

循環器疾患予防を目的とした自動的および
他動的な運動の可能性に関する研究

令和元年度

徳島大学大学院総合科学教育部
博士論文

石川 みづき

目次

第1章 序論

1.1 本論文の背景	1
1.1.1 我が国における主要な死亡原因	1
1.1.2 循環器疾患の予防および治療を目的とした研究動向	1
1.1.3 脊髄損傷の疾病特性	2
1.1.4 変形性関節症の疾病特性	3
1.2 本論文の目的	4
1.3 本論文の構成	4

第2章 一過性の上肢クランク運動が動脈スティフネスに及ぼす影響

2.1 緒言	6
2.2 方法	7
2.2.1 被験者	7
2.2.2 プロトコール	7
2.2.2.1 実験デザイン	7
2.2.2.2 最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下肢サイクリング運動負荷テスト	8
2.2.2.3 上肢クランク運動条件および下肢サイクリング運動条件	8
2.2.3 測定項目および測定方法	9
2.2.3.1 運動中の酸素摂取量	9
2.2.3.2 血圧, 心拍数, および上腕一足首間脈波伝播速度	10
2.2.4 統計解析	10
2.3 結果	10
2.3.1 運動中の酸素摂取量の変化	10
2.3.2 各条件前後の血圧, 心拍数, および上腕一足首間脈波伝播速度	11
2.4 考察	14
2.5 結語	15

第3章 一過性の上肢の有酸素性運動と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

3.1 緒言	16
3.2 方法	17
3.2.1 被験者	17
3.2.2 プロトコール	17
3.2.2.1 実験デザイン	17
3.2.2.2 上肢クランク運動による最大運動負荷テスト	18
3.2.2.3 上肢クランク運動条件, 上肢クランク運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用条件	18
3.2.2.4 骨格筋電気刺激	19
3.2.3 測定項目および測定方法	20
3.2.3.1 運動中の酸素摂取量および心拍数	20
3.2.3.2 各条件前後の血圧, 心拍数, および上腕-足首間脈波伝播速度	20
3.2.4 統計解析	21
3.3 結果	21
3.3.1 運動中の酸素摂取量および心拍数の変化	21
3.3.2 各条件前後の血圧および心拍数の変化	23
3.3.3 各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化	25
3.4 考察	26
3.5 結語	28

第4章 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が血管内皮機能に及ぼす影響

4.1 緒言	29
4.2 方法	30
4.2.1 被験者	30
4.2.2 プロトコール	31
4.2.2.1 実験デザイン	31
4.2.2.2 上肢クランク運動による最大運動負荷テスト	32

4.2.2.3	上肢クランク運動条件, 上肢クランク運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用条件	32
4.2.2.4	骨格筋電気刺激	32
4.2.3	測定項目および測定方法	33
4.2.3.1	運動中の酸素摂取量および心拍数	33
4.2.3.2	血圧, 心拍数, 血管径, 血流速度, 最大ずり速度, および血流依存性血管拡張反応	33
4.2.4	統計解析	34
4.3	結果	35
4.3.1	運動中の酸素摂取量および心拍数の変化	35
4.3.2	各条件前後の血圧, 心拍数, 血管径, 血流速度, および最大ずり速度の変化	37
4.3.3	各条件前後の血流依存性血管拡張反応および標準化血流依存性血管拡張反応の変化	39
4.4	考察	41
4.5	結語	43
第5章	上肢の有酸素性運動と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	44
5.2	方法	44
5.2.1	被験者	44
5.2.2	プロトコール	45
5.2.2.1	実験デザイン	45
5.2.2.2	上肢クランク運動による最大運動負荷テスト	46
5.2.2.3	上肢クランク運動群, 上肢クランク運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用群	46
5.2.2.4	骨格筋電気刺激	46
5.2.3	測定項目および測定方法	47
5.2.3.1	運動中の酸素摂取量および心拍数の変化	47

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	47
5.2.4 統計解析	48
5.3 結果	49
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	49
5.3.2 各群におけるトレーニング前後の血圧, 心拍数, 血管径, および血流速度の 変化	50
5.3.3 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	52
5.4 考察	53
5.5 結語	55
第6章 結論	56
参考文献	60
本論文の基礎となる参考論文 (主論文)	71
本論文に関連のあるその他参考論文 (副論文)	71
その他参考論文	72
謝辞	73

第1章 序論

1.1 本論文の背景

1.1.1 我が国の主要な死亡原因

厚生労働省が公表した2018年度人口動態統計月報年計によると、我が国における死亡原因は、悪性新生物、心疾患、次いで老衰が多いことが報告されている¹⁾。2018年の死亡者数は、2017年と比較して約2万人増加した136万人であり、死亡順位別にみると第1位は、悪性新生物の約37万人、第2位は心疾患の約20万人、第3位は老衰の約10万人、第4位は脳血管疾患の約10万人であった。なかでも、第2位的心疾患および第4位の脳血管疾患を含む循環器疾患 (cardiovascular disease: CVD) は、第1位の悪性新生物と並んで日本人の主要な死因として大きな割合を示す^{2,3)}。心疾患の代表的なものとして、虚血性心疾患があげられるが、虚血性心疾患は、狭心症、心筋梗塞などが代表的な疾病であり、病態としては、心臓を取り巻くように存在する冠動脈の閉塞、あるいは狭窄によって心筋への血流が阻害され、虚血状態となり心臓の機能が低下する疾病である。この虚血性心疾患の主要な原因として、肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常症などがあげられるが、これらは「死の四重奏」と呼ばれ、心疾患および脳血管疾患を誘発する動脈硬化の原因となり得る⁴⁾。これら危険因子に対して、運動不足、喫煙、偏った食生活、肥満、加齢、精神的なストレスが加わることにより、虚血性心疾患のリスクがさらに増加する。一方、脳血管疾患は脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血に代表される血管由来の脳の疾病であり、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、また、脳出血など高血圧を原因として様々な疾病を誘発する。脳血管疾患では、疾病の種類、発症部位によって身体の麻痺、感覚障害などの後遺症を伴うことが多く、低下した筋力、持久力などの身体機能、起きる、歩くなど日常生活活動動作をリハビリテーションによって再獲得するために長期的な治療を受ける必要がある。したがって、CVDは、個人の日常生活動作 (activity of daily living: ADL) および生活の質 (quality of life: QOL)、社会参加などのみならず、医療費および介護費といった社会保障費を圧迫する大きな要因でもある^{5,6)}。

1.1.2 循環器疾患の予防および治療を目的とした研究動向

CVDの発症の背景には、動脈硬化、高血圧などが存在し、NIPPON DATA2010などの調査によると、我が国における高血圧有病者数は4300万人に上る⁷⁾。高血圧者に

対しては、運動療法、食事療法などによる生活習慣の修正、降圧剤により血圧をコントロールする薬物療法がある。運動療法は、1日30分以上、中強度の有酸素性運動を習慣的に実施することが推奨されており⁸⁻¹⁰⁾、運動療法によって、降圧効果が得られ高血圧の改善に寄与する。一般的に、ウォーキング、ジョギング、自転車こぎ運動など下肢を中心とした有酸素性運動は、一過性または習慣的に行うことにより動脈機能を高めることが報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。有酸素性運動により、骨格筋が活性化し、血流量が増加、血管の力学的ストレスであるずり応力が生じることで血管内細胞から血管拡張作用を有する一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) などの物質が分泌され、血管拡張が誘発される¹⁶⁾。さらに継続的に実施することにより、この血管拡張のメカニズムが慢性的に反復され、NO 利用能の増加、血管の器質的および機能的な改善により、動脈機能の改善および向上が得られる。また、血管収縮作用を有するエンドセリン-1 (Endothelin-1: ET-1) を減少させる効果も有する¹⁷⁾。このようなメカニズムにより、下肢を中心とした有酸素性運動は、動脈機能を向上させ、動脈硬化、高血圧、それら危険リスクに伴う CVD の予防および治療に寄与する^{12,13)}。

しかし、下肢中心の麻痺を呈する脊髄損傷者 (spinal cord injury: SCI)、股関節、膝関節などの関節の変形、疼痛を伴う変形性関節症 (hip and knee osteoarthritis: 下肢 OA) の罹患者は、麻痺、疼痛、関節の変形などから、下肢を中心とした有酸素性運動を実施することが困難であり、動脈硬化、高血圧などのリスクが高く、SCI は CVD による死亡が最も多い¹⁸⁾。また、我が国における下肢 OA などの整形外科疾患、すなわちロコモティブシンドロームの罹患者は、約 4700 万人に達することが推定されており¹⁹⁾、疼痛による身体不活動に起因して筋力、持久力などの身体機能が低下し、動脈硬化、高血圧などのリスクが高まることが示唆される。これらの対象者の動脈硬化、高血圧、CVD などのリスクの軽減および予防のためには、活動肢として有用な上肢を用いた有酸素性運動により、動脈機能を高める必要があり、また、健康寿命の延伸、生活の質を高めることにもつながることが考えられるが、上肢の有酸素性運動が動脈機能に及ぼす影響については、十分に検討されていない。

1.1.3 脊髄損傷の疾病特性

我が国における SCI の罹患者数は、約 10 万人以上であり、毎年 5000 人以上の罹患者が増加している。SCI に関するデータは、日本脊髄障害医学会が発表している 1990

年～1992年の調査が最も大規模かつ有名なデータであるが、SCIの受傷原因としては、1位交通事故、2位高所からの転落、3位転倒であることが示されている²⁰⁾。SCI受傷後は、重篤な障害が残存する頸椎損傷が最も多く、SCI全体の約75%を占め、現在も増加し続けていることが報告されている。SCIの症状として、完全に脊髄が損傷された場合、脳からの運動命令が伝達しないことによる運動機能障害、また、末梢からの感覚情報が脊髄で遮断されることにより、感覚情報が脳まで伝達されず感覚機能障害も呈する。運動機能および感覚機能のみならず、自律神経障害も併発しやすく、正常な血管の収縮・拡張作用、発汗・発熱などの生理学的諸因子も障害される。これらの諸機能の低下および障害により、SCI受傷後は、主に車椅子中心の生活を強いられ、著しい身体不活動により筋力低下、持久力の低下、代謝の低下などが生じ²¹⁾、特に健常者と比較して基礎代謝量および1日のエネルギー消費量は有意に低く²²⁾、ADLおよびQOLの低下につながることを示唆される。また、SCIには合併症が存在し、徐脈、起立性低血圧、深部静脈血栓症などの循環器合併症、皮膚および骨格筋などの組織の壊死、症状が悪化した場合には、感染症などのリスクを伴う褥創がある。

これらSCIによる筋力、持久力などの身体機能障害、合併症の多くは、麻痺による身体不活動が要因となって発生しており、身体不活動の状況を改善することにより、動脈機能の低下、高血圧などのリスクを軽減させるのみならず、身体機能の低下、様々な合併症の予防および治療につながる可能性がある。

1.1.4 変形性関節症の疾病特性

厚生労働省が発表した我が国における変形性膝関節症の罹患者数は、自覚症状を有する罹患者は約1000万人、X線上で罹患が認められる潜在的な患者数は約3000万人であることが報告されている²³⁾。変形性関節症は、先天的および後天的な要因により、関節軟骨の摩耗、滑膜の炎症、骨の変形を呈する疾病であり、関節疼痛、関節可動域の制限、腫脹などから、日常生活動作、歩行などに障害を及ぼす。変形性関節症は、上肢、脊椎、下肢の全身に生じ得る整形外科疾患であるが、体重を支える股関節および膝関節の変形性関節症は、日常生活および歩行に支障を来しやすく、罹患者数においては、変形性膝関節症の受傷者が最も多い^{19,24)}。一般的な運動処方として、関節の摩耗等を進行させない適度な負荷による運動、体重コントロール、薬物療法による疼痛コントロールなどの保存療法があり²⁵⁾、リハビリテーション分野においては、股関節

および膝関節周囲の筋肉強化を図る運動処方が汎用されている²⁶⁾。しかし、著しい関節の変形、疼痛などから積極的に運動を実施することが困難である場合があり、これらの運動制限に対する解決策を講じ、筋力低下、有酸素性能力の低下、また身体不活動による動脈機能の低下などを予防することが重要である。

1.2 本論文の目的

超高齢化社会を迎えた我が国においては、人口の増加、平均寿命の延伸に伴い、様々な疾病による身体不活動などから、動脈硬化、高血圧などの疾病の罹患率が高まる。特に、動脈硬化、高血圧を原因として発症する CVD は、医療費財政を圧迫しており、CVD の予防および治療は喫緊の課題である。昨今の我が国では、それら疾病を予防および治療し、ADL および QOL の維持・向上、健康寿命の延伸、社会参加を促進することが求められており、その一つとして様々な健康指針より習慣的な運動に取り組むことが推奨されている。しかし、推奨されている運動の多くは、ウォーキング、ジョギング、下肢サイクリング運動など下肢を中心とした有酸素性運動であり、下肢中心の麻痺を呈する SCI、股関節、膝関節の変形性関節症など下肢 OA の罹患者においては、これらの運動を実施することが困難であるため動脈硬化、高血圧、CVD のリスクが高い。そのため、SCI、下肢 OA の罹患者は、活動肢として有効な上肢を用いた有酸素性運動により、血管内皮機能障害、動脈硬化、高血圧、それらに伴い将来的に発症リスクが高まる CVD を予防および治療する必要がある。

本論文では、SCI、股関節、膝関節など下肢 OA の罹患者の動脈硬化、高血圧、それらに伴い発症する CVD の予防および治療を目的とした運動療法の確立を目的とし研究を行った。

1.3 本論文の構成

本論文は、4つの研究から構成されており、SCI、下肢 OA の罹患者における動脈硬化、高血圧、またそれら危険因子に伴う CVD の予防および治療のための新たな運動療法の構築を目的とし、検討を行った。

第1章の序論では、我が国の主要な死亡原因である CVD についての疫学、予防および治療を目的とした運動に関する研究動向、CVD の予防および改善策として推奨されている自転車こぎ運動、ジョギングなどの下肢を中心とした運動が困難な SCI、下肢

OA の疾病特性、それら対象者の動脈硬化、高血圧などの危険リスクに対する本論文の目的および構成を記している。

第 2 章では、下肢の運動が困難な SCI、下肢 OA の動脈硬化、CVD などの予防および改善を目的とした運動処方の一つとして、活動肢として有用な上肢の有酸素性運動が動脈機能に及ぼす影響について述べている。その結果、中強度の上肢クランク運動は、運動前後で動脈機能に変化をもたらさないことが明らかになり、上肢のみの運動では動脈機能の向上が得られないことが示唆された。しかし、上肢クランク運動中に不活動状態である下肢に対して他動的な運動を併用させることにより、動脈機能を高める可能性が示唆された。

第 3 章では、第 2 章と同強度の上肢クランク運動と下肢への骨格筋電気刺激 (EMS) の併用が、全身の動脈機能を反映する上腕一足首間脈波伝播速度 (ba-PWV) に及ぼす影響について述べている。上肢クランク運動中に下肢に対して EMS を与えたところ、上肢クランク運動と下肢 EMS の併用条件は、上肢クランク運動のみの条件と比較して、運動終了直後に ba-PWV が低下し、条件間で有意な差が認められ動脈機能が向上することが明らかになった。

第 4 章および第 5 章では、上肢クランク運動と下肢 EMS の併用が血管内皮機能に及ぼす影響について述べている。血管の最内層に存在する血管内皮細胞は、動脈硬化の初期病変を示す極めて有用な指標であるため、血管内皮機能の評価は、動脈硬化の進展度のみならず、運動による動脈の局所的な効果を判定する上で重要な評価である。第 4 章では一過性の研究、第 5 章では 8 週間の介入研究を実施し、上肢クランク運動と下肢への骨格筋電気刺激の併用が血管内皮機能を反映する血流依存性血管拡張反応 (FMD) に及ぼす影響について検討を行った。その結果、一過性および介入研究の双方において、上肢クランク運動のみと比較して、上肢クランク運動と下肢 EMS の併用が血管内皮機能を向上させることが示された。

以上のことから、中強度の上肢クランク運動と下肢 EMS の併用は、下肢の有酸素性運動が実施困難な SCI、下肢の変形性関節症などの罹患者の動脈硬化、高血圧、またそれらの危険因子に伴い発症する CVD の予防を目的とした新たな運動処方となり得る可能性が示された。また、循環器系への影響のみならず、健康な身体機能および精神機能の維持および向上につながり、ADL および QOL の向上、健康寿命の延伸、また社会参加の促進など個人および地域貢献の一助となることが示された。

第2章 一過性の上肢クランク運動が動脈スティフネスに及ぼす影響

2.1 緒言

習慣的な有酸素性運動は、CVD のリスクを軽減させるため、高血圧の初期治療に有効であることが報告されている²⁷⁾。加齢、肥満、脂質異常症、身体活動量の低下などは、動脈機能を低下させる原因であり²⁸⁾、加齢による動脈機能の低下は、収縮期血圧が上昇することによる生理学的な過程の一つであると考えられている^{11,29,30)}。有酸素性運動の運動プログラムを処方する際には、運動様式、運動強度、運動の持続時間、および運動頻度に注意することが必要不可欠である。運動様式に関して、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は、動脈機能を改善し、高血圧、CVD などのリスク軽減に寄与する¹²⁻¹³⁾。

先行研究では、一過性¹⁴⁾ および持続的^{11-13,15)} な有酸素性運動後に、動脈スティフネスの低下および動脈コンプライアンスの増加が報告されている。このような下肢を中心とした有酸素性運動は、動脈機能の改善に寄与するが、下肢中心の麻痺を呈する SCI、股関節、膝関節などの関節の変形、疼痛を伴う下肢 OA の罹患者は、下肢を中心とした有酸素性運動を実施することが困難である。

これまでに SCI の動脈機能に関しては、健常者の安静時大動脈脈波伝播速度と比較して、SCI は顕著に速いこと³¹⁾、動脈コンプライアンスの低下などが報告されており³²⁾、動脈硬化、高血圧などのリスクが高く、CVD による死亡は最も多い¹⁸⁾。また、我が国における下肢 OA などの整形外科疾患、大腿骨頸部の骨粗鬆症などの罹患者は、約 4700 万人に達することが推定されており¹⁹⁾、疼痛による身体不活動に起因して筋力、持久力などの身体機能が低下し、動脈硬化、高血圧などのリスクが高まることが示唆される。このような対象の動脈機能を改善するためには、ハンドグリップ運動、上肢クランク運動など上肢を中心とした運動を実施し、動脈機能を高め、動脈硬化、高血圧、それらに伴い発症する CVD などのリスクの軽減および予防を図る必要がある。

上肢を用いた運動は、体力および身体機能を向上させることが可能であり、これまでの先行研究では、上肢の運動によって SCI および健常者の心肺機能、持久力が向上することが示されている^{33,34)}。これら上肢の運動は、活性化する骨格筋のサイズが小さいこと、下肢の運動と比較して交感神経活動、血流量が異なることから、下肢の運動が動脈機能に及ぼす影響とは異なることが示唆されるが、この点については十分に

検討されていない。動脈硬化、高血圧、それらに伴う CVD の予防および治療を目的とした運動療法を確立するためには、上肢の運動のみではなく下肢の運動が動脈機能に及ぼす影響についても検討することが必要である。

したがって、本研究の目的は、健康な成人男性を対象に下肢サイクリング運動と上肢クランク運動が動脈機能に及ぼす影響について検討することである。

2.2 方法

2.2.1 被験者

被験者は、非喫煙者で運動習慣、末梢動脈疾患および服薬習慣の無い健康な成人男性 14 名 (年齢: 21.2 ± 1.3 歳, 身長: 173.0 ± 5.6 cm, 体重: 61.6 ± 5.1 kg, 上肢クランク運動時の $\dot{V}O_{2\max}$: 29.9 ± 5.2 ml \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$, 下肢サイクリング運動時の $\dot{V}O_{2\max}$: 47.9 ± 5.8 ml \cdot kg $^{-1}\cdot$ min $^{-1}$) であった。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を得たものであり(受付番号 151), 被験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, 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

本研究における実験プロトコールは、Figure 2-1 に示すとおりであり、被験者は、実験室に 4 回訪問した。1 日目または 2 日目に、最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下肢サイクリング運動負荷テストを無作為に実施し、3 日目または 4 日目に、50% $\dot{V}O_{2\max}$ 強度で 30 分間の上肢クランク運動あるいは下肢サイクリング運動を無作為に実施させた。全ての運動は、自転車エルゴメータ (232C MODEL50: Combi 社製, 東京, 日本) を用いて実施され、上肢クランク運動は、被験者に椅子座位姿勢をとらせ、台上に取り付けて固定したペダルを両手で把持させた。自転車エルゴメータのクランク軸と、被験者の肩峰の位置がほぼ水平になるように設置し、椅子座位姿勢は、膝関節 90° 屈曲位とした。最大運動負荷テストおよび最大下運動時のペダル回転数は、毎分 60 回転に規定した。

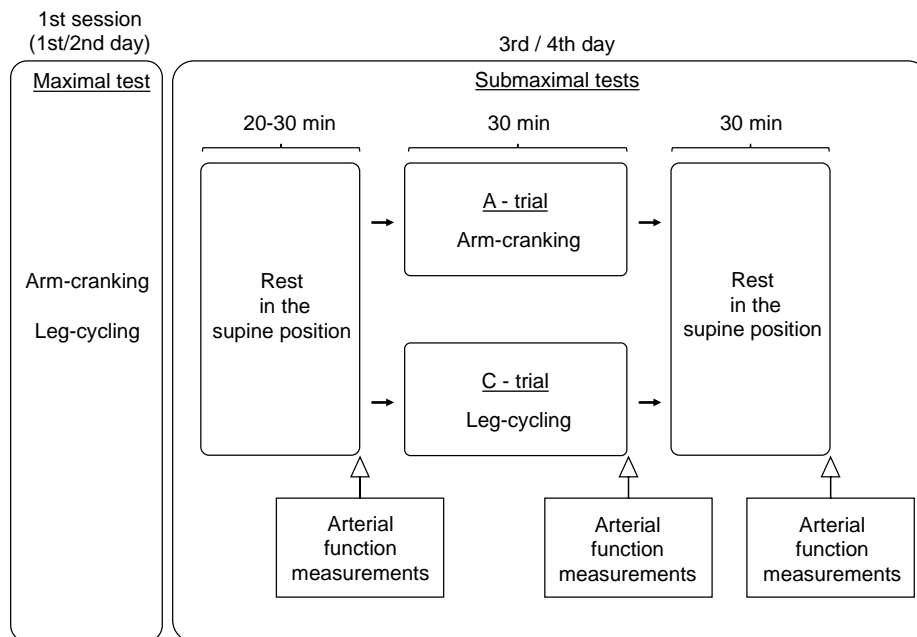


Figure 2-1. Experimental protocol of maximal test and submaximal test sessions.

All subjects performed each test in random order. Arterial function measurements; systolic blood pressure, diastolic blood pressures, heart rate, and ba-PWV.

2. 2. 2. 2 最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下肢サイクリング運動負荷テスト

運動負荷強度の設定のために、自転車エルゴメータを使用し、東大式多段階負荷法を一部改訂して、 $\dot{V}O_{2\max}$ を測定した³⁵⁾。上肢クランク運動は、10W の負荷から開始し、毎分 10W ずつ漸増負荷させ、下肢サイクリング運動は、50W の負荷から開始し、毎分 25W ずつ漸増負荷させた。 $\dot{V}O_{2\max}$ 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。

2. 2. 2. 3 上肢クランク運動条件および下肢サイクリング運動条件

被験者は、20-30 分間の仰臥位安静後、自転車エルゴメータを用いて、最大上肢クランク運動および最大下肢サイクリング運動時の $50\% \dot{V}O_{2\max}$ で 30 分間の上肢クランク運動条件 (Arm-cranking exercise: A 条件) (Figure 2-2) および 30 分間の下肢サイクリング運動条件 (Cycling exercise: C 条件) を実施し、その後、仰臥位安静姿勢にて、30

分間の回復時間をとった。被験者には、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に、室温 (23-25℃) および湿度 (50~70%) が管理された部屋で同時刻に測定を実施した。

また、全ての被験者は、最大運動負荷テストを行った 1 週間後に、上肢クランク運動条件、下肢サイクリング運動条件を最低 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。



Figure 2-2. Subject performing arm-cranking exercise trial.

2. 2. 3 測定項目および測定方法

2. 2. 3. 1 運動中の酸素摂取量

最大上肢クランク運動負荷テスト、最大下肢サイクリング運動負荷テスト、最大下上肢クランク運動、および最大下肢サイクリング運動時には、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、運動中の酸素摂取量 ($\dot{V}O_2$) を測定し、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, 東京, 日本) を用いて, 上腕動脈の収縮期血圧/拡張期血圧 (brachial artery systolic pressure/diastolic blood pressure: SBP, DBP), 心拍数 (heart rate: HR), および上腕-足首間脈波伝播速度 (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³⁶⁾. 両上腕および両足首に血圧測定カフを巻き, カフ内の容積脈波から両上腕および両足首の脈波を獲得することができる. これらの上腕および足首の脈波から立ち上がり時間差 (ΔT_{ba}) を測定し, 身長から求めた大動脈弁口から足首までの長さ (L_a), 大動脈弁口から上腕の長さ (L_b) を求め, 以下に示す式から ba-PWV を算出した³⁷⁾.

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

なお, これらの測定は, 20-30 分間の仰臥位安静後 (Pre), 運動 30 分後 (Post 30), および運動 60 分後 (Post 60) の計 3 回実施した.

2.2.4 統計解析

全ての測定値は, 平均値および標準偏差 (Mean \pm SD) で示した. データの解析には, 統計処理ソフト (SPSS, Chicago, IL, USA) を使用し, 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. 各条件の測定値の比較は, 2 要因 (条件 \times 時間) の反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA) をを行い, 交互作用の有無を検定し, 事後検定には Bonfferoni 検定を用いた. なお, 有意水準 5% をもって統計的有意とした.

2.3 結果

2.3.1 運動中の酸素摂取量の変化

各条件中の 30 分間の $\dot{V}O_2$ は, A 条件で $\dot{V}O_{2 \max}$ の $52.2 \pm 2.8\%$, C 条件で $\dot{V}O_{2 \max}$ の $50.7 \pm 4.1\%$ であった.

2.3.2 各条件前後の血圧，心拍数，および上腕一足首間脈波伝播速度の変化

各条件前後のSBP, DBP, およびHRの変化については, Table 2-1 に示すとおりである. SBP およびDBP は, 交互作用および主効果は認められなかった. HR については, 交互作用は認められなかったが, 時間において有意な主効果が認められた ($p < 0.05$). ba-PWV の変化については, Figure 2-3 に示すとおりであり, 交互作用は認められなかったが, 時間において有意な主効果が認められた ($p < 0.05$). 事後検定の結果, C 条件では, 運動前 ($1099.7 \pm 57.9 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$) と比較して運動 30 分後 ($990.6 \pm 60.8 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$) に, ba-PWV が低値を示し有意な差が認められ ($p < 0.05$), 運動 60 分後 ($1064.3 \pm 70.6 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$) には運動前の値まで上昇した. しかし, A 条件では運動前後で有意な差は認められなかった ($1082.3 \pm 80.7 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, $1118.1 \pm 67.7 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, $1109.9 \pm 58.3 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, ns).

Table 2-1. Cardiovascular profile before and after each trial

	A - trial			C - trial		
	Pre	Post 30		Pre	Post 30	Post 60
SBP (mmHg)	116.5 ± 10.1	118.9 ± 9.6	117.8 ± 8.3	117.6 ± 8.3	117.4 ± 10.6	114.6 ± 9.2
DBP (mmHg)	63.9 ± 5.7	62.6 ± 6.6	63.9 ± 5.2	63.6 ± 6.2	63.7 ± 6.8	61.9 ± 5.2
HR (beats·min ⁻¹)	52.4 ± 8.9	58.2 ± 8.9 ^{aaa}	57.6 ± 8.7 ^a	54.4 ± 6.8	60.0 ± 6.9 ^{aa}	59.1 ± 9.6 ^{aaa}

Values are Mean ± SD.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, A - trial: Arm-cranking exercise, C - trial : Cycling exercise.

^a p < 0.05, ^{aa} p < 0.01, ^{aaa} p < 0.01 vs. at Baseline.

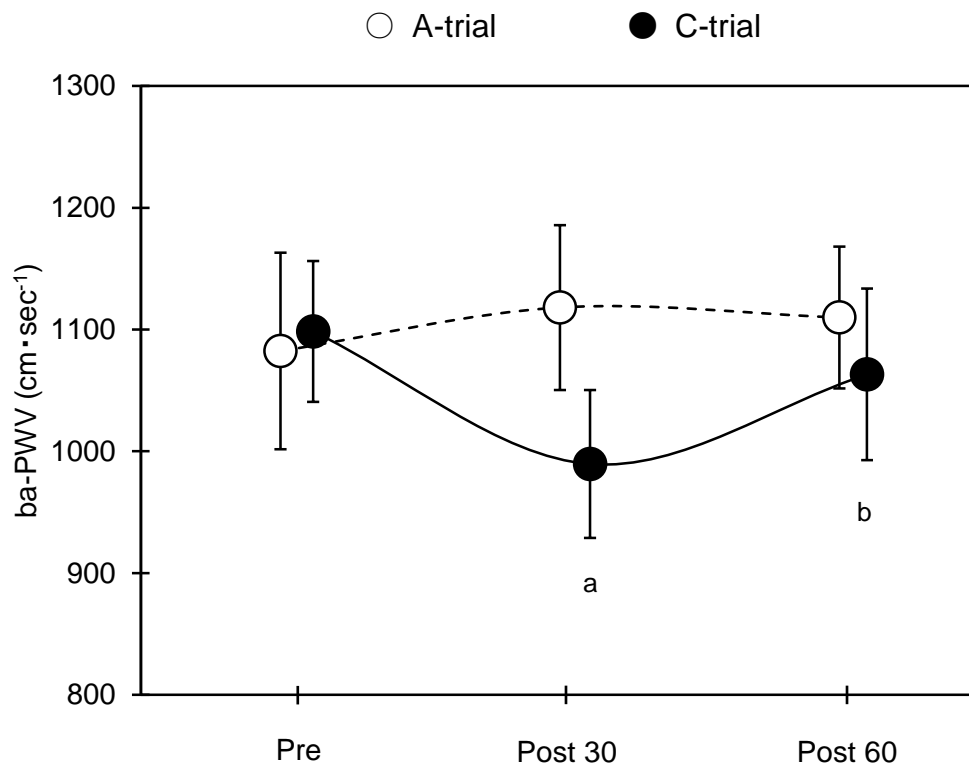


Figure 2-3. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV) before and after each trial.

A-trial: Arm-cranking exercise, C-trial: Cycling exercise.

^a p < 0.05 vs. baseline.

^b p < 0.05 vs. 30 min after.

2.4 考察

本研究は、一過性の中強度の上肢クランク運動が動脈スティフネスに及ぼす影響について検討した最初の研究である。その結果、上肢クランク運動では、ba-PWV に変化はもたらさなかったが、中強度の下肢サイクリング運動では、先行研究と同様に¹⁴⁾、運動30分後に低値を示し有意な差が認められた。Kingwellら¹⁴⁾は、65% $\dot{V}O_{2\max}$ 強度で下肢サイクリング運動を実施すると、動脈コンプライアンスが66%増加し、動脈スティフネスが10%減少したことを報告している。このメカニズムとして、骨格筋の血流量および血管壁への力学的ストレスであるずり応力 (shear stress) が増加し、血管内皮細胞より降圧作用、抗血栓、抗アテローム性動脈硬化症などの作用を有する NO の産生が誘発され、結果として血管拡張が生じたことが示唆される³⁸⁻⁴⁰⁾。

本研究の最も重要な所見は、被験者に対して同一相対強度の運動を上肢および下肢に対して実施させたのにも関わらず、上肢クランク運動と下肢サイクリング運動における ba-PWV の反応が異なった点である。この原因として、上肢クランク運動では、強力な血管拡張作用を有する心房性ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide: ANP) 濃度、中心血流量などが影響したことが考えられる。ANP は、心房のストレッチングに伴って心房で合成されるペプチドであり、利尿作用、血管拡張作用、レニンアンギオテンシンアルドステロン系の抑制などの作用を促進することにより、心臓の体積過負荷に対する強力な防御メカニズムとして働く^{41,42)}。先行研究では、上肢クランク運動では、血漿 ANP が促進されなかったことが報告されており⁴³⁾、本研究においても下肢サイクリング運動と比較して、中心血流量が少なかったことが ANP に影響を及ぼしたと考えられる。また、運動による ba-PWV の反応の違いには、上肢クランク運動および下肢サイクリング運動の活性化される骨格筋量の違いが関連していることが考えられる。下肢サイクリング運動と比較して上肢クランク運動は、活性化される骨格筋量が小さく、筋肉のサイズが大きい下肢骨格筋の不活動は、血流量の減少、血管内皮細胞より産生される強力な血管収縮物質である ET-1 の増加を誘発する⁴⁴⁾。さらに、上肢クランク運動は、下肢サイクリング運動と比較して非日常的で不慣れた運動様式であり、伸張性収縮を含む運動による筋線維損傷および炎症反応を誘発したことなどが原因と考えられる。また、上肢のような小さい筋肉の伸張性収縮による頸部-大腿間脈波伝播速度の増加およびその後の動脈硬化の増悪は、クレアチンキナーゼ (creatin kinase: CK) の増加にもつながる⁴⁵⁾。したがって、伸張性

収縮の運動様式, 運動が非日常的で不慣れであること, 筋損傷による炎症反応の誘発, 疲労などが **ba-PWV** の向上をもたらさなかった原因であることが示唆される.

この研究の臨床的意義としては, 中強度の上肢クランク運動が中強度の下肢サイクリング運動と比較して **ba-PWV** に変化をもたらさなかった点である. 一般的に, 高血圧, CVD などのリスクを軽減させるために, 中強度の有酸素性運動を実施することが推奨されており, 我々の研究の結果も同様に, 上肢の有酸素性運動が動脈機能の向上に寄与しないことを示してはいない. 今後, 上肢クランク運動に, 下肢に対するストレッチング, 骨格筋電気刺激などの他動的な運動を併用させることより, 動脈機能の向上に寄与する可能性が示唆される.

2.5 結語

本研究は, 一過性の中強度上肢クランク運動および中強度下肢サイクリング運動が **ba-PWV** に及ぼす影響について検討した. その結果, 先行研究同様に下肢サイクリング運動は動脈機能を向上させるが, 上肢クランク運動では動脈機能は変化しないことが認められ, 上肢クランク運動および下肢サイクリング運動間では, **ba-PWV** の反応が異なることが示された. したがって, 上肢クランク運動の運動様式, 運動強度の他にその他の他動的なアプローチを与えることにより, 動脈機能の向上に寄与することが示唆される.

第3章 一過性の上肢の有酸素性運動と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

3.1 緒言

第2章では、一過性の中強度上肢の有酸素性運動および中強度下肢の有酸素性運動が動脈の硬さの指標である ba-PWV に及ぼす影響を検討した。その結果、先行研究と同様に中強度の下肢サイクリング運動は、運動前と比較して運動30分後に ba-PWV が有意に低値を示し、動脈の柔軟性が向上した。一方、中強度の上肢クランク運動では、運動前後で ba-PWV の変化は認められず、上肢クランク運動のみでは、動脈機能に著明な影響を及ぼさないことが示唆された。この原因として、前章で述べたように、下肢の有酸素性運動と比較して活性化される骨格筋量が小さく、血流量が少ないこと、運動様式の観点から筋線維の微細な損傷を生じやすく、ET-1 などの血管収縮物質の産生、NO、ANP などの血管拡張物質の産生抑制などが影響したことが推察される。したがって、中強度の上肢の有酸素性運動中に下肢に対して他動的な刺激を与えることにより、末梢および中心血流量の増加、血流量が増加することによる血管拡張物質の産生促進、交感神経系活動の亢進抑制などから、動脈機能の向上を得られることが示唆されるが、この点については検討されていない。

このような状況の中、近年、四肢の運動を伴わず、運動療法と類似の効果を及ぼす生体への電気刺激が注目されている。骨格筋電気刺激 (Electrical muscle stimulation: EMS)、機能的電気刺激 (Functional electrical stimulation: FES) は、一過性および介入研究においても、筋力増加、グルコース代謝、エネルギー消費量の増加、血管内皮機能などの動脈機能を改善させることが示されている⁴⁶⁻⁵²⁾。電気刺激による他動的な骨格筋収縮によって、ずり応力の増加⁵³⁾、低酸素状態が誘発され⁵⁴⁾、血管新生に重要な蛋白質である血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) が増殖することから^{55,56)}、心不全患者の運動療法としても有効であることが報告されている⁴⁶⁾。さらに、Hambrecht ら⁵⁷⁾ は、随意的な運動と同様に、電気刺激は、一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase: eNOS) を活性化させ、血管内皮由来の血管拡張反応を誘発し、血流量を増加させることを示唆している。このように、下肢に対する電気刺激が動脈機能へもたらす効果が示されており、上肢クランク運動中に下肢に対する他動的な電気刺激を併用させることにより、下肢の血流量増加、NO 産生の増加

など血管拡張作用の促進し、下肢を中心とした運動が困難である者の動脈硬化および CVD の治療および予防に寄与する可能性が示唆される。また、今後、SCI、下肢 OA に対して適応させる上で、運動プログラムの安全性を確認するため、健常者を対象として呼吸循環機能に及ぼす影響について検討する必要がある。

そこで第 3 章では、上肢クランク運動と不活動肢である下肢への EMS の併用が動脈機能を高め、CVD の治療および予防の運動プログラムの一つになり得るかを検討するために、一過性の上肢クランク運動と下肢への EMS との併用が、健康な成人男性の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 被験者

被験者は、非喫煙者で運動習慣、末梢動脈疾患および服薬習慣の無い健康な成人男性 10 名 (年齢: 21.6 ± 1.8 歳, 身長: 172.7 ± 4.1 cm, 体重: 65.0 ± 6.3 kg, 上肢クランク運動時の $\dot{V}O_{2\max}$: 28.1 ± 5.1 ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹, HR max: 162.7 ± 18.6 beats \cdot min⁻¹) であった。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を得たものであり(受付番号 151), 被験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, 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

本研究における実験プロトコールは、Figure 3-1 に示すとおりである。被験者は、測定のために 3 回研究室へ訪問し、1 日目に最大上肢クランク運動負荷テスト、2 日目あるいは 3 日目に、30% $\dot{V}O_{2\max}$ 強度の上肢クランク運動あるいは同強度の上肢クランク運動と下肢への EMS を併用させる運動を無作為に実施させた。最大上肢クランク運動負荷テストあるいは最大下上肢クランク運動は、被験者に椅子座位姿勢をとらせ、台座に取り付けて固定した自転車エルゴメータ (232C MODEL50: Combi 社製, 東京, 日本) のペダルを両手で把持させた。自転車エルゴメータのクランク軸と、被験者の肩峰の位置がほぼ水平になるように設置し、椅子座位姿勢は、膝関節 90°屈曲位とした。最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下上肢クランク運動時のペダル回転数は、毎分 60 回転に規定した。

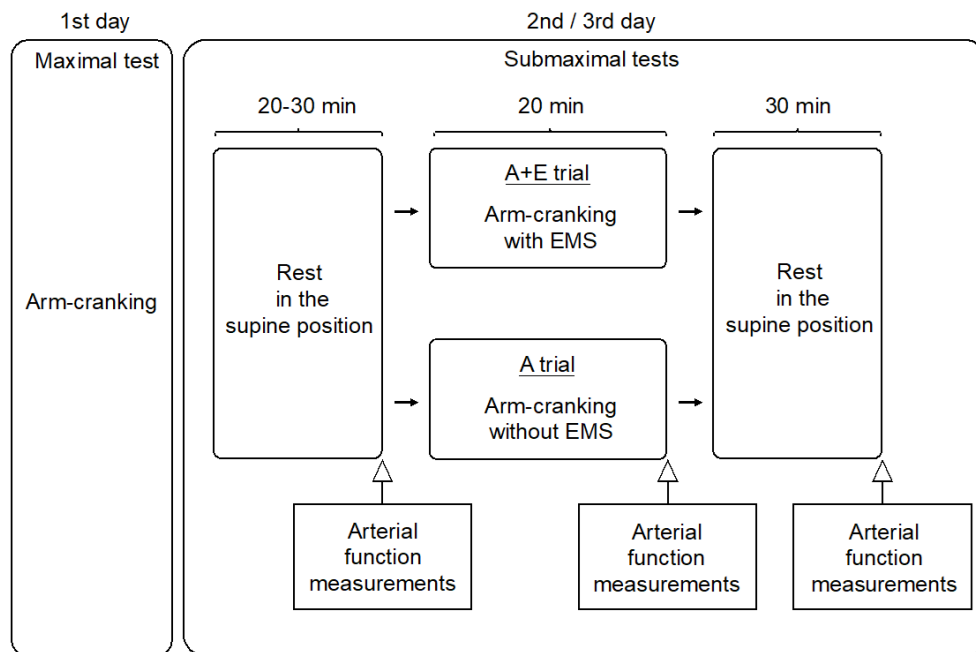


Figure 3-1. Experimental protocol of maximal test and submaximal test sessions. All subjects performed each test in random order. Arterial function measurements; systolic blood pressure, diastolic blood pressures, heart rate, and ba-PWV.

3. 2. 2. 2 上肢クランク運動による最大運動負荷テスト

上肢クランク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を使用し、東大式多段階負荷法を一部改訂して、最大酸素摂取量 ($\dot{V}O_{2\max}$) を測定した³⁵⁾。被験者は、3分間の椅子座位安静後に6wattsの負荷から開始し、1分ごとに6watts漸増させる最大上肢クランク運動負荷テストを実施した。 $\dot{V}O_{2\max}$ 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。

3. 2. 2. 3 上肢クランク運動条件, 上肢クランク運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用条件

被験者は、20-30分間の仰臥位安静後、椅子座位姿勢にて、台上に固定して取り付けられた自転車エルゴメータを用いて、最大上肢クランク運動時の30% $\dot{V}O_{2\max}$ で、20分間の上肢クランク運動条件(A条件)および同強度の20分間の上肢クランク運動と下肢へのEMSを併用させる条件(A+E条件)(Figure 3-2)を実施し、その後、仰臥位安静姿勢にて、30分間の回復時間をとった。被験者には、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に，室温 (23-25℃) および湿度 (50 ~ 70%) が管理された部屋で同時刻に測定を実施した．また，全ての被験者は，最大上肢クランク運動負荷テストを行った 1 週間後に，A 条件および A+E 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．

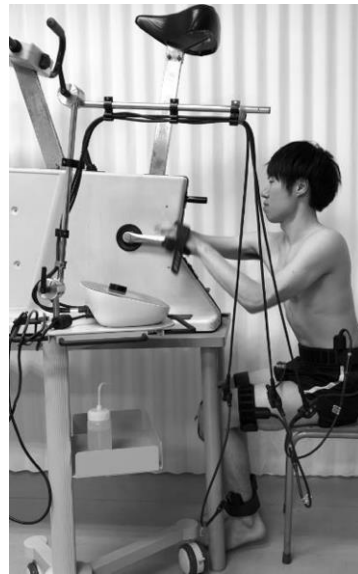


Figure 3-2. Subject performing A+E (arm-cranking with electrical muscle stimulation exercise) trial.

3. 2. 2. 4 骨格筋電気刺激

A+E 条件の被験者は，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，ベルト電極式骨格筋電気刺激法 (Belt electrode Skeletal muscle Electrical Stimulation: B-SES) を用いて，周波数 4Hz，パルス幅 250 μ s，指数関数的漸増波を用いて⁵⁸⁾，刺激強度は，最大耐性強度 (56~68mA)，刺激部位として下部体幹筋，両側大腿四頭筋，両側大腿二頭筋，両側足関節周囲筋に対して電気刺激を与えた．高周波の電気刺激では，骨格筋の強縮性収縮を誘発し，低周波の電気刺激と比較して筋疲労を誘発しやすい特性があること^{59,60)}，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．EMS は，ぬるま湯または水を十分に浸透させたベルト電極 (腰部: 5.3 \times 93.3 cm，大腿部: 5.3 \times 69.6 cm，足関節

部: 5.3 × 54.6 cm, ホーマーイオン社製, 東京, 日本) を, 腰部 (臍上部), 両側大腿部 (膝関節上部 10 cm), 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設置した. 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.

3. 2. 3 測定項目および測定方法

3. 2. 3. 1 運動中の酸素摂取量および心拍数

最大上肢クランク運動負荷テストおよび各条件の運動時には, 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, 運動中の $\dot{V}O_2$ を測定し, 心拍数 (Heart rate: HR) は, ハートレートモニター (Polar RS100: POLAR 社製, 東京, 日本) を用いて, 30 秒ごとにそれぞれ測定した.

3. 2. 3. 2 各条件前後の血圧, 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, 上腕動脈の収縮期血圧/拡張期血圧 (Brachial artery systolic pressure/Diastolic blood pressure: b-SBP, b-DBP), 後脛骨動脈の収縮期血圧/拡張期血圧 (Posterior tibial artery systolic pressure/Diastolic blood pressure: p-SBP, p-DBP), 心拍数 (Heart rate: HR), および上腕-足首間脈波伝播速度 (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³⁶⁾. 両上腕および両足首に血圧測定カフを巻き, カフ内の容積脈波から両上腕および両足首の脈波を獲得することができる. これらの上腕および足首の脈波から立ち上がり時間差 (ΔT) を測定し, 身長から求めた大動脈弁口から足首までの長さ (L_a), 大動脈弁口から上腕の長さ (L_b) を求め, 以下に示す式から ba-PWV を算出した³⁷⁾.

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

なお, これらの測定は, 20-30 分間の仰臥位安静後 (Pre), 運動終了直後 (Post 0), および運動終了 30 分後 (Post 30) の計 3 回実施した.

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、各条件の測定値の比較は、反復測定による二元配置分散分析 (two-way ANOVA) を行い、交互作用の有無を検定し、事後検定には Bonferroni 検定を用いた。

また、両条件の運動前から運動終了までの $\dot{V}O_2$ および HR の比較には、二元配置分散分析を実施しており、事後検定には Bonferroni 検定を使用した。なお、データの解析には、統計処理ソフト (SPSS 24.0, IBM 社製, 東京, 日本) を使用し、全ての測定値は、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。

3.3 結果

3.3.1 各条件中の酸素摂取量および心拍数の変化

A 条件および A+E 条件時の $\dot{V}O_2$ および HR の変化は、Figure 3-3 に示すとおりである。 $\dot{V}O_2$ は、有意な交互作用が認められ ($F = 21.415$, $p < 0.05$), HR は、有意な交互作用および主効果は認められなかった。A 条件時の $\dot{V}O_2$ の平均値は、 $9.48 \pm 0.26 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動時における $\dot{V}O_{2\text{max}}$ の約 33.7%に相当した。HR の平均値は、 $99.7 \pm 1.3 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動時における HR_{max} の約 61.3%であった。一方、A+E 条件時の $\dot{V}O_2$ の平均値は、 $15.9 \pm 1.0 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動での $\dot{V}O_{2\text{max}}$ の $56.5 \pm 1.0 \%$ に相当した。HR の平均値は、 $117.0 \pm 19.3 \text{ b} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動時における HR_{max} の $71.9 \pm 19.3 \%$ であった。また、事後検定の結果、A+E 条件の運動開始 5 分後、10 分後、15 分後および 20 分後の $\dot{V}O_2$ では、A 条件と比較して高値を示し、有意な差が認められた。

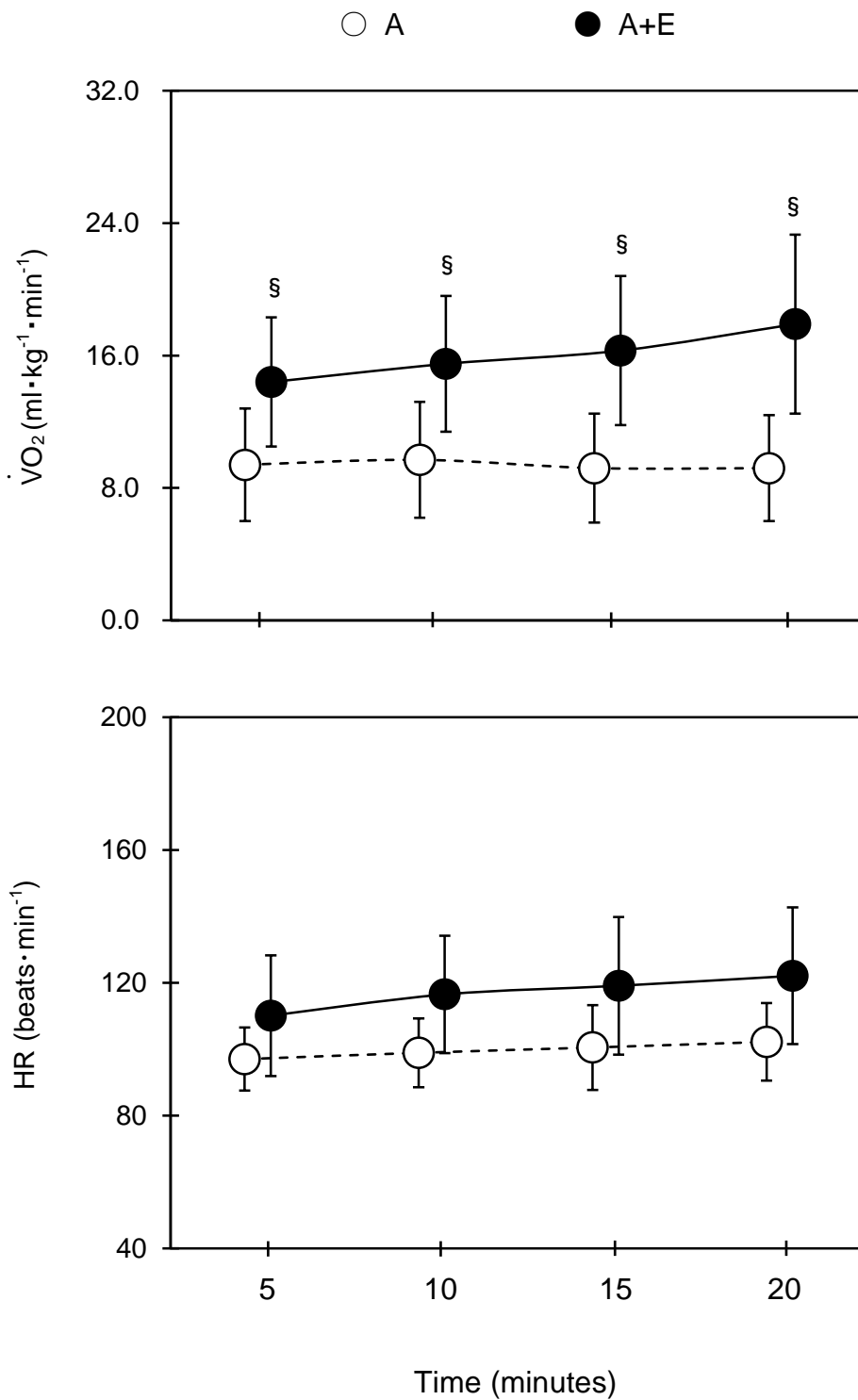


Figure 3-3. Changes in $\dot{V}O_2$ and HR during each trial.
 A: Arm-cranking exercise, A+E: Arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.
[§]p < 0.05 vs. at the same time in A.

3.3.2 各条件前後の血圧および心拍数の変化

SBP, DBP, および HR の変化については, Table 3-1 に示すとおりである. b-SBP, b-DBP, p-SBP, および p-DBP は, 交互作用および有意な主効果は認められなかった. HR は, 条件および時間において有意な主効果が認められ ($F = 38.174$, $p < 0.05$), 事後検定の結果, 両条件ともに運動前と比較して運動終了直後に有意に高値を示し ($p < 0.05$), 運動終了直後の A 条件と比較して A+E 条件が高値を示し, 両条件間で有意な差が認められた ($p < 0.05$).

Table 3-1. Changes in SBP, DBP, and HR before and after each trial.

	A			A+E		
	Pre	Post 0	Post 30	Pre	Post 0	Post 30
SBP (mmHg)						
b-SBP	118.5±12.1	121.3±9.5	117.7±11.2	118.1±8.6	119.9±8.8	117.2±9.4
p-SBP	136.2±13.4	132.4±11.9	134.3±14.3	132.2±12.6	126.3±12.3	128.6±12.2
DBP (mmHg)						
b-DBP	66.4±8.3	61.3±4.6	64.3±7.7	65.3±5.4	59.9±5.0	63.6±6.4
p-DBP	68.2±8.3	68.1±7.4	71.8±7.54	70.5±10.0	63.0±3.9	68.0±11.4
HR (beats·min ⁻¹)	66.5±8.1	102.2±11.7*	65.4±7.1	66.4±14.2	122.1±20.6* [§]	67.4±12.2

Values are Mean ± SD.

b-SBP: brachial artery systolic blood pressure, p-SBP: posterior tibial artery systolic blood pressure, b-DBP: brachial artery diastolic blood pressure, p-DBP: posterior tibial artery diastolic blood pressure, HR: heart rate, ba-PWV: brachial-ankle pulse wave velocity, A: arm-cranking exercise, A+E : arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.

*p < 0.05 vs. at Pre, [§]p < 0.05 vs. Post 0 in A.

3.3.3 各条件前後の上腕-足首間脈波伝播速度の変化

ba-PWV の変化については、Figure 3-4 に示すとおりであり、交互作用は認められなかったが、条件において有意な主効果が認められた ($F = 18.491$, $p < 0.05$). A 条件の運動前、運動終了直後、運動終了 30 分後の ba-PWV は、それぞれ $1126.0 \pm 89.1 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, $1191.7 \pm 86.7 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, および $1132.1 \pm 64.8 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$ であった. 一方, A+E 条件の運動前、運動終了直後、運動終了 30 分後の ba-PWV は、それぞれ $1146.2 \pm 80.8 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, $1082.6 \pm 105.9 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$, および $1094.5 \pm 97.5 \text{ cm} \cdot \text{sec}^{-1}$ であった. 事後検定の結果, 運動終了直後の ba-PWV については, A 条件と比較して A+E 条件が低値を示し, 条件間に有意な差が認められた ($p < 0.05$).

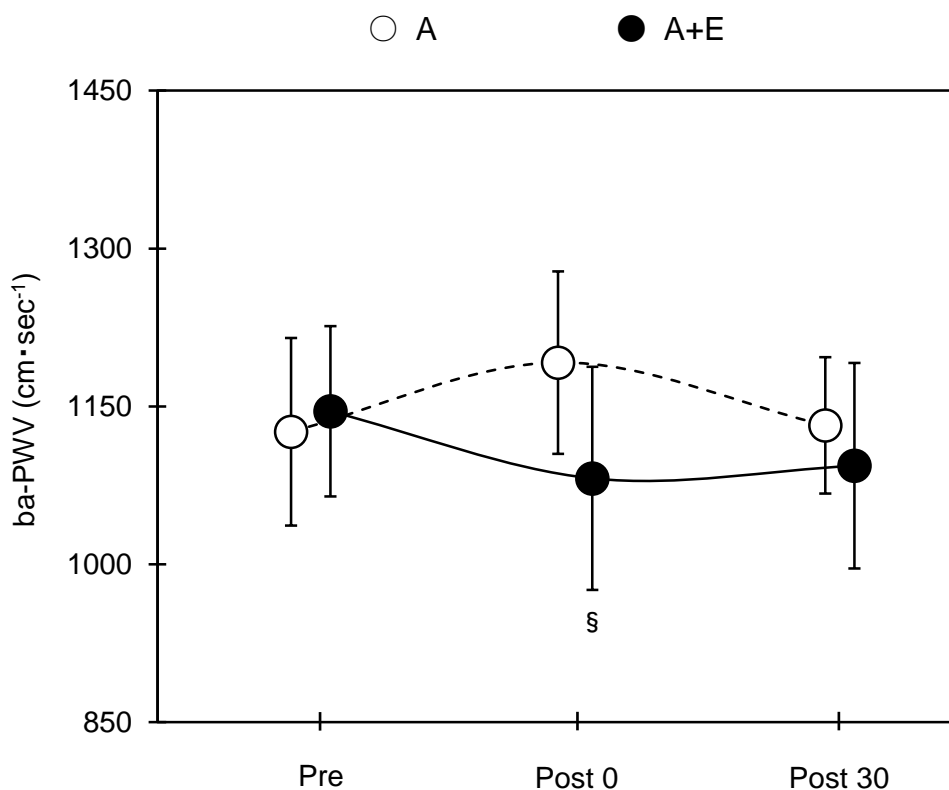


Figure 3-4. Changes in brachial-ankle pulse wave velocity (ba-PWV) before and after each trial.

A: Arm-cranking exercise, A+E: arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.

[§] $p < 0.05$ vs. Post 0 in A.

3.4 考察

本研究では、健康な成人男性を対象に、一過性の上肢クランク運動と下肢 EMS の併用が、下肢を中心とした有酸素性運動が困難な SCI 患者、著明な変形、疼痛を伴う下肢 OA などに対する動脈硬化、高血圧などの予防を目的とした運動プログラムの一つとなり得ることを想定し、一過性の上肢クランク運動と下肢 EMS の併用が上腕動脈の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、上肢クランク運動と下肢への EMS を併用させた A+E 条件の運動直後の ba-PWV は、上肢クランク運動のみを実施した A 条件と比較して低値を示し、両条件間で有意な差が認められた。

A 条件において、運動前後で ba-PWV が変化を示さなかった結果は、従来の報告と同様であり、緒言でも述べたように上肢クランク運動のみでは、ANP 濃度が少ないこと⁴³⁾、上肢クランク運動による下肢の血流量の減少および血管収縮作用を有する ET-1 産生の増大^{44,61)}、伸張性収縮を含む運動による筋線維損傷および炎症反応を誘発⁴⁵⁾ したことなどが原因と考えられる。さらに、下肢の運動と比較して上肢の運動は、血漿アドレナリン濃度を増加させるため⁶²⁾、ba-PWV の増加を誘発⁶³⁾ したことが考えられる。

本研究の重要な所見は、不活動肢である下肢に対して EMS を併用させた A+E 条件では、A 条件と比較して運動終了後の ba-PWV が低下し有意な差が認められた点である。これまでに電気刺激が循環機能へ及ぼす影響として、Janssen ら⁶⁴⁾ は、両下肢筋に対して周波数 3Hz、最大耐性強度で電気刺激を行うと総大腿動脈の血流量が増加すること、また、Hooker ら⁶⁵⁾ は、上肢クランク運動と比較して、上肢クランク運動と下肢への FES および自転車こぎ運動の併用は、心拍出量の増加および末梢血管抵抗が低下し、末梢循環能を高めることをそれぞれ報告している。本研究の A+E 条件において、ba-PWV が低下した要因の一つとして、上肢クランク運動時に下肢への EMS を負荷させることにより、血中 ANP 濃度の増加、上肢運動と不活動肢である下肢を他動的に運動させることで、全身的血流量が増加、血管拡張作用の促進、下肢の末梢血管抵抗増加の抑制などが生じたことが影響したのではないかと考えられる。Vogelsang ら⁴³⁾ は、上肢のみの運動と比較して、下肢のみの運動、および上肢と下肢を併用した運動は、血中 ANP 濃度が高い値を示すことを報告している。本研究においても、上肢クランク運動および下肢の EMS により広範囲に刺激を行うことにより、血中 ANP 濃度が増加したことに加えて、全身的血流量増加、血管壁へのずり応力の増大、血管拡張

作用のある NO 産生の促進, および末梢血管抵抗の抑制が生じたために, A+E 条件における運動終了直後の ba-PWV が低下したと考えた. さらに, 運動終了直後の ba-PWV, HR および運動中の $\dot{V}O_2$ は, 両条件間で有意な差が認められたが, 運動前後の SBP および DBP は, 両条件間に有意な差は認められなかった. 先行研究において^{65,66)}, 電気刺激のみ⁶⁷⁾, あるいは上肢クランク運動と電気刺激の併用では, 全身の活動筋量の増加, 骨格筋における酸素需要の増加などから, $\dot{V}O_2$ および HR が増加し, 運動と電気刺激の併用は, 有酸素性代謝を高めることが示されているため, 本研究においても上肢の筋活動に EMS による下肢の筋活動が加わることで, A 条件と比較して, A+E 条件の $\dot{V}O_2$ および HR が増加し, 両条件間で有意な差が認められたことが考えられる.

上肢のみの運動は, 交感神経活動を亢進させ, 全身の末梢血管抵抗および心臓の後負荷を増加させるが, EMS は, 全ての運動単位を一度に発火させるため, 随意運動と比較して心負荷が少ない⁶⁸⁾. また, Hooker ら⁶⁹⁾ は, 上肢クランク運動, 下肢の自転車こぎ運動, および下肢の電気刺激を併用させた運動は, 上肢クランク運動と比較して, 末梢血管抵抗が顕著に低下することを報告している. この要因として, 上肢および下肢の骨格筋活動の活性化およびそれに伴う血管拡張作用に起因するものと考えられており, 末梢血管抵抗の低下は, 心筋収縮力の減少および心筋収縮中の左心室の完全排出が助長され, 血流量および心拍出量の増加に寄与することを示している⁶⁹⁾. さらに, 電気刺激による骨格筋の他動的な筋収縮により, 筋ポンプ作用が強化され, 下肢静脈の血流速度が増加したことも影響したことが考えられる^{69,70)}. これら要因によって, 本研究においても, 著しい血圧の増加を示さず, ba-PWV の低下および HR を増加させたことから, A+E 条件では, 循環器系への過度な負荷をかけず, A 条件と比較して安全な運動方法であることが示唆される. さらに EMS は, 炎症性サイトカインである Interleukin-6 (IL-6), Tumor necrosis factor- α (TNF- α) などを誘発せずに, FMD の改善などをもたらすと報告されており⁷¹⁾, 本研究の A+E 条件でも, 炎症反応を誘発することなく EMS による血管拡張反応が促進されたことが考えられる.

本研究では, 上肢クランク運動と非活動肢である下肢への EMS を併用することにより, ba-PWV が低下し, 動脈機能を向上させており, さらに, 顕著な血圧の変化は生じないことから, 高血圧, 心不全の罹患者などの運動プログラムとしての安全性が示された. これらのことから, 健常者のみならず, 下肢中心の運動が困難であり, CVD

リスクの高い SCI, 下肢 OA 患者などにおいても, 上肢クランク運動および下肢への EMS の併用により, CVD のリスクを軽減させる可能性が示唆された.

なお, 本研究の限界として, 動脈機能の改善および CVD リスクの軽減を目的とした運動プログラムを構築するために, EMS の刺激強度, 刺激時間, 周波数の違いなどの検討およびトレーニングによる介入研究を行うことが必要である. また, 生化学検査を実施していないため, 血中 NO 濃度, 血中 ET-1 濃度, 血中 ANP 濃度などの発生量を明らかにすること, さらに, SCI, 末梢動脈疾患などの罹患者は, 健常者と比較して, 下肢の血流量低下, 末梢血管抵抗の増大など, 動脈機能および動脈の構造が異なるために⁷²⁾, 今後, 罹患者を対象に, EMS が動脈機能に及ぼす影響について検討が必要と考えられる.

3.5 結語

本研究では, 健常成人男性を対象に, 一過性の上肢クランク運動と下肢への EMS の併用が動脈機能に及ぼす影響を検討した. その結果, 上肢クランク運動と下肢への EMS を併用させた A+E 条件では, 上肢クランク運動のみを実施させた A 条件と比較して, 動脈スティフネスの指標である ba-PWV が低下しており, 両条件間で有意な差が認められ, 動脈機能が向上することが示された.

これらのことから, 上肢クランク運動と EMS による下肢への他動的な運動を併用させることにより動脈機能が向上し, CVD 予防の運動プログラムの一つになる可能性が示された.

第4章 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が血管内皮機能に及ぼす影響

4.1 緒言

第3章では、一過性の中強度の上肢クランク運動および不活動肢である下肢に対するEMSの併用が、全身性の動脈の硬さの指標であるba-PWVに及ぼす影響について検討した。その結果、運動終了直後に中強度の上肢クランク運動のみの条件と比較して、中強度の上肢クランク運動と下肢へのEMSを併用させた条件では、ba-PWVが有意に低値を示し、動脈の柔軟性が向上した。このことから、上肢の有酸素性運動と下肢へのEMSの併用は動脈機能を高めることが示唆されたが、第3章で動脈機能の指標として用いたba-PWVは、全身性の動脈機能を反映させる利点はあるものの、収縮期血圧に依存しやすい特性を有するため、血圧等に影響を受けない指標を用いた評価が必要である。また、今後、動脈の器質的および機能的な病変が生じている疾患の罹患者、高齢者等への新たな運動プログラムとして展開する上で、実施する運動が上肢、下肢などの局所的な動脈に及ぼす影響を評価することが重要である。

血管の最内層に存在する血管内皮細胞は、血液と直接摩擦することから、血液内成分、血管作動性物質などと密に関連し、生体に対して最適な反応を誘発する役割を担っている。正常な血管内皮は、血管の拡張および収縮、血管平滑筋細胞の増殖および抗増殖、凝固および抗凝固作用、酸化および抗酸化作用を有しており、これらのバランスをとることにより血管トーン、血管構造の調節および維持に寄与している。この血管内皮が高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙、運動不足などによって障害されると⁷³⁻⁷⁷⁾、血管内のバランスが崩壊し、心筋梗塞、脳血管疾患などのCVDにつながるが⁷⁸⁾、血管内皮機能は可逆的であり、運動療法、薬物療法、生活習慣の是正によって、その機能は改善し得ることが明らかになっている⁷⁹⁻⁸¹⁾。したがって、血管内皮機能の評価は、動脈硬化の進展状態、CVDの発症リスクの有無、あるいはそれらに対して実施された治療の効果判定などに有用である。

これまでに血管内皮機能の臨床的測定には、上腕動脈を用いたプレチスモグラフィ一法、血管造影など身体に対して侵襲的な方法が主であったが、非侵襲的測定方法として上腕動脈の内皮依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation: FMD) が用いられている。米国のFMDガイドライン⁸²⁾では、FMD検査は反復性、再現性、客観性の

ある血管内皮機能検査として位置づけられており、日本でも血管内皮機能の非侵襲的評価方法に関するガイドライン⁸³⁾が作成され、臨床においても汎用されている。したがって、第4章では、血管内皮機能の指標としてFMDを用い、一過性の上肢クランク運動と下肢EMSの併用がFMDに及ぼす影響について検討することを目的とした。

4.2 方法

4.2.1 被験者

被験者は、非喫煙者で運動習慣、末梢動脈疾患および服薬習慣の無い健康な成人男性12名であり、高血圧治療ガイドライン⁸⁴⁾によるI度高血圧以上の者2名を除外し、10名を解析対象者とした(年齢: 22.3 ± 1.7 歳, 身長: 171.7 ± 2.5 cm, 体重: 65.1 ± 8.7 kg, 上肢クランク運動時の $\dot{V}O_{2\max}$: 28.1 ± 3.6 ml \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹, HR_{max}: 164.8 ± 19.2 beats \cdot min⁻¹, Figure 4-1)。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を得たものであり(受付番号151)、被験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、書面にて承諾を得た後に研究を開始した。

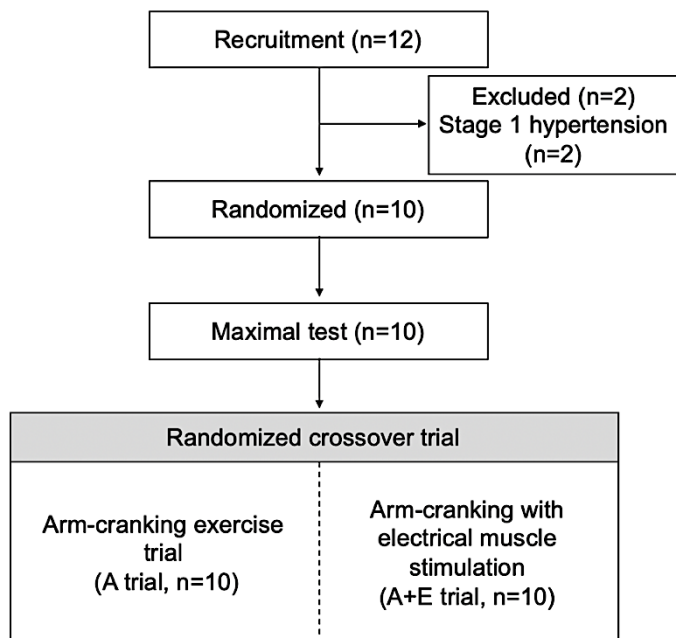


Figure 4-1. Flowchart of the randomized crossover trial.

4.2.2 プロトコール

4.2.2.1 実験デザイン

被験者は、測定のために3回研究室へ訪問し、1日目に最大上肢クランク運動負荷テスト、2日目あるいは3日目に、 $50\% \dot{V}O_{2\max}$ 強度の上肢クランク運動条件 (A 条件) あるいは同強度の上肢クランク運動中に下肢への EMS を併用させる条件 (A+E 条件) をそれぞれ無作為に実施させた (Figure 4-2).

最大上肢クランク運動負荷テストあるいは最大下上肢クランク運動は、被験者に椅子座位姿勢をとらせ、台上に取り付けて固定した自転車エルゴメータ (Combi 製, 232C MODEL 50) のペダルを両手で把持させた。自転車エルゴメータのクランク軸と、被験者の肩峰の位置がほぼ水平になるように設置し、椅子座位姿勢は、膝関節 90° 屈曲位とした。最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下上肢クランク運動時のペダル回転数は、毎分 60 回転に規定した。

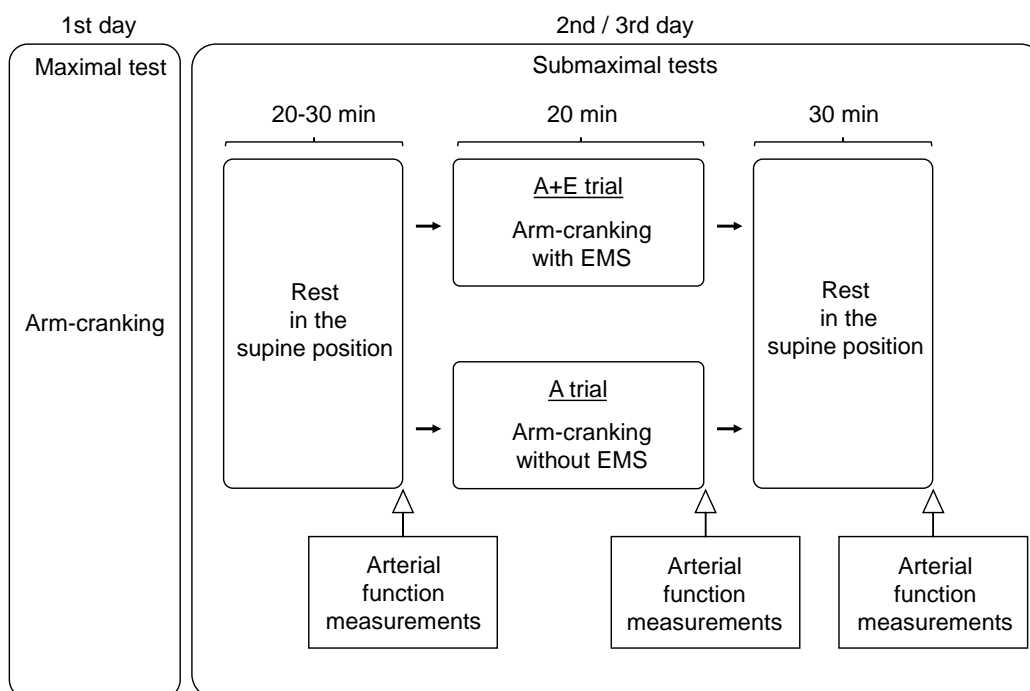


Figure 4-2. Experimental protocol of maximal test and submaximal test sessions. All subjects performed each test in random order.

Arterial function measurements; systolic blood pressure, diastolic blood pressures, heart rate, and flow-mediated dilation (FMD).

4.2.2.2 上肢クランク運動による最大運動負荷テスト

上肢クランク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を使用し、東大式多段階負荷法を一部改訂して、 $\dot{V}O_{2\max}$ を測定した³⁵⁾。被験者は、3分間の椅子座位安静後に6wattsの負荷から開始し、1分ごとに6watts漸増させる最大上肢クランク運動負荷テストを実施した。 $\dot{V}O_{2\max}$ 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。

4.2.2.3 上肢クランク運動条件、上肢クランク運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用条件

被験者は、20-30分間の仰臥位安静後、膝関節屈曲90度の椅子座位姿勢にて、台上に固定して取り付けられた自転車エルゴメータを用いて、最大上肢クランク運動時の50% $\dot{V}O_{2\max}$ で、20分間のA条件およびA+E条件を無作為に実施させ、その後、仰臥位安静姿勢にて、30分間の回復時間を設けた。被験者には、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(23~25°C)および湿度(50~70%)が管理された部屋で同時刻に測定を実施した。

4.2.2.4 骨格筋電気刺激

EMSは、理学診療用器具低周波治療器(ホーマーイオン研究所社製、G-TES 1000)を使用し、ベルト電極式骨格筋電気刺激法(Belt electrode Skeletal muscle Electrical Stimulation: B-SES)を用いて、周波数4Hz、パルス幅250 μ s、指数関数的漸増波を用いた⁵⁸⁾。電気刺激の刺激強度は最大耐性強度(下部体幹・両側大腿部:56~68mA、両側足関節部:27~40mA)であり、刺激部位は主に、下部体幹部、両側大腿部、両側足関節部に対して連続的に電気刺激を与えた。高周波の電気刺激では、骨格筋の強縮性収縮を誘発し、低周波の電気刺激と比較して筋疲労を起こしやすい特性があり^{59,60)}、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。EMSは、ぬるま湯または水を十分に浸透させたベルト電極(腰部:5.3 × 93.3 cm、大腿部:5.3 × 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10 cm)、および両側足関節部(膝関節上部10 cm)の5ヶ所にベルト電極を

設置した。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。EMS は、上肢クランク運動の 60 回転のリズムに同期させず、下肢に対しては、一定 (4Hz) の EMS を与えた。また、全ての被験者は、A+E 条件の運動中、規定した椅子座位姿勢を崩すことなく実施可能であった。

4.2.3 測定項目および測定方法

4.2.3.1 各条件中の酸素摂取量および心拍数

最大上肢クランク運動負荷テスト、最大下上肢クランク運動条件および最大下上肢クランク運動と下肢EMSの併用時には、自動呼気ガス分析装置 (アルコシステム社製, AR-1 Type-3) を用いて、運動中の $\dot{V}O_2$ を測定しており、心拍数 (heart rate: HR) は、ハートレートモニター (POLAR 社製, Polar RS100) を用いて、30 秒ごとにそれぞれ測定した。

4.2.3.2 血圧, 心拍数, 血管径, 血流速度, 最大ずり速度, および血流依存性血管拡張反応

血管内皮機能検査装置 (日本ユネクス社製, ユネクス EF38) を用いて、上腕の血圧, 心拍数, 血管径, および血流速度をそれぞれ測定した。測定は、仰臥位姿勢で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。HR は、両手首に心電クリップを装着し、測定した。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、駆血前の収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 血管径 (Di_{base}), および血流速度 (FV_{base}) を計測した。さらに、安静時の上腕動脈 SBP 値の +50 mmHg の圧で 5 分間駆血後に開放し、上腕動脈の血管径および血流速度を連続的に観察し、駆血開放後に血管径の最大値 (Di_{peak}) および血流速度の最大値 (FV_{peak}) を計測した。FMD は、以下の式を用いて算出した⁸²⁾。

$$FMD = (Di_{peak} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

本研究は、異なる運動条件の影響を受けた FMD を比較するために、運動などの刺激によって変化することが考えられる血流速度を考慮して、以下の式のように血管径お

よび血流速度から最大ずり速度 (peak shear rate: PSR) を算出し、その後 PSR を考慮して標準化した FMD (normalized FMD: nFMD) を以下の式を用いて算出した⁸⁵⁾。

$$\text{PSR (s}^{-1}\text{)} = (\text{FV}_{\text{peak}} - \text{FV}_{\text{base}}) / \text{Di}_{\text{base}}$$
$$\text{nFMD (a. u.)} = \text{FMD} / \text{PSR}$$

なお、これらの測定は、20-30 分間の仰臥位安静後 (Pre)、運動終了直後 (Post 0)、および運動終了 30 分後 (Post 30) の計 3 回実施した。

本研究で使用した超音波画像診断装置のプロブは、短軸像を捉える 2 列の超音波探触子および長軸像を捉える超音波探触子から構成されており、血管の位置を的確に捉えることが可能である。また、アームによりプロブが固定されているために、計測位置を保持することができ、再現性の高い血流依存性血管拡張反応検査が可能である。なお、本研究はすべて同一検者が同一時刻に測定した。

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、正規性を認めればパラメトリック検定、少なくとも一つの標本において正規性が認められなければ、ノンパラメトリック検定を適応した。各条件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) あるいは Friedman 検定を用い、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。事後検定には、Bonferroni 検定を用いた。また、両条件の運動前から運動終了までの $\dot{V}O_2$ および HR の比較には、二元配置分散分析を実施し、事後検定には Bonferroni 検定を使用した。なお、データの解析には、統計処理ソフト (SPSS 24.0, IBM 社製) を使用し、全ての測定値は、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。

4.3 結果

4.3.1 運動中の酸素摂取量および心拍数の変化

各条件中の $\dot{V}O_2$ およびHRの変化は、Figure 4-3 に示すとおりである。運動中の $\dot{V}O_2$ およびHRは、交互作用は認められなかったが、条件において有意な主効果が認められた。A条件中の $\dot{V}O_2$ の平均値は、 $14.7 \pm 3.7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動時における $\dot{V}O_{2\text{max}}$ の約52.3%に相当した。HRの平均値は、 $111.6 \pm 5.1 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動時における HR_{max} の約67.8%であった。一方、A+E条件中の $\dot{V}O_2$ の平均値は、 $21.3 \pm 5.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動での $\dot{V}O_{2\text{max}}$ の約75.8%に相当した。HRの平均値は、 $126.5 \pm 8.5 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、最大上肢クランク運動時における HR_{max} の約76.8%であった。また、事後検定の結果、A+E条件の運動開始5分後、10分後、15分後、および20分後の $\dot{V}O_2$ およびHRは、A条件と比較して高値を示し、有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

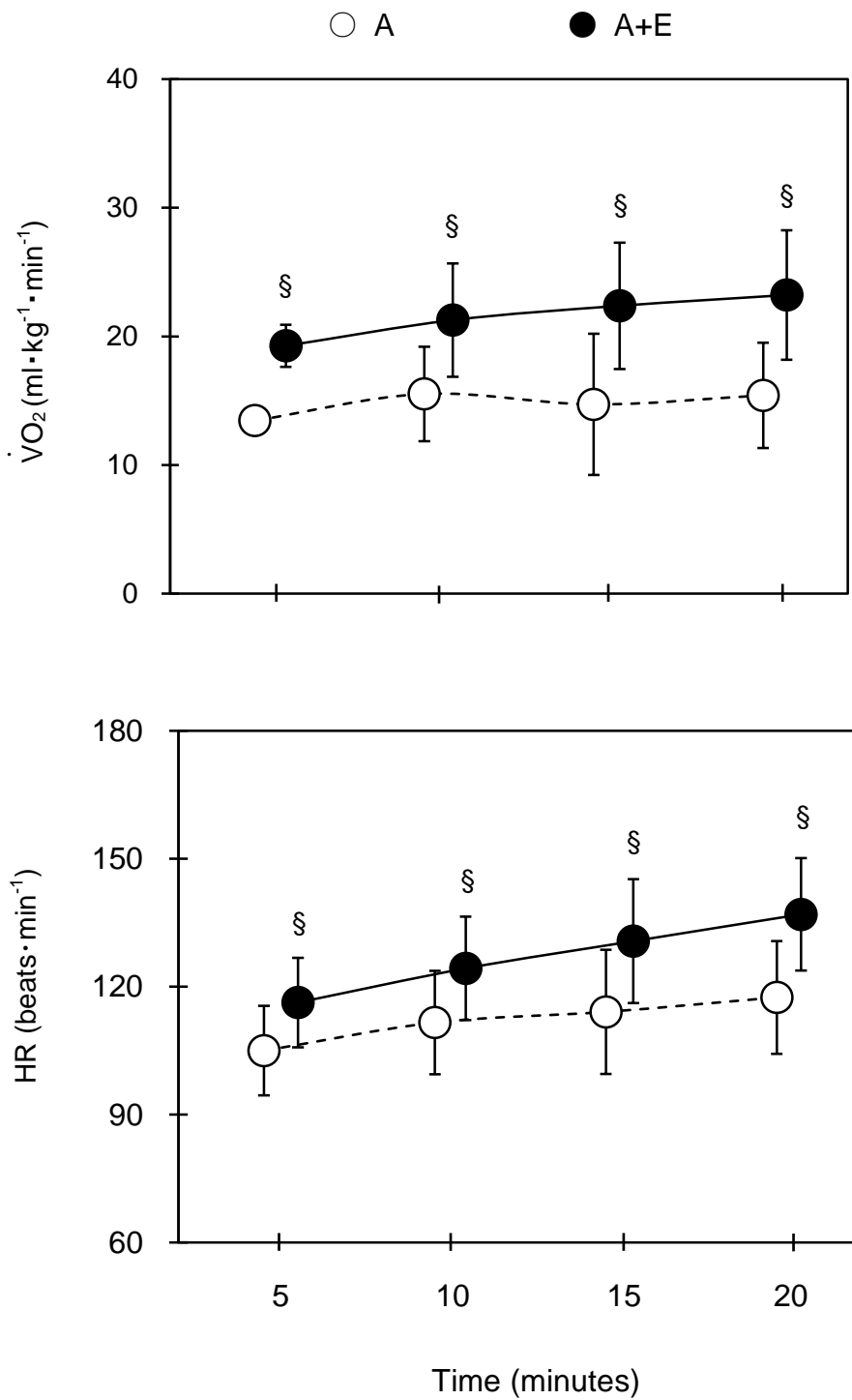


Figure 4-3. Changes in $\dot{V}O_2$ and HR during each trial.
 A: arm-cranking exercise, A+E: arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.

§ p < 0.05 vs. at the same time in A.

4.3.2 各条件前後の血圧，心拍数，血管径，血流速度，および最大ずり速度の変化

SBP, DBP, HR, Di, FV, および PSR の変化については, Table 4-1 に示すとおりである. SBP, Di_{base}, FV_{base}, FV_{peak}, および PSR は, 交互作用および有意な主効果は認められなかった. DBP ($F = 10.976$, $p < 0.05$), HR ($F = 32.197$, $p < 0.05$), および Di_{peak} ($F = 10.549$, $p < 0.01$) は, 時間において有意な主効果が認められた. 事後検定の結果, DBP は, 両条件ともに運動前と比較して運動直後に低下し有意な差が認められ ($p < 0.05$), HR は, A+E 条件で運動前と比較して運動直後に高値を示し, 有意な差が認められた ($p < 0.05$). Di_{peak} は, A 条件では運動前と比較して運動直後, および運動終了 30 分後に高値を示し有意な差が認められ ($p < 0.05$), A+E 条件においても, 運動前と比較して運動直後, および運動終了 30 分後に高値を示し有意な差が認められた ($p < 0.01$, $p < 0.05$).

Table 4-1. Changes in SBP, DBP, HR, Di, FV, and PSR before and after each trial.

	A			A+E		
	Pre	Post 0	Post 30	Pre	Post 0	Post 30
SBP (mmHg)	126.0 ± 9.0	134.4 ± 14.3	124.0 ± 8.1	123.3 ± 7.4	132.4 ± 12.5	120.8 ± 8.1
DBP (mmHg)	70.1 ± 9.4	53.4 ± 3.6*	63.3 ± 4.2	67.2 ± 7.4	57.4 ± 8.3*	60.3 ± 6.4
HR (beats·min ⁻¹)	64.0 ± 16.2	74.2 ± 12.5	64.8 ± 6.8	62.2 ± 15.0	83.5 ± 21.4*	70.4 ± 12.3
Di _{base} (mm)	3.7 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.1 ± 0.5	3.7 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.1 ± 0.3
Di _{peak} (mm)	4.0 ± 0.5	4.6 ± 0.4*	4.3 ± 0.5*	4.0 ± 0.5	4.7 ± 0.4**	4.6 ± 0.3*
FV _{base} (cm·sec ⁻¹)	11.3 ± 3.8	16.6 ± 8.3	10.9 ± 4.1	11.0 ± 4.0	16.9 ± 9.6	11.9 ± 5.0
FV _{peak} (cm·sec ⁻¹)	40.3 ± 15.3	41.6 ± 15.8	47.8 ± 22.1	41.6 ± 16.6	45.4 ± 17.5	39.8 ± 15.3
PSR (s ⁻¹)	7.8 ± 3.4	5.9 ± 2.6	9.0 ± 4.8	8.1 ± 3.6	6.7 ± 2.6	6.8 ± 2.9

Values are Mean ± SD.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, Di base: Diameter baseline, Di peak: Diameter peakline, FV base: Flow volume base, FV peak: Flow-volume peak, PSR: peak shear rate, A: arm-cranking exercise, A+E : arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.

*p < 0.05, **p < 0.01 vs. at Pre.

4.3.3 各条件前後の血流依存性血管拡張反応および標準化血流依存性血管拡張反応の変化

上腕動脈の FMD および nFMD については、Figure 4-4 に示すとおりであり、運動前、運動直後、および運動終了 30 分後の A+E 条件における FMD は、それぞれ $6.5 \pm 0.4\%$ 、 $10.2 \pm 1.7\%$ 、 $10.5 \pm 2.0\%$ 、A 条件では、それぞれ $6.5 \pm 0.5\%$ 、 $7.9 \pm 0.6\%$ 、 $6.8 \pm 0.7\%$ であり、有意な交互作用が認められた ($F = 4.99$, $p < 0.05$)。事後検定の結果、A+E 条件は、運動前と比較して運動直後および運動終了 30 分後に高値を示し ($p < 0.05$)、A 条件は、運動前と比較して運動直後に高値を示し ($p < 0.05$)、運動直後および運動終了 30 分後においては、両条件間で有意な差を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。

nFMD については、運動前、運動直後、および運動終了 30 分後の A+E 条件では、それぞれ 1.0 ± 0.5 、 1.8 ± 0.8 、 1.8 ± 0.6 、A 条件では、それぞれ 1.0 ± 0.5 、 1.7 ± 1.0 、 0.9 ± 0.3 であり、交互作用は認められなかったが、条件 ($F = 6.661$, $p < 0.05$) および時間 ($F = 15.737$, $p < 0.01$) において有意な主効果が認められた。事後検定の結果、A+E 条件では、運動前と比較して運動終了 30 分後に高値を示し有意な差が認められ ($p < 0.05$)、A 条件では、運動前後で有意な差は認められず、運動終了 30 分後においては、A 条件と比較して A+E 条件が高値を示し、有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

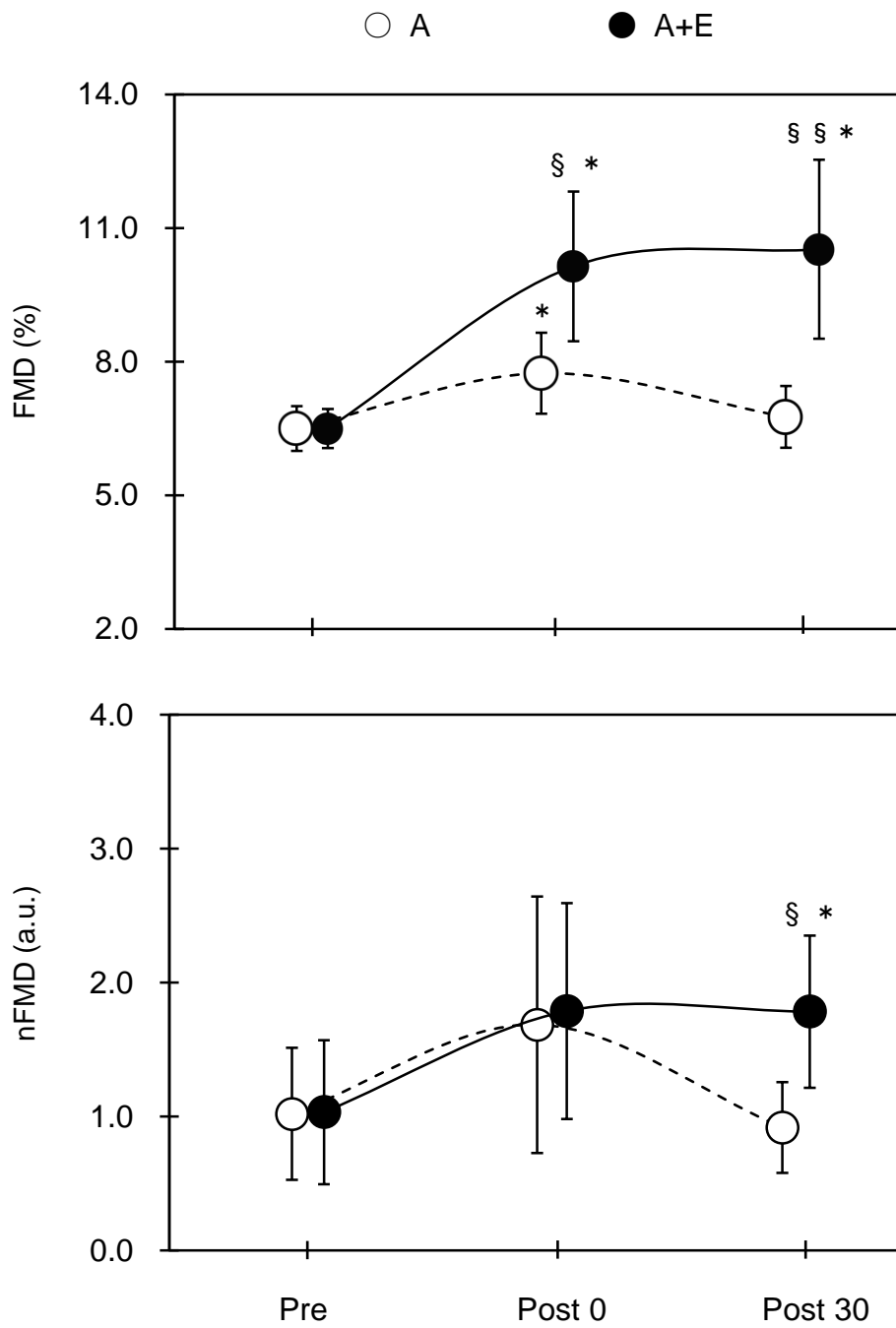


Figure 4-4. Changes in flow-mediated dilation (FMD) and normalized flow-mediated dilation (nFMD) before and after each trial.

*p < 0.05 vs. Pre.

§p < 0.05, §§p < 0.01 vs. at the same time in A.

4.4 考察

本研究では、一過性の上肢クランク運動と下肢 EMS の併用が上腕動脈の血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。その結果、上腕動脈の安静時血管径および血流速度から算出した nFMD については、A 条件では運動前後で有意な差は認められなかったが、A+E 条件では、運動前と比較して運動終了 30 分後に高値を示し有意な差が認められ、運動終了 30 分後においては、A 条件と比較して有意な差が認められた。

下肢を中心とした有酸素性運動は、血流量の増加、血管壁への力学的ストレスである shear stress を増加させ、eNOS の活性化および血管拡張作用を有する NO の生物学的利用能を高め、血管拡張を誘発する⁵⁷⁾。一方、本研究の A 条件においては、筋の伸張性収縮を含む繰り返しの運動による筋線維損傷および炎症反応の誘発⁴⁵⁾、血管収縮物質である ET-1 の産生促進⁶⁴⁾などの影響により、FMD および運動による血流速度の増加を考慮した nFMD は、運動前後で有意な差は認められなかったことが考えられる。しかしながら、上肢クランク運動などの上肢を中心とした運動は、SCI 患者などの push up 動作、車椅子への移乗動作、車椅子駆動などに必要となる筋力⁸⁶⁾、持久力⁸⁷⁾などを維持および向上させるため、ADL および QOL を維持する上で必要不可欠な運動である。さらに、SCI 患者においては、動脈の器質的、機能的な低下⁸⁸⁾などの影響も懸念されており、動脈の器質および機能面の維持・向上を図り、動脈硬化、高血圧などの危険因子を予防するためにも、上肢の有酸素性運動に加えて、不活動肢である下肢を他動的に動かすことが極めて重要である。

本研究の重要な所見は、不活動肢である下肢に対して EMS を併用させた A+E 条件における上腕動脈の nFMD は、運動前と比較して運動終了 30 分後に有意に高値を示し、さらに運動終了 30 分後では、A 条件と比較して有意に高値を示した点である。また、電気刺激による骨格筋の他動的な筋収縮により、筋ポンプ作用が強化され、下肢の静脈の血流速度が増加すること^{69,70)}、EMS は、全ての運動単位を一度に発火させるため、末梢血管抵抗を亢進させず、随意運動と比較して心負荷が少ないことが示されている⁶⁸⁾。さらに、上肢の運動および下肢の運動を併用させることによる ANP 濃度の増加⁴³⁾なども誘発されたことが示唆される。したがって、本研究における運動終了 30 分後の A+E 条件の nFMD が、A 条件と比較して増加した要因として、上肢クランク運動に下肢 EMS を併用させることにより、血中 ANP 濃度の増加、全身血流量の増加、末梢血管抵抗の抑制などが影響したのではないかと考えられる。

SCI などの車椅子中心の生活を送る者は、基礎代謝量および一日のエネルギー消費量は、有意に低い値を示し²⁾、体力を構成する要素の中でも、特に有酸素性能力の低下が著しいことが明らかになっている²¹⁾。これらの原因として、損傷レベルの高さ⁸⁹⁾、身体活動量の低下⁹⁰⁾などが影響していることが考えられている。上肢のみの運動では、下肢の運動と同等の有酸素性能力の向上は得られないことが報告されており⁹¹⁾、有酸素性能力の向上を目的としたトレーニングは、高い運動強度の設定が必要⁹²⁾であることなど、上肢を中心とした運動による有酸素性能力の向上の限界が示されている。

一方、前章同様に上肢を中心とした運動および電気刺激の併用より、 $\dot{V}O_2$ およびHRが増加し、有酸素性代謝などを向上させることから、本研究のA+E条件においても同様に、運動中の $\dot{V}O_2$ およびHRはA条件と比較して高値を示したことが示唆される。また、運動強度の観点からも、本研究のA+E条件では、上肢および下肢を用いた全身的な運動であることから、A条件と比較して上肢および下肢の骨格筋における酸素需要が高まり、運動中の $\dot{V}O_2$ およびHRが増加し、運動前と比較して運動終了直後のHRにおいても、高値を示したことが示唆される。したがって、上肢クランク運動とEMSの併用は、中心および末梢循環を促進させ、動脈機能、基礎代謝量、有酸素性能力の向上などにおいても有効な運動方法であることが考えられる。

なお、前章と同様に本研究では、EMSの刺激強度、頻度、血管に影響を及ぼす血管作動性物質などの生化学検査を実施していないこと、一過性の運動では血管内皮機能に対して有益な効果が認められたが、トレーニングが血管内皮機能に及ぼす影響などについては未検討である。このように幾つかの限界および今後の検討項目はあるものの、本研究の結果は、上肢運動と下肢EMSの併用は、血管内皮機能の向上に有効であることを示した。したがって、本研究の知見から、1日20分以上の中強度の上肢クランク運動と下肢EMSの併用を習慣的に実施することにより、血管内皮機能の改善および有酸素性能力が向上し、動脈硬化、高血圧などの予防および改善に寄与することが期待される。

4.5 結語

本研究では、健常成人男性を対象に、一過性の上肢クランク運動と下肢への EMS の併用が上腕動脈の血管内皮機能に及ぼす影響を検討した。その結果、上肢クランク運動と下肢への EMS を併用させた A+E 条件では、上肢クランク運動のみを実施させた A 条件と比較して、血管内皮機能の指標である FMD および nFMD が増加しており、両条件間で有意な差が認められた。

これらのことから、上肢クランク運動と下肢 EMS の併用は、上腕動脈の血管内皮機能を向上させ、動脈硬化、高血圧などの予防および治療方法の一つになり得る可能性が示された。

第 5 章 上肢の有酸素性運動と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、健康な成人男性を対象に一過性の上肢クランク運動と下肢への EMS の併用が血管内皮機能に及ぼす影響について検討を行った。その結果、中強度の上肢クランク運動と下肢 EMS を併用させた運動は、上腕動脈の血管内皮機能を向上させることが示唆され、1 日 20 分以上の中強度の上肢クランク運動と下肢 EMS の併用を習慣的に実施することにより、血管内皮機能の改善および有酸素性能力が向上し、動脈硬化、高血圧などの予防および改善に寄与する可能性がある。

第 5 章では、上肢クランク運動と下肢への EMS を併用させたトレーニングが血管内皮機能の改善および持久力の向上に寄与することを想定し、健康な成人男性を対象に 8 週間の中強度の上肢クランク運動と下肢への EMS の併用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 被験者

本研究の被験者は、喫煙経験および服薬習慣のない健康な成人男性 14 名であり、被験者 14 名を無作為に中強度の上肢クランク運動のみを実施する群 7 名 (年齢: 21.3 ± 0.5 歳, 身長: 175.3 ± 3.4 cm, 体重: 67.3 ± 9.8 kg) と中強度の上肢クランク運動に下肢への EMS を併用する群 7 名 (年齢: 21.7 ± 1.0 歳, 身長: 173.4 ± 4.3 cm, 体重: 63.4 ± 5.4 kg) に分け、両群間の年齢, 身長, 体重等の身体特性に有意な差は認められなかった。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を得たものであり(受付番号 151), 被験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, 書面にて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

被験者は、トレーニング開始前に最大上肢クランク運動負荷テストおよびトレーニング前の上腕動脈の血管内皮機能を測定し、トレーニング終了後、最低 1 週間空けて最大上肢クランク運動テストおよび上腕動脈の血管内皮機能の測定を実施した。トレーニングの頻度は、週 2~3 回とし 8 週間のトレーニングを実施させた。被験者には、 $50\% \dot{V}O_{2\max}$ 強度の上肢クランク運動群 (Arm-cranking group: A 群)、同強度の上肢クランク運動中に下肢への EMS を併用させる群 (Arm-cranking + EMS group: A+E 群) をそれぞれ無作為に実施させた (Figure 5-1)。最大上肢クランク運動負荷テストあるいは最大下上肢クランク運動は、被験者に椅子座位姿勢をとらせ、台上に取り付けて固定した自転車エルゴメータ (Combi 製, 232C MODEL 50) のペダルを両手で把持させた。自転車エルゴメータのクランク軸と、被験者の肩峰の位置がほぼ水平になるように設置し、椅子座位姿勢は、膝関節 90° 屈曲位とした。最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下上肢クランク運動時のペダル回転数は、毎分 60 回転に規定した。

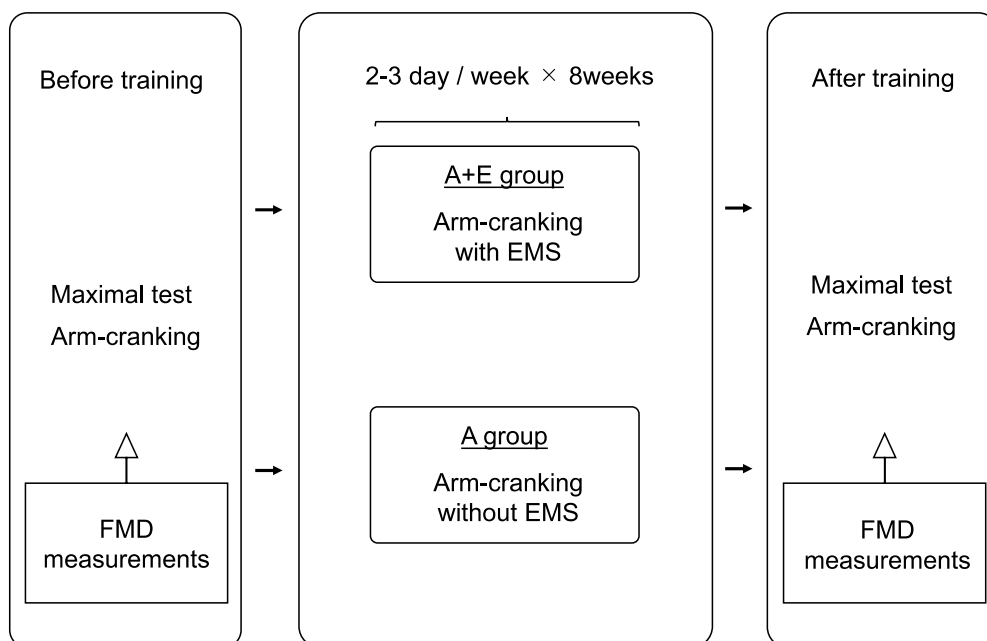


Figure 5-1. Experimental protocol of maximal test and submaximal test sessions. All subjects performed each test in random order.

5.2.2.2 上肢クランク運動による最大運動負荷テスト

上肢クランク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を使用し、東大式多段階負荷法を一部改訂して、 $\dot{V}O_{2\max}$ を測定した³⁵⁾。被験者は、3分間の椅子座位安静後に6wattsの負荷から開始し、1分ごとに6watts漸増させる最大上肢クランク運動負荷テストを実施した。 $\dot{V}O_{2\max}$ 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 上肢クランク運動群、上肢クランク運動および下肢への骨格筋電気刺激の併用群

被験者は、20-30分間の仰臥位安静後、膝関節屈曲90度の椅子座位姿勢にて、台上に固定して取り付けられた自転車エルゴメータを用いて、最大上肢クランク運動時の50% $\dot{V}O_{2\max}$ で、20分間のA群およびA+E群を無作為に8週間実施させた。被験者には、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に、室温(23~25℃)および湿度(50~70%)が管理された部屋で同時刻に測定を実施した。

5.2.2.4 骨格筋電気刺激

EMSは、理学診療用器具低周波治療器(ホーマーイオン研究所社製、G-TES 1000)を使用し、ベルト電極式骨格筋電気刺激法(Belt electrode Skeletal muscle Electrical Stimulation: B-SES)を用いて、周波数4Hz、パルス幅250 μ s、指数関数的漸増波を用いた⁵⁸⁾。電気刺激の刺激強度は最大耐性強度(下部体幹・両側大腿部:56~68mA、両側足関節部:27~40mA)であり、刺激部位は主に、下部体幹部、両側大腿部、両側足関節部に対して連続的に電気刺激を与えた。高周波の電気刺激では、骨格筋の強縮性収縮を誘発し、低周波の電気刺激と比較して筋疲労を起こしやすい特性があり^{59,60)}、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。EMSは、ぬるま湯または水を十分に浸透させたベルト電極(腰部:5.3×93.3cm、大腿部:5.3×69.6cm、足関節部:5.3×54.6cm)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設置した。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。EMS は、上肢クランク運動の 60 回転のリズムに同期させず、下肢に対しては、一定 (4Hz) の EMS を与えた。また、全ての被験者は、A+E 群の運動中、規定した椅子座位姿勢を崩すことなく実施可能であった。

5.2.3 測定項目および測定方法

5.2.3.1 運動中の酸素摂取量および心拍数

最大上肢クランク運動負荷テストおよび最大下上肢クランク運動および最大下上肢クランク運動と下肢EMSの併用時には、自動呼気ガス分析装置 (アルコシステム社製, AR-1 Type-3) を用いて、運動中の $\dot{V}O_2$ を測定しており、心拍数 (heart rate: HR) は、ハートレートモニター (POLAR 社製, Polar RS100) を用いて、30 秒ごとにそれぞれ測定した。

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

血管内皮機能検査装置 (日本ユネクス社製, ユネクス EF38) を用いて、上腕の血圧, 心拍数, 血管径, および血流速度をそれぞれ測定した。測定は、仰臥位姿勢で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。HR は、両手首に心電クリップを装着し、測定した。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、駆血前の収縮期血圧 (SBP), 拡張期血圧 (DBP), 血管径 (Di_{base}), および血流速度 (FV_{base}) を計測した。さらに、安静時の上腕動脈 SBP 値の +50 mmHg の圧で 5 分間駆血後に開放し、上腕動脈の血管径および血流速度を連続的に観察し、駆血開放後に血管径の最大値 (Di_{peak}) および血流速度の最大値 (FV_{peak}) を計測した。FMD は、以下の式を用いて算出した⁸²⁾。

$$FMD = (Di_{peak} - Di_{base}) / Di_{base} \times 100$$

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、パラメトリック検定を適応した。

各条件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), Mauchly の球面性の検定を行い、球面性が仮定できなかった場合には、Greenhouse-Geisser のイプシロンを用いて、自由度を修正した。交互作用が認められた場合は、トレーニング前後の比較として対応のある t 検定、群間比較として対応のない t 検定を行った。なお、データの解析には、統計処理ソフト (SPSS 24.0, IBM 社製) を使用し、全ての測定値は、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

各群における $\dot{V}O_{2\max}$ の変化は Figure 5-2 に示すとおりであった。交互作用および有意な主効果は認められなかった。トレーニング前後の $\dot{V}O_{2\max}$ の変化は、A 群ではそれぞれ $26.2 \pm 4.8 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $26.0 \pm 5.7 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, A+E 群ではそれぞれ $25.8 \pm 3.3 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, $28.3 \pm 6.2 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ であり、両群ともにトレーニング前後で有意な差は認められなかった。

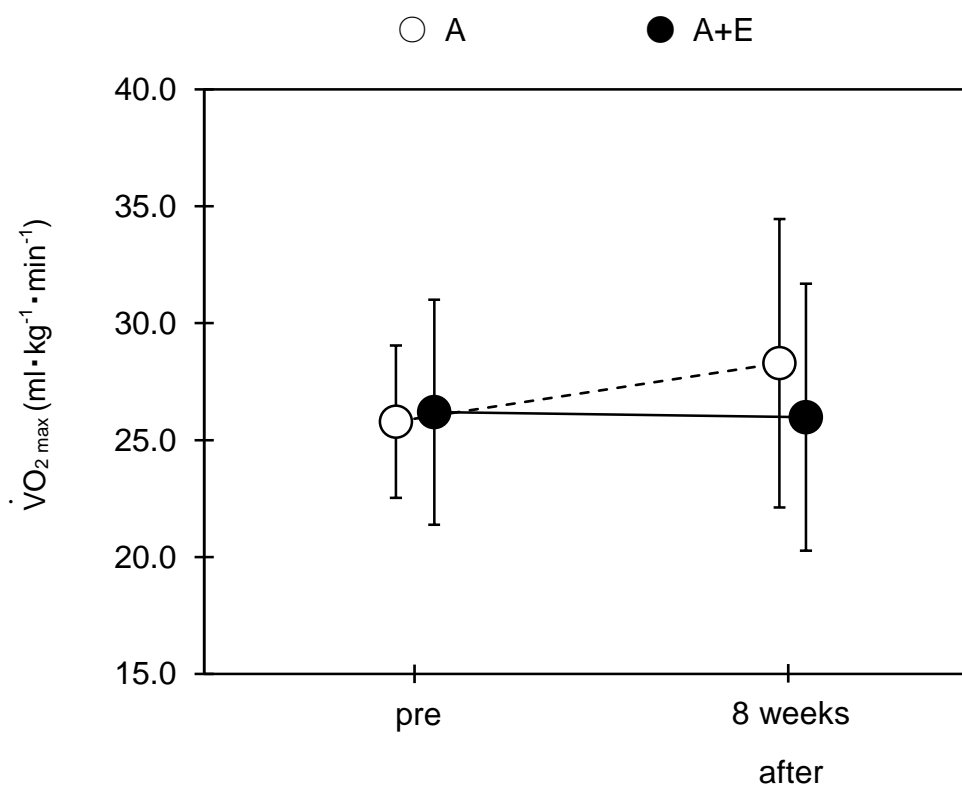


Figure 5-2. Changes in $\dot{V}O_{2\max}$ before and after each group.
A: arm-cranking exercise group, A+E: arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation group.

5.3.2 各群におけるトレーニング前後の血圧，心拍数，血管径，および血流速度の変化

各群のSBP, DBP, HR, Di, およびFVの変化はTable 5-1に示すとおりであり，交互作用および有意な主効果は認められず，両群ともにトレーニング前後で有意な差は認められなかった。

Table 5-1. Changes in SBP, DBP, HR, Di, and FV before and after each training.

	A		A+E	
	Pre	8weeks after	Pre	8weeks after
SBP (mmHg)	128.6 ± 12.2	117.9 ± 6.3	123.3 ± 7.9	125.7 ± 6.7
DBP (mmHg)	65.1 ± 4.3	63.3 ± 6.9	68.9 ± 8.5	71.1 ± 8.9
HR (beats · min ⁻¹)	64.0 ± 5.4	63.1 ± 4.7	69.3 ± 11.2	65.7 ± 12.1
Di _{base} (mm)	3.8 ± 0.3	3.8 ± 0.4	3.6 ± 0.3	3.7 ± 0.4
Di _{peak} (mm)	4.0 ± 0.4	4.1 ± 0.4	3.8 ± 0.4	4.0 ± 0.4
FV _{base} (cm · sec ⁻¹)	10.3 ± 5.9	5.5 ± 2.9	10.4 ± 3.9	8.8 ± 3.7
FV _{peak} (cm · sec ⁻¹)	25.9 ± 11.9	15.8 ± 11.7	37.4 ± 13.6	33.0 ± 26.7

Values are Mean ± SD.

SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, HR: heart rate, Di base: Diameter baseline, Di peak: Diameter peakline, FV base: Flow volume base, FV peak: Flow-volume peak, A: arm-cranking exercise, A+E : arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.

5.3.3 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

各群におけるトレーニング前後の FMD の変化は、Figure 5-3 に示すとおりである。トレーニング前後の FMD は、A 群ではそれぞれ $6.9 \pm 0.5\%$ 、 $8.0 \pm 0.4\%$ 、A+E 群ではそれぞれ $6.7 \pm 0.3\%$ 、 $9.2 \pm 1.0\%$ であり、交互作用は認められず、条件 ($F = 3.414$, $p < 0.05$) および時間 ($F = 20.231$, $p < 0.05$) において有意な主効果が認められた。事後検定の結果、両群においてトレーニング前と比較してトレーニング後に高値を示し、有意な差が認められ、さらにトレーニング後においては、A 群と比較して A+E 群が高値を示し、両群間で有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

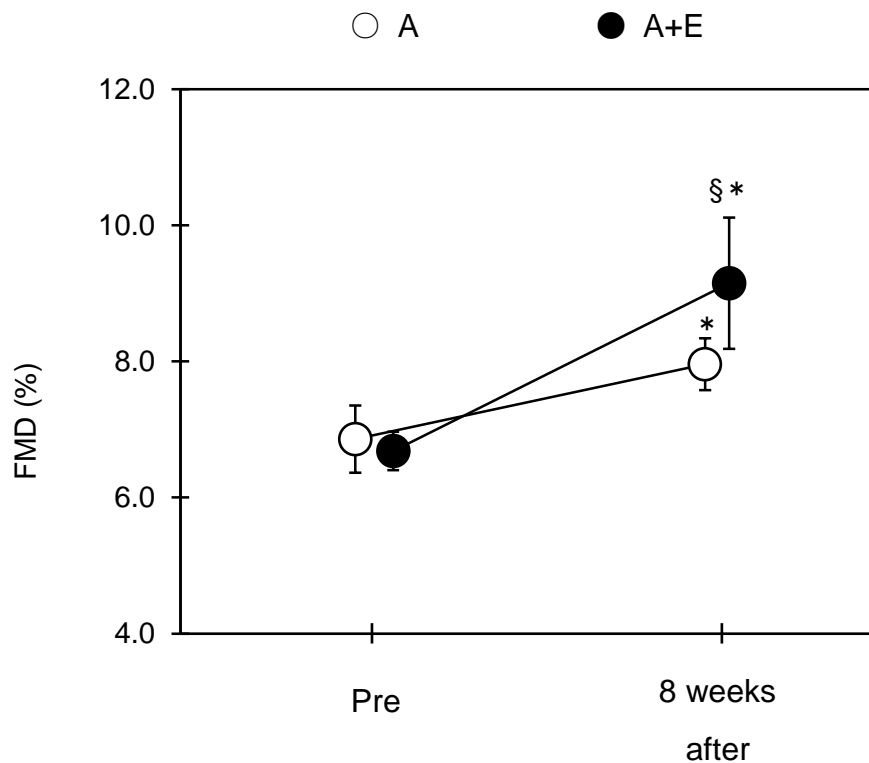


Figure 5-3. Changes in flow-mediated dilation (FMD) before and after each group.

A: arm-cranking exercise, A+E: arm-cranking exercise with electrical muscle stimulation.

* $p < 0.05$ vs. Pre, § $p < 0.05$ vs. in A group.

5.4 考察

本研究では、健常成人男性を対象に、EMS と上肢クランク運動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ところ、上肢クランク運動のみを実施する A 群と比較して、上肢クランク運動に下肢 EMS を併用する A+E 群において、8 週間のトレーニング後、上腕動脈の FMD が高値を示し、両群間で有意な差が認められた。

本研究で、A 群および A+E 群ともにトレーニング前と比較して 8 週間のトレーニング後、FMD が有意に高値を示した原因として、これまでの先行研究から、習慣的な有酸素性運動を実施することにより慢性的な血流量の増加、shear stress の増加などによる血管拡張反応のメカニズムが慢性的に反復されたことが考えられる。律動的な筋内圧の上昇および下降によって筋への血流量が増加し、NO 産生が増加することから⁹³⁾、本研究では、両群ともに 8 週間の上肢クランク運動を実施したことにより、FMD がトレーニング前と比較してトレーニング後に高値を示し、有意な差が認められたと考えられる。しかし、前章の一過性研究と同様に、A 群は上肢の局所的な運動であり、A+E 群と比較して非活動筋量が多く、非活動筋の血流量の減少、ET-1 産生などが増大し⁶¹⁾、血管収縮作用が働く。また、上肢クランク運動のみでは、ANP などの血管拡張作用を受け難いことから、本研究の A 群では習慣的な運動による血管拡張反応の増加が抑制されたことが示唆される。

本研究の重要な所見の一つは、トレーニング後に A 群と比較して、A+E 群の上腕動脈の FMD が高値を示し有意な差が認められた点である。その原因として、A+E 群は A 群と比較して活性化する骨格筋量、血流量が多く、慢性的な NO、ANP などの血管拡張作用を有する作動性物質の影響を受けたこと、一方で非活動筋が少ないことから ET-1 などの血管収縮物質による影響が小さかった可能性が考えられる。また、先行研究では、EMS により、eNOS が活性化することで、心不全患者の血管内皮由来の血管拡張が出現して、血流量増加を引き起こすこと⁵⁷⁾、健常成人男性を対象に、周波数 25Hz で、右前腕筋に対して最大耐性強度で、EMS を 30 分間実施した結果、トレーニング前と比較してトレーニング後に FMD が増加したことが報告されている⁹⁴⁾。さらに、前章と同様に A+E 群は、心拍出量の増加、末梢血管抵抗の低下などの影響を受けたことも示唆される。

一方、Deborah ら⁹⁵⁾の研究では、成人男女 26 名に対して週 3 回、6 ヶ月間の下肢中心の有酸素性運動トレーニングを実施させたところ、トレーニングの前後の FMD は、

それぞれ $6.0 \pm 2.9\%$, $9.6 \pm 2.9\%$ であり, 約 60% の改善が認められたが, 本研究における A+E 群のトレーニング前後の FMD は, それぞれ $6.7 \pm 0.3\%$, $9.2 \pm 1.0\%$ であり, 約 37.3% の改善であった. このことから, FMD の改善には, 本研究のような上肢クランク運動と下肢への EMS の併用と比較して, 先行研究のような下肢の有酸素性運動がより効果的であることが考えられる. したがって, 今後, 本研究で実施した EMS の強度, 時間, 周波数を再検討することにより, 下肢中心の有酸素性運動と同程度の FMD の改善効果が得られる可能性が考えられる.

また, トレーニング前と比較してトレーニング開始 4 週後の運動中の $\dot{V}O_2$ および HR は, A 群でそれぞれ約 75.2%, 約 71.4%, A+E 群でそれぞれ約 90.4%, 約 87.1% であり, A 群と比較して A+E 群の運動負荷量が高値となった. つまり, 上肢クランク運動の運動強度を $50\% \dot{V}O_{2 \max}$ に設定したが, 下肢に対して EMS を併用させた A+E 群は, 上肢クランク運動のみを実施させた A 群と比較して, より高い運動強度の全身運動となった. このことから, トレーニング中の運動強度の差が, 本研究の FMD の変化に影響した可能性がある. さらに, 本研究は, 週 2~3 回の頻度で 8 週間のトレーニング期間を設定したが, 持久的運動能力の指標である $\dot{V}O_{2 \max}$ は, トレーニング前後で有意な差はみられなかった. しかし, Magel ら⁹⁾ は, 男子大学生に対して, 20 分/回, 週 3 回の上肢クランク運動を 10 週間実施させたところ, トレーニング前と比較してトレーニング後に $\dot{V}O_{2 \max}$ が有意に高値を示したことを報告しており, 本研究においても, 上肢クランク運動の頻度, 期間, 強度などを見直すことにより持久的運動能力を向上させる可能性がある.

これらのことから, SCI あるいは下肢 OA に対して, 本研究のような上肢クランク運動に不活動肢である下肢への EMS を併用させた運動プログラムを実施することによって, 血管内皮機能を改善させ, 動脈硬化, 高血圧, それに伴い発症する CVD の治療および予防に寄与する可能性が示唆された.

なお, 本研究の限界として, 血中の NO 濃度, ET-1 濃度および ANP 濃度などの生化学的な測定を実施していない点, 被験者を健常成人男性としているため, 本研究の結果をそのまま SCI 患者あるいは OA 患者に適用することができない点などがあげられる. また, 本研究の結果から習慣的に EMS を与えることにより, 血管内皮機能に好影響を与える点について, SCI 患者あるいは OA 患者への EMS の有効性を立証する上で基礎的データになる可能性がある.

5.5 結語

本研究では、8週間の下肢へのEMSと上肢クランク運動の併用が血管内皮機能に及ぼす影響を明らかにするために、上肢クランク運動群と上肢クランク運動と下肢EMS併用群の比較・検討を行った。その結果、両群ともにトレーニング前と比較してトレーニング後、FMDが高値を示し有意な差が認められ、さらにトレーニング後においては、A群と比較してA+E群のFMDが高値を示し、両群間で有意な差が認められた。

したがって、本研究で設定した上肢クランク運動と下肢EMSの併用トレーニングは、下肢の持久的運動が困難なSCI患者あるいはOA患者の血管内皮機能の改善に寄与する可能性が示唆された。

第6章 結論

本論文では、下肢中心の麻痺を呈する SCI、股関節、膝関節などの下肢の整形外科疾患の罹患者における動脈硬化、高血圧、CVD の予防および治療のための運動プログラムを構築することを目的として、各章で検討を行ってきた。

序論で述べたように、我が国の主要な死亡原因として心疾患および脳血管疾患を合わせた CVD が大きな割合を占める。この CVD は、血管内皮障害、動脈硬化を原因として発症するために、血管内皮障害、動脈硬化を治療および予防することは、極めて重要である。一般的に、CVD の治療および予防を目的とした運動方法として、ウォーキング、自転車こぎ運動などの下肢を中心とした有酸素性運動を習慣的に実施することが推奨されている。しかし、下肢の麻痺を中心とした SCI、股関節、膝関節の変形性関節症など下肢 OA の罹患者においては、麻痺、関節の変形、疼痛などにより、これらの推奨される運動を実施することが困難である。したがって、これら対象に対しては活動肢として有用な上肢を用いた運動を実施することにより、血管内皮機能、動脈機能を維持および向上させる必要があり、このような対象者の CVD リスクを軽減させ、心疾患、脳血管疾患などの発症を予防することは、社会保障費の負担軽減、健康寿命の延伸、個人の生活の質の向上に繋がると考えられる。

第2章では、下肢での運動が困難な SCI、下肢の整形外科疾患の罹患者の動脈硬化、CVD などの予防および改善を目的とした運動プログラムの一つとして、上肢の有酸素性運動が動脈機能に及ぼす影響について検討した。推奨されている中強度の下肢サイクリング運動条件では、運動前と比較して運動30分後に動脈の硬さの指標である ba-PWV が有意に低値を示し、動脈の柔軟性が向上した。一方、中強度の上肢クランク運動条件は、運動前後で有意な差は認められず、上肢クランク運動単独では、動脈機能の向上が得られないことが示唆された。これらの原因としては、上肢の運動では、強力な血管拡張作用を有する ANP 濃度が少ないこと、上肢クランク運動による下肢の血流量の減少および血管収縮作用を有する ET-1 産生の増大、伸張性収縮を含む運動による筋線維損傷および炎症反応を誘発したことなどが考えられる。さらに、下肢の運動と比較して上肢の運動は、血漿アドレナリン濃度の増加により、ba-PWV の増加を誘発したと考えられる。したがって、上肢の有酸素性運動中に不活動状態である下肢に対して他動的な運動刺激を与えることにより、活動筋量、末梢および中枢循環、血管拡張物質の分泌量などが向上し、動脈機能を向上させる可能性が示唆された。

第3章では、一過性の上肢の有酸素性運動と下肢へのEMSの併用がba-PWVに及ぼす影響について検討し、第2章の実験結果同様に、一過性の中強度上肢クランク運動では、ba-PWVは運動前後で有意な差は認められなかった。一方、上肢の有酸素性運動中に不活動状態である下肢に対して周波数4Hz、最大耐性強度にてEMSを併用させたところ、上肢クランク運動条件と比較して、運動終了直後にba-PWVが低下し、動脈の柔軟性が高まり、動脈機能が向上することが明らかになった。この原因として、上肢クランク運動時に下肢へのEMSを負荷させることにより、血中ANP濃度の増加、上肢運動と不活動肢である下肢を他動的に運動させることで、上肢および下肢の全身的血流量が増加、NOなどの血管拡張物質産生の促進、交感神経の亢進抑制などにより、末梢血管抵抗が抑制されたことが影響したのではないかと考えられる。

第4章および第5章では、上肢クランク運動と下肢へのEMSの併用が血管内皮機能に及ぼす影響について検討した。血管内皮細胞は血管の最内層に存在し、動脈硬化の初期病変を示す有用な指標であり、血管内皮機能を評価することにより、動脈硬化の進展状態、CVDリスクの有無、あるいは動脈硬化、高血圧に対して実施した運動療法の効果判定をすることが可能である。したがって、第4章では一過性の中強度の上肢クランク運動と下肢へのEMSの併用が血管内皮機能を反映するFMDおよび一過性の異なる運動による血管への影響を比較するために、上腕動脈の安静時血管径および血流速度から算出したnFMDに及ぼす影響、第5章では、中強度クランク運動と下肢へのEMSの併用トレーニングがFMDに及ぼす影響について検討を行った。その結果、第4章の一過性運動では、上肢クランク運動条件と比較して上肢クランク運動と下肢へのEMS併用条件において、FMDは運動終了直後および運動終了30分後に高値を示し、有意な差が認められた。さらに、上腕動脈のnFMDは、上肢クランク運動条件では、運動前後で有意な差は認められなかったが、上肢クランク運動と下肢へのEMS併用条件では、運動前と比較して運動終了30分後に有意に高値を示し、運動終了30分後においては、上肢クランク運動条件と比較して高値を示し、有意な差が認められたことから、上肢クランク運動と下肢へのEMS併用条件では、血管内皮機能が向上することが示された。さらに、第5章の8週間のトレーニング研究では、中強度の上肢クランク運動群および中強度の上肢クランク運動と下肢EMSの併用群ともに、トレーニング開始前と比較して、8週間後に上腕動脈のFMDは増加し有意な差が認められたが、トレーニング後に上肢クランク運動群と比較して上肢クランク運動と下肢EMSの併用群においてFMD

が高値を示し、両群間で有意な差が認められた。したがって、第 4 章および第 5 章より、中強度の上肢クランク運動を単独で実施するより、上肢クランク運動と下肢への EMS を併用させることが血管内皮機能の向上および改善に貢献し、動脈硬化、高血圧、CVD の治療および予防に有効であることが示唆された。

これらのことから、本論文では、下肢を用いた有酸素性運動が実施困難な SCI、下肢 OA の罹患者の高血圧、CVD などの予防および治療を目的とした新たな運動処方として、中強度の上肢クランク運動が動脈機能に及ぼす影響について検討したが、上肢の動脈機能は、運動前後で有意な差は認められなかった。一方で、上肢クランク運動中に不活動状態である下肢に対して EMS を併用させ、他動的な運動を付加させることにより、動脈スティフネスの低下および血管内皮機能の増加が認められ、さらにトレーニングを行うことによって、上肢クランク運動のみの群と比較して、上肢クランク運動と下肢 EMS の併用群は、血管内皮機能を改善させることが明らかとなった。したがって、上肢の有酸素性運動と下肢への EMS を併用した運動プログラムは、下肢を用いた有酸素性運動が実施困難な SCI、下肢 OA の罹患者の血管内皮機能障害、動脈硬化、冠動脈疾患などの予防および治療を目的とした新たな運動方法のひとつになり得ることが考えられた。

SCI、下肢 OA などの罹患者は、運動の制限を被ることにより身体機能の低下、疾病の罹患率の増加のみならず、「動きたいのに動けない」などの精神的なストレスも受けやすい。このようなストレスは長期化することにより、うつなどの精神疾患、免疫系、内分泌系など様々な影響を身体へ及ぼし、食事、睡眠などの ADL に問題が発生する可能性が高くなる。「健康づくりのための身体活動基準 2013」では、身体活動および運動が生活習慣病の罹患率を低下させるとともに、ストレス解消、気分転換につながり、メンタルヘルスの改善にも効果があるとしている。特に、ウォーキング、軽負荷のランニングなどの全身を用いた有酸素性運動がストレスの緩和に有効であるとされており、本研究が推奨する上肢の有酸素性運動と下肢への EMS を併用させた運動は、動脈硬化、高血圧などの危険因子の発症のみならず、精神的な健康を維持し、心身ともに健康な生活を送る上でも効果的である可能性がある。また、リハビリテーションの目的の一つに「社会参加の促進」があげられ、QOL などと強く関連することから、人々の健康を考える上で重要な要素である。「社会」については、小児～高齢者などの個人の年齢、環境、健康状態などによって学校、職場、家庭、地域コミュニティなど、その在り方は異

なる。我々は、日々の運動、良質な睡眠、食事などにより、身体機能および精神機能を維持し、日常生活の活動力を高め、家庭、地域などの「社会」の中で役割を果たすことで、生き甲斐、幸福感などを得ている。SCI、下肢 OA の罹患者においても同様に、様々な制限を被る中でも、身体的および精神的な健康を維持し、それぞれの「社会」の中で長期的に活動・参加し、役割を果たすことは、個人のみならず活発な地域づくりにつながることが考えられる。

以上のことから、本研究より構築した新たな運動プログラムは、下肢を用いた有酸素性運動が実施困難な対象者の疾病予防、健康寿命の延伸などにつながり、SCI、下肢 OA の罹患者の ADL および QOL の維持・向上、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

- 1) 厚生労働省：平成 30 年 (2018) 人口動態統計月報年計 (概数) の概況。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/index.html>
1(令和元年 12 月 12 日閲覧)
- 2) 厚生労働統計協会. 国民衛生の動向・厚生指標, 厚生統計協会, 62-70, 2014.
- 3) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, Tanizaki Y, Arima H, Tanaka K, Nakamura H, Okubo K, Iida M. Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community: The sayama study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003.
- 4) Kaplan NM. The deadly quartet-upper-body obesity, glucose intolerance, hyperglycemia, and hypertension-. *Arch Inter Med* 149 : 1514-1520, 1989.
- 5) 上島弘嗣. 高齢者の循環器疾患による生活の質の低下予防策に関する研究: 7 指-2 の循環器病研究委託費による研究より. *日本循環器管理研究協議会雑誌* 33, 1998.
- 6) 厚生労働省：平成 29 年度国民医療費の概況。
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/17/dl/data.pdf> (令和元年 12 月 12 日閲覧)
- 7) 三浦克之. 厚生労働省科学研究費補助金循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「2010 年国民健康栄養調査対象者の追跡開始 (NIPPON DATA2010) と NIPPON DATA80/90 の追跡継続に関する研究」. *平成 24 年度総括・分担研究報告書*. 2013.
- 8) American College of Sports Medicine. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, Skinner JS. American college of sports medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* 41: 1510-1530, 2009.
- 9) 運動基準・運動指針の改定に関する検討会報告書. 厚生労働省. 2013.
<https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xpleatt/2r9852000002xpqt.pdf>. (令和元年 12 月 11 日閲覧)

- 10) 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.
- 11) Seals DR. Habitual exercise and the age-associated decline in large artery compliance. *Exerc Sport Sci Rev* 31: 68-72, 2003.
- 12) Sugawara J, Inoue H, Hayashi K, Yokoi T, Kono I. Effects of low-intensity aerobic exercise training on arterial compliance in postmenopausal women. *Hypertens Res* 27: 897-901, 2004.
- 13) Tanaka H, Dinunno FA, Monahan KD, Clevenger CM, DeSouza CA, Seals DR. Aging, Habitual exercise, and dynamic arterial compliance. *Circulation* 102: 1270-1275, 2000.
- 14) Kingwell BA, Berry KL, Cameron JD, Jennings GL, Dart AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 273: H2186-H2191, 1997.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Garshick E, Kelley A, Cohen SA, Garrison A, Tun CG, Gagnon D, Brown R. A prospective assessment of mortality in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord* 43: 408-416, 2005.

- 19) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Yoshida H, Suzuki T, Yamamoto S, Ishibashi H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab* 27: 620-628, 2009.
- 20) 新宮彦助. 日本における脊髄損傷疫学調査 第3報 (1990~1992), *日本パラプレジア医学雑誌* 8, 26-27, 1995.
- 21) Davis GM: Exercise capacity of individuals with paraplegia. *Med Sci Sports Exerc* 25: 423-432, 1993.
- 22) Yamasaki M, Irizawa M, Komura T, Kikuchi K, Sasaki H, Kai K, Ohdoko K. Daily energy expenditure in active and inactive persons with spinal cord injury. *J Human Ergol* 21: 125-133, 1992.
- 23) 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. 厚生労働省. 2008.
<https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0701-5a.pdf> (令和元年12月12日閲覧)
- 24) 川村秀哉. 変形性膝関節症の疫学-患者数推定と患者調査結果の検討-. *整形外科と災害外科*. 44: 12-15, 1995.
- 25) 帖佐悦男: 変形性膝関節症に対する運動療法. *Bone Joint Nerve* 2: 91-97, 2012.
- 26) Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwoh K, Lohmander LS, Tugwell P: OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 18: 476-499, 2010.

- 27) Zarnke KB, McAlister FA, Campbell NR, Levine M, Schiffrin EL, Grover S, McKay DW, Myers MG, Wilson TW, Rabkin SW, Feldman RD, Burgess E, Bolli P, Honos G, Label M, Mann K, Abbott C, Tobe S, Petrella R, Touyz RM. Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one – Assessment for diagnosis, cardiovascular risk, cause and lifestyle modification. *Can J Cardiol* 18: 604-624, 2002.
- 28) Boreham CA, Ferreira I, Twisk JW, Gallagher AM, Savage MJ, Murray LJ. Cardiorespiratory fitness, physical activity, and arterial stiffness: the Northern Island Young Hearts Project. *Hypertension* 44: 721-726, 2004.
- 29) Fokow B, Svanborg A. Physiology of cardiovascular aging. *Physiol Rev* 73: 725-764, 1993.
- 30) Lakatta E. Age-associated cardiovascular changes in health: Impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 7: 29-49, 2002.
- 31) Miyatani M, Masani K, Oh PI, Miyachi M, Popovic MR, Craven BC. Pulse Wave Velocity for Assessment of Arterial Stiffness Among People with Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *The J Spinal Cord Med* 32: 72-78, 2009.
- 32) Wecht JM, Weir JP, DeMeersman RE, Spungen AM, Bauman W. Arterial stiffness in persons with paraplegia. *J Spinal Cord Med* 27: 255-259, 2004.
- 33) Akkurt H, Karapolat HU, Kirazli Y, Kose T. The effects of upper extremity aerobic exercise in patients with spinal cord injury: A randomized controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med* 53: 219-227, 2017.
- 34) Davis G, Plyley MJ, Shephard RJ. Gains of cardiorespiratory fitness with arm-crank training in spinally disabled men. *Can J Sport Sci* 16: 64-72, 1991.
- 35) 山地啓司. 最大酸素摂取量の科学, 杏林書院, 東京, 3-55, 2001.
- 36) 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: 851-857, 2004.

- 37) 山科 章. 脈波速度測定法, 小澤利男・増田義昭編, *脈波速度*, メジカルビュー社, 東京, 26-34, 2002.
- 38) Endo T, Imaizumi T, Tagawa T, Shiramoto M, Ando S, Takeshita A. Role of nitric oxide in exercise-induced vasodilation of the forearm. *Circulation* 90: 2886-2890, 1994.
- 39) Wilson JR, Kapoor S. Contribution of endothelium-derived relaxing factor to exercise-induced vasodilation in humans. *J Appl Physiol* 75: 2740-2744, 1993.
- 40) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327, 347-353, 1987.
- 41) Davidson NC, Struthers AD. Brain natriuretic peptide. *J Hypertens* 12: 329-336, 1994.
- 42) Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135: 914-923, 1998.
- 43) Vogelsang TW, Yoshiga CC, Hojgaard M, Kjaer A, Warberg J, Secher NH, Nolianitis S. The plasma atrial natriuretic peptide response to arm and leg exercise in humans. *Exp Physiol* 91: 765-771, 2006.
- 44) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 74: 349-353, 1994.
- 45) Barnes JN, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Arterial stiffening following eccentric exercise-induced muscle damage. *J Appl Physiol* 109: 1102-1108, 2010.
- 46) Dobsák P, Nováková M, Siegelová J, Fiser B, Vítovec J, Nagasaka M, Kohzuki M, Yambe T, Nitta S, Eicher JC, Wolf JE, Imachi K. Low-frequency electrical stimulation increases muscle strength and improves blood supply in patients with chronic heart failure. *Circ J* 70: 75-82, 2006.
- 47) Mohr T, Dela F, Handberg A, Biering-Sørensen F, Galbo H, Kjaer M. Insulin action and long-term electrically induced training in individuals with spinal cord injuries. *Med Sci Sports Exerc* 33: 1247-1252, 2001.

- 48) Karavidas A, Arapi SM, Pyrgakis V, Adamopoulos S. Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 15: 563-579, 2010.
- 49) Harris S, LeMaitre J, Mackenzie G, Fox K, Denvir M. A randomised study of home-based electrical stimulation of the legs and conventional bicycle exercise training for patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 24: 871-878, 2003.
- 50) Walls RJ, McHugh G, O'Gorman DJ, Moyna NM, O'Byrne JM. Effects of preoperative neuromuscular electrical stimulation on quadriceps strength and functional recovery in total knee arthroplasty. A pilot study. *BMC Musculoskeletal Disord* 11: 119, 2010.
- 51) 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 function electrical stimulation to conventional bicycle exercise on endothelium and functional status indices in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 106: 1621-1625, 2010.
- 52) Hamada T, Hayashi T, Kimura T, Nakao K, Moritani T. Electrical stimulation of human lower extremities enhances energy consumption, carbohydrate oxidation, and whole body glucose uptake. *J Appl Physiol* 96: 911-916, 2004.
- 53) Hudlicka O. Is physiological angiogenesis in skeletal muscle regulated by changes in microcirculation? *Microcirculation* 5: 7-23, 2010.
- 54) Hudlicka O, Price S. The role of blood flow and muscle hypoxia on capillary growth in chronically stimulated fast muscles. *Pfluegers Arch* 474: 67-72, 1990.
- 55) Hang J, Kong L, Gu JW, Adair TH. VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 269: H1827-H1831, 1995.
- 56) Annex BH, Torgan CE, Lin P, Taylor DA, Thompson MA, Peters KG, Kraus WE. Induction and maintenance of increased VEGF protein by chronic motor nerve stimulation in skeletal muscle. *Am J Physiol* 274: H860-H867, 1998.

- 57) Hambrecht R, Fiehn E, Weigel 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* 98: 2709-2715, 1998.
- 58) Watanabe K, Taniguchi Y, Moritani T. Metabolic and cardiovascular responses during voluntary pedaling exercise with electrical muscle stimulation. *Eur J Appl Physiol* 114: 1801-1807, 2014.
- 59) Bigland-Ritchie B . EMG and fatigue of human voluntary and stimulated contractions. *Pitman medical, London (Ciba Foundation Symposium 82)*: 130-148, 1981.
- 60) Muro M, Nagata A, Sakuma C, Moritani T, Yona M, Sakamoto K. Observation of high and low frequency muscle fatigue by means of ³¹P nuclear magnetic resonance. *Ann Physiol Anthropol* 5: 89-96, 1986.
- 61) Maeda S, Miyauchi T, Sakane M, Saito M, Maki S, Goto K, Matsuda M. Dose endothelin-1 participate in the exercise-induced changes of blood flow distribution of muscle in humans? *J Appl Physiol* 82: 1107-1111, 1997.
- 62) Kouda K, Furusawa K, Sugiyama H, Sumiya T, Ito T, Tajima F, Shimizu K. Does 20-min arm crank ergometer exercise increase plasma interleukin-6 in individuals with cervical spinal cord injury? *Eur J Appl Physiol* 112: 597-604, 2012.
- 63) Nakao M, Nomura K, Katira K, Nishikitani M, Yano E. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and heart rate variability in young Japanese men. *Hypertens Res* 27: 925-931, 2004.
- 64) Janssen TW, Hopman MT. Blood flow response to electrically induced twitch and tetanic lower-limb muscle contraction. *Arch Phys Med Rehabil* 84: 982-989, 2003.
- 65) Hooker SP, Figoni SF, Rodgers MM, Gleaser RM, Mathews T, Suryaprasad AG, Gupta SC. Metabolic and hemodynamic responses to concurrent voluntary arm crank and electrical stimulation leg cycle exercise in quadriplegics. *J Rehabil Res Dev* 29: 1-11, 1992.

- 66) Figoni SF, Glaser RM, Rodgers MM. Hemodynamic responses of quadriplegia to arm, ES-leg, and combined arm + ES-leg ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 21: S96, 1989.
- 67) Grosset JF, Crowe L, De Vito G, O'Shea D, Caulfield B. Comparative effect of a 1 h session of electrical muscle stimulation and walking activity on energy expenditure and substrate oxidation in obese subjects. *Appl Physiol Nutr Metab* 38: 57-65, 2013.
- 68) 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*, 44: 402-415, 2007.
- 69) Faghri PD, Van Meerdervort HF, Glaser RM, Figoni SF. Electrical stimulation-induced contraction to reduce blood stasis during arthroplasty. *IEEE Trans Rehabil Eng* 5: 62-69, 1997.
- 70) Kaplan RE, Czyrny JJ, Fung TS, Unsworth JD, Hirsh J. Electrical foot stimulation implications for the prevention of venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 88: 200-204, 2002.
- 71) Karavidas AI, Raisakis KG, Parissis JT. Functional electrical stimulation improves endothelial function and reduces peripheral immune responses in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 13: 592-597, 2006.
- 72) Hopman MTE, Groothuis JT, Flendrie M, Gerrits KHL, Houtman S. Increased vascular resistance in paralyzed leg after spinal cord injury is reversible by training. *J Appl Physiol* 93: 1996-1972, 2002.
- 73) Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 106: 3037-3043, 2002.
- 74) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 323: 22-27, 1990.
- 75) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104: 191-196, 2001.

- 76) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88: 2149-2155, 1993.
- 77) Cosentino F, Luscher TF. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J Cardiovasc Pharmacol* 32: S54-S61, 1998.
- 78) Landmesser U, Hornig B, Drexler H Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 109: II27-33, 2004.
- 79) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 97, 2222-2229, 1998.
- 80) Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation* 100: 1194-1202, 1999.
- 81) Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, Hara K, Matsuura H, Goto C, Oshima T, Chayama K. A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 15: 302-309, 2002.
- 82) 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.
- 83) 日本循環器学会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2011-2012 年度合同研究班報告), 血管機能の非侵襲的評価法に関するガイドライン (JCS2013), 2013.
- 84) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2014. 日本高血圧学会. ライフサイエンス出版, 東京, 2014.

- 85) Genta FT, Eleuteri E, Temporelli PL, Comazzi F, Tidu M, Bouslenko Z, Bertolin F, Vigorito C, Giannuzzi P, Giallauria F. Flow-mediated dilation normalization predicts outcome in chronic heart failure patients. *J Cardiac Fail* 19: 260-267, 2013.
- 86) Hicks AL, Martin KA, Ditor DS, Latimer AE, Craven C, Bugaresti J, McCartney N. Long-term exercise training in persons with spinal cord injury: effects on strength, arm ergometry performance and psychological well-being. *Spinal cord* 41: 34-43, 2003.
- 87) Hoffman MD: Cardiorespiratory fitness and training in quadriplegics and paraplegics. *Sports Med* 3: 312-330, 1986.
- 88) de Groot PC, Van kuppevelt DH, Pons C, Snoek G, Van Der Woude LH, Hopman MT. Time course of arterial vascular adaptations to inactivity and paralyzes in humans. *Med Sci Sports Exerc* 35: 1977-1985, 2003.
- 89) Burkett LN, Chisum J, Stone W, Fernhall B. Exercise capacity of untrained spinal cord injured individuals and the relationship of peak oxygen uptake to level of injury. *Paraplegia* 28: 512-521, 1990.
- 90) Irizawa M, Yamasaki M, Muraki S, Komura T, Seki K, Kikuchi K. Relationship between heart rate and oxygen uptake during submaximal arm cranking in paraplegia and quadriplegics. *Ann Physiol* 13: 275-280, 1994.
- 91) Lewis S, Thompson P, Areskog NH, Vodak P, Marconyak M, DeBusk R, Mellen S, Haskell W. Transfer effects of endurance training to exercise with untrained limbs. *Eur J Appl Physiol* 44: 25-34, 1980.
- 92) van der Woude LH, van Croonenborg JJ, Wolff I, Dallmeijer AJ, Hollander AP. Physical work capacity after 7 wk of wheelchair training: effect of intensity in able bodied subjects. *Med Sci Sports Exerc* 31: 331-341, 1999.
- 93) 加賀谷淳子, 中村好男. 運動と循環-研究の現状と課題-運動時の循環調節における内皮由来血管作動性物質. 第1版: ナップ, 東京, 150-159, 2001.
- 94) 大岩正太郎, 岩本えりか, 長岡凌平, 伊藤翔太, 高見次郎, 根木亨, 片寄正樹. 急性の電気刺激が血流依存性の血管調節機能に与える影響. *理学療法科学*. 32: 249-254, 2017.

- 95) Deborah L, Fearheller, Keith M, Diaz, Mohammed A, Kashem, Sunny R, Thakkar, PraveenVeerabhadrapa, Kathleen M, Sturgeon, Chenyi Ling, Sheara T, Williamson, Jan Kretzschmar, Hojun Lee, Heather Grimm, Dianne M, Babbitt, Charmie Vin, Xiaoxuan Fan, Deborah L, Crabbe, Michael D, Brown. Effects of Moderate Aerobic Exercise Training on VascularHealth and Blood Pressure inAfrican Americans. *J Clin Hypertens* 16: 504-510, 2014.
- 96) Magel JR, McArdle WD, Toner M, Delio DJ. Metabolic and cardiovascular adjustment to arm training. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 45: 75-79, 1978.

本論文の基礎となる論文 (主論文)

主論文 1 (本論文の第 2 章)

Hajime Miura, Mizuki Ishikawa, Kenichi Deguchi. Moderate-intensity arm-cranking exercise may not improve arterial function in healthy men. *International Journal of Sports Medicine*, Vol.39, No.13, 962-966, 2018.

主論文 2 (本論文の第 3 章)

石川 みづき, 三浦 哉, 東 亜弥子, 出口 憲市, 田村 靖明. 一過性の上肢の有酸素性運動と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. *体力科学*, Vol.68, No.3, 183-190, 2019.

主論文 3 (本論文の第 4 章)

石川 みづき, 三浦 哉, 東 亜弥子, 田村 靖明, 松本 明彦. 一過性の上肢の有酸素性運動と骨格筋電気刺激の併用が血管内皮機能に及ぼす影響. *理学療法学*, 現在編集中のため掲載号, 頁は確定していない (令和元年 10 月 4 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

石川 みづき, 三浦 哉, 東 亜弥子, 田村 靖明, 豊田 真実, 島谷 真弥. 長時間の座位行動中の休憩頻度の違いが血管内皮機能に及ぼす影響. *保健の科学*, Vol. 61, No.4, 281-285, 2018.

副論文 2 (本論文の第 5 章)

石川 みづき, 三浦 哉, 東 亜弥子, 田村 靖明. 上肢の有酸素性運動と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)

その他の論文

田村 靖明, 三浦 哉, 橋本 祐司, 石川 みづき, 東 亜弥子. 地域在住中高齢女性の生活体力が動脈スティフネスに及ぼす影響. 体力科学, Vol. 65, No. 6, 533-538, 2016.

田村 靖明, 三浦 哉, 出口 憲市, 東 亜弥子, 橋本 祐司, 石川 みづき. レペティション形式の有酸素性運動が血管内皮機能に及ぼす影響. 体力科学, Vol. 66, No. 6, 437-444, 2017.

Funakoshi Y, Azuma A, Ishikawa M, Itsuki S, Tamura Y, Kanemaru K, Hirai S, Oyama Y. Cytometrical analysis of the adverse effects of indican, indoxyl, indigo, and indirubin on rat thymic lymphocytes. Fundamental Toxicological Sciences, 2: 209-216, 2018.

東 亜弥子, 三浦 哉, 石川 みづき, 平原 有紗. 若年成人男性の喫煙習慣が動脈機能に及ぼす影響について. 四国大学人間生活科学研究所年報, Vol. 11, 1-6, 2018.

東 亜弥子, 三浦 哉, 石川 みづき, 田村 靖明. 一過性の非燃焼加熱式たばこの喫煙が動脈機能および酸化ストレスマーカーに及ぼす影響について. 四国大学人間生活科学研究所年報, Vol. 12, 25-30, 2019.

東 亜弥子, 三浦 哉, 石川 みづき. ビタミン C が一過性の受動喫煙時の動脈機能に及ぼす影響. 体力科学, Vol.68, No.2, 153-157, 2019.

田村 靖明, 三浦 哉, 出口 憲市, 橋本 祐司, 東 亜弥子, 石川みづき. 持続的運動と比較して仕事量を減少させたレペティション運動が血管内皮機能に及ぼす影響. 体力科学, Vol. 68, No. 3, 199-206, 2019.

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。

博士前期・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徳島大学大学院社会産業理工学研究部教授 三浦 哉先生に心より深謝申し上げます。三浦 哉先生には、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・博士後期課程に至るまで長く御指導を頂きました。リハビリテーション分野においてエビデンスに基づいた医療の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、論文執筆まで多くの教授を賜りました。心より感謝申し上げます。

修士課程・博士課程の同期であり、先輩でもある東 亜弥子さん・田村 靖明さん・橋本 祐司さんの存在が研究を進めていく上で、大きな励みとなりました。社会人の先輩としても、リハビリテーション、健康・スポーツに携わる者としても著者にとって目標となる存在でした。心より感謝申し上げます。

学術論文の執筆にあたり、徳島県鳴門病院リハビリテーション部の出口憲市先生には、研究および執筆に関する数多くのご助言を頂きました。心より感謝申し上げます。

実験の実施にあたり、徳島大学総合科学部 三浦 哉研究室卒業生の島谷 真弥さん、豊田 真実さん、松本 美緒さん、江西 祐喜君、大学院在学生の出口 純次君、福島 翔太君、松本 明彦君、久我 浩正君、佐野 里奈さん、学部在学生の池田 達哉君、遠藤 光優君、阿部 希海さん、久次米 渚さん他、研究室の皆さん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。