

【17】

氏 名	おち 落 谷 香
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第813号
学位授与の日付	令和4年3月4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	Microcirculatory and metabolic responses during voluntary cycle ergometer exercise with a whole-body neuromuscular electrical stimulation device (全身性電気刺激装置を用いた自転車エルゴメーターによる運動時の微小循環および代謝反応)
論文審査委員	(主査) 教授 美津島 隆 (副査) 教授 福田 宏 嗣 教授 原 澤 寛

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

骨格筋電気刺激（Electrical muscle stimulation：EMS）の実施により骨格筋が収縮する現象は古くから知られており、廃用に伴う筋萎縮に対する治療法として、運動療法が困難な患者に対し用いられている。また、運動療法が禁忌とされていたNew York Heart Association分類Ⅳの心不全患者であっても、血圧や心拍数に影響を与えず安全に施行でき最大筋力の増加が報告されている。最近では、より広範囲に電気刺激を与えることができる全身性電気刺激（Whole-body neuromuscular electrical stimulation：WB-NMES）の有効性も報告されており、健常者においてWB-NMESと随意運動を併用することで、多くの骨格筋に高強度の動的負荷を与えることが報告されている。しかし、高強度の運動は微小循環の流れを一時的に悪化させ、心血管イベントの危険因子となる。健常者を対象としたWB-NMESの単回使用は、血液流動性に悪影響を及ぼすことなく安全に実施できることを報告したが、WB-NMESと随意運動の併用が微小循環に与える影響は明らかでない。

【目 的】

本研究の目的は、エルゴ自転車運動とWB-NMESを用いたハイブリッド運動が微小循環動態と代謝に及ぼす影響を検討することである。

【対象と方法】

本試験デザインは単一施設、クロスオーバー介入試験である。本研究のプロトコルは獨協医科大

学日光医療センター倫理委員会の承認を得ており（承認番号：日光20-020）すべての参加者からは書面で同意を得た。本研究の参加者は、20才以上の健康な日本人ボランティア15名で（年齢：28.9±5.1歳、身長：166.7cm±7.5cm、BMI：23.2±3.2）、うち男性10名である。エルゴ自転車のみ心肺運動負荷試験と、エルゴ自転車とWB-NMESを同時に実施しながらの心肺運動負荷試験の結果を比較した。主要評価項目は、負荷直後・負荷20分後の血液流動性（全血通過時間）、舌下微小血管灌流量指数、手指血流速度の基礎値（安静時）からの変化である。副次項目は、負荷直後・負荷20分後の舌下総血管密度、舌下灌流血管率、舌下灌流血管密度、血糖値、乳酸、白血球、赤血球、血小板数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値、BAP（抗酸化力マーカー）、d-ROM testの基礎値（安静時）からの変化である。また、ウォームアップ時点と無酸素性閾値（Anaerobic threshold：AT）時点のVO₂、呼吸性代償開始点のVCO₂をエルゴ自転車運動とハイブリッド運動で比較した。

全血通過時間、舌下微小血管灌流量指数、舌下灌流血管率についてはFriedman検定を実施し、多重比較にはBonferroni検定を用いた。有意差を示した結果は、 Δ 値に対しWilcoxonの符号付き順位検定を実施した。その他の項目に対しては二元配置分散分析反復測定を実施した。交互作用がある場合には各群間比較を行い、交互作用がない場合には各因子の水準（時間）間でBonferroni検定を実施した。エルゴ自転車運動およびハイブリッド運動でのウォームアップ時点とAT時点のVO₂、呼吸性代償開始点のVCO₂について、対応のあるt検定を行った。すべての有意水準を $p<0.05$ とした。

【結 果】

ハイブリッド運動中に危険な不整脈は検出されなかった。ハイブリッド運動では、エルゴ自転車運動と比較して、ウォームアップ4分後のVO₂の増加が多かった（10.9±1.9ml/kg/min vs 9.4±1.0ml/kg/min, $p<0.05$, $r=0.72$ ）。さらに、ATのVO₂の増加も多く（19.9±4.3ml/kg/min vs 18.4±3.6ml/kg/min, $p<0.05$, $r=0.79$ ）、最大負荷時までVO₂の増加が大きかった。ハイブリッド運動の呼吸性代償開始点のVCO₂は、エルゴ自転車運動のVCO₂よりも有意に高かった（2242.5±468.1L/ml vs 2117.6±463.3L/ml, $p<0.05$, $r=0.57$ ）。

エルゴ自転車運動及びハイブリッド運動の全血通過時間は、安静時と比較して最大運動負荷後に有意に延長した（52.8±15.7sec→112.6±66.0sec, $p<0.05$, $r=0.25$, 50.8±14.1sec→123.8±63.1sec, $p<0.001$, $r=0.41$ ）。全血通過時間の Δ 値（安静時－運動直後）には、エルゴ自転車運動とハイブリッド運動の間に有意な差はなかった（ $p=0.65$ ）。

舌下微小血管灌流量指数、舌下総血管密度、舌下灌流血管率、舌下灌流血管密度、手指血流に変化はなかった。

エルゴ自転車運動とハイブリッド運動ともに、運動直後に乳酸値の有意な上昇が観察された。白血球、血小板、ヘマトクリット値は運動直後に有意に上昇し、運動20分後に基礎値に回復した。エルゴ自転車運動では、運動20分後に血糖値の有意な減少が観察され、ハイブリッド運動では、運動直後と運動20分後に血糖値の有意な低下が見られた。エルゴ自転車運動とハイブリッド運動の相乗効果は認められなかった。

【考 察】

ハイブリッド運動ではペダリングに関与していない上肢と体幹の筋肉が電気刺激により運動に動員され、 VO_2 の増加が生じたと考えられる。また、呼吸性代償開始点における VCO_2 の増加は、AT以上の激しい運動による乳酸の蓄積にWB-NMESによるII型筋線維の持続的収縮による乳酸蓄積が加わり、その緩衝反応として VCO_2 がハイブリッド運動で多かったと推測する。

激しい運動はヘマトクリット、白血球、血小板数の増加により一時的に血液流動性を低下させる。本研究でも、エルゴ自転車運動およびハイブリッド運動でヘマトクリット、白血球、血小板数が増加しており、これらが全血通過時間の延長の原因と考えられる。脱水による内臓血流の減少と運動筋への血流分布により、舌下および手指微小循環流量が減少すると予測したが、*in vivo*舌下微小血管灌流量指数や手指血流速度の有意な変化は見られなかった。運動は血管内皮にシアストレスを与え、一酸化窒素合成酵素の活性と一酸化窒素の利用により血管拡張をもたらすため、このことが*ex vivo*と*in vivo*で観察された血流の違いの原因であると考えられる。

【結 論】

エルゴ自転車運動とハイブリッド運動は、*ex vivo*では一過性に血液の流動性を悪化させるが、*in vivo*では微小循環に影響を及ぼさなかった。健康な若年者に対するハイブリッド運動は、安全で同レベルのエルゴ自転車運動よりも効果的なトレーニングが可能である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

心臓リハビリテーションの運動療法では有酸素運動を中心に実施されているが、臨床場面では高齢化・多疾患合併に伴い、積極的運動療法が困難な症例が増加している。このような患者に対し、経皮的に神経に電流を流すことで筋収縮を促す、神経筋電気刺激が運動の代替え療法として実施されている。近年では、下肢だけでなく上肢や体幹を含む全身に電気刺激を与える、全身性神経筋電気刺激についての効果が報告されている。また、全身性神経筋電気刺激と自発的運動の組み合わせでは、より効果が高いことが明らかとなっている。激しい運動は血液の流れを一過性に悪化すると報告され、下肢電気刺激や全身性神経筋電気刺激が血液流動性に与える影響について調査してきたが、全身性神経筋電気刺激と自発的運動の組み合わせが血液流動性に与える影響は明らかでない。申請論文では、全身性電気刺激装置を用いた自転車エルゴメーターによる運動（エルゴ自転車運動）時の微小循環および代謝反応について調査された。20歳以上の健康な日本人を対象に、エルゴ自転車運動のみの心肺運動負荷試験と、エルゴ自転車運動に全身性神経筋電気刺激を加えた、ハイブリッド運動の心肺運動負荷試験の結果を比較した。微小循環評価として全血通過時間（*ex vivo*血液流動性評価）、舌下微小血管灌流量指数、手指血流速度（*in vivo*微小循環評価）を測定した。エルゴ自転車運動とハイブリッド運動では、*ex vivo*血液流動性を一過性に悪化させるが、ハイブリッド運動が血液流動性に与える相乗効果は認められなかった。また*in vivo*微小循環には影響を及ぼしていなかった。ハイブリッド運動では、エルゴ自転車運動と同じ負荷量で、エルゴ自転車運動よりも酸素摂取量が多かった。健康な若年

者に対するハイブリッド運動は、安全で同レベルのエルゴ自転車運動よりも効果的なトレーニングが可能となる。

【研究方法の妥当性】

申請論文は、エルゴ自転車運動に全身性神経筋電気刺激を加えたハイブリッド運動が、微小循環と代謝反応に与える影響を調査した研究である。サンプル数や研究プロトコルは先行研究に基づき、得られた検査結果は客観的に統計解析されており、研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文は、エルゴ自転車運動と全身性神経筋電気刺激を組み合わせた、ハイブリッド運動の*ex vivo*血液流動性および*in vivo*微小循環の血流の観察が行われている。さらに*in vivo*微小循環は舌下と手指の微小循環を観察しており、ハイブリッド運動の血液流動性 (*ex vivo*) と微小血管血流 (*in vivo*) の一過性の血流低下について報告した、新奇性・独創性に優れた研究である。

【結論の妥当性】

申請論文では、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、エルゴ自転車運動と全身性神経筋電気刺激を組み合わせたハイブリッド運動が、*in vivo*血液流動性と*in vivo*微小循環に与える影響および効果について明らかにした。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、エルゴ自転車運動と全身性神経筋電気刺激を組み合わせたハイブリッド運動は、健康な若者に対して嫌気性代謝閾値レベルの運動負荷で、安全に効率よくトレーニングすることが可能であることを明らかにした。今後は若年の心疾患患者に対し、短時間で効率のよい運動療法の提供や、心血管系疾患を有する高齢者における、新しい形の運動療法への発展に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、運動生理学、物理療法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、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)

Applied Sciences

(11 : 12048, 2021)