

高強度運動後の筋血流・酸素化動態からみた クールダウンの効果：MRIを用いた検討

北里大学 堀田 一樹
(共同研究者) 新潟医療福祉大学 児玉 直樹
福島県立医科大学 森下 慎一郎
新潟医療福祉大学 椿 淳裕

Effects of Cool Down on Muscle Blood Flow after High-Intensity Exercise: A Magnetic Resonance Imaging Study

by

Kazuki Hotta

*Kitasato University School of Allied Health Sciences
Kitasato University Graduate School of Medical Sciences*

Naoki Kodama

*Department of Radiological Technology, Niigata University of Health and Welfare
Institute for Human Movement and Medical Sciences,
Niigata University of Health and Welfare*

Shinichiro Morishita

*Department of Physical Therapy, School of Health Sciences,
Fukushima Medical University*

Atsuhiko Tsubaki

*Department of Physical Therapy, Niigata University of Health and Welfare
Institute for Human Movement and Medical Sciences,
Niigata University of Health and Welfare*

ABSTRACT

This study aimed to noninvasively image blood flow in the active limb using

magnetic resonance imaging (MRI) and to measure blood flow recovery after maximal voluntary muscle contractions. Twenty healthy adult male subjects (21 ± 1 years of age) underwent arterial spin labeling (ASL) to map blood flow in the proximal right forearm. Subjects performed 2 minutes of maximum intensity handgrip exercise in the MRI gantry. MRI imaging was performed three times: baseline, immediately after exercise, and 20 minutes after exercise. The obtained images were divided into the whole forearm, wrist flexor and extensor muscle groups, and radial bone, respectively. The signal intensity of the ASL was determined in each area. The three-dimensional (x, y-t) data were analyzed by combining the two-dimensional blood flow map with the time. Compared to the baseline level, blood flow in the whole forearm, wrist flexor and extensor muscles increased 1.4 ± 0.2 , 2.7 ± 1.0 and 2.1 ± 0.6 times; however, radial bone blood flow decreased 13 % on average immediately after 2 minutes of maximum intensity grip exercise. The whole forearm, extensor and flexor muscle blood flow measured 20 min after handgrip exercise returned to the baseline level; however, radial bone blood flow was significantly higher than the baseline level. These results suggest heterogeneity in the recovery of blood flow after maximal-intensity handgrip exercise among different tissues.

キーワード

磁気共鳴画像法, 動脈スピラベリング, ハンドグリップ, 筋血流, 骨血流

Keyword

magnetic resonance imaging, arterial spin labeling, handgrip, skeletal muscle blood flow, bone blood flow

要旨

本研究の目的は、磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて非侵襲的に活動肢の血流を画像化し、運動後の血流回復を測定することである。健康成人男性 20 名 (21 ± 1 歳) を対象とし、動脈スピラベリング (ASL) 法により右前腕近位部の血流マップを作成した。被験者は MRI のガントリー内で最大強度のハンドグリップ運動を 2 分間実施した。運動後の 20 分間の回復期間を設けた。MRI での撮像は運動前、収縮直後、運動 20 分後の計 3 回実施した。得られた画像を前腕全体、手関節屈筋群お

よび伸筋群に分けて ASL のシグナル強度を求め、2 次元の血流マップに時間の要因を合わせた 3 次元 (x, y-t) のデータを分析した。その結果、運動前の安静時と比較して前腕全体、手関節屈筋群および伸筋群の血流量は、2 分間の最大強度のハンドグリップ運動直後にそれぞれ 1.5 ± 0.2 倍、 2.6 ± 1.0 倍および 2.0 ± 0.6 倍に増加した (それぞれ $p < 0.05$)。20 分間の回復期により、屈筋群および伸筋群の血流量は安静時と同等の値まで回復した。尺骨の血流量は運動に伴う変化を認めなかった。運動前の安静時と比較して、橈骨の血流量はハンドグリップ運動直後に安静時と比べて低下し、20

分後には逆に有意な増加を認めた(それぞれ $p < 0.05$)。以上のことから、最大強度のハンドグリップ運動後の前腕の血流回復には不均一性が存在し、骨血流の増加と筋血流の回復が示された。

緒言

骨格筋の酸素需要は運動開始直後から劇的に増加する¹⁾。この酸素需要の増大に応えるために、骨格筋の血流量は運動開始時に増加するが、酸素需要の増大に対して遅延する²⁾。この不足分の酸素は酸素借と呼ばれ、運動後のクールダウン時に返済される³⁾。特に、低強度と比べて高強度運動時においては酸素借が高く⁴⁾、運動後の安静によるクールダウン時(回復期)の酸素消費量は運動前の安静時($\dot{V}O_2 = 3.5 \text{ mL/kg/min}$)より高値となる²⁾。この活動筋への酸素輸送の決定因子は、心拍出量をはじめとした左室ポンプ機能に加えて、臓器内の毛細血管における赤血球数と赤血球移動速度、ならびにミトコンドリア機能が知られている。種々の病態モデル動物において、微小循環およびミトコンドリア機能の低下が報告されているが⁵⁻⁷⁾、ヒトでこれらを非侵襲的に評価する方法は現時点で存在していない。

Gliemannらの総説で述べられた通り、骨格筋血流の計測方法として複数報告されているが、それぞれ一長一短があり現時点で非侵襲的かつ高分解な方法は存在しない⁸⁾。最も一般的な血流評価法の一つに近赤外分光法(NIRS)による酸素化・脱酸素化ヘモグロビン計測が知られている。生体透過性の高い近赤外光を照射することで、光路の酸素動態に関する情報が得られるため、NIRSは非侵襲的かつ時間分解能の高い方法である。筋血流・酸素供給の指標としてNIRSが用いられているが⁹⁾、臨床現場で一般化していない。その理由として、NIRSは一過性の駆血を要すること⁹⁾、深層筋の情報が得られないこと、および皮膚血流の影響を受けることなどが考えられる¹⁰⁾。以

上のことから、筋機能低下の原因探索において、NIRS単独の情報では微小循環障害を判定に不十分な可能性がある。

近年、磁気共鳴画像法(MRI)が脳などの血流測定に用いられている¹¹⁾。動脈スピラベリング(ASL)法は、血液中にある水素イオン(H^+)を磁化的にラベリングすることにより、血漿成分の90%を占める水分子そのものを内因性のトレーサーとして使用することで血流画像を得る方法である¹²⁾。造影CTやPET検査などと比較して、MRIは放射線被ばくやトレーサー血中投与による侵襲がなく、2次元の血流分布のイメージング(血流マッピング)が可能である。以上のことから、骨格筋血流を定量化するうえで、ASL法を用いることで、骨格筋の血流マップを作成できる可能性がある。そこで、本研究では健常成人男性を対象に、まず初めに、MRIのASL法を用いて健常成人男性の前腕の血流マップの妥当性について上腕駆血により検討した。次に、安静時、最大強度のハンドグリップ運動直後、および20分間の回復期の後にASL法による血流イメージングを実施し、骨格筋血流マップの時間的変化を明らかにした。

1. 方法

1.1 対象者の選定と倫理的配慮

実験内容について十分説明を行い、同意を得られた右利きの健常成人男性22名を対象とした。対象者の年齢は 21 ± 1 歳、身長 171 ± 5 cm、体重 66 ± 7 kg、右手の最大握力 41 ± 3 kg (mean \pm SD)であった。なお、本研究はヘルシンキ宣言の趣旨に則り、新潟医療福祉大学研究倫理委員会の承認を受けたうえで実施した(承認番号18221-190705)。

1.2 測定プロトコル

被験者は新潟医療福祉大学のメディカルイメー

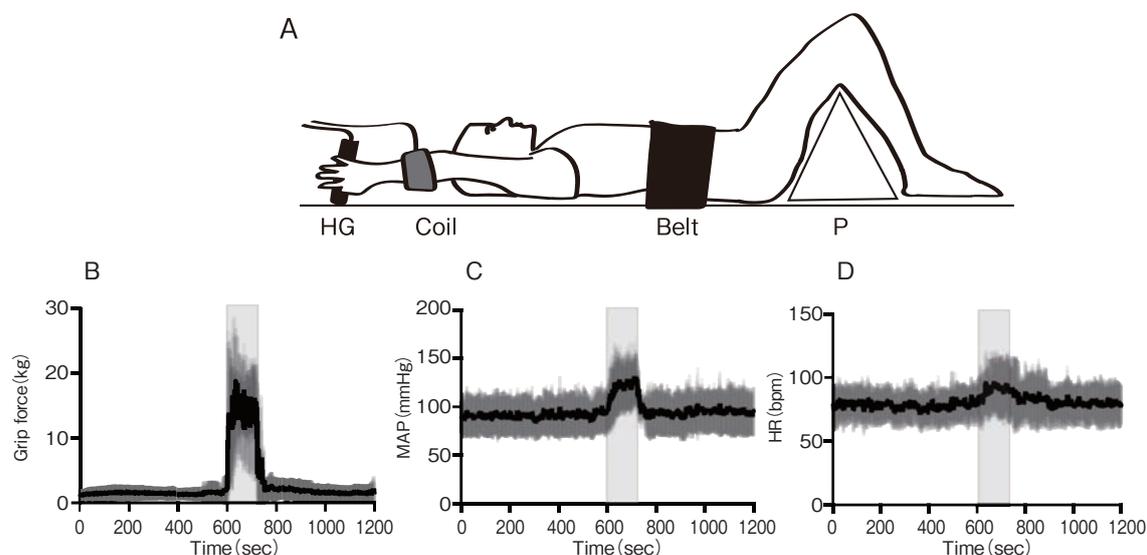


図1 ハンドグリップ運動時の被験者の姿勢(A), 握力(B), 平均血圧(C), および心拍数(D)
背臥位, 膝屈曲位とし, 右上肢を挙上してハンドグリップダイナモメーター(HG)を握った姿勢で計測した. 4チャンネルコイル(Coil)は前腕近位部に装着し, ベルト(Belt)と枕(P)で体幹と下肢を固定した. ハンドグリップ運動は600秒に開始し720秒に終了した.

ジングセンターに来院した. 実験室の環境として, 室温は24.0℃, 湿度30-50%に統制された環境とした. 握力計(T.K.K.5001グリップ-A, 竹井機器工業株式会社)を用いて右の最大握力を立位, 上肢下垂位で2回測定した. 2回のうち最高値を握力として定義した. 続いて, 磁性体を一切身に付けていないことを確認したうえでMRI室に入室した. MRIガントリー内での姿勢は両膝関節屈曲位の背臥位とし, 右上肢を挙上した姿勢を保持した(図1A). 右肩関節屈曲150度, 右手関節掌屈15度とし(図1A), 被験者は右手に非磁性体のハンドグリップダイナモメーターを把持した. ASLによる前腕筋血流の妥当性を検証するための予備実験として, 2名の被験者を対象に, 上述の姿勢で上腕駆血前および200 mmHgで駆血中の2時点でASLの画像を取得した. 駆血圧は2名の被験者の収縮期血圧(123, 126 mmHg)を超えていることを事前に確認した. 次に, 本実験として20名の被験者を対象に, ASLの画像取得は, 10分間の安静時, 2分間の最大グリップ運動の終了直後, ならびに運動終了から20分間の安

静後の計3回実施した. 撮像部位が変化しないよう, MRIガントリー内では被験者にハンドグリップ以外の体動を可能な限り避けるよう指示した. 実験中はこちらが指示する運動以外の体動を避けるために, 体幹および下肢をベルトと枕で固定した(図1A).

1. 3 ハンドグリップ運動

被験者は右手のグリップ運動を行った. グリップ運動の強度は本人が実施可能な最大強度とし, 収縮と弛緩のサイクルは1秒/1秒のサイクルとし, 2分間繰り返した. また, 被験者がハンドグリップ運動を実施していることを確認するために, 非磁性体のハンドグリップダイナモメーターを介して張力をモニタリングした. MRI室のスピーカーから1 Hzのピッチ音を流し, 被験者にはその音に合わせて収縮と弛緩を反復するよう指示した. こちらの指示通りにハンドグリップ運動が実施できない場合や, 被験者から休憩の要請があった場合には一度実験を中止し, 再び安静から開始した.

1. 4 ASL法による血流イメージング

前腕の血流イメージングは、3テスラのMRI装置 (Vantage Galan 3T, キヤノンメディカルシステムズ株式会社) に4チャンネルフレックスコイルを組み合わせて実施した。MRI装置の操作は、操作に習熟した2名の診療放射線技師が実施した。まず初めに、被験者の右前腕全体の冠状断面のT2強調画像を撮像して、肘関節の橈骨頭を撮像開始位置として決定した。この撮像開始位置は、全3回のASL画像取得において同じ位置で撮像するために用いた。次に、体軸断面のT2強調画像を橈骨頭から遠位方向に向かって5mm間隔で合計8スライス撮像した。T2強調画像は、血流マッピングで解剖学的な位置を同定するための参照として用いた。続いて、pulsed continuous ASLでH⁺を標識し、血流画像を3D fast spin echoで取得した。ASLの撮像条件として、post labeling delay 2600 msec, 撮像範囲は170×170mm, スライス厚は5 mmとし合計8枚撮影した。

1. 5 画像解析方法

測定終了後、前腕の血流マッピング画像はDICOM形式でMRIから出力し、医療画像閲覧ソフトウェア (OsiriX MD 12.5.2, Pixmeo, Switzerland) で血流マップを示す画像を表示した。続いて、画像を1920×1080ピクセルの解像度でtiff形式に変換した。画像解析ソフトウェア (ImageJ, NIH) にtiff画像を取り込み、関心領域のピクセル強度を解析した。関心領域として、前腕全体、屈筋群 (橈側手根屈筋, 尺側手根屈筋, 浅指屈筋), 伸筋群 (長橈側手根伸筋, 短橈側手根伸筋, 尺側手根伸筋), 尺骨, および橈骨をそれぞれ関心領域として定義した。屈筋, 伸筋, 尺骨, および橈骨の解剖学的な位置を同定するために、ASLと同じ部位で撮像したT2強調画像を参照した。T2強調画像の屈筋群, 伸筋群, 尺骨, 橈骨はT2強調画像から明瞭に描出された。これらの

ランドマークを元に、ASL画像の画像解析の関心領域を設定した。ImageJを用いて関心領域のピクセル強度 (0-255) の平均値を算出した。合計8スライス分の血流画像のピクセル強度の平均値を算出した。本研究では、ピクセル強度から血流量の絶対値への換算を行わず、グリップ運動前の安静時の血流量からの相対的な変化率として算出し、解析値として用いた。

1. 6 循環応答

MRIの測定終了から48時間以上経過した後、被験者は新潟医療福祉大学運動生理学実験室を再訪し、ハンドグリップ時の循環応答および握力を同時計測した。実験室の環境として、室温は24.0℃, 湿度30-50%に統制された静音な環境とした。前述のMRIガントリー内の姿勢 (図1A) と同様に被験者はベッド上で背臥位となり、まず10分間の安静をとった後、右上肢挙上位で2分間の最大グリップ運動を実施し、運動後2分間の回復期を設けた。循環応答の指標として、平均血圧 (MAP) と心拍数 (HR) およびハンドグリップ発揮張力を実験中連続的に計測した。MAP計測には非侵襲的な連続指尖脈波容積測定器 (Finometer, FMS) を用いて、1心拍毎の血圧を連続的に計測し、平均血圧を算出した。HR計測には、非侵襲インピーダンス式心拍出量測定システム装置 (Physio Flow Q-Link, モンテシステム社) を用いた。ハンドグリップダイナモメーター (G200, Biometrics, VA, USA) を用いて、上述のMAPおよびHRと同時に握力をモニタリングした。サンプリング周波数は1000 Hzとし、MAPおよびHRは1秒毎の平均値を解析値として出力した。運動前の安静開始から9分30秒後、運動直後、および運動終の回復期開始から19分30秒後の時点から30秒間の平均値をそれぞれ算出し、後述の統計解析に用いた。なお、これらの解析区間を用いた理由は、MRIイメージングのタイミングと同期

させるためである。

1. 7 統計処理

ASL画像から得られた血流の相対変化, MAP, HRおよび握力について, GraphPad Prism Version 8を使用し, 統計処理を行った。安静時, 運動直後, 20分間の回復期の時系列の変化を解析するために, フリードマンの検定を行った。時間要因に有意な主効果を認めた場合には, 事後検定としてDunn法による多重比較を行った。有意水準はいずれも5%とした。得られた指標はすべて平均値±標準偏差で記載した。

2. 結果

予備実験において, 上腕駆血前と駆血中に上述の撮像条件でASL画像を取得した結果, 駆血前に認められた橈骨動脈および尺骨動脈の高輝度が駆血中に完全に消失したことを確認した。

ハンドグリップ運動時の握力(図1B)は, 事前に計測された被験者の最大握力の50%程度であった。運動中および直後の平均血圧は安静時と比べて有意に高値を示した(図1C: 91 ± 20 vs. 121 ± 21 vs. 103 ± 26 mmHg; 運動前 vs. 運動直後 vs. 運動20分後; $p < 0.05$)。運動前の安静時と比較し運動直後の心拍数は増加傾向を示した(図1D: $p < 0.10$)。

前腕のT2強調画像およびASL画像の代表例を

図2に示す。T2強調画像(図2A)と安静時, ハンドグリップ運動直後, および安静20分後の血流マップ(図2B-D)をそれぞれ示す。安静時のASL画像をみると, 前腕全体においてシグナル強度は低いが, T2強調画像で橈骨動脈および尺骨動脈に相当する位置において, 他の領域と比べて高いシグナル強度が得られた(図2B)。一方で, 最大グリップ運動直後に得られた画像をみると, T2強調画像において手関節屈筋群と伸筋群に相当する領域において, 血流マップのシグナル強度の増加が認められた(図2C)。20分間の回復期後に得られた画像では, ほぼ運動前の安静時と同程度のシグナル強度へ回復していた(図2D)。

22名の被験者のうち, 2名の被験者では明瞭な血流マップを得ることができなかったため, 解析対象から除いた。明瞭な画像が得られた20名の被験者を解析対象とした。図3に安静時を1とした相対的な血流変化を示す。前腕全体(図3A), 手関節屈筋群(図3B)および伸筋群(図3C)それぞれの領域において, 時間の要因に有意な主効果を認めた(それぞれ $p < 0.05$)。多重比較の結果, 前腕全体の血流量は, 安静時と比較して運動直後に有意に増加した($p < 0.05$, 図3A)。また, 20分間の回復期の直後に得られた前腕全体の血流量をみると, 安静時と同等の値まで回復した(図3A)。手関節屈筋群(図3B)および伸筋群(図3C)の血流量をみると, 安静時と比べてグリッ

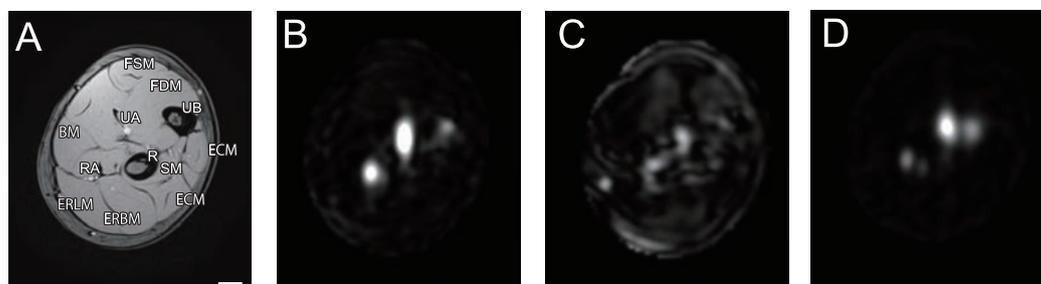


図2 前腕のT2強調画像(A)およびハンドグリップ前(B), 直後(C), および20分後(D)に取得されたASL画像の代表例。BM, 腕橈骨筋; ECM, 尺側手根伸筋; EDM, 総指伸筋; ERBM, 短橈側手根伸筋; ERLM, 長橈側主根伸筋; FDM, 深手屈筋; FSM, 浅指屈筋; R, 橈骨; RA, 橈骨動脈; SM, 回外筋; UA, 尺骨動脈; UB, 尺骨。Scale bar 10mm

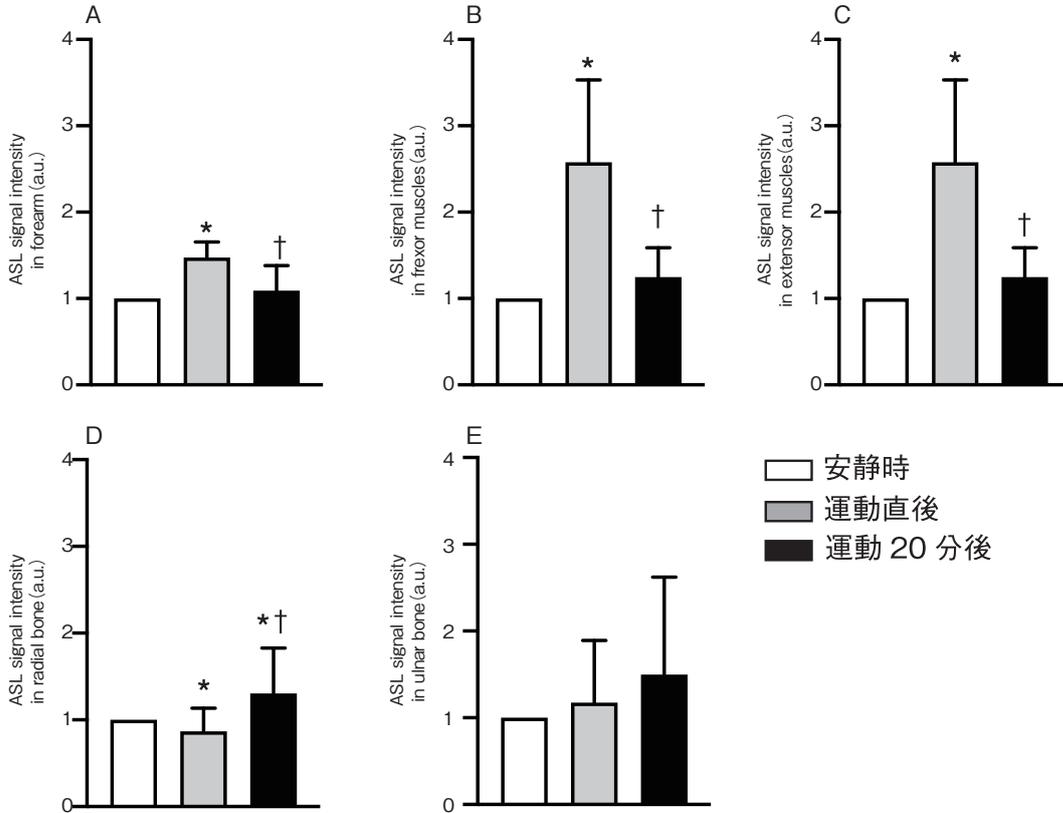


図3 ASLにより計測された前腕全体(A), 手屈筋群(B), 伸筋群(C), 橈骨(D) および尺骨(E) の血流
* $p < 0.05$ vs. 安静時. † $p < 0.05$ vs. 運動直後

プ運動直後に有意に増加し(それぞれ $p < 0.05$), 20分間の回復期の後には安静時と同等まで回復した. 尺骨の血流量は, 運動による変化を認めなかったが(図3E), 橈骨の血流量は運動直後で有意に減少し, 逆に回復期の後には有意な増加を認めた(図3D;それぞれ $p < 0.05$).

3. 考察

本研究は健常成人男性を対象に, 3テスラMRIを用いた筋血流の計測を試みた. 高い空間的分解能を活かしたASL法を用いることで, 前腕の血流のマッピングを試みた. ASL法は血液中の H^+ を磁的に標識することで画像取得を行っている. その為, 血流が多い部分では標識された H^+ が多く存在しており, シグナル強度が高値を示す. 一方で, 血流に乏しい部分ではシグナル強度は低

値を示す. この技術を用いて, 高強度のグリップ運動時, 運動直後および20分間の回復期後に前腕の血流変化を計測した. ASL法により得られた安静時のシグナル強度をみると, 橈骨動脈および尺骨動脈と思われる部位において高強度であったのに対し, 上腕駆血時には輝度が完全に消失した. また, 骨格筋および骨ではシグナル低強度であった. 橈骨動脈と尺骨動脈を含めた導管動脈においては, 血管径約2 mmの血管に毎分約20 mLの血流が存在している^{13, 14}. 一方で, 安静時の骨格筋に対する血流量は低く抑えられている. 本研究の予備実験で得られた駆血時の動脈内シグナルの消失, ならびに臓器毎のシグナル強度の不均一性は生理学的に妥当であり, 臓器毎の血流量を反映していると考えられる. 以上のことから, 本研究で実施したASL法と得られた血流マップ

は、健康成人男性の前腕における血流応答を反映していると考えられた。

運動時の筋血流については、安静時と比べて運動時に急増することがよく知られている。Behnkeらは、放射性マイクロスフィアを用いて中等度のトレッドミル歩行中のラット腓腹筋赤筋線維の血流量を計測した。その結果、安静時と比べて運動時にラット筋血流量は7-8倍に増加すること報告した¹⁵⁾。本研究においても、ASL法により血流マップを作成し、前腕全体の血流量を計測した結果、安静時と比べて平均1.48倍の増加を認めた。特に、手関節屈筋群および伸筋群においては、安静時と比べて平均2.6および2.0倍にそれぞれ増加していた。トレッドミル歩行のような全身運動は心拍出量の顕著な上昇を伴うため、筋血流の増加応答も顕著である¹⁵⁾。一方で、本研究のような局所の運動では大きな心拍出量の増加は生じない。以上のことから、ASL法による血流マップは健康成人男性で局所の運動に伴い血流変化を捉えることができると考えられた。

反復するグリップ運動中の上腕動脈血流に関する先行研究をみると、律動的なグリップ運動では収縮と弛緩を繰り返すことで上腕動脈血流は増加することが示されている¹⁶⁾。プレチスモグラフィを使用した前腕血流測定においても、前腕血流の増加が報告されている¹⁷⁾。また、運動後の血流量が安静時の値に戻るには5分以上の時間がかかることも報告されている¹⁸⁾。本研究において運動後20分間の安静により、運動前の血流量に回復した。このような局所の循環動態が変動している一方で、HRは変化を認めなかった。過去の研究においても、背臥位のグリップ運動によるHRおよび心拍出量の変化は生じないことが報告されており¹⁹⁾、本研究の結果はこれを支持している。また、ハンドグリップ運動時の血圧上昇が報告されており、特に高強度の運動時に生ずる¹⁹⁾。本研究においても同様に、高強度のハン

ドグリップ運動時にMAP上昇が認められた。血圧は心拍出量と全身血管抵抗の2つで決定される。心拍出量に変化しないと仮定した場合、ハンドグリップ運動時に全身血管抵抗が上昇したことが血圧上昇の要因と考えられる。ハンドグリップ時に上腕動脈の血管コンダクタンスが増加することが報告されており、血圧上昇には活動肢以外の動脈の血管抵抗が増加していると思われる¹⁹⁾。このような全身の血管抵抗の調節が、本研究で観察された骨格筋の血流増加に関与しているだろう。

本研究では、ASLを用いた血流イメージングにより、骨血流を評価した。骨組織は骨格筋と同様に血管が密に分布する臓器である。Draghiciらは、等尺性のハンドグリップ時の下腿脛骨の酸素動態を近赤外分光法によって計測した²⁰⁾。脛骨の脱酸素化ヘモグロビンは不変であったが、持続的ハンドグリップ運動中に酸素化ヘモグロビンが減少したことから、脛骨血流の減少が考えられた²⁰⁾。本研究においても、橈骨血流の減少を確認したことから、過去の研究を支持する結果である。ただし、Draghiciらは非活動肢である下腿骨の酸素動態を評価しているのに対し、我々は活動肢である前腕の骨血流を評価している。活動肢の骨血流をPETを用いて計測した過去の研究においては、片脚の動的運動時の大腿骨血流の増加を報告した²¹⁾。興味深いことに、高強度の下肢運動時には大腿骨血流の増加を認めなかった²¹⁾。したがって、運動時の骨血流には運動強度が影響する可能性が考えられた。我々の報告では、最大努力の筋収縮時に橈骨血流の有意な減少を認めた。この背景には運動時に筋へ血流を再配分するために、骨の細動脈の血管抵抗を増やすような機序が考えられるが²²⁾、詳細は不明である。動物実験では、大腿骨と脛骨の皮質骨と比較して骨髄の血流が潤沢であることが示されている^{23, 24)}。本研究では詳細を示していないが、骨髄領域のシグナルを反映している可能性がある。Stanbleyらは、

ラットの後肢の骨血流を計測した。その結果、ラット大腿骨および脛骨の血流が増加することを示したが、特に骨髄の血流が増加することを明らかにした²³⁾。一方で近位部あるいは遠位部の骨端部血流は運動による変化を認めないことが報告されている。本研究では、橈骨および尺骨の近位部をMRIで撮像していることから、尺骨血流に変化を認めなかった理由の一つには部位の影響が考えられた。

最後にMRIとASLを利用した血流測定 of 臨床応用と限界について考える。従来の血流測定と比較して空間的分解能が高く、測定部位の血流をマッピングできるため血流障害の生じている部位の特定に有用であると考えられる。また、非侵襲的であり、対象者への負担も少ないため、臨床応用に繋がる可能性がある。例えば、2型糖尿病や末梢動脈疾患で生ずる骨格筋血流低下について、非侵襲的に捉えることが可能と考えられる。運動耐容能の低下の原因検索をするうえで、運動時の血流応答は重要な要因と考えられる。ASLによる血流マップの作成は、運動耐容能の低下の原因探索として、血流低下の寄与やどの筋で顕著な血流低下を生じているのかを明らかにするうえで有用なツールと考えられる。

4. 結 語

本研究結果から、ハンドグリップ運動によって増加した前腕の筋血流は、運動後の回復期に減少し、運動後20分で運動前と同等のレベルまで回復することがわかった。この応答は手関節屈筋群と伸筋群の両方で生じていた。以上のことから、MRIのASL技術を使用した前腕の血流測定が可能であることが明らかとなった。MRIの非侵襲的な特徴から、血流障害などの疾患に対する臨床応用も期待できるのではないかと考える。

謝 辞

本研究に際し、助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚く御礼申し上げます。さらにMRIの撮像にご協力頂いた新潟医療福祉大学医療技術学部診療放射線学科の櫻井典子先生、山梨大学医学部附属病院の市川美華先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Mahler M. First-order kinetics of muscle oxygen consumption, and an equivalent proportionality between $\dot{V}O_2$ and phosphorylcreatine level. Implications for the control of respiration. *J. Gen. Physiol.* **86** (1) :135-65(1985)
- 2) Poole D.C., Jones A.M. Oxygen uptake kinetics. *Compr. Physiol.* **2** (2) :933-96(2012)
- 3) Margaria R., Cerretelli P., Di Prampero P.E., Massari C., Torelli G. Kinetics and mechanism of oxygen debt contraction in man. *J. Appl. Physiol.* **18**:371-7 (1963)
- 4) Wilkerson D.P., Koppo K., Barstow T.J., Jones A.M. Effect of work rate on the functional 'gain' of Phase II pulmonary O_2 uptake response to exercise. *Respir. Physiol. Neurobiol.* **142** (2-3) :211-23(2004)
- 5) Schulze K.M., Weber R.E., Horn A.G., Colburn T.D., Ade C.J., Poole D.C., et al. Effects of pulmonary hypertension on microcirculatory hemodynamics in rat skeletal muscle. *Microvasc Res.* **141**:104334(2022)
- 6) Richardson T.E., Kindig C.A., Musch T.I., Poole D.C. Effects of chronic heart failure on skeletal muscle capillary hemodynamics at rest and during contractions. *J. Appl. Physiol.* (1985). **95** (3) :1055-62(2003)
- 7) Kumar A.A., Kelly D.P., Chirinos J.A. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* **139** (11) :1435-50(2019)
- 8) Gliemann L., Mortensen S.P., Hellsten Y. Methods for the determination of skeletal muscle blood flow: development, strengths and limitations. *European Journal of Applied Physiology.* **118** (6) :1081-94 (2018)

- 9) Homma S., Eda H., Ogasawara S., Kagaya A. Near-infrared estimation of O₂ supply and consumption in forearm muscles working at varying intensity. *J. Appl. Physiol* (1985). **80** (4) :1279-84(1996)
- 10) Davis S.L., Fadel P.J., Cui J., Thomas G.D., Crandall C.G. Skin blood flow influences near-infrared spectroscopy-derived measurements of tissue oxygenation during heat stress. *J. Appl. Physiol* (1985). **100** (1) :221-4(2006)
- 11) Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*. **453** (7197) :869-78 (2008)
- 12) Wang J., Licht D.J. Pediatric perfusion MR imaging using arterial spin labeling. *Neuroimaging Clin. N. Am.* **16** (1) :149-67, ix(2006)
- 13) Tucker W.J., Rosenberry R., Trojacek D., Sanchez B., Bentley R.F., Haykowsky M.J., et al. Near-infrared diffuse correlation spectroscopy tracks changes in oxygen delivery and utilization during exercise with and without isolated arterial compression. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. **318** (1) :R81-R8(2020)
- 14) Kim S.Y., Lee J.S., Kim W.O., Sun J.M., Kwon M.K., Kil H.K. Evaluation of radial and ulnar blood flow after radial artery cannulation with 20- and 22-gauge cannulae using duplex Doppler ultrasound. *Anaesthesia*. **67** (10) :1138-45(2012)
- 15) Behnke B.J., Ramsey M.W., Stabley J.N., Dominguez J.M., 2nd, Davis R.T., 3rd, McCullough D.J., et al. Effects of aging and exercise training on skeletal muscle blood flow and resistance artery morphology. *J. Appl. Physiol* (1985). **113** (11) :1699-708(2012)
- 16) Cook M., Smart N.A., Van der Touw T. Predicting blood flow responses to rhythmic handgrip exercise from one second isometric contractions. *Physiol. Res.* **65** (4) :581-9(2016)
- 17) Sartori T.E., Nunes R.A., da Silva G.T., da Silva S.C., Rondon M.U., Negrao C.E., et al. Influence of demographic and metabolic variables on forearm blood flow and vascular conductance in individuals without overt heart disease. *Vasc. Health Risk Manag.* **6**:431-7(2010)
- 18) Bystrom S.E., Kilbom A. Physiological response in the forearm during and after isometric intermittent handgrip. *Eur J. Appl. Physiol Occup Physiol.* **60** (6) :457-66(1990)
- 19) Ratchford S.M., Clifton H.L., La Salle D.T., Broxterman R.M., Lee J.F., Ryan J.J., et al. Cardiovascular responses to rhythmic handgrip exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Appl. Physiol* (1985). **129** (6) :1267-76 (2020)
- 20) Draghici A.E., Taylor J.A. Mechanisms of bone blood flow regulation in humans. *J. Appl. Physiol* (1985). **130** (3) :772-80(2021)
- 21) Heinonen I., Kemppainen J., Kaskinoro K., Langberg H., Knuuti J., Boushel R., et al. Bone blood flow and metabolism in humans: effect of muscular exercise and other physiological perturbations. *J. Bone Miner Res.* **28** (5) :1068-74 (2013)
- 22) Noh S., Lee S., Green S., Prisby R. Myogenic autoregulation in bone marrow arterioles and in vivo intramedullary pressure in femora of conscious, female Long Evans rats. *Microcirculation*. **28** (7) (2021)
- 23) Stabley J.N., Moninka N.C., Behnke B.J., Delp M.D. Exercise training augments regional bone and marrow blood flow during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* **46** (11) :2107-12(2014)
- 24) Tondevold E., Bulow J. Bone blood flow in conscious dogs at rest and during exercise. *Acta. Orthop. Scand.* **54** (1) :53-7(1983)