

# 動脈硬化におけるリハビリテーションの有効性 —血管閉塞のメカニズムに迫る—

荒川英樹

和歌山県立医科大学リハビリテーション医学講座

**キーワード：**動脈硬化・リハビリテーション・運動療法

## はじめに

動脈硬化症とは、動脈血管壁が局所的に肥厚することによって血流の停滞や途絶を引き起こす疾患である。19世紀頃、有名な医師、病理学者であり近代病理学の祖と言われるVirchow博士は、粥腫状動脈硬化の初期病変を観察して「慢性結節性動脈内膜炎」と診断し一種の炎症反応であると報告した。20世紀になり、Ross博士らは、動脈硬化は「動脈壁への侵襲に対する生体反応であり一種の炎症である」とする「傷害反応説」(Ross R, et al. N Engl J Med 1976)を提唱し、Virchow博士の学説を更に発展させるとともに、基盤病態が「血管壁での慢性炎症」であるとの見識を広く一般化した。その後、Libby博士の「炎症説」へと集約され(Libby P, Nature 2002)、動脈硬化研究は更なる発展を見せている。

動脈は最も内腔に血管内皮細胞により構成される単層の内膜と、血管平滑筋細胞により構成され多層である中膜、その外周に外膜を伴った3層構造である。血管内皮細胞が様々な要因で障害されると、マクロファージなどの炎症細胞や低比重リポ蛋白(LDL)などの脂質の血管壁への浸潤や酸化ストレスの亢進などを生じる。それに伴い、酸化変性を受けたLDL(酸化LDL)がマクロファージに取り込まれ、形質転換により泡沫細胞へと変化し種々の炎症性サイトカインの放出や血管平滑筋細胞の遊走、泡沫細胞の蓄積などによる血管壁局所での慢性炎症反応を惹起することにより動脈硬化巣の発生と進展を生じる。これまで、主に抗炎症因子や抗酸化因子となる遺伝子導入や薬剤の使用によって動脈硬化の発生と進展を抑制する研究が盛んに行われており、一定の効果が明らかになっている。

動脈硬化は急性心筋梗塞や脳梗塞に代表される心血管疾患、脳血管疾患の基礎病態であり、2015年の政府統計によると、日本人の死因順位別年次推移では、悪性新生物の約37万人が第1位であるが、それに次いで第2位が心疾患の約20万人、第4位が脳血管疾患の約12万人である。また介護保険における要介護者の原因疾患では、脳血管疾患が約24%と最も多い状況である。動脈硬化の予防と治療は、国民の健康や生活に

直結した最も大きな医療課題の一つと言える。

我々の行うリハビリテーション、運動療法の動脈硬化に対する有効性をこれまでの知見を基に考察した。

## アテローム性動脈硬化の発生と進展の過程

- ・動脈内膜の内皮細胞の機能不全。
- ・LDLの動脈内膜下への集積と、炎症により生じた活性酸素などによる酸化LDLへの変性。
- ・動脈内皮細胞の機能不全により単球が内膜下に誘導。
- ・単球はマクロファージに分化し、酸化LDLを貪食。
- ・酸化LDLをたくさん貪食したマクロファージは、泡沫細胞に形質転換し動脈壁に脂質が沈着。
- ・動脈壁に被膜で覆われたプラーク(粥腫)を形成。
- ・炎症などによりプラークの破綻が起こり、修復のための血栓形成などにより増大し閉塞に至る。

## リハビリテーション・運動療法の効果

各々の過程に対する運動療法の効果を、これまでの研究から検討した。

### ①血管内皮機能障害

Flow-mediated dilation(FMD)を用いた血管内皮機能評価による研究では、運動療法を行うことにより、成人や肥満小児、脳血管障害後遺症患者などにおいて有意に血管内皮機能が改善することが明らかとなっている<sup>1)3)</sup>。

### ②酸化ストレス・抗酸化機能

過度の運動によって酸化ストレスが増加し、生体に有害であるとする意見もある。しかしこれまでの研究では、定期的な運動によって抗酸化力が向上し、特に高齢者では体力や活動性が高い方が抗酸化力が維持されるとの報告がある。運動の有益性は有害性を上回るものと考えられる<sup>4)5)</sup>。

### ③マクロファージの分化・極性

近年の研究ではマクロファージの分化において、周囲環境の影響によりその極性が変化することが報告されている。炎症に関与し悪玉マクロファージと言われるM1マクロファ

ージと、抗炎症に関与し善玉マクロファージと言われる M2 マクロファージであるが、動脈硬化病変では、脂質成分や炎症性因子の影響から M1 優位である。しかし、運動により極性的変化が起こり M2 マクロファージへの形質変化を起こすことが報告されている<sup>6)</sup>。

#### ④プラークの進展と退縮

1 日 8000～10000 歩を目安とした運動を行うことにより、頸動脈プラークの進展予防と退縮が報告されている<sup>7) 8)</sup>。また、運動によりプラークの不安定化に関与するマトリックス分解酵素 (MMP) の低下が報告されており<sup>9)</sup>、運動療法はプラークの進展や不安定化を予防するものと考えられる。

これらのことから、運動療法は動脈硬化の発生から進展における全ての過程において非常に有効であると言える。

### 運動療法とマイオカイン

近年、運動に伴う筋収縮によって筋肉から「マイオカイン」と呼ばれる生理活性物質が分泌されることが報告された。運動療法による動脈硬化抑制のメカニズムにおいては、このマイオカインの役割が重要な要素であると考えている。一例として、これまでの研究ではインターロイキン 6 (IL-6) の有効性が注目されている。IL-6 は機能の多様性と標的組織の多彩さから、必ずしもその役割が完全に解明されているわけではないが、マイオカインとして分泌される IL-6 は、身体にとって有益な positive IL-6 であると報告されており<sup>10)</sup>、血管における内皮機能改善や脂質沈着抑制による抗動脈硬化作用が報告されている<sup>11)</sup>。

### 運動療法は「万能薬」

とにかくしっかりとした運動療法を行うことが重要である。

### 文 献

- 1) Weili Zhu, et al. Eur J Appl Physiol. 2010
- 2) Meyer AA, et al. J Am Coll Cardiol. 2006
- 3) Billinger SA, et al. J Neurol Phys Ther. 2012
- 4) Done AJ, et al. AGE. 2016
- 5) Traustadottir T, et al. AGE. 2012
- 6) Yakeu G, et al. Atherosclerosis 2010
- 7) Hambrecht R, et al. J Am Coll Cardiol. 1993
- 8) Niebauer J, et al. Circulation. 1997
- 9) Niessner A, et al. Atherosclerosis. 2006
- 10) Fuster JJ, et al. EMBO J. 2014
- 11) Petersen AM, et al. J Physiol Pharmacol. 2006