

運動とアテローム性動脈硬化症および血管内皮機能不全との関係：運動の効果を解明する・パート1

Exercise, Atherosclerosis, and the Endothelium: Where the Action Is! Part1

Jeffrey L. Roitman, EdD, FACSM
Research Medical Center, Kansas City, Missouri

Tom LaFontaine, PhD, ACSM RCEP, CSCS, NSCA-CPT, FACSM
PREVENT Consulting Services, LLC, Columbia, Missouri

要約

アテローム性動脈硬化症が発症、進行する前に、血管内皮の機能障害が生じていることが明らかとなっている。近年のいくつかの研究により、運動トレーニングが、血管内皮機能障害を改善、または好転する可能性があることが判明した。本稿では、血管内皮機能障害について、また、その予防、改善における運動の役割について、基本的な情報を紹介する。

序論

アテローム性動脈硬化症の発症と進行に関する知見は、過去20年間で目覚ましい進歩を遂げた。従来、血管系は単純で受動的な、血液が流れる経路にすぎないと一般に考えられていた。さらに、血管の内層(血管内皮)は不活性な細胞の層だと思われていた。しかし、この20年間で、血管内皮が血管の機能とホメオスタシスに、非常に重要な働きをしていることが、広く認められるようになった。

今日、血管内皮が1つの大きな内分泌器官であり、機械的ストレスに反応して、血管系内部の多くの機能を制御する各種の化学伝達物質を産生することが明らかになっている。これらの伝達物質は、血管内で、血管緊張、血流、平滑筋増殖、血小板活性と血液凝固、炎症過程に作用し制御している。血管内皮は、アテローム性動脈硬化症と冠動脈疾患(CAD)の発症、進行、経過に、中心的な役割を果たしていると思われる(1,2)。

血管内皮の機能は、すでに知られているCADの新旧の危険因子のうち、すべてではないが、大部分に直接反応する(表1)。近年、運動がこの血管内皮機能を調整する主要な手段のひとつであることが明らかになってきた。本稿のパート1では、血管内皮について、アテローム性動脈硬化症における血管内皮の役割について、基本的な情報を取り上げる。パート2では、定期的な運動を行うことが、健全な血管内皮にとっていかに重要かという新たな知見について考察することにする。

予備知識

血管内皮に損傷が無く正常に機能している動脈では、血管内皮が産生、分泌する物質により、血管の拡張と収縮のバランスが保たれている。このバランスにより、適切な血流が生理的に調節されている。

血管内皮が産生する血管作用物質の中で、最も研究が進んでいるのが一酸化窒素(NO)である(7)。正常な血管内皮では、NOは強力な血管拡張物質である。またNOには、ほかにも数多くの抗アテローム性動脈硬化機能があり、炎症反応を抑制し、さらに血管内皮に有害な物質を破壊する酵素を活性化させる(2)。NOの活性は、多数の薬理的、生理的刺激によって高められる。例えば、運動により血管壁の「剪断力」が増すと、一酸化窒素シンターゼ(eNOS)およびNOの合成と放出が増え、それに伴って動脈が拡張する(7)。つまり、血管内皮機能は直接運動の影響を受けているのである。従って、血管内皮が正常であれば、血流は、運動の代謝条件と要求とを満たすことができる。

表1 血管内皮機能障害との関連性が証明されている危険因子

機能障害に関連する因子	機能改善に関連する因子
酸化LDLの存在 低密度LDLの存在 高血圧症 I型およびII型糖尿病 高ホモシステイン血症 リポタンパク(a)の上昇 体重過多と肥満 閉経 インスリン抵抗性/糖尿病 空腹時高血糖 急性食後高トリグリセリド血症 受動および能動喫煙 心理的社会的ストレス 加齢 運動不足 炎症(hsCRPの上昇) メタボリックシンドローム(代謝症候群) HDLの減少 耐糖能障害と空腹時高血糖 リポタンパク遺残粒子 高脂肪食、特に飽和脂肪及びトランス脂肪	オメガ3脂肪酸の摂取 一価不飽和脂肪酸の摂取 エクササイズ 瞑想/リラクゼーション 正常な身体組成(BMI<25.0) スタチンの使用(HMG CoA還元酵素) ACE阻害剤の使用 HDLの上昇 地中海風の食事 体重減少 ダークチョコレート

注：LDL=低比重リポタンパク、hsCRP=高感度C反応性タンパク質、HDL=高比重リポタンパク
 BMI=体格指数、HMG CoA=3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A、ACE=アンギオテンシン変換酵素

血管内皮機能障害(ED)とは、血管内皮の機能不全のことである。血流に影響する拡張因子と収縮因子のアンバランスが生じる場合もある。あるいは、内層の炎症や透過性に影響を及ぼす(NO以外の)物質が抑制されている場合もある。

アテローム性動脈硬化症の患者では、EDが冠動脈プラークの不安定性、および炎症性物質や他の細胞物質の血管壁内への流入などの変化を引き起こす可能性がある。アテローム性動脈硬化症は、いわゆるパラドキシカル血管収縮(動脈が拡張すべき時に収縮すること)と血小板凝集を引き起こす可能性があり、実際それは頻繁に起こっている。その結果、プラークの成長、血塊形成、

さらにアテローム性動脈硬化症や急性冠症候群(心臓発作、胸痛等)の進行を促進する、多数の反応が現われる場合もある。

心不全または心室機能の弱い患者において、EDは左心室のポンプ機能に重大な問題を引き起こす可能性があり、すでに障害のある心臓に、さらなる損傷を与える可能性がある(1,2)。

幸いなことに、血管内皮は活発な組織である。適切な刺激があれば、機能不全に陥った血管内皮は自ら修復し、適切な機能を回復することができる。このような機能不全の好転や正常化は、比較的急速に起こる可能性がある。血管内皮の機能は、我々の生活習慣によって左右されるように思われる。

危険因子、CAD、血管内皮機能

従来からアテローム性動脈硬化症の危険因子とされてきた喫煙、高血圧、異常脂質血症、運動不足等は、慢性炎症反応を引き起こし、その結果EDになる可能性がある(6,9)。このような従来の危険因子のほとんどは、小児、青少年、成人のいずれにおいても、EDと炎症の双方と関連していることが明らかになっている(1,3,9)。このような一貫性のある研究結果から、炎症とEDの関連性が初期のアテローム性動脈硬化症の指標であることが裏付けられる(8,9)。

アテローム性動脈硬化症が発症し、進行する以前に、血管内皮の損傷と機能障害が起きていることは、すでに十

分立証されている(2,8,9)。さらに複数の研究が、アテローム性動脈硬化症の危険因子を持つ小児は、C反応性タンパク(hsCRP)などの炎症マーカーの値が高く、また血管内皮機能障害があることを実証している(3)。

最近の研究によると、危険因子を持ち、無症候性過体重で身体活動が不活発な小児、十代の青少年、および若年成人では、血管内皮機能障害とアテローム性動脈硬化症の発生率が高いことが明らかになっている(3,8)。さらに、過体重の小児と青少年において、減量と運動が、特に健康的な食習慣と組み合わせた場合に、血管内皮機能障害を改善し、好転させる可能性さえある(3)。

CADと診断されている患者のほとんどは、典型的な危険因子を持っている(4,5,10)。血管内皮機能障害、炎症、危険因子の関連性は、危険因子とアテローム性動脈硬化症の結びつきに関して、重要な情報を提供している。同様に、関連危険因子の改善に伴いEDが好転するという事は、単に因果関係を確定するだけでなく、極めて効果的な予防策をも示している。

要約すると、これまでに公表されて

いる研究は、アテローム性動脈硬化症の発症、進行に先立ち、まず血管内皮機能障害が起こることを示唆している。従来の危険因子があると、そのほとんどが、血管内皮の炎症と機能不全を引き起こし、やがてアテローム性動脈硬化症の発症段階に至る。しかし、運動トレーニングを含む様々な介入によって、血管内皮機能障害が改善されることも立証されている(7)。これらの事実を照らし、血管内皮の修復を促進するための介入は、CADの一次的、二次的に予防にとって極めて重要であるといえるだろう。本コラムのパート2では、運動トレーニングが血管内皮の健康の増進と維持に、重要な役割を果たすことを裏付ける研究を取り上げ考察する。

E.M. Ohman, S.J. Brener, S.G. Ellis, A.M. Lincoff, and E.J. Topol. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 290:898-904. 2003.

6. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 105:1135-1143. 2002.

7. Maiorana, A., G. O'Driscoll, R.D. Taylor, and D. Green. Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*. 33:1013-1035. 2003.

8. McGill, H.C., C.A. McMahan, A.W. Zieske, G.D. Sloop, J.V. Walcott, D.A. Troxclair, G.T. Malcom, R.E. Tracy, M.C. Oalman, and J.P. Strong. Associations of coronary heart disease risk factors with the immediate lesion of atherosclerosis in youth: The Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 20:1998-2004. 2000.

9. Reddy, K.G., R.N. Nair, H.M. Sheehan, and J.M. Hodgson. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol*. 23:833-843. 1994.

10. Yusuf, S., S. Hawken, S. Ounpuu, T. Dans, A. Lvezum, F. Lanas, M. McQueen, A. Badaj, P. Pais, J. Varigos, and L. Lisheng. on behalf of the INTERHEART Study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. *Lancet*. 364:937-952. 2004.

References

1. Behrendt, D., and P. Ganz. Endothelial function : From vascular biology to clinical applications. *Am. J. Cardiol*. (Suppl.). 40-47L. 2002.

2. Davignon, J., and P. Ganz. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 109: Suppl. III-27-32. 2004.

3. Gielen, S., and R. Hambrecht. The childhood obesity epidemic: Impact on endothelial function. *Circulation*. 109:1911-1913. 2004.

4. Greenland, P., M.D. Knoll, J. Stamler, J.D. Neaton, A.R. Dyer, D.B. Garside, and P.W. Wilson. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 290:891-897. 2003.

5. Khot, U.N., M.B. Khot, C.T. Bajzer, S.K. Sapp,

From *Strength and Conditioning Journal* Volume 27, Number 5, pages 31-33

著者紹介

Jeffrey L. Rotiman : HCA Midwest Division of the Research Medical Center で心臓リハビリテーションディレクターを務める。

Tom LaFontaine : コラム編集者

information

会員サービス/コピーサービスのご案内

ご希望の記事をバックナンバーから

NSCA ジャパン事務局では会員限定サービスとして、NSCA 協会誌掲載記事のコピーサービスを行っています。既刊のNSCA 協会誌の中から、ご希望の記事のジャーナル誌名、発行年月、号数、ページ、タイトル名を明記のうえ、FAX もしくはEメールにて事務局までお申し込みください。

コピー対象 :

- NSCA ジャパン協会誌 『ストレンクス&コンディショニング』
- NSCA ジャパン協会誌 (旧) 『NSCA ジャパン・ジャーナル』
- 英文誌 『Strength and Conditioning Journal』
- 英文誌 『Journal of Strength and Conditioning Research』



料金 : A4 コピー 1 ページにつき 60 円 + 送料

※コピーの送付には1週間ほどかかります。



特定非営利活動法人 NSCA ジャパン 事務局
Fax: 03-3452-1690 e-mail: nscajapan@nsca-japan.com