寒冷刺激下での筋代謝受容器反射が 循環応答に及ぼす影響

The Effect of the Muscle Metaboreflex with or without a Cold Stimulus on Cardiovascular Responses

小西 華奈¹⁾ 高橋 真¹⁾ 河江 敏広²⁾ 對東 俊介¹⁾ 堂面 彩加¹⁾
木村 達志³⁾ 関川 清一¹⁾ 稲水 惇¹⁾ 濱田 泰伸¹⁾

KANA KONISHI¹⁾, MAKOTO TAKAHASHI¹⁾, TOSHIHIRO KAWAE²⁾, SHUNSUKE TAITO¹⁾, SAYAKA DOMEN¹⁾,
TATSUSHI KIMURA³⁾, KIYOKAZU SEKIKAWA¹⁾, TSUTOMU INAMIZU¹⁾, HIRONOBU HAMADA¹⁾

¹⁾ Graduate School of Health Sciences, Hiroshima University: 1-2-3 Kasumi, minami-ku, Hiroshima, 734-8553, Japan. TEL+81
82-257-5422 E-mail: kana-1208@hiroshima-u.ac.jp

²⁾ Clinical Support Department, Hiroshima University Hospital

³⁾ Yasuda Women's College

Rigakuryoho Kagaku 26(3): 405-409, 2011. Submitted Jan. 5, 2011. Accepted Feb. 16, 2011.

ABSTRACT: [Purpose] The purpose of this study was to determine whether the muscle metaboreflex affects cardiovascular responses with a cold stimulus. [Subjects] The subjects were 9 healthy males. [Methods] Each subject performed a 2-min isometric handgrip (IHG) at 30% of maximum voluntary contraction, followed by a 2-min post exercise muscle ischemia (PEMI) to activate the muscle metaboreflex. IHG and PEMI were sustained with or without a cold stimulus (immersion of feet in ice water). [Results] During IHG, systolic blood pressure (SBP) and heart rate (HR) increased progressively under both conditions. After exercise, SBP in the PEMI was kept higher than at rest, while HR decreased and returned to control value. There were no significant differences in SBP and HR values with or without the cold stimulus. [Conclusion] The present results suggest that a cold stimulus does not affect cardiovascular responses during PEMI.

Key words: muscle metaboreflex, cold stimulus, isometric handgrip exercise

要旨:〔目的〕筋代謝受容器反射活動時に寒冷刺激を付加した際の循環応答を明らかにすることを目的とした。〔対象〕健康男子大学生9名であった。〔方法〕2分間の等尺性掌握 (isometric hand grip ; IHG) 運動を最大随意筋力の30%の強度で行い、運動側上腕に対して2分間の運動後阻血 (post exercise muscle ischemia ; PEMI) を実施し、筋代謝受容器反射を活性化した。運動開始から駆血終了まで両足部を冷水に入れる寒冷刺激条件と、寒冷刺激を付加しない対照条件とで、連続指血圧測定装置を用いて計測した循環諸量を比較した。〔結果〕両条件とも、IHG運動中に血圧、心拍数は増加し、PEMI中に血圧は安静時より高値を維持し、心拍数は安静時レベルまで低下した。しかし、IHG運動中、PEMI中のどちらにおいても、両条件間で収縮期血圧、心拍数の応答に有意な差を認めなかった。〔結語〕筋代謝受容器反射活動時に寒冷刺激を付加しても循環応答には影響を与えないことが示唆された。

キーワード: 筋代謝受容器反射, 寒冷刺激, 等尺性掌握運動

¹⁾ 広島大学大学院 保健学研究科: 広島市南区霞 1-2-3 (〒734-8553) TEL 082-257-5422

²⁾ 広島大学病院 診療支援部

³⁾ 安田女子短期大学

I. はじめに

寒冷刺激による昇圧反応について、Hines¹⁾が昇圧の程度から高血圧者と正常血圧者の区別ができることを報告して以来、寒冷昇圧試験は自律神経機能検査法の一つとして用いられている。寒冷昇圧試験としては、手や足を冷水に入れる方法が一般的であり、冷水による皮膚への寒冷刺激、痛み刺激が交感神経活動を増加させ、さらに血圧、心拍数が増加することを利用するものである²⁾。

また、交感神経活動を増加させ、昇圧を引き起こす方法としては等尺性掌握 (isometric hand grip; IHG) 運動がある。IHG運動は、自律神経機能検査法の一つである hand-grip 試験で用いられる運動様式である。IHG運動中に寒冷刺激を付加して循環応答を検討した先行研究はすでにいくつかあり^{3,4)}、Kahn³⁾はIHG運動中に一側下肢に寒冷刺激を行った試行と行わなかった試行で収縮期血圧および心拍数は有意な差を認めなかったと報告している。しかしながら、寒冷刺激とIHG運動の複合的影響について、血圧あるいは心拍数の検討にとどまり^{3,4)}、循環調節機構については検討がなされていない。

運動時の血圧や心拍数の神経性循環調節機構としては、セントラルコマンド、筋機械受容器反射、筋代謝受容器反射、動脈圧受容器反射があり、これらは複雑に作用しながら自律神経活動を変化させて循環調節を行っている⁵⁾。循環調節機構の一つである筋代謝受容器反射は、乳酸やブラジキニンなど運動による代謝産物が筋内のⅢ・Ⅳ群線維末端の受容器を刺激し、Ⅲ・Ⅳ群求心性線維を通り血管運動中枢を経由して交感神経活動を活性化し、主に末梢血管を収縮させることで血圧を上昇させる⁶⁾。筋代謝受容器反射は運動中に活動するが、運動終了後に運動筋への血流を阻止し、阻血状態にすることで、運動により生じた筋代謝産物が除去されないため、セントラルコマンド、筋機械受容器反射の影響を除外して筋代謝受容器反射活動のみを持続させることが可能である⁷⁾。したがって、運動後阻血 (post exercise muscle ischemia: PEMI) 時に寒冷刺激を行うことで、筋代謝受容器反射に着目して寒冷刺激の影響を検討することができる。

本研究では、運動後阻血による筋代謝受容器反射活動時に寒冷刺激を付加した際の循環応答を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は、呼吸循環器および骨関節疾患の既往歴がなく、服薬習慣のない健常男子学生9名 (年齢 22.5 ± 1.9 歳、身長 171.3 ± 8.0 cm、体重 64.2 ± 7.6 kg) であった。対象者に対し、測定前日におけるアルコール摂取および激しい身体活動、測定日にカフェイン摂取を行わないように指

示し、測定前にこれらが遵守されていることを確認した。また、測定に先立ち、全ての対象者に対して本研究の趣旨と内容、個人情報の保護および参加の拒否と撤回について十分に説明を行った後、参加に対する同意を得た。なお、本研究は広島大学大学院保健学研究科心身機能生活制御科学講座倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 1010)

2. 方法

実験に先立ち、まず利き手にて、IHG運動における最大随意筋力 (maximal voluntary contraction; MVC) を測定した。測定肢位は座位で、肩関節中間位、肘関節屈曲 90° 、前腕回内・回外中間位、および手関節中間位とし、握力計 (MLT003D/D Hand Dynamometer, AD Instruments) を把握させた。MVC測定は2回行い、最大値をMVCとした。

MVC測定後に十分な休息をとった上で、3分間の安静後、30%MVCでIHG運動を2分間行い、運動終了直後に運動側上腕に装着したカフインフレーター (E20Rapid Cuff Inflator, Hokanson) を用いて瞬時 (0.3秒以内) に200 mmHgまで加圧し、PEMIを2分間実施した。PEMIは上腕に動脈血圧以上の圧力をかけて圧迫し、前腕部分への血流を阻止することで運動していないにも関わらず筋代謝受容器反射を活性化できる方法である⁷⁾。IHG運動はMVC測定と同一の肢位で行い、対象者の前に液晶モニターを配置し、握力値を生体アンプ (BRIDGE Amp, AD Instruments) にて増幅し、リアルタイムで表示し、 $30 \pm 2\%$ MVCの範囲で握力を維持させた。

IHG運動開始時からPEMI終了時までの4分間にわたり両足部を冷水 ($12 \pm 0.5^\circ\text{C}$) に外果の高さまで浸漬し、寒冷刺激を付加する寒冷刺激条件と寒冷刺激を付加しない対照条件の2条件を実施した。両条件ともにバルサルバ効果を押さえるため、息こらえをさせないように十分注意し、2条件間は30分以上の間隔を空けて、心拍数および血圧が安静時の値まで回復したことを確認して測定した。

測定中は非運動側中指にて連続指血圧測定装置 (Portapres Model-2, TNO-TPD Biomedical Instrumentation) を用いて一拍動毎の動脈圧波形を記録し、収縮期血圧を測定した。さらに、Model Flow法⁸⁾による一拍動毎の一回拍出量、心拍出量、および総末梢血管抵抗を算出した。心拍数は無線心拍計 (Dynascope-3140, FUKUDA DENSHI) を用いて記録した心電図から算出した。

握力値および循環諸量のデータは、A/D変換器 (Power Lab/16s, AD Instruments) を介してサンプリング周波数100 Hzでパーソナルコンピュータに取り込み、データ解析ソフト (Chart ver.5, AD Instrumental) 上で同期して記録した。

循環諸量は安静時3分間の最後の30秒間の平均値を安静値とし、IHG運動中およびPEMI中は1分毎に区切り、後半30秒間の平均値を算出した（IHG1分、IHG2分、PEMI1分、PEMI2分）。なお、IHG運動中およびPEMI中の循環諸量は安静値を0とし、安静値からの変化量（ Δ ）として算出した。

2条件の安静値の循環諸量是对应のあるt検定を用いて比較した。循環諸量の経時的变化（安静値からの変化量）はDunnettの多重比較を用いて、安静値と比較した。また、2条件の経時的变化の比較は、条件と経過時間を変動要因とした二元配置分散分析を行い、交互作用を分析した。なお、統計処理には統計用ソフトウェア（SPSS ver.12.0J for Windows, SPSS Japan Inc.）を使用し、有意水準は5%未満とした。得られたデータは全て平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。

III. 結 果

安静時における循環諸量は2条件間で有意差を認めなかった（表1）。

各条件における安静時からの循環諸量の変化量の経時的变化の結果を表2に示す。IHG運動中、心拍数、収縮期血圧は両条件ともに、IHG2分で有意に上昇した（それぞれ $p<0.05$ ）。一回拍出量、心拍出量はいずれの条件においても安静時と比較し有意な変化を認めなかった。総末梢血管抵抗は対照条件においてIHG2分で有意な増加を認め（ $p<0.05$ ）、寒冷刺激条件においても高値を示した。

PEMI中、収縮期血圧は対照条件、寒冷刺激条件ともに安静時に比べて有意に高値を維持した（それぞれ $p<0.05$ ）。心拍数、一回拍出量、心拍出量はいずれの条件においても安静時と比較し有意な変化を認めなかった。

総末梢血管抵抗は両条件ともに有意ではないものの、安静時に比べて高値を示した。

また、条件と経過時間を変動要因とした二元配置分散分析の結果、すべての項目において交互作用を認めなかった（心拍数： $p=0.31$ 、収縮期血圧： $p=0.63$ 、総末梢血管抵抗： $p=0.57$ 、一回拍出量： $p=0.79$ 、心拍出量： $p=0.70$ ）。

VI. 考 察

等尺性運動における顕著な血圧上昇は、活動筋からの反射性血管収縮による総末梢血管抵抗増加が主要因である⁶⁾。IHG運動中は上肢の筋収縮に伴った筋内圧上昇による血流減少を回避するために、非活動部位である下肢血管の収縮による総末梢血管抵抗増加が生じる⁹⁾。一方、寒冷刺激により血圧が上昇するメカニズムとしては、冷水による皮膚への寒冷刺激により、冷覚および侵害受容器（ $A\sigma \cdot C$ ）から求心性のインパルスが発生し、延髄の血管運動中枢に伝わり、遠心性の交感神経を経て筋交感神経活動を活性化し、抵抗血管や静脈を収縮させることで血圧が上昇する^{2,10)}。

本研究の結果、IHG運動中において収縮期血圧は

表1 各条件における安静時の循環諸量

	寒冷刺激条件	対照条件
心拍数 (bpm)	73.3 $\pm$ 10.3	67.1 $\pm$ 7.5
収縮期血圧 (mmHg)	130.3 $\pm$ 15.9	128.1 $\pm$ 14.0
総末梢血管抵抗 (MU)	1.0 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3
一回拍出量 (ml)	90.3 $\pm$ 16.3	99.0 $\pm$ 22.1
心拍出量 (lpm)	6.6 $\pm$ 1.6	6.6 $\pm$ 1.5

mean $\pm$ S.D.

表2 各条件における安静時からの循環諸量の変化量の経時的变化

		等尺性掌握(IHG)運動中		運動後阻血(PEMI)中	
		IHG1分	IHG2分	PEMI1分	PEMI2分
Δ 心拍数 (bpm)	対照条件	9.43 $\pm$ 12.29	22.18 $\pm$ 22.12*	-3.35 $\pm$ 3.79	-1.03 $\pm$ 7.51
	寒冷刺激条件	6.50 $\pm$ 8.58	14.18 $\pm$ 7.85*	-3.41 $\pm$ 7.06	-4.13 $\pm$ 5.69
Δ 収縮期血圧 (mmHg)	対照条件	19.51 $\pm$ 13.46	49.94 $\pm$ 21.37*	31.91 $\pm$ 19.21*	27.02 $\pm$ 18.39*
	寒冷刺激条件	10.15 $\pm$ 41.97	56.57 $\pm$ 28.01*	36.33 $\pm$ 23.46*	18.37 $\pm$ 31.72
Δ 総末梢血管抵抗 (MU)	対照条件	0.06 $\pm$ 0.22	0.73 $\pm$ 1.00*	0.34 $\pm$ 0.30	0.47 $\pm$ 0.55
	寒冷刺激条件	0.37 $\pm$ 1.39	0.71 $\pm$ 1.12	0.46 $\pm$ 0.56	0.22 $\pm$ 0.46
Δ 一回拍出量 (ml)	対照条件	-3.15 $\pm$ 11.16	-17.60 $\pm$ 25.34	1.81 $\pm$ 18.38	1.54 $\pm$ 18.75
	寒冷刺激条件	-3.97 $\pm$ 33.14	-15.62 $\pm$ 20.07	-4.45 $\pm$ 18.51	1.05 $\pm$ 15.33
Δ 心拍出量 (lpm)	対照条件	0.57 $\pm$ 1.04	0.28 $\pm$ 1.58	-0.25 $\pm$ 1.12	-0.09 $\pm$ 1.31
	寒冷刺激条件	0.71 $\pm$ 2.25	-0.21 $\pm$ 1.92	-0.71 $\pm$ 1.24	-0.30 $\pm$ 1.10

mean $\pm$ S.D.

*：安静時と比較し有意差を認めた場合（ $p<0.05$ ）

IHG2分で対照条件、寒冷刺激条件ともに有意に上昇したが、2条件間において交互作用を認めなかった。これはKahnら³⁾の報告と同様の結果であり、IHG運動によって交感神経活動が活性化されたことで、すでに下肢の血管収縮が強く引き起こされており、下肢へ寒冷刺激を加えてもさらなる血管収縮が引き起こされなかったためとされている。IHG運動中の上肢の血流増加は、心拍出量より交感神経性血管収縮に依存し、下肢での静的運動中では逆に心拍出量により依存する¹¹⁾ことが報告されており、活動部位によって血圧上昇の機序が異なると考えられる。また、複数の体肢での運動時の筋交感神経活動および循環応答は単純な加算的応答とはならないことが報告されており¹²⁾、本研究においても同様に加算的応答とはならなかった。

PEMIは運動終了後に運動筋への血流を阻止し、阻血状態にすることである。PEMI中は循環調節機構のうち筋代謝受容器反射のみ活動させることが可能であるため、PEMI中に寒冷刺激を行い、それが循環応答に影響を与えるかどうか検討した。PEMI中において収縮期血圧は2条件ともに安静時と比較し高値を維持した。一般的に血圧を上昇させる要因としては心拍出量と総末梢血管抵抗があげられる。PEMI中の心拍出量の変化については、不変¹³⁾、もしくは増加¹⁴⁾と、一致した見解が得られていないが、30% MVCでのIHG運動後に動脈阻血を行い、心エコー法で心拍出量を測定した研究では増加しなかったことが報告されている¹⁵⁾。本研究においても、PEMI中に対照条件、寒冷刺激条件ともに心拍出量は増加しなかった。一方、PEMI中においては、総末梢血管抵抗は有意ではなかったが、安静時と比較し高値を示しており、筋代謝受容器反射により筋交感神経活動が亢進し、非活動部位が血管収縮を引き起こす¹⁶⁾ことで血圧が安静時に比べ高値を維持したと考えられる。寒冷刺激条件においては、筋代謝受容器反射による上肢からの求心性入力と寒冷刺激による下肢からの求心性入力が増加し、循環中枢で統合されていると考えられるが、2条件間に有意な差を認めなかった。循環応答は求心性入力に応じて亢進するが、複数の入力の場合、その応答は加算的および相乗的ではなく、神経閉塞などが関与し最終的に出力が調節されていると考えられる¹⁰⁾。

心拍数に関しては、安静時に寒冷刺激を行った場合、心拍数は急激に上昇するが¹⁷⁾、その後すぐに低下し始め、1分程度で安静時の値まで回復する³⁾。したがって、寒冷刺激が循環応答に与える影響は寒冷刺激開始直後の限られた時間のみといえ、本研究でのIHG1分の時点ですでに寒冷刺激の影響は消失していたと考えられる。またPEMI中、2条件ともに心拍数は安静時と同程度まで回復した。PEMIを用いた先行研究の結果から、PEMI中に収縮期血圧は安静時より高値を維持し、心拍数は安静時の値まで回復することについて、一致した見解が得ら

れている。PEMI中において、筋代謝受容器反射は心臓交感神経活動を高める働きがあるが、運動終了に伴う心臓副交感神経活動の再活性の影響の方が大きい¹⁸⁾ため、安静時の値まで回復したと考えられる。PEMI中、2条件間に有意な差を認めなかったのは、寒冷刺激による心臓交感神経活動への影響がすでに消失していたためと考えられる。

本研究では、健康男子大学生を対象とし、運動後阻血による筋代謝受容器反射活動時に寒冷刺激を付加した際の循環応答について検討した。IHG運動中においては、対照条件および寒冷刺激条件において心拍数、収縮期血圧、総末梢血管抵抗は安静時に比べ高値を示したが、2条件間で循環応答に差を認めなかった。さらに、PEMI中、収縮期血圧は両条件ともに安静時に比べて有意に高値を示したが、IHG運動中と同様に2条件間で循環応答の変化に差を認めなかった。以上の結果より、筋代謝受容器反射活動時に寒冷刺激を付加しても循環応答に影響を与えないことが示唆された。

引用文献

- 1) Hines EA, Brown GE: The cold pressor test for measuring the reactivity of the blood pressure: Data concerning 571 normal and hypertensive subjects. *Am Heart J*, 1936, 11: 1-9.
- 2) Wirch JL, Wolfe LA, Weissgerber TL, et al.: Cold pressor test protocol to evaluate cardiac autonomic function. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2006, 31(3): 235-243.
- 3) Kahn JF, Piton A, Lepage S, et al.: Cardiovascular changes during an isometric contraction combined to a cold pressor test. *Acta Physiol Scand*, 1993, 149(1): 7-13.
- 4) Peikert D, Smolander J: The combined effect of the cold pressor test and isometric exercise on heart rate and blood pressure. *Eur J Appl Physiol*, 1991, 62(6): 445-449.
- 5) Iellamo F, Legramante JM, Raimondi G, et al.: Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effects of central command and muscle reflexes. *Am J Physiol*, 1997, 272(3Pt2): 1157-1164.
- 6) 齊藤 満: 循環 運動時の調節と適応. ナップ, 東京, 2007, pp119-122.
- 7) Ichinose M, Saito M, Kondo N, et al.: Time-dependent modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during isometric exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290(4): 1419-1426.
- 8) Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, et al.: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol*, 1993, 74(5): 2566-2573.
- 9) Rowell LB: Human cardio vascular control. Oxford University Press, New York, 1993, pp441-483.
- 10) Lovall W: The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*, 1975, 12(3): 268-282.
- 11) Boushel R: Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol*, 2010, 199(4): 367-383.

-
- 12) Seals DR: Influence of muscle mass on sympathetic neural activation during isometric exercise. *J Appl Physiol*, 1989, 67(5): 1801-1806.
 - 13) Bonde-Petersen F, Rowell LB, Murray RG, et al.: Role of cardiac output in the pressor responses to graded muscle ischemia in man. *J Appl Physiol*, 1978, 45(4): 574-580.
 - 14) Crisafulli A, Scott AC, Wensel R, et al.: Muscle metaboreflex-induced increases in stroke volume. *Med Sci Sports Exerc*, 2003, 35(2): 221-228.
 - 15) Bastos BG, Williamson JW, Harrelson T, et al.: Left ventricular volumes and hemodynamic responses to postexercise ischemia in healthy humans. *Med Sci Sports Exerc*, 2000, 32(6): 1114-1118.
 - 16) Sinoway L, Prophet S, Gorman I, et al.: Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. *J Appl Physiol*, 1989, 66(1): 429-236.
 - 17) Victor RG, Leimbach WN Jr, Seals DR, et al.: Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*, 1987, 9(5): 429-436.
 - 18) Fisher JP, Seifert T, Hartwich D, et al.: Autonomic control of heart rate by metabolically sensitive skeletal muscle afferents in humans. *J Physiol*, 2010, 588(Pt7): 1117-1127.