

筋内化学受容器反射からみた血圧調節に 対するトレーニング効果の判定

山口大学	西保岳
(共同研究者) 同	村上 恵
同	森本 恵子
同	丹 信介
同	西保 見矢子

Development of Methods to Clarify the Training Effects on Blood Pressure Regulation in Muscle Metaboreflex

by

Takeshi Nishiyasu, Naotoshi Murakami, Keiko Morimoto,
Nobusuke Tan, Miyako Nishiyasu
Yamaguchi University, Faculty of Liberal Arts

ABSTRACT

We hypothesize that the relationship between muscle cellular pH for input signal of muscle metaboreflex and mean arterial pressure (MAP) for output signal of the reflex could be linear fashion and express the characteristics of muscle metaboreflex in humans. Thus, first purpose of this study was to examine the above hypothesis in human subjects. Second, we examined whether the above relationship would be changed by exercise training. Subjects were 7 normal male volunteers for control group and 4 male tennis players for training group.

We measured muscle cellular pH thorough phosphorous nuclear magnetic resonance spectroscopy (^{31}P -NMR), MAP and heart rate

(HR) during ischemia after sustained handgrip exercise at 50% of maximum voluntary contraction (MVC). Contraction was sustained for 30, 45, and 60 s, followed by 2 min of circulatory arrest, respectively. Muscle cellular pH during the ischemia decreased linearly with increasing contraction time after 30, 45, and 60 s contractions. The MAP did not change during the ischemia after 30 s contractions. However, it significantly increased after 45 and 60 s contractions. The linear relationship between MAP and pH was seen in all of subjects and each regression coefficient was above 0.80.

This indicates that the slope of relationship between muscle cellular pH and MAP can be calculated in individual to evaluate the gain of muscle metaboreflex by the method of this study. The slope which was calculated from all of data in control group was not significantly different from that in training group. This suggests that the gain of muscle metaboreflex would not be changed by daily tennis training.

要 旨

筋の収縮にともなう筋内 pH の低下を筋内化学受容器反射に対する入力刺激、そしてそれに対応する血圧の上昇を反射の出力反応とすると、筋内 pH の低下に対する血圧増加の割合が筋内化学受容器反射の感度と仮定できる。本研究では、実際に筋内 pH と血圧変化を測定して、筋内化学受容器反射の感度を各被検者で計算できるかどうかを検討した。さらに、運動トレーニングが筋内化学受容器による血圧調節に影響を及ぼすかどうかを、上述の感度をトレーニング群とコントロール群で比較することによって検討した。

被検者はコントロール群としての男子7名とトレーニング群としての大学テニス選手4名とした。最大筋力の50%で30, 45, および60秒間の静的なハンドグリップを行い、それぞれの収縮終了5秒前から前腕部分を止血して、運動終了後2

分間の止血期の筋内 pH と平均血圧 (MAP) を測定した。得られた結果は以下に示すとおりである。

1) 各被検者ごとの筋内 pH と MAP の回帰直線を求めたところ、すべての被検者において、直線の相関係数が0.8以上であった。このことから今回用いた方法で、各被検者ごとに筋内 pH と MAP の直線関係を求めて、筋内化学受容器反射の感度を比較することが可能であることが示された。

2) コントロール群とトレーニング群で、筋内 pH と MAP との関係と比較してみると、いずれの群においても有意な直線関係がみられたが、群間で較べると、トレーニング群の方が若干傾きが大きい傾向にあるがその差は有意ではなかった。したがって、今回の結果からは、トレーニング群とコントロール群で、筋内化学受容器反射の感度には差がないことが示唆された。

緒 言

積極的な健康の維持増進のために、運動トレーニングが日常生活にとりいれられるようになってきた。健康に関係する体力指標としては一般的に、最大酸素摂取量が用いられ、トレーニング前後でこの最大酸素摂取量が測定されてトレーニング効果の判定がなされる。これは、全身有酸素能力の向上が直接健康増進に結びつくと考えられているからである。しかし、トレーニングの効果は、有酸素能力の向上からだけで判断されるものではなく、もっと多角的に評価されるべきであろう。

近年、運動中の血圧の増加には、活動筋内の化学受容器による反射反応が大きな影響を及ぼすことが示されてきた^{10,11)}。この反射は、強い強度の運動時や静的な運動時の血圧調節に重要な役割を果たすと考えられている。さらに、運動時の過度の血圧上昇の要因ともなるため、運動時の安全を考えていく上でもその反射特性を検討することは重要である。しかし、人において、この筋内化学受容器反射の特性を判定する方法は検討されておらず、またトレーニングによってその反射特性が変化するかも明らかではない。そこで本研究では、筋内化学受容器の特性を検討する方法を開発すると同時に、トレーニングによってその特性がどのように変化するかを検討することを目的とした。

持続的なハンドグリップ (HG) 運動を行って、運動終了直前に上腕部分を血圧用カフで止血すると、止血中は運動を終了したにも関わらず運動中と同様に血圧が上昇したままで、止血を解除すると速やかに運動前に戻る。これは、筋肉内には筋収縮によって生じる代謝性変化 (pH など) を感知する受容器 (化学受容器) があり、これら受容器からの入力中枢神経系に伝わり、その結果、血圧が上昇するものと考えられている^{5,10)}。

近年、核磁気共鳴法 (NMR) の進歩によって、筋中の pH の変化が非侵襲的に測定可能となった

た。そこで、筋内 pH を化学受容器に対する入力刺激、それに伴う血圧上昇を受容器からの出力反応とすると、pH の低下に対する血圧増加の割合が筋内化学受容器の感度と仮定できる。本研究では、そのような方法で、感度を各被検者で計算できるかどうかを検討し、つぎに、その結果をトレーニング群とコントロール群で比較することによって、筋内化学受容器による血圧調節に対するトレーニングの効果を検討する。

1. 研究方法

被検者は健康な男子 11 名である。そのうち、4 名は右利きで過去 5 年以上継続的に硬式テニスを行ってきたトレーニング群として、残り 7 名はとくに右腕のみを使った競技を行っていないコントロール群とした。

被検者は、図 1 に示したような NMR 装置の横にすわって、右腕を NMR 装置に入れて前腕部分を装置内のセンサー上部に固定する。その状態で NMR 装置内に設置した HG 装置で、最大握力 (MVC) を測定する。その後、NMR 装置を 85.5 MHz 付近で ¹H 用に同調させ、続いて ³¹P 用に 34.6 MHz 付近で同調させた。その間に、右上腕部分に止血用のカフを巻き、左腕上腕に血圧測定用のカフを装着した。このようなセットアップを、MVC 測定後に約 20 分間行って以下の測定を開始した。

NMR 装置で、安静時の右上腕の pH を 2 分間測定した後に、まず 50% MVC で 30 秒間の持続的 HG を行い、収縮終了 5 秒前に右上腕部のカフに 230 mmHg の圧力をかけて右腕を止血し、運動終了後止血を 2 分間保持してその間に pH を測定した。止血を解除した後、回復期は約 2 分ごとに pH を測定して、その pH が運動前に回復した時点で、45 秒間の収縮と引き続いての止血を行った。さらに、回復期の後に 60 秒間の収縮、止血を行った。pH 測定中に、血圧および心拍数を 1 分

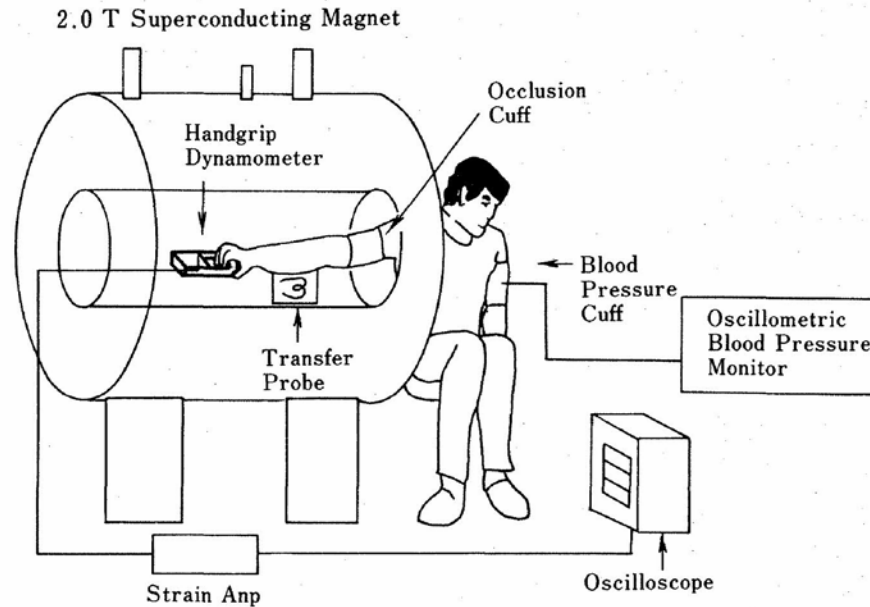


図1 実験装置概略 (被検者はオシロスコープ上で発揮している筋力を確認しながら運動を行う)

間隔で測定した。

NMR の測定は、協和発酵安全性研究所 (山口県宇部市) において、直径 31 cm, 2.0 テスラーの NMR 装置 (Oxford Instruments, Oxford, UK) とコンピュータシステム (SIS 85 / 310, SISCO. CO) を用いて行った。測定コイルの直径は 2.5 cm であった。血圧測定は、オシロメトリック法を用いた自動血圧計 (日本光電) を用いて行った。

共鳴スペクトルの測定は 2 分単位で行い、その間の 96 データの平均を求めた。pH の計算は、無機リン (Pi) とクレアチンリン酸 (PCr) の化学シフト (S) より、以下の式¹⁸⁾で算出した^{6,12)}。

$$\text{pH} = 6.75 + \log (S - 3.27) / (5.69 - S)$$

平均血圧は、以下の式により算出した。

$$\text{MAP} = (\text{SBP} - \text{DBP}) / 3 + \text{DBP}$$

2. 結 果

収縮時間に対するその止血期における筋内 pH の変化を、各被検者ごとに図 2-a, b に示した。a はコントロール群であり、b はトレーニング群の

結果である。いずれの群においても、収縮時間が長くなるにつれて、pH が低下する傾向が見られた。

同様に、収縮時間に対する止血期における MAP の変化を各被検者ごとに図 3-a, b に示した。MAP は、30 秒の収縮では安静時とほぼ変わらないか、被検者によってはわずかに増加する傾向が見られた。45 秒と 60 秒では、MAP はほぼすべての被検者において安静時よりも増加した。

心拍数は、安静時、止血期および回復期で有意な差は見られなかった。

図 2 と図 3 の結果から、緒言でのべた仮説のように、筋内 pH と MAP との関係は、各被検者においてほぼ直線関係が得られるものと考えられる。そこで、図 4-a, b に、各被検者の pH と MAP の関係とその回帰直線、およびその相関係数を示した。すべての被検者の相関係数が 0.8 以上であり、このことから、各被検者ごとに pH と MAP の直線関係を求めてその傾きを比較することが可能であることが示された。

つぎに、これらの直線関係の傾きをトレーニン

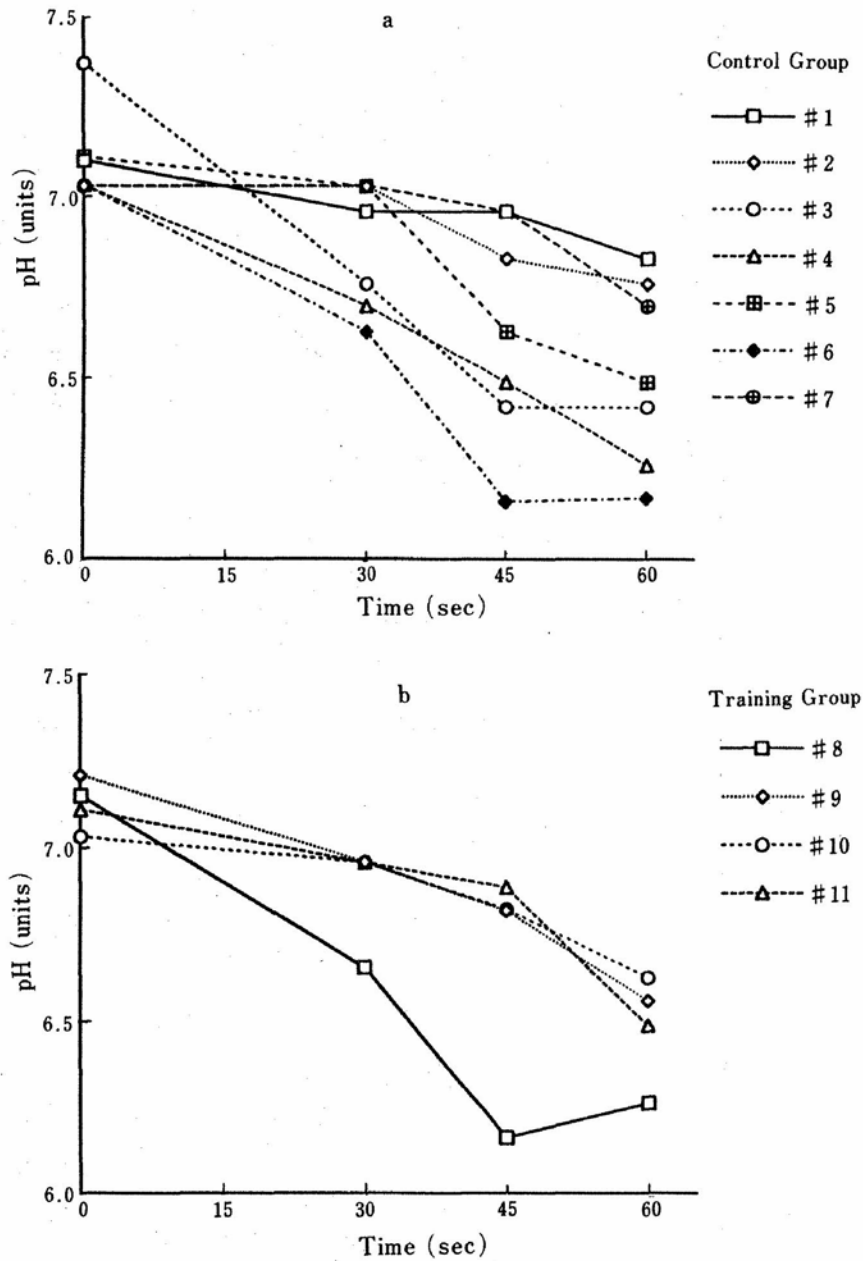


図2 収縮時間に対するその止血期における筋内 pH の変化 (a はコントロール群, b はトレーニング群を示す)

グ群とコントロール群で較べた。図5は、それぞれの被検者での筋内 pH と MAP との関係を示したものである。いずれの群においても有意な直線関係がみられた。群間で較べると、トレーニング群の方が若干傾きが大きい傾向にあるがその差は有意ではない。

3. 考 察

Alam & Smirk¹⁾ が、静的な HG の後に止血を行って、止血中の血圧上昇を最初に確認して以来、活動筋には代謝産物等の化学物質によって活動する受容器があると考えられている⁵⁾。この受容器について、脊髄の神経をブロックすることに

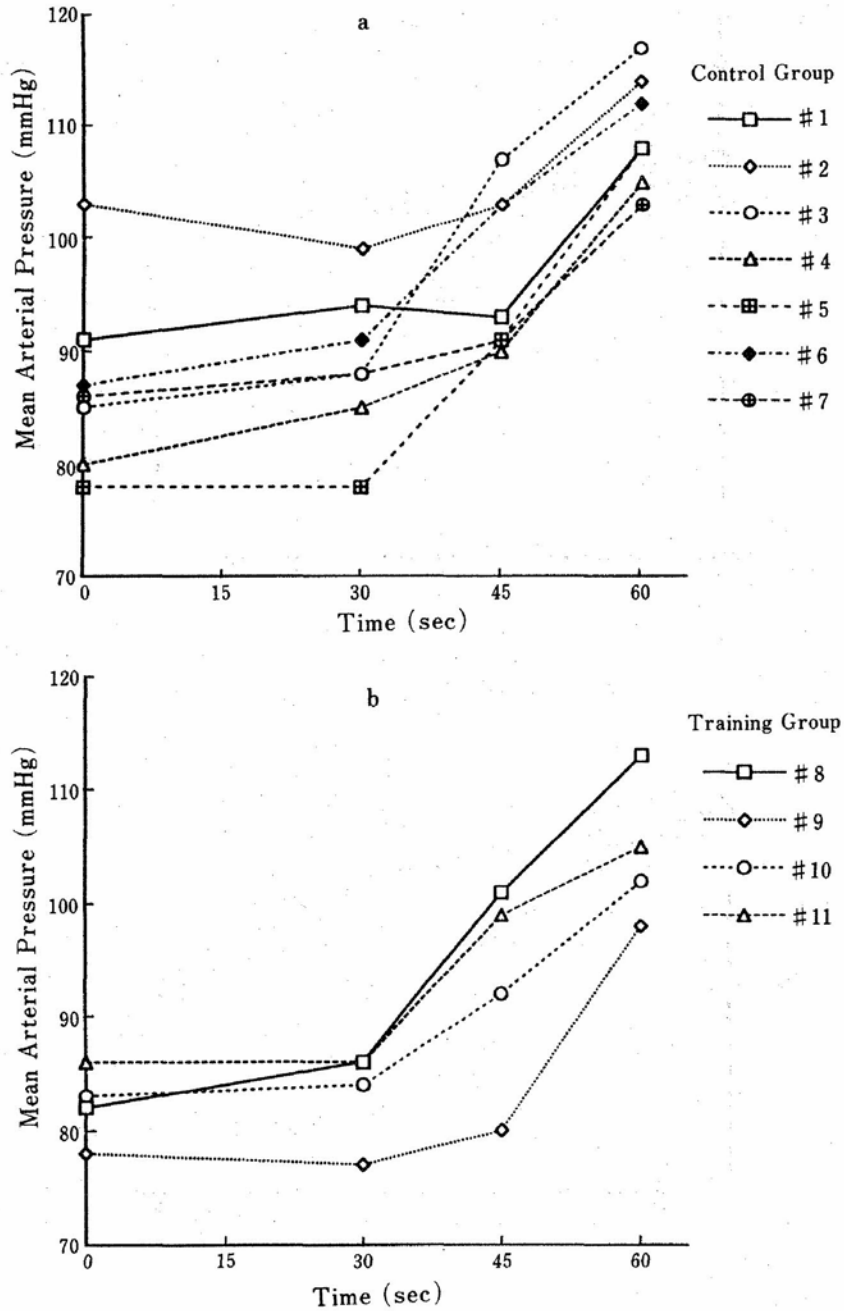


図3 収縮時間に対するその止血期における平均血圧 (MAP) の変化 (aはコントロール群, bはトレーニング群を示す)

よってその反応がなくなることから、反射反応と考えられており、一般に筋内化学受容器反射 (muscle metaboreflex) と呼ばれている⁵⁾。この反射の求心性の神経は無随の神経である group IIIおよびIVと考えられており³⁻⁵⁾、刺激物質としてはKイオン、ブラジキニン、プロスタグランジン、乳酸、水素イオン等が考えられている^{5,8,9,16,17)}。

最近, Ettinger ら²⁾が、乳酸の産生をブロックした状態では、筋収縮によって筋内化学受容器反射が生じなかったことを示したことから、乳酸が主要な刺激物質として注目されている。乳酸とpHの変化とは密接な関係にあることから、筋内化学受容器反射の入力刺激としてpH変化を用いることは現段階では、妥当な選択であると考えら

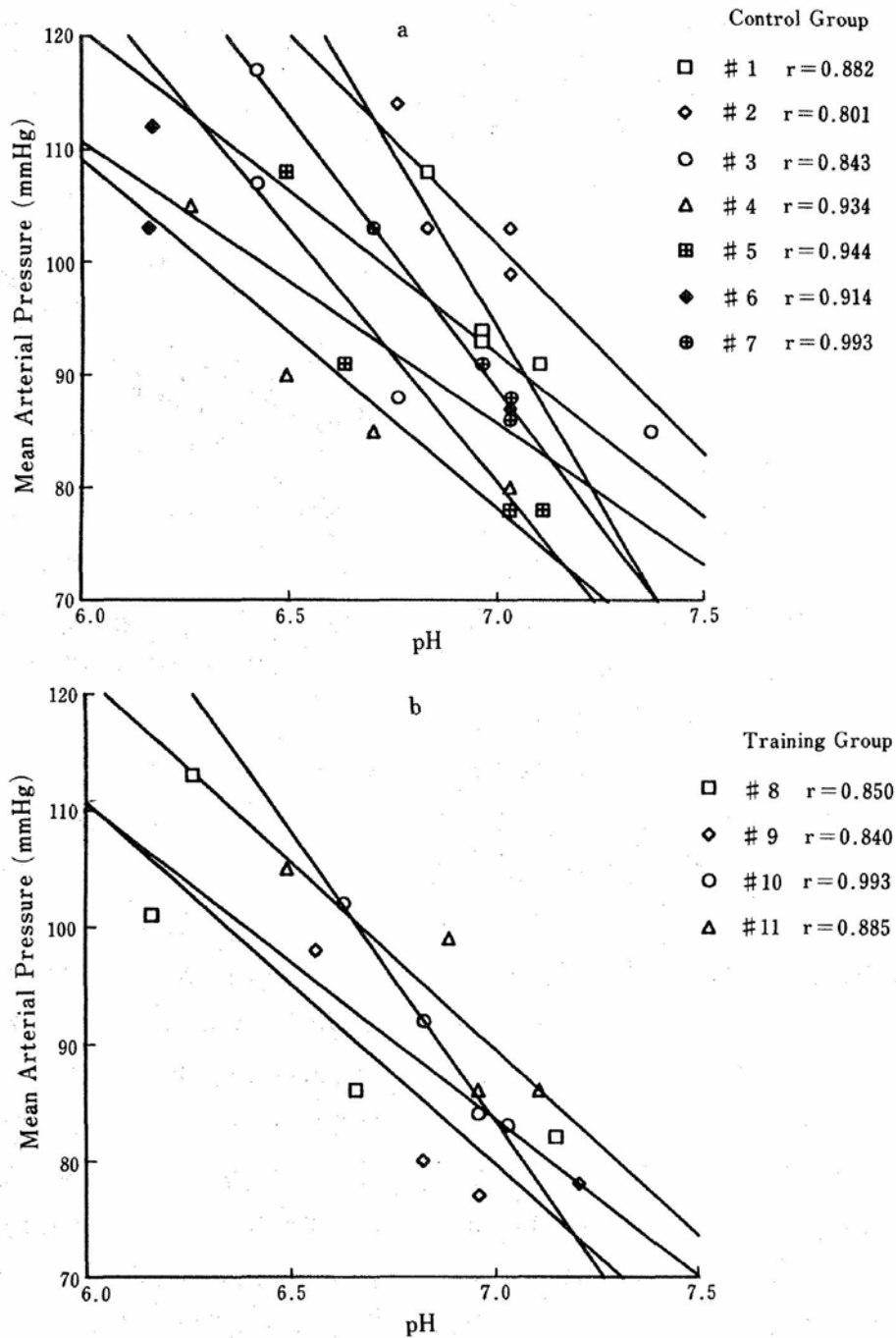


図4 各被検者の pH と MAP の関係とその回帰直線およびその相関係数 (a はコントロール群, b はトレーニング群を示す)

れている^{9,14,19)}。筋内化学受容器が刺激されると、中枢を介して反射的に血圧等が上昇することが知られている。また、Victor ら¹⁹⁾は、このとき、非活動筋の交感神経活動が刺激強度に比例的に増加することを示している。

今回のわれわれの実験からも、止血中の MAP

の増加と筋内の pH の低下との間には強い相関関係が見られた。さらに、筋内化学受容器が刺激されたときには、非活動筋の血管抵抗が増加して血流量が減少することも報告されている¹³⁾。筋内化学受容器反射時には今回の実験のように、ヒトにおいては心拍数はほとんど変化しない^{7,10)}。さら

に、心拍出量もほとんど変化しないという報告が多い⁷⁾。したがって、筋内化学受容器反射時の血圧の上昇は、心拍出量の増加ではなく主に末梢血管抵抗の増加によるものと考えられる⁷⁾。

われわれの今回の研究の最初の目的は、上記のような筋内化学受容器反射の入力と出力の関係が、被検者において直線的関係として求められるかどうかを検討することであった。これに関しては図4に示したように、いずれの被検者においてもpHとMAPとの間に相関係数0.8以上の直線関係が見られたことから、今回用いた実験プロトコルで筋内化学受容器反射の感受性が各個人で検討できることが示唆された。すなわち、筋内化学受容器反射の入力刺激として筋内pHをとり、出力反応としてMAPをとった場合、筋内化学受容器反射の反射感度はpHとMAP直線の傾きより求めることができ、この傾きが高いほど少ない刺激で反応が生じることから、反射感度が高いということができよう。

さらに、この筋内化学受容器反射の感受性が運動トレーニングによって変化するかを、コントロールとトレーニング群で比較してみると(図5)、トレーニング群で傾きが若干大きくなる傾向があるものの有意な差は見られなかった。したがって、今回の結果からは、トレーニング群とコントロール群で、筋内化学受容器反射の感度に差はないことが示唆された。

Sommerら¹⁵⁾は、腕の持久性トレーニング前後で筋収縮時の筋交感神経活動を測定し、トレーニング後には、トレーニング前と同じ強度の筋収縮を行った場合には、収縮中の筋交感神経活動は前に比べて低下すると報告している。筋収縮中の筋交感神経活動の増加には、筋内化学受容器反射が関与すると考えられていることから、トレーニングによって、筋収縮中の筋内化学受容器反射が減弱したものと考えられる。しかし、彼らは収縮中の筋内のpH等を測定していないので、入力刺激

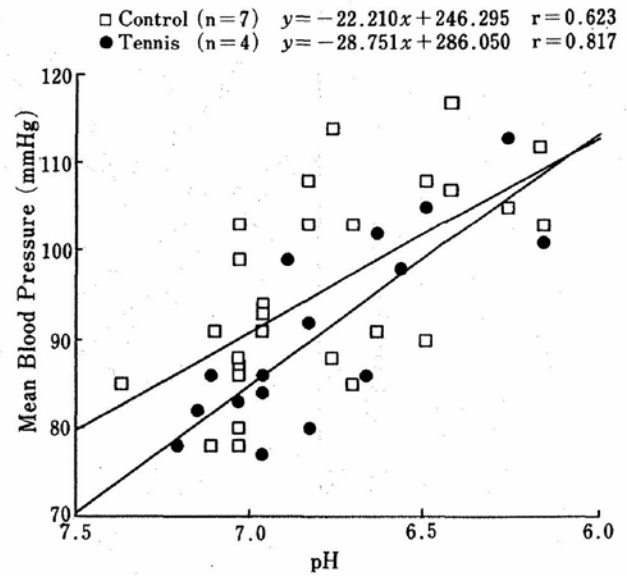


図5 コントロール群とトレーニング群での筋内pHとMAPとの関係とその相関係数

そのものが減少したのか、感受性が低下したのかは判定できない。

Sinowayら¹⁴⁾は、ボディビル選手は筋収縮を行った場合に一般人と比べて、同じ筋内pHと比較すると血圧反応や筋交感神経活動が少ないことを報告している。彼らのデータは主に運動中のものであるため、必ずしも筋内化学受容器反射の特性を評価できるかどうか判断できない。それに対して今回のわれわれの実験では、運動後の止血期の結果を用いることから、筋内化学受容器反射の影響のみを選択的に取り出していること、さらに入力と出力の関係を4つのデータポイントより計算した回帰直線から求めているため、上述の先行研究と比べて、筋内化学受容器反射の特性を評価するのにより妥当であると考えられる。さらに、テニスのトレーニングとボディビルのトレーニングは異なること等から、われわれの結果と先行研究を比較することは難しい。

今回の実験においては、トレーニング群の条件として、過去5年以上テニスを行ってきたこととしたが、トレーニング効果がコントロールと比較して著しい差があったかどうかは明らかではな

い。今後は、被検者群すなわち、トレーニングの種類異なる群での比較とともに、トレーニングの種類を限定した縦断的なトレーニング実験を行って、トレーニングが筋内化学受容器反射に及ぼす影響についてさらに検討することが必要であろう。

4. まとめ

各被検者ごとの運動後止血期の筋内 pH と MAP の回帰直線の相関係数は、すべて 0.8 以上であった。このことから、今回用いた方法で、各被検者ごとに筋内 pH と MAP の関係を求めて筋内化学受容器反射の感度を比較することが可能であることが示された。さらに、コントロール群とトレーニング群で、筋内 pH と MAP との関係を比較してみると、トレーニング群の方が若干傾きが大きい傾向にあるが、その差は有意ではなかった。したがって、今回の結果からはトレーニング群とコントロール群で、筋内化学受容器反射の感度に差はないことが示唆された。

文 献

- 1) Alam, M, Smirk, F. H.; Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles, *J. Physiol. Lond.*, **89**, 372-383 (1937)
- 2) Ettinger, S., Gray, K., Whisler, S., Sinoway ; Dichloroacetate reduces sympathetic nerve responses to static exercise, *Am. J. Physiol.*, **261**, H1653-H1658 (1991)
- 3) Kaufman, M. P., Rybicki, K., Waidrop, T. G., Ordway, G. A.; Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction, *J. Appl. Physiol.*, **57**, 644-650 (1983)
- 4) Kaufman, M. P., Rotto, D. M., Rybicki, K., Pressor reflex response to static muscular contraction : its afferent arm and possible neurotransmitter, *Am. J. Cardiol.*, **62**, 58 E-62 E (1988)
- 5) Mitchell, J. H., Schmidt, R. F.; Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors, In : Shepherd, J. T., Abboud, F. M. (ed.); *Handbook of Physiology*, pp 623 - 658, *American Physiology Society, Bethesda, Maryland* (1983)
- 6) Moon, R. B., Richards, J. H.; Determination of intracellular pH by ^{31}P nuclear magnetic resonance, *J. Biol. Chem.*, **284**, 7276-7278 (1973)
- 7) Nishiyasu, T., Tan, N., Morimoto, K., Nishiyasu, M., Yamaguchi, Y., Murakami, N.; Enhancement of parasympathetic cardiac activity during activation of muscle metaboreflex in humans, *J. Appl. Physiol.*, **77** (6), 2778-2783 (1994)
- 8) Rotto, D. M., Hill, J. M., Schults, H. D., Kaufman, M. P.; Cyclooxygenase blockade attenuates responses of group IV muscle afferents to static contraction, *Am. J. Physiol.*, **259**, H745-H750 (1990)
- 9) Rotto, D. M., Stebbins, C. L., Kaufman, P. M.; Reflex cardiovascular and ventilatory responses to increasing H^+ activity in cat hindlimb muscle, *J. Appl. Physiol.*, **67**, 256-263 (1989)
- 10) Rowell, L. B., O'leary, D. S.; Reflex control of the circulation during exercise : chemoreflexes and mechanoreflexes, *J. Appl. Physiol.*, **69**, (2), 407-418 (1990)
- 11) Rowell, L. B., Scheriff, D. D.; Are muscle "chemoreflexes" functionally important? *News Physiol. Sci.*, **3**, 250-253 (1988)
- 12) Sapega, A. A., Sokolow, D. P., Graham, T. J., Chance, B.; Phosphorus nuclear magnetic resonance : a non-invasive technique for the study of muscle bioenergetics during exercise, *Med. Sci. Sports Exerc.*, **19** (4), 410-420 (1987)
- 13) Sinoway, L., Prophet, S., Gorman, I., Mosher, T., Shenberger, J., Dolecki, M., Briggs, R., Zelis, R.; Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction, *J. Appl. Physiol.*, **66** (1), 429-436 (1989)
- 14) Sinoway, L., Rea, R. F., Mosher, T. J., Smith M. B., Mark, A. L.; Hydrogen ion concentration is not the sole determinant of muscle metaboreceptor responses in humans., *J. Clin. Invest.*, **89**, 1875-1884 (1992)
- 15) Somers, V. K., Leo, KC., Shield, R., Clay, M., Mark, AL.; Forearm endurance training attenuates sympathetic nerve response to isometric handgrip in normal humans, *J. Appl.*

- Physiol.*, **72** (3), 1039-1043 (1992)
- 16) Stebbins, C. L., Longhurst, J. C.; Bradykinin in reflex cardiovascular responses to static muscular contraction, *J. Appl. Physiol.*, **61**, 271-279 (1986)
 - 17) Stebbins, C. L., Muraoka, Y., Longhurst, J. C.; Prostaglandins contribute to cardiovascular reflexes evoked by static muscular contraction, *Circ. Res.*, **59**, 645-654 (1986)
 - 18) Taylor, D. L., Bore, P. J., Styles, P. S., Gradian, D. G., Radda, G. K.; Bioenergetics of intact human muscle by a ^{31}P nuclear magnetic resonance study, *Mol. Biol. Med.*, **1**, 77-94 (1983)
 - 19) Victor, R. G., Bertocci, L. A., Pryor, S. L., Nunnally, R. L.; Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans, *J. Clin. Invest.*, **82**, 1301-1305 (1988)