

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：83501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11012

研究課題名（和文）座りすぎによる動脈・静脈血行動態の悪化とその改善策

研究課題名（英文）Impairment of vascular function during prolonged sitting

研究代表者

堀内 雅弘（Horiuchi, Masahiro）

山梨県富士山科学研究所・その他部局等・研究員

研究者番号：50310115

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、長時間座位時に弾性ストッキングを着用すること、または運動介入することにより、主に下肢血管機能にどのような影響を及ぼすか検討した。

主要な結果は、1) 3時間の座位安静時に弾性ストッキングを着用すると、下肢への血液貯留、心拍数の増加が抑制された。さらに、心臓副交感神経活動が亢進した。2) 3時間の座位安静時、20分毎に自重スクワット運動を挟むと、下肢の動脈硬化指標の急性の悪化が抑制された。さらに末梢血管拡張反応が座位前と比較して座位後に改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

長時間座位中に1) 弾性ストッキングを着用すると静脈貯留の軽減効果が認められ、かつこの効果は中心循環応答（心臓）とも関係していた。さらに、心理指標にも好影響があり、心臓副交感神経活動の活性とも関係していた。また、2) 長時間座位中に自重スクワット運動を挟むと、脚の動脈硬化指標悪化は抑制されたが、上肢のそれは抑制されなかった。このことは筋運動が血管機能に重要な役割を果たしていることを示唆している。

研究成果の概要（英文）： This study examined how wearing compression stockings or exercise intervention influence vascular function during prolonged sitting. The major findings were as follows; 1) During 3-h prolonged sitting, wearing compression stockings suppressed blood pooling in lower limbs and increases in heart rate. Moreover, cardiac para-sympathetic nerve activity assessed by heart rate variability enhanced. 2) During 3-h prolonged sitting, body weight exercise with every 20 minutes suppressed prolong sitting-induced an acute impairment of arterial stiffness in lower limbs. Furthermore, microvascular function assessed by near infrared spectroscopy during reactive hyperemia in lower limbs improved. Collectively, while acute prolonged sitting causes increases in blood pooling and impairments of vascular function in lower limbs, wearing compression stockings and/or exercise intervention could prevent these harmful effects.

研究分野：循環生理学

キーワード：座位行動 動脈硬化 血管内皮機 深部静脈血栓症 血液貯留 糖代謝

1. 研究開始当初の背景

運動を主とする身体活動量の増加は、将来的な心臓血管疾患リスクの軽減につながる一方、1日の座位時間が長いことや、一過性の長時間座位は、同疾患リスクの増加や、一過性の血管機能の低下をもたらすことが知られている [1]。したがって、座位時間(行動)を減らすことは、将来的な健康長寿社会の実現に向けて重要な戦略と思われる。長時間の座位行動は職場などの日常生活において散見するが、それ以外でも我が国のような地震大国では、特殊な条件下でも見られる。

例えば、2011年の東日本大震災を始めとして、被災時には多くの人が避難生活を余儀なくされるが、プライバシーの確保が困難である等の理由から車中泊を選択する人も少なくない。しかし、長時間の車中泊により、深部静脈血栓症(エコノミークラス症候群)の発症リスクが高まる。この症状は、長時間の座位による不活動(特に下腿部)により静脈に血液の塊である血栓ができる。この血栓が、座位後急に立ち上がった時等に肺動脈に詰まると、死に至る場合もありえる。このエコノミークラス症候群による予期せぬ災害関連死を防ぐ上でも、エコノミークラス症候群の原因や関連要因を究明することや、効果的な予防策の確立は重要である。

エコノミークラス症候群の予防策として、弾性ストッキングの着用や定期的な運動が推奨されているが、必ずしも確立したエビデンスはない。弾性ストッキングの着用は糖尿病患者[2]や脳梗塞後患者 [3]の深部静脈血栓症予防に改善効果がなかったことが報告されている。一方、弾性ストッキングの着用は、心理ストレスにも好影響を及ぼす可能性があり、エコノミークラス症候群患者の下腿の痛みや不快感の改善に効果があることも報告されている[4]。さらに、エコノミークラス症候群の予防において定期的な運動も効果的とされているが、局所的な運動(例えば、足首の曲げ伸ばし)を行うだけでは、座位中の血液貯留の軽減や末梢での血液循環の改善には効果がないこと[5]、心血管疾患の危険因子にも何ら影響を及ぼさなかったことが報告されている[6]。被災後の避難生活時における車中泊や座位などの不活動は、心理ストレス増大や代謝の悪化と関係するため、これらの悪影響がエコノミークラス症候群につながることも予測される。

以上から、エコノミークラス症候群の発生には、主に下腿部の不活動による末梢での血液貯留の関与が考えられた。しかしながら、このような疾患リスクにつながる要因を予防できる可能性がある弾性ストッキングの着用や、長時間座位時の運動介入が下肢の血行動態等にどのような影響及ぼすかについては、一致した見解が得られていない。

2. 研究の目的

そこで本研究では、以下の3つの仮説を立て、これらの仮説を実験的に検証することを目的とする。

- 1) 弾性ストッキングの着用は長時間座位中の下腿への血液貯留を軽減させる (**課題1**)。
- 2) 弾性ストッキングの着用は長時間座位中の心理ストレスを軽減させる (**課題2**)。
- 3) 長時間座位中に定期的な大筋群の運動を行うことで、末梢の血液循環応答、心血管疾患の危険因子を改善させる (**課題3**)。

3. 研究の方法

1) 課題1では、弾性ストッキングの着用が座位中の下腿への血液貯留に及ぼす影響を検討するために、健康で循環器疾患のない大学生20名(男14名、女6名)を対象に実験を行った。対象者の平均年齢は22才、平均身長は170cm、および平均体重は63kgであった。実験条件は、1)弾性ストッキング着用、2)非着用の2条件での3時間の座位安静とし、順序はランダムとした。3時間の座位安静中、両脚は動かさないように指示したが、上半身については、読書などは自由とした。ただし、ワープロ打ちなどの手作業は極力行わないように指示した。評価項目は心拍数(HR)、一回拍出量(SV)、血圧、近赤外線分光法を用いた下腿の脱酸素化

ヘモグロビン量 (Hb)、および総ヘモグロビン量 (Total Hb) の相対的变化量とした。平均血圧 (MAP) は脈圧 (最高血圧と最低血圧の差) の 1/3 に最低血圧を足した値とした。心拍出量 (CO) は、SV に HR を掛けた値とした。これらの評価項目は、座位安静開始後 5-10 分目、55-60 分目、115-120 分目、および 175-18 分目の 4 時点において測定評価した。脱酸素化ヘモグロビン量、および総ヘモグロビン量については、5-10 分の値を初期値 (ベースライン) とし、この時点での値を 100% として、以降相対変化量として評価した。

2) 課題 2 では、弾性ストッキングの着用が心理ストレスに及ぼす影響を検討するために、健康で循環器疾患のない大学生 18 名 (男 12 名、女 6 名) を対象に実験を行った。対象者の平均年齢は 21 才、平均身長は 169cm、および平均体重は 64kg であった。実験プロトコル、および実験に用いた弾性ストッキングは、課題 1 と同様である。評価項目は、気分指標 (Profile of Mood States: POMS)、ストレスマーカーの一つである唾液中コルチゾール、全身および下肢の主観的疲労感 (Visual Analogue Scale: VAS)、および心拍数 (HR) とした。心拍数測定時に得られた心電図波形を周波数解析し、低周波成分 (0.04-0.15 Hz, Low frequency: LF) と高周波成分 (0.15-0.4 Hz, High frequency: HF) に区分した。先行研究[7]に基づき、HF を副交感神経活動 (リラクセス度)、LF/HF を交感神経 (興奮度) 活動の指標としてそれぞれ評価した。これらの評価項目のうち、HR、LF、および HF は課題 1 と同様に座位安静開始後 5-10 分目、55-60 分目、115-120 分目、および 175-18 分目の 4 時点において測定評価した。POMS と VAS については、3 時間の座位前後で評価した。

3) 課題 3 では座位中に定期的な運動を挟むことで、血管機能および糖代謝に及ぼす影響を検討するために、健康で循環器疾患のない大学生 20 名 (男 10 名、女 10 名) を対象に実験を行った。対象者の平均年齢は 21 才、平均身長は 166cm、および平均体重は 60kg であった。実験条件は、1) 介入なし、2) 20 分毎に 1 分間のハーフスクワット運動 (4 秒に 1 回のペース、1 分間で 15 回、3 時間の座位中、合計 135 回) を挟む 2 条件での 3 時間の座位安静とし、順序はランダムとした。課題 1 および 2 と異なり、課題 3 においては、3 時間の座位安静中、両脚・上肢とも動かさないように指示し、読書なども控えるように指示した。すなわち、上肢は両条件とも静止状態であり、下肢は運動介入の時点以外は静止状態であった。評価項目は、四肢 (左右上腕・足首) の血圧、近赤外線分光法を用いた下腿部の組織酸素飽和度 (StO₂)、および血糖値とした。平均血圧 (MAP) は脈圧 (最高血圧と最低血圧の差) の 1/3 に最低血圧を足した値とした。下腿部の末梢血管機能は、先行研究[8]に基づき大腿部を 220mmHg の圧で 5 分間駆血し、さらに駆血解放後、末梢の下腿部に流入する血流の酸素飽和度の変化から評価した。具体的にはカフ開放後、最初の 10 秒間の StO₂ 上昇時の傾き (%/秒)、および 10 分間の反応性充血測定期間において、StO₂ がベースラインの値より高値を示している部分の曲線下面積を算出し、これら 2 つの指標を末梢血管機能として評価した。動脈硬化指標は、上腕と足首の血圧測定時のカフ圧の変化と脈派の変化から、上腕、および足首それぞれ個別に算出し評価した。さらに、上腕-足首間の脈波伝搬速度 (baPWV) を同時に評価した。また、空腹時血糖値測定後、75g のブドウ糖を経口投与し、その後 60 分目、120 分目、および 180 分目の血糖値の値から糖代謝を評価した。

4. 研究成果

課題 1 における主な研究成果は以下である。3 時間の座位中に弾性ストッキングを着用した条件では、非着用条件と比較して、1) 下腿の周径囲は、ストッキング非着用条件では増加したが (座位後; +0.84 cm) 着用条件ではほぼ不変であり (-0.27 cm) 両条件間に有意な差が認められた。2) 下腿の血液貯留の指標である総ヘモグロビン量と静脈の血液量指標である脱酸素化ヘモグロビンの増加が有意に抑制された。3) 一回拍出量の低下と心拍数の増加が抑制された。4) 下肢の総ヘモグロビン量の変化と一回拍出量変化との間、および下肢の総ヘモグロビン量の

変化と心拍数の変化との間に、それぞれ有意な負または正の相関関係が認められた。すなわち、3時間の座位中に、下肢の総ヘモグロビン量の増加が大きい人ほど、一回拍出量の低下と心拍数の増加が大きかった。

以上の結果から、長時間座位時に弾性ストッキングを着用することは、下肢への血液貯留を軽減し、エコノミークラス症候群等の予防につながることを示唆された。このメカニズムとして、弾性ストッキングによる下腿への圧が、筋ポンプ作用を促し、心臓への静脈還流を維持でき、さらにそのことが心拍数増加も抑制できた可能性が考えられる

課題2における主な研究成果は以下である。3時間の座位中に弾性ストッキングを着用した条件では、非着用条件と比較して、1) POMSにより評価された緊張・不安感が低下し、疲労感の増加が抑制された。2) コルチゾール値は両条件とも低下し、条件間に差はなかった。3) VASにより評価された下肢の疲労感が有意に抑制された。4) 心拍数の増加が抑制される傾向にあり、HF値は有意に高値を示した。5) コルチゾールの変化量とPOMSの活気得点、およびVASによる下肢の不快感との間に、それぞれ有意な相関関係が認められた。

以上の結果から、長時間座位時に弾性ストッキングを着用することは、ストレス軽減と下肢の不快感軽減に有効であることが明らかになった。また、副交感神経活動の増加につながる可能性が示唆された。さらに、唾液マーカーにより評価されたストレス指標と気分指標は、相互に関連している可能性が示唆された。

課題3において、3時間の座位中、20分毎に自重スクワット運動を挟むと、運動非介入条件と比較して以下のような結果が得られた。1) 下腿の組織酸素飽和度(StO_2)の反応性充血時、最初の10秒間の傾斜(再酸素化回復の指標)、10分間全体の曲線下面積が有意に大きかった。このことは、運動介入により末梢血管拡張反応が改善したことを示唆している。2) 動脈硬化指標であるArterial stiffness index(ASI)を、上肢・下肢別々に評価したところ、上肢のASIは条件によらず、3時間の座位安静後悪化した。一方、下肢のASIは運動非介入条件では悪化した。運動介入条件では、その悪化が抑制された。3) 糖負荷後の血糖値は、運動介入条件で有意に低値を示した。さらに、脈波伝搬速度と血糖値の間に有意な正の相関関係が認められた。

以上の結果から、座位中に運動介入することは、長時間座位による一過性の血管機能と糖代謝の悪化を改善させる可能性が示唆された。さらに、高血糖は脈波伝搬速度を速めること、すなわち動脈硬化指標の悪化をもたらす可能性が示唆された。

5. 引用文献

- [1] Carter, S., Hartman, Y., Holder, S., Thijssen, D.H., Hopkins, N.D. (2017) Sedentary behavior and cardiovascular disease risk: mediating mechanisms. *Exercise and Sport Science Reviews*, 45(2):80-86.
- [2] Brinkmann, C., Hermann, R., Rühl, E., Kerzel, H., Reinhardt, L., Grau, M., Latsch, J., Kohl-Bareis, M., Bloch, W., Brixius, K. (2016) Effects of wearing compression stockings on the physical performance of T2DM men with MetS. *International Journal of Sports Medicine*, 37(5):347-53.
- [3] Dennis, M.S. (2004) Effective Prophylaxis for Deep Vein Thrombosis After Stroke: Low-Dose Anticoagulation Rather Than Stockings Alone: Against. *Stroke*, 35(12):2912-3.
- [4] Partsch, H., Flour, M., Smith, P.C. (2008) Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. *International Angiology*, 27(3): 193-219.
- [5] Stoner, L., Willey, Q., Evans, W.S., Burnet, K., Credeur, D.P., Fryer, S., Hanson, E.D (2019) Effects of acute prolonged sitting on cerebral perfusion and executive function in young adults: A randomized crossover trial. *Psychophysiology*, 56(12): e13457.
- [6] Evans, W.S., Stoner, L., Willey, Q., Kelsch, E., Credeur, D.P., Hanson, E.D. (2019) Local exercise does not prevent the aortic stiffening response to acute prolonged sitting: a randomized crossover trial. *Journal*

of Applied Physiology, 127(3): 781–7.

[7] Anonymous (1996) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, 93: 1043–65.

[8] Horiuchi, M., Okita, K. (2020) Microvascular responses during reactive hyperemia assessed by near-infrared spectroscopy and arterial stiffness in young, middle-aged, and older women. *Microvascular Research*, 129:103972.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Masahiro Horiuchi, Chieko Takiguchi, Yoko Kirihiro, Yukari Horiuchi	4. 巻 15
2. 論文標題 Impact of Wearing Graduated Compression Stockings on Psychological and Physiological Responses during Prolonged Sitting	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijerph15081710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Horiuchi Masahiro, Stoner Lee	4. 巻 26
2. 論文標題 Effects of compression stockings on lower-limb venous and arterial system responses to prolonged sitting: A randomized cross-over trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vascular Medicine	6. 最初と最後の頁 386 ~ 393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1358863X20988899	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Horiuchi Masahiro, Thijssen Dick H. J.	4. 巻 319
2. 論文標題 Ischemic preconditioning prevents impact of prolonged sitting on glucose tolerance and markers of cardiovascular health but not cerebrovascular responses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E821 ~ E826
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1152/ajpendo.00302.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Stoner Lee, Barone Gibbs Bethany, Meyer Michelle L., Fryer Simon, Credeur Daniel, Paterson Craig, Stone Keeron, Hanson Erik D., Kowalsky Robert J., Horiuchi Masahiro, Mack Christopher P., Dave Gaurav	4. 巻 8
2. 論文標題 A Primer on Repeated Sitting Exposure and the Cardiovascular System: Considerations for Study Design, Analysis, Interpretation, and Translation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Cardiovascular Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fcvm.2021.716938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Horiuchi Masahiro, Stoner Lee	4. 巻 27
2. 論文標題 Macrovascular and microvascular responses to prolonged sitting with and without bodyweight exercise interruptions: A randomized cross-over trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Vascular Medicine	6. 最初と最後の頁 127 ~ 135
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1358863X211053381	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horiuchi Masahiro, Stoner Lee	4. 巻 -
2. 論文標題 Blood glucose responses are associated with prolonged sitting-induced changes in arterial stiffness: A Randomized Cross-Over Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood pressure monitoring	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Horiuchi, Y., Kirihara-Handa, Y., Horiuchi, M.
2. 発表標題 Impact of wearing graduated compression stockings on psychological and physiological responses during prolonged sitting
3. 学会等名 American College of Sports Medicine 66th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Horiuchi, M., Kirihara-Handa, Y.
2. 発表標題 Impact of wearing compression garment stocking on hemodynamics in lower limbs during prolonged sitting
3. 学会等名 24th Annual Congress of the European College of Sports Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	ノースカロライナ大学			
英国	リバプールジョンモア大学			