

動脈硬化症予防を目的とした運動プログラムに関する研究

令和元年度

徳島大学大学院総合科学教育部
博士論文

田村 靖明

目次

第1章 序論

1.1 本研究の背景および目的	1
1.2 本論文の構成	2

第2章 地域在住中高齢女性の生活体力が動脈スティフネスに及ぼす影響

2.1 緒言	4
2.2 方法	5
2.2.1 対象者	5
2.2.2 測定項目および測定方法	5
2.2.2.1 形態指標	5
2.2.2.2 血圧, 心拍数および脈波伝播速度	5
2.2.2.3 生活体力テスト	6
2.2.3 統計解析	6
2.3 結果	7
2.4 考察	7
2.5 結語	11

第3章 レペティション形式の有酸素性運動が血管内皮機能に及ぼす影響

3.1 緒言	12
3.2 方法	13
3.2.1 被験者	13
3.2.2 最大運動負荷テストのプロトコール	13
3.2.3 各条件の運動プロトコール	13
3.2.4 測定項目および測定方法	14
3.2.4.1 最大仕事量, 各運動条件実施中の $\dot{V}O_2$ およびHR	14
3.2.4.2 血行動態および血流依存性血管拡張反応	14
3.2.5 統計解析	16

3.3	結果	17
3.3.1	一過性運動時の $\dot{V}O_2$ およびHRの変化	17
3.3.2	一過性運動前後の血行動態の変化	17
3.3.3	一過性運動前後のFMDおよびnFMDの変化	20
3.4	考察	20
3.5	結語	24

第4章 持続的運動と比較して仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響

4.1	緒言	25
4.2	方法	25
4.2.1	被験者	25
4.2.2	研究デザイン	25
4.2.2.1	第1セッション: 最大運動負荷テスト	26
4.2.2.2	第2セッション: 運動負荷テスト	26
4.2.3	測定項目および測定方法	26
4.2.3.1	運動中の $\dot{V}O_2$ およびHR	26
4.2.3.2	一過性運動前後の血管内皮機能	26
4.2.5	統計解析	28
4.3	結果	29
4.3.1	一過性運動時の $\dot{V}O_2$ およびHRの変化	29
4.3.2	一過性運動前後の血行動態の変化	29
4.3.3	一過性運動前後のFMDおよびnFMDの変化	32
4.4	考察	32
4.5	結語	36

第5章 レペティショントレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響

5.1	緒言	37
5.2	方法	37
5.2.1	被験者	37

5.2.2	研究デザイン	38
5.2.3	トレーニングプロトコール	38
5.2.4	測定項目および測定方法	38
5.2.4.1	最大運動負荷テスト中の $\dot{V}O_2$ および HR	38
5.2.4.2	血流依存性血管拡張反応	39
5.2.5	統計解析	40
5.3	結果	40
5.3.1	トレーニング前後の血管内皮機能の変化	40
5.3.2	トレーニング前後の上腕動脈血管径および血流速度の変化	40
5.3.3	トレーニング前後の安静時血行動態の変化	43
5.4	考察	43
5.5	結語	48
第6章 結論		49
参考文献		53
本論文の基礎となる論文 (主論文)		63
本論文に関係のあるその他の論文 (副論文)		64
その他の論文		65
謝辞		67

第1章 序論

1.1 本論文の背景および目的

近年、国内の悪性新生物による死亡は、死因別死亡割合の約3割を占めているが、心疾患・脳血管疾患など循環器系疾患は、悪性新生物と同様に高い割合を示しており^{1,2)}、これらの疾患を予防することは重要な課題である。さらに本邦では、2019年の出生数が90万人を下回り、人口統計学からも高齢者を支える現役世代の人口増加は見込まれない。このような少子高齢化により年金財政はひっ迫し、年金支給開始年齢が引き上げられることが懸念され、若年者においても生活習慣を改善し、健康寿命延伸のための取り組みが必要である。循環器系疾患の代表である虚血性心疾患は、高血圧、喫煙、および血清総コレステロールが3大危険因子であり^{2,3)}、さらに脳卒中については、収縮期血圧が最も強い危険因子であることが報告されている^{4,5)}。血圧は、心拍出量および末梢血管抵抗により規定され、それは多岐にわたる調節機序の支配下にあるが、最終的には血管壁の器質的硬化性変化をともなう末梢血管抵抗の増加が生じることにより高血圧症を発症させる。動脈壁の伸展性の低下あるいは硬度(スティフネス)の増大は、加齢、メタボリックシンドロームの進行⁶⁾、または交感神経系の亢進⁷⁾およびアルドステロン過剰分泌⁸⁾など神経ホルモン系の障害にともない炎症性反応が上昇することで、血管内皮機能不全を起こし、エラスチン線維の減少、コラーゲン線維の蓄積、および血管石灰化が亢進することで増加する⁹⁾。また、血管内皮機能不全は、加齢などにともなう一酸化窒素(nitric oxide: NO)の生物学的利用能の減少との関係が明らかにされている¹⁰⁻¹²⁾。また、動脈スティフネスが増大し、血圧上昇に対するコンプライアンスが低下すると、心臓左室収縮期には血圧が上昇して心筋および動脈のストレスが増大し、同拡張期には血圧が下降して、冠動脈の血流が低下する。これらにより、動脈スティフネスの増大は、他の因子と独立して心血管系疾患のリスクが高まる^{13,14)}。

米国スポーツ医学会(American College of Sports Medicine: ACSM)および米国心臓協会(American Heart Association: AHA)の勧告では、健康増進および維持のための運動プログラムについて、中強度または高強度の有酸素性運動を推奨している¹⁵⁾。また、動脈機能と運動形式について、健康成人男性または中高齢の男女を対象とした研究では、定常負荷運動を用いたトレーニングが動脈スティフネスおよび血管内皮機能を改善させることが報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。一方、健康成人男性を対象にした高強度および低から中強度運動を

組み合わせたインターバル形式の有酸素性運動は、中強度の定常負荷運動と同様に動脈ステイフネスおよび血管内皮機能を改善させることが報告されている^{20,21)}。さらに、両親が高血圧症である健康成人女性またはIからII度高血圧症の中高齢男女を対象にしたインターバルトレーニングは、中強度の持続的トレーニングと比較して、脈波伝播速度 (pulse wave velocity: PWV) および血圧を有意に改善することが報告されているが^{22,23)}、回復期を完全休息にした場合のレペティショントレーニングが、血管内皮機能に及ぼす影響については十分に明らかにされていない。レペティション運動を用いたトレーニング研究においては、閉経後の女性を対象に水泳運動を用いたレペティショントレーニングが、中強度の持続的トレーニングと同様に血圧を改善させたことが報告されているが²⁴⁾、レペティショントレーニングが、血管内皮機能の維持改善を目的とした場合の有効性は十分に検討されていない。また、持続的運動およびインターバル形式の運動と比較して、レペティション形式の運動は、運動と完全休息を反復するため、一般的なインターバル形式の主運動よりも高強度の運動を短時間で実施するという特徴がある。しかし、この形式の運動は、血管内皮機能の改善を目的にしたリハビリテーションなどの臨床場面において、運動時間の短縮に繋がる可能性があるが十分検討されていない。

レペティション運動は、運動と完全休息を反復するために、一般的なインターバル運動よりも高強度の運動を短時間で実施できるという特徴があるが、血管内皮機能に与える影響は十分に検討されていない。したがって、この点を明らかにすることで、血管内皮機能の改善を目的にしたリハビリテーションなどの臨床場面において、新たな運動プログラムの構築に繋がり、トレーニングを多様化できる可能性がある。

そこで本研究では、レペティショントレーニングが循環器疾患予防のための運動プログラムとして、有効であるかを検討することを目的とした。

1.2 本論文の構成

本論文は、4つの研究から構成されており、レペティション運動による介入によって血管内皮機能の改善が可能であるかを明らかにする。まず、本論文は動脈硬化症予防を目的とした運動プログラムに関する研究であり、このような運動プログラムの必要性が高いと考えられる主な対象者である高齢者の血管内皮機能の現状について把握する必要がある。さらに、日常生活活動 (activities of daily living: ADL) の中で、歩行、起居、手腕作業および身辺作業などの身体的活動能力 (生活体力) との関係性を明らかにすることで、動脈硬化

症予防を目的とした生活習慣改善の中でも、運動の必要性をより明確にすることが可能になると考え、地域在住高齢者を対象にした研究 (第2章) を実施する。

次に、第3章および第4章において、レペティショントレーニングに用いる運動内容について、一過性運動を用いたランダム化クロスオーバー試験から運動強度および時間を検討する。レペティション運動は高強度運動を伴うため、対照条件と総仕事量を統一した場合に、過度な強度設定になる可能性がある。この場合、血管拡張物質ではなく、活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) などの血管収縮物質の発現が懸念されるため、血管内皮機能には効果的ではない運動プログラムになる可能性がある。したがって、一過性のレペティション運動が血管内皮機能に与える影響を検討するために、健康成人男性を対象に、総仕事量を統一させた持続的運動、インターバル運動、およびレペティション運動の3条件で運動前後の血管内皮機能を比較する。第4章では、第3章で明らかにした問題点を踏まえ、運動強度および時間設定を再検討することで、血管内皮機能に有効なレペティション運動の明確にする。

第5章では、第3章および第4章から明らかにしたレペティション運動のプロトコールを参考に、介入研究からレペティション運動が血管内皮機能に対して効果的な運動であるかを検証する。

第2章 地域在住中高齢女性の生活体力が動脈スティフネスに及ぼす影響

2.1 緒言

本研究は、動脈硬化症予防を目的とした運動プログラムに関する研究である。このテーマの背景は、序論の通りであるが、動脈硬化症予防を目的とした運動プログラムを実践する主な対象者である地域在住高齢者の血管内皮機能の現状について把握する必要がある。さらに、生活体力との関係を明らかにすることで、動脈硬化症の予防を目的とした生活習慣改善の中でも、運動の必要性をより明確にすることが可能になると考え、第2章の研究を実施した。

ADLの中で、生活体力は、加齢とともに、低下することが明らかになっている²⁵⁾。さらに、ADLの低下と動脈スティフネスの低下は、強い関連性があることが報告されているが²⁶⁾、ADLに含まれる歩行、起居、手腕作業、身辺作業などの生活体力、およびそれらに関連する体力要素と動脈スティフネスとの関連性については不明である。また、循環器系疾患の発症および死亡率は、加齢にともなう拍動緩衝機能の低下と密接に関連し²⁷⁾、動脈スティフネスの増大は、加齢以外にも喫煙、塩分過剰摂取、および運動習慣といった生活習慣と関連することが明らかになっている^{28, 29)}。これに対して、習慣的な有酸素性運動は、動脈スティフネスを改善させ³⁰⁾、さらに、高齢者の柔軟性と脈波伝播速度は、負の関係性があることが報告されており³¹⁾、ストレッチングなどの低強度の身体活動でも、動脈スティフネスに影響を与える可能性がある。つまり、潜在的な動脈の硬化性変化は、加齢による身体機能低下およびADL制限が、間接的に影響している可能性が考えられる。

このように生活体力は、様々な体力要素を反映させた結果であるにも関わらず、動脈スティフネスとの関係性について十分に検討されていない。したがって、生活体力と動脈スティフネスとの関連性が明確になれば、運動からのアプローチによって、それらの能力を維持または改善させることが、循環器疾患に対する予防策の一つになる可能性がある。そこで第2章では、生活体力の評価指標である起居能力、移動能力、手腕作業能力、および身辺作業能力と動脈スティフネスとの関連性について明らかにすることを目的とした。

2.2 方法

2.2.1 対象者

対象者は要介護および要支援の非認定者であり、2008~2015年にT県内で実施された一次予防事業に参加した在宅自立中高齢者708名(男性132名,女性576名)のうち,60歳未満,Ⅱ度高血圧以上,さらに問診票から糖尿病および脂質代謝異常に対する治療中の男女を除外し,Ⅰ度高血圧症以下なおかつ降圧剤などの服薬をしていない閉経後の女性479名を分析対象とした。なお,本研究は,徳島大学総合科学部人間科学分野に帰属する研究倫理委員会の承認を受けたものであり,対象者には研究の趣旨,目的および各測定内容について説明し,随時,測定を拒否,撤回,中断できることを確認した。研究でのデータ使用に関する説明を個別に口頭で行い,書面にてデータ使用の承諾を得た(受付番号02)。

2.2.2 測定項目および測定方法

2.2.2.1 形態指標

形態指標として,身長は身長計(YG-200,ヤガミ社製)を用いて0.1cm単位で,体重は体重計(InnerScan50V,TANITA社製)を用いて0.1kg単位で測定した。体格指数(body mass index: BMI)は,体重(kg)を身長(m)の2乗で除すことにより算出した。

2.2.2.2 血圧,心拍数および脈波伝播速度

血圧脈波検査装置(BP-203RPE,オムロンコーリン株式会社製)を用いて,左の上腕収縮期(systolic blood pressure: SBP),拡張期血圧(diastolic blood pressure: DBP)および上腕から足首間脈波伝播速度(brachial ankle PWV: baPWV)をすべて同一検者が測定した。

対象者は食後3時間以上経過した後に,室温が調整された部屋(23~25°C)にて約20分間の仰臥位安静後に,同姿勢時の心音図,心電図,脈波および四肢血圧の測定を実施した。

心拍数(heart rate: HR)は,両手首に設置した心電図(electrocardiogram: ECG)電極および胸骨の左端に設置したマイクログフォンの心音記録から測定した。

血圧脈波検査装置は,動脈の伸展性(硬化状態)を非侵襲的に測定することが可能である^{32,33}。両上腕および両足首に血圧測定用のカフを巻き,カフ内の容積脈波から両上腕と両足首の脈波を獲得することができる。これらの上腕および足首の脈波から立ち上がり時間の差(ΔT)を測定し,身長から求めた大動脈弁口から上腕までの長さの(La),大動脈部弁口から上腕までの長さ(Lb),をそれぞれ求め,以下に示す式からbaPWVを算出した。

$$\text{baPWV} = (\text{La} - \text{Lb}) / \Delta T$$

なお、事前に成人女性 20 名を対象に baPWV を 2 回計測したところ、1 回目は 990.3 ± 76.8 、2 回目は $989.1 \pm 79.2 \text{ cm} \cdot \text{s}^{-1}$ であり、変動係数は 1.8%であった。

2.2.2.3 生活体力テスト

対象者の生活体力を測定するために起居能力、歩行能力、手腕作業能力、および周辺作業能力で構成される生活体力テスト (財・明治安田厚生事業団体力研究所 考案)^{25,34)}を実施した。起居能力は、仰臥位姿勢から立ち上がり、その後、椅子に座って再び立ち上がるという一連の動作をできる限り速く実施し、その所要時間を評価指標とした。歩行能力は、10m 歩行路の 2m 毎に中心線から 50cm 離れて左右 2 か所ずつの方向変換点が設置されたジグザグ歩行コースをできる限り速く歩き、その所要時間を評価指標とした。手腕作業能力は、手腕作業検査盤を用いて、ボード上に設置されたペグを 2 本ずつ両手で同時に別の穴へ差し移し、48 本全てのペグを移しかえるまでの所要時間を評価指標とした。周辺作業能力は、水平横に上げた指先から対側の肩峰点までの長さに相当するロープの両端を握り、立位でそのロープを片足ずつ踏み越え、その後、背側から頭上を通して再び体の前面に戻すという動作をできるだけ速く 3 回繰り返し、その所用時間を評価指標とした。

2.2.3 統計解析

各項目の測定結果は、平均値 \pm 標準偏差で示した。また全てのデータは、Shapiro-Wilk test を用いて正規性の検定を行い、正規性がみられた変数はパラメトリック検定を、非正規性がみられた変数はノンパラメトリック検定を適用した。被験者を 60~64 歳群、65~69 歳群、70~74 歳群、75~79 歳群、および 80 歳以上群の 5 群に別けた年齢間の諸特性の比較には、一元配置分散分析または Kruskal-Wallis の H 検定を行い、post-hoc 検定として Tukey-HSD 法または Steel-Dwass 法を行った。次に、baPWV と各測定項目間の関係を明らかにするために、Pearson の積率相関係数を算出した。また baPWV を従属変数、その他の項目を独立変数としたステップワイズ法による重回帰分析を実施した。なお、変動インフレーション因子を判断基準として、重回帰モデルに多重共線性がないことを確認した。統計解析には統計ソフト R version 2.2-2 を使用し統計学的有意水準は 5%未満とした。

2.3 結果

対象者の身体特性および生活体力の年代別比較は、Table 1 のとおりであり、HR, baPWV, 起居能力, 歩行能力, 手腕作業能力, および身辺作業能力は、年齢に伴い増加傾向であった。BMI, SBP, DBP, およびHRに関しては、年齢間に有意な差は認められなかった。身長は、60~64歳群と80歳以上群の間に、体重は60~64歳群と70~74歳群, 75~79歳群, および80歳以上群の間に有意な差が認められた。baPWVについては、60~64歳群と全ての年齢間に、65~69歳群と75~79歳群および80歳以上群の間に、70~74歳群と75~79歳群および80歳以上群の間に、75~79歳群と80歳以上群の間に有意な差が認められた。生活体力について起居能力, 歩行能力はすべての群間に、手腕作業能力, 身辺作業能力については、60~64歳群, 65~69歳群および75~79歳群はすべての群間に有意な差が認められた。

Table 2 は baPWV と各測定項目間の関係を明らかにするために、Pearson の積率相関係数を算出した結果であり、年齢, SBP, DBP, HR, 起居能力, 歩行能力, 手腕作業能力, および身辺作業能力の間にそれぞれ有意な相関関係が認められた。さらに、ステップワイズ法を用いて重回帰分析を行った結果は Table 3 に示すとおりであり、baPWV の有意な独立変数として SBP, 年齢, HR, BMI, 起居動作が採択され、その際の決定係数 (R^2) は 29.6% であった。

2.4 考察

本研究では、中高齢女性の動脈スティフネスと生活体力との関連性について検討した。その結果、baPWV は年代毎に徐々に上昇し、加齢に伴う動脈スティフネスの増大が認められた。一方で、起居能力, 歩行能力, 手腕作業能力および身辺作業能力の生活体力は、年代毎の段階的な能力低下が認められた。加齢に伴う baPWV の上昇は、先行研究で明らかにされており²⁷⁾、生活体力が低下した結果についても従来の研究²⁸⁾と同様であった。

本研究で得られた重要な所見は、baPWV と各測定項目との関係をピアソンの積率相関係数から明らかにした結果、年齢, SBP, DBP, HR, 起居能力, 歩行能力, 手腕作業能力および身辺作業能力に有意な相関関係が認められ、さらに baPWV を従属変数、その他の項目を独立変数としたステップワイズ法を用いて重回帰分析を行った結果、baPWV には SBP, 年齢, HR および BMI に加え、特に生活体力では起居能力が影響した点である。

baPWV と歩行能力では、すでに先行研究で強い関連性があると報告²⁹⁾されており、本研究と同様の結果であった。先行研究³⁰⁾では、歩行速度を、本研究では方向転換を含んだ歩

Table 1. Characteristics of the subjects chronological classification

Variables	Total (n = 479)	Chronological classification				
		60~64 (n = 35)	65~69 (n = 160)	70~74 (n = 152)	75~79 (n = 91)	80 or over (n = 41)
Age (yrs)	71.6 ± 5.4	62.4 ± 1.4	67.2 ± 1.4 ^A	72.2 ± 1.3 ^{A, B}	76.1 ± 1.6 ^{A, B, C}	82.1 ± 2.2 ^{A, B, C, D}
Height (cm)	153.3 ± 5.5	153.2 ± 6.7	151.2 ± 5.2	151.0 ± 5.3	150.9 ± 5.4	144.6 ± 5.8 ^a
Weight (kg)	53.5 ± 7.7	57.2 ± 7.4	53.7 ± 7.5	53.3 ± 8.1 ^a	53.0 ± 6.9 ^a	52.1 ± 8.0 ^a
BMI (kg·m ⁻²)	23.4 ± 3.2	24.5 ± 3.6	23.3 ± 3.0	23.4 ± 3.4	23.3 ± 2.6	23.3 ± 3.8
SBP (mmHg)	134.9 ± 14.4	130.6 ± 17.4	133.9 ± 15.0	135.3 ± 13.2	137.3 ± 13.3	135.7 ± 15.0
DBP (mmHg)	77.5 ± 8.7	77.3 ± 12.2	78.0 ± 9.1	77.6 ± 7.7	77.6 ± 7.9	75.2 ± 8.8
HR (beat·min ⁻¹)	72.7 ± 11.0	70.2 ± 10.2	72.0 ± 10.7	72.6 ± 9.4	73.5 ± 12.2	74.6 ± 12.7
baPWV (m·sec ⁻¹)	17.8 ± 3.4	15.3 ± 2.6	17.1 ± 3.1 ^{aa}	17.8 ± 3.2 ^A	18.8 ± 3.2 ^{A, B, c}	20.2 ± 3.9 ^{A, B, C, D}
Standing / Sitting (sec)	6.9 ± 2.6	5.0 ± 0.9	5.9 ± 1.5 ^a	7.1 ± 2.6 ^{A, B}	7.8 ± 2.4 ^{A, B, cc}	10.3 ± 4.1 ^{A, B, C, D}
Walking (sec)	8.2 ± 1.6	6.7 ± 1.0	7.6 ± 1.2 ^A	8.1 ± 1.3 ^{A, b}	8.9 ± 1.6 ^{A, B, C}	10.1 ± 1.9 ^{A, B, C, dd}
Hand working (sec)	35.0 ± 4.4	31.7 ± 2.9	33.5 ± 3.4 ^a	35.2 ± 4.2 ^{A, b}	36.5 ± 4.4 ^{A, B}	39.2 ± 4.9 ^{A, B, C}
Self-care working (sec)	8.4 ± 2.8	6.8 ± 1.6	7.7 ± 1.8 ^a	8.7 ± 3.2 ^{A, B}	9.2 ± 3.8 ^{A, B}	10.3 ± 2.9 ^{A, B, C}

Value are mean ± SD. BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, PWV: pulse wave velocity.

a; vs. 60~64 yrs (p<0.05), aa; vs. 60~64 yrs (p<0.01), A; vs. 60~64 yrs (p<0.001)

b; vs. 65~69 yrs (p<0.05), bb; vs. 65~69 yrs (p<0.01), B; vs. 65~69 yrs (p<0.001)

c; vs. 70~74 yrs (p<0.05), cc; vs. 70~74 yrs (p<0.01), C; vs. 70~74 yrs (p<0.001)

d; vs. 75~79 yrs (p<0.05), dd; vs. 75~79 yrs (p<0.01), D; vs. 75~79 yrs (p<0.001)

∞

Table 2. Liner regression analysis of baPWV and ather variables

Variable	Coefficients of correlation	p
Age	0.33	<0.001
Height	-0.011	n.s.
Weight	-0.069	n.s.
BMI	-0.062	n.s.
SBP	0.396	<0.001
DBP	0.27	<0.001
HR	0.26	<0.001
Standing / Sitting	0.218	<0.001
Walking	0.188	<0.001
Hand working	0.093	0.042
Self-care working	0.117	0.011

PWV: pelse wave velocity, BMI: body mass index, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate.

Table 3. Multiple stepwise analysis of the baPWV

Variable	β	p
SBP	0.366	<0.000
Age	0.225	<0.000
HR	0.188	<0.000
BMI	-0.102	0.012
Standing / Sitting	0.098	0.034
R^2	0.296	
adjusted R^2	0.289	

PWV: pelse wave velocity, SBP: systolic blood pressure, HR: heart rate, BMI: body mass index.

行速度を評価^{25,34)}していることから、速く歩くための脚力および方向転換で体を安定させるために必要な筋力などが、baPWVの亢進を抑制することに影響していると考えられる。

次に「更衣」、「入浴」、「整容」といった身辺動作に関連する能力である身辺作業能力には、歩行能力と同様に脚力および体を安定させるために必要な筋力が必要であり、それらの体力要素がbaPWVに影響していることが推測できる。一方、家事動作に関連する手腕作業能力に必要となる手指の巧緻動作などの体力要素が、直接的にbaPWVに影響しているとは考え難いが、「調理」には立位保持が必要であり、「掃除機での掃除」は運動強度が3.3METsであることが明らかにされている³⁶⁾。つまり、手腕作業能力を維持している生活背景には、多くの体力要素が必要であり、それらが間接的にbaPWVに影響したのではないかと考えられる。

また、生活体力の中でも、起居能力が重要であることが重回帰分析の結果から明らかになった。「起きる」、「立ち上がる」、「座る」、「横たわる」などの起居動作は、日常生活動作として重要であり、それぞれ方法は様々である。さらに、臥位から座位、座位から立位などの姿勢変換には、関節の安定性を基盤とした上肢・体幹・下肢の協調運動が含まれ、高い身体機能が要求される³⁷⁾。生活体力テストで評価する起居能力は、臥位および低座面の椅子から立位、立位から座位といった一連動作に要する時間を評価するため、姿勢変換に必要な身体機能が反映される。例えば、床からの起き上がり動作は、回旋を伴う場合、伴わない場合または側臥位を経由する場合があります。主に体幹、股関節機能を反映している。また、床からの立ち上がり動作では、蹲踞を経由する場合または四つ這位を経由する場合などあり³⁸⁾、体幹、下肢の筋力および可動性などが反映される。

身体の機能的制限は、「毎日の生活における基本的な身体活動と精神活動の制約」と定義されている³⁹⁾。国際生活機能分類 (International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF) モデルに、機能的制限の概念を加えた修正モデルとして「機能障害と活動制限の間に機能的制限を介在させたモデル」が提案され、米国理学療法協会は2008年にこれを障害モデルとして承認した⁴⁰⁾。これは、機能的制限が活動制限に影響を及ぼす過程にあることを示している。すなわち、起居能力を維持させることが活動制限を防ぐために重要な要因であることが考えられる。さらに、高齢者の生活空間は、歩行速度およびバランス能力といった身体機能と強い相関関係があることや⁴¹⁾、身体活動量の低下は、循環器および心血管系疾患が原因の死亡リスクを増大させる事が示されている⁴²⁾。また、筋量が減少するサルコペニアでは健常者と比較して脚筋力が有意に低く、baPWVが有意に高い

ことが報告されている^{43,44)}。これらのことから、筋力が低下し、起居能力が低下することでADLが制限され、baPWVに影響を与える要因となったのではないかと考えられる。

本研究により、動脈スティフネスと起居能力との関連性について知見を得たことで、起居能力の低下から動脈壁の硬化性変化を推測できると同時に、起居能力を維持させることは、循環器疾患の予防に有効である可能性があることが示された。つまり、起居能力が反映している体幹および下肢の筋力を維持させることは、二次的に動脈硬化を予防させる一因になると考えられる。

本研究は、60歳未満、Ⅱ度高血圧以上、さらに問診票から糖尿病および脂質代謝異常に対する治療中の男女を除外した結果、Ⅰ度高血圧症以下かつ降圧剤などの服薬のない女性高齢者が分析対象となり、男性を対象者に含めることができなかった。男女間での体力の違い、生活体力に関して性差が予測され、血圧およびPWVの値も異なるために今後、男性を対象として分析する必要がある。さらに、健康な高齢者を対象としているため、高血圧をはじめとする心血管疾患患者に対して、本研究の結果は一般化できない。また、baPWVは全身性の指標であり、局所および中心性のPWVに対する影響についても同様に検討する必要があることなどが本研究の限界として考えられる。

2.5 結語

本研究において、生活体力がbaPWVに与える影響を明らかにするため重回帰分析を行った結果、baPWVには生活体力の中で特に起居能力が影響することが示された。したがって、起居能力の維持または向上は、動脈硬化進行の予防に有効である可能性が示唆された。

第3章 レペティション形式の有酸素性運動が血管内皮機能に及ぼす影響

3.1 緒言

2章により、起居能力を維持させることは、循環器疾患の予防に有効である可能性があることが示され、起居能力を反映している体幹および下肢の筋力を維持させることは、二次的に動脈硬化を予防させる一因になると考えられる。つまり、体幹および下肢筋力を維持させるような運動は、血管内皮機能の維持に重要であり、その運動プログラムが、血管内皮機能の維持改善に効果的かつ効率的で、多くの運動プログラムから選択できることは、血管内皮機能の維持改善を目的としたトレーニングを実施する対象者およびそれらの指導する者にとって有益である。本研究は、血管内皮機能の改善を目的とした運動プログラムを検討することが主な目的であり、特に、血管内皮機能機能に対する効果が十分検討されていない高強度運動と完全休息を繰り返すレペティション形式の運動に注目し、その効果を検証した。

ACSM/AHAの勧告では、健康増進および維持のための運動プログラムについて、週5回の中強度の有酸素性運動、または週3回の高強度の有酸素性運動を推奨している¹⁵⁾。また、運動形式については、健康成人男性または中高齢の男女を対象とした研究では、持続的運動を用いたトレーニングが動脈ステイフネスおよび血管内皮機能を改善させることが数多く報告されている¹⁶⁻¹⁹⁾。一方、健康成人男性を対象にした高強度と低強度または中強度運動を組み合わせたインターバル形式の有酸素性運動は、中強度の持続的運動と同様に動脈ステイフネスおよび血管内皮機能を改善させることが報告されている^{20,21)}。さらに、両親が高血圧症である健康成人女性またはI~II度高血圧症の中高齢男女を対象にしたインターバル形式のトレーニングは、中強度の持続的運動による介入と比較して、PWVおよび血圧を有意に改善することが報告されているが^{22,23)}、回復期を完全休息にした場合のレペティション形式の有酸素性運動が、血管内皮機能に及ぼす影響については十分明らかにされていない。また、閉経後の女性におけるレペティション形式の運動を用いた介入研究においては、高強度の水泳運動と休息を反復するレペティション形式の運動が、中強度の持続的運動と同様に血圧を改善させたことが報告されているが²⁴⁾、血管内皮機能の維持改善を目的とした場合に、レペティション形式の運動が、血管内皮機能に対して有効であるかについては十分検討されていない。したがって、血管内皮機能に対する有効性が明らかである持続的運動およびインターバル形式の運動に、レペティション形式の運動を加え

た3条件の運動を、同一被験者に対して実施させ、血管内皮機能に対する影響の大きさを明確にする。そうした検討を行うことで、動脈硬化を予防するためのトレーニングに用いる有酸素性運動のプログラムを多様化できる可能性がある。そこで第3章では、総仕事量を統一させた一過性の定常負荷運動、インターバルおよびレペティション形式の運動が血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

3.2 方法

3.2.1 被験者

被験者は、非喫煙者で運動習慣および末梢動脈疾患のない成人男性12名であり、高血圧治療ガイドラインによるI度高血圧以上の者2名を除外し、10名を解析対象者とした(年齢: 25.0 ± 1.0 歳, 身長: 170.6 ± 1.0 cm, 体重: 66.0 ± 1.5 kg, 最大酸素摂取量: 40.4 ± 1.6 ml \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$)。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾を得たものであり、被験者には、事前に文章および口頭にて研究内容・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、書面にて承諾を得た後に実験を開始した(受付番号 01)。

3.2.2 最大運動負荷テストのプロトコール

一過性運動時の各運動強度の仕事量を設定するために、自転車エルゴメータ(232C MODEL50: Combi 社製)を使用し、東大式の多段階負荷法を一部改訂して最大酸素摂取量(maximal oxygen consumption: $\dot{V}O_{2max}$)を測定した⁴⁵⁾。被験者は、自転車エルゴメータに座り、3分間の安静後に40Wattsの負荷から開始し、1分毎に20Watts漸増させる最大負荷テストを実施した。 $\dot{V}O_{2max}$ の決定には、 $\dot{V}O_2$ のleveling off、予測最大心拍数(210-0.8 \times 年齢)以上、呼吸交換率が1.2以上、およびBorg scaleが19以上のうち、2項目が該当することを条件とした。なお、ペダル回転数は、毎分60回転に規定した。また、すべての実験は、室温24~26°Cおよび湿度50~70%に調整された実験室で実施した。

3.2.3 各条件の運動プロトコール

中強度の持続的運動(continuous exercise: CE)条件、中強度および低強度運動で構成したインターバル運動(interval exercise: IE)条件、および高強度運動および完全休息で構成したレペティション運動(repetition exercise: RE)条件をそれぞれほぼ同一時刻に、3日以上の間隔を開けて無作為に実施した。なお、初回の運動条件は、最大運動負荷テストから

7 日以上の間隔を開けて実施した。また、ACSM の指針⁴⁹⁾では、健常成人の健康および体力増強には中強度から高強度の有酸素性運動を 20 分～50 分間実施することとしており、この指針を参考に CE 条件を設定し、各被験者の運動時の仕事量を統一するように IE 条件および RE 条件を設定した。CE 条件は $50\%W_{\max}$ の定常負荷運動を 20 分間実施させ、IE 条件は、最大仕事率 (maximal work rate: W_{\max}) の $75\%W_{\max}$ の中強度運動および $25\%W_{\max}$ の低強度運動を 1 分毎に 10 回反復させる運動とした。さらに、RE 条件は、 $100\%W_{\max}$ の高強度運動および完全休息を 20 秒毎に 30 回反復させる運動とした。各条件の有酸素性運動には自転車エルゴメータを使用した。なお、各運動条件の概略図は、Figure 1 に示した通りである。

3.2.4 測定項目および測定方法

3.2.4.1 最大仕事率、各運動条件実施中の $\dot{V}O_2$ および HR

各条件の運動強度の仕事量を設定するために、自動呼気ガス分析装置 (AR-1 Type-3: アルコシステム社製) を使用して、 $\dot{V}O_{2\max}$ を測定し、その時の自転車エルゴメータの負荷量を W_{\max} とした。また、一過性の各条件実施中の $\dot{V}O_2$ は、自動呼気ガス分析器を用いて分析を行い、HR はハートレートモニター (Polar RS100: POLAR 社製) を用いて測定した。

3.2.4.2 血行動態および血流依存性血管拡張反応

血管内皮機能検査装置 (ユネクス EF38, 日本ユネクス社製) を用いて、上腕の血圧, HR, 血管径, および血流速度をそれぞれ測定した。被験者は、食後 3 時間以上経過した後に、各運動条件開始前の約 15 分間および運動終了直後から 60 分後まで安静仰臥位とし、運動前, 運動終了 30 分後, および 60 分後に測定を実施し、測定時間は被験者毎に同一時刻に設定した。測定は、仰臥位姿勢で右上肢を水平外転位とし、その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定させ、右前腕に駆血カフを、左上腕に血圧計測用カフを巻いた。HR は、両手首に心電クリップを装着し、測定した。右上腕動脈の走行を触診にて確認した後、超音波プローブを血管と平行になる位置に設置し、駆血前に安静時の SBP, DBP, 血管径 (brachial artery baseline diameter: Di_{base}), および血流速度 (brachial baseline blood flow velocity: FV_{base}) を計測した。さらに、安静時の上腕 SBP 値の +50mmHg の圧で 5 分間駆血後に開放し、上腕動脈血管径および血流速度を連続的に観察し、駆血開放後に血管径の最大値 (brachial artery peak diameter: Di_{peak}) および血流速度の最大値 (brachial peak

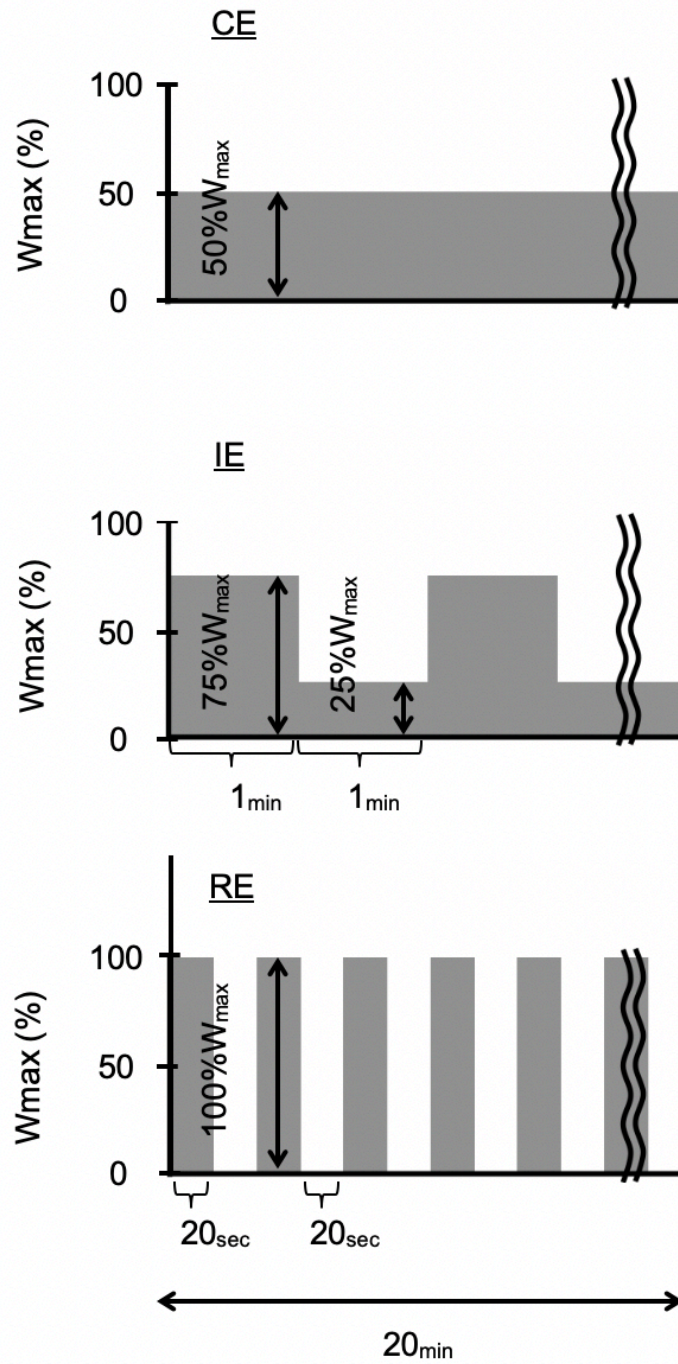


Figure 1. A schematic representation of the 3 exercise trials. CE was 20min at $50\%W_{max}$, IE was 10×1 -min intervals at $75\%W_{max}$ interspersed with 1-min intervals at $25\%W_{max}$, and RE was 30×20 -sec intervals at $100\%W_{max}$ interspersed with 20-sec intervals at rest. CE: continuous exercise, IE: interval exercise, RE: repetition exercise, W_{max} : maximal work rate.

blood flow velocity: FV_{peak}) を計測した。血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation: FMD) は以下の式を用いて算出した⁴⁷⁾。

$$\text{FMD (\%)} = (D_{i_{\text{peak}}} - D_{i_{\text{base}}}) / D_{i_{\text{base}}} \times 100$$

本研究は、異なる運動条件の影響を受けた FMD を比較するために、運動などの刺激によって変化することが考えられる血流速度を考慮して、以下の式のように血管径および血流速度から最大ずり速度 (peak shear rate: PSR) を算出し、その後、PSR を考慮して標準化した FMD (normalized FMD: nFMD) を以下の式を用いて算出した⁴⁸⁾。

$$\text{PSR (s}^{-1}\text{)} = (FV_{\text{peak}} - FV_{\text{base}}) / D_{i_{\text{base}}}$$

$$\text{nFMD (a.u.)} = \text{FMD} / \text{PSR}$$

本研究で使用した超音波画像診断装置のプロープは、短軸像を捉える 2 列の超音波探触子および長軸像を捉える超音波探触子から構成されており、血管の位置を的確に捉えることが可能である。また、アームによりプロープが固定されているために、計測位置を保持することができ、再現性の高い血流依存性血管拡張反応検査が可能である。なお、本研究はすべて同一検者が測定し、事前に上腕動脈血管径計測の再現性を検討するために、5 名の健康な成人男性を対象に同一時間帯に日を変えて、 $D_{i_{\text{base}}}$ を 3 回測定して級内相関係数 (intraclass correlation coefficient: ICC) を算出したところ、 $D_{i_{\text{base}}}$ は、 $3.9 \pm 0.2 \text{ mm}$ 、 $3.7 \pm 0.3 \text{ mm}$ 、および $3.8 \pm 0.2 \text{ mm}$ 、 $\text{ICC} = 0.97$ であった。

3.2.5 統計解析

本研究の結果は、Shapiro-Wilk 検定によって、データの正規性の検定を行い、正規分布を確認した。その後、一過性運動の効果を検討するために、各条件間における測定値の比較には、反復測定による二元配置の分散分析を行い交互作用および主効果の有無を検定した。二元配置の分散分析においては、Mauchly の球面性の検定を行い、球面性が仮定できなかった時には Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて、自由度を修正した。分散分析により交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を行った。また、一過性運動時の $\dot{V}O_2$ および HR について、各条件終了 5 分前から終

了までの全被験者の平均値の比較には、一元配置分散分析を実施した。なお、データの解析には、統計解析ソフト SPSS ver24.0 を使用した。すべての測定値は、平均値 (Mean) および標準誤差 (standard error: SE) で示し、有意水準 5% をもって統計学的有意とした。

3.3 結果

3.3.1 一過性運動時の $\dot{V}O_2$ および HR の変化

CE, IE, および RE 条件の運動中の $\dot{V}O_2$ および HR の変化の典型例は、Figure 2 に示す通りであり、RE 条件では、 $\dot{V}O_2$ および HR が CE および IE 条件と比較して高い傾向がみられた。さらに、 $\dot{V}O_2$ および HR について、各条件終了 5 分前から終了までの全被験者の平均値を比較した結果、 $\dot{V}O_2$ の CE, IE, および RE 条件はそれぞれ $23.7 \pm 1.9 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $24.6 \pm 1.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, および $28.7 \pm 1.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、CE と RE 条件との間で有意な差が認められた。HR については、CE, IE, および RE 条件はそれぞれ $142.6 \pm 4.5 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$, $147.2 \pm 4.7 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$, および $154.6 \pm 3.6 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、条件間で有意な差は認められなかったが、RE 条件は CE および IE 条件と比較して各条件終了 5 分前から終了まで高い傾向を示した。

3.3.2 一過性運動前後の血行動態の変化

CE, IE, および RE 条件の運動前、運動終了 30 分後、および 60 分後の SBP, DBP, HR, $D_{i\text{base}}$, $D_{i\text{peak}}$, FV_{base} , FV_{peak} , および PSR の変化については、Table 4 に示すとおりである。SBP および DBP では、有意な主効果および交互作用は認められなかったが、HR では、すべての条件で運動前と運動終了 30 分後および 60 分後に有意な差が認められた ($p < 0.01$)。 $D_{i\text{base}}$, $D_{i\text{peak}}$, FV_{base} , および FV_{peak} は、有意な主効果および交互作用は認められなかった。PSR は、有意な主効果および交互作用は認められなかったが、3 条件ともに運動前と比較して、運動終了 30 分後に減少傾向を示し、CE 条件では運動終了 60 分後に運動前の状態に戻った。IE および RE 条件においては、運動前と比較して上昇傾向が認められたが、いずれにおいても有意な変化は認められなかった。

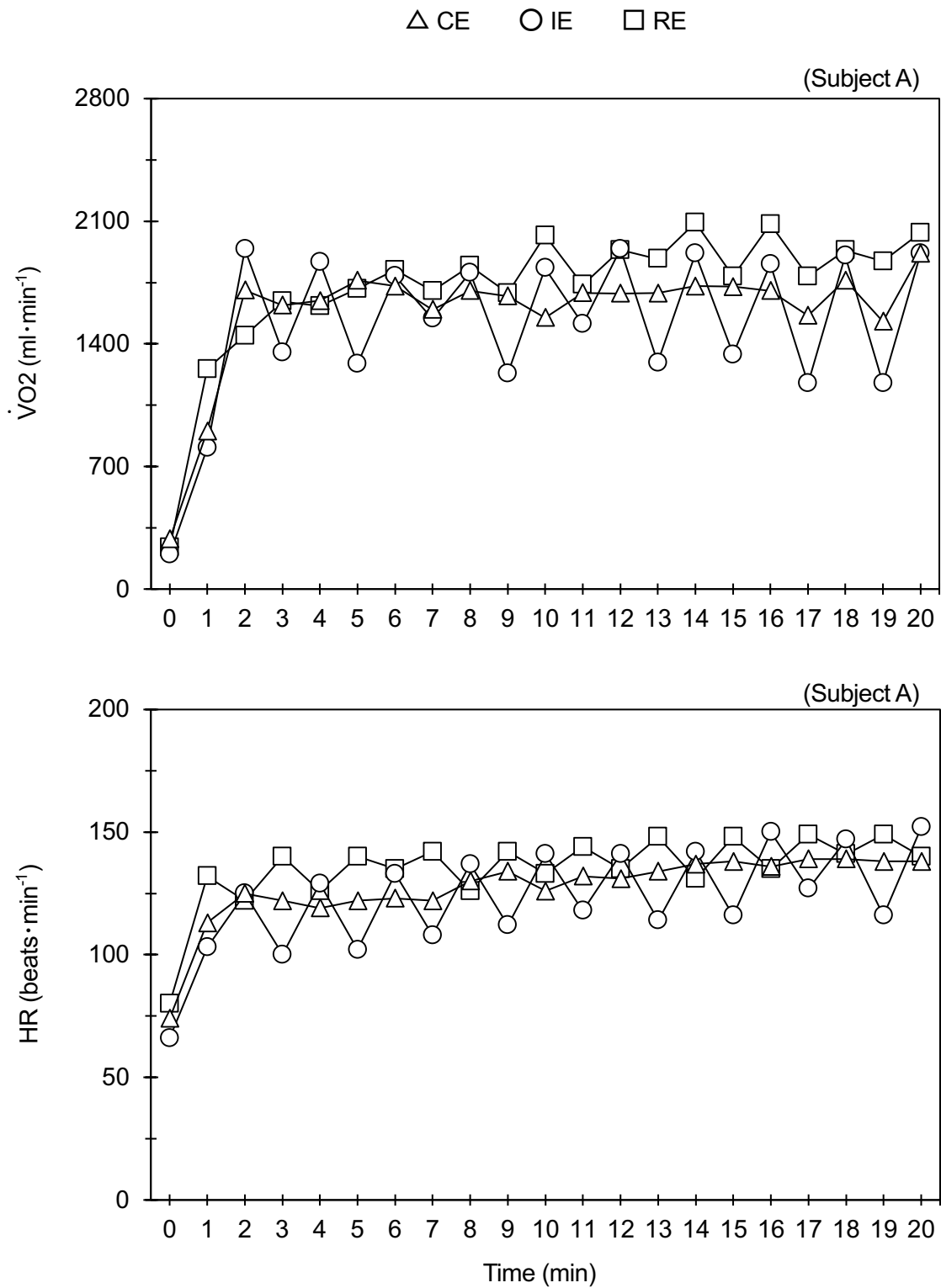


Figure 2. Typical Changes in $\dot{V}O_2$ and HR during each trial.
 CE: continuous exercise, IE: interval exercise, RE: repetition exercise, $\dot{V}O_{2max}$: maximal oxygen consumption, HR: heart rate.

Table 4. Cardiovascular variable before and after CE, IE and RE trials

	CE			IE			RE		
	Pre	Post 30	Post 60	Pre	Post 30	Post 60	Pre	Post 30	Post 60
SBP (mmHg)	119.0 ± 2.2	119.3 ± 2.4	117.9 ± 2.6	117.5 ± 1.5	116.8 ± 1.5	116.7 ± 2.1	121.3 ± 2.3	120.7 ± 2.3	117.7 ± 2.8
DBP (mmHg)	70.0 ± 1.9	72.0 ± 1.9	70.4 ± 2.1	67.1 ± 1.5	70.2 ± 2.1	70.6 ± 1.8	68.3 ± 3.0	72.1 ± 1.7	70.3 ± 1.7
HR (beats · m ⁻¹)	59.1 ± 1.7	68.5 ± 2.1*	63.0 ± 1.7*	60.2 ± 1.8	72.9 ± 3.0*	65.7 ± 2.9*	58.5 ± 1.8	74.7 ± 2.7*	65.0 ± 2.0*
Di _{base} (mm)	3.8 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.7 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.7 ± 0.1	3.7 ± 0.1	3.8 ± 0.1	3.7 ± 0.1
Di _{peak} (mm)	4.1 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.1 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1	4.0 ± 0.1
FV _{base} (cm · sec ⁻¹)	10.2 ± 0.9	11.3 ± 0.8	12.0 ± 0.9	10.4 ± 0.9	11.3 ± 1.7	9.9 ± 1.4	10.6 ± 1.2	15.4 ± 2.9	11.2 ± 1.2
FV _{peak} (cm · sec ⁻¹)	39.4 ± 3.2	36.1 ± 3.0	40.4 ± 3.0	36.4 ± 3.4	30.1 ± 4.0	36.8 ± 5.2	37.6 ± 4.8	38.3 ± 3.7	39.9 ± 5.0
PSR (s ⁻¹)	7.7 ± 0.8	6.6 ± 0.8	7.7 ± 0.6	6.9 ± 0.7	5.1 ± 1.0	7.4 ± 1.3	7.3 ± 1.3	6.1 ± 0.6	7.7 ± 1.0

Value are mean ± SE. CE: continuous exercise, IE: interval exercise, RE: repetition exercise, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, Di_{base}: brachial artery baseline diameter, Di_{peak}: brachial artery peak diameter, FV_{base}: brachial baseline flow velocity, FV_{peak}: brachial peak flow velocity, PSR: peak shear rate.

*p<0.05 versus at Pre.

3.3.3 一過性運動前後の FMD および nFMD の変化

CE, IE, および RE 条件の運動前, 運動終了 30 分後, および 60 分後の FMD および nFMD の変化については, Figure 3 に示すとおりである. FMD は, CE 条件で $7.1 \pm 0.5\%$, $8.0 \pm 0.5\%$, $7.7 \pm 0.5\%$, IE 条件で $7.1 \pm 0.5\%$, $8.6 \pm 0.7\%$, $7.4 \pm 0.4\%$, RE 条件で $7.4 \pm 0.5\%$, $6.8 \pm 0.3\%$, $6.8 \pm 0.3\%$ であり, 有意な交互作用が認められ ($F(4, 36) = 3.816, p < 0.05$), CE および IE 条件は, 運動前と比較して運動終了後 30 分に有意な上昇が認められた ($p < 0.05$). また, nFMD (a.u) は, CE 条件で 1.0 ± 0.2 , 1.4 ± 0.2 , 1.1 ± 0.2 , IE 条件で 1.2 ± 0.2 , 3.0 ± 1.0 , 1.3 ± 0.2 , RE 条件で 1.3 ± 0.2 , 1.2 ± 0.1 , 1.1 ± 0.2 であり, 有意な交互作用が認められ ($F(4, 36) = 3.192, p < 0.05$), 運動前と比較して運動終了後 30 分は, CE 条件は上昇傾向, IE 条件は有意な上昇が認められ ($p < 0.05$), RE 条件では低下傾向であった. さらに, 運動終了 30 分後に IE と RE 条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$).

3.4 考察

本研究では, レペティション形式の運動が血管内皮機能に及ぼす影響について, 持続的運動およびインターバル形式の運動と比較検討したところ, FMD は CE および IE 条件で運動前と比較して運動終了 30 分後に有意に上昇し, RE 条件では運動前と比較して運動終了 60 分後まで低下傾向が認められた. また, PSR を考慮して標準化した nFMD では, 運動終了 30 分後に IE 条件と RE 条件との間に有意な差が認められた.

RE 条件は, W_{\max} 強度の運動と完全休息を反復させた高強度の有酸素性運動であり, 運動中の $\dot{V}O_2$ および HR の経時変化からは (Figure 2), 時間経過にともない上昇傾向であった. さらに, $\dot{V}O_2$ については, 各条件終了 5 分前から終了までの平均値を条件間で比較した結果, CE と RE 条件との間で有意な差が認められた. これは, 20 秒間の W_{\max} 強度の運動に対して休息時間が不十分であったために, 主運動後に $\dot{V}O_2$ および HR が十分に回復できなかったことが原因であると考えられる. 一方, IE 条件では, 高強度運動後に行う低強度運動中に $\dot{V}O_2$ および HR は CE 条件の値より低値を示しており, RE 条件は, 過度な高強度運動であったことが推察される. 高強度運動は, 低強度および中強度の運動と比較して, 血管収縮因子である活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) および血管内炎症反応の発生量が多く発現し, これらの多くは, 血管拡張因子を不活性化させることが報告されており⁴⁹⁻⁵¹, 運動終了 30 分後の nFMD で IE と RE 条件との間で有意差が認められた要因の 1 つであると考えられる.

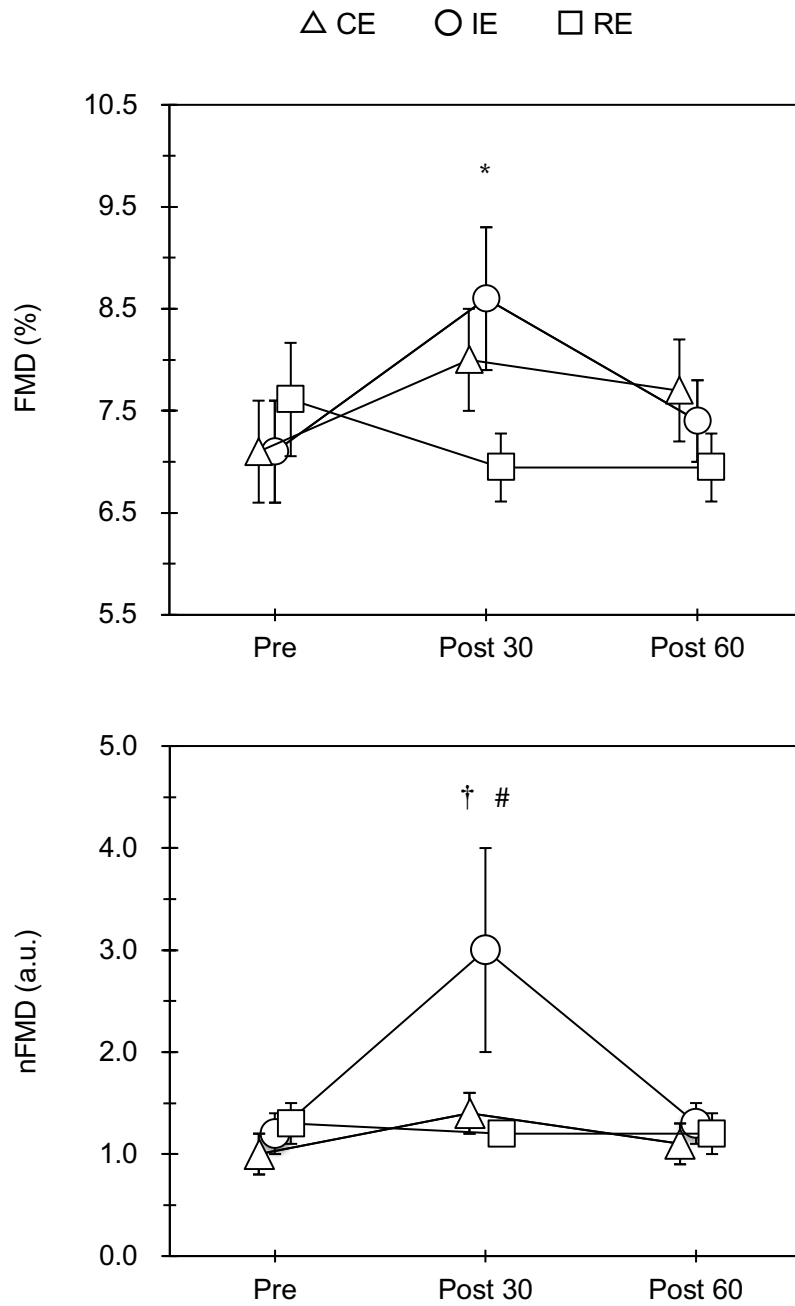


Figure 3. Changes in FMD and nFMD during each trial. Value are mean \pm SE. CE: continuous exercise, IE: interval exercise, RE: repetition exercise, FMD: flow-mediated vasodilation, nFMD: normalized flow-mediated vasodilation.
 * : $p < 0.05$ versus Pre in CE and IE trial.
 † : $p < 0.05$ versus Pre in the IE trial.
 # : $p < 0.05$ versus the RE trial.

血管壁と血流との間で生じるずり応力について、本研究は Genta ら⁴⁸⁾の方法を参考に Di_{base} および FV から PSR を算出した。 PSR は、3 条件ともに運動前と比較して、運動終了 30 分後に減少傾向であり、運動終了 60 分後の CE 条件は、運動前の値に戻り、IE および RE 条件は運動前以上の上昇傾向がみられたが、いずれにおいても有意な差は認められなかった。この PSR に影響を与える因子である Di_{base} 、 FV_{base} 、および FV_{peak} について、各条件内および条件間で有意な差は認められなかったが、 FV_{peak} は、RE 条件のみ運動前と比較して運動終了 30 分後および 60 分後と段階的に上昇傾向がみられた。ずり応力は、血管径、血流速度、血液粘性度などの影響を受けることが明らかであるが⁵²⁾、本研究の PSR は、血管径、血流速度から算出しており、血管径については条件間で有意な差がないために、血流速度の影響が大きいと考えられる。また、血流速度が PSR を決定する因子であれば、血流速度の上昇にしたがって、 PSR 、さらに FMD が比例して増大することが予測されるが、本研究の PSR は 3 条件とも、運動終了 30 分後は低下傾向、60 分後は増加傾向であるが、 FMD は CE および IE 条件で、運動前と比較して運動終了 30 分後に有意に上昇し、RE 条件では低下傾向を示し、 PSR の増減に比例した FMD の変化は認められなかった。また、 PSR を用いて FMD を標準化することで、IE 条件は、運動前と比較して運動終了 30 分後に有意に上昇し、さらに運動終了 30 分後に IE 条件と RE 条件との間に有意な差が認められた。したがって、RE 条件は十分な血流速度からずり応力を得ることはできたが、ROS および血管内炎症反応が強かったために血管拡張が十分起こらなかったと考えられる。

一過性の有酸素性の持続的運動に対する FMD の反応は、運動方法、時間、および強度または被験者の特性などにより異なり、運動強度については $\dot{V}O_{2max}$ の 50% から 80% 強度の運動では FMD は運動前と比較して上昇し、80% 強度以上の運動では低下する場合があることが報告されている⁵³⁾。また、有酸素性運動によりずり応力が亢進することで、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) が活性化され、NO の生物学的利用能力が向上し、血管平滑筋が弛緩することは明らかにされており^{54,55)}、本研究では、CE および IE 条件で、運動前と比較して運動終了 30 分後に有意な上昇が認められた。さらに、運動条件の違いを考慮して PSR から標準化した $nFMD$ は、CE 条件は運動前と比較して運動終了 30 分後は増加傾向であり、IE 条件では運動前と比較して運動終了 30 分後に有意な上昇が認められた。持続的運動およびインターバル形式の運動を用いた介入研究では、インターバル形式の運動は持続的運動と比較して窒素酸化物 (nitrogen oxide: NOx) 量がより増加することが明らかにされており²²⁾、本研究において、CE および IE 条

件の nFMD の増加量が異なった原因には、NO の発生量の違いが影響したことが推察される。一方、RE 条件は、IE 条件と運動形態は類似しているにも関わらず FMD および nFMD ともに減少傾向であった原因として、RE 条件の実施により、他の 2 条件と同様に NO が発生した可能性はあるが、主運動後に十分な回復がなされず、高強度の持続的運動に近い状態であったことから、ROS および血管内炎症反応が影響し、NO の影響は、ROS および血管内炎症反応によって相殺されたと考えられる。

次に SBP および DBP については、各条件内および各条件間においてそれぞれ有意な差が認められなかったが、SBP については運動前と比較し、運動終了 30 分後では IE および RE 条で、運動終了 60 分後では 3 条件ともに減少傾向を示している。この運動後低血圧は高血圧症をコントロールする現象として有効であることが報告されており⁵⁶⁾、本研究で実施した運動も活用できる可能性がある。また、HR については運動前と比較して、運動終了 30 分後および 60 分後に 3 条件とも有意な上昇が認められた。一過性運動後に生じたこの変化については、従来⁵⁷⁾の報告と同様であった。

本研究において、CE および IE 条件と同じ仕事量で設定した RE 条件では、主運動が過度な高強度の負荷設定になったために、他の条件よりも ROS および炎症反応を発生させ、血管拡張因子を不活性化させた可能性がある。一方、インターバル形式の運動は持続的運動と比較して、少ない仕事量で血管内皮機能を改善させることが報告されており⁵⁸⁾、本研究で実施した RE 条件から十分にずり応力を得ることができることを考慮すると、主運動の負荷または運動時間と休息時間の設定を見直すことで、血管内皮機能に有効なレペティション運動を提案できる可能性がある。また、本研究では FMD が、CE および IE 条件で運動前と比較して運動終了 30 分後に有意に上昇し、nFMD は、IE 条件終了 30 分後に運動前と比較して有意な上昇が認められた。これらは先行研究と同様であり^{11, 12)}、血管内皮機能を亢進させる場合の有酸素性運動としてインターバル形式の運動が有効であることについて支持する結果となった。これらの知見は、健常者を対象に動脈硬化の予防を目的とした有酸素性運動を選択する際に参考になる可能性がある。

本研究の限界として、被験者が健常者の男性に限られているために、女性、体力レベル、疾病状況などが異なる被験者も対象として検討する必要がある。また、各運動条件の総仕事量および運動開始から終了までの時間を統一させるため、RE 条件は 20 秒間の $\dot{V}O_{2max}$ 強度の運動と完全休息で構成した間欠的運動になり、血管内皮機能に対しては過度な高強度の運動負荷および時間の設定になったことがあげられる。運動時間を 20 分間に規定した

が、総運動時間を延長することで、運動強度を減少させたレペティション形式の運動設定が可能であり、20分間に設定した持続的運動およびインターバル形式の運動と総仕事量を統一させた点に問題があった。したがって、総運動時間を延長し、運動強度を減少することで、効果的に血管内皮機能を亢進させるレペティション形式の一過性運動を設定できる可能性がある。また、本研究の考察で言及した FMD の変化の程度に影響することが考えられる NO, ROS などについては、生化学検査をしていないため、その関与は不明である。実施した3条件の運動によるこれらの発生量を測定することで、それぞれの運動効果のメカニズムをより明らかにすることができるであろう。さらに、本研究は一過性運動が血管内皮機能に与える影響を検討したが、トレーニングによる介入が血管内皮機能に及ぼす効果についても明らかにする必要がある。

3.5 結語

本研究では、レペティション形式の運動が血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにするために、持続的運動およびインターバル形式の運動と総仕事量を統一させ、比較したところ、他の形式の運動とは異なり、レペティション形式の運動は血管内皮機能を亢進させないことが示された。したがって、本研究で設定したレペティション形式の運動でトレーニングする場合、血管内皮機能の改善につながらない可能性が示唆された。

第4章 持続的運動と比較して仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響

4.1 緒言

第3章では、レペティション運動が血管内皮機能に与える影響について、健康成人男性を対象に、総仕事量を統一させた持続的運動、インターバル運動、およびレペティション運動の3条件で運動前後の血管内皮機能を比較した結果、レペティション運動では、運動終了後にFMDは低下を示し、インターバル運動後に比べて有意に低値であったことを明らかにした。このFMDの低下については、主運動が過度な強度設定であったため、ROSなどの血管収縮因子が多く発現したことが原因であると考察したが、強度および時間の設定を再検討することで、血管内皮機能に有効なレペティション運動を提案できる可能性が残された。そこで第4章では、持続的運動よりも仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

4.2 方法

4.2.1 被験者

被験者は、非喫煙者で運動習慣および末梢動脈疾患のない成人男性13名であり、高血圧治療ガイドラインによるI度高血圧以上の者2名を除外し、11名を解析対象者とした(年齢: 24.4 ± 3.5 歳, 身長: 171.3 ± 3.2 cm, 体重: 68.0 ± 7.5 kg, 最大酸素摂取量: 41.4 ± 5.6 ml \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$)。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾を得たものであり(受付番号152)、被験者には、事前に文書および口頭にて研究内容・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、書面にて承諾を得た後に実験を開始した。

4.2.2 研究デザイン

実験プロトコルおよび各運動条件の概略図をFigure 4に示した。被験者は、実験初日に最大運動負荷テストを実施し、実験2日目または3日目に、高強度運動と完全休息で構成したREまたはCEを、それぞれほぼ同一時刻に、3日以上の間隔を開けて無作為の順序で実施した。運動には、自転車エルゴメータ(232C MODEL50: Combi社製)を使用し、ペ

ダル回転数は、毎分 60 回転に規定した。また、すべての実験は、室温 24~26°C および湿度 50~70% に調整された実験室で実施した。

4.2.2.1 第1セッション: 最大運動負荷テスト

一過性運動時の各運動強度の仕事率を設定するために、東大式の多段階負荷法を一部改訂して $\dot{V}O_{2max}$ を測定し⁴⁵⁾、その時の自転車エルゴメータの負荷量を W_{max} とした。

4.2.2.2 第2セッション: 運動負荷テスト

運動負荷テストの2日目は、最大運動負荷テストから7日以上の間隔を開けて実施した。ACSMの指針⁴⁶⁾では、健康成人の健康および体力増強には、中強度から高強度の有酸素性運動を20分間から50分間実施することとしており、この指針を参考にCE条件を設定した。RE条件は、過度な高強度運動になることを避けるため、運動と休息时间との比を1対2にすることで⁵⁹⁾、各被験者の総仕事量をCE条件の約2/3に設定した。CE条件は、50% W_{max} 強度の持続的運動とし、RE条件は、100% W_{max} 強度で、20秒間の高強度運動と40秒間の完全休息を20回反復させる運動とした。なお、運動開始から終了までの時間は、両条件とも20分間とした。

4.2.3 測定項目および測定方法

4.2.3.1 運動中の $\dot{V}O_2$ および HR

最大運動負荷テストおよび各条件実施中の $\dot{V}O_2$ は、自動呼気ガス分析器 (AR-1 Type-3: アルコシステム社製) を用いて分析を行い、各条件実施中の HR はハートレイトモニター (Polar RS100: POLAR 社製) を用いて測定した。

4.2.3.2 一過性運動前後の血管内皮機能

血管内皮機能検査装置 (ユネクス EF38, 日本ユネクス社製) を用いて、上腕の SBP/DBP, HR, Di_{base}/Di_{peak} , および FV_{base}/FV_{peak} をそれぞれ測定した。被験者には、各条件開始の 24 時間前から通常の身体活動以上の運動は中止させ、各条件開始の 12 時間前からカフェイン、アルコールおよびサプリメントの摂取を控えるように指示した。食後 3 時間以上経過した後、各運動条件開始前の約 15 分間および運動終了直後から 60 分後まで安静仰臥位とし、運動前、運動終了 30 分後、および 60 分後に測定を実施し、測定時間は被験者毎

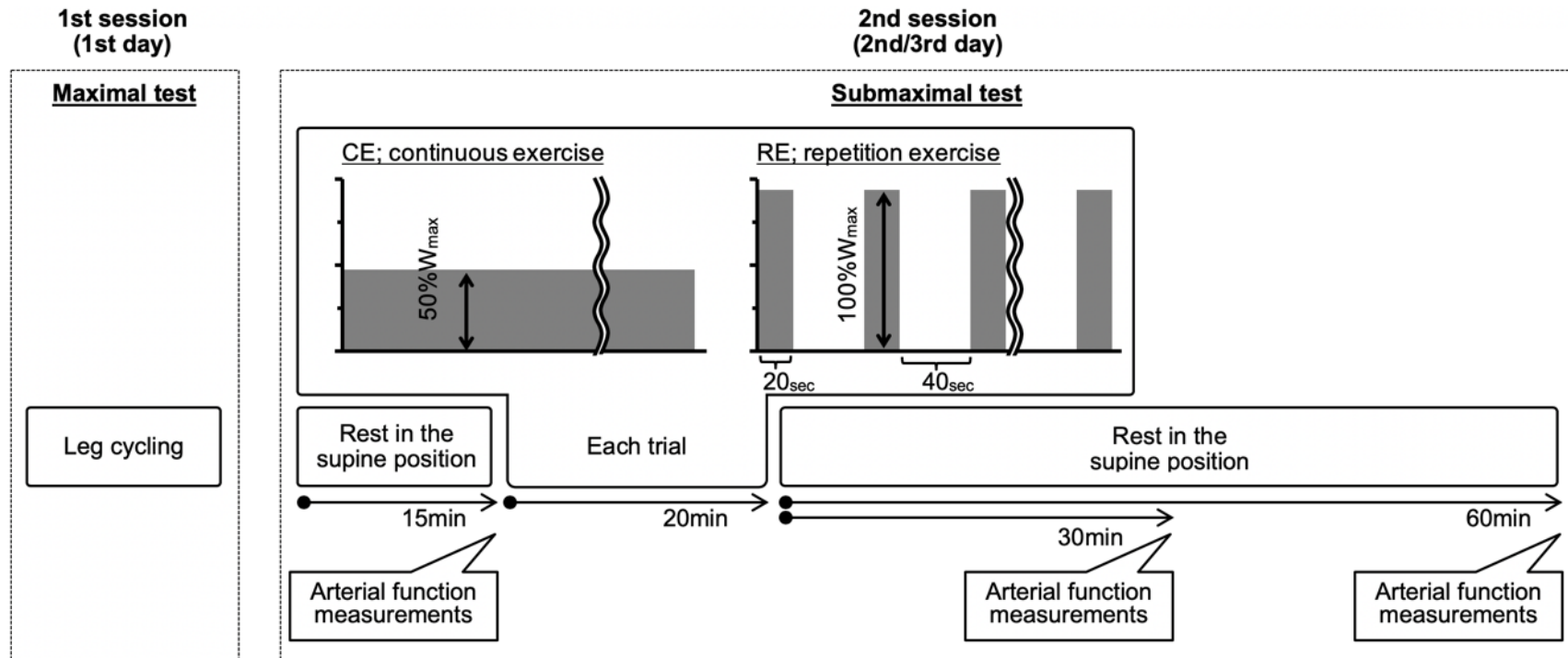


Figure 4. Experimental protocol of maximal test and submaximal test session.

All subjects performed each test in random order. Arterial function measurements; systolic/diastolic blood pressure, heart rate and FMD. CE was 20min at $50\%W_{max}$ and RE was 20×20 -sec intervals at $100\%W_{max}$ interspersed with 40-sec intervals at rest FMD: flow-mediated vasodilation, W_{max} : maximal work rate.

に同一時刻に設定した。測定は、仰臥位姿勢で右上肢を水平外転位とし、その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定させ、右前腕に駆血カフを、左上腕に血圧計測用カフを巻いた。HR は、両手首に心電クリップを装着し、測定した。右上腕動脈の走行を触診にて確認した後、超音波プローブを血管と平行になる位置に設置し、駆血前の SBP, DBP, Di_{base} , および FV_{base} を計測した。さらに、安静時の上腕 SBP 値の+50mmHg の圧で5分間の駆血を行い、駆血解除後の上腕動脈血管径および血流速度を連続的に観察し、 Di_{peak} および FV_{peak} を計測した。FMD は以下の式を用いて算出した⁴⁷⁾。

$$FMD (\%) = (Di_{peak} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

本研究は、異なる運動条件の影響を受けた FMD を比較するために、運動などの刺激によって変化することが考えられる血流速度を考慮して、以下の式のように血管径および血流速度から PSR を算出し、その後、PSR を考慮して nFMD を以下の式を用いて算出した⁴⁸⁾。

$$PSR (s^{-1}) = (FV_{peak} - FV_{base}) / Di_{base}$$

$$nFMD (a.u.) = FMD / PSR$$

本研究で使用した超音波画像診断装置のプローブは、短軸像を捉える2列の超音波探触子および長軸像を捉える超音波探触子から構成されており、血管の位置を的確に捉えることが可能である。また、アームによりプローブが固定されているために、計測位置を保持することができ、再現性の高い FMD 検査が可能である。なお、本研究はすべて同一検者が測定し、事前に上腕動脈血管径計測の再現性を検討するために、10名の健康な成人男性を対象に同一時間帯に日を変えて、 Di_{base} を3回測定して ICC を算出したところ、 Di_{base} は、 3.8 ± 0.3 mm, 3.9 ± 0.2 mm, および 3.8 ± 0.2 mm, ICC = 0.96 であった。

4.2.5 統計解析

本研究の結果は、Shapiro-Wilk 検定によって、データの正規性の検定を行い、正規分布を確認した。その後、一過性運動の効果を検討するために、各条件間における測定値の比較には、反復測定による二元配置の分散分析 (運動条件×時間) を行い交互作用および主効果の有無を検定した。二元配置の分散分析においては、Mauchly の球面性の検定を行い、

球面性が仮定できなかった時には Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて、自由度を修正した。反復測定による二元配置の分散分析により交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を行った。また、一過性運動時の $\dot{V}O_2$ について、各条件の 20 分間の曲線下面積から推定した総 $\dot{V}O_2$ の比較には、対応のある t 検定を実施した。なお、データの解析には、統計解析ソフト SPSS ver.24.0 を使用した。すべての測定値は、平均値 (Mean) および標準偏差 (standard deviation: SD) で示し、有意水準 5% をもって統計学的有意とした。

4.3 結果

4.3.1 一過性運動時の $\dot{V}O_2$ および HR の変化

CE および RE 条件の運動中の $\dot{V}O_2$ および HR の平均値は Figure 5 に示す通りである。各条件の 20 分間の曲線下面積から推定の総 $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_2$ area under the curve: $\dot{V}O_{2AUC}$) を算出し、全被験者の平均値を比較した結果、CE および RE 条件の $\dot{V}O_{2AUC}$ (a. u.) は、それぞれ 29845 ± 7521 および 22943 ± 4646 であり、RE 条件で CE 条件に比べて有意に低値であった ($p < 0.001$)。

4.3.2 一過性運動前後の血行動態の変化

CE および RE 条件の運動前、運動終了 30 分後、および 60 分後の SBP, DBP, HR, Di_{base} , Di_{peak} , FV_{base} , FV_{peak} , および PSR の変化については、Table 5 に示すとおりである。SBP, DBP, Di_{base} , Di_{peak} , FV_{peak} , および PSR は、交互作用および有意な主効果は認められなかった。HR は、交互作用は認められなかったが、時間において有意な主効果が認められた ($F_{(2,20)} = 22.4, p < 0.001$)。多重比較の結果、両条件共に運動前に比べて運動終了 30 分後および 60 分後で有意に上昇した。 FV_{base} は、有意な交互作用が認められた ($F_{(2,20)} = 6.3, p < 0.01$)、多重比較の結果、RE 条件で運動終了 30 分後は運動前および運動終了 60 分後に比べて有意に高値であった。

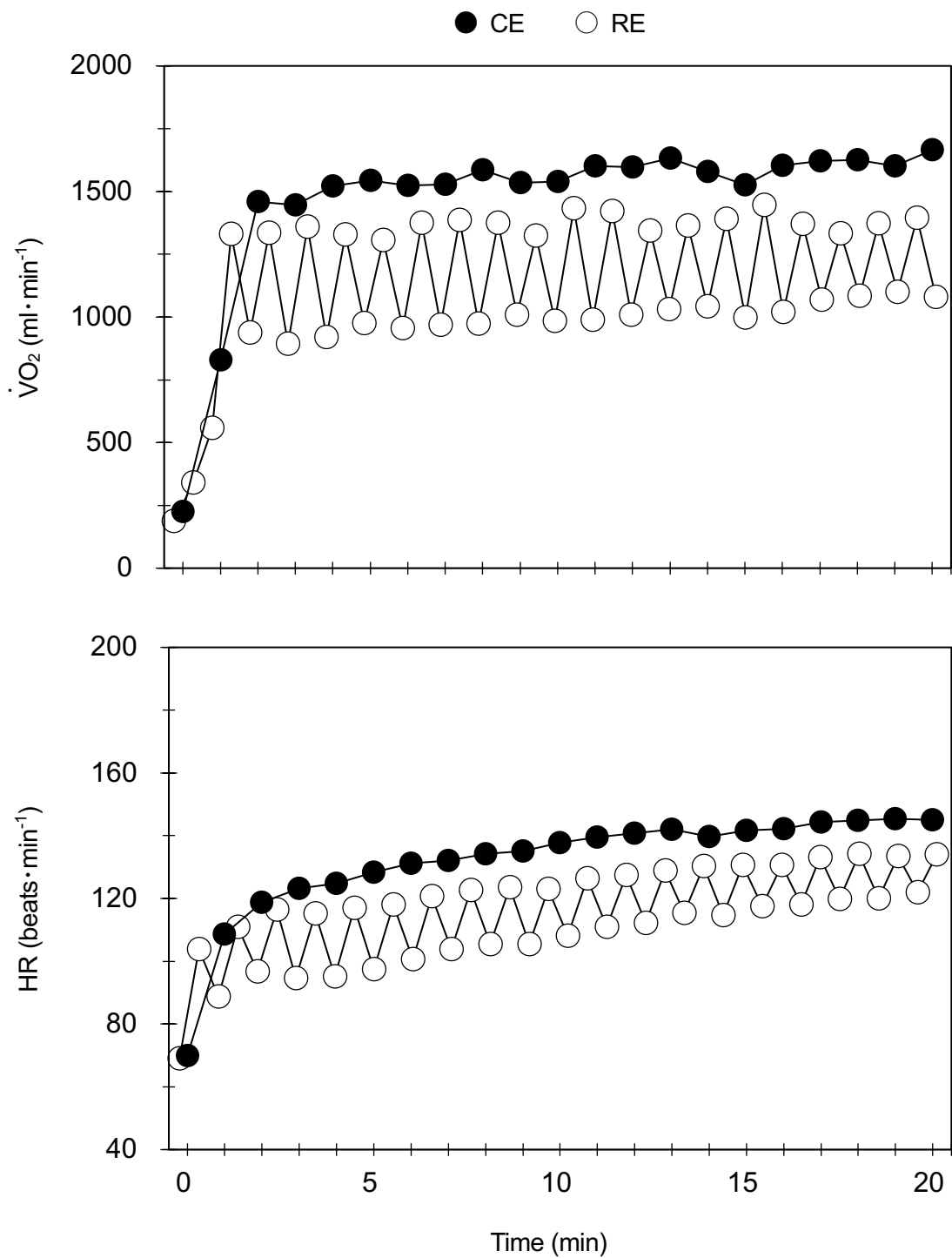


Figure 5. Changes in $\dot{V}O_2$ and HR during each trial. Value are mean. CE: continuous exercise, RE: repetition exercise, $\dot{V}O_2$: oxygen consumption, HR: heart rate.

Table 5. Cardiovascular variable pre- and post-CE and RE trials

	CE			RE		
	Pre	Post 30	Post 60	Pre	Post 30	Post 60
SBP (mmHg)	119 ± 8	118 ± 8	116 ± 9	117 ± 10	115 ± 9	118 ± 9
DBP (mmHg)	67 ± 8	70 ± 6	68 ± 5	64 ± 9	66 ± 8	68 ± 8
HR (beats · m ⁻¹)	59 ± 6	67 ± 8*	63 ± 5*	56 ± 8	65 ± 9*	61 ± 8*
Di _{base} (mm)	3.8 ± 0.2	3.8 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.7 ± 0.2	3.7 ± 0.2
Di _{peak} (mm)	4.1 ± 0.2	4.1 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.1 ± 0.2	4.0 ± 0.2
FV _{base} (cm · sec ⁻¹)	9.2 ± 3.3	10.4 ± 3.4	10.9 ± 3.6	7.8 ± 2.9	12.3 ± 5.3*	8.6 ± 4.0 [†]
FV _{peak} (cm · sec ⁻¹)	36.3 ± 11.8	32.3 ± 8.2	38.8 ± 10.1	34.8 ± 17.3	38.0 ± 18.8	33.8 ± 18.7
PSR (s ⁻¹)	7.2 ± 2.8	5.9 ± 2.2	7.5 ± 2.0	7.5 ± 4.3	7.1 ± 4.1	7.0 ± 4.4

Value are mean ± SD. CE: continuous exercise, RE: repetition exercise, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, Di_{base}: brachial artery baseline diameter, Di_{peak}: brachial artery peak diameter, FV_{base}: brachial baseline blood flow velocity, FV_{peak}: brachial peak blood flow velocity, PSR: peak shear rate.

*: p<0.05 versus at Pre, †: p<0.05 versus at Post 30.

4.3.3 一過性運動前後の FMD および nFMD の変化

CE および RE 条件の運動前, 運動終了 30 分後, および 60 分後の FMD および nFMD の変化については, Figure 6 に示すとおりである. FMD は, CE 条件で $7.5 \pm 1.6\%$, $8.1 \pm 2.1\%$, $8.0 \pm 1.7\%$, RE 条件で $8.3 \pm 1.5\%$, $11.5 \pm 3.1\%$, $7.8 \pm 2.0\%$ であり, 有意な交互作用が認められた ($F_{(2,20)} = 13.9, p < 0.001$). 多重比較の結果, RE 条件で運動終了 30 分後は運動前および運動終了 60 分後に比べて有意に高値であった. また, 運動終了 30 分後の FMD は, CE 条件に比べて RE 条件で有意に高値であった. また, nFMD (a.u) は, CE 条件で 1.2 ± 0.5 , 1.5 ± 0.6 , 1.1 ± 0.4 , RE 条件で 1.4 ± 0.6 , 2.0 ± 0.9 , 1.6 ± 0.9 であり, 交互作用は認められなかったが, 時間において有意な主効果が認められ ($F_{(2,20)} = 8.3, p < 0.01$), 運動条件の主効果は有意傾向であった ($F_{(1,10)} = 4.4, p = 0.062$).

4.4 考察

本研究では, レペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響について, 持続的運動と持続的運動よりも総仕事量を減少させたレペティション運動とを比較検討したところ, FMD は RE 条件で, 運動前と比較して運動終了 30 分後に有意な上昇が認められ, 運動終了 30 分後に, CE 条件と比較して RE 条件で有意に高値であった.

有酸素性運動により活動筋の血流量は増加し, 血管壁と血流との間で生じるズリ応力を亢進させ, eNOS が活性化されることで, NO の生物学的利用能力が向上し, 血管平滑筋は弛緩することが明らかにされている^{54,55}). また, 一過性の持続的運動に対する FMD の反応は, 運動方法, 時間, 強度, 被験者の特性などにより異なり, 運動強度については, 健康成人男性における 50%最大心拍数 (maximal heart rate: HR_{max}) 強度で 30 分間の持続的運動に対して, 70% HR_{max} 強度および 85% HR_{max} 強度では, FMD が低下したことが報告されている⁶⁰). このように持続的運動は, 運動強度の違いによって血管内皮機能に与える影響は異なる事が明らかである. 一方, 高強度運動を伴うインターバル運動を用いた介入研究において, インターバル運動は持続的運動と比較して, NOx 量がより増加することが明らかにされている²²). 本研究で注目したレペティション運動は, インターバル運動と運動形式が類似しているために, RE 条件で CE 条件以上に NO が増加したことが推察され, インターバル運動と同様の効果を得ることができたと考えられる. 一方, CE 条件では FMD の増加が認められず, 各被験者の血管内皮機能を亢進させるための運動強度としては不十分な設定であった可能性がある. これらの知見は, 健常者を対象に動脈硬化予防を目的とし

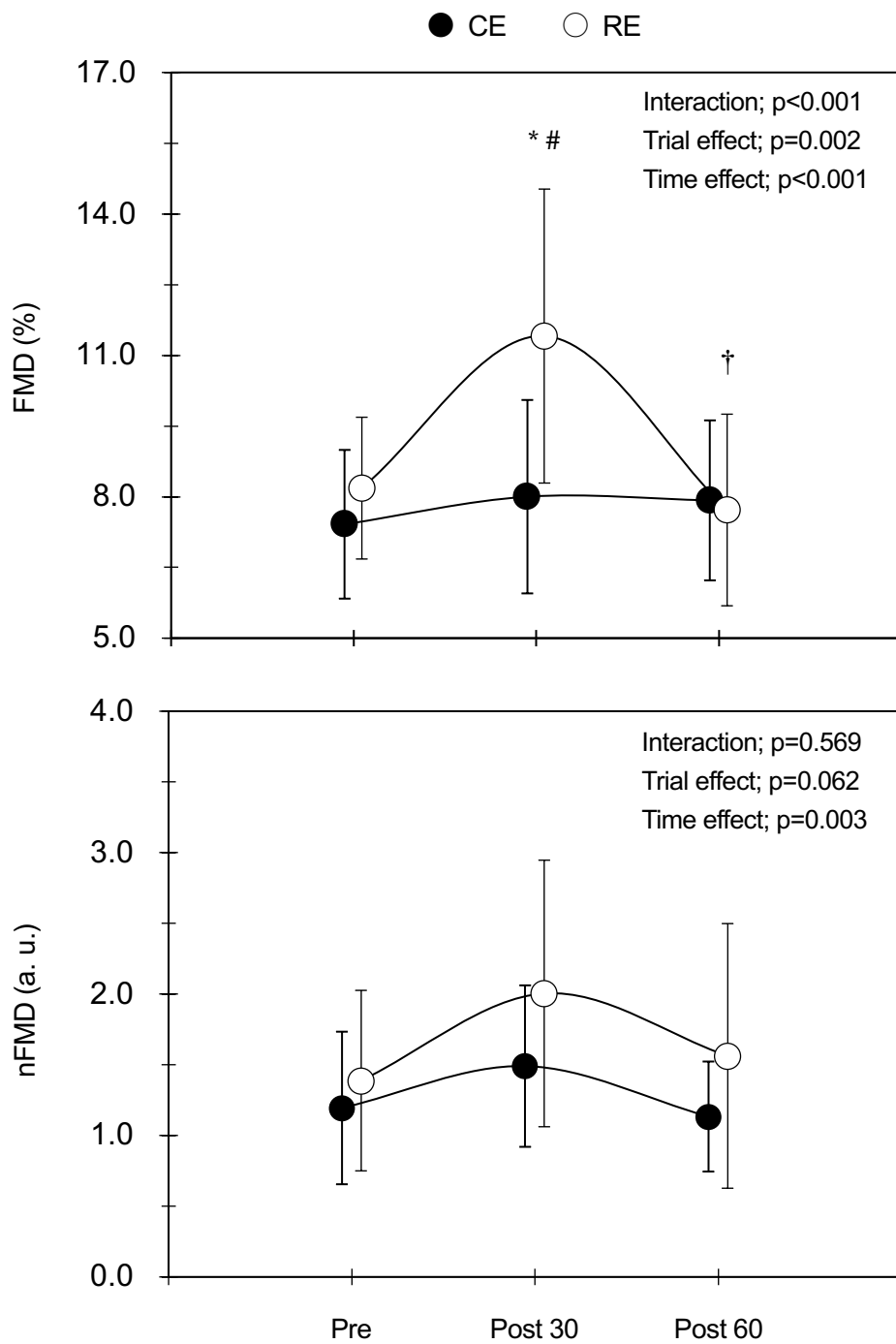


Figure 6. Changes in FMD and nFMD during each trial.

Value are mean \pm SD. CE: continuous exercise, RE: repetition exercise, FMD: flow-mediated vasodilation, nFMD: normalized flow-mediated vasodilation.

*: $p < 0.05$ versus Pre in RE trial.

†: $p < 0.05$ versus Post30 in RE trial.

#: $p < 0.05$ versus the CE trial at the post 30.

たトレーニングに用いる運動プログラムを構築する際に活用することができると考えられる。

FMD は、安静時の血管径と駆血開放後の血管径との変化率から算出されるが、安静時の血管径の影響を受けるため、血管径または血流などを考慮して、FMD を補正する必要がある^{61,62}。FMD の確立された刺激である血管内のずり応力は、血管径、血流速度、および血液粘性度から算出することが可能であるが^{63,64}、正確な測定は非常に困難であり⁶⁵、本研究ではFMD を補正するために、PSR を算出した。ずり速度は、潜在的な血液粘性度の変化または被験者によって異なるが、ずり応力の適切な代替手段になることが報告されている⁶⁶⁻⁶⁸。本研究で用いたPSRの算定式⁴⁸)には Di_{base} および FV が含まれているが、これらのうち、 FV_{base} では、交互作用が認められ、RE条件で運動終了30分後と運動前および運動終了60分後との間で有意な差が認められた。従って、RE条件で運動後にFMDが上昇した要因として、血流速度が影響した可能性が考えられる。RE条件を実施することで、 FV_{base} が運動前と比較して運動終了30分後に有意に上昇しており、運動中の血流速度は不明であるが、運動終了30分後までに血流が増加し、効果的な血管内のずり応力を得られたと考えられる。一方、nFMDについては、時間の主効果が認められ、運動条件の主効果は有意傾向であったが、交互作用は認められなかった。この原因について、nFMDは、FMDをPSRで除することで算出しているため、RE条件では、PSRに対するFMDは不十分であった可能性があり、nFMDを効果的に亢進させるためには、RE条件の運動強度および運動および休息時間の設定を検討する必要がある。

冠動脈疾患患者を対象にしたレペティション運動に関連する研究では、レペティション運動はインターバル運動と比較して疲労困憊までの運動時間が長いにも関わらず、 $\dot{V}O_{2max}$ に近い強度で運動した時間はインターバル運動と同程度であり、冠動脈疾患患者に用いる間欠的運動にはレペティション運動が適していることが報告されている^{69,70}。さらに、冠動脈疾患患者を対象に、レペティション運動が換気応答に及ぼす影響を比較した検討においても、持続的運動と比較して $\dot{V}O_2$ および総仕事量は低値を示し、レペティション運動は、総仕事量が少ないにも関わらず、持続的運動と同等、あるいはそれ以上の効果が得られたことが報告されている⁷¹。これらは本研究の結果を支持する内容であり、本研究で実施したRE条件も、 W_{max} 強度の運動と完全休息を反復させた高強度の運動であったが、運動中の $\dot{V}O_{2AUC}$ を条件間で比較した結果、CE条件とRE条件の間で有意な差が認められ、主運動は

高強度であるにも関わらず、呼吸循環機能に対する運動強度を低く設定できる可能性が示された (Figure 5).

ROS, 血管内炎症反応などは、血管内皮機能に影響を及ぼすことは明らかであるが⁷²⁾, 高強度持続的運動, 中強度持続的運動, およびインターバル運動がインターロイキン (interleukin: IL) -6, IL-10 などの炎症性サイトカインに及ぼす影響を比較した研究では, 3 条件ともに運動終了後に IL-6 は有意に高値を示し, 運動終了 30 分後では, 高強度持続的運動は中強度持続的運動と比較して, IL-6, IL-10 は有意に高値であったことが報告されている⁷³⁾. さらに, 高強度持続的運動は, 中強度持続的運動およびインターバル運動と比較して, 運動後の酸化ストレス血漿マーカーは有意に高値を示したが, インターバル運動は中強度持続的運動と同程度であったことが示されている⁷³⁾. 第 3 章では, 20 秒間の 100% W_{max} 強度の主運動に対して, 完全休息を 20 秒間に設定したレペティション運動が, 血管内皮機能を低下させたことを明らかにしたが, その原因には, 高強度運動に伴う ROS, 血管内炎症反応などが影響した可能性がある. それに対して, 本研究では, 主運動後の完全休息を 40 秒に設定したことで, 主運動後に増加した $\dot{V}O_2$ および HR の回復には, 十分な休息を得ることができ, 高強度運動に伴い発現される ROS, 血管内炎症反応などを抑制できた可能性がある.

なお, 本研究の限界として, 被験者が健常者の男性に限られているために, 今後, 女性, 体力レベル, 疾病状況などが異なる被験者も対象に検討し, これらの対象者を含め, トレーニングによる介入が, 血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにする必要がある. また, 第 3 章の結果を元にして, 総仕事量を減少させたレペティション運動が, 血管内皮機能に及ぼす影響を検証したために, 運動時間は 20 分間に規定したが, 中強度の持続的運動は血管内皮機能を亢進させることが明らかにされている^{16,19)}. さらに, 40% W_{max} 強度の持続的運動を 27 分間実施することで FMD を亢進させることが報告されており⁷⁴⁾, 本研究で対照条件にした持続的運動は, 運動時間を延長することで, FMD は亢進する可能性が考えられるので, その点についての比較検討も必要である. さらに, 本研究は持続的運動との比較であったが, 運動形式が類似しているインターバル運動は, 血管内皮機能を亢進させることが明らかにされているため, 持続的運動以外の運動形式との比較により, 動脈硬化症を予防するために有効な有酸素性運動がより明確になる. FMD の変化については, ずり応力および NO, ROS などが影響したことを考察しているが, ずり応力については, PSR のみの評価であり, NO および ROS については, 生化学検査をしていないためそれらの関与は

不明であった。したがって、運動中の血流量を測定し、生化学検査を実施することで、それぞれの運動効果のメカニズムを明らかにする必要がある。

4.5 結語

本研究では、レペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにするために、持続的運動と持続的運動よりも総仕事量を減少させたレペティション運動を比較したところ、持続的運動と比較して、レペティション運動は血管内皮機能を亢進させることが示された。今後、本研究で設定したレペティション運動でトレーニングすることで、血管内皮機能が改善するか否かの検討に期待される。

第5章 レペティショントレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響

5.1 緒言

第4章では、レペティション運動が血管内皮機能に与える影響について、健康成人男性を対象に、持続的運動および持続的運動よりも仕事量を減少させたレペティション運動の2条件で運動前後の血管内皮機能を比較した結果、レペティション運動では、運動終了後にFMDは増加を示し、持続的運動との間に有意な交互作用を認めたことを明らかにした。しかし、第4章は、一過性運動の効果についての検証であり、さらに、レペティション運動が血管内皮機能に対して効果的な運動であるかを検証するためには、トレーニングによる介入が、血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにする必要性があった。そこで第5章では、第4章で実施した運動プロトコールによる介入が血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。

5.2 方法

5.2.1 被験者

被験者は、非喫煙者で運動習慣および末梢動脈疾患のない成人男性21名であり、脱落者1名を除外し、20名を解析対象にした (Table 6)。本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾を得たものであり (受付番号 152)、被験者には、事前に文書および口頭にて研究内容・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、書面にて承諾を得た後に実験を開始した。

Table 6. Subject characteristics and pretraining and posttraining anthropometrics and body composition changes for CT and RT groups

	CT (n=10)		RT (n=10)		Group × Time Interaction P Value
	Pre	Post	Pre	Post	
Height (cm)	172.5 ± 5.2	-	174.2 ± 5.2	-	-
Weight (kg)	69.1 ± 12.3	68.8 ± 13.3	67.0 ± 7.1	67.6 ± 7.2	0.25
BMI (kg·m ⁻²)	23.2 ± 3.1	23.0 ± 3.4	22.1 ± 2.1	22.3 ± 2.2	0.23
VO _{2max} (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	47.7 ± 10.1	48.9 ± 11.2	47.1 ± 9.3	46.1 ± 10.7	0.18

Value are mean ± SD. CT: continuous training, RT: repetition training, BMI: body mass index, VO_{2max}: maximal oxygen consumption.

5.2.2 研究デザイン

被験者は、適格性を確認するために、初回評価日に自転車エルゴメータ (232C MODEL50: Combi 社製) を使用して最大運動負荷テストを実施した。トレーニングの各運動強度を設定するために、東大式の多段階負荷法を一部改訂して $\dot{V}O_{2max}$ を測定した⁴⁵⁾。被験者は、年齢、BMI、および $\dot{V}O_{2max}$ に基づいて、ベースライン時にこれらを均等に配分するように CT 群 (n=10)、RT 群 (n=10) に割り当てた。参加者には、それぞれのトレーニング以外の運動は控えるよう指導し、6 週間のトレーニング期間中、すべての運動を著者らの監督下で実施した。トレーニングに伴う体力向上を考慮して、トレーニング開始3週後に最大運動負荷テストを実施し、各被験者の相対的運動負荷強度を調整した。最終の血管機能検査は最後のトレーニングセッションの後の 48~72 時間後に FMD 検査を実施した。また、すべての実験は、室温 24~26°C および湿度 50~70% に調整された実験室で実施した。

5.2.3 トレーニングプロトコール

すべての運動には、自転車エルゴメータを使用し、室温 24~26°C および湿度 50~70% に調整された徳島大学の応用生理学研究室で実施した。各トレーニングプログラムは、第4章の運動プロトコールを参考にし、RT 群の運動の仕事量は、CT 群の約 2/3 に設定した。CT 群の運動は、50% $\dot{V}O_{2max}$ 強度の持続的運動とし、RT 群の運動は、100% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で、20 秒間の高強度運動と 40 秒間の完全休息を 20 回反復させる運動とした。なお、各セッションの開始から終了までの時間は、両群とも 20 分間とし、ペダル回転数は、毎分 60 回転に規定した。

5.2.4 測定項目および測定方法

5.2.4.1 最大運動負荷テスト中の $\dot{V}O_2$ および HR

$\dot{V}O_2$ の測定は、自動呼気ガス分析装置 (AR-1 Type-3: アルコシステム製) を用いて、30 秒毎に酸素濃度、炭酸ガス濃度、換気量を分析し、HR の測定は、ハートレイトモニター (Polar RS100: POLAR 社製) を用いて記録した。

5. 2. 4. 2 血流依存性血管拡張反応

血管内皮機能検査装置 (ユネクス EF38, 日本ユネクス社製) を用いて, 上腕の SBP/DBP, HR, $Di_{\text{base}}/Di_{\text{peak}}$, および $FV_{\text{base}}/FV_{\text{peak}}$ をそれぞれ測定した. 被験者には, 各条件開始の 24 時間前から通常の身体活動以上の運動は中止させ, 各条件開始の 12 時間前からカフェイン, アルコールおよびサプリメントの摂取を控えるように指示した. 食後 3 時間以上経過した後, 各運動条件開始前の約 15 分間および運動終了直後から 60 分後まで安静仰臥位とし, 運動前, 運動終了 30 分後, および 60 分後に測定を実施し, 測定時間は被験者毎に同一時刻に設定した. 測定は, 仰臥位姿勢で右上肢を水平外転位とし, その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定させ, 右前腕に駆血カフを, 左上腕に血圧計測用カフを巻いた. HR は, 両手首に心電クリップを装着し, 測定した. 右上腕動脈の走行を触診にて確認した後, 超音波プローブを血管と平行になる位置に設置し, 駆血前の SBP, DBP, Di_{base} , および FV_{base} を計測した. さらに, 安静時の上腕 SBP 値の+50mmHg の圧で 5 分間の駆血を行い, 駆血解除後の上腕動脈血管径および血流速度を連続的に観察し, Di_{peak} および FV_{peak} を計測した. FMD は以下の式を用いて算出した⁴⁷⁾.

$$\text{FMD (\%)} = (Di_{\text{peak}} - Di_{\text{base}}) / Di_{\text{base}} \times 100$$

本研究は, 異なる運動の影響を受けた FMD を比較するために, 運動などの刺激によって変化することが考えられる血流速度を考慮して, 以下の式のように血管径および血流速度から PSR を算出し, その後, PSR を考慮して nFMD を以下の式を用いて算出した⁴⁸⁾.

$$\text{PSR (s}^{-1}\text{)} = (FV_{\text{peak}} - FV_{\text{base}}) / Di_{\text{base}}$$

$$\text{nFMD (a.u.)} = \text{FMD} / \text{PSR}$$

本研究で使用した超音波画像診断装置のプローブは, 短軸像を捉える 2 列の超音波探触子および長軸像を捉える超音波探触子から構成されており, 血管の位置を的確に捉えることが可能である. また, アームによりプローブが固定されているために, 計測位置を保持することができ, 再現性の高い血流依存性血管拡張反応検査が可能である. なお, 本研究はすべて同一検者が測定し, 事前に上腕動脈血管径計測の再現性を検討するために, 10 名の健康な成人男性を対象に同一時間帯に日を変えて, Di_{base} を 3 回測定して ICC を算出し

たところ、 Di_{base} は、 3.8 ± 0.3 mm, 3.9 ± 0.2 mm, および 3.8 ± 0.2 mm, $ICC = 0.96$ であった。

5.2.5 統計解析

本研究の結果は、Shapiro-Wilk 検定によって、データの正規性の検定を行い、正規分布を確認した。その後、トレーニングの効果を検討するために、各群間における測定値の比較には、グループ因子 (CT, RT) および時間 (ベースライン, 6 週間) を用いて、反復測定による二元配置の分散分析を行い、交互作用および主効果の有無を検定した。交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を行った。なお、データの解析には、統計解析ソフト SPSS ver.25.0 を使用した。すべての測定値は、 $Mean \pm SD$ で示し、有意水準 5% をもって統計学的有意とした。

5.3 結果

5.3.1 トレーニング前後の血管内皮機能の変化

CT および RT 群のトレーニング前およびトレーニング後の FMD および nFMD の変化については、Figure 7 に示すとおりである。

nFMD (a. u.) は、CT 群で 1.46 ± 0.72 , 1.34 ± 0.61 , RT 群で 1.28 ± 0.49 , 1.65 ± 0.77 であり、有意な交互作用が認められた ($F_{(1,18)} = 6.90, p = 0.017$)。nFMD はベースラインから 6 週間後まで RT 群で増加したが ($p = 0.013$)、CT 群で変化は認められなかった ($p = 0.013$)。FMD は、CT 群で $9.92 \pm 2.45\%$, $10.58 \pm 2.93\%$, RT 群で $7.26 \pm 1.46\%$, $8.58 \pm 1.22\%$ であり、交互作用は認められなかったが、時間において有意な主効果が認められた ($F_{(1,18)} = 15.40, p = 0.001$)。FMD はベースラインから 6 週間後まで RT 群で増加したが ($p = 0.002$)、CT 群で変化は認められなかった ($p = 0.127$)。

5.3.2 トレーニング前後の上腕動脈血管径および血流速度の変化

CT および RT 群のトレーニング前およびトレーニング後の血管径、血流速度、および PSR の変化については、Table 7 に示すとおりである。

Di_{base} は、CT 群で 3.61 ± 0.49 mm, 3.64 ± 0.49 mm, RT 群で 3.80 ± 0.54 mm, 3.97 ± 0.63 mm であり、交互作用は認められなかったが、時間において有意な主効果が認められた ($F_{(1,18)} = 5.03, p = 0.038$)。 Di_{peak} は、CT 群で 3.97 ± 0.48 mm, 4.01 ± 0.47 mm, RT 群で 4.07 ± 0.54 mm,

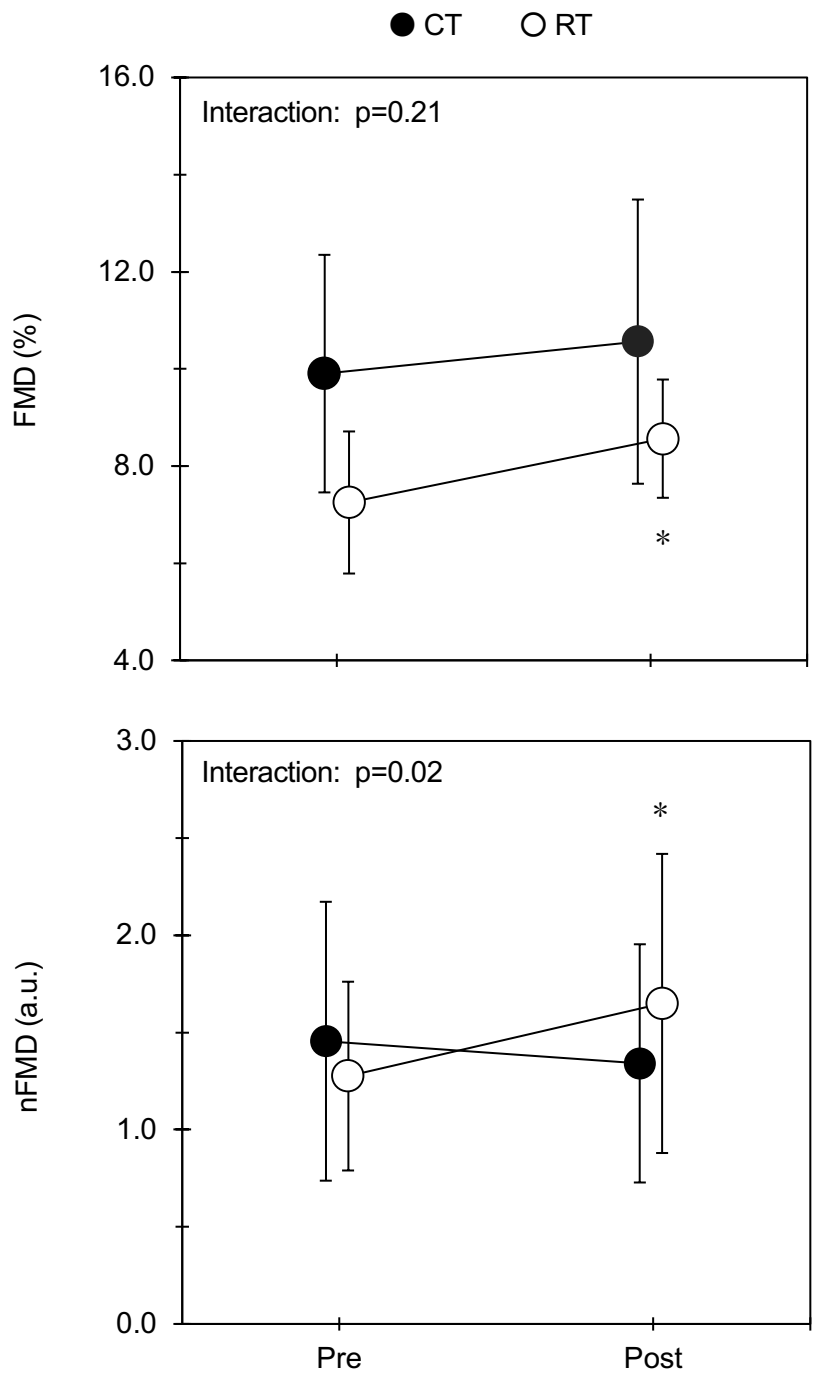


Figure 7. Changes in FMD and nFMD before and after each training.

Value are mean \pm SD. CT: continuous exercise training, RT; repetition exercise training, FMD: flow-mediated vasodilation, nFMD: normalized flow-mediated vasodilation.

* : $p < 0.05$ versus Pre in RT.

Table 7. Brachial artery ultrasound measurements at baseline and after 6 week of exercise training

	CT (n=10)			RT (n=10)			Group × Time Interaction P Value
	Pre	Post	Time effect Within-Group P Value	Pre	Post	Time effect Within-Group P Value	
Di_{base} (mm)	3.61 ± 0.49	3.64 ± 0.49	0.72	3.80 ± 0.54	3.97 ± 0.63	0.03	0.10
Di_{peak} (mm)	3.97 ± 0.48	4.01 ± 0.47	0.52	4.07 ± 0.54	4.31 ± 0.65	0.01	0.06
Absolute FMD (mm)	0.35 ± 0.06	0.38 ± 0.08	0.21	0.27 ± 0.04	0.34 ± 0.04	<0.01	0.05
Relative FMD (%)	9.92 ± 2.45	10.58 ± 2.93	0.13	7.26 ± 1.46	8.58 ± 1.22	<0.01	0.21
Fv_{base} (cm·sec ⁻¹)	7.57 ± 3.70	10.73 ± 2.59	0.09	8.63 ± 4.36	10.62 ± 3.77	0.29	0.64
Fv_{peak} (cm·sec ⁻¹)	36.05 ± 13.11	42.06 ± 9.06	0.13	31.92 ± 13.98	35.10 ± 13.88	0.20	0.52
PSR (sec ⁻¹)	7.94 ± 2.82	8.76 ± 2.76	0.34	6.43 ± 2.60	6.20 ± 2.68	0.78	0.32
Normalized FMD (a.u.)	1.46 ± 0.72	1.34 ± 0.61	0.44	1.28 ± 0.49	1.65 ± 0.77	0.01	0.02

Value are mean ± SD. CT: continuous training, RT: repetition training, Di_{base} : brachial artery baseline diameter, Di_{peak} : brachial artery peak diameter, FMD: Flow-mediated vasodilation, Fv_{base} : brachial baseline flow velocity, Fv_{peak} : brachial peak flow velocity, PSR: peak shear rate.

4.31 ± 0.65mm であり、交互作用は認められなかったが、時間において有意な主効果が認められた ($F_{(1,18)} = 8.83, p=0.008$). FV_{base} は、CT 群で $7.57 \pm 3.70\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, $10.73 \pm 2.59\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, RT 群で $8.63 \pm 4.36\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, $10.62 \pm 3.77\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ であり、 FV_{peak} は、CT 群で $36.05 \pm 13.11\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, $42.06 \pm 9.06\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, RT 群で $31.92 \pm 13.98\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$, $35.10 \pm 13.88\text{cm}\cdot\text{sec}^{-1}$ であり、それぞれ交互作用および有意な主効果は認められずトレーニング効果は観察されなかった。PSR は、CT 群で $7.94 \pm 2.82\text{sec}^{-1}$, $8.76 \pm 2.76\text{sec}^{-1}$, RT 群で $6.43 \pm 2.60\text{sec}^{-1}$, $6.20 \pm 2.68\text{sec}^{-1}$ であり、交互作用および有意な主効果は認められずトレーニング効果は認められなかった。

5.3.3 トレーニング前後の安静時血行動態の変化

CT および RT 群のトレーニング前後の血圧および心拍数の変化については、Table 8 に示すとおりである。

SBP は、CT 群で $113.4 \pm 5.3\text{mmHg}$, $113.1 \pm 5.1\text{ mmHg}$, RT 群で $114.4 \pm 7.9\text{ mmHg}$, $115.8 \pm 8.1\text{ mmHg}$ であり、DBP は、CT 群で $69.1 \pm 10.8\text{ mmHg}$, $64.1 \pm 6.2\text{ mmHg}$, RT 群で $63.5 \pm 5.6\text{ mmHg}$, $63.3 \pm 6.2\text{ mmHg}$ であり、MAP は、CT 群で $83.9 \pm 5.5\text{ mmHg}$, $80.4 \pm 5.7\text{ mmHg}$, RT 群で $80.5 \pm 5.7\text{ mmHg}$, $80.8 \pm 6.2\text{ mmHg}$ であり、HR は、CT 群で $57.9 \pm 6.9\text{bpm}$, $58.8 \pm 7.5\text{bpm}$, RT 群で $62.1 \pm 8.2\text{bpm}$, $59.9 \pm 7.5\text{bpm}$ であり、それぞれ交互作用および有意な主効果は認められず、トレーニング効果は観察されなかった。

5.4 考察

本研究では、レペティショントレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響について、第 4 章で検討した運動プログラムを使用して、持続的トレーニングとレペティショントレーニングを比較したところ、FMD および nFMD は RT 群で、トレーニング前と比較してトレーニング後に有意な増加が認められ、nFMD においては、CT 群との間に有意な交互作用が認められた。また血管径について、トレーニング前後で有意な主効果が認められ、RT 群は Di_{base} および Di_{peak} で、トレーニング前と比較してトレーニング後に有意な増加が認められた。レペティショントレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響については、これまで報告されておらず、本研究によって、血管内皮機能に対する改善効果を明らかにした新たな知見である。

Table 8. Resting hemodynamics at baseline and after 6 week of exercise training

	CT (n=10)			RT (n=10)			Group × Time Interaction P Value
	Pre	Post	Time effect Within-Group P Value	Pre	Post	Time effect Within-Group P Value	
SBP (mmHg)	113.4 ± 5.3	113.1 ± 5.3	0.88	114.4 ± 7.9	115.8 ± 8.1	0.20	0.45
DBP (mmHg)	69.1 ± 10.8	64.1 ± 6.2	0.08	63.5 ± 5.6	63.3 ± 6.2	0.88	0.11
HR (beats · min ⁻¹)	57.9 ± 6.9	58.8 ± 7.5	0.45	62.1 ± 8.2	59.9 ± 7.5	0.20	0.13

Value are mean ± SD. CT: continuous training, RT: repetition training, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate.

血管内皮機能を示す nFMD および FMD において、トレーニング後に有意な増加が認められた要因として、第 4 章で明らかにしたレペティション運動の一過性効果を継続的に得ることができたためと考えられる。第 4 章では、レペティション運動により血管内皮機能が充進した原因に、血中 NO の増加が影響したと考察しており、この効果の継続により、トレーニング後に血中 NO 濃度が増加したと推察される。また、持久的トレーニングの効果として血管収縮物質であるエンドセリン-1 (endothelin-1: ET-1) 濃度が減少することが明らかにされており⁷⁶⁾、持続的トレーニング、インターバルトレーニングなどの持久的トレーニングが、血中 NO および ET-1 濃度に影響を及ぼすことが報告されている。高血圧前症の若年者を対象に、8 週間のトレッドミルを用いたインターバルまたはレジスタンストレーニングを実施した研究では、インターバルトレーニング後に、FMD が大幅に改善し、NO_x 濃度の増加および ET-1 濃度の減少、安静時の SBP/DBP の減少を認めたと報告されている⁷⁶⁾。また、正常血圧の高齢者を対象にした 12 週間の自転車エルゴメーターを使用した中強度持続的トレーニングについても、FMD の改善および NO_x 濃度の増加が認められており⁷⁷⁾、持久的トレーニングによる FMD の改善には、NO および ET-1 濃度の変化が影響することが明らかである。本研究も運動形式は異なるが、持続的トレーニング、インターバルトレーニングなどの持久的トレーニングと同様の効果を得ることが可能であったのではないかと考えられる。

次に血管径について、短期間のトレーニングに対する血管内皮機能の適応については動物実験から多くの報告が得られており、ラットに対する研究では、週 5 日、2~4 週間のトレッドミル運動による介入後に骨格筋細動脈の内皮 NO 合成を増加し、血管拡張反応が増加したと報告されている⁷⁸⁾。また、ミニブタを用いた研究では、ケージ内に活動を制限させた群に対して、約 75% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で 1 週間に合計 90 分間のトレッドミル運動をしたトレーニング群では、3 週間のトレーニング期間にもかかわらず内皮依存性血管拡張の有意な改善が認められている⁷⁹⁾。さらに、わずか 7 日間のミニブタに対する持久的トレーニング後に、上腕および大腿動脈の内皮依存性血管拡張の改善が観察されている⁸⁰⁾。これらは、持久的トレーニングに対する血管適応反応の初期段階を NO 産生増加に伴う内皮依存性血管拡張が構成することを示唆しているが、内膜中膜複合体厚 (intima media thickness: IMT) および血管径などの構造的変化は観察されていない。この動脈の構造的変化について、健康成人男性に対して、自転車エルゴメーターを用いた 80% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で 40 分間の持続的運動を週 5 回 8 週間実施した研究では、上行大動脈 (16%) および腹部大動脈 (24%)

が大幅に拡張し、動脈コンダクタンス血管が構造的に変化した可能性が示唆されている⁸¹⁾。また、健康成人男性に対してウォーキング、ジョギングおよびランニングで構成された6ヶ月間の持久的トレーニングにより、頸動脈のIMTは有意な減少が認められたと報告されている⁸²⁾。一方、中年⁸³⁾および高齢者⁸⁴⁾に対する8週間から12週間の持久的トレーニングでは、頸動脈IMTの改善は認められていない。頸動脈のような大動脈ではなく、末梢動脈についても、持久的トレーニングがIMTに及ぼす影響について報告されており、中年男性に対する3ヶ月間の有酸素性運動トレーニングにより、大腿動脈IMTの有意な減少が認められ⁸⁵⁾、高齢者を対象にした6ヶ月間の持久的トレーニングにおいて、膝窩動脈および上腕動脈IMTの減少が認められたと報告されている⁸⁶⁾。しかし、高齢者に対する8週間の運動トレーニングでは末梢動脈のIMTの変化は認められていない⁸⁴⁾。したがって、頸動脈および末梢動脈IMTを構造的指標にした場合、持久的トレーニングによる改善は認められるが、8週未満ではIMTの改善は困難であり、本研究では、6週間のレペティショントレーニングにより血管径は拡大したが、IMTが改善した可能性は低いと考えられる。

本研究のような6週間という短期間のトレーニングにおいて、血管径が拡大した原因として、骨格系の変化が生じたとは考え難いが、IMT以外の構造的指標を評価した運動トレーニング研究では、8週間のトレーニング期間内に動脈構造が改善したことが報告されている⁸⁷⁻⁸⁹⁾。健康な成人男性を対象に、8週間のハンドグリップ運動トレーニングにおいて、2週ごとに上腕動脈FMDおよび細動脈構造リモデリングの指標である上腕動脈の最大反応性充血量を評価した研究では、FMDのベースラインからの変化量は、介入前と比較して2週目から6週目まで改善が認められ8週目にはベースラインに戻った。一方、上腕動脈の最大反応性充血量は、8週目までに漸増的に改善したことが報告されている⁸⁷⁾。また、健康な成人男性を対象にした、6週間の血流制限を伴う低負荷抵抗性運動トレーニングにおいて、2週ごとに膝窩動脈FMD、構造的指標に膝窩動脈の最大血管径を評価した研究では、FMDは、介入前と比較して2週目および4週目で改善が認められ6週目にはベースラインに戻った。一方、膝窩動脈の最大血管径は6週目にベースラインと比較して有意な増大が認められたことにより、導管血管の構造的拡大が示唆されている⁸⁸⁾。これら2つの報告は、本研究と運動内容が異なるが、トレーニングの初期段階でFMDが改善するとともに、動脈構造変化の指標とされた最大反応性充血量、最大血管径はトレーニング期間を通して漸増的に改善することを示している。さらに、健康な成人男性を対象に、ランニングおよびサイクル運動で構成された30分間の有酸素性運動を週3回実施した8週間の持

久的トレーニングにおいて、2週ごとに上腕および膝窩動脈のFMD、動脈リモデリングの指標に最大拡張能 (dilatatory capacity: DC) を評価した研究では、FMDの変化率は、介入前と比較して2週目から6週目で改善が認められ、8週目にかけてベースラインに戻った。一方、DCの変化率は、2週目または4週目から8週目まで有意に漸増的に改善したことが報告されている⁸⁹⁾。この先行研究は、本研究と運動形式は異なるが、持久的トレーニングにより、8週間のトレーニング期間内でも動脈構造変化が出現することが示されている。

本研究で実施したレペティショントレーニングは6週間という短期間の介入であったため、動脈構造の代表的指標であるIMTの改善は困難であると考えられるが、細動脈の構造的指標とされている最大反応性充血量⁹⁰⁾、上腕および膝窩動脈リモデリングの指標であるDC^{88,89)}などに変化が現れた可能性がある。さらに、持久的トレーニングにおける血管作動性物質の変化を検討した報告において、NO_x濃度はベースラインと比較して8週間のトレーニング後にピークに達し、4週間のディトレーニング後も維持されたことが明らかにされている⁷⁹⁾。この研究は、8週間の持久的トレーニングによりNO濃度はトレーニング前よりも有意に増加することを明らかにしており、本研究は、介入期間が6週間であったが、NO濃度はトレーニング前よりも増加していた可能性がある。したがって、本研究で認められた血管径の拡大はNO産生がbasalレベルで増加し、血管が常に拡張していた状態であったことが原因であると考えられるが、血流制限を伴う低負荷抵抗性運動を実施した6週間のトレーニングによって、膝窩動脈の最大血管径が改善されたと報告されており⁸⁸⁾、構造的変化が生じたことを完全に否定はできない。

本研究の限界として、被験者が健康な若年成人男性に限られているために中高齢者、女性、体力レベル、疾病状況などが異なる被験者に対するトレーニングが、血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにする必要がある。また、血管内皮機能だけではなく、動脈構造の変化を評価することで、本研究で実施したレペティショントレーニングのプロトコルで構造的改善が得られるのに必要な期間を明らかにすることができる。さらに、本研究は持続的トレーニングとの比較であったが、運動形式が類似しているインターバルトレーニングは、血管内皮機能を改善させることが明らかにされているため、持続的トレーニング以外の運動形式との比較により、動脈硬化症を予防するために有効な運動介入がより明確になる。次に、ベースライン血管径は群間で差はなかったが、ベースライン血管径が小さいほどFMDは大きくなるため^{61,62)}、ベースライン血管径がCT群と比較してRT群で小さい傾向にあったことが影響した可能性もある。これを補正するためにPSRを用いて補正し

た nFMD でも動脈機能を比較したが、ベースライン血管径が類似したコントロール群との比較が望ましいと考えられる。FMD の改善については、NO, ET-1 などが影響したことを考察しているが、生化学検査をしていないため、それらを測定することで、トレーニングによる改善効果のメカニズムを明らかにすることが可能になる。

5.5 結語

本研究では、レペティショントレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにするために、持続的トレーニングとレペティショントレーニングを比較したところ、レペティショントレーニングは血管内皮機能を改善させることが示された。

第6章 結論

本論文では、地域在住中高齢者の動脈スティフネスの現状と生活体力の関連性から、血管内皮機能機能を維持または改善するために、運動の必要性を再確認した上で、動脈硬化症を予防するための新たな運動プログラムとして、高強度運動と完全休息を組み合わせたレペティション運動の有効性の検討を行なった。

序章において、動脈硬化症予防のための運動プログラムを検討する背景に、動脈硬化、高血圧症が原因で発症する循環器系疾患の死因別死亡割合は全体の3割であり、動脈硬化、高血圧症に先行する、血管内皮機能不全、動脈スティフネス増大を未然に防ぎ、改善させることが、循環器系疾患の発症リスクを低下させるのに重要であることを示した。食生活、喫煙、飲酒などに対する生活習慣の是正は、循環器系疾患の予防に寄与するが、運動については、持続的トレーニングにより血管内皮機能が維持または改善されることが明らかにされている¹⁶⁻¹⁹⁾。持続的トレーニングのなかでも、近年、高強度運動と低強度または中強度運動を反復する運動を用いたインターバルトレーニングが、従来から推奨されている持続的トレーニングよりも効果的であることが報告されており^{20,21)}、高強度運動を取り入れたトレーニングは、血管内皮機能以外にも酸素摂取量の改善などの多くの身体機能を高める運動として幅広く研究が実施されている。本研究で注目したレペティショントレーニングは、高強度運動と完全休息を反復することで、主運動をインターバルトレーニング以上の高強度に負荷設定することができるが、この運動が血管内皮機能に与える影響は十分に明らかにされていなかった。

第2章では、血管内皮機能不全、動脈スティフネス増大を予防または改善させる必要性の高い中高齢者を対象に、動脈スティフネスと生活体力との関連性を検討した。動脈スティフネスの指標であるbaPWVは、先行研究と同様に年齢と比例して増大することが確認でき、新たな知見としては、生活体力に含まれる歩行、起居、手腕作業、および身辺作業の4つの身体活動能力は、それぞれ動脈スティフネスと有意な関連があることが認められた。さらに、重回帰分析の結果から、特に起居動作能力がbaPWVに影響することを明らかにし、起居能力が反映している体幹および下肢の筋力を維持させることは、二次的に動脈硬化を予防させる一助になると考察した。サルコペニアでは健常者と比較して脚筋力が低下しており、baPWVが有意に高いことがすでに報告されている^{43,44)}。本研究ではレペティショントレーニングが筋力に及ぼす影響を検討していないが、筋力維持には運動介入

が有効であり、血管内皮機能を維持または改善させるために、運動の必要性がより明確になった。

第3章から第5章で、レペティション運動およびトレーニングが血管内皮機能の亢進または改善に有効であるかを検討した。レペティショントレーニングに用いる運動強度、時間など血管内皮機能を亢進することができる適切な運動プログラムを検討するために、健康成人男性を対象に、総仕事量を統一させた持続的運動、インターバル運動、およびレペティション運動の3条件で運動前後の血管内皮機能を比較した。その結果、レペティション運動では、運動終了後にFMDは低下することを明らかにし、主運動が過度な強度設定であったために、ROSなどの血管収縮因子が多く発現したことが原因であると考察した。したがって、高強度運動は、酸素摂取量の改善など多くの身体機能に対して有効である一方、運動負荷設定には注意が必要であり、血管内皮機能に有効なレペティション運動を提案するためには、運動の強度および時間設定を再検討することが必要となった。

第4章では、第3章の結果を踏まえて、持続的運動よりも仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。第3章では、運動中の $\dot{V}O_2$ およびHRは、主運動後に十分な回復を得ることができていなかったため、主運動を短縮し、回復期を延長することで、運動強度を維持したまま、十分な回復を得られる運動プログラムに変更した。運動プログラム改定後のレペティション運動は、持続的運動よりも仕事量が減少したが、対照条件にした持続的運動と運動前後の血管内皮機能を比較した結果、レペティション運動では、運動終了後にFMDが有意に亢進したことを明らかにした。また、運動中の $\dot{V}O_2$ およびHRは、主運動後に十分な回復を得ることができており、主運動は高強度であるにもかかわらず、呼吸循環機能に対する運動強度を低く設定できる可能性を示した。第4章で実施したレペティション運動が血管内皮機能に対して効果的な運動であるかを検証するために、第5章で、レペティション運動による介入が血管内皮機能に及ぼす効果を検討した。

第3章および第4章で一過性のレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響を検討したことで、運動プログラムが適切であれば高強度運動を用いたレペティショントレーニングによっても血管内皮機能を改善できる可能性を明らかにした。そこで第5章では、第4章で実施したレペティション運動のプロトコルを用いて介入研究を実施した。その結果、FMDおよびnFMDは、トレーニング前と比較してトレーニング後に有意な増加が認められ、nFMDにおいては、持続的トレーニング群との間に有意な交互作用が認められた。

また血管径について、トレーニング前後で有意な主効果が認められ、NO 産生が basal レベルで増加したことが原因であったと考えられたが、構造的変化が生じたことを完全に否定はできないと考察した。構造的な改善についての知見を得るためには、動脈構造の指標および生化学検査として血管内皮増殖因子などの評価項目を追加した上で、トレーニング期間を検討する必要があるが、本論文により、レペティショントレーニングは、血管内皮機能に対して改善効果があることが示唆された。さらに、フラミンガム心臓研究の中年および高齢者になる子孫を対象にした、身体活動と認知機能との関連を検討した報告では⁹⁾、中等度から激しい身体活動をしている対象者は、言語記憶およびグローバル認知スコアの正の用量反応関連が観察されており、1日10分の中等度から激しい身体活動を達成することで、より良い言語記憶と関連づけられたことが明らかにされている。この研究では身体活動レベルを加速度計から分析しているため、激しい運動がどの程度の運動強度であるかは不明だが、強度の高い運動を10分程度実施することによって、認知機能を維持または改善できると考えられる。したがって、本研究では血管内皮機能に及ぼす影響を検討したが、本研究で実施したレペティショントレーニングにより、血管内皮機能以外の身体機能の維持および改善にも寄与する可能性がある。レペティショントレーニングが血管内皮機能を改善させた原因および動脈構造に及ぼす影響を検討することに併せて、認知機能面など他の身体機能に及ぼす効果を明らかにすることを今後の課題にしたい。

序章で述べたとおり、心疾患・脳血管疾患など循環器系疾患の死因別死亡割合は、悪性新生物による死亡と同様に高い割合を示しており、これらの疾患を予防することは重要な課題である。さらに、2017年度は約120兆円であった社会保障給付費は、2025年には約140兆円まで増加することが予想されており、高齢者医療・介護給付費の増大が主な原因であることが人口見通しから推計されている。循環器疾患を予防することは、社会保障給付費の抑制に貢献し、予防方法の一つに運動の実施が推奨され、地域社会では高齢者を対象にした健康教室など様々な取り組みが実施されている。しかし、健康教室などの参加者は女性が多く男性が少ない現状があり、スポーツ施設などで個人的に運動を実践する運動愛好家または自宅であれば運動の実施が可能な対象者も潜在的に多数いることが予想される。本研究で実施したレペティショントレーニングは、自転車エルゴメーターを使用するため、健康教室など集団を対象にした場合には不向きな運動である。一方、スポーツ施設などの運動愛好家には、動脈硬化および高血圧予防の運動として提案することができ、自宅での運動を好む対象者には、効率的な運動プログラムとして提供できる可能性がある。また、

医療機関でのリハビリテーションは、1単位が20分とされており、対象疾患などにより実施可能な単位数は異なるが、単位時間内に終了することが可能な運動として提案できる。さらに、第4章で明らかにしたとおり、主運動は高強度であるにも関わらず、呼吸循環機能に対する運動強度を低く設定できることが示され、心疾患患者など低体力者に対しても利用可能な運動になる可能性がある。このように、循環器疾患の予防および治療に有効な運動として、幅広い対象者に提案できる可能性があるが、本研究の運動プログラムを一般化させるためには、多くの課題を解決させる必要があり、今後も継続して検討していかなければならない。

参考文献

- 1) 厚生労働統計協会. 国民衛生の動向・厚生指標, 厚生統計協会, 62-70, 2014.
- 2) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The Hisayama study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003.
- 3) Kitamura , Sato S, Kiyama M, Imano H, Iso H, Okada T, Ohira T, Tanigawa T, Yamagishi K, Nakamura M, Konishi M, Shimamoto T, Iida M KY. Trends in the incidence of coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan, 1964 to 2003: the Akita-Osaka study. *Am J Prev Med* 6: 183-184, 1990.
- 4) Miura K, Nakagawa H, Ohashi Y, Harada A, Taguri M, Kushiro T, Takahashi A, Nishinaga M, Soejima H, Ueshima H. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation* 119: 1892-1898, 2009.
- 5) Hata J, Ninomiya T, Hirakawa Y, Nagata M, Mukai N, Gotoh S, Fukuhara M, Ikeda F, Shikata K, Yoshida D, Yonemoto K, Kamouchi M, Kitazono T, Kiyohara Y. Secular trends in cardiovascular disease and its risk factors in Japanese: Half-century data from the hisayama study (1961-2009). *Circulation* 128: 1198-1205, 2013.
- 6) Safar ME, Balkau B, Lange C, Protogerou AD, Czernichow S, Blacher J, Levy BI, Smulyan H. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol* 61: 12-19, 2013.
- 7) Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, Vangundy TB, Meier RL, Vongpatanasin W, Levine BD, Fu Q. Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 59: 98-104, 2012.
- 8) Tzamou V, Kyvelou SM, Karpanou E, Petras D, Vyssoulis G. Aldosterone levels, aortic stiffness, and wave reflection in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens* 28: 852-857, 2015.
- 9) Sun Z. Aging, Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension* 65: 252-256, 2015.
- 10) Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 66: 286-294, 2005.

- 11) El Assar M, Angulo J, Vallejo S, Peiró C, Sánchez-Ferrer CF, Rodríguez-Mañas L. Mechanisms involved in the aging-induced vascular dysfunction. *Front Physiol* 28: 1–13, 2012.
- 12) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, Salvetti A. Age-related reduction of NO availability and oxidative stress in humans. *Hypertension* 38: 274–279, 2001.
- 13) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O’Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 31: 1865–1871, 2010.
- 14) Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 55: 1318–1327, 2010.
- 15) Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 116: 1081–1093, 2007.
- 16) Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings CL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 273: 2186–2191, 1997.
- 17) Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation* 108: 530–535, 2003.
- 18) Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol* 105: 1323–1332, 2008.
- 19) Nickel KJ, Acree LS, Gardner AW. Effects of a single bout of exercise on arterial compliance in older adults. *Angiology* 62: 33–37, 2011.

- 20) Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 295: 236–242, 2008.
- 21) Siasos G, Athanasiou D, Terzis G, Stasinaki A, Oikonomou E, Tsitkanou S, Kolokytha T, Spengos K, Papavassiliou AG TD. Acute effects of different types of aerobic exercise on endothelial function and arterial stiffness. *J Am Coll Cardiol* 23: 1565–1572, 2016.
- 22) Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JMD, Guimarães G V. Effects of high-intensity aerobic interval training vs. moderate exercise on hemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities of young normotensive women at high familial risk for hypertension. *Hypertens Res* 33: 836–843, 2010.
- 23) Guimarães GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D’Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res* 33: 627–632, 2010.
- 24) Mohr M, Nordsborg NB, Lindenskov A, Steinholt H, Nielsen HP, Mortensen J, Weihe P, Krstrup P. High-Intensity Intermittent Swimming Improves Cardiovascular Health Status for Women with Mild Hypertension. *Biomed Res Int* 2014: 9 pages, 2014.
- 25) 種田行男. 高齢者の生活体力とその関連要因. *日本運動生理学雑誌* 4: 141–147, 1997.
- 26) Eric J Brunner, Martin J Shipley, Daniel R Witte, Archana Singh-Manoux, Annie R Britton, Adam G Tabak, Carmel M McEniery, Ian B Wilkinson MK. Arterial stiffness, physical function and functional limitation: the Whitehall II study. *Hypertension* 57: 1003–1009, 2011.
- 27) Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99: 2434–2439, 1999.
- 28) Kotchen TA, Cowley AW, Frohlich ED. Salt in health and disease - A delicate balance. *N Engl J Med* 368: 1229–1237, 2013.

- 29) Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: Mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 509–515, 2014.
- 30) Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102: 1270–1275, 2000.
- 31) Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Iemitsu M, Murakami H, Sanada K, Tanimoto M, Ohmori Y, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Poor trunk flexibility is associated with arterial stiffening. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 297: 1314–1318, 2009.
- 32) Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshida S, Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 27: 851–857, 2004.
- 33) 山科彰, 小澤利男, 増田善昭 編. 脈波速度測定法, 脈波速度, メジカルビュー社, 26-34, 2002.
- 34) 種田行男, 荒尾孝, 西嶋洋子, 北畠義典, 永松俊哉, 一木昭男, 江橋博, 前田明. 高齢者の身体的活動能力 (生活体力) の測定法の開発. *日本公衆衛生* 43: 196–208, 1996.
- 35) Guralnik JM WC. Physical performance measures in the assessment of older persons. *Aging Clin Exp Res* 6: 303–305, 1994.
- 36) 健康づくりのための身体活動基準. 厚生労働省 : <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple->, 2013.
- 37) 藤澤宏幸. 立ち上がり・着座動作障害と理学療法に関わり. *理学療法* 31: 1076–1083, 2014.
- 38) VanSantAF. Rising from a supine position to erect stance, Description of adult movement and a developmental hypothesis. *Phys Ther* 68: 185–192, 1988.
- 39) 内山靖, 潮見泰蔵, 臼田滋 編. 神経理学療法実践マニュアル, 文光堂, 6-9, 2006.
- 40) Escorpizo R, Stucki G, Cieza A, Davis K, Stumbo T, Riddle DL. Creating an Interface Between the International Classification of Functioning, Disability and Health and Physical Therapist Practice. *Phys Ther* 90: 1053–1063, 2010.
- 41) May D, Nayak US IB. The life-space diary: a measure of mobility in old people at home. *Int Rehabil Med* 7: 182–186, 1985.

- 42) Ruiz JR, Sui X, Lobelo F, Morrow JR Jr, Jackson AW, Sjöström M BS. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study. *BMJ* 337: 92-95, 2008.
- 43) Sanada K, Iemitsu M, Tabata I, Miyachi M, Murakami H, Yamamoto K, Hanawa S, Kawakami R, Kawano H, Gando Y, Suzuki K, Higuchi M, Tanimoto M, Omori Y. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: Reference values and association with cardiovascular risk factors. *Eur J Appl Physiol* 110: 57-65, 2010.
- 44) Sanada K, Iemitsu M, Murakami H, Gando Y, Kawano H, Kawakami R, Tabata I, Miyachi M. Adverse effects of coexistence of sarcopenia and metabolic syndrome in Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 66: 1093-1098, 2012.
- 45) 山地啓司. 最大酸素摂取量の科学, 杏林書院, 3-55, 2001.
- 46) American College of Sports medicine position stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 22: 265-274, 1990.
- 47) Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the international brachial artery reactivity task force. *J Am Coll Cardiol* 39: 257-265, 2002.
- 48) Tarro Genta F, Eleuteri E, Temporelli PL, Comazzi F, Tidu M, Bouslenko Z, Bertolin F, Vigorito C, Giannuzzi P, Giallauria F. Flow-mediated dilation normalization predicts outcome in chronic heart failure patients. *J Card Fail* 19: 260-267, 2013.
- 49) Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases The Role of Oxidant Stress Hua. *Circ Res* 87: 840-844, 2000.
- 50) Bloomer RJ, Goldfarb AH. Anaerobic exercise and oxidative stress: A review. *Can J Appl Physiol* 29: 245-263, 2004.
- 51) Cote AT, Bredin SSD, Phillips AA, Koehle MS, Glier MB, Devlin AM, Warburton DER. Left ventricular mechanics and arterial-ventricular coupling following high-intensity interval exercise. *J Appl Physiol* 115: 1705-1713, 2013.

- 52) Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: Implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol* 568: 357–369, 2005.
- 53) Dawson EA, Green DJ, Cable NT, Thijssen DHJ. Effects of acute exercise on flow-mediated dilatation in healthy humans. *J Appl Physiol* 115: 1589–1598, 2013.
- 54) Cosio-Lima LM, Thompson PD, Reynolds KL, Headley SA, Winter CR, Manos T, Lagasse MA, Todorovich JR, Germain M. The acute effect of aerobic exercise on brachial artery endothelial function in renal transplant recipients. *Prev Cardiol* 9: 211–214, 2006.
- 55) Toni M. Tinken, Dick H.J. Thijssen, Nicola Hopkins, Mark A. Black, Ellen A. Dawson, Christopher T. Sean C. Newcomer, M. Harold Laughlin, N. Timothy Cable DJG. Impact of shear rate modulation on vascular function in humans. *Hypertension* 54: 278–285, 2009.
- 56) Macdonald JR. Potential causes , mechanisms , and implications of post exercise hypotension in the minutes and hours following acute exercise . first line strategies against hypertension as well as. *J Hum Hypertens* 16: 225–236, 2002.
- 57) Carpio-Rivera E, Moncada-Jiménez J, Salazar-Rojas W, Solera-Herrera A. Acute effects of exercise on blood pressure: A meta-analytic investigation. *Arq Bras Cardiol* 106: 422–433, 2016.
- 58) Currie KD, McKelvie RS, MacDonald MJ. Flow-mediated dilation is acutely improved after high-intensity interval exercise. *Med Sci Sports Exerc* 44: 2057–2064, 2012.
- 59) Billat LV. Interval Training for Performance: A Scientific and Empirical Practice Special Recommendations for Middle- and Long-Distance Running . Part I : Aerobic Interval Training. *Sport Med* 31: 13–31, 2001.
- 60) Birk GK, Dawson EA, Batterham AM, Atkinson G, Cable T, Thijssen DHJ, Green DJ. Effects of exercise intensity on flow mediated dilation in healthy humans. *Int J Sports Med* 34: 409–414, 2013.

- 61) Atkinson G, Batterham AM. The percentage flow-mediated dilation index: A large-sample investigation of its appropriateness, potential for bias and causal nexus in vascular medicine. *Vasc Med (United Kingdom)* 18: 354–365, 2013.
- 62) Atkinson G, Batterham AM. Allometric scaling of diameter change in the original flow-mediated dilation protocol. *Atherosclerosis* 226: 425–427, 2013.
- 63) Davies PF, Tripathi SC. Mechanical stress mechanisms and the cell: An endothelial paradigm. *Circ Res* 72: 239–245, 1993.
- 64) Gnasso A, Carallo C, Irace C, De Franceschi MS, Mattioli PL, Motti C CC. Association between wall shear stress and flow-mediated vasodilation in healthy men. *Atherosclerosis* 156: 171–176, 2001.
- 65) Woodman RJ, Playford DA, Watts GF, Cheetham C, Reed C, Taylor RR, Puddey IB, Beilin LJ, Burke V, Mori TA, Green D. Improved analysis of brachial artery ultrasound using a novel edge-detection software system. *J Appl Physiol* 91: 929–937, 2001.
- 66) Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation* 100: 1951–1957, 1999.
- 67) Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion conditions. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 286: 442–448, 2004.
- 68) Pyke KE, Dwyer EM, Tschakovsky ME. Impact of controlling shear rate on flow-mediated dilation responses in the brachial artery of humans. *J Appl Physiol* 97: 499–508, 2004.
- 69) Guiraud T, Juneau M, Nigam A, Gayda M, Meyer P, Mekary S, Paillard F, Bosquet L. Optimization of high intensity interval exercise in coronary heart disease. *Eur J Appl Physiol* 108: 733–740, 2010.
- 70) Meyer P, Normandin E, Gayda M, Billon G, Guiraud T, Bosquet L, Fortier A, Juneau M, White M, Nigam A. High-intensity interval exercise in chronic heart failure: Protocol optimization. *J Card Fail* 18: 126–133, 2012.

- 71) Guiraud T, Nigam A, Juneau M, Meyer P, Gayda M, Bosquet L. Acute responses to high-intensity intermittent exercise in CHD patients. *Med Sci Sports Exerc* 43: 211–217, 2011.
- 72) 國友勝. 酸化ストレスと動脈硬化. *YAKUGAKU ZASSHI* 127: 1997–2014, 2007.
- 73) Wadley AJ, Chen YW, Lip GYH, Fisher JP, Aldred S. Low volume-high intensity interval exercise elicits antioxidant and anti-inflammatory effects in humans. *J Sports Sci* 34: 1–9, 2016.
- 74) Bailey TG, Perissiou M, Windsor MT, Schulze K, Nam M, Magee R, Leicht AS, Green DJ, Greaves K, Golledge J, Askew CD. Effects of acute exercise on endothelial function in patients with abdominal aortic aneurysm. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol* 314: H19–H30, 2018.
- 75) Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M. 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, 2001.
- 76) Beck DT, Casey DP, Martin JS, Emerson BD, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in young prehypertensives. *Exp Biol Med* 238: 433–441, 2013.
- 77) Glodzik J, Rewiuk K, Adamiak J, Marchewka J, Salakowski A, Mazur M, Brudecki J, Mikolajczyk TP, Guzik T, Aleksander-Szymanowicz P, Grodzicki T. Controlled aerobic training improves endothelial function and modifies vascular remodeling in healthy adults with high normal blood pressure. *J Physiol Pharmacol* 69: 699–707, 2018.
- 78) Dong S, Annong H, Akos K, Gabor K. Short-term daily exercise activity enhances endothelial NO synthesis in skeletal muscle arterioles of rats. *J Appl Physiol* 76: 2241–2247, 1994.
- 79) Delaney LE, Arce-Esquivel AA, Kuroki K, Laughlin MH. Exercise training improves vasoreactivity in the knee artery. *Int J Sports Med* 33: 114–122, 2012.
- 80) McAllister RM, Laughlin MH. Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. *J Appl Physiol* 82: 1438–1444, 1997.

- 81) Miyachi M, Iemitsu M, Okutsu M, Onodera S. Effects of endurance training on the size and blood flow of the arterial conductance vessels in humans. *Acta Physiol Scand* 163: 13–16, 1998.
- 82) Spence AL, Carter HH, Naylor LH, Green DJ. A prospective randomized longitudinal study involving 6 months of endurance or resistance exercise. Conduit artery adaptation in humans. *J Physiol* 591: 1265–1275, 2013.
- 83) Tanaka H, Seals DR, Monahan KD, Clevenger CM, Desouza CA, Dinenna FA. Regular aerobic exercise and the age-related increase in carotid artery intima-media thickness in healthy men. *J Appl Physiol* 92: 1458–1464, 2002.
- 84) Thijssen DHJ, De Groot PCE, Smits P, Hopman MTE. Vascular adaptations to 8-week cycling training in older men. *Acta Physiol* 190: 221–228, 2007.
- 85) Dinenna FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, Desouza CA, Seals DR. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *J Physiol* 534: 287–295, 2001.
- 86) Green DJ, Swart A, Exterkate A, Naylor LH, Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ. Impact of age, sex and exercise on brachial and popliteal artery remodelling in humans. *Atherosclerosis* 210: 525–530, 2010.
- 87) Tinken TM, Thijssen DHJ, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension* 55: 312–318, 2010.
- 88) Hunt JEA, Galea D, Tufft G, Bunce D, Ferguson RA. Time course of regional vascular adaptations to low load resistance training with blood flow restriction. *J Appl Physiol* 115: 403–411, 2013.
- 89) Tinken TM, Thijssen DHJ, Black MA, Cable NT, Green DJ. Time course of change in vasodilator function and capacity in response to exercise training in humans. *J Physiol* 586: 5003–5012, 2008.
- 90) Naylor LH, Weisbrod CJ, O'Driscoll G, Green DJ. Measuring peripheral resistance and conduit arterial structure in humans using Doppler ultrasound. *J Appl Physiol* 98: 2311–2315, 2005.

- 91) Spartano NL, Demissie S, Himali JJ, Dukes KA, Murabito JM, Vasan RS, Beiser AS, Seshadri S. Accelerometer-determined physical activity and cognitive function in middle-aged and older adults from two generations of the Framingham Heart Study. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv* 5: 618–626, 2019.

本論文の基礎となる論文 (主論文)

- ・主論文 1: **田村靖明**, 三浦哉, 出口憲市, 東亜弥子, 橋本祐司, 石川みづき. レペティション形式の有酸素性運動が血管内皮機能に及ぼす影響. 体力科学 66: 437-444, 2017.

[第3章に関連]

- ・主論文 2: **田村靖明**, 三浦哉, 出口憲市, 橋本祐司, 東亜弥子, 石川みづき. 持続的運動と比較して仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響. 体力科学 68: 199-206, 2019.

[第4章に関連]

本論文に関係のあるその他の論文 (副論文)

- ・田村靖明, 三浦哉, 橋本祐司, 石川みづき, 東亜弥子. 地域在住中高齢者が動脈ステイフネスに及ぼす影響. 体力科学 65: 533-538, 2016.

[第2章に関連]

- ・田村靖明, 三浦哉, 出口憲市. 総仕事量を減少させた一過性のレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響. 全国自治体病院協議会雑誌 58: 385-388, 2019.

[第4章に関連]

- ・田村靖明, 三浦哉, 出口憲市, 橋本祐司, 出口純次, 東亜弥子, 石川みづき. レペティショントレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響. 未投稿論文

[第5章に関連]

その他の論文

- Fukunaga E, Honda S, Hashimoto Y, Tamura Y, Ishida S, Oyama Y. Zn²⁺ -dependent increase in cells with phosphatidylserine-exposed membranes after treatment with submicromolar concentrations of 2-*n*-octyl-4-isothiazolin-3-one in rat thymocytes. *Fundam Toxicol Sci* 2: 209-216, 2015.
- Funakoshi Y, Azuma A, Ishikawa M, Itsuki S, Tamura Y, Kanemaru K, Hirai S, Oyama Y. Cytometrical analysis of the adverse effects of indican, indoxyl, indigo, and indirubin on rat thymic lymphocytes. *Fundamental Toxicological Sciences*, 2: 209-216, 2018.
- 東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 田村靖明, 島谷真弥, 豊田真実. 一過性の騒音暴露が血管内皮機能に及ぼす影響. *四国公衆衛生学会雑誌* 64: 51-56, 2019.
- 東亜弥子, 三浦哉, 石川みづき, 田村靖明. 一過性の非燃焼加熱式たばこの喫煙が動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響について. *四国大学人間生活科学研究所年報* 12: 25-30, 2019.
- 石川みづき, 三浦哉, 東亜弥子, 田村靖明, 豊田真実, 島谷真弥. 長時間財行動時の休憩時に行う運動頻度の違いが血管内皮機能に及ぼす影響. *保険の科学* 61: 281-285, 2019.
- 石川みづき, 三浦哉, 東亜弥子, 出口憲市, 田村靖明. 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が動脈スティフネスに及ぼす影響. *体力科学* 68: 183-190, 2019.
- 石川みづき, 三浦哉, 東亜弥子, 出口憲市, 田村靖明. 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が血管内皮機能に及ぼす影響. *理学療法学*, 現在編集中のため掲載号, ページは確定していない (受理日: 令和元年 10 月 4 日)

- ・ 田村靖明, 出口憲市, 橋本祐司, 宮崎愛, 三浦哉. 腰椎整形外科術前後の動脈スティフネスの変化に関連する因子の検討. 全国自治体病院協議会雑誌 59: 2020. 現在編集中のためページは確定していない (受理日: 令和元年 12 月 14 日)

謝辞

本論文を結ぶにあたり、本研究を遂行する上でご指導、ご鞭撻とご援助をいただいた方々に感謝の意を表します。

指導教官である徳島大学大学院社会産業理工学研究部 三浦哉 教授には、本研究の構想から論文作成に向けたご指導以外にも、学会発表にむけたスライド作成、プレゼンテーション方法など、博士前期課程を含めて6年間、研究には無縁であった筆者に対して、終始一貫して熱心にご指導とご鞭撻をいただきました。厚く御礼申し上げます。甚大なる感謝の意を表します。

徳島県鳴門病院リハビリテーション部 出口憲市 技師長は、徳島大学総合科学研究部博士前期課程の修了生であり、筆者とは徳島医療福祉専門学校で同期生であったということもあり、研究に関して多くのことを相談させていただきました。その度に貴重なご意見を頂き、本研究を良い方向へと導いていただきました。心から御礼申し上げます。

学会発表の場や論文投稿の際には、立命館大学スポーツ健康科学部 家光素行 教授をはじめとする多くの先生に貴重なご意見を頂きました。厚く御礼申し上げます。

徳島大学応用生理学研究室の博士前期課程や博士後期課程の皆さまは、多くのご支援をくださいました。特に博士後期課程の同期生である東亜弥子氏、石川みづき氏には、博士後期課程入学から学位論文提出まで相互協力していただきました。心からお礼を申し上げます。

徳島大学応用生理学研究室博士前期課程の修了生である橋本祐司氏、出口純次氏、福島翔太氏、徳島大学総合科学部社会総合学科の卒業生である森智大氏、池田達也氏には、実験の実施にあたり熱心に協力をしていただきました。心より感謝申し上げます。

最後に、これまで私をあたたく応援してくれた両親に心から感謝します。そして、博士課程への進学を快く承諾し、在学中は一つの文句もいわずに支え続けてくれた妻に改めて謝意を表します。