

博士（人間科学）学位論文

レジスタンス運動に対する昇圧応答と
中心動脈圧緩衝機能の適応

Pressor Response and Chronic Adaptation of
Buffering Function in Central Artery induced by
Resistance Exercise

2008年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

河野 寛

Kawano Hiroshi

研究指導教員： 樋口 満 教授

本博士論文は以下の論文を加筆・修正して構成したものである。

1. Kawano H, Nakagawa H, Onodera S, Higuchi M and Miyachi M. Attenuated increases in blood pressure by dynamic resistance exercise in middle-aged men. *Hypertens Res*. In press. (実験 1)
2. Kawano H, Tanaka H and Miyachi M. Resistance Training and Arterial Compliance: keeping the benefits while minimizing the stiffening. *J Hypertens*. Sep 2006; 24(9): 1753-1759. (実験 2)
3. Kawano H, Tanimoto M, Tamamoto K, Sanada K, Gando Y, Tabata I, Higuchi M and Miyachi M. Resistance training is associated with increased arterial stiffness and blood pressure but does not adversely affect endothelial function as measured by arterial reactivity to the cold pressor test. *Exp Physiol*. In press. (実験 3)

目次

第 1 章	序論	・・・1
1-1	研究の背景	・・・1
1-2	研究の目的	・・・6
第 2 章	文献研究	・・・7
2-1	動脈機能の評価方法	・・・7
2-1-1	動脈コンプライアンスとスティフネス	・・・8
2-1-2	脈波伝播速度	・・・9
2-1-3	Augmentation Index	・・・11
2-1-4	動脈内皮機能	・・・11
2-2	レジスタンス運動に対する血圧応答	・・・13
2-3	筋力トレーニングが動脈機能に及ぼす影響	・・・14
第 3 章	レジスタンス運動中の血圧反応に関する研究 -血圧の観点からみた中年者におけるレジスタンス運動中の危険性-(実験 1)	・・・18
3-1	緒言	・・・18
3-2	方法	・・・19
3-3	結果	・・・24
3-4	考察	・・・30
3-5	結論	・・・33
3-6	今後の展望	・・・33
第 4 章	筋力トレーニングと動脈コンプライアンスに関する研究 -効果を維持して硬化を防ぐ-(実験 2)	・・・34

4-1	緒言	・・・34
4-2	方法	・・・36
4-3	結果	・・・41
4-4	考察	・・・47
4-5	結論	・・・50
4-6	今後の展望	・・・51
第5章 筋力トレーニングと血管内皮機能との関係に関する研究 ー筋力トレーニングに伴う動脈 スティフネスの増大に関するメカニズムの検討ー(実験3)		・・・52
5-1	緒言	・・・52
5-2	方法	・・・53
5-3	結果	・・・58
5-4	考察	・・・62
5-5	結論	・・・65
5-6	今後の展望	・・・66
第6章 総合討論		・・・67
6-1	本研究の目的と成果	・・・67
6-2	今後の課題	・・・69
第7章 結論		・・・74
謝辞		・・・76
参考文献		・・・77
参考論文		・・・97

第 1 章 序論

1-1 研究の背景

近年、我が国における生活習慣病の罹患率は、増加の一途にある。1985 年度国民医療費が 16 兆 159 億円であったのに対し、2005 年度には 33 兆 1289 億円へと急増している(約 2 倍)。また、一般医療費においても 2005 年度は 24 兆 6466 億円に達しており、このうち 7 兆 8869 億円(約 32%)が生活習慣病によるものである(2006 年度厚生労働省発表)。したがって、生活習慣病の予防・改善のための調査研究に取り組むことは、今後の我が国における医療費削減のために極めて重要である。

死亡原因の上位を占める脳血管疾患および心疾患は、生活習慣病の中でも高血圧症や動脈硬化などが原因とされており、総医療費に占める循環器疾患関連の医療費の割合は決して低くない。循環器疾患を一次的および二次的に予防することは、医療費削減に大きく貢献すると同時に、我が国における健康寿命の延伸の観点からも大変重要であると考えられる。生活習慣病の予防・改善の有効な手段の 1 つに運動が挙げられ、日常規則的に行われる運動(運動トレーニング)が肥満、高血圧、動脈硬化、糖尿病、ひいては脳血管疾患や心疾患などの予防・改善に効果的であるというエビデンスが多く報告されている⁽¹⁻⁴⁾。そのような背景から、厚生労働省が 2006 年に「1 に運動、2 に食事、しっかり禁煙、最後にクスリ」という標語を打ち出した。これは我が国において生活習慣病予防にとって運動が重要であることが理解されていることを示している。

運動生理学の観点から、運動は大きく有酸素性運動と無酸素性運動の 2 つに分けられる。有酸素性運動は、長距離走や長距離水泳などのような比較的低い強度で長時間行える運動である。一方、無酸素性運動は 100M 走、投擲競技、ウェイトリフティングやボディビルディングなどのよう

な比較的高い強度で短い運動時間であることが特徴である。

健康寿命の観点から今日的な課題になっているものが、サルコペニアなどが原因とされる自立度 (Activity of Daily Living: ADL) の低下である。筋力が低下している高齢者は、同時に骨粗鬆症も発症している可能性が考えられることから、転倒した際に骨折し、そのまま寝たきりになるケースは少なくない。そこで、サルコペニアや骨粗鬆症を予防するために筋力の維持・向上を図るような運動が不可欠であると考えられる。

近年、循環器機能に対して効果的である有酸素性トレーニングだけでは、加齢に伴う筋力の低下を抑制することが困難であることが報告されており^(5, 6)、結果的に、ADL や生産性の低下に繋がる可能性がある。これらのような不具合を生じさせる原因である筋力の低下に対して、最も有効なトレーニング様式が筋力トレーニングである。筋力トレーニングは無酸素性トレーニングのカテゴリーに属し、古くは競技アスリートが「速く走る、高く飛ぶ、遠くに投げる」、すなわち競技パフォーマンス向上を図るために用いられてきたトレーニング様式であり、今なお多くの競技アスリートがトレーニングに取り入れている一般的なトレーニングである。一方で、アメリカ心臓学会 (American Heart Association: AHA) やアメリカスポーツ医学会 (American College of Sports Medicine: ACSM) などの主要な健康医科学研究者の学術組織がガイドライン等で推奨するように^(6, 7)、近年では筋力トレーニングが非競技者さらには競技とは無縁の中高齢者においても取り入れられることがしばしばある。筋力トレーニングは単に筋力を増加させるだけでなく、加齢に伴って低下する骨密度の維持・増加も期待でき、また血糖値や血中コレステロール濃度の低下といった代謝性リスクファクターの改善も報告されていることが、一般健常中高齢者の運動として幅広く取り入れられている理由であろう⁽⁶⁾。

一般的に言って、運動を行う際、交感神経興奮を介して血圧や心拍数は増加する^(8, 9)。比較

的安全であるとされる有酸素性運動の場合、拡張期血圧はそれほど変化を示さず、収縮期血圧のみが増大するが、その増加程度はそれほど大きくない^(10, 11)。一方、レジスタンス運動中の血圧は、収縮期および拡張期ともに著しい増加を示す⁽¹²⁾。その血圧の増加は、比較的小さい筋群を用いたレジスタンス運動においても起こることが知られている^(12, 13)。先述したように、レジスタンス運動は、様々な年代において取り入れられている運動様式である⁽⁷⁾。すなわち、レジスタンス運動を行っている人々にはアスリートだけでなく、循環器疾患のリスクが増大(動脈硬化や高血圧など)しつつある中高齢者も多く含まれるということである。

したがって、レジスタンス運動は、血圧上昇の観点から、対象者によっては有酸素性運動と比較して危険性を伴う運動様式である可能性が考えられる。レジスタンス運動中の血圧応答に関する研究は、比較的多く報告されているが、ほとんどの研究が掌握運動といった比較的小筋群を用いた静的なレジスタンス運動中の調査であるのに対し⁽¹³⁻¹⁶⁾、現在中高齢者に推奨されるような大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の血圧応答に関する調査は少ない⁽¹²⁾。大筋群を使った動的なレジスタンス運動中の血圧反応を若年だけでなく中高齢者においても調査すること、すなわち、運動中にどの程度のリスクが生じるのかを明らかにすることは、今後レジスタンス運動があらゆる年代において広く認知され、取り入れられるために必要かつ重要なエビデンスを提供することになる。

循環器系において、運動トレーニングにより形態的・機能的に最も大きな適応が認められるのが心臓である。スポーツ心臓に代表されるように、有酸素性トレーニングを行うことで左心室の内腔は肥大し、左心室壁に対する内腔の割合が増大する(遠心性リモデリング)⁽¹⁷⁻²⁰⁾。またその他の特徴としては、左心室の拡張末期容積と収縮末期容積の差分である一回拍出量が増大し、副交感神経の亢進を介して徐脈といった適応が起こることが報告

されている⁽¹⁷⁻²¹⁾。一方で、大きなパワーを発揮するような無酸素性トレーニング（筋力トレーニング）は、左心室壁の肥大を引き起こす（求心性リモデリング）^(22,23)。筋力トレーニングに対する心臓の適応では有酸素性トレーニングで起こる徐脈や一回拍出量の増加は認められない^(24,25)。これらの知見だけでもトレーニング様式の違いが循環器系に異なる影響を及ぼすことがうかがえる。

動脈もまた運動トレーニングの影響を受ける。最も代表的な例では、中高齢者における運動トレーニングに対する血圧の低下であろう。加齢とともに血圧は増加する傾向にあるが、有酸素性トレーニングを行っている者はその増加が抑制される⁽⁴⁾。この血圧の上昇抑制には、末梢血管抵抗の低下や動脈の伸展性の増大が関与していると考えられている^(26,27)。一方で、筋力トレーニングに限ると、動脈の適応に関する知見は心臓に比べてかなり少なくなる。ちなみに、Enterz-pubmedで「exercise training and artery」のキーワードで検索すると1237編であるのに対し、「resistance training and artery」で検索すると223編で5分の1以下にまで減少する。とはいえ、2001年以降の論文数は121編と報告が急増していることは注目すべき点であり、近年多くの研究者が筋力トレーニングと動脈の関わりについて調査研究していることを裏付ける結果である。しかしながら、まだまだ筋力トレーニングと循環器系のエビデンスは有酸素性トレーニングに関する報告に比べると少ないことは一目瞭然である。運動生理学的観点と高齢化社会における背景を考慮すると、筋力トレーニングと循環器系の関係についての知見を蓄積することは大変意義深いと考えられる。

運動生理学の分野では、死因の上位に循環器疾患が挙げられることも相まって、運動が動脈の機能や形態に及ぼす影響について多くの研究がなされてきた。例えば、持久的鍛錬者は大動脈の脈派伝播速度（PWV）が遅い（動脈スティフネスが低い）ことが報告されている⁽⁴⁾。

また、持久的活動水準の高い中高齢者は頸動脈コンプライアンスが大きいことが報告されている⁽²⁸⁾。これらの結果は、運動トレーニングや習慣的な身体活動が加齢に伴う動脈硬化の進展やそれによる循環器疾患リスクの増大を軽減することを示唆している。一方、筋力トレーニングと動脈機能に関する研究もいくつか報告されている。その中で、我々を最も驚かせた内容は、継続的な筋力トレーニングが動脈コンプライアンスを低下させることである⁽²⁹⁻³¹⁾。これは、有酸素性トレーニングの好ましい効果と対照的に、サルコペニアや骨粗鬆症を予防するための筋力トレーニングが循環器疾患のリスクを増大させることを示唆している。しかしながら、骨格筋システムにおける筋力トレーニングの好ましい効果を考慮すると^(7, 32)、筋力トレーニングを避けるべきでないとの見方もできる。ましてや、サルコペニアや骨粗鬆症の先にある転倒や寝たきりを防ぐためには筋力トレーニングが必要不可欠である。しかし、どのような筋力トレーニング（強度や様式）が動脈コンプライアンスを低下させずに継続することが可能かは全く報告されていない。動脈コンプライアンスを低下させずに筋力を増加させるトレーニング様式を提供することは、筋力トレーニングによって引き起こされる動脈コンプライアンスの低下の将来的な循環器疾患の発症リスクを軽減することに繋がり、予防医学的に大変意義があるだろう。

動脈コンプライアンスやスティフネスは、動脈の弾性機能に影響を及ぼす様々な因子を幅広く反映したものである。動脈コンプライアンスやスティフネスを決定する因子は、交感神経を介した血管トーン、内皮機能、動脈の石灰化、エラスチン-コラーゲン比や動脈壁の内膜中膜複合体（Intima-Media Thickness : IMT）などが挙げられ^(28, 33-39)、有酸素性能力、年齢、血圧、体脂肪、腹部周径や血中脂質といった臨床的なパラメーターと関係することも報告されている^(28, 40)。特に、血管内皮を介して血管拡張を引き起こす一酸化窒素

(nitric oxide : NO) が発見されてから、血管内皮機能は最も注目されてきた血管機能の 1 つである。そして、動脈コンプライアンスと内皮機能は密接に関係することから、この内皮機能が動脈コンプライアンスの決定因子の 1 つであるとして理解され始めた^(38, 41-44)。Rakobowchuk らは、上腕の内皮機能が筋力トレーニングによって影響を受けないことを報告した⁽⁴⁵⁾。とはいえ、筋力トレーニングは上肢や下肢の末梢動脈のコンプライアンスを変化させないことが知られているので^(30, 31)、彼らの結果は妥当であると言えよう。筋力トレーニングが動脈コンプライアンスを低下させることを報告した研究は、対象血管を中心動脈（頸動脈）としている^(30, 31)。動脈コンプライアンスと内皮機能が密接に関係していることを考慮すると^(38, 41-44)、上肢や下肢の末梢動脈ではなく頸動脈や大動脈といった中心動脈の内皮機能において、筋力トレーニングの影響を調査する必要があるだろう。

1-2 研究の目的

本研究は、中年者におけるレジスタンス運動に対する血圧反応の観点からみた危険性の検討（実験 1）、動脈の弾性機能を損なわずに遂行できる筋力トレーニング様式の検討（実験 2）、頸動脈スティフネスの増加を引き起こす筋力トレーニングが動脈スティフネスの決定因子の 1 つである頸動脈の血管内皮機能に及ぼす影響の検討（実験 3）を行い、筋力トレーニングの普及・啓発のためのエビデンスの一端を担うことを目的とした。

第 2 章 文献研究

2-1 動脈機能の評価方法

心臓と末梢組織の毛細血管を結ぶ比較的太い動脈は、血液を中心から末梢へ送る管の役割を担っているだけであると考えられてきた。したがって、運動生理学やスポーツ医学の分野では循環の中枢に位置してポンプの役割をする心臓と活動筋でのガス交換の機能を果たす毛細血管が研究の主な生理学的対象であった。しかしながら、導管動脈と呼ばれる比較的太い動脈、例えば胸部大動脈や頸動脈のような中心動脈は、心臓から駆出されるときに生じる拍動成分を緩衝し、末梢に近づくにつれて拍動を徐々に減弱させ、最終的には毛細血管付近でその拍動成分を消失させる役割があることがわかってきた。これはウィンドケッセル機能、伸展性、弾性機能やコンプライアンスと呼ばれており、動脈の導管機能と並んで生体内において重要な役割を担っている。この機能は、収縮期に動脈が膨張させられることで圧緩衝とともに血流を貯留し、拡張期において元に戻る力、すなわち弾性力によって血液を末梢へ送り込むものである。その結果、末梢（細動脈や毛細血管）ではほぼ拍動はなく、定常流でかつ低圧で血流は存在する。そして、この緩衝機能の低下は、心拍出量が同一であるとするならば、収縮期における血圧の上昇を大きくし、また、収縮期に貯留される血液量が減少するので、拡張期には血流量の減少とともに血圧の低下が生じ、結果的に脈圧は増大する。このことから、圧緩衝機能と血圧は密接に関係することがうかがえる。この緩衝機能の評価するために様々な評価方法が確立され、それによって研究が進められてきた。

2-1-1 動脈コンプライアンスとスティフネス

動脈コンプライアンスは動脈の柔らかさや伸展性の指標であり、動脈スティフネスは硬さの指標であると大まかには理解して良いだろう。すなわち、コンプライアンスはその数値が大きくなると動脈が柔らかいことを、スティフネスは数値が大きくなると動脈が硬いことを意味する。また論文によっては弾性特性といった表現をするものもある^(44, 46, 47)。動脈コンプライアンスを直接的に測定する方法は、摘出された動脈を用いて、ある一定の張力に対して動脈がどの程度伸展するかを観察するものである⁽⁴⁸⁾。この手法は動脈自体の材質を正確に把握するには最適の方法である。しかしながら、生体内における動脈は交感神経や生化学的な影響を受けることから、摘出動脈を用いた場合の結果は、生体内における結果とは必ずしも一致しない⁽⁴⁰⁾。

そこで、生体内における動脈のコンプライアンスやスティフネスを直接評価する方法は、生体への侵襲的な方法が最も正確であろう。物理学的には、コンプライアンスは血管の容積変化と脈圧の比であるので、開胸手術中に大動脈の直径の変化をカリパスで測定し、血圧の変化を血圧計で測定することで求められる^(49, 50)。しかしながら、倫理的な問題上、この方法を健常者に用いることは不可能であると考えられる。

非侵襲的に最も簡便に動脈コンプライアンスを評価する方法は、一回拍出量を脈圧で除することであろう。とはいえ、血圧測定は上腕で簡単に測定できるが、心エコーによって一回拍出量を測定するにはある程度の技術が必要であり、また測定自体も血圧ほど短時間ではない。また、一回拍出量は体格による影響を受けるので、動脈の弾性要素以外のものがこの方法によって評価されたコンプライアンスに影響を及ぼす可能性がある。さらに、血圧においても、中心と末梢では脈圧に差があることから、大動脈の正確なコンプライアンスを反映していない。この手法は疫学研究などで用いられているが⁽⁵¹⁾、上述した懸念材料があるため、実験室レベルでは敬遠されがち

である。

その他の非侵襲的な方法としては、超音波法と平圧脈圧法を組み合わせた動脈コンプライアンスの測定方法がある。超音波法は、元来産科で胎児の状態を出産前に診るために用いられてきた。今日、この超音波は心臓や血管にも応用されるようになってきた。この手法は、Bモード法を用いて頸動脈の長軸画像を観察し、それと同時に平圧脈圧計によって頸動脈の血压波形を取り込むことで求められる⁽²⁸⁾。この手法は、頸動脈のみならず、拍動を捉えることができる全ての動脈において応用可能である(例えば、大腿動脈や橈骨動脈など)。ただし、弾性動脈や中心動脈の中で測定できる唯一の動脈は頸動脈であり、頸動脈には動脈圧反射感受器があることから、多くの研究者が頸動脈を測定対象としてきた^(26, 28, 30, 31, 52-54)。

また超音波法と平圧脈圧法を用いてスティフネスも評価することが可能である⁽⁵⁵⁾。前述したコンプライアンスは、血管径が大きいほど高い値が算出される。これは計算式に血管径の変化でなく血管容積の変化を組み込むためである。そこで、多くの研究では、動脈コンプライアンスだけでなく、血管径に依存せず動脈壁の物性や材質(エラスチン、コラーゲン、弾性線維や平滑筋など)をより強く反映すると考えられている β スティフネスを同時に示している^(28, 30, 31, 54, 55)。

先行研究では、加齢とともに動脈径が大きくなることが報告されており⁽³⁶⁾、この結果を加齢に伴う動脈コンプライアンスの低下を減弱させようとする生理的適応であると考えられるならば、動脈コンプライアンスおよび β スティフネスのどちらも示しておくべきであると考えられる。本研究においても、超音波法および平圧脈圧法を用いた頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスを中心に動脈機能を評価した。

2-1-2 脈波伝播速度 (Pulse Wave velocity: PWV)

PWVは、ノーベル生理学賞を受賞したHillとBramwellによって1920年代に考案された手法である⁽⁵⁶⁾。伸展性の高い動脈（スティフネスが低い）の場合、動脈が一拍ごとに生じる圧の増幅（収縮期）エネルギーを吸収することで血液が流れる方向（末梢）へのエネルギーが減弱し、結果的に脈波に遅れが生じる。一方、加齢などにより伸展性が低下した動脈（スティフネスが高い）の場合、圧の増幅エネルギーが十分に吸収されず、末梢方向へエネルギーが減弱しないまま送られるので、脈波は速やかに到達する。PWVは、この理論に従って評価されている。この手法の最大のメリットは、平圧脈圧法によって波形を捉えられるか、超音波ドップラー法によってドップラー波形を記録できれば、どの場所においても測定可能であることである。

中心動脈のPWVの測定は、上行大動脈から総大腿動脈^(4, 17, 57, 58)や総頸動脈から総大腿動脈（carotid-femoral PWV: cfPWV）⁽⁵⁹⁻⁶³⁾の間を測定することが主流とされている。この大動脈のPWVは、循環器疾患の独立した危険因子であることが報告されている^(33, 64)。近年、圧センサーが取り付けられたマンシエットを上腕と足首に装着するだけで全身性の脈波伝播速度を簡便に測定することが可能になった^(62, 65, 66)。この全身性のPWVもまた加齢や循環器疾患の状態を反映するとされている^(62, 66, 67)。以下、cfPWVを例にして、算出方法を述べる。心臓-頸動脈の距離をhcDおよび脈波到達時間をhcT、心臓-大腿動脈の距離をhfDおよび脈波到達時間をhfTとする。計算式は、 $(hfD-hcD)/(hfT-hcT)$ である。この計算式は心臓を上位として、頸動脈と大腿動脈が心臓を介さずに一本に繋がっているものとして捉えることができる。しかしながら、当然解剖学的には頸動脈と大腿動脈の間に心臓があるので、この式には矛盾が生じる。とはいえ、加齢や循環器疾患の状態によってこの値は高くなるので、動脈スティフネスの指標の1つとされている。したがって、この計算

式には物理学的に問題点が存在することは事実であるが、臨床的意義に関する報告があるために中心や全身の動脈スティフネスとして幅広く用いられている。

2-1-3 Augmentation Index (AI)

AI は、カテーテル法や前述した平圧脈圧法によって得られた血圧波形を解析することで評価され、加齢や循環器疾患の状態に伴ってその値が増大することから動脈スティフネスの指標の1つとされている^(4, 47, 68)。血圧波形には前進波と反射波が存在する。前進波と反射波の屈曲点から収縮期血圧までの差分(Diff)を用いて、AI(%)は、 $\text{脈圧}/\text{Diff} \times 100$ の計算式で求められる。若者では、脈波の伝播が遅く、反射波が前進波の傾きが負のときに生じるため、AIは負の値を示す場合が多い。一方で、循環器疾患患者や高齢者では、脈波の伝播が早く、反射波が前進波の傾きが正のときに生じるため、AIは増加して正の値を示す。このAIの増加は、反射波が前進波に上乘せられるため、収縮期血圧の増加を引き起こすことから、収縮期性高血圧のメカニズムでもある。また、この手法は、中心動脈の血圧を推定することもでき^(69, 70)、さらに波形から左心室の機能も推定することができる⁽⁷¹⁾。しかしながら、AIは動脈スティフネス以外の影響も受ける。例えば、身長、一回拍出量および末梢抵抗などとは高い相関関係が認められる。とはいえ、実験装置の設置なども簡単なため、比較的多くの研究で用いられていることは間違いない。

2-1-4 動脈内皮機能

動脈内皮機能は、ある刺激に対して動脈の内膜に存在する内皮細胞の一酸化窒素合成酵素 (endothelium-nitric oxide synthase; eNOS) が活性化され、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) を合成し、サイクリック GMP を介して中膜にある平滑筋を弛緩させ、結果的に動脈が拡

張することであり、動脈系の恒常性を保つ機能の1つである⁽⁷²⁻⁷⁵⁾。さらに、動脈内皮機能は、血小板および白血球の凝固や平滑筋の増殖に対して抑制的に働くことから^(76, 77)、健全な動脈内皮は動脈硬化を抑制するとされている⁽⁷⁴⁾。つまり、動脈内皮機能の減弱は、アテローム性動脈硬化やその危険因子の状態を反映し、その起因事象であるとされている⁽⁷⁷⁾。

動脈内皮機能の評価方法で最も一般的なものは、血流依存性の血管拡張（flow-mediated dilation: FMD）である。FMDは、マンシェットによって5分間の動脈阻血後、圧を解放することで血液が一気に流れることを利用し、血流と内皮の間に生じる「shear stress（ずり応力）」を一過的に増加させる。そのshear stressによってeNOSが活性化され、その後は上述した機序で血管が拡張する⁽⁷²⁻⁷⁵⁾。この手法は、主に上腕や大腿動脈において用いられることから、末梢動脈の内皮機能の評価するための非侵襲的な方法である^(78, 79)。一方、動脈内皮機能の測定には、薬理的な手法もある。アセチルコリンは血中に投与されることで、Ca²⁺とカルモジュリンの結合を介してeNOSを活性化させ^(73, 80)、内皮からのNO放出により血管を拡張させる⁽⁷²⁻⁷⁵⁾。この手法は、主に冠状動脈疾患患者の冠状動脈における内皮の状態や治療の効果を評価・予測するために用いられることが多く、侵襲的な手法である⁽⁸¹⁾。

比較的新しい動脈内皮機能の測定方法として交感神経刺激に対する弾性動脈の血管反応を評価する手法が報告されている^(82, 83)。手や足を氷水に浸けるような局所的な寒冷刺激（Cold Pressor Test; CPT）によって、交感神経活動が亢進するにもかかわらず血管は拡張する^(46, 83-87)。このCPT中にNO合成酵素阻害剤を投与することで、血管拡張は消失することから^(88, 89)、CPTに対する血管拡張にはNOが関係しており、CPTに対する動脈の反応性が内皮機能を反映していると考えられる。この手法の最大のメリットは、FMDのような阻血ができない部位においても測定が可能であり、薬物投与のように侵襲的でないことであ

る。特に、頸動脈の内皮機能を測定する際には有効であると考えられる。CPT に対する頸動脈の反応性は、冠状動脈疾患や高血圧の状態を反映することが報告されており^(46, 83-85)、臨床的にも有意義な手法である。本研究においても実験 3 でこの手法を用いて、頸動脈の内皮機能を評価した。

2-2 レジスタンス運動に対する血圧応答

運動中の血圧応答は、運動を安全に行うために心拍数と並んで理解しておく必要がある指標の 1 つである。また中高齢者や循環器疾患患者、すなわち高リスク保有者における昇圧応答についても深く理解することは重要である。レジスタンス運動に対する血圧反応は、有酸素性運動とは異なる反応を示す。有酸素性運動中、収縮期血圧は増大するが、拡張期血圧は増大しない^(10, 11)。一方、レジスタンス運動中では、収縮期血圧も拡張期血圧も著しく増加する⁽¹²⁾。

レジスタンス運動に対する血圧反応について最も代表的な論文は、MacDougall らが 1985 年に報告したものである⁽¹²⁾。彼らは、ボディビルダーにおけるかなり強い強度のレッグプレスやカールアップ運動中の上腕動脈血圧をカテーテル法によって評価した。その結果は、レッグプレスでは平均で収縮期血圧が 320mmHg、拡張期血圧が 250mmHg まで到達し、被験者によっては 480/350mmHg を記録する者までいた。また、比較的小筋群を使うカールアップでも血圧の上昇は顕著であった。しかしながら、この研究の被験者は、健康であるとはいえレジスタンス運動を習慣的に行い、それに適応した身体機能を持つボディビルダーであるため、一般的な生理的特性を持っているとは言い難い。

加齢とレジスタンス運動中の血圧反応との関係についての知見は、静的な運動を用いた

ものがほとんどである⁽¹³⁻¹⁶⁾。特に多く用いられる手法が掌握運動である^(13, 15, 16)。等尺性の掌握運動中の血圧反応を観察した先行研究では、運動中の心拍数は若年と比較して中高齢者で低かったが、血圧の絶対値は中高齢者の方が高いことが報告されている^(13, 14, 16)。ただし、レジスタンス運動に対する血圧の変化量では若年者の方が高い傾向にあることを考慮すると、さらに強い強度で大筋群を使った動的な運動のような異なる様式のレジスタンス運動を行った場合、血圧の変化量のみならず絶対値ですら若年の方が高くなる可能性を秘めている。しかしながら、加齢と大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の血圧反応との関係についての報告は、本研究の文献渉猟範囲内では認められなかった。筋力トレーニングが幅広い年齢層に受け入れられていることを考慮すると、この課題を解決することは、レジスタンス運動を安全に行うためのエビデンスを提供することになるであろう。

2-3 筋力トレーニングが動脈機能に及ぼす影響

筋力トレーニングは、筋力や筋量を増大させるだけでなく、骨密度を増加させ、体脂肪率を低下させることが報告されている^(6, 7)。さらには、糖代謝、血中脂質、最大運動継続時間（パフォーマンス）や基礎代謝に好ましい影響を与えることも知られている^(6, 7)。また、筋力トレーニングの介入研究を対象としたメタ解析は、中高齢者の拡張期血圧の低下に貢献することを報告している⁽⁹⁰⁾。ただし、このメタ解析で対象とした介入研究は、期間が平均 14 週間、週に 3 回、強度が平均で 38%1RM、1 セッションあたり 2 セット、1 回の運動時間が 38 分間であった。特に強度は、主要な健康増進関連学術団体によって推奨されている筋力増加が期待されるような強度^(6, 7)よりは遙かに低く、対象論文は有酸素性運動の要素が多く含まれている可能性が示唆される。Bertovic らは、一般的な若年男性と

比較して習慣的に筋力トレーニングを行っている若年男性において、収縮期血圧が高く、拡張期血圧が低いこと、結果として脈圧が増大することを報告した⁽²⁹⁾。すなわち、実験室レベルの比較的短時間で強度の軽い筋力トレーニング介入に対する血圧の適応と比較して、日常的に筋力トレーニングを愛好している、または競技として長期的に行っている者の安静時血圧は正常でない可能性があることを示唆している。

いくつかの先行研究は、筋力トレーニングが末梢血流量の増加と関係していることを横断的および縦断的手法によって報告している^(91,92)。これは、有酸素性運動では加齢に伴う四肢血流量の低下を抑制できないことから⁽⁵⁾、筋力トレーニングが重要であることを示唆している知見である。これらの研究結果を支持する報告として、Rakobowchuk らは、全身性の筋力トレーニングが細動脈レベルの血管拡張能を増加させる可能性を報告しており⁽⁴⁵⁾、Anton らは、この結果を引用して、筋力トレーニングに伴う四肢血流量の増加のメカニズムを考察している⁽⁹¹⁾。これらの結果は、筋力トレーニングが加齢に伴う末梢血流量の低下を抑制・減弱する可能性があることを示唆している。

筋力トレーニングは、動脈の弾性機能や伸展性にも影響を及ぼすことが報告されている。Bertovic らは、全身性の動脈コンプライアンス (systemic arterial compliance: SAC) は、一般的な若年男性と比較して習慣的に筋力トレーニングを行っている若年男性において低いことを示し、さらにその結果は血圧とは独立していることを報告した⁽²⁹⁾。この結果は、習慣的に筋力トレーニングを継続的に行っている者の循環器疾患リスクが高いことを意味している。とはいえ、動脈系は大きく弾性動脈（中心動脈）と筋性動脈（末梢動脈）に分類され、加齢などに対する生理的適応を第一に示す部位は、弾性動脈であることを考慮すると、全身性の動脈コンプライアンスの指標である SAC では、どの部位の動脈コンプ

ライアンスが低下したのかは同定できない。また、2003年に Miyachi らは、激しい筋力トレーニングを継続的に行っている男性は同一年齢層のコントロール者と比較して、超音波法と平圧脈圧法を用いた頸動脈コンプライアンスが低いことを報告し⁽³⁰⁾、2004年には介入研究によって16週間の高強度の筋力トレーニングが頸動脈コンプライアンスを低下させることを確認した⁽³¹⁾。これらの結果もまた Bertovic ら同様、筋力トレーニングが循環器疾患のリスクを増大させる可能性を示唆しているが、縦断研究では、脱トレーニングで低下した頸動脈コンプライアンスが介入前の値に戻ることから、頸動脈コンプライアンスの低下は筋力トレーニングに対する可逆的かつ生理的な適応である可能性も示唆された。

筋力トレーニングが動脈コンプライアンスを低下させる報告はその他にもいくつかあるが^(29-31, 59, 93)、変わらないといった報告もわずかながら存在する^(61, 94)。そのような結果の違いにはトレーニングの強度や頻度が関係しているかも知れない。いずれにしても大半の論文が筋力トレーニングと動脈コンプライアンスの低下との関係性を述べており、動脈コンプライアンスの低下が循環器疾患のリスクであることも事実である。したがって、動脈コンプライアンスを低下させずに筋力トレーニングの効果を獲得する方法を確立することは重要な課題である。

先ほども述べたが、筋力トレーニングの介入後、脱トレーニングによって低下した頸動脈コンプライアンスが介入前に戻るといった生理的適応の可能性が示唆されたことから⁽³¹⁾、筋力トレーニングによる動脈コンプライアンスの低下が加齢や循環器疾患と同様のメカニズムによって生じているかどうかについても検討する必要があるだろう。Rabokowchuk らは、全身性の筋力トレーニングが FMD によって評価された上腕の動脈内皮機能に影響を及ぼさないことを報告した⁽⁴⁵⁾。しかしながら、筋力トレーニングと動脈コ

ンプライアンスに関する報告において、コンプライアンスが低下したのは中心動脈である頸動脈であり、大腿動脈のような末梢動脈のコンプライアンスには変化が認められなかった^(30,31)。すなわち、Rabokowchuk らの結果はある意味妥当であるが、筋力トレーニングによる中心動脈コンプライアンスの低下のメカニズムに迫ったとは言い難い。また、Ebenbichler らは、コントロール群と比較してボディビルダーにおける FMD によって評価された上腕動脈内皮機能が低いことを報告した⁽⁹⁵⁾。しかしながら、この研究で対象となったボディビルダーはアナボリックステロイドを服用しており、この研究自体もアナボリックステロイドに焦点を当てていることから、筋力トレーニングのみの影響とは言えない。これらのことから、筋力トレーニングが中心動脈内皮機能に及ぼす影響を検討することは、筋力トレーニングによる動脈コンプライアンスの低下が生理的適応であるか否かを確かめるために必要である。

第3章 レジスタンス運動中の血圧反応に関する研究 -血圧の観点からみた中年者におけるレジスタンス運動中の危険性- (実験1)

3-1 緒言

習慣的な身体活動は、加齢に伴う循環器疾患の増加の抑制および治療における重要な構成要素として知られている^(96,97)。特に、有酸素性運動は年齢を問わず循環器機能に好ましい影響を及ぼすことから、AHA や ACSM を含めた主要な健康増進関連学術団体によって推奨されている^(7, 98)。近年、別の一般的な運動様式であるレジスタンス運動は、運動処方や心臓リハビリテーションプログラムにおいて広く受け入れられており、主要な健康増進関連学術団体によって推奨される総合的な健康増進プログラムにおいて不可欠な構成要素となっている^(6, 7)。

しかしながら、非骨格筋要素、特に循環器システムにおける筋力トレーニングの影響に関する知見は少ない。収縮期および拡張期血圧は、激しいウエイトリフティング運動中に急激に上昇し⁽¹²⁾、また比較的小筋群におけるレジスタンス運動の場合でも血圧上昇は著しい^(12, 13)。レジスタンス運動に対する血圧反応に関する研究の多くは若年者を対象としており^(25, 99, 100)、中高齢者における血圧反応に関する報告はあまり多くない^(15, 16)。その上、硬化した動脈を持つ中年者と柔らかい動脈を持つ若年者において、加齢と大筋群における動的なレジスタンス運動に対する血圧反応との相互作用に関する報告は、本実験における文献渉猟の範囲では認められない。

心胸郭部における中心大動脈のスティフネスは非活動的な人々において、加齢とともに増加する^(47, 54, 101)。この生理的変化は動脈の圧緩衝能を減少させ、ひいては脈圧、末梢血

管抵抗および左心室の壁圧の増大に繋がり、心臓のあらゆる仕事に負荷を与えることになる^(37,40)。一般的に、動脈硬化の進展した中高齢者はレジスタンス運動中の圧緩衝機能が減弱していると推測できる。したがって、本実験は、硬化した動脈を持つ中年男性における動的なレジスタンス運動に対する血圧反応が、弾力性のある動脈を持つ若年男性と比較して大きいという仮説を立てた。本実験は、若年および中年男性において、同一相対強度および絶対強度を用いて一過的な動的レジスタンス運動に対する血圧反応における年齢による影響を明確にするために行われた。

3-2 方法

被験者

被験者は若年男性 12 名、中年男性 9 名であった。性別の影響を除外するために、男性のみを本実験の被験者とした。全ての被験者は、肥満でなく（国際基準：BMI <30kg/m²）、正常血圧であり（WHO 基準：140/90mmHg 未満）、また病歴や身体検査によって慢性的な疾患に罹患していないことが認められた者であった。アナボリックステロイドのような循環器系に影響を及ぼす薬を服用している者、頸動脈および大腿動脈の内膜中膜複合体（intima-media thickness: IMT）が臨床的に有意水準以上にある者（1.1mm 以上）、動脈壁にプラークのある者、およびアテローム性動脈硬化症の特徴（ankle-brachial index: ABI が 0.9 未満）を持つ者は除外された。全ての被験者は、本実験から得られる成果および実験の危険性について十分に説明を受け、本実験に参加することに同意した。

安静時測定

上腕-足首の脈波伝播速度 (baPWV) と血圧

baPWV および血圧は、最低 5 分間の安静後、form PWV/ABI (コーリンメディカルテクノロジー社製) を用いて仰臥位で測定された。カフは上腕と足首に巻かれ、内蔵されたプレチスモグラフィックセンサーがオシロメトリック法によって血圧を含めた波形データを測定・分析した。baPWV は、上腕と足首の間の距離を時間で除すること (cm/s) で計算された。時間は、上腕と足首における脈波の到着時間のズレであり、距離は、 $L=L_a-L_b$ によって被験者の身長から推定した (L_a : 心臓から足首までの距離、 L_b : 心臓から上腕までの距離)。本実験では解析のために左右の PWV の平均を用いた^(62,65)。

頸動脈 IMT

頸動脈 IMT の測定は、高解像度のリニアプローブトランスデューサーを備えた超音波診断装置(Sonosite 180-PLUS, Sonosite 社製)によって得られた画像を用いて行われた。超音波画像は、パーソナルコンピューター(iBook G3, Apple 社製)に直接取り込まれ、後に画像解析ソフト(NIH image1.63)を用いて解析された。IMT は、動脈壁に対する圧が最も低下する拡張期の動脈径の画像を利用し、動脈の分岐から中心へ 1~2cm の位置の IMT を 10 カ所以上計測したものの平均値とした⁽³⁰⁾。IMT の変動係数は $3\pm 1\%$ であった。

頸動脈コンプライアンスおよびスティフネス

頸動脈コンプライアンスは、頸動脈の超音波画像と頸動脈の血圧によって評価することが可能である^(30,31)。頸動脈の直径は、超音波診断装置(Sonosite 180-PLUS、Sonosite 社製)を用いて測定された。右頸動脈にプローブをあて、頸動脈の分岐から中枢へ 1~2cm の位

置の総頸動脈の縦断画像を描写した。安定した 10 心周期にあたる連続画像を直接パーソナルコンピュータ(iBook G3、Apple 社製)に取り込み、後に画像解析ソフト(NIH image1.63)を用いて解析した。取り込まれた画像をスクロールし、1 心周期における最大直径および最小直径(それぞれ心臓の収縮期および拡張期にあたる)を算出し、同様に算出された 5 拍分の平均値を求め、頸動脈最大収縮期直径および最小拡張期直径とした。また、頸動脈最大収縮期直径と最小拡張期直径との差分を頸動脈直径の較差とし算出した。

圧波形はペンタイプのスレインゲージトランスデューサープローブ (APT-301、Millar 社製)を用いて右頸動脈から得られた(平圧脈圧法)⁽⁶⁸⁾。総頸動脈にプローブを押し当てることによって得られる波形は、A/D 変換器 (PowerLab、AD Instruments) を介してパーソナルコンピュータに 1000Hz の時間分解能でサンプリングされ、上腕の平均および拡張期血圧によって補正された^(30,31)。頸動脈最大収縮期直径、最小拡張期直径と頸動脈径較差、頸動脈収縮期血圧(Carotid Systolic Blood Pressure ; CSBP)と頸動脈脈圧(Carotid Pulse Pressure ; CPP)および拡張期血圧(DBP)から、以下の式によって頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスを算出した^(55, 102, 103)。

・頸動脈コンプライアンス = (頸動脈径較差/頸動脈拡張期径)/(2×CPP)×3.14×(頸動脈拡張期径)²

・頸動脈 β スティフネス(index) = $\ln(\text{CSBP}/\text{DBP})/(\text{頸動脈径較差}/\text{頸動脈拡張期径})$

頸動脈径、頸動脈脈圧および頸動脈コンプライアンスの変動係数は、それぞれ、 2 ± 1 、 7 ± 3 および $5\pm 2\%$ であった。

動的レジスタンス運動中の測定

橈骨動脈血圧および心電図

循環反応を評価するために、橈骨動脈血圧と心電図は座位で運動前、運動中および回復期に連続して測定された。橈骨動脈は平圧脈圧（トノメトリー）法（JENTOW-7700、コーリンメディカルテクノロジー社製）を用いて、心電図は胸部双極誘導（Life Scope11、日本光電社製）を用いてそれぞれ測定され、A/D 変換器（PowerLab、AD Instruments）を介してパーソナルコンピュータに 1000Hz の時間分解能でサンプリングされた。トノメトリー法の原理は、橈骨動脈が平圧化されることで生じる反発力を測定することで得られる。この方法によって測定された血圧の正確性や信頼性は、動脈内圧測定法（カテーテル法）と比較して確かめられている⁽¹⁰⁴⁾。トノメトリーセンサーは左手首に装着され、パッドを詰めた基盤の上に心臓の高さで置かれた。オシロメトリック法による血圧値の補正は、正確なトノメトリー測定を行うために実験前および実験中に度々行われた。

筋力測定

1 回最大挙上重量（one repetition maximum: 1RM）はレッグプレスマシンを用いて行われた（Keiser、Fitness Apollo 社製）。1RM の測定は、被験者が複数回行えるうちは漸増的に負荷を挙げ、一回限りを完全に出来るときの負荷を 1RM と定めた。試行間の休憩は 2～3 分間とした。

運動プロトコール I（同一相対的強度）

被験者は、レッグプレス運動を始める前は静かな条件で安静にした。運動負荷条件は、40%、60%および 80%1RM の 3 条件とした。各運動条件において、60 秒間のベースライン

測定の後、全ての被験者は 10 回のレッグプレス運動を行い、続けて 120 秒間の回復をとった。1 回の伸展屈曲は 4 秒間で行われた（2 秒間で伸展、2 秒間で屈曲）。正確な橈骨動脈血圧を測定するために、実験中、被験者の左腕は高さを調節された台の上で支えられた。被験者はレッグプレスマシンのシートにあるハンドルを右手で握ることで、身体と器具に固定した。被験者には、左腕から得られる血圧波形に支障が生じることがないように、左腕の力を抜くように支持した。各運動条件は、1 日のうちに無作為で行われた。運動間のインターバルは 10 分間にコントロールされた。

運動プロトコール II (同一絶対強度)

11 名の若年および 9 名の中年男性は運動プロトコール II に参加した。20 名の被験者は、プロトコール I が終了した後、同一の絶対強度（145kg 重）でレッグプレス運動を 10 回行った。運動プロトコール II は、運動プロトコール I と同様の手順で行われた。

データ解析

運動前（ベースライン）、レッグプレス運動中および回復期において、心電図および橈骨動脈血圧の波形は、連続かつ同時にパーソナルコンピューター（iBook、Apple 社製）に記録された。心拍と収縮期、拡張期および平均血圧はソフトウェア Chart5（AD Instruments）によって解析された。血圧のベースラインの値は、運動前の 1 分間の平均とした。血圧における 1 回伸展屈曲の 4 秒ごとの平均と最高値は 40 秒間の運動中に得られた。回復期には 8 つのタイミングにおいて血圧値を算出した（40～44、44～48、56～60、76～80、96～100、116～120、136～140 および 156～160 秒の間）。心拍は、心電図の R-R 間隔から運動

中の最高値を算出した。

統計処理

レッグプレス運動中の測定値の変化は、二元配置の反復測定分散分析法（群×時間）によって評価された。F 値が有意な場合に限り、post-hoc テストは、平均値の間における有意差を特定するために用いられた。全てのデータは、平均±標準誤差で表示された。有意水準は 5%未満とした。

3-3 結果

仰臥位安静時

安静時の被験者特性を Table1 に示した。身長、体重および頸動脈血圧は、若年群と中年群の間に有意な差は認められなかった。上腕動脈の拡張期および平均血圧、頸動脈の拡張期径は、若年群と比較して中年群で有意に高値を示した ($P<0.05$)。上腕動脈の収縮期血圧および頸動脈の脈圧は、両群で有意な差は認められなかった。 β スティフネス、Augmentation Index および baPWV は若年群と比較して中年群で有意に高値を示した ($P<0.05$)。頸動脈コンプライアンスおよび最大筋力（レッグプレス）は若年群と比較して中年群で有意に低値を示した ($P<0.05$)。

運動プロトコール I

運動前（ベースライン）、運動中および回復期の橈骨動脈の収縮期および拡張期血圧を Figure 1 に示した。40%および 60%1RM 条件におけるベースラインの橈骨動脈の拡張期血

圧は、若年群と比較して中年群で有意に高値を示し ($P<0.05$)、その他のベースライン時の
血圧値に両群で有意な差は認められなかった。80%1RM 条件における運動開始 20~40 秒
の間において、中年群の収縮期血圧は、若年群と比較して有意に低値を示した ($P<0.05$)。
すべての条件において、運動中に増加した収縮期および拡張期血圧は、回復期 60 秒以内
にベースラインの値に戻った。運動中における収縮期および拡張期血圧の変化量は、
80%1RM 条件の拡張期血圧を除いて全ての条件において若年群と比較して中年群で有意
に低値を示したが ($P<0.05$)、心拍の最高値における変化量に両群で有意な差は認められな
かった (Figure 2)。

運動プロトコール II

同一絶対強度 (145kg 重) において、若年群と比較して中年群で収縮期および拡張期血
圧の変化量は低値を示したが (収縮期 : $P=0.02$ 、拡張期 : $P=0.09$)、心拍の最高値における
変化量に両群で有意な差は認められなかった (Figure 3)。

Table1. Subject Characteristics

	Young	Middle-Aged
N	12	9
Age, yrs	21.4 ± 0.5	47.8 ± 1.9
Height, cm	170.6 ± 1.7	170.1 ± 2.1
Body Mass, kg	65.3 ± 2.1	67.7 ± 2.9
Resting Heart Rate, bpm	52.3 ± 1.7	60.8 ± 4.4
Brachial Systolic BP, mmHg	118 ± 3	123 ± 4
Brachial Diastolic BP, mmHg	67 ± 2	80 ± 3*
Brachial Mean BP, mmHg	82 ± 4	96 ± 4*
Brachial PP, mmHg	55 ± 4	43 ± 2*
Carotid Systolic BP, mmHg	109 ± 2	119 ± 6
Carotid Diastolic BP, mmHg	67 ± 2	80 ± 3*
Carotid PP, mmHg	42 ± 2	38 ± 3
Carotid Diastolic Diameter, mm	5.9 ± 0.1	6.7 ± 0.3*
Carotid intima-media thickness, mm	0.48 ± 0.02	0.63 ± 0.02*
Carotid Arterial Compliance, mm ² /mmHg	0.17 ± 0.01	0.11 ± 0.01*
Carotid β-Stiffness Index, AU	3.95 ± 0.28	7.30 ± 0.76*
Brachial-Ankle PWV, cm/s	1092 ± 38	1291 ± 46*
Augmentation Index, %	-6.9 ± 5.7	19.6 ± 5.8*
Leg Press Maximum, kg	350 ± 11	286 ± 19*

Data are Mean±SEM. BP, Blood Pressure; PP, Pulse Pressure; PWV, Pulse Wave Velocity. Leg Press Maximum was evaluated by air pressure machine (Keiser; Fitness Apollo Instruments). *Significant at $P<0.05$ vs. young

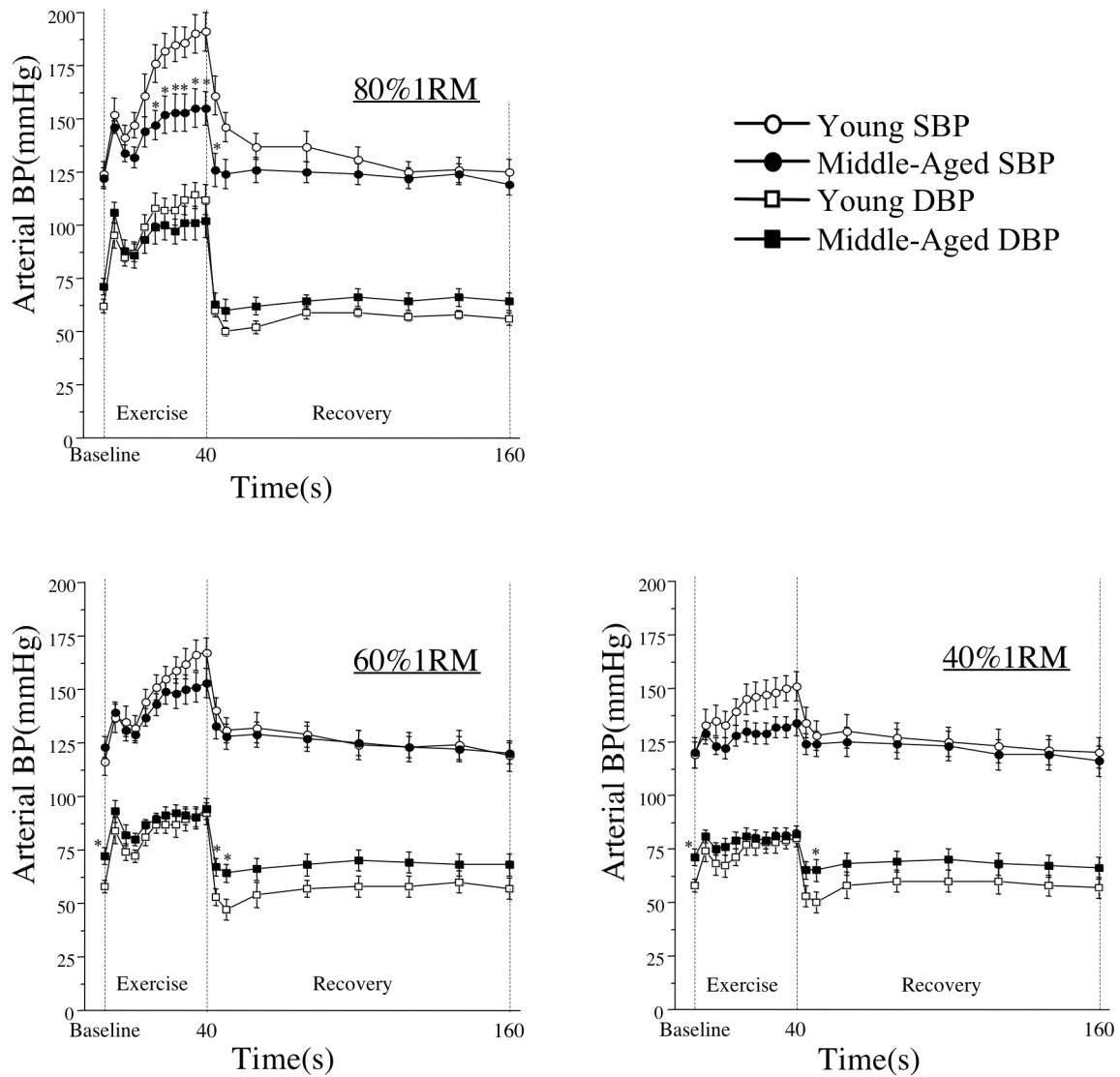


Figure 1

Systolic (circles) and diastolic (squares) blood pressure responses during resistance exercises and recovery periods at 40% (right), 60% (left-bottom), and 80% (left-top) of 1RM in young (white) and middle-aged (black) men. Values are means±SEM. * $P < 0.05$ vs. young.

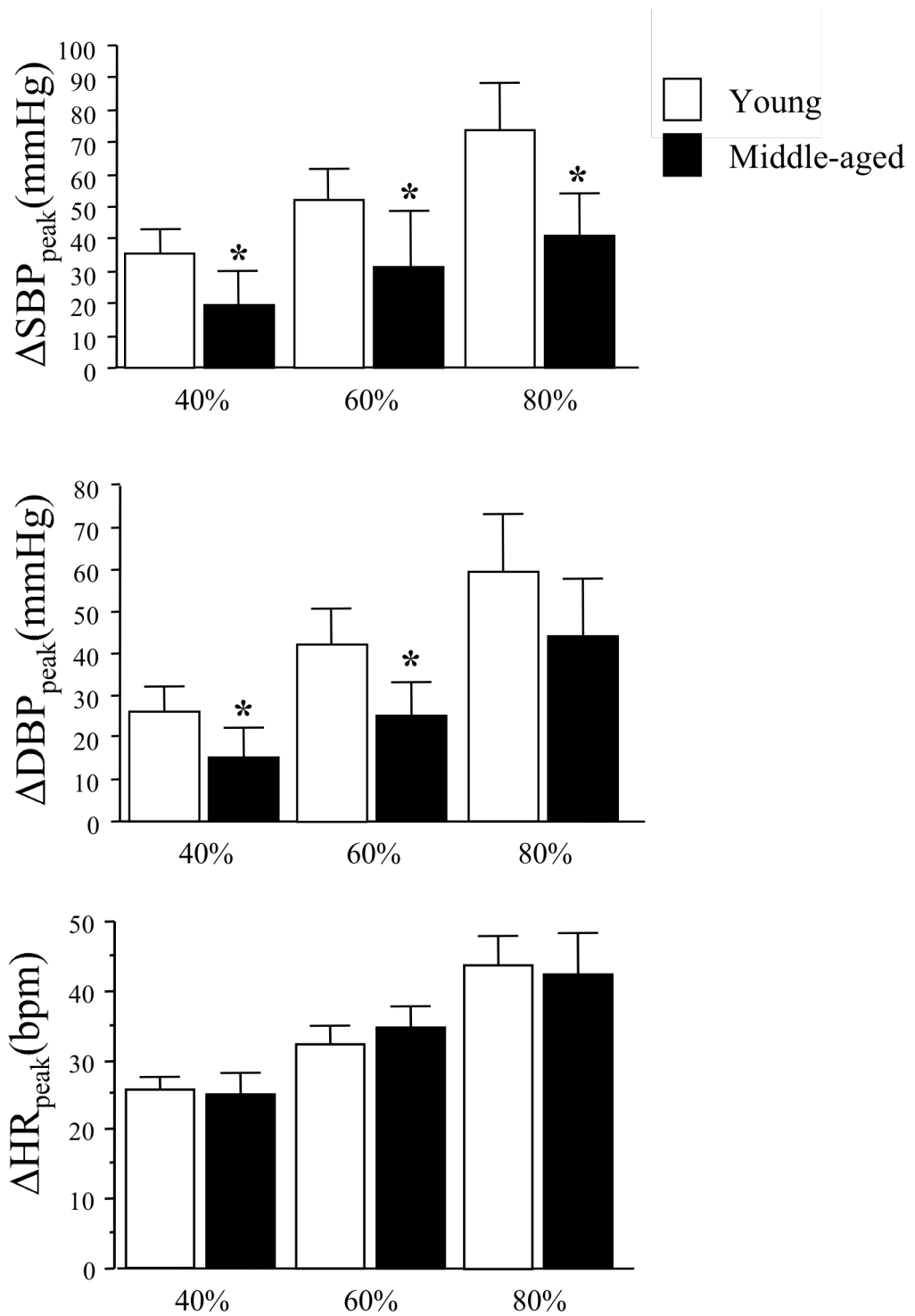


Figure 2

The amounts of change in systolic (top), diastolic (mid) blood pressure and heart rate (bottom) responses to resistance exercises at 40%, 60%, and 80% of 1RM in middle-aged (black bar) and young (white bar) men. Values are means \pm SEM. * $P < 0.05$ vs. young at the same intensity.

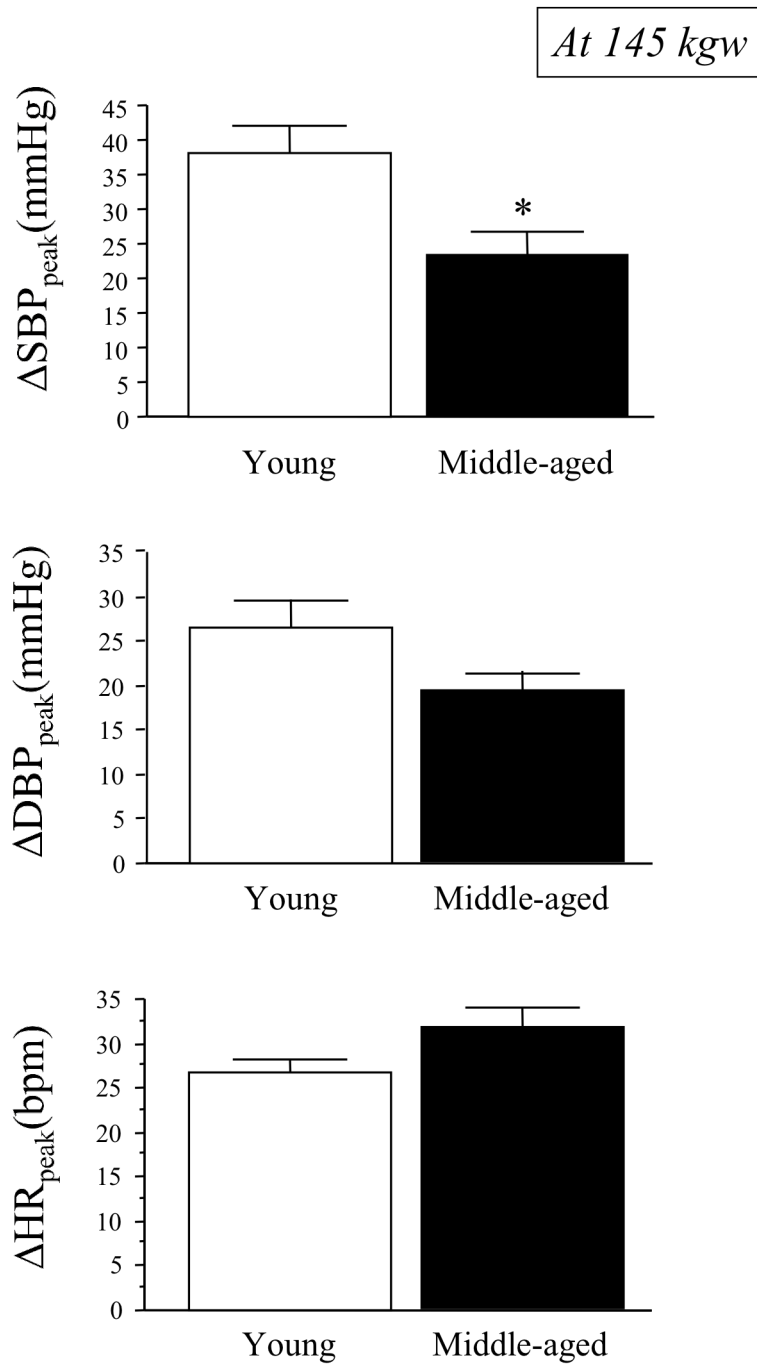


Figure 3

The amounts of change in systolic (top), diastolic (mid) blood pressure and heart rate (bottom) responses to resistance exercises at 145 kgw in middle-aged (black bar) and young (white bar) men. Values are means \pm SEM. * P <0.05 vs. young.

3-4 考察

本実験の主な知見は、1) 80%1RM 条件における動的なレジスタンス運動に対する血圧反応の絶対値が柔らかい動脈を持つ若年男性と比較して硬い動脈を持つ中年男性で低値を示したこと、2) 全ての同一相対強度において、レジスタンス運動に対する血圧反応の変化量が若年男性と比較して中年男性で低値を示したこと、3) 同一絶対強度（145kgw）において、レジスタンス運動に対する収縮期血圧の変化量が若年男性と比較して中年男性で低値を示したことである。仮説とは対照的に、これらの結果は、加齢に伴って動脈硬化が進展するにもかかわらず、同一相対強度および絶対強度のいずれにおいても、動的なレジスタンス運動に対する血圧反応が加齢に伴って減弱する可能性を示唆している。

先行研究は、頸動脈コンプライアンス、 β スティフネス、Augmentation Index や PWV などの測定項目に基づいて中年者の動脈が若年者よりも硬化していることを示した^(28, 30, 54, 62, 105)。本実験の結果もこれら先行研究と同様に若年男性と比較して中年男性の動脈の硬化が進展していることを示した。しかしながら、アテローム性動脈硬化の特徴である IMT の顕著な肥大（1.1mm 以上）は、本実験の被験者において認められなかった。レッグプレス運動によって評価された最大筋力（1RM）は、若年男性と比較して中年男性で有意に低値を示した。これらの結果は、本実験の中年男性ではアテローム性動脈硬化でなく、加齢に伴う動脈硬化（Arteriosclerosis）が進行しており、若年男性よりも筋力が低いことを示唆している。中年男性における血圧のパラメーターは若年男性よりも高値を示したが、全ての被験者は正常血圧であった（WHO 基準：140/90mmHg 未満）。

動的なレジスタンス運動は、静的な運動（アイソメトリック）と比較して筋力や筋量における効果が大きいので、健康増進やコンディショニング（strength conditioning）のため

に主に用いられている⁽¹⁰⁶⁾。大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の昇圧応答を理解することは運動処方のためには必要不可欠である。しかしながら、ほとんどの先行研究は静的なレジスタンス運動に焦点を当てており⁽¹³⁻¹⁶⁾、動的なレジスタンス運動中の心血管反応における報告は少なく^(12, 107)、その上、加齢と大筋群を用いた動的なレジスタンス運動に対する血圧反応の交互作用に関する情報はほとんど提供されてない。本実験では、同一相対強度における動的なレジスタンス運動に対する昇圧応答が若年男性と比較して中年男性で低いことを見つけた。この結果は、加齢に伴って動脈硬化が進展するが、動的なレジスタンス運動に対する血圧反応は加齢に伴って減弱するかも知れないことを示唆している。

相対強度の結果で示した運動強度依存的な血圧反応の増大を考慮すると、加齢に伴う最大筋力の低下が中年男性におけるレジスタンス運動に対する血圧反応の減弱を引き起こした可能性も考えられる。本実験において、レッグプレス運動によって評価された 1RM は若年男性と比較して中年男性で低く、このことは同一の相対強度における運動中の実際の強度が若年男性よりも中年男性で低いことを意味している。従って、我々は、若年および中年男性において同一絶対強度（145kg 重）でのレッグプレス運動中の血圧反応を測定した。結果として、同一絶対強度でのレジスタンス運動に対する血圧反応の変化量は、若年男性と比較して中年男性で有意に低かった。これらの結果は、加齢に伴う筋力の低下が、若年男性と比較して中年男性においてレジスタンス運動に対する血圧反応が低いことの要因ではないことを示唆している。

若年男性と比較して中年男性で大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の血圧が減弱する生理学的メカニズムは明らかでない。本実験では、以下にそのメカニズムについて考

察した。中年男性において、安静時の筋交感神経活動は若年男性と比較して高いが⁽¹⁵⁾、運動中においては逆に低い⁽¹⁵⁾。これは、運動中の交感神経興奮によって引き起こされる心拍出量や末梢血管収縮の増大が加齢に伴って減弱することを意味する⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾。骨格筋に占める解糖系の酵素活性が高い typeII 筋線維の割合は 20 歳代から 50 歳代の間に 59%~48%に低下し⁽¹¹¹⁾、酸化系の骨格筋線維へのこの転換は、静的筋収縮によって引き起こされる昇圧が減弱することに繋がる⁽¹¹²⁾。したがって、加齢に伴う交感神経活動や骨格筋線維タイプの変化は、若年男性と比較して中年男性でレジスタンス運動に対する血圧反応が減弱することに寄与するかも知れない。

加齢に伴うサルコペニアや骨粗鬆症は、高齢化社会を迎えた先進諸国における社会的問題である。主に下肢を使って行う動的なレジスタンス運動であるレッグプレス運動は、転倒や大腿骨骨折、ひいては寝たきりに繋がるサルコペニアや骨粗鬆症の予防やリハビリテーションの運動処方において広く浸透している。しかしながら、激しいレジスタンス運動中の血圧上昇は急速であり、また顕著である⁽¹²⁾。事実、動脈解離やくも膜下出血がレジスタンス運動中に起こったという報告もある⁽¹¹³⁻¹¹⁶⁾。したがって、循環器疾患のリスクを保有する者、特に中高齢者においては、レジスタンス運動に対する血圧反応の急速かつ顕著な増加には注意すべきである。予測とは対照的に、本実験の結果は、同一の相対強度および絶対強度における動的なレジスタンス運動中の昇圧応答が、柔らかい動脈を持つ若年男性と比較して硬い動脈を持つ中年男性において高くないことを示した。これらの結果は、動脈硬化の進展した中高齢者において、適切な強度でのレジスタンス運動に対する昇圧応答を理解することに貢献するだろう。

3-5 結論

本実験の結果は、加齢に伴って動脈硬化が進展するにもかかわらず、同一の相対強度および絶対強度において、大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の血圧反応が若年男性と比較して中年男性で減弱することを示唆している。これらの知見は、動的なレジスタンス運動中の血圧反応を理解することに貢献すると同時に、中高齢者におけるサルコペニアや骨粗鬆症の予防やリハビリテーションにおける運動処方 of 安全な遂行の手助けとなるかもしれない。ただし、本実験ではある程度の血圧上昇を中年者で認めており、その血圧上昇の程度が安全性を完全に保障しているとは言い難いことを付け加える必要があるだろう。

3-6 今後の展望

実験1の結果は、一般的に推奨されている強度のレジスタンス運動に対して中年男性の血圧反応はそれほど大きくないことを示し、この結果から、中年者においてもレジスタンス運動を安全に行えることが立証された。しかしながら、いくつかの先行研究によって、本実験で実施されたような高強度のレジスタンス運動を継続的に行うことで、動脈の硬化が引き起こされることが報告されている^(31,59)。これらの先行研究の結果は、筋力トレーニングが循環器疾患のリスクを増大させる可能性を示唆している。したがって、筋力トレーニングを普及・啓発することを念頭に置くと、どのような様式の筋力トレーニングが動脈の硬化を引き起こさずに遂行できるかを検討する必要があると考える。実験2では、この課題について検討する。

第4章 筋力トレーニングと動脈コンプライアンスに関する研究 -効果を維持して硬化を防ぐ- (実験2)

4-1 緒言

大動脈のような大きな動脈は、末梢へ血液を送る導管の役割だけでなく、心室から送り出される間欠的な血液の拍動成分を和らげる圧緩衝機能の役割といった循環システムにおいて大変重要な役割を果たしている。収縮期で拍動から生じるエネルギーを吸収し、拡張期においてそのエネルギーを解放することは、結果的に冠状動脈の血流量を定常にし、左心室の後負荷の増大を回避することに繋がる。この緩衝機能の低下を意味する動脈コンプライアンスの低下やスティフネスの増加は、収縮期血圧の上昇、左心室肥大、ひいては冠状動脈虚血に寄与する^(117, 118)。事実、より高い動脈スティフネスは、末期の腎疾患および本態性高血圧患者における高い死亡率と関係する^(57, 64)。故に、動脈コンプライアンスの低下を招く可能性のある介入は、注意深く行われなければならないし、回避することも必要かもしれない。

筋力トレーニングは多くの人々にとってごく一般的な運動形態として認識されており、多くの国際的な健康増進関連学術団体によって推奨される運動プログラムには必要不可欠な構成要素となっている^(7, 119, 120)。筋力トレーニングは骨格筋システムに大きな効果があることから、身体の機能的能力の維持およびサルコペニアや骨粗鬆症の予防に対して貢献することが知られている⁽¹²⁰⁾。しかしながら、循環器機能に対する筋力トレーニングの影響はあまりよく理解されていない。以前に、我々は高強度の筋力トレーニングと動脈コンプライアンスの低下との関係を明らかにした^(30, 31)。最初に習慣的に筋力トレーニングを

行っている男性と非活動的で健康な男性を比較する横断研究によって明らかになり⁽³⁰⁾、次に縦断研究において、数ヶ月間の筋力トレーニングの介入によって確かめられた⁽³¹⁾。とはいえ、筋力トレーニングが促進する機能的および生理的な多くの利益を考慮すると、筋力トレーニングを避けるべきではない。

その一方で、どのような筋力トレーニングが動脈の硬化を引き起こさず継続が可能かは明らかでない。このことから、本実験では2つの手立てを考えた。第一に、先行研究で用いられた筋力トレーニングの強度と仕事量は、総合的な健康増進プログラムで推奨されているもの^(7, 120)よりも高く、そして大きかった。現在のところ、中強度の筋力トレーニングが動脈の硬化を引き起こすかどうかは明らかでないので、仕事量を高強度の筋力トレーニングと等しくした中強度の筋力トレーニングの影響を調べた。第二に、習慣的な有酸素性トレーニングは動脈コンプライアンスを増加させることから、有酸素性トレーニングを同時に行うことで筋力トレーニングの好ましくない影響を打ち消す、すなわち、動脈の硬化を減弱、または抑制する可能性について検討した。

したがって、本実験の主な目的は、中強度の筋力トレーニングに加えて、筋力トレーニングと有酸素性トレーニングを組み合わせたコンバインドトレーニングが頸動脈コンプライアンスに及ぼす影響を明らかにすることであった。本実験の仮説は、中強度の筋力トレーニングおよびコンバインドトレーニングが頸動脈コンプライアンスを変化させないというものであった。もし、運動介入によって変化があった場合、それが本当に介入によって引き起こされた変化かどうかを確認するために、本実験では運動介入終了時点から脱トレーニング期間を設けた。

4-2 方法

被験者

被験者は健康な男性 39 名であった。参加した被験者に習慣的に有酸素性および筋力トレーニングを行っている者はいなかった。全ての被験者は、肥満でなく（国際基準：BMI <30kg/m²）、正常血圧であり（WHO 基準：140/90mmHg 未満）、病歴および身体検査から明らかな長期的疾患のない者であった。過去 4 年以内に喫煙習慣があった者、頸動脈および大腿動脈の IMT が臨床的に有意水準以上にある者（1.1mm 以上）、動脈壁にプラークのある者、およびアテローム性動脈硬化症の特徴（ABI が 0.9 未満）を持つ者は除外された。全ての被験者は、本実験から得られる成果および実験の危険性について十分に説明を受け、本実験に参加することに同意した。被験者は、中強度の筋力トレーニング（MODE、12 名）群、有酸素性トレーニングと高強度の筋力トレーニングを組み合わせたコンバインドトレーニング（COMBO、11 名）群およびコントロール（CONTROL、16 名）群に無作為に分けられた。本実験で最も注目すべき点は筋力トレーニングであったので、有酸素性トレーニング群は設けなかった。トレーニング介入前、全ての測定項目において各群の間で有意な差は認められなかった（Table2）。

測定

2 つの運動介入群には合計 5 回の測定を行った（介入前(baseline)、介入 2 ヶ月後(2 months)、介入終了時(4 months)、脱トレーニング 2 ヶ月後(6 months)、脱トレーニング終了時(8 months)）。運動を行わない CONTROL 群は合計 3 回の測定を行った（baseline、4 months、8 months)）。測定値が日内変動の影響を受けないように、全ての測定は午前中に行われた。

被験者には実験開始 12 時間前から絶食を、4 時間前からカフェインの摂取を控えるように指示した。全ての測定は、午前中に空調でコントロールされた快適なコンディションの実験室で行われた。トレーニング介入群には、一過的な運動の影響を避け、さらにトレーニングの影響が反映されるように、最後の運動セッションから測定まで最低 20〜24 時間空けるように指示した。

最大酸素摂取量

最大酸素摂取量は多段階式漸増負荷法によって測定された。酸素摂取量（変動係数：4 ±1%）、心拍数および RPE は運動中に測定された⁽¹²¹⁾。

筋力測定

介入群の筋力は、ハーフスクワット、レッグエクステンション、レッグカール、ベンチプレス、ラットプルダウンおよびアブドミナルの計 6 種目によって筋力トレーニング介入前後で測定された。低〜中強度で 10 回程度のウォーミングアップの後、1 回最大挙上重量（1RM）を確立されているガイドラインに沿って得た。1RM の変動係数は 4 ±2%であった。1RM の測定は、測定時の危険性を考慮して、CONTROL 群では行わなかった。

体組成

体組成は、インピーダンス法によって評価された。変動係数は 4 ±2%であった⁽¹²²⁾。

安静時血圧

安静時の動脈血圧は、自動血圧計（form PWV/ABI、コーリンメディカルテクノロジー社製）によって上腕および足背動脈において仰臥位姿勢で測定された。測定値は、3回の測定を平均した⁽⁹²⁾。足背動脈の収縮期血圧を上腕動脈収縮期血圧で除することで、ABIを算出した。

頸動脈IMT

頸動脈IMTの測定は、高解像度のリニアプローブトランスデューサーを備えた超音波診断装置(Sonosite 180-PLUS, Sonosite社製)によって得られた画像を用いて行われた。超音波画像は、パーソナルコンピューター(iBook G3, Apple社製)に直接取り込まれ、後に画像解析ソフト(NIH image1.63)を用いて解析された。IMTは、動脈壁に対する圧が最も低下する拡張期の動脈径の画像を利用し、動脈の分岐から中心へ1-2cmの位置のIMTを10カ所以上計測したものの平均値とした⁽³⁰⁾。IMTの変動係数は $3\pm 1\%$ であった。

頸動脈コンプライアンスおよびスティフネス

頸動脈コンプライアンスは、頸動脈の超音波画像と頸動脈の血圧によって評価することが可能である^(30, 31)。頸動脈の直径は、超音波診断装置(Sonosite 180-PLUS, Sonosite社製)を用いて測定された。右頸動脈にプローブをあて、頸動脈の分岐から中枢へ1-2cmの位置の総頸動脈の縦断画像を描写した。安定した10心周期にあたる連続画像を直接パーソナルコンピューター(iBook G3, Apple社製)に取り込み、後に画像解析ソフト(NIH image1.63)を用いて解析した。取り込まれた画像をスクロールし、1心周期における最大直径および最小直径（それぞれ心臓の収縮期および拡張期にあたる）を算出し、同様に算出

された 5 拍分の平均値を求め、頸動脈最大収縮期直径および最小拡張期直径とした。また、頸動脈最大収縮期直径と最小拡張期直径との差分を頸動脈直径の較差とし算出した。

圧波形はペンタイプのストレインゲージトランスデューサープローブ (APT-301、Millar 社製) を用いて右頸動脈から得られた (平圧脈圧法) ⁽⁶⁸⁾。総頸動脈にプローブを押し当てることによって得られる波形は、A/D 変換器 (PowerLab、AD Instruments) を介してパーソナルコンピュータに 1000Hz の時間分解能でサンプリングされ、上腕の平均および拡張期血圧によって補正された^(30,31)。頸動脈最大収縮期直径、最小拡張期直径と頸動脈径較差、頸動脈収縮期血圧(Carotid Systolic Blood Pressure ; CSBP)と頸動脈脈圧(Carotid Pulse Pressure ; CPP)および拡張期血圧(DBP)から、以下の式によって頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスを算出した^(55, 102, 103)。

・頸動脈コンプライアンス = (頸動脈径較差/頸動脈拡張期径)/(2×CPP)×3.14×(頸動脈拡張期径)²

・頸動脈 β スティフネス(index) = $\ln(\text{CSBP}/\text{DBP})/(\text{頸動脈径較差}/\text{頸動脈拡張期径})$

頸動脈径、頸動脈脈圧および頸動脈コンプライアンスの変動係数は、それぞれ、 2 ± 1 、 7 ± 3 および $5\pm 2\%$ であった。

左心室の内腔、重量および機能

超音波法を用いて、ガイドラインに従って左心室の内腔径、壁厚および一回拍出量の測定を行った^(30, 123)。左心室の重量および一回拍出量は体表面積によって標準化した。拡張末期における左心室内腔に対する壁厚の割合は、左心室肥大指数として用いた⁽³⁰⁾。

トレーニングの介入

最初の4ヶ月間において、両トレーニング群の被験者は指導者の監視の下で週3回のトレーニングを行った。COMBO群は80%1RMの強度で1セットあたり8~12回を3セット、MODE群は50%1RMの強度で1セットあたり14~16回を3セット行った。トレーニングの種目は、ハーフスクワット、レッグエクステンション、レッグカール、ベンチプレス、ラットプルダウンおよびアブドミナルであった。トレーニング期間中の各被験者の運動強度は、筋力の増大（COMBO群は12回、MODE群は16回以上行えるようになった場合）に伴って漸増された。トレーニングのセット間の休憩は2分間とした。1回のトレーニングセッションは約45分間であった。COMBO群は、筋力トレーニングセッション終了後30分以内に、最大心拍数の60%の強度で30分間の自転車運動を実施した。トレーニングの補助員は口頭で被験者を励まししながら、正しいフォームや技術で行うように指導した。被験者には、実験期間中（8ヶ月間）、指定した以外のトレーニングを行わないように指示した。CONTROL群の被験者には、実験期間中は普段通りの生活を送るように指示した。

統計処理

測定値の変化は、二元配置の反復測定分散分析法（群×時間）によって評価された。F値が有意な場合に限り、*post-hoc*テスト（Newman-Keuls）を平均値の間の有意差を特定するために用いた。頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスの変化が一回拍出量の変化から独立しているかどうかを確認するために、一回拍出量を共変量として共分散分析を行った。相関分析は、興味深い変化が認められた測定値同士の関係を調べるために用いた。

4-3 結果

介入前において、群間に有意差が認められた項目はなかった (Table2)。全てのグループにおいて、身長、体重、BMI および体表面積に介入期間で有意な変化は認められなかった。

両運動介入群において、全てのトレーニング種目の 1RM は有意に増加した ($P<0.05$ – $P<0.0001$)。MODE 群と COMBO 群の 1RM の増加率は、レッグエクステンションで 6%と 25%、レッグカールで 13%と 14%、ハーフスクワットで 10%と 25%、ラットプルダウンで 8%と 17%、ベンチプレスで 6%と 21%およびアブドミナルで 12%と 21%だった。COMBO 群における 1RM の増加量は、MODE 群と比較してレッグカールを除く全ての種目で有意に高かった ($P<0.05$)。

頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスのベースラインの値において、全ての群間に有意な差は認められなかった (Figure 4)。MODE 群の頸動脈コンプライアンスはトレーニング期間終了後 (4 months) で有意に低下した ($P<0.05$)。対照的に、トレーニング終了後の COMBO 群の動脈コンプライアンスは低下するどころか、増加する傾向を示した ($P=0.06$)。脱トレーニング期間において、変化した動脈コンプライアンスはベースラインの値に戻った。動脈コンプライアンスの変化は、頸動脈脈圧が変化しなかったので、動脈の伸展性が変化したことに起因すると考えられる (Table3)。動脈の材質を主に反映する指標として用いられた β スティフネスは有意に増加した ($P<0.05$)。末梢 (筋性) 動脈コンプライアンスの指標である大腿動脈コンプライアンスは、いずれの群においても有意な変化は認められなかった。全ての群において、上腕および頸動脈の収縮期血圧、頸動脈 IMT および頸動脈内径に変化は認められなかった (Table3)。

全ての群において、安静時心拍数に有意な変化は認められなかった (Table4)。両運動介

入群において、左心室重量および左心室肥大指数は有意に増加した ($P<0.001$)。COMBO 群において、トレーニング期間中に一回拍出量が増加する傾向を示した ($P=0.07$)。その他の群において、一回拍出量は有意な変化を示さなかった。脱トレーニング期間において、変化した左心室形態および機能はベースラインの値に戻った。CONTROL 群において、これらの変化は認められなかった。動脈コンプライアンス決定因子である一回拍出量の増加傾向が本実験の結果の解釈を混乱させるかもしれないので、この他にいくつかの異なる解析を行った。一回拍出量と頸動脈コンプライアンスの単相関解析を行ったとき、これらの関係は有意ではなかった ($r=0.05$ 、 $P=0.93$)。加えて、COMBO 群において、頸動脈コンプライアンスの変化は一回拍出量の変化と関係しなかった ($r=0.19$ 、 $P=0.26$)。さらに、一回拍出量を共変量として共分散分析を行った場合、頸動脈コンプライアンスの結果は影響を受けなかった。

Table2. Selected subjects characteristics at baseline

Variables	CONTROL	MODE	COMBO
<i>N</i>	16	12	11
Age, yrs	22 ± 1	20 ± 1	21 ± 1
Height, cm	172 ± 1	169 ± 2	171 ± 2
Body weight, kg	68 ± 2	65 ± 2	66 ± 2
Body mass index, kg/m ²	22 ± 1	23 ± 1	23 ± 1
Body fat, %	21 ± 1	18 ± 2	21 ± 1
Lean body mass, kg	55 ± 2	51 ± 1	53 ± 1
peak oxygen consumption, ml/min/kg	49 ± 3	52 ± 2	49 ± 2

Data are mean ± SEM. CONTROL, sedentary control group; MODE, moderate-intensity resistance training group; COMBO, combined high-intensity resistance training and moderate-intensity aerobic exercise training group.

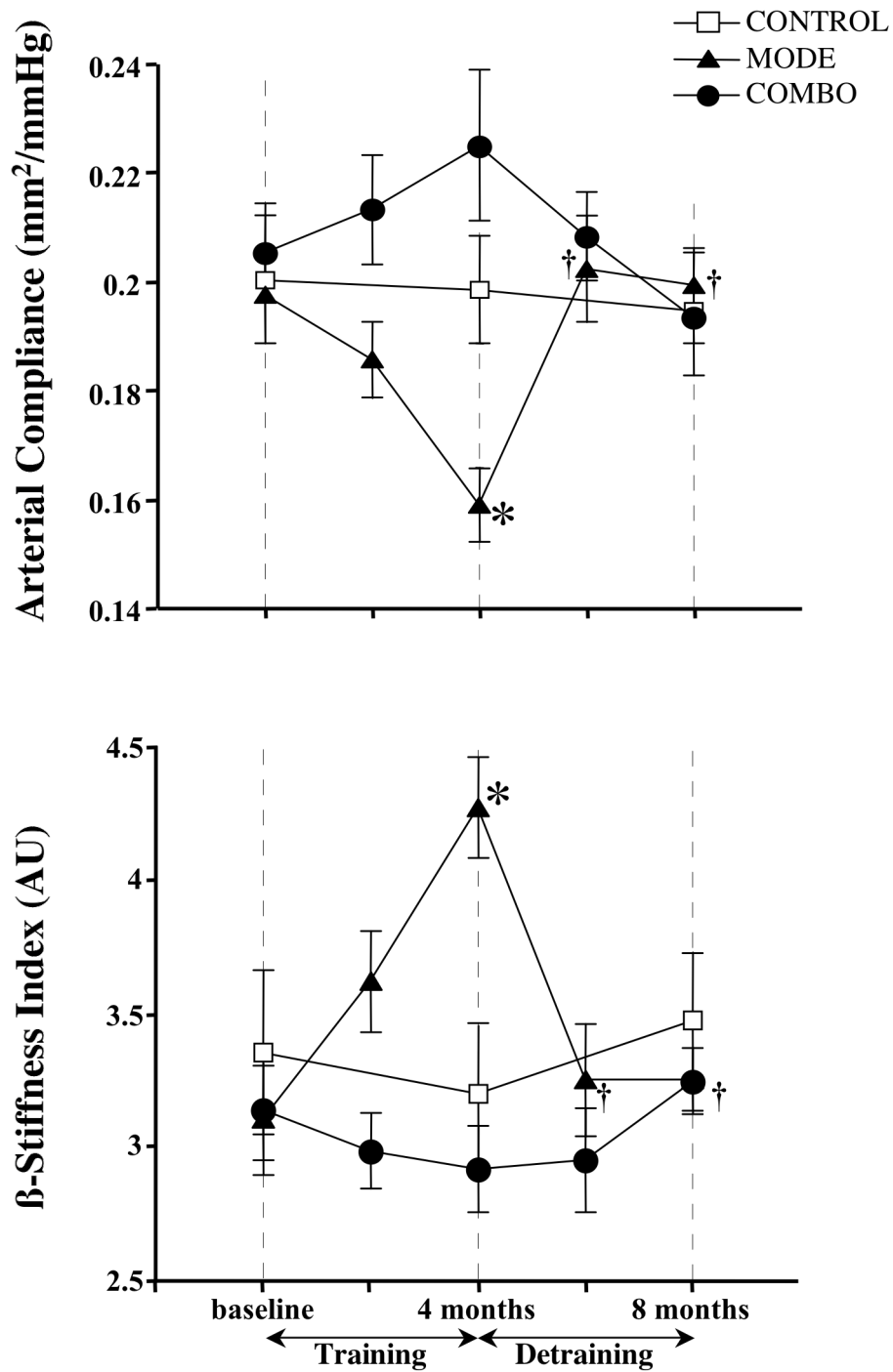


Figure 4

Changes in carotid arterial compliance (top) and β -stiffness index (bottom) for the sedentary control group (CONTROL), the moderate-intensity strength training group (MODE), and the combined aerobic and strength training group (COMBO). Data presented as the mean \pm SEM. * P <0.05 vs baseline; † P <0.05 vs 4 months.

Table 3. Hemodynamic and Vascular Indices

Variables/Group	Baseline	4 months	8 months	Interaction
Brachial systolic BP, mmHg				
CONTROL	118 ± 2	119 ± 1	120 ± 2	F=2.130
MODE	120 ± 3	117 ± 3	115±2	P=0.0858
COMBO	115 ± 2	116 ± 2	115±2	
Brachial diastolic BP, mmHg				
CONTROL	68 ± 2	73 ± 2*	73 ± 1	F=5.475
MODE	71 ± 2	66 ± 2*	68 ± 2	P=0.0007
COMBO	67 ± 1	67 ± 2	67 ± 2	
Brachial pulse puessure, mmHg				
CONTROL	49 ± 2	47 ± 1	47 ± 1	F=2.407
MODE	49 ± 2	52 ± 2	47 ± 2	P=0.0572
COMBO	48 ± 2	49 ± 1	48 ± 1	
Carotid systolic BP				
CONTROL	101 ± 2	104 ± 2	104 ± 1	F=1.653
MODE	105 ± 3	105 ± 4	104 ± 3	P=0.1703
COMBO	99 ± 2	97 ± 2	98 ± 2	
Carotid pulse puessure, mmHg				
CONTROL	33 ± 2	32 ± 1	32 ± 1	F=2.383
MODE	36 ± 2	39 ± 3	36 ± 2	P=0.0593
COMBO	31 ± 1	30 ± 1	32 ± 1	
Carotid lumen diameter, mm				
CONTROL	5.91 ± 0.11	5.94 ± 0.14	6.06 ± 0.11	F=1.839
MODE	6.03 ± 0.13	6.02 ± 0.10	6.02 ± 0.11	P=0.1310
COMBO	5.79 ± 0.09	5.91 ± 0.07	5.81 ± 0.09	
ΔCarotid lumen diameter, mm				
CONTROL	0.66 ± 0.03	0.66 ± 0.04	0.63 ± 0.03	F=3.460
MODE	0.74 ± 0.02	0.66 ± 0.04*	0.76 ± 0.04†	P=0.0123
COMBO	0.71 ± 0.04	0.72 ± 0.03	0.69 ± 0.04	
Carotid intima-media thickness, mm				
CONTROL	0.50 ± 0.01	0.52 ± 0.02	0.50 ± 0.02	F=1.803
MODE	0.46 ± 0.01	0.45 ± 0.02	0.46 ± 0.01	P=0.1379
COMBO	0.47 ± 0.01	0.52 ± 0.01	0.51 ± 0.02	
Femoral Arterial Compliance, mm²/mmHg				
CONTROL	0.10 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	F=0.950
MODE	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.01	0.08 ± 0.01	P=0.4406
COMBO	0.09 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.07 ± 0.01	

Date are mean ± SEM. CONTROL, sedentary control group; MODE, moderate-intensity resistance training group; COMBO, combined high-intensity resistance training and moderate-intensity aerobic exercise training group. * $P < 0.05$ vs baseline; † $P < 0.05$ vs after 4months.

Table 4. Cardiac Indices

Variables/Group	Baseline	4 months	8 months	Interaction
Heart rate, bpm				
CONTROL	58 ± 3	56 ± 2	57 ± 2	F=0.254
MODE	55 ± 3	54 ± 2	53 ± 2	P=0.9063
COMBO	52 ± 3	48 ± 1	50 ± 1	
Left ventricular mass index, g/m ²				
CONTROL	131 ± 7	132 ± 7	131 ± 7	F=11.940
MODE	139 ± 4	151 ± 4*	137 ± 4†	P<0.0001
COMBO	125 ± 5	143 ± 6*	127 ± 6†	
Relative wall thickness, %				
CONTROL	19.5 ± 0.4	19.7 ± 0.4	19.8 ± 0.4	F=15.793
MODE	19.2 ± 0.5	20.9 ± 0.5*	19.4 ± 0.5†	P<0.0001
COMBO	19.0 ± 1.0	20.2 ± 0.9*	18.9 ± 0.9†	
Stroke volume index, ml/m ²				
CONTROL	47 ± 2	47 ± 2	46 ± 2	F=1.861
MODE	51 ± 1	50 ± 1	50 ± 1	P=0.1295
COMBO	48 ± 2	50 ± 2	48 ± 2	

Data are mean ± SEM. CONTROL, sedentary control group; MODE, moderate-intensity resistance training group; COMBO, combined high-intensity resistance training and moderate-intensity aerobic exercise training group. * $P < 0.05$ vs baseline; † $P < 0.05$ vs after 4 months.

4-4 考察

本実験の主な知見は、1) 中強度の筋力トレーニングが以前に報告された高強度の筋力トレーニングと同程度の頸動脈コンプライアンスの低下を引き起こすこと、2) 高強度の筋力トレーニングによって引き起こされる頸動脈コンプライアンスの低下は有酸素性トレーニングを同時に行うことで抑制されたことである。これらの結果は、有酸素性トレーニングを同時に行うことが筋力トレーニングによって引き起こされる頸動脈の硬化を打ち消す、または抑制する可能性があることを示唆している。

伝統的に、高強度のレジスタンス運動中に血圧や心筋酸素需要が急激に高まることから、筋力トレーニングは心疾患イベントの危険性のある者に対しては安全性に欠けるトレーニング様式であるとみなされてきた⁽¹²⁴⁾。レジスタンス運動中のこのような顕著な血圧増加は、動脈を硬化させる要因の1つと考えられている⁽³⁰⁾。しかしながら、最近の研究の多くは、中強度のレジスタンス運動中の血圧上昇の程度が臨床的に問題のない範囲にあることを理由に、低～中強度の筋力トレーニングが安全であり、実行可能な運動様式であることを述べている⁽¹²⁵⁾。これらの理由から、本実験では、中強度での筋力トレーニングが動脈コンプライアンスの低下を引き起こさないという仮説を立てた。

ところが、仮説とは対照的に、中強度の筋力トレーニングは動脈コンプライアンスを低下させ ($0.20 \pm 0.01 \rightarrow 0.16 \pm 0.01 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$)、その低下の程度は先行研究で示された高強度の筋力トレーニングと同様であった ($0.20 \pm 0.02 \rightarrow 0.16 \pm 0.01 \text{ mm}^2/\text{mmHg}$)⁽³¹⁾。その上、本実験では、低下した動脈コンプライアンスがトレーニングを終了してから数ヶ月でベースラインの値に戻ったことから、この低下が確実に中強度の筋力トレーニングにより引き起こされたことを確かめた。さらに動脈コンプライアンスの低下は、動脈硬化の重要な臨

床的關係性を示す左心室重量の増加および左心室肥大とともに引き起こされた。したがって、中強度の筋力トレーニングであっても大きな弾性動脈における硬化を引き起こすかもしれない。

本実験の結果は、一般的に推奨されている中強度の筋力トレーニングですら、とりわけ高い危険性を有する人々においては気をつけるべきであると警鐘を鳴らしている。しかしながら、本実験では考慮すべき重要な点がある。それは、本実験で用いた中強度のレジスタンス運動の仕事量（1セッションあたり3セット）は、通常健康増進プログラムとして推奨されている仕事量よりも多いことである^(7, 120)。したがって、セット数の少ない中強度の筋力トレーニングを行った場合、動脈コンプライアンスが低下しない可能性は排除できない。

筋力トレーニングとは対照的に、習慣的な有酸素性トレーニングは動脈の硬化を予防または改善させることが知られている^(28, 54)。本実験では、動脈の硬化を引き起こす筋力トレーニングとそれを抑制する有酸素性トレーニングを組み合わせた介入が、お互いの影響を打ち消し合い、そして動脈コンプライアンスを変化させないという仮説を立てた。本実験において、同時に行った有酸素性トレーニングが高強度の筋力トレーニングによって引き起こされる動脈コンプライアンスの低下を抑制した。それどころか、動脈コンプライアンスはコンバインドトレーニングによって増加する傾向を示した（ $P=0.06$ ）。運動の普及・啓発の観点から、コンバインドトレーニング（クロストレーニング）のようなトレーニング様式は、単純な運動に長期間参加することで生じがちな退屈さを排除し、より楽しく行うことができると考えられる^(126, 127)。総合すると、これらの知見は、筋力トレーニングと有酸素性トレーニングを組み合わせるトレーニングが激しい筋力トレーニングの好ましく

ない影響に対する対抗手段になるかもしれないことを示唆している。

動脈コンプライアンスにおけるコンバインドトレーニングの影響を説明する生理学的メカニズムは明らかでない。長期的もしくは繰り返しの血流の増加は、eNOS の発現を調節して内皮依存の血管拡張に対して影響を与える⁽¹²⁸⁾。頸動脈の血流量や shear stress は一過的な有酸素性運動で増加するが^(129, 130)、一方でレジスタンス運動中には変化しない^(131, 132)。この結果と一致して、内皮機能は有酸素性トレーニングだけでなく^(133, 134)、コンバインドトレーニングでも改善する^(135, 136)。しかしながら、筋力トレーニングのみの場合、血流依存の血管拡張能に影響はない⁽⁴⁵⁾。したがって、1つの可能性は、コンバインドトレーニングの要素の1つである有酸素性トレーニングが NO の生物学的利用能を増加させる、言い換えれば動脈壁における筋力トレーニングの妨害的影響を打ち消すということである。将来的な研究では、頸動脈コンプライアンスにおける有酸素性および筋力トレーニングの影響に関する生理学的メカニズムを調査する必要があるだろう。

筋力トレーニングとともに有酸素性トレーニングを行うことは、頸動脈の硬化を抑制するが、筋力増加の程度は、レッグカールを除く全ての運動種目において MODE 群と比較して COMBO 群で有意に大きかった。筋力の獲得は、以前に報告した高強度の筋力トレーニングと比べると⁽³¹⁾、本実験におけるコンバインドトレーニングでより小さく、下肢ではそれが顕著であった。先行研究と本実験のトレーニング強度および仕事量は全く同じであったにもかかわらず、この現象は起こった。これらの結果は、筋力トレーニングだけを行っている者と比較して、有酸素性および筋力トレーニングを組み合わせで行っている者において筋力が低いことを報告している先行研究と一致している⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾。したがって、本実験では、有酸素性トレーニングと筋力トレーニングの組み合わせが動脈の硬化を抑制する

が、そのようなトレーニング様式は本来の筋力の獲得を減弱させるかもしれないことを記さなければならない。

筋力獲得における有酸素性トレーニングの抵抗的な影響を最小限にするために、有酸素性トレーニングと筋力トレーニングはそれぞれ異なる日に行うことが推奨されている⁽¹³⁹⁾。COMBO 群において筋力の獲得がより少ないことは、本実験の知見の解釈を混乱させるかもしれない。しかしながら、さらに筋力の獲得が少なかった MODE 群は、高強度の筋力トレーニングと同程度の動脈の硬化を示した。ゆえに、本実験の結果は、動脈コンプライアンスにおける筋力トレーニングの影響には、トレーニング強度や筋力の獲得が関係していないことを示唆している。

本実験には記述すべきいくつかの限界がある。第一に、中強度の筋力トレーニングを組み込んだ COMBO 群が設定されていないことである。しかしながら、高強度の筋力トレーニングの影響を同時に行った有酸素性トレーニングが打ち消したので、中強度の筋力トレーニング（より弱い刺激）の影響もまた打ち消されることは容易に推測できる。第二に、介入に伴って、動脈コンプライアンスと血圧はよく同時に変化するけれども、本実験において、動脈コンプライアンスの変化は血圧の変化と対応していなかった。動脈の弾性特性の変化は血圧の変化よりも先に起こるので⁽¹⁴⁰⁾、より長い筋力トレーニングを行った場合、血圧の増加を招くかもしれない。第三に、それぞれの群の被験者は比較的少なく（n=11〜16）、また若年男性のみであった。将来的な研究では、高リスク保有者（高齢者など）における大規模な介入研究が必要とされるだろう。

4-5 結論

筋力トレーニングが運動処方にも組み込まれるべきであるといった最近の提唱の観点から(7, 119, 120)、大きな弾性動脈の硬化を引き起こす筋力トレーニングの影響は大きな関心事である。本実験では、筋力トレーニングと関係した動脈の硬化を抑制するための2つの手立てについて検証した。本実験は、中強度の筋力トレーニングが頸動脈コンプライアンスの有意な低下を引き起こすことを明らかにした。対照的に、有酸素性トレーニングと筋力トレーニングを組み合わせたコンバインドトレーニングでは頸動脈のコンプライアンスの低下は生じなかった。これらの結果は、筋力トレーニングによって引き起こされる頸動脈の硬化を打ち消し、抑制するために、筋力トレーニングとともに有酸素性トレーニングを行うべきであることを示唆している。

4-6 今後の展望

実験2において、動脈の硬化を引き起こさずに筋力トレーニングを継続することが可能な運動様式がコンバインドトレーニングであることを明らかにした。しかしながら、筋力トレーニングによって引き起こされる動脈コンプライアンスの低下がどのようなメカニズムで引き起こされているかは明らかでない。このメカニズムの追求は、運動生理学的に興味深いところである。したがって、実験3では、筋力トレーニングによって生じる動脈スティフネスの増加が加齢や循環器疾患と同様の適応であるかどうかを明確にするために、動脈内皮機能を中心とした血管機能における筋力トレーニングの影響について検討する。

第5章 筋力トレーニングと動脈内皮機能との関係に関する研究 -筋力トレーニングに伴う動脈スティフネスの増大に関するメカニズムの検討-(実験3)

5-1 緒言

筋力トレーニングは一般的な運動様式であり、国際的な健康機関によって推奨されている運動において必要不可欠な構成要素となっている^(7, 120)。筋力トレーニングは骨格筋システムに好ましい影響を及ぼすことから、身体の機能的能力の維持やサルコペニアおよび骨粗鬆症の予防に貢献するとされている。一方、筋力トレーニングは、中心動脈（頸動脈）のコンプライアンスの低下やスティフネスの増加との関係が報告されており^(29-31, 59)、これは循環器疾患のリスクを増大させる可能性を示唆している。

動脈スティフネスの増加やコンプライアンスの低下は、内皮機能の減弱と関係するかもしれない^(42, 141, 142)。事実、内皮機能の低下と動脈の硬化は、加齢や循環器疾患の状態悪化に伴って引き起こされる^(28, 36-39)。したがって、動脈内皮機能の低下は、筋力トレーニングに伴う頸動脈スティフネスの増大における生理学的メカニズムの1つであると考えられる。以上のことから、本実験では、動脈スティフネスを増加させる筋力トレーニングが頸動脈の内皮機能低下と関係するとの仮説を立てた。

ヒトにおける局所的な内皮機能は、血流依存性の血管拡張（FMD）⁽⁷⁸⁾やアセチルコリンなどの薬物投与に対する血管反応⁽⁸¹⁾によって評価することが出来る。しかしながら、これらの方法を用いて健常者の頸動脈を測定することは物理的および倫理的に問題がある。一方、交感神経興奮を介してNOの産生を促す cold pressor test（CPT）は、非侵襲的に頸動脈の内皮機能を評価することが出来る新しい手法の1つである^(83, 88, 89, 143)。

本実験の仮説を立証するために、頸動脈スティフネスを増加させるような筋力トレーニングを行っている男性と同一年齢層の非活動的で健康な男性において、寒冷刺激に対する頸動脈の血管反応を比較する横断研究をデザインした。

5-2 方法

被験者

被験者は 28 歳から 49 歳までの 29 名の健康な男性であった (Table5)。非活動的な被験者 (コントロール群) は、広告媒体を介して集められ、少なくとも 2 年以上は習慣的な運動プログラムに参加していなかった。筋力トレーニング者は、フィットネスクラブを介して集められ、最低 10 年以上の筋力トレーニングを継続していた。全ての筋力トレーニング者は、大筋群を使って中〜高強度の全身性の筋力トレーニングを行っていた。筋力トレーニングの影響をより独立させるために、有酸素性トレーニングを行っている者は除外された (つまりクロストレーニング)。全ての被験者は、肥満でなく (国際基準: BMI <30kg/m²)、正常血圧であり (WHO 基準: 140/90mmHg 未満)、病歴、身体検査および血液学的検査によって明らかな慢性的な疾患のない者であった。過去 4 年以内に喫煙習慣があった者、アナボリックステロイドやその他のパフォーマンス向上のための薬物服用をしている者、大腿動脈の IMT が臨床的に有意水準以上にある者 (1.1mm 以上)、動脈壁にプラークのある者、およびアテローム性動脈硬化症の特徴 (ABI が 0.9 未満) を持つ者は除外された。全ての被験者は、本実験から得られる成果および実験の危険性について十分に説明を受け、本実験に参加することに同意した。

測定

被験者には実験開始 12 時間前から絶食を、4 時間前からカフェインの摂取を控えるように指示した。全ての測定は、午前中に空調でコントロールされた快適なコンディション下の実験室で行われた。筋力トレーニング者には、一過的な運動の影響を避け、さらにトレーニングの影響が反映されるように、最後の運動セッションから測定まで最低 20～24 時間空けるように指示した。

体組成

体組成は、DEXA 法によって評価された。測定時の姿勢は仰臥位であった。DEXA 法はその他の標準的な体組成の指標と比較して妥当性が確認されている⁽¹⁴⁴⁾。

頸動脈 IMT

頸動脈 IMT の測定は、高解像度のリニアプローブトランスデューサーを備えた超音波診断装置(Sonosite 180-PLUS, Sonosite 社製)によって得られた画像を用いて行われた。超音波画像は、パーソナルコンピューター(iBook G3, Apple 社製)に直接取り込まれ、後に画像解析ソフト(NIH image1.63)を用いて解析された。IMT は、動脈壁に対する圧が最も低下する拡張期の動脈径の画像を利用し、動脈の分岐から中心へ 1～2cm の位置の IMT を 10 カ所以上計測したものの平均値とした⁽³⁰⁾。IMT の変動係数は $3\pm 1\%$ であった。

頸動脈コンプライアンスおよびスティフネス

頸動脈コンプライアンスは、頸動脈の超音波画像と頸動脈の血圧によって評価すること

が可能である^(30, 31)。頸動脈の直径は、超音波診断装置(Sonosite 180-PLUS、Sonosite 社製)を用いて測定された。右頸動脈にプローブをあて、頸動脈の分岐から中枢へ1-2cmの位置の総頸動脈の縦断画像を描写した。安定した10心周期にあたる連続画像を直接パーソナルコンピュータ(iBook G3、Apple 社製)に取り込み、後に画像解析ソフト(NIH image1.63)を用いて解析した。取り込まれた画像をスクロールし、1心周期における最大直径および最小直径(それぞれ心臓の収縮期および拡張期にあたる)を算出し、同様に算出された5拍分の平均値を求め、頸動脈最大収縮期直径および最小拡張期直径とした。また、頸動脈最大収縮期直径と最小拡張期直径との差分を頸動脈直径の較差とし算出した。

圧波形はペンタイプのストレインゲージトランスデューサープローブ(APT-301、Millar 社製)を用いて右頸動脈から得られた(平圧脈圧法)⁽⁶⁸⁾。総頸動脈にプローブを押し当てることによって得られる波形は、A/D変換器(PowerLab、AD Instruments)を介してパーソナルコンピュータに1000Hzの時間分解能でサンプリングされ、上腕の平均および拡張期血圧によって補正された^(30, 31)。頸動脈最大収縮期直径、最小拡張期直径と頸動脈径較差、頸動脈収縮期血圧(Carotid Systolic Blood Pressure ; CSBP)と頸動脈脈圧(Carotid Pulse Pressure ; CPP)および拡張期血圧(DBP)から、以下の式によって頸動脈コンプライアンスおよび β ステイフネスを算出した^(55, 102, 103)。

・頸動脈コンプライアンス=(頸動脈径較差/頸動脈拡張期径)/(2×CPP)×3.14×(頸動脈拡張期径)²

・頸動脈 β ステイフネス(index)=ln(CSBP/DBP)/(頸動脈径較差/頸動脈拡張期径)

頸動脈径、頸動脈脈圧および頸動脈コンプライアンスの変動係数は、それぞれ、2±1、7±3および5±2%であった。

Cold pressor test (CPT)

CPT は、90 秒間 4°C の氷水に右足首まで浸すことで遂行され、この手法はすでに先行研究において実施された手法を若干改良したものである^(83, 145)。血流および交感神経の反応を最大にするために、氷水に浸す部位に足部を選択した。被験者には、CPT 中に息を止めたり、力を入れたり（筋収縮）、またバルサルバを行ったりしないように測定前に予め指示した。頸動脈径の測定は、CPT 開始前（baseline）と CPT 中の 80～90 秒の間に、前述の動脈コンプライアンスや IMT の測定と同様の手順で行われた。CPT に対する頸動脈径の反応における変動係数は $4 \pm 1\%$ であった。

最大酸素摂取量

最大酸素摂取量は多段階式漸増負荷法によって測定された。酸素摂取量（変動係数： $4 \pm 1\%$ ）、心拍数および RPE は運動中に測定された⁽¹²¹⁾。

代謝性危険因子（採血）

冠状動脈疾患リスクをスクリーニングするために、空腹時の血清脂質（総コレステロール、HDL コレステロールおよびトリグリセリド）と血漿グルコースを測定した。測定法はいずれも酵素法によって行われた⁽⁹²⁾。

安静時動脈血圧

安静時の動脈血圧は、最低 5 分間の安静後、自動血圧計（form PWV/ABI、コーリンメ

ディカルテクノロジー社製) によって上腕および足背動脈において仰臥位で測定された。測定値は、3 回の測定を平均した⁽⁹²⁾。足背動脈の収縮期血圧を上腕動脈収縮期血圧で除することで、ABI を算出した。

筋力

脚伸展パワーは、ダイナモメーター (Anaero Press 3500、Combi Wellness) を用いて座位姿勢で測定された。被験者はシートベルトでしっかりとシートに固定された。被験者は、膝の角度を 90° にして、脚をスライドプレートの上に置いた。被験者には、脚を可能な限り素早く伸ばすように指示した。5 回の試行を 15 秒間隔で行い、記録された出力パワー (watts) のうちで最も高かった 2 つの値の平均値を信頼できる測定値として定義した。

右腕の握力は、立位で肘を伸ばし、ハンドルダイナモメーターを用いて測定された。被験者には、腕を体幹に押しつけたり、肘を曲げたりせず、3 秒間全力でダイナモメーターを握るように指示し、2 回の試行の平均を握力値として記録した。

統計処理

統計解析は統計ソフトを用いて行われた。全てのデータは、平均±標準誤差で表示した。筋力トレーニング群とコントロール群との平均の差異は、対応なしの t 検定を用いて検証された。共分散分析は、平均血圧を共変量として、筋力トレーニング群とコントロール群の間の頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスの差異を検定するために用いられた。有意水準は、5%未満とした。

5-3 結果

Table5 に被験者特性を示した。体脂肪率はコントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に低値を示した ($P<0.05$)。全ての代謝性危険因子は両群とも臨床的に正常範囲内であったが、HDL コレステロールレベルがコントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に高値を示した ($P<0.05$)。脚伸展パワーおよび握力によって評価された筋力は、コントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に高値を示した ($P<0.05$)。その他の測定項目に両群で有意な差は認められなかった。

Table6 に循環器系の測定結果を表示した。上腕動脈の拡張期血圧を除いて、上腕動脈および頸動脈の血圧は、コントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に高値を示した ($P<0.05$)。ABI は、コントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に低値を示した ($P<0.05$) が、筋力トレーニング群全員の値は閉塞性の末梢動脈疾患の診断基準 (0.9) よりは大きかった。頸動脈の拡張期径および IMT は両群で有意な差は認められなかった。

コントロール群と比較して筋力トレーニング群において、頸動脈の β スティフネス ($P<0.05$, Figure 5 (a)) は高値を、頸動脈コンプライアンス ($P<0.05$, Figure 5 (b)) は低値を示した。CPT に対する頸動脈径の変化量 ($P<0.05$, Figure5 (c)) および変化率 ($P<0.05$, Figure 5 (d)) は、両群で有意な差は認められなかった。両群における頸動脈の β スティフネスおよびコンプライアンスの差異を平均血圧で補正した後、それらの差異は消失した (ANCOVA : $P=0.081$ および $P=0.101$)。

Table 5. Subject Characteristics

	Control	Resistance-Trained
N	17	12
Age, years	36.8 ± 1.2	38.7 ± 1.7
Height, cm	171.0 ± 1.2	171.0 ± 1.8
Body weight, kg	71.9 ± 1.9	74.9 ± 2.1
%Fat, %	19.4 ± 1.2	12.3 ± 0.9*
Total cholesterol, mmol/l	5.0 ± 0.2	4.7 ± 0.2
HDL cholesterol, mmol/l	1.3 ± 0.1	1.6 ± 0.1*
Plasma Glucose, mmol/l	5.0 ± 0.1	5.1 ± 0.1
Triglycerides, mmol/l	1.5 ± 0.3	0.9 ± 0.1
Resting heart rate, bpm	58 ± 2	56 ± 2
Maximal heart rate, bpm	186 ± 3	183 ± 4
$\dot{V}O_{2max}$, l/min	2.7 ± 0.1	2.8 ± 0.1
$\dot{V}O_{2max}$ /body weight, ml/kg/min	37.7 ± 1.4	36.9 ± 1.3
Leg press power, W	1719 ± 91	2293 ± 155*
Handgrip, kg	45.6 ± 1.6	51.0 ± 2.0*

Data are Means ± SEM; N, no. of subjects; VO_{2max} , maximal oxygen consumption.

*Significant at $P < 0.05$ vs Control.

Table 6. Cardiovascular Measures

	Control	Resistance-Trained
Brachial systolic BP, mmHg	116 ± 2	131 ± 4*
Brachial mean BP, mmHg	86 ± 2	95 ± 3*
Brachial diastolic BP, mmHg	71 ± 2	74 ± 3
Brachial PP, mmHg	45 ± 1	57 ± 2*
Carotid systolic BP, mmHg	104 ± 2	123 ± 5*
Carotid PP, mmHg	33 ± 2	48 ± 4*
CA diameter, mm	6.4 ± 0.1	6.2 ± 0.1
CA IMT, mm	0.64 ± 0.02	0.65 ± 0.03

Data are Means ± SEM; BP, blood pressure; PP, pulse pressure; CA, carotid artery; IMT, intima-media thickness. *Significant at $P < 0.05$ vs Control.

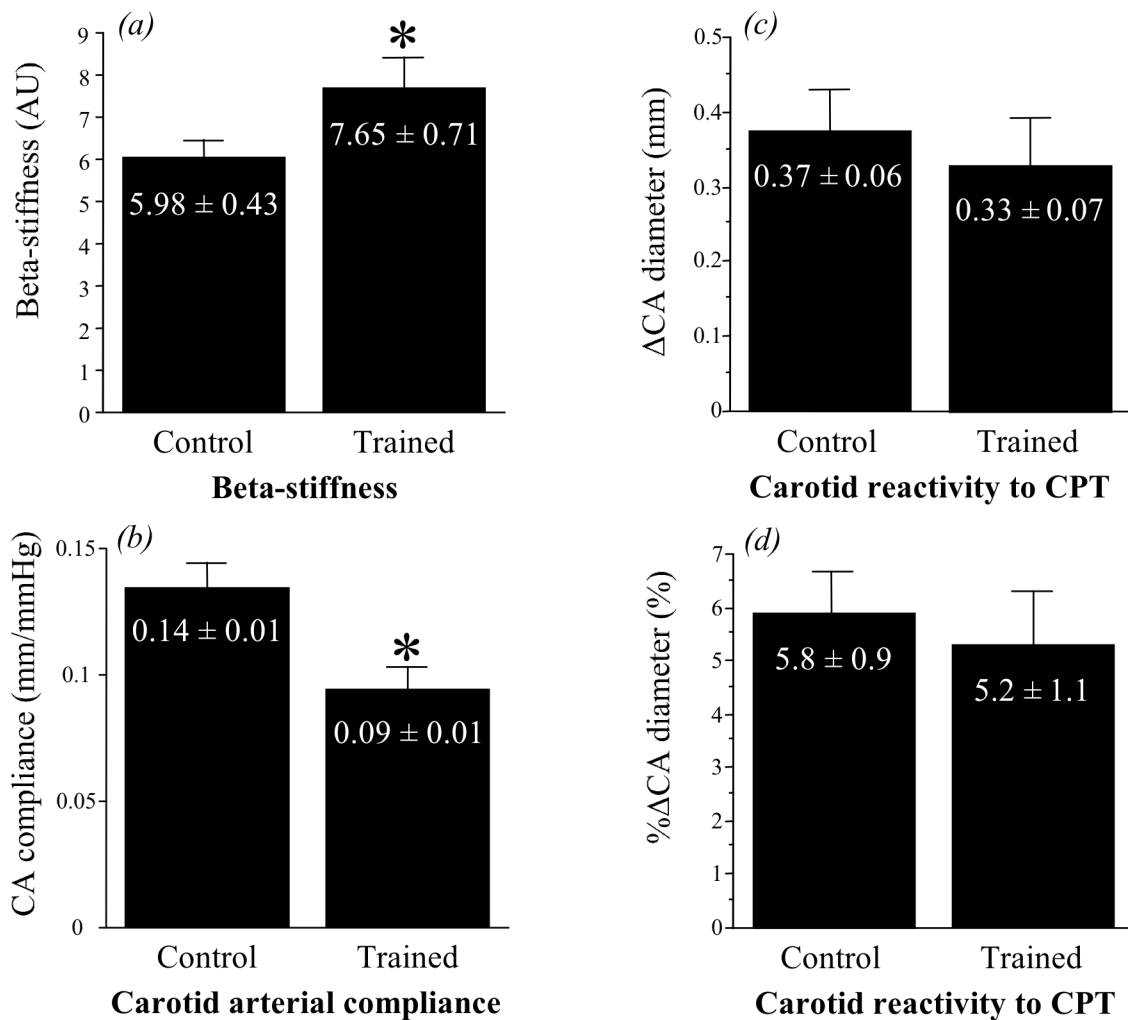


Figure 5

Carotid arterial beta-stiffness index (a), carotid arterial compliance (b), amount (c) and percentage (d) change in carotid artery diameter in response to CPT in resistance-trained men and controls. Values are means±SEM. * $P < 0.05$ vs. control.

5-4 考察

本実験の結果において、頸動脈スティフネスがコントロール群と比較して同一年齢層の筋力トレーニング群で高かったが、CPT に対する頸動脈径の変化量および変化率には両群で有意な差は認められなかった。当初の仮説とは対照的に、これらの知見は、筋力トレーニングが頸動脈スティフネスの増大と関係するが、寒冷刺激によって引き起こされた交感神経の生理的ストレスに対する頸動脈径の反応性の異常とは関係がないことを示唆している。

血管機能の1つである導管動脈の内皮機能は、力学的ストレスによって第一に影響を受ける機能であり、その機能低下は、高血圧のような循環器疾患リスクの増大の過程として理解されている⁽¹⁴⁶⁾。健全な動脈内皮は臨床的および機能的に重要であるので、本実験では内皮機能における筋力トレーニングの影響を調査した。この課題を解決するための最初のアプローチとして、実験3では横断研究を行った。筋力トレーニングの影響を可能な限り独立させるために、筋力トレーニング群とコントロール群の年齢、身長、体重、有酸素性能力および代謝性危険因子を注意深く対応させた。

結果として、コントロール群と比較して筋力トレーニング群の頸動脈コンプライアンスは約30%低値を、血圧は高値を示した。これらの結果は、以前の横断研究の報告と一致している^(29,30)。筋力トレーニング群とコントロール群の間における頸動脈コンプライアンスおよび β スティフネスの統計学的有意差は、平均血圧を共変量として補正することで消失した(ANCOVA)。この血圧と動脈コンプライアンスの密接な関係やコンプライアンスの計算式に動脈の伸展性および血圧が用いられていることを考慮すると、コントロール群と比較して筋力トレーニング群におけるより高い血圧がより低い動脈コンプライアンスを

導いたかもしれない。しかしながら、動脈弾性の変化は血圧の変化よりも先に起こることが知られているので⁽¹⁴⁰⁾、むしろ、より高い血圧は筋力トレーニングと関係した動脈の硬化によって引き起こされたと考えられる。いずれにしても、コントロール群と比較して筋力トレーニング群において、動脈のスティフネスおよび血圧は高いけれども、CPT に対する頸動脈径の反応性には両群で有意な差は認められなかった。

全身性の寒冷刺激に対する導管動脈の反応は、アドレナリン作用性の血管収縮と血管拡張のバランスの結果であり、後者は内皮機能を反映すると考えられている^(39, 85, 145, 147)。CPT に対する正常な冠状動脈の反応は、NO 合成酵素の基質である L-アルギニンの阻害によって遮断される⁽⁸⁸⁾。そして、L-アルギニンは、冠状動脈疾患において CPT に対する血管収縮反応を正常にする⁽¹⁴⁸⁾。加えて、内因性の NO および投与された NO は神経節レベルでの交感神経興奮を抑制し、遠心性の交感神経における興奮性にも影響を及ぼすかもしれない^(89, 149)。したがって、NO を介した内皮機能は、CPT による交感神経刺激に対する導管動脈径の反応性において重要な役割を果たしていると考えられる。本実験は、動脈の硬化を引き起こす筋力トレーニングが CPT を用いて測定した頸動脈の内皮機能に及ぼす影響について初めて検討し、筋力トレーニング群とコントロール群において、CPT に対する頸動脈径の変化量および変化率に有意な差がないことを明らかにした。

本実験の結果は、FMD によって評価した末梢である上腕動脈の内皮機能に筋力トレーニングが影響を及ぼさないことを報告した先行研究と一致している⁽⁴⁵⁾が、内皮機能評価を頸動脈に代表されるような中心動脈で初めて試みたことに意義がある。

Jurva らは、筋力トレーニングを行っていない者において、一過性のレジスタンス運動中の血圧の上昇が FMD によって評価された動脈内皮機能を低下させるが、筋力トレーニング

グを継続的に行っている者では低下しないことを報告した⁽¹⁵⁰⁾。また筋力トレーニングと関係した動脈スティフネスの増加のメカニズムに関する知見として、Otsukiらは、非活動的な若年男性と比較して、筋力トレーニングを行っている若年男性のPWVが高いと同時に、血管収縮因子であるエンドセリン-1の血中濃度もまた高いこと、さらには血中NOxレベルに差がないことを報告した⁽¹⁵¹⁾。この結果は、筋力トレーニングによって引き起こされる動脈コンプライアンスの低下やスティフネスの増加には、NOではなく、エンドセリン-1が影響を及ぼす可能性を示唆している。これらの結果^(45, 150, 151)を考慮すると、習慣的な筋力トレーニングが中心動脈内皮機能に影響を及ぼさないことを示した本実験の結果は妥当であるかもしれない。

本実験は、頸動脈スティフネスおよび血圧がコントロール群と比較して筋力トレーニング群で高いことを示した。一方、HDLコレステロールレベルもまたコントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に高く、その他の血中脂質や頸動脈のIMTに両群で有意な差は認められなかった。加齢や循環器疾患の状態悪化に伴って起こる動脈スティフネスの増加が内皮機能の低下、IMTの肥厚や血中脂質異常と関係することを考慮すると^(28, 36-39)、筋力トレーニングによって引き起こされる頸動脈スティフネスの増加は加齢や循環器疾患における血管機能の変化とは異なる生理的適応かもしれない。

動脈コンプライアンスや動脈スティフネスは、交感神経による血管トーン、動脈の石灰化、エラスチン-コラーゲン比やIMTだけでなく内皮機能によっても影響を受け^(33, 35, 36, 152)、有酸素性能力、年齢、血圧、体脂肪、腹部周径囲や血中脂質といった臨床的なパラメーターと関係する^(28, 40)。将来的に、筋力トレーニングによって内皮機能とは独立して増加する動脈スティフネスにその他の要因がどの程度影響を及ぼすかを大規模なコホート研究や

介入研究等によって明らかにする必要があるだろう。

Rubenfire らは、CPT に対する頸動脈径の変化の程度によって IMT とは独立して冠状動脈疾患の状態を予測することが可能であることを報告した⁽⁸³⁾。CPT に対する頸動脈の血管反応は、冠状動脈疾患のリスクやその治療に対する回復状態が評価できる可能性がある。本実験では筋力トレーニング群とコントロール群において、頸動脈の内皮機能および IMT に有意な差が認められない。すなわち、本実験では、筋力トレーニングが少なくとも循環器疾患の危険因子のうちの 2 つの因子に影響を及ぼさないことを示唆している。加えて、HDL コレステロール、脚伸展パワーおよび握力は、コントロール群と比較して筋力トレーニング群で有意に高く、好ましい状態であった。筋力トレーニングによるこのような生理的・機能的な効果を鑑みると、筋力トレーニングを避けるべきでないと主張すべきであろう。

本実験の限界を以下に示す。FMD によって評価された血管内皮機能は、shear stress、shear rate および血流速度によって補正されることが最適であろう^(45, 153)。しかしながら、本実験の場合、CPT 中（90 秒）の比較的短い時間の中で血流速度や shear stress を測定することは技術的に難しかった。さらに、上腕動脈の内皮機能の評価するための虚血・開放のような血流依存による手法とは対照的に、CPT に対する頸動脈の血管反応は、アドレナリン作動性のホルモン応答と内皮機能の複合的な相互作用であることを考慮しなければならないので、内皮機能のみを評価していると安易に考えるべきではない。

5-5 結論

本実験は、中心動脈スティフネスおよび血圧がコントロール群と比較して筋力トレーニ

ング群で有意に高いことを示した。しかしながら、CPT に対する頸動脈の血管反応性において筋力トレーニング群とコントロール群の間で有意な差は認められなかった。これらの結果は、習慣的な筋力トレーニングが中心動脈のスティフネスおよび血圧の増大と関係するが、内皮機能の減弱を反映する交感神経刺激に対する頸動脈の血管反応における異常とは関係がないことを示唆している。

5-6 今後の展望

実験 3 では、習慣的な筋力トレーニングが中心動脈スティフネスや血圧の増大と関係するが、中心動脈内皮機能の減弱とは関係しないことを明らかにした。しかしながら、本横断実験の結果は、将来的に筋力トレーニングの介入実験によって確かめられる必要があるし、さらに筋力トレーニングによる頸動脈コンプライアンスの低下およびスティフネスの増加のメカニズムについては、あらゆる動脈機能を網羅的に測定し、検討されなければならない。

第 6 章 総合討論

6-1 本研究の目的と成果

実験 1 では、動的なレジスタンス運動中の血圧反応における加齢の影響を明らかにすることを目的とし、12 名の若年男性と 9 名の中年男性において、同一相対強度および絶対強度でのレッグプレス運動中の血圧反応を比較検討した。その結果として、若年男性と比較して中年男性において、加齢によって動脈スティフネスが増加しているにもかかわらず、いずれの強度においてもレッグプレス運動中の血圧反応が低いことが明らかとなった。実験 1 の結果は、加齢に伴って動脈の硬化が進行するが、大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の血圧反応は減弱することを示している。しかしながら、このようなレジスタンス運動を継続的に行うことで、循環器疾患リスクの増大を意味する動脈コンプライアンスの低下が生じることが報告されている^(29-31, 59, 93)。したがって、筋力トレーニングによる動脈コンプライアンスの低下を抑制するトレーニング様式を模索する必要があると考え、実験 2 では、中強度の筋力トレーニングに加えて、高強度の筋力トレーニングと有酸素性トレーニングを組み合わせたコンバインドトレーニングが頸動脈コンプライアンスに及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。その結果として、中強度の筋力トレーニングが先行研究で報告された高強度の筋力トレーニングと同程度の頸動脈コンプライアンスの低下を引き起こすが、高強度の筋力トレーニングに有酸素性トレーニングを組み合わせることで頸動脈コンプライアンスの低下は生じなかった。実験 2 の結果は、筋力トレーニングによって引き起こされる頸動脈の硬化を抑制するために、筋力トレーニングとともに有酸素性トレーニングを平行して行う必要があることを示唆している。実験 1 と実験 2 の結

果は、近年、幅広い年齢層に受け入れられているレジスタンス運動を安全に実施するためのエビデンスであり、筋力トレーニングに伴う動脈の硬化を回避する手段を提供している。

しかしながら、筋力トレーニングが動脈機能に好ましくない影響を与える可能性は排除できない。つまり、筋力トレーニングによる動脈コンプライアンスの低下が真に循環器疾患のリスクの増加を意味するのか、またはレジスタンス運動中の血管傷害を防ぐための生理的適応なのかは明らかでない。したがって、筋力トレーニングによって引き起こされる動脈コンプライアンスの低下がどのようなメカニズムで引き起こされているかを明らかにする必要がある。加齢や循環器疾患の状態悪化による動脈スティフネスの増加やコンプライアンスの低下が内皮機能の減弱と関係することから^(28, 36-39, 42, 141, 142)、頸動脈スティフネスを増加させる筋力トレーニングが頸動脈の内皮機能低下と関係するとの仮説を立てた。実験3では、頸動脈スティフネスを増加させるような筋力トレーニングを行っている男性と同一年齢層の非活動的で健康な男性において、CPT に対する頸動脈の血管反応性によって評価された頸動脈内皮機能を比較検討した。その結果として、筋力トレーニングを行っている男性は同一年齢層の男性と比較して、頸動脈スティフネスや血圧が高いにもかかわらず、頸動脈の内皮機能に有意な差は認められなかった。実験3の結果は、筋力トレーニングによる動脈スティフネスの増加が加齢や循環器疾患によって引き起こされるものとは異なる生理的適応である可能性を示唆している。また筋力トレーニングの介入研究⁽⁹⁰⁾では認められない血圧の増大が10年以上のキャリアを持つ筋力トレーニングを行っている男性で認められたことから、長期的な筋力トレーニングが動脈スティフネスだけでなく血圧にまで影響を及ぼす可能性が示唆された。実験3の結果は、中心動脈スティフネスが増加した筋力トレーニング者の中心動脈内皮機能を初めて評価しており、運動生理学的

に意義がある。

総合すると、本研究の結果は、筋力トレーニングが幅広い年齢層において安全に遂行でき、有酸素性トレーニングを組み合わせることで将来的な循環器疾患のリスクを回避できることを示すと同時に、筋力トレーニングによる動脈スティフネスの増加が加齢や疾患に伴う変化とは異なる可能性を示唆している。

6-2 今後の課題

サルコペニアや骨粗鬆症を予防する筋力トレーニングは、運動処方において重要な役割を果たすが、循環器機能においては、血圧の過度な上昇および循環器疾患リスク（動脈スティフネス）の増大のような懸念材料がいくつか報告されている^(12, 29-31, 59, 61, 93, 94)。実験 1 では、中年者におけるレジスタンス運動中の昇圧応答が若年者と比較して高くないこと、さらに、実験 2 では若年者におけるコンバインドトレーニングが動脈コンプライアンスを低下させずに効果的に筋力を増加させることを明らかにしたが、レジスタンス運動を幅広く推奨するといった観点に立つと、本実験の被験者の年齢層には制限があるので、これらの知見は不十分であるかもしれない。今後は、サルコペニアや骨粗鬆症が著しく進行する高齢者や、循環器疾患リスクを多く有する者において、レジスタンス運動が真に安全に遂行可能かどうか、またコンバインドトレーニングが真に循環器疾患リスクを増加させずに継続可能かどうかを検討する必要がある。

筋力トレーニングに伴う動脈スティフネスの増加に関するメカニズムは未だ明らかになっていない。実験 3 では、筋力トレーニングによって引き起こされる頸動脈スティフネスの増加のメカニズムについて、頸動脈における NO 由来の血管内皮機能に焦点を当て検討

を行い、筋力トレーニングが血管内皮機能を低下させる可能性を排除した。ヒトの動脈スティフネスの決定因子を評価する場合には、非侵襲的であることや被験者の負担軽減などを理由として、FMDによる血管内皮機能や生化学的指標（NO合成酵素、窒素化合物やエンドセリン-1など）を対象とする場合が多く見受けられる^(45, 78, 79, 151)。しかしながら、筋力トレーニングによる動脈スティフネスの増加とそれらの指標との関係は無い（実験3）、もしくは弱いといった結果が報告されている⁽¹⁵¹⁾。筋力トレーニングによる動脈コンプライアンスの低下やスティフネスの増加を決定する因子として、今後筆者が最も注目する項目は、エラスチン-コラーゲン比の変成や血管平滑筋細胞の増殖といった動脈壁自体の基質的变化である。動脈壁を組織学的に捉えるには最適な対象であるこれらの項目は、加齢に伴って引き起こされる適応（arteriosclerosisの特徴）でもある⁽³⁶⁾。したがって、エラスチン-コラーゲン比や血管平滑筋細胞における筋力トレーニングの影響を知ることは、運動生理学的に有益であり、興味深い情報であると考えられる。ところが、動脈壁のエラスチン-コラーゲン比は摘出血管においてのみ測定が可能であることから、生体内においてエラスチン-コラーゲン比を知りうることは現在のところ不可能である。

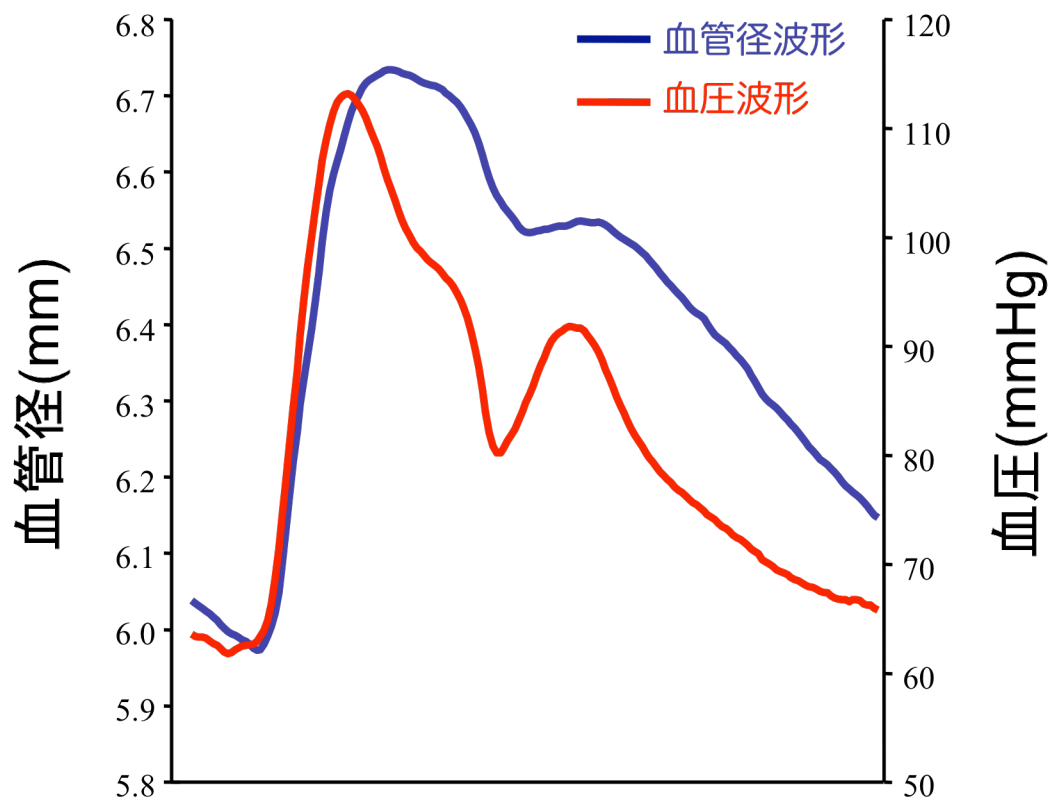


Figure 6

血管径の波形と血圧波形を同時記録したものである。2つの波形のうち、血圧波形が先行する。

動脈の機能には、粘弾性という表現が用いられる場合がある⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾。Figure 6 で示すように、動脈径と血圧の波形はほぼ同じ動きを示すが、2つの波形は完全には一致せず、血圧よりも血管径の波形が遅れて発現する。これは、動脈が有する弾性要素と粘性要素の影響によるものである。Adamsonらは発生学的見地から、分化・成長に伴う血管壁の粘性および弾性の変化について明らかにしている^(157, 158)。それによると、ヒツジの胸部下行大動脈壁は、胎生期には弾性が小さく粘性が高く、これは、相対的に少ない弾性線維と活発な平滑筋細胞増生によるものであった。生後は経時的に弾性線維や膠原線維が増加し、平滑筋細胞の壁内に占める割合が低下することによって、弾性が高く、粘性が低くなった。したがって、動脈の粘性機能は中膜にある平滑筋細胞を反映していると考えられる。実験3では、筋力トレーニングとIMTの関係は認められなかったが、IMTでは捉え難いほどの平滑筋細胞や膠原線維の増殖・変成が筋力トレーニングによって引き起こされている可能性は否定できない。したがって、今後、筋力トレーニングが引き起こす動脈コンプライアンスの低下のメカニズムの追求に関しては、第一に筋力トレーニングと動脈の粘性および弾性について検討する必要があると考えられる。

筋力トレーニングが注目され始めたのはごく最近であるため、継続的な筋力トレーニングと循環器疾患罹患率との関係を示したコホート研究はない。すなわち、筋力トレーニングによって引き起こされる動脈スティフネスの増大が、真に循環器疾患リスクなのかは未だに明らかではないということである。今後は、長期的な大規模介入研究やコホート研究によって筋力トレーニングと循環器疾患罹患率との関係を明らかにした報告が期待される。

本研究では、いずれのデータにも個人差があることから、レジスタンス運動に対する血

圧反応や筋力トレーニングに対する循環器機能の適応には遺伝的要因が関わるかもしれない。今後、筋力トレーニングやコンバインドトレーニングに対する動脈機能の適応について遺伝的要因を考慮しつつ検討することは、予防医学的および運動生理学的に重要な課題である。さらに、運動が処方される前段階において遺伝的リスクを調査することで、リスク保有者の処方内容もそれに準じて作成・変更される、すなわち遺伝的テーラーメイド運動処方が必要とされるだろう。

最後に、我が国は世界一の長寿国であり、経済大国であるが故に、高齢化社会が持つ生活習慣病の罹患率の増加といった問題と、先進諸国において見受けられる飽食や運動不足が原因とされる中年者における生活習慣病罹患といった問題を同時に抱える。その結果として、近年の我が国における医療費は、高度医療の普及のみでは説明できない程にまで急増している。健康増進を目指した研究は数多く存在し、その成果もかなり報告されつつある。今後は、そのような成果を実際の健康増進や医療費削減へ結びつけ、さらには高齢化社会における高齢者の ADL や生産性を保つモデル国として世界に示すことが我が国の役割であるかもしれない。

第 7 章 結論

本博士論文では、1) 中年者におけるレジスタンス運動に対する血圧反応の観点からみた危険性の検討、2)、動脈の弾性機能を損なわずに遂行できる筋力トレーニング様式の検討 3) 頸動脈スティフネスの増加を引き起こす筋力トレーニングが動脈スティフネスの決定因子の 1 つである頸動脈の血管内皮機能に及ぼす影響の検討（実験 3）を行い、筋力トレーニングの普及・啓発のためのエビデンスの一端を担うことを目的とした。

(1) 若年男性と比較して動脈の硬化が進展している中年男性において、大筋群を用いた動的なレジスタンス運動中の血圧反応が減弱することが明らかになった。この結果は、動脈の圧緩衝機能が低下している中年者において、レジスタンス運動を比較的安全に行うことが可能であることを示唆している。

(2) 中強度の筋力トレーニングは高強度の筋力トレーニングと同程度の動脈コンプライアンスの低下を引き起こすが、高強度の筋力トレーニングに有酸素性トレーニングを組み合わせることで、筋力トレーニングによって引き起こされる動脈コンプライアンスの低下を打ち消し、抑制できることが示唆された。この結果は、動脈弾性機能を維持する観点から、筋力トレーニングに有酸素性トレーニングを組み合わせたコンバインドトレーニングを支持している。

(3) 筋力トレーニングは、頸動脈スティフネスや血圧の増大と関係するが、頸動脈スティフネスの決定因子である頸動脈の内皮機能低下、さらには IMT の肥厚や血中脂質異常との関係も認められなかった。この結果は、筋力トレーニングによる動脈スティフネスの増

大が加齢や循環器疾患の状態悪化に伴う動脈スティフネスの増大とは異なる生理的適応である可能性を示唆している。

以上の結果は、中年者におけるレジスタンス運動に対する血圧反応および筋力トレーニングと循環器疾患リスクとの関係やそのメカニズムについて検討を加えたものであり、運動生理学的および予防医学的に意義があり、中高齢者の健康増進や生活習慣病予防に関する1つのエビデンスとして、筋力トレーニングの普及・啓発に役立つと考えられる。

謝辞

本博士論文を作成するにあたり、多くの諸先生方にご指導・ご鞭撻を頂きました。独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラム 運動ガイドラインプロジェクトリーダー 宮地元彦先生には、学部時代から 9 年間公私にわたり暖かいご指導を賜りました。厚く御礼申し上げます。早稲田大学 スポーツ科学学術院教授 樋口満先生、独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー 田畑泉先生、早稲田大学 生命医療工学研究所准教授 真田樹義先生、独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラム特別研究員 谷本道哉先生、奈良産業大学講師 家光素行先生、早稲田大学大学院 博士後期課程 丸藤祐子氏には実験研究を遂行するにあたり、有意義なアドバイスを頂きました。心より御礼申し上げます。また、早稲田大学 生命医療工学研究所助手 山元健太先生は、博士論文のみならず投稿論文執筆に関して貴重なアドバイスを多く頂きました。誠にありがとうございました。そして、早稲田大学 生命医療工学研究所講師 奥津光晴先生には公私のうち私において大変お世話になりました。本当にありがとうございました。

最後に、修士課程が修了して上京する際に、共に歩むことを決断し、一緒に付いてきて支えてくれた妻とたくさんの幸せをもたらしてくれた子供たちに心より謝意を表します。あなたたちがいてくれなければ、今の私はこれほど頑張れなかったと思います。本当にありがとうございました。そして、これからもよろしくお願いします。

参考文献

1. Arena R, Myers J, Williams MA, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*. Jul 17 2007;116(3):329-343.
2. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. Jun 2007;49(6):1298-1306.
3. Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc*. Jun 2001;33(6 Suppl):S521-527; discussion S528-529.
4. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. Oct 1993;88(4 Pt 1):1456-1462.
5. Dinenna FA, Seals DR, DeSouza CA, et al. Age-related decreases in basal limb blood flow in humans: time course, determinants and habitual exercise effects. *J Physiol*. Mar 1 2001;531(Pt 2):573-579.
6. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. Jul 31 2007;116(5):572-584.

7. American College of Sports Medicine Position Stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* Jun 1998;30(6):992-1008.
8. Mitchell JH, J.B. Wolffe memorial lecture. Neural control of the circulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* Apr 1990;22(2):141-154.
9. Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol.* Aug 1990;69(2):407-418.
10. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation.* Aug 1992;86(2):494-503.
11. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, et al. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation.* Apr 1994;89(4):1648-1655.
12. MacDougall JD, Tuxen D, Sale DG, et al. Arterial blood pressure response to heavy resistance exercise. *J Appl Physiol.* Mar 1985;58(3):785-790.
13. Petrofsky JS, Lind AR. Aging, isometric strength and endurance, and cardiovascular responses to static effort. *J Appl Physiol.* Jan 1975;38(1):91-95.
14. Boutcher SH, Stocker D. Cardiovascular responses to light isometric and aerobic exercise in 21- and 59-year-old males. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* Aug 1999;80(3):220-226.
15. Markel TA, Daley JC, 3rd, Hogeman CS, et al. Aging and the exercise pressor reflex in humans. *Circulation.* Feb 11 2003;107(5):675-678.
16. Smolander J, Aminoff T, Korhonen I, et al. Heart rate and blood pressure responses to

- isometric exercise in young and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. Apr 1998;77(5):439-444.
17. Gates PE, Tanaka H, Graves J, et al. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness. *Eur Heart J*. Dec 2003;24(24):2213-2220.
 18. Rost R, Hollmann W. Athlete's heart--a review of its historical assessment and new aspects. *Int J Sports Med*. Aug 1983;4(3):147-165.
 19. Scharhag J, Schneider G, Urhausen A, et al. Athlete's heart: right and left ventricular mass and function in male endurance athletes and untrained individuals determined by magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. Nov 20 2002;40(10):1856-1863.
 20. Urhausen A, Kindermann W. Sports-specific adaptations and differentiation of the athlete's heart. *Sports Med*. Oct 1999;28(4):237-244.
 21. Yamamoto K, Miyachi M, Saitoh T, et al. Effects of endurance training on resting and post-exercise cardiac autonomic control. *Med Sci Sports Exerc*. Sep 2001;33(9):1496-1502.
 22. Longhurst JC, Stebbins CL. The power athlete. *Cardiol Clin*. Aug 1997;15(3):413-429.
 23. Urhausen A, Monz T, Kindermann W. Echocardiographic criteria of physiological left ventricular hypertrophy in combined strength- and endurance-trained athletes. *Int J Card Imaging*. Feb 1997;13(1):43-52.
 24. Cooke WH, Carter JR. Strength training does not affect vagal-cardiac control or cardiovagal baroreflex sensitivity in young healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. Mar

- 2005;93(5-6):719-725.
25. Lentini AC, McKelvie RS, McCartney N, et al. Left ventricular response in healthy young men during heavy-intensity weight-lifting exercise. *J Appl Physiol*. Dec 1993;75(6):2703-2710.
 26. Cameron JD, Dart AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol*. Feb 1994;266(2 Pt 2):H693-701.
 27. Martin WH, 3rd, Ogawa T, Kohrt WM, et al. Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function. *Circulation*. Aug 1991;84(2):654-664.
 28. Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, et al. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*. Sep 12 2000;102(11):1270-1275.
 29. Bertovic DA, Waddell TK, Gatzka CD, et al. Muscular strength training is associated with low arterial compliance and high pulse pressure. *Hypertension*. Jun 1999;33(6):1385-1391.
 30. Miyachi M, Donato AJ, Yamamoto K, et al. Greater age-related reductions in central arterial compliance in resistance-trained men. *Hypertension*. Jan 2003;41(1):130-135.
 31. Miyachi M, Kawano H, Sugawara J, et al. Unfavorable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study. *Circulation*. Nov 2 2004;110(18):2858-2863.
 32. Feigenbaum MS, Pollock ML. Prescription of resistance training for health and disease. *Med Sci Sports Exerc*. Jan 1999;31(1):38-45.
 33. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and

- cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. Oct 2001;38(4):938-942.
34. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol*. Dec 2003;95(6):2591-2597.
 35. Gaballa MA, Jacob CT, Raya TE, et al. Large artery remodeling during aging: biaxial passive and active stiffness. *Hypertension*. Sep 1998;32(3):437-443.
 36. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. Sep 2005;46(3):454-462.
 37. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*. Apr 1990;15(4):339-347.
 38. Taddei S, Virdis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. Apr 1 1995;91(7):1981-1987.
 39. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, et al. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol*. Nov 1 1989;14(5):1181-1190.
 40. Nichols WOR, M. *McDonal's Blood Flow in Arteries*. London, UK.: Arnold; 1998.
 41. Joannides R, Richard V, Haefeli WE, et al. Role of nitric oxide in the regulation of the mechanical properties of peripheral conduit arteries in humans. *Hypertension*. Dec 1997;30(6):1465-1470.
 42. Lind L, Sarabi M, Millgard J, et al. Endothelium-dependent vasodilation and structural and functional changes in the cardiovascular system are dependent on age in healthy

- subjects. *Clin Physiol*. Sep 1999;19(5):400-409.
43. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension*. Jul 2007;50(1):228-233.
 44. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, et al. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. Jan 15 2002;105(2):213-217.
 45. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, et al. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *J Appl Physiol*. Jun 2005;98(6):2185-2190.
 46. Lafleche AB, Pannier BM, Laloux B, et al. Arterial response during cold pressor test in borderline hypertension. *Am J Physiol*. Aug 1998;275(2 Pt 2):H409-415.
 47. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. Feb 1985;71(2):202-210.
 48. Roy CS. The Elastic Properties of the Arterial Wall. *J Physiol*. Jan 1881;3(2):125-159.
 49. Greenfield JC, Jr., Patel DJ. Relation between pressure and diameter in the ascending aorta of man. *Circ Res*. May 1962;10:778-781.
 50. Stefanadis C, Stratos C, Vlachopoulos C, et al. Pressure-diameter relation of the human aorta. A new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. *Circulation*. Oct 15 1995;92(8):2210-2219.
 51. de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, et al. Stroke volume/pulse pressure ratio and

- cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension*. Mar 1999;33(3):800-805.
52. Monahan KD, Tanaka H, Dinunno FA, et al. Central arterial compliance is associated with age- and habitual exercise-related differences in cardiovascular baroreflex sensitivity. *Circulation*. Oct 2 2001;104(14):1627-1632.
53. Moreau KL, Donato AJ, Seals DR, et al. Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc Res*. Mar 2003;57(3):861-868.
54. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jan 1998;18(1):127-132.
55. Parati G, Bernardi L. How to assess arterial compliance in humans. *J Hypertens*. Jun 2006;24(6):1009-1012.
56. Bramwell J, Hill A. The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings Royal Soc London*. 1922(93):298-306.
57. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*. May 11 1999;99(18):2434-2439.
58. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. Mar 1 2002;39(3):735-738.
59. Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Anton MM, et al. Effects of high intensity resistance training on arterial stiffness and wave reflection in women. *Am J Hypertens*. Jul 2005;18(7):930-934.

60. Cortez-Cooper MY, Supak JA, Tanaka H. A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index. *Am J Cardiol.* Jun 15 2003;91(12):1519-1522, A1519.
61. Maeda S, Otsuki T, Iemitsu M, et al. Effects of leg resistance training on arterial function in older men. *Br J Sports Med.* Oct 2006;40(10):867-869.
62. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness? *J Hum Hypertens.* May 2005;19(5):401-406.
63. Tomiyama H, Yamashina A, Arai T, et al. Influences of age and gender on results of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement--a survey of 12517 subjects. *Atherosclerosis.* Feb 2003;166(2):303-309.
64. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* May 2001;37(5):1236-1241.
65. Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, et al. Polymorphism in endothelin-related genes limits exercise-induced decreases in arterial stiffness in older subjects. *Hypertension.* May 2006;47(5):928-936.
66. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res.* May 2002;25(3):359-364.
67. Munakata M, Ito N, Nunokawa T, et al. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* Aug

- 2003;16(8):653-657.
68. Kelly R, Hayward C, Avolio A, et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation*. Dec 1989;80(6):1652-1659.
 69. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation*. Jun 6 2000;101(22):2601-2606.
 70. Tanaka H, Dinenno FA, Monahan KD, et al. Carotid artery wall hypertrophy with age is related to local systolic blood pressure in healthy men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Jan 2001;21(1):82-87.
 71. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *J Am Coll Cardiol*. Dec 1997;30(7):1863-1871.
 72. Dudzinski DM, Igarashi J, Greif D, et al. The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2006;46:235-276.
 73. Brecht DS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem*. 1994;63:175-195.
 74. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol*. Sep 1999;34(3):631-638.
 75. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. Dec 30 1993;329(27):2002-2012.
 76. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. Nov 27 1980;288(5789):373-376.

77. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. Oct 23 1986;315(17):1046-1051.
78. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. 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*. Jan 16 2002;39(2):257-265.
79. Welsch MA, Allen JD, Geaghan JP. Stability and reproducibility of brachial artery flow-mediated dilation. *Med Sci Sports Exerc*. Jun 2002;34(6):960-965.
80. Heinzl B, John M, Klatt P, et al. Ca²⁺/calmodulin-dependent formation of hydrogen peroxide by brain nitric oxide synthase. *Biochem J*. Feb 1 1992;281 (Pt 3):627-630.
81. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation*. Feb 1990;81(2):491-497.
82. Rubenfire M, Cao N, Smith DE, et al. Carotid artery reactivity to isometric hand grip exercise identifies persons at risk and with coronary disease. *Atherosclerosis*. Jan 2002;160(1):241-248.
83. Rubenfire M, Rajagopalan S, Mosca L. Carotid artery vasoreactivity in response to sympathetic stress correlates with coronary disease risk and is independent of wall thickness. *J Am Coll Cardiol*. Dec 2000;36(7):2192-2197.
84. Benetos A, Safar ME. Response to the cold pressor test in normotensive and hypertensive patients. *Am J Hypertens*. Jul 1991;4(7 Pt 1):627-629.

85. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, et al. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation*. Jan 1988;77(1):43-52.
86. Seals DR. Sympathetic activation during the cold pressor test: influence of stimulus area. *Clin Physiol*. Mar 1990;10(2):123-129.
87. Victor RG, Leimbach WN, Jr., Seals DR, et al. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension*. May 1987;9(5):429-436.
88. Tousoulis D, Davies G, Tentolouris C, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis during the cold pressor test in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. Jun 15 1997;79(12):1676-1679.
89. Nase GP, Boegehold MA. Nitric oxide modulates arteriolar responses to increased sympathetic nerve activity. *Am J Physiol*. Sep 1996;271(3 Pt 2):H860-869.
90. Kelley GA, Kelley KS. Progressive resistance exercise and resting blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*. Mar 2000;35(3):838-843.
91. Anton MM, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, et al. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. *J Appl Physiol*. Nov 2006;101(5):1351-1355.
92. Miyachi M, Tanaka H, Kawano H, et al. Lack of age-related decreases in basal whole leg blood flow in resistance-trained men. *J Appl Physiol*. Oct 2005;99(4):1384-1390.
93. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Effects of eccentric and concentric resistance training on arterial stiffness. *J Hum Hypertens*. May 2006;20(5):348-354.

94. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, et al. Effect of whole body resistance training on arterial compliance in young men. *Exp Physiol*. Jul 2005;90(4):645-651.
95. Ebenbichler CF, Sturm W, Ganzer H, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis*. Oct 2001;158(2):483-490.
96. Pate RR, Davis MG, Robinson TN, et al. Promoting physical activity in children and youth: a leadership role for schools: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Physical Activity Committee) in collaboration with the Councils on Cardiovascular Disease in the Young and Cardiovascular Nursing. *Circulation*. Sep 12 2006;114(11):1214-1224.
97. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. Jun 24 2003;107(24):3109-3116.
98. Gordon NF, Scott CB, Wilkinson WJ, et al. Exercise and mild essential hypertension. Recommendations for adults. *Sports Med*. Dec 1990;10(6):390-404.
99. Fleck SJ, Dean LS. Resistance-training experience and the pressor response during resistance exercise. *J Appl Physiol*. Jul 1987;63(1):116-120.
100. Narloch JA, Brandstater ME. Influence of breathing technique on arterial blood pressure during heavy weight lifting. *Arch Phys Med Rehabil*. May 1995;76(5):457-462.

101. Arnett DK, Evans GW, Riley WA. Arterial stiffness: a new cardiovascular risk factor? *Am J Epidemiol.* Oct 15 1994;140(8):669-682.
102. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, et al. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation.* Jul 1989;80(1):78-86.
103. Van Merode T, Hick PJ, Hoeks AP, et al. Carotid artery wall properties in normotensive and borderline hypertensive subjects of various ages. *Ultrasound Med Biol.* 1988;14(7):563-569.
104. Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, et al. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension.* Jun 1993;21(6 Pt 1):866-874.
105. Ronnback M, Fagerudd J, Forsblom C, et al. Altered age-related blood pressure pattern in type 1 diabetes. *Circulation.* Aug 31 2004;110(9):1076-1082.
106. Wernbom M, Augustsson J, Thomee R. The influence of frequency, intensity, volume and mode of strength training on whole muscle cross-sectional area in humans. *Sports Med.* 2007;37(3):225-264.
107. Karlsdottir AE, Foster C, Porcari JP, et al. Hemodynamic responses during aerobic and resistance exercise. *J Cardiopulm Rehabil.* May-Jun 2002;22(3):170-177.
108. Correia LC, Lakatta EG, O'Connor FC, et al. Attenuated cardiovascular reserve during prolonged submaximal cycle exercise in healthy older subjects. *J Am Coll Cardiol.* Oct 2 2002;40(7):1290-1297.
109. Davy KP, Seals DR, Tanaka H. Augmented cardiopulmonary and integrative sympathetic

- baroreflexes but attenuated peripheral vasoconstriction with age. *Hypertension*. Aug 1998;32(2):298-304.
- 110.** Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol*. Mar 1995;78(3):890-900.
- 111.** Larsson L, Grimby G, Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol*. Mar 1979;46(3):451-456.
- 112.** Wilson LB, Dyke CK, Parsons D, et al. Effect of skeletal muscle fiber type on the pressor response evoked by static contraction in rabbits. *J Appl Physiol*. Nov 1995;79(5):1744-1752.
- 113.** Elefteriades JA, Hatzaras I, Tranquilli MA, et al. Weight lifting and rupture of silent aortic aneurysms. *Jama*. Dec 3 2003;290(21):2803.
- 114.** Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, et al. Weight Lifting and Aortic Dissection: More Evidence for a Connection. *Cardiology*. Jul 14 2006;107(2):103-106.
- 115.** Haykowsky MJ, Findlay JM, Ignaszewski AP. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage associated with weight training: three case reports. *Clin J Sport Med*. Jan 1996;6(1):52-55.
- 116.** Hogan CJ. An aortic dissection in a young weightlifter with non-Marfan fibrillinopathy. *Emerg Med J*. Apr 2005;22(4):304-305.
- 117.** Pak PH, Maughan L, Baughman KL, et al. Marked discordance between dynamic and passive diastolic pressure-volume relations in idiopathic hypertrophic cardiomyopathy.

- Circulation*. Jul 1 1996;94(1):52-60.
- 118.** Rajkumar C, Cameron JD, Christophidis N, et al. Reduced systemic arterial compliance is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in older people. *J Am Geriatr Soc*. Jul 1997;45(7):803-808.
- 119.** Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care*. Jan 2000;23 Suppl 1:S50-54.
- 120.** Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. Feb 22 2000;101(7):828-833.
- 121.** Miyachi M, Tanaka H, Yamamoto K, et al. Effects of one-legged endurance training on femoral arterial and venous size in healthy humans. *J Appl Physiol*. Jun 2001;90(6):2439-2444.
- 122.** Bolanowski M, Nilsson BE. Assessment of human body composition using dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis. *Med Sci Monit*. Sep-Oct 2001;7(5):1029-1033.
- 123.** Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the

- American Society of Echocardiography. *Circulation*. Mar 18 1997;95(6):1686-1744.
124. MacDougall JD. Morphological changes in human skeletal muscle following strength training and immobilization. *Human muscle power*. 1986:269-285.
 125. Haslam D. Direct measurements of arterial blood pressure during formal weightlifting in cardiac patients. *J Cardiopulm Rehab*. 1988;8:213-225.
 126. Tanaka H. Effects of cross-training. Transfer of training effects on VO₂max between cycling, running and swimming. *Sports Med*. Nov 1994;18(5):330-339.
 127. Tanaka H, Swensen T. Impact of resistance training on endurance performance. A new form of cross-training? *Sports Med*. Mar 1998;25(3):191-200.
 128. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol*. Sep 1993;75(3):1354-1363.
 129. Jiang ZL, Yamaguchi H, Tanaka H, et al. Blood flow velocity in the common carotid artery in humans during graded exercise on a treadmill. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1995;70(3):234-239.
 130. Ogoh S, Fadel PJ, Zhang R, et al. Middle cerebral artery flow velocity and pulse pressure during dynamic exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. Apr 2005;288(4):H1526-1531.
 131. Dickerman RD, McConathy WJ, Smith GH, et al. Middle cerebral artery blood flow velocity in elite power athletes during maximal weight-lifting. *Neurol Res*. Jun 2000;22(4):337-340.
 132. Edwards MR, Martin DH, Hughson RL. Cerebral hemodynamics and resistance exercise.

- Med Sci Sports Exerc.* Jul 2002;34(7):1207-1211.
- 133.** Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, et al. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol.* Apr 1999;33(5):1379-1385.
- 134.** Fuchsjager-Mayrl G, Pleiner J, Wiesinger GF, et al. Exercise training improves vascular endothelial function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* Oct 2002;25(10):1795-1801.
- 135.** Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, et al. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol.* Sep 2001;38(3):860-866.
- 136.** Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol.* Jul 2003;95(1):20-25.
- 137.** Dudley GA, Djamil R. Incompatibility of endurance- and strength-training modes of exercise. *J Appl Physiol.* Nov 1985;59(5):1446-1451.
- 138.** Hickson RC. Interference of strength development by simultaneously training for strength and endurance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1980;45(2-3):255-263.
- 139.** Sale DG, Jacobs I, MacDougall JD, et al. Comparison of two regimens of concurrent strength and endurance training. *Med Sci Sports Exerc.* Jun 1990;22(3):348-356.
- 140.** Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, et al. Arterial stiffness and the development of hypertension. The ARIC study. *Hypertension.* Aug 1999;34(2):201-206.
- 141.** Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation.* Nov 12 2002;106(20):2561-2566.

142. Nakamura M, Sugawara S, Arakawa N, et al. Reduced vascular compliance is associated with impaired endothelium-dependent dilatation in the brachial artery of patients with congestive heart failure. *J Card Fail.* Feb 2004;10(1):36-42.
143. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, et al. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Oct 2006;291(4):H1856-1861.
144. Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, et al. Validation of body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Clin Physiol.* Jul 1991;11(4):331-341.
145. Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Correlation of cold pressor and flow-mediated brachial artery diameter responses with the presence of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* Apr 15 1995;75(12):783-787.
146. Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand.* Feb 2004;180(2):113-123.
147. Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation.* Apr 1992;85(4):1390-1397.
148. Gellman J, Hare J, Lowenstein C. Intracoronary L-arginine normalizes the paradoxical response of atherosclerotic coronary arteries to adrenergic stimulation. *Circulation.* 1996;94(Suppl I):242.
149. Zanzinger J, Czachurski J, Seller H. Inhibition of sympathetic vasoconstriction is a major

- principle of vasodilation by nitric oxide in vivo. *Circ Res.* Dec 1994;75(6):1073-1077.
- 150.** Jurva JW, Phillips SA, Syed AQ, et al. The effect of exertional hypertension evoked by weight lifting on vascular endothelial function. *J Am Coll Cardiol.* Aug 1 2006;48(3):588-589.
- 151.** Otsuki T, Maeda S, Iemitsu M, et al. Vascular endothelium-derived factors and arterial stiffness in strength- and endurance-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* Feb 2007;292(2):H786-791.
- 152.** Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, et al. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens.* Aug 1999;17(8):1117-1123.
- 153.** Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.* Oct 15 2005;568(Pt 2):357-369.
- 154.** Armentano R, Megnien JL, Simon A, et al. Effects of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans. *Hypertension.* Jul 1995;26(1):48-54.
- 155.** Barra JG, Levenson J, Armentano RL, et al. In vivo angiotensin II receptor blockade and converting enzyme inhibition on canine aortic viscoelasticity. *Am J Physiol.* Feb 1997;272(2 Pt 2):H859-868.
- 156.** Simon A, Levenson J. Effect of hypertension on viscoelasticity of large arteries in humans. *Curr Hypertens Rep.* Feb 2001;3(1):74-79.
- 157.** Adamson SL, Whiteley KJ, Langille BL. Pressure wave propagation and input impedance

in thoracic aorta of conscious newborn sheep. *Am J Physiol.* Feb 1995;268(2 Pt 2):H558-568.

- 158.** Wells SM, Langille BL, Lee JM, et al. Determinants of mechanical properties in the developing ovine thoracic aorta. *Am J Physiol.* Oct 1999;277(4 Pt 2):H1385-1391.

謝辞

本博士論文を作成するにあたり、多くの諸先生方にご指導・ご鞭撻を頂きました。独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラム 運動ガイドラインプロジェクトリーダー 宮地元彦先生には、学部時代から 9 年間公私にわたり暖かいご指導を賜りました。厚く御礼申し上げます。早稲田大学 スポーツ科学学術院教授 樋口満先生、独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラムリーダー 田畑泉先生、早稲田大学 生命医療工学研究所准教授 真田樹義先生、独立行政法人国立健康・栄養研究所 健康増進プログラム特別研究員 谷本道哉先生、奈良産業大学講師 家光素行先生には実験研究を遂行するにあたり、有意義なアドバイスを頂きました。心より御礼申し上げます。また、早稲田大学 生命医療工学研究所助手 山元健太先生は、博士論文のみならず投稿論文執筆に関して貴重なアドバイスを多く頂きました。誠にありがとうございました。そして、早稲田大学 生命医療工学研究所講師 奥津光晴先生には公私のうち私において大変お世話になりました。本当にありがとうございました。

最後に、修士課程が修了して上京する際に、共に歩むことを決断し、一緒に付いてきて支えてくれた妻とたくさんの幸せをもたらしてくれた子供たちに心より謝意を表します。あなたたちがいてくれなければ、今の私はこれほど頑張れなかったと思います。本当にありがとうございました。そして、これからもよろしくお願ひします。