疲労ストレス時の心肺機能および マグネシウム代謝に関する検討

Changes of cardiopulmonary function and magnesium metabolism in the state of sleep deprivation

聖マリアンナ医科大学 第二内科

田辺 一彦・長田 尚彦・横山 泰廣・鈴木 規之
中山 大・大宮 一人・伊東 春樹・村山 正博

The Second Department of Internal Medicine, St. Marianna University
School of Medicine, Kazuhiko Tanabe, Naohiko Osada, Yasuhiro
Yokoyama, Noriyuki Suzuki, Masaru Nakayama, Kazuto Omiya, Haruki
Itoh, Masahiro Murayama

1. 研究背景および目的

近年、わが国において慢性疲労時に生じる心臓突然死が医学的、社会的に大きな問題となっている。基礎になんらかの器質的心血管疾患が存在する場合の突然死機序はある程度推察されるが、剖検上、器質的病変を見出せない外見上健康者における突然死機序は未だ不明と言わざるをえない。一方、心臓突然死の疫学的報告では突然死前に睡眠不足などの睡眠障害が存在する例に多いとの報告¹⁾がある。

そこで本研究では慢性疲労時に生じる心臓突然死の機序を検討する目的で(1)慢性睡眠不足時の循環動態、(2)虚血性心疾患の病態に関与するとされるマグネシウム動態、プロスタグランジン動態につき慢性睡眠不足時の変化を検討した。

2. 研究方法

対象は健康男性16名(平均21.6±2.6歳)で、研究方法として、(A)1週間以上十分な睡眠をとった日: control, (B)労務により1日のみ3時間以内の睡眠時間であった日: temporary sleep deprivation, (C)労務により約1か月間普段の平均睡眠時間の60%以下の睡眠時間が持続した日: chronic sleep deprivationとし、このA-Cの3日間下記の検査を施行し比較検討した。検討項目は①自転車エルゴメータ ramp 法(1 watt/3 sec)を用いた心肺運動負荷試験、②安静時および運動負荷時 adrenaline (Ad), noradrenaline (NA) 測定、③安静時、および anaerobic threshold (AT) レベル、120% AT レベル単一負荷時心拍出量の測定(CO₂ 再呼吸法)、④安静時赤血球内マグネシウム(Mg)濃度およびプロスタグランジン動態の検討である。

呼気ガス分析にはミナト社製 RM-300, MG-360 を用い、自転車エルゴメータはLODE社製 CORIV-AL 400 を使用した。またCO₂ 再呼吸法による心拍出量の測定にはP. K. Morgan社製運動負荷ユニット MAGNA-88型を用いた。Ad, NAの測定は高速

液体クロマトグラフィ法、トロンボキサンB₂(TX B₂)、6-ケトプロスタグランジンF_{1α}(6-keto PGF_{1α})はRIA法にて測定した。赤血球内Mg濃度の測定は、まずヘパリン入り容器で5 ml採血し、4℃の状況で3000×10分で遠心分離し血漿成分を除去、その後血球成分を生理的食塩水で3回洗浄する。洗浄した血球成分に生理的食塩水を加え5 mlとした後2 mlずつ2本に分配し、一方で赤血球数を測定し、もう一方は再度遠心分離し血球成分のみとした後蒸留水を加え2 mlとし赤血球を破壊、これを原子吸光法でMg濃度を測定し、その値を赤血球数400万個当りに補正した。

測定値は平均値±標準偏差にて表示し、3群間の平均値の比較は一元配置分散分析を用い、その後Fisher's PLSD法を用い各群を比較検討し、p<0.05を有意水準とした。

3. 結果

(1) 各状態の運動時間(図1)

図1に ramp 負荷試験時のATに到達するまでの運動時間と最高運動時間を示す。AT到達時間は

図1 運動時間

controlの 221.1 ± 44.2 秒に比し, temporary sleep deprivation 180.9 ± 39.1 秒 ($P < 0.01$), chronic sleep deprivation 193.3 ± 45.8 秒 ($P < 0.05$) ともに有意に短縮しているが, その低下度はtemporary sleep deprivationが顕著であった. 最高運動時間はcontrol 699.3 ± 72.7 秒, temporary sleep deprivation 677.0 ± 77.7 秒, chronic sleep deprivation 626.0 ± 56.7 秒 ($p < 0.01$; vs control, $p < 0.05$; vs temporary sleep deprivation)で chronic sleep deprivationが有意な短縮を示した.

(2) 各状態の酸素摂取量 (図 2)

ATは temporary sleep deprivation 14.7 ± 2.5 ($p < 0.01$), chronic sleep deprivation 15.7 ± 1.9 ml/min/kg ($p < 0.01$) で control の 17.3 ± 2.5 ml/min/kgに比し, 有意な低値を示した. またATの低下度は運動時間と同様に temporary sleep deprivationで顕著であった. また peak $\dot{V}O_2$ は temporary sleep deprivation, chronic sleep deprivationとも controlに比し低値傾向を示したが, 統計学的有意差は認めなかった.

(3) 各状態の安静時および運動負荷時心拍数 (図 3)

図2 酸素摂取量

図3 心拍数

restの心拍数はcontrol 79.6 ± 8.7 , temporary sleep deprivation 73.4 ± 8.4 , chronic sleep deprivation 79.4 ± 10.6 /minで temporary sleep deprivationで低値 ($p < 0.05$; vs control, chronic sleep deprivation)を示した. またAT時心拍数はcontrol 123.1 ± 15.6 , temporary sleep deprivation 113.9 ± 15.6 ($p < 0.05$), chronic sleep deprivation 122.3 ± 14.5 /minで restと同様に temporary sleep deprivation時に有意な低値を示した. また chronic sleep deprivation時はいずれの時点も controlと差を認めなかった.

(4) 各状態の $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta \text{work rate (WR)}$

酸素輸送能の指標である $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta \text{WR}$ を図4に示す. temporary sleep deprivation時の $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta \text{WR}$ は 9.2 ± 0.7 ml/min/Wで controlの 10.1 ± 0.8 ml/min/Wに比し有意な低値 ($p < 0.01$)を示したが, chronic sleep deprivation時は 9.7 ± 0.6 ml/min/Wで controlと差を認めなかった.

(5) 各状態のカテコラミン上昇率

図5にAdとNAのホルモン上昇率を示す. なお, ホルモン上昇率は peak 値から rest 値を引いた値を rest 値で除したものをを用いた. NAは temporary

図4 $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta \text{WR}$

図5 Catecholamine 上昇率

sleep deprivation時 $17.6 \pm 9.8\% \times 10^2$ は control $16.7 \pm 12.1\% \times 10^2$ に比し高値傾向, chronic sleep deprivation時は $10.1 \pm 5.0\% \times 10^2$ で低値傾向を示し, temporary sleep deprivation時と chronic sleep deprivation時の間に有意差 ($p < 0.05$) を認めた. また Ad に関しても同様な傾向であった.

(6) 安静時および運動時心係数

図6に rest と AT レベル, 120% AT レベルの単一負荷を施行した際の CO_2 再呼吸法による心係数動態を示す. control, temporary sleep deprivation, chronic sleep deprivation時の rest の心係数はそれぞれ 2.5 ± 0.7 , 1.8 ± 0.3 , $1.6 \pm 0.41/\text{min}/\text{m}^2$ で temporary sleep deprivation ($p < 0.05$), chronic sleep deprivation ($p < 0.01$) は control に比し低値を示した. AT レベル単一負荷時心係数はそれぞれ 6.4 ± 1.6 , 5.8 ± 1.9 , $5.3 \pm 1.01/\text{min}/\text{m}^2$ で chronic sleep deprivation は control に比し有意な低値 ($p < 0.05$) を示した. 120% AT レベルの心係数は temporary sleep deprivation, chronic sleep deprivationとも control に比べ有意な低値を示した.

(7) 安静時および運動時1回拍出係数

図7に1回拍出係数を示す. control, temporary sleep deprivation, chronic sleep deprivation時の rest の1回拍出係数はそれぞれ 32.1 ± 11.0 , $26.0 \pm$

3.7 , $22.0 \pm 3.8 \text{ ml}/\text{m}^2$ で chronic sleep deprivation は control に比し有意な低値 ($p < 0.05$) を示した. AT レベル単一負荷時1回拍出係数はそれぞれ 53.6 ± 9.8 , 54.1 ± 14.1 , $44.1 \pm 13.8 \text{ ml}/\text{m}^2$, 120% AT レベルではそれぞれ 49.7 ± 7.1 , 48.5 ± 7.9 , $43.3 \pm 4.2 \text{ ml}/\text{m}^2$ で 120% AT レベルでは chronic sleep deprivation は control に比し有意な低値を示した ($p < 0.05$).

(8) 各状態の赤血球内 Mg 濃度

睡眠不足時の赤血球内 Mg 濃度を図8に示す. control $1.8 \pm 0.3 \text{ mg}/\text{dl}$, temporary sleep deprivation $1.3 \pm 0.2 \text{ mg}/\text{dl}$ で軽度の低下 ($p < 0.05$), chronic sleep deprivation では $1.1 \pm 0.3 \text{ mg}/\text{dl}$ と著明な低下 ($p < 0.01$) を示した.

(9) 各状態のプロスタグランジン動態

TXB_2 (図9) は control 20.4 ± 9.0 , temporary sleep deprivation 17.7 ± 10.3 , chronic sleep deprivation $104.4 \pm 78.0 \text{ pg}/\text{ml}$ で chronic sleep deprivation時はコントロールに比し有意な高値 ($p < 0.05$) を示した.

6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ (図10) は control 11.2 ± 4.5 , temporary sleep deprivation 10.5 ± 6.5 , chronic sleep deprivation $10.9 \pm 3.8 \text{ pg}/\text{ml}$ でいずれも control と差を認めなかった.

図6 心係数

図7 1回拍出係数

図8 赤血球内マグネシウム濃度

図9 トロンボキサン B_2

図10 6-ケトプロスタグランジンF₁α

図11 トロンボキサンB₂/6-Keto PGF₁α

この両者の比を示すTXB₂/6-keto PGF₁α 値(図11)は control 1.8 ± 0.5, temporary sleep deprivation 1.9 ± 1.0, chronic sleep deprivation 9.5 ± 6.2 で chronic sleep deprivation 時はコントロールに比し有意な高値(p < 0.01)を示した。

4. 考 察

近年、慢性疲労時に生じる心臓突然死が医学的、社会的に大きな問題となっている。この心臓突然死の原因としては心筋梗塞、狭心症などの虚血性心疾患や不整脈などが推察されている。一方、心臓突然死の疫学的報告では突然死前に睡眠不足などの睡眠障害が存在する例に多いとの報告¹⁾がある。また若年性心筋梗塞の背景として睡眠不足や過労状態が内在する例が多いとの報告²⁾もある。そこで本研究では健常者の慢性疲労の原因として頻度が高いと考えられる労務による睡眠不足をとりあげ、慢性疲労状態での心事故発生の病態解明の手がかりを検討することを目的とした。

(1) 睡眠不足時の循環動態

これまで睡眠不足状態の心肺機能の変化については数多く報告されている^{3) - 5)}が、これらの報告の多くが24-72時間の間全く睡眠をとらずに運動負荷試験を施行している。日常生活においては72時間

の間睡眠を全くとらないことは少ないので、本研究では前述したように日常生活において経験することの多い、temporary sleep deprivation, chronic sleep deprivation を条件として設定した。

Temporary sleep deprivation の結果は、

1) 早く AT に到達して AT 値は低い運動時間はコントロールと同じ。2) 安静時、運動時心拍数は徐拍傾向。3) $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$ は低く、酸素輸送能は低下。4) 安静時、運動時心拍出量は低下傾向。5) カテコラミン分泌は増加傾向ということになり、これらの結果から temporary sleep deprivation 時の生体反応をまとめると、主に心拍数低下に基づく安静時、および運動時心拍出量の低下から酸素輸送能が低下し、より早期に AT に到達する。しかし運動時カテコラミンの分泌増加により非活動筋の血流を低下させながら活動筋の血流を維持し、代償されながら最大運動能力は保持されると推察される。

一方、chronic sleep deprivation は 1) AT 値の低下、AT 到達時間および運動時間の短縮。2) 安静時、運動時心拍数は control と同じ。3) $\Delta \dot{V}O_2 / \Delta WR$ は control と差がない。4) 安静時、運動時心拍出量は低下。5) 安静時、運動時 1 回拍出係数は低下。6) カテコラミン分泌は低下傾向ということになり、これらの結果から、chronic sleep deprivation 時は主に 1 回拍出係数の低下に基づく心拍出量の低下があり、AT 低下や運動時間の短縮が生じる。しかし、代償機転である運動時カテコラミンの分泌は低下しており、新たな強いストレスが加わった時に末梢の循環調節不全から循環不全に陥る可能性があるとして推察される。

これらの結果をただちにストレス時の突然死機序として一般化はできないが、背景に冠動脈疾患、心筋症などの基礎心疾患が存在した場合にはこれらの機序は循環不全、致死性不整脈などへの進展の引金になることは容易と推察される。

(2) 睡眠不足時の赤血球内 Mg 濃度、プロスタグランジン動態

著者ら⁶⁾は Mg と冠動脈攣縮の関連について異型狭心症患者と同年代健常人を対象として、両群の血清および赤血球内 Mg 濃度を比較検討した。血清マグネシウム濃度は両群間に差を認めず、両者とも正常範囲内に分布したが、赤血球内 Mg 濃度は異型狭心症群で 1.87 mg/dl、健常人で 2.22 mg/dl で異型狭心症群で有意な低値を示した。また、異型狭心症群を異型狭心症の発作頻度から 1 日 3 回以上の群とそれ未満の群に分けて検討すると、発作回数の多い群では 1.59 mg/dl、少ない群では 2.11 mg/dl で発作回数が多い群でより低値を示しており、異型狭心症患者の赤血球内 Mg 濃度は冠動脈攣縮の活動性を表す指標であることを報告した。このような観点から睡眠不足時の赤血球内 Mg 濃度を検討してみると、

temporary sleep deprivation で軽度の低下, chronic sleep deprivation で著明な低下を示し, chronic sleep deprivation 時は冠動脈攣縮を生じ易い状態であることが推察された。

同様に睡眠不足時のプロスタグランدين動態についても検討した。トロンボキサン A_2 は血小板において生合成され血小板凝集作用ならびに血管平滑筋収縮作用を示すとされ, 臨床ではその代謝産物である TXB_2 がその指標とされる。一方, プロスタサイクリンは血管内皮細胞で産生され血小板凝集抑制作用ならびに血管拡張作用を示すとされ, 臨床ではその代謝産物である 6-keto $PGF_{1\alpha}$ がその指標とされる。血管系が正常に働くためにはトロンボキサン A_2 とプロスタサイクリンの均衡がとれた産生が必要であり, これらの不均衡が虚血性心疾患などの引金となるのではないかと推察されている。また心疾患や病態との関連に関しては, 労作狭心症や心筋梗塞例では TXB_2 , $TXB_2/6\text{-keto } PGF_{1\alpha}$ は高値を示し, 6-keto $PGF_{1\alpha}$ は低値を示す⁷⁾とされ, また, 狭心症例でも安定型狭心症例より不安定型狭心症例で TXB_2 は高値を示すとされている⁸⁾。異型狭心症のプロスタグランدين動態については, 健常例に比し, TXB_2 は高値, 6-keto $PGF_{1\alpha}$ は低値を示し, これらは冠動脈攣縮の一背景因子と考えられている⁹⁾。

本研究において chronic sleep deprivation 時の TXB_2 は有意に増加し, 6-keto $PGF_{1\alpha}$ は差がないものの $TXB_2/6\text{-keto } PGF_{1\alpha}$ は有意な高値を示した。このことより, chronic sleep deprivation 時は血小板凝集作用や血管収縮作用を介し冠動脈攣縮や心筋梗塞発症率を高めることが推察された。

Chronic sleep deprivation 時の赤血球内 Mg およびプロスタグランدين動態から生体反応をまとめると chronic sleep deprivation 時は赤血球内 Mg, 換言すると体内 Mg の低下が生じ, 冠動脈攣縮が生じ易く, これを基盤に重症不整脈や急性心筋梗塞を発症させる機序が推察される。また体内 Mg 欠乏時の虚血性心疾患は心室不整脈を生じやすいとの報告¹⁰⁾もあり, Mg 欠乏から直接不整脈が生じる経路も推察される。また TXB_2 , $TXB_2/6\text{-keto } PGF_{1\alpha}$ が高値を示すことから血小板凝集作用や血管収縮作用

などを介し, 冠動脈攣縮や冠血栓が生じ急性心筋梗塞発症するという経路も推察され, 今後の検討課題と考えられる。

[文 献]

- 1) 豊嶋英明, 田辺直仁, 林 千治ほか: 突然死に関係する背景因子——とくに運動などの日常生活要因の影響について——. 運動と突然死. 86-98, 1990 (村山正博編集, 文光堂).
- 2) 小笹 明, 田辺一彦, 岩崎達弥ほか: 若年者心筋梗塞の冠危険因子の検討. *Ther. Res.* **12**: 2540-2543, 1991.
- 3) Goodman, J., Radomski, M., Hart, L. et al: Maximal aerobic exercise following prolonged sleep deprivation. *Int. J. Sports Med* 1989; **10**: 419-423.
- 4) Plyley, M. J., Shephard, R. J., Davis, G. M. et al: Sleep deprivation and cardiorespiratory function— influence of intermittent submaximal exercise. *Eur. J. Appl. Physiol* 1987; **156**: 338-344.
- 5) Pickett, G. F. and Morris, A. F.: Effects of acute sleep deprivation on total body response time and cardiovascular performance. *J. Sports Med. Phys. Fit* 1975; **15**: 49-56.
- 6) Tanabe, K., Noda, K., Mikawa, T. et al: Magnesium content of erythrocytes in patients with vasospastic angina. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 1991; **5**: 677-680.
- 7) 野村周三, 難波研一, 塚田豊弘ほか: 心疾患と Thromboxane (第Ⅲ報)——冠疾患患者における運動負荷時の血漿 Thromboxane B_2 , 6-keto- $PGF_{1\alpha}$ および cyclic nucleotides の変動について——. 動脈硬化 1983; **11**: 195-203.
- 8) 小池隆司, 服部 晃, 五十嵐 裕ほか: 不安定狭心症における 11-dehydro-thromboxane B_2 の検討. *J. Cardiol* 1991; **21**: 899-904.
- 9) Numano, F., Nomura, S., Aizawa, T. et al: Prostacyclin and variant angina. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 1985; **454**: 135-145.
- 10) Thomas Dyckner: Serum magnesium in acute myocardial infarction. *Acta. Med. Scand* 1980; **207**: 59-66.