

活動筋の酸素供給と消費の過渡応答を 非侵襲計測するシステムの開発

神戸芸術工科大学大学院 古賀 俊 策
(共同研究者) 神 戸 大 学 近 藤 徳 彦
県立広島大学 福 場 良 之
熊本県立大学 福 岡 義 之
山 形 大 学 斉 藤 直

Non-invasive Measurement System for Transient Responses of Oxygen Delivery and Consumption of Active Muscles

by

Shunsaku Koga

Graduate School of Kobe Design University

Narihiko Kondo

School of Human Development, University of Kobe

Yoshiyuki Fukuba

Faculty of Human Culture and Science,

Prefectural University of Hiroshima

Yoshiyuki Fukuoka

Faculty of Environmental and Symbiotic Sciences,

Prefectural University of Kumamoto

Tadashi Saitoh

Faculty of Engineering, Yamagata University

ABSTRACT

We developed a non-invasive measurement system for transient responses of oxygen delivery (\dot{Q}) and consumption ($\dot{V}O_2$) of active muscles. Further, effect of prior heavy

exercise on spatial heterogeneity of muscle deoxygenation kinetics during subsequent heavy exercise was examined. Eight healthy men completed two 6-min bouts of cycling exercise at 80% of peak pulmonary $\dot{V}O_2$, separated by 6 min of unloaded exercise. Pulmonary $\dot{V}O_2$ was measured breath-by-breath, and the absolute concentration of deoxy-hemoglobin/myoglobin (HHb) were assessed simultaneously at 4 different sites on the quadriceps muscle using multi-channel time-resolved near-infrared spectroscopy. Prior exercise had no effect on the time constant of the phase II pulmonary $\dot{V}O_2$, but reduced the slow component of the bout 2. The amplitude of HHb was significantly larger at distal vastus lateralis muscle compared with other sites of the quadriceps. However, the kinetics of HHb was not different for all sites. Microvascular \dot{Q} estimated from $\dot{V}O_2$ and HHb was significantly higher in bout 2 compared with bout 1. In conclusion, it is suggested that muscle oxygen delivery for both bulk- and peripheral vascular sites are not limiting factor for muscle $\dot{V}O_2$ kinetics at the onset of heavy exercise.

要 旨

運動開始時における酸素摂取動態のメカニズムが検討するために、活動筋の酸素供給と消費の過渡応答を非侵襲的に計測するシステムを開発し、高強度運動中の活動筋における酸素消費動態の規定要因を考察した。活動筋における酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) と微小循環の動静脈酸素量差の動態計測から、毛細血管レベルの血流量 (\dot{Q}) を推定した。運動の開始直後から微小循環の \dot{Q} は増加したが、その応答時定数は第1運動よりも第2運動において有意に速くなった。外側広筋・大腿直筋の4部位における脱酸素化Hb+Mb (HHb) 絶対値を測定した結果、遠位側の外側広筋HHbの増加は他の部位のそれよりも大きくなった。また、第2運動開始前のHHbは第1運動前のそれに比べて、より減少した。結論として、活動筋全体に酸素を供給する血管、および末梢血管のレベルでは、運動開始時における $\dot{V}O_2$ の応答動態は酸素供給の制限を受けないと示唆された。

緒 言

日常の身体活動では、活動の強度やパターンが時間と共に変化する非定常的な場合も数多く見られる(例、陸上競技場面でのスタート、球技、駅の階段の駆け上り)。運動の強度が急に变化した場合に有酸素性エネルギーの発動が遅れると、酸素が不足して運動を長時間続けることが困難になる。そこで、非定常状態、とくに運動開始時における酸素摂取動態のメカニズムが検討されている。健常者が運動を開始する時、活動筋全体に流入する動脈血流量 (\dot{Q}) は酸素消費量 ($\dot{V}O_2$) よりも速く増加するので、 $\dot{V}O_2$ のダイナミクスを規定する要因は活動筋内部の血流分布、ないしは酸素利用であると推測される¹⁾。また、繰り返し高強度運動を用いたウォームアップ運動の効果については、1回目の運動時と比較して、2回目の運動開始時では活動筋の酸素不足が減少する²⁾。したがって、運動開始時における $\dot{V}O_2$ 動態の規定要因の一つに微小循環レベルの $\dot{V}O_2$ と \dot{Q} のバランス(マッチング)が挙げられている³⁾。

現在、ヒトの活動筋微小循環レベルにおける酸素の供給、つまり \dot{Q} と酸素の需要($\dot{V}O_2$)の動的な応答を非侵襲的に同時計測する方法は見当たらない。活動筋の $\dot{V}O_2$ と \dot{Q} の動的応答を非侵襲・同時計測するためには、時間・空間分解能に優れた計測法を採用する必要がある。肺胞レベルの酸素摂取量の動的応答(第2相と第3相)から非侵襲的に活動筋全体の $\dot{V}O_2$ 動態を推定することは可能である⁴⁾。また、多チャンネル式近赤外分光装置(NIRS)を用いれば、筋肉毛細血管レベルの脱酸素化Hb+Mb($\dot{V}O_2/\dot{Q}$, すなわち動静脈酸素量差, $CaO_2 - CvO_2$)の分布状態と不均一性を測ることが出来る⁵⁾。したがって、ヒトの活動筋における $\dot{V}O_2$ と微小循環レベルの $CaO_2 - CvO_2$ 計測から、局所レベルの \dot{Q} を推定することが可能となる⁶⁾。現在、活動筋全体の \dot{Q} を測ることは可能であるが(例、超音波ドップラー法による大腿動脈血流量測定)、微小循環レベルの血流を計測することは出来ない。

動物実験によれば、運動時において遅筋線維の PO_2 の応答速度と振幅は速筋線維よりも遅く、小さい⁷⁾。そこで、ヒトの活動筋における $\dot{V}O_2$ と \dot{Q} の動的応答と空間分布が明らかになれば、筋肉疲労を生じにくい遅筋線維の動員パターンが推定可能となり、有酸素運動能力の向上へ重要な示唆が得られる。本研究の目的は、活動筋の酸素供給と消費の過渡応答を非侵襲的に計測するシステムを開発し、活動筋における酸素消費動態の規定要因を考察することである。

1. 研究方法

所属機関の倫理委員会の承認後、成人8名に被験者を依頼した。座位姿勢において、1分間の安静と4分間の0ワット無負荷運動を行い、その後6分間の一定強度運動(乳酸閾値(LT)以上の高強度、最大酸素摂取量の約

80%強度)を2回繰り返した[6分間の回復運動(無負荷強度)をはさむ]。そして、運動開始時における生体応答を連続的に測定した。

1) 10チャンネルの連続波NIRS装置(浜松フォトニクスNIRO200-MFA)を用いて、大腿部の10部位(外側広筋・大腿直筋)における脱酸素化Hb+Mb(HHb)とその局所的な分布・不均一性を連続的に測定した⁵⁾。この連続波NIRS法では、光路長、散乱と吸収の係数を一定と仮定するので(修正Beer-Lambert法)、ベースラインからの相対変化しか観察されない。そこで、2チャンネル時間分解NIRS(浜松フォトニクスTRS-20D)を2台用いて、光路長、散乱と吸収の係数を実測し、大腿筋の4部位[外側広筋(VL)と大腿直筋(RF)の遠位と近位]に近赤外分光プローブを貼り付けてHHbの絶対値を測定した[送光部(E)と受光部(R)の距離は3cm、(測定深度は約1.5cm)(図1)]。大腿筋4部位の選定については、連

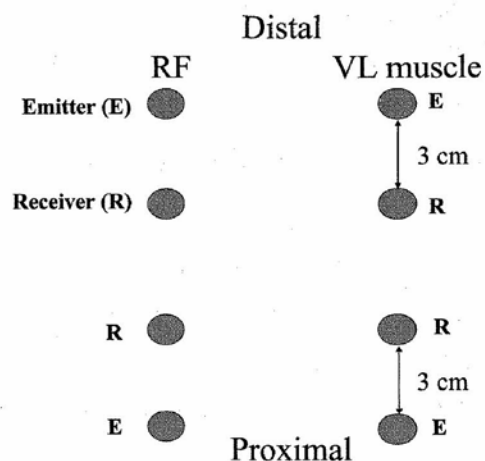


図1 外側広筋(VL)と大腿直筋(RF)における近赤外分光プローブの貼り付け位置

続波NIRSで得られたHHbの相対変化を参考にした。HHbは血液量変動の影響を受けにくく、 $\dot{V}O_2/\dot{Q}$ を反映するので、鏡像関係にある微小循環 PO_2 ($\dot{Q}/\dot{V}O_2$)の動的応答を推測できる。HHbの値は測定部位の皮下脂肪厚の影響を受

けるので、超音波ドップラー装置 (Yokogawa-GE Medical, Logoiq400) を用いて皮下脂肪厚を測り、HHbの値を補正した。

2) さらに、活動筋全体の酸素消費動態 ($\dot{V}O_2$) を反映する肺胞レベルの $\dot{V}O_2$ 動態 (第2相と第3相) をブレスバイブレスの呼吸ガス交換測定装置 (ミナト医科学, AE-300S) で連続的に測定した。

3) 上述の1)と2)において計測した $\dot{V}O_2$ 動態を微小循環レベルの $CaO_2 - CvO_2$ で除することにより、毛細血管レベルの \dot{Q} を推定した⁶⁾。

4) 現有の応答特性解析プログラムを用いて、運動開始時における生体応答の速さ (遅れ時間, 時定数) と増加量 (振幅) を求めた^{4,5)}。以上の測定から、活動筋の酸素供給と消費の過渡応答を非侵襲的に計測するシステムと $\dot{V}O_2$ 動態の規定要因について考察した。

2. 研究結果

外側広筋・大腿直筋の4部位におけるHHbの絶対値を連続的に測定した結果、空間的な不均一性が認められた (図2)。とくに、6分間の高強度運動中、遠位側の外側広筋 (distal VL) におけるHHbは他の部位のそれよりも大きくなった。また、近位側大腿直筋 (proximal RF) を除く3部位において、第2運動開始前 (0ワット無負荷運動) のHHbは、第1運動前のそれに比べて、より減少した。しかし、応答の速さ (遅れ時間, 時定数) については部位間、および第1と第2運動の間で有意な差は見られなかった。

活動筋全体の $\dot{V}O_2$ を反映する肺胞レベル $\dot{V}O_2$ 動態の代表的な例を図3に示した。第2相の遅れ時間, 時定数と振幅については、第1運動と

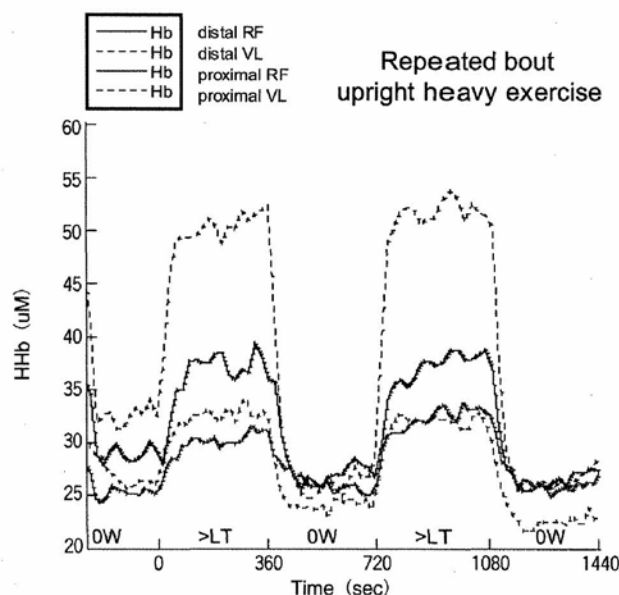


図2 繰り返し高強度運動の開始時における外側広筋と大腿直筋のHHbの応答動態

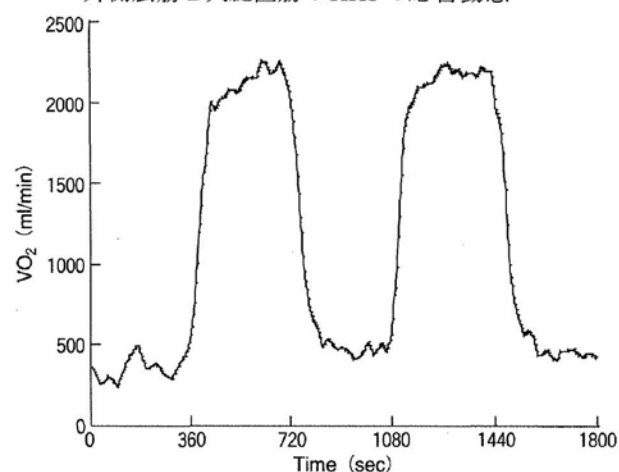


図3 繰り返し高強度運動の開始時における肺胞レベル $\dot{V}O_2$ 動態の代表的な例

第2運動において有意な差はなかった。しかし、第3相のslow componentの振幅は第2運動において有意に減少した (300 ± 20 vs 140 ± 25 ml/min)。

活動筋における $\dot{V}O_2$ と微小循環レベルの動静脈酸素量差の動態計測から、毛細血管レベルの \dot{Q} を推定した結果を図4に示した。運動の開始直後から微小循環レベルの \dot{Q} は増加したが、その応答速度である時定数は第1運動よりも第2運動において有意に速くなった。

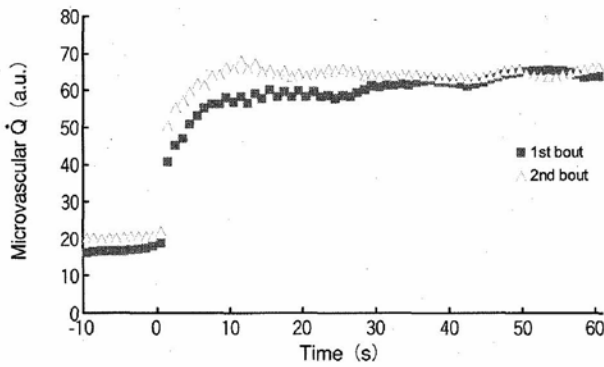


図4 繰り返し高強度運動の開始時における活動筋の毛細血管レベル \dot{Q} の応答動態 (被験者8名の4部位の平均値)

3. 考察

今回の研究では、活動筋の $\dot{V}O_2$ と \dot{Q} の動的応答を非侵襲・同時計測するために、時間・空間分解能に優れた計測法を採用した。ヒトの肺胞レベルの酸素摂取動態(第2相と第3相)から推定した活動筋の $\dot{V}O_2$ 動態と活動筋微小循環レベルの動静脈酸素量差を用いて、筋毛細血管レベルの \dot{Q} を非侵襲的に推定することが可能となった(図4)。今回の測定法に関する問題点としては、活動筋の $\dot{V}O_2$ 動態に部位差(つまり、不均一性)はないと仮定して、活動筋全体の $\dot{V}O_2$ 動態を推定したことが挙げられる。本研究の計画書を申請した段階では、活動筋局所レベルの $\dot{V}O_2$ 動態とその空間的な分布を連続的に計測する試みを企画した。しかし、多チャンネルの磁気共鳴スペクトル装置(後述)の調整に遅れが生じたので、活動筋全体の $\dot{V}O_2$ 動態を推定することになった。

外側広筋・大腿直筋の4部位におけるHHbの絶対値を測定した結果、空間的な不均一性が認められた(図2)。この結果は申請者たちの先行研究の結果と一致する⁵⁾。今回、新たに明らかになった点は、高強度運動中に遠位側の外側広筋におけるHHbの増加が他の部位よりも大きくなったことである。HHbの時間的变化は微小循環 PO_2 (つまり $\dot{Q}/\dot{V}O_2$)の動的応答に

近似すること(裏返しの鏡像関係)が示唆されているので⁵⁾、遠位側外側広筋の PO_2 がより低下したことが推測される。動物実験によれば、筋収縮中の速筋線維の PO_2 減少度は遅筋線維よりも大きいので、高強度運動の開始時において遠位側外側広筋では速筋線維(type IIb)の動員が多いことも示唆される。

近位側大腿直筋(proximal RF)を除く3部位において、第2運動開始前のベースラインHHbは第1運動前のそれに比べて、より減少した(図2)。繰り返し高強度運動を用いたウォームアップ運動の効果としては、1回目の高強度運動により筋肉と血液中に乳酸が生じて酸素解離曲線の右方シフトと血管拡張が起き、酸素供給量が増加する。さらに、活動筋の細胞自体の酸素利用が高まる²⁾。したがって、第2運動の開始前ベースラインにおいては、活動筋微小循環の PO_2 が第1運動の開始前よりも高くなり、毛細血管と筋細胞の酸素分圧差がより大きくなって酸素が取り込まれやすくなったと考えられる。実際、第2運動において肺胞レベル $\dot{V}O_2$ のslow componentの振幅が有意に減少した理由として、活動筋微小循環の PO_2 が第1運動開始前よりも高くなって、速筋線維(type IIb)の動員が減少したと示唆される。

活動筋毛細血管レベルの \dot{Q} は運動の開始直後から急激に増加、その応答時定数は $\dot{V}O_2$ よりも有意に速くなった(図4)。活動筋全体に流入する \dot{Q} も $\dot{V}O_2$ より速く増加するので、活動筋全体に酸素を供給する血管、および末梢血管のレベルでは、 $\dot{V}O_2$ の応答動態は酸素供給の制限を受けないと推測される。また、微小循環レベルの \dot{Q} の応答時定数は第1運動よりも第2運動において有意に速くなった。前述の様に、1回目の高強度運動によって活動筋の酸素供給量が増加したために、第2運動開始直後の毛細血管レベルの \dot{Q} が急激に増加したと考えられる。

ヒトの活動筋微小循環レベルにおける酸素の供給、つまり \dot{Q} と酸素の需要($\dot{V}O_2$)の動的応答の関係を詳細に検討するためには、活動筋局所レベルの $\dot{V}O_2$ 動態とその空間的な分布を連続的に計測する必要がある。現在、磁気共鳴スペクトル装置(31P-MRS)を用いて活動筋の多部位のPCrを測り、 $\dot{V}O_2$ 動態を推定することが可能になってきた(例、共同研究者であるイギリスのRossiter博士所有の3テスラ-MRS装置)。とくに、多チャンネルのNIRSとMRSを用いて、運動筋の酸素の抜き取りと $\dot{V}O_2$ の局所的な測定部位を一致させ、筋毛細血管レベルの \dot{Q} の空間的な分布を同時計測することが期待される。

また、最近では近赤外分光の波長域で吸光するインドシアニングリーン(ICG)色素を用いて、ヒトの活動筋における局所血流量を実測する方法が提案されている⁸⁾。この方法ではトレーサーであるICGを静脈に微量投与し、NIRSによる動脈血ICG濃度の連続測定から色素希釈曲線を求めて活動筋微小循環の \dot{Q} を測定する。 $\dot{V}O_2/\dot{Q}$ (HHb)と \dot{Q} の測定部位が一致するので、 $\dot{V}O_2$ の局所分布を同時に計測することが可能である。

この研究から期待される効果

1) スポーツ選手や一般健常者の場合は、最大酸素摂取量や無酸素性作業閾値(AT)を測定し、有酸素運動トレーニングの運動強度を設定する方法が一般的である。しかし、これらの方法はけがをしているスポーツ選手や、中高年者、病気によって体力や筋力が低下している患者さんにとっては、体や心理面への負担が大きく、危険が伴う。したがって、運動開始時における活動筋の酸素供給と消費の過渡応答を非侵襲的に計測するシステムを開発すれば、個人の生活場面における有酸素性運動能力の優劣を評

価できる。

2) 運動開始時の活動筋における $\dot{V}O_2$ と \dot{Q} の局所分布を個別に計測して、活動筋 $\dot{V}O_2$ の空間的な不均一性を把握して酸素が不足しやすい部位を特定できれば、従来よりも効果的な筋持久力トレーニングが実現する。さらに、運動時に動員される筋線維タイプの推定が可能になれば、筋肉疲労の評価に貢献する。例えば、定期的な有酸素運動による筋線維動員パターンの改善効果を定量化することにより(持久性に優れる遅筋線維の動員増加と筋内 PO_2 レベルの維持)、健常者、心肺疾患、末梢循環疾患などの患者さんの有酸素運動処方やリハビリテーションへ多大に貢献すると考えられる。

3) 高強度の運動においては、筋肉の疲労に伴って活動筋の $\dot{V}O_2$ が徐々に増加する(slow component)。これは $\dot{V}O_2/\dot{Q}$ の不均等分布と酸素供給の遅れによって、速筋線維が多く動員された結果と推測されている。 $\dot{V}O_2$ と \dot{Q} のダイナミクスを実測することによって、 $\dot{V}O_2$ slow componentのメカニズムに関する研究が発展する。

4. 結論

活動筋の $\dot{V}O_2$ とHHbの過渡応答を計測するシステムを開発した結果、筋毛細血管レベルの \dot{Q} を非侵襲的に推定することが可能となった。その結果、活動筋全体に酸素を供給する血管、および末梢血管のレベルでは、運動開始時における $\dot{V}O_2$ の応答動態は酸素供給の制限を受けないと示唆された。

謝辞

本研究は石本記念デサントスポーツ科学振興財団および日本学術振興会の科学研究費補助金によって助成された。厚く、感謝の意を表す。

文 献

- 1) Koga, S., D. C. Poole, T. Shiojiri, N. Kondo, Y. Fukuba, A. Miura, and T. J. Barstow. A comparison of oxygen uptake kinetics during knee extension and cycle exercise. *Am. J. Physiol.: Regul Integr Comp Physiol.*, 288: R212-R220 (2005)
- 2) Fukuba Y., Ohe Y., Miura A., Kitano A., Endo M., Sato H., Miyachi M., Koga S., Fukuda O., Dissociation between the time courses of femoral artery blood flow and pulmonary $\dot{V}O_2$ during repeated bouts of heavy knee extension exercise in humans. *Exp. Physiol.*, 89:243-253 (2004)
- 3) Endo M., Okada Y., Rossiter H.B., Ooue A., Miura A., Koga S., Fukuba Y., Kinetics of pulmonary $\dot{V}O_2$ and femoral artery blood flow and their relationship during repeated bouts of heavy exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 95: 418-430 (2005)
- 4) Koga, S., T. Shiojiri, and N. Kondo. Measuring $\dot{V}O_2$ Kinetics: The Practicalities in "Oxygen uptake kinetics in sport, exercise and medicine", edited by A. M. Jones and D. C. Poole. Routledge Book Company, UK, pp. 39-61 (2005)
- 5) Koga, S., D. C. Poole, L. F. Ferreira, B. J. Whipp, N. Kondo, T. Saitoh, E. Ohmae, T. J. Barstow. Spatial heterogeneity of quadriceps muscle deoxygenation kinetics during cycle exercise. *J. Appl. Physiol.*, 103: 2049-2056 (2007)
- 6) Ferreira, L. F., S. Koga, T. J. Barstow. Dynamics of noninvasively estimated microvascular O_2 extraction during ramp exercise. *J. Appl. Physiol.*, 103: 1999-2004 (2007)
- 7) Behnke B. J., P. McDonough, D. J. Padilla, T. I. Musch, D. C. Poole. Oxygen exchange profile in rat muscles of contrasting fibre types. *J. Physiol.*, 549: 597-605 (2003)
- 8) Boushel, R., H. Langberg, J. Olesen, M. Nowak, L. Simonsen, J. Bulow, and M. Kjaer. Regional blood flow during exercise in humans measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J. Appl. Physiol.*, 89: 1868-1878 (2000)