

# 有酸素性運動時における異なる様式での 血流制限が血管内皮機能に及ぼす影響

立命館大学 水野 沙 洗

## Effect of Aerobic Exercise with Different Pattern of Blood Flow Restriction on Endothelial Function of The Non-Active Limb

by

Sahiro Mizuno

*Ritsumeikan University,*

*Research Organization of Science and Technology*

### ABSTRACT

The aim of the present study was to determine the effects of aerobic exercise with different pattern of blood flow restriction on endothelial function of the non-active limb. Six males ( $25 \pm 3$  yr,  $176.1 \pm 5.5$  cm,  $66.2 \pm 6.6$  kg) completed 30 min of recumbent leg-cycling at 40% of  $\dot{V}O_2$ peak in two trials: 1) exercise with continuous blood flow restriction (continuous trial) and 2) exercise with intermittent blood flow restriction (3 cycles of 5 min inflation/5 min deflation) (intermittent trial). Cardiovascular hemodynamics and brachial shear rate were recorded every five min during exercise. Brachial artery flow-mediated dilation (FMD) was assessed before exercise and 10 and 60 min post-exercise. Both trials showed increases in arterial blood pressure during exercise, with the intermittent trial demonstrating lower values during the deflation phases (10, 20, and 30 min) compared to the continuous trial ( $p < 0.001$ ). Changes in blood flow and shear rate during exercise did not differ between the trials ( $p > 0.05$ ). FMD was decreased in both the continuous ( $7.7 \pm 1.2$  to  $3.7 \pm 1.4\%$ ) and intermittent ( $8.0 \pm 2.0$  to  $4.9 \pm 1.6\%$ ) trials at 10 min post-exercise ( $p < 0.001$ ). However, the change in FMD from baseline to 60 min post-exercise was higher in the

intermittent trial ( $+1.7 \pm 2.5\%$ ) than in the continuous trial ( $-3.1 \pm 1.0\%$ ,  $p = 0.047$ ). In conclusion, impaired vascular function following exercise with blood flow restriction can be restored with using intermittent blood flow restriction, independent of shear rate kinetics.

#### キーワード

血流制限下の運動, 血管内皮機能, 血流パターン, 循環応答

#### Keyword

exercise with blood flow restriction, vascular function, blood flow pattern, cardiovascular response

#### 要 旨

本研究では、有酸素性運動時における異なる様式での血流制限が、血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。若年男性6名 ( $23 \pm 2$ 歳) を対象に、最高酸素摂取量の40%強度にて30分間の下肢自転車運動を以下の2条件下にて実施した: 1) 血流制限を連続して行う条件(連続条件), 2) 血流制限を断続的(5分駆血・5分除圧×3)に行う条件(断続条件)。いずれの条件も、動脈遮断圧の80%に相当する血流制限圧を用いた。運動前および運動中は5分ごとに、心拍数および動脈血圧、血管径、血流速度を測定した。運動前および運動後(10分, 60分)に上腕動脈における血流依存性血管拡張反応(flow-mediated dilation; FMD)を測定した。運動中、平均血圧はいずれの条件においても増加したが、断続条件では連続条件と比較して、運動開始10, 20, 30分の時点(除圧時)に有意に低下した。運動時の血流量と剪断速度の推移に、条件間の差異はみられなかった。FMDは、運動終了10分後に両条件で低下した(連続条件: $7.7 \pm 1.2\% \rightarrow 3.7 \pm 1.4\%$ , 断続条件: $8.0 \pm 2.0\% \rightarrow 4.9 \pm 1.6\%$ )。運動前から運動終了60分後におけるFMDの変化量は、断続条件( $+1.7 \pm 2.5\%$ )が連続条件( $-3.1 \pm 1.0\%$ )と比較して有意に高値を示した。以上の結

果から、血流制限下の運動により引き起こされる血管内皮機能の低下は、断続的な血流制限を用いた場合、その回復が早まるが、これら動態に剪断速度は影響しないことが明らかになった。

#### 緒 言

習慣的な有酸素性運動とレジスタンス運動の実施は、健康の維持・増進や疾病の予防を目的として広く推奨されている<sup>1,2)</sup>。しかし、現代の人々にとって、運動トレーニングのための時間を捻出すること、また高負荷のトレーニングを継続することは決して容易ではない。この課題に対して、血流制限下の運動の有用性に注目が集まっている。血流制限下の運動は、従来ではトレーニング効果の得られない短時間の歩行など、短い時間・低い負荷での運動を用いた場合でも、骨格筋の肥大や筋力増大に加え、有酸素性能力の向上など優れた効果がみられることが明らかにされている<sup>3,4)</sup>。その一方で、近年、血流制限下の有酸素性運動は、代謝産物の蓄積により顕著な昇圧応答がみられること<sup>5)</sup>、活動肢における血管内皮機能の低下を誘発することが報告された<sup>6,8)</sup>。さらに著者は、単回の血流制限下の下肢自転車運動は、上腕動脈における血管内皮機能を運動後に低下させることを認めた<sup>9)</sup>。これらの知見は、血流制限下の有酸素性運動は、骨格筋の適応など優れたトレー

ニング効果を有する一方で、全身性の血管内皮機能に対して負の影響を与える可能性を示唆するものである。内皮機能障害は、動脈硬化の初期病変にみられる症状であり、心血管系の有害事象（脳卒中、心筋梗塞など）の発生にも関係する指標である<sup>10,11</sup>。したがって、血管内皮機能への負の影響を考慮した運動プロトコルを開発することは喫緊の課題である。

血管内皮にかかる力学的刺激、剪断速度は、内皮細胞のシグナル伝達を介して、動脈壁の機能的・構造的変化に重要な役割を果たしている<sup>12</sup>。運動や加温による平均剪断速度の上昇は、血流依存性血管拡張反応（flow-mediated dilation; FMD）によって評価される血管内皮機能の改善を促す<sup>13</sup>。なお、平均剪断速度のレベルに加えて血流パターンが重要であり、前向き（順行性）の剪断成分を増加させることはFMDの改善と関連するが、逆向き（逆行性）の剪断成分や振動剪断指数（oscillatory shear index; OSI）の増加はFMD障害と関連する<sup>14</sup>。血流制限下での運動は、活動筋での代謝産物の蓄積が助長されることから、代謝受容器反射に起因した血管運動神経活動および末梢血管抵抗の増加が促される<sup>15</sup>。その結果、逆行性剪断速度の増大につながるが、非活動肢における内皮機能障害が生じる1つの要因として推察される。一方で近年、断続的陰圧により誘発される剪断速度の揺動が、平均剪断速度が変化せずとも上腕動脈FMDを急性に改善することが示された<sup>16</sup>。この知見は、平均剪断速度よりも、血流の揺動自体が血管内皮機能に好影響を及ぼす可能性を示すものである。この点に関して、血流制限下の運動時における一時的な血流制限の解除は、末梢血管抵抗の減少に起因した非活動肢における逆行性血流ならびに剪断速度の低下につながるが想定される。したがって、運動中に血流制限の解除を断続的に行うことは、連続的に血流制限する場合と比較して、剪断速度の揺動を誘発

する手段となるかもしれない。しかしながら、血流制限下の運動時における血流の揺動と非活動肢における血管内皮機能との関係性はこれまでに検討がされていない。

本研究では、有酸素性運動時における異なる様式での血流制限が、非活動肢における血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とする。この際、運動時の血流の揺動との関係を検討し、血管内皮機能が変化する機序解明を試みる。

## 1. 方法

### 1.1 対象者

7名の健康な成人男性が本研究に参加した。対象者全員が非喫煙者であり、心血管系に影響を及ぼす薬物および／またはサプリメントを服用していなかった。事前スクリーニングにより、心血管疾患・代謝性疾患の既往歴のある参加者は除外した。各参加者は、実験に参加する前に書面によるインフォームド・コンセントを実施した。本研究は立命館大学人を対象とする医学系研究倫理審査委員会に承認され実施した（受付番号：BKC-LSMH-2023-112）。

### 1.2 研究進行

実験期間を通して、対象者は合計3日間実験室へ来室した。測定は一定温度（24℃）に調節された実験室にて実施した。1日目は、動脈遮断圧の決定のための測定および下肢自転車エルゴメータを用いた最大運動テストによる最高酸素摂取量（peak oxygen uptake;  $\dot{V}O_{2peak}$ ）測定を行った。2～3日目は、2つの異なる条件〔連続して血流制限を行う条件（連続条件）、断続的に血流制限（5分間駆血・5分間徐圧×3セット）を行う条件（断続条件）〕での最大下運動テストをランダムに実施した。いずれの条件においても、対象者は24時間前から激しい運動と飲酒・カフェインの摂取を控えた上で、6時間以上の絶食状態で翌日の8

時あるいは14時に実験室へ入室した。

### 1. 3 動脈遮断圧決定のためのテスト

対象者の右脚大腿基部へ間欠・漸増的に圧迫を課した際の後脛骨動脈の血流速度を超音波診断装置 (Vivid q, GE HealthCare) にて計測し、血流速度の波形が消失する圧を動脈遮断圧として定義した<sup>17)</sup>。測定では、上腕動脈における動脈血圧を測定した後、右脚大腿基部への圧迫を50mmHgから開始した。その後、収縮期血圧値での圧迫を行い、以降は波形が消失するまで、収縮期血圧値に40mmHgずつ加算した圧にて漸増的に圧迫を行った。それぞれの圧迫時間は30秒間とし、10秒間の除圧 (0mmHg) を挟んだ。血流速度波形の消失がみられた時点で、5秒毎に1~5mmHgずつ圧を漸減させ、波形が出現しない最低限の圧を動脈遮断圧とした。なお、測定時の対象者の姿勢は安静仰臥位として、圧迫にはコンプレッサーおよび10.5 cm × 82.5 cmのカフ (Booster, MON-Stars) を用いた。

### 1. 4 最大運動テスト

リカンベント式の下肢自転車エルゴメータ (Cardio comfort 837E, Monark) を用いた多段階漸増負荷法により $\dot{V}O_{2peak}$ を測定した。エルゴメータには、ペダル型パワーメーター (Rally RS200, Garmin) を装着し、サイクルコンピューター (Edge 540, Garmin) とペアリングさせた上で仕事率および回転数を記録した。測定では、30 Wの負荷から1分毎に15 Wずつ負荷を漸増させ、規定の回転数 (50 rpm) に追従できなくなった時点を目撃した。運動中の呼吸パラメータは、breath-by-breath法により測定した。対象者は呼吸マスク (FFM-100, Minato Medical Science) を装着し、酸素摂取量、炭酸ガス排出量、呼吸数、1回換気量を呼吸代謝モニタシステム (AE-310S, Minato Medical Science) にて測定した。また、運

動中は心拍センサより心拍数を算出した (Polar H10 N, Polar)。呼吸パラメータおよび心拍数は30秒ごとに平均し、運動中の酸素摂取量の最高値を $\dot{V}O_{2peak}$ とした。

### 1. 5 上腕動脈FMD

上腕動脈FMDの測定は、運動前、運動終了10分、60分後に、ガイドラインをもとに実施した<sup>18)</sup>。超音波診断装置 (Vivid q, GE HealthCare) を用いて、右上腕動脈の血管径と血流速度を、それぞれ超音波B-mode法およびパルスウェーブ法により測定した。測定には、リニア型プローブを用いた (12L-RS, GE HealthCare)。測定では、プローブ固定具 (MIST-100H, SARAYA) を用い、動脈に対して60度の角度でプローブを固定した上で、血管長軸方向の横断画像と血流速度を同時にかつ連続的に測定した。測定時の姿勢は安静仰臥位として、記録は安静30秒の後、駆血5分、開放後3分間とした。安静30秒では、心拍数および動脈血圧の測定を同時に実施した。駆血はカフを医用電子血圧計 (MIST-1000, SARAYA) に接続して膨張させ、220mmHgで行った。得られた画像および流速波形はビデオキャプチャユニット (DVI2USB 3.0, ARGO) を通じて、サンプリング周波数30 Hzにてコンピュータに取り込んだ。解析には、エッジ検出および壁追跡解析ソフトウェア (T.K.K 5814 Ver. 2.2.1, Takei Scientific Instruments) を用いた。欠損データは線形補完を用いて調整し、外れ値 (2.5 SD) は除外した上で、安静時血管径および最大拡張血管径を算出した。最大拡張血管径の算出には、先行研究を参考にスムージングを行った値を用いた<sup>19)</sup>。また、駆血開放後に最大血管拡張に達するまでの時間をピーク時間とした。FMDおよび血管に対する刺激であるシエアラート (Shear rate; SR) は、以下の式にて算出した。

FMD (%) = (最大拡張血管径 (cm) - 安静時血

管径 (cm) ) / 安静時血管径 (cm) \*100

$$SR = 4 \times \text{血流速度 (m}\cdot\text{s}^{-1}) / \text{血管径 (cm)}$$

駆血開放直後から最大血管拡張に至るまでのSRの総和をSR AUC (Area under the curve; AUC)とした。

### 1. 6 上腕動脈血流測定

安静時および運動中における上腕動脈血管径と血流速度は、上述の手技を用いて測定した。運動中のデータは5分ごとに測定を行った。得られたデータから、血流量(順行性血流速度、逆行性血流速度、平均血流速度)とSR(順行性SR、逆行性SR、平均SR)、OSIを以下の式にて算出した。

$$\text{血流量} = [\pi \times (\text{血管径} / 2)^2] \times \text{血流速度} \times 60 \text{ (mL}\cdot\text{min}^{-1})$$

$$SR = 4 \times \text{血流速度 (m}\cdot\text{s}^{-1}) / \text{血管径 (cm)}$$

$$OSI = | \text{逆行性SR} | / ( | \text{順行性SR} | + | \text{逆行性SR} | )$$

### 1. 7 最大下運動テスト

安静状態での測定を終えた後、対象者の両脚大腿基部に10.5 cm × 82.5 cm (Booster, MON-Stars)のカフを巻き、下肢自転車ペダリング運動を開始した。いずれの条件も血流制限圧には、個人の動脈遮断圧の80%に相当する圧を用いた<sup>4)</sup>。運動強度は40%  $\dot{V}O_2\text{peak}$ 、回転数は50 rpmとした。連続条件および断続条件では、運動開始後30秒間は圧迫を行わず、規定の負荷・回転数にて自転車運動を実施し、30秒経過時点において、コンプレッサー (Booster, MON-Stars) により圧迫を課して30分間の運動を実施させた。連続条件では、30分間にわたり規定の駆血圧にて圧迫を維持した。断続条件では、規定の駆血圧にて5分間の圧迫・5分間の除圧 (0 mmHg) を3回にわたり繰り返した。

### 1. 8 心拍数および動脈血圧

安静時および運動中における心拍数および動

脈血圧は、それぞれ心拍センサ (Polar H10 N, Polar) とステソスコープ (Cardiology IV 6152, 3M) およびアネロイド血圧計 (5098-27, Welch Allyn) にて評価した。

## 1. 9 統計解析

すべての測定値は、平均値 ± 標準偏差で示した。安静時および運動中の心拍数および動脈血圧、運動前後の上腕動脈FMD測定時における循環指標の時間経過に伴う平均値の差の検定には、二元配置分散分析-反復測定を用い、交互作用と主効果(条件、時間)の有無を検定した。ANOVAにより交互作用が認められた場合、Tukey-Kramer法でのPost hoc検定を実施した。上腕動脈FMDの変化量 ( $\Delta$  FMD) は、paired t-testを実施した。有意水準は危険率5%未満とした。

## 2. 結果

本研究に参加した7名の対象者のうち、1名は最大下運動テスト時の駆血による痛みにより離脱した。したがって、統計解析に用いられたデータは、6名の対象者のものである。対象者の基本情報は表1に示した。

表1 対象者の基本情報

年齢(歳)	25 ± 3
身長(cm)	176.1 ± 5.5
体重(kg)	66.2 ± 6.6
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.3 ± 1.3
心拍数(bpm)	55 ± 7
収縮期血圧(mmHg)	106 ± 7
拡張期血圧(mmHg)	69 ± 6
平均動脈血圧(mmHg)	82 ± 6
平均値 ± 標準偏差	

### 2. 1 動脈遮断圧

対象者における動脈遮断圧は、175 ± 10 mmHgであった。動脈遮断圧の80%に相当する血流制限圧は、140 ± 8 mmHgであった。

## 2. 2 最大運動テスト

対象者の最高酸素摂取量は、 $41.7 \pm 3.7 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ であった。最大下運動テストの強度（最高酸素摂取量の40%に相当する強度）は、 $81 \pm 9 \text{ W}$ であった。

## 2. 3 最大下運動テスト時における循環指標の変化

運動時における循環指標の変化を表2に示す。

表2 運動時における循環指標の変化

		運動中							交互作用
		安静時	5分	10分	15分	20分	25分	30分	
心拍数 (bpm)	連続	56 ± 5	96 ± 18	111 ± 9	117 ± 13	122 ± 12	122 ± 18	126 ± 17	0.654
	断続	56 ± 6	82 ± 24	103 ± 8	104 ± 9	112 ± 11	110 ± 10	117 ± 13	
収縮期血圧 (mmHg)	連続	106 ± 6	152 ± 10*	158 ± 12*	158 ± 14*	158 ± 13*	157 ± 12*	158 ± 14*	< 0.001
	断続	106 ± 9	141 ± 7*	134 ± 8*†	158 ± 11*	136 ± 10*†	161 ± 13*	138 ± 7*†	
拡張期血圧 (mmHg)	連続	67 ± 5	82 ± 11*	89 ± 8*	91 ± 9*	91 ± 8*	90 ± 8*	93 ± 8*	< 0.001
	断続	72 ± 7	84 ± 7*	65 ± 5*†	83 ± 10*	66 ± 8*†	84 ± 10*	63 ± 5*†	
平均血圧 (mmHg)	連続	80 ± 5	105 ± 10*	112 ± 9*	113 ± 9*	113 ± 9*	113 ± 8*	114 ± 8*	< 0.001
	断続	83 ± 6	108 ± 16*	88 ± 5*†	108 ± 10*	90 ± 8*†	110 ± 10*	88 ± 4*†	
順行性血流量 (mL·min <sup>-1</sup> )	連続	81 ± 31	70 ± 35	90 ± 21	109 ± 46	131 ± 52	137 ± 96	146 ± 70	0.082
	断続	83 ± 38	64 ± 22	115 ± 51	122 ± 56	160 ± 74	157 ± 99	206 ± 86	
逆行性血流量 (mL·min <sup>-1</sup> )	連続	-9 ± 9	-25 ± 4	-19 ± 6	-15 ± 4	-13 ± 6	-15 ± 6	-13 ± 7	0.235
	断続	-2 ± 1	-25 ± 6	-9 ± 6	-12 ± 8	-9 ± 8	-8 ± 5	-4 ± 5	
平均血流量 (mL·min <sup>-1</sup> )	連続	72 ± 33	45 ± 34	72 ± 27	94 ± 49	118 ± 57	122 ± 102	133 ± 76	0.060
	断続	81 ± 38	39 ± 25	106 ± 56	110 ± 63	151 ± 80	149 ± 102	202 ± 89	

平均値 ± 標準偏差。\*p < 0.05 vs. 運動前, †p < 0.05 vs. 連続。

運動中の収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧に交互作用が認められ, いずれの条件も安静時と比較して増加した (p < 0.001)。断続条件では連続条件と比較して, 運動開始10分, 20分, 30分経過時点での収縮期血圧, 拡張期血圧, 平均血圧が低値を示した (p < 0.001)。運動中の順行性血流量, 逆行性血流量, 平均血流量に交互作用はみられなかった。運動中のSRおよびOSIの変化を図1に示す。順行性SR, 逆行性SR, 平均SR, OSIに交

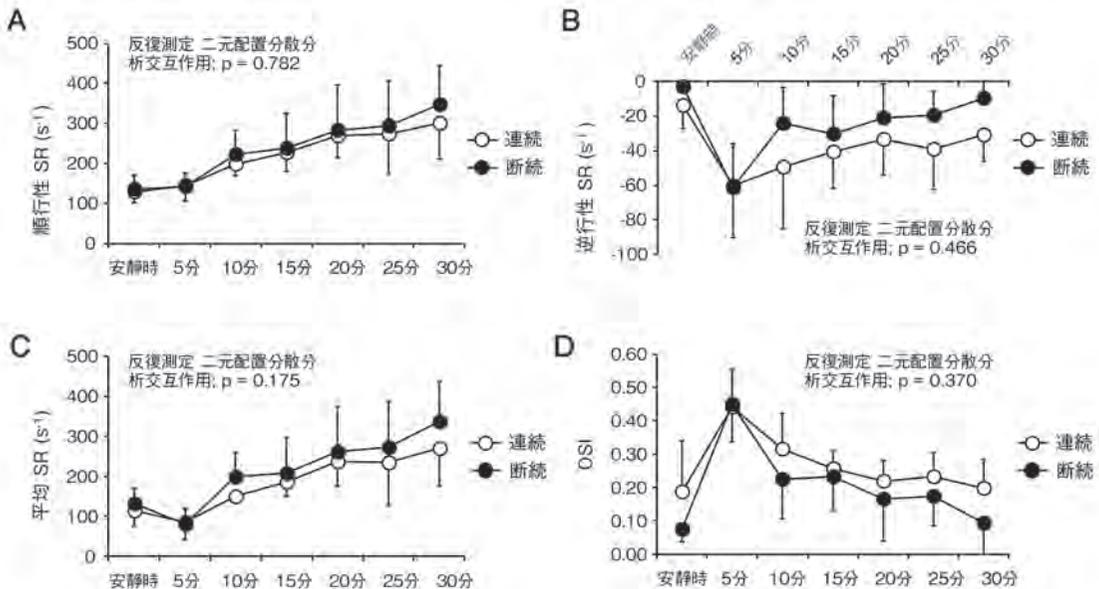


図1 運動時における剪断速度および振動剪断指数の変化

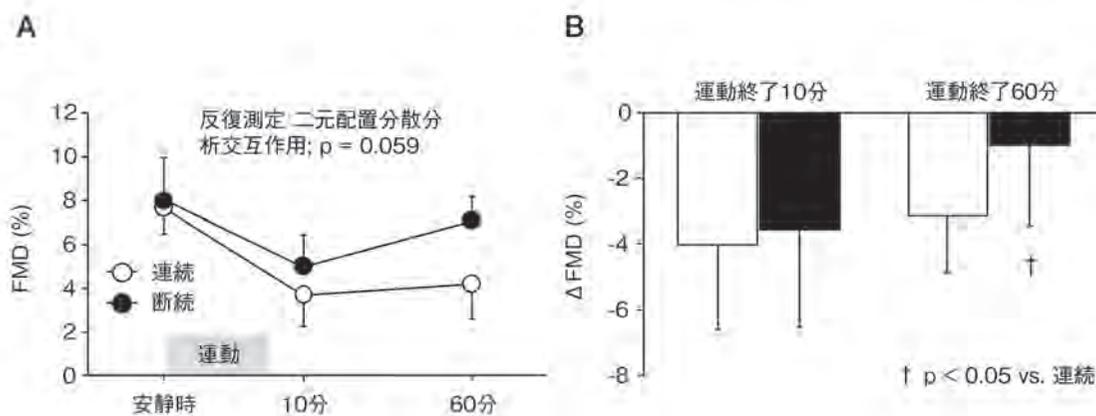


図2 運動前後における上腕動脈FMDの変化

表3 運動前後の上腕動脈FMD測定時における循環指標の変化

		安静時	運動後10分	運動後60分	交互作用
心拍数 (bpm)	連続	56 ± 5	126 ± 17*	59 ± 7	0.018
	断続	56 ± 6	114 ± 9*	56 ± 5	
収縮時血圧 (mmHg)	連続	106 ± 6	111 ± 6	105 ± 7	0.750
	断続	106 ± 9	114 ± 8	107 ± 7	
拡張時血圧 (mmHg)	連続	67 ± 5	67 ± 9	68 ± 5	0.751
	断続	72 ± 7	68 ± 5	70 ± 6	
平均血圧 (mmHg)	連続	80 ± 5	82 ± 6	80 ± 4	0.740
	断続	83 ± 6	83 ± 4	82 ± 5	
安静時血管径 (mm)	連続	3.78 ± 0.31	3.86 ± 0.42	3.75 ± 0.36	0.158
	断続	3.72 ± 0.39	3.82 ± 0.37	3.76 ± 0.34	
最大拡張血管径 (mm)	連続	4.07 ± 0.36	4.00 ± 0.41	3.91 ± 0.38	0.054
	断続	4.02 ± 0.44	4.01 ± 0.37	4.02 ± 0.33	
Absolute diff (mm)	連続	0.29 ± 0.06	0.14 ± 0.05*	0.16 ± 0.06*	0.045
	断続	0.30 ± 0.09	0.18 ± 0.06	0.26 ± 0.03	
Peak time (s)	連続	54.2 ± 14.3	69.3 ± 15.9	53.3 ± 10.6	0.667
	断続	53.3 ± 23.8	64.4 ± 8.1	42.7 ± 6.9	
SR AUC (a.u)	連続	18562 ± 5784	26095 ± 3494	20394 ± 4973	0.609
	断続	18426 ± 7046	27942 ± 10991	16906 ± 3779	

平均値 ± 標準偏差. Absolute diff; 最大拡張血管径と安静時血管径の差分, Peak time; 最大拡張血管径到達時間, SR AUC; SRの総和.

\*p < 0.05 vs. 安静時

相互作用はみられず、両条件で同様の経時変化を示した。

#### 2.4 最大下運動テスト前後の上腕動脈FMD測定時における循環指標の変化

運動前、運動終了10分、60分後における上腕動脈FMD測定時における循環指標の変化を表3に示す。心拍数および血管径の変化量（最大拡張血管径と安静時血管径の差分）にのみ、それぞれ相互作用が認められた。心拍数は、運動終了10分の時点で両条件が安静時と比較して高値を示し

た (p = 0.018)。血管径の変化量は、連続条件が安静時と比較して、運動終了10分および60分に低値を示した (p = 0.045)。

上腕動脈FMDの変化を図2Aに示す。交互作用は認められず (p = 0.059)、両条件ともに同様の推移を示した。上腕動脈FMDの変化量 (ΔFMD) を図2Bに示す。ΔFMDは、運動終了後60分にて、断続条件 (+1.7 ± 2.5%) が連続条件 (-3.1 ± 1.0%) と比較して高値を示した (p = 0.047, 図2B)。なお、安静時血管径およびFMDの変動係数はそれぞれ 1.47% および 8.23% であった。

### 3. 考 察

本研究では2つの主要な知見が得られた。第一に、運動時の連続的または断続的な血流制限は、逆行性血流およびSRの揺動に影響を及ぼさなかった。第二に、運動時における活動肢への血流制限は、非活動肢FMDを有意に低下させた。しかし、運動時における断続的な血流制限は、連続的な血流制限を行う場合と比較して、運動終了60分後における非活動肢FMDの低下の程度を抑制した。以上の結果から、血流制限下の運動により引き起こされる血管内皮機能の低下は、断続的な血流制限を用いる場合その回復が早まるが、これら動態に血流の揺動は影響しないことが明らかとなった。

本研究は、血流制限下の有酸素運動中における非活動肢の血流パターンを測定した初めての研究である。血流パターンは、全身灌流圧（上流）と末梢抵抗血管の臨界閉鎖圧（下流）の圧勾配により決定される<sup>20,21</sup>。本研究の断続条件における除圧時には、末梢血管抵抗の減少に起因した逆行性血流およびSRの低下につながることを仮説に設けていたが、これらの動態に条件間の有意差はみられなかった。なお、断続条件では、除圧時に収縮期ならびに拡張期血圧の一時的な低下が認められた（表2）。これは、除圧に起因した末梢血管抵抗の低下が要因と考えられる。また、両条件において、逆行性血流量ならびにSRは、運動時間の経過に伴い低下がみられた（図1B）。この点に関して、下肢自転車運動時における上腕動脈では、主に熱交換を促進するための調節反応として、抵抗血管と皮膚微小循環の拡張による末梢血管抵抗の減少が生じる<sup>12</sup>。したがって、本研究における逆行性SRの揺動は、代謝受容器反射や圧勾配など他の影響に加え、皮膚血管拡張の影響を受けた可能性もある。今後は、中枢性因子（心拍出量、交感神経活動など）や皮膚血流量など血流パター

ンを制御する因子を合わせて評価する必要があるだろう。

本研究では、下肢自転車運動時の血流制限の様式にかかわらず、運動終了10分後に上腕動脈FMDの低下を認めた。なお、興味深いことに、運動終了60分後におけるFMDの低下は、断続条件が連続条件と比較して有意に抑制され、低下したFMDが早期に回復した。これらの知見は、単回の運動後の非活動肢FMDは二相性の反応を示し、FMDは運動直後に急性に低下するが、運動1時間後には回復することを提唱した先行研究と一致する<sup>22</sup>。本研究では、運動終了10分後にFMDの低下が見られた要因について、FMD検査時の安静時血管径の増加や剪断速度（SR曲線下面積）の低下は観察されなかったことから、これらの要因が運動後の低下に影響を及ぼした可能性は低い。そのほかの要因として、運動中における逆行性SR増加の関与が推察される。逆行性SRの増加は、エンドセリン-1の発現増加<sup>23</sup>や活性酸素産生酵素の発現増大<sup>24</sup>、内皮型NO合成酵素の発現低下<sup>25</sup>を亢進することから、これらが運動終了後の上腕動脈FMDの急性低下に関与したのかもしれない。一方で、断続条件においてFMDが早期に回復した機序には、運動時における動脈血圧の上昇が関与した可能性がある。先行研究では、実験的に急性高血圧が誘発されると、直ちに内皮機能の低下がみられること、この影響は、血圧が正常値に戻った後も少なくとも2.5時間にわたり増強されることが報告されている<sup>26,27</sup>。実際に、血流制限下の有酸素運動中における平均血圧の上昇が高い条件では、低い条件と比較して、運動後における非活動肢FMDの低下がより増大したことが認められている<sup>9</sup>。本研究では、運動の開始に伴い両条件において動脈血圧の顕著な上昇がみられたが、断続条件における除圧時には連続条件と比較して、動脈血圧は低値を示していた。推測の域を出ないが、上記の知見を考慮すると、運

動時における動脈血圧の連続した上昇あるいはその累積が、運動後におけるFMDの回復動態に影響を及ぼしたのかもしれない。

有酸素性運動と血流制限の併用が非活動肢FMDへ及ぼす影響を検討したそのほか唯一の研究では<sup>28)</sup>、間欠的な歩行(2分×5セット、セット間休息1分、運動強度:0.9 m·s<sup>-1</sup>)中に、運動時にのみ160 mmHgを両脚大腿基部へカフにて負荷し、運動前後における上腕動脈FMDを評価している。その結果、運動終了直後ならびに60分後の上腕動脈FMDに変化はみられず、血流制限下の有酸素性運動による血管内皮機能の低下は認められなかった。これまでに、有酸素性運動直後にみられる非活動肢FMDの低下には、運動の強度および時間に依存する可能性が示されている<sup>29, 30)</sup>。したがって、血流制限下の有酸素性運動において、歩行などの低強度で短時間(～10分)の運動様式を用いる場合には、非活動肢における血管内皮機能の低下は生じない可能性がある。

本研究には、実験的に考慮すべき点がいくつかある。クロスオーバーデザインを採用したが、十分なサンプルサイズではなかったため、人数を増やした検討が必要である。また、血流制限下の有酸素性運動は、顕著な昇圧応答を惹起する<sup>31)</sup>。本研究では健康な成人男性を対象としたが、今後は心血管系リスクの高い集団における血流制限下の有酸素性運動が心血管系への応答を評価する研究が求められる。最後に、血流制限下の運動時における心血管系機能に対する効果を明確にするためには、変数(例:血流制限圧、カフの幅、運動強度・時間・様式)の様々な組み合わせが血流の揺動に及ぼす影響についてさらなる調査が必要である。

#### 4. まとめ

本研究では、有酸素性運動時における異なる様式での血流制限が、非活動肢における血流の揺動  
デサントスポーツ科学 Vol. 46

ならびに血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。その結果、血流制限下の運動により引き起こされる血管内皮機能の低下は、断続的な血流制限を用いた場合その回復が早まるが、これら動態に血流の揺動は影響しないことが明らかになった。

#### 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、立命館大学の後藤一成先生、富石千尋先生、小林美優先生、成瀬正俊先生、牧野晃宗先生に御指導ならびに御協力をいただきました。感謝申し上げます。本研究に助成いただきました財団法人石本記念デサントスポーツ科学振興財団に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) Booth F.W., M.V. Chakravarthy, E.E. Spangenburg, Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity., *J. Physiol.*, 543 (Pt 2): p.399-411(2002)
- 2) Mora S. et al., Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms., *Circulation*, 116(19): p.2110-8(2007)
- 3) Pearson S.J., S.R. Hussain, A review on the mechanisms of blood-flow restriction resistance training-induced muscle hypertrophy., *Sports Med.*, 45 (2): p.187-200(2015)
- 4) Conceicao M.S. et al., Augmented Anabolic Responses after 8-wk Cycling with Blood Flow Restriction., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 51 (1): p.84-93 (2019)
- 5) Mannozi J. et al., Blood flow restriction training activates the muscle metaboreflex during low-intensity sustained exercise., *J. Appl. Physiol.* (1985), 135 (2): p.260-270(2023)
- 6) Renzi C.P., H. Tanaka, J. Sugawara, Effects of leg blood flow restriction during walking on cardiovascular function., *Med. Sci. Sports Exerc.*, 42 (4): p.726-32(2010)
- 7) Paiva F.M. et al., Effects of disturbed blood flow during exercise on endothelial function: a time course analysis., *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 49 (4): p.e5100(2016)
- 8) Credeur D.P., B.C. Hollis, M.A. Welsch, Effects of

- handgrip training with venous restriction on brachial artery vasodilation., *Med. Sci. Sports Exerc.*, **42** (7) : p.1296-302(2010)
- 9) 水野沙洗, et al., 血流制限下での有酸素性運動の効果: 血管内皮機能への影響を考慮した至適プロトコルの探索. *デサントスポーツ科学*, **43**: p. 34-42(2022)
- 10) Heitzer T. et al., Endothelial dysfunction, oxidative stress, risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease., *Circulation*, **104** (22) : p.2673-8(2001)
- 11) Yeboah J. et al., Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis., *Circulation*, **120** (6) : p.502-9 (2009)
- 12) Green D.J. et al., Vascular Adaptation to Exercise in Humans: Role of Hemodynamic Stimuli., *Physiol. Rev.*, **97** (2) : p.495-528(2017)
- 13) Tinken T.M. et al., Impact of shear rate modulation on vascular function in humans., *Hypertension*, **54** (2) : p.278-85(2009)
- 14) Thijssen D.H. et al., Retrograde flow and shear rate acutely impair endothelial function in humans., *Hypertension*, **53** (6) : p.986-92(2009)
- 15) Spranger M.D. et al., Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **309** (9) : p.H1440-52(2015)
- 16) Holder S.M. et al., Fluctuation in shear rate, with unaltered mean shear rate, improves brachial artery flow-mediated dilation in healthy, young men., *J. Appl. Physiol. (1985)*, **126** (6) : p.1687-1693(2019)
- 17) Loenneke J.P. et al., Effects of cuff width on arterial occlusion: implications for blood flow restricted exercise., *Eur. J. Appl. Physiol.*, **112** (8) : p.2903-12 (2012)
- 18) Thijssen D.H.J. et al., Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans., *Eur. Heart J.*, **40** (30) : p.2534-2547(2019)
- 19) Black M.A. et al., Importance of measuring the time course of flow-mediated dilatation in humans., *Hypertension*, **51** (2) : p.203-10(2008)
- 20) Halliwill J.R. C.T. Minson, Retrograde shear: backwards into the future?, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **298** (4) : p.H1126-7(2010)
- 21) Simmons G.H. et al., Increased brachial artery retrograde shear rate at exercise onset is abolished during prolonged cycling: role of thermoregulatory vasodilation., *J. Appl. Physiol. (1985)*, **110** (2) : p.389-97(2011)
- 22) Dawson E.A. et al., Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans., *J. Appl. Physiol. (1985)*, **115** (11) : p.1589-98(2013)
- 23) Hwang J. et al., Pulsatile versus oscillatory shear stress regulates NADPH oxidase subunit expression: implication for native LDL oxidation., *Circ. Res.*, **93** (12) : p.1225-32(2003)
- 24) De Keulenaer G.W. et al., Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle., *Biochem. J.*, **329** ( Pt 3) (Pt 3) : p.653-7(1998)
- 25) Ziegler T. et al., Influence of oscillatory and unidirectional flow environments on the expression of endothelin and nitric oxide synthase in cultured endothelial cells., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **18** (5) : p.686-92(1998)
- 26) Lamping K.G., W.P. Dole, Acute hypertension selectively potentiates constrictor responses of large coronary arteries to serotonin by altering endothelial function in vivo., *Circ. Res.*, **61** (6) : p.904-13(1987)
- 27) Millgard J., L. Lind, Acute hypertension impairs endothelium-dependent vasodilation., *Clin. Sci. (Lond.)*, **94** (6) : p.601-7(1998)
- 28) Stray-Gundersen S., S. Wooten, H. Tanaka, Walking With Leg Blood Flow Restriction: Wide-Rigid Cuffs vs. Narrow-Elastic Bands., *Front. Physiol.*, **11**: p. 568(2020)
- 29) Johnson B.D., J. Padilla, J.P. Wallace, The exercise dose affects oxidative stress and brachial artery flow-mediated dilation in trained men., *Eur. J. Appl. Physiol.*, **112** (1) : p.33-42(2012)
- 30) Birk G.K. et al., Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. *Int J. Sports Med.*, **34** (5) : p.409-14(2013)
- 31) Cristina-Oliveira M. et al., Clinical safety of blood flow-restricted training? A comprehensive review of altered muscle metaboreflex in cardiovascular disease during ischemic exercise., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **318** (1) : p.H90-H109(2020)