

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：34533

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25882044

研究課題名(和文)骨格筋電気刺激による新たな糖尿病運動療法の確立

研究課題名(英文)New Exercise Method for Type 2 Diabetes using Electrical Muscle Stimulation

研究代表者

宮本 俊朗 (Miyamoto, Toshiaki)

兵庫医療大学・リハビリテーション学部・講師

研究者番号：30709340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：運動は糖尿病の予防・治療の基本であるが、肥満や高齢に伴う関節痛などによって推奨されるような運動を実施できない患者が多いため、寝たままでも実施できる骨格筋電気刺激のような代替手段の開発が期待されている。本研究では、健康者に対して4週間の骨格筋電気刺激のトレーニングを実施した結果、下肢筋力や持久力が改善した。この結果は継続的な骨格筋電気刺激が筋や心肺機能を変化させたことを意味する。この結果をもとに、骨格筋電気刺激が2型糖尿病患者の糖・脂質代謝を改善できるかどうかを検証した。その結果、体脂肪率や糖・脂質状態の改善する結果が得られた。しかしながら、実施した糖尿病患者数が少なく今後の継続が必要である。

研究成果の概要(英文)：Exercise is considered of a keystone for the treatment of type 2 diabetes. However, there are many patients who cannot perform a recommended exercise because of excessive obesity or orthopedic pain due to aging. Thus, they are hoping the new exercise method such as electrical muscle stimulation (EMS), which can contract skeletal muscles even in bedridden patients. In the present study, our study that healthy subjects performed 4 week training using EMS resulted in improving leg muscle strength and endurance capacity. This result means EMS induced the adaptations in skeletal muscle or cardiopulmonary system. Then, we examined whether EMS could improve glucose and fat metabolism in type 2 diabetes. As a result, EMS lead to improved percent body fat and glucose and fat parameters. However it was needed to continue this examination because the number of patients was insufficient.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：骨格筋電気刺激 糖尿病運動療法 運動耐容能

1. 研究開始当初の背景

糖尿病治療において、運動療法は食事療法、薬物療法と並んで中核をなしている (American Diabetes Association, 1997)。運動は、糖尿病だけでなく肥満症や高血圧症など生活習慣病の病態改善や予防に重要な役割を担っており、これまでの数多くの研究によって、糖代謝や血清脂質の改善、インスリン感受性の向上、降圧効果、呼吸循環機能改善など様々な生理学的変化を伴い、心・脳血管疾患の発症率低下に大きく寄与することがわかっている (Sigal et al., 2006)。さらに気分高揚や健康感保持といった心理的効果も期待できるため、運動療法は高齢者の健康増進・維持の役割も担っていると言える。しかしながら、益々進む高齢社会において、寝たきり患者、変形性関節症などの整形外科疾患、糖尿病合併症によって、運動療法を十分に実施できない人が多く存在する。このような人々は、身体の不活動がもたらす不利益を被ることとなるため、代替となる運動療法の開発が急務となっている。

そのひとつとして骨格筋電気刺激が注目されている。骨格筋電気刺激は外部から他動的に末梢神経を刺激して筋収縮を誘発するものであり、実際の運動と比較して心臓循環機能や関節への負担が少ない状態で筋収縮を促すことができるという特徴をもっている。このため、自発的に運動ができない寝たきり患者においても、運動の効果を享受できる手段として考えられている。我々は、電気刺激を運動療法の代替的手段として応用するため、効果的な刺激パラメータの構築を行い、エネルギー代謝に与える急性効果についても明らかとしてきた。グルコースクランプ法を用いて内因性の糖放出が抑制できるインスリン濃度の条件下において、健常男性の大腿に電気刺激を20分間実施したところ、糖代謝は有意に増加し、その効果は終了後90分以上持続していたことを報告した (Hamada et al., 2003)。さらに、同じエネルギー消費量とした自転車運動よりも、電気刺激の方が糖代謝を亢進させることが明らかとなった (Hamada et al., 2004)。これらの健常者の基礎研究によって、骨格筋電気刺激が代謝性疾患である2型糖尿病に対して有効である可能性が示唆されたため、臨床応用として2型糖尿病患者の食後血糖値に電気刺激が有効であるかどうかを検証した。その結果、食後血糖値とインスリン分泌の上昇が有意に抑制されることが明らかとなった (Miyamoto T, 2012.)。これらの研究は骨格筋電気刺激が糖尿病予防・治療において有効であることを強く示唆する内容である。しかしながら、これらの一連の研究は急性効果を検証したものであり、継続的に実施した場合の慢性効果に関する検証が今後期待されている。

一般的に、筋の収縮によるブドウ糖の取り込み増加がもたらす代謝改善効果が急性効

果であり、運動継続に対する筋の適応が慢性効果とされている (Rockl et al., 2008)。随意的な運動では、継続的な実施によって、筋におけるミトコンドリア濃度と容積の増加やインスリン抵抗性が改善するとされており (Toledo et al., 2008)。また、運動の直接的効果とは別に体重減少、特に内臓脂肪の減少による間接的な効果も生じてくるとされている。

2. 研究の目的

継続的な骨格筋電気刺激が2型糖尿病患者の血糖コントロールに与える影響を明らかにすることを目的とする。継続的な実施によって慢性的な効果が得られれば、骨格筋電気刺激が実際の臨床の現場で広く普及することが予想され、寝たきりの患者など、運動療法を実施できない多くの患者がその効果を享受できる可能性が広がる。また、今後、益々増大する糖尿病関連の医療費の削減につながるものと考えられる。

3. 研究の方法

2型糖尿病患者への継続的な骨格筋電気刺激の臨床介入研究の前段階として、健常者における継続的な骨格筋電気刺激の介入研究を実施し、その結果をもとに2型糖尿病患者への臨床介入研究を実施することとした。

(1) 健常者における骨格筋電気刺激のトレーニング効果の検証

対象

本研究に参加するにあたり、口頭と書面にて研究概要の説明を行い、同意が得られた健常男性成人19人(年齢: 21.7 ± 0.6 歳, 身長: 173 ± 1.6 cm, 体重: 64.3 ± 1.7 kg) を対象とした。

研究デザイン

研究デザインは無作為化ランダム比較試験とし、対象者をランダムにコントロール群 (CON 群) と介入群 (INT 群) に割付けした。CON 群には4週間の間、平常通りの生活習慣を継続するように指示したのに対して、INT 群には4週間の間、骨格筋電気刺激によるトレーニングを行った。4週間の介入効果を比較するため、全ての対象者に対して、開始時と4週間後に下肢筋力と漸増負荷運動試験による運動耐容能を測定した。

骨格筋電気刺激による介入方法

電気刺激装置にはベルト電極式の骨格筋電気刺激装置 (ホームイオン研究所製) を使用し、両下肢に対して、1回30分、週4回を4週間実施した。刺激強度は開始時に骨格筋電気刺激中に呼気ガス測定を行い、3-4METs に該当する刺激強度を個別に同定し、その電流値をもって刺激強度とした。また、刺激周波数は4Hzとした。

筋力測定

筋力測定器 (BIODEX Pro3) を用いて左膝関節伸筋の最大筋力を測定した。測定条件は膝関節 90 度にて、5 秒間の等尺性収縮とし、3 回の平均値を測定値とした。

漸増負荷運動試験

自転車エルゴメーター (Aerobike 75XL-、コンビ社製) を使用して漸増負荷運動試験を実施した。漸増負荷は 20W/分の ramp 負荷を採用し、駆動回転数 50rpm を維持できなくなる時点まで実施した。試験プロトコル中、呼気ガス測定器 (AE310、ミナト医科学社製) を使用して呼気ガス諸量を計測した。また得られた呼気ガス諸量をもとに V-slope 法による換気性作業閾値の同定を行った。

統計学的解析

群間に介入効果の検定を行うため、開始時と 4 週間後のデータから変化率を算出して比較検討を行った。全てのデータは Shapiro Wilk test を行った後、対応のない t 検定または Mann-Whitney 検定を実施した。有意水準を 5%未満とし、データは平均値 ± 標準誤差とした。

(2)骨格筋電気刺激トレーニングが 2 型糖尿病患者の糖代謝に与える影響の検証

対象

神戸市立医療センター中央市民病院の糖尿病外来に通院中の男性 2 型糖尿病患者 14 名 (年齢: $63.7 \pm 0.63.0$ 歳, 身長: 167.9 ± 1.9 cm, 体重: 76.1 ± 3.5 kg) を対象とした。

研究デザイン

研究デザインは AB/BA クロスオーバー比較介入試験とし、全ての対象者に対して、平常通り生活習慣を送る 8 週間 (A: CON)、骨格筋電気刺激の介入 8 週間 (B: INT) の 2 条件をランダムに行った。8 週間の介入効果を比較検討するため、体重、体脂肪率測定、血液検査、推定摂取カロリー、身体活動量を測定した。本研究は神戸市立医療センター中央市民病院倫理審査委員会の承認を得た上で実施し (研 14088)、研究計画は UMIN・大学病院医療情報ネットワークに登録された (UMIN0000180005)。

骨格筋電気刺激による介入

刺激装置にはベルト電極式の骨格筋電気刺激装置 (ホームイオン研究所製) を使用し、両下肢に対して、1 回 40 分、週 5 回を 8 週間実施した。刺激強度は患者の耐えられる最大の強度とし、対象者は実施した刺激強度を毎日記録した。また、刺激周波数は 4Hz とした。

体重・体脂肪率測定

体組成計 (Inbody s10, Inbody Japan 社製) を使用して、体重およびインピーダンス法に

よる体脂肪率を測定した。

血液検査

空腹時に橈骨動脈より採血し、空腹時血糖、インスリン、HbA1c、トリグリセリド、総コレステロール、LDL コレステロールを測定した。Homeostasis model assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) は空腹時血糖 × インスリン / 405 で算出した。

推定摂取カロリー

管理栄養士による食事量聴取によって 1 日あたりの推定摂取カロリーを算出した。

身体活動量測定

活動量計 (Active Style Pro HJA-350IT, オムロンヘルスケア社製) を使用して 7 日間の歩数を計測し、平均値をもって測定値とした。

統計学的解析

2015 年 3 月 31 日までに研究プロトコルを全て終了した 2 型糖尿病患者を解析対象とした。

4. 研究成果

(1) 健常者における骨格筋電気刺激のトレーニング効果の検証

結果

開始時の年齢、体重、膝伸筋力、漸増負荷運動試験中の換気性作業閾値、最高酸素摂取量において、CON 群、INT 群の群間に有意な差は認められなかった。

INT 群における骨格筋電気刺激の実施刺激強度は 12.9 ± 0.8 ml / kg / min であった。体重および BMI の相対的变化率において、群間に有意な差は認められなかった (CON vs INT; -0.5 ± 0.5 % vs 0.08 ± 0.3 %, 0.2 ± 2.9 % vs 0.02 ± 2.8 %)。図 1 は膝伸筋最大筋力の相対的变化率を示している。膝伸筋最大筋力は INT 群において有意に高値を示した (CON 4.6 ± 5.3 % vs INT 23.7 ± 4.6 %, $p < 0.05$)。

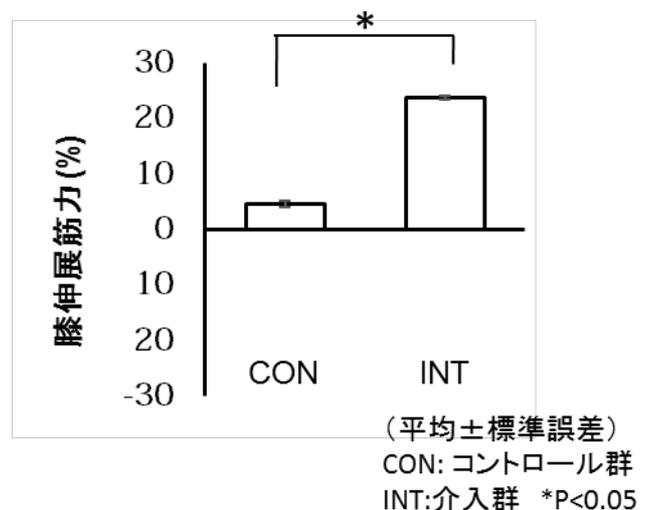


図 1 膝伸筋力の変化率

また、漸増負荷運動中における換気作業閾値時の酸素摂取量(A)と最高酸素摂取量(B)を図2に示す。換気性作業閾値はINT群において有意に改善し(CON vs INT: $1.4 \pm 4.5\%$ vs $19.1 \pm 4.6\%$, $p < 0.05$)。最高酸素摂取量もINT群において有意に高値を示した(CON vs INT: $-1.0 \pm 1.4\%$ vs $5.6 \pm 3.1\%$, $p < 0.05$)。しかしながら、最高心拍数および最高換気量には群間に有意な差は認められなかった。

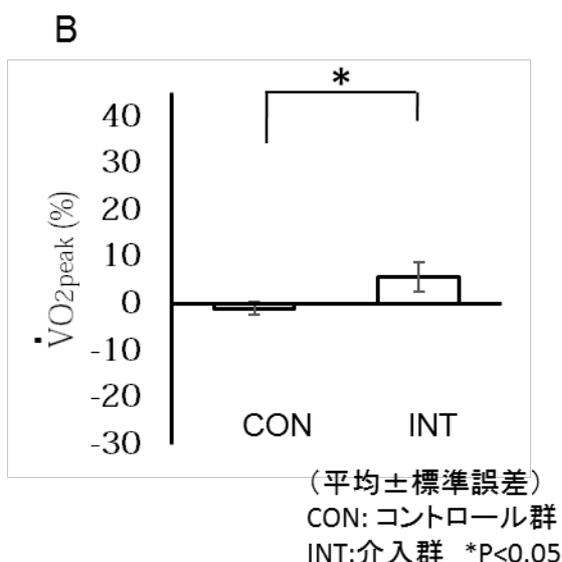
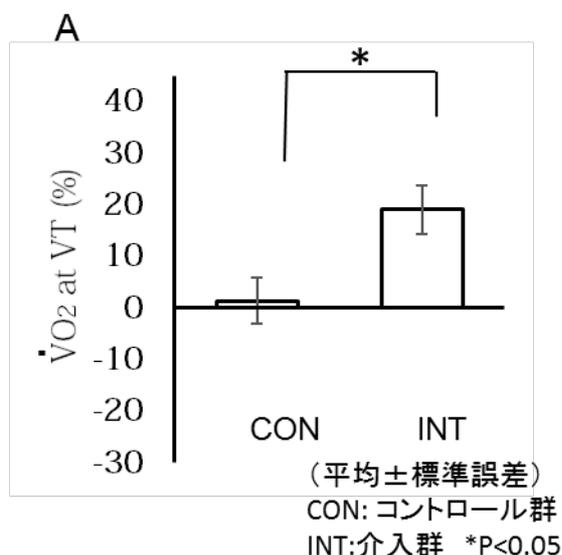


図2 漸増負荷運動試験結果の群間比較。換気性作業閾値時の酸素摂取量(A)、最高酸素摂取量(B)

成果の位置づけ

本研究によって、健常者における継続的な骨格筋電気刺激が運動耐容能および下肢筋力を改善することが示された。本研究結果は、継続的な骨格筋電気刺激が心肺機能や神経・筋機能の身体適応を惹起することを示唆する内容である。従来まで、骨格筋電気刺激が及ぼす効果については、急性効果に関する

報告が多く、継続的な使用による効果の報告は少ない。我々は骨格筋電気刺激が2型糖尿病患者の食後血糖に及ぼす急性効果に関する報告をしているが、2型糖尿病患者に特徴的なインスリン抵抗性を改善するためには、骨格筋や毛細血管、ミトコンドリアをはじめとした様々な身体適応が必須であると考えられる。本研究により、継続的な骨格筋電気刺激が身体適応を惹起したと推察され、2型糖尿病患者へのインスリン抵抗性改善の有効性が期待できる。また、2型糖尿病患者は運動耐容能が低下しており、これは致死率に密接に関連することが報告されている。継続的な骨格筋電気刺激によって運動耐容能が改善されれば、インスリン抵抗性だけでなく、長期的な予後を改善することが期待できる。本研究結果は2型糖尿病患者への中・長期臨床介入試験の前段階として重要な役割を持つ結果である。

今後の展望

本研究により、我々が実施してきた骨格筋電気刺激トレーニングのプロトコルによって、身体適応を惹起することが可能であることが確認された。今後は、2型糖尿病患者への臨床介入試験が望まれる。

(2) 骨格筋電気刺激トレーニングが2型糖尿病患者の糖代謝に与える影響の検証

結果

2015年3月31日までに研究プロトコルを全て終了した2型糖尿病患者は1名であった(年齢:67歳,身長:173.2cm,体重:91.0kg)。実施プロトコルはBAでINT中における骨格筋電気刺激の刺激強度は55.9mAであった。表2にプロトコル期間のデータ推移を示す。

表2 対象者の糖・脂質パラメーターの推移

	開始時	8週間後	16週間後
体重 (kg)	91.0	91.0	90.3
体脂肪率 (%)	34.4	30.3	33.8
推定摂取エネルギー (Kcal/日)	1285	1698	1543
身体活動量 (歩/日)	4676	3520	5183
HbA1c (%)	7.3	7.1	7.4
空腹時血糖 (mg/dl)	136	134	136
インスリン (μ U/ml)	12.3	11.2	7.2
HOMA-IR	4.1	3.7	2.4
トリグリセリド (mg/dl)	186	160	158
LDLコレステロール (mg/dl)	104	112	95
HDLコレステロール (mg/dl)	47	52	47
総コレステロール (mg/dl)	179	186	174

開始から8週間後までは骨格筋電気刺激の介入を実施し、8週から16週間まではコントロール期間となっている。骨格筋電気刺激による介入によって体脂肪率は低下し、HbA1cやインスリン抵抗性の改善が認められる。また、コントロール期間では、HbA1cが悪化しているものの、インスリン抵抗性は改善を持続していた。

成果の位置づけ

本研究では、2型糖尿病患者に対する継続的な骨格筋電気刺激の影響を検証する臨床

介入試験を実施した。臨床介入試験は順次開始し、約5ヶ月にわたって実施するため、平成27年3月31日までに全プロトコルを終了した対象者は1名のみであった。そのため、統計学的解析を行うことができず、一定の結論を示すことができないが、8週間の骨格筋電気刺激による介入によって、体脂肪率やインスリン抵抗性が改善していることがうかがえる。これは、中・長期的な骨格筋電気刺激の実施が2型糖尿病患者の血糖コントロールに有効である可能性を示唆する内容であると考えられる。

今後の展望

本研究期間では、期間内に全プロトコルを終了したのは1名であったため、継続して残りの症例の結果を追っていく必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Miyamoto T, Fukuda K, Watanabe K, Hidaka M, Moritani T, Gender difference in metabolic responses to surface electrical muscle stimulation in type 2 diabetes. J Electromyogr Kinesiol. 査読有, 25(1):136-142, 2015, DOI:10.1016/j.jelekin.2014.06.013.

[学会発表](計2件)

宮本俊朗、内部障害リハビリ医療における骨格筋電気刺激の新展開・2型糖尿病患者に対する有効性、第5回日本腎臓リハビリテーション学会学術集会、平成27年3月21日、都市センターホテル(東京都・千代田区)

宮本俊朗、福田一仁、渡邊航平、森谷敏夫、ベルト式電気刺激法による血糖降下作用に性差はあるのか?第49回日本理学療法学術大会、平成26年5月31日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

宮本 俊朗 (Miyamoto Toshiaki)
兵庫医療大学・リハビリテーション学部・講師
研究者番号: 30709340

(2)研究協力者

森谷 敏夫 (Moritani Toshio)
京都大学・人間・環境学研究科・教授
研究者番号: 90175638

岩倉 敏夫 (Iwakura Toshio)
神戸市立医療センター中央市民病院・糖尿病内分泌内科・医長

松岡 直樹 (Matsuoka Naoki)
神戸市立医療センター中央市民病院・糖尿病内分泌内科・部長

森野 隆広 (Morino Takahiro)
神戸市立医療センター中央市民病院・糖尿病内分泌内科・専攻医