

第3章 本研究の課題，仮説，手法，限界

3.1 本研究の課題

文献研究により，運動が大動脈伸展性に及ぼす効果について検討した研究において，次の問題点があげられる。

1. 大動脈伸展性が低下すると収縮期血圧は上昇するはずである。しかし，収縮期高血圧症の発生および動脈硬化の進展は，ある一つの要因によって促進されるものではなく，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。大動脈伸展性や収縮期高血圧に影響しうる複数の動脈硬化危険因子と運動を同時に取り上げ，相互関連や影響の大きさを検討した研究は行われていない。
2. これまでに行われた横断的研究では，運動していたから大動脈伸展性が高いのか，大動脈伸展性が高い者が高強度の運動を伴うマラソン大会等に参加していたのかは明確にできない。大動脈伸展性に及ぼす運動の効果を明確にするためには，縦断的検討をすることが望ましいが，限られた検討しか行われていない。先行研究では，横断的および縦断的な検討とも，対象者が少数の若年男性であるものが大部分であること，高強度の運動トレーニングに限られていることなどの問題点がある。特に，余暇時間などに一般の人が行う中等度の運動が大動脈伸展性に及ぼす効果については検討されていない。
3. 非活動的な生活習慣は，冠動脈疾患の危険因子を促進し，不活動と冠動脈疾患による死亡率には密接な関係が示されているが，一般の非活動者よりもさらに身体活動量が低いと思われる集団，例えば視覚障害者の大動脈伸展性を評価した研究はなく，身体活動の著しい低下が，大動脈伸展性にどのような影響をもたらすのかについて検討されていない。
4. ラットを用いた研究では，若い時期に行う運動ほど，動脈の中膜硬化病変の進展防止に効果的であることが示唆されているが，ヒトを対象に，運動を行う時期について検討された報告はない。また，加齢に伴う大動脈伸展性の低下と，収縮期高血圧症の発生頻度には密接な関係があり，高齢者の収縮期高血圧症は重要な問題であ

るにもかかわらず、運動トレーニングが大動脈伸展性に及ぼす縦断的な検討は、比較的若い男性を対象としたものであり、女性や高齢者を含めた検討はほとんど行われていない。

以上の問題点を検討するために、以下の4つの研究課題を設定し、若年期から中高年期のヒトを対象として検討を行った。

1. 運動習慣および大動脈伸展性が収縮期血圧に及ぼす影響

成人病検診受診者において動脈硬化危険因子保持者を含む多数の男性を対象として、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、各因子の収縮期血圧への影響の大きさや相互関連を検討する。

2. 継続的運動が大動脈伸展性に及ぼす影響

若年者から高齢者にわたる幅の広い年代の多数の健常男性で大動脈伸展性を測定し、大動脈伸展性へ及ぼす運動の効果についての量反応関係を検討する。特に、余暇時間に一般の人が健康運動などとして行う中等度の運動の効果について検討する。

3. 身体活動の著しい低下が大動脈伸展性に及ぼす影響

—視覚障害者における検討—

身体活動が一般の非活動者よりもさらに低下していると思われる先天性全盲の男子学生を対象に、身体活動量と大動脈伸展性を測定し、晴眼男子学生と比較して、身体活動の著しい低下が大動脈伸展性に及ぼす影響について検討する。

4. 中高年期以降に始める運動が大動脈伸展性に及ぼす影響

中高年男性を、若年期における運動歴と現在の運動習慣の有無により分類し、過去および現在の運動が大動脈伸展性に及ぼす影響について検討する。また、中高年男女を対象に、運動トレーニングが大動脈伸展性に及ぼす影響について検討する。

3.2 本研究の仮説

本研究の目的を達成するために、以下の4つの仮説を設定した。

1. 大動脈伸展性は収縮期血圧の有意な規定因子であり、運動習慣は加齢に伴う大動

脈伸展性の低下を抑制する。

2. 加齢に伴う大動脈伸展性の低下抑制には運動が効果的であり、また、中等度の運動でも、大動脈伸展性の低下を抑制できる。
3. 著しい身体活動の低下は、大動脈伸展性の低下を促進する。
4. 中高年以降における運動でも、大動脈伸展性低下の進行を抑制ないし改善できる。

3.3 本研究で用いた方法

本研究において、大動脈伸展性の評価には長谷川（1970）の大動脈脈波速度（APWV）法を、また、身体活動量の評価にはSallis et al.（1985）の身体活動指数（PAI）を用いた。

3.3.1 ヒト大動脈伸展性の評価法

A. 脈波発生機序と伝播のメカニズム

心臓は収縮と拡張を一周期とし、脈動流として血液を駆出する。大動脈弁口部より駆出された血液塊は、動脈内圧に圧変動を惹起し、Laplaceの定理 $T = p \cdot r$ （ T ：張力， p ：内圧， r ：半径）によって動脈壁は張力 T のエネルギーを与えられる。この際、管壁に与えられたエネルギーは脈動流による内圧変化のため刻一刻と変動し、 $T = p \cdot r$ は、 $dT = p \cdot dr + r \cdot dp$ によって表される。血液の流入、管腔径の拡大によって動脈壁に蓄えられた弾性エネルギーは、張力 T 、内圧 p の関係からつぎの時点で波動エネルギーに変換され、管腔径は縮小する。この管壁の内圧変化に伴う径変化が動脈拍動であり、波形として捉えたものが脈波である。脈波は dT/dp 依存のもとに、血管粘性伸展特性を介して動脈末梢に伝播する。生体では動脈径は末梢に向かって漸時減少し、壁厚も一定でない。また、管腔は紆余曲折し、その間に多数の分岐を出す。さらに、動脈組織構成要素も部位によってその配分は種々変化する。このように動脈を一弾性管とみた場合、複雑な機能、形態構築を示し、単純な弾性管とみなすことはできない。したがって、脈動流下で発生し、一定の形態、機能を示さない動脈管を伝播する脈波は、種々

の周波数，異なる速度をもつ合成脈波群であるといえる。したがって，動脈2点で捉えた脈波の位相差から求められた伝播時間は，この間の空間的，構造的，平均脈波伝播時間（川崎 1975）ということになる。

B. 大動脈脈波速度法

ヒト大動脈の中膜構成蛋白の変性や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）法を用いて評価することができる（長谷川 1970, Nichols et al. 1977）。大動脈脈波速度法は，非侵襲的に大動脈の伸展性を定量的に評価する検査法である。その原理は，心音，頸動脈脈波，股動脈脈波を同時記録し，両脈波立ち上がり時間差と，第II心音前成分起始部と頸動脈下降脚切痕との時間差の合計（伝播時間）で，大動脈弁口部から股動脈拍動部までの解剖学的実長（伝播距離）を除することによってAPWVを算出するものである（長谷川 1970, 林 1970）。このAPWVを規定する因子は，循環側因子として，血圧，心拍出量，心拍数，血液粘度，血管内径が，さらに血管側因子として，壁厚，血管口径，壁弾性率，血管運動神経の8因子が考えられるが，これら循環側因子のうち，心拍出量，血液粘度の影響は，生理学的範囲内では無視しうるが，また特別な徐脈および頻脈がなければ心拍数の影響も極めて少ないことが確認されている（小澤 1980）。さらに血管側因子である壁厚，また，大動脈瘤のごとき特別な症例を除けば，血管口径も同様条件下では無視しうるが証明されている（稲垣ら 1972）。しかし，APWVは血管内圧の影響を強く受け（Belz 1995, 長谷川 1970, Lehmann et al. 1992d, Lehmann et al. 1993b），その計測値は特に最小内圧（最小血圧）依存下に動脈固有の壁弾性率（ヤング率）を表すことが知られている（長谷川 1970, Yoshimura et al. 1968）。そこで長谷川（1970）は，剖検ヒト摘出大動脈を用いた実験成績から，APWVと最小血圧との関係を示す実験値を模式化したnomogramを作成し，得られたAPWVをこのnomogramを使って最小血圧80mmHg時の値に補正した表を公表している。この補正表により，多数例の比較および同一例の経時的変化の観察が可能となった（荒井ら 1985，

Hamazaki et al. 1988, 大塚 1973, 白川 1974, 吉村ら 1976)。大動脈脈波速度を大動脈壁の組織学的所見と対比した研究によると(吉村ら 1978, 荒井ら 1985, 吉村ら 1976), 大動脈脈波速度が9.0m/sec.を越える例では内膜に高度の粥状硬化症が認められ, 8.0m/sec.以下の例では粥状硬化症が出現しても軽度であり, そのような例では, 大動脈脈波速度と中膜弾性線維の変性やカルシウム沈着に基づくエラスチン量の減少との間に密接な関係があることが示されている。すなわち, 大動脈脈波速度の増大には, 大動脈壁の粥状硬化ないし中膜硬化病変に基づく大動脈壁伸展性の低下が関与していることが示唆される。さらに, 大動脈は, 冠動脈, 脳動脈などに比較して早期より動脈硬化が発現し(Bjurulf 1964), その後徐々に臓器動脈へと波及する(白川 1974)ことが明らかにされている。したがって, 大動脈脈波速度は早期に動脈硬化を捉える方法としても有用とされてきた(長谷川 1987, 白川 1974)。

大動脈脈波速度は, 計測部2点間での波形の位相差から得られるが, 生体大動脈脈波速度は心音, 左頸動脈脈波, 左股動脈脈波を用いて, 大動脈弁口部より股動脈拍動部までの平均脈波伝播速度を求めるものである。大動脈の場合, 大動脈弁口部は胸郭内にあるため, その拍動を非観血的に直接記録することはできない。この難点を克服するため, 本法による脈波速度測定法は心音, 頸動脈波, 股動脈波を利用し, 上記欠点を補ったものである。すなわち, 心II音前成分は大動脈弁閉鎖音を, 頸動脈波切痕はその圧変動によって生じた脈波伝播の到達を意味する。したがって, この間の時間差(頸動脈波時間: t_c)は大動脈弁口部より頸動脈拍動部までの脈波伝播時間を表す。この時間に大動脈上では脈波は弁口部より大動脈上のある距離(l)まで到達していることになる。一方, 頸動脈波と股動脈波の立ち上がり時間差(t)は, 弁口部よりある距離以降から股動脈拍動部までの脈波伝播時間を表す。よって, 求める大動脈弁口部より股動脈拍動部までの脈波伝播時間は両脈波立ち上がり時間差と頸動脈時間との和: $t+t_c$ をもって表される。したがって, 大動脈弁口部—股動脈波拍動部間の大動脈長を L とすれば, 大動脈脈波速度(APWV)は $L/t+t_c$ となる。

大動脈脈波速度の測定は, 長谷川(1970)の方法に準じて行った。測定には, 大動

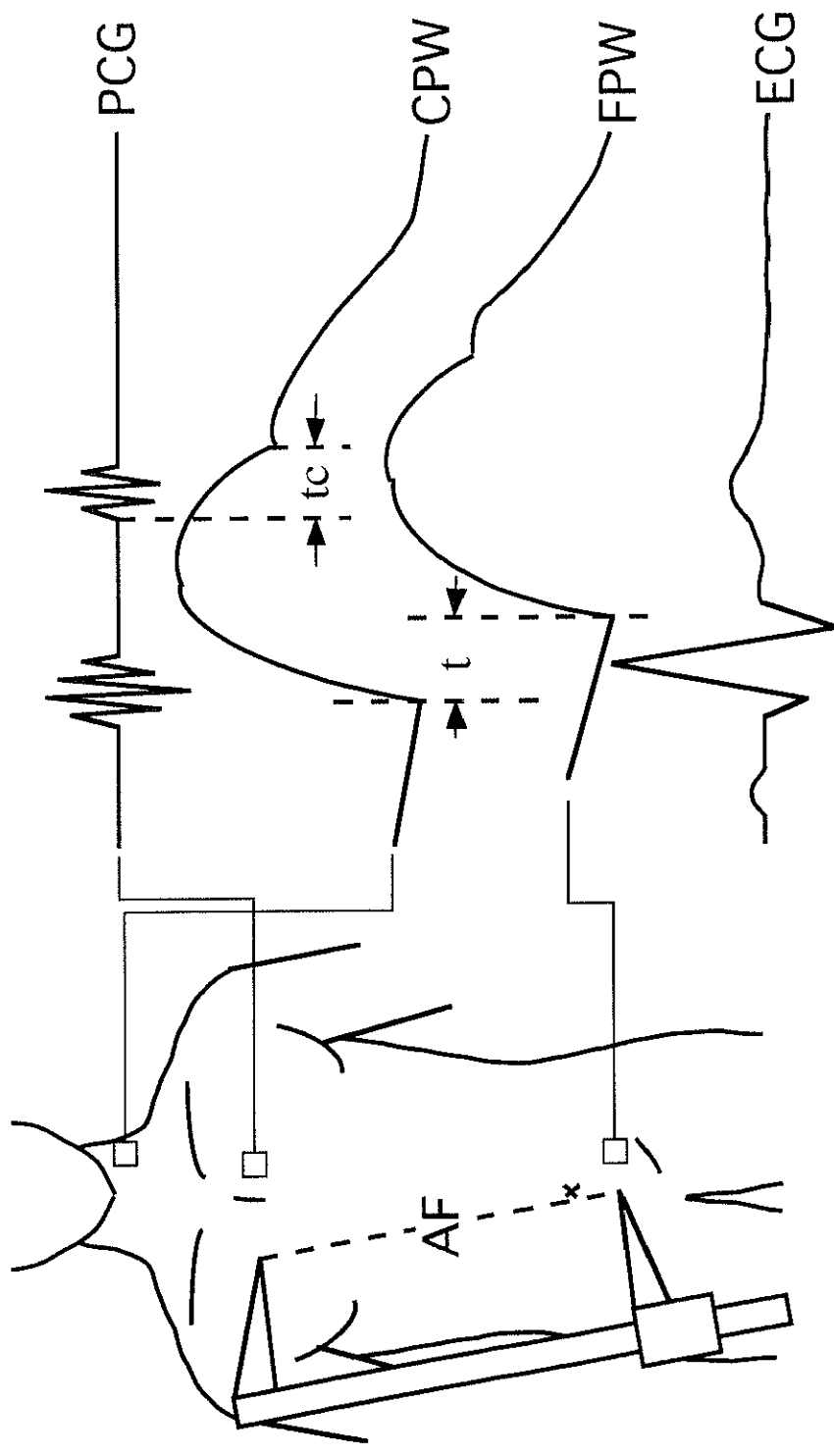
脈波速度計 (PWV-200, フクダ電子社製) を用い, 安静仰臥位にて軽度の呼気停止下に記録を行なった (Fig. 3.)。本測定器で得られる脈波速度は, 心電図, 心音図, 頸動脈波, 股動脈波の同時記録から求まる大動脈弁口部から股動脈までの脈波伝播時間 (T) と, あらかじめ計測し入力した第2肋間胸骨右縁と股動脈波記録部位までの距離 (AF) から自動的に算出される。心音図は胸骨左縁第2肋間に心音マイクロフォン (フクダ電子社製 MA-240) を置き, 頸動脈波は左頸動脈に頸動脈波トランスデューサー (フクダ電子社製 TY-307) を軽く圧着して, 股動脈波は左股動脈の拍動部にアモルファス脈波トランスデューサー (フクダ電子社製 TY-501A) を付着させて記録した。大動脈弁口部から股動脈までの脈波伝播時間 (T) は, 頸動脈波と股動脈波の急峻な立ち上がり時間差 (t) と心音の第2音の開始から頸動脈波切痕までの時間差 (tc) から, $T = (t + tc)$ として, また, 伝播距離は近似値に $1.3 \times AF$ として求められ, 大動脈脈波速度 (APWV) は, 以下の式によって算出される。

$$APWV \text{ (m/sec)} = 1.3 \times AF / T$$

記録は, 連続した5心拍のうち3心拍分の安定した脈波波形と近似した脈波速度が得られるまで繰り返し, その3心拍の平均値を測定値とした。4心拍分以上の値が近似した場合は, 最大値と最小値のどちらか, または両者を除く3心拍分の平均値を求めた。大動脈脈波速度の測定直後に, 血圧測定を仰臥位にて左上腕動脈で聴診法により行なった。大動脈脈波速度は最小血圧に影響される (Belz 1995, 長谷川 1970, Lehmann et al. 1992d, Lehmann et al. 1993b) ので, 最小血圧80mmHgに基準化した大動脈脈波速度指数 (APWVI) に補正する表が公表されている (長谷川 1970)。本研究で用いた大動脈脈波速度計は, 第4点として測定した最小血圧を入力すると, 自動的に基準化して大動脈脈波速度指数を算出する。

3.3.2 身体活動の評価法

身体活動量の評価には, Sallis et al. (1985) の身体活動調査票を基にライフスタイル調査表 (Appendix) を作成し, 身体活動を, 1.0~2.9METsを軽い運動・レクリエー



$$APWV = \frac{AF \times 1.3}{t + tc} \text{ m/sec}$$

Fig. 3. Method of registration and calculation of APWV of the aorta.

ション (light activity) , 3.0~5.0METsを中等度の運動・レクリエーション (moderate activity) , 5.1~6.9METsを比較的強い運動・レクリエーション (hard activity) , 7.0METs以上を非常に強い運動・レクリエーション (very hard activity) の4段階に分類し, light activity=1.5METs, moderate activity=4.0METs, hard activity=6.0METs, very hard activity=10METsと仮定して, 1週間の合計時間について回答を求め, 以下の式によって, スポーツや余暇時間の活動における身体活動指数 (PAI: kcal/week) を算出した。

$$\begin{aligned} \text{PAI (kcal/week)} = & \{ 1.5 \text{ (METs)} \times \text{運動時間 (時)} + 4.0 \text{ (METs)} \\ & \times \text{運動時間 (時)} + 6.0 \text{ (METs)} \times \text{運動時間 (時)} \\ & + 10.0 \text{ (METs)} \times \text{運動時間 (時)} \} \times \text{体重 (kg)} \end{aligned}$$

また, 現在のものを含めて小学校からこれまでに継続的に行なった運動の種目, 継続期間 (何歳から何歳まで) , 強度 (強: 競技者として行っていた, 中: 愛好会などで行っていた, 弱: 継続はしていたが, それほど頻繁には行っていなかった) を調査し, 社会人には, 職歴を記入させ, 仕事の内容, 強度 (強: 土木作業など肉体労働が主である, 中: 営業などで歩くことが多い, 弱: 一日ほとんど机に座って仕事をしている) , 期間も記入させた。

3.4 本研究の限界

A. 対象

本研究では, 主に男性を対象とし, 女性を対象にしたのは中高年者における運動トレーニングの影響に関する検討においてのみである。なぜなら, 血管に及ぼすエストロゲンの影響を考慮したからである。すなわち, 先行研究において, エストロゲンに抗動脈硬化作用のあることが明らかにされるとともに, 動脈硬化症の発症, 進展における性ホルモンの役割が注目されてきている (折茂 1995a, 1995b) からである。女性は男性に比べて, 閉経前には冠動脈疾患に罹患する頻度が低い。この理由は, 男女間の喫煙率の差, 脂質代謝の差, 内臓脂肪蓄積量の差などと並んで, エストロゲンの抗動脈硬化作用

も罹患頻度の差に影響していると考えられている。一方、閉経後のエストロゲン産生の低下は、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙、肥満などの動脈硬化症の危険因子とは独立して、動脈硬化性疾患の発症、進展に密接に関係していると考えられるようになってきた。本研究における横断的検討では、幅の広い年齢層にわたる被検者を対象としたので、閉経時期に個人差が著しいことを考慮して、男性のみを対象とした。また、女性では性周期の違いが大動脈伸展性に何らかの影響を及ぼすことも予想されるが、本研究では主に病院の健康診断（いわゆる人間ドック）を受診した人を対象にしたので、測定時期を揃えることは困難であった。しかし、いずれにせよ、女性における検討が不十分なことは本研究の限界である。

また、本研究の第5章と第7章では、大動脈脈波速度指数の身体活動量に基づく群間比較を、年齢補正して行った。その際、年齢と大動脈脈波速度指数の関連を一次回帰分析により行ったが、厳密に言えば、年齢と大動脈脈波速度指数との関係を一次式として良いかには疑問が残る。年代別に群分けして比較した方が良いと思われるが、対象例が極端に少なくなる群があったため、各年代の対象者数を補う手段として、年齢補正を用いた群間比較を行った。

B. 大動脈脈波速度法

脈波速度は動脈の部位により異なり（McDonald 1968）、大動脈においても中枢より末梢に行くにしたがい増大していく（Bergel 1961）。また、動脈硬化症は一様に発症するものではなく、局部に発生し、その後、徐々に広がっていくことが知られている。したがって、本研究で用いた大動脈脈波速度法は、大動脈弁口部から股動脈拍動部間の空間平均的速度であり、局部の硬化度を評価することは不可能である。また、内圧変化による脈波速度値への影響が大きいため、圧補正を行わなければ、真の動脈壁弾性あるいは硬化度を示すまで至らないことは周知の通りである。長谷川（1970）は、この点を克服するために、18～89歳までの男16例、女6例、計22例の摘出大動脈によって得られた脈波速度—最小内圧曲線を対象として圧較正表を作製している。しかしなが

ら、女性の対象者は6例と少なく、しかも全例50歳以上であることに問題がある。したがって、男性でも、18歳未満の対象者への圧校正表の適用には慎重であるべきであろう。

また、大動脈脈波速度を経時的比較および個体間での比較を可能にするためには、計測誤差を最小限に抑え、高い再現性を確立しておく必要があることは言うまでもない。林（1970）は、大動脈脈波速度法の計測誤差について、対象97例につき、別々の検者2名に大動脈脈波速度を測定させ、両者間の計測誤差を検討したところ、大動脈脈波速度値の誤差の平均値は $0.31 \pm 0.38 \text{m/sec}$ で、相関係数 $r=0.98$ の高い相関関係が得られたとしている。また、再現性の検討としては、19歳から70歳までの心疾患の認められない症例19名を対象として、3日間の間隔をおいて大動脈脈波速度を測定し、その前後の値を比較したところ、その前後差は平均 $0.52 \pm 0.39 \text{m/sec}$ で、相関係数 $r=0.93$ の高い相関を示し、測定誤差は僅少で、再現性が極めて高かったと報告している。本研究では、計測誤差および波形の認識誤差を最小限に抑えるために、全ての対象者を同一検者で測定した。また、再現性の検討としては、19歳から24歳の男子学生の大動脈脈波速度を4週間の間隔をおいて測定した。その結果、測定値の前後差は $0.32 \pm 0.29 \text{m/sec}$ 、相関係数 $r=0.84$ ($r < 0.0001$) であり、対象者が若年男性に限ったものではあるものの、林（1970）の検討に比べて大きな差は認められなかった（Fig. 4.）。しかし、この程度の計測誤差が生じる事実は、本法の測定上の限界として認識しておくべきであろう。

C. 身体活動指数

身体活動（physical activity）という言葉は、エネルギー消費をもたらす骨格筋によるすべての身体の動きをさしており、運動（exercise）はもとより、家事、仕事などあらゆる活動を総括したものである。また、体力（fitness）は身体活動量と関係があるといわれている。本研究で用いたSallis et al.（1985）のアンケート調査は、仕事の強度と日々の行動から各動作に費やす時間を記入させ、各動作時のエネルギー代謝率から推定されるエネルギー消費量に当てはめ、週当たりで身体活動指数（PAI）を合計する

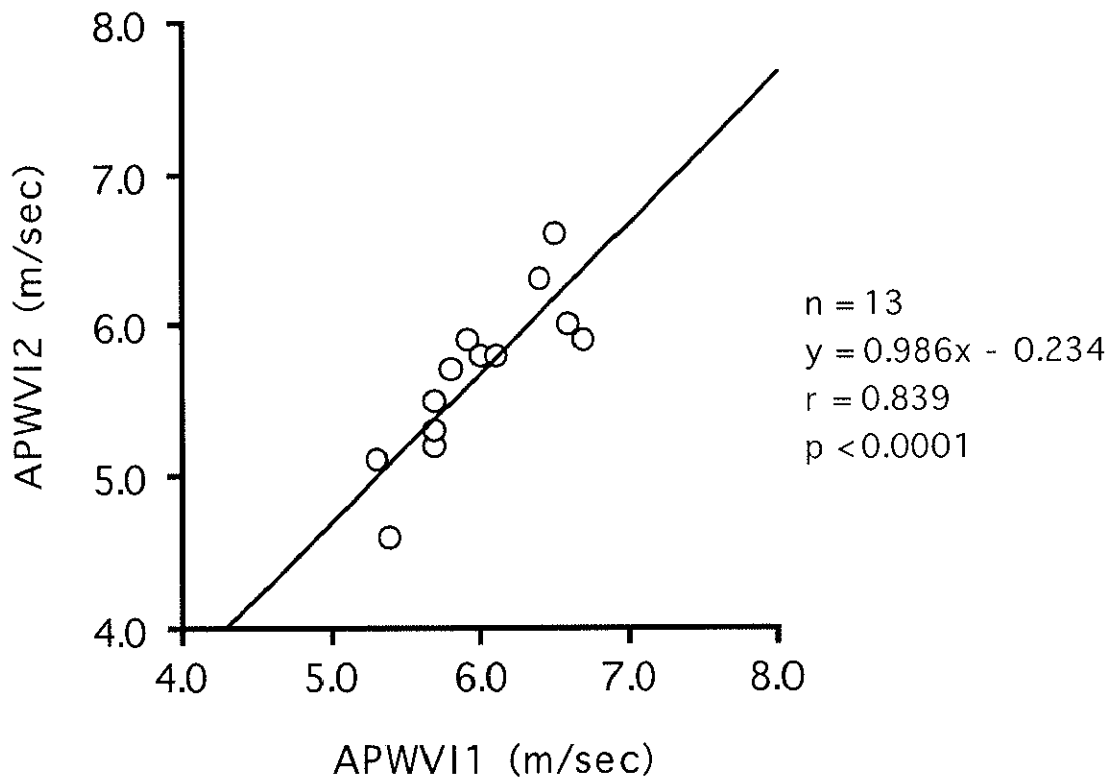


Fig. 4. Reproducibility in APWVI measurement at 4 weeks interval.

ものである。彼らは、過去に疫学研究で行われた10種類のアンケート方式による運動習慣調査項目と彼らの項目を比較し、さらに、自己申告方式の身体活動量がどれほど信頼できるかを、テスト・再テスト法によって検討している (Sallis et al. 1985)。具体的には、64名を対象に2週間の間隔で調査が行われ、両者間において、中等度の運動 (moderate activity) では、相関係数 $r=0.748$ ($p<0.0001$)、激しい活動 (vigorous activity) では、相関係数 $r=0.830$ ($p<0.0001$) の高い相関があり、週あたりの身体活動指数でも、相関係数 $r=0.666$ ($r<0.001$) の有意の相関が認められたことを報告している。一方、本研究でも男子大学生12名を対象に、2週間の間隔で同様のアンケート調査を行った結果、週あたりの身体活動指数は、相関係数 $r=0.748$ ($p<0.01$) であった。例数が少ないので多少相関は低いですが、それでもこの程度の相関が得られている。すなわち、この手法を用いた身体活動指数の信頼性は、保証されていると思われるが、対象者が若年男性に限られていることや、高齢者では答えの正確性がやや欠ける可能性があること、およびこの場合のエネルギー消費量は運動強度から概算した数値の総和であるため、個人差としては体重のみで、個人の運動耐容能や性別・年齢の影響が反映されないことなどが問題であり、研究の限界として考慮しておく必要がある。