

水野スポーツ振興会助成研究 研究報告書

脳血流を高める運動強度の探索

筑波大学体育学系運動生化学

征矢英昭・加藤守匡

茨城県つくば市天王台 1-1-1

## 1. 緒言

国民医療費は、年々増加して1998年で29.8兆円に達し、普段から健康増進に努めるプライマリケア(一次予防)に力点がおかれるようになった。とりわけ、先進国では、うつ病患者が急増し、1998年の我が国の患者数は43.3万人にのぼり、中高年を中心に今なお増え続けている。最も多い単極性うつ病は、脳神経の伝達物質の効率低下などが原因で前頭葉の脳神経活動が低下し、血流も低下している。これに対して、三環系抗うつ薬など臨床で使われる薬物は、こうした脳機能を改善する一方で副作用もある。果たして、最近の心理学的な研究成果により、適度な運動は不安やうつを軽減することに対しても有効であることが明らかになりつつある<sup>1) 2)</sup>。しかし、運動が脳を活性化させ、生理・心理的効果を生む至適運動強度に関する報告は極めて少ない。実際に、運動処方の殆どは、肥満、糖尿病、高血圧の予防、療養のためのものが中心であり、精神科の対象とする精神疾患への運動処方はいまだに開発されていない。当面は、脳神経の代謝や血流をモニターする測定項目を駆使し、さらに、心理的な気分指標などを用いて、運動時の脳神経活動の活性化に関する情報を集積しなければならない。

本研究では、前頭部の脳血流変化をモニタリングする信頼性の高い近赤外分光法を用いて、漸増負荷運動テスト時の脳血流の変化をモニターし、果たして脳血流増加閾値があり得るのか?またあるとすれば、乳酸性作業閾値(LT)からみてどの程度の強度かなどについて検証し、運動時の脳の活性化の実態や仕組みを暴くための基礎資料を得ることを目的とした。

## 2. 研究方法

### 2.1 被験者

健常な男子学生6名を用いた。身体的特性を表1に示した(身長171.8±0.75cm、体重65.3±5.34kg、年齢20.5±0.5歳)。被験者にはあらかじめ研究の目的、方法を十分説明し、書面による同意を得た後に実験に参加させた。実験はすべて筑波大学体育科倫理委員会の規定に基づいて行われた。

### 2.2 実験手順

各被験者は、実験装置及びプロトコールに十分に慣れた後に測定を行った。運動はサイクル型エルゴメーター（ストレングスエルゴ 240、三菱電機株式会社）による最大漸増負荷テストを行った。ウォーミングアップ終了後に安静を得た後に、負荷 0 W から運動を開始し 18 分までは 3 分毎に 25 W、それ以降は 1 分毎に 25 W づつ増大させた。ペダル回転数は毎分 60 回転とした。オールアウトは、ペダル回転数が毎分 60 回転を維持できなくなった時点とした。運動姿勢は、シート角度 105 度の座位姿勢とした。

### 2.3 近赤外線分光法 (NIRS, near infrared spectroscopy) による頭部血流動態の測定

NIRS による頭部血流動態の測定は NIR0300 (浜松ホトニクス株式会社) を使用し、プローブを頭部前額面に添付した。プローブの発光部と受光部の距離は 5 cm とした。発光部からは 4 波長 (775、810、850、910 nm) のパルスレーザーが照射され、受光部にあるプローブから組織を通過して戻ってきた光量の変化を検出した。その変化量から通過組織中の酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化を求めた。本研究では空間分解分光法 (SRS 法) を用いて光散乱体である生体内の吸光係数を算出した。算出された吸光係数をもとに、Modified-Beer-Lambert : MBL 法により散乱による光減衰量の補正を行い、成分の相対濃度を算出した。シグナルのサンプリングは 1 Hz とし、1 分間毎の平均値を求めた。得られた値と仕事量との関係について二本の回帰直線で近似させ、その交点を個人ごとに求めた。

### 2.4 血液採取及び血中乳酸濃度の測定

血液は肘静脈に留置したカニューラ（テルモ社製サーフロー留置針、22G×1 1/4）より延長チューブを介して三方活栓と連結させ 1ml シリンジを用いて約  $500 \mu\text{l}$  ずつ採取した。カニューラ、延長チューブそして三方活栓には、断続的採血を可能にするために 1% ヘパリン混合生理食塩水を満たした。採血のタイミングは、安静値はエルゴメーター上の座位姿勢において心拍数が安静レベルに落ち着いた後に、漸増負荷試験中は各段階終了 30 秒前に行った。採血後は直ちに自動糖乳酸微量分析器 (YSI 社製、Model 2300) を用いて、全血中の乳酸濃度を測定した。得られた血中乳酸濃度と仕事量との関係は、二本の回帰直線で近似させ、その交点を LT として個人ごとに求めた。

## 2.5 心拍数、RPE、最大酸素摂取量の測定

心拍数は胸部誘導により導出し心電計（NEXT BP-88、日本コーリン株式会社）にモニターされる数値を記録した。RPE（主観的運動強度）は6～20の範囲で全身の運動のきつさを評価した<sup>3)</sup>。心拍数及びRPEの測定は、漸増負荷試験中の各段階終了30秒前に行った。最大酸素摂取量は、オキシコンアルファ（フクダ電子株式会社）によりbreath-by-breathで連続測定を行い30秒間の平均値から求めた。

## 2.6 統計について

測定値はすべて平均値±標準誤差で示した。有意差の検定には対応のあるt検定を用いた。

# 3. 結果

## 3.1 漸増負荷テスト中の運動負荷、心拍数、酸素摂取量、血中乳酸

漸増負荷運動中の最大値を表2に示した。運動時の心拍数、酸素摂取量、血中乳酸濃度は運動負荷の増加に伴って増加した。血中乳酸濃度は運動負荷の増加に伴って非直線的に増加する乳酸性作業閾値（LT）が最大酸素摂取量の51.1±2.9%で見られた（表3）。

## 3.2 NIRSを用いた頭部ヘモグロビン動態測定

漸増負荷運動時における頭部酸素化ヘモグロビンは、血中乳酸濃度同様、ある強度を境に急激に増加する閾値が認められ、それは最大酸素摂取量の35.7±3.1%であった（表3）。

## 3.3 LT強度及び頭部血流增加閾値での運動強度における心拍数、酸素摂取量、RPE

LT時の心拍数は138.9±7.0 bpm、酸素摂取量は、27.0±1.7 ml/min/kg、RPEは13.2±0.6であった。頭部血流增加閾値での心拍数は112.8±7.4 bpmであり、酸素摂取量は19.5±1.4 ml/min/kg、RPEは10.5±0.8であり、頭部血流增加閾値での数値は全ての項目においてLT強度よりも有意な低下を

示した（表3）。

#### 4. 考察

本研究は、最大漸増負荷テスト時における前頭部の脳血流変化から脳を活性化させる至適運動強度を探索した。本研究の結果から、1) 漸増負荷運動時の脳血流変化は負荷増大に伴い非直線的に増大する閾値をもつこと、2) この閾値はLT強度よりも有意に低い強度に存在することなどが示唆された。我々は、この閾値を脳血流閾値（CBFT、Cerebral Blood Flow Threshold）と呼ぶことにする。CBFTの生理的意味や意義はまだ明確ではないが、少なくとも、測定部位に相当する前頭前野の血流増加は同部位の神経活動の活性化を示唆することから、運動時の前頭部の神経活動の活性化はこれまでの運動处方で有用とされてきたLT強度よりも低強度で生じる事を示しており、脳の活性化にはより低強度の軽運動でも可能であることを示唆するものとして興味深い。

運動の実行は、中枢からの指令が重要だが、一方、活動筋からの求心性入力も無視できない<sup>4) -6)</sup>。これらの上位、下位からの入力情報の統合のために、脳では大脳皮質運動関連領野ばかりでなく前頭葉や大脳辺縁系、視床、視床下部、大脳基底核なども関与することが示唆されている<sup>7)</sup>。これらの部位は、意志や計画性、概念形成、記憶に関与するとされていることから、運動実施が精神機能にも大きく影響を与えることが推察される。ヒトにおいて、この運動機能及び精神機能を評価する指標の一つとして脳血流动態を測定する方法がある。これは、脳神経細胞では一時的に神経活動が増大した場合、エネルギー源であるブドウ糖や酸素を活動部位へ供給するために局所脳血流量を増加させるといった代謝特性を利用したものである<sup>8)</sup>。このため、脳血流を評価することは、賦活試験時の脳の反応指標となりうることから、脳での神経活動推定に有用と考られている<sup>4) -6)、9) -11)</sup>。

本研究において、ヒトの運動時の脳血流を測定する方法に用いた近赤外線分光法は、これまで筋での循環・代謝研究を中心に応用してきたが<sup>12) 13)</sup>、最近では、脳血流測定の一つとしても有用性が確認されている<sup>9) 10) 11)</sup>。しかし、運動時には一定の割合で頭皮の血流が増加しうることから、脳血流変化が微妙な場合は、頭皮血流の影響を無視できない場合もある。今回用いた測定システムでは、測定プローブ下で起こる頭皮の血流変化を除外するパラメータである空間分解法（Spatially Resolved Spectroscopy）<sup>14)</sup>を用いることにより皮膚血流の影響を除外した組織酸素化動態及び血流

の影響について検討した。各被験者には、頭部前額面にプローブを装着し漸増負荷運動時の脳血流の変化を測定した。その結果、脳血流の増大が非直線的に増大する閾値が最大酸素摂取量のおよそ40%付近において認められ、これはLT強度よりも有意に低い強度であった。これまでに近赤外線分光法を使用し運動時の脳血流を検討した報告では、運動強度の増大により脳血流も増大することが報告されている<sup>10)</sup>が、どの運動強度から脳血流が増大するかは明らかにはされていない。したがって、本研究から得られたCBFTは、運動時の前頭部の活性化には閾値があること、そしてその閾値はこれまで運動处方で有効とされてきたLT強度よりも低いことを示唆するものとして興味深い。

低強度において脳血流が増大した要因は今のところ不明であるが、脳の局所血流はその部位の神経活動と密接に連関しており(metabo-flow coupling)，その血流は局所的な調節によるところが大きい。例えば、NOやアセチルコリン(Ach)は血管弛緩作用により局所血流を増加させる。一方、エンドセリンは血管収縮に働き局所血流を低下させる。これまでの動物実験では、歩行時に大脳皮質の血流量が増大しその因子としてNO及びコリナーゼック神経の刺激に反応したニコチニック受容体の反応が関与していることが示唆されており、脳での神経活動の活性化が考えられる<sup>15) 16)</sup>。また、ラットにより脳内乳酸値の変化を神経活動の指標とした走行運動時の海馬神経活動に関する報告では、脳内乳酸値がLT強度より早期に上昇することが示されている<sup>17)</sup>。本研究での測定部位は、頭部前額面であり前頭前野の機能を強く反映すると考えられるが、この部位は運動関連領野や視床・視床下部とも神経線維連絡を持っている。そのため、低強度の運動であっても前頭前野では神経活動の活性化が生じていることが推察される。また、もう一つの要因として前頭前野そのものの機能の影響もあると考えられる。前頭前野は、損傷事例研究や、課題遂行テストを用いての脳活動部位の検討から意志や意欲に関与するとされている。無負荷の状態から開始された運動が、最大負荷の35%付近において運動に対する意志、意欲を高め始めたとも考えられる。本研究では、主観的運動強度としてRPEを測定した。CBFTの時点でのRPEは、10.5と「楽である」「かなり楽である」との間を示す結果であった。RPEは、運動のきつさを表すものであり、本研究の指標としては適していなかった可能性もあり、今後さらなる検討を加えるためにも本研究に適した心理指標の作成が必要である。

## 5. 結言

本研究は、最大漸増負荷テストにおける脳血流変化から脳を活性化させる至適運動強度を探査した。その結果、脳血流変化は、負荷増大に伴い非直線的に増大する閾値が存在し、この閾値は LT 強度よりも有意に低い強度であった。このことは、脳の活性化は LT 強度よりも低強度で生じる事を示唆している。近年では、ウォーキング運動といった非常に低強度の運動により高齢者の前頭葉機能テストが高まることが報告されている<sup>18)</sup>など、脳を刺激しその機能を高めるには、低強度の運動で十分なのかもしれない。今後、脳血流閾値についてさらに明らかにしていくためには、本研究と異なる運動様式、運動負荷設定さらには脳活性化を示す心理指標の開発が必要であると考えられる。

## 参考文献

1. 竹中晃司・征矢英昭監、身体活動とメンタルヘルス（ウイリアム・P. もーがん編），大修館書店，1999.
2. 征矢英昭、齊藤剛、川島均、運動ストレス時の視床下部の反応とトレーニング適応、臨床精神医学，31：1281-1289. 2002.
3. Borg, G. Perceived exertion: a note on history and methods. *Med Sci Sports Exerc* 5: 90-93, 1973
4. Friedman DB, Friberg L, Mitchell JH, Secher NH. ; Effect of axillary blockade on regional cerebral blood flow during static handgrip. *J Appl Physiol.* 71(2):651-6. 1991
5. Friedman DB, Friberg L, Payne G, Mitchell JH, Secher NH. ; Effects of axillary blockade on regional cerebral blood flow during dynamic hand contractions. *J Appl Physiol.* 73(5):2120-5. 1992
6. Williamson JW, Friedman DB, Mitchell JH, Secher NH, Friberg L. : Mechanisms regulating regional cerebral activation during dynamic handgrip in humans. *J Appl Physiol.* 81(5), 1884-1890. 1996.
7. Tanji J, Okano K, Sato KC. : Neuronal activity in cortical motor areas related to

- ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. *J Neurophysiol.* 60(1)、325–343、1988.
8. Fox PT, Raichle ME, Mintun MA, Dence C. : Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity. *Science.* 241(4864)、462–464、1988.
  9. Hoshi, Y., N. Kobayashi, and M. Tamura. : Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J. Appl. Physiol.* 90: 1657–62, 2001.
  10. Ide, K., A. Horn, and N. H. Secher. : Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 87: 1604–8, 1999.
  11. Madsen PL, Secher NH. : Near-infrared oximetry of the brain. *Prog Neurobiol.* 58 (6):541–60. 1999
  12. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Nowak M, Simonsen L, Bulow J, Kjaer M. : Regional blood flow during exercise in humans measured by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Appl Physiol.* 89 (5):1868–78. 2000
  13. Chance B, Nioka S, Kent J, McCully K, Fountain M, Greenfeld R, Holtom G : Time-resolved spectroscopy of hemoglobin and myoglobin in resting and ischemic muscle. *Anal Biochem.* 174(2):698–707. 1988
  14. Suzuki S, Takahashi S, Ozaki T, Kobayashi Y, : Tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. *Proc. SPIE* 3597. 582–592, 1999
  15. Kimura A, Okada K, Sato A, Suzuki H. : Regional cerebral blood flow in the frontal, parietal and occipital cortices increases independently of systemic arterial pressure during slow walking in conscious rats. *Neurosci Res.* 20(4):309–15. 1994
  16. Kurosawa M, Okada K, Sato A, Uchida S. Extracellular release of acetylcholine, noradrenaline and serotonin increases in the cerebral cortex during walking in conscious rats. *Neurosci Lett.* 14;161(1):73–6. 1993
  17. 西島壯、大下耕治、征矢英昭；低強度走運動による海馬神経活動の活性化—海馬内乳酸動態と血

- 中乳酸動態による検討-. 第 56 回日本体力医学会抄録 pp198、2001.
18. Kramer AF, Hahn S, Cohen NJ, Banich MT, McAuley E, Harrison CR, Chason J, Vakil E, Bardell L, Boileau RA, Colcombe A. : Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*. 400(6743), 418-9, 1999.

表 1 被驗者特性

No.	身長 (cm)	体重 (kg)	年齢 (yrs)
1	170	69	20
2	174	90	20
3	172	54	19
4	170	58	20
5	174	59	22
6	171	62	22
<hr/>			
平均	171.8	65.3	20.5
標準誤差	0.75	5.34	0.5

表 2 漸増負荷テスト時の運動負荷、心拍数、酸素摂取量、血中乳酸、RPEの最大値

運動負荷 (W)	心拍数 (bpm)	酸素摂取量 (ml/min/kg)	血中乳酸 (mmol/l)	RPE (全身)
<b>最大値 295.0±18.5</b>	<b>179.6±4.1</b>	<b>49.4±1.6</b>	<b>6.54±0.6</b>	<b>17.7±0.7</b>

表 3 LT強度及び脳血流閾値 (CBFT) 時の心拍数、酸素摂取量、RPE

	LT	CBFT	
%VO <sub>2MAX</sub>	51.1±2.9	35.7±3.1	P < 0.05
心拍数 (bpm)	131.0±5.5	111.0±4.7	P < 0.05
酸素摂取量 (ml/min/kg)	25.4±1.9	19.4±1.85	P < 0.05
血中乳酸 (mmol/l)	1.15±0.43	0.89±0.31	P < 0.05
RPE (全身)	13.5±0.2	10.5±0.8	P < 0.05