

【25】

氏 名	星 谷 愛
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第790号
学位授与の日付	令和3年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (医工学)
学位論文題目	Effects of whole-body neuromuscular electrical stimulation device on hemodynamics, arrhythmia, and sublingual microcirculation (全身性神経筋電気刺激の血行動態、不整脈、舌下微小循環に関する効果について)
論文審査委員	(主査) 教授 美津島 隆 (副査) 教授 神 作 憲 司 教授 伴 場 信 之

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

神経筋電気刺激治療（neuromuscular electrical stimulation：NMES）は整形外科疾患やフレイルなどで運動が制限される患者にも使用でき、糖尿病の代謝改善効果、血管内皮機能の改善など内科系疾患への有益な効果が認められてきた。四肢だけではなく大胸筋を含めた体幹にも効率よく電気刺激を与えながら随意的な運動を組み合わせで行えるwearable deviceが開発された（株式会社MTG）。先行研究では15分間の有酸素運動と全身へのNMESの組み合わせが、高強度の運動と同程度に代謝反応を増強することを示した。この運動療法を高強度の運動が難しい心不全患者にも適用していけると意義が高い。しかし、心臓や微小循環を含む血行動態に与える影響は解明されていない。血液流動性はさまざまな疾患の病因に重要な役割を果たし、心血管イベントの強力な予測因子でもある。激しい運動が微小循環の一時的な悪化を引き起こしたという報告もあるため、胸部を含む全身へのNMESが、循環動態、不整脈、微小循環、血糖値、乳酸値、酸化ストレスなどの全身代謝に及ぼす安全性と影響を評価する必要がある。

【目 的】

この新しいwearable deviceによる大胸筋を含めた体幹と四肢近位部への電気刺激が循環動態に与える影響と安全性を検討する。

【対象と方法】

20～33歳の健常な男女19例を対象に被験者が耐えられる最大の強度で電気刺激を与えた。施行中の不快感の測定にはNumeric Rating Scaleを用いて評価し、7以上とした。安静時、NMES（20分）、回復期（10分）に心電図、心臓超音波検査、血中乳酸値、血液流動性を経時的に測定した。ハンドベルドビデオ顕微鏡（Cytocum）を使用し、舌下総血管密度（Sublingual total blood vessel density）、舌下灌流密度（Sublingual perfused vessel density）、舌下微小循環流量指数（Sublingual microcirculatory flow index）も測定した。

獨協医科大学日光医療センター倫理委員会によって承認を受けた。（承認番号：NIKKO 29012）。この研究への参加について書面によるインフォームドコンセントを取得した。

1964年のヘルシンキ宣言とその後の修正または同等の倫理基準に準じて行った。

【結 果】

電気刺激中ならびに回復期に不整脈は検出されず、心臓超音波検査で左室駆出率や拡張能は全例で維持されたが、1例のみ軽度僧帽弁閉鎖不全症を認めた。血糖低下、乳酸上昇、アドレナリンの軽度上昇がみられるなど運動負荷としては十分であったが、血液流動性や酸化ストレスに影響を与えなかった。また、舌下微小循環の指標であるTVD・PVD・MFIも負荷前後で有意な変化はみられなかった。

【考 察】

全身へのNMESの有効性と安全性は検討されているが、心肺機能に関する報告は多くはない。また、使用指針も示されていない。本研究では被験者が耐えられる最大強度で全身への電気刺激を与えたが、不整脈を引き起こさず、心拍数、収縮期および拡張期血圧、心機能に悪影響を及ぼさなかった。全身へのNMESでは心臓の近くで電気刺激が行われるため、心拍数、血圧、酸素摂取量に加えて、心臓機能への影響を確認する必要がある。本研究では、心臓超音波検査で心機能を評価し、安全性を確認した。全身へのNMES中に1人の男性被験者に軽度の一過性の僧帽弁閉鎖不全症がみられた。これについては下腿への電気刺激により、静脈灌流が一時的に増加したことが原因であり、健常者における心臓機能への悪影響はないと考える。このため、NMESの禁忌とは肺うっ血のとれていないNYHA IVの心不全（左心室駆出率<25%）、重度の不整脈、ペースメーカーや植込み型除細動器留置の患者である。二次性僧帽弁閉鎖不全症を伴う患者における運動誘発性肺高血圧症は、心臓関連死のリスクが高い。心不全患者における全身へのNMESの安全性と効果は、今後の研究で明らかにしていきたい。

また、全身へのNMESによって血糖値が有意に低下した。下腿へのNMESと同様の結果であり、インスリン非依存性のGLUT-4による糖の取り込みによるものである可能性が高い。乳酸は無酸素運動中に蓄積し、運動中に骨格筋によってエネルギー源として利用することができる。乳酸は安静時の 1.3 ± 0.3 mmol / LからNMES後の 3.5 ± 1.8 mmol / Lと有意に増加した。先行研究では嫌気性代謝閾値を超える急性運動が血液流動性を低下させ、酸化ストレスを増加させることを報告しているが、全身へのNMESの前後で血液の流動性に有意差はなかった。酸化ストレスの増加も認めなかった。

なお、有酸素運動と筋力トレーニングは血圧と心拍数を増加させるが、全身へのNMESでは増加しなかった。したがって、全身へのNMESは、心臓機能や微小循環に影響を与えることなく乳酸を生成する比較的高強度の運動負荷を全身の骨格筋に与えると考ええる。

【結 論】

全身へのNMESは若い健常者において安全に運動代替ツールとして使用でき、微小循環や血液流動性に悪影響を及ぼさないことが示された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

神経筋電気刺激治療（neuromuscular electrical stimulation：NMES）は整形外科疾患やフレイルなど運動が制限される患者に使用でき、糖尿病の代謝改善効果、血管内皮機能の改善など内科系疾患への有益な効果が認められてきた。四肢だけではなく大胸筋を含めた体幹にも効率よく電気刺激を与えながら随意的な運動を組み合わせて行えるwearable deviceが開発された（株式会社MTG）。下肢へのNMESの効果と安全性は認められているが、上半身へのNMESの報告は少ない。申請論文ではwearable typeの電気刺激について臨床やスポーツ場面での応用を目的として、大胸筋を含めた体幹と四肢近位部への電気刺激が循環動態（マクロとミクロ）に与える影響を検討している。20歳～33歳の健常な男女を対象に被験者が耐えられる最大の強度で電気刺激を与えた。安静時、NMES（20分）、回復期（10分）に心電図、心臓超音波検査、血液検査を経時的に測定した。ハンドベルドビデオ顕微鏡（Cytocum）を使用し、舌下総血管密度（Sublingual total blood vessel density）、舌下灌流密度（Sublingual perfused vessel density）、舌下微小循環流量指数（Sublingual microcirculatory flow index）も測定した。結果、電気刺激中ならびに回復期に不整脈は検出されず、心臓超音波検査で左室駆出率や拡張能は全例で維持され、心機能へ影響はないことを明らかにした。また、血糖が低下し、乳酸が上昇するような運動効果はみられたが、微小循環に影響を与えなかった。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、全身性神経筋電気刺激のマクロとミクロの循環動態に関する研究である。本研究は特に被験者に負担なく行われ、得られた検査結果を客観的に統計解析しており、研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、全身性神経筋電気刺激が不整脈を惹起せず、循環動態へ影響を与えることなく、乳酸を生成するレベルまでの運動効果を確認している。微小循環については、舌下顕微鏡で*in vivo*観察しマイクロ流路を用いた血液流動性検査で*ex vivo*観察し、刺激前後で有意な変化を認めなかった。新奇性・独創性に優れた結果である。

【結論の妥当性】

申請論文では、19例と少数の被検者ではあるが、適切な対象群の設定の下、確立された検査手法と統計解析法を用いて、全身性神経筋電気刺激のマクロとミクロの循環動態に与える影響を明らかにし

た。そこから導き出された結論は、論理的に矛盾するものではなく、これまで報告されてきた研究の結果を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、臥位安静時の全身性神経筋電気刺激が循環動態へ影響を与えることなく、乳酸を生成するレベルの運動効果があることを明らかにした。今後、自発的運動と組み合わせたプログラムで安全性と運動効果を検証する。さらに、慢性心不全、慢性閉塞性肺疾患、肥満で運動嫌いの患者における新しい形の運動療法への発展としても役立つ意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、生理学、臨床循環器学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の専門誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Heart and Vessels

(36 (6) : 844-852, 2021)