動脈スティフネスを効果的に改善させ得る至適な酸素濃度は存在するのか？

森寿仁
兵庫県立大学 環境人間学部

1.緒言

動脈硬化系疾患（心疾患，脳血管疾患など）は，我が国の死因別死亡者数で常に上位に位置する疾患である．その予防・改善には，有酸素性運動が効果的であることは既知の事実であるが，時間的に余裕のない現代人にとって，定期的な運動習慣を有することは困難であり，運動を実施するとしても，より短時間かつ効果の高いトレーニング方法が望まれている．

低酸素トレーニングは，一般的に持久系のスポーツ競技者がパフォーマンスを向上させるために実施しているイメージが強い．しかし，低酸素環境で実施する運動が通常酸素環境で実施する同等の運動よりも生活習慣病の危険因子（肥満，糖代謝，血管機能）を効果的に改善させうることも近年報告され始めている（Girard et al., 2020）．また，低酸素トレーニングが毛細血管網の増大や血管機能の改善に効果的であることを示唆するレビュー論文も発表され（Montero et al., 2016），動脈硬化の改善が期待できる新たなトレーニング様式として注目されている．

一方で，低酸素環境といってもその酸素濃度は様々である．実際に Montero et al.（2016）のレビューで引用されている研究の酸素濃度は標高 2000m 相当（吸気酸素濃度 16.4%）程度から 4000m 相当（吸気酸素濃度 12.7%）程度までと幅が広い．また，血中の酸素濃度の指標である動脈血酸素飽和度には，同一の酸素濃度であったとしても個人差がみられ，それらをトレーニング時には配慮すべきとの指摘もある（Soo et al., 2020）．したがって，吸気の酸素濃度の変化による影響を体系的に明らかにし，身体内の酸素濃度の個人差の視点を加えてそれらの変化を考察することにより，個人に合わせた低酸素トレーニング時の最適な酸素濃度の選択が可能となる可能性がある．

そこで，本研究では，複数の低酸素環境における有酸素性運動中の呼吸循環応答および運動後の動脈スティフネスを含めた循環応答の変化を吸気酸素濃度と動脈血酸素飽和度の観点から明らかにすることを目的とした．

2.研究方法

2.1 対象者

健康な男子学生 6 名であった（年齢：21.2±0.8 歳，身長：172.2±5.3cm，体重：69.1±7.4kg）．本研究の実施に先立って，実験の概要，目的，実験に伴う危険性，実験から得られる有効性について，研究代表者が対象者に説明し，書面において同意を得た．本研究の実験は，兵庫県立大学の倫理委員会の承認を得て行われた (No.290).

2.2 実験概要

対象者は，事前測定を 1 回，本実験を 4 回の合計 5 回の試技を行った．詳細は以下のとおりである．

2.2.1 事前測定（最大酸素摂取量測定）

本実験の運動負荷を決定するために，すべての対象者が通常酸素環境（吸気酸素濃度 20.9%）において最大酸素摂取量を測定した．ペダリング回転数は 60rpm に固定し，2 分毎に負荷を漸増させる多段階負荷法により，疲労困憊に至るまで自転車ペダリングを行わせた．運動強度は 1 ステップ目を 50Wとし，2 ステップ目以降は 30Wずつ漸増させた．なお，疲労困憊はペダリング回転数が 60rpm を下回る，または，対象者・実験者のいずれかが続行不可能と判断した時点とした．酸素摂取量および二酸化炭素産生量を呼吸代謝測定装置（エアロモニタ　AE-300S,ミナト医科学株式会社製）の呼気採取法を用いて測定し，30 秒間毎の平均値を出力した．最大酸素摂取量は，その際に得られた値の中の最高値とした．

本実験では 4 種類の酸素濃度環境下において相対的同一強度で運動を実施する（後述）．本来はすべての酸素濃度環境下で最大酸素摂取量を測定すべきであるが，対象者への負担が増加するとともに，それによるトレーニング効果が現れる懸念がある．したがって，本研究の実施に先立ち，本研究の対象者とは異なる健康な成人男性 8 名を対象に，本研究と同等の 4 種類の酸素濃度環境下において最大酸素摂取量を測定し，通常酸素環境に対する各酸素濃度環境での最大酸素摂取量の低下率を検討した．その結果，通常酸素環境下での体重当たりの最大酸素摂取量と低酸素環境下での最大酸素摂取量の低下率との間に r=0.6 以上の相関関係が認められた．そのことを受けて，次式から対象者の各酸素濃度環境下での推定最大酸素摂取量を推定した．

MH（Moderate Hypoxia）条件：y = -0.4352x + 17.666（r=-0.643, *P*=0.086）
HH（High Hypoxia）条件：y = -0.3579x + 6.9418（r=-0.802, *P*=0.030）
SH（Severe Hypoxia）条件：y = -0.7656x + 20.764（r=-0.772, *P*=0.025）
x:通常酸素環境での体重当たりの最大酸素摂取量
y:各酸素濃度環境下での体重当たりの最大酸素摂取量

運動負荷と酸素需要量の関係性は酸素濃度の影響を受けないことから，通常酸素環境におけるそれらの関係性と各酸素濃度環境下における推定最大酸素摂取量の値から本実験における運動負荷を決定した．

2.2.2 本実験

本実験の試技は最低 72 時間以上の時間を空けて，別日に 4 回実施した．実験条件は N（Normoxia，吸気酸素濃度 20.9%）条件，MH（Moderate Hypoxia，吸気酸素濃度 16.2～16.4%）条件，HH（High Hypoxia，吸気酸素濃度 14.2～14.4%）条件，SH（Severe Hypoxia，吸気酸素濃度 12.9～13.1%）条件とし，ジェネレーター（Everest Summit II，Hypoxico 社製）から生成された低酸素気を 500L のダグラスバッグに溜め（本実験では 4 個準備），その空気を吸引した．なお，ダグラスバッグ内の空気の酸素濃度は実験前に測定し（ダグラスバッグ間の酸素濃度の標準偏差は±0.02%），対象者にはその酸素濃度をブラインドした．ただし，安全上の配慮から実験条件の実施順序は N 条件→ MH 条件→ HH 条件→ SH 条件とした．

対象者は，実験室に来室後，10 分程度の座位安静と書面での体調確認を実施した．その後，室温 22℃，湿度 40％に設定された人工気候室内のベッドで最低 5 分間仰臥位安静を維持し，動脈スティフネスを 2 回測定した. 測定終了後, 自転車エルゴメーター (エアロバイク 75XL-III, Combi 社製）上で安静にし，ダグラスバッグの空気を 2 方向弁付きのフェイスマスクを介して 10 分間吸引し，環境曝露を行った．その後，各酸素濃度環境下における 55%$\dot{V}O_2$max に相当する強度での自転車ペダリング運動を 30 分間実施した．運動後は，速やかにベッド上に移動し，仰臥位安静状態を 30 分間保持した．その間，運動 10 分後，20 分後および 30 分後に各 2 回動脈スティフネスを測定した.

すべての実験は午前中の同一時刻に実施することとし，10 時間以上の絶食状態で実施した.

2.3 測定項目

2.3.1 呼気ガス

運動の開始から終了まで，連続的に自動呼気ガス分析器（エアロモニタ AE-300S，ミナト医科学製）を用いて，呼気採取法にて酸素摂取量（$\dot{V}O_2$），二酸化炭素産生量（$\dot{V}CO_2$），分時換気量（$\dot{V}E$），呼吸交換比（RER）を測定した．その際の吸気については，事前にダグラスバッグに溜められた空気の濃度を 100 分の 1%単位で計測し，その値を呼気ガス分析器の吸気酸素濃度として入力した状態で測定した．運動開始から運動終了時までの平均値を代表値とした.

2.3.2 心拍数（HR）・動脈血酸素飽和度（SpO_2）

運動の開始から終了まで，連続的にパルスオキシメーター（Nellcor™ PM1000N，COVIDEN 社製）を用いて 1 秒間隔で測定した．右眉上部に専用プローブ（Nellcor™ MAX-FAST™，COVIDEN 社製）を貼付し，眼窩上動脈から動脈血酸素飽和度および心拍数を測定した．運動開始から運動終了時までの平均値を代表値とした.

2.3.3 血圧（BP）

運動開始から 3 分ごとに，運動負荷血圧監視装置（Tango+，Sun Tech Medical 社製）を用いて右上腕の運動時の収縮期血圧（sBP）および拡張期血圧（dBP）を測定した．また，測定された sBP および dBP から平均血圧（mBP ; ((sBP-dBP) /3)+dBP）を求めた．血圧測定時は測定腕をリラックスするように指示して測定した．3 分ごとの測定値をすべて平均したものを運動時の代表値として用いた.

2.3.4 主観的運動強度（RPE）

運動開始から 3 分ごとに，呼吸と脚の主観的運動強度を，15 段階の Borg の主観的運動強度表を用いて測定した．3 分ごとの測定値をすべて平均したものを運動時の代表値として用いた.

2.3.5 血中乳酸濃度（BLa）

運動前および運動終了直後のタイミングで指尖より採血し，簡易乳酸測定器（LactatePro2，Arkray 社製）を用いて血中乳酸濃度を測定した.

2.3.6 動脈スティフネス

血圧脈波測定装置（Vasera1500A，フクダ電子社製）を用いて，大動脈足首間スティフネスを表す指標である心臓足首間脈波伝播速度およびそれにβスティフネス法を用いて血圧の影響に補正をかけた数値である心臓足首血管指数（CAVI）を非侵襲的に測定した．また，腹部大動脈および下肢動脈スティフネスを表す指標である上腕足首間脈波伝播速度（baPWV）を，同装置により得られた上腕足首間の血流到達時間（ΔTba）を基に Yamashina et al. (2002) の計算式から以下のように算出した．

上腕足首間脈波伝播速度(cm/sec)
=(胸部足首動脈長(La)-胸部上腕動脈長(Lb))/上腕足首間血流到達時間(ΔTba)
={(0.8129×身長+12.328)-(0.2195×身長-2.0734)}/上腕足首間血流到達時間

測定は仰臥位で実施し，運動前，運動終了 10 分，20 分および 30 分後に各 2 回測定した．右側および左側として出力される結果の平均値を代表値とした．

2.4 統計処理

測定値は平均値±標準偏差で表した．各酸素濃度環境下における運動時または運動直後の生理応答の比較には，対応のある一元配置分散分析を用いた．有意な主効果が認められた場合には，Bonferroni 法による多重比較検定を行った．動脈スティフネスは二元配置分散分析（酸素濃度×時間）を用いて，交互作用および主効果を確認した．有意な主効果が認められた場合には Bonferroni 法による多重比較検定を行った．有意確率は 5%未満とした．

3.結果

表 1 は各酸素濃度環境下での運動時の生理応答を比較したものである．自転車エルゴメーターの負荷（Work Load）は酸素濃度が低下するにつれて有意に低下した．呼気ガス指標では，$\dot{V}O_2$ は N 条件と MH 条件，HH 条件と SH 条件との間以外で有意差が認められた．RER では SH 条件が N 条件に比較して有意に高い値を示した．一方，$\dot{V}E$ は条件間で有意な差は認められなかった．

心拍数は条件間で有意な差は認められず，約 140～150bpm で推移していた．SpO_2 は酸素濃度が低下するにつれて有意に低下し, 対象者の平均値は MH 条件で 89.7±1.6%, HH 条件で 84.1±2.1%, SH 条件で 79.5±2.1%であった．

各酸素濃度における運動中の血圧応答は sBP，dBP，mBP のいずれにおいても有意差は認められず，呼吸および脚の PRE も同様に有意差は認められなかった．また，運動直後の血中乳酸濃度にも有意差は認められなかった．

図 1 は各酸素濃度での運動介入前後の動脈スティフネスの経時的変化を示したものである．CAVI において交互作用および酸素濃度に対する主効果に有意性は認められなかったが，時間に対する主効果が認められた．多重比較検定の結果，運動 10 分後および 20 分後において運動前と比較して有意な低下が認められた．baPWV において有意な交互作用は認められなかったが，酸素濃度および時間の主効果に有意性が認められた．多重比較検定の結果，N 条件に対して，SH 条件

が有意に低値を示し，運動 10 分後，20 分後および 30 分後において運動前と比較して有意な低下が認められた.

4.考察

有酸素性トレーニングが動脈スティフネスを改善させ得ることは広く知られており，一過性の運動後にも一時的な改善が認められることが報告されている（Sugawara et al., 2004）．また，低酸素刺激を組み合わせたトレーニングにより，通常環境での同等なトレーニングよりも動脈スティフネスの改善が認められるとともに（Nishiwaki et al., 2011），一過性の運動後にも低酸素環境下での運動条件において動脈スティフネスの低下が認められている（西脇ら，2011）．しかし，一概に低酸素環境といってもその酸素濃度は様々であり，実際に行われている酸素濃度は標高 2000m 相当（吸気酸素濃度 16.4%）程度から 4000m 相当（吸気酸素濃度 12.7%）程度までと幅が広い．本研究では，通常酸素環境に加えて，標高 2000m（MH 条件），3000m（HH 条件），3900m（SH 条件）に相当する低酸素環境における有酸素性運動中の呼吸循環応答および運動後の動脈スティフネスの変化からそれらの関係性を体系的に明らかにすることを試みた.

低酸素環境下における運動時には最大酸素摂取量が低下し，同一の絶対負荷で運動を行った場合には相対強度が増大する（Sumi et al., 2020）．そのため，低酸素環境下で実施するトレーニングは通常酸素環境に合わせた相対強度で実施することが多いとされている（Montero et al., 2016）．本研究における低酸素環境下での運動強度の設定は，パイロット実験の結果に基づき（2.2.1 参照），通常酸素環境で測定された最大酸素摂取量から低酸素環境におけるその低下量を計算して用いた．その結果，酸素濃度が低下するにつれて Work Load が低下し，それに合わせて酸素摂取量の低下もみられた．一方で，$\dot{V}E$，HR，RPE には条件間で有意な主効果は認められなかった．これらの指標は，相対強度が同等である場合には同様な値を示すことから，本研究で推定した相対強度は推定値ではあったが条件間で同等であったことが推察される.

運動後の一過性の動脈スティフネスの比較では，CAVI では運動 10 分後および 20 分後に有意な低下が認められたが, 酸素濃度間の違いは認められなかった. 一方 baPWV では, 運動 10 分後，20 分後および 30 分後に有意な低下が認められ，SH 条件が N 条件と比較して有意に低い値を示した．低酸素環境では，一酸化窒素やアデノシンをはじめとする血管拡張物質の増大が血中で認められ（Marshall 2001），それに運動の刺激が加わることにより血管機能（血管内皮機能など）や動脈スティフネスが改善すると考えられている．本研究では交互作用が認められず，運動と低酸素の影響に関する明確な違いまでは確認できなかったものの, baPWV において SH 条件が N 条件よりも有意な低下を示したことは興味深い．また，運動中の血圧応答を見ると，有意ではないものの SH 条件で他の条件よりも低値を示していた．すなわち，SH 条件ほどの低酸素環境において, 運動時から血管拡張が起こり, 動脈スティフネスの低下を惹起していた可能性が考えられる.

また，本研究では環境としての酸素濃度に加え，身体内の酸素濃度と考えられる動脈血酸素飽和度と動脈スティフネスの変化との関連についても検討した．図 2 は縦軸が baPWV の運動前に対する運動後の変化量（P10-30 で最も低下した値），横軸が動脈血酸素飽和度を示したものであり，グレーが個人値，黒が SpO2 を 5%毎に区分けしてその区分け内の Δ baPWV を平均したものである．個人値ではばらつきはあるものの平均値から変化の傾向を観察すると，90%程度を頂点

とした 2 次関数に類似した関連が認められた．特に，100～85%までは大きな変化が認められないものの，それよりも低い場合には動脈スティフネスの低下が顕著となっている．したがってこの関係性だけをみると，低い吸気酸素濃度で運動中の動脈血酸素飽和度をより低下させた環境でトレーニングを実施すべきと言える．しかし，安全面を考えたときには動脈血酸素飽和度を低下させることだけに注目すべきではない．実際に，動脈血酸素飽和度の低下は急性高山病のリスクと関連すると言われている（Karinen et al. 2010）．また，標高 4500～5500m の環境に数週間滞在した場合に血圧や交感神経活動が増大したことが報告されており（Calbet 2003），酸素濃度の低下は交感神経活動を亢進させる．したがって，トレーニングとして実施できる下限もあり，85%～80%程度での実施が妥当と推察される．

5.本研究の限界点と今後の展望

本研究の解釈において現時点では様々な限界もある．まず，低酸素環境下における身体応答の個人差は非常に大きいことが報告されている（Soo et al. 2020）．そのため，個人差の影響も含めて対象者数をさらに増やした形でさらなる検討も必要であろう．また，一過性の動脈スティフネスの改善が積み重なることにより対照のトレーニングと比較して効果が大きく現れるであろうことから，一過性の応答に着目して本研究は実施した．しかし，介入研究を実施した場合には一過性で認められた結果とは異なる結果となることもある．したがって，今後は介入研究も含めた検討が必要であろう．加えて，低酸素環境下でトレーニングを継続すると身体に低酸素順応が起こる．すなわち，同一の酸素濃度でトレーニングをしていたとしても，動脈血酸素飽和度の上昇が認められるとともに，その他の様々な生体応答が変化する可能性もある．今後は，それらについても検討を加えていくべきであろう．

謝辞

本研究を遂行するにあたり，公益財団法人ミズノスポーツ振興財団の皆様に多大なご支援を頂きましたことを，心より感謝申し上げます．

参考文献

Calbet JA. (2003) Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. J Physiol. 15;551: 379-86. doi: 10.1113/jphysiol.2003.045112.

Girard O, Brocherie F, Goods PSR, Millet GP. (2020) An Updated Panorama of "Living Low-Training High" Altitude/Hypoxic Methods. Front Sports Act Living. 31;2: 26. doi: 10.3389/fspor.2020.00026.

Karinen HM, Peltonen JE, Kahonen M, Tikkanen HO (2010) Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. High Alt. Med. Biol. 11: 325-332. doi: 10.1089/ham.2009.1060.

Marshall JM. (2001) Roles of adenosine and nitric oxide in skeletal muscle in acute and chronic hypoxia. Adv Exp Med Biol. 502:349-63. doi: 10.1007/978-1-4757-3401-0_23.

Montero D, Lundby C. (2016) Effects of Exercise Training in Hypoxia Versus Normoxia on Vascular Health. Sports Med.46(11): 1725-1736. doi: 10.1007/s40279-016-0570-5

Nishiwaki M, Kawakami R, Saito K, Tamaki H, Takekura H, Ogita F. (2011) Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women. J Physiol Sci. 61(2): 83-91. doi: 10.1007/s12576-010-0126-7.

西脇雅人，黒部一道，黄忠，小澤源太郎，柳楽晃，斎藤和人，田巻弘之，福岡義之，荻田太（2011）低酸素環境下での片脚運動が動脈スティフネスに及ぼす影響：運動脚と対照脚における血管の応答，第 26 回健康医科学研究助成論文集，pp. 89-101.

Soo J, Girard O, Ihsan M, Fairchild T. (2020) The Use of the SpO2 to FiO2 Ratio to Individualize the Hypoxic Dose in Sport Science, Exercise, and Health Settings. Front Physiol. 20;11: 570472. doi: 10.3389/fphys.2020.570472.

Sugawara J, Maeda S, Otsuki T, Tanabe T, Ajisaka R, Matsuda M. (2004) Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 287(6): H2666-9. doi: 10.1152/ajpheart.00077.2004.

Sumi D, Hayashi N, Yatsutani H, Goto K. (2020) Exogenous glucose oxidation during endurance exercise in hypoxia. Physiol Rep. 8(13): e14457. doi: 10.14814/phy2.14457.

Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. (2002) Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. Hypertens Res. 25(3): 359-64. doi: 10.1291/hypres.25.359.

表1. 各酸素濃度環境下での運動時または運動直後の生理応答

	N	MH	HH	SH	主効果	多重比較検定
Work Load(W)	118±22	115±20	104±19	98±16	*P<0.001*	N>MH,HH,SH; MH>HH,SH; HH>SH
VO_2(L/min)	1.92±0.32	1.82±0.27	1.65±0.28	1.53±0.22	*P<0.001*	N>HH,SH; MH>HH,SH
VCO_2(L/min)	1.73±0.34	1.75±0.32	1.60±0.30	1.55±0.23	*P<0.001*	MH>HH,SH
VE(L/min)	51.7±9.3	53.7±10.7	51.3±10.2	51.4±8.9	*P=0.092*	
RER	0.90±0.06	0.96±0.06	0.97±0.03	1.02±0.07	*P<0.001*	N>SH
HR(bpm)	144±13	148±12	142±10	144±10	*P=0.497*	
SpO_2(%)	96.3±1.5	89.7±1.6	84.1±2.1	79.5±2.1	*P<0.001*	N>MH,HH,SH; MH>HH,SH; HH>SH
sBP(mmHg)	152±28	146±25	156±31	146±23	*P=0.123*	
dBP(mmHg)	65±9	63±12	62±13	61±9	*P=0.474*	
mBP(mmHg)	94±12	91±11	93±14	89±10	*P=0.134*	
RPE(Breath)	12.8±1.0	12.9±0.6	12.5±0.8	12.7±0.9	*P=0.726*	
RPE(Leg)	12.8±1.8	12.8±1.4	12.3±1.4	12.5±0.7	*P=0.562*	
BLa(mmol/L)	3.2±1.1	3.9±1.4	3.9±2.2	4.5±2.4	*P=0.069*	

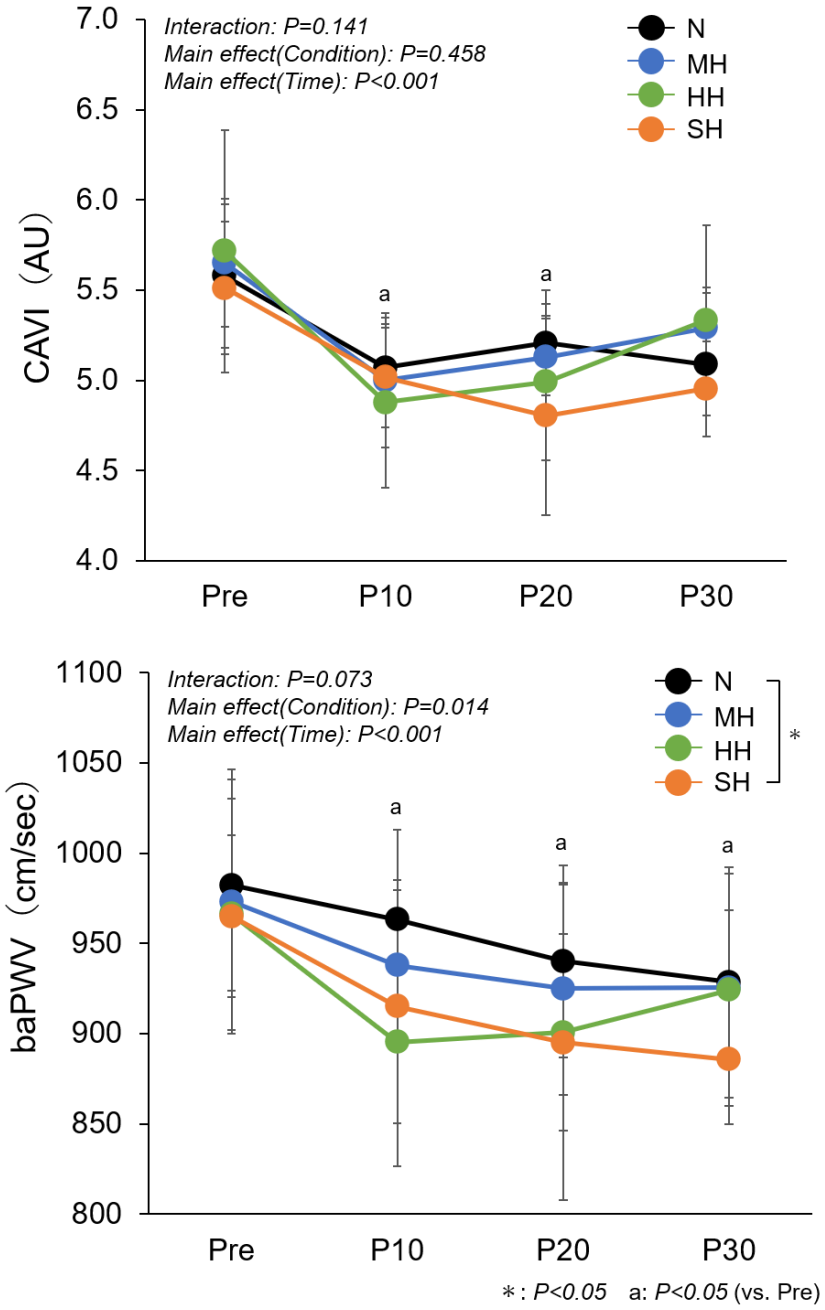


図1. 各酸素濃度での運動介入後の動脈スティフネスの経時的変化

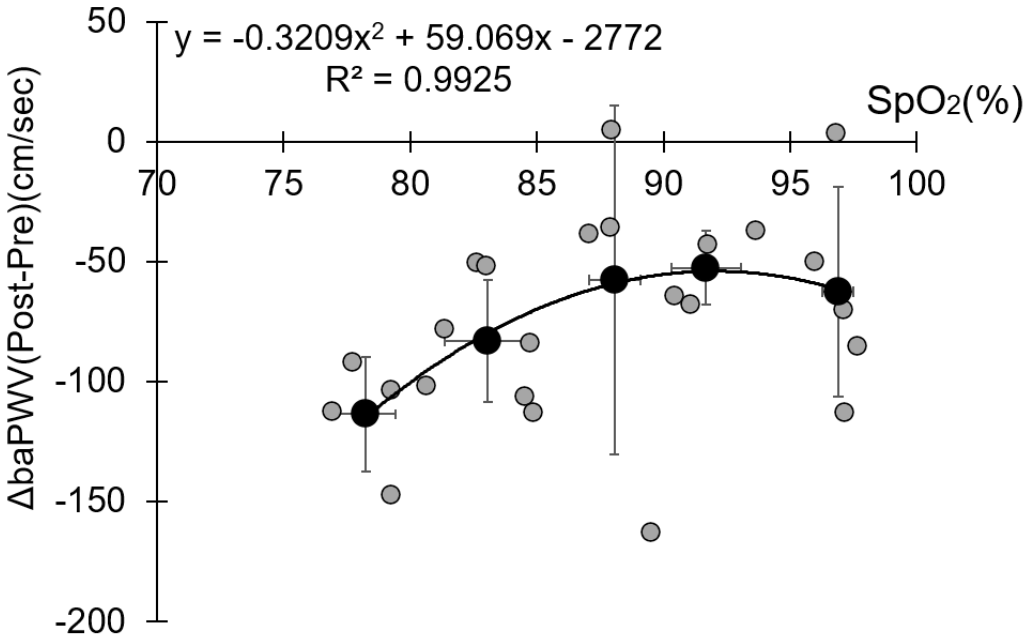


図2. 運動介入時の動脈血酸素飽和度と運動介入前後におけるbaPWVの変化量