

特集1 言語聴覚士に必要な運動生理学

運動と循環・呼吸

総説▶

宮本忠吉

Tadayoshi Miyamoto

要旨 近年、臨床医学の分野においては運動負荷試験が果たす重要性が増している。一方、運動負荷時に呼吸循環反応の異常が発現する病態メカニズムや運動療法が病態改善に及ぼす効果については、未だ不明な点が多い。本総説では、心肺運動負荷試験中の呼吸循環反応のダイナミズムの観察を通じて、細胞呼吸（内呼吸）と肺呼吸（外呼吸）とが連関するガス輸送のメカニズムや、心血管系や換気応答の強さ、時間的経過を決定する因子、また運動という代謝性のストレスに対する呼吸循環系の総合的な機能や病態重症度を客観的に評価する方法論について解説した。

キーワード▶ 運動負荷試験、無酸素性作業閾値、最大酸素摂取量、心拍数、分時換気量、エネルギー代謝

I. はじめに

呼吸循環調節系の最も重要な働きは、血圧や脳血流を維持しつつ細胞の代謝に必要な酸素を体内に送り込むことその他に、その終末産物である炭酸ガスを排泄することによって体液の酸性度を保つことにある。これらの目的のため、生体には動脈圧を感知する圧センサーや低酸素、高炭酸、pHを感知する化学センサーが用意されていて、どの変数が変化しても、それを元の値に戻すような負のフィードバック制御機構が備わっている。運動時の生体においてもこの制御機構が機能しており、動脈圧や動脈血二酸化炭素分圧（ PaCO_2 ）、pHは安静値からほとんど変化しないことが知られている¹⁾。しかし、この運動時に見られる呼吸循環反応のダイナミズムを決定するメカニズムは複雑かつ不明な点が多く、未だ議論的になっている。

一方、スポーツ、医療などの臨床応用分野においては、心肺運動負荷試験（cardiopulmonary exercise testing：CPX）の果たす重要性が増している。1964年にアメリカのWassermanら²⁾が無酸素性作業閾値（anaerobic threshold）の概念を報告して以来、運動負荷試験中の呼吸循環反応を注意深く観察することで、呼吸循環代謝系の総合的な機能や運動耐容能、および病態重症度を客観的に評価できるようになり、近年、健常者やスポーツ選手だけでなく、心疾患や呼吸器疾患を有する患者に対しても心肺運動負荷試験が積極的に行われるようになってきた。

そこで本稿では、心肺運動負荷試験中の呼吸循環反応のダイナミズムの観察を通じて、細胞呼吸（内呼吸）と肺呼

吸（外呼吸）とが連関するガス輸送のメカニズムや、心血管系や換気応答の強さ、時間的経過を決定する因子、および運動という代謝性のストレスに対する各因子間の関連性について解説する。

II. 運動時のエネルギー代謝

ヒトは筋肉を収縮・弛緩させることによって身体を動かしており、この筋収縮に必要なエネルギーはアデノシン三リン酸（ATP）がアデノシン二リン酸（ADP）と1つの無機リン酸（Pi）に分解するときを生じるものである。しかし、筋肉の内部にはATPは微量しか存在しないため、長時間運動を行うためには分解によって生成されたADPをATPに再合成する必要がある。ATPの再合成は食物から摂取する炭水化物、脂質、蛋白質が源となっており、以下のATP-PC系、解糖系（乳酸系）、有酸素系の3つのルートがある。

1. ATP-PCr系

筋線維内には高濃度のクレアチンリン酸（PCr）が含まれている。ATP-PCr系では、このPCrがクレアチン（Cr）とリン酸（Pi）に分解するときを生じるエネルギーを用いてATPを再合成する。ATP-PCr系は酸素を必要とせずエネルギー供給速度が最も速いが、PCrの量に限りがあるためエネルギー供給時間は7～8秒と最も短い。

2. 解糖系（乳酸系）

解糖系では、筋肉中の糖（グリコーゲンおよびグルコース）が乳酸に分解するまでの過程で得られるエネルギーを用いてATPを再合成する。まず、グリコーゲンがグルコ

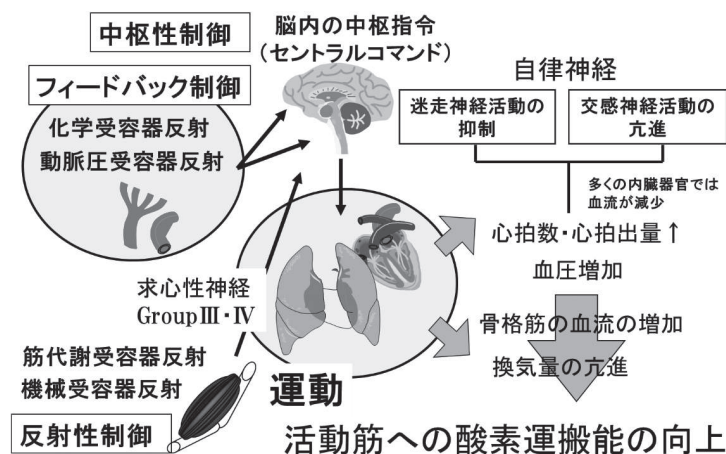


図1 運動時の呼吸循環調節メカニズム

ース（ブドウ糖）に分解され、ついでグルコースはいくつもの段階を通りピルビン酸にまで変換される。その過程においてATPが生成される。このピルビン酸の生成速度がゆるやかなときは、ピルビン酸はミトコンドリアに取り込まれ最終的に水と二酸化炭素に分解される。ピルビン酸の生成速度が速く、ミトコンドリアによるピルビン酸の処理速度を上回ると、ピルビン酸は乳酸に変換される。乳酸の処理は、解糖系の流れがゆるやかになったときに乳酸がピルビン酸に再変換されミトコンドリアで分解される場合と、乳酸が血液によって肝臓や活動していない他の筋肉に運ばれ処理される場合の2通りがある。解糖系のエネルギー供給速度は3つの機構の中で中間であり、エネルギー供給時間は32～33秒である。解糖系は、ATP-PCr系と同様に酸素を必要としないため、この2つをまとめて無酸素系という。

3. 有酸素系

有酸素系では、血液中のヘモグロビンによって肺から筋線維中に送り込まれる酸素を用いて、糖質または脂質を酸化しATPを再合成する。これは筋線維内のミトコンドリアで行われる。有酸素系は酸素を必要とし、エネルギー供給速度は最も遅いがエネルギー供給時間は最も長い。酸素が十分に供給され、体内の糖質や脂質がなくなる限りは、無限にエネルギーを供給し続けることができる。実際、運動中のATP産生において、上記3つの代謝経路の相互作用が重要であることを強調しておきたい。しばしば好氣的代謝と無氣的代謝とを分けて比較しがちであるが、実際にはほとんどのタイプの運動においてエネルギーを供給しているのは、好氣的経路と無氣的経路の両者である。

Ⅲ. 運動時の呼吸循環調節

運動時の呼吸循環調節メカニズムには、過去100年以上にわたる研究によって、動脈圧受容器反射や化学受容器反

射による負のフィードバック制御だけでなく、セントラルコマンドと呼ばれる中枢からの直接の神経信号入力による調節（フィードフォワード制御）や、活動筋由来の機械受容器反射や代謝受容器反射など、さまざまな調節機構が働いていることが明らかにされてきた（図1）。古くは1888年、GeppertとZuntz³⁾が運動時換気亢進（exercise hyperpnea）について、「筋収縮によって生じ血液によって運ばれる未知の物質によるもの」としながらも、換気量の増加過程は液性の要因で説明するにはあまりにも速いと記載している。それ以降、KroghとLindhard⁴⁾の脳運動領野からの呼吸循環中枢への直接指令を考えるcentral command説、ComroeとSchmidtら⁵⁾のMuscle reflex説などの神経性要因説が唱えられ、Kao⁶⁾の有名な交叉還流実験を経て、神経-化学調節系複合要因説で総括されてきた⁷⁾。しかし、その後Wassermanら⁸⁾を中心とする研究グループが運動時の換気亢進は心拍出量増加の結果、肺内に流入するCO₂によって生じるとするcardiodynamic説を唱え、他にも動脈PCO₂のoscillation説（CO₂振動説）⁹⁾、制御理論を応用した最適制御説などいくつかの興味ある仮説が提唱されている^{10,11,12)}。以来、100年を経過しても運動時の呼吸循環調節のメカニズムは依然不明な点が多い。

Ⅳ. 心肺運動負荷テストの基礎と臨床

1. 運動時の呼吸・循環・代謝の連関機構

細胞呼吸（内呼吸）と肺呼吸（外呼吸）とが連関するガス輸送のメカニズムは、歯車の模式図を用いて直感的に理解することができる（図2左）。模式図に示した歯車は系の生理学的要素の機能的な相互関係を示している。高等動物は呼吸によって酸素を身体に取り入れ、循環器系によって筋肉まで酸素を運搬し、運動時の筋肉ではこの酸素を利用して脂肪や糖を分解し、筋活動に必要なエネルギーを獲得（代謝亢進）している。すなわち筋活動のためのエネルギー

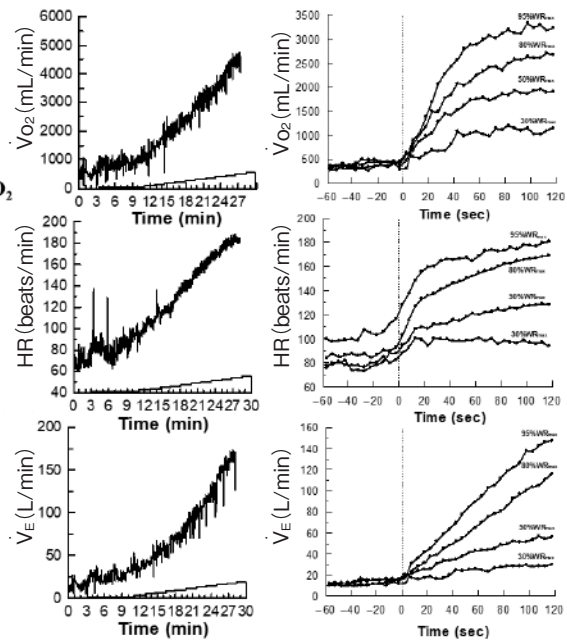
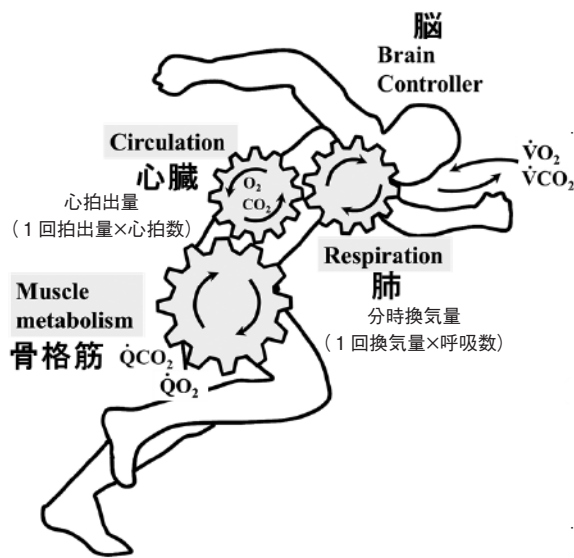


図2 細胞(内)呼吸と肺(外)呼吸の連関に対するガス輸送機構を説明する模式図(左図)。漸増負荷運動時の呼吸循環反応(中央図)、一定負荷運動時の呼吸循環反応の強度比較(右図)
 $\dot{Q}O_2$: 酸素消費量, $\dot{Q}CO_2$: 二酸化炭素産生量, $\dot{V}O_2$: 酸素摂取量, $\dot{V}CO_2$: 二酸化炭素排出量, % WRmax : %最大作業量負荷量, HR : 心拍数, VE : 分時換気量

代謝を維持するため、ミトコンドリアへの酸素供給が促進され、筋における酸素消費量 ($\dot{Q}O_2$) が増大するが、それは筋を灌流している血液から抽出した酸素量の増加、末梢血管床の拡張、心拍出量の増加、肺血管の動員と拡張による肺血流量の増加、および分時換気量の増加など、酸素輸送の歯車が加速するという仕組みによって達成される。図2のグラフは運動開始時の呼吸(分時換気量 $\dot{V}E$)、循環(心拍数 HR)、代謝(酸素摂取量 $\dot{V}O_2$) 反応の連関性を示す時系列データである。このような活動筋代謝の高まりに応じて、酸素を時間遅れなく供給する呼吸循環代謝系応答のダイナミクスが決定される過程には、先に述べたような極めて柔軟かつ精緻な制御メカニズム(正確かつ迅速な制御)が時時刻々と働いていることは言うまでもない。

2. 運動に対する呼吸循環代謝反応

1) 一定負荷運動に対する呼吸循環応答のダイナミクス

一定負荷運動開始後の筋細胞でのガス交換(各図の左側:細胞(内)呼吸)と、肺や筋組織での心血管系の調節による呼吸循環系のガス交換(各図の右側:肺(外)呼吸)との連関の機構は、図3の中央図に示すような、3つの相に分類できることが知られている²⁾。①第I相:運動開始初期の約15秒間に生じるガス交換の変化は、運動開始時の心拍出量(肺血流量)の増加によっていると考えられている(心力学的ガス交換)。②第II相: $\dot{V}O_2$ は定常状態に至るまで一次指数関数的に増加(時定数は約30秒)する。この時相におけるガス交換の変化は心拍出量がさらに増加するのと同様に、細胞呼吸が増加することによって静脈血

の酸素含有量の減少と二酸化炭素含有量の増加を反映している。③第III相:この時相におけるガス交換の変化は、細胞(内)呼吸と肺(外)呼吸との間に定常状態が成立している状態である。

図4上図は安静状態から軽度な運動を開始したときの一回呼吸毎に測定した酸素摂取量の時系列データである。図4下図は同様に酸素摂取量および二酸化炭素排出量を強度別で比較した結果である。いずれも筋肉の収縮弛緩に要するエネルギー産生のため、酸素摂取量は指数関数的に増大し運動強度に比例して変化するが、強度が低い運動では、酸素不足の後、酸素需要量と酸素摂取量がつり合い、通常1~4分以内に定常状態に入る。一方、運動強度の高い運動では、酸素需要量($\dot{Q}O_2$)は酸素摂取量($\dot{V}O_2$)を常に上回り定常状態は出現しない(図4)。このように運動に必要とされる酸素はただちに供給されるわけではなく、運動初期において供給は需要を下回ることが知られている。運動初期における酸素供給の遅れを酸素借(O_2 deficit)といい運動終了後に摂取する酸素で補われる。この酸素不足を補うための運動終了後の酸素摂取量を酸素負債(O_2 debt)という。酸素の消費量が運動の開始時に定常状態のレベルまで直ちに増大しないということは、無気的な代謝系が大きく動員されていることを示している。第II相の定常状態に至るまでに必要な時間(τ 時定数)は、鍛錬者が非鍛錬者と比較して短く、逆に、慢性心不全(CHF)や慢性閉塞性肺疾患(COPD)²⁾など、呼吸器や循環器に疾患がある場合は長くなることが知られている(図5)。そのため、運動開

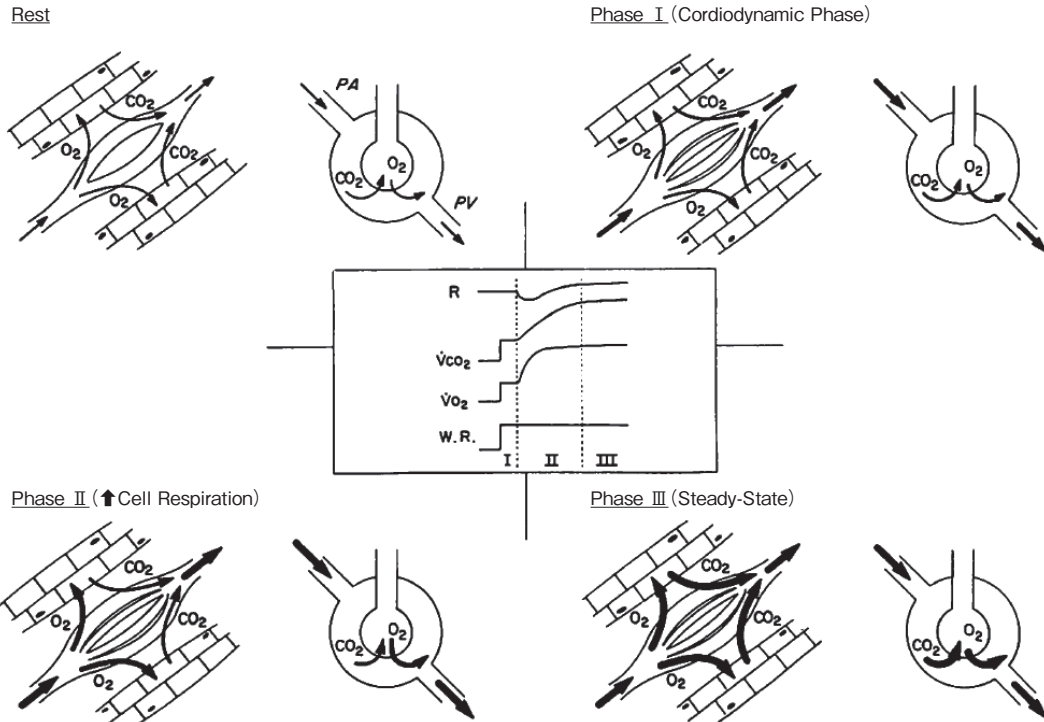


図3 一定負荷運動に対する肺のガス交換(中央の図)および運動開始後の筋細胞でのガス交換(各図の左側:細胞(内)呼吸)と,肺や筋組織での心血管系の調節による呼吸循環系のガス交換(各図の右側:肺(外)呼吸)との関連の機構²⁾

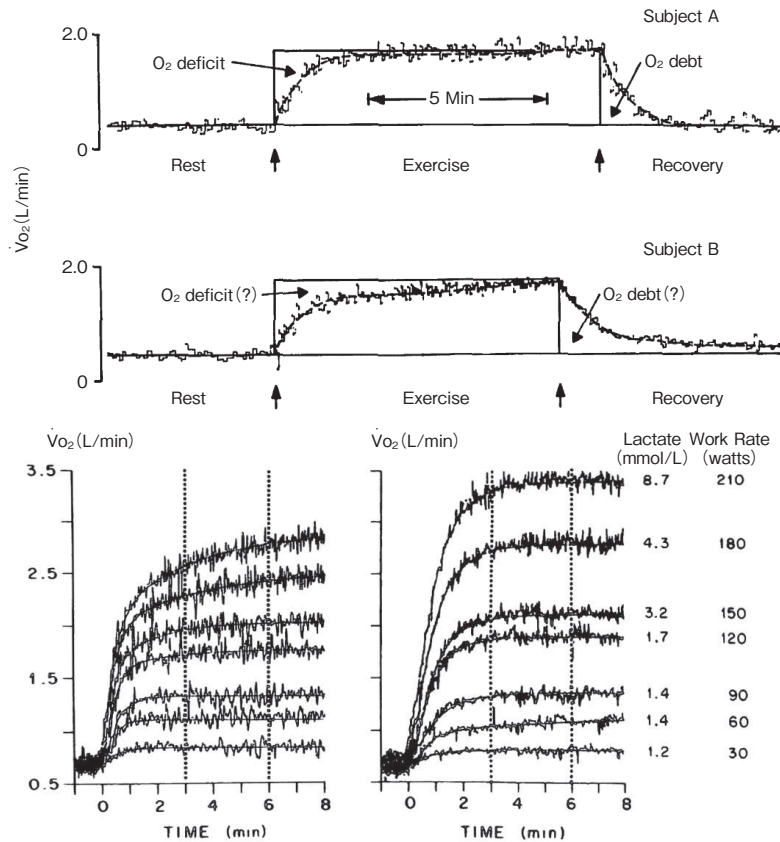


図4 一定負荷運動に対する酸素摂取量応答のダイナミクスの強度比較¹¹⁾

Rest: 安静, Exercise: 運動, Recovery: 回復, O₂ deficit: 酸素借, O₂ debt: 酸素負債, V̇O₂: 酸素摂取量, V̇CO₂: 二酸化炭素排出量, Lactate: 血中乳酸濃度, Work Rate: 自転車エルゴメータ作業負荷量

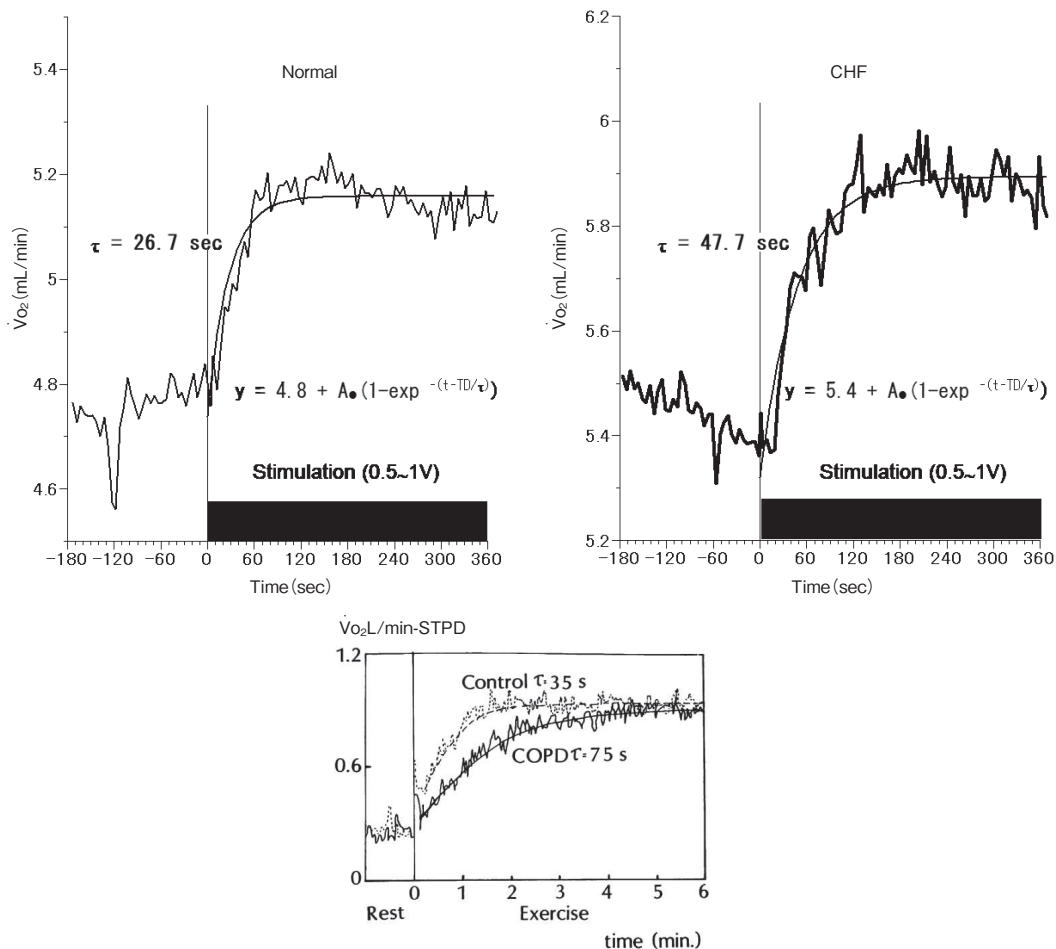


図5 慢性心不全(CHF)モデルラット(上図未発表データ)および慢性呼吸器疾患(COPD)患者(下図²⁾)の一定負荷運動に対する酸素摂取量応答のダイナミクスの時定数(τ)における正常値との比較

始時の酸素摂取量の応答の速さは、呼吸循環系機能の優劣や重症度の評価指標となる。

2) 漸増負荷運動に対する呼吸循環応答のダイナミクス

人間は呼吸によって酸素を身体に取り入れ、この酸素を利用(酸素消費)して脂肪や糖を分解して筋運動のエネルギーを獲得している。先に述べたように、この筋運動のエネルギー獲得のために利用した酸素の量を酸素摂取量($\dot{V}O_2$)という。漸増負荷を用いた筋肉の運動が続く間、酸素を身体にどんどん取り込んで運動のエネルギーを作り出していく。酸素摂取量は時間の経過とともに右肩上がりに増加していく。通常、漸増運動を開始した後の初期の段階では、筋収縮に用いられるATPの大部分は好氣的代謝由来する。しかしながら、漸増運動負荷をかけていくと、ある負荷量を境として血液中の乳酸レベルが急に上昇してくる(図6)。乳酸レベルのこの屈曲点は無氣的代謝への依存性が高くなる開始地点であると考えられている。その負荷量を酸素摂取量で表したものが無酸素性作業閾値(aerobic threshold: AT)である。活動筋への酸素運搬能の指標と考えられており、健康人においては体力(fitness)の重要な指標である。Wassermanらによると「ATとは代

謝性アシドーシスと、それによるガス交換の変化が起こる直前の仕事量、または酸素消費量」と定義されている。すなわち、AT以上の運動に必要なエネルギーが好氣性代謝で不足したとき、それを補うために嫌氣性代謝が必要となる。この場合、エネルギーの供給は筋細胞内のピルビン酸を乳酸に変えることによりなされる。したがって、ATを超えて運動量が増せば増すほど乳酸は増加し、乳酸/ピルビン酸比は増加し、乳酸アシドーシスは進行する。この血中乳酸値が突然増大する地点は運動処方をする上において重要な意味がある。最近、呼気ガス分析の精度とデータ解析が進歩しATを呼気ガス分析から非侵襲的にしかも迅速に測定(V-slope解析法など)できるようになっている(図7)。理論的にはAT以下の運動量では長期に運動ができるが、AT以上になるとアシドーシスのため容易に運動が制限される。このため、ATは運動療法の処方にあたって大切な目安となっている。

ATを超えてさらに強度を上げて運動を持続していくと酸素摂取量は増加せずに頭打ちとなる部分が出現する。最大酸素摂取量($\dot{V}O_{2max}$)とは、この酸素摂取量の最大値のことで、個人における生理的な限界を意味する。一般的

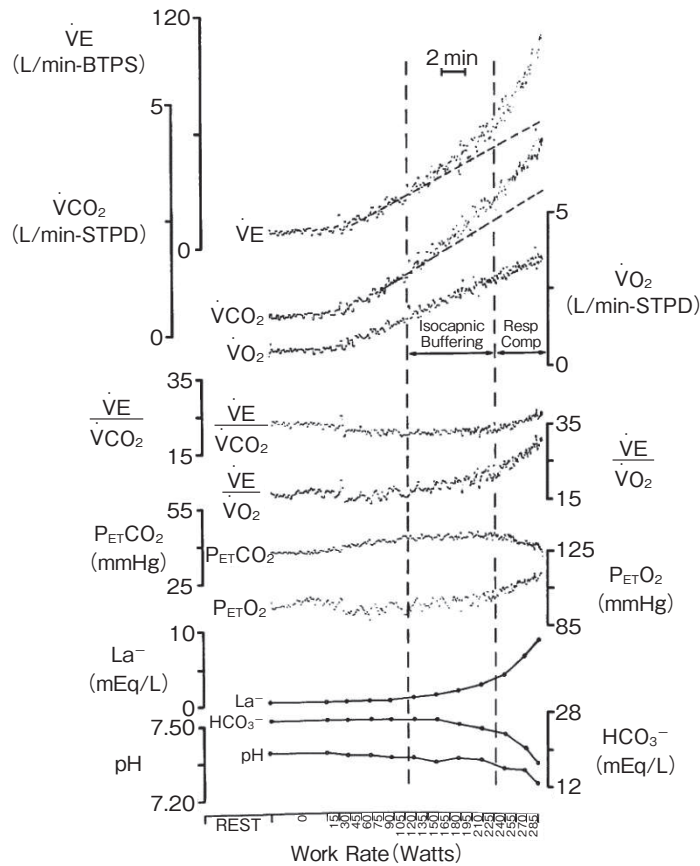


図6 漸増負荷運動に対する呼吸循環応答のダイナミクス²⁾

VE：分時換気量，VO₂：酸素摂取量，VCO₂：二酸化炭素排出量，VE/VO₂：二酸化炭素排出量に対する換気当量，VE/VCO₂：酸素摂取量に対する換気当量，PETCO₂：呼気終末二酸化炭素分圧，PE_TO₂：呼気終末酸素分圧，La⁻：血中乳酸濃度，HCO₃⁻：重炭酸塩濃度，Isocapnic Buffering：等炭酸性緩衝，Respiratory Compensation：呼吸性代償

に「mL/min/kg」の単位で表され、体重1kgあたり1分間にどれだけの酸素を摂取（利用）できるのか評価する。最大酸素摂取量は被験者の運動に関与する心臓、肺、運動筋の総合的な予備能力を評価する最もよい生理学的指標である。VO₂maxとpeakVO₂は定義が異なっている。先に述べたようにVO₂maxは負荷量をさらに増やしても、VO₂がもはや増加しなくなった時点のVO₂とされている。一方、peakVO₂は特定の漸増運動負荷試験で精一杯の努力をしたときに得られた最高のVO₂である。したがってどのような対象にでも呼気ガス分析さえ正確に行っていれば必ず得られる指標である。VO₂maxはより客観的で生理学的意義のはっきりした指標であるが、酸素摂取量がプラトーに達したことを確認する必要がある、すべての対象に求めることは困難である。健常人の場合にはほとんどの場合漸増負荷で下肢疲労の限界のところまで得られたpeakVO₂はVO₂maxにほぼ近い値と考えられている。

漸増負荷運動を用いて求めた最大酸素摂取量やAT値は、個々の運動能力、特に全身持久力の指標となる。種目によっては、最大酸素摂取量よりもAT値がスポーツ選手の運動パフォーマンスを反映する優れた指標であることが

示されている。その求め方には、直接血中の乳酸を測定する方法（図8）と、換気の変動点から求める方法（図7）の2つがある。日常生活で座りがちな人はVO₂maxやATは低値をとり、慢性心不全のような心疾患ではさらにATは低下する。慢性肺疾患では一般にATは低下しないとされているが、日常活動量が低下して、体力が低下していることが多いため、ATも低下していることが少なくない。健常人や呼吸循環器疾患患者に対して運動トレーニングを長期間実施すると、両指標はともに増加することが知られている。

V. おわりに

運動時の呼吸循環応答について、細胞呼吸（内呼吸）と肺呼吸（外呼吸）とが連関するガス輸送のメカニズムを中心に運動時の呼吸循環代謝のダイナミズムの基礎と応用について解説した。近年、臨床医学の分野においては運動負荷試験が果たす重要性が増している一方、運動負荷時に呼吸循環反応の異常が発現する病態メカニズムや、運動療法が病態改善に及ぼす効果については、未だ不明な点が多い。

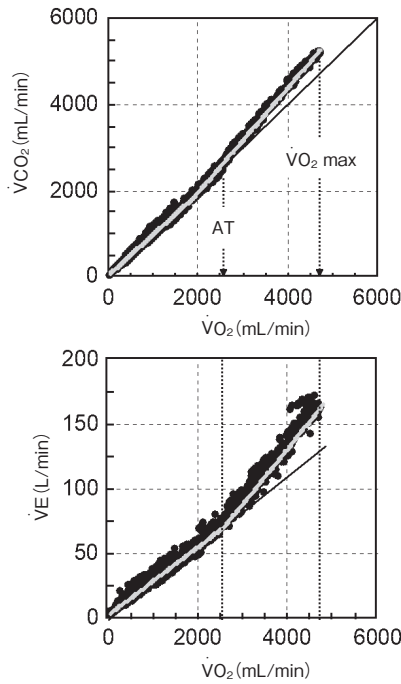


図7 漸増負荷運動中の呼気ガスデータから V-slope 解析法 (上図) を用いて無酸素性作業閾値 (AT) 値を求める方法
 $\dot{V}O_2$: 酸素摂取量, $\dot{V}CO_2$: 二酸化炭素排出量, VE : 分時換気量

運動と循環・呼吸に関する基礎研究は、臨床と直結する内容を数多く含んでいるため、まだまだ検討すべき課題が多い。今後の研究が期待される。

文献

- 1) Cunningham DJC, Robbins PA, Wolff CB : In : Handbook of Physiology, Integration of respiratory responses to changes in alveolar partial pressures of CO_2 and O_2 and in arterial pH. Bethesda, MD; Am Physiol Soc, pp 476-528, 1986.
- 2) Wasserman K, Hansen J, Sue DY, et al : Principles of Exercise Testing and Interpretation 2nd Edition. Lea & Febiger, 1994.
- 3) Geppert J, Zuntz N : Über die Regulation der Atmung. Arch Ges Physiol, 42 : 189-244. 1888.
- 4) Krogh A, Lindhard J : The regulation of respiration and circulation during the initial stages of muscular work. J Physiol (London), 47 : 112-11136, 1913.

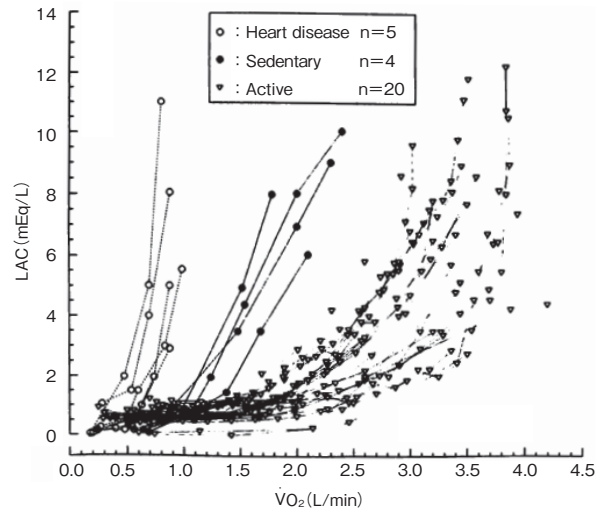


図8 心疾患患者 (Heart disease 5名) と健常人 (座りがちな人 4名, 活動的な人 20名) の漸増負荷運動時の血中乳酸濃度 (LAC) の変化の比較²⁾

- 5) Comroe JH, Schmidt CF : Reflexes from the limbs as a factor in the hyperpnea of muscular exercise. Am J Physiol, 138 : 536-547, 1943.
- 6) Kao FF : The peripheral neurogenic drive; an experimental study. In : Muscular exercise and the lung. Ed by Dempsey JA, Reed CE ; Univ. of Wisconsin Press, pp 71-88, 1977.
- 7) McCloskey DI, Mitchell JH : Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. J Physiol, 224 : 173-186, 1972.
- 8) Wasserman K, Whipp BJ, Castagna J : Cardiodynamic hyperpnea : Hyperpnea secondary to cardiac output increase. J Appl Physiol, 36 : 457-464, 1974.
- 9) Yamamoto WS : Mathematical analysis of the time course of alveolar CO_2 . J Appl Physiol, 15 : 215-219, 1960.
- 10) Poon C-S : Ventilatory control in hypercapnia and exercise : optimization hypothesis. J Appl Physiol, 62 : 2447-2459, 1987.
- 11) Wood HE, Fatemian M, Robbin PA : A learned component of the ventilatory response to exercise in man. J Physiol, 553 : 967-974, 2003.
- 12) Lamarra N, Ward SA, Whipp BJ : Model implications of gas exchange dynamics on blood gases in incremental exercise. J Appl Physiol, 66 : 1539-1546, 1989.