

ミニレビュー

睡眠不足と運動時血圧応答

堀 天¹⁾、堀田 典生²⁾

¹⁾中部大学生命健康科学研究科保健医療学専攻修士課程、²⁾中部大学生命健康科学部スポーツ保健医療学科

要 旨

睡眠不足は、健康に対して多岐にわたる負の影響を及ぼす。その一つとして、心臓突然死などを含む心血管イベントの発生リスクを増大させることが知られているが、その詳細なメカニズムは明らかとなっていない。運動や身体活動によって一過性に血圧が増大するが、その昇圧応答が過剰となると、心血管イベントの発生につながる危険性が示されている。現在に至るまでに、実験的な睡眠制限や断眠が、運動時の昇圧応答を増大させることを予想させるような生体内の変化を引き起こすことが報告されている。従って、睡眠不足による心血管イベントの発生リスク増大の機序の一部に、運動昇圧応答の過剰亢進が関与している可能性がある。しかしながら、睡眠不足が運動時の昇圧応答に及ぼす影響を検討した研究は少なく、明らかではない。そこで、本ミニレビューでは、睡眠不足が運動時血圧応答に及ぼす影響を考察し、今後の展望を示す。

1. はじめに

過労死等防止対策推進法では、「業務における過重な負荷による脳血管疾患・心臓疾患を原因とする死亡」、「業務における強い心理的負荷による精神障害を原因とする自殺による死亡」、「死亡には至らないが、これらの脳血管疾患・心臓疾患、精神障害」を過労死等と定義している。また、過労死を意味する英単語に、“Karoshi”があり、厚生労働省が過労死に対する対策を打ち出していることから、過労死が我が国にとって大きな社会問題であることが分かる。その過労死の原因の1つの急性心筋梗塞は、睡眠不足と残業(過重労働)によってリスクが増加する¹⁾。睡眠不足は心血管イベントリスクを増大させることが知られているが、そのメカニズムは不明である²⁾。

運動時の血圧増加(昇圧)も心血管イベントリスクとなり得る。例えば、睡眠不足は酸化ストレスを増大させるが³⁾、運動昇圧応答は酸化ストレスにより増大するため⁴⁾、睡眠不足によって運動昇圧応答が増大するかもしれない。そして、それがトリガーとなり心臓血管イベントを惹起するのかもしれない。しかし、我々の知る限り、睡眠不足が運動時血圧応答に及ぼす影響について検討した研究は少なく、ほとんど明らかになっていない。

睡眠不足と運動時血圧応答の関係を明らかにすることができれば、睡眠不足が運動時循環動態の観点からいかに生体にとって危険かを示すことができ、生活習慣を改める契機となり得る。また、日本国民の健康増進に役立てることが可能となり、医療費高騰の抑制につなげることが可能となるかもしれない。究極的には、国民の健康の維持・増進を図り、活力ある豊かな経済社会の実現に寄与することに繋げることができ得る。そこで、本ミニレビューでは、運動時の神経性循環調節機序について説明した後に、睡眠不足が生体へ及ぼす影響について、運動時循環応答に与える影響を考察する。

2. 運動時の神経性循環調節機序

特に高強度の運動をしたときに、心臓が強くかつ速く拍動していると感じる。これは、運動時に心拍数や一回心拍出量、血圧が増大するためである。これらの増大は、活動筋へエネルギー産生に必要な酸素を十分に送ることにつながる⁵⁾。また、運動時循環調節の機序には、セントラルコマンド、運動昇圧反射、圧受容器反射があることが知られている⁵⁾。そこで、本章では、この三つの神経性調節を略述する。

1) セントラルコマンド

中脳歩行誘発野からの運動を行うための信号が、循環中枢の延髄を刺激することで、交感神経活動を増大させるフィードフォワード機構とされている⁶⁻⁸。従って、運動時にはセントラルコマンドによる交感神経活動の活性化により、血圧が増大する。筋弛緩剤を用いた研究では⁹、実際に筋を収縮させようとする運動に対する努力感覚により、筋収縮されていないにも関わらず、血圧が増大することを確認した。この結果からもセントラルコマンドの存在を示唆しており、また、努力感覚に依存して昇圧応答が増大することも示されている^{9,10}。

2) 運動昇圧反射

活動筋からの細径求心神経を介した末梢神経由来のフィードバック機構による反射性循環調節を運動昇圧反射と呼んでいる^{6,11,12}。この運動昇圧反射には、骨格筋の伸長や短縮などの機械刺激によって昇圧応答を引き起こす筋機械受容器反射と、運動により生じた代謝産物などによる化学刺激によって昇圧応答を引き起こす筋代謝受容器反射の2つが存在することが知られている⁵。活動筋における機械刺激は、主にIII群線維を介し、代謝刺激は主にIV群線維を介して循環中枢の延髄へ信号を送ることで、交感神経活動を増大させることで、血圧や心拍出量を増大させる¹³。

3) 動脈圧受容器反射

動脈圧受容器反射とは、頸動脈洞と大動脈弓の圧受容器が血圧の変化を感知し、心拍数、一回拍出量および、総末梢血管抵抗を調節する機序である¹⁴。これは、血圧の上昇を感知したときには、交感神経活動を低下させ、血圧を下げるように働き、逆に、血圧の下降を感知した際は、交感神経活動を増大させて、血圧を上昇させるように働く。すなわち、ネガティブフィードバック調節により、血圧を一定に保つ役割がある¹⁴。従って、運動を行うと血圧が増大するため、圧受容器反射は血圧を下げる方向へ作動し得る。しかし、運動中は、心拍数および血圧は増大している。これは、セントラルコマンドと、運動昇圧反射の作用により、圧受容器反射が、安静時よりも高い血圧に達しないと作用しなくなるため(リセッティング)と考えられている^{15,16}。

以上より、セントラルコマンドや、運動昇圧反射により循環応答はドライブされるが、圧受容器反射がさらにそれを修飾すると考えられる。

3. 睡眠不足がもたらす生体への影響と運動昇圧応答との関係

睡眠不足が生体へ及ぼす負の影響は多岐にわたる³。そこで、本章では、睡眠不足によって引き起こされる生体の変化が運動時の昇圧応答に及ぼす影響を考察する。

1) セントラルコマンドへの影響

睡眠不足は骨格筋量の低下や¹⁷、筋力の低下をもたらすことが知られている^{18,19}。セントラルコマンドは、努力感覚に依存して昇圧応答が増大するため^{9,10}、睡眠不足により、筋力が低下することで、同一強度に対する努力感覚が増大し、結果として、セントラルコマンドが増強する可能性がある。事実、Martinら²⁰は、30時間の断眠により、最大下運動中の自覚的運動強度と、分時換気量が増大することを明らかにした。セントラルコマンドは、循環応答のみならず、神経性の換気調節にも関与している⁶。ゆえに、断眠はセントラルコマンドの増大を介して最大下運動中の血圧応答を増強させると予想される。

2) 運動昇圧反射への影響

酸化ストレスとは、生体内の活性酸素種による酸化能力と、抗酸化物質による抗酸化能力のバランスが崩れた状態と定義されているが^{21,22}、酸化ストレスの増大が、運動昇圧反射の増強に寄与している結果が報告されている^{4,23,24}。また、睡眠不足は酸化ストレスを増大させることが明らかとなっている^{3,25}。睡眠不足により酸化ストレスが増大する詳細な機序は明らかとなっていないが、サーカディアンリズムを調節する役割のあるメラトニンの関与がその機序の一つとして示唆されている³。

メラトニンは抗酸化作用を有し³、睡眠中に分泌量が増加する²⁶。断眠中は睡眠中に比べて同時間帯のメラトニンの分泌量が低いことや²⁶、断眠により、メラトニンの産生量が低下することが報告されているため²⁷、メラトニンレベルの低下による抗酸化能力の低下が、酸化ストレスの増大を引き起こすことが考えられている^{3,27}。以上より、

睡眠不足による酸化ストレスの増大により、運動昇圧反射が増強する可能性がある。

Buxton ら²⁸は、健康な者を対象に、7日間、睡眠時間を5時間に制限すると、インスリン抵抗性が増大することを示した。以前、我々の研究では²⁹、インスリン抵抗性が異常高値の高齢者は、それが正常範囲内である高齢者と比べて、等尺性運動後の虚血状態(つまり筋代謝受容器反射が働いている状態)における動的運動に対する拡張期血圧応答が有意に高いことを明らかにした。さらに、近年、インスリンが運動昇圧反射の入力系を担う筋細径求心神経の骨格筋への機械刺激に対する応答を増強することが証明されており³⁰、この結果は、インスリンが筋機械受容器反射を増大することを示唆するものである。従って、睡眠不足によるインスリン抵抗性の増大も、運動時の血圧応答の増強に寄与する可能性がある。

Larson ら³¹は、寒冷昇圧試験中の主観的な痛みは、24時間の断眠により増大したことを示した。侵害受容性神経は、運動昇圧反射を担う神経(エルゴレセプター)と同じく細径求心神経に分類される。そして、これまでの研究から、少なくとも侵害受容性神経としてもエルゴレセプターとしても働く筋細径求心神経は存在することが示唆されている³²⁻³⁷。従って、断眠は筋細径求心神経の感作を引き起こし、運動昇圧反射の増大に寄与するのかもしれない。

3) 動脈圧受容器反射への影響

断眠により、安静中の動脈圧受容器反射の感受性が減少することが報告されている^{38,39}。この詳細な機序は不明であるが、断眠という精神的ストレスによるアンギオテンシンIIの活性化によるものと示唆されている³⁹。睡眠不足が運動時の動脈圧受容器反射に及ぼす影響は不明であるが、安静時と同様にその働きを低下させるのであれば、運動時の血圧応答を増大させる可能性がある。

4. 睡眠不足が運動昇圧応答に影響するエビデンス

睡眠制限や断眠が、運動に対する血圧応答への影響について検討した研究は、我々が知る限り、三つだけであり、エビデンスが不足している⁴⁰⁻⁴²。

Kato ら⁴⁰は、一晩の断眠後に2分間の等尺性運動を

実施し、その運動中の血圧、心拍数、筋交感神経活動を評価したが、断眠により、それらの値は有意に変化しなかったと報告している。しかし、この研究では、1)血圧と心拍数は1分毎にしか測定しておらず、時間分解能が低く詳細な変化は不明であること、2)等尺性運動時の心拍数の増大が4 bpm程度と、同様な運動試験を行った他の研究⁴³のそれと比べて低く、昇圧のための刺激が十分に引き起こせていなかった可能性があること、3)対照試行の睡眠の質や睡眠時間を、客観的指標を用いて測定していないこと、などの問題点が挙げられる。

Kaygisiz ら⁴¹も、漸増運動負荷試験中の血圧に有意な変化はなかったと報告しているが、Kato ら⁴⁰と同様に、運動中の血圧の経時変化を評価しておらず、また、対照試行の睡眠の質や睡眠時間を、客観的指標を用いて測定していない。

一方で、Patrick ら⁴²の研究では、一晩の断眠群と、通常の睡眠を実施した対照群との運動前後の血圧の違いを検討しているが、収縮期血圧において、運動前には両試行に有意な差はなかったが、運動後に断眠群が対照群と比べて、有意な高値を示し、先の二つの先行研究^{40,41}とは、異なるような結果を示した。

前述の三つの研究⁴⁰⁻⁴²は、いずれも一晩の断眠による影響を検討しているが、数日以上にわたる長期的な睡眠不足が運動昇圧応答に及ぼす影響についての検討は、我々が知る限り、実施されていない。以上より、現在に至るまで、急性のおよび慢性的な睡眠不足が運動昇圧応答に及ぼす影響の検討は不十分である。

5. 今後の展望と意義

定期的な中強度の運動の実施は睡眠障害の改善に効果的であるため、その実施が推奨されており、良好な睡眠は身体に好ましい様々な影響を与える⁴⁴。しかし、本ミニレビューで示したように、睡眠不足状態での運動実施時には、一過性の昇圧応答の増大による急性心筋梗塞や急性脳梗塞などの心血管イベントの発生リスクが高まる可能性がある。また、睡眠障害でなくとも、医療従事者や消防士などの夜勤労働がある交代勤務者では、慢性的な睡眠不足となりやすい⁴⁵。事実、交代勤務では心血

管イベントの発生のリスクが約 40%増大することが報告されている⁴⁶。従って、睡眠不足が運動時昇圧応答に及ぼす影響を明らかにすることは、慢性的な睡眠不足の人や夜勤労働者の運動や身体活動中の心血管イベントの発生の抑制に寄与するであろう。

我々が知る限り、現在に至るまで、睡眠不足や実験的睡眠制限が、安静時の血圧を増大させることは明らかになりつつあるにも関わらず^{3,44,47}、運動時の昇圧応答に及ぼす影響はほとんど明らかになっていない。特に、セントラルコマンドと運動昇圧反射は、運動時に血圧を増大させるように働くため、この二つの神経性調節に対する睡眠不足の影響を検討することが今後の課題である。

謝辞

本ミニレビュー執筆にあたり、生命健康科学研究所の 2017 年度短期研究プロジェクト並びに 2020 年度イベント開催の支援を受けた。御礼申し上げます。

引用文献

1. Liu Y, Tanaka K, Kodama H, et al. Overtime work, insufficient sleep, and risk of non-fatal acute myocardial infarction in Japanese men. *Occup Environ Med.* 2002;59(7):447-451.
2. Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(5):519-528.
3. Faraut B, Boudjeltia KZ, Vanhamme L, Kerkhofs M. Immune, inflammatory and cardiovascular consequences of sleep restriction and recovery. *Sleep Med Rev.* 2012;16(2):137-149.
4. Muller MD, Drew RC, Blaha CA, et al. Oxidative stress contributes to the augmented exercise pressor reflex in peripheral arterial disease patients. *J Physiol.* 2012;590(23):6237-6246.
5. Smith SA, Mitchell JH, Garry MG. The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Exp Physiol.* 2006;91(1):89-102.
6. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol.* 1972;226(1):173-190.
7. Eldridge FL, Millhorn DE, Killey JP, Waldrop TG. Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Respir Physiol.* 1985;59(3):313-337.
8. Bedford TG, Loi PK, Crandall CC. A model of dynamic exercise: The decerebrate rat locomotor preparation. *J Appl Physiol.* 1992;72(1):121-127.
9. Gandevia SC, Killian K, McKenzie DK, et al. Respiratory sensations, cardiovascular control, kinaesthesia and transcranial stimulation during paralysis in humans. *J Physiol.* 1993;470:85-107.
10. Williamson JW, Mccoll R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP. Hypnotic manipulation of effort sense during dynamic exercise: Cardiovascular responses and brain activation. *J Appl Physiol.* 2001;90(4):1392-1399.
11. Mitchell JH, Kaufman MP, Iwamoto GA. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annu Rev Physiol.* 1983;45(1):229-242.
12. Rotto DM, Kaufman MP. Effect of metabolic products of muscular contraction on discharge of group III and IV afferents. *J Appl Physiol.* 1988;64(6):2306-2313.
13. Mitchell JH. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: Contribution of neural factors. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2017;312(6):R851-R863.
14. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol.* 2012;97(1):39-50.
15. Fadel PJ, Raven PB. Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol.* 2012;97(1):39-50.

16. Raven PB, Fadel PJ, Ogoh S. Arterial baroreflex resetting during exercise: A current perspective. *Exp Physiol*. 2006;91(1):37-49.
17. Nedeltcheva A V, Kilkus JM, Imperial J, Schoeller DA, Penev PD. Insufficient sleep undermines adiposity. *Ann Intern Med*. 2010;153(7):435-441.
18. Knowles OE, Drinkwater EJ, Urwin CS, Lamon S, Aisbett B. Inadequate sleep and muscle strength: Implications for resistance training. *J Sci Med Sport*. 2018;21(9):959-968.
19. Meney I, Waterhouse J, Atkinson G, Reilly T, Davenne D. The effect of one night's sleep deprivation on temperature, mood, and physical performance in subjects with different amounts of habitual physical activity. *Chronobiol Int*. 1998;15(4):349-363.
20. Martin BJ. Effect of sleep deprivation on tolerance of prolonged exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1981;47(4):345-354.
21. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*. 2000;408:239-247.
22. Koyama K. Exercise-induced oxidative stress: A tool for "hormesis" and "adaptive response." *J Phys Fit Sport Med*. 2014;3(1):115-120.
23. Harms JE, Kuczmarski JM, Kim JS, Thomas GD, Kaufman MP. The role played by oxidative stress in evoking the exercise pressor reflex in health and simulated peripheral artery disease. *J Physiol*. 2017;595(13):4365-4378.
24. Koba S, Watanabe R, Kano N, Watanabe T. Oxidative stress exaggerates skeletal muscle contraction-evoked reflex sympathoexcitation in rats with hypertension induced by angiotensin II. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2013;304(1):142-153.
25. Villafuerte G, Miguel-Puga A, Murillo Rodríguez E, Machado S, Manjarrez E, Arias-Carrión O. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: A systematic review. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015.
26. Zeitzer JM, Duffy JF, Lockley SW, Dijk DJ, Czeisler CA. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep*. 2007;30(11):1437-1443.
27. Gao T, Wang Z, Dong Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice. *J Pineal Res*. 2019;67(1):1-16.
28. Buxton OM, Pavlova M, Reid EW, Wang W, Simonson DC, Adler GK. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes*. 2010;59(9):2126-2133.
29. Hotta N, Hori A, Okamura Y, et al. Insulin resistance is associated with an exaggerated blood pressure response to ischemic rhythmic handgrip exercise in non-diabetic older adults. *J Appl Physiol*. 2020;129(1):144-151.
30. Hotta N, Katanosaka K, Mizumura K, et al. Insulin potentiates the response to mechanical stimuli in small dorsal root ganglion neurons and thin fibre muscle afferents in vitro. *J Physiol*. 2019;597(20):5049-5062.
31. Larson RA, Carter JR. Total sleep deprivation and pain perception during cold noxious stimuli in humans. *Scand J Pain*. 2016;13:12-16.
32. 堀田典生, 堀天, 水村和枝. 痛みの伝達と処理. *体育の科学*. 2020;10(70):698-703.
33. Hotta N, Ishida K. Mechanism and implications of hyperpnea exaggeration at the onset of exercise in mechanical hyperalgesia after eccentric exercise. *J Phys Fit Sport Med*. 2018;7(3):161-170.
34. Mizumura K, Kumazawa T. Reflex respiratory response induced by chemical stimulation of

- muscle afferents. *Brain Res.* 1976;109(2):402-406.
35. Queme LF, Ross JL, Lu P, Hudgins RC, Jankowski MP. Dual modulation of nociception and cardiovascular reflexes during peripheral ischemia through P2Y1 receptor-dependent sensitization of muscle afferents. *J Neurosci.* 2016;36(1):19-30.
 36. Smith SA, Williams MA, Mitchell JH, Mammen PPA, Garry MG. The capsaicin-sensitive afferent neuron in skeletal muscle is abnormal in heart failure. *Circulation.* 2005;111(16):2056-2065.
 37. Wenk HN, McCleskey EW. A novel mouse skeletal muscle-nerve preparation and in vitro model of ischemia. *J Neurosci Methods.* 2007;159(2):244-251.
 38. Zhong X, Hilton HJ, Gates GJ, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *J Appl Physiol.* 2005;98:2024-2032.
 39. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: A study with microneurographic technique. *Sleep.* 2003;26(8):986-989.
 40. Kato M, Phillips BG, Sigurdsson G, Narkiewicz K, Pesek CA, Somers VK. Effects of sleep deprivation on neural circulatory control. *Hypertension.* 2000;35(5):1173-1175.
 41. Kaygisiz Z, Erkasap N, Soydan M. Cardiorespiratory responses to submaximal incremental exercise are not affected by one night's sleep deprivation during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2003;47(3):279-287.
 42. Patrick Y, Lee A, Raha O, et al. Effects of sleep deprivation on cognitive and physical performance in university students. *Sleep Biol Rhythms.* 2017;15(3):217-225.
 43. Victor RG, Bertocci LA, Pryor SL, Nunnally RL. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle pH during exercise in humans. *J Clin Invest.* 1988;82(4):1301-1305.
 44. Chennaoui M, Arnal PJ, Sauvet F, Léger D. Sleep and exercise: A reciprocal issue? *Sleep Med Rev.* 2015;20:59-72.
 45. Härmä M, Tenkanen L, Sjöblom T, Alikoski T, Heinsalmi P. Combined effects of shift work and life-style on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness. *Scand J Work Environ Heal.* 1998;24(4):300-307.
 46. Bøggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Heal.* 1999;25(2):85-99.
 47. Robillard R, Lanfranchi PA, Prince F, Filipini D, Carrier J. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge. *Sleep.* 2011;34(3):335-339.
- Title:** Relationships between sleep deprivation and exercise pressor response
- Author(s):** Amane Hori ¹⁾, Norio Hotta ²⁾,
- Address(es):** ¹⁾ Graduate School of Life and Health Sciences, Chubu University, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan; ²⁾ College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan
- Keywords:** Exercise pressor reflex, central command, baroreflex, experimental sleep deprivation