

博士論文

一過性及び長期的な水中運動が
大動脈血行動態に及ぼす影響

令和3年度

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 スポーツ医学専攻

福家 真理那

目次

表のタイトル一覧.....	IV
図のタイトル一覧.....	V
略語一覧.....	VII
第1章 序論.....	1
1-1. 研究の背景.....	1
1-2. 本研究の目的.....	5
第2章 文献研究.....	6
2-1. 大動脈血圧.....	6
2-1-1. 大動脈血圧とは何か.....	6
2-1-2. 大動脈圧波形の構成と評価意義.....	6
2-1-3. 血圧測定 of 歴史.....	11
2-1-4. 大動脈血圧及び AIx と病態生理.....	12
2-1-5. 大動脈圧波形に影響を及ぼす因子.....	14
2-2. 動脈系の特性.....	16
2-2-1. 動脈の体系.....	16
2-2-2. 動脈硬化（コンプライアンス）の評価.....	17
2-3. 大動脈血行動態と心仕事量.....	20
2-4. 心臓の収縮力.....	20
2-4-1. 浸水中の心収縮力の発揮.....	20
2-4-2. 運動中の心収縮力の発揮.....	21
2-4-3. 心収縮力（強心性、陽変力性）の評価.....	21
2-4-4. 心筋酸素需要の評価.....	22
2-5. 水中運動.....	22
2-5-1. 水 of 特性：水圧.....	22
2-5-2. 水圧の血行動態への影響.....	23
2-5-3. 水中運動中の心負荷と大動脈血行動態の役割.....	23
2-5-4. 水圧の血行動態関連因子への影響.....	23
2-5-5. 水 of 特性：水温.....	24
2-5-6. 水 of 特性：浮力.....	25
2-5-7. 水 of 特性：水 of 抵抗.....	25
第3章 本研究の課題、仮説、評価方法、用語の定義.....	27
3-1. 課題.....	27
3-2. 本研究の仮説.....	29

3-3. 本研究で用いた評価法	29
3-3-1. 心臓の形態及び機能の評価方法	29
3-3-2. 中心動脈機能の評価	30
3-3-3. 大動脈血行動態の評価法	33
第4章 一過性の水中運動時の大動脈血行動態：同程度の酸素摂取量に合わせた陸上運動との比較（課題1）	34
4-1. 背景	34
4-2. 本課題の仮説と目的	35
4-3. 方法	35
4-3-1. 対象者	35
4-3-2. 実験プロトコル	36
4-3-3. 測定項目	39
4-3-4. 副次的な測定項目	40
4-3-5. 統計解析	40
4-4. 結果	42
4-4-1. 主要な結果	42
4-4-2. 副次的な結果	50
4-5. 考察	53
4-6. 要約	57
第5章 長期的な水泳運動が大動脈血行動態及ぼす影響：陸上持久性運動習慣者及び運動習慣のない者との比較（課題2）	58
5-1. 背景	58
5-2. 本課題の仮説と目的	58
5-3. 方法	59
5-3-1. 対象者	59
5-3-2. 測定項目	59
5-3-3. 統計解析	61
5-4. 結果	62
5-5. 考察	71
5-6. 要約	73
第6章 中高齢者への水中運動介入が大動脈血行動態に及ぼす影響（課題3）	74
6-1. 背景	74
6-2. 本研究の仮説と目的	74
6-3. 方法	75
6-3-1. 対象者	75
6-3-2. 水中運動介入	75

6-3-3. 測定項目	76
6-3-4. データ解析	76
6-3-5. 統計解析	76
6-4. 結果	77
6-5. 考察	84
6-6. 要約	86
第7章 総合討論	87
7-1. 本研究で得られた成果と意義	87
7-2. 今後の展望	90
第8章 結論	92
謝辞	93
引用文献	94
付記	108

表のタイトル一覧

第4章 一過性の水中運動中の大動脈血行動態：同酸素摂取レベルの陸上運動との比較（課題1）

Table 4-1: Change in the body temperature and exercise intensity

Table 4-2: Changes in systemic hemodynamics at rest and during exercise

Table 4-3: Changes in aortic hemodynamics at rest and during exercise

第5章 水泳運動鍛錬者の大動脈血行動態：陸上持久系運動鍛錬者及び運動習慣のない者との比較（課題2）

Table 5-1: Physical characteristics

Table 5-2: Left ventricular and aortic structure and function

Table 5-3: Hemodynamics of each group

第6章 水中運動プログラムが中高齢者の大動脈血行動態に及ぼす影響(課題3)

Table 6-1: Change in hemodynamics and reflection wave with the aquatic exercise training intervention

図のタイトル一覧

第1章 序論

Figure 1-1: Pulse pressure amplification along arterial blood vessels

第2章 文献研究

Figure 2-1: Origins of proximal aortic blood pressure

Figure 2-2: Aortic blood pressure waveform shape

Figure 2-3: Type of aortic pressure waveform and its change with age

Figure 2-4: Diagram of aortic and left ventricular pressure

Figure 2-5: Pressure buffering of the proximal aorta and blood pressure propagation

Figure 2-6: Assessment areas for carotid-femoral pulse wave velocity (PWV),
brachial-ankle PWV, heart-carotid PWV, and heart-ankle PWV

第3章 本研究の課題、仮説、評価方法、用語の定義

Figure 3-1: Samples and equations for simultaneous recording of ECG, heart sound signals, and arterial pressure waveforms at the brachial and posterior tibial arteries

第4章 一過性の水中運動中の大動脈血行動態：同酸素摂取レベルの陸上運動との比較（課題1）

Figure 4-1: Water-based bicycle exercise (WC)

Figure 4-2: Graphical depiction of aortic pulse wave analysis

Figure 4-3: Change in stroke volume at rest and during exercise

Figure 4-4: Changes in aortic systolic pressure at rest and during exercise

Figure 4-5: Changes in aortic pulse pressure at rest and during exercise

Figure 4-6: Change in dP/dT_{\max} at rest and during exercise

Figure 4-7: Changes in myocardial oxygen demand at rest and during exercise

Figure 4-8: Predicted the left ventricular pressure-volume loop during cycling

第 5 章 水泳運動鍛錬者の大動脈血行動態：陸上持久系運動鍛錬者及び運動習慣のない者との比較（課題 2）

Figure 5-1: Differences in estimated maximal oxygen uptake between groups

Figure 5-2: Differences in stroke volume between groups

Figure 5-3: Differences in aortic systolic pressure and pulse pressure between groups

Figure 5-4: Aortic Compliance Index

第 6 章 水中運動プログラムが中高齢者の大動脈血行動態に及ぼす影響（課題 3）

Figure 6-1: Changes in aortic systolic blood pressure before and after aquatic exercise intervention

Figure 6-2: Changes in aortic pulse pressure before and after aquatic exercise intervention

Figure 6-3: Changes in aortic augmentation index before and after aquatic exercise intervention

Figure 6-4: Relationship between changes in aortic systolic blood pressure and changes in arterial stiffness before and after aquatic exercise intervention

Figure 6-5: Relationship between changes in aortic systolic blood pressure and changes in reflection wave (augmentation index) before and after aquatic exercise intervention

略語一覧

- AP: Augmentation pressure (増大圧)
- AIx: Augmentation index (増大指数)
- baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity (上腕-足首間脈波伝播速度)
- BP: Blood pressure (血圧)
- BSA: Body surface area (体表面積)
- CO: Cardiac output (心拍出量)
- CVD: Cardiovascular disease (心血管疾患)
- DBP: Diastolic blood pressure (拡張期血圧)
- dP/dT_{max} : 心収縮力
- EDV: Left ventricular end-diastolic volume (左室拡張末期容量)
- Ees: Pressure-volume loop end-systolic slope (圧-容量ループに基づく心収縮力)
- EF: Left ventricular ejection fraction (左室駆出率)
- ESV: Left ventricular end-systolic volume (左室収縮末期容量)
- FS: Left ventricular fractional shortening (左室内径短縮率)
- haPWV: heart-ankle pulse wave velocity (心臓-足首間脈波伝播速度)
- HR: Heart rate (心拍数)
- HRR: Heart rate reserve (心拍予備能)
- IVST: Interventricular septum thickness (中隔壁厚)
- LVDd: Left ventricular end-diastolic diameter (左室拡張末期径)
- LVDs: Left ventricular end-systolic diameter (左室収縮末期径)
- LVM: Left ventricular mass (左室寸法)
- LVMi: Left ventricular mass index (体格補正後左室寸法)
- MAP: Mean arterial pressure (平均血圧)
- PP: Pulse pressure (脈圧)

PWd: Left ventricular post wall diameter (左室後壁厚)

PWV: Pulse wave velocity (脈波傳播速度)

RPE: Rate of perceived exertion (自覺的運動強度)

SBP: Systolic blood pressure (收縮期血圧)

SV: Stroke volume (一回拍出量)

SVR: Systemic vascular resistance (総末梢血管抵抗)

TTI: Tension time index (心筋酸素消費指数)

V: Volume (容量)

$\dot{V}O_{2max}$: Maximal oxygen consumption (最大酸素摂取量)

$\dot{V}O_{2peak}$: Peak oxygen consumption (最高酸素摂取量)

第1章 序論

1-1. 研究の背景

世界で最多の死因である心血管疾患（CVD: cardiovascular disease）は、我が国においても、死亡かつ要介護認定の主要因である(厚生労働省)。CVD の罹患者数の増加は公衆衛生学的問題にとどまらず、患者の経済的負担や勤労世代の医療保険料負担の増加や介護人員の不足などの問題を深刻化させる。このような生物医学的、医療経済的課題に対処するためには、CVD の発症を遅らせることや良好な転機を引き起こす予防や介入策を特定し、取り組むことが必要である。

CVD は血圧（BP）や血流（すなわち血行動態）の異常により引き起こされる疾患である。そのため、CVD 発症予防において、血圧を正常域（収縮期 BP 130 mmHg 未満、拡張期 BP 80 mmHg 未満）に維持することが重要である。そのため、簡便で即時的な評価が可能な上腕動脈 BP は、家庭または臨床において慣習的に行われている。しかし、近年の大規模な追跡研究から大動脈収縮期 BP（SBP）の方が上腕動脈 SBP よりも左心室の壁厚と重量係数の病的な増大と密接に関連することが示されている(Roman et al., 2010)。また、他の大規模な研究では、複数の心血管疾患関連因子（総コレステロール、左室重量、糸球体濾過量など）で調整した後であっても、上腕動脈 SBP や PP とは独立して大動脈 SBP は CVD 死亡を予測したことが報告されている(Wang et al., 2009)。これらの報告で示唆されているように、CVD の発症予防において、末梢動脈 BP だけでなく大動脈 BP へのアプローチを重視すべきである。

そもそも上腕動脈と大動脈 BP で CVD との関係性に違いがあるのは、脈波が心臓近位部から遠位部に動脈樹に沿って伝播する過程で変形するためである。血管床毎により動脈の構造・機能に違いがある。心臓近位の大動脈の壁には弾性線維が豊富で伸展性が高い。その一方で末梢動脈の中間層は弾性線維よりも平滑筋及

び内皮細胞が豊富で、血管径も狭小化する。これらの動脈の構造的な変化は SBP や PP を急上昇させるため、大動脈から末梢動脈に向かい圧が増幅する (Figure 1-1, A) (Nichols et al., 2008)。しかし、この脈圧振幅の程度 (脈圧増幅) には個人間及び個人内で顕著な差がある。例えば、大動脈硬化や心収縮力及び心拍数の亢進などにより大動脈 SBP が顕著に上昇すると、脈圧増幅が小さくなり、「Figure 1-1, A」から「Figure 1-1, C」のように変化する。

また、大動脈と末梢動脈の BP の生理的な変化が異なるのは動脈の構造の違いだけではない。動脈圧波形を構成する 2 つの脈波にも影響を受ける。動脈圧波形は左室駆出時に発生する「駆出波」と駆出波が末梢に伝播する途中で反射点にあたり、反射して帰ってくる「反射波」の合成波である。駆出波は大動脈硬化や心収縮力に影響を受け、反射波は末梢動脈床 (主に細動脈) の血管緊張・弛緩や内皮機能などに影響を受ける。ただし末梢動脈 BP は反射波が発生する地点から近いから、その先にあるため反射波の影響を受けづらい。一方で大動脈脈波形には大動脈壁だけでなく全身の動脈の構造及び機能の変化の影響を受ける。そのため末梢動脈 BP は大動脈 BP を完全に反映することができない。したがって、大動脈 BP のモニタリングは末梢動脈 BP と同様に重要である。

CVD 発症予防及び治療に上腕動脈 BP だけでなく、大動脈 BP への介入が必要であることは以前の大規模な臨床研究において示されている。異なる種類の降圧薬 (β 遮断系とカルシウム拮抗薬) でその治療の予後を追跡した。その結果、この 2 種類の薬剤は、末梢動脈 BP には同様の降圧効果を示した。しかし、大動脈 BP には一方の薬剤 (カルシウム拮抗薬) のみしか降圧効果を示さなかった。さらに大動脈 BP の降圧効果がない薬物治療群 (β 遮断薬における治療群) は降圧効果のあった治療群よりも追跡期間中の心血管イベント発生が多かったことを報告した (Protogerou et al., 2007; Protogerou et al., 2009)。

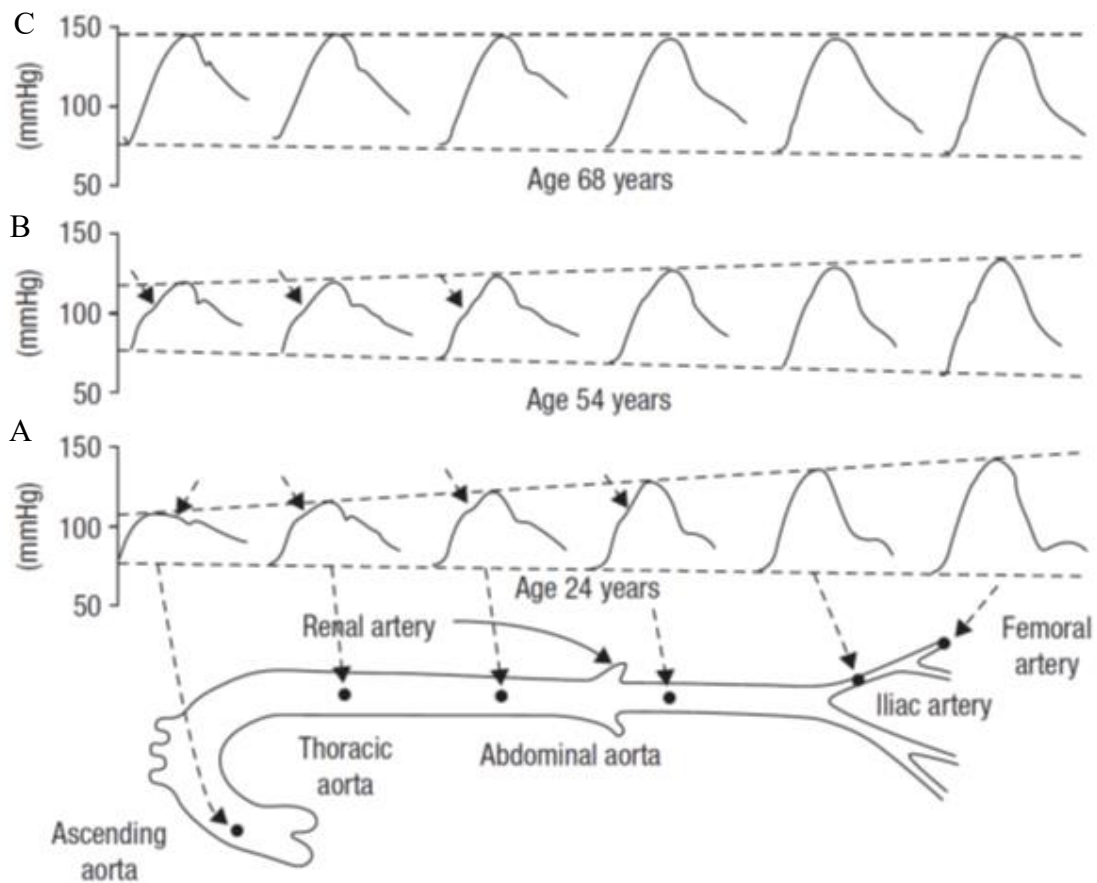


Figure 1-1: Pulse pressure amplification along arterial blood vessels (Vlachopoulos et al., 2011) Changes in pulse pressure along the arterial vasculature are shown for each age group: C, pulse pressure amplification in young adults; B, pulse pressure amplification in middle-aged adults; and A, pulse pressure amplification in elderly adults. The amplification of pulse pressure from the center to the periphery decreases with age as a result of the increase in aortic systolic blood pressure and pulse pressure.

この研究結果は、末梢動脈 BP よりも大動脈 BP が CVD 発症予防・治療の効果を反映することを示唆している(Williams et al., 2006)。このようなことから、CVD の予防には、上腕動脈 BP だけでなく大動脈 BP の増大を抑制・改善し、正常に管理することが重要であることは明らかである。

定期的な有酸素性運動は上記に挙げた血圧を決定する全身の動脈硬化、内皮機能を改善(Tanaka et al., 1998; Tanaka et al., 2000; Seals et al., 2008)することが知られている。有酸素性運動が動脈に与える効果の機序として、運動中の一回拍出量 (SV) の増加が動脈壁へのせん断応力や伸展刺激を増大させ、これが動脈壁の機能や構造に好影響をもたらすと推察されている(Kingwell et al., 1997)。この点に関して、水中運動は運動姿勢（仰伏臥位で行う水泳運動時）や水圧の作用による心臓への帰還血流（静脈還流）量の増加によって中心血流量が増大し、運動時の SV が大きくなる(Park et al., 1999; Carter et al., 2014)。このことから、水中運動の繰り返しは大動脈の構造及び機能の向上を介して大動脈血流に対する BP（すなわち、大動脈血行動態）に好影響を及ぼす可能性がある。実際に先行研究では、水泳運動習慣のある中年者の大動脈 SBP は陸上持久性運動習慣のある同年代の者と同様に運動習慣のない者よりも明らかに低かったことが報告されている(Nualnim et al., 2011)。

ただし、水泳運動のように特異的な技術や顔面浸水などを必要とする運動形態は全ての者に実施可能ではない。水中で行う運動は、水泳だけでなく立位で行う運動も存在する。水泳運動よりも運動強度は非常に低くなるが水深が深くなるため、水圧の影響を大きく受け、水泳運動と同様に静脈還流量の増大が引き起こると考えられる。したがって、息止めや泳力を必要とする水泳運動でない立位での水中運動でも大動脈血行動態への好影響が認められる可能性がある。

水泳運動や立位での水中運動は、水の浮力を含めた様々な作用を利用することで、陸上運動よりも骨格筋系への荷重ストレスを軽減することができるため、健

康づくりのための運動の導入期や長期入院患者へのリハビリテーションとして利用しやすい運動様式として知られている。ただし、CVD と密接な関連を示す大動脈血行動態に対する水中運動の影響に関して不明瞭な部分が多い。推奨の運動量を確保することが困難な虚弱高齢者や外科的障害及び疼痛の悪化のリスクが高い肥満者にとって水中運動は実現可能性の高い運動様式である。本研究は、心血管機能における重要なアウトカムである大動脈血行動態への水中運動の効果を明らかにすることで、より多くの者への CVD 発症の予防に役に立つ知見を発見することを期待する。

1-2. 本研究の目的

本研究は、CVD 発症の予防に対する水中運動の有効性を示すことを念頭において、水中運動が大動脈血行動態に及ぼす一過的及び長期的な影響を急性実験、横断研究、介入研究によって明らかにすることを目的とする。

第2章 文献研究

2-1. 大動脈血圧

2-1-1. 大動脈血圧とは何か

大動脈血圧とは狭義には上行大動脈、広義では胸腹部大動脈の血圧を指す。また、大動脈血圧は「心臓、脳、腎臓レベルで作動する血圧」(Nichols et al., 2008)を意味し、健康診断や臨床現場で慣習的に用いられる上腕血圧とは異なる値を示す(O'Rourke, 2006)。

2-1-2. 大動脈圧波形の構成と評価意義

左室が血液駆出した際に生じる血流に依存して、大動脈 BP の上昇が始まり、大動脈圧の立ち上がりは大動脈血流速度波形と同様な上昇を示す (Figure 2-1)。ところが、血流波形がピークになった時点で圧波形には変曲点が生じる。その後、血流速度波形が減衰する一方で圧波形は再上昇する。この圧の再上昇は、遠位部にある動脈インピーダンスの不整合点で発生し、帰来した反射波により駆出波が押し上げられた結果である (Figure 2-2)(Takazawa, 2006)。したがって、二つの波形の変化や波形が統一されるタイミングによって大動脈圧波形が変わる。

駆出波が心臓から末梢に向かうにつれて血管径の狭小によって末梢動脈の SBP と PP は大動脈 BP と比べ、著しく上昇する。末梢動脈は主な反射点が近くに存在するため、駆出波と反射波の重なりは収縮期の非常に速い時相に生じる (Figure 2-2A)。その結果、圧力のピークは反射波の影響を強く受け、反射成分が SBP に反映されない。一方で大動脈では末梢での反射点から距離があるため駆出波と反射波の重なりが収縮期後半になる。この二つの波の重なりは拡張期にも続くため DBP にも反射波の影響が及ぼされる (Figure 2-2 B)。ただし反射波の振幅と到達のタイミングは動脈の構造及び機能の影響を受ける。駆出波と反射波が DBP に関与するのは弾性動脈 (大動脈) の粘弾特性が損なわれていない場合である。

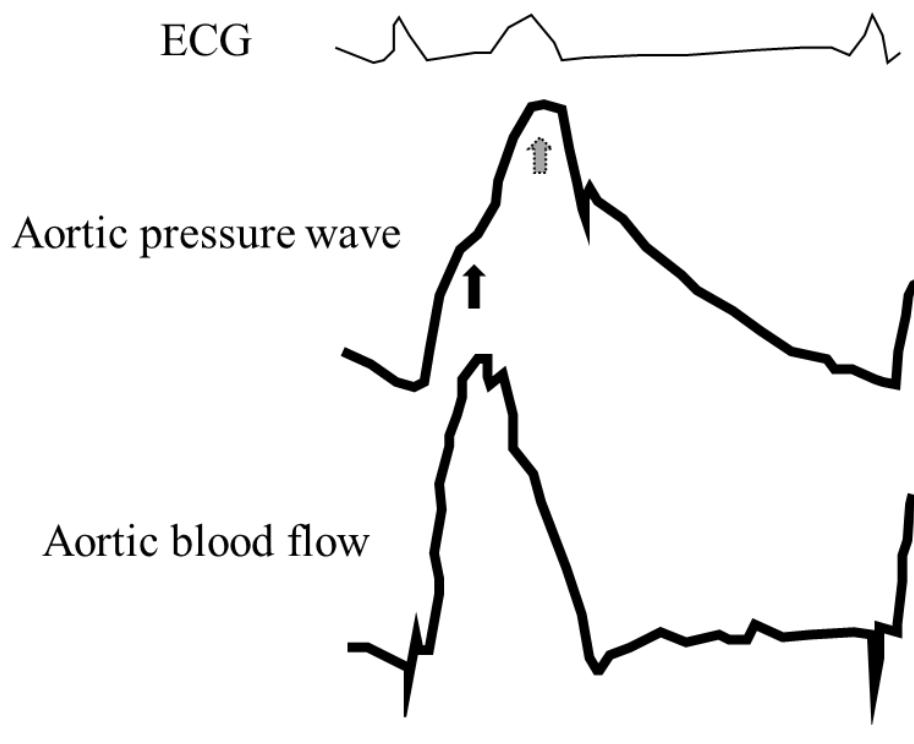


Figure 2-1: Origins of proximal aortic blood pressure (Takazawa, 2006). When blood flow is pumped into the aorta by left ventricular contraction, an aortic pressure wave is generated at the aortic root (aortic blood flow). Until Figure (↑), the rise in blood flow velocity coincides with the rise in the blood pressure waveform. Up to this point is the ejection wave. After this, blood flow velocity declines, but the blood pressure waveform rises again to form a peak at (⬆), which is the increase in aortic pressure due to the influence of reflected waves.

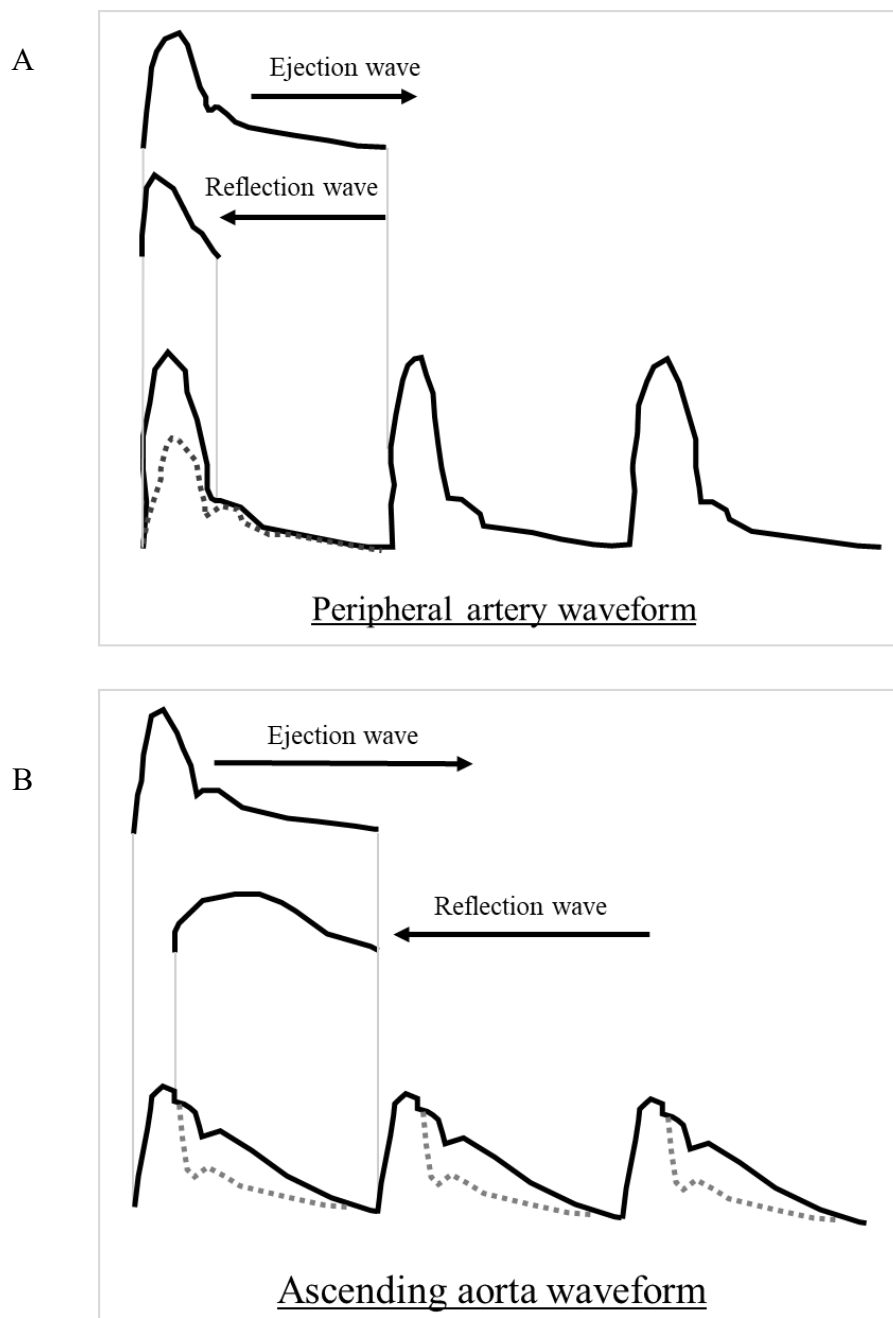


Figure 2-2: Aortic blood pressure waveform shape (Salvi, 2017)

The upper figure shows the peripheral arterial pressure waveform, with the reflected wave tapering off and the reflection wave almost overlapping the ejection wave, forming the systolic pressure with the ejection wave.

The bottom figure shows the ascending aortic pressure waveform, the reflection wave overlaps the ejection wave at or just before the beginning of its decay, and influences it until diastole.

加齢や疾患により弾性動脈硬化が進行することで駆出波が反射点に早くぶつかり、反射波の帰来は収縮初期から中期に移行する。このタイミングで帰来した反射波は駆出波を再上昇させ、圧を増大させる。そのため、中高齢者の大動脈 SBP は反射波の増大により形成された第 2 ピークになる場合がある。Figure 2-3 右には加齢に伴う大動脈圧波形の経年的な変化を示した。この図のように、大動脈 BP は駆出波と反射波の重畳の相互的作用によって決定される。一方で末梢動脈 BP は血管径が小さくなることにより駆出波の急上昇し反射波の影響を受けづらいため第 1 ピークが収縮期血圧となる。そのため、末梢動脈 SBP は、大動脈 SBP の反射波による増大を反映しない。したがって、上腕 SBP の値だけでは大動脈 SBP を推測することができない。しかし心臓、脳や腎臓で作動している BP は上腕ではなく大動脈 SBP 及び PP である(Nichols et al., 2008)ため、CVD 発症予防や病態管理などの介入効果は上腕 BP だけでなく大動脈 BP で評価することが必要である。

大動脈 BP は体表で脈動を捉えることができず、心臓カテーテルなどの侵襲的な方法か、脈波解析が必要である。臨床ではそれよりも簡便な上腕 BP が使用され、これまでの研究でも末梢動脈 BP での研究が進展してきた。ただし、近年の医療機器の技術向上により上腕 BP の測定と同程度の手間で大動脈 BP を評価することが可能になっている。この技術発展により、大規模な臨床研究も進み、CVD 発症の予測能が上腕動脈 BP よりも優れていること(Kollias et al., 2016)や降圧薬の中でも大動脈 BP への効果がある方が将来の CVD イベントの発生リスクが低いことが報告されている(Williams et al., 2006)。このような報告から大動脈 BP を介入標的とした CVD 発症予防及び治療の重要性が再確認された。

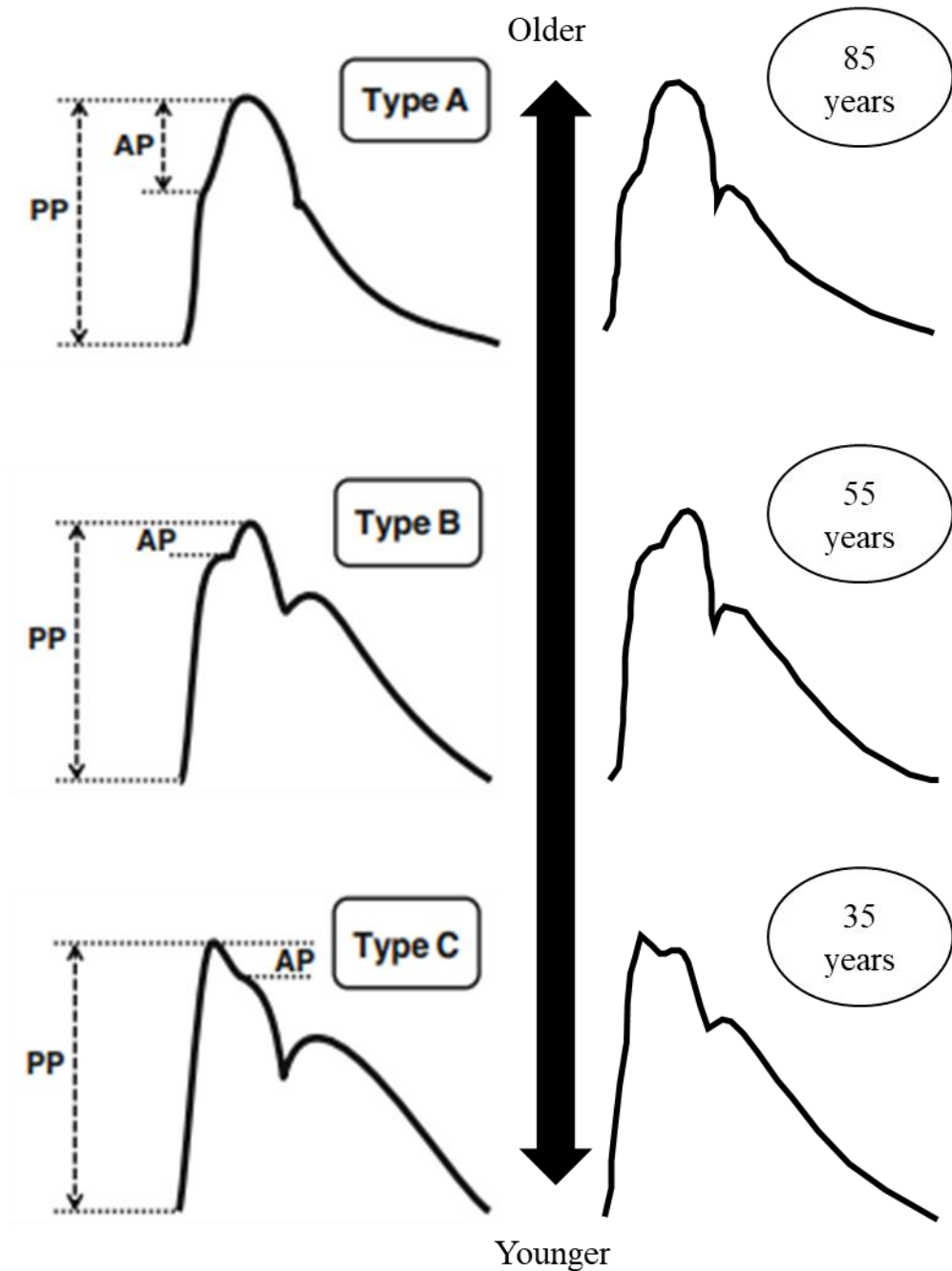


Figure 2-3: Type of aortic pressure waveform and its change with age

The left figure shows the three types of aortic pressure waveforms proposed by Murgu et al. (Murgu et al., 1980). The overlap between the ejection wave and reflection wave is different, and the augmentation pressure (AP) is different.

The right figure shows changes in aortic pressure waveform with aging, similar to the waveform of Type C, in which young people have a negative AP, Type B, in which middle-aged people have a small (or zero) AP, and Type A, in which elderly people have a markedly elevated AP.

2-1-3. 血圧測定 of 歴史

BP を非侵襲的に測定する装置を最初に考案したのが Herisson (1833 年) である。その後、橈骨動脈の圧迫を利用した脈波測定器が発明された。直接的な動脈内での BP 測定は 1856 年に行われていた。初めの BP の測定法は、大きな動脈に針を刺し、その時に噴出する血液の上で動く紙の上で曲線を描く hemautography 法で、非常に侵襲性が高くヒトの測定はできなかった。1896 年には、上腕カフ圧迫法が発明され、その後すぐに、Korotoff によって聴診法 (1905 年) が発明された。それ以降はこの二つを合わせた上腕カフ聴診法が発明され、世界に普及するようになる。この方法が発明されると上腕動脈圧の最大値と最小値が血行動態を完全に説明すると信じられ、脈波解析は中断された。しかし 1941 年に心臓カテーテル法が臨床に導入され始め、再び脈波解析に関して考慮されるようになり、大動脈圧波形に関する研究が進んだ。

1980 年 Murgo ら (Murgo et al., 1980) は、心臓カテーテル法で心疾患を有さない対象者の上行大動脈の BP 波形を記録し、その特徴を記述した。すなわち、始めに大動脈圧波形には変曲点をはさんで、収縮期初期と収縮期後期の 2 峰性の収縮期ピークがあること、次に変曲点と収縮期後期のピークの間 BP 差 (増大圧) を大動脈 PP で除して算出して比に基づいて 3 つの型に分類 (Figure 2-3 左図) できること、最後に収縮後期の圧力波は動脈樹内で起こる反射に由来することを明らかにした。この研究での発見は脈波形の記録が重要であることを改めて実証し、周波数解析により、心臓からの血液駆出のみならず動脈壁特性が大動脈圧波形を規定することを示唆した点で意義が大きい。このように、心臓カテーテル法による大動脈 BP の測定は侵襲性が高く特殊なケースでは行われたが、一般に使用されなかった。そのため大動脈圧波形の記録ができる非侵襲的なシステムの開発が望まれた。

この開発には役に立ったのが眼科で使用されていた眼圧計である。Mackay と Marg らにより tonometry での BP 測定への応用に関する最初の研究が行われた (MacKay et al., 1960)。カニューレーション（動脈穿刺）を必要としない BP 波形を正確に記録することができる applanation tonometry が開発され (Pressman and Newgard, 1963)、臨床現場にも普及していった。この方法では体表面で確認でき、センサーと骨の間で圧迫できる動脈、すなわち、頸動脈、上腕動脈、橈骨動脈、大腿動脈、後脛骨動脈、足背動脈での測定が可能である。1989年にこの方法を用いて頸動脈や橈骨動脈の BP 波形を記録し BP 波形が年齢依存性の変化を呈することを報告された (Kelly et al., 1989)。また彼らは、Murgo ら (Murgo et al., 1980) が発見した増大圧と大動脈 PP の比を増大指数 (Augmentation index: AIx) と名付け、これを反射波の定量的指標として提唱した (Kelly et al., 1989)。しかし、この時点ではまだ、心臓近位部にある上行大動脈や大動脈弓の BP は体表面での測定が不可能で、上行大動脈 BP を測定評価することができなかった。

大動脈 BP を推定する方法は直接法と間接法の二つがある。上行大動脈の圧力波の形状は頸動脈で記録された波形と類似していることが広く検証されているため、頸動脈圧力波形を大動脈 BP として適用されている。

さらに O'Rourke らの研究グループは、橈骨動脈圧波形から上行大動脈 BP を推定する方法である伝達関数法を考案 (Karamanoglu et al., 1993) し、非侵襲的に中心 BP を推定する装置 SphygmoCor を開発した。その後、この装置を使用した大動脈 BP や AIx に関する研究が進んだことによって、上腕と大動脈の BP の差に関するエビデンスが蓄積された。

2-1-4. 大動脈血圧及び AIx と病態生理

心臓の血液駆出は、左室内圧が大動脈収縮期 BP をわずかに上回り大動脈弁が開放している間に限定して行われる (Spencer and Greiss, 1962) (Figure 2-4)。つまり、大動脈収縮期 BP が左室駆出時の抵抗（後負荷）である。

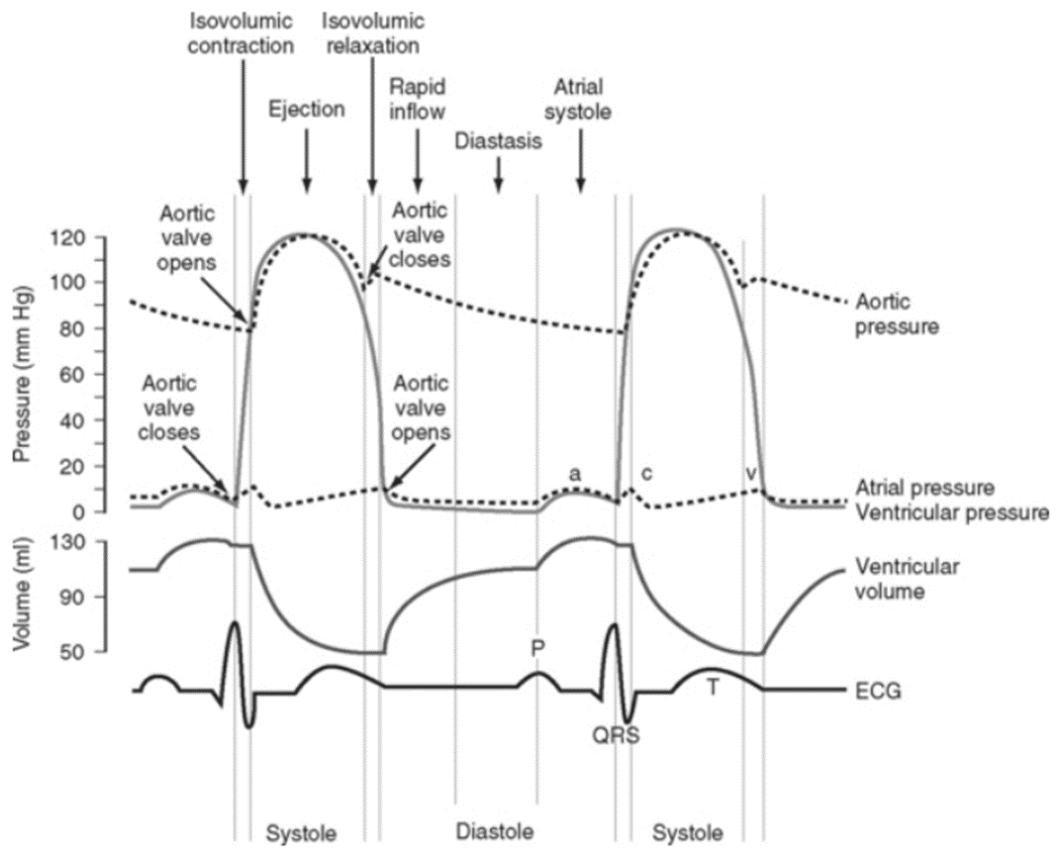


Figure 2-4: Diagram of aortic and left ventricular pressure (Guyton and Hall, 2000)

Systole begins when the left ventricular pressure slightly exceeds the aortic pressure. In other words, aortic systolic pressure is the pressure that must be exceeded for left ventricular ejection and is referred to as left ventricular afterload.

大動脈 SBP の異常な高値は左室の構造の病的変化を説明する(Hashimoto et al., 2008)。また、大動脈起始部には左右の冠状動脈が直接つながっている。そのため、冠灌流が行われる拡張期に大動脈壁内に収縮期にプールされた血液の一部が冠灌流となり拡張期 BP はその血流の駆動圧となる。そのため、拡張期 BP の低下は冠灌流の低下を招き、心収縮力の代償的な低下を招く。また、脳や腎などの終末臓器は常に高灌流が要求されるために抵抗が低く、大動脈で発生する脈動性の圧変動が伝わる (Figure 2-5)。これらの臓器の微小血管は拍動性の圧変動 (つまり大動脈 PP) に対して非常に脆弱である。そのため、大動脈 PP はこれらの臓器の構造変性や機能障害と密接に関連している(Kollias et al., 2016)。

反射波の駆出波の重畳は大動脈 PP より標準化され、AIx として表現される(Kelly et al., 1989)。動脈壁の伸展性や弾性力が損なわれ AIx が正の値を示す場合、心臓に対する収縮期後期の負荷を増大させ、全体として心拍出量の抑制に寄与する。さらに AIx が大動脈収縮期 BP を増大させた結果、PP が増大し、心筋のエネルギー需要の増大と冠灌流量の低下することになる。そのため、反射波の増加すなわち AIx の上昇は、大動脈 SBP と PP の増加を招き、弾性動脈のリモデリング (Boutouyrie et al., 1999)と心肥大(Hashimoto et al., 2008)を引き起こす要因である。先行研究で大動脈 BP が将来の CVD イベント及び全死亡と独立した予測因子であることが報告されている(Roman et al., 2007; Roman et al., 2009; Roman et al., 2010; Vlachopoulos et al., 2010)。

2-1-5. 大動脈圧波形に影響を及ぼす因子

上述したように大動脈圧波形は左室からの駆出波と反射波の合成波であり、左室の駆出特性と動脈樹全体の動脈構造及び機能の変化による影響を受ける。その中でも動脈系の特性は圧波形を決定する因子の中で最も重要である (Stegipulous et al., 1999)。

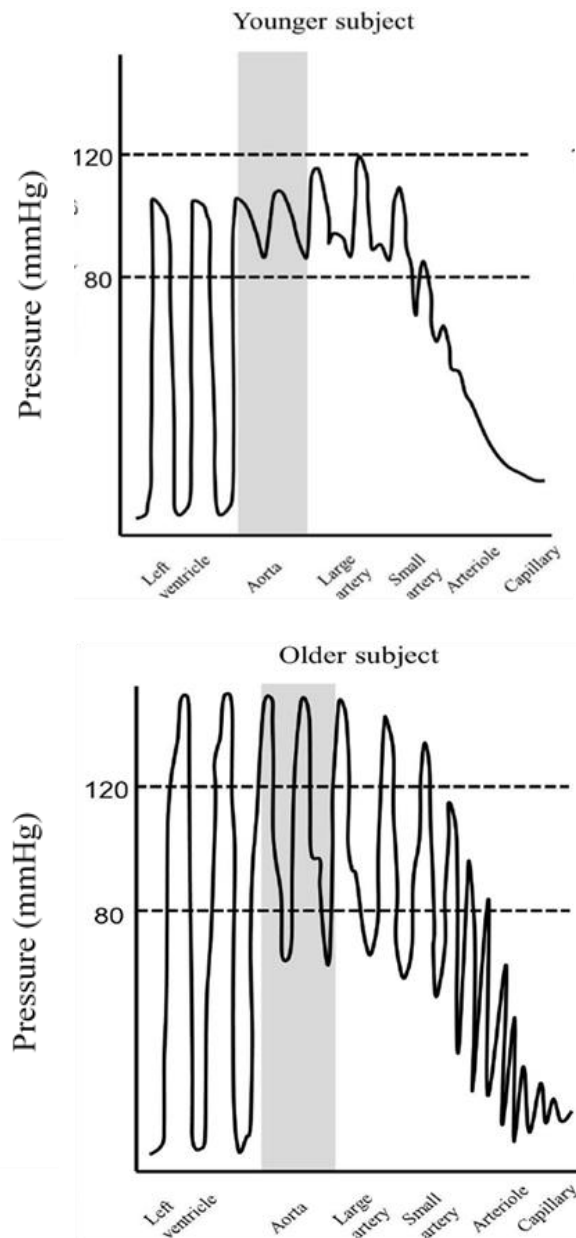


Figure 2-5: Pressure buffering of the proximal aorta and blood pressure propagation (O'Rourke and Hashimoto, 2007)

The upper figure shows that blood pressure fluctuation is buffered by the stretching and elasticity of the aortic wall that has not stiffened.

The bottom figure shows that pressure fluctuation is not buffered by aortic stiffness with aging. In the elderly, left ventricular pressure also increases, and the high pulsation extends not only to the large arteries but also to the microcirculation.

2-2. 動脈系の特性

2-2-1. 動脈の体系

全身の動脈は導管としての各組織の需要に合わせて血流を運搬する。適切な血液量を配分するためには血流の駆動力である BP を調節する必要がある。末梢動脈は血管壁の緊張を調節し、血流配分を決定する役割がある。一方で、大型の動脈には、末梢動脈のように血管壁の調節により血管抵抗を作り出し各組織への配分を制御するような役割はない。その代わりに大型血管、特に心臓近位の大動脈（上行大動脈・大動脈弓）には、心臓から発生する大きな脈動性の圧変動を緩衝し、終末臓器へのメカニカルストレス(衝撃波)を防ぐ重要な役割がある (Figure 2-5)。

体幹部にある太い血管の弾性動脈（近位大動脈、頸動脈、胸部・腹部大動脈）は壁中膜層の血管平滑筋の量は限られているがエラスチン線維が豊富である。弾性線維の豊富な壁は、心収縮期に受動的に伸展し、壁内に部分的に血流を貯留する。その後、壁の弾性力により復元することで心収縮期に貯留させた壁内の血液を心臓からの血液の駆出が途絶する拡張期に末梢へと送り出す。この弾性動脈壁の運動による心拍動性の緩衝能をウィンドケッセル機能 (Figure 1-1) という。

細動脈は、主に下肢動脈（大腿動脈、後脛骨動脈、足背動脈）は壁中膜層の血管平滑筋が発達しているため筋性動脈と呼ばれる。血管平滑筋の緊張を調節することで各組織の血流を調節する。この機能は運動時やストレス負荷時の血流再配分に非常に重要な役割を果たしている。またこの部分では血管壁の緊張や血管系の狭小により血流抵抗が形成されるため、抵抗血管とも呼ばれる。大動脈から細動脈に分岐する部分で動脈インピーダンスの不整合が生じるため、伝播してくる駆出波が反射する。反射波の大きさや次の駆出波に遭遇するタイミングは、細動脈の緊張や弛緩により一部決定される(Kass, 2002)。そのため、反射波による大動脈圧の増大を示す AIx が下肢の平均 BP に依存することが報告されている(Tarumi

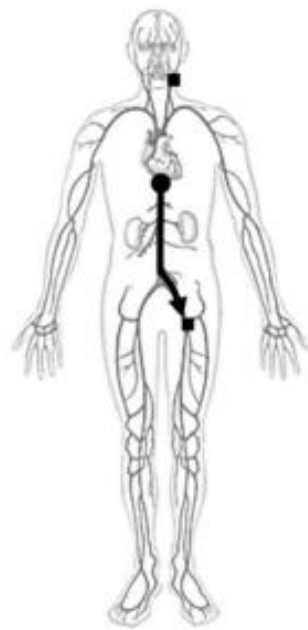
et al., 2011)。

このように動脈は心臓近位部と末梢ではその構造及び機能に大きな違いがある。そして、大動脈壁の構造的変化は加齢によって進み、弾性線維の減少と結合組織の増加を引き起こす(Wagenseil and Mecham, 2012)。一方で末梢動脈は加齢による影響を受けることはない(Greenwald, 2007)。このように加齢や生活習慣により受ける影響も血管床により異なる。そのため、大動脈血行動態の変化が末梢動脈には反映されない可能性がある。したがって、末梢動脈だけでなく大動脈血行動態を評価することは非常に意義がある。

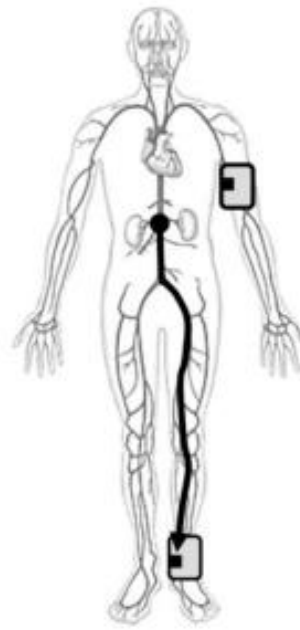
2-2-2. 動脈硬化（コンプライアンス）の評価

動脈の伸展性を評価する方法として様々な提案がされているが、代表的なものとしてスティフネス（stiffness）を示す脈波伝播速度（PWV）とその逆数であるコンプライアンス（compliance）の2つがある。前者は、心臓の血流駆出により生じる波動である脈波が末梢へ伝播する速度を算出する方法である（Nicholes and McDnald, 2011）。PWVの測定方法は、脈波を任意の2か所で測定し、それぞれの測定場所における脈波の立ち上がり時間差と測定部位の距離から算出する。動脈伸展性が損なわれている場合は2点間を移動する距離を速度が大きいためPWVは高くなる。体表から脈動が確認できる2点間にセンサーを設置すれば評価できるため、大規模な横断研究では頻繁に使用されている。ただし、選択する2点間によって評価できる動脈セグメントが異なる（Figure 2-5）。

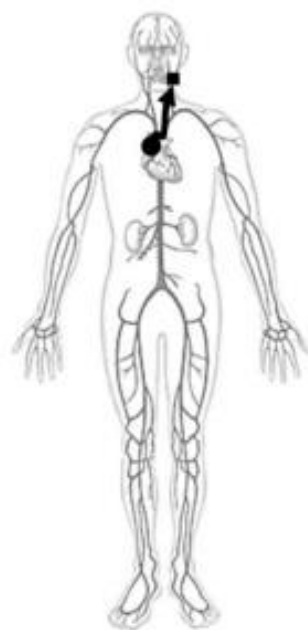
研究で頻繁に使用される頸動脈-大腿動脈間PWV（cfPWV）は大動脈硬化を反映するとされている。しかし、頸動脈から大腿動脈までの距離は体表面で測定するため動脈長に誤差が生じ、PWV値にかなり大きなばらつきを示す(Sugawara et al., 2010)。さらに、測定には熟練した技術を要する。一方で、上腕-足首間PWV（baPWV）は四肢にカフを巻くだけであり、測定時に被験者に触れることがないため対象者の精神的負担が低いとして日本の臨床現場でよく使用されている。



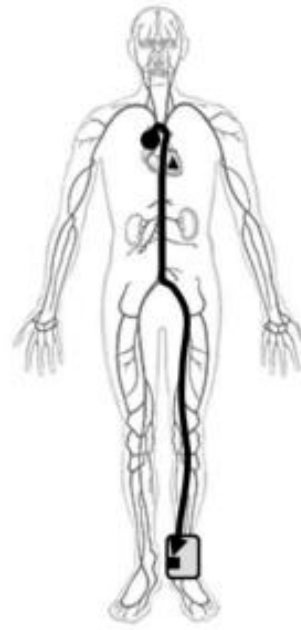
Carotid-femoral PWV



Brachial-ankle PWV



Heart-carotid PWV



Heart-ankle PWV

Figure 2-5: Assessment areas for carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) (Tomoto, 2016), brachial-ankle PWV, heart-carotid PWV, and heart-ankle PWV

baPWV は全身の動脈硬化を反映すると認識されている。しかし、先行研究で、末梢の筋性動脈硬化の影響を一部は受けるが、大動脈硬化の影響も反映していることが示されている(Sugawara et al., 2005)。また cfPWV と強い相関を示し(Tanaka et al., 2009)、大動脈硬化の指標としても有効な指標であることが示唆されている。これまでに一般高齢者(Miyano et al., 2010)、急性冠動脈疾患患者(Tomiyama et al., 2005)、本態性高血圧者(Munakata et al., 2012)の独立した予後予測として有効であることが報告されている。ただし、baPWV、cfPWV の両方とも有効経路長には下行大動脈から総腸骨動脈が含まれるため弾性動脈壁の硬化を反映するが、上行大動脈から大動脈弓は含まれていない。PWV の中でも心音を含む心臓-上腕間 PWV、心臓-頸動脈間 PWV、心臓-足首間 PWV は心臓駆出時に超近位部の大動脈や上行大動脈壁の特性の影響を反映した脈波の立ち上がり時間を示し、上行大動脈の動脈硬化も反映されていると考えられる。先行研究では、cfPWV や baPWV よりも加齢との相関関係が強いことが報告されており、10 年間の追跡研究では大動脈血行動態の経年的変化と他の PWV より強く関係していた(Sugawara et al., 2018)。

また、後者の動脈コンプライアンスは、工学的に単位 BP 変化あたりの内径または面積変化率として評価する方法である。動脈コンプライアンスは血管の長さを一定としたときの単位 BP 変化あたりの内径または面積を絶対変化として評価し、動脈拍動緩衝作用の指標として扱われる(Vlachopoulos et al., 2011)。コンプライアンスの測定には主に超音波ドップラーやトノメトリ法で求められる。しかしこの方法には測定技術や、測定中のセンサーの安定性が必要である。そのため運動中の測定は難しい。一方、先に提案された一回拍出量に対する脈圧の比 (SV/PP) で総動脈コンプライアンスが評価することができる(Remington et al., 1948)。この SV/PP の妥当性が検証され、動脈コンプライアンス及びその変化を示す良好な指標であることが示された(Randall et al., 1986)。また、高血圧者を対象にした研究では左室質量、年齢とは独立した CVD 死亡の予測因子として役に立つことが示さ

れている(de Simone et al., 1999)。

2-3. 大動脈血行動態と心仕事量

動脈硬化及びそれに伴う大動脈圧の増加が加わると運動時の血液駆出増加に対して心筋酸素消費量の増加量はかなり大きくなる。このように加齢による動脈硬化や大動脈血行動態の変化は心機能と密接に関係する(Kass et al., 1996)。なぜなら、心臓の酸素需要は主に、心拍数、心負荷（前負荷、後負荷）、容量による心筋壁応力（拡張末期容積）、心筋収縮力に依存するからである。運動時には心拍数が高くなり、心収縮力も高くなるため、心筋酸素需要量は増加する。さらに、高齢者のように大動脈硬化が進み、大動脈圧が高いと血液駆出により大きな心収縮力の発揮を必要とするため、同じ一回拍出量が求められる運動時の心筋酸素需要量は大きくなる。そのため運動時の大動脈血行動態は心仕事量を決定する一つの要因である。

2-4. 心臓の収縮力

2-4-1. 浸水中の心収縮力の発揮

心臓は充満度（拡張末期容積）の変化に応じて収縮力を調節する能力を有している。サルコメア長と張力発現の関係で記述されるように、心充満量の増減は心筋初期長を変え、筋の短縮度を決定し心室の収縮と駆出を制御する。この筋線維の初期長が張力発現、熱産生及び筋短縮の程度と相互関係であるという観察はもともと骨格筋について記述された事項である。ドイツの生理学者であるオットー・フランクによって心臓に応用され、発生する圧力は初期の拡張期張力に正比例することが提唱された。しかし、彼らの実験では収縮力の増大が拡張初期の張力や筋線維の長さに関係するかどうかについては結論が出なかった(Frank, 1959)。その後、アーネスト・スターリングらが、収縮エネルギーを決定するのは張力よりも長さであることを示した(Knowlton and Starling, 1912; Patterson et al., 1914)。したがってフランク・スターリングの法則は静脈還流の容積変化に対応して収縮力を調

節する能力を反映している。二人の功績により発見されたこの法則は左右の心室の心拍出量の調節を一拍ごとに説明し、フランク・スターリングの心臓の法則と呼ばれ、心臓生理及び病態生理を理解する上で欠かせない法則である。

2-4-2. 運動中の心収縮力の発揮

運動中の心拍出量需要増加に伴い、心拍数の増加や交感神経活動が亢進する。これらの変化は心収縮力の発揮を惹起する。心拍数の増加により発火頻度（ペーシング刺激）が増大し、心収縮力が増大する(Balcazar et al., 2018)。これは陽性段階効果といい、周波数と力の関係により説明されている。拡張型心筋症や心不全患者はこの効果が正常心とは異なることが知られ、収縮力の増大がない。したがって不全心は運動負荷中に心拍数に伴う収縮力の増大がないため一回拍出量を十分に産出することができない。また交感神経活動の亢進により、アドレナリン、ノルアドレナリンやドパミンなどの強心作用のあるホルモンの影響(Elliott, 1912; Starling, 1920)で運動中の心収縮力が増大する。

2-4-3. 心収縮力（強心性、陽変力性）の評価

この心筋収縮力の指標として最もゴールドスタンダードなのは、左室収縮末期エラストランス（Ees）であるが、ベッドサイドでの使用はその侵襲性と推定に関連する技術的困難さによって制限されている (Sagawa, 1981)。そのため臨床で最も使用されているのは心エコー検査での左室駆出率（EF）である。ただし、この指標は心臓負荷条件（つまり前負荷や後負荷）に大きく依存するなど心臓の強心性の指標としては限界があることが知られている(Robotham et al., 1991)。また近年ではスペクトララッキングによる左室グローバルストレインなどの新しいエコー法が導入されている。しかしこの指標に関しても高度なソフトウェアと訓練した検査者を必要とし、左室収縮力の連続的なモニタリングには使えない。等容性収縮時の左室圧力最大値は左室の強心性マーカーとして考えられてきた。ただし、左室 dp/dT_{max} は左室の圧力測定が必要であり、カテーテル測定が必要であった。

そのため、動脈圧波形を用いた他の代替指標が提案されている(Tartiere et al., 2007)。動脈 dP/dT_{max} は以前の実験で負荷に依存しない心筋収縮力の E_{es} とよく相関したことを報告されている(Monge Garcia et al., 2018)。

2-4-4. 心筋酸素需要の評価

大動脈圧波を解析することで心筋酸素需要に関する指標を算出することができる。Sarnoffらは心筋の酸素利用の血行動態的な決定要因を、正常心で代謝が維持されたイヌの単離心筋で明らかにした。結果、収縮圧曲線下面積(緊張時間指数、TTI: tension time index)で示されるように心筋が発揮する総張力であることが分かった(Sarnoff et al., 1957)。

2-5. 水中運動

流体力学的な基本原理に関連した浸水による生物学的効果はトレーニングにおいて有益であると考えられる。水中運動は水泳のように技術的なスキルを必要とする形態だけではない。一般的な陸上での活動をそのまま水中環境に移すことができるため水中運動初心者でもすぐに始めることができる。運動による刺激に加えて環境に特異的な刺激が身体へ刺激を受けるため水中環境と運動の相加的または相乗的な生理学的な適応があるかもしれない。水の物理的な特性を理解することは運動回復やスポーツリハビリテーションのためのプロトコルを設計する際に役に立つ。水には以下の主な特性があり、循環動態に影響を及ぼす。

2-5-1. 水の特性：水圧

浸水すると水が体に及ぼす圧力である静水圧がかかる。この圧力は液体の密度、重力、浸水深に正比例する(水圧=大気圧+重力×水の密度×水深)。つまり静水圧は浴槽やプールの形状には影響を受けず浸水の深さに依存する。水深 1mの水圧は通常の拡張期 BP とほぼ同じになる(水深 1 m の水圧: 約 74 mmHg、拡張期 BP: 80 mmHg)。

2-5-2. 水圧の血行動態への影響

水圧が静脈を外から圧迫し、体液を四肢から中心に向かって押し流す。これによって心臓へ還ってくる血液量（静脈還流量）が増加する。この静水圧による下腿から心臓への血液量は約 700 mL にもなる(Hall et al., 1990)。心臓は、前述したように流入血液量が増加することで心筋長が引き伸ばされフランクスターリングの法則に従い、次の収縮力が高くなり、一回拍出量を増加させる。またこれに伴って心拍数が低下する。このように、浸水に対する心拍数及び一回拍出量の変化は静水圧の影響によるところが大きい。

2-5-3. 水中運動中の心負荷と大動脈血行動態の役割

水圧による静脈還流量の増加は心臓の仕事効率や心筋酸素需要量にも影響する。静脈還流量の増加により、心臓へ取り込まれる血液の容量が大きくなると心筋は引き伸ばされることで、心筋酸素需要の規定因子の一つでもある壁応力（心筋が引きちぎられるのに反発しようとする力）の増加がもたらされる。このことから心不全者や冠動脈疾患の水中運動は避けるべきかもしれないという懸念がある。ただし懸念の真偽について、いまだ明らかにされていない水中運動中の心臓後負荷、つまり大動脈血行動態の役割に関する情報が不足していることを指摘する研究者もいる(Meyer and Bucking, 2004)。

2-5-4. 水圧の血行動態関連因子への影響

胸郭部の圧迫によって酸素分圧が低下するため、胸壁の圧迫が生じて肺機能と呼吸動態が変化し(Hoshi et al., 2022)呼吸の仕事量が 60%近く増加し(Agostoni et al., 1966)、陸上と同じ酸素摂取量を得るためには高い換気量が必要になる(Meredith-Jones et al., 2011)。胸郭の圧迫は吸気筋の活動を打ち消し、腹部を圧迫して横隔膜を呼気に近い位置に引き上げるために肺機能も低下する(Agostoni et al., 1966)。このような換気動態の変化は、運動中の心臓自律神経活動にも関連していることが報告されている(Perini et al., 1998)。

2-5-5. 水の特性：水温

水は保温性が高く、温度を一定に保ち、熱エネルギーを伝達する能力（熱伝導率）が高い分子構造をしている。一方でヒトの熱容量は水よりも小さいため、熱を奪われやすく、水温はヒトの代謝活動に強く影響する。ただし、一定範囲の水温は代謝応答が影響を与えにくいとされ、この範囲の温度は中立水温と呼ばれる (Craig Jr and Dvorak, 1966)。30-35°Cの浸水を 30 分間持続しても酸素摂取量が陸上安静と差がなかった一方で 25°Cの浸水では陸上安静時よりも明らかに高い酸素摂取量を示したことが報告されている。一般的に安静時の中立水温は 34°C前後とされている。中立水温より低くなると体温維持のため骨格筋の不随意的収縮（ふるえ）と交感神経、甲状腺ホルモンを起因とする非ふるえが生じるためエネルギー代謝活動が活性化する (Nishimura et al., 2004)。また先行研究では、32°C（中立水温）、20°C、14°Cの異なる水温での浸水を 1 時間した際の心血管機能に及ぼす影響を観察した。32°Cでは直腸温や代謝率には変化がなかったが陸上安静と比較して心拍数、収縮期 BP、拡張期 BP の低下が認められた。20°Cの浸水では直腸温が低下し、代謝率が増加したにも関わらず心拍数、収縮期及び拡張期 BP は 32°Cと同様に低下した。14°Cの浸水では直腸温が低下し、代謝率、心拍数、収縮期及び拡張期 BP は増加した。14°Cの浸水ではノルアドレナリン濃度の増加が認められ、交感神経系の活動の増加に起因した血行動態の反応だと考えられると報告した (Srámek et al., 2000)。他の研究では心拍変動を用いて中立水温での浸水時の自律神経活動を観察し、15 分間の浸水で心臓交感神経活動が減弱し、心臓副交感神経活動が亢進することを示している (Kishino and Matsuda, 1997)。これらの以前の報告から中立水温の温度帯は直腸温や代謝率に影響を与えないが、それ以下になると交感神経活動の活性化やふるえや非ふるえが発生するためエネルギー代謝に違いが認められる。ただし、高強度の水泳運動を習慣的に行う者は 24-25°Cの水温に入水しても熱損失は少なくなり、体温が変わらないことが示されている (Robinson

and Somers, 1971)。

2-5-6. 水の特性：浮力

水中では浮力の作用により重力の影響を相殺する働きがあり、浸水した物体が浮く。人体の平均密度は $950 \text{ (kg} \cdot \text{m}^{-3})$ (性別、体格 (筋量、脂肪量など)、年齢によって明らかに異なる) であり、水の密度よりも小さいため、人が浸水すると浮く。体重の軽減の程度は浸水の深さ、動作速度や性別によって決定する (Torres-Ronda and i del Alcázar, 2014)。恥骨結節までの浸水で体重の約 40%、臍位までの浸水で体重の約 50% の負荷が軽減される。それ以上の剣状突起までの浸水では 60%、肩まで (腕の位置にもよるが) 浸水すると体重の約 85% 軽減される (Becker, 2009; Alberton et al., 2011)。公共施設で行われる水中運動教室では大体 1.0-1.3 m に設定されていることが多く臍位から剣状突起の水深位である。したがって体重の約 50-60% 近く軽減されることになる。この作用を利用することで、陸上運動では避けられない骨や関節に加わる体重の 2~4 倍に相当する地面反力を軽減する。

方向や移動の有無により浮力の作用が変わり、運動強度が左右される。例えば静的運動や垂直方向などの動きが主である場合、代謝コストや心血管反応、筋神経活動が低下する (Reilly et al., 2003; Alberton et al., 2011)。逆に水平な運動 (ウォーキングやジョギング) は陸上での同速度の運動と比較して酸素摂取量と筋活動は大きい (Becker, 2009)。

2-5-7. 水の特性：水の抵抗

水の抵抗は陸上を移動するときの抵抗よりも大きく (Di Prampero, 1986)、これは水の密度が大きい (大気の 800 倍) だけでなく、動粘性にもよる。動粘性とは流体内部の摩擦の大きさのことで流れに対する抵抗を示す。全身 (浸水部) が水中を移動する際には形状抵抗、波動抵抗、摩擦抵抗の 3 つの抵抗を受ける。形状抵抗は水中を移動することで進行方向の前方に圧力の高い領域、後方に圧力の低い領域が生じ水の層流が乱流に切り替わることで生じる。この抵抗は水に「ぶつ

かる」表面積が大きくなればなるほど大きくなる。波動抵抗は水面近くの動き「上下運動」によって波と体がぶつかることで生じる抵抗である。そして摩擦抵抗は水が体を通り過ぎる際に生じる。

水中での精密または電子機器の使用は故障の原因になることから、水中で運動のトレッドミル速度や自転車エルゴメータの仕事率を調整できるような機器を使うのは難しい。そのため水中では、動作速度や動作の投射面積を変えることで水の抵抗を増減させて運動強度を調節するが多い。水中運動教室などの現場での運動プログラムも同様にビート板やグローブなどを用いて、面積を増加させることやウォーキングからジョギングに変えるなどによって強度を調節する。しかし、水の抵抗を増大させるということは、筋収縮様式を変化させるため、単に陸上での同一の動作との比較に関して、疑念を抱く研究者もいる(Adsett et al., 2015)。

第3章 本研究の課題、仮説、評価方法、用語の定義

3-1. 課題

本研究では(1)一過性の水中運動時の大動脈血行動態：同じ酸素摂取量に合わせた陸上運動との比較、(2)水泳運動の習慣を持つ若年者の大動脈血行動態：同年代の陸上持久性運動習慣者及び運動習慣のない者との比較、(3)中高齢者への水中運動介入が大動脈血行動態に及ぼす影響の検討の3つを研究課題とする。

課題 1 一過性の水中運動時の大動脈血行動態：同じ酸素摂取量に合わせた陸上運動との比較

一過性の水中運動に関する先行研究による報告では、陸上運動よりも水中運動時のほうが一回拍出量が大きいたことが報告されている。これは水圧で下肢の静脈が圧迫され、心臓への帰還血流(静脈還流)量が増加するめだと考えられている。このような水中での運動(または活動)の長期間繰り返しが心血管系の機能に良好な効果もたらす可能性を示す報告(Nualnim et al., 2011; Sugawara, 2018; Park et al., 2019)は、いくつかあるがその生理学的な機序に関しては不明な点が多い。また水中運動時の大動脈血行動態の変動は左室の仕事量の増加の程度を理解する上で必要な情報である。それにも関わらず、水中運動時の大動脈血行動態に関して十分な検討がされていない。

そこで課題1では、水中運動時の大動脈血行動態を同程度の酸素摂取量に合わせた陸上運動と比較し、水中運動の一過的な影響を明らかにすることを目的として運動実験を行う。加えて、大動脈血行動態と密接に関連している心収縮力と心筋酸素需要量を同時に観察する。

課題 2 長期的な水泳運動が大動脈血行動態及ぼす影響：陸上持久性運動習慣者及び運動習慣のない者との比較

水泳運動は水面近くでの運動であるため、水圧の影響を受けづらい運動形態である。しかし、水泳運動の仰伏臥位の運動姿勢もまた静脈還流量を増大させ、一

回拍出量が増大する。Kingwell らは運動中の大動脈壁の応力などの刺激は、平滑筋の弛緩によりエラスチン線維まで伝わり、これが繰り返されることによって大動脈の弾性線維を含めた構造的変化が生じるとされている(Kingwell et al., 1997)。

これに関して、課題 1 で観察される水中運動時の大動脈血行動態と同様な結果が長期的な適応として認められるかもしれない。水泳運動の習慣のある者（以下、スイマー）の大動脈の構造及び機能的適応が陸上持久性運動の習慣のある者（以下、ランナー）や運動習慣のない者とは異なる可能性がある。

そこで課題 2 では、若年スイマー、ランナー及び運動習慣のない者と安静時大動脈血行動態を比較する。

課題 3 中高齢者への水中運動介入が大動脈血行動態に及ぼす影響

課題 2 で取り上げる水泳運動はレクリエーションから競技として様々な形で親しまれている水中運動の一つの種目である。しかし、専門性が非常に高く、加えて顔面浸水をするために息止めが伴う。年齢に伴う身体機能の低下は運動の習得を難しくする。このような理由から水泳運動は中年及び高齢期からの運動として取り組むにはハードルが高い。一方、水中歩行やジョギングなどの立位で行う水中運動は、動作は日常生活動作と類似しており、技術の習得を必要としないため、幅広い体力のレベルで実施可能な形態である。また、水中での運動は浮力の作用が働き骨格筋系への負担が軽減されるため、虚弱高齢者であっても怪我や障害のリスクが低く運動の継続がしやすい考えられる。立位での行う水中運動は課題 2 の水泳運動とは高い強度に設定することは難しいが、水圧の作用により静脈還流量が増大するという特徴は同様である。したがって課題 2 で得られる結果と同様に大動脈血行動態に好影響をもたらされる可能性がある。これまでの研究では、立位で行う水中運動の数か月間の介入により末梢動脈硬化(Park et al., 2019)や末梢動脈 BP の改善(Igarashi and Nogami, 2018)が報告されているが、大動脈血行動態への影響は不明である。したがって課題 3 では、中高齢者における水中運動介入前

後の大動脈血行動態の変化を調査する。

3-2. 本研究の仮説

以上3つの課題を検討して得られる結果を予測した。

課題1：水中運動時は、酸素摂取量を合わせた陸上運動時よりも高い一回拍出量と低い大動脈 SBP 及び PP が観察される。

課題2：スイマーは、ランナーと同様に運動習慣のない者よりも安静時の SV は高いが、大動脈 SBP 及び PP はランナー及び運動習慣のない者の両群よりも低い。

課題3：中高齢者への水中運動介入は、安静時 SV を増加させる一方で、大動脈 SBP 及び PP を低下させる。

3-3. 本研究で用いた評価法

3-3-1. 心臓の形態及び機能の評価方法

本研究の課題2では心臓の構造及び心機能を非侵襲的に評価するために超音波装置を用いて経胸壁心エコー図の測定を行った。測定は左仰臥位で行い画像を記録する際に息こらえがないように留意しながら呼気止めを行うことによって良質な画像を記録することができた。鎖骨左縁長軸像は 2.5MHz の深触子を用いて抽出した。次に、鎖骨左縁長軸より M-mode 画面を描出し、超音波装置に内蔵されている心電図より確認した心周期に基づき、中隔壁厚 (IVST)、左室後壁厚 (LVPWd)、左室拡張期末期径 (LVEDd)、左室収縮期末期径 (LVESd) を計測した。得られた値から Teichholz 法を用いて、左室拡張末期容積 (EDV) 及び左室収縮期終期容積 (ESV) を算出し、さらに、左室駆出率 (LVEF) 及び内径短縮率 (LVFS) を算出した。

M-mode 法による左室の形態及び左室機能の測定・算出法は、左室を回転楕円体と仮定し、得られた容積に心筋密度を乗じて重量を算出した。傍胸骨左縁からの左室長軸断面より左室 M-mode を記録し、以下の式から左室重量 (left ventricular mass: LVM) を算出した。

$$\text{LVM (g)} = 0.8 \times [1.04 (\text{IVST} + \text{LVDd} + \text{PWT})^3 - (\text{LVDd})^3] + 0.6$$

M-mode 法は、左室内径から左室内 径短縮率、及び左室容積 (V) を算出し、その値から駆出率を評価した。

左室を回転楕円体と仮定し、傍胸骨左室長軸像で左室最大短径を通るビーム方向での心室中隔 左室側心内膜面から、左室後壁心内膜面までの垂直 (直線) 距離を拡張期末期と収縮期末期で計測した。それぞれ LVEDV、LVESV として容積を算出した。左室容積を求める方法として Teichholz 法がある。容積は下記の公式から求めた。

$$V=7.0 / (2.4+diameter) \times diameter^3$$

その公式から求められた収縮末期容積(ESV)と拡張末期容積(EDV)を用いて下記の式により、駆出率(LVEF)を求めた。

$$LVEF (\%) = (EDV-ESV) / EDV \times 100$$

また、左室内径短縮率(FS)は左室収縮力の指標の 1 つである、M-mode 法を用いて、拡張期末期内径 と左室収縮期末期内径を計測し、以下の式で計算する。

$$FS (\%) = (LVDd-LVDs) / LVDd \times 100$$

一回拍出量(SV)は左室流出断面積(LVOT)と左室駆出血流時間速度積分値(TVI)の積で算出した。

$$SV (mL)=LVOT \times TVI$$

3-3-2. 中心動脈機能の評価

本研究では中心動脈機能の評価するにあたって脈波伝播速度 (PWV) と大動脈コンプライアンス指標を用いた。両者とも、動脈伸展性の指標である。本研究の測定方法として課題 1 と課題 2 では大動脈コンプライアンス指標を、課題 3 では PWV を用いた。これは、課題 1・2 が一回拍出量の増加による動脈の容積変化による血流の緩衝能に着目するのに対して課題 3 では動脈壁の圧の緩衝能に主眼を置いているからである。

脈波伝播速度の評価方法

心臓の収縮エネルギーは血液を動かす運動エネルギーと大動脈を振動させるエネルギーに分配されて、大動脈に発生した振動が末梢に伝播する。この大動脈の振動が末梢に向かって伝播する速度が脈波伝播速度 (PWV) である。任意の 2 点間を通過する速度から、選択された動脈間の動脈硬化の程度を評価する。体表で脈拍を確認できる 2 点にセンサーを設置しセンサーから取得された脈波の立ち上がりを特定する。PWV は体表で拍動が確認できる位置であればいずれの部位でも測定が可能である。ただし、原理的には同じ動脈上にあることが理想的である。これができない場合、動脈が分岐した一方の動脈波を扱う。心音第二音 (大動脈弁開放音) から頸動脈重切痕の時間差を大動脈弁口から頸動脈までの脈波伝播速度時間とし、頸動脈方向への脈波伝播の影響を除去する方法として考案され (Yoshimura, 1976)、この方法は心臓-大腿動脈間 PWV など分岐した後の 2 点間の PWV を測定するときに現在でも用いられている Moens と Korteweg らによる式で PWV は表される (Nichols, 2005)。

$$PWV^2 = E \cdot h / \text{Diameter} \cdot p$$

E ; Yong 率 (弾性対に内在する硬さ)、h ; 動脈壁厚、D ; 動脈内径、p ; 血液粘性
Yong 率は以下の式で表される

$$E = \Delta \text{Pressure} / h \cdot \Delta \text{Diameter}$$

ΔP ; 血管内圧の変化、 ΔD ; 血管内径の変化

PWV は、血液が心臓から拍出された際に生じる拍動が末梢の動脈に伝わる速度で、この値が小さいほど動脈伸展性が高いことを示す。PWV は心電図、心音図、動脈脈波形を同時に記録し、各測定部位間の距離を測り算出する。3 誘導心電図を左右の手首に電極を付け記録した。心音図は、心音センサーを傍胸骨上に置き記録した。上腕及び足首の動脈波形は、エアプレチスモグラフィ法を用いて記録した。各部位の脈波伝播速度の公式を Figure 3-1 に示す。

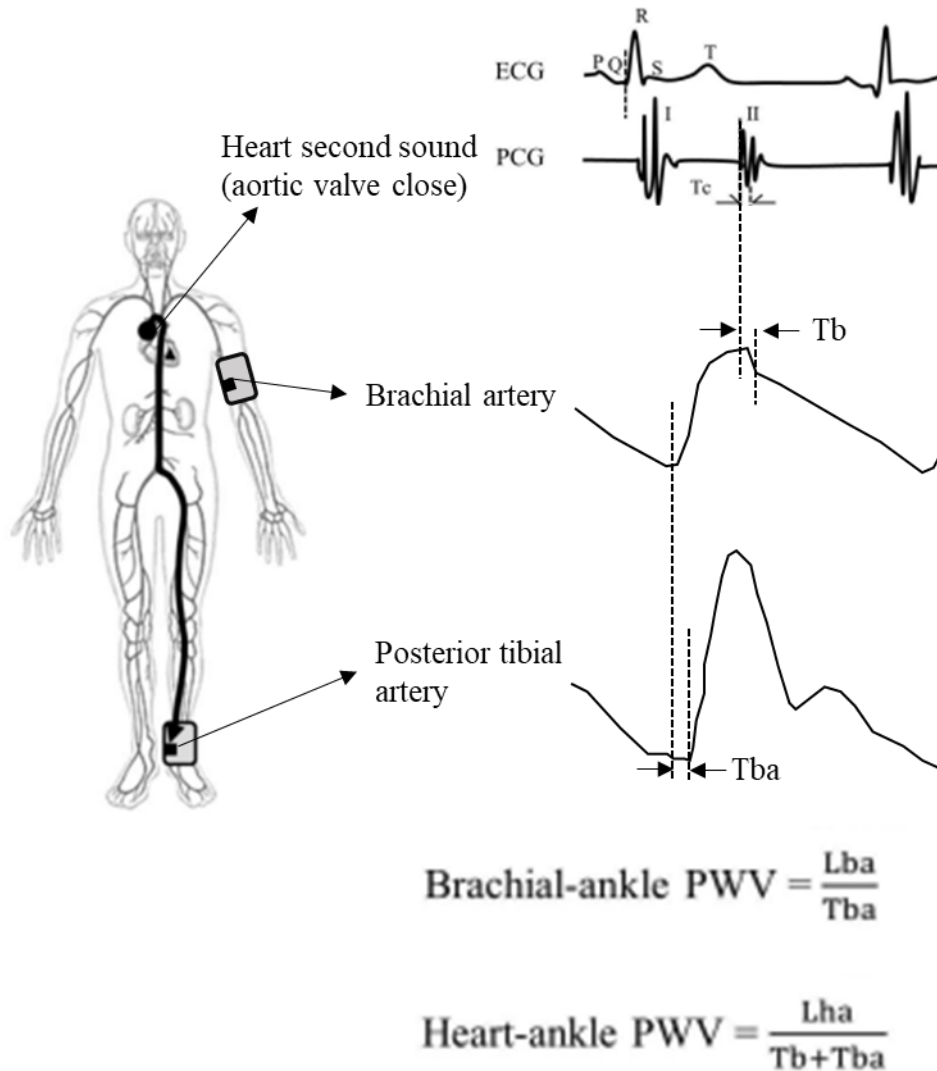


Figure 3-1: Samples and equations for simultaneous recording of ECG, heart sound signals, and arterial pressure waveforms at the brachial and posterior tibial arteries (Tomoto, 2016) .

動脈長は各被験者の身長から推定した。

大動脈コンプライアンス指標の評価方法

今回は脈圧法使った大動脈コンプライアンスを用いた。この方法は圧力と流量の測定を必要とする。コンプライアンスは次の式で求められる。

$$\text{Compliance (a.u.)} = \Delta\text{Volume} / \Delta\text{Pressure}$$

容量を一回拍出量、圧を脈圧とする。

3-3-3. 大動脈血行動態の評価法

血行動態とは血流と BP の状態を指す。つまり、大動脈血行動態は一回拍出量と大動脈 BP の状態を示す。

大動脈血圧の推定法

大動脈圧波形の直接的な評価には侵襲性の高い測定を行うことが必要である。しかし、非侵襲的にも末梢動脈圧波形から間接的に測定することができる。「入力に対する出量の関係を示す関数を使う「一般化伝達関数法」という方法により算出する。末梢動脈圧波形を入力信号とし、フーリエ変換で時間領域の信号から周波数領域の信号に変換し、この信号に動脈システムをモデル化した伝達関数をかける。その後逆フーリエ変換を行い時間領域の信号に戻すことで大動脈圧波形を算出することが可能である。ただし、増大指数については変曲点の適切な算出をしなければならないため、多少過小評価される可能性がある(Chen et al., 1997)。

一回拍出量の推定方法

Modelflow 法は大動脈入力インピーダンスの 3 要素モデル（大動脈特性インピーダンス、動脈コンプライアンス、全身血管抵抗）を用いて大動脈圧波形から心拍出量を推定できる方法である。この方法はこれまでの研究で様々な生理学的条件下においても（すなわち体位変換(van Lieshout et al., 2003)や起立ストレス(Harms et al., 1999)、運動(Sugawara et al., 2003))、正確に心拍出量の変化を推定することが証明されている。

第4章 一過性の水中運動時の大動脈血行動態：同程度の酸素摂取量に合わせた陸上運動との比較（課題1）

4-1. 背景

水中運動は水圧に影響により静脈還流量が増大し、中心（心臓周辺）に血液が集中する。これにより陸上での運動時よりも水中での運動時は心臓と大動脈に大きな容量負荷がかかる(Sheldahl et al., 1987; Christie et al., 1990)。その結果、大動脈壁には物理的な刺激（せん断ストレスなど）が増大する。この刺激は有酸素性運動が動脈硬化を改善する機序の一つ(Hasegawa et al., 2018)として考えられており、一過的な大動脈コンプライアンスの向上とそれに伴う大動脈 BP の低下を期待することができる。

一方で、水中での左室容量増加に伴う心仕事量の増加で仕事効率が低下または心筋酸素需要量の増加が一部の研究者または臨床医に懸念されている。ただし、この懸念には左室後負荷に関する考察が含まれていない。大動脈 BP は、左室の後負荷として必要な左室収縮期の心内圧の上昇を決定する要因の一つであるため、水中運動時の左室仕事効率を理解するために重要な知見となる。しかしこれまで、検討されていない。そのため、従来懸念のように水中運動時には左室の仕事効率の低下や心筋酸素需要（エネルギー需要）増加のリスクがあるのかどうかは判断することができない。

水中運動は、幅広い体力レベルの集団に対して提供が可能であるため、長期入院または手術後の体力回復を目的としたリハビリテーションとして欧米では心疾患患者に処方されることもある。しかしこれまでの知見では上述した懸念を否定するエビデンスがない。したがって、まずは懸念されている水中運動時の静脈還流量の増大に関するリスクが病態に関係なく生じるのかを確認し、水中運動の安全性を確立する必要がある。しかし、健常者での水中運動時の大動脈血行動態を同じ酸素摂取レベルの陸上運動と比較した検討はなく、加えて心仕事効率や心筋酸

素需要を同時に評価した検討はなされていない。

4-2. 本課題の仮説と目的

そこで本課題では、水中運動と酸素摂取量を合わせた陸上運動時の大動脈血行動態を比較する。この比較の結果として、水中運動時は運動強度に関係なく、陸上運動時よりも一回拍出量が高い一方で、大動脈 SBP は低く維持されると仮説を立てた。さらに、副次的な検討として水中運動時の SV に対する心筋収縮力の発揮と心筋酸素需要を陸上運動と比較する。この副次的な検討の結果として、大動脈収縮期 BP が高くなることで、水中運動時の高い SV の生成に伴い、陸上運動時よりも追加の心収縮力の発揮が必要になる。また心収縮力発揮は心筋酸素需要の増加も伴うと仮説酸素摂取量を合わせた陸上運動と同等であると仮説を立てた。これらの仮説を確かめるために、酸素摂取量を合わせた水中運動及び陸上運動中の大動脈血行動態、心収縮力、心筋酸素需要の運動強度に伴う変化に違いがあるかどうかを明らかにすることを本課題の目的とした。これらを明らかにするための具体的な方法として、水中運動時の強度を調整しやすい自転車運動を採用し、3 段階の運動強度での運動中の大動脈血行動態を観察した。

4-3. 方法

4-3-1. 対象者

本課題では健康な男性 11 名（年齢：24±1 歳、身長：174.7±4.5 cm、体重：69.1±4.9 kg、体格指標：22.6±1.1 kg・m²）を対象とした。全対象者は非喫煙者で、心血管、呼吸器、筋骨格系の障害や疾患の既往や服薬歴はなかった。被験者にはヘルシンキ宣言の趣旨に沿い研究の目的、方法、期待される効果及び不利益がないこと、危険を排除した環境であること、個人情報保護について口頭及び書面にて説明を行い、書面にて研究参加の同意を得た。本研究は、筑波大学の研究倫理委員会の承認 (No. 体 30-7) を得た。

4-3-2. 実験プロトコル

対象者には (1) 最高酸素消費量 ($\dot{V}O_{2peak}$)、(2) 水中自転車運動 (WC: Water-based cycling)、(3) 陸上自転車運動 (LC: Land-based cycling) 中の呼気ガス及び大動脈血行動態の測定を行った。対象者には測定前の最低 3 時間の絶食と、激しい運動、飲酒、カフェイン摂取を各測定日の 24 時間前までに控えるよう指示した。すべての訪問日は少なくとも 5 日間の間隔をおいて行われた。

1 日目: $\dot{V}O_{2peak}$ の測定

$\dot{V}O_{2peak}$ は、運動終了前の 30 秒間の平均値で算出した。自転車運動時には、リカレントバイク (Corival recumbent, Lode BV, Netherland) と呼気ガス分析器 (Aero monitor AE-310S, MINATO, Osaka, Japan) を使用し、自転車運動中の酸素摂取量を評価した。作業負荷は 60W で開始し、2 分毎に 20W ずつ漸増させていった。160W に達した後、1) 年齢予測最大値から算出した心拍数 (HR) の予備率が 95%、2) 呼吸商が 1.2 以上、3) 回転数 60 ± 5 rpm を維持できない、4) 自覚的運動強度 (RPE) が 19 以上の内 2 つの基準を満たすまで作業負荷を 2 分毎に 10W の増加量に変更した。

2 日目: 水中自転車運動 (WC, Figure 4-1)

水中運動条件では、スイムパンツを着用し陸上で座位安静を 5 分間した後、浸水した。その後、対象者には体温や代謝に影響しないもしくは少ない水温 (中立水温; $31 \sim 32$ °C) かつ水圧による静脈還流量の増加が生じると考えられる水深 (剣状突起の高さ) に設定された水中環境に入水させた。入水後、水中固定式半仰臥位自転車 (Hydrorecline, H3Oz, Italy) のサドルに座って 4 分間安静にした。安静後、3 段階の回転数 (30、45、60 rpm) の自転車運動を 5 分間ずつ連続して行った。対象者はメトロノームの音と声掛けに合わせて回転数を維持した。安静から自転車運動終了まで呼気ガスと指尖脈波形を連続的に記録した。また、各ステージの 2

分と4分のところで上腕動脈BP及び自覚的な運動強度を測定及び聴取した。

水中自転車運動の各段階で記録された $\dot{V}O_2$ は、陸上で自転車運動の際の $\dot{V}O_2$ に合わせるために使用した。なお自転車にはペダリング毎の抵抗を高めるために、3本のパドル（7cm×22cm×0.5cm、プラスチック製）をブラケット下部の軸（自転車の回転部分）に取り付けた。

3日目：陸上自転車運動（LC）

陸上（室温：25～26℃）では、座位で5分間休息した後、さらに4分間、座位のまま安静にさせた。WCと同様に半仰臥位の自転車（Corival recumbent, Lode BV, Netherland）を用いて、15分間の自転車運動を行った。5分間の自転車運動をWCの各ステージの酸素摂取量に合うようにワット数を制御した3段階の運動強度で行った。回転数は60rpmを維持するように指示したが、検者は $\dot{V}O_2$ を正確にWCと一致させるために、1分毎に作業負荷（Watt）を制御した。呼気ガスと血行動態は5分間連続的に記録され、各Stage安定した最後の1分間の平均値を示した。

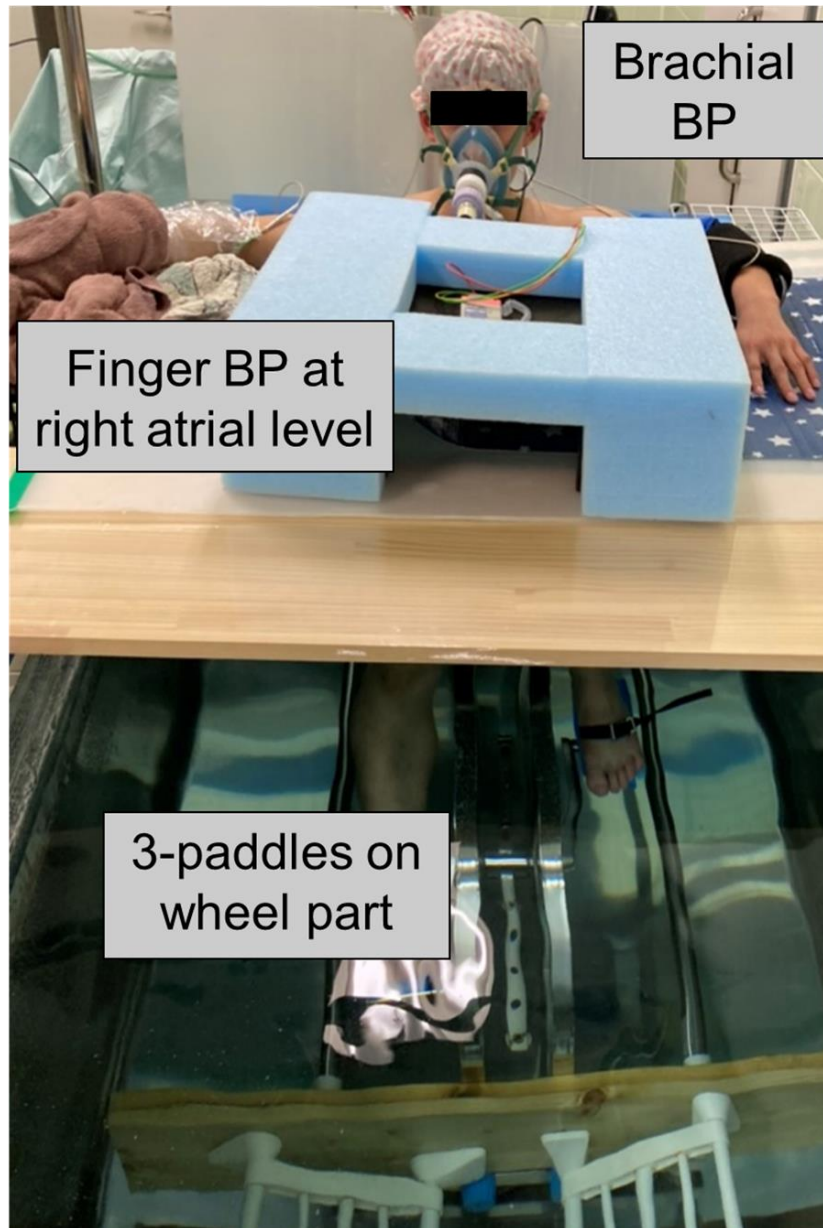


Figure 4-1: Water-based bicycle exercise (WC)

A non-invasive blood pressure recording device was attached to the right middle finger and a towel was wrapped over it to make it waterproof. A brachial cuff was wrapped around the left arm and measurements were taken at 2 and 4 minutes of each stage and used for calibration. Three paddles were attached to the spinning part between the pedals.

4-3-3. 測定項目

体温と自覚的な運動強度の評価

各 Stage の 2 分と 4 分の時点での体温と自覚的運動強度の測定には、鼓膜温計と Borg の 6-20 のスケール(Borg, 1982)を用いた。

動脈圧波形の記録と血行動態指標の算出

デジタル動脈圧波形は、実験中、非侵襲的 BP 記録装置 (Human NIBP Nano System, AD Instrument, Colorado Springs, CO, USA) によって右中指で連続的に記録され、オフライン分析のために、データ収集システム (PowerLab, AD Instrument, Colorado Springs, CO, USA) を用いて 1kHz のサンプリングレートでコンピューターに保存された。対象者は安静から運動終了まで右手を心臓の高さに置いたままにした。WC は浴槽の外に設置された台に腕を置いた。この種の装置から得られた圧力値は様々な生理的条件で橈骨動脈から得られた圧力値と有意な差はない(Parati et al., 1989)こと、beat-to-beat の変化の評価は良好な一致が示されている(Lindqvist, 1995)。脈拍波形から心拍数 (HR)、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP) 及び平均動脈圧 (MAP) を算出した。SV 及び心拍出量 (CO) は、LabChart ソフトウェアのアドオンプログラムである Modelflow を用いて推定した。この方法の有効性は、運動を含むさまざまな条件で確立されている(Wesseling et al., 1993; Sugawara et al., 2003)。CO と MAP から、総末梢血管抵抗 ($SVR = MAP / CO$) を算出した。

大動脈血行動態指標の算出

デジタル動脈圧波形を 128Hz でリサンプリングし、一般化伝達関数に基づく大動脈 BP 測定装置 (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia) に脈波の信号を入力して、以前の報告にあるように大動脈 BP 波形を合成した(Sugawara et al., 2010; Ogoh et al., 2015)。大動脈 BP はオシロスコープ法で測定された上腕動脈 SBP 及び DBP で校正した。典型的な大動脈圧波形を Figure 4-2 に示す。大動脈増大圧 (AP) は、第 1 収縮期ピーク (または shoulder) と第 2 収縮期ピーク圧の差として定義

した。大動脈増大指数 (AIx) は、大動脈脈圧 (PP) に対する大動脈 AP の割合として計算された。駆出時間は、大動脈波の foot から大動脈の重痕までの時間とした。拡張期持続時間 (DD) は、心周期の時間から駆出持続時間を引いたものとして算出した。

4-3-4. 副次的な測定項目

心収縮力と心筋酸素需給及びそのバランスの評価

大動脈波形の上行脚の部分の圧力上昇率の最大値である dp/dT_{max} を算出し、左心室の強心状態 (左室固有の収縮力) を推定した (Monge Garcia et al., 2018)。大動脈収縮期圧-時間曲線下の面積 (0mmHg から測定) を、心筋の酸素消費量 (需要量など) の推定のために、張力時間指数 (TTI) として算出した (Arborelius et al., 1972; Tanaka et al., 2016; Tomoto et al., 2018b)。

4-3-5. 統計解析

環境と運動強度の主効果、及びそれらの交互作用については、二元配置反復分散分析 (ANOVA) を適用した。交互作用が有意水準を満たした指標に関しては、事後検定 (Fisher's Least Significant Difference [LSD]) を行った。興味のある変数間の関係を調べるために、Pearson の積率相関を用いた。また心仕事効率 (一定の心収縮力に対してどの程度、駆出が可能か) を評価するために dp/dT_{max} を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いて、WC と LC に対する SV の反応を比較した。すべてのデータは平均±標準偏差 (SD) として報告した。統計的有意性は P 値が 0.05 未満である場合と定義した。

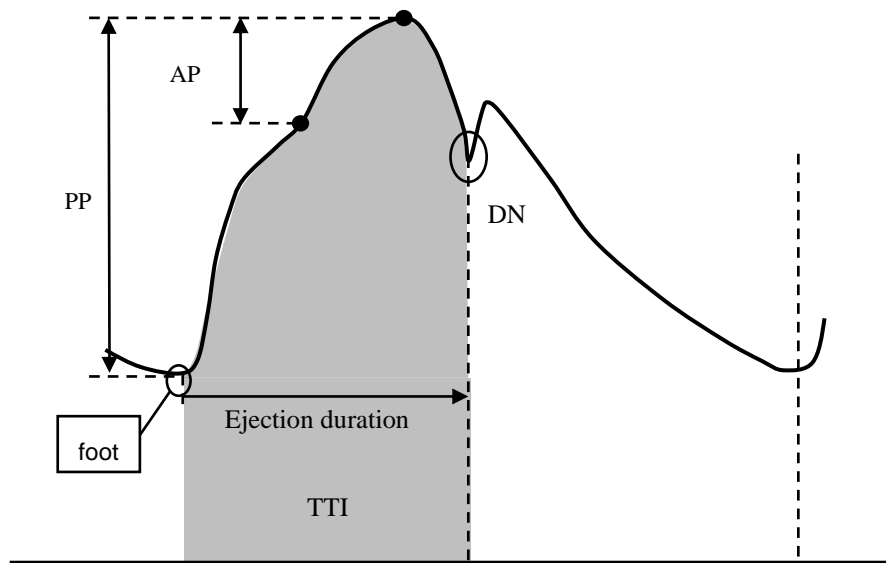


Figure 4-2: Graphical depiction of aortic pulse wave analysis (Fukuie et al., 2021a)

Augmentation pressure (AP) is the difference in pressure between the first and second systolic peaks. The augmentation index is defined as the ratio of AP to pulse pressure. The aortic deuterostomy (DN) represents aortic valve closure and is used to calculate ejection time. Aortic strain time index is the area under the aortic systolic pressure-time curve (measured from 0 mmHg) and reflects

4-4. 結果

4-4-1. 主要な結果

運動強度と体温

$\dot{V}O_{2peak}$ 及び最高ワット数はそれぞれ $36.4 \pm 4.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 及び $214 \pm 17 \text{ W}$ であった。 $\dot{V}O_2$ と $\% \dot{V}O_{2peak}$ は、WC と LC でステージが進行するにつれて同程度漸増し、強度と環境間の交互作用は有意ではなかった。各ステージで $\dot{V}O_2$ 及び $\% \dot{V}O_{2peak}$ が環境間で一致していたことを確認した (Table 4-1)。運動時の鼓膜温の変化は、WC と LC で差がなかった。一方で RPE には環境の主効果はなかった ($P = 0.844$) が運動強度に対する変化は環境間で異なることを示した (交互作用 : $P = 0.012$)。

全身の血行動態

安静時及び運動時の全身性の血行動態を Table 4-2 に示す。WC は LC よりも HR が有意に低く、CO が有意に高かった (それぞれの環境の主効果 : $P=0.021$ 、 $P=0.012$)。これらは両環境ともに運動強度の増加に伴って同様に増加した (いずれも運動強度の主効果 : $P<0.0001$ 、運動強度と環境の交互作用 : $P=0.689$ 、 $P=0.366$)。一方、SV は有意な環境-強度交互作用を示した ($P=0.009$ 、Figure 4-3)。事後検定の結果、安静時、Stage 1、Stage 2 において、WC では LC よりも SV が有意に高かったが Stage 3 では環境間の差は消失した。WC では安静時から Stage1 までの有意な SV の変化はなかったが、LC はステージの進行に伴う漸増的増加が認められた。また、SVR は、環境と強度の交互作用 ($P=0.001$) が有意に認められ、安静時、Stage 1、Stage 2 において、LC よりも WC の方が有意に低かった。上腕 SBP と DBP は、WC が LC よりも有意に低く (環境の主効果 : $P<0.05$)、強度の増加とともに徐々に上昇した (強度の主効果 : $P<0.05$)。

Table 4-1: Change in the body temperature and exercise intensity

		Rest			Stage 1			Stage 2			Stage 3			P-value		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Intensity	Environment	Interaction
Cadence, rpm	WC	0			30			45			60					
	LC	0			60			60			60					
Workload, watt	WC	-			-			-			-					
	LC	0 ± 0			13 ± 4			45 ± 11			106 ± 17					
Body temperature, °C	WC	35.3 ± 0.5			35.3 ± 0.6			35.4 ± 0.6			35.4 ± 0.5			0.002	0.973	0.801
	LC	35.3 ± 0.4			35.4 ± 0.4			35.4 ± 0.4			35.4 ± 0.4					
$\dot{V}O_2$, ml · kg ⁻¹ · min ⁻¹	WC	3.3 ± 0.5			5.6 ± 0.8			9.0 ± 0.8			16.8 ± 1.8			<0.001	0.165	0.233
	LC	3.2 ± 0.4			6.0 ± 0.8			9.4 ± 0.9			17.0 ± 2.3					
% $\dot{V}O_{2peak}$, %	WC	9.2 ± 1.8			15.7 ± 3.4			25.0 ± 4.3			46.9 ± 8.0			<0.001	0.187	0.238
	LC	8.8 ± 1.4			16.7 ± 3.3			26.3 ± 4.7			47.5 ± 9.8					
RPE, a.u.	WC	6.5 ± 0.9			7.3 ± 1.1 ^a			9.1 ± 1.5 ^{ab}			12.4 ± 1.5 ^{abc}			<0.001	0.844	0.012
	LC	6.4 ± 0.9			7.7 ± 1.3 ^a			9.3 ± 1.6 ^{ab}			11.6 ± 1.6 ^{abc}					

Data are shown as mean ± standard deviation. WC: water-based cycling exercise, LC: land-based cycling exercise.

$\dot{V}O_2$: oxygen uptake, % $\dot{V}O_{2peak}$: % peak oxygen uptake, RPE: Rate of perceived exertion. ^a, ^b, and ^c were results of the post-test and indicate significant differences between Rest, Stage 1, and Stage 2 in the same environment, respectively. * indicates significant differences between environments at the same stage as a result of the post-test.

Table 4-2: Changes in systemic hemodynamics at rest and during exercise

		Rest			Stage 1			Stage 2			Stage 3			P-value		
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	Environment	Intensity	Interaction
HR, bpm	WC	55	±	9	72	±	9	82	±	9	109	±	15	0.012	<0.001	0.689
	LC	63	±	10	75	±	13	86	±	13	113	±	17			
CO, L•min ⁻¹	WC	6.0	±	0.9	7.3	±	1.3	9.7	±	1.6	14.6	±	2.0	0.021	<0.001	0.366
	LC	5.2	±	1.1	6.9	±	1.2	9.1	±	1.3	13.9	±	1.8			
SVR, mmHg•min ⁻¹ •L ⁻¹	WC	15	±	3*	12	±	3 ^{a*}	9	±	3 ^{ab*}	7	±	1 ^{abc}	<0.001	<0.001	0.001
	LC	19	±	3	15	±	2 ^a	11	±	2 ^{ab}	7	±	1 ^{abc}			
SBP, mmHg	WC	112	±	8*	112	±	9*	117	±	9 ^{ab*}	130	±	11 ^{abc*}	0.001	0.011	0.001
	LC	119	±	8	123	±	12	129	±	10 ^a	145	±	13 ^{abc}			
DBP, mmHg	WC	69	±	8	67	±	7	67	±	6	67	±	7	0.001	0.186	0.419
	LC	82	±	6	78	±	8	76	±	9	73	±	13			
PP, mmHg	WC	43	±	9*	44	±	10	50	±	9 ^{ab}	64	±	10 ^{abc*}	0.532	<0.001	0.015
	LC	37	±	6	45	±	9 ^a	53	±	8 ^{ab}	72	±	10 ^{abc}			

Data are shown as mean ± standard deviation. WC: water-based cycling exercise, LC: land-based cycling exercise, HR: Heart rate, CO: cardiac output, SVR: systemic vascular resistance, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PP: pulse pressure. ^a, ^b, and ^c were results of the post-test and indicated significant differences between Rest, Stage 1, and Stage 2 in the same environment, respectively. * indicated significant differences between environments at the same stage as a result of the post-test.

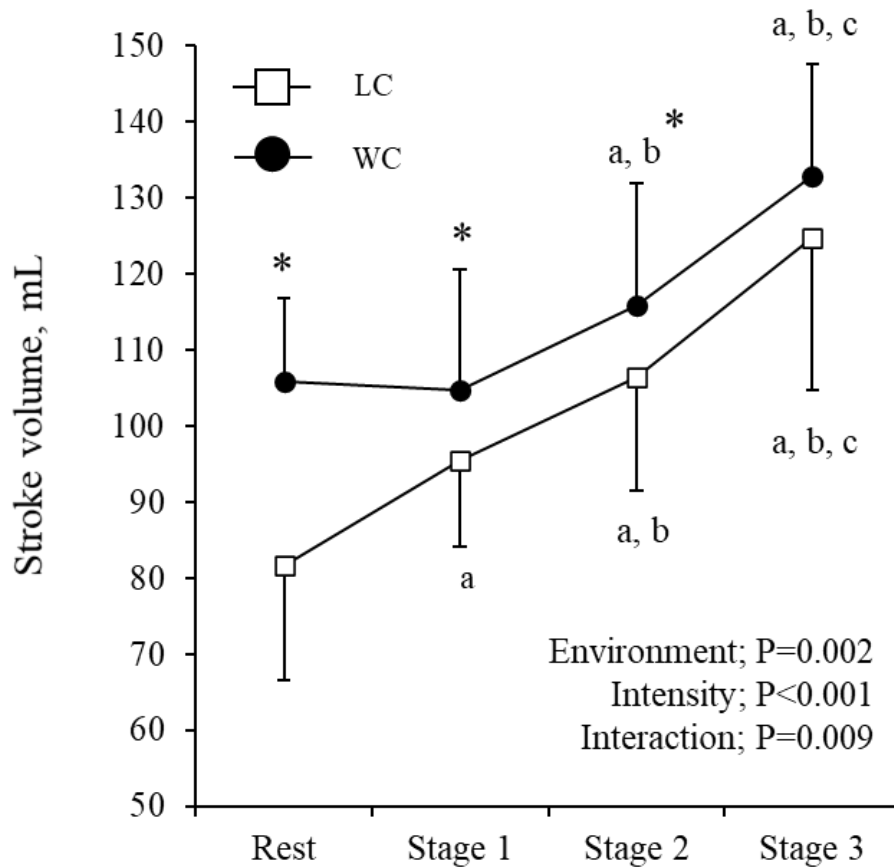


Figure 4-3: Change in stroke volume at rest and during exercise (Fukuie et al., 2021a) The mean and standard deviation were indicated by symbols and error bars. Filled circles represent data from the water cycling exercise and blank squares represent data from the land cycling exercise. P-values for the results of two-way repeated measures ANOVA are shown (environment, intensity, and interaction). ^{a, b, c} were results of the post-test and indicated significant differences between Rest, Stage 1, and Stage 2 in the same environment, respectively. * indicated significant differences between environments at the same stage as a result of the post-test.

大動脈血行動態

大動脈 SBP (Figure 4-4) は WC が LC よりも有意に低く (環境の主効果 : $P=0.002$)、徐々に上昇する傾向にあった (運動強度の主効果 : $P=0.085$)。大動脈 PP (Figure 4-5) は環境と強度の交互作用 ($P=0.006$) が有意に認められ、WC では LC に対して安静時で有意に高く (事後検定 : $P=0.002$)、Stage 3 で有意に低く (事後検定、Stage 3、WC vs. LC : $P=0.023$) になった。安静時及び運動時のその他の大動脈血行動態に関する指標を Table 4-3 に示した。Aortic compliance index は、運動強度に関係なく (運動強度の主効果 : $P=0.667$) WC の方が LC よりも有意に高かった (環境の主効果 : $P=0.042$)。AP は WC の方が LC よりも有意に高く (環境の主効果 : $P=0.004$)、強度の増加とともに徐々に減少した (運動強度の主効果 : $P<0.001$) 心駆出時間及び心拡張時間は WC の方が LC の方よりも有意に長いまたは長い傾向 (環境の主効果 : 心駆出時間 $P=0.005$, 心拡張時間 $P=0.058$) であった。これらは強度の増加に伴い短縮した (それぞれの運動強度の主効果 : $P=0.003, P<0.001$)。AIx は、WC で LC よりも有意に高く (環境の主効果 : $P<0.05$)、強度の増加とともに徐々に減少した (運動強度の主効果 : $P<0.001$)。環境と強度の間には有意な交互作用は見られなかった (交互作用 : $P>0.05$)。

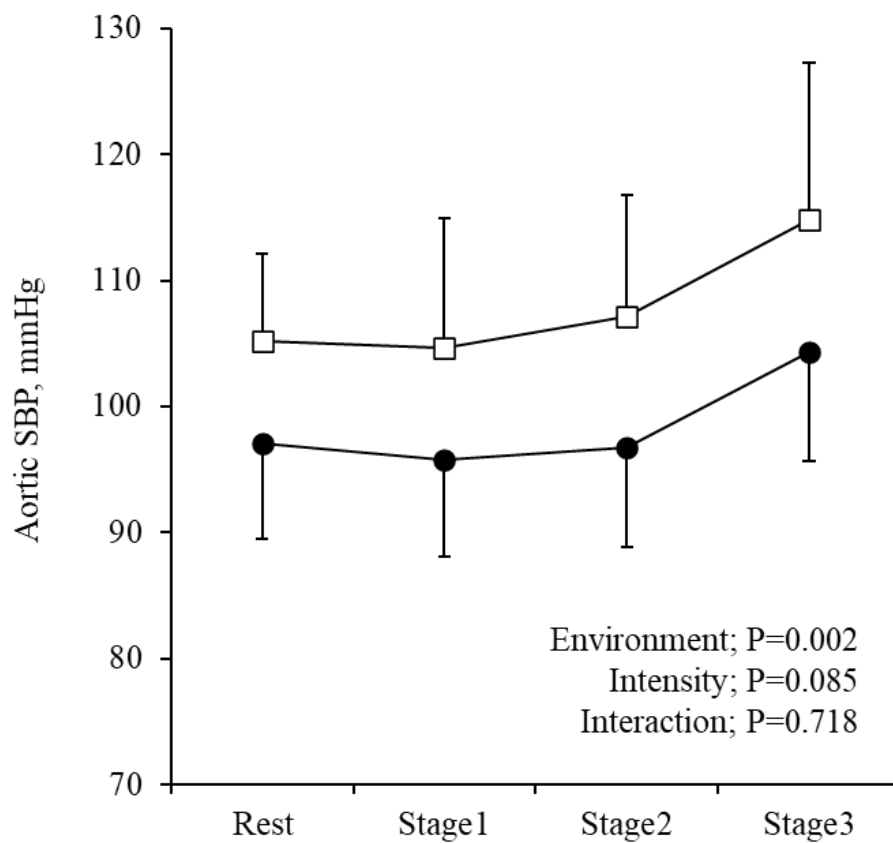


Figure 4-4: Changes in aortic systolic pressure at rest and during exercise. The mean and standard deviation were indicated by symbols and error bars. Filled circles represent data from the water cycling exercise and blank squares represent data from the land cycling exercise. P-values for the results of two-way repeated measures ANOVA are shown (environment, intensity, and interaction).

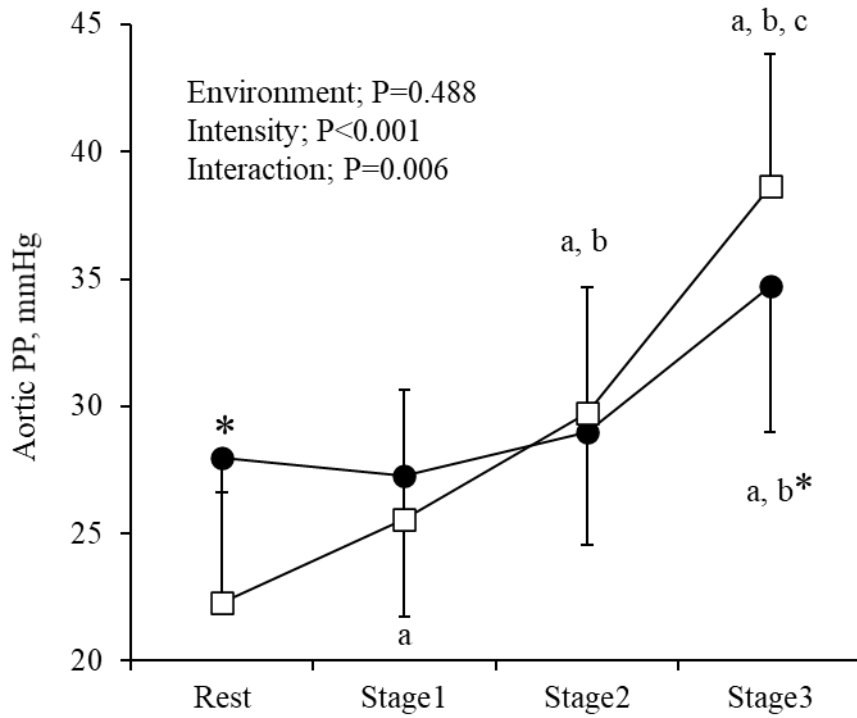


Figure 4-5: Changes in aortic pulse pressure at rest and during exercise

The mean and standard deviation were indicated by symbols and error bars. Filled circles represent data from the water cycling exercise and blank squares represent data from the land cycling exercise. P-values for the results of two-way repeated measures ANOVA are shown (environment, intensity, and interaction). ^{a, b, and c} were results of the post-test and indicated significant differences between Rest, Stage 1, and Stage 2 in the same environment, respectively. * indicated significant differences between environments at the same stage as a result of the post-test.

Table 4-3: Changes in aortic hemodynamics at rest and during exercise

		Rest		Stage 1		Stage 2		Stage 3		P-value		
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	Environment	Intensity	Interaction
Aortic compliance index, ml • mmHg ⁻¹	WC	3.88	± 0.60	3.94	± 0.73	4.07	± 0.73	3.91	± 0.75	0.042	0.667	0.236
	LC	3.72	± 0.56	3.79	± 0.75	3.59	± 0.68	3.24	± 0.34			
AP, mmHg	WC	2.8	± 1.9	2.1	± 3.3	0.2	± 1.9	-1.9	± 3.9	0.004	<0.001	0.111
	LC	0.6	± 2.7	-0.4	± 2.5	-0.6	± 3.3	-6.6	± 3.4			
AIx, %	WC	10	± 8	7	± 12	0	± 7	-6	± 10	<0.001	0.010	0.291
	LC	2	± 11	-2	± 10	-3	± 10	-17	± 9			
Cardiac period, msec	WC	1119	± 178	850	± 111	740	± 80	558	± 68	0.011	<0.001	0.331
	LC	981	± 154	823	± 137	712	± 107	540	± 72			
Diastolic duration, msec	WC	796	± 175	533	± 105	427	± 73	273	± 52	0.058	<0.001	0.277
	LC	692	± 140	518	± 126	422	± 87	267	± 48			
Ejection duration, msec	WC	323	± 9*	318	± 13 ^a	313	± 16 ^a	286	± 19 ^{abc*}	0.005	0.003	0.002
	LC	289	± 18	305	± 18 ^a	290	± 40	273	± 28 ^{abc}			

Data are shown as mean ± standard deviation. WC: water-based cycling exercise, LC: land-based cycling exercise, AP: augmentation pressure, AIx: augmentation index. ^a, ^b, and ^c were results of the post-test and indicated significant differences between Rest, Stage 1, and Stage 2 in the same environment, respectively. * indicated significant differences between environments at the same stage as a result of the post-test.

4-4-2. 副次的な結果

心筋固有の収縮力（強心性）と心臓の仕事効率

dP/dT_{max} は、運動強度に応じて徐々に増加し、Stage 3 では WC よりも LC の方が有意に高かった（事後検定、Stage 3 での環境間の差： $P=0.007$ ）というように、環境と強度の交互作用が有意に見られた（Figure 4-6）。 dP/dT_{max} の変化は、SV の変化と強く相関していた（ $r=0.717$ 、 $P<0.0001$ ）。 dP/dT_{max} を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を行ったところ、環境と強度の交互作用は消失したが（ $P=0.543$ ）、SV に対する環境の影響は依然として有意であった（ $P<0.0001$ 、Figure 4-6）。

心筋酸素需要

TTI（Figure 4-7）は、WC では LC に比べて有意に低く（環境の主効果： $P=0.004$ ）、運動強度の増加に伴い増加した（運動強度の主効果： $P<0.001$ ）。しかし、環境間で運動強度に伴う変化は同じで交互作用は有意でなかった（交互作用： $P=0.971$ ）。

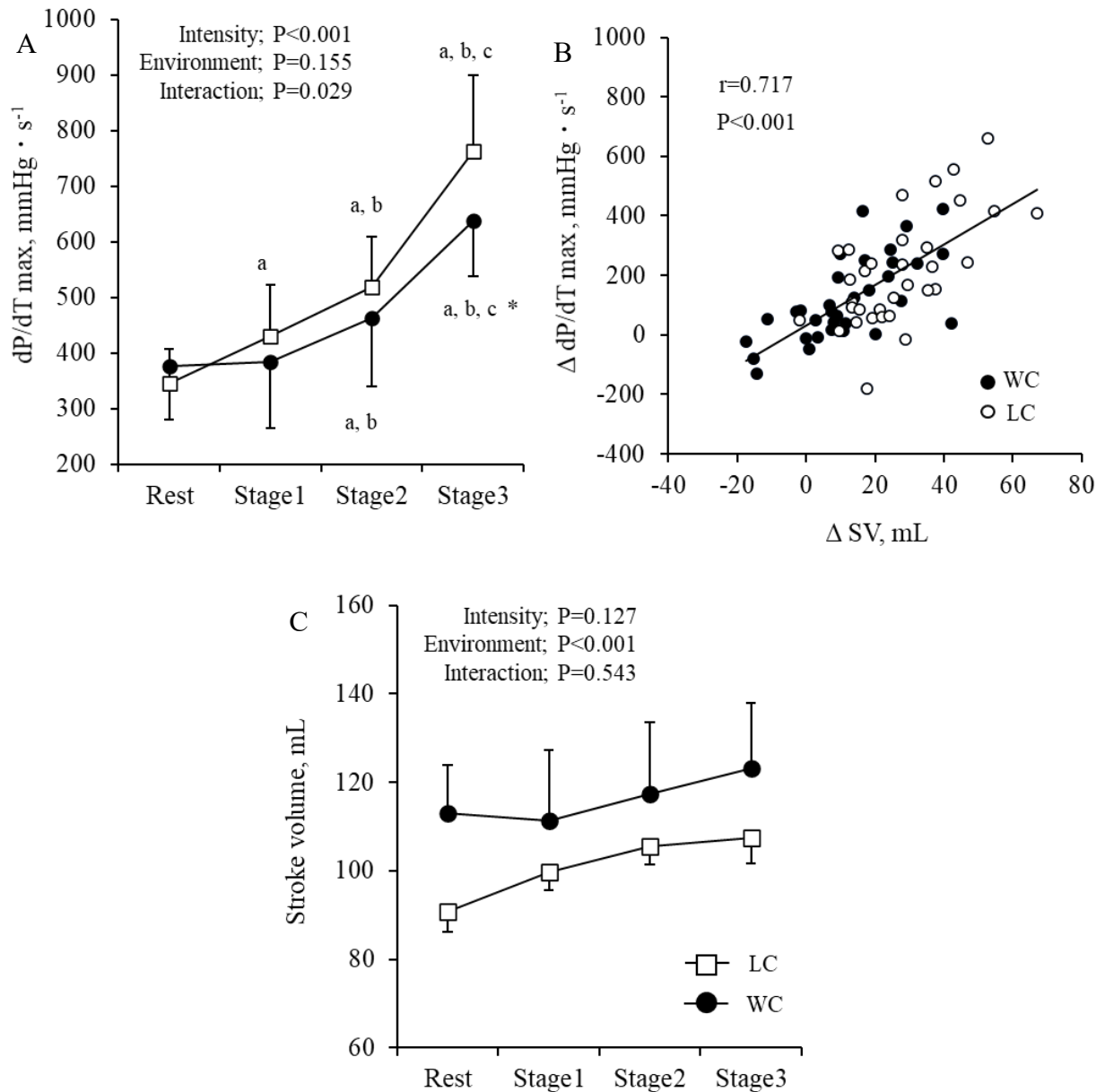


Figure 4-6: Change in dP/dT_{max} at rest and during exercise (Fukuie et al., 2021a)

A: Change in dP/dT_{max} representing myocardial contractility, B: Relationship between stroke volume (SV) and dP/dT_{max} , C: Change in SV when dP/dT_{max} is used as a covariate (change in SV when myocardial contractility is constant).

A and C are filled circles and blank squares, respectively, for water-based cycling exercise and land-based cycling exercise. P-values for the results of two-way repeated measures ANOVA are shown (environment, intensity, and interaction). ^{a, b, and c} were results of the post-test and indicated significant differences between Rest, Stage 1, and Stage 2 in the same environment, respectively. * indicated significant differences between environments at the same stage as a result of the post-test.

B shows the filled circle in water-based cycling exercise and the blank circle shows the land-based cycling exercise.

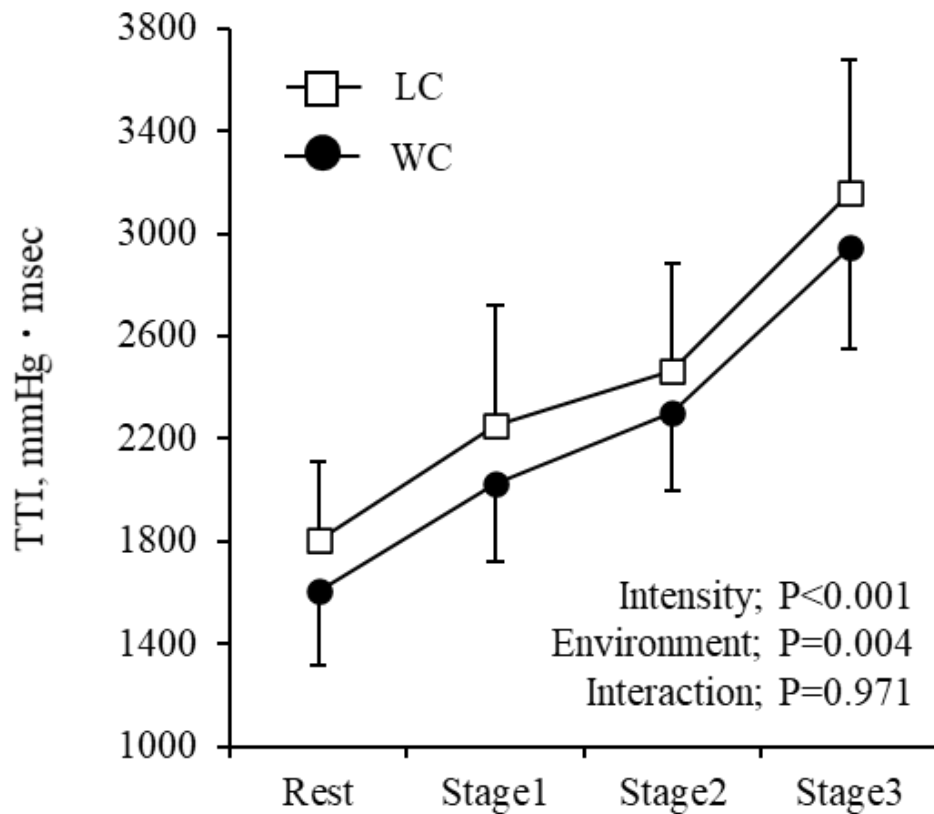


Figure 4-7: Changes in myocardial oxygen demand at rest and during exercise (Fukuie et al., 2021a)

The mean and standard deviation were indicated by symbols and error bars. Filled circles represent data from the water cycling exercise and blank squares represent data from the land cycling exercise. P-values for the results of two-way repeated measures ANOVA are shown (environment, intensity, and interaction).

4-5. 考察

本課題の新しい発見は以下の通りである。(1) 低～中強度の水中運動時は陸上運動時よりも高い SV を駆出しているにもかかわらず、大動脈 SBP は運動強度に関係なく低かったこと、(2) 同じ酸素摂取量に合わせた陸上運動と比較して水中運動時は、特に低強度で、高い左室仕事効率及び低い心筋酸素需要であったことである。

浸水により水圧が下肢に加わると、容量血管である静脈が圧迫され、静脈還流量が増加し、心臓拡張末期容量つまり心臓前負荷が増加する。前負荷の増加はフランク・スターリングの心臓の法則に従って次の心収縮力を高め、一回拍出量の増加させる(Park et al., 1999; Ueno et al., 2005; Carter et al., 2014)。先行研究で安静時だけでなく、同じ酸素摂取量の陸上運動と比べて水中運動時の方が一回拍出量が大きいことが報告されている(Christie et al., 1990)。このような静脈還流量の増大に伴う一回拍出量の増大は、大動脈 SBP 及び PP が増加する可能性がある。運動時の大動脈 BP つまり心臓後負荷の増大は、運動時の心臓仕事効率の悪化につながる。したがって、水中運動時の大動脈 BP の変化を理解することは、水中運動の心血管の安全性を示す上で重要なことである。水中運動時の大動脈血行動態を検討したのは本課題が初めてである。本課題の結果では、同じ酸素摂取量に合わせた陸上運動時と比べて水中運動時は、一回拍出量が高いが、大動脈 SBP 及び PP は低く、良好な大動脈血行動態であることを示唆した。

高い一回拍出量が認められた水中運動では潜在的に圧が上昇する可能性がある。しかし、水中運動時のほうが明らかに低いまま維持されていた。以前の研究では、大動脈コンプライアンスが高い持久系アスリートは下半身陰圧負荷の解放直後の静脈還流量の増大に伴い追加で一回拍出量が増加したにも関わらず、

大動脈 SBP 及び PP が上昇しなかったことを示した(Tomoto et al., 2018a)。この結果は大動脈壁の伸展性が SV 増加に伴う潜在的な圧の上昇を防いだためだと考えられる。本課題においても、陸上運動時よりも水中運動時のほうが大動脈コンプライアンスが高かった。このことから水中運動時の高い一回拍出量に伴う圧の上昇は一過的な大動脈壁の伸展性の増大により防がれた可能性がある。

水中運動時に一過的に大動脈コンプライアンスが高くなった機序に関しては推測することしかできない。本課題と同様に Kingwell ら(Kingwell et al., 1997)は、急性有酸素性運動後の大動脈コンプライアンスが上昇したことを示している。彼らは運動時の一回拍出量の増加が大動脈壁に物理的な刺激が加わることで大動脈の伸展性が上昇したと述べている。実際に動物実験では急性の運動後にマウスの大動脈の内皮機能を向上させる酵素である AMP 活性化プロテインキナーゼや一酸化窒素合成酵素が増大したことが報告されている(Cacicedo et al., 2011)。これらの酵素の活性化の要因として考えられているのが血流依存性のシェアストレスである。この点から水中での静脈還流量の増加に伴う SV の増加は、運動時の大動脈壁へのシェアストレスを増大させ、運動時の一過的な大動脈コンプライアンスの増大が強調された可能性が考えられる。

水中運動時は陸上運動時よりも SV が大きいことは左室の仕事量が増加していることを示している。このような水中運動時の左室仕事量の増加は、一部の臨床医が水中運動を推奨するのを避ける原因である。しかし、正常心でもこのようなリスクが認められるのかどうかは不明である。本課題では前負荷と後負荷に依存しにくい等容性収縮時の心臓の強心状態を示す dp/dT_{max} (Monge Garcia et al., 2018)を用いて、SV に対する心収縮力を評価した。その結果、水中運動時は陸上運動時と同じ心収縮力の発揮であっても SV が高いことを示した。つまり、水中環境への曝露による一回拍出量の増大が心筋固有の収縮性増大によるものでは

ないことを示している。Figure 4-8 の左室の圧-容量ループで示されるように、左室が血液を駆出するためには大動脈弁を開くために、左室内圧が大動脈 BP を超える必要がある。左室内圧を高めるために左室は dp/dt_{max} で示される心収縮力を増大させる。大動脈 SBP が低い水中運動は陸上よりも少ない左室内圧上昇での血液の駆出が可能であり心収縮力の増大が陸上運動よりも小さかったと考えられる。心収縮力の発揮には心筋の酸素消費を伴うため、一定の仕事量（一回拍出量）に対する低い力の発揮は、仕事の効率が良好であることを示す。したがって、水中運動のほうが陸上運動よりも運動時の大動脈 BP が低く維持されることで心仕事効率が高くなることを示唆している。

浸水することで、前負荷と心筋の酸素要求量が増加する可能性がある。静脈還流量の増加に伴う心臓の容積負荷、心室内腔半径と内圧の増加は、心筋の酸素需要を増加させる可能性がある(Andersen et al., 1990)。逆に、本研究では、WC は LC よりも駆出時間が長いにもかかわらず、TTI は有意に低かった。これらの結果は、TTI の低下が主に大動脈 SBP の低下によるものであることを示唆している。以前の研究では、浸水することで末梢の SBP が低下することが示されており、これは交感神経活動と動脈の緊張の低下に関連している可能性がある(Mourot et al., 2008; Chouchou et al., 2020)。同様に、Ueno ら(Ueno et al., 2005)は、若くて健康な男性において、浸水時に SVR が低下することを示したが、その差は統計的に有意ではなかった。今回の研究では、WC の SVR が有意に低いことが確認された。一方で、頭から冷水（約 14~27°C）に浸かると SBP が上昇するため(Srámek et al., 2000; Lazar et al., 2008; Mourot et al., 2008)、TTI が上昇する可能性がある(Lazar et al., 2008)。

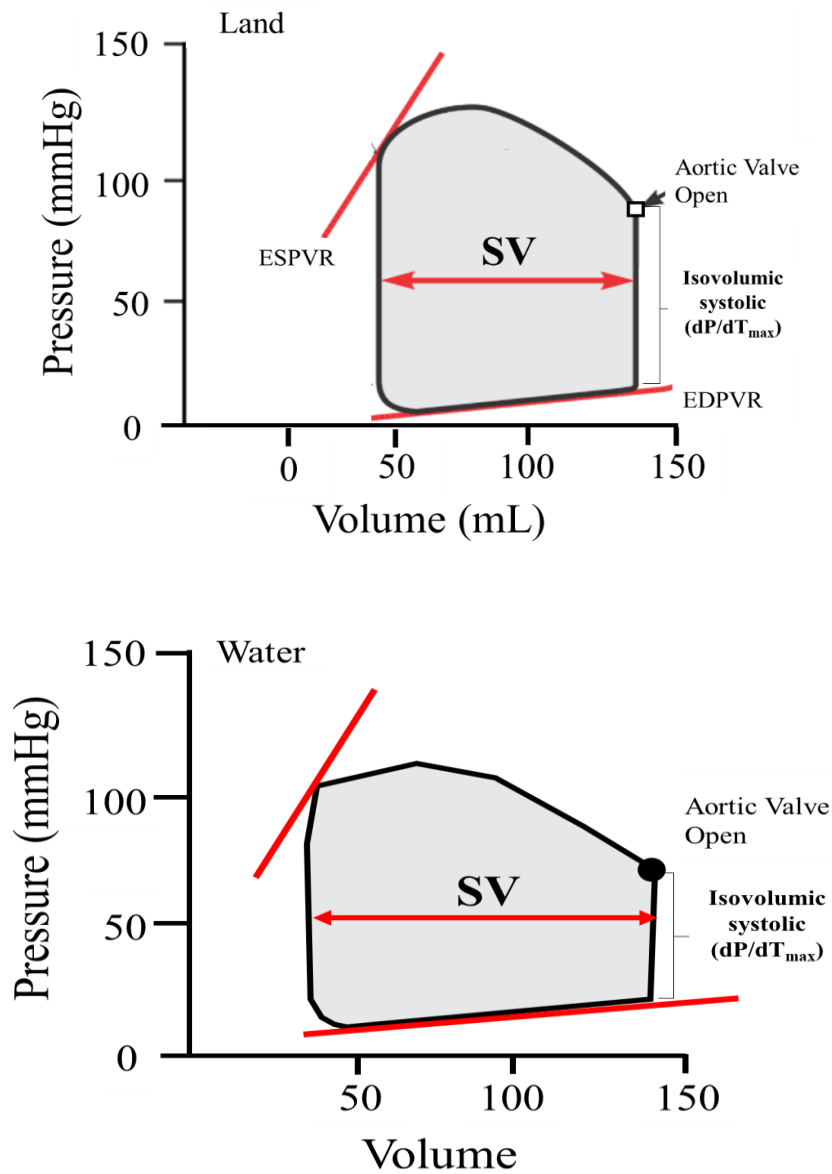


Figure 4-8: Pressure-volume loop of the left ventricle during water exercise predicted from the results of present study

In contrast to the pressure-volume loop during land exercise shown in the upper figure, the horizontal width of the stroke volume (SV) during water exercise shown in the lower figure is larger. Furthermore, since aortic SBP is low during water-based exercise, the pressure required to open the aortic valve indicated by Filled circle is lower than the pressure indicated by blank square during land-based exercise. As a result, the increase in isovolumic systolic intracardiac pressure during water-based exercise is lower than that during land-based exercise.

大動脈圧波形は駆出波と反射波の合成波であるため末梢から帰来する反射波の増減の影響を受ける。しかし、大動脈 SBP や PP の変化と AIx の変化は一貫していない。両環境とも AIx は負の値か 0 に近い値を示した。このことは、末梢からの反射波が運動に伴う大動脈 BP の上昇には関与していないことを示している。これは、若年者が対象の研究であり、脈波伝播速度が遅く反射波の戻りが拡張期に重なったためと考えられる。両環境とも AIx は負の値か 0 に近い値を示した。このことは、末梢からの反射波が運動に伴う大動脈 BP の上昇には関与していないことを示している。これは、若年者が対象の研究であり、脈波伝播速度が遅く反射波の戻りが拡張期に重なったためと考えられる。

4-6. 要約

運動強度に関係なく、同じ酸素摂取量の陸上運動と比べて、水中運動中は高い SV を示すにも関わらず大動脈 SBP は低く維持されていた。また、水中環境で心臓への容量的な負担が増加するが、水中運動時は陸上運動時よりも心仕事効率が高く、心筋酸素需要量が低いことを示唆した。

第 5 章 長期的な水泳運動が大動脈血行動態及ぼす影響：陸上持久性運動習慣者及び運動習慣のない者との比較（課題 2）

5-1. 背景

先行研究では長期的に水中運動を行うスイマーの安静時の上腕 SBP はランナーよりも安静時上腕 SBP が高いことが報告されている(Jost et al., 1989; Nishiwaki et al., 2017; Hayashi and Otsuki, 2019)。これは、水泳が上肢主体の運動であることや、毛細血管数が多いことで血流が増大するためだとされている。このような特徴が末梢血管床に限定的にもたらされるものなのか、心臓近位大動脈の血行動態にも影響しているのかは不明である。大動脈 BP は心臓への後負荷であるため、長期的な水泳運動が大動脈血行動態に及ぼす影響は、水泳運動に対する心臓の形態及び機能の適応を説明する重要な情報である。しかし、スイマーの大動脈血行動態を、ランナー及び同年代の運動習慣のない者と比較した検討はなされていない。

水泳運動は、水圧の影響は小さいが仰臥位姿勢で行う運動であることから、静脈還流量の増大が起きる。そのため、水泳運動を習慣的に行う者は、課題 1 の水中運動時のように高い SV により大動脈壁に血流依存性の物理的な刺激が長期間、繰り返し加わる。そのため水泳運動鍛錬者（スイマー）の大動脈の構造・機能は、運動に対する適応が著しく生じ、陸上持久系運動鍛錬者（ランナー）や運動習慣のない者と比べて安静時の大動脈 BP が低く維持されている可能性がある。

5-2. 本課題の仮説と目的

スイマーとランナーは、運動習慣のない者よりも高い SV を示し、スイマーは、ランナーと運動習慣のない者よりも大動脈コンプライアンスが高く、大動脈 SBP 及び PP は低いと仮説を立てた。

本課題は仮説を立証するために、若年スイマーと同様の運動習慣歴を持つランナー及び同年代の運動習慣のない者の安静時大動脈血行動態及び心臓形態・機能が異なるかどうかを明らかにすることを目的とした。

5-3. 方法

5-3-1. 対象者

健康で若い男性 23 名がこの調査に参加した。彼らにはヘルシンキ宣言の趣旨に沿って研究の目的、方法、期待される効果、不利益がないこと、危険を排除した環境であること、個人情報保護について口頭及び書面にて説明を行い、書面にて研究参加の同意を得た。本研究は産業技術総合研究所人間工学実験委員会の承認 (No. 2013-434) を得て実施した。週に 12±4 時間の運動習慣が 10±2 年間あるよく鍛錬されたスイマーとランナーの各 7 名及び週に 1 回未満の運動習慣がない者 9 名 (sedentary) の全 23 名を対象とした。全対象者は正常 BP (140/90 mmHg 未満) 者、非肥満者、非喫煙者であり、慢性心疾患、慢性肺疾患などの心血管疾患の病歴がある者はなかった。また、心血管系に作用する薬物を服用していなかった。対象者には、測定の前 3 時間前に食事を、12 時間前にはカフェイン飲料を、少なくとも 24 時間は激しい運動とアルコール摂取を控えるように求めた。

5-3-2. 測定項目

身体形態測定

身体形態のパラメータについては、

$$\text{体格指数 (BMI)} \text{ (kg} \cdot \text{m}^{-2}\text{)} = \text{Weight (kg)} / \text{Height (m)}^2$$

体表面積 (BSA) は、以下の式で求めた (Mosteller, 1987)。

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{[\text{Height} \times \text{Weight}] / 3600}$$

心臓の形態及び機能の評価

多周波プローブ (2.5 MHz のトランジェューサ) を搭載した、CX50xMATRIX

(Philips Ultrasound. Bothell, WA) を用いて、左仰臥位で行った。拡張末期心室間中隔厚 (IVSd) と左室 (LV) 後壁厚 (PWd)、LV 拡張末期内径 (EDd) と収縮末期内径 (ESd) を長軸胸骨面の M-mode 画像で測定した。Teichholz 法 (Teichholz et al., 1976) で拡張末期 (EDV) 及び収縮末期 (ESV) の容積を計測した。

左室質量 (LVM) 以下の式で算出した。

$$\text{LVM (g)} = 0.8 [1.04 (\text{中隔厚} + \text{拡張末期径} + \text{後壁厚})^3] + 0.6$$

LVM を体表面積で補正し LVM index を算出した。

$$\text{LVM index (g} \cdot \text{m}^{-2}) = \text{LVM} / \text{BSA}$$

LV 内径及び容積の値を下記の式に代入し、左室収縮力の指標である LV 駆出率 (EF) と LV 短縮率 (FS) を算出した。

$$\text{EF (\%)} = (\text{LVEDV} - \text{LVESD}) / \text{LVEDV} \times 100$$

$$\text{FS (\%)} = (\text{LVEDd} - \text{LVESd}) / \text{LVEDd} \times 100$$

拍動的な心収縮力の指標である $\text{dP}/\text{dt}_{\text{max}}$ を課題 1 と同様の方法で算出した。

最大酸素摂取量の推定

対象者の心肺機能を評価するために、先に報告された (Takahashi et al., 2003) 心エコーによる心臓及び大動脈形態の指標から最大酸素摂取量を推定する方程式を使用した。

$$\begin{aligned} \text{Estimated } \dot{\text{V}}\text{O}_2\text{max (mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}) &= 49.2 (\text{左室拡張末期径 (mm} \cdot \text{kg}^{-1}) + 27.2 \\ &(\text{大動脈基部内径 (mm} \cdot \text{kg}^{-1}) + 43.9 (\text{心室中隔 (mm} \cdot \text{kg}^{-1}) - 2.6 \\ &(\text{Takahashi et al., 2003}) \end{aligned}$$

血行動態の評価

心電図データは心拍数を計測するための 3 誘導体 (ML 132 Bio Amp, ADInstruments Inc., Colorado Springs, CO) を用いて記録した。橈骨動脈 BP は眼圧計を使った自動橈骨圧波形測定装置 (Jentow, Nihon Colon Co, Komaki, Japan.)

を用いて左手首で圧波形を連続記録し、オシロメトリック法による上腕平均動脈圧（MAP）及び拡張期血圧（DBP）で校正し算出した。一回拍出量（SV）は左室流出断面積と左室駆出血流時間速度積分値の積で算出した。

$$SV (mL) = \text{左室流出断面積} \times \text{左室駆出血流時間速度積分値}$$

CO は心拍数と SV を乗じ、SVR は MAP を CO で割って算出した。

大動脈血行動態

課題 1 と同様に、大動脈圧波形は先行研究で報告されているように検証済みの一般化された伝達関数手法（SCOR-Mx, SphygmoCor, AtCor, Medical, Sydney, Australia）によって橈骨動脈圧波形から計算した(Sugawara et al., 2017)。

Aortic compliance index

大動脈 PP で SV を除し Aortic compliance index となる SV/PP を計算した。

5-3-3. 統計解析

データは全て平均値±標準偏差で示した。本課題はサンプルサイズが小さかったため、グループ間のデータは、ノンパラメトリックな Kruskal-Wallis 検定を用いて比較した。P< 0.05 の両側を統計的に有意とした。有意な群間差を示したデータは、Bonferroni 法で有意水準を補正した多重比較検定を行った。

5-4. 結果

対象者の身体特性を Table 5-1 に示した。年齢、身長、体重、体格指数、体表面積は群間に有意な差はなかった。

一方で、最大酸素摂取量はランナー群が運動習慣のない群よりも高く（事後検定、 $P=0.003$ ）、スイマー群とは有意な差はなかった（ $P>0.050$ ）。スイマー群は運動習慣のない群よりも高い傾向（事後検定、 $P=0.056$ ）を示したが、明らかな差はなかった（Figure 5-1）。

心エコーの結果を Table 5-2 に示した。左室拡張末期径及び容量はスイマーとランナーが運動習慣のない群よりも大きく、群間に差がある傾向があった（両方も $P=0.074$ ）が有意ではなかった。LVM はスイマー群とランナー群が運動習慣のない群と比較して有意に大きく、LVMi も同様の結果を示した。しかし、相対的壁厚には群間の有意な差はなかった（ $P=0.980$ ）。一方、大動脈基部の直径はスイマー群とランナー群で運動習慣のない群と比べて顕著に大きかった。同様に左室収縮力の指標にも有意な群間差は認められなかった。

血行動態を Table 5-3 に示した。スイマー群とランナー群は運動習慣のない群よりも SV が有意に高かった（事後検定、 $P=0.044$ 、 $P=0.025$ ）。一方で、HR はランナー群が運動習慣のない群よりも有意に低かったが（事後検定、 $P=0.004$ ）、スイマー群は運動習慣のない群との明らかな違いはなかった（事後検定、 $P=0.104$ ）。スイマー群はランナー群よりも CO が高い傾向を示した（事後検定、 $P=0.060$ ）。SVR はスイマー群がランナー群や運動習慣のない群と比較して有意に低かった（事後検定、 $P=0.028$ 、 $P=0.023$ ）がランナー群と運動習慣のない群の間には有意な差はなかった（事後検定、 $P>0.050$ ）。

Table 5-1: Physical characteristics

		Swimmer			Runner			Sedentary			P-value
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	Mean	±	SD	
	N	7			7			9			
Age	years	22	±	2	21	±	1	23	±	2	0.075
Height	cm	172.1	±	9.2	175.9	±	6.5	174.7	±	4.7	0.833
Weight	kg	66.6	±	12.3	63.6	±	6.1	69.0	±	8.8	0.508
BMI	kg · m ⁻²	22.3	±	1.9	20.5	±	1.0	22.6	±	2.3	0.134
BSA	m ²	1.78	±	0.21	1.76	±	0.11	1.83	±	0.13	0.815

Data were shown as mean ± standard deviation. BMI: body mass index, BSA: body surface area. Post-hoc tests showed that the differences between groups were indicated by *vs. sedentary, +: vs. runner.

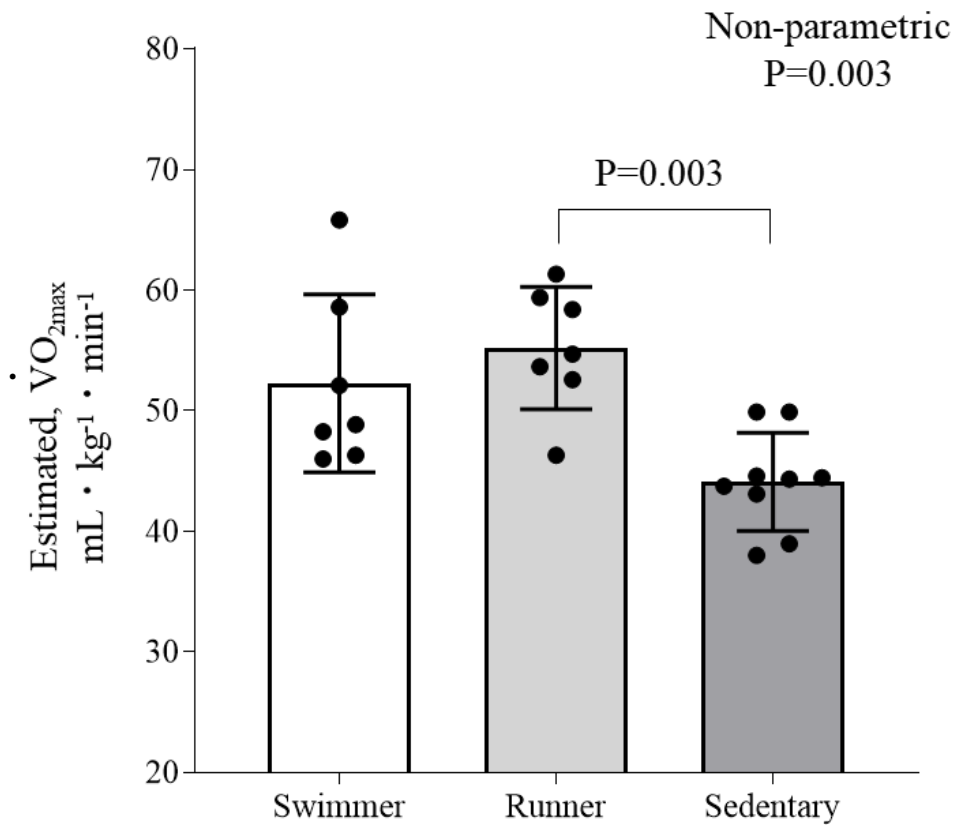


Figure 5-1: Differences in estimated maximal oxygen uptake between groups. The mean and standard deviation were shown. Data for the swimmer group are shown in white bars, the runner group in light gray, and the group with no exercise habit in dark gray. P-values represent the results of the Kruskal-Wallis test for non-parametric distribution.

Table 5-2: Left ventricular and aortic structure and function

		Swimmer		Runner		Sedentary		P-value
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD	
LVDd	cm	5.01	± 0.36	5.04	± 0.19	4.73	± 0.28	0.074
LVDs	cm	3.24	± 0.25	3.25	± 0.19	3.08	± 0.25	0.263
IVSd	cm	0.96	± 0.11	0.99	± 0.06	0.83	± 0.08	0.004
LVPWd	cm	0.92	± 0.08	0.94	± 0.09	0.86	± 0.07	0.296
LVRWT	unit	0.37	± 0.04	0.38	± 0.04	0.37	± 0.04	0.980
EDV	ml	119	± 21	121	± 11	104	± 15	0.074
ESV	ml	43	± 8	43	± 6	38	± 7	0.263
LVM	g	168	± 23	177	± 12	134	± 19	0.002
LVMi	g·m ⁻²	95	± 6	101	± 9	73	± 8	<0.001
LVEF	%	64.4	± 3.4	64.8	± 2.1	64.1	± 2.8	0.780
LVFS	%	35.4	± 2.6	35.6	± 1.5	34.9	± 2.0	0.583
dP/dT _{max}	unit	502	± 97	451	± 73	452	± 82	0.495
Aortic root diameter	mm	26	± 5	27	± 2	19	± 4	0.001

Data were shown as mean ± standard deviation. LVDd: left ventricular end-diastolic diameter, LVDs: left ventricular end-systolic diameter, IVSd: interventricular septum diameter, LVPWd: left ventricular post wall diameter, EDV: left ventricular end-diastolic volume, ESV: left ventricular end-systolic volume, LVM: left ventricular mass, LVMi: left ventricular mass index, LVRWT: left ventricular relative wall thickness, LVEF: left ventricular ejection fraction, LVFS: left ventricular fractional shortening. Post-hoc tests showed that the differences between groups were indicated by *vs. sedentary, +: vs. runner.

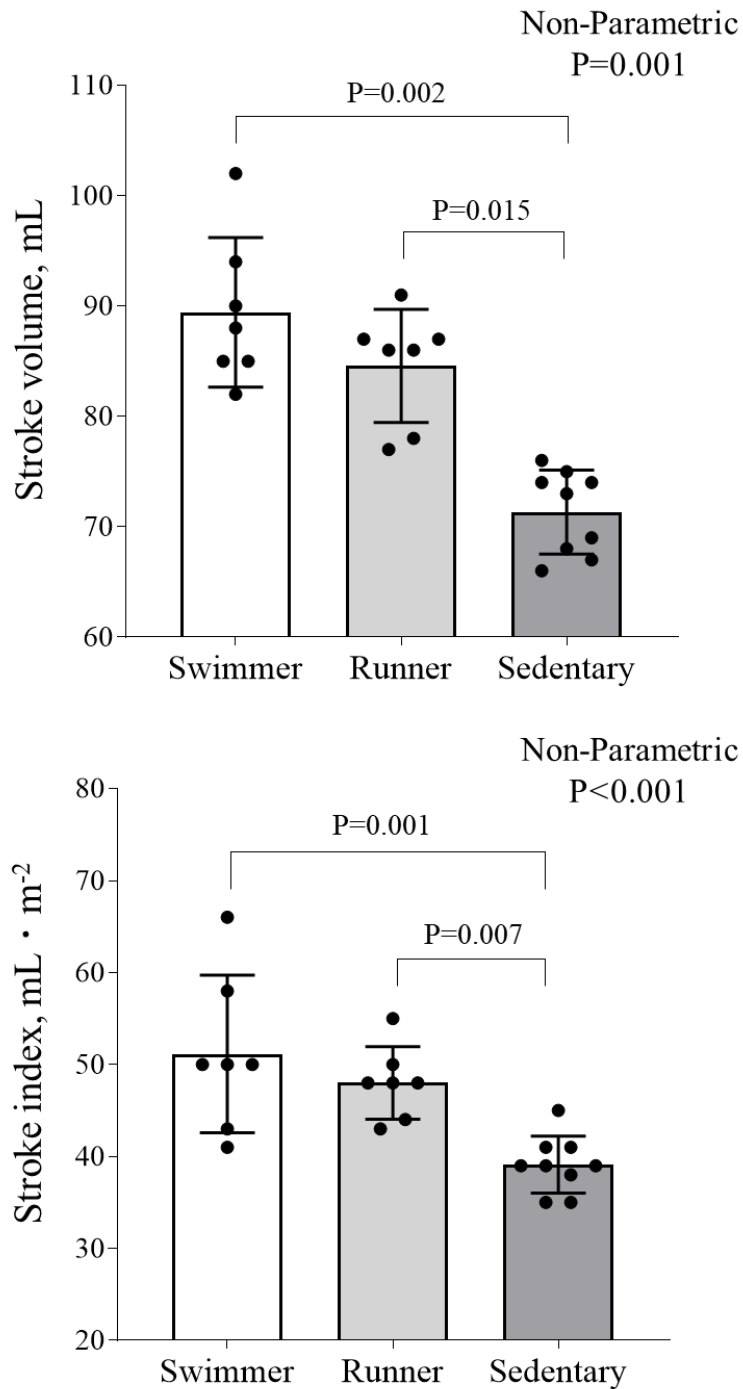


Figure 5-2: Differences in stroke volume between groups

The upper figure shows the stroke volume, and the bottom figure shows the stroke volume after adjusting the body surface area. The mean and standard deviation were shown. Data for the swimmer group are shown in white bars, the runner group in light gray, and the group with no exercise habit in dark gray. P-values represent the results of the Kruskal-Wallis test for non-parametric distribution.

Table 5-3: Hemodynamics of each group

		Swimmer		Runner		Sedentary		P-value	
		Mean	± SD	Mean	± SD	Mean	± SD		
HR	bpm	50	± 5	47	± 4	*	56	± 3	0.005
CO	L · min ⁻¹	4.50	± 0.45	3.97	± 0.20		3.99	± 0.19	0.038
CI	L · min ⁻¹ · m ⁻²	2.57	± 0.52	2.26	± 0.14		2.20	± 0.22	0.276
SVR	mmHg · min · L ⁻¹	17.8	± 1.9	*+	20.6	± 1.8	20.7	± 1.9	0.011
DBP	mmHg	63	± 7		65	± 5	66	± 7	0.443
MAP	mmHg	79	± 7		82	± 5	82	± 7	0.448
brachial SBP	mmHg	116	± 12		115	± 5	116	± 6	0.810
brachial PP	mmHg	54	± 8		51	± 4	52	± 4	0.430
AP	mmHg	5	± 4		2	± 5	4	± 2	0.410
AIx	%	12	± 8		6	± 13	10	± 6	0.540
AIx _{HR75}	%	22	± 8		18	± 14	19	± 6	0.116

Data were shown as mean ± standard deviation. HR: heart rate, CO: cardiac output, CI: cardiac output after adjusting for body surface area, SVR: systemic vascular resistance, DBP: diastolic blood pressure, MAP: mean arterial pressure, SBP: systolic blood pressure, PP: pulse pressure, AIx: augmentation index, AIx_{HR75}: AIx adjusted for heart rate. Post-hoc tests showed that the differences between groups were indicated by *vs. sedentary, +: vs. runner.

大動脈 SBP (スイマー群: 101±6、ランナー群: 101±5、運動習慣のない群: 101±7 mmHg、P=0.956)と PP (スイマー群: 38±5、ランナー群: 35±4、運動習慣のない群: 35±3 mmHg、P=0.347) に有意な群間差はなかった (Figure 5-3)。AIx 及び心拍補正後の AIx には有意な群間差はなかった (Table. 5-3)。Aortic compliance index は、ランナー群が運動習慣のない群よりも有意に高かったが、スイマー群は運動習慣のない群よりも高い傾向であった (P=0.062)。体格を考慮しても同様の結果であった (Figure 5-4)。

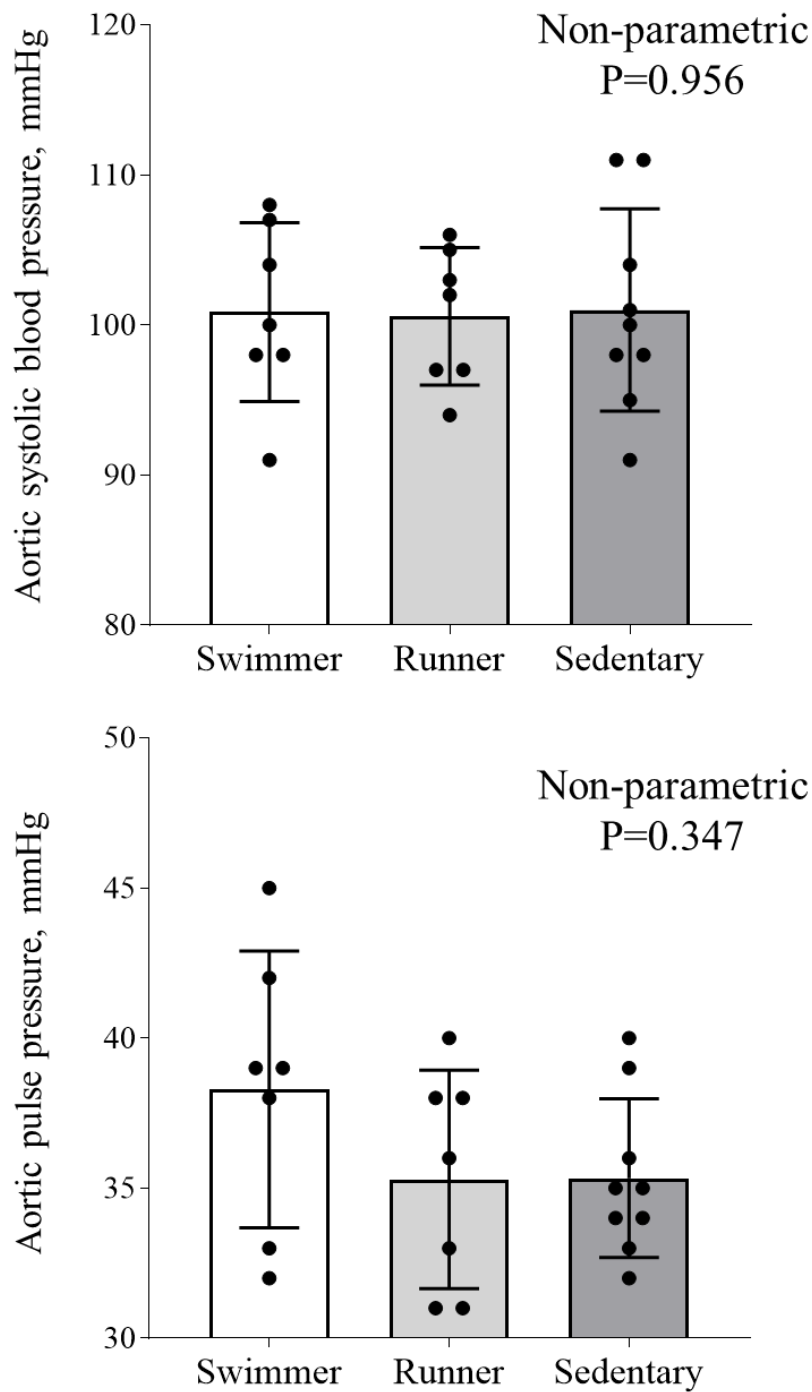


Figure 5-3: Differences in aortic systolic pressure and pulse pressure between groups. The upper figure shows systolic blood pressure, and the bottom figure shows pulse pressure. The mean and standard deviation were shown. Data for the swimmer group are shown in white bars, the runner group in light gray, and the group with no exercise habit in dark gray. P-values represent the results of the Kruskal-Wallis test for non-parametric distribution.

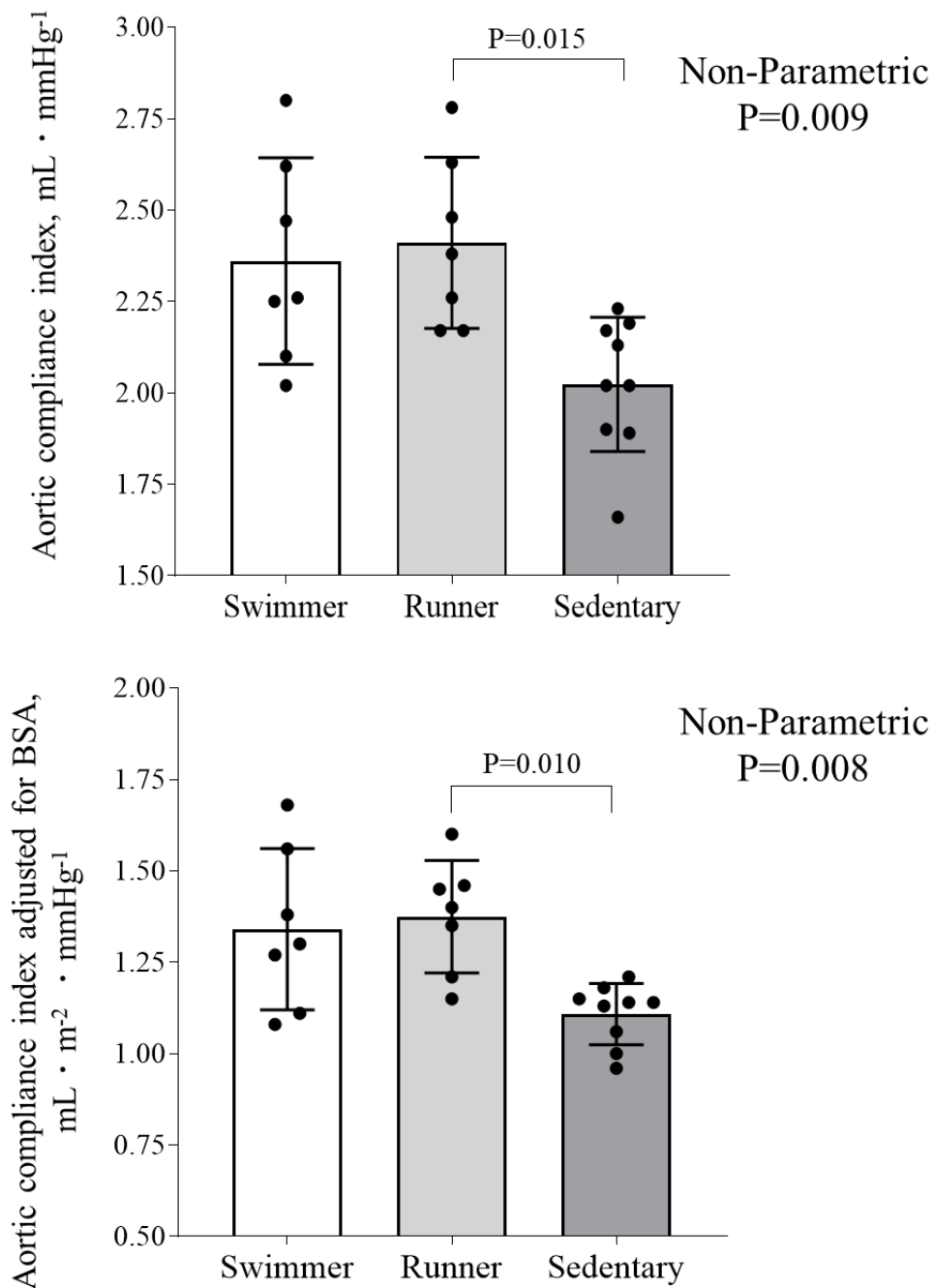


Figure 5-4: Aortic Compliance Index

The upper figure shows the aortic compliance index, and the bottom figure shows the aortic compliance index after adjusted body surface area. The mean and standard deviation were shown. Data for the swimmer group are shown in white bars, the runner group in light gray, and the group with no exercise habit in dark gray. P-values represent the results of the Kruskal-Wallis test for non-normal distribution.

5-5. 考察

本課題の主な発見は以下の通りである。(1) 若年スイマー及びランナーの SV は運動習慣のない者より高かったにも関わらず大動脈 SBP と PP は同程度に維持されていた、(2) スイマーの Aortic compliance index は運動習慣のない者よりも高い傾向である一方ランナーとは明らかな差はなかった、(3) スイマーとランナーは大動脈基部の径が運動習慣のない者よりも拡大していた。

スイマーは安静時の大動脈 BP が低いという仮説に対して、大動脈 SBP は運動習慣のない者と同じであった。しかし、注目すべき点は、運動習慣のない者と比較して、スイマー及びランナーは高い SV であったことである。左室駆出量の増加と心臓収縮力の増強は、駆出波の増幅につながり、大動脈 SBP を増大させる要因である。しかし、先行研究では、LBNP 解放法を用いて中心血液量が急激に増やした際に、持久系アスリートは運動習慣のない者と比較して SV の増加は大きかったにもかかわらず、両群とも大動脈 SBP と PP は同程度であったことを示した(Tomoto et al., 2018a)。著者らは、この結果に対して高い大動脈コンプライアンスを持つ持久系アスリートは、安静時 SV の増加に伴う、潜在的な圧の上昇が防がれている状態であると考えている。本研究のスイマー及びランナーにも同様の結果が認められた。本研究の結果は、長期間の定期的な水泳運動は、陸上での持久性運動と同様の安静時大動脈血行動態への影響をもたらす可能性を示唆した。

さらに、スイマー及びランナーは運動習慣のない者よりも大動脈基部の径が顕著に大きかった。心臓超近位部の大動脈基部の挙動(慣性やコンプライアンス)は大動脈特性インピーダンスとして心臓駆出時の抵抗となる(Stergiopoulos et al., 1999)。そのため、大動脈基部の径の違いは心臓駆出時の抵抗と密接に関係している。大動脈径が広がることで大量の血液を処理する左室へかかる抵抗が小さくな

るため、収縮力の発揮が抑制され、結果的には大動脈 SBP の上昇を防ぐことにつながる。このように、運動習慣のない者と比較して、スイマー及びランナーの大動脈基部の大きな径は、高い大動脈コンプライアンスと同様に大動脈 SBP の上昇を防ぎ、余計な心収縮力を必要としない高い SV の生成を可能にしているかもしれない。面白いことに、この大動脈径の変化は潜水哺乳類にも認められている。陸生哺乳類と比較して壁厚と径の比が非常に小さいことや大動脈弓が胸部大動脈よりも著しく拡大することが知られている(Gosline and Shadwick, 1996)。哺乳類の大動脈弓にあたる部分はヒトの大動脈弓よりも遠心円状に大きいことから大動脈球と呼ばれ、浸水時の心臓の容量負荷や胸郭部の圧迫が生じても大動脈機能が損なわれないようになっている。この大動脈球は潜水徐脈時にも平均血流を維持し、脳や心臓灌流量を一定に保つのに役に立っている(Drabek, 1975)。スイマーにおいても水中環境への繰り返しの曝露によって、局所的な大動脈の形態的適応を引き起こしている可能性がある。

先行研究で水泳運動選手は、末梢の毛細血管数及び断面積が増大することから血流需要が末梢で大きく、安静時上腕 SBP がランナーやその他の運動種目の選手よりも高いことが報告されている(Jost et al., 1989; Nishiwaki et al., 2017; Hayashi and Otsuki, 2019)。このような末梢血管の適応は微小血管の灌流と内皮機能が改善し、血管抵抗を減少させ反射波の振幅が減少をもたらす可能性がある。本課題のスイマーは運動習慣のない者だけでなくランナーよりも SVR が顕著に低かった。しかし、反射波による大動脈 SBP の増大分を示す $AIx \cdot AI_{xHR75}$ は群間に明らかな違いは認められなかった。この理由として、心拍数が影響している可能性がある。スイマーはランナーとは違い、安静時の徐脈が認められない。この心拍数の違いは反射波の到達のタイミングに影響するために大動脈 SBP の群間差を示されなかった原因の一つかもしれない。 AI_{xHR75} は一般的な心拍数の補

正值として利用されることが多いが先行研究ではこの方法が生理学的にかつ統計学的に不適切である可能性を示している(Stoner et al., 2014)。より詳細な脈波解析を加えることで、末梢血管床の異なる適応が考えられるスイマーとランナー間に差が認められる可能性がある。

本課題ではいくつかの限界があった。特に、スイマーの大動脈コンプライアンスや推定最大酸素摂取量に運動習慣のない者との顕著な違いが認められなかったのは、サンプルサイズが小さかったためだと考えられる。今後、十分なサンプルサイズでの検討が必要である。また、本課題での有酸素性運動能力の評価は、実際に換気動態を評価することができなかったため、心臓エコー画像より算出する推定最大酸素摂取量を評価した。しかし、この評価法は換気動態により評価された最大酸素摂取量と有意な相関が示されている(Takahashi et al., 2003)。

5-6. 要約

運動習慣のない者と比べて水泳運動習慣者は大動脈 BP に違いはなかったが、陸上運動習慣者と同様に大きな大動脈基部の径により高い心収縮力を必要としない高い一回拍出量を示した。これらの結果から本研究は、スイマーはランナーと類似した大動脈の特性（コンプライアンスや大動脈基部の直径）を持ち、高い駆出量に対する潜在的な圧上昇を防いでいることを示した。

第6章 中高年齢者への水中運動介入が大動脈血行動態に及ぼす影響（課題3）

6-1. 背景

水中運動（水泳や立位で行う水中運動など）は、浮力や水の抵抗により関節への負担が少なく、転倒のリスクも低いため、過体重や肥満者(Khanam and Costarelli, 2008; Tanaka, 2009)、高齢者(Waller et al., 2016)、変形性関節症の患者(Alkatan et al., 2016)など、幅広い層で行われている。いくつかの介入研究は、水泳運動が介入が動脈硬化と大動脈血行動態を改善することが示している(Nualnim et al., 2011; Alkatan et al., 2016; Yuan et al., 2016; Wong et al., 2019; Cheung et al., 2021)。しかし、水泳は専門的な技術を要することから、中年期及び高齢期から始める運動には不向きである。一方で立位で行う水中運動は専門的な技術を必要としないため幅広い年齢層、体力レベルの者でも実施可能な運動形態である。ただし、浮力の作用により骨格筋系への負担が軽減される一方で、高い運動強度に設定することは困難であり、公的機関が開催するような短期間かつ低頻度な運動プログラムで心肺機能への大きな効果を獲得することは難しいと考えられている。しかし、課題1と2で着目してきたように水中での中心血流量の増加が大動脈血行動態を改善する可能性には期待することが出来る。先行研究では、週に3-4回、10-12週間の比較的短期間の立位で行う水中運動を動脈硬化を改善させることを示した(Sherlock et al., 2014; Park et al., 2019)。しかし、自治体が健康促進を目的とした運動教室はより短期間かつ低頻度であり、実際に開催されている水中運動の中高年齢者の大動脈血行動態に対する影響に関しては不明である。

6-2. 本研究の仮説と目的

本研究の目的は、健全な中高年齢者への水中運動介入が大動脈血行動態を改善する（大動脈 SBP 及び AIx の減少など）という仮説を検討することであった。さらに、その機序を明らかにするために、仮説に基づく大動脈 SBP 及び AIx の

低下と動脈硬化の変化との関連を調べた。

6-3. 方法

6-3-1. 対象者

茨城県 U 市が運営する水中運動教室に参加した 59 名に募集をかけた。本研究の内容、方法、潜在的なリスクを書面にて説明し、そのうち 38 名（男性 10 名、閉経前 4 名、閉経後 24 名、年齢 39～79 歳）にヘルシンキ宣言の趣旨に沿った研究の目的、方法、期待される効果、不利益がないこと、危険を排除した環境であること、個人情報保護について口頭及び書面にて説明を行い、書面にて研究参加の同意を得た。マスタース大会に参加するような激しい持久性トレーニングを定期的に行っている人はいなかった。被験者は全員、非喫煙者であった。ホルモン補充療法を受けている女性はいなかった。本研究は、産業技術総合研究所人間工学実験委員会（No. 2017-759）の承認を得て実施した。

6-3-2. 水中運動介入

運動教室は、屋内の市民プール（水温 31.5°C、水深 1.05～1.15m）で初日のオリエンテーションを含め計 15 回（2017 年 7 月から 10 月まで）のセッションを行った。運動の頻度は週に 1 回のペースで行い、3 か月間で終了とした。通常の運動セッションは、始めに陸上での 5 分間程度の準備運動後、水中運動歩行、ステップ運動、ストライドオーバーを含む水中での有酸素性運動と抵抗性運動を組み合わせた運動を 50 分間行い、最後に水中でのストレッチとリラクゼーションを 10 分間行った。対象者は、自己申告（直近の健康診断による）による年齢、身体活動レベルと疾患の状態に基づいて、各対象者は中強度または低強度の運動クラスに割り当てられた。両クラスともに経験豊富な指導者が監督した。対象者には毎回の教室終了後に自覚的運動強度（RPE）を記録させた。

6-3-3. 測定項目

全対象者には、実験前 24 時間以内のアルコールの摂取及び激しい運動、3 時間前には食事及びカフェインの摂取を避けるように指示した。加えて、服薬のある者には、通常通り服薬するように指示した。5 分間の仰臥位安静の後、半自動心血管スクリーニング装置 (Form PWV/ABI, Omron-Colin, Kyoto, Japan) を用いて、心拍数、上腕・足背動脈圧波形及び BP、上腕-足首 PWV (baPWV)、大動脈 (心臓) -足首 PWV (haPWV) を測定した(Tomoto et al., 2015)。

大動脈 BP は以下の方法で上腕動脈圧波形より推定した(Shoji et al., 2017)。上腕動脈圧波形は PWV 測定時に収集した波形を、データ取得・解析ソフトウェア (AcqKnowledge, BIOPAC Systems) を用いて 256Hz でリサンプリングした。その後、動脈波形データを SphygmoCor xcel ソフトウェア (AtCor Medical, Sydney, Australia) に入力し、一般化された伝達関数を適用して大動脈 BP を推定した。大動脈 BP は MAP 及び DBP で校正した。末梢から心臓へ帰来した反射波の振幅を定量化するために、合成された大動脈圧波形から増大圧 (AP : ピーク圧-収縮期肩部の変曲点の圧力) を計算した。また、大動脈増大指数 (AIx) は、AP を大動脈脈圧 (PP) で割って算出した(Murgo et al., 1980)。

6-3-4. データ解析

除外基準は、1) 閉経前女性 (n=4)、2) 末梢動脈疾患の疑い (足首-上腕血圧比 (Ankle-brachial index: ABI) < 0.9 (Motobe et al., 2005))、3) 降圧剤の服用 (n=6)、4) 心音データの欠損(n=1)、5) Smirnov-Grubbs 検定法において異常値と判定されたデータ(n=2) とした。その結果、合計 23 名の被験者(男性 6 名)が統計解析の対象となった。

6-3-5. 統計解析

データは平均±標準偏差 (SD) で表した。介入期間の前後で得られたデータ

のグループ内比較は、対応のある t-test を用いて行った。興味のある変数間の関係を調べるために、Pearson の積率相関係数を算出した。統計的有意性はすべての比較において $P < 0.05$ とした。

6-4. 結果

対象者の平均年齢は 62 ± 9 歳、身長は 159.0 ± 7.4 cm であった。体重は有意に減少した (60.4 ± 9.7 kg から 58.8 ± 9.4 kg、 $P = 0.015$)。各クラスの後には記録された 15 セッションすべての平均 RPE は 12.5 ± 2.0 であった。被験者の参加率は $83.5 \pm 13.0\%$ であった。

全身の血行動態を Table 6-1 に示す。心拍数、一回拍出量、心拍出量、総血管抵抗は有意な変化はなかった。大動脈 SBP は、水中運動プログラム後に有意に低下した (119 ± 15 から 115 ± 15 mmHg、 $P = 0.015$ 、Figure 6-1)。さらに、大動脈 PP (43 ± 9 から 41 ± 8 mmHg、 $P = 0.020$) (Figure 6-2) も有意に低下した。AP (19 ± 5 から 18 ± 5 mmHg、 $P = 0.210$) と AIx (44 ± 10 から $43 \pm 11\%$ 、 $P = 0.72$ 、Figure 6-3) には顕著な変化はなかった。また、baPWV (1509 ± 301 から 1448 ± 296 $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 $P < 0.001$) 及び haPWV (1095 ± 141 から 1072 ± 157 $\text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$ 、 $P = 0.049$) も有意に減少した (Table 6-1)。大動脈 SBP の変化は、haPWV の変化と相関したが ($r = 0.613$ 、 $P = 0.002$)、baPWV の変化とは相関しなかった ($r = 0.296$ 、 $P = 0.170$ 、Figure 6-4)。また、大動脈 SBP の変化は、AIx の変化とは相関しなかった ($r = 0.056$ 、 $P = 0.800$) (Figure 6-5)。

Table 6-1: Change in hemodynamics and reflection wave with the aquatic exercise training intervention

Measurements	n	Before			After			T-test
		Mean	±	SD	Mean	±	SD	P-value
HR bpm	23	65	±	8	64	±	7	0.723
SV ml	23	41	±	12	41	±	12	0.969
CO L · min ⁻¹	23	2.77	±	0.86	2.73	±	0.72	0.772
SVR mmHg · min · L ⁻¹	23	39.55	±	15.06	37.20	±	12.06	0.32
brachial SBP mmHg	23	129	±	17	124	±	16	0.007
brachial PP mmHg	23	53	±	11	50	±	9	0.025
aortic SBP mmHg	23	119	±	15	115	±	14	0.005
aortic PP mmHg	23	43	±	9	41	±	8	0.020
MAP mmHg	23	97	±	13	94	±	13	0.014
DBP mmHg	23	76	±	10	74	±	10	0.056
baPWV cm · s ⁻¹	23	1509	±	301	1448	±	296	<0.001
haPWV cm · s ⁻¹	23	1095	±	141	1072	±	157	0.049
Right ABI %	23	110	±	7	111	±	6	0.246
Left ABI %	23	109	±	7	111	±	6	0.129

Data were shown as mean ± standard deviation. HR: heart rate, SV: stroke volume, CO: cardiac output, SVR: systemic vascular resistance, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, PP: pulse pressure, MAP: mean arterial pressure, baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity, haPWV: heart-ankle pulse wave velocity, ABI: ankle-brachial index.

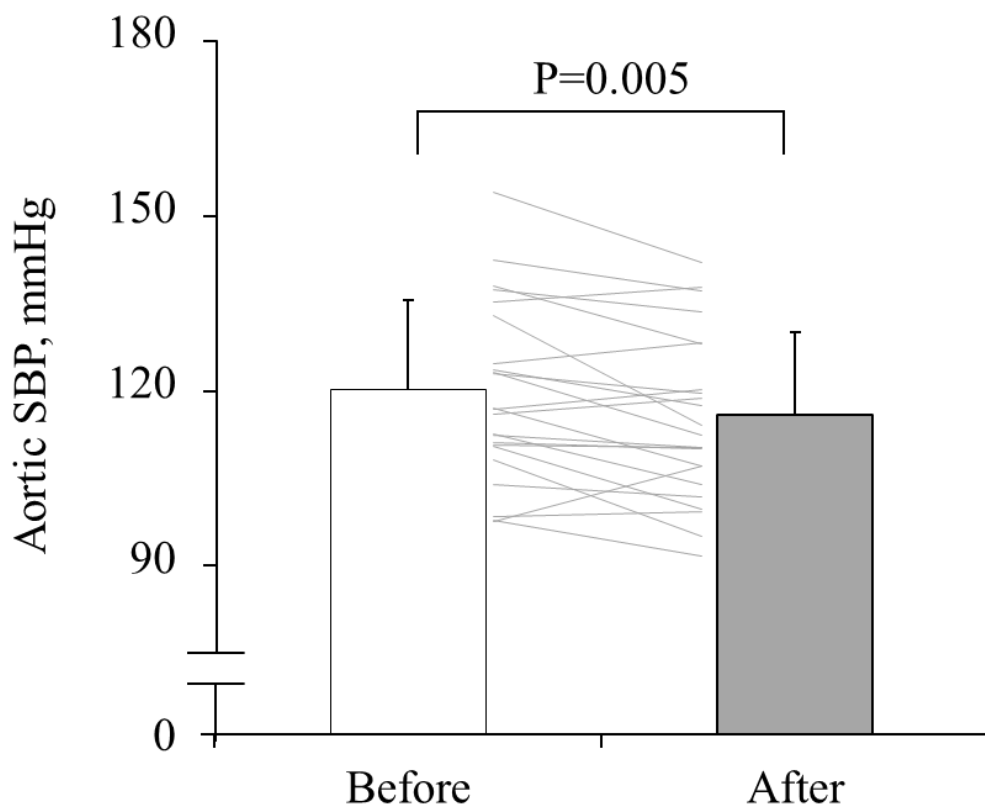


Figure 6-1: Changes in aortic systolic blood pressure before and after aquatic exercise intervention (Fukuie et al., 2021b).

Blank bars show the results before the intervention, gray bars show the results after the intervention. The gray line shows the data of individual changes.

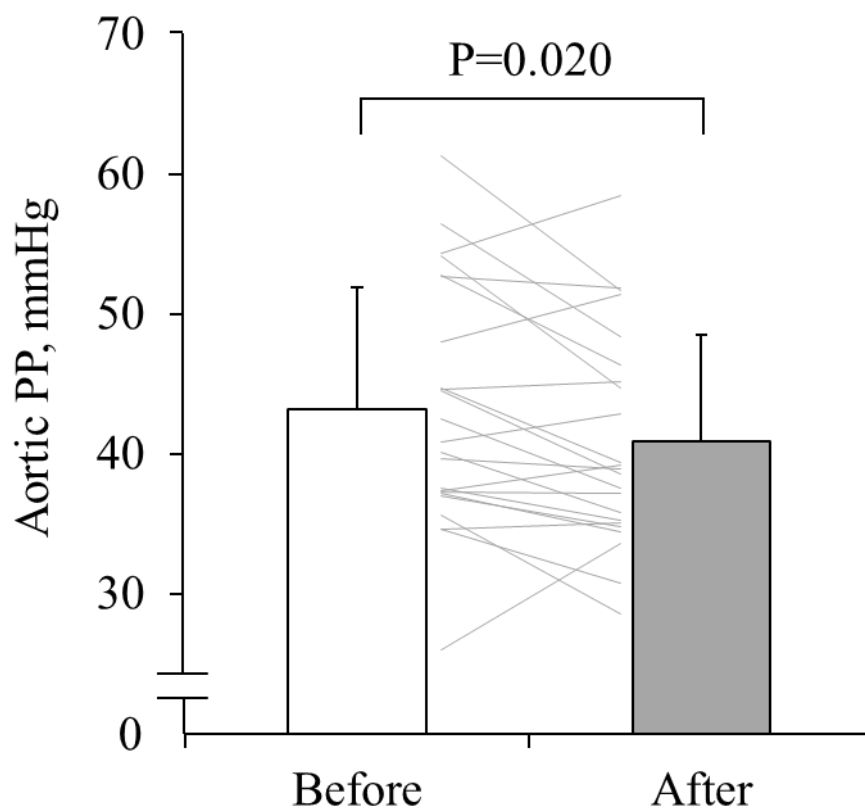


Figure 6-2: Changes in aortic pulse pressure before and after aquatic exercise intervention (Fukuie et al., 2021b).

Blank bars show the results before the intervention, gray bars show the results after the intervention. The gray line shows the data of individual changes.

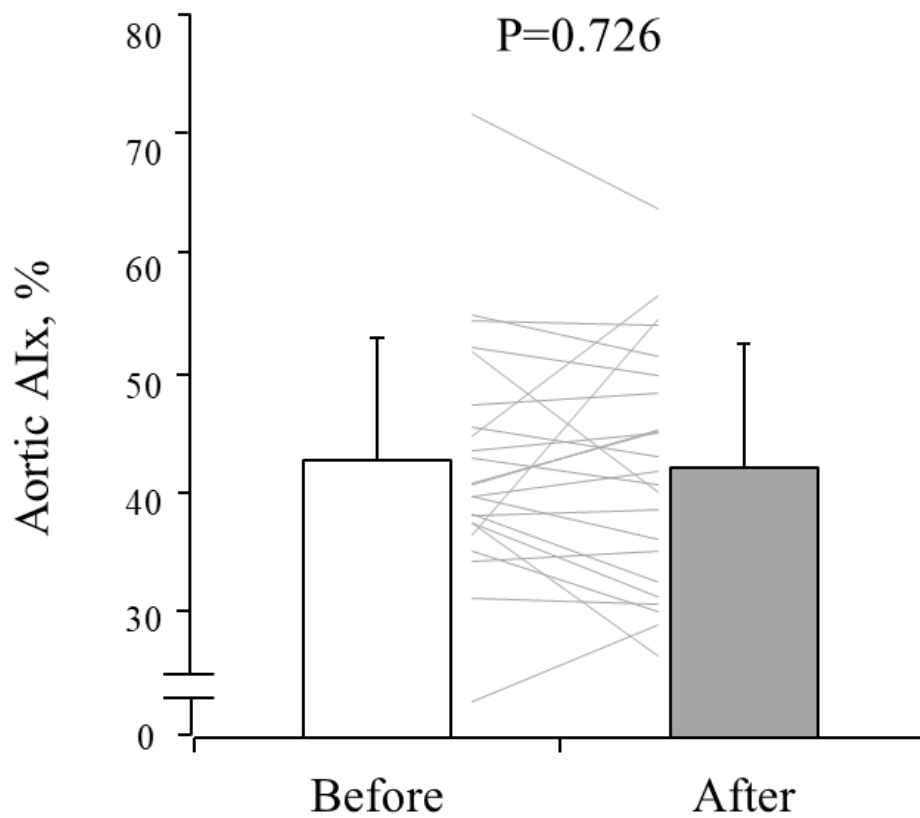


Figure 6-3: Changes in aortic augmentation index before and after aquatic exercise intervention (Fukuie et al., 2021b).

Blank bars show the results before the intervention, gray bars show the results after the intervention. The gray line shows the data of individual changes.

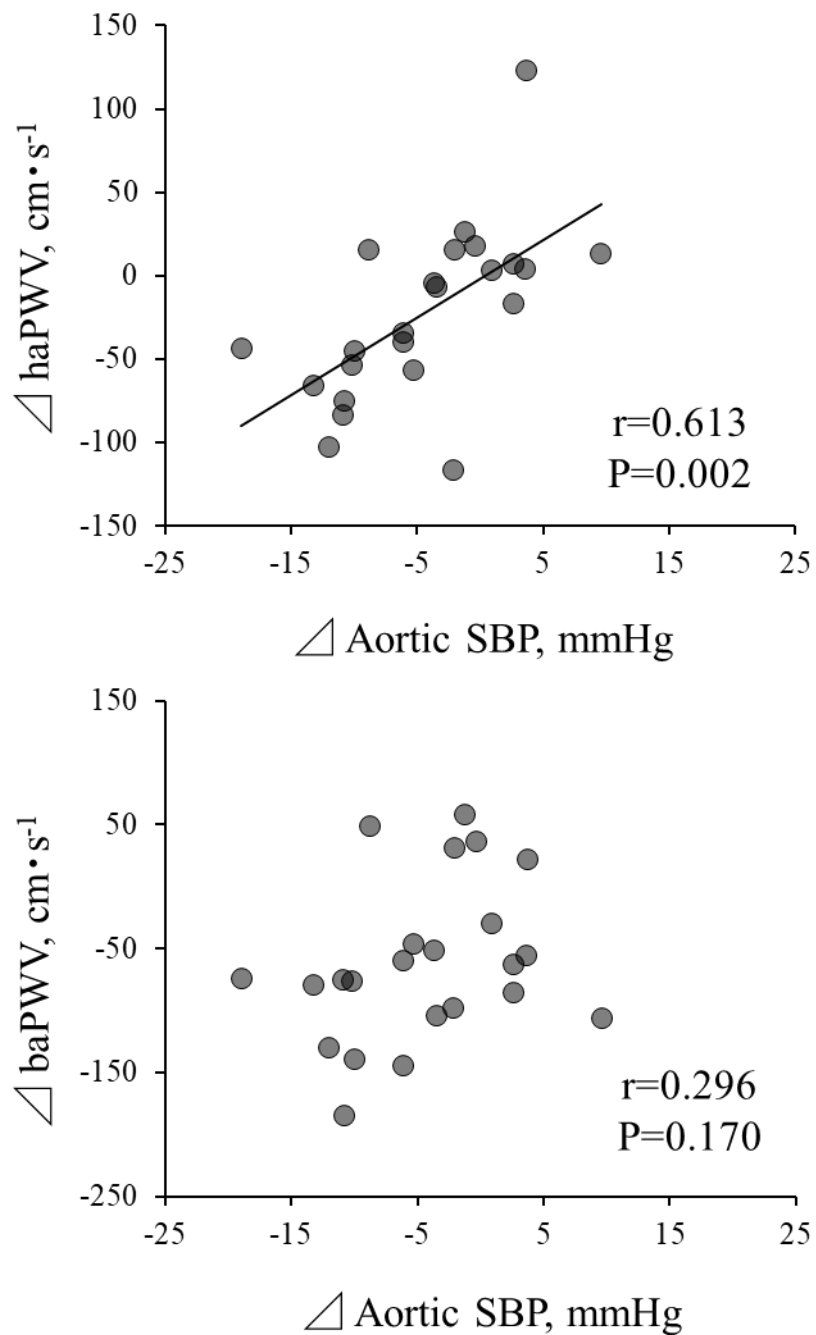


Figure 6-4: Relationship between changes in aortic systolic blood pressure and changes in arterial stiffness before and after aquatic exercise intervention. Filled circles indicate the amount of change for each individual (Fukuie et al., 2021b).

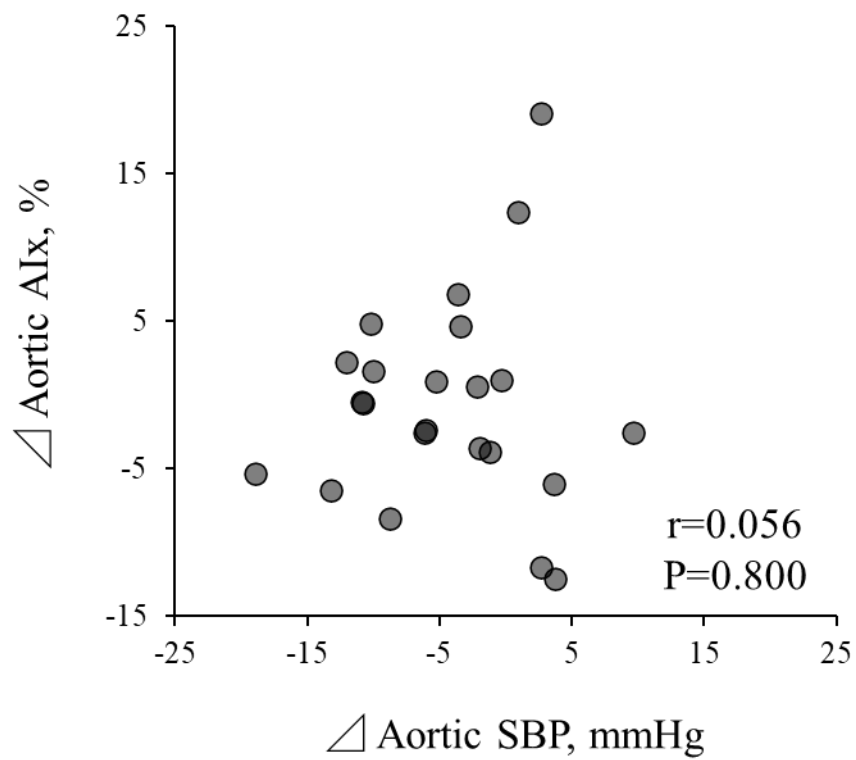


Figure 6-5: Relationship between changes in aortic systolic blood pressure and changes in reflection wave (augmentation index) before and after aquatic exercise intervention (Fukuie et al., 2021b). Filled circles indicate the amount of change for each individual.

6-5. 考察

本研究で得られた主な知見は、(1) 短期間の水中運動プログラムで中高齢者の大動脈 SBP 及び PP が減少したこと、(2) 大動脈 SBP の変化は、**haPWV** と有意に関連したが、**baPWV** とは関連しなかったことである。

本研究は、将来の心血管イベント及び全死亡の新規かつ臨床的に重要な指標 (Vlachopoulos et al., 2010) に対して水中運動プログラムが良好な効果を示した初めての研究である。本研究での大動脈 SBP 及び PP の低下はそれぞれ 4 mmHg と 3 mmHg に過ぎなかった。しかし、大動脈 SBP と PP が 10 mmHg 増加すると心血管疾患のイベント発生リスクが、それぞれ 8.8% と 13.7% 増加することからこの変化は、病態生理学的に意味を持つ変化であると考えられる。さらに、水中運動プログラム頻度が低い (週 1 回) ことも主張するべき点である。週 1 回、60 分間の運動プログラムは、市が運営する水中運動プログラムとしては典型的であるが、その頻度は水中運動トレーニングの心血管の健康に対する好影響を実証した過去の研究 (Nualnim et al., 2011; Sherlock et al., 2014; Alkatan et al., 2016; Yuan et al., 2016; Wong et al., 2019; Cheung et al., 2021) に比べて非常に少なかった。そのため、運動実施頻度を高くすることで、本課題の成果以上の結果が得られるかどうかを検討する必要がある。

本研究の評価項目からは大動脈 SBP の低下の機序に関して推測することしかできない。水中運動プログラムの介入による大動脈 SBP の変化は、**baPWV** の変化とは関連しなかった。その一方で **haPWV** の変化とは関連した。現在、**baPWV** は、四肢にカフセンサーを巻くだけという簡単な手順で使用できることから、集団ベースの研究で動脈硬化の測定方法として一般的になっている (Vlachopoulos et al., 2012)。これまでの研究で **baPWV** は、大動脈硬化の標準的な評価方法である頸動脈-大腿動脈間の PWV と相関することが示している (Sugawara et al., 2005;

Tanaka et al., 2009; Sugawara et al., 2014)。baPWV の一部は末梢動脈硬化によって決定される可能性があるが、baPWV は中心動脈硬化から得られる情報と質的に類似した情報を提供する可能性がある(Sugawara et al., 2005)。しかし、baPWV の測定では、上腕動脈圧波が近位大動脈部位の圧力波の代用として使用されるが、代用として正確でない可能性が高い。cfPWV の経路長に上行大動脈が含まれていないように、baPWV の有効経路長には上行大動脈から上腕までの区間が省略されている(Sugawara et al., 2014)。逆に、haPWV の動脈経路には、上腕圧力波の大動脈弁閉鎖微振動のタイミングを示す第 2 心音を用いるため、上行大動脈が評価に含まれる。したがって、大動脈 SBP の変化とそれに対応する haPWV の変化との間に有意な相関関係があるが、baPWV にはないことから、近位大動脈の小さな変動は大動脈 SBP の減少に起因することが示唆される。しかし、この研究デザインでは因果関係を明らかにすることはできない。

近位大動脈は駆出流によって受動的に引き伸ばされ、収縮期には血液の約 50%を収容する。拡張期では、引き伸ばされた壁は反動で戻りその力を利用して冠状動脈や末梢動脈に血流を送り込む(Belz, 1995)。これらの大動脈の壁の動きはウィンドケッセル機能と呼ばれる。この機能によって、駆出波と PP の過剰な上昇を抑制し、冠動脈の灌流量が維持される。ウィンドケッセル機能は、近位大動脈壁の主要構成要素の一つである弾性線維のエラスチンの作用によって構成されている。しかし、加齢に伴い、大動脈近位部は動脈壁の重度の構造的リモデリングを特徴とする硬化に陥る。これまでの研究では、末梢動脈床における動脈硬化の機能的改善とは異なり、大動脈壁の構造的改造は、後年になってから始めた運動トレーニングでは復元しにくいことが報告している(Shibata et al., 2007)。しかし、動物実験では、浸水を繰り返すことで、大動脈 Windkessel 機能や左心室機能が改善することが報告されている(Wang et al., 2018)。彼らの説明によると、

浸水は静水圧による静脈還流量の増加、心拍出量の増加、伸張刺激やシェアストレスの増加につながるという説明がなされている。エラスチン遺伝子の発現は、ストレッチ刺激によって増強されることが報告されている(Wanjare et al., 2015)。したがって、浸水によって生じる静脈還流量の増加は、近位大動脈の構造と機能に好影響を及ぼす可能性がある。近位大動脈の機能に対する浸水の良い効果と思われる結果は、これまでのヒトの研究でも示されている。長時間の浸水を繰り返した日本人の海女は、同年代の非活動的な女性と比較して、心臓から上腕骨へのPWVが低かった(Sugawara, 2018)。本研究では、中高年の被験者を対象とした短期の水中運動プログラムにより、大動脈PPが有意に低下し、大動脈の脈動性が減衰し、近位大動脈ウィンドケッセル機能が改善された可能性を示唆した。以上のことから、浸水時の静脈還流量の増加は、近位大動脈の構造と機能に好影響を及ぼすと考えられる。一方、Sherlockらは、10週間の「浅い水位」での水中運動トレーニングを行っても、大動脈SBPは有意に変化しなかったと報告している(Sherlock et al., 2014)。正確な水深は記載されていなかったが、大動脈SBPが変化しなかったのは、本研究と比較して静脈還流量と一回拍出量の増加が小さくなる静水圧の低下に起因すると考えられる。

6-6. 要約

本研究では中高年者を対象にした水中運動プログラムが大動脈血行動態を改善するかどうかを検討した。その結果、水中運動は低頻度なプログラムであっても、大動脈血行動態を改善する可能性があり、特に大動脈SBPの低下は、近位大動脈の硬化度の低下と関連していることを示唆した。

第7章 総合討論

本研究では、心血管疾患発症の予防に対する水中運動の有効性を示すことを念頭において、一過性及び長期的な水中運動が大動脈血行動態に及ぼす影響を急性実験、横断研究、介入研究によって明らかにすることを目的とした。

7-1. 本研究で得られた成果と意義

定期的な有酸素性運動は大動脈コンプライアンスを向上させることは広く認知されている。これに関して、運動中の一回拍出量の増大が大動脈壁のエラスチン線維に応力刺激が加わることが機序として考えられている(Kingwell et al., 1997)。この点に関して水中運動時は、水圧や運動姿勢により静脈還流量の増大が引き起るために、陸上での有酸素性運動時より一回拍出量の増加は大きくなる。したがって、水中運動時の大動脈 BP は低くなる可能性がある。運動時の大動脈 BP が低くなることで左室内圧の上昇が抑制され、左室収縮力の発揮を最小限になる。また、運動時の大動脈の脈動性の変動が小さくなることで、脆弱な重要臓器への拍動性のストレスが水中運動では陸上での運動時よりも小さく抑えられる。また、単回の運動時の血行動態の運動環境間の違いは、長期的な運動の適応として安静時の大動脈血行動態に表現される可能性がある。これまでの研究では激しい持久系運動習慣を持つ若年者の左室の形態及び機能は大きな駆出ができるように変化しているにもかかわらず、大動脈 BP は運動習慣のない者と違いはないことが示されている(Tarumi et al., 2021)。ただし、水泳運動は陸上運動時以上の一回拍出量の増大に耐えるために大動脈にも形態的及び機能的変化が生じ、安静時大動脈 BP も低くなっている可能性が考えられる。実際に、水生哺乳類動物は同じサイズの陸生哺乳類よりも大動脈径と壁の形態は左室からの駆出を低衝撃で受け取ることができるように、径が拡がり弾性力が高い。また、これらの長期的な水中運動に特異的な適応があるのだとすれば、中高齢期から

の短期間の運動では改善しにくいとされる中高齢者の大動脈血行動態を水中運動プログラムで改善することは可能であると考えた。しかしこれまでの研究では、上記で述べたような水中運動の一過性及び長期的な大動脈血行動態への影響は十分な検討はされていない。そのため、課題 1 で一過的な水中運動時の大動脈血行動態の生理的応答を同程度の酸素摂取量に合わせた陸上運動と比較し、運動時の大動脈 BP が低くなり左室収縮力の発揮を抑制できているかどうかを検討した。課題 2 では横断研究で水泳運動習慣を持つ若年者の安静時大動脈血行動態と同年代で同じ量の陸上持久系運動習慣を持つ者及び同年代の運動習慣のない者と比較し、課題 1 で認められた大動脈 BP の低値が安静時の大動脈血行動態にも影響しているかどうかを検討した。課題 3 では、週に 1 回の水中運動を中高齢者に介入し、介入前後の大動脈血行動態を比較し、課題 2 での水泳運動の習慣に対する高齢者の大動脈血行動態を改善するかどうかを検討した。

課題 1 の結果は仮説通りに、水中運動時は、陸上運動時よりも一回拍出量が高く、大動脈 SBP と PP が低かった。さらに、大動脈コンプライアンスは、水中運動時のほうが陸上運動時よりも高いことを発見した。これらの結果により、水中運動中の駆出量増加による潜在的な大動脈 BP の上昇は大動脈の機能によって防がれる可能性を示した。課題 1 の副次的な結果においても観察されたように運動中の低い大動脈 SBP は、高い心臓の仕事効率（一定の心収縮力に対する一回拍出量）をもたらす。課題 1 の結果は、水中運動時の一回拍出量が多いことで大動脈壁への刺激が大きく、スイマーの大動脈コンプライアンスがランナーや運動習慣のない者よりも高く、安静時大動脈 BP が低くなることで、左室心収縮力の低い発揮で大きな駆出を達成しているという仮説を支持した。

課題 2 の結果、スイマー及びランナーは運動習慣のない者より一回拍出量が多かったが、スイマーとランナーの間には差がなかった。また大動脈 BP に関し

では運動習慣のない者も含めて有意な群間差がなかった。スイマー及びランナーは運動習慣のない者よりも高い大動脈コンプライアンスと大きな大動脈基部の直径を示し、高い駆出量に対する心収縮力と大動脈 BP の上昇はなかったがスイマーとランナー間では差がなかった。課題 1 の結果から予測したようなスイマー特異的な大動脈の特性はなく、中等度から高い運動強度で運動を行う若年者の陸上と水中の有酸素性運動習慣に対する安静時大動脈血行動態に明らかな違いはなかった。

中高齢期からでも容易に親しめる立位で行う水中運動は、浮力の作用により荷重ストレスが軽減されてしまうため水泳運動のように中等強度から高強度になることは少ない。しかし、課題 1 の結果では、陸上運動時と比較して水中運動時の方が一回拍出量が高く、大動脈 BP が低いという特徴が、特に低強度で認められた。したがって低い運動強度である立位での水中運動では、課題 1 で示されたような水中運動に特異的な効果が認められるのではないかと考えた。したがって、課題 3 では中高齢者を対象に水中運動プログラム介入による大動脈血行動態への影響を明らかにすることとした。その結果、一回拍出量の増加はなかったが、大動脈 SBP 及び PP の低下を示した。さらに全身性及び近位大動脈を含む PWV が有意に減少し、近位大動脈を含む PWV にだけ大動脈 SBP の変化と関連性があった。近位大動脈は高い弾性を持ち、左室からの脈動性の圧、血流の変動を緩衝する重要な部位である。しかし、この近位大動脈は加齢に伴い弾性線維であるエラスチン線維の減少やコラーゲン架橋の形成など構造的破壊が生じ、平滑筋や内皮細胞の豊富な細動脈よりも運動介入による改善が生じにくい。以前の動物実験ではラットに 1 日 20 分間の浸水を 1 週間繰り返し行くと、大動脈は血流の増加に対応するための適応として動脈壁の伸展性を高め、ウィンドケッセル機能が向上することを示している(Wang et al., 2018)。また、ヒトの研究で

は、長期間の浸水を繰り返す海女は近位大動脈を含む心臓-上腕間 PWV が非活動な同年代と比べて低いことを示している(Sugawara, 2018)。このように先行研究と同様に課題 3 では水中環境での運動が大動脈壁の機能の回復を介して血行動態に好影響を及ぼすことを示した。また課題 3 で最も強調されるべきなのは、これまでの運動介入は効果を示すために少なくとも週に 2 から 3 回の頻度で行う場合がほとんどで、期間も半年以上の方が有意な結果を示しやすい。しかし、地域の健康戦略としての運動教室は、課題 3 のように低頻度かつ短期間であることが多い。したがって、課題 3 は、水中運動が健康づくりのための運動として有用であることを示唆し、水中運動の発展に寄与する意義のある検討であった。

7-2. 今後の展望

心血管疾患の発症の予防策として有酸素性運動トレーニングは有効であることは広く認識されている。これを受け、世界各国の健康関連機関は、日常的な身体活動量の増加と習慣的な運動を行うことを推奨している。しかし、すべての人が陸上での運動の実施が可能なわけではない。特に、高齢者の身体機能の低下や肥満者、過体重者の陸上での自重負荷は、運動による疼痛の発生や運動器の障害を招くリスクを高くする。一方で水中運動は浮力や抗力の作用を活かすことで運動による疼痛の発生や障害のリスクを低く抑えることができる。さらに水圧の作用は、下肢の静脈に貯留した血液を心臓側に移行させることで心臓及び大動脈への刺激を増大させ、運動の効果を強調する可能性がある。しかし、水中運動が心血管疾患の発症予防に有効かどうかは、議論に決着がついていない。この原因の一つとして、心血管疾患の発症と密接に関連するアウトカムでの検討が少ないことが挙げられる。水中運動の普及、及び発展には、よりインパクトの強いアウトカムに対する水中運動の効果を示す必要がある。したがって本研究では、心血管疾患発症と密接に関連する大動脈血行動態をアウトカムにして検討

を行った。今後は、リハビリテーションなどの有効性を明らかにするためにも疾患罹患者や他の年齢層においても、本研究で得られた知見と一致した結果を示すのかどうかを明らかにする必要がある。また、水中環境の設定により血行動態への影響は、大きく異なる可能性がある。ある一定の水中運動環境の設定で観察された不良な血行動態が、水中運動が心臓にとって不良な影響を及ぼす可能性への懸念が一部の臨床医や研究者にはある。したがって、水中運動の効果を深く理解するためにも、様々な環境設定による検討が必要である。

運動の重要性が広く認知されているにもかかわらず、運動習慣者はここ十数年で横ばいまたは若干の増加である。運動の実施が本人の運動能力への自信のなさや、ケガへの恐怖心、不安感により拒まれるのは非常に惜しいことである。水の特性を利用した運動は、ライフステージのほぼ全ての段階での身体レベルで取り組みやすく親しみやすい運動様式である。現在、明らかにされているこれらの水中運動の利点に、科学的に根拠のある多分野での知見を付加することができれば、運動習慣者の増加に寄与するとともに、生涯スポーツの獲得のきっかけになるかもしれない。

終わりに本研究の成果は、運動からの恩恵を限られた集団だけでなくより広く享受してもらうための一つの策を示し、健康寿命の延伸に貢献できるものと考えられる。また、その副次的な効果として国民の経済負担や財政圧迫をしている社会保障費の抑制にも大きな貢献を期待できるものとする。

第8章 結論

本研究では、心血管疾患発症の予防に対する水中運動の有効性を示すことを念頭において、一過性及び長期的な水中運動が大動脈血行動態に及ぼす影響を急性実験、横断研究、介入研究によって検討した本研究により以下の知見を得た。

(1) 水中運動時は同じ酸素摂取量の陸上運動時よりも高い大動脈コンプライアンスが維持され、高い駆出量に対しても大動脈 SBP や PP が低く維持されることを示唆した。また、水中運動時の追加の心駆出量の高い心収縮力を必要とせず、心臓の仕事効率が陸上運動時よりも高い可能性が示唆された。大動脈 SBP が低く、心臓の仕事効率が高くなることで、同じ酸素摂取量の陸上運動よりも運動中の心エネルギーコストが低い可能性を示した。

(2) 若年スイマーは、同年代で同様の持久性能力を持つランナーと同様に運動習慣のない者よりも高い一回拍出量を示したが、大動脈コンプライアンスや大動脈基部の直径が大きくなることによって、左室駆出時に発生する大動脈 BP の潜在的上昇を防いでいる可能性を示唆した。

(3) 中高齢者への水中運動プログラムで安静時の一回拍出量の増加ない場合でも、近位大動脈硬化の低下と関連して大動脈収縮期 BP 及び PP 低下する可能性を示唆した。

以上の結果から、水中運動時の大動脈壁の機能は同じ酸素摂取量に合わせた陸上運動時よりも高く、これは立位の水の中運動プログラムの中高齢者の安静時大動脈血行動態の改善の効果としても認められ、陸上運動と同様に心血管疾患の発症予防策として有用である可能性を示唆した。

謝辞

本博士論文を作成するにあたり、多くの皆様の御理解と御協力、そして御支援をいただきました。筑波大学体育系教授・高橋英幸先生には、本博士論文の主査をお引き受けいただき、御助言をいただきました。筑波大学体育系准教授・渡部厚一先生には本博士論文の副査をお引き受けいただき、さらに実験計画や学会の資料作成におきましてたくさんの御助言をいただきました。早稲田大学スポーツ科学学術院教授・前田清司先生には副査をお引き受けいただき、筑波大学での研究指導と、論文等の御助言をいただきました。国立研究開発法人産業技術総合研究所(以下、産総研)及び連携大学院教授・菅原順先生には、大学院での5年間、あらゆる貴重な経験をつませていただき、本研究の各種データの測定に不可欠な測定機器の使用法並びに解析方法及び論文作成に関して、膨大な時間を割いて御指導をいただきました。御指導、御助言等をいただきました諸先生方に対し、心より感謝申し上げます。

また、産総研及び筑波大学連携大学院准教授・樽味孝先生には、論文執筆、学会活動などに関して御指導と御助言をいただきました。杏林大学保健学部教授・柴田茂貴先生には心臓エコー検査法などを御指導していただきました。御指導をいただきました諸先生方に対し、心より感謝を申し上げます。

さらに渡部研究室の橋富達也さん、星大輔さんには共同実験者として様々なご協力とご支援をいただきました。また、杏林大学の平澤愛先生、植地貴弘先生、研修生の皆様には共同研究者として、様々な実験に携わらせていただきました。御支援ならびに御協力をいただきました先生と友人に感謝を申し上げます。

この度、本博士論文を無事に書き終えることができました。これはひとえに菅原先生をはじめとする諸先生方、学生の皆様ならびに前田研究室及び渡部研究室の仲間の御支援と御協力によるものであります。このほか、常に多方面での支援をしてくれた両親や大学院の先輩でもある兄には感謝の念に堪えません。

引用文献

- Adsett, J.A., Mudge, A.M., Morris, N., Kuys, S., and Paratz, J.D. (2015). Aquatic exercise training and stable heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 186, 22-28.
- Agostoni, E., Gurtner, G., Torri, G., and Rahn, H. (1966). Respiratory mechanics during submersion and negative-pressure breathing. *Journal of Applied Physiology* 21(1), 251-258.
- Alberton, C.L., Cadore, E.L., Pinto, S.S., Tartaruga, M.P., da Silva, E.M., and Krueel, L.F. (2011). Cardiorespiratory, neuromuscular and kinematic responses to stationary running performed in water and on dry land. *Eur J Appl Physiol* 111(6), 1157-1166.
- Alkatan, M., Machin, D.R., Baker, J.R., Akkari, A.S., Park, W., and Tanaka, H. (2016). Effects of swimming and cycling exercise intervention on vascular function in patients with osteoarthritis. *Am. J. Cardiol* 117(1), 141-145.
- Andersen, F.R., Ilebekk, A., and Kill, F. (1990). Variations in left ventricular volume alter myocardial oxygen consumption more at low than at high inotropy. *Acta Physiol Scand* 139(1), 95-102.
- Arborelius, M., Jr., Ballidin, U.I., Lilja, B., and Lundgren, C.E. (1972). Hemodynamic changes in man during immersion with the head above water. *Aerosp Med* 43(6), 592-598.
- Balcazar, D., Regge, V., Santalla, M., Meyer, H., Paululat, A., Mattiazzi, A., et al. (2018). SERCA is critical to control the Bowditch effect in the heart. *Scientific Reports* 8(1), 12447.
- Becker, B.E. (2009). Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *Pm&r* 1(9), 859-872.
- Belz, G.G. (1995). Elastic properties and windkessel function of the human aorta.

Cardiovasc Drugs Ther 9(1), 73-83. doi: 10.1007/bf00877747.

Borg, G.A. (1982). Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 14(5), 377-381.

Boutouyrie, P., Bussy, C., Lacolley, P., Girerd, X., Laloux, B., and Laurent, S. (1999). Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 100(13), 1387-1393.

Cacicedo, J.M., Gauthier, M.-S., Lebrasseur, N.K., Jasuja, R., Ruderman, N.B., and Ido, Y. (2011). Acute exercise activates AMPK and eNOS in the mouse aorta. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 301(4), H1255-H1265.

Carter, H.H., Spence, A.L., Pugh, C.J., Ainslie, P., Naylor, L.H., and Green, D.J. (2014). Cardiovascular responses to water immersion in humans: impact on cerebral perfusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306(9), R636-640. doi: 10.1152/ajpregu.00516.2013.

Chen, C.-H., Nevo, E., Fetics, B., Pak, P.H., Yin, F.C., Maughan, W.L., et al. (1997). Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 95(7), 1827-1836.

Cheung, C.P., Coates, A.M., Currie, K.D., King, T.J., Mountjoy, M.L., and Burr, J.F. (2021). Examining the relationship between arterial stiffness and swim-training volume in elite aquatic athletes. *Eur. J. Appl. Physiol*, 1-11.

Chouchou, F., Pichot, V., Costes, F., Guillot, M., Barthélémy, J.C., Bertoletti, L., et al. (2020). Autonomic cardiovascular adaptations to acute head-out water immersion, head-down tilt and supine position. *Eur J Appl Physiol* 120(2), 337-347.

Christie, J.L., Sheldahl, L.M., Tristani, F.E., Wann, L.S., Sagar, K.B., Levandoski, S.G., et al. (1990). Cardiovascular regulation during head-out water immersion exercise. *J Appl Physiol (1985)* 69(2), 657-664.

- Craig Jr, A.B., and Dvorak, M. (1966). Thermal regulation during water immersion. *Journal of Applied Physiology* 21(5), 1577-1585.
- de Simone, G., Roman, M.J., Koren, M.J., Mensah, G.A., Ganau, A., and Devereux, R.B. (1999). Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 33(3), 800-805.
- Di Prampero, P. (1986). The energy cost of human locomotion on land and in water. *International journal of sports medicine* 7(02), 55-72.
- Drabek, C.M. (1975). Some anatomical aspects of the cardiovascular system of Antarctic seals and their possible functional significance in diving. *J Morphol* 145(1), 85-105.
- Elliott, T. (1912). The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves 1. *The Journal of physiology* 44(5-6), 374-409.
- Frank, O. (1959). On the dynamics of cardiac muscle. *American Heart Journal* 58(2), 282-317.
- Fukuie, M., Hoshi, D., Hashitomi, T., Watanabe, K., Tarumi, T., and Sugawara, J. (2021a). Exercise in water provides better cardiac energy efficiency than on land. *Front Cardiovasc Med* 8, 747841.
- Fukuie, M., Yamabe, T., Hoshi, D., Hashitomi, T., Nomura, Y., and Sugawara, J. (2021b). Effect of aquatic exercise training on aortic hemodynamics in middle-aged and elderly adults. *Front Cardiovasc Med* 8, 770519.
- Gosline, J.M., and Shadwick, R.E. (1996). The mechanical properties of fin whale arteries are explained by novel connective tissue designs. *J. Exp. Biol.* 199(4), 985-997.
- Greenwald, S. (2007). Ageing of the conduit arteries. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 211(2), 157-172.
- Guyton, A., and Hall, J. (2000). Textbook of medical physiology. . 10.

- Hall, J., Bisson, D., and O'Hare, P. (1990). The Physiology of Immersion. *Physiotherapy* 76(9), 517-521.
- Harms, M.P.M., Wesseling, K.H., Pott, F., Jenstrup, M., Van Goudoever, J., Secher, N.H., et al. (1999). Continuous stroke volume monitoring by modelling flow from non-invasive measurement of arterial pressure in humans under orthostatic stress. *Clinical Science* 97(3), 291-301.
- Hasegawa, N., Fujie, S., Horii, N., Miyamoto-Mikami, E., Tsuji, K., Uchida, M., et al. (2018). Effects of Different Exercise Modes on Arterial Stiffness and Nitric Oxide Synthesis. *Med Sci Sports Exerc* 50(6), 1177-1185.
- Hashimoto, J., Westerhof, B.E., Westerhof, N., Imai, Y., and O'Rourke, M.F. (2008). Different role of wave reflection magnitude and timing on left ventricular mass reduction during antihypertensive treatment. *Hypertension* 26(5), 1017-1024.
- Hayashi, S., and Otsuki, T. (2019). Higher left ventricular wall thickness and forearm blood flow may be associated with higher systolic blood pressure in swimmers. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine* 8(1), 51-56.
- Hoshi, D., Fukuie, M., Tamai, S., Momma, R., Tarumi, T., Sugawara, J., et al. (2022). Influence of water immersion on the airway impedance measured by forced oscillation technique. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 295, 103779.
- Igarashi, Y., and Nogami, Y. (2018). The effect of regular aquatic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 25(2), 190-199.
- Jost, J., Weiss, M., and Weicker, H. (1989). Comparison of sympatho-adrenergic regulation at rest and of the adrenoceptor system in swimmers, long-distance runners, weight lifters, wrestlers and untrained men. *European journal of applied physiology and occupational physiology* 58(6), 596-604.
- Karamanoglu, M., O'Rourke, M.F., Avolio, A.P., and Kelly, R.P. (1993). An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Eur Heart J* 14(2), 160-167.

- Kass, D. (2002). Augmentation Index (脈波増大係数) とは何か.
- Kass, D.A., Saeki, A., Tunin, R.S., and Recchia, F.A. (1996). Adverse influence of systemic vascular stiffening on cardiac dysfunction and adaptation to acute coronary occlusion. *Circulation* 93(8), 1533-1541.
- Kelly, R., Hayward, C., Avolio, A., and O'rourke, M. (1989). Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 80(6), 1652-1659.
- Khanam, S., and Costarelli, V. (2008). Attitudes towards health and exercise of overweight women. *J.R. Soc. Promot. Health*. 128(1), 26-30.
- Kingwell, B.A., Berry, K.L., Cameron, J.D., Jennings, G.L., and Dart, A.M. (1997). Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 273(5 Pt 2), H2186-2191.
- Kishino, T., and Matsuda, M. (1997). Effect of a short time water immersion at subaxillary level on cardiac autonomic nerve activity-A study in water at 25° C, 30° C and 34° C. *Japanese J. Phys. Fit. Sports Med.* 46(1), 101-112.
- Knowlton, F., and Starling, E. (1912). The influence of variations in temperature and blood - pressure on the performance of the isolated mammalian heart. *The Journal of physiology* 44(3), 206-219.
- Kollias, A., Lagou, S., Zeniodi, M.E., Boubouchairopoulou, N., and Stergiou, G.S. (2016). Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 67(1), 183-190.
- Lazar, J.M., Morris, M., Qureshi, G., Jean-Noel, G., Nichols, W., Qureshi, M.R., et al. (2008). The effects of head-out-of-water immersion on arterial wave reflection in healthy adults. *J Am Soc Hypertens* 2(6), 455-461.
- Lindqvist, A. (1995). Beat - to - beat agreement of non - invasive finger artery and invasive radial artery blood pressure in hypertensive patients taking cardiovascular medication. *Clinical Physiology* 15(3), 219-229.

- MacKay, R.S., Marg, E., and Oechsli, R. (1960). Automatic tonometer with exact theory: various biological applications. *Science* 131(3414), 1668-1669.
- Meredith-Jones, K., Waters, D., Legge, M., and Jones, L. (2011). Upright water-based exercise to improve cardiovascular and metabolic health: a qualitative review. *Complementary therapies in medicine* 19(2), 93-103.
- Meyer, K., and Bucking, J. (2004). Exercise in heart failure: should aqua therapy and swimming be allowed? *Med Sci Sports Exerc* 36, 2017-2023.
- Miyano, I., Nishinaga, M., Takata, J., Shimizu, Y., Okumiya, K., Matsubayashi, K., et al. (2010). Association between brachial–ankle pulse wave velocity and 3-year mortality in community-dwelling older adults. *Hypertension Research* 33(7), 678-682.
- Monge Garcia, M.I., Jian, Z., Settels, J.J., Hunley, C., Cecconi, M., Hatib, F., et al. (2018). Performance comparison of ventricular and arterial dP/dt(max) for assessing left ventricular systolic function during different experimental loading and contractile conditions. *Crit Care* 22(1), 325.
- Mosteller, R. (1987). Simplified calculation of body-surface area. *The New England journal of medicine* 317(17), 1098-1098.
- Motobe, K., Tomiyama, H., Koji, Y., Yambe, M., Gulinisa, Z., Arai, T., et al. (2005). Cut-off value of the ankle-brachial pressure index at which the accuracy of brachial-ankle pulse wave velocity measurement is diminished. *Circ J* 69(1), 55-60.
- Mourot, L., Bouhaddi, M., Gandelin, E., Cappelle, S., Dumoulin, G., Wolf, J.P., et al. (2008). Cardiovascular autonomic control during short-term thermoneutral and cool head-out immersion. *Aviat Space Environ Med* 79(1), 14-20.
- Munakata, M., Konno, S., Miura, Y., and Yoshinaga, K. (2012). Prognostic significance of the brachial–ankle pulse wave velocity in patients with essential hypertension: final results of the J-TOPP study. *Hypertension Research* 35(8), 839-842.
- Murgo, J.P., Westerhof, N., Giolma, J.P., and Altobelli, S.A. (1980). Aortic input

- impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 62(1), 105-116.
- Nichols, W. (2005). O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. *New York, NY: A Hodder Arnold*.
- Nichols, W.W., Denardo, S.J., Wilkinson, I.B., McEniery, C.M., Cockcroft, J., and O'Rourke, M.F. (2008). Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens* 10(4), 295-303.
- Nishimura, K., Yamaguchi, H., Nakanishi, Y., and Onodera, S. (2004). Effects of different water temperatures on rectal temperature and oxygen uptake during supine floating. *Japanese Journal of Sciences in Swimming and Water Exercise* 7(1), 17-22.
- Nishiwaki, M., Takahara, K., and Matsumoto, N. (2017). Arterial stiffness in young adult swimmers. *Eur J Appl Physiol* 117(1), 131-138.
- Nualnim, N., Barnes, J.N., Tarumi, T., Renzi, C.P., and Tanaka, H. (2011). Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *Am J Cardiol* 107(5), 783-787.
- O'Rourke, M.F., and Hashimoto, J. (2007). Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* 50(1), 1-13.
- O'Rourke, M.F. (2006). 1 Principles and definitions of arterial stiffness, wave reflections and pulse pressure amplification. 23, 3.
- Ogoh, S., Hirasawa, A., Raven, P.B., Rebuffat, T., Denise, P., Lericollais, R., et al. (2015). Effect of an acute increase in central blood volume on cerebral hemodynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 309(8), R902-911.
- Parati, G., Casadei, R., Groppelli, A., Di Rienzo, M., and Mancia, G. (1989). Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 13(6_pt_1), 647-655.

- Park, K.S., Choi, J.K., and Park, Y.S. (1999). Cardiovascular regulation during water immersion. *Appl Human Sci* 18(6), 233-241.
- Park, S.Y., Kwak, Y.S., and Pekas, E.J. (2019). Impacts of aquatic walking on arterial stiffness, exercise tolerance, and physical function in patients with peripheral artery disease: a randomized clinical trial. *J Appl Physiol* (1985) 127(4), 940-949.
- Patterson, S.W., Piper, H., and Starling, E.H. (1914). The regulation of the heart beat. *J Physiol* 48(6), 465-513.
- Perini, R., Milesi, S., Biancardi, L., Pendergast, D.R., and Veicsteinas, A. (1998). Heart rate variability in exercising humans: effect of water immersion. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 77(4), 326-332.
- Pressman, G., and Newgard, P. (1963). A transducer for the continuous external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Transactions on Bio-medical Electronics* 10(2), 73-81.
- Protogerou, A.D., Papaioannou, T.G., Blacher, J., Papamichael, C.M., Lekakis, J.P., and Safar, M.E. (2007). Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 25(2), 265-272. doi: 10.1097/HJH.0b013e3280114f23.
- Protogerou, A.D., Stergiou, G.S., Vlachopoulos, C., Blacher, J., and Achimastos, A. (2009). The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 15(3), 272-289. doi: 10.2174/138161209787354186.
- Randall, O., Westerhof, N., Van den Bos, G., and Alexander, B. (1986). Reliability of stroke volume to pulse pressure ratio for estimating and detecting changes in arterial compliance. *J. Hypertens.* 4(5), S293-296.
- Reilly, T., Dowzer, C.N., and Cable, N. (2003). The physiology of deep-water running. *Journal of Sports Science* 21(12), 959-972.

- Remington, J.W., Noback, C.R., Hamilton, W., and Gold, J.J. (1948). Volume elasticity characteristics of the human aorta and prediction of the stroke volume from the pressure pulse. *Am. J. Physiol.*, 153(2), 298-308.
- Robinson, S., and Somers, A. (1971). Temperature regulation in swimming. *Journal de physiologie* 63(3), 406-409.
- Robotham, J.L., Takata, M., Berman, M., and Harasawa, Y. (1991). Ejection fraction revisited. *Anesthesiology (Philadelphia)* 74(1), 172-183.
- Roman, M.J., Devereux, R.B., Kizer, J.R., Lee, E.T., Galloway, J.M., Ali, T., et al. (2007). Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 50(1), 197-203.
- Roman, M.J., Devereux, R.B., Kizer, J.R., Okin, P.M., Lee, E.T., Wang, W., et al. (2009). High Central Pulse Pressure Is Independently Associated With Adverse Cardiovascular Outcome: The Strong Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 54(18), 1730-1734.
- Roman, M.J., Okin, P.M., Kizer, J.R., Lee, E.T., Howard, B.V., and Devereux, R.B. (2010). Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 28(2), 384-388.
- Sagawa, K. (1981). The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle: definition, modifications and clinical use. *Circulation* 63(6), 1223-1227.
- Salvi, P. (2017). Pulse waves. *How Vascular Hemodynamics Affects Blood Pressure, 2nd ed.*; Springer Nature: Heidelberg, Germany, 217.
- Sarnoff, S.J., Braunwald, E., G. H. Welch, J., Case, R.B., Stainsby, W.N., and Macruz, R. (1957). Hemodynamic Determinants of Oxygen Consumption of the Heart With Special Reference to the Tension-Time Index. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 192(1), 148-156.
- Sheldahl, L.M., Tristani, F.E., Clifford, P.S., Hughes, C.V., Sobocinski, K.A., and Morris, R.D. (1987). Effect of head-out water immersion on cardiorespiratory response to

- dynamic exercise. *J Am Coll Cardiol* 10(6), 1254-1258.
- Sherlock, L., Fournier, S., DeVallance, E., Lee, K., Carte, S., and Chantler, P. (2014). Effects of shallow water aerobic exercise training on arterial stiffness and pulse wave analysis in older individuals. *Int. J. Aquat. Res. Educ* 8(4), 3.
- Shibata, S., Fu, Q., Hastings, J., Prasad, A., Conner, C., Shook, R., et al. (2007). "Effects of Life - long Exercise Training on Aortic - Age in the Elderly". Wiley Online Library).
- Shoji, T., Nakagomi, A., Okada, S., Ohno, Y., and Kobayashi, Y. (2017). Invasive validation of a novel brachial cuff-based oscillometric device (SphygmoCor XCEL) for measuring central blood pressure. *J. Hypertens.* 35(1), 69-75.
- Spencer, M.P., and Greiss, F.C. (1962). Dynamics of ventricular ejection. *Circulation Research* 10(3), 274-279.
- Srámek, P., Simecková, M., Janský, L., Savlíková, J., and Vybíral, S. (2000). Human physiological responses to immersion into water of different temperatures. *Eur J Appl Physiol* 81(5), 436-442.
- Starling, E.H. (1920). On the Circulatory Changes Associated with Exercise. *BMJ Military Health* 34(3), 258-272.
- Stergiopoulos, N., Westerhof, B.E., and Westerhof, N. (1999). Total arterial inertance as the fourth element of the windkessel model. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 276(1), H81-H88.
- Stoner, L., Faulkner, J., Lowe, A., D, M.L., J, M.Y., Love, R., et al. (2014). Should the augmentation index be normalized to heart rate? *J Atheroscler Thromb* 21(1), 11-16. doi: 10.5551/jat.20008.
- Sugawara, J. (2018). Effects of aquatic physical activity on proximal aortic function in middle-aged and elderly adults. *Descende Sports Sci* 39, 158-164.
- Sugawara, J., Hayashi, K., and Tanaka, H. (2010). Distal shift of arterial pressure wave

- reflection sites with aging. *Hypertension* 56(5), 920-925. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.160549.
- Sugawara, J., Hayashi, K., and Tanaka, H. (2014). Arterial path length estimation on brachial-ankle pulse wave velocity: validity of height-based formulas. *J Hypertens* 32(4), 881-889.
- Sugawara, J., Hayashi, K., Yokoi, T., Cortez-Cooper, M.Y., DeVan, A.E., Anton, M.A., et al. (2005). Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens*. 19(5), 401-406.
- Sugawara, J., Tanabe, T., Miyachi, M., Yamamoto, K., Takahashi, K., Iemitsu, M., et al. (2003). Non-invasive assessment of cardiac output during exercise in healthy young humans: comparison between model flow method and doppler echocardiography method. *Acta Physiol Scand* 179(4), 361-366.
- Sugawara, J., Tomoto, T., Imai, T., Maeda, S., and Ogoh, S. (2017). Impact of mild orthostatic stress on aortic-cerebral hemodynamic transmission: insight from the frequency domain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 312(5), H1076-H1084.
- Sugawara, J., Tomoto, T., and Tanaka, H. (2018). Heart-to-Brachium Pulse Wave Velocity as a Measure of Proximal Aortic Stiffness: MRI and Longitudinal Studies. *American Journal of Hypertension* 32(2), 146-154.
- Takahashi, K., Miyachi, M., Fujimoto, K., Takamoto, T., Yamazaki, K., Matsueda, S., et al. (2003). Maximal oxygen uptake is associated with dimensions in left ventricle and aorta. *Japan Journal of Physical Education, Health and Sport Sciences* 48, 691-703.
- Takazawa, K. (2006). AI の心臓に対する後負荷指標としての有効性. *Arterial stiffness* 9.
- Tanaka, H. (2009). Swimming exercise. *Sports Medicine* 39(5), 377-387.
- Tanaka, H., Munakata, M., Kawano, Y., Ohishi, M., Shoji, T., Sugawara, J., et al. (2009). Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as

measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 27(10), 2022-2027.

Tanaka, H., Tomoto, T., Kosaki, K., and Sugawara, J. (2016). Arterial stiffness of lifelong Japanese female pearl divers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310(10), R975-978.

Tartiere, J.M., Logeart, D., Beauvais, F., Chavelas, C., Kesri, L., Tabet, J.Y., et al. (2007). Non - invasive radial pulse wave assessment for the evaluation of left ventricular systolic performance in heart failure. *European journal of heart failure* 9(5), 477-483.

Tarumi, T., Sugawara, J., and Tanaka, H. (2011). Association between ankle blood pressure and central arterial wave reflection. *J Hum Hypertens* 25(9), 539-544.

Tarumi, T., Yamabe, T., Fukuie, M., Kimura, R., Zhu, D.C., Ohyama-Byun, K., et al. (2021). Proximal Aortic Compliance in Young Male Endurance Athletes: An MRI Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 53(3), 543-550.

Teichholz, L.E., Kreulen, T., Herman, M.V., and Gorlin, R. (1976). Problems in echocardiographic volume determinations: Echocardiographic-angiographic correlations in the presence or absence of asynergy. *The American Journal of Cardiology* 37(1), 7-11.

Tomiyaama, H., Koji, Y., Yambe, M., Shiina, K., Motobe, K., Yamada, J., et al. (2005). Brachial-ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Circulation Journal* 69(7), 815-822.

Tomoto, T. (2016). 持久性トレーニングに伴う中心動脈機能の適応と心機能および脳循環動態の関連性. 筑波大学.

Tomoto, T., Imai, T., Ogoh, S., Maeda, S., and Sugawara, J. (2018a). Relationship between aortic compliance and impact of cerebral blood flow fluctuation to dynamic orthostatic challenge in endurance athletes. *Front Physiol* 9, 25.

Tomoto, T., Sugawara, J., Hirasawa, A., Imai, T., Maeda, S., and Ogoh, S. (2015). Impact

- of short-term training camp on arterial stiffness in endurance runners. *J Physiol Sci* 65(5), 445-449.
- Tomoto, T., Sugawara, J., Hirasawa, A., Imai, T., Maeda, S., and Ogoh, S. (2018b). Impact of short-term training camp on aortic blood pressure in collegiate endurance Runners. *Front Physiol* 9, 290.
- Torres-Ronda, L., and i del Alcázar, X.S. (2014). The properties of water and their applications for training. *Journal of human kinetics* 44(1), 237-248.
- Ueno, L., Miyachi, M., Matsui, T., Takahashi, K., Yamazaki, K., Hayashi, K., et al. (2005). Effect of aging on carotid artery stiffness and baroreflex sensitivity during head-out water immersion in man. *Braz. J. Med. Biol. Res* 38, 629-637.
- van Lieshout, J.J., Toska, K., van Lieshout, E.J., Eriksen, M., Walløe, L., and Wesseling, K.H. (2003). Beat-to-beat noninvasive stroke volume from arterial pressure and Doppler ultrasound. *European Journal of Applied Physiology* 90(1), 131-137.
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., O'Rourke, M.F., Safar, M.E., Baou, K., and Stefanadis, C. (2010). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 31(15), 1865-1871.
- Vlachopoulos, C., Aznaouridis, K., Terentes-Printzios, D., Ioakeimidis, N., and Stefanadis, C. (2012). Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 60(2), 556-562.
- Vlachopoulos, C., O'Rourke, M., and Nichols, W.W. (2011). *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*. CRC press.
- Wagenseil, J.E., and Mecham, R.P. (2012). Elastin in large artery stiffness and hypertension. *Journal of cardiovascular translational research* 5(3), 264-273.
- Waller, B., Ogonowska-Słodownik, A., Vitor, M., Rodionova, K., Lambeck, J., Heinonen, A., et al. (2016). The effect of aquatic exercise on physical functioning in the older

- adult: a systematic review with meta-analysis. *Age Ageing* 45(5), 593-601.
- Wang, Y., Bell, A., Wang, H., Kwabena, B., and Fan, S. (2018). The aortic windkessel property adaptation in whole-body immersion stressed mice. *Angiol* 6(222), 2.
- Wanjare, M., Agarwal, N., and Gerecht, S. (2015). Biomechanical strain induces elastin and collagen production in human pluripotent stem cell-derived vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol., Cell Physiol* 309(4), C271-281.
- Wesseling, K.H., Jansen, J.R., Settels, J.J., and Schreuder, J.J. (1993). Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol (1985)* 74(5), 2566-2573.
- Williams, B., Lacy, P.S., Thom, S.M., Cruickshank, K., Stanton, A., Collier, D., et al. (2006). Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 113(9), 1213-1225.
- Wong, A., Kwak, Y.-S., Scott, S.D., Pekas, E.J., Son, W.-M., Kim, J.-S., et al. (2019). The effects of swimming training on arterial function, muscular strength, and cardiorespiratory capacity in postmenopausal women with stage 2 hypertension. *Menopause* 26(6), 653-658.
- Yoshimura, S. (1976). 脈波と血管弾性--脈波速度法の原理と本質. *呼吸と循環* 24(5), p376-387.
- Yuan, W.-X., Liu, H.-B., Gao, F.-S., Wang, Y.-X., and Qin, K.-R. (2016). Effects of 8-week swimming training on carotid arterial stiffness and hemodynamics in young overweight adults. *Biomed. Eng. Online* 15(2), 673-684.
- 厚生労働省 (2016). 平成 28 年 国民健康基礎調査 概要.

付記

研究業績

著者の研究業績を以下に記す。

論文発表

【原著論文】

(掲載順)

1. Marina Fukuie, Takayuki Yamabe, Yosuke Nomura, Tatsuya Hashitomi, Seiji Maeda, and Jun Sugawara. The Effect of Head-Out Aquatic Exercise on Arterial Stiffness in Middle-Aged and Elderly People. *Pulse* 7: 51-59, 2019.
2. Marina Fukuie, Takashi Tarumi, Takayuki Yamabe, and Jun Sugawara. Reliability of Finger Photoplethysmogram Assessment: Effect of Mental Stress and Day-to-Day Variability. *Artery Research* 27 (3): 107-111, 2021.
3. Marina Fukuie, Takayuki Yamabe, Daisuke Hoshi, Tatsuya Hashitomi, Yosuke Nomura, and Jun Sugawara. Effect of Aquatic Exercise Training on Aortic Hemodynamics in Middle-Aged and Elderly Adults. *Front Cardiovasc Med* 8: 770519, 2021.
4. Marina Fukuie, Daisuke Hoshi, Tatsuya Hashitomi, Koichi Watanabe, Takashi Tarumi, and Jun Sugawara. Exercise in Water Provides Better Cardiac Energy Efficiency Than on Land. *Front Cardiovasc Med* 8: 747841, 2021.

「原著論文 4」に基づき課題 1 の結果を示した。

「原著論文 1 及び 3」に基づき課題 3 の結果を示した。