

虚血性心疾患患者における $\tau\dot{V}O_2$ を用いた
レジスタンス運動中のリスク予測指標の開発

2014年3月

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博士後期課程

久保 裕介

Development of a predictive index for risk during resistance exercise in individuals with ischemic heart disease

Division of Rehabilitation Sciences, Seirei Christopher University
11DR02 Kubo Yusuke

Background

Resistance exercises provide benefits for fitness, health and quality of life, and are recommended for healthy individuals and those with heart diseases. However, owing to the lack of available data, the European Society of Cardiology state that the routine application of resistance exercises in moderate-to-high risk cardiac patients cannot be recommended currently as they require additional study, dealing particularly with the cardiovascular responses during resistance exercises.

This thesis aims to verify if $\tau\dot{V}O_2$ could be a predictive index for the cardiovascular responses during resistance exercises in individuals with ischemic heart disease.

Outline of this thesis

This thesis addresses the following central questions:

I) Is $\tau\dot{V}O_2$ an index reflecting cardiac function?

II) Is $\tau\dot{V}O_2$ a useful index for predicting the cardiovascular responses during resistance exercises?

Part I dealt with the first question (Studies 1 and 2). The purpose of Study 1 was to determine the threshold to discriminate between central and peripheral factors regulating $\tau\dot{V}O_2$. Association between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiac function could be revealed in Study 1. Study 2 was conducted to support the validity of Study 1. In Study 1 and Study 2, were young healthy men.

The second central question was addressed in Part II of this thesis (Studies 3 and 4). In Study 3 and Study 4, we examined the association between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiovascular responses during resistance exercises. In Study 3 and Study 4, the participants were young healthy men and low-risk cardiac patients, respectively. Based on results from Study 3 and 4, it was revealed that $\tau\dot{V}O_2$ was a useful index for predicting the cardiovascular responses during resistance exercises.

Part I

Study 1: A study on the control factor of $\tau\dot{V}O_2$.

Study 2: A study on the effects of arm ergometer exercise for four weeks on $\tau\dot{V}O_2$.

The cutoff score to differentiate between central and peripheral factors of $\tau\dot{V}O_2$ was 26 s (sensitivity = 0.824, specificity = 0.923). The area under the curve for the $\tau\dot{V}O_2$ was 0.88 ($p < 0.05$). Relationship between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiac function was suggested by the presence of the cutoff score. Study 2 supported the validity of Study 1.

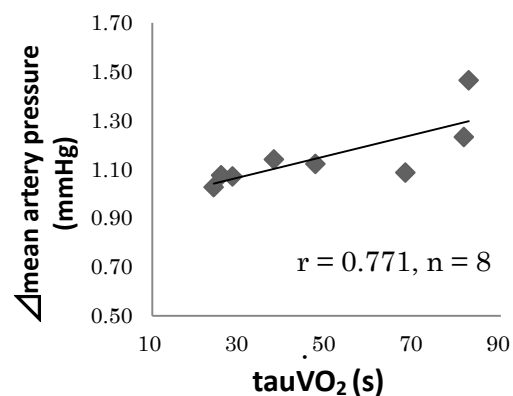
Part II

Study 3: A study on the association between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiovascular responses during resistance exercises in young healthy men.

The relationship between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiovascular responses during resistance exercises in young healthy men was examined in Study 3. There were significant correlation between $\tau\dot{V}O_2$ and the following responses: blood lactate, heart rate, systolic blood pressure, double product ($p < 0.05$).

Study 4: A study on the association between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiovascular responses during resistance exercises in individuals with ischemic heart disease.

The relationship between $\tau\dot{V}O_2$ and cardiovascular responses during resistance exercises in individuals with ischemic heart disease was examined in Study 4. There was significant correlation between $\tau\dot{V}O_2$ and mean arterial pressure ($p < 0.05$) (Figure).



Conclusion

This thesis confirmed that $\tau\dot{V}O_2$ was an index that reflected cardiac function and was a useful index for predicting the cardiovascular responses during resistance exercises in individuals with ischemic heart disease.

目次

第 I 章 緒言	3
1. 博士研究の背景	3
2. 博士研究の目的および研究課題	5
(1) $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子のカットオフ値に関する研究 (実験 1)	5
(2) 上肢エルゴメータトレーニングが $\tau\dot{V}O_2$ に及ぼす影響 (実験 2)	6
(3) 若年健常男性における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 3)	6
(4) 虚血性心疾患患者における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 4)	6
3. 博士研究の階層性	7
(1) 研究課題 1 と研究課題 2 の階層性	7
(2) 研究課題 1 における実験 1 と実験 2 の階層性	7
(3) 研究課題 2 における実験 3 と実験 4 の階層性	7
(4) 若年健常男性 (実験 1 から実験 3) と虚血性心疾患患者 (実験 4) の階層性	8
4. 博士研究の発展性	9
5. 博士研究の独創性	9
6. 博士研究の新規性	9
第 II 章 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子のカットオフ値に関する研究 (実験 1)	10
1. 目的	10
2. 方法	10
(1) 対象	10
(2) 実験プロトコル	10
(3) 測定機器と測定項目	11
(4) データ解析	11
(5) 統計学的解析	11
3. 結果	12
4. 考察	14
第 III 章 上肢エルゴメータトレーニングが $\tau\dot{V}O_2$ に及ぼす影響 (実験 2)	15
1. 目的	15
2. 方法	15
(1) 対象	15
(2) 実験プロトコル	15
(3) 測定機器と測定項目	16
(4) データ解析	16
(5) 統計学的解析	17

3. 結果	17
4. 考察	20
第IV章 若年健常男性における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 3)	21
1. 目的	21
2. 方法	21
(1) 対象	21
(2) 実験プロトコル	21
(3) 測定機器と測定項目	22
(4) データ解析	22
(5) 統計学的解析	23
3. 結果	24
4. 考察	31
第V章 虚血性心疾患患者における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 4)	33
1. 目的	33
2. 方法	33
(1) 対象	33
(2) 実験プロトコル	33
(3) 測定機器と測定項目	34
(4) データ解析	34
(5) 統計学的解析	35
3. 結果	36
4. 考察	38
第VI章 総括	40
1. 研究課題 1 ($\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連) の結論	40
2. 研究課題 2 ($\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連) の結論	41
3. 博士研究の結論	41
4. 博士研究の限界	42
謝辞	43
参考文献	44

第 I 章 緒言

1. 博士研究の背景

心疾患患者において、レジスタンストレーニング (resistance training : RT) は有効な運動療法であることが示されており、慢性心不全患者を含めたすべての心疾患患者に推奨されている (Williams, et al., 2007). 一方、欧州心臓病学会は、RT の効果や安全性は低リスクの対象者に限定されており、中等度から高リスクの心疾患患者に RT を適応するためには、安全性の確認が必要であると文書にまとめている (Piepoli, et al., 2011). また、リスクの高い心疾患患者では、RT 中に過剰な血圧 (Blood Pressure : BP) 応答や心血管イベントの発生が懸念されるため、RT 中の循環応答に関する研究成果が必要であると述べている (Bjarnason-Wehrens, Mayer-Berger, Meister, Baum, Hambrecht, & Gielen, 2004). しかし、リスクの高い心疾患患者を対象として、RT 中の循環応答を研究することは、リスクが高く倫理的に不可能である。そのため、リスクの高い心疾患患者において、RT 中の安全性を担保するためには、別の方略を考案しなければならない。

我々は、低リスクの心疾患患者を対象に RT 導入基準を作成することで、RT 中の安全性を担保する方略を考案した。その基準を満たす対象者へ RT を提供することで、多くの心疾患患者の運動耐容能や QOL (Quality of Life) を安全かつ効率良く改善させることができると考えられる。また、RT 中のリスクを事前に把握する指標を用いて、RT 導入基準を作成する方略を考案した。RT 中のリスク予測指標が開発された場合、その指標を基に RT 導入基準を検討できると考えられる。そのため、RT 導入基準を検討・作成する前に、RT 中のリスク予測指標の開発が必要である。そこで、博士研究では、RT 中のリスク予測指標の代替指標として、レジスタンス運動 (Resistance Exercise : RE) 中の循環応答を予測する指標を挙げ、その指標の開発を目的とした。

博士研究では、RE 中の循環応答を予測する指標を開発する上で、RE の運動生理学的な特徴に着目した。RE は、約 1 分間に等張性収縮を 10 回程度繰り返す運動であり、約 1 分間の動的運動と言い換えることができる。動的運動時では、運動開始時から心臓や筋などの活動は素早く増加するが、2 分から 3 分後にその活動は一定となる。運動に対して生体が素早く応答する期間は非定常状態、生体応答が一定となる期間は定常状態と呼ばれる (Hughson, 2009; Grassi, 2006; Korzeniewski & Zoladz, 2006). RE の運動生理学的な特徴として挙げられるキーワードは、「動的運動」と「非定常状態」である。動的運動時の中でも非定常状態の生体応答を把握する指標を用いることで、RE 中の循環応答を予測することができると考えられる。

動的運動時の循環応答は、心機能に依存する。心機能が低く活動筋への血流量が保持できない場合、筋代謝産物の増加により誘引される反射機構 (Exercise Pressor Reflex : EPR) を介して交感神経の亢進、副交感神経の抑制が惹起される。その結果、循環応答は

増大する (Boushel, 2010; Murphy, Mizuno, Mitchell, & Smith, 2011). 非定常状態では、活動筋への酸素供給速度が遅い程、筋代謝産物の増加 (Poole, Barstow, McDonough, & Jones, 2008), BP 応答の増大 (Faisal, Beavers, & Hughson, 2010) が惹起される。つまり、RE 中では、心機能が低く活動筋への酸素供給速度が遅い程、循環応答は増大すると考えられる。RE の運動生理学的な特徴から、RE 中の循環応答を把握するためのキーワードとして、「心機能」と「活動筋への酸素供給速度」が挙げられた。RE 中の循環応答を予測するためには、上記 2 つの要素を持ち合わせた指標が必要であると考えられる。

そこで、運動開始時 (非定常状態) の生体応答に関する研究分野で用いられている肺胞水準における酸素摂取量の時定数 (以下、 $\tau\dot{V}O_2$) に着目した。 $\tau\dot{V}O_2$ は、運動開始から $\dot{V}O_2$ が定常状態に到達するまでの約 63% に要する時間と定義されており、運動開始時における $\dot{V}O_2$ の立ち上がりの速さを示す (Grassi, 2006)。この研究分野では、運動開始時のエネルギー供給システムを解明するために、 $\tau\dot{V}O_2$ が用いられている。エネルギー供給システムは、酸素を血液内へ取り込む「肺」、血液を全身の器官へ送り出す「心臓」、送り出された血液を全身へ分配する「血管」、血液から酸素を取り込みミトコンドリア内でエネルギーに変換する「筋」が協働し、活動筋が必要とするエネルギーを供給する (Wasserman, 1997)。 $\tau\dot{V}O_2$ は、「筋」がエネルギーを産生するために摂取した酸素の立ち上がりの速さと一致するため、エネルギー供給速度を反映する指標として認識されている (Krustrup, Jones, Wilkerson, Calbet, & Bangsbo, 2009)。 $\tau\dot{V}O_2$ の速さを制御する因子が明らかとなれば、エネルギー供給システムの制御機構の解明に繋がるため、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子に関する研究が進められている。

$\tau\dot{V}O_2$ の制御因子として、「肺」・「心臓」・「血管」で構成される酸素供給系と「筋」で構成される酸素利用系が挙げられている (Poole, Barstow, McDonough, & Jones, 2008)。 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が酸素供給系の場合は、運動開始時に「活動筋への酸素供給速度」が遅く活動筋への酸素が十分に満たされないため、 $\tau\dot{V}O_2$ が遅延する。一方、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が酸素利用系の場合は、活動筋への酸素が十分に満たされており、 $\tau\dot{V}O_2$ は活動筋が酸素を利用してエネルギーを産生する速さと一致する。2005 年以降、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子は、酸素利用系から酸素供給系へとパラダイムシフトした (Hughson, 2009)。近年では、 $\tau\dot{V}O_2$ が 20 秒以内の者は酸素利用系、21 秒以上の者は酸素供給系が $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子であることが明らかとなった。 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を判別する閾値が明らかとなったことで、 $\tau\dot{V}O_2$ は「活動筋への酸素供給速度」に依存すると考えられている (Murias, Spencer, Kowalchuk, & Paterson, 2011; Spencer, Murias, Grey, & Paterson, 2012)。つまり、 $\tau\dot{V}O_2$ は、「活動筋への酸素供給速度」を反映する指標として捉えることができ、RE 中の循環応答を予測する指標となり得る可能性があると考えられる。

以上より、博士研究では、 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE 中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であるかを検証する。

2. 博士研究の目的および研究課題

博士研究では、 $\tau\dot{V}O_2$ が、RE中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であるかを検証するために、研究課題を2つ設けた。研究課題1では、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標に必要な条件を満たすことを検証する(実験1と実験2)。研究課題2では、 $\tau\dot{V}O_2$ とRE中の循環応答との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証する(実験3と実験4)。以下に、実験1から実験4までの研究目的と研究課題を述べる。

(1) $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子のカットオフ値に関する研究(実験1)

実験1では、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子である酸素供給系を中枢部(心臓・肺)と末梢部(細動脈・毛細血管)に細分化し、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「末梢性因子」と「中枢性因子」で判別する閾値を求めることで、 $\tau\dot{V}O_2$ が「心機能」に依存する指標であることを検証する。その検証方法は、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線分析を用いて、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が「末梢性因子」である群(以下、末梢性因子群)と「中枢性因子」である群(以下、中枢性因子群)を最適分類する $\tau\dot{V}O_2$ のカットオフ値を求める方法とする。検定変数は $\tau\dot{V}O_2$ 、状態変数は $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子(0=末梢性因子群、1=中枢性因子群)とする。

末梢性因子群と中枢性因子群の群分けは、 $\tau\dot{V}O_2$ の測定前に高強度運動を挿入する実験的な操作を用いて行う。高強度運動を挿入する目的は、 $\tau\dot{V}O_2$ の測定中に末梢循環を十分に満たすことである(Gurd, Scheuermann, Paterson, & Kowalchuk, 2005; Murias, Spencer, Delorey, Gurd, Kowalchuk, & Paterson, 2011)。高強度運動後の $\tau\dot{V}O_2$ (以下、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$)は、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子から「末梢性因子」が取り除かれた条件設定として捉えることができると考えられる。 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が20秒以内となる者は、「末梢性因子」が取り除かれた結果、活動筋への酸素供給を十分に満たすことができると考えられるため、末梢性因子群に分類する。一方、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が21秒以上となる者は、「末梢性因子」だけではなく、「中枢性因子」も $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子となる者と考えられるため、中枢性因子群に分類する。

(2) 上肢エルゴメータトレーニングが $\tau\dot{V}O_2$ に及ぼす影響 (実験 2)

実験 2 では、実験 1 においてカットオフ値を求める際に採用した状態変数 (0=末梢性因子群, 1=中枢性因子群) の決定方法が妥当であることを検証する。つまり、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者を中枢性因子群に分類した方法が妥当であることを検証する。その検証方法は、上肢エルゴメータトレーニングの効果が両群において異なることを示す方法とする。上肢エルゴメータトレーニングは、「中枢性因子」のみを向上させる目的で実施する。トレーニング前後において、末梢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は有意な加速を示さず、中枢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ が有意な加速を示した場合、両群ともに $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が妥当であり、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者を中枢性因子群に分類する方法が妥当であることが示唆される。

(3) 若年健常男性における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 3)

実験 3 では、若年健常男性を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を示すことで、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証する。RE の種目は、レッグエクステンション (両側膝関節伸展運動) とする。RE 中の循環応答として、血中乳酸値、収縮期血圧 (Systolic Blood Pressure : SBP)、拡張期血圧 (Diastolic Blood Pressure : DBP)、心拍数 (Heart Rate : HR)、ダブルプロダクト (Double Product : DP) を求める。

(4) 虚血性心疾患患者における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 4)

実験 4 では、低リスクに分類される虚血性心疾患患者を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を示すことで、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証する。RE の種目は、レッグエクステンション (両側膝関節伸展運動) とする。RE 中の循環応答として、平均血圧 (Mean Arterial Pressure : MAP)、HR、DP を求める。

3. 博士研究の階層性

博士研究では、 $\tau\dot{V}O_2$ が、RE中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であるかを検証するために、研究課題を2つ設けた。研究課題1では、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標に必要な条件を満たすことを検証する(実験1と実験2)。研究課題2では、 $\tau\dot{V}O_2$ とRE中の循環応答との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標として妥当であるかを検証する(実験3と実験4)。以下に、博士研究の階層性について述べる。

(1) 研究課題1と研究課題2の階層性

研究課題1では、 $\tau\dot{V}O_2$ の生理学的意義を明らかにすることで、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標に必要な条件を満たすことを検証する。 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標に必要な条件を満たすことができないならば、研究課題2には進むことはできない。研究課題1において、 $\tau\dot{V}O_2$ の生理学的意義を明確にした上で、研究課題2に進む手順を取る必要がある。研究課題2では、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標として定義できることを検証する。

(2) 研究課題1における実験1と実験2の階層性

実験1では、カットオフ値を求める際に採用した状態変数(0=末梢性因子群, 1=中枢性因子群)を実験的な操作の結果から決定するため、実験2において、その妥当性が確認されなければ、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連は言及できない。そのために、実験1と実験2を設ける必要がある。実験2により、実験1で採用した実験的操作を用いた群分けが妥当であることが示唆された場合、実験1で求めるカットオフ値は、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「末梢性因子」と「中枢性因子」で判別する閾値であることを意味する。つまり、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連が示唆される。

(3) 研究課題2における実験3と実験4の階層性

実験3では、 $\tau\dot{V}O_2$ の生理学的意義を応用し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標として定義できることを検証する。 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標として定義ができなければ、実験4に進むことはできない。実験3において、この定義を明確にした上で、実験4に進む手順を取る必要がある。実験4では、虚血性心疾患患者において、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標となり得ることを検証する。

(4) 若年健常男性（実験 1 から実験 3）と虚血性心疾患患者（実験 4）の階層性

実験 1 と実験 2 は、 $\tau\dot{V}O_2$ の生理学的意義を明らかにする研究である。実験 3 は、 $\tau\dot{V}O_2$ の生理学的意義を応用して、 $\tau\dot{V}O_2$ を RE 中の循環応答を予測する指標として定義する研究である。実験 1 から実験 3 では、若年健常男性を対象とする。その理由は、若年健常男性を対象にすることで、正常な生体応答から基準を設定することができるからである。例として、若年健常男性を対象とした先行研究を挙げ説明する。近年、 $\tau\dot{V}O_2$ が 21 秒以上の者は、「活動筋への酸素供給速度」が $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子であることが明らかとなった (Murias, Spencer, Kowalchuk, & Paterson, 2011; Spencer, Murias, Grey, & Paterson, 2012)。この報告により、対象群に関係なく、 $\tau\dot{V}O_2$ が 21 秒以上であれば、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子は「活動筋への酸素供給速度」であると判断できる。つまり、 $\tau\dot{V}O_2$ が 21 秒以上であれば、どの対象群においても、 $\tau\dot{V}O_2$ は「活動筋への酸素供給速度」を反映する指標として捉えることができる。

実験 1 と実験 2 において、 $\tau\dot{V}O_2$ が「心機能」と「活動筋への酸素供給速度」の両者の要素を持ち合わせた指標であることが明らかになった場合、その生理学的意義は、どの対象群においても同様である。また、実験 3 において、 $\tau\dot{V}O_2$ を RE 中の循環応答を予測する指標として定義することができた場合、その指標の定義は、どの対象群においても同様である。このような理由があるため、虚血性心疾患患者と同年代の高齢者を対象とした研究を設定せず、若年健常男性を対象とした研究から虚血性心疾患患者を対象とした研究に移行する。実験 4 では、虚血性心疾患患者において、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証する。この検証作業により、虚血性心疾患患者において、 $\tau\dot{V}O_2$ を RE 中のリスク管理指標として活用できることを示す。実験 4 において、虚血性心疾患患者を対象とした理由は、この対象群に限り、 $\tau\dot{V}O_2$ を用いて RE 中のリスク管理をすることで臨床的な意義が生まれるからである。

4. 博士研究の発展性

博士研究において、虚血性心疾患患者を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中のリスク予測指標となり得ることが示唆された場合、次のステップであるRT導入基準の作成に取り組むことができる。RT導入基準が作成された場合、その基準を満たす対象者へRTを提供することで、多くの心疾患患者の運動耐容能やQOLを安全かつ効率良く改善させることができると考えられる。博士研究は、このような発展性に寄与する可能性があるため、有益な研究であると考えられる。

5. 博士研究の独創性

- (1) RTの適応拡大に向けて、RT適応基準を作成するために、RE中の循環応答を予測する指標の必要性を提言した点
- (2) RE中の循環応答を予測する指標の開発のために、REの運動生理学的な特徴に着目した点

6. 博士研究の新規性

- (1) $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連性を検討した点
- (2) $\tau\dot{V}O_2$ とRE中の循環応答との関連性を検討した点

第II章 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子のカットオフ値に関する研究（実験1）

1. 目的

実験1の目的は、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子である酸素供給系を中枢部（心臓・肺）と末梢部（細動脈・毛細血管）に細分化し、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「末梢性因子」と「中枢性因子」で判別する閾値を求めることで、 $\tau\dot{V}O_2$ が「心機能」に依存する指標であることを検証することである。

2. 方法

(1) 対象

呼吸循環器疾患の既往がない若年健常男性30名〔平均値±標準偏差：年齢 20 ± 2 歳、肥満度（Body Mass Index：BMI） 21 ± 2 〕が実験1に参加した。取り込み基準は、運動習慣がない非喫煙者とした。なお、すべての対象者には、事前に本研究の目的と方法、対象者の利益・不利益に関する内容を口頭および文書にて十分に説明し、参加の同意を得た。本研究のプロトコルは、聖隷クリストファー大学倫理委員会の承認後に実施された（認証番号11052）。

(2) 実験プロトコル

対象者は、聖隷クリストファー大学3号館1階の実験室において、5日間の実験に参加した。1日目は、ランプ負荷試験により最高酸素摂取量（peak oxygen uptake： $\text{peak}\dot{V}O_2$ ）と無酸素性作業閾値（anaerobic threshold：AT）を求めた。測定プロトコルは、①安静5分、②ウォーミングアップ3分（20Watt）、③運動終了基準まで自転車駆動（25Watt/min）とした。自転車駆動時の回転数は60回転とした。運動終了基準は、重篤な心電図異常（ST変化、不整脈）の出現、自覚的的最大負荷（ボルグ指数19）、最大HR、呼吸商が1.2に到達した時点とした。2-3日目は、一段階運動負荷試験により $\tau\dot{V}O_2$ を求めた。測定プロトコルは、①安静5分、②ウォーミングアップ6分（20Watt）、③一定負荷運動6分とした。一定負荷運動中の運動負荷量は、ATの80%に相当するWattとした。4-5日目は、高強度運動後に一段階運動負荷試験を実施し、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ を求めた。測定プロトコルは、①安静3分、②ウォーミングアップ3分（20Watt）、③高強度運動6分、④一段階運動負荷試験のプロトコル（安静5分は除く）とした。高強度運動の運動負荷量は、 $(\text{peak}\dot{V}O_2 + \text{AT})/2$ に相当するWattとした。 $\tau\dot{V}O_2$ の測定間は、少なくとも25分以上の休息をとった。また、各測定日の間隔は、少なくとも24時間以上あけた。なお、対象者は、実験前日の激しい運動や実験日のカフェイン摂取、実験開始2時間前からの飲食が禁止された。

(3) 測定機器と測定項目

運動負荷試験には、呼気ガス分析装置 (AE-300S・ミナト医科学株式会社) と自転車エルゴメータ (エアロバイク 75XLII・コンビ株式会社) を使用した。 $\dot{V}O_2$ は、呼気ガス分析装置を用いて測定した。呼気ガス分析方法には、breath-by-breath 法を採用した。HR は、心拍計 (POLAR RS800CX・Polar Electro Oy) と胸部センサー (WearLink W.I.N.D トランスミッター・Polar Electro Oy) により記録された R-R 間隔を時系列データ解析プログラム (MemCalc/Tarawa・GMS) にて解析して求めた。運動負荷試験中のリスク管理として、胸部の双極誘導 (CM5) により導出される心電図モニタ (Bedside monitor BSM-2400 series Life scope 1-日本光電株式会社) の観察に加えて、自覚的運動強度 (ボルグ指数) を聴取し、心臓への運動負荷量、自覚症状を管理した。

(4) データ解析

AT は、呼吸商の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}CO_2$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加せずに $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が増加する点、終末呼気二酸化炭素濃度 (P_{ETCO_2}) が変化せずに終末呼気酸素濃度 (P_{ETO_2}) が増加する点、 $\dot{V}E$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点を総合的に判断して決定した。peak $\dot{V}O_2$ は、運動終了前 20 秒間の値を平均して決定した。

tau $\dot{V}O_2$ は、一定負荷運動時の $\dot{V}O_2$ データを解析して算出した。4 回の測定で得られた $\dot{V}O_2$ の生データを各々 5 秒毎に平均し、更に 4 つの $\dot{V}O_2$ データを 1 つの $\dot{V}O_2$ データに平均化した。次に、筋代謝に関係のない $\dot{V}O_2$ の増加分 (TD-time delay) を除くため、運動開始直後の 20 秒間のデータを削除して指数関数モデルにフィットさせた。 $\dot{V}O_2$ の応答は、Microsoft Office Excel 2010 に添付されている最適解の検索ツールであるソルバーを用いて、非線形回帰による指数関数モデルで回帰した。

$$\dot{V}O_2(t) = \dot{V}O_{2b} + A(1 - e^{-(t-TD)/TC}) \times U$$

ここで、 $\dot{V}O_2(t)$ は時間 t における酸素摂取量 (ml/min)、 $\dot{V}O_{2b}$ はウォーミングアップ時の酸素摂取量 (ml/min)、 A はウォーミングアップからの $\dot{V}O_2$ の増加分 (ml/min)、 TD は運動開始直後の酸素摂取動態の時間遅れ (秒)、 TC (time constant) は酸素摂取動態の応答速度を示す時定数 (秒) である。また、 $t < TD$ の時、 $U=0$ 、 $t \geq TD$ の時、 $U=1$ である。

(5) 統計学的解析

tau $\dot{V}O_2$ -Mod2 が 20 秒以内の者は末梢性因子群、tau $\dot{V}O_2$ -Mod2 が 21 秒以上の者は中枢性因子群に分類した。群内の比較には対応のある t 検定、両群間の比較には 2 標本の t 検定を用いて検討した。末梢性因子群と中枢性因子群を最適分類するカットオフ値を求める

ために、ROC 曲線を分析に用いた。検定変数に $\tau\dot{V}O_2$ 、状態変数に $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子（末梢性因子群、中枢性因子群）を投入した。ROC 曲線における回帰モデルの適合度を評価するために、ROC 曲線下面積（Area under the curve: AUC）を求めた。カットオフ値は、感度と特異度の和が最も高くなる値とした。なお、統計解析には IBM SPSS statistics 19 を用い、有意水準は危険率 5%未満とした。

3. 結果

表 1 に対象者の特徴、表 2 には各群の $\tau\dot{V}O_2$ 、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ を示した。末梢性因子群は 13 名、中枢性因子群は 17 名であった。両群において、 $\tau\dot{V}O_2$ と $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ との間に有意な差が認められた（各々、 $p < 0.05$ ）。 $\tau\dot{V}O_2$ と $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ の両群間の比較では、末梢性因子群が有意に速い結果であった（各々、 $p < 0.05$ ）。 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子（末梢性因子、中枢性因子）を状態変数として $\tau\dot{V}O_2$ の ROC 曲線を求めた（図 1）。AUC は 0.88 (95%信頼区間：0.85-0.92, $p < 0.05$)であった。AUC の結果より、ROC 曲線における回帰モデルの適合度は高いと評価した。カットオフ値は 26 秒、感度は 0.824、特異度は 0.923 であった。

表 1: 対象者の特徴

	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (m)	BMI (kg/m ²)	AT (ml/kg/min)	peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	Power Output (Watt)	
							80%AT	高強度
平均±標準偏差	20±1.5	59±6.6	1.69±0.07	21±2.4	22.6±2.3	37.0±4.3	79±17	131±29

BMI (Body Mass Index): 肥満度

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 2: 両群の $\tau\dot{V}O_2$ と $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$

末梢性因子群	$\tau\dot{V}O_2$ (秒)	$\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ (秒)	中枢性因子群	$\tau\dot{V}O_2$ (秒)	$\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ (秒)
1	22	19	1	26	24
2	19	19	2	32	27
3	26	18	3	34	26
4	21	13	4	29	31
5	23	17	5	31	26
6	24	19	6	39	28
7	25	20	7	39	24
8	25	16	8	39	22
9	22	18	9	38	29
10	25	20	10	39	22
11	25	19	11	30	23
12	19	20	12	23	22
13	32	16	13	26	21
			14	24	24
			15	24	27
			16	30	29
			17	28	23
平均±標準偏差	24±3	18±2	平均±標準偏差	31±6	25±3

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

$\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$: 高強度運動後の $\tau\dot{V}O_2$

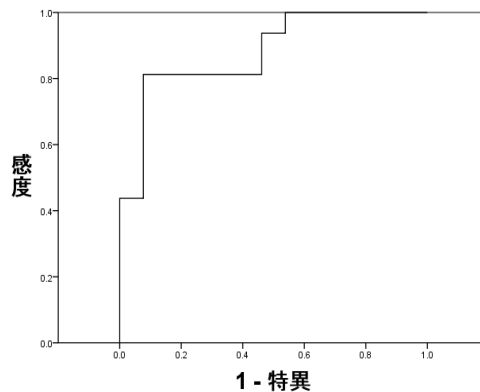


図 1: $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を状態変数 (0=末梢性因子, 1=中枢性因子) とした $\tau\dot{V}O_2$ の ROC 曲線

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

ROC: Receiver Operating Characteristic

4. 考察

若年健常男性を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子である酸素供給系を中枢部（心臓・肺）と末梢部（細動脈・毛細血管）に細分化し、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「末梢性因子」と「中枢性因子」で判別する閾値を求めた結果、 $\tau\dot{V}O_2=26$ 秒であることが示された。この閾値の存在が示されたことで、 $\tau\dot{V}O_2$ が「心機能」に依存する指標であることが示唆された。

$\tau\dot{V}O_2$ の制御因子は $\tau\dot{V}O_2$ の研究分野において中心的な議題であり、その論争は 100 年以上の歴史がある (Hughson, 2009)。2005 年までは、 $\tau\dot{V}O_2$ と $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ （末梢循環を十分に満たす実験的操作後に $\tau\dot{V}O_2$ を測定する）との間に有意な差が認められなかった。そのため、若年健常男性において $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子は、酸素供給系（「活動筋への酸素供給速度」）ではなく、酸素利用系（「活動筋の酸素利用速度」）であると認識されていた (Burnley, Jones, Carter, & Doust, 2000; Gerbino, Ward, & Whipp, 1996)。その後、Gurd (2005) らの報告において、 $\tau\dot{V}O_2$ が遅い群（30 秒以上）は、 $\tau\dot{V}O_2$ と比較して $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が有意に加速した。つまり、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が「活動筋への酸素供給速度」であることが示唆された。また、2005 年以前の報告において、 $\tau\dot{V}O_2$ と $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ との間に有意な差が認められなかった理由として、 $\tau\dot{V}O_2$ （10 秒台）が非常に速い対象者を研究対象に選択していたことが挙げられた。

Gurd (2005) らの報告は、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が「活動筋の酸素利用速度」から「活動筋への酸素供給速度」へ転換する契機となった。近年では、 $\tau\dot{V}O_2$ が 21 秒以上の者は、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が「活動筋への酸素供給速度」となることが示された (Murias, Spencer, Kowalchuk, & Paterson, 2011; Spencer, Murias, Grey, & Paterson, 2012)。すなわち、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「活動筋の酸素利用速度」と「活動筋への酸素供給速度」で判別する閾値 ($\tau\dot{V}O_2=20$ 秒) が存在することが示された。この閾値の存在が示されたことで、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子は、「活動筋への酸素供給速度」であると認識されるようになった。

Gurd (2005) らは、エネルギー供給システムの要素である活動筋への酸素供給を中枢部（心臓・肺）と末梢部（細動脈・毛細血管）に細分化し、 $\tau\dot{V}O_2$ と $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ の間に有意な差が認められた結果を考察した。 $\tau\dot{V}O_2$ が 30 秒未満の群は、末梢部における酸素供給速度の遅延が改善したことで、 $\tau\dot{V}O_2$ と比較して $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が有意に加速したと考察した。一方、 $\tau\dot{V}O_2$ が 30 秒以上の群は、中枢部からの酸素供給速度の遅延が改善したことで、 $\tau\dot{V}O_2$ と比較して $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が有意に加速したと考察した。Gurd (2005) らの考察は、 $\tau\dot{V}O_2$ が 30 秒を境とし、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が「中枢性因子」から「末梢性因子」へ移行する閾値が存在することを示唆する。つまり、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「中枢性因子」と「末梢性因子」で判別する閾値は、30 秒前後に存在することを示唆する。この閾値（約 30 秒）は、実験 1 で求めたカットオフ値 ($\tau\dot{V}O_2=26$ 秒) に近似しており、実験 1 の結果は妥当であると考えられる。

第Ⅲ章 上肢エルゴメータトレーニングが $\tau\dot{V}O_2$ に及ぼす影響 (実験 2)

1. 目的

実験 2 では、実験 1 においてカットオフ値を求める際に採用した状態変数 (0=末梢性因子群, 1=中枢性因子群) の決定方法が妥当であることを検証する。つまり、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者を中枢性因子群に分類した方法が妥当であることを検証する。

2. 方法

(1) 対象

呼吸循環器疾患の既往がない若年健常男性 14 名 (平均値±標準偏差: 年齢 20 ± 2 歳, BMI 22 ± 3) が実験 2 に参加した。取り込み基準は、運動習慣がない非喫煙者とした。なお、すべての対象者には、事前に本研究の目的と方法、対象者の利益・不利益に関する内容を口頭および文書にて十分に説明し、参加の同意を得た。本研究のプロトコルは、聖隷クリストファー大学倫理委員会の承認後に実施された (認証番号 12029)。

(2) 実験プロトコル

対象者は、聖隷クリストファー大学 3 号館 1 階の実験室において、7 週間の実験に参加した。1-2 週目は初期評価期間、3-6 週目は上肢エルゴメータトレーニング期間、7 週目は最終評価期間とした。初期評価において、1 日目は、自転車エルゴメータを用いたランプ負荷試験により Leg-peak $\dot{V}O_2$, Leg-peak HR, Leg-peak Watt, AT を求めた。測定プロトコルは、①安静 5 分、②ウォーミングアップ 3 分 (20Watt)、③運動終了基準まで自転車駆動 (25Watt/min) とした。自転車駆動時の回転数は 60 回転とした。運動終了基準は、重篤な心電図異常 (ST 変化, 不整脈) の出現, 自覚的 maximum 負荷 (ボルグ指数 19), 最大 HR, 呼吸商が 1.2 に到達した時点とした。2-3 日目は、一段階運動負荷試験により $\tau\dot{V}O_2$ を求めた。測定プロトコルは、①安静 5 分、②ウォーミングアップ 6 分 (20Watt)、③一定負荷運動 6 分とした。一定負荷運動中の運動負荷量は、AT の 80% に相当する Watt とした。4-5 日目は、高強度運動後に一段階運動負荷試験を実施し、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ を求めた。測定プロトコルは、①安静 3 分、②ウォーミングアップ 3 分 (20Watt)、③高強度運動 6 分、④一段階運動負荷試験のプロトコル (安静 5 分は除く) とした。高強度運動の運動負荷量は、 $(\text{peak}\dot{V}O_2 + \text{AT})/2$ に相当する Watt とした。6 日目は、上肢エルゴメータを用いたランプ負荷試験により Arm-peak $\dot{V}O_2$, Arm-peak HR, Arm-peak Watt を求めた。測定プロトコルは、①安静 5 分、②ウォーミングアップ 3 分 (0Watt)、③運動終了基準まで上肢エルゴメータ駆動 (5Watt/min) とした。上肢エルゴメータ駆動時の回転数は 50 回転とした。運動終了基準は、自転車エルゴメータを用いたランプ負荷試験と同様の基準とした。

$\tau\dot{V}O_2$ の測定間は、少なくとも25分以上の休息をとった。また、各測定日の間隔は、少なくとも24時間以上あけた。4週間の上肢エルゴメータトレーニングは、週に3回、合計12回のトレーニングとした。トレーニングの運動負荷強度は、Arm-peak Wattの70%から80%とした。トレーニングのプロトコルは、①上肢エルゴメータを50回転で維持する運動5分、②休息1分を1セットとし、5セット繰り返す手順とした（合計30分）。最終評価の内容は、初期評価から $\tau\dot{V}O_2$ -Mod2の測定を除いた内容とした。なお、対象者は、実験前日の激しい運動や実験日のカフェイン摂取、実験開始2時間前からの飲食が禁止された。

(3) 測定機器と測定項目

運動負荷試験には、呼気ガス分析装置（AE-300S・ミナト医科学株式会社）と自転車エルゴメータ（エアロバイク75XLII・コンビ株式会社）、上肢エルゴメータ（Kardiomed・酒井医療株式会社）を使用した。また、4週間の上肢エルゴメータトレーニングには、上肢エルゴメータ（Kardiomed・酒井医療株式会社）を使用した。 $\dot{V}O_2$ は、呼気ガス分析装置を用いて測定した。呼気ガス分析方法には、breath-by-breath法を採用した。HRは、心拍計（POLAR RS800CX・Polar Electro Oy）と胸部センサー（WearLink W.I.N.Dトランスミッター・Polar Electro Oy）により記録されたR-R間隔を時系列データ解析プログラム（MemCalc/Tarawa・GMS）にて解析して求めた。運動負荷試験中のリスク管理として、胸部の双極誘導（CM5）により導出される心電図モニタ（Bedside monitor BSM-2400 series Life scope 1ー日本光電株式会社）の観察に加えて、自覚的運動強度（ボルグ指数）を聴取し、心臓への運動負荷量、自覚症状を管理した。

(4) データ解析

ATは、呼吸商の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}CO_2$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加せずに $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が増加する点、終末呼気二酸化炭素濃度（ P_{ETCO_2} ）が変化せずに終末呼気酸素濃度（ P_{ETO_2} ）が増加する点、 $\dot{V}E$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点を総合的に判断して決定した。 $peak\dot{V}O_2$ は、運動終了前20秒間の値を平均して決定した。 $peak\ HR$ は、運動終了前10秒間の値を平均して決定した。 $peak\ Watt$ は、運動終了時のWattとした。

$\tau\dot{V}O_2$ は、一定負荷運動時の $\dot{V}O_2$ データを解析して算出した。4回の測定で得られた $\dot{V}O_2$ の生データを各々5秒毎に平均し、更に4つの $\dot{V}O_2$ データを1つの $\dot{V}O_2$ データに平均化した。次に、筋代謝に関係のない $\dot{V}O_2$ の増加分（TD-time delay）を除くため、運動開始直後の20秒間のデータを削除して指数関数モデルにフィットさせた。 $\dot{V}O_2$ の応答は、Microsoft Office Excel 2010に添付されている最適解の検索ツールであるソルバーを用いて、非線形回帰による指数関数モデルで回帰した。

$$\dot{V}O_2(t) = \dot{V}O_{2b} + A(1 - e^{-(t-TD)/TC}) \times U$$

ここで、 $\dot{V}O_2(t)$ は時間 t における酸素摂取量 (ml/min), $\dot{V}O_{2b}$ はウォーミングアップ時の酸素摂取量 (ml/min), A はウォーミングアップからの $\dot{V}O_2$ の増加分 (ml/min), TD は運動開始直後の酸素摂取動態の時間遅れ (秒), TC (time constant) は酸素摂取動態の応答速度を示す時定数 (秒) である。また、 $t < TD$ の時、 $U=0$, $t \geq TD$ の時、 $U=1$ である。

(5) 統計学的解析

$\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者は末梢性因子群, $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者は中枢性因子群に分類した。各測定項目において、群内の比較には対応のある t 検定, 両群間の比較には 2 標本の t 検定を用いて検討した。なお、統計解析には IBM SPSS statistics 19 を用い、有意水準は危険率 5%未満とした。

3. 結果

末梢性因子群は 7 名 (年齢: 19 ± 2 歳, BMI: 21 ± 3), 中枢性因子群は 7 名 (年齢: 21 ± 2 歳, BMI: 23 ± 3) であった。年齢, BMI は、両群間で有意な差は認められなかった。上肢エルゴメータトレーニング前後の $\tau\dot{V}O_2$ の結果を図 2 に示した。末梢性因子群は 23 ± 2 秒から 23 ± 6 秒となり有意な差は認められなかったが、中枢性因子群は 35 ± 4 秒から 26 ± 3 秒となり有意な差が認められた ($p < 0.05$)。上肢エルゴメータトレーニング前後の各ランプ負荷試験の結果を表 3, 4 に示した。Baseline では、すべての測定項目において両群間に有意な差は認められなかった。表 3 には群内のトレーニング効果を示した。末梢性因子群の Arm-peak $\dot{V}O_2$, Arm-peak Watt, Leg-peak Watt に有意な増加が認められた ($p < 0.05$)。しかし、Arm-peak HR, Leg-peak $\dot{V}O_2$, Leg-peak HR には有意な増加が認められなかった。一方、中枢性因子群では、すべての測定項目において有意な増加が認められた (各々, $p < 0.05$)。表 4 には両群間のトレーニング効果の比較を示した。トレーニング効果を示す指標として、各測定項目の増加率 (4Weeks/Baseline) を求めた。上肢エルゴメータを用いたランプ負荷試験の測定項目に関しては、両群間に有意な差は認められなかった。自転車エルゴメータを用いたランプ負荷試験の測定項目に関しては、Leg-peak $\dot{V}O_2$, Leg-peak Watt に有意な差が認められた (各々, $p < 0.05$)。しかし、Leg-peak HR には有意な差は認められなかった。

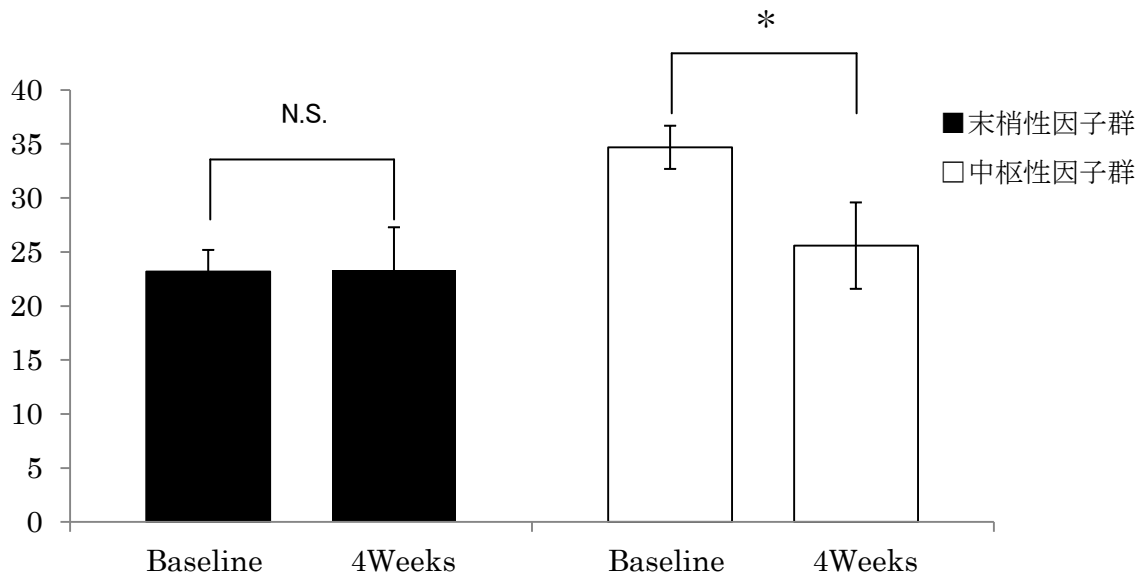


図 2 : 4 週間の上肢エルゴメータトレーニング前後の $\tau\dot{V}O_2$

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

N.S.: Not Significant

* $p < 0.05$, Baseline vs. 4Weeks

表 3: 上肢エルゴメータトレーニング前後における各運動負荷試験の結果(群内比較)

	末梢性因子群		中枢性因子群	
	Baseline	4Weeks	Baseline	4Weeks
Arm				
peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	23.9 ± 1.9	28.9 ± 4.1 *	23.8 ± 4.8	28.5 ± 2.8 *
peak HR (beats/min)	169 ± 11	179 ± 9	161 ± 25	177 ± 9 *
peak power output (Watt)	79 ± 12	98 ± 14 *	78 ± 10	96 ± 11 *
Leg				
peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	35.6 ± 2.6	38.4 ± 1.7	38.7 ± 4.1	39.1 ± 3.6 *
peak HR (beats/min)	182 ± 8	188 ± 7	181 ± 6	183 ± 4 *
peak power output (Watt)	202 ± 18	225 ± 19 *	220 ± 19	225 ± 22 *

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

(平均±標準偏差)

peak HR (peak heart rate): 最高運動時の心拍数

peak power output : 最高運動時の運動負荷強度

* $p < 0.05$, Baseline vs. 4Weeks

表 4: 上肢エルゴメータトレーニング前後における各運動負荷試験の結果(群間比較)

	末梢性因子群		中枢性因子群	
	Baseline	4Weeks/Baseline	Baseline	4Weeks/Baseline
Arm				
peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	23.9 ± 1.9	1.24 ± 0.25	23.8 ± 4.8	1.21 ± 0.14
peak HR (beats/min)	169 ± 11	1.12 ± 0.15	161 ± 25	10.6 ± 0.03
peak power output (Watt)	79 ± 12	1.24 ± 0.13	78 ± 10	1.25 ± 0.09
Leg				
peak $\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)	35.6 ± 2.6	1.01 ± 0.05	38.7 ± 4.1	10.8 ± 0.06 *
peak HR (beats/min)	182 ± 8	1.01 ± 0.03	181 ± 6	1.04 ± 0.03
peak power output (Watt)	202 ± 18	1.02 ± 0.02	220 ± 19	1.12 ± 0.06 *

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量 (平均±標準偏差)

peak HR (peak heart rate): 最高運動時の心拍数

peak power output : 最高運動時の運動負荷強度

* p<0.05, 末梢性因子群(4Weeks/Baseline) vs. 中枢性因子群(4Weeks/Baseline)

4. 考察

若年健常男性を対象に、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者を中枢性因子群に分類した方法が妥当であることを検証した。両群において、「中枢性因子」のみを向上させる目的で、4 週間の上肢エルゴメータトレーニングを実施した。その結果、末梢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は、有意な加速を示さなかったが、中枢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は、有意な加速を示した。両群ともに $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が妥当であること、更に $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者を中枢性因子群に分類する方法が妥当であることが示唆された。

末梢性因子群と中枢性因子群において、4 週間の上肢エルゴメータトレーニングを実施した。その結果、上肢エルゴメータトレーニングにより、両群の $\text{Arm-peak } \dot{V}O_2$ は有意な増加を示した (表 3)。Fick の理論式により、 $\dot{V}O_2$ は心拍出量 (1 回拍出量 \times 心拍数) と動脈酸素含有量較差の積により表現される。 $\dot{V}O_2$ の増加は、「中枢性因子」と「末梢性因子」が増加したことを意味する。つまり、 $\text{Arm-peak } \dot{V}O_2$ の増加は、両群の「中枢性因子」が向上したことを示唆する。そのため、中枢性因子群では、 Arm-peak HR 、 Arm-peak Watt が有意に増加したと考えられる (表 3)。一方、末梢性因子群では、 Arm-peak Watt は有意に増加したが、 Arm-peak HR は有意な増加が認められなかった (表 3)。末梢性因子群の Arm-peak Watt は、中枢因子群と同様の理由で有意な増加を示したと考えられる。 Arm-peak HR に関しては、両群間のトレーニング効果 (4Weeks/Baseline) に有意な差が認められなかった (表 4) ことから、Baseline における Arm-peak HR の標準偏差が大きいことが要因となり、トレーニング後において有意な増加を示す結果が得られなかったと考えられる。 $\text{Arm-peak } \dot{V}O_2$ 、 Arm-peak HR 、 Arm-peak Watt のトレーニング効果に関しては、両群間に有意な差が認められなかった (表 4)。つまり、両群において、「中枢性因子」のトレーニング効果は、同等であることが示された。

上述した上肢エルゴメータを用いたランプ負荷試験の結果より、上肢エルゴメータ運動トレーニング後において両群ともに「中枢性因子」が向上し、その効果は同等であることが示された。両群において「中枢性因子」の向上が同等であるにも関わらず、末梢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は有意な加速を示さず、中枢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は有意な加速を示した (図 2)。実験 2 では、下肢筋群のトレーニングを実施していないため、「中枢性因子」の向上により中枢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は有意な加速を示したと考えられる。一方、末梢性因子群は、中枢性因子群と同等レベルの「中枢性因子」の向上が認められたにも関わらず、 $\tau\dot{V}O_2$ は有意な加速を示さなかった。つまり、末梢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は、「中枢性因子」に関係なく制御されていることが考えられる。

以上の結果より、両群ともに $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が妥当であり、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 20 秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が 21 秒以上の者を中枢性因子群に分類する方法で、末梢性因子群と中枢性因子群を分類する方法が妥当であることが示唆された。

第IV章 若年健常男性における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 3)

1. 目的

実験 3 では、若年健常男性を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を示すことで、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証する。

2. 方法

(1) 対象

呼吸循環器疾患の既往がない若年健常男性 27 名 (平均値±標準偏差: 年齢 20 ± 1 歳, BMI 21 ± 3) が実験 3 に参加した。取り込み基準は、運動習慣がない非喫煙者とした。なお、すべての対象者には、事前に本研究の目的と方法、対象者の利益・不利益に関する内容を口頭および文書にて十分に説明し、参加の同意を得た。本研究のプロトコルは、聖隷クリストファー大学倫理委員会の承認後に実施された (認証番号 12030)。

(2) 実験プロトコル

対象者は、聖隷クリストファー大学 3 号館 1 階の実験室において、5 日間の実験に参加した。1 日目は、ランプ負荷試験により $\text{peak}\dot{V}O_2$ と AT を求めた。測定プロトコルは、①安静 5 分、②ウォーミングアップ 3 分 (20Watt)、③運動終了基準まで自転車駆動 (25Watt/min) とした。自転車駆動時の回転数は 60 回転とした。運動終了基準は、重篤な心電図異常 (ST 変化, 不整脈) の出現, 自覚的 maximum 負荷 (ボルグ指数 19), 最大 HR, 呼吸商が 1.2 に到達した時点とした。2-3 日目は、一段階運動負荷試験により $\tau\dot{V}O_2$ を求めた。測定プロトコルは、①安静 5 分、②ウォーミングアップ 6 分 (20Watt)、③一定負荷運動 6 分とした。一定負荷運動中の運動負荷量は、AT の 80% に相当する Watt とした。4-5 日目は、1RM (1 Repetition Maximum : 1RM) テストにより最大挙上重量を測定した後に、RE 中の循環応答を測定した。RE の種目は、レッグエクステンション (両側膝関節伸展運動) とした。RE 中の循環応答として、血中乳酸値, HR, SBP, DBP を測定した。測定プロトコルは、①安静 5 分、②レッグエクステンション 1 分 (12 回/分)、③休息 2 分を 1 セットとし、4 セット繰り返す手順とした。運動負荷強度は、30%1RM と 60%1RM の 2 条件とした。レッグエクステンション中は、対象者に呼吸を止めないよう指示し、膝関節伸展時には呼気、膝関節屈曲時には吸気を維持するように伝えた。なお、対象者は、実験前日の激しい運動や実験日のカフェイン摂取、実験開始 2 時間前からの飲食が禁止された。

(3) 測定機器と測定項目

運動負荷試験には、呼気ガス分析装置 (AE-300S・ミナト医科学株式会社) と自転車エルゴメータ (エアロバイク 75XLII・コンビ株式会社) を使用した。 $\dot{V}O_2$ は、呼気ガス分析装置を用いて測定した。呼気ガス分析方法には、breath-by-breath 法を採用した。HR は、心拍計 (POLAR RS800CX・Polar Electro Oy) と胸部センサー (WearLink W.I.N.D トランスミッター・Polar Electro Oy) により記録された R-R 間隔を時系列データ解析プログラム (MemCalc/Tarawa・GMS) にて解析して求めた。運動負荷試験中のリスク管理として、胸部の双極誘導 (CM5) により導出される心電図モニタ (Bedside monitor BSM-2400 series Life scope 1ー日本光電株式会社) の観察に加えて、自覚的運動強度 (ボルグ指数) を聴取し、心臓への運動負荷量、自覚症状を管理した。RE には、レッグエクステンション機器 (E シリーズ・マグナム社) を用いた。血中乳酸値は、ディスポーザブルタイプの採血用穿刺器具 (ナチュラルレット EZ デバイス・アークレイ株式会社) にて採血し、簡易血中乳酸測定器 (ラクテートプロ・アークレイ株式会社) とセンサー (ラクテートプロセンサー・アークレイ株式会社) を用いて測定した。BP は、水銀血圧計スタンド (No.620 YAMASU・ケンツメディコ株式会社) を用いて、理学療法士が左腕の上腕動脈で測定した。

(4) データ解析

AT は、呼吸商の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}CO_2$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加せずに $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が増加する点、終末呼気二酸化炭素濃度 (P_{ETCO_2}) が変化せずに終末呼気酸素濃度 (P_{ETO_2}) が増加する点、 $\dot{V}E$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点を総合的に判断して決定した。peak $\dot{V}O_2$ は、運動終了前 20 秒間の値を平均して決定した。

tau $\dot{V}O_2$ は、一定負荷運動時の $\dot{V}O_2$ データを解析して算出した。4 回の測定で得られた $\dot{V}O_2$ の生データを各々 5 秒毎に平均し、更に 4 つの $\dot{V}O_2$ データを 1 つの $\dot{V}O_2$ データに平均化した。次に、筋代謝に関係のない $\dot{V}O_2$ の増加分 (TD-time delay) を除くため、運動開始直後の 20 秒間のデータを削除して指数関数モデルにフィットさせた。 $\dot{V}O_2$ の応答は、Microsoft Office Excel 2010 に添付されている最適解の検索ツールであるソルバーを用いて、非線形回帰による指数関数モデルで回帰した。

$$\dot{V}O_2(t) = \dot{V}O_{2b} + A(1 - e^{-(t-TD)/TC}) \times U$$

ここで、 $\dot{V}O_2(t)$ は時間 t における酸素摂取量 (ml/min)、 $\dot{V}O_{2b}$ はウォーミングアップ時の酸素摂取量 (ml/min)、 A はウォーミングアップからの $\dot{V}O_2$ の増加分 (ml/min)、 TD は運動開始直後の酸素摂取動態の時間遅れ (秒)、 TC (time constant) は酸素摂取動態の応答速度を示す時定数 (秒) である。また、 $t < TD$ の時、 $U=0$ 、 $t \geq TD$ の時、 $U=1$ で

ある。

RE の循環応答として、血中乳酸値、HR、SBP、DBP を測定した。HR は、測定プロトコル中において持続して測定した。安静 3 分から 5 分（2 分間）の平均値を安静時の値、レッグエクステンション中（1 分間）の平均値を運動時の値（合計 4 回）とした。BP 測定のタイミングは、安静 2 分後に 1 回、レッグエクステンション開始から 30 秒後に 1 回（合計 4 回）とした。血中乳酸値の測定のタイミングは、安静 3 分後に 1 回、休息開始から 1 分後に 1 回（合計 4 回）とした。血中乳酸値は、筋代謝産物の指標として用いた。HR と SBP の積により DP を算出した。DP は心筋酸素摂取量と高い相関関係にあることから、心臓への運動負荷量の指標として用いた (Nelson, Gobel, Jorgensen, Wang, Wang, & Taylor, 1974)。各指標の代表値は、4 回測定の平均値を安静時の値で除した値（安静時からの増加率）とした。なお、運動中の DBP 測定は困難であったため、DBP は解析から除外した。

(5) 統計学的解析

各測定項目間における関連性の検討には、Pearson の積率相関分析を用いた。先行研究において、 $\dot{V}O_2$ と運動耐容能との間に中等度の関連が認められている (Kilding, Fysh, & Winter, 2007)。そのため、 $\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連に、運動耐容能が交絡因子として関与する可能性があると考えられる。そこで、運動耐容能の影響を確認するために、運動耐容能の指標 (AT, $\text{peak}\dot{V}O_2$) と RE 中の循環応答との関連性を検討した。更に、RE 中の循環応答 (血中乳酸値、HR、SBP、DP) を従属変数、 $\dot{V}O_2$ と運動耐容能の指標 ($\text{peak}\dot{V}O_2$, AT) を独立変数とした重回帰分析 (ステップワイズ法) を行った。なお、統計解析には IBM SPSS statistics 19 を用い、有意水準は危険率 5%未満とした。回帰モデルの採用判断は、分散分析かつ偏回帰係数の有意確率が $p < 0.05$ である場合とした。回帰モデル式の適合度は、重相関係数 (以下、R)、決定係数 (以下、 R^2) で判断し、多重共線性の問題に関しては、すべての変数の分散インフレ係数 (Variance Inflation Factor : VIF) が 10 以下であることを確認した。

3. 結果

表 5 に対象者の特徴, 表 6 には RE 中の循環応答を示した。表 7 には, $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答 (血中乳酸値, HR, SBP, DP) との関連を示した。 $\tau\dot{V}O_2$ は, すべての循環応答との間に有意な相関関係を認めた (各々, $p < 0.05$)。表 8 には, RE 中における血中乳酸値と循環応答との関連を示した。30%1RM においては, 血中乳酸値と HR, DP との間に有意な相関関係が認められた ($p < 0.05$)。しかし, 血中乳酸値と SBP との間には有意な相関関係が認められなかった。60%1RM においては, 血中乳酸値と DP との間に有意な相関関係が認められた ($p < 0.05$)。しかし, 血中乳酸値と HR, SBP との間に有意な相関関係が認められなかった。AT と $\text{peak}\dot{V}O_2$ は, すべての循環応答 (血中乳酸値, HR, SBP, DP) との間に有意な相関関係が認められなかった (表 9, 10)。重回帰分析の結果, すべての循環応答の規定因子に $\tau\dot{V}O_2$ のみが挙げられた (表 11-18)。なお, 分散分析と偏回帰係数の結果が有意 ($p < 0.05$) であり, R, R^2 が極端に低くなかったため, 回帰モデルの適合度は良好であると評価した。また, VIF が 10 未満であったため, 回帰モデルに多重共線性の問題は生じていないと判断した。

表 5: 被験者の特徴

	年齢 (歳)	体重 (kg)	身長 (m)	BMI (kg/m ²)	1RM (kg)	$\tau\dot{V}O_2$ (秒)	AT (ml/kg/min)	$\text{peak}\dot{V}O_2$ (ml/kg/min)
平均±標準偏差	20±1.3	59±6.8	1.69±0.07	21±2.5	60±20	28±6	22.9±2.3	36.9±4.6

BMI (Body Mass Index): 肥満度

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

$\tau\dot{V}O_2$: 肺泡水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

$\text{peak}\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 6: RE 中の循環応答

	安静時		運動時		増加率	
30%1RM						
血中乳酸値 (mmol/l)	1.89	± 0.52	2.47	± 0.56	1.35	± 0.39
HR (beats/minute)	70	± 11	87	± 11	1.25	± 0.12
SBP (mmHg)	117	± 11	135	± 13	1.15	± 0.09
DP (beats/minute × mmHg)	8136	± 1321	11748	± 1703	1.44	± 0.16
60%1RM						
血中乳酸値 (mmol/l)	2.06	± 0.62	3.31	± 0.90	1.64	± 0.31
HR (beats/minute)	71	± 9	94	± 13	1.32	± 0.11
SBP (mmHg)	116	± 8	142	± 12	1.23	± 0.12
DP (beats/minute × mmHg)	8279	± 986	13371	± 2302	1.62	± 0.22

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

(平均 ± 標準偏差)

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

DP (Double Product): 心負荷量

表 7: $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関係

30%1RM	相関係数	有意性	60%1RM	相関係数	有意性
血中乳酸値増加率	0.535	*	血中乳酸値増加率	0.557	*
HR 増加率	0.401	*	HR 増加率	0.473	*
SBP 増加率	0.553	*	SBP 増加率	0.551	*
DP 増加率	0.700	*	DP 増加率	0.686	*

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

DP (Double Product): 心負荷量

* $p < 0.05$

表 8: RE 中における血中乳酸値と循環応答との関係

30%1RM	相関係数	有意性	60%1RM	相関係数	有意性
HR 増加率	0.818	*	HR 増加率	0.281	N.S.
SBP 増加率	-0.115	N.S.	SBP 増加率	0.373	N.S.
DP 増加率	0.555	*	DP 増加率	0.445	*

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

DP (Double Product): 心負荷量

N.S.: Not Significant

* $p < 0.05$

表 9: AT と RE 中の循環応答との関係

30%1RM	相関係数	有意性	60%1RM	相関係数	有意性
血中乳酸値増加率	-0.253	N.S.	血中乳酸値増加率	-0.166	N.S.
HR 増加率	-0.204	N.S.	HR 増加率	-0.112	N.S.
SBP 増加率	-0.166	N.S.	SBP 増加率	-0.370	N.S.
DP 増加率	-0.278	N.S.	DP 増加率	-0.342	N.S.

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

DP (Double Product): 心負荷量

N.S.: Not Significant

* $p < 0.05$

表 10: peakVO₂ と RE 中の循環応答との関係

30%1RM	相関係数	有意性	60%1RM	相関係数	有意性
血中乳酸増加率	-0.285	N.S.	血中乳酸増加率	-0.192	N.S.
HR 増加率	-0.335	N.S.	HR 増加率	-0.137	N.S.
SBP 増加率	-0.104	N.S.	SBP 増加率	-0.338	N.S.
DP 増加率	-0.340	N.S.	DP 増加率	-0.325	N.S.

peakVO₂ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

DP (Double Product): 心負荷量

N.S.: Not Significant

* p<0.05

表 11: 30%1RM における血中乳酸値増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	-	-	0.129	-	-
tauVO ₂	0.032	0.535	0.004	0.011	0.053
AT	-	-	0.696	-	-
peakVO ₂	-	-	0.273	-	-

R= 0.535 R²= 0.286 分散分析 p= 0.004

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

tauVO₂: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

peakVO₂ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 12: 30%1RM における HR 増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	10.39	-	0.000	0.841	1.238
tau $\dot{V}O_2$	0.007	0.401	0.038	0.000	0.014
AT	-	-	0.151	-	-
peak $\dot{V}O_2$	-	-	0.726	-	-

R= 0.401 R²= 0.161 分散分析 p= 0.000

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

tau $\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 13: 30%1RM における SBP 増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	0.933	-	0.000	0.792	1.074
tau $\dot{V}O_2$	0.008	0.553	0.003	0.003	0.013
AT	-	-	0.992	-	-
peak $\dot{V}O_2$	-	-	0.852	-	-

R= 0.553 R²= 0.306 分散分析 p= 0.000

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

tau $\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 14: 30%1RM における DP 増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	0.943	-	0.000	0.730	1.156
$\tau\dot{V}O_2$	0.018	0.700	0.000	0.010	0.025
AT	-	-	0.138	-	-
$\text{peak}\dot{V}O_2$	-	-	0.827	-	-

R= 0.700 R²= 0.490 分散分析 p= 0.000

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

DP (Double Product): 心負荷量

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

$\text{peak}\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 15: 60%1RM における血中乳酸値増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	0.906	-	0.000	0.442	1.370
$\tau\dot{V}O_2$	0.026	0.557	0.003	0.010	0.043
AT	-	-	0.842	-	-
$\text{peak}\dot{V}O_2$	-	-	0.596	-	-

R= 0.557 R²= 0.310 分散分析 p= 0.003

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

$\text{peak}\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 16: 60%1RM における HR 増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	1.096	-	0.000	0.920	1.273
tau $\dot{V}O_2$	0.008	0.473	0.013	0.002	0.014
AT	-	-	0.782	-	-
peak $\dot{V}O_2$	-	-	0.742	-	-

R= 0.473 R²= 0.224 分散分析 p= 0.000

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

HR (Heart Rate): 心拍数

tau $\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 17: 60%1RM における SBP 増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	0.941	-	0.000	0.760	1.122
tau $\dot{V}O_2$	0.010	0.551	0.003	0.004	0.016
AT	-	-	0.155	-	-
peak $\dot{V}O_2$	-	-	0.271	-	-

R= 0.551 R²= 0.304 分散分析 p= 0.000

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

SBP (Systolic Blood Pressure): 収縮期血圧

tau $\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

peak $\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

表 18: 60%1RM における DP 増加率の規定因子(重回帰分析)

	偏回帰係数	標準偏回帰係数(β)	有意確率(p)	95%信頼区間	
				下限	上限
(定数)	0.960	-	0.000	0.665	1.254
$\tau\dot{V}O_2$	0.024	0.686	0.000	0.013	0.034
AT	-	-	0.172	-	-
$\text{peak}\dot{V}O_2$	-	-	0.482	-	-

R= 0.686 R²= 0.471 分散分析 $p= 0.000$

1RM (1Repetition Maximum): 最大挙上重量

DP (Double Product): 心負荷量

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

$\text{peak}\dot{V}O_2$ (peak oxygen uptake): 最高酸素摂取量

4. 考察

若年健常男性を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連性を検討した。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE 中のすべての循環応答との間に有意な相関関係が認められた。若年健常男性において、 $\tau\dot{V}O_2$ は RE 中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であることが示唆された。

$\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連性を検討した結果、30%1RM, 60%1RM において、 $\tau\dot{V}O_2$ と血中乳酸値との間に有意な相関関係が認められた(表 7)。運動開始時では、「活動筋への酸素供給速度」が遅い程、筋代謝産物は増大する(Korzeniewski & Zoladz, 2006; Hughson, 2009)。 $\tau\dot{V}O_2$ と血中乳酸値との関連は、 $\tau\dot{V}O_2$ が遅い者ほど、RE 中における活動筋への酸素供給が遅延することを示唆する。また、30%1RM, 60%1RM において、 $\tau\dot{V}O_2$ は、HR, SBP, DP との間に有意な相関関係を認めた(表 7)。動的運動時において、血流低下に由来する筋代謝産物の増加は、EPR の活性化・自律神経応答の亢進を誘引し、循環応答を増大させる(Boushel, 2010; Murphy, Mizuno, Mitchell, & Smith, 2011)。 $\tau\dot{V}O_2$ と HR, SBP, DP との関連は、 $\tau\dot{V}O_2$ が遅い者ほど、RE 中において EPR・自律神経応答を介した循環応答の増大が惹起されることを示唆する。

上記に示すように、 $\tau\dot{V}O_2$ と血中乳酸値および EPR の活性化・自律神経応答の亢進により誘引される循環応答(HR, SBP, DP) との関連は認められた。この結果の妥当性を高めるためには、血流低下に由来する筋代謝産物の増加により EPR の活性化・自律神経

応答の亢進が誘引されたことを示す必要がある。そこで、筋代謝産物の指標を血中乳酸値とし、血中乳酸値と EPR の活性化・自律神経応答の亢進により誘引される循環応答 (HR, SBP, DP) との関連を検討した。30%1RM では、血中乳酸値と HR, DP との間、60%1RM では、血中乳酸値と DP との間に有意な相関関係が認められた (表 8)。一方、30%1RM, 60%1RM において、血中乳酸値と SBP, 60%1RM では血中乳酸値と HR との間に有意な相関関係が認められなかった (表 9, 10)。血中乳酸値と HR (60%1RM), SBP との間に有意な相関関係が認められなかった理由として、EPR の活性化・自律神経応答の亢進を誘発させる因子に血中乳酸値だけでなく、別の筋代謝産物が関与した可能性 (Murphy, Mizuno, Mitchell, & Smith, 2011) が考えられる。

筋代謝産物の評価指標をすべて測定することは困難であり、その点に関しては実験 3 における研究の限界となるが、30%1RM, 60%1RM とともに血中乳酸値と心臓への運動負荷量を示す DP との間に有意な相関関係が認められたことから、RE 中において血流低下に由来する筋代謝産物の増大により EPR の活性化・自律神経応答の亢進が誘引されたことが示唆される。以上の結果より、 $\tau\dot{V}O_2$ が遅い者ほど、RE 中における「活動筋への酸素供給速度」が遅くなるため、筋代謝産物が増大し、EPR・自律神経応答を介した循環応答が増大することが示唆された。すなわち、 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE 中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であることが示唆された。

上記の結果は、運動耐容能が交絡因子となり得られた結果である可能性があるため、運動耐容能の影響を確認する必要がある。そこで、運動耐容能の指標 (AT, $\text{peak}\dot{V}O_2$) と RE 中の循環応答との関連を検討した。その結果、AT, $\text{peak}\dot{V}O_2$ は、すべての循環応答との間に有意な相関関係が認められなかった (表 9, 10)。更に、RE 中の循環応答 (血中乳酸値, HR, SBP, DP) を従属変数、 $\tau\dot{V}O_2$ と運動耐容能の指標を独立変数として重回帰分析を行った。その結果、すべての循環応答 (血中乳酸値, HR, SBP, DP) の規定因子に $\tau\dot{V}O_2$ のみが挙げられた (表 11-18)。つまり、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連は、運動耐容能の影響だけでは説明できないことが示された。すなわち、若年健常男性においては、RE 中の循環応答を予測する指標として、RE の運動生理学的な特徴を捉えた $\tau\dot{V}O_2$ が妥当な指標であることが示唆された。

第V章 虚血性心疾患患者における $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連 (実験 4)

1. 目的

実験 4 では、低リスクに分類される虚血性心疾患患者を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を示すことで、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証する。

2. 方法

(1) 対象

維持期の虚血性心疾患患者 8 名 (平均値±標準偏差: 年齢 60 ± 11 歳, BMI 24 ± 5) が実験 4 に参加した。取り込み基準は、運動療法が禁忌となる病態を有さず、アメリカ心臓病学会による運動療法のリスク分類 class B (低リスク) に該当し (Fletcher, et al., 2001), 本研究への参加を承諾した症例とした。除外基準は、運動療法、レジスタンストレーニングが絶対的禁忌となる病態を有する症例、脳血管疾患や整形外科的疾患により運動療法が困難な症例、病態が不安定な症例、重篤な腎障害や肝障害、その他重篤な多臓器疾患や本研究への参加を拒否した症例とした。なお、すべての対象者には、事前に本研究の目的と方法、対象者の利益・不利益に関する内容を口頭および文書にて十分に説明し、参加の同意を得た。本研究のプロトコルは、福岡医師会成人病センターの倫理委員会、聖隷クリストファー大学倫理委員会の承認後に実施された (認証番号 12031)。

(2) 実験プロトコル

対象者は、福岡医師会成人病センターの理学療法室において、3 日間の実験に参加した。1 日目は、ランプ負荷試験により AT を求めた。測定プロトコルは、①安静 4 分、②ウォーミングアップ 5 分 (10Watt)、③AT ポイントまで自転車駆動 (10Watt/min) とした。自転車駆動時の回転数は 50 回転とした。2 日目は、一段階運動負荷試験により $\tau\dot{V}O_2$ を求めた。測定プロトコルは、①安静 5 分、②ウォーミングアップ 6 分 (20Watt)、③一定負荷運動 6 分とした。一定負荷運動中の運動負荷量は、AT の 80% に相当する Watt とした。上記運動負荷試験の中止基準は、心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (日本臨床スポーツ医学会, et al., 2012) にて定められた一般的な運動負荷中止基準に従った。3 日目は、最大随意収縮力 (Maximum Voluntary Contraction: MVC) を測定した後に、RE 中の循環応答を測定した。RE の種目は、レッグエクステンション (両側膝関節伸展運動) とした。RE 中の循環応答として、HR, SBP, DBP を測定した。測定プロトコルは、①安静 5 分、②レッグエクステンション 1 分 (10 回/分)、③休息 2 分を 1 セットとし、3 セット繰り返す手順とした。運動負荷強度は 30%MVC とした。レッグエクステンション中は、対象者に呼吸を止めないよう指示し、膝関節伸展時には呼気、膝関

節屈曲時には吸気を維持するように伝えた。RE の中止基準は、HR, BP が安静時より 10% の減少を示した場合、重篤な不整脈が出現した場合、自覚的疲労感が「かなりきつい」に達した場合とした。上記のプロトコルは、医師同伴のもとに実施し、中止基準は医師により判断された。なお、対象者は、実験日のカフェイン摂取、実験開始 2 時間前からの飲食が禁止された。

(3) 測定機器と測定項目

運動負荷試験には、呼気ガス分析装置 (AE-310S・ミナト医科学株式会社) と自転車エルゴメータ (エアロバイク 75XLIII・コンビ株式会社) を使用した。 $\dot{V}O_2$ は、呼気ガス分析装置を用いて測定した。呼気ガス分析方法には、breath-by-breath 法を採用した。心拍数 (Heart Rate : HR) は、心拍計 (POLAR RS800CX・Polar Electro Oy) と胸部センサー (WearLink W.I.N.D トランスミッター・Polar Electro Oy) により記録された R-R 間隔を時系列データ解析プログラム (MemCalc/Tarawa・GMS) にて解析して求めた。RE には、レッグエクステンション機器 (WT-L02・ミナト医科学株式会社) を用いた。BP は、電子血圧計 (エレマーノ血圧計 H55・テルモ) を用いて、理学療法士が左腕の上腕動脈で測定した。運動中のリスク管理として、胸部の双極誘導 (CM5) により導出される心電図モニタ (DS-7680・フクダ電子) の観察に加えて、自覚的運動強度 (ボルグ指数) を聴取し、心臓への運動負荷量、自覚症状を管理した。

(4) データ解析

AT は、呼吸商の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}CO_2$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ が増加せずに $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ が増加する点、終末呼気二酸化炭素濃度 (P_{ETCO_2}) が変化せずに終末呼気酸素濃度 (P_{ETO_2}) が増加する点、 $\dot{V}E$ の $\dot{V}O_2$ に対する上昇点を総合的に判断して決定した。

$\tau\dot{V}O_2$ は、一定負荷運動時の $\dot{V}O_2$ データを解析して算出した。1 回の測定で得られた $\dot{V}O_2$ の生データを各々 5 秒毎に平均し、更に $\dot{V}O_2$ データを 3 回の移動平均をかけ平滑化した。次に、筋代謝に関係のない $\dot{V}O_2$ の増加分 (TD-time delay) を除くため、運動開始直後の 20 秒間のデータを削除して指数関数モデルにフィットさせた。 $\dot{V}O_2$ の応答は、Microsoft Office Excel 2010 に添付されている最適解の検索ツールであるソルバーを用いて、非線形回帰による指数関数モデルで回帰した。

$$\dot{V}O_2(t) = \dot{V}O_{2b} + A(1 - e^{-(t-TD)/TC}) \times U$$

ここで、 $\dot{V}O_2(t)$ は時間 t における酸素摂取量 (ml/min)、 $\dot{V}O_{2b}$ はウォーミングアップ時の酸素摂取量 (ml/min)、 A はウォーミングアップからの $\dot{V}O_2$ の増加分 (ml/min)、 TD は運動開始直後の酸素摂取動態の時間遅れ (秒)、 TC (time constant) は酸素摂取動態の

応答速度を示す時定数（秒）である。また、 $t < TD$ の時、 $U=0$ 、 $t \geq TD$ の時、 $U=1$ である。

RE の循環応答として、HR、SBP、DBP を測定した。HR は、測定プロトコル中において持続して測定した。安静 3 分から 5 分（2 分間）の平均値を安静時の値、レッグエクステンション中（1 分間）の平均値を運動時の値（合計 3 回）とした。BP 測定のタイミングは、安静 2 分後に 1 回、レッグエクステンション開始から 30 秒後に 1 回（合計 3 回）とした。SBP と DBP から下記の式を用いて MAP を算出した。HR と SBP の積により DP を算出した。各指標の代表値は、3 回測定の平均値を安静時の値で除した値（安静時からの増加率）とした。

$$MAP=(SBP-DBP)/3+DBP$$

ここで、MAP (Mean Arterial Pressure : MAP) は平均血圧 (mmHg)、SBP (Systolic Blood Pressure : SBP) は収縮期血圧 (mmHg)、DBP (Diastolic Blood Pressure : DBP) は拡張期血圧 (mmHg) である。

(5) 統計学的解析

各測定項目間における関連性の検討には、Pearson の積率相関分析を用いた。なお、統計解析には IBM SPSS statistics 19 を用い、有意水準は危険率 5%未満とした。

3. 結果

表 19 に対象者の特徴を示した. 表 20 には, $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答 (HR, MAP, DP) との関連と循環応答間の関連を示した. $\tau\dot{V}O_2$ と MAP との間にはのみ有意な相関関係が認められた ($p < 0.05$). 心機能を示す LVEF (表 21) と運動耐容能を示す AT (表 22) と RE 中の循環応答との関連を検討した結果, 有意な相関関係は認められなかった.

表 19: 対象者の特徴

全対象者 (n= 8)			
年齢 (歳)	60	±	11
男性 (名)			7
BMI (kg/m ²)	24	±	5
LVEF (%)	59	±	11
$\tau\dot{V}O_2$ (秒)	49	±	25
AT (ml/kg/min)	8.8	±	2.5
MVC (Nm)	34	±	13
診断名 (名)			
心筋梗塞			5
狭心症			3
服薬 (名)			
抗血小板剤			8
β 遮断剤			2
血圧降下剤			7
高脂血症用剤			6
冠血管拡張剤			5
糖尿病用剤			1
合併症 (名)			
高脂血症			7
高血圧			5
糖尿病			1
腎疾患			1

BMI (Body Mass Index): 肥満度

(平均±標準偏差)

LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction): 左室駆出率

$\tau\dot{V}O_2$: 肺胞水準における酸素摂取量の時定数

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

MVC (Maximum Voluntary Contraction): 最大随意収縮力

表 20: tauVO₂ と RE 中の循環応答との関係, 循環応答間との関係

	tauVO ₂	HR 増加率	MAP 増加率	DP 増加率
tauVO ₂	-	-0.489	0.771 *	0.536
HR 増加率	-	-	-0.630	-0.352
MAP 増加率	-	-	-	0.330
DP 増加率	-	-	-	-

tauVO₂: 肺泡水準における酸素摂取量の時定数

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

HR (Heart Rate): 心拍数

MAP (Mean Arterial Pressure): 平均血圧

DP (Double Product): 心負荷量

* p<0.05

表 21: LVEF と RE 中の循環応答との関係

		HR 増加率	MAP 増加率	DP 増加率
LVEF	Pearson の相関係数	0.367	-0.108	-0.476
	有意確率 (両側)	0.371	0.800	0.233

LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction): 左室駆出率

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

HR (Heart Rate): 心拍数

MAP (Mean Arterial Pressure): 平均血圧

DP (Double Product): 心負荷量

表 22: AT と RE 中の循環応答との関係

		HR 増加率	MAP 増加率	DP 増加率
AT	Pearson の相関係数	0.473	-0.243	-0.209
	有意確率 (両側)	0.237	0.563	0.619

AT (Anaerobic Threshold): 無酸素性作業閾値

RE (Resistance Exercise): レジスタンス運動

HR (Heart Rate): 心拍数

MAP (Mean Arterial Pressure): 平均血圧

DP (Double Product): 心負荷量

4. 考察

低リスクの虚血性心疾患患者を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ とRE中の循環応答との関連性を検討した。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE中におけるリスクの中核であるMAPとの間に有意な相関関係が認められた。低リスクの虚血性心疾患患者において、 $\tau\dot{V}O_2$ はRE中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であることが示唆された。

$\tau\dot{V}O_2$ とRE中の循環応答との関連性を検討した結果、 $\tau\dot{V}O_2$ とMAPとの間に有意な相関関係が認められた(表20)。この結果は、若年健常男性を対象とした実験3と同様の結果である。 $\tau\dot{V}O_2$ が遅い者ほど、RE中における「活動筋への酸素供給速度」が遅く筋代謝産物が増加することで、EPRの活性化・交感神経の亢進、副交感神経の抑制が惹起された結果、MAPが増大したと考えられる。

一方、 $\tau\dot{V}O_2$ とHR、DPとの間には有意な相関関係が認められなかった(表20)。この結果に関しては、虚血性心疾患患者と若年健常男性における生体応答の相違から考察する。若年健常男性では、 $\tau\dot{V}O_2$ が遅い者ほどHRとSBPがともに増大した(表7)。しかし、虚血性心疾患患者では、HRとMAPが負の関係にある($r = -0.630$, $p = 0.094$)。

先行研究において、心疾患患者は、心予備能が低いために心拍出量($HR \times 1$ 回拍出量)が最高値に到達するのが早く、その後は全身の末梢血管抵抗を増大させることで、運動に適応することが報告されている(Murphy, Mizuno, Mitchell, & Smith, 2011; Crisafulli, et al., 2007)。実験4の対象者において、HRを増加できずに末梢血管抵抗の増加に依存してMAP($HR \times 1$ 回拍出量 \times 末梢血管抵抗)を増大させた者が存在した可能性がある。被験者1は、RE中のHR増加率が0.947であり、安静時より運動時のHRが低く、MAPは被験者の中で1番高い値を示した。

このように、RE中において、心機能が低いためにHRを増加させることができない者が存在した可能性がある。一方、若年健常男性と同様に心機能が保たれており、HRの増加を抑えながらREを行った者が存在した可能性がある。この両者が混在したことで、実験4では、 $\tau\dot{V}O_2$ とHRとの間には有意な相関関係が認められなかったと考えられる。また、HRに依存した指標であるDP($HR \times SBP$)は、HRと同じ理由で、 $\tau\dot{V}O_2$ との間に有意な相関関係が認められなかったと考えられる。

RE中の循環応答として選択した指標に限界があり、 $\tau\dot{V}O_2$ とHR、DPとの間に関連が認められなかった。しかし、RE中におけるリスクの中核をなすMAPとの間に有意な相関関係が認められた。以上の結果より、低リスクの虚血性心疾患患者において、 $\tau\dot{V}O_2$ はRE中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であることが示唆された。

上記の結果は、運動耐容能が交絡因子となり得られた結果である可能性があるため、運動耐容能の影響を確認する必要がある。そこで、心機能の指標である左室駆出率(Left Ventricular Ejection Fraction : LVEF)と運動耐容能の指標であるATとRE中の循環応答との関連性を検討した。その結果、両者の指標は、すべての循環応答との間に有意な相

関関係が認められなかった (表 21, 22). つまり, $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連は, 運動耐容能の影響だけでは説明できないことが示された. すなわち, 低リスクの虚血性心疾患患者において, RE 中の循環応答を予測する指標として, RE の運動生理学的な特徴を捉えた $\tau\dot{V}O_2$ が妥当な指標であることが示唆された.

第VI章 総括

博士研究では、 $\tau\dot{V}O_2$ が、RE中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であるかを検証するために、研究課題を2つ設けた。研究課題1では、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標に必要な条件を満たすことを検証した(実験1と実験2)。研究課題2では、 $\tau\dot{V}O_2$ とRE中の循環応答との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ がRE中の循環応答を予測する指標として妥当であるかを検証した(実験3と実験4)。以下には、各研究課題と博士研究の結論を述べ、最後に博士研究の限界を記述した。

1. 研究課題1 ($\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連)の結論

実験1では、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子である酸素供給系を中枢部(心臓・肺)と末梢部(細動脈・毛細血管)に細分化し、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「末梢性因子」と「中枢性因子」で判別する閾値を求め、 $\tau\dot{V}O_2$ が「心機能」に依存する指標であることを検証した。その検証方法は、ROC曲線分析を用いて、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が「末梢性因子」である群(末梢性因子群)と「中枢性因子」である群(中枢性因子群)を最適分類する $\tau\dot{V}O_2$ のカットオフ値を求める方法とした。両群の群分けには、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ を用いた。検定変数は $\tau\dot{V}O_2$ 、状態変数は $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子(0=末梢性因子群, 1=中枢性因子群)とした。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子を「末梢性因子」と「中枢性因子」で判別する閾値が、 $\tau\dot{V}O_2=26$ 秒であることが示された。この閾値の存在が示されたことで、 $\tau\dot{V}O_2$ が「心機能」に依存する指標であることが示唆された。

実験2では、実験1において両群の群分けに用いた方法が妥当であることを検証した。つまり、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が20秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が21秒以上の者を中枢性因子群に分類した方法が妥当であることを検証した。その検証方法は、上肢エルゴメータトレーニングの効果が両群において異なることを示す方法とした。上肢エルゴメータトレーニングは、「中枢性因子」のみを向上させる目的で実施した。その結果、トレーニング前後において、末梢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ は有意な加速を示さず、中枢性因子群の $\tau\dot{V}O_2$ が有意な加速を示した。両群ともに $\tau\dot{V}O_2$ の制御因子が妥当であること、更に $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が20秒以内の者を末梢性因子群、 $\tau\dot{V}O_2\text{-Mod2}$ が21秒以上の者を中枢性因子群に分類する方法が妥当であることが示唆された。

実験1では、カットオフ値を求める際に採用した状態変数(0=末梢性因子群, 1=中枢性因子群)を実験的な操作の結果から決定するため、実験2において、その妥当性が確認されなければ、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連は言及できない。そのために、実験1と実験2を設けた。実験2により、実験1で採用した実験的操作を用いた群分けが妥当であることが示唆されたことから、実験1において結論付けた $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連は妥当な結論であると考えられる。

2. 研究課題 2 ($\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連) の結論

実験 3 では、若年健常男性を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証した。RE の種目は、レッグエクステンション（両側膝関節伸展運動）とした。RE 中の循環応答として、血中乳酸値、HR、SBP、DP を求めた。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE 中のすべての循環応答との間に有意な相関関係が認められた。また、上記の結果は、交絡因子（運動耐容能）を調整しても同様の結果であった。若年健常男性において、RE 中の循環応答を予測する指標として、RE の運動生理学的な特徴を捉えた $\tau\dot{V}O_2$ が妥当な指標であることが示唆された。

実験 4 では、低リスクに分類される虚血性心疾患患者を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を示し、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として妥当であることを検証した。RE の種目は、レッグエクステンション（両側膝関節伸展運動）とした。RE 中の循環応答として、MAP、HR、DP を求めた。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE 中におけるリスクの中核である MAP との間に有意な相関関係が認められた。また、上記の結果は、交絡因子（運動耐容能）を調整しても同様の結果であった。低リスクの虚血性心疾患患者において、RE 中の循環応答を予測する指標として、RE の運動生理学的な特徴を捉えた $\tau\dot{V}O_2$ が妥当な指標であることが示唆された。

若年健常男性を対象とした実験 3 において、 $\tau\dot{V}O_2$ が RE 中の循環応答を予測する指標として定義された。また、実験 4 において、その定義を低リスクの虚血性心疾患患者に適用可能であることが確認された。つまり、低リスクの虚血性心疾患患者において、RE 中の循環応答を予測する指標として、RE の運動生理学的な特徴を捉えた $\tau\dot{V}O_2$ が妥当な指標であることが示唆された。

3. 博士研究の結論

研究課題 1 では、 $\tau\dot{V}O_2$ と「心機能」との関連を検討した。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ は「心機能」を反映した指標であることが示唆された。研究課題 1 により、 $\tau\dot{V}O_2$ は RE 中の循環応答を予測する指標に必要な条件を満たすことが示唆された（実験 1, 実験 2）。研究課題 2 では、若年健常男性（実験 3）、虚血性心疾患患者（実験 4）を対象とし、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との関連を検討した。その結果、 $\tau\dot{V}O_2$ と RE 中の循環応答との間に有意な関連性が認められた。 $\tau\dot{V}O_2$ は、RE 中の循環応答を予測する指標として妥当な指標であることが示唆された。実験 1 から実験 4 より、低リスクの虚血性心疾患患者において、RE 中の循環応答を予測する指標として、RE の運動生理学的な特徴を捉えた $\tau\dot{V}O_2$ が妥当な指標であることが示唆された。

4. 博士研究の限界

博士研究の限界として、①「活動筋への酸素供給速度」を中心に議論を展開しているが、末梢レベルでの血流量に関する評価を行っていないこと、②RE中の循環応答として選択した指標が限定されていること、③虚血性心疾患患者の対象者数が少ないことが挙げられる。①の限界に関しては、先行研究において、末梢レベルの血流量を測定して明らかとなった研究結果 (Gurd, et al., 2005; Murias, et al., 2011; Spencer, et al., 2012)を基に博士研究の議論を展開しているため、博士研究の結果は一定の妥当性を担保していると考えられる。②の限界により、実験3、実験4において、有意な相関関係が認められなかった結果が存在した。しかし、他の結果から博士研究の議論は十分に展開可能であった。③の限界に関しては、虚血性心疾患患者の人数が8名と少ないため、博士研究の結果を一般化することは困難である。しかし、 $\tau\dot{V}O_2$ に関する研究報告では、10名から20名の対象者数で身体の生体応答について議論が展開されている。また、心疾患患者を対象とした先行研究では、10名の被験者数で心疾患患者の生体応答メカニズムについて結論付けた研究が存在する (Sperandio, Borghi-Silva, Barroco, Nery, Almeida, & Neder, 2009; Sperandio, et al., 2012)。その点では、実験4の結果は、一定の信頼性を得ていると考えられる。

謝辞

博士論文の作成にあたり、ご高閲賜りました指導教員である聖隷クリストファー大学大学院西田裕介教授に深厚なる謝意を表します。西田教授には、大学院で研究方法を学ぶことに加えて、人生の壁をどのように乗り越えて行くのかを学ばせていただきました。研究に関しても同様ですが、目の前に大きな壁があり前に進めない（仮説通りにならない）ときに、その壁から目を背けずにその壁を攻略するための努力を惜しまず持続することが重要であることが理解できました。博士後期課程では、大きな挫折がありましたが、完全に克服した上で修了できることを心から嬉しく思います。このような感情が自然と湧き上がる私自身にも感謝致します。ここまで、私の成長を見守っていただき、ありがとうございました。

また、修士課程から博士後期課程までの5年間の道りを一緒に歩んだ学友に感謝の意を表します。石井秀明学友、竹内真太学友、矢部広樹学友の存在により、私は博士後期課程修了に導かれました。これからもより一層切磋琢磨して、世界で活躍できる4人になれることを願います。共同研究協力者である福岡医師会成人病センターの勝田洋輔先生、松本尚也先生には、こころよく研究に協力していただきましたことを深く感謝しております。また、被験者の皆様、こぼり整形外科クリニックの職場の皆様、美味しいご飯を作ってくれた妻に支えられていたことにも深く感謝しております。最後に、私を蔭ながら支え続けてくれた福岡の家族に心より感謝の意を表し、私の謝辞とさせていただきます。

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博士後期課程
理学療法科学系 生体機能理学療法解析学領域

11DR02 久保裕介

参考文献

- Bjarnason-Wehrens, B., Mayer-Berger, W., Meister, E. R., Baum, K., Hambrecht, R., & Gielen, S. (2004). Recommendations for resistance exercise in cardiac rehabilitation. Recommendations of the German Federation for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation* , 11, 352-361.
- Boushel, R. (2010). Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta physiologica* , 199, 367-383.
- Burnley, M., Jones, A. M., Carter, H., & Doust, J. H. (2000). Effects of prior heavy exercise on phase II pulmonary oxygen uptake kinetics during heavy exercise. *Journal of applied physiology* , 89, 1387-96.
- Crisafulli, A., Salis, E., Tocco, F., Melis, F., Milia, R., Pittau, G., et al. (2007). Impaired central hemodynamic response and exaggerated vasoconstriction during muscle metaboreflex activation in heart failure patients. *American journal of physiology* , 292, 2988-2996.
- Faisal, A., Beavers, K. R., & Hughson, R. L. (2010). O₂ uptake and blood pressure regulation at the onset of exercise: interaction of circadian rhythm and priming exercise. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* , 299, 1832-1842.
- Fletcher, G. F., Balady, G. J., Amsterdam, E. A., Chaitman, B., Eckel, R., Fleg, J., et al. (2001). Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* , 104, 1694-1740.
- Gerbino, A., Ward, S. A., & Whipp, B. J. (1996). Effects of prior exercise on pulmonary gas-exchange kinetics during high-intensity exercise in humans. *Journal of applied physiology* , 80, 99-107.
- Grassi, B. (2006). Oxygen uptake kinetics: Why are they so slow? And what do they tell us? *Journal of physiology and pharmacology* , 57, 53-65.
- Gurd, B. J., Scheuermann, B. W., Paterson, D. H., & Kowalchuk, J. M. (2005). Prior heavy-intensity exercise speeds VO₂ kinetics during moderate-intensity exercise in young adults. *J Appl Physiol* , 98, 1371-1378.
- Hughson, R. L. (2009). Oxygen uptake kinetics: historical perspective and future directions. *Applied physiology, nutrition, and metabolism* , 34, 840-850.

- Kilding, A. E., Fysh, M., & Winter, E. M. (2007). Relationships between pulmonary oxygen uptake kinetics and other measures of aerobic fitness in middle- and long-distance runners. *European journal of applied physiology*, 100, 105-114.
- Korzeniewski, B., & Zoladz, J. A. (2006). Biochemical background of the $\dot{V}O_2$ on-kinetics in skeletal muscles. *The journal of physiological sciences*, 56, 1-12.
- Krustrup, P., Jones, A. M., Wilkerson, D. P., Calbet, J. A., & Bangsbo, J. (2009). Muscular and pulmonary O_2 uptake kinetics during moderate- and high-intensity sub-maximal knee-extensor exercise in humans. *The Journal of physiology*, 15, 1843-1856.
- Marzolini, S., Oh, P. I., & Brooks, D. (2012). Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *European journal of preventive cardiology*, 19, 81-94.
- Murias, J. M., Spencer, M. D., Delorey, D. S., Gurd, B. J., Kowalchuk, J. M., & Paterson, D. H. (2011). Speeding of $\dot{V}O_2$ kinetics during moderate-intensity exercise subsequent to heavy-intensity exercise is associated with improved local O_2 distribution. *Journal of applied physiology*, 111, 1410-1415.
- Murias, J. M., Spencer, M. D., Kowalchuk, J. M., & Paterson, D. H. (2011). Muscle deoxygenation to $\dot{V}O_2$ relationship differs in young subjects with varying $\tau\dot{V}O_2$. *European journal of applied physiology*, 111, 3107-3118.
- Murphy, M. N., Mizuno, M., Mitchell, J. H., & Smith, S. A. (2011). Cardiovascular regulation by skeletal muscle reflexes in health and disease. *American journal of physiology*, 301, 1191-1204.
- Nelson, R. R., Gobel, F. L., Jorgensen, C. R., Wang, K., Wang, Y., & Taylor, H. L. (1974). Hemodynamic predictors of myocardial oxygen consumption during static and dynamic exercise. *Circulation*, 50, 1179-1189.
- Piepoli, M. F., Conraads, V., Corra, U., Dickstein, K., Francis, D. P., Jaarsma, T., et al. (2011). Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *European journal of heart failure*, 13, 347-357.
- Poole, D. C., Barstow, T. J., McDonough, P., & Jones, A. M. (2008). Control of oxygen uptake during exercise. *Medicine and science in sports and exercise*, 40, 462-474.
- Spencer, M. D., Murias, J. M., Grey, T. M., & Paterson, D. H. (2012). Regulation of $\dot{V}O_2$ kinetics by O_2 delivery: insights from acute hypoxia and heavy-intensity priming exercise in young men. *J Appl Physiol*, 112, 1023-1032.

- Sperandio, P. A., Borghi-Silva, A., Barroco, A., Nery, L. E., Almeida, D. R., & Neder, J. A. (2009). Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity exercise in optimally treated patients with CHF. *American journal of physiology*, 297, 1720-1728.
- Sperandio, P. A., Oliveira, M. F., Rodrigues, M. K., Berton, D. C., Treptow, E., Nery, L. E., et al. (2012). Sildenafil improves microvascular O₂ delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O₂ uptake kinetics in chronic heart failure. *American journal of physiology*, 303, 1474-1480.
- Wasserman, K. (1997). Diagnosing cardiovascular and lung pathophysiology from exercise gas exchange. *Chest*, 112, 1091-1101.
- Williams, M. A., Haskell, W. L., Ades, P. A., Amsterdam, E. A., Bittner, V., Franklin, B. A., et al. (2007). Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 31, 572-584.

日本臨床スポーツ医学会, 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓病学会, … 日本理学療法士協会. (2012). 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). In 循環器病の診断と治療に関するガイドライン.