

<研究ノート>

運動が酸化ストレスに与える影響

Effect of Exercise Training on Oxidative Stress

加藤倫卓¹, 久保明¹, 塚本敏也¹, 栗田泰成¹, 光地海人², 森雄司², 川瀬翔太²,
千崎史顕², 落合康平², 平野幸伸¹

Michitaka KATO¹, Akira KUBO¹, Toshiya TSUKAMOTO¹, Yasunari KURITA¹,
Kaito KOCHI², Yuji MORI², Shota KAWASE², Fumiaki SENZAKI²,
Kohei OCHIAI², Yukinobu HIRANO¹

¹ 常葉大学健康科学部静岡理学療法学科,

Department of Physical Therapy, Faculty of Health Science, Tokoha University

² 国立病院機構静岡医療センターリハビリテーション科

Department of Rehabilitation, Shizuoka Medical Center

【要 旨】

【目的】近年、ストレッチング体操が、柔軟性の向上のみならず、酸化ストレスを軽減させることが報告されている。本研究は、運動習慣を有する急性心筋梗塞（AMI）患者に対するストレッチング体操が、酸化ストレスに与える影響を明らかとすることを目的とする。【方法】対象は、定期的な運動習慣を有しているAMI患者30名を採用する予定である。患者を、ストレッチング群とコントロール群の2群に無作為に分類する。ストレッチング群は7種類のストレッチから構成されているストレッチング体操を毎日20分、4週間実施する。調査測定項目は、酸化ストレスの指標として血清マロンジアルデヒド修飾LDL-Cと血中活性酸素種、抗酸化酵素の指標としてスーパーオキシドディスムターゼ活性、グルタチオンペルオキシターゼ活性およびカタラーゼ活性を測定する。【予想される結果】ストレッチング群において、介入後の酸化ストレスの指標は介入前と比較して有意な減少を示し、介入後の抗酸化酵素は介入前と比較して有意な増加を示すと予想される。【まとめ】運動習慣のあるAMI患者に対する4週間のストレッチング体操は、抗酸化酵素の増加を介して酸化ストレスを軽減すると予想される。

Key Words : 急性心筋梗塞, ストレッチング体操, 酸化ストレス

1. はじめに

生活習慣病の増加や社会の高齢化などを背景として、狭心症や急性心筋梗塞（Acute Myocardial Infarction: AMI）などの動脈硬化

性疾患の罹患率が増加している¹⁾。近年、動脈硬化を形成するメカニズムのひとつに、酸化ストレスの亢進が強く関与していることが明らかとされている²⁾。酸化ストレスの亢進とは、体内で発生する活性酸素種と、活性酸素種を選

元して弱毒化する抗酸化物質とのバランスが崩れ、体内で活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) が過剰となった状態を指す³⁾。過剰となった ROS は、低比重リポタンパクコレステロール (Low-Density Lipoprotein cholesterol: LDL-C) を酸化して酸化 LDL-C を産生する。酸化 LDL-C は、血管の内膜においてマクロファージに貪食され血管壁が肥厚することにより、アテローム性動脈硬化を形成し、その結果 AMI を発症させると考えられている⁴⁾。また、酸化ストレスの亢進は、交感神経活性の亢進や血管炎症を惹起することから、AMI の再発の増加や予後の悪化に関係することが報告されている⁵⁾。このことから、AMI 患者において酸化ストレスを軽減することは、AMI の再発リスクを軽減し、予後の改善にも寄与すると考えられる。

一方で、AMI 患者に対する運動療法は、AMI の再発を予防し、予後を改善することが示されている⁶⁾。特に、持久力運動は抗酸化酵素を増加させることにより、酸化ストレスを軽減し、血管炎症や血管内皮機能障害を改善することが報告されている^{7),8)}。さらに近年、持久力運動のウォームアップとして広く行われているストレッチング体操が、柔軟性の向上のみならず、抗酸化反応を増強させることも報告されている⁹⁾。我々が行った先行研究においても、運動習慣の無い心不全患者に対する4週間のストレッチング体操によって、酸化ストレスの軽減を認めている。以上のことから、ストレッチング体操は、持久力トレーニングと同様に酸化ストレスの軽減に対する有効な運動療法になると考えられる。

しかし、運動習慣を有する AMI 患者に対するストレッチング体操が、酸化ストレスに与える影響は未だ検討されていない。また、ストレッチング体操が、酸化ストレスを軽減するメカニズムも十分に明らかとされていない。

よって、本研究は、運動習慣を有する AMI 患者に対するストレッチング体操が、酸化ス

レスに与える影響を検討することを目的とする。また、ストレッチング体操が酸化ストレスを軽減するメカニズムを明らかとすることも本研究の目的とする。

2. 方法

2.1. 対象

本研究のプロトコールは、国立病院機構静岡医療センターの倫理委員会の承認を受けている。

本研究は、2014年9月から2016年4月の間に AMI で入院し、外来の心臓リハビリに通院している患者の内、定期的な運動習慣を有している30名を採用する予定である。定期的な運動習慣を有する患者とは、中等度強度以上の持久力運動を1回に30分以上、週に3回以上実施して、1週間の合計運動時間が90分以上となる場合と定義した。除外基準は、心臓超音波検査から得られた左室駆出率 (Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF) が40%未満を示している患者、血行動態が不安定な患者、ストレッチング体操の実施が困難である中枢神経疾患、整形外科疾患または認知症を合併している者とする。また、介入期間中に、服薬の変更があった患者も本研究から除外する。

患者背景因子として、介入開始日の年齢、性別、体格指数 (Body Mass Index: BMI)、合併症、New York Heart Association の心機能分類、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数、血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド、LVEF および服薬状況を調査する。

2.2. 研究プロトコール

この研究は、単一施設、非盲検、無作為化比較試験とする。

まず、4週間のストレッチング体操を実施するストレッチング群と、研究開始前と同様の生活を4週間継続するコントロール群の2群に無作為に患者を分類する。無作為化は、コンピュ

ータによって作成した乱数表を用いて行う。

その後、すべての患者は、介入開始日に血液検査と運動機能の評価を受ける。ストレッチング群は、介入開始日とその翌日の2日間、理学療法士から直接ストレッチング体操の指導を受けながら体操を実施する。その後、ストレッチング群はストレッチング体操を毎日、4週間、自宅で実施する。コントロール群は、介入開始日から4週間、研究前と同様の生活様式を継続する。4週間のストレッチング体操を実施した後の介入後の評価として、全ての患者は、介入終了日に血液検査と運動機能の評価を受ける。さらに、患者の身体活動量を、介入開始日から終了日までの4週間連続測定する。なお、介入期間中は、すべての患者に対して、研究前に実施していた運動を含む生活習慣を維持するように指導する。

2.3. ストレッチング体操

ストレッチング体操は、手関節掌屈、手関節背屈、体幹回旋、閉脚位における体幹前屈、開脚位における体幹屈曲、片膝位における股関節伸展そして足関節背屈の7種類のストレッチから構成されている(図1:【a~g】)。

患者は、30秒間の筋肉のストレッチを実施した後、20秒間の休憩を行い、これを2度実施する。筋肉を伸長する強度は、伸長を行っている部位の痛みがないように心地よい程度で行い、さらに、筋肉をストレッチしている間に呼吸を止めないように指導する。なお、患者がストレッチング体操を実施する際には、毎日オリジナルのビデオを見ながら実施するように指導する¹⁰⁾。

2.4. 測定条件

血液検査と運動機能の測定は、午前中に実施し、朝食および全ての薬剤の内服を行わない状態で実施する。さらに、測定の12時間前からアルコールやカフェインの摂取および激しい運動は控えるように指導する。血液のサンプルは上

腕の正中静脈から採取された後、血清を遠心分離して、測定まで4℃で保存する。

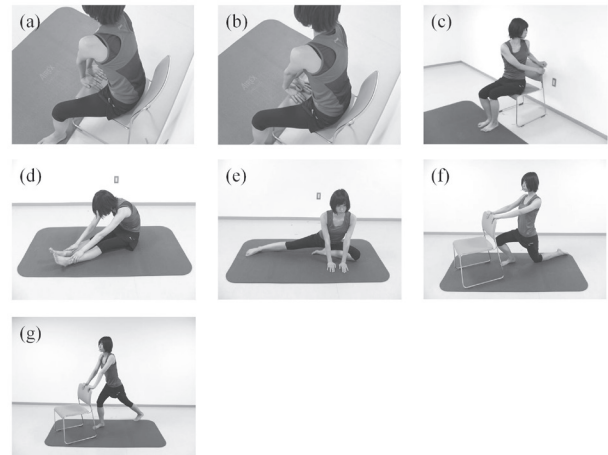


図1 ストレッチング体操

(a)手関節背屈, (b)手関節掌屈, (c)体幹回旋, (d)閉脚位における体幹前屈, (e)開脚位における体幹屈曲, (f)片膝位における股関節伸展,(g)足関節背屈

2.5. 酸化ストレスおよび抗酸化酵素の指標

酸化ストレスの指標として、血清マロンジアルデヒド修飾 LDL-C および血中活性酸素種を測定する。抗酸化酵素の指標として、スーパーオキシドディスムターゼ活性、グルタチオンペルオキシターゼ活性およびカタラーゼ活性を測定する。

2.6. 運動機能

体幹とハムストリングスの柔軟性の評価の指標として、長座体前屈計を使用し、Modified sit-and-reach test (SR) を測定する。測定は、まず壁に臀部、背中および頭部をつけた長座位姿勢をとる。患者は両上肢と膝を伸展したまま、上体を可能な限り前屈し、指先で測定機器の定規を滑らせ、その移動距離を測定する。SRは2回測定し、最大値を解析値として用いる。

2.7. 身体活動量およびストレッチング体操の実施頻度

身体活動量の指標として、一日の平均歩数と中等度以上の運動強度の活動時間を、加速度計

付きの歩数計である生活習慣記録器 (Lifecorder GS, SUZUKEN, Tokyo, Japan : LC) を用いて測定する。患者は、LC を入浴時と睡眠時を除いて、介入開始日から1週間、そして介入終了日の前1週間、腰に装着する。装着期間の身体活動量の平均値を解析値として用いる。

ストレッチング体操の実施の確認は、ストレッチング体操の実施記録表を用いる。患者がストレッチング体操を行ったときに、その日にちをチェックシートに記録し、4週間の介入期間後にその数を集計する。

2.8. 統計学的手法

研究開始時における患者背景因子の両群間の比較および身体活動量の比較は、対応のないt検定あるいは χ^2 検定とフィッシャーの正確確率検定を用いる。各調査項目の経時的変化については、群 (ストレッチング群とコントロール群) と測定時期 (介入前と介入後) の2元配置分散分析を使用する。もし、F値に統計的に有意な差が認められた場合は、Post Hoc testを実施する。全ての値は、平均値 \pm 標準偏差として明記し、統計解析にはSPSS 19.0 for Windows を使用し5%未満を有意水準とする。

3. 予想される結果

ストレッチング群において、介入後の酸化ストレスの指標は介入前と比較して有意な減少を示すと思われる。さらに、ストレッチング群において、介入後の抗酸化酵素は介入前と比較して有意な増加を示すと予想される。また、コントロール群におけるすべての項目は、介入前後で有意な変化は認められないと予想される。

4. 予想される結果からの考察

本研究は、運動習慣のある AMI 患者に対する4週間のストレッチング体操が酸化ストレス

へ与える影響と酸化ストレスの改善のメカニズムを明かにすることを目的としている。

本研究において、運動習慣のある AMI 患者にする4週間のストレッチング体操は、酸化ストレスを減衰させると予想される。その理由としては、抗酸化酵素の増加が考えられる。マウスを用いた動物実験において骨格筋細胞に対して他動的な機械的ストレッチを負荷すると、数時間以内に細胞内で活性酸素分解酵素であるスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) の生成が亢進することが報告されている¹¹⁾。また、Sankaralingam らは、妊娠高血圧腎症の妊婦に対して長期間のストレッチング体操を実施させたところ、小動脈の血管内皮細胞において、SOD の発現が歩行練習をした妊婦よりも有意に高かったことを報告している⁹⁾。これらのことから、ストレッチング体操を繰り返し長期間に渡り実施することによって、骨格筋細胞内や血管内皮細胞内の SOD 含有量が増加すると考えられる。その結果として、細胞内の SOD の増加により血中に流出する ROS が減少し、酸化ストレスが改善すると考えられる。

本研究の結果は、酸化ストレスを減衰させるという視点から、AMI 患者が持久カトレニングに加えてストレッチング体操を実施する意義を明らかにできる点で、臨床的にも重要であると考えられる。また、本研究により、ストレッチング体操が酸化ストレスを改善する機序も明かにすることができると考えられる。

本研究は、常葉大学共同研究費の補助を受けて実施する予定である。

5. 引用文献

- 1) 坂田 泰, 後岡 広 and 下川 宏. 【循環器病学における臨床研究-いかに確実に臨床に還元するか】 わが国の疾患登録研究から学ぶ 慢性心不全登録研究(CHART-2 研究)から学ぶ Evidence & Pitfall. 医学のあゆみ 2013; 244: 1271-6.

- 2) Niki E. Do free radicals play causal role in atherosclerosis? Low density lipoprotein oxidation and vitamin E revisited. *Journal of clinical biochemistry and nutrition* 2011; 48: 3-7.
- 3) 久木留 大, 西川 武 and 荒木 栄. 【活性酸素-基礎から病態解明・制御まで】 疾患病態・臨床編 糖尿病における酸化ストレス制御異常. *医学のあゆみ* 2013; 247: 915-20.
- 4) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC and Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *The New England journal of medicine* 1989; 320: 915-24.
- 5) Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T and Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
- 6) Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine* 2004; 116: 682-92.
- 7) Linke A, Adams V, Schulze PC, et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 2005; 111: 1763-70.
- 8) Kasapis C and Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 45: 1563-9.
- 9) Sankaralingam S, Jiang Y, Davidge ST and Yeo S. Effect of exercise on vascular superoxide dismutase expression in high-risk pregnancy. *American journal of perinatology* 2011; 28: 803-10.
- 10) Hotta K, Kamiya K, Shimizu R, et al. Stretching exercises enhance vascular endothelial function and improve peripheral circulation in patients with acute myocardial infarction. *International heart journal* 2013; 54: 59-63.
- 11) Pardo PS, Mohamed JS, Lopez MA and Boriek AM. Induction of Sirt1 by mechanical stretch of skeletal muscle through the early response factor EGR1 triggers an antioxidative response. *The Journal of biological chemistry* 2011; 286: 2559-66.

