

図2 身体活動と死亡率

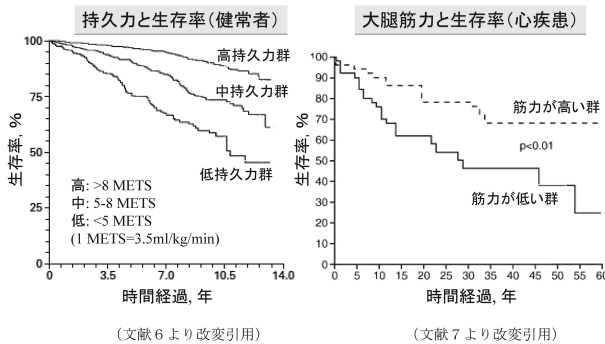


図3 体力があるほど生存率が高い

ストレスに関連した分子レベルの変化があることが明らかにされている(図1)。また最近では、運動が中枢神経系に与える著明な効果が注目されている⁴⁾。

運動疫学

運動が、生活習慣病の予防に役立ち、健康を維持するために重要であることを否定する人はいないであろう。科学的研究結果に基づく運動の効能は、まさに多様であり、“運動療法”に匹敵する治療法はほかにはない。その結果が、Paffenbarger^{3,4)}や Wannamethee⁵⁾の研究によって明らかにされた習慣的な身体活動は死亡率を低下させるというエビデンスに集約される(図2A, B)。Paffenbargerらは、バーバード大学の卒業生を対象にして、1週間の身体活動量と心臓発作(心筋梗塞や狭心症)の発生率について追跡調査を行った³⁾。その結果、心臓発作発生率は、週に2000kcal以上の運動をしている群で週500kcal以下の群の1/2以下に低下していた(図2A)。また、全死因による死亡率に関しても週2000kcal以上の運動をしている群で、著明な低下を認めた(図2B)。Wannametheeらも心血管疾患を持たない中高年男性において中等度の運動習慣(歩行習慣に加え週1回のスポーツ活動)がある人は無い人の約1/4の死亡率であることを報告している⁵⁾。さらに体力と生

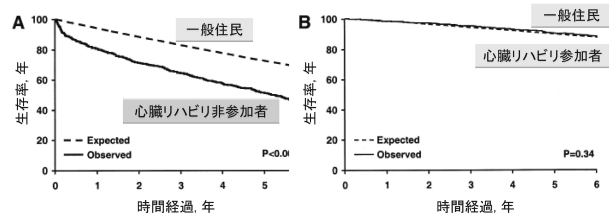


図4 心筋梗塞後の慢性期心臓リハビリテーションの効果

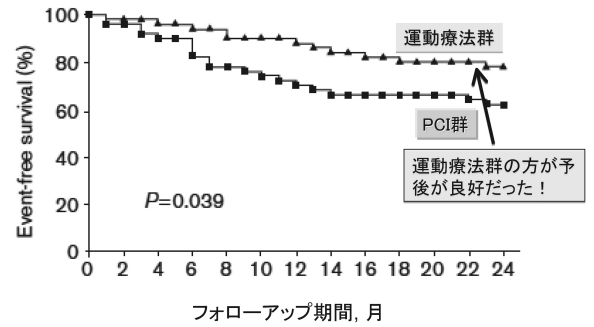


図5 安定した狭心症に対する運動療法とカテーテル治療の比較

存率は深く関係しており、健常者でも心疾患でも持久力あるいは筋力があるほど生存率が高い(図3)^{6,7)}。

心血管疾患と運動療法・心臓リハビリテーション

運動による疾病予防効果については、言うまでもないが、特に心疾患に罹患している患者においては、その後の運動療法によって大きく生存率や再発率が異なってくる。心筋梗塞後に運動療法を実施すれば、再発や心不全の発症率が著明に低下し、予後が改善する(図4)⁸⁻¹⁰⁾。また慢性心不全でさえも適切な運動療法を施行した群の生存率が高くなるのが無作為化比較試験で証明されている¹¹⁾。一昔前なら、心不全には、安静が第一とされていたので、大きな方針転換である。さらに近年の心疾患における運動療法の研究には目を見張るものがある。Hambrechtら¹²⁾は、軽症(安定した1枝病変)の狭心症患者をカテーテル治療群と運動療法群に無作為に割り付けて、その後の経過を追跡した。(※安定した1枝病変の狭心症では、薬物治療も手術やカテーテル治療も予後は変わらないとされている)。その結果、運動療法群の方が、明らかに再発や悪化が少なかった(図5)。日本のほとんどの専門病院では、カテーテル治療が選択されると思われるが、このような研究結果があることを認識する必要がある。

心疾患においては、呼気ガス分析により嫌気性代謝閾値を測定し、その強度あるいは最大酸素摂取量の40~

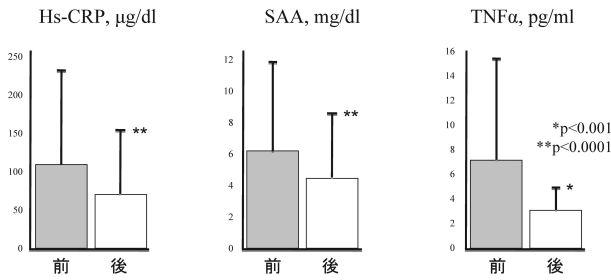


図6 運動療法の抗炎症効果

60%の強度で有酸素運動を行うことが推奨されている。また最近では、心疾患における筋力トレーニングの有効性が明らかにされ、国際的ガイドライン (American Heart Association) に組み込まれている^{13,14)}。

動脈硬化と運動療法

動脈硬化は、古くは動脈の内腔が徐々に狭小化し、やがて内腔が閉塞する病態と思われていたが、1980年代から系統的な病理学的・病態生理学的研究が行われるようになり、プラーク (粥腫) の破綻とそれに続く血栓形成による急激な血管閉塞が主病態であることが明らかにされた。これは、いわゆる、“粥状硬化” (atherosclerosis) の進展である。粥状硬化では、動脈の内側にアテロームと呼ばれる粥状の隆起が発生する。まず、LDL (low-density lipoprotein) が血管壁に侵入し、その後に酸化変性する。さらに増殖因子やサイトカインが産生・放出され、単球、およびマクロファージュが増加する。LDLを貪食し泡沫化したマクロファージュの蓄積と平滑筋細胞の遊走・増殖が起こり、アテローム性プラークは増大し、その表面に脆弱な線維性被膜が形成される (Libbyの仮説)¹⁵⁻¹⁷⁾。動脈硬化の進展には、基質である脂質、接着因子、内皮機能、血栓性因子 (凝固線溶系) に加え、免疫学因子としての炎症と酸化ストレスが深く関与する。形成された脆弱なプラークにトリガーが作用すると、プラークの破裂→血栓形成→血管閉塞という連鎖で心血管事故を来してしまう。トリガー、つまりプラーク破綻の原因としては、プラーク内新生血管からの出血、強い shear stress および冠攣縮などが考えられている。

動脈硬化の各過程における危険因子やバイオマーカーを指標とした研究により、運動療法・心臓リハビリテーションは、動脈硬化進展過程のほぼすべての因子の改善に有効であることが示されている¹⁸⁻²⁰⁾。我々も中年女性を対象に2ヶ月間の有酸素運動トレーニングを施行し、冠危険因子と炎症マーカーの変化の調べ、運動療法後に

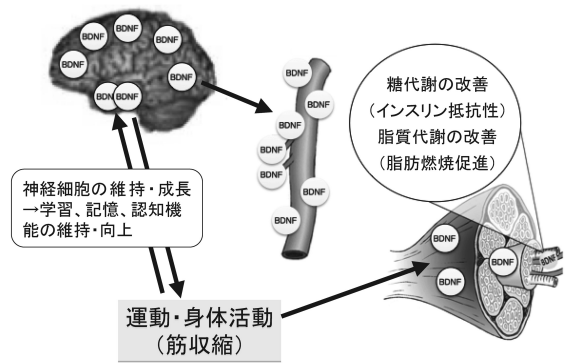


図7 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) の産生と働き

CRP (C-reactive protein), SAA (serum amyloid A protein) および TNFα (tumor necrosis factor-α) が有意に減少することを証明した²⁰⁾。

骨格筋は巨大な内分泌器官

近年の研究により、骨格筋は脂肪組織と並び、サイトカインを産生・分泌する巨大な内分泌器官であることが示されている。脂肪組織から分泌されるサイトカインは、アディポカインと呼ばれ、骨格筋由来のものは、ミオカインと呼ばれる。2000年に、運動中の骨格筋から IL-6 が遊離することが明らかになり²¹⁾、現在では IL-8, IL-15, BDNF (brain-derived neurotrophic factor), LIF (leukemia inhibitory factor), FGF21 (fibroblast growth factor²¹⁾, follistatin-like-1 などがミオカインとして同定されている²²⁾。かつて炎症惹起性サイトカインと考えられていた IL-6 は、糖取り込み促進、脂肪酸酸化亢進、インスリン感受性改善、また筋細胞の修復・増生など善玉としての働きが明らかになってきている²¹⁻²³⁾。

運動効果における骨格筋と中枢神経系の関連

運動とは何か? どういう刺激なのか? 運動は、「筋の収縮である」ことは間違いない。筋の収縮により、機械的ストレスおよびエネルギー代謝による化学的 (代謝的) ストレスが発生する。明確なのは、この筋活動がトリガーとなり、抗酸化防御物質が誘導され、また一方で筋内に種々の成長因子およびミオカインが産生されて作用することである²¹⁻²³⁾。そして、「運動は脳の活動でもある」。また筋の疲労は、中枢への求心性信号となる²²⁾。運動療法による海馬の増大など、近年の中枢神経系に関する研究には特筆すべきものがある²⁴⁾。

運動により筋内で産生される BDNF は、ミオカインの一つと考えられている^{22,23)}。BDNF は、運動中、筋よりむしろ“脳-大脳皮質・海馬”においても最も多く産

生され、循環血液中に放出される。最近、このBDNFが、運動療法の効果発現において重要な役割を果たしている可能性が示唆されている(図7)。BDNFは、神経細胞の寿命、成長および維持に中心的な役割をしており、学習、記憶、認知機能に深く関連している。それを裏付けるようにアルツハイマー氏病患者の海馬においてBDNFの発現が低下していること(ドナー献体の調査)、アルツハイマー氏病、パーキンソン氏病、うつ病患者の血中BDNF濃度が低下していることが報告されている。また血中BDNFは、高齢女性における記憶障害と認知機能のバイオマーカーになる可能性が示唆されている。最近では、血中BDNF濃度が、高齢女性の死亡率に関連する独立した強力な予測因子であることが示された^{22,23)}。また末梢組織では、BDNFは糖代謝に関連することが知られている。血中BDNFは、肥満者やII型糖尿病患者において低値を示しており、BDNF低下は、インスリン抵抗性と関連する。さらにBDNF投与により、インスリン抵抗性が改善することも実験的に証明されている^{22,23)}。

身体不活動に伴う病態連関“The diseasome of physical inactivity”として、II型糖尿病、心血管疾患、うつ、認知症(痴呆)、大腸癌、乳癌(閉経後)が想定されている²⁵⁾。注目すべきことに、これらはBDNFが低下した病態と重複しており、運動がこれらの疾患に予防・改善効果を示す機序には、BDNFなどのミオカインが関与している可能性がある。運動は、BDNFなどのミオカインを増加させ、この“疾患相互連関”を断ち切る治療となり得る。

おわりに

運動は、筋の収縮と脳を含む中枢神経の活動である。また筋の活動に伴い、抗酸化防御機構が誘導され、一方でミオカインが産生される。抗酸化防御機能の強化は、さらなる強度の運動を安全に施行することを可能にする。そして、ミオカインは、骨格筋、脳神経系、血管などすべての組織に“治療効果”を発現していく。これが、運動療法の効果であり、「運動」と「健康」を結びつける機序ではないか推測される。

本研究報告は、国内外学術情報調査および調査研究に基づいており、平成22年度北翔大学北方圏学術情報センター研究費によって助成された。

参考文献

1) Kiraly MA, Kiraly SJ. *Int J Psychiatry Med.* 2005; 35(1): 75-89.

2) Frank W, Booth P, Darrell Neuffer. *American Scientists.* 2005; 93 (1): 28-35.

3) Paffenbarger RS Jr. et al. *Am J Epidemiol.* 1978; 108: 161-75.

4) Paffenbarger RS Jr. et al. *N Engl J Med.* 1986; 314: 605-13.

5) Wannamethee SG. et al. *Lancet.* 1998; 351: 1603-8.

6) Myers J. et al. *N Engl J Med.* 2002; 346: 793-801.

7) Hulsmann M. et al. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 101-7.

8) Ades PA. *N Engl J Med.* 2001; 345: 892-902.

9) Leon AS. et al. *Circulation.* 2005; 111: 369-76.

10) Witt BJ. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44(5): 988-96.

11) Belardinelli R et al. *Circulation.* 1999; 99: 1173-1182.

12) Walther C. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15: 107-112.

13) Braith RW and Stewart KJ. *Circulation.* 2006; 113: 2642-2650.

14) Williams MA et al. *Circulation.* 2007; 116: 572-584.

15) Libby P. et al. *Circulation.* 2002; 105: 1135-1143.

16) Faxon DP. et al. *Circulation.* 2004; 109: 2617-25.

17) Koenig W, Khuseyinova N. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 15-26.

18) Kojda G, Hambrecht R. *Cardiovasc Res.* 2005; 67: 187-97.

19) Dimmeler S, Zeiher AM. *Circulation.* 2003; 107: 3118-20.

20) Okita K. et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1868-73.

21) Steensberg A. et al. *J Physiol.* 2000; 529(Pt 1): 237-42.

22) Pedersen BK. et al. *J Appl Physiol.* 2007; 103(3): 1093-8.

23) Pedersen BK. et al. *Exp Physiol.* 2009; 94(12): 1153-60.

24) Pajonk FG. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(2): 133-43.

25) Pedersen BK. *J Physiol.* 2009; 587(Pt 23): 5559-68.