

目次

緒言	-1-
第一章 血液凝固・線溶に関する研究とその意義	-2-
第二章 血液凝固・線溶とは	-2-
第三章 血液凝固・線溶と運動に関する先行研究	-11-
第四章 本研究の目的	-14-
第五章 運動が血液凝固・線溶に及ぼす影響	-15-
第六章 運動療法と血液凝固・線溶の関係	-17-

学位論文

血液凝固・線溶と運動に関する研究

1) 概説および測定条件	-18-
2) 採血および測定方法	-18-
3) 統計処理	-17-
2. 結果	-18-
4. 考察	-23-
第六章 血液凝固・線溶に対する水分補給の影響	-30-
1. 目的	-30-
2. 実験方法	-31-
1) 概説および測定条件	-31-
2) 採血および測定方法	-32-
3) 統計処理	-32-
3. 結果	-33-
4. 考察	-35-
第七章 血液凝固・線溶に対するカチオン交換樹脂と運動の影響	-38-
1. 目的	-38-
2. 実験方法	-39-
1) 概説および測定条件	-39-
2) 採血および測定方法	-39-

安田 倫 栄

## 目 次

緒言	-1-
第1章 血液凝固・線溶に関する研究とその意義	-2-
第1節 血液凝固・線溶とは	-2-
第2節 血液凝固・線溶と運動に関する先行研究	-11-
第3節 本研究の目的	-14-
第2章 運動が血液凝固・線溶に及ぼす影響	-15-
第1節 運動強度と血液凝固・線溶の関係	-15-
1. 目的	-15-
2. 実験方法	-16-
1) 被験者および運動負荷	-16-
2) 採血および測定方法	-16-
3) 統計処理	-17-
3. 結果	-18-
4. 小括	-23-
第2節 血液凝固・線溶に対する水分補給の影響	-30-
1. 目的	-30-
2. 実験方法	-31-
1) 被験者および運動負荷	-31-
2) 採血および測定方法	-32-
3) 統計処理	-32-
3. 結果	-33-
4. 小括	-46-
第3節 血液凝固・線溶のサーカディアンリズムと運動の影響	-68-
1. 目的	-68-
2. 実験方法	-69-
1) 被験者および運動負荷	-69-
2) 採血および測定方法	-69-

3) 統計処理	-70-
3. 結果	-70-
4. 小括	-74-
第4節 血液凝固・線溶と一過性激運動の影響	-83-
1. 目的	-83-
2. 実験方法	-84-
1) 被験者および運動負荷	-84-
2) 採血および測定方法	-84-
3) 統計処理	-85-
3. 結果	-85-
4. 小括	-87-
第3章 中年者における運動トレーニングが血液凝固・線溶 に及ぼす影響	-94-
1. 目的	-94-
2. 実験方法	-95-
1) 被験者およびトレーニング内容	-95-
2) 採血および測定方法	-95-
3) 統計処理	-96-
3. 結果	-96-
4. 小括	-99-
第4章 考察	-107-
総括	-119-
参考文献	-121-
謝辞	-129-

## 緒言

現代社会では、交通手段の発達、マルチメディアの高度発達、機械化による肉体労働の減少により、我々人間は身体運動の機会が減少し、その結果として、日常生活における活動度の減少を含む運動不足から体力低下、余剰エネルギーによる肥満、さらには高度情報化社会に対応しきれないストレスなどから、文明病ともいえる、いわゆる成人病が増加することになった。このように、成人病発症には後天的な要素、つまり食事、運動、休養、喫煙、飲酒など生活習慣が大きく関与することから、平成8年厚生省は、成人病を生活習慣病と改称した。

1996年度のわが国の死亡順位は、第1位悪性新生物28.5%、第2位脳血管疾患15.9%、第3位心疾患15.1%であり、脳血管疾患と心疾患で全死因の31.0%を占めており、生活習慣病がわが国の病気の主体となっている。これらの背景には、栄養過剰摂取による肥満、高脂血症、糖尿病や高血圧と運動不足などが危険因子として存在し、生活習慣病の発症と密接に関わっている。なかでも肥満を含め運動不足による影響が大きく、運動不足を解消することは、直接的あるいは間接的に、他の危険因子を除去・改善できる。また、高血圧症、肥満症、虚血性心疾患、動脈硬化症などは、その発生に運動不足が大きな原因的要因であるため、運動不足病とも呼ばれている。そこで、厚生省は運動処方の一部保険適用を実現し、運動を奨励し、さらに、運動指導士や運動実践指導者など認定資格を設け、その育成に努めている。

運動と高血圧症や動脈硬化症を含む心疾患との関係について、次のような報告がある。堺ら<sup>1)</sup>は、1600人の公務員の横断的調査で、最大酸素摂取量が極めて低い群は、そうでない群に比較して、高血圧症発症頻度が2~3倍高いことを示した。また、Blairら<sup>2)</sup>は、運動習慣の程度にはほぼ反比例して循環器合併死が少なくなることと、体力の優れている群は、劣っている群に比べて、全死

亡率、心臓血管死亡率が有意に低いことを報告している。このように、運動不足が心疾患発症の大きな危険因子となることが示されている。さらに現在では、運動すること自体が生活習慣病を予防する、あるいは治療効果をもつといった報告もなされ、一般国民にも、かなり認識されてきている。

しかしながら、運動が、これら疾患群に及ぼす体内での変化や機構については、まだ不明の点が多く残されている。また、運動中の突然死のうち、心血管障害によるものがもっとも多いという事実は、現代人の生活習慣に運動を取り入れる上で、無視できない問題の1つである。

そこで、本研究では1) 心疾患、特に虚血性心疾患や多くの脳血管疾患において、その基本的病態である血栓形成と運動がどのように関わっているのか。2) 運動中の突然死に血栓症が強く関わっていることが近年の研究<sup>3)</sup>で明らかにされてきているが、安全な運動の種類や運動強度は何か。3) 血栓性疾患の予防のための運動処方にも有効でかつ安全な運動強度や条件とはいかなるものか。さらに、4) 運動トレーニングの効果について血液凝固・線溶の面から検討した。

## 第1章 血液凝固・線溶に関する研究とその意義

### 第1節 血液凝固・線溶とは

血液凝固・線溶は、血液の流動性を保持するうえで重要な役割をなしており、この血液凝固・線溶のバランスが崩れると、血栓が形成され、線溶による血栓溶解が追いつかなければ、重篤な血栓塞栓症に陥る。

図1-a (P.8) は、血液凝固系および凝固抑制系の機序について、図1-b (P.9) は、線溶系および線溶抑制系の機序について、内因系と外因系から示したものである。

図1-aに示すように、凝固系は、止血機構の1つでもあり、血栓つまりFibrin

形成を活性化させる系である。Fibrin形成に関係する因子を凝固因子といい、Fibrinogen（以下Fbg）、Prothrombin、組織thromboplastin、 $Ca^{2+}$ と凝固第V～XII因子がある。凝固因子の多くは非活性の前駆酵素として存在し、活性化されるとセリンプロテアーゼとなって次の前駆酵素に作用し、これを活性化し、以下順次凝固系を活性化する。また、凝固系と凝固抑制系は、凝固開始機序の相違から内因系、外因系に分けられ、両系は途中から共通系に合体する。内因系凝固の始まりである接触反応相において、凝固第XII因子（XII）が血管内皮下組織などの異物面に触れると活性化凝固第XII因子（XIIa）となる。これが凝固第XI因子（XI）を活性化凝固第XI因子（XIa）に活性化させる。また、これが $Ca^{2+}$ 存在下で凝固第IX因子（IX）を活性化凝固第IX因子（IXa）とする。さらに、凝固第VIII因子（VIII）を補因子として凝固第X因子（X）が活性化凝固第X因子（Xa）に転化される。外因系凝固の開始は、血管損傷部位から一種の脂質タンパクである組織thromboplastinが血液に漏出したり、流入したりするとき起こる。ここで活性化凝固第VII因子（VII）が補因子となり、内因系と共同して、凝固第X因子（X）が活性化凝固第X因子（Xa）に転化されるのを速める。これが、凝固第V因子（V）と共に、 $Ca^{2+}$ の存在下でProthrombinをThrombinに転化させる。最終的に、FbgにThrombinが作用し、Fibrinが形成される。すなわち、これらの凝固因子の増加は凝固系の亢進を意味する。また凝固能の指標としてProthrombin time（以下PT）とActivated partial thromboplastin time（以下APTT）が用いられるが、外因系凝固能が亢進すればPTが、内因系凝固能が亢進すればAPTTが短縮する。

凝固抑制系は、過剰な凝固をおこさないように凝固を抑制する機構で、いくつかの凝固抑制因子によって、上述の凝固機序の過程が抑制される。血液凝固の抑制は主として、①外因系凝固開始反応を阻止する機構、②Thrombinなどのプロテアーゼを阻止するインヒビター、③その他の因子による抑制機構にわ

けられる。①に関与する凝固抑制因子は、Anti-thrombinⅢ（以下AT-Ⅲ）、C1 inhibitor、②に関与する凝固抑制因子はAT-Ⅲ、 $\alpha_2$  macroglobulin（以下 $\alpha_2$ M）、③に関与する凝固抑制因子はProtein C（以下PC）である。これら凝固抑制系因子の増加は凝固抑制系の亢進、減少は凝固抑制系の低下を意味する。

また、凝固亢進によりFibrinが形成されると、Plasmin（以下PI）によりFibrin溶解現象（線維素溶解現象；線溶）が起こる。線溶系及び線溶抑制系機序について図1-bに示した。PIは一種のセリンプロテアーゼであり、その前駆体がPlasminogen（以下Plg）である。Plgはurokinase-type plasminogen activator（以下u-PA）およびtissue-type plasminogen activator（以下t-PA）により活性化され、PIとなる。線溶機序においても線溶開始機序の相違から内因系、外因系に分けられ、両系は最終的にPlgをPIにする共通経路をたどる。内因系線溶は、血管壁傷害部位に露出したコラーゲン線維などによって凝固第Ⅻ因子（Ⅻ）が活性化されることにより開始され、活性化凝固第Ⅻ因子（Ⅻa）はPKALに働き、KALとなり、これがsingle chain urokinase-type plasminogen activator（sc u-PA）に作用し、u-PAになる。外因系線溶は、血管壁傷害部位の血管内皮細胞から分泌されるt-PAによって開始される。t-PAはFibrinに吸着されやすく、同時にFibrinに吸着されたPlgと反応してこれをPIとし、FbgあるいはFibrinを溶解し、これらの分解産物ができる。線溶系により分解された全ての分解産物はfibrin/fibrinogen degradation products（以下FDP）、Fbg由来の分解産物はD dimerと呼ばれる。これら線溶系因子の増加は線溶系の亢進、減少は線溶系の低下を意味する。

また、線溶にもその度が過ぎないように調節する制御機構の線溶抑制系がある。線溶抑制因子としてのplasminogen activator inhibitor type-1（以下PAI-1）はu-PAおよびt-PAを抑制し、anti-plasmin（以下anti-PI）と $\alpha_2$ MはPIを抑制する。これら線溶抑制因子の増加は線溶抑制系の亢進、減少は線溶抑制系の低下を意

味する。

以上の観点から本研究では、凝固系因子として外因系凝固速度であるPTと内因系凝固速度であるAPTT、および血栓（cross-linked fibrin）の前駆体であるFbg、凝固抑制系の因子としてAT-ⅢおよびPC、線溶系因子としてPlg、そのactivatorのt-PA、線溶抑制系因子として、PIおよびt-PAを特異的に阻害するanti-PIおよびPAI-1の測定を行った。

さらに、末梢血球成分の赤血球数、白血球数、ヘマトクリットおよび血小板数も測定した。それらを表1（P.10）に示した。

血液凝固・線溶のバランスは上述の凝固・線溶系諸因子のみならず、血液中の種々の状況、物質にも影響され変動する。すなわち、血液凝固・線溶は生体内における複合酵素系の1つとして、位置づけられ、その他諸要因の影響によって複雑な変動が予想される。これらの変動は、各個人の血管の性状あるいは血流の状態によっても影響を受けることが知られている。正常血流の破綻を起こす血栓形成との関連から、動脈硬化性の血管病変は血栓塞栓症の成因として重要であり、血液凝固・線溶の異常が直接的に血管病変の形成に作用することも指摘されている<sup>4, 5)</sup>。

血液凝固・線溶は、内分泌系や交感神経系にも密接に関連しており、性差や、日内変動<sup>6, 7, 8)</sup>が存在し、食事<sup>7)</sup>、精神および身体活動にも影響される。

女性の性周期において、線溶系の亢進が知られている。閉経前の女性では男性に比較して、線溶系が亢進<sup>9, 10)</sup>、線溶抑制系の低下<sup>11, 12)</sup>がみられることが報告されている。

また、交感神経系との関連から、血圧、心拍数や体温と同様に血液凝固・線溶にも日内変動がみられるといった報告もある。一般に、早朝起床時から午前中にかけての時間帯と、夕方から就寝時にかけての時間帯では凝固系は亢進<sup>7)</sup>、昼間勤務者において心筋梗塞の発症頻度が9時～12時、18時～22時に高

いことを考えあわせると、凝固・線溶動態は凝固亢進状態に傾いていると考えられる。しかし、午前中、線溶系は亢進し、夕方低くなるといった報告<sup>6)</sup>や、線溶は午前中低いといった報告もあり、一定でない。

血液凝固・線溶は、食事によっても影響を受ける。食事内容<sup>13、14)</sup>やある種の食品の摂取量<sup>15、16、17、18)</sup>により複雑に修飾される。摂取カロリーが過剰な人に高頻度で起こる高グリセライド血症は、近年動脈硬化の危険因子として再評価されている。トリグリセライドの動脈硬化促進機序の1つとして、高グリセライド血症は、凝固第VII因子および血中フィブリノペプチドAを増加、線溶抑制系を亢進させ、凝固・線溶のバランスを崩し、血栓形成を促進させると考えられている<sup>19)</sup>。また、血中コレステロール値は血栓形成に関係し、動脈硬化性疾患の危険因子であることが知られているが、これは食事で摂取される脂肪酸の種類によって異なってくる。多価不飽和脂肪酸であるオリーブ油に多く含まれるオレイン酸、アラキドン酸、植物性脂肪に含まれるリノール酸、魚油に多く含まれるエイコサヘキサペン酸 (EPA) やドコサヘキサペン酸 (DHA) を多く摂取する民族や個人では虚血性心疾患や動脈硬化性疾患の罹患率が低く、血小板凝集能が低く、出血時間の延長することが認められている<sup>20)</sup>。また、日本の伝統的発酵食品である納豆や塩辛中に血栓溶解酵素が認められ、特に納豆中に含まれる強力な線溶酵素 (ナットウキナーゼ) を経口摂取した場合、4~8時間におよぶ持続的な線溶亢進と血栓溶解の起こることが報告されている<sup>17、18)</sup>。

また、精神的ストレスが凝固・線溶系に影響を与えることも知られている<sup>21)</sup>。ストレスは慢性的に生活習慣により与えられる慢性ストレスと急性に加わる不安による急性ストレスの2種類に分類される。Appelsら<sup>22)</sup>は慢性ストレスについて、ストレスの指標としてVital Exhaustion (VE: 困憊) を用い、VEが高いほど虚血性心疾患のリスクの高いことを報告した。また、急性ストレスについ

て、Takadaら<sup>23, 24)</sup>は学生を被験者に試験や学生実験の際に、血小板凝集能が亢進、euglobulin lysis time (以下ELT)、が短縮、線溶が亢進することを報告している。このように血液凝固・線溶は、様々な要因や刺激によって日々刻々と変化しており、運動という身体活動(身体的ストレス)に影響されることも当然考えられる。このことについては、第1章 第2節で後述する。



図1-a. 凝固系および線溶抑制系機構

① Tissue Thromboplastin  
 ② Hageman Factor

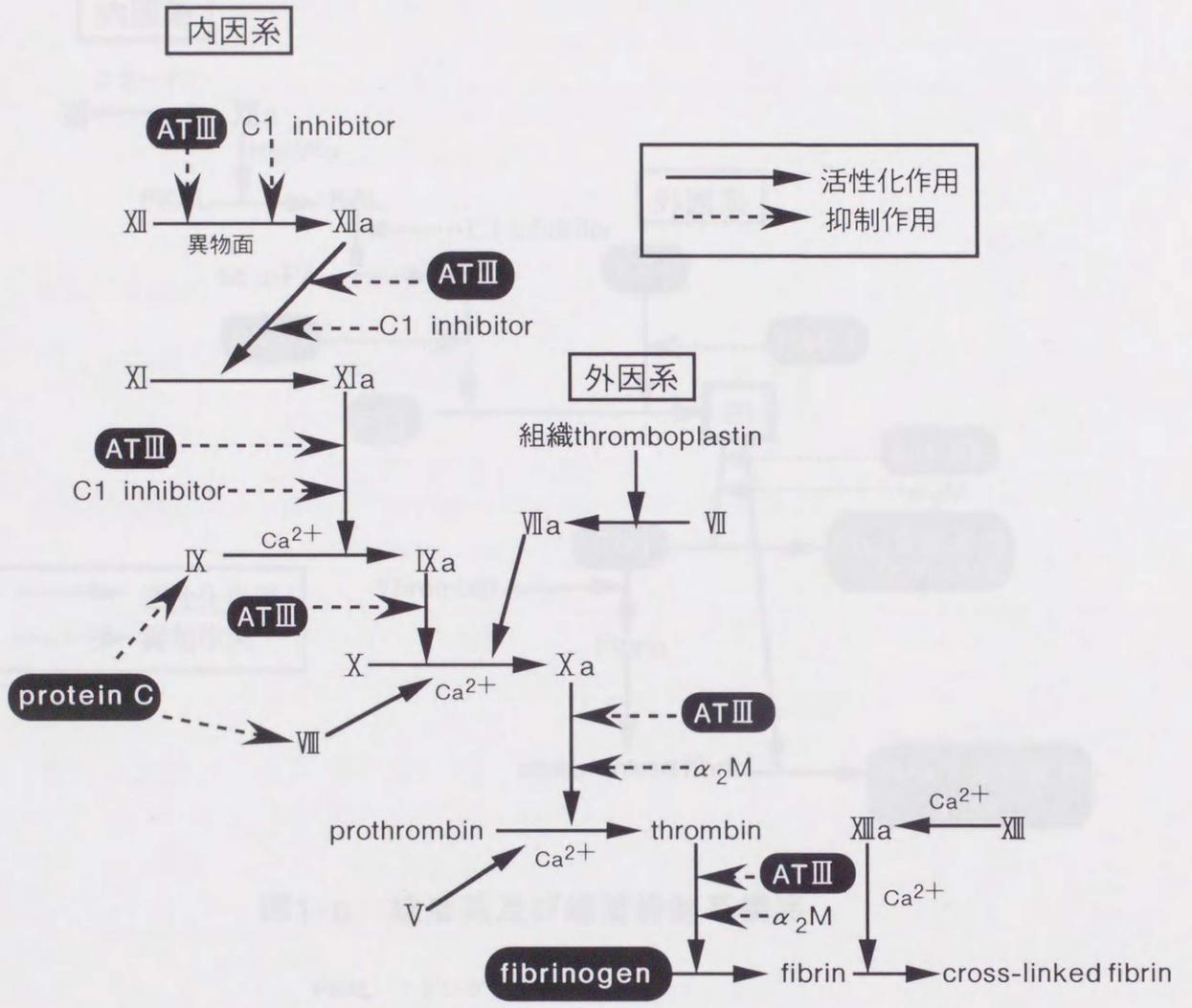


図1-a 凝固系および凝固抑制系機序

ATIII : anti-thrombin III  
 α<sub>2</sub>M : α<sub>2</sub> macroglobulin

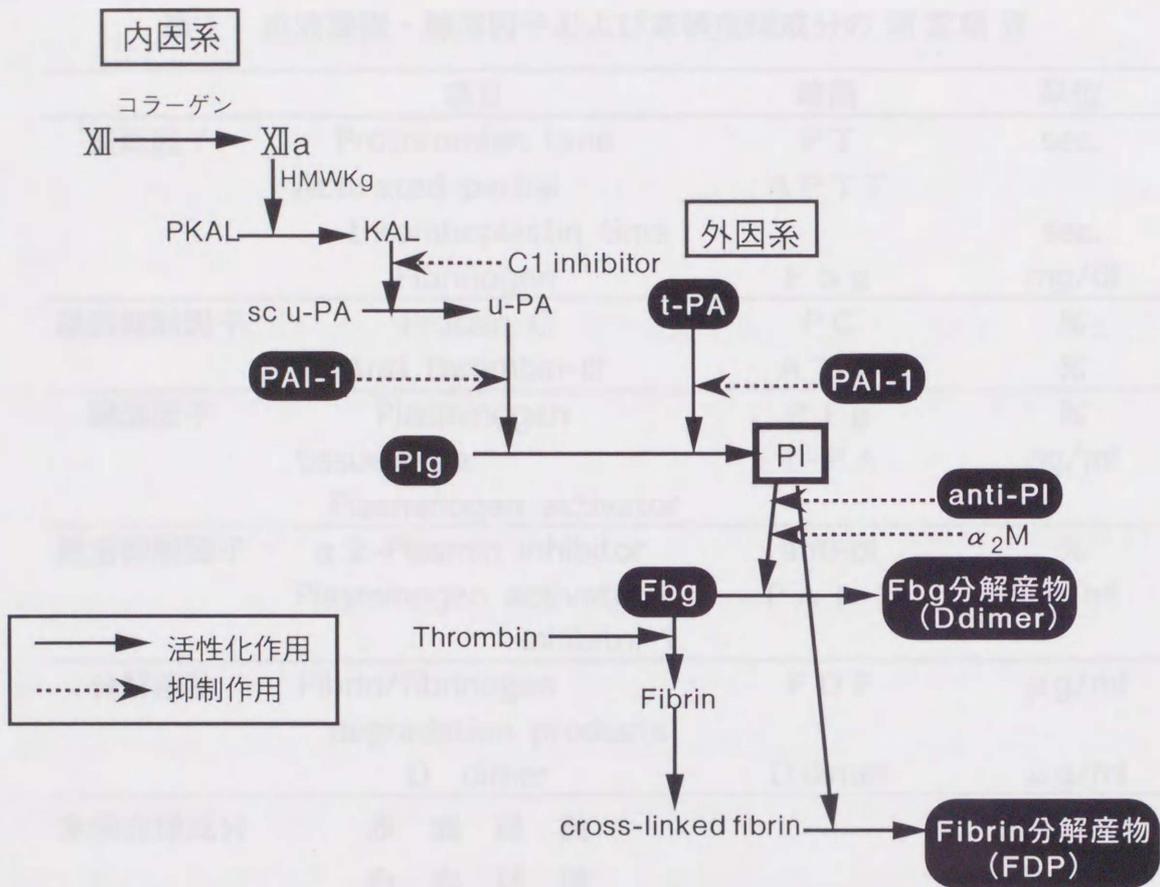


図1-b 線溶系及び線溶抑制系機序

- PKAL : プレカリクレイン
- KAL : カリクレイン
- sc u-PA : single chain urokinase-type plasminogen activator
- u-PA : urokinase-type plasminogen activator
- t-PA : tissue-type plasminogen activator
- PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1
- Plg : plasminogen
- PI : plasmin
- Fbg : fibrinogen

表1 血液凝固・線溶因子および末梢血球成分の測定項目

	項目	略語	単位
凝固因子	Prothrombin time	P T	sec.
	Activated partial thromboplastin time	A P T T	sec.
	Fibrinogen	F b g	mg/dl
凝固抑制因子	Protein C	P C	%
	Anti thrombin-III	A T-III	%
線溶因子	Plasminogen	P I g	%
	tissue-type Plasminogen activator	t - P A	ng/ml
線溶抑制因子	$\alpha$ 2-Plasmin inhibitor	anti-pl	%
	Plasminogen activator inhibitor-1	P A I - 1	ng/ml
分解産物	Fibrin/fibrinogen degradation products	F D P	$\mu$ g/ml
	D dimer	D dimer	$\mu$ g/ml
末梢血球成分	赤血球数		万個/mm <sup>3</sup>
	白血球数		個/mm <sup>3</sup>
	ヘマトクリット		%
	血小板数		万個/mm <sup>3</sup>

## 第2節 血液凝固・線溶と運動に関する先行研究

血液凝固・線溶は、交感神経系に連動して働くため、身体活動によっても影響される。特に筋肉動作を伴った全身運動に際し、血液凝固・線溶動態は大きく変動し、一般に凝固・線溶系ともに亢進することが知られている<sup>25, 26)</sup>。また、これらは運動の種類や運動刺激の強さによって、左右されることも報告されている。

これまでの運動と血液凝固・線溶に関する研究報告は、1) 運動負荷試験、2) 長時間におよぶ一過性激運動、3) 長期トレーニングに大きくわけることができる。

1) 自転車エルゴメーターあるいはトレッドミルを用いた運動負荷試験前後の血液凝固・線溶に関して、自転車エルゴメーターを用いて、オールアウトあるいは目標心拍数まで漸増運動負荷をかけ、Davisら<sup>27)</sup>は凝固第Ⅷ因子の増加、血小板数の増加および線溶活性の増加、Prowseら<sup>28)</sup>、El-sayed<sup>29)</sup>はPlg activatorの増加、そしてde Boerら<sup>30)</sup>、Van den Burgら<sup>31)</sup>はt-PA activatorおよびt-PA antigen、u-PA activatorおよびu-PA antigenの増加がみられることを報告している。特に、El-sayedは、total plg activatorの増加は外因性activatorの増加によること、つまりt-PAに由来することも報告している。トレッドミルを用いた運動負荷試験では、末永ら<sup>32)</sup>は凝固第Ⅷ因子、Prothrombin、FbgおよびPlgの増加、Boureyら<sup>33)</sup>は凝固第Ⅷ因子、血小板数および線溶能の増加、そしてStegnarら<sup>34)</sup>、Veneら<sup>35)</sup>は、t-PA activityおよびt-PA antigenともに増加がみられることを報告している。これらをまとめると、自転車エルゴメーターおよびトレッドミルを用いた運動負荷試験後には、凝固・線溶系ともに亢進することが示されている。

次に、2) 長時間におよぶ一過性激運動前後の血液凝固・線溶について、多くの報告が、運動時間の2時間～5時間におよぶマラソンやトライアスロン

前後での報告である。その運動内容の条件や種類が異なることから、結果は様々で一定の知見は得られていないが、多くの研究で凝固・線溶系ともに亢進することが示されている。例えば、Potter van Loonら<sup>36)</sup>、Rockerら<sup>37)</sup>はマラソン後にvon Willebrand Factor (以下vWF)が増加、PTが短縮することから凝固系の亢進、ELTが短縮、t-PAが増加、Bp<sub>15-42</sub>peptideが増加、D dimerが減少することから線溶系の亢進がみられることを報告している。また、山田ら<sup>38)</sup>、Araiら<sup>39)</sup>はトライアスロン競技(水泳3.8km、自転車179.2km、マラソン42.195km)後に、APTTの短縮、凝固第Ⅷ因子およびvWFの増加、AT-Ⅲの減少、t-PAの増加およびD dimerとFDPの増加がみられることを報告している。

また、3) 長期トレーニングと血液凝固・線溶について、次の報告がある。Grisら<sup>40)</sup>は、座位仕事をしている、運動習慣のない30名の男性(平均年齢27歳)に対し、①S1群(喫煙者:3カ月間禁煙、および1日おきに5km走行、その後3ヶ月間、禁煙および非運動)、②S2群(喫煙者:3カ月間禁煙、1日おきに5km走行、その後3ヶ月間、禁煙および週に1回5km走行)、③S3群(喫煙者:3カ月間禁煙、1日おきに5km走行、その後3ヶ月間、再度喫煙および週に1回5km走行)、④NS群(非喫煙者:3ヶ月間禁煙、1日おきに5km走行、その後3ヶ月間、禁煙および週に1回5km走行)にわけ、PAI-1について検討した。その結果、3ヶ月後、全ての群でPAI-1は減少したが、さらに3ヶ月後、①群のみPAI-1は増加し、トレーニング前と差がなくなった。次に、Geusら<sup>41)</sup>は①8カ月間トレーニング群、②後半4カ月間トレーニング群、③前半4カ月間トレーニング群、④8カ月間非トレーニング群を設定し、週に1.5~2.5時間、3~10kmランニング、ウェイトトレーニング、エアロビクスダンス、サッカーあるいはバスケットボールの中から好きな種目を選択・実行させるものとし、PAI-1について測定した結果、①、②群のみ低下したと報告している。また、Strattonら<sup>42)</sup>は健常な若年者(24~30歳)と健常な高齢者(60~82歳)を対象に、50

～60%HRmax運動強度で開始し、4ヶ月間で80～85%HRmax運動強度へあげるトレーニングを6ヶ月間行った後、安静時のt-PAおよびPAI-1を検討した。トレーニングの内容は、4～5回/週、1回45分間、歩行、ジョギングそしてサイクリングを行うものだった。その結果、6ヶ月後、若年者では変動はみられなかったが、高齢者ではt-PAの増加、PAI-1の減少がみられた。

しかしながら、これらはトレーニングの内容について、一定した運動強度や運動種類が設定されていないものがあり、検討された項目も線溶系のみに限られている。また、結果について、対象群が若年者あるいは高齢者であるなど、異なっているためか、PAI-1が減少する、あるいは変化しない等、両意見にわかれる。

その他、レジスタンストレーニングにおける報告<sup>4)3)</sup>では、コントロール群、高レジスタンス群および低レジスタンス群にわけ、一定期間、定期的にレジスタンス運動を行わせた結果、高および低レジスタンス群において凝固系および線溶系が亢進し、線溶抑制系が低下し、レジスタンス運動でも持久性運動と同様な変化がみられるとしている。

以上のことより、身体活動により血液凝固・線溶動態は変動すること、また、運動強度、運動種類、運動時間および対象群によって、その変動は複雑に修飾されることはわかった。しかしながら、上記で述べてきた1) 2) 3)の研究では、検討された因子項目が血液凝固・線溶の全系を扱っていないなど限定されていること、各研究によって検討された因子項目が様々に異なること、負荷された運動強度、運動種類ともに各研究で異なり、一定でないことなどの問題点が挙げられる。

### 第3節 本研究の目的

そこで、本研究では、まず運動が及ぼす血液凝固・線溶への影響を知る目的で、凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系の4系から、それぞれの系のポイントとなる表1に示す十数種の因子と末梢血球成分の測定を行い、次に挙げる条件での血液凝固・線溶への影響について検討を行った。

- 1) 血液凝固・線溶に及ぼす異なる運動強度の影響について（第2章、第1節）、
- 2) 水分喪失が血液凝固・線溶に及ぼす作用を及ぼすのか。また、その時の水分補給の影響について（第2章、第2節）、
- 3) 血液凝固・線溶のサーカディアンリズムについて、および異なった時間帯に行う運動の影響について（第2章、第3節）、
- 4) 一過性激運動が血液凝固・線溶に及ぼす影響について（第2章、第4節）、  
これらのことを検討した後、さらに、
- 5) 中年者における、同一種類の運動、一定強度、一定時間、一定頻度、一定期間の運動トレーニングの影響について（第3章）検討する。これらを総合的に検討し、運動と血液凝固・線溶の関係を明確にし、さらに血栓性疾患の予防のための運動処方にも有効でかつ安全な運動強度の決定、条件設定を確立することが本研究の目的である。

## 第2章 運動が血液凝固・線溶に及ぼす影響

### 第1節 運動強度と血液凝固・線溶の関係

#### 1. 目的

血液凝固・線溶と運動強度の検討について、これまでの研究報告の多くが、運動負荷試験前後での検討である。自転車エルゴメーターを用いた運動負荷試験において、オールアウト後、plg activatorであるtotal plg activator、extrinsic plg activator、t-PAおよびu-PAやPAI-1が増加することから、線溶系および線溶抑制系の亢進することが報告されている<sup>29, 30, 31)</sup>。また、トレッドミルを用いた運動負荷試験におけるオールアウト後には、PT、APTTの短縮、凝固第Ⅷ因子、prothrombin、Fbgおよび血小板の増加による凝固系の亢進、血栓の溶解時間であるELTの短縮、血栓の溶解能を示すFibrin plate lysis areaの増加、Plg、t-PAの増加およびPAI-1減少による線溶系の亢進が報告されている<sup>27, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 44)</sup>。

次に、これまでに行われた運動強度別の検討について要約すると、40%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で15分間の運動では、線溶系に有意な変動はみられず、70%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で15分間の運動では、ELTの短縮、Fibrin plate lysis areaの増加がみられ、線溶の亢進することが報告されている<sup>44)</sup>。また、70%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で15分間持続した後、漸増的にオールアウトに至るまでの運動負荷後には、PT、APTTの短縮、凝固第Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅻ因子、Fbg、t-PAおよびu-PAの増加がみられ、凝固・線溶系ともに亢進することが報告されている<sup>45)</sup>。また、自転車エルゴメーターを用いた運動負荷試験中、最大心拍数(HR<sub>max</sub>)の80%未満の運動では血液凝固・線溶因子に変化はみられないが、80%以上の運動で、血小板数、凝固第Ⅷ因子およびFibrin plate lysis areaの増加がみられることも報告されている<sup>27)</sup>。

しかしながら、これら上述の報告には次のような問題点が挙げられる。(1)

各実験において、測定因子が数種類に限られている、あるいはある1つの系に限られている。(2)一定時間持続して、ある一定強度を負荷しているものが少ない。(3)一定時間、一定強度を負荷した実験の中に、50%、60%、80%  $\dot{V}O_{2max}$ 強度での検討がなされていない。特に、一般に健康増進に有効な運動強度であると言われている60%  $\dot{V}O_{2max}$ 強度での検討がなされていない。

そこで本実験では、最大運動負荷 (Maximum) での凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系因子の動態、さらに60%および80%  $\dot{V}O_{2max}$ 負荷を一定時間行わせた後のそれら各系因子の検討を行った。

## 2. 実験方法

### 1) 被験者および運動負荷

被験者は健常で持久性トレーニングをしている男子大学生11名 (22±1歳) とした。まず、被験者全員に自転車エルゴメーターを用いて、負荷0kgからはじめ、3分毎に0.5kgずつ漸増負荷し、最大運動負荷 (Maximum) を行った後、任意に60%  $\dot{V}O_{2max}$ 負荷群 (6名)、80%  $\dot{V}O_{2max}$ 負荷群 (5名) にわけた。各運動群の年齢、身長、体重、 $\dot{V}O_{2max}$ 、60%  $\dot{V}O_{2max}$ 、80%  $\dot{V}O_{2max}$ 、および各%  $\dot{V}O_{2max}$ のHeart Rate (HR) とWattを表2 (P.24) に示した。それぞれの負荷群に、自転車エルゴメーターを用い、それぞれHR- $\dot{V}O_2$ 関係式よりもとめた60%および80%  $\dot{V}O_{2max}$ 時に相当するHRの負荷を、1時間行なわせた。

被験者は、実験前4時間絶食し、24時間、アルコールおよびカフェインを含む飲食物を一切禁止した。

それぞれの運動負荷は1週間以上の間隔をあけて行った。

### 2) 採血および測定方法

採血は運動負荷前 (少なくとも15分安静後)、負荷直後、負荷後1時間及

び2時間に行った。採血後、①末梢血球成分測定用、②凝固時間、Fbg、および Chromogenic substrate assayによる因子測定用、③Enzyme-linked immuno-sorbent assay (ELISA)による因子測定用の3つに分注した。②については、3.13% Citrate sodium、③については、3.8% Citrate sodiumが、血液に対し10%含まれるようにした。それを、冷凍遠心機 (KUBOTA K-2000) を用い、4℃の温度条件下で3000r.p.m.、10min. 遠心分離し、上清を検体とし、測定に供するまで -40℃で保存した。

測定は、凝固因子として、PT、APTTおよびFbg、凝固抑制因子として、PCおよびAT-III、線溶因子として、Plgおよびt-PA、線溶抑制因子としてanti-Pl およびPAI-1について、また、末梢血球成分として、赤血球数、白血球数、ヘマトクリットおよび血小板数について行った。

PTとAPTTは、Simplastin-plus溶液 (Organon Teknika Co., USA) あるいはプラテリン-A-オート溶液 (Organon Teknika Co., USA) および0.025M塩化カルシウムを加えた時点からクロットが生じるまでの時間を凝固時間測定器 (CAG-A-MATE™ Dual Channel) を用いて測定した。Fbgは、Thrombin時間法により測定した。PC、AT-III、Plgおよびanti-Plは、Chromogenic substrate assayにより、分光光度計 (日立 7150) を用いて測定した。t-PAおよびPAI-1の測定については、それぞれTintElize tPA (biopool, Sweden) およびTintElize PAI-1 (biopool, Sweden) のキットを用い、Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) によりマイクロプレート専用オートリーダー (ER-8000, Sanko Junyaku Co.) を用いて行った。

### 3) 統計処理

結果は全て、平均値±標準偏差 (Mean ± SD) で表した。平均値の比較は、各負荷群の運動前値と比較し、paired t-testによって行った。また、 $P < 0.05$ をもつ

て有意とした。

### 3. 結果

図2-a、b、cおよびd (P.25~28) は、運動負荷別、すなわち最大運動負荷 (maximum)、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系の変動を示したものである。図2-e (P.28) は運動負荷別における末梢血球成分の変動を示したものである。

#### 1) 運動負荷別にみた凝固系の変動

図2-aに示すように、PTは、maximumで運動前に $10.8 \pm 0.4$ sec.、運動直後に $10.7 \pm 0.6$ sec. (N.S.)、運動後1hr.に $10.8 \pm 0.4$ sec. (N.S.)、運動後2hr.に $10.9 \pm 0.5$ sec. (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $10.9 \pm 0.7$ sec.、運動直後に $10.5 \pm 0.4$ sec. (N.S.)、運動後1hr.に $10.6 \pm 0.3$ sec. (N.S.)、運動後2hr.に $10.6 \pm 0.3$ sec. (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $10.7 \pm 0.3$ sec.、運動直後に $10.6 \pm 0.3$ sec. (N.S.)、運動後1hr.に $10.7 \pm 0.3$ sec. (N.S.)、運動後2hr.に $10.8 \pm 0.3$ sec. (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

APTTは、maximumで運動前の $36.7 \pm 5.4$ sec.から運動直後に $33.2 \pm 4.6$ sec. ( $P < 0.05$ )へ、運動後1hr.に $34.0 \pm 4.0$ sec. ( $P < 0.05$ )へと短縮し、運動後2hr.に $35.5 \pm 1.5$ sec. (N.S.)となった。60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $36.5 \pm 6.2$ sec.、運動直後に $32.5 \pm 3.2$ sec. (N.S.)、運動後1hr.に $33.3 \pm 3.7$ sec. (N.S.)、運動後2hr.に $32.6 \pm 2.6$ sec. (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前の $33.6 \pm 5.5$ sec.から運動直後に $29.8 \pm 2.9$ sec. ( $P < 0.05$ )へと短縮し、運動後1hr.に $30.5 \pm 3.1$ sec. (N.S.)、運動後2hr.に $31.3 \pm 3.4$ sec. (N.S.)となった。

Fbgは、maximumで運動前の $191.1 \pm 42.2$ mg/dlから運動直後に $205.5 \pm$

49.7mg/dl ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.に $191.5 \pm 56.1$ mg/dl (N.S.)、運動後2hr.に $199.5 \pm 33.2$ mg/dl (N.S.) になった。60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $201.7 \pm 56.8$ mg/dl、運動直後に $218.9 \pm 53.0$ mg/dl (N.S.)、運動後1hr.に $209.6 \pm 49.7$ mg/dl (N.S.)、運動後2hr.に $213.4 \pm 42.6$ mg/dl (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $200.2 \pm 18.9$ mg/dl、運動直後に $209.8 \pm 14.7$ mg/dl (N.S.)、運動後1hr.に $199.8 \pm 17.9$ mg/dl (N.S.)、運動後2hr.に $204.0 \pm 14.9$ mg/dl (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

## 2) 運動負荷別にみた凝固抑制系の変動

図2-bに示すように、PCはmaximumで運動前の $92.6 \pm 11.7\%$ から運動直後に $99.8 \pm 15.1\%$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.に $90.7 \pm 13.4\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $92.0 \pm 11.0\%$  (N.S.) になった。60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $95.7 \pm 13.7\%$ 、運動直後に $101.7 \pm 10.3\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $99.8 \pm 10.5\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $100.5 \pm 13.0\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $98.6 \pm 10.5\%$ 、運動直後に $103.6 \pm 4.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $93.8 \pm 5.7\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $92.8 \pm 9.5\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

AT-IIIは、maximumで運動前の $109.4 \pm 13.2\%$ から運動直後に $118.8 \pm 15.3\%$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.に $108.5 \pm 14.1\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $111.1 \pm 11.4\%$  (N.S.) になった。60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $112.8 \pm 10.4\%$ 、運動直後に $115.8 \pm 11.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $112.8 \pm 9.9\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $112.2 \pm 9.9\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動前に $115.6 \pm 7.5\%$ 、運動直後に $120.2 \pm 10.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $112.8 \pm 12.7\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $111.0 \pm 18.6\%$  (N.S.) で、

有意な変動はみられなかった。

### 3) 運動負荷別にみた線溶系の変動

図2-cに示すように、t-PAはmaximumで運動前の $4.7 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ から運動直後に $14.6 \pm 6.7 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.001$ )へと増加し、運動後1hr.に $6.1 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後2hr.に $4.6 \pm 1.7 \text{ ng/ml}$  (N.S.)になった。60% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷で運動前の $4.5 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ から運動直後に $14.1 \pm 8.7 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.に $5.8 \pm 3.1 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後2hr.に $4.7 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$  (N.S.)になった。また、80% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷で運動前の $8.2 \pm 4.9 \text{ ng/ml}$ から運動直後に $25.4 \pm 16.0 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へ、運動後1hr.に $12.4 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後2hr.には $11.9 \pm 6.2 \text{ ng/ml}$  (N.S.)になった。

Plgは、maximumで運動前の $94.0 \pm 9.9\%$ から運動直後に $102.5 \pm 11.8\%$  ( $P < 0.001$ )へと増加し、運動後1hr.には $93.4 \pm 11.8\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $95.3 \pm 6.4\%$  (N.S.)になった。60% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷で運動前に $102.7 \pm 14.0\%$ 、運動直後に $104.5 \pm 14.3\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $101.7 \pm 14.2\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $100.7 \pm 12.6\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、80% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷で運動前に $99.8 \pm 17.2\%$ 、運動直後に $103.0 \pm 10.1\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $94.6 \pm 7.2\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $92.6 \pm 8.4\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

### 4) 運動負荷別にみた線溶抑制系の変動

図2-dに示すように、PAI-1は、maximumで運動前に $28.3 \pm 8.7 \text{ ng/ml}$ 、運動直後に $31.9 \pm 6.7 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $23.3 \pm 7.4 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後2hr.に $24.9 \pm 6.5 \text{ ng/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。60% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷で運動前に $29.4 \pm 9.9 \text{ ng/ml}$ 、運動直後に $28.7 \pm 7.4 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、

運動後1hr.には $18.0 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ ) へ、運動後2hr.に $16.3 \pm 7.4 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ ) へと減少した。また、 $80\% \dot{V}O_{2\text{max}}$  負荷で運動前に $31.6 \pm 10.0 \text{ ng/ml}$ 、運動直後に $31.5 \pm 6.7 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $23.4 \pm 5.9 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ ) へ、運動後2hr.に $18.7 \pm 11.0 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.001$ ) へと減少した。

anti-PIは、maximumで運動前の $103.1 \pm 14.7\%$ から運動直後に $112.3 \pm 17.2\%$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $103.5 \pm 15.8\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $106.5 \pm 11.8\%$  (N.S.) になった。 $60\% \dot{V}O_{2\text{max}}$  負荷で運動前に $104.5 \pm 10.8\%$ 、運動直後に $107.7 \pm 10.9\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $106.3 \pm 10.2\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $106.8 \pm 10.1\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、 $80\% \dot{V}O_{2\text{max}}$  負荷で運動前に $114.2 \pm 13.3\%$ 、運動直後に $118.2 \pm 4.6\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $108.0 \pm 6.7\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $107.6 \pm 9.9\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

#### 5) 運動負荷別にみた末梢血球成分の変動

図2-eに示すように、赤血球数はmaximumで運動前の $505 \pm 29 \text{ 万個/mm}^3$ から運動直後に $546 \pm 32 \text{ 万個/mm}^3$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $503 \pm 31 \text{ 万個/mm}^3$  (N.S.)、運動後2hr.に $502 \pm 32 \text{ 万個/mm}^3$  (N.S.) になった。 $60\% \dot{V}O_{2\text{max}}$  負荷で運動前の $528 \pm 20 \text{ 万個/mm}^3$ から運動直後に $538 \pm 17 \text{ 万個/mm}^3$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $519 \pm 17 \text{ 万個/mm}^3$  (N.S.)、運動後2hr.に $520 \pm 15 \text{ 万個/mm}^3$  (N.S.) になった。また、 $80\% \dot{V}O_{2\text{max}}$  負荷で運動前の $497 \pm 25 \text{ 万個/mm}^3$ から運動直後に $531 \pm 26 \text{ 万個/mm}^3$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $502 \pm 27 \text{ 万個/mm}^3$  (N.S.)、運動後2hr.に $497 \pm 25 \text{ 万個/mm}^3$  (N.S.) になった。

白血球数は、maximumで運動前の $5700 \pm 1311 \text{ 個/mm}^3$ から運動直後に $8900$

$\pm 2545$ 個/mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $5472 \pm 1945$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後2hr.に $6309 \pm 1826$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.) になった。60%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で運動前に $6317 \pm 838$ 個/mm<sup>3</sup>、運動直後に $6450 \pm 1266$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後1hr.に $6567 \pm 1802$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後2hr.に $6667 \pm 1357$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で運動前に $5020 \pm 926$ 個/mm<sup>3</sup>、運動直後に $6260 \pm 1919$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後1hr.に $8700 \pm 4190$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後2hr.に $8600 \pm 3315$ 個/mm<sup>3</sup> (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

ヘマトクリットは、maximumで運動前の $45.5 \pm 2.6\%$ から運動直後に $50.2 \pm 2.6\%$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $45.4 \pm 2.8\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $45.3 \pm 3.1\%$  (N.S.) になった。60%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で運動前に $48.7 \pm 2.3\%$ 、運動直後に $49.3 \pm 2.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $47.8 \pm 1.7\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $48.3 \pm 2.1\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で運動前の $47.0 \pm 2.3\%$ から運動直後に $49.4 \pm 1.9\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $47.6 \pm 2.7\%$  (N.S.)、運動後2hr.に $47.0 \pm 2.3\%$  (N.S.) となった。

血小板数は、maximumで運動前の $22.4 \pm 3.7$ 万個/mm<sup>3</sup>から運動直後に $26.1 \pm 4.7$ 万個/mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $22.0 \pm 3.7$ 万個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後2hr.に $22.2 \pm 3.8$ 万個/mm<sup>3</sup> (N.S.) となった。60%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で運動前の $21.1 \pm 2.1$ 万個/mm<sup>3</sup>から運動直後に $23.0 \pm 2.1$ 万個/mm<sup>3</sup> ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $21.0 \pm 3.0$ 万個/mm<sup>3</sup> (N.S.)、運動後2hr.に $20.8 \pm 2.0$ 万個/mm<sup>3</sup> (N.S.) になった。また、80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で運動前の $24.0 \pm 3.6$ 万個/mm<sup>3</sup>から運動直後に $29.9 \pm 3.0$ 万個/mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ) へ、運動後1hr.に $25.1 \pm 3.5$ 万個/mm<sup>3</sup> ( $P < 0.05$ ) へ、運動後2hr.に $25.2 \pm 3.7$ 万個/mm<sup>3</sup> ( $P < 0.001$ ) へと増加した。

これらの増減を表3 (P.29) にまとめて示した。

#### 4. 小括

最大運動負荷 (maximum) 後には凝固系ではAPTTの短縮、Fbgの増加、凝固抑制系ではAT-Ⅲの増加、線溶系ではt-PA、Plgの増加、および線溶抑制系ではanti-Plの増加がみられたことから、凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系のすべてが亢進したといえる。60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、凝固系および凝固抑制系には変化がみられず、線溶系の亢進 (t-PAの増加)、線溶抑制系の低下 (PAI-1の低下) がみられた。また、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、凝固系の亢進 (APTTの短縮)、線溶系の亢進 (t-PAの増加) および線溶抑制系の低下 (PAI-1の低下) がみられた。また、最大運動負荷 (maximum)、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、末梢血球成分の変動が大きく、血液濃縮所見が著明であった。

以上のことから、血液凝固・線溶の観点からみると、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷は凝固系、凝固抑制系に影響することなく、線溶を亢進させる運動強度であり、末梢血球成分所見からも、適度な運動強度であることがわかった。

表 2. 運動負荷別実験における被験者の特性

a. 60%負荷群									
Subject No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	60% $\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	HR (beats/min)	Watt (W)	
1	21	M	167	67.9	34.2	20.5	141	90	
2	22	M	175	78.4	56.5	33.9	138	195	
3	22	M	176	66.3	47.6	28.5	136	140	
4	21	M	172	61.6	37.9	22.7	138	90	
5	22	M	164	60.6	47.8	28.7	135	115	
6	22	M	165	59.6	46.3	27.8	135	115	
Mean±SD	22±0		170±5	65.7±6.4	45.1±7.2	27.0±4.4	137.2±2.1	124.2±36.0	
b. 80%負荷群									
Subject No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	80% $\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	HR (beats/min)	Watt (W)	
7	23	M	170	58.0	69.5	55.6	159	250	
8	23	M	173	66.4	51.3	41.0	162	200	
9	21	M	170	63.5	45.5	36.4	159	163	
10	21	M	177	66.7	55.4	44.3	161	195	
11	22	M	168	67.3	54.0	43.2	163	210	
Mean±SD	22±1		172±3	64.4±3.4	55.1±7.9	44.1±6.3	160.8±1.6	203.6±28.0	

HR:heart rate

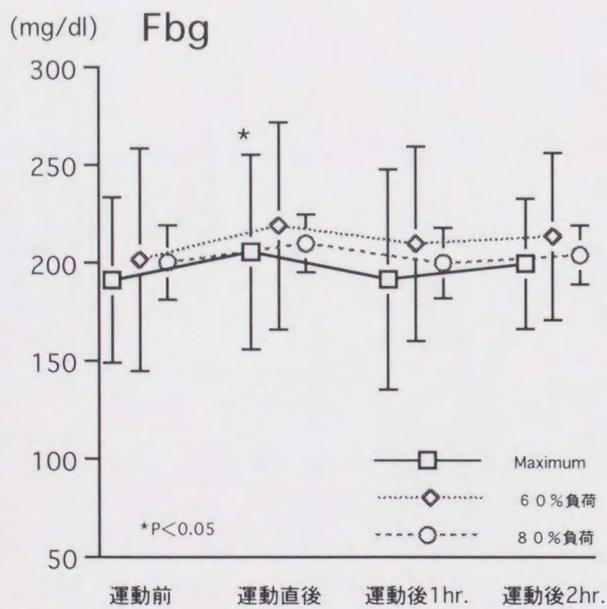
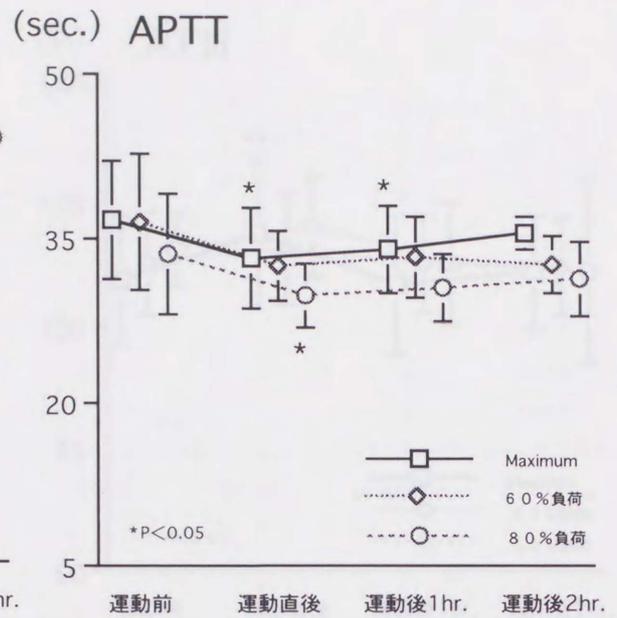
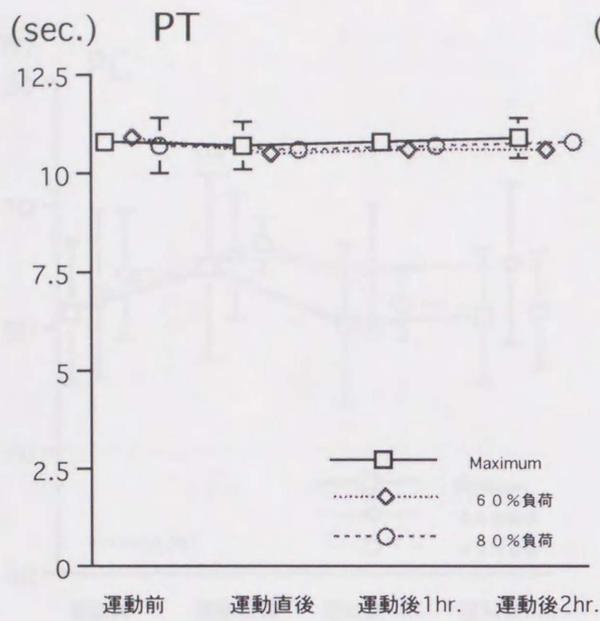


図2-a 運動負荷別にみた凝固系の変動

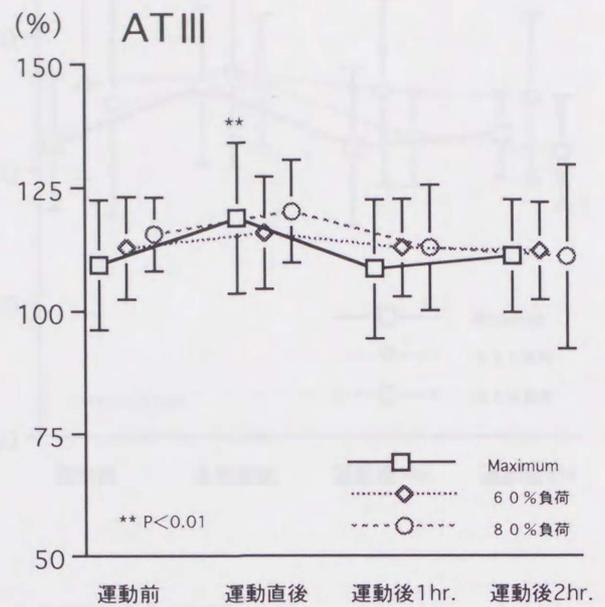
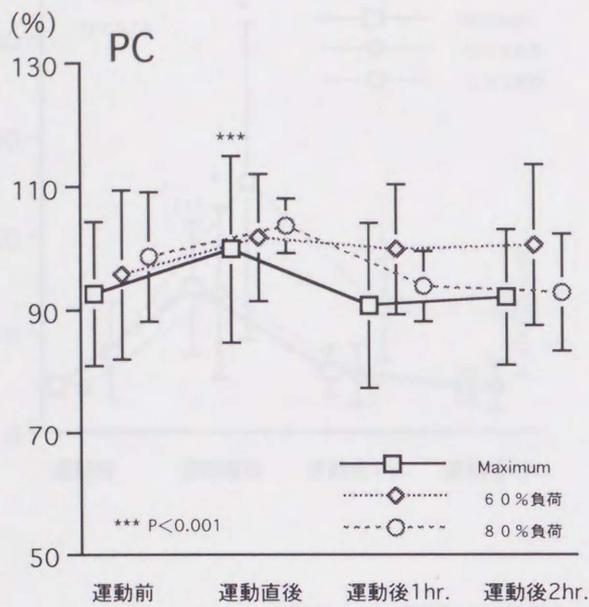


図2-b 運動負荷別にみた凝固抑制系の変動

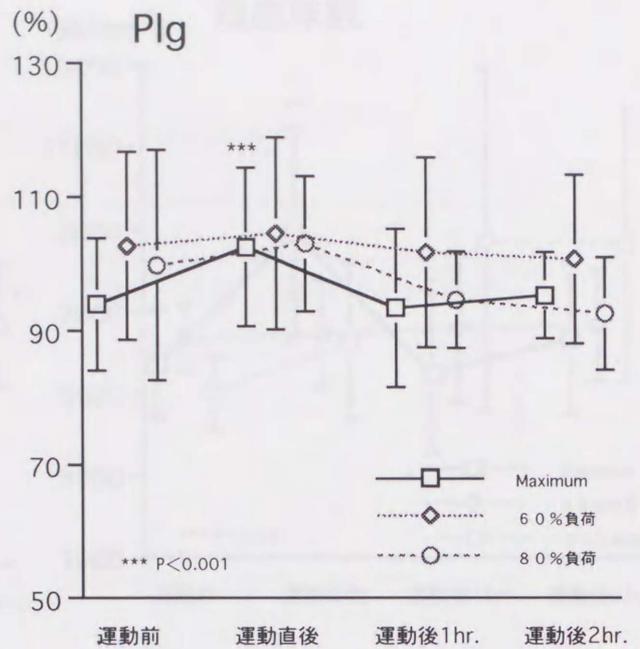
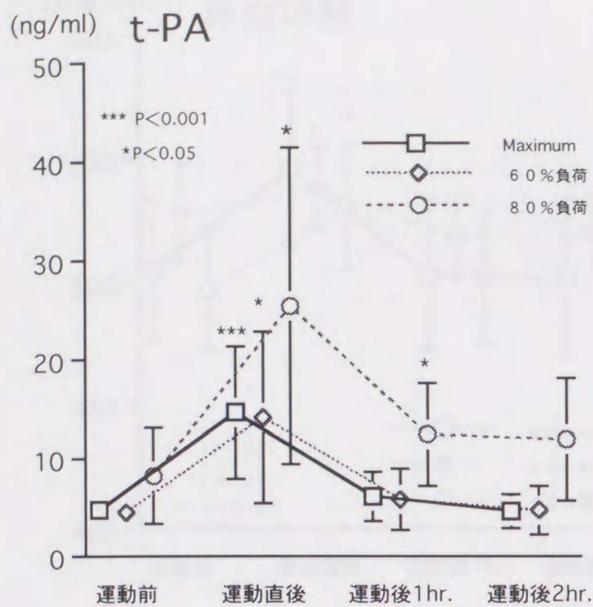


図2-c 運動負荷別にみた線溶系の変動

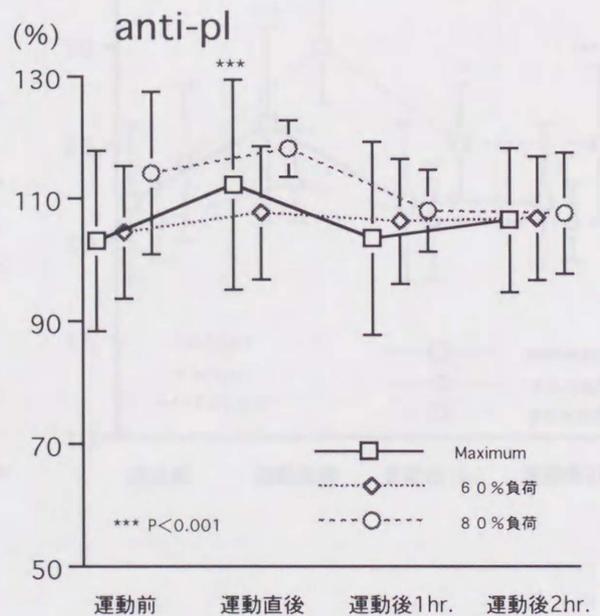
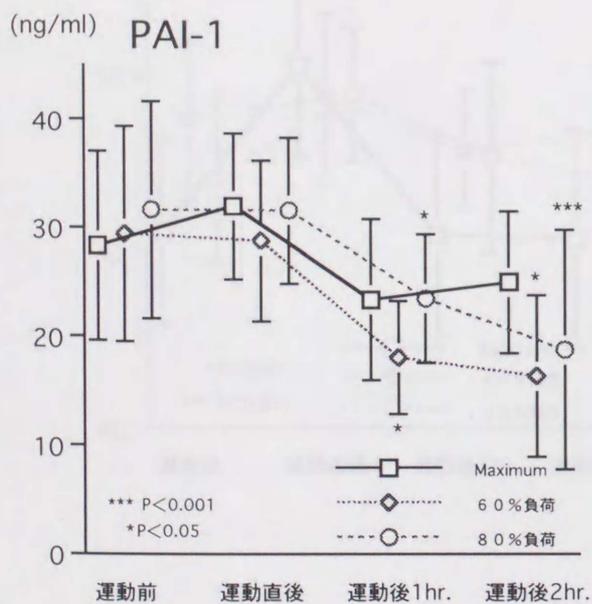


図2-d 運動負荷別にみた線溶抑制系の変動

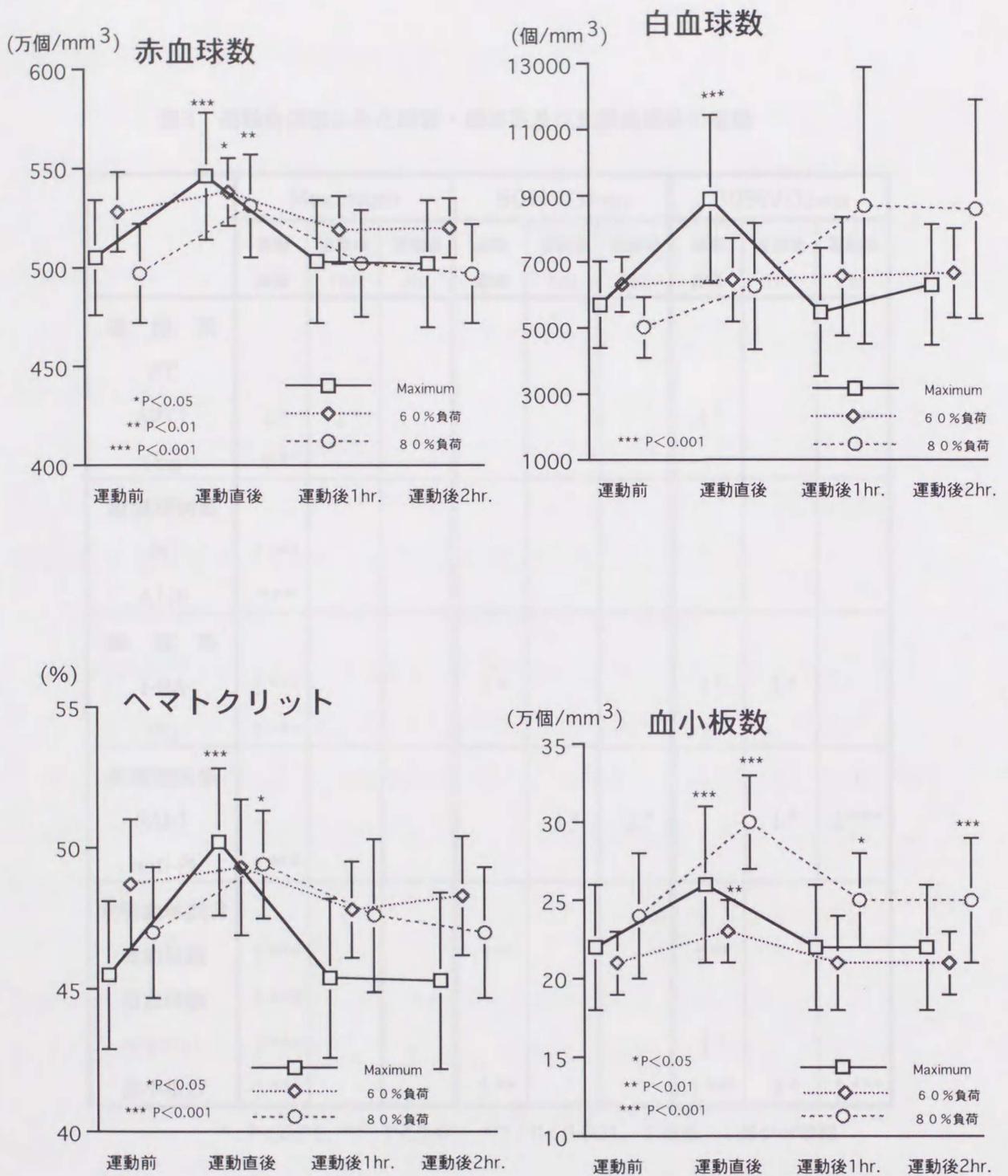


図2-e 運動負荷別にみた末梢血球成分の変動

表3 運動負荷別にみた凝固・線溶系及び末梢血成分の変動

	Maximum			60%VO <sub>2max</sub>			80%VO <sub>2max</sub>		
	運動直後	運動後1hr.	運動後2hr.	運動直後	運動後1hr.	運動後2hr.	運動直後	運動後1hr.	運動後2hr.
凝固系									
PT									
APTT	↓*	↓*					↓*		
Fbg	↑*								
凝固抑制系									
PC	↑***								
ATIII	↑**								
線溶系									
t-PA	↑***			↑*			↑*	↑*	
Plg	↑***								
線溶抑制系									
PAI-1					↓*	↓*		↓*	↓***
anti-PI	↑***								
末梢血球成分									
赤血球数	↑***			↑*			↑**		
白血球数	↑***								
ハマトクリット	↑***						↑*		
血小板数	↑***			↑**			↑***	↑*	↑***

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001、↑増加、↓減少or短縮

## 第2節 血液凝固・線溶に対する水分補給の影響

### 1. 目的

高温環境下での運動時には、体温調節反応の1つとして、発汗が起これ、それが過剰になると脱水が生じる。特に、高温環境下での長時間にわたる多量の発汗は、熱中症の危険性を増大させるだけでなく、運動のパフォーマンスに大きく影響する<sup>46)</sup>。したがって、高温環境下における運動時の水分補給は、極めて重要である<sup>47、48、49)</sup>。

マラソンレース時の給水はよく見られ、マラソン選手にとって非常に重要である。その目的は主として3つある。1) レース中に失われる水分を補給して体液の水分とミネラル、その他の体液物質とのバランスを維持すること。2) レース中に体温が上昇しすぎるのを抑えるために発汗を促すこと。3) レース中に肝臓や筋グリコーゲンの枯渇を防ぐために、給水に併せて糖質を補給すること。特に1) 2) は、給水の主たる目的として考えられる<sup>50)</sup>。多量の発汗により脱水が進行すると、発汗量が減少して、体温の上昇を加速し、皮膚血管の拡張が加わると、循環血液量が減少し、また血液の粘性が増加するため、循環機能に支障を来すことも知られる<sup>49)</sup>。

熱中症と運動時の突然死は、運動中の非外傷性死亡事故の2大原因である。運動中の突然死は、基礎に心血管系疾患を有する人に起こることが多く、中高齢者の運動中の突然死の原因は、ほとんどが冠動脈疾患である<sup>51)</sup>。その誘因として、暑熱環境下や長時間の運動では、脱水による循環不全や血液凝固能の亢進することが考えられている。また、うつ熱によって異常に体温が上昇して起こる熱射病時にみられる播種性血管内凝固症候群(DIC)も脱水が背景にあることが多い。DICとは、生体内で凝固系が過度に活性化され、全身の細小血管内に播種性に微小血栓形成が起こり、それに基づく虚血性臓器障害を来すとともに、凝固因子および血小板の消費による低下や、二次線溶亢進による著明

な出血傾向を生ずる病態である<sup>52, 53)</sup>。

発汗による水分喪失は体重減少として現れる。体重減少と脱水症状には密接な関係があり、体重減少が体重比にして2%以上で血液濃縮が始まり、軽度脱水状態とされている<sup>54)</sup>。またヘマトクリットの測定から、運動負荷が60%  $\dot{V}O_{2max}$ を超えると急速に血漿量の減少がみられることも報告されている<sup>55)</sup>。

しかしながら、脱水状態での血液凝固・線溶動態について実際に検討したという報告はみられない。

また、水分補給の指針として、水分摂取はのどが渇く前から行うのが原則で、運動中は少量ずつ(100~200ml程度)を10~20分おきに摂取すべきで、発汗量と同量の水分を摂取した場合、体温上昇予防の効果は大きいとされている<sup>54)</sup>。

そこで本実験では、水分喪失の程度別に血液凝固・線溶動態を検討した。さらに、上記の水分補給の指針に従い、運動中に水分補給した場合の血液凝固・線溶に及ぼす影響について運動負荷別に検討を行った。

## 2. 実験方法

### 1) 被験者および運動負荷

被験者は、健常な男子大学生17名(22±2歳)とし、任意に2群(I群、II群)にわけた。表4、5(P.48、49)は、被験者の特性を2群について示したものである。まず、被験者全員に自転車エルゴメーターを用いて、負荷0kgからはじめ、3分毎に0.5kgずつオールアウトまで漸増負荷(×50r.p.m.)をかけ、最大酸素摂取量( $\dot{V}O_{2max}$ )を求めた。その後、I群には室温30℃、湿度70%、II群には室温33℃、湿度70%の人工気候室内で自転車エルゴメーターを用いて、それぞれHR- $\dot{V}O_2$ 関係式よりもとめた60%および80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の運動を前半25分、休憩10分後さらに後半25分の約50分間負荷した。体重測定は、

50 gまで測定可能な体重計を用いて、運動前、前半運動後および後半運動後に行い、前半および後半運動中に喪失した水分量をそれぞれもとめた。水分補給は、前半および後半運動中喪失された水分量を、それぞれ3等分し、運動前から10分毎に行った。水分補給は、2群ともに以下の条件で行った。①運動前、運動中ともに水分を補給しない場合。②運動前後で体重変化のないよう、水道水を補給する場合。③運動前後で体重変化のないよう、電解質飲料を補給する場合とした。また、補給した水分温度は、約4℃であった。

被験者は、実験前4時間絶食し、実験前24時間、アルコールおよびカフェインを含む飲食物を一切禁止し、十分な睡眠後、実験に参加した。同じ被験者が、続けて実験参加する場合、少なくとも1週間の間隔をあけた。

## 2) 採血および測定方法

採血は運動負荷前（少なくとも15分安静後）、運動直後、運動後1時間に行った。

測定は、凝固因子として、PT、APTTおよびFbg、凝固抑制因子として、PCおよびAT-Ⅲ、線溶因子として、Plgおよびt-PA、線溶抑制因子としてanti-PlおよびPAI-1、分解産物としてD dimerおよびFDPについて行った。

PT、APTT、Fbg、PC、AT-Ⅲ、t-PA、Plg、PAI-1およびanti-Plの測定は前述の方法で行った。また、D dimerおよびFDPはラテックス凝集法により、LPIA 100（ダイアヤトロン）を用いて測定した。

## 3) 統計処理

結果は全て、平均値±標準偏差（Mean±SD）で表した。平均値の比較は、I群、II群それぞれ運動負荷前値と比較し、paired t-testによって行った。また、 $P<0.05$ をもって有意とした。

### 3. 結果

表4は、I群（気温30℃、湿度70%）における被験者の身体特性と水分喪失量について示し、表5はII群（気温33℃、湿度70%）における被験者の身体特性と水分喪失量について示したものである。

また、図3-a~r (P.50~63) は、I群およびII群における60%および80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷別に、水分補給をしなかった場合、水道水を補給した場合および電解質飲料を補給した場合の血液凝固・線溶の変動について示したものである。

#### 1) 水分喪失量

水分喪失は体重に対し、I群の60%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で  $0.76 \pm 0.48\%$ 、80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で  $1.62 \pm 0.47\%$ 、II群の60%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で  $2.16 \pm 0.31\%$ 、80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷で  $2.20 \pm 0.51\%$  であった。

#### 2) I群（気温30℃、湿度70%）における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固系の変動

図3-aに示すように、PTは水分非補給時には運動前で  $10.9 \pm 0.7\text{sec.}$ 、運動直後に  $10.5 \pm 0.4\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に  $10.6 \pm 0.3\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で  $10.5 \pm 0.2\text{sec.}$ 、運動直後に  $10.4 \pm 0.2\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に  $10.6 \pm 0.2\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で  $10.6 \pm 0.2\text{sec.}$ 、運動直後に  $10.6 \pm 0.2\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に  $10.6 \pm 0.2\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

APTTは水分非補給時には運動前で  $36.5 \pm 6.2\text{sec.}$ 、運動直後に  $32.5 \pm 3.2\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に  $33.3 \pm 3.7\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられ

なかった。水道水補給時には運動前で $35.2 \pm 3.0\text{sec.}$ 、運動直後に $34.3 \pm 2.8\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $34.3 \pm 2.5\text{sec.}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $34.8 \pm 2.0\text{sec.}$ 、運動直後に $32.3 \pm 4.2\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $34.0 \pm 2.6\text{sec.}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

Fbgは水分非補給時には運動前で $201.7 \pm 56.8\text{mg/dl}$ 、運動直後に $218.9 \pm 53.0\text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $209.6 \pm 49.7\text{mg/dl}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $224.9 \pm 34.6\text{mg/dl}$ 、運動直後に $235.5 \pm 40.8\text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $217.7 \pm 41.4\text{mg/dl}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $220.7 \pm 9.4\text{mg/dl}$ 、運動直後に $222.5 \pm 6.9\text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $222.8 \pm 19.6\text{mg/dl}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

### 3) I群(気温 $30^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $70\%$ )における $60\% \dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

図3-bに示すように、PCは水分非補給時には運動前で $95.7 \pm 13.7\%$ 、運動直後に $101.7 \pm 10.3\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $99.8 \pm 10.5\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $95.3 \pm 14.2\%$ 、運動直後に $98.0 \pm 12.6\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $94.2 \pm 12.3\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $103.5 \pm 14.3\%$ 、運動直後に $103.0 \pm 14.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $103.7 \pm 15.0\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

AT-Ⅲについても、水分非補給時には運動前で $112.8 \pm 10.4\%$ 、運動直後に $115.8 \pm 11.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $112.8 \pm 9.9\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $105.7 \pm 6.9\%$ 、運動直後に

109.0±5.4% (N.S.)、運動後1hr.に104.7±6.6% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で109.8±5.2%、運動直後に110.2±6.8% (N.S.)、運動後1hr.に111.0±3.0% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 4) I群(気温30℃、湿度70%)における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶系の変動

図3-cに示すように、t-PAは水分非補給時には運動前の4.5±1.1ng/mlから運動直後に14.1±8.7ng/ml (P<0.05)へと増加し、運動後1hr.には5.8±3.1ng/ml (N.S.)となった。水道水補給時には運動前の5.8±1.6ng/mlから運動直後に11.7±4.5ng/ml (P<0.05)へと増加し、運動後1hr.には5.8±1.4ng/ml (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前の5.7±1.3ng/mlから運動直後に11.3±5.0ng/ml (P<0.05)へと増加し、運動後1hr.には6.7±2.9ng/ml (N.S.)となった。

PIgは水分非補給時には運動前で102.7±14.0%、運動直後に104.5±14.3% (N.S.)、運動後1hr.に101.7±14.2% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で95.0±4.5%、運動直後に97.3±5.2% (N.S.)、運動後1hr.に93.5±5.1% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で103.3±3.6%、運動直後に102.3±4.3% (N.S.)、運動後1hr.に102.5±3.7% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 5) I群(気温30℃、湿度70%)における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶抑制系の変動

図3-dに示すように、PAI-1は水分非補給時には運動前で29.4±9.9ng/ml、

運動直後に $28.7 \pm 7.4 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $18.0 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと減少した。水道水補給時には運動前で $29.0 \pm 9.2 \text{ ng/ml}$ 、運動直後に $28.8 \pm 11.5 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $25.7 \pm 5.9 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと減少した。また、電解質飲料補給時には運動前で $24.0 \pm 8.6 \text{ ng/ml}$ 、運動直後に $21.3 \pm 9.2 \text{ ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $18.6 \pm 8.2 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと減少した。

anti-PIは、水分非補給時には運動前で $104.5 \pm 10.8\%$ 、運動直後に $107.7 \pm 10.9\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $106.3 \pm 10.2\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $95.0 \pm 5.4\%$ 、運動直後に $97.7 \pm 4.5\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $94.2 \pm 6.8\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $102.7 \pm 8.2\%$ 、運動直後に $101.8 \pm 6.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $103.0 \pm 8.1\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 6) I群(気温30℃、湿度70%)における80% $\dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷時の凝固系の変動

図3-eに示すように、PTは水分非補給時には運動前で $10.7 \pm 0.3 \text{ sec.}$ 、運動直後に $10.6 \pm 0.3 \text{ sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $10.7 \pm 0.3 \text{ sec.}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $10.5 \pm 0.4 \text{ sec.}$ から運動直後に $10.3 \pm 0.4 \text{ sec.}$  ( $P < 0.05$ )へと短縮し、運動後1hr.には $10.6 \pm 0.6 \text{ sec.}$  (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前で $10.8 \pm 0.6 \text{ sec.}$ 、運動直後に $10.7 \pm 0.5 \text{ sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $11.0 \pm 0.5 \text{ sec.}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

APTTは水分非補給時には運動前の $33.6 \pm 5.5 \text{ sec.}$ から、運動直後に $29.8 \pm 2.9 \text{ sec.}$  ( $P < 0.05$ )へと短縮し、運動後1hr.には $30.5 \pm 3.1 \text{ sec.}$  (N.S.)となった。水道水補給時には運動前の $33.5 \pm 4.0 \text{ sec.}$ から運動直後に $31.0 \pm 2.8 \text{ sec.}$  ( $P$

<0.05) へ、運動後1hr.に $30.5 \pm 3.2$ sec. ( $P < 0.05$ ) へと短縮した。また、電解質飲料補給時には運動前で $36.3 \pm 6.0$ sec.、運動直後に $31.3 \pm 3.4$ sec. (N.S.)、運動後1hr.に $34.3 \pm 5.5$ sec. (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

Fbgは水分非補給時には運動前で $200.2 \pm 18.9$ mg/dl、運動直後に $209.8 \pm 14.7$ mg/dl (N.S.)、運動後1hr.に $199.8 \pm 17.9$ mg/dl (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $224.4 \pm 34.7$ mg/dl、運動直後に $229.4 \pm 42.8$ mg/dl (N.S.)、運動後1hr.に $213.8 \pm 31.8$ mg/dl (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $196.0 \pm 22.5$ mg/dl、運動直後に $207.2 \pm 13.5$ mg/dl (N.S.)、運動後1hr.に $202.0 \pm 28.0$ mg/dl (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

#### 7) I群 (気温30℃、湿度70%) における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

図3-fに示すように、PCは水分非補給時には運動前で $98.6 \pm 10.5\%$ 、運動直後に $103.6 \pm 4.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $93.8 \pm 5.7\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前の $88.6 \pm 7.3\%$ から運動直後に $94.0 \pm 6.9\%$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.に $88.6 \pm 6.9\%$  (N.S.) となった。また、電解質飲料補給時には運動前で $104.8 \pm 14.9\%$ 、運動直後に $108.8 \pm 15.5\%$  (N.S.)、運動後1hr.には $101.8 \pm 13.7\%$  ( $P < 0.05$ ) へと減少した。

AT-IIIは、水分非補給時には運動前で $115.6 \pm 7.5\%$ 、運動直後に $120.2 \pm 10.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $112.8 \pm 12.7\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前の $116.0 \pm 6.1\%$ から運動直後に $129.4 \pm 9.5\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $119.0 \pm 7.0\%$  (N.S.) となった。また、電解質飲料補給時には運動前で $112.2 \pm 11.1\%$ 、運動直後に $122.4 \pm$

10.5% (N.S.)、運動後1hr.に $113.8 \pm 6.9\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 8) I群(気温30℃、湿度70%)における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶系の変動

図3-gに示すように、t-PAは水分非補給時には運動前の $8.2 \pm 4.9\text{ng/ml}$ から運動直後に $25.4 \pm 16.0\text{ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へ、運動後1hr.に $12.4 \pm 5.2\text{ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加した。水道水補給時には運動前の $7.5 \pm 4.7\text{ng/ml}$ から運動直後に $19.3 \pm 4.9\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $10.8 \pm 5.2\text{ng/ml}$  (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前の $6.7 \pm 6.9\text{ng/ml}$ から運動直後に $20.0 \pm 7.0\text{ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $9.5 \pm 6.2\text{ng/ml}$  (N.S.)となった。

Plgは、水分非補給時には運動前で $99.8 \pm 17.2\%$ 、運動直後に $103.0 \pm 10.1\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $94.6 \pm 7.2\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前の $92.0 \pm 2.0\%$ から運動直後に $101.6 \pm 4.9\%$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $94.2 \pm 1.6$  (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前で $93.0 \pm 11.0\%$ 、運動直後に $100.2 \pm 7.5\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $92.6 \pm 4.3\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 9) I群(気温30℃、湿度70%)における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶抑制系の変動

図3-hに示すように、PAI-1は水分非補給時には運動前で $31.6 \pm 10.0\text{ng/ml}$ 、運動直後に $31.5 \pm 6.7\text{ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $23.4 \pm 5.9\text{ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと減少した。水道水補給時には運動前で $26.9 \pm 12.4\text{ng/ml}$ 、運動直後に $35.1 \pm 13.0\text{ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $29.1 \pm 11.0\text{ng/ml}$  (N.S.)で、有意な変動

はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前の $27.0 \pm 6.6 \text{ ng/ml}$ から運動直後に $37.5 \pm 5.8 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $29.3 \pm 6.9 \text{ ng/ml}$  (N.S.) となった。

anti-PIは、水分非補給時には運動前で $114.2 \pm 13.3\%$ 、運動直後に $118.2 \pm 4.6\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $108.0 \pm 6.7\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $104.2 \pm 3.9\%$ から、運動直後に $114.4 \pm 10.6\%$  ( $P < 0.05$ ) へ、運動後1hr.に $108.8 \pm 5.5\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加した。また、電解質飲料補給時には運動前で $102.0 \pm 10.4\%$ 、運動直後に $109.0 \pm 7.0\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $101.6 \pm 5.6\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

#### 10) II群 (気温 $33^\circ\text{C}$ 、湿度 $70\%$ ) における $60\% \dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷時の凝固系の変動

図3-iに示すように、PTは水分非補給時には運動前で $11.4 \pm 0.3 \text{ sec.}$ 、運動直後に $11.2 \pm 0.3 \text{ sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $11.3 \pm 0.3 \text{ sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $11.3 \pm 0.3 \text{ sec.}$ 、運動直後に $11.2 \pm 0.3 \text{ sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $11.4 \pm 0.3 \text{ sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $11.2 \pm 0.2 \text{ sec.}$ 、運動直後に $11.1 \pm 0.2 \text{ sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $11.2 \pm 0.1 \text{ sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

APTTは水分非補給時には運動前の $33.8 \pm 3.7 \text{ sec.}$ から運動直後に $30.5 \pm 3.4 \text{ sec.}$  ( $P < 0.001$ ) へ、運動後1hr.に $31.0 \pm 3.4 \text{ sec.}$  ( $P < 0.001$ ) へと短縮した。水道水補給時には運動前の $33.3 \pm 3.4 \text{ sec.}$ から運動直後に $31.9 \pm 4.0 \text{ sec.}$  ( $P < 0.05$ ) へと短縮し、運動後1hr.には $32.8 \pm 4.1 \text{ sec.}$  (N.S.) となった。また、電解質飲料補給時には運動前の $33.6 \pm 3.6 \text{ sec.}$ から運動直後に $31.6 \pm 3.9 \text{ sec.}$  (P

<0.01) へ、運動後1hr.に $32.2 \pm 3.9 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へと短縮した。

Fbgは水分非補給時には運動前で $272.0 \pm 59.1 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $288.8 \pm 43.8 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $297.4 \pm 81.2 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $265.8 \pm 64.5 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $274.3 \pm 72.4 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $237.8 \pm 32.7 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $265.9 \pm 76.0 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $284.6 \pm 38.2 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $258.5 \pm 41.9 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

#### 11) II群 (気温 $33^\circ\text{C}$ 、湿度70%) における $60\% \dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

図3-jに示すように、PCは水分非補給時には運動前の $81.4 \pm 9.3\%$ から、運動直後に $90.1 \pm 13.3\%$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $88.8 \pm 15.7\%$  (N.S.) となった。水道水補給時には運動前の $82.5 \pm 13.3\%$ から運動直後に $91.0 \pm 13.4\%$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $82.2 \pm 18.5\%$  (N.S.) となった。また、電解質飲料補給時には運動前で $88.7 \pm 15.7\%$ 、運動直後に $91.6 \pm 16.8\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $84.1 \pm 17.7\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

AT-IIIは水分非補給時には運動前で $102.8 \pm 10.7\%$ 、運動直後に $108.1 \pm 11.7\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $107.5 \pm 13.1\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $103.3 \pm 7.1\%$ 、運動直後に $101.9 \pm 9.3\%$  (N.S.)、運動後1hr.には $97.7 \pm 8.1\%$  ( $P < 0.05$ ) へと減少した。また、電解質飲料補給には運動前の $98.4 \pm 5.2\%$ から運動直後に $106.6 \pm 8.5\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $99.2 \pm 10.7\%$  (N.S.) となった。

12) II群 (気温33℃、湿度70%) における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶系の変動

図3-kに示すように、t-PAは水分非補給時には運動前の $4.1 \pm 2.4$ ng/mlから運動直後に $8.7 \pm 3.0$ ng/ml ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $5.3 \pm 2.7$ ng/ml (N.S.)となった。水道水補給時には運動前の $3.8 \pm 1.9$ ng/mlから運動直後に $8.3 \pm 2.0$ ng/ml ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $5.0 \pm 1.6$ ng/ml (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前の $4.7 \pm 1.8$ ng/mlから運動直後に $8.2 \pm 2.1$ ng/ml ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $5.2 \pm 2.8$ ng/ml (N.S.)となった。

Plgは、水分非補給時には運動前の $90.5 \pm 12.2\%$ から運動直後に $97.7 \pm 15.7$  ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $96.6 \pm 17.3\%$  (N.S.)となった。水道水補給時には運動前で $91.2 \pm 14.5\%$ 、運動直後に $93.2 \pm 17.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $89.3 \pm 15.1\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前の $92.3 \pm 16.6\%$ から運動直後に $99.5 \pm 17.9\%$  ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $94.0 \pm 14.9\%$  (N.S.)となった。

13) II群 (気温33℃、湿度70%) における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶抑制系の変動

図3-lに示すように、PAI-1は水分非補給時には運動前で $13.0 \pm 3.9$ ng/ml、運動直後に $15.7 \pm 9.1$ ng/ml (N.S.)、運動後1hr.に $8.5 \pm 4.2$ ng/ml (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $14.3 \pm 4.0$ ng/ml、運動直後に $12.7 \pm 4.8$ ng/ml (N.S.)、運動後1hr.に $10.7 \pm 3.9$ ng/ml (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $12.6 \pm 5.0$ ng/ml、運動直後に $11.4 \pm 1.7$ ng/ml (N.S.)、運動後1hr.に $12.8 \pm 7.8$ ng/ml (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

anti-PIは、水分非補給時には運動前で $100.8 \pm 7.1\%$ 、運動直後に $106.5 \pm 6.3\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $110.6 \pm 5.3\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $107.0 \pm 3.4\%$ 、運動直後に $110.7 \pm 7.9\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $104.6 \pm 3.1\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $100.0 \pm 7.8\%$ 、運動直後に $104.5 \pm 3.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $105.9 \pm 11.1\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 14) II群 (気温 $33^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $70\%$ ) における $60\% \dot{V}O_{2\max}$ 負荷時の分解産物の変動

図3-mに示すように、D dimerは水分非補給時には運動前で $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.5 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.2 \pm 0.0 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

FDPは、水分非補給時には運動前で $1.8 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $2.5 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $2.5 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加した。水道水補給時には運動前の $2.2 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ から運動直後に $2.6 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $2.8 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前の $2.0 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ から運動直後に $2.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $2.3 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)となった。

15) II群 (気温33℃、湿度70%) における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固系の変動

図3-nに示すように、PTは水分非補給時には運動前の $11.0 \pm 0.1 \text{sec.}$ から運動直後に $10.9 \pm 0.1 \text{sec.}$  ( $P < 0.05$ ) へと短縮し、運動後1hr.には $11.0 \pm 0.1 \text{sec.}$  (N.S.) となった。水道水補給時には運動前で $11.0 \pm 0.3 \text{sec.}$ 、運動直後に $11.0 \pm 0.3 \text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $11.0 \pm 0.3 \text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $11.0 \pm 0.2 \text{sec.}$ 、運動直後に $11.0 \pm 0.2 \text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $11.0 \pm 0.1 \text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

APTTは水分非補給時には運動前の $33.5 \pm 3.6 \text{sec.}$ から運動直後に $28.8 \pm 4.2 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へ、運動後1hr.に $29.7 \pm 4.3 \text{sec.}$  ( $P < 0.05$ ) へと短縮した。水道水補給時には運動前の $33.9 \pm 3.8 \text{sec.}$ から運動直後に $30.4 \pm 3.4 \text{sec.}$  ( $P < 0.001$ ) へ、運動後1hr.に $31.1 \pm 4.0 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へと短縮した。また、電解質飲料補給時に運動前の $33.0 \pm 3.2 \text{sec.}$ から運動直後に $30.2 \pm 3.5 \text{sec.}$  ( $P < 0.001$ ) へ、運動後1hr.に $30.4 \pm 3.0 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へと短縮した。

Fbgは、水分非補給時には運動前で $318.6 \pm 97.9 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $339.6 \pm 120.6 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $319.8 \pm 100.8 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $268.0 \pm 41.9 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $309.8 \pm 63.4 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $271.3 \pm 65.9 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $239.0 \pm 47.5 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $286.2 \pm 34.8 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.には $276.8 \pm 56.9 \text{mg/dl}$  ( $P < 0.01$ ) へと増加した。

16) II群 (気温33℃、湿度70%) における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

図3-oに示すように、PCは水分非補給時には運動前で $83.8 \pm 14.3\%$ 、運動直後に $87.0 \pm 19.6\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $83.3 \pm 17.7\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $78.3 \pm 17.6\%$ 、運動直後に $80.5 \pm 15.6\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $80.6 \pm 22.2\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $88.2 \pm 19.0\%$ 、運動直後に $89.6 \pm 18.4\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $91.8 \pm 14.9\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

AT-Ⅲは水分非補給時には運動前で $101.9 \pm 6.4\%$ 、運動直後に $107.1 \pm 12.0\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $101.7 \pm 5.8\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $100.1 \pm 5.1\%$ 、運動直後に $98.4 \pm 6.9\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $99.6 \pm 5.8\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $101.0 \pm 10.6\%$ 、運動直後に $103.7 \pm 11.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $101.7 \pm 10.3\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 17) II群 (気温33℃、湿度70%) における $80\% \dot{V}O_{2\max}$ 負荷時の線溶系の変動

図3-pに示すように、t-PAは水分非補給時に運動前の $4.7 \pm 2.3\text{ng/ml}$ から運動直後に $14.1 \pm 5.2\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $6.6 \pm 4.3\text{ng/ml}$  (N.S.)となった。水道水補給時には運動前の $4.5 \pm 1.6\text{ng/ml}$ から運動直後に $11.0 \pm 4.1\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $5.8 \pm 2.3\text{ng/ml}$  (N.S.)となった。また、電解質飲料補給時には運動前の $4.7 \pm 2.5\text{ng/ml}$ から運動直後に $8.8 \pm 2.7\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ )へと増加し、運動後1hr.には $4.9 \pm 1.4\text{ng/ml}$  (N.S.)となった。

Plgは、水分非補給時には運動前で $93.0 \pm 9.4\%$ 、運動直後に $97.8 \pm 14.0\%$

(N.S.)、運動後1hr.に $95.1 \pm 10.5\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $90.1 \pm 11.0\%$ 、運動直後に $94.4 \pm 15.8\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $92.5 \pm 10.9\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前の $97.6 \pm 17.6\%$ から運動直後に $104.3 \pm 15.4\%$  ( $P < 0.01$ )へ、運動後1hr.に $98.7 \pm 13.7\%$  ( $P < 0.01$ )へと増加した。

#### 18) II群 (気温 $33^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $70\%$ )における $80\% \dot{V}O_{2\text{max}}$ 負荷時の線溶抑制系の変動

図3-qに示すように、PAI-1は水道水非補給時には運動前で $11.1 \pm 4.9\text{ng/ml}$ 、運動直後に $10.6 \pm 4.2\text{ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.には $6.7 \pm 3.3\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ )へと減少した。水道水補給時には運動前で $11.1 \pm 8.7\text{ng/ml}$ 、運動直後に $12.3 \pm 6.3\text{ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $7.6 \pm 3.2\text{ng/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $12.1 \pm 5.3\text{ng/ml}$ 、運動直後に $11.0 \pm 5.8\text{ng/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $10.1 \pm 4.1\text{ng/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

anti-PIは、水分非補給時には運動前で $104.9 \pm 7.4\%$ 、運動直後に $107.1 \pm 5.9\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $107.1 \pm 7.0\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $102.6 \pm 7.0\%$ 、運動直後に $105.8 \pm 4.8\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $93.9 \pm 9.2\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $94.8 \pm 5.8\%$ 、運動直後に $97.0 \pm 12.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $88.4 \pm 11.0\%$  (N.S.)となり、有意な変動はみられなかった。

19) II群 (気温33℃、湿度70%) における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の分解産物の  
変動

図3-rに示すように、D dimerは水分非補給時には運動前で $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.5 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.3 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

FDPは、水分非補給時には運動前で $1.7 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $2.1 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $1.9 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。水道水補給時には運動前で $2.3 \pm 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $2.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $2.5 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、電解質飲料補給時には運動前で $1.8 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $2.1 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、運動後1hr.に $2.2 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

上述の各因子の増減を表6-a、b、cおよびd (P.64~67) にまとめて示した。

#### 4. 小括

水分喪失2%未満 (I群) において、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、水分補給の有無に関わらず、凝固系には有意な変動はみられず、線溶系の亢進 (t-PAの増加)、線溶抑制系の低下 (PAI-1の低下) がみられた。80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、水分非補給時において凝固系の亢進 (APTTの短縮)、線溶系の亢進 (t-PAの増加)、線溶抑制系の低下 (PAI-1の低下) がみられた。また水道水補給時において、凝固系の亢進 (PTおよびAPTTの短縮)、凝固抑制系の亢進 (PCおよびAT-III

の増加)、線溶系の亢進(t-PAおよびPlgの増加)、および線溶抑制系の亢進(anti-Plの増加)がみられた。しかし、電解質飲料補給時には凝固系の変動はなく、凝固抑制系の低下(PCの低下)、線溶系の亢進(t-PAの増加)、線溶抑制系の亢進(PAI-1の増加)がみられた。一方、水分喪失2%以上(Ⅱ群)においては、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では水分補給の有無に関わらず、凝固系の亢進(APTTの短縮)、凝固抑制系の亢進(PCあるいはAT-Ⅲの増加)、および線溶系の亢進(t-PAおよびPlgの増加)がみられた。80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、水分補給の有無に関わらず、凝固系の亢進(PTあるいはAPTTの短縮、Fbgの増加)と線溶系の亢進(t-PAおよびPlgの増加)がみられた。また、水分非補給時に、線溶抑制系の低下(PAI-1の低下)がみられた。

以上のことから、水分喪失2%未満においては、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、水分の補給がなくても線溶系の亢進がみられ、また、80% $\dot{V}O_{2max}$ の高強度の運動でも凝固・線溶系のバランスは保たれていた。一方、水分喪失2%以上においては、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、水分摂取の有無に関わらず、凝固・線溶系のバランスは保たれるが、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、凝固抑制系が作用せず、凝固・線溶系のバランスが乱れることがわかった。

表 4 I 群 (気温30度, 湿度70%) における対象

a. 60%負荷群

subject No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	前半運動後 (kg)	後半運動後 (kg)	前半喪失水分量 (ml)	後半喪失水分量 (ml)	合計喪失水分量 (ml)	水分喪失率 (体重比%)
1	21	M	167	67.90	34.2	67.60	67.35	300	250	550	0.81
2	22	M	175	78.45	56.5	77.95	77.35	500	600	1100	1.41
3	22	M	176	66.35	47.6	65.95	65.55	400	400	800	1.16
4	21	M	172	61.60	37.9	61.50	61.05	100	450	550	0.90
5	22	M	164	60.65	47.8	60.15	59.70	500	450	950	0.16
6	22	M	165	59.60	46.3	59.40	59.00	200	400	600	0.10
平均	21±1		169±5	65.76±7.03	45.1±7.2	65.43±6.95	65.00±6.90	330±160	420±110	760±230	0.76±0.48

b. 80%負荷群

subject No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	前半運動後 (kg)	後半運動後 (kg)	前半喪失水分量 (ml)	後半喪失水分量 (ml)	合計喪失水分量 (ml)	水分喪失率 (体重比%)
7	23	M	170	58.00	69.5	57.55	56.85	450	700	1150	1.92
8	23	M	173	66.45	51.3	66.15	65.60	300	450	750	1.10
9	21	M	170	63.50	45.5	63.20	62.80	300	400	700	1.13
10	21	M	177	66.75	55.4	66.25	65.40	500	850	1350	1.98
11	22	M	168	67.30	54.0	66.60	66.00	700	600	1300	2.00
平均	22±1		172±3	64.40±3.87	55.1±7.9	63.95±3.83	63.33±3.83	450±170	600±180	1050±310	1.62±0.47

表 5 II 群 (気温33°C, 湿度70%) における対象

a. 60% 負荷時

subject	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	前半運動後 (kg)	後半運動後 (kg)	前半喪失水分量 (ml)	後半喪失水分量 (ml)	合計喪失水分量 (ml)	水分喪失率 (体重比%)
1	21	M	168	59.50	58.6	58.08	58.00	420	1080	1500	2.46
2	22	M	172	63.60	67.3	62.90	62.00	700	900	1600	2.54
3	24	M	174	71.05	47.7	70.05	69.40	550	1100	1650	2.29
4	22	M	172	61.65	49.7	61.25	60.35	400	900	1300	2.10
5	25	M	173	70.40	58.8	69.80	69.05	600	750	1350	1.90
6	22	M	177	65.90	58.9	65.55	64.80	350	750	1100	1.67
平均	22±1		173±3	65.35±4.67	56.8±6.5	64.60±4.36	63.93±4.25	503±123	913±139	1417±188	2.16±0.31

b. 80% 負荷時

subject	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)	$\dot{V}O_{2max}$ (ml/kg/min)	前半運動後 (kg)	後半運動後 (kg)	前半喪失水分量 (ml)	後半喪失水分量 (ml)	合計喪失水分量 (ml)	水分喪失率 (体重比%)
1	21	M	168	60.40	58.6	59.60	58.60	800	1000	1800	2.95
2	22	M	172	65.50	67.3	64.75	63.80	750	950	1700	2.70
3	24	M	174	70.40	47.7	69.95	69.10	450	850	1300	1.80
4	22	M	172	62.20	49.7	61.70	60.70	500	1000	1500	2.42
5	25	M	173	70.75	58.8	70.25	69.60	500	650	1150	1.62
6	22	M	177	65.25	58.9	64.80	64.10	450	700	1150	1.74
平均	22±1		173±3	65.75±4.20	56.8±6.5	65.17±3.92	64.32±4.02	575±144	858±140	1433±254	2.20±0.51

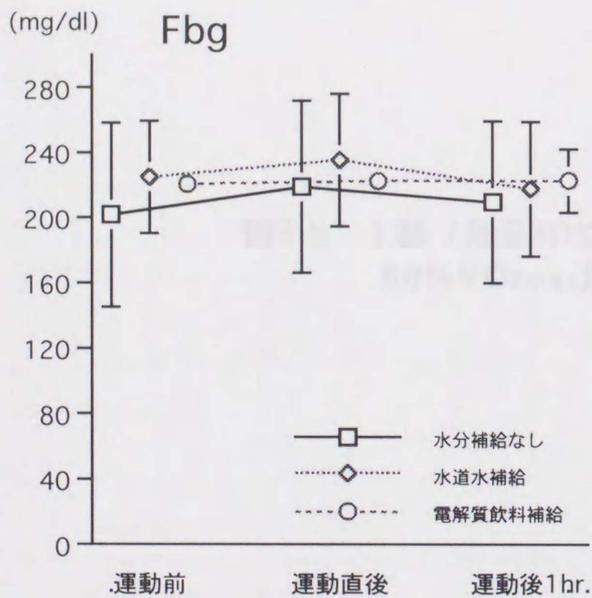
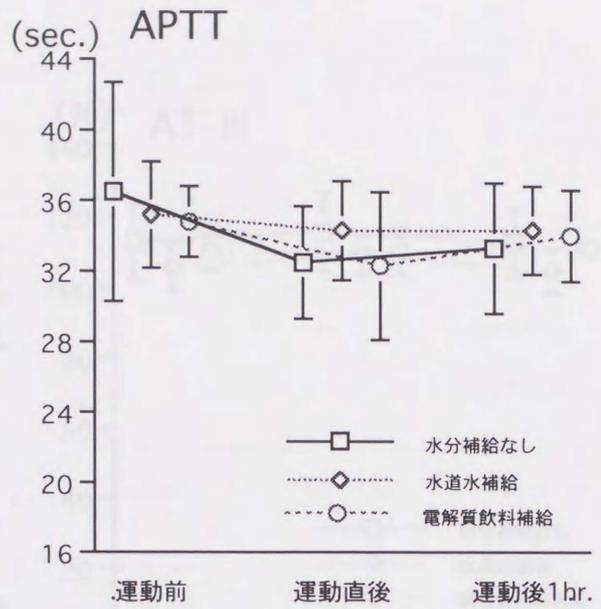
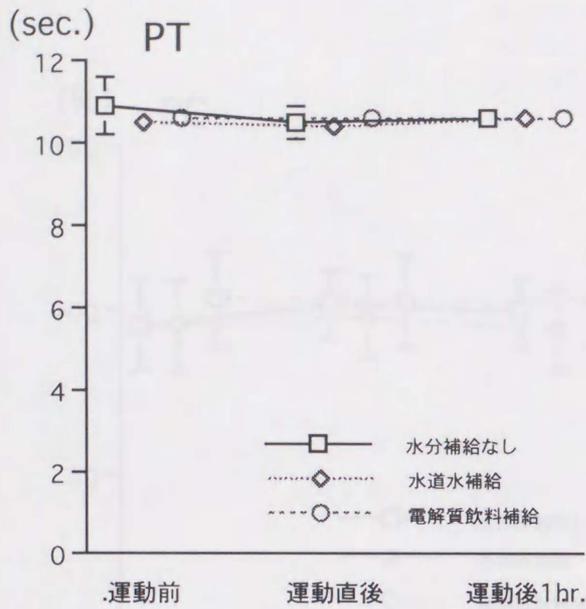


図3-a I群 (気温30℃、湿度70%) における  
 60%  $\dot{V}O_2$ max 負荷時の凝固系の変動

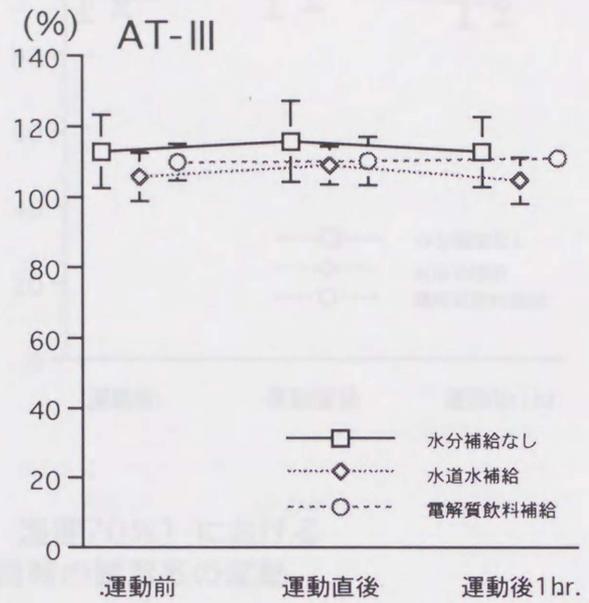
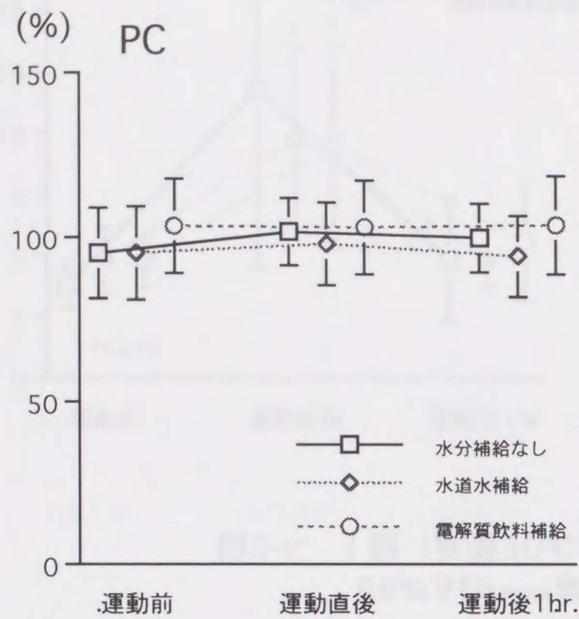


図3-b I群 (気温30℃、湿度70%) における  
60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

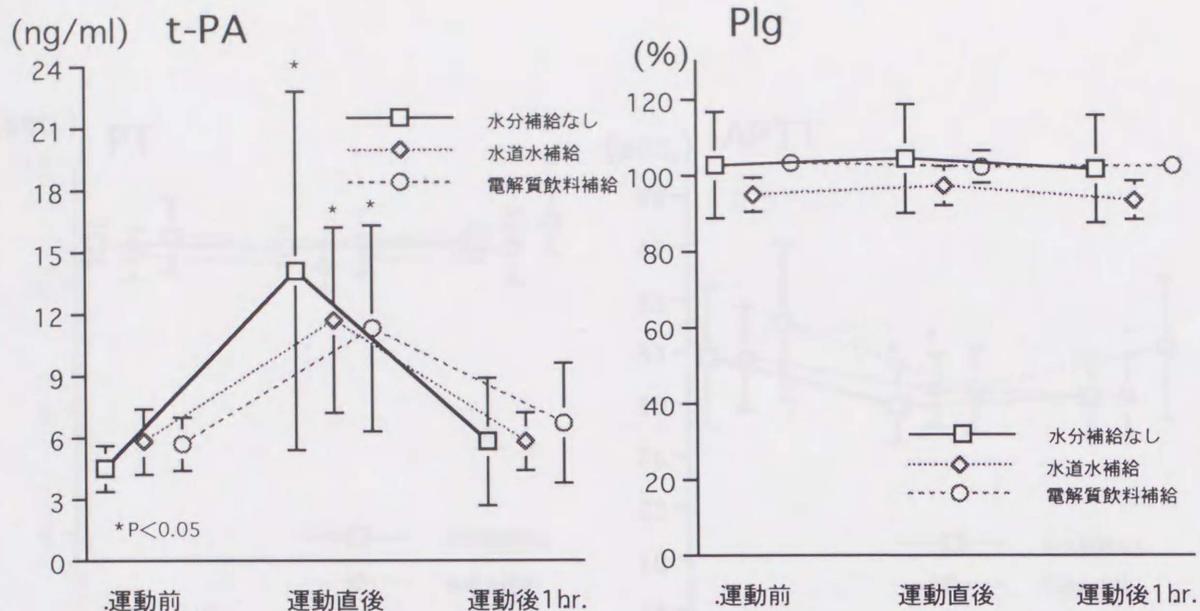


図3-c I群 (気温30℃、湿度70%) における  
60% $\dot{V}O_2$ max負荷時の線溶系の変動

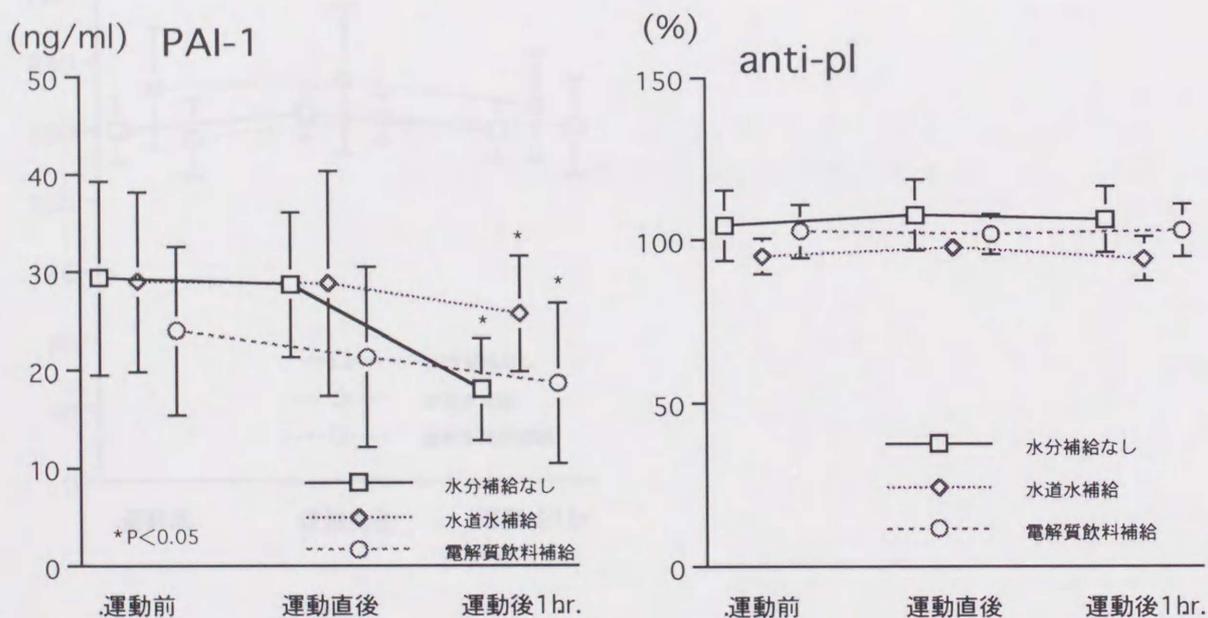


図3-d I群 (気温30℃、湿度70%) における  
60% $\dot{V}O_2$ max負荷時の線溶抑制系の変動

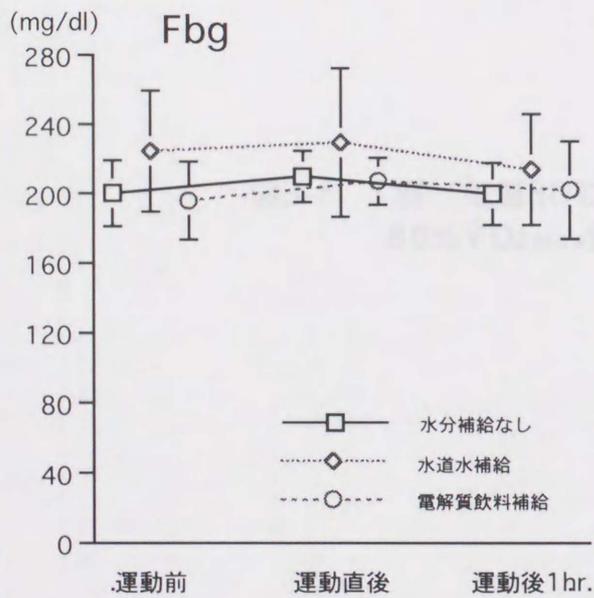
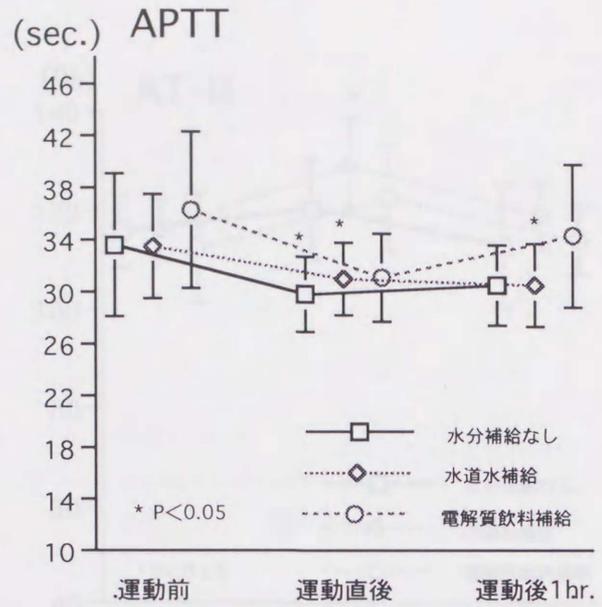
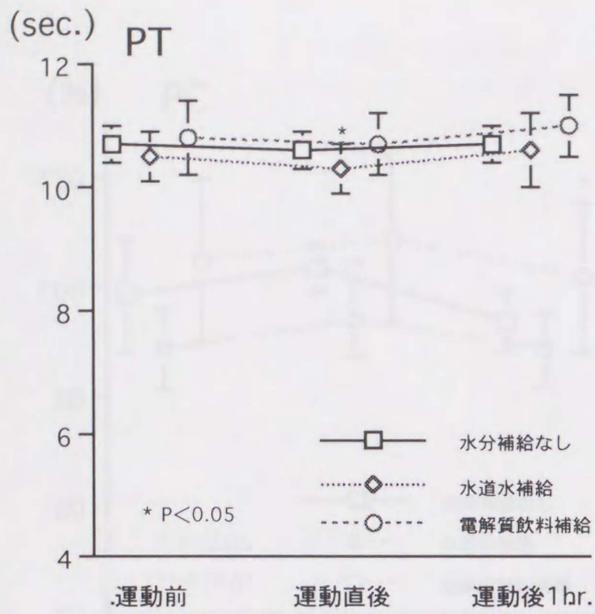


図3-e I群 (気温30℃、湿度70%) における  
 80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷時の凝固系の変動

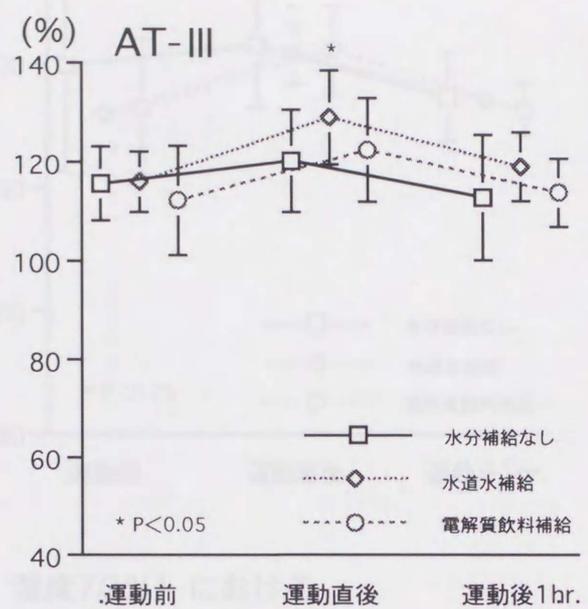
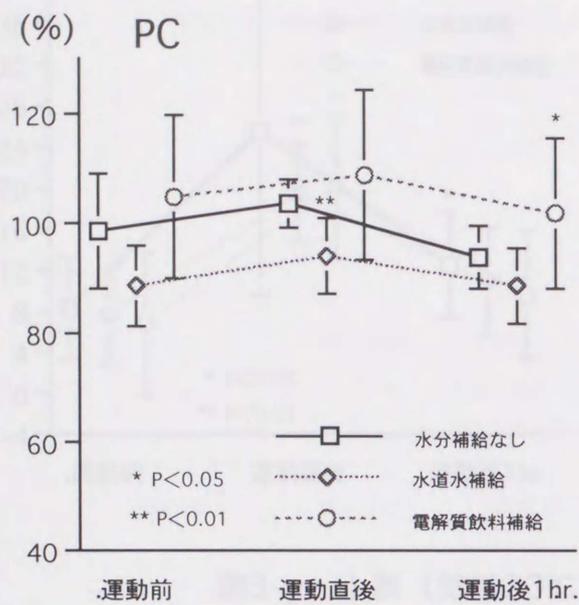


図3-f I群 (気温30℃、湿度70%) における  
80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

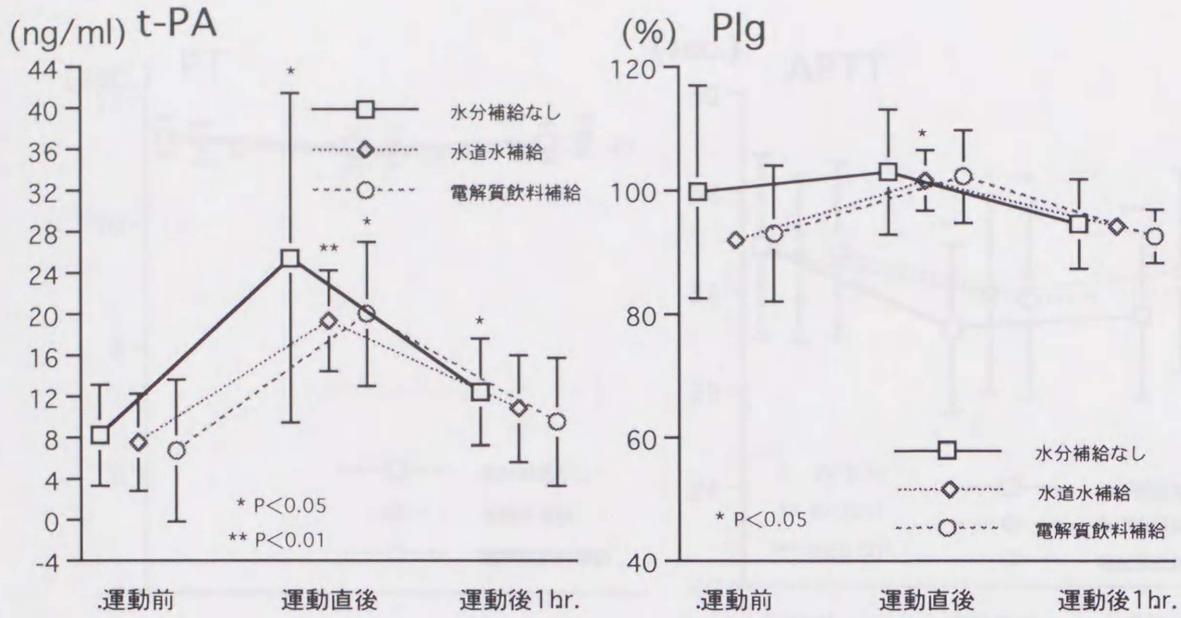


図3-g I群 (気温30℃、湿度70%) における  
80%  $\dot{V}O_2\text{max}$  負荷時の線溶系の変動

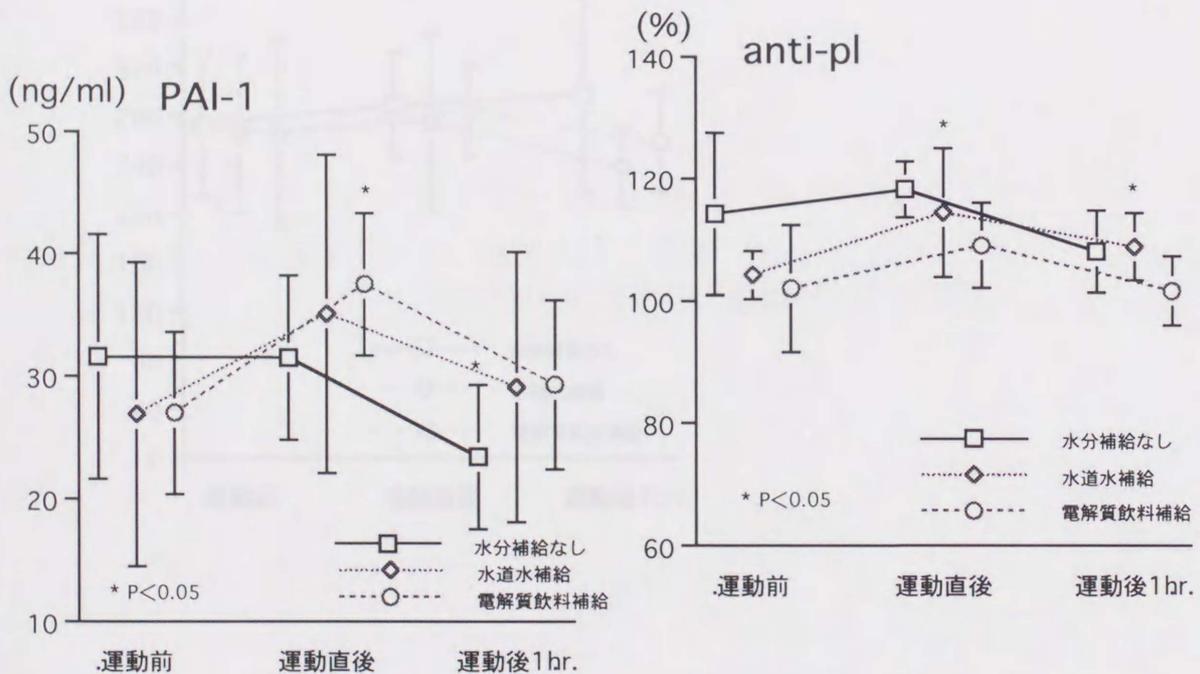


図3-h I群 (気温30℃、湿度70%) における  
80%  $\dot{V}O_2\text{max}$  負荷時の線溶抑制系の変動

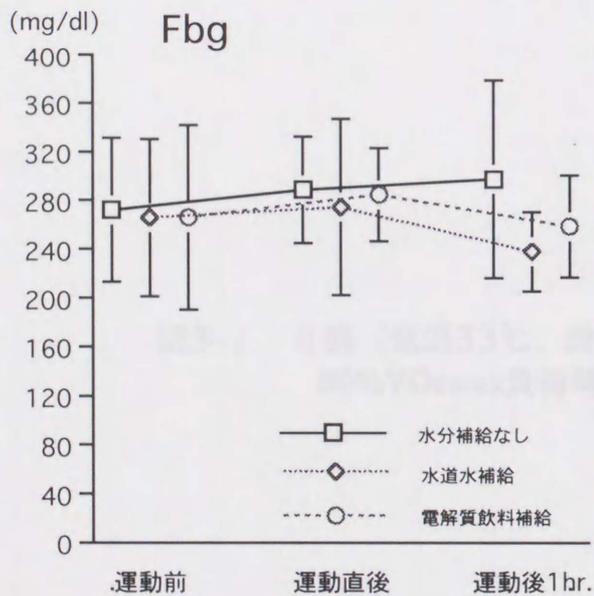
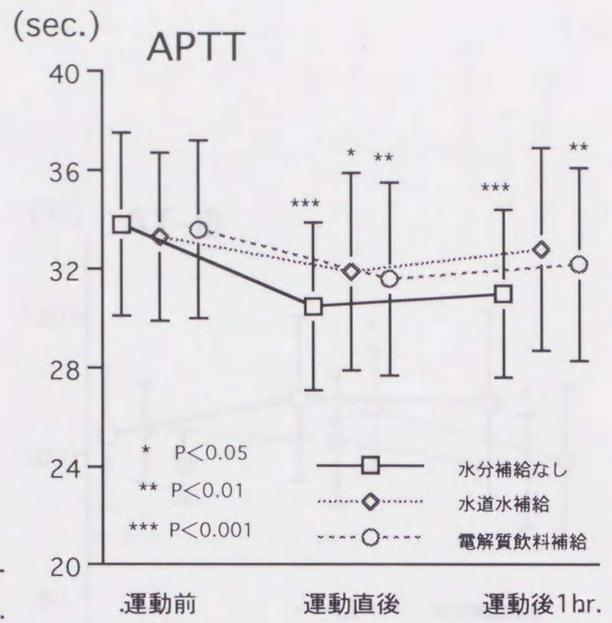
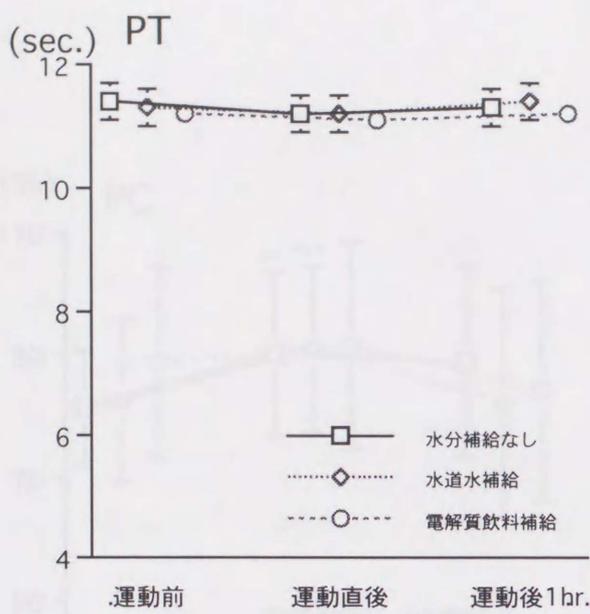


図3-i II群 (気温33℃、湿度70%) における  
 60% $\dot{V}O_{2max}$  負荷時の凝固系の変動

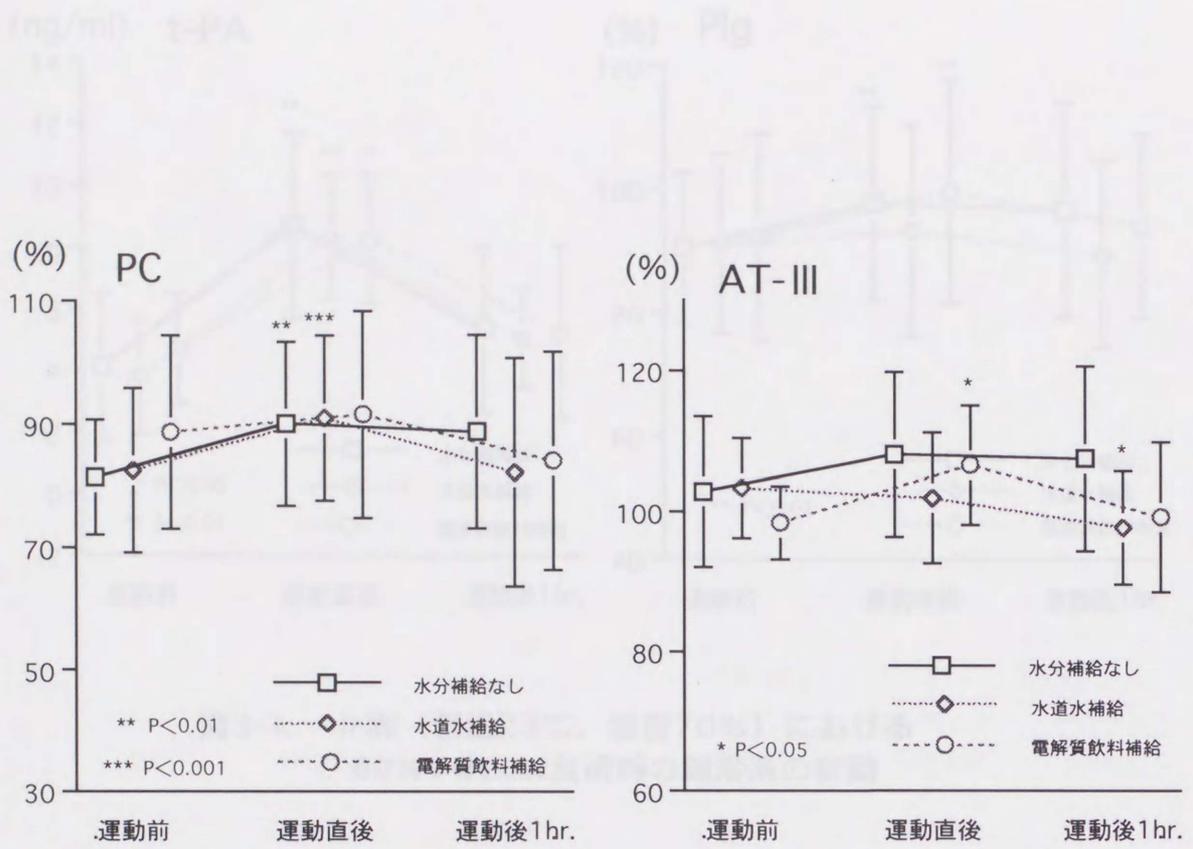


図3-j II群（気温33℃、湿度70%）における  
60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

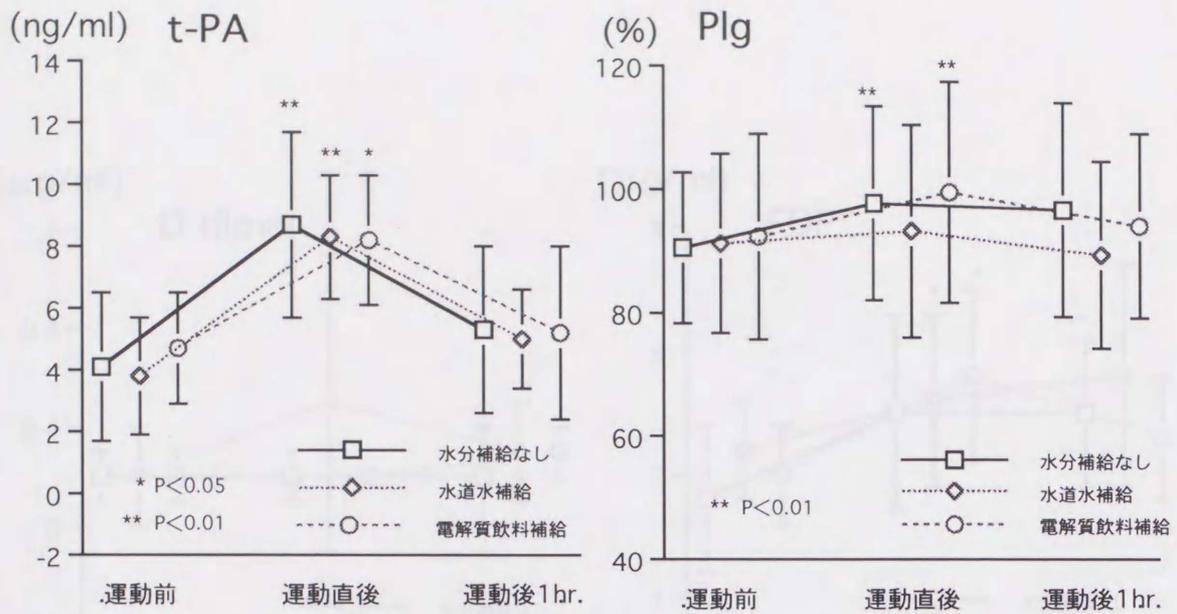


図3-k II群（気温33℃、湿度70%）における  
60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶系の変動

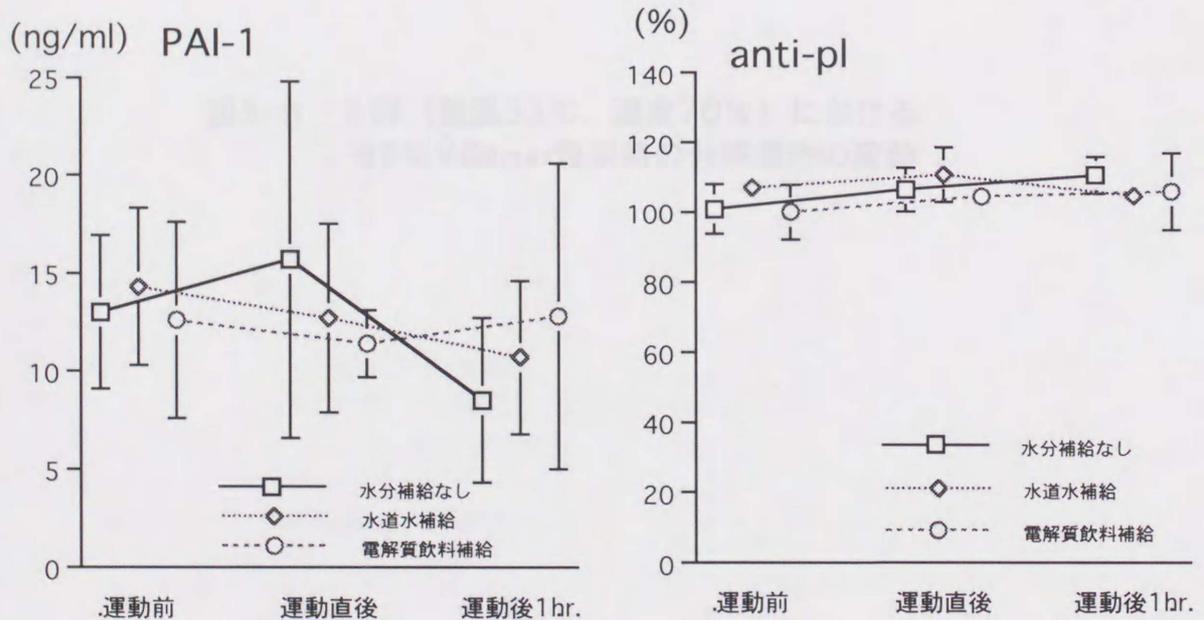


図3-l II群（気温33℃、湿度70%）における  
60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の線溶抑制系の変動

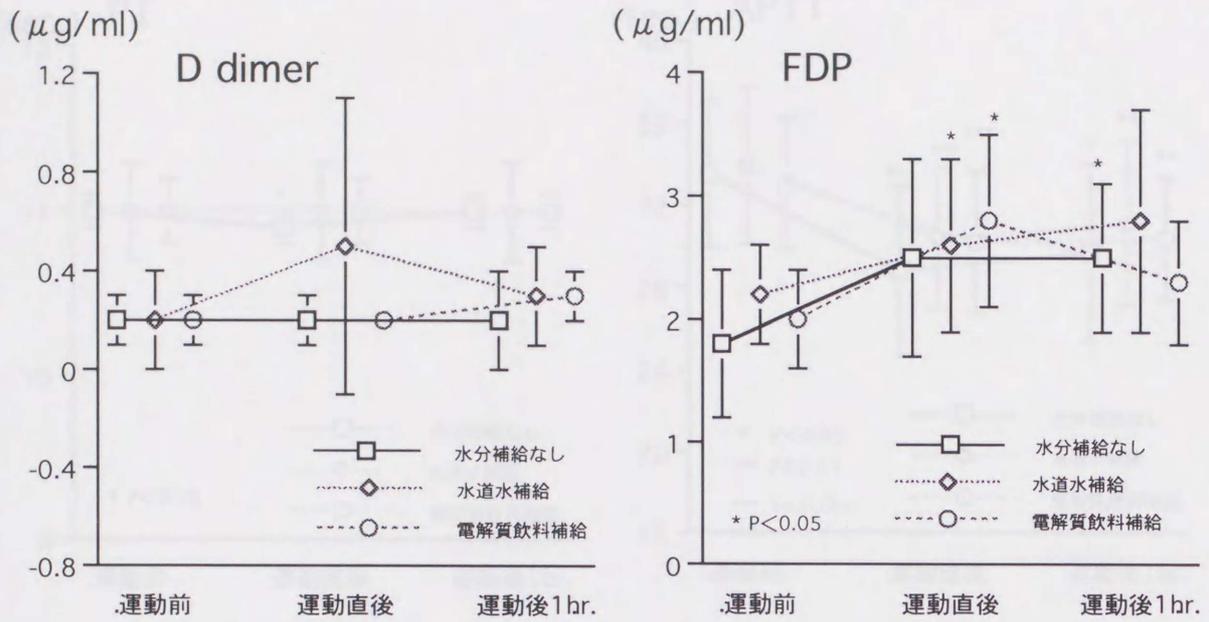


図3-m II群 (気温33℃、湿度70%) における  
60%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷時の分解産物の変動

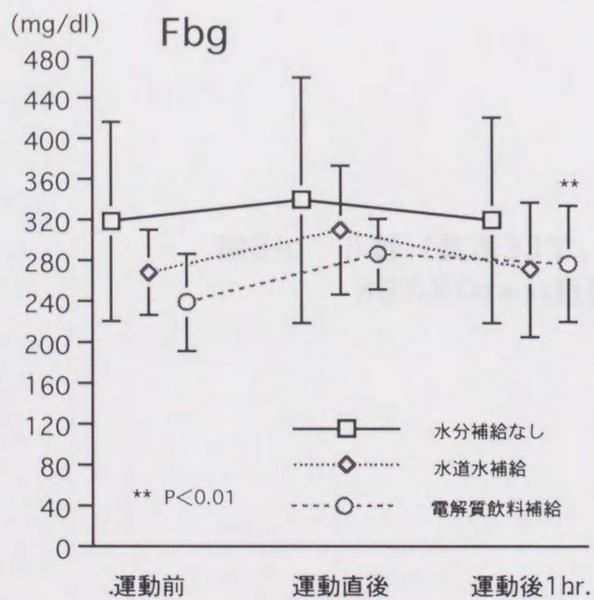
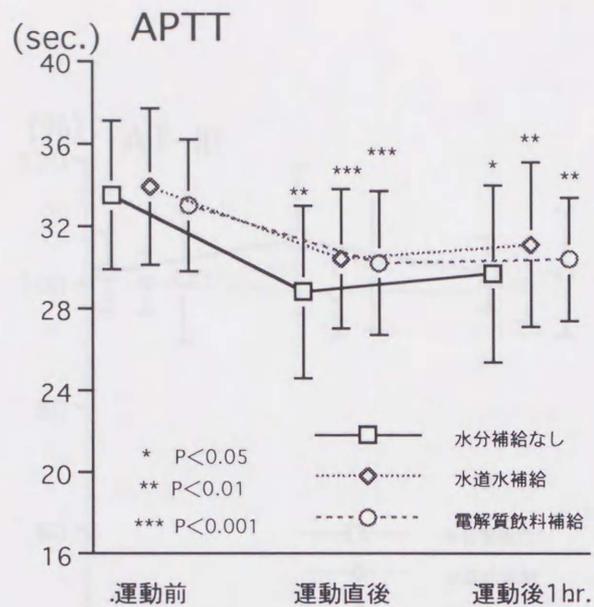
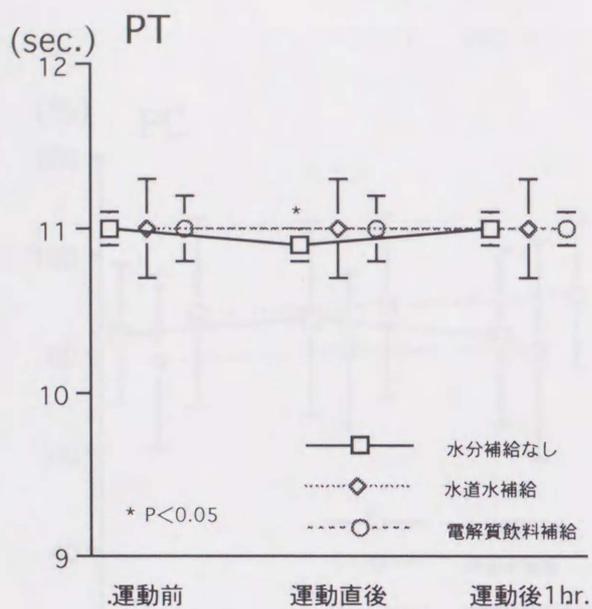


図3-n II群 (気温33℃、湿度70%) における  
 80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷時の凝固系の変動

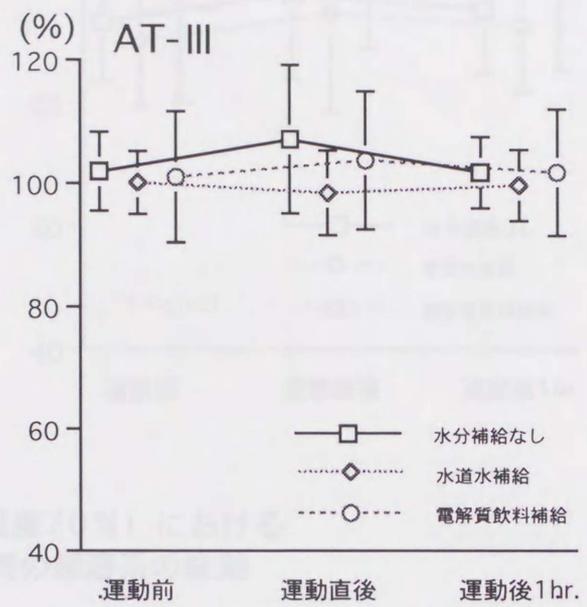
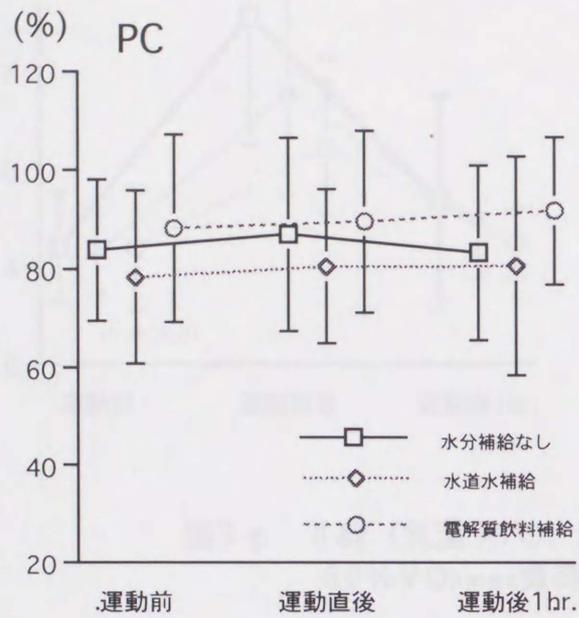


図3-o II群 (気温33℃、湿度70%) における  
80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷時の凝固抑制系の変動

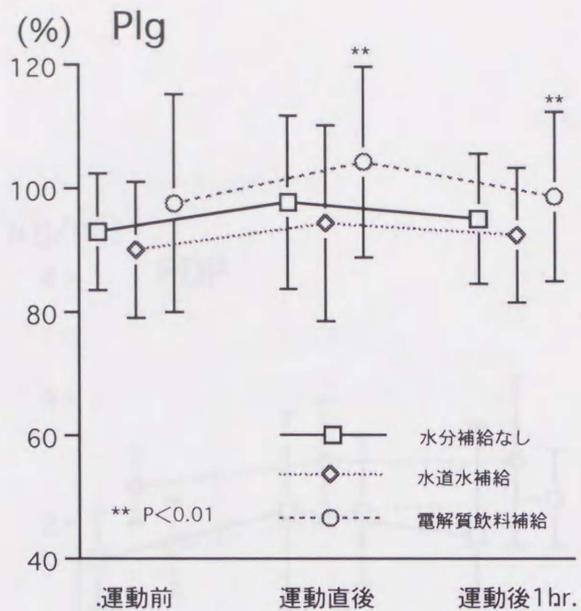
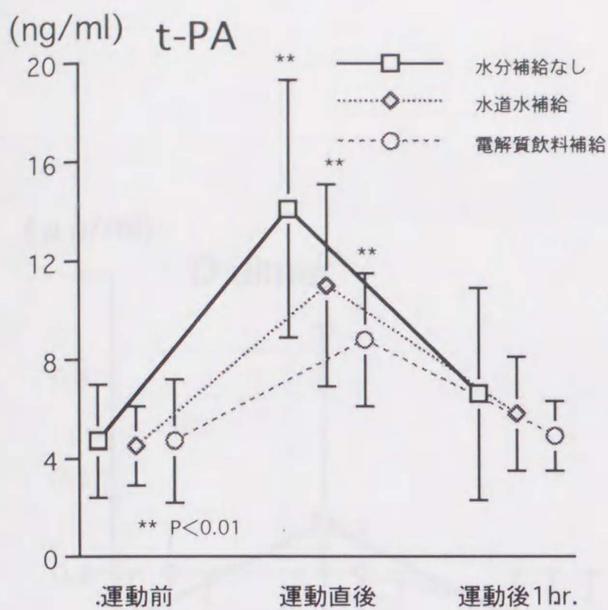


図3-p II群 (気温33℃、湿度70%) における  
80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷時の線溶系の変動

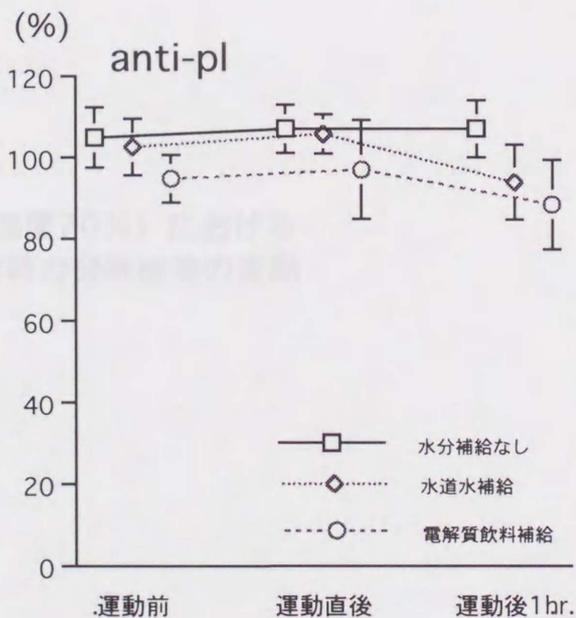
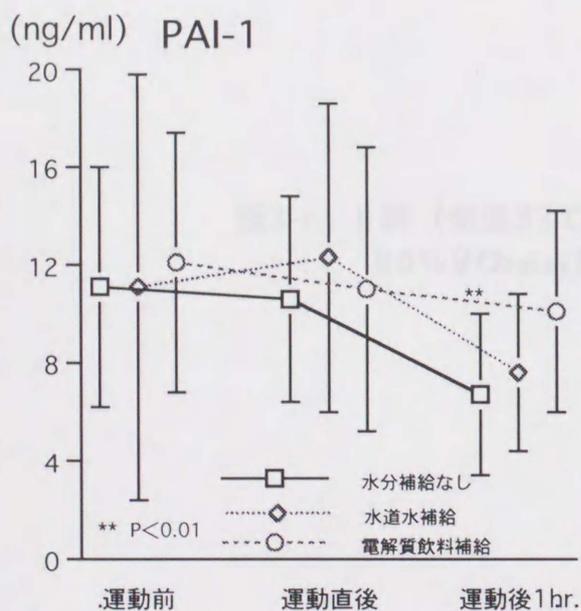


図3-q II群 (気温33℃、湿度70%) における  
80%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷時の線溶抑制系の変動

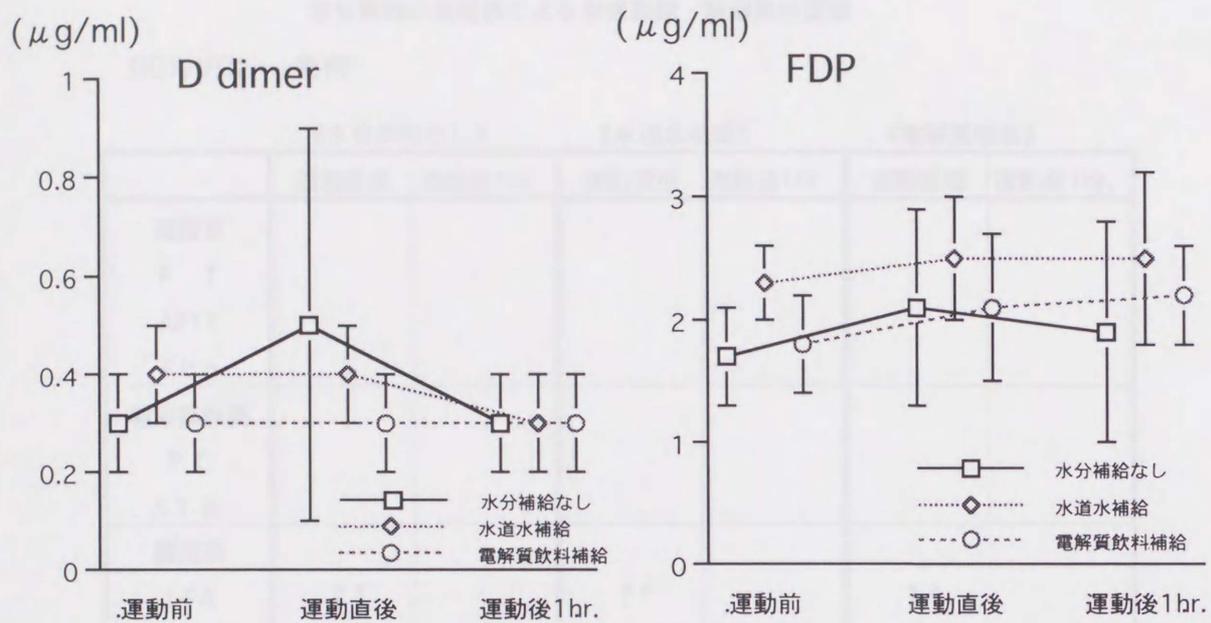


図3-r II群 (気温33℃、湿度70%) における  
80% $\dot{V}O_2$ max負荷時の分解産物の変動

表6-a I群（気温30℃，湿度70%）における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の水分摂取の有無別による血液凝固・線溶系の変動

60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷

	《水分摂取なし》		《水道水補給》		《電解質補給》	
	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.
凝固系 P T APTT F b g						
凝固抑制系 P C A T III						
線溶系 t-PA Plg	↑*		↑*		↑*	
線溶抑制系 PAI-1 anti-PI		↓*		↓*		↓*

\*\*\* $P < 0.001$ 、\*\* $P < 0.01$ 、\* $P < 0.05$ 、↑増加、↓減少or短縮

表6-b I群（気温30℃，湿度70％）における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の水分摂取の有無別による血液凝固・線溶系の変動

80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷

	《水分摂取なし》		《水道水補給》		《電解質補給》	
	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.
凝固系						
P T			↓*			
APTT	↓*		↓*	↓*		
Fbg						
凝固抑制系						
P C			↑**			↓*
A T III			↑*			
線溶系						
t-PA	↑*	↑*	↑**		↑*	
Plg			↑*			
線溶抑制系						
PAI-1		↓*			↑*	
anti-PI			↑*	↑*		

\*\*\*P<0.001, \*\*P<0.01, \*P<0.05, ↑増加、↓減少or短縮

表6-c II群（気温33℃，湿度70％）における60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の水分摂取の有無別による血液凝固・線溶系の変動

60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷

	《水分摂取なし》		《水道水補給》		《電解質補給》	
	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.
凝固系						
P T						
APTT	↓***	↓***	↓*		↓**	↓**
Fbg						
凝固抑制系						
P C	↑**		↑***			
A T III				↓*	↑*	
線溶系						
t-PA	↑**		↑**		↑**	
Plg					↑**	↑**
線溶抑制系						
PAI-1		↓**				
anti-pl						
分解産物						
D dimer						
FDP						

\*\*\*P<0.001、\*\*P<0.01、\*P<0.05、↑増加、↓減少or短縮

表6-d II群（気温33℃，湿度70%）における80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の水分摂取の有無別による血液凝固・線溶系の変動

80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷

	《水分摂取なし》		《水道水補給》		《電解質補給》	
	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.	運動直後	運動後1hr.
凝固系						
P T	↓*					
APTT	↓**	↓*	↓***	↓**	↓***	↓**
F b g						↑**
凝固抑制系						
P C						
A T III						
線溶系						
t-PA	↑**		↑**		↑**	
Plg					↑**	↑**
線溶抑制系						
PAI-1		↓**				
anti-pl						
分解産物						
D dimer						
FDP						

\*\*\* $P < 0.001$ 、\*\* $P < 0.01$ 、\* $P < 0.05$ 、↑増加、↓減少or短縮

### 第3節 血液凝固・線溶のサーカディアンリズムと運動の影響

#### 1. 目的

生理学的現象は一定のものでなく、精神活動や身体活動によっても変動し、日々刻々と変動している。この変動は、必ずしも環境の変化によるものだけでなく、多くの場合、それ自体が自発周期をもっていると考えられている。このことは、生物が体内に各々固有の時計を有するためであると解釈されており、それは生物時計、体内時計、または内因性時計と呼ばれている。そして体内時計によって示されたリズムが生体リズムである。生体リズムの1つに、日内変動（サーカディアンリズム）があり、それは $24 \pm 4$ 時間で繰り返されており、いわゆる太陽暦の1日を周期とするリズムで、外界の環境に対する反応を含め、その時刻によって、その生体活動に強弱があらわれる生体活動の変動をいう。血圧、心拍数や体温のような生理的な機構が日内変動を示すことはよく知られている。また、身体活動と生理現象の間にも、サーカディアンリズムがあることも報告されている<sup>5,6)</sup>。有酸素運動はサーカディアンリズムの影響下にあり、 $\dot{V}O_{2max}$ は早朝に低く、午後3時～午後8時頃に最高になる。

血液凝固・線溶も、交感神経系との関連から、日内変動のみられることが考えられる。血液凝固・線溶とサーカディアンリズムの研究は、近年、狭心症、心筋梗塞などの心臓発作が、午前中に起こる場合が多く、血栓形成の抑制能が午前中低いのではないかという考えからなされてきた。

これまでの研究報告から、安静時の線溶活性は午前中低く、午後高くなり、またその原因は、t-PA antigenの低下によるものではなく、PAI-1 activityが増加するためであることが示された<sup>6, 8)</sup>。また、凝固系についても、血小板凝集能は早朝起床時から午前中にかけての時間帯と夕方から就寝時にかけての時間帯で亢進することが、報告されている<sup>7)</sup>。

一方で、運動を行う時間帯によって血液凝固・線溶に対する影響は異なる

のか、あるいは血液凝固・線溶のサーカディアンリズムにトレーニング効果はあるのか、といった研究もなされている。Szymanskiら<sup>5,7)</sup>は午前と午後に運動を行わせ、t-PAとPAI-1の測定を行った結果、午後に運動を行った方がt-PAの増加が著しかったことを報告している。

しかしながら、この検討はt-PAとPAI-1に関するものだけで、凝固系の検討がなされておらず、また、運動を行う時間帯の設定が明確に決められていない。

そこで本実験では、血液凝固・線溶の各因子において、サーカディアンリズムが認められるか、および異なる時間帯における運動が血液凝固・線溶に及ぼす影響について検討を行った。

## 2. 実験方法

### 1) 被験者および運動負荷

被験者は健常な男子大学生6名(21±1歳)とした。表7(P.76)に被験者の特性を示した。運動内容は、午前3時、午前9時、午後3時および午後9時にトレッドミルを用いて、東大式プロトコールでオールアウトに至るまで漸増運動負荷を行った。運動時間は、7分～12分程度だった。

被験者は、実験2時間前には覚醒状態にあり、実験前4時間絶食、実験前24時間、アルコールおよびカフェインを含む飲食物を一切禁止し、実験に参加した。同じ被験者が、続けて実験参加する場合、少なくとも1週間の間隔をあげた。

### 2) 採血および測定方法

採血は運動前(少なくとも15分安静後)、運動直後および運動後1時間に行った。本研究では、PT、APTT、Fbg、PC、AT-III、t-PA、Plg、PAI-1、anti-Pl、D dimerおよびFDPの測定を、前述の方法で行った。

### 3) 統計処理

結果は全て、平均値±標準偏差 (Mean±SD) で表した。各時間帯における運動前値の変動の比較には分散分析を用いた。また、運動前と運動後の比較にはpaired t-testによって行った。また、 $P<0.05$ をもって有意とした。

## 3. 結果

図4-a、b、c、dおよびe (P.77~81) は、各因子毎の午前3時、午前9時、午後3時および午後9時における血液凝固・線溶の変動について示したものである。

### 1) 各時間帯における運動前の血液凝固・線溶因子の日内変動

すべての因子に有意な変動はみられなかった。

### 2) 各時間帯における運動負荷時の凝固系の変動

図4-aに示すように、PTは、午前3時では運動前の $12.4\pm 0.4\text{sec.}$ から運動直後に $12.3\pm 0.4\text{sec.}$  ( $P<0.05$ ) へと短縮し、運動後1hr.には $12.4\pm 0.4\text{sec.}$  (N.S.) となった。午前9時では運動前で $12.4\pm 0.7\text{sec.}$ 、運動直後に $12.6\pm 0.8\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $12.5\pm 0.9\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。午後3時では運動前で $12.5\pm 0.3\text{sec.}$ 、運動直後に $12.4\pm 0.6\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $12.4\pm 0.5\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前で $12.6\pm 0.9\text{sec.}$ 、運動直後に $12.3\pm 0.8\text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $12.4\pm 0.7\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

APTTは、午前3時では運動前の $34.2\pm 4.8\text{sec.}$ から運動直後に $27.4\pm 3.7\text{sec.}$

( $P < 0.001$ ) へ、運動後1hr.に $30.8 \pm 4.5 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へと短縮した。午前9時では運動前の $35.0 \pm 2.0 \text{sec.}$ から運動直後に $29.6 \pm 1.8 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へ、運動後1hr.に $30.6 \pm 2.4 \text{sec.}$  ( $P < 0.001$ ) へと短縮した。午後3時では運動前の $33.6 \pm 4.2 \text{sec.}$ から運動直後に $26.9 \pm 2.5 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へ、運動後1hr.に $28.4 \pm 2.0 \text{sec.}$  ( $P < 0.01$ ) へと短縮した。また、午後9時では運動前の $32.2 \pm 2.3 \text{sec.}$ から運動直後に $26.8 \pm 2.1 \text{sec.}$  ( $P < 0.001$ ) へと短縮し、運動後1hr.に $30.2 \pm 2.1 \text{sec.}$  (N.S.) となった。

Fbgは、午前3時では運動前で $224.3 \pm 57.2 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $245.8 \pm 39.2 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $215.0 \pm 53.7 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。午前9時では運動前で $268.1 \pm 123.1 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $292.4 \pm 131.3 \text{sec.}$  (N.S.)、運動後1hr.に $265.5 \pm 116.4 \text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。午後3時では運動前で $249.3 \pm 68.6 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $257.5 \pm 49.0 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $248.2 \pm \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前で $232.9 \pm 34.4 \text{mg/dl}$ 、運動直後に $283.8 \pm 106.0 \text{mg/dl}$  (N.S.)、運動後1hr.に $213.3 \pm 32.7 \text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

### 3) 各時間帯における運動負荷時の凝固抑制系の変動

図4-bに示すように、PCは、午前3時では運動前で $90.6 \pm 12.1\%$ 、運動直後に $102.8 \pm 17.0\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $91.3 \pm 15.0\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。午前9時では運動前で $102.9 \pm 27.2\%$ 、運動直後に $102.1 \pm 19.1\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $95.7 \pm 19.6\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。午後3時では運動前で $98.5 \pm 17.1\%$ 、運動直後に $100.7 \pm 20.3\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $96.6 \pm 15.0\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前の $99.6 \pm 22.0\%$ から運動直後に $110.0 \pm 25.1\%$

( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $96.5 \pm 19.9\%$  (N.S.) となった。

AT-Ⅲは、午前3時では運動前で $86.7 \pm 9.4\%$ 、運動直後に $88.1 \pm 17.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $76.6 \pm 17.6\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。午前9時では運動前の $77.2 \pm 13.7\%$ から運動直後に $89.2 \pm 18.9\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $79.4 \pm 14.2\%$  (N.S.) となった。午後3時では運動前の $85.1 \pm 11.5\%$ から運動後に $91.2 \pm 11.2\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $84.1 \pm 12.3\%$  (N.S.) となった。また、午後9時では運動前で $84.2 \pm 9.8\%$ 、運動直後に $88.4 \pm 14.0\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $83.8 \pm 10.3\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

#### 4) 各時間帯における運動負荷時の線溶系の変動

図4-cに示すように、t-PAは午前3時では運動前の $3.9 \pm 0.8\text{ng/ml}$ から運動直後に $10.5 \pm 2.5\text{ng/ml}$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、運動後1hr.には $4.1 \pm 1.6\%$  (N.S.) となった。午前9時では運動前の $4.4 \pm 2.1\text{ng/ml}$ から運動直後に $10.8 \pm 5.0\text{ng/ml}$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $5.0 \pm 2.5\%$  (N.S.) となった。午後3時では運動前の $5.1 \pm 3.2\text{ng/ml}$ から運動直後に $9.9 \pm 3.5\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $3.7 \pm 1.7\%$  (N.S.) となった。また、午後9時では運動前の $3.9 \pm 1.3\text{ng/ml}$ から運動直後に $11.0 \pm 5.3\text{ng/ml}$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $3.7 \pm 1.4\%$  (N.S.) となった。

PIgは午前3時では運動前の $92.6 \pm 10.5\%$ から運動直後に $103.8 \pm 18.1\%$  ( $P < 0.05$ ) へと増加し、運動後1hr.には $88.4 \pm 11.4\%$  (N.S.) となった。午前9時では運動前の $93.7 \pm 13.6\%$ から運動直後に $98.4 \pm 15.4\%$  ( $P < 0.01$ ) へと増加し、運動後1hr.には $90.4 \pm 15.0\%$  (N.S.) となった。午後3時では運動前で $98.3 \pm 12.5\%$ 、運動直後に $103.7 \pm 16.2\%$  (N.S.)、運動後1hr.に $94.0 \pm 11.1\%$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前で

89.5±11.1%、運動直後に97.6±17.3% (N.S.)、運動後1hr.に86.9±10.5% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 5) 各時間帯における運動負荷時の線溶抑制系の変動

図4-dに示すように、PAI-1は午前3時では運動前で9.4±4.8ng/ml、運動直後に13.0±3.7ng/ml (N.S.)、運動後1hr.に9.2±3.8ng/ml (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。午前9時では運動前の13.1±13.0ng/mlから運動直後に21.1±18.5ng/ml (P<0.05)へと増加し、運動後1hr.には13.8±13.8ng/ml (N.S.)となった。午後3時では運動前で8.8±2.6ng/ml、運動直後に13.1±5.5ng/ml (N.S.)、運動後1hr.に8.3±4.2% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前の10.5±10.4ng/mlから運動直後に19.7±15.8ng/ml (P<0.05)へと増加し、運動後1hr.には14.0±17.6% (N.S.)となった。

anti-plは午前3時では運動前で101.4±8.0%、運動直後に102.1±12.6% (N.S.)、運動後1hr.には92.8±9.1% (P<0.01)へと減少した。午前9時では運動前の94.2±9.4%から運動直後に106.0±14.3% (P<0.05)へと増加し、運動後1hr.には95.7±11.0% (N.S.)となった。午後3時では運動前で99.0±7.6%、運動直後に103.9±12.6% (N.S.)、運動後1hr.に99.0±8.7% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前で96.8±7.7%、運動直後に102.1±12.7% (N.S.)、運動後1hr.に90.8±22.4% (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

#### 6) 各時間帯における運動負荷時の分解産物の変動

図4-eに示すように、D dimerは、午前3時では運動前で0.2±0.1 μg/ml、運動直後に0.3±0.1 μg/m (N.S.)、運動後1hr.に0.2±0.1 μg/m (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。午前9時では運動前で0.4±0.2 μg/ml、運動直後

に $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/m}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g/m}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。午後3時では運動前で $0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/m}$  (N.S.)、運動後1hr.に $0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/m}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前の $0.3 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ から運動直後に $0.4 \pm 0.1 \mu\text{g/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $0.2 \pm 0.2 \mu\text{g/m}$  (N.S.)となった。

FDPは、午前3時では運動前で $1.5 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $2.0 \pm 0.8 \mu\text{g/m}$  (N.S.)、運動後1hr.に $1.4 \pm 0.3 \mu\text{g/m}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。午前9時では、運動前で $1.9 \pm 1.1 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $3.7 \pm 2.7 \mu\text{g/m}$  (N.S.)、運動後1hr.に $1.9 \pm 1.0 \mu\text{g/m}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。午後3時では運動前で $2.3 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ 、運動直後に $2.8 \pm 1.4 \mu\text{g/m}$  (N.S.)、運動後1hr.に $2.1 \pm 0.8 \mu\text{g/m}$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。また、午後9時では運動前の $1.4 \pm 0.6 \mu\text{g/ml}$ から運動直後に $2.8 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加し、運動後1hr.には $1.8 \pm 0.8 \mu\text{g/m}$  (N.S.)となった。

また、各因子の各時間帯における増減を表8 (P.82)にまとめて示した。

#### 4. 小括

各時間帯における運動前の血液凝固・線溶因子にはすべて有意の差はみられず、本実験では血液凝固・線溶系のサーカディアンリズムはみられなかった。

各時間帯における運動後の血液凝固・線溶の検討において、午前3時では凝固系の亢進 (PTおよびAPTTの短縮) と線溶系の亢進 (t-PAおよびPlgの増加) がみられた。午前9時と午後9時において、凝固系ではAPTTの短縮、凝固抑制系ではAT-IIIあるいはPCの増加、線溶系ではt-PAおよびPlgの増加、線溶抑制系ではPAI-1およびanti-Plの増加がみられ、凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系のすべての亢進がみられた。午後3時では、凝固系の亢進 (APTT

の短縮)、凝固抑制系の亢進(AT-IIIの増加)、線溶系の亢進(t-PAの増加)がみられた。また、午後9時でのみ分解産物の増加(D dimerおよびFDPの増加)がみられた。

以上のことより、血液凝固・線溶の観点からすれば、午前3時、午前9時と午後9時は、運動時間帯として適当でなく、午後3時頃が適切であることが示された。

			( $\mu\text{m}$ )	(%)
1	22	M	177	71
2	21	M	176	62
3	20	M	168	57
4	21	M	172	62
5	22	M	172	64
6	21	M	168	58
Mean $\pm$ SD	21 $\pm$ 1		172.2 $\pm$ 3.5	62.3 $\pm$ 4.5

表7 サーカディアンリズム実験における被験者の特性

Subject No.	Age	Sex	Height (cm)	Weight (kg)
1	22	M	177	71
2	21	M	176	62
3	20	M	168	57
4	21	M	172	62
5	22	M	172	64
6	21	M	168	58
Mean±SD	21±1		172.2±3.5	62.3±4.6

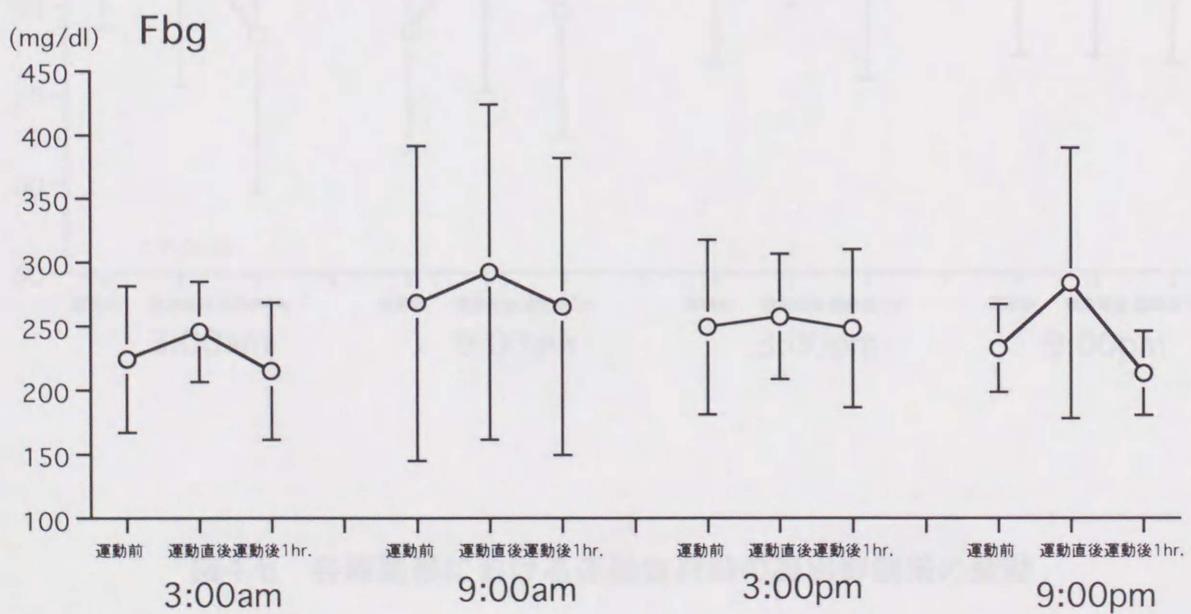
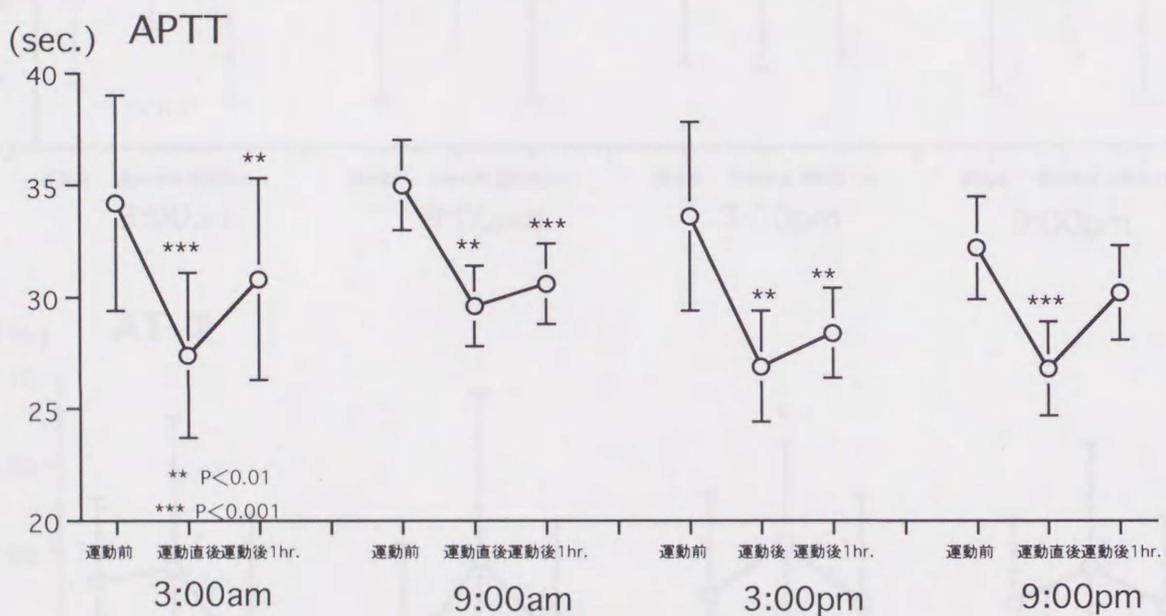
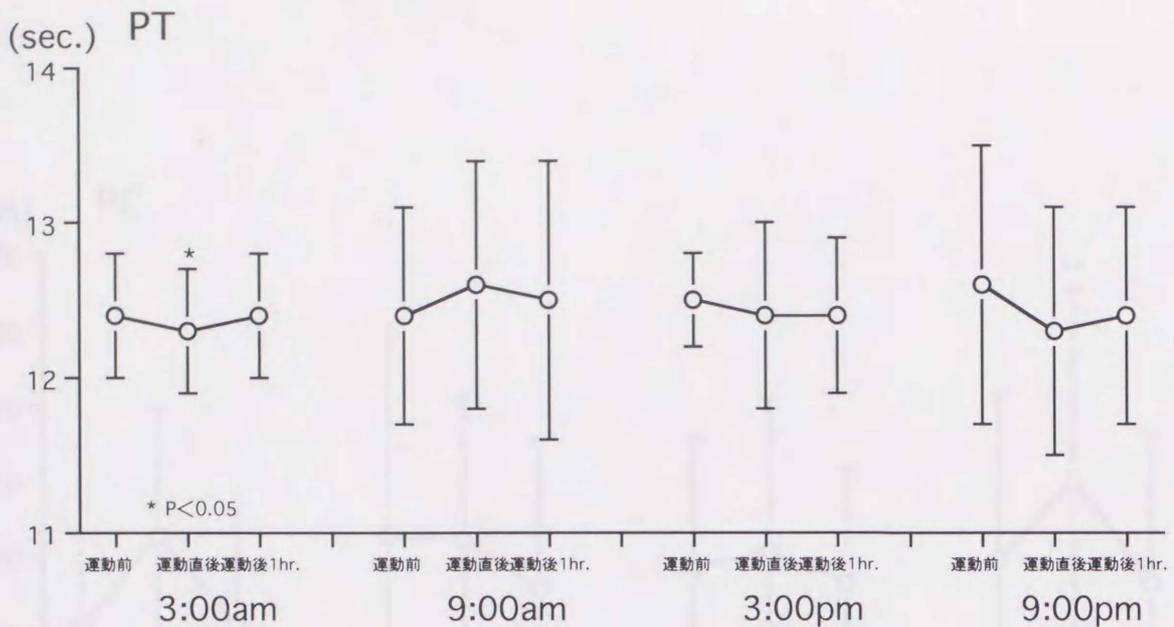


図4-a 各時間帯における運動負荷時の凝固系の変動

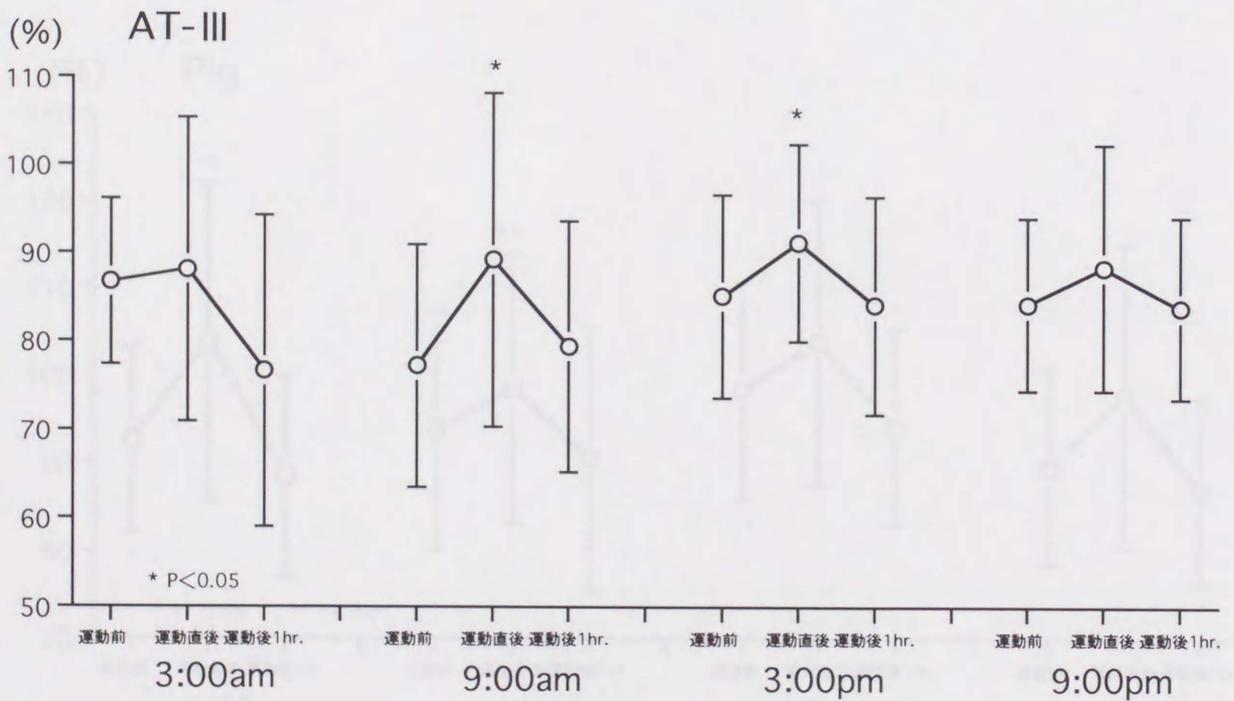
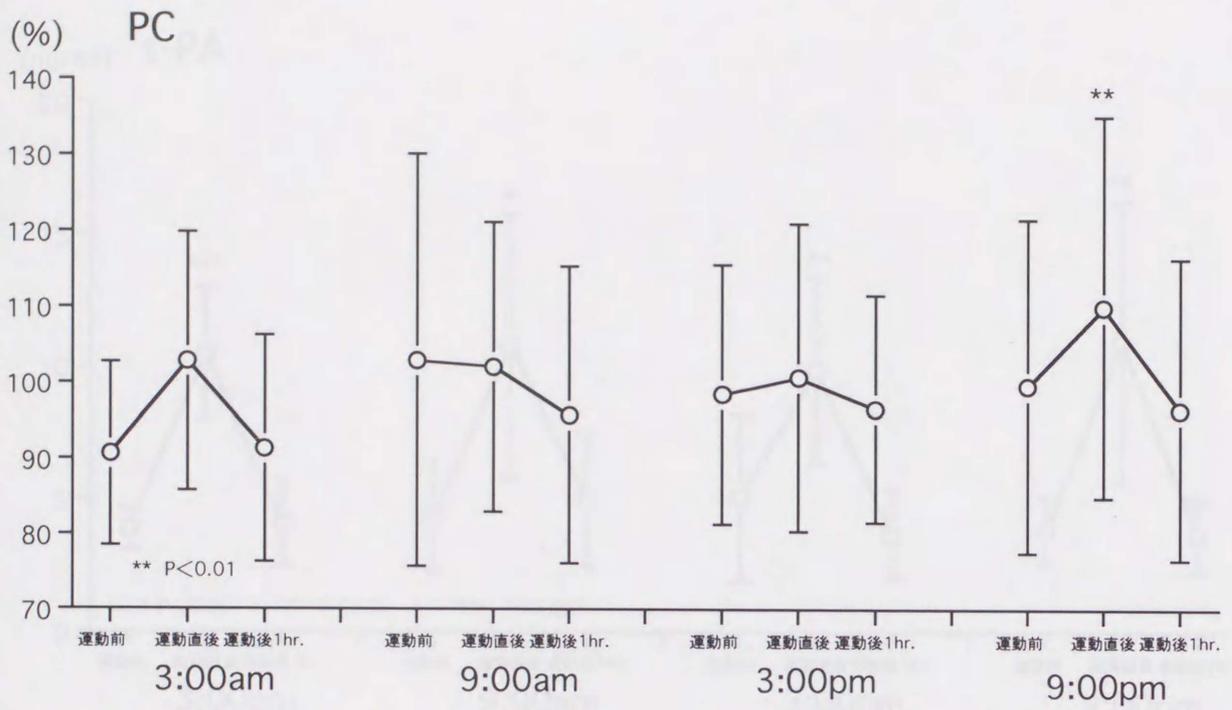


図4-b 各時間帯における運動負荷時の凝固抑制系の変動

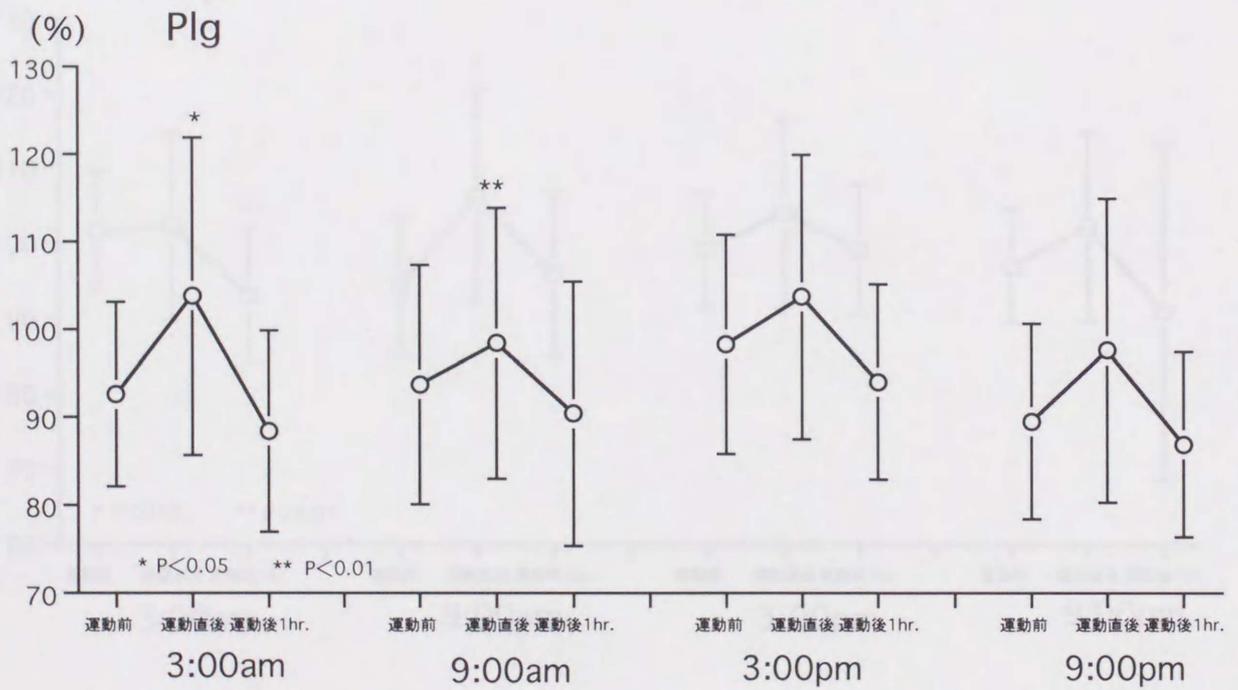
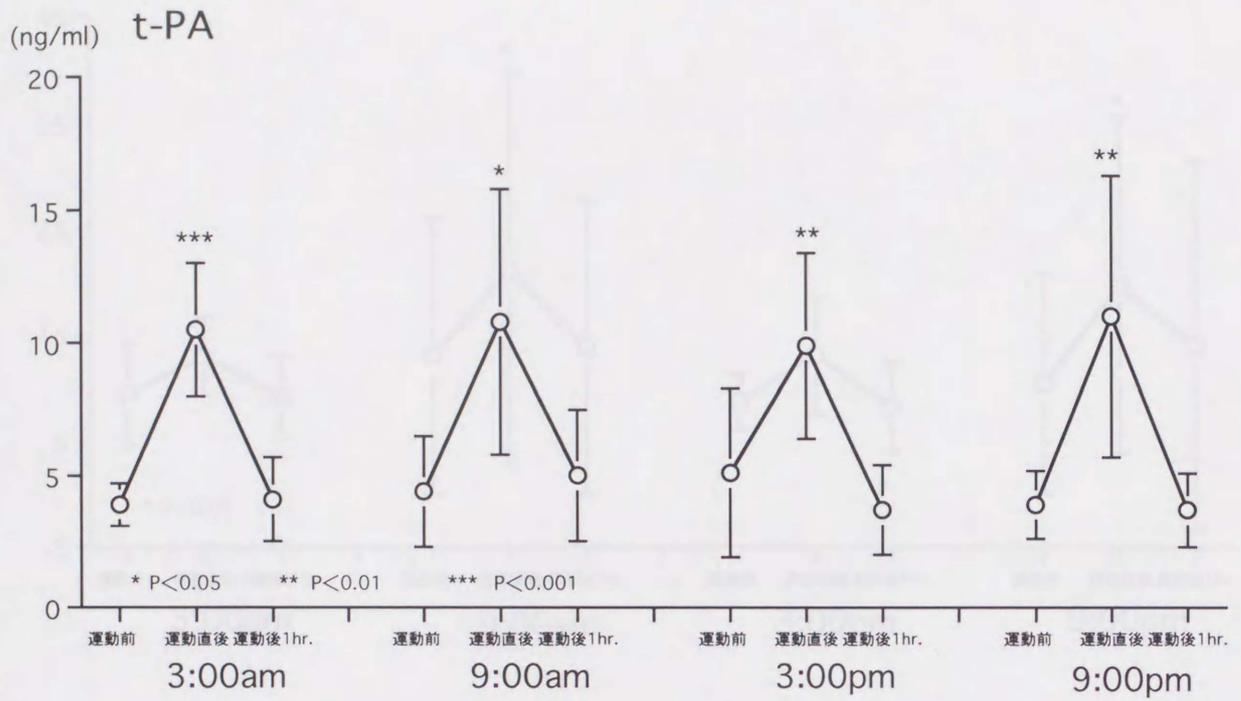


図4-c 各時間帯における運動負荷時の線溶系の変動

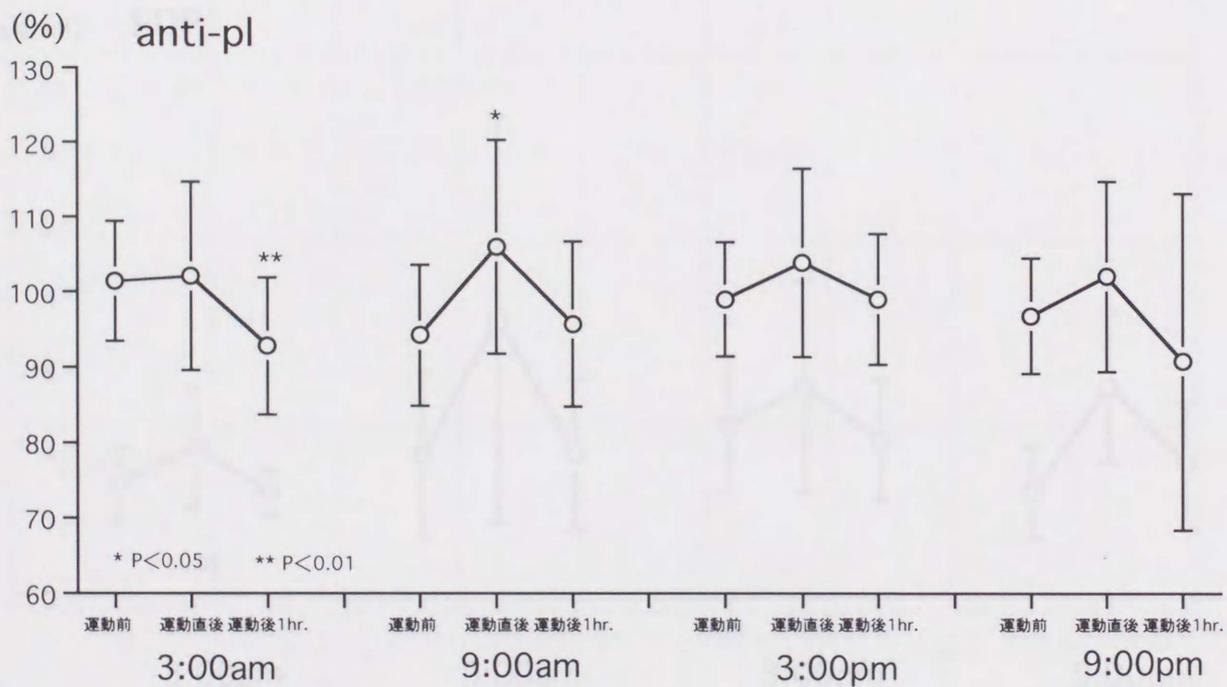
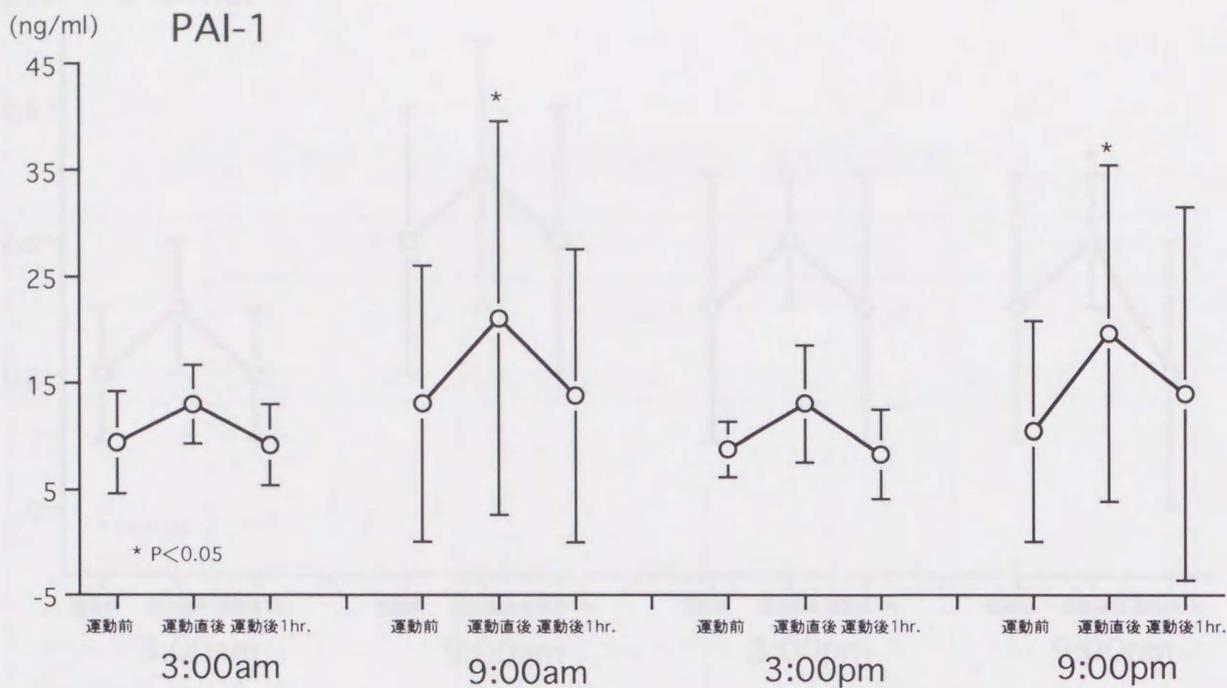
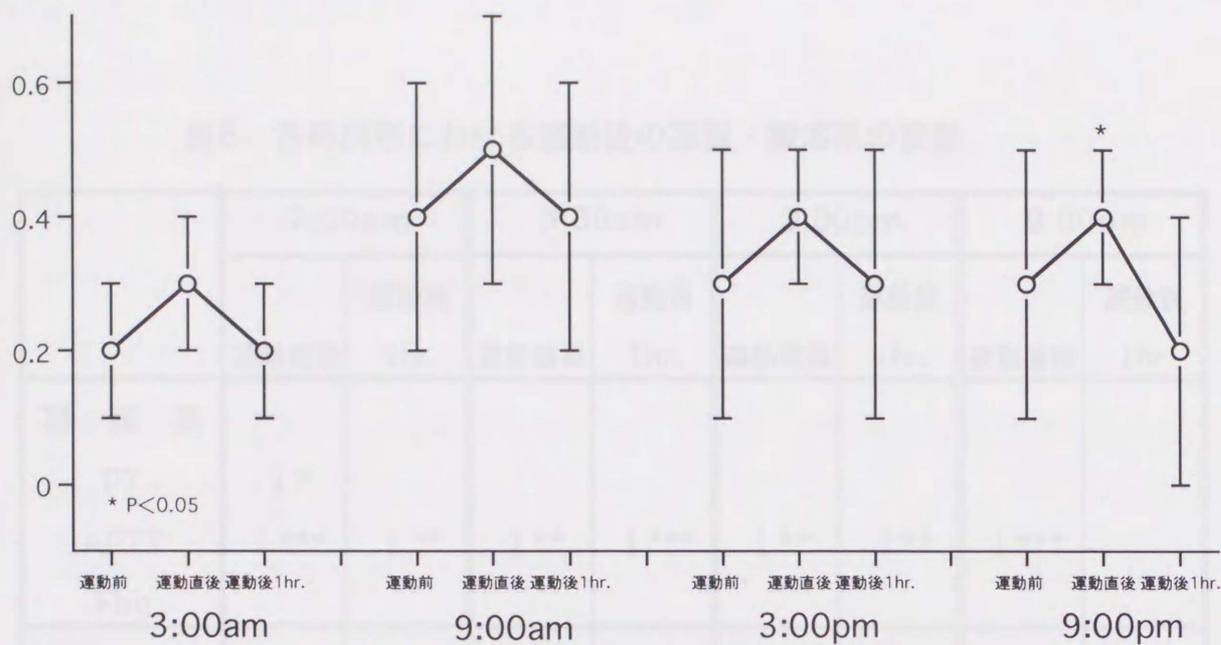


図4-d 各時間帯における運動負荷時の線溶抑制系の変動

( $\mu\text{g/ml}$ ) D dimer



( $\mu\text{g/ml}$ ) FDP

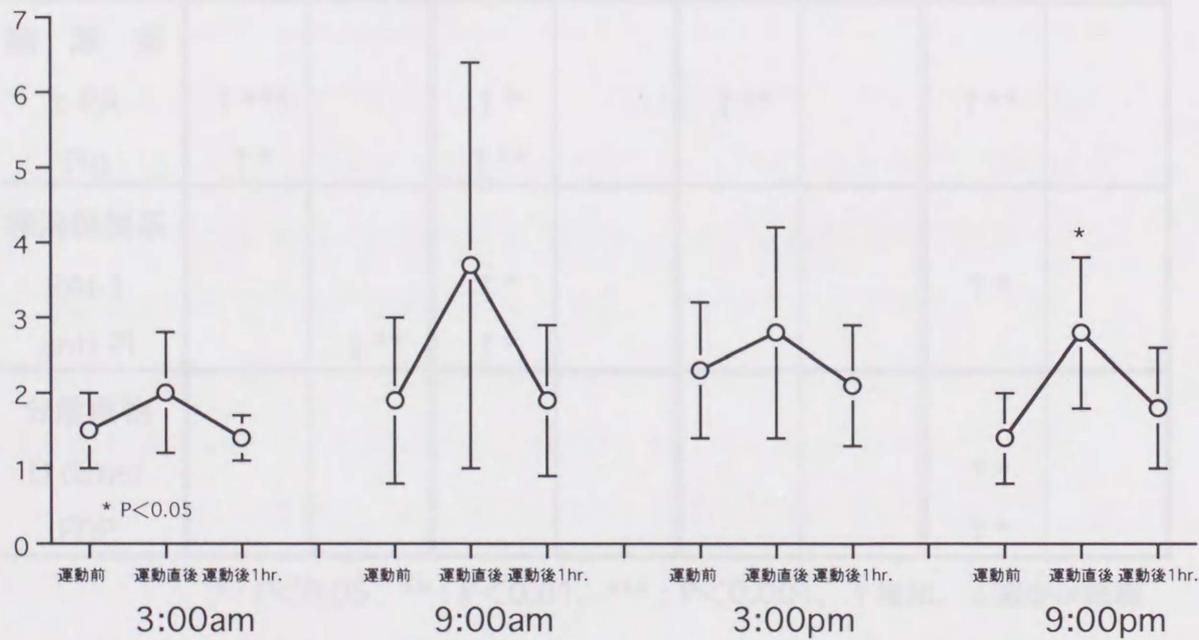


図4-e 各時間帯における運動負荷時の分解産物の変動

表8 各時間帯における運動後の凝固・線溶系の変動

	3:00am		9:00am		3:00pm		9:00pm	
	運動直後	運動後 1hr.	運動直後	運動後 1hr.	運動直後	運動後 1hr.	運動直後	運動後 1hr.
凝固系								
PT	↓*							
APTT	↓***	↓**	↓**	↓***	↓**	↓**	↓***	
Fbg								
凝固抑制系								
PC							↑**	
ATIII			↑*		↑*			
線溶系								
t-PA	↑***		↑*		↑**		↑**	
Plg	↑*		↑**					
線溶抑制系								
PAI-1			↑*				↑*	
anti-Pl		↓**	↑*					
分解産物								
D dimer							↑*	
FDP							↑*	

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001、↑増加、↓減少or短縮

## 第4節 血液凝固・線溶と一過性激運動の影響

### 1. 目的

マラソン、トライアスロンやクロスカントリースキーを代表とする長時間に及ぶ一過性の激運動は、生体に様々な影響をおよぼす<sup>58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66</sup>。一過性の激運動の血液凝固・線溶に及ぼす影響については、マラソン前後での検討が多くなされている。測定された因子が異なっていたり、また結果が様々であるが、それらを要約すると、凝固・線溶系ともに亢進することが示されている<sup>36, 37, 63, 64</sup>。

血液成分への影響に関する検討では、マラソンやトライアスロン後に、赤血球数、白血球数（主に顆粒球）、血小板数の増加が知られる<sup>58, 59, 60</sup>。また、血中生化学成分である、Na、K、総コレステロール、遊離脂肪酸、乳酸、乳酸脱水酵素、クレアチンキナーゼおよびトランスアミナーゼ（GPT）も、マラソン後に増加することが報告されている<sup>61</sup>。さらに、クレアチニンホスホキナーゼ（CPK）、ミオグロビン（Mb）、ミオシン軽鎖I（LCI）が、トライアスロン後に増加したという報告もある<sup>62, 67</sup>。以上のように、長時間におよぶ一過性の激運動は、生体内環境を大きく乱すことは明らかである。さらに、高温環境下でこれらの運動を行った場合、うつ熱によって体温が異常に上昇する等の条件が重なると、DIC（Disseminated intravascular coagulation；播種性血管内凝固症候群）による突然死の危険性<sup>51</sup>も十分に考えられる。

トライアスロン競技は、次に挙げる3種に分類される。①スプリント：水泳0.75km、自転車20km、ランニング5km、②オリンピック・ディスタンス（国際公認競技）：水泳1.5km、自転車40km、ランニング10km、③ロング・ディスタンス：水泳2～4km、自転車50～180km、ランニング15～42.195kmである。最近のトライアスロン競技大会の傾向として、スポーツ種目としての性格を超え、サバイバル的なものへと移行し、参加者の中にも耐久レースを楽しむといっ

た風潮から、ロング・ディスタンスが好まれている。そこで、これまでのトライアスロンに関する研究報告もロング・ディスタンスでの検討がほとんどである。

しかしながら、余暇の楽しみとしての生涯スポーツや健康増進のためのスポーツとして、トライアスロンを行う場合、安全性について十分に念頭におかなければいけない。

そこで本実験では、長時間におよぶ一過性の激運動として、国際公認競技に類似したトライアスロン競技を選び、競技前後の血液凝固・線溶動態およびトライアスロンの安全性について検討をおこなった。

## 2. 実験方法

### 1) 被験者および運動負荷

被験者は1994年8月、広島県さぎ島で行われたトライアスロン競技大会に参加した6名（男性5名、女性1名、 $31 \pm 8$ 歳）とした。表9（P.88）は被験者の特性と競技成績を示したものである。競技内容は水泳1.2km、自転車32.1km、マラソン12.0kmを連続して行った。被験者は全員完走し、所要時間は2時間02分から2時間36分だった。

被験者には、競技前24時間、アルコールおよびカフェインを含んだ飲食物をできるだけ控えてもらった。また、競技中の水分補給と水分内容は自由に行わせた。

### 2) 採血および測定方法

採血は、スタート30分前、ゴール直後、ゴール後1時間および2時間に行った。採血後、全血を4℃で保存し、8時間以内に遠心分離した。本研究では、血液凝固・線溶因子としてPT、APTT、Fbg、PC、AT-III、t-PA、Plgおよびanti-Pl、

末梢血球成分として赤血球数、白血球数、ヘマトクリットおよび血小板数の測定を、前述の方法で行った。

### 3) 統計処理

結果は全て、平均値±標準偏差 (Mean±SD) で表した。平均値の比較は、競技前値と比較し、paired t-testによって行った。また、 $P<0.05$ をもって有意とした。

## 3. 結果

図5-a、b、c、dおよびe (P.89~92) は、トライアスロン競技前後における血液凝固・線溶因子および末梢血球成分についての変動を示したものである。

### 1) トライアスロン競技時における凝固系の変動

図5-aに示すように、PTは競技前で $12.5\pm 0.7\text{sec.}$ 、競技直後に $12.4\pm 1.0\text{sec.}$  (N.S.)、競技後1hr.に $12.4\pm 0.7\text{sec.}$  (N.S.)、競技後2hr.に $12.4\pm 0.9\text{sec.}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

APTTは競技前の $37.9\pm 5.2\text{sec.}$ から競技直後に $29.9\pm 4.2\text{sec.}$  ( $P<0.001$ ) へ、競技後1hr.に $30.7\pm 3.3\text{sec.}$  ( $P<0.01$ ) へ、競技後2hr.に $31.9\pm 4.1\text{sec.}$  ( $P<0.01$ ) へと短縮した。

Fbgは競技前で $233.0\pm 42.1\text{mg/dl}$ 、競技直後に $222.5\pm 45.5\text{mg/dl}$  (N.S.)、競技後1hr.に $207.5\pm 55.8\text{mg/dl}$  (N.S.)、競技後2hr.に $221.0\pm 50.0\text{mg/dl}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

### 2) トライアスロン競技時における凝固抑制系の変動

図5-bに示すように、PCは競技前で $92.8\pm 6.0\%$ 、競技直後に $95.8\pm 11.0$

% (N.S.)、競技後1hr.に $89.0 \pm 6.4\%$  (N.S.)、競技後2hr.に $90.2 \pm 8.4\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

AT-IIIは競技前の $110.2 \pm 3.6\%$ から競技直後に $121.3 \pm 6.3\%$  ( $P < 0.05$ )へ、競技後1hr.に $116.7 \pm 3.1\%$  ( $P < 0.05$ )へ、競技後2hr.に $115.0 \pm 4.3\%$  ( $P < 0.05$ )へと増加した。

### 3) トライアスロン競技時における線溶系の変動

図5-cに示すように、t-PAは競技前の $4.2 \pm 1.8\text{ng/ml}$ から競技直後に $18.7 \pm 5.8\text{ng/ml}$  ( $P < 0.001$ )へ、競技後1hr.に $9.1 \pm 2.1\text{ng/ml}$  ( $P < 0.001$ )へ、競技後2hr.に $8.4 \pm 3.2\text{ng/ml}$  ( $P < 0.05$ )へと増加した。

Plgは、競技前で $96.8 \pm 12.1\%$ 、競技直後に $100.2 \pm 13.5\%$  (N.S.)、競技後1hr.に $98.8 \pm 10.9\%$  (N.S.)、競技後2hr.に $97.2 \pm 11.9\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

### 4) トライアスロン競技時における線溶抑制系の変動

図5-dに示すように、anti-PIは競技前で $99.0 \pm 7.5\%$ 、競技直後に $103.8 \pm 11.5\%$  (N.S.)、競技後1hr.に $102.7 \pm 4.8\%$  (N.S.)、競技後2hr.に $100.2 \pm 8.7\%$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

### 5) トライアスロン競技時における末梢血球成分の変動

図5-eに示すように、赤血球数は競技前で $475 \pm 43\text{万個/mm}^3$ 、競技直後に $489 \pm 52\text{万個/mm}^3$  (N.S.)、競技後1hr.に $466 \pm 46\text{万個/mm}^3$  (N.S.)、競技後2hr.に $462 \pm 40\text{万個/mm}^3$  (N.S.)で、有意な変動はみられなかった。

白血球数は競技前の $4550 \pm 836\text{個/mm}^3$ から競技直後に $12683 \pm 2903\text{個/mm}^3$  ( $P < 0.01$ )へ、競技後1hr.に $12100 \pm 2693\text{個/mm}^3$  ( $P < 0.001$ )へ、競

技後2hr.に $11383 \pm 1928$ 個/ $\text{mm}^3$  ( $P < 0.01$ ) へと増加した。

ヘマトクリットは競技前で $45.0 \pm 3.8\%$ 、競技直後に $46.0 \pm 5.0\%$  (N.S.)、競技後1hr.には $43.7 \pm 4.0\%$  ( $P < 0.05$ ) へ、競技後2hr.に $43.5 \pm 3.5\%$  ( $P < 0.05$ ) へと低下した。

血小板数は競技前の $24.3 \pm 2.3$ 万個/ $\text{mm}^3$ から競技直後に $30.1 \pm 2.7$ 万個/ $\text{mm}^3$  ( $P < 0.001$ ) へと増加し、競技後1hr.には $24.5 \pm 2.2$ 万個/ $\text{mm}^3$  (N.S.)、競技後2hr.に $23.5 \pm 1.4$ 万個/ $\text{mm}^3$  (N.S.) となった。

また、表10 (P.93) は各因子の増減をまとめたものである。

#### 4. 小括

トリアスロンのような耐久性・消耗性の激しい競技後では、凝固系の亢進 (APTTの短縮)、凝固抑制系の亢進 (AT-Ⅲの増加) および線溶系の亢進 (t-PAの増加) がみられ、線溶準備状態にあることがわかった。

表9 トライアスロン実験の被験者の特性

No.	Age	Sex	水泳	自転車	マラソン	合計競技記録	順位
1	22	M	20'19"	59'48"	43'13"	2時間03分20秒	6位
2	39	M	21'00"	56'08"	41'39"	2時間08分47秒	
3	35	M	21'48"	56'01"	50'54"	2時間08分43秒	
4	40	M	16'16"	55'47"	50'23"	2時間02分26秒	5位
5	32	M	20'26"	56'32"	50'13"	2時間17分11秒	
6	21	F	23'00"	71'08"	62'48"	2時間36分56秒	6位(女子の部)
Mean±SD	31±8		20'28"±02'05"	59'14"±05'29"	49'52"±06'50"	2時間12分54秒 ±11分46秒	

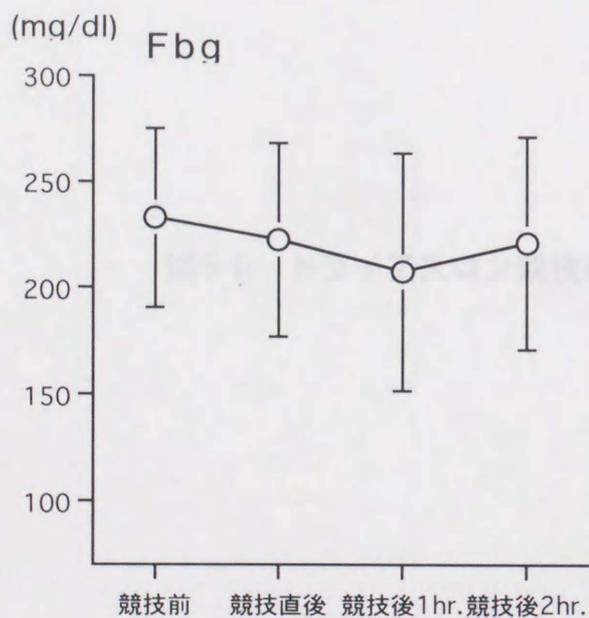
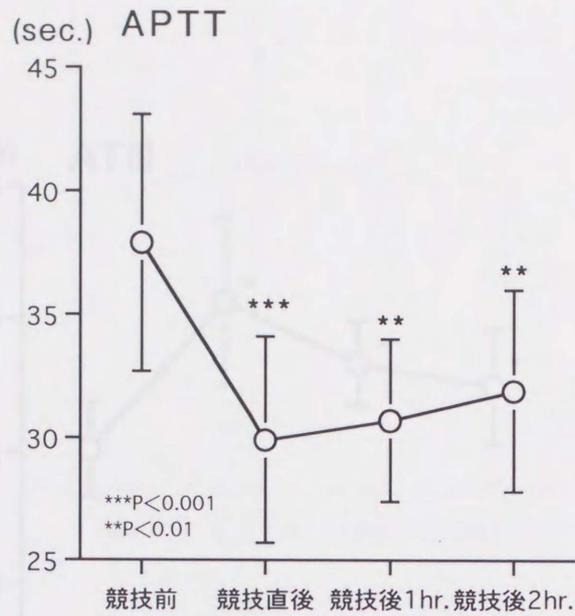
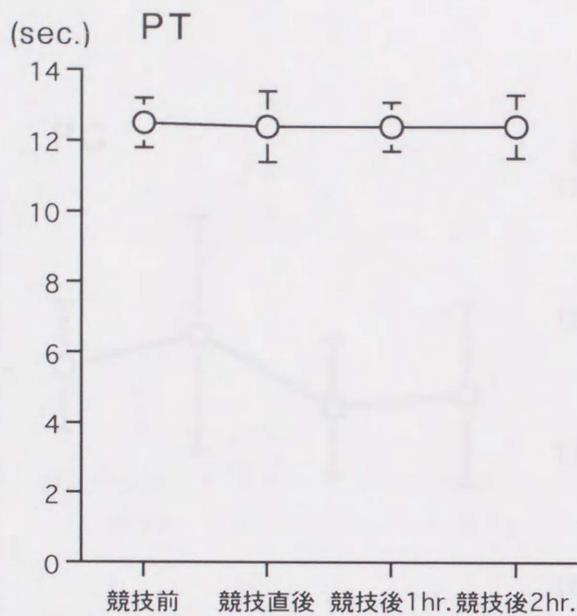


図5-a トライアスロン競技時における凝固系の変動

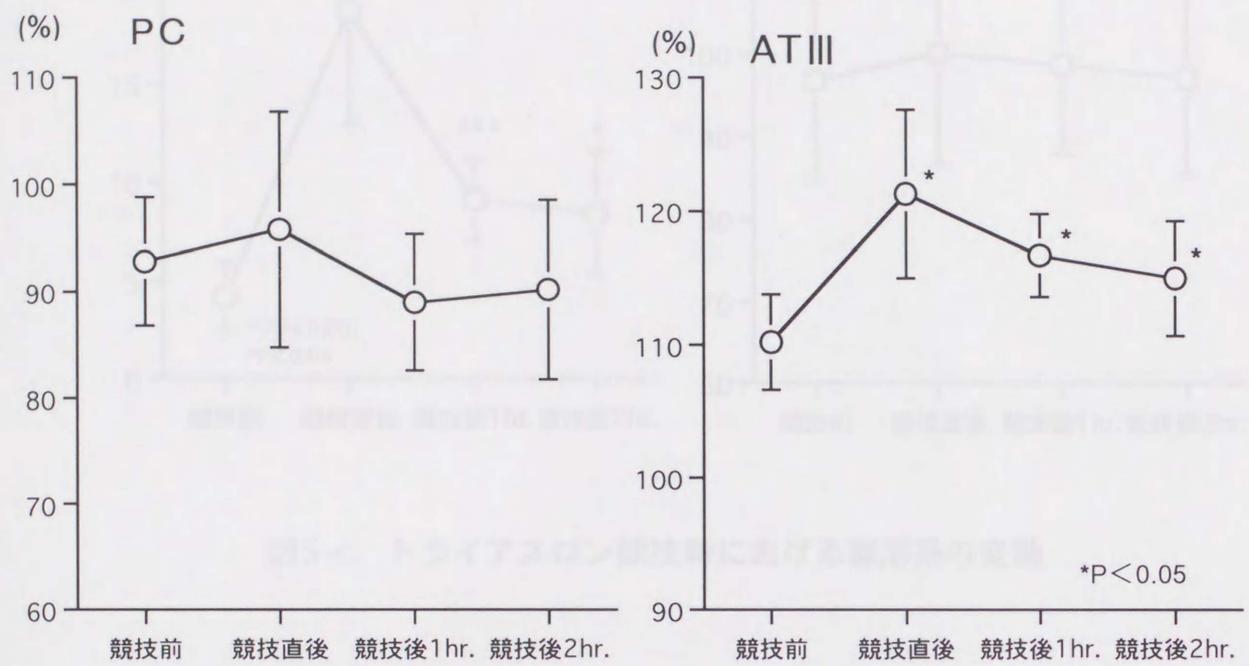


図5-b トライアスロン競技時における凝固抑制系の変動

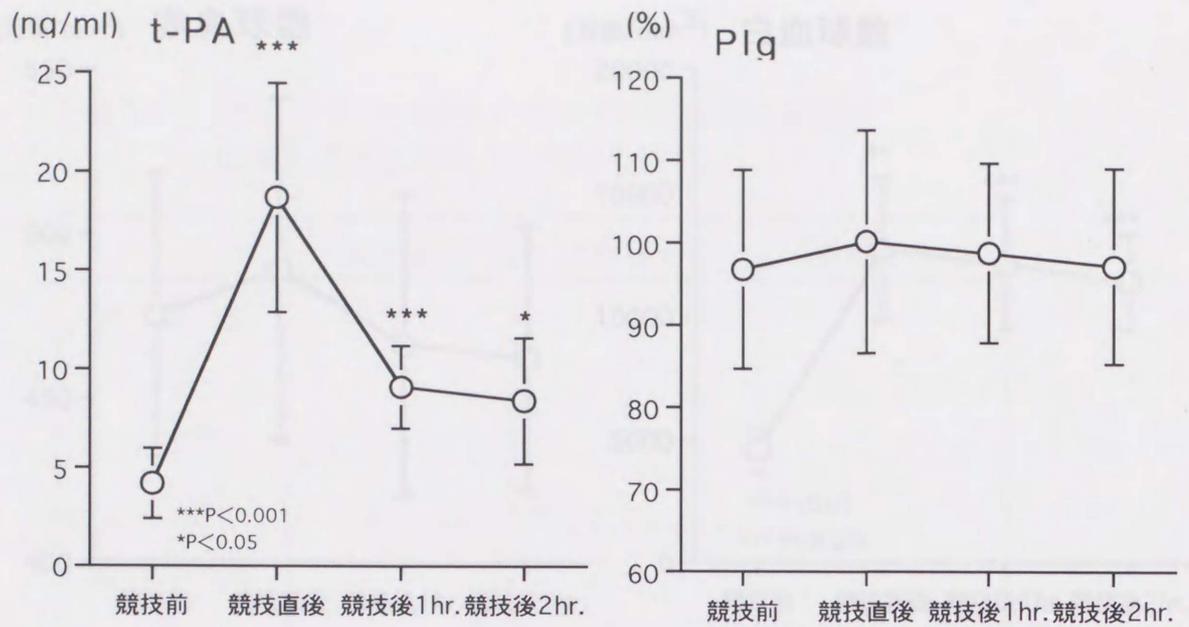


図5-c トライアスロン競技時における線溶系の変動

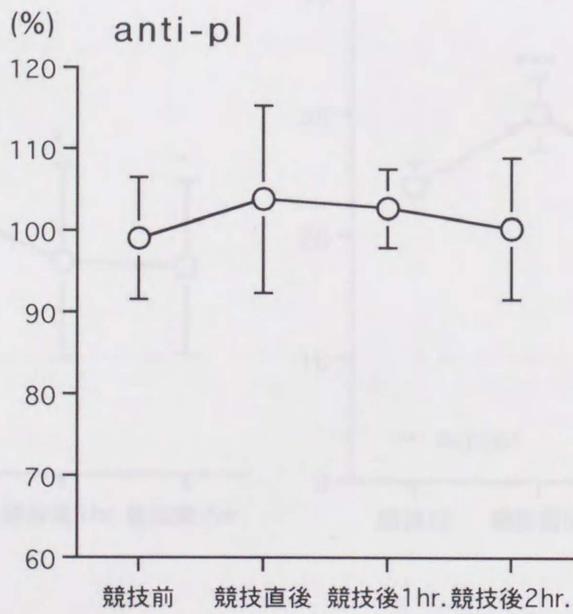
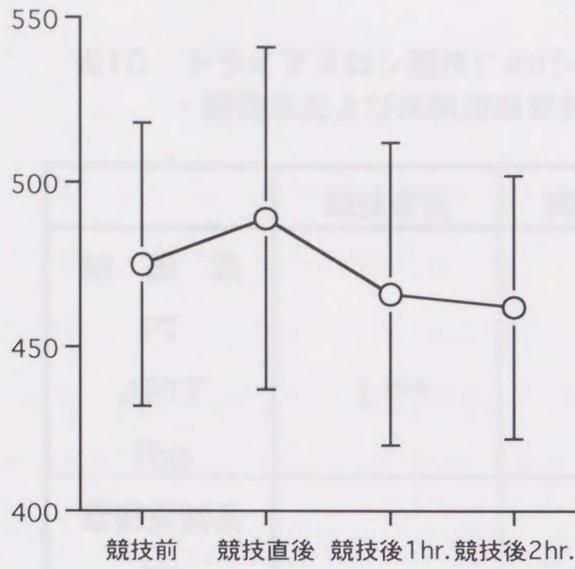
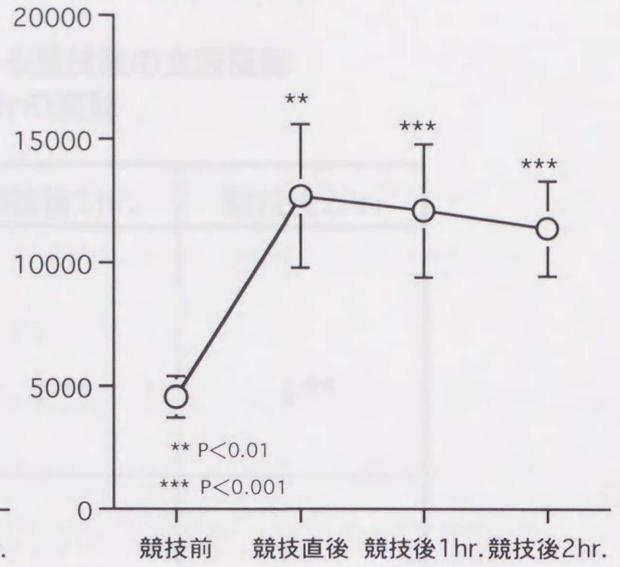


図5-d トライアスロン競技時における線溶抑制系の変動

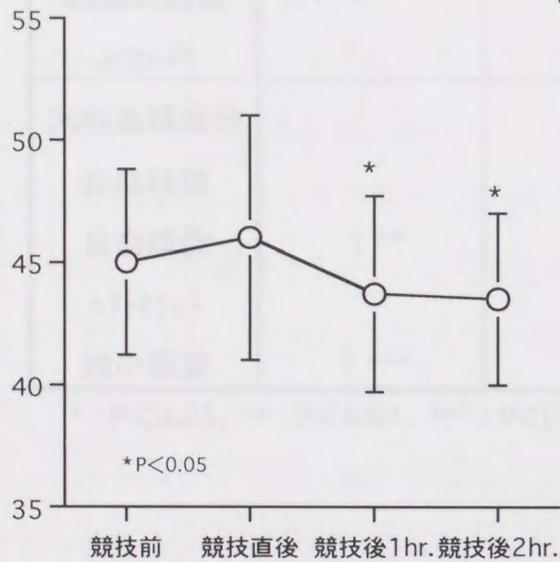
(万個/mm<sup>3</sup>) 赤血球数



(万個/mm<sup>3</sup>) 白血球数



(%) ヘマトクリット



(万個/mm<sup>3</sup>) 血小板数

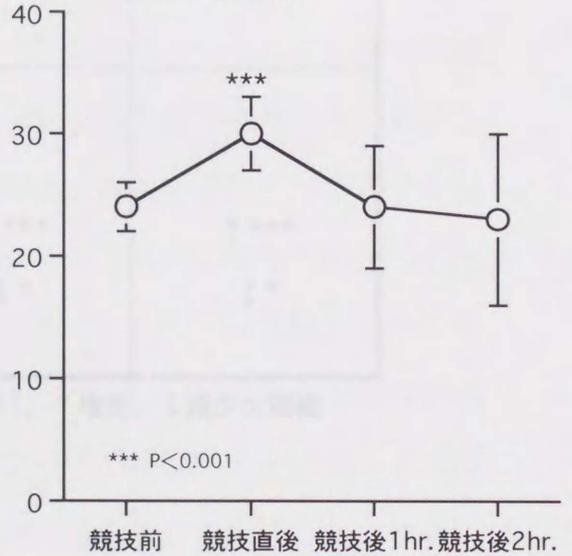


図5-e トライアスロン競技時における末梢血球成分の変動

表10 トライアスロン競技における競技後の血液凝固  
・線溶系および末梢血球成分の変動

	競技直後	競技後1hr.	競技後2hr.
凝固系			
PT			
APTT	↓***	↓**	↓**
Fbg			
凝固抑制系			
PC			
ATIII	↑*	↑*	↑*
線溶系			
t-PA	↑***	↑***	↑*
Plg			
線溶抑制系			
anti-PI			
末梢血球成分			
赤血球数			
白血球数	↑**	↑***	↑***
ハトクリット		↓*	↓*
血小板数	↑***		

\* : P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001、↑増加、↓減少or短縮

### 第3章 中年者における運動トレーニングが血液凝固・線溶に及ぼす影響

#### 1. 目的

日常生活において身体的活動度の低い人、あるいは血液凝固・線溶のバランスを損ねている人に冠動脈疾患の多いことが知られ、規則的な運動が虚血性心疾患に対し、有効であることがわかってきた<sup>68, 69, 70)</sup>。

また、冠動脈疾患の大きな原因となる血栓症の発症頻度は、加齢とともに増加する<sup>71, 72)</sup>。これは中年以降、多かれ少なかれアテローム性動脈硬化がみられ<sup>73)</sup>、また加齢に伴いアテローム性動脈硬化の程度、発症頻度も増加するためである<sup>74)</sup>。実際、アテローム性動脈硬化症患者では、D dimerが高値で血栓形成を起こしやすい状態であることも知られている<sup>75)</sup>。

また、日頃運動習慣のある人では、虚血性心疾患の罹患率が低く<sup>2, 76)</sup>、激しい運動中の心臓事故は、体力の優れている人に比べて、劣っている人に起こりやすいこともわかってきた<sup>3, 77)</sup>。

長期トレーニングの血液凝固・線溶に及ぼす影響についての次のような報告がある。Grisら<sup>40)</sup> およびGuesらは<sup>41)</sup> は20代~40歳までの男性を対象に、ある一定期間運動トレーニングを行わせ、その後、運動を継続させる群と中止させる群に分け、運動トレーニング前後のPAI-1について検討を行い、いずれも前半トレーニング後PAI-1は低下し、運動を継続させた群は運動トレーニング終了後もPAI-1の低下は継続したが、運動を中止させた群ではPAI-1は再び増加し、運動トレーニング前値にもどったことを報告し、運動トレーニングは線溶抑制系を低下させるため、血栓性疾患に有効であることを示唆した。また、Strattonら<sup>42)</sup> は、健常な男性高齢者(60~82歳)を対象に、週に4~5回、1回45分間、6カ月間、トレーニング(50~60%HR<sub>max</sub>からはじめ、その後4カ月間の間に80~85%HR<sub>max</sub>へ強度をあげる)を、歩行、ジョギングおよびサイク

リングを組み合わせて行わせた。その結果、t-PAの増加、PAI-1およびFbgの減少がみられ、高齢者においても運動トレーニングは線溶を亢進させ、血栓形成の予防に有効であることを示した。しかしながら、これらの研究は運動強度、運動頻度あるいは運動種類の設定が明確でなく、測定された因子も特定なものに限られている。

そこで本実験では、中年者において同一種類の運動における、一定の強度、時間、頻度および期間の運動トレーニングが血液凝固・線溶に及ぼす影響の検討を行った。

なお、運動強度について、 $60\% \dot{V}O_{2max}$ が血液凝固・線溶の観点から適度な運動強度であることが、本研究の第2章・第1節で明らかになったため、これを採用した。

## 2. 実験方法

### 1) 被験者およびトレーニング内容

被験者は中年者11名（ $51 \pm 8$ 歳、女性）とした。表11（P.100）は被験者の身体特性、年齢、 $\dot{V}O_{2max}$ 、職業、これまでの運動習慣および病歴を示したものである。まず、被験者全員に自転車エルゴメーターを用いて、漸増運動負荷試験を行い、 $\dot{V}O_{2max}$ を求めた。その後、HR- $\dot{V}O_2$ 関係式から求めた各個人の $60\% \dot{V}O_{2max}$ 強度の運動を、自転車エルゴメーターを用いて、週3回、1回30分、3ヶ月間行わせた。被験者には、毎回、運動前に血圧測定および体重測定を行い、その日の体調など、運動日誌をつけてもらった。また、これまでの生活習慣、運動習慣や病歴等についてアンケート調査を行った。

### 2) 採血および測定方法

採血、体重測定および体脂肪率測定は、運動トレーニング前、トレーニン

グ1ヶ月後、2ヶ月後および3ヶ月後に行った。体重および体脂肪率は、いずれも体内脂肪計（TANITA TBF-102）を用いて測定した。

測定項目はPT、APTT、Fbg、PC、AT-Ⅲ、t-PA、Plg、PAI-1、anti-Pl、D dimerおよびFDPとし、前述の方法で行った。

採血は、いずれも午後3時に行った。被験者は、採血前4時間絶食、採血前24時間、アルコールおよびカフェインを含んだ飲食物を禁止した。

### 3) 統計処理

結果は全て、平均値±標準偏差（Mean±SD）で表した。平均値は、トレーニング前値と比較し、paired t-testによって行った。また、 $P<0.05$ をもって有意とした。

## 3. 結果

図6-a、b、c、d、eおよびf（P.101～105）は血液凝固・線溶因子、体重および体脂肪率の運動トレーニング前後における変動を示したものである。

### 1) 運動トレーニングの凝固系に及ぼす影響

図6-aに示すように、PTはトレーニング前で $10.8\pm 0.3\text{sec.}$ 、トレーニング1カ月後に $10.8\pm 0.3\text{sec.}$ （N.S.）、2カ月後には $10.7\pm 0.3\text{sec.}$ （ $P<0.01$ ）へと短縮したが、トレーニング3カ月後には $10.8\pm 0.3\text{sec.}$ （N.S.）になった。

APTTはトレーニング前で $30.0\pm 2.9\text{sec.}$ 、トレーニング1カ月後に $30.1\pm 3.0\text{sec.}$ （N.S.）、トレーニング2カ月後に $29.8\pm 2.5\text{sec.}$ （N.S.）、トレーニング3カ月後に $29.4\pm 2.7\text{sec.}$ （N.S.）で、有意な変動はみられなかった。

Fbgはトレーニング前の $367.7\pm 61.6\text{mg/dl}$ からトレーニング1カ月後に $311.7\pm 74.9\text{mg/dl}$ （ $P<0.05$ ）へと減少したが、トレーニング2カ月後には

356.0±60.9mg/dl (N.S.)、トレーニング3カ月後に320.7±54.6mg/dl (N.S.)  
になった。

## 2) 運動トレーニングの凝固抑制系に及ぼす影響

図6-bに示すように、PCはトレーニング前で98.0±17.3%、トレーニング  
1カ月後に99.6±16.4% (N.S.)、トレーニング2カ月後に97.5±15.8%  
(N.S.)、トレーニング3カ月後に103.3±17.1% (N.S.)で、有意な変動は  
みられなかった。

AT-Ⅲはトレーニング前で102.7±5.8%、トレーニング1カ月後に99.6±  
5.2% (N.S.)、トレーニング2カ月後に101.8±3.6% (N.S.)、トレーニング  
3カ月後には111.2±5.3% (P<0.01)へと増加した。

## 3) 運動トレーニングの線溶系に及ぼす影響

図6-cに示すように、t-PAはトレーニング前の4.7±2.9ng/mlから、トレーニ  
ング1カ月後に3.1±1.6ng/ml (P<0.05)へと減少し、トレーニング2カ月後  
には3.3±1.9ng/ml (N.S.)になり、トレーニング3カ月後には6.4±3.3ng/ml (P  
<0.01)へと増加した。

Plgはトレーニング前の106.1±10.7%から、トレーニング1カ月後に113.3  
±12.0% (P<0.01)へと増加し、トレーニング2カ月後に104.4±9.8%  
(N.S.)になり、トレーニング3カ月後には94.2±6.5% (P<0.001)へと減  
少した。

## 4) 運動トレーニングの線溶抑制系に及ぼす影響

図6-dに示すように、PAI-1はトレーニング前の10.4±4.0ng/mlから、トレー  
ニング1カ月後に12.5±3.8ng/ml (P<0.05)へと増加し、トレーニング2カ月

後に $9.2 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$  (N.S.) になり、トレーニング3カ月後には $6.8 \pm 3.0 \text{ ng/ml}$  ( $P < 0.05$ ) へと減少した。

anti-plはトレーニング前の $114.7 \pm 11.7\%$ から、トレーニング1カ月後に $98.3 \pm 7.3\%$  ( $P < 0.01$ ) へ、トレーニング2カ月後に $99.7 \pm 5.7\%$  ( $P < 0.001$ ) へ、さらにトレーニング3カ月後に $91.6 \pm 6.7\%$  ( $P < 0.001$ ) へと減少した。

#### 5) 運動トレーニングの分解産物に及ぼす影響

図6-eに示すように、D dimerはトレーニング前で $0.8 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$ 、トレーニング1カ月後に $0.8 \pm 1.0 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、トレーニング2カ月後に $0.8 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、トレーニング3カ月後に $0.9 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

FDPはトレーニング前で $1.8 \pm 0.8 \mu\text{g/ml}$ 、トレーニング1カ月後に $1.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、トレーニング2カ月後に $1.6 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$  (N.S.)、トレーニング3カ月後に $1.5 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  (N.S.) で、有意な変動はみられなかった。

#### 6) 運動トレーニングの体重および体脂肪率に及ぼす影響

図6-fに示すように、体重はトレーニング前の $59.6 \pm 9.9 \text{ kg}$ からトレーニング2カ月後に $58.5 \pm 10.7 \text{ kg}$  ( $P < 0.05$ ) へ、トレーニング3カ月後に $57.9 \pm 10.2 \text{ kg}$  ( $P < 0.001$ ) へと減少した。

体脂肪率はトレーニング前の $30.7 \pm 6.0\%$ からトレーニング2カ月後に $29.1 \pm 6.1\%$  ( $P < 0.01$ ) へ、トレーニング3カ月後に $29.2 \pm 6.5\%$  ( $P < 0.05$ ) へと減少した。

運動トレーニング前後における血液凝固・線溶に関する各因子、体重および体脂肪率の増減を表12 (P.106) にまとめて示した。

#### 4. 小括

中年者における、60% $\dot{V}O_{2max}$ 強度の運動トレーニングは、開始3ヶ月後に凝固抑制系を亢進（AT-IIIの増加）および線溶系を亢進（t-PAの増加）、線溶抑制系を低下（PAI-1およびanti-Plの低下）させた。さらに、体重および体脂肪率の減少がみられた。体脂肪率の減少はアテローム性動脈硬化の発症を低下させるといった報告がある。このことから、60% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で週3回、1回30分の運動トレーニングは血液凝固・線溶の観点から、有効な運動であることがわかった。

表11 運動トレーニング実験における被験者の特性

Subject No.	Age	Height (cm)	Weight (kg)	VO <sub>2</sub> max (ml/kg/min)	職業	運動習慣	病歴
1	64	161	58	23.3	主婦	毎日, 散歩	子宮筋腫(S52.8-S52.9)
2	60	152	60	33.1	主婦	特になし	なし
3	51	159	60	25.0	自営業	毎日, ストッチ	なし
4	52	169	86	22.7	主婦	週に1回, バドミントン	腎臓病(S51.5-), 高血圧(S55-)
5	53	156	60	33.1	主婦	週に1回, バドミントン	百日咳(S26-), 腎臓病(S27-)
6	65	147	46	28.0	主婦	時々, 歩行	なし
7	48	154	58	28.4	主婦	月に1, 2回, ゴルフ	なし
8	42	160	59	34.8	事務仕事	特になし	なし
9	39	161	48	38.5	在宅栄養士	特になし	なし
10	44	164	51	39.7	在宅栄養士	毎日, 犬の散歩	肺炎(S53.12-S54.2)
11	56	150	57	42.1	主婦	特になし	なし
平均	51±8	157±6	58±10	31.7±6.4			

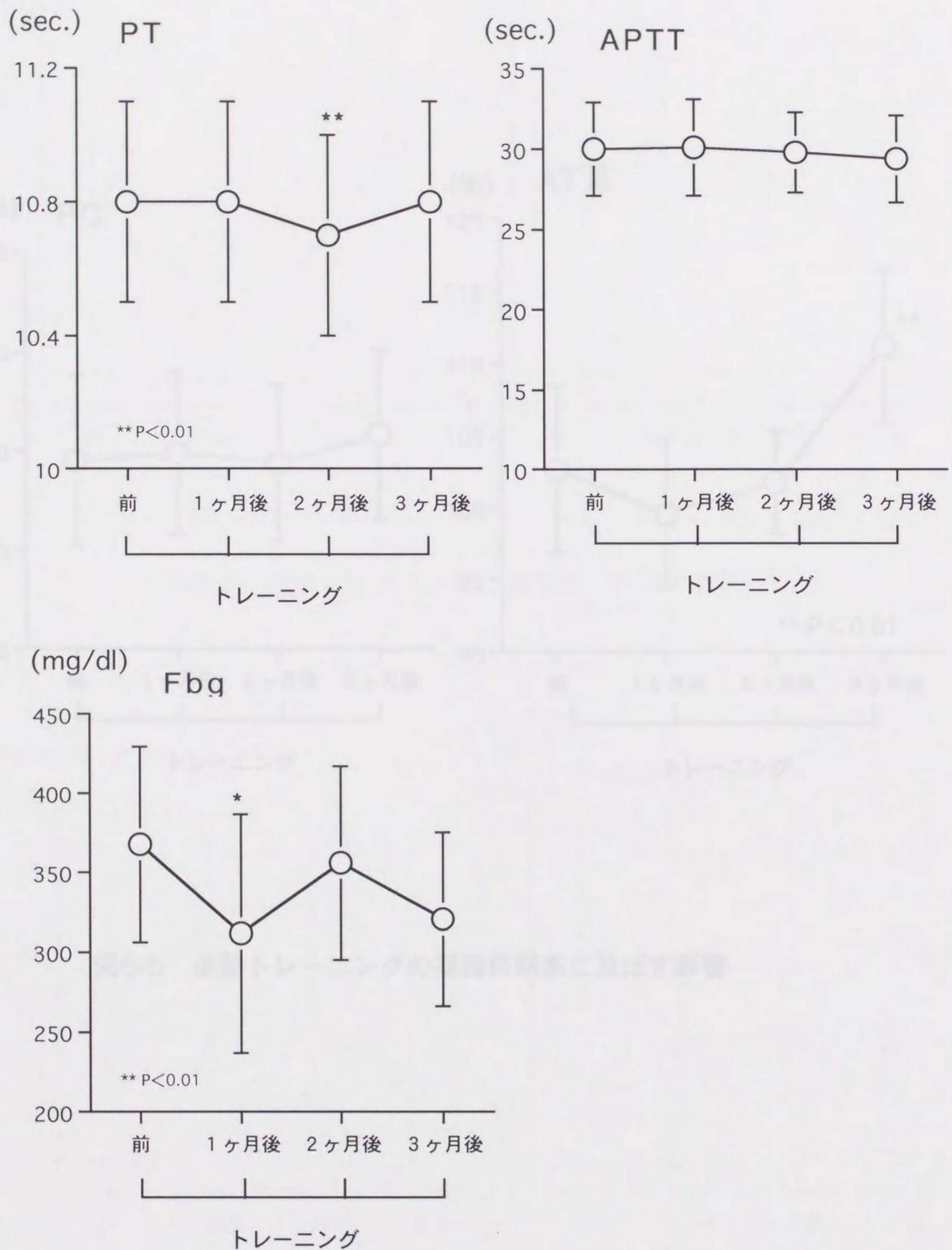


図6-a 運動トレーニングの凝固系に及ぼす影響

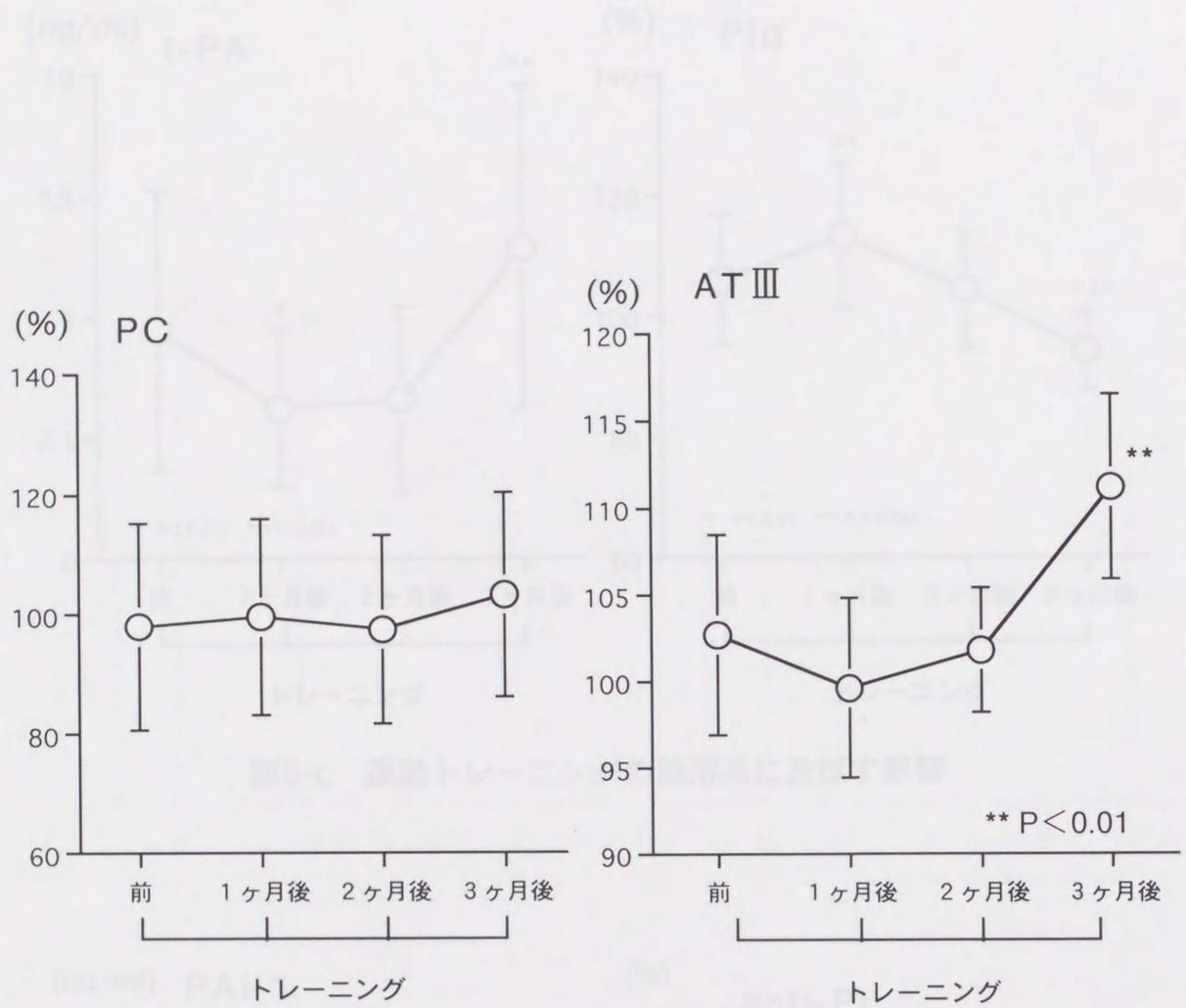


図6-b 運動トレーニングの凝固抑制系に及ぼす影響

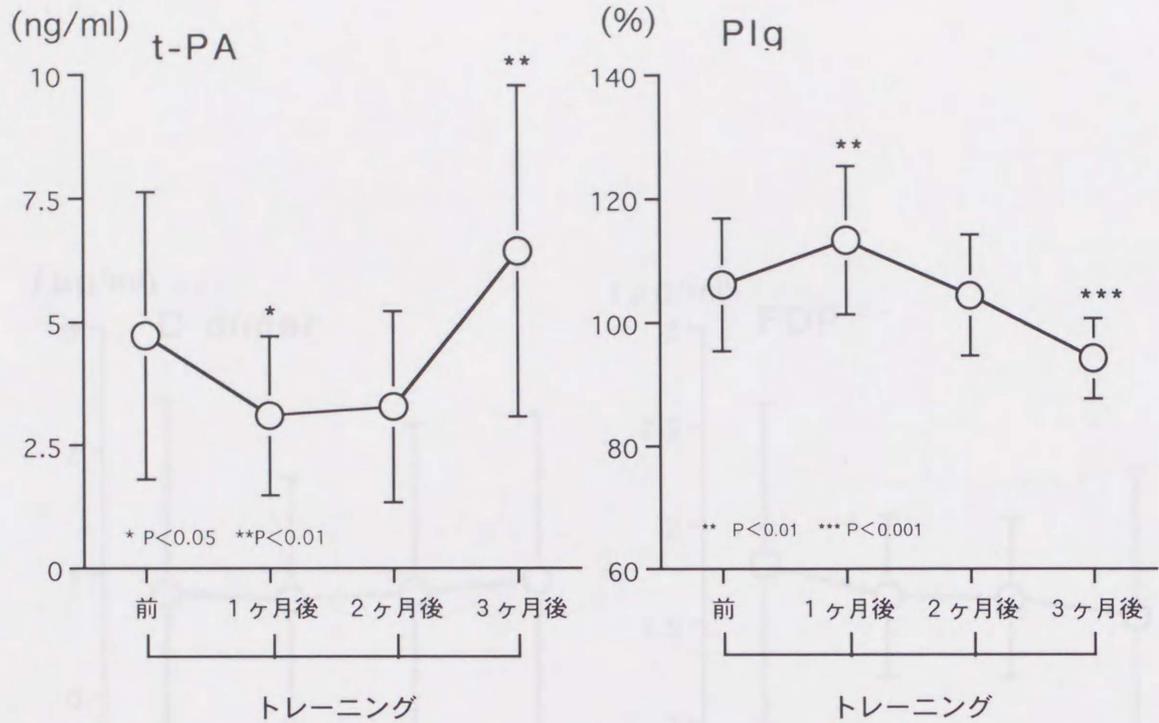


図6-c 運動トレーニングの線溶系に及ぼす影響

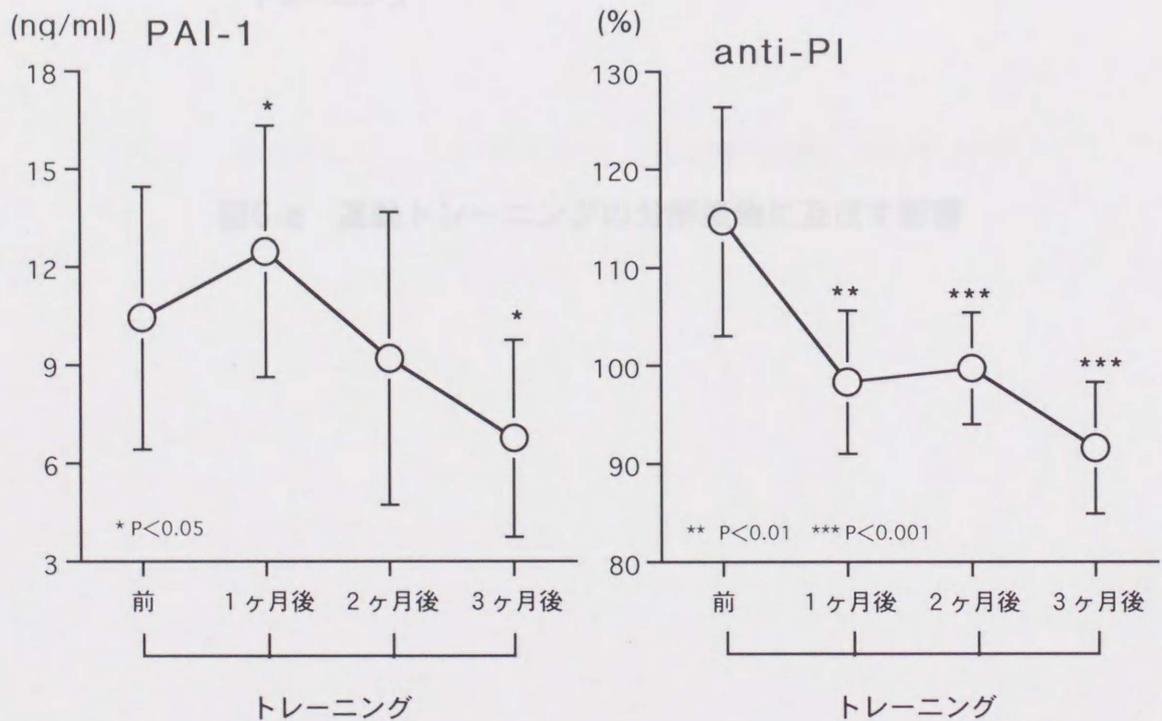


図6-d 運動トレーニングの線溶抑制系に及ぼす影響

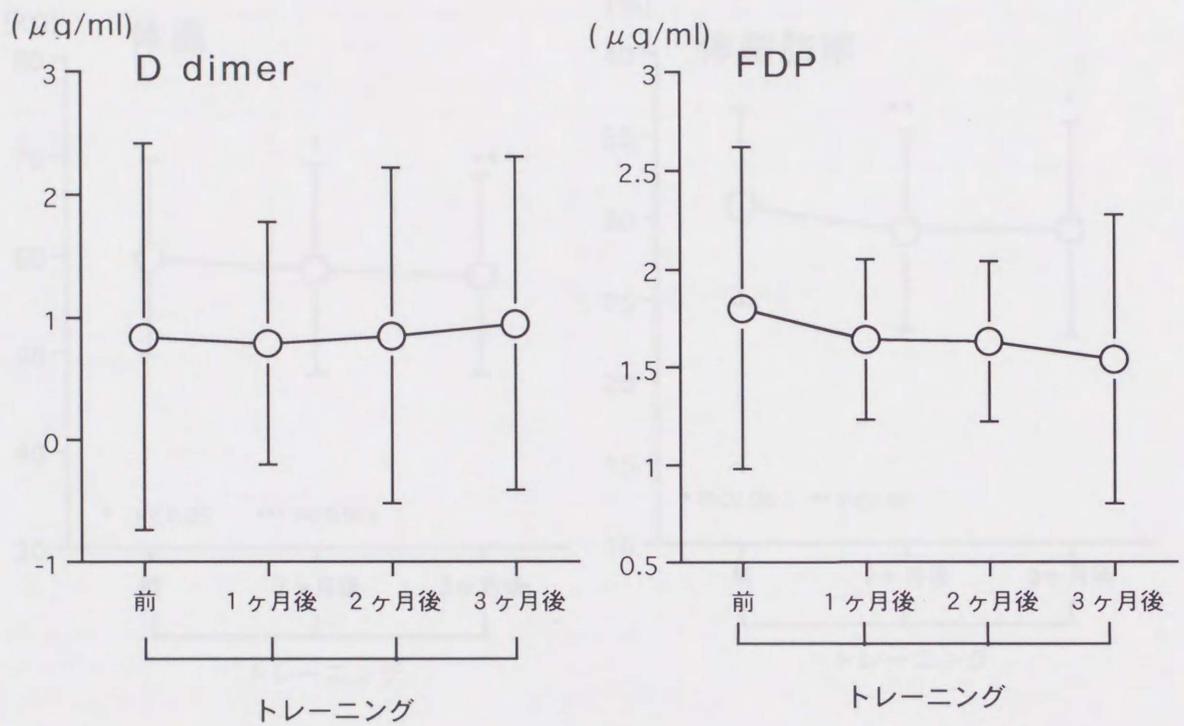


図6-e 運動トレーニングの分解産物に及ぼす影響

表12 運動トレーニングにおける運動・練習・水泳および呼吸器系運動

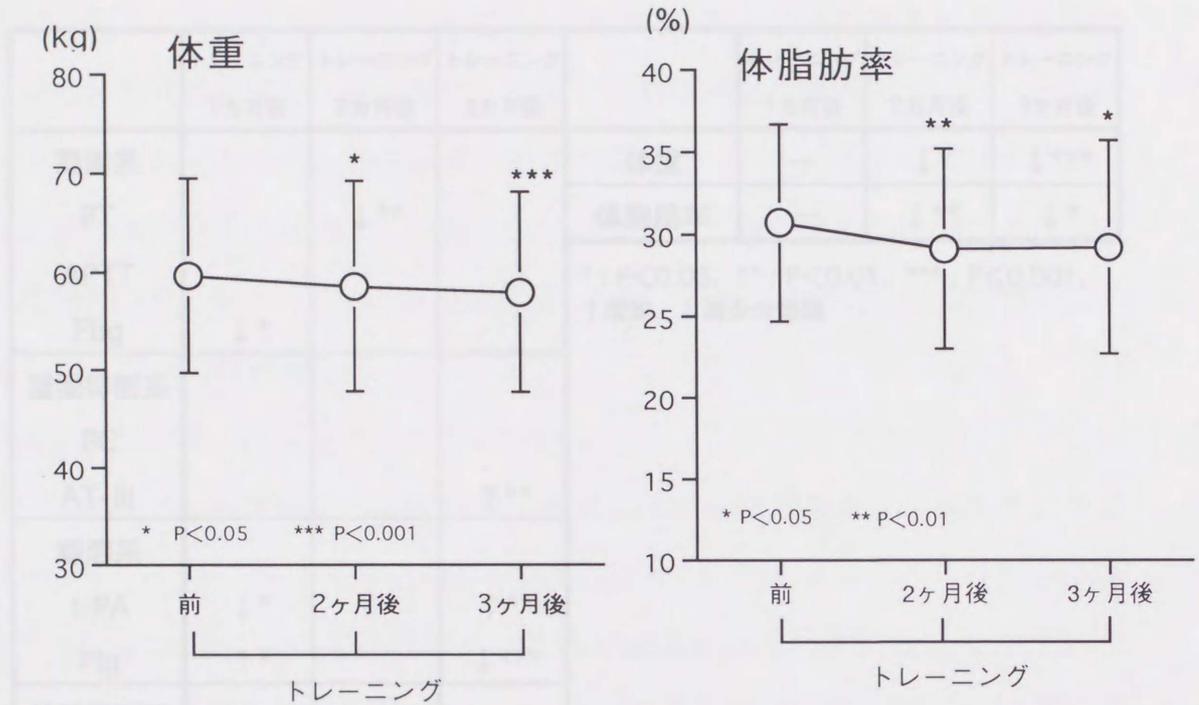


図6-f 運動トレーニングの体重および体脂肪率に及ぼす影響

表12 運動トレーニングにおける凝固・線溶、体重および体脂肪率の変動

	トレーニング 1カ月後	トレーニング 2カ月後	トレーニング 3カ月後		トレーニング 1カ月後	トレーニング 2カ月後	トレーニング 3カ月後
凝固系				体重	—	↓*	↓***
PT		↓**		体脂肪率	—	↓**	↓*
APTT				*: P<0.05、** : P<0.01、*** : P<0.001、 ↑増加、↓減少or短縮			
Fbg	↓*						
凝固抑制系							
PC							
AT-III			↑**				
線溶系							
t-PA	↓*		↑**				
Plg	↑*		↓***				
線溶抑制系							
PAI-1	↑*		↓*				
anti-Pl	↓**	↓***	↓***				
分解産物							
D dimer							
FDP							

## 第4章 考察

本研究では、心疾患、特に虚血性心疾患、多くの脳血管疾患において、その基本的病態である血栓形成について、その直接原因となる血液凝固・線溶に焦点を置き、血栓症予防のためのより有効かつ安全な運動処方となる運動条件設定の確立をめざし、血液凝固・線溶における運動の影響について、次の検討を行った。すなわち、血液凝固・線溶の観点から、1) 運動強度別の検討、2) 水分補給有無の検討、3) 異なった時間帯での運動負荷の検討、4) 一過性激運動つまりトライアスロン競技前後の検討、5) 中年者における運動トレーニングについての検討を行った。

### 1) 運動強度と血液凝固・線溶について

これまでの運動強度と血液凝固・線溶に関する研究報告は、自転車エルゴメーター<sup>27, 28, 29, 31)</sup>あるいはトレッドミル<sup>26, 32, 33, 34, 35)</sup>を用いた運動負荷試験前後における検討が多い。Van den Burgら<sup>31)</sup>は、健常な男性38名(25±1歳)を対象に自転車エルゴメーターを用い、2分毎に1Watt/kgずつ負荷を増す運動負荷試験を行い、u-PAとt-PAを測定した結果、オールアウト後、いずれもが増加したことを報告している。また、トレッドミルを用いた運動負荷試験において、Boureyら<sup>33)</sup>は、オールアウト後、血小板数および凝固第Ⅷ因子が増加したことを報告している。また、Stegnarら<sup>34)</sup>、Veneら<sup>35)</sup>は、t-PAおよびPAI-1を測定した結果、同様に、t-PAは増加し、PAI-1は変化しなかったこと報告している。このように、自転車エルゴメーターおよびトレッドミルを用いた運動負荷試験後においては、凝固・線溶系は、ともに亢進するとの報告が多い。本研究の自転車エルゴメーターを用いた運動負荷試験では、オールアウト後、これらの報告と同様に、APTTの短縮、Fbg、t-PA、Plgおよび血小板数の増加がみられ、さらに凝固抑制系および線溶抑制系の亢進がみられた。また、末梢血球成分のうち赤血球数、白血球数およびヘマトクリットおよび血小

板数も増加した。このことから、オールアウトに至る運動強度、つまり100%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷の運動は凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系を亢進させ、血液濃縮をも引き起こす強度であることが示唆された。

次にEl-sayed<sup>4,4)</sup> は、健常な16名(21±1歳)を対象に、40%および70%  $\dot{V}O_{2max}$  強度の運動を自転車エルゴメーターを用いて15分間行わせ、Euglobulin lysis time (ELT)、Fibrin plate lysis area、およびPlg activatorを測定し、40%  $\dot{V}O_{2max}$  強度では、これらに変動はみられず、70%  $\dot{V}O_{2max}$  強度では、ELTが短縮、Fibrin plate lysis areaが増加したことから、運動負荷後に線溶活性が亢進することを報告している。また、Davisら<sup>2,7)</sup> は健常な男性10名(22~27歳)に自転車エルゴメーターを用い、200kpmからはじめ3分毎に200kpmずつ増す漸増負荷試験をオールアウトに至るまで行い、その間、連続的に採血を行い、血小板数、凝固第Ⅷ因子およびFibrin plate lysis areaを測定し、最大心拍数(HR<sub>max</sub>)の80%未満の運動ではこれらに変動はみられず、80%以上で、いずれもが増加することを示している。さらに、Chicharroら<sup>7,8)</sup> は、健常な16名の男性(25±3歳)を対象に、トレッドミルを用いて、はじめ6~8km/h、勾配1%から徐々に強度を上げていき、各個人の無酸素性作業閾値(AT)の強度( $V_{AT}$ )および乳酸閾値(血中乳酸値が4mM/L)の強度( $V_{4mM}$ )で、それぞれ30分間運動を行わせた後、PT、APTT、凝固第Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ因子および血小板数を検討した。その結果、APTTは $V_{AT}$ 、 $V_{4mM}$ ともに運動負荷直後に短縮し、 $V_{4mM}$ では運動後30分経過後も持続していた。また、凝固第ⅧおよびⅨ因子が $V_{AT}$ 、 $V_{4mM}$ ともに運動負荷直後から運動後30分経過後まで増加した。さらに、 $V_{4mM}$ でのみ、運動後に乳酸および血小板数が増加し、また乳酸と凝固第Ⅷ因子の増加は相関することから、彼らは $V_{4mM}$ で運動後30分経過後においてもAPTTの短縮がみられるのは、乳酸、凝固第Ⅷ因子および血小板数の増加によるもので、エネルギー供給も無酸素的であることを示し、AT以上の運動強度は凝固を

亢進させると結論づけている。また、Van den Burgら<sup>4,5)</sup>は、健常な男性29名(25±1歳)を対象に漸増負荷を行い、その後各個人の70% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷に至った時点で、15分間運動を持続させ、その後100% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷に至るまで運動負荷を行わせ、運動前、運動開始後10分、70% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で運動後5分、10分および15分、100% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷に至った直後、および運動後25分まで5分ごとに採血を行った。その結果、70% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の運動中、および100% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷に至った直後でPTおよびAPTTの短縮、凝固第VII、VIII、IX、XIII因子、Fbg、t-PAおよびu-PAの増加がみられ、運動後25分間以内にt-PAおよびu-PAの急速な減少と、APTTの短縮および凝固第VIII、IXおよびXIII因子の増加の継続がみられたことを報告している。このことから、彼らは70% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、APTTとt-PAに高い相関がみられ、凝固・線溶系はバランスが維持されているが、100% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、運動後も凝固系の亢進が持続し、線溶系の急激な低下がみられることから、凝固・線溶系のバランスは保てなくなることを示している。

本研究では、60%および80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で1時間、自転車エルゴメーターを用い、運動を行わせた結果、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷は、運動後t-PAを増加、PAI-1を減少させ、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷はAPTTを短縮、t-PAを増加、PAI-1を減少させ、さらに末梢血球成分を大きく変動させることがわかった。これらのことと今までの報告から、運動強度について、40% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷以下では血液凝固・線溶に有意な変化はみられず、70% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷以上では凝固系と線溶系のバランスが乱れ、さらに80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では、末梢血球成分の大きな変動と脱水状態がみられ100% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷に至っては、さらに凝固抑制系および線溶抑制系のバランスが乱れることがわかった。そこで、血液凝固・線溶の観点から、40% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷以下の強度の運動は効果が期待できず、70% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷以上の強度の運動は、適度な運動強度とはいえず、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の強度が凝

固系を変動させず、線溶系を亢進させ、線溶抑制系を低下させる効果的かつ安全な運動強度であることがわかった。

## 2) 運動中の水分補給と血液凝固・線溶について

これまでに、水分補給、特に運動に伴う脱水と血液凝固・線溶に関する研究はみられない。これまでの水分補給と、あるいは脱水状態と体温上昇や発汗量について、丹羽らは<sup>7,9)</sup>は、運動時に水分摂取をした場合、および水分摂取をしなかった場合で、気温と発汗量および口腔内温度を調査し、水分摂取しなかった場合、有意に運動後の口腔内温度上昇と体重減少が大きく、発汗量が少なかったことを報告している。佐藤ら<sup>8,10)</sup>は、運動中の飲水が発汗反応および体温冷却効果に及ぼす影響を検討するため、脱水状態下で運動したときの発汗量と体重減の30%、60%あるいは100%量の水分補給をした時の発汗量、体重減少量および体温上昇を測定した。その結果、運動時の体重減少量は脱水時で最も多く、飲水量の増大に伴って少なく、逆に体温冷却は飲水量の増大に伴って増加することを報告している。

暑熱環境下での長時間の運動では、脱水により循環不全や凝固系の亢進が原因となり、運動時における突然死の第1位の死亡原因である虚血性心疾患を起こすことがある。また、うつ熱や脱水が誘因となり、熱射病時にDICを起こすことも知られている。Koizumiら<sup>8,11)</sup>は、過度な運動中、実際に熱中症により急性腎不全とDICを起こして突然死した2例を報告している。彼らは、この原因として、運動に伴ううつ熱が線溶系を異常に刺激したためであろうと考えている。

本研究では、運動中の水分喪失の程度が血液凝固・線溶に及ぼす影響、およびその時の水分補給の効果について、60%および80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷で、①水分を補給しない場合、②水道水を補給した場合、③電解質飲料を補給した場合のそれぞれについて検討を行った。その結果、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷においては、

水分喪失が体重の2%未満の場合には、凝固系および凝固抑制系への影響はみられず、線溶系の亢進、線溶抑制系の低下がみられ、水分喪失2%以上の場合でも血液凝固・線溶のバランスは保たれていた。80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷においては、水分喪失が2%未満の場合、血液凝固・線溶のバランスは保たれていたが、水分喪失2%以上になると、凝固系、線溶系ともに、これらの抑制系が作動せず、APTTの短縮、t-PAの増加がみられた。以上のことから、脱水状態に至らない程度（水分喪失が体重の2%未満）であれば、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の高強度負荷でも、血液凝固・線溶のバランスは保たれるが、軽度脱水状態に至った場合（水分喪失が体重の2%以上）には、水分補給が血液凝固・線溶のバランスにとって重要となり、特に、80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷では線溶系のバランスが乱れることがわかった。これらのことから、高温環境下で運動を行う場合でも60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷は安全な運動強度であることが示された。また、運動前後で体重差のないよう、運動前から積極的に水分補給することが、熱中症時にみられるような、脱水による血液凝固亢進によるDICの危険を避けるためにも重要であることが示唆された。

### 3) 血液凝固・線溶のサーカディアンリズムについて

凝固系のサーカディアンリズムについて、中川<sup>7)</sup>は早朝起床時から午前中にかけての時間帯と夕方から就寝時にかけての時間帯に、血小板thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>)の産生が増加すること、血漿中のPGI<sub>2</sub>の生成が低下することから、血小板凝集能の亢進がみられることを報告し、凝固は午前中および夜間に亢進することを示している。一方、線溶系のサーカディアンリズムについて、Peternelら<sup>6)</sup>は、23~35歳の男性を対象に、採血を午前4時、8時、正午、午後4時、8時および12時に行い、t-PA activityは早朝低く、午後遅くに最高値となり、t-PA antigenは午前中高く、夕方低くなるというサーカディアンリズムのあることを報告している。一方、Chandlerら<sup>8)</sup>は、平均年齢66±5歳の53名（男性32

名、女性21名)を対象に、採血を午後8時～午前8時まで2時間おきに行い、t-PA activityは午後8時頃に最高値となり、その後、低下して午前6時頃に最低値を示し、PAI-1は午後10時頃に最低値となり、その後上昇して午後8時頃に最高値になるサーカディアンリズムのあることを、しかしt-PA antigenにはサーカディアンリズムはみられなかったと報告している。これらの報告は、安静時の線溶活性は午前中低く、午後高くなることを示している。以上の報告と、昼間勤務者において虚血性心疾患の発症頻度が午前9時～12時および午後6時～10時にピークを認めるという疫学的調査とを考えあわせると、これらの時間帯では凝固・線溶系の動態は凝固亢進状態に傾いていると推測できる。しかしながら、本研究における午前3時、午前9時、午後3時および午後9時における血液凝固・線溶の各系因子の測定では、一定のサーカディアンリズムはみられなかった。その原因として、前述のように血液凝固・線溶は、身体活動、精神活動あるいは食事等の多くの因子の影響を受けていて、本研究のように生活習慣がさまざまである男子学生を対象としたことも一因であると考えられる。また、Trineら<sup>8,2)</sup>は、異なった時間帯で行う身体運動が精神ストレスに及ぼす影響に差があるかどうかを知るために、午前中、正午および午後に、個人の好むスピードで一定の距離をトレッドミルを用いて走行させ、その運動前後にストレス度(State anxiety: the state-Trait Anxiety Inventory)、自覚的運動強度(RPE: Borgによる)、HR、血圧および体温を検討した。その結果、身体運動に対する精神ストレスは、単なる時間帯によるものではなく、その個人が好む時間帯であるかどうかによって依存すると結論づけている。本研究では、運動負荷をする前の値で検討しているため、被験者らが、その後の身体運動(運動負荷)に対して、何らかの精神ストレスを感じていたとすれば、血液凝固・線溶のもつ本来のサーカディアンリズムが乱されていた可能性もある。

次に、異なった時間帯における運動の血液凝固・線溶への影響について、

Szymanskiら<sup>5,7)</sup>は、運動習慣のある男性(34.8±4.0歳)、運動習慣のない男性(34.7±4.0歳)に、各個人の50%  $\dot{V}O_{2max}$  負荷の運動を朝(午前6時30分～10時)と夕方(午後4時～7時)に30分間行わせ、t-PAおよびPAI-1の測定を行った。その結果、t-PAは運動習慣群および非運動習慣群で運動後増加するが、夕方に運動を行った場合に増加が著しく、夕方に行う運動の方が血栓形成抑制に効果的であることを報告している。

本研究では、午前3時、午前9時、午後3時および午後9時にトレッドミルを用いて、オールアウトに至るまで漸増運動負荷を行った。その結果、午前3時では凝固系、線溶系の亢進と線溶抑制系の低下、午前9時では凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系の亢進、午後3時では凝固系、凝固抑制系および線溶系の亢進、午後9時では凝固系、凝固抑制系、線溶系および線溶抑制系の亢進と、線溶による分解産物であるD dimerとFDPの増加がみられた。これらことから、午後3時頃の運動が血液凝固・線溶の観点から効果的・安全であることが示され、Szymanskiとほぼ同様の結果といえる。また、午後9時の運動負荷で、分解産物が増加していることは、血栓が形成されていることを意味し、重篤な血栓症による事故につながる可能性も考えられる。そこで、午後9時頃は運動をする時間帯として好ましくないことがわかった。

#### 4) 一過性激運動と血液凝固・線溶について

長時間におよぶ一過性激運動後と血液凝固・線溶については、マラソン前後での検討が多く、測定された因子が異なっていたり、結果は様々であるが、凝固・線溶系ともに亢進することが、ほぼ一致して示されている<sup>36, 37, 63, 64, 65, 66)</sup>。栗屋ら<sup>65)</sup>は、健常な男性9名(平均年齢35歳)に対し、より過酷なウルトラマラソン(1000kmマラソン)後に、t-PA、PAI-1、endothelin-1 (ET-1)、vWF、Thrombodulin (TM)、thrombin-antithrombin III complex (TAT)、 $\alpha$  2 plasmin inhibitor-plasmin complex ( $\alpha$  2 PIC) を測定し、PAI-1を除いて全てが

増加したことを報告している。そして、彼らは、凝固系作動の指標であるTATと、線溶系作動の指標である $\alpha_2$ PICがともに増加したことを強調している。

山田ら<sup>38)</sup>、Araiら<sup>39)</sup>は、同一な競技内容のトライアスロン（水泳3.8km、自転車179.2km、マラソン42.195km）前後で検討を行い、ともに、APTTが短縮、vWF、凝固第Ⅷ因子、Fbg、t-PA、D dimerおよびFDPが増加、AT-ⅢおよびPlgが減少するといった、共通した結果を得ている。本研究では、これら因子のなかで同様な結果が得られているものもあるが、異なる点は、FbgとPlgは変動せず、AT-Ⅲが増加した点である。これは、本研究のトライアスロン競技内容は、国際競技内容に類似した水泳1.2km、自転車32.1km、マラソン12.0kmで、運動時間にして2時間02分～2時間36分だったのに対し、彼らが対象にした競技の運動時間は8～16時間におよぶ極めて過酷なレースであり、本研究との差異は、運動時間および運動強度の差によるものが大きいと考えられる。また、凝固第Ⅷ因子やvWFは運動時間が長くなる程高まるといった報告<sup>36)</sup>もある。いずれにせよ、トライアスロン競技のような長時間におよぶ激運動は、非常に凝固系を高めるもので、その際の血流の流動性の維持は凝固系および凝固抑制系の高いレベルによる平衡により保たれ、線溶は高い潜在能力による線溶準備状態にあると考えられ、血液凝固・線溶の面からしても、非常に過酷なスポーツであるといえる。これまでの研究報告や本研究においても、このような血液凝固・線溶の大きな変動は、一過性のものであるが、競技中を問わず競技後も、さらに様々なストレスが加われば、血液凝固・線溶の動態の破綻により、DICを発症する可能性があることを念頭に置く必要がある。

#### 5) 中年者における運動トレーニングと血液凝固・線溶について

日常生活において活動度の高い人、体力の優れている人、日頃運動習慣のある人において、冠動脈疾患の罹患率が低いことが知られることから、本研究では中年者における運動トレーニングの血液凝固・線溶に及ぼす影響について

検討を行った。

血栓症は、急性心筋梗塞、脳梗塞をはじめとして、しばしば致命的な結果を招くが、これらは、ほとんど動脈硬化性病変の素地のもとに起こる<sup>83)</sup>。動脈硬化は多元的要因により発生、進展する。動脈硬化の発生初期の現象として、以下の事実が報告されている<sup>84, 85)</sup>。1) Fbg、低比重リポタンパク (LDL)、リポ蛋白質 (a) の増加と血管内皮下層へ沈着集積、2) マクロファージの血管内皮細胞表面への粘着と血管内皮下層への侵入、3) 血管内皮下層における泡沫細胞浸潤、4) 内膜の肥厚、5) 血管内皮細胞表面へのFibrin沈着、6) 血管内皮細胞剥離に引き続く血小板の粘着・凝集などである。また、実験的に動脈硬化が内皮細胞障害に引き続く血栓形成により発生することも確かめられている。さらに、動脈硬化が進むと、血管壁にさらに脂質が沈着し、平滑筋細胞とコラーゲンからなるプラークができる。このプラークに血流などの機械的なストレスが加わると、プラークが破綻し、一気に血栓が形成される。この破綻の程度が大きいほど、大きな血栓形成が起こり、急性心筋梗塞や不安定狭心症などを発症する。

また、血栓症の発症頻度は、加齢とともに増加する<sup>71, 72)</sup>。これは中年以降、多かれ少なかれアテローム性動脈硬化がみられ<sup>73)</sup>、また加齢に伴い、アテローム性動脈硬化の程度、頻度も増加するためである<sup>74)</sup>。実際、アテローム性動脈硬化症患者では、D dimerが高値であったり<sup>75)</sup>、血小板の活性化、凝固系の亢進などがみられ<sup>83)</sup>、「血栓準備状態」にあると考えられている。特に、女性では卵巣機能の減退に伴って、血管内皮細胞の障害や血液凝固・線溶の変動による末梢循環等の機能失調による特有の病態が形成される。年齢との間で、血管内皮細胞機能の指標ともなるTMやPAI-1が正の相関、AT-IIIが負の相関を示したり、高齢者でt-PAが高値を示すという報告<sup>86)</sup>がある。TMやt-PAは血液凝固・線溶の因子として血液の流動性に関係するだけでなく、内皮細胞

が刺激を受けたり、破壊あるいは障害を受けることで血管内皮細胞より放出される。従って加齢とともに、これらの因子が増加することは血管内皮細胞が障害を受け、その程度が加齢とともに大きくなることを示している。一方、動脈硬化指数 (AI) も年齢と正の相関を示し、AIおよび血液凝固・線溶の因子における年齢での変曲点がそれぞれ平均48.7、48.0歳であり、ほぼ日本人の一般的な閉経期と一致することから、女性においては閉経期を境に、血液凝固・線溶および動脈硬化にも大きな変化のおこることを意味する。また、男性を含め、一般に加齢に伴い、t-PA優位の抗血栓性が誘導されることも示されている<sup>86)</sup>。しかしながら、この抗血栓性は、予備力が小さく、血栓症発症の頻度は年齢に伴い高くなるものと考えられる。

一方、日頃運動習慣のある人や日常生活の活動度の高い人では、虚血性心疾患をはじめとする、冠動脈疾患の罹患率が低く<sup>2, 76)</sup>、規則的な運動がこれらの疾患群に対し、有効であることもわかってきた<sup>68, 69, 70)</sup>。また最近、Fbgが動脈硬化性疾患や虚血性心疾患の独立した危険因子であることが指摘されている。そこで、Rankinenら<sup>87)</sup>は、閉経後の女性を対象に、運動習慣とFbgについて検討し、運動習慣度の低い者程、Fbgが高値を示すことを報告している。また、運動中の心臓事故による突然死は、体力の優れている人に比べて、劣っている人に起こりやすいことも指摘されている<sup>3, 77)</sup>。

長期トレーニングと血液凝固・線溶との関連について、次のような報告がある。Grisら<sup>40)</sup>は、平均年齢27歳の男性30名を対象に、前半3カ月間全員に1日おきに5kmランニングさせ、その後、後半3カ月間、①運動を中止させた群と②週に1回、5kmランニング群とで、3カ月後および6カ月後に検討を行い、またGuesら<sup>41)</sup>は25~40歳の男性を対象に、①8カ月間トレーニング群 (32.1±4.6歳)、②後半4カ月間トレーニング群 (33.5±4.3歳)、③前半4カ月間トレーニング群 (31.2±3.5歳)、④8カ月間非トレーニング群 (35.0±3.5歳) を設

定し、週に1.5～2.5時間、3～10kmランニング、ウェイトトレーニング、エアロビクスダンス、サッカーあるいはバスケットボールの中から好きな種目を選択・実行させ、4カ月後および8カ月後にPAI-1の検討を行った。その結果、いずれもトレーニングをして3カ月後あるいは4カ月後にPAI-1は、有意に減少し、その後もトレーニングを続けた群では、6カ月後あるいは8カ月後も有意な減少は継続した。しかしながら、トレーニングを中止した群では、PAI-1はトレーニング前値にもどった。また、後半4カ月間のみトレーニングした群では、8カ月後でのみPAI-1は有意に減少した。これらのことは、運動トレーニングが、心血管疾患に有効であると示すものであるが、運動強度や運動頻度には言及していない、また測定された因子がPAI-1のみである等の、問題点が挙げられる。

次に、Strattonら<sup>42)</sup>は、健常な若年者(24～30歳)と健常な高齢者(60～82歳)を対象に6カ月間、週に4～5回、1回45分間、トレーニングを行わせた後、安静時のt-PA activity、t-PA antigen、PAI-1 およびFbgを測定した。トレーニングの内容は、トレーニング開始時点で50～60%HRmaxからはじめ、4カ月以内に80～85%HRmaxへ強度を上げ、その後継続させ、1回45分間に歩行、ジョギングおよびサイクリングを行わせるものだった。その結果、トレーニング6カ月後、若年者には全ての因子に変動はみられなかったが、高齢者ではt-PA activityは39%の増加、PAI-1およびFbgは、それぞれ58%および13%の減少がみられたという。しかしながら、この報告は運動強度、運動頻度および運動時間の設定はなされているが、運動種目が3種類あげられ、その各々に費やす時間の設定がなされていない、あるいはトレーニングの途中で運動強度の変更が加わるなど、何に焦点を置いているのかが明確でない。また、測定された因子も線溶系のみ限定されている。

一方、長期トレーニング後に血液凝固・線溶に変化はなかったといった報告もある。若年者および中年者を対象に、El-sayedら<sup>88)</sup>は3カ月間、1回30分

間、週に3回、サイクリングを行わせ、Fbgを検討、またRankinenら<sup>8,9)</sup>は6カ月間、1回40分間、有酸素運動（歩行、ジョギング、ランニングそしてサイクリング）を週に2回、4回あるいは6回行わせ、Fbg、凝固第VIIおよびX因子の検討を行った。その結果、いずれも3カ月あるいは6カ月後に変動はなかったと報告している。その他、El-sayedら<sup>90)</sup>は、25名の健常な男女（男性13名、女性12名）を任意に非運動群および運動群にわけ、運動群には前半6週間、70%HRmax強度で、後半6週間、80%HRmax強度で週3回、1回30分間運動を行わせ、トレーニング前後にそれぞれ運動負荷試験を行った。その結果、両群において、トレーニング前後での、いずれの運動負荷試験後にもAPTTの短縮、凝固第VIII因子、線溶活性およびPlgの増加がみられ、トレーニング後の変動はみられなかったと報告している。しかしながら、これらの報告では測定された因子が限定されている、また運動強度の設定が明確でない、あるいはトレーニングの途中で強度の変更があるなど、問題点が挙げられる。

そこで、本研究では中年の女性（51±8歳）を対象に、本研究で効果的かつ安全であるとわかった60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷を週3回、1回30分、3カ月間、自転車エルゴメーターを用いて運動トレーニングを行わせた。その結果、3カ月間の運動トレーニング後、AT-IIIとt-PAの増加、Plg、PAI-1およびanti-Plの減少がみられた。これは線溶系が亢進および線溶抑制系が低下したことを示し、Grisら<sup>40)</sup>、Guesら<sup>41)</sup>およびStrattonら<sup>42)</sup>の研究結果と同様である。さらに、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の運動トレーニングは凝固抑制系を低下させることから、血栓症予防の運動トレーニングとして効果的な運動強度であることが示された。また、体脂肪の減少のみられることから、肥満解消にも効果的な運動強度であることが示された。

以上のことから、血液凝固・線溶の観点から、60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷の運動が線溶系を亢進させ、線溶抑制系を低下させ、末梢血球成分への影響も少ないこ

とから、効果的・安全な運動強度であることが示された。また、運動中の水分喪失が体重比にして2%以上に至る場合、水分補給が血液凝固・線溶のバランスに重要となり、水分補給がなければ、凝固系がより亢進することがわかった。80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷を超える高強度の運動や長時間におよぶ一過性激運動では、凝固系の亢進によるDIC準備状態となるため、健康増進のための運動として、80% $\dot{V}O_{2max}$ 強度を超える、長時間におよぶ運動種目は避けるべきである。さらに、運動を行う時間帯として、早朝や夜間をさけ、午後3時頃に行うのが望ましいことが明らかになった。また、中年以降、積極的に60% $\dot{V}O_{2max}$ 強度で、週3回以上、1回30分程度、水分喪失が体重比にして2%を超えることのないよう十分に水分補給を行い、長期間（3カ月以上）継続して有酸素的な運動トレーニングを行うことは、血栓形成を回避する潜在能力を高めることが期待できるものと結論づけられた。

## 総括

### 運動強度について

- ・60% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷は線溶系を亢進させ、線溶抑制系を低下させること、末梢血球成分への影響も少ないことから、効果的・安全な運動強度であると考えられた。
- ・80% $\dot{V}O_{2max}$ 負荷は、凝固系および線溶系を亢進、線溶抑制系を低下させ、末梢血成分も大きく増加させた。

### 水分補給の影響について

- ・運動中の水分喪失が体重比にして2%未満の場合、水分補給の有無は血液凝固・線溶のバランスへの影響は少なかった。
- ・軽度脱水状態である水分喪失2%以上の場合には、水分補給が血液凝固・

線溶のバランスに重要となり、水分補給をしなければ凝固系がより亢進することが明らかとなった。

#### サーカディアンリズムと運動の影響について

- ・本研究において、血液凝固・線溶のサーカディアンリズムはみられなかった。
- ・午後3時の運動は、凝固系と凝固抑制系のバランスを保ち、線溶系を亢進させるため、より効果的な運動時間であることがわかった。
- ・午後9時の運動は、線溶による分解産物が増加し、凝固の起こったことが示唆された。

#### 一過性激運動の影響について

- ・トライアスロンのような長時間に及ぶ一過性激運動では、凝固抑制系および線溶系の亢進がみられ、線溶準備状態であること、また、末梢血成分の変動が大きい運動種であることがわかった。

#### 運動トレーニングの影響について

- ・中年者において、60%  $\dot{V}O_{2max}$ 強度で週に3回、1回30分、3ヶ月間運動トレーニングすることにより、線溶系と凝固抑制系が亢進した。
- ・そこで中年以降、積極的に週3回以上、1回30分程度、長期継続して運動トレーニングを行うことは、血栓形成を回避する潜在能力を高めることが期待できるものと考えられた。

## 参考文献

- 1) 堺 孝明 他 (1994) 高血圧と運動. 治療学, 28 : 1241-1244
- 2) Blair S. N. et al.(1995) Changes in physical fitness and all-cause mortality-a prospective study of healthy and unhealthy men-. JAMA, 273 : 1093-1098
- 3) Mittleman M. A. et al. (1993) Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion-protection against triggering by regular exertion. N. Engl. J. Med., 329 : 1677-1683
- 4) 小嶋哲人 (1995) 血管内皮と血栓. 治療学, 29 : 22-26
- 5) 松本 豊 他 (1995) 血流と血栓. 治療学, 29 : 17-21
- 6) Peternel, P. et al. (1990) Shift work and circadian rhythm of blood fibrinolytic parameters. Fibrinolysis, 4 : 113-115
- 7) 中川雅夫 (1991) 食事・運動と凝固・線溶. 現代医療, 23 : 63-66
- 8) Chandler W. L. et al. (1996) Effects of endurance training on the circadian rhythm of fibrinolysis in men and women. Med. Sci. Sports Exerc., 28:647-655
- 9) Tait R.C. et al. (1992) Plasminogen levels in healthy volunteers-influence of age, smoking, and oral contraceptives-. Thromb. Haemost., 68:506-510
- 10) Alkjaersig N. et al. (1988) Blood coagulation in postmenopausal women given estrogen treatment: comparison of transdermal and oral administration. J. Lab. Clin. Med., 111:224-228
- 11) Koh S. C. L. et al. (1991) Plasminogen activators t-PA, u-PA and its inhibitor (PAI) in normal males and females. Thromb. Haemost., 66:581-585
- 12) Takada Y. et al. (1989) Plasma levels of t-PA, free PAI-1 and a complex of t-PA with PAI-1 in human males and females at various ages. Thromb. Res., 55:601-609

- 13) Braden, G.A. et al. (1990) Dietary fish oil accelerates the response to coronary thrombolysis with tissue-type plasminogen activator ; evidence for a modest platelet inhibitory effect in vivo . *Circulation*, 82 : 178-187
- 14) 田中健藏 (1996) 日本人の動脈硬化-過去・現在・将来-. *現代医療*, 28 : 2925-2928
- 15) Miller , G.J. et al. (1989) Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-age men : An association between a dietary and thrombogenic coronary risk factor . *Atherosclerosis*, 78 : 19-24
- 16) Schmidt, E.B. et al. (1990) The effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipids,platelet function,coagulation, fibrinolysis and monocyte chemotaxis in patients with hypertension. *Clin. Chim. Acta*, 189 : 25-32
- 17) 須美洋行 他 (1990) ナットウキナーゼとその経口化. *日本血栓止血学会雑誌*, 1:414
- 18) 須見洋行 他 (1996) 納豆中のプロウロキナーゼ活性化酵素と血栓溶解能. *日本食品科学工学会誌*, 43 : 1124-1127
- 19) 森下英理子 (1996) 凝固-線溶異常. *現代医療*, 28 : 209-213
- 20) 板倉弘重 (1997) ライフスタイルと血栓症-栄養と血栓症-. *血栓と循環*, 5 : 39-43
- 21) 高田明和 他 (1997) ライフスタイルと血栓症-喫煙・ストレス-. *血栓と循環*, 5 : 50-54
- 22) Appels A. et al. (1989) Fatigue and heart disease. the association between 'vital exhaustion' and past, present and future coronary heart disease. *J. psychosomatic Res.*, 33:727-738
- 23) Takada A. et al. (1993) The physiology of the fibrinolytic system. *Jpn. J. Physiol.*, 43:1-19

- 24) Takada A. et al. (1994) The physiological aspects of fibrinolysis. *Thromb. Res.*, 75:1-31
- 25) Prisco D. et al. (1994) Physical exercise and hemostasis. *Int. J. Lab. Res.*, 24:125-131
- 26) Ferguson, E. W. et al. (1974) Exercise, Physical conditioning, blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb. Diathes. Haemorrh.*, 31 : 63-71
- 27) Davis, G. L. et al. (1976) Fibrinolytic and hemostatic changes during and after maximal exercise in males. *J. Appl. Physiol.*, 40 : 287-292
- 28) Prowse, C.V. et al. (1984) A comparative study using immunological and biological assays of the haemostatic responses to DDAVP infusion venous occlusion and exercise in normal men. *Thromb. Haemostas.*, 51 : 110-114
- 29) El-sayed, M. S.(1992) Extrinsic plasminogen activator response to exercise after a single dose of propranolol. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 24 : 327-332
- 30) de Boer, A. et al. (1992) Influence of heparin and a low molecular weight heparinoid on specific endogenous and exogenous fibrinolytic factors during rest and exercise. *Thromb. Haemostas.*, 68 : 550-555
- 31) Van den Burg, P. J. M. et al. (1994) Differences in u-PA and t-PA increase during acute exercise : relation with exercise parameters. *Thromb. Haemost.*, 71 : 236-239
- 32) 末永隆一郎 他 (1980) 運動負荷と凝固検査. *臨床病理*, 1 : 30-34
- 33) Bourey, R. E. et al. (1988) Interactions of exercise, coagulation, platelets, and fibrinolysis. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 20 : 439-446
- 34) Stegnar, M. et al. (1990) The effect of hypoxia during exercise on release of tissue-type plasminogen activator(t-PA). *Fibrinolysis*, 4 : 108-109
- 35) Vene, N. et al. (1990) Tissue-type plasminogen activator and plasminogen

- activator inhibitor-1 after exercise:comparison to venous occlusion and DDAVP.  
Fibrinolysis, 4 : 105-107
- 36) Potter van Loon, B. J . et al. (1990) Plasma plasminogen activator levels increase progressively during prolonged exercise. Fibrinolysis, 4 : 102-104
- 37) Rocker, L. et al. (1990) Effect of prolonged physical exercise on the fibrinolytic system. Eur. J. Appl. Physiol., 60 : 478-481
- 38) 山田享弘 他 (1988) スポーツと血液凝固線溶系について. Jpn. J. Sports Sci., 7 : 165-167
- 39) Arai, M. et al. (1990) Influences of strenuous exercise(triathlon) on blood coagulation and fibrinolytic system. Thromb. Res., 57 : 465-471
- 40) Gris J. C. et al. (1990) Impact of physical training on plasminogen activator inhibitor activity in sedentary men. Fibrinolysis, 4 : 97-98
- 41) Geus, E.J.C.D. et al. (1992) Effects of exercise training on plasminogen activator inhibitor activity. Med. Sci. Sports Exerc., 24 : 1210-1219
- 42) Stratton J.R. et al. (1991) Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation, 83 : 1692-1697
- 43) El-sayed, M. S.(1993) Fibrinolytic and hemostatic parameter response after resistance exercise. Med. Sci. Sports Exerc., 25 : 597-602
- 44) El-sayed, M. S. (1990) Exercise intensity-related responses of fibrinolytic activity and vasopressin in man. Med. Sci. Sports Exerc., 22 : 494-500
- 45) Van den Burg P. J. M. et al. (1995) Unbalanced haemostatic changes following strenuous physical exercise-A study in young sedentary males-.Eur. Heart J., 16:1995-2001
- 46) 村岡 功 (1987) 短時間および長時間運動時の液体摂取の効果とその生化学的背景. 臨床スポーツ医学, 4 : 1129-1136

- 47) 高野成子 (1987) スポーツドリンクの効用-酸塩基平衡の観点から-. 臨床スポーツ医学, 4 : 1117-1121
- 48) 中井誠一 他 (1993) アメリカンフットボール練習時の発汗量と水分摂取量の実態. 臨床スポーツ医学, 10 : 973-977
- 49) 小川徳雄 (1996) 運動と発汗. 体力科学, 45 : 289-300
- 50) 鈴木正成 (1993) スポーツ中の水分と糖質の補給法. 臨床スポーツ医学, 10 : 48-50
- 51) 川原 貴 (1994) 運動中の突然死、熱中症. 診断と治療, 82 : 1594-1599
- 52) 松田 保 (1993) 血液凝固異常症-DICの予防と早期診断-. 日本内科学会雑誌, 82 : 71-78
- 53) 高橋芳右 (1993) DIC. 現代医療, 25 : 3151-3156
- 54) 和久貴洋 他 (1994) 水分摂取と運動. 保健の科学, 36 : 452-457
- 55) 中野昭一 (1991) 運動・スポーツと栄養-水と栄養補給の諸問題-. 東海大学スポーツ医学雑誌, 3 : 12-29
- 56) 柳本有二 (1994) サーカディアリズムと有酸素性運動との関係. 臨床スポーツ医学, 11 : 342-348
- 57) Szymanski, L. M. et al. (1994) Fibrinolytic responses to moderate intensity exercise ; comparison of physically active and inactive men. *Arterioscler. Thromb.*, 14 : 1746-1750
- 58) 小川純子 他 (1988) スポーツと赤血球の変化. *Jpn. J. Sports Sci.*, 7 : 144-148
- 59) 口羽謙二 他 (1988) スポーツと白血球の機能. *Jpn. J. Sports Sci.*, 7 : 154-158
- 60) 横瀬琢男 (1988) スポーツと血小板機能. *Jpn. J. Sports Sci.*, 7 : 149-153

- 61) 小栗 誼人 他 (1992) ランニング習慣のない青年の1,500m、5,000m、10,000 mおよびマラソン走行前後の血中生化学成分の変動. 臨床スポーツ医学, 9 : 309-315
- 62) 宇佐美 暢久 他 (1992) 激しい運動後の血中ミオシン軽鎖の変化. 臨床スポーツ医学, 9 : 435-440
- 63) Hellstern, P. et al. (1990) Effects of long-distance running on hemostasis and fibrinolysis. *Fibrinolysis*, 4 : 99-101
- 64) Mandalaki, T. et al. (1977) Marathon run I : effects on blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb. Haemostas.*, 37 : 444-450
- 65) 栗屋 透 他 (1996) ウルトラマラソンにおける凝固線溶因子の検討. 臨床スポーツ医学, 13 : 91-95
- 66) Osterud, B. et al. (1989) Effect of strenuous exercise on blood monocytes and their relation to coagulation. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 21 : 374-378
- 67) 長崎 文彦 他 (1996) トライアスロン競技が及ぼす影響-活性酸素障害の可能性について-. 臨床スポーツ医学, 13 : 96-100
- 68) Svendsen J. H. et al. (1992) Effect of thrombolytic therapy on exercise response during early recovery from acute myocardial infarction : a placebo controlled study. *Eur. Heart J.*, 13 : 33-38
- 69) 濱本 紘 (1994) 虚血性心疾患と運動. 治療学, 28 : 53-57
- 70) Estelles A. et al. (1989) Influence of a rehabilitation sports programme on the fibrinolytic activity of patients after myocardial infarction. *Thromb. Res.*, 55 : 203-212
- 71) Van den Burg, P. J. M. et al. (1995) Changes in haemostatic factors and activation products after exercise in healthy subjects with different ages. *Thromb. Haemostas.*, 74 : 1457-1464

- 72) 若松伸治 他 (1995) 高齢者におけるt-PA、PAI-1の変動-主としてVenous Occlusion( V. O. )Test前後の測定値. 日本老年医学会雑誌, 32 : 566-570
- 73) Gleuep, G.et al. (1995) The effect of ageing on platelet function and fibrinolytic activity. *Angiology*, 46 : 715-718
- 74) Panchenko, E. et al. (1995) D-dimer and fibrinolysis in patients with various degrees of atherosclerosis. *Eur. Heart J.*, 16 : 38-42
- 75) Herren T. et al. (1994) Fibrin formation and degradation in patients with arteriosclerotic disease. *Circulation*, 90 : 2679-2686
- 76) 木下昭生 他 (1997) ライフスタイルと血栓症-運動-. 血栓と循環, 5 : 45-49
- 77) Siscovick D.S. et al. (1984) The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N. Engl. J. Med.*, 311 : 874-877
- 78) Chicharro, J. L. et al. (1995) Blood coagulability changes during exercise and its relationship with the anaerobic threshold. *Thromb. Res.*, 79 : 515-522
- 79) 丹羽健市 他 (1996) 運動時の環境温度と飲水量・発汗量及び体温に関する実態調査. 体力科学, 45 : 151-158
- 80) 佐藤靖丈 他 (1997) 運動時の飲水が発汗反応及び体温冷却に及ぼす影響. 体力科学, 46 : 113-122
- 81) Koizumi T. et al. (1996) Fatal rhabdomyolysis during mountaineering. *J. Sports Med. Phys. Fitness*, 36:72-74
- 82) Trine M.R. et al. (1997) Influence of time of day on the anxiolytic effects of exercise. *Int. J. Sports Med.*, 18:161-168
- 83) 岸 幸夫 (1996) 動脈硬化と血栓症. 臨床検査, 40 : 37-41
- 84) 田中健藏 (1995) 動脈硬化症における凝固線溶系役割とその臨床的意義. 日常診療と血液, 5 : 1598-1601

- 85) El-sayed M. S. et al. (1996) Fibrinogen levels and exercise-Is there a relationship?-. Sports Med., 21:402-408
- 86) 角田新一 (1996) 女性における血管内皮機能と凝固線溶系に及ぼす加齢および脂質要因の影響. 東京女子医科大学雑誌, 66 : 80-89
- 87) Rankinen T. et al. (1993) Inverse relationship between physical activity and plasma fibrinogen in post -menopausal women. Atherosclerosis, 102:181-186
- 88) El-sayed M. S. et al. (1995) A physical conditioning program does not alter fibrinogen cocentration in young healthy subjects. Med. Sci. Sports Exerc., 27:485-489
- 89) Rankinen T. et al. (1994) Blood coagulation and fibrinolytic factors are unchanged by aerobic exercise or fat modified diet. Fibrinolysis, 8:48-53
- 90) El-Sayed M. S. et al. (1995) Blood coagulation and fibrinolysis at rest and in response to maximal exercise before and after a physical conditioning programme. Blood Coagul. Fibrinolysis, 6 : 747-752

## 謝辞

本稿を終えるにあたり、特に指導教官である稲水 惇教授に、感謝の意を述べたい。先生には、たとえようのない程、多大なる御指導、御援助、御鞭撻、御配慮をいただいた。先生の親身な暖かい御指導、御助力と緻密な御指摘は、生涯、私の宝となり、糧となることを確信している。この謝意を表する適切な言葉を見つけることができないが、心より厚く感謝したい。

また、広島大学教育学部保健体育科教育専攻の諸先生方には、私が広島大学教育学研究科へ入学致しました時から、5年間にわたり、ご厚意あふれる御指導いただき、謝意を表したい。

本研究において、血液凝固・線溶因子の測定をするに当たり、多大なご協力、ご支援、御指導をいただいた、広島大学医学部臨床検査医学教室・神辺眞之教授、ならびに中央検査部・血液凝固および血清検査室の皆様は深く感謝する。

私が本研究科・博士課程前期に在籍していた時の指導教官である現・広島大学医学部・大成浄志教授には、現在にわたり、様々な御指導、御支援、御配慮をいただき、厚く謝意を表したい。

また、広島県立大学生物資源学部・山田 學教授には、私が広島県立大学在学中以来、御指導いただき、本研究の中心をなす血液凝固・線溶について、学問の礎を築いていただき、感謝の意を表する。

さらに、毎日の研究室生活や研究活動の中で、精神的な支えとなり、協力していただいた、広島大学教育学部・スポーツ医学研究室の皆様は厚く感謝する。

最後に、本研究を進めるにあたり、論文審査委員をお務めいただいた広島大学総合科学部・菊地邦雄教授、広島大学教育学部・佐々木正治教授、松橋有子教授、渡部和彦教授には、幾多の貴重な御教示および多大な御助力を賜り、厚く感謝の意を表したい。