

高強度持久性運動に対する脳循環制御機構の解明

国立研究開発法人
産業技術総合研究所
(共同研究者) 東洋大学
テキサスヘルス
プレスビテリアン病院

菅原 順
小河 繁彦
東本 翼

Cerebrovascular Regulation in Response to High-intensity Interval Exercise

by

Jun Sugawara

*Human Informatics and Interaction Research Institute,
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology*

Shigehiko Ogoh

*Department of Biomedical Engineering,
Toyo University, Kawagoe, Saitama, Japan*

Tsubasa Tomoto

Texas Health Presbyterian Hospital

ABSTRACT

We examined central arterial and cerebral hemodynamics during intermittent high-intensity exercise. In addition, the response of the pulsatile buffering function in the arterial system from the aorta to the cerebral vessels was also evaluated. Twelve healthy young adults (age 24 ± 2 years) underwent an intermittent high-intensity cycling exercise test consisting of four alternating sessions of 3 minutes of exercise at 50-60% maximal workload (moderate-intensity) and 4 minutes of exercise at 80-90% of maximal workload (high-intensity). Throughout the exercise protocol, brachial arterial pressure waveforms were invasively recorded for estimation of systemic hemodynamic

variables including stroke volume, cardiac output (CO), and total peripheral resistance (TPR) (via Modelflow method). In addition, aortic blood pressure was computed from brachial arterial pressure waveforms (via general transfer function technique). Middle cerebral arterial blood flow velocity (CBFV) was measured by trans cranial Doppler method. Cerebrovascular admittance was evaluated by transfer function method. The total peripheral vascular resistance (=mean arterial pressure/CO) decreased gradually after the start of exercise, and exhibited edging lower after the third moderate-intensity exercise. In contrast, the cerebral vascular resistance index (=mean arterial pressure/mean CBFV) and admittance did not change significantly during the exercise. These results indicate that although systemic vasodilation occurs during intermittent high-intensity exercise, vasodilation is less likely to occur in the cerebral vascular bed. The cerebral vascular bed may maintain vascular tonus against the excessive cerebral perfusion associated with transient high-intensity exercise as a defense mechanism against the mechanical stress of pulsatile fluctuation.

要 旨

本研究では、間欠的高強度運動中の中心動脈及び脳循環動態、ならびに大動脈から脳血管へかけての動脈系における拍動緩衝機能の応答を検討した。健康な若年成人12名(年齢 24 ± 2 歳)を対象に、下肢サイクリング運動を最大作業負荷の50～60%で3分間(中強度運動)と80～90%で4分間(高強度運動)、交互に4回ずつ行う間欠的高強度運動を施行した。総末梢血管抵抗は運動開始後に漸減し、3回目の中強度運動以降で下げ止まりとなった。これに対し、脳血管抵抗性指数及びアドミッタンスは運動中に有意な変化を示さなかった。この結果は、間欠的高強度運動中に全身的な血管拡張が生じるものの、脳血管床においては血管拡張が起こりにくいことが示された。これは、一過性の高強度運動に伴う過大な脳灌流に対して、脳血管床は血管トーンスを維持する、すなわち、拍動性変動というメカニカルストレスに対する防御機構である可能性が示唆された。

緒 言

ヒトのからだの中で最も代謝の高い臓器の一つである脳は、多量の血液を常時灌流させておく必要がある。他の臓器に比して血管抵抗が低い。ここで留意すべきは、心臓からの断続的駆出によって生じる拍動性の血流・血圧変動である。過大な拍動性変動は血管抵抗が低く脆弱な臓器にダメージを与えるが、通常は中心動脈の拍動緩衝作用によって、脳に達する前に減弱される¹⁾。中心動脈の拍動緩衝機能は持久性トレーニングで向上する²⁾。同様に、脳内の動脈も拍動緩衝作用を有し、かつ、持久性能力が高い若年者は運動習慣のない若年者よりも安静時の脳血管の拍動緩衝機能が高い³⁾。申請者らも、持久性マスターズアスリートを対象に、同様の結果を報告した⁴⁾。このように、習慣的な持久性運動トレーニングに対する脳血管の拍動緩衝機能の適応については、少しずつ知見が集まりつつある。

一方で、一過性の運動中に脳の循環動態がどのように変化しているのかについても、安全性の点

から確認しておく必要がある。持久性運動中は心臓一回拍出量 (Stroke Volume: SV) が増大するが、これにより中心動脈 (大動脈および頸動脈) の拍動性変動も増強すると考えられる。通常、動脈圧は上腕、前腕、指尖などの末梢動脈で計測されることが多いが、反射波の影響で心臓から離れるほど拍動性変動は増強される (Pulse amplification)⁵⁾。すなわち、中心動脈と末梢動脈における動脈圧の拍動性変動には乖離があることが知られている。しかしながら、高強度運動中の中心動脈圧がどのように変化するのか、また、それが脳循環にどのような影響を与えているのかについては、ほとんど明らかにされていない。例えば、SVが大きく増大するような高強度持久性運動では、中心動脈の脈圧が増大し、脳血流の拍動性変動を増強する可能性があるため、それに対する防御機構も存在しているかもしれない。

そこで本研究では、高強度持久性運動に対する脳循環制御機構の存在と役割を明らかにすることを目的とした。脳血管床の動的血管抵抗の指標である脳血管インピーダンスは、血管平滑筋の緊張性 (トーン) によって制御され、脳血流や拍動性を調節すると考えられる⁶⁾。通常、持久性運動中、全身の血管抵抗は下がるが、脳血管インピーダンスが不変であれば、脳の過灌流 (overperfusion) や拍動性変動 (pulsatile fluctuation) の緩和が期待できる。そこで、本研究では、「一過性の高強度運動中に脳血管インピーダンスは下がる」という仮説を設定した。

1. 方法

1. 1 対象及び実験プロトコル

健康な若年成人12名を対象とした (年齢 24 ± 2 歳, 身長 181 ± 6 cm, 体重 77 ± 8 kg)。実験参加に当たり、事前に実験内容及びリスクを文書及び口頭で説明し、書面によるインフォームド・コンセントを得た。被験者は全員、神経系、心臓系、肺

系の疾患を有していなかった。被験者には実験の24時間前から激しい運動を避けるとともに、12時間の絶食 (一晩の断食)、カフェイン、アルコールの摂取を禁止させた。本実験の手順はヘルシンキ宣言に準拠し、コペンハーゲン大学倫理委員会の承認を得て、コペンハーゲン大学で実施した (H-15011242)。

1. 2 漸増運動負荷試験

メインの運動プロトコルで負荷する運動強度を算出するために、事前に被験者の最大作業負荷 (W_{max}) を測定した。ウォームアップを30Wの負荷で3分間行い、その後、60rpmのペダル回転数が維持しながら、15W/minずつ負荷を増加した。最大努力にもかかわらず、5秒間に55rpm以上ペダル回転数を維持できなくなったら終了とした。 W_{max} は30秒以上維持した最高の作業負荷として決定した。

1. 3 高強度インターバル運動試験

日を変えて高強度インターバル運動試験 (High-intensity Interval Exercise: HIIE) を行った⁷⁾。被験者は上半身を40°傾けた半側臥位の状態でいった。サイクルエルゴメータとベッドを連結し、安静時には被験者の脚をベッドに伸ばしてリラックスさせ、運動時にはサイクルエルゴメータのペダルに足底部を固定した。運動負荷は事前に計測した W_{max} を基準とし、50～60% W_{max} で5分間のウォームアップを行った後、80～90% W_{max} で4分間の運動 (高強度運動) と50～60% W_{max} で3分間の運動 (中強度運動) を交互に行った。被験者はメトロノームの音に合わせてペダリングを行い、60rpmの回転数を維持するよう指示した。回転数が維持できなくなった場合には高強度の負荷を15W減少し、運動を継続させた。

1. 4 測定項目

高強度インターバル運動試験開始前に、カテーテル(内径1.1mm, 20ゲージ)を非利き腕の上腕動脈に留置し、右心房の高さでゼロに設定した圧力トランスデューサ(Baxter Nederland社製)にて動脈圧を計測した。カテーテル挿入後1時間、仰臥位で休息させた後、高強度インターバル運動試験を行った。

記録した動脈圧波形から、Modelflow法によるソフトウェア(Beatscope; Finapres Medical Systems, Enschede, The Netherlands)を用いて全身循環動態を算定した。Modelflow法は、身長、体重、年齢、性別を考慮した大動脈入力インピーダンスの非線形3要素モデル⁸⁾を用いて、動脈圧波形から大動脈流量波形をシミュレートするもので、推定されたSVに心拍数を乗じて心拍出量(CO)を得た。また、平均血圧(MAP)をCOで除し、総末梢血管抵抗(TPR)を求めた。Modelflow法の妥当性については、動的運動を含むさまざまな実験プロトコル条件で確認されている⁹⁾。また、一般的伝達関数法を用いた大動脈圧推定ソフトウェア(SphygmoCor; AtCore社製)を用いて、上腕動脈圧波形から大動脈圧波形を推定した。推定した大動脈圧(AOPP)でSVを除し、大動脈コンプライアンス指数を求めた。脳循環動態は、中大脳動脈の血流速度(CBFV)を経頭蓋ドップラー(TCD)法にて計測し、収縮期(SCBFV)および拡張末期期血流速度(DCBFV)、平均収縮速度(MCBFV)、拍動性血流速度(PCBFV)を得た。また、MAPをMCBFVで除し、脳血管抵抗性指数(CVRI)を算出した。解析対象区間は、安静時、ウォームアップ中、中強度運動中(4フェイズ)、高強度運動(4フェイズ)の計9フェイズとし、各フェイズの最後の60秒間における上記指標の平均値を求めた。

1. 5 周波数解析

脳血管インピーダンスの評価に関しては、我々が先行研究⁴⁾で用いた周波数解析の手法を改変し、脳血管インピーダンスの逆数であるアドミッタンスを算出した。高速フーリエ変換を用いて、大動脈圧(AOP)およびCBFVのスペクトルパワーを求め、次いで、伝達関数法を用いて、AOPとCBFVの拍動的な変化から脳血管アドミッタンスを推定した。まず、両者のオートスペクトルとクロススペクトルを、Welchアルゴリズム(29)を用いて推定した。AOPとCBFVの波形を100Hzでリサンプリングし、256点のセグメント(2.56秒)に分割した。50%のオーバーラップをかけてスペクトルを推定した。これらのデータセグメントに心拍数の端数が含まれていると、スペクトル推定に影響を及ぼす可能性があるため、ピリオドグラムの推定と平均化を行う前に、各データセグメントにハミング窓をかけた。AOPの変化を"入力"とし、CBFVの変化を"出力"信号とし、アドミッタンスおよびフェイズを算出した。解析対象は、安静時、中強度運動(4ポイント)、高強度運動中(4ポイント)、の計9ポイントとし、各ポイントの最後の30秒間のうちの安定した連続10秒を抽出して解析を行った。Welchアルゴリズムの処理によりスペクトル分解能は0.39Hzとなった。拍動緩衝機能を評価するために、各被験者で各ポイントごとに、心拍数由来であるファーストハーモニックに対応する周波数帯域におけるアドミッタンスとフェイズを算出した。

1. 6 統計処理

結果は平均値±標準偏差で示した。反復測定による一元配置分散分析を行い、時間の主効果が有意だった場合に、ボンフェローニのポストホックテストを行った。統計的有意水準は5%とした。

2. 研究結果

被験者全員の平均Wmaxは245 ± 43Wであった。図1にHR, SV, COの応答を示した。いずれの指標も安静時に対し運動中で有意に高値を示した。図中にポストホックテストの結果を示してはいないが、HRは中強度と高強度運動で有意な増減を繰り返した。SVとCOは漸増した。

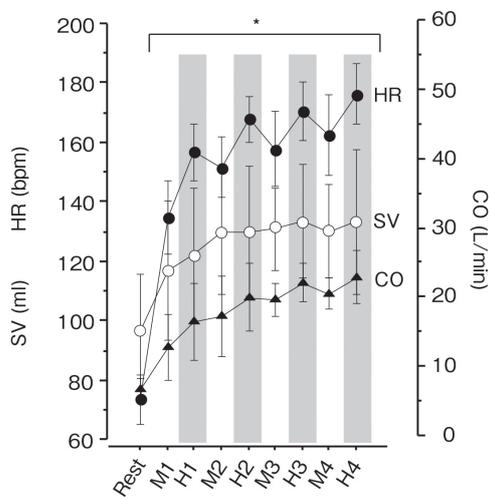


図1 Responses of heart rate (HR) and stroke volume (SV) during high-intensity intermittent exercise

M and H indicate moderate- and high-intensity exercise stages, respectively. Data are mean and standard deviation. *: significant difference vs. rest.

図2に上腕動脈血圧及び大動脈収縮期血圧の応答を示した。上腕及び大動脈SBP, MAPは安静時に対し運動中で有意に高値を示した。なかでも、1回目の中強度及び高強度運動中の昇圧が著明であった。2回目の中強度運動以降は昇圧応答が减弱した。

図3に中大脳動脈血流速度の応答を示した。収縮期、平均、及び拍動性CBFVは安静時に対し運動中に有意に高値を示した。拡張期CBFVは実験中に有意な変化を示さなかった。

図4にTPR, 大動脈コンプライアンス指数, およびCVRiの応答を示した。TPRは運動開始後か

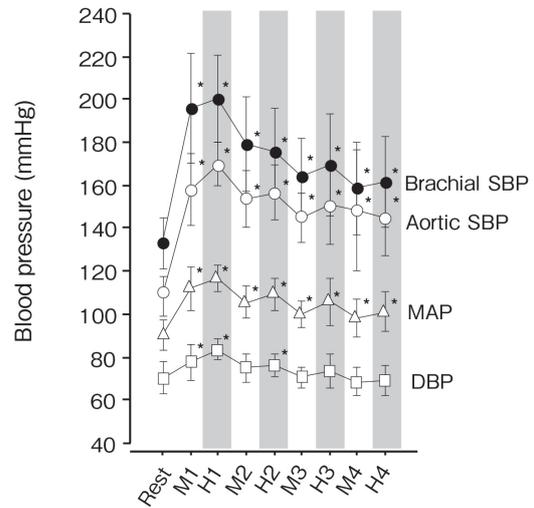


図2 Responses of brachial and aortic blood pressure during high-intensity intermittent exercise

SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; DBP, diastolic blood pressure. Data are mean and standard deviation.

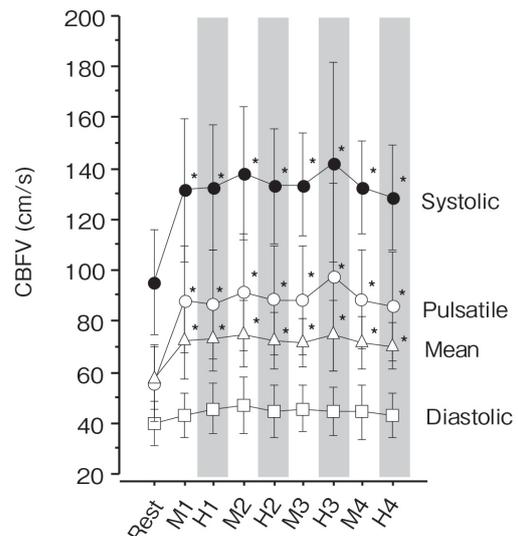


図3 Responses of cerebral blood flow velocity (CBFV) during high-intensity intermittent exercise

Data are mean and standard deviation. *: significant difference vs. rest.

ら漸減した。大動脈コンプライアンス指数は運動開始後に低下し、1回目の高強度運動で最低値を示した。その後、回復し、3回目の中強度運動以降は1回目の高強度運動よりも有意に高値を示したものの、安静時の値よりは有意に低値であった。

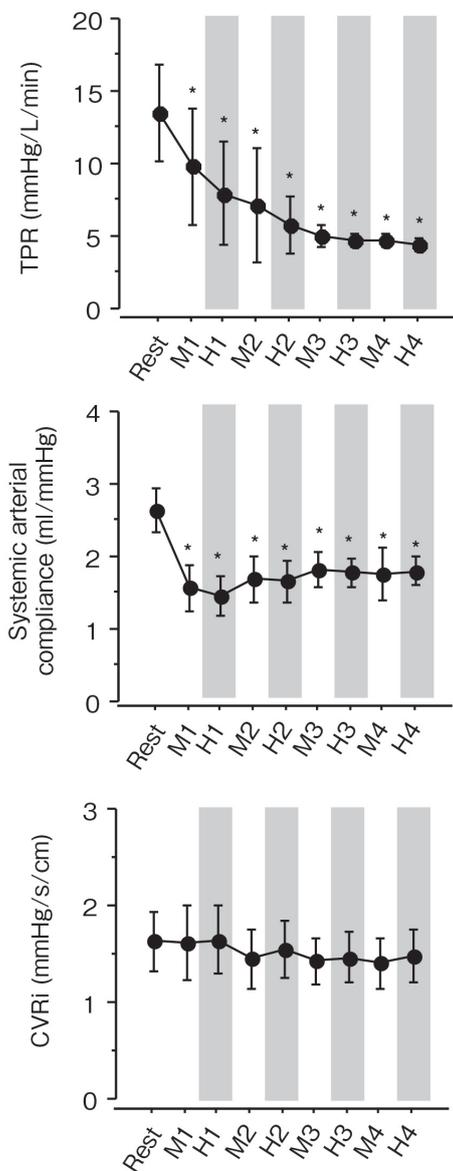


図4 Responses of total peripheral resistance (TPR), systemic arterial compliance index, and cerebrovascular resistance index (CVRi) during high-intensity intermittent exercise. Data are mean and standard deviation. *: significant difference vs. rest.

CVRiは実験中に有意な変化を示さなかった。

図5に脳血管アドミッタンス及びフェイズの応答を示した。アドミッタンスは実験中に有意な変化を示さなかった。フェイズは1回目の中強度及び高強度運動中に最も低値を示し、その後、安静

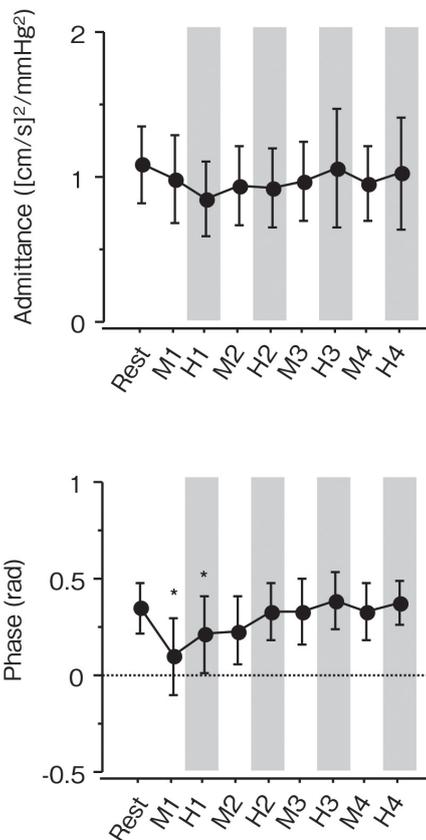


図5 Responses of cerebrovascular admittance and phase during high-intensity intermittent exercise. Data are mean and standard deviation. *: significant difference vs. rest.

時の水準へと回復した。

3. 考 察

本研究では、若年健常者を対象に、中強度と高強度運動を交互に行う間欠的高強度運動中の中心動脈及び脳循環動態、ならびに大動脈から脳血管へかけての動脈系における拍動緩衝機能の応答を検討した。TPRは運動開始後に漸減したが、CVRi及びアドミッタンスは運動中に有意な変化を示さなかった。この結果は、間欠的高強度運動中に全身的な血管拡張が生じるものの、脳血管床においては血管拡張が起こりにくいことを示唆する。一過性的高強度運動に伴うSVの増大に対し、

脳血管床は血管トーンスを維持し脳の過灌流と拍動性変動というメカニカルストレスを回避しているかもしれない。

今回得られた主要な知見に関して議論を行う。まず初めに、間欠的高強度運動中、HRは運動強度依存的に増減を繰り返したが、SVは運動開始後徐々に増加し、2回目の中強度運動以降レベリングオフとなった。そして、運動強度の増減にかかわらずほぼ一定水準で維持された。これは、SVが漸増運動負荷試験において、最大酸素摂取量の60-70%相当までは直線的に増大するが、それ以降はレベリングオフ、もしくは増加が緩やかになるという先行研究の知見と一致する¹⁰⁾。中大脳動脈のSCBFV、MCBFV、PCBFVはHRが示した運動強度依存性の増減の繰り返しではなく、SVの応答に近い。しかし、1回目の中強度運動ですでにレベリングオフを示した点は非常に興味深い。運動強度の変化に追従せず、高強度運動中も、あるレベル以上の血流増大を抑えているのかもしれない。実際、脳血管平滑筋トーンスの定性的特性を反映すると考えられるCVRi、及び動的特性を反映する脳血管インピーダンスの逆数であるアドミッタンスは、どちらの指標も運動に伴う変化を生じなかった。これらの結果は、我々の仮説を支持するものといえるだろう。

大動脈コンプライアンス指数は運動開始後に低下した。本指標は、SVを大動脈脈圧で除した指数であり、近位の大動脈の拍動緩衝能を反映すると考えられる。近位大動脈は生体内でも最も伸展性に富む血管の部位であるが、中～高強度運動では、左室からの血液駆出が大きいいため、その拍動を緩衝しきれないのかもしれない。このような近位大動脈での循環応答を踏まえると、脳血管床の防御機構が持つ生理学的意義は大きい。

末梢動脈SBPは、運動開始初期において最も昇圧応答が大きく、間欠的高強度運動を継続すると、昇圧応答は減弱していった。大動脈SBPも

末梢動脈SBPの昇圧には及ばないものの、末梢動脈SBPの応答と同様の変化を示した。それは、運動開始後早期は、昇圧応答が著しいことを意味する。またAOPからCBFVへの位相差を示すフェイズも運動開始初期に有意に低下した。これは動脈スティフネスの増大を示唆する。これらの結果を統合すると、運動開始初期は血管系に掛かる負担が大きい局面であることから、運動強度を抑える等の配慮が必要かもしれない。近年、高強度インターバルトレーニング (High-Intensity Interval Training : HIIT) は、有酸素運動能力と無酸素運動能力の両者の向上のみならず、高い脂肪燃焼効果も有する画期的なトレーニング様式¹¹⁾として注目され、トレーニング人口が増えている。この点から、運動中の循環動態から見た安全性に関する議論が必要であるが、それに関して、本研究は重要な知見を提供すると考えられる。

当初は、今回観察された脳循環制御機構が高強度持久性運動トレーニングによってどのように適応するかも検討する計画であったが、新型コロナウイルス (COVID-19) の蔓延に伴う緊急事態宣言で、トレーニング実験を見送らざるを得なくなった。今後、COVID-19の鎮静化を待って、ぜひ当初の計画を遂行したい。

4. 結 論

間欠的高強度運動中には、全身的な血管拡張が生じるが、脳血管床においては血管拡張が起こりにくいことが示された。

謝 辞

本研究は、公益財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団の助成を受けて行われた。ここに感謝の意を示す。また実験の実施に当たり、立命館大学スポーツ健康科学部・橋本健志教授、塚本敏人研究員、コペンハーゲン大学Niels Secher教授に多大なる協力を賜った。重ねて謝意を示す。

文 献

- 1) O'Rourke M.F., Safar M.E.: Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy., *Hypertension*, **46** (1) :200-204(2005)
- 2) Tomoto T., Sugawara J., Nogami Y., Aonuma K., Maeda S.: The Influence of Central Arterial Compliance on Cerebrovascular Hemodynamics: Insights from Endurance Training Intervention., *J. Appl. Physiol. (1985)*, :jap 00129 02015(2015)
- 3) Furby H.V., Warnert E.A., Marley C.J., Bailey D.M., Wise R.G.: Cardiorespiratory fitness is associated with increased middle cerebral arterial compliance and decreased cerebral blood flow in young healthy adults: A pulsed ASL MRI study. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*:271678x19865449(2019)
- 4) Sugawara J., Tomoto T., Repshas J., Zhang R., Tarumi T.: Middle-aged endurance athletes exhibit lower cerebrovascular impedance than sedentary peers., *J. Appl. Physiol. (1985)*, **129** (2) :335-342 (2020)
- 5) Sharman J.E., McEniery C.M., Campbell R.I., Coombes J.S., Wilkinson I.B., Cockcroft JR: The effect of exercise on large artery haemodynamics in healthy young men., *Eur. J. Clin. Invest.*, **35** (12) :738-744(2005)
- 6) Nichols W.W., McDonald D.A., McDonald's blood flow in arteries theoretical, experimental and clinical principles. London: *Hodder Arnold*, (2011)
- 7) Hashimoto T., Tsukamoto H., Takenaka S., Olesen N.D., Petersen L.G., Sorensen H., Nielsen H.B., Secher N.H., Ogoh S.: Maintained exercise-enhanced brain executive function related to cerebral lactate metabolism in men., *FASEB J.*, **32** (3) :1417-1427(2018)
- 8) Wesseling K.H., Jansen J.R., Settels J.J., Schreuder J.J.: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model., *J. Appl. Physiol.*, **74** (5) :2566-2573(1993)
- 9) Sugawara J., Tanabe T., Miyachi M., Yamamoto K., Takahashi K., Iemitsu M., Otsuki T., Homma S., Maeda S., Ajisaka R. et al: Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: comparison between Modelflow method and Doppler echocardiography method., *Acta. Physiol. Scand.*, **179** (4) :361-366(2003)
- 10) Higginbotham M.B., Morris K.G., Williams R.S., McHale P.A., Coleman R.E., Cobb F.R.: Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man., *Circ. Res.*, **58** (2) :281-291(1986)
- 11) Tabata I., Nishimura K., Kouzaki M., Hirai Y., Ogita F., Miyachi M., Yamamoto K.: Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max., *Med. Sci. Sports Exerc.*, **28** (10) :1327-1330(1996)