

高齢男性における低酸素負荷に対する脳血管反応性, 実行機能, 全身持久力との関連性

Relationship Among Cerebrovascular Responsiveness to Hypoxia,
Executive Function and Aerobic Capacity in the Elderly

井 出 幸 二 郎	服 部 正 明	沖 田 孝 一
IDE Kojiro	HATTORI Masaaki	OKITA Koichi

北翔大学北方圏生涯スポーツ研究センター年報 第11号 2020

Bulletin of the Northern Regions Lifelong Sports Research Center Hokusho University Vol. 11

高齢男性における低酸素負荷に対する脳血管反応性，実行機能，全身持久力との関連性

Relationship Among Cerebrovascular Responsiveness to Hypoxia, Executive Function and Aerobic Capacity in the Elderly

井出 幸二郎¹⁾ 服部 正明²⁾ 沖田 孝一¹⁾

IDE Kojiro¹⁾ HATTORI Masaaki²⁾ OKITA Koichi¹⁾

キーワード：低酸素，前額部，血管，全身持久力，認知機能

I. 緒言

動脈硬化は認知症の危険因子の一つである¹⁾。脳血管は血液ガス分圧の変化に敏感に反応し，動脈二酸化炭素分圧 (PaCO₂) の上昇や動脈酸素分圧 (PaO₂) の低下により血管が拡張し，血流²⁾や血液容積³⁾が増大する。動脈血液中の二酸化炭素分圧の上昇に対する脳血管反応性は，動脈硬化により低下し，軽度認知症や認知症患者で低下する⁴⁾。同様に，低酸素に対する脳血管の反応性は，高齢者や高血圧患者では低下し，動脈硬化により低下することが報告されている⁵⁾。しかし，低酸素に対する脳血管の反応性と認知機能との相関関係の有無については，検討されていない。また，運動習慣は血管拡張機能や認知機能を高めるが，低酸素に対する脳血管の反応性と認知機能との関係性に全身持久力が関与するかについても明らかではない。

そこで，本研究では，低酸素に対する脳血管の反応性，実行機能，全身持久力との関連性について検証することを目的とした。

II. 方法

1. プロトコール

本研究プロトコールは北翔大学倫理委員会より承認され，本研究は実施された。対象者を60歳以上の成人高齢者19名とした。年齢及び身体的特徴は，以下の通りである。(年齢；69.9±5.9歳，身長；166.0±6.3cm，体重；61.8±6.6kg)。

対象者は，午前9時に研究室を訪れ，体組成，血圧脈

波指数，実行機能，低酸素に対する前額部血液容積反応，全身持久力の測定を行った。

本報では，低酸素に対する前額部血液容積反応，実行機能，全身持久力について，結果報告する。

2. 低酸素負荷試験

座位で約5分間の安静後，医療酸素カニューレを用いて鼻呼吸時の呼気ガスを連続的に採取し，呼気終末酸素分圧 (partial pressure of end-tidal O₂; PETO₂) 及び呼気終末二酸化炭素分圧 (partial pressure of endtidal CO₂; PETCO₂) を測定した。その後，低酸素負荷試験を行った。左右の前頭極に近赤外線分光装置 (Near-infrared Spectroscopy; NIRS) のプローブを配置した。プローブに対する光を遮断するため，プローブを覆うように対象者に黒の帽子を着用させた。本研究で用いたNIRSの遮光テストで，遮光が十分であることを確認して，測定を進めた。低酸素負荷試験では，低酸素に対する前額部の酸素化ヘモグロビン，脱酸素化ヘモグロビン，総ヘモグロビンの変化を空間分解近赤外線分光装置 (Hb-13, ASTEM Co.,Ltd. Japan) を用いて，0.5秒に1回の頻度で連続的に記録し，csv形式でPCに保存した。吸入ガスと呼気ガスを連続的に採取し，酸素濃度 (fractional concentration of O₂; FO₂) と二酸化炭素濃度 (fractional concentration of CO₂; FCO₂) をガス分析器 (AE-310s, ミナト医科学) により測定した。酸素濃度と二酸化炭素濃度のアナログ信号をパーソナルコンピュータに取り込み，アナログデジタル変換機とソフトウェアを用いてPETO₂及びPETCO₂を測定した。

低酸素負荷試験を，8分間のベースラインと10分間の低酸素吸入で構成した。対象者にノーズクリップにより

1) 北翔大学生涯スポーツ学部スポーツ教育学科

2) 東海大学地域創生学部

鼻栓をし, マウスピースを通して呼吸をさせた。まず, 対象者に3分間の通常呼吸をさせ, その後, 低酸素試験終了まで1分間に15回の呼吸頻度の調整呼吸をさせた。低酸素により調整ができない場合には, 自由に呼吸させた。吸気と呼気の切り替えのタイミングを電子メトロノームに合わせるように対象者に指示した。

空気, 窒素, 二酸化炭素による混合ガスを作成し, それを吸入させることにより $PETO_2$ 及び $PETCO_2$ を調節した。混合ガスの作成に空気, 窒素, 二酸化炭素, それぞれのガス流量計を用い, ミキシングチャンバーにより混合した。対象者に対する混合ガスの送風には, 2-way valveを用いた。2-way valveの送風口をミキシングチャンバーと連結させ, 排出口を室内へ開放した。吸入ガスと呼気ガスを連続的に採取し, 酸素濃度と二酸化炭素濃度をガス分析器 (AE-310s, ミナト医科学) により測定した。吸入混合ガスの FO_2 及び $FICO_2$ を $PETO_2$ 及び $PETCO_2$ に従って調節した。

ベースラインの3分目から, 吸入酸素濃度 (fractional concentration of inspired O_2 ; FIO_2) 及び二酸化炭素濃度 (fractional concentration of inspired CO_2 ; $FICO_2$) の調節を開始した。ベースラインでは $PETO_2$ が100mmHgになるように, 低酸素負荷時では $PETO_2$ が45mmHgになるように FIO_2 を調節した。一方, $PETCO_2$ はベースラインから変化しないように, $FICO_2$ を調節した。10分間の低酸素負荷終了後, 吸入ガスの調節を終了した。

総ヘモグロビン (酸素化ヘモグロビン+脱酸素化ヘモグロビン; tHb), $OxHb$ (酸素化ヘモグロビン; $OxHb$), HHb (脱酸素化ヘモグロビン; HHb), $PETO_2$, $PETCO_2$ のデータを1分毎に平均化した。tHb, $OxHb$, HHb のデータについては, 8分間のベースラインの最後の2分間のデータの平均を基準として, 低酸素負荷直前の2分間とその後の変化量を求めた。さらに, 10分間の低酸素負荷のうち最後の5分間を平均化した。

3. 実行機能

実行機能評価にはストループ課題を用い, 課題呈示にはパーソナルコンピューターを使用した。ストループ統制課題は, 色パッチのインクの色に対する色名語を回答させるものであった。画面上部に赤, 青, 黄, 緑のいずれかの色のパッチ, 画面下部にあか, あお, きいろ, みどりの4つの色語を呈示した (図1左)。予め, あか, あお, きいろ, みどりの4つの色語に対するキーボード上のキーを設定しておき, 画面上部に呈示されるパッチの色を画面下部の4つの色語をキーでできるだけ早く正確に回答することによりこの課題が成立することを対象

者に理解させた。ストループ課題は, 色・色名不一致語のインクの色に対する色名語を回答させるものであった (図1右)。

各課題について, まず練習試行を行い, 次に本試験をおこなった。1分間のベースライン後, 1分間の課題呈示をした。1試行最大4000ミリ秒とし, 回答後に50ミリ秒の間隔を開け, ランダムに繰り返し課題を呈示した。対象者は制限時間内にできるだけ多くの試行するように指示された。

ストループ統制課題及びストループ課題に対する正答の反応時間をそれぞれ平均化した。ストループ干渉を次のように算出した。

ストループ干渉 = ストループ課題の反応時間 - ストループ統制課題の反応時間

4. 全身持久力

全身持久力を無酸素性閾値 (AT) により評価した。そのために, 自転車エルゴメーターを用いて漸増運動負荷試験を行い, 負荷試験中の呼気ガス (AE-310s, ミナト医科学) を測定した。漸増運動負荷試験には, 無負荷で3分間のウォームアップ後, 1分間に20ワット増加するRamp負荷を用い, 心拍数と対象者の意思により負荷試験を最大下で終了した。負荷試験後, 呼気ガスデータからV-slope法により無酸素閾値を決定した。

5. 統計

低酸素負荷に対する脳血管反応性, 全身持久力, 実行機能, それぞれの相関関係を, 年齢の影響を除去するために偏相関分析を用いた。危険率5%未満を有意とした。

Ⅲ. 結果

図2に色語不一致課題における反応時間と低酸素負荷に対するtHbの変化との相関関係について示した。左右前頭極においては, 色語不一致課題における反応時間と低酸素負荷に対するtHbの変化との間に相関関係の傾向があった (左前頭極; $r_{xy,z} = -0.45$, $p = 0.08$, 右前頭極; $r_{xy,z} = -0.50$, $p = 0.05$)。

図3に色語不一致課題における反応時間とATに相当する体重当たりの酸素摂取量との相関関係について示した。色語不一致課題における反応時間とATに相当する体重当たりの酸素摂取量との間に相関関係の傾向があった ($r_{xy,z} = -0.48$, $p = 0.080$)。一方, ストループ干渉とATとの間, ストループ統制課題における反応時間とATとの間に相関関係は認められなかった。

図4にATに相当する体重当たりの酸素摂取量と低酸素負荷に対するtHbの変化との相関関係について示し

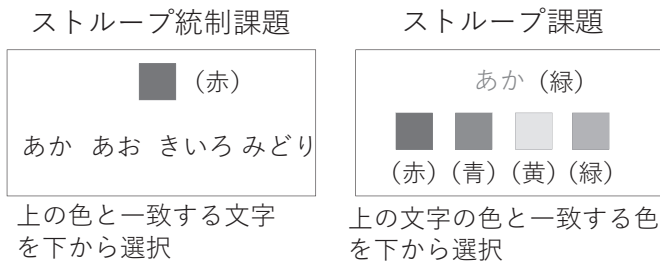


図1 ストロップテストにおける課題例

た。低酸素負荷に対する脳血管拡張反応性指標と全身持久力の指標としてのATとは相関関係が認められなかった。

IV. 考察

本研究では、低酸素を用いて血管拡張を誘発し、NIRSで求められるヘモグロビン容積変化より血管の拡張反応性を評価し、実行機能と全身持久力との関連性を検証した。その結果、低酸素に対する脳血管反応性は、色語不一致課題における反応時間と低酸素負荷に対するtHbの変化との間に相関関係の傾向があった。一方、低酸素負荷に対する脳血管拡張反応性指標と全身持久力の指標としてのATとは相関関係が認められなかった。

脳血管は高炭酸ガスや低酸素に対して敏感に反応し、拡張反応を示す²⁾。そのような脳血管の拡張反応性は、動脈硬化により低下する⁵⁾。動脈硬化は、認知症の危険因子でもある。認知症患者においてはこの二酸化炭素に対する脳血管の反応性は低下する⁴⁾。本研究において、近赤外線分光装置のプロブを左右の前頭極に配置した。前頭極は実行機能を担う脳領域の一つである⁶⁾。実行機能を担う脳領域の血管の拡張反応性と実行機能との関連性を探ることが本研究の目的の一つである。本研究で得られた、低酸素負荷に対するtHbの変化が色語不一致課題における反応時間と相関関係の傾向があったという結果は、高齢者において脳血管の拡張反応性が実行機能に影響を与える可能性を示唆しているのかもしれない。

これまで多くの研究で運動習慣や全身持久力と実行機能の関連性は報告されてきた。本研究では、色語不一致課題における反応時間とATに相当する体重当たりの酸素摂取量との間に相関関係の傾向があったものの、ストロップ干渉とATとの相関関係は認められなかった。

脳血管の高炭酸ガスに対する拡張反応性の運動習慣や体力との関連性について、脳血管の高炭酸ガスに対する拡張反応性は全身持久力と正の相関関係があったとする報告^{7) 8)}がある一方で、全身持久力とは負の相関関係があったとする報告⁹⁾もあり、一致した見解が得られていない。これまで、低酸素に対する脳血管反応性と運

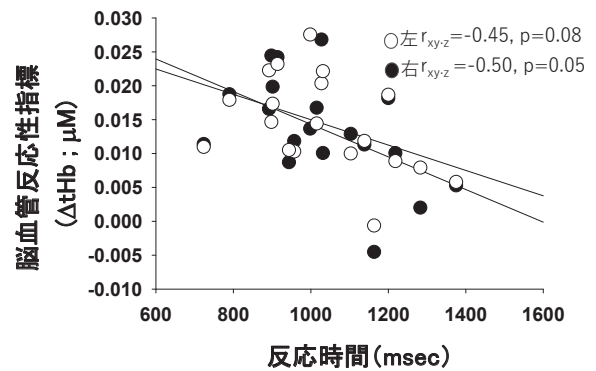


図2 色語不一致課題の反応時間と脳血管反応性との関係

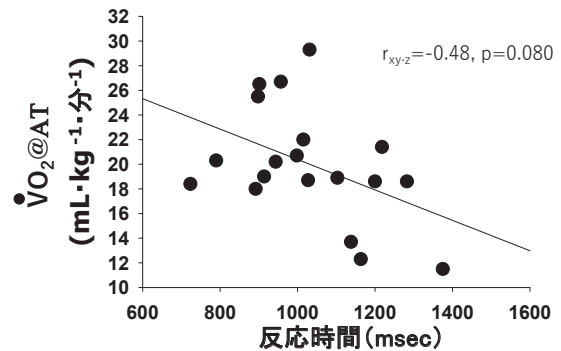


図3 色語不一致課題の反応時間と無酸素性閾値との関係

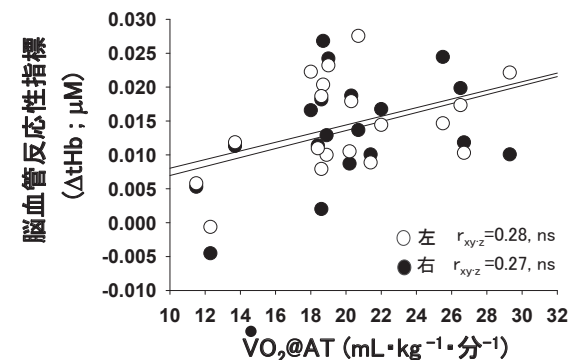


図4 無酸素性閾値と脳血管反応性との関係

動習慣や体力との関連性についての報告はないが、本研究においては、低酸素負荷に対する脳血管拡張反応性指標と全身持久力の指標としてのATとは相関関係が認められなかった。炭酸ガスと低酸素はどちらも脳血管を拡張させる働きがあるが、そのメカニズムは異なり炭酸ガスに対する血管拡張反応は一酸化窒素合成酵素阻害剤により影響を受けなかったのに対して、低酸素に対する血管拡張反応は一酸化窒素合成酵素阻害剤により低下することから²⁾、低酸素に対する脳血管拡張反応には血管内皮細胞からの一酸化窒素の生成が一部関与すること可能性が示唆されており、本研究では、低酸素を血管拡張刺激として用いた。動脈硬化により血管内皮細胞の機能が低下することから、低酸素による拡張反応性を評価するのは理にかなっていると考えられる。今回はサンプルサ

イズが19名と少なかったことも結果に影響していると考えられ, さらなる検証が必要である。

V. 結論

高齢男性において, 低酸素に対する脳血管の反応性と実行機能に相関関係の傾向があったが, 両変数間に全身持久力が媒介する可能性は示されなかった。

謝 辞

本研究に被験者として参加協力して下さった方々に感謝いたします。

付 記

本研究は, 令和元年度北翔大学北方圏生涯スポーツ研究センター選定事業のとして実施された。申告すべき利益相反無し。

文 献

- 1) Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, et al. : Relation of cerebral vessel disease to alzheimer's disease dementia and cognitive function in older persons: A Crosssectional Study. *Lancet Neurol*, 15 (9):934-943, 2016.
- 2) Ide K, Worthley M, Andersen T, et al. : Effects of the nitric oxide synthase inhibitor L-NMMA on cerebrovascular and cardiovascular responses to hypoxia and hypercapnia in humans. *J Physiol*, 584 (1), 321-332, 2007.
- 3) Hampson NB, Camporesi EM, Stolp BW, et al. : Cerebral oxygen availability by NIR spectroscopy during transient hypoxia in humans. *J Appl Physiol*, 69(3):907-913, 1990.
- 4) Richiardi J, Monsch AU, Haas T, et al. : Altered cerebrovascular reactivity velocity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 36, 33-41, 2015.
- 5) Fernandes IA, Rocha MP, Campos MO, et al. : Reduced arterial vasodilatation in response to hypoxia impairs cerebral and peripheral oxygen delivery in hypertensive men. *J Physiol*, 596(7), 1167-1179, 2018.
- 6) Yanagisawa H, Dan I, Tsuzuki D, et al. Acute moderate exercise elicits increased dorsolateral prefrontal activation and improves cognitive performance with Stroop test. *Neuroimage*, 50: 1702 -1710, 2010.
- 7) Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux JV, et al. : Elevated Aerobic Fitness Sustained Throughout the Adult Lifespan Is Associated With Improved Cerebral Hemodynamics. *Stroke*, 44:3235-3238, 2013
- 8) Barnes JN, Taylor JL, Kluck BN, et al. Cerebrovascular reactivity is associated with maximal aerobic capacity in healthy older adults. *J Appl Physiol*, 114: 1383-1387, 2013.
- 9) Intzandt B, Sabra D, Foster C, et al. : Higher cardiovascular fitness level is associated with lower cerebrovascular reactivity and perfusion in healthy older adults. *J Cerebral Blood Flow Metab*, 40(7):1468-1481, 2013.

要約

【背景】脳血管は低酸素に対して拡張反応を示す。この脳血管の反応性と実行機能との関連性については, 未だ検討されていない。また, 全身持久力がそれらの関連性に関与するか明らかではない。

【目的】本研究では, 低酸素に対する脳血管の反応性, 実行機能, 全身持久力との相関関係の有無を明らかにすることを目的とした。

【方法】高齢男性の低酸素負荷に対する脳血管の反応性, 全身持久力, 実行機能を評価し, これらの相関関係の有無を検討した。低酸素負荷テストでは, 対象者に安静座位でマウスピースを用いて呼吸させ, 吸入するガスの酸素及び二酸化炭素濃度を調整し, ベースラインでは呼気終末酸素分圧 (PETO₂) を~100mmHgに安定させ, 低酸素では45mmHgにまで低下させ, 一方, 呼気終末二酸化炭素分圧 (PETCO₂) を安静時レベルで調節した。その際, 近赤外線分光装置により前額部の総ヘモグロビン (tHb) の変化を測定し, その変化量を低酸素に対する脳血管の反応性とした。全身

持久力の評価には無酸素性閾値を用いた。漸増運動負荷試験を行い、呼気ガスを採取し、酸素摂取量と二酸化炭素排出量を測定し、V-slope法により無酸素性閾値を決定した。実行機能の評価には色語ストロープ課題を用いた。PCを用いて課題を呈示し、反応時間により実行機能を評価した。

【結果】 低酸素負荷中、左右の前額部のtHbは増加した。低酸素負荷によるtHb変化量とストロープ課題の色語不一致課題における反応時間との間に負の相関関係の傾向があったが、全身持久力とは相関が認められなかった。

【結論】 高齢男性において、低酸素に対する脳血管の反応性と実行機能に相関関係の傾向があったが、両変数間に全身持久力が媒介する可能性は示されなかった。

