

加齢に伴う中心動脈伸展性低下を抑制するための 身体活動ガイドラインの構築

独立行政法人 菅原 順
産業技術総合研究所

Favorable Physical Activity Level on the Inhibition of Age-related Carotid Arterial Stiffening

by

Jun Sugawara

*Institute for Human Science and Biomedical Engineering,
National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (AIST)*

ABSTRACT

The aim of the present study was to explore the appropriate physical activity level which can improve the increased central arterial stiffness in middle-aged and elderly people. In the cross-sectional study, we evaluated common carotid arterial structures (ultrasound system and applanation tonometry) and daily physical activity energy expenditures (PAEE) corresponding to <3.0 METs (low), 3.0-5.9 METs (moderate), and ≥ 6.0 METs (high) (electronic accelerometer) in 172 people (41-82 yr). The beta-stiffness index was significantly related to age ($r=0.41$) and moderate, high, and total PAEE ($r=0.23\sim-0.18$). The beta-stiffness index significantly related to moderate ($r=-0.19$, $p<0.05$) and total ($r=-0.18$, $p<0.05$) PAEE after adjustment for age and high PAEE. The beta-stiffness index adjusted for age and high-intensity PAEE was significantly lower in subjects engaging ≥ 30 min/day of moderate physical activity than in their sedentary peers without ≥ 30 min/day of moderate physical activity ($p<0.05$). In the interventional study, seventeen postmenopausal females (50~66 yr) were randomly assigned to 2 groups and underwent cycling exercise (900 kcal/week, 3-5 sessions/week, 12 weeks) either at the moderate intensity (≈ 4 METs; $n=8$) or at the high-intensity (≈ 7 METs; $n=9$).

Following the training programs, the beta-stiffness index in both groups significantly decreased by 27~29% (both $p < 0.05$). The interaction effect of time course and training intensity was not significant ($p = 0.97$). These results suggest that regular moderate-intensity activity has favorable effects on central arterial stiffness similarly to the high-intensity activity in middle-aged and elderly people.

要 旨

本研究は、中高年者の中心動脈伸展性維持・改善に有効な身体活動水準を明らかにすることを目的とし、横断研究と介入研究を行った。横断研究において、172名の中高年者(41~82歳)を対象に、年齢、中心動脈伸展性、身体活動水準の関連性を検討したところ、3~5METs相当の身体活動量は頸動脈 Beta-stiffness index と有意な負の相関関係にあり、この関係性は加齢および6METs以上の高強度身体活動量の影響を除外しても有意であった。介入研究では、中年女性17名を2群に分け、総エネルギー消費量が等しい高強度(7METs相当)と中強度(4METs相当)の有酸素運動トレーニング(900kcal/週)を12週間実施した。どちらのトレーニングでも中心動脈伸展性は有意に低下し、低下の程度に差は認められなかった。すなわち、中強度の有酸素運動トレーニングは、高強度のトレーニングと同程度の中心動脈伸展性の改善効果を有することを示唆する。以上の結果、3~5METs程度の身体活動は中高年者の中心動脈伸展性の維持・改善に有効であると考えられた。

緒 言

大動脈や頸動脈等の中心動脈は、血液を運搬する管腔であるだけでなく、心臓から駆出される血流の拍動を干渉するクッション作用(動脈伸展性)を有する¹⁶⁾。心収縮期には動脈壁が伸展することで、収縮期血圧の過大な上昇を緩和し、左室後負荷を軽減する。また、心拡張期には伸展した動

脈壁がリコイルし、拡張期血圧の低下を抑制し、冠血流量の減少を防ぐ。このような機能は加齢に伴い低下し²³⁾、収縮期血圧および脈圧の増大、左室肥大等に発展し、心血管系疾患のリスクとなる^{3,22)}。

一方、中心動脈伸展性は習慣的な身体活動や有酸素性運動トレーニングを行うことで高まることが報告されている^{2,4,9,14,23)}。アメリカスポーツ医学会(American College of Sports Medicine: ACSM)の指針¹⁸⁾では心血管系疾患の発症予防として、3~5METsの身体活動を1日30分以上、毎日行うことが望ましいとしている。しかし、これまでの介入研究^{2,4,9,14,23)}にみられるトレーニング強度はこの強度よりも高めであり、3~5METsの強度の身体活動が中高年者における中心動脈伸展性の低下予防や改善に有効であるかどうかは不明である。さらに、この強度の身体活動やトレーニングの効果が、高強度の身体活動および有酸素性運動トレーニングの効果とどの程度異なるのかについても明らかでない。

以上の背景を踏まえ、本研究では中高年者の中心動脈伸展性維持・改善に有効な身体活動水準を明らかにすることを目的とした。研究仮説は、中高年者に対する3~5METsの身体活動は6METs以上の高強度身体活動とは独立して、中心動脈伸展性を維持・改善する効果を有する、とした。この仮説を効果的に検証するため、本研究では横断研究と介入研究の2つの実験デザインを併用した。

1. 研究方法

表1 Characteristics of subjects in the cross-sectional study

Variable	ratio or Mean \pm SD
Female / Male	93 / 79
Age, years	62 \pm 8
Height, cm	158 \pm 9
Body mass, kg	58 \pm 9
Body mass index, kg/m ²	23 \pm 2
Hear rate, bpm	60 \pm 9
Systolic blood pressure, mmHg	121 \pm 11
Diastolic blood pressure, mmHg	76 \pm 7
Mean blood pressure, mmHg	92 \pm 9
Pulse Pressure, mmHg	45 \pm 7

1. 1 対象

横断研究では、41～82歳の中老年者172名を対象とした(表1)。被検者はいずれも正常血圧で、明らかな心血管系疾患を有さない者とした。全員、喫煙習慣および服薬習慣はなかった。女性の被検者は全員閉経しており、ホルモン補充療法を行っているものはいなかった。介入研究では、上記の条件を満たし、かつ習慣的な有酸素性運動トレーニングを実施していない中老年女性17名を対象とした(表2)。これらの実験の被検者全員に、文書および口頭で、実験内容や起こりえる危険性等を説明し、実験参加の同意を得た。

1. 2 測定項目

循環動態および頸動脈特性は、8時間以上の絶食後、午前の時間帯に測定した。測定日前日から

激しい身体活動とアルコールの摂取を禁じ、当日はカフェインの摂取を禁じた。15分程度の安静後に仰臥位にて、心電図、オシロメトリック血圧計、およびアプラネーショントノメトリセンサを装備した測定器(formPWV/ABI, Colin MT)を使用し、心拍数、上腕動脈血圧、頸動脈血圧を測定した。併せて、超音波装置および10MHzリニアプローブを使用し、右総頸動脈内径をB-mode法にて測定した。頸動脈Beta-stiffness indexは先行研究⁷⁾に準じて測定した。

$$\text{Beta-stiffness index} = [\ln(Ps/Pd)] / (Ds - Dd) / Dd$$

Ps: 頸動脈収縮期血圧; Pd: 頸動脈拡張期血圧;

Ds: 最大頸動脈内径; Dd: 最小頸動脈内径

身体活動水準は加速度計付歩数計(Lifecorder, Kends)を使用し、1.0~9.9 METsの身体活動時間を1MET毎に算出した。強度と時間を掛け合わせ、エネルギー消費量を求め、低強度(3METs未満)、中強度(3METs以上6METs未満)、および高強度(6METs以上)身体活動の各エネルギー消費量(Physical activity energy expenditure: PAEE)を算出した。また、これらの総和を総身体活動量とした。

1. 3 有酸素性運動トレーニング

対象者を2群に分け、それぞれ40% heart rate

表2 Characteristics of subjects in the interventional study

Variables	Moderate-intensity training group (n=8)		High-intensity training group (n=9)	
	Before training	After training	Before training	After training
Age, years	58 \pm 4		59 \pm 6	
Height, cm	155 \pm 3		155 \pm 3	58 \pm 7
Body mass, kg	61 \pm 9	60 \pm 8	58 \pm 7	56 \pm 7 **
Body mass index, kg/m ²	25.5 \pm 3.6	25.1 \pm 3.1	24.2 \pm 3.0	23.5 \pm 3.0 **
Heart rate, bpm	63 \pm 8	61 \pm 8	51 \pm 5 ‡	52 \pm 6 ‡
Brachial SBP, mmHg	121 \pm 11	125 \pm 7	116 \pm 14	119 \pm 12
Brachial DBP, mmHg	93 \pm 10	98 \pm 8	89 \pm 12	92 \pm 11
Brachial MBP, mmHg	77 \pm 8	80 \pm 5	72 \pm 9	75 \pm 8
Brachial PP, mmHg	44 \pm 4	45 \pm 5	44 \pm 7	44 \pm 7
Carotid SBP, mmHg	112 \pm 10	115 \pm 7	107 \pm 13	110 \pm 12
Carotid PP, mmHg	35 \pm 4	35 \pm 4	34 \pm 6	35 \pm 6
Carotid diameter, mm	6.2 \pm 0.5	6.3 \pm 0.5	6.0 \pm 0.2	6.1 \pm 0.5

Data are mean and SD. * p<0.05 or ** p<0.01 vs. before training. ‡ p<0.05 vs. moderate-intensity training group. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; MBP, mean blood pressure; PP, pulse pressure.

reserve (4METs相当, 8名, 中強度トレーニング群) と 70% heart rate reserve (7METs相当, 9名, 高強度トレーニング群) の強度で, 総エネルギー消費量が等しい自転車エルゴメータ運動トレーニング (180~300kcal/回, 3~5回/週, 900kcal/週) を12週間実施させた. 各群のトレーニング中の目標心拍数はそれぞれ 103 ± 4 bpm, 128 ± 4 bpm であった.

1. 4 統計処理

横断研究では, 単相関分析および偏相関分析により, 年齢, 身体活動量, 中心動脈伸展性間の関連性を検討した. また, 共分散分析により, ACSMが推奨する心血管系疾患予防のための身体活動量である1日30分以上の中強度身体活動を行っている者と行っていない者の2群で頸動脈特性を比較した. 介入研究では repeated measure ANOVA を用いて変数を比較し, F値が有意だった場合に, Fischer's PLSD法による多重比較を行った. 統計学的有意水準は5%とした.

2. 結果

2. 1 横断研究

Beta-stiffness index は加齢とともに増大し ($r=0.41$, $p<0.0001$, 図1), 中強度および高強度 PAEE と総身体活動量は加齢とともに低下した ($r=-0.23\sim-0.18$, $p<0.01\sim0.05$, 図1). 低強度 PAEE と年齢との間には有意な相関関係は認められなかった ($r=-0.07$, 図1). Beta-stiffness index は中強度および高強度 PAEE, 総身体活動量と有意な逆相関を示した ($r=-0.30\sim-0.22$, $p<0.0001\sim0.01$, 図2). Beta-stiffness index と低強度 PAEE との間には有意な相関関係は認められなかった ($r=-0.10$, 図2). 偏相関分析により年齢の影響を除外しても, Beta-stiffness index は中強度 ($r=-0.23$, $p<0.01$) および高強度 PAEE ($r=-0.16$, $p<0.05$), 総身体活動量 ($r=-0.24$, $p<0.01$) と有意

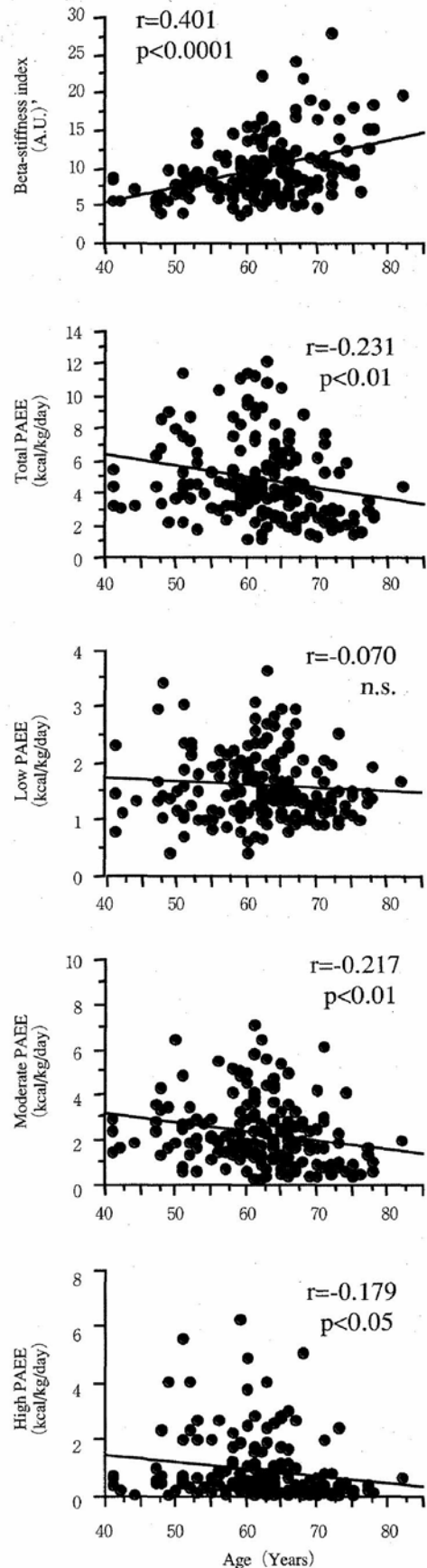


図1 Relationships of beta-stiffness index and physical activity energy expenditure (PAEE) to age

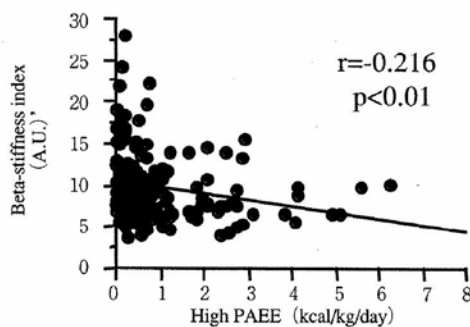
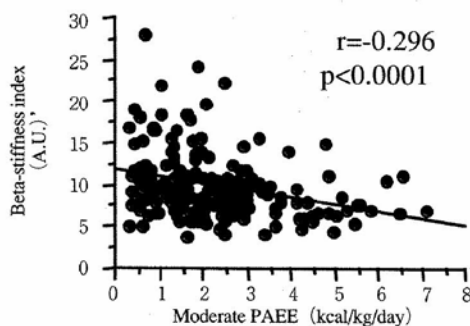
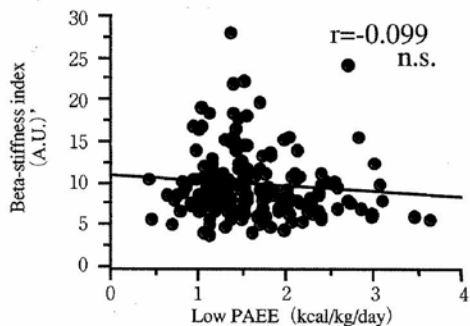
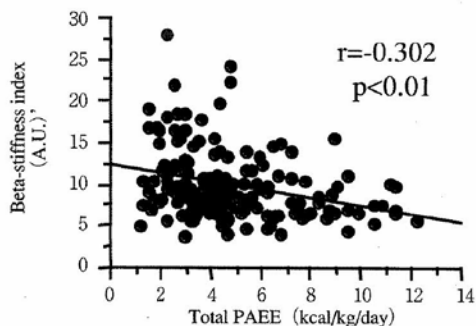


図2 Relationships of beta-stiffness index to physical activity energy expenditure (PAEE)

な逆相関を示し、低強度PAEEとは有意な相関を示さなかった ($r=-0.08$)。さらに、高強度PAEEの影響を除外しても、Beta-stiffness indexは中強度PAEE ($r=-0.19, p<0.05$) および総身体活動量

($r=-0.18, p<0.05$) と有意な逆相関を示した。

中強度の身体活動時間が1日30分以上の者のBeta-stiffness indexは30分未満の者よりも有意に低値を示した (8.6 ± 0.3 vs. 10.9 ± 0.5 A.U., $p<0.05$)。この有意差は、Beta-stiffness indexおよび中強度の身体活動時間と有意な相関関係にある年齢、および高強度PAEEの影響を除外しても維持された ($p<0.05$)。

2. 2 介入研究

介入研究の結果を表2に示した。安静時心拍数を除く全ての指標に2群間で有意差は認められなかった。安静時心拍数は高強度トレーニング群で有意に低値であった ($p<0.05$)。トレーニング期間後、高強度トレーニング群の体重は有意に減少した ($p<0.05$) が、中強度トレーニング群では有意な変化を示さなかった。上腕血圧は両群とも有意な変化を示さなかった。頸動脈内径、頸動脈収縮期血圧および脈圧は両群とも有意な変化を示さなかった。

Beta-stiffness indexは高強度トレーニング群 (12.3 ± 1.5 vs. 8.2 ± 1.2 A.U., $p<0.05$)、中強度トレーニング群 (13.4 ± 1.6 vs. 9.5 ± 1.5 A.U., $p<0.05$) とともに有意に減少した。トレーニングと強度の交互作用は有意でなかった ($p=0.97$) (図3)。

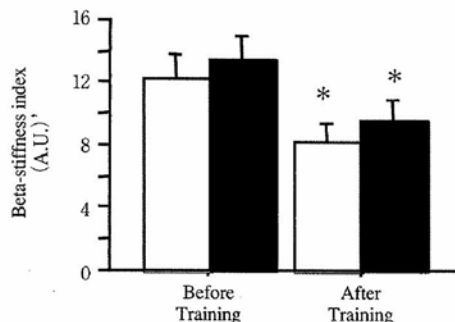


図3 Beta-stiffness index and carotid arterial compliance before and after exercise intervention.* $p<0.05$ vs. before training. Data represent the mean and SE. Open bar: the high intensity exercise training group (n=9); closed bar: the moderate intensity exercise training group (n=8)

3. 考 察

本研究で得られた主な知見は以下のとおりである。(1) 中強度身体活動 (3~5METs相当) は、加齢および高強度身体活動 (6METs以上相当) とは独立して、中心動脈伸展性を高める効果を有する。(2) 中強度身体活動を1日30分以上行っている者は30分以上行っていない者に比べて、中心動脈伸展性が高い。(3) 消費エネルギーが等しいトレーニングプログラムでは、中強度と高強度のトレーニングによって得られる中心動脈伸展性の改善効果に差がない。

複数の横断研究により、日常の身体活動量が多い者ほど中心動脈伸展性が高いことが示されている^{8,19)}。介入研究でも有酸素運動トレーニングにより中心動脈伸展性が増大することが示されている^{2,4,9,14,23)}。ただし、中心動脈伸展性の増大効果とトレーニング強度との関連については十分明らかにされていない。Tanaka et al.²³⁾ は、18~37歳、38~58歳、58~77歳の各年代において、身体活動水準の異なる3群 (sedentary, recreational active, endurance trained) の頸動脈コンプライアンスを比較し、加齢に伴い頸動脈コンプライアンスが低下すること、および中高年者であっても高強度の持久性トレーニングを行っている者では頸動脈コンプライアンスは他の2群よりも有意に高いことを示した。このことは、高強度の有酸素性運動トレーニングを習慣的に行うことが加齢に伴う中心動脈伸展性の低下を抑制することを示唆する。一方、中高年の sedentary 群と recreational active 群の頸動脈コンプライアンスには有意差はないが、recreational active 群の方が10~17%程度高値であることから、余暇時間に体を動かす程度であっても、多少は頸動脈コンプライアンスの低下を抑制できる効果があるかもしれないと指摘している。しかしながら、この研究では被検者の身体活動の量や強度が定量的に評価されていない。

Moreau et al.¹⁴⁾ は、ホルモン補充療法を受けている閉経後女性を対象に、12週間の有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性に及ぼす影響を検討した。この研究では、トレーニング強度を年齢予測最高心拍数の65%~85% (心拍数105~130bpm程度) に設定している。強度に幅がある (中~高強度) ため、厳密な意味での中強度の有酸素運動トレーニングの効果が明確になっていない。加えて、高強度でのトレーニングとの効果の差異も不明である。そこで、本研究では被検者の身体活動水準をより客観的に評価し、どの程度の身体活動水準 (強度、量) であれば中心動脈伸展性の維持・改善に有効であるかを定量化するため、身体活動の強度と実施時間がモニターできる加速度計付歩数計を使用した。また、トレーニングによるエネルギー消費量が等しく、トレーニング強度のみを変えた2群で、12週間の有酸素性運動トレーニング前後での頸動脈Beta-stiffness indexの変化を調べた。これらの研究方法は本研究の特筆すべき点である。

ACSMは「3~5METsの強度で1日30分以上の身体活動」を心血管系疾患の発症予防に有効な身体活動水準として推奨している¹⁸⁾。中心動脈伸展性の低下は心血管系疾患の独立したリスクファクターであるが、上記の身体活動が中心動脈伸展性を改善するというエビデンスはこれまで示されていなかった。横断研究では、3~5METsの身体活動量が年齢や6METs以上の高強度身体活動量とは独立して、中心動脈伸展性の維持・改善に良好な影響を与えること、および、3~5METsの身体活動を1日に30分以上行っている者の頸動脈Beta-stiffness indexは、そうでない者の頸動脈Beta-stiffness indexよりも有意に低値であることを示唆した。これらの成果は、ACSMの指針の妥当性を裏付ける初めてのエビデンスといえる。

介入研究では、総エネルギー消費量が同じで運動強度が異なる有酸素性運動トレーニングが中心

動脈伸展性に及ぼす影響を検討した。高強度トレーニング、中強度トレーニングとも、頸動脈 Beta-stiffness index は有意に低下し、経時変化と運動強度との交互作用は有意でなかった。このことは、中強度の有酸素性運動トレーニングは、これまでに報告されてきた強度のトレーニングと同様に中心動脈伸展性を高める効果を有することを示唆する。高強度の運動は低～中強度の運動に比べて、怪我の発生¹⁵⁾ や心事故の発生リスクが高い^{5, 20)}。もし、比較的低い強度の身体活動でも中心動脈伸展性の維持・改善に有効であるとすれば、エビデンスに基づいた心血管系疾患発症予防のためのより安全な運動処方構築ができる。

本研究は、習慣的な身体活動や有酸素性運動トレーニングが中心動脈伸展性を改善させる機序を明らかにすることを目的としていないが、いくつかの推察は可能である。中心動脈伸展性は動脈壁の組成（エラスチン、コラーゲン）や血管平滑筋のトーンズ等によって規定される。それゆえ、習慣的な身体活動によって器質的因子や血管平滑筋のトーンズを調整する因子（血管交感神経活動、血管作動性物質等）に変化が生じた可能性が考えられる。この推察を支持する先行研究としては、16週間の有酸素性運動トレーニングによって、ラットの大動脈におけるエラスチン量の増大およびエラスチン中のカルシウム量の減少が生じたという報告¹³⁾、12週間の有酸素性運動トレーニングに伴い、中高年者の血管平滑筋収縮物質であるエンドセリン1血中濃度の減少¹¹⁾ や、血管平滑筋弛緩物質である一酸化窒素の代謝産物（nitrite/nitrate）およびセカンドメッセンジャー（cyclic guanosine monophosphate）の血中濃度増大¹²⁾ 等が挙げられる。Goto et al.⁶⁾ は、血管内皮細胞依存性の血管拡張機能が最大酸素摂取量の50%強度の有酸素性運動トレーニングでは改善するが、75%強度では改善しないことを示した。この理由として、高強度運動で生じた酸化ストレスが血管内皮細胞にネガティブな影響を与えたのではないかと推察している。血管内皮細胞は血管作動性物質を介して血管平滑筋のトーンズを調整するので、このGoto et al.の研究⁶⁾ はわれわれが得た結果を支持するものといえるかもしれない。ただしいずれにせよ、これらの因子の変化と中心動脈伸展性の変化との関連性は明らかでなく、今後の検討が必要である。

まとめ

中高年者の中心動脈伸展性維持・改善に有効な身体活動水準を明らかにすることを目的とした。172名の中高年者（41～82歳）を対象に、加齢・身体活動水準・中心動脈伸展性の関連性を検討した。また、17名の中高年女性（50～66歳）に対し、中強度と高強度の有酸素性運動トレーニングプログラムを施行し、中心動脈伸展性の変化を比較した。その結果、3～5METsの身体活動および運動トレーニングが、6METs以上の高強度身体活動とは独立して、中高年者の中心動脈伸展性維持・改善に有効であることが示された。

謝辞

本研究は、石本デサントスポーツ科学振興財団研究助成により行われた。研究遂行にあたり多大な協力を頂いた筑波大学・松田光生名誉教授、久野譜也助教授に謝意を表します。

文献

- 1) Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., Safar M.E., London G.M., Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99, 2434-2439 (1999)
- 2) Cameron J.D., Dart A.M., Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am. J. Physiol.*, 266, H693-H701 (1994)
- 3) Dart A. and Kingwell B.A., Pulse pressure—a review

- of mechanisms and clinical relevance. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 37, 975-984 (2001)
- 4) Edwards D.G., Schofield R.S., Magyari P.M., Nichols W.W., Braith R.W., Effect of exercise training on central aortic pressure wave reflection in coronary artery disease. *Am. J. Hypertens.*, 17, 540-543 (2004)
 - 5) Giri S., Thompson P.D., Kiernan F.J., Clive J., Fram D.B., Mitchel J.F., Hirst J.A., McKay R.G., Waters D.D., Clinical and angiographic characteristics of exertion-related acute myocardial infarction. *JAMA*, 282, 1731-1736 (1999)
 - 6) Goto C., Higashi Y., Kimura M., Noma K., Hara K., Nakagawa K., Kawamura M., Chayama K., Yoshizumi M., Nara I., Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*, 108, 530-535 (2003)
 - 7) Hirai T., Sasayama S., Kawasaki T., Yagi S., Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A noninvasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation*, 80, 78-86 (1989)
 - 8) Kakiyama T., Matsuda M., Koseki S., Effect of physical activity on the distensibility of the aortic wall in healthy males. *Angiology*, 49, 749-757 (1998)
 - 9) Kakiyama T., Sugawara J., Murakami H., Maeda S., Kuno S., Matsuda M., Effects of short-term endurance training on aortic distensibility in young males. *Med. Sci. Sports Excer.*, 37, 267-271 (2005)
 - 10) Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., et al., Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*, 37, 1236-1241 (2001)
 - 11) Maeda S., Tanabe T., Miyauchi T., Otsuki T., Sugawara J., Iemitsu M., Kuno S., Ajisaka R., Yamaguchi I., Matsuda M., Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J. Appl. Physiol.*, 95, 336-341 (2003)
 - 12) Maeda S., Tanabe T., Otsuki T., Sugawara J., Iemitsu M., Miyauchi T., Kuno S., Ajisaka R., Matsuda M., Moderate regular exercise increases basal production of nitric oxide in elderly women. *Hypertens Res.*, 27, 947-953 (2004)
 - 13) Matsuda M., Nosaka T., Sato M., Ohshima N., Effects of physical exercise on the elasticity and elastic components of the rat aorta. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 66, 122-126 (1993)
 - 14) Moreau K.L., Donato A.J., Seals D.R., DeSouza C.A., Tanaka H., Regular exercise, hormone replacement therapy and the age-related decline in carotid arterial compliance in healthy women. *Cardiovasc. Res.*, 57, 861-868 (2003)
 - 15) Nicholl J.P., Coleman P., Williams B.T., The epidemiology of sports and exercise related injury in the United Kingdom. *Br. J. Sports Med.*, 29, 232-238 (1995)
 - 16) Nichols W.W., O'Rourke M.F., McDonald's Blood Flow in Arteries, Theoretical, experimental, and clinical principles (4th ed). London, Arnold (1998)
 - 17) O'Rourke M., Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension*, 15, 339-347 (1990)
 - 18) Pate R.R., Pratt M., Blair S.N., Haskell W.L., Macera C.A., Bouchard C., Buchner D., Ettinger W., Heath G.W., King A.C. et al., Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*, 273, 402-407 (1995)
 - 19) Schmidt-Trucksass A.S., Grathwohl D., Frey I., Schmid A., Boragk R., Upmeier C., Keul J., Huonker M., Relation of leisure-time physical activity to structural and functional arterial properties of the common carotid artery in male subjects. *Atherosclerosis*, 145, 107-114 (1999)
 - 20) Tanaka H., DeSouza C.A., Seals D.R., Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 18, 127-132 (1998)
 - 21) Tanaka H., Dinunno F.A., Hunt B.E., Jones P.P., DeSouza C.A., Seals D.R., Hemodynamic sequelae of age-related increases in arterial stiffness in healthy women. *Am. J. Cardiol.*, 82, 1152-1155 (1998)
 - 22) Tanaka H., Dinunno F.A., Monahan K.D., Clevenger C.M., DeSouza C.A., Seals D.R., Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, 102, 1270-1275 (2000)