

血圧改善のため概日リズムを用いた 運動療法の効果に関する研究

奈良先端科学技術 黄 銘
大学院大学
(共同研究者) 早稲田大学 田村俊世

Circadian Rhythm Based Walking Therapy for the Prevention of Hypertension

by

Ming Huang
*Graduate School of Information Science,
Nara Institute of Science and Technology*
Toshiyo Tamura
Waseda University

ABSTRACT

It has been reported that 9,070,000 individuals had hypertension and 400,000,000 individuals had prehypertension in Japan, 2011. In view of the huge population of prehypertension and its high possibility to develop hypertension without a proper treatment, effective measures to control the blood pressure (BP) of this population is indispensable. For this population, aerobic exercise, such as walking, is generally recommended. However, it has been reported that exercise taken at different timing of a natural day have different endocrinal response, which may also influence the BP. Further, among the types of aerobic exercise, walking is considered as an appropriate one for its flexibility and efficacy in lowering BP. Therefore, in this study, we focus on the influence of the timing of walking to the BP control for the prehypertension

subjects.

We recruited 6 subjects to participate in a 1-month walking therapy trial, who were randomly assigned to the afternoon group (AG) and the comparative group (CG). In AG, subjects would have the walking exercise when their deep body temperature came to its peak in terms of circadian rhythm. In CG, subjects could choose to have the walking exercise in the morning or evening according to their own schedule. One-way ANOVA were used to test if the walking is effective in BP control for each individual. For the AG and CG, the differences between the baseline BPs and the BPs during 1-month walking therapy were then compared by two sample unpaired Student t test. According to One-way ANOVA, both AG and CG have a decreased systolic BP in the morning and evening before sleep ($p < 0.05$), but have little influence on daytime BPs, which may also be influenced by the social factors. According to the Student t test, it suggests that the walking therapy in the afternoon might have a better effect on lowering the systolic BP in the morning and evening ($p < 0.05$), and also on lowering the diastolic BP in the evening ($p < 0.05$).

The results of the trials suggest the possibility of attaining a better effect in BP control by adjusting the timing of walking according to personal circadian rhythm.

要 旨

平成 23 年度の高血圧患者数は 907 万であり、治療を受けていない高血圧前症を含めると、推定 4000 万人以上とも言われている。高血圧前症のヒトに対して、高血圧にならないための適切な血圧改善手段が必要である。歩行など有酸素運動の血圧改善効果は多くの研究により示されたが、体格や運動開始時間の違いにより内分泌の反応も異なり、血圧改善に及ぼす可能性がある。そこで、本研究はサーカディアンリズムを念頭に運動開始のタイミングに注目し、血圧改善の効果を検討した。6 名の高血圧前症がある対象者が、サーカディアンリズムに基づいた高体温期に運動する午後組及び朝または夜に歩行運動する対照組に分類し、一ヶ月の歩行運動を実施した。One-Way ANOVA 及び Student t test によって、歩行運動は朝及び夜の収縮期血圧の改善に有効であったが ($p < 0.05$),

昼間の血圧改善の効果は少かった。さらに、午後組は対照組に比べて、収縮期血圧の改善がより大きい可能性も示した。

まえがき

平成 23 年度の高血圧患者数は 907 万であり、治療を受けていない高血圧予備軍を含めると、推定 4000 万人以上とも言われている。高血圧患者の 9 割は、原因が明らかでない本態性高血圧であり、遺伝的な要因と生活習慣が関係している。生活習慣に着目すると、過食、喫煙の以外に運動不足や過剰なストレス高血圧の誘発因子である。また、男性では 30 歳以降の中年期、女性は閉経期以降になると、血圧が上昇しやすくなる。高血圧症の発症の抑制ならびに予防において、薬物療法、食事療法などの基本治療法のほか、定期的な運動あるいは身体活動の増加が有用であることが多くの研究により示されており、これらの成果に基づ

いて近年、治療や予防に必要な運動量・身体活動量などに関するガイドラインも確立されている。運動療法として、ウォーキング・軽いジョギング・水中運動・自転車などの有酸素運動を毎日一定量行うことが推奨されている¹⁾。運動療法は特別な機材は不要で、場所にも頼らずに個人のペースにはめ込みやすい特徴があり、座職のヒトにも適切な血圧の管理方法と報告されている²⁾。

有酸素の運動によって血圧の改善の生理学の基盤となるのは、降圧効果があるホルモン（心房性ナトリウム利尿ホルモン、プロスタグランジンなど）分泌する仕組みである。しかしながら、運動の刺激により、体は他のホルモン（コルチゾールなど）も分泌されるので、運動による降圧メカニズムは実際複雑である。コルチゾールは、血圧の上昇を誘発するホルモンの一種であり、1日中における分泌量は時間帯により変化する。Kaneleyらは食事や睡眠を統一することで運動する時間帯のみの影響を評価した。彼らの研究結果によって、7時、19時、24時に運動を行ったときの血中コルチゾール分泌量が時間帯によって変化していることが示されている。この研究によると、血中コルチゾール量は24時に運動した際に通常状態から最も増加（600%）し、19時の200%と7時の150%と比較して有意に増えていた⁴⁾。そこで、有酸素運動のタイミングを考慮し、運動療法を実施することは必要であると考えられる。しかしながら、今までの研究は運動のタイミングについて直接の比較はほとんどなく、各時間帯の運動効果の違いは不明である。

本文の冒頭にも紹介したように、高血圧前症のヒトの人数は数千万であり、便利且つ有効な血圧を改善する手段は社会に大きく寄与すると考える。そこで、本研究では、高血圧前症のヒトに注目し、ヒトの体内時計を考慮して、異なる歩行運動のタイミングの改善効果を検討することによって、サーカディアンリズムに準拠した歩行運動は

血圧を下げる効果を明らかにする。

1. 方法

1.1 被験者

本研究の対象者の選定条件は「1」座職の中年成人であり、「2」血圧は高血圧前症⁸⁾の範囲(SBP: 120-139 または DBP: 80-89)と判定され、「3」血圧に関する治療を受けてないとした。以上の条件を満たす健常の男性6名 (Age: 34.3±2.1 (yr), Height: 170.2±2.1 (cm), 体重 67.3±5.8 (Kg)) を対象とした。本研究は奈良先端科学技術大学院大学論理委員会によって承認されて、被験者に実験方法を説明しインフォームドコンセントを取得した。

1.2 歩行運動実験

対象者を無作為に午後（サーカディアンリズムに準拠する）及び対照の（朝あるいは夜に歩行する）2組に分けて、一ヶ月の歩行運動を実施する。

1.2.1 歩行運動

各対象者は歩数計 (Fitbit HRTM) で歩数をカウントしながら、一日1時間 (8,000 - 10,000 歩の目安) の歩行運動をした。運動場所は、対象者が自分の都合に応じて決定した。実験期間において、各対象者の都合により、歩行実験を実施しない日がある場合、その日の血圧は記録しないこととした。連続二日以上歩行運動実施しない場合、日付を記入してもらった。

1.2.2 血圧測定

各対象者は、上腕式電子血圧計 (OMRON HMS-HEM-IT01J) で朝起床した30分以内、昼間 (オフィス)、運動する前、運動した直後及び夜就寝する前の血圧計5回を計測した。血圧は1分の間隔で、2回計測した。2回の計測値に対して、収縮期あるいは拡張期血圧の差が、10 mmHg 以上になった場合、初回の測定値を使わずに、再び計測した。歩行運動の効果を確認するため、歩行

を実施する前に5日間の朝晩及び昼間のベースライン血圧も計測した。

1.2.3 サークアディアンリズムの同定

サーカディアンリズムは、深部体温の連続計測で同定できる⁹⁾。黄らはウェアラブル深部体温計を開発し、実測実験で体温計の効果を検証した¹⁰⁾。24時間の連続実験の結果により、開発機器が深部体温の変化をよく追跡することができ、さらに、医療機器の深部体温計（テルモコアテンプCM210）の計測値との平均差が0.1度以下であることが示されている。

午後に運動する組は、起床した後、医用両面テープ（3M 9874）でウェアラブル深部体温計を胸部の皮膚につけ、体温をモニタリングした（図1）。体温値は bluetooth4.0 で専用の Android アプリと交信し、リアルタイムに確認した（図2）。高体温状態になった時に歩行運動を実施した。

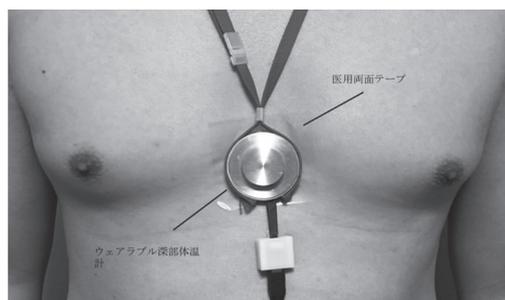


図1 ウェアラブル深部体温計の装着の図示



図2 専用の Android アプリの図示

1.2.4 統計解析

歩行運動が血圧改善に対する効果を検証するために、対象者ごとに朝、昼間（オフィス）および夜の血圧に基づいて比較した。解析は、各対象者の個人差を考慮するので、二層分けて結果を解析した。一層目は各対象者に対して、ベースライン血圧と歩行運動後の2週目からの血圧を One-way ANOVA で比較した。二層目は、午後及び対照の2組の対象者に対して、血圧の改善効果はベースライン血圧との差を One-way ANOVA で比較した。有意水準は $p < 0.05$ と設定した。

以上の解析は、R Studio (Version 0.99.903) のソフトで R 統計言語により実施した。

2. 結果

2.1 深部体温

午後組の2名の対象者は使用期間に問題が発生しなかったが、一名の対象者が最後の週に痒みがあったため体温計測を中止した。高体温が出る時点は、ほぼ午後の3時から6時までの間に集中した。深部体温の計測中止対象者は、前の三週間の体温計測に基づいて、最終の週の運動開始時間は午後4時に設定した。

2.2 血圧

2.2.1 歩行運動の効果

対象者ごとに朝、昼間及び夜の血圧の変動を反映するため、図3-8で歩行運動前及び運動の期間の血圧状況を箱型図で表示した。対象者1から3は、午後の組であるが、4-6は対照組である。図中の横軸にある表記は以下の意味である。N₋: 運動する前の時期、W₋: 歩行運動をする時期、M: 朝、N: 夜、D: 昼間、SBP: 収縮期血圧、DBP: 拡張期血圧となるので、例えば、W₋MSBPの意味は歩行運動をする時期の朝に測定された収縮期血圧となる。

対象者ごとに、One-way ANOVA で歩行運動を

とる前後の血圧状況を比較したが、その結果は表1に記載する。

2.2.2 午後の組および対照組の比較

対象者ごとの比較結果に基づいて、2組の効果を比較する。朝および夜における血圧の比較結果は、以下のように示す (* = p < 0.05)。

朝：収縮期血圧の差* (午後の組, 対照組) =

5.59, 3.42

拡張期血圧の差 (午後の組, 対照組) =

0.50, 0.61

夜：収縮期血圧の差* (午後の組, 対照組) =

5.22, 2.56

拡張期血圧の差* (午後の組, 対照組) =

3.12, 0.32

表1 Comparison of BPs before and during walking exercise based on One-way ANOVA

対象	血圧	MSBP	MDBP	NSBP	NDBP	DSBP	DNBP
1		*	n.s.	*	*	*	*
2		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
3		*	*	*	n.s.	n.s.	n.s.
4		*	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
5		*	n.s.	*	*	*	n.s.
6		n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

* = p < 0.05; n.s. = no significant difference.

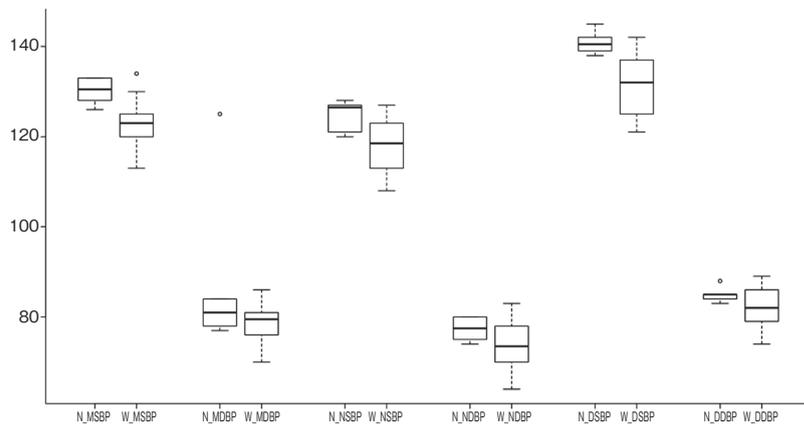


図3 対象者1の血圧変動状況

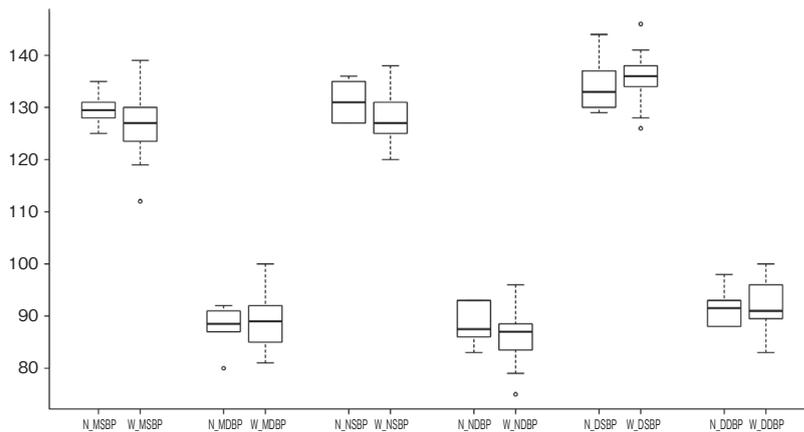


図4 対象者2の血圧変動状況

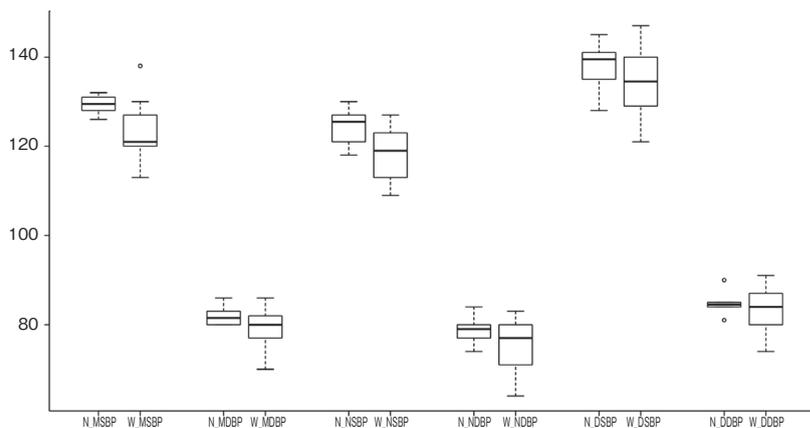


図5 対象者3の血圧変動状況

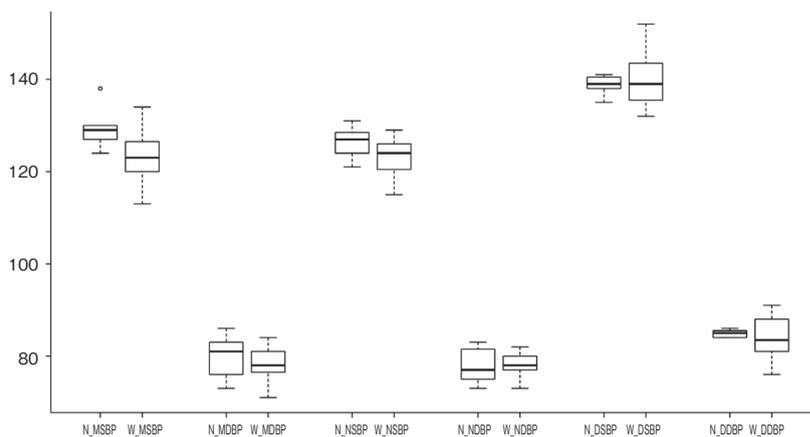


図6 対象者4の血圧変動状況

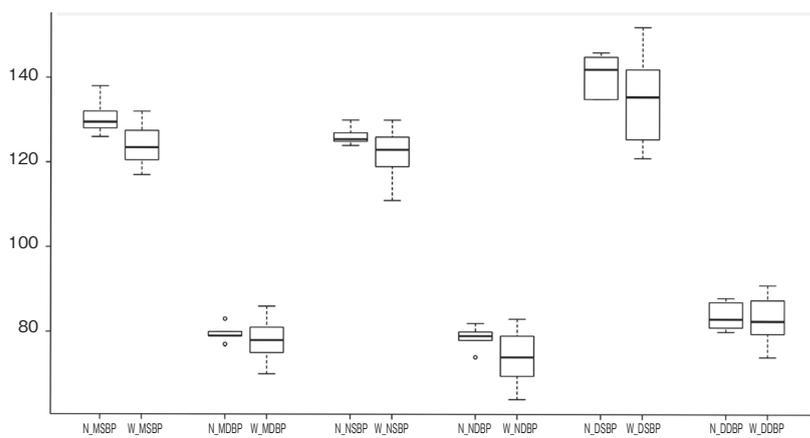


図7 対象者5の血圧変動状況

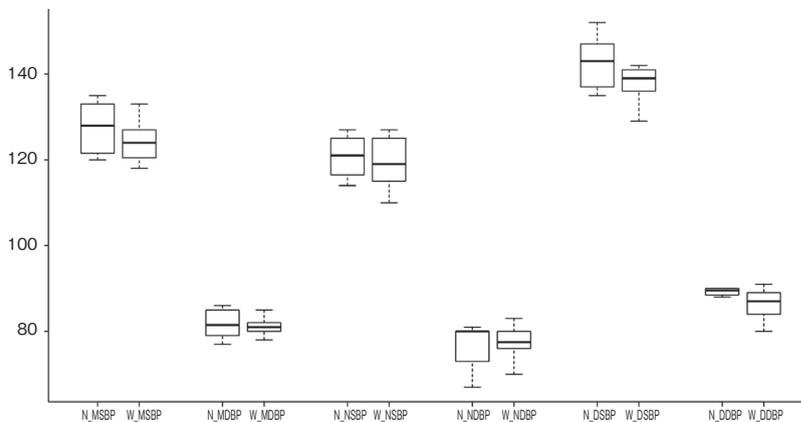


図8 対象者6の血圧変動状況

午後の組および対照組の比較において、歩行運動は、全体的に朝および夜の収縮期の血圧の改善に有効であるが、午後の歩行の方が血圧の改善に効果はより大きい。さらに、午後の歩行は、夜の拡張期血圧の改善にも効果があった。

3. 考 察

家庭血圧の測定は、個人血圧のモニタリング並びに高血圧の分類にも活用され¹¹⁾、今まで血圧を24時間連続的な測定は容易でなかったが、家庭血圧の測定は理想的な代替手段である。The American Heart Association (AHA) and American Society of Hypertension (ASH) は家庭血圧測定のガイドラインを2008年に作成した¹²⁾。このガイドラインにより、朝および夜の血圧データ（最短一週間）は、医学的な判断エビデンスとなり、診断を受ける前に朝および夜の血圧をきちんと記録することが勧められている。

個人差を考慮するため、対象者ごとに One-way ANOVA でベースライン血圧に対して歩行運動の効果を検証した。その結果を表1に記載している。まず、午後の組（対象者2、6）と対照の組の中にそれぞれ一名（対象者2、6）に対して歩行運動の効果は少ない。対象者2はほぼ毎日辛い食べ物を食べているが、対象者6は飲酒の習慣（週三

回、500mLのビールの程度）があるので、食生活の影響が血圧に影響しているかと考えている。

6名の被験者の実験データによって、歩行運動は昼間血圧への影響は少ないと考える。対象者1及び5以外は有意差をみられなかった。さらに歩行運動の時期にも、ベースライン血圧の平均値がより高いケースもあった（対象者2のDSBP）。在宅血圧は昼間（オフィス）血圧より循環器の状況を反映することも報告されている¹¹⁾。よって、昼間血圧は生理因子の以外に、職場のストレスなど社会因子が血圧にも影響していると考えている。

午後の組では、対象者1、3の朝及び夜の収縮期血圧、対象者1の夜の拡張期血圧および対象者3の朝の拡張期血圧には、有意な差があった。これに対して、対照組は対象者の4、5の朝の収縮期血圧の改善があったが、夜の血圧に対しては、対象者5の以外有意差はみられなかった。対照組の中に、対象者4、6は夕食の後、夜に歩行運動をする習慣があったが、歩行運動の刺激によって血圧を上昇させるホルモンの就寝前までに血圧に影響していると考えられる。

血圧の改善は、薬物での治療手段の以外、ライフ・スタイルの修正による手段も推奨される。特に高血圧前症のヒトに対して、適切かつ有効な手

段である。ライフ・スタイルの修正は、いかに示す種々の方法によって構成される。飲食習慣の改善、定期的な運動、飲酒の制限などは血圧の改善に有効と報告されているが、如何に各項目を組み合わせ、効果を最大化するかは解明すべきである。

本研究では、有酸素運動のタイミングに着目し、血圧の改善効果の最大化を図った。研究の結果によって、個人のサーカディアンリズムに準拠した午後の歩行運動は、他の運動タイミングより効果的である可能性を示した。これから対象者の数を増やして、効果を検証することが必要と考えられる。

4. 結 語

高血圧前症のヒトに対して、個人のサーカディアンリズムに準拠した午後の歩行運動は朝あるいは夕食後の夜の歩行運動に比べ効果的である可能性が示された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、研究助成を賜りました公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に厚くご礼申し上げます。

文 献

- 1) Moreau Kerrie et al. "Increasing daily walking lowers blood pressure in postmenopausal women." *Medicine and science in sports and exercise*, 33.11: 1825-1831 (2001)
- 2) Iwane Masataka et al. "Walking 10,000 steps/day or more reduces blood pressure and sympathetic nerve activity in mild essential hypertension." *Hypertension Research*, 23.6: 573-580 (2000)
- 3) Kukkonen-Harjula K., et al. "Effects of walking training on health-related fitness in healthy middle-aged adults—a randomized controlled study." *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 8.4: 236-242 (1998)
- 4) Chobanian Aram V., et al. "Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure." *Hypertension*, 42.6: 1206-1252 (2003)
- 5) Dunn Andrea L., et al. "Six-month physical activity and fitness changes in Project Active, a randomized trial." *Medicine and science in sports and exercise*, 30.7: 1076-1083 (1998)
- 6) Murphy Marie H., et al. "The effect of walking on fitness, fatness and resting blood pressure: a meta-analysis of randomised, controlled trials." *Preventive medicine*, 44.5: 377-385 (2007)
- 7) Kanaley Jill A., et al. "Cortisol and growth hormone responses to exercise at different times of Day 1." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86.6: 2881-2889 (2001)
- 8) Chobanian Aram V. et al, "The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure." National Institutes of Health, *National Heart, Lung and Blood Institute*, (2003)
- 9) Waterhouse Jim et al. "The circadian rhythm of core temperature: origin and some implications for exercise performance." *Chronobiology international*, 22.2: 207-225 (2005)
- 10) Huang Ming et al. "A Wearable Thermometry for Core Body Temperature Measurement and Its Experimental Verification." *IEEE J Biomed Health Inform.*, 99: Feb 25 (2016)
- 11) Pickering T. G., et al. "Masked hypertension: are those with normal office but elevated ambulatory blood pressure at risk?." *Journal of Hypertension.*, 20. 530: S176 (2002)
- 12) Pickering Thomas G., et al. "Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring A joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association." *Hypertension*, 52.1: 10-29 (2008)