

心筋梗塞患者における運動療法の効果：糖尿病の合併の有無による差異

Different Effects of Exercise Training in Patients With Myocardial Infarction With or Without Diabetes Mellitus

鈴木 健吾	Kengo SUZUKI, MD
大宮 一人	Kazuto OMIYA, MD
宇野 正人	Masato UNO, MD
東 伸行	Nobuyuki AZUMA, MD
田村 政近	Masachika TAMURA, MD
伊藤 香絵	Kae ITOH, MD
井上 康二	Kohji INOUE, MD
明石 嘉浩	Yoshihiro AKASHI, MD
関 敦	Atsushi SEKI, MD
鮫島 久紀	Hisanori SAMEJIMA, MD
鈴木 規之	Noriyuki SUZUKI, MD
長田 尚彦	Naohiko OSADA, MD
三宅 良彦	Fumihiko MIYAKE, MD,
井澤 和大 ^{*1}	FJCC
山田 純生 ^{*2}	Kazuhiro IZAWA, PT ^{*1}
伊東 春樹 ^{*3}	Sumio YAMADA, PT ^{*2}

Abstract

Objectives. This study investigated whether myocardial infarction patients with diabetes mellitus had lower heart rate reserve to exercise by measuring the increment in heart rate (HR) divided by the increment of norepinephrine (NE) concentration from rest to peak exercise (HR/log NE). The difference in exercise training effects was also investigated.

Methods. The 148 patients after myocardial infarction were divided into two groups, the DM group (n = 34) and the non-DM group (n = 114). Cardiopulmonary exercise testing was performed in each subject at 1 and 3 months after the onset. Blood samples were taken at rest and immediately after peak exercise, rest brain natriuretic peptide, rest and peak norepinephrine were analyzed. Exercise training was performed from 1 to 3 months after the onset.

Results. Resting heart rates were significantly higher in the DM group than in the non-DM group both at 1 and 3 months although peak heart rates were not significantly different. Peak oxygen uptake were lower in the DM group both at 1 and 3 months after onset of myocardial infarction compared to the non-DM group. End-tidal carbon dioxide pressure was lower and the rate of increase of minute ventilation to carbon dioxide output was higher in the DM group. Plasma brain natriuretic peptide was higher in the DM group. HR/log NE was 19.4 ± 4.0 in the DM group and 22.2 ± 5.6 in the non-DM group (p < 0.01), and

聖マリアンナ医科大学 循環器内科: 〒216-8511 川崎市宮前区菅生2-16-1; ^{*1}聖マリアンナ医科大学病院 リハビリテーション部, 川崎; ^{*2}名古屋大学医学部 保健学科, 名古屋; ^{*3}心臓血管研究所 循環器科, 東京

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki; ^{*1}Department of Rehabilitation Medicine, St. Marianna University Hospital, Kawasaki; ^{*2}Nagoya University, School of Health Sciences, Nagoya; ^{*3}Division of Cardiology, The Cardiovascular Institute, Tokyo

Address for correspondence: SUZUKI K, MD, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, St. Marianna University School of Medicine, Sugao 2-16-1, Miyamae-ku, Kawasaki 216-8511

Manuscript received June 12, 2002; revised January 6 and 30, 2003; accepted January 30, 2003

PT = physical therapist

increased in only the non-DM group. HR/log NE was more closely correlated with peak oxygen uptake in the DM group than in the non-DM group.

Conclusions. Impaired response to exercise training may be caused, in part, by impaired heart rate reserve to exercise in patients with diabetes mellitus.

J Cardiol 2003 Apr; 41(4): 159-168

Key Words

■Myocardial infarction, treatment

■Diabetes mellitus

■Rehabilitation

■Autonomic nervous system

■Exercise tests

はじめに

糖尿病は、虚血性心疾患をはじめとした動脈硬化性疾患のリスクファクターとして重要であるだけでなく、代謝異常から冠動脈硬化と独立した心機能障害の原因となることが知られている¹⁾。我々はこれまでに糖尿病合併心筋梗塞患者は非合併患者と比べて、左室駆出率や梗塞心筋量が同等であっても運動耐容能が低いこと²⁾、また安静時心機能が同等であっても運動に対する心拍数の増加程度や心拍出予備能が低いこと³⁾を報告してきた。さらに、運動に対する心拍反応については、心筋梗塞患者において、交感神経刺激に対する心拍反応の低下がアンジオテンシン変換酵素阻害薬投与によって早期に改善することを報告した⁴⁾。しかし、糖尿病合併心筋梗塞患者において、運動時心拍反応および呼気ガス分析指標に対する運動療法効果は十分に検討されていない。したがって本研究は、糖尿病合併心筋梗塞患者の運動時心拍反応についてまず検討し、さらに運動耐容能および運動療法効果との関連について検討した。

対象と方法

1. 対象

1994年2月 - 1998年4月に聖マリアンナ医科大学病院ハートセンターに入院した急性心筋梗塞患者のうち、発症後4週間の急性期監視型リハビリテーションプログラム終了後、および発症3ヵ月後の心肺運動負荷試験施行時に採血施行の同意が得られた148例を対象とした。対象を、空腹時血糖および75g糖負荷試験の結果から糖尿病合併の糖尿病群34例(男性31例、女性3例、平均年齢 59.4 ± 8.5 歳)と、糖尿病を有さない非糖尿病群114例(男性101例、女性13例、平均年齢 57.7 ± 10.3 歳)の2群に分けて検討した。心房細動例、心室不整脈の頻発症例、運動中に明らかな虚血性

心電図変化が出現する例、遮断薬内服例は除外した。

本研究は、本学倫理委員会の承認を受けており(第239号)、全対象に本研究の目的を説明し、研究への参加の前に文書による同意を得た。

2. 心肺運動負荷試験

心筋梗塞発症後1および3ヵ月後にトレッドミル(フクダ電子製MAT-2500)を使用し、症候限界性心肺運動負荷試験を施行した。試験中は運動負荷試験監視装置(フクダ電子製ML-5000)によって、心拍数、ST-T変化および不整脈を連続的に監視し、12誘導心電図を1分ごとに記録した。血圧測定は自動血圧計(コーリン製STBP-780)を用いて1分ごとに記録した。運動負荷試験は3分間の安静後、3分間のウォーミングアップ(速度1.0mil/hr、角度0%)を行った後、1分間に約1METずつ漸増する、当院独自のプロトコルによるramp負荷法により施行した。

運動負荷試験中には、ミナト医科学製AE-280を用いてbreath by breath法で連続的に呼気ガス分析を施行し、嫌気性代謝閾値を測定した。なお、嫌気性代謝閾値はV-slope法⁵⁾により決定し、負荷終了は米国スポーツ医学会の運動負荷試験中止基準⁶⁾を満たす徴候の出現、あるいは負荷の増加にもかかわらず酸素摂取量が増加しない、いわゆるleveling offの状態の出現とした。その他の検討項目として、二酸化炭素排出量に対する換気量の傾き(\dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope)および運動時心拍出予備能の指標⁷⁾とされる、呼吸性代償開始点における呼気終末二酸化炭素分圧(end-tidal carbon dioxide pressure: PETCO₂)を測定した。

運動負荷試験の結果より、安静時と最大運動時の心拍数(heart rate: HR)から、運動による上昇値をHRと表記した。

Table 1 Patient characteristics

	DM group (n = 34)	Non-DM group (n = 114)	p value
Age(yr)	59.4 ± 8.5	57.7 ± 10.3	NS
Men/women	31/3	101/13	NS
Maximum CK-MB(IU/l)	260.6 ± 178.4	276.8 ± 212.4	NS
LVEF(%)	47.6 ± 10.4	50.3 ± 9.1	NS
Medication			
Nitrates	28(82)	77(68)	NS
Calcium antagonists	9(26)	32(28)	NS
ACE inhibitors	24(71)	50(44)	< 0.01

Continuous values are mean ± SD.() %.

DM = diabetes mellitus; CK-MB = creatine kinase myocardial band; LVEF = left ventricular ejection fraction; ACE = angiotensin converting enzyme.

3. 血漿脳性Na利尿ペプチドおよびノルエピネフリン測定

負荷試験開始前に末梢肘静脈にカテーテルを留置し、30分間の臥位安静後および運動負荷試験終了直後に採血した。採取した検体はただちに氷冷し、4℃の冷却遠心(3,000回転, 10分)により血漿分離したのち、-70℃で冷凍保存し、1週間以内に測定した。血漿脳性Na利尿ペプチドは、2抗体法を用いた免疫放射定量測定法により測定し、ノルエピネフリン(nor-epinephrine: NE)濃度は、前処置として血漿蛋白を除去したのち、高速液体クロマトグラフィーにより分離し、高感度蛍光光度計で測定した。

ノルエピネフリンは、心拍数と同様に上昇値をNEとして算出し、ノルエピネフリンの変化に対する心拍数の変化を交感神経刺激心拍反応の指標として、HR/log NEを算出した。なお、ノルエピネフリンの漸増運動に対する変化は、指数関数的に増加するため⁸⁾、対数表示とした。

4. 左室駆出率測定

心筋梗塞発症1ヵ月後の退院前心臓カテーテル検査において、右前斜位30°と左前斜位60°における左室造影を行い、面積・長さ法を用いて左室駆出率を測定した。

5. 運動療法

運動療法は全例通院による監視型とし、発症1ヵ月後の呼気ガス分析で求めた嫌気性代謝閾値のレベルで

週2-3回、1回約30分のトレッドミル歩行による運動を8週間行った。さらに、ストレッチングや、1-3kgの荷重を足関節に装着して膝関節を伸展する低強度の下肢筋力トレーニングを併用した。観察期間中に運動療法からの脱落例はなかった。

6. 統計解析

測定値は平均±標準偏差で表示し、糖尿病群、非糖尿病群間での平均値の比較は対応のないt検定を、患者背景の検定は²検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景 (Table 1)

糖尿病、非糖尿病両群間の比較で、年齢、男女比に有意差はなかった。梗塞心筋量の指標となる急性期のクレアチンキナーゼMB最高値も同等であった。同様に左室駆出率においても両群間に有意差は認められなかった。

内服薬の内容はTable 1に示すように、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が糖尿病群で有意に多かったが、それ以外は両群間に有意差は認められなかった。糖尿病群の治療は、スルホニル尿素薬20例(58.8%)、スルホニル尿素薬+グルコシダーゼ阻害薬6例(17.6%)、インスリン投与1例(2.9%)、食事および運動療法のみ7例(20.6%)であった。

Table 2 Changes in heart rate and norepinephrine from rest to end of exercise

	DM group	Non-DM group	<i>p</i> value
HR(beats/min)			
1 month			
Rest	79.9 ± 10.8	72.6 ± 10.9	< 0.001
Peak	139.0 ± 12.9	142.7 ± 18.5	NS
HR	59.1 ± 13.2	69.5 ± 17.1	< 0.01
3 months			
Rest	78.5 ± 11.1	71.4 ± 12.2	< 0.01
Peak	144.9 ± 14.6	147.1 ± 19.9	NS
HR	66.4 ± 13.4	75.7 ± 18.1	< 0.05
NE(pg/ml)			
1 month			
Rest	266.9 ± 162.4	261.3 ± 149.6	NS
Peak	1,781.9 ± 899.8	1,885.1 ± 967.2	NS
NE	1,515.0 ± 812.7	1,623.9 ± 896.6	NS
3 months			
Rest	277.4 ± 94.9	250.2 ± 134.3	NS
Peak	2,234.3 ± 1,251.8	2,092.5 ± 1,126.9	NS
NE	1,956.9 ± 1,198.2	1,842.3 ± 1,093.5	NS

Values are mean ± SD.

HR = heart rate ; = value of peak - rest ; NE = norepinephrine. Other abbreviation as in Table 1.

Table 3 Cardiopulmonary exercise testing results

	DM group	Non-DM group	<i>p</i> value
1 month			
Anerobic threshold(ml/min/kg)	15.0 ± 2.8	16.0 ± 2.3	< 0.05
Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)	22.8 ± 4.6	24.8 ± 4.3	< 0.05
PETCO ₂ at RC point(%)	5.6 ± 0.5	6.3 ± 0.6	< 0.001
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	32.3 ± 5.3	29.4 ± 5.0	< 0.01
3 months			
Anerobic threshold(ml/min/kg)	16.5 ± 3.1	17.5 ± 2.7	NS
Peak $\dot{V}O_2$ (ml/min/kg)	24.6 ± 5.9	26.3 ± 5.8	NS
PETCO ₂ at RC point(%)	5.6 ± 0.5	6.1 ± 0.6	NS
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope	32.2 ± 3.8	29.6 ± 4.7	< 0.01

Values are mean ± SD.

$\dot{V}O_2$ = oxygen uptake ; PETCO₂ = end-tidal carbon dioxide pressure ; RC = respiratory compensation ; $\dot{V}E$ = minute ventilation ; $\dot{V}CO_2$ = carbon dioxide output. Other abbreviation as in Table 1.

2. 心拍数およびノルエピネフリンの経時変化 (Table 2)

安静時心拍数は1および3カ月のいずれも糖尿病群で有意に高値であり(それぞれ $p < 0.001$, $p < 0.01$) , 最大心拍数は1, 3カ月とも両群で同等であった . HRは1および3カ月において糖尿病群で有意に低

値であった(それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.05$) .

血漿ノルエピネフリン濃度は, 両群において1, 3カ月ともに安静時, 最大値とも同等であり, NEにも有意な差はなかった .

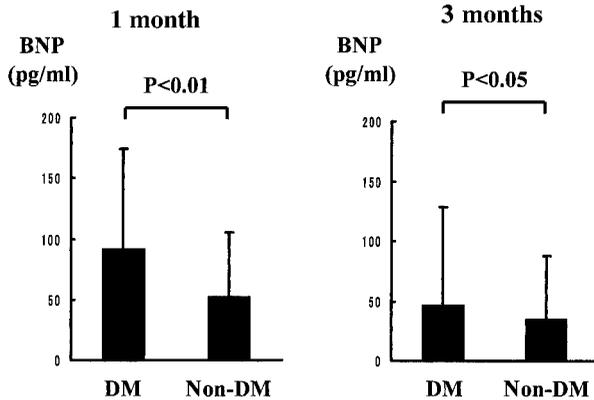


Fig. 1 Comparison of brain natriuretic peptide between the DM and non-DM groups
Brain natriuretic peptides at 1 and 3 months after the onset of myocardial infarction were significantly higher in the DM group than in the non-DM group.
BNP = brain natriuretic peptide. Other abbreviation as in Table 1.

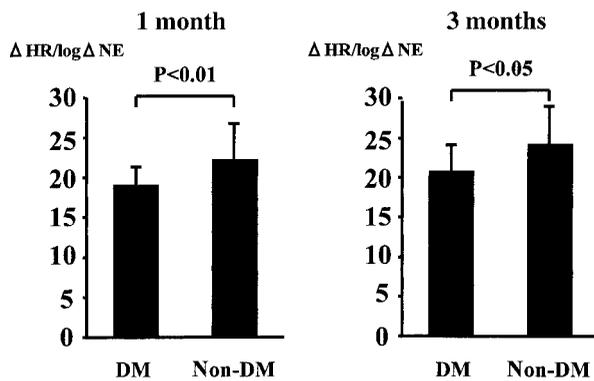


Fig. 2 Comparison of HR/log NE in the DM and non-DM groups
HR/log NE at 1 and 3 months were significantly lower in the DM group than in the non-DM group.
Abbreviations as in Tables 1, 2.

3. 呼気ガス分析指標の経時変化 (Table 3)

嫌気性代謝閾値は、1ヵ月目では糖尿病群において低値 ($p < 0.05$)、3ヵ月目には低値傾向を示した。最高酸素摂取量は1ヵ月時点で糖尿病群 22.8 ± 4.6 ml/min/kg、非糖尿病群 24.8 ± 4.3 ml/min/kgと糖尿病群で有意に低値 ($p < 0.05$)であったが、3ヵ月後にはそれぞれ 24.6 ± 5.9 、 26.3 ± 5.8 ml/min/kgと両群で同等となった。また、 $PETCO_2$ は1ヵ月では糖尿病群で有意に低値 ($p < 0.001$)、3ヵ月では低値傾向であった。 \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slopeは1および3ヵ月目では有意には変化せず、糖尿病群で持続的に高値であった。

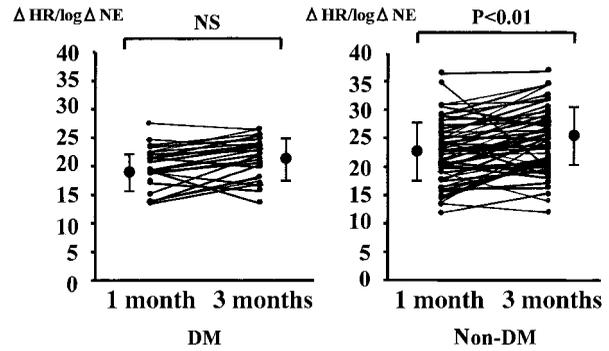


Fig. 3 Changes in the HR/log NE in the DM and non-DM groups
HR/log NE significantly increased in the non-DM group but not in the DM group.
Abbreviations as in Tables 1, 2.

4. 1および3ヵ月目の血漿脳性Na利尿ペプチド値の比較 (Fig. 1)

血漿脳性Na利尿ペプチド値は、1ヵ月時点では糖尿病群 92.9 ± 81.9 pg/ml、非糖尿病群 52.3 ± 53.0 pg/mlと糖尿病群で有意に高値であった。3ヵ月目にも糖尿病群で有意に高かった。

5. HR/log NEの比較および経時変化 (Figs. 2, 3)

1ヵ月目の糖尿病群の HR/log NEは 19.4 ± 4.0 、非糖尿病群は 22.2 ± 5.6 で、有意に糖尿病群において低値を示した ($p < 0.01$)。同様に3ヵ月目の糖尿病群は 21.0 ± 3.4 、非糖尿病群は 23.8 ± 6.1 と糖尿病群において有意に低値を示した ($p < 0.05$)。また、糖尿病群においては、1および3ヵ月目において有意な変化は認められなかったが、これに対して非糖尿病群では有意な増加が認められた ($p < 0.01$)。

6. HR/log NEと最高酸素摂取量との関係 (Fig. 4)

HR/log NEと最高酸素摂取量の間には、糖尿病群は1ヵ月で $r = 0.71$ 、3ヵ月で 0.70 (いずれも $p < 0.0001$)、非糖尿病群は1ヵ月で $r = 0.50$ 、3ヵ月で 0.53 (いずれも $p < 0.0001$)といずれも正の相関が認められた。

考 察

本研究の結果、糖尿病群では1、3ヵ月ともに心拍予備能が低下し、運動耐容能をはじめとした呼気ガス分析指標は非糖尿病群に比べて不良であった。さらに

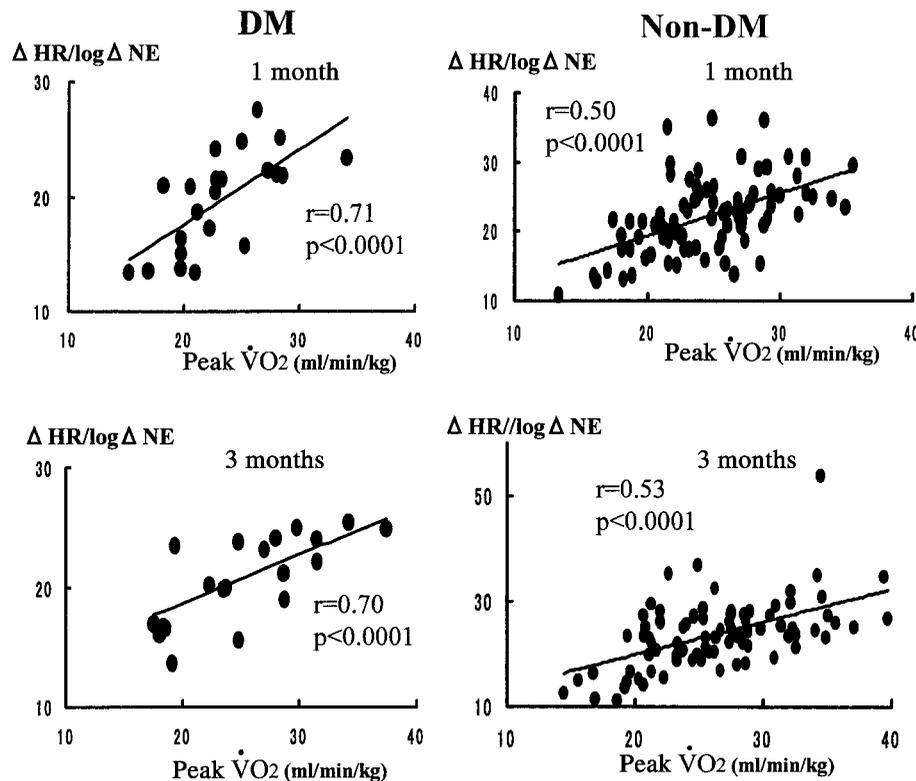


Fig. 4 Correlation between HR/log NE and peak oxygen uptake in the DM (left column) and non-DM (right column) groups at 1 month (upper row) and 3 months (lower row)

Peak oxygen uptake in each group was positively correlated with HR/log NE.

Abbreviations as in Tables 1 - 3.

3ヵ月間の運動療法施行後にもこれらの改善が認められなかった。以下にその機序につき考察する。

1. 糖尿病患者におけるノルエピネフリンに対する心拍予備能の低下

今回用いた指標である HR/log NE は、ノルエピネフリンの分泌により示される交感神経刺激に対する心拍数の増加反応を示すものである。運動時のノルエピネフリン分泌増加に対する心拍数の増加は、正常心に比べて拡張型心筋症患者において低下していること⁹⁾、および心不全の重症度が増すほどに低下すること^{10,11)}が報告されている。また、慢性心不全患者においては、運動中の心拍数の増加が鈍化している、いわゆる chronotropic incompetence という現象^{11,12)}が知られており、心不全の重症度とともに鈍化が増強する。

HR/log NE は chronotropic incompetence そのものの指標ではないが、いずれも心臓自律神経障害との関連が強いことから、なんらかの関連性を示すと考えられ

る。

本研究では、糖尿病群で安静時の心拍数が有意に高く、最大心拍数が同等であるため HR は糖尿病群で有意に小さく、これは我々の以前の報告³⁾と同様の結果であった。両群の安静時および最大運動時ノルエピネフリンには差がなく、左室収縮機能が同等であることを考慮すると、安静時心拍数高値は副交感神経障害有意の自律神経障害が糖尿病合併群で大きいことが原因であると推察された。

安静時のノルエピネフリンおよび NE が両群で同等であるため、糖尿病合併群では結果的に運動中の交感神経刺激に対する心拍数増加が鈍っている結果となったが、このように安静時心拍数に差があった場合に HR/log NE を交感神経刺激に対する心拍反応の指標として比較できるかについては問題もあると思われる。しかし、本研究における糖尿病、非糖尿病群における HR/log NE の運動療法後の変化に差があること、および HR/log NE と最高酸素摂取量が有意

に正相関したことから、交感神経刺激に対する心拍反応の障害の程度を表す指標として応用可能であると思われる。

2. 糖尿病群における運動耐容能低下の機序

糖尿病患者が、非糖尿病患者に比べて運動耐容能が低くなることについては、以前にも報告されており^{12,13)}、いくつかの機序が推察される。そのうちのひとつとしては、交感、副交感を含めた自律神経系の異常との関連が考えられている。Royら¹⁴⁾は、心筋梗塞を合併しない糖尿病患者と正常者間で検討を行い、糖尿病群で運動に対する心拍出量の増加不良を認め、これが心電図のR-R間隔の変化度と正相関したことから、この心拍出量の反応不良は心臓副交感神経活性の障害のためであると結論した。今回我々が用いた指標である HR/log NEは自律神経の影響を強く受ける指標であり、洞結節の交感神経に対する反応性を間接的に反映するとされる¹¹⁾。心筋梗塞発症後には、自律神経系、とくに副交感神経の障害が出現し、その障害は運動療法により改善することが明らかになっている¹⁵⁾。また、糖尿病性自律神経障害に副交感神経障害の合併した症例ほど最大運動に対する血圧、心拍数、ノルエピネフリンの増加反応が鈍いという報告¹⁶⁾もあり、本研究の糖尿病合併群の自律神経異常がより強く、心拍出量の増加不良を介して運動耐容能が低下したと考えられた。糖尿病群で HR/log NEと最高酸素摂取量との相関が非糖尿病群より良好であったことから、自律神経機能を介した心拍応答が運動耐容能に強く影響すると考えられた。

もう一つの運動耐容能低下機序としては、呼気ガス分析において推定される心拍出予備能が糖尿病群で低いことから、左室ポンプ機能低下の関与が考えられる。本研究の症例はすべて心筋梗塞患者であり、左室駆出率は平均45 - 50%で中等度から軽度の低下を示していたが、左室駆出率の値自体に両群で差がなく、収縮能は同等と考えられた。しかし、糖尿病患者は左室収縮機能低下がなくても、左室拡張能の低下により酸素輸送能が低下し、結果的に運動耐容能が低下するとの報告¹⁷⁾や、本研究でPETCO₂が糖尿病群で低値であったことから、本研究の糖尿病群には左室拡張能低下が存在する可能性が考えられた。近年、心不全患者の心機能や心負荷の程度をよく表すために臨床でも頻用され

ている脳性Na利尿ペプチドは、通常は左室拡張末期圧や肺動脈楔入圧を反映して濃度が上昇するが、そのほかに左室拡張能をも反映し、拡張不全のみの心不全においても分泌が亢進することが知られている^{18,19)}。糖尿病群で脳性Na利尿ペプチドが有意に高値であったことも、左室拡張能の低下を反映している可能性が示唆された。最大運動時の心拍数が同等であり、最高酸素摂取量が低いことから、酸素脈、すなわち最大運動時の1回拍出量が糖尿病群で低いことが推察された。

さらに、Gallettaら²⁰⁾の糖尿病における自律神経障害が拡張能障害の指標となるのか否かの検討では、自律神経障害を合併した、あるいは合併しない糖尿病群と健常人の3群においてドップラー心エコー図検査を施行し、収縮能はすべての群で正常であったにもかかわらず、拡張能の指標が自律神経異常群のみで低下していた。この結果から、自律神経機能異常は左室拡張能障害および運動耐容能の低下を推定するマーカーとして有用であるとしており、自律神経障害と左室拡張能には強い関連があることが示された。しかし、今回の検討では実際に左室拡張能の指標についての測定は行っておらず、今後検討すべきであると思われる。

3. 糖尿病合併心筋梗塞患者における運動療法の効果

糖尿病合併心筋梗塞例は非合併例に比べて心事故や心不全などの合併率が多いことが知られており²¹⁾、また冠動脈バイパス手術後に非糖尿病患者に比べて心機能の改善が不良であり²²⁾、長期予後の不良因子となる²³⁾ことなどが報告されているが、運動療法の効果が糖尿病合併、非合併例で異なるかについての検討は少ない。

インスリン治療中の糖尿病患者22例を心臓自律神経障害の程度により3群に分け、それぞれに12週間の持続的トレーニングを行い、心拍変動に対する効果を検討した報告²⁴⁾では、運動療法後の心拍変動は、心臓自律神経障害がない、または軽度の症例では全パワー、低周波数成分、高周波数成分ともに有意に改善したが、心臓自律神経障害の高度な例では運動療法後にもこれらの改善が認められなかった。このように、高度の自律神経障害の存在が運動療法に反応しにくいことの機序の一つと考えられている。今回の症例では、

後ろ向き研究のため、糖尿病の罹患年数や合併症の有無については詳細な検討を行いえず、コントロール状態による層別化はできなかった。血糖コントロールを強力に行った場合、心拍変動の異常のみられる頻度が通常の治療のみを行った群に比べて低かったという前向きの大規模研究の報告²⁵⁾もあるため、血糖コントロール状況と運動療法改善の程度との関連についても検討を要する。

糖尿病の合併が、心筋梗塞患者の運動療法の効果発現に対して直接の障害となるかについては明らかな確証はないが、前述の自律神経障害および拡張能の低下を介して、運動療法による心拍出量の増加が妨げられ、運動耐容能の改善が少なくなった可能性がある。低左心機能を有する心不全患者に対して運動療法を行い、chronotropic incompetenceが改善したとする研究¹²⁾が報告されているが、本研究の糖尿病群では運動療法後にも安静時の心拍数高値が改善せず、結果として運動中の心拍予備能も低いままであった。つまり、糖尿病合併群では8週間の運動療法期間で副交感神経障害の改善が非糖尿病群に比べて十分に得られなかったことが予想される。糖尿病患者の血糖コントロールに対して運動療法が有効であるのはいままでの間でもないが、心臓自律神経障害の強い症例では、運動療法の効果発現が減弱する可能性がある。さらに糖尿病合併、非合併症例で一律の運動強度、運動期間による運動療法を行うことがよいのかについては検討もされておらず、不明である。今後の課題として、無作為抽出による群分けで運動療法の効果を検討し、糖尿病合併群に即した運動療法プログラム導入の是非が検討されることが望まし

い。

4. 本研究の限界と今後の課題

運動によるカテコラミンの反応と生命予後との関連における検討においては、運動時の最大心拍数低下は糖尿病患者の中で心・脳血管事故のリスクと関連しているとされており²⁶⁾、糖尿病患者において運動時の心拍予備能の程度を知ることは、臨床上重要であると考えられる。今後の検討課題として、運動療法の左室拡張能障害に対する影響の検討、また今回は発症1-3ヵ月までの検討であるが、さらに長期間の運動療法を加えることで本指標が改善するか否かの検討も必要である。

また、前述のように本研究は後ろ向きにカルテから糖尿病の合併の有無をみたため、合併症や罹病期間については記載がない例もあり、十分に検討できなかった。血糖コントロール状況や罹病期間が運動療法効果にどのように影響するかについての検討のために、今後は症例のバックグラウンドの検討を行い、重症例や合併症を有するような群間との比較が必要と考えられる。

結 語

糖尿病合併心筋梗塞群では、糖尿病非合併群に比べて8週間の運動療法施行後にも心拍予備能が低く、結果として交感神経刺激に対する心拍反応が改善しなかった。これが糖尿病合併群の運動耐容能低下の一因と考えられた。

要 約

目的: 本研究は、まず糖尿病合併心筋梗塞患者の運動時心拍予備能が非糖尿病群よりも低下しているかについて検討するため、血漿ノルエピネフリンの増加(NE)に対する心拍数の増加(HR)から $HR/\log NE$ を算出した。さらに運動療法による心拍予備能や呼気ガス分析指標の改善に両群で差があるかについて検討を行った。

方法: 回復期心臓リハビリテーションに参加した糖尿病合併(糖尿病群: 34例)および非合併(非糖尿病群: 114例)心筋梗塞患者に対して以下の検討を行った。発症1ヵ月の退院直前および3ヵ月目に心肺運動負荷試験を行った。安静時および運動直後の採血より $HR/\log NE$ を算出した。また、心機能の指標として安静時血漿脳性Na利尿ペプチドを測定した。運動療法は監視型で、嫌気性代謝閾値のレベルで8週間行った。

結果: 安静時の心拍数は1, 3ヵ月ともに糖尿病群で有意に高く、最大心拍数は同等であった。

ノルエピネフリンおよび NE は両群で差がなかった。最高酸素摂取量は、1, 3 ヶ月とも糖尿病群で有意に低かった。糖尿病群では呼気終末二酸化炭素分圧は低く、分時換気量に対する二酸化炭素排出量の傾きは有意に高値であった。脳性 Na 利尿ペプチド値は糖尿病群で有意に高値であった。

HR/log NE は糖尿病群で有意に低く (19.4 ± 4.0 vs 22.2 ± 5.6 , $p < 0.01$), 3 ヶ月の運動療法後は、非糖尿病群では有意に増加したが、糖尿病群では増加しなかった。HR/log NE と最高酸素摂取量の間には有意な正相関が認められ、相関はいずれも糖尿病群のほうが良好であった。

結論: 糖尿病合併心筋梗塞患者における運動療法効果の減弱は、運動に対する心拍予備能の低下が一因と思われた。

J Cardiol 2003 Apr; 41(4): 159 - 168

文 献

- 1) 米持英俊: 糖尿病と心機能. *in* 糖尿病と心機能障害 (塚川哲典 編集), 第 1 版. 医学書院, 東京, 2001; pp 97 - 104
- 2) 井澤和大, 田辺一彦, 大宮一人, 山田純生, 石黒友康, 横山泰廣, 鈴木規之, 鮫島久紀, 関 敦, 山本明子, 三宅良彦, 村山正博: 心筋梗塞患者における糖尿病合併が運動時心血管反応に及ぼす影響. *理学療法学* 2000; **27**: 69 - 74
- 3) Izawa K, Tanabe K, Ishiguro T, Omiya K, Yamada S, Yokoyama Y, Suzuki N, Yamamoto A, Samejima H, Seki A, Osada N, Itoh H, Miyake F, Murayama M: Cardiopulmonary response abnormalities during exercise in patients with acute myocardial infarction complicated by non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Cardiovascular Reviews and Reports* 2001; **22**: 734 - 742
- 4) Akashi Y, Tanabe K, Osada N, Samejima H, Seki A, Yokoyama Y, Nakayama M, Suzuki N, Omiya K, Itoh H, Miyake F, Murayama M: Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on sympathetic heart rate response during exercise in the early phase of acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2000; **36**: 221 - 229 (in Jpn with Eng abstr)
- 5) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ: A new method for detecting anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986; **60**: 2020 - 2027
- 6) American College of Sports Medicine: Clinical exercise testing. *in* ACSM § Guidelines for Exercise Testing and Prescription (ed by Johnson EP), 6th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 2000; pp 91 - 114
- 7) Matsumoto A, Itoh H, Eto Y, Kobayashi T, Kato M, Omata M, Watanabe H, Kato K, Momomura S: End-tidal CO₂ pressure decreases during exercise in cardiac patients: Association with severity of heart failure and cardiac output reserve. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 242 - 249
- 8) Kanaya S, Fujino T, Komiya S, Ogaki T, Komuro T, Suzuki S, Ogata M, Takushima A, Masuda T, Yoshimizu Y, Mitsuzono R, Chiwata T, Yasunaga M, Machida H: The responses of plasma catecholamines, serum potassium, lipids and blood glucose levels during graded exercise and recovery. *Kenkokagaku* 1985; **7**: 51 - 59 (in Jpn with Eng abstr)
- 9) Matsuyama T, Sato H, Kitabatake A, Ozaki H, Imai K, Ishida Y, Hori M, Inoue M, Kamada T: Blunted cardiac response to exercise-induced sympathetic stimulation in non-failing aortic regurgitation: Insight into role of cardiac dilation in hyporesponse of failing hearts. *Jpn Circ J* 1992; **56**: 117 - 127
- 10) Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH: Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure: Role of postsynaptic α -adrenergic desensitization. *Circulation* 1989; **80**: 314 - 323
- 11) Oikawa K, Fukuma N, Kimura Y, Mabuchi K, Munakata K, Takano T: Attenuated heart rate response to exercise correlates with severity of heart failure. *Jpn J Appl Physiol* 2001; **31**: 315 - 322
- 12) Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine TB, Levine AB, Rogers FJ, Goldstein S: Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 1999; **138**: 233 - 240
- 13) Roche F, Pichot V, Da Costa A, Issaz K, Costes F, Dall'Acqua T, Duverney D, Lacour J, Barthélémy JC: Chronotropic incompetence response to exercise in congestive heart failure, relationship with the cardiac autonomic status. *Clin Physiol* 2001; **21**: 335 - 342
- 14) Roy TM, Peterson HR, Snider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, Rothchild AH, Samols E, Pfeifer MA: Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 1989; **87**: 382 - 388
- 15) Malfatto G, Facchini M, Bragato R, Branzi G, Sala L, Leonetti G: Short and long term effects of exercise training on the tonic autonomic modulation of heart rate variability after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996; **17**: 532 - 538
- 16) Bottini P, Tantucci C, Scionti L, Dottorini ML, Puxeddu E, Reboldi G, Bolli GB, Casucci G, Santusano F, Sorbini CA: Cardiovascular response to exercise in diabetic patients: Influence of autonomic neuropathy of different severity. *Diabetologia* 1995; **38**: 244 - 250
- 17) Irace L, Iarussi D, Guadagno I, De Rimini ML, Lucca P, Spadaro P, Romano A, Mansi L, Iacono A: Left ventricular function and exercise tolerance in patients with type diabetes mellitus. *Clin Cardiol* 1998; **21**: 567 - 571
- 18) Lang CC, Prasad N, McAlpine HM, Macleod C, Lipworth BJ, MacDonald TM, Struthers AD: Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1994; **127**: 1635 - 1636
- 19) Clarkson PBM, Wheeldon NM, MacFadyen RJ, Pringle SD, MacDonald TM: Effects of brain natriuretic peptide on exercise hemodynamics and neurohormones in isolated

- diastolic heart failure. *Circulation* 1996; **93**: 2037 - 2042
- 20) Galetta F, Piaggese A, Prattichizzo FA, Ceraudo AM, Cosci S, Giusti C: Cardiovascular effects of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Cardiologia* 1995; **40**: 769 - 773
- 21) Letho S, Pyörälä K, Miettinen H, Rönnemaa T, Palomäki P, Tuomilehto J, Laakso M: Myocardial infarct size and mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1994; **236**: 291 - 297
- 22) Sugioka J, Ozawa S, Inagaki M, Fukuzawa S, Daimon M, Kushida S, Tateno K: Influence of diabetes mellitus on left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Cardiol* 2000; **36**: 9 - 16
- 23) Koike Y, Nakagawa S, Kimura M: Influence of diabetes mellitus and complications on long-term outcome of coronary artery bypass surgery. *J Cardiol* 2000; **35**: 9 - 17 (in Jpn with Eng abstr)
- 24) Howorka K, Pumprla J, Haber P, Koller-Strametz J, Mondrzyk J, Schabmann A: Effects of physical training on heart rate variability in diabetic patients with various degrees of cardiovascular autonomic neuropathy. *Cardiovasc Res* 1997; **34**: 206 - 214
- 25) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effective intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; **329**: 977 - 986
- 26) Endo A, Kinugawa T, Ogino K, Kato M, Hamada T, Osaki S, Igawa O, Hisatome I: Cardiac and plasma catecholamine responses to exercise in patients with type 2 diabetes: Prognostic implications for cardiac-cerebrovascular events. *Am J Med Sci* 2000; **320**: 24 - 30