

博士論文

高齢者・有患者のための

低負荷レジスタンス運動に関する研究

(Study on low-intensity resistance exercises for elderly and patients)

竹並 恵里

目次

第1章 序論

1-1：研究背景

- 1) はじめに：高齢化の現状と運動器の機能維持の重要性……………1
- 2) 代謝障害と骨格筋……………4
- 3) 従来のレジスタンス運動……………6
- 4) 低負荷レジスタンストレーニングの現状と問題点……………8
- 5) 一回の運動による筋疲労とトレーニング効果の関係……………15

1-2：本研究の目的……………20

第2章 研究1

2-1：研究背景……………21

2-2：研究1-1) レジスタンス運動直後における筋疲労の定量化の検討

- 1) 方法……………25
- 2) 結果……………31
- 3) 結果のまとめ……………48

2-3：研究1-2) 異なる運動条件での低負荷レジスタンス運動における関節トルクと筋疲労の評価 ～高負荷レジスタンス運動実施時との比較検討～

- 1) 方法……………49
- 2) 結果……………54
- 3) 結果のまとめ……………72

2-4：考察……………73

2-5：研究1のまとめ……………78

第 3 章 研究 2

高齢 2 型糖尿病患者の筋機能と血糖コントロールにおける

低負荷低速度レジスタンス運動の急性および長期効果の検討

3-1：研究背景	79
3-2：方法	83
3-3：結果	90
3-4：考察	103
3-5：研究 2 のまとめ	110

第 4 章 総括および展望

4-1：結果のまとめ	111
4-2：総括	113
4-3：今後の課題) 高齢者における筋疲労発現様相の検討	115
4-4：今後の展望) 認知症・がんにおける低負荷レジスタンス運動の可能性	116

参考文献	118
------	-----

謝 辞	134
-----	-----

第1章 序論

1-1：研究背景

1) はじめに：高齢化の現状と運動器の機能維持の重要性

2018年における我が国の高齢者人口は過去最高の3557万人となり、総人口に占める割合は世界で最も多く28.1%にのぼる。実に国民の4人に1人以上が高齢者という現状となっている。この割合は今後も上昇を続け、2036年には33.3%と3人に1人が高齢者になるとの推計もあり、日本の高齢化の勢いは止まらない（国立社会保障・人口問題研究所、2017）。世界に先駆けて超高齢社会を迎えている我が国の健康施策は、これまでの「生活習慣病の発症予防・重症化予防」に焦点を当てたものから、「高齢による衰弱の予防」にも比重を置く内容に変遷し、「健康寿命」の延伸が喫緊の課題となっている。健康寿命とは2000年に世界保健機関（WHO）が提唱したもので、「健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間」と定義されている。「二十一世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））」では、「平均寿命の増加分を上回る健康寿命の増加」を具体的目標の一つとし、政府は2020年までの10年間で健康寿命を1歳以上延ばす目標を掲げている。

厚生労働省によると、2016年の日本人の健康寿命は男性72.14歳、女性74.79歳で、平均寿命との差は男性で8.84年、女性で12.35年となっている（厚生労働省、2018a）。この年数は、日常生活に制限があり、介護を必要とする期間に相当し、高齢期における生活の質（Quality of Life、以下QOL）の低下という問題に加え、国の医療費および介護給付費負担金の圧迫という深刻な問題に直結している。健康寿命を損なう大きな要因の一つに認知症がある。2012年の認知症高齢者数は462万人であり高齢者の15.0%（およそ7人に1

人)の割合であったが、2025年には700万人を超えて20.0% (5人に1人)になるとも推計され、認知症の増加をいかに防ぐかが高齢化に伴う重大な課題となっている(内閣府, 2017)。実際に、平成28年実施の国民生活基礎調査の結果(厚生労働省, 2018b)を見ると、高齢者が要介護になる原因の第1位は認知症であり24.7%を占めている(要介護1~5の平均値)。次いで、脳血管疾患(脳卒中)(20.7%)、高齢による衰弱(11.1%)、骨折・転倒(10.7%)、関節疾患(5.8%)と続き、認知症の割合は年々増加の傾向にある。

一方、要介護の入り口となる要支援(要支援1と2の平均値)に焦点を当ててその原因を見てみると、関節疾患が17.4%と最も多く、次いで高齢による衰弱(16.3%)、骨折・転倒(14.9%)と続き、認知症はわずか4.7%である。近年、Barnest et al. (2011)は、認知症の主な原因疾患であるアルツハイマー病の発症リスクに最も強い影響力を及ぼす因子は「身体的な不活動」であることを報告している。これらの結果から、高齢者は衰弱や運動器の障害がきっかけで日常生活の自立度が下がり要支援の対象となりやすく、そこからさらに運動の機会が減り身体活動量が低下することで認知症発症へとつながり、より重症な要介護レベルへと移行していく流れが推察される。したがって、健康寿命の延伸のためには、高齢による衰弱や運動器障害の段階でさらなる身体機能の低下を予防することが非常に重要な対策になると考えられる。

このように、健康寿命を損なう大きな原因となる「高齢による衰弱」は、近年まで老化現象の一つとして見過ごされてきた。しかし、2014年に日本老年医学会はこれを「フレイル」と名付け、その予防に向けた提言をまとめた。フレイルは「虚弱」を意味する英語

「frailty」に由来し、健康と要介護状態の中間的かつ可逆的な段階に位置し、体の予備力が低下することで身体機能障害に陥りやすい状態と定義される(Fried et al., 2001)。提言では、75歳以上の多くはこのフレイルを経て要支援・要介護状態に陥るとしている。フレイル

ルの段階であれば、運動や栄養の介入などにより健康な状態に戻ることは比較的容易であると考えられており、その早期発見やフレイルに陥ってからの積極的な対策が高齢者のQOL維持には必須となる。

一方、2007年に日本整形外科学会が提唱した「ロコモティブシンドローム」という概念は、「運動器の障害のために移動機能の低下をきたした状態」のことを表している。運動器とは、骨・筋肉・関節・靭帯・腱・神経などから構成された身体を動かすために関わる組織や器官のことを指す。運動器の障害は、A. 運動器自体の疾患（変形性膝関節症、骨粗鬆症、関節リウマチ、脊柱管狭窄症など）によるものと、B. 加齢に伴って生じる運動器の機能低下（四肢・体幹の筋力低下、体力・全身耐久性の低下、筋短縮や筋萎縮による関節可動域限など）によるものがある。運動器の障害が生じると、身体が思うように動かないことから日常生活の自立度が低下し、運動の機会が減ることさらに運動器の機能低下が進行する。このような状態では転倒や骨折のリスクが高まり、要介護につながりやすいことから、運動器の機能低下にいち早く気づき、進行を予防することの重要性が叫ばれている。

運動器の中で、その機能低下を日常生活で自覚しやすく、かつ予防効果が高い組織は「筋肉（骨格筋）」である。この骨格筋量および筋力の加齢に伴う変化に焦点を当てた概念が「サルコペニア（加齢性筋減弱症）」である(Evans, 1995)。サルコペニアは、ギリシャ語で筋肉を表す「sarx (sarco: サルコ)」と喪失を表す「penia(ペニア)」を合わせた造語で、1989年に Irwin Rosenberg によって生み出された。サルコペニアは高齢期になって顕在化するが、骨格筋量の減少と筋力の低下は30歳を過ぎたころから徐々に進行し、80歳までに骨格筋量が平均で40%以上減少するといわれている(Lexell and Downham, 1992)。減少の速度と程度は筋によって異なり、大腿四頭筋、大・中殿筋、大腰筋、腹筋群、背筋

群などの抗重力筋で顕著とされている (Israel, 1992)。これらの筋は、「立つ」、「歩く」、「姿勢を維持する」といった日常的な活動にとって重要であるため、これらの筋の萎縮と機能低下が、上述した「フレイル」や「ロコモティブシンドローム」に共通した原因となっていることは明らかである。したがって、サルコペニア、つまり加齢による骨格筋量および筋力の低下を予防することは、日本が抱える超高齢社会の諸問題に対する共通の解決策となり、ひいては我が国の健康寿命の延伸に大きく貢献することとなる。

2) 代謝障害と骨格筋

日本の国民医療費は増加の一途を辿り、20年前の平成8年度には28兆4542億円だったものが、平成28年度には42兆1381億円まで増加している (厚生労働省, 2018c)。医科診療医療費を主傷病による傷病分類別にみると、「悪性新生物」が3兆7,067億円と最も多く、次いで「心疾患」が1兆9,378億円、「高血圧性疾患」が1兆7,981億円、「脳血管疾患」が1兆7,739億円、「糸球体疾患、腎尿細管間質性疾患及び腎不全」が1兆5,598億円、「骨折」が1兆3,128億円、「糖尿病」が1兆2,132億円と続いている。糖尿病の医療費の記載が始まった1979年の医療費から比較すると、糖尿病の医療費は約6.1倍 (1979年：1,977億円) と非常に高い伸び率となり、最も高い悪性新生物の6.4倍 (1979年：5,774億円) に次ぐものとなっている。また、「糸球体疾患、腎尿細管間質性疾患及び腎不全」の代表的な原疾患が糖尿病であることを考慮すると、糖尿病に関連した医療費増加の問題が深刻であることが分かる。厚生労働省の国民健康・栄養調査 (厚生労働省, 2017) によると、2016年時点で「糖尿病が強く疑われる」成人の患者は、2012年の前回調査より50万人増え、調査開始以来、初めて推計1000万人を突破した。運動不足や食生活の乱れ等による肥満の増加のほか、糖尿病になる確率が高い高齢者人口が増加していることが

主な原因と考えられる。実際に、糖尿病患者数（予備群も含む）は50代から大きく増え、70歳以上になると男性では2.5人に1人以上、女性では3人に1人以上と高い割合となる。したがって、高齢化が加速する我が国では、今後も患者数は高い水準で推移することが予想される。また、糖尿病患者の高齢化という問題もある。2001～2010年の10年間における日本人の糖尿病患者の平均年齢は、男性が71.4歳、女性が75.1歳で、その前の10年間に比べ、男性で3.4歳、女性で3.5歳延びている（Nakamura et al., 2017）。2型糖尿病の治療において運動療法は必須であるが、その処方には高齢者向けの配慮が今後ますます求められるであろう。

高齢期に糖尿病などの生活習慣病を発症しやすくなる理由の一つとして、前述したサルコペニアを挙げることができる。骨格筋には糖質や脂質の代謝恒常性を司る役割があり、特に糖質については、血糖の約7割が骨格筋に取り込まれ消費されている（DeFronzo, 1988）。近年では、肥満や糖尿病の存在が骨格筋量の低下を促すことも報告され、そのメカニズムの一つに高インスリン血症によるマイオスタチンの増加が示唆されている

（Tanaka et al., 2018）。したがって、加齢に伴う骨格筋量の減少は、さらなる身体活動量の低下や代謝恒常性の異常をもたらし、病状を重症化させるという悪循環を導く。言い換えると、サルコペニアの予防・改善をすることは、高齢者の虚弱・転倒を防ぐだけでなく、中年期以降における生活習慣病の発症および重症化の予防にもつながり、健康寿命の延伸に直結する有効な対策となりえる。サルコペニアのメカニズムは現在でも完全に解明されていないが、その予防・改善に最も有効と考えられている処方はレジスタンス運動である（Borst, 2004）。

3) 従来のレジスタンス運動

骨格筋は可塑性を持ち、レジスタンス運動などによってメカニカルストレスを与えることで肥大し、発揮筋力を増大させることが知られている (Aniansson et al., 1981)。レジスタンス運動は、用いる負荷の大きさによって得られるトレーニング効果が異なり、その関係は多くの研究から表 1-1 のようにまとめられることが多い (Fleck and Kraemer, 1987)。Fleck et al. (1987) による包括的な文献レビューにより、筋肥大・筋力増強を目的とした場合、最大挙上重量 (one-repetition maximum[1RM]) の 80%前後の中高負荷を用いることが広く推奨されている。また、65%1RM 以下の低負荷では筋持久力の向上は認められるが筋肥大効果はほとんどないと報告されている (Holloszy and Booth, 1976)。

表 1-1 レジスタンス運動の負荷強度、最大反復回数とトレーニング効果
(Fleck and Kraemer, 1987 より改変)

負荷強度 (%1RM)	RM	主たる効果
100	1	筋力
95	2	
93	3	
90	4	
87	5	筋肥大
85	6	
80	8	
77	9	
75	10-12	
70	12-15	
67	15-18	筋持久力
65	18-20	
60	20-25	
50	30-	

RM：最大反復回数

したがって、筋肥大・筋力増強のためには80%1RM前後の中高負荷を用いることが必須の条件であるとされてきた。これまで高齢者や2型糖尿病患者を対象にレジスタンス運動のトレーニング効果を検証している先行研究の多くも、この一般成人健常者を対象とした強度を参考に中高負荷を用いている（大藏ら, 2010; Wycherley et al., 2010; Black et al., 2010）。しかしながら、運動器系や循環器系の加齢による変化、2型糖尿病患者における血管内皮機能障害の存在などを考えると、中高負荷を用いることによる様々な外傷や障害の発症が懸念される。

高齢者を対象としたレジスタンス運動の安全性に関する研究では、外傷・障害発症率は、適切に行われる限りその他のほとんどの競技やレクリエーション活動と比較して低いとされ、その多くは1RM測定の際に発症しているとの報告もある（Pollock et al., 1991）。しかし、活動量が低下している高齢者では、関節を動かさないことによって関節拘縮が起こっている場合が多い。さらには、変形性関節症の有病率も非常に高く、女性に多い変形性膝関節症については60代女性で57.1%、70代女性で71.9%、80歳以上の女性で80.7%、男性に多い変形性腰椎症については60代男性で74.6%、70代男性で85.3%、80歳以上の男性で90.1%と、年齢とともに有病率は劇的に高くなることが報告されている

（Yoshimura et al., 2009）。したがって、高齢者にレジスタンス運動の処方を行う際には、運動器、とりわけ関節への負担を極力減らす配慮が求められる。一方で循環器系への影響についても、何らかの問題を引き起こすというエビデンスはほとんどない。しかし、心血管系リスク因子を厳しくチェックされた被験者を対象に、特別な支援体制のもと管理された環境で行われた研究結果を、一般の高齢者を対象にした運動指導の現場にそのまま応用させることを不安視する声もある（久野ら, 2003）。実際に、高齢者を対象にレジスタンス運動実施時の血圧上昇を調べた研究では、血圧上昇は負荷に強く依存しており（鱒坂,

2003)、高負荷レジスタンス運動により収縮期血圧が 230mmHg 付近まで上昇したとの報告もある (Bermon et al., 2000)。この値は、運動負荷試験の中止基準 (ACSM, 2005) が収縮期血圧 250mmHg であることを考えると、決して低いものではない。また、運動中の急激な血圧上昇は虚血性心疾患や大動脈解離等の急性的な心臓・血管系疾患のリスクとなることが指摘されており (Hatzaras et al., 2007)、特に高齢者や血管内皮機能障害が疑われる糖尿病患者を対象とするような場合は、運動中の血圧の上昇は可能な限り抑えることが望ましい。

以上のように、従来式の高負荷レジスタンス運動が直ちに危険であると捉えるべきではないが、用いる負荷が大きい分だけ関節などへの負担や、血圧上昇に伴う循環器系への負担が大きくなることは明らかである。また、高齢者の場合、運動を苦痛に感じて継続できなくなる可能性も指摘されている (佐藤, 2011)。したがって、高齢者や 2 型糖尿病患者などの有疾患者でも安全に取り組むことができ、かつ期待するトレーニング効果 (筋肥大・筋力増強およびそれに伴う代謝改善などの効果) を得られるレジスタンス運動プログラムの開発が求められる。

4) 低負荷レジスタンストレーニングの現状と問題点

前述の通り、レジスタンス運動に伴う外傷・障害の発症リスクや血圧上昇の程度はおおむね負荷に依存して大きくなるため、高齢者・有疾患者向けのレジスタンス運動プログラムにおいては、可能な限り低負荷を用いることが望ましい。高齢者を対象に低負荷レジスタンストレーニングによる筋肥大・筋力増強効果を検討した研究はいくつかあるが、筋力は増強するが筋肥大は生じない (Aniansson et al., 1981; Moritani and deVries, 1980)、もしくは筋肥大の程度が高負荷 (80%1RM) レジスタンストレーニングよりも小さい (大腿

四頭筋横断面積の肥大率：60%1RM で 7.1%、80%1RM で 9.2%）（Kalapotharakos et al., 2004）といった結果であり、これらは従来正しいとされてきた負荷とトレーニング効果の関係性に合致している。

一方、運動条件を工夫すれば、低負荷でも高負荷に匹敵する筋肥大・筋力増強効果を得られることも分かってきている。Takarada et al. (2002a) は中年女性（41～62 歳）を対象に、セット間の休息を 30 秒と短くすることで 50%1RM の負荷でも筋肥大が生じることを報告している。その他にも、外的加圧を加えるための専用バンドを用いて四肢の血流を制限して行う血流制限レジスタンストレーニングでは、20%1RM でも筋肥大・筋力増強効果を得られることが知られている（Takarada et al., 2002b）。さらに近年では、特別な器具を用いなくても反復不能となる疲労困憊状態まで運動を続けることで、30%1RM のレジスタンストレーニングでも、高負荷（80%1RM）レジスタンストレーニングと同程度の筋肥大効果を得られることが報告されている（Mitchell et al., 2012; Ogasawara et al., 2013）（図 1-1、図 1-2）。しかし、これら検討は若年者でのみ行われており、高齢者・有疾患者に対する効果は不明である。

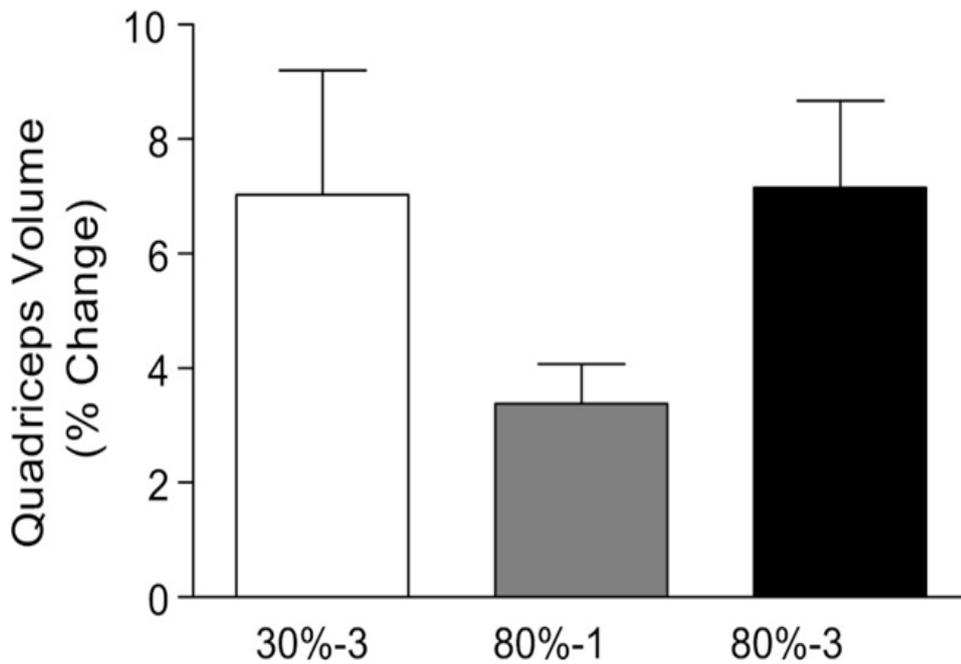


図 1-1 疲労困憊まで行う低負荷レジスタンストレーニング（10 週間）の筋肥大効果（Mitchell et al., 2012）

大腿四頭筋量の変化率は、30%-3 で $6.8 \pm 1.8\%$ 、80%-1 で $3.2 \pm 0.8\%$ 、80%-3 で $7.2 \pm 1.9\%$ （群間に有意差なし）で、低負荷でも疲労困憊まで行くと、高負荷と同等の筋肥大効果が得られた。

30%-3：低負荷（30%1RM）で3セット（疲労困憊）まで

80%-1：高負荷（80%1RM）で1セットまで

80%-3：高負荷（80%1RM）で3セット（疲労困憊）まで

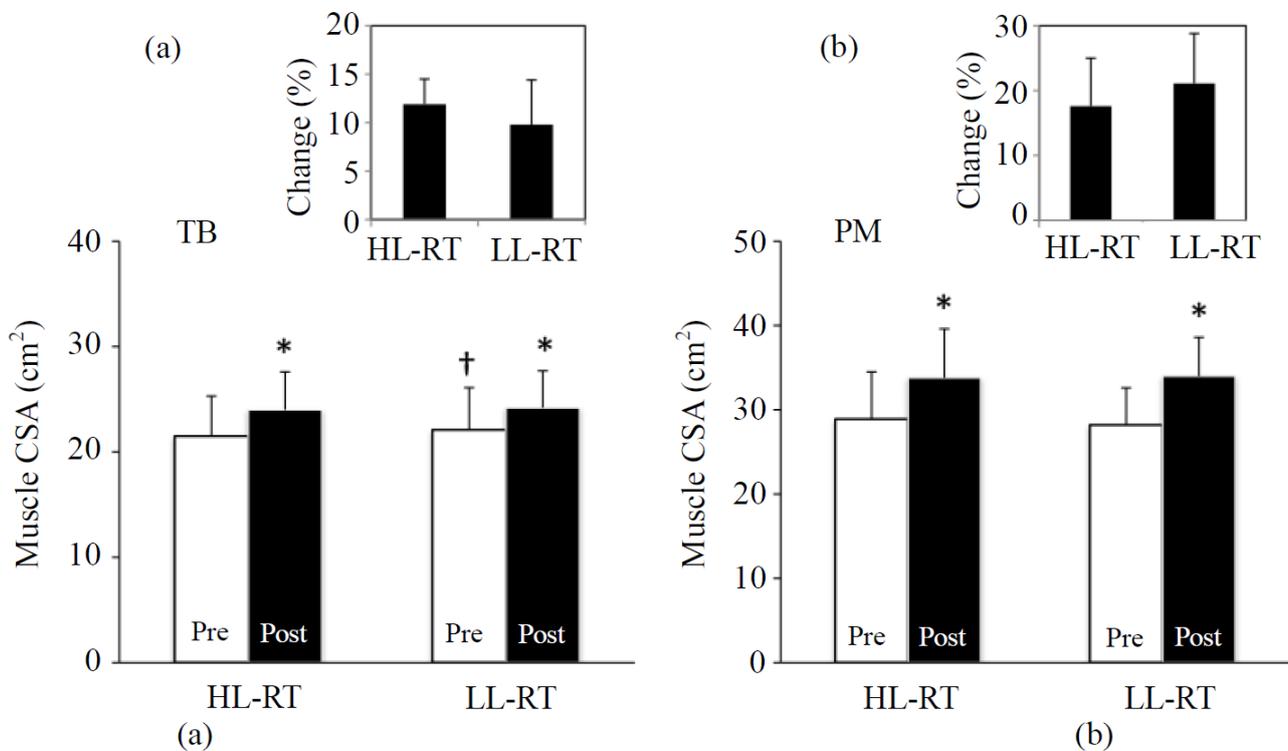


図 1-2 疲労困憊まで行う低負荷レジスタンストレーニング（6 週間）の上腕三頭筋（a）と大胸筋（b）における筋肥大効果（Ogasawara et al., 2013）

上腕三頭筋量の変化率は HL-RT で 11.9%、LL-RT で 9.8%、大胸筋量の変化率は HL-RT で 17.6%、LL-RT で 21.1%（群間に有意差なし）で、低負荷でも疲労困憊まで行うと、高負荷と同等の筋肥大効果が得られた。

* トレーニング前との有意差 ($P < 0.05$) † HL-RT との有意差 ($P < 0.05$)

CSA：筋横断面積

HL-RT：高負荷（80%1RM）で3セット（10回/セット）まで

LL-RT：低負荷（30%1RM）で4セット（疲労困憊/セット）まで

近年、安全で効果的な低負荷レジスタンス運動の一つとして注目されているものに、筋発揮張力維持スロー法（Low intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation：以下 LST）がある。LST は低速度で、運動動作の途中で脱力しない（筋の発揮張力を維持する）ことを重視したレジスタンス運動の方法であり、若年成人を対象に、低負荷（50%1RM）でも一般的な高負荷（約 80%1RM）レジスタンストレーニングと同程度の筋肥大や筋力増強効果を得られることが報告されている（Tanimoto and Ishii, 2006; Tanimoto et al., 2008）。この方法では低負荷を用いることに加え、運動中に急な加減速をする局面がないため、膝伸展運動時の関節トルクのピーク値は高負荷（約 80%1RM）レジスタンス運動時の半分程度、同じ負荷を用いた通常速度での運動時と比較しても 70%程度となる（Tanimoto and Ishii, 2006）（図 1-3 中段）。また、高負荷レジスタンス運動の実施時に見られるような血圧の大幅な上昇が生じないことも確認されている（図 1-4）（Tanimoto and Ishii, 2006; Tanimoto et al., 2008）。低負荷でも高負荷を用いた場合に匹敵する効果が期待でき、かつ安全性も比較的高いことから、LST は高齢者や有疾患者に適したレジスタンス運動の方法と考えられる。実際に、健常高齢者を対象に LST により低負荷（30～50%1RM）でレッグエクステンションを 12 週間行ったところ、筋肥大・筋力増強に効果があったことが示されている（Watanabe et al., 2013; Watanabe et al., 2014）。

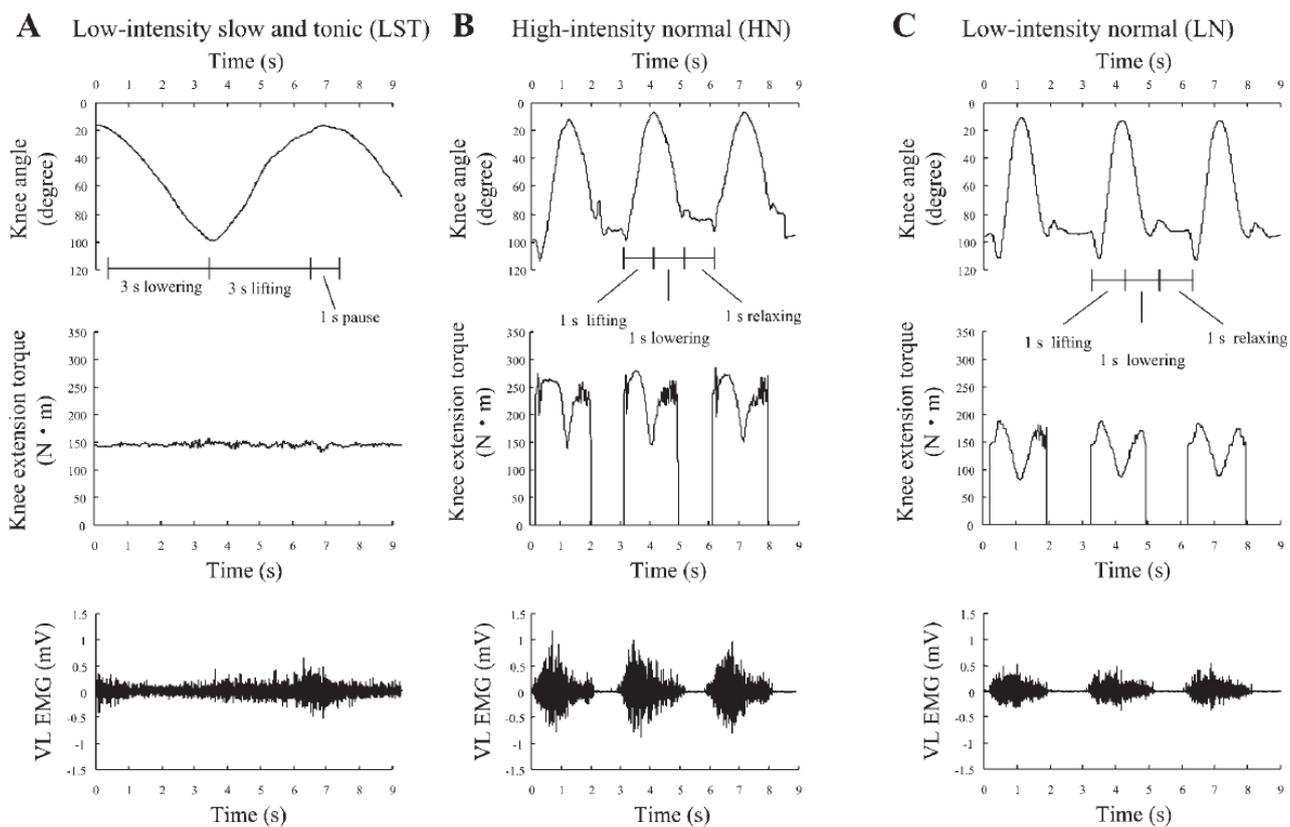


図 1-3 膝伸展運動時における膝関節角度、膝伸展トルク、外側広筋の筋活動（表面筋電図）の時間変化（Tanimoto and Ishii, 2006）

上段から膝関節角度、膝伸展トルク、外側広筋の筋活動を示す。LST は急激な加減速がなく関節トルク発揮および筋活動が持続的であり、HN、LN は間欠的である。

A (LST)：筋発揮張力維持スロー法（ $\sim 50\%1RM$ ）

B (HN)：通常高負荷（ $\sim 80\%1RM$ ）レジスタンス運動

C (LN)：通常低負荷（ $\sim 50\%1RM$ ）レジスタンス運動

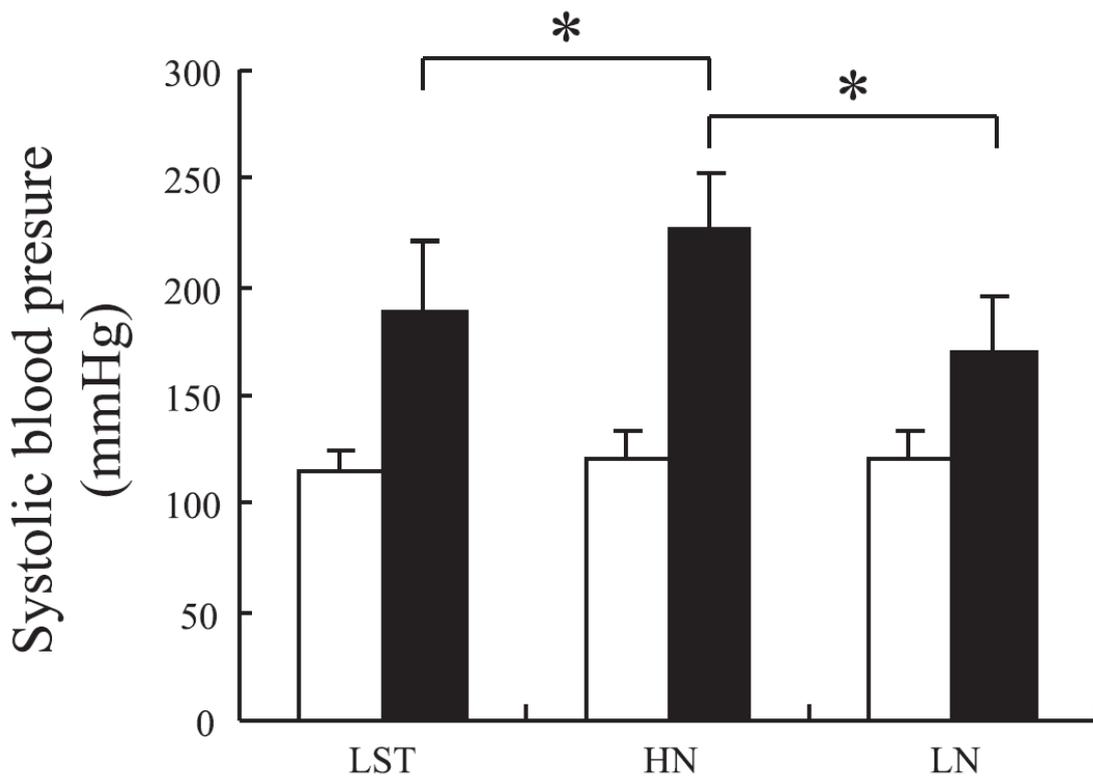


図 1-4 安静時および膝伸展運動時の収縮期血圧 (Tanimoto and Ishii, 2006)

* 群間の有意差 ($P < 0.05$)

LST：筋発揮張力維持スロー法 (～50%1RM)

HN：通常高負荷 (～80%1RM) レジスタンス運動

LN：通常低負荷 (～50%1RM) レジスタンス運動

以上のことから、低負荷レジスタンス運動においては運動条件（反復回数、運動速度、セット間休息など）が安全性やトレーニング効果に大きな影響を及ぼすことが分かる。したがって、高齢者や有疾患者に最適な低負荷レジスタンス運動の条件を決定するには、複数の運動条件を設定してそのトレーニング効果や安全性を比較する長期実験を行うことが一見理想的であるが、このアプローチには現実として様々な問題がある。まず、高齢者や有疾患者は若齢健常者と比較して身体的な個体差が大きく、異なる対象者間の比較では有意な差を検出しにくいという点が挙げられる。次に、同一対象者に運動条件の異なる複数のレジスタンストレーニングを実施させるとなると、二条件までは同時に実施可能な場合（右脚と左脚を別々に鍛えるなど）もあるが（Holm et al., 2008）、三条件以上の比較は出来ない。期間をずらして実施する場合には先に実施したトレーニングの影響や長期的な身体の変化（加齢による衰え、病状の進行など）が問題となるだけでなく、総実験期間が極めて長期となり現実的ではない。最後に、設定する運動条件の数にもよるが、前述したいずれのケースにおいても莫大な労力と費用がかかることになる。

5) 一回の運動による筋疲労とトレーニング効果の関係

トレーニング効果を運動によって生じる一過的な身体の反応が積み重なったものと考えて、一回の運動に対する生理学的応答からトレーニング効果やそれがもたらされる機序などを推測するアプローチも、トレーニング実験とともに頻繁に用いられてきた（Burd et al., 2010; Mitchell et al., 2013 など）。例えば、一回のレジスタンス運動による血中乳酸濃度や成長ホルモン濃度の上昇の程度がトレーニング効果と相関することはよく知られている（Kraemer et al., 2005）。このことから、筋内に乳酸等の代謝産物が蓄積することにより脳下垂体前葉から成長ホルモンの分泌が促され、その同化作用により筋肥大が起こるとい

うメカニズムがかつて想定されていたが、近年では活動筋内で起こる成長因子の分泌など、局所的に起こる変化の方がはるかに重要と考えられている。また、トレーニング効果を予測する上でも、一回の運動前後における筋タンパク質合成速度や筋細胞内シグナル伝達物質の変化など、より直接的な指標が用いられるようになってきている。ただし、ヒト生体を対象にこれらを測定するためには、侵襲性の高い筋生検を行わなくてはならない。

Burd et al. (2010; 2012) は、一回の低負荷レジスタンス運動実施後の筋タンパク質合成速度について反復回数や収縮時間の異なる条件を比較し、低負荷運動であっても反復回数を増やしたり、収縮時間を長くしたりすると高負荷運動と同等に筋タンパク質合成が刺激されることを明らかにした (図 1-5)。このメカニズムについて、彼らは筋線維の動員から説明している。すなわち、低負荷のレジスタンス運動では肥大が起こりやすい速筋線維があまり動員されないため、高い筋肥大効果を得るためにはほぼ全ての筋線維を使い切るように疲労困憊まで運動を続けることが重要と指摘している。

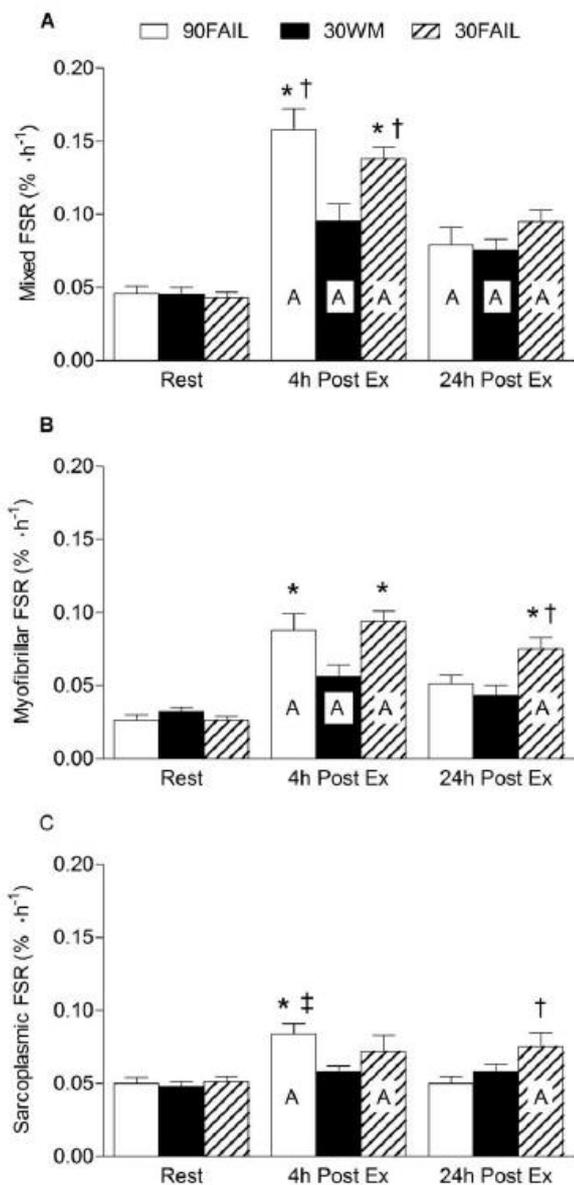


図 1-5 一回のレジスタンス運動後の全筋タンパク質合成率 (A)、筋原線維分画のタンパク質合成率 (B)、筋形質分画のタンパク質合成率 (C) の比較 (Burd et al., 2010)

レジスタンス運動後の筋タンパク質合成率は、低負荷でも疲労困憊まで実施すると、高負荷と同程度になった。

大文字アルファベット A 運動前 (Rest) との有意差 ($P < 0.05$)

* 30WM との有意差 ($P < 0.05$)

† 90FAIL との有意差 ($P < 0.05$)

‡ 同群における運動 24 時間後との有意差 ($P < 0.05$)

90FAIL : 高負荷 (90%1RM) で疲労困憊まで
30WM : 低負荷 (30%1RM) で高負荷と運動容量を一致

30FAIL : 低負荷 (30%1RM) で疲労困憊まで

間接的ではあるが、一回のレジスタンス運動直後における筋疲労の程度は、その運動でどれだけ筋線維が動員され、筋タンパク質合成が刺激されたかを表す局所的かつ非侵襲的な指標として、運動によるトレーニング効果を予測する上で有用な情報を含んでいると考

えられる。運動を一定期間継続させて筋肥大や筋力増強効果を調べる場合と異なり、筋疲労の程度はレジスタンス運動を一回実施するだけで評価が可能のため、複数の運動条件における違いを比較的容易に検討することができる。そこで本研究では、低負荷レジスタンス運動の効果について、運動直後の筋疲労の程度を指標として比較検討することとした。

筋疲労は生理学的に「運動により引き起こされる筋力（あるいはパワー）発揮能力の低下」と定義され（Gandevia, 2001）、通常は運動の前後に随意最大筋力を測定してその低下率として評価される（Ahtiainen and Hakkinen, 2009; Goto et al., 2009）。しかし、レジスタンス運動（動的）と筋力測定（静的）では運動様式および使用機器が異なるため、レジスタンス運動終了後に筋力測定を開始するまでには数分のタイムラグが生じ、測定のタイムコースが不安定になりがちである。近年、Froyd et al. (2013) は、高強度運動による筋疲労は運動終了後 1~2 分において回復が著しいことを報告しており（図 1-6）、筋疲労を正確に評価するためには、運動後直ちに、正確なタイムコースで測定することの重要性を指摘している。

随意最大筋力の変化は、末梢性の疲労（筋自体の機能低下）に加えて中枢性の疲労（皮質脊髄路興奮性の低下など）も反映するため、近年では両者を区別して筋疲労を評価した研究も増えてきている（Cook et al., 2013; Place et al., 2007）。特に筋肥大に強く影響を及ぼすのは末梢性疲労であるため、筋肥大効果の予測指標として筋疲労を正確に評価するためには、中枢性疲労と区別する必要がある。また、低負荷レジスタンス運動は筋線維の動員や疲労困憊に至るまでの時間が高負荷レジスタンス運動とは大きく異なるため、中枢性疲労と末梢性疲労の貢献度について異なる可能性が考えられる。さらに、同じ低負荷を用いたレジスタンス運動でも、運動条件の違いにより両者の貢献度に違いがあるかもしれない。しかし、我々が知る限りでは、これらの点を詳細に検討した研究は存在しない。

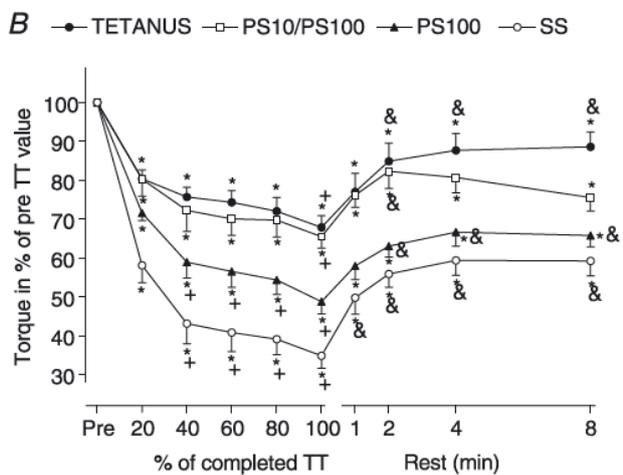
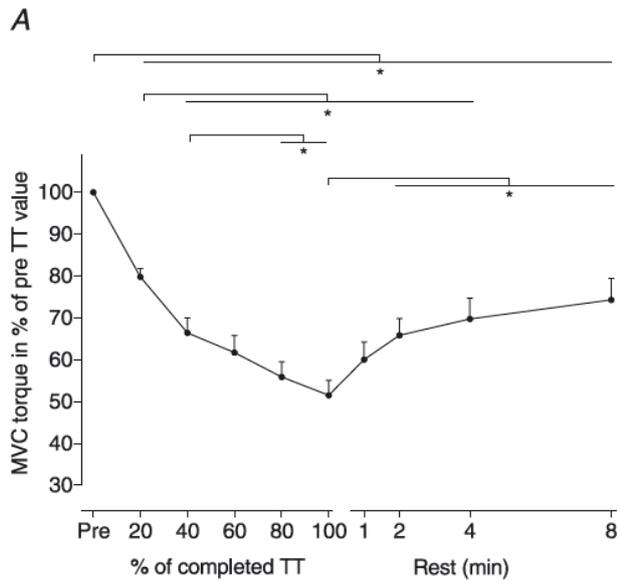


図 1-6 高強度運動後における随意最大筋力 (A) および末梢性疲労 (B) の回復動態 (Froyd et al., 2013)

運動による筋疲労 (特に末梢性疲労) は、運動終了後数分において回復が著しい。

A: * 時間の有意差 ($P < 0.05$)

B: * time trial 前との有意差 ($P < 0.05$)

+ 20% of time trial との有意差 ($P < 0.05$)

& 回復期における 100% of time trial (運動直後) との有意差 ($P < 0.05$)

TT : time trial MVC : 随意最大筋力

SS : 単一刺激 PS100 : 高頻度 (100Hz) 二連発刺激

PS10 : 低頻度 (10Hz) 二連発刺激 TETANUS : 高頻度 (100Hz) 強縮性刺激

1-2：本研究の目的

これまでの議論を踏まえ、本研究では、高齢者・有患者でも安全に継続でき、かつ確実な効果が期待できる低負荷レジスタンス運動の条件を検討すること、およびその知見を反映させた低負荷レジスタンス運動が高齢有患者に及ぼす効果について検討することを目的として、以下の研究 1 と 2 を実施した。

<研究 1>

・研究 1-1

研究 1-1 では、トレーニング効果を予測する間接指標となり得る、運動直後の筋疲労の程度およびその回復過程を詳細に解析する独自の測定系の構築と信頼性の確認を目的とした。

・研究 1-2

研究 1-2 では、研究 1-1 で信頼性が確認された測定系を用いて、3 種の異なる低負荷レジスタンス運動条件における、運動中の膝関節トルクのピーク値（安全性の指標）および運動後の筋疲労の程度（トレーニング効果の指標）を測定し、その結果を高負荷レジスタンス運動条件とも比較した上で、高齢者・有患者に最適な運動条件を検討することを目的とした。

<研究 2>

研究 1 で得られた知見を反映させた運動条件での低負荷レジスタンス運動が、高齢 2 型糖尿病患者に及ぼす急性および長期効果について検討することを目的とした。

第2章 研究1

2-1：研究背景

これまで、レジスタンス運動のトレーニング効果（数か月以上の継続による筋肥大、筋力増強効果）は運動負荷に依存し、筋肥大・筋力増強を目的とした場合、最大挙上重量（one-repetition maximum[1RM]）の80%前後となる中高負荷が必要となり、50%以下の低負荷ではほとんど効果がないと考えられてきた(Fleck and Kraemer, 1987)。

高負荷レジスタンス運動が必ずしも危険であると捉えるべきではないが、運動指導の現場では運動器系や循環器系の障害のリスクが高い高齢者や有疾患に対して高負荷のレジスタンス運動を処方する不安は大きく、また継続が困難になりやすいという問題もある。しかしながら、高齢者や2型糖尿病をはじめとした有疾患では、筋量低下が健康状態を増悪させる原因となっている場合が多いため、レジスタンス運動を処方する必要性は高い。したがって、これら対象者が安心して継続できるためには、トレーニング効果が高い低負荷レジスタンス運動の開発が求められる。このような背景の中、近年では低負荷（1RMの30～50%）のレジスタンス運動であっても、セット間休息を短くする（Takarada and Ishii, 2002）、回数を増やす（Mitchell et al., 2012; Ogasawara et al., 2013）、動作をゆっくりとする（Tanimoto and Ishii, 2006）など運動条件を工夫することで高負荷（80%1RM前後）のレジスタンス運動に匹敵するトレーニング効果（筋肥大・筋力増強効果）をもたらすことが示されている。しかし、その効果の程度を運動条件の違いで比較した研究はほとんどなく、低負荷レジスタンス運動における運動条件とトレーニング効果の関係性については不明な点が多い。また、運動方程式（力＝質量×加速度）より、運動中の発揮筋力は負荷と加速度の両者に依存することから、同じ低負荷であっても

運動速度や加減速の程度が異なれば、運動中の発揮筋力にも違いが生じ（Tanimoto and Ishii, 2006）、外傷・障害や血圧上昇のリスクなど安全性への影響も異なる可能性がある。したがって、高齢者・有疾患向けに低負荷レジスタンス運動の条件を最適化するためには、効果だけではなく、安全性、実用性なども含めた多面的観点から検討する必要がある。

トレーニング効果は運動によって生じる一過的な身体の反応が積み重なって決定されるものと考えられるが、近年、運動による一過的な疲労の程度が筋肥大効果を決定する主要因子として挙げられている。Burd et al. (2010; 2012) は、低負荷レジスタンス運動を疲労困憊まで続けることで高負荷レジスタンス運動と同等に筋タンパク質合成が刺激されることを報告している。したがって、レジスタンス運動によって生じる筋疲労の程度は、その運動でどれだけ筋タンパク質合成が刺激されたかを表す間接指標となり、その運動による筋肥大効果を予測する上で有用な情報を含んでいると考えられる。

筋疲労は、運動による随意最大筋力の低下率で評価されることが多いが、随意最大筋力の低下は末梢性の疲労（筋自体の機能低下）に加えて中枢性の疲労（皮質脊髄路興奮性の低下など）も反映している。負荷や反復回数、動作速度などの運動条件の違いは、両者の貢献度にも影響を及ぼす可能性が考えられるが、筋肥大に強く影響を及ぼすのは末梢性疲労であるため、筋肥大効果の予測指標として筋疲労を正確に評価するためには、中枢性疲労と区別する必要がある。筋疲労を非侵襲的に評価する方法には、随意最大筋力測定の外に、表面筋電図法、神経・筋電気刺激法などがあり、これらの測定法を組み合わせることで、両者の区別が可能となる。また一般に、レジスタンス運動（動的）と筋力測定（静的）では運動様式および使用機器が異なるため、レジスタンス運動終了後に筋力測定を開始するまでには数分のタイムラグが生じ、測定のタイムコースが不安定になる。し

かし、最近 Froyd et al. (2013) は高強度運動終了後数分において筋疲労からの回復が著しいことを実験的に示し、筋疲労を正確に評価するためには、運動後直ちに、正確なタイムコースで測定することの重要性を指摘している。したがって、低負荷レジスタンス運動における条件の違いによるトレーニング効果を比較するためには、Froyd et al. が指摘する問題点を改善した測定系で、運動による筋疲労を末梢性要因と中枢性要因を区別して詳細に解析することが求められる。

一方、運動の安全性については、運動中の血圧上昇の程度が負荷に依存することから(鱈坂, 2003)、運動中の発揮筋力(ピークトルク)が循環器系へのストレスを反映する一つの指標になるものと考えられる。また、特に高齢者を対象とした場合、変形性関節症などの有病率が増えることから関節への負担をできる限り減らす配慮が求められる。一般的な等張力性トレーニングにおいては、関節への負担は、負荷の大きさだけでなく加減速の程度なども関係することから、同じ低負荷を用いたとしても動作速度などの運動条件により安全性は異なるものと考えられ、これらの点についても詳細に検討する必要がある。

そこで研究1では、効果、安全性、実用性などの多面的観点から高齢者・有患者に適した低負荷レジスタンス運動の条件を検討することを目的に、以下の2つの研究を行った。

・研究 1-1

トレーニング効果の予測指標となり得る、運動による筋疲労の程度を詳細に解析するために開発した測定系の構築と信頼性の確認を目的とした。先述した Froyd et al.

(2013) が指摘する問題点をクリアするために、膝伸展筋力計に重量積載部を搭載し、動的レジスタンス運動を可能にすることでトレーニングマシンとしての機能も持たせた独自の測定系を用い、疲労困憊まで行う高負荷レジスタンス運動を実施し、筋力測定、

表面筋電図法、神経・筋電気刺激法を用いて、運動中および運動直後の筋疲労とその回復過程を詳細に測定した。繰り返し実験により測定系の信頼性を確認したうえで、高負荷レジスタンス運動による疲労動態を明らかにした。

・研究 1-2

研究 1-1 で信頼性が確認された測定系を用いて、3 種の異なる低負荷レジスタンス運動条件で、運動により発生する膝関節トルクのピーク値（安全性の指標）および運動後の筋疲労の程度（トレーニング効果の指標）を測定し、その結果を高負荷レジスタンス運動条件と比較しながら、高齢者・有疾患者に適した運動条件を検討することを目的とした。

2-2：研究 1-1) レジスタンス運動直後における筋疲労の定量化の検討

1) 方法

被験者

健康で過去に下肢に重篤な傷害（骨折や靭帯損傷など）を経験したことの無い男性 7 名（年齢 27.0 ± 4.6 歳、身長 171.1 ± 6.3 cm、体重 67.6 ± 6.1 kg）が本研究に参加した。各被験者の運動習慣については、2 名がレジスタンス運動やランニングなど中強度の運動習慣を持ち、残り 5 名は時々スポーツを楽しむのみで、決まった運動習慣を持たない者であった。各対象者には研究の目的、方法、注意事項などを口頭および文書で説明した。実験は、各対象者から同意書を取得した後に実施した。これらの手順については、東京大学大学院総合文化研究科・教養学部「ヒトを対象とした実験研究に関する倫理審査委員会」より承認を得た。

プロトコル

各被験者は、計 3 回の実験に参加した。このうち 1 回目は被験者をレジスタンス運動、測定手順、筋電気刺激に慣らすための練習であり、本実験は 2 回目以降とした。各回の運動により生じた疲労が次回の実験に影響することがないように、各実験は 10～14 日の間隔をあけて実施した。被験者には、本実験開始前の 24 時間におけるカフェインやアルコールの摂取と、48 時間における激しい運動を控えるよう指示した。2 回の本実験は同じプロトコルとし、後述する運動プログラムを被験者に行わせ、その前後における神経・筋機能の変化を調べることで筋疲労の程度を評価した。

レジスタンス運動

レジスタンス運動は、片側（右脚）のニーエクステンションとした。本研究では、膝伸展筋力計（特注品、アプライドオーフィス、日本）にウェイト積載機構を組み込み、トレーニングマシンとしての機能をもたせた特殊な膝伸展エルゴメータを用いて、運動中の膝伸展トルクと運動後における筋疲労の程度を評価した。運動のセット数は3、セット間の休息は2分間とした。また股関節角度は約70度（仰臥位：0度）とし、胸部、腰部、右足首はストラップで固定した（図2-1-1、2-1-2）。

後述する膝伸展随意最大発揮筋力（MVC）の70%の負荷が挙上開始時（膝屈曲90度）においてかかるようにウェイトを調節し、挙上と降下をそれぞれ1.5秒のリズムで、3セットとも疲労困憊まで反復させた。疲労困憊の判断は、規定の動作範囲または規定の動作速度で運動を遂行できなくなった状態とした。

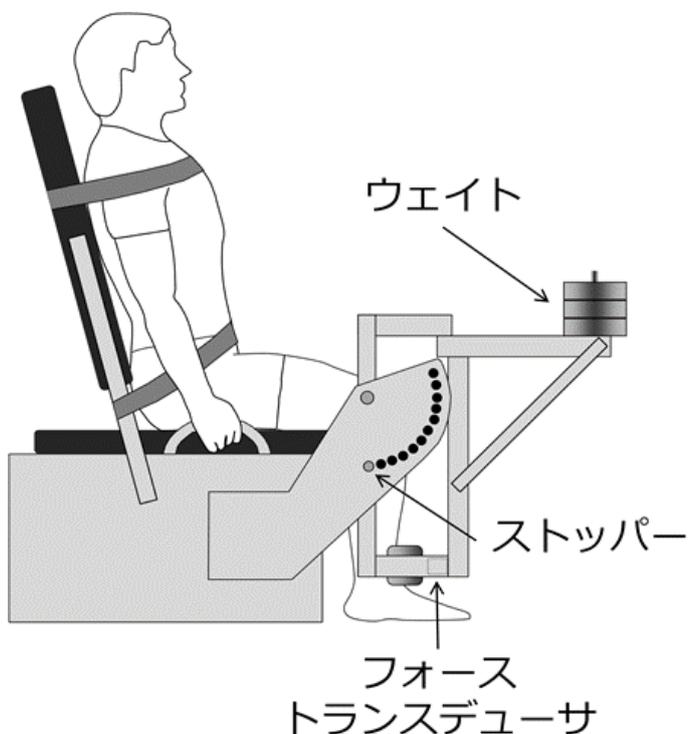


図 2-1-1 膝伸展エルゴメータの概要

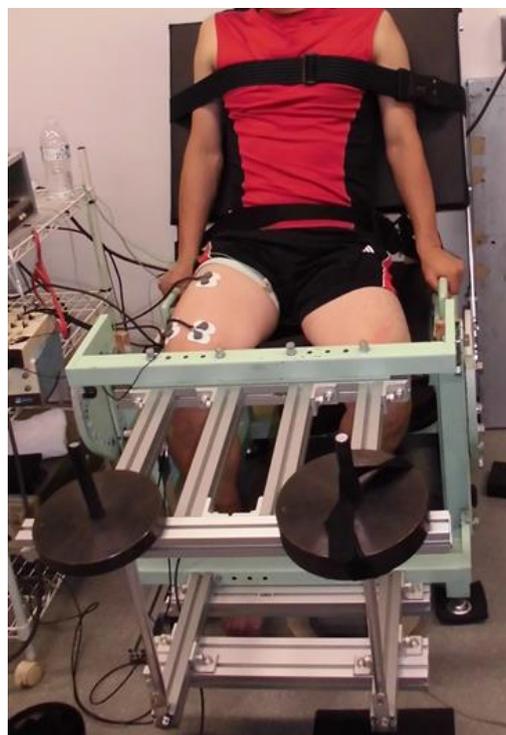


図 2-1-2 実際の測定風景

運動中の膝関節トルクの記録および運動前後における等尺性筋力の測定

レジスタンス運動中、前述の膝伸展エルゴメータを用いて右脚の膝関節トルクを連続的に記録した。足首の固定具と連結した小型ロードセル（LUX-B-2KN、共和電業、日本）から得られた力信号を増幅器（6M84、日本電気三栄、日本）で増幅し、A/D変換器（PowerLab/16SP、ADInstruments、米国）によりサンプリング周波数4kHzで記録した後、エルゴメータの回転中心から小型ロードセルまでの垂直距離（0.35m）を乗じてトルク信号に変換した。

また、これとは別に、等尺性筋力測定をレジスタンス運動開始前に1分以上の間隔をあけて3回、レジスタンス運動の各セット終了直後に1回、3セット目のレジスタンス運動終了5、10、30、60分後に各1回実施した。運動開始前に実施した3回目の筋力測定からレジスタンス運動開始まで10分間の休息を入れた。それぞれの測定においては、約5秒間の随意最大筋力発揮および後述する電気刺激により誘発された膝伸展トルクを連続的に記録した（図2-1-3）。測定時の股関節角度とストラップによる固定は、レジスタンス運動時と同様であった。膝関節は屈曲90度に固定した。

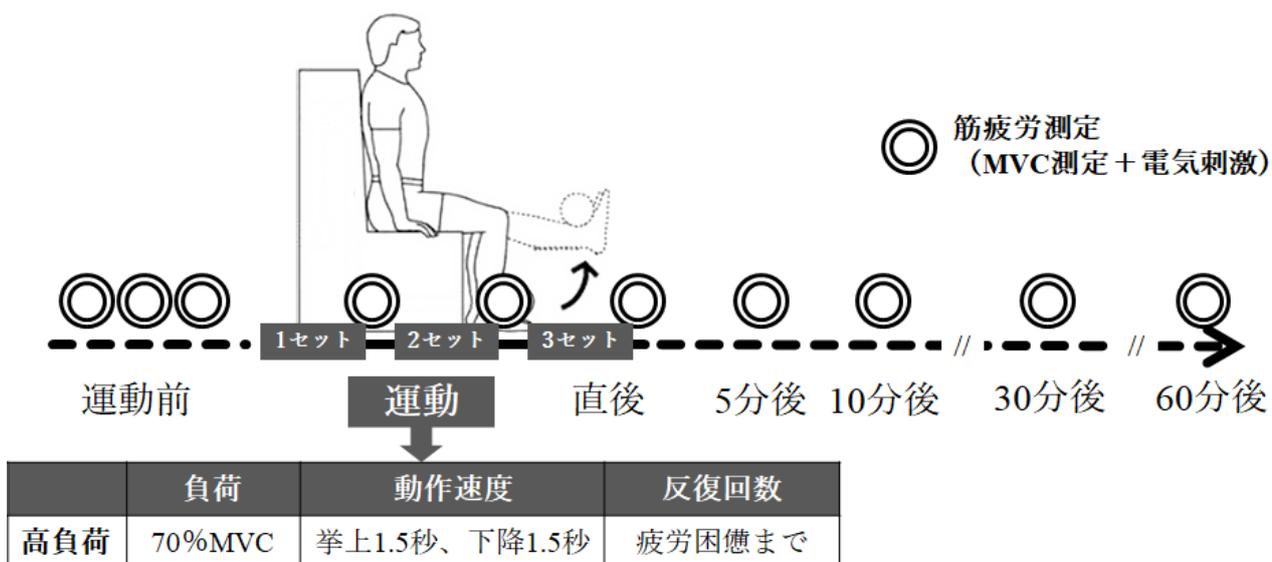


図 2-1-3 研究 1-1 の実験プロトコル

MVC：随意最大筋力

電気刺激

膝伸展筋群の収縮は、表面電極を用いた大腿神経の電気刺激により誘発した。陰極としてディスプレイダブル表面電極（F-150、日本光電工業、日本）を大腿三角に、陽極として大型（5×9cm）の表面電極（PALS-895240、Axelgaard Manufacturing）を大転子近傍に貼り付けた。電気刺激装置（SEN-7203、日本光電工業、日本）に接続されたアイソレータ（SS-2185、日本光電工業、日本）より 0.5ms 矩形波を出力し、刺激強度は超最大（刺激電圧の増加に伴う M 波の増大が認められない強度）とした。

電気刺激は、随意最大筋力発揮中に 1 回、終了直後に 3 秒間隔で 3 回与えた。このうち随意最大筋力発揮中の刺激と終了後 3 回目の刺激は高頻度（80Hz）二連発刺激であり、終了後 1 回目と 2 回目の刺激はそれぞれ単一刺激と低頻度（10Hz）二連発刺激であった（図 2-1-4）。電気刺激の出力と同期したパルス信号を力信号と同じ方法で記録した。

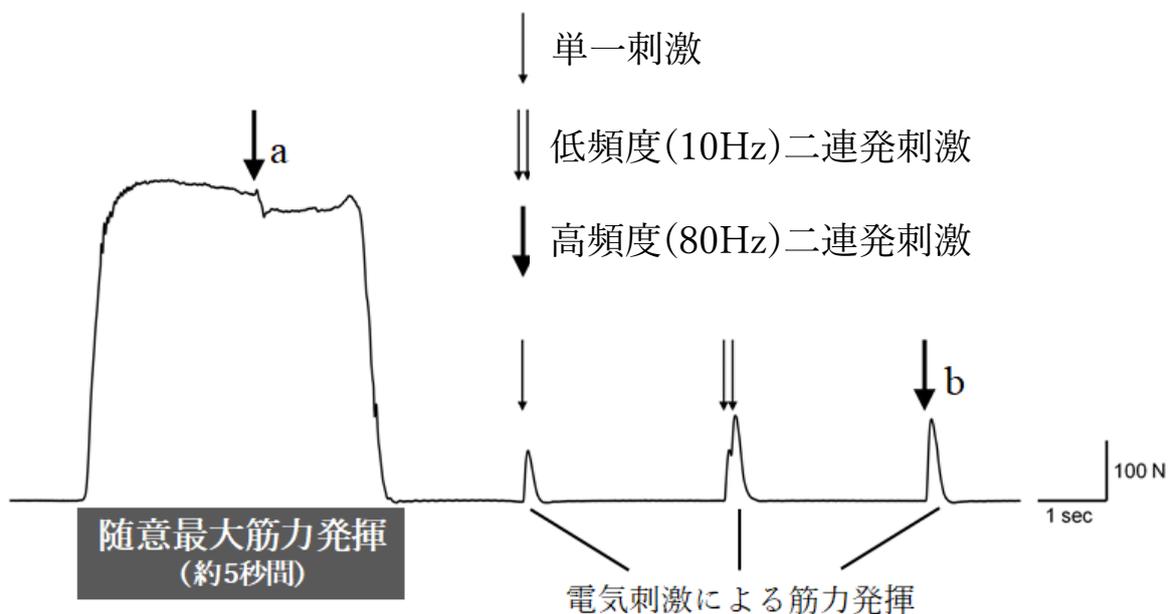


図 2-1-4 電気刺激による筋疲労測定法の詳細

表面筋電図

外側広筋の表面筋電図はディスポーザブル表面電極（F-150、日本光電工業、日本）を用いて導出・記録した。その際、電極間抵抗が $5\text{k}\Omega$ 未満となるように十分な皮膚の前処理を行った。電極の貼り付け位置は SENIAM (<http://www.seniam.org/>) のガイドラインに基づいて決定した。電極の中心間距離は 25mm とした。得られた筋電図信号は増幅器（MEG-6116M、日本光電工業、日本）を用いて増幅し、バンドパスフィルタ（ $5\sim 1,000\text{Hz}$ ）を通過させた後、力信号と同じ方法で記録した。

分析

レジスタンス運動中に記録された膝伸展トルクの時系列データについて、セットごとにピーク値、平均値を求め、平均値に対するピーク値の割合と変動係数（標準偏差値／平均値）も算出した。

筋疲労については、総合的な指標として随意最大筋力（以下、MVC）、中枢性疲労の指標として随意活動レベルと外側広筋の活動量、末梢性疲労の指標として外側広筋の最大 M 波と 3 種類の電気刺激（単一刺激、低頻度二連発刺激、高頻度二連発刺激）による誘発筋力の最大値、および単一刺激時の筋力の上昇・弛緩速度について運動前後における変化率として分析した。なお、上述したように筋力測定時に実際に記録しているのは膝伸展トルク（ $\text{N}\cdot\text{m}$ ）であるが、その値はレジスタンス運動中とは異なり、純粋に発揮筋力と比例するものと見なせるため、本論文では筋力測定時に記録されたトルクは「筋力」、レジスタンス運動中に測定されたトルクは「トルク」と区別して表記する。

MVC は、5 秒間の随意最大筋力発揮のうち最初の 3 秒間（電気刺激を与える前）における筋力の最大値とした。随意活動レベル（VA）は、次の式（Place et al., 2007; Strojnik

and Komi, 1998) により算出した：

$$VA=1-(DT_{sup} \cdot F/F_{max})/DT_{pot}$$

ここで、 DT_{sup} は随意最大筋力発揮中の高頻度二連発刺激により誘発された筋力であり、 F は刺激を与えた瞬間の発揮筋力、 F_{max} は随意的に発揮された最大筋力 (=MVC)、 DT_{pot} は随意最大筋力発揮後の高頻度二連発刺激により誘発された最大筋力である (図 2-1-4)。外側広筋の活動量は、MVC が発揮された時点を中心にした 0.5 秒間における表面筋電図の交流実効値 (RMS) とした。最大 M 波は、超最大強度の電気刺激直後における表面筋電図振幅の最大値と最小値の差として求めた。電気刺激による誘発筋力は、それぞれの刺激により誘発された筋力の最大値とした。単一刺激時の筋力の上昇・弛緩速度についてはデジタルローパスフィルタ (50Hz) 処理をした筋力-時間曲線の傾きを 2ms の時間幅 (佐々木, 2014) で算出し、その最大値を採用した。いずれの指標についても、運動前は 3 回の測定値の平均値、運動後の各回では測定値をそのまま代表値として統計処理に用いた。

統計分析

結果は平均と標準偏差 (図においては標準誤差) で示した。2 回の実験による測定系の信頼性の評価には、変動係数、級内相関係数 (1,1) および対応のある t 検定を用いた。運動による各指標の変化についての比較には、二要因 (測定日 × 時間) 分散分析を用いた。二要因分散分析で有意な交互作用が認められなかった場合には、各指標における時間の影響を見るために、2 回の実験の同一時点における平均値を算出して一元配置分散分析を行い、有意な変化が認められた場合は FDR 法 (Curran-Everett, 2000) で有意水準を調整した多重比較検定 (対応のある t 検定) を行った。いずれの検定についても全体としての有意水準は 5% とした。

2) 結果

ベースライン値（運動開始前値）の再検査信頼性

表 2-1-1 に、2 回の実験により運動開始前の各指標について信頼性を検討した結果を示した。MVC、随意活動レベル、外側広筋の活動量（RMS 値）、外側広筋の最大 M 波、単一刺激による電氣的誘発筋力、低頻度二連発刺激による電氣的誘発筋力、単一刺激時の筋力の上昇速度および弛緩速度については、級内相関係数、変動係数、対応のある t 検定を指標として高い信頼性が確認された。高頻度二連発刺激による電氣的誘発筋力は 1 回目よりも 2 回目で有意に高く ($P < 0.05$)、低頻度と高頻度の二連発刺激により誘発された筋力の比（低頻度／高頻度）も 1 回目より 2 回目の方が高い傾向にあったが ($P < 0.1$)、2 回の測定における値の差はともに僅かであり、級内相関係数（それぞれ 0.85、0.96）および変動係数（それぞれ 3.6%、1.2%）の結果から、その信頼性に問題はないと考えられた。

表 2-1-1 ベースライン値 (運動開始前値) の再検査信頼性

	測定値		級内相関係数 (95%信頼区間)	変動係数	P 値 (t 検定)
	実験1回目	実験2回目			
随意最大筋力 (N・m)	242 ± 38	vs. 247 ± 40	0.96 (0.81 - 0.99)	2.5 ± 2.0	0.238
中枢性疲労					
随意活動レベル (%)	92.3 ± 6.8	vs. 91.1 ± 7.4	0.94 (0.71 - 0.99)	1.9 ± 0.8	0.227
外側広筋の活動量 (RMS値) (mV)	0.21 ± 0.10	vs. 0.21 ± 0.12	0.94 (0.72 - 0.99)	14.0 ± 13.2	0.883
末梢性疲労					
最大M波 (mv)	4.24 ± 1.74	vs. 4.14 ± 2.59	0.89 (0.55 - 0.98)	20.6 ± 19.1	0.813
電氣的誘発筋力					
単一刺激 (N・m)	70.9 ± 8.4	vs. 70.4 ± 12.0	0.87 (0.49 - 0.98)	4.9 ± 2.2	0.808
低頻度二連発刺激 (N・m)	101.1 ± 14.2	vs. 97.9 ± 16.1	0.93 (0.67 - 0.99)	3.3 ± 2.4	0.171
高頻度二連発刺激 (N・m)	98.3 ± 9.3	vs. 94.0 ± 11.2	0.85 (0.42 - 0.97)	3.6 ± 2.4	0.030*
二連発刺激の筋力比 (低頻度/高頻度) (%)	102.6 ± 6.5	vs. 103.9 ± 6.7	0.96 (0.80 - 0.99)	1.2 ± 0.6	0.057
単一刺激時における筋力の上昇速度 (N・s ⁻¹)	4985 ± 1026	vs. 4988 ± 1182	0.94 (0.72 - 0.99)	4.9 ± 2.7	0.987
単一刺激時における筋力の弛緩速度 (N・s ⁻¹)	2812 ± 601	vs. 2534 ± 552	0.58 (-0.15 - 0.91)	12.7 ± 5.8	0.187

値は平均 ± 標準偏差 (n=7)

* P < 0.05

また、運動によるこれら指標の変化については、二要因（測定日×時間）分散分析において有意な交互作用が認められなかった。したがって、運動による疲労動態の検討は、2回の測定の同一時点における平均値を算出し一元配置分散分析を行った（表 2-1-2）。

表 2-1-2 高負荷レジスタンス運動の前後における各指標の変化

	運動中				運動終了後			
	1セット	2セット	3セット	5分	10分	30分	60分	
随意最大筋力 (N·m)	245 ± 39	176 ± 42*	165 ± 29*	162 ± 33*	199 ± 34*†	203 ± 32*	206 ± 30*	217 ± 36*†
中枢性疲労								
随意活動レベル (%)	91.7 ± 7.0	88.8 ± 8.4	86.1 ± 8.3	86.2 ± 11.1	87.5 ± 4.5	86.7 ± 6.8	89.5 ± 5.8	90.9 ± 8.8
外側広筋の活動量 (RMS値) (mV)	0.21 ± 0.11	0.19 ± 0.11	0.17 ± 0.09	0.18 ± 0.10	0.18 ± 0.07	0.19 ± 0.10	0.17 ± 0.09	0.18 ± 0.10
末梢性疲労								
最大M波 (mv)	4.2 ± 2.1	4.2 ± 1.9	4.2 ± 2.0	4.1 ± 1.9	4.1 ± 2.0	4.0 ± 1.9	3.4 ± 1.8†	3.5 ± 1.7
電氣的誘発筋力								
単一刺激 (N·m)	70.7 ± 10.0	42.0 ± 10.8*	44.4 ± 13.4*	43.8 ± 13.6*	53.2 ± 13.8*†	50.1 ± 12.6*†	49.9 ± 11.6*	56.4 ± 12.2*†
低頻度二連発刺激 (N·m)	99.5 ± 15.0	59.2 ± 16.1*	62.7 ± 21.6*	61.3 ± 20.1*	72.1 ± 24.3*†	67.8 ± 23.2*†	68.6 ± 20.3*	76.7 ± 20.4*†
高頻度二連発刺激 (N·m)	96.1 ± 10.1	68.3 ± 13.1*	69.5 ± 13.9*	67.5 ± 13.7*	79.1 ± 14.5*†	77.9 ± 13.9*	77.1 ± 12.6*	80.5 ± 12.3*†
二連発刺激の筋力比 (低頻度/高頻度) (%)	103.3 ± 6.5	85.8 ± 9.4*	88.1 ± 13.4*	88.9 ± 11.9*	89.4 ± 13.5*	85.3 ± 14.1*†	87.6 ± 13.0*	94.2 ± 12.0*†
単一刺激時における筋力の上昇速度 (N·s ⁻¹)	4987 ± 1087	2976 ± 802*	3220 ± 973*	3351 ± 1068*	3920 ± 1308*	3816 ± 1138*	3826 ± 1145*	4125 ± 1119*†
単一刺激時における筋力の弛緩速度 (N·s ⁻¹)	2673 ± 521	901 ± 287*	860 ± 339*	922 ± 306*	1667 ± 509*†	1807 ± 492*†	1891 ± 472*	2070 ± 386*

値は平均 ± 標準偏差 (n=7)

* : 運動前との有意差 ($P < 0.05$)、† : 直前の値との有意差 ($P < 0.05$)

反復回数

3セットの総反復回数は1回目の実験時で 26.7 ± 5.2 回 (1セット目: 11.6 ± 3.1 回、2セット目: 8.1 ± 1.7 回、3セット目 7.0 ± 2.2 回)、2回目の実験時では 27.6 ± 4.5 回 (1セット目: 12.3 ± 3.0 回、2セット目: 8.3 ± 1.1 回、3セット目 7.0 ± 1.7 回) であり、2回の測定間で有意な差は認められなかった ($P = 0.111$)。

運動中の膝関節トルク

表 2-1-3 に、2回の実験における運動中の膝関節トルクについて信頼性を検討した結果を示した。ピーク値、平均値、平均値に対するピーク値の相対値、変動係数について、級内相関係数、変動係数、対応のある t 検定の全てにおいて高い信頼性が確認された。

表 2-1-3 運動中の膝関節トルクにおける再検査信頼性

	測定値		級内相関係数 (95%信頼区間)	変動係数	P 値 (t 検定)
	実験1回目	実験2回目			
膝関節トルク					
ピーク値 (N·m)	215 ± 31	vs. 217 ± 32	0.92 (0.64 - 0.98)	3.9 ± 2.1	0.689
平均値 (N·m)	120 ± 19	vs. 121 ± 18	0.96 (0.83 - 0.99)	2.6 ± 1.8	0.748
ピーク値/平均値	1.80 ± 0.14	vs. 1.80 ± 0.12	0.91 (0.61 - 0.98)	1.6 ± 1.5	0.859
変動係数	51 ± 8	vs. 52 ± 7	0.76 (0.17 - 0.95)	5.1 ± 5.4	0.500

値は平均 ± 標準偏差 (n=7)

運動による変化

随意最大筋力 (MVC)

図 2-1-5 に MVC の時系列変化 (レジスタンス運動開始前の値に対する相対値) を示した。一元配置分散分析において有意な変化が認められた ($P < 0.01$)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した。MVC は 1 セット目終了直後から有意に減少し (71%)、運動終了直後から 5 分後にかけて有意な回復が認められ、30 分後から 60 分後にかけて更に有意な回復が認められた (いずれも $P < 0.05$)。

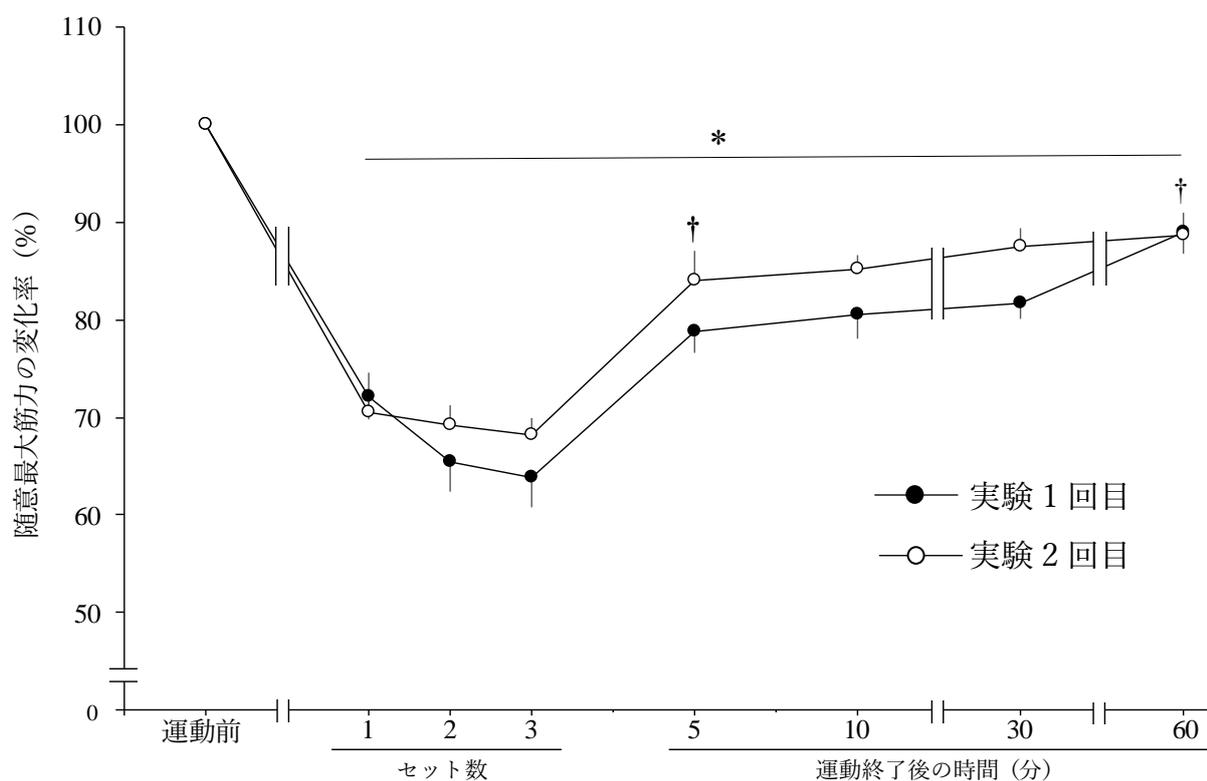


図 2-1-5 随意最大筋力 (MVC) の時系列変化

値は平均 ± 標準誤差 (n=7)

* : 運動前との有意差 ($P < 0.05$)、† : 直前の値との有意差 ($P < 0.05$)

中枢性疲労

図 2-1-6 に随意活動レベルの時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。運動直後に若干低下する傾向があったが（1 セット目終了直後 97%、2 セット目終了直後 94%、3 セット目終了直後 94%）、一元配置分散分析において有意な変化は認められなかった ($P < 0.1$)。

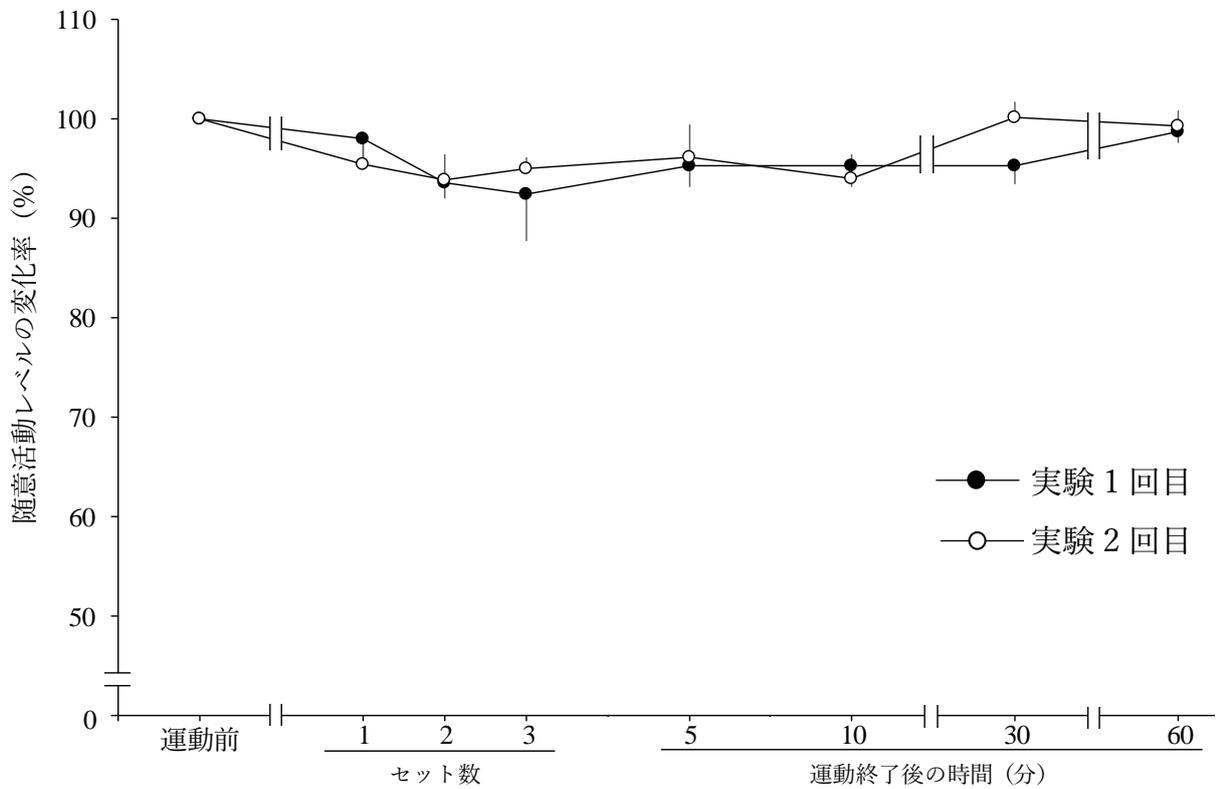


図 2-1-6 随意活動レベルの時系列変化
値は平均±標準誤差 (n=7)

図 2-1-7 に外側広筋の活動量 (RMS 値) の時系列変化 (レジスタンス運動開始前の値に対する相対値) を示した。運動直後に若干低下する傾向があったが (1 セット目終了直後 91%、2 セット目終了直後 88%、3 セット目終了直後 89%)、一元配置分散分析において有意な変化は認められなかった ($P = 0.970$)。

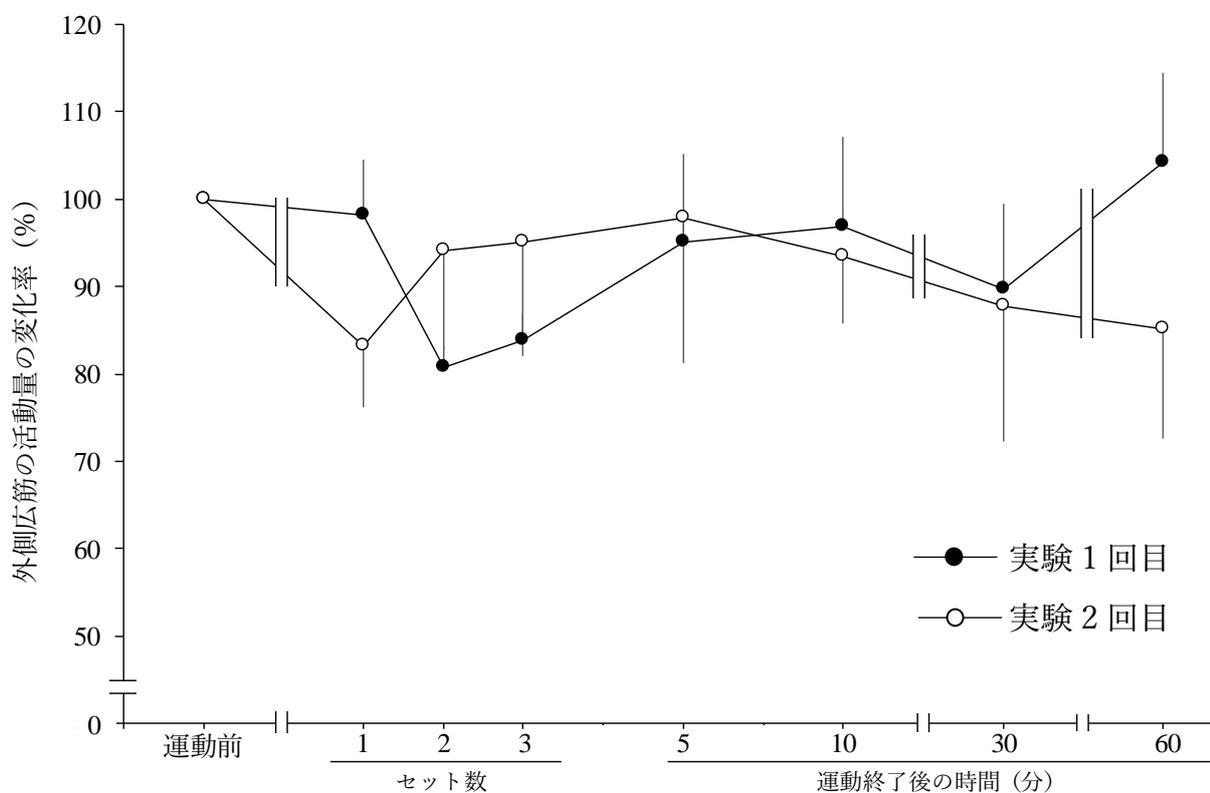


図 2-1-7 外側広筋の活動量 (RMS 値) の時系列変化
値は平均 ± 標準誤差 (n=7)

末梢性疲労

図 2-1-8 に外側広筋の最大 M 波の時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。一元配置分散分析において有意な変化は認められなかった ($P=0.916$)。

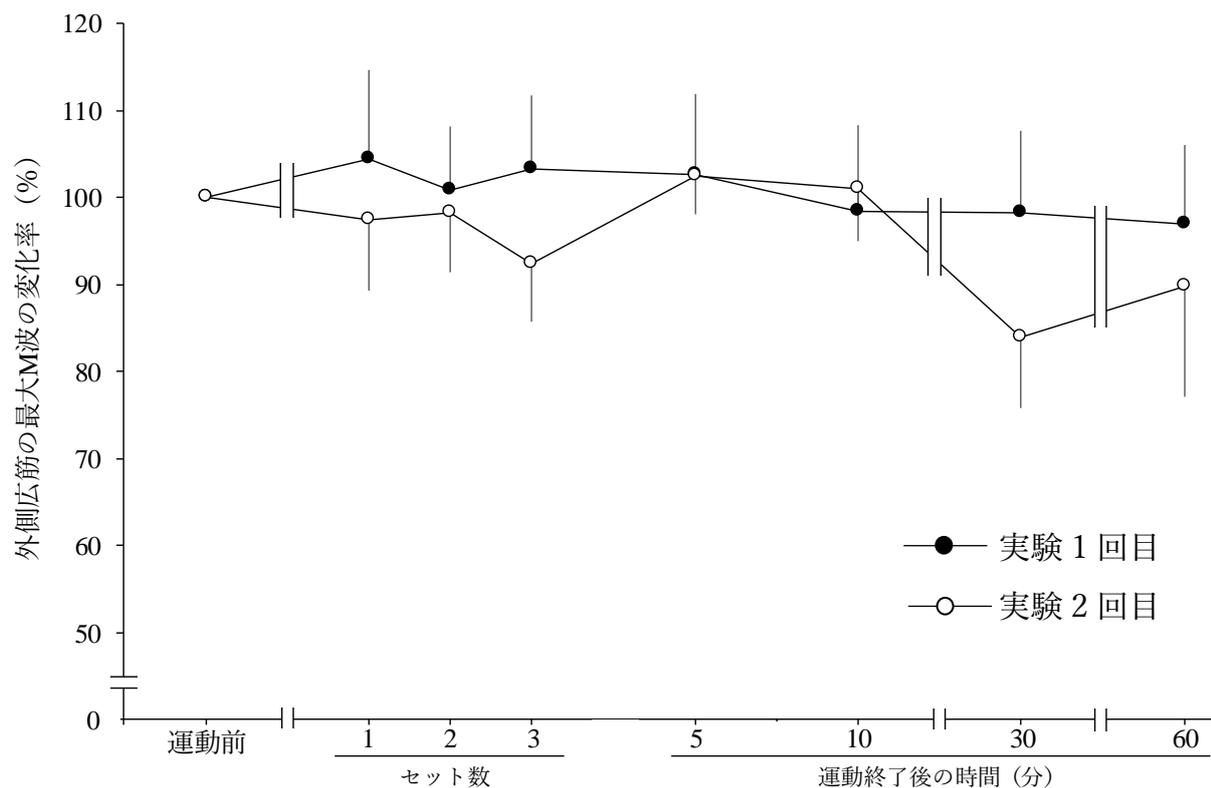


図 2-1-8 外側広筋の最大 M 波の時系列変化
値は平均±標準誤差 (n=7)

図 2-1-9A に単一刺激による電氣的誘発筋力の時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。一元配置分散分析において有意な変化が認められた ($P < 0.01$)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した ($P < 0.05$)。また、運動中（各セット終了時）および運動後の測定値の比較では、1セット目終了直後の時点で運動前の 60%まで減少しており ($P < 0.05$)、運動中それ以上減少することはなかった。運動終了直後から 5 分後にかけて有意な回復が認められ、10 分後に有意な減少が見られたが、30 分後から 60 分後にかけて更に有意な回復が認められた（いずれも $P < 0.05$ ）。

図 2-1-9B に低頻度二連発刺激による電氣的誘発筋力の時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。一元配置分散分析において有意な変化が認められた ($P < 0.01$)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した ($P < 0.05$)。また、運動中（各セット終了時）および運動後の測定値の比較では、1セット目終了直後の時点で運動前の 59%まで減少しており ($P < 0.05$)、運動中それ以上減少することはなかった。運動終了直後から 5 分後にかけて有意な回復が認められ、10 分後に有意な減少が見られたが、30 分後から 60 分後にかけて更に有意な回復が認められた（いずれも $P < 0.05$ ）。

図 2-1-9C に高頻度二連発刺激による電氣的誘発筋力の時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。一元配置分散分析において有意な変化が認められた ($P < 0.01$)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した ($P < 0.05$)。また、運動中（各セット終了時）および運動後の測定値の比較では、1セット目終了直後の時点で運動前の 71%まで減少しており ($P < 0.05$)、運動中それ以上減少することはなかった。運動終了直後から 5 分後にかけて有意な回復が認

められ、30分後から60分後にかけて更に有意な回復が認められた（ともに $P < 0.05$ ）。

図 2-1-9D に低頻度と高頻度の二連発刺激による電氣的誘発筋力の比（低頻度／高頻度）について時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。これは低頻度疲労と呼ばれる持続性の高い疲労の指標として知られる（Blangsted et al.; 2005）。一元配置分散分析において有意な変化が認められた（ $P < 0.01$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した（ $P < 0.05$ ）。また、運動中（各セット終了時）および運動後の測定値の比較では、1セット目終了直後の時点で運動前の83%まで減少しており（ $P < 0.05$ ）、運動中はそれ以上減少することとはなかった。運動終了5分後から10分後にかけて更に有意な減少が認められ、30分後から60分後にかけて有意な回復が認められた（ともに $P < 0.05$ ）。

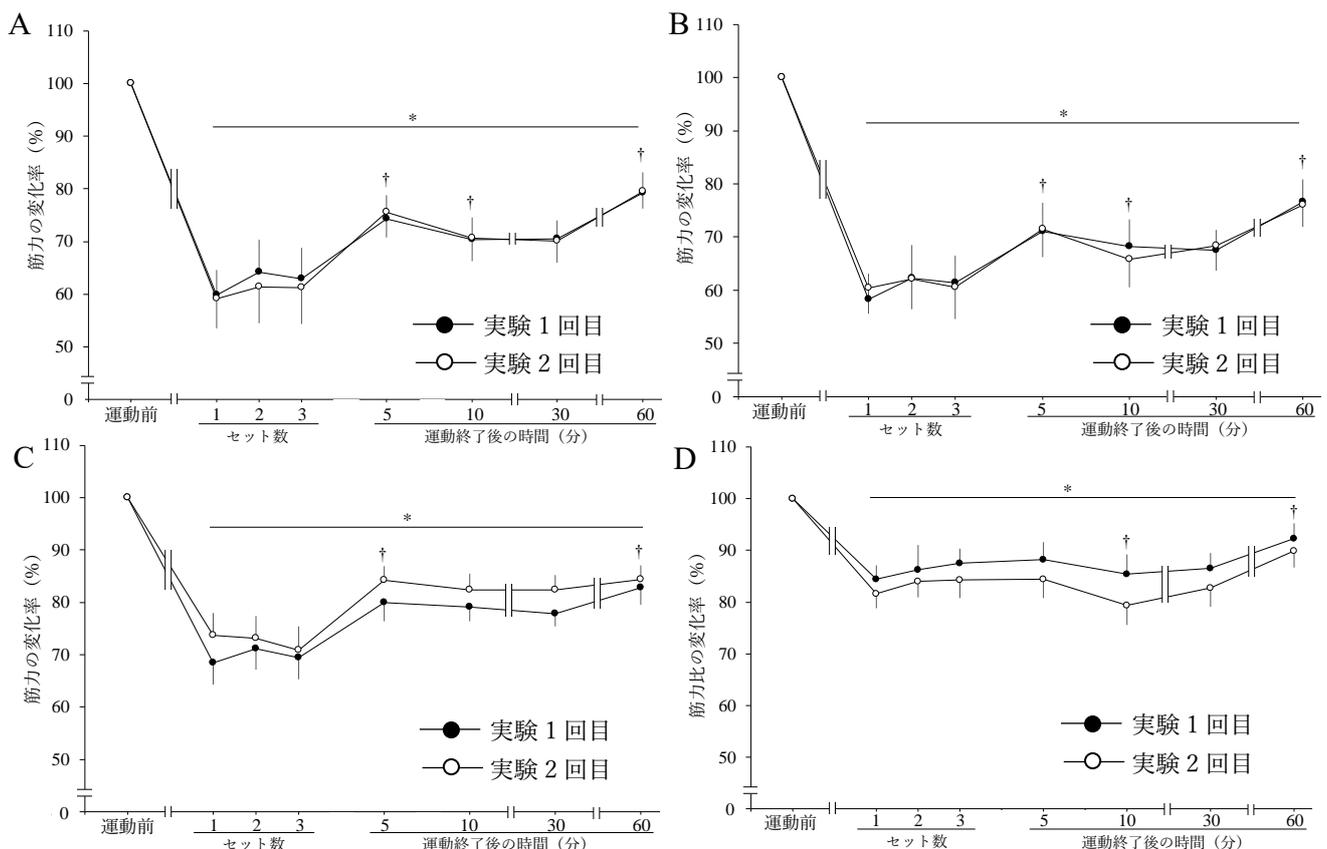


図 2-1-9 誘発筋力および筋力比の時系列変化

A：単一刺激、B：低頻度二連発刺激、C：高頻度二連発刺激、D：二連発刺激の筋力比（低頻度／高頻度）
値は平均±標準誤差（n=7）

*：運動前との有意差（ $P < 0.05$ ）、†：直前の値との有意差（ $P < 0.05$ ）

図 2-1-10 に単一刺激時の筋力の上昇速度について時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。一元配置分散分析において有意な変化が認められた ($P < 0.01$)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した ($P < 0.05$)。また、運動中（各セット終了時）および運動後の測定値の比較では、1セット目終了直後の時点で運動前の61%まで減少しており ($P < 0.05$)、運動中はそれ以上減少することはなかった。運動終了30分後から60分後にかけて有意な回復が認められた ($P < 0.05$)。

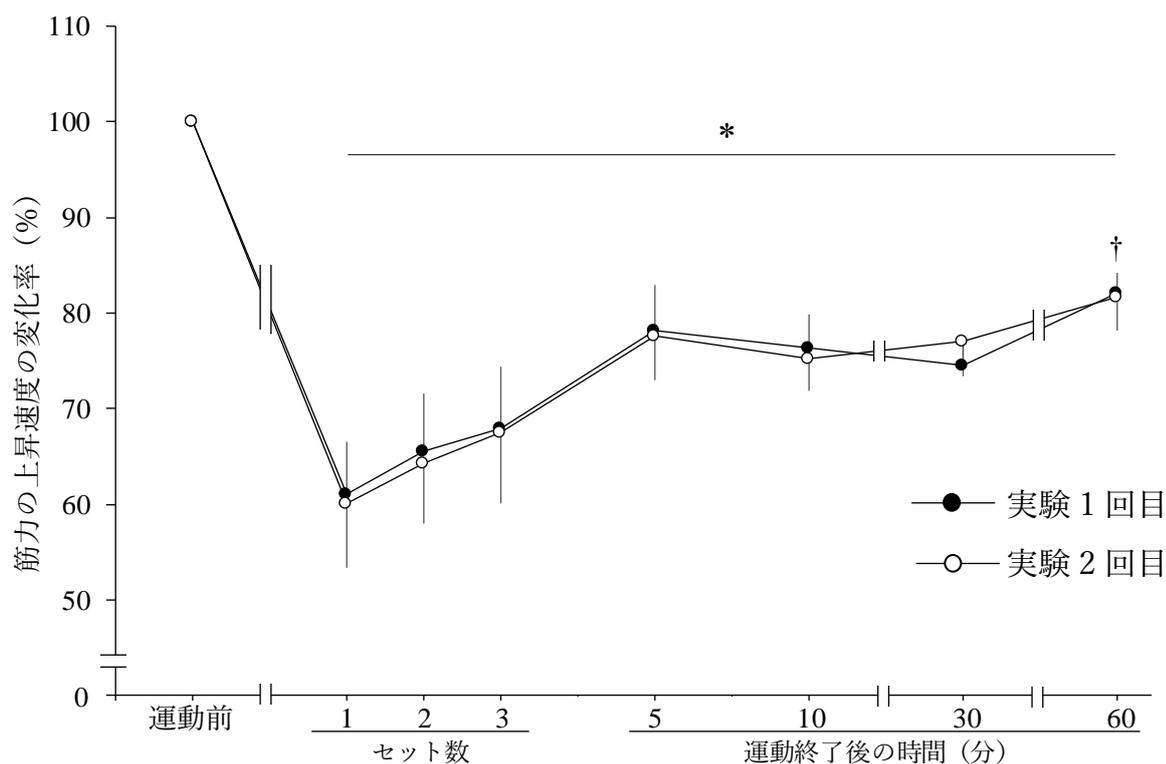


図 2-1-10 単一刺激時における筋力の上昇速度の時系列変化
値は平均±標準誤差 (n=7)

*：運動前との有意差 ($P < 0.05$)、†：直前の値との有意差 ($P < 0.05$)

図 2-1-11 に単一刺激時の筋力の弛緩速度について時系列変化（レジスタンス運動開始前の値に対する相対値）を示した。一元配置分散分析において有意な変化が認められた（ $P < 0.01$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前と比較して、全ての時点で有意な低値を示した（ $P < 0.05$ ）。また、運動中（各セット終了時）および運動後の測定値の比較では、1セット目終了直後の時点で運動前の34%まで減少しており（ $P < 0.05$ ）、2セット目終了直後では33%まで減少し、運動中はそれ以上減少することはなかった。運動終了直後から5分後にかけて有意な回復が認められた（ $P < 0.05$ ）。

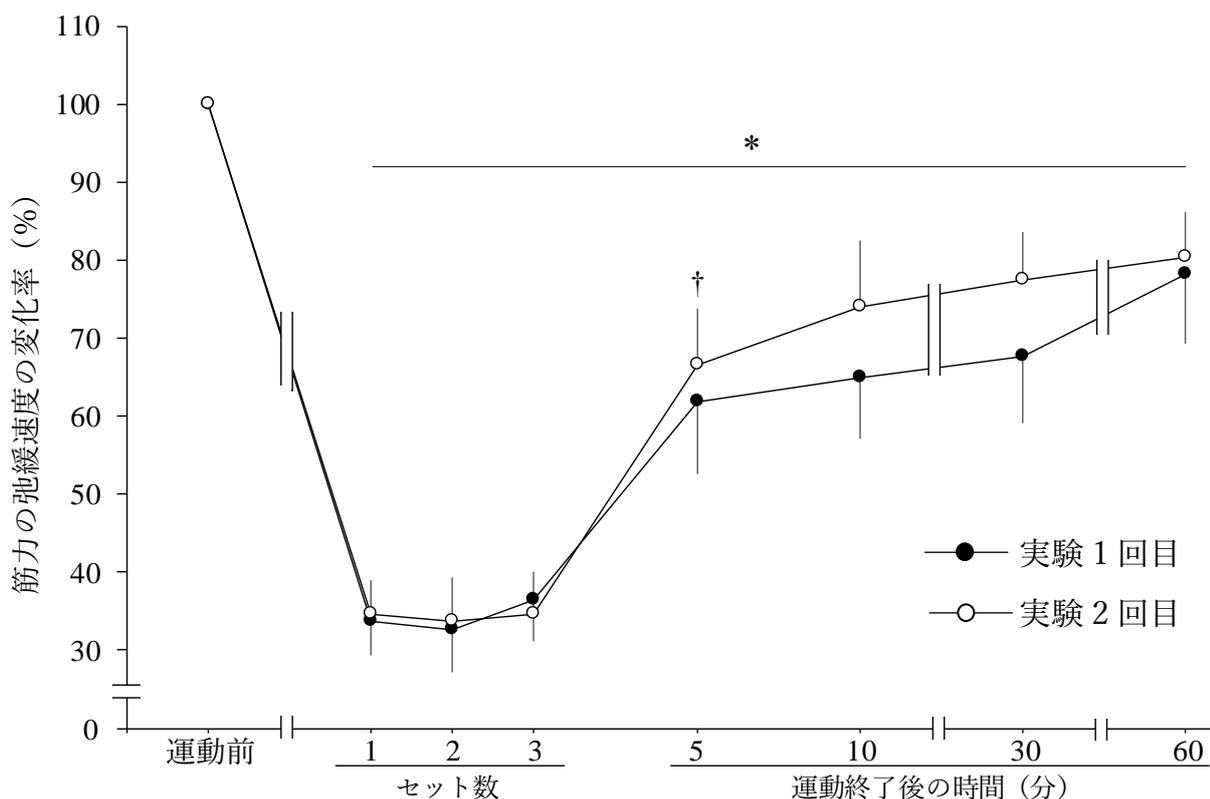


図 2-1-11 単一刺激時における筋力の弛緩速度の時系列変化
 値は平均±標準誤差 (n=7)

*: 運動前との有意差 ($P < 0.05$)、†: 直前の値との有意差 ($P < 0.05$)

MVC との相関

中枢性疲労

図 2-1-12 に運動による MVC の変化率と随意活動レベル (A) および外側広筋の活動量 (RMS 値) (B) の変化率との関係を示した。随意活動レベルと外側広筋の活動量、どちらにおいても MVC の変化率との間に有意な相関関係が認められた (P 値は順に、 $P < 0.001$ 、 $P < 0.05$) (R 値は順に 0.333、0.213)。

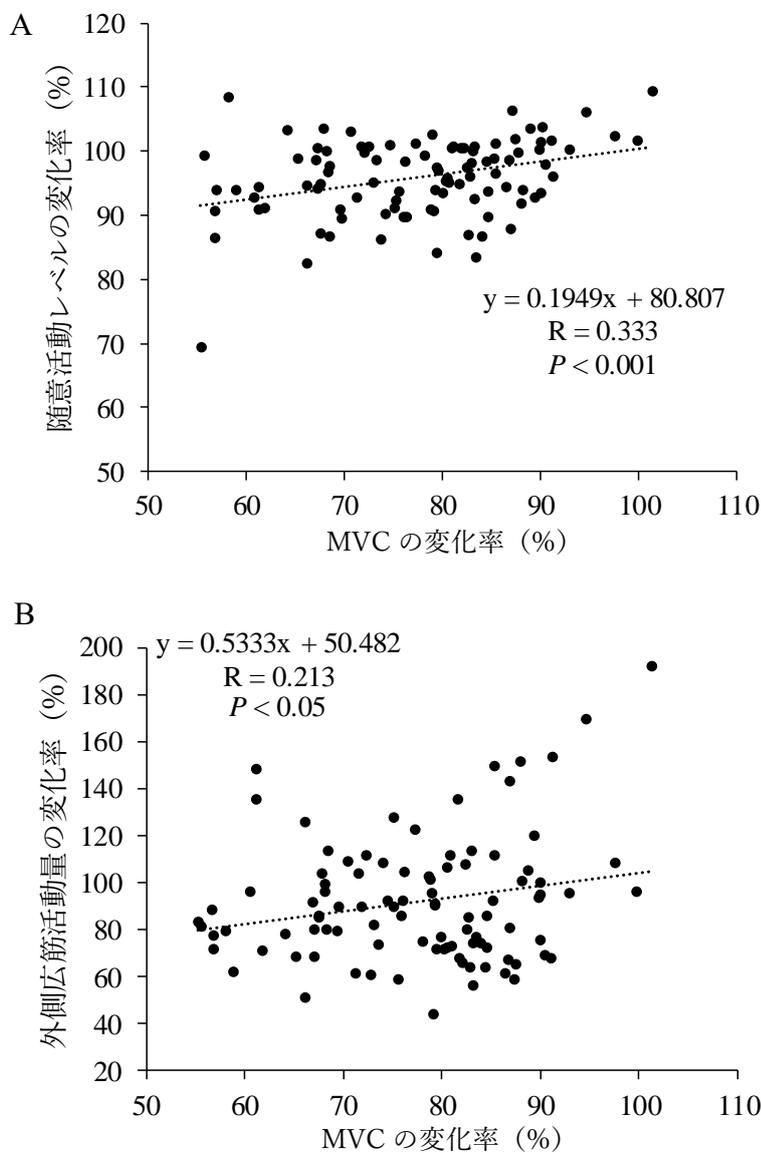


図 2-1-12 MVC 変化率と中枢性疲労指標の変化率との相関
A：随意活動レベル、B：外側広筋の活動量 (RMS 値)

末梢性疲労

運動による MVC の変化率と外側広筋における最大 M 波の変化率との関係をみたところ、有意な相関関係は認められなかった ($P=0.326$) (図 2-1-13)。

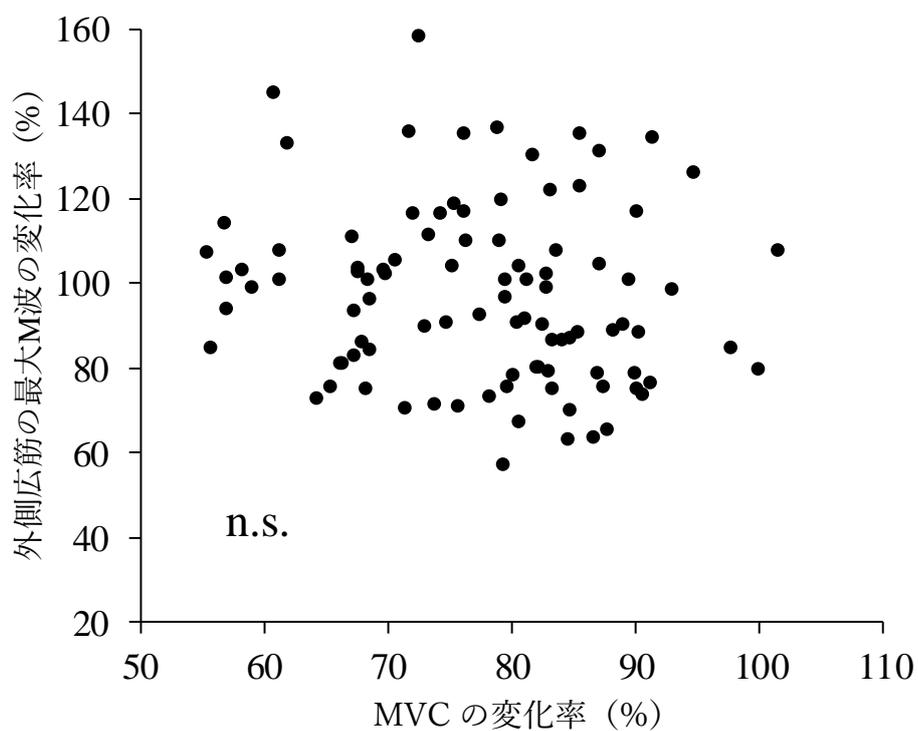


図 2-1-13 MVC 変化率と外側広筋における最大 M 波の変化率との相関

運動による MVC の変化率と電氣的誘発筋力および筋力比の変化率との関係をみたところ、単一刺激における誘発筋力 (A)、低頻度二連発刺激における誘発筋力 (B)、高頻度二連発刺激における誘発筋力 (C) (いずれも $P < 0.001$)、二連発刺激の筋力比 (低頻度/高頻度) (D) ($P < 0.01$) の変化率の全てにおいて、MVC 変化率との間に有意な相関関係が認められた (R 値は順に 0.489、0.501、0.569、0.301) (図 2-1-14)。

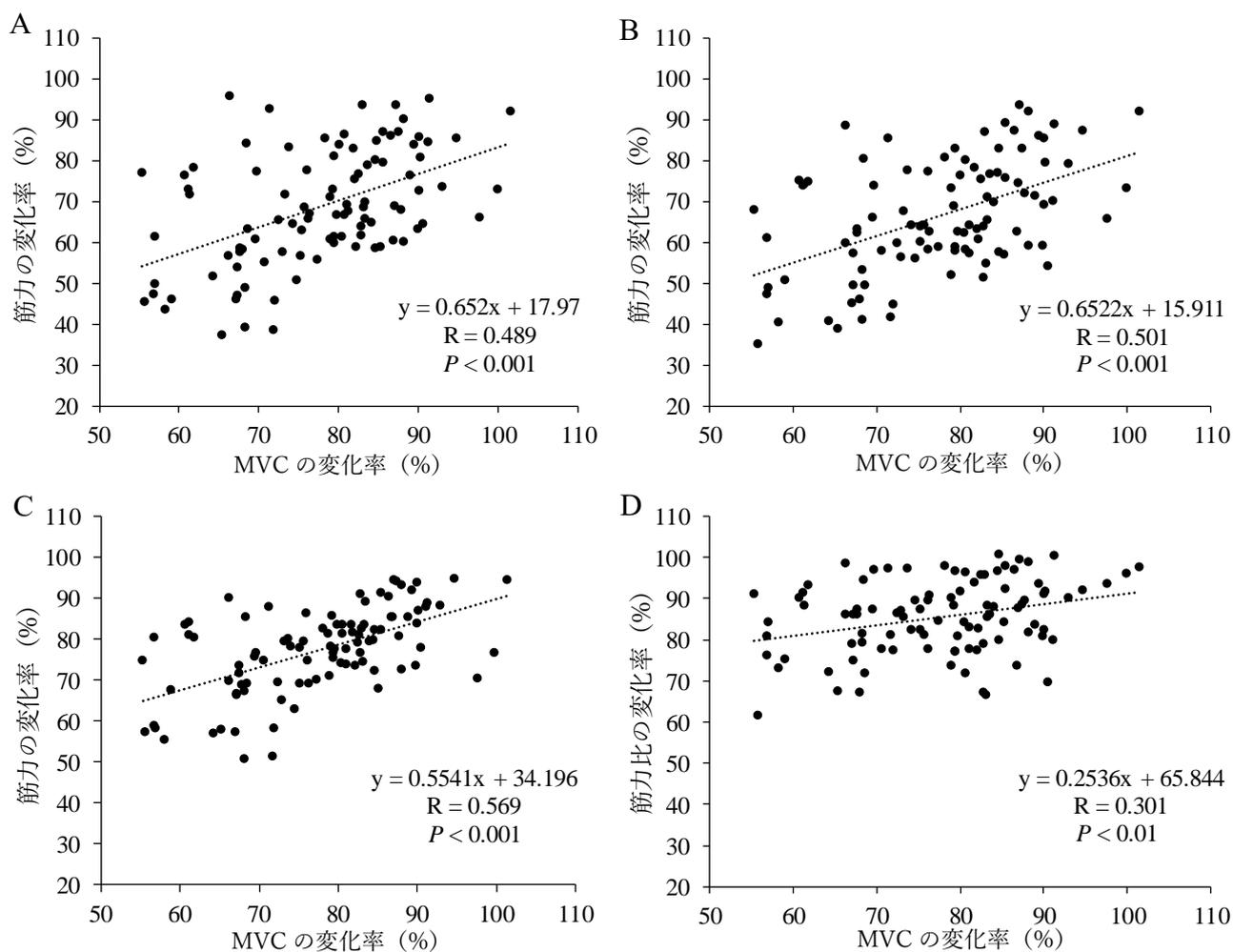


図 2-1-14 MVC 変化率と電氣的誘発筋力および筋力比の変化率との相関

A : 単一刺激、B : 低頻度二連発刺激、C : 高頻度二連発刺激、D : 二連発刺激の筋力比 (低頻度/高頻度)

運動による MVC の変化率と単一刺激時における筋力の上昇速度 (A) および弛緩速度 (B) の変化率との関係をみたところ、どちらにおいても有意な相関関係が認められた (どちらも $P < 0.001$) (R 値は順に 0.551、0.734) (図 2-1-15)。

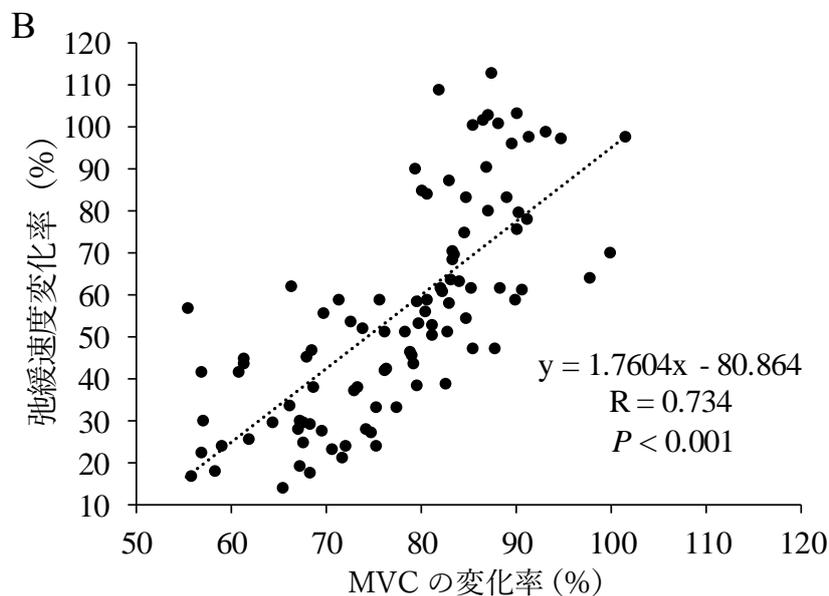
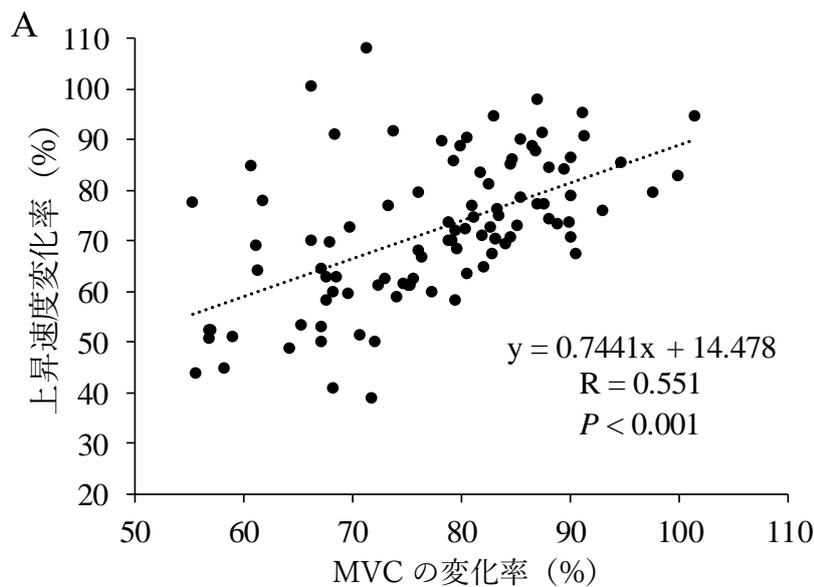


図 2-1-15 MVC 変化率と単一刺激時における筋力の上昇・弛緩速度の変化率との相関
A：上昇速度、B：弛緩速度

3) 結果のまとめ

レジスタンス運動直後の筋疲労を評価するために開発した測定系の信頼性を確認するため、同じプロトコルでの実験を2回（10～14日の間隔をあけて）実施したところ、測定系の高い信頼性が確認された。Froyd et al. (2013) が指摘した通り、高負荷レジスタンス運動により生じた筋疲労（MVCの低下および末梢性疲労）は、運動直後から5分後にかけて劇的な回復を示すことが明らかになった。高負荷レジスタンス運動によるMVCの低下は、中枢性疲労よりも末梢性疲労に由来することが示唆された。

2-3：研究 1-2) 異なる運動条件での低負荷レジスタンス運動における関節

トルクと筋疲労の評価～高負荷レジスタンス運動実施時との比較検討～

1) 方法

被験者

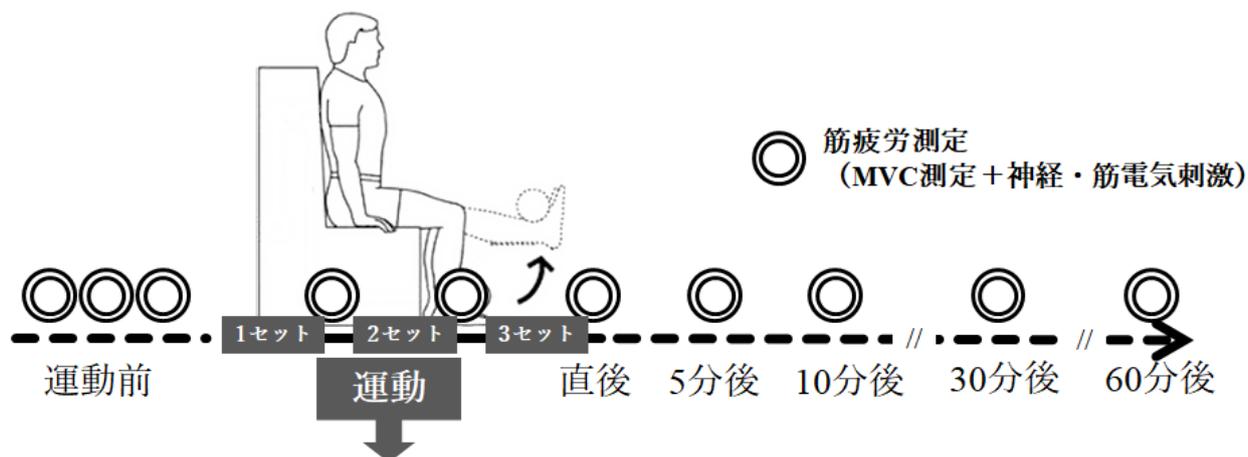
健康で過去に下肢に重篤な傷害（骨折や靭帯損傷など）を経験したことの無い男性 8 名（年齢 26.8 ± 4.5 歳、身長 174.1 ± 4.7 cm、体重 67.4 ± 7.7 kg）が本研究に参加した。各被験者の運動習慣については、2 名がレジスタンス運動やランニングなど中強度の運動習慣を持ち、残り 6 名は時々スポーツを楽しむのみで、決まった運動習慣を持たない者であった。各対象者には研究の目的、方法、注意事項などを口頭および文書で説明した。実験は、各対象者から同意書を取得した後に実施した。これらの手順については、東京大学大学院総合文化研究科・教養学部「ヒトを対象とした実験研究に関する倫理審査委員会」より承認を得た。

プロトコル

各被験者は、計 5 回の実験に参加した。このうち 1 回目は被験者をレジスタンス運動、測定手順、筋電気刺激に慣らすための練習であり、本実験は 2 回目以降とした。各回の運動により生じた疲労が次回の実験に影響することがないように、各実験は 10～14 日の間隔をあけて実施した。被験者には、本実験開始前の 24 時間におけるカフェインやアルコールの摂取と、48 時間における激しい運動を控えるよう指示した。各回の実験では、異なる 4 種類の運動プログラム（後述）のうち一つを被験者に行わせ、その前後における神経・筋機能の変化を調べることで筋疲労の程度を評価した。ただし、練習回（1 回目）と高負荷レジスタンス運動の回に関しては、研究 1-1 の被験者を兼ねた者については省略した。

レジスタンス運動

レジスタンス運動（右脚のニーエクステンション）および運動器具は研究 1-1 と同じ方法および同じものを用いて、3 種の異なる低負荷（MVC の 30%）レジスタンス運動条件における運動中の膝関節トルクと運動後における筋疲労の程度について、高負荷（MVC の 70%）レジスタンス運動時と比較した。高負荷レジスタンス運動は、研究 1-1 と同じ方法で行った（挙上降下を各 1.5 秒の動作速度で行い、疲労困憊まで反復）。低負荷レジスタンス運動における 3 種の運動条件は、A. 通常速度（挙上降下を各 1.5 秒）で疲労困憊まで反復（以下、通常速度疲労困憊）、B. 低速度（挙上降下を各 4 秒）で疲労困憊まで反復（以下、低速度疲労困憊）、C. 通常速度（挙上降下を各 1.5 秒）で規定回数（高負荷レジスタンス運動時の反復回数と同じ）まで反復（以下、通常速度規定回数）、とした（図 2-2-1）。いずれの運動条件においても研究 1-1 と同様に、運動のセット数は 3、セット間の休憩は 2 分で統一し、疲労困憊の判断は規定の動作範囲または規定の動作速度で運動を遂行できなくなった状態とした。各運動条件の実施順序は対象者ごとに無作為化したが、条件 C（通常速度規定回数）は反復回数を規定するため高負荷レジスタンス運動よりも後に実施した。



		負荷	動作速度	反復回数
比較対照：高負荷		70%MVC	挙上1.5秒、降下1.5秒	疲労困憊まで
低負荷	A. 通常速度疲労困憊	30%MVC	挙上1.5秒、降下1.5秒	疲労困憊まで
	B. 低速度疲労困憊	30%MVC	挙上 4 秒、降下 4 秒	疲労困憊まで
	C. 通常速度規定回数	30%MVC	挙上1.5秒、降下1.5秒	高負荷と同回数

図 2-2-1 研究 1-2 の実験プロトコル
MVC：随意最大筋力

運動中の膝関節トルクの記録および運動前後における等尺性筋力の測定

研究 1-1 と同じ方法で行った。

電気刺激

研究 1-1 と同じ方法で行った。

表面筋電図

研究 1-1 と同じ方法で行った。

分析

研究 1-1 と同じ方法で行った。

統計分析

結果は平均と標準偏差（図においては標準誤差）で示した。各運動条件における反復回数・運動時間の比較には、二要因（運動条件×時間）分散分析を用いた。二要因分散分析で交互作用または運動条件の主効果が認められた場合には、FDR 法(Curran-Everett, 2000)で有意水準を調整した多重比較検定（対応のある t 検定）を行った。各運動条件における運動中の膝関節トルクの比較には、一要因分散分析を用いた。一要因分散分析で有意差が認められた場合には、FDR 法(Curran-Everett, 2000)で有意水準を調整した多重比較検定（対応のある t 検定）を行った。各運動条件における筋疲労指標の比較には、二要因（運動条件×時間）分散分析を用いた。ただし、1 名の対象者について条件 B（低速度疲労困憊）における運動終了 60 分後のデータが取得できなかったため、欠損値は直前の 30

分後のデータで補った (last observation carried forward analysis : LOCF 解析) (European Medicines Agency, 2010)。二要因分散分析で交互作用または運動条件の主効果が認められた場合には、FDR 法(Curran-Everett, 2000)で有意水準を調整した多重比較検定 (対応のある t 検定) を行った。検定の過度な繰り返しを避けるために、二要因分散分析で交互作用が認められた指標については運動前、運動直後 (各セット終了後の平均)、回復期 (運動終了 5~60 分後の平均) の 3 つにデータを統合してから、運動条件の主効果のみが認められた指標については運動前と運動後の 2 つにデータを統合してから、それぞれ同一時点でのみ多重比較検定を行った。いずれの検定についても全体としての有意水準は 5%とした。

2) 結果

反復回数および運動時間

1セットあたりの反復回数は高負荷運動条件と条件C（通常速度規定回数）が最も少なく、3セットの反復回数は1セット目から順番に 11.4 ± 3.3 回、 8.0 ± 1.2 回、 6.6 ± 1.6 回であった（条件Cにおける各セットの反復回数は高負荷条件と同回数に設定）。条件B（低速度疲労困憊）の反復回数はこれよりも多く、1セット目から順番に 14.5 ± 3.4 回、 9.9 ± 1.6 回、 8.3 ± 1.5 回であった。条件A（通常速度疲労困憊）の反復回数はさらに多く、1セット目から順番に 38.1 ± 12.1 回、 27.6 ± 8.8 回、 22.9 ± 7.7 回であった（図2-2-2）（高負荷条件は条件Cと同回数のため図示していない）。二要因分散分析において運動条件と時間の要因には交互作用が認められた（ $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、全てのセットにおいて条件A（通常速度疲労困憊）の反復回数は条件B（低速度疲労困憊）と条件C（通常速度規定回数）よりも有意に多く、条件B（低速度疲労困憊）の反復回数は条件C（通常速度規定回数）よりも有意に多かった（いずれも $P < 0.05$ ）。

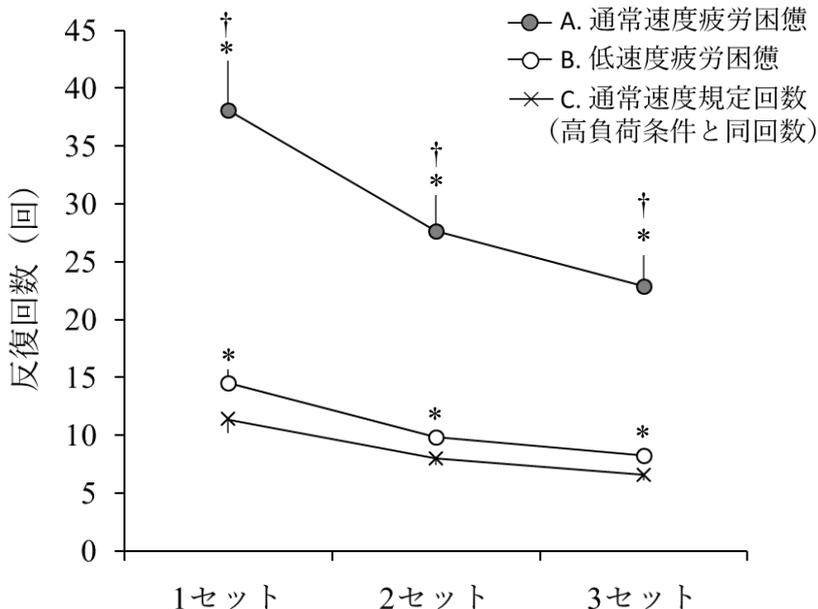


図2-2-2 反復回数の比較

値は平均±標準誤差 (n=8)

* C. 通常速度規定回数との有意差 ($P < 0.05$)、† B. 低速度疲労困憊との有意差 ($P < 0.05$)

1セットあたりの運動時間について、各セットの反復回数に1回の挙上降下時間（条件AとCおよび高負荷運動条件は3秒、条件Bは8秒）を乗じて概算したところ、高負荷運動条件と条件C（通常速度規定回数）が最も少なく、3セットの運動時間は1セット目から順番に34.1±9.9秒、24.0±3.6秒、19.9±4.8秒であった。条件B（低速度疲労困憊）の運動時間は、1セット目から順番に116.0±27.4秒、79.0±12.4秒、66.0±11.9秒であった。条件A（通常速度疲労困憊）の運動時間は、1セット目から順番に114.4±36.3秒、82.9±26.4秒、68.6±23.2秒であった（図2-2-3）（高負荷条件は条件Cと同時間のため図示していない）。二要因分散分析において運動条件と時間の要因には交互作用が認められた（ $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、全てのセットにおいて条件A（通常速度疲労困憊）と条件B（低速度疲労困憊）の運動時間は条件C（通常速度規定回数）よりも有意に長かった（いずれも $P < 0.05$ ）。

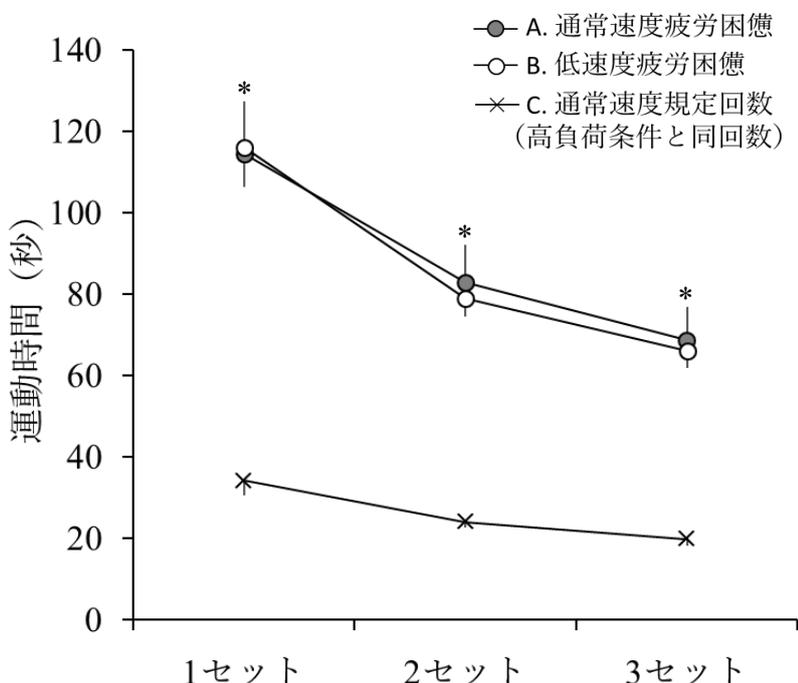


図2-2-3 運動時間の比較

値は平均±標準誤差 (n=8)

* C. 通常速度規定回数との有意差 ($P < 0.05$)

運動中の膝関節トルク

運動中の膝関節トルクの変動の一例を図 2-2-4 に示した。

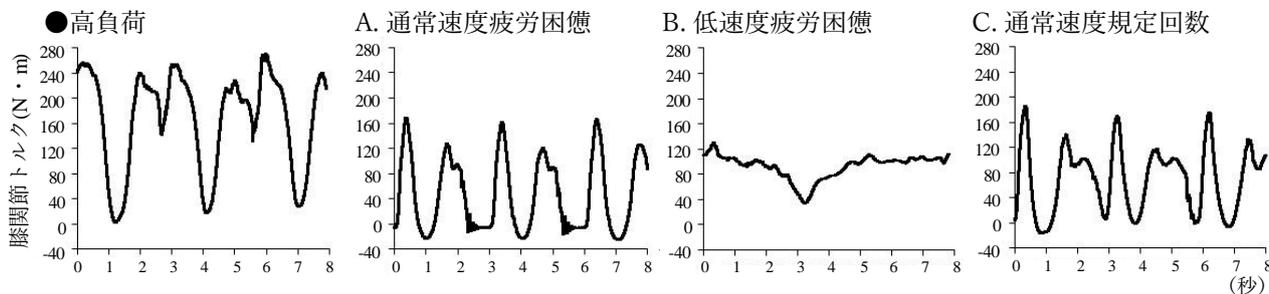


図 2-2-4 運動中の膝関節トルクの一例

図 2-2-5 に運動中の膝関節トルクのピーク値を示した。高負荷運動条件が $216 \pm 28 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、条件 A（通常速度疲労困憊）が $116 \pm 21 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、条件 B（低速度疲労困憊）が $95 \pm 13 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、条件 C（通常速度規定回数）が $114 \pm 19 \text{ N}\cdot\text{m}$ で、一元配置分散分析において有意差が認められた ($P < 0.001$)。多重比較検定の結果、高負荷条件が最も高く、条件 B（低速度疲労困憊）が条件 A（通常速度疲労困憊）および C（通常速度規定回数）よりも有意に低かった（いずれも $P < 0.05$ ）。

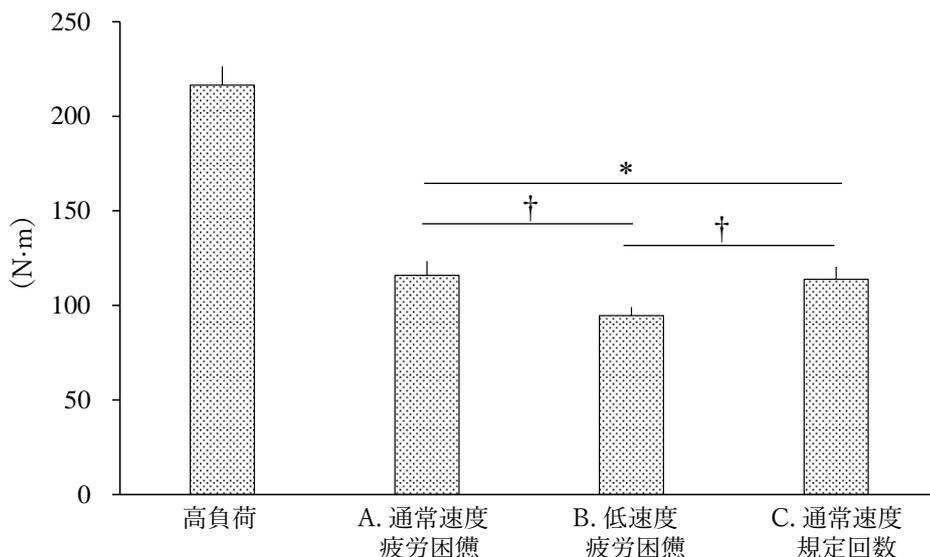


図 2-2-5 運動中の膝関節トルクのピーク値
値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

* 高負荷との有意差 ($P < 0.05$)、† $P < 0.05$

図 2-2-6 に運動中の膝関節トルクの平均値を示した。高負荷運動条件が $125 \pm 21 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、条件 A（通常速度疲労困憊）が $53 \pm 10 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、条件 B（低速度疲労困憊）が $66 \pm 8 \text{ N}\cdot\text{m}$ 、条件 C（通常速度規定回数）が $57 \pm 6 \text{ N}\cdot\text{m}$ で、一元配置分散分析において有意差が認められた ($P < 0.001$)。多重比較検定の結果、高負荷条件が最も高く、条件 B（低速度疲労困憊）が条件 A（通常速度疲労困憊）および C（通常速度規定回数）よりも有意に高かった（いずれも $P < 0.05$ ）。

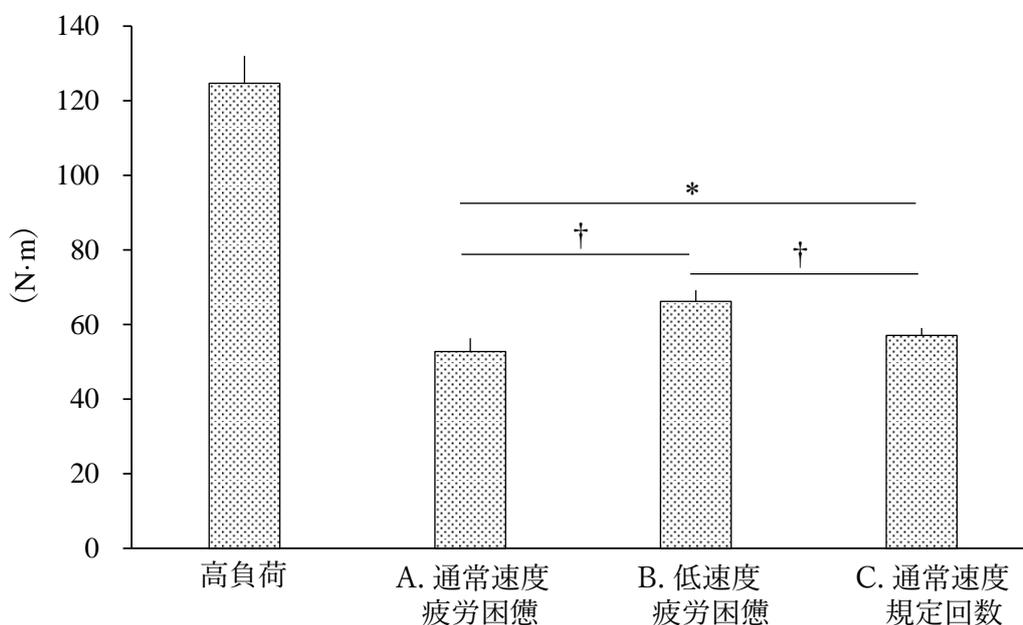


図 2-2-6 運動中の膝関節トルクの平均値
値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

* 高負荷との有意差 ($P < 0.05$)、† $P < 0.05$

図 2-2-7 に運動中の膝関節トルクの平均値に対するピーク値の相対値を示した。高負荷運動条件が 1.8 ± 0.2 、条件 A（通常速度疲労困憊）が 2.3 ± 0.8 、条件 B（低速度疲労困憊）が 1.4 ± 0.1 、条件 C（通常速度規定回数）が 2.0 ± 0.3 で、一元配置分散分析において有意差が認められた ($P < 0.001$)。多重比較検定の結果、高負荷条件と条件 A（通常速度疲労困憊）および C（通常速度規定回数）には差がなく、条件 B（低速度疲労困憊）のみが他の条件よりも有意に低い値となった ($P < 0.05$)。

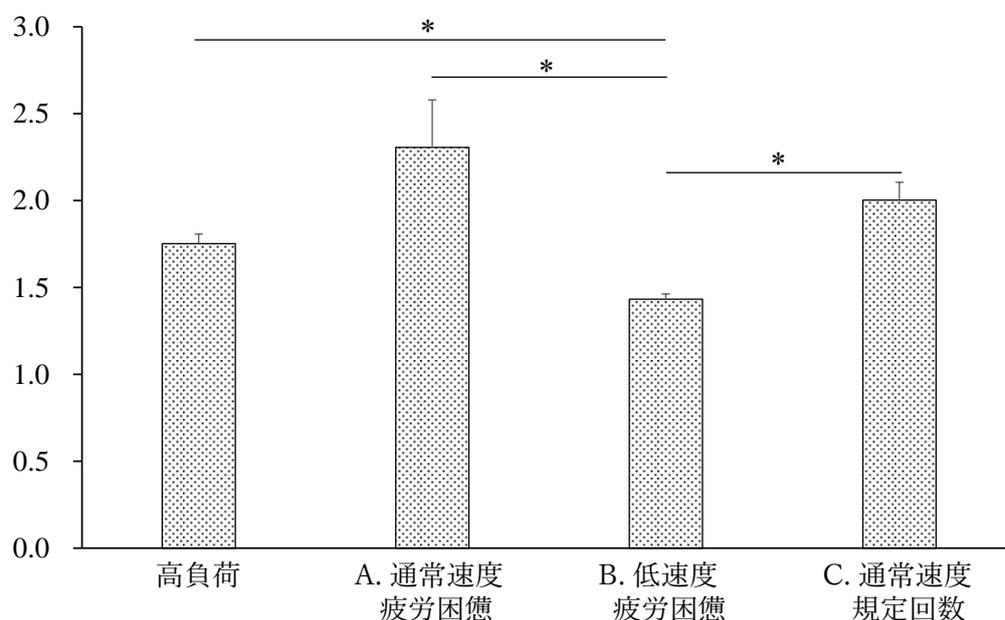


図 2-2-7 運動中の膝関節トルクの平均値に対するピーク値の相対値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

* $P < 0.05$

図 2-2-8 に運動中の膝関節トルクの変動係数を示した。高負荷運動条件が $49.7 \pm 9.1\%$ 、条件 A（通常速度疲労困憊）が $57.9 \pm 28.3\%$ 、条件 B（低速度疲労困憊）が $21.0 \pm 4.5\%$ 、条件 C（通常速度規定回数）が $48.2 \pm 12.6\%$ で、一元配置分散分析において有意差が認められた ($P < 0.001$)。多重比較検定の結果、高負荷条件と条件 A（通常速度疲労困憊）および C（通常速度規定回数）には差がなく、条件 B（低速度疲労困憊）のみが他の条件よりも有意に低い値となった ($P < 0.05$)。

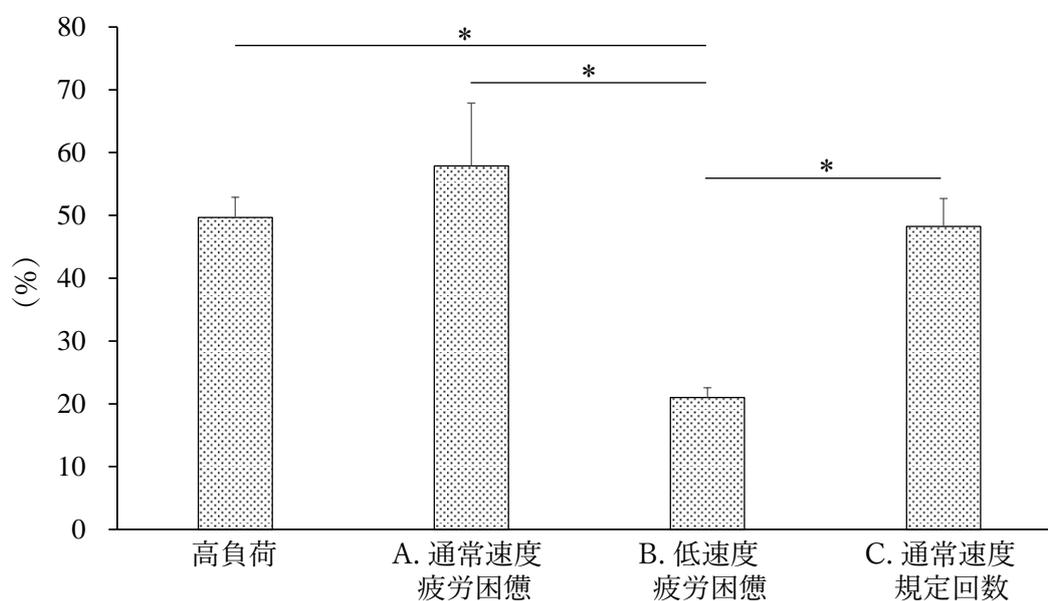


図 2-2-8 運動中の膝関節トルクの変動係数
値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

* $P < 0.05$

随意最大筋力 (MVC)

図 2-2-9 と表 2-2-1 に随意最大筋力 (MVC) の時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた (いずれも $P < 0.001$) (図 2-2-9)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の MVC に運動条件の差は認められなかったが、運動直後と回復期において条件 C (通常速度規定回数) の MVC は高負荷運動条件、条件 A (通常速度疲労困憊) および B (低速度疲労困憊) よりも有意に高く、高負荷運動条件の MVC は条件 A (通常速度疲労困憊) に比べて有意に高かった (全て $P < 0.05$) (図 2-2-9 右下の挿図)。また、回復期においてのみ条件 B (低速度疲労困憊) の MVC は条件 A (通常速度疲労困憊) に比べて有意に高かった ($P < 0.05$) (図 2-2-9 右下の挿図)。

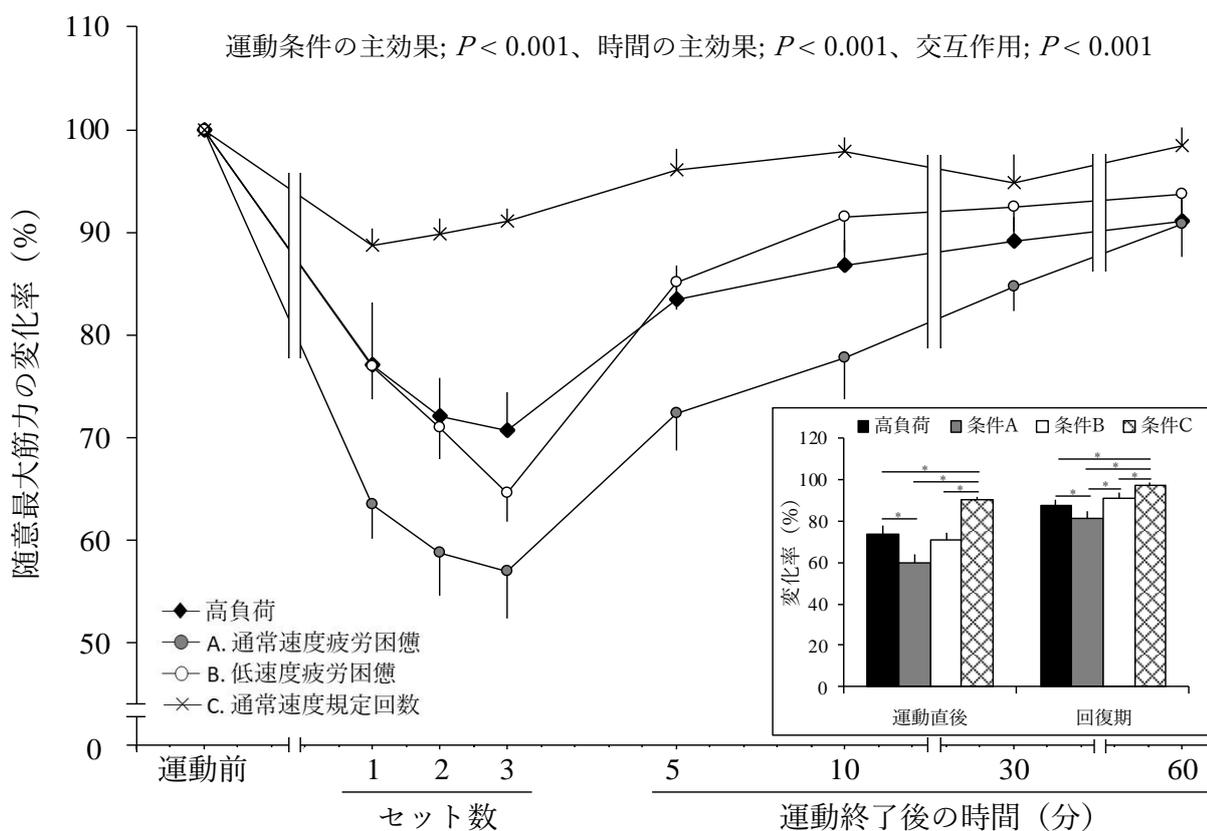


図 2-2-9 随意最大筋力 (MVC) の時系列変化

値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

表 2-2-1 運動の前後における随意最大筋力の変化

随意最大筋力 (N·m)	運動直前			運動直後			回復期		
	1セット	2セット	3セット	5分	10分	30分	60分		
高負荷	243 ± 39	174 ± 27	171 ± 28	202 ± 36	210 ± 30	215 ± 29	221 ± 32		
A. 通常速度疲労困憊	241 ± 30	142 ± 33	138 ± 37	176 ± 39	188 ± 39	205 ± 32	220 ± 37		
B. 低速度疲労困憊	238 ± 37	169 ± 36	154 ± 29	203 ± 39	219 ± 43	220 ± 32	222 ± 26		
C. 通常速度規定回数	249 ± 37	224 ± 31	227 ± 34	240 ± 39	245 ± 40	236 ± 34	245 ± 37		

値は平均 ± 標準偏差 (n=8)

表 2-2-2 運動の前後における中枢性疲労指標の変化

中枢性疲労	運動直前			運動直後			回復期		
	1セット	2セット	3セット	5分	10分	30分	60分		
随意活動レベル (%)									
高負荷	91.8 ± 8.4	91.3 ± 6.8	89.4 ± 6.7	87.7 ± 7.5	90.2 ± 5.2	91.1 ± 4.0	92.0 ± 6.6		
A. 通常速度疲労困憊	91.6 ± 7.0	87.4 ± 9.1	81.8 ± 8.9	86.7 ± 11.3	84.4 ± 6.5	89.0 ± 7.4	90.7 ± 7.2		
B. 低速度疲労困憊	90.3 ± 8.7	87.3 ± 11.0	81.4 ± 12.7	84.8 ± 9.4	88.0 ± 9.7	86.5 ± 10.6	88.0 ± 11.4		
C. 通常速度規定回数	92.3 ± 5.5	91.6 ± 7.4	90.5 ± 6.6	89.5 ± 10.2	88.6 ± 8.6	93.0 ± 8.1	94.1 ± 8.1		
外側広筋の活動量 (RMS値) (mV)									
高負荷	0.23 ± 0.10	0.22 ± 0.10	0.21 ± 0.07	0.20 ± 0.06	0.24 ± 0.10	0.21 ± 0.08	0.22 ± 0.10		
A. 通常速度疲労困憊	0.22 ± 0.17	0.22 ± 0.23	0.20 ± 0.14	0.21 ± 0.13	0.20 ± 0.11	0.18 ± 0.13	0.20 ± 0.12		
B. 低速度疲労困憊	0.40 ± 0.30	0.36 ± 0.28	0.33 ± 0.25	0.34 ± 0.25	0.34 ± 0.25	0.35 ± 0.28	0.37 ± 0.26		
C. 通常速度規定回数	0.31 ± 0.18	0.34 ± 0.20	0.33 ± 0.19	0.29 ± 0.15	0.31 ± 0.20	0.31 ± 0.20	0.40 ± 0.29		

値は平均 ± 標準偏差 (n=8)

表 2-2-3 運動の前後における末梢性疲労指標の変化

	運動前			運動直後			回復期		
	1セット	2セット	3セット	5分	10分	30分	60分		
末梢性疲労									
最大M波 (mV)									
高負荷	4.73 ± 1.81	5.08 ± 1.78	5.32 ± 2.09	5.41 ± 2.02	5.62 ± 2.12	4.98 ± 2.27	4.68 ± 1.94		
A. 通常速度疲労困憊	4.27 ± 2.26	4.90 ± 2.25	5.09 ± 2.53	4.95 ± 2.86	4.63 ± 2.65	4.00 ± 2.50	3.89 ± 1.93		
B. 低速度疲労困憊	6.82 ± 4.47	6.22 ± 3.64	6.99 ± 4.37	6.79 ± 4.50	6.48 ± 3.48	6.25 ± 4.26	6.21 ± 4.14		
C. 通常速度規定回数	5.82 ± 3.86	6.01 ± 4.09	6.12 ± 4.09	5.89 ± 3.96	5.58 ± 3.80	5.44 ± 3.88	5.55 ± 3.83		
電氣的誘発筋力									
単一刺激 (N·m)									
高負荷	67.1 ± 8.1	41.9 ± 11.8	40.0 ± 11.0	49.7 ± 7.3	47.7 ± 7.4	47.6 ± 5.0	52.2 ± 7.8		
A. 通常速度疲労困憊	64.3 ± 6.6	26.9 ± 14.1	23.3 ± 14.1	34.8 ± 12.2	36.8 ± 11.8	38.2 ± 9.6	44.7 ± 10.1		
B. 低速度疲労困憊	67.4 ± 10.3	39.8 ± 12.7	37.5 ± 14.4	48.9 ± 9.6	48.3 ± 10.1	48.2 ± 8.7	53.7 ± 10.1		
C. 通常速度規定回数	69.4 ± 6.5	64.0 ± 9.0	66.0 ± 5.1	64.5 ± 7.0	61.0 ± 6.1	61.2 ± 6.5	63.6 ± 6.0		
低頻度二連発刺激 (N·m)									
高負荷	93.6 ± 8.1	59.8 ± 15.6	57.5 ± 15.7	66.5 ± 11.7	61.9 ± 10.8	63.3 ± 10.2	70.8 ± 10.8		
A. 通常速度疲労困憊	92.7 ± 8.6	37.1 ± 17.9	31.9 ± 17.3	43.3 ± 16.0	40.7 ± 15.2	46.3 ± 14.6	55.7 ± 12.6		
B. 低速度疲労困憊	93.1 ± 11.7	56.7 ± 16.3	52.6 ± 18.7	63.2 ± 13.0	62.5 ± 13.6	65 ± 13.1	74.7 ± 13.8		
C. 通常速度規定回数	96.4 ± 9.5	87.0 ± 11.3	89.2 ± 8.6	88.2 ± 10.1	83.9 ± 9.9	83.4 ± 11.4	87.8 ± 9.9		
高頻度二連発刺激 (N·m)									
高負荷	93.0 ± 10.2	67.7 ± 14.1	65.9 ± 12.9	77.0 ± 9.5	75.2 ± 8.7	75.0 ± 7.2	76.7 ± 8.4		
A. 通常速度疲労困憊	88.2 ± 9.0	50.8 ± 15.9	46.9 ± 16.7	60.5 ± 13.9	62.7 ± 11.9	64.6 ± 9.2	67.2 ± 8.9		
B. 低速度疲労困憊	93.2 ± 12.0	67.3 ± 13.8	64.2 ± 15.7	76.6 ± 11.3	75.9 ± 9.6	75.6 ± 11.0	77.5 ± 12.8		
C. 通常速度規定回数	91.8 ± 10.9	86.4 ± 10.5	86.9 ± 8.8	88.1 ± 9.3	86.5 ± 7.9	83.2 ± 10.1	83.1 ± 9.8		
二連発刺激の筋力比 (低頻度/高頻度) (%)									
高負荷	101.0 ± 5.5	87.9 ± 7.9	86.3 ± 9.2	86.1 ± 8.3	82.2 ± 9.4	84.3 ± 9.2	92.1 ± 8.5		
A. 通常速度疲労困憊	105.2 ± 4.1	70.3 ± 10.7	65.4 ± 10.7	69.8 ± 9.5	63.1 ± 11.3	70.4 ± 13.4	82.1 ± 9.7		
B. 低速度疲労困憊	100.2 ± 7.9	83.0 ± 9.7	79.7 ± 12.4	82.2 ± 9.8	81.9 ± 12.4	85.5 ± 9.6	96.2 ± 6.7		
C. 通常速度規定回数	105.4 ± 6.9	100.7 ± 7.2	102.7 ± 5.7	100.3 ± 7.6	97.0 ± 8.8	100.3 ± 9.2	106.0 ± 8.4		
単一刺激時における筋力の上昇速度 (N·s ⁻¹)									
高負荷	4553 ± 642	3146 ± 967	3112 ± 882	3672 ± 844	3498 ± 673	3606 ± 804	3821 ± 885		
A. 通常速度疲労困憊	4567 ± 624	1971 ± 696	1848 ± 758	2858 ± 759	2922 ± 648	3056 ± 489	3404 ± 576		
B. 低速度疲労困憊	4696 ± 1027	3457 ± 1243	3277 ± 1374	3829 ± 1152	3848 ± 990	3781 ± 880	3933 ± 752		
C. 通常速度規定回数	4891 ± 606	4986 ± 690	5080 ± 697	4817 ± 676	4597 ± 625	4411 ± 630	4653 ± 573		
単一刺激時における筋力の弛緩速度 (N·s ⁻¹)									
高負荷	2465 ± 554	870 ± 396	872 ± 359	1618 ± 480	1677 ± 315	1948 ± 522	1762 ± 401		
A. 通常速度疲労困憊	2226 ± 436	765 ± 595	737 ± 635	1474 ± 768	1717 ± 754	1771 ± 538	1892 ± 507		
B. 低速度疲労困憊	2584 ± 621	1052 ± 403	1085 ± 404	2000 ± 536	2008 ± 581	2004 ± 537	2062 ± 532		
C. 通常速度規定回数	2418 ± 560	1660 ± 324	1848 ± 338	2110 ± 417	2053 ± 394	2093 ± 408	2189 ± 470		

値は平均±標準偏差 (n=8)

中枢性疲労

表 2-2-2 に中枢性疲労指標の時系列変化を示した。随意活動レベルは、二要因分散分析において、運動条件 ($P < 0.05$) と時間 ($P < 0.001$) の有意な主効果が認められたが、交互作用は認められなかった ($P = 0.116$) (図 2-2-10)。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の随意活動レベルに運動条件間の差は認められなかったが、運動後において条件 C (通常速度規定回数) の随意活動レベルは条件 A (通常速度疲労困憊) と条件 B (低速度疲労困憊) よりも有意に高かった (ともに $P < 0.05$) (図 2-2-10 右下の挿図)。

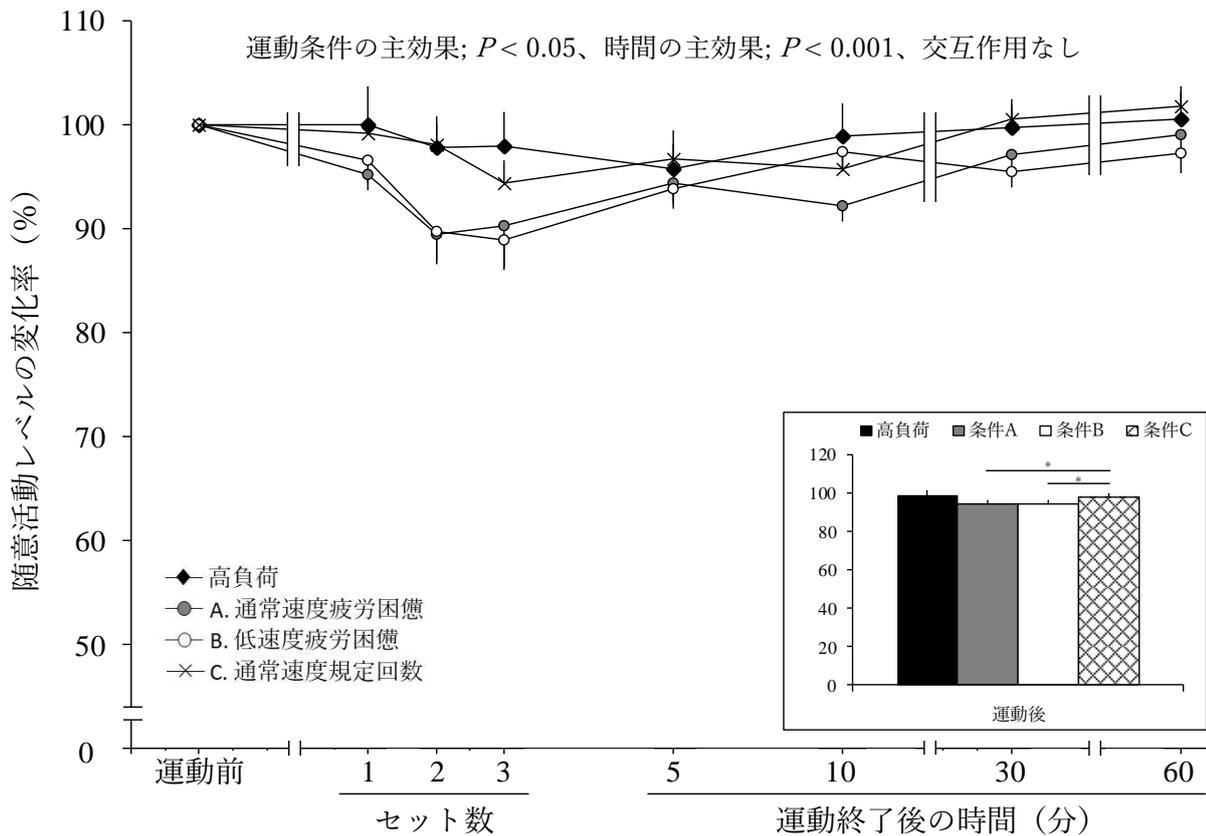


図 2-2-10 随意活動レベルの時系列変化
値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動後」は各セット終了後および運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

外側広筋の活動量（RMS 値）については、二要因分散分析において運動条件および時間の有意な主効果や交互作用は認められなかった（図 2-2-11）。

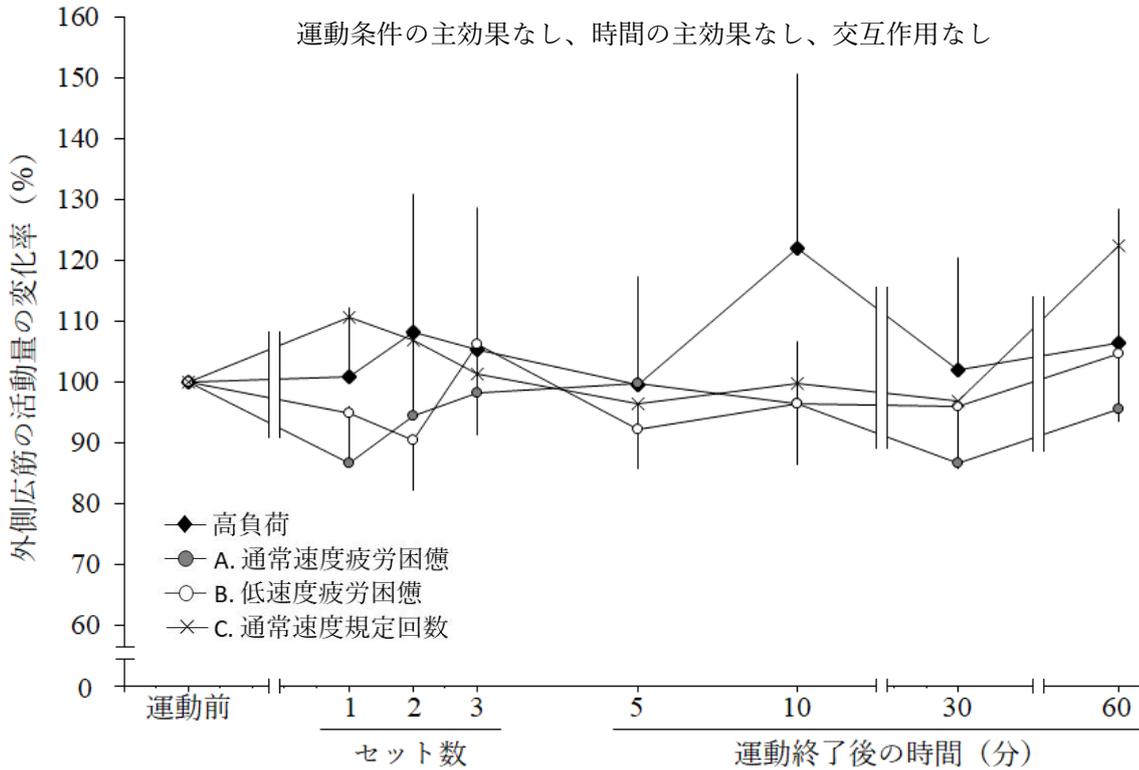


図 2-2-11 外側広筋の活動量（RMS 値）の時系列変化
値は平均±標準誤差（n=8）

末梢性疲労

表 2-2-3 に末梢性疲労指標の時系列変化を示した。外側広筋の最大 M 波については、二
 要因分散分析において有意な時間の主効果が認められた ($P < 0.05$) が、運動条件の主効
 果 ($P = 0.699$) と二要因の交互作用 ($P = 0.287$) は認められなかった (図 2-2-12)。

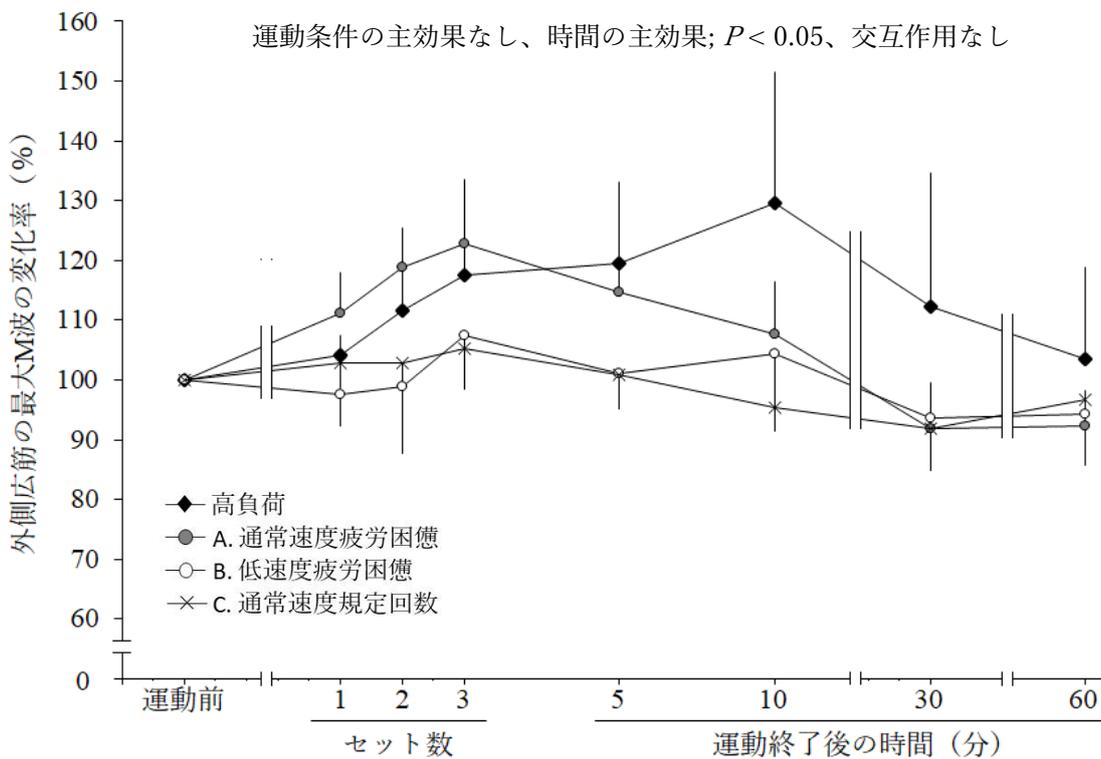


図 2-2-12 外側広筋の最大 M 波の時系列変化
 値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

図 2-2-13 に単一刺激により誘発された筋力の時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の誘発筋力に運動条件間の差は認められなかったが、運動直後と回復期において条件 C（通常速度規定回数）の誘発筋力は高負荷運動条件、条件 A（通常速度疲労困憊）および B（低速度疲労困憊）よりも有意に高く、高負荷運動条件と条件 B（低速度疲労困憊）の誘発筋力は条件 A（通常速度疲労困憊）に比べて有意に高かった（いずれも $P < 0.05$ ）（図 2-2-13 右下の挿図）。

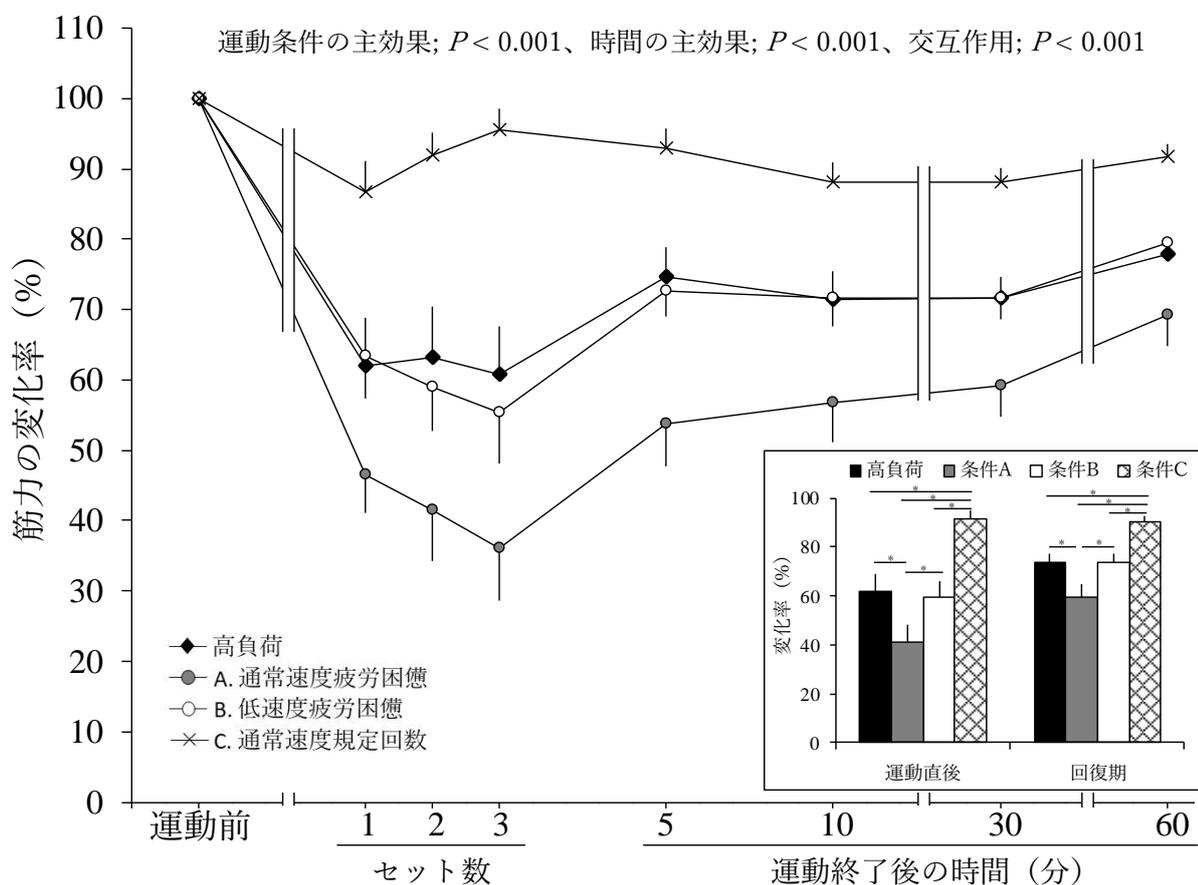


図 2-2-13 単一刺激による誘発筋力の時系列変化
値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

図 2-2-14 に低頻度二連発刺激により誘発された筋力の時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の誘発筋力に運動条件間の差は認められなかったが、運動直後と回復期において条件 C（通常速度規定回数）の誘発筋力は高負荷運動条件、条件 A（通常速度疲労困憊）および B（低速度疲労困憊）よりも有意に高く、高負荷運動条件と条件 B（低負荷低速度）の誘発筋力は条件 A（通常速度疲労困憊）に比べて有意に高かった（いずれも $P < 0.05$ ）（図 2-2-14 右下の挿図）。

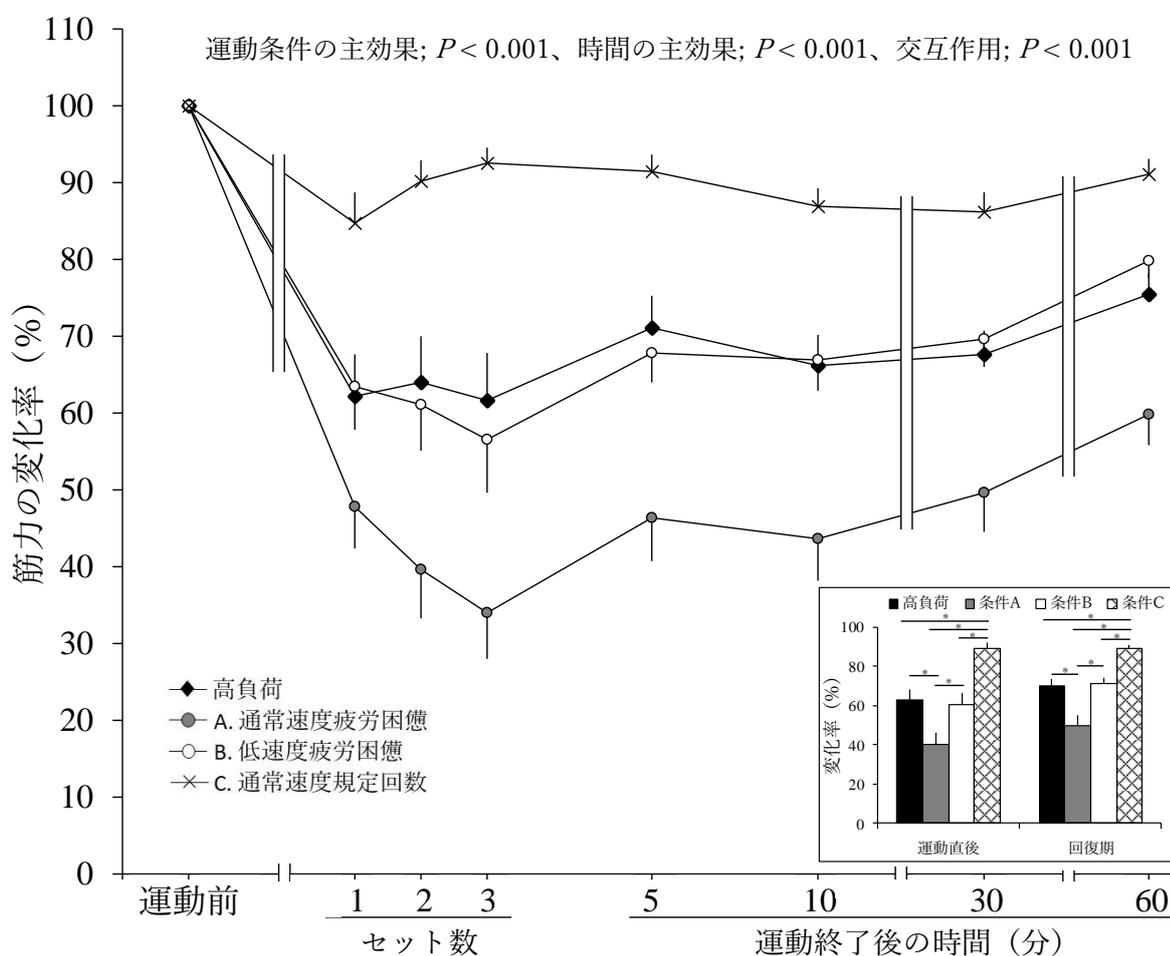


図 2-2-14 低頻度二連発刺激による誘発筋力の時系列変化

値は平均±標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

図 2-2-15 に高頻度二連発刺激による誘発された筋力の時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の誘発筋力に運動条件間の差は認められなかったが、運動直後と回復期において条件 C（通常速度規定回数）の誘発筋力は高負荷運動条件、条件 A（通常速度疲労困憊）および B（低速度疲労困憊）よりも有意に高く、高負荷運動条件と条件 B（低速度疲労困憊）の誘発筋力は条件 A（通常速度疲労困憊）に比べて有意に高かった（いずれも $P < 0.05$ ）（図 2-2-15 右下の挿図）。

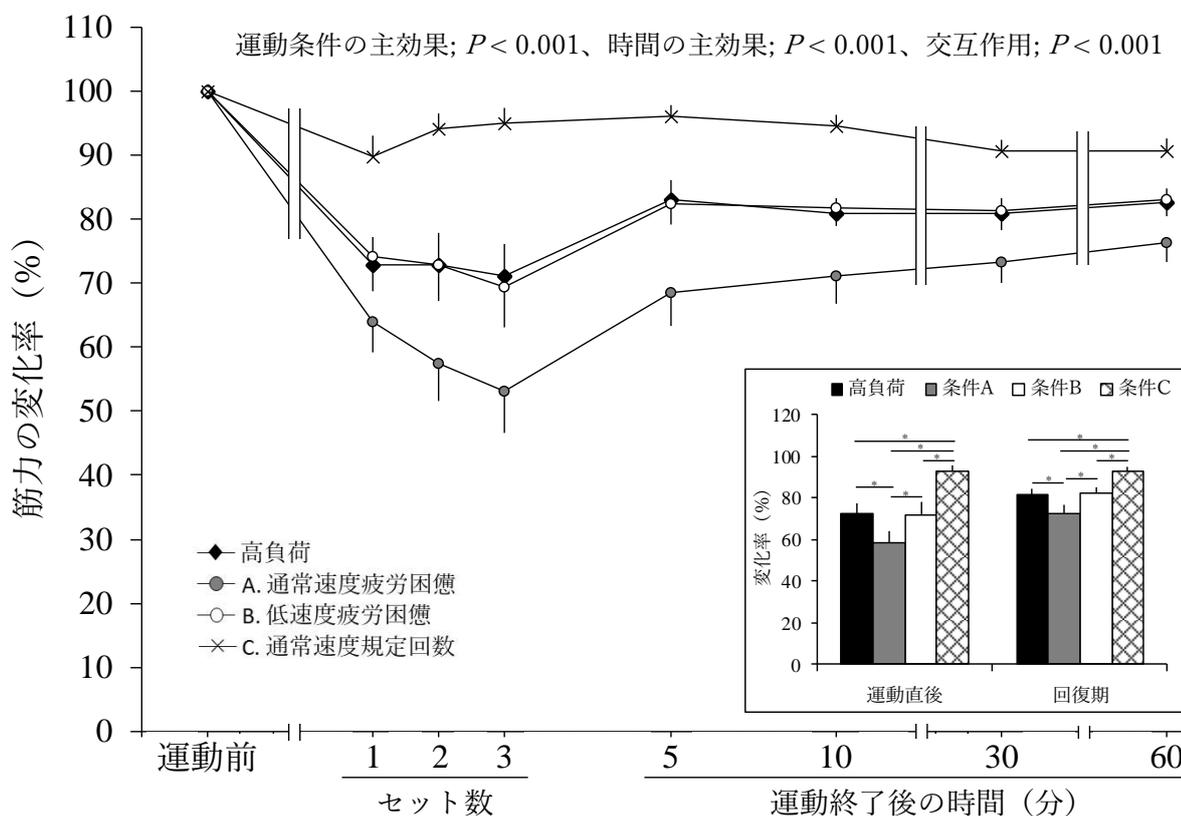


図 2-2-15 高頻度二連発刺激による誘発筋力の時系列変化

値は平均±標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

図 2-2-16 に低頻度と高頻度の二連発刺激により誘発された筋力の比（低頻度／高頻度）について時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の誘発筋力比に運動条件間の差は認められなかったが、運動直後と回復期において条件 C（通常速度規定回数）の誘発筋力比は高負荷運動条件、条件 A（通常速度疲労困憊）および B（低速度疲労困憊）よりも有意に高く、高負荷運動条件と条件 B（低速度疲労困憊）の誘発筋力比は条件 A（通常速度疲労困憊）に比べて有意に高かった（いずれも $P < 0.05$ ）（図 2-2-16 右下の挿図）。

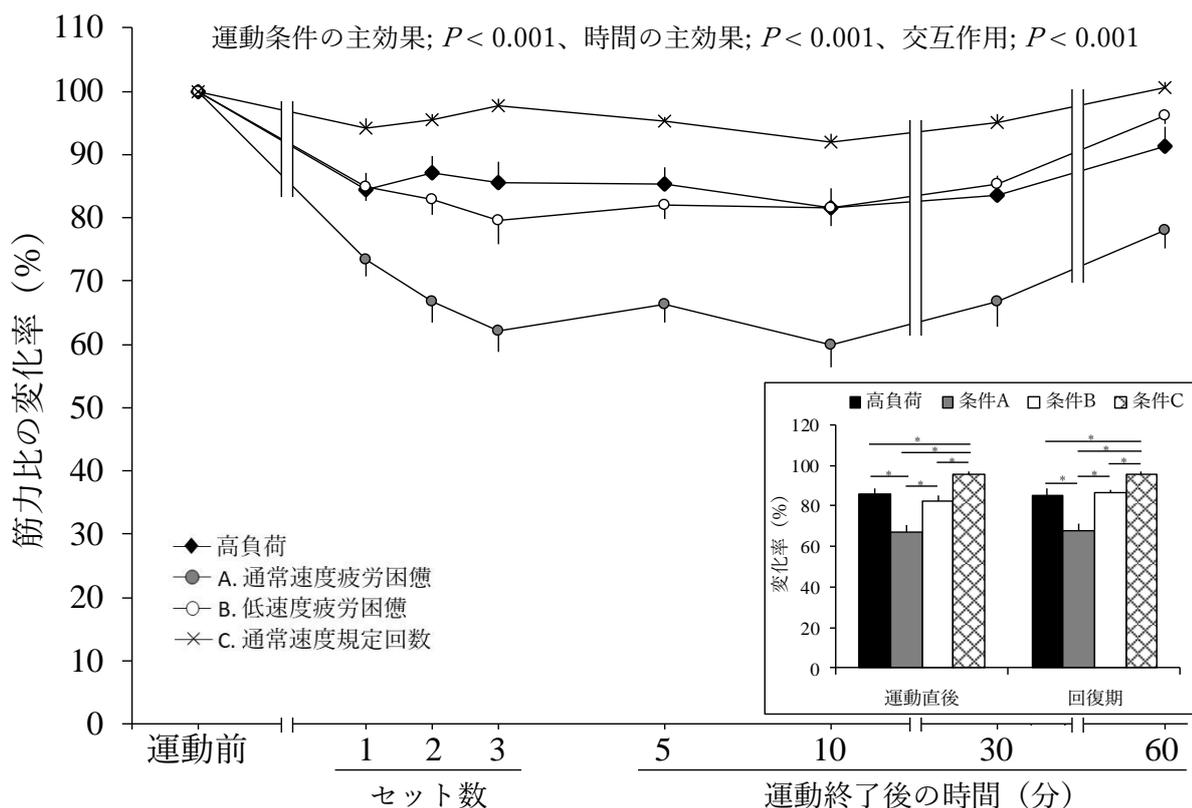


図 2-2-16 二連発刺激の筋力比（低頻度／高頻度）の時系列変化

値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

図 2-2-17 に単一刺激時の筋力の上昇速度について時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の速度に運動条件間の差は認められなかったが、運動直後と回復期において条件 C（通常速度規定回数）の速度は高負荷運動条件、条件 A（通常速度疲労困憊）および B（低速度疲労困憊）よりも有意に高く、高負荷運動条件と条件 B（低速度疲労困憊）の速度は条件 A（通常速度疲労困憊）に比べて有意に高かった（いずれも $P < 0.05$ ）（図 2-2-17 右下の挿図）。

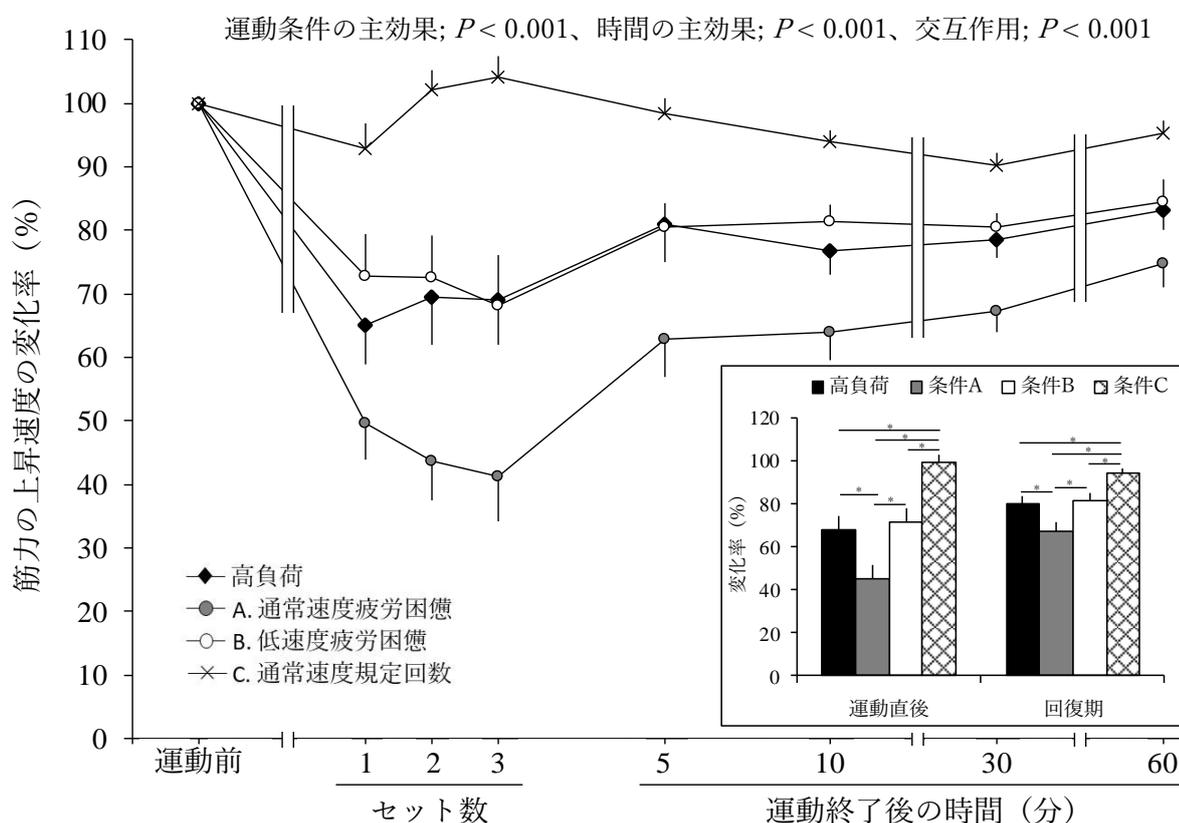


図 2-2-17 単一刺激時における筋力の上昇速度の時系列変化
値は平均±標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

図 2-2-18 に単一刺激時の筋力の弛緩速度について時系列変化を示した。二要因分散分析において、運動条件と時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.001$ ）。多重比較検定の結果、レジスタンス運動開始前の速度に運動条件間の差は認められなかったが、運動直後においてのみ条件 C（通常速度規定回数）の速度は高負荷運動条件、条件 A（通常速度疲労困憊）および B（低速度疲労困憊）よりも有意に高かった（全て $P < 0.05$ ）（図 2-2-18 右下の挿図）。

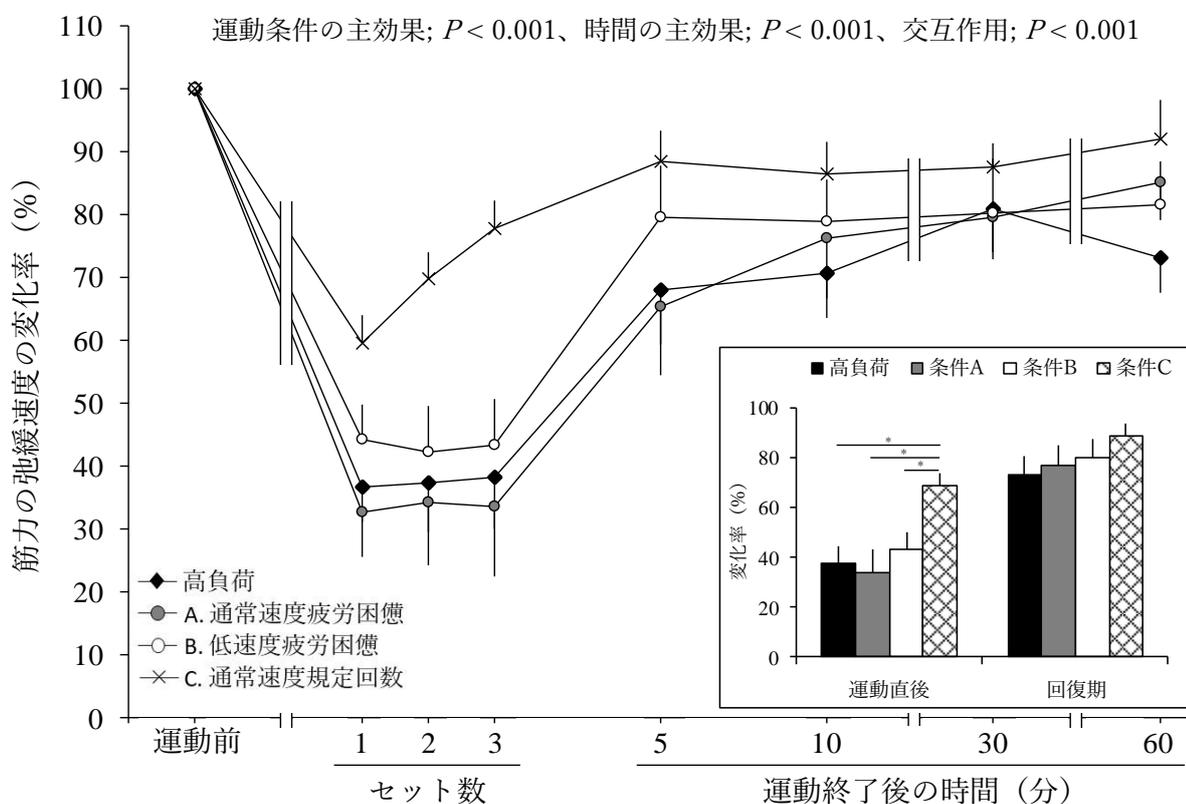


図 2-2-18 単一刺激時における筋力の弛緩速度の時系列変化

値は平均 ± 標準誤差 (n=8)

挿図: 「運動直後」と「回復期」はそれぞれ各セット終了後と運動終了 5~60 分後の平均値

* $P < 0.05$

3) 結果のまとめ

異なる3条件（A. 通常速度で疲労困憊まで反復、B. 低速度で疲労困憊まで反復、C. 通常速度で規定回数まで反復）で低負荷レジスタンス運動を実施し、運動中の膝関節トルクと運動後の筋疲労の程度を測定し、その結果を高負荷レジスタンス運動条件と比較したところ、運動中の膝関節トルクのピーク値は条件B（低速度疲労困憊）が最も小さかった。また運動後のMVCの低下と末梢性疲労については、条件A（通常速度疲労困憊）が最も大きく、次いで条件B（低速度疲労困憊）が高負荷運動条件とほぼ同等となり、条件C（通常速度規定回数）が最も小さかった。中枢性疲労については、負荷や運動条件による違いは認められなかった。各セットにおける反復回数は、疲労困憊まで反復する条件（AとB）がともに高負荷運動条件よりも有意に多く、最も回数が多かったのは条件A（通常速度疲労困憊）となり、その個人差も大きかった。

2-4：考察

研究1では、効果、安全性、実用性といった多面的観点から高齢者・有患者に適した低負荷レジスタンス運動の条件を検討することを目的とした。研究1-1で信頼性が確認された測定系を用い、研究1-2にて、3種の異なる低負荷レジスタンス運動条件（A. 通常速度で疲労困憊まで反復、B. 低速度で疲労困憊まで反復、C. 通常速度で規定回数まで反復）で、運動中の膝関節トルクと運動後の筋疲労の程度を詳細に測定し、その結果を高負荷レジスタンス運動条件と比較検討した。

1セットあたりの反復回数については、3セット全てにおいて、疲労困憊まで反復する条件（AとB）がともに高負荷運動条件よりも有意に多くなり、最も回数が多かったのは条件A（通常速度疲労困憊）であった。3セットにおける平均反復回数でも同様の結果となり、条件A（通常速度疲労困憊）が 29.5 ± 8.5 回、条件B（低速度疲労困憊）が 10.9 ± 2.0 回で、ともに高負荷条件の 8.7 ± 1.5 回よりも有意に多く、さらに条件A（通常速度疲労困憊）と条件B（低速度疲労困憊）の間にも有意差が確認された。統計的有意差は検出されたものの、条件B（低速度疲労困憊）と高負荷条件との差は2回程度と大きなものではなく、一方、条件A（通常速度疲労困憊）は高負荷条件の3倍以上もの回数に及んだ。また、条件A（通常速度疲労困憊）では、反復回数および運動時間（1回の挙上降下時間×反復回数）の標準偏差の大きさから個人間の差が大きいことが分かる。現場での実践、特に集団指導を想定した場合、個人差があることは目安となる反復回数や運動時間を示す際に問題となり、個人指導あるいは自主的な運動においても目安・目標となる数値が定まりにくいことから、実施者の意欲や習熟度によって反復回数さらにはトレーニング効果が大きく左右されてしまう懸念がある。

運動中の血圧上昇の程度は運動負荷に依存する（鯨坂, 2003）ことから、運動中の発揮

筋力（ピークトルク）が循環器系へのストレスを反映する一つの指標になるものと考えられるが（Tanimoto and Ishii, 2006）、ピークトルクは低負荷運動時では全ての条件で高負荷運動条件よりも有意に低く、中でも条件 B（低速度疲労困憊）が最も低値となった。これは外傷や障害のリスクが小さいことも意味する。ピークトルクを平均値との相対値で比較してみると、その差はより明確になり、高負荷運動条件（ 1.8 ± 0.2 ）と比べ有意な低値を示したのは条件 B（ 1.4 ± 0.1 ）のみとなり、低負荷でも A の通常速度条件では瞬間的に平均値の 2.5 倍近くの負荷がかかっていることが示された。したがって、外傷・障害のリスクは低速度条件の方が通常速度条件よりも低くなり、より安全性が高いものと考えられる。以上のことから、高齢者・有疾患者を対象と考え、異なる 3 種の条件で低負荷レジスタンス運動の実用性（反復回数とその個人差を指標とする）および安全性（運動中の関節ピークトルクを指標とする）を検討したところ、条件 B（低速度疲労困憊）がもっとも適していることが示唆された。

運動後の MVC の低下については、条件 A（通常速度疲労困憊）が最も大きく、次いで条件 B（低速度疲労困憊）が高負荷運動条件と同等となり、条件 C（通常速度規定回数）が最も小さかった。以上のことから、特に低負荷レジスタンス運動においては、疲労困憊まで反復するかどうか筋疲労の程度に強く影響を及ぼすことが示唆された。条件 A（通常速度疲労困憊）や条件 B（低速度疲労困憊）が引き起こす筋疲労が高負荷運動条件のそれに匹敵する（あるいは上回る）ことは、これらの条件が高負荷運動条件と同等の筋肥大効果を持つという事実（Mitchell et al., 2012; Tanimoto and Ishii, 2006）と整合している。このように一過的な筋疲労がトレーニング効果の指標となり得る理由は、筋線維を支配する運動単位におけるサイズの原理（Henneman et al., 1965）によって説明される。発揮する筋力が小さいときには、遅筋線維を支配するサイズの小さい運動単位から優先的に動員さ

れ、筋力の増大とともに、遅筋線維よりも肥大が起こりやすい速筋線維を支配するサイズの大きな運動単位が動員される。高負荷のレジスタンス運動が高い筋肥大効果を得られるのは、運動中に速筋線維を十分に動員しやすく、それにより筋タンパク質合成が刺激されるためである。したがって、低負荷のレジスタンス運動で筋肥大効果が期待できないとされる大きな理由は、速筋線維を十分に動員させるほど疲労が生じていないことにあり、低負荷であっても疲労困憊まで行い最終的に速筋線維を十分に動員できれば筋肥大効果が得られるものと考えられている (Burd et al., 2010; 2012)。

MVC 中の随意活動レベルについて、レジスタンス運動後の低下はわずかであり、運動条件による違いは認められなかった。また、MVC 中の外側広筋の活動量については有意な時間の主効果も認められなかった。したがって、レジスタンス運動の種類に関わらず MVC 低下の主要因は末梢にあると考えられる。先行研究(Cook et al., 2013)においても、レジスタンス運動直後の筋疲労はどのような負荷を用いたかによらず主に末梢で引き起こされることが示唆されており、本研究の結果はこれと一致する。実際、末梢性疲労の指標である誘発筋力はいずれも MVC と類似した時系列変化を示した。条件の違いについても、条件 A (通常速度疲労困憊) の筋力低下が最も大きく、高負荷運動条件と条件 B (低速度疲労困憊) の筋力低下が同程度であるという傾向が MVC とよく一致していた。最大 M 波については運動により減少する傾向は認められず、運動条件による違いも認められなかったことから、筋力低下は筋細胞膜の興奮性低下ではなく、主に収縮装置の機能不全に起因することが示唆される。

先述した運動単位の動員に関するサイズの原理 (Henneman et al., 1965) によれば、低負荷のレジスタンス運動ではサイズの小さな運動単位がまず動員され、これらの運動単位が疲労して初めて速筋線維を含む大きな運動単位が動員される。そのため、低負荷レジス

タンス運動と高負荷レジスタンス運動で結果的に同等の筋疲労が引き起こされたとしても、疲労している筋線維のタイプは両者で異なる可能性が考えられる。そこで本研究では、間接指標ではあるが単一の電気刺激による力の上昇・弛緩速度の変化から疲労している筋線維のタイプについても推察を試みた。その結果、高負荷運動条件と条件 B（低速度疲労困憊）で力の上昇・弛緩速度の変化は同様であったことから、疲労している筋線維のタイプについて本質的な違いはなかったと考えられる。ただし、条件 A（通常速度疲労困憊）で高負荷運動条件よりも強い筋疲労が引き起こされていることについては、速筋線維の疲労に遅筋線維の疲労が上乘せされた結果ではないかと想像している。

条件 A（通常速度疲労困憊）と条件 B（低速度疲労困憊）について比較すると、全体として条件 A（通常速度疲労困憊）の方が強い末梢性疲労を引き起こしている傾向があった。これは、条件 A（通常速度疲労困憊）のボリューム（負荷×総反復回数）が条件 B（低速度疲労困憊）より大きかったためと考えられる（条件 A：30%MVC×89 回=2670%MVC・回、条件 B：30%MVC×33 回=990%MVC・回、 $P < 0.01$ ）。一方、運動時間については興味深いことに、条件 A（89 回×3 秒=267 秒）と条件 B（33 回×8 秒=264 秒）は同等となり、ほぼ同じ力積（負荷×時間）となる。近年、動物実験ではあるがレジスタンス運動の筋肥大効果を規定する重要な因子の一つが、力積（発揮筋力の時間積分）であることを指摘する報告もあり（Ato et al., 2016）、本研究の結果はこれを支持する内容とも考えられる。運動を低速度で実施することにより少ない反復回数で力積を高められることは、先述したように、実用性の面でのメリットが考えられ、特に運動に不慣れな高齢者や有疾患者に適した方法となり得る。したがって、高齢者や有疾患者向けの低負荷レジスタンス運動の条件としては、トレーニング効果の面では、条件 A（通常速度疲労困憊）と条件 B（低速度疲労困憊）は高負荷運動と同等、もしくは条件 A（通常速度疲労困憊）の方が優れている

る可能性はあるが、安全性および実用性も含めた多面的観点から検討すると、条件 B（低速度疲労困憊）が適していることが示唆された。

本研究で検討したことは一回の運動が引き起こす筋疲労の程度のみであり、これと長期的なトレーニング効果との詳細な対応関係を明らかにするためには、今後さらなる研究が必要である。しかし、低負荷レジスタンス運動による筋疲労の程度を異なる 3 条件で詳細に比較した研究はこれまでになく、本研究は、反復回数を多くした場合と動作を遅くした場合のいずれにおいても、疲労困憊まで反復することで高負荷運動と同等かそれ以上の末梢性疲労が生じることを明らかにした。これは、先行研究で示唆されてきた低負荷レジスタンス運動の有効性を支持するものであると同時に、高齢者・有疾患者の体力特性に応じた有用で安全な運動処方を作成につながる有力な情報になるものと考えられる。

2-5：研究1のまとめ

トレーニング効果を予測する間接指標となり得る、運動後の筋疲労を詳細に解析できる測定系を構築することができた。この測定系を用いて検討した結果、用いる負荷や運動条件に関わらず、運動による随意最大筋力（MVC）の低下と末梢性疲労指標の低下の様相は類似していることが明らかになった。一方、中枢性疲労指標にはこのような傾向が認められなかったことより、レジスタンス運動により生じる筋疲労の主要因は末梢にあることが示唆された。また、3種の異なる低負荷レジスタンス運動条件（A. 通常速度で疲労困憊まで反復、B. 低速度で疲労困憊まで反復、C. 通常速度で規定回数まで反復）で、運動中の膝関節ピークトルク（安全性の指標）と運動後の筋疲労の程度（トレーニング効果の指標）を測定し、その結果を高負荷レジスタンス運動条件と比較したところ、安全性は条件B（低負荷疲労困憊）がもっとも高く、トレーニング効果は条件A（通常速度疲労困憊）とB（低負荷疲労困憊）が高負荷運動条件と少なくとも同等であることが示唆された。また総反復回数が少なくすみ、その個人差も小さいという点から、条件A（通常速度疲労困憊）よりも条件B（低負荷疲労困憊）の方が実用性は高いものと考えられた。以上の結果より、高齢者・有患者に適した低負荷レジスタンス運動の条件は、低速度で疲労困憊まで反復する条件であることが示唆された。

第3章 研究2

高齢2型糖尿病患者の筋機能と血糖コントロールにおける 低負荷低速度レジスタンス運動の急性および長期効果の検討

3-1：研究背景

2型糖尿病患者数は、この数十年の間に世界で急速に増加し大きな問題となっている。日本では1955年以降、その数は激増しすでに国民病の一つとして認識されている。厚生労働省の国民健康・栄養調査によると、2016年時点で「糖尿病が強く疑われる」成人の患者は、2012年の前回調査より50万人増え、調査開始以来、初めて推計1000万人を突破した（厚生労働省, 2017）。2型糖尿病の発症を促す危険因子の一つに「加齢」が挙げられるが、世界に先駆け超高齢社会を迎えている日本では、今後も患者数は高い水準で推移することが予想され、有効な糖尿病の予防・改善法のさらなる普及は喫緊の課題である。2型糖尿病の治療において運動療法は必須となるが、患者の高齢化も進むため、高齢者の特性を配慮した処方が今後ますます求められる。

加齢により2型糖尿病の発症リスクが増加する機序については未だ不明な点が多いが、その一つにサルコペニアの関与が挙げられる。体内における糖の最大の消費器官は骨格筋であり、血糖の約7割が骨格筋に取り込まれ消費されるため（DeFronzo, 1988）、加齢による骨格筋量の減少はインスリン抵抗性を招く大きな要因となる。同時に、筋力の低下に伴う身体活動量の減少、内臓脂肪の蓄積はインスリン抵抗性を増長させる（Coon et al., 1992）。また近年では、肥満や糖尿病の存在が、サルコペニアとは別の機序で骨格筋量の低下を促すことも報告され、そのメカニズムの一つに高インスリン血症によるマイオスタチンの増加が示唆されている（Tanaka et al., 2018）。実際に、糖尿病患者において血糖コ

ントロール不良者ほど筋量は減少していたことが報告されている（片岡, 2012）。したがって、高齢 2 型糖尿病患者では、加速する骨格筋量の減少がさらなる身体活動量の低下やインスリン抵抗性の増悪を招き病状の重症化につながることから、治療において骨格筋量の増加およびその機能の改善に焦点をあてることの意義は、若年者以上に高いものと考えられる。

レジスタンストレーニングは骨格筋量およびその機能の改善、すなわち筋肥大・筋力増強をもたらす最も有効な方法である。これまで 2 型糖尿病患者の運動療法としては有酸素運動の処方が一般的であったが、近年ではレジスタンス運動の重要性も多くの研究者たちにより提唱されている（Holten et al., 2001; Strasser et al., 2010）。アメリカ糖尿病学会でも、糖尿病患者において、週に 150 分以上の中高負荷の有酸素運動のほか、週 2~3 セッションのレジスタンス運動の実施を推奨している（American Diabetes Association, 2018）。特に高齢の患者では、身体的理由などにより中~高負荷で長時間の有酸素運動の実施が困難な場合も多いため、糖尿病治療に効果的なレジスタンス運動の処方を確立することは、高齢患者において運動療法の選択の幅を広げることにもなり、その意義は非常に大きい。

一般的に、筋肥大・筋力増強を目的とした場合、高負荷（65%1RM 以上）レジスタンストレーニングが推奨されているため（McDonagh et al., 1984）、2 型糖尿病患者（耐糖能異常も含む）の運動療法として検討される場合も、高負荷によるものが多い（Wycherley et al., 2010; Black et al., 2010 など）。実際に、血糖コントロールやインスリン感受性への長期効果に関して、高負荷（~80%1RM）のトレーニングで有意な改善効果が報告されているのに対して、低負荷（40~50%1RM）では改善されなかったとの報告（Ibanez et al., 2005; Kwon et al., 2010; Marvos et al., 2013）が目立つ。Irvine et al. (2009) によるメタ解析レ

ビューでは、2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善に重要となる運動条件は高負荷であることが報告されている。また高齢者について検討した近年のメタ解析レビューでも、他の運動条件（頻度や期間など）と比べ高負荷であることが、HbA1c値の改善の程度に影響する可能性が示唆されている（Lee et al., 2017）。

しかしながら、2型糖尿病患者では血管内皮機能障害の存在が考えられ、それに伴い心筋梗塞や脳血管疾患などの血管系イベントの発生リスクが高まっている。さらに、高齢になるほど加齢による循環器系や運動器系への変化も加わることから、高齢の2型糖尿病患者に高い負荷を用いることは様々なリスクが懸念される。また一般的に、高齢2型糖尿病患者は低体力者や運動経験がない者の割合が多く、高負荷の運動では心理的負担が大きくなり継続できない可能性も考えられる（佐藤, 2011）。したがって、より多くの高齢2型糖尿病患者が安全に、かつ高い継続性を維持しながら取り組めるためには、高い負荷を用いなくても期待するトレーニング効果を得られるレジスタンス運動法の開発が求められる。そこで2章にて、効果・安全性・継続性といった多面的観点から高齢者・有疾患者に適した低負荷レジスタンス運動の条件を検討したところ、低速度で疲労困憊まで反復する条件が総合的に優れていることが示唆された。

また、糖尿病治療において食事・運動療法は生涯を通じて実施する必要があるため、習慣として定着させやすいことが有効な治療法の条件となる。トレーニングマシンを使用した運動法は実施場所が限定されるため、習慣化を妨げる一因となり得るが、先述してきた研究の多くはマシンを用いたものが多い。一方、自体重を用いた運動法は低負荷であるだけでなく、「いつでも、どこでも、特別な機材がなくても」実施可能となり、日常生活への定着率の高さが期待できる。しかし、負荷の具体的な規定ができないことから安全で効果的なプロトコルの作成が難しく、高齢者を対象に自体重を用いたレジスタンス運動法で

十分な筋肥大効果を報告する研究はほとんどない。

筋発揮張力維持スロー法 (Low intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation : 以下 LST) は低速度で行う低負荷レジスタンス運動法の一つであるが、超低負荷 (30%1RM) でも健常高齢者で筋肥大・筋力増強効果が得られ、運動中の収縮期血圧の上昇も低いことが確認されている (Watanabe et al., 2014)。一方、自体重負荷を用いた LST については、健常高齢者に 16 週間実施させた結果、筋力増強は確認されたが筋肥大の効果は得られていない (Watanabe et al., 2015)。この原因について Watanabe et al. (2015) は、運動プロトコルにおける反復回数 (規定回数まで) やセット数 (各種目 1 セット) などの運動容量の不足を指摘している。また近年、自体重負荷 LST を 12 週間実施させた結果、中年期 (平均年齢 51.6 歳) の肥満 2 型糖尿病患者の除脂肪体重が有意に増加し、糖質および脂質代謝も有意に改善されたことが報告されており

(Hamasaki et al., 2015)、自体重負荷 LST が糖尿病の運動療法として有効である可能性が示唆されている。しかし、直接的な筋肥大・筋力増強効果についての言及はなく、糖代謝を改善する機序についても不明であり、また高齢者における効果についてはまだ検討されていない。

そこで本研究では、第 2 章より得られた知見に基づき、高齢 2 型糖尿病患者に、低速度かつ複数セットで疲労困憊まで反復する低負荷レジスタンス運動を自体重負荷で実施させ、筋機能と糖代謝における急性効果 (安全性) と長期のトレーニング効果、およびそれがもたらされる機序について検討することを目的とした。

3-2：方法

被験者

被験者は北里大学研究所病院の糖尿病外来に通う患者の中から、適格条件をポスターなどで提示し募集した。適格条件は、1) 年齢 55～80 歳であり、2) HbA1c 値が 6.5～8.0% の範囲内で、3) これまでにレジスタンストレーニングの経験がなく、4) 除外基準に該当しない者とした。提示した除外基準は、A. 試験開始前 3 カ月以内に脳梗塞を生じた既往のある者、B. 試験開始前 1 年以内に冠動脈疾患を生じた既往のある者、C. 関節痛に苦しんでいる者、D. 試験開始前 1 年以内に血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の既往のある者、E. その他主治医が参加不可能と判断した者とした。参加を希望した患者のうち、適格条件を全て満たし、かつ主治医が参加可能と判断した者を適格者として採用した。採用者に対しヘルシンキ宣言に則り、研究の目的、内容、手順、リスク等に関する説明を行い同意書に自著署名を得た上で被験者とした。募集は 2012 年 5 月～2013 年 12 月の期間行い、最終的に 10 名 (68.2±9.7 歳、男性 5 名、女性 5 名) が被験者として研究に参加した。本研究は、北里研究所病院の倫理審査委員会の承認を得て実施し (No. 11059)、University Hospital Medical Information Network (UMIN) に登録されている (UMIN000020249)。

プロトコル

介入期間は 16 週間とし、うち最初の 2 週間は準備期間として設定して、その後 3～4 週目に運動の急性効果を検討する測定を実施した (後述)。被験者は 16 週間の介入期間中、通常の治療に加え、週 2 回の頻度で北里研究所病院内にあるフィットネスセンターを訪れインストラクターの指導の下、後述する低負荷低速度レジスタンス運動を実施した。研究プロトコルの流れを図 3-1 に示す。

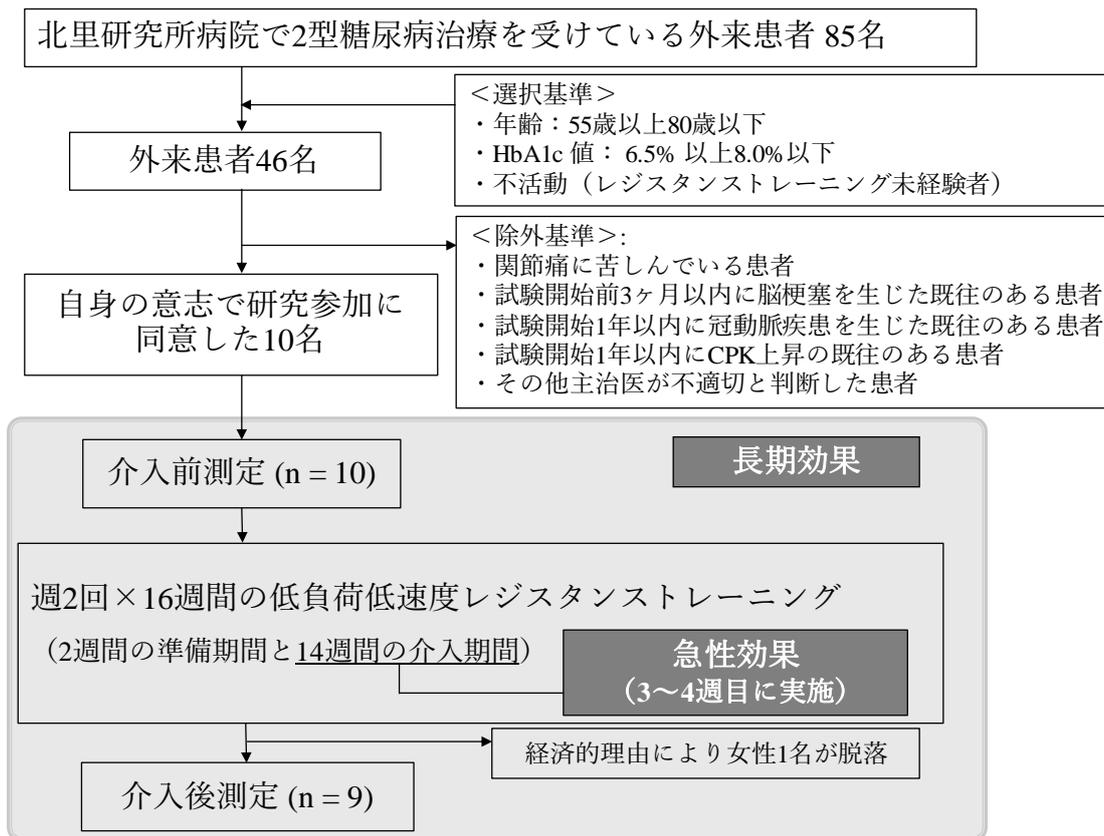


図 3-1 研究 2 のプロトコル

CPK：クレアチンフォスフォキナーゼ

本研究は当初、運動を実施せず通常治療のみを行うコントロール群を設け、無作為割付法にて実施する計画であった。しかし、患者からコントロール群への参加の同意を得られなかったため、研究デザインをコントロール群なしの一群のみの介入形式に変更した。

急性効果の測定を終えた後、女性 1 名が経済的理由により運動指導を受け続けることが出来なくなり 16 週間の介入から脱落した。そのため、急性効果の解析対象者は 10 名であるが、長期効果の解析対象者は 9 名（ 69.8 ± 8.8 歳、男性 5 名、女性 4 名）となった。また、このうち 1 名が介入後に体組成の測定を行うことができなかった。このため、この被験者の欠損値については、介入前の測定値で補った（baseline observation carried forward analysis：BOCF 解析）（European Medicines Agency, 2010）。

低負荷低速度レジスタンス運動

被験者は、3種類の自体重負荷を用いたレジスタンス運動からなる運動プログラムを16週間実施した。運動頻度は、有効なトレーニング効果を得るために最低限必要と考えられる週2回とした。実施したレジスタンス運動は、股関節外旋位スクワット、ランジスクワット（前後に開脚した姿勢でのスクワット）、クランチ（体幹屈曲運動）であった。全てのレジスタンス運動は、LST法（Watanabe et al., 2015）に倣い3秒間のコンセントリック、3秒間のエキセントリック（その後、1秒間のアイソメトリック）となる低速度な動作様式で行い、動作の途中で力を抜かず全ての動作を通して筋張力を維持するよう指示した。各運動のセット数は2～3セットとし、全てのセットを疲労困憊まで、つまり、規定の速度や動作範囲が維持できる中での最大の反復回数（8～15回）で実施した。各被験者における1回の運動容量は、被験者の運動実施日の体調に応じて微調整を行ったものの、介入中に大きな変更はなかった。セット間休息は1分間、種目間休息は2分間とした。運動の前後には、トレッドミルでの5分間のウォーキングと、下肢および体幹のストレッチを実施した。

運動を実施したフィットネスセンターは、北里研究所病院の糖尿病センター内にある、総合スポーツ医学センター、整形外科、メディカルトレーナー科が連携した施設である。本研究では、このような万全な安全管理体制の下、熟練したインストラクターが指導する形で運動を実施し、運動中の被験者の安全確保に努めた。今回実施した運動は、有酸素運動に比べ運動中の低血糖が起こりにくい運動法と考えられるが、被験者には一般に糖尿病患者がフィットネスセンターを利用するにあたって行う低血糖教育を繰り返した。具体的には、食後（2時間未満、原則30分～1時間）の実施とすること、低血糖症状が出たら自己血糖測定により70mg/dl未満かどうかを確認し、70mg/dl未満であることが確認された

場合および自己血糖測定が不可能な場合は、フィットネスセンター内に常備しているブドウ糖 10g を摂取すること、低血糖の生じた要因を分析し、次回、同様な状況において低血糖が生じないように対策を考えることを指導した。

急性効果

先行研究にて、LST の実施により血中の乳酸濃度、成長ホルモン濃度、コルチゾール濃度が一過的に高まることが報告されている (Tanimoto and Ishii, 2006)。これらの血液因子の反応は、運動に対する筋肉の慢性的な適応に関与しているだけではなく、糖代謝にも影響も及ぼす可能性がある。従って、本研究で行う低負荷低速度レジスタンス運動が、高齢 2 型糖尿病患者に不適切な影響を及ぼさないか確認するため、運動実施後の血液因子における急性変化を観察した。16 週間の介入を開始し 2 週間の準備期間を経た後、運動の実施が 4 回以上 8 回以下に該当するタイミング（介入開始 3~4 週目）で、下記 2 つの実験プロトコル（プロトコル 1 および 2）を、2 日以上の間隔をあけてランダムな順序で実施した。

プロトコル 1

前日夜から 10 時間絶食とし（飲水のみ可）、測定当日はフィットネスセンターに到着後 30 分間の座位安静をとり、午前 9 時より血中乳酸濃度の測定と、空腹時の血中グルコース濃度（以下、血糖値）および各種ホルモン（血清インスリン、血清成長ホルモン、血清コルチゾール、血漿アドレナリン、血漿ノルアドレナリン）濃度測定のための採血を行った。採血後、前述した低負荷低速度レジスタンス運動を約 15 分間（14~16 分）実施し、運動終了直後、15 分後、30 分後に、運動実施前と同様に血中乳酸濃度の測定および採血を行った。血中乳酸濃度は、指先よりディスポーザル採血針を用いて血液約 5 μ l を採取

し、簡易血中乳酸測定器（ラクテートプロ、アークレイ社、京都、日本）を用いて測定した。採血後の血液は 3000rpm で 10 分間遠心し、血清または血漿に分離した。分離後、血清は 4°C で冷蔵保存、血漿は -20°C で凍結保存した。成長ホルモンおよびコルチゾールの測定には電気化学発光免疫測定法（electro-chemiluminescence immunoassay）を、インスリンの測定には化学発光酵素免疫測定法（chemiluminescence enzyme immunoassay）を、アドレナリンおよびノルアドレナリンの測定には高速液体クロマトグラフィー法（high-performance liquid chromatography）を用いた。

プロトコル 1 では絶食での運動となるため、低血糖対策として、血中乳酸濃度の測定と同時に簡易血糖測定器により血糖値も測定し、70mg/dl 未満かどうかを確認しながら実施した。血糖値が 70mg/dl 未満であることを確認した場合は実験を直ちに中止し、ブドウ糖 10g を摂取させることとした。

プロトコル 2

低負荷低速度レジスタンス運動を実施する代わりに 15 分間の座位安静をとる以外は、プロトコル 1 と同じ手順で実施した。

長期効果

低負荷低速度レジスタンス運動の長期効果を検討するため、16 週間の介入前後に、以下の測定を実施した。

体組成と筋厚

体重、体脂肪量および除脂肪量の測定は、二重 X 線エネルギー吸収法（DXA 法）にて行った（iDXA、GE ヘルスケア社、東京、日本）。右側大腿前部の筋厚は、B モード超音波測定装置（SSD-500、アロカ社、東京、日本）を用いて、超音波周波数 7.5MHz で超音

波画像を撮影した。測定は立位で行い、測定部位は大腿骨の外側上顆と大転子との中間点とした。測定は3回繰り返し、その平均値を測定値として採用した。級内相関係数 (ICC) および変動係数 (CV) はそれぞれ 0.986、1.6%であった。

下肢筋力

筋力の評価指標として、膝伸展および屈曲における等速性随意最大発揮トルクと、レッグプレス動作における随意最大筋力の計測を行った。

等速性随意最大発揮トルクは、等速性エルゴメータ (Cybex2010、メディカ社、福岡、日本) を用いて、関節角速度 60°/秒および 180°/秒、膝関節角度 135°~0° (完全膝伸展位を 0°として) の動作範囲で測定を行った。測定時の姿勢は、エルゴメータの椅子に座り、背もたれを直立姿勢から 5°後方に傾けた状態とした。測定の前に被験者はウォーミングアップとして、最大下の努力 (最大努力の主観的 60~70%の強度) で力発揮を行った。測定は、最初に 60°/秒、次に 180°/秒の順序で、間に 30 秒の休息を挟んで行い、各角速度において左右それぞれ伸展と屈曲を 3 回続ける形で実施した。各角速度における左右両脚の平均値を分析に使用した。

レッグプレス動作 (膝および股関節伸展動作) における随意最大筋力の測定は、空気式レッグプレスマシーン (Cybex、プロアバンセ社、東京、日本) を用いて行った。随意最大筋力は「3RM 強度」、すなわち 1 セットあたり 3 回まで持ち上げることができる最大重量を用いて評価した。一般的に、随意最大筋力の評価には「1RM 強度」、すなわち 1 セットあたり 1 回のみ持ち上げることができる最大重量が広く用いられているが、本研究では被験者の年齢および体力を考慮し、3RM 強度を用いることとした。

血液検査

血液検査を行うため、前日夜から 10 時間の絶食の後、各被験者から静脈血サンプルを採

取した。検査の主要項目は、16週間の介入前後における HbA1c 値の変化とし、併せて空腹時血糖値と血中脂質レベル（総コレステロール値、中性脂肪値、高密度リポタンパク質コレステロール[HDL-C]値、Friedewald の式（Friedewald et al., 1972）にて算出した低密度リポタンパク質コレステロール[LDL-C]値）の評価も行った。

食事調査

16週間の介入前後における栄養素摂取量の変化を評価するために、介入前後のタイミングで各被験者から3日間の食事記録を得た。食事記録から得られた全ての食事情報より、栄養分析ソフトウェアプログラム（エクセル栄養君 ver 4.0、建帛社、東京、日本）を用いて栄養素摂取量を求め、3日間の平均値を分析に使用した。

身体活動量調査

16週間の介入前後における身体活動量の変化を評価するために、介入前後のタイミングで身体活動量の調査を行った。調査は、国際標準化身体活動質問表（International Physical Activity Questionnaire[IPAQ]）簡易版を用いて実施した。

統計分析

結果は平均と標準偏差（図においては標準誤差）で示した。低負荷低速度レジスタンス運動の急性効果を評価するために、2つの実験プロトコルにおける各測定項目の比較には二要因（プロトコル×時間）分散分析を用い、有意な交互作用またはプロトコルの主効果が認められた場合には、FDR法で（Curran-Everett, 2000）有意水準を調整した多重比較検定（対応のある t 検定）を行った。低負荷低速度レジスタンス運動の長期効果を評価するために、介入期間前後における各測定項目の正規性を検定したところ非正規性が確認されたため、これらの比較にはウィルコクソンの符号順位検定を用いた。いずれの検定についても有意水準は5%とした。

3-3：結果

被験者特性

被験者の身体的および臨床的特性を表 3-1 に示した。急性効果の測定後、女性 1 名が脱落したため、急性効果では 10 名、長期効果では 9 名を解析の対象とした。糖尿病合併症の有無は、糖尿病性網膜症については網膜症なしが 9 名、単純網膜症が 1 名、糖尿病性腎症については第一期である正常アルブミン尿が 9 名、第二期である微量アルブミン尿が 1 名であった。治療状況は、10 名中 9 名の被験者が経口血糖降下剤を服用し、その内 1 名はインスリン療法も受けていた。さらに、5 名が脂質低下剤を、3 名が降圧剤を服用していた。介入期間中に、血糖降下剤の服用量が増えた被験者はいなかった。

表 3-1 被験者の身体的および臨床的特性

	急性効果	長期効果
人数 (名)	10	9
性別 (男性/女性)	5/5	5/4
年齢 (歳)	68.2 ± 9.7	69.8 ± 8.8
身長 (cm)	162.9 ± 6.7	163.2 ± 7.0
体重 (kg)	64.8 ± 8.2	65.0 ± 8.7
Body mass index (kg/m ²)	24.4 ± 2.4	24.4 ± 2.6
糖尿病合併症の有無 (名)		
糖尿病性網膜症		
網膜症なし	9	8
単純網膜症	1	1
増殖前網膜症	0	0
増殖網膜症	0	0
糖尿病性腎症 (アルブミン尿)		
正常アルブミン尿	9	8
微量アルブミン尿	1	1
顕性アルブミン尿	0	0
治療状況 (名)		
服用なし	0	0
経口血糖降下剤	9	8
インスリン療法	1	1
脂質低下剤	5	4
降圧剤	3	3

年齢、身長、体重、Body mass index は平均 ± 標準偏差

急性効果

実験プロトコル1（運動実施）および2（コントロール：運動実施の代わりに安静に過ごす）において、血中乳酸濃度、血糖値、血清インスリン濃度および糖代謝関連各種ホルモン濃度を、運動前の安静時、運動終了直後、15分後、30分後に測定した。

血中乳酸濃度は二要因分散分析において、プロトコルと時間の有意な主効果および交互作用が認められた（いずれも $P < 0.01$ ）。多重比較検定の結果、運動により安静時 $1.2 \pm 0.3 \text{ mmol/L}$ から直後 $4.4 \pm 2.0 \text{ mmol/L}$ に有意に増加し、30分後まで有意な高値を示した（いずれも $P < 0.05$ ）。一方、コントロールでは有意な変化は見られなかった（図3-2）。

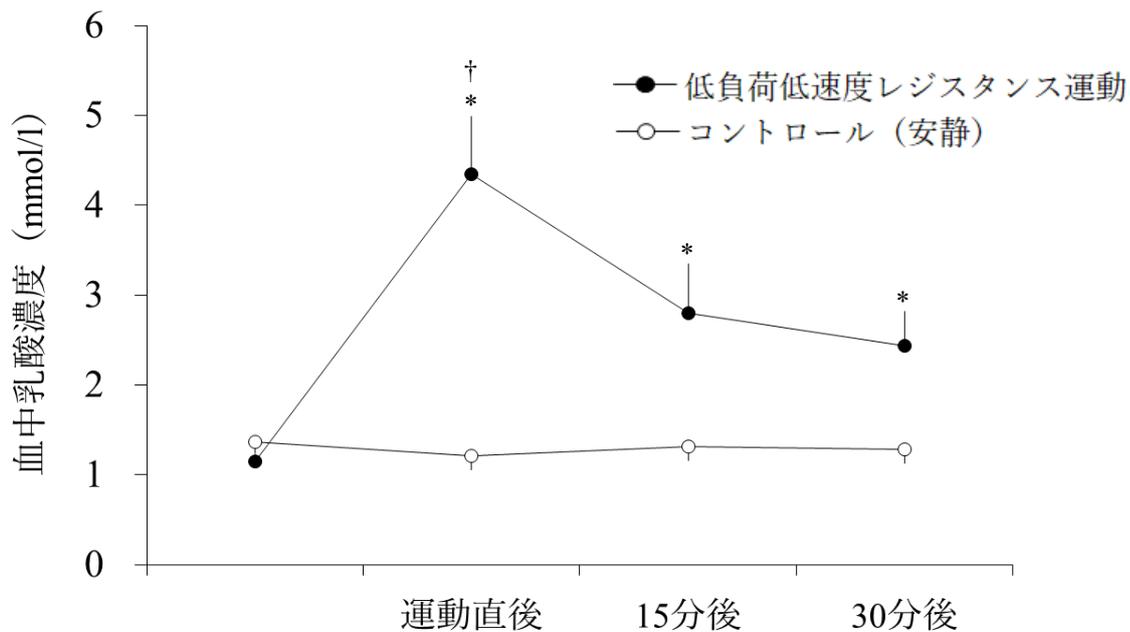


図3-2 血中乳酸濃度の変化

値は平均±標準誤差 (n=10)

* 安静時との有意差 ($P < 0.05$)、† コントロールとの有意差 ($P < 0.05$)

図 3-3 に血糖値 (A) と血清インスリン濃度 (B) の変化を示した。血糖値は二要因分散分析において、プロトコルと時間の主効果は認められなかったが、有意な交互作用が認められた ($P < 0.01$)。一般に糖尿病患者で心配される運動実施時の低血糖症状は観察されず、逆に、運動により安静時 $125 \pm 18 \text{mg/dl}$ から直後 $128 \pm 21 \text{mg/dl}$ 、15 分後 $130 \pm 23 \text{mg/dl}$ 、30 分後 $131 \pm 25 \text{mg/dl}$ に有意に増加した (いずれも $P < 0.05$)。一方、コントロールでは、安静時 $127 \pm 23 \text{mg/dl}$ から時間経過とともに減少し、30 分後には $124 \pm 22 \text{mg/dl}$ まで有意に減少した ($P < 0.05$)。統計的な有意差は検出されたが、運動による増加の変動幅は非常に小さく、臨床上問題となるような変化ではなかった。

血清インスリン濃度は二要因分散分析において、有意な時間の主効果が認められたが ($P < 0.05$)、プロトコルの主効果と二要因の交互作用は認められなかった。

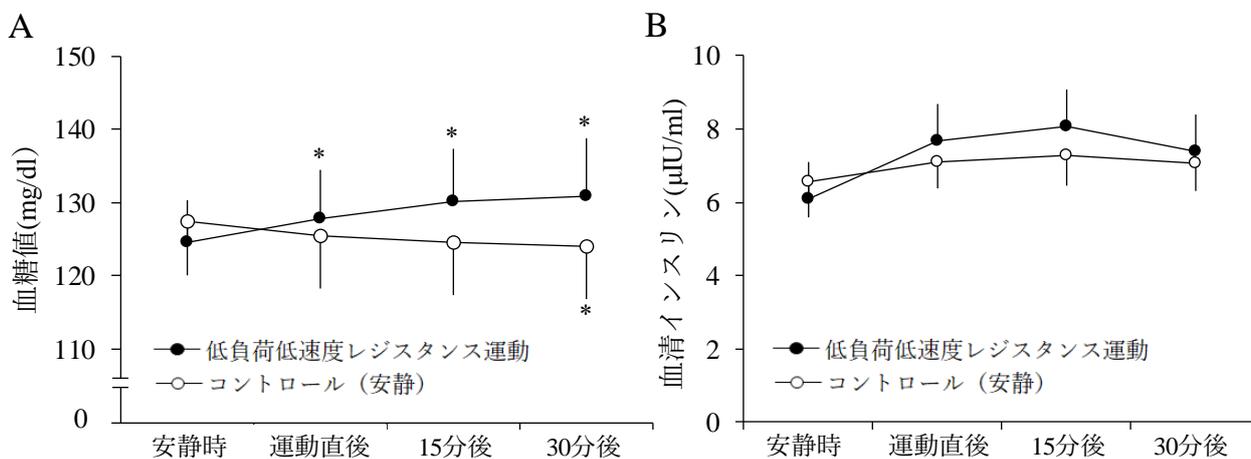


図 3-3 血糖値 (A) と血清インスリン濃度 (B) の変化
 値は平均 ± 標準誤差 (n=10)
 * 安静時との有意差 ($P < 0.05$)

糖代謝関連各種血中ホルモン濃度の変化を図3-4に示した。血漿ノルアドレナリン濃度 (A) は二要因分散分析において、プロトコルと時間の有意な主効果および交互作用が認められた (いずれも $P < 0.01$)。運動直後に有意に増加したが ($514 \pm 210 \text{ pg/mL}$ から $824 \pm 433 \text{ pg/mL}$ 、 $P < 0.05$)、コントロールでは有意な変化は見られなかった。血漿アドレナリン濃度 (B) およびコルチゾール濃度 (C)、血清成長ホルモン濃度 (D) については、二要因分散分析の有意な主効果や交互作用は認められなかった。

本研究で確認された血中乳酸濃度および血漿ノルアドレナリン濃度における運動による増加の程度は、これまで報告されている高齢健常者の反応とほぼ同様のレベルだった (Watanabe et al., 2013)。

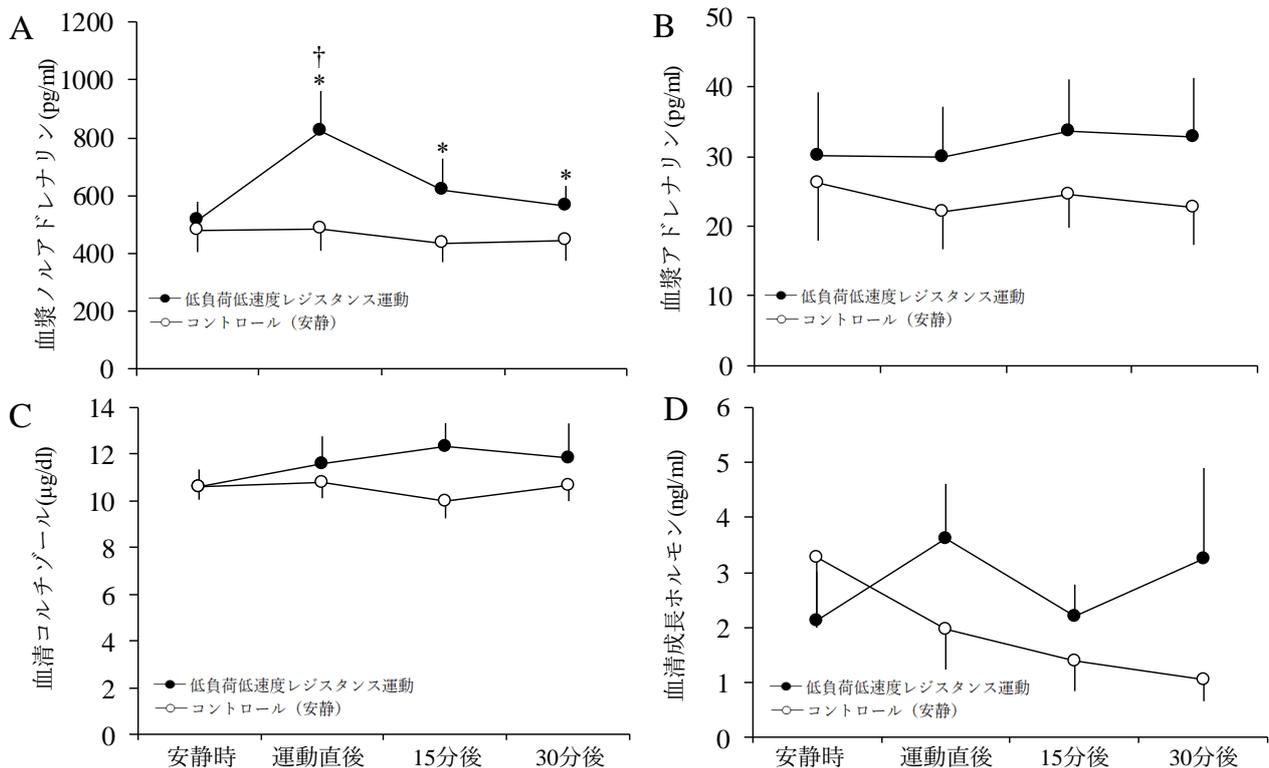


図3-4 糖代謝関連各種血中ホルモン濃度の変化

A：血漿ノルアドレナリン濃度、B：血漿アドレナリン濃度、C：血清コルチゾール濃度、D：血清成長ホルモン濃度

値は平均±標準誤差 (n=10)

* 安静時との有意差 ($P < 0.05$)、† コントロールとの有意差 ($P < 0.05$)

長期効果

体組成、筋量および筋力の変化

表 3-2 に運動介入前後における体組成、筋量および筋力の変化を示した。体組成においては 16 週間の運動介入により、体重 ($65.0 \pm 8.7\text{kg}$ から $64.1 \pm 8.4\text{kg}$)、体脂肪量 ($21.2 \pm 5.0\text{kg}$ から $20.2 \pm 5.0\text{kg}$) および体脂肪率 ($32.8 \pm 6.8\%$ から $31.5 \pm 6.6\%$) は有意に減少し (いずれも $P < 0.05$)、BMI は減少傾向を示した ($24.4 \pm 2.6\text{kg/m}^2$ から $24.1 \pm 2.5\text{kg/m}^2$ 、 $P < 0.1$)。

筋量は、大腿前部筋厚が有意に増加し ($42.3 \pm 6.0\text{mm}$ から $44.3 \pm 7.5\text{mm}$ 、 $P < 0.05$) (図 3-5)、また体重における総 LBM 量の割合 ($63.6 \pm 6.6\%$ から $64.7 \pm 6.5\%$)、体重における体幹 LBM 量の割合 ($30.3 \pm 3.5\%$ から $31.4 \pm 4.1\%$) が有意に増加した (共に $P < 0.05$)。

筋力は測定した全ての項目において有意に増加した (いずれも $P < 0.05$)。

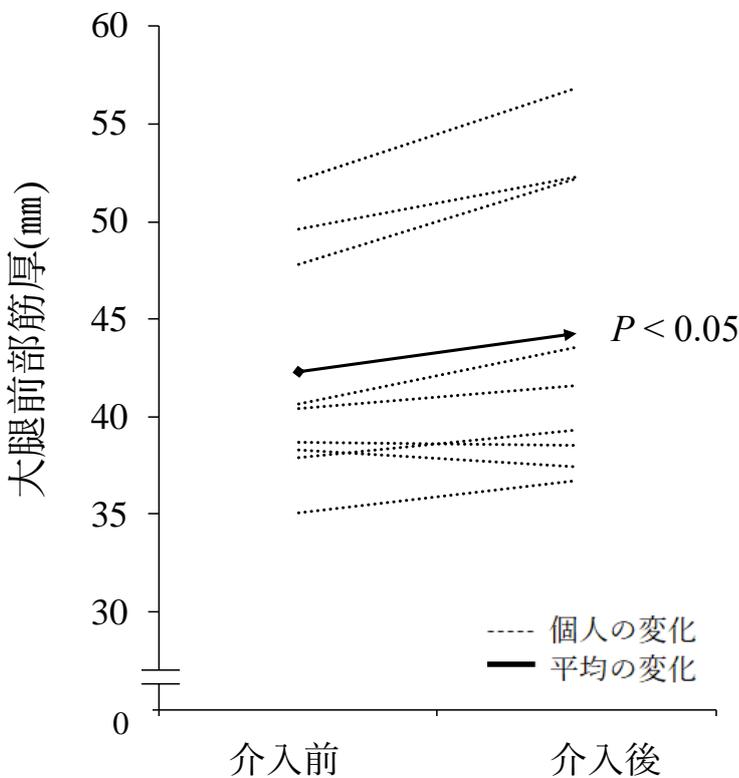


図 3-5 運動介入の前後における大腿前部筋厚の変化 (n=9)

表 3-2 運動介入の前後における体組成、血糖コントロールおよび筋力の変化

	運動介入前	運動介入後	P値	ES
体組成の変化				
体重 (kg)	65.0 ± 8.7	64.1 ± 8.4	0.0499*	0.10
Body mass index (kg/m ²)	24.4 ± 2.6	24.1 ± 2.5	0.069	0.12
体脂肪量 (kg)	21.2 ± 5.0	20.2 ± 5.0	0.012*	0.20
体脂肪率 (%)	32.8 ± 6.8	31.5 ± 6.6	0.012*	0.18
総LBM (kg)	41.3 ± 6.7	41.4 ± 5.9	0.866	0.02
下肢LBM (kg)	13.3 ± 2.3	13.3 ± 2.3	0.889	0.01
体幹LBM (kg)	19.6 ± 2.9	20.0 ± 2.7	0.161	0.12
総LBM/体重 (%)	63.6 ± 6.6	64.7 ± 6.5	0.012*	0.18
下肢LBM/体重 (%)	20.4 ± 1.9	20.7 ± 2.0	0.674	0.15
体幹LBM/体重 (%)	30.3 ± 3.5	31.4 ± 4.1	0.017*	0.27
大腿前部の筋厚 (mm)	42.3 ± 6.0	44.3 ± 7.5	0.021*	0.29
血糖コントロールの変化				
HbA1c (%)	7.06 ± 0.46	6.82 ± 0.41	0.066	0.54
空腹時血糖値 (mg/dl)	124.8 ± 16.5	129.6 ± 31.2	0.767	0.19
筋力の変化				
等速性膝伸展随意最大発揮トルク (N·m)				
60°/秒	72.9 ± 32.1	80.4 ± 28.4	0.015*	0.25
180°/秒	46.3 ± 17.7	52.7 ± 19.6	0.021*	0.34
等速性膝屈曲随意最大発揮トルク (N·m)				
60°/秒	42.7 ± 20.7	50.9 ± 20.2	0.012*	0.40
180°/秒	25.3 ± 12.4	36.2 ± 12.3	0.008**	0.88
レッグプレス動作における随意最大筋力 (kg)	62.4 ± 19.9	101.2 ± 22.7	0.008**	1.82

値は平均 ± 標準偏差 (n=9)

ES: 効果量、LBM: 除脂肪体重

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$

HbA1c 値、空腹時血糖値、血中脂質レベルの変化

16 週間の運動介入により、HbA1c の平均値は $7.06 \pm 0.46\%$ から $6.82 \pm 0.41\%$ と減少傾向を示した ($P < 0.1$) (表 3-2)。インターナルコントロールとして、介入前 16 週間における同じ被験者の HbA1c 値の変化を見たところ、介入開始時の値との間に有意な差はなかった ($6.90 \pm 0.71\%$ から $7.06 \pm 0.46\%$ 、 $P = 0.314$)。

参加者 9 名それぞれの HbA1c 値の変化を見ると、1 名のみ環境の大きな変化（詳しくは考察を参照）が原因で大幅な増加を示し、それ以外の 8 名では全て減少していた（図 3-6）。この 1 名を除いた 8 名の平均値では、HbA1c 値は介入前後で有意に減少した ($7.11 \pm 0.46\%$ から $6.80 \pm 0.43\%$ 、 $P < 0.05$)。

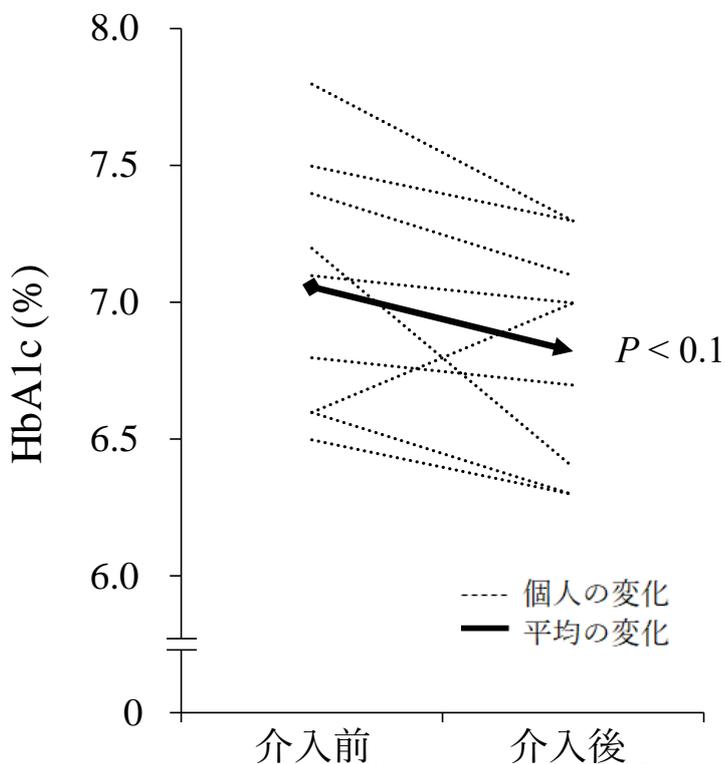


図 3-6 運動介入の前後における HbA1c 値の変化 (n=9)

空腹時血糖値（表 3-2）と血中脂質レベル（表 3-3）には、運動介入前後で有意な変化は見られなかった。

表 3-3 運動介入の前後における血中脂質レベルの変化

	運動介入前	運動介入後	<i>P</i> 値	ES
中性脂肪 (mg/dl)	109.1 ± 33.2	99.6 ± 27.4	0.441	0.31
総コレステロール (mg/dl)	187.0 ± 19.1	180.9 ± 18.1	0.110	0.33
HDL-コレステロール (mg/dl)	59.6 ± 13.1	60.5 ± 12.9	0.674	0.06
LDL-コレステロール (mg/dl)	107.6 ± 22.7	101.9 ± 18.2	0.066	0.28

値は平均±標準偏差 (n=9)

ES：効果量、HDL：高密度リポタンパク質、LDL：低密度リポタンパク質

HbA1c 値の変化と筋量の変化との関係

運動介入前後の HbA1c 値の変化と筋量の変化との関係を見たところ、有意に増加した大腿前部筋厚の変化をはじめ、全ての体組成の変化との間に有意な関係は認められなかった。

HbA1c 値の変化と筋力の変化との関係

図 3-7 に介入前後の HbA1c 値の変化と筋力の変化との関係を示した。角速度 180°/秒における膝伸展筋力の変化 (A) との間のみ有意な負の相関関係が認められた ($P < 0.05$, $R = -0.688$)。角速度 60°/秒における膝伸展筋力の変化 (B)、角速度 180°/秒 (C) および 60°/秒 (D) における膝屈曲筋力の変化については、HbA1c 値の変化との間に有意な関係は認められなかった。

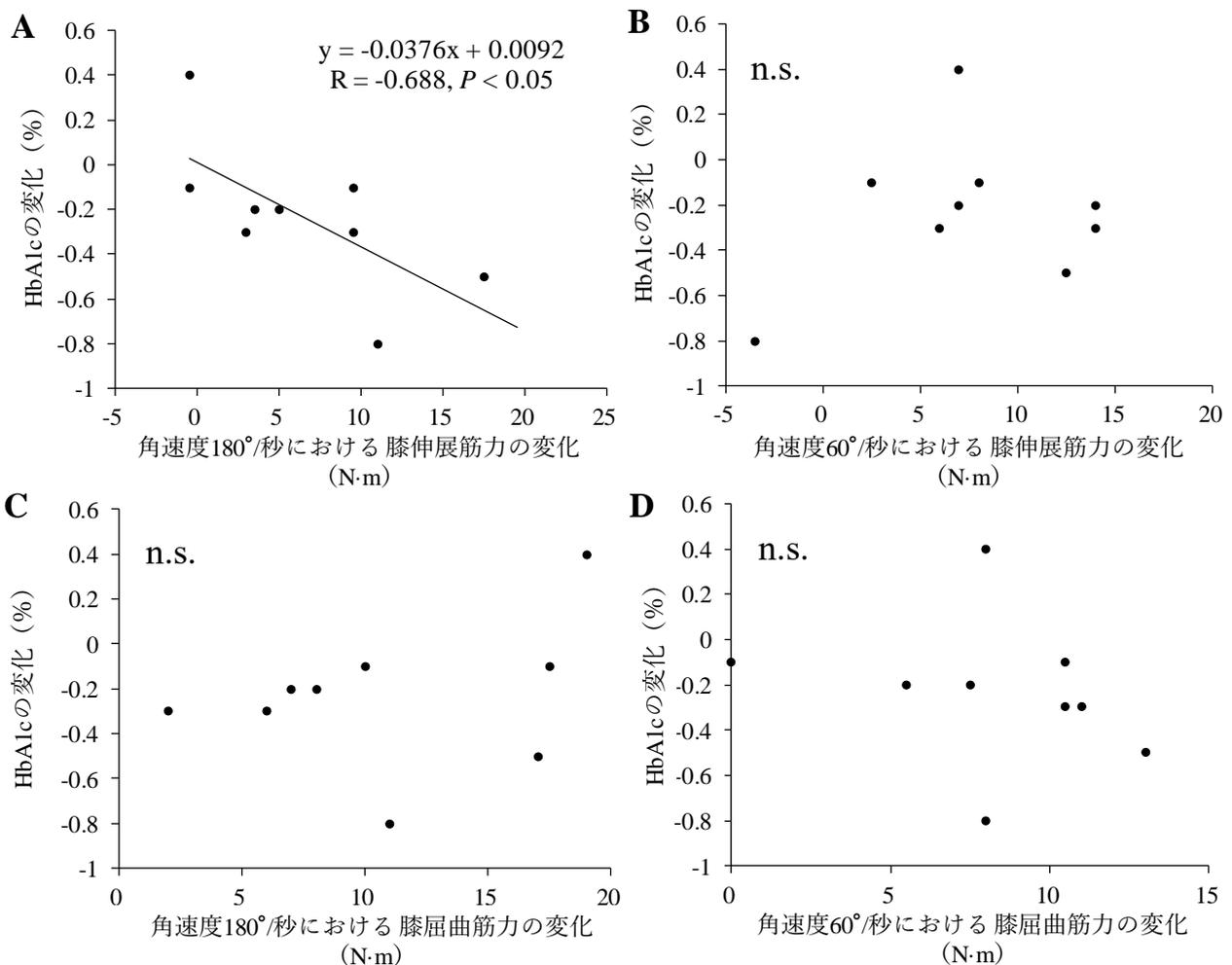


図 3-7 運動介入の前後における HbA1c 値の変化と筋力の変化

A : 角速度 180°/秒における膝伸展筋力の変化、B : 角速度 60°/秒における膝伸展筋力の変化、
C : 角速度 180°/秒における膝屈曲筋力の変化、D : 角速度 60°/秒における膝屈曲筋力の変化

エネルギー及び栄養素摂取量の変化

表 3-4 に、介入前後に実施した 3 日間の食事記録から求めたエネルギーおよび栄養素摂取量の平均値の変化を示した。エネルギー摂取量は、介入前 (1730 ± 337 kcal/日) と介入後 (1758 ± 377 kcal/日) で有意な変化は見られなかった ($P = 0.953$)。タンパク質摂取量 (69.0 ± 9.3 g/日から 70.8 ± 14.0 g/日、 $P = 0.515$) および脂質摂取量 (61.3 ± 17.3 g/日から 65.3 ± 24.2 g/日、 $P = 0.441$) についても有意な変化はなかった。一方、糖質摂取量 (204.5 ± 71.4 g/日から 186.2 ± 63.6 g/日、 $P < 0.05$) および糖質エネルギー比 ($45.8 \pm 10.7\%$ から $42.3 \pm 10.2\%$ 、 $P < 0.01$) は介入前後で有意に減少した。

表 3-4 運動介入の前後におけるエネルギーおよび栄養素摂取量の変化

	運動介入前	運動介入後	P値	ES
エネルギー (kcal/日)	1730 ± 337	1758 ± 377	0.953	0.95
糖質 (g/日)	204.5 ± 71.4	186.2 ± 63.6	0.028*	0.27
タンパク質 (g/日)	69.0 ± 9.3	70.8 ± 14.0	0.515	0.15
脂質 (g/日)	61.3 ± 17.3	65.3 ± 24.2	0.441	0.19
糖質エネルギー比 (%)	45.8 ± 10.7	42.6 ± 10.2	0.008**	0.31

値は平均 ± 標準偏差 (n=9)

ES：効果量

* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$

しかし、介入前後の糖質摂取量の変化と HbA1c 値の変化との間には有意な関係は確認されなかった ($P = 0.461$) (図 3-8A)。糖質エネルギー比の変化については、HbA1c 値が増加した 1 名の影響により、HbA1c 値の変化との間に有意な負の関係が確認された ($P < 0.05$, $R = -0.733$) (図 3-8B)。

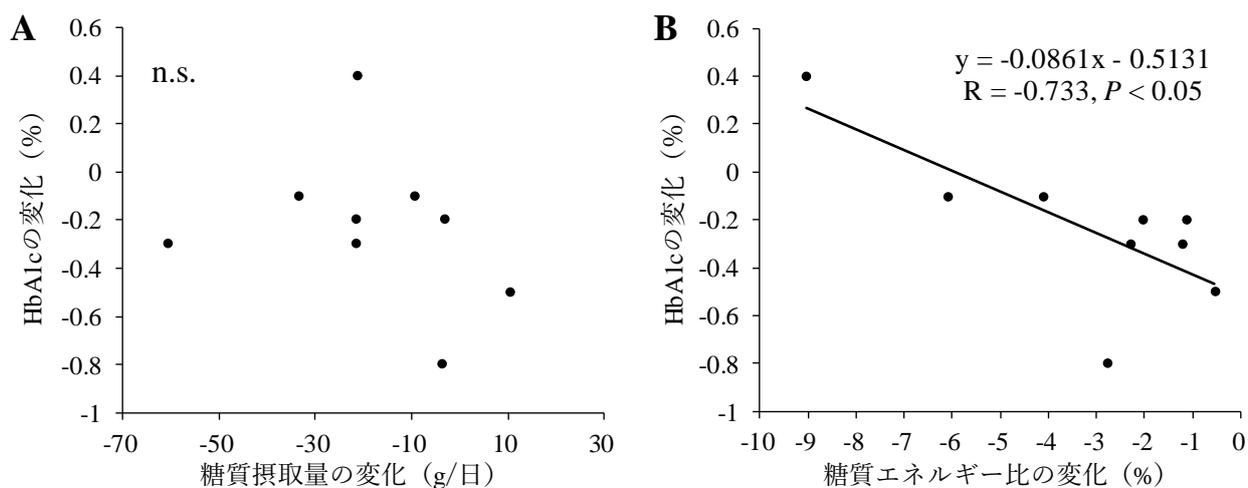


図 3-8 運動介入の前後における HbA1c 値の変化と糖質摂取量 (A) および糖質エネルギー比 (B) の変化

身体活動量の変化

IPAQ 簡易版から求めた身体活動による推定消費エネルギー量において、介入前後で有意な変化は見られなかった (108.2 ± 82.4 kcal/日から 118.8 ± 85.1 kcal/日、 $P = 0.953$)。また介入前後の HbA1c 値の変化との間に、有意な関係は認められなかった ($P = 0.105$) (図 3-9)。

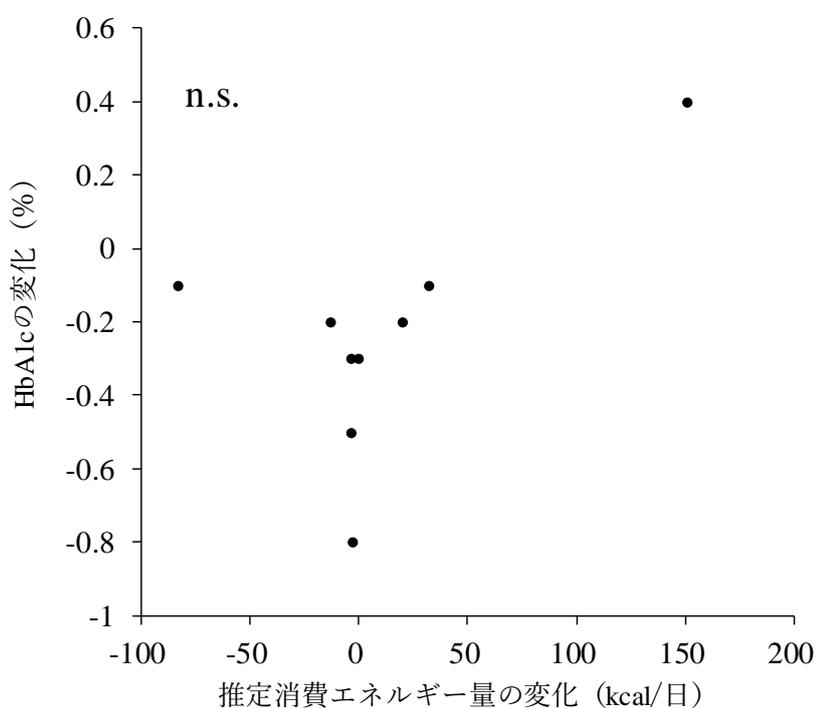


図 3-9 運動介入の前後における HbA1c 値の変化と推定消費エネルギー量の変化

3-4：考察

本研究では、第2章より得られた知見に基づき、高齢2型糖尿病患者を対象として低速度で疲労困憊まで反復する低負荷レジスタンス運動（以下、低負荷低速度レジスタンス運動）の安全性（急性効果）と筋機能および糖代謝に及ぼす効果（長期効果）を検討した。運動には、どこでも実施可能で習慣化が期待できるという理由から自体重負荷を採用し、動作の詳細はLST法（Watanabe et al., 2015）に倣った。

高齢2型糖尿病患者における、低負荷低速度レジスタンス運動の糖代謝への急性効果（安全性）を検討した結果、運動実施により血糖値および血漿ノルアドレナリン濃度の有意な増加が観察された。これは、運動が交感神経系を活性化してノルアドレナリンの分泌を引き起こし、それにより血糖値が増加したものと示唆される。このようなノルアドレナリンの分泌はレジスタンス運動に対する正常な生理反応であり、その程度も、健常高齢者にLSTを実施した先行研究で観察されたものとほぼ同じであった（Watanabe et al., 2013）。また、本研究で観察された血糖値の変化（平均値で+6mg/dl）は、統計的に有意差が検出されたものの、日常で生じる食事による変化（一般に健常者で+40mg/dl前後）と比較しても非常に小さなものであることから、臨床上問題となるような変動レベルではないと考えられた。以上の結果より、本研究で処方した低負荷低速度レジスタンス運動は、高齢2型糖尿病患者の運動中における血糖コントロールに悪影響を及ぼさないことが示された。

一方、低負荷低速度レジスタンス運動実施により血中乳酸濃度が有意に増加した。乳酸は主に、遅筋線維よりも速い収縮スピードと高い解糖能を持つ速筋線維で産生されるため、運動実地中にこの速筋線維の十分な動員が生じたことが推察される。また、この増加の程度は、健常高齢者で筋肥大効果を得られたLST（トレーニングマシン使用）によって

観察されたものと同程度であった (Watanabe et al., 2013)。速筋線維は遅筋線維よりも肥大しやすいことから、先行研究と同レベルの乳酸濃度の上昇は有効な筋肥大効果をもたらすことを予測させ、実際に 16 週間の介入により、大腿前部における筋厚が有意に増加した。一方、本研究と同様の運動法となる自重 LST を健常高齢者に 16 週間実施させた結果、有意な筋肥大効果を得られなかったとの先行研究 (Watanabe et al., 2015) もあるが、この研究では、反復回数を疲労困憊までではなく規定回数としている。本研究と異なる結果となった要因は、運動容量の不足により筋疲労の程度が小さく、筋肥大を生じさせるに十分な速筋線維の動員を引き起こせなかったことにあると考えられ、これは 2 章の研究 1-2 で観察された結果 (規定回数までの反復条件での低負荷レジスタンス運動による筋疲労の程度は小さい) と一致している。

HbA1c 値の変化を見ると、9 名の平均値では減少傾向であったが ($7.06 \pm 0.46\%$ から $6.82 \pm 0.41\%$ 、 $P = 0.066$)、結果の解釈上、問題があると考えられた 1 名を除いた 8 名の平均値では有意に減少した ($7.11 \pm 0.46\%$ から $6.80 \pm 0.43\%$ 、 $P < 0.05$)。この 1 名は、介入後に HbA1c 値が唯一増加した者であったが、これはおそらく、介入期間の後半に調理者であった妻の入院により日常の栄養素摂取状態が劇的に変化したためと考えられる。実際に、介入前後における栄養素摂取量の変化を見ると、脂質の摂取量が被験者の中でひと際大きく増えており (66.2g から 102.9g)、脂質エネルギー比が 29.1% から 40.3% に激増していた。また、エネルギー摂取量の変化についても、介入期間終了時には介入前より 12.4% 増加しており (2048kcal から 2300kcal)、この変化は被験者の中で最大であった。本研究では、食事に対する特別な介入は行っておらず、従来の食事指導を継続する形であったため、このように食事内容の劇的な変化を示したものは他にいない。また、妻の入院によって生じる生活環境の大きな変化に伴う心理的ストレスの影響も想像される。このため、当

該被験者の HbA1c 値の変化については、低負荷低速度レジスタンス運動よりも食事をはじめとした環境の変化による影響を大きく受けたものである可能性が示唆される。したがって、このような環境の劇的な変化が生じない条件であれば、本研究で処方した低負荷低速度レジスタンス運動は、高齢 2 型糖尿病患者における血糖コントロールの改善に有効であるものと考えられる。

本研究と同様の運動法となる自重 LST では、肥満 2 型糖尿病患者における糖代謝への効果を検討した先行研究があるが、12 週間の介入により HbA1c 値の大きな減少が報告されている ($8.6 \pm 2.4\%$ から $7.2 \pm 1.2\%$ 、 $P = 0.001$) (Hashimoto et al., 2015)。対して、本研究ではこのような HbA1c 値の著しい減少は生じなかった。この相違の原因の 1 つとして、被験者たちの介入前の HbA1c レベルの差が考えられる。介入前の平均値を比べると、本研究では 7.1% だったのに対し、先行研究では 8.6% だった。近年のメタ解析レビュー (Ishiguro et al., 2016) にて、HbA1c 値が高い糖尿病患者を対象にした研究の方がより大きな効果量が観察される ($\geq 7.5\%$ vs $< 7.5\%$; $P = 0.01$) ことが報告されており、HbA1c 値に対するトレーニング効果の程度に最も大きな影響を与える因子は、ベースラインの HbA1c 値である可能性が示唆されている (Lee et al., 2017)。

一方、血糖コントロールの改善に有効なレジスタンストレーニングの処方については、高負荷であることを重要な運動条件とする報告 (Irvine and Taylor, 2009) がある一方、負荷も含めて運動条件の違いによる影響はないとする報告もある (Umpierre et al., 2013)。このような見解の不一致についても、先述したように運動容量の不足、つまり運動により十分な筋疲労が生じたかどうかを考慮すれば説明できると考えられる。実際に、Lee et al. (2017) は彼らのメタ解析レビューの中で、高齢 2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善において、高負荷であることが重要な運動条件となる可能性を示唆しているが、低負荷で

も疲労困憊まで行うことで効果が得られる可能性についてはさらなる検討が必要であると述べている。

本研究では、低負荷低速度レジスタンス運動による糖代謝改善のメカニズムを検証するために、運動による HbA1c 値の変化と、観察された様々な測定項目における変化との間の関連を検討した。その結果、HbA1c 値の変化と有意な関係を示したのは、高速の角速度 (180°/秒) における等速性膝伸展ピークトルクの変化のみで、有意な負の関係が見られた ($P < 0.05$)。力速度関係から、低速での筋力発揮では速筋線維と遅筋線維の発揮筋力を同等に反映しているが、高速での筋力発揮では遅筋線維の発揮筋力が大きく低下してしまうため、速筋線維の寄与率が高くなると考えられる。そのため、高速での筋力の変化は、低速での筋力の変化に比べ速筋線維における機能的変化をより鋭敏に反映していると考えられることから、低負荷低速度レジスタンス運動による血糖コントロール改善の機序に、速筋線維の肥大や筋機能の改善が関与していることが示唆される。先述したように、運動実施後に血中乳酸濃度の有意な増加が確認されていることから、本研究で用いた低負荷低速度レジスタンス運動は、運動中に十分な速筋線維の動員を生じさせたことが推察される。速筋線維は遅筋線維よりも高い解糖能を有するため、速筋線維の肥大や動員数の増加により、血糖取り込み能の増加が起きた可能性は十分に考えられる。また本研究では、比較的年齢の若い被験者 (50 代の 2 名) で特に大きな HbA1c 値の改善効果が確認できたが、これはおそらく、加齢に伴う速筋線維の選択的萎縮が影響しているものと推察される (Larsson, 1983)。一方、同じ 180°/秒という角速度における等速性膝屈曲ピークトルクの変化と HbA1c 値の変化との間にこのような関連性が検出されなかった理由の一つとして、膝関節屈曲筋群には膝関節伸展筋群に比べて速筋線維の割合が少ないことが考えられる (Prietto and Caiozzo, 1989)。

一方、16週間の介入により筋サイズ（大腿前部筋厚）も増加したが、HbA1c値の変化との間に有意な相関関係は見られなかった。これはおそらく、筋力は筋サイズと共に神経性因子、つまり運動単位の動員能力の影響も強く受けるためと考えられる(Ikai and Fukunaga, 1970)。特に高齢者では、レジスタンストレーニングによって筋力が増強される要因は、筋肥大よりも神経系の改善によるところが大きいことが報告されている(Moritani and deVries, 1979)。したがって、神経性因子と筋サイズの両方を反映する筋力の方が筋サイズ単独よりも、HbA1c値の変化とより明確な関係性を示した可能性がある。あるいは、筋力が増加したことで被験者の日常生活が活発なものになり、それがHbA1c値の改善につながった可能性も考えられるが、IPAQ簡易版によって算出された身体活動量では、介入前後で有意な変化は確認できず(108.2 ± 82.4 kcal/日から 118.8 ± 85.1 kcal/日、 $P=0.95$)、またHbA1c値の変化との間に有意な相関関係も見られなかった。したがって、身体活動量の増加による影響は小さいものと推察されるが、間接的な手法となるIPAQによる評価だけで断定することは難しい。

レジスタンス運動による耐糖能改善のメカニズムについては、全てが詳細に解明されているわけではないが、筋内の糖輸送担体（GLUT4）量（Gaster et al, 2002）やインスリン受容体数が増加（Kadoglou et al., 2012）することによる血糖取り込み能の改善のほか、筋内のインスリンシグナル伝達経路の改善（Tabata et al., 1999）、血中の遊離脂肪酸の減少によるインスリン抵抗性の改善（Brooks et al., 2006）といった関与が挙げられ、これらの変化は、必ずしも筋量の増加を伴うものではない。このため、2型糖尿病患者における血糖コントロールの改善に筋量の増加は必須ではないことを示唆する報告も多い（Kadoglou et al. 2012; Irvine and Taylor, 2009; Lee et al. 2017）。本研究にて、筋量とHbA1c値の変化との間に有意な相関関係が示されなかったことは、この考えを支持しているとも考えられる。し

かし、いずれのメカニズムにおいても、高い解糖能を有する速筋線維の影響は大きいことが推察され、本研究で、HbA1c 値の変化と有意な関係を示したのは高速における筋力の変化のみであったことは、耐糖能改善における速筋線維の重要性を裏付けるものと考えられる。したがって、2 型糖尿病患者がレジスタンス運動を実施する際には、運動中に十分な速筋線維を動員させることが耐糖能改善には重要となり、低負荷レジスタンス運動の場合は十分な筋疲労を生じさせる運動条件が必須になるものと考えられる。本研究で用いた疲労困憊まで行う低負荷低速度レジスタンス運動は、研究 1 の結果より高負荷レジスタンス運動と同等の筋疲労を生じ、かつ安全性と継続性も高いと考えられることから、高齢 2 型糖尿病患者に適した有効な運動療法の一つになるものと期待される。

本研究では低負荷低速度レジスタンス運動の効果を検討するため、介入中に食事指導の内容を変更することはなかった。このため、エネルギー、タンパク質および脂質の摂取量について、有意な変化は見られなかった。一方、糖質摂取量 ($204.5 \pm 71.4\text{g}$ から $186.2 \pm 63.6\text{g}$ 、 $P < 0.05$) および糖質エネルギー比 ($45.8 \pm 10.7\%$ から $42.6 \pm 10.2\%$ 、 $P < 0.01$) については、介入前後で有意な減少が確認された。被験者たちは、介入前から緩やかな糖質制限食 (糖質摂取量を $130\text{g}/\text{日}$ 以下) の指導を受けてきている患者である。したがって、今回このような変化が生じたのは、本研究に参加したことで被験者全体に糖質制限に対する意識が自然な形で高まったことが理由の一つではないかと考えられる。しかし、その摂取量自体は、減少した介入後においても本来の目標量である $130\text{g}/\text{日}$ 以下を大きく上回っている。さらに、糖質摂取量および糖質エネルギー比のどちらにおいても、その変化と HbA1c 値の変化との間に有意な正の関係は見られなかった。したがって、今回観察された HbA1c 値の改善において、糖質摂取量の減少による影響は大きくはないものと推察される。

本研究では、HbA1c 値以外の測定項目においては、コントロール群（非トレーニング群）が存在しないため、今回得られた効果が低負荷低速度レジスタンス運動の長期介入によるものか断言するためには、十分なサンプルサイズでの無作為化比較試験によるさらなる研究の実施が求められる。しかし、HbA1c の変化と高速での筋力の変化に有意な関係が認められたという事実は、耐糖能改善における速筋線維の重要性を示唆し、高齢 2 型糖尿病患者のための、より安全で効果的なレジスタンス運動の処方開発における有用な情報になるものと考えられる。

3-5：研究2のまとめ

疲労困憊まで行う自重低負荷低速度レジスタンス運動は、高齢2型糖尿病患者において運動中の糖代謝に悪影響を及ぼすことなく、16週間の継続によって週2回という低頻度であっても筋量と筋力を増加させ、HbA1c値に改善傾向をもたらすことが示された。本研究で観察された糖代謝改善の機序に、速筋線維における筋機能改善の関与が示唆されたことより、高齢2型糖尿病患者の糖代謝改善には運動中に速筋線維を十分に動員させることが重要であり、低負荷レジスタンス運動を実施するには十分な筋疲労を生じさせる運動条件が必須と考えられる。自体重負荷による運動はどこでも実施できるため、本研究で用いた疲労困憊まで行う自重低負荷低速度レジスタンス運動は、習慣化につながることも期待でき、サルコペニアが影響している高齢2型糖尿病患者にとって有効な運動療法のひとつとなるはずである。

第4章

総括および展望

4-1：結果のまとめ

本研究により、高齢者・有患者のための低負荷レジスタンス運動について以下の点が明らかになった。

- ・一回のレジスタンス運動後における筋疲労の程度を詳細に検討したところ、用いる負荷や運動条件に関わらず、随意最大筋力（MVC）の低下と末梢性疲労指標の低下の様相は類似していた。一方、中枢性疲労指標にはこのような傾向が認められなかった（研究1）。
- ・トレーニング効果の指標として、低負荷レジスタンス運動後の筋疲労の程度（MVCおよび中枢性疲労指標の低下率）を運動条件で比較したところ、疲労困憊まで行う場合、動作速度が低速度条件では高負荷レジスタンス運動条件と同等であり、通常速度条件では高負荷条件よりも大きかった。一方、通常速度で規定回数までの反復しかなない低負荷レジスタンス運動条件では、他の条件よりも有意に小さかった（研究1）。
- ・安全性の指標として、低負荷レジスタンス運動中の膝関節トルクのピーク値を比較したところ、全ての条件で高負荷レジスタンス運動条件よりも有意な低値を示し、中でも低速度条件が最も低い値となった。ピーク値を平均値との相対値で比較すると、その差はより明確になり、高負荷運動条件との間に有意差が認められたのは低速度条件のみとなった。（研究1）
- ・疲労困憊まで行う低負荷レジスタンス運動の反復回数を比較したところ、低速度条件と通常速度条件のどちらも、高負荷レジスタンス運動条件より有意に多くなったが、

低速度条件と高負荷運動条件との差は大きなものではなかった（約2回）。一方、通常速度条件では高負荷運動条件の3倍以上にも及び、反復回数の個人差も大きかった（研究1）。

- ・ 自体重負荷を用いた疲労困憊まで行う低負荷低速度レジスタンス運動は、高齢2型糖尿病患者における運動中の血糖コントロールに、臨床上問題とみなされるような急性変化を生じさせなかった（研究2）。
- ・ 高齢2型糖尿病患者において、上記条件での運動は、16週間の継続によって週2回という低頻度であっても、筋量と筋力を増やし、HbA1c値に改善傾向をもたらした。（研究2）。
- ・ 高齢2型糖尿病患者における、上記条件での運動の16週間の継続によるHbA1c値の変化と有意な相関関係を示したのは、高速度での膝伸展発揮トルクの変化のみであり、両者の間に有意な負の相関関係が認められた（研究2）。

4-2：総括

近年、動作速度や反復回数などの工夫によって筋肥大・筋力増強効果を得られることが報告されている低負荷レジスタンス運動だが、本研究結果から、動作速度に関わらず疲労困憊（正しいフォームやリズムで反復できなくなった状態）まで反復することで高負荷レジスタンス運動に匹敵する（あるいは上回る）筋疲労（末梢性疲労）が引き起こされ、反復回数を規定した場合には、筋疲労の程度が著しく小さくなることが明らかとなった。したがって、低負荷レジスタンス運動で高負荷レジスタンス運動と同等のトレーニング効果を得るためには、疲労困憊まで反復する条件で行うことが重要であり、動作速度などその他の運動条件は、対象者の特性に応じて調節可能なものと考えられる。むしろ、外傷や血圧上昇など運動中に生じる様々なリスクを抑えながら疲労困憊まで運動を続けるためには、これらの条件を積極的に変動させるべきという新しい考え方につながる。

本研究では、循環器系や運動器系の障害発症リスクが高い高齢者・有疾患向けに、より安全性の高い低負荷レジスタンス運動の条件を検討した結果、動作速度を低速度にすることで、通常速度で行うよりも循環器系や関節にかかる負担がより小さくなることが示唆された。また、疲労困憊に至るまでの反復回数が少なくて済み、かつ個人差も小さいことから、現場での応用性が高いことも期待される。したがって、高齢者・有疾患向けの低負荷レジスタンス運動には、動作速度を低速度に調節した形で疲労困憊まで反復する条件が総合的に優れていることが示唆された。実際にこの条件での運動を、自体重負荷の手法で高齢2型糖尿病患者に実施させたところ、運動中の糖代謝に悪影響を及ぼしたり、介入期間中に重篤な障害を発症したりすることもなく、トレーニングの有効性（筋量と筋力の増加、HbA1c 値の減少傾向）を確認することができた。今回、手法を自体重負荷とした理由は、糖尿病の運動療法は生涯を通じて続けることが必要なため、どこでも実施可能で習

慣化が期待できるという観点からである。このように、動作速度だけではなく、手法や運動種目などの条件についても、対象者に応じてリスクの低い形や目的に叶う形に調節をしても、疲労困憊まで反復するという条件下であれば、一定のトレーニング効果を確保できるものと考えられる。これまで自体重負荷による運動は、運動強度を規定できないことから効果的な処方が難しいという問題が指摘されていたが、本研究結果はこの問題解決への糸口となり、トレーニング処方における選択の幅を広げるものとなる。

Burd et al. (2010) によると、低負荷レジスタンス運動でも疲労困憊まで反復することで運動中に肥大しやすい速筋線維を動員でき、これが長期的な筋肥大効果につながると考えられているが、本研究で観察された高齢2型糖尿病患者の糖代謝改善に、速筋線維の機能改善が関与している可能性が示唆されたことは、この考えを支持するものとなる。したがって、高齢2型糖尿病患者の運動療法として低負荷レジスタンス運動を処方する際には、運動中に速筋線維を動員するために十分な筋疲労を生じさせる条件が必須となり、それ以外の運動条件については非常に高い自由度を持って選択が可能なものと考えられる。どのような負荷強度や手法、種目であっても、個人のできる範囲で疲労度を最大化するための努力で行うこと、つまり一回でも多く一秒でも長く続けることがレジスタンストレーニングの有効性を決定する要因となる可能性を示した本研究結果は、これまでの負荷強度や回数の規定から始まるトレーニング方法論に一石を投じるものとなる。トレーニング処方における選択肢を大きく広げることで、高齢2型糖尿病患者をはじめとした高齢有疾患者のための最適なレジスタンス運動法の開発につながるものと考えられる。

4-3：今後の課題）高齢者における筋疲労発現様相の検討

本研究では、若齢者を対象とした研究1で得られた知見に基づき、研究2で高齢2型糖尿病患者に処方する運動条件を決定した。しかし、加齢により様々な身体変化が生じるため、同じ運動を実践しても高齢者と若齢者では異なる反応が観察される場合がある。例えば、単回のLSTによる一過的生理応答を検討した研究において、若齢者では運動中の筋酸化レベルの著しい低下が観察されたが（Tanimoto and Ishii, 2006）、高齢者ではそのような大きな低下は観察されなかったことが報告されており、加齢による動脈壁の硬化

（Vaitkevicius et al., 1993）が関与していると考えられている（Watanabe et al., 2013）。また、運動後の血中乳酸濃度の上昇についても、若齢者より高齢者の方がその程度は小さいという報告が多い（Watanabe et al., 2013; Kraemer et al., 1998; Smilios et al., 2007）。この理由に、加齢に伴う筋量の減少、特に速筋線維の選択的萎縮（Larsson, 1983）の影響が挙げられる。速筋線維は遅筋線維よりも加齢による萎縮が大きいが、これは神経原性、つまり加齢により速筋線維を支配する運動神経が減少するためとされている（成澤, 2003）。これら加齢による身体変化、特に速筋線維の選択的萎縮はその発生機序からも、運動による筋疲労の発現様相に影響を及ぼす可能性が考えられ、高齢者を対象とした場合、若齢者を対象とした本研究（研究1）と同様の結果が得られるか確かではない。また、先述した身体変化に加えて、循環器系や呼吸器系の機能低下なども加齢により進行することで、疲労に対する抵抗性の低下や回復の遅れが生じることも考えられる。したがって、運動による筋疲労発現様相について高齢者でさらなる検証を行うことで、新たな知見が得られる可能性があり、高齢者の特性を理解した、より安全で効果的な運動条件の提案につながるものと考えられる。

4-4：今後の展望）認知症・がんにおける低負荷レジスタンス運動の可能性

本研究（研究2）では高齢2型糖尿病患者における運動の効果を検討したが、サルコペニアは糖尿病だけではなく、加齢に伴う多くの健康問題の共通の原因となっている。高齢化に伴いその患者数の増加が大きな社会問題となっている認知症も、近年、筋肉との関係が注目されている。認知症予防における身体活動の有効性は以前から報告されているが

(Rolland et al., 2008)、その機序にマイオカインの関与が考えられている。骨格筋から分泌されるマイオカインは、短期記憶を担う脳の海馬に働き、神経細胞を増やしたり保護したりする働きを持つBDNF（脳由来神経栄養因子）の産生を強化し、海馬の神経細胞の機能低下や減少を防ぐ可能性を指摘されている（Pedersen, 2019）。実際に、ラットに電気刺激を用いて筋肉を収縮させたところ、海馬の中のBDNF量が増えたことも確認されている（Maekawa et al., 2018）。筋肉を動かし筋量を維持することが認知症の予防や改善に重要であると考えられ、高齢者でも安全に継続可能で確実な効果が得られる低負荷レジスタンス運動が有効な対策法として期待される。

また近年、筋肉と総死亡率との関係性を指摘する研究が増えており、太もも周囲径が大きいほど総死亡率が低くなる（Heitmann and Frederiksen, 2009）ことや、週2回以上のレジスタンストレーニングは総死亡率を23%低下させる（Stamatakis et al., 2018）ことが報告されている。現在、日本人における死因の第1位はがんであるが、Stamatakis et al. (2018)は、週2回以上のレジスタンストレーニングは、がんによる死亡リスクも31%低下させることを明らかにしており、がんと筋肉の関係性にも注目が集まっている。「骨格筋量の持続的な減少を特徴とする多因子性の症候群」（Fearon et al., 2011）と定義されるがん悪液質は、進行がん患者の80%に認められる（Argilés et al., 2014）。化学療法の効果の減弱、副作用や治療中断の増加、さらには生存率にまで大きな影響を及ぼすことから、がん悪液質

に対する早期介入の必要性が提唱され始めている (Fearon et al., 2011)。薬物療法とともに、栄養療法と運動療法を加えた集学的介入を早期から行い体重減少を阻止することが、がん治療の継続や予後の改善につながると考えられる。Zhou et al. (2010) は、がん悪液質モデルマウスに筋タンパク質分解経路をブロックする薬剤を投与したところ、骨格筋量が増加し高い生存率を維持できたことを報告している。この研究では、がん細胞や炎症性サイトカインの減少は観察されていないことから、がんの生存率に骨格筋量が直接的な影響を及ぼしていることが示唆される。実際に、筋量増加に働きかける運動療法の有効性は、そのプログラムを完遂できた患者では高いことが報告されているが、同時に脱落率も高いことが問題となっており、トレーニングマシンを用いた高強度の運動処方では通院回数が増えることがその要因に挙げられている (Oldervoll et al., 2011; Adamsen et al., 2009)。したがって、がん治療においてレジスタンス運動は有効な治療法になるものと考えられるが、処方する際には、患者の精神的負担を極力減らす配慮が強く求められ、特別な道具や場所を選ばず実施できる自体重負荷による方法は非常に適した運動処方として期待できる。また、低速度で行うことで反復回数が少なく済むことも、精神的負担を減らすことにつながる可能性があるため、本研究で検討した疲労困憊まで行う自重低負荷低速度レジスタンス運動は、がん患者への有効な運動処方の一つになるかもしれない。

骨格筋量の減少や機能低下が発症に関与している健康問題は多岐にわたり、深刻な社会問題に発展している。これら疾患の有効な対策法としてレジスタンス運動の需要は今後ますます高まるものと考えられ、高齢・有疾患者が安全に継続でき、確実な効果が期待できる低負荷レジスタンス運動法の開発は急務である。本研究で得られた知見を一助とし、高齢者の特性だけでなく、疾患による身体的・精神的変化についてもさらなる考慮を重ねていくことで、より有効な運動プログラムの開発につながるであろう。

参考文献

1. ACSM. ACSM's Guidelines for exercise testing and prescription, 7th ed. In: Lippincott Williams & Wilkins. editor. 2005.
2. Adamsen L, Quist M, Andersen C, Møller T, Herrstedt J, Kronborg D, Baadsgaard MT, Vistisen K, Midtgaard J, Christiansen B, Stage M, Kronborg MT, Rørth M. Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2009;339:b3410.
3. Ahtiainen JP and Hakkinen K. Strength athletes are capable to produce greater muscle activation and neural fatigue during high-intensity resistance exercise than nonathletes. *J Strength Cond Res*. 2009;23(4):1129-1134.
4. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes care*. 2018; 41 suppl 1: S38-S50.
5. Aniansson A, Grimby G, Hedberg M, Krotkiewski M. Muscle morphology, enzyme activity and muscle strength in elderly men and women. *Clin Physiol*. 1981;1(1):73-86.
6. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(11):754-762.

7. Ato S, Makanae Y, Kido K, Fujita S. Contraction mode itself does not determine the level of mTORC1 activity in rat skeletal muscle. *Physiol Rep.* 2016;4(19):e12976.
8. Baldi JC and Snowling N. Resistance training improves glycaemic control in obese type 2 diabetic men. *Int J Sports Med.* 2003; 24(6): 419-423.
9. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819-828.
10. Berman S, Rama D, Dolisi C. Cardiovascular tolerance of healthy elderly subjects to weight-lifting exercises. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(11):1845-1848.
11. Black LE, Swan PD, Alvar BA. Effects of intensity and volume on insulin sensitivity during acute bouts of resistance training. *J Strength Cond Res.* 2010;24(4):1109-1116.
12. Blangsted AK, Sjøgaard G, Madeleine P, Olsen HB, Søgaard K. Voluntary low-force contraction elicits prolonged low-frequency fatigue and changes in surface electromyography and mechanomyography. *J Electromyogr Kinesiol.* 2005;15(2):138-148.
13. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing.* 2004;33(6):548-55.
14. Brooks GA. Intra- and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(4):790-799.

15. Brooks N, Layne JE, Gordon PL, Roubenoff R, Nelson ME, Castaneda-Sceppa C. Strength training improves muscle quality and insulin sensitivity in Hispanic older adults with type 2 diabetes. *Int J Med Sci.* 2006;4(1):19-27.
16. Burd NA, Andrews RJ, West DW, Little JP, Cochran AJ, Hector AJ, Cashaback JG, Gibala MJ, Potvin JR, Baker SK, Phillips SM. Muscle time under tension during resistance exercise stimulates differential muscle protein sub-fractional synthetic responses in men. *J Physiol.* 2012;590(2):351-362.
17. Burd NA, Moore DR, Mitchell CJ, Phillips SM. Big claims for big weights but with little evidence. *Eur J Appl Physiol.* 2013(1);113: 267-268.
18. Burd NA, West DW, Staples AW, Atherton PJ, Baker JM, Moore DR, Holwerda AM, Parise G, Rennie MJ, Baker SK, Phillips SM. Low-load high volume resistance exercise stimulates muscle protein synthesis more than high-load low volume resistance exercise in young men. *PLoS One.* 2010;5(8):e12033.
19. Cook SB, Murphy BG, Labarbera KE. Neuromuscular function after a bout of low-load blood flow-restricted exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2013;45(1):67-74.
20. Coon PJ, Rogus EM, Drinkwater D, Muller DC, Goldberg AP. Role of body fat distribution in the decline in insulin sensitivity and glucose tolerance with age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1125-1132.

21. Curran-Everett D. Multiple comparisons: philosophies and illustrations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279(1):R1-R8.
22. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37(6):667-687.
23. Essén B, Jansson E, Henriksson J, Taylor AW, Saltin B. Metabolic characteristics of fibre types in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand*. 1975;95(2):153-165.
24. European Medicines Agency. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. 2010.
25. Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50 Spec No:5-8.
26. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495.
27. Fleck SJ and Kraemer WJ. Designing Resistance Training Programs, 2nd ed. *Human Kinetics Pub*. 1987.

28. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156.
29. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972;18(6):499-502.
30. Froyd C, Millet GY, Noakes TD. The development of peripheral fatigue and short-term recovery during self-paced high-intensity exercise. *J Physiol*. 2013;591(5):1339-1346.
31. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev*. 2001;81(4):1725-1789.
32. Gaster M, Vach W, Beck-Nielsen H, Schröder HD. GLUT4 expression at the plasma membrane is related to fibre volume in human skeletal muscle fibres. *APMIS*. 2002;110(9):611-619.
33. Goto K, Ishii N, Kizuka T, Kraemer RR, Honda Y, Takamatsu K. Hormonal and metabolic responses to slow movement resistance exercise with different durations of concentric and eccentric actions. *Eur J Appl Physiol*. 2009;106(5):731-739.

34. Hamasaki H, Kawashima Y, Tamada Y, Furuta M, Katsuyama H, Sako A, Yanai H. Associations of low-intensity resistance training with body composition and lipid profile in obese patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132959.
35. Hatzaras I, Tranquilli M, Coady M, Barrett PM, Bible J, Eleftheriades JA. Weight lifting and aortic dissection: more evidence for a connection. *Cardiology*. 2007;107(2):103-106.
36. Heitmann BL and Frederiksen P. Thigh circumference and risk of heart disease and premature death: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;339:b3292.
37. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J Neurophysiol*. 1965;28:560-580.
38. Holloszy JO and Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu Rev Physiol*. 1976;38:273-291.
39. Holm L, Reitelseder S, Pedersen TG, Doessing S, Petersen SG, Flyvbjerg A, Andersen JL, Aagaard P, Kjaer M. Changes in muscle size and MHC composition in response to resistance exercise with heavy and light loading intensity. *J Appl Physiol*. 2008;105(5):1454-1461.
40. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(2):294-305.

41. Ikai M and Fukunaga T. A study on training effect on strength per unit cross-sectional area of muscle by means of ultrasonic measurement. *Int Z Angew Physiol.* 1970;28(3):173-180.
42. Irvine C and Taylor NF. Progressive resistance exercise improves glycaemic control in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Aust J Physiother.* 2009;55(4):237-246.
43. Ishiguro H, Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirose AS, Hirasawa R, Yachi Y, Ohara N, Shimano H, Hanyu O, Sone H. In Search of the Ideal Resistance Training Program to Improve Glycemic Control and its Indication for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med.* 2016;46(1):67-77.
44. Israel S. Age-Related Changes in Strength and Special Groups. In: Komi PV. editor. *Strength and power in sport.* 1992;pp.319-328.
45. Jones DA. High-and low-frequency fatigue revisited. *Acta Physiol Scand.* 1996;156(3):265-270.
46. Kadoglou NP, Fotiadis G, Athanasiadou Z, Vitta I, Lampropoulos S, Vrabas IS. The effects of resistance training on ApoB/ApoA-I ratio, Lp(a) and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Endocrine.* 2012;42(3):561-569.

47. Kalapotharakos VI, Michalopoulou M, Godolias G, Tokmakidis SP, Malliou PV, Gourgoulis V. The effects of high- and moderate-resistance training on muscle function in the elderly. *J Aging Phys Act.* 2004;12(2):131-143.
48. Kraemer WJ, Hakkinen K, Newton RU, McCormick M, Nindl BC, Volek JS, Gotshalk LA, Fleck SJ, Campbell WW, Gordon SE, Farrell PA, Evans WJ. Acute hormonal responses to heavy resistance exercise in younger and older men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1998;77(3):206-211.
49. Kraemer WJ and Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Med.* 2005;35(4):339-361.
50. Kwon HR, Han KA, Ku YH, Ahn HJ, Koo BK, Kim HC, Min KW. The effects of resistance training on muscle and body fat mass and muscle strength in type 2 diabetic women. *Korean Diabetes J.* 2010;34(2):101-110.
51. Larsson L. Histochemical characteristics of human skeletal muscle during aging. *Acta Physiol Scand.* 1983;117(3):469-471.
52. Lee J, Kim D, Kim C. Resistance training for glycemic control, muscular strength, and lean body mass in old type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2017;8(3):459-473.

53. Lexell J and Downham D. What is the effect of ageing on type 2 muscle fibres? *J Neurol Sci.* 1992;107(2):250-251.
54. Maekawa T, Ogasawara R, Tsutaki A, Lee K, Nakada S, Nakazato K, Ishii N. Electrically evoked local muscle contractions cause an increase in hippocampal BDNF. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2018;43(5):491-496.
55. McDonagh MJ, and Davies CT. Adaptive response of mammalian skeletal muscle to exercise with high loads. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1984;52(2):139-155.
56. Mitchell CJ, Churchward-Venne TA, Bellamy L, Parise G, Baker SK, Phillips SM. Muscular and systemic correlates of resistance training-induced muscle hypertrophy. *PLoS One.* 2013;8(10):e78636.
57. Mitchell CJ, Churchward-Venne TA, West DW, Burd NA, Breen L, Baker SK, Phillips SM. Resistance exercise load does not determine training-mediated hypertrophic gains in young men. *J Appl Physiol.* 2012;113(1):71-77.
58. Miyachi M. Effects of resistance training on arterial stiffness: a meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2013;47(6):393-396.
59. Moritani T and deVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med.* 1979;58(3):115-130.

60. Moritani T, and deVries HA. Potential for gross muscle hypertrophy in older men. *J Gerontol.* 1980;35(5):672-682.
61. Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, Inagaki N, Tanizawa Y, Araki E, Ueki K, Nakayama T. Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: report of Committee on Causes of Death in Diabetes Mellitus. *Diabetol Int.* 2017;8(2):117-136.
62. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard UV, Oredalen E, Frantzen TL, Lesteberg I, Amundsen L, Hjermsstad MJ, Haugen DF, Paulsen Ø, Kaasa S. Physical exercise for cancer patients with advanced disease: a randomized controlled trial. *Oncologist.* 2011;16(11):1649-1657.
63. Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(7):383-392.
64. Place N, Maffioletti NA, Martin A, Lepers R. Assessment of the reliability of central and peripheral fatigue after sustained maximal voluntary contraction of the quadriceps muscle. *Muscle Nerve.* 2007;35(4):486-495.
65. Pollock ML, Carroll JF, Graves JE, Leggett SH, Braith RW, Limacher M, Hagberg JM. Injuries and adherence to walk/jog and resistance training programs in the elderly. *Med Sci Sports Exerc.* 1991;23(10):1194-1200.

66. Prietto CA and Caiozzo VJ. The in vivo force-velocity relationship of the knee flexors and extensors. *Am J Sports Med.* 1989;17(5):607-611.
67. Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B. Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9(6):390-405.
68. Schoenfeld BJ, Peterson MD, Ogborn D, Contreras B, Sonmez GT. Effects of low vs. high-load resistance training on muscle strength and hypertrophy in welltrained men. *J Strength Cond Res.* 2015;29(10):2954-2963.
69. Smilios I, Piliandis T, Karamouzis M, Parlavantzas A, Tokmakidis SP. Hormonal responses after a strength endurance resistance exercise protocol in young and elderly males. *Int J Sports Med.* 2007;28(5):401-406.
70. Stamatakis E, Lee IM, Bennie J, Freeston J, Hamer M, O'Donovan G, Ding D, Bauman A, Mavros Y. Does strength-promoting exercise confer unique health benefits? A pooled analysis of data on 11 population cohorts with all-cause, cancer, and cardiovascular mortality endpoints. *Am J Epidemiol.* 2018;187(5):1102-1112.
71. Strasser B, Siebert U, Schobersberger W. Resistance training in the treatment of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of the effect of resistance training on metabolic clustering in patients with abnormal glucose metabolism. *Sports Med.* 2010;40(5): 397-415.

72. Strojnik V and Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise. *J Appl Physiol.* 1998;84(1): 344-350.
73. Taaffe DR, Pruitt L, Pyka G, Guido D, Marcus R. Comparative effects of high- and low-intensity resistance training on thigh muscle strength, fiber area, and tissue composition in elderly women. *Clin Physiol.* 1996;16(4):381-92.
74. Tabata I, Suzuki Y, Fukunaga T, Yokozeiki T, Akima H, Funato K. Resistance training affects GLUT-4 content in skeletal muscle of humans after 19 days of head-down bed rest. *J Appl Physiol.* 1999;86(3):909-914.
75. Takarada Y and Ishii N. Effects of low-intensity resistance exercise with short intersset rest period on muscular function in middle-aged women. *J Strength Cond Res.* 2002a;16(1):123-128.
76. Takarada Y, Sato Y, Ishii N. Effects of resistance exercise combined with vascular occlusion on muscle function in athletes. *Eur J Appl Physiol.* 2002b;86(4):308-314.
77. Tanaka M, Masuda S, Yamakage H, Inoue T, Ohue-Kitano R, Yokota S, Kusakabe T, Wada H, Sanada K, Ishii K, Hasegawa K, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Role of serum myostatin in the association between hyperinsulinemia and muscle atrophy in Japanese obese patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;142:195-202.

78. Tanimoto M and Ishii N. Effects of low-intensity resistance exercise with slow movement and tonic force generation on muscular function in young men. *J Appl Physiol.* 2006;100(4):1150-1157.
79. Tanimoto M, Sanada K, Yamamoto K, Kawano H, Gando Y, Tabata I, Ishii N, Miyachi M. Effects of whole-body low-intensity resistance training with slow movement and tonic force generation on muscular size and strength in young men. *J Strength Cond Res.* 2008;22(6):1926-1938.
80. Umpierre D, Ribeiro PA, Schaan BD, Ribeiro JP. Volume of supervised exercise training impacts glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-regression analysis. *Diabetologia.* 2013;56(2):242-251.
81. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation.* 1993;88(4 Pt 1):1456-1462.
82. Verges S, Maffiuletti NA, Kerherve H, Decorte N, Wuyam B, Millet GY. Comparison of electrical and magnetic stimulations to assess quadriceps muscle function. *J Appl Physiol.* 2009;106(2):701-710.
83. Watanabe Y, Madarame H, Ogasawara R, Nakazato K, Ishii N. Effect of very low-intensity resistance training with slow movement on muscle size and strength in healthy older adults. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34(6):463-470.

84. Watanabe Y, Tanimoto M, Oba N, Sanada K, Miyachi M, Ishii N. Effect of resistance training using bodyweight in the elderly: Comparison of resistance exercise movement between slow and normal speed movement. *Geriatr Gerontol Int.* 2015;15(12):1270-1277.
85. Watanabe Y, Tanimoto M, Ohgane A, Sanada K, Miyachi M, Ishii N. Increased muscle size and strength from slow-movement, low-intensity resistance exercise and tonic force generation. *J Aging Phys Act.* 2013;21(1):71-84.
86. Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, Cleanthous X, Keogh JB, Brinkworth GD. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(5):969-976.
87. 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.* 2009;27(5):620-628
88. Zhou X, Wang JL, Lu J, Song Y, Kwak KS, Jiao Q, Rosenfeld R, Chen Q, Boone T, Simonet WS, Lacey DL, Goldberg AL, Han HQ. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell.* 2010;142(4):531-543.
89. 鰺坂隆一. 高齢者における運動の心血管系安全基準および対策. 体力科学. 2003;52(Suppl):55-64.

90. 大藏倫博, 角田憲治, 辻大士, 田中喜代次. サルコペニア予防のエビデンス—レジスタンストレーニングを中心として. *Geriatr Med.* 2010;48:197-200.
91. 片岡弘明, 田中聡, 宮崎慎二郎, 石川淳, 北山奈緒美, 村尾敏. 男性 2 型糖尿病患者における筋量と血糖コントロールに関する検討. *理学療法科学.* 2012;27(3):329-334.
92. 久野譜也, 村上晴香, 馬場紫乃, 金俊東, 上岡芳士. 高齢者の筋特性と筋力トレーニング. *体力科学.* 2003;52(Suppl):17-30.
93. 厚生労働省. 「健康日本 2 1 (第二次)」中間報告書 (概要) . 2018a.
94. 厚生労働省. 国民生活基礎調査 (平成 28 年) の結果から. 2018b.
95. 厚生労働省. 平成 28 年国民健康・栄養調査報告. 2017.
96. 厚生労働省. 平成 28 年度国民医療費の概況. 2018c.
97. 国立社会保障・人口問題研究所. 日本の将来推計人口. 2017.
98. 佐々木一茂. 若齢やせ女性における下肢筋群の形態的・機能的特徴とその背景要因. *健康医科学 (研究助成論文集)* . 2014;29:77-87.
99. 佐藤祐造監修, 植木彬夫編集. 特集 糖尿病運動療法 Q&A. *糖尿病レクチャー.* 2011;2(2).

100. 内閣府. 平成 29 年版高齢社会白書（全体版）. 2017.
101. 成澤三雄. 6 章 加齢（中高年）と筋力の維持; 吉岡利忠, 後藤勝正, 石井直方編: 筋力をデザインする. 杏林書院. 2003;pp.81-91.
102. 吉岡利忠, 後藤勝正, 石井直方編. 筋力をデザインする. 杏林書院. 2003.

謝 辞

本博士論文は、東京大学大学院 石井直方教授のご指導のもと執筆したものです。進みの遅い私を長期に渡り温かく見守ってくださりながら、研究計画から論文執筆に至る全てにおいて、終始懇切丁寧なご教示を賜りましたこと、心より感謝申し上げます。

東京大学大学院 佐々木一茂准教授には、本博士論文第2章の全てをご指導いただきました。本研究の計画、実験手法、測定装置の作成、データの解釈、論文の構成など研究を行う上で基礎となる事柄について、的確なご指導を賜りました。この場を借りて心から御礼申し上げます。

東京大学大学院 八田秀雄教授、福井尚志教授、今井一博准教授には、本博士論文の審査において、的確なご助言、ご指導を賜りました。この場を借りて御礼申し上げます。

北里大学北里研究所病院糖尿病センター 山田悟先生には、本博士論文第3章の研究計画から研究遂行に至るまでの全てにおいてご尽力いただき、また投稿論文執筆においても的確なご指導を賜りました。論文審査前の激励のお言葉には大きな勇気をいただきました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、運動指導、患者様のケアおよび学会発表等にご尽力いただきました同所属の岩本しんみん先生、加藤明子先生、白石典子先生、渡邊雄一先生、山田善史先生にもこの場を借りて御礼申し上げます。

石井研究室の皆様には、研究内容について貴重なご意見、ご助言いただきました。本当にありがとうございました。

立教大学 杉浦克己教授ならびに城西国際大学 酒井健介教授には、この道に進むきっかけを賜り、博士課程入学前から今日に至るまで、温かく見守ってくださりながら、様々な面での的確なご助言を頂きました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

また本研究を成し得ることができたのは、被験者として参加してくださった方のご協力があったこそです。研究1では様々な制約、研究2では長期に渡る介入など、参加を躊躇する条件があったにも関わらず、快くご協力してくださった皆様。改めてお一人お一人の顔を思い浮かべながら、この場を借りて心より御礼申し上げます。

最後に…

ここまで来るのに、人一倍長い時間をかけてしまいましたが、どんな時も私を心身ともに支えてくれたのは、最愛の家族の存在です。たくさんのサポート、たくさんの励まし、そして、たくさんの笑顔。辛い時も乗り越えることができたのは、溢れる愛情と優しさと明るさで、いつも包んでくれたおかげです。

その存在に、改めて・・・

本当にありがとう。