

平成 27 年 9 月 29 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870787

研究課題名(和文) 常圧低酸素環境における運動が脳循環調節機能に及ぼす影響

研究課題名(英文) The effects of normobaric hypoxic exercise on cerebral autoregulation

研究代表者

柳田 亮 (YANAGIDA, Ryo)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：00644741

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、常酸素下運動と15%低酸素下運動が脳循環調節機能に及ぼす影響を評価した。脳循環調節機能の評価には、周波数解析・伝達関数解析および大腿カフ解除法を用いた。

周波数解析・伝達関数解析の結果から、15%低酸素下運動では、運動前と比べ、高周波数帯(0.2～0.35 Hz；3.3～7.7秒/1周期)の領域で、脳循環調節機能の悪化が示唆された。しかしながら、大腿カフ解除法では脳循環調節機能の悪化の可能性は示唆されなかった。

研究成果の概要(英文)：The present study investigated the effects of normobaric hypoxic (15% O<sub>2</sub>) exercise on dynamic cerebral autoregulation. After normobaric hypoxic exercise, the significant increases of coherence between mean arterial pressure and mean cerebral blood flow velocity in high frequency range. This result suggested that normobaric hypoxic exercise impairs dynamic cerebral autoregulation. However, the result of thigh-cuff deflation was not same.

研究分野：環境医学

キーワード：低酸素運動 脳循環

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 高地トレーニングは、持久系競技種目の選手にとって競技力向上のために重要である。一方で常圧低酸素ガスを利用した低酸素運動は、気圧は自然の高地を再現しているわけではないが、トレーニングや体調に合わせて酸素濃度(標高)を設定出来ることや、設置・運用コストが安価、安全性が高いという利点があり、全国的に普及しつつある。さらに、近年の登山ブームも相まって、高地順化トレーニング・急性高山病の予防を目的とした民間の常圧低酸素トレーニング施設も誕生している。つまり現在、常圧低酸素ガスを利用した低酸素トレーニングは持久系アスリートのみならず、一般の登山愛好家など、多岐に渡る一般人が利用している。

(2) 研究代表者が所属する研究グループでは急性低酸素環境曝露時における体循環調節機能と脳循環調節機能の評価を長年行っている。低酸素曝露においては、心臓自律神経のバランスが交感神経優位となり、血圧が上昇し、さらに脳循環調節機能が悪化し、脳血量の維持機能が低下し、失神のリスクを増加させることを報告してきた。また低酸素環境は酸素摂取量を減少させるので、常圧酸素下と物理的強度が同一の運動をしたとしても、循環系負荷は増すことになる。

(3) 過去の研究成果から、低酸素下における運動中では血圧が上昇する中、脳血流変動が増大し、高山病と同様の頭痛や重症型である高地脳浮腫、さらには脳出血のリスクが上がる可能性がある。また、運動後においては、起立に伴う一過性の血圧低下が生じた際、脳血流が著明に低下し失神のリスクが増大するかもしれない。以上より、常圧低酸素下での運動において脳循環調節機能の評価することは、運動中・運動後のリスクや注意点を考える上で大変重要な知見が得られると考えられる。しかしながら、常圧常酸素下と常圧低酸素下における運動が脳循環調節機能に及ぼす影響の違いを明らかにした報告はない。

## 2. 研究の目的

過去の研究成果から、常酸素下運動前後と比較して低酸素下運動前後では血圧の自発変動が増大し、脳循環調節機能が悪化すると仮説を立てた。その仮説を検証するため、本研究では、常圧常酸素下での運動と常圧低酸素下での低酸素運動が脳循環調節機能に及ぼす影響を評価した。

## 3. 研究の方法

(1) 本研究はヘルシンキ宣言の方針に沿い、かつ、日本大学医学部倫理委員会の承諾を得て行った。実験に際し、被験者には事前に本研究の内容について実験説明書を用いて説明し、文章にて同意を得た。

同意を得た健康成人男性 14 名(平均±標準偏差: 24±3 歳、170±4 cm、66±10 kg)を被験者に、自転車エルゴメーターを用い漸増運動負荷テストを行い、最大酸素摂取量を測定した。その際に記録した最大 watt 数を被験者個人の体力レベルと判断し、運動実験における負荷量を最大 watt 数×0.45 と設定した。

後日 1 週間以上あけて、仰臥位安静にし、脳血流速度の評価のため側頭部に経頭蓋ドプラ血流系のプローブを装着し中大脳動脈の血流速度を連続測定した。さらに、心電計、非観血的連続血圧計、動脈血酸素飽和度モニター、呼気炭酸ガスモニターを装着し、各項目の連続測定を開始した。十分な安静(最低 15 分)を取った後に、周波数解析用に血圧波形と脳血流速度波形を 6 分間記録し、pre data とした。Pre data 測定中に経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、呼気終末二酸化炭素分圧を 1 分毎に記録した。pre data 測定後に、大腿カフを装着し、大腿カフ解除法による測定を行った。

その後、自転車エルゴメーターにて 30 分間の運動負荷を行った。負荷量は各被験者の最大 watt 数×0.45 の watt とし、ペダリングの回数は 60 回/分に固定した。運動負荷中は心拍数、動脈血酸素飽和度を 1 分毎に記録し、30 分間の区間平均値を算出した。

運動負荷直後から 15 分間の仰臥位安静を取った後に 6 分間の運動後の post data を記録し、その後大腿カフ急速解除法による測定を行った。

データ測定中及び測定後は、各測定項目に異常がないこと、意識状態、循環・呼吸状態などの身体的所見に異常がないこと、ふらつき、嘔気、嘔吐などの症状がないことを確認し、実験を終了した。

運動負荷中の酸素濃度を常酸素(21%)と低酸素(15%)に分けて、各被験者に対し 1 週間以上あけて無作為・一重盲検・交互試験で実験を行った。

## (2) 解析評価

周波数解析: まず、一心拍毎の平均血圧と平均脳血流速度について各々の自発変動に高速フーリエ変換を施しスペクトルを得た。次に、平均血圧の自発変動に対する平均脳血流速度の関係を伝達関数解析(Transfer Function Analysis)にて解析した。この場合、Transfer Function Gain(伝達増幅率)と Coherence(関連性、依存度)の解釈としては、値が高いほど血圧の変動に対し、脳血流変動の依存度が高く、脳血流が大きく変動することを意味することから脳自動調節機能の悪化と評価している。その際、先行研究を参考にし、血圧変動の速さに対応する動的脳血流自動調節の特性の違いから、周波数帯を、超低周波数帯 0.02~0.07 Hz、低周波数帯 0.07~0.2 Hz、高周波数帯 0.2~0.35 Hz と定義した。これらの解析は PC 上で市販ソ

フト (DADiSP; DSP Development Cambridge, MA, USA) にて行った。

大腿カフ解除法：大腿カフを収縮期血圧より 30 mmHg 高く加圧し (最高 180 mmHg)、1 分後に急速解除することで一過性の血圧低下を生じさせた。急速解除から 1 分 30 秒後に再度加圧し、さらに 1 分後に急速解除した。加圧・急速解除のセットを合計 3 回繰り返した。カフ解除前 4 秒の値を基準値とし、解除直後 1~3.5 秒の脳抵抗血管の拡張能 (dROR: the rate of dynamic cerebral autoregulation) と脳血流速度の最低値を算出した。さらに、減少した脳血流は、正常時はカフ解除後 10 秒以内に基準値に回復するため、6~10 秒における回復率も算出した。各項目とも 3 回の平均値を算出した。

統計解析には、対応のある t-検定を用い、 $P < 0.05$  をもって有意とした。

#### 4. 研究成果

実験に参加した被験者の最大酸素摂取量は  $46 \pm 6$  ml/kg/min、運動中の負荷量は  $96 \pm 18$  watt であった。

低酸素運動中の心拍数は常酸素運動中に比べ、有意に高かった (21%常酸素下:  $124 \pm 13$  bpm、15%低酸素下:  $136 \pm 12$  bpm)。また、低酸素運動中の経皮的動脈血酸素飽和度は常酸素運動中に比べ、有意に低かった (21%常酸素下:  $97 \pm 1\%$ 、15%低酸素下:  $86 \pm 2\%$ )。

21%常酸素運動実験において記録した pre data および post data における経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、呼気終末二酸化炭素濃度、平均血圧、脳血流速度、心拍数についての 6 分間の区間平均値を表 1 にまとめた。21%常酸素運動実験の pre data および post data の各指標においては有意な変化は示さなかった。

表1 21%常酸素運動実験における区間平均の指標

	Pre data	Post data
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	$98 \pm 0$	$97 \pm 0$
呼吸数 (回/分)	$16 \pm 3$	$17 \pm 1$
呼気終末二酸化炭素濃度 (mmHg)	$40 \pm 3$	$39 \pm 1$
平均血圧 (mmHg)	$80 \pm 1$	$79 \pm 3$
脳血流速度 (cm/s)	$63 \pm 4$	$65 \pm 4$
心拍数 (回/分)	$61 \pm 1$	$66 \pm 2$

数値はグループ平均±標準誤差

15%低酸素運動実験において記録した pre data および post data における経皮的動脈血酸素飽和度、呼吸数、呼気終末二酸化炭素濃度、平均血圧、脳血流速度、心拍数についての 6 分間の区間平均値を表 2 にまとめた。15%低酸素運動実験の Post data における経皮的動脈血酸素飽和度は pre data と比べ有意に低下した。また、15%低酸素運動実験の Post data における心拍数は pre data と比べ有意に増加した。

表2 15%低酸素運動実験における区間平均の指標

	Pre data	Post data
経皮的動脈血酸素飽和度 (%)	$98 \pm 0$	$97 \pm 0^*$
呼吸数 (回/分)	$16 \pm 1$	$17 \pm 1$
呼気終末二酸化炭素濃度 (mmHg)	$41 \pm 1$	$39 \pm 1$
平均血圧 (mmHg)	$80 \pm 2$	$80 \pm 2$
脳血流速度 (cm/s)	$62 \pm 4$	$64 \pm 4$
心拍数 (回/分)	$60 \pm 2$	$70 \pm 2^*$

数値はグループ平均±標準誤差 (\*:  $P < 0.05$  vs. Pre data)

21%常酸素運動実験において記録した pre data および post data における周波数解析の指標を表 3 にまとめた。21%常酸素運動実験の pre data および post data の周波数解析の各指標においては有意な変化は示さなかった。

表3 21%常酸素運動実験における周波数解析の指標

	Pre data	Post data
VLF <sub>MBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	$4.87 \pm 1.11$	$6.30 \pm 1.12$
VLF <sub>vel</sub> (cm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> )	$5.41 \pm 1.36$	$7.43 \pm 1.91$
CoherenceVLF (Units)	$0.53 \pm 0.05$	$0.57 \pm 0.06$
GainVLF (cm/s per mmHg)	$0.75 \pm 0.11$	$0.76 \pm 0.08$
LF <sub>MBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	$1.60 \pm 0.23$	$2.55 \pm 0.44$
LF <sub>vel</sub> (cm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> )	$1.73 \pm 0.31$	$2.68 \pm 0.55$
CoherenceLF (Units)	$0.53 \pm 0.05$	$0.61 \pm 0.05$
GainLF (cm/s per mmHg)	$0.88 \pm 0.07$	$0.87 \pm 0.06$
HF <sub>MBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	$0.14 \pm 0.04$	$0.20 \pm 0.06$
HF <sub>vel</sub> (cm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> )	$0.22 \pm 0.05$	$0.28 \pm 0.07$
CoherenceHF (Units)	$0.50 \pm 0.04$	$0.55 \pm 0.05$
GainHF (cm/s per mmHg)	$0.96 \pm 0.11$	$0.94 \pm 0.08$

数値はグループ平均±標準誤差

HF, 高周波数帯 (high frequency); LF, 低周波数帯 (low frequency); MBP, 平均血圧変動 (mean blood pressure variability); vel, 脳血流速度変動 (cerebral blood flow velocity variability); VLF, 超低周波数帯 (very low frequency)

15%低酸素運動実験において記録した pre data および post data における周波数解析の指標を表 4 にまとめた。平均血圧の自発変動は、急速な変動部分である高周波数帯 (HF<sub>MBP</sub>) ( $0.2 \sim 0.35$  Hz:  $3.3 \sim 7.7$  秒/1 周期) でのみで、pre data と比較して post data において有意に増加した。また、平均脳血流速度の変動は何れの周波数帯でも有意な変化は示さなかった。脳血流自動調節機能の評価指標である Coherence は高周波数帯においてのみ、有意に増加し、この周波数帯での脳循環調節機能の悪化が示唆された。

表4 15%低酸素運動実験における周波数解析の指標

	Pre data	Post data
VLF <sub>MBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	$4.43 \pm 0.98$	$8.53 \pm 3.65$
VLF <sub>vel</sub> (cm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> )	$4.34 \pm 1.14$	$5.95 \pm 1.40$
CoherenceVLF (Units)	$0.49 \pm 0.05$	$0.56 \pm 0.04$
GainVLF (cm/s per mmHg)	$0.68 \pm 0.08$	$0.71 \pm 0.06$
LF <sub>MBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	$1.51 \pm 0.31$	$2.57 \pm 0.47$
LF <sub>vel</sub> (cm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> )	$1.54 \pm 0.22$	$2.00 \pm 0.42$
CoherenceLF (Units)	$0.56 \pm 0.04$	$0.58 \pm 0.05$
GainLF (cm/s per mmHg)	$0.87 \pm 0.07$	$0.76 \pm 0.07$
HF <sub>MBP</sub> (mmHg <sup>2</sup> )	$0.10 \pm 0.02$	$0.21 \pm 0.05^*$
HF <sub>vel</sub> (cm <sup>2</sup> /s <sup>2</sup> )	$0.20 \pm 0.03$	$0.30 \pm 0.05$
CoherenceHF (Units)	$0.44 \pm 0.03$	$0.56 \pm 0.04^*$
GainHF (cm/s per mmHg)	$0.98 \pm 0.08$	$0.99 \pm 0.04$

数値はグループ平均±標準誤差 (\*:  $P < 0.05$  vs. Pre data)

HF, 高周波数帯 (high frequency); LF, 低周波数帯 (low frequency); MBP, 平均血圧変動 (mean blood pressure variability); vel, 脳血流速度変動 (cerebral blood flow velocity variability); VLF, 超低周波数帯 (very low frequency)

21%常酸素運動実験において記録した pre data および post data における大腿カフ解除法の結果を表 5 にまとめた。21%常酸素運動実験の pre data および post data の各指標においては有意な変化は示さなかった。

表5 21%常酸素運動実験における大腿カフ解除法の結果

	Pre data	Post data
dROR (%/s)	18 ± 0	20 ± 0
脳血流速度最低値(cm/s)	55 ± 3	58 ± 4
脳血流回復率(%)	104 ± 18	114 ± 15

数値はグループ平均±標準誤差  
dROR 脳抵抗血管拡張能(dynamic rate of autoregulation)

15%低酸素運動実験において記録した pre data および post data における大腿カフ解除法の結果を表 6 にまとめた。15%低酸素運動実験の pre data および post data の各指標においては有意な変化は示さなかった。

表6 15%低酸素運動実験における大腿カフ解除法の結果

	Pre data	Post data
dROR (%/s)	25 ± 0	20 ± 0
脳血流速度最低値(cm/s)	56 ± 4	57 ± 4
脳血流回復率(%)	141 ± 10	126 ± 14

数値はグループ平均±標準誤差  
dROR 脳抵抗血管拡張能(dynamic rate of autoregulation)

過去の研究成果から、常酸素下運動前後と比較して低酸素下運動前後では血圧の自発変動が増大し、脳循環調節機能が悪化すると仮説を立てた。本研究結果からは、急速な変動部分である高周波数帯(0.2~0.35 Hz:3.3~7.7秒/1周期)でのみで、低酸素下運動後に血圧の自発変動が増大した。さらに、脳循環調節機能の評価指標である Coherence (関連性、依存度)においても高周波数帯のみで有意に増加した。血圧変動と脳血流変動の関係の「Coherence (関連性、依存度)」は大きいほど脳血流変動は血圧変動に伴って変化していると考えられ、脳循環調節機能は悪化したと解釈出来る。つまり、血圧が急激に変化した際に、その血圧の変化の影響を緩衝できず、脳血流は血圧変動に依存して大きく変動し、脳血流が不安定になっている可能性が示唆された。

一方で、脳循環調節機能のもう一つの評価法として大腿カフ解除法を用いた。この方法は、阻血後の大腿カフ解除により惹起された急速で一過性の血圧低下に対する脳抵抗血管の拡張能、脳血流減少の程度、その回復率を評価できる。本研究では、大腿カフ解除法の結果においては常酸素運動前後、低酸素運動前後で何れも有意な変化は示さなかった。大腿カフ解除法によって、一過性の血圧低下に対する脳循環調節機能は低酸素運動後に悪化すると予想した。しかしながら、低酸素運動後に脳抵抗血管の拡張能と脳血流回復

率は低下したが、統計学的に有意な差とはならなかった。

本研究では、常酸素下運動前後と比較して15%低酸素下運動前後では血圧の自発変動が増大し、脳循環調節機能が悪化すると仮説を立てた。その仮説を検証するため、常圧常酸素下での運動と常圧低酸素下での低酸素運動が脳循環調節機能に及ぼす影響を評価した。

15%低酸素下運動後に、高周波数帯における血圧の自発変動は増大した。さらに、脳血流自動調節機能の評価指標である Coherence は高周波数帯においてのみ、有意に増加した。よって、この周波数帯での脳循環調節機能の悪化が示唆された。しかしながら、大腿カフ解除法では脳循環調節機能の悪化の可能性は示唆されなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

該当なし

## 6. 研究組織

研究代表者

柳田 亮 (YANAGIDA, Ryo)

日本大学・医学部・助手

研究者番号：00644741