

運動時血管機能の非侵襲的計測

木目良太郎 村瀬 訓生 勝村 俊仁

要 旨：近赤外線分光法(NIRS)は、機能的磁気共鳴画像法(*f*-MRI)や超音波ドップラー法では計測不可能な動的運動中の末梢循環動態を連続的かつ非侵襲的にモニタリングできる特徴から、早期の臨床応用が期待されている。透過光の散乱・吸収に対する個体差が非常に大きいことから、定量的な臨床応用にはまだ至っていないが、運動時における酸素動態による血管機能評価に関する研究は、これまでにかなり蓄積されてきている。固定負荷運動中に総ヘモグロビン(total-Hb)と筋組織酸素濃度が有意に増加することが確認されており、この動態は特に低強度運動時で顕著であることから、運動時における total-Hb の増加は末梢血管拡張に起因している可能性について報告されている。また、このような total-Hb の増加が糖尿病患者では確認されなかったことから、固定負荷運動時における total-Hb の変化により、血管機能を評価できる可能性が示唆される。運動終了後の再酸素化速度は活動筋への酸素供給能力を反映すると考えられ、実際アンチエイジングや閉塞性動脈硬化症患者に対する血管機能評価指標として応用されている。最近では、多チャンネル型プローブを用いて筋酸素動態の不均一性に着目した研究も散見され、今後は末梢血行動態のスクリーニングへの応用も期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 455-460)

Key words: muscle oxygenation, heterogeneity, functional hyperemia, ageing, peripheral vascular disease

はじめに

近赤外線分光法(NIRS)は、近赤外線波長域(0.7~2.5 μm)における光の吸収および発光に基づく分光計測法で、生体内のヘモグロビン(Hb)およびミオグロビン(Mb)の量的変化を非侵襲的にモニタリングできる手法として幅広く利用されている。運動生理学領域においても、NIRS 装置を用いた筋組織酸素動態の連続的測定が行われ、数多くの有意義な研究成果が報告されている。NIRS は、機能的磁気共鳴画像法(*f*-MRI)やポジトロン放射型横断層撮影法(PET)では計測不可能な動的運動中の末梢循環動態を連続的かつ非侵襲的にモニタリングできる特徴があることから、早期の臨床応用が期待されている。しかし、透過光の散乱・吸収に対する個体差が非常に大きいことから、定量的な臨床応用にはまだ至っていないが、筋酸素動態計測の主な誤差要因である皮下脂

肪厚の影響を補正することで、組織酸素濃度の定量性を大幅に向上する手法についても最近報告されている^{1,2)}。NIRS シグナルは直径 1 mm 以下の血管における変化を反映しており、超音波ドップラー法では検出困難な微小血管の血行動態を測定できる特徴を有していることから、運動中の筋酸素動態、健常人の末梢血管拡張能、加齢現象、末梢血行動態のスクリーニングなどに幅広く臨床応用されている^{3,4)}。本稿では、運動時における筋酸素動態から血管機能を評価する方法について紹介する。

末梢血管拡張能の非侵襲的評価法

運動継続に伴う活動筋からの代謝産物(アデノシン、 H^+ 、乳酸、 CO_2 など)の漏出により、末梢血管の拡張や capillary recruitment が惹起することはよく知られている⁵⁾。運動により血管拡張物質が産生された結果、血管コンダクタンスが高まり、筋組織への血流量が増加する現象は

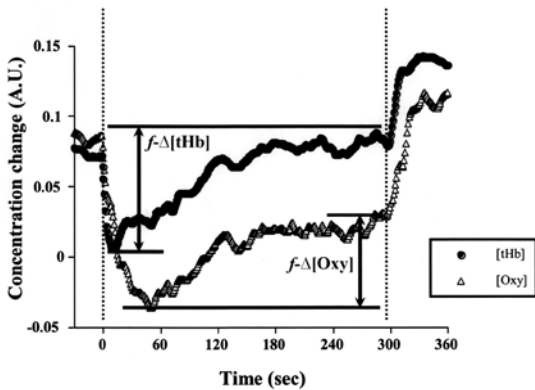


Figure 1 Typical responses of $\Delta[tHb]$ and $\Delta[Oxy]$ to bicycle exercise. The circle and triangle indicate $\Delta[tHb]$ and $\Delta[Oxy]$, respectively. The area determined by dotted lines indicates the exercise period at 40% W_{max} for 5 min. $\Delta[tHb]$ response at each work rate was evaluated from the minimum values occurring within 15 sec after the start of exercise to the maximal values within 1 min before cessation of exercise as functional blood volume change ($f\text{-}\Delta[tHb]$). Also, $\Delta[Oxy]$ response at each work rate was also evaluated from the minimum value occurring within 1 min after the start of exercise to the maximal value within 1 min before cessation of exercise as functional oxygenation change ($f\text{-}\Delta[Oxy]$).

運動性充血(exercise hyperemia)または機能性充血(functional hyperemia)と呼ばれ、局所での血流調節に極めて重要な役割を果たしている。運動性充血による局所血流の再分布に伴い、組織血流量が均一化し^{6,7)}、酸素需要増加に伴う酸素供給増加のマッチングが充進することで、酸素借(O_2 deficit)が低下する可能性についても報告されている⁸⁾。

以上のように、運動性充血は筋細胞への酸素供給に多大な影響を及ぼすにもかかわらず、ヒト運動時における運動性充血の非侵襲的計測が非常に困難であるため、これを連続的にモニタリングした研究は極めて少ない。PET や $f\text{-MRI}$ ⁹⁾を用いた研究も散見されるが、装置特性上の問題により、最も運動性充血が起こりやすい動的運動時のモニタリングは未だに難しいのが現状である。

NIRS 装置は他の装置と比べて小型かつ簡便であるため運動制限が少なく、また運動時における血液量変化を連続的にモニタリングできる特徴を有することから、「動的運動」時における運動性充血を非侵襲的に計測できる可能性について報告されている^{10,11)}。筆者ら¹¹⁾は、固定負荷運動中に総ヘモグロビン変化量($\Delta\text{total-Hb}$)が有意に増加し、この動態は低強度運動時で顕著に確認されたことと報

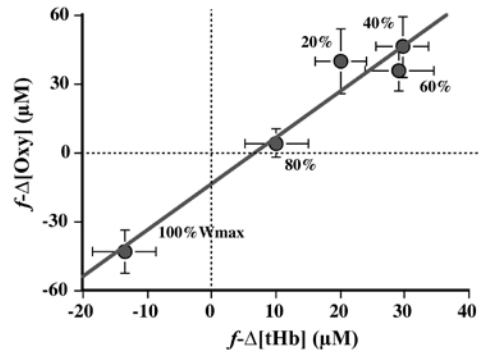


Figure 2 Relationship between $f\text{-}\Delta[tHb]$ and $f\text{-}\Delta[Oxy]$ during exercise. Each dotted line indicates zero point of $f\text{-}\Delta[tHb]$ and $f\text{-}\Delta[Oxy]$, respectively. The bold solid line represents the linear regression line ($r=0.975$, $p<0.01$).

告している(**Fig. 1**)。また、運動中における $\Delta\text{total-Hb}$ と筋組織の酸素濃度変化(ΔOxy)との間には有意な正の相関関係が確認されたことから、運動中における $\Delta\text{total-Hb}$ の増加が末梢血管拡張に起因している可能性について報告している(**Fig. 2**)。糖尿病患者では、動脈硬化が進行し、末梢血管病変や歩行障害が生じることが知られている。糖尿病患者を対象として歩行運動時における $\Delta\text{total-Hb}$ の変化を調べた結果、顕著な増加が確認されなかったことから¹⁰⁾、固定負荷運動中における $\Delta\text{total-Hb}$ の増加により、血管病変患者の血行動態機能を評価できることが示唆される。

加齢に伴う酸素供給能の変化

加齢に伴う様々な機能低下の一つに、活動筋への血流の低下が挙げられる^{12,13)}。さらに、加齢に伴う導血管の機能低下に加わり、血管床の減少や血管拡張能の低下により末梢組織への酸素供給能が著しく低下すると考えられる¹⁴⁾。運動終了後における筋組織酸素濃度の回復から算出された再酸素化速度は、活動筋への酸素供給能を反映すると考えられている^{15,16)}。Ichimura ら¹⁷⁾は、加齢に伴い活動筋の再酸素化速度が有意に低下したが、身体活動レベルの高い群では、低い群と比べて加齢に伴う再酸素化速度の遅延が抑制されたことを報告し(**Fig. 3**)、再酸素化速度がアンチエイジングに対する血管機能評価指標として応用できる可能性についても言及している。また、この再酸素化速度は年齢ではなく最高酸素摂取量

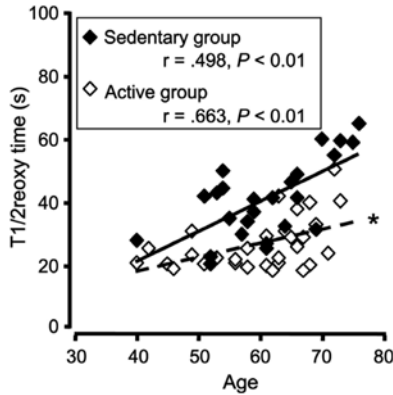


Figure 3 Relationship between age and reoxygenation time (T1/2reoxy time) in sedentary and active groups. The slope of age-related prolongation in T1/2reoxy time was significantly lower in the active group than in the sedentary group ($P < 0.05$).

($\dot{V}O_{2peak}$)との間に強い相関がみられたことから(**Fig. 4**)、年齢に伴う全身持久力の低下には、年齢ではなく局所への酸素供給能の低下が大きく関与しており、下肢筋の有酸素能力向上がアンチエイジングに対して重要であると報告している。

閉塞性動脈硬化症患者に対する 自転車運動療法の効果

閉塞性動脈硬化症(ASO)は間歇性跛行を初発症状とする場合が多く、一般的に軽症例に対しては抗血小板薬や血管拡張薬などを用いた薬物療法が行われる。また、Fontaine II度以下の症例に対しては、歩行運動を中心とした運動療法が実施されており、その効果については多くの報告がなされている¹⁸⁻²⁰⁾。自転車エルゴメータ運動は歩行運動と比較して関節への負担が小さく、転倒の危険性も低く、高齢者にも安全に実施できるので、中高年の男性に多く発症するASOの運動療法には最適な方法と思われるが、ASO患者に対して自転車エルゴメータによる運動療法を実施した研究は極めて少ない。Muraseら²¹⁾は、ASO患者に対して自転車エルゴメータによる6週間の通院型運動療法を実施した結果、最大歩行距離に平均で86%の改善が確認され、自転車エルゴメータによる運動療法の効果について報告している。また、外側広筋および腓腹筋外側頭部にNIRSプローブを装着し、運動療法前後における再酸素化速度を比較した結果、両部位に

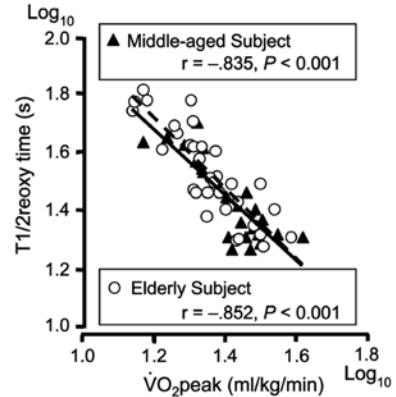


Figure 4 Relationship between $\dot{V}O_{2peak}$ and T1/2reoxy time in middle-aged and elderly subjects. The logarithm slope of $\dot{V}O_{2peak}$ and T1/2reoxy time showed no significant differences between middle-aged and elderly subjects.

おいて再酸素化速度は有意に増加したと報告している。前述したように、運動終了後の再酸素化速度は活動筋への酸素供給能力を反映することから、自転車エルゴメータによる運動療法により末梢組織への血流が増加するという結果が得られた。さらに、腓腹筋外側頭部における再酸素化速度の増加率と最大歩行距離の改善率との間には有意な正の相関がみられたことから(**Fig. 5**)、自転車エルゴメータ運動療法による最大歩行距離の延長には、腓腹筋外側頭部の血流改善効果が大きく寄与していると推察している。

安静時および運動時における 筋酸素動態の部位差

大腿動脈や上腕動脈のような弾性血管レベルでは、骨格筋エネルギー代謝の亢進に伴い筋血流量が増大すると先行研究で報告されているが²²⁾、末梢組織レベルでは、エネルギー需要量の増大に対する血流分布が不均一であるとされている^{6,7,23)}。このように局所レベルにおける酸素供給の不均一化が亢進するに伴い、 O_2 extractionがより低下する可能性について報告されている⁸⁾。実際、肺胞換気量(\dot{V}_A)と肺胞血流量(\dot{Q})のバランス(\dot{V}_A/\dot{Q})は、健常者に比べて肺疾患患者のほうがより不均一に分布しており²⁴⁾、肺でのガス交換における \dot{V}_A/\dot{Q} 分布の重要性が指摘されている²⁵⁾。

肺と同じように筋組織においても、 O_2 バランスの不均

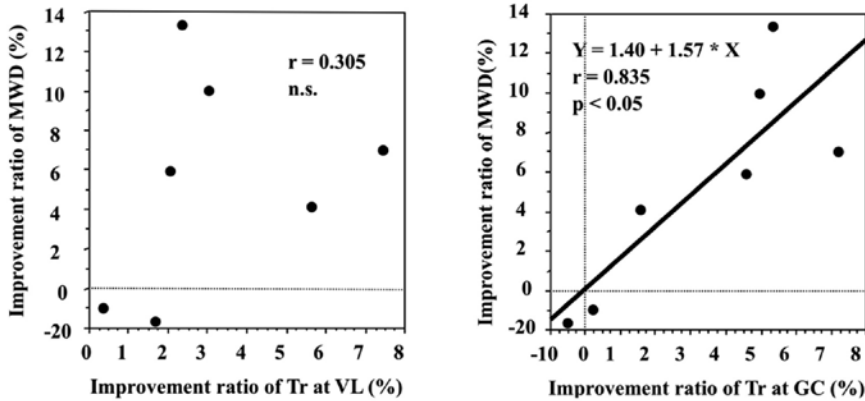


Figure 5 Relationship between improvement ratios of maximal walking distance (MWD) and reoxygenation time in vastus lateralis (VL) and gastrocnemius (GC) muscles.

一化が運動時の筋酸素消費量に及ぼす影響についていくつか報告されており、最近では、PETを用いた運動時における筋酸素消費量および筋血流量の不均一性に関する報告が散見される^{6,7)}。しかしPETによる測定はmoving artifactの影響を強く受けるので、歩行運動や自転車運動のようにダイナミックな運動時の測定は実質的に不可能である。また時間分解能も乏しいので、運動開始時などといった非定常状態の変化を検出することも不可能である。これに対し、NIRSは非侵襲的かつリアルタイムに組織酸素濃度変化の評価が可能であり、また自転車運動時における組織酸素動態のモニタリングにもこれまで数多く用いられている^{26,27)}。われわれも最近、多チャンネル型の近赤外連続分光光法(NIRcws)システムを用いて、自転車運動時における外側広筋の酸素動態不均一性について調べたが²⁶⁾、NIRcwsで得られるシグナルは測定開始時からの相対的变化であるため、安静時における組織酸素動態の差異が検出できない危険性がある。またNIRcwsより得られたシグナルは、濃度変化ではなく量的変化を反映しており血液量変化の影響が非常に大きい。さらに最近、NIRcwsより得られる情報は、皮膚血流変化による影響も無視できないほど大きいと報告されている²⁸⁾。一方、近赤外空間分解分光法(NIRsrs)は、複数の受光素子より検出された受光量の空間的傾きから酸素濃度を算出することから、皮膚情報の影響を受けにくく、また組織酸素飽和度(StO_2)の算出が可能である。筆者ら²⁹⁾は、多チャンネル型NIRsrsを用いて、動脈血流遮断時および自転車運動時における外側広筋内の StO_2 分布について検討した結果、動脈血流遮断時における StO_2 低下率

は、近位部に比べて遠位部の方で有意に大きく、また安静時、運動終了時ともに近位部に比べて遠位部の方で StO_2 が有意に低かったと報告している。これらの要因としては、酸素拡散能や O_2 バランス、動員される筋線維タイプ別動員パターン、筋内圧の増加に伴う血流阻害の部位差による影響と推察される。また、6週間の持続的トレーニングにより、外側広筋全体にわたって運動時における脱酸素化が顕著に亢進したことから、全身持久力の向上に対して、外側広筋全体における O_2 extractionの亢進が多大な影響を及ぼしている可能性について報告している(Fig. 6)³⁰⁾。自転車運動以外にも、前腕ハンドグリップ運動時³¹⁾、膝伸展運動開始時³²⁾における脱酸素化動態にも部位差が存在するという報告もみられることから、NIRS装置を用いて筋酸素動態を評価する場合は、単一部位のみでなく広範囲にわたって測定を行う必要があると思われる。

おわりに

本稿では、運動時における筋酸素動態から血管機能の評価する方法についていくつか紹介させていただいた。今後は多チャンネル型NIRS装置を用いた基礎的データを蓄積し、将来的にはASO患者や糖尿病患者を対象とした末梢血行動態のスクリーニングへ臨床応用されることが期待される。また最近では10万円を下回るNIRS装置も販売されていることから、近い将来、末梢血管機能を手軽に評価できる時代が到来する可能性も十分考えられる。そのためにも、妥当性・再現性のある運動プロトコルを構築することが喫緊の課題である。

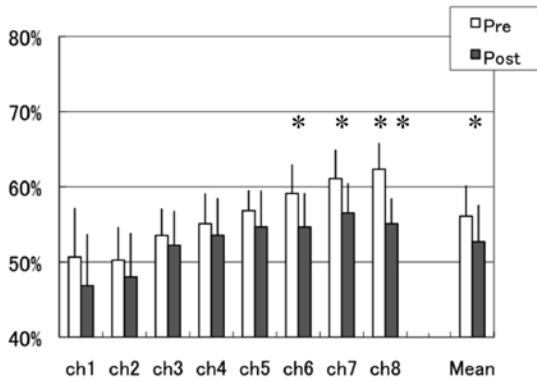


Figure 6 Muscle tissue oxygen saturation (StO_2) in vastus lateralis muscle at $\dot{V}O_{2peak}$ before and after 6 weeks endurance training. The measurement probes were attached to the left vastus lateralis muscle along the direction of the long axis. The eight measurement probes were arranged vertically, with the most distal site being channel 1 and the most proximal site channel 8.

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.

なお、本研究の一部は文部科学省研究費補助金(18700536)により行われた。

文 献

- Niwayama M, Yamamoto K, Kohata D et al: A 200-channel imaging system of muscle oxygenation using CW near-infrared spectroscopy. *IEICE Trans Inf Syst*, 2002, **E85-D**: 115–123.
- Kek KJ, Kibe R, Niwayama M et al: Optical imaging instrument for muscle oxygenation based on spatial resolved spectroscopy. *Opt Express*, 2008, **16**: 18173–18187.
- McCully KK, Hamaoka T: Near-infrared spectroscopy: what can it tell us about oxygen saturation in skeletal muscle. *Exer Sports Sci Rev*, 2000, **28**: 123–127.
- Shiroishi K, Kime R, Osada T et al: Decreased muscle oxygenation and increased arterial blood flow in nonexercising limb during leg exercise. *Adv Exp Med Biol*, in press.
- Delp MD, Laughlin MH: Regulation of skeletal muscle perfusion during exercise. *Acta Physiol Scand*, 1998, **162**: 411–419.
- Mizuno M, Kimura Y, Iwakawa T et al: Regional differences in blood flow and oxygen consumption in resting muscle and their relationship during recovery from exhaustive exercise. *J Appl Physiol*, 2003, **95**: 2204–2210.
- Kalliokoski KK, Scheede-Bergdahl C, Kjaer M et al: Muscle perfusion and metabolic heterogeneity: insights from non-invasive imaging techniques. *Exer Sport Sci Rev*, 2006, **34**: 164–170.
- Walley KR: Heterogeneity of oxygen delivery impairs oxygen extraction by peripheral tissues: theory. *J Appl Physiol*, 1996, **81**: 885–894.
- Carrier PG, Bertoldi D, Baligand C et al: Muscle blood flow and oxygenation measured by NMR imaging and spectroscopy. *NMR Biomed*, 2006, **19**: 954–967.
- Mohler ER 3rd, Lech G, Supple GE et al: Impaired exercise-induced blood volume in type 2 diabetes with or without peripheral arterial disease measured by continuous-wave near-infrared spectroscopy. *Diabetes Care*, 2006, **29**: 1856–1859.
- Kime R, Im J, Moser D et al: Noninvasive determination of exercise-induced vasodilation during bicycle exercise using near-infrared spectroscopy. *Med Sci Monit*, 2009, **15**: CR89–94.
- Beere PA, Russell SD, Morey MC et al: Aerobic exercise training can reverse age-related peripheral circulatory changes in healthy older men. *Circulation*, 1999, **100**: 1085–1094.
- Proctor DN, Koch DW, Newcomer SC et al: Leg blood flow and $\dot{V}O_{2peak}$ during peak cycle exercise in younger and older women. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, **36**: 623–631.
- Bearden SE: Effects of aging on the structure and function of skeletal muscle microvascular networks. *Microcirculation*, 2006, **13**: 279–288.
- McCully KK, Halber C, Posner JD: Exercise-induced changes in oxygen saturation in the calf muscles of elderly subjects with peripheral vascular disease. *J Gerontol*, 1994, **49**: B128–B134.
- Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D et al: Effects of age on muscle energy metabolism and oxygenation in the forearm. *Med Sci Sports Exerc*, 2001, **33**: 901–906.
- Ichimura S, Murase N, Osada T et al: Age and activity status affect muscle reoxygenation time after maximal cycling exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2006, **38**: 1277–1281.
- Regensteiner JG, Steiner JF, Hiatt WR: Exercise training improves functional status in patient with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg*, 1996, **23**: 104–115.
- Patterson RB, Pinto B, Marcus B et al: Values of a supervised

- exercise program for the therapy of arterial claudication. *J Vasc Surg*, 1997, **25**: 312–319.
- 20) Wullink M, Stoffers HEJH, Kuipers H: A primary care walking exercise programs for patients with intermittent claudication. *Med Sci Sports Exer*, 2001, **33**: 1629–1634.
 - 21) Murase N, Ichimura S, Mori M et al: Effects of bicycle ergometer exercise and PGE1 injection for patients with intermittent claudication. *Jpn J Phys Fitness Sport Med*, 2006, **55**: S119–S124.
 - 22) Osada T: Muscle contraction-induced blood flow variability during dynamic Knee extensor. *Med Sci Sports Exerc*, 2004, **36**: 1149–1158.
 - 23) Richardson RS, Haseler LJ, Nygren AT et al: Local perfusion and metabolic demand during exercise: a noninvasive MRI method of assessment. *J Appl Physiol*, 2001, **91**: 1845–1853.
 - 24) Braunwald E, Frauci AS, Kasper DL et al: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill, 2001.
 - 25) Wagner PD: Heterogeneity of skeletal muscle perfusion and metabolism. *J Appl Physiol*, 2003, **95**: 2202–2203.
 - 26) Kime R, Im J, Moser D et al: Reduced heterogeneity of muscle deoxygenation during heavy bicycle exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2005, **37**: 412–417.
 - 27) Kime R, Osada T, Shiroishi K et al: Muscle oxygenation heterogeneity in a single muscle at rest and during bicycle exercise. *Jpn J Phys Fitness Sports Med*, 2006, **55** (Suppl): S19–S22.
 - 28) Davis SL, Fadel PJ, Cui J et al: Skin blood flow influences near-infrared spectroscopy-derived measurements of tissue oxygenation during heat stress. *J Appl Physiol*, 2006, **98**: 1820–1825.
 - 29) 木目良太郎, 庭山雅嗣, 曾根慎悟 他: 自転車運動時における単一筋内酸素濃度の部位差について—多チャンネル型近赤外空間分解分光法を用いて—. *脈管学*, 2008, **48**: 383–388.
 - 30) Kime R, Niwayama M, Shiroishi K et al: Unchanged muscle deoxygenation heterogeneity during bicycle exercise after 6 week endurance training. *Adv Exp Med Biol*, in press.
 - 31) Fujioka M, Kime R, Koga S et al: Comparison of muscle O₂ dynamics in different site of forearm flexor muscle during incremental handgrip exercise. *Adv Exp Med Biol*, in press.
 - 32) Koga S, Poole DC, Ferreira LF et al: Spatial heterogeneity of quadriceps muscle deoxygenation kinetics during cycle exercise. *J Appl Physiol*, 2007, **103**: 2049–2056.

Noninvasive Evaluation of Microvascular Function during Exercise

Ryotaro Kime, Norio Murase, and Toshihito Katsumura

Department of Sports Medicine for Health Promotion, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan

Key words: muscle oxygenation, heterogeneity, functional hyperemia, ageing, peripheral vascular disease

Near infrared spectroscopy (NIRS) can monitor microvascular hemodynamics noninvasively during dynamic exercise, and the NIRS device has been developed to monitor muscle oxidative function in healthy and diseased humans. The absolute values determined by NIRS are still difficult to apply to clinical diagnosis since subcutaneous adipose tissue thickness greatly affects the light pathlength and makes it difficult to quantify tissue oxygenation, especially in measurements of muscle oxygenation from the skin surface. However, there have been several studies evaluating microvascular function via kinetics of muscle deoxygenation during and after exercise. The total [Hb] change (Δ [tHb]) and the oxygenation change (Δ [Oxy]) during exercise progressively increased as a result of a dilation of the vascular bed and/or capillary recruitment at lower constant work rates. In addition, the increase in Δ [tHb] in diabetes patients was reduced during exercise. This is likely due to impaired vasodilation secondary to endothelial dysfunction. Further studies are needed to evaluate whether the Δ [tHb] increase is a possible means of determining microvascular dysfunction in peripheral vascular disease patients. The reoxygenation rate after exercise is reflected as O₂ supply to the activating muscles, and the reoxygenation rate has been used to evaluate microvascular function in aging and peripheral vascular disease patients. Recently some studies have reported muscle deoxygenation heterogeneity during exercise using a multi-channel NIRS device. Thus a multi-channel NIRS device may be a powerful apparatus for the detection of microvascular dysfunction during exercise. (*J Jpn Coll Angiol*, 2010, **50**: 455–460)

Online publication October 8, 2010

脈管学 Vol. 50, 2010