

博士論文

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

平成27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

東本 翼

## 目次

略語一覧	iv
表のタイトル一覧	vi
図のタイトル一覧	vii
研究業績	ix
<b>第1章 序論</b>	<b>1</b>
1.1 研究の背景	1
1.2 本研究の目的	4
<b>第2章 文献研究</b>	<b>5</b>
2.1 心臓の構造および機能に関する研究	5
2.1.1 心臓の構造および左室収縮能	5
2.1.2 持久性トレーニングに伴う心臓の構造および機能的適応	6
2.1.3 持久性トレーニングに伴う心臓の構造および機能的適応の生理学的メカニズム	8
2.1.4 過大な持久性運動が心機能に及ぼす影響	9
2.2 中心動脈の構造および機能に関する研究	9
2.2.1 中心動脈の構造およびウインドケッセル機能	9
2.2.2 持久性トレーニングに伴う中心動脈の構造および機能的適応	10
2.2.3 持久性トレーニングに伴う中心動脈機能の適応の生理学的メカニズム	11
2.2.4 過大な持久性運動が中心動脈機能に及ぼす影響	12
2.3 脳血管の構造および機能に関する研究	13
2.3.1 脳主幹動脈の構造および血流調節機能	13
2.3.2 持久性トレーニングに伴う脳循環動態の適応	14
2.4 心臓-中心動脈-脳の連関に関する研究	15
2.4.1 中心動脈伸展性の心臓の関連性	15
2.4.2 心臓-中心動脈-脳の連関に関する研究	16
2.5 左心室・中心動脈・脳循環の構造および機能評価法に関する研究	17

2.5.1	左心室の構造および機能の評価方法	17
2.5.2	動脈伸展性の評価方法	23
2.5.3	経頭蓋骨ドプラ法を用いた脳循環動態の評価	24
<b>第3章</b>	<b>本研究の課題、仮説、評価方法、用語の定義</b>	<b>26</b>
3.1	本研究の課題	26
3.2	本研究の仮説	28
3.3	本研究で用いた評価方法	28
3.3.1	心臓の形態および機能の評価方法	28
3.3.2	中心動脈機能の評価方法	30
3.3.3	脳循環動態の評価方法	33
3.4	本研究で使用する用語の定義	34
<b>第4章</b>	<b>中心動脈機能と有酸素性運動能力の関連 (検討課題1)</b>	<b>35</b>
4.1	緒言	35
4.2	方法	36
4.3	結果	40
4.4	考察	43
4.5	小括	45
4.6	要約	45
<b>第5章</b>	<b>短期間の高強度持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的変化の関連 (検討課題2)</b>	<b>47</b>
5.1	緒言	47
5.2	方法	47
5.3	結果	51
5.4	考察	55
5.5	小括	58

5.6 要約	58
<b>第6章 持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的適応が脳循環動態に及ぼす影響</b>	
(検討課題3-1、3-2)	59
6.1 緒言	59
6.2 方法	60
6.2.1 検討課題3-1	60
6.2.2 検討課題3-2	62
6.3 結果	67
6.3.1 検討課題3-1	67
6.3.2 検討課題3-2	75
6.4 考察	83
6.5 小括	86
6.6 要約	86
<b>第7章 総合討論</b>	
7.1 本研究で得られた成果と意義	88
7.2 今後の展望	90
<b>第8章 結論</b>	92
謝辞	93
引用文献	94
参考図書	107
Appendix	108

## 略語一覧

ADMA: Asymmetric dimethylarginine (非対称性ジメチルアルギニン)

baPWV: brachial-ankle pulse wave velocity (上腕-足首間脈波伝播速度)

BMI: Body mass index (肥満度指数)

CBFV: Cerebral blood flow velocity (脳血流速度)

cfPWV: carotid-femoral pulse wave velocity (頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度)

DBP: Diastolic blood pressure (拡張期血圧)

DTI: Diastolic-time index (心筋酸素供給量指数)

EF: Ejection fraction (駆出率)

FS: Fractional shortening (左室内径短縮率)

hcPWV: heart-carotid pulse wave velocity (心臓-頸動脈間脈波伝播速度)

HR: Heart rate (心拍数)

HRR: Heart rate reserve (予備心拍数)

IVST: Interventricular septum thickness (中隔壁厚)

LVEDd: Left ventricular end-diastolic diameter (左室拡張期末期径)

LVEDV: Left ventricular end-diastolic volume (左室拡張終期容積)

LVESd: Left ventricular end-systolic diameter (左室収縮期末期径)

LVESV: Left ventricular end-systolic volume (左室収縮期終期容積)

LVET: Left ventricular ejection time (左室駆出時間)

LVM: Left ventricular mass (左心室重量)

LVOT: Left ventricular outflow tract (一回拍出量は左室流出断面積)

Lhc: Length between heart and carotid (心臓-頸動脈間の距離)

Lhf: Length between heart and femoral (心臓-大腿動脈間の距離)

MAP: Mean arterial pressure (平均血圧)

MHC: Myosin heavy chain (ミオシン重鎖)

MRI: Magnetic resonance imaging (磁気共鳴画像)

NO: Nitric oxide (一酸化窒素)

Pco<sub>2</sub>: Partial pressure of carbon dioxide (二酸化炭素分圧)

PEP: Pre-ejection period (前駆出時間)

$P_{ETCO_2}$ : Pressure of end tidal carbon dioxide (二酸化炭素分圧)

$PO_2$ : Partial pressure of oxygen (酸素分圧)

PP: Pulse pressure (脈圧)

PWT: Posterior left ventricular wall thickness (左室後壁厚)

PWV: Pulse wave velocity (脈波伝播速度)

SBP: Systolic blood pressure (収縮期血圧)

SEVR: Subendocardial viability ratio (心筋酸素需要量と供給量の比)

STI: Systolic time interval (収縮期時相)

TCD: Transcranial Doppler (経頭蓋骨ドプラ)

TTI: Tension-time index (心筋酸素需要量指数)

TVI: Time velocity integral (左室駆出血流時間速度積分値)

Thf: Time interval between heart and femoral (心臓から大腿動脈への脈波伝播時間)

Thc: Time interval between heart and carotid (心臓から頸動脈への脈波伝播時間)

V: Volume (左室容積)

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

## 表のタイトル一覧

### 第4章 中心動脈機能と有酸素性運動能力の関連

Table 4-1. Subjects' characteristics, hemodynamics, and pulse wave velocity.

Table 4-2. Summary of single correlation and multiple regression analyses.

### 第5章 短期間の高強度持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的変化の関連

Table 5-1. Summer camp training menu.

Table 5-2. Physical characteristics and hemodynamic variables before and after the camp.

### 第6章 持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的適応が脳循環動態に及ぼす影響

Table 6-1. Subjects' physical characteristics and hemodynamics.

Table 6-2. Left ventricular functional characteristics.

Table 6-3. Cerebrovascular parameters.

Table 6-4. Common carotid arterial hemodynamics.

Table 6-5. Selected subjects' characteristics before and after 16-week training intervention.

Table 6-6. Carotid arterial and cerebrovascular parameters before and after the intervention.

## 図のタイトル一覧

### 第1章 序論

Figure 1-1. Windkessel function of the aorta.

### 第2章 文献研究

Figure 2-1. Pulsatile pressure changes in the vascular tree.

Figure 2-2. A schematic representation of approximate patterns of change in key pulsatile hemodynamics measures with advancing age.

Figure 2-3. Association between age and systolic (top), diastolic (middle), and pulsatile (bottom) cerebral blood flow velocity (CBFVs).

Figure 2-4. Simultaneous recording of the electrocardiogram, phonocardiogram, and carotid arterial pressure waveform in a subject.

### 第3章 本研究の課題、仮説、手法、用語の定義

Figure 3-1. Sample of simultaneous recording of electrocardiogram, phonocardiogram and arterial pressure waveforms at carotid, brachial, femoral, and posterior-tibial arteries and equations.

Figure 3-2. Cerebrovascular blood flow velocity (CBFv) wave form and the equation of pulsatile component.

### 第4章 中心動脈機能と有酸素性運動能力の関連

Figure 4-1. Assessment region of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), brachial-ankle PWV, heart-carotid PWV, and heart-ankle PWV.

### 第5章 短期間の高強度持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的変化の関連

Figure 5-1. Pulse wave velocity from the heart to carotid (A), from the heart to ankle (B), and between brachial and ankle (C) before and after the summer camp training.

Figure 5-2. Relation between the change in ratio of pre-ejection period and left ventricular ejection time (PEP/LVET) and the change in the heart-ankle pulse wave velocity.



## 第6章 持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的適応が脳循環動態に及ぼす影響

Figure 6-1. Concept of periodization training. Change in training time and exercise training intensity in each phase and endurance training menu.

Figure 6-2. Relation between peak left ventricular (LV) ejection velocity and the ration of stoke volume and pulse pressure (SV/PP).

Figure 6-3. Relation between the maximal rate of pressure increase ( $dP/dt_{max}$ ) and the ration of stoke volume and pulse pressure (SV/PP).

Figure 6-4. Relation between stroke volume and carotid arterial distention.

Figure 6-5: Changes in peak left ventricular (LV) ejection velocity and the maximal rate of pressure increase ( $dP/dt_{max}$ ) with the endurance training intervention. Thin lines indicate individual changes.

Figure 6-6: Changes in cerebral blood flow (CBF) velocity with the endurance training intervention. Data are values normalized by mean CBF velocity.

Figure 6-7: Changes in carotid arterial compliance and  $\beta$ -stiffness index with the endurance training intervention. Thin lines indicate individual changes.

Figure 6-8: Association between change in carotid arterial compliance and change in normalized systolic and pulsatile cerebral blood flow (CBF) velocity. Each velocity was normalized by time-average (mean) CBF velocity.

Figure 6-9. Association between change in  $\beta$ -stiffness index and change in normalized diastolic CBF velocity. The value was normalized by time-average (mean) CBF velocity.

## 研究業績

Tsubasa Tomoto, Jun Sugawara, Ai Hirasawa, Tomoko Imai, Seiji Maeda, & Shigehiko Ogoh. (2015) Impact of short-term training camp on arterial stiffness in endurance runners. *The Journal of Physiological Sciences*. 65 卷 5 号 P.445-449

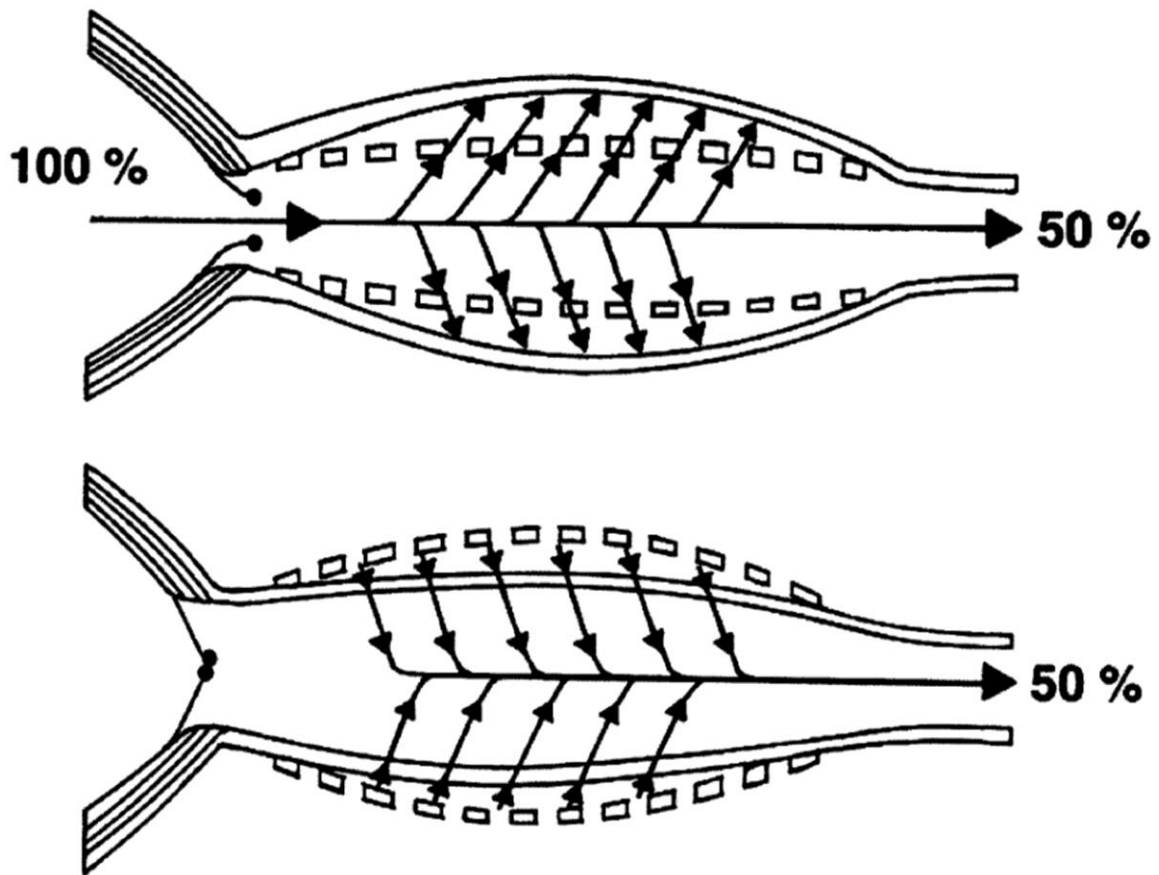
Tsubasa Tomoto, Jun Sugawara, Yoshie Nogami, Kazutaka Aonuma, & Seiji Maeda. (2015) The influence of central arterial compliance on cerebrovascular hemodynamics: insights from endurance training intervention. *Journal of Applied Physiology*. 119 卷 5 号 P.445-451

## 第1章 序論

### 1.1 研究の背景

大動脈や頸動脈などの中心動脈は高い伸展性と弾性を有し、心臓から断続的に駆出される血液と、それによって生じる血圧の拍動性成分を緩衝する。この中心動脈が担う拍動緩衝作用には、左室後負荷軽減作用と血流平滑化作用の生理学的に2つの重要な作用がある。血液は心収縮期に左室から駆出され、この時、動脈壁が受動的に伸展し、左室一回拍出量の50%程度の血液が動脈内部に蓄えられる (Figure 1-1, upper panel)。この作用は、過度の収縮期血圧上昇を抑制し、左室後負荷の軽減をもたらす(左室後負荷軽減作用)。また、心拡張期には、伸展した動脈壁がその弾性作用により元の内径に戻ることで、蓄えた血液を末梢へと送り出す (Figure 1-1, lower panel)。これら一連の作用は、「ウインドケッセル機能」と呼ばれる。この機能は、心臓から断続的に駆出される血流を拍動性変動の少ない血流に変換することで、拍動性変動という物理的負担(メカニカルストレス)から脳のように血管抵抗が低く脆弱な末梢臓器の毛細血管を保護している(血流平滑化作用)と考えられている (O'Rourke & Safar, 2005; O'Rourke & Hashimoto, 2007; Mitchell, 2008)。さらに、伸展した動脈壁の復元は、拡張期血圧の過剰な低下を抑えるという作用もある。心臓冠動脈の灌流は、主に心拡張期に観察される。したがって、拡張期血圧を適正水準に維持するという事は、冠動脈血流量の維持という点において重要な意味を持つ (Belz, 1995; Nichols & McDonald, 2011) 以上のように、解剖学的に心臓と脳を繋ぐ架け橋となっている中心動脈は、ウインドケッセル機能を介し、心臓と脳の2つの臓器への圧負荷の制御および血流の維持など、生理学的にも極めて重要な役割を果たしている。

一方、習慣的な持久性運動は、心臓や中心動脈の構造および機能的適応をもたらし、また、長期間の持久性トレーニングは、心臓が持続的な運動を行うために適した状態に心臓を変化させる。具体的には、左室拡張期末期内径の拡張性リモデリングや左室壁厚の軽度な肥厚 (Pluim *et al.*, 2000)、左心室収縮能および拡張能の亢進 (Levine *et al.*, 1991; Caselli *et al.*, 2011) などが起こり、これらに付随して一回拍出量の増大や安静時徐脈が生じる。また、中心動脈に関しては、心拡張期にみられる動脈の最小内径に有意な変化は生じない (Schmidt-Trucksass *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2005;



**Figure 1-1.** Windkessel function of the aorta. *Upper panel:* During systole, the ventricle (left) ejects the stroke volume (100%) into the aorta: around 50% of the volume is directly forwarded into the peripheral circulation (right) and the other 50% leads to an extension of the aortic wall and is stored (storage volume). The energy needed to extend the wall is then available in diastole. *Lower panel:* During diastole, the aorta passively contracts due to its elastic properties, and utilizing the energy stored during systole, the other 50% of the stroke volume is forwarded into peripheral circulation (including the coronary system). The rhythmic pulsations of intravascular volume, induced by the rhythmic actions of the heart, are buffered and converted into an almost continuous peripheral blood flow by these elastic properties of the aorta (Belz, 1995).

Petersen *et al.*, 2006) ものの、動脈伸展性が持久性トレーニングによって増大することが横断的研究 (Vaitkevicius *et al.*, 1993; Cameron & Dart, 1994; Tanaka *et al.*, 2000)、 および縦断的研究 (Cameron & Dart, 1994; Tanaka *et al.*, 2000; Sugawara *et al.*, 2006) によって報告されている。しかしながら、中心動脈伸展性と有酸素性運動能力との関連を左室後負荷軽減作用という観点から検討した研究は少ない (Otsuki *et al.*, 2008)。

中心動脈のウインドケッセル機能は、動脈壁に含まれるエラスチン、コラーゲン、およびカルシウムなどの構造的因子とともに血管平滑筋の緊張性(トーン)の影響を受けるため、一過性に变化し得る (Perret *et al.*, 1989; Boutouyrie *et al.*, 1994)。近年、超高強度の持久性トレーニングを習慣的に行っている競技選手では、慢性的な中心動脈伸展性の低下が生じていることが報告された (Vlachopoulos *et al.*, 2010; Burr *et al.*, 2014)。しかし、トレーニング適応により左室収縮能の亢進や一回拍出量の増大が起きている持久性鍛錬者では、左心室後負荷軽減の点から、高い中心動脈伸展性が必須であると思われるものの、持久性鍛錬者の中心動脈伸展性が低下した場合、心機能にどのような影響を及ぼすかについては明らかにされていない。

持久性トレーニング適応に見られる一回拍出量の増大および心収縮能の亢進は、大動脈起始部における拍動性の血流変動を増強する。仮に、近位大動脈や頸動脈が伸展性を有しない硬い脈管であるとすれば、増強された拍動性血流は、そのままメカニカルストレスとして脳へ伝搬される。また、この状態が長時間継続すると、末梢臓器障害を惹起する可能性も考えられる。脳循環について、横断的検討では、習慣的に持久性運動を行っている者と習慣的に運動を行っていない者との比較において、前者が後者より平均脳血流速度が速いという報告がされている (Ainslie *et al.*, 2008; Bailey *et al.*, 2013) が、脳血流の拍動性成分に対する持久性運動の影響については報告されていない。

一方、中心動脈のウインドケッセル機能の向上という持久性トレーニング適応が、心機能の適応と連動し合目的に作用すれば、上述のジレンマを解消し得る可能性は十分にある。しかしながら、これまでのところ、心臓と中心動脈のトレーニング適応との連関が脳循環、特に脳血流の拍動性成分にどのような影響を及ぼしているのかについて報告した研究はない。

## 1.2 本研究の目的

本研究の目的は、中心動脈が担うウインドケッセル機能の左室後負荷軽減作用と血流平滑化作用という2つの作用に着目し、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について検討することとした。

本研究では、持久性トレーニングによる心臓と中心動脈の機能的適応は連関する、また、持久性トレーニングは、血流の拍動性成分の増大を緩和し、これが、脳循環を適正に維持・制御する、という仮説を立てた。この仮説を検討するため、まず、左室後負荷軽減作用の観点から、課題1では有酸素性運動能力により影響を及ぼす動脈伸展性の指標の同定を試みる。次に、課題2では課題1で同定した指標を用い、動脈伸展性を一過性に変化させたときに、左室収縮能にどのような影響を及ぼすかについて、短期間の高強度持久性トレーニング介入モデルを用いて検討する。そして、課題3では、課題1と課題2で得られた心臓と中心動脈の機能的関連を踏まえ、血流平滑化作用の観点から、持久性トレーニングに伴う中心動脈の機能的適応が心機能および脳循環動態に及ぼす影響について、横断的かつ縦断的に検討する。

## 第2章 文献研究

### 2.1 心臓の構造および機能に関する研究

#### 2.1.1 心臓の構造および左室収縮能

心臓は身体全体に血液を循環させるためのポンプ機能を有している。心臓の内部は二対の心房と心室で組織されている。全身または肺から血液の還流を受け取る役割を担うのが右心房や左心房で、全身または肺に血液を送り出す役割を担うのが左心室と右心室である。心臓の壁は、心内膜、心筋層、および心外膜の三層で構成されている。全身に血液を送り出す左心室の壁厚は、右心室の壁厚と比較して、2倍以上の厚みがあり、これが勢いのある拍動流を生み出す起動力となっている。また、心筋には横紋がみられ、アクチンやミオシンフィラメントを含む筋原線維がある。これらは互いにスライドし合うことで収縮する。

なお、1回の心収縮によって、健常なヒトの成人では、安静かつ仰臥位の状態で毎分70 mL程度の血液が駆出される。これを「一回拍出量」と呼ぶ。心臓は1分間に70回程度拍動し、左室から毎分4-6Lの血液が全身に送り出されている (Guyton & Hall, 2011)。

心筋は収縮と弛緩を周期的に繰り返している。これを「心周期」と呼ぶ。心周期は、心室収縮の開始から大動脈弁が閉鎖するまでの心収縮期と、大動脈弁閉鎖から次の心収縮開始までの心室筋が弛緩している心拡張期がある。心筋が収縮と弛緩を繰り返すことにより、左室からの断続的な血液の駆出が可能となる。この時、心室が収縮を開始する前に心室にかかる負担を「前負荷」と呼び、心室が収縮を開始した後に心室にかかる負担を「後負荷」と呼ぶ。前負荷は、拡張期終期に心室に流入した血液量であり、心拡張期容積や心拡張期終期圧で表すことができる。後負荷は、心室が末梢血管抵抗に逆らって血液を送り出すために必要な圧力のことで、左心系の場合は大動脈圧の圧負荷のことをいう。この血液量と圧負荷のバランスが保たれることによって心筋は最低限の仕事量で血液を駆出することができる (Guyton & Hall, 2011)。

心臓のポンプ機能を維持・継続するためには、心筋の構造的状態、拍出される血液量、および血流を駆出するための圧力のバランスが重要である。心周期では、心室収縮が始まり急激に左室内圧が上昇する。また、左室内圧が一定以上の圧に達すると大動脈弁が開き上行大動脈へ血液の

駆出が始まる。さらに、左室から一定量の血液が駆出されると左室内圧が減少する。その後、大動脈弁が閉鎖し、その結果、左心房からの血液の流入により左室内圧が上昇する。このような心臓の収縮および弛緩時の左室内圧と血液容積との関係は、1895年にドイツのO' Frankがカエル(両生類)の単心室を用いた実験によって初めて明らかにした。ただ、O' Frankが実験に用いたのがカエル(両生類)の心臓であったことから、1920年にイギリスのE.H. Starlingは、ヒトと同じ哺乳類であるイヌの心臓を用いて、圧と血流量の関係を再検討した(Patterson *et al.*, 1914)。E.H. Starlingの実験では、大動脈に動脈圧を一定に調節できるように制御用の抵抗を接続し、静脈血液溜を上下させながら心臓の血液の充満度を調節した。要するに、心臓の圧負荷を一定に保ちながら、左室内の血液量を調節したということである(Patterson *et al.*, 1914)。この実験によって、心室内に流入する血液量が増加すると、その影響で心筋が伸張し、心筋の収縮力が強くなるということ、また、多量の血液が心室に流入すると、心室筋はより大きく引き伸ばされるということが証明された。これらの作用によって、アクチンフィラメントとミオシンフィラメントの重なり具合が、張力発生に最適な状態となり心筋の収縮力が増すことで、心臓のポンプ機能が高まり、多量の血液を勢いよく動脈に送り出すことができる。このことは、「フランク・スターリングの心臓の法則」としても知られている。

### 2.1.2 持久性トレーニングに伴う心臓の構造および機能的適応

マラソンやクロスカントリーは、長時間かつ継続的に多い拍出量を維持し、身体全体に血液を供給し続けなければならない運動様式である。これを「持久性運動」と呼ぶ。この持久性運動を継続的に行うことで、心臓は形態的・機能的に適応する。具体的には、若年持久性鍛錬者21名と同世代の運動習慣のない者21名を対象とした心臓超音波法と磁気共鳴画像(Magnetic resonance imaging: MRI)を用いた横断的検討によると、若年持久性鍛錬者の左室拡張期末期内径、中隔壁厚、左室後壁厚、一回拍出量、および心重量は、運動習慣のない非活動者と比較して有意に高い値を示した。しかし、左室収縮能を表す左室内径短縮率については、両者に有意な差は認められ



なかった (Scharhag *et al.*, 2002)。このような結果は、59 の先行研究と 1,451 名の運動鍛錬者をまとめたメタアナリシスでも確認されている。

心臓の持久性トレーニング適応を検討するうえでは、血流速度や駆出によって生じる脈波などの拍動性成分に着目して心機能を評価することも重要である。近年、持久性鍛錬者の左室収縮機能を収縮期心時相 (systolic time interval: STI) や左室駆出速度に着目した研究が報告されている (Caselli *et al.*, 2011)。例えば、持久性鍛錬者 158 名と同世代の非活動者 98 名の心機能 STI を心臓超音波法より横断的に検討した報告によれば、持久性鍛錬者は非活動者と比較して収縮時間が早いこと、左室駆出時間が有意に短いこと、心収縮能が高いことなどが報告されている (Caselli *et al.*, 2011)。

また、安静時における一回拍出量や収縮能の増大の機序として関係する前負荷および拡張能も重要である。これについて、安静時における持久性鍛錬者の拡張期左室血流流入速度は非鍛錬者よりも速いということが報告されている (Mockel & Stork, 1996)。このほか、持久性鍛錬者 (最大酸素摂取量 > 60 ml/kg/min) 7 名と運動習慣のない者 (最大酸素摂取量 < 45 ml/kg/min) 6 名を対象に、右心カテーテル法により左室内圧を推定し、超音波法により一回拍出量を同時に測定した報告では、持久性鍛錬者は非活動者と比較して、より少ない左室圧でより多くの駆出量を維持しているということが報告されている (Levine *et al.*, 1991)。前述の「フランク・スターリングの心臓の法則」に従えば、持久性鍛錬者は心臓への還流量が増大することによって前負荷が増し、心筋がより伸張され、収縮期に心収縮力が増すことになる。

横断研究で得られた結果は、縦断的な持久性トレーニング介入の検討においても報告されている。例えば、持久性トレーニングの強度と時間のバランスを考慮し、段階的にピリオダイゼーション法を用いた 6 か月の持久性トレーニング介入を行った結果、非活動者が習慣的な運動を行うことにより最大酸素摂取量、左室重量、一回拍出量、左室壁厚や中隔厚が有意に増大し、心拍数は有意に低下するということが認められた。しかし、心機能を表す左室収縮能や左室内径短縮率に有意な差は認められなかった (Spence *et al.*, 2011)。このほかの研究として、非活動者を対象に 12 か月の持久性トレーニングを実施し、3 か月ごとに有酸素性運動能力と心臓の構造を測定した

検討によれば、低強度の持久性トレーニング期間では、左室後壁および中隔厚の肥厚が認められ、また、持久性トレーニングの強度が中等強度に達すると、拡張期末期内径の拡張と一回拍出量の増大が認められた。さらに、トレーニング介入前後に右室カテーテル法により測定した推定左室内圧と、心臓超音波法により測定した拡張期血液量の測定値の比で算出される拡張能も有意に増大した。これらの結果から、習慣的な中等強度以上の持久性トレーニングによって心臓の構造および機能が向上するということが認められる。

### 2.1.3 持久性トレーニングに伴う心臓の構造および機能的適応の生理学的メカニズム

持久性鍛錬者に見られる左心室拡張期末期内径の拡大や壁厚の肥厚については、高強度の持久性運動中の心拍数や血圧に注目すると説明することができる。運動中の心拍出量は安静時の 4-6 L/min から 40L/min まで増加する。一回拍出量は最大酸素摂取量の 70%程度まで増加し、その後は心拍数の増大により心拍出量を増加させる (Rowell, 1986)。心臓は運動中、左室拡張期末期内径の増大により一回拍出量を増加させている。これを、運動中の動脈圧に着目してみると、トレッドミルで走った場合、血圧は 175/69mmHg まで上昇した (Palatini *et al.*, 1990)。これは、多い一回拍出量の維持および血圧の上昇による左室後負荷の増大が持久性運動中に生じたため、拡張期末期内径の拡張や壁厚の肥厚に影響したものと考えられる。

また、持久性トレーニングによる心機能の変化は、運動により繰り返し行われる心臓に対する刺激が原因で、遺伝子レベルでの調節が行われているものと考えられる。換言すれば、タンパクの発現が影響を受け、そのタンパクが機能することにより生じた結果だと考えられている。

心筋は筋原線維の集合体であり、ミオシン重鎖 (Myosin heavy chain: MHC) は心筋の収縮タンパクである。MHC は  $\alpha$  と  $\beta$  で構成されている。 $\alpha$ -MHC は収縮速度が速く ATPase 活性も高い。一方、 $\beta$ -MHC は収縮速度が遅いが、ATPase 活性は低い。運動トレーニングにより  $\alpha$ -MHC の mRNA 発現は 30-40%増大し、心機能の亢進に関与しているということが報告されている (Jin *et al.*, 2000; Iemitsu *et al.*, 2001)。また、心臓特異的なタンパクであるトロポニン T は心筋の構造タンパクである。その働きは、筋収縮時のカルシウムの活性化に関与し筋収縮機能を調節している。このトロ

ポニン T はトレーニングにより 32% 増大するということが報告されている (Buttrick *et al.*, 1994)。以上の報告から、持久性トレーニングにより心機能が亢進する機序として、遺伝子レベルの発現調節が関与していると考えられる。

#### 2.1.4 過大な持久性運動が心機能に及ぼす影響

適度な量と強度の習慣的な持久性トレーニングは、心臓にとって良好な負荷となる。一方、マラソンやトライアスロンなど超高強度持久性運動は、心疲労をもたらすと報告されている (Douglas *et al.*, 1987; Vanoverschelde *et al.*, 1991)。21 名のトライアスロン (2.2 mile swimming, 112 mile bike, 26.2 mile run) 参加者を対象に、スタート前とゴールした後 10 分以内の計 2 回、心臓の構造および機能に関する測定を行った。測定の結果、左心室の壁厚や容積に変化は見られなかったが、心機能の指標である左室内径短縮率が低下していることが認められた。これは、超高強度の持久性運動は一過性的に心機能を低下させるということを示すものである (Douglas *et al.*, 1987)。しかしながら、この現象と中心動脈伸展性の関与または関係は明らかにされていない。

## 2.2. 中心動脈の構造および機能に関する研究

### 2.2.1 中心動脈の構造およびウインドケッセル機能

大動脈や頸動脈などの中心動脈は高い伸展性を有する。そのため、心臓からの拍動性成分を緩衝し、血流が途絶える心拡張期において、血液を全身に循環させるための第二のポンプ機能を担っている。心臓に接合する動脈は弾性動脈、筋性動脈、細動脈と枝分かれし、毛細血管を通して各臓器へと血液を供給している。動脈は内膜・中膜・外膜の三層の膜で構成されている。内膜は内皮細胞からなる内皮とその下にある少量の結合組織から構成されている。中膜には平滑筋とエラスチンやコラーゲンなどの弾性繊維が含まれている。外膜は結合組織が主成分である。毛細血管には平滑筋はなく、一層の内皮細胞から構成されている。このため、動脈に比べ血管抵抗が低く脆弱である。近位大動脈や頸動脈など中心動脈は、中膜の平滑筋や弾性線維が発達している。これを「弾性動脈」と呼ぶ。弾性動脈は、心臓からの拍動性成分を緩衝する役割を担っている。

上腕動脈や大腿動脈は平滑筋を多く含むことから「筋性動脈」と呼ばれ、血液を末梢へと送る伝導血管としての役割を担っている。毛細血管に到達する前の動脈は細動脈として知られ、平滑筋層が発達しているため、血圧の調節を行うという役割を担っている (Nichols & McDonald, 2011)。

伸展性に富む中心動脈は、心臓の拍動と同調し、伸展と復元という作用を繰り返している。心収縮期には動脈壁が受動的に伸展し、左室一回拍出量の 50%程度の血液を動脈内に蓄えることができる。また、心拡張期には伸展した動脈壁がその弾性により元の内径に戻る。この作用により、蓄えた血液を末梢へと送ることができる。この一連の作用は、「ウインドケッセル機能」と呼ばれる (Figure 1-1)。この動脈壁の動きは生理学的に心臓からの断続的な血液駆出によって生じる血流や血圧の変動(拍動性成分)を緩衝するという重要な機能を担っている。ウインドケッセル機能は、過度の収縮期血圧の上昇を抑制するとともに、左室後負荷の軽減を図るという機能を有しているほか、心拡張期に貯留した血液を末梢へと送る、という第二のポンプの働きにより、心臓冠動脈血流量の維持と拡張期血圧の低下の抑制という2つの重要な機能を担っている (Nichols & McDonald, 2011)。さらに、この2つの機能が相互に関係することで、心臓から血流および血圧の拍動性成分を効率よく緩和し、拍動変動の少ない定常流に変換し、末梢へと送る血流平滑化作用が起こる。この作用により、血管抵抗が低く血流量の多い脆弱な末梢臓器の毛細血管を保護していると考えられている (O'Rourke & Safar, 2005; O'Rourke & Hashimoto, 2007; Mitchell, 2008)。

以上のように、解剖学的に心臓と脳を繋ぐ中心動脈は、この2つの臓器への圧負荷の制御および血流の維持など、生理学的にも重要かつ有益な役割を果たしているといえる。

## 2.2.2 持久性トレーニングに伴う中心動脈の構造および機能的適応

習慣的な持久性運動と中心動脈機能に関する多くの研究から、有酸素性運動能力と中心動脈伸展性には関連性があることが認められている (Vaitkevicius *et al.*, 1993; Kingwell *et al.*, 1995; Tanaka *et al.*, 2000; Sugawara *et al.*, 2006)。一例を挙げれば、最大酸素摂取量と中心動脈伸展性との間には相関関係があり、有酸素能力が高い者ほど中心動脈の伸展性が高いということが示唆されている (Vaitkevicius *et al.*, 1993)。また、習慣的な運動強度と中心動脈伸展性の関連に着目した研究では、

中等強度および高強度の習慣的な運動を行っている者は、強度に応じて中心動脈の伸展性が正の相関を示している。しかし、低強度の日常的な運動ではその関係性は認められていない (Sugawara *et al.*, 2006)。これらの研究成果から中心動脈伸展性の増大には一定以上の運動強度が必要であるといえる。

以上のような横断的研究で得られている結果は、縦断的な持久性トレーニング介入の検討においても確認されている (Cameron & Dart, 1994; Tanaka *et al.*, 2000; Kakiyama *et al.*, 2005)。例えば、若年者を対象に中等強度 (最大酸素摂取量の 75%) の持久性トレーニングを 4 週間行った研究では、全身的な動脈伸展性の指標である動脈系コンプライアンス (systemic arterial compliance) が有意に増大し、その変化量と最大酸素摂取量との間に相関関係が認められたということが報告されている (Cameron & Dart, 1994)。また、若年者に中等強度 (最大酸素摂取量の 70%) で 8 週間の持久性トレーニングを行った結果、中心動脈伸展性が増大し、その後の脱トレーニングでトレーニング効果が消失したということが報告されている (Kakiyama *et al.*, 2005)。さらに、運動習慣のない中高齢者を対象に行った縦断研究では、3 か月間の中等強度の持久性トレーニング介入後、頸動脈の動脈伸展性が改善されたということが報告されている (Tanaka *et al.*, 2000)。これらの報告は短期間の持久性運動を行うことで、中心動脈の機能が増進できることを示唆する。

### 2.2.3 持久性トレーニングに伴う中心動脈機能の適応の生理学的メカニズム

先行研究では、持久性トレーニングによる中心動脈伸展性の改善の機序として、基質的および機能的因子の影響が報告されている。基質的な因子として、中膜に含まれるコラーゲンやエラスチンなどの弾性繊維の含有量が挙げられる。運動による基質的因子の変化が大動脈伸展性に及ぼす影響を検討した報告によると、若年ラットに 16 週間の持久性トレーニングを行わせた結果、介入後に大動脈伸展性の増大と同時に、動脈壁のエラスチン量の増加、およびカルシウム量の減少が認められた (Matsuda *et al.*, 1989; Matsuda *et al.*, 1993)。一方、高齢ラットに 17-21 週間持久性トレーニングを行わせた結果、運動習慣ないラットより大動脈動脈壁硬化度が 30%程度低かったものの、動脈壁のエラスチンやコラーゲンの量に有意な差は認められなかった (Nosaka *et al.*, 2003)。

機能的な因子として血管平滑筋の緊張性(トーン)の関与が挙げられる。動脈伸展性に影響を及ぼす可能性のある機能的な因子については、習慣的な持久性トレーニングの実施により、強力な血管収縮物質であるエンドセリンの血中濃度が低下したということが若年者 (Maeda *et al.*, 2001) および中高齢女性 (Maeda *et al.*, 2003) を対象とした介入研究で報告されている。また、血管拡張物質である一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の代謝産物 (NOx) 血中濃度が持久性トレーニング後に増大したということも報告されている (Maeda *et al.*, 2001)。Sugawara *et al.* (Sugawara *et al.*, 2009) は、運動習慣のない中高齢者を対象としたトレーニング介入実験で、3か月間の持久性トレーニングを実施した後に頸動脈伸展性が増大するとともに、交感神経  $\alpha$  受容体遮断薬の全身投与に対する頸動脈伸展性の上昇反応が減弱したということ報告している。これは、持久性トレーニングにより安静時の交感神経活動が低下することで、頸動脈伸展性が増大した可能性を示唆している。近年、Tanahashi *et al.* (Tanahashi *et al.*, 2014a) の報告によれば、運動習慣のない健康な中高齢女性を対象に 12 週間の有酸素性運動トレーニングを実施した結果、NO の産生を阻害する作用を有する非対称性ジメチルアルギニン (Asymmetric dimethylarginine: ADMA) の血中濃度が低下し、その変化量と頸動脈伸展性の向上との間に有意な相関関係が認められたということが報告されている。

#### 2.2.4 過大な持久性運動が中心動脈機能に及ぼす影響

近年、マラソンやトライアスロンなどの超高強度持久性競技を習慣的に行うことにより、中心動脈伸展性が低下する可能性があることが研究報告されている (Vlachopoulos *et al.*, 2010; Burr *et al.*, 2014)。長期間 (12 $\pm$ 8years) かつ継続的にマラソンを行っている持久性鍛錬者と同年代の非活動者を対象に中心動脈伸展性を比較検討した研究では、持久性鍛錬者の中心動脈伸展性が非活動者との比較において、有意に低いということが報告されている (Vlachopoulos *et al.*, 2010)。また、高強度のトレーニングを5年以上継続しているトライアスロン競技者と中等強度の持久性運動を習慣的に行っている同世代の中心動脈伸展性を比較したところ、前者の中心動脈伸展性は後者に比べて低い値を示した (Burr *et al.*, 2014)。この結果は、超高強度持久性トレーニングを長期間かつ

継続的に行うことにより、中心動脈伸展性が低下する可能性があるということを示唆している。ただし、この機序については明らかにされていない。

## 2.3 脳血管の構造および機能に関する研究

### 2.3.1 脳主幹動脈の構造および血流調節機能

脳血管は十分な血流量を維持し、脳の活動維持のためのエネルギーおよび酸素を供給する役割を担っている。健常な成人の脳血流量の平均値は、脳組織重量 100g 当たり 1 分間に 50-65ml である。脳全体では 750mL にも及び安静時の心拍出量の 15%に相当する。心臓から脳組織へ血流を供給する動脈は、左右の頸動脈と椎骨動脈である。これらは、頭蓋内において中大脳動脈や前大脳動脈、後大脳動脈などの主幹動脈を介して脳の各部位に血液を供給している (Guyton & Hall, 2011)。

主幹動脈は筋性動脈に分類され、中膜の平滑筋の収縮または弛緩によって脳血流量が調節されている (Bailey *et al.*, 2013)。また、脳血流量は脳組織の代謝に大きく関わっている。この2つの代謝要因が脳血流量の制御に強い影響を及ぼしていると考えられている。脳血流量は、二酸化炭素濃度と酸素濃度が関係している。第1の要因は、脳を灌流する動脈血の二酸化炭素濃度が増加すると、脳血流量は著しく増大するということである。先行研究によると、動脈血の二酸化炭素分圧 ( $P_{CO_2}$ ) が 70%増加すると、血流量は約 2 倍に増加すると報告されている。第2の要因は、脳の酸素不足である。脳活動が極端に活発な場合を除き、脳組織による酸素効率、脳組織 100g 当たり 1 分間に  $3.5 \pm 0.2$  mL という狭い範囲で維持されている。仮に、脳血流が不足して必要量とされる酸素が脳に供給されない場合は、脳は酸素不足に陥り脳血管が直ちに拡張し、脳血流量と脳組織の酸素供給を正常値に近い値まで戻す。先行研究によると、脳組織酸素分圧 ( $P_{O_2}$ ) が約 30mm Hg 以下 (正常値は 35-40mm Hg) になると、脳血流量は直ちに増加する (Guyton & Hall, 2011)。したがって、脳血流量の調節は、脳を虚血から守るうえで重要な防御反応であるといえる。

動脈圧の変化によっても脳血流量は維持されている。脳血流量は、動脈圧が 60-140mmHg の間であれば、自己調節機能により適正に調節される (Lassen, 1959)。つまり、平均血圧が急激に

60mmHg に低下し、または、140mmHg まで上昇しても、これらの変化は脳血流量に対し影響を及ぼすことはない。さらに、高血圧患者では、安静時における脳血流量の自己調節機能は、平均血圧が 160-180mmHg まで上昇しても保たれているということが報告されている (Guyton & Hall, 2011)。平均動脈圧が 60-180mmHg の間であれば、脳血流量は一定である。動脈血圧変化時における脳血流量の自己調節機能は、脳を保護するためにも必要不可欠な機能である。

脳の微小血管などは内皮細胞の一層で構成されている。このため、血管抵抗は低く脆弱である。また、この血管には、毎分、心拍出量の約 15% に相当する血流量が流れている。したがって、拍動の大きい血流と比較すると、障害を受けやすいと考えられている。動物実験では、拍動性変動が大きい場合、脳血管壁は肥厚するということが報告されている (Baumbach, 1996)。脳に血液を十分に供給することは生命維持のために不可欠である。しかし、拍動流が大きい場合には血液が脳の脆弱な血管を傷つけるおそれがある。

### 2.3.2 持久性トレーニングに伴う脳循環動態の適応

近年、習慣的な持久性運動が脳循環に及ぼす影響について検討した研究が増えている。若年者から高齢者まで幅広い年齢層において、持久性鍛錬者 153 名と非活動者 154 名を対象に中大脳動脈平均血流速度を検討した研究によると、運動習慣のある持久性鍛錬者は、非活動者と比較して、平均血流速度が高いということが報告されている (Ainslie *et al.*, 2008)。この結果は、習慣的な運動は加齢に伴う脳血流低下を抑制する可能性があることを示唆しているといえる。また、持久性能力と平均血流速度を比較した横断的検討によると、最大酸素摂取量が高い者ほど、平均血流速度が高いということが報告されている (Bailey *et al.*, 2013)。

一方、持久性トレーニング介入では、横断的検討で得られているような脳の血流速度の増大は報告されていない。縦断的検討では 12 週間の中等強度の持久性トレーニング介入を行った結果、介入後の脳循環動態には有意な変化は認められなかったが、二酸化炭素分圧で補正後に有意な差がみられたと報告されている (Murrell *et al.*, 2013)。

中大脳動脈の最高血流速度と最低血流速度の差や、その値を平均血流速度で標準化した値



(Tarumi *et al.*, 2014) は、脳血流の拍動性成分を反映する指標と考えられるが、これらの指標に対する持久性運動の影響について、これまでのところ研究報告はない。

## 2.4 心臓-中心動脈-脳の連関に関する研究

### 2.4.1 中心動脈伸展性と心臓との関連性

中心動脈伸展性と心臓との間には、圧負荷という点で、生理学的、臨床医学的に強い関連性がある。加齢などに伴う動脈伸展性の低下は、心収縮時にかかる大動脈からの血管インピーダンスの増大に繋がる (O'Rourke & Hashimoto, 2007)。また、脈波伝播速度 (Pulse wave velocity: PWV) の上昇により末梢からの反射波の戻りが早まり、収縮後期に大動脈起始部に到達するため、収縮期血圧が上昇する。左心室はこの反射波に対して血液を駆出するため、過剰な収縮のための労力を必要とする。Hashimoto *et al.* (Hashimoto *et al.*, 2008) は、高血圧に伴う左心室肥大との関連を調べた。その結果、大動脈起始部の収縮期血圧や心臓への後負荷を表すとされる Augmentation index の上昇に伴い、左心室の仕事量が密接かつ独立に左室肥大と関連することが明らかとなったと報告している。さらに、中心動脈伸展性の低下に伴う中心収縮期の血圧の上昇は、左室肥大を惹起するとともに、心不全など心機能を低下させる要因にもなることを明らかにした (O'Rourke & Hashimoto, 2007)。

一方、運動トレーニングに伴う適応という点から、中心動脈伸展性と心臓との関連性を検討した報告は少ない。Miyachi *et al.* (Miyachi *et al.*, 2004) は、若年者を対象に4か月間の高強度筋力トレーニングを行い、中心動脈伸展性および心臓の構造の適応の関連性を検討した。その結果、若年者の頸動脈伸展性は低下したこと、また、その低下の程度と左室重量の増大に負の相関関係が認められたと報告している。これは、心臓と中心動脈のトレーニング適応同士が関連している可能性を示唆するものである。

## 2.4.2 心臓 - 中心動脈 - 脳の連関に関する研究

中心動脈におけるウインドケッセル機能は、心臓から脳へ至る動脈系の拍動性伝導の過程において、血行力学的な観点から大きな影響を及ぼす。大動脈や頸動脈などの中心動脈は、高い伸展性と弾性を有するため、心臓から断続的に駆出される血液と、これによって生じる血圧の拍動性成分を緩衝するという役割を担っている。また、この拍動緩衝作用には、生理学的に2つの重要な役割がある。1つは、左室後負荷軽減作用で、もう1つは、血流平滑化作用である。前者の左室後負荷軽減作用は、心収縮期に左室から血液が駆出される時、動脈壁が受動的に伸展され、この作用により左室一回拍出量の50%程度の血液が動脈内部に蓄えられる (Figure 1-1, upper panel)。この作用は、過度の収縮期血圧の上昇を抑制するとともに、左室後負荷の軽減をもたらす効果がある。また、後者の血流平滑化作用は、心拡張期に、伸展した動脈壁がその弾性作用により元の内径に戻ることにより、蓄えた血液を末梢へと送り出すという役割がある (Figure 1-1, lower panel)。これら一連の作用は、「ウインドケッセル機能」と呼ばれる。この機能は、心臓から断続的に駆出される血流を拍動性変動の少ない血流に変換することで、拍動性変動という物理的負担 (メカニカルストレス) から脳のように血管抵抗が低く脆弱な末梢臓器の毛細血管を保護している (O'Rourke & Safar, 2005; O'Rourke & Hashimoto, 2007; Mitchell, 2008)。また、血流平滑化作用には、伸展した動脈壁の復元により、拡張期血圧の過剰な低下を抑えるという作用もある。心臓冠動脈の灌流は、主に心拡張期に観察されるため、拡張期血圧を適正水準に維持することは、冠動脈血流量の維持という点において重要な意味を持つ (Belz, 1995; Nichols & McDonald, 2011)。以上のように、解剖学的に心臓と脳を繋ぐ架け橋となっている中心動脈は、生理学的にウインドケッセル機能を介し、2つの臓器への圧負荷の制御と血流の維持という極めて重要な役割を果たしている。

構造的または機能的要因により、慢性的あるいは一過性に中心動脈伸展性が低下することは、ウインドケッセル機能の低下をもたらす。ウインドケッセル機能が低下すれば、心臓からの拍動性成分を効率よく緩衝できなくなり、心収縮により収縮期血圧が過剰に上昇し、これが原因で左室後負荷が増大する。さらに、心拡張期には、動脈壁の弾性が低下し、第二のポンプ作用による血液流動が減少する。そのため、拡張期血圧が低下し、心臓冠動脈血流量が減少する。これらの

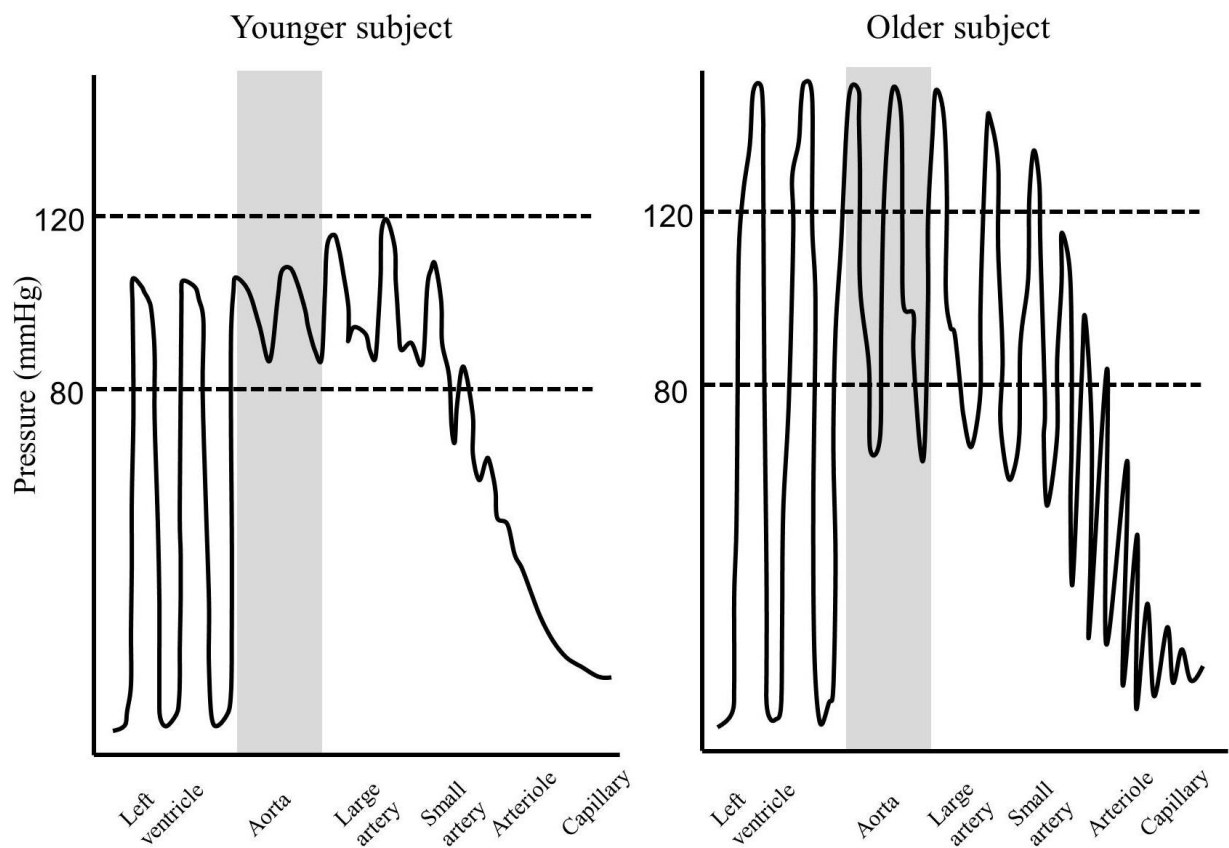
現象は、心臓への負荷の増大を意味する。また、収縮期血圧の上昇と拡張期血圧の低下により脈圧が大きくなり、血流および血圧の拍動性変動の増大という結果を招くことになる。このように、中心動脈での拍動性変動が増大することによって、末梢臓器における拍動流が増大し、血管抵抗が弱く脆弱な末梢臓器の負荷につながる (Figure 2-1, right panel)。横断的検討によると、加齢と共に動脈伸展性が低下し、収縮期血圧の増大、拡張期血圧の低下、脈圧の増大を導くということが報告されている (Figure 2-2) (Mitchell, 2008)。また、脳循環における拍動性血流変動も同様に、加齢に伴い収縮期血流が増大すると拡張期血流は低下し、拍動流は大きく増大すると報告されている (Figure 2-3) (Tarumi *et al.*, 2014)。

近年、中心動脈の機能であるウインドケッセル機能の低下に伴う、拍動性成分の増大は、心疾患や脳血管疾患の独立した危険因子であることが明らかにされている (Rowe, 1987; Arnett *et al.*, 1994; Safar & London, 2000; Lakatta, 2002)。中心動脈伸展性と脳循環の連関に関する先行報告によると、中心動脈伸展性が高い者ほど、脳血流量が多いということが明らかとなっている (Tarumi *et al.*, 2014)。中心動脈伸展性は習慣的な持久性運動により向上することが報告されているため、中心動脈伸展性の向上に伴い脳血流量が増大する可能性も考えられる。しかし、心臓と中心動脈との連関が脳循環動態に及ぼす影響について検討したものは少ない。このような観点から、心臓からの拍動性成分の緩衝および血流の平滑化を念頭に置いた研究は、有益かつ興味深い検討課題といえる。

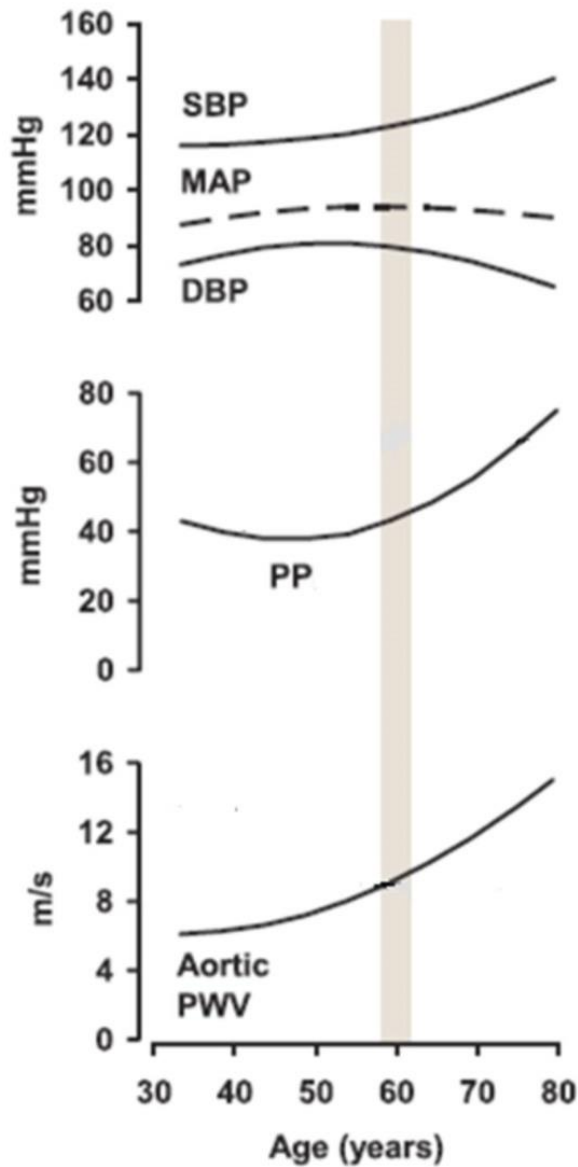
## 2.5 左心室・中心動脈・脳循環の構造および機能評価法に関する研究

### 2.5.1 左心室の構造および機能の評価法

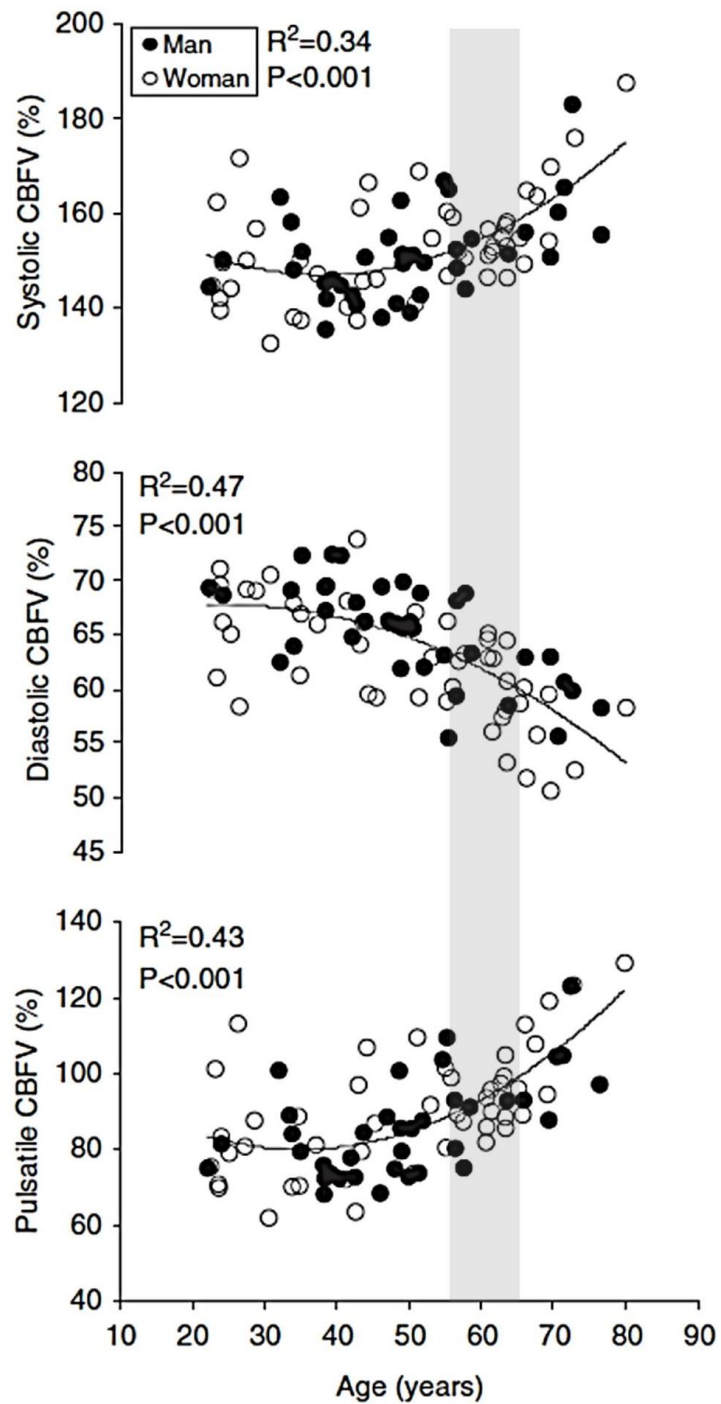
左室の構造および機能評価は心臓超音波法によって測定される。超音波は、生体組織を透過するという特性があることから、その反射波を利用した計測が可能である。探触子から発射された超音波パルスは、心臓に達した後、反射して探触子へ戻る。受信された反射波は受信機内で電氣的に増幅され、これが画像に変換される。超音波の画像は、**B-mode** により輝度に変換して処理する。また、**M-mode** により、時間軸に沿って掃引する。この輝度表示に基づき、超音波ビーム



**Figure 2-1** Pulsatile pressure changes in the vascular tree. Schematic representation of pulsatile pressure change between left ventricle and capillaries of a young subject (*left*) and an older subject with arterial stiffening (*right*). In the older subject, pulsations are not absorbed in the large arteries (gray zone) and so extend down into the microcirculation (Modified from O'Rourke & Hashimoto, 2007).



**Figure 2-2.** A schematic representation of approximate patterns of change in key pulsatile hemodynamics measures with advancing age. Peripheral systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), and mean arterial pressure (MAP) all increase modestly before age 60 year-old, whereas pulse pressure (PP) falls slightly. During this early phase, aortic pulse wave velocity (PWV) increase modestly. In contrast after 60-year old, SBP increase and DBP decrease significantly; then, PP and aortic PWV increase dramatically (Modified from Franklin, 1997).



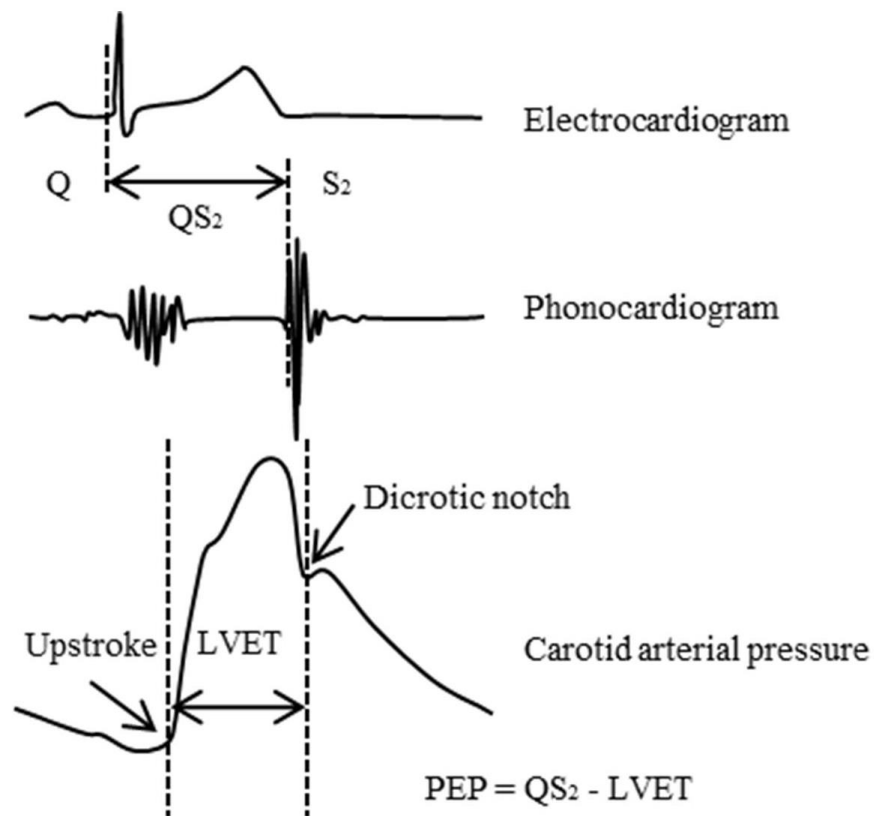
**Figure 2-3.** Association between age and systolic (top), diastolic (middle), and pulsatile (bottom) cerebral blood flow velocity (CBFVs). Quadratic trend was observed from the relations between age and the pulsatile indices of cerebral blood flow (Modified from Tarumi *et al*, 2014).

反射、走査させて心臓の形態や動きを二次元で描出したものが断層心エコー図である。また、各輝点をパルス方向と直角に一定の速度で移動させて得られる図が M-mode 心エコー図である。現在、医療機関において左室機能を評価する方法として、心臓超音波法が多く用いられている。

臨床現場やフィールドスタディーを実施するに当たっては、目的の指標を簡易的に測定すること、被験者に負担をかけないことが重要であるが、信頼性の高い測定に心がける必要がある。心臓機能を評価するに当たっては、主に心臓超音波法や MRI が用いられている。これらの方法は時間と熟練した技術を要する。簡易的で、かつ、信頼性の高い左室機能評価法として、STI がある。この方法によれば、心臓の拍動によって起因する脈圧波、心音、心電図の記録によって簡易に測定値の算出可能である。また、心機能 STI は時間的な面から左室収縮能を評価した指標であるといえる。

心電図、心音図、頸動脈波の同時記録から得られる STI は、大きく左室駆出時間 (left ventricular ejection time: LVET)、前駆出時間 (Pre-ejection time: PEP) に分けられる。心収縮期は、左室収縮が始まってから大動脈弁が閉鎖するまでの時間であり、心電図の Q 波開始から大動脈弁閉鎖に伴う II 音の始まりまでである (Q-II)。LVET は、大動脈弁解放後、左室内の血液が大動脈へ駆出される期間で、頸動脈波の立ち上がり点から切痕までの時間を表す。PEP は、心臓の収縮が始まり大動脈弁が開くまでの期間を表す。したがって、PEP は、収縮期時間全体から左室駆出時間を引いた値で求めることができる。また、求められたこれらの指標を組み合わせることによって、左室収縮能の指標として用いられる PEP/LVET の算出が可能となる (Weissler *et al.*, 1968; Metzger *et al.*, 1970; Weissler & Garrard, 1971; Hassan & Turner, 1983) (Figure 2-4)。

STI は、頸動脈脈圧波形を経時的に記録しているため、左室から駆出された血液によって上昇する血圧 (SBP<sub>1</sub>) を評価することが可能である。左室圧上昇脚の  $dp/dt_{max}$  (the ratio of change in pressure and change in time) は左室の収縮速度を示し、心筋収縮力のよい指標である (Metzger *et al.*, 1970)。これは、左心室収縮力を非観血的に評価するもっとも簡単な値であるが、心拍数、心臓の前負荷および後負荷などの影響も受けている。現在では心臓超音波法の普及により脈波では知ることのできない心機能評価が可能となり、心機能 STI の利用は減少している。しかし、心機能 STI は心



**Figure 2-4.** Simultaneous recording of the electrocardiogram, phonocardiogram, and carotid arterial pressure waveform in a subject.  $QS_2$ ; the total electro-mechanical systolic interval, LVET; left ventricular ejection time, PEP; pre-ejection period.



収縮能を評価するうえで最も簡便であり、脈圧波、心音図、心電図を用いた左室機能評価法はフィールドスタディーに有用な方法であるといえる。

## 2.5.2 動脈伸展性の評価方法

動脈伸展性の評価指標の評価方法として、様々な提案がされているが、代表的なものとして、PWV と頸動脈コンプライアンスの 2 つがある。前者は、心臓の血液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 (Nichols & McDonald, 2011)。PWV の測定方法は、脈波を 2 か所で測定し、それぞれ測定箇所における立ち上がりの時間差と測定部位間の距離から算出される動脈伸展性の指標によって評価する。現在、PWV は臨床研究の現場で最も頻繁に用いられている方法である。PWV による測定結果は、血管内径および血液粘度に反比例し、血管壁厚および弾性に比例する。これは、PWV の値が高いほど動脈伸展性が低く、逆に、PWV の値が低いほど動脈伸展性が高いということを意味している。PWV は離れた 2 点間で動脈波形を記録することができれば、非侵襲的かつ簡便に中心動脈 (大動脈) や末梢 (四肢動脈) の動脈の伸展性を求めることができる。このため、横断研究など大規模な研究に適しているといえる。現在、欧米では頸動脈から大腿動脈間の PWV (carotid-femoral pulse wave velocity: cfPWV)、日本国内では上腕と足首間の PWV (brachial-ankle pulse wave velocity : baPWV) が臨床研究で使用されている。

また、後者の頸動脈コンプライアンスは、工学的に単位血圧変化あたりの内径または面積の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時の単位血圧変化あたりの内径または面積を絶対変化として評価し、動脈の拍動緩衝作用の指標として扱われている (Nichols & McDonald, 2011)。この方法は、トノメトリセンサによる頸動脈脈波の測定と超音波装置による動脈内径測定を併用することで非侵襲的な評価を可能としている (Safar & London, 2000)。ただし、この方法は、血圧の影響を顕著に受けるため、指標の変化が動脈機能の変化によるものか、あるいは、単に血圧の変化に伴うものか、不明な点がある。そのため、この方法を

用いる場合には、血圧の影響を除外した指標 ( $\beta$ -stiffness index) (Hirata *et al.*, 2006) なども併せて求める工夫がされている。

### 2.5.3 経頭蓋骨ドプラ法を用いた脳循環動態の評価

脳循環動態の評価として、特に血行動態を測定する場合は、経頭蓋骨超音波ドプラ法 (Transcranial Doppler: TCD) が用いられる。TCD は頭蓋骨を通して脳内血管を標的とし、非侵襲的に一拍ごとの血流速度波形を連続的に測定し記録することができる。TCD は超音波法的一种であるパルスドプラ法を用いて脳内血管の主幹動脈を流れる血液の速度を測定する。血行動態測定に用いられるドプラ法とは、血管内で移動している赤血球に超音波をあて、一定区間の移動に要した時間 (速度) を測定する方法である (Aaslid *et al.*, 1982; DeWitt & Wechsler, 1988)。一方、パルス法は、超音波の送信波をある長さのパルスとして送り、その反射波が返ってきた後に、次のパルスを送波することで、間欠的に送受波を行うものである。この方法より目的とする深度の血流のみを検出することが可能である。そこで、脳循環特性の評価に当たっては、TCD はドプラ法とパルス法を用いて、中大脳動脈などの主幹動脈内を流れる赤血球に超音波をあて、送受波の間隔を調節することにより、目標とする血管の深さに合わせ血流速度を測定する。測定は、入射角度が重要となる。原則として 30 度以内の入射角であれば誤差は 15%以内といわれている。そのため、測定に当たっては、事前に主幹動脈の走行を把握しておく必要がある。

測定の留意点として、TCD による脳循環測定は血流速度を測定するものであり、血流量を測定するものではないということを念頭に置く必要がある。また、血流速度は測定している血管の内径によって影響を受けるということも忘れてはならない。これまでの研究では、安静時の血管の内径あるいは断面積を検討したものが数多く報告されている (Bishop *et al.*, 1986; Nuttall *et al.*, 1996; Valdueza *et al.*, 1997; ter Minassian *et al.*, 1998; Serrador *et al.*, 2000; Peebles *et al.*, 2008)。また、これまでの研究は、TCD を用いて血流速度の測定を行う際には、血管内径は一定に保たれていると仮定したうえで行われている。ところが、脳血管は脳血流調節のため酸素濃度と二酸化炭素濃度により影響を受けやすいため、鋭敏に拡張または収縮が起こる。そのため、脳血流を TCD

により測定する場合は、同時に呼気ガス分析器により二酸化炭素分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) を測定することが必要である。

## 第3章 本研究の課題、仮説、評価法、用語の定義

### 3.1 本研究の課題

本研究では、(1) 中心動脈機能と有酸素性運動能力の関連性の検討、(2) 短期間の高強度持久性トレーニングに伴う心臓および中心動脈の機能的変化の関連性の検討、(3) 持久性トレーニングが心臓と中心動脈の機能的適応および脳循環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 中心動脈機能と有酸素性運動能力の関連性

先行研究の横断的検討では、有酸素性運動能力が高い者ほど中心動脈伸展性が高いということが報告されている。また、持久性トレーニング介入では中心動脈伸展性が有酸素性運動能力と共に向上するということが報告されている。これらの報告から、有酸素性運動能力の向上に伴う心機能の亢進のためにも、中心動脈伸展性の増大が必要不可欠と考えられる。しかし、これについては、持久性トレーニング適応に見られる一回拍出量の増大による心臓からの拍動性成分の増大を緩衝する大動脈起始部の影響を明らかにする必要がある。ところが、先行研究で用いられている測定方法は、解剖学的に心臓と密接に関係している近位大動脈(上行大動脈や動脈弓)を含んでいない。そのため、近位大動脈と有酸素性能力の関連は明らかとなっていない。

そこで、課題1では、従来で報告されている頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度(cfPWV)に加え、大動脈起始部-頸動脈間脈波伝播速度(heart-carotid pulse wave velocity: hcPWV)、大動脈起始部-足首間脈波伝播速度(heart-ankle pulse wave velocity: haPWV)、上腕-足首間脈波伝播速度(baPWV)を評価し、有酸素性運動能力の指標との関連性を検討する。このことにより、遠位大動脈および近位大動脈の伸展性と有酸素性運動能力との関連性を検討する。さらに、有酸素性運動能力に影響を及ぼす因子の抽出を行うことを課題とする。

#### 課題2 短期間の高強度持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的変化の関連性

一般的に、持久性トレーニングを行うと、その効果として、心肺機能や中心動脈機能が改善する。しかし、近年、超高強度の運動を行うことにより、心機能や中心動脈機能が低下するとの報

告がある。これらの研究によれば、マラソンやトライアスロンなどの超高強度の持久性運動を長時間行うと、その影響として、心機能が低下することが報告されている。また、日常的に長時間の高強度持久性トレーニングを行っている者は、中等強度で習慣的な運動を行っている者との比較において、中心動脈機能が低下しているということも報告されている。しかし、これらの研究では、短期間の超高強度持久性トレーニングが心臓および中心動脈の機能的変化に及ぼす影響については明らかにされていない。

そこで、課題2では、課題1で抽出された有酸素性運動能力を決定する動脈伸展性に関連する因子に着目し、短期間の高強度持久性トレーニングが心臓および中心動脈機能に及ぼす影響、すなわち、超高強度の持久性トレーニングを行うことによる心臓と中心動脈の機能的変化の関連について検討する。

### **課題3 持久性トレーニングが心臓と中心動脈の機能的適応および脳循環動態に及ぼす影響**

先行研究により、長期間の高強度持久性トレーニングは心臓の遠心性肥大を生じさせ、心臓を形態的にも機能的にも変化させることが報告されている。また、中心動脈についても、その機能が改善することが明らかにされている。ところが、持久性トレーニング介入による脳循環動態の変化に関する検討はほとんど行われていない。特に一定以上の強度で亢進する心機能からの拍動性成分の増大に着目し、その拍動性成分の増大が脳循環に及ぼす影響について検討したものはなく、持久性トレーニングによる心臓および中心動脈が機能的に関連して適応しているか否かについても明らかでない。また、その関連が脳循環動態に及ぼす影響についても明らかでない。

そこで、本課題では、実験3-1において、持久性鍛錬者と習慣的な運動を行っていない者の心臓、中心動脈、脳循環の特性を横断的に比較検討する。また、実験3-2においては、ピリオダイゼーション法を用いて、心臓および中心動脈を機能的に改善すると考えられる中等強度以上の運動負荷をかけ、16週間の持久性トレーニングを行い、その結果生じる中心動脈の機能的適応が心臓および脳循環動態に及ぼす影響について縦断的に検討する。

## 3.2 本研究の仮説

本研究で設定した実験の仮説を以下に示す。

### 課題 1

中心動脈伸展性と有酸素性運動能力は関連する。また、近位大動脈の伸展性は、下行大動脈を中心とする心臓から遠位の動脈伸展性よりも強い関連を示す。さらに、近位大動脈の伸展性は有酸素性運動能力により強い影響を与える。

### 課題 2

超高強度持久性トレーニングにより動脈伸展性は低下する。また、中心動脈伸展性の変化と心機能の変化は関連する。

### 課題 3-1

持久性鍛錬者は習慣的な運動を行っていない者との比較において、心臓からの拍動性成分が増大している。また、中心動脈伸展性の貢献によって脳循環は、習慣的な運動を行っていない者と同様に適正に維持・制御されている。

### 課題 3-2

中心動脈伸展性が持久性トレーニングにより増大することで、心臓のトレーニング適応がもたらす安静時の拍動性成分の増大を緩和し、脳循環を適性に維持・制御する。

## 3.3 本研究で用いた評価方法

### 3.3.1 心臓の形態および機能の評価方法

本研究の第 6 章 (課題 3-1, 3-2) では、心臓の構造および機能を非侵襲的に評価するため、超音波装置を用いて経胸壁心エコー図の測定を行った。測定は左側臥位で行い、画像を記録する際には息こらえが生じないように留意しながら呼気止めを行うことによって、良好な画質を得ることができた。鎖骨左縁長軸像は、2.5MHzの探触子を用いて描出した。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 (interventricular septum thickness: IVST)、左室後壁厚 (posterior left ventricular wall thickness: PWT)、

左室拡張期末期径 (left ventricular end-diastolic diameter: LVEDd)、左室収縮期末期径 (left ventricular end-systolic diameter: LVESd) を計測した。得られた値から Teichholz 法を用いて、左室拡張終期容積 (left ventricular end-diastolic volume: LVEDV) および左室収縮期終期容積 (left ventricular end-systolic volume: LVESV) を算出し、さらに、駆出率 (ejection fraction: EF) および左室内径短縮率 (fractional shortening: FS) を算出した。

M-mode 法による左室の形態および左室機能の測定・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。

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

一般的に、M-mode で評価できる心機能は収縮能である。M-mode 法は、左室内径から左室内径短縮率、および左室容積 (V) を算出し、その値から駆出率を求め、さらに、左室機能の評価した。

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。

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

その公式から求められた容積の値を下記の式によって、EF を求めた。

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

また、左室内径短縮率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。

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

一回拍出量 (Stroke volume: SV) は左室流出断面積 (left ventricular outflow tract: LVOT) と左室駆出血流時間速度積分値 (Time velocity integral: TVI) の積で算出される。

$$\text{SV (mL)} = \text{LVOT} \times \text{TVI}$$

### 3.3.2 中心動脈機能の評価方法

本研究では、中心動脈機能の評価するに当たって、脈波伝播速度 (PWV) と頸動脈コンプライアンスを用いた。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、検討課題 1 と 2 では PWV を、検討課題 3 では頸動脈コンプライアンスを用いた。これは、検討課題 1 および 2 が主に圧緩衝能に着目するのに対し、検討課題 3 では、動脈の容積変化による血流緩衝能に主眼を置いているからである。

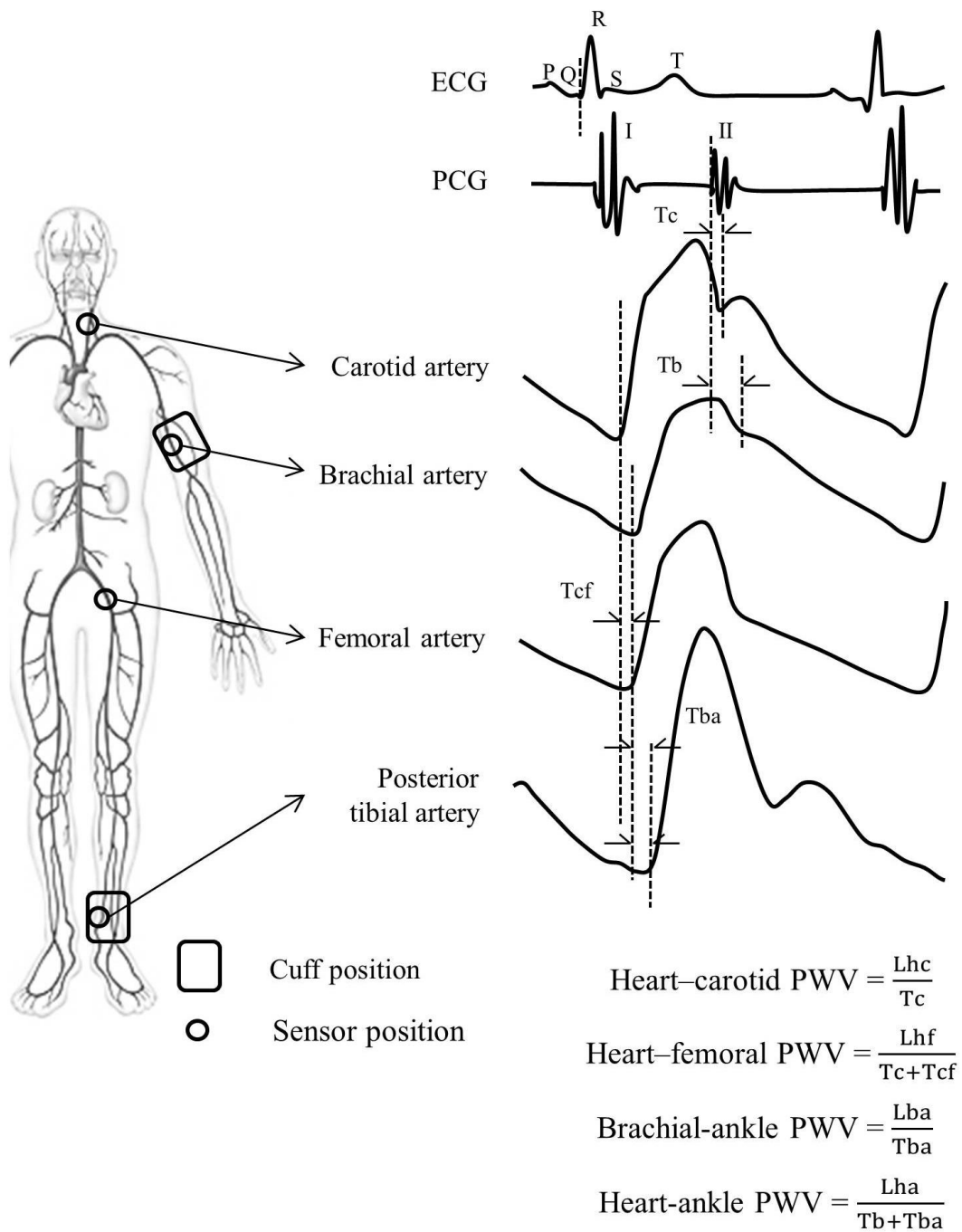
#### 脈波伝播速度の評価方法

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。心電図は左右の手首に電極を付け 3 誘導心電図として記録した。心音図は、心音センサを傍胸骨上に置き記録した。頸動脈および大腿動脈の動脈脈波は、アプラネーショントノメトリー法を用いて測定し記録した。上腕およ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 Figure3-1 に示す。動脈長は各被験者の身長から推定した (Appendix 参照)。

#### 頸動脈コンプライアンスの評価方法

頸動脈コンプライアンスの算出には、左総頸動脈の超音波画像とアプラネーショントノメトリーにより測定した頸動脈圧波形より非侵襲的な方法を用いた。計測は、超音波装置と探触子を用いて血圧と心拍数を計測後 (仰臥位安静状態)、左総頸動脈 (頸動脈洞から 1-2cm) の縦断面を B モードで記録した。測定または解析を行う検者は一人とし、動脈血管壁の境界面が明瞭に記録できるポイントで記録を行った。画像解析は、画像解析ソフト (Vascular Tool 5; Medical Imaging Applications, Coralville, IA) を用いて収縮期と拡張期に一致するポイントで、最大血管径 ( $D_1$ ) と最小血管径 ( $D_0$ ) を測定した。局所の血圧は、トノメトリセンサーで記録した頸動脈圧波形の平均圧および最小血圧を、オシロメトリック法で計測した上腕血圧の平均血圧および最小血圧で補正





**Figure 3-1.** Sample of simultaneous recording of electrocardiogram, phonocardiogram and arterial pressure waveforms at carotid, brachial, femoral, and posterior-tibial arteries and equations.

し、収縮期血圧 ( $P_1$ ) と拡張期血圧 ( $P_2$ ) を求めた (Armentano *et al.*, 1991)。頸動脈コンプライアンスとして、以下の2つの指標を用いて算出した。

$$\text{Cross-sectional compliance} = [(D_1 - D_0) / D_0] / [2 (P_1 - P_0)] \times \pi \times (D_0)^2$$

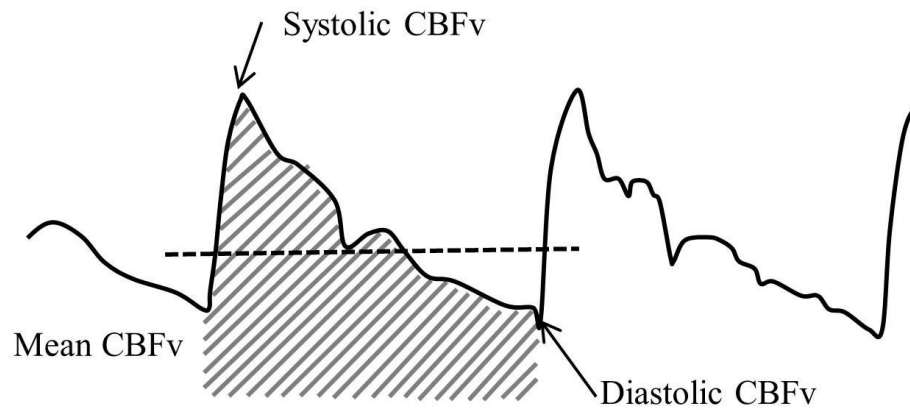
$$\beta\text{-stiffness index} = (\ln [P_1/P_0]) / [(D_1 - D_0)/D_0]$$

なお、 $\beta$ -stiffness index は、血圧の影響を除外した伸展性の逆の指数である。

### 3.3.3 脳循環動態の評価方法

脳循環動態は、TCD装置を用いて測定した。測定には2.0MHzのプロープを用いて中大脳動脈血流速度を記録した。中大脳動脈の測定深度を50-60mmとし、最適なドップラー信号が得られる位置で5分間経時的に測定した。得られた血流速度波形より、最高血流速度、最低血流速度、およびその差である拍動血流速度を求めた。また、血流速度波形の面積から求められる平均血流速度も算出した (Figure 3-2)。測定の際、脳血管は酸素および二酸化炭素濃度により血管内径が鋭敏に変化することを考慮し、自動呼気ガス分析器により二酸化炭素分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) も同時に測定した。脳循環動態の拍動性血流成分を算出する際、Figure 3-2に示した公式を用いた。

### Cerebral blood flow velocity wave form



$$\text{Pulsatile CBFv} = \text{Systolic CBFv} - \text{Diastolic CBFv}$$

$$\text{Systolic CBFv}(\%) = \frac{\text{Systolic CBFv (cm/sec)}}{\text{Mean CBFv (cm/sec)}} \times 100$$

$$\text{Diastolic CBFv}(\%) = \frac{\text{Diastolic CBFv (cm/sec)}}{\text{Mean CBFv (cm/sec)}} \times 100$$

$$\text{Pulsatile CBFv}(\%) = \frac{\text{Pulsatile CBFv (cm/sec)}}{\text{Mean CBFv (cm/sec)}} \times 100$$

**Figure 3-2.** Cerebrovascular blood flow velocity (CBFv) wave form and the equation of pulsatile component

### 3.4 本研究で使用する用語の定義

#### A. トレーニング

本研究では、トレーニングとは、身体を構成する器官や組織の形態や機能の改善を目的または目標とした運動活動の手段と定義する。トレーニングには、主なものとして、健康の維持・増進を目的とした健康スポーツと、競技能力の向上を目標とした競技スポーツなどがある。

#### B. 持久性トレーニング

持久性トレーニングは全身持久力の向上を目的としたトレーニング方法であり、これには長距離走やインターバルトレーニングなどを含んでいる。

#### C. 中心動脈

本研究における中心動脈とは、器質的にも機能的にも高い伸展性を有する上行大動脈、動脈弓、頸動脈、下行大動脈、腹部大動脈を含む動脈をいう。近位大動脈と限定した場合は、上行大動脈、動脈弓を指す。また、遠位大動脈と限定した場合は、下行大動脈、腹部大動脈を指す。

#### D. 動脈伸展性

本研究における動脈伸展性とは、一般的に考えられる「ある動脈容積における内圧変化量あたりの容積変化」を示すものだけではなく、動脈の弾性に関する器質的・構造的・機能的な評価全般のことを示すものとする。なお、本稿では、PWV、Cross-sectional compliance、および $\beta$ -stiffness indexにより算出した値を総称して動脈伸展性と表記する。

#### E. 拍動性成分

拍動性成分とは、心臓の収縮によって生じる血圧および血流の一拍一拍の変動を意味する。

## 第4章 中心動脈機能と有酸素性運動能力の関連（検討課題1）

### 4.1 緒言

大動脈や頸動脈などの中心動脈は高い伸展性を有する。そのため、心収縮期には動脈壁が受動的に伸展することにより、左室一回拍出量のうち50%程度の血液を動脈内に蓄えることができる。また、心臓からの血流が途絶える心拡張期には、伸展した動脈壁がその弾性作用により元の内径に戻ることで、血液を心臓冠動脈および末梢へと送り出すことができる (Nichols & McDonald, 2011)。これらの作用に起因して、中心動脈は血流および血圧の拍動性変動を効率よく緩衝することが可能となり、左室後負荷の軽減が図られている (ウィンドケッセル機能)。さらに、心拡張期には心臓灌流量の促進が行われ、心臓への血流供給という生理学的に重要な役割を担っている。

先行研究において、有酸素性運動能力が高い者ほど中心動脈伸展性が高いことが報告されている (Vaitkevicius *et al.*, 1993; Cameron & Dart, 1994; Kingwell *et al.*, 1995; Tanaka *et al.*, 2000)。このほか、中心動脈伸展性は持久性トレーニングにより増大することも報告されている (Hayashi *et al.*, 2005; Tomoto *et al.*, 2015)。

以上のとおり、先行研究では、心臓と直接繋がっている上行大動脈および大動脈弓は高い伸展性を有するという特性から、心臓からの拍動性成分を緩衝し、左室後負荷の軽減を担う重要な部位であるとされている。しかし、先行研究において中心動脈伸展性を評価する際に最も多く用いられている頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (carotid-femoral pulse wave velocity: cfPWV) の測定原理には問題点が存在する。cfPWVは、心臓から大腿動脈への脈波伝播時間 (Thf) により、心臓から頸動脈への脈波伝播時間 (The) を差し引いた評価値である。このため、下行大動脈を中心とする心臓から遠位の中心動脈伸展性を評価している (Figure 4-1)。したがって、この方法は、ウィンドケッセル機能と密接に関連すると考えられる最も伸展性に富んだ上行大動脈や動脈弓を除外している可能性がある。これらのことから、先行研究では、近位大動脈の伸展性と有酸素性運動能力の関連は明らかにされていない。

そこで、本課題では、近位大動脈の伸展性の方が遠位動脈の伸展性よりも、有酸素性運動能力に影響を及ぼすとの仮説を立て、近位大動脈の伸展性と有酸素性運動能力の関連を明らかにする

こととした。また、これを明らかにするための具体的な方法として、従来の報告で用いられている cfPWV とともに、評価部位に近位大動脈を含んでいる大動脈起始部-頸動脈間脈波伝播速度 (heart-carotid PWV: hcPWV) および大動脈起始部-足首間脈波伝播速度 (heart-ankle PWV: haPWV) と、近位大動脈を含まない上腕-足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle PWV: baPWV) を同時に計測し、有酸素性運動能力指標との関連性を検討した。

## 4.2 方法

### A. 対象

本課題では、被験者として、健康な成人男性 82 名を対象とした。被験者から肥満者 (Body Mass Index: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) と心臓病の既往歴を有する者を除外した。対象者は、正常血圧から高血圧までの者を含んでいる。被験者 82 名の内訳は、正常血圧 (<120/80 mmHg) 51 名、正常高値血 (<139/89 mmHg) 28 名、I 度高血圧 (140-159/90-99 mmHg) 3 名である。なお、被験者には心血管疾患や肺疾患などにより薬を服用している者、また、喫煙者および 5 年以内での習慣的な喫煙経験のある者は除外した。被験者に対し、実験内容や方法を説明するとともに、事情により途中で辞退できることを説明した後、参加の有無を確認した。その結果、被験者全員から参加の同意が得られた。なお、本課題は、国立研究開発法人産業技術総合研究所人間工学実験委員会の承認を得て実施した。

### B. 実験方法

測定は夜間絶食 (水分補給を除く) をした翌朝に行った。正確な数値を測定するために、被験者に対し測定前 24 時間以内の高強度の身体活動を控えるように指示した。最初に、身長、体重などの身体特性を測定した後、15 分間の仰臥位安静を保ち、循環器系指標の測定を行った。最後に、心電図、心音図、両上腕と両足首の血圧波形、頸動脈および大腿動脈の圧波形を同時に血圧脈波検査装置 (form PWV/ABI; Omron Colin, Kyoto, Japan) を用いて測定した。全ての測定を終え

た後、これらの測定値を基に、心拍数 (Heart rate: HR)、平均血圧 (Mean arterial pressure: MAP)、脈圧 (Pulse Pressure: PP)、PWV を算出した。

### C. 測定項目

#### 動脈伸展性

中心動脈伸展性は PWV で評価した。PWV は心臓と頸動脈間 (hcPWV)、頸動脈と大腿動脈間 (cfPWV)、上腕と足首間 (baPWV)、および心臓と足首間 (haPWV) を測定した。各 PWV は次の公式によって算出した (Kimoto *et al.*, 2003)。

$$\text{hcPWV} = \text{Lhc} / \text{Thc}$$

$$\text{cfPWV} = (\text{Lhf} - \text{Lhc}) / \text{Tcf}$$

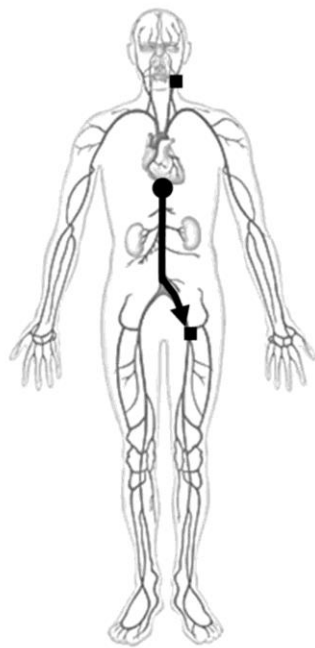
$$\text{haPWV} = \text{Lha} / (\text{Thb} + \text{Tba})$$

$$\text{baPWV} = (\text{Lha} - \text{Lhb}) / \text{Tba}$$

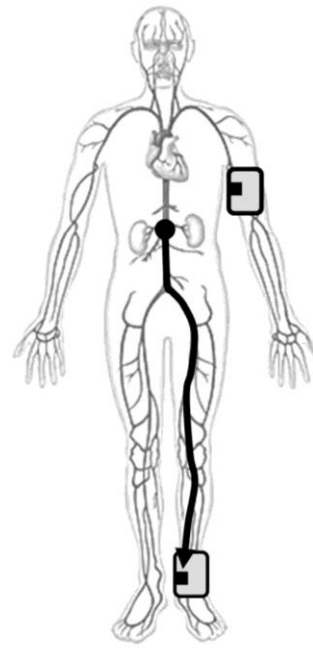
上記の PWV を求める際に必要な脈波伝播時間 (T) である第二心音と頸動脈の切痕 (DN) の時間差 (Tc) および右上腕動脈波形の切痕の時間差 (Thb)、頸動脈と大腿動脈の脈波の立ち上がりの時間差 (Tcf)、上腕動脈脈波形と後脛骨動脈脈波形の立ち上がりの時間差 (Tba) は自動的に算出された (Figure 4-1)。また、PWV を求める際に必要な距離 (L) は心臓-頸動脈間の距離 (Lhc)、心臓-大腿動脈間の距離 (Lhf)、大動脈起始部から右上腕に巻いたカフの中心までの距離 (Lhb)、大動脈起始部から足首に巻いたカフの中心までの距離 (Lha) を推定式を用いて算出した (Appendix 参照) (Tsuchikura *et al.*, 2010)。

#### 推定最大酸素摂取量

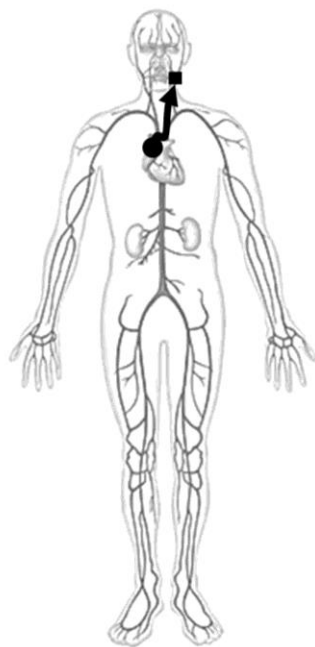
最大酸素摂取量を推定するため、自転車エルゴメータを使用し運動負荷試験を実施した。被験者は、20W で 2 分間のウォーミングアップを行った後、1 分毎に 15W ずつ漸増する負荷で心拍数が年齢予測最高心拍数 ( $208 - 0.7 \times \text{age}$ ) (Tanaka *et al.*, 2001) の 85% に到達するまで自転車運動を続けた。また、酸素摂取量はオンライン呼気ガス分析器 (AE300S, Minato Medical Science, Tokyo, Japan) を用いて連続測定した。これらの結果を用いて、年齢から推定した最大心拍数を一次回帰式に当てはめ、最大酸素摂取量を推定した (Hayashi *et al.*, 2005)。



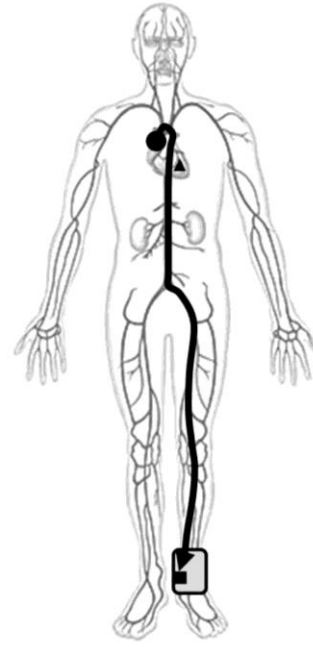
Carotid-femoral PWV



Brachial-ankle PWV



Heart-carotid PWV



Heart-ankle PWV

●————→ Assessment region  
 ■ Sensor

**Figure 4-1.** Assessment region of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), brachial-ankle PWV, heart-carotid PWV, and heart-ankle PWV.



## 統計方法

相関分析により単相関係数を求めた。また、従属変数を推定最大酸素摂取量とし、それに相関があった生理学的指標を独立変数とし、重回帰分析を行った。推定最大酸素摂取量と有意に相関した年齢、BMI、上腕平均血圧、脈圧、心拍数、および PWV を独立変数に含め統計処理を行った。統計学的有意水準は 5%未満とし、結果は平均値±標準偏差で示した。

### 4.3 結果

被験者の特性を Table 4-1 に示す。年齢 ( $r = -0.649, P < 0.0001$ )、BMI ( $r = -0.262, P < 0.01$ )、平均血圧 ( $r = -0.226, P < 0.05$ )、心拍数 ( $r = -0.394, P < 0.001$ )、cfPWV ( $r = 0.418, P < 0.001$ )、hcPWV ( $r = -0.501, P < 0.0001$ )、baPWV ( $r = -0.394, P < 0.001$ )、および haPWV ( $r = -0.546, P < 0.001$ ) は推定最大酸素摂取量と有意に相関した (Table 4-2)。

さらに、重回帰分析を用いて推定最大酸素摂取量に影響する独立した生理学的因子を抽出した結果を Table 4-2 に示す。推定最大酸素摂取量と有意に相関した変数を含め統計を行った結果、haPWV、年齢、心拍数、平均血圧、BMI は推定最大酸素摂取量を決定する独立変数として抽出され、baPWV、hcPWV、および cfPWV は除外された。

**Table 4-1.** Subjects' characteristics, hemodynamics, and pulse wave velocity

Variables	Mean $\pm$ SD	Range
Height, cm	170.3 $\pm$ 5.9	157.0 - 183.0
Weight, kg	66.5 $\pm$ 8.3	50.3 - 92.6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.9 $\pm$ 2.3	17.4 - 29.5
Estimated $\dot{V}O_{2\max}$ , ml/kg/min	37.0 $\pm$ 10.8	18.9 - 76.8
Heart rate, bpm	57 $\pm$ 8	40 - 88
MAP, mmHg	88 $\pm$ 10	66 - 116
hcPWV, cm/s	691 $\pm$ 202	403 - 1233
cfPWV, cm/s	882 $\pm$ 158	606 - 1533
baPWV, cm/s	1198 $\pm$ 130	941 - 1514
haPWV, cm/s	740 $\pm$ 120	503 - 1054

baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; BMI, body mass index; cfPWV, carotid-femoral PWV; haPWV, heart-ankle PWV; hcPWV, heart-carotid PWV; MAP, mean arterial pressure;  $\dot{V}O_{2\max}$ , maximal oxygen consumption.

**Table 4-2.** Summary of single correlation and multiple regression analyses

Dependent variable: Estimated maximal oxygen consumption

Variables	Single correlation		Multiple regression	
	r	P-value	$\beta$	P-value
haPWV	-0.548	<0.001	-0.507	< 0.05
Age	-0.649	<0.001	-0.414	< 0.01
Heart rate	-0.394	<0.001	-0.318	< 0.001
MAP	-0.226	0.04	0.272	<0.05
BMI	-0.262	0.02	-0.263	<0.01
baPWV	-0.394	<0.001	-0.195	0.18
hcPWV	-0.501	< 0.001	0.085	0.56
cfPWV	-0.418	< 0.001	-0.045	0.72

baPWV, brachial-ankle pulse wave velocity; BMI, body mass index; cfPWV, carotid-femoral PWV; haPWV, heart-ankle PWV; hcPWV, heart-carotid PWV; MAP, mean arterial pressure;  $\dot{V}O_{2max}$ , maximal oxygen consumption.

#### 4.4 考察

推定最大酸素摂取量は、近位大動脈と遠位大動脈の伸展性の両者で有意な相関関係を示した。興味深いことに、評価部位に近位大動脈を含む haPWV と hcPWV は、近位大動脈を含まない指標 cfPWV と baPWV との比較において、より強い相関関係を示した。重回帰分析によって推定最大酸素摂取量に影響を与える因子の抽出を試みたところ、haPWV のみが推定最大酸素摂取量に影響を与える動脈伸展性の指標として抽出された。これらの結果は近位大動脈の伸展性が有酸素性運動能力により強く影響を及ぼす可能性を示唆する。

近年、cfPWV は中心動脈伸展性を評価する方法として最も多く使われている。また、心血管疾患を予測する因子として多くのエビデンスも蓄積されている (Laurent *et al.*, 2006)。cfPWV の測定原理は、頸動脈と大動脈間の距離と脈波が伝わる時間によって算出される。cfPWV の算出上の留意点として、測定している頸動脈と大腿動脈は同じ動脈上には位置していないこと、また、頸動脈方向への逆行成分を差し引いた評価である。したがって、測定原理上、cfPWV は下行大動脈と大腿動脈の動脈伸展性を強く反映している指標であるといえる。先行研究 (Vlachopoulos *et al.*, 2010) では、cfPWV と心血管疾患の発症リスクが関連することが報告されている。その理由として、下肢などの末梢で反射して大動脈起始部に戻ってくる反射波の影響が考えられるとしている。動脈伸展性が低下することにより反射波が収縮期に心臓に戻ってくる。このことは、大動脈起始部の収縮期血圧の上昇をもたらし、左室後負荷の増大に繋がる。これらの要因が病的な心筋肥大症につながると考えられている。したがって、近位大動脈は高い伸展性を有し、心臓からの拍動性成分を緩衝し、左室後負荷の軽減に重要な役割を果たしていると考えられる。

また、左室後負荷の制御は中心循環にとって重要な因子である。このため、中心動脈伸展性は有酸素性運動能力に影響を及ぼしていると考えられている (Otsuki *et al.*, 2008)。しかし、これまで心臓より近位また遠位の動脈伸展性のどちらが有酸素性運動能力に大きく影響を及ぼしているかについて比較検討した研究はなかった。Vaitkevicius *et al.* は、幅広い年代を対象に cfPWV と最大酸素摂取量との関連性を検討し、男性 ( $r=-0.34$ ) と女性 ( $r=-0.49$ ) の両性とも動脈伸展性と有酸素性運動能力の間に関連性があるということを報告している (Vaitkevicius *et al.*, 1993)。また、

Tanaka et al.は、幅広い年齢層の女性を対象に、大動脈弓から大腿動脈への血流の到達時間を測定して求めた脈波伝播速度と最大酸素摂取量との間に有意な相関関係 ( $r=-0.66$ ) が認められることを報告している (Tanaka et al., 1998)。これらの先行研究から、有酸素性運動能力と動脈伸展性の関係性は明らかとなっていたが、心臓とより密接な関係にあると考えられる近位大動脈と腹部大動脈を中心とした遠位大動脈との関連を比較検討した研究はなかった。したがって、近位および遠位の大動脈伸展性と有酸素性運動能力との関連を検討した研究は今回が初めてである。

本課題では、大動脈起始部の伸展性を評価するための方法として、心臓から頸動脈 (hcPWV) と心臓から足首 (haPWV) までの脈波伝播速度を測定した。その結果、hcPWV と haPWV は cfPWV よりも強く有酸素性運動能力と関連することが示された。最大酸素摂取量などの有酸素性運動能力を規定する因子としては、年齢、心拍出量や動静脈酸素格差、中枢性の疲労など、様々な因子が指摘されている (McArdle et al., 2010) が、中心動脈の伸展性に関しては、少なくとも、遠位よりも近位の大動脈の関与の方がより強く影響すると考えられる。より伸展性が高く、かつ、左心室に直結しているという解剖学的特性を考慮すれば、リーズナブルな結果といえる。

hcPWV と haPWV は、両者とも近位大動脈を含む動脈伸展性の指標であるが、推定最大酸素摂取量を決定する独立変数として抽出されたのは haPWV である。これは、PWV の評価範囲の違いから説明できる。すなわち、左室後負荷と密接に関連する大動脈起始部の動脈波は、左心室の収縮によって生じる駆出波と、それが末梢で反射して中心に戻ってくる脈波 (反射波) が重畳することで生成される (Nichols & McDonald, 2011)。反射波が早期に戻り、駆出波により重畳すれば、収縮期血圧は増大する。反射波は動脈系の様々な部位で発生しているが、心臓へと戻る主要な反射波は、下半身の①解剖学的動脈分岐部、②動脈壁特性の変わる部位、および③血管抵抗が著しく変わる部位において生成されていると考えられている (Nichols & McDonald, 2011)。換言すれば、haPWV は伸展性に富む近位大動脈に加えて、左室後負荷に強い影響を与えると考えられる下半身からの反射波が伝播する経路をも含んでいるということである。持続性トレーニングによって増大する一回拍出量と左室収縮能 (Caselli et al., 2011) は、心臓からの駆出波の増大に繋がると考えられているが、それを相殺し、高い有酸素性運動能力を保持するためにも、近位大動脈の優れた伸

展性と、反射波の戻りを遅らせるための遠位大動脈の低い脈波伝播速度の双方が求められるのかもしれない。

本研究には限界点がいくつかある。第一に、PWV を算出するために必要な動脈長の測定方法である。本来、体表面から測定するが、本研究では身長から推定した動脈長を用いた。この点は、他の実験においても同様の限界点の一つであるといえる。第二は、本研究は、横断的検討であるため、中心動脈伸展性と有酸素性運動能力の因果関係を明らかにすることはできない。第三として、本研究では、対象として女性と 65 歳以上の男性を含んでいない。本研究の知見を一般化するためには更なる検討が必要である。

#### 4.5 小括

本課題では、中心動脈伸展性と有酸素性運動能力の関連を検討した。これまでの報告で用いられている頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (cfPWV) に加え、大動脈起始部-頸動脈間脈波伝播速度 (hcPWV)、大動脈起始部-足首間脈波伝播速度 (haPWV)、上腕-足首間脈波伝播速度 (baPWV) の動脈伸展性も指標として用い、有酸素性運動能力により影響を及ぼす動脈伸展性の指標の同定を試みた。その結果、haPWV および hcPWV は cfPWV よりも有酸素性運動能力と強い相関関係を示した。また、重回帰分析の結果、haPWV が加齢と共に有酸素性運動能力を決定する有意な独立変数として抽出された。脈波伝播速度の評価範囲を考慮すると、近位大動脈の伸展性が有酸素性運動能力に最も影響を及ぼすと考えられる。この結果は、近位大動脈の伸展性が高いと、心臓からの拍動性成分を効率的に緩衝できるため、左室後負荷の増大を緩和し、高い有酸素性能力を発揮できる、という可能性を示唆する。

#### 4.6 要約

大動脈や頸動脈などの中心動脈は、心臓からの拍動性成分を効率よく緩衝し、左室後負荷の軽減および心臓灌流量を維持している。先行研究によると、有酸素運動能力が高い者ほど動脈伸展性が高いということが報告されている。しかし、先行研究で用いられている中心動脈伸展性を評

価する方法として用いられている cfPWV は、下行大動脈や腹部大動脈など心臓から遠位の中心動脈を評価している。この方法は、ウィンドケッセル機能と密接に関連すると考えられる最も伸展性に富んだ上行大動脈を大動脈弓などの近位大動脈を除外している。したがって、先行研究では、近位大動脈の伸展性と有酸素性運動能力の関係は明らかにされていないということになる。そこで本研究では、近位大動脈を含む脈波伝播速度である大動脈起始部-頸動脈間脈波伝播速度 (hcPWV) および大動脈起始部-足首間脈波伝播速度 (haPWV) を加え、有酸素性運動能力により影響を及ぼす動脈伸展性の指標の同定を試みた。

中心動脈の左室後負荷軽減作用が高いほど心臓にかかる負担が軽減されるため、高い有酸素性運動能力を発揮できるという仮説を立てた。被験者として、82 名の健常な成人男性を対象に、中心動脈伸展性と有酸素性運動能力の関連を検討した。その結果、haPWV および hcPWV は、近位大動脈を含まない脈波伝播速度である cfPWV や baPWV と比較して、有酸素性運動能力と強い相関関係を示した。また、重回帰分析の結果、haPWV が加齢と共に有酸素性運動能力を決定する有意な独立変数として抽出された。これらの結果を踏まえ、脈波伝播速度の評価範囲を考察すると、近位大動脈の伸展性が有酸素性運動能力に最も強い影響を与えられとされる。この結果は、近位大動脈の伸展性が高いと、心臓からの拍動性成分を効率的に緩衝するために、左室後負荷の増大を緩和し、高い有酸素性能力を発揮できる、という可能性を示唆するものである。



## 第5章 短期間の高強度持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的変化の関連（検討課題2）

### 5.1 緒言

検討課題1より、近位大動脈の伸展性が高いと、心臓からの拍動性成分を効率的に緩衝するために、左室後負荷の増大を緩和し、高い有酸素性能力を発揮できるという可能性が示唆された。裏を返せば、近位大動脈の伸展性が低下した場合、左室後負荷が必要以上に増大し、場合によっては心臓への負担が増すと考えられる。

ウルトラマラソンやマラソンなどの超高強度運動を行うと、急性的に心機能を低下させるという報告がある (Aaslid *et al.*, 1982; Douglas *et al.*, 1987)。また、マラソン競技選手など高強度持久性鍛錬者については、平均的な運動鍛錬者との比較において、中心動脈伸展性が低下しているという報告がある (Vlachopoulos *et al.*, 2010; Burr *et al.*, 2014)。左室後負荷軽減作用の観点から考えると、高強度持久性トレーニングにより動脈伸展性が低下した場合、心機能に好ましくない影響を及ぼしている可能性が否定できない。ただし、短期間の超高強度持久性トレーニングが心臓および中心動脈の機能的変化の関連に及ぼす影響は明らかでない。

そこで本課題では、動脈伸展性が短期間の高強度持久性トレーニングにより低下すると仮定した上で、それが左室収縮能に与える影響を検討することを目的とした。課題1において有酸素性運動能力に影響を及ぼす因子として抽出された動脈伸展性の指標 haPWV に焦点を当て、短期間の高強度持久性トレーニングによる haPWV の変化と左室収縮能の変化量とが関連する、という仮説を設定した。この仮説を検証するため、大学の駅伝部に所属し、習慣的に高強度の持久性運動を行っている持久系アスリートを対象に、通常より練習量の多い7日間の夏季合宿前後における中心動脈伸展性と左室収縮能の指標の測定を行った。

### 5.2 方法

#### A. 対象

本課題では、被験者として、大学の駅伝部に所属し、習慣的に超高強度の持久性運動を行っている持久系男性アスリート 33 名 (19±1 yrs, and 171±5 cm) を対象とした。被験者の 5000m 走における平均タイムは 14'29" ± 0'17" である。被験者は全員健常者で、正常血圧 (<140/90 mmHg)、非肥満者 (BMI<30 kg/m<sup>2</sup>)、喫煙および心血管疾患や肺疾患などの持病により服薬をしていない者を対象とした。

なお、本課題は東洋大学に設置されている研究倫理委員会の承認を得て実施した。

## B. 実験方法

測定は 7 日間の夏季合宿の前後に 2 度行った。1 度目は合宿開始当日の午前中に測定し、2 度目は合宿の最終日の翌日の午前中に測定した。いずれも、正確な測定値を得るために、気温がコントロールされた部屋において、仰臥位で 15 分以上安静状態を保った後、循環器系指標の測定を行った。なお、被験者に対しては、測定前 24 時間以内のアルコール摂取および 10 時間以内のカフェインを含む飲食物を控えるよう指示した。

## C. 測定項目

心拍数 (HR)、血圧 (BP)、脈波伝播速度 (PWV)、収縮期時相 (STI, 左室収縮能の指標) を測定した。測定した結果は、心電図、心音図、頸動脈、上腕動脈および後脛骨動脈脈波形を血圧脈波検査装置 (form PWV/ABI, Omron-Colin, Kyoto, Japan) を用いて記録し、心臓-頸動脈間脈波伝播速度 (hcPWV)、心臓-足首間脈波伝播速度 (haPWV)、および上腕-足首間脈波伝播速度 (baPWV) を算出した (Sugawara *et al.*, 2005; Kim *et al.*, 2012)。haPWV と baPWV は、次の公式によって算出した (Kimoto *et al.*, 2003)。

$$\text{hcPWV} = L_{\text{hc}} / T_{\text{c}}$$

$$\text{haPWV} = L_{\text{ha}} / (T_{\text{hb}} + T_{\text{ba}})$$

$$\text{baPWV} = (L_{\text{ha}} - L_{\text{hb}}) / T_{\text{ba}}$$

Lhcは大動脈起始部から頸動脈に当てたトノメトリーセンサーまでの距離、LhaおよびLhbは、大動脈起始部から足首に巻いたカフの中心までの距離、および大動脈起始部から右上腕に巻いたカフの中心までの距離を身長から推定した長さである。Thcは第二心音から頸動脈波形の切痕までの時間差を、Thbは第二心音から右上腕動脈波形の切痕までの時間差を、またTbaは上腕動脈脈波形と後脛骨動脈脈波形の立ち上がりの時間差を表している。大動脈起始部から下肢動脈の伸展性を反映するhaPWVと、腹部大動脈から下肢動脈の伸展性を反映するbaPWVを用いた(Figure 4-1)。

左室収縮能は、測定した頸動脈圧波形、心電図、および心音図を用いることにより自動的に算出された。心電図、心音図、頸動脈波の同時記録から得られるSTIは、大きく駆出時間(LVET)と前駆出時間(PEP)に分けられる(Figure 2-4)。STIは、左室収縮が開始してから大動脈弁が閉鎖するまでの時間であり、また、心電図のQ波開始から大動脈弁閉鎖に伴うII音の始まりまでの時間である(Q-II)。駆出時間は、大動脈弁解放後、左室内の血液が大動脈へ駆出されるまでに要した時間で、頸動脈波の立ち上がりから切痕までの時間を表す。前駆出期は、心臓の収縮が開始し大動脈弁が開くまでに要した時間を表す。これは、収縮期時間全体から左室駆出時間を差し引いたもので求めることができる。これらの指標を組み合わせることによって、左室収縮能の指標として用いられるPEP/LVETを算出した(Weissler & Garrard, 1971)。

このほか、中心循環動態の指標として、頸動脈圧波形から一般伝達関数を用いて大動脈圧波形を推定し(Sugawara *et al.*, 2015)、心筋酸素需要量の指標 tension-time index (TTI)、および心筋酸素供給量の指標 diastolic-time index (DTI)、心筋酸素需要量に対する供給量の比である subendocardial viability ratio (SEVR) を算出した (Salvi *et al.*, 2013)。

#### D. 夏季合宿

大学駅伝部の夏季合宿は2013年8月に行われた。被験者は習慣的に長距離を走っているが、夏季合宿中の走行距離は通常より長かった(179±55km/week vs. 124±48km/week)。なお、合宿の練習は、次の3部練習という方法で行った(Table 5-1)。1部練習は早朝(5:30-7:30)に行い、主に

長距離走を行った。2部練習は午前から正午 (08:30-12:30) に行い、主に長距離走および体幹・下肢筋力トレーニングを行った。3部練習は午後 (14:00-18:30) に行い、主に走行スピードを上げるための400mスプリントを繰り返し行った。

Table 5-1. Summer camp training menu

	Time	Training Menu
1 <sup>st</sup> session	5:30-7:30	15-18 km long distance running
2 <sup>nd</sup> session	8:30-12:30	Basic strength & core training for distance runner
3 <sup>rd</sup> session	14:00-18:30	400m x 20 running training

#### E. 統計

各データは平均値±標準偏差で示した。対応のある t-検定を用いて、合宿前後の循環特性の測定値の比較を行った。相関分析には単相関係数を求めた。統計学的有意水準は5%未満とした。

### 5.3 結果

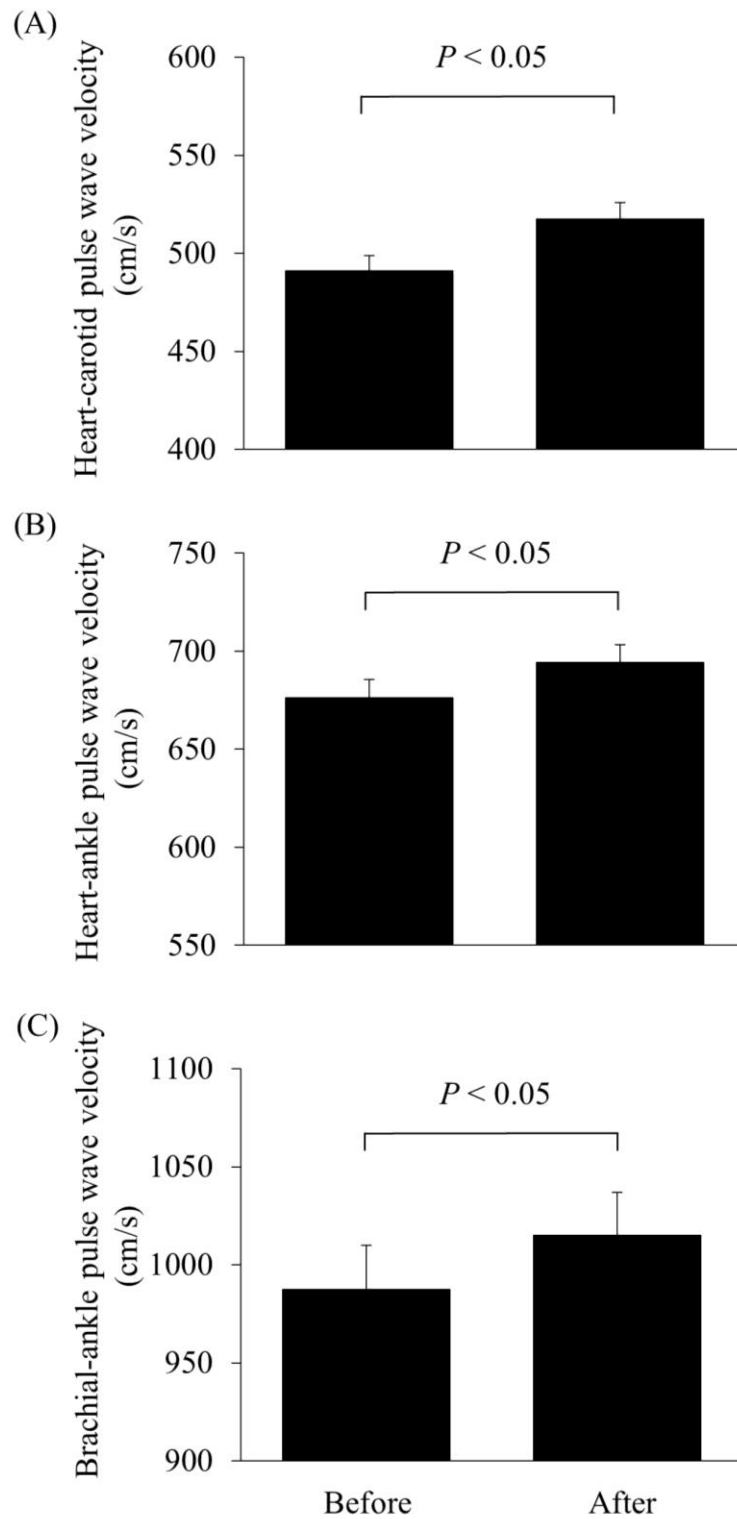
被験者の夏季合宿後における身体特性の測定結果の変化を Table 5-2 に示す。本検討において得られた結果は、次のとおりである。合宿後に脱水による体重減少は認められなかったが、60%以上の被験者の心拍数が増大するという変化が認められた。安静時心拍数は介入後、有意に増加したことが認められるものの、逆に、駆出時間が有意に減少した。なお、収縮期、拡張期、脈圧、前駆出時間、 $QS_2$ と PEP/LVET については有意な変化は認められなかった。TTIは有意に増大し ( $P < 0.01$ )、DTIは増大傾向を示した ( $P = 0.05$ )。SEVRは有意な変化は認められなかった。また、haPWV ( $P < 0.05$ , Figure 5-1 (A)), baPWV ( $P < 0.05$ , Figure 5-1 (B)) および、hcPWV ( $P < 0.05$ , Figure 5-1 (C)) は合宿後有意に増大した。

心拍数と haPWV ( $r = 0.09$ , n.s.)、baPWV ( $r = -0.001$ , n.s.)、および hcPWV ( $r = 0.07$ , n.s.) との間に有意な相関関係は認められなかった。LVET の変化量と haPWV の変化量との間に有意な相関関係が認められた ( $r = -0.62$ ,  $P = 0.0001$ ) が、LVET の変化量と baPWV の変化量 ( $r = -0.001$ , n.s.) および hcPWV の変化量 ( $r = -0.032$ , n.s.) との間には有意な相関関係は認められなかった。PEP/LVET の変化量と haPWV の変化量との間に有意な相関関係が認められた ( $r = 0.54$ ,  $P < 0.01$ , Figure 5-2)。しかし、baPWV の変化量 ( $r = 0.25$ , n.s.) および hcPWV の変化量 ( $r = 0.107$ , n.s.) との間には有意な相関関係は認められなかった。普段のトレーニング量の変化と haPWV ( $r = -0.16$ , n.s.)、baPWV ( $r = -0.07$ , n.s.)、および hcPWV ( $r = 0.03$ , n.s.) の各変化量との間には関係性は認められなかった。心筋酸素供給と需要の比の変化量と haPWV の変化量との間に有意な関係性は認められなかった ( $r = 0.07$ , n.s.)。

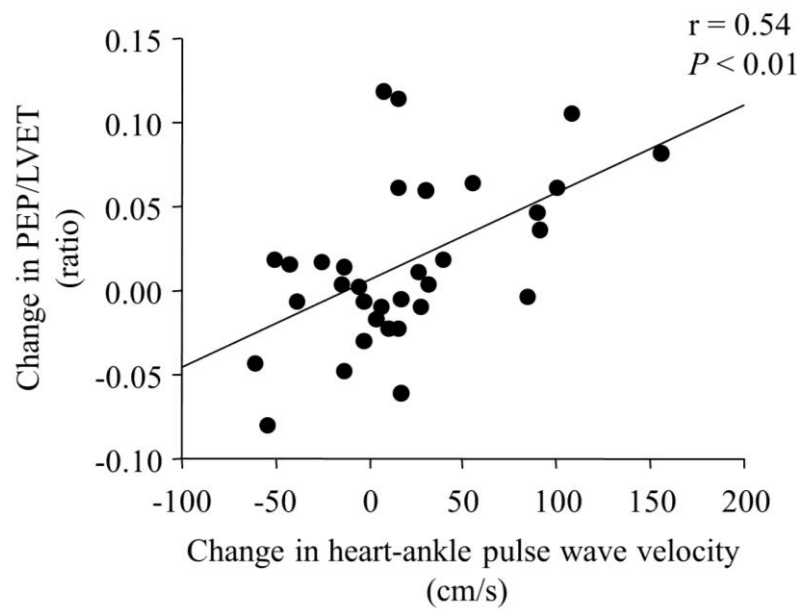
**Table 5-2.** Physical characteristics and hemodynamic variables before and after the camp.

	Before	After	Difference
Weight, kg	58.4 ± 4.8	58.2 ± 4.8	-0.1 ± 0.8
BMI, kg/m <sup>2</sup>	20.0 ± 1.5	20.0 ± 1.5	-0.04 ± 0.3
Systolic BP, mmHg	110 ± 8	111 ± 8	2 ± 5
Diastolic BP, mmHg	59 ± 5	60 ± 5	1 ± 4
Pulse pressure, mmHg	51 ± 4	52 ± 4	1 ± 3
Heart rate, bpm	47 ± 5	49 ± 6*	2 ± 3
PEP, ms	113 ± 14	115 ± 16	2 ± 11
QS <sub>2</sub> , ms	418 ± 42	415 ± 41	-3 ± 13
LVET, ms	311 ± 14	306 ± 18*	-5 ± 14
PEP/LVET, ratio	0.37 ± 0.05	0.38 ± 0.08	0.02 ± 0.05
TTI, mmHg/ms	1360 ± 166	1435 ± 157**	75 ± 135
DTI, mmHg/ms	3107 ± 282	3185 ± 285	79 ± 226
SEVR, %	231 ± 32	225 ± 33	-6 ± 31

Values are means ± SD. BMI, body mass index; BP, blood pressure; HR, heart rate; PEP, pre-ejection period; QS<sub>2</sub>, time interval between the commencements of QRS complex and of the second heart sound; LVET, left ventricular ejection time; TTI, tension time index; DTI, diastolic time index; SEVR, subendocardial viability ratio. Difference was calculated by subtracting “before the camp” from “after the camp”. \**P* < 0.05, \*\**P* < 0.01 vs. before the camp.



**Figure 5-1.** Pulse wave velocity from the heart to carotid (A) , from the heart to ankle (B) , and between brachial and ankle (C) before and after the summer camp training.



**Figure 5-2.** Relation between the change in ratio of pre-ejection period and left ventricular ejection time (PEP/LVET) and the change in the heart-ankle pulse wave velocity.



## 5.4 考察

習慣的に高強度の持久性トレーニングを行っている競技選手において、より高強度の持久性運動を行った合宿終了後に、hcPWV、haPWV、およびbaPWVが有意に増大した。このうち、haPWVの合宿前後の変化量は、左室収縮能の変化量と有意な関係が認められた。

この課題では、強度が高く普段の練習より走行距離を長くした7日間の夏季合宿終了後の測定結果において、被験者の動脈伸展性が低下するということを初めて示した。今回の研究では、動脈伸展性が低下した機序を明らかにすることはできなかったが、短期間での適応という観点から考察すると、動脈の器質的変化よりも機能的変化の影響の方が強いと考えられる。このことから、いくつかの機序を考えることができる。第一は、高強度の全身性運動によって炎症が生じ、動脈伸展性が低下するということである。Barnes et al. (Barnes *et al.*, 2010) は、一過性の筋肉の伸張性運動は全身性の炎症を誘発し、48 時間後に中心動脈伸展性の低下を引き起こすことを報告している。また、Burr et al. (Burr *et al.*, 2015) は 40 分間の継続的な下り坂運動を行うことにより、48 時間後に中心動脈伸展性が低下することを報告している。しかし、Vlachopoulos et al. (Vlachopoulos *et al.*, 2010) は、日常的にフルマラソンの練習を行っている者を対象とした検討で、フルマラソンを完走した 50 分後に、血圧は有意に低下したが、中心動脈伸展性には有意な変動が認められなかったことを報告している。これらを考慮すると、高強度の運動後、徐々に炎症による影響が出現し、48 時間後にはピークに達することが考えられる。

第二として、血管平滑筋の緊張度が上昇することが挙げられる。暗算や冷圧刺激によって交感神経活動が活性化された結果、中心動脈伸展性が低下したという報告がある (Perret *et al.*, 1989; Boutouyrie *et al.*, 1994)。中心動脈や末梢動脈の伸展性は血管交感神経によって支配されている。この報告から、交感神経が血管収縮を引き起こしていると考えられている (Mangoni *et al.*, 1997; Failla *et al.*, 1999)。また、いくつかの先行研究によると (Johnson & Thiese, 1992; Pichot *et al.*, 2002)、過度のトレーニングは自律神経活動のバランスを崩し、交感神経の働きを過剰にする。これが原因で、交感神経、迷走神経活動のバランスが血管収縮の緊張度を変化させ、動脈の伸展性を変化させた可能性が考えられる。

本研究の結果で強調したい点は、左室収縮能の指標である PEP/LVET の変化量と haPWV の変化量との間に有意な相関関係が認められたことである。しかし、その一方で、baPWV と hcPWV の変化量との間には関係性は認められなかったということである。これは、課題 1 で得られた結果とも一致する。haPWV の増大と左室収縮能の低下の関係性は解剖学的にも生理学的にもリーズナブルである。haPWV は大動脈起始部から足首の間の動脈伸展性を評価しているため、末梢からの反射ポイントを含めた動脈伸展性を評価している。心臓の収縮による駆出波は、動脈伸展性の低下により、収縮期末期に反射波として中心に戻る。このため、心臓はその圧に逆らい駆出することが求められ、負荷増大に繋がる。これらを総合的に判断すると、中心動脈伸展性の変化は、左室収縮能に対し部分的に影響すると考えられる。

動脈伸展性は、収縮期血圧の過剰な上昇を抑制し、左室後負荷を軽減するほか、心拡張期には拡張期血圧の低下を制御し、冠動脈血流量を維持するという役割を担っている。今回の課題では短期間の高強度持久性トレーニングにより動脈伸展性は低下し、その低下と左室収縮能の変化に関係性が認められた。また、心筋酸素需要量を反映する TTI の有意な増大と、心筋酸素供給量を反映する DTI の増大傾向が認められた。しかし、それらの比である SEVR に有意な変化は認められなかった。これは、短期間の高強度持久性トレーニングによる動脈伸展性の低下は、左室収縮能の低下とは関連するが、冠動脈還流制御には影響を及ぼさないことを示唆している。これまで、マラソンやウルトラマラソンなど、一過性の高強度持久性運動後、心機能 (Vanoverschelde *et al.*, 1991) や冠動脈還流量 (Kalliokoski *et al.*, 2004) の変化を検討した報告はあるが、循環動態の変化を数日間経時的に検討した報告はない。マラソンの前後における心臓の構造および機能を測定した先行研究によると、一回拍出量および左室駆出率は、マラソン前と、マラソンの後の比較において、マラソンの後の方が有意に低下し、冠動脈血流量は増大したということが報告されている (Kalliokoski *et al.*, 2004)。本課題においても同様の結果が得られた。

Vlachopoulos *et al.* (Vlachopoulos *et al.*, 2010) や Burr *et al.* (Burr *et al.*, 2014) では、マラソンやウルトラマラソンなどの高強度持久系鍛錬者を対象に、日常的なトレーニング量と動脈伸展性の関連について横断的に検討した。その結果、日常的なトレーニング量が多い者ほど、動脈伸展性が

低いということが報告されている。しかし、本研究では、トレーニング量とPWVとの間に関係性を見出すことはできなかった。これは、短期間で走る距離に対する反応は、アスリートの個々の身体的特性によることを示唆するものと考えられる。なお、本研究では、運動強度やトレーニング量を評価する指標は測定していない。そのため、今後の研究では、それらの指標を加えた検討が必要であると考えられる。

エリートアスリートのトレーニングプログラムは、短い期間での過度のトレーニングと超回復の繰り返しで計画されている。注意すべきは、そのトレーニングと回復のインバランスがオーバートレーニング症候群に発展する可能性があるということである。したがって、アスレチックコンディショニングでは、アスリートのオーバートレーニング症候群を回避するようなトレーニング計画を作成することが大切であると考えられている (Johnson & Thiese, 1992; Lehmann *et al.*, 1997)。オーバートレーニング症候群として、例えば、脱水による体重減少、心臓交感神経が亢進することにより生じる安静時心拍数および血圧の上昇、また、心臓副交感神経が亢進することによって生じる安静時心拍数および血圧の低下などが挙げられる。本研究では、実験中、被験者全員から前記のような症状は認められなかったが、測定結果から心拍数や血圧の変化なしに動脈伸展性が低下したこと、また、動脈伸展性の変化量と左室収縮能の変化量との間に有意な関連が認められた。これらの測定結果から、動脈伸展性の評価は高強度トレーニングによるオーバートレーニング症候群を未然に防ぐための指標になり得るものと考えられる。

なお、本研究には、いくつかの限界点がある。第一として、本研究が、国内トップレベルの大学長距離走チームを対象としたフィールドスタディであり、また、チームのトレーニング計画との関係において、動脈伸展性および左室収縮能の評価を回復期まで実施することができなかったこと、第二として、運動能力の指標である有酸素運動能力や、オーバートレーニングの指標として用いられている血中での炎症性マーカーや交感神経活動などについて測定できなかったことである。今後の研究において、これらの指標のトレーニングに伴う変化の相互関連が明らかとなれば、**haPWV** がアスリートのコンディション評価のための有用な指標となり得ると考える。

なお、今回の合宿では、オーバートレーニング症候群のような深刻なコンディションの悪化を訴える選手はいなかった。したがって、本研究において、中心動脈伸展性の低下が深刻な心機能不全を誘因するか否かについて明らかにすることはできなかった。

## 5.5 小括

習慣的に高強度のトレーニングを行っている持久性鍛錬者において、通常よりトレーニング量が増加した場合、動脈伸展性は低下した。また、トレーニングによる動脈伸展性の変化と左室収縮能の変化量との間に関連が認められた。

## 5.6 要約

課題1から有酸素性運動能力に影響を及ぼす動脈伸展性の因子として、近位大動脈の伸展性を含む心臓-足首間脈波伝播速度が抽出された。中心動脈壁は左心室から駆出される血流に対して伸展と復元を繰り返すことにより、収縮期血圧の過度な上昇を抑制し、左心室後負荷を軽減するという作用がある。しかし、この作用と心機能との関連については、不明な点が多い。

そこで、本研究では、課題1で抽出された有酸素性運動能力に影響を及ぼす動脈伸展性が高強度持久性トレーニングによって変化した場合、それが心機能に及ぼす影響を検討した。大学の駅伝部に所属する男子学生33名を対象とした7日間の夏季強化合宿の前後に、haPWVによる中心動脈伸展性測定、STIを用いた心機能評価測定を実施した。合宿後、haPWVは有意に増大し、その変化量はSTIの変化と有意に相関した。これらの結果より、短期間の高強度運動トレーニングにより、中心動脈伸展性は低下し、この中心動脈伸展性の変化は心機能の変化と関連することが示された。すなわち、中心動脈伸展性の低下と心機能の低下の関連が示唆された。

## 第 6 章 持久性トレーニングによる心臓および中心動脈の機能的適応が脳循環動態に及ぼす影響 (課題 3 : 実験 3-1, 3-2)

### 6.1 緒言

心周期において、心臓は収縮と弛緩を繰り返し、断続的な血流および血圧の変動(拍動性成分)を生成している。この拍動性成分は、血管抵抗が低く血流量の多い脳や腎臓などの脆弱な末梢臓器に対し、血行力学的な負荷を与えている。また、拍動性成分は、動脈圧と脳血管抵抗によって決まる。通常、拍動性成分は、大動脈や頸動脈などの高い伸展性に富む中心動脈によって効率よく緩衝され(ウインドケッセル機能)、末梢臓器では拍動性変動の少ない定常流になる(O'Rourke & Safar, 2005; Nichols & McDonald, 2011)。しかし、中心動脈の担う緩衝機能が疾病または加齢により低下することで、大脳白質病変や(O'Rourke & Hashimoto, 2007; Tarumi *et al.*, 2011)、脳ラクナ梗塞(Laurent *et al.*, 2003; Henskens *et al.*, 2008; Tarumi *et al.*, 2011)などの脳血管疾患率の増大につながる。これらの疾病の発症原因は、拍動性成分が中心動脈で緩衝されず、さらに末梢臓器に到達した拍動性成分によるものであると考えられている(Hirata *et al.*, 2006; O'Rourke & Hashimoto, 2007; Mitchell, 2008; Wohlfahrt *et al.*, 2014)。

一方、循環器系疾患の予防のために推奨されている持久性トレーニングの効果として、左室拡張期末期内径の拡張による一回拍出量の増大(Pluim *et al.*, 2000)や、左室収縮能の亢進(Caselli *et al.*, 2011)が報告されている。このように持久性トレーニングへの適応は、心臓からの拍動性成分の増大を誘発するとともに、脳血流の拍動性変動を増強させる効果がある。習慣的な持久性運動が及ぼす脳拍動性成分への影響は明らかではないが、持久性トレーニングにより増大するウインドケッセル機能によって脳循環動態の適応を証明できる可能性がある。

そこで本課題では、持久性トレーニングによる中心動脈伸展性の増大が、安静時の心臓からの拍動性成分の増大を相殺し、脳循環を適正に維持・制御しているという仮説を立て、この仮説を明らかにするための横断的検討と介入研究を行った。持久性トレーニングに適応した中心動脈伸展性が心臓と脳の循環動態に及ぼす影響を検討するために、実験 3-1(横断的検討)では、左室収縮能の亢進が認められる持久性鍛錬者と運動習慣のない者の心機能、中心動脈伸展性、脳循環動

態の比較を行った。実験 3-2 (縦断的検討) では、運動鍛錬者を対象に心機能向上を目的とした 16 週間の持久性トレーニングを行い、介入前後における心機能、中心動脈伸展性、脳循環動態を測定した。

## 6.2 方法

### 6.2.1 検討課題 3-1

#### A. 対象

被験者は、若年健常持久性鍛錬者 (10 名) と同世代の運動習慣のない者 (10 名) とした。被験者はいずれも、健常者であること、高血圧 (<140mmHg)、肥満 (BMI<30)、喫煙、心血管疾患や肺疾患、脳血管疾患の経験あるいは既往歴を有していない者とした。全ての被験者に測定項目および途中で辞退できることを説明した後、参加の希望の有無を確認し、全員から同意を得た。

なお、本課題は国立研究開発法人産業技術総合研究所に設置されている人間工学実験委員会の承認を得て実施した。

#### B. 実験方法

被験者に対し、測定 3 時間前の飲食および 24 時間以内の高強度の身体活動を控えるよう指示した。まず、身長、体重などの身体特性を測定した後、循環系測定のため仰臥位で 15 分間の安静を保った。超音波法およびトノメトリ法を用いて心臓および頸動脈の構造と機能の測定を行った。その後、経頭蓋骨ドップラ法により脳循環動態の測定を行った。

#### C. 心臓の構造および機能測定

心臓の構造および機能を非侵襲的に評価するために超音波装置 (CX50 xMARTIX; Philips Ultrasound, Bothell, WA) を用いた。測定は左側臥位の状態で 2.5MHz の探触子を胸部に当て、経胸壁心エコー図の測定を行った。画像を記録する際には息こらえを生じないように留意しながら呼気止めを行うことにより、良好な画質を得た。鎖骨左縁長軸および短軸断層面像を描出した。

鎖骨左縁長軸および短軸像より 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、左室拡張期末期径、左室収縮期末期径、中隔壁厚、左室後壁厚を計測した。得られた値は、Teichholz 法 (Teichholz *et al.*, 1976) を用いて、LVEDV および LVESV を算出し、さらに EF および FS を算出した。左室駆出速度は心尖三腔断面から左室駆出血流時間速度積分値 (VTI) を算出し、鎖骨左縁長軸から左室流出路断面積 (LVOT) を算出した。一回拍出量は VTI と LVOT の積で求めた。

左室収縮能の評価は、血圧脈波測定機器 (form PWV/ABI; Omron-Colin) によって連続記録された心電図、心音図、頸動脈波形を用いて、駆出時間、前駆出時間を算出して行った。Figure 2-4 の測定値に基づき、心周期の各期間を説明する。駆出時間 (LVET) は、左室収縮が始まってから大動脈弁が閉鎖するまでの時間であり、心電図の Q 波開始から大動脈弁閉鎖に伴う II 音の始まりまでである (Q-II)。LVET は、大動脈弁解放後、左室内の血液が大動脈へ駆出される期間で、頸動脈波の立ち上がり点から切痕までの時間を表す。前駆出期 (PEP) は、心臓の収縮が始まり大動脈弁が開くまでの期間を表す。PEP は Q-II から LVET を除して算出した。このほか、大動脈起始部の血圧波形から収縮期の血圧の立ち上がりの最高速度 ( $dP/dt_{max}$ ) を算出し、左室収縮力の指標とした (Scolletta *et al.*, 2013)。心拍数は心電図より算出した。

#### E. 頸動脈特性測定

頸動脈コンプライアンスは、左総頸動脈の超音波画像とアプラネーショントノメトリーで測定した頸動脈圧波形より非侵襲的な方法を用い算出した。計測は、超音波装置と探触子を用いて、血圧と心拍数を計測後 (仰臥位安静状態)、左総頸動脈 (頸動脈洞から 1-2cm) の縦断面を B モードで記録した。測定または解析を行う検者は一人とし、動脈血管壁の境界面が明瞭に記録できるポイントで記録を行った。画像解析は、画像解析ソフト (Vascular Tool 5; Medical Imaging Applications, Coralville, IA) を用いて収縮期と拡張期に一致するポイントにおいて、最大血管内径 ( $D_1$ ) と最小血管内径 ( $D_0$ ) を測定し、両者の差を Distension とした。頸動脈コンプライアンスは、血管径 (面積) 変化と局所の脈圧より算出した。トノメトリーセンサーにより得られた頸動脈圧波形から収

縮期血圧 ( $P_1$ ) と拡張期血圧 ( $P_2$ ) を求めた (Tanaka *et al.*, 2000; Sugawara *et al.*, 2009)。ウインドケツセルの指標である cross-sectional compliance および  $\beta$ -stiffness は次の公式で算出した。

$$\text{Cross-sectional compliance} = [(D_1 - D_0) / D_0] / [2 (P_1 - P_0)] \times \pi \times (D_0)^2$$

$$\beta\text{-stiffness index} = (\ln [P_1/P_0]) / [(D_1 - D_0)/D_0]$$

#### F. 全身性の動脈伸展性測定

全身性の動脈伸展性 (the ratio of stroke volume and pulse pressure: SV/PP) を評価するため、一回拍出量と大動脈起始部の脈圧との比を算出した。一回拍出量は心臓および構造の測定によって求められた値を用い、大動脈起始部の脈圧は頸動脈特性測定によって求められた値を用いた。

#### G. 脳循環特性測定

脳血流の測定は、経頭蓋骨ドップラー装置 (EZ Dop; DWL, Sipplingen, Germany) に 2.0-MHz のプローブを装着し、パルスドップラー法で行った。得られた中大脳動脈血流のドプラシグナルは 200Hz で外部出力し、A/D コンバータ (PowerLab 8/30, ADInstruments, Colorado Springs, CO, USA) を通して連続的に記録した。中大脳動脈の血流速度の測定深度を 40-65 mm とし、ドップラー信号により適切な血流速度波形が得られる位置で測定した。測定時、通常どおり呼吸するように指示し、二酸化炭素分圧 ( $P_{ET}CO_2$ ) は呼気ガス分析器を使用し測定した (AE280S; Minato Medical Science, Tokyo, Japan)。

### 6.2.2 検討課題 3-2

#### A. 対象

被験者は、大学の体育系軟式庭球部に所属する男性 8 名と女性 8 名の計 16 名を対象とし、16 週間の持久性トレーニング介入を実施した。被験者の選定に当たっては、練習で軟式庭球の動作に特化したトレーニングを行っている者で、かつ、習慣的な長距離走および高強度のインターバルトレーニングの実践経験のない者とした。また、被験者は健常者であること、高血圧 (<140mmHg)、



肥満 (BMI<30)、喫煙、心血管疾患や肺疾患、脳血管疾患の経験あるいは既往歴を有していない者とした。被験者は全員週 5 回行われる練習に参加していた。競技歴は  $9 \pm 2$  年である。全ての被験者に測定項目およびトレーニング内容、途中で辞退できることを説明した後、参加の有無を確認した。その結果、被験者全員から実験参加の同意が得られた。

なお、本課題は筑波大学に設置されている研究倫理委員会の承認を得て実施した。

## B. 実験方法

被験者は心肺機能向上を目的として作成した 16 週間の持続性トレーニング介入に参加した。トレーニング介入の前後で心臓超音波、頸動脈超音波、脳血行動態、身体特性、および有酸素能力の数値を測定した。女性被験者に対しては、アンケート用紙を用いて介入前後の測定日に生理周期が一致するよう考慮した。測定は静かで気温が 24-25°C に調節された部屋で行った。正確な数値を得るため、選手に対し測定 24 時間以内にカフェインおよびアルコール摂取のほか、激しい運動を控えるよう指示した。

被験者は身体特性を測定した後、仰臥位安静の状態です 30 分間が経過した時点から、心血管や脳血管の測定を開始した。有酸素性能力の測定は自転車エルゴメーターを使用して行った。有酸素性能力の測定は、介入前は循環器系の測定日当日または測定日翌日に行い、介入後は循環器系測定の 7 日間前以内に行った。

## C. 身体特性

身体特性の測定はインピーダンス法 (body composition analyzer BC-118E; TANITA, Tokyo, Japan) を用いて、体重、体脂肪率、除脂肪量、および筋肉量を測定した。

## D. 心臓の構造および機能測定

心臓の構造および機能は非侵襲的に評価するため、超音波装置 (ProSound F75 system, Hitachi-Aloka, Tokyo, Japan) を使用して測定した。測定方法は課題 3-1 と同様の手順で行った。

## E. 頸動脈特性測定

課題 3-1 と同様の測定方法で行った。

## F. 脳循環特性測定

課題 3-1 と同様の測定方法で行った。介入の前後で中大脳動脈血流速度の測定条件を統一するため、介入前測定時のゲイン、深度、測定箇所を記録した。

## G. 最大酸素摂取量測定

自転車エルゴメーターを使用し、最大運動負荷試験を実施した。選手は 20W で 3 分間のウォーミングアップの後、男子は毎分 20W、女子は 10W ずつ漸増する負荷をかけながら疲労困憊の状態に至るまで自転車運動を続けた。運動終了条件は、① 酸素摂取量がプラトーになった時点、② 心拍数 > 予測最大心拍数 (220 - 年齢)、③ 収縮期血圧 > 250 mmHg、④ ガス交換比 > 1.05、⑤ Borg scale を用いて脚と呼吸両者の自覚的運動強度が 17 以上とし、前記①ないし⑤のいずれかの条件に該当した時点で終了とした最大酸素摂取量の値は最後の 30 秒の平均値を用いた。

なお、運動中の酸素摂取量は呼気ガス分析 (AE280S; Minato Medical Science) を使用し連続測定した。

## H. 介入方法

全被験者が週 3 回 60~90 分間の持久性トレーニングを 16 週間行った。トレーニングセッションは軟式庭球の練習の前に行った。全てのセッションにおいて、ストレングスアンドコンディショニングスペシャリスト がトレーニング指導を行った。16 週間の持久性トレーニングプログラムはピリオダイゼーション法を用いて作成し、3 つの期間に区分して実施した (Figure 6-1)。第 1 期間である準備期 (1-4 週目まで) は、低強度および中等強度の長距離走を行った。合計のトレーニング量を徐々に増やした。第 2 期間である専門期 (5-10 週目) では、持久性トレーニング強度を

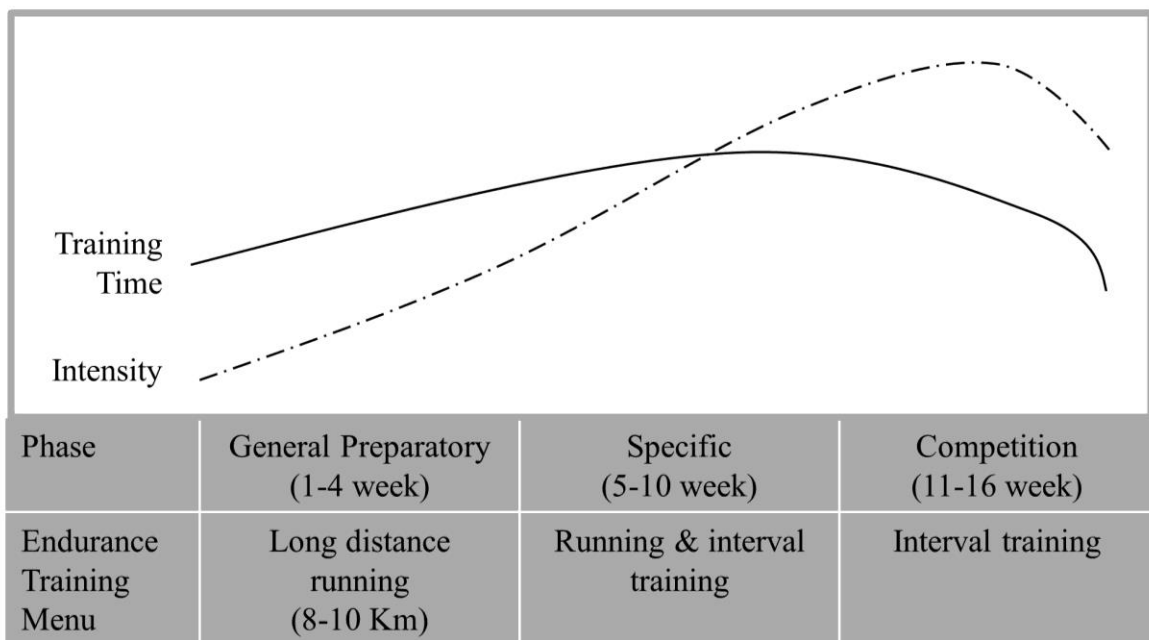


Figure 6-1. Concept of periodization training. Change in training time and exercise training intensity in each phase and endurance training menu.

徐々に上げ、下半身の筋力トレーニング、短時間のプライオメトリックおよび短距離走を用いたインターバルトレーニングを行った。第3期間である競技期(11-16週目)では、徐々にトレーニング強度を上げるとともに、トレーニング時間を徐々に減らした。なお、最終週はテニストーナメント出場のため、身体的特性を考慮し、トレーニング強度および時間を減らした。

週単位でのトレーニングの強度において、週のうち2日は中等強度および高強度のトレーニング強度の高い日を設け、週のうち1日は比較的強度の低いトレーニング日を設けた。運動強度のモニタリングは心拍数を用いた。選手はトレーニングを行う際に、ハートレートモニター(T31 codedTM transmitter, Polar, Finland)を装着し、適正な心拍数によるトレーニング強度を保った。強度は予備心拍数(Heart rate reserve: HRR)による方法を用いた。長距離走時は60-75% HRRを維持しながら持久走を行った。インターバルトレーニングの際は90%HRR以上を目標心拍とした。トレーニング介入による負傷リスクを軽減するために、体幹トレーニングおよびストレッチを毎回のセッションで行った。被験者に実験の趣旨を正しく理解してもらうため、介入前に全被験者を対象に、管理栄養士によるスポーツ栄養学の講義を受講してもらった。このほか、オーバートレーニング症候群を避けるため、起床時心拍数、睡眠質、体重変化の申告を各選手に義務づけた。

## I. 統計

対応のあるt検定を用いて、合宿の前後における測定値との比較で行った。相関分析には単相関係数を求めた。各データは平均値±標準偏差で示し、統計学的有意水準は5%未満とした。

## 6.3 結果

### 6.3.1 検討課題 3-1

持久性鍛錬者は長期間にわたり持久性トレーニングを継続的に行っていた ( $10 \pm 2$  years)。被験者の特性を Table 6-1 に示す。群間に年齢、身長、体重、BMI の差は認められなかった。安静時心拍数は持久系鍛錬者で有意に低く、血圧に群間の差は認められなかった。心臓の構造では、持久性鍛錬者の中隔壁厚、左室後壁厚、拡張期末期容積、収縮期末期容積、左室重量は運動習慣のない者に比べて有意に高い値を示した (Table 6-2)。心機能では、一回拍出量は持久性鍛錬者において有意に多く ( $P < 0.01$ , Table 6-2)、左室収縮能の指標である  $dP/dt_{\max}$  も有意に高かった ( $P < 0.01$ , Table 6-2)。持久性鍛錬者は一回拍出量および収縮期能が亢進しているにも関わらず、中大脳動脈の拍動性指数には有意な差は認められなかった (Table 6-3)。持久性鍛錬者の頸動脈の伸展性 ( $P < 0.05$ , Table 6-4) と全身の動脈伸展性を表す SV/PP ( $P < 0.001$ ) は運動習慣のない者より有意に高かった。最高左室駆出速度と SV/PP との間に相関関係が認められた ( $r = 0.716$ ,  $P < 0.001$ , Figure 6-2)。また、 $dP/dt_{\max}$  と SV/PP の間に正の相関関係が認められた ( $r = 0.530$ ,  $P < 0.05$ , Figure 6-3)。さらに、一回拍出量と頸動脈 Distension との間に相関関係が認められた ( $r = 0.562$ ,  $P < 0.01$ , Figure 6-4)。

**Table 6-1.** Subjects' physical characteristics and hemodynamics

	Sedentary	Endurance Trained
Age, years	22 ± 2	21 ± 2
Weight, kg	65.0 ± 7.0	62.7 ± 8.1
Height, cm	173.5 ± 3.8	173.4 ± 8.6
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.6 ± 2.1	20.8 ± 1.2
Heart rate, beats/min	56 ± 6	48 ± 6**
MAP, mmHg	82 ± 6	81 ± 5
Brachial Systolic BP, mmHg	117 ± 8	116 ± 6
Brachial Diastolic BP, mmHg	65 ± 6	63 ± 6
Brachial Pulse pressure, mmHg	52 ± 6	53 ± 5

Values are means ± SD. BMI, body mass index; MAP, mean arterial pressure; BP, blood pressure. \*\*  $P < 0.01$  vs. Sedentary.

**Table 6-2.** Left ventricular functional characteristics

	Sedentary	Endurance Trained
Ejection duration, ms	332 ± 11	337 ± 17
Fractional shortening, %	35 ± 2	35 ± 3
Ejection fraction, %	64 ± 3	64 ± 5
Stroke volume, ml	69 ± 6	83 ± 8**
Cardiac output, L/min	3.7 ± 0.3	3.8 ± 0.3
Peak flow velocity, cm/s	98 ± 6	103 ± 7
dP/dt <sub>max</sub> , mmHg/ms	0.26 ± 0.04	0.33 ± 0.09*
Central Systolic BP, mmHg	101 ± 6	103 ± 5
Central pulse pressure, mmHg	35 ± 4	38 ± 5

Values are means ± SD. BP, blood pressure. dP/dt<sub>max</sub>, the maximal rate of pressure increase. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs Sedentary.

**Table 6-3. Cerebrovascular parameters**

	Sedentary	Endurance Trained
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg	40 ± 2	40 ± 3
Mean velocity, cm/s	64 ± 8	59 ± 9
Systolic velocity, cm/s	99 ± 10	86 ± 11*
Diastolic velocity, cm/s	46 ± 6	42 ± 7
Pulsatile velocity, cm/s	54 ± 6	44 ± 6*
Resistance index, mmHg/cm/sec	1.27 ± 0.25	1.37 ± 0.20
Pulsatile index, a.u.	0.83 ± 0.12	0.77 ± 0.11

Values are means ± SD. P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, partial pressure of end-tidal carbon dioxide.

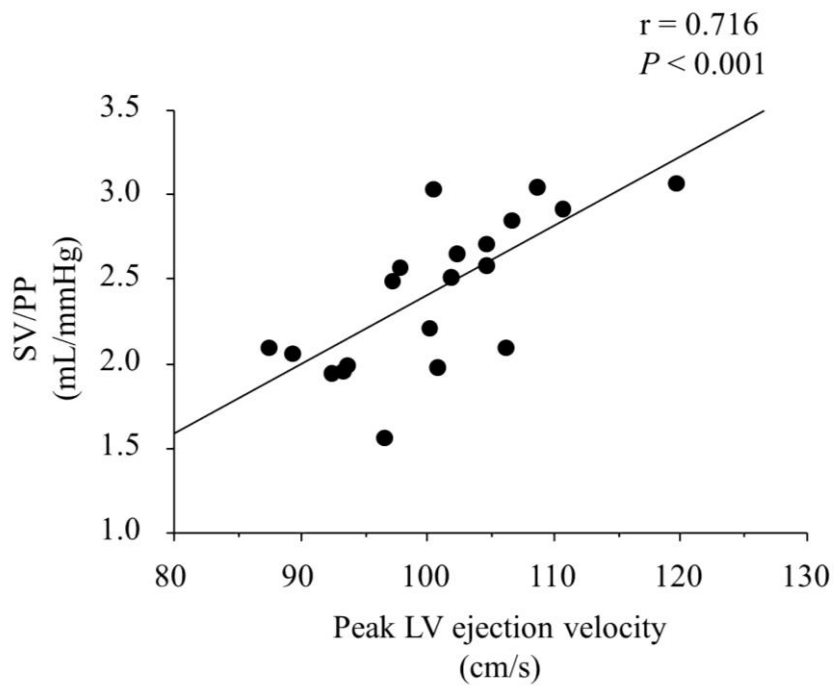
\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs sedentary.



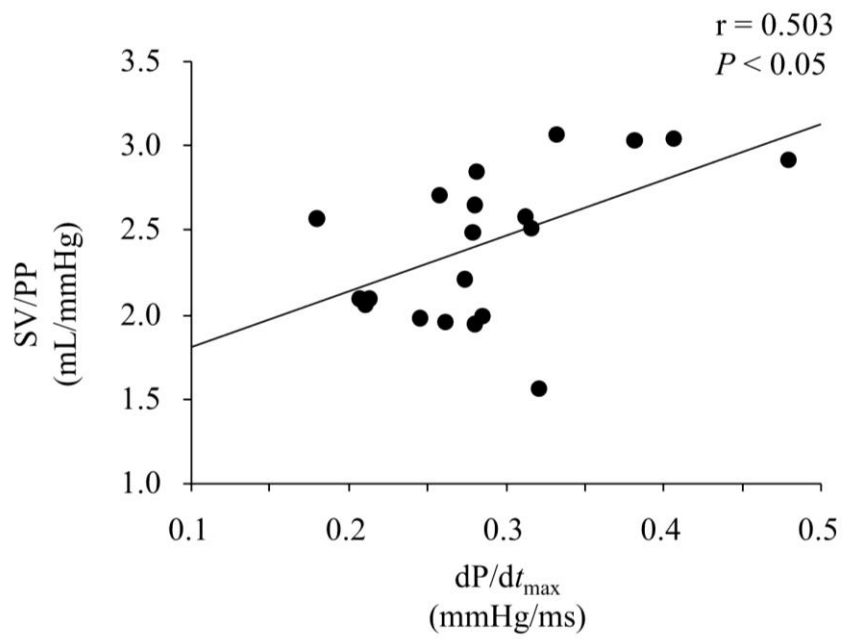
**Table 6-4.** Common carotid arterial hemodynamics

	Sedentary	Endurance Trained
Systolic diameter, mm	6.69 ± 0.36	7.03 ± 0.47
Diastolic diameter, mm	5.96 ± 0.33	6.20 ± 0.47
Distension, mm	0.74 ± 0.09	0.83 ± 0.09*
Carotid systolic BP, mmHg	109 ± 8	110 ± 9
Carotid diastolic BP, mmHg	65 ± 6	63 ± 6
Cross-sectional compliance, mm <sup>2</sup> /mmHg	0.161 ± 0.030	0.177 ± 0.040
β-stiffness index, a.u.	4.17 ± 0.60	4.22 ± 0.95

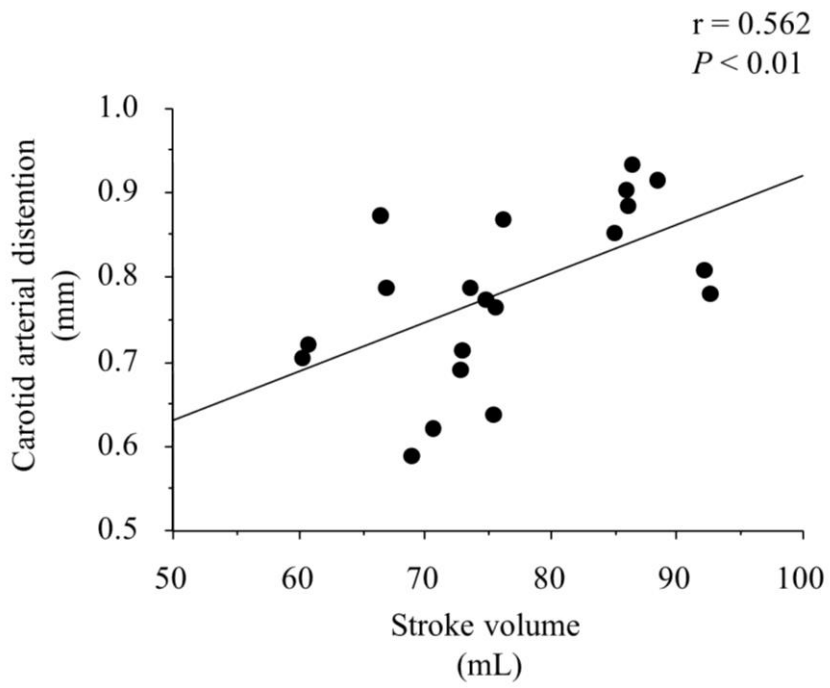
Values are means ± SD. BP, blood pressure. \*  $P < 0.05$  vs sedentary.



**Figure 6-2.** Relation between peak left ventricular (LV) ejection velocity and the ration of stoke volume and pulse pressure (SV/PP) .



**Figure 6-3.** Relation between the maximal rate of pressure increase ( $dP/dt_{\max}$ ) and the ration of stoke volume and pulse pressure (SV/PP) .



**Figure 6-4.** Relation between stroke volume and carotid arterial distention.

### 6.3.2 検討課題 3-2

被験者 16 名のうち 3 名は大学が必須とするインターンシップへ参加するため途中辞退した。したがって、本研究は 16 週間の持続性トレーニングプログラムを終了した男性 7 名、女性 6 名の合計 13 名の測定結果に基づくものである。

まず、持続性トレーニング介入前後の被験者の特性の変化を Table 6-5 に示す。16 週間の持続性トレーニング介入後、体重の有意な変化は認められなかったが、体脂肪率の有意な減少 ( $P < 0.01$ ) および除脂肪量と筋量の有意な増大 ( $P < 0.001$ ) が認められた。また、最大酸素摂取量は有意に増大し ( $P < 0.01$ )、安静時心拍数は減少傾向を示した ( $P = 0.07$ )。さらに、心臓の構造には有意な変化は認められなかった。心臓の機能的な面での変化と、LVET の変化は認められなかったが、PEP に有意な延長が認められた ( $P < 0.05$ )。このほか、最高左室駆出速度と  $dp/dt_{max}$  に有意な増大が認められた ( $P < 0.05$ , Figure 6-5)。一回拍出量は増大傾向を示した ( $P = 0.08$ , Table 6-5)。

脳血行動態の変化を Table 6-6 に示す。測定の結果、持続性トレーニング介入後、収縮期、拡張期、拍動性血流速度には有意な変化が認められなかった。また、平均血流速度で補正した値も有意な変化は認められなかった (Figure 6-6)。

以上のとおり、16 週間の持続性トレーニング介入後、脳循環動態に有意な変化は認められなかった (Table 6-6 and Figure 6-6)。Cross-sectional compliance は有意に増大し ( $P < 0.01$ , Figure 6-7)、 $\beta$ -stiffness index は有意に低下した ( $P < 0.01$ , Figure 6-7)。これらは、動脈内径の変化の増大の関与が大きいと考えられる ( $P < 0.01$ , Table 6-6)。また、cross-sectional compliance の変化量と平均血流量で補正した脳収縮期血流速度 ( $r = 0.594$ ,  $P < 0.05$ ; Figure 6-8) と拍動性血流速度 ( $r = -0.610$ ,  $P < 0.05$ ; Figure 6-8) の変化量に有意な負の相関関係が認められた。しかしながら、この関係において、絶対値の脳血流速度には相関が認められなかった。さらに、 $\beta$ -stiffness index の変化量と平均血流量で補正した拡張期血流速度 ( $r = -0.596$ ,  $P < 0.05$ , Figure 6-9)、および収縮期 ( $r = -0.585$ ,  $P < 0.05$ )、拡張期 ( $r = -0.779$ ,  $P < 0.01$ )、拍動流 ( $r = -0.735$ ,  $P < 0.01$ ) の絶対値の変化量に有意な相関関係が認められた。しかし、 $\beta$ -stiffness index の変化量と平均血流量で補正した収縮期血流速度と拍動血流速度の変化量との間には有意な相関関係を認める結果を得ることはできなかった。

**Table 6-5.** Selected subjects' characteristics before and after 16-week training intervention.

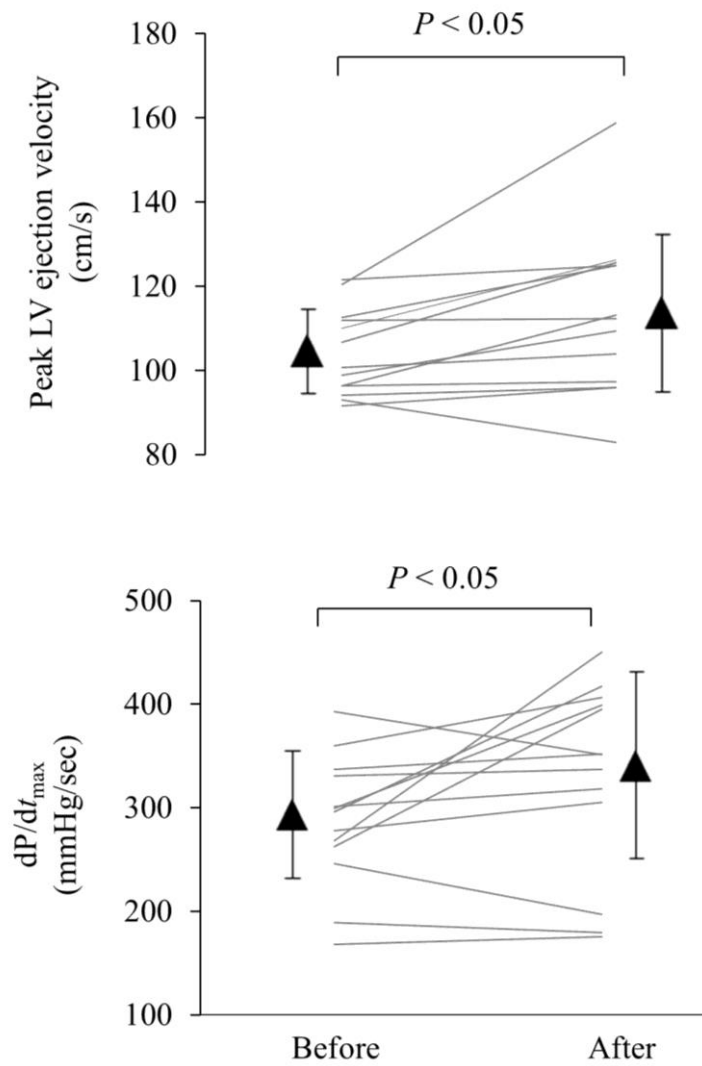
	Before	After
<b>Physical characteristics</b>		
Body mass, kg	58.8 ± 8.3	58.9 ± 8.2
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	20.6 ± 1.9	20.7 ± 1.8
Total body fat, %	21 ± 6	20 ± 6 <sup>**</sup>
Total lean mass, kg	46.5 ± 8.4	47.4 ± 8.2 <sup>**</sup>
Muscle mass, kg	43.9 ± 8	44.8 ± 8 <sup>*</sup>
<b>Aerobic capacity</b>		
$\dot{V}O_{2max}$ , ml/min	2726 ± 594	2831 ± 613 <sup>**</sup>
$\dot{V}O_{2max}$ , ml/min/kg	46.1 ± 5.4	47.8 ± 5.3 <sup>**</sup>
<b>LV characteristics</b>		
Pre-ejection period, ms	97 ± 11	102 ± 13 <sup>*</sup>
LV ejection time, ms	308 ± 18	310 ± 20
LV End-diastolic diameter, mm	49 ± 4	49 ± 3
LV End-systolic diameter, mm	32 ± 3	32 ± 2
LV Fractional shortening, %	35 ± 3	35 ± 1
LV Ejection fraction, %	64 ± 4	64 ± 2
<b>Systemic hemodynamics</b>		
Heart rate, beat/min	54 ± 6	51 ± 6
Mean arterial pressure, mmHg	79 ± 3	78 ± 4
Brachial systolic BP, mmHg	112 ± 6	110 ± 7
Brachial diastolic BP, mmHg	62 ± 4	62 ± 5
Brachial pulse pressure, mmHg	50 ± 7	49 ± 8
Stroke volume, ml	69 ± 14	73 ± 20
Cardiac output, L/min	3.7 ± 0.9	3.7 ± 1.1

Value are means ± SD. <sup>\*</sup>*P* < 0.05, <sup>\*\*</sup>*P* < 0.01 vs before intervention.  $\dot{V}O_{2max}$ , maximal oxygen consumption; LV, left ventricle; BP, blood pressure.

**Table 6-6.** Carotid arterial and cerebrovascular parameters before and after the intervention.

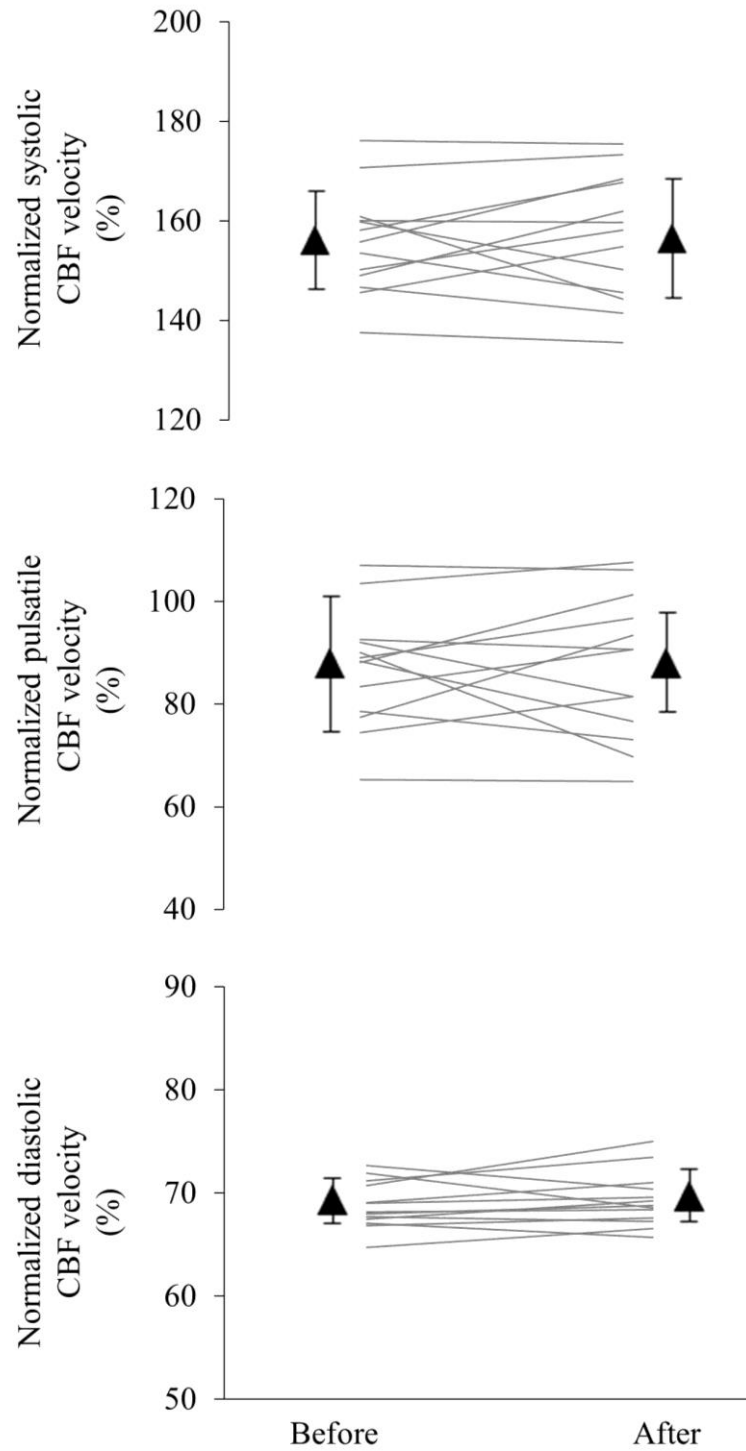
	Before	After
Carotid arterial properties		
Systolic diameter, mm	6.86 ± 0.48	6.97 ± 0.47
Diastolic diameter, mm	6.13 ± 0.44	6.08 ± 0.41
Distension, mm	0.74 ± 0.13	0.89 ± 0.21*
Systolic blood pressure, mmHg	104 ± 7	106 ± 9
Pulse pressure, mmHg	42 ± 7	44 ± 10
Cerebrovascular parameters		
Mean velocity, cm/s	64 ± 20	64 ± 22
Systolic velocity, cm/s	100 ± 29	100 ± 32
Diastolic velocity, cm/s	45 ± 14	44 ± 15
Pulsatile velocity, cm/s	55 ± 16	55 ± 18
Cerebrovascular resistance index, mmHg/cm/s	1.34 ± 0.45	1.40 ± 0.59
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> , mmHg	40.4 ± 2.6	40.3 ± 2.6

Value are means ± SD. \**P* < 0.01 vs before intervention. P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, partial pressure of end-tidal carbon dioxide.

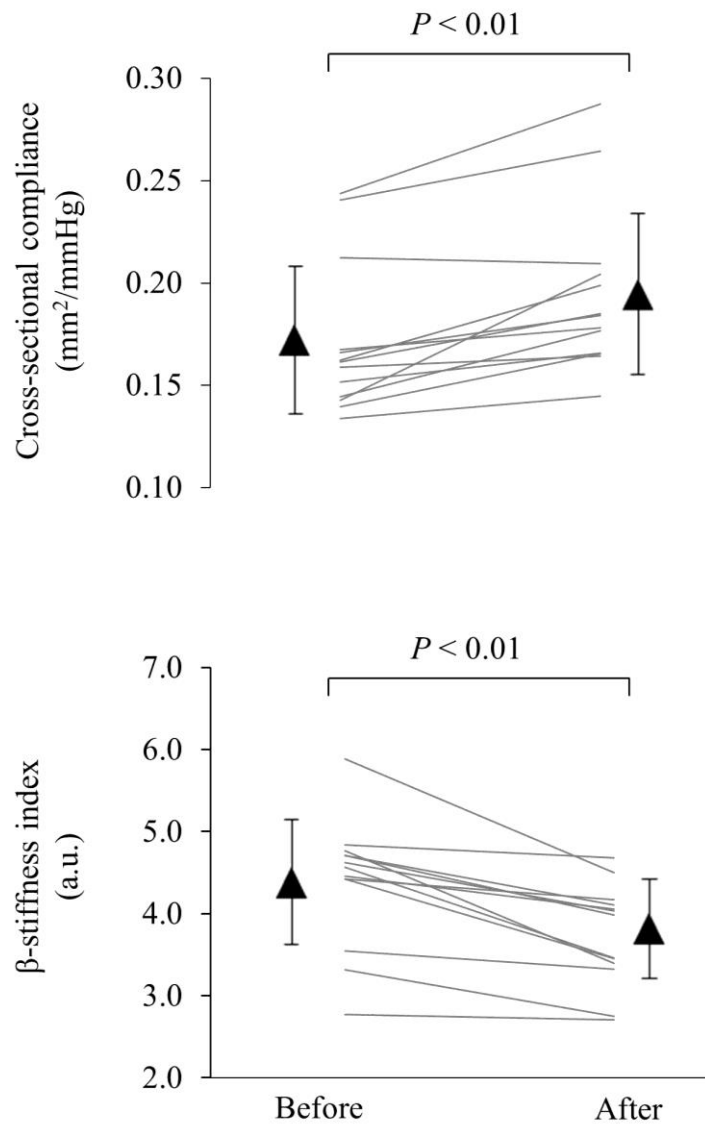


**Figure 6-5:** Changes in peak left ventricular (LV) ejection velocity and the maximal rate of pressure increase ( $dP/dt_{max}$ ) with the endurance training intervention. Thin lines indicate individual changes. Closed triangles and error bars indicate mean and standard deviation.

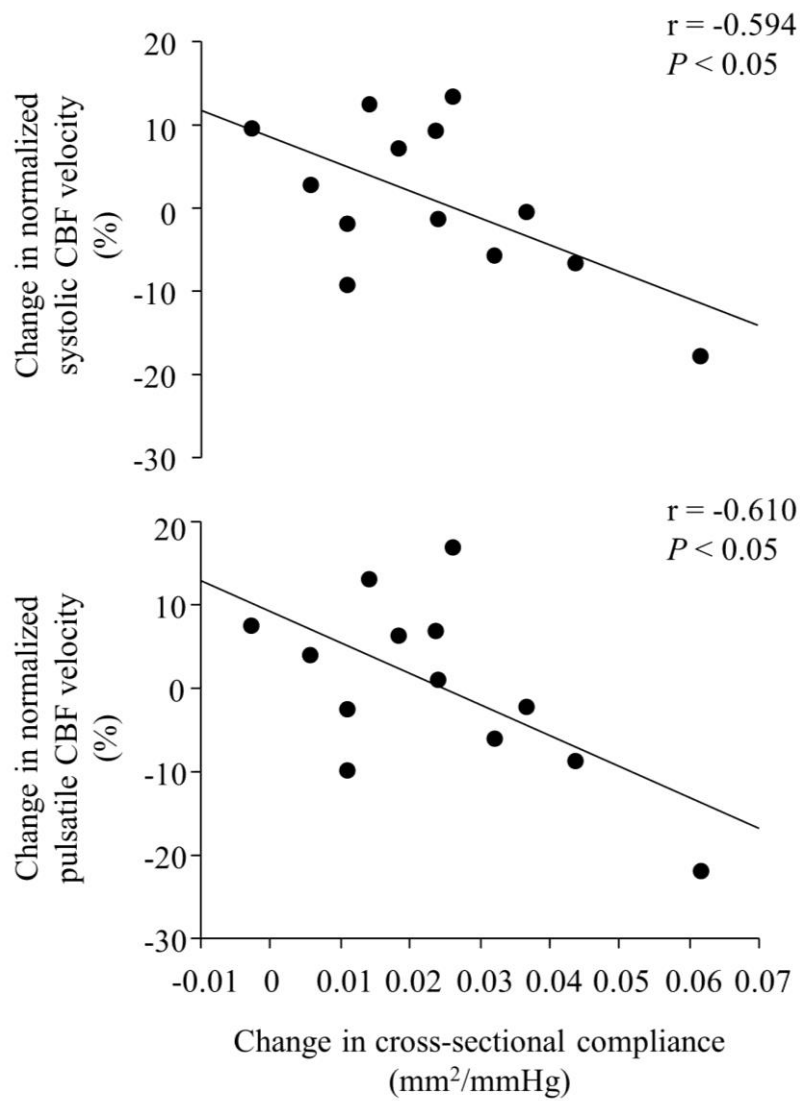




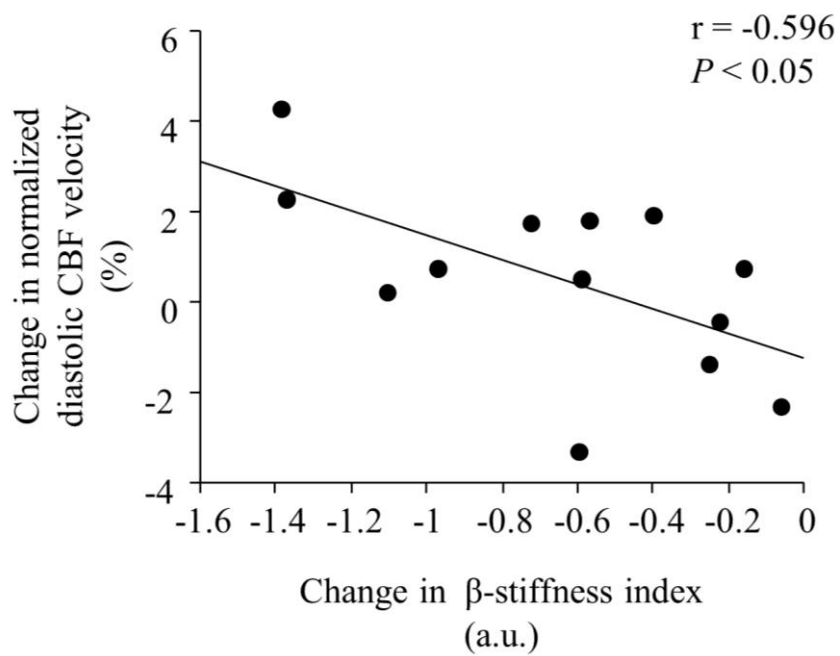
**Figure 6-6:** Changes in cerebral blood flow (CBF) velocity with the endurance training intervention. Data are values normalized by mean CBF velocity. Closed triangles and error bars indicate mean and standard deviation.



**Figure 6-7:** Changes in carotid arterial compliance and  $\beta$ -stiffness index with the endurance training intervention. Thin lines indicate individual changes. Closed triangles and error bars indicate mean and standard deviation.



**Figure 6-8:** Association between change in cross-sectional compliance and change in normalized systolic and pulsatile cerebral blood flow (CBF) velocity. Each velocity was normalized by time-average (mean) CBF velocity.



**Figure 6-9.** Association between change in  $\beta$ -stiffness index and change in normalized diastolic CBF velocity. The value was normalized by time-average (mean) CBF velocity.

## 6.4 考察

課題 3-1 では、横断的に持久性鍛錬者と運動習慣のない者の心臓・頸動脈、脳の循環動態特性を比較した。その結果、持久性鍛錬者の一回拍出量および左室収縮能が亢進しているにも関わらず、脳の拍動性成分については、両者において有意な差は認められなかった。持久性鍛錬者の頸動脈の伸展性および全身の動脈伸展性を表す指標は、運動習慣のない者より有意に高値を示した。両者において、心機能と中心動脈の伸展性に正の相関関係が認められた。

課題 3-2 では、縦断的に運動鍛錬者を対象に持久性トレーニング介入を行い、介入前後における、心臓・頸動脈・脳循環動態特性の変化を検討した。その結果、16 週間の持久性トレーニングにより左室駆出能が亢進したにも関わらず脳血流の拍動性成分に変化は認められなかった。頸動脈の Distension および頸動脈コンプライアンスは、トレーニング介入後において、有意に増大した。頸動脈コンプライアンスの変化量と拍動性および収縮期の脳血流速度の変化との間に有意な負の相関関係が認められた。

以上の結果を総合的に勘案すると、トレーニング適応による中心動脈機能の増大は、心機能と関連し、さらに、心臓からの拍動性成分の増大という「末梢臓器に対するデメリット」を抑制する可能性があると考えられる。

中心動脈は、心臓からの断続的な拍動流に対し伸展と復元を繰り返し、末梢臓器での拍動性成分を緩衝している (O'Rourke & Safar, 2005; Mitchell, 2008)。この中心動脈の担う緩衝作用の低下は、血管抵抗が低く血流量が多い脳などの末梢臓器での拍動性成分の増大に繋がる。近年の報告によると、加齢に伴う中心動脈伸展性の低下は、脳循環動態における拍動性成分の増大に繋がるということが明らかとなっている (Tarumi *et al.*, 2011)。そのため、中心動脈の機能改善を行うための方法として、習慣的な持久性運動が推奨されている。

一方、心機能の評価は、左室駆出速度の上昇および血圧と最高収縮期到達時間の比の増大によって説明することができる。これまでの研究において、持久性トレーニングによる心臓の形態的適応は明らかにされているが、アスレチックコンディショニングによる左室収縮能の適応に関しては不明な点が多い。横断的検討によると、持久性鍛錬者では運動習慣のない者と比較して、左

室駆出能が高いということが報告されている (Caselli *et al.*, 2011)。また、横断的検討では先行研究と同様の結果が得られている。しかしながら、持久性トレーニングによる左心室駆出能の増大を明らかにしたのは本課題が初めてである。

興味深いことに、持久性鍛錬者と運動習慣のない者を比較した場合、持久性鍛錬者の方が、一回拍出量や左室収縮能が高いにも関わらず、脳の拍動性変動に群間差は認められなかった。この結果を支持する知見は、課題 3-2 の介入研究で得られている。すなわち、持久性トレーニングにより左室収縮能が増大したにも関わらず、脳拍動性成分には大きな変化が認められなかったということである。これは、上行大動脈や頸動脈などの高い伸展性を有する中心動脈が、左心室からの拍動性成分を効率よく緩衝したことが要因の一つと考えられる。

本検討で強調すべき点は、持久性トレーニングにより中心動脈伸展性が有意に増大しているということだけではなく、その適応は心臓および脳循環動態と関連していたということである。すなわち、中心動脈伸展性が増大した者ほど、ウインドケッセル機能による拍動成分の緩衝が効率的に行われているということ、本研究で明らかにすることができたということである。

脳灌流量を反映するといわれている中大脳動脈平均血流速度は、脳血管機能を評価する上で重要な指標である。横断的研究によると、中大脳動脈平均血流速度は、加齢と共に低下するとされ (Ainslie *et al.*, 2008; Bailey *et al.*, 2013)、低い脳灌流量は脳卒中 (Markus, 2004) やアルツハイマー症候群、認知障害 (de la Torre, 2010) の発症の原因となるということが報告されている。また、Ainslie *et al.* (Ainslie *et al.*, 2008) は、幅広い年代 (18-79 歳) の高強度の持久性トレーニングを 2 年以上行っている持久性鍛錬者群と運動習慣のない者を対象に比較検討を行った結果、習慣的な持久性トレーニングは加齢と共に低下する脳平均血流速度の低下を抑えることを報告している。一方、Murrellet *et al.* (Murrellet *et al.*, 2013) は、12 週間の中等強度の持久性トレーニングを行い、その結果、最高酸素摂取量および二酸化炭素負荷に対する中大脳動脈平均血流速度の充血応答 ( $\text{CO}_2$  reactivity) は改善されたが、安静時の中大脳動脈平均血流速度の増大は認められなかったことを報告している。Ainslie *et al.*が行った横断的検討と Murrellet *et al.*が行った縦断的検討の大きな相違点は、対象者のトレーニング期間にあると考える。両者の研究から持久性トレーニングが中大

脳動脈平均血流速度に及ぼす影響を検討するためには、介入期間を延長することにより、適正な結果を導き出せるものとする。

本課題から、持久性トレーニングによって動脈伸展性が増大したメカニズムを明らかにすることはできないが、解明するためのいくつかの可能性を挙げる。動脈伸展性は、主に器質的な伸展性の要素(エラスチン、コラーゲン)、そして、血管平滑筋の緊張性(トーン)によって決まる。多くの先行研究では、中高齢者および高齢者を対象に3-4か月の有酸素トレーニング介入を行い、その結果として、血管内皮機能の改善が認められた (Maeda *et al.*, 2009; Tanahashi *et al.*, 2014b)。これについて、交感神経活動が低下し、頸動脈伸展性が増大した可能性を示唆する報告もある (Sugawara *et al.*, 2009)。しかし、本研究では、対象を健康な若年者としたため、高齢者の血管内皮機能 (Maeda *et al.*, 2009; Tanahashi *et al.*, 2014b) や、交感神経系の改善 (Sugawara *et al.*, 2009) による中心動脈伸展性改善による増大とは異なる機序が想定される。これについて、動物の検討ではあるが、コラーゲンやエラスチンの合成を制御した場合、若年ラットの大動脈の伸展性が増大するという報告がある (Bruehl *et al.*, 1998)。しかし、この報告では、習慣的な運動による拍動性成分の増大がコラーゲンやエラスチンなどの弾性線維の伸張性を向上させたのか、また、弾性線維の変化が数か月という短い期間で起こり得るかどうかにについては明らかにされておらず、今後の検討課題であるとする。

横断的検討では、心機能と中心動脈伸展性の関連が認められた。しかし、縦断的検討では、その関連は認められなかった。その原因の一つとして、横断的および縦断的検討で用いた測定手順の違いが考えられる。つまり、横断的検討では、被験者が男性のみであったため、循環器系指標の測定を同じ部屋で行ったが、縦断的検討では、被験者が男性と女性の両方を対象としたため、心臓の測定と頸動脈および脳循環の測定を別室で行う必要があり、部屋の移動という新たな要素が加わり測定に時間差が生じた。そのため、横断的検討と縦断的検討とで結果に違いが生じたのかもしれない。

本研究のいくつかの限界点を挙げる。第一に、心拍数および一回拍出量の有意な変化が認められなかったことである。これは、対象者が若年持久性鍛錬者であり、また、対象者数が少なかった

たことが要因の一つであると考えられる。第二に、女性選手の動脈伸展性に影響を及ぼす女性ホルモンの測定を行っていないことである。この問題を解消するためには、アンケート用紙で介入前後の測定が同じ性周期に当たっていることを確認している。第三に、脳循環における拍動性成分の緩衝機能を中心動脈の伸展性のみで評価している点である。脳の主幹動脈は蛇行しており、ウィルス動脈輪も存在する。これらの解剖学的構造は血流の拍動性成分の緩衝に寄与している可能性があり、今後の検討課題と考える。

なお、本検討の結果を一般化するためには、対象者数を増やすこと、対象を若年者に限定せず、中高齢者、高齢者、運動習慣のない者を含めた幅広い者を対象として行う必要がある。

## 6.5 小括

横断的検討では、心臓からの拍動性成分が増大している持久性鍛錬者の脳循環について、運動習慣のない者との比較において有意な差は認められなかった。その原因として、心機能と中心動脈の関連がある。また、縦断的検討により最大酸素摂取量、左室最高血流速度は向上したが、その一方で、中大脳動脈血行動態に変化は認められなかった。さらに、トレーニングの結果、中心動脈伸展性は、トレーニング介入後に有意に増大し、脳循環動態の変化量と負の相関を示した。これらの結果から、持久性トレーニングによるウィンドケッセル機能の向上は、左室駆出機能の増大を緩和しているものと考えられる。

## 6.6 要約

大動脈や頸動脈などの高い伸展性を有する中心動脈は、心臓の拍動によって生じる血流や血圧変動を効率的に緩衝している。加齢と共に動脈伸展性は低下する。また、これが原因で脳血管のような血管抵抗が低く脆弱な末梢臓器に悪影響を及ぼす。これらの危険性を回避するとともに、中心動脈の機能改善を図るための方法の一つとして、習慣的な持久性運動が推奨されている。しかし、これまでの研究では、持久性トレーニングによる脳拍動性成分への影響について不明な点が多い。そこで、本課題では、心臓から脳循環に至る中心動脈の機能的な関与を検討することと



し、その方法として、持久性トレーニングによって変化する心臓左室機能、中心動脈伸展性、脳血行動態に着目した。

本課題では、まず、持久性鍛錬者と運動習慣のない者の心臓・中心動脈・脳循環の特性を横断的に検討した。その結果、心臓からの拍動性成分が増大している持久性鍛錬者の脳循環は、運動習慣のない者と有意な差は認められなかった。これは、心機能が亢進している者ほど中心動脈伸展性が高いという関係が影響しているものと考えられる。

そこで、縦断的検討では、大学の軟式庭球部に所属する選手を対象に、心肺機能を向上させる介入プロトコルを用いて最大酸素摂取量および心機能を向上させることとした。測定結果、心臓からの拍動性成分は増大したものの、中大脳動脈血行動態に変化は認められなかった。しかし、トレーニング介入後、中心動脈伸展性は有意に増大し、これが脳循環動態の変化量と負の相関を示したことが認められた。これらの結果から、持久性トレーニングによるウィンドケッセル機能の向上は、左室駆出機能の増大を緩和しているということが証明されたものとする。

## 第7章 総合討論

### 7.1 本研究で得られた成果と意義

本研究では、中心動脈が担うウインドケッセル機能の左室後負荷軽減作用と血流平滑化作用という2つの作用に着目し、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について検討することを目的とした。

課題1と課題2では、左室後負荷軽減作用に着目し、持久性トレーニングに伴い慢性的に適応、また、一過性に变化する中心動脈および心臓の機能的関連性を横断および短期間のトレーニング介入研究を用いて検討した。課題1では、左室後負荷軽減作用と密接に関連すると考えられる最も伸展性に富んだ近位大動脈の伸展性に着目し、近位大動脈の伸展性と有酸素性運動能力の関係を検討した。さらに、有酸素性運動能力により影響を及ぼす動脈伸展性の指標の同定を試みた。その結果、近位動脈を含まない動脈伸展性指標 (cfPWV および baPWV) に比べ、近位大動脈を含む動脈伸展性指標 (hcPWV および haPWV) は有酸素性運動能力とより強い相関関係を示した。これらの結果は、近位大動脈の伸展性が高いと、心臓からの拍動性成分を効率的に緩衝するために、左室後負荷の増大を緩和し、高い有酸素性能力を發揮できるという可能性を示唆する。また、伸展性に富む近位大動脈に加えて、左室後負荷に強い影響を与えるとされる下半身からの反射波が伝播する経路をも含む指標である haPWV が有酸素性運動能力を決定する独立変数として抽出されたことは特筆すべき知見である。もし、haPWV が増大した場合、左室後負荷が必要以上に増大し、場合によっては心臓への負担が増すかもしれない。そこで、課題2では、動脈伸展性が短期間の高強度持久性トレーニングにより低下すると仮定した上で、それが左室収縮能に与える影響を検討した。持久系アスリートを対象に、通常より練習量の多い7日間の夏季合宿前後における中心動脈伸展性と左室収縮能の指標の測定を行ったところ、仮説通り haPWV は有意に低下し、その変化量は左室収縮能の変化と有意に相関した。すなわち、近位大動脈を含む動脈伸展性の一過性の低下が心機能の変化の程度と関連する可能性を示唆している。これら2つの課題で得られた知見は、左室後負荷という点において、心臓と中心動脈が機能的に密接に関連していることを示唆する。

課題3では、血流平滑化作用に着目し、課題1と課題2から得られた心臓と中心動脈の機能的関連が脳循環に及ぼす影響を検討した。高い伸展性を有する中心動脈は、心臓の拍動によって生じる血流や血圧変動を効率的に緩衝している。先行研究によると、加齢と共に動脈伸展性が低下することが原因で、脳血管のように血管抵抗が低く脆弱な末梢臓器に悪影響を及ぼすといわれている。このような影響を軽減するために、中心動脈の機能改善に効果があるとされている習慣的な持続性運動が推奨されている。しかし、先行研究では、持続性トレーニングによる脳拍動性成分への効果については不明な点が多い。そこで、心臓から脳循環に至る中心動脈の機能的な関与を検討するために、持続性トレーニングによって変化する左室収縮機能、中心動脈伸展性、脳血行動態に着目した。まず、持続性鍛錬者と運動習慣のない者の心臓・中心動脈・脳循環の特性を横断的に検討した後に、大学の軟式庭球部に所属する選手を対象に心肺機能向上を目的とした持続性トレーニング介入という縦断的検討を行った。その結果、横断的検討では、心臓からの拍動性成分が増大している持続性鍛錬者の脳循環は運動習慣のない者との間で有意な差は認められなかった。この結果から、心機能が亢進している者ほど中心動脈伸展性が高いということが明らかとなった。縦断的検討では、心肺機能を向上させる介入プロトコルを用いて、最大酸素摂取量および心機能を向上させた。その結果、心臓からの拍動性成分は増大したが、中大脳動脈血行動態に変化は認められなかった。さらに、トレーニング介入後、中心動脈伸展性は有意に増大し、さらに脳循環動態の変化量と負の相関を示した。課題3では、横断的検討と縦断的検討の双方で、継続的な持続性トレーニングによって心臓からの拍動性の血流駆出が増強されるが、一方で、近位の動脈伸展性も増大し、血流の拍動性変動を緩衝するため、脳循環は適正に維持される、というリーズナブルな連関が確認された。すなわち、血流平滑化作用という点においても、持続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適応が密接に関連することが示唆される。

研究では動脈伸展性をPWVと頸動脈コンプライアンスという異なる指標を用いて評価している。これは、検討課題1および2が主に左室後負荷などの圧負荷との関連を探るために、PWVを選択し、一方、検討課題3では、拍動性血流の緩衝能という点から頸動脈コンプライアンスを

選択した。このように、評価対象に対して、適切に評価指標を選択することで、設定した仮説を効率的に検証することができたと考える。ただし、後者に関しては、本研究では頸動脈のコンプライアンスしか評価していない。動脈壁の伸展作用および弾性作用による血流の拍動性変動の緩衝作用を評価する上で、上行大動脈や大動脈弓のように伸展性が高く容量変化の大きい脈管においても、同様の検討を行う必要があると考える。

## 7.2 今後の展望

脳血管疾患や心疾患などの循環器疾患は、我が国の主要な死亡原因の一つであり、要介護の主要な原因でもある。また、循環器系疾患の発症は、ただ単に、死亡の原因となるだけではなく、医療費という観点からは、国の財政的な負担も大きい。このように、循環器疾患の発症は、個人的には医療費等の負担、また、国家的には、社会保障費の増大を招くこととなり、これが、国の財政を圧迫し、ひいては国の社会・経済活動にも大きな影響を及ぼすことになる。

近年、医療の発達や国民の健康に関する意識の高まりから、脳血管疾患を原因とする死亡率は減少傾向にあるが、平成25年度の死亡原因別の死亡者数を見ると、脳血管疾患は全体の9.3%を占め、悪性新生物、心疾患、肺炎に次いで4番目に高い。しかも、脳血管疾患の罹患者数は、年間140万人にも達している。また、これを介護という視点から見ると、脳血管疾患の割合が一番高くなっている(「平成26年動態統計月報年計の概要」：厚生労働省)。このように、脳血管疾患は減少傾向にあるものの、様々な問題を抱えている。この問題は、医療技術の進歩や社会保障制度の充実だけで解消することは困難である。最も効果的な方策の一つとして考えられるのが、脳血管疾患や心疾患等の発症予防であり、これを推進していくことが喫緊の課題といえる。

そこで、本研究では、これらの問題を解消するための一つの方策として、運動に着目し、脳血管疾患や心疾患等の発症を予防することで、国民の健康の維持・増進を図るという観点で研究を進めた。今後は、心疾患や脳血管疾患等の循環器疾患の罹患者率が急増する中高年齢層を対象に、習慣的な持続性運動を行い、本研究と同じ結果が得られるか否かを検証することが重要であると考えられる。また、これらの研究により、運動による疾患発症の軽減を図ることができる科学的

エビデンスを得ることができれば、習慣的な運動の重要性について、国民の理解を得ることができるとともに、国民一人一人が自己の健康管理を考えるきっかけともなる。

本研究で得られた結果は、習慣的な持久性運動により心疾患や脳血管疾患の罹患率を軽減できる可能性を示唆するものである。また、平成 23 年に施行されたスポーツ基本法では、その目的として、スポーツを通じ国民の健康の維持・増進を図ることが規定されており、本研究は、同法の趣旨・目的に沿うものである。

終わりに、本研究の成果は、国民一人一人の Quality of life の向上を図り、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、国民の経済的負担の軽減と国の財政を圧迫している社会保障費の抑制にも大きな効果が期待できるものとする。

## 第 8 章 結論

本研究では、持久性トレーニングに伴う心臓および中心動脈の機能的関連を横断的および高強度持久性トレーニングを用いた縦断的検討にて行った。さらに、持久性トレーニングに適応した中心動脈が心臓および脳循環動態に及ぼす影響を横断的および 16 週間の持久性トレーニング介入を用いて縦断的に検討した。各課題から得られた結論は次のとおり。

1. 中心動脈伸展性と有酸素性運動能力は関連する。また、近位大動脈の伸展性は、下行大動脈を中心とする遠位大動脈の伸展性よりも強い関連を示した。さらに、近位大動脈を含む動脈伸展性は有酸素性運動能力を決定する独立因子として抽出された。
2. 短期間の高強度持久性トレーニングを行うことにより動脈伸展性は低下し、その変化の程度は心機能の変化量と関連する。
3. 持久性鍛錬者は、運動習慣のない者より心臓からの拍動性成分が増大しているが、中心動脈伸展性の関与によって脳循環は適正に維持・制御される。
4. 持久性トレーニングにより中心動脈伸展性は増大する。この結果、心臓のトレーニング適応がもたらす安静時の拍動性成分の増大を緩和し、この働きによって脳循環を適性に維持・制御する。

以上の結果は、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を示唆するものである。

## 謝辞

本博士論文の作成に当たり、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・前田清司先生には、指導教員として、論文作成全般にわたり懇切丁寧な御指導と御助言をいただきました。筑波大学医学医療系教授・久賀圭祐先生には、副指導教員および本博士論文の主査をお引き受けいただき、貴重な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、副指導教員および本博士論文の副査をお引き受けいただき、貴重な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・主任研究員の菅原順先生には、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および論文作成について御指導いただきました。御指導・御助言等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。

また、東洋大学理工学部生体医工学部の小河繁彦先生ならびに平澤愛先生には、本研究に必要なデータ収集に係る貴重な機会を与えていただきました。湘南工科大学工学部人間環境科学の野上佳恵先生には、心臓超音波法の測定技術指導および測定の御協力をいただきました。筑波大学スポーツ Research & Development コア研究員の今井智子先生には、持久性鍛錬者を対象とした実験に御協力いただきました。御支援・御協力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、アメリカ合衆国の West Virginia Wesleyan College の R. Daniel Martin 先生には、同大学および大学院(修士課程)在学中の7年間にわたりスポーツ医学の基礎知識とスポーツ医学研究の重要性について御教示いただきました。親友の Shane Earley 氏には、英文誌への投稿に当たり、英文校正についての助言をいただきました。御教示等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、ひとえに前田先生をはじめ、諸先生方、学生の皆様ならびに前田研究室の諸兄等の御支援と御協力によるものであります。このほか、常に、側面的な支援をしてくれた両親や、大学入学から卒業まで、応援してくれた祖父母には、感謝の気持ちでいっぱいです。

## 引用文献

- Aaslid R, Markwalder TM & Nornes H. (1982) . Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **57**, 769-774.
- Ainslie PN, Cotter JD, George KP, Lucas S, Murrell C, Shave R, Thomas KN, Williams MJ & Atkinson G. (2008) . Elevation in cerebral blood flow velocity with aerobic fitness throughout healthy human ageing. *J Physiol* **586**, 4005-4010.
- Armentano R, Simon A, Levenson J, Chau NP, Megnien JL & Pichel R. (1991) . Mechanical pressure versus intrinsic effects of hypertension on large arteries in humans. *Hypertension* **18**, 657-664.
- Arnett DK, Evans GW & Riley WA. (1994) . Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol* **140**, 669-682.
- Bailey DM, Marley CJ, Brugniaux JV, Hodson D, New KJ, Ogoh S & Ainslie PN. (2013) . Elevated aerobic fitness sustained throughout the adult lifespan is associated with improved cerebral hemodynamics. *Stroke* **44**, 3235-3238.
- Barnes JN, Trombold JR, Dhindsa M, Lin HF & Tanaka H. (2010) . Arterial stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* (1985) **109**, 1102-1108.
- Baumbach GL. (1996) . Effects of increased pulse pressure on cerebral arterioles. *Hypertension* **27**, 159-167.



- Belz GG. (1995) . Elastic properties and Windkessel function of the human aorta. *Cardiovasc Drugs Ther* **9**, 73-83.
- Bishop CC, Powell S, Rutt D & Browse NL. (1986) . Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* **17**, 913-915.
- Boutouyrie P, Lacolley P, Girerd X, Beck L, Safar M & Laurent S. (1994) . Sympathetic activation decreases medium-sized arterial compliance in humans. *Am J Physiol* **267**, H1368-1376.
- Bruel A, Ortoft G & Oxlund H. (1998) . Inhibition of cross-links in collagen is associated with reduced stiffness of the aorta in young rats. *Atherosclerosis* **140**, 135-145.
- Burr JF, Boulter M & Beck K. (2015) . Arterial stiffness results from eccentrically biased downhill running exercise. *J Sci Med Sport* **18**, 230-235.
- Burr JF, Drury CT, Phillips AA, Ivey A, Ku J & Warburton DE. (2014) . Long-term ultra-marathon running and arterial compliance. *J Sci Med Sport* **17**, 322-325.
- Buttrick PM, Kaplan M, Leinwand LA & Scheuer J. (1994) . Alterations in gene expression in the rat heart after chronic pathological and physiological loads. *J Mol Cell Cardiol* **26**, 61-67.
- Cameron JD & Dart AM. (1994) . Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* **266**, H693-701.
- Caselli S, Di Pietro R, Di Paolo FM, Pisicchio C, di Giacinto B, Guerra E, Culasso F & Pelliccia A. (2011) .

- Left ventricular systolic performance is improved in elite athletes. *Eur J Echocardiogr* **12**, 514-519.
- de la Torre JC. (2010) . Vascular risk factor detection and control may prevent Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* **9**, 218-225.
- DeWitt LD & Wechsler LR. (1988) . Transcranial Doppler. *Stroke* **19**, 915-921.
- Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WD, Hackney K & Reichek N. (1987) . Cardiac fatigue after prolonged exercise. *Circulation* **76**, 1206-1213.
- Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Fraschini N, Bigoni M, Grieco N, Denti M, Giannattasio C & Mancica G. (1999) . Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* **17**, 1117-1123.
- Hashimoto J, Nichols WW, O'Rourke MF & Imai Y. (2008) . Association between wasted pressure effort and left ventricular hypertrophy in hypertension: influence of arterial wave reflection. *Am J Hypertens* **21**, 329-333.
- Hassan S & Turner P. (1983) . Systolic time intervals: a review of the method in the non-invasive investigation of cardiac function in health, disease and clinical pharmacology. *Postgrad Med J* **59**, 423-434.
- Hayashi K, Sugawara J, Komine H, Maeda S & Yokoi T. (2005) . Effects of aerobic exercise training on the stiffness of central and peripheral arteries in middle-aged sedentary men. *Jpn J Physiol* **55**, 235-239.

- Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EH, Fuss-Lejeune MM, Hofman PA, Lodder J & de Leeuw PW. (2008) . Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* **52**, 1120-1126.
- Hirata K, Yaginuma T, O'Rourke MF & Kawakami M. (2006) . Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease. *Stroke* **37**, 2552-2556.
- Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Sakai S, Kobayashi T, Fujii N, Miyazaki H, Matsuda M & Yamaguchi I. (2001) . Physiological and pathological cardiac hypertrophy induce different molecular phenotypes in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **281**, R2029-2036.
- Jin H, Yang R, Li W, Lu H, Ryan AM, Ogasawara AK, Van Peborgh J & Paoni NF. (2000) . Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **279**, H2994-3002.
- Johnson MB & Thiese SM. (1992) . A review of overtraining syndrome-recognizing the signs and symptoms. *J Athl Train* **27**, 352-354.
- Kakiyama T, Sugawara J, Murakami H, Maeda S, Kuno S & Matsuda M. (2005) . Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males. *Med Sci Sports Exerc* **37**, 267-271.
- Kalliokoski KK, Laaksonen MS, Luotolahti M, Laine H, Takala TO, Nuutila P & Knuuti J. (2004) . Myocardial perfusion after marathon running. *Scand J Med Sci Sports* **14**, 208-214.

- Kim WJ, Park CY, Park SE, Rhee EJ, Lee WY, Oh KW, Park SW, Kim SW & Song S. (2012) . The association between regional arterial stiffness and diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* **225**, 237-241.
- Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Inaba M, Okuno Y, Miki T, Koyama R, Emoto M & Nishizawa Y. (2003) . Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* **52**, 448-452.
- Kingwell BA, Cameron JD, Gillies KJ, Jennings GL & Dart AM. (1995) . Arterial compliance may influence baroreflex function in athletes and hypertensives. *Am J Physiol* **268**, H411-418.
- Lakatta EG. (2002) . Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* **7**, 29-49.
- Lassen NA. (1959) . Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* **39**, 183-238.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I & Struijker-Boudier H. (2006) . Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* **27**, 2588-2605.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B & Boutouyrie P. (2003) . Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* **34**, 1203-1206.
- Lehmann MJ, Lormes W, Opitz-Gress A, Steinacker JM, Netzer N, Foster C & Gastmann U. (1997) . Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance sports. *J Sports Med Phys Fitness* **37**, 7-17.

- Levine BD, Lane LD, Buckley JC, Friedman DB & Blomqvist CG. (1991) . Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation* **84**, 1016-1023.
- Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S & Matsuda M. (2001) . Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* **69**, 1005-1016.
- Maeda S, Sugawara J, Yoshizawa M, Otsuki T, Shimojo N, Jesmin S, Ajisaka R, Miyauchi T & Tanaka H. (2009) . Involvement of endothelin-1 in habitual exercise-induced increase in arterial compliance. *Acta Physiol (Oxf)* **196**, 223-229.
- Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Kuno S, Ajisaka R, Yamaguchi I & Matsuda M. (2003) . Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol (1985)* **95**, 336-341.
- Mangoni AA, Mircoli L, Giannattasio C, Mancina G & Ferrari AU. (1997) . Effect of sympathectomy on mechanical properties of common carotid and femoral arteries. *Hypertension* **30**, 1085-1088.
- Markus HS. (2004) . Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 353-361.
- Matsuda M, Nosaka T, Sato M, Iijima J, Ohshima N & Fukushima H. (1989) . Effects of exercise training on biochemical and biomechanical properties of rat aorta. *Angiology* **40**, 51-58.
- Matsuda M, Nosaka T, Sato M & Ohshima N. (1993) . Effects of physical exercise on the elasticity and

elastic components of the rat aorta. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* **66**, 122-126.

McArdle WD, Katch FI & Katch VL. (2010) . *Exercise physiology : nutrition, energy, and human performance*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Metzger CC, Chough CB, Kroetz FW & Leonard JJ. (1970) . True isovolumic contraction time. Its correlation with two external indexes of ventricular performance. *Am J Cardiol* **25**, 434-442.

Mitchell GF. (2008) . Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)* **105**, 1652-1660.

Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, Takahashi K, Hayashi K, Yamazaki K, Tabata I & Tanaka H. (2004) . Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation* **110**, 2858-2863.

Mockel M & Stork T. (1996) . Diastolic function in various forms of left ventricular hypertrophy: contribution of active Doppler stress echo. *Int J Sports Med* **17 Suppl 3**, S184-190.

Murrell CJ, Cotter JD, Thomas KN, Lucas SJ, Williams MJ & Ainslie PN. (2013) . Cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity at rest and during sub-maximal exercise: effect of age and 12-week exercise training. *Age (Dordr)* **35**, 905-920.

Nosaka T, Tanaka H, Watanabe I, Sato M & Matsuda M. (2003) . Influence of regular exercise on age-related changes in arterial elasticity: mechanistic insights from wall compositions in rat aorta. *Can J Appl Physiol* **28**, 204-212.

- Nuttall GA, Cook DJ, Fulgham JR, Oliver WC, Jr. & Proper JA. (1996) . The relationship between cerebral blood flow and transcranial Doppler blood flow velocity during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* **82**, 1146-1151.
- O'Rourke MF & Hashimoto J. (2007) . Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol* **50**, 1-13.
- O'Rourke MF & Safar ME. (2005) . Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* **46**, 200-204.
- Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, Saito Y, Tanimura Y, Ajisaka R & Miyauchi T. (2008) . Systemic arterial compliance, systemic vascular resistance, and effective arterial elastance during exercise in endurance-trained men. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **295**, R228-235.
- Palatini P, Mos L, Mormino P, Munari L, Del Torre M, Valle F, Scaldalai E & Pessina AC. (1990) . Intra-arterial blood pressure monitoring in the evaluation of the hypertensive athlete. *Eur Heart J* **11**, 348-354.
- Patterson SW, Piper H & Starling EH. (1914) . The regulation of the heart beat. *J Physiol* **48**, 465-513.
- Peebles KC, Richards AM, Celi L, McGrattan K, Murrell CJ & Ainslie PN. (2008) . Human cerebral arteriovenous vasoactive exchange during alterations in arterial blood gases. *J Appl Physiol (1985)* **105**, 1060-1068.
- Perret F, Mooser V, Waeber B, Yanik T, Jean-Jacques M, Mooser E, Nussberger J & Brunner HR. (1989) .

Effect of cold pressor test on the internal diameter of the radial artery. *Am J Hypertens* **2**, 727-728.

Petersen SE, Wiesmann F, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Selvanayagam JB, Neubauer S & Channon KM. (2006) . Functional and structural vascular remodeling in elite rowers assessed by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* **48**, 790-797.

Pichot V, Busso T, Roche F, Garet M, Costes F, Duverney D, Lacour JR & Barthelemy JC. (2002) . Autonomic adaptations to intensive and overload training periods: a laboratory study. *Med Sci Sports Exerc* **34**, 1660-1666.

Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A & van der Wall EE. (2000) . The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation* **101**, 336-344.

Rowe JW. (1987) . Clinical consequences of age-related impairments in vascular compliance. *Am J Cardiol* **60**, 68G-71G.

Rowell LB. (1986) . *Human circulation : regulation during physical stress*. Oxford University Press, New York ; Oxford.

Safar ME & London GM. (2000) . Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* **18**, 1527-1535.

Salvi P, Revera M, Faini A, Giuliano A, Gregorini F, Agostoni P, Becerra CG, Bilo G, Lombardi C,



- O'Rourke MF, Mancia G & Parati G. (2013) . Changes in subendocardial viability ratio with acute high-altitude exposure and protective role of acetazolamide. *Hypertension* **61**, 793-799.
- Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, Rochette V, Kramann B & Kindermann W. (2002) . Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* **40**, 1856-1863.
- Schmidt-Trucksass A, Schmid A, Brunner C, Scherer N, Zach G, Keul J & Huonker M. (2000) . Arterial properties of the carotid and femoral artery in endurance-trained and paraplegic subjects. *J Appl Physiol (1985)* **89**, 1956-1963.
- Scolletta S, Bodson L, Donadello K, Taccone FS, Devigili A, Vincent JL & De Backer D. (2013) . Assessment of left ventricular function by pulse wave analysis in critically ill patients. *Intensive Care Med* **39**, 1025-1033.
- Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK & Bondar RL. (2000) . MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke* **31**, 1672-1678.
- Spence AL, Naylor LH, Carter HH, Buck CL, Dembo L, Murray CP, Watson P, Oxborough D, George KP & Green DJ. (2011) . A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. *J Physiol* **589**, 5443-5452.
- Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MA & Tanaka H. (2005) . Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens* **19**, 401-406.

- Sugawara J, Komine H, Hayashi K, Yoshizawa M, Otsuki T, Shimojo N, Miyauchi T, Yokoi T, Maeda S & Tanaka H. (2009) . Reduction in alpha-adrenergic receptor-mediated vascular tone contributes to improved arterial compliance with endurance training. *Int J Cardiol* **135**, 346-352.
- Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, Maeda S & Matsuda M. (2006) . Physical activity duration, intensity, and arterial stiffening in postmenopausal women. *Am J Hypertens* **19**, 1032-1036.
- Sugawara J, Tomoto T & Tanaka H. (2015) . Impact of leg blood flow restriction during walking on central arterial hemodynamics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **309**, R732-739.
- Tanahashi K, Akazawa N & Maeda S. (2014a) . Response to "Aerobic exercise and endothelial function in pre- and post-menopausal women". *Am J Hypertens* **27**, 990.
- Tanahashi K, Akazawa N, Miyaki A, Choi Y, Ra SG, Matsubara T, Kumagai H, Oikawa S & Maeda S. (2014b) . Aerobic exercise training decreases plasma asymmetric dimethylarginine concentrations with increase in arterial compliance in postmenopausal women. *Am J Hypertens* **27**, 415-421.
- Tanaka H, DeSouza CA & Seals DR. (1998) . Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **18**, 127-132.
- Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA & Seals DR. (2000) . Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* **102**, 1270-1275.
- Tanaka H, Monahan KD & Seals DR. (2001) . Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* **37**, 153-156.

- Tarumi T, Ayaz Khan M, Liu J, Tseng BY, Parker R, Riley J, Tinajero C & Zhang R. (2014) . Cerebral hemodynamics in normal aging: central artery stiffness, wave reflection, and pressure pulsatility. *J Cereb Blood Flow Metab* **34**, 971-978.
- Tarumi T, Shah F, Tanaka H & Haley AP. (2011) . Association between central elastic artery stiffness and cerebral perfusion in deep subcortical gray and white matter. *Am J Hypertens* **24**, 1108-1113.
- Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV & Gorlin R. (1976) . Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* **37**, 7-11.
- ter Minassian A, Melon E, Leguerinel C, Lodi CA, Bonnet F & Beydon L. (1998) . Changes in cerebral blood flow during PaCO<sub>2</sub> variations in patients with severe closed head injury: comparison between the Fick and transcranial Doppler methods. *J Neurosurg* **88**, 996-1001.
- Tomoto T, Sugawara J, Nogami Y, Aonuma K & Maeda S. (2015) . The influence of central arterial compliance on cerebrovascular hemodynamics: insights from endurance training intervention. *J Appl Physiol (1985)* **119**, 445-451.
- Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, Emoto M & Nishizawa Y. (2010) . Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb* **17**, 658-665.
- Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC & Lakatta EG. (1993) . Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* **88**,

1456-1462.

Valdueza JM, Balzer JO, Villringer A, Vogl TJ, Kutter R & Einhaupl KM. (1997) . Changes in blood flow velocity and diameter of the middle cerebral artery during hyperventilation: assessment with MR and transcranial Doppler sonography. *AJNR Am J Neuroradiol* **18**, 1929-1934.

Vanoverschelde JL, Younis LT, Melin JA, Vanbutsele R, Leclercq B, Robert AR, Cosyns JR & Detry JM. (1991) . Prolonged exercise induces left ventricular dysfunction in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985) **70**, 1356-1363.

Vlachopoulos C, Kardara D, Anastasakis A, Baou K, Terentes-Printzios D, Tousoulis D & Stefanadis C. (2010) . Arterial stiffness and wave reflections in marathon runners. *Am J Hypertens* **23**, 974-979.

Weissler AM & Garrard CL, Jr. (1971) . Systolic time intervals in cardiac disease. I. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* **40**, 1-4.

Weissler AM, Harris WS & Schoenfeld CD. (1968) . Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* **37**, 149-159.

Wohlfahrt P, Krajcoviechova A, Jozifova M, Mayer O, Vanek J, Filipovsky J, Laurent S & Cifkova R. (2014) . Large artery stiffness and carotid flow pulsatility in stroke survivors. *Journal of hypertension* **32**, 1097-1103; discussion 1103.

厚生労働省. 平成 26 年 人口動態統計月報年計 (概数) の状況. 2015

<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai14/dl/h7.pdf>

## 参考図書

Nichols WW & McDonald DA. (2011) . McDonald's blood flow in arteries theoretical, experimental and clinical principles, 6th edn. Hodder Arnold, London.

Guyton AC & Hall JE. (2011) . *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. William Schmitt, Philadelphia, PA.

McArdle WD, Katch FI & Katch VL. (2010) . *Exercise physiology : nutrition, energy, and human performance*. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

## Appendix

各部位間の距離の換算式

$$\text{中心から頸部 (hc)} = 0.2437 \times \text{身長} - 18.9999$$

$$\text{中心から上腕 (hb)} = 0.2195 \times \text{身長} - 2.0734$$

$$\text{中心から大腿 (hf)} = 0.5643 \times \text{身長} - 18.381$$

$$\text{大腿から足首 (fa)} = 0.2486 \times \text{身長} + 30.709$$

$$\text{中心から足首 (ha)} = \text{中心から大腿} + \text{大腿から足首}$$

$$\text{上腕から足首 (ba)} = \text{中心から足首} - \text{中心から上腕}$$

上腕、足首はカフのセンタまでの距離とする。