

第2章 文献研究

2.1 大動脈伸展性に関する研究

2.1.1 大動脈伸展性に及ぼす加齢の影響

動脈硬化とは、加齢に伴う生理的変化に病的動脈壁構築素材の質的量的変化が加味されたものであり、アテローム硬化、中膜硬化、細動脈硬化の3つに大きく分類される。生理的変化の本体は中膜にあり、加齢に伴うエラスチンの変性、平滑筋細胞の減少および膠原線維の増加が生じて、動脈壁の伸展性を低下させると考えられている（吉村ら 1978）。大動脈や中型動脈の中膜では主要な弾性成分であるエラスチンへのカルシウム沈着が加齢とともに増大し（Yu and Blumenthal 1963）、それにともなって弾性線維の変性も進行する（Fleckenstein et al. 1982）。このような過程は動脈の老化現象の一つであると考えられている。

吉村ら（1976, 1978）は、組織学的研究において、中膜エラスチン量（胸部）の年齢分布をヒトで観察した結果、20代まで増加して30代で極量に達し、その後加齢に伴い漸減するが、同時に個体特性が優先することを報告している。また、荒井（1975）は、10代から30代では著名なエラスチン量の減少は認められず、40代、50代、60代では年代の増加に伴い明らかな減少を認め、60代以降では軽い減少を示し、10代に40v/v%あったエラスチンは、80代では21v/v%となり、その減少率が約40%であったと報告している。

ヒト大動脈の中膜構成蛋白の変性と石灰化を直接観察することはできないが、動脈壁の伸展性は大動脈脈波速度（APWV）を用いて評価することができる。動脈内の脈波伝播速度は内圧にも依存するが、一定の圧に基準化（大動脈脈波速度指数：APWVI）すると弾性特性と密接に関連し（長谷川 1970）、伸展性が高ければ速度が遅く、硬度が増すと速くなる。また、ヒトにおいて生前大動脈脈波速度と死後組織対比により大動脈脈波速度と中膜エラスチン量の関係を調べた研究では（荒井ら 1985）、大動脈脈波速度の上昇により、エラスチン量の減少傾向が示されている。したがって、大動脈脈波速度は、加齢とともに増大することがよく知られている（長谷川 1970, 吉村ら

1978, 荒井ら 1991)。荒井ら (1991) が報告したヒト年代別大動脈脈波速度の分布 (Fig. 2) を参照すると, 10代から20代にかけて, 大動脈脈波速度増加の著しい時期があるが, その前後は比較的緩やかに増加していることが示されている。しかし, 40歳代以降は加齢に伴う平均値の漸増とともに, 標準偏差も増大し, 大動脈伸展性が加齢により低下するものの, 40歳, 50歳代を過ぎると個体差がより明確になることを示している。一方, Mohiaddin et al. (1989) は, ヒトを対象にNMRを用いて, 加齢に伴う大動脈壁伸展性の低下を確認し, さらに最近の研究では, 厳密にスクリーニングされた健康な成人を対象にしても, 大動脈の伸展性は加齢とともに低下することが報告されている (Vaitkevicius et al. 1993)。

大動脈脈波速度の加齢変化を性別に比較した長谷川ら (1987) の報告では, 20歳代から70歳代の健常な男女で, 各年代で性別大動脈脈波速度に大差はないが, 30歳代以前では女性ホルモンが女性の動脈硬化進展を抑制し, 50歳代以降では男性の動脈硬化性疾患発症, 死亡が増加するため, 結果的に健常群男性が女性を下回ると推察されている。一方, Lehmann et al. (1992a, 1992d) は, 超音波ドップラー法を用いて大動脈伸展性の加齢変化を評価した結果, 有経中の女性において, 同年代の男性と比較して大動脈伸展性は高いが, 閉経後には性差が消失し, 男性同様伸展性が低下することを報告している。すなわち, 大動脈伸展性の加齢に伴う低下は, 中年以降の男性および閉経女性で顕著となる可能性が示唆される。

2.1.2 大動脈伸展性に及ぼす動脈硬化危険因子等の影響

大動脈壁の伸展性低下は脈圧を増大する (島田ら 1994) ので, 収縮期高血圧の原因になりうる。Framingham study (Kannel et al. 1981) では, 加齢とともに動脈壁の伸展性が低下し, 収縮期高血圧症の頻度が増加することが示されている。一方, 大動脈伸展性の低下や収縮期高血圧症の発症には, 加齢だけではなく, 複数の因子が相互に関連しながら影響しているはずである。これまでの研究では, 高血圧症 (Toto-Moukou et al. 1986), 冠状動脈疾患 (Mohiaddin et al. 1989), 糖尿病

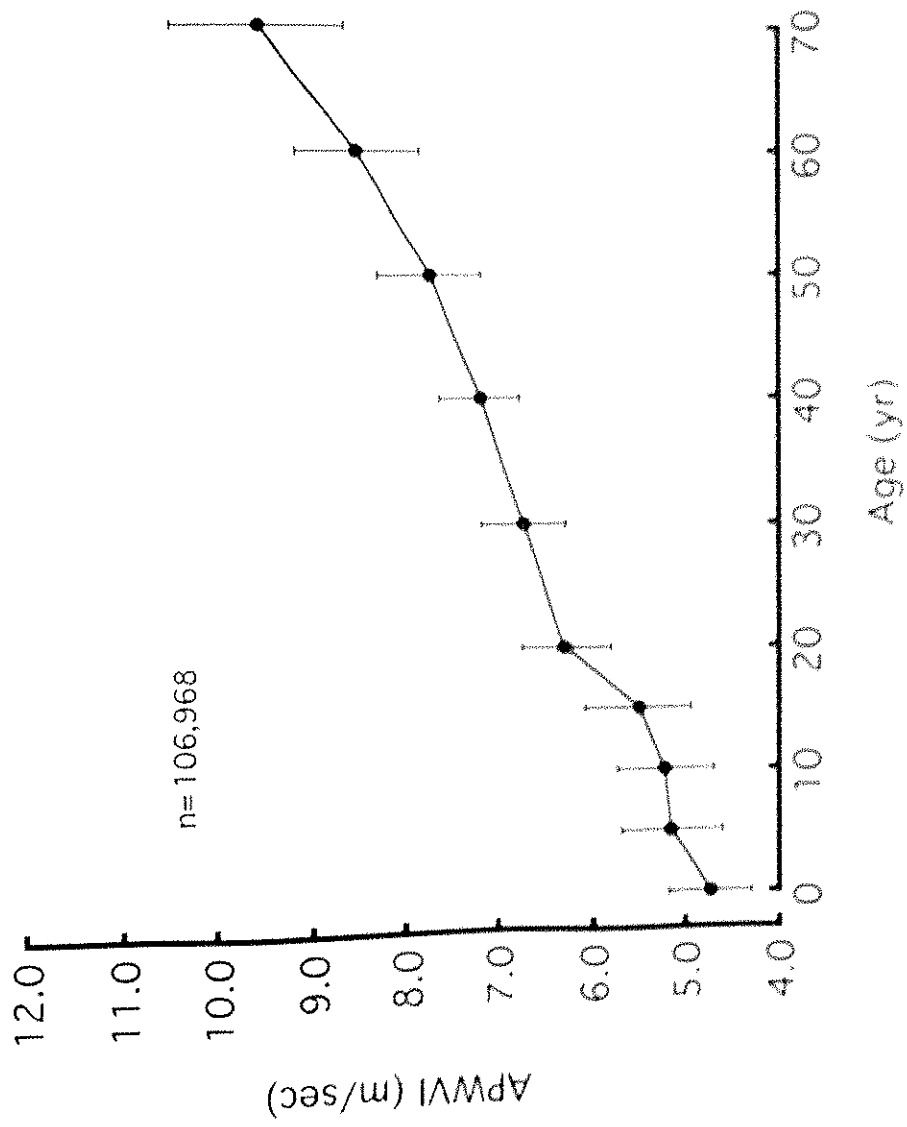


Fig. 2. APWVI and age in healthy male and female subjects (Arai et al. 1991).

(村野ら 1988, Lehmann et al. 1992a), 家族性高脂血症 (Lehmann et al. 1992b, Lehmann et al. 1992c, 内藤ら 1993), 成長ホルモン障害 (Lehmann et al. 1993a), 結合組織の先天性異常とMarfan症候群 (Handler et al. 1985), 腎疾患 (荒井ら 1991) などの様々な疾患が, 大動脈伸展性の低下に関連していることが報告されている。また, 動脈硬化性疾患を持つ患者群の大動脈脈波速度は同年代の健康者群と比較して速い値を示すことも報告されている (荒井ら 1991, 長谷川ら 1987)。しかし, 大動脈伸展性や収縮期高血圧症に関連すると思われる複数の因子を同時に取り上げ, 相互関連や関連の大きさを検討した研究は行われていない。したがって, 大動脈伸展性や収縮期高血圧症に関与すると考えられる複数の因子を取り上げ, 各因子の相互関連と関連の大きさを明らかにすることは, 収縮期高血圧症予防の指針となる情報を得るための近道であると考えられる。

2.1.3 運動が大動脈伸展性に及ぼす影響

大動脈伸展性は加齢に伴って低下し, 動脈硬化性疾患を持つとその傾向がさらに加速されることは, これまでの研究から明白である。大動脈伸展性の低下は, 血液循環にとって不都合であり, そのことから生じる病的状態はQOLという立場からみても望ましいことではない。一方, 運動がこのような大動脈伸展性の加齢変化を抑制する作用があることを示唆する研究がある。ラットを用いた研究において, 松田ら (1992) は, 若齢オスラットに16週間の各種運動 (回転かごによる自発走, トレッドミルによる強制走, 強制水泳) を負荷して, 大動脈における応力-伸び比関係を対照ラットと対比し, 運動群の大動脈の方が伸展性に富み, 加えて強度も高いことを示している。また, Seagal et al. (1993) は, 若齢メスラットに16週間のトレッドミル走 (3時間/日, 傾斜5-10%, 35m/分) を負荷し, トレーニングによって, 腹部大動脈や大腿動脈などの中膜壁厚および壁総面積が有意に増大したことを報告している。

一方, ヒトを対象とした横断的研究において, 吉村 (1976) は, 運動が大動脈脈波速度に及ぼす影響について, 10~20kmマラソン大会に参加した30~80歳代男性の大

動脈脈波速度を測定し、一般健常人と比較している。その結果、マラソン大会参加者の大動脈脈波速度は一般健常人と比較して10歳ほど若い年齢に相当したと報告している。しかし、この研究では、10年の若い動脈が、マラソンあるいは運動によってもたらされたものか、あるいは10年ほど若い素質を持っていたからマラソンができたのかについて明確な結論が得られていない。また、Vaitkevicius et al. (1993) は、長距離走に定期的に出場している高齢者アスリート群の最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_2\text{max}$) および大動脈脈波速度を高齢者非活動群と比較し、アスリート群の $\dot{V}O_2\text{max}$ は有意に高く、大動脈脈波速度は有意に低かったことから、定期的な有酸素運動が加齢に伴う動脈硬化の増大を抑制できる可能性を示唆している。しかし、この研究でも高強度の運動を実施していたから大動脈伸展性が高く $\dot{V}O_2\text{max}$ も高いのか、大動脈伸展性が高いから $\dot{V}O_2\text{max}$ が高く高度の運動をすることができるのかは明確にはされていない。一方、縦断的検討において池上ら (1983) と佐竹ら (1987) は、30代および40代の男性自衛官を対象に1日約2時間、週6回の運動を10ヶ月および4ヶ月行わせてその前後で大動脈脈波速度を測定し、有意な低下を認めている。また、Cameron et al. (1994) は、喫煙習慣を持たない非活動的な若年男性 (18-32歳) を対象に、自転車トレーニング (75% $\dot{V}O_2\text{max}$, 90分/回, 3回/週) を4週間行った結果、トノメトリーで評価した頸動脈の伸展性が有意に増大し、この変化は、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の増大と直線的関係にあったことを報告している。これらの研究を総合すると、ヒトにおいても運動が大動脈伸展性を保持、ないしは増大する可能性を示唆される。しかしながら、これらの研究の多くでは、対象者が少なく、年齢が比較的若く、男性に限ったものが多い。また、ほとんどの研究において、対象にしている運動は強度の高いものである。運動が大動脈伸展性に及ぼす効果をさらに明確にするためには、対象者の数を増やし、年齢の幅を広げ、さらには強度の低い運動の効果も検討して量反応関係を明らかにする必要がある。特に、一般の人が余暇時間に行う中等度ないし軽度の運動でも、加齢に伴う大動脈伸展性の低下抑制に効果が得られるか否かを検討することは、健康スポーツという観点からも大切なことであると思われる。また、中高年以降、あるいは女性にも同様の効果が得られるか否かについても興味を持たれる。

2.2 運動が動脈の構造と機能に及ぼす影響に関する研究

2.2.1 運動が動脈中膜に及ぼす影響

大動脈の弾性および強度は、主として中膜の弾性線維および膠原線維によって規定され（平ら 1974），その構成主要蛋白はそれぞれエラスチンおよびコラーゲンである。また、高血圧や加齢に伴う動脈の中膜硬化病変では、中膜の弾性線維にカルシウムの沈着や、変性が認められることが知られている（Blumenthal et al. 1950, Yu and Blumenthal 1963, Keeley and Partridge 1974）。このような病変があれば、動脈壁の硬度は当然増大すると思われる。松田ら（1992）は、これまであまり注目されてこなかった大動脈中膜硬化病変に及ぼす運動の効果について、成長期・成熟期ラットを用い、運動を継続的に行うことにより大動脈壁の増分弾性係数の低下が見られ、伸展性の高い血管が作られたと報告している。そして、動脈壁の構成主要蛋白であるエラスチンとコラーゲン含量が増大し、またエラスチンのアミノ酸組成を調べると極性アミノ酸が少なく、さらにエラスチンへのカルシウム沈着が少ないとしている。また、運動を行う時期についての検討では、ラットの場合、動脈壁中膜のエラスチンへのカルシウム沈着が急速に進行する生後6ヶ月までに行った運動が動脈壁伸展性の増大ないし保持に有効であり、増加速度が緩やかになる成熟期や老齢期に行った運動では、あまり効果がみられなかったと報告している。

一方、ヒトの大動脈では、内膜のアテローム性病変は、30代まで軽度であり、40代以降に増量、出現することが知られている（吉村ら 1978）。これに対して動脈壁中膜におけるカルシウムの含有量は0歳から90歳まで次第に増加し、ことに増加の著しい時期が10代から40代まで、および60代以降に認められる（Fleckenstein et al. 1982）。この成績は、明らかなアテローム斑は除かれた組織の石灰沈着を示したものであり、主として中膜に生じた石灰化が平滑筋や弾性線維の変性と密接に関連して、弾力性の消失に関係する可能性を示唆している。したがって、もし、ヒトにおいても大動脈の伸展性に及ぼす運動の効果が得られるのであれば、エラスチンのカルシウム沈着は成人期以

降にも著しいので、中高年期に始めた運動習慣でも有意の効果が得られる可能性が考えられる。

2.2.2 運動が血管内径に及ぼす影響

持久的アスリートが、トレーニングによる肥大心、すなわちスポーツ心臓を有するは良く知られているが、超音波エコー法など、非侵襲的に局所的な動脈の機能や構造を評価できるシステムの開発が進み、血管においても運動トレーニングによる適応変化がみられることが明らかになってきた。横断的研究においてPellis et al. (1990) は、125名のトレーニング群と13名の非活動群を対象に心エコー図を用いて、左室筋量と大動脈根から約1 cmの位置での冠動脈の内径を測定し、左室筋量の最も低いグループ (group1 > 200g) から最も高いグループ (400g < group) まで6つのグループに分類して、冠動脈内径との関係を検討している。その結果、左室筋量は左右の冠動脈の内径の増大にともなって増加する傾向にあり、運動トレーニングによって誘発される左室心筋の肥大は、冠動脈における内径変化と密接な関係があることを示している。

また、Kool et al. (1992) は、高分解能ドップラー超音波システムを用いて、レーシングサイクリストと年齢を揃えた非活動者で、大腿動脈、上腕動脈、頸動脈の内径を比較している。その結果、サイクリストの大腿動脈および上腕動脈の内径は、非活動者より有意に大きかったが、頸動脈においては両群間に差は認められなかったことから、持久的なトレーニングは、動脈壁伸展性に影響を及ぼし、運動筋群とは独立して、全ての筋性動脈の局所伸展性を高めるが、弾性動脈（頸動脈）には影響しないと考察している。一方、Zeppilli et al. (1995) は、超音波をエコー法を用いて大動脈弓、腹部大動脈、頸動脈の内径を非トレーニング者とアスリート（サイクリスト、長距離ランナー）で比較し、アスリートの方が全ての動脈の収縮期内径において有意に大きかったと報告している。また、Huonker et al. (1996) は、超音波エコー法を用いて、国際クラスのエリートパワーアスリート群（ウェイトリフター、ボディービルダー）とエンデュランスアスリート群（サイクリスト、トライアスリート）の、中枢（大動脈基始部、胸部大動脈）

および末梢動脈（鎖骨下動脈，大腿動脈）の内径（体表面積あたりの拡張期内径横断面積：CSA/BSA）を非活動群と比較している。その結果，大動脈基始部の拡張終期内径は，両アスリート群が非活動群よりも有意に大きく，トライアスリートの大動脈基始部のCSA/BSAは，パワーアスリート群や非活動群と比較して有意に大きいものの，サイクリストでは有意な増大が認められなかったとしている。さらに，下行胸部大動脈の拡張終期内径は，ボディービルダーが最も高い値を示したが，末梢動脈においては，トライアスリートの鎖骨下動脈の拡張終期内径が最も大きく，大腿動脈の拡張終期内径およびCSA/BSAにおいては，エンデュランスアスリート群がパワーアスリートおよび非活動群より有意に大きい値を示したと報告している。

一方，縦断的検討を加えたMiyachi et al. (1998)の研究では，青年男性を対象に8週間の自転車トレーニング（80% $\dot{V}O_2$ max，40分/日，5日/週）を行い，超音波エコー法を用いてトレーニング前後における上行動脈，腹部大動脈，下大静脈の横断面積を測定し，全ての測定部位で有意な増大が得られたことを報告している。

すなわち，運動トレーニングによって血管内径の形態変化が誘発されるものの，その適応部位や変化はトレーニングの種類，強度，頻度によって異なる可能性が推察される。また，このような血管内径の変化，特に短期間のトレーニングによって生じる変化は，血管壁の構成成分の変化のみではなく，血管平滑筋のトーンスの低下が加わっている可能性が大きい。全身における血管平滑筋トーンスの低下には，持久的トレーニングに伴う交感神経緊張の低下およびレニン・アンジオテンシン系の賦活の減少と関連している可能性も示唆されている（Jennings et al. 1986, Lehmann et al. 1984, 1986）が，十分な検討はなされていない。心循環系の適応力には年齢依存性があり，若年者ほどトレーニングに対して優れた適応を示すとされている（Frick et al. 1970）。先行研究では，そのほとんどが比較的若い青年男性を対象に行われているので，中高年者や女性に同様の適応が期待できるか否かを検討する必要がある。また，若年期アスリートにおける適応には血管平滑筋のトーンスの関与も示唆されるので，運動の効果が中高年以降まで継続的に保持されるかどうかについて，検討する余地がある。

2.2.3 運動が血管内皮細胞に及ぼす影響

血管内皮細胞に由来する血管拡張物質（endothelium dependent relaxing factor : EDRF）は一酸化窒素（NO）であることが、Plamer et al. (1987) により明らかにされて以来、生体のNO産生およびその生理的な意義について多くの研究が行われてきた。NOは血管内皮細胞、神経細胞、血管平滑筋、骨格筋、マクロファージなど様々な細胞から産生されること、その意義についても血管拡張作用、神経伝達、生体防御など多様な生理作用を有することが明らかにされている（Moncada et al. 1991）。内皮細胞におけるNOの産生には、細胞内カルシウム濃度の上昇が契機となり、可溶性グアニレートサイクラーゼ（SGC）が活性化され、これがNO合成酵素（NOS）を活性化させ、細胞内L-アルギニンを酸化してNOを産生する。NOは低分子ガス状物質であり、組織膜を容易に通過することができるため、近接する血管平滑筋細胞に拡散し、細胞内のグアノシン三リン酸（GTP）に作用し、これが平滑筋を弛緩させる。このことから血管内皮細胞由来のNOは、局所の循環だけではなく、全身の血圧調節にも重要な働きをしていることが明らかとなった。

運動は血流を増大させるとともに血流速度を増大させ、血管内皮にかかるずり応力（shear stress）を高める。すなわち、shear stressが内皮を刺激して血管拡張の方向に作用して、内皮の血管トーン調節に深く関与している。また、shear stressは内皮からのEDRFであるprostacyclineの産生を一過性に増加させ（Frangos et al. 1985）、かつ同様に強力なEDRFであるNOの放出を促進させる（Rubanyi et al. 1986）作用があり、このNOを合成する酵素（NOS）の活性、およびmRNAレベルがshear stressの増大で高まることが知られている（Nishida et al. 1992）。運動により血流が増大する組織の血管壁ではshear stressが増大するはずであり、実際に、最近行われた動物実験においても、短期（Wang et al. 1993）および長期（Wang et al. 1993, Sessa et al. 1994, Koller et al. 1995）の運動で冠動脈におけるNOSのmRNAが増加し、NO産生が高まったという報告がある。その中で、Koller et al. (Koller et al. 1995)

は、ラットにおいて短期間の運動で見られた血管拡張は、shear stressによってNOとprostacyclinの両方の放出が増大した結果であるとしている。また、Hecker et al. (1993) も、shear stressの増加によって、内皮細胞からNOとprostacyclineが継続的に放出されることを観測している。

一方、ヒトにおいては、shear stressの増加に伴う血管拡張はNOが重要な役割を果たしており、prostacyclineは無視してよいとする報告もある (Joannides et al. 1995)。また、血管内皮において、エンドセリン-1 (ET-1) はETアイソフォーム非選択的 (ETB) を介してNO生成を促進し、逆にNOはcGMPを介してET-1の発現を抑制するというオートフィードバック機構が存在する。このようにETとNOは血管トーンだけでなく血管のリモデリングに拮抗的に作用するだけでなく、両者の間の相互作用によって、その合成分泌も微妙に制御されている (岩科ら 1997)。ヒトにおいて、一過性の運動がNO (Maroun et al. 1995) やET-1 (Maeda et al. 1994) に及ぼす影響に関する研究報告はあるものの、運動トレーニングがそれらに及ぼす影響について縦断的に検討された研究はほとんどない。もし、ヒトの生体内においても、運動トレーニングによってNO産生能を高めることができれば、比較的短期間で血管平滑筋トーンの低下、ひいては血管拡張のような動脈の機能改善が期待できる可能性が考えられる。