

咳誘発の心拍数増加反応による 自律神経機能の評価

土肥 修司* 武島 玲子*

要 旨

咳誘発による心拍数増加が自律神経系の機能を評価する試験となるかを検討するために、健康志願者14名、健康成人患者95名、糖尿病患者30名を対象として検討した。健康成人においては、咳試験の結果（5秒以内に大きな咳を3回した後の心拍数の増加）と年齢（14-85歳）との間には高い負の相関（ $n=109$, $r=-0.75$ ）が得られ、回帰直線は $y=36.24-0.426X$ であった。糖尿病患者における両者の相関係数は低かった（ $r=30$, $r=-0.44$ ）。38名の健康成人において検討した咳誘発による心拍数増加と昇圧及び降圧試験による動脈圧受容体反射の感受性（ms/mmHg）との間の相関係数は、それぞれ0.59と0.47であった。自律神経障害を有する糖尿病患者では、有しない患者と比較して、咳による心拍数の増加が有意に抑制されていた（ $p<0.01$ ）。咳誘発による心拍数増加は麻酔前の患者の自律神経機能の評価しうる簡便な試験となり得る。

緒 言

自律神経系の活動は、生体の恒常性を維持するための重要な機能をになっている。この活動や機能が、全身麻酔下の患者はもとより、糖尿病や自律神経障害などを有する患者では、抑制あるいは障害されていることはよく知られている。自律神経系の活動は交感神経系と副交感神経系の二つの活動の総和で、反射弓を形成する圧受容体、求心

路、血管運動中枢、遠心路、末梢効果器のいずれの部位の障害によっても影響される。特にこの二つの神経系のコントロール下にある循環系の反射性反応は、自律神経系の瞬時的な活動に大きく依存しており、その抑制や障害が存在すると、麻酔中に予期せぬ血圧の変動をきたしたり血管作動薬に対して異常に反応したりすることが経験されている。

循環系の自律神経機能を臨床的に評価するために、動脈圧受容体反射の感受性^{1,2)}、心電図 R-R 間隔の変動³⁾、Valsalva 試験⁴⁾、深呼吸時の最大心拍数と最小心拍数の差^{4,5)}、心拍の周波数解析^{6,7)}、などが用いられている。例えば、動脈圧受容体反射は、糖尿病、心不全、高血圧、虚血性心疾患などを有する患者では低下していること、麻酔下の患者では抑制されていること、などが報告されている^{2,4,5,8-13)}。最近、Wei ら^{14,15)}によって、咳に対する心拍数増加は心臓の自律神経機能の評価に適していることが示唆された。この咳誘発の心拍数増加反応は極めて簡便であるため、ベツトサイドや麻酔前検査としての使用が可能である。私たちはこの試験を麻酔前の患者の心臓の自律神経機能の一つの評価として使用している^{16,17)}。今回は、健康志願者、麻酔前の健康成人患者、および糖尿病患者を対象にして、心拍数の増加程度と年齢との関係及び動脈圧受容体反射の感受性との相関に関して検討した。

対象及び方法

健康志願者14名（23-40歳）、健康成人患者95名（14-85歳）、糖尿病患者30名（38-78歳）、を

*筑波大学臨床医学系麻酔科

対象とした。

1) 健康志願者14名(男13名, 女1名)及び麻酔前の成人患者24名(男10名, 女14名)を安静仰臥位で, 心電図をタクメーター(1323, 日本電気三栄)に接続して心拍数を, 及び桡骨動脈にテフロンカテーテル(22 G)挿入し圧トランスジューサ(Gould-Statham, P-23)を介して直接動脈圧を測定し, 心電図, 動脈圧, 心拍数を連続測定記録した。約10分間の安静後, 以下の試験を施行した。

試験中は末梢静脈から乳酸加リンゲル液を 5 ml/kg/h の点滴静注を行い, このラインを薬の投与に使用した。

- (1) 咳試験: 吸気後5秒以内に大きな咳を3回する。これを2回繰り返す。
- (2) 昇圧試験: フェニレフリン, 125-250 μg 静注して, 動脈圧を 20-30 mmHg 上昇させる。
- (3) 降圧試験: ニトログリセリン, 250-500 μg を静注して, 動脈圧を 20-30 mmHg 低下させる。

2) 心血管系, 神経系及び内分泌系に異常のない麻酔前の患者71名(男30名, 女41名), 及びインスリン投与を受けている糖尿病患者30名(男15名, 女15名)に対して, 安静仰臥位で, 心電図と心拍数(タクメーターにて RR 間隔から計測)を測定下に上述の咳試験を施行した。糖尿病患者では深呼吸を1分間に6回施行させて, 最大心拍数と最小心拍数の差を求めた。その差が1分間当りの心拍数に換算して 5 BPM 以上と以下の患者に分けて検討した。

咳試験による心拍数の増加は, 試験前の安静時心拍数からの咳後の最大変化の差として記録した。動脈圧受容体反射の感受性は, 昇圧及び降圧試験時の心電図の R-R 間隔 (ms) と収縮期動脈圧 (mmHg) の変化との間での回帰直線を求め, 収縮期動脈圧の上昇及び下降に対応した R-R 間隔の増加及び減少との間の5点以上で得られた回帰直線の相関係数が0.80以上のとき, その傾き (ms/mmHg) として表わした。

統計処理は, Stax 88 を用いて行い, 健常者および糖尿病患者の各々について年齢と咳誘発の心拍数増加, 心拍数増加と圧受容体反射の感受性との間での相関を検討した。

結 果

1) 咳試験

健康若・壮年者に観察された心拍数の増加は, 最後の咳の2-3秒以内に認められ, ほぼ20秒以内に前値に回復した。同一人に2度施行した試験の心拍数増加程度はほぼ同じで大きい値を採用した。一般的に咳による心拍数増加が著明なものほど回復も早く, 高齢者では心拍数増加が少なく, 回復に要する時間も長かった。糖尿病の患者での心拍数の増加はあきらかに少なく, 増加の認められないものもいた(図1)。健康志願者と健康成人患者計109名に於ける年齢(14-85歳)と咳誘発の心拍数増加との間には良い相関 ($r = -0.75$)

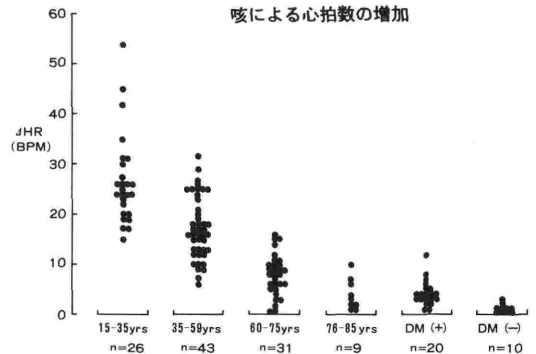


図1 健常者及び糖尿病患者(DM)の咳による心拍数増加と年齢の関係
DM(+): 深呼吸による心拍数の変動 5 BPM 以上; DM(-): 同5 BPM 以下

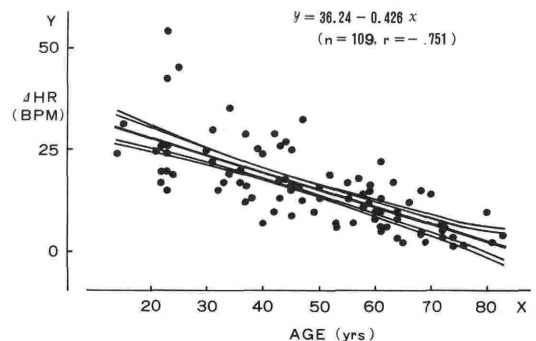


図2 健常者に於ける年齢との咳試験による心拍数増加との相関
●は個々の患者の心拍数の変化をしめすが, 重複している点もある。

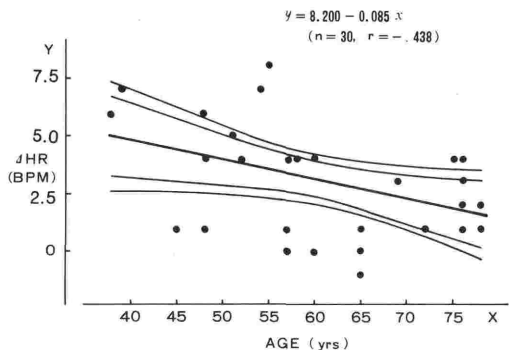


図3 糖尿病患者に於ける年齢と咳試験による心拍数増加との相関
●は個々の患者の心拍数の変化を示すが、重複している点もある。

動脈圧受容体反射感受性と咳一心拍数の相関

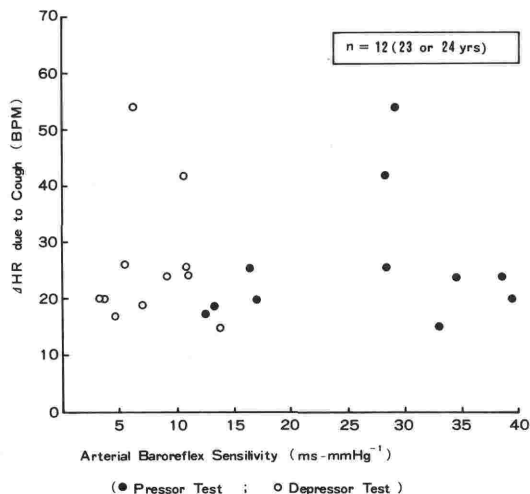


図4 健康志願者12名に於ける咳試験による心拍増加と動脈圧受容体反射の感受性との関係

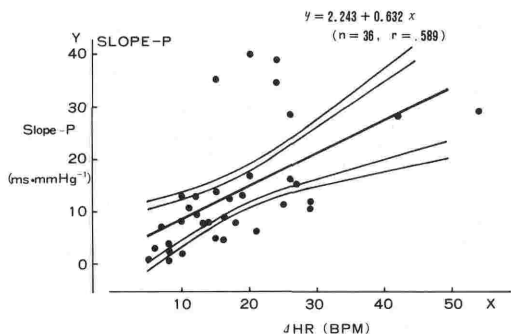


図5 健康成人に於ける咳試験の心拍数増加 (ΔHR) と昇圧試験の感受性 (Slope-P) と相関

表1 健康志願者および正常患者における咳による心拍増加と動脈圧受容体反射の感受性 (回帰直線の傾き) の相関

心拍数増加 vs 昇圧試験の感受性	$Y = 0.632X + 2.243, n = 36, r = 0.589$
心拍数増加 vs 降圧試験の感受性	$Y = 0.152X + 3.273, n = 38, r = 0.471$
昇圧試験の感受性 vs 降圧試験の感受性	$Y = 0.162X + 3.800, n = 37, r = 0.543$

咳時には、咳に伴って動脈圧の上昇がみられたが、直ちに咳前のレベルにもどった。

がえられ (図2) たが、糖尿病患者ではその相関 ($r = -0.438$) は低かった。(図3)

糖尿病患者のうち深呼吸時の心拍変動が 5 BPM 以上と以下の患者では、前者 ($n = 20, 57 \pm 12$ 歳) の咳による心拍数の増加は 4.8 ± 2.9 BPM, 後者 ($n = 10, 66 \pm 9$ 歳) のそれは 0.8 ± 1.2 BPM と、両者の間には有意の差 ($p < 0.01$) を認めた。

2) 咳誘発の心拍数増加と動脈圧受容体反射との相関

健康志願者14名に於ける心拍数増加と圧受容体反射の感受性は個々人で異なり、心拍数増加は 7-54 BPM, 昇圧試験と降圧試験の感受性はそれぞれ 7.1-39.8 ms/mmHg, 2.8-13.7 ms/mmHg の範囲であった。40歳の志願者が何れの試験に於いても最低値をしめした。23, 24歳の志願者12名においては3試験の結果のあいだには有意の相関を認めなかった。(図4)

また健康志願者14名と3試験を施行した正常患者24名の計38名 (22-69歳) に於ける、3試験で得られた結果のあいだでの回帰直線と相関係数を検討したが、何れに於いても正の傾向は認められたものの高い相関は得られなかった (表1)。図5に心拍数増加と昇圧試験の感受性の間で得られた回帰直線を示している。

考 察

咳誘発による心拍数の増加反応には、大きな咳が胸腔内圧の急激な変化をもたらすので、自律神経因性の機序とともに機械的な因子も関与すると考えられる。咳が循環動態の変化や反射性の心血管系の反応を誘発することは古くから知られていた^{18,19)} が、詳細に検討されたのはごく最近のこ

とである。Wei ら¹⁵⁾ は年齢や性との関係に於いて検討し、高齢であればあるほど咳による心拍数増加が少ないこと、性による差の影響は無いこと、などの結果を得ており、本研究結果もこれと一致している。Wei ら¹⁵⁾ は心拍数増加による機械的な因子の関与はないとしたが、咳によって胸腔内圧の急激な変化をもたらされるので心拍数増加反応には自律神経因性の機序とともに機械的因子も無視できない。Cardone ら²⁰⁾ はこの点を詳細に検討して、咳による心拍数の増加は、一部腹筋や呼吸筋の運動による影響もあるが、アトロピンによって抑止されるので基本的には自律神経系の反射性反応であるとしている。

従来、特に糖尿病患者に於ける心血管系の自律神経機能を評価するために、Valsalva 試験、呼吸による RR 間隔の変動、動脈圧受容体の感受性(動脈圧の変化に伴う RR 間隔の変化、起立時の血圧低下を含む)、handgrip 試験などが用いられてきた^{5, 21, 22)}。何れの試験も心拍数の変化から自律神経機能の障害程度を推測するもので、その変化の機序はまだ明らかではない。咳による心拍数増加の機序に関しても明らかではなく、胸腔内の種々の受容体の刺激、動脈圧受容体の刺激、吸気による影響などが関係すると推測されている¹⁴⁾。咳によって血圧が低下しこれが動脈圧受容体を刺激して心拍促進効果を発揮するとの推測¹⁴⁾ は、われわれの以前の研究¹⁶⁾ でもまた本研究結果でも否定的である。薬理学的な研究結果では、この増加はプロプラノロール (0.25 mg/kg, iv) では抑制されないが、アトロピン (0.03 mg/kg, iv) では完全に抑止されるので、副交感神経系を介する反射性の反応と推測されている¹⁸⁾。この増加は硬膜外レベルでの心臓の交感神経遮断では約30%抑制される¹⁶⁾。

咳による心拍数増加と年齢との間には高い負の相関 ($r = -0.751$, 図1) が得られ、Bergstrom ら²³⁾ の健康成人56名 (16-59歳) を対象として深呼吸試験や起立試験の心拍変動結果と年齢とのあいだで得られた相関係数、 -0.45 から -0.51 、に比較すると高い。しかし、個々人の間での大きなバラツキが認められ、その増加程度と動脈圧受容体の感受性とのあいだには高い相関が得られなかった。動脈圧受容体反射の感受性と年齢との間にも相関があると報告されている²⁴⁾ ので、年齢

による影響を除くため、23, 24歳の健康成人12名で検討したが、心拍数増加と昇圧及び降圧の両試験の結果との間でも同様、低い相関であった(図4)。この理由は明らかでない。動脈圧受容体反射の昇圧試験の感受性は降圧試験のそれに比べて大きく^{16, 17, 25, 26)}、両者間の相関も高くない(表1)。これは、動脈圧の変化と RR 間隔の間にはシグモイドカーブの関係にある²⁷⁾ ためと、昇圧試験は主に副交感神経系の活動、降圧試験は主に交感神経系の活動が関与している^{16, 28)} ためと推測される。この意味では双方の自律神経活動のバランスは個々人によって異なる²³⁾ と推測され、咳による反応は自律神経全体の活動を示しているかもしれない。

糖尿病性自律神経障害を有する患者では深呼吸時の心拍数の変動が減少あるいは消失している^{5, 22, 29)}。この変化は迷走神経系の障害によるもので、糖尿病の早期から出現する。インシュリン投与中の30名の患者の結果では、咳による心拍数増加と患者の年齢とのあいだには有意の相関を認めなかったが、深呼吸時の心拍数の変動が5 BPM 以上と以下の患者の間で明らかな差を認めた。Cardone ら²⁰⁾ も自律神経障害を有する糖尿病患者 (49±9歳) と有さない患者 (48±9歳) それぞれ6名に咳試験を施行して、前者では心拍数が全く増加しないことを観察している。咳試験は自律神経障害が疑われる患者の心臓の交感・副交感神経活動の障害程度を臨床的に評価するための簡便な方法と言える。

麻酔薬によって心血管系の自律神経活動が抑制される^{17, 25, 30)}。これらの研究は全て Valsalva 試験や昇圧試験など動脈圧受容体反射の感受性によって検討された結果である。最近報告されている麻酔中の異常な循環反応を生じた症例^{12, 13, 31)} も、咳誘発の心拍増加試験と言う簡便な方法で、自律神経の障害や抑制程度を評価できれば患者管理上極めて有益であろう。咳という随意動作であるので意識の存在は不可欠であろうが、全身麻酔下であってもバッキングや気管分岐部への機械的な刺激によって心拍数は増加する^{32, 33)}。咳試験による心拍増加と気道への刺激による心拍数増加との間の相関を検討することによって、麻酔中の自律神経活動をこの簡便な試験で予測あるいは経時的に評価できる可能性も残されている。

参考文献

- 1) Eckberg, D. L.: Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods. *Am. J. Physiol.* **239**:H581-593, 1980.
- 2) Appenzeller, O.: The autonomic nervous system. An introduction to basic and concepts. Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, pp. 129-200, 1982.
- 3) Korner, P. I., Tonkin, A. M., Uther J. B.: Reflex and mechanical circulatory effects of graded Valsalva maneuvers in normal man. *J. Appl. Physiol.* **40**:434-440, 1976.
- 4) Page, M. McB., Watins, P. J.: The heart in diabetes: autonomic neuropathy and cardiomypathy. *Clin. Endocrinol. Metab.* **6**:377-388, 1979.
- 5) Ewing, D. J., Clarke, B. F.: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br. Med. J.* **285**:916-918, 1982.
- 6) Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* **248**:H151-H153, 1985.
- 7) Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., et al.: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Res.* **59**:178-193, 1986.
- 8) Ferguson, D. W., Abboud, F. M., Mark, A. L.: Selective impairment of baroreflex-mediated vasoconstrictor responses in patients with ventricular dysfunction. *Circulation* **69**:451-460, 1984.
- 9) Tristani, F. E., Kamper, D. G., McDermonnt, D. J., Peters, B. J., Smith, J. J.: Alterations of postural and Valsalva responses in coronary heart disease. *Am. J. Physiol.* **233**:H694-H699, 1977.
- 10) Olshan, A. R., O'Connor, D. T., Cohen, I. M., Mitas, J. A., Stone, R. A.: Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. *Am. J. Med.* **74**:233-242, 1983.
- 11) Page, M. McB., Watkins, P. J.: Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* **i**:14-16, 1978.
- 12) Ciccarelli, L. L., Ford, C. M., Tsueda, K.: Autonomic neuropathy in a diabetic patient with renal failure. *Anesthesiology* **64**:283-287, 1986.
- 13) 武島玲子, 土肥修司, 早崎真理子, 他: 麻酔・手術中に異常な循環反応をていした糖尿病性自律神経障害の症例. *麻酔* **37**: (印刷中).
- 14) Wei, J. Y., Harris, W. S.: Heart rate response to cough. *J. Appl. Physiol.* **53**:1039-1043, 1982.
- 15) Wei, J. Y., Rowe, J. W., Kestenbaum, A. D., BenHaim, S.: Post-cough heart rate response: influence of age, sex and basal blood pressure. *Am. J. Physiol.* **245**:R18-R24, 1983.
- 16) Takeshima, R., Dohi, S.: Circulatory responses to baroreflexes, Valsalva maneuver, coughing, swallowing, and nasal stimulation during acute cardiac sympathectomy by epidural blockade in awake humans. *Anesthesiology.* **63**:500-508, 1985.
- 17) Takeshima, R., Dohi, S.: Comparison of arterial baroreflex function of heart rate in humans anesthetized with enflurane and isoflurane. *Anesth Analg* (submitted).
- 18) Hamilton, W. F., Woodbury, R. A., Harper, H. T.: Arterial, cerebrospinal and venous pressures in man during cough and strain. *Am. J. Physiol.* **141**:42-50, 1944.
- 19) Widdicombe, J. G.: Mechanism of cough and its regulation. *Eur. J. Respir. Dis.* **61(suppl. 110)**: 11-15, 1980.
- 20) Cardone, C., Bellavere, F., Ferri, M., Fedele, D.: Autonomic mechanisms in the heart rate response to coughing. *Clinical Science* **72**:55-60, 1987.
- 21) Wheeler, T., Watkins, P. J.: Cardiac denervation in diabetes. *Br. Med. J.* **4**:584-586, 1973.
- 22) 杉山博通, 前沢秀憲: 糖尿病にみる心血管反応異常. *最新医学* **39**: 473-480, 1984.
- 23) Bergstrom, B., Lilija B., Rosberg, K., Sundkvist, G.: Automatic nerve function tests. Reference values in healthy subjects. *Clinical Physiol.* **6**: 523-528, 1986.
- 24) Gribbin, B., Pickering, T. G., Sleight, P., Peto, R.: Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circ. Res.* **24**: 424-431, 1971.
- 25) Kotrly, K. J., Ebert, T. J., Vucins, E., Iglar, F. O., Barney, J. A., Kampine, J. P.: Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* **60**: 173-179, 1984.
- 26) Goldstein, D. S., Horowitz, D., Keiser, H. R.: Comparison of techniques for measuring baroreflex sensitivity in man. *Circulation* **66**: 432-439, 1982.
- 27) Eckberg, D. L.: Nonlinearities of the human carotid baroreceptorcardiac reflex. *Circ. Res.* **47**: 208-216, 1980.
- 28) Levy, M. N.: Cardiac sympathetic-parasympathetic interactions. *Fed. Proc.* **43**:2598-2602, 1984.
- 29) Watkins, P. J.: Cardiac denervation in diabetic neuropathy. *Ann. Int. Med.* **92**:304-307, 19.
- 30) Carter, J. A., Clarke, T. N. S., Pres-Roberts, C., Spelina, K. R.: Restoration of baroreflex control of heart rate during recovery from anesthesia. *Br. J. Anaesth.* **58**:415-421, 1986.
- 31) Triantafillou, A. N., Tsueda, K., Berg, J., Wieman, T. J.: Refractory bradycardia after reversal of muscle relaxant in diabetic with vagal neuropathy. *Anesth. Anal.* **65**:1237-1242, 1986.
- 32) Dohi, S., Gold, M. I.: Pulmonary mechanics during general anesthesia. The influence of mechanical stimulation on the airway. *Br. J. Anaesth.* **51**:205-214, 1979.
- 33) Dohi, S., Nishikawa, T., Ujike, Y., Mayumi, T.: Circulatory responses to airway stimulation and cervical epidural blockade. *Anesthesiology.* **57**: 359-363, 1982.

Heart Rate Response To Coughing For Assessing Cardiac Autonomic Integrity In Normal and Diabetic Subjects

Shuji Dohi, M. D., Reiko Takeshima, M. D.

Department of Anesthesiology, Institute of clinical Medicine
University of Tsukuba, Tsukuba City, Ibaraki 305

The heart rate response to cough has been suggested to be a noninvasive test for assessing cardiac autonomic integrity. In order to confirm this, we compared cardioacceleratory response to cough in 109 healthy individuals and 30 diabetic patients with or without autonomic neuropathy. In healthy individuals (14-85 yrs of age), there was a good correlation between their age and the increase in heart rate (Δ HR), the linear regression equation obtained was Δ HR=36.24-0.426×age (n=109, r=-0.75). In patients with diabetes, the correlation between them was lower (n=30,

r=-0.44) than that of healthy patients, but the heart rate response in diabetic with autonomic neuropathy (0.8 ± 1.2 BPM, n=10) was significantly less than that in those without autonomic neuropathy (4.8 ± 2.9 BPM, n=20, p<0.01). The correlation coefficient between the cough-induced increase in heart rate (Δ HR) and the arterial baroreflex sensitivity was 0.59 for the pressor test and 0.47 for depressor test in 38 healthy adults. The results indicate that the cough test may be simple and useful for the evaluation of cardiac autonomic integrity in patients undergoing anesthesia and surgery.

Key words: Autonomic nervous activity, Heart rate, Cough, Diabetes mellitus, Baroreflex