

昭和56年度 日本体育協会スポーツ科学研究報告

No. X 心疾患患者，正常人，運動選手の運動に
対する交感神経 β -受容体遮断剤の影響

財団法人 日本体育協会

スポーツ科学委員会

昭和56年度 日本体育協会スポーツ科学研究報告

No. X 心疾患患者, 正常人, 運動選手の運動に 対する交感神経 β -受容体遮断剤の影響

報告者 財) 日本体育協会, スポーツ科学研究所

川原 貴¹⁾ 黒田 善雄 村山 正博¹⁾
塚越 克己 雨宮 輝也 伊藤 静夫
金子 敬二 松井 美智子 谷嶋 二三男²⁾

近年, 交感神経 β -受容体遮断剤 (β -ブロッカー) が高血圧, 虚血性心疾患等の循環器疾患の治療に広く用いられている。これら循環器疾患には運動療法が有用で, β -ブロッカーと運動療法を併用することもしばしばある。交感神経は運動に重要な役割りを果しており, β -ブロッカーの運動に対する影響を検討しておく必要がある。また, 運動生理学的には β -ブロッカーの運動に対する影響をみることは, 運動時の交感神経の役割りを明らかにすることにもなる。本研究では労作性狭心症患者, 一般人, 運動選手において, それぞれの運動に対する β -ブロッカーの影響を検討した。

I 労作性狭心症患者の運動に対する β -ブロッカーの影響

労作性狭心症の評価には運動負荷試験が広く用いられている。図 1, 2 は 50 歳男性, 労作性狭心症例の無投薬時 (コントロール), β -ブロッカー投与時のトレッドミル運動負荷試験の結果を示す。コントロールの負荷では, Bruce のプロトコールの stage III, 8 分で胸痛が生じ, 負荷を中止した。心拍数 136, 血圧 176/82 まで上昇し, 心電図では V_5 で 3 mm の ST 下降がみられた。 β -ブロッカーのひとつである propranolol 60mg/日の慢性投与後の運動負荷では stage III では狭心痛なく, stage IV, 12 分まで運動が可能であった。

終了時の心拍数 126, 血圧 150/74 と運動による増加が抑制され, 心電図では ST 下降の著しい改善がみられた。図 3, 4 は 68 歳男性。コントロールの負荷では, Bruce の stage III, 7 分で足の疲労により中止した。運動終了時の心拍数 132, 血圧 200/90 で, 心電図では V_5 で 1.5 mm の ST 下降がみられた。propranolol 30 mg/日投与後, 同様に 7 分まで負荷を行ったが, 心拍数 108, 血圧 180/74 と増加が抑制され, 心電図では 0.5 mm の ST 下降に止まった。

労作性狭心症では冠動脈狭窄が存在するため, 運動時の心筋酸素需要の増大に対して冠血流が十分に増加できず, 酸素の需要, 供給のバランスが崩れ, 心筋虚血がおこるとされている。 β -ブロッカーは, 運動時の心拍数, 血圧, 心筋収縮力の増大を抑え, 心筋酸素需要の増加を抑制することにより, 心筋虚血を改善し, 運動耐容量を増すと考えられる。このように労作性狭心症においては, β -ブロッカーで運動時の心臓に対する交感神経刺激を抑制することにより, 運動耐容量の増加がみられる。しかし, 運動時の交感神経系の緊張亢進は, 運動に対応するための合目的な生体の反応であり, これを抑制することはさらに運動強度が大となった場合どの様な影響があるであろうか。以下, 一般健康人, 運動選手の最大運動に対する β -ブロッカーの影響を検討した。

¹⁾ 東京大学第二内科 ²⁾ 横浜市立大学

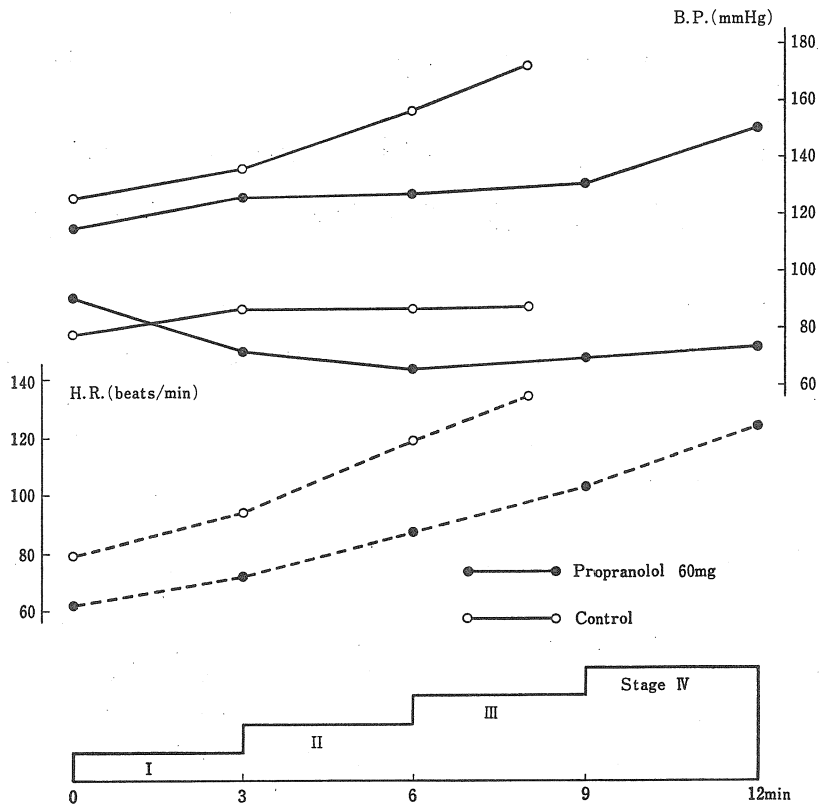


図1 50歳男性，狭心症例のコントロール propranolol 服用時運動負荷の心拍数，血圧の経過

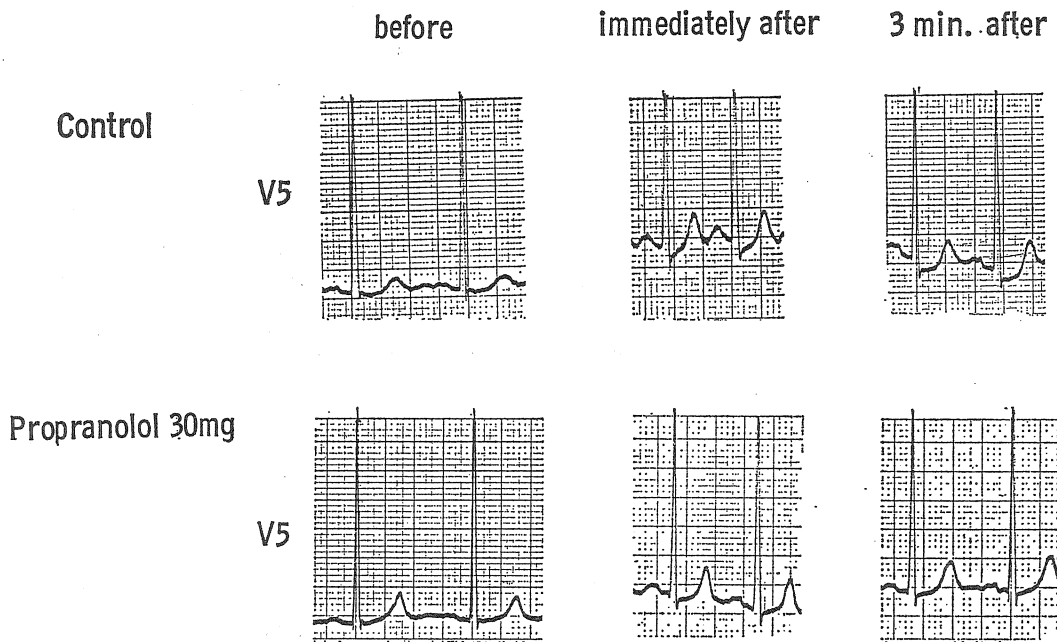


図2 50歳男性，運動負荷心電図

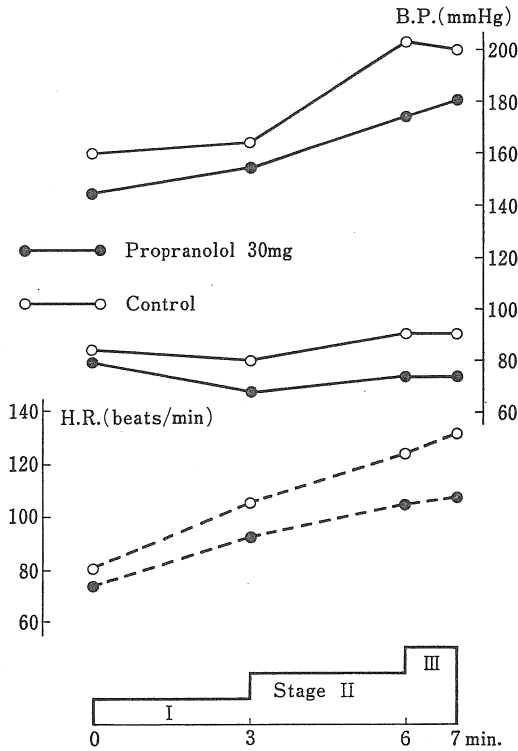


図3 68歳男性，狭心症例のコントロール，propranolol 服用時運動負荷の心拍数，血圧の経過

II 一般健康人の最大運動に対するβ-ブロッカーの影響

<対象>

普段特に身体トレーニングを行っていない健康男子5名を対象とした。年齢は22~27歳，平均23.6歳。

<方法>

propranolol 投与前後において最大運動負荷をい，運動持続時間，最高心拍数，最大酸素摂取量，血糖，血中乳酸，血中遊離脂肪酸，血中カテコールアミンを比較した。運動負荷はトレッドミルを用い，傾斜3°で一定とし，各人の能力に応じてスピードを設定し，一段階目は3分，その後は2分ごとにスピードを20m/分ずつ増加し，10分前後でオールアウトに到るようにした。コントロールの運動負荷を行った後，propranolol 60mg/日，3日間投与し，同様の負荷を行った。採血は運動前坐位20分の安静後，運動終了直後に肘静脈より行った。カテコールアミンは trihydroxy indor 蛍光法により，血糖，乳酸，遊離脂肪酸は酵素法により測定した。酸素摂取量は各段階の最後の1分間，最大近くでは連続的にダグラスバツ

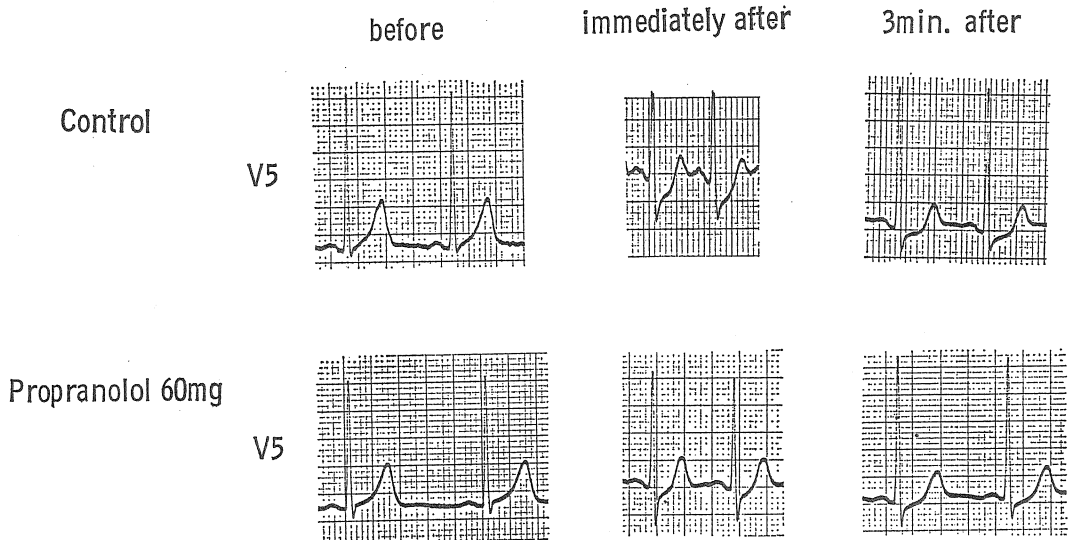


図4 68歳男性，運動負荷の心電図

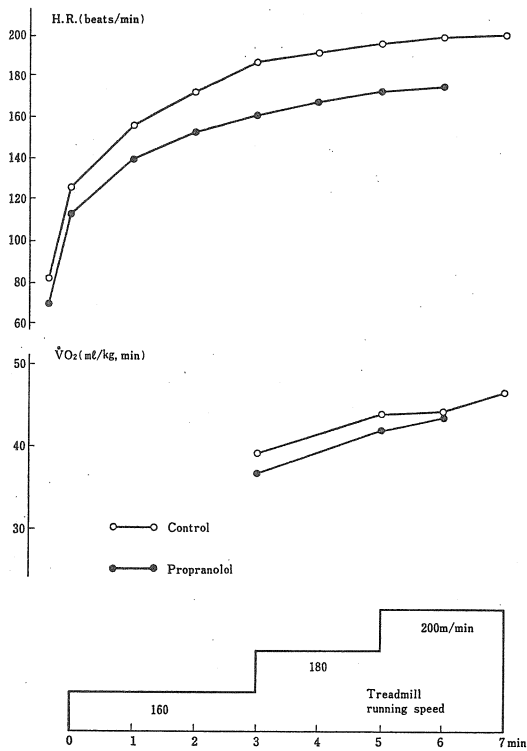


図5 Ya例のコントロール, propranolol服用時運動負荷の心拍数, 酸素摂取量の経過

クに呼気を採取し, ショランダーガス微量分析計で測定した。実験室は負荷中, 室温20℃, 湿度60%に保った。

<結果>

図5に1例の経過を示す。コントロールの負荷では7分でオールアウトに達し, 最高心拍数202, 最大酸素摂取量 46.22ml/kg/分であった。prop-

ranolol服用時には, 安静時より心拍数は低く, 運動中も増加が抑制されている。最高心拍数175, 最大酸素摂取量 42.68 ml/kg/分 といずれもコントロールに比し低値を示した。表1に5例の運動時間, 最高心拍数, 最大酸素摂取量の結果を示す。症例が少ないため統計的に有意差はないが, propranolol服用後はコントロールに比し, 全例で運動時間, 最高心拍数, 最大酸素摂取量は低い値を示した。I., Su.例では propranololによる最高心拍の抑制が小であったが, これは propranololに対する反応の個人差ともとれるが, propranolol服用から運動負荷までの時間がまちまちになってしまったことが主な原因と考えられる。

図6は血糖の結果を示すが, 安静時は1例を除き propranolol服用後が低値を示す。運動後では全例で propranolol服用時が低値を示した。図7は血中乳酸の測定結果を示す。安静時には propranolol服用前後で一定の傾向はないが, 運動後では全例で propranolol服用時の方が低値を示した。遊離脂肪酸は, 安静時, 運動後ともに propranolol服用時の方が低い値を示した(図8)。ノルアドレナリンは, 安静時は一定の傾向はなく, 運動後では1例で propranolol服用時のほうが高値を示したが, 他の4例では低値を示した。アドレナリンは一定の傾向は認めなかった(図9, 10)。以上をまとめると, 一般健康人の最大運動負荷では, propranololにより運動持続時間, 最高心拍数, 最大酸素摂取量はいずれも低下し, 最大運動時の血糖, 乳酸, 遊離脂肪酸はコントロールに比し低値を示した。

表1 一般健康人のコントロール, propranolol服用時の最大運動負荷の結果

被検者 年齢 (歳)	運動時間		最高心拍数		最大酸素摂取量		
	C 分 秒	Pr 分 秒	C 拍/分	Pr 拍/分	C ml/kg·min	Pr ml/kg·min	
I.	22	7' 00''	6' 50''	202	193	42, 96	40, 54
Ya.	27	7' 00''	6' 00''	202	175	46, 66	42, 68
Wa.	23	9' 00''	7' 00''	200	175	48, 49	45, 04
Su.	23	12' 00''	11' 49''	202	197	56, 32	50, 15
Sh.	23	11' 46''	10' 00''	205	188	51, 64	46, 97
平均		9' 21''	8' 08''	202, 2	185, 6	49, 21	45, 08
S D		2' 12''	2' 22''	1, 6	9, 1	4, 53	3, 34

C : コントロール, Pr : Propranolol 60 mg 投与

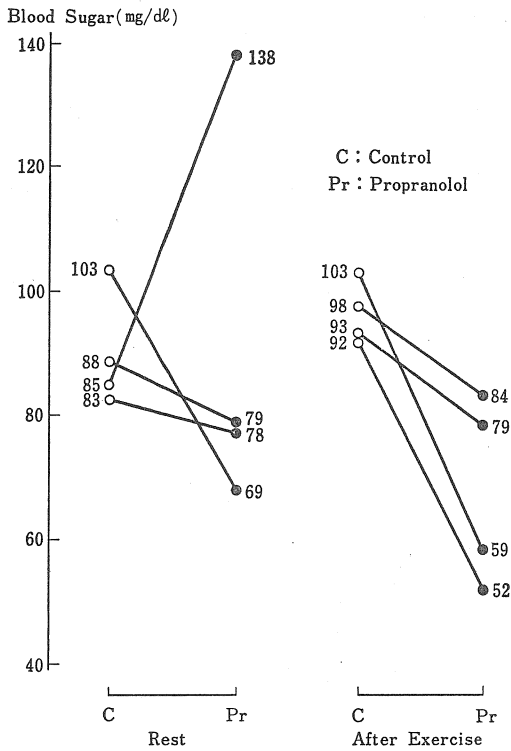


図6 血糖

Ⅲ. 運動選手の最大運動に対するβ-ブロッカーの影響

<対象> (表2)

運動選手7名(男5名, 女2名)を対象とした。年齢は17~39歳, 平均24.8歳, いずれも一流選手ではないが, 週6回本格的トレーニングを行っているものである。

<方法>

propranolol 服用前後で最大運動負荷を行い, 運動時間, 心拍数, 血圧, 酸素摂取量を比較した。一部では採血し, 血中乳酸, 血中ノルアドレナリン濃度を測定した。

まず採血用に肘静脈にエラストー針を留置し, 室温 20°C, 湿度 60% に保たれた実験室に入室, 坐位10分安静をとらせた後, 安静時の採血を行った。運動は自転車エルゴメーターを用い, 毎分60回転の速度で, 負荷は各人の運動能力に応じて設定し, 最初は4分ごと, 最大近くでは2分ごとに

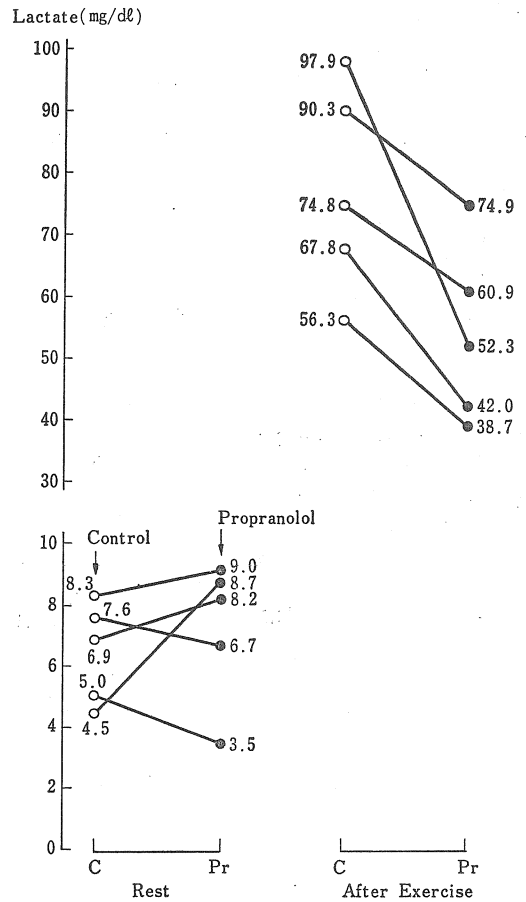


図7 血中乳酸

表2

被検者	性	年齢 歳	スポーツ種目
MT	男	17	陸上, 短距離
KM	女	19	ハンドボール
SS	男	20	アメリカンフットボール
RH	女	21	ハンドボール
TH	男	21	テニス
SK	男	37	陸上, 長距離
NT	男	39	陸上, 長距離

負荷を増し, 15分前後でオールアウトに到る様にした。心拍数は連続記録した心電図より求め, 血圧はカフ圧により聴診で測定した。酸素摂取量は各段階の最後の1分間, 最大近くでは連続的にダグラスバックに呼気を採取し, ショランダーガス微

FFA meq/ℓ

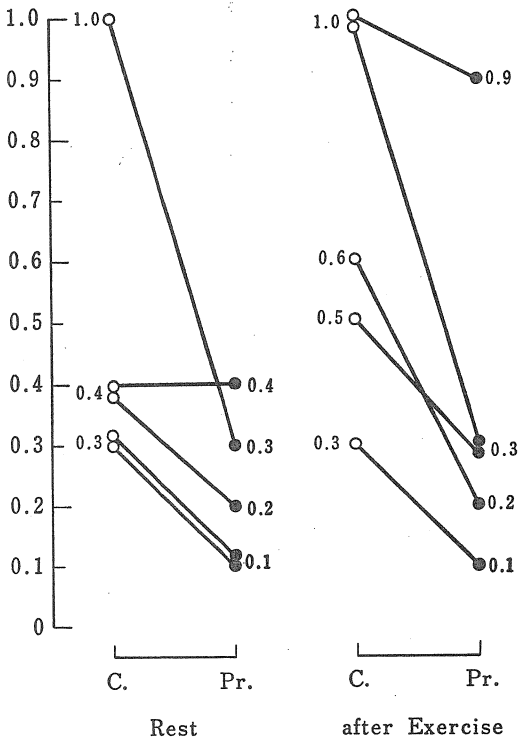


図8 血中遊離脂肪酸

量分析計で測定し求めた。採血は安静時、各段階の最後、運動終了時に留置してあるユラスター針より行った。ノルアドレナリンは trihydroxy-indol 螢光法により、乳酸は酵素法により測定した。次に propranolol 30mg 3日間、60mg 4日間内服させ、同様な最大運動負荷を行い、服用前と比較した。propranolol 服用後の運動負荷は服用後1時間目に行った。

1例(MT)では運動負荷はトレッドミルを用いた。

<結果>

図11は実例で、propranolol 服用前後の心拍数、血圧、酸素摂取量の経過を示す。本例は19才女性で、propranolol 服用時、コントロールの運動負荷はいずれも16分でオールアウトに達した。心拍数は安静時、運動中とも propranolol によって明らかに抑制されており、最大時には、コントロー

Adrenaline(ng/ml)

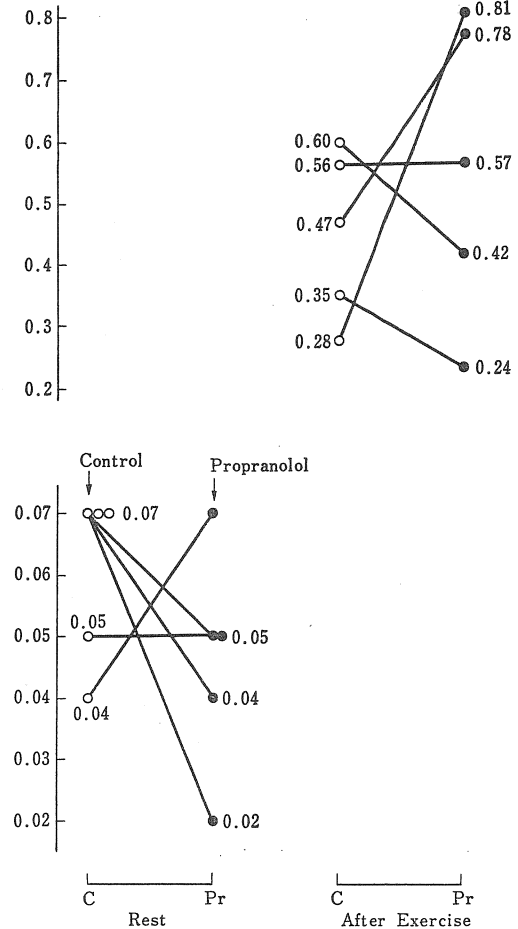


図9 血中ノルアドレナリン

ル 161propranolol 服用時126であった。血圧は収縮期、拡張時ともに propranolol 服用後が低い傾向にあり、最大運動ではコントロール 164/82, propranolol 服用後162/78であった。酸素摂取量は各段階において propranolol 服用前後で、ほぼ同じ値を示している。

表3に7名の結果を示す。オールアウトに達するまでの運動時間は、短縮したもの、不変、延長したものがあり、一定の傾向はみられなかった。心拍数は全例で propranolol 服用後、増加が抑制され、最大運動時にはコントロール174.9 propranolol 服用時 143.4 と平均で31拍の著明な抑制がみられ、統計的にも $P < 0.05$ で有意であった。血圧は各段階、最大運動時に、収縮期、拡張期とも

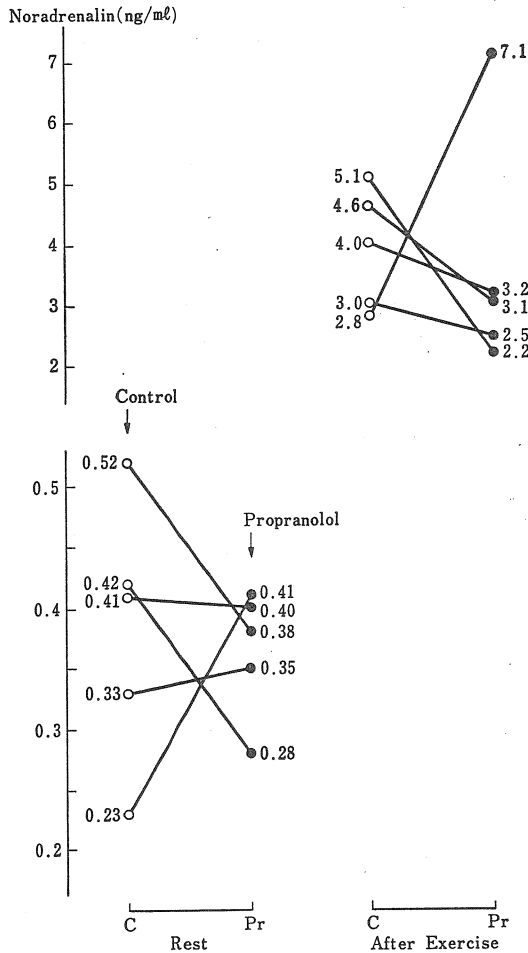


図10 血中アドレナリン

に低い傾向がみられたが、最大運動時に差のないものもあった。図12は6名の酸素摂取量の経過を示す。TH例を除き、酸素摂取量は各段階で、propranolol服用前後で同様の経過を示す。最大運動時にはpropranololにより増加するもの減少するものがあり、一定の傾向はなかった。最大酸素摂取量の平均値はpropranolol服用後が小さいがその差はわずかであった。血中乳酸を測定した5名の経過を図13に示す。安静時、運動の初期はpropranolol服用前後で、血中乳酸は同様な値を示すが、亜最大では全例propranolol服用時の方が低い値を示した。最大運動時には1例でpropranolol服用後が高値であったが、他の4例はいずれも低値であった。血中ノルアドレナリンは

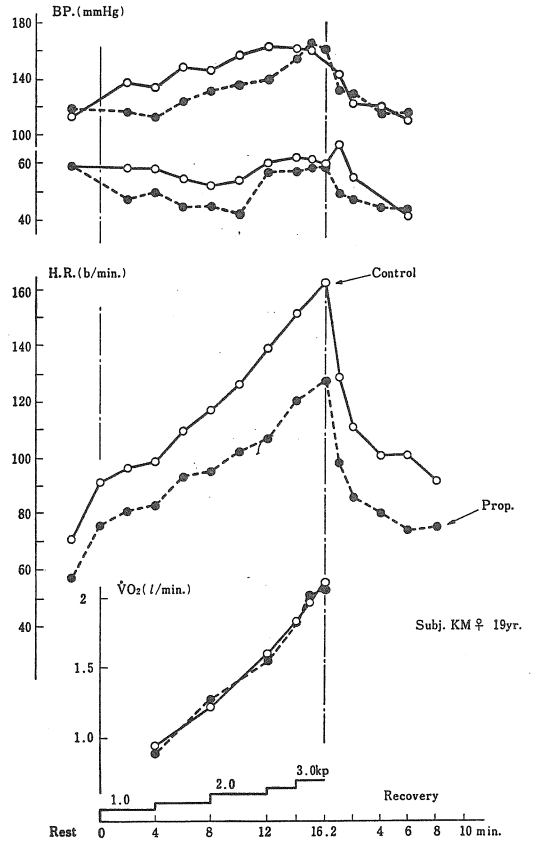


図11 KM例のコントロール, propranolol服用時運動負荷の心拍数, 血圧, 酸素摂取量の経過

propranolol服用後、亜最大では1例が低値、3例は同様の値を示し、最大では1例が低下値、3例が高値を示した。以上をまとめると運動選手の最大運動負荷ではpropranololにより心拍数の増加は著明に抑制されたが、最大酸素摂取量はほとんど低下はみられなかった。血圧、血中乳酸は低い傾向がみられた。

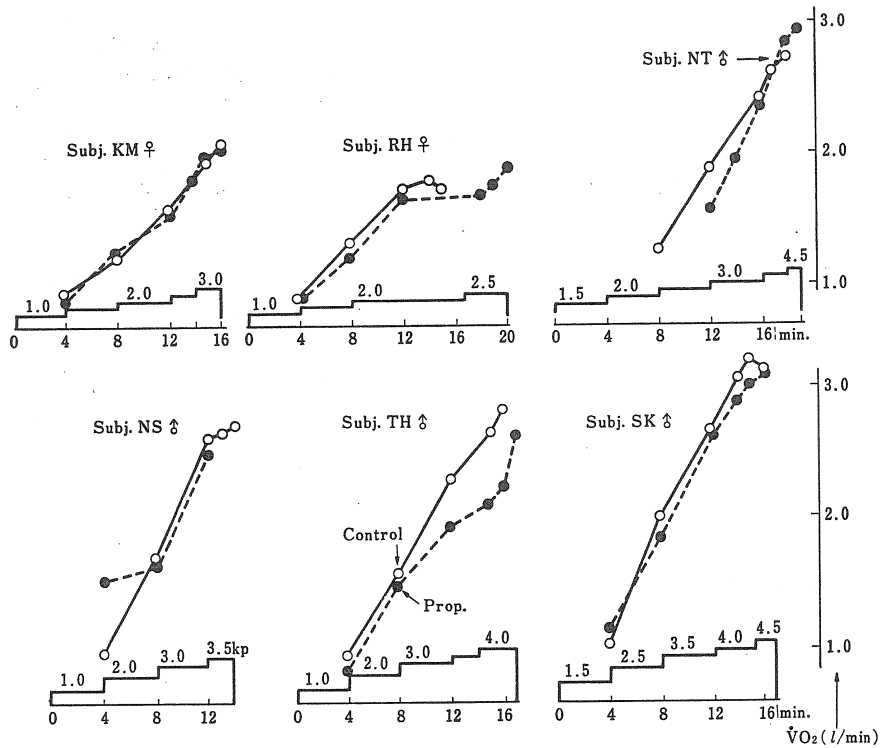


図12 酸素摂取量の経過

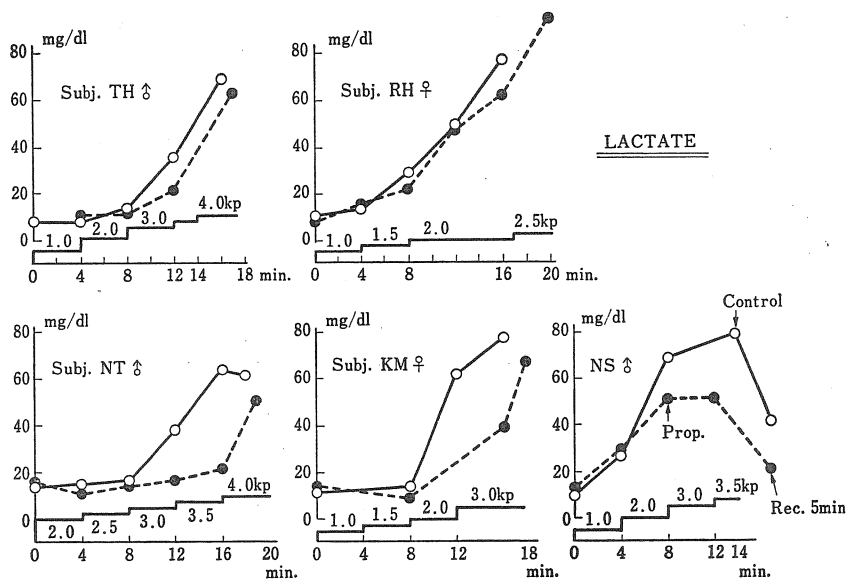


図13 血中乳酸

表3 運動選手のコントロール, propranolol 服用時, 最大運動負荷の結果

被検者	運動時間		最高心拍数		最大酸素摂取量	
	C 分 秒	Pr 分 秒	C 拍/分	Pr 拍/分	C ml/kg・min	Pr ml/kg・min
MT	9' 00''	8' 17''	203	185	51, 49	45, 21
KM	16 00	16 00	161	126	34, 89	34, 10
SS	14 00	12 00	182	130	44, 25	39, 20
RH	15 00	19 59	186	160	31, 06	33, 91
SK	16 00	16 00	158	125	53, 20	51, 56
NT	18 00	19 00	157	137	46, 22	49, 73
TH	16 00	17 25	177	141	42, 36	39, 48
平均	14 52	15 30	174, 9	143, 4	43, 35	41, 88
SD	2 38	3 49	15, 9	20, 3	7, 52	6, 58

被検者	最大血圧		最小血圧		血中乳酸		ノルアドレナリン	
	C mmHg	Pr mmHg	C mmHg	Pr mmHg	C mg/dl	Pr mg/dl	C rg/ml	Pr rg/ml
MT								
KM	164	162	82	78	77, 0	67, 5		
SS	212	164	94	84	78, 5	45, 9		
RH	188	164	98	84	77, 7	97, 6	2, 252	4, 589
SK	212	218	72	60			4, 553	5, 415
NT	214	182	102	102	64, 0	50, 7	648	502
TH	152	144	62	62	69, 3	64, 4	2, 492	2, 611
平均	190, 3	172, 3	85, 0	78, 3	73, 3	65, 2	2, 486	3, 279
SD	24, 7	23, 2	14, 4	14, 3	5, 7	18, 1	1, 388	1, 899

C : コントロール, Pr : Propranolol 投与

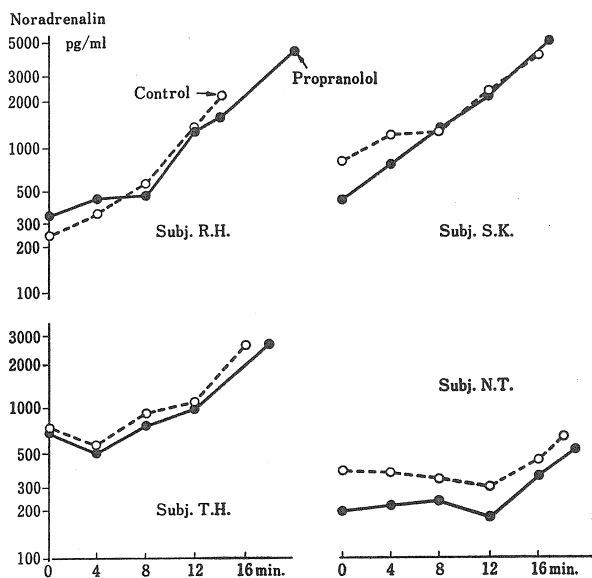


図14 血中ノルアドレナリン

IV. 考 按

β -ブロッカーの最大運動に対する影響についての報告は少ないが、正常人では最大運動時の心拍数、血圧、心拍出量は β -ブロッカー投与後は抑制され、動静脈酸素較差が増大するのは一致してみられる所見である¹⁾⁻³⁾。一回拍出量は不変あるいは増大するとされている。最大酸素摂取量に関しては低下するとするもの¹⁾、ほとんど変わらない²⁾⁻⁴⁾とするものがあり、必ずしも一致をみえない。本研究の一般健康人の最大運動負荷では運動時間、最大酸素摂取量は β -ブロッカーにより低下した。これは β -ブロッカーにより心拍数が抑制され、心拍出量が低下したためと考えられる。最大運動時の血中乳酸は β -ブロッカーにより低下したが同様の報告はいくつかみられる²⁾⁴⁾⁵⁾。Issekutzら⁶⁾は犬のトレッドミル走で、RIを用いて実験し、 β -ブロッカーは運動中の遊離脂肪酸の動員および筋でのグリコーゲンの分解で抑制するため、運動中のエネルギーは肝臓から放出されるグルコースに依存する割合が大となり、コントロールに比して、早期に低血糖に陥り、運動時間が著明に短縮し、血中乳酸の上昇も抑制されることを報告している。一般健康人の最大運動時の血糖、血中遊離脂肪酸はいずれも β -ブロッカー服用時には、コントロールに比し低値を示した。これは β -ブロッカーにより、グルコース、遊離脂肪酸の動員が抑制されたためと考えられる。

本研究での一般健康人と運動選手の最大運動は別々の機会に行ったので、負荷の方法、 β -ブロッカーの投与方法が異なり、比較するには問題が残るが、 β -ブロッカーに対する反応に差がみられた。すなわち、一般健康人では心拍数の抑制は少なかったが、全例で最大酸素摂取量は低下した。一方運動選手では著明に心拍数が抑制されたにもかかわらず、最大酸素摂取量はほとんど低下しなかった。一般健康人で心拍数の抑制が少なかったのは、 β -ブロッカー服用から運動負荷までの時間がまちまちであったこと、服用期間が短かく、血中濃度が十分に上昇していなかったのが主な原因と考えられ、運動選手との本質的な反応の差ではな

いと思われる。実際、一般健康人では運動直前の propranolol 血中濃度を測定したが、いずれも 10ng/ml 前後で、十分な血中濃度に達していなかった。血中濃度のもっと上昇した時期に運動負荷を行えば、心拍数はさらに抑制され、最大酸素摂取量の低下が著しくなることが予想される。運動選手では propranolol の血中濃度は測定していないが、すべて服用後1時間目に運動負荷を行い、心拍数も著明に抑制されたので、血中濃度は十分上昇していたものと考えられる。運動選手では一般健康人に比し、 β -ブロッカーによる最大酸素摂取量の低下が少ないこと理由は、本研究では明らかではないが、運動選手では心拍数の低下を一回拍出量の増大によりかなり代償し、心拍出量を保っているのかも知れない。

血中のカテコールアミンについては、 β -ブロッカーにより、運動中の上昇が大となるという報告⁷⁾⁸⁾もあるが、本研究では症例が少く、何ともいえない。

V. まとめ

一般人の最大運動負荷では β -ブロッカーにより最高心拍数、最大酸素摂取量は低下したが、運動選手では著明な心拍数の抑制にもかかわらず最大酸素摂取量の低下はほとんどなかった。労作性狭心症の患者では、最大運動まで行くことはまずなく、 β -ブロッカーの心臓に対する抑制作用は運動耐容量を増加するが、運動が長時間になった場合は β -ブロッカーの糖、脂質代謝への影響から考えて低血糖に注意する必要がある。

文 献

- 1) Epstein, S. E., et al. : J. Clin. Invest. 44 : 1745, 1965.
- 2) Ekblom, B., et al. : J. Clin. Lab. Invest. 30 : 35, 1972.
- 3) Conway, J., et al. Cardiovasc. Research 5 : 577, 1971.
- 4) Conradson, T. B., et al. Euro. J. Clin. Invest. (abstract) 10 : 370, 1979.
- 5) Rusko, H., et al. J. Sports Med. 20 : 139, 1980.
- 6) Issekutz, B. J., J. Appl. Physiol. 44 : 869, 1978.
- 7) Galbo, H., et al. J. Appl. Physiol. 40 : 855, 1976.
- 8) Irving, M. H., Lancet 248 : 531, 1974.

