運動時における非活動筋血流調節のメカニズム

—末梢と中枢の統合—

*Regulatory Mechanisms of Non-working Muscle Blood Flow during Exercise:
Integration of Central and Peripheral*

加茂 智彦^{1,2)} 西田 裕介³⁾

TOMOHIKO KAMO, RPT^{1,2)}, YUSUKE NISHIDA, RPT, PhD³⁾

¹⁾ Master Program, Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University: 3453 Mikataharachou, Kita-Ku, Hamamatsu City, Shizuoka 433-8558, Japan. TEL +81 53-439-1400 E-mail 09mr01@g.seirei.ac.jp

²⁾ Nursing Home Sakuranosono:

³⁾ Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University

Rigakuryoho Kagaku 26(2): 329-334, 2011. Submitted Nov. 17, 2010. Accepted Dec. 21, 2010.

ABSTRACT: The response of non-working muscle blood flow to exercise is highly complex. Despite early reports that “global” nonworking muscle blood flow decreases during exercise, more recent studies have provided evidence to suggest that exercise causes increases in non-working muscle blood flow. In addition, recent studies have suggested that central neural mechanisms include feedforward control of signals descending from higher brain centers (central command) contributing to the regulation of non-working muscle blood flow during exercise. This review focuses on the integrating mechanisms underlying the regulation of non-working muscle blood flow during exercise, in relation to central command.

Key words: nonworking muscle blood flow, central command, blood flow redistribution

要旨: 運動時における活動筋の血流再配分には、非活動筋の血流減少と、内臓部の血流減少によってもたらされている。しかし、最近の知見では、非活動筋の血流調節については議論の余地がある。今までは、運動時における非活動筋血流は減少すると考えられていたが、最近の研究では増加することが明らかになっている。非活動筋血流調節因子には、ずり応力、交感神経活動、一酸化窒素 (NO)、エンドセリン-1、深部温度、セントラルコマンドがあり、運動強度や、運動様式によっても異なった反応を示す。そこで、本稿では、運動時における非活動筋血流調節、血流調節因子、中枢と非活動筋血流調節について概説する。

キーワード: 非活動筋血流、セントラルコマンド、血流再配分

¹⁾ 聖隷クリストファー大学大学院 リハビリテーション科学研究科修士課程：静岡県浜松市北区三方原町3453 (〒433-8558) TEL 053-439-1400

²⁾ 介護老人保健施設 さくらの苑

³⁾ 聖隷クリストファー大学大学院 リハビリテーション科学研究科

受付日 2010年11月17日 受理日 2010年12月21日

I. はじめに

ヒトは運動を行うと、活動筋への酸素需要が増加し、需要に見合った適切な血流再配分が起こる。血流量は活動筋の酸素需要に応じて変化する。その量は K^+ や H^+ などの代謝産物や一酸化窒素 (NO) などの血管内皮由来弛緩因子¹⁾といった血流量増加因子と、交感神経系の緊張や筋内圧の上昇による機械的圧迫、エンドセリンなどの血管内皮由来収縮因子²⁾といった血流量減少因子によって調節される。実際には、これらを中心に多数ある因子が複雑に作用しあい、それらの相互作用の結果として血流量が増減したり、一定を保ったりすることとなる。活動筋血流は筋活動に伴う代謝の影響を強く受け、運動に伴う交感神経活動の増加にもかかわらず筋血流量は増加する。この現象はRemensnyderらによって、“functional sympatholysis”と定義された³⁾。これは、運動時の血流再配分において重要なメカニズムである。

運動時における活動筋の血流再配分には、非活動筋の血流減少と、内臓部の血流減少が伴っている。激しい運動時、骨格筋の血流量は20倍、冠状動脈は4倍に増加する一方、脳血流はほぼ不変、他の組織血流量は減少する。今までは、運動時における非活動筋血流は減少すると考えられていたが、最近の研究では増加することが明らかになっているが生理学的メカニズムが明らかでない⁴⁻¹³⁾。これら過去の研究の多くは、末梢循環のみでの報告が主であり、中枢（セントラルコマンド）との関連は切り離されて考えられている。しかし、非活動筋血流調節の生理学的メカニズムを解明するためには、セントラルコマンドの影響も考慮しなければならない。近年、技術の進歩により脳血流や脳代謝の測定が可能になり、運動時における血流再配分にはセントラルコマンドも関与していることが分かってきた。今後は末梢と中枢を統合し、考えていく必要がある。

そこで、本論文では、非活動筋血流調節因子、運動強度や運動様式による非活動筋血流反応の違い、セントラルコマンドが非活動筋血流調節について概説する。

II. 運動時における非活動筋血流調節因子

非活動筋血流の調節因子は、主にずり応力、交感神経活動、一酸化窒素 (NO)¹⁾、エンドセリン¹²⁾、深部温度、セントラルコマンド¹⁴⁾がある。これらのうち、ずり応力、NOが非活動筋血流量増加因子として、交感神経活動、エンドセリン-1、セントラルコマンドが非活動筋血流量減少因子として存在する（図1）。これらの因子が複雑に作用することにより血流量が決定される。以下に、それぞれの因子が非活動筋血流調節に与

図1 非活動筋血流調節の生理学的因子

える影響を述べる。

1) ずり応力

ずり応力は血流と血管内壁との間に生ずる力である。血管ずり応力の増加により、血管内皮細胞内にあるNOなどの血管内皮由来弛緩因子の産生が起き、その結果、血流の増大が起こる。Tanakaら⁷⁾は、下肢サイクリング運動中に前腕のずり応力が増加し、それに伴い、前腕の血流が増加すると報告している。

2) 交感神経活動

交感神経系の緊張は血管収縮作用を起こす。緊張を起こす刺激には、中枢からの指令（セントラルコマンド）、活動筋からフィードバックされる機械受容器反射や代謝受容器反射がある。これらの刺激を介して交感神経系が緊張し、血管収縮が起こり、血流が減少する。交感神経活動に関しては、非活動筋血流調節に関与するという報告^{4,15)}と、関与しないという報告¹⁰⁾があり、一定の見解が得られていない。これらは方法論が異なったためであると考えられ、今後の解明が期待される。

3) 一酸化窒素 (NO)

NOは血管に対して、血流によるずり応力が加わると、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、NOが産生される。血管内皮細胞内で合成されたNOは細胞膜を通過し、近接する血管平滑筋細胞に拡散する。そして、グアニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内のcGMP濃度を上昇させ、血管平滑筋細胞を弛緩させる。その結果、血流の増加が起こる。最近の知見では、下肢サイクリング運動中、前腕の血流が一時的に増加することが報告されている^{5,6)}。

4) エンドセリン-1

エンドセリンはきわめて強力な血管収縮作用を有するペプチドであり、動脈および静脈をともに収縮させる。エンドセリンは、既知の血管収縮物質の中で最も昇圧活性が高く（最も血管収縮作用が強い）、持続時間

も長い。また、収縮させる血管は、その大・小に問わない。なかでも、エンドセリン-1は、運動時の血流調節に重要な役割を果たしている¹⁶⁾。片脚運動負荷により、非活動筋（非活動肢）の静脈においては、エンドセリン-1濃度は増大するが、活動筋（活動肢）の静脈におけるエンドセリン-1濃度は変化しないことが明らかになっている¹⁶⁾。これらのことから、非活動筋の血管で特異的に産生の増大したエンドセリン-1が、その強力な血管収縮作用により非活動筋の血流量を減少させ、その減少させた血流を活動筋への酸素供給にまわすことにより、活動筋の血流量増大に寄与している可能性が考えられている。

5) NOとエンドセリン-1の相互作用

NOとエンドセリン-1は、ともに運動中には非活動筋や腎臓の血流量に対応した変動を示す。NOはエンドセリン-1の産生を抑制することが報告されている¹⁷⁾。また、エンドセリン-1がNOの産生を抑制することも報告されている¹⁸⁾。すなわち、NOとエンドセリン-1は相互に影響を及ぼしあいながら、腎臓や非活動筋の血流を調節し、運動時の血流調節、すなわち末梢血流再配分に寄与している。

6) 深部温度

深部温度は、血流との関連性はない¹⁹⁾という報告や、深部温度は関連性があるが、皮膚血流の影響が大きい²⁰⁾という報告があり、いずれにせよ、非活動筋血流と深部温度は関連が少ない。さらに、非活動筋の代謝の関連性も見られない²¹⁾。

7) セントラルコマンド

セントラルコマンドに関しては、脳血流、活動筋、交感神経活動に関する報告^{13,24-26,29,31,33)}は数多く見られるが、非活動筋との関係は報告されていない。しかし、セントラルコマンドの交感神経活動への関与は、交感

神経活動の影響を受ける非活動筋の血流再配分にも影響を与える可能性を示唆するものである（図2）。

このように非活動側血流の調節因子が多数発見されているが、どの調節因子が非活動筋血流に最も影響を与えるのか、またはそれぞれの相互作用、メカニズムについては一定の見解は得られていない。

III. 各種運動に対する反応

今まで、運動時における非活動筋血流は減少すると考えられていたが、最近の研究では、むしろ増加することが明らかになっている⁴⁻¹⁴⁾。表1に非活動筋血流に関する研究と概要を示した。Yoshizawaら⁴⁾は、一側膝伸展運動にて、反対側の大動脈の血流が一時的に増加し、これは、運動初期における筋交感神経活動の抑制による影響であると報告している。また、Green^{5,6)}らやTanakaら⁷⁾は、下肢サイクリング運動中では前腕の血流が一時的に増加すると報告し、これは、血管ずり応力の増加や、NOの産生による影響であるとしている。他にも、アイソメトリックハンドグリップ運動では、反対側の前腕血流や、非活動肢の下腿血流が一時的に増加し^{8,9)}、アイソメトリック足関節底屈運動で反対側の下腿血流が増加する^{10,11)}。また、Nagasawaら³⁰⁾は、サイクリング運動後に非活動筋代謝が増加し、その増加量は運動強度に比例するとしている。以下に、運動様式・運動強度による非活動筋血流応答の違いを述べていく。

1) 運動様式による非活動筋血流量の変化

静的運動と動的運動では、循環反応に著しい差がみられ、顕著な昇圧反応と末梢循環抵抗の増加が起こる。静的運動時の非活動筋血流反応の観察は最大随意収縮（MVC）の30%負荷において最も行われており^{4,8,10,11,15)}、

+ : 活動増加, - : 活動減少, little : 少ない効果, ? : 未計測あるいは未確定

図2 セントラルコマンドの交感神経系に及ぼす影響（臓器による違い）
（文献35より一部改変）

表1 非活動筋に関する研究と概要

著者	発行年	文献	運動の種類	要約
Yoshizawa M et al	2008	4	膝関節伸展 (1.0 Hz)	一側膝伸展運動にて, 反体側の大腿動脈の血流が一時的に増加した.
Green D et al	2002	5	自転車エルゴメーター	前腕の血流が一時的に増加した.
Green D et al	2005	6	自転車エルゴメーター	前腕血流が一時的に増加した. NO阻害薬注入群にて血流減少, 生理食塩水注入群にて血流増加
Tanaka H et al	2006	7	自転車エルゴメーター	ずり応力の増加に伴い, 前腕血流が増加した.
Eklund B et al	1974	8	ハンドグリップ運動	反対側前腕血流, 下腿血流ともに増加. 増加量は下腿血流と比較し, 前腕血流で多い.
Taylor JA et al	1992	9	自転車エルゴメーター	前腕血流が一時的に増加. 強度が高いほうが運動初期の増加量が多い.
Fisher JP et al	2005	10	等尺性足関節底屈	随意収縮群, 電気刺激群ともに, 反対側下腿血流が増加した. しかし, 筋交感神経活動は随意刺激群で増加し, 電気刺激群で増加しなかった.
Fisher JP et al	2003	11	等尺性足関節底屈	随意収縮群, 電気刺激群ともに, 反対側下腿コンダクタンス, 反対側下腿血流が増加した.
Saito M	1990	13	ハンドグリップ運動	収縮始めの30秒以内に下腿血流量は26%増加した.
Maeda S	1997	14	膝関節伸展 (1.0 Hz)	非活動筋静脈における血中エンドセリン -1 濃度は増加したが, 活動筋静脈における血中エンドセリン-1濃度は運動前後で変化しない.
Murakami M	2000	19	自転車エルゴメーター	安静時と比較して, 運動後非活動筋酸素消費量が59.4%, エピネフリンが147%, 乳酸濃度が191.4%, 深部温度が0.8℃増加した.
Gaffney FA et al	1990	27	等尺性膝関節伸展	血流は一時的に増加したが, 1分後安静レベルまで減少した.

この運動条件では, 非活動筋血流は一時的に上昇することが明らかになっている. 動的運動は大筋群の運動と比較的小筋群の律動的運動に分けられる. 大筋群の運動では, 運動中持続的に非活動筋血流が増加することが報告されており⁵⁻⁷⁾, 比較的小筋群の運動では, 運動開始30秒までは非活動筋血流は増加し, 増加量は運動強度に比例することが報告されている. Yoshizawa ら⁴⁾は律動的な膝関節伸展運動 (1秒収縮/1秒休止) で, 運動開始時に非活動筋血流が増加することを報告し, Fisher ら¹¹⁾は, 電気刺激による足関節底屈運動においても非活動筋血管コンダクタンスが増加することを示し, 随意運動と差がないとしている. このように, 非活動筋血流調節においては, 静的運動と動的運動に大きな差は認められないが, サイクリング運動のような大筋群の運動とハンドグリップ運動のような小筋群の運動では非活動筋血流反応が異なる.

2) 運動強度による非活動筋血流量の変化

運動開始時における非活動筋血流を増加させるために必要な運動強度は, 小筋群の運動では15%–20%MVC以上¹²⁾, 大筋群の運動では, VO_{2max} の30%程度の強度が必要とされている³⁰⁾. また, 運動終了後は, 運動強

度が高くなると, 非活動筋血流量が減少することが報告されている⁴⁾. このように, 運動開始時は運動に伴い非活動筋血流が増加し, 増加量は運動強度に比例するが, 運動終了直後は, 運動強度が高すぎると逆に減少する⁴⁻¹¹⁾.

IV. セントラルコマンドが非活動筋血流に与える影響

運動時に起こる自律神経活動の制御機構として, 機械受容器や代謝受容器が刺激され, 自律神経活動をフィードバック制御するという運動時受容器反射と, 高位中枢からの運動コマンドが自律神経活動を直接制御するというセントラルコマンドが存在する³⁴⁾. セントラルコマンドは, 大脳皮質から生じる運動コマンドと同期して高位中枢から起こり, 呼吸循環系機能を調節するフィードフォワードコマンドであると定義されている¹⁴⁾. しかし, セントラルコマンドについては未解決な課題が多い. まず, セントラルコマンドの定義が上記以外にも多数存在し, 実体が明確ではない. 他に, 交感神経系および副交感神経系の詳細な調節様式が明らかではないこと, セントラルコマンドの発生源

図3 脳血流調節の生理学的因子（文献26より一部改変）

および自律神経に至る下降性神経回路網が明らかではないこと、疲労や情動系との区別が困難なこと、そして、セントラルコマンドと反射系との干渉のため、セントラルコマンドの分離が困難であること、が挙げられる。そのため、セントラルコマンドはブラックボックスとして扱われている。しかし、最近の研究では、脳血流の測定技術の進歩に伴い、セントラルコマンドを脳血流で測定することが可能となり^{12,22,24-27,29)}、運動時における血流再配分にセントラルコマンドが関与していることが分かってきた^{22,23)}。このことから、運動時における非活動筋血流調節にもセントラルコマンドが関与していると考えられる。しかし、セントラルコマンドは心臓・内臓・皮膚を主な標的臓器としており、活動筋・非活動筋への影響は、軽度または不明でこと³⁵⁾（図2）、他にも、脳血流を変化させる要因として、動脈圧、自律神経、二酸化炭素（CO₂）、心拍出量（CO）、乳酸などがあること²⁸⁾（図3）、の二つの点から、セントラルコマンドは、疲労・情動に加え、動脈圧や自律神経などの生理学的要因、筋機械受容器反射や筋代謝受容器反射と関連があり、これらとセントラルコマンドを明確に区別することは困難であると言える。

今までは、実験的解析の容易さから、筋受容器や血圧受容器等のフィードバック信号による反射性調節に重点が置かれてきた。しかし、日常生活で行っている運動では、多くの場合、筋活動のみならず心循環系機能はフィードフォワード型セントラルコマンドに制御されている。このセントラルコマンドと非活動筋血流調節との関係を解明するためには、更なる研究が必要である。

これまでセントラルコマンドと脳血流、活動筋血流、内臓血流に関する報告は数多く見られるが^{12,22,24-30,33,34)}、非活動筋との関係は報告されておらず、今後の課題である。

V. 終わりに

本レビューでは非活動筋血流調節について、末梢からの側面と中枢からの側面、それらの統合的解釈を概説した。非活動筋血流を調節する因子、あるいは調節する可能性のある因子は、ずり応力、交感神経活動、一酸化窒素（NO）¹⁾、エンドセリン-1²⁾、深部温度、セントラルコマンド¹⁴⁾などが挙げられ、これらを含むさまざまな因子が複雑に作用しあうことにより、非活動筋の血流量が決定されると考えられる。しかし、非活動筋血流調節のメカニズムは解明されておらず、更なる研究が必要である。

引用文献

- 1) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 1987, 327(6122): 524-525.
- 2) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al.: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 1988, 332:411-415.
- 3) Remensnyder JP, Mitchell JH, Sarnoff SJ: Functional sympatholysis during muscular activity. Observations on influence of carotid sinus on oxygen uptake. *Circ Res*, 1962, 11: 370-380.
- 4) Yoshizawa M, Okuyama SS, Kagaya A: Transient increase in femoral arterial blood flow to the contralateral non-exercising limb during one-legged exercise. *Eur J Appl Physiol*, 2008, 103(5): 509-514.
- 5) Green D, Cheetham C, Mavaddat L, et al.: Effect of lower limb exercise on forearm vascular function: contribution of nitric oxide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283(3): 899-907.
- 6) Green D, Bilsborough W, Naylor LH, et al.: Comparison of forearm blood flow responses to incremental handgrip and cycle ergometer exercise relative contribution of nitric oxide. *J Physiol*,

- 2005, 562(pr 2): 617-628.
- 7) Tanaka H, Shimizu S, Ohmori F, et al.: Increases in blood flow and shear stress to nonworking limbs during incremental exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 2006, 38(1): 81-85.
 - 8) Eklund B, Kaijser L, Knutsson E: Blood flow in resting arm and leg during isometric contraction. *J Physiol*, 1974, 240(1):111-124.
 - 9) Taylor JA, Hand GA, Johnson DG, et al.: Augmented forearm vasoconstriction during dynamic exercise in healthy older men. *Circulation*, 1992, 86(6): 1789-1799.
 - 10) Fisher JP, Sander M, MacDonald I, et al.: Decreased muscle sympathetic nerve activity dose not explain increased vascular conductance during contralateral isometric exercise in humans. *Exp Physiol*, 2005, 90(3): 373-382.
 - 11) Fisher JP, White MJ: The time course and direction of lower limb vascular-conductance changes during voluntary and electrically evoked isometric of the contralateral calf muscle in man. *J Physiol*, 2003, 546(pt 1): 315-323.
 - 12) Gaffney FA, Sjogaard G, Saltin B: Cardiovascular and metabolic responses to static contraction in man. *Acta Physiol Scand*, 1990, 138(3): 249-258.
 - 13) Victor RG, Pryor SL, Secher NH, et al.: Effects of partial neuromuscular blockade on sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*, 1989, 65(2): 468-476.
 - 14) Krogh A, Lindhard J: The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. *J Physiol*, 1913, 47(1-2): 112-136.
 - 15) Saito M, Mano T, Iwase S: Changes in muscle sympathetic nerve activity and calf blood flow during static handgrip exercise. *Eur J Appl Physiol*, 1990, 60 (4): 277-281.
 - 16) Maeda S, Miyauchi T, Sakane M: Dose endothelin-1 participate in the exercise induced changes of blood flow distribution of muscle in humans? *J Appl Physiol*, 1997, 82(4): 1107-1111.
 - 17) Miyauchi T, Masaki T: Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol*, 1999, 61: 391-415.
 - 18) Ikeda U, Yamamoto K, Maeda Y, et al.: Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 1997, 29 (1 pt 1): 65-69.
 - 19) Delp MD, Laughlin MH, Armstrong RB: No relationship between progressive muscle hyperaemia and temperature in exercising rats. *J Exp Biol*, 1989, 141: 87-95.
 - 20) Ooue A, Ichinose TK, Inoue Y, et al.: Changes in blood flow in conduit artery and veins of the upper arm during leg exercise in humans. *Eur J Appl Physiol*, 2008, 103(3): 367-373.
 - 21) Murakami M, katsumura T, Hamaoka T, et al.: Effects of epinephrine and lactate on the increase in oxygen consumption of nonexercising skeletal muscle after aerobic exercise. *J Biomed Opt*, 2000, 5(4): 406-410.
 - 22) Williamson JW: Evidence for central command activation of the human insular cortex during exercise. *J Appl Physiol*, 2003, 94(5): 1726-1734.
 - 23) Gibson C, Baden AD Lambert IM: The Conscious Perception of the Sensation of Fatigue. *Sports Med*, 2003, 33(3): 167-176.
 - 24) Dalsgaard MK, Ide K, Cai Y, et al.: The intent to exercise influences the cerebral O₂/carbohydrate uptake ratio in humans. *J Physiol*, 2002, 540(Pt 2): 681-689.
 - 25) Nybo L, Nielsen B: Perceived exertion is associated with an altered brain activity during exercise with progressive hyperthermia. *J Appl Physiol*, 2001, 91(5): 2021-2023.
 - 26) Lauro CV, Claudio CS: Influence of central command and muscle afferent activation on anterior cerebral artery blood velocity responses to calf exercise in humans. *J Appl Physiol*, 2009, 107(4): 1113-1120.
 - 27) Shibuya K, Ueda C, Sato K, et al.: Perceived exertion is not necessarily associated with altered brain activity during exercise. *J Physiol Anthropol*, 2009, 28(2): 63-69.
 - 28) Ogoh S, Philip N: Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. *Exerc Sports Sci Rev*, 2009, 37(3): 123-129.
 - 29) Sato K, Tomoko S, Chihoko U, et al.: Central command and the increase in middle cerebral artery blood flow velocity during static arm exercise in women. *Exp Physiol*, 2009, 94(11):1132-1138.
 - 30) Nagasawa T: Oxygen consumption in nonexercising muscle after exercise. *Int Sports Med*, 2008, 29(8): 624-629.
 - 31) Sato K, Moriyama M, Sadamoto T: Influence of central command on cerebral blood flow at the onset of exercise in women. *Exp Physiol*, 2009, 94 (11): 1139-1146.
 - 32) Virchow R: *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin*. 1856, Meidinger Sohn, Frankfurt.
 - 33) Victor RG, Secher NH, Lyson T, et al.: Central command increases muscle sympathetic nerve activity during intense intermittent isometric exercise in humans. *Circ Res*, 1995, 76(1): 127-131.
 - 34) Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH: Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*, 1972, 226(1): 173-190.
 - 35) 松川寛二 : Central command仮説と運動時の循環調節. *自律神経*, 2000, 37: 410-418.