

対 談

- Arterial stiffnessと生活習慣 -

ゲスト： 田中 弘文 先生
テキサス大学キネシオロジー学部助教授

ホスト： 小澤 利男 先生
東京都老人医療センター名誉院長

【小澤】本日はテキサス大学から田中弘文先生をお招きして、「arterial stiffnessと生活習慣」というテーマでお話をうかがいたいと思います。

田中先生は日本の大学を卒業された後アメリカへ移られて、動脈のコンプライアンス（伸展性）に関して非常に多くの優れた研究をなさっています。まずは先生のご略歴を簡単にお願ひいたします。

【田中】私は千葉の国際武道大学という体育大学を卒業しました。初めは体育の教師になりたいと思っていましたが、勉強を重ねるうちに、大学院に進んで大学で教えたいと考え始めました。そして、大学院に進むのならばやはり世界のトップであるアメリカへ行こうと思い立ち、アメリカで修士課程に進みました。

【小澤】いつ頃のことでしょうか。

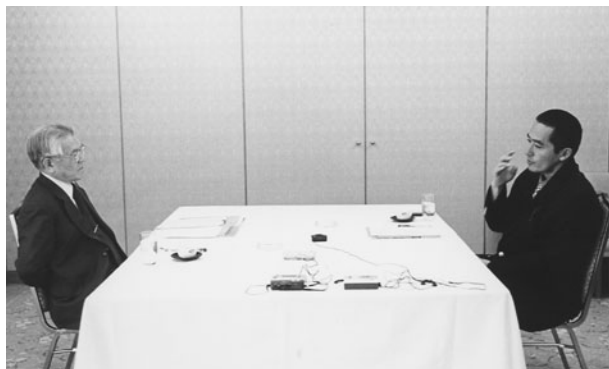
【田中】1989年です。大学を卒業後、6カ月間程土方をして資金稼ぎをしてからアメリカへ渡りました。以来ずっとアメリカです。

【小澤】アメリカではどういう仕事しておられたのですか。

【田中】最初は運動中の糖代謝についての研究で、bioenergeticsという学位を取りました。エリートの競技選手を主に研究していたのですが、それでは少数の方にしか影響を与えません。より多くの人のためになるような研究ということで心臓病のほうへ移り、その後stiffnessや高血圧の研究へと移っていきました。現在はテキサス大学助教授の職に就いています。

【小澤】先生は40歳前ですが、すでに80編を超えるほどの原著があります。それにアメリカの生理学会をはじめ、awardも10ぐらい取っておられます。特に動脈コンプライアンスに関する原著論文がありますね。

私が田中先生を知ったのは、「Circulation」に先



生が書かれた「Aging, habitual exercise and dynamic artery compliance(加齢, 習慣的運動と動脈コンプライアンス)」の論文からです。この論文はEditorialからも高い評価を得ています。たいへん興味深く読みまして、以来、田中先生には度々お話をうかがっているわけです。第1回臨床動脈波研究会では特別講演もお願いしました。

特に動脈コンプライアンスに関する生活習慣の介入に関しては、日本の数歩先を行く研究をしておられ、いま国際的にも最も注目されている若手の研究者だと思います。また、先生はスポーツマンで、柔道も剣道も全部有段という、非常にユニークな研究者です。

今日は動脈コンプライアンスについてのお話をうかがいたいと思います。先生の研究対象はアメリカ人ですが、日本でも共同研究をなさっていますね。アメリカではかなり肥満の人が多いですが、日本人とアメリカ人とを比較してみてくださいでしょうか。

【田中】身体組成とか生活習慣の影響などを全部押さえれば、人種の関係はあまりありません。アメリカ人は太っているから、コンプライアンスに悪影響を与えてしまったりするので、体脂肪などを全部マッチすれば大体同じような値が出てきます。

【小澤】アメリカ人はBMIが30ぐらいの人が大勢いますから、食事の関係もかなりありますね。

動脈コンプライアンス(AC)の性差

【小澤】先生の論文を拝見しますと、動脈コンプライアンスに関する男女差というのがありますね。これが非常に興味のあるところです。性差はどうなっていますか。

【田中】難しいところです。なぜなら、どんな方法を使って動脈stiffnessを測るかによって、性差が全く違って出てきます。例えばpulse wave velocity(脈波速度)を使うと男女間であまり差はありません。ところが超音波法を使ってコンプライアンスを測ると、女性のほうがコンプライアンスがよいのです。けれどもaugmentation index(AI;大動脈圧波形の増大係数)を使うと、今度は逆に女性のほうがstiffnessが高くなります。AIは心臓の拍出機能によってかなりの影響を受けます。女性の場合、心拍出時の収縮期系のスロープが男性に比べ低い

ので、末梢から返ってきた脈波が収縮期時に反映されやすくなり、AI値が大きくなります。このため、AIで測ると女性のほうが悪くなります。このようにどの方法論を使うかによってまったく違った結果が出ますので、注意が必要です。

閉経期でACは変わるか - ホルモン療法の影響

【小澤】女性の場合は更年期(menopause;閉経期)になると女性ホルモンの分泌が急に少なくなり、統計学的に心血管系の疾患が男性と同じぐらいになって、血圧も同じになってくるといわれていますね。

先生が研究しておられるホルモンの動脈コンプライアンスに対する影響についてお話しいただけますか。

【田中】女性ホルモンが血管に与える影響は大きいのです。エストロゲンはvasodilatorなので、動脈の平滑筋に働いて拡張効果を起こし、動脈コンプライアンスを高めます。

ここで1つ問題なのは、かつてエストロゲンは健康に良いとされ、盛んに投与されていましたが、最近の研究をみると、癌の発症率が高まる、思考能力も低下させる、死亡率も高める、ということで勧められていません。たとえコンプライアンスが向上したとしても心臓病などのエンドポイントに効果がなければ、あまり意味がありませんから、そういった点で勧められるものではなくなっています。

【小澤】先生の研究では、ホルモン投与を短期にみた場合に、コンプライアンスは改善するといっておられます。そこで長期にみた場合もコンプライアンスは改善すると考えてよいわけですね。

【田中】そうです。

【小澤】しかし最近では、hormone replacement therapy(HRT)でも、それほど心臓血管病に対して目立った予防効果はないという報告が出てきているようです。アメリカではどうなのですか。

【田中】最近では予防効果がないというだけではなく、むしろ悪化するといわれています。しかしこれは、エストロゲンとプロゲステロンを合同したHRTがほとんどです。これまでいわれたように、プロゲステロンがどうやら悪いもので、エストロゲンが良いもの、この2つを投入するとよくないというわけです。私がやっているのはエストロゲンだけの投入ですから、それならば効果がある可能



田中 弘文氏

性もまだあると思います。

【小澤】しかしマスメディアのほうが先行していますから、かなり混乱をきたしていますね。幸いにして日本ではHRTはそれほど盛んではないですから、混乱はないと思いますが。いずれにしても、閉経期を過ぎると、女性ではかなり動脈壁のstiffnessが高くなってきます。

ACの測定法の検討

【小澤】方法論の問題になりますけれども、先生は超音波法とtonometryとを併用しておられますね。それで -stiffness indexなども出しておられるし、いろいろな部位で脈波速度も測っておられます。その場合にAIと脈波速度で、stiffnessあるいはコンプライアンスに関する指数がそれぞれ出てきます。脈波速度とAIの関連については先生はどのようにお考えでしょうか。

【田中】AIと脈波速度を比べると、実は50%ぐらいしかオーバーラップがありません。あとの50%はほかのもので決められています。方法論を選ぶ時に重要なのは、どこに視点を置いて何を知りたいかです。つまりクエスチョンは何かということです。クエスチョンの如何によって方法論が決められてきます。例えば、臨床的なことに興味をもっているのであれば、脈波速度とAIを測らなければいけません。なぜなら、心臓病の死亡率との関係で文献に出ている測定法としてはこの2つしかないからです。しかし我々のように、より生理学的な研究室では、動脈stiffnessと圧受容器調節(baroreflex)との関係等もみえています。圧受容器は血管の拡張が刺激となるので、その拡張様式が観察できる超

音波法を使っています。

【小澤】それから部位によって脈波速度が違いますね。特に大きな意味をもってくるのは大動脈で、四肢の動脈というのはそれほど年齢に応じて変わらない。そこに左右上肢と足の異なる2つの動脈でみるform PWV/ABIの意味があると思います。ただこの方法はvolume pulseを使って腕の動脈と足の動脈の脈波速度の差をみえています。これは非常にユニークで、簡便でよいと思います。私は上肢のほうはあまり年齢に関係しないので、一定とみなしてもよいのではないかと考えているのですが、いかがですか。

【田中】変わりません。私の研究でも変化はみられませんし、Safarの研究などをみても、上肢や下肢のほうの脈波速度は年齢によって変わってこないということです。

【小澤】ですからbaPWV(上腕-足首間PWV)は大體において大動脈(large artery)の脈波速度をみていると考えてよいわけですね。

Stiffnessは動脈硬化のパラメータになりうるか

【小澤】ところで動脈stiffnessを1つのパラメータとして動脈硬化をコントロールしていく場合には、どのような注意が必要ですか。

【田中】動脈stiffnessの一番の問題点は、基準値がないという点です。血圧なら140mmHg以下、コレステロールだと240mg/dL以下などの基準の数値があります。こうした基準値がないと、臨床的に受け入れられるには少し難しいですね。

【小澤】methodの問題になりますね。例えばコンプライアンスの場合に、簡単に V/P で考えれば駆出量と脈圧との比ということになりますね。

先生は論文に必ず脈圧を入れておられますね。24時間血圧にも脈圧を入れているというように、脈圧を入れていることについては、何か意図があるのですか。

【田中】ご存じのように、かつては拡張期血圧が一番重要な因子だとみなされていました。また、収縮期血圧が高いということは心臓が強力だから大丈夫だともみられていて、拡張期血圧に焦点が当てられていました。しかしFramingham Study以来、今度は収縮期血圧のほうがより重要だということになりました。そしてより最近の研究、特にSafarが発表している研究を見ると「収縮期血圧で

はなく、臨床的に一番重要なのはやはり脈圧だ」といっていて、最近では脈圧が一番重要な血圧の値だというふうに変ってきました。

【小澤】特に高齢者ですね。

【田中】そうですね。60歳を過ぎると、収縮期血圧が一気に上がってくるのに対して、拡張期血圧は下がってきます。つまり、差が広がってきます。すると脈圧は上がってきます。

【小澤】だから脈圧を1つのデータとして入れているのですか。

【田中】そうです。それから血管の収縮と拡張をみると、やはり脈圧がここにも働いています。脈圧が刺激となって血管が動いていますから、そういった面で脈圧も重視すべきです。

【小澤】先生は、stiffnessやコンプライアンスを1つのパラメータとして考える場合に、どういうmethodがよいと思われませんか。

【田中】やはり一般に取り入れられるには、脈波速度とaugmentation index (AI) です。先ほども申し上げましたように、この2つによる臨床的なデータが大半であるからです。

【小澤】そうですね、私もそう思います。AIの算出に頸脈波をみて、その微分をして出すという方法がありますね。もう一つ、橈骨動脈から伝達関数 (transfer function) で中心動脈波を求めて算出するという方法があります。どちらがよいのでしょうか。

【田中】前者で問題なのは、頸動脈で測定を行うので、頸動脈を強く押してしまうと、圧受容器のほうを刺激して血圧に影響を与えてしまうことです。またどのくらいの強さで押すかによっても波形がかなり違ってきますし、波形の安定しないものも出てきたりします。つまりかなりの技術を要するということです。それならば橈骨動脈で測定すれば簡単にできるということで、伝達関数を用いて橈骨動脈から大動脈の脈圧を推定しようという試みが出てきました。しかしこれも、最近ではかなり多くの研究者から批判されています。今年もいくつか文献が出ていますが、「transfer functionは有効ではない」という意見がかなり出てきています。

【小澤】transfer functionですと橈骨動脈が全面に出てしまうというような感じを与えますね。ある程度大雑把に把握するにはよいでしょうけれども、やはり1つの指標とするのなら、頸動脈脈波を



小澤 利男氏

tonometry法で正確に描記する。そういう意味ではコーリンのmulti elementなどはよいと思いますが、いかがでしょうか。

【田中】コーリンのもう一つのよいところは、先にtonometryを固定できるものが付いていることです。

【小澤】コーリンの機器 (form PWV/ABI) でbaPWVについてなのですが、先ほどお話がありましたようにbaPWVでABIは簡単に測れます。しかもドップラーを使わなくてもかなり精度がよいという利点があります。脈波速度も非常に再現性もよいし、invasiveに測ったものにくらべても劣らない。ただ、このmethodは歴史が浅く、臨床的意義が十分確立されていません。そのためいろいろ批判される。それについて何かご意見はありますか。

【田中】昔の文献をみると、Oscillometric法は再現性が低いなどといわれて、いまひとつ受け入れられなかったと思うのです。しかしformとドップラーによるデータを比べると、結果としてかなり一致する、すなわち相関がすごくよいですから、formを使ってもABIは適切に測れるということです。

【小澤】脈波速度はどうですか。

【田中】脈波速度も適切に測れます。

【小澤】先生のところではどのような方法で測っておられますか。

【田中】頸動脈と大腿動脈の間で、センサーを使っています。

【小澤】その場合の距離の出し方はどのようにしているのですか。

【田中】私が測るときは直線の距離です。

【小澤】そうですね。上肢とか下肢との直線的な2箇所をとるのなら距離でもよいでしょうが、ある部位、例えば頸動脈をとるとき、心臓を経由して

頸に伝わるのと、心臓から大腿動脈に伝わるのとの差になりますね。そうするとbaPWVの腕と下肢との差は理論的には同じになるのではないかと思いますのです。しかもこの上肢のほうは年齢的に一定しているから、1つのパラメータとしてはとれるのではないかと思いますのです。

【田中】1つ問題なのは、心臓からの拍出を緩衝する上で一番重要な部位は心臓に近い血管部位ですから、腕と下肢からやると一番重要なところを除いているのではないかと批判もあります。

【小澤】そうですね。だけどelastic arteryだから同じですよ。結局問題は動脈ですから、動脈を通せばよいわけです。上肢と下肢との差は動脈ですからね。

コーリンの機器 (form PWV/ABI) による論文もたくさん出てきていますから、今後はぜひ先生にコーリンのbaPWVも検討していただきたいと思います。

運動習慣の影響

【小澤】先生のご研究の、生活習慣による違い、つまり運動をしている者としなない者とは違うというお話ですが、その点を少しお話ししていただけますか。

【田中】運動習慣は、予防という観点でみた場合には、顕著な効果があります。若いうちから運動を続けていて、動脈stiffnessが上がる前に抑えようという目的で運動習慣を築くと非常に効果的です(図1)。また、正常な高齢者を対象にして運動処方をした場合も、コンプライアンスが上がってstiffnessが下がるという、非常に効果的であるという結果を出しています(図2)。

ただし、高血圧症のかなり進んだ患者さんたちを対象に運動療法をしても、健康な高齢者に比べてarterial stiffnessの低下率はそんなに顕著ではないのです。高血圧の人場合には塩分減少を中心にした食事療法などのほうがより効果的だと思います。

【小澤】運動習慣のある人は、普段あまりしない人に比べるとarterial stiffnessに加齢の影響をあまり受けないというお話ですが、運動習慣の有無とはどの程度の運動量のことをいうのでしょうか。先生がいわれている「この人は運動習慣がある」とはどの程度の運動習慣ですか。

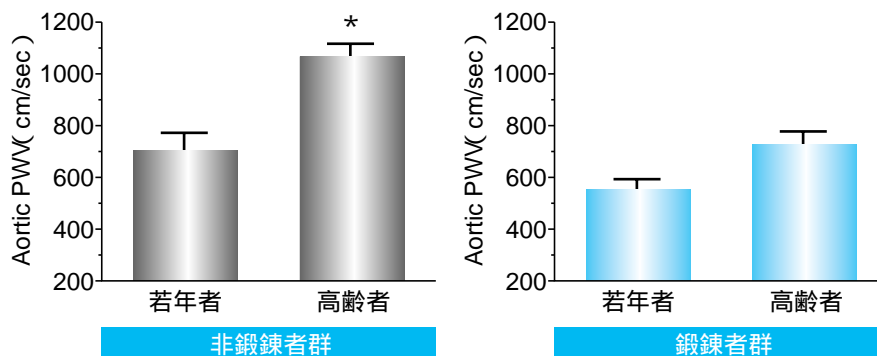
【田中】私どもの研究室ではかなりエリートの人を使っていました。エリートとはどういう方かというと、日本でいうと青梅マラソンなどである年代のトップ10に入るとか、50歳代でトップ3とか、かなりのスポーツマンです。

けれども、Circulationで発表した論文について「エリートばかりを対象に研究しているから、ほかの人には反映できない」という指摘を受けましたので、次の実験では犬を連れて散歩するとか、週末にバスケットをするといった人も入れました。そういった人でもかなりの効果がみられましたので、それほど激しい運動は必要ないということです。

【小澤】例えばアメリカ心臓協会(AHA)などでは、運動を勧める場合にウォーキングを毎日30分以上、あるいは45分というようにいわれます。そうすると運動習慣のある人は、例えばウォーキングに換算してみると1日に、あるいは1週間にどのぐらいといえるのでしょうか。

【田中】1日30分を1週間に4~5日続ければ、コンプライアンスにかなりの影響が出てきます。運動強度としてもあまり高い強度ではなかったのです。

図1



なぜなら、高い強度ですと皆嫌がって運動を止めてしまうからです。会話ができる程度の強度にしました。

【小澤】先生のようにきちんとコントロールを置いて比較されていると説得力がありますけれども、例えば日本でよくいわれているように「心拍数をみながら心拍数の最大の85%、あるいは百いくつとかを目安にして歩け」あるいは「うっすら汗をかくくらい歩け」といわれても、一般の人にはあまりピンとこないと思うのです。歩き方に関して何か目安になるものはありますか。

【田中】やはり自分が本当に快適にできるような運動をしないと長続きしないので、自分に合ったウォーキングスタイルというのをつかんで、快適に会話ができる程度の運動を続けていくようにしたほうがよいですね。

【小澤】comfortableというのは非常に大事ですね。

【田中】comfortableでないと、皆続けられないですからね。1カ月か2カ月でやめてしまいますから。

有酸素運動と無酸素運動

【小澤】最近先生は「ベンチプレスのような無酸素運動はよくない」という論文を出しておられますが、あれは大きなインパクトを与える論文だと思います。それについてご説明を願えますか。

【田中】最初に有酸素性運動のジョギングやウォーキングなどの研究では、コンプライアンスに非常によい傾向が出ましたので、では次に筋トレをみ

てみようと思いました。なぜ筋トレかというと、やはり高齢者の間では寝たきり老人がかなりいます。筋力の低下が非常に進んでいて、それによって寝たきりになってしまうので、そのような人に筋トレを処方する必要がある。そうする事によって、寝たきり老人の防止に貢献するのみでなく、stiffnessにも好影響を与えるのではないかと考えました。すなわち、筋トレの運動処方によってstiffnessが低下しコンプライアンスが向上するという仮説をたてたわけです。しかし結果はまったく逆で、筋トレしている人ではstiffnessが高いという結果でした。

【小澤】中年の健常者にとってはdynamic exerciseのほうがよいというわけですね。それは中年あるいはもう少し高齢の心身障害者のリハビリにも関係してくるわけですね。この場合には、筋肉の力をつけるために、いろいろなものを持ったり、足で押さえたりするというようなresistanceに対する運動もいま盛んに取り入れられているわけですが、そればかりでは危ないということでしょうか。

【田中】そうです。やはり運動処方としてはクロストレーニングということが最近よくいわれてます。これはどういうことかということ、筋トレ等の無酸素性の運動とジョギング等の有酸素性の運動を合わせることで、多様な活動をすることによって、総合的に健康を増やしていこうとするほうがよいわけですね。

【小澤】たしかに血圧に対しても、この2つの運動は違いますね。

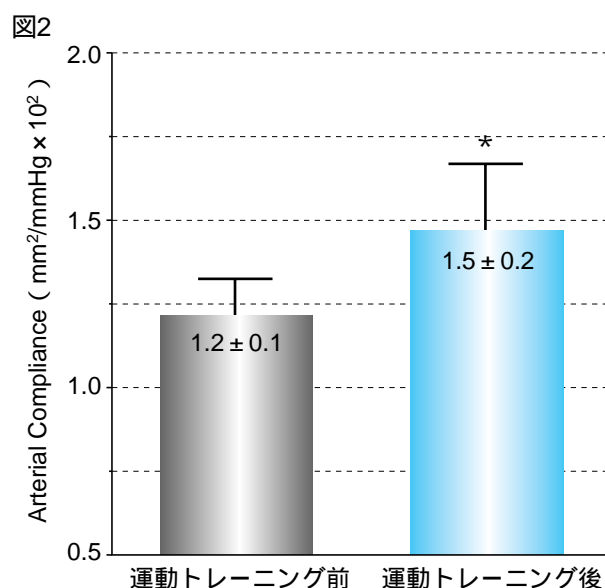
【田中】筋トレ中の血圧を血管の中で測定すると300mmHgとか400mmHgぐらいに上がってしまっています。おそらく、筋トレが及ぼしている悪影響とは、血圧がこんなに高くなったので血管壁を厚くして血管を守ろうという機序が働き、それによりstiffnessが上がってしまってきているのではないのでしょうか。

【小澤】そうするとボディビルみたいなのはあまりよくないということですか。

【田中】そうですね（笑）。

【小澤】柔道や剣道、サッカーのような全身運動というのは良いのでしょうか。

【田中】それが、あまり研究されていないのです。例えば、ボート競技は筋肉をかなり使うにもかかわらず有酸素性の運動ですから、ボートをしてい



る選手ではどうかといったことも、興味深い研究です。

食事の影響(食塩, 脂肪, その他)

【小澤】ところで、日本ではご承知のように塩分の摂取量が多いですね。先生の論文では、low salt (減塩)にしたほうが運動よりも動脈のコンプライアンスに対する影響が良いと書いてあったと思いますが、いかがでしょうか。

【田中】高血圧症の患者さんを対象にした場合には、食塩を減少したほうが運動に比べて倍ぐらいの効果が出ています(図3)。食塩制限は簡単にできますからね。特に日本人は食塩の摂取量が多いですから、重要な意味をもっているのではないのでしょうか。

【小澤】先生の論文ですと、食塩は6gと書いてあります。6gはかなりきびしい数値と私は思いますが、ウェスタンスタイルの食事では6gというのはどのようにして達成するのでしょうか。

【田中】実は、私の妻が栄養士なのです(笑)。彼女が患者のカウンセリングにあたって、減らすように努めました。被験者が男性の場合には料理をしませんから、その男性の妻を実験室に呼んできて、妻と一緒にかなり厳密にカウンセリングしました。

【小澤】アメリカの食事では塩分量について特にウエイトを置いているのはどこでしょうか。

【田中】日本の場合は味噌や醤油など塩分が含まれている食料がわかりやすいですが、アメリカの場合にはパンなどのいろいろな食料に含まれていて分かりにくいという問題があります。私の所では、被験者の通常の食事についてダイアリーみたいな

感じで書いてもらって、それに基づいて栄養士が指導しています。

【小澤】野菜や果物も積極的に摂らせますか。

【田中】そうですね。ここで問題なのは、野菜・果物を増やしてしまうと、今度は糖や脂肪の量が変わってしまうので「血圧低下の原因は塩分だけではなく、糖と脂肪量の変化にもよるのではないか」という可能性も出てきてしまいます。その辺が研究を行う上では難しいところです。

【小澤】塩分にこれほど効果があるとは私は思いませんでした。これほど動脈のコンプライアンスをよくするという点では、注目すべきだと思います。

血圧と動脈コンプライアンス

【小澤】ところでもう1つ、いま血圧の問題が出てきました。夜間の血圧、昼間の血圧、あるいは24時間血圧というものに対して生活習慣がどのように関係しているか。確かに食事や運動によって血圧は下がり、同時にarterial stiffnessも改善する。その場合、血圧と動脈コンプライアンスとはなにか関連があるのでしょうか。

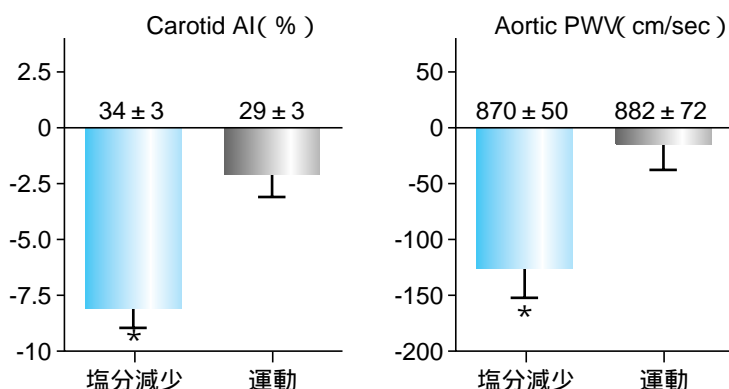
【田中】やはりstiffnessが下がれば血圧も下がってきます。

【小澤】どちらが先と考えられますか。

【田中】英語でいう「鶏が先か卵が先か」というもので、難しい問題ですね。アメリカのARICという血圧とstiffnessの変化を何年かに渡って追った疫学研究があります。ここでは、stiffnessが先に変化して、その後血圧が加齢に伴って変化してくるといった結果が出ています。やはりstiffnessが先に変わってきています。

【小澤】同じことは降圧薬に関してもいえるのでは

図3



ありませんか。血圧とstiffnessの2つに対する効果というのは完全に一致しているわけではないと思うのです。

【田中】確かに。例えば利尿薬などは血圧は下げますが、stiffnessには効果がありません。薬によってstiffnessと血圧に与える効果が全然効果が違います。ACE inhibitorを使うと血圧も下がるし、stiffnessも下がる。しかし、利尿薬や β -blockerなどでは血圧を下げるけれどもあまりstiffnessには効果がありません。

【小澤】やはりstiffnessに一番関係があるのは、性を除けば年齢と血圧だと思うのですが。

【田中】そうですね。

【小澤】しかし、血圧というのは1つの物理的な指標ですが、年齢には個人的・遺伝的な素因も加わるし、生活習慣も背景にあるわけです。このような状況を考慮しても年齢によるstiffnessの増加はagingとして避けられないものであるとお考えですか。

【田中】いや、そうではないと思います。私の実験室での研究では、ふだんかなりの運動をしている人では加齢によるstiffnessの増加は全くみられません。加えて、例えばブラジルのジャングルに住む民族やアフリカのピグミー族などの塩分摂取が低く、運動習慣が常に高い民族をみてみますと、彼らには血圧の上昇は全然ないのです。ですから加齢によるstiffnessの増加は防げるものであるということがいえます。

【小澤】アメリカでも血圧の正常値は、上が120mm Hg以下、下が80mmHg以下という数値が最近のJNC 7に出ています。それは年齢とは関係ない正常値であって、年齢によるoptimalはない。つまり60歳でも70歳でもそのような血圧値がよいのだというのであれば、arterial stiffnessも同じではないかと思うのです。

血管壁の変性 - stiffnessを起こすメカニズム

【小澤】ただ、arterial stiffnessのほうは大動脈の壁の材質の問題です。例えば年をとると弾性線維の変性などがありますね。加齢に伴う材質の変化は避けられないのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。arterial stiffnessはある程度の年齢までは変わらなくても、例えば65歳ぐらいからやはり上がっていくのではないかなと思います。

【田中】stiffnessを起こす生理学的なメカニズムはたくさんありますから、あるメカニズムは年齢による影響を受けない、しかし別のメカニズムは加齢の影響を受けるということはありえます。おそらくもっとcomplexなものと考えられます。

【小澤】例えば30歳代、40歳代の若い人で脈波速度が非常に速いというような人は、たとえ血圧やコレステロールに問題がなくてもほかに何か問題があるといってもよいわけですか。

【田中】そうですね。最近一番注目されているのがadvanced glycation end product (AGE)です。ご存じのとおり、高血糖状態で血管壁中に増加する糖化蛋白です。糖尿病や加齢に伴って血糖値が上がると、糖が血管壁に入り込み、コラゲンと結びつき、AGEを形成し、血管が硬くなります。そうすると、血管が広がろうとしても広がらなくなるというわけです。おそらくAGEがstiffnessを起こす非常に重要な役割をもっているとは思っています。

【小澤】なるほど。AGEに作用する薬というのはあるのですか。

【田中】現在、開発中で、いま第3のトライアルぐらいいまできています。ALT (アルテオン) というアメリカの会社を作っていて、一番初めは動物実験で効果があり、次のサルの実験でも効果がありました。昨年出したデータでは人間でも効果があるということでした。いまは糖尿病の患者を対象にトライアルをしています。糖尿病の患者は同じ年齢でもstiffnessが顕著に進行していて、それはやはりAGEによるものですから、糖尿病患者を対象にトライアルをしています。

【小澤】それは非常におもしろい話ですね。臨床の立場からいうと、動脈硬化というのは粥状硬化 (atherosclerosis) です。Atherosclerosisは、脂質や肥満、インスリン抵抗性などの種々のファクターが関与します。いわゆるマルチプルリスクファクター症候群というものとstiffnessとの関連がいつも問題になっています。AGEを抑えるような薬でアテローム硬化のほうもよくなるのでしょうか。

【田中】先ほどのアルテオンで作っている薬は、動脈壁内のAGEに直接働く薬なのでatherosclerosisに対して効果があるかはわかりません。しかし、ACE inhibitorやAT blockerなどを使うと血圧も下がるし、stiffnessも下がり、atherosclerosisやlipidに

対しても効果があります。ACE inhibitorを投与するとまず血中にブラジキニンが出てきます。これに続いてNOやEDHFが出てきて、これらがlipidに対しても有効に働くといわれています。スタチンもlipidを下げる薬ですが、その上stiffnessにも効果があるといわれています。

【小澤】確かに最近のメガトライアルの報告で、スタチンは脂質が正常の人でも脳心血管のイベントを抑制するといわれていますね。スタチンとstiffnessに関して触れている論文はないのですが、私はスタチンでstiffnessもよくなるのではないかと思います。そのような報告もされてきているでしょうか。

【田中】オーストラリアのベーカー病院から出ているものでスタチンについての研究があります。lipidを下げるとともにstiffnessも下がってくるという研究があります。

【小澤】それからアスピリンのように血小板の凝集を抑制する薬などがあって、われわれ臨床家としては高齢者の動脈硬化で少し血圧が高いという場合に薬剤の選択に困ります。特に日本人の場合には、心臓病に比べて脳卒中が多いのです。ライフスタイルをみても日本人はアメリカ人と違うと思います。やはり日本人は日本人のデータベースを作って考えていかなければいけないと思います。日本人の寿命が延びましたが、年をとってから脳梗塞などの心血管系の事故で要介護になったら非常に困ります。やはり、まずライフスタイルを改善して、血圧がコントロールできなければ、食塩を制限するというような必要があると思うのです。

心肥大との関連

【小澤】最後に、心臓の肥大ということもうかがいたいと思います。dynamic exerciseにおける心肥大の傾向はどのようなものでしょうか。

【田中】心肥大は起こります。心肥大の傾向は有酸素性と無酸素性の運動では全然違いますので注意が必要です。有酸素性では、内腔が顕著に広がります。無酸素性の筋トレをすると壁の厚さが広がって内腔は全然変わらないので、心肥大の傾向としては全然違うものです。英語ではconcentricとeccentricとして両者が分けられています。

【小澤】そうすると、有酸素性のほうはどちらかというと自律神経ではvagotonia（迷走神経亢進）になってくるということですか。だんだんpulse rateも下がってくる。

【田中】そうですね。長期間の有酸素性運動で安静時の心拍数が低下するのは、自律神経のなかでも副交感神経の影響が一つであると思われています。

【小澤】無酸素性はそうではない。

【田中】はい。有酸素性運動を続けると心拍数も下がってきますが、無酸素性運動の場合はそういうことはあまりありません。

【小澤】pulse rateには影響しないのですね。

【田中】はい。

【小澤】それで自律神経に対する影響が違うわけですね。

【田中】はい。違います。

【小澤】今日は「Arterial stiffnessと生活習慣」をテーマに田中先生のご研究を中心とした非常に有益なお話をうかがいました。ありがとうございました。