管平滑筋のカテコールアミン作用において、一般に α 作用は興奮(収縮)、 β 作用は抑制(拡張)であり、皮膚血管は主に α 受容体が多く存在すると言われる。 β 受容体を遮断することによ

って皮膚血管が収縮するとすれば、皮膚血管に対する α 作用がより強く表出したという仮定が成立つだろう。その作用経路については、皮膚血管へ直接働くものか、あるいは中枢へのフィードバック機構を介している可能性も考えられよう。この点は、運動時の交感神経作用の関わりを明らかにする上で、今後さらに詳細な研究が必要であると思われる。

V まとめ

- 1) 運動時の体温調節系に対する交感神経作用機構を究明する目的で、被検者2名について Propranolol 投与による運動時の心拍数、酸素摂取量、血圧、体温変化を観察した。
- 2) 運動時の心拍数増加は Propranolol で抑制され、その程度は運動強度が大であるほど顕著であった。酸素摂取量では著明な変化はみられなかった。血圧では、収縮期圧が低下、拡張期圧が上昇、平均血圧が上昇する傾向がみられ、Propranolol による末梢血管抵抗の増大を想定した。
- 3) 皮膚温は Propranolol で著明に低下したが、食道温は逆に上昇し、運動強度が大であるほどコントロールとの差が大きかった。
- 4) β 受容体を遮断することにより、皮膚血管はより収縮し、代謝産熱の放散を制限し、その結果食道温がコントロールより上昇したものと推察した。以上から、運動時の体温調節系に対する交感神経作用の関与を推定した。

参考文献

- 1) Cumming, G. R. and W. Carr.: Hemodynamic response to exercise after propranolol in normal subjects. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 44, 465-474, 1966.
- 2) Ekblom, A. N., A. N. Goldbarg, Å. Ekblom and P-O. Åstrand.: Effects of atropine and propranolol on the oxygen transport system during exercise in man. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 30, 35-42, 1972.
- 3) Epstein, S. E., B. F. Robinson, R. L. Kahler and E. Braunwald.: Effects of beta-adrenergic blockade on the cardiac response to maximal and

- and submaximal exercise in man, *J. of clin. Invest.* 44, 1745-1753, 1965.
- 4) Fregly, M. J., E. L. Nelson, Jr., G. E. Resch, F. P. Field, and L. O. Lutherer: Reduced β -adrenergic responsiveness in hypothyroid rats. *Am. J. Physiol.* 229(4): 916-924. 1975.
 - 5) Horwitz, L. D., J. M. Atkins, and S. J. Leshin: Effects of beta-adrenergic blockade on left ventricular function in exercise. *Am. J. Physiol.* 227(4): 839-842, 1974.
 - 6) 伊藤静夫, 黒田善雄, 塚越克己, 雨宮輝也, 金子敬二, 松井美智子: 運動時における体温の動的様相第2報・環境温度条件を変化させた場合の動的様相 昭和52年度日本体育協会 スポーツ科学研究報告 No. IX.
 - 7) 伊藤静夫, 黒田善雄, 塚越克己, 雨宮輝也, 金子敬二, 白鳥金丸, 松井美智子: 運動時における体温の動的様相第3報・被検者の鍛練度との関係について, 昭和53年度日本体育協会 スポーツ科学研究報告 No. X
 - 8) 栗山熙, 伊東祐之, 鈴木光: 血管平滑筋の膜性質と収縮, 呼吸と循環, 25(11), 4-10, 1977.
 - 9) 黒田善雄, 伊藤静夫, 雨宮輝也, 北嶋久雄, 松井美智子: 運動時における体温の動的様相—運動開始時の深部体温の変化について—, 昭和51年度日本体育協会 スポーツ科学研究報告 No. IX.
 - 10) 尾崎正若: 中枢に作用性の抗高血薬について, 呼吸と循環, 27(10), 33-42, 1979.
 - 11) Reybrouck, T., A. Amery, and L. Billiet: Hemodynamic response to graded exercise after chronic beta-adrenergic blockade. *J. Appl. Physiol. : Respirant. Environ. Exercise Physiol.* 42(2): 133-138, 1977.
 - 12) Rowell, L. B., Competition between skin and muscle for blood flow during exercise. in: Problems with temperature regulation during exercise, edited by E. R. Nadel. New York, Academic Press, 1977.
 - 13) 関一郎, 佐野郁生, 今岡昭夫, 貴島範彦, 近藤邦彦, 宮城建雄, 田代博, 浜田偉文, 石原正, 安井多喜雄, 石田幸十郎, 岸本孝彦, 城幸雄, 寺内陽, 秋岡壽: 運動時の血行動態・運動代謝・心電図に及ぼす各種 β -blocker の影響, および paired matching study による運動時冠循環・心筋代謝に対する propranolol の作用について, 心臓, 11 (4), 452-461, 1979.

