

2021 年度

博士学位論文

加齢が運動後筋阻血中のハンドグリップ
運動に対する昇圧応答に及ぼす影響

**Aging exaggerates blood pressure response
to ischemic rhythmic handgrip exercise in humans**

中部大学大学院

生命健康科学研究科 生命医科学専攻

長谷川 大祐

目次

ページ

論文要旨-----	4
略語一覧-----	6
第1節 緒言-----	7
第2節 方法-----	11
第1項 サンプルサイズの算出と被検者-----	11
第2項 研究デザイン-----	12
第3項 実験プロトコル-----	13
第4項 等尺性ハンドグリップ運動と運動後筋阻血-----	17
第5項 受動的手首動作とリズムカルなハンドグリップ運動-----	17
第6項 測定値 血圧と心拍数-----	18
第7項 主観的運動強度の評価，血中乳酸値，および心臓足首血管指数の評価-----	18
第8項 体組成-----	19
第9項 統計分析-----	19

第3節 結果	21
第4節 考察	39
第1項 高齢者において虚血性運動に対する拡張期血圧応答が増強された機序の考察	39
第2項 方法論の考察	41
第3項 本研究の限界と長所	43
第5節 結論	45
謝辞	46
参考文献	47

論文要旨

加齢が運動後筋阻血中のハンドグリップ運動に対する昇圧応答に及ぼす影響

骨格筋を阻血した状態では、運動により惹起される血圧上昇がさらに増大することが知られている。また、加齢も運動に対する昇圧応答を高める要因とされている。しかし、虚血性の運動に対する血圧応答に加齢が及ぼす影響に関しては不明である。

本研究では、運動後筋阻血（post-exercise muscle ischemia : PEMI）中のリズムカルなハンドグリップ（rhythmic handgrip : RHG）運動に対する血圧応答が加齢により増強するという仮説を検証した。

心血管疾患の既往がない正常血圧の被検者を若年群（ $n = 26$, 18–28 歳）、中年群（ $n = 23$, 35–59 歳）、および高齢群（ $n = 23$, 60–80 歳）の年齢別に 3 群で分類した。最大随意収縮力の 30% 強度での等尺性ハンドグリップ（isometric handgrip : IHG）運動を終了する直前に上腕のカフを膨らませて PEMI を誘発した。PEMI 環境下において、安静後の 1 分間に最小限の力による RHG 運動を行った。また PEMI なしでも RHG 運動を実施し、両環境下の循環応答を比較した。

PEMI の実施がない RHG 運動のみに対する拡張期血圧（diastolic blood pressure : DBP）応答において群間に有意差はなかった。しかし、PEMI の環境下では、安静時から RHG 運動に対する DBP の増加は、高齢群（ $\Delta 13 \pm 2$ mmHg）が若年群（ $\Delta 5 \pm 2$ mmHg）および中年群（ $\Delta 6 \pm 1$ mmHg）よりも有意に高かった（ $P < 0.05$ ）。重回帰分析において PEMI

中の RHG 運動に対する収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) 応答と DBP 応答を従属変数として分析を行った結果, 有意な独立変数として年齢のみ抽出された ($P < 0.01$).

これらの結果は, 動的な虚血運動に対する昇圧応答を加齢が増強することを示唆する.

略語一覧

SBP = systolic blood pressure 収縮期血圧

DBP = diastolic blood pressure 拡張期血圧

HR = heart rate 心拍数

PWM = passive wrist movements 受動的手首動作

RHG = rhythmic handgrip リズミカルなハンドグリップ

IHG = isometric handgrip 等尺性ハンドグリップ

PEMI = post-exercise muscle ischemia 運動後筋阻血

CAVI = cardio-ankle vascular index 心臓足首血管指数

BMI = body mass index 体格指数

MVC = maximum voluntary contraction 最大随意収縮

RPE = rating of perceived exertion 主観的運動強度

La = lactate 乳酸

第1節：緒言

身体活動中に心血管応答は反射的に増加し、全身の酸素供給を活動筋の代謝要求と一致させる。運動時の神経性循環調節では、セントラルコマンドと運動昇圧反射、動脈圧受容器反射が関与しており、静的および動的運動に対する心血管応答の調節に寄与することが知られている (57) (図1)。

動脈圧受容器反射は、頸動脈および大動脈に由来する圧受容器が急速な反射調整を行っており (13)、動脈血圧の主要な負のフィードバック反射の制御系として機能している (53)。セントラルコマンドは、自発的な筋収縮時に下降性運動指令と並行に循環中枢へ入力性信号を送り (16)、運動昇圧反射は、筋細径求心性神経を介して筋収縮による機械的情報や筋収縮で生じた代謝情報を循環中枢へフィードバックする (35)。そして、結果的に交感神経活動を賦活し昇圧応答を引き起こす。運動中、骨格筋での機械ストレスによる筋機械受容器反射および代謝ストレスによる筋代謝受容器反射 (57) によって活性化される運動昇圧反射が、運動に応じた血圧の上昇に大きく寄与する (57-59)。

全身および局所の筋肉運動に対する昇圧応答は、加齢によって増強されることが知られている (11, 37, 38, 48, 61, 64)。たとえば、Trinity らは、動的な足関節底屈運動に対する運動昇圧反射による血圧上昇が、若年女性より高齢女性で上昇することを示した (64)。さらに、骨格筋が急性の虚血またはアシドーシス状態にある場合、運動に対する昇圧応答は増強される (8-10)。たとえば、Cornett らは、動的ハンドグリップ運動に対

する血圧応答は、前腕の阻血によって増強されることを示した (8)。したがって、加齢と虚血が運動に対する昇圧応答を高める主要な要因であることは明らかである。しかし、これら 2 つの要因の相乗効果において、虚血運動に対する昇圧応答の増加を加齢がさらに増強するのかどうかは不明である。

運動中 (31) または運動後 (32) の増強した昇圧応答は、健常者においても有害な心血管イベントの急性リスクを増強することが知られている。また運動中と運動後での収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) の著しい上昇が、脳卒中のリスクを高める原因となっている (30)。さらに先行研究では、正常血圧者においても身体活動に対する高い昇圧応答が繰り返すことで、心臓と血管に対して慢性的に影響を及ぼし、将来の心血管疾患の関連死のリスクの増加に繋がることを示唆している (67)。そのため、日常生活の身体活動に対する増強した血圧応答は、健康と平均余命に大きな影響を与える可能性がある。

多くのアジアおよび西欧諸国では、高齢者人口が増加している。体力トレーニング中だけでなく、日常生活の身体活動中 (休憩せずに階段を昇る、重い荷物を保持するなど) にも虚血状態が発生する可能性があるため、虚血運動に対する血圧応答に加齢が及ぼす影響を明らかにすることには価値があると考えられる。

そこで本研究の目的は、骨格筋内の虚血環境下での動的運動に対する心血管応答に加齢が及ぼす影響を検討することであった。本目的を遂行するため、運動後筋阻血 (post-

exercise muscle ischemia : PEMI) 中のリズムカルなハンドグリップ (rhythmic handgrip : RHG) 運動に対する血圧および心拍数 (heart rate : HR) の応答を測定した (2, 8, 10).

ところで, 安静時血圧は加齢に伴い上昇するが (45), 虚血性運動に対する血圧応答と安静時血圧レベルが, 加齢とともに平行して変化するかどうかは不明である. それにもかかわらず, 運動に対する昇圧応答において加齢の影響を調査したほぼすべての研究では, 若年群と高齢群のみを比較しており (36, 38, 55, 64), 運動に対する血圧応答について加齢の影響を調べた研究は希少である (11). したがって, 本研究では若年, 中年, および高齢者の 3 群の年齢層を対象とした. PEMI 中の RHG 運動に対する血圧応答は, 加齢の影響で増強するという仮説を立てた.

本研究の結果の大部分はすでに公表している (18).

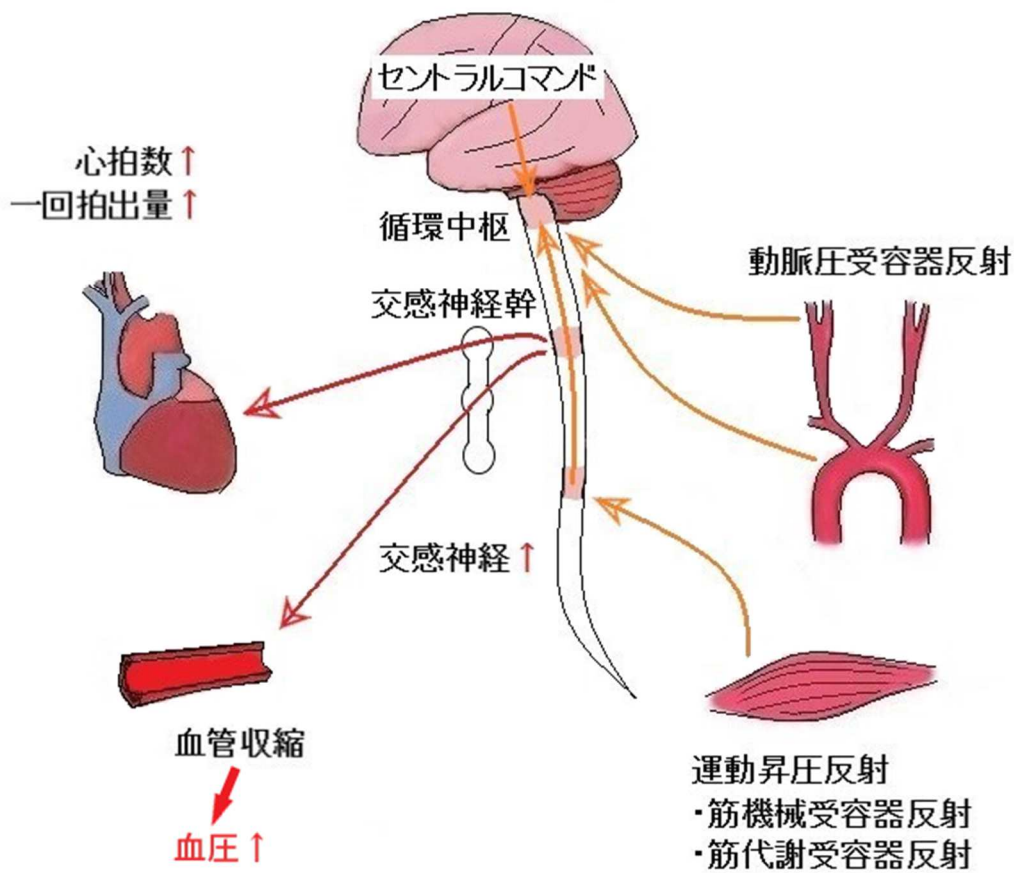


図1 運動時の血圧調節

運動時の血圧調節に關与するフィードフォワード制御のセントラルコマンドやフィードバック制御の運動昇圧反射（筋機械受容器反射，筋代謝受容器反射）は，循環中枢を刺激して交感神経を高めることにより血管を収縮させ，血圧を反射性に上昇させる反射である．動脈圧受容器反射は頸動脈洞と大動脈弓に存在する動脈圧受容器が圧を感知することで，血圧を調整する．

第2節：方法

第1項：サンプルサイズの算出と被検者

本研究では、必要なサンプルサイズを確認するために、事前に G*power 3.1.9.7 を使用して、統計的検出力の分析を行った。3 グループによる反復測定二元配置分散分析の利用、0.05 の α エラー、中程度の effect size ($f=0.25$)、0.80 以上の検出力 ($1-\beta$ エラー) を条件に 81 の最小サンプルサイズが必要であることを確認した。

本研究では、身体的に活動的なライフスタイルを有する合計 82 名の男女が参加した。高血圧(収縮期血圧(systolic blood pressure: SBP) > 140mmHg または拡張期血圧(diastolic blood pressure: DBP) > 90mmHg) (65) と判断された 10 名を除外し、残りの 72 名の正常血圧者を本研究の被検者とした。先行研究 (69) に基づいて加齢の影響を評価するため、被検者を若年群 (n=26, 男性 14 名, 女性 12 名, 18~34 歳), 中年群 (n=23, 男性 11 名, 女性 12 名, 35~59 歳), 高齢群 (n=23, 男性 9 名, 女性 14 名, 60~80 歳) の 3 群に分類した。グループの特徴を表 1 に示す。被検者は、今まで降圧薬を一度も服用した経験がなかった。さらに被検者は、運動昇圧応答に影響することが知られている糖尿病 (29), 心不全 (57), 腎臓病 (52), 末梢動脈疾患 (60), または末梢神経障害 (17) の既往はなかった。また、実験を行う前日からアルコール, カフェイン, および長時間または高強度のトレーニングを避けるように伝えた。そして実験前の 2 時間以内の飲食を禁じた。本研究は、中部大学倫理委員会 (No. 290077-3) によって承認された。すべ

ての被検者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

表 1 被検者の特徴

		若年群 (n=26)		中年群 (n=23)		高齢群 (n=23)		P-value
		mean	SE	mean	SE	mean	SE	
年齢	歳	22 ± 1 (18-28)		47 ± 2 (35-59)		69 ± 1 (60-80)		† < 0.01
男女比 (女/男)	%	12/14 (46/54 %)		12/11 (52/48 %)		14/9 (61/39 %)		0.59 ^χ
喫煙率	%	5/26 (19 %)		1/23 (4 %)		4/23 (17 %)		0.30 ^χ
身長	cm	166.4 ± 1.9		164.4 ± 1.8		157.9 ± 1.9	*	0.01
体重	kg	63.7 ± 2.2		64.1 ± 2.7		52.4 ± 1.8	‡	< 0.01
BMI	kg/m ²	22.9 ± 0.6		23.7 ± 0.9		20.9 ± 0.5	‡	0.01
体脂肪率	%	23.3 ± 1.7		25.4 ± 1.9		22.4 ± 1.7		0.47
筋肉率	%	72.6 ± 1.6		70.5 ± 1.8		72.7 ± 1.8		0.61
CAVI		6.0 ± 0.1		7.0 ± 0.1		8.5 ± 0.2	†	< 0.01
MVC	N	344 ± 22		316 ± 18		247 ± 17	‡	< 0.01

BMI : body mass index 体格指数, CAVI : cardio-ankle vascular index 心臓足首血管指数, MVC : maximum voluntary contraction 最大随意収縮. † : P < 0.05 年齢群に依存, * : P < 0.05 vs. 若年群, ‡ : P < 0.05 vs. 若年群と中年群, ^χ : χ^2 検定またはフィッシャー正確確率検定を用いた P 値. Mean と SE : 平均と標準誤差.

第 2 項 : 研究デザイン

虚血性運動に対する心血管応答に加齢が及ぼす影響を調査するため, 群間で運動後筋阻血 (post-exercise muscle ischemia : PEMI) 中の受動的な手首動作 (passive wrist movements : PWM) およびリズムカルなハンドグリップ (rhythmic handgrip : RHG) 運動に対する血圧と心拍数 (heart rate : HR) の応答を比較した.

本研究は 2 つの実験から構成された. 実験Iは, 被検者の血圧と HR が, PEMI での安静状態における 3 分間を通して変化しないことを確認するために実施した (図 2). 実験IIでは, 本研究の目的を検討するために, 3 分間の PEMI 期間中の 1 分目に安静, 2 分

目に PWM, 3 分目に RHG 運動を実施し, それに対する血圧および HR 応答を観察し

(図 2), PEMI を行わない場合の PWM と RHG に対する応答を各々比較した.

体格指数 (body mass index : BMI) (33), や動脈硬化 (63) などのいくつかの臨床パラメーターが, 運動に対する心血管応答に影響を与えることが知られている (56, 64).

そのため, 多変量解析を使用して, 年齢が動的な虚血運動に対する昇圧応答の有意で独立した決定要因であるかを検討した.

第 3 項 : 実験プロトコル

本研究のプロトコルは, 先行研究 (22) に基づいて実施した. 実験前に, 被検者は座位にて十分な安静をとった. 実験I (図 2) では, 安静 (第 1 ベースラインとして定義) の測定後, 左腕で等尺性ハンドグリップ (isometric handgrip : IHG) 運動を行い (図 2), 続けて 3 分間の PEMI を実施した (図 2). 実験II (図 2) では, 第 1 ベースラインの測定後, PWM (図 2) を実施し, 続いて RHG 運動 (図 2) をそれぞれ 1 分間実行した. 血圧と HR が第 1 ベースラインの値に戻るまで十分な安静をとった. その後, IHG 運動を行い, 続いて実験Iと同様に 3 分間の PEMI を行った. PEMI での 1 分目の安静 (PEMI + Rest) を第 2 ベースラインとして定義し, その後, PWM と RHG 運動をそれぞれ PEMI の 2 分目 (PEMI + PWM) と 3 分目 (PEMI + RHG) に実行した. 実験IとIIでは, ほとんどの被検者が別日に実施した. 一部の被検者については, 実験Iと同日に行い, 実験II

を終えてから少なくとも 1 時間の間隔を空けて行った。血圧と HR は、実験Ⅱでの第 1 ベースラインの値に戻ることを確認した。両方の実験では、室温を約 25°C に維持した。

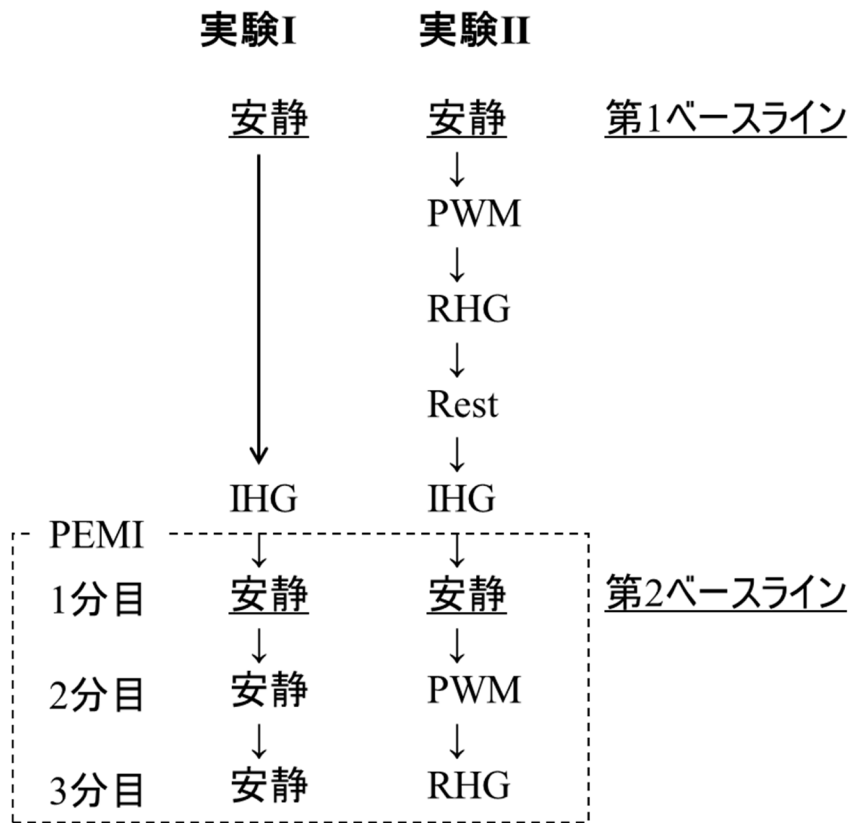


図2 実験プロトコル (実験IおよびII)

実験Iでは、安静（第1ベースラインと定義した）の測定後、被検者は等尺性ハンドグリップ（IHG）運動を行い、その後、運動後筋阻血（PEMI）での安静状態を3分間実施した。

実験IIでは、第1ベースラインの測定後、被検者はそれぞれ1分間の受動的な手首動作（PWM）を実施し、次にリズムカルなハンドグリップ（RHG）運動を実行した。十分な安静後、被検者はIHG運動を行い、続いて3分間のPEMIを行った。被検者は、PEMIでの1分目の安静（PEMI + Rest）後の2分目にPWM（PEMI + PWM）を実行し、3分目にRHG運動（PEMI + RHG）を実施した。PEMIの1分目に測定されたデータを第2ベースラインとして定義した。

受動的hand首動作 (PWM)



リズムカルなhandグリップ (RHG) 運動



等尺性handグリップ (IHG) 運動と運動後筋阻血 (PEMI)



図3 受動的hand首動作 (PWM), リズムカルなhandグリップ (RHG) 運動, 等尺性handグリップ (IHG) 運動と運動後筋阻血 (PEMI)

PWM 中では, 実験者は, 被検者の左手首を 60 回/分の速度で最大可動範囲にて屈伸動作を行った. RHG 運動では, 被検者は左手を最小限の労力で最大可動範囲にてhandグリップ測定器を動的に握った. その頻度は, 60 回/分とした. IHG 運動中では, 被検者は左手にて最大随意収縮の 30%強度でhandグリップ測定器を握った. PEMI は, IHG 運動終了直前から 250mmHg の圧で左上腕のカフを膨張させ, 圧迫して誘発した.

第4項：等尺性ハンドグリップ運動と運動後筋阻血

IHG 運動の強度は、先行研究と同様に最大随意収縮 (maximum voluntary contraction : MVC) 力の 30% に設定した (7, 10, 21, 22, 40, 51, 68)。被検者は、視覚的なフィードバックを利用して設定した相対値をハンドグリップ運動中に維持した。IHG 運動は、若年群および中年群において 2 分間実施した。しかし高齢群では、心血管リスクの懸念から 1 分間に短縮した (22)。PEMI では、IHG 運動終了の 5 秒前に rapid cuff inflator (E20, Hokanson, Inc., USA) とそのポンプ (AG101, Hokanson, Inc., USA) を使用し、250mmHg の圧で左上腕の Hokanson カフ (SC5, Hokanson, Inc., USA) を膨張させて圧迫した。

第5項：受動的な手首動作とリズムカルなハンドグリップ運動

セントラルコマンド (22) および筋代謝受容器反射 (4) の影響を最小限に抑えて、筋機械受容器反射の影響を主に観察するため、PWM および非常に低強度の RHG 運動を本研究で用いた (51)。PWM は、先行研究で使用された同様の方法に従い、被検者の左手首を 60 回/分の速さで最大可動範囲にて受動的に屈伸動作を行った (22, 51)。RHG 運動では、被検者は左手指を 60 回/分の速さで最大可動範囲にて随意的に最小限の力で屈伸した (22)。

第 6 項：測定値 血圧と心拍数

SBP と DBP は、オシロメトリック法による血圧測定計（Tango +, Sun Tech Medical Instruments Inc., USA）を使用し、1 分毎に被検者の右上腕で測定し、心拍数は心電図（Tango +）から算出した。IHG 運動によって誘発された代謝状態は、群間で異なっていた可能性があり (36)、PEMI 中の PWM と RHG 運動に対する血圧応答および HR を群間で比較するため、PEMI での 1 分目の安静（PEMI + Rest ; 図 2）である第 2 ベースラインからの増分 (Δ) 値を使用した。

第 7 項：主観的運動強度の評価、血中乳酸値、および心臓足首血管指数の評価

RHG 運動および PEMI 中の RHG 運動を終了した直後の主観的運動強度（rating of perceived exertion : RPE）を評価するためにボルグスケール (5) を使用した。

乳酸（lactate : La）は、簡易血中乳酸測定器（Lactate Pro2, アークレイ, 日本）を使用して評価した。第 1 ベースライン測定時および IHG 運動、PEMI 中の RHG 運動の終了直後に被検者の指先から採血した。

血圧脈波検査装置（Vasera 1500 N, フクダ電子, 日本）を使用し、心臓足首血管指数（cardio-ankle vascular index : CAVI）(46) を仰臥位にて測定した。この指標は、動脈ステイフネスを反映し得る (47)。左右足首の CAVI の平均値を分析に用いた。

第 8 項：体組成

全身の骨格筋と脂肪の割合を，生体電気インピーダンス法（BIA）に基づくマルチ周波数体組成計（MC-980，タニタ，日本）を使用して評価した．マルチ周波数 BIA の原理と信頼性は，先行研究 (20, 28) に記載されている．

第 9 項：統計分析

最初に Shapiro-Wilk 検定を行い，データの正規性の有無を確認した．群間（若年群，中年群，および高齢群）の比較には，一要因分散分析または Kruskal-Wallis 検定を用いた．さらに二要因分散分析（分割プロットデザイン）を実行し，要因は「年齢」（若年群，中年群，および高齢群）と「刺激様式」（安静，PWM，RHG，IHG，PEMI，PEMI+Rest，PEMI+PWM，および PEMI+RHG）とした．加齢による影響に加えて性差の影響を検討するため，三要因分散分析を用い，要因は前述と同様の「年齢」，「刺激様式」に「性別」を加えた．

臨床パラメーターの影響を分析するため，二要因共分散分析を用いた．要因は前述と同様の「年齢」，「刺激様式」で，調整因子は後述する血圧応答に相関関係のある年齢，性別，CAVI，MVC とした．

対応のない要因（年齢）の比較では，post-hoc 検定として Tukey または Steel-Dwass 検定を用いた．対応のある要因（刺激様式）の比較では，post-hoc 検定として Shaffer 法

を用いた。比率の比較には、 χ^2 検定または Fisher's exact 検定を使用した。

血圧応答と臨床変数との関係をピアソンまたはスピアマンの相関係数を使用して評価した。有意な相関関係が検出された変数は、上記の共分散分析の共変量やステップワイズ法による重回帰分析の独立変数の候補として使用した。そして、それらの変数の中から虚血性運動に対する昇圧応答を説明する有意な決定要因を特定した。

データは平均 \pm 標準誤差 (SE) で示した。統計分析は、R-4.0.2, GraphPad Prism 8, および SPSS28.0 ソフトウェアプログラムを使用して実行した。有意水準は 5% に設定した。

第3節：結果

本研究における被検者の特徴を表1に示した。高齢群では、身長が若年群、体重が若年群と中年群よりもそれぞれ有意に低かった。しかし、筋肉率と体脂肪率では、群間に有意差を認めなかった。心臓足首血管指数 (cardio-ankle vascular index : CAVI) は年齢群に依存して有意に増加した。最大随意収縮 (maximum voluntary contraction : MVC) 中の力は、高齢群が若年群および中年群よりも有意に低かった。MVC の 30%強度の力を目標に実施した等尺性ハンドグリップ (isometric handgrip : IHG) 運動中に発揮した力は、若年群 (97 ± 6 N) および中年群 (91 ± 5 N) と比較して、高齢群 (70 ± 5 N) では有意に低かった。しかし、その MVC に対する力の相対値は、群間 (若年群 $28 \pm 0\%$ 、中年群 $29 \pm 0\%$ 、高齢群 $28 \pm 0\%$) に有意差を認めなかった ($P = 0.11$)。

実験Iでは、72名中39名の被検者が参加した。表2は、IHG運動と3分間の運動後筋阻血 (post-exercise muscle ischemia : PEMI) に対する血圧と心拍数 (heart rate : HR) を示している。若年群および中年群は、2分間のIHG運動を行い、高齢群は1分間実施した。そのため、若年群と中年群ではIHG運動の2分目の値を採用し、高齢群では1分目の値を採用した。収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) には有意な交互作用が認められなかったため、群に関係なく刺激様式の影響を分析した。IHGおよびPEMIでは、第1ベースラインと比較して血圧が有意に増加したが、各群において3分間のPEMIで血圧は有意に変化しなかった。3分間のPEMI中のHRは血圧とは異なり、すべての群

で PEMI の 3 分目のみ第 1 ベースラインと比較して有意に増加した。高齢群では、PEMI の 2 分目と 3 分目の HR が、第 2 ベースラインである PEMI の 1 分目と比較して有意に増加した。

表 2 実験Iにおける等尺性ハンドグリップ (IHG) 運動に続く 3 分間の運動後筋阻血 (PEMI) に対する循環応答

	n	安静	IHG	PEMI			回復	P-value			
				1分目	2分目	3分目		年齢	刺激様式	交互作用	
SBP (mmHg)	若年群	12	114 ± 2	134 ± 3	134 ± 4	133 ± 4	134 ± 4	120 ± 3	0.099	< 0.001	0.126
	中年群	13	123 ± 3	145 ± 3 *	142 ± 2 *	141 ± 2 *	142 ± 2 *	129 ± 2 *			
	高齢群	14	121 ± 3	135 ± 4	135 ± 4	132 ± 4	132 ± 4	126 ± 3			
DBP (mmHg)	若年群	12	71 ± 2	91 ± 3 *	85 ± 3 *	87 ± 3 *	87 ± 3 *	75 ± 3	0.011	< 0.001	0.003
	中年群	13	80 ± 1 ^Y	96 ± 2 *	94 ± 3 *	94 ± 3 *	94 ± 2 *	88 ± 2 * ^Y			
	高齢群	14	80 ± 1 ^Y	88 ± 2 * ^M	86 ± 1 *	88 ± 2 *	88 ± 2 *	83 ± 2			
HR (bpm)	若年群	12	61 ± 2	78 ± 3 *	67 ± 3 †	67 ± 2 †	69 ± 2 *	64 ± 3	0.64	< 0.001	0.016
	中年群	13	61 ± 1	72 ± 2 *	63 ± 2 †	64 ± 2 †	66 ± 2 * †	64 ± 2 *			
	高齢群	14	65 ± 2	71 ± 2 *	65 ± 2 †	66 ± 2 * † †	68 ± 2 * † †	66 ± 2			

SBP : systolic blood pressure 収縮期血圧, DBP : diastolic blood pressure 拡張期血圧, HR : heart rate 心拍数. * : P < 0.05 vs. 安静, † : P < 0.05 vs. IHG, ‡ : P < 0.05 vs. 1 分目の PEMI, ^Y : P < 0.05 vs. 若年群, ^M : P < 0.05 vs. 中年群.

実験IIに参加した被検者全員 (n = 72) の血圧と心拍数の平均値の変化を図 4 に示した。最初に受動的な手首動作 (passive wrist movements : PWM) とリズムカルなハンドグリップ (rhythmic handgrip : RHG) 運動を行い、その後、PEMI 環境下にて PWM と RHG を実施した。図 4 の左側では、血圧と HR が第 1 ベースラインと比較して PWM で上昇し、さらに PWM と比較して RHG 運動で有意に増加した。図 4 の右側では、血圧と HR が第 2 ベースラインと PEMI 中の PWM と比較して PEMI 中の RHG 運動で有意に上昇した。

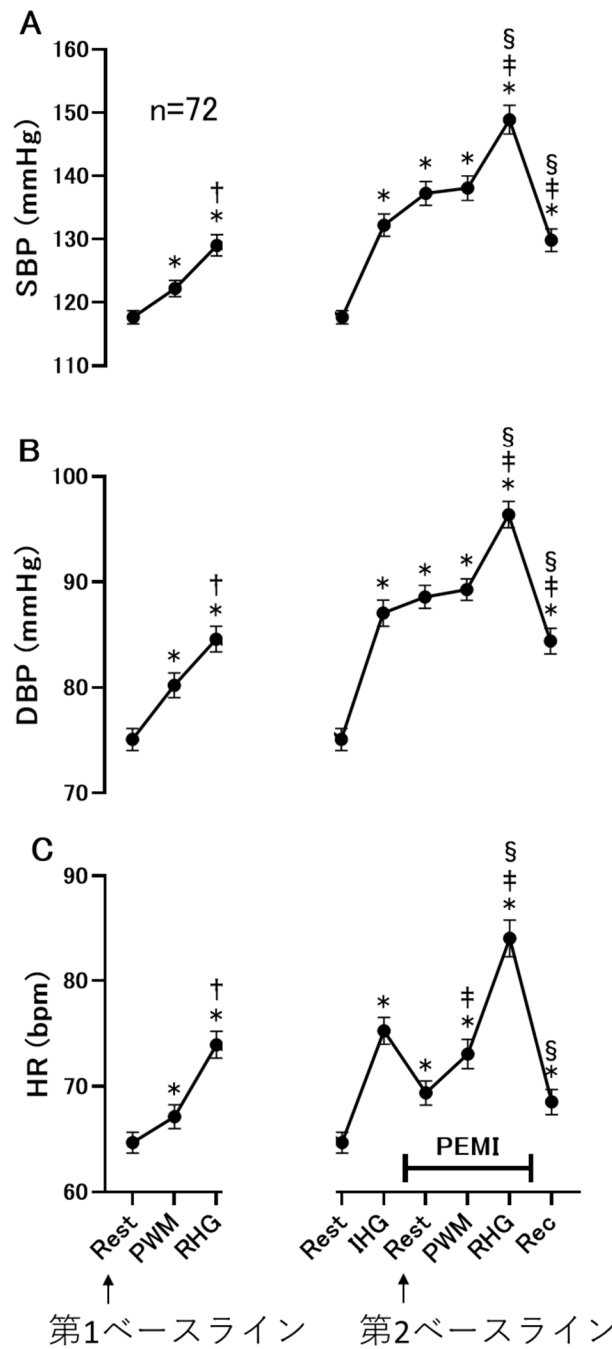


図4 全被検者における受動的な手首動作 (PWM), リズミカルなハンドグリップ (RHG) 運動, 等尺性ハンドグリップ (IHG) 運動, 運動後筋阻血 (PEMI), および PEMI 中の PWM と RHG 運動に対する循環応答

第1, 2 ベースラインを図2に示す. 代表値として IHG の最初の1分の値を採用した. SBP, DBP, HR, および Rec は, それぞれ収縮期および拡張期の血圧, 心拍数, および回復を示す. *: $P < 0.05$ vs 第1ベースラインの安静, †: $P < 0.05$ vs PWM, ‡: $P < 0.05$ vs PEMI + 安静 (Rest), §: $P < 0.05$ vs PEMI + PWM. 各値は平均と標準誤差を示している.

実験IIから得られた SBP, 拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP), および HR の変化を表 3 に示した. 若年群および中年群は 2 分間の IHG 運動を行ったが, 高齢群は 1 分間実施した. そのため, 若年群と中年群は IHG 運動の 2 分目の値を採用し, 高齢群では 1 分目の値を採用した. すべての群において RHG 運動に対する血圧と HR が, 第 1 ベースラインと比較して有意に増加した. 虚血環境下では, すべての群において第 2 ベースラインと比較して PEMI 中の PWM で血圧は上昇しなかったが, PEMI 中の RHG 運動で血圧は有意に上昇した. SBP では, 第 1, 2 ベースラインでの群間比較で有意差はなかったが, RHG 運動や PEMI 中の RHG 運動では, 高齢群が若年群よりも有意に高かった. DBP では, 若年群と高齢群において第 2 ベースラインで有意差を認めなかった. しかし, PEMI 中の RHG 運動に対する DBP は, 高齢群が若年群よりも有意に高かった. また, 中年群と高齢群での IHG, PEMI 中の安静および RHG 運動中の HR は, 若年群よりも有意に低かった.

表3 安静と受動的手首動作 (PWM) , リズミカルなハンドグリップ (RHG) 運動, 等尺性ハンドグリップ (IHG) 運動, 運動後筋阻血 (PEMI) 中の安静 (Rest) , PWM, RHG に対する循環応答

		n	安静	PWM	RHG	IHG	PEMI			回復	P- value		
							Rest	PWM	RHG		年齢	刺激様式	交互作用
SBP (mmHg)	若年群	26	116 ± 2	120 ± 2 *	124 ± 2 *†	136 ± 3 *	135 ± 3 *	137 ± 3 *	142 ± 3 **‡	126 ± 2 *	0.232	< 0.001	0.004
	中年群	23	119 ± 2	123 ± 2 *	128 ± 2 *†	142 ± 3 *	138 ± 3 *	139 ± 3 *	149 ± 3 **‡	129 ± 3 *			
	高齢群	23	118 ± 2	124 ± 3 *	135 ± 4 *† ^Y	138 ± 4 *	139 ± 4 *	139 ± 4 *	157 ± 5 **‡ ^Y	135 ± 4 *			
DBP (mmHg)	若年群	26	68 ± 2	75 ± 2 *	79 ± 2 *†	89 ± 2 *	86 ± 2 *	87 ± 1 *	91 ± 2 **‡	79 ± 2 *	0.001	< 0.001	< 0.001
	中年群	23	79 ± 1 ^Y	83 ± 2 ^Y	87 ± 2 * ^Y	95 ± 2 *	92 ± 2 * ^Y	92 ± 2 *	98 ± 2 **‡ ^Y	89 ± 2 * ^Y			
	高齢群	23	79 ± 2 ^Y	84 ± 2 * ^Y	88 ± 2 *† ^Y	89 ± 2 *	88 ± 2 *	89 ± 2 *	101 ± 2 **‡ ^Y	86 ± 2 * ^Y			
HR (bpm)	若年群	26	66 ± 2	69 ± 2 *	76 ± 2 *†	84 ± 3 *	74 ± 2 *	79 ± 2 **‡	91 ± 3 **‡	71 ± 2 *	0.031	< 0.001	< 0.001
	中年群	23	64 ± 1	66 ± 1 *	73 ± 2 *†	75 ± 2 * ^Y	67 ± 1 * ^Y	71 ± 2 **‡	80 ± 2 **‡ ^Y	67 ± 1 *			
	高齢群	23	64 ± 2	65 ± 2	74 ± 3 *†	71 ± 2 * ^Y	66 ± 2 * ^Y	69 ± 2 * ^Y	80 ± 3 **‡ ^Y	67 ± 2 *			

SBP : systolic blood pressure 収縮期血圧, DBP : diastolic blood pressure 拡張期血圧, HR : heart rate 心拍数. * : P < 0.05 vs. Rest, ** : P < 0.05 PEMI + Rest vs. PEMI + PWM or PEMI + RHG, † : P < 0.05 PWM vs. RHG, ‡ : P < 0.05 PEMI + PWM vs. PEMI + RHG, ^Y : P < 0.05 vs. 若年群.

図 5 左側は、左側が第 1 ベースラインからの PWM に対する循環応答を、右側は第 2 ベースラインからの PEMI 環境下の PWM に対する循環応答を示している。PWM と PEMI 中の PWM に対する循環応答に有意な群間差は認められなかった。

主観的運動強度の評価 (rating of perceived exertion : RPE) では、RHG 運動時に行った。若年群および中年群では、各 1 名の被検者を測定できなかったため、サンプル数はそれぞれ $n=25$ と $n=22$ であった。RHG 運動時の RPE は、若年群 (11.2 ± 0.4)、中年群 (11.6 ± 0.3)、および高齢群 (11.6 ± 0.3) の群間で有意な差を認めなかった ($P=0.71$)。

PEMI 中の RHG 運動時の RPE では、RHG 運動時と比較してすべての群で有意に増加した ($P<0.01$)。RHG 運動と PEMI 中の RHG 運動の RPE の差分 (増加値) では、高齢群 ($\Delta 3.1 \pm 0.4$) は若年群 ($\Delta 6.0 \pm 0.5$) および中年群 ($\Delta 5.0 \pm 0.4$) よりも有意に低かった ($P<0.001$)。

RHG 運動と PEMI 中の RHG 運動中の力とその MVC に対する相対値は、若年群が $22 \pm 3 \text{ N}$ ($7 \pm 1\%$) と $16 \pm 3 \text{ N}$ ($5 \pm 1\%$)、中年群では 17 ± 2 ($5 \pm 0\%$) と $13 \pm 1 \text{ N}$ ($4 \pm 0\%$)、高齢群では $15 \pm 2 \text{ N}$ ($6 \pm 1\%$) と $15 \pm 2 \text{ N}$ ($6 \pm 1\%$) であった。絶対値 ($P=0.29$) または相対値 ($P=0.22$) のいずれにも群の主効果に有意な差を認めなかった。

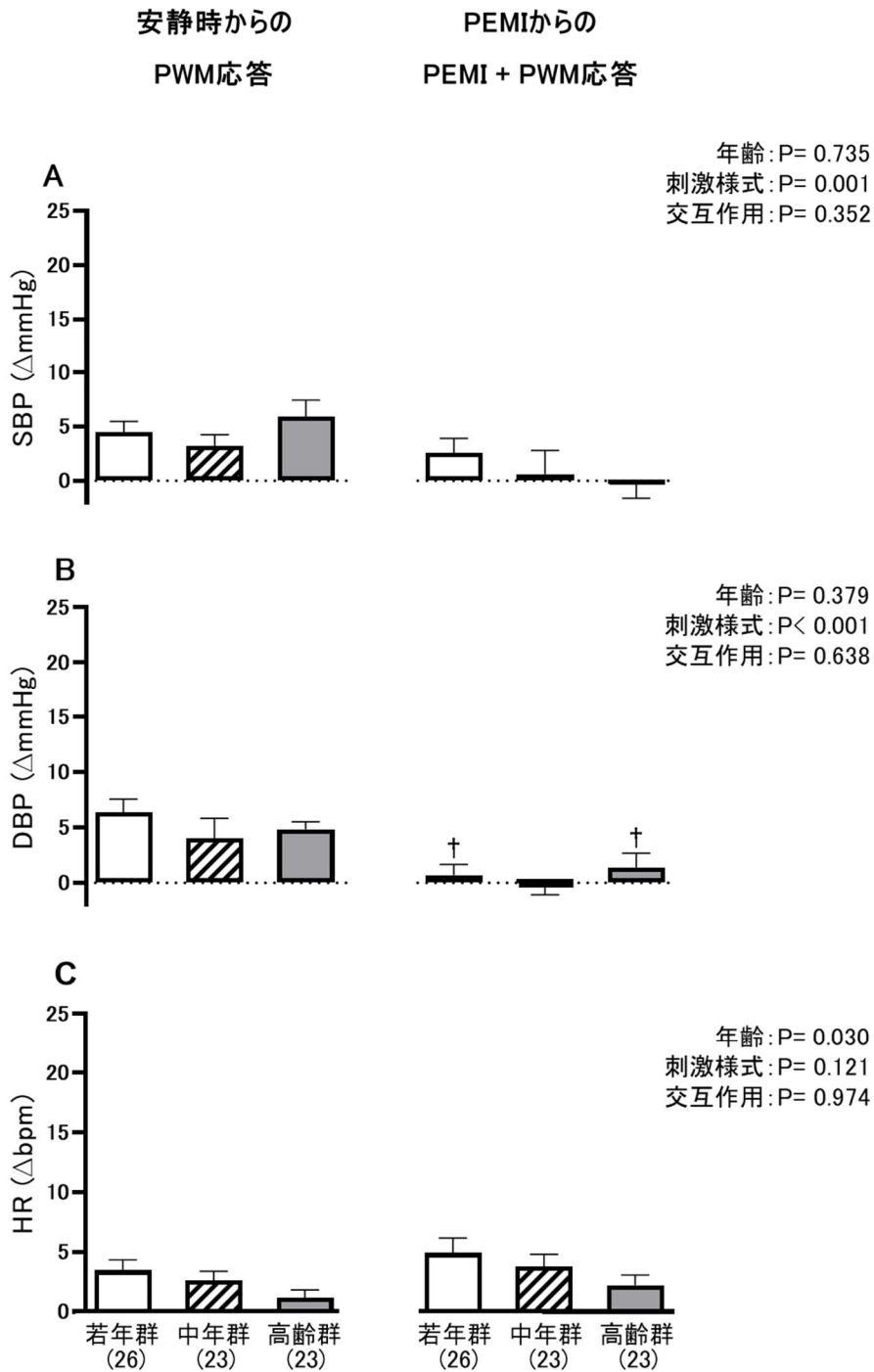


図5 第1ベースライン（安静）からの受動的な手首動作（PWM）（左）と運動後筋阻血（PEMI）中の第2ベースライン（PEMI + Rest）からのPWM（PEMI + PWM）（右）での循環応答の3群間比較

第1, 2ベースラインは図2を参照。SBP, DBP, およびHRは、それぞれ収縮期血圧と拡張期血圧、および心拍数を示す。†: 各群のPWMに対してP<0.05。()内は被検者数である。各値は平均と標準誤差を示している。

図 6 は、本研究の最も重要な結果である。第 1 ベースラインからの RHG 運動に対する SBP 応答は、高齢群において若年群および中年群よりも有意に上昇した (図 6A)。第 2 ベースラインからの PEMI 中の RHG 運動に対する SBP 応答は、高齢群の方が若年群よりも有意に高かった。注目すべき点は、第 2 ベースラインからの PEMI 中の RHG 運動に対する DBP 応答が、高齢群では若年群および中年群よりも有意に増加したことである。(図 6B)。

血中乳酸 (lactate : La) レベルでは、局所でのアシドーシスの程度を推定するために測定した。しかし、安静時と IHG 運動、PEMI 中の RHG 運動に対する La では、交互作用と年齢の主効果に有意差を認めなかった (表 4)。

表 4 安静と等尺性ハンドグリップ (IHG) 運動、運動後筋阻血 (PEMI) 中のリズムミカルなハンドグリップ (RHG) 運動に対する血中乳酸レベル

	安静			IHG		PEMI + RHG		P- value		
	n	mean	SE	mean	SE	mean	SE	年齢	刺激様式	交互作用
若年群	9	1.1 ± 0.1] *†	2.7 ± 0.4] *	3.7 ± 0.5	0.527	< 0.001	0.687	
中年群	8	1.1 ± 0.1		2.5 ± 0.4		3.8 ± 0.8				
高齢群	6	1.1 ± 0.1		1.7 ± 0.3		3.3 ± 0.4				

* : P < 0.01 vs. PEMI + RHG, † : P < 0.01 vs. IHG. Mean と SE : 平均と標準誤差.

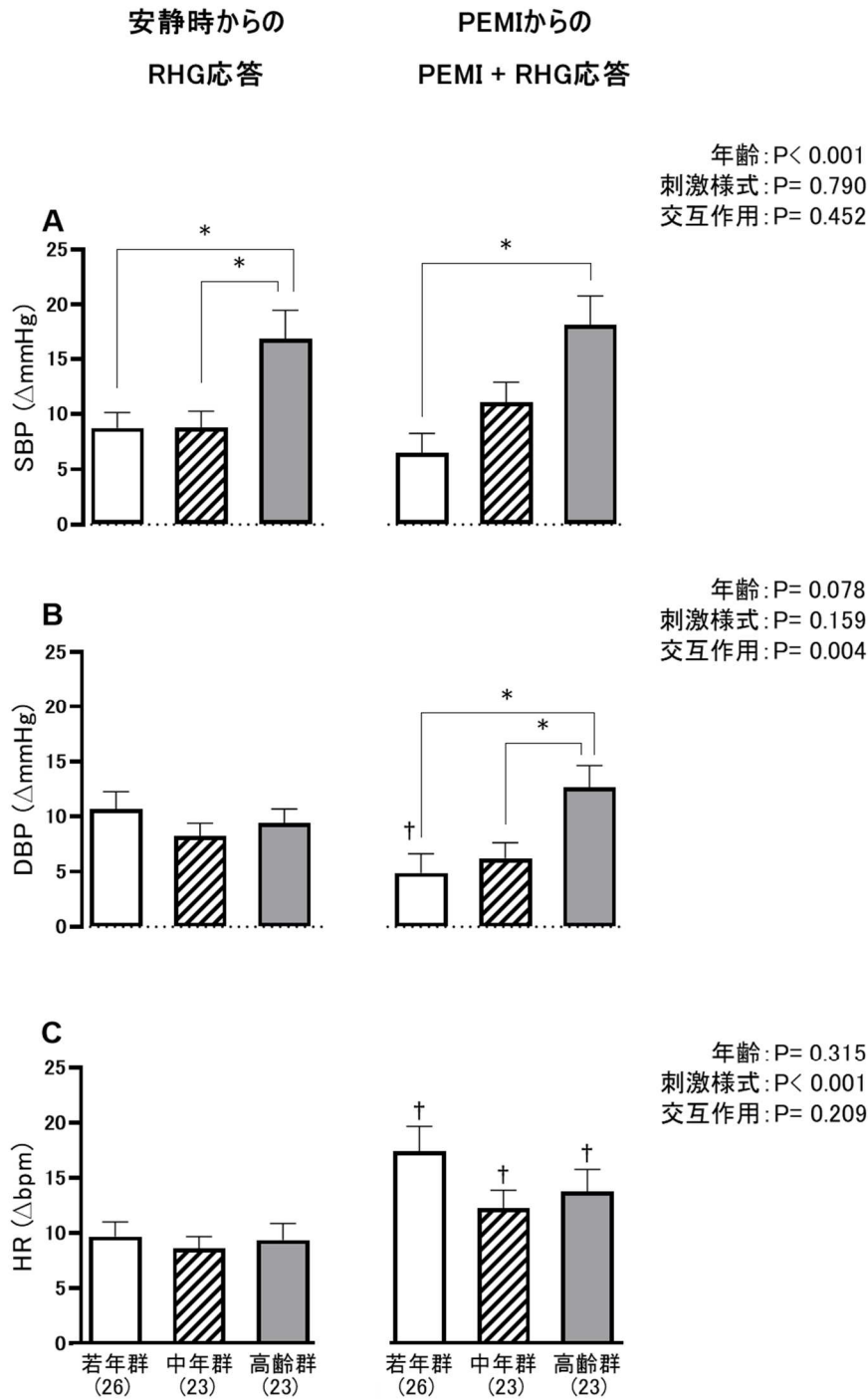


図6 第1 ベースライン(安静)からのリズムカルなハンドグリップ(RHG)運動(左), および運動後筋阻血(PEMI)中の第2 ベースライン(PEMI+Rest)からのRHG運動(PEMI+RHG)(右)での循環応答の3群間比較

第1, 2 ベースラインは図2を参照. SBP, DBP, およびHRは, それぞれ収縮期血圧と拡張期血圧, および心拍数を示す. *: $P < 0.05$, †: 各群のRHGに対して $P < 0.05$. ()内は参加者数である. 各値は平均と標準誤差を示している.

図 7 では PWM に対する循環応答について、年齢層の異なる 3 群を男女別で分析を行った。左側が第 1 ベースラインからの PWM に対する循環応答を、右側は第 2 ベースラインからの PEMI 中の PWM に対する循環応答を示している。PWM と PEMI 中の PWM に対する循環応答に交互作用はなく、性別の主効果に有意差はみられなかった。

図 8 では RHG に対する循環応答について、年齢層の異なる 3 群を男女別で分析を行った。第 1 ベースラインからの RHG 運動に対する SBP 応答は、交互作用と性別の主効果が有意ではなかったが、年齢の主効果が有意であり、男女混合における高齢群において若年群および中年群よりも有意に上昇した (図 8A)。第 2 ベースラインからの PEMI 中の RHG 運動に対する SBP 応答は、男女混合における高齢群の方が若年群よりも有意に高かった。この結果は図 6A と同様の結果を示している。第 2 ベースラインからの PEMI 中の RHG 運動に対する DBP 応答は、交互作用が有意であり、高齢群の男性 ($\Delta 17 \pm 4$ mmHg) では若年群 ($\Delta 5 \pm 3$ mmHg) および中年群 ($\Delta 5 \pm 2$ mmHg) の男性よりも有意に増加したことが重要な結果である (図 8B)。

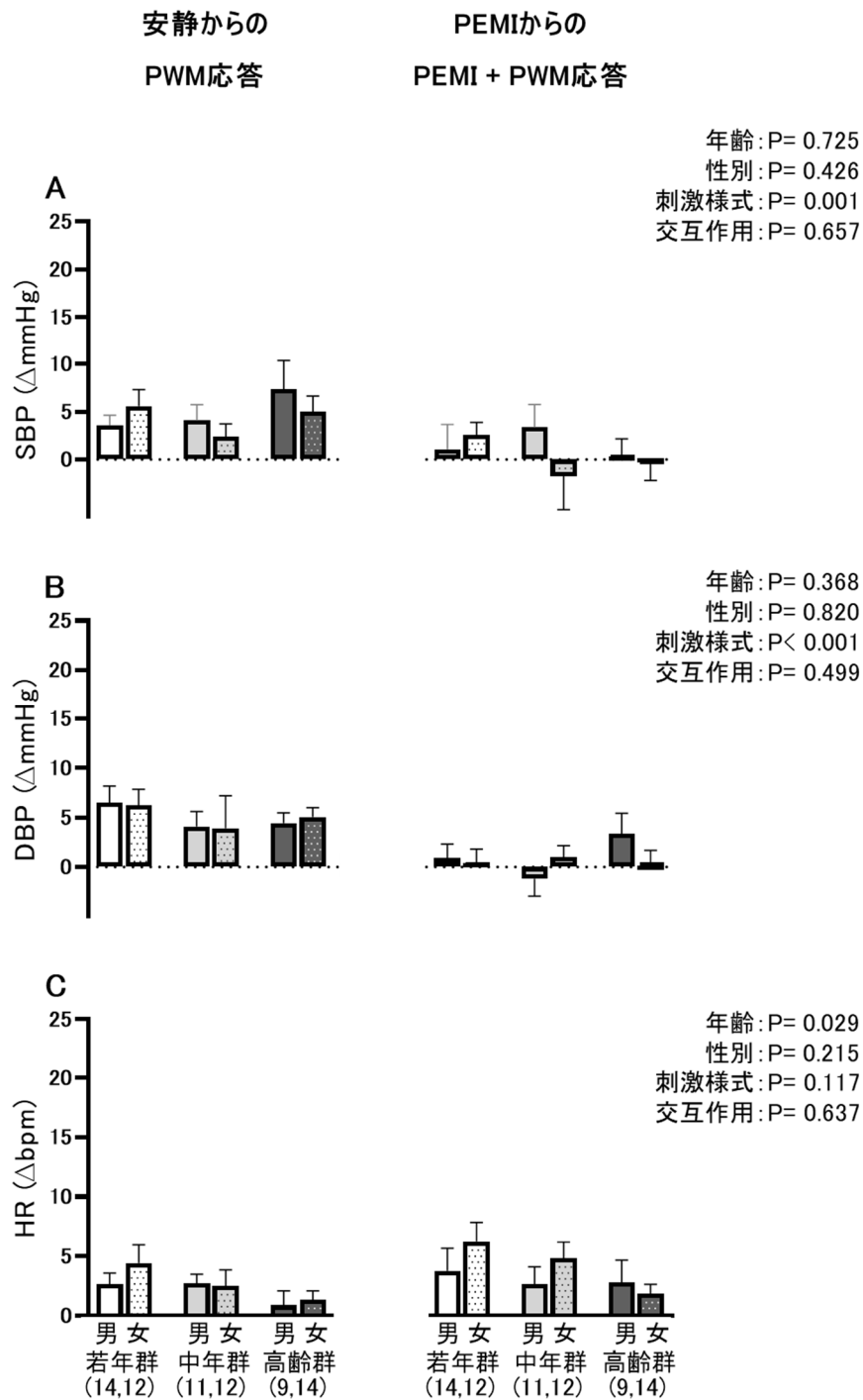


図7 第1 ベースライン (安静) からの受動的な手首動作 (PWM) (左) と運動後筋阻血 (PEMI) 中の第2 ベースライン (PEMI + Rest) からの PWM (PEMI + PWM) (右) での循環応答の年齢層の異なる3群の男女別比較

第1, 2 ベースラインを図2で説明する. SBP, DBP, およびHRは, それぞれ収縮期血圧と拡張期血圧, および心拍数を示す. ()内は被検者数である. 各値は平均と標準誤差を示している.

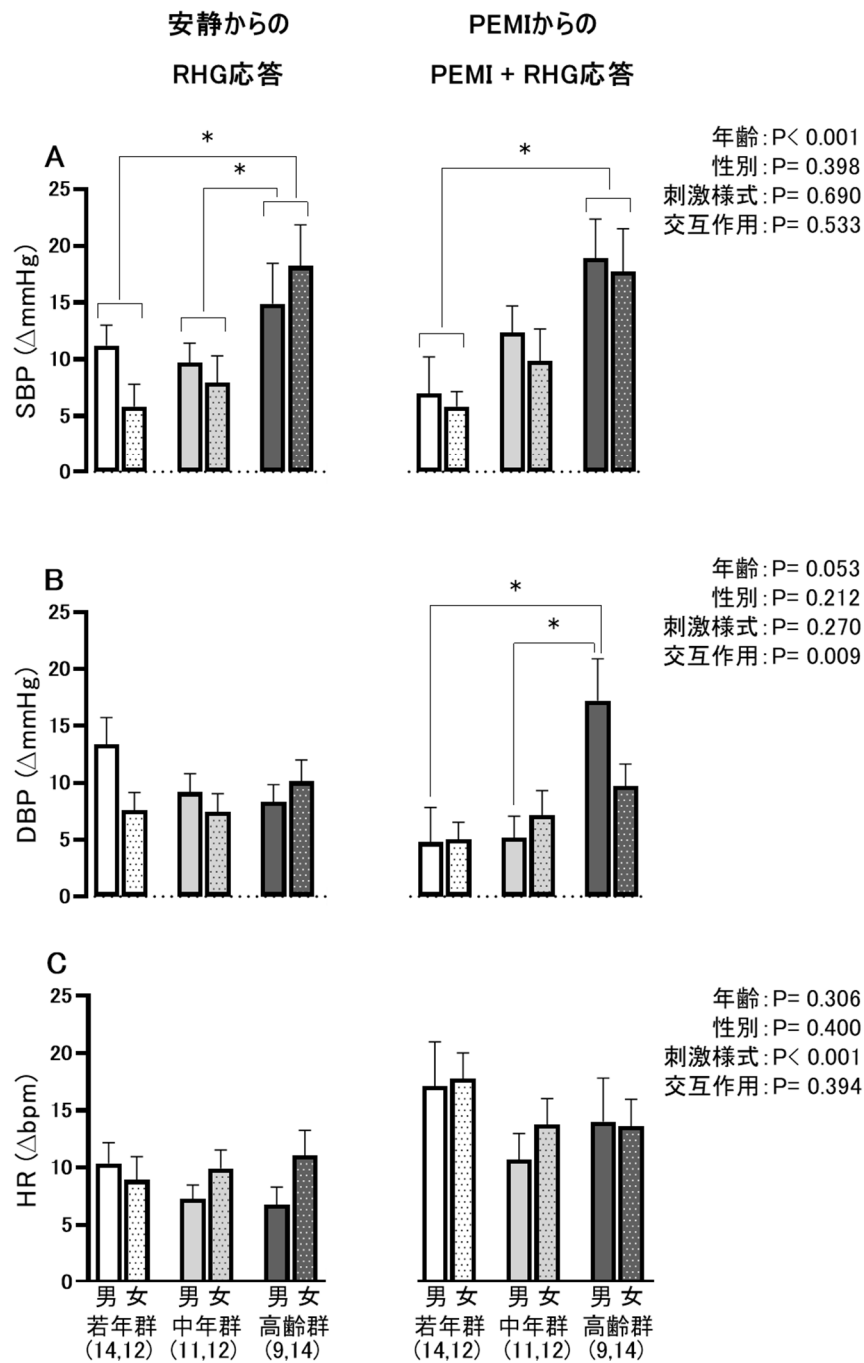


図8 第1ベースライン（安静）からのリズムカルなハンドグリップ（RHG）運動（左），および運動後筋阻血（PEMI）中の第2ベースライン（PEMI + Rest）からのRHG運動（PEMI + RHG）（右）での循環応答の年齢層の異なる3群の男女別比較

第1, 2ベースラインを図2で説明する. SBP, DBP, およびHRは, それぞれ収縮期血圧と拡張期血圧, および心拍数を示す. *: P < 0.05. ()内は参加者数である. 各値は平均と標準誤差を示している.

表 5 は、PWM および RHG 運動に対する血圧応答と他のパラメーターとの間の相関関係を示している。RHG 運動と PEMI 中の RHG 運動に対する SBP 応答、および PEMI 中の RHG 運動に対する DBP 応答と年齢に有意な相関関係が認められた。CAVI も同様に血圧応答との有意な相関関係を認めた。さらに、性別と MVC は、PEMI 中の PWM に対する SBP 応答と PWM に対する DBP 応答と有意な相関を認めた。MVC はさらに PEMI 中の RHG 運動に対する DBP 応答とも有意な相関関係を認めた。喫煙といずれの血圧応答の指標との間には有意な相関がみられなかった。

表 6 では、図 5 の分析を基に二要因の共分散分析の結果を示している。調整因子は、表 5 において、血圧応答と相関関係のあった年齢、性別、CAVI、MVC とした。各因子の調整では、SBP、DBP、HR 応答のすべてに交互作用がなく、血圧応答では年齢の主効果に有意差を認めなかった。

表 7 では、図 6 の分析を基に二要因の共分散分析の結果を示している。調整因子は表 6 と同様に年齢、性別、CAVI、MVC をそれぞれ用いて分析を行った。性別と MVC の調整では、DBP 応答にそれぞれ有意な交互作用を認めたが、年齢と CAVI に関しては DBP 応答で有意な交互作用を認めなかった。各因子の調整を行ったが、SBP、HR の応答ではすべての因子で有意な交互作用がみられなかった。

図 6 の DBP 応答の解析において有意な交互作用が認められたが、表 7 の解析において、年齢あるいは CAVI で調整すると有意な交互作用が消えたため、年齢や CAVI が虚血運動時の血圧応答増強に関与していることを疑った。そこで本研究では、重回帰分析を行い、これら変数が DBP 応答を有意に説明し得るか否か検討した。

独立変数の候補として、共分散分析と同様に運動に対する血圧応答と有意に相関するパラメーターである年齢、性別、CAVI、MVC（表 5）を使用した。すべての独立因子の分散拡大係数は 5 未満であった。重要な結果として、本分析において、年齢が RHG 運動と PEMI 中の RHG 運動に対する SBP 応答、および PEMI 中の RHG 運動に対する DBP 応答の有意な独立変数であることを示した（表 8）。

表5 受動的hand動作 (PWM) , リズミカルなhandグリップ (RHG) 運動, 運動後筋阻血 (PEMI) 中の PWM, RHG 運動に対する収縮期血圧 (SBP) 応答, 拡張期血圧 (DBP) 応答と各変数との相関分析結果

変数		mean	SE	SBP (Δ mmHg)								DBP (Δ mmHg)							
				安静からの応答				PEMI+Restからの応答				安静からの応答				PEMI+Restからの応答			
				PWM		RHG		PEMI+PWM		PEMI+RHG		PWM		RHG		PEMI+PWM		PEMI+RHG	
				r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p		
年齢	歳	45	2	0.10	0.41	0.36	<0.01	-0.08	0.49	0.41	<0.01	-0.12	0.32	-0.02	0.88	0.05	0.69	0.34	<0.01
安静時SBP	mmHg	118	1	0.05	0.66	0.19	0.12	-0.01	0.93	0.10	0.39	0.24	0.04	0.27	0.02	0.04	0.74	0.20	0.09
安静時DBP	mmHg	75	1	0.15	0.22	0.31	<0.01	-0.01	0.96	0.23	0.05	-0.12	0.34	-0.05	0.68	-0.03	0.77	0.10	0.41
性別	女性=0 (52.8%), 男性=1 (47.2%)			0.20	0.09	0.09	0.47	0.26	0.03	0.07	0.56	0.26	0.03	0.12	0.31	-0.04	0.75	0.00	0.97
喫煙	非喫煙者=0 (86.1%), 喫煙者=1 (13.9%)			0.07	0.58	0.05	0.68	0.11	0.35	0.08	0.50	0.09	0.47	0.18	0.13	-0.08	0.53	0.01	0.96
BMI	kg/m ²	22.5	0.4	-0.03	0.83	0.02	0.87	0.19	0.10	-0.06	0.62	0.02	0.88	-0.04	0.73	-0.01	0.91	-0.18	0.13
MVC	N	304	12	-0.02	0.87	-0.07	0.55	0.24	0.04	-0.04	0.74	0.24	0.04	0.02	0.90	-0.13	0.27	-0.29	0.01
CAVI		7.1	0.1	0.09	0.44	0.27	0.02	-0.06	0.62	0.34	<0.01	-0.10	0.40	-0.03	0.79	-0.04	0.73	0.34	<0.01
RPE PEMI+RHG	Δ	4.7	0.3	-0.13	0.30	-0.11	0.35	0.14	0.24	-0.11	0.38	0.06	0.65	-0.08	0.53	0.08	0.52	-0.17	0.17
安静時HR	bpm	65	1	-0.02	0.87	0.12	0.32	0.04	0.71	0.01	0.92	0.03	0.83	0.00	0.98	0.18	0.13	0.15	0.21
乳酸 PEMI+RHG	Δ mmol/L	2.5	0.3	-0.07	0.74	-0.23	0.29	0.08	0.72	0.19	0.40	0.09	0.68	-0.12	0.60	-0.04	0.86	0.05	0.81

BMI : body mass index 体格指数, MVC : maximal handgrip strength 最大随意収縮, CAVI : cardio-ankle vascular index 心臓足首血管指数, RPE : rating of perceived exertion, HR : heart rate 心拍数. 太字の値 : P < 0.05 を示している.

表 6 受動的hand動作 (PWM) と運動後筋阻血 (PEMI) 中の PWM における共分散分析の要約

	調整因子	交互作用	群	刺激様式
			主効果	主効果
			若年・中年・高齢	PWM・PEMI+PWM
SBP応答	調整なし	0.352	0.735	< 0.001
	年齢	0.645	0.695	0.586
	性別	0.374	0.721	0.010
	CAVI	0.799	0.741	0.702
	MVC	0.672	0.667	0.027
DBP応答	調整なし	0.638	0.379	< 0.001
	年齢	0.926	0.410	0.230
	性別	0.755	0.385	0.065
	CAVI	0.379	0.342	0.507
	MVC	0.901	0.363	0.561
HR応答	調整なし	0.974	0.030	0.121
	年齢	0.942	0.922	0.936
	性別	0.994	0.040	0.676
	CAVI	0.372	0.271	0.170
	MVC	0.993	0.121	0.860

CAVI : cardio-ankle vascular index 心臓足首血管指数, MVC : maximum voluntary contraction 最大随意収縮, SBP : systolic blood pressure 収縮期血圧, DBP : diastolic blood pressure 拡張期血圧, HR : heart rate 心拍数. 太字の値 : P 値が有意なものを示している.

表7 リズミカルなハンドグリップ (RHG) 運動と運動後筋阻血 (PEMI) 中の RHG 運動における共分散分析の要約

	調整因子	交互作用	群	刺激様式
			主効果	主効果
			若年・中年・高齢	RHG・PEMI+RHG
SBP応答	調整なし	0.452	< 0.001	0.790
	年齢	0.237	0.268	0.198
	性別	0.459	< 0.001	0.863
	CAVI	0.225	0.006	0.226
	MVC	0.381	< 0.001	0.561

DBP応答	調整なし	0.004	0.078	0.159
	年齢	0.656	0.317	0.680
	性別	0.005	0.059	0.390
	CAVI	0.262	0.468	0.763
	MVC	0.029	0.156	0.522

HR応答	調整なし	0.209	0.315	< 0.001
	年齢	0.569	0.474	0.301
	性別	0.225	0.292	< 0.001
	CAVI	0.148	0.417	0.582
	MVC	0.294	0.325	0.403

CAVI : cardio-ankle vascular index 心臓足首血管指数, MVC : maximum voluntary contraction 最大随意収縮, SBP : systolic blood pressure 収縮期血圧, DBP : diastolic blood pressure 拡張期血圧, HR : heart rate 心拍数. 太字の値 : P 値が有意なものを示している.

表 8 重回帰分析の要約

変数	β	R^2	P-value
SBP応答			
<i>RHG</i>			
年齢	0.389	0.140	0.001
安静時DBP	—	—	N.S.
CAVI	—	—	N.S.
<i>PEMI+PWM</i>			
性別	—	—	N.S.
MVC	—	—	N.S.
<i>PEMI+RHG</i>			
年齢	0.416	0.161	<0.001
CAVI	—	—	N.S.

DBP応答			
<i>PWM</i>			
性別	0.272	0.061	0.021
安静時SBP	—	—	N.S.
MVC	—	—	N.S.
<i>RHG</i>			
安静時SBP	0.334	0.099	0.004
<i>PEMI+RHG</i>			
年齢	0.359	0.117	0.002
MVC	—	—	N.S.
CAVI	—	—	N.S.

β : 標準化された回帰係数, R^2 : モデル予測尺度. CAVI : cardio-ankle vascular index 心臓足首血管指数, N.S. : not significant 有意差なし.

第4節：考察

本研究の主な知見は以下の点である。まず3分間の運動後筋阻血 (post-exercise muscle ischemia : PEMI) の間に収縮期血圧 (systolic blood pressure : SBP) と拡張期血圧 (diastolic blood pressure : DBP) は、有意に変化しなかったことを確認した。リズムカルなハンドグリップ (rhythmic handgrip : RHG) 運動に対する SBP 応答は、高齢群が若年群および中年群よりも有意に高く、先行研究と一致した結果であった (11, 37, 38, 48, 61, 64)。PEMI 中の RHG 運動に対する SBP 応答では、高齢群が若年群よりも有意に高かった。そして最も重要な点としては、RHG 運動に対する DBP 応答は、群間で有意差がなかったにもかかわらず、PEMI 中の RHG 運動に対する DBP 応答では、高齢群が若年群および中年群よりも有意に高かったことである。さらに、加齢が PEMI 中の RHG 運動に対する血圧応答の重要な増強因子であることを重回帰分析により裏付けられた。したがって年齢に比例して血圧応答は増強しなかったが、虚血性のリズムカルな動的運動に対する昇圧応答を加齢が増加させることを本研究が初めて示した。

第1項：高齢者において虚血性運動に対する拡張期血圧応答が増強された機序の考察

① 運動昇圧反射

Trinity らは、異なる年齢層において活動筋の代謝産物が同程度の場合、運動に対する昇圧応答を加齢が増強することを示した (64)。これは加齢が運動昇圧反射の感度またはゲインを増強させる可能性を意味している。本研究では、高齢群の等尺性ハンドグリップ (isometric handgrip : IHG) 運動時間は、若年群および中年群よりも短かった。加齢により骨格筋は、酸化系の代謝により依存するようになることが知られる (39)。また、本研究では、血中乳酸 (lactate : La) 応答は、統計学的に群間で差を認めなかった。以

上より、高齢群における運動中の代謝産物の影響は、若年群および中年群より低いか同等であると考えられた。それにも関わらず、本研究では虚血性運動に対する DBP 応答を加齢が增強したことを示した。動物およびヒトの先行研究では、急性アシドーシスまたは代謝産物が筋機械受容器反射を增強することを示唆している。(1, 10, 19, 23, 24)。したがって、加齢は、アシドーシスによって誘発される筋機械受容器反射の活性を強め、高齢群での虚血性運動に対する DBP 応答を增強したのかもしれない。

② セントラルコマンド

セントラルコマンドの循環応答への貢献は、運動中の努力感覚と関連していることが知られている(68)。本研究では、虚血性運動に対する主観的運動強度(rating of perceived exertion : RPE)は、他の年齢層と比較して高齢群で最小であったが、虚血性運動に対する DBP 応答が、高齢群で最大であることを示した。そのため、年齢の異なる群間において、セントラルコマンドに関連する努力感覚の差異は、昇圧応答に大きな影響を与えなかったと解釈することは合理的である。しかし、セントラルコマンドの関与を直接的に評価していないことに加え、RPE は年齢の影響を受ける可能性があるため(44)、さらなる調査が必要である。

③ 圧受容器反射

健康若年者では、筋代謝受容器反射によって誘発される昇圧応答は、頸動脈圧受容器反射によって減弱化されることが報告されている(26)。一方で、加齢の影響により頸動脈圧受容器反射の機能は低下することが示唆されている(7, 12, 14, 42)。この理由の1つとして、加齢に伴う動脈硬化が考えられている(34, 43, 49)。本研究では、心臓足首血管指数(cardio-ankle vascular index : CAVI)が加齢に伴って増加した。そのため、加齢に伴

う動脈壁の硬化が圧受容器反射の機能低下を引き起こし、結果的に高齢群の虚血性運動に伴う過剰な DBP 応答を引き起こしたのかもしれない。

④ なぜ虚血性運動に対する拡張期血圧応答のみが加齢により増強されたのか

本研究では、虚血性運動に対する DBP 応答のみに加齢の影響が認められた。運動に対する SBP と DBP の応答が一致しないことに関しては、珍しいことではないが (6)、その点についてここでは考察したい。SBP と比較して DBP は、末梢血管抵抗の変化による影響を強く受ける (54)。先行研究では、高齢者において末梢血管運動の活性化が運動昇圧反射を決定するための重要なメカニズムであることを示唆している (55)。したがって、本研究では、加齢による末梢血管運動の活性化を虚血が増強し、その結果、高齢群において虚血性運動に対する DBP 応答のみが有意に増強したと考えられる。この考察を検証するためには、心拍出量と末梢血管抵抗を算出する必要があり、1 回拍出量や血流測定が今後の研究に期待される。また、本研究では 1 分毎に血圧を測定しており、SBP は DBP よりも早いタイミングで測定された。したがって、SBP は加齢と虚血性運動によって引き起こされる動脈への影響が反映される前に測定された可能性があり、SBP 応答での群間の差異を過小評価している可能性がある。この技術的な問題を明確にするため、今後、一拍毎の血圧モニタリングシステムを使用して血圧を連続測定する必要がある。

第 2 項：方法論の考察

① 等尺性ハンドグリップ運動

本研究において高齢群における 1 分間の IHG 運動が、代謝産物の生成を誘発するために十分な運動時間であったかの疑問があるかもしれない。いくつかの先行研究におい

て、1 分間での IHG 運動に続く PEMI により筋代謝受容器反射を誘発することがすでに示されている (22, 27, 36, 66). また、本研究では、高齢群においても若齢群と中年群と同様に、安静時と比較して IHG 運動中の血圧は有意に増加し、さらに群間に統計学的有意差がないことも確認している. したがって、1 分間での IHG 運動が、PEMI 中に重要な代謝産物を生成するために十分な運動時間であったことは明らかである.

本研究では、高齢群における IHG の運動時間が短いという点において、IHG 運動中および運動後の血圧および心拍数 (heart rate : HR) 応答が、若年群および中年群と比較して過小評価されていた可能性がある. しかし、加齢により骨格筋は酸化系の筋線維タイプに変化する傾向があるため (39)、運動中に筋細径求心性神経を刺激する代謝産物は少なく (36, 64)、IHG の運動時間が群間で同じだったとしても、本研究と変わらない結果となっていた可能性が考えられる. しかしながら、本研究では、虚血性運動に対する DBP 応答は、加齢によって有意に増強された. したがって、虚血性運動に対する血圧応答に及ぼす加齢の影響は強力であることを示唆している.

② 受動的な手首動作・リズムカルなハンドグリップ運動

本研究では、昇圧応答に関与する筋機械受容器反射の影響を観察するために受動的な手首動作 (passive wrist movements : PWM) を用いた (51). PWM では昇圧応答を認めたが、阻血中の PWM に対する昇圧応答では、群間に有意差はみられなかった. したがって、本研究では、運動に対する DBP 応答において、虚血環境が引き起こす筋機械受容器反射の増強に対する有意な加齢の影響を示すことができなかった.

一方、セントラルコマンド (22) および筋代謝受容器反射 (4) の影響を最小限に抑えるため、阻血中に非常に低強度の RHG 運動を行い、その結果 DBP 応答で加齢に伴う有意な増加が観察された. これは、PWM と RHG 運動での手技が異なる点が原因である

可能性がある。RHG 運動は筋機械受容器反射を活性化させたが、PWM では運動ではなく動作であり、機械刺激が不十分であった可能性が考えられた。したがって、本研究のプロトコルでは加齢によって増強される虚血性運動に対する昇圧応答の神経機序を特定できなかった。

第3項：本研究の限界と長所

本研究では、女性被検者の月経周期と閉経状態に関する情報収集を行わなかったことが研究の制限となる。実際に本研究では、男性被検者は、加齢の影響で阻血中の RHG 運動に対して DBP 応答の増強を認めたが、女性被検者に関しては有意差を認めなかった。女性ホルモンが運動昇圧反射に影響を与えることはよく知られている (3, 40, 56)。また、運動に対する血圧応答に加齢と性差の影響を受けることが報告されている (64)。したがって、性差の影響のみならず性周期の影響も検討できる実験デザインが必要であった。

本研究では、日々の身体活動レベルの評価を行わなかった。心肺フィットネスレベルは運動昇圧反射に影響することが示唆されている (41)。そのため、高齢群における虚血性運動に対する昇圧応答の増加が、日々の身体活動レベルの低下に起因する可能性を排除することはできなかったことが本研究の制限となる。しかし、被検者全員が、身体的に活動的な生活スタイルであり、実際に高齢群の平均の体格指数 (body mass index : BMI) は、我が国の高齢者集団での平均 BMI よりも低かった (62)。したがって、高齢群のフィットネスレベルが、若年群および中年群よりも極端に低い可能性は小さく、その影響はあっても僅かであろう。

血圧応答は喫煙の影響を受けるが (50)、本研究では一部の被検者が喫煙者であった。しかし、各群での喫煙者の割合に有意差はなく、本研究では血圧応答に対する喫煙の影響

響は最小限であることを示唆している。

一方で本研究ではいくつかの長所がある。運動に対する昇圧応答について加齢の影響を調査したほぼすべての先行研究が、若年層と高齢層のみを比較していたが (15, 25, 36, 38, 55, 64), 本研究では中年層も加え 3 つの年齢層にて比較した。そのため、虚血性運動に対する血圧応答が増強し始める年齢の閾値について考察することができる。第二に、多変量解析を実行することにより、加齢が虚血性運動に対する血圧応答の有意な決定要因であることを明らかにした。

第 5 節：結論

本研究は、加齢が虚血性の動的運動に対する昇圧応答を増強することを示した。

謝辞

本研究の遂行と論文執筆にあたり、多大なご指導を頂きました中部大学大学院生命健康科学研究科 堀田典生准教授に厚く御礼申し上げます。また、ご多忙な中、中部大学大学院生命健康科学研究科 馬場礼三教授ならびに戸田香教授には、本論文の審査をしていただきまして、深く感謝申し上げます。そして、論文の執筆にご指導を頂きました Department of Applied Clinical Research, University of Texas Southwestern Medical Center 水野正樹博士ならびに国立研究開発法人産業技術総合研究所人間情報インタラクション研究部門身体情報研究グループ 菅原順博士に深く感謝申し上げます。

参考文献

1. **Adreani CM, Kaufman M.** Effect of arterial occlusion on responses of group III and IV afferents to dynamic exercise. *Journal of applied physiology* 84: 1827–1833, 1998. doi: 10.1152/jappl.1998.84.6.1827.
2. **Alam M, Smirk FH.** Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *The Journal of Physiology* 89: 372–383, 1937. doi: 10.1113/jphysiol.1937.sp003485.
3. **Assadpour E, Ivry I, Wasef S, Adeyinka B, Murray KR, Edgell H.** Oral contraceptives and menstrual cycle influence autonomic reflex function. *Physiological Reports* 8: 1–13, 2020. doi: 10.14814/phy2.14550.
4. **Batman BA, Hardy JC, Leuenberger UA, Smith MB, Yang QX, Sinoway LI.** Sympathetic nerve activity during prolonged rhythmic forearm exercise. *Journal of Applied Physiology* 76: 1077–1081, 1994. doi: 10.1152/jappl.1994.76.3.1077.
5. **Borg GA.** Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 14: 377–381, 1982. doi: 10.1249/00005768-198205000-00012.
6. **Brett SE, Ritter JM, Chowienczyk P.** Diastolic blood pressure changes during exercise positively correlate with serum cholesterol and insulin resistance. *Circulation* 101: 611–615, 2000. doi: 10.1161/01.CIR.101.6.611.
7. **Carrington CA, White MJ.** Spontaneous baroreflex sensitivity in young and older people during voluntary and electrically evoked isometric exercise. *Age and Ageing* 31: 359–364, 2002. doi: 10.1093/ageing/31.5.359.
8. **Cornett JA, Herr MD, Gray KS, Smith MB, Yang QX, Sinoway LI.** Ischemic exercise and the muscle metaboreflex. *Journal of Applied Physiology* 89: 1432–1436,

2000. doi: 10.1152/jappl.2000.89.4.1432.
9. **Cristina-Oliveira M, Meireles K, Spranger MD, O’Leary DS, Roschel H, Peçanha T.** Clinical safety of blood flow-restricted training?: A comprehensive review of altered muscle metaboreflex in cardiovascular disease during ischemic exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 318: 90–109, 2020. doi: 10.1152/ajpheart.00468.2019.
 10. **Cui J, Mascarenhas VH, Moradkhan R, Blaha CA, Sinoway LI.** Effects of muscle metabolites on responses of muscle sympathetic nerve activity to mechanoreceptor(s) stimulation in healthy humans. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 294: 458–466, 2008. doi: 10.1152/ajpregu.00475.2007.
 11. **Daida H, Allison TG, Squires RW, Miller TD, Gau GT.** Peak exercise blood pressure stratified by age and gender in apparently healthy subjects. *Mayo Clinic Proceedings* 71: 445–452, 1996. doi: 10.4065/71.5.445.
 12. **Drew RC.** Baroreflex and neurovascular responses to skeletal muscle mechanoreflex activation in humans: An exercise in integrative physiology. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 313: 654–659, 2017. doi: 10.1152/ajpregu.00242.2017.
 13. **Fadel PJ, Raven PB.** Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Experimental Physiology* 97: 39–50, 2012. doi: 10.1113/expphysiol.2011.057554.
 14. **Fisher JP, Kim A, Young CN, Ogoh S, Raven PB, Secher NH, Fadel PJ.** Influence of ageing on carotid baroreflex peak response latency in humans. *Journal of Physiology* 587: 5427–5439, 2009. doi: 10.1113/jphysiol.2009.177998.

15. **Fisher JP, Ogoh S, Ahmed A, Aro MR, Gute D, Fadel PJ.** Influence of age on cardiac baroreflex function during dynamic exercise in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 293: 777–783, 2007. doi: 10.1152/ajpheart.00199.2007.
16. **G.M.Goodwin, D.I.McCloskey, J.H.Mitchell.** Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *The Journal of Physiology* 226: 173–190, 1972. doi: 10.1113/jphysiol.1972.sp009979.
17. **Grotle AK, Garcia EA, Huo Y, Stone AJ.** Temporal changes in the exercise pressor reflex in type 1 diabetic rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 313: 708–714, 2017. doi: 10.1152/ajpheart.00399.2017.
18. **Hasegawa D, Hori A, Okamura Y, Baba R, Suijo K, Mizuno M, Sugawara J, Kitatsuji K, Ogata H, Toda K, Hotta N.** Aging exaggerates blood pressure response to ischemic rhythmic handgrip exercise in humans. *Physiological Reports* 9: 1–15, 2021. doi: 10.14814/phy2.15125.
19. **Hayes SG, Kindig AE, Kaufman MP.** Cyclooxygenase blockade attenuates responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise in cats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 290: 2239–2246, 2006. doi: 10.1152/ajpheart.01274.2005.
20. **Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, Jia G, Zheng J.** Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurement concepts in the context of sarcopenia. *Proceedings of the Nutrition Society* 74: 355–366, 2015. doi: 10.1017/S0029665115000129.

21. **Holwerda SW, Restaino RM, Manrique C, Lastra G, Fisher JP, Fadel PJ.** Augmented pressor and sympathetic responses to skeletal muscle metaboreflex activation in type 2 diabetes patients. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 310: 300–309, 2016. doi: 10.1152/ajpheart.00636.2015.
22. **Hotta N, Hori A, Okamura Y, Baba R, Watanabe H, Sugawara J, Vongpatanasin W, Wang J, Kim H-K, Ishizawa R, Iwamoto GA, Mitchell JH, Smith SA, Mizuno M.** Insulin resistance is associated with an exaggerated blood pressure response to ischemic rhythmic handgrip exercise in non-diabetic older adults. *Journal of Applied Physiology* 129: 144–151, 2020. doi: 10.1152/jappphysiol.00247.2020.
23. **Hotta N, Kubo A, Mizumura K.** Effect of protons on the mechanical response of rat muscle nociceptive fibers and neurons in vitro. *Neuroscience Research* 92: 46–52, 2015. doi: 10.1016/j.neures.2014.11.001.
24. **Hotta N, Kubo A, Mizumura K.** Chondroitin sulfate attenuates acid-induced augmentation of the mechanical response in rat thin-fiber muscle afferents in vitro. *Journal of Applied Physiology* 126: 1160–1170, 2019. doi: 10.1152/jappphysiol.00633.2018.
25. **Houssiere A, Najem B, Pathak A, Xhaët O, Naeije R, Van De Borne P.** Chemoreflex and metaboreflex responses to static hypoxic exercise in aging humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 38: 305–312, 2006. doi: 10.1249/01.mss.0000187426.93464.81.
26. **Ichinose M, Ichinose-kuwahara T, Watanabe K, Kondo N, Nishiyasu T.** The carotid baroreflex modifies the pressor threshold of the muscle metaboreflex in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 313: 650–657,

2017. doi: 10.1152/ajpheart.00816.2016.
27. **Ichinose M, Saito M, Wada H, Kitano A, Kondo N, Nishiyasu T.** Modulation of arterial baroreflex dynamic response during muscle metaboreflex activation in humans. *Journal of Physiology* 544: 939–948, 2002. doi: 10.1113/jphysiol.2002.024794.
28. **Kaminska H, Wieczorek W, Matusik P, Czyzewski L, Ladny JR, Smereka J, Filipiak KJ, Szarpak L.** Factors influencing high-quality chest compressions during cardiopulmonary resuscitation scenario, according to 2015 American Heart Association Guidelines. *Kardiologia Polska* 76: 642–647, 2018. doi: 10.5603/KP.a2018.0003.
29. **Kim HK, Hotta N, Ishizawa R, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH, Smith SA, Mizuno M.** Exaggerated pressor and sympathetic responses to stimulation of the mesencephalic locomotor region and exercise pressor reflex in type II diabetic rats. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 317: 270–279, 2019. doi: 10.1152/ajpregu.00061.2019.
30. **Kurl S, Laukkanen JA, Rauramaa R, Lakka TA, Sivenius J, Salonen JT.** Systolic blood pressure response to exercise stress test and risk of stroke. *Stroke* 32: 2036–2041, 2001. doi: 10.1161/hs0901.095395.
31. **Laukkanen JA, Kurl S, Rauramaa R, Lakka TA, Venäläinen JM, Salonen JTS.** Systolic blood pressure response to exercise testing is related to the risk of acute myocardial infarction in middle-aged men. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 13: 421–428, 2006. doi: 10.1097/01.hjr.0000198915.83234.59.
32. **Laukkanen JA, Kurl S, Salonen R, Lakka TA, Rauramaa R, Salonen JTS.** Systolic blood pressure during recovery from exercise and the risk of acute myocardial infarction

- in middle-aged men. *Hypertension* 44: 820–825, 2004. doi:
10.1161/01.HYP.0000148460.95060.f2.
33. **Limberg JK, Guo W, Joyner MJ, Charkoudian N, Curry TB.** Early blood pressure response to isometric exercise is attenuated in obese individuals who have undergone bariatric surgery. *Journal of applied physiology* 124: 960–969, 2018. doi:
10.1152/jappphysiol.00918.2017.
34. **Lipman RD, Grossman P, Bridges SE, Hamner JW, Taylor JA.** Mental stress response, arterial stiffness, and baroreflex sensitivity in healthy aging. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 57: 279–284, 2002. doi: 10.1093/gerona/57.7.B279.
35. **Marc P. Kaufman, John C. Longhurst, Kenneth J. Rybicki, Jeffrey H. Wallach, Jere H. Mitchell.** Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* 55: 105–112, 1983. doi: 10.1152/jappl.1983.55.1.105.
36. **Markel TA, Iii JCD, Hogeman CS, Herr MD, Khan MH, Gray KS, Kunselman AR, Sinoway LI.** Aging and the exercise pressor reflex in humans. *Circulation* 107: 675–678, 2003. doi: 10.1161/01.CIR.0000055190.81716.AB.
37. **Martin WH, Ogawa T, Kohrt WM, Malley MT, Korte E, Kieffer PS, Schechtman KB.** Effects of aging, gender, and physical training on peripheral vascular function. *Circulation* 84: 654–664, 1991. doi: 10.1161/01.CIR.84.2.654.
38. **Milia R, Roberto S, Mulliri G, Loi A, Marcelli M, Sainas G, Milia N, Marongiu E, Crisafulli A.** Effect of aging on hemodynamic response to metaboreflex activation. *European Journal of Applied Physiology* 115: 1693–1703, 2015. doi: 10.1007/s00421-

- 015-3153-5.
39. **Miljkovic N, Lim JY, Miljkovic I, Frontera WR.** Aging of skeletal muscle fibers. *Annals of Rehabilitation Medicine* 39: 155–162, 2015. doi: 10.5535/arm.2015.39.2.155.
 40. **Minahan C, O’Neill H, Sikkema N, Joyce S, Larsen B, Sabapathy S.** Oral contraceptives augment the exercise pressor reflex during isometric handgrip exercise. *Physiological Reports* 6: 1–8, 2018. doi: 10.14814/phy2.13629.
 41. **Mizuno M, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchel JH, Smith SA.** Dynamic exercise training prevents exercise pressor reflex overactivity in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 309: 762–770, 2015. doi: 10.1152/ajpheart.00358.2015.
 42. **Monahan KD.** Effect of aging on baroreflex function in humans. *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 293: 3–12, 2007. doi: 10.1152/ajpregu.00031.2007.
 43. **Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H.** Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 281: 284–289, 2001. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.1.h284.
 44. **Morishita S, Yamauchi S, Fujisawa C, Domen K.** Rating of perceived exertion for quantification of the intensity of resistance exercise. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 1: 1–4, 2013. doi: 10.4172/2329-9096.1000172.
 45. **Morley-Kotchen J, McKean HE, Kotchen TA.** Blood pressure trends with aging. *Hypertension* 4: 128–134, 1982. doi: 10.1161/01.hyp.4.5_pt_2.iii128.
 46. **Namba T, Masaki N, Takase B, Adachi T.** Arterial stiffness assessed by Cardio-Ankle

- vascular index. *International Journal of Molecular Sciences* 20: 1–19, 2019. doi: 10.3390/ijms20153664.
47. **Nishiwaki M, Yonemura H, Kurobe K, Matsumoto N.** Four weeks of regular static stretching reduces arterial stiffness in middle-aged men. *SpringerPlus* 4: 1–11, 2015. doi: 10.1186/s40064-015-1337-4.
48. **Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, Kohrt WM, Schechtman KB, Holloszy JO, Ehsani AA.** Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation* 86: 494–503, 1992. doi: 10.1161/01.CIR.86.2.494.
49. **Okada Y, Galbreath MM, Shibata S, Jarvis SS, Vangundy TB, Meier RL, Vongpatanasin W, Levine BD, Fu Q.** Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. *Hypertension* 59: 98–104, 2012. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176560.
50. **Papathanasiou G, Georgakopoulos D, Georgoudis G, Spyropoulos P, Perrea D, Evangelou A.** Effects of chronic smoking on exercise tolerance and on heart rate-systolic blood pressure product in young healthy adults. *European Journal of Preventive Cardiology* 14: 646–652, 2007. doi: 10.1097/HJR.0b013e3280ecfe2c.
51. **Park J, Campese VM, Middlekauff HR.** Exercise pressor reflex in humans with end-stage renal disease. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 295: 1188–1194, 2008. doi: 10.1152/ajpregu.90473.2008.
52. **Park J, Middlekauff HR.** Abnormal neurocirculatory control during exercise in humans with chronic renal failure. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 188: 74–81, 2015. doi: 10.1016/j.autneu.2014.10.013.
53. **Raven PB, Young BE, Fadel PJ.** Arterial baroreflex resetting during exercise in

- humans: underlying signaling mechanisms. *Exercise and Sport Sciences Reviews* 47: 129–141, 2019. doi: 10.1249/JES.0000000000000190.
54. **Rowell LB.** Human cardiovascular control. .
55. **Sidhu SK, Weavil JC, Venturelli M, Rossman MJ, Gmelch BS, Bledsoe AD, Richardson RS, Amann M.** Aging alters muscle reflex control of autonomic cardiovascular responses to rhythmic contractions in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 309: 1479–1489, 2015. doi: 10.1152/ajpheart.00433.2015.
56. **Smith JR, Koeppe KE, Berg JD, Akinsanya JG, Olson TP.** Influence of sex, menstrual cycle, and menopause status on the exercise pressor reflex. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 51: 874–881, 2019. doi: 10.1249/MSS.0000000000001877.
57. **Smith SA, Mitchell JH, Garry MG.** The mammalian exercise pressor reflex in health and disease. *Experimental Physiology* 91: 89–102, 2006. doi: 10.1113/expphysiol.2005.032367.
58. **Smith SA, Mitchell JH, Naseem RH, Garry MG.** Mechanoreflex mediates the exaggerated exercise pressor reflex in heart failure. *Circulation* 112: 2293–2300, 2005. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.566745.
59. **Stone AJ, Copp SW, Mccord JL, Kaufman MP.** Femoral artery ligation increases the responses of thin-fiber muscle afferents to contraction. *Journal of Neurophysiology* 113: 3961–3966, 2015. doi: 10.1152/jn.00288.2015.
60. **Stone AJ, Kaufman MP.** The exercise pressor reflex and peripheral artery disease. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 188: 69–73, 2015. doi: 10.1016/j.autneu.2014.10.014.

61. **Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB.** Cardiovascular responses to exercise: Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 89: 1648–1655, 1994. doi: 10.1161/01.CIR.89.4.1648.
62. **Tarui I, Okada E, Okada C, Saito A, Takimoto H.** Trends in BMI among elderly Japanese population: findings from 1973 to 2016 Japan National Health and Nutrition Survey. *Public Health Nutrition* 23: 1907–1915, 2020. doi: 10.1017/S1368980019004828.
63. **Thanassoulis G, Lyass A, Benjamin EJ, Larson MG, Vita JA, Levy D, Hamburg NM, Widlansky ME, O'Donnell CJ, Mitchell GF, Vasan RS.** Relations of exercise blood pressure response to cardiovascular risk factors and vascular function in the framingham heart study. *Circulation* 125: 2836–2843, 2012. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.063933.
64. **Trinity JD, Layec G, Hart CR, Richardson RS.** Sex-specific impact of aging on the blood pressure response to exercise. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 314: 95–104, 2018. doi: 10.1152/ajpheart.00505.2017.
65. **Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, Horio T, Hoshida S, Ikeda S, Ishimitsu T, Ito M, Ito S, Iwashima Y, Kai H, Kamide K, Kanno Y, Kashihara N, Kawano Y, Kikuchi T, Kitamura K, Kitazono T, Kohara K, Kudo M, Kumagai H, Matsumura K, Matsuura H, Miura K, Mukoyama M, Nakamura S, Ohkubo T, Ohya Y, Okura T, Rakugi H, Saitoh S, Shibata H, Shimosawa T, Suzuki H, Takahashi S, Tamura K, Tomiyama H, Tsuchihashi T, Ueda S, Uehara Y, Urata H, Hirawa N.** The japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2019). *Hypertension Research* 42: 1235–1481, 2019. doi:

10.1038/s41440-019-0284-9.

66. **Watanabe K, Ichinose M, Tahara R, Nishiyasu T.** Individual differences in cardiac and vascular components of the pressor response to isometric handgrip exercise in humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 306: 251–260, 2014. doi: 10.1152/ajpheart.00699.2013.
67. **Weiss SA, Blumenthal RS, Sharrett AR, Redberg RF, Mora S.** Exercise blood pressure and future cardiovascular death in asymptomatic individuals. *Circulation* 121: 2109–2116, 2010. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.895292.
68. **Williamson JW, McColl R, Mathews D, Mitchell JH, Raven PB, Morgan WP.** Brain activation by central command during actual and imagined handgrip under hypnosis. *Journal of Applied Physiology* 92: 1317–1324, 2002. doi: 10.1152/jappphysiol.00939.2001.
69. **Zhang Y, Liu C, Luo S, Huang J, Li X, Zhou Z.** Effectiveness of Lilly Connected Care Program (LCCP) app-based diabetes education for patients with type 2 diabetes treated with insulin: Retrospective real-world study. *JMIR mHealth and uHealth* 8: 1–12, 2020. doi: 10.2196/17455.