

後の発育については完全に見解が一定しておらず、これには社会経済的な要因や人種差が影響している可能性もある<sup>6-8)</sup>。

代謝関連の指標では、TOF群で低コレステロール血症と空腹時高血糖を認めた。VSDやTOFのみならず大動脈縮窄症、房室中隔欠損症、ASD、大血管転位症、単心室症など多くの先天性心疾患の成人例を対象として、Martínez-Quintanaらも同様の代謝関連の指標を検討しているが<sup>3)</sup>、今回のわれわれの結果はMartínez-Quintanaらの報告と矛盾しない。胎児期チアノーゼは将来的に低コレステロール血症をきたし、二次性多血症が赤芽球造血にコレステロールを動員するためと解釈されている<sup>9)</sup>。

またチアノーゼ性心疾患は血中カテコラミン濃度を上昇させることで耐糖能を低下させ、左-右シャントを呈するASDやVSDは肺でのインスリンクリアランスが亢進することで耐糖能異常を起こしやすいとされる<sup>3)</sup>。今後は社会経済状態や栄養状態をマッチさせた多数例での検討が必要であろう。

一般に胎児期の低栄養環境は子宮内発育不全により低出生体重児（出生時の体重が2500 g未満）の出生をきたしやすい。低出生体重児が生後の過栄養の環境に

曝されると生前と生後の環境のミスマッチで生活習慣病を発症しやすいとされる。これは成人病胎児期発症説といわれ、英国サザンプトン大学医学部の David Barker 教授が提唱した仮説である (Barker 仮説)<sup>10)</sup>。我が国で胎児の低栄養状態をきたす主な原因として、母親のダイエット志向（痩せ願望）と喫煙習慣が挙げられる。この20年間で出生数がほぼ横ばいであるにもかかわらず低出生体重児の割合は一貫して増加していることと小中学生での生活習慣病の増加を考え合わせれば、周産期医療に関わる医療機関のみならず大学保健管理や保健福祉行政などとも連携した生殖年齢にある女性への啓発活動と、小児生活習慣病への早急な対策が必要であると考えられる<sup>11)</sup>。

「胎児期飢餓」ともいふべき慢性的な低栄養状態を胎児期に経験するといわゆる「儉約遺伝子」が発現するとされ、生後の栄養過多という劇的な環境変化に適応できずに糖尿病などを容易に引き起こすと想定される。同様に今回対象とした TOF でも低酸素血症や低心拍出状態という過酷な胎内環境が胎児期の代謝応答を変調させて、将来的な糖尿病の発症を容易にする可能性が推定される。

Table. Baseline health-related parameters in patients with ventricular septal defect, those with tetralogy of Fallot, and controls.

	VSD	TOF	Controls	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
n (M/F)	11 (7/4)	13 (9/4)	29 (18/11)		
age (y.o.)	36.0 ± 3.8	37.8 ± 11.0	38.3 ± 8.3	0.847	
height (cm)*	168 ± 9	160 ± 8	169 ± 7	0.012	0.009 (TOF vs. cont)
weight (kg)*	60.4 ± 10.7	53.3 ± 11.1	66.1 ± 14.0	0.045	0.038 (TOF vs. cont)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	21.3 ± 2.8	20.8 ± 3.6	23.2 ± 4.2	0.221	
SBP (mmHg)*	123 ± 24	113 ± 14	114 ± 14	0.373	
DBP (mmHg)*	74 ± 14	72 ± 9	72 ± 10	0.861	
FSG (mg/dl)	101 ± 16	122 ± 16	97 ± 10	<0.001	0.001 (TOF vs. VSD) < 0.001 (TOF vs. cont)
Chol (mg/dl)	192 ± 45	155 ± 36	190 ± 29	0.009	0.030 (TOF vs. VSD) 0.011 (TOF vs. cont)
TG (mg/dl)	147 ± 103	73 ± 26	110 ± 75	0.080	

BMI, body mass index; Chol, total cholesterol; DBP, diastolic blood pressure; FSG, fasting serum glucose; SBP, systolic blood pressure; TG, triglyceride; TOF, tetralogy of Fallot; VSD, ventricular septal defect. p-Values were obtained with the use of one-way ANOVA or Kruskal-Wallis' procedure<sup>a</sup> and then post hoc test<sup>b</sup>. \*Data sets showed normality.

### おわりに

成人先天性心疾患の中で代表的な VSD と TOF に焦点を当てて術後の健康指標を対照と比較検討した。VSD の術後の成人は対照成人との間で明らかな健康指標の違いを認めなかったが、TOF の術後の成人では対照者より明らかに体格が小さく、空腹時血糖が高く、総コレステロール値は低かった。社会経済的な影響は十分考慮すべきではあるが、TOF による苛酷な胎内循環動態は将来的な糖尿病に結びつく可能性が示唆された。この点は胎内環境が生後の成人病を決定するという成人病胎児期発症説 (Barker 仮説) に矛盾しない結果であると考えられた。

### 参考文献

- 1) 日本循環器学会 (2000): 成人先天性心疾患診療ガイドライン. *Jpn Circ J* 64 (suppl-IV): 1167-1204.
- 2) Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Wakisaka Y, Matsuo K, Mizuno Y, Terai M, Hamada H, Niwa K (2011): Prevalence of adult patients with congenital heart disease in Japan. *Int J Cardiol* 146: 13-16.
- 3) Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Nieto-Lago V, Nóvoa FJ, López-Rios L, Riaño-Ruiz M (2010): Serum glucose and lipid levels in adult congenital heart disease patients. *Metabolism* 59: 1642-1648.
- 4) 丸山徹、永野純、眞崎義憲、入江正洋、上園慶子 (2011): 成人先天性心疾患をもつ本学学生 of 生活習慣病の実態調査. *Campus Health* 48: 514-516.
- 5) 福岡市医師会学校心臓検診部(2009): 福岡市学校心臓検診. 36: 1-28.
- 6) Carmona F, Hatanaka LS, Barbieri MA, Bettiol H, Toffano RB, Monteiro JP, Manso PH, Carlotti AP (2012): Catch-up growth in children after repair of Tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 22: 507-513.
- 7) Nembhard WN, Loscalzo ML (2009): Fetal growth among infants with congenital heart defects by maternal race/ethnicity. *Ann Epidemiol* 19: 311-315.
- 8) Cheung MM, Davis AM, Wilkinson JL, Weintraub RG (2003): Long term somatic growth after repair of tetralogy of Fallot: evidence for restoration of genetic growth potential. *Heart* 89: 1340-1343.
- 9) Fyfe A, Perloff JK, Niwa K, Child JS, Miner PD (2005): Cyanotic congenital heart disease and coronary artery atherogenesis. *Am J Cardiol* 96: 283-290.
- 10) Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ (1989): Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 8663: 577-580.
- 11) 堤誠司、高田恵子、倉智博久 (2010): 女性のやせと次世代への健康影響. *公衆衛生* 74: 484-487.

## 赤血球変形能の測定と医学的応用

丸山 徹\*, 小田代 敬太\*\*

### Estimation of Erythrocyte Deformability and Medical Application

Toru MARUYAMA\* and Keita ODASHIRO\*\*

\*九州大学 健康科学センター [〒816-8580 福岡県春日市春日公園6-1]

Institute of Health Science, Kyushu University

\*\*九州大学大学院 病態修復内科学 [〒812-8586 福岡県福岡市東区馬出3-1-1]

Department of Medicine and Biosystemic Science, Kyushu University

[Received: March 1, 2013]

Circulating erythrocytes show bending deformation in microcirculation where erythrocytes' diameter is greater than microvascular luminal diameter. Erythrocyte deformability is, therefore, a prerequisite of fluent microcirculation and is determined by three factors such as erythrocytes' morphology, internal viscosity, and membrane viscoelastic property. Various hemorheological methods are available to estimate the deformability. Impaired deformability has potential impacts on microvascular disturbance which is characteristic on diabetic microangiopathy and hypertensive complications. Sensitive, quantitative and reproducible technique is required to evaluate the erythrocyte deformability for clinical science which includes potential confounding factors.

**Key Words:** hemorheology, erythrocyte, deformability, clinical science

#### 1. はじめに

バイオレオロジーのなかでも血液の流動特性や循環中の血球の挙動に関するヘモレオロジー (hemorheology) は、最近の健康ブームを背景にメディアでも「血液サラサラ、ドロドロ」の言葉で盛んに登場する。この言葉が科学的に意味するところは全血粘度、血漿粘度、ヘマトクリット値など血液の流動性に関するさまざまな指標であるが、赤血球の「しなやかさ」を意味する変形能 (deformability) もそのひとつである。本稿では赤血球の変形能を中心としたヘモレオロジーについて概説し、さらに赤血球変形能とさまざまな疾患との関わりを考える。

#### 2. 赤血球変形能の概念

血液は多数の血球を含む非ニュートン性の流体であり、血球の大部分を赤血球が占める。血液が円筒管を通過する際には、管径が約300  $\mu\text{m}$ 以下になるとHagen-Poiseuilleの法則が成り立たず、見かけの血液粘度は管径の減少とともに著しく低下する。この現象は $\sigma$  (シグマ) 効果と呼ばれる (図1A)。 $\sigma$ 効果の程度はヘマトクリット値に依存するため、 $\sigma$ 効果には赤血球の挙動が関係する

ことがうかがえる。赤血球の直径は約8  $\mu\text{m}$ であり自己の直径より細い毛細血管を通過する際には、ずり応力によって赤血球はパラシュート状やスリッパ状に折れ曲がった形に変形しながら通過する (図1B)。すなわち健全な赤血球は、毛細血管網を通過する際には極度に変形を起こし (変形能)、通過後はその変形を元に修復して (修復能)、元の形態をしばらく保持しており (形態保持能)、管径に応じてこの変化を周期的に繰り返している。 $\sigma$ 効果はこの赤血球の生理的変形とこれによって相対的に辺縁血漿層の厚さが増すことに起因する<sup>1)</sup>。しかし毛細管径が6  $\mu\text{m}$ 以下になると赤血球はその変形限界に近づいて、辺縁血漿層の厚さは減少し、みかけの血液粘度は急速に上昇する (図1A)。 $\sigma$ 効果が見られるのは300  $\mu\text{m}$ 以下の細動脈から細動脈末端・毛細血管 (管径 約7~4  $\mu\text{m}$ ) に相当するので、赤血球が変形能を失えば $\sigma$ 効果は消失し全身の微小循環はたちまち破綻することになり、赤血球の生理的変形能は生体微小循環を維持する上で必要不可欠であることが理解される。

### 3. 赤血球のNO運搬と変形能

一酸化窒素 (nitric oxide: NO) は血管内皮細胞その他で L-arginine から生成され、血管平滑筋を弛緩させて血流を維持する上で必要不可欠な内因性の生理活性ガス状物質である。近年、赤血球が  $O_2$  や  $CO_2$  のみならず NO の重要な運搬体、供与体であることが明らかになってきた。血色素 (hemoglobin: Hb) は2本の  $\alpha$  鎖と2本の  $\beta$  鎖からなる4量体であり、酸素化されると Hb の特定のシステインが NO を結合しやすくなり、脱酸素化されると Hb の4量体構造の変化によって NO を遊離しやすくなる。そこで健康な血管内皮や肺で生成された NO は赤血球に直ちに取り込まれ、Hb は NO を結合してニトロソ Hb となって NO を末梢へ運搬する。ニトロソ Hb は酸素分圧の低い毛細血管レベルでは NO を解離し、NO は赤血球膜に存在する anion exchanger (AE) のチオール基に受け渡されて細胞外へと放出される。すなわち組織の酸素分圧に応じて NO の放出 (controlled release) や血管のトーン、血流量を制御しているニトロ

ソ Hb は  $O_2$  センサーとしての役割を持ち、赤血球は自身の直径より小さい毛細血管を生理的な変形能と自身が放出した NO の血管拡張作用によって通過出来るものと予測される<sup>2)</sup>。

### 4. 赤血球変形能の規定因子

赤血球の変形能は微小循環の重要な規定因子であるが、循環生理学で赤血球の変形能という用語が定着したのは1971年に Braasch が *Physiol Rev* 誌に総説を記した頃からである<sup>3)</sup>。赤血球変形能という概念には未だ物理量としての定義がなく、測定法自体が単位や精度を規定している。赤血球変形能は主に以下の三つの要因により規定される<sup>4)</sup>。

#### 1) 細胞の幾何学的因子

赤血球は表面積容積比が大きいほど変形しやすい。赤血球内の ATP が欠乏すると、赤血球は両凹円板状から球形化して変形しにくくなる。また薬の作用や赤血球膜成分の変化などで同様の形態変化が生じて、変形能は低下する。臨床的な血液検査における平均赤血球容積 (mean corpuscular volume: MCV) や顕微鏡下での赤血球の形態観察は、赤血球の幾何学的要因を評価する際に参考となる。

#### 2) 細胞内部粘度

赤血球内部は Hb でほぼ充填されるため赤血球の内部粘度は臨床的に平均赤血球ヘモグロビン濃度 (mean corpuscular hemoglobin concentration: MCHC) で評価される。赤血球は高浸透圧下では細胞内脱水が生じて内部粘度が上昇する。また遺伝性血液疾患である鎌状赤血球症では、低酸素状態で細胞内の sickle Hb (HbS) がポリマーを形成して内部粘度が上昇する。同時に特異な赤血球の形態変化も見られるが、形態変化は主要な要因ではなく、主に内部粘度の上昇によって赤血球変形能は著明に低下し、全身性の微小循環障害をきたす (図2)<sup>5)</sup>。

#### 3) 細胞膜の粘弾性

赤血球膜は脂質二重層で構成されており、種々の機能タンパク質は主にラフトと呼ばれる部位に局在している。また脂質二重層の直下には膜の裏打ち構造として細胞骨格を維持する役割を果たすタンパク質 (主にスペクトリンとアクチン) が存在する。膜脂質の脂質プロファイル、膜タンパク質の  $Ca^{2+}$  依存性の機能変化 (主にスペクトリン  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖の屈伸性や両者の架橋の会合状態の変化)、およびそれらの相互作用は膜の粘弾性や流動性などに影響を与えて、赤血球変形能を強く規定している<sup>6)</sup>。この赤血球膜の物理化学的性質は赤血球の幾何学的因子や内部粘度のように臨床血液検査で簡便には評価できないが、実際の臨床では赤血球変形能が低下する原因として最も多い。

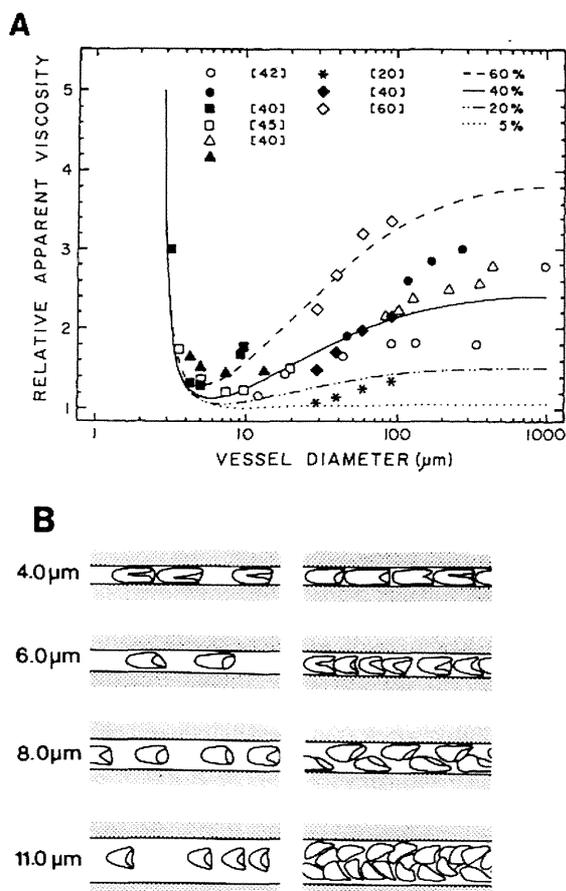
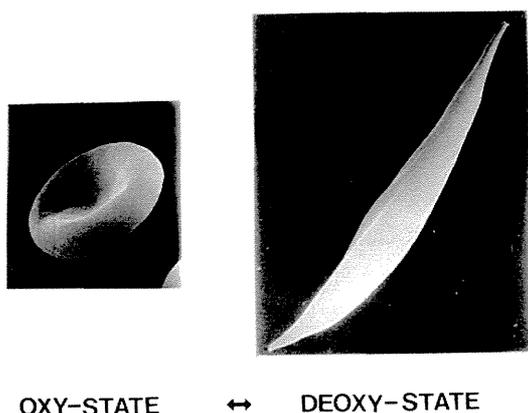


図1. A: 血液が通過する管径 (μm) に対する見かけの血液粘度 (relative apparent viscosity) の変化。○や●は測定値、—や--は理論曲線、[ ] 内の数値はヘマトクリット値。ヘマトクリット値が大きいほど、効果が著しい。B: 細い管を通過する赤血球の挙動。赤血球はパラシュート変形や折れ曲がり変形を示す。

A



B

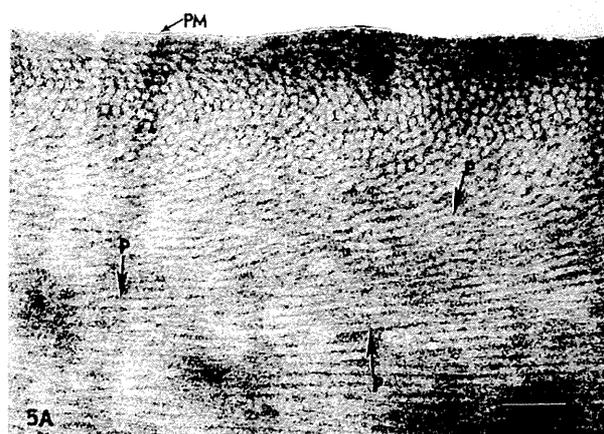


図2. 鎌状赤血球症における赤血球像（故上坂伸宏先生の好意による）。A: 低酸素状態では著明な赤血球変形を示す（SEM像）。B: 低酸素状態でHbSがポリマー（P）を形成する。PM, plasma membrane（TEM像）。

## 5. 赤血球変形能の測定法

赤血球の変形能はこれまでさまざまな測定法で評価されてきた。以下にその代表的な測定法を述べる。

### 1) ミクロピペット法

ミクロピペット法はミクロピペットに赤血球を吸引して膜の一部の粘弾性を測定する方法である。細胞1個を扱うために検体の量が僅かですむ利点があるが、赤血球の集合体としての情報が得にくい。すなわち循環血液中の赤血球は約120日の寿命のなかで様々な加齢段階にある。加齢によりその変形能が低下するため、病態による変化か赤血球の加齢の影響か、結果の解釈が複雑になる。

### 2) 遠心法

血液検体に回転流動による遠心応力を与えて赤血球を楕円変形させ、これを顕微鏡で観察するのがレオスコープ法、レーザー光線の回折角で評価するのがエクサイトメトリー法である。前述のようにパラシュート変形も

しくは折れ曲がり変形を生理的変形とする赤血球に楕円変形を加えることで測定感度の低下は否めないが、一定ずり応力下で定量性と再現性をもって変形を評価できる。

### 3) フィルトレーション法

赤血球がフィルターの微小孔を通過する際の前後の圧差や通過時間で赤血球の通過能（filterability）を評価するのがフィルトレーション法である。フィルトレーション法は生理的な微小循環における赤血球の挙動（whole cell deformability）を反映しており、実験の簡便さと解析の容易さからも赤血球変形能の測定法として頻用されてきた。一方で通過の過程を解析するのに相応の検体量を必要とし、ろ過中に連続的に変化するずり応力下での変形評価であり、定常ずり応力下での変形能の評価には適さない。またフィルトレーション法による変形能の測定精度は決定的にフィルターに依存している。

## 6. フィルトレーション法の変遷

1980年代nucleporeフィルターを使用したフィルトレーション法は、赤血球の変形能が微小循環に果たす役割を再認識させ、その後さまざまな疾患における赤血球の変形能の研究が盛んになった。しかし臨床医学的な研究ではさまざまな要因が交絡するため、赤血球変形能の評価には高い定量性と再現性が求められる。その点でnucleporeフィルターによるフィルトレーション法は、以下の理由でこの条件に耐え得るものではなかった。第一にnucleporeフィルターは微小孔の辺縁が不整形で鋭利であり、遠沈洗浄で得られる赤血球浮遊液に白血球が混入すると機械的的刺激を受けて活性化される。第二にnucleporeフィルター内部には融合孔があり、赤血球はこの部分を変形することなく通過するので変形能の測定感度が低下する。第三にnucleporeフィルター内部には鋭利な分岐孔もあるので、赤血球はこの部分で著しい機械的ストレスを受ける。第四にnucleporeフィルターの素材はpolycarbonateであり、有効な洗浄法がなく事実上ディスポーザブルである。加えて微小孔の数、形状、分布がフィルターごとに異なるため、実験結果の再現性に大きな問題点があった（図3A）。

従来のフィルトレーション法に対して、われわれは現在フィルター特性を改善したニッケルメッシュフィルターを用いて赤血球変形能を評価している。ニッケルメッシュフィルターはフォトレジスト法と特殊メッキ法を組み合わせで作成されたnickel製薄膜フィルターで、微小孔の数、形状、分布が一定であり、数秒間の超音波洗浄によって再使用が可能である。加えてニッケルメッシュの微小孔の辺縁は滑らかで内部にも融合や分岐がなく、混入白血球が機械的的刺激で活性化することも赤血球が機械的ストレスを受けることもない（図3B）。これらの特徴

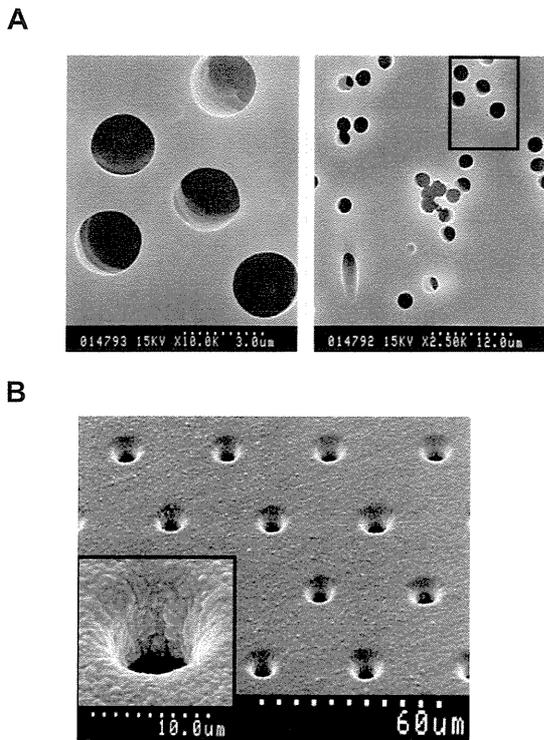


図3. Nucleoporeフィルター(A)とニッケルメッシュ (nickel mesh) フィルター(B)の走査電顕像 (Aの左図は右図の枠内の拡大像。Bの左下図も微小孔の拡大像)。

はニッケルメッシュフィルトレーション法の高い定量性と再現性を保証している。

実際の実験装置は、垂直に立てたガラス管 (vertical tube) にタイゴンチューブを介してニッケルメッシュホルダーを接続し、通常15 cmの高さ (height:  $h$ ) よりHEPESバッファで調整した生理食塩水で作成した赤血球浮遊液をろ過させる。ガラス管の周囲には恒温水を還流させて検体を定温に保っている。ガラス管のゼロレベルに設置した圧力 (pressure:  $P$ ) トランスデューサーで検体のろ過中の圧力降下を連続的に検出し、流量 (flow rate:  $Q$ ) に換算する (図4A)。ニュートン流体であるHEPESバッファ生食水の圧-流量曲線をコントロールとし、100 mmH<sub>2</sub>Oろ過圧でのコントロールに対する赤血球浮遊液の流量 (%) をもって赤血球変形能を評価している (図4B)。流体力学の基本関係式である連続的な圧-流量曲線から変形能を評価する点も、本法の定量性を保証している。

### 7. フィルトレーション法の医学的応用

赤血球変形能の精密測定が可能になったことで、微小循環障害が背景にある種々の内科疾患における赤血球変形能の重要性が明らかになりつつある。以下にその代表例を示す。

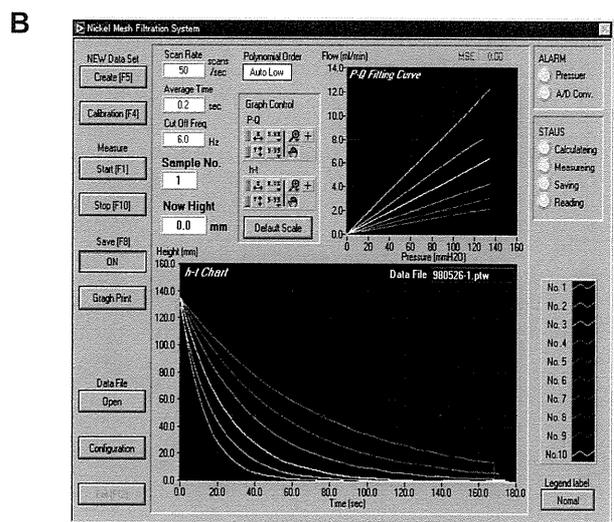
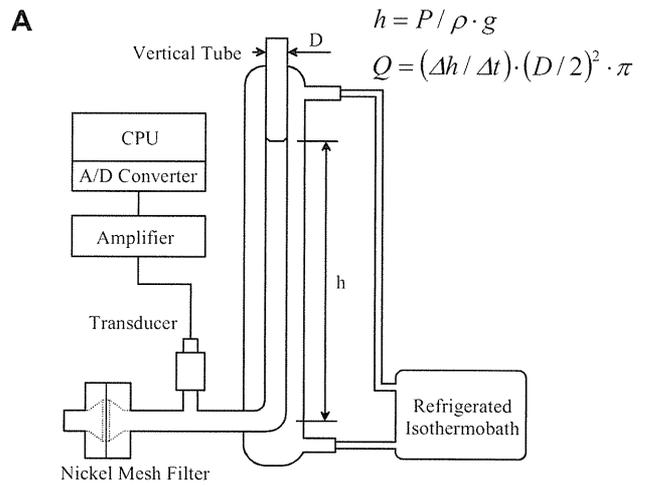


図4. ニッケルメッシュフィルトレーション法の概要 (A) と解析画面 (B) . P: 圧力, Q: 流量, h: 検体の液面の高さ (圧力0の高さから測定),  $\rho$ : 検体の密度, t: ろ過開始からの時間, D: ガラス管の内径. 解析画面には高さ・時間曲線 (h-t curve) と圧・流量曲線 (P-Q curve) が表示される。

#### 1) 高血圧

高血圧症は動脈硬化の危険因子であり、心血管イベントを引き起こす一大原因である。高血圧症において赤血球の変形能が低下していれば抵抗血管での流動抵抗が上昇し、同時に増大したずり応力が赤血球への機械的ストレスとなって赤血球変形能はさらに低下する。しかしヒトの高血圧では降圧剤による治療やその他の背景因子が病態を修飾している。自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rats: SHR) はヒトにおける高血圧症の優れたモデルであり、われわれはSHRでの高血圧の発症過程をめぐる赤血球変形能の経時的変化を検討した。ニッケルメッシュフィルトレーション法を用いてSHRと週齢をマッチさせたWistar-Kyotoラット (WKY) における赤血球の

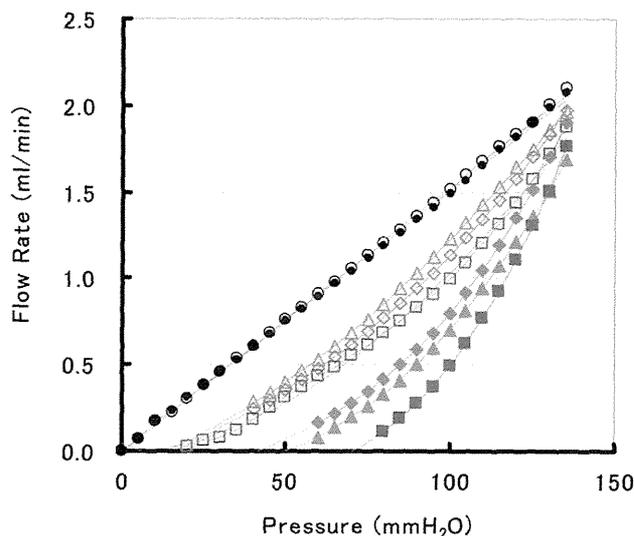


図5. ニッケルメッシュフィルトレーション法で得られた圧流量曲線。生食水 (○●) は原点に回帰する直線でニュートン流体に矛盾しない。コントロールラットの赤血球浮遊液 (18週◇, 13週△, 7週□) に比して週齢をマッチさせた自然発症高血圧ラット (18週◆, 13週▲, 7週■) では同じ過圧で常に流量が小さい (文献8より引用)。

ろ過能を血圧変化と合わせて測定したところ、SHRの赤血球ろ過能の低下は前高血圧期 (7週齢) で顕著 (37.0 ± 17.5%) であり、高血圧完成期 (18週齢) でも維持 (51.6 ± 13.3%) されていた (図5)。このSHRにおける赤血球変形能の低下は赤血球の形状 (MCV) や内部粘度 (MCHC) では説明できず、変形能低下の三番目の要因、すなわち赤血球の膜異常が関与していることが疑われた。実際SHRにおいては赤血球膜の流動性が低下していることが報告されており、その原因として高血圧症での赤血球に対する機械的ストレスや酸化ストレスが考えられる<sup>7)</sup>。ニッケルメッシュフィルトレーション法で明らかとなったSHRにおける赤血球変形能の顕著な低下は抵抗血管 (小動脈) での流動抵抗やずり応力の増加となり、これが赤血球への膜障害となって変形能をさらに低下させる。この悪循環の形成はヒトの本態性高血圧の発症や維持にも深く関与していると考えられる<sup>8)</sup>。

## 2) 糖尿病

日本人はインスリン分泌予備能やインスリン抵抗性から民族的に糖尿病になりやすいとされる。加えて近年のライフスタイルの変容により糖尿病はわが国で増加の一途にある。糖尿病ではさまざまな血液レオロジーの異常が報告されており、赤血球の変形能も低下するという報告はみられる。糖尿病には高血圧や脂質代謝異常など赤血球変形能を低下させるさまざまな要因が交絡する。そこでこれらの要因を除外するために、われわれはまず糖尿病誘発物質であるストレプトゾトシン (STZ) を投与して糖尿病ラットを作成し、赤血球変形能をニッケルメッ

シュフィルトレーション法で検討した。STZによる糖尿病ラットでは高血圧や脂質異常は認めなかった。週齢をマッチさせた対照のWKYラット (83.1 ± 4.2%) に対して、糖尿病ラット (69.4 ± 10.1%) では有意に ( $p < 0.001$ ) 赤血球変形能が低下していた。Tsukadaらはマイクロチャンネルと高速ビデオカメラにより糖尿病における赤血球の変形能がHbA1cの増加に反比例して低下することを明らかにした<sup>9)</sup>。しかし糖尿病の臨床研究に不可避のさまざまな交絡因子を検討したものではなかった。われわれも治療下にあるヒトの糖尿病症例において赤血球の変形能をニッケルメッシュフィルトレーション法で測定して、重回帰分析を行った。その結果、糖化Hbの指標であるHbA1c (糖毒性) と肥満の指標である体格指数 (身長 ÷ 体重<sup>2</sup>) が赤血球変形能の低下に関する独立した寄与因子であった<sup>10)</sup>。慢性的な高血糖はHbの非酵素的な糖化を促進し、最終糖化産物 (advanced glycation endproduct: AGE) や活性酸素を生成する。実際にAGEや生体における主要な活性酸素であるsuperoxide anionをin vitroで健常者の赤血球に作用させても変形能が著明に低下することはニッケルメッシュフィルトレーション法により確認されている<sup>11-12)</sup>。すなわち糖尿病では糖毒性や酸化ストレスが赤血球への膜障害を来して、これらが複合的に赤血球変形能を低下させていると考えられる。

## 8. おわりに

ヘモレオロジーの基本概念である赤血球変形能の微小循環に果たす役割と意義、さまざまな測定法の変遷とそれらの有用性や限界、さらに微小循環障害をきたす疾患群における変形能評価の臨床応用を述べた。赤血球の変形能は白血球の遊走能や貪食能、血小板の粘着能や凝集能に匹敵するほどの基本的で包括的な血球生理機能であり、これを定量性と再現性をもって測定することが血管内皮障害を起こす疾患や易血栓性を特徴とする疾患へのさらなる医学的応用を可能にするものと考えられる。

## 謝辞

本稿を終えるに当たり、共同研究者である (株) レオロジー機能食品研究所 (福岡県粕屋郡久山町久原2241-1) の藤野武彦所長、佐藤亜弥研究員の協力に感謝する。

## 文献

1. Kiani MF, Hudez AG, A semi-empirical model of apparent blood viscosity as a function of vessel diameter and discharge hematocrit, *Biorheology*, 1991; 28: 65-73.
2. Pawloski JR, Hess DT, Stamler JS, Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity, *Nature*, 2001; 409: 622-626.

3. Braasch D, Red cell deformability and capillary blood flow, *Physiol Rev*, 1971; 51: 679-701.
4. Mohandas N, Chasis JA, Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids, *Semin Hematol*, 1993; 30: 171-192.
5. Hiruma H, Noguchi CT, Uyesaka N, Hasegawa S, Blanchette-Mackie EJ, Schechter AN, Rodgers GP, Sickle cell rheology is determined by polymer fraction-Not cell morphology, *Am J Hematol*, 1995; 48: 19-28.
6. Liu F, Mizumaki H, Samaik S, Ostafin A, Calcium-dependent human erythrocyte cytoskeleton stability analysis through atomic force microscopy, *J Struct Biol*, 2005; 150: 200-210.
7. Pezeshk A, Dalhouse AD, Vitamine E, membrane fluidity, and blood pressure in hypertensive and normotensive rats, *Life Sci*, 2000; 67: 1881-1889.
8. Ariyoshi K, Maruyama T, Odashiro K, Akashi K, Fujino T, Uyesaka N, Impaired erythrocyte filterability of spontaneously hypertensive rats, *Circ J*, 2010; 74: 129-136.
9. Tsukada K, Sekizuka E, Oshio C, Minamitani H, Direct measurement of erythrocyte deformability in diabetes mellitus with a transparent microchannel capillary model and high-speed video camera system, *Microvasc Res*, 2001; 61: 231-239.
10. Saito K, Kokawa Y, Fukata M, Odashiro K, Maruyama T, Akashi K, Fujino T, Impaired deformability of erythrocytes in diabetic rat and human, *J Biorheol*, 2011; 25: 18-26.
11. Iwata H, Ukeda H, Maruyama T, Fujino T, Sawamura M, Effect of carbonyl compounds on red blood cells deformability, *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 321: 700-706.
12. Uyesaka N, Hasegawa S, Ishioka N, Ishioka R, Shio H, Schechter AN, Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins, *Biorheology*, 1992; 29: 217-229.

- 5) Lei, M., Goddard, C., Liu, J. et al.: Sinus node dysfunction following targeted disruption of the murine cardiac sodium channel gene *Scn5a*. *J Physiol*, 567: 387-400, 2005.
- 6) Himeno, Y., Toyoda, F., Satoh, H. et al.: Minor contribution of cytosolic  $Ca^{2+}$  transients to the pacemaker rhythm in guinea pig sinoatrial node cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300: H251-H261, 2010.
- 7) 尾野恭一: 心臓拍動研究の最前線: イオンチャンネルクロックとカルシウムクロック. 秋田県医師会雑誌, 63: 57-66, 2012.

## 2. 心房細動と心拍数

### —発症予測・治療目標・予後予測の観点から—

九州大学健康支援センター

丸山 徹

九州大学大学院医学研究院病態修復内科学

深田 光敬

#### I. はじめに

心房細動では心房内の多数の無秩序で不規則な興奮波のうち房室結節にたまたま進入した細動波が心室興奮を起こす。このために心房細動中の心室レート（心拍数）は全くランダムとなる。標準12誘導心電図を記録しても心房細動での心拍数は記録の最初と最後で異なるため、心房細動では心拍数の評価が困難である<sup>1)</sup>。しかし心房細動は我が国でも高齢化とともに増加の一途にある。単純に心拍数からある程度心房細動の発症を予測し、ある程度の心拍数を維持することを心房細動の治療目標に据え、心拍数から心房細動の予後のある程度推測することは可能であろうか。主だった臨床試験からこれらの答えを探してみたい。

#### II. 心房細動の発症予測としての心拍数

心房細動がどの程度の心拍数から出現しやすいのかは、心房細動の性質や対象の臨床背景がそれぞれ違うため、一概には結論し難い。そこでこの問いに対する答えは対象を絞って特定の集団で検討する必要がある。LIFE スタディは心電図上洞調律と左室肥大を認める高血圧症例において、心保護効果が証明されている $\beta$ 遮断薬アテノロールを対照として、ロサルタンの脳心血管合併症の予防効果を検討した臨床試験である<sup>2)</sup>。降圧効果は両薬剤間でほぼ同等であったが、総死亡および心筋梗塞・脳卒中の発症はロサルタン群で有意に少なかった。この試験のサブ解析では心房細動の新規発症を5年間追跡し、高齢者と男性が新規発症の予測因子、ロサルタンは抑制因子で、降圧薬に

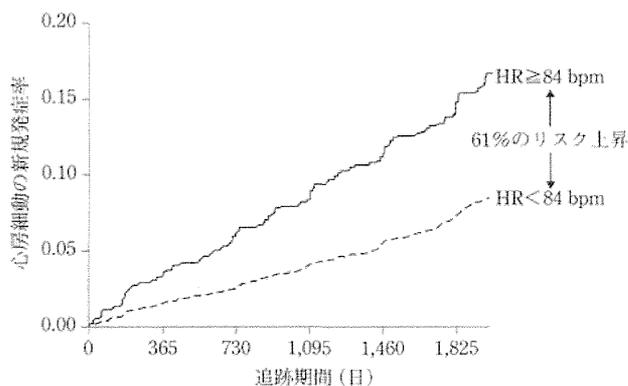


図1 LIFE試験のサブ解析による高血圧者における心拍数と心房細動の新規発症との関係 (文献3より引用)

よらず直前の心拍数の増加（とりわけ84bpm以上）も心房細動の新規発症の危険因子であることが明らかにされた（図1）<sup>3)</sup>。心拍数が10bpm増加することで19%の心房細動発症リスクが上昇することは、高血圧症で臓器保護のみならず心房細動の新規発症抑制の観点からも心拍数低下作用を併せ持つ降圧剤が推奨される根拠となる。

それでは高血圧性の心房細動以外ではどうか。Huangらはホルター心電図から心房細動発作の発生直前における心拍変動を解析している<sup>4)</sup>。周波数解析では通常高周波成分（high frequency: HF）を副交感神経機能、低周波成分（low frequency: LF）との比（LF/HF）を交感神経機能の指標としている。その結果、孤立性心房細動では副交感神経緊張が優位な状態で、また器質性心疾患を背景とした心房細動では交感神経緊張が優位な状態から細動発作を起こしやすいことが明らかとなった。また心房細動発作直前2分間の平均心拍数も副交感神経緊張型で64bpm（一日平均心拍数が74bpm）、交感神経緊張型で77bpm（一日平均心拍数が68bpm）で、おのおの一日平均心拍数と有意な差があったと報告している。高血圧性心臓病を背景とした心房細動も器質性心疾患による心房細動と考えると、LIFEスタディのサブ解析もHuangらの報告の結果に矛盾しないことになる。

#### III. 心房細動の治療目標としての心拍数

心房細動に対する治療選択肢には洞調律維持（リズムコントロール）と心拍数調節（レートコントロール）があり、心拍数を心房細動における治療目標に設定するのは後者を前提としている。心房細動のレートコントロールが注目されるよう

表 1 心房細動のリズムコントロールとレートコントロールを比較した臨床試験

トライアル	n	心房細動持続期間	一次評価項目	引用文献
PIAF	252	7日以上	症状改善	Hohnloser, S. H. et al.: Lancet, 356: 1789, 2000.
RACE	522	10日以上	重篤複合	Van Gelder, I. C. et al.: NEJM, 347: 1834, 2002.
AFFIRM	4,060	6時間以上	総死亡	Wyse, D. G. et al.: NEJM, 347: 1825, 2002.
STAF	200	持続性	重篤複合	Carlsson, J. et al.: JACC, 41: 1690, 2003.
HOT CAFE	205	7日以上	重篤複合	Opolski, G. et al.: Chest, 126: 476, 2004.

(文献5より引用)

になったのは欧米におけるいくつかの臨床試験においてである。表1に心房細動治療におけるリズムコントロールとレートコントロールを比較した主な臨床試験を示す<sup>5)</sup>。これらを総合したメタ解析で全死亡や脳卒中に対する治療効果を比較した場合、両治療選択肢の間で生命予後には有意差がないもののレートコントロールがやや有利で (OR=0.87, CI=0.74~1.02, P=0.09), 脳卒中 (脳梗塞と脳出血) の発症率では全く有意差は認められなかった (OR=0.50, CI=0.14~1.83, P=0.30)。

AFFIRM 試験はこれらのなかでもその規模からエビデンスレベルが高いので、試験の概要を確認しておきたい。AFFIRM 試験は心房細動に対するリズムコントロールとレートコントロールを無作為に比較したメカニカルで、レートコントロールの目標を安静時の心拍数<80bpm, 6分間歩行時の心拍数<110bpmと設定している<sup>6)</sup>。しかしこの臨床試験は、①発作性心房細動と永続性心房細動の双方を対象としており、②これらリズムコントロール群とレートコントロール群に割り付けたため投薬の忍容性や倫理性から両群間でクロスオーバーが多く、③リズムコントロール群では目標達成後に抗凝固療法を終了した例が多かったなど、いくつかの課題も残した。AFFIRM 試験の結果は総死亡率がリズムコントロール群で高い傾向にあり (p=0.08), 心血管死は両群で差はなく (p=0.9517), 非心血管死がレートコントロール群に比してリズムコントロール群で有意に (p=0.0008) 多かった (図2)<sup>7)</sup>。この結果はリズムコントロール薬 (高齢者・低心機能例でアミオダロン, その他でソタロール・プロパフェノンが多かった) の催不整脈作用や陰性変力作用では説明困難である。リズムコントロール群でアミオダロンの使用例や抗凝固療法の終了例が多かった点

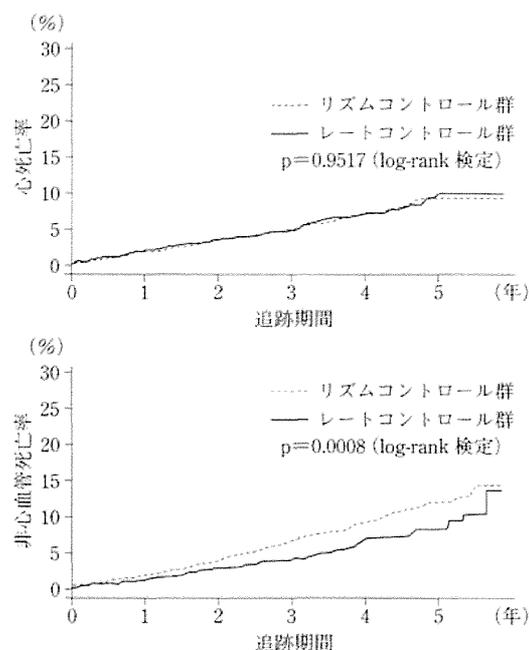


図 2 AFFIRM 試験における心死亡率と非心血管死亡率の比較 (文献7より引用)

と非心血管死の多くが癌死や呼吸器疾患死であった点の関連は注目すべきである。

心房細動に対するレートコントロールがリズムコントロールに勝るとも劣らないのであれば、次にレートの目標値が問題となる。これを検討したのがオランダで行われた RACEII 試験である<sup>8)</sup>。RACEII 試験では永続性心房細動を安静時心拍数<110bpmの目標レートに設定した緩徐群と、AFFIRM 試験のレートコントロール同様に安静時心拍数<80bpm, 歩行時心拍数<110bpmの目標レートに設定した厳格群に割り付している。3年間の観察の結果、複合エンドポイント (心血管死, 心不全入院, 脳卒中, 不整脈イベント) の累積発現率は緩徐群が12.9%, 厳格群が14.9%で、緩徐群は厳格群に対して非劣性 (p<0.001) という

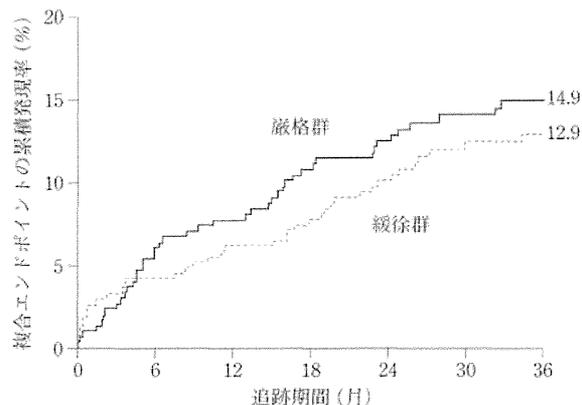


図 3 RACEII 試験の厳格群と緩徐群における複合エンドポイント（心血管死，心不全入院，脳卒中，不整脈イベント）の累積発現率（文献8より引用）

結果であった（図3）。レートコントロールの治療目標が緩徐でよいのは医師と患者双方にとって朗報ではあるが，RACEII 試験の対象者の平均年齢が $68 \pm 8$ 歳で3年間の追跡結果である。より高齢者の心房細動をより長期間フォローした場合に同様の結論が得られるかは吟味する必要がある。

#### IV. 心房細動の予後予測としての心拍数

心臓が心拍数を上げる目的のひとつは心拍出量を増やすことであろう。洞調律下では交感神経機能の増強によって陽性変時作用と陽性変力作用が同時に期待される。しかし心房細動では心拍数が増加すると心拍出量も一定限度までは増加するがやがては頭打ちとなる<sup>1)</sup>。洞頻脈になると拡張時間が短縮して心室への拡張早期と拡張後期の血液流入が重なってくるが，心房細動では心房収縮による拡張後期の心室への血液流入分がないためである。心拍出量の増加をともなう心拍数の増加を生理的と考え、頻脈性心房細動は明らかに非生理的な血行動態といえる。洞頻脈は高血圧，高インスリン血症，高血糖，脂質異常症と関連し，これらの危険因子を介して動脈硬化を促進することが Tecumseh Study などでも明らかである<sup>9)</sup>。はたして心房細動でも心拍数は低めの方が予後は良いのであろうか。Hirano らは永続性心房細動患者にホルター心電図検査を行い，一日総心拍数から対象を分類して長期予後を見た場合，四分位で最も低心拍数のグループ（安静時平均心拍数81bpm）が8年後の心不全入院が有意に（ $p=0.0074$ ）多かったことを報告している（図4）<sup>10)</sup>。すなわち永続性心房細動の心不全入院に寄与する要因として①一日総心拍数 $<100,000$ 拍/日，②高

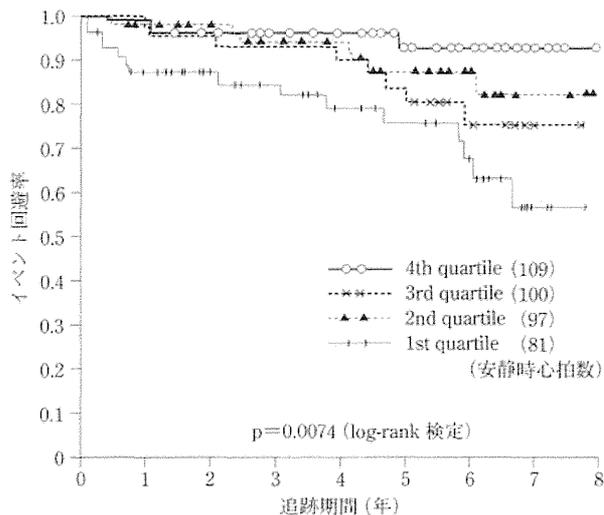


図 4 永続性心房細動の一日総心拍数からみたイベント回避率（文献10より引用）

年齢，③器質的心疾患，④低心機能をロジスティック回帰分析であげている。これら四群の両端のグループの安静時平均心拍数が各々81bpmと109bpmであることから（図4），先のRACEII試験の厳格群と緩徐群のレートコントロール域に近いことがうかがえる。RACEII試験ではCHADS<sub>2</sub>ハイスコア例ほど厳格群でイベントの発生が多かった（高度に非劣性）<sup>8)</sup>。CHADS<sub>2</sub>スコアの項目に年齢と心不全歴があることから，Hirano らの報告は結果的にはRACEII試験を検証したともいえる。

#### V. おわりに

洞調律では生命予後を見据えて高血圧，心不全，虚血性心臓病で心拍数を低めにコントロールする治療が広く行われる。一方，心房細動ではレートコントロールを緩徐に行うことも妥当であり，心拍数の低めは心不全入院との関連も示唆されている。心拍数と疾患の予後との関係が洞調律と心房細動では現在のところ相反するように見える。その理由は心房細動というリズム異常が洞調律での心拍数と予後との関係性を消失させているのか，そもそも心房細動での心拍数評価に問題があるのか，理由はさまざまであろう。心房細動での心拍数評価に限界があり心拍変動が洞調律を前提とする以上，心房細動でも心拍変動分画（heart rate variability fraction）などの新たな視点が必要かも知れない<sup>11)12)</sup>。

#### 文 献

1) 山下武志：心房細動と心拍数，心臓，43：1410-1413，

2011.

- 2) Dahlöf, B., Devereux, R. B., Kjeldsen, S. E. et al.: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 359: 995-1003, 2002.
- 3) Okin, P. M., Wachtell, K., Kjeldsen, S. E. et al.: Incidence of atrial fibrillation in relation to changing heart rate over time in hypertensive patients: the LIFE study. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*, 1: 337-343, 2008.
- 4) Huang, J. L., Wen, Z. C., Lee, W. L. et al.: Changes of autonomic tone before the onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Int J Cardiol*, 66: 275-283, 1998.
- 5) de Denus, S., Sanoski, C. A., Carlsson, J. et al.: Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 165: 258-262, 2005.
- 6) Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P. et al.: Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators: A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 347: 1825-1833, 2002.
- 7) Steinberg, J. S., Sadaniantz, A., Kron, J. et al.: Analysis of cause-specific mortality in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Circulation*, 109: 1973-1980, 2004.
- 8) Van Gelder, I. C., Groeneweld, H. F., Crijns, H. J. et al.: Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362: 1363-1373, 2010.
- 9) Palatini, P., Julius, S.: Heart rate and the cardiovascular risk. *J Hypertens*, 15: 3-17, 1997.
- 10) Hirano, K., Yamashita, T., Suzuki, S. et al.: Relationship between 24-h Holter recordings and clinical outcomes in patients with permanent atrial fibrillation. *J Cardiol*, 60: 42-46, 2012.
- 11) Sosnowski, M., Korzeniowska, B., Macfarlane, P. W., Tendra, M.: Relationship between R-R interval variation and left ventricular function in sinus rhythm and atrial fibrillation as estimated by means of heart rate variability fraction. *Cardiol J*, 18: 538-545, 2011.
- 12) Sosnowski, M., Macfarlane, P. W., Tendra, M.: Determinants of a reduced heart rate variability in chronic atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 16: 321-326, 2011.

### 3. 心拍数から循環器疾患を考える

#### - β遮断薬の役割 -

東京医科大学第二内科

山科 章

#### I. はじめに

脈拍数あるいは心拍数は血圧、呼吸数、体温、意識とならんで重要なバイタルサインの一つであるが、一般診療において、これまであまり関心をもたれていなかった。心拍数が多いほどイベント発生率が高く、しかも、心拍数低下が予後改善につながる事がわかってきており、注目すべきサインと認識されてきている。

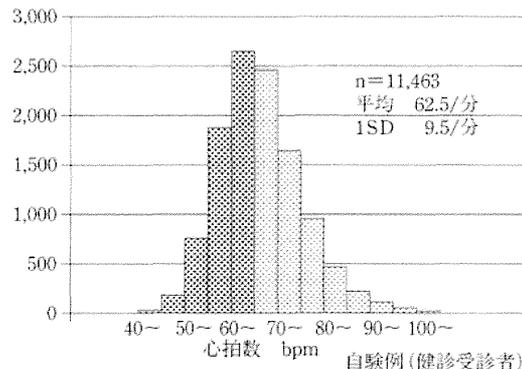


図1 心拍数の度数分布

#### II. 正常心拍数

心拍数はいろいろな状況で変動するので、疫学調査では、通常、安静5分後の心電図計測が用いられる。図1は筆者らの施設での正常洞調律の健診受診者11,463名の心拍数の度数分布である。正規分布はしておらず、100/分以上、50/分未満はきわめて少なく、平均心拍数は62.5±9.5/分である。ミネソタコードは100/分以上を洞性頻脈としているが、根拠はない。

#### III. 住民健診における心拍数と予後

わが国の代表的なコホートの福岡県田主丸町研究では、40歳から64歳の男性573名を18年にわたり追跡調査した結果、心拍数が増えるにつれて死亡率が高く<sup>1)</sup>、大規模循環器疾患調査のNIPPON DATA 80でも高心拍は総死亡、心血管死亡の明らかなリスクとなっている<sup>2)</sup>。フラミンガム研究でも男女とも高心拍ほど総死亡、心血管疾患死亡、冠疾患死亡ともに発生率が高い<sup>3)</sup>。家庭血圧計による血圧・心拍数から長期追跡調査した大迫研究でも、血圧130/85mmHg以上/未満、脈拍数70/分以上/未満に分類した4グループでみると、130/85mmHg未満では、脈拍数70/分未満に比べて70/分以上だと2.16倍の死亡率があり、70/分未満の群で130/85mmHg以上だと130/85mmHg未満の1.62倍であることと比べても、心拍数が高いリスクとなる<sup>4)</sup>。40歳から45歳の男女379,843名を12年間にわたって観察したTverdalらの検討では、心拍数が60から100のあいだは、総死亡、心血管死亡、虚血性心疾患死亡、脳卒中死亡ともに対数スケールでほぼ直線的にリスクが増加する<sup>5)</sup>。

#### IV. 心拍数と心血管危険因子

Palatiniらは健診データで心拍数と動脈硬化リスクファクターの相関を調べ、心拍数がほかの

歩行とステップ運動を中心とした在宅個別運動と集団運動教室併用プログラムの有効性  
：地域在住高齢者の脳血管疾患危険因子に及ぼす影響

山津幸司<sup>1</sup>, 東保子<sup>2</sup>, 中江悟司<sup>3</sup>, 千葉仁志<sup>4</sup>, 石井好二郎<sup>5</sup>

<sup>1</sup>佐賀大学文化教育学部 <sup>2</sup>北海道大学大学院教育学院

<sup>3</sup>独立行政法人国立健康栄養研究所 <sup>4</sup>北海道大学大学院保健科学研究所 <sup>5</sup>同志社大学 スポーツ健康科学部

(Received June 28, 2013 ; accepted for publication October 3, 2013)

**Efficacy of Group- and Home- based physical activity intervention on cerebrovascular risk factors in Japanese community-dwelling elderly**

Koji Yamatsu<sup>1</sup>, Yasuko Azuma<sup>2</sup>, Satoshi Nakae<sup>3</sup>, Hitoshi Chiba<sup>4</sup>, Kojiro Ishii<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Faculty of Culture and Education, Saga University, <sup>2</sup> Graduate School of Education, Hokkaido University

<sup>3</sup> National Institute of Health and Nutrition, <sup>4</sup> Faculty of Health Sciences, Hokkaido University, <sup>5</sup> Faculty of Health & Sports Science, Doshisha University

**Abstract**

Main causal factors in need of nursing care in Japan were cerebrovascular disease and fall. The purpose of this study was to examine the effects of Group- and Home-based physical activity intervention on cerebrovascular risk factors. Seventy two subjects were randomly assigned to intervention group (N=53) or waiting list control group (N=19). Finally, the results were analyzed for 67 subjects (intervention group: n=48 [female: 81.3%], Control: n=19 [female:84.2%]; age 70.9±5.8 years) as data from 5 subjects were incomplete. The intervention had 24 week duration. The behavioral goals in the home-based intervention were daily walking step and step exercise. Group-based intervention conducted for 90 minutes every week and included 10 min step exercise, health and exercise information, and some recreations. The main outcome measures were body weight, body mass index (BMI), blood pressure (BP), glucose and lipid metabolism, and physical fitness. Participants in both groups lost their weight and BMI and improved systolic and diastolic BP, total cholesterol, triglyceride, HbA1c, and atherosclerotic indices. But weight loss and BP reduction in the intervention group was superior. Participants in the intervention group increased walking steps (P<0.05) and step exercise adherence was 85.4%. Participants in the intervention group improved the physical fitness (10 m maximum gait, Timed Up and Go test, Reaction Time, 30-second Chair-Stand Test, Functional Reach Test, Single-leg balance with eyes open test, step exercise test). These results suggested that home- and group-based physical activity intervention had beneficial effects on cerebrovascular risk factors.

**Key words:** group-based intervention, home-based intervention, physical activity, care prevention

## I. 緒言

我国の高齢化は急速に進行し、介護を要する高齢者は2005年に400万人を超え<sup>1)</sup>、今後もさらなる増加が予想されている。このため、厚生労働省は「健康フロンティア戦略」の中で介護予防対策を推進している。高齢者が要介護にいたる原因の第一位は脳血管疾患であり、ついで老衰、転倒の順に続いている<sup>2)</sup>。脳血管疾患は機能障害などの後遺症を残すことが多く、認知症やねたきを招く。また、転倒は骨折などの外傷を引き起こす他、転倒後の恐怖感から日常生活が制限され、活動範囲を狭めることも問題視されている<sup>3,4)</sup>。今後超高齢化社会を迎える日本において、脳血管疾患および転倒の予防に対する社会的意義はより増している。

脳血管疾患の危険因子として高血圧症および肥満などの生活習慣病があげられる<sup>5)</sup>。生活習慣病の予防には身体活動量の増加が有効とされており<sup>6)</sup>、その動機づけツールとして歩数計が多用されている<sup>7)</sup>。一方、転倒に関しては、ストレッチングや有酸素運動の単独実施ではほとんど効果が無く、バランス訓練、筋力増強運動、歩行指導などを含む複合的な運動が効果的と報告されている<sup>8)</sup>。よって転倒予防には、身体活動量の増加だけでなく、それに特化した運動を行う必要がある。本研究で注目したステップ運動は、天候に左右されないなどの利点に加え、前後左右への移動動作と上下の振幅運動がバランス訓練となり、転倒予防に有効とされる運動条件を満たしている<sup>9)</sup>。

自宅近辺で行う在宅個別運動は施設にて集団で行う運動に比べ実施が容易であり、適切に実行させれば効果も期待できる<sup>10,11)</sup>。しかし、在宅個別運動のみの提供でその他の支援を行わなければ、継続的な運動実施は難しいとされている。そこで本研究で

は、高齢者から比較的好まれ<sup>12)</sup>、運動介入で広く採用されている集団での運動教室を在宅個別運動と同時に導入した。在宅個別運動と集団教室による運動は、これまでその効果を比較する研究が行われてきた<sup>10)</sup>が、それを併用した場合の試みは少ない。

本研究の目的は、歩行とステップ運動を促進するための在宅および集団での運動教室併用プログラムが高齢者の身体活動量、脳血管疾患および転倒の危険因子に及ぼす影響を検討することであった。

## II. 方法

### A. 対象者 (Fig. 1)

札幌市とその近郊に在住する高齢者に募集を行い、研究の趣旨・内容を十分に説明した上で、参加への同意が得られた72名が研究に参加した。参加者は人数と男女比がおおよそ3対1の比率になるように無作為に運動介入の提供を受ける介入群53名と研究終了後に運動介入を受ける対照群19名に分けられた。このうち完全にデータの得られた介入群48名(年齢70.5±5.3歳;男性9名,女性39名)と対照群19名(年齢72.2±6.9歳;男性3名,女性16名)の計67名を分析対象とした。介入群の途中脱落理由は、介入とは直接関係のない体調不良1名,転居2名,測定当日の不慮の出来事2名であった。本研究は北海道大学大学院教育学研究科研究倫理委員会の承認を得て実施した。

### B. 研究手順

本研究は、2006年4月から24週間の運動介入研究であった。介入前指標の測定後、

介入群には歩数計（Walking style HJ-700IT,オムロンヘルスケア社製）を用いた日常歩数の増加および在宅でのステップ運動（ステップウェル2, COMBI WELLNESS 社製）に加え、週1回の集団運動教室を実施し、講和や配布物により運動や健康に関する知識を与え、運動に対する動機づけを行った。さらに、介入群には歩数計およびステップ台を貸与し、ステップ運動を含めた運動実施状況を把握するために記録表を6週毎に配布・回収した。歩数計は就寝時および入浴などの浸水時を除く終日腰部に装着した。介入前と同様の測定項目を12週目と24週目（体重は24週目のみ）にも測定した。

## C. 介入方法

### 1. 在宅個別運動

介入の標的とした行動目標は歩数とステップ運動であった。

歩数は、6週毎のデータをもとに、1日あたりの平均歩数が10000歩以上の場合は維持、10000歩以下の場合は健康日本21<sup>13)</sup>や先行研究<sup>14)</sup>を根拠に1日あたり1000歩増加の目標値を用いた。

ステップ運動は、音楽に合わせて、ステップ台を昇り降りする運動を1回10分1日3回、週5日以上行うことを目標とした。運動強度に影響する台高と昇降頻度は、Ayabe et al のプロトコル<sup>15)</sup>を用いて個々に設定した。

### 2. 集団運動教室

週1回、約90分の集団での運動教室を24週間にわたり開催した。参加は任意としたが、月に1度は必ず参加するよう指示した。内容は、運動や健康に関する知識を増

加させ運動への意欲を高めることを意図した健康講話、在宅運動と同様式での 10 分間のステップ運動、および対象者との交流を深めるための軽運動やレクリエーションであった。健康講話の内容は歩行やステップ運動の意義や近隣のスポーツイベントの紹介などの約 10 分の情報提供であり、軽運動やレクリエーションの内容はダンス、よさこい、ヨガ、後出しじゃんけん、風船バレー、合唱、玉入れなど約 70 分の活動であった。

#### D. 測定項目

##### 1. 身体活動

本研究で評価した身体活動指標は歩数、ステップ運動、および総身体活動量の 3 項目であった。歩数は、歩数計のメモリ機能により装着時間が 12 時間以上と認められた日の歩数のみを用い、全介入期間を 6 週毎に 4 期に分けそれぞれの期の 1 日当たりの平均値を求めた。ステップ運動の実施時間は記録表の記載内容（回数と 1 回あたりの時間、ステップ運動以外の実施時間）から求め、さらに本研究で指示した週 150 分を完全に実施した場合を 100%として換算するステップ運動実施率を算出した。また、一週間あたりの総身体活動量（METs\*時/週）はアンケートに介入前一週間の身体活動の種類と時間の回答内容から介入前の値を、回収した記録表から介入中の値を求めた。以上の身体活動指標の測定は対照群では実施できなかった。

##### 2. 脳血管疾患の危険因子

身長と体重を測定し、肥満指標として Body Mass Index (BMI) を算出した。血圧測

定および血液検査は午前 9～11 時の間に空腹状態で実施した。血圧は座位安静の後、自動血圧計 (HEM-770A ファジィ, オムロンヘルスケア社製)により測定した。また、脂質代謝指標として総コレステロール(T-C), HDL-コレステロール(HDL-C), LDL-コレステロール(LDL-C), 中性脂肪(TG)を, 糖代謝指標として血糖(BS), HbA1c (NGSP 値) を測定し, 動脈硬化指数として T-C/HDL-C, LDL-C/HDL-C を求めた。

### 3. 体力指標

体力指標として, 次の 7 項目を測定した。すなわち, 歩行能力は「10m歩行テスト<sup>16)</sup>」, 動的バランス能力と歩行能力は「Timed Up and Go テスト(以下 TUG)<sup>17)</sup>」, 敏捷性は「全身反応時間(Reaction Time:以下 RT) 」(全身反応測定器 II 型, 竹井機器工業製), 下肢筋力は「30 秒椅子立ち上がりテスト(以下 CS-30)<sup>18)</sup>」, 動的バランス能力は「Functional Reach Test(以下 FRT)<sup>19)</sup>」, 静的バランス能力は「開眼片足立ち」, 全身持久力は「ステップ運動を用いた間欠式多段階漸増運動負荷試験 (ステップテスト)<sup>15)</sup>」を用いて評価した。以上の体力指標の測定は対照群では実施できなかった。

### E. 統計処理

介入群と対照群における介入前の年齢, 体重, および BMI の比較には student' s t-test を用いた。介入群と対照群の介入前, 12 週後および 24 週後の間の体重, BMI, 血液検査, 血圧の平均値の比較には 2 要因分散分析を用いた。また上記の指標については, 介入群と対照群それぞれ群内でも 1 要因分散分析を用い検討した。なお, 血液検査および血圧指標の分析においては, 全ての服薬者を除外し分析を行った。体力テスト項

目と歩数の変化は 1 要因分散分析を用いて検討した。介入前と介入期間中の平均身体活動量の比較には Paired t-test を用いた。分散分析後の平均値の多重比較では Bonferoni の修正を行った。得られた値は平均値±標準偏差で示し、有意水準は 5%未満とした。

### Ⅲ. 結果

#### A. 介入前特性とプログラムの終了率

介入群と対照群における介入前の年齢、体重、BMI の平均値には有意な差は認められなかった。

また、介入群の 53 名のうち 48 名がプログラムを終了し、終了率は 90.6%であった。

#### B. 身体活動量

介入中のステップ運動の実施時間は 128.0±58.7 分/週であり、ステップ運動実施率は 85.4±39.1%であった。

歩数は 1-6 週が 7666±3493 歩/日に対し、7-12 週に 8109±3345 歩/日へと有意に増加し ( $P<0.05$ )、13-18 週の 8781±3854 歩/日、19-24 週の 8375±4146 歩/日と維持されていた。

ステップ運動・歩行を含めた総身体活動量は介入前の 9.9±12.5METs・時/週から介入中の 30.2±20.3METs・時/週へと有意に増加した ( $P<0.05$ )。

#### C. 脳血管疾患の危険因子の変化 (Table 1)

体重および BMI は全体では介入前に対し 24 週目に有意に減少したが、介入群の減少は対照群より有意に大きかった。SBP および DBP は全体では 24 週目に有意に低下した。しかし、群別での分析では、介入群では血圧値は低下していたものの、対照群では変化が認められなかった。HbA1c , T-C/HDL-C, および LDL-C/HDL-C は全体では介入前に対し 12 週目に有意に低下し、そのうち HbA1c と T-C/HDL-C の改善は 24 週目まで維持されていた。群別での分析では、介入群の HbA1c のみが有意に改善していた。上記以外に、LDL-C と TG は 12 週目に低下したが 24 週目には元に戻り、T-C は 12 週目のみに有意な低下を認めた。

#### D. 体力指標の変化 (Table 2)

FRT を除く 6 項目 (10m 歩行テスト, TUG, RT, CS-30, 開眼片足立ち, 全身持久力) は 12 週目に有意に改善していた。そのうち、10m 歩行テストと RT の改善は 24 週目まで維持されていたが、TUG, CS-30, 開眼片足立ち, および全身持久力は 24 週目にさらに改善していた。

#### IV. 考察

本研究では、歩行とステップ運動を中心とした在宅および集団での運動教室併用プログラムを実施し、高齢者の身体活動量、脳血管疾患および転倒の危険因子に及ぼす影響を検討した。その結果、介入群においてはステップ運動の週当たりの実施時間は平均で 128.0 分、その実施率は 85.4% と良好であり、歩数の有意な増加を認めたほか、