

動脈機能維持・向上を目的とした骨格筋電気刺激の可能性  
に関する研究

令和5年度

徳島大学大学院総合科学教育部

博士論文

西村 里奈

## 目次

第1章 序論	
1.1 本論文の背景	1
1.2 本論文の構成	3
第2章 下肢への骨格筋電気刺激部位の違いが動脈機能に及ぼす影響	
2.1 緒言	4
2.2 方法	4
2.2.1 対象者	4
2.2.2 プロトコール	5
2.2.2.1 実験デザイン	5
2.2.2.2 骨格筋電気刺激	5
2.2.3 測定項目および測定方法	7
2.2.3.1 骨格筋電気刺激時の酸素摂取量および心拍数	7
2.2.3.2 血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度	7
2.2.4 統計解析	8
2.3 結果	8
2.3.1 骨格筋電気刺激時の酸素摂取量および心拍数の変化	8
2.3.2 各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化	10
2.3.3 各条件前後の血圧および心拍数の変化	11
2.4 考察	13
2.5 結語	14
第3章 下肢への骨格筋電気刺激による刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響	
3.1 緒言	15
3.2 方法	15
3.2.1 対象者	15
3.2.2 プロトコール	16
3.2.2.1 実験デザイン	16
3.2.2.2 骨格筋電気刺激	16
3.2.3 測定項目および測定方法	16
3.2.3.1 酸素摂取量, 換気量, および心拍数	16
3.2.3.2 血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度	17
3.2.4 統計解析	17

3.3	結果	18
3.3.1	各条件時の酸素摂取量, 換気量, および心拍数の変化	18
3.3.2	各条件時の代謝当量および換気効率の変化	20
3.3.3	各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化	20
3.3.4	各条件前後の血圧および心拍数の変化	21
3.4	考察	23
3.5	結語	24

#### 第4章 一過性の自転車こぎ運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用が動脈スティフネスに及ぼす影響

4.1	緒言	25
4.2	方法	26
4.2.1	対象者	26
4.2.2	プロトコール	26
4.2.2.1	最大運動負荷テストのプロトコール	27
4.2.2.2	骨格筋電気刺激	27
4.2.3	測定項目および測定方法	28
4.2.3.1	酸素摂取量および心拍数	28
4.2.3.2	血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度	28
4.2.3.3	総大腿動脈血流量	28
4.2.4	統計解析	29
4.3	結果	30
4.3.1	最大運動負荷テスト時および骨格筋電気刺激時の呼吸循環応答	30
4.3.2	運動時の酸素摂取量および心拍数	30
4.3.3	運動時の絶対的運動強度	32
4.3.4	各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化	32
4.3.5	各条件前後の血管径, 平均血流速度, および血流量の変化	33
4.3.6	各条件前後のシェアレイトおよび血管コンダクタンスの変化	35
4.3.7	各条件前後の血圧および心拍数の変化	37
4.4	考察	39
4.5	結語	40

#### 第5章 低強度の有酸素性運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響

5.1	緒言	41
5.2	方法	42

5.2.1	対象者	42
5.2.2	プロトコール	42
5.2.2.1	実験デザイン	42
5.2.2.2	最大運動負荷テスト	42
5.2.2.3	骨格筋電気刺激	43
5.2.3	測定項目および測定方法	43
5.2.3.1	酸素摂取量および心拍数	43
5.2.3.2	血圧, 心拍数, 血管径, 血流速度, および血流依存性血管拡張反応	43
5.2.4	統計解析	44
5.3	結果	44
5.3.1	各群におけるトレーニング前後の最大酸素摂取量の変化	44
5.3.2	各群におけるトレーニング前後の血圧の変化	46
5.3.3	各群におけるトレーニング前後の血管径の変化	46
5.3.4	各群におけるトレーニング前後の血流速度の変化	48
5.3.5	各群におけるトレーニング前後の血流依存性血管拡張反応の変化	50
5.4	考察	51
5.5	結語	53
第6章 結論		54
参考文献		57
本論文の基礎となる参考論文 (主論文)		64
本論文に関連のあるその他参考論文 (副論文)		64
謝辞		65

## 第1章 序論

### 1.1 本論文の背景

我が国における脳血管疾患，心疾患などの循環器疾患 (cardiovascular disease: CVD) による死亡は，悪性新生物に次ぐ，死亡原因の一つである (厚生労働省，2022)。急病の疾病分類においても，脳血管疾患および心疾患等を含む CVD の割合が多く，全体の16.4%を占めており(2022年4月1日現在推計)，高齢者ではその割合が特に高く，死亡および重症による長期入院についても CVD の発症が原因となっている。また，介護が必要となった主な原因を占める割合 (2022年6月2日現在推計) は，脳血管疾患が16.1%であり，介護が必要となる可能性も高い (厚生労働省，2019)。脳血管疾患は，運動麻痺，認知障害などの後遺症を伴うことが多く，身体機能の低下，起居動作，歩行能力などの日常生活動作能力の獲得が困難となる場合がある。これらのことから，CVD は，生命，健康，個人の生活の質に重大な影響を及ぼす疾患である。また，2022年の高齢者人口は3627万人，総人口に占める割合 (2019年9月25日推計) が，29.1%と過去最高となっており，我が国の高齢化は急速に進行している (厚生労働省，2022)。2040年ごろには高齢者人口がピークを迎え，加齢とともに患者数が増加する傾向にあることから，より CVD を予防する一層の対策が必要である。

虚血性心疾患は，高血圧症，喫煙，肥満および脂質異常症の危険因子となり (Kaplan et al. 1989)，これらは，CVD の誘因となる動脈硬化を生じる可能性が高まる。動脈硬化の初期部病変として，血管内皮機能が低下し，高血圧，動脈硬化に進展することが報告されている (Celermajer et al. 1994)。また，動脈壁の硬化度の指標である動脈スティフネスの増大は，死亡，CVD の発症の危険性と関連することが明らかとなっている (Ohkuma et al. 2017, Vlachopoulos et al. 2012)。CVD を予防するためには，動脈スティフネスおよび血管内皮機能である動脈機能の維持，改善が非常に重要である。

一般的に，その方法としてサイクリング，ウォーキング，ランニングなどの有酸素性運動が動脈スティフネスおよび血管内皮機能の改善に効果的であり，CVD のリスクを低下させる (Haskell et al. 2007, Kingwell et al. 1997, Madhura et al. 2012, Tanaka et al. 1998, Tanaka et al. 2000)。一方，低体力者，運動耐容能の低下した CVD 患者，下肢に疼痛を抱えた運動器疾患患者などは，サイクリング，ウォーキング，ランニングといった下肢を主に用いる中強度の有酸素性運動を長時間実施することが困難である。下肢の変形性関節症などに代表される運動器疾患を持つ患者では，疼痛により身体活動が低下し，中度強度以上の運動が実施出来ない人々が存在する。さらに，長期入院，長期臥床によって心肺機能が低下した人々も，適切な強度かつ長時間の運動を実施できない場合が多い。このように，身体不活動状態，運動習慣を持たない者は運動耐容能が低く，心血管系危険因子が高まることが報告されているが，安全面の観点から心肺機能への急激なストレスを防ぐために，低強度の運動を余儀なくされる。このような対象者に対して，動脈スティフネスおよび血管内皮機能の維持・改善につながる運動プログラムを確立する

ことが重要である。

近年、経皮的に骨格筋に電気刺激を与え、他動的に筋収縮を引き起こす骨格筋電気刺激 (Electrical muscle stimulation: EMS) が注目されている。EMS は対象者の能動的な運動を必要とせず、他動的に筋肉を収縮させることが可能であるため運動の代替手段となる可能性がある。これまでに EMS は、筋力の増加、代謝の亢進、エネルギー消費量の増加、動脈ステイフネスの低下を引き起こすことが示されている (Minogue et al. 2013, 佐藤ら, 2016, Sillen et al. 2009, 長坂ら, 2007, Oda et al. 2022, 高田, 1990)。さらに、先行研究では、低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用させることで、グルコース代謝ならびにエネルギー消費量が高まると報告している (Watanabe et al. 2019)。低強度である有酸素性運動に、他動的な運動である EMS を組み合わせることで、低強度の有酸素性運動のみでは不足していた運動量が担保され、持久性が低下し自発的な運動を長時間十分にできない人々に、効果をもたらす可能性が示唆されるが、自転車こぎ運動と EMS の併用による動脈ステイフネスおよび血管内皮機能への影響については十分に検討されていない。そこで、本研究では、EMS を用いて動脈ステイフネスおよび血管内皮機能の影響を明らかにすることを目的とした。

## 1.2 本論文の構成

本論文は、4つの研究から構成されており、下肢へのEMSの部位および刺激様式の違い、低強度の有酸素性運動と下肢へのEMSの併用運動が動脈ステイフネスおよび血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにし、CVD予防のための新たな運動プログラムの構築を目的とした。

第2章「下肢への骨格筋電気刺激部位の違いが動脈機能に及ぼす影響」では、動脈壁の硬化度を示す動脈ステイフネスを評価する脈波伝播速度 (Pulse Wave Velocity: PWV) を用いて、下肢へのEMSの部位の違いによる動脈機能に及ぼす影響を検討した。その結果、下腿、大腿、下肢全体の順に刺激部位が広範囲になるとともに、EMS後の上腕-足首間脈波伝播速度 (ba-PWV) の低下が著しくなることが明らかになった。

第3章「下肢への骨格筋電気刺激による刺激様式の違いが動脈ステイフネスに及ぼす影響」では、下肢へのEMSの刺激様式の違いについて動脈ステイフネスに与える影響を検討することで、動脈ステイフネスに対する最適なEMSのプログラムを明確にすることを目的とした。本研究では健康成人男性を対象に、4Hzおよび20Hzにおける動脈ステイフネスの変化を調査した。4Hzの条件では、連続での刺激、20Hzの条件では、刺激パターン5秒on・2秒offとし、20分間刺激した。その結果、一過性の下肢へのEMSは、4Hzでも20Hzでも動脈ステイフネスを低下させるが、低い周波数である4Hzの刺激周波数を使用することでより効果を示すことが明らかとなった。

第4章「一過性の自転車こぎ運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用が動脈ステイフネスに及ぼす影響」では、第2章および第3章で明らかとなったEMSのプログラムを用いて、有酸素性運動とEMSとの併用運動が動脈ステイフネスおよび血流量に及ぼす影響を調査した。50% $\dot{V}O_{2max}$ で20分間の自転車こぎ運動のみを実施させる条件、50% $\dot{V}O_{2max}$ 強度からEMS時の $\dot{V}O_2$ を差し引いた低強度での自転車こぎ運動をさせる条件、低強度の自転車こぎ運動条件で実施した20分間の低強度での自転車こぎ運動と下肢にEMSを併用させる条件の3つを比較することで血流量が増加し、ba-PWVが低下するか否か検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動とEMSの併用は、中強度運動と同程度に血流量を増加させ動脈ステイフネスの低下をもたらすことが示された。

第5章「低強度の有酸素性運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響」では、第4章で有酸素性運動とEMSとの併用運動が一過性の効果が明らかとなったことから、長期的なトレーニング介入による血管内皮機能の指標となる血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated vasodilation: FMD) を用いて慢性的な動脈機能に与える影響について検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動とEMSの併用運動が中強度の自転車こぎ運動と同様に、FMDが有意に増加した。これらのことから、低強度の有酸素性運動および下肢へのEMSの併用トレーニングは、血管内皮機能および有酸素性能力を向上させる、安全かつ効果的な運動プログラムである可能性が示された。

## 第2章 下肢への骨格筋電気刺激部位の違いが動脈機能に及ぼす影響

### 2.1 緒言

EMSは、自発的な運動を伴わず、身体に影響を及ぼすことから、運動療法が長時間、十分に実施困難な者へ有効な方法であると注目されている。EMSは、リハビリテーション分野で治療手段として用いられてきた物理療法の一種であり、筋力増強、歩行能力の向上など運動機能の再建を目的とする方法として利用されてきた (Minogue et al. 2013, 佐藤ら, 2016, Sillen et al. 2009)。これまでに、健常成人、CVD患者、透析患者を対象に、下肢へのEMSを実施することによって動脈スティフネスを低下させることが明らかになっている (長坂ら, 2007, 三浦ら, 2022, 森ら, 2020)。EMSは、下肢全体を刺激するベルト電極式骨格筋電気刺激法 (belt electrode skeletal muscle electrical stimulation: B-SES)、大腿部、下腿部を選択して刺激する介護トレーニング用EMS装置パルスケアが開発されている。下肢全体を刺激する装置だけでなく、大腿部、下腿部のみといったより局所へEMSを付加する汎用性のある刺激装置も普及しており、CVDのリスクを軽減させるために処方する上で、刺激効果に影響を与える因子となる刺激部位に注意し、目的に応じて適切にこれらの条件を選択しなくてはならない。刺激範囲が広い下肢全体のEMSは、局所的なものよりも活動筋量が増加することで、より血流動態を促進させることが推察されるが、筋疲労を引き起こす可能性が高まる。一方、大腿部、下腿部のみといったEMSは、下肢全体へのEMSと比較して、筋疲労の軽減が期待されるが、刺激範囲の縮小によるエネルギー代謝の低下、筋血流量の減少などをもたらす。このように、EMSの刺激部位の違いにより、動脈スティフネスの変化も異なることが推測される。しかし、この点については十分に検討されていない。そこで第2章では、刺激部位範囲に着目し、一過性の下肢への電気刺激部位の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響を検討した。

### 2.2 方法

#### 2.2.1 対象者

本研究の対象者の募集は、大学内で募集用チラシを配布することによって、一般男子大学生および大学院生を募り、非喫煙者で末梢動脈疾患、服薬習慣の無く、ほぼ同一時間帯に計3回の測定が可能な16名が対象者となった。その後、高血圧治療ガイドラインによるI度高血圧以上の1名を除外し、15名を解析対象者とした (年齢:  $23.8 \pm 4.1$  歳, 身長:  $171.4 \pm 4.1$  cm, 体重:  $65.0 \pm 6.8$  kg, 体脂肪率:  $16.2 \pm 5.2$  %)。なお、本研究は、徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾 (承認番号: 151) を得たものであり、対象者には事前に口頭にて研究の内容・趣旨、参加の拒否・撤回・中断等について説明し、書面にて承諾を得た後に研究を開始した。

## 2.2.2 プロトコール

### 2.2.2.1 実験デザイン

対象者は、測定のために計4回実験室へ訪問し、1日目はEMSに慣れるために下肢全体、大腿部、下腿部にそれぞれ10分間のEMSを付加し、最大耐性強度を求めた。2~4日目では、各対象者は、5~20分間の仰臥位安静後、仰臥位姿勢のまま臀部を含む下肢全体 (Lower limbs) 刺激条件 (以下、LI条件)、臀部を含む大腿部 (Thigh) 刺激条件 (以下、TH条件)、および下腿部 (Calf) 刺激条件 (以下、CA条件) の条件を、最低5日間の間隔をあけて、ランダム化クロスオーバー試験でそれぞれ20分間実施した。なお、上腕動脈の収縮期/拡張期血圧 (brachial artery systolic/diastolic blood pressure: SBP, DBP)、および上腕-足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity: ba-PWV) の測定は、20~30分間の仰臥位安静後およびEMS終了直後の計2回実施し、EMS刺激中に酸素摂取量 (oxygen consumption:  $\dot{V}O_2$ ) および心拍数 (Heart rate: HR) を測定した。対象者には、測定前日および当日の激しい運動、飲酒、コーヒー、紅茶などのカフェイン含有食品の摂取を禁止し、測定当日は、食後4時間以上経過した後に、室温 (21~24度)、湿度 (50~65%) が管理された部屋ですべてほぼ同時刻に測定を実施した。

### 2.2.2.2 骨格筋電気刺激

LI条件では、理学診察用器具低周波治療器 (G-TES 1100, ホーマーイオン研究所社製) (図1) を用いて、ベルト電極 (腰部: 5.3 cm × 93.3 cm, 大腿部: 5.3 cm × 69.6 cm, 足関節部: 5.3 × 54.6 cm) を腰部 (臍上部)、両側膝関節部 (膝関節上部)、および両側足関節部 (足関節上部) の計5か所に装着した。刺激範囲は、体幹筋から両側足関節までの範囲とし、両側大腿部および下腿部の刺激周期は、同期されているため、両側の下肢筋群が同時に刺激された (図3左)。TH条件およびCA条件では、介護トレーニング用EMS装置 (パルスケア, ホーマーイオン研究所社製) (図2) を用いて、TH条件ではベルト電極を腰部 (臍上部) および両側膝関節部 (膝関節上部) の計3か所に装着した。刺激範囲は、下肢体幹筋から両側膝関節までの範囲が刺激された (図3中央)。CA条件ではベルト式電極を両側膝関節 (膝関節上部) および両側足関節部 (足関節上部) の計4か所に装着した。両側膝関節から両側足関節までの範囲が刺激された (図3右)。なお、使用した腰部、大腿部、および足関節部すべてのベルト電極は、ぬるま湯または水を十分に浸透させた後に装着した。刺激条件は、周波数4Hz、パルス幅250 $\mu$ s、指数関数的漸増波とし、EMSの刺激強度は最大耐性強度 (腰部から膝関節部までの刺激範囲: 2.8~6.2 mA, 膝関節部から足関節部までの刺激範囲: 0.6~2.0 mA) とした。



図 1. 理学診察用器具低周波治療器



図 2. 介護トレーニング用 EMS 機器



図 3. 各条件のベルト電極装着位置

## 2.2.3 測定項目および測定方法

### 2.2.3.1 骨格筋電気刺激時の酸素摂取量および心拍数

各 EMS 刺激時の $\dot{V}O_2$ の測定は、ミキシングチャンバー方式によるエネルギー代謝測定を行うことができる自動呼気ガス分析装置 (AR-1 Type-3: アルコシステム社製, 千葉, 日本) を用いて, 30 秒ごとに測定した. 酸素濃度センサー, 炭酸ガス濃度センサー, および流量計の空気校正は, 電源投入時および実験開始前に,  $O_2$  濃度 20.93%,  $CO_2$  濃度 0.04%になるよう実施した. 自動呼気ガス分析装置は, 平坦な場所に水平を保って設置し, 空気が漏れないよう留意しマスクを装着した. また, 運動中の HR は, ハートレートモニター (PolarRS100: POLAR 社製, 東京, 日本) を用い, 30 秒ごとに測定した.

### 2.2.3.2 血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度

血圧脈波検査装置 (form PWV/ABI, フクダコーリン社製) (図 4)を用いて, 上腕動脈の SBP/DBP, HR, および ba-PWV をすべて同一験者が測定した. 血圧脈波検査装置は, 脈波, 四肢血圧, 心電図および心音図を同時測定することにより, 動脈の硬化状態を非侵襲的に測定することが可能である (Matsui et al. 2004). 対象者は, 仰臥位安静姿勢にて, 両上腕および両足関節部に血圧測定カフを巻き, 両手関節部に心電図クリップおよび第 2 肋間胸骨左縁に, 心音図センサーを装着し, 心電図および心音図が記録された. なお, HR は, 心電図波形における R-R 間隔をもとに自動的に算出された. ba-PWV は, 両上腕および両足関節部に, 血圧測定用カフを巻き, カフ内の容積脈波から脈波を記録する. 上腕動および足関節間の動脈波の立ち上がり時間差 ( $\Delta T$ ) を, 身長から推定された大動脈弁口から足関節部までの長さ (length from the suprasternal notch to the ankle: La), 大動脈弁口から上腕の長さ (length from the suprasternal notch to the brachium: Lb) を求め, 以下の式から ba-PWV を算出した.

$$\text{ba-PWV} = (L_a - L_b) / \Delta T$$



図 4. 血圧脈波検査装置  
(フクダコーリン社製)

#### 2.2.4 統計解析

本研究の結果では、Shapiro-Wilk 検定によってデータの正規性の検定を行い、正規分布を確認し、各条件の測定値の比較には、反復測定による二元配置分散分析 (to-way ANOVA) を行い、交互作用および主効果の有無を検定した。二元配置分散分析においては、Mauchly の球面性の検定を行い、球面性が仮定できなかつた場合には Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて、自由度を修正した。反復測定による二元配置分散分析より交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を行った。なお、データ解析には、統計処理ソフト (SPSS26.0, IBM 社製, 東京, 日本) を使用し、すべての測定値には、平均値および標準偏差 (Mean  $\pm$  SD) で示し、有意水準 5% をもって統計的有意とした。

### 2.3 結果

#### 2.3.1 骨格筋電気刺激時の酸素摂取量および心拍数の変化

各条件時の  $\dot{V}O_2$  および HR の変化は、図 5 に示すとおりである。LI および TH 条件では、刺激中の  $\dot{V}O_2$  および HR は、条件前と比較して刺激 5 分、10 分、15 分、および 20 分後に有意な増加を示し、刺激 5 分後と比較して刺激 10 分、15 分、および 20 分後に有意な増加を示した。また、刺激中の  $\dot{V}O_2$  および HR は、LI 条件と CA 条件との間に有意な差が認められた。

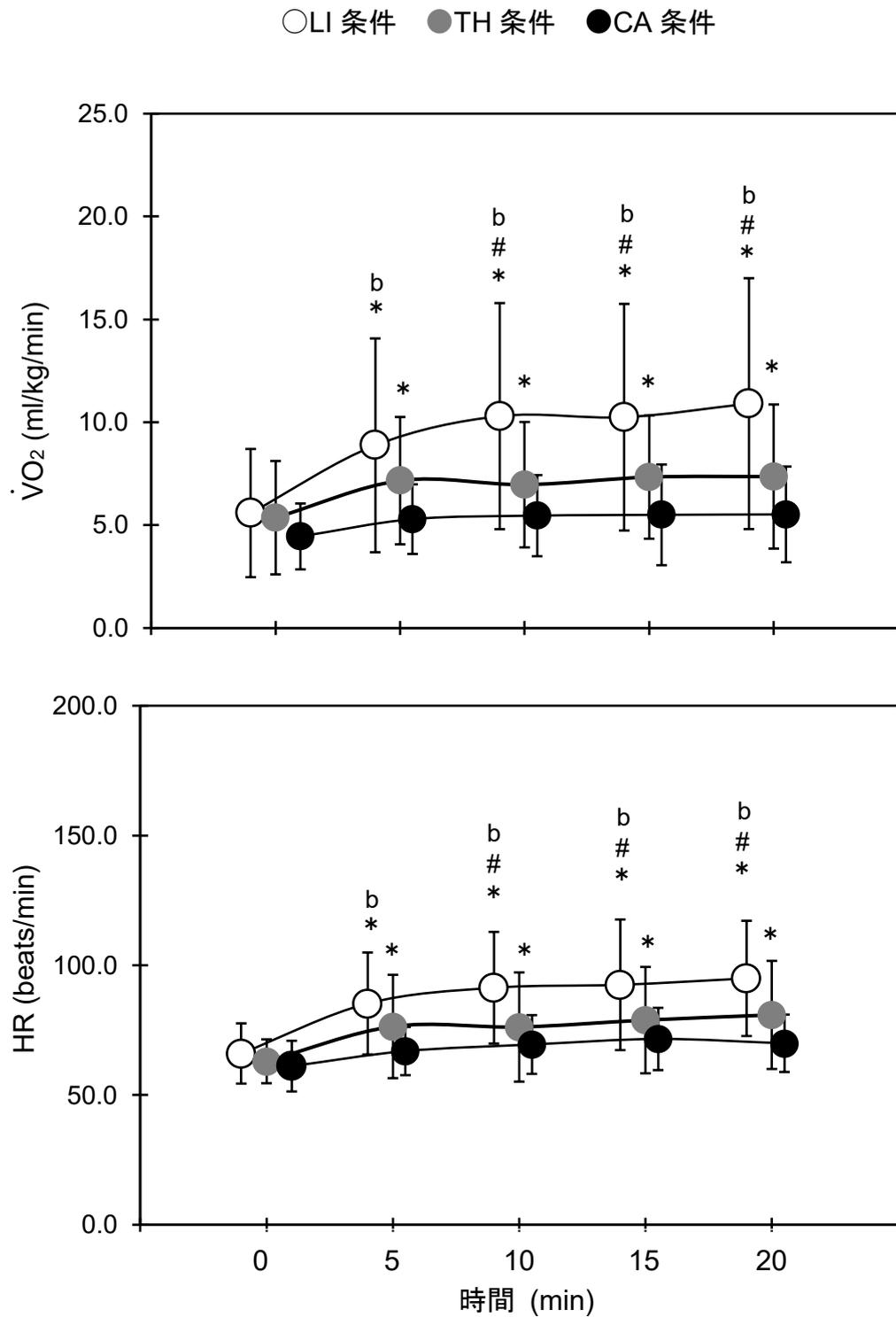


図 5. 各条件時の  $\dot{V}O_2$  および HR の変化

LI 条件：下肢全体刺激条件，TH 条件：大腿部刺激条件，CA 条件：下腿部刺激条件

\*p < 0.05: vs. 0min, #p < 0.05: vs. 5min, <sup>b</sup>p < 0.05: vs. CA 条件

### 2.3.2 各条件前後の上腕一足首間脈波伝播速度の変化

各条件前後の ba-PWV の変化は、図 6 に示すとおりである。ba-PWV については交互作用が認められ、すべての条件前後で有意な差が認められた。また、ba-PWV については、LI 条件と TH 条件、LI 条件と CA 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた。

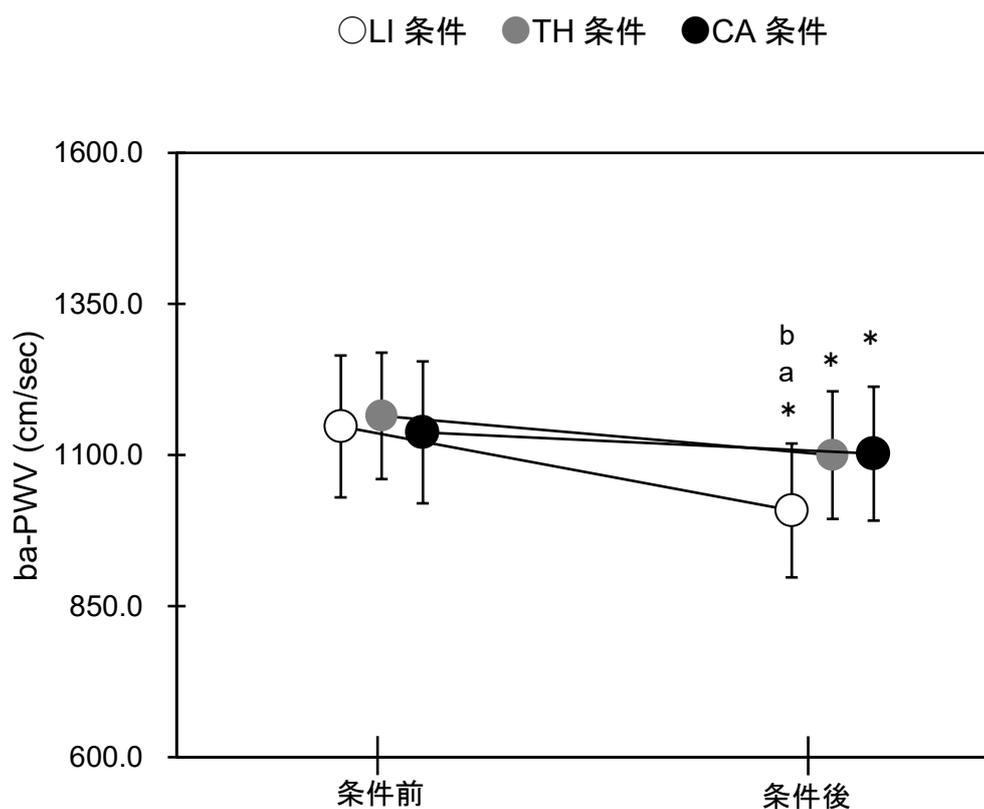


図 6. 各条件前後の ba-PWV の変化

LI 条件：下肢全体刺激条件，TH 条件：大腿部刺激条件，CA 条件：下腿部刺激条件

\*p < 0.05: vs. 条件前, <sup>a</sup>p < 0.05: vs. TH 条件, <sup>b</sup>p < 0.05: vs. CA 条件

### 2.3.3 各条件前後の血圧および心拍数の変化

各条件前後の SBP, DBP, HR の変化は, 表 1 に示すとおりである. HR については交互作用が認められ, すべての条件前後で有意な差が認められた. また, HR については, LI 条件と CA 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた. 一方, SBP および DBP については, 交互作用は認められなかった.

表 1. 各刺激条件前後の血圧および心拍数の変化

	条件	条件前				条件後				二元配置分散分析		
		時間	条件	交互作用								
SBP (mmHg)	LI	116.7 ± 9.5	122.3 ± 9.5	F (1, 14) = 14.811 p = 0.002	F (2, 28) = 2.660 p = 0.088	F (2, 28) = 0.052 p = 0.898						
	TH	113.9 ± 7.2	118.9 ± 10.9									
	CA	114.5 ± 7.5	119.3 ± 8.5									
DBP (mmHg)	LI	66.6 ± 9.3	69.4 ± 7.8	F(1,14) = 4.731 p = 0.047	F (2, 28) = 2.531 p = 0.098	F (2, 28) = 0.179 p = 0.837						
	TH	64.0 ± 4.5	65.8 ± 8.2									
	CA	64.7 ± 5.7	66.9 ± 5.8									
HR (beats/min)	LI	66.7 ± 12.3	80.9 ± 24.9 <sup>*b</sup>	F (1, 14) = 9.779 p = 0.007	F (2, 28) = 6.280 p = 0.014	F (2, 28) = 3.765 p = 0.049						
	TH	62.9 ± 9.1	69.7 ± 13.7 <sup>*</sup>									
	CA	61.3 ± 9.9	66.6 ± 12.5 <sup>*</sup>									

平均値±標準偏差で表記

LI : 下肢全体刺激条件, TH : 大腿部刺激条件, CA : 下腿部刺激条件

<sup>\*</sup>p < 0.05: vs. 条件前, <sup>b</sup>p < 0.05: vs. CA 条件

## 2.4 考察

本研究では、健康成人男性を対象に、一過性の下肢への EMS の部位の違いが動脈機能に及ぼす影響について検討した。その結果、すべての条件において、ba-PWV が有意に低下し、条件終了後の ba-PWV については、LI 条件と TH 条件との間、LI 条件と CA 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた。

Oda et al. (2022) は、下肢に EMS を実施すると、ba-PWV が低下したことを報告している。このように、刺激部位に関わらず、すべての条件で EMS 終了後に ba-PWV が有意な低下が示された点は、従来の報告と同様の結果となった。このように、すべての条件で EMS 後に ba-PWV が著しく低下した原因は、内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) の活性化、プロスタサイクリンにより活動筋の血流量が増加し、血管壁と血流との間で生じるズリ応力を亢進させる。eNOS が活性化されることで、一酸化窒素 (nitric oxide: NO) の生物学的利用能力を高め、血管拡張を誘発することで動脈機能を改善させる (長坂ら, 2007) と報告されていることから、本研究でも同様のメカニズムで血管拡張が生じた可能性が示唆される。

本研究の重要な所見は、EMS 後の ba-PWV において、LI 条件と CA 条件および LI 条件と TH 条件との間にそれぞれ有意な低下が認められ、CA 条件、TH 条件、LI 条件の刺激部位が広範囲となるとともに、ba-PWV が有意に低下することが明らかになった点である。掌握運動による小筋群の収縮による血流量は、1 l/min 以下に対して (kagaya, 1992)、大腿部を主導筋とする膝伸展運動による収縮では、約 2~3.5 l/min に達することが報告されている (大上ら, 2019)。このことから、活動筋が大きい大腿を主動筋とする運動において血流量がより増加することが明らかとなっており、EMS による刺激部位の容積の違いが ba-PWV を有意に低下させた原因であると考えられる。本研究では、EMS 時の血流量の変化は測定していないが、局所的な刺激である TH 条件および CA 条件と比較して、下肢全体を刺激する LI 条件時では広範囲な他動的刺激により、一層の筋血流量の増加が推察される。このように EMS の刺激部位の違いが、筋血流量の増加、NO 放出の違いなどをもたらし、ba-PWV を有意に低下させたと考えられる。

本研究では、下肢全体への刺激が局所的な刺激よりも動脈スティフネスを低下させたが、刺激部位の違いに関わらず、一過性の下肢への EMS が動脈スティフネスを低下させ、顕著な血圧の上昇、呼吸応答に変化が生じなかったことから、身体への負荷を抑えながら動脈スティフネスを低下させることが示された。これらのことから、様々な疾患、個人の特性に合わせて EMS の刺激部位を選択することで、局所的な刺激でも EMS による疼痛、筋疲労など身体への負担を軽減しつつ、CVD のリスク軽減および予防を図る手段として EMS が用いられる可能性が示唆された。

## 2.5 結語

本研究では、健常成人男性を対象に、一過性の下肢への電気刺激部位の違いが動脈ステイフネスに及ぼす影響について検討した。その結果、一過性の下肢への EMS は、動脈ステイフネスを低下させるが、刺激範囲が広くなるとともに、動脈ステイフネスは有意に低下する効果を発揮し、CVD 予防を目的とした EMS の至適部位となる可能性が示唆された。

## 第 3 章 下肢への骨格筋電気刺激による刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響

### 3.1 緒言

第 2 章では、一過性の下肢への電気刺激部位の違いが動脈スティフネスの指標である ba-PWV に及ぼす影響を検討した。その結果、すべての条件において、ba-PWV の有意な低下が認められ、条件終了後の ba-PWV については、LI 条件と TH 条件との間、LI 条件と CA 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた。一過性の下肢への EMS は、動脈スティフネスを低下させるが、刺激部位が広範囲であるとともに動脈スティフネスに有効であることが明らかとなった。これは、動脈機能の向上を目的とした EMS 設定の至適部位になると考えられる。さらに、EMS を設定する上で、刺激効果に影響を与える様々な因子に注意し、目的に応じて適切にこれらの条件を選択しなくてはならない。

B-SES には、4Hz を律動的に刺激するパターンおよび 20Hz で間欠的に刺激を繰り返すパターンの 2 種類があり、刺激効果に与えるの因子となる周波数、on・off 時間など刺激頻度についても適切に管理することが重要である。末梢循環促進のために用いられる周波数としては、4Hz 以下が推奨されている (長坂, 2007)。三浦ら (2022) は、4Hz で EMS を加えたことにより動脈スティフネスが改善することを報告している。また、森ら (2020) は、血液透析患者に対して 20Hz で間欠的に刺激を繰り返すパターンの EMS を加えることにより血管内皮機能が向上することを報告し、循環機能の改善に対しても期待が高まっている。一般的に、周波数が高くなるほど EMS 後は、疼痛、不快感、筋疲労を引き起こす可能性がある。CVD 患者、高齢者などへの適応を想定した際、不快感、疼痛を感じさせることの少ない、低い周波数を用いた運動プログラムが提供できれば、身体的負荷を軽減できる可能性が示唆される。周波数が低いほど循環促進、エネルギー代謝の向上などをもたらす可能性があり (高田ら, 1990)、EMS の刺激様式の違いにより、動脈スティフネスの変化も異なることが推測される。しかし、20Hz で間欠的に刺激を繰り返す EMS が、動脈スティフネスにどのような影響を及ぼし、4Hz を律動的に刺激するパターンと比較してどちらが動脈スティフネスに効果的であるかについては十分に検討されていない。

そこで第 3 章では、一過性の下肢への EMS による刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響を検討した。

### 3.2 方法

#### 3.2.1 対象者

対象者は、非喫煙者で末梢動脈疾患、服薬習慣が無く、ほぼ同一時間帯に測定が可能な 16 名が対象者となった。その後、高血圧治療ガイドラインによる I 度高血圧以上の 1 名を除外し、15 名を解析対象者とした (年齢:  $23.8 \pm 4.9$  歳, 身長:  $171.4 \pm 4.1$ cm, 体

重:65.0±6.8kg). なお, 本研究は, 徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾 (承認番号: 151) を得たものであり, 対象者には事前に口頭にて研究の内容・趣旨, 参加の拒否・撤回・中断等について説明し, 書面にて承諾を得た後に研究を開始した.

### 3.2.2 プロトコール

#### 3.2.2.1 実験デザイン

対象者は, 測定のために4回実験室へ訪問し, 1日目は下肢へ4Hz および20Hz のそれぞれ EMS を5~10分間付加し, 最大耐性強度を求めた. 2~3日目では対象者は, 15~20分間の仰臥位安静後, 4Hz の刺激条件 (4Hz 条件), 20Hz の刺激条件 (20Hz 条件) の2条件をそれぞれ無作為に20分間実施した. 対象者には, 測定前日および当日の激しい運動, 飲酒, 多量のカフェイン摂取を禁止し, 測定当日は, 食後4時間以上経過した後, 室温, 湿度が管理された部屋で同時刻に測定を実施した. また, すべての対象者は, 各条件を最低3日間の間隔を空けてクロスオーバーデザインを用いて実施した. なお, 上腕動脈の収縮期/拡張期血圧 (brachial artery systolic/diastolic blood pressure: SBP, DBP), および上腕-足首間脈波伝播速度 (brachial-ankle Pulse Wave Velocity: ba-PWV) の測定は, 20~30分間の仰臥位安静後および EMS 終了直後の計2回実施し, EMS 刺激中に酸素摂取量 (oxygen consumption:  $\dot{V}O_2$ ), 分時換気量 (minute ventilation:  $\dot{V}E$ ), および心拍数 (Heart rate: HR) を測定した. また, EMS 刺激開始後5分~20分の  $\dot{V}O_2$  の平均値を安静時  $\dot{V}O_2$  で除して EMS 時の代謝当量 (Metabolic equivalents: METs) を求めた. さらに, EMS 刺激開始後5分~20分の  $\dot{V}E$  および  $\dot{V}O_2$  それぞれの平均値を,  $\dot{V}E$  を  $\dot{V}O_2$  で除して換気当量 ( $\dot{V}E / \dot{V}O_2$ ) を算出することで換気効率の指標とした.

#### 3.2.2.2 骨格筋電気刺激

両条件の対象者は, 理学診療用器具低周波治療器 (G-TES, ホーマーイオン研究所社製, 東京, 日本) を用い, 4Hz 条件では, 刺激周波数4Hz, パルス幅250  $\mu$ s, 連続した単収縮を生じさせ, 20Hz 条件では, 刺激周波数20Hz, 刺激パターン5秒 on・2秒 off とし指数関数的漸増波の EMS を20分間刺激した. 刺激強度は最大耐性とし, ぬるま湯または水を十分に浸透させたベルト電極を, 腰部 (臍上部), 両側大腿部 (膝関節上部10cm), および両側足関節部 (足関節上部10cm) の5か所に装着した.

### 3.2.3 測定項目および測定方法

#### 3.2.3.1 酸素摂取量, 換気量, および心拍数

各 EMS 刺激時の  $\dot{V}O_2$  および  $\dot{V}E$  は, ミキシングチャンバー方式によるエネルギー代謝測定を行うことができる自動呼気ガス分析装置 (AR-1 Type-3: アルコシステム社製, 千葉, 日本) を用いて, 30秒ごとに測定した. 酸素濃度センサー, 炭酸ガス濃度センサ

一、および流量計の空気校正は、電源投入時および実験開始前に、O<sub>2</sub>濃度 20.93%、CO<sub>2</sub>濃度 0.04%になるよう実施した。自動呼気ガス分析装置は、平坦な場所に水平を保って設置し、空気が漏れないよう留意しマスクを装着した。また、運動中の HR は、ハートレートモニター (PolarRS100: POLAR 社製, 東京, 日本) を用い、30 秒ごとに測定した。

### 3.2.3.2 血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度

血圧脈波検査装置 (form PWV/ABI, フクダコーリン社製) を用いて、10~20 分間の仰臥位安静後および条件終了後から 3 分以内の計 2 回, SBP, DBP, および ba-PWV をすべて同一験者が測定した。PWV は、四肢血圧, 心電図, 心音図および心拍数を同時測定することにより、非侵襲的に動脈の伸展性を評価することが可能である (Matsui et al. 2004)。対象者は、仰臥位安静姿勢にて、両上腕および両足関節部に血圧測定カフを巻き、両手関節部に心電図クリップおよび第 2 肋間胸骨左縁に、心音図センサーを装着し、心電図および心音図が記録された。なお、HR は、心電図波形における R-R 間隔をもとに自動的に算出された。ba-PWV は、両上腕および両足関節部に、血圧測定用カフを巻き、カフ内の容積脈波から脈波を記録する。上腕動および足関節間の動脈波の立ち上がり時間差 ( $\Delta T$ ) を、身長から推定された大動脈弁口から足関節部までの長さ (length from the suprasternal notch to the ankle: La), 大動脈弁口から上腕の長さ (length from the suprasternal notch to the brachium: Lb) を求め、以下の式から ba-PWV を算出した。

$$\text{ba-PWV} = (La-Lb) / \Delta T$$

### 3.2.4 統計解析

本研究の結果は、Shapiro-Wilk 検定によって、データの正規性の検定を行い、正規分布を確認した。その後、一過性運動の効果を検討するために、各条件間における測定値の比較には、反復測定による二元配置の分散分析 (運動条件×時間) を行い交互作用および主効果の有無を検定した。二元配置の分散分析においては、Mauchly の球面性の検定を行い、球面性が仮定できなかつた時には Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて、自由度を修正した。反復測定による二元配置の分散分析により交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を実施した。また、EMS 時の METs および  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  の比較には、対応のある t 検定を実施した。なお、データの解析には、統計解析ソフト (SPSS ver.26.0, IBM 社製, 東京, 日本) を使用した。すべての測定値は、平均値および標準偏差 (Mean±SD) で示し、有意水準 5%をもって統計学的有意とした。

### 3.3 結果

#### 3.3.1 各条件時の酸素摂取量，換気量，および心拍数の変化

各条件中の  $\dot{V}O_2$ ， $\dot{V}E$ ，および HR の変化は，図 7 に示すとおりである．4Hz 条件において，条件中の  $\dot{V}O_2$  および  $\dot{V}E$  は，条件前と比較して，5 分後，10 分後，15 分後，および 20 分後で有意に増加し，刺激 5 分後と比較して，10 分後，15 分後，および 20 分後で有意に増加した．また，4Hz 条件と 20Hz 条件との間に有意な差が認められた．各条件中の HR は，両条件において，条件前と比較して，5 分後，10 分後，15 分後，および 20 分後で有意に増加し，刺激 5 分後と比較して，10 分後，15 分後，および 20 分後で有意に増加した．また，4Hz 条件と 20Hz 条件との間に有意な差が認められた．

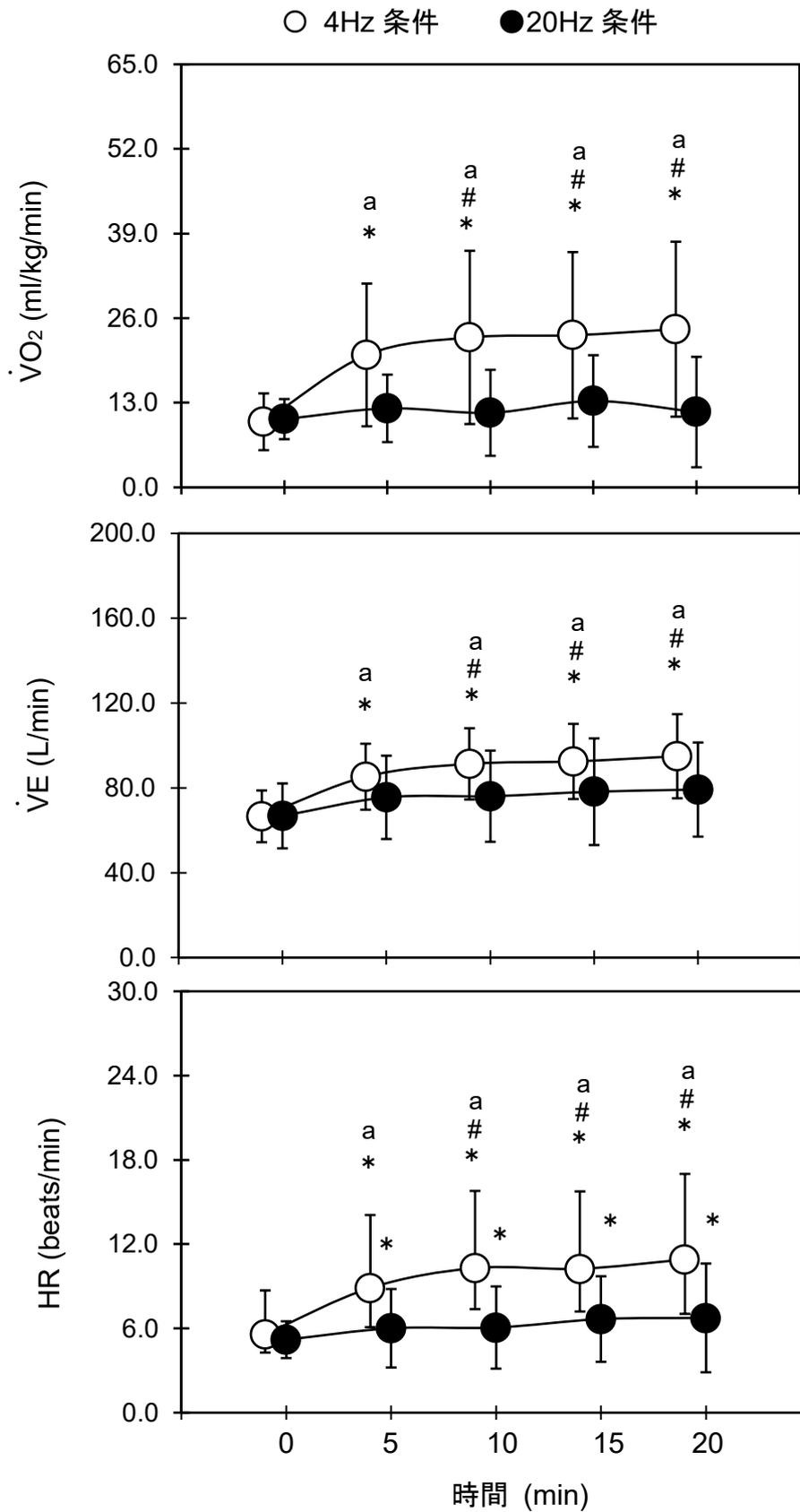


図7. 各条件時の  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E$ , および HR の変化  
 \*p < 0.05: vs. 0min, #p < 0.05: vs. 5min, <sup>a</sup>p < 0.05: vs. 20Hz 条件

### 3.3.2 各条件時の代謝当量および換気効率の変化

各条件中の METs の変化は，4Hz 条件で  $1.9 \pm 0.5$  METs，20Hz 条件で  $1.2 \pm 0.2$  METs であり，20Hz 条件と比較して 4Hz 条件において有意に高値を示した．また，各条件中の  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  (a.u.) の変化は，4Hz 条件で  $2.3 \pm 0.3$ ，20Hz 条件で  $2.0 \pm 0.5$  であり，4Hz 条件と 20Hz 条件との間に有意な差が認められた．

### 3.3.3 各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化

各条件前後の ba-PWV の変化は，図 8 に示すとおりである．ba-PWV について，有意な交互作用が認められ，両条件において，条件前後で ba-PWV が有意に低下した．また，条件直後の ba-PWV は，4Hz 条件と 20Hz 条件との間に有意な差が認められた．

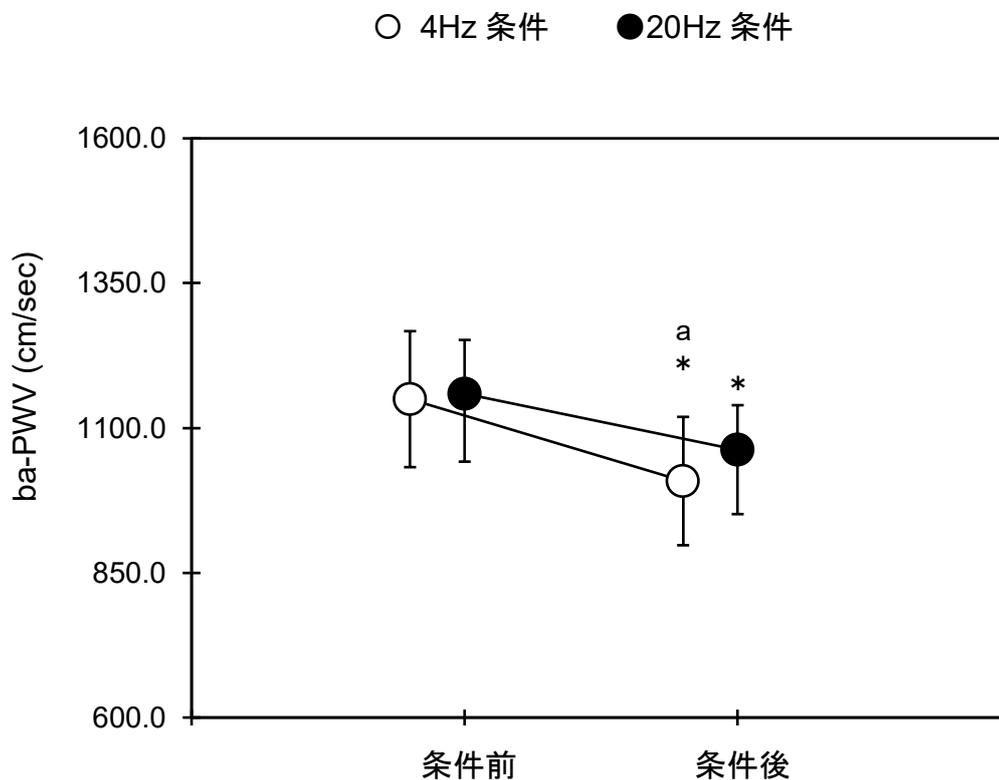


図 8. 各条件前後の ba-PWV の変化

\*p < 0.05: vs. 条件前, <sup>a</sup>p < 0.05: vs. 20Hz 条件

#### 3.3.4 各条件前後の血圧および心拍数の変化

各条件前後の SBP, DBP, および HR の変化は, 表 2 に示すとおりである. HR については交互作用が認められ, 両条件において, 条件前後で HR が有意に増加した. また, 条件直後の HR は, 4Hz 条件と 20Hz 条件との間に有意な差が認められた. 一方, SBP および DBP については, 交互作用は認められなかった.

表 2. 各条件前後の血圧および心拍数の変化

	条件	条件前		条件後		時間	二元配置分散分析	
							条件	交互作用
SBP (mmHg)	4Hz	117.2	± 9.8	121.6	± 10.6	F(1,14)=3.50 p=0.83	F(1,14)=3.74 p=0.74	F(1,14)=3.28 p=0.92
	20Hz	125.3	± 13.8	127.0	± 9.5			
DBP (mmHg)	4Hz	66.6	± 9.3	69.4	± 7.8	F(1,14)=1.39 p=0.26	F(1,14)=3.63 p=0.80	F(1,14)=1.92 p=0.19
	20Hz	70.3	± 10.0	73.0	± 5.8			
HR (beats/min)	4Hz	66.0	± 11.6	80.9	± 24.9 <sup>*a</sup>	F(1,14)=8.60 p<0.05	F(1,14)=22.42 p<0.05	F(1,14)=4.99 p<0.05
	20Hz	60.5	± 12.5	68.9	± 14.8 <sup>*</sup>			

平均値±標準偏差で表記

\*p <0.05: vs. 条件前, <sup>a</sup>p <0.05: vs. 20Hz 条件

### 3.4 考察

本研究では、健常成人男性を対象に、一過性の下肢への EMS の刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した。その結果、ba-PWV は、両条件とも条件前と比較して条件後に有意に低下し、さらに 4Hz 条件と 20Hz 条件との間に有意な差が認められた。

これまでの先行研究において、EMS が動脈スティフネスを低下させることを明らかにしている (Oda et al. 2022)。三浦ら (2022) は、下肢全体に EMS を 20 分間刺激した後に ba-PWV が低下することを報告しており、本研究においても同様の結果となった。このように、4Hz 条件および 20Hz 条件で EMS 後に ba-PWV が著しく低下した原因は、活動筋の血流量が増加し、血管壁と血流との間で生じる、ずり応力を亢進させ、内皮型一酸化窒素合成酵素が活性化されることで、NO の生物学的利用能力を高め、血管拡張を誘発することで動脈機能を改善させる (Palmer et al. 1987, Furchgott et al. 1980) と報告されていることから、本研究でも同様のメカニズムで血管拡張が生じた可能性が示唆される。

本研究の重要な所見は、単収縮を繰り返した 4Hz での周波数の刺激で 20Hz の周波数での刺激と比較し ba-PWV が有意に低下することが明らかになった点である。骨格筋収縮による筋肉内圧のリズミカルな上昇および下降は、血流を増加させ (加賀谷, 2001)、シェアストレスを増大させることで NO の産生を促進し、血管拡張反応を引き起こすことが明らかになっている (Hambrecht et al. 1998)。このように動脈スティフネスの改善には、血流量を増加させることが重要である。EMS 後の循環動態について、竹宮ら (1976) は、1~10Hz では、刺激開始時から増大し時間経過とともに一過性に減少するが、20Hz 以上では、刺激開始時に血流量が減少し約 15 秒後に増大し始めたことを報告している。このように単収縮と強縮性収縮が大きく異なる血流動態を持つことが明らかになっており、EMS 後の血流増加は、筋ポンプ作用による機械的メカニズムにより引き起こされる。本研究においても 4Hz 条件および 20Hz 条件ともに血流を増加させたことが推察されるが、Shoemaker et al. (1997) は、骨格筋収縮において収縮頻度が低い運動と比較し収縮頻度が高い運動では、血管拡張および血流量が増加したことを報告している。刺激頻度が高まることにより筋動員数が増大したことに加え、活動筋の血流量の増加が生じたために、4Hz 条件で有意に動脈スティフネスが低下したと考えられる。また、測定はできていないが EMS 後にサブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチドなどの血管拡張作用物質も関与し (斉藤, 1994)、動脈スティフネスが低下した要因であると推察されるが、本研究結果からは追及できない。さらに、低周波刺激は交感神経活動を低下させ (Stein et al. 2011)、活動筋である下肢では、乳酸、H<sup>+</sup>など交感神経活動を抑制する代謝性血管拡張物質が産生されやすくなることが報告されている (Kimura et al. 2010)。このように EMS の刺激様式の違いにより、NO 放出量および代謝産物の放出量の違い、交感神経活動の抑制をもたらす ba-PWV を著しく低下させ

たとえられる。

EMS 時の  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}E$  および HR は, 4Hz 条件でそれぞれ約 1.8 倍, 1.6 倍, 1.4 倍, 20Hz 条件はすべての項目で約 1.2 倍であり, 両条件ともに条件前と比較して増加し, EMS 時のエネルギー代謝の亢進が認められた。さらに, 4Hz 条件では, 20Hz 条件と比較して有意に増加した。これは, 血液供給能が向上し, 有酸素性代謝酵素活性の増加が生じたと考えられる (Uno et al. 2022)。また, 換気効率について, 4Hz 条件は 20Hz 条件と比較して有意に増加した。4Hz 条件は, 20Hz 条件の約 1.2 倍であり, 換気効率の増加により自覚的に楽な運動となったと推察される。さらに, 4Hz 条件における代謝当量は, 約 2METs であった。2METs 程度の運動は, 立位, ゆっくりとした歩行などと同程度の強度であり, 健常成人と違いはあるが低体力者, CVD を有する高齢者に対しても, 身体的負荷を軽減した状態で, 動脈スティフネスを低下させる効果的な EMS の条件設定であると考えられる。呼吸器疾患患者, 高血圧患者などに実施する際は, 呼吸・循環応答をモニタリングしながら実施することで, 立位, 歩行などの有酸素性運動が困難な状況であっても CVD の予防が可能であると考えられる。

なお, 本研究の限界として, EMS の刺激強度, 刺激時間, 部位の違いなどによる影響を検討していない点, 血流量, 血中 NO 濃度, 代謝産物の産生量などを測定していない点などが挙げられる。さらに, 対象者は若い世代の健常者を対象としているために, 本研究の結果をそのまま高齢者および麻痺, 疼痛などを有する患者に適応することは不可能であり, 自覚的運動強度, 疲労感など心理的および生理的負荷の指標についても測定する必要がある。また, 本研究は一過性の効果をしたものであり, 習慣的に EMS を実施した際の累積効果を検討できていない。今後, 疾患および加齢により運動機能が低下している者を対象にし, 動脈スティフネスの改善を目的とした下肢への EMS による介入の効果を検討する必要がある。

本研究の結果から, 20Hz 条件と比較して 4Hz 条件の下肢への EMS の実施が ba-PWV を低下させ, 動脈スティフネスを低下させることが示された。これらのことから, 動脈スティフネスを改善させる手段として臨床で用いる場合, 4Hz の EMS を用いることで, CVD の予防および抑制に貢献する可能性が示唆された。

### 3.5 結語

本研究では, 健常成人男性を対象に一過性の下肢への EMS の刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した。その結果, 4Hz の持続的な刺激は, 動脈スティフネスを低下させる効果を発揮し, CVD 予防を目的とした EMS の最適な条件設定となる可能性が示唆された。

## 第 4 章 一過性の自転車こぎ運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用が動脈スティフネスに及ぼす影響

### 4.1 緒言

第 3 章では、一過性の EMS の刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した。その結果、動脈スティフネスの指標である ba-PWV は、両条件とも条件前と比較して条件後に有意に低下し、さらに 20Hz と比較し 4Hz 条件で有意な低下を示した。第 2 章および第 3 章では、EMS の至適部位および至適条件を明らかにした。

これまでに、動脈機能を改善させる方法として、一過性のサイクリング、ランニングなどの有酸素性運動が、動脈スティフネスの低下に有効であることが報告されてきた (Haskell et al. 2007, Kingwell et al. 1997, Madhura et al. 2012, Tanaka et al. 1998, Tanaka et al. 2000)。さらに、EMS は、動脈スティフネスを低下させることが明らかとなっており (Oda et al. 2022, 三浦ら, 2022)、有酸素性運動と同様の効果を得られる可能性がある。有酸素性運動に EMS を組み合わせることで、有酸素性運動の運動強度を低く設定させた場合でも、動脈機能を十分に向上させる運動プログラムの一つになると考えられる。これらの知見は、有酸素性運動と EMS の併用運動が、低体力者、下肢に疼痛のある下肢を中心とした運動を長時間実施することが困難である人々に対して、効果を発揮すると推察される。特に、下肢の運動器疾患に代表される変形性関節症 (Osteoarthritis: OA) の罹患者の割合は増加しており、自覚症状を有する罹患者は約 1000 万人、X 線上で罹患者が認められる潜在的な患者数は約 3000 万人に至るといわれている (厚生労働省, 2008)。下肢の運動は、日常的に歩行などの社会生活で使用する頻度が高いが、下肢の変形性関節症などの運動器疾患患者は疼痛により、日常生活動作に加え中度強度以上の運動が実施出来ないことから身体不活動状態となり、CVD のリスクを高める可能性がある。先行研究においても、OA が高齢者の CVD のリスク増加に関連していることを報告しており (Cooper et al. 1994, 稲次, 1993)、このような対象者に対して、動脈機能の維持および改善につながる運動プログラムになる可能性がある。

Watanabe et al. (2019) は、低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用させることで、グルコース代謝ならびにエネルギー消費量が高まると報告している。低強度である有酸素性運動に、他動的な運動である EMS を組み合わせることで、低強度の有酸素性運動のみでは不足していた運動量が担保され、持久性が低下し自発的な運動を長時間十分にできない人々に、効果をもたらす可能性が示唆されるが、自転車こぎ運動と EMS の併用による動脈スティフネスへの影響については十分に検討されていない。

そこで、第 4 章では、低強度の自転車こぎ運動と EMS の併用が、動脈スティフネスに対して中強度の自転車こぎ運動と同等の効果をもたらす可能性について検証した。

## 4.2 方法

### 4.2.1 対象者

対象者は、喫煙経験および服薬習慣の無い健常成人男性 10 名である (年齢:  $23.0 \pm 3.6$  歳, 身長:  $172.0 \pm 3.0$ cm, 体重:  $62.9 \pm 2.9$ kg). 本研究は徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾 (承認番号: 151) を得たものであり, 対象者には, 事前に文書および口頭にて研究の内容・趣旨, 参加の拒否・撤回・中断などについて説明し, 承諾を得た後に研究を開始した.

### 4.2.2 プロトコール

対象者は, 測定のために 4 回研究室へ訪問し, 1 日目に最大運動負荷テストおよび EMS 強度設定のために, EMS を 20 分間付加し, 刺激時の  $\dot{V}O_2$  および最大耐性強度を測定した. 2 日目以降に,  $50\% \dot{V}O_{2max}$  で自転車こぎ運動を実施する条件 (Cycling: C 条件),  $50\% \dot{V}O_{2max}$  から EMS 分の負荷を差し引いた低強度での自転車こぎ運動条件 (Low intensity cycling: LC 条件), 低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用し  $50\% \dot{V}O_{2max}$  に相当する強度で運動を実施する条件 (Low intensity cycling+EMS: LC+E 条件) をランダムに 20 分間実施させた. 各条件における運動強度の設定は, 図 9 に示すとおりである (Figure.1). 各条件の運動強度は, それぞれの最大運動負荷テスト時の  $\dot{V}O_2$  と仕事率 (W) との関係の直線回帰式 ( $y = \dot{V}O_2$ ,  $x = W$ , プロットした  $\dot{V}O_2 = 17 \sim 26$ ,  $R^2 = 0.97$ ) から運動強度を求めた. C 条件は, それぞれの最大運動負荷テスト時の  $\dot{V}O_2 - W$  の直線回帰式から  $50\% \dot{V}O_{2max}$  に相当する強度, LC 条件は,  $50\% \dot{V}O_{2max}$  の値から EMS 時の  $\dot{V}O_2$  を差し引いた値を, それぞれの直線回帰式に当てはめて自転車こぎ運動の強度を設定した. LC+E 条件は, LC 条件で実施した強度の自転車こぎ運動に EMS を付与した.

対象者には, 測定前日および当日の激しい運動, 飲酒, 多量のカフェイン摂取を禁止し, 測定当日には, 食後 4 時間以上経過した後に, 室温 ( $23-25^\circ\text{C}$ ) および湿度 ( $50 \sim 70\%$ ) が管理された部屋で, 各対象者のすべての実験時間および測定時間を統一した. また, すべての対象者は, 最大運動負荷テストを行った 1 週間後に, 各条件を, 最低 1 週間の間隔を空けてクロスオーバーデザインを用いて実施した. 運動前 20 分間の仰臥位安静後と運動後で, 上腕-足首間脈波伝播速度 (ba-PWV), 心拍数 (Heart rate: HR), 収縮期血圧 (Systolic blood pressure: SBP), 拡張期血圧 (Diastolic blood pressure: DBP), 平均血圧 (Mean arterial pressure: MAP), 総大腿動脈の血管径 (Diameter: Di), 平均血流速度 (Mean blood flow velocity: MBFV), および血流量 (Blood flow: BF) を測定した. なお, 検者内信頼性を確認するために, Shrout et al. (1979) の級内相関係数 (intra-class correlation coefficient: ICC) を用い, 健常成人男性 8 名を対象に,  $\dot{V}O_2$ , ba-PWV, Di, MBFV, および BF の測定の再現性は, ICC (1,1) にて算出し, Landis and Koch (1977) の評価指標にて判定した. それぞれの測定項目の ICC は,  $\dot{V}O_2$  (ICC=0.85), ba-PWV (ICC=0.87), Di (ICC=0.85), MBFV (ICC=0.88), BF (ICC=0.89) であった.

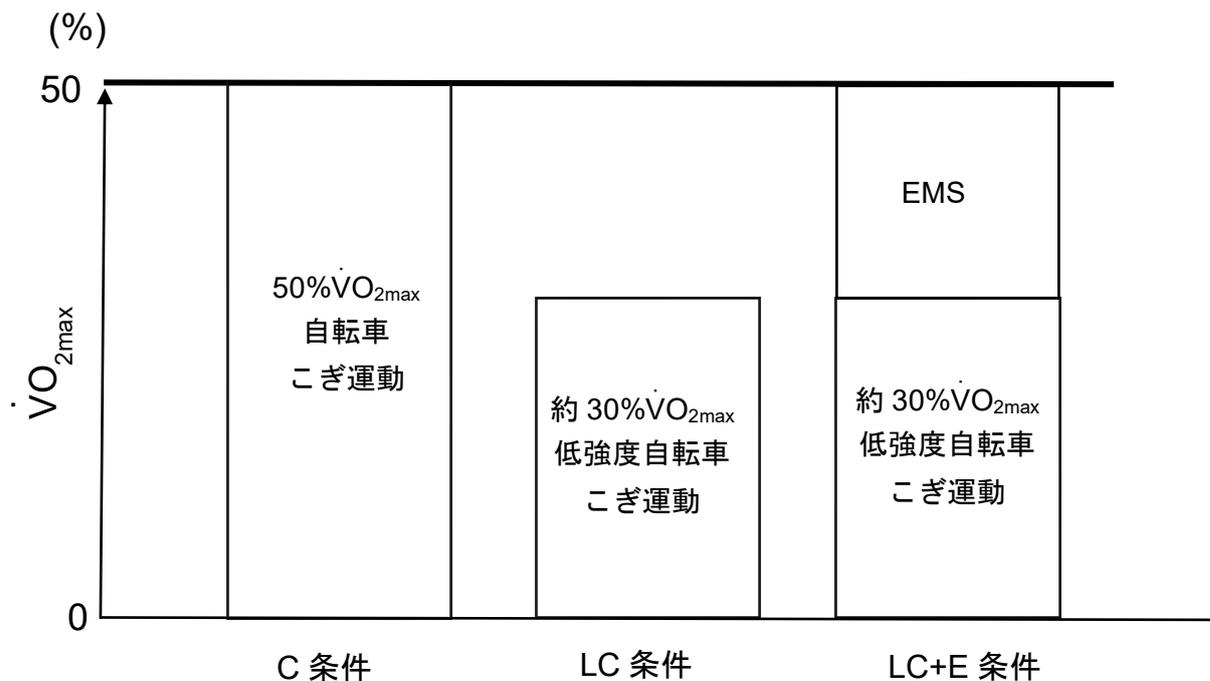


図 9. 各条件における運動強度の設定

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

#### 4.2.2.1 最大運動負荷テストのプロトコール

運動強度を設定するために、自転車エルゴメータ (232C MODEL50: Combi 社製) を使用し、東大式の多段階負荷法を一部改訂して最大酸素摂取量 ( $\dot{V}O_{2max}$ ) を測定した。対象者は、自転車エルゴメータに座って 3 分間の安静後に 40watts の負荷から開始し、1 分毎に 20watts 漸増させる最大負荷テストを実施した。なお、ペダルの回転数は毎分 60 回転に規定した。 $\dot{V}O_{2max}$  の決定には、 $\dot{V}O_2$  の leveling off (0.15L/min 以上増加しなくなった状態)、予測最大心拍数 (220 - 年齢) 以上、呼吸交換率が 1.1 以上、および Borg scale が 19 以上のうち、2 項目が該当することを条件とした。

#### 4.2.2.2 骨格筋電気刺激

EMS には、理学診療用器具低周波治療器 (G-TES: ホーマーイオン研究所社製, 東京, 日本) を使用した。ベルト電極式骨格筋電気刺激法 (周波数 4Hz, パルス幅 250  $\mu$ s) を用いた。高周波の EMS では、骨格筋の強縮性収縮を誘発し、低周波の EMS と比較して筋疲労を誘発しやすい特性があること、また、本研究では、有酸素性運動による末梢循環促進を図るため、周波数 4Hz を採用した (Bigland 1981, Muro et al. 1986)。EMS は、

水を十分浸透させたベルト電極 (腰部: 5.3 cm × 93.3 cm, 大腿部: 5.3 cm × 69.6 cm, 足関節部: 5.3 × 54.6 cm) を, 腰部 (臍上部), 両側大腿部 (膝関節上部 10cm), および両側足関節部 (膝関節上部 10cm) の 5 ヶ所にベルト電極を装着した. なお, 両側大腿部および下腿部の刺激周期は, 同期されているため, 両側の下肢筋群が同時に刺激された.

#### 4.2.3 測定項目および測定方法

##### 4.2.3.1 酸素摂取量および心拍数

最大運動負荷テスト, EMS 刺激中, および下肢の自転車こぎ運動中の $\dot{V}O_2$ の測定は, ミキシングチャンバー方式によるエネルギー代謝測定を行うことができる自動呼気ガス分析装置 (AR-1 Type-3: アルコシステム社製, 千葉, 日本) を用いて, 30 秒ごとに測定した. 酸素濃度センサー, 炭酸ガス濃度センサー, および流量計の空気校正は, 電源投入時および実験開始前に,  $O_2$  濃度 20.93%,  $CO_2$  濃度 0.04%になるよう実施した. 自動呼気ガス分析装置は, 平坦な場所に水平を保って設置し, 空気が漏れないよう留意しマスクを装着した. また, 運動中の HR は, ハートレイトモニター (PolarRS100: POLAR 社製, 東京, 日本) を用い, 30 秒ごとに測定した.

##### 4.2.3.2 血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度

血圧脈波検査装置 (form PWV/ABI: フクダコーリン社製, 東京, 日本) を用いて, 上腕動脈の SBP, DBP, MAP, HR, および ba-PWV をすべて同一検者が測定した. 血圧脈波検査装置は, 脈波, 四肢血圧, 心電図, および心音図を同時測定することで, 動脈壁の硬化度を非侵襲的に測定することが可能である (Matsui et al. 2004). 対象者は, 仰臥位安静姿勢にて, 両上腕および両足関節部に血圧測定カフを巻き, 両手関節部に心電図クリップおよび第 2 肋間胸骨左縁に, 心音図センサーを装着し, 心電図および心音図が記録された. なお, HR は, 心電図波形における R-R 間隔をもとに自動的に算出された. ba-PWV は, 両上腕および両足関節部に, 血圧測定用カフを巻き, カフ内の容積脈波から脈波を記録する. 上腕動および足関節間の動脈波の立ち上がり時間差 ( $\Delta T$ ) を, 身長から推定された大動脈弁口から足関節部までの長さ (length from the suprasternal notch to the ankle: La), 大動脈弁口から上腕の長さ (length from the suprasternal notch to the brachium: Lb) を求め, 以下の式から ba-PWV を算出した.

$$\text{ba-PWV} = (La - Lb) / \Delta T$$

##### 4.2.3.3 総大腿動脈血流量

対象者 10 名のうち 8 名においては, 総大腿動脈の BF は超音波画像診断装置 (Xario 100 S Edition: Canon 社製, 東京, 日本), プローブ (7-18 リニア, PLU-1204BT: Canon

社製，東京，日本) を用いて，同一検者がすべて測定した．超音波ビームと血管でなす角は  $60^\circ$  以下とし，横断面にて動脈の部位を確認し，動脈径が最も太く描出される最大断面の血管中央をサンプルポイントとした．サンプルポイントを決定した後，縦断面で描出し，すべての動脈径の計測は，最大血管径 (血流速度波形の立ち上り時) を測定した (Holland et al. 1998)．動脈径の計測部位は，検査者が無作為に選んだ 3 点とし，3 点の値の最大値を採用し，平均血流速度の積分値は，連続した 4 拍の速度波形を対象として計測し，その平均値を用いた．測定部位は，左足の大腿動脈と鼠径靭帯中央部との交点とし，超音波画像診断装置により得られた血管断面像と波形データより平均血流量を測定した．測定した血管断面像をもとに，画像解析ソフト imageJ (NIH1.51) を用いて最大血管径を測定し，血管横断面積 (Cross-Sectional Area: CSA) を描出し，以下に示す式 1 から BF を算出した．

$$\text{式 1 } BF (\text{ml/min}) = CSA (\text{cm}^2) \times 60 \times \text{MBFV} (\text{cm/sec})$$

また，Poiseuille の法則に基づいて総大腿動脈血管壁におけるずり速度 (SR) を，以下に示す式 2 から算出した．

$$\text{式 2 } SR (\text{s}^{-1}) = 4 \times \text{血流速度} (\text{cm/sec}) / \text{血管半径} (\text{cm})$$

また，血流の流れやすさの指標である血管コンダクタンスは，下記の式 3 から算出した (Holwerda et al. 2018)．

$$\text{式 3 : 血管コンダクタンス} (\text{mL/min/mmHg}) = BF (\text{mL/min}) \div \text{MAP} (\text{mmHg})$$

#### 4.2.4 統計解析

本研究の結果は，Shapiro-Wilk 検定によって，データの正規性の検定を行い，正規分布を確認した．各条件間における測定値の比較には，反復測定による二元配置分散分析 (運動条件  $\times$  時間) を行い，交互作用および主効果の有無を検定した．二元配置分散分析においては，Mauchly の球面性の検定を行い，球面性が仮定できなかった時には Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて，自由度を修正した．反復測定による二元配置の分散分析により交互作用が認められた場合には，Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を行った．また，各条件の自転車こぎ運動時の W の平均値の比較には，対応のある t 検定を実施し，運動時の  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  に対する  $\dot{V}O_2$  の相対値の比較には，一元配置分散分析を行った．データの解析には，統計解析ソフト (SPSS ver.26.0, IBM 社製，東京，日

本) を使用した。すべての測定値は、平均値および標準偏差 (Mean±SD) で示し、有意水準 5 %をもって統計学的有意とした。

### 4.3 結果

#### 4.3.1 最大運動負荷テスト時および骨格筋電気刺激時の呼吸循環応答

最大運動負荷テスト時の $\dot{V}O_{2max}$ は、 $45.2 \pm 6.1 \text{ ml/kg/min}$ 、 $HR_{max}$ は、 $177 \pm 7 \text{ beats/min}$ 、 $W_{max}$ は、 $243 \pm 36 \text{ W}$ 、EMS 時の $\dot{V}O_2$ は、 $9.1 \pm 2.4 \text{ ml/kg/min}$ 、HR は、 $87 \pm 15 \text{ beats/min}$ であり、なお、EMS の刺激強度は 113~147 mA であった。

#### 4.3.2 運動時の酸素摂取量および心拍数

運動中の $\dot{V}O_2$ およびHR の変化は、図 10 に示すとおりである。すべての条件において、運動前と比較して各運動中の $\dot{V}O_2$ およびHR が有意に増加した。運動中の $\dot{V}O_2$ およびHR は、LC 条件と比較して、運動開始 5 分後、10 分後、15 分後および 20 分後にて C 条件および LC+E 条件で有意に増加した。C 条件の $\dot{V}O_2$ は、 $23.3 \pm 4.9 \text{ ml/kg/min}$ 、最大運動時における 51.8%、LC 条件の $\dot{V}O_2$ は、 $14.8 \pm 3.6 \text{ ml/kg/min}$ 、最大運動時における 32.8%、LC+E 条件の $\dot{V}O_2$ は、 $22.9 \pm 5.1 \text{ ml/kg/min}$ 、最大運動時における 50.9%であった。 $\dot{V}O_{2max}$ に対する運動中の $\dot{V}O_2$ の相対値は、C 条件と LC 条件、LC+E 条件と LC 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた。

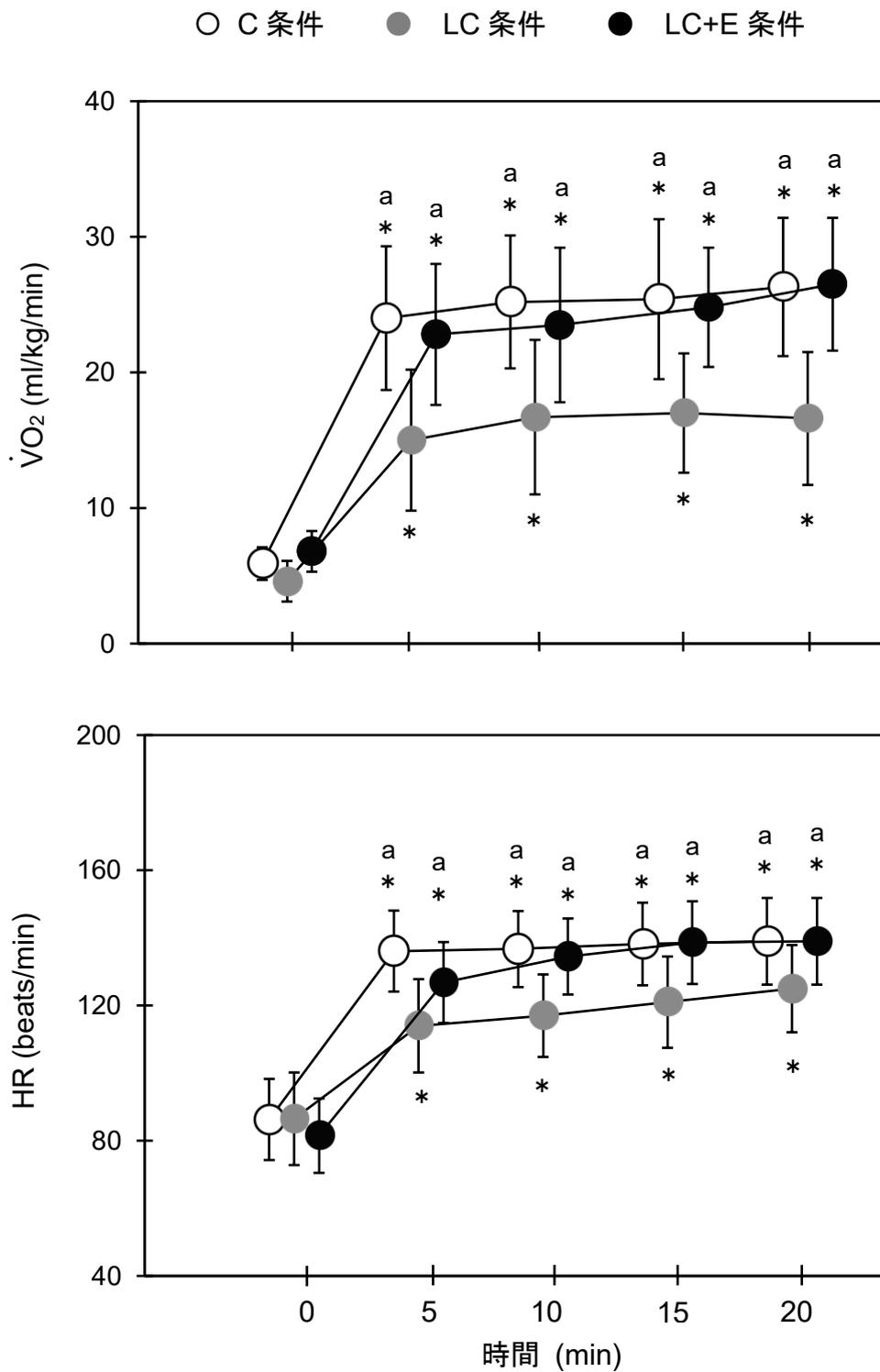


図 10. 各運動時の  $\dot{V}O_2$  および HR の変化

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動 +EMS

\*  $p < 0.05$ : vs. 0min, <sup>a</sup> $p < 0.05$ : vs. LC 条件

#### 4.3.3 運動時の絶対的運動強度

C条件のW数は、 $132 \pm 16$  Wであり、LC条件およびLC+E条件のW数は、 $83 \pm 8$  Wであった。C条件と比較しLC条件およびLC+E条件のW数は、有意に低値を示し、C条件とLC条件との間に有意な差が認められた。

#### 4.3.4 各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化

運動前後のba-PWVの変化は、図11に示すとおりである。運動前のba-PWVは条件間で有意な差が認められなかった。LC条件のba-PWVは、運動前後で変化しなかったが、C条件およびLC+E条件では運動後にba-PWVが、有意な低下を示し、有意な差が認められた。また、運動後のba-PWVは、C条件とLC条件、LC+E条件とLC条件との間にそれぞれ有意な差が認められた。

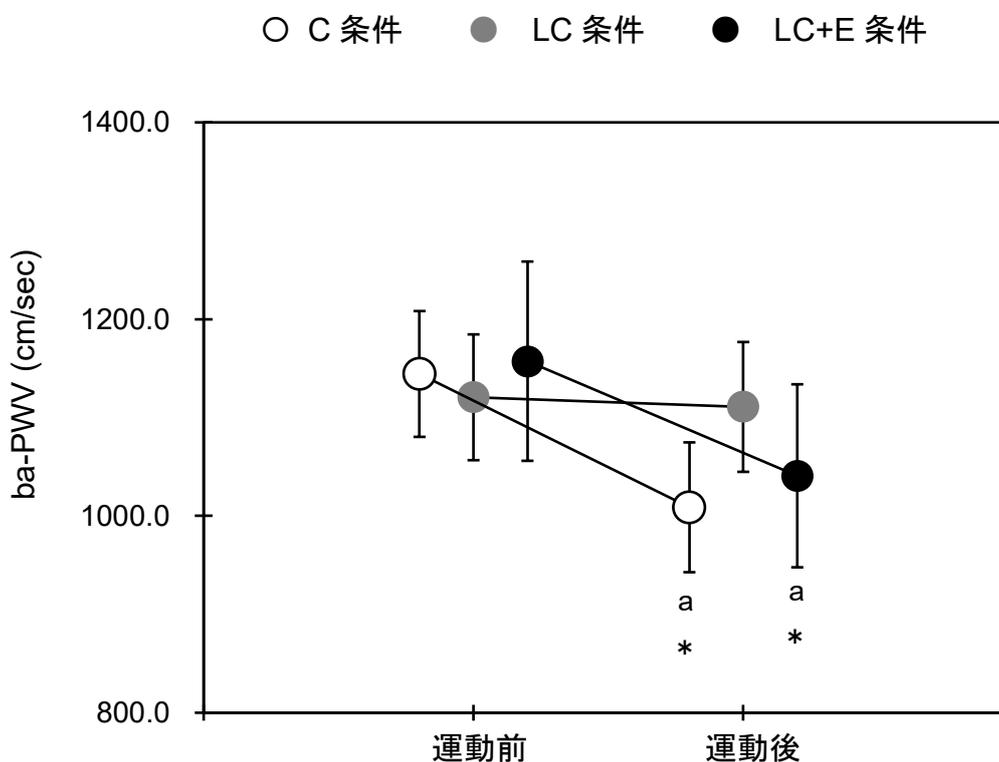


図 11. 各条件前後の ba-PWV の変化

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

\* $p < 0.05$ : vs. 運動前, <sup>a</sup> $p < 0.05$ : vs. LC 条件

#### 4.3.5 各条件前後の血管径, 平均血流速度, および血流量の変化

Di, MBFV, および BF の変化は, 図 12 に示すとおりである. 運動前の Di, MBFV, および BF に条件間の有意な差が認められなかった. MBFV および BF については, 有意な交互作用が認められた. また, すべての条件で運動前と比較し, 運動後に有意に増加し, C 条件と LC 条件, LC+E 条件と LC 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた ( $p<0.05$ ). Di については, 運動前後で有意な差が認められなかった.

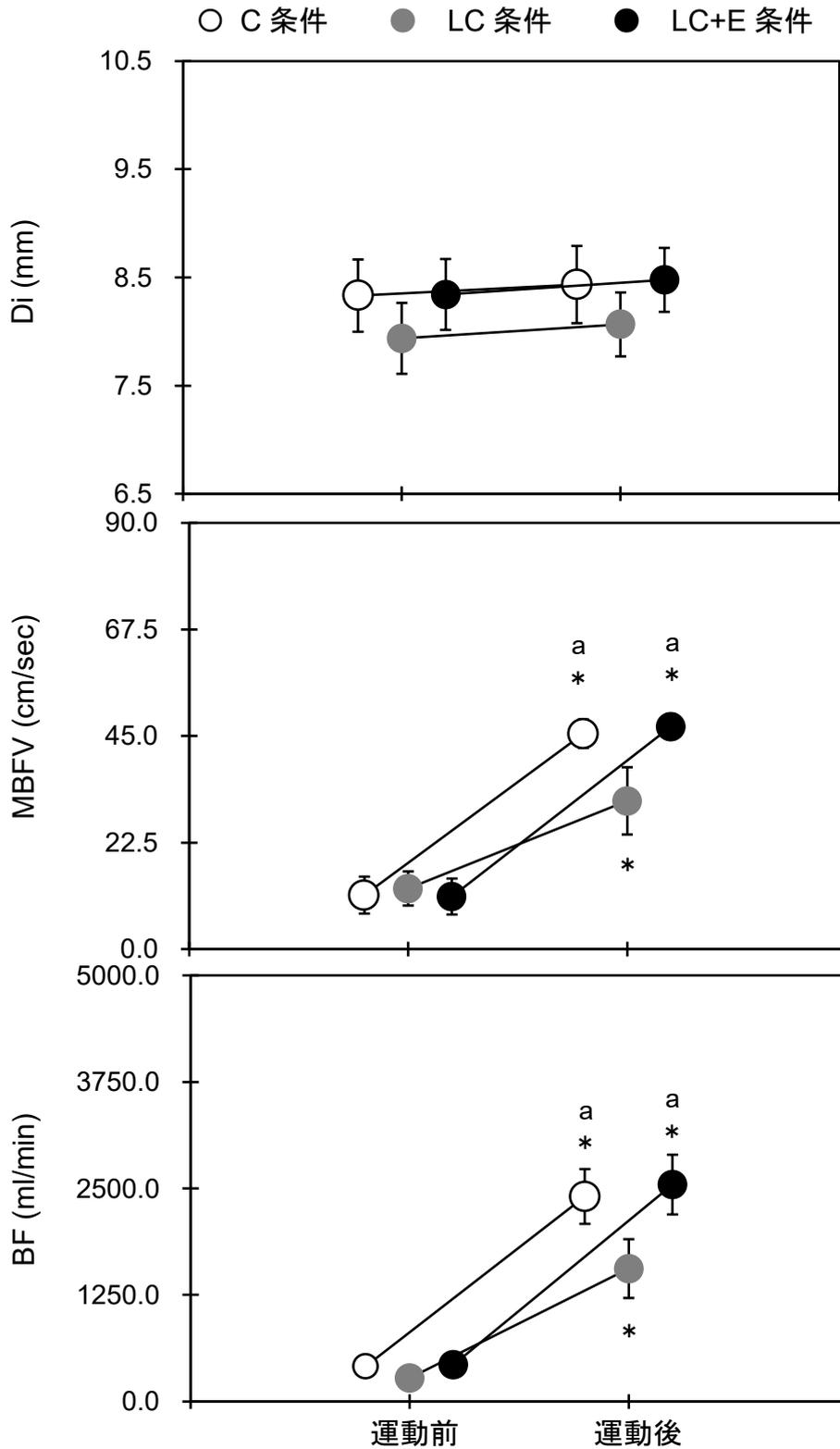


図 12. 各条件前後の Di, MBFV, および BF の変化

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

\*  $p < 0.05$ : vs. 運動前, <sup>a</sup> $p < 0.05$ : vs. LC 条件

#### 4.3.6 各条件前後のシェアレートおよび血管コンダクタンスの変化

SR および血管コンダクタンスの変化は、図 13 に示すとおりである。運動前の SR および血管コンダクタンスに条件間の有意な差は認められなかった。SR および血管コンダクタンスについては、有意な交互作用が認められた。また、すべての条件で運動前と比較し、運動後に有意に増加し、C 条件と LC 条件、LC+E 条件と LC 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた ( $p<0.05$ )。

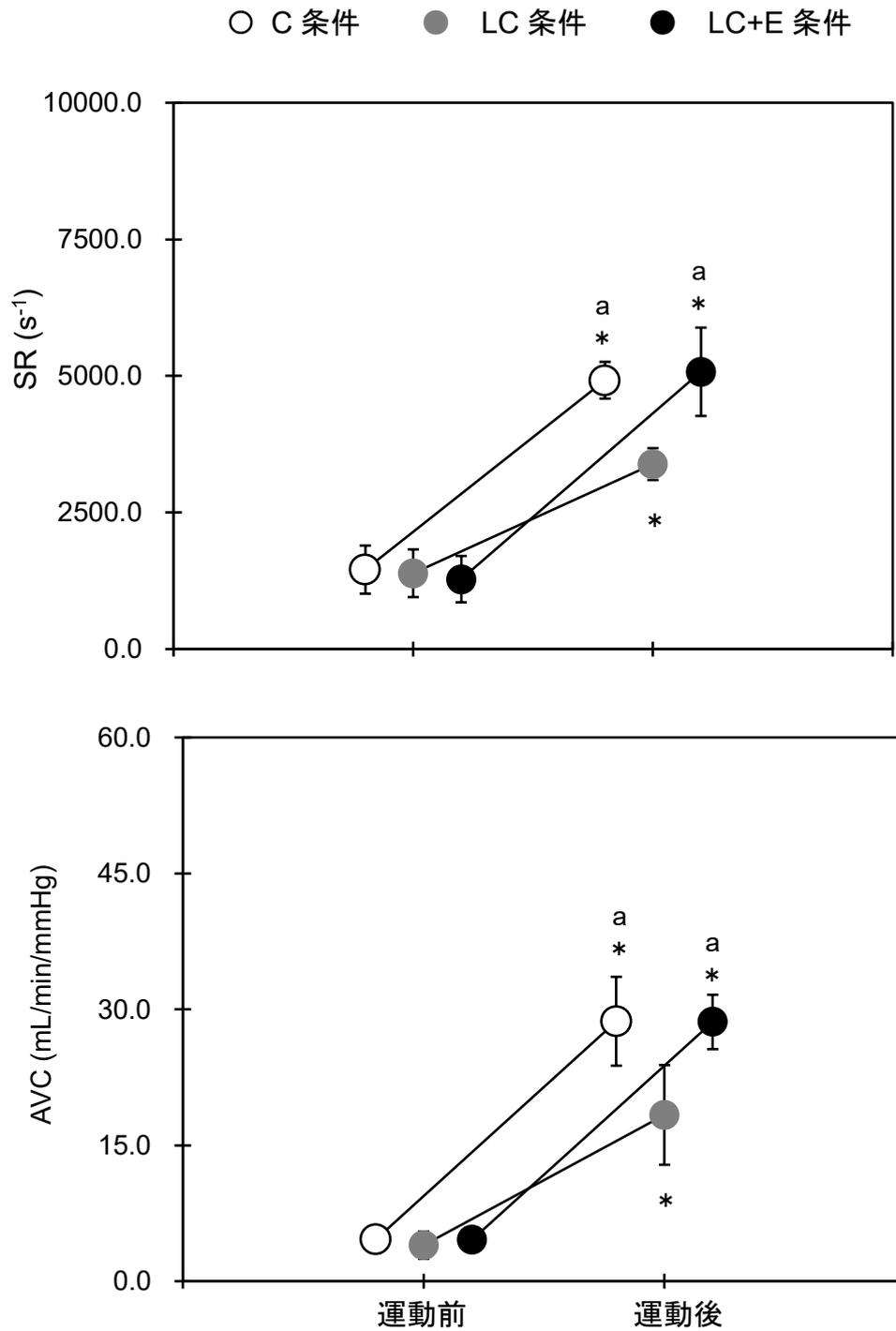


図 13. 各条件前後の SR および血管コンダクタンスの変化

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

\*p < 0.05: vs. 運動前, <sup>a</sup>p < 0.05: vs. LC 条件

#### 4.3.7 各条件前後の血圧および心拍数の変化

SBP, DBP, MAP, および HR の変化は, 表 3 に示すとおりである. すべての項目において運動前に条件間の有意な差は認められなかった. HR については, すべての条件において運動後に有意な増加を示し, 運動後の HR は, C 条件と LC 条件, LC+E 条件と LC 条件との間にそれぞれ有意な差が認められた. 一方, SBP, DBP, および MAP は, 運動前後で有意な変化は認められなかった.

表 3. 各条件前後の血圧および心拍数の変化

				二元配置分散分析		
		運動前	運動後	時間	条件	交互作用
SBP (mmHg)	C	126 ± 13	136 ± 14	F(1,9)=0.31 p=0.59	F(2,18)=0.34 p=0.57	F(2,18)=5.03 p=0.55
	LC+E	127 ± 8	139 ± 17			
	LC	127 ± 10	134 ± 13			
DBP (mmHg)	C	75 ± 10	76 ± 10	F(1,9)=0.02 p=0.91	F(2,18)=0.20 p=0.67	F(2,18)=0.13 p=0.73
	LC+E	75 ± 9	79 ± 6			
	LC	77 ± 8	75 ± 7			
MAP (mmHg)	C	84 ± 8	84 ± 9	F(2,18)=0.22 p=0.65	F(2,18)=0.61 p=0.56	F(2,18)=0.12 p=0.99
	LC+E	85 ± 9	87 ± 5			
	LC	86 ± 6	85 ± 8			
HR (beats/min)	C	69 ± 18	79.2 ± 15 <sup>*a</sup>	F(1,9)=17.85 p<0.05	F(2,18)=7.28 p<0.05	F(2,18)=18.92 p<0.05
	LC+E	69 ± 18	79.3 ± 20 <sup>*a</sup>			
	LC	70 ± 15	77.3 ± 16 <sup>*</sup>			

平均値±標準偏差で表記

\*p <0.05: vs. 運動前, <sup>a</sup>p <0.05: vs. LC 条件

#### 4.4 考察

本研究では、健康成人男性を対象に、一過性の下肢の自転車こぎ運動と EMS の併用が、動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動である LC 条件では ba-PWV は低下しなかったが、低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用した LC+E 条件では、C 条件と同様に運動後の ba-PWV の有意な低下が認められた。

本研究における重要な所見は、低強度の自転車こぎ運動のみでは有意に低下しなかった ba-PWV が、EMS を併用させた LC+E 条件において、中強度の自転車こぎ運動を実施した C 条件と同様に、運動後の総大腿動脈の血流量が増加し、ba-PWV の有意な低下を示した点である。つまり、低強度の自転車こぎ運動に EMS を付加することで血流量が増加し、動脈スティフネスを低下させる可能性が示唆された。骨格筋収縮による筋肉内圧のリズミカルな上昇および下降は血流を増加させ (加賀谷, 2001)、血管内皮細胞への力学的ストレスであるシェアストレスを増大させることで、血管拡張反応を引き起こすことが報告されている (Hambrecht et al. 1998)。本研究において、C 条件と同等に LC+E 条件では、運動後において総大腿動脈の血流量の有意な増加を示した。本研究では、総大腿動脈の血流量を血管径および平均血流速度から算出しており、本研究のすべての条件において血管径は有意な差が認められなかったが、平均血流速度は運動前後で有意な差が認められた。このことから、総大腿動脈の血流量増加は血流速度が影響していると考えられる。平均血流速度は、血管壁に対する物理刺激であるずり応力と関連し、SR を増大させる。本研究においても、LC 条件と比較し C 条件および LC+E 条件で SR が有意な増加を示した。したがって、下肢への EMS を付加させた低強度の自転車こぎ運動によって、動脈スティフネスが低下する要因は、EMS による骨格筋収縮によって生じた血流速度の増加に伴う、SR の増加が一つの要因であると考えられる。また、本研究において LC 条件と比較し C 条件および LC+E 条件で、血管コンダクタンスは有意な増加を示した。血管コンダクタンスは、動脈径の変化と無関係であることが報告されており (Kingwell et al. 1997)、これは BF の増加によって生じる平滑筋の弛緩を引きこし、血管コンダクタンスの増加とともに動脈スティフネスを低下させることが推測される。HR の増加、局所的な温度上昇、二酸化炭素、サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (Petrofsky et al. 2008, Fisher et al. 2003, Johnson et al. 1996) などの要因が、局所的な皮膚血管拡張に寄与し、血管コンダクタンスを変化させた要因であると考えられる。血管コンダクタンスは、動脈スティフネスと関連性があり (Kingwell et al. 1997)、本研究においても、血管コンダクタンスの増加が動脈スティフネスを低下させた原因となる可能性が推察される。

先行研究において、有酸素性運動および骨格筋への電気刺激が血流量およびシェアストレスを増加させるメカニズムは、活動筋の血流量が増加し、血管壁と血流との間で生じるずり応力を亢進させ、eNOS が活性化されることで、NO の生物学的利用能力を高

め、血管拡張を誘発することであると報告されている (Palmer et al. 1987, Furchgott et al. 1980). このように、代謝性血管拡張物質の産生が促進されたことも ba-PWV を低下させた要因として推察されるが、本研究ではこれらの物質を測定できていない。

本研究の限界点の一つは、健常者を対象とした研究結果であるために、低体力者、高齢者、心疾患患者などを対象とした更なる研究が必要な点である。さらに、介入研究、EMS の刺激部位、刺激強度、刺激時間の違いなどについても検討し、低体力者、高齢者へ応用させるために、自覚的運動強度、酸化ストレス血漿マーカーなど心理的および生理的負荷の指標を測定する必要がある。ba-PWV は、全身の動脈スティフネスを反映する指標であるために、本研究における C 条件および LC+E 条件で生じた ba-PWV の低下は、中心部ならびに末梢部のどちらの動脈スティフネスの低下を反映しているのか明確に判断することは困難である。今後は、大動脈、頸動脈などの中心動脈の動脈スティフネスを反映する頸動脈-大腿動脈間脈波伝播速度 (carotid-femoral pulse wave velocity: cf-PWV)、下肢の末梢動脈の動脈スティフネスを反映する大腿-足首間脈波伝播速度 (femoral-ankle pulse wave velocity: fa-PWV) など (Chirinos et al. 2019, Stone et al. 2019)、その他の測定法でも検証していく必要がある。さらに、中強度の自転車こぎ運動および低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用させた運動による BF の増加が、cf-PWV および fa-PWV などの動脈スティフネスに関与するかについてもさらなる検証が必要である。また、LC 条件において、血流量が増加しているにも関わらず、ba-PWV が低下しなかった点については、血管拡張物質の産生が少なかったことなど、血流量以外の因子が関連している可能性があるが、生化学検査を実施していないために NO などの産生量については不明であり、今後検討する必要がある。

本研究では、低強度の自転車こぎ運動に下肢への EMS を併用することで、中強度の自転車こぎ運動と同程度に動脈スティフネスを低下させることが明らかになった。低体力者、CVD 患者のリハビリテーションにおいて、低強度の有酸素性運動と他動的な運動である EMS を併用することで、安全かつ持続可能な運動プログラムを提示し、低体力者であっても CVD の発症、増悪などのリスクを軽減させる効果が期待される。

#### 4.5 結語

健常成人男性を対象に、一過性の下肢の自転車こぎ運動と EMS の併用が、動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動に EMS を組み合わせると、中強度の自転車こぎ運動と同程度に動脈スティフネスを低下させる効果を発揮し、低体力者などに有効な運動方法となり得る可能性がある。

## 第 5 章 低強度の有酸素性運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響

### 5.1 緒言

第 4 章では、健常成人男性を対象に一過性の下肢への EMS と有酸素性運動の併用が動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動に EMS を組み合わせると、中強度の自転車こぎ運動と同程度に動脈スティフネスを低下させ、動脈機能の向上および CVD 予防を目的とした有効な運動方法となり得る可能性が示唆された。

動脈硬化病変には、プラークおよび血管機能不全が存在し、血管内皮機能障害は、動脈硬化の進行において初期要因である。血管内皮機能とは、内皮細胞から血管作用物質などを放出することにより、血管内平滑筋に作用し血管径を制御するなど血管構造の調節を担っている (Celermajer et al. 1994)。血管内皮機能が低下すると血管作用物質などの産生が低下し、血管拡張が抑制することで血管内のバランスが崩壊し、CVD 発症につながる (Landmesser et al. 2004)。したがって、血管内皮機能の評価は、動脈硬化の進行状況、CVD の発症リスクの有無、治療の効果判定などに有用である。血管機能不全の診断に用いられる血管機能検査として、非侵襲的測定方法として上腕動脈の FMD が用いられており、FMD を測定することにより動脈硬化進行の発見、早期での評価が可能となり CVD 予防につながる可能性がある。

これまでに、中強度の自転車こぎ運動を 8 週間もしくは 12 週間実施することで、血管内皮機能および動脈スティフネスが改善することが報告されている (Goto et al. 2003, Seals et al. 2008, Kakiyama et al. 2005)。さらに、心不全患者を対象とし、両側大腿四頭筋および両側腓腹筋に 6 週間の EMS を実施することで、血管内皮機能が改善することが報告されている (Deftereos et al. 2010)。これらのことから、EMS は、CVD 患者に対しても安全かつ効果的に、血管内皮機能を改善させることが可能な介入方法であると考えられる。

第 4 章では、一過性の低強度の自転車こぎ運動と EMS の併用運動が動脈スティフネスの低下することを明らかにし、さらに、累積効果を検討することで動脈機能を改善、CVD 予防を目的とした運動プログラムの一つとなる可能性がある。しかし、低強度の有酸素性運動と EMS の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響については、検討されていない。トレーニング効果を明らかにすることは、下肢に疼痛のある人々、低体力者などさまざまな対象者の動脈機能を改善させ、CVD の発症を予防するために重要であると考えられる。これらのことから、第 5 章では、健常成人男性を対象に 8 週間の低強度の有酸素性運動と下肢への EMS の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。

## 5.2 方法

### 5.2.1 対象者

本研究の対象者は、非喫煙者、服薬習慣および基礎疾患の無い健常成人男性 43 名である。なお、本研究は徳島大学総合科学部人間科学分野における研究倫理委員会の承諾(承認番号: 151)を得たものであり、対象者には事前に文書および口頭にて研究の内容・趣旨、参加の拒否・撤回・中断などについて説明し、承諾を得た後に研究を開始した。

### 5.2.2 プロトコール

#### 5.2.2.1 実験デザイン

対象者には、50% $\dot{V}O_{2max}$  で自転車こぎ運動を実施する群 (Cycling: C 群)、50% $\dot{V}O_{2max}$  から EMS 分の負荷を差し引いた低強度での自転車こぎ運動群 (Low intensity cycling: LC 群)、低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用し 50% $\dot{V}O_{2max}$  に相当する強度で運動を実施する群 (Low intensity cycling+EMS: LC+E 群) の 3 群に無作為に振り分けた。

各群の運動強度は、それぞれの最大運動負荷テスト時の $\dot{V}O_2$  と仕事率 (W) との関係の直線回帰式から運動強度を求めた。C 群は、それぞれの最大運動負荷テスト時の $\dot{V}O_2 - W$  の直線回帰式から 50% $\dot{V}O_{2max}$  に相当する強度、LC 群は、50% $\dot{V}O_{2max}$  の値から EMS 時の $\dot{V}O_2$  を差し引いた値を、それぞれの直線回帰式に当てはめて自転車こぎ運動の強度を設定した。LC+E 群は、EMS 時の $\dot{V}O_2$  を差し引いた値を、それぞれの直線回帰式に当てはめて算出した自転車こぎ運動の強度に EMS を付与した。自転車こぎ運動は、自転車エルゴメータ (232CMoDEL50: Combi 社製) を使用し、最大運動負荷テストおよび自転車こぎ運動時のペダル回転数は、毎分 60 回転、20 分間とし、トレーニング頻度は、週 2 回 8 週間、合計 16 回実施した。測定は、各群のトレーニング前後で、酸素摂取量 (oxygen consumption:  $\dot{V}O_2$ )、心拍数 (Heart rate: HR)、収縮期血圧 (Systolic blood pressure: SBP)、拡張期血圧 (Diastolic blood pressure: DBP) 血管径 (Diameter base:  $Di_{base}$ )、最大血管径 (Diameter peak:  $Di_{peak}$ )、血流速度 (Flow velocity base:  $FV_{base}$ )、最大血流速度 (Flow velocity peak:  $FV_{peak}$ )、および血流依存性血管拡張反応 (Flow Mediated Dilatation: FMD) を測定した。

#### 5.2.2.2 最大運動負荷テスト

自転車こぎ運動における運動負荷強度の設定のために、自転車エルゴメーターを使用し、東大式多段階負荷法を一部改訂して、 $\dot{V}O_{2max}$  を測定した (山地, 2001)。対象者は、3 分間の安静後に、50W の負荷から開始し、毎分 20W ずつ負荷を漸増し、疲労困憊に至るまで運動を継続させた。 $\dot{V}O_{2max}$  の決定には、 $\dot{V}O_2$  の leveling off、予測最大心拍数 (220 - 年齢) 以上、呼吸交換率が 1.1 以上、および Borg scale が 19 以上のうち、2 項目が該当することを条件とした。

### 5.2.2.3 骨格筋電気刺激

LC+E 群の対象者は、理学診療用器具低周波治療器 (G-TES: ホーマーイオン研究所社製, 東京, 日本) を使用した。ベルト電極式骨格筋電気刺激法 (周波数 4 Hz, パルス幅 250  $\mu$ s) を用いた。高周波の EMS では、骨格筋の強縮性収縮を誘発し、低周波の EMS と比較して筋疲労を誘発しやすい特性があること、また、本研究では、有酸素性運動による末梢循環促進を図るため、周波数 4 Hz を採用した (Bigland 1981, Muro et al. 1986)。EMS は、水を十分浸透させたベルト電極 (腰部: 5.3 cm  $\times$  93.3 cm, 大腿部: 5.3 cm  $\times$  69.6 cm, 足関節部: 5.3  $\times$  54.6 cm) を、腰部 (臍上部), 両側大腿部 (膝関節上部 10cm), および両側足関節部 (膝関節上部 10cm) の 5 ヶ所にベルト電極を装着した。なお、両側大腿部および下腿部の刺激周期は、同期されているため、両側の下肢筋群が同時に刺激された。

## 5.2.3 測定項目および測定方法

### 5.2.3.1 酸素摂取量および心拍数

トレーニング前後の最大運動負荷テスト時の $\dot{V}O_2$ の測定は、ミキシングチャンバー方式によるエネルギー代謝測定を行うことができる自動呼気ガス分析装置 (AR-1 Type-3: アルコシステム社製, 千葉, 日本) を用いて、30 秒ごとに測定した。酸素濃度センサー, 炭酸ガス濃度センサー, および流量計の空気校正は、電源投入時および実験開始前に、 $O_2$  濃度 20.93%,  $CO_2$  濃度 0.04%になるよう実施した。自動呼気ガス分析装置は、平坦な場所に水平を保って設置し、空気が漏れないよう留意しマスクを装着した。運動中の HR は、ハートレイトセンサー (Polar H10: POLAR 社製) を胸部に装着し、Polar Beat アプリとペアリングし、30 秒ごとに測定し記録した。

### 5.2.3.2 血圧, 心拍数, 血管径, 血流速度, および血流依存性血管拡張反応

トレーニング前後で、血管内皮機能検査装置 (ユネクス EF38G: 日本ユネクス社製) (図 14) を用いて、上腕の SBP, DBP, HR,  $Di_{base}$ ,  $Di_{peak}$ ,  $FV_{base}$ ,  $FV_{peak}$ , および FMD を測定した。対象者は、食後 3 時間以上経過した後に、室温が調整された部屋 (23~25°C) にて、15 分間の仰臥位安静後に測定を実施し、測定時間は対象者毎に同一時刻に設定した。測定時は、仰臥位姿勢、右上肢を水平外転位とし、その前方に置かれた肘置き台および手台に腕を固定させ、右腕前腕に駆血カフを、左腕上腕に血圧計測用カフを巻いた。両手首に心電クリップを装着することで、HR が自動的に測定された。右腕上腕動脈の走行を触診にて確認した後、超音波プローブを血管と平行になる位置に設置し、安静時の SBP, DBP,  $Di_{base}$ , および  $FV_{base}$  を計測した。さらに、安静時の上腕動脈 SBP 値の +50mmHg の圧で 5 分間駆血した後に開放し、上腕動脈の血管径および血流速度が連続的に記録され、駆血開放後に  $Di_{peak}$  および  $FV_{peak}$  を計測した。FMD は、以下の式を用いて算出した (Corretti et al. 2002)。

$$\text{FMD (\%)} = (\text{Di}_{\text{peak}} - \text{Di}_{\text{base}}) / \text{Di}_{\text{base}} \times 100$$



図 14. 血管内皮機能検査装置  
(ユネクス EF38G：日本ユネクス社製)

#### 5.2.4 統計解析

本研究の結果は、Shapiro-Wilk 検定によってデータの正規性の検定を行い、正規分布を確認し、各群における測定値の比較は、反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA) を用い、交互作用および主効果の有無を検定した。反復測定による二元配置分散分析により交互作用および主効果が認められた場合には、Bonferroni の方法を用いて多重比較検定を行った。なお、データの解析には、統計処理ソフト (SPSS28.0, IBM 社製) を使用し、すべての測定値は、平均値および標準偏差 (Mean  $\pm$  SD) で示し、有意水準 5%をもって統計的有意とした。

### 5.3 結果

#### 5.3.1 各群におけるトレーニング前後の最大酸素摂取量の変化

トレーニング前後の  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  の変化は、図 15 に示すとおりである。C 群ではそれぞれ  $39.1 \pm 5.2 \text{ ml/kg/min}$ ,  $41.5 \pm 5.2 \text{ ml/kg/min}$ , LC 群ではそれぞれ  $38.9 \pm 5.2 \text{ ml/kg/min}$ ,  $40.7 \pm 6.6 \text{ ml/kg/min}$ , LC+E 群ではそれぞれ  $40.7 \pm 6.4 \text{ ml/kg/min}$ ,  $43.0 \pm 6.0 \text{ ml/kg/min}$  であり、C 群および LC+E 群においてトレーニング前後で有意な増加を示したが、LC 群では有意な差が認められなかった。

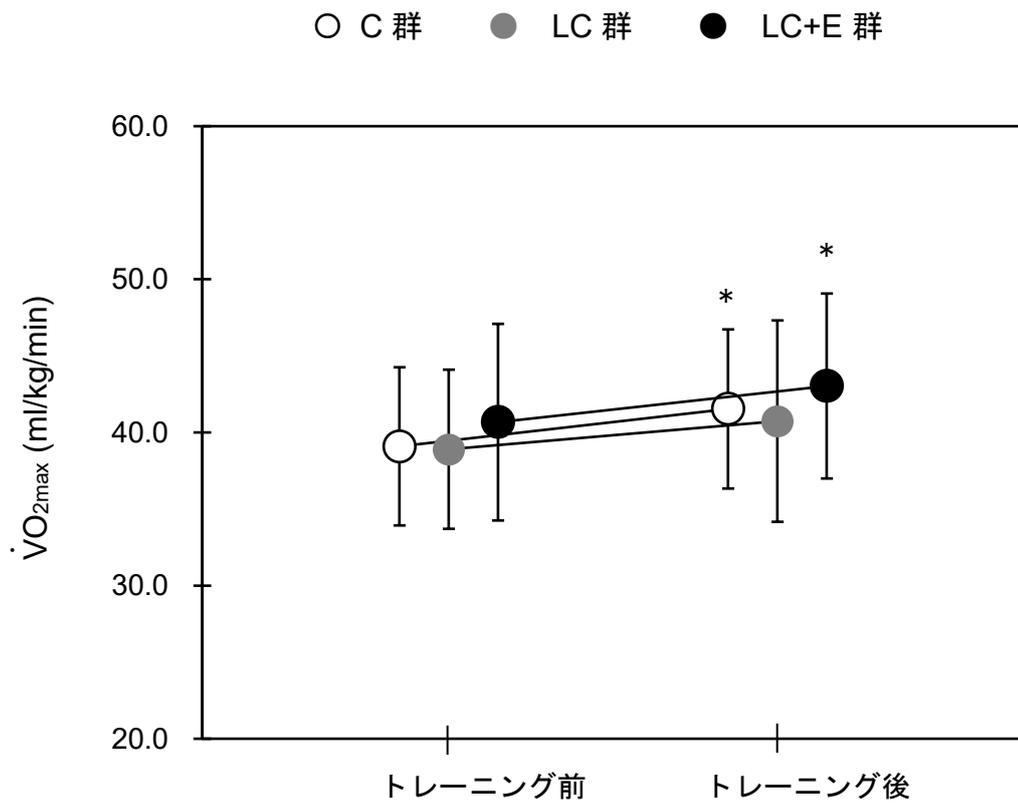


図 15. 各群におけるトレーニング前後の  $\dot{V}O_{2max}$  の変化  
 C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動  
 +EMS

\* p < 0.05: vs. トレーニング前

### 5.3.2 各群におけるトレーニング前後の血圧の変化

トレーニング前後の SBP の変化は、C 群ではそれぞれ  $126.9 \pm 9.0\text{mmHg}$ ,  $121.8 \pm 9.3\text{mmHg}$ , LC 群ではそれぞれ  $121.7 \pm 8.2\text{mmHg}$ ,  $118.5 \pm 8.4\text{mmHg}$ , LC+E 群ではそれぞれ  $116.9 \pm 9.0\text{mmHg}$ ,  $116.1 \pm 7.4\text{mmHg}$  であり、各群においてトレーニング前後で有意な差は認められなかった。トレーニング前後の DBP の変化は、C 群ではそれぞれ  $67.7 \pm 6.4\text{mmHg}$ ,  $65.5 \pm 5.3\text{mmHg}$ , LC 群ではそれぞれ  $66.2 \pm 7.8\text{mmHg}$ ,  $66.5 \pm 5.1\text{mmHg}$ , LC+E 群ではそれぞれ  $65.0 \pm 9.3\text{mmHg}$ ,  $64.3 \pm 6.1\text{mmHg}$  であり、すべての群においてトレーニング前後で有意な差は認められなかった。

### 5.3.3 各群におけるトレーニング前後の血管径の変化

各群の  $D_{i\text{base}}$  および  $D_{i\text{peak}}$  の変化は、図 16 に示すとおりである。トレーニング前後の  $D_{i\text{peak}}$  の変化は、C 群ではそれぞれ  $4.0 \pm 0.2\text{mm}$ ,  $4.1 \pm 0.2\text{mm}$ , LC 群ではそれぞれ  $3.9 \pm 0.3\text{mm}$ ,  $3.9 \pm 0.4\text{mm}$ , LC+E 群ではそれぞれ  $3.9 \pm 0.3\text{mm}$ ,  $4.0 \pm 0.4\text{mm}$  であり、すべての群においてトレーニング前と比較してトレーニング後で有意な増加を示したが、LC 群では有意な差が認められなかった。一方、トレーニング前後の  $D_{i\text{base}}$  は、相互作用が認められず、すべての群においてトレーニング前後で有意な差は認められなかった。

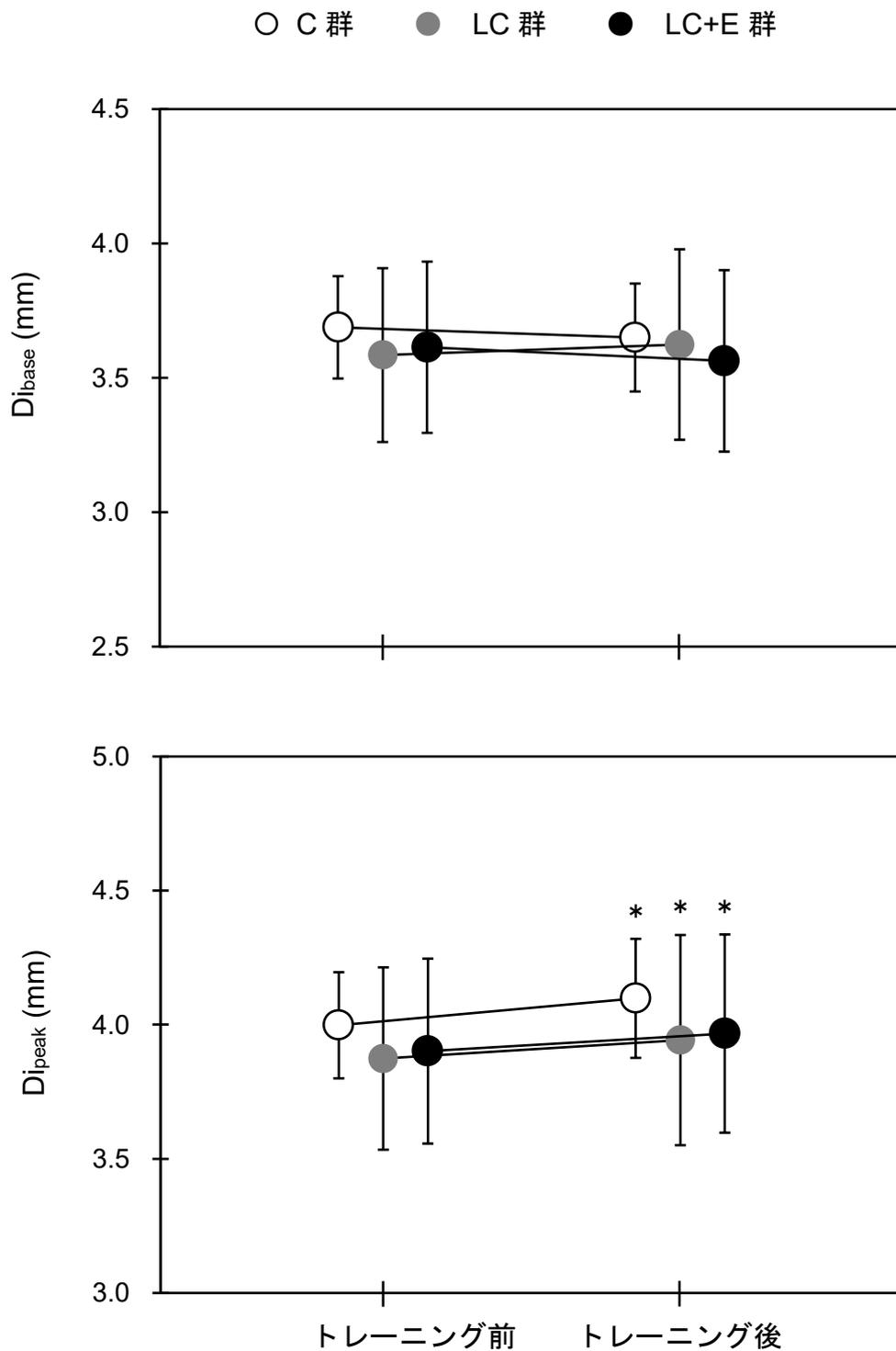


図 16. 各群におけるトレーニング前後の Di<sub>base</sub> および Di<sub>peak</sub> の変化

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

\*p < 0.05: vs. トレーニング前

#### 5.3.4 各群におけるトレーニング前後の血流速度の変化

各群の  $FV_{\text{base}}$  および  $FV_{\text{peak}}$  の変化は、図 17 に示すとおりである。トレーニング前後の  $FV_{\text{base}}$  および  $FV_{\text{peak}}$  は、交互作用が認められず、すべての群においてトレーニング前後で有意な差は認められなかった。

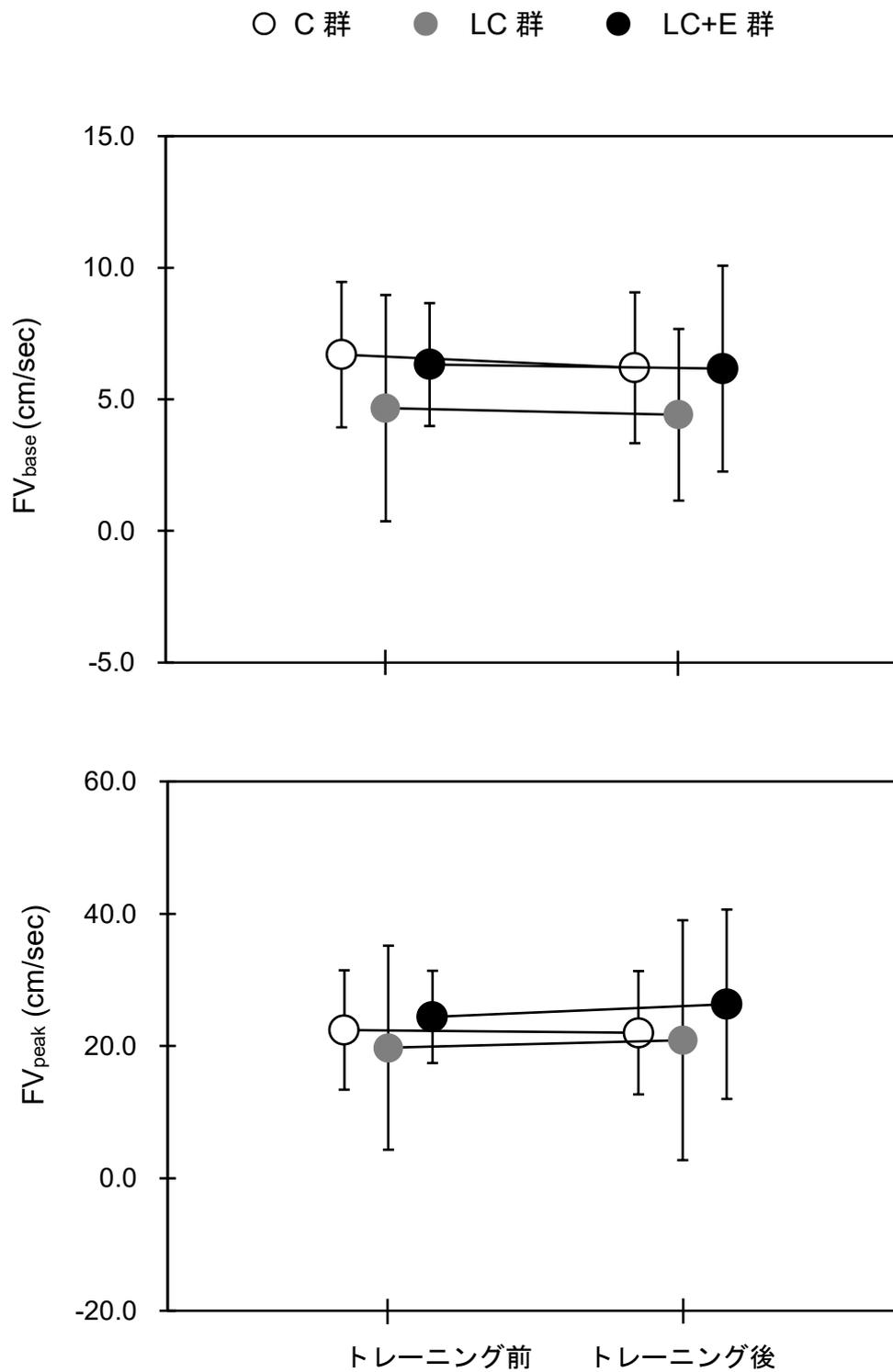


図 17. 各群におけるトレーニング前後の  $FV_{base}$ , および  $FV_{peak}$  の変化  
 C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

### 5.3.4 各群のトレーニング前後の血流依存性血管拡張反応の変化

各群の FMD の変化は、図 18 に示すとおりである。トレーニング前後の FMD の変化は、C 群ではそれぞれ  $8.4 \pm 0.6\%$ 、 $12.3 \pm 1.0\%$ 、LC 群ではそれぞれ  $8.1 \pm 0.7\%$ 、 $8.8 \pm 0.6\%$ 、LC+E 群ではそれぞれ  $8.0 \pm 1.6\%$ 、 $11.4 \pm 1.2\%$  であり、すべての群においてトレーニング前後で有意な増加が認められた。また、トレーニング後の FMD について、C 群と LC 群、LC+E と LC 群との間に有意な差が認められた。

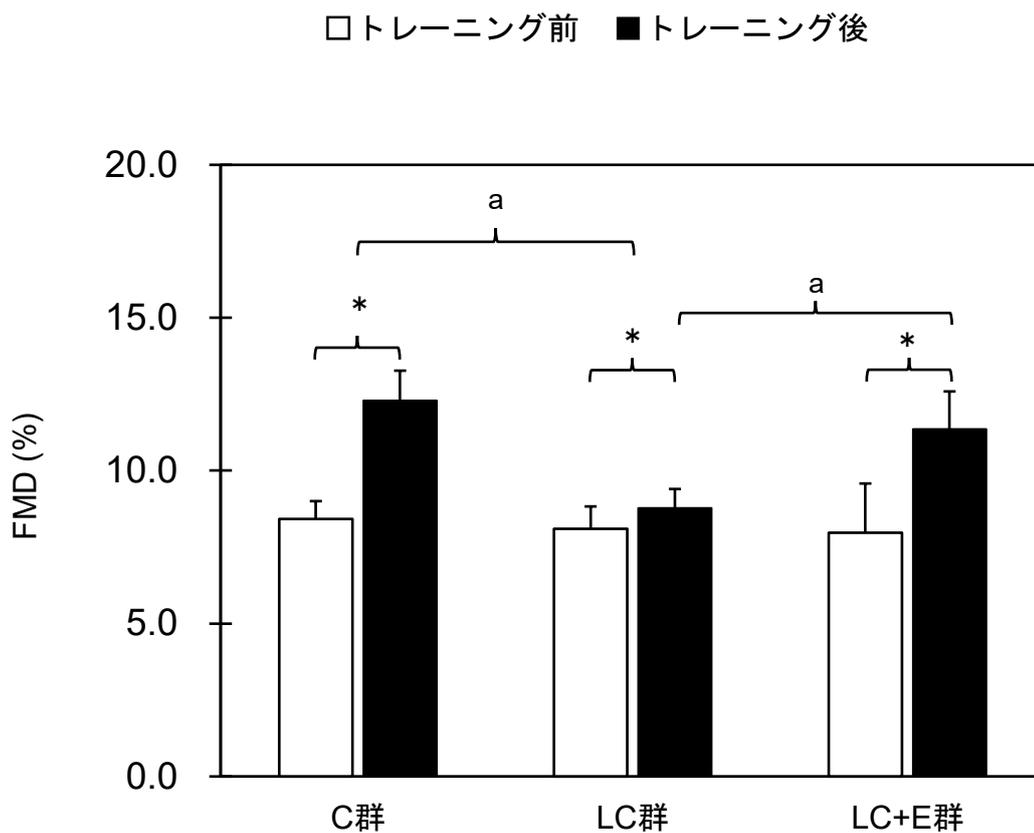


図 18. 各群におけるトレーニング前後の FMD の変化

C: 自転車こぎ運動, LC: 低強度自転車こぎ運動, LC+E: 低強度自転車こぎ運動+EMS

\* $p < 0.05$ : vs. トレーニング前, <sup>a</sup> $p < 0.05$ : vs. LC 群

#### 5.4 考察

本研究では、健常成人男性を対象に、低強度の自転車こぎ運動と下肢への EMS の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。その結果、すべての群において、トレーニング前後で FMD の有意な増加が認められた。また、8 週間のトレーニング後の FMD については、LC 群と C 群、LC 群と LC+E 群との間にそれぞれ有意な差が認められ、C 群および LC+E 群の間には有意な差が認められなかった。

このように、すべての群でトレーニング前と比較し 8 週間の有酸素性運動によるトレーニングで FMD が有意に増加した点は、習慣的な有酸素性運動の実施による血流量の増加に伴うシェアストレス増加、eNOS の活性化および血管内皮細胞由来の血流依存性血管拡張物質である NO を放出させ (Cosio et al. 2006)、血管拡張を誘発させたことで FMD に影響を与えたと考えられる。O'Brien et al. (2018) は、3METs 以上の中強度の身体活動量が、血管内皮機能に影響を及ぼすことを報告している。また、閉経後の女性を対象に、4METs 程度の中強度自転車こぎ運動トレーニングを週 3~5 回、12 週間実施することで、動脈機能が改善することが報告されている (Sugawara et al. 2006)。このように、習慣的な有酸素性トレーニングは、血管平滑筋細胞に対して強力な血管収縮作用および増殖活性を有するエンドセリン-1 (Endothelin-1: ET-1) 濃度の低下、NO の産生の増加が引き起こされ (Maeda et al. 2001)、動脈機能を改善させる。これらのことから、本研究においても、中強度の自転車こぎ運動トレーニングを実施することにより、活動筋の血流量が増加し、NO の産生が促進されたことで血管内皮機能を改善させ、FMD が有意な増加を示した原因であると考えられる。また、低強度の自転車こぎ運動のみを実施した LC 群においても、トレーニング前後で FMD の有意な増加が認められた。その要因として、本研究の対象者は、運動習慣のない健常成人男性であったために、週 2 回の有酸素性運動を習慣的に実施することで、血流量の増加、シェアストレスの増加などの累積効果によって、代謝性血管拡張物質の産生が促進し、FMD を有意に増加させたと推察される。

本研究の重要な所見は、低強度の自転車こぎ運動と下肢への EMS を併用してトレーニングを実施した LC+E 群において、中強度で自転車こぎ運動トレーニングを実施した C 群と同様に FMD が有意に増加した点である。これまでに、上肢クランク運動と下肢への EMS を併用したトレーニングが、FMD を改善させることは報告されている (Miura et al. 2022) が、下肢の自転車こぎ運動と下肢への EMS を併用したトレーニングが FMD に及ぼす影響については報告されていない。LC+E 群では、自発的な運動は低強度であったにもかかわらず、C 群と同様に FMD が増加した。先行研究では、両側大腿四頭筋および両側腓腹筋に対して、FES を 30 分間、週 5 回を 6 週間実施することで、NO などの血管弛緩因子が放出され血管拡張を誘発すること (Karavidas et al. 2006) が報告されている。また、心不全患者を対象に、EMS を実施することにより、eNOS が活性化、血管内皮由来の血管拡張が誘発され、血流量増加を引き起こすことが

報告されている (Hambrecht et al. 1998). これらのことから, C 群と同様に低強度の自転車こぎ運動に EMS を付加した LC+E 群でも FMD が増加した要因は, EMS による筋収縮に伴う血流量の増加および NO 産生の促進により血管拡張が生じたことにより, FMD が有意に増加したと考えられる.

また, トレーニング前後における  $\dot{V}O_{2max}$  は, C 群および LC+E 群において, トレーニング前と比較しトレーニング後で有意な増加を示した. 先行研究では, 有酸素性トレーニングを実施することにより,  $\dot{V}O_{2max}$  が改善することが明らかとなっている. これは, 血液供給能が向上し, 有酸素性代謝酵素活性の増加 (Uno et al. 2022, Mcdonough et al. 1970, Wilmore et al. 1980, Gorostiaga et al. 1991) が生じることが原因である. 本研究においても, 1 日 20 分の有酸素性トレーニングを週 2 回, 8 週間実施することで, 最大一回拍出量および最大心拍出量, 動静脈血酸素較差, 有酸素性代謝酵素活性の増加などが誘発され, C 群および LC+E 群のトレーニング前後において  $\dot{V}O_{2max}$  が有意に増加したと考えられる. 一方, LC 群ではトレーニング前後の  $\dot{V}O_{2max}$  について, 有意な差が認められなかった. 先行研究では, 45%  $\dot{V}O_{2max}$  強度の自転車こぎ運動トレーニングを 1 日 50 分, 週 3 回, 18 週間実施することで, トレーニング前後の  $\dot{V}O_{2max}$  が有意に増加することが報告されている (Gaesser et al. 1984). 有酸素性能力を向上させるためには, 少なくとも 45%  $\dot{V}O_{2max}$  強度が必要であると示唆される. LC 群における自転車こぎ運動の強度は, 30%  $\dot{V}O_{2max}$  程度の自転車こぎ運動であり, 有酸素性能力を向上させる運動強度としては不十分であったために, トレーニング前後において影響を及ぼさなかったと考えられる.

これらのことから, CVD の予防において, 低体力者, 下肢に疼痛を抱える患者でも低強度の有酸素性運動と下肢への EMS を併用したトレーニングを実施することにより, 血管内皮機能の維持・改善に有効であることが示唆された. また, EMS を併用したトレーニングは, 下肢運動器疾患の罹患者だけでなく CVD を予防・改善を目的としたさまざまな人々の新たな運動プログラムとなるの一つとなる可能性がある.

なお, 本研究の限界として, 血管内皮機能に影響を及ぼす NO, ET-1 などの産生量および心房性ナトリウム利尿ペプチド濃度については, 生化学検査を実施していないために, 本研究では追求できない. また, 自転車こぎと EMS 併用トレーニングによる身体的負荷, 安全性, トレーニングの有用性を考慮し, 対象者を健常成人男性としたために, 本研究の結果をそのまま高齢者および疼痛などを有する患者に適応することは不可能であり, 自覚的運動強度, 疲労感など心理的および生理的負荷の指標についても測定する必要がある. したがって, 今後, 疾患および加齢により運動機能が低下している者を対象にし, 動脈機能の改善を目的とした低強度の自転車こぎと下肢への EMS による介入の効果を検討する必要がある.

## 5.5 結語

本研究では、健常成人男性を対象に、8週間の低強度の自転車こぎ運動と下肢へのEMSの併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動と下肢へのEMSを併用したトレーニングを実施したLC+E群においても、中強度で自転車こぎ運動を実施したC群と同様に、トレーニング後でFMDが有意に増加した。これらのことから、低強度の有酸素性運動と下肢へのEMSの併用トレーニングは、血管内皮機能および有酸素性能力の改善させる効果を発揮し、CVD予防に有効な運動プログラムである可能性が示唆された。

## 第6章 結論

本論文では、EMS が動脈スティフネスおよび血管内皮機能に及ぼす影響について明らかにしてきた。低体力者、運動耐容能の低下した CVD 患者、下肢に疼痛を抱えた運動器疾患などの罹患者を想定し、動脈硬化、CVD 予防のための運動プログラム構築を目的として、EMS の有用性、低強度の有酸素性運動と EMS の併用による運動プログラムの可能性を示した。

序論で述べたように、死亡および重症による長期入院について、CVD の発症が大きな原因となっており、要介護状態になる割合も高くなっている。CVD は、動脈硬化が危険因子であり、動脈硬化の初期病変である血管内皮障害、動脈スティフネスなどの動脈機能を維持、予防することは重要である。一般的に、サイクリング、ウォーキング、ランニングなどの有酸素性運動が動脈スティフネスおよび血管内皮機能を改善し、CVD のリスクを低下させることから、下肢を主に用いた有酸素性運動が推奨されている。一方、低体力者、運動耐容能の低下した CVD 患者、下肢に疼痛を抱えた運動器疾患患者などは、サイクリング、ウォーキング、ランニングといった下肢を主に用いる中強度の有酸素性運動を長時間実施することが困難である。特に、下肢の OA を有する人々、長期入院などによる低体力者では、疼痛、心肺機能の低下などにより身体活動が低下し、中度強度以上の運動が実施出来ない人々が存在する。このように、身体不活動状態、運動習慣を持たない者は運動耐容能が低下した人々は、CVD リスクが高まるが、臨床現場では、安全面の観点から心肺機能への急激なストレスを防ぐために、低強度の運動を余儀なくされている。このような対象者に対しては、他動的に実施することが可能である EMS を組み合わせた運動プログラムを実施することで、動脈スティフネスおよび血管内皮機能などの動脈機能の維持・改善につながり、CVD の予防は、疾患の発症による後遺症を伴うリスクが軽減し、健康寿命の延伸、生活の質の向上に寄与する可能性が示唆される。

第2章では、健常成人男性における下肢への EMS の部位の違いによる動脈スティフネスに及ぼす影響を検討した。その結果、一過性の下肢への EMS は、すべての条件において動脈スティフネスを低下させたが、下腿、大腿、下肢全体の順に刺激部位が広範囲になるとともに、EMS 後の ba-PWV の低下が著しくなることが明らかとなった。この原因は、広範囲な刺激により、局所的な刺激よりも筋血流量が増加したことが推察され、血管拡張物質である NO などの放出の違いなどをもたらし、ba-PWV を有意に低下させたと考えられる。刺激範囲が広い EMS がより動脈スティフネスを低下させるが、刺激範囲の狭い EMS においても動脈スティフネスを低下させる効果があり、対象者の特性に合わせた刺激部位を選択することで動脈機能の維持・向上に寄与する可能性が示唆された。

第3章では、下肢への EMS の刺激様式の違いについて動脈スティフネスに与える影響を検討することで、動脈スティフネスに対する最適な EMS のプログラムを明確にす

ることを目的とした。本研究では健常成人男性を対象に、4Hz および 20Hz における動脈スティフネスの変化を調査した。4Hz の条件では、連続での刺激、20Hz の条件では、刺激パターン 5 秒 on・2 秒 off とし、20 分間刺激した。その結果、一過性の下肢への EMS は、4Hz でも 20Hz でも動脈スティフネスを低下させるが、低い周波数である 4Hz の刺激周波数を使用することでより効果を示すことが明らかとなった。これは、刺激頻度が高まることにより筋動員数が増大したことに加え、活動筋の血流量の増加が生じたために、4Hz 条件で有意に動脈スティフネスが低下したと考えられる。さらに、4Hz 条件における代謝当量は、約 2METs であり、低体力者、CVD を有する高齢者に対しても、身体的負荷を軽減した状態で、動脈スティフネスを低下させる効果的な EMS の条件設定であると示唆される。呼吸器疾患患者、高血圧患者などに実施する際は、呼吸・循環応答をモニタリングしながら実施することで、立位、歩行などの有酸素性運動が困難な状況であっても CVD の予防が可能である。これらのことから、動脈スティフネスに効果的な手段として用いる場合、4Hz の EMS を用いることで、身体的負担を軽減しながら動脈機能の維持および向上に貢献する可能性が示唆された。

第 4 章では、第 2 章および第 3 章で明らかとなった EMS のプログラムを用いて、有酸素性運動と EMS との併用運動が動脈スティフネスおよび血流量に及ぼす影響について検討した。50% $\dot{V}O_{2max}$  で 20 分間の自転車こぎ運動のみを実施させる条件、50% $\dot{V}O_{2max}$  強度から EMS 時の $\dot{V}O_2$  を差し引いた低強度での自転車こぎ運動をさせる条件、低強度の自転車こぎ運動条件で実施した 20 分間の低強度での自転車こぎ運動と下肢に EMS を併用させる条件の 3 つを比較した。その結果、低強度の自転車こぎ運動である LC 条件では ba-PWV は低下しなかったが、低強度の自転車こぎ運動と EMS を併用した LC+E 条件では、C 条件と同様に血流量が増加し、運動後の ba-PWV の有意な低下が認められた。これらのことから、低強度の自転車こぎ運動と EMS の併用は、中強度運動と同程度に血流量を増加させ動脈スティフネスの低下をもたらすことが示された。低強度の自転車こぎ運動に EMS を組み合わせることで、低体力者、下肢の運動器疾患患者などに有効な運動方法になり得る可能性が示唆された。

第 5 章では、第 4 章で有酸素性運動と EMS との併用運動が一過性の効果が明らかとなったことから、8 週間のトレーニング介入による血管内皮機能の指標となる FMD を用いて動脈機能に与える累積効果について検討した。その結果、低強度の自転車こぎ運動と EMS の併用運動を実施することによって、中強度の自転車こぎ運動と同様に、FMD が有意に増加した。これらのことから、低強度の有酸素性運動および下肢への EMS の併用トレーニングは、血管内皮機能および有酸素性能力を向上させる、効果的な運動プログラムである可能性がある。低強度自転車こぎ運動と EMS を併用したトレーニングを継続的に実施することで、血管内皮機能を改善させ、低体力者、下肢の運動器疾患患者などに CVD 予防として有効な運動方法の一つになり得る可能性が示唆された。今後は、自転車こぎと EMS 併用トレーニングによる身体的負荷の影響、安全性、トレーニ

ングの有用性を考慮し、対象者を健常成人男性としたが、高齢者、運動耐容の低下した低体力者、疼痛を有する OA 患者など様々な対象者に、低強度の自転車こぎと下肢への EMS による介入の効果を検討する必要性がある。

これらのことから、本研究より構築した新たな運動プログラムは、低体力者、下肢に疼痛を抱える患者など様々な対象者の、疾病予防、健康寿命の延伸、生活の質の向上につながる可能性がある。加速していく高齢化の中、健やかな人生再起を求める国民意識の高まり、社会保障財源有限性を考慮しても、習慣的に実施可能な運動を構築することは、身体面および精神面での健康な生活を支える上で有用性がある。心身ともに健康で活発になることは、予防意識の高まりに加え、健康教室、スポーツ、ボランティア活動など地域参加にもつながる可能性がある。さらに、実施可能な運動を継続することで、CVD 発症の危険性を低下させ、医療費の削減に寄与し、地域における医療・福祉に貢献する可能性が示唆された。

## 参考文献

Bigland-Ritchie B. EMG and fatigue of human voluntary and stimulated contractions. *Ciba Found Symp*, 82: 130-56,1981.

Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol*, 24 (6): 1468-1474, 1994.

Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R. Large-Artery Stiffness in Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*, 74 (9): 1237-1263, 2019.

Cooper KH, Pollock ML, Martin RP, White SR, Linnerud AC, Jackson A. Physical fitness levels vs selected coronary risk factors. A cross-sectional study. *JAMA*, 12: 166-9, 1976.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow Mediated Vasodilation of the Brachial Artery A Report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*, 39: 257-265, 2002.

Cosio-Lima LM, Thompson PD, Reynolds KL, Headley SA, Winter CR, Manos T, Lagasse MA, Todorovich JR, Germain M. The Acute Effect of Aerobic Exercise on Brachial Artery Endothelial Function in Renal Transplant Recipients. *Prev Cardiol*, 9: 211-214, 2006.

Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Driva M, Pappas L, Panagopoulou V, Ntzouvara O, Karavidas A, Pyrgakis V, Rentoukas I, Aggeli C, Stefanadis C. Comparison of muscle functional electrical stimulation to conventional bicycle exercise on endothelium and functional status indices in patients with heart failure. *Am J Cardiol*, 106: 1621-1625, 2010.

Fisher JP, White MJ. The time course and direction of lower limb vascular conductance changes during voluntary and electrically evoked isometric of the contralateral calf muscle in man. *J Physiol*, 546: 315- 323, 2003.

Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of

arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 27: 373-6, 1980.

Gaesser GA, Rich RG. Effects of high- and low-intensity exercise training on aerobic capacity and blood lipids. *Med Sci Sports Exerc*, 16: 269-274, 1984.

Gorostiaga EM, Walter CB, Foster C, Hickson RC. Uniqueness of interval and continuous training at the same maintained exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*, 63: 101-107, 1991.

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.

Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 15, 98 (24): 2709-15, 1998.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, Macera CA, Heath GW, Thompson PD, Bauman A. Physical activity and public health: Updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116: 1081-1093, 2007.

Holland CK, Brown JM, Scoutt LM, Taylor KJ. Lower extremity volumetric arterial blood flow in normal subjects. *Ultrasound Med Biol*, 24: 1079-86, 1998.

Holwerda SW, Holland MT, Reddy CG, Pierce GL. Femoral vascular conductance and peroneal muscle sympathetic nerve activity responses to acute epidural spinal cord stimulation in humans. *Exp Physiol*, 103: 905-915, 2018.

稲次 潤子, 齊藤, 俊弘, 清水, 正比古, 稲垣 義明: 日常運動習慣の変化と身体組成および運動耐容能—健常者と軽症高血圧者における1年間の追跡調査—. *体力科学*, 42: 301-31, 1993.

Johnson JM, Proppe DW. Cardiovascular adjustments to heat stress. *The handbook of*

Physiology, section4, Environmental Physiology Vol. 1. Fregly MJ (Ed.). American Physiological Society: 215-243, 1996.

加賀谷淳子. 運動時の筋血流量. 体育学研究, 46 : 429-422, 2001.

Kagaya A, Ogita F. Blood flow during muscle contraction and relaxation in rhythmic exercise at different intensities. *The Annals of physiological anthropology*, 11 (3): 251-256, 1992.

Kaplan NM. The deadly quartet-upper-body obesity, glucose intolerance, hyperglycemia, and hypertension. *Arch Inter Med*, 149: 1514-1520, 1989.

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 Exerc*, 37: 267-271, 2005.

Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT, Tsekoura DK, Adamopoulos S, Korres DA, Farmakis D, Zacharoulis A, Fotiadis I, Matsakas E, Zacharoulis A. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13 : 592-597, 2006.

Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol*, 273: 2186-2191, 1997.

Kimura T, Matsumoto K, Kameda N, Tanaka S, Hayashi T, Moritani T. Percutaneous electrical muscle stimulation attenuates postprandial hyperglycemia in obese and pre-obese Japanese men. *J Sport Health Sci*, 8: 1-6, 2010.

厚生労働省. 介護予防の推進に向けた運動器疾患対策について報告書. 介護予防の推進に向けた運動器疾患対策に関する検討会. (2023年12月26日閲覧)  
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0701-5a.pdf>

厚生労働省. 令和4年 人口動態統計月報年計の概況. (2023年12月24日閲覧)  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/dl/kekka.pdf>

厚生労働省. 令和4年 国民生活基礎調査の概況. (2023年12月24日閲覧)  
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa22/index.html>

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33: 159-174, 1977

Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation*, 109: 1127-33, 2004.

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編) : 高血圧治療ガイドライン 2019. ライフサイエンス出版 ; 2019.

Madhura M, Sandhya TA. Effect of short duration aerobic exercise training on reflection index, stiffness index and pulse wave velocity. *Indian J physiol Pharmacol*, 56 (1): 15-20, 2012.

Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci*, 69: 1005-1016, 2001.

Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshide S, Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens Res*, 27 (11): 851-7, 2004.

McDonough JR, Kusumi F, Bruce RA. Variations in Maximal Oxygen Intake with Physical Activity in Middle-Aged Men. *Circulation*, 41: 743-752, 1970.

Minogue CM, Caulfield BM, Lowery MM. Whole body oxygen uptake and evoked knee torque in response to low frequency electrical stimulation of the quadriceps muscles: VO<sub>2</sub> frequency response to NMES. *J Neuroeng Rehabil*, 28: 10 (1): 1-11, 2013.

三浦哉, 西村里奈, 出口純次, 石川みづき, 田村靖明, 村上亜弥子. 下肢への電気刺激部位の違いが動脈機能に及ぼす影響. *理学療法学*, 49 : 348-353, 2022.

森和之, 田村靖明, 出口憲市, 三浦哉, 由良健太郎, 小泉貴裕. 透析患者に対する透析中のベルト電極式骨格筋電気刺激が血管内皮機能に及ぼす影響. *物理療法科学*, 27 : 78-81, 2020.

Muro M, Nagata A, Sakuma C, Moritani T, Yona M, Sakamoto K. Observation of high and low frequency muscle fatigue by means of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance. *Ann Physiol Anthropol*, 5: 89-96, 1986.

長坂誠, 上月正博. 心血管疾患における電気刺激療法の新たな展開. *Jpn J Rehabil Med*, 4 : 402-415, 2007.

O'Brien MW, Robinson SA, Frayne R, Mekary S, Fowles JR, Kimmerly DS. Achieving Canadian physical activity guidelines is associated with better vascular function independent of aerobic fitness and sedentary time in older adults. *Appl Physiol Nutr Metab*, 43: 1003-1009, 2018.

Oda H, Fujibayashi M, Matsumoto N, Nishiwaki M. Acute Effects of Low-Intensity Electrical Stimulation on Segmental Arterial Stiffness. *Front Physiol*, 13: 828670,1-10, 2022.

Ohkuma T, Ninomiya T, Tomiyama H, Kario K, Hoshide S, Kita Y, Inoguchi T, Maeda Y, Kohara K, Tabara Y, Nakamura M, Ohkubo T, Watada H, Munakata M, Ohishi M, Ito N, Nakamura M, Shoji T, Vlachopoulos C, Yamashina A. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and the Risk Prediction of Cardiovascular Disease: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *Hypertension*, 69: 1045-1052, 2017.

大上安奈, 迫田妙, 之瀬智子, 古賀俊策, 近藤徳彦, 井上芳光. 高齢者における膝伸展運動時の大腿動脈血流応答. *日本生理人類学会誌*, 24 (1) : 19-26, 2019.

Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327 (6122): 524-6, 1987.

Petrofsky JS, Al-Malty AM, Prowse M. Relationship between multiple stimuli and skin blood flow. *Med Sci Monit*, 14: 399-405, 2008.

斉藤亜紀良. 血管拡張性神経. *薬学雑誌*, 114 (10) : 765-774, 1994.

佐藤憲明, 栢島寛子, 星木宏之, 有吉雄司, 津崎裕司, 高永康弘, 林秀俊. ARDS 発症後の下肢筋力減弱に対する短期間ベルト電極式骨格筋電気刺激法の効果. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌*, 26 : 119-121, 2016.

Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *J Appl Physiol*, 105: 1323–1332, 2008.

Shoemaker JK, MacDonald MJ, Hughson RL. Time course of brachial artery diameter responses to rhythmic handgrip exercise in humans. *Cardiovasc Res*, 35 (1): 125-31, 1997.  
Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86: 420-8,1979.

Sillen MJH, Speksnijder CM, Eterman RA, anssen PP, Wagers SS, Wouters EFM, Uszko-Lencer NHMK, Spruit MA. Effects of neuromuscular electrical stimulation of muscles of ambulation in patients with chronic heart failure or COPD: a systematic review of the English-language literature. *Chest*, 136 (1): 44-61, 2009.

総務省消防庁. 令和4年版 救急救助の現況. (2023年12月24日閲覧)  
<https://www.fdma.go.jp/publication/rescue/post-4.html>

Stein C, Dal Lago P, Ferreira JB, Casali KR, Plentz RD. Transcutaneous electrical nerve stimulation at different frequencies on heart rate variability in healthy subjects. *Autonomic Neuroscience*, 165 (2): 205-208, 2011.

Stone K, Fryer S, Kelsch E, Burnet K, Zieff G, Faulkner J, Credeur D, Lambrick D, Hanson ED, Stoner L. Validity and reliability of lower-limb pulse-wave velocity assessments using an oscillometric technique. *Exp Physiol*, 104 (5): 765-774, 2019.

Sugawara J, Otsuki T, Tanabe T, Hayashi K, Maeda S, Matsuda M. Physical Activity Duration, Intensity, and Arterial Stiffening in Postmenopausal Women. *Am J Hypertens*, 19: 1032-1036, 2006.

高田信二郎, 井形高明, 高井宏明, 三浦 巖. 低周波電気刺激で生じるラット骨格筋の単収縮運動と強縮性収縮運動におけるエネルギー代謝の相違について 31 P - MRS の応用. *リハビリテーション医学*, 27 (2) : 125–130, 1990.

竹宮隆. 骨格筋収縮活動時の微小循環動態について. *杏林医会誌*, 7 (2) : 57-70, 1976.

Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of Age-Related Increase in Central Arterial Stiffness in Physically Active Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 18: 127-132, 1998.

Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation*, 102: 1270-1275, 2000.

Uno H, Kamiya S, Akimoto R, Hosoki K, Tadano S, Kouzaki K, Tamura Y, Kotani T, Isemura M, Nakazato K. Low-frequency electrical stimulation of bilateral hind legs by belt electrodes is effective for preventing denervation-induced atrophies in multiple skeletal muscle groups in rats. *Sci Rep*, 12 (1): 21275, 2022.

Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachialankle elasticity index: a systematic review and metaanalysis. *Hypertension*, 60: 556-562, 2012.

Watanabe K, Yoshida T, Ishikawa T, Kawade S, Moritani T. Effect of the combination of whole-body neuromuscular electrical stimulation and voluntary exercise on metabolic responses in human. *Front. Physiol*, 10: 291, 2019.

Wilmore JH, Davis JA, O'Brien RS, Vodak PA, Walder GR, Amsterdam EA. Physiological alterations consequent to 20-week conditioning programs of bicycling, tennis, and jogging. *Med Sci Sports Exerc*, 12: 1-8, 1980.

Walløe L, Wesche J. Time course and magnitude of blood flow changes in the human quadriceps muscles during and following rhythmic exercise. *J Physiol*, 405: 257-273, 1988.

山地啓司. 最大酸素摂取量の科学. 杏林書院, 東京, 3-55, 2001.

## 本論文の基礎となる論文（主論文）

### 主論文 1 (第 4 章)

西村里奈，三浦哉，羅成圭，田村靖明，中村みづき，久我浩正，出口純次．一過性の自転車こぎ運動と下肢への電気刺激の併用が動脈スティフネスに及ぼす影響．体力科学，Vol. 72，No. 6：371-380，2023.

### 主論文 2 (第 2 章)

三浦哉，西村里奈，出口純次，石川みづき，田村靖明，村上亜弥子．下肢への電気刺激部位の違いが動脈機能に及ぼす影響．理学療法学，Vol. 49，No. 5：348-353，2022.

### 主論文 3 (第 3 章)

西村里奈，三浦哉，中村みづき，田村靖明，出口純次，村上亜弥子，杉村建樹．下肢への骨格筋電気刺激による刺激様式の違いが動脈スティフネスに及ぼす影響．物理療法科学，Vol.31：2023．（令和 4 年 11 月 20 日 掲載受理）

## 本論文に関連のあるその他論文（副論文）

### 副論文 1

西村里奈，三浦哉．ジャンプエクササイズ後の回復方法の違いが筋形状，血流量およびパフォーマンスに及ぼす影響．四国体育・スポーツ研究会，第 14 号，2023．（令和 5 年 12 月 7 日 掲載受理）

### 副論文 2 (第 5 章)

三浦哉，西村里奈，出口純次，田村靖明，村上亜弥子，中村みづき，下藤玲奈．低強度の有酸素性運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響．（未投稿論文）

## 謝辞

本論文を結ぶにあたり、本研究を遂行する上で御指導・御鞭撻と御支援を頂いた方々に感謝の意を表します。

徳島大学大学院応用生理学研究室、三浦哉教授には、筆者が理学療法士を志した徳島医療福祉専門学校在学時から徳島大学大学院総合科学教育部博士前期課程・博士後期課程の5年間、温かい激励と御指導・御鞭撻を頂きました。深く感謝申し上げます。

リハビリテーション分野においては、エビデンスに基づいた治療の選択・提供が求められている中、研究計画の立案、実験方法、学会発表、論文執筆、プレゼンテーション方法まで多くの教授を賜りました。心より感謝申し上げます。

学術論文の執筆にあたり、徳島大学教養教育院、羅成圭教授には、研究および執筆に関する数多くのご助言を頂きました。厚く御礼申し上げます。

論文執筆、実験の実施にあたり、徳島大学総合科学部 三浦哉研究室の卒業生の寺内彩嘉氏、東未知留氏、渡辺涼太郎氏、下藤玲奈氏、大学院卒業生の中村みづき氏、久我浩正氏、田村靖明氏、出口純次氏、東亜弥子氏、学部在学生の他、研究室の皆氏の熱心な協力を得られましたことに心より感謝申し上げます。

また、研究を遂行するにあたり、御支援、御協力を頂きながら、ここにお名前を記すことが出来なかった多くの方々に心より感謝申し上げます。

最後に、これまであたたかく見守ってくれた家族には、長年にわたり私の研究活動を理解し、応援していただきました。この場を借りて、感謝の意を表します。