

**低酸素環境下での骨格筋電気刺激が
動脈ステイフネスと糖代謝に及ぼす影響**
—運動様刺激を用いたより簡単に効果が得られる健康増進方法の開発・提案—

大阪工業大学 西脇 雅人
(共同研究者) 摂南大学 藤林 真美
熊本県立大学 松本 直幸

**Effect of Electrical Stimulation in Hypoxia on
Arterial Stiffness and Glucose Metabolism**

by

Masato Nishiwaki
Osaka Institute of Technology
Mami Fujibayashi
Setsunan University
Naoyuki Matsumoto
Prefectural University of Kumamoto

ABSTRACT

Purpose: This study aimed to examine the effects of electrical stimulation in hypoxia on arterial stiffness and glucose metabolism.

Methods: Seven healthy male adults participated in experiments of four different protocols (*i.e.*, rest in normoxia (NR), rest in hypoxia (HR), electrical stimulation in normoxia (NES), and electrical stimulation in hypoxia (HES)) in random order on separate days. Throughout a 40-min measurement, the subjects breathed normoxic (20.9%O₂) or hypoxic (15.3 – 15.5%O₂) gas via a facemask connected to the oxygen generator. Also, in NES and HES, a 20-min electrical stimulation of 4 Hz was

conducted in a lower limb in the latter 20-min of the measurement.

Results: During electrical stimulation, heart rate and oxygen uptake in NES and HES increased, compared with each baseline. However, no significant difference was observed in the heart rate between NES and HES. Conversely, oxygen uptake during electrical stimulation was significantly lower in HES than in NES. Interestingly, CAVI, which is an index of arterial stiffness, significantly reduced, and the reduction in CAVI was significantly greater in HES than that in NES. In addition, lactate concentrations and respiratory exchange ratio were significantly higher in HES than the other three trials.

Conclusion: These findings suggest that electrical stimulation in hypoxia can induce both greater reduction in arterial stiffness and increase in glucose metabolism than those in normoxia.

要 旨

【目的】低酸素環境下で一過性の骨格筋電気刺激が動脈ステイフネスと糖代謝に与える影響について検討した。【方法】健康な成人7名に対し、常酸素安静、低酸素安静、常酸素電気刺激、低酸素電気刺激の4試行を行った。低酸素では15.3-15.5%O₂の低酸素ガスを吸入させ、電気刺激では下肢に4Hzで刺激した。【結果】常酸素安静、低酸素安静条件では変化がなかったが、電気刺激の条件で動脈ステイフネスの低下が認められ、低下率を比較すると、低酸素条件の方が大きな低下だった。さらに、低酸素電気刺激条件では、常酸素条件の場合よりも、血中乳酸濃度や呼吸交換比が有意に高い値を示した。【結論】本結果は、低酸素環境下で一過性の骨格筋電気刺激を行うと、通常環境下で同じ電気刺激を行うよりも、1) 動脈ステイフネスをより低下させること、2) 電気刺激時のエネルギー基質としての糖質の利用をより促進させる可能性、を示唆するものであった。

緒 言

低酸素環境下での運動は有益な身体適応を引き

起こす^{1,2)}。特に、軽度から中程度の低酸素環境下での定期的な運動は、体重や体脂肪の低下、インスリン感受性や血中アディポネクチン濃度の増大を引き起こすことが示されている^{3,4)}。さらに、低酸素環境での水中運動トレーニングによって、動脈ステイフネスが低下することも示されている²⁾。したがって、軽度な低酸素環境下での定期的な運動は、より効果的に生活習慣病の危険因子を予防・改善させる可能性がある。

近年、骨格筋電気刺激は、「運動様の刺激」として注目を集めている^{5,6)}。先行研究では、下肢骨格筋の電気刺激がエネルギー消費や炭水化物の酸化、糖摂取を高めること^{5,6)}、さらに、継続的に実施すると筋力や最高酸素摂取量を増大させることが示唆されている⁷⁾。したがって、特に肥満や整形的な理由で十分な運動が実施できない場合、骨格筋電気刺激は、生活習慣病やロコモティブシンドロームの予防・改善を促進させる有益な方法であると考えられる。

しかし、低酸素環境下で曝露のみを実施する場合では顕著な変化が引き起こらない可能性が示唆されている¹⁾。また、局所への電気刺激では全身の代謝を亢進させることが難しく、刺激強度を上

げると、痛みを伴うのは短所でもある。そこで、低酸素環境で骨格筋電気刺激を行い、低酸素環境下で「運動様の刺激」を与えつつ、より代謝を高めることができるとすれば、両者の短所を補いつつ、長所を複合させることによって、より簡易かつ手軽に実施可能な健康増進方法を開発・提案できる可能性があると考えられる。

以上のような背景から、本研究では、一過性の低酸素環境下での骨格筋電気刺激が動脈ステイフネスと糖代謝に及ぼす影響について検討することを目的とした。

1. 方法

1.1 参加者

参加者は、年齢 21 ± 1 歳、身長 170.6 ± 3.0 cm、体重 65.1 ± 8.7 kg の喫煙習慣のない健康な成人男性 7 名であった。すべての参加者は書面で実験参加の同意をした上で自主的に参加した。なお、本研究の実験計画は、大阪工業大学ライフサイエンス実験倫理委員会の審査を受け、承認を得た上で実施した。

1.2 実験手順

一定温度 ($24-25^{\circ}\text{C}$) に調節された実験室内において、参加者は常酸素安静 (NR)、低酸素安静 (HR)、常酸素電気刺激 (NES)、低酸素電気刺激 (HES) の 4 つの試行を、無作為の順序で別日に行っ

た。測定の詳細なプロトコルを図 1 に示した。

実験当日、30 分以上の安静後、動脈ステイフネスと血糖値や乳酸値の測定を行った (Pre)。その後、参加者はベッド上に座り、マスク (Air Mask-Type A, アルコシステム) を介し、NR、NES では通常大気を、HR、HES ではジェネレーター (Everest Summit II, Hypoxico) で生成した $15.3 \sim 15.5\% \text{O}_2$ の低酸素ガス (海拔 2500m の高所レベルを想定) を 40 分間吸入した。本研究では、ガスの条件を参加者に対してブラインドして行った。NES と HES では、ガス吸入開始から 20 分経過した後、心拍数が安静時から平均 15 拍/分 (最低 10 拍/分 ~ 最大 20 拍/分) 増大する刺激強度で 20 分間の下肢骨格筋電気刺激 (B-SES SL1, ホームアイオン研究所) を実施した⁷⁾。電気刺激は、4Hz の代謝モードで行い、モニタリングされた脈拍数に応じて参加者の脈拍数が設定したい値となるよう検者が装置の電気刺激レベルのつまみを調整した。全て左脚に電気刺激を行った。ガス吸入中には、5 分ごとに心拍数 (脈拍数) と動脈血酸素飽和度 (SpO_2) のモニタリングを行った。また、NE と HE において、心拍数の記録と同時に電気刺激装置のディスプレイに表示される実行電流値も記録し、平均を電気刺激レベルの目安とした。なお、本研究ではベルト式の電極を使用し、大腿近位、大腿遠位 (膝上)、足首の 3 箇所巻きつけることで装着した。さらに、各試行の 2 分前か

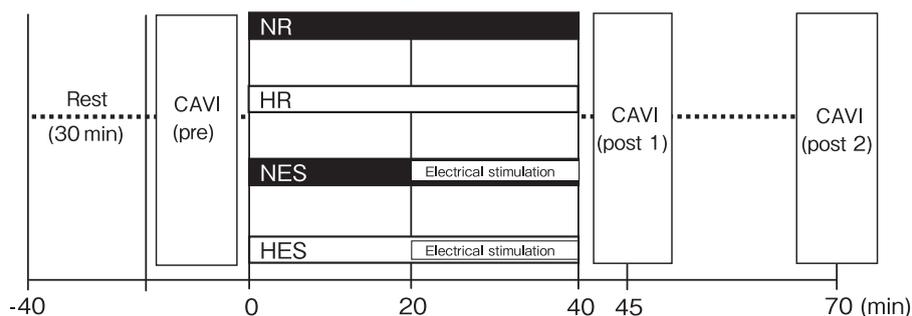


図 1 Time course of the experiment

NR; rest in normoxia, HR; rest in hypoxia, NES; electrical stimulation in normoxia, HES; electrical stimulation in hypoxia, CAVI; cardio-ankle vascular index

ら 40 分間の本試行中に呼気ガス量と酸素および炭酸ガス濃度を連続的に計測した。本試行開始から 20 分後、40 分後、回復期に再度、血糖値と乳酸値の測定を、ガス吸入や電気刺激の終了後、再び、動脈スティフネスの測定等を行った（5 分後（Post 1）、30 分後（Post 2））。

1.3 動脈スティフネスの測定

本研究では、血圧脈波検査装置（VS-1500AE/AN, フクダ電子）を用い、心臓足首血管指数（CAVI）を測定し、動脈スティフネスを評価した。測定はすべて常酸素環境下で行われた。セットアップを済ませた後^{8,9)}、心電図、心音図、上腕および足首の脈波と血圧が記録され、心拍数と CAVI 値が自動的に算出された。

1.4 血糖値と乳酸値

指先より採取した血液サンプルを用い、血糖値（メディセーフミニ, GR-102, テルモ）と血中乳酸濃度（Lactate Pro 2, アークレイ）を、それぞれ計測した。

1.5 各試行中の呼吸循環系パラメーター

呼気ガス量と酸素および炭酸ガス濃度は、ミキシングチャンバー法を用いて 15 秒毎に自動的に記録した。対象者にマスクを装着させ、呼気ガス量をフローセンサー（Respiromonitor RM-300, ミナト医科学）にて、酸素および炭酸ガス濃度をガスモニター（AR-10, アルコシステム）にて計測した。呼気ガス量と濃度のデータを PC に取り込み、専用の解析ソフトを用い（AT windows, ミナト医科学）、換気量（ $\dot{V}E$ ）、酸素摂取量（ $\dot{V}O_2$ ）、炭酸ガス排出量（ $\dot{V}CO_2$ ）、呼吸交換比（RER）を求めた。最終的に、それぞれの値は、Baseline では本試行開始直前の 2 分間、10-40 分の時点で直前の 3 分間の値を平均し、値として用いた。本試行中の SpO_2 と心拍数（脈拍数）は、パルス

オキシメータ（オキシパルミニ, SAT-2200, 日本光電工業）で測定した。

D. 統計処理

測定値は、すべて平均値 \pm 標準偏差で示した。各試行における初期値の比較には、反復測定 of 1 元配置分散分析と Newman-Keuls 法を用いた。また、NES と HES における 2 条件のデータの比較には、対応のある t 検定またはウィルコクソンの符号順位和検定を用いた。各パラメーター変化の検討には、反復測定 of 2 元配置分散分析と Newman-Keuls 法を用いた。なお、危険率はすべて 5% 未満を有意とした。

2. 結果

2.1 各試行中のパラメーター

HR と HES の SpO_2 は、低酸素ガスの吸入時に Baseline よりも有意に低下したが、HR と HES の SpO_2 の間に有意な差はなかった（図 2 a）。実験開始前とガスの吸入を開始した後の心拍数に各条件の間で有意差は認められなかった。NES と HES では、電気刺激を開始すると心拍数がそれぞれの Baseline よりも有意に高い値を推移したが、両条件の間に有意差は認められなかった（図 2 b）。なお、NES と HES の実行電流値は、大腿（ 54.7 ± 8.9 vs. 54.9 ± 10.3 unit）と下腿（ 31.5 ± 5.4 vs. 33.3 ± 5.9 unit）ともに両条件の間に有意差は認められなかった。

電気刺激を開始すると、NES と HES の条件では、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、 $\dot{V}E$ が Baseline に比して有意に高値となった。しかし、電気刺激中の HES の $\dot{V}O_2$ と $\dot{V}E$ は、NES のそれらに比して、有意に低値を示していた。HES の $\dot{V}CO_2$ は、40 分の時点で NES のそれよりも有意に低い値を示していたが、30 分の時点で有意差は認められなかった（図 3 abc）。また、電気刺激中の HES 条件の RER をみると、30 分、40 分の両時間点ともに、

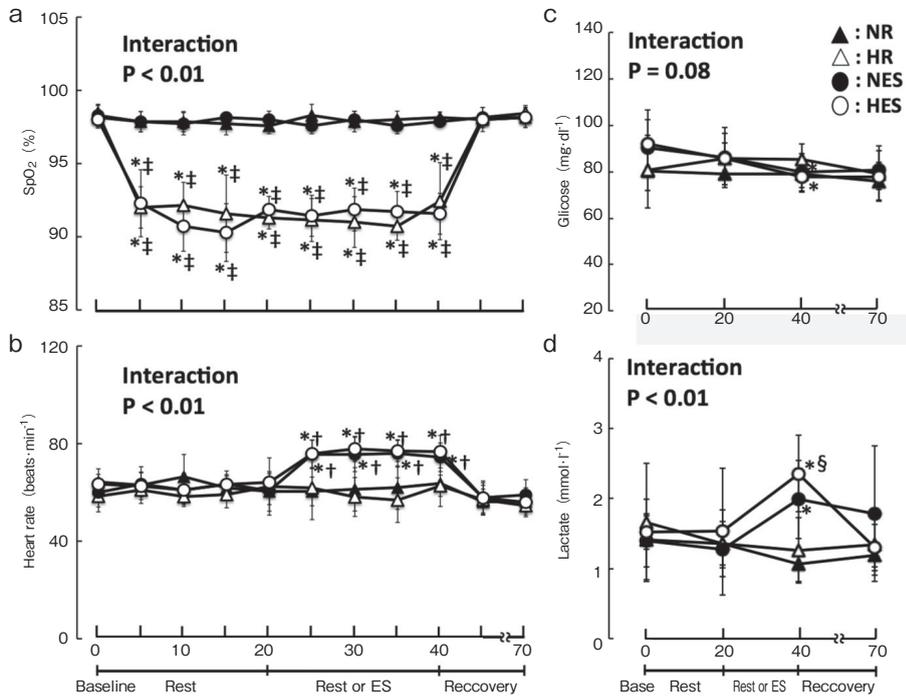


図2 SpO₂, heart rate, glucose, and lactate

* $P < 0.05$ vs. each baseline, ‡ $P < 0.05$ vs. each normoxic trial, † $P < 0.05$ vs. rest in the same conditions, § $P < 0.05$ vs. the other three trials. Data are means \pm SD.

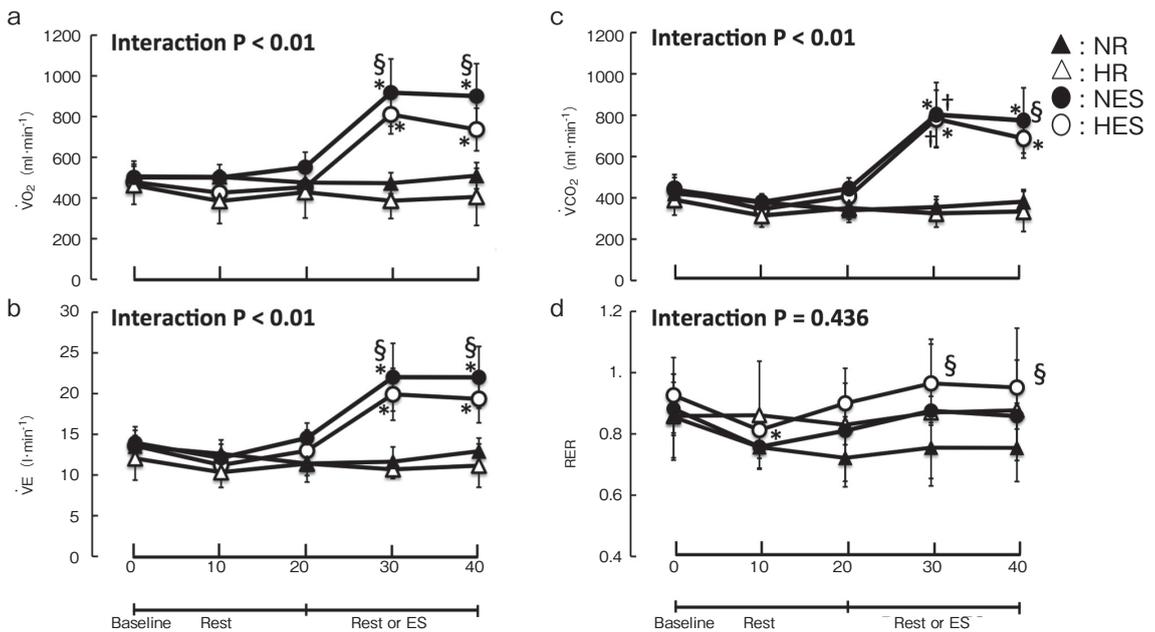


図3 $\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E$, and RER

* $P < 0.05$ vs. each baseline, † $P < 0.05$ vs. rest in the same conditions, § $P < 0.05$ vs. the other three trials. $\dot{V}O_2$: oxygen uptake, $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide output, $\dot{V}E$: expired minute ventilation, RER: respiratory exchange ratio. Data are means \pm SD.

他の3つの条件に比して、有意に高い値を示していた (図3 d)。

2.2 血糖値と乳酸値の変化

電気刺激を行ったNESとHESでのみ血糖値の有意な低下が認められた。なお、NESとHES条件の間でいずれの時間点においても有意差は認められなかった (図2 c)。一方、乳酸値には、電気刺激を行ったNESとHES条件の40分後で有意な増大が認められた。さらに、HESの40分後の時点での乳酸値は、他の3条件のそれよりも有意に高値を示していた (図2 d)。

2.3 各試行前後の血圧、心拍数、CAVI値の変化

全ての条件において、実験を通じて血圧に有意な変化は認められなかった (表1)。また、HRとHESの心拍数が、Preの値に比較し、Post1の値で若干、しかし、有意に低下していた。

反復測定 of 2元配置分散分析の結果、CAVIに有意な交互作用が認められた。NRとHRにおけ

るCAVI値に実験を通じて有意な変化は認められなかった。これに対し、NESとHESでは、それぞれのPreの値と比較し、Post1のCAVI値に有意な低下が観察され、さらに、その低下率を比較すると、HESの値がNESのそれよりも有意に大きな値であった (図4)。

3. 考察

本研究の結果から、低酸素条件下での電気刺激は、常酸素環境でのそれと比較して、1) 動脈スティフネスをより低下させる、2) RERや血中乳酸値をより増加させる、ということが示された。

3.1 動脈スティフネスへの影響

CAVIは、動脈スティフネスの1つの指標として用いられる^{8,9)}。先行研究では、通常環境下で一過性の運動を行うと、動脈スティフネスが低下すること、その低下率は健康な成人で約10%程度である^{1,10)}。同様に、常酸素ガスを吸入し、電気刺激を行った本研究のNESにおいても $9.9 \pm 5.4\%$ のCAVI値の低下が認められ、NESの結果は、随

表1 Changes in heart rate and blood pressure

Variables	Pre	Post 1	Post 2	Main effect (Protocol)	Main effect (Time)	Interaction
Heart rate, beats · mi ⁻¹						
NR	56 ± 3	56 ± 5	55 ± 5	F = 0.825	F = 6.689	F = 1.319
HR	56 ± 4	50 ± 4*	51 ± 3*			
NES	57 ± 8	56 ± 6	56 ± 7	P = 0.493	P = 0.003	P = 0.267
HES	57 ± 6	54 ± 7*	56 ± 5			
Systolic BP, mmHg						
NR	125 ± 15	125 ± 13	122 ± 8	F = 0.144	F = 0.773	F = 0.179
HR	124 ± 13	124 ± 12	125 ± 11			
NES	128 ± 14	128 ± 15	126 ± 14	P = 0.932	P = 0.467	P = 0.981
HES	124 ± 15	124 ± 12	123 ± 10			
Diastolic BP, mmHg						
NR	72 ± 5	71 ± 10	76 ± 5	F = 0.320	F = 2.082	F = 1.294
HR	68 ± 6	70 ± 6	74 ± 5			
NES	73 ± 9	74 ± 11	73 ± 9	P = 0.811	P = 0.136	P = 0.278
HES	72 ± 9	71 ± 5	70 ± 10			
Mean BP, mmHg						
NR	92 ± 8	90 ± 10	92 ± 7	F = 0.211	F = 0.100	F = 1.137
HR	88 ± 7	91 ± 8	92 ± 8			
NES	93 ± 11	94 ± 12	93 ± 12	P = 0.887	P = 0.905	P = 0.355
HES	92 ± 9	91 ± 7	89 ± 9			

*P < 0.05 vs. each pre. Data are means ± SD.

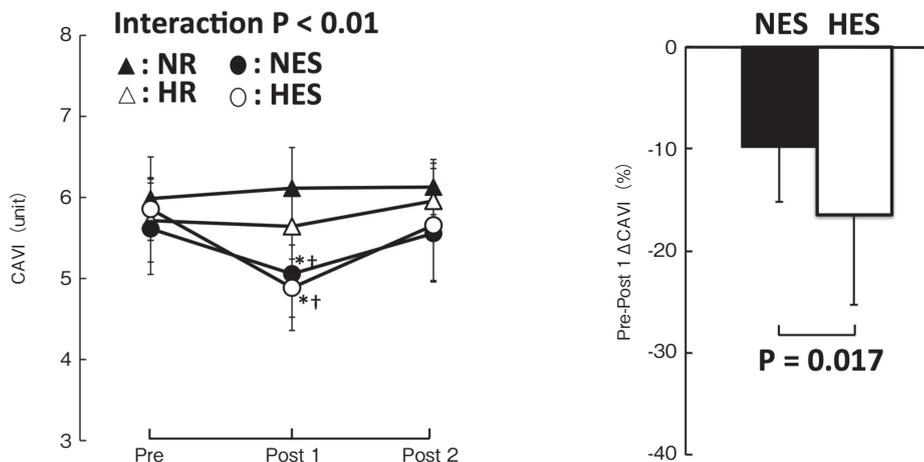


図4 Changes in CAVI value

*P < 0.05 vs. each pre, †P < 0.05 vs. rest in the same conditions. Data are means ± SD.

意運動を行った先行研究の結果と概ね一致した。

本実験では、NES と HES の骨格筋電気刺激を各参加者の心拍数が安静時からおよそ 15 拍 / 分上昇するレベルに調整した。そのため、NES と HES の電気刺激中の心拍数に有意差は認められず、さらに、この際の HES の $\dot{V}O_2$ は有意に低い値を示した。随意的な自転車運動の場合、常酸素と 15.5% の低酸素環境下でそれぞれ同一相対強度の運動を行うと、両条件間の運動時心拍数に有意差はなく、低酸素条件の $\dot{V}O_2$ は有意に低いことが示されている¹¹⁾。したがって、得られた心拍数と $\dot{V}O_2$ といった生理指標の観点から、NES と HES の呼吸循環系に対する負荷は、おおよそ相対的に同一のものであったと推察された。にもかかわらず、HES では、CAVI に有意な低下が観察され、さらに、その低下率は NES のそれと比較して有意に高い値を示していた。本研究では、骨格筋の電気刺激を行ったことから、CAVI 測定時の心拍数や血圧に顕著な変化は認められず、CAVI の変化に影響を与えたとは考えにくい。また、NES の CAVI 値の低下率は、他の先行研究の結果とほぼ同程度の低下率を示していたことから、NES の低下率が際立って低かったとも考えにくい。以上のことから、低酸素環境下における

一過性の電気刺激は、単に電気刺激を行う場合よりも、動脈ステイフネスをより低下させることが示唆された。

低酸素環境下で動脈ステイフネスがより低下する詳細な生理学的機序は明らかでない。しかし、HR で低下が認められず、HES で NES よりも有意に大きな低下が認められたことから、低酸素と電気刺激の複合作用に起因していることが示された。先行研究で示唆されているように¹⁾、低酸素刺激によって血管内皮の血管拡張作用が増大しているところに¹²⁾、運動や電気刺激に伴う血流量の増大や代謝産物の産生等の何らかの刺激が加わることが複合作用を引き起こすトリガーとなっている可能性が候補として考えられた¹³⁾。今後のより詳細な検討が期待されるところである。

3.2 糖代謝への影響

骨格筋電気刺激は、随意運動の場合よりも、炭水化物の酸化や血中乳酸濃度の増大を引き起こすことが報告されており^{5,6)}、NES でも Baseline からの血中乳酸濃度や RER の増大が観察された。さらに、本研究では、HES の血中乳酸濃度と RER は、NES のそれよりも有意に高い値を示した。先述したように、本実験では心拍数がほぼ同

値となるような生理学的に同一相対強度となるような電気刺激を NES と HES で与えていたと考えられる。したがって、本結果は、低酸素環境下での骨格筋電気刺激が常酸素環境のそれと同一相対強度の刺激であるにも関わらず、よりエネルギー基質としての糖質の利用を促進している可能性を意味するものである。

先行研究では、低酸素刺激や低酸素環境下での定期的な運動が糖取り込みを増大させる可能性が示されている^{3, 14, 15}。また、骨格筋電刺激は、選択的にタイプIIの速筋線維を動員する可能性が示唆されている^{5, 6}。低酸素環境下での骨格筋電気刺激が糖質をエネルギー基質としてより利用する詳細な機序は依然として不明であるが、通常よりも酸素が少なく無酸素性エネルギー供給系への依存が高まり得る環境下において、速筋線維がより動員されやすくとされる骨格筋電気刺激を組み合わせたことによって、加算的に引き起こされていた可能性がある。しかし、本研究では、血糖値の低下に NES と HES で顕著な差は認められなかったことから、今後の詳細な検討が期待されるところである。

4. 結 論

本研究で得られた知見から、低酸素環境下での骨格筋電気刺激は、通常環境下で単に電気刺激を行う場合と比較し、より効果的に動脈スティフネスの低下とエネルギー基質としての糖質利用の促進を引き越すことが示唆された。こうした知見は、生活習慣病やロコモティブシンドロームのより効果的な予防方法の開発と確立に寄与するものであるだろう。

謝 辞

本研究に対して助成を賜りました公益財団法人石本祈念デサントスポーツ科学振興財団に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Nishiwaki M., Effects of mild intermittent hypoxic training on arterial stiffness. *Adv. Exerc. Sports. Physiol.*, **20**: 57-60(2014)
- 2) Nishiwaki M., Kawakami R., Saito K., Tamaki H., Takekura H., Ogita F., Vascular adaptations to hypobaric hypoxic training in postmenopausal women. *J. Physiol. Sci.*, **61**: 83-91(2011)
- 3) Haufe S., Wiesner S., Engeli S., Luft F.C., Jordan J., Influences of normobaric hypoxia training on metabolic risk markers in human subjects. *Med. Sci. Sports Exerc.*, **40**: 1939-1944(2008)
- 4) Nishiwaki M., Kawakami R., Saito K., Tamaki H., Ogita F., The effects of exercise training under mild hypoxic conditions on body composition and circulating adiponectin in postmenopausal women. *Clin. Physiol. Funct. Imaging*, **36**: 448-475(2016)
- 5) 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)
- 6) Hamada T., Sasaki H., Hayashi T., Moritani T., Nakao K., Enhancement of whole body glucose uptake during and after human skeletal muscle low-frequency electrical stimulation. *J. Appl. Physiol.*, **94**: 2107-2112(2003)
- 7) Miyamoto T., Kamada H., Tamaki A., Moritani T., Low-intensity electrical muscle stimulation induces significant increases in muscle strength and cardiorespiratory fitness. *Eur. J. Sport Sci.*, **16**: 1104-1110(2016)
- 8) Nishiwaki M., Kurobe K., Kiuchi A., Nakamura T., Matsumoto N., Sex Differences in Flexibility-Arterial Stiffness Relationship and Its Application for Diagnosis of Arterial Stiffening: A Cross-Sectional Observational Study. *PLoS One*, **9**: e113646(2014)
- 9) Nishiwaki M., Yonemura H., Kurobe K., Matsumoto N., Four weeks of regular static stretching reduces arterial stiffness in middle-aged men. *SpringerPlus*, **4**: 555(2015)
- 10) Sugawara J., Maeda S., Otsuki T., Tanabe T., Ajisaka R., Matsuda M., Effects of nitric oxide synthase inhibitor on decrease in peripheral arterial stiffness with acute low-intensity aerobic exercise. *Am. J.*

- Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 287: H2666-2669 (2004)
- 11) Iwamoto E., Katayama K., Yamashita S., Oshida Y., Ishida K., Retrograde blood flow in the inactive limb is enhanced during constant-load leg cycling in hypoxia. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 113: 2565-2575 (2013)
 - 12) Katayama K., Fujita O., Iemitsu M., Kawano H., Iwamoto E., Saito M., Ishida K., The effect of acute exercise in hypoxia on flow-mediated vasodilation. *Eur. J. Appl. Physiol.*, (2012)
 - 13) Heffernan K.S., Edwards D.G., Rossow L., Jae S.Y., Fernhall B., External mechanical compression reduces regional arterial stiffness. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 101: 735-741 (2007)
 - 14) Katayama K., Goto K., Ishida K., Ogita F., Substrate utilization during exercise and recovery at moderate altitude. *Metabolism*, 59: 959-966 (2010)
 - 15) Hayashi T., Hirshman M.F., Fujii N., Habinowski S.A., Witters L.A., Goodyear L.J., Metabolic stress and altered glucose transport: activation of AMP-activated protein kinase as a unifying coupling mechanism. *Diabetes*, 49: 527-531 (2000)