

# 温泉利用型健康増進施設を活用する介入プログラム における血中老化マーカーの評価

スポーツ医科学研究領域

5009A045-8 沢田 秀司

研究指導教員：鈴木 克彦 准教授

## 【背景】

65歳以上人口割合の増加は、今後世界中で進展していくと見込まれている。日本は2010年の高齢化率が22.57%であり、2055年には40.56%にまで増加するとされ、常に世界のトップであるとの予測がなされている。このことから、高齢者の健康寿命を延ばす方法について、日本は世界で最も真剣に検討していく必要がある。

現在の日本人の三大死因は悪性新生物・心疾患・脳血管疾患であり、後者2つは動脈硬化を基盤とした疾患である。動脈硬化を予防する取り組みは、死に至る病へのリスクを抑え、健康寿命を延ばすことに大きく寄与するものと考えられる。また、脳血管疾患患者の多くは心血管疾患を中心とした他の動脈硬化性疾患の合併があることから、特に心血管疾患のリスク管理が重要である。本研究では動脈硬化の進行を老化の進展と捉え、評価を行った。

動脈硬化は血管壁の慢性炎症を基盤に進行していくことが明らかになった。そして、動脈硬化で問題なのは冠動脈プラーク（粥腫）による血管の狭窄であると考えられていたが、近年の研究によって急性冠症候群の多くは血管狭窄度が中程度以下の病変から発症し、プラーク破綻がその主因となっていることが明らかにされてきた。その後の研究でプラークの不安定化と破裂の機序解明が進められ、動脈硬化の進展には様々な因子が関与していることがわかってきている。また、動脈硬化に対する運動トレーニングの効果に関する検討も進められてきたが、健康な高齢者への運動介入の効果については十分な検討がなされていない。

一方、ビタミンDが近年注目を集めている。加齢に伴って血中ビタミンD濃度は低下するとされるが、ビタミンD欠乏状態は世界的に広まっており、全人口の約1/7がビタミンD欠乏であるとの報告もされている。ビタミンDはホルモンと同様に強い生理活性作用を有し、カルシウム代謝や免疫機能調整などに関与する。これまでも、ビタミンDの心血管疾患への関与や、抗動脈硬化作用が報告されてきた。しかし、抗炎症作用に関しては一致した見解が得ら

れておらず、運動介入による血中ビタミンD濃度の変動に関しても検討がなされていない。

## 【目的】

健康な高齢者を対象として、温泉利用型健康増進施設を会場とした複合的な健康増進プログラムを実施し、血中老化マーカーの評価として動脈硬化予防効果の検討を行う。同時に、動脈硬化の進展には病態の段階に応じて様々な因子が関与することから、これらのマーカーを幅広く測定することで、運動トレーニングによる動脈硬化予防作用の機序を明らかにする。また、運動介入による血中ビタミンDの変動を評価する。

## 【方法】

群馬県草津町在住の特定健診該当者を対象に公募を行い、参加者を募った。事前調査の後、参加に同意した91名を無作為に割り付け、前期介入群47名および前期対照群44名とした。介入群には、3ヶ月間の複合プログラム（運動教室+温泉入浴、栄養教室+温泉入浴；各教室1回90分、週1回ずつ）を実施した。運動教室は全11回であり、自重やゴムチューブを用いた中程度の筋力トレーニングを中心とした。一方の対照群には月に1回、座学中心の健康教室を実施した。内容は、介入プログラムと直接関連のない、認知症や老年学などをテーマに挙げた講演会とした。3ヶ月の介入期間後に、事前調査と同様の調査を行った。その後、クロスオーバー法により、介入群と対照群を入れ替えて、同様のプログラムを3ヶ月間実施した。これにより、倫理性は確保されたと考えらえる。

本研究での測定項目はBMI、baPWV、ABI、hsCRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、MCP-1、アディポネクチン、IL-1ra、ビタミンDとした。統計解析は、参加者のうち、65歳以上の高齢者を対象とした（前期介入群31名、前期対照群29名）。重要な交絡因子（性、年齢、介入前の運動習慣、服薬と既往歴（高血圧・心疾患・糖尿病）、介入期間中の新規疾患）を調整した、反復測定による二元配置分散分析（時間×群）によって検討した。また、測定項目の群間差は対

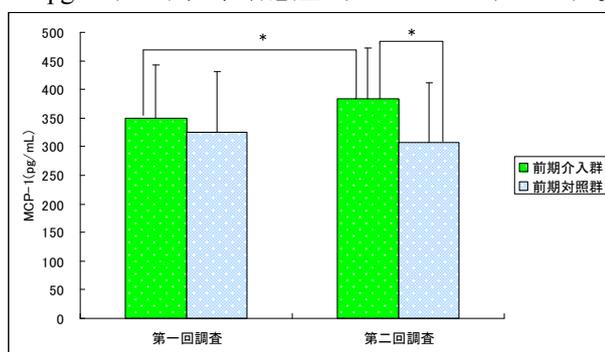
応のないt検定によって検討し、全ての項目の変化率による2変量相関係数(Pearsonの相関係数)の検討も行った。以上の統計解析はSPSS18.0を用い、両側検定にて危険率5%未満を有意水準とした。

### 【結果】

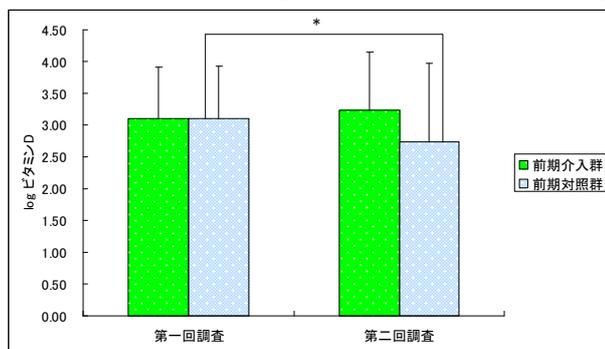
IL-6は、第一回調査では前期介入群(1.021±0.880pg/mL)と前期対照群(1.877±2.069pg/mL)の間に有意差はなかったが、第二回調査では前期介入群(0.909±0.878pg/ml)と前期対照群(2.053±2.359pg/ml)の間に有意差が認められた( $P<0.01$ )。

TNF- $\alpha$ は、第一回調査での前期介入群(0.699±0.121pg/mL)と前期対照群(0.762±0.123pg/mL)の間と、第二回調査での前期介入群(0.686±0.095pg/ml)と前期対照群(0.819±0.208pg/ml)の間に、それぞれ有意差が認められた( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。

MCP-1は、第一回調査の前期介入群(352.99±93.75pg/mL)と第二回調査の前期介入群(385.65±89.32pg/mL)の間に有意差が認められた( $P<0.05$ )。また、第二回調査での前期介入群と前期対照群(304.71±105.24pg/mL)の間に、有意差が認められた( $P<0.05$ )。



ビタミンDは、標準偏差の影響が大きいことから、対数変換した値による検討を行った結果、第一回調査での前期対照群(3.107±0.812)と第二回調査での前期対照群(2.735±1.239)の間に有意差が認められた( $P<0.05$ )。



### 【考察】

動脈硬化に関連する生化学的指標と生理学的機能・形態評価指標ともに、有意な結果が得られないものが多かった。

そのなかでもIL-6やTNF- $\alpha$ は、健康増進プログラムへの参加によって、炎症マーカーの上昇を抑制する傾向を示した。このことから、健康増進プログラムへの参加は抗炎症効果をもたらす可能性が示唆された。また、MCP-1は血管内皮細胞や肥大した脂肪組織などから産生され、動脈硬化を促進する因子であるが、前期介入群において介入プログラム前後で有意に増加する結果を示した。健康増進プログラムへの参加によるMCP-1の変動に関しては今後も検討を重ねる必要があるが、中強度の筋力トレーニングを中心とした運動トレーニングによる組織損傷や血流量の変化が影響している可能性が考えられる。

一方、介入期間前後の血中ビタミンD濃度の変動に関しては、前期対照群では有意に減少したが、前期介入群では有意差が認められなかった。日照時間の短い冬場には経皮的なビタミンD合成が減少してしまうが、健康増進プログラムへの参加によって、その影響が抑制されたものと考えられる。これまでも身体活動量と血中ビタミンD濃度の関係を調査した観察研究は行われてきたが、運動介入によってその変動を見たものはない。今後、運動や身体活動が血中ビタミンD濃度を改善する機序を明らかにしていく上で、本研究結果は重要な知見となるだろう。また、今回の対象者の多くがビタミンD不足の基準とされる30ng/mLを満たしておらず、国内の高齢者の多くが同様に潜在的なビタミンD欠乏状態にある可能性が示唆された。

### 【結論】

健康な高齢者を対象とした3ヶ月間の健康増進プログラムによって、炎症が改善する傾向が示唆された。しかし、運動トレーニングの動脈硬化予防作用の機序は明らかにできなかった。動脈硬化関連因子は多数報告されているが、それらが複合的に病態進行に関わっていることは間違いない。そのため、今後も生化学的指標と生理学的機能・形態評価指標を幅広く検討していくことが重要である。

また、健康増進プログラムへの参加を通じた身体活動量の増加が血中のビタミンD濃度に与える影響を検討し、季節変動による減少を抑制する効果が示唆された。健康増進プログラムへの参加によって血中ビタミンD濃度が上昇する可能性が示され、世界的なビタミンD欠乏状態を改善する取り組みや、運動や身体活動が血中ビタミンD濃度を改善する機序の解明を進める上で、重要な知見が得られた。