

低体重高齢者における低強度レジスタンストレーニングと L-シトルリン含有組成物摂取の併用が中心血行動態に及ぼす影響

田川 要¹⁾、赤澤 暢彦^{2, 3)}、吉川 徹¹⁾、鈴木 貴視⁴⁾、
森田 匡彦⁴⁾、大藏 倫博³⁾、前田 清司³⁾

Effects of combination of low-intensity resistance exercise training and L-citrulline ingestion on central hemodynamics in older adults with low body weight

Kaname TAGAWA¹⁾, Nobuhiko AKAZAWA^{2, 3)}, Toru YOSHIKAWA¹⁾, Takashi SUZUKI⁴⁾,
Masahiko MORITA⁴⁾, Tomohiro OKURA³⁾, and Seiji MAEDA³⁾

Abstract

Advancing age deteriorates central hemodynamics such as aortic stiffness and blood pressure, which is a major predictor of future cardiovascular disease. Low body mass index (BMI) is also associated with increased risks of cardiovascular mortality and morbidity. On the other hand, low-intensity resistance exercise training is known to decrease arterial stiffness. In addition, L-citrulline, a non-essential amino acid, is efficiently converted to L-arginine, which is a substrate for nitric oxide production of endothelial cells and thus potentially has a vasodilating effect. However, it is unclear the combined effects of low-intensity resistance exercise training and L-citrulline ingestion on central hemodynamics. The aim of the present study was to investigate the effects of the low-intensity resistance exercise training with or without L-citrulline ingestion on central hemodynamics in older adults with low body weight. The older adults with low BMI (BMI \leq 20) were divided into two groups: the "Exercise" (n = 8) and the "Exercise + suppl" (n = 9) groups. All subjects underwent supervised (once weekly) and non-supervised (everyday) low-intensity resistance exercise training for 10 weeks. Subjects ingested 1.6 g/day of L-citrulline for 10 weeks in the Exercise + suppl group. Before and after the intervention, aortic blood pressure, left ventricular (LV) wasted effort, and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) were measured. The magnitudes of improvement in aortic blood pressure and LV wasted effort after the intervention were significantly greater in Exercise + suppl group than Exercise group (both, $P < 0.05$). The decrease in cfPWV after the intervention in the Exercise + suppl group was tended to be greater compared to the Exercise group ($P = 0.07$). Our findings suggest that the combination of low-intensity resistance exercise training and L-citrulline ingestion is more efficacious in amelioration of central hemodynamics than low-intensity resistance exercise training alone in older adults with low BMI.

Keywords : exercise, supplement, vascular function, low body weight, elderly

¹⁾ 筑波大学大学院人間総合科学研究科, 〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

Division of Sports Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan

²⁾ 国立スポーツ科学センタースポーツ科学研究部, 〒115-0056 東京都北区西が丘3-15-1

Department of Sport Research, Japan Institute of Sports Sciences, 3-15-1 Nishigaoka, Kita-ku, Tokyo 115-0056, Japan

³⁾ 筑波大学体育系, 〒305-8574 茨城県つくば市天王台1-1-1

Faculty of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8574, Japan

代表著者の通信先: 前田清司 Phone: 029-853-2683 Fax: 029-853-2986 E-mail: maeda.seiji.gn@u.tsukuba.ac.jp

⁴⁾ 協和発酵バイオ株式会社 R & I 商品開発センター, 〒305-0841 茨城県つくば市御幸が丘2

Research & Innovation Center, KYOWA HAKKO BIO CO., LTD., 2, Miyukigaoka, Tsukuba, Ibaraki 305-0841, Japan

受付日: H29.10.27, 採択日: H30.3.13

I 緒言

血圧の上昇は心血管疾患の独立した予測因子である¹⁾。特に、中心動脈における血圧は、左心室に対して直接的な負荷になることから²⁾、上腕血圧よりも心血管疾患の優れた予測因子となる^{3,4)}。また、加齢に伴う中心動脈スティフネスの増大は、血圧上昇を引き起こし、心血管疾患リスクを増加させることが報告されている⁵⁾。さらに、高齢者におけるBody mass index (BMI)の低下は、死亡や心血管疾患のリスク増加と関連することが報告されている⁶⁾。実際、日本人を対象にした研究では、サルコペニア傾向のある筋量の低い高齢者は適正筋量の高齢者に比べて中心動脈を含んだ全身性動脈スティフネスが高値を示すことや全身性動脈スティフネスは、独立して筋量と関連することが報告されている⁷⁾。心血管疾患の発症を予防する観点から、BMIの低い低体重高齢者の中心血行動態を改善させることは重要であると考えられる。

運動や栄養管理などの生活習慣の改善が中高齢者の全身性もしくは中心動脈スティフネスに与える影響を検討した研究がいくつかある。若年者や中年者を対象にした研究では、10週間の低強度レジスタンストレーニングにより全身性動脈スティフネスは低下することが報告されている^{8,9)}。一方で、スイカに含まれる非必須アミノ酸であるL-シトルリンは体内でL-アルギニンに効率的に変換され、強力な血管拡張作用を有する一酸化窒素 (Nitric oxide, NO) の産生を促進する¹⁰⁾。これまでに、肥満を有する高齢者における定期的なL-シトルリン摂取は、中心動脈スティフネスを変化させないが、全身性振動トレーニングとの併用で中心動脈スティフネスを低下させることが報告されている¹¹⁾。これらのことから、低強度レジスタンストレーニングは、低体重高齢者の中心血行動態を改善させることや、低強度レジスタンストレーニングにL-シトルリンを併用することで、中心血行動態の改善に相加的な効果が得られる可能性が考えられる。しかし、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用が中心血行動態に及ぼす影響は明らかにされていない。

そこで、本研究の目的は、低体重高齢者における低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用が中心血行動態に及ぼす影響を検討することとした。本研究では、低体重高齢者における低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用が低強度レジスタンストレーニング単独よりも中心血行動態を改善させるという仮説を立てた。この仮説を検証するために、本研究では、低体重高齢者を対象に、10週間の低強度レジスタンストレーニング単独介入と低強度レジスタンス

トレーニングおよびL-シトルリン摂取の併用介入を実施し、中心血行動態の改善を比較検討した。

II 方法

1. 対象者

本研究は、BMI20以下の低体重高齢者26名を低強度レジスタンストレーニング単独 (Exercise) 群と低強度レジスタンストレーニングおよびサプリメント摂取 (Exercise + suppl) 群の2群に分けた。その内、途中脱落者及び測定日に朝食を摂った者を除外し、Exercise群8名 (女性8名) と Exercise + suppl群9名 (男性3名、女性6名) を解析対象とした。厚生労働省は、観察疫学研究において報告された総死亡率が最も低かったBMIを基に、疾患別の発症率とBMIとの関連、死因とBMIとの関連、および日本人のBMIの実態を総合的に判断し、目標BMIを20-24.9に設定している¹²⁾。このことから、本研究の対象者は、BMI20以下の高齢者に限定した。また、本研究では、心疾患を有する者、喫煙習慣のある者、および運動習慣のある者を除外した。本研究を開始するにあたり、事前にすべての対象者に対して、研究の目的、介入、および測定の内容を十分に説明し、書面にて研究協力への同意を得た。なお、本研究は筑波大学体育系に帰属する倫理委員会の承認を得た。

2. 研究デザイン

本研究は、非ランダム化比較試験としてデザインされた。Exercise群の対象者は、自体重運動を中心とした低強度レジスタンストレーニングを10週間実施した。Exercise + suppl群の対象者は、低強度レジスタンストレーニングに加えて、L-シトルリン含有のアミノ酸サプリメントを摂取した。10週間の介入前後において、身体組成、血圧脈波測定、および血液生化学成分を測定した。

3. 介入方法

1) 低強度レジスタンストレーニング

Exercise群とExercise + suppl群の対象者は、自体重を負荷とした低強度レジスタンストレーニングを10週間実施した。自重運動として、つま先立ち、椅子立ち上がり、スクワット (ハーフ、クォーター)、膝曲げ伸ばし、座位腹筋、上体起こし、上体そらし、パームプレス、およびもも上げの10種類の運動を、週1回開催される監視下の教室でおこない、さらに非監視下において、自宅では5種類を交互に毎日実施するように指示した。また、それぞれのレジスタンストレーニングにおいて、伸張性筋収縮5秒と短縮性筋収縮5秒を10回の反復回数

で、3セット行うように指示した。

2) サプリメント

Exercise + suppl群の対象者に、1日あたりL-シトルリン1.6gとL-ロイシン3.2gが含まれる顆粒のアミノ酸サプリメント(協和発酵バイオ株式会社)を朝食と昼食に分け、水に溶かして10週間毎日摂取するように指示した。

4. 測定内容

すべての測定は、室温が一定に設定された(24-26℃)静かな部屋でおこなわれた。運動や食事の影響を避けるために、対象者には測定前少なくとも48時間以内の運動、および12時間以内のカフェインやアルコール摂取と飲食を控えた。また、日内変動の影響を除くため、介入前後の測定を同時刻の午前に実施した(午前7時-11時)。対象者の入室後、座位にて10分以上の安静後に、身体組成と血行動態を測定し、その後に採血をおこなった。

1) 身体組成

対象者は、身体測定を薄着かつ素足でおこなった。身長は、身長計(AD-6227R, エー・アンド・デイ社製)を用いて0.1cm単位で測定し、体重は、体組成計(HBF-354, オムロン社製)を用いて0.1kg単位で測定した。体重は、着衣重量推定0.5kgを減算して測定した。また、求めた体重(kg)を身長(m)の2乗で除すことによりBMIを算出した。

2) 血圧脈波測定

安静仰臥位にて、血圧脈波検査装置(form PWV/ABI, 日本コーリン社製)により、上腕血圧、心拍数、中心血行動態指標、および頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度(carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV)を測定した。上腕血圧は、オシロメトリックセンサーのついたカフを上腕に装着し、収縮期血圧(systolic blood pressure, SBP)、拡張期血圧(diastolic blood pressure, DBP)、および脈圧(pulse pressure, PP)を計測した。また、両手首に心電図計のセンサーを装着することにより、心拍数(heart rate, HR)を計測した。cfPWVは、トノメトリセンサーを用いて左総頸動脈と左総腸骨動脈の動脈圧波形をサンプリング頻度1200Hzにて記録した。2つのセンサー間の直線距離を伸縮性の無いメジャーで測定し、それを自動計算された2つのセンサー間における動脈圧の立ち上がりの時間差で除することで求めた。さらに、得られた頸動脈圧波形を波形解析ソフトウェア(Acqknowledge, BIOPAC system, Santa Barbara, CA)により128Hzにリサンプリングし、脈波解析ソフトウェア(SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia)に

取り込み、一般伝達関数を用いて、大動脈SBP、大動脈PP、心拍で補正したaugmentation index(AIx)、心拍で補正したaugmented pressure(AP)、左室駆出時間(ejection duration, ED)、および反射波到達時間(round-trip travel time, Tr)を推定した。また、心筋酸素需要と左室後負荷のマーカである左室の浪費仕事量(Wasted effort)¹³⁻¹⁵⁾を以下の式を用いて楕円面積の半分として算出した。

$$\text{Wasted Effort} = \text{AP} (\text{ED} - \text{Tr}) \pi / 2$$

3) 血液生化学成分

上腕肘静脈より採取した血液より、血清中の総コレステロール、HDLコレステロール、およびLDLコレステロールを標準的な酵素法にて測定した。

5. 統計解析

介入前後のデータは、平均±標準偏差で示した。介入前後の変化量は、平均±標準誤差で示した(群間比較のため)。Shapiro-Wilk検定を用いて、群ごとに各変数が正規分布を有しているかを確認した。繰り返しのある2元配置分散分析は、身体組成(身体パラメーター)、血液生化学、および上腕血圧・心拍数の介入前後の変化を検討するために用いた。有意な交互作用を検出したとき、群もしくは時間の単純主効果を検討した。また、介入による変化量の比較には、正規性が認められた場合、対応のないStudent's *t*-testsを用いて、正規性が認められなかった場合、Mann-Whitney *U*-testsを用いた。統計解析にはSPSS ver. 24.0を用いた。本研究における統計学的有意水準は、5%に設定した。

III 結果

1. 身体組成、血液生化学成分、上腕血圧および心拍数

介入前において、身長、体重、BMI、コレステロール、上腕血圧、および心拍数は、群間で有意な差が認められなかった(Table 1)。介入前後における体重の変化には、有意な交互作用が認められ($F = 5.51$, $P < 0.05$)、BMIの変化には、交互作用の傾向が示された($F = 4.19$, $P = 0.06$)。Exercise群の体重とBMIの有意な変化は認められなかったが、Exercise + suppl群の体重とBMIは、介入後に増加する傾向が示された(それぞれ $P = 0.07$)。介入前後におけるコレステロールの変化に有意な交互作用は認められなかった。上腕SBPの介入前後における変化には、有意な交互作用が認められ($F = 6.50$, $P < 0.05$)、上腕DBP($F = 4.05$, $P = 0.06$)とPP($F = 4.05$, $P = 0.06$)は交互作用の傾向が示された。10週間の介入後、Exercise群の上腕SBPは上昇する傾向が示された($P = 0.07$)。なお、両群において、上腕

DBPとPPの介入による有意な変化は認められなかった。

2. 中心血行動態

介入による中心循環特性の変化量をTable2に示す。心拍数で補正したAIxとAPに有意な群間差が認められた(それぞれ $P < 0.05$)。EDの有意な群間差は、認められなかった。なお、Exercise + suppl群のTrは、

Exercise群と比べて遅延する傾向が示された($P = 0.07$)。

介入によるcfPWV、中心血圧、およびWasted Effortの変化量をFigureに示す。cfPWVの変化量に群間差の傾向が認められた($P = 0.07$)。中心SBP、中心PP、およびWasted Effortの変化量に有意な群間差が認められた(それぞれ $P < 0.05$)。

Table 1. Changes in characteristics and hemodynamics of selected subject

Variables	Exercise (n = 8)		Exercise + suppl (n = 9)		Interaction
	Baseline	After intervention	Baseline	After intervention	
Age, years	72 ± 5	-	70 ± 4	-	
Height, cm	153 ± 4	-	158 ± 7	-	
Body weight, kg	43.3 ± 3.9	42.9 ± 3.5	45.9 ± 6.0	46.4 ± 6.3	$F = 5.51, P < 0.05$
Body mass index, kg/m ²	18.6 ± 1.3	18.5 ± 1.4	18.4 ± 1.0	18.6 ± 0.9	$F = 4.19, P = 0.06$
Total cholesterol, mg/dL	223 ± 49	225 ± 34	207 ± 42	203 ± 37	$F = 0.49, P = 0.50$
HDL cholesterol, mg/dL	79 ± 3.9	79 ± 28	70 ± 11	73 ± 12	$F = 0.90, P = 0.36$
LDL cholesterol, mg/dL	133 ± 39	140 ± 28	127 ± 38	124 ± 36	$F = 1.23, P = 0.29$
Blood glucose, mg/dL	113 ± 36	110 ± 43	94 ± 6	94 ± 12	$F = 0.25, P = 0.62$
Brachial SBP, mmHg	116 ± 16	122 ± 17	127 ± 19	122 ± 13	$F = 6.50, P < 0.05$
Brachial DBP, mmHg	67 ± 7	70 ± 7	73 ± 9	72 ± 8	$F = 4.05, P = 0.06$
Brachial PP, mmHg	49 ± 14	52 ± 13	54 ± 11	50 ± 6	$F = 4.05, P = 0.06$
Heart rate, beats/min	67 ± 5	64 ± 3	59 ± 9	60 ± 9	$F = 2.34, P = 0.15$

Note: Values are means ± SD. SBP indicates systolic blood pressure; DBP indicates diastolic blood pressure; PP indicates pulse pressure.

Table 2. Comparison of changes in augmentation index and pressure, ejection duration, and round-trip travel time between groups

Variables	Exercise (n = 8)	Exercise + suppl (n = 9)	P values
AIx adjusted for heart rate, %	4.8 ± 1.8	-0.7 ± 1.8	< 0.05
AP adjusted for heart rate, mmHg	3.7 ± 2.2	-3.4 ± 1.7	< 0.05
Ejection duration, ms	5.6 ± 8.0	-6.5 ± 3.1	0.48
Tr, ms	-11.8 ± 7.0	2.3 ± 3.2	0.07

Note: Values are means ± SE. AIx, augmentation index; AP, augmented pressure; Tr, round-trip travel time.

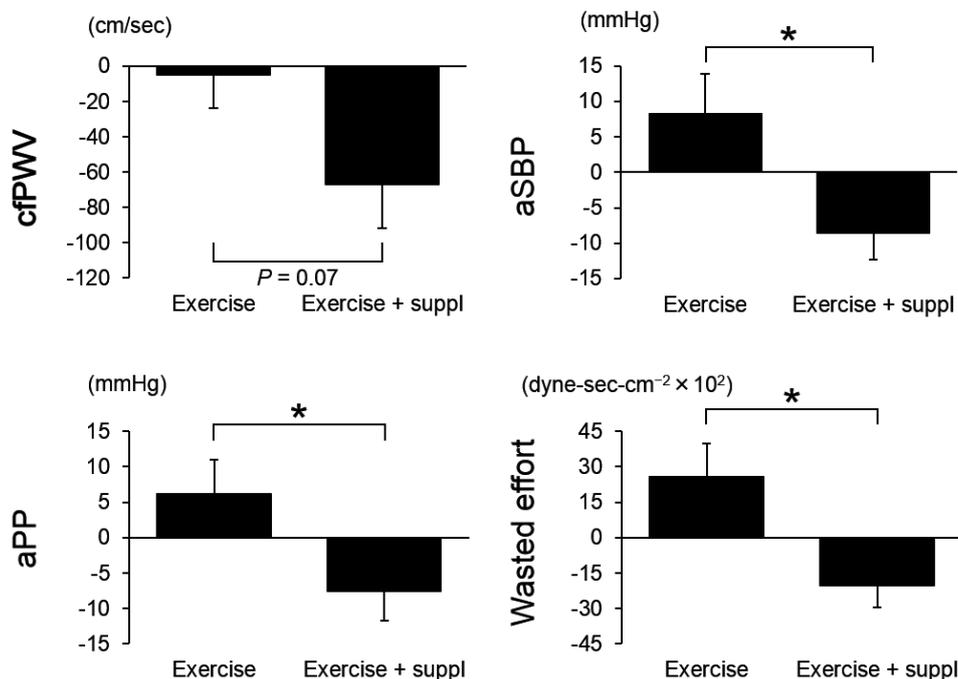


Figure. Comparison of changes in (A) carotid-femoral pulse wave velocity, (B) aortic systolic blood pressure, (C) aortic pulse pressure, and (D) wasted effort between groups. *, $P < 0.05$ shows the significant difference between groups. Data presented as the means \pm SE. Abbreviations: cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; aSBP, aortic systolic blood pressure; aPP, aortic pulse pressure.

IV 考察

本研究は、低体重高齢者における10週間の低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用が中心血行動態に及ぼす影響を検討した。本研究では、10週間の介入後、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取を併用したExercise + suppl群でのみ体重増加の傾向が認められた。さらに、介入によるcfPWVの変化量に群間差の傾向、大動脈血圧とWasted Effortの変化量に、有意な群間差が認められた。すなわち、低強度レジスタンストレーニング単独と比較して低強度レジスタンストレーニングおよびL-シトルリン摂取の併用は、体重増加を伴い、中心血行動態を改善させることが示された。これらのことから、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用は、低体重高齢者における心血管疾患の予防に有益であることが示唆された。

これまでに、若年者や高齢高血圧患者を対象にした研究では、低強度レジスタンストレーニングが全身性動脈ステイフネスや中心血圧を低下させることが報告されて

いる^{8,9,16}。しかし、健康な高齢者を対象に低強度レジスタンストレーニングの効果を検討した研究では、全身性動脈ステイフネスが変化しないことが報告されている¹⁷。一方で、本研究では、レジスタンストレーニングと比較して血管拡張作用を有するL-シトルリン摂取とレジスタンストレーニングの併用が、中心動脈ステイフネス、中心血圧、ならびにWasted Effortなどの中心血行動態の改善に影響を与えることを初めて明らかにした。すなわち、低体重高齢者において、中心血行動態は、低強度レジスタンストレーニング単独よりもL-シトルリンなどのアミノ酸サプリメント摂取を併用することで改善が大きくなることが示唆された。

中心動脈ステイフネスや血圧の増加は、心血管疾患発症の優れた予測因子である^{1,3}。また、Wasted Effortは、左室後負荷と中心動脈における収縮期張力およびその時間係数と関連している。すなわち、Wasted Effortは、中心血圧脈波のAP、ED、およびTrより求められ、左室後負荷のマーカーと心筋酸素需要の指標となる。これまでに、Wasted Effortは、高血圧患者の左室肥大に

関連することが報告されている¹³⁾。さらに、正常血圧者におけるAIxの増加は左室後負荷のマーカーとなり、左室重量指数の増加につながることを示されている¹⁸⁾。本研究では、低強度レジスタンストレーニング単独と比較して、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用が中心動脈スティフネス、中心血圧、Wasted EffortおよびAIxの改善を大きくさせることが示された。したがって、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用は、中心血行動態を改善させることで、将来的な左室肥大のリスクを軽減する可能性が考えられる。

先行研究によると、8週間の等尺性ハンドグリップ運動トレーニングは、上腕血圧および血管内皮機能を改善させることが示されている¹⁹⁾。さらに、10週間のダンベルを用いた低強度レジスタンストレーニングは全身性動脈スティフネスを低下させることも報告されている⁸⁾。しかし、本研究では、低体重高齢者における動脈スティフネスや中心血行動態は、自体重による低強度レジスタンストレーニング単独の効果は認められなかった。これには、レジスタンス運動の種類や時間などが影響しているのかもしれない。一方、シトルリン摂取の単独介入試験においても、中心血行動態に対する効果は認められないことが報告されている²⁰⁾。本研究にて、低強度レジスタンストレーニングとシトルリン摂取の併用効果を検討したところ、中心動脈スティフネス、中心血圧およびWasted Effortの改善は、低強度レジスタンストレーニング単独と比較して大きくなること明らかになった。これらのことから、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用は、中心血行動態を相対的に改善させる可能性があると考えられる。

L-シトルリンは、強力な血管拡張作用を有するNOの産生に重要な役割を果たす¹⁰⁾。L-シトルリンは、NOの前駆体であるL-アルギニンの生成を高め、NO産生を増加させる。これまでに、L-シトルリンと同じようにNO産生を促す薬剤が中心血行動態に与える影響について検討がなされている。Mahmud and Feely は、血管内皮細胞のNO産生に働くNebivololの投与により高血圧患者の中心動脈スティフネス、中心血圧、およびAIxが低下することを報告している²¹⁾。一方で、2週間のL-シトルリン摂取による中心動脈スティフネス、中心血圧、およびAIxの改善は認められていないが、ハンドグリップ運動を併用することで大動脈血圧が低下することが報告されている²⁰⁾。本研究でも、L-シトルリン摂取と低強度レジスタンストレーニング併用により中心

動脈スティフネス、中心血圧、およびAIxの改善が大きくなることが示された。これらのことから、L-シトルリン摂取による中心血行動態の改善は、運動を併用することで、その効果が大きくなる可能性が示された。

先行研究では、低強度運動として緩慢な動作を伴った30%1 repetition maximumのレジスタンストレーニングを12週間おこなうと高齢者の筋量が増加することが報告されている²²⁾。本研究では、低体重者を対象に10週間の自重トレーニングを実施したが、体重の変化は認められなかった。一方で、自重トレーニングにL-シトルリン含有組成物サプリメント摂取を併用することで、体重が増加する傾向が窺えた。本研究で用いたサプリメントは、L-シトルリンの他にL-ロイシンが含まれている。L-ロイシンは、大豆に8%、ホエイタンパクに10.9%含まれる必須アミノ酸の一種であり²³⁾、筋タンパク合成に重要な役割を果たす^{24,25)}。実際に、L-ロイシン摂取は2週間のベッドレスト後における除脂肪量低下を抑制することが示されている²⁶⁾。これらのことから、本研究のような低強度の運動プロトコルでは、トレーニングとL-シトルリンやL-ロイシンなどのアミノ酸サプリメントを併用することが、筋量や血管機能の向上に有効かもしれない。これらのことより、低体重高齢者における低強度レジスタンストレーニングやL-シトルリン含有サプリメント摂取は中心血行動態だけでなくQOL向上に繋がる可能性が示唆される。

本研究にはいくつかの限界点がある。本研究は、低強度レジスタンストレーニング単独と低強度レジスタンストレーニングおよびL-シトルリン摂取の併用を比較検討した。したがって、統計学的にサプリメント摂取のプラセボ効果を除外できていない。先行研究において、肥満を有する高齢者における継続的なL-シトルリン摂取は、中心血行動態に影響を及ぼさないことが示されている¹¹⁾。今後、中心血行動態において、低体重高齢者におけるプラセボとL-シトルリン摂取の効果を比較検討することが必要である。次に、低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用が中心血行動態に及ぼす影響の詳細なメカニズムは不明である。L-シトルリンはNO産生を増加させるが^{27,28)}、本研究ではNOなどの血管拡張物質や、その拮抗作用を有するエンドセリン-1などの血管収縮物質を測定していない。より詳細なメカニズムを検討するために、これらの物質を測定することも今後の課題である。さらに、運動中の血圧や心拍数を測定していない。血管内皮細胞のNO産生に働くNebivolol投与は等尺性ハンドグリップ運動中の平均血

圧の上昇を抑制することが報告されている²⁹⁾。したがって、低強度レジスタンス運動とL-シトルリン摂取の併用は運動中の血圧上昇を抑制する可能性があるが、運動中における血行動態の検討も今後の課題であると考えられる。また、高齢女性の動脈スティフネスは閉経を迎えると加速的に増大し、それまで認められた動脈スティフネスの性差がなくなる。さらに、その後には、高齢女性の中心血行動態は高齢男性よりも進行することも報告されている³⁰⁾。本研究では、Exercise群は女性8名、Exercise + suppl群は男性3名および女性6名を解析対象としており、介入による中心血行動態の適応において、性差の影響を除外できていないと考えられる。今後は、対象者数を増やして男女別における検討をおこなう必要がある。

V 結語

本研究では、低体重高齢者における10週間の低強度レジスタンストレーニング単独と低強度レジスタンストレーニングおよびL-シトルリン摂取の併用が中心血行動態に及ぼす影響を比較検討した。低強度レジスタンストレーニングとL-シトルリン摂取の併用による中心動脈スティフネス、中心収縮期血圧・脈圧、左室浪費仕事量の改善は、低強度レジスタンストレーニング単独と比べて大きいことが示された。これらの結果から、低体重高齢者の心血管疾患の発症リスクを低下させるためには、低強度レジスタンストレーニングに加えてL-シトルリンの摂取が有効であることが示唆された。

謝辞

本研究は、研究にご参加いただいた対象者をはじめ、筑波大学体育系前田研究室と大蔵研究室に所属する方々の協力によって遂行することができた。また、本研究は、協和発酵バイオ株式会社からサプリメントおよび研究資金の提供を受けた。ここに記して感謝の意を表す。また、測定にあたってご協力いただいた羅成圭氏、及川哲志氏、熊谷仁氏、および棚橋嵩一郎氏に深く感謝する。

文献

- 1) Vaccarino V, Holford TR, and Krumholz HM: Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 130-138.
- 2) Nichols WW: Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 3S-10S.
- 3) Roman MJ, Devereux RB, and Kizer JR et al.: Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*, 2007; 50: 197-203.
- 4) Wang KL, Cheng HM, and Chuang SY et al.: Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens*, 2009; 27: 461-467.
- 5) Najjar, SS, Scuteri A, and Lakatta EG: Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*, 2005; 46: 454-462.
- 6) Wassertheil-Smoller S, Fann C, and Allman RM et al.: Relation of low body mass to death and stroke in the systolic hypertension in the elderly program. The SHEP Cooperative Research Group. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 494-500.
- 7) Sampaio RA, Sewo Sampaio PY, and Yamada M et al.: Arterial stiffness is associated with low skeletal muscle mass in Japanese community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014; Suppl 1: 109-114.
- 8) Okamoto T, Masuhara M, and Ikuta K: Home-based resistance training improves arterial stiffness in healthy premenopausal women. *Eur J Appl Physiol*, 2009; 107: 113-117.
- 9) Okamoto T, Masuhara M, and Ikuta K: Effect of low-intensity resistance training on arterial function. *Eur J Appl Physiol*, 2011; 111: 743-748.
- 10) Schwedhelm E, Maas R, and Freese R et al.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of oral L-citrulline and L-arginine: impact on nitric oxide metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 65: 51-59.
- 11) Figueroa A, Alvarez-Alvarado S, and Ormsbee MJ et al.: Impact of L-citrulline supplementation and whole-body vibration training on arterial stiffness and leg muscle function in obese postmenopausal women with high blood pressure. *Exp Gerontol*, 2015; 63: 35-40.
- 12) 厚生労働省：日本人の食事摂取基準（2015年版）報告書 p. 54, 2014
- 13) Hashimoto J, Nichols WW, and O'Rourke MF et al.: Association between wasted pressure effort and left ventricular hypertrophy in hypertension: influence of arterial wave reflection. *Am J Hypertens*, 2008; 21: 329-333.
- 14) Nichols WW: Clinical measurement of arterial

- stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*, 2005; 18: 3S-10S.
- 15) Nichols WW, Estrada JC, and Braith RW et al.: Enhanced external counterpulsation treatment improves arterial wall properties and wave reflection characteristics in patients with refractory angina. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 48: 1208-1214.
 - 16) Heffernan KS, Yoon ES, and Sharman JE et al.: Resistance exercise training reduces arterial reservoir pressure in older adults with prehypertension and hypertension. *Hypertens Res*. 2013; 36: 422-427.
 - 17) Yasuda T, Fukumura K, and Fukuda T et al.: Muscle size and arterial stiffness after blood flow-restricted low-intensity resistance training in older adults. *Scand J Med Sci Sports*. 2014; 24: 799-806.
 - 18) Saba PS, Roman MJ, and Pini R et al.: Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22: 1873-1880.
 - 19) Badrov MB, Freeman SR, and Zokvic MA et al.: Isometric exercise training lowers resting blood pressure and improves local brachial artery flow-mediated dilation equally in men and women. *Eur J Appl Physiol*. 2016; 116: 1289-1296.
 - 20) Figueroa A, Alvarez-Alvarado S, and Jaime SJ et al.: L-Citrulline supplementation attenuates blood pressure, wave reflection and arterial stiffness responses to metaboreflex and cold stress in overweight men. *Br J Nutr*. 2016; 116: 279-285.
 - 21) Mahmud A and Feely J: Beta-blockers reduce aortic stiffness in hypertension but nebivolol, not atenolol, reduces wave reflection: influence of arterial wave reflection. *Am J Hypertens*, 2008; 21: 663-667.
 - 22) Watanabe Y, Madarame H, and Ogasawara R et al.: Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014; 34: 463-470.
 - 23) Guimarães-Ferreira L, Cholewa JM, and Naimo MA et al.: Synergistic effects of resistance training and protein intake: practical aspects. *Nutrition*, 2014; 30: 1097-1103.
 - 24) Norton LE, Layman DK, and Bunpo P et al.: The leucine content of a complete meal directs peak activation but not duration of skeletal muscle protein synthesis and mammalian target of rapamycin signaling in rats. *J Nutr*, 2009; 139: 1103-1109.
 - 25) Norton LE, Wilson GJ, and Layman DK et al.: Leucine content of dietary proteins is a determinant of postprandial skeletal muscle protein synthesis in adult rats. *Nutr Metab (Lond)*, 2012; 9: 67.
 - 26) English KL, Mettler JA, and Ellison JB et al.: Leucine partially protects muscle mass and function during bed rest in middle-aged adults. *Am J Clin Nutr*, 2016; 103: 465-473.
 - 27) Solomonson LP, Flam BR, and Pendleton LC et al.: The caveolar nitric oxide synthase/arginine regeneration system for NO production in endothelial cells. *J Exp Biol*, 2003; 206: 2083-2087.
 - 28) Dikalova A, Fagiana A, and Aschner JL et al.: Sodium-coupled neutral amino acid transporter 1 (SNAT1) modulates L-citrulline transport and nitric oxide (NO) signaling in piglet pulmonary arterial endothelial cells. *PLoS One*, 2014; 9: e85730.
 - 29) Price A, Raheja P, and Wang Z et al.: Differential effects of nebivolol versus metoprolol on functional sympatholysis in hypertensive humans. *Hypertension*. 2013; 61: 1263-1269.
 - 30) Mitchell GF, Parise H, and Benjamin EJ et al.: Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*, 2004; 43: 1239-1245.