

2014年度 青森県立保健大学大学院博士論文

糖尿病の有酸素運動による手指毛細血管血流速度の検討

生活健康科学分野環境保健学領域

学籍番号 1193004

氏 名 渡部 朋子

指導教員名 今 淳

提出日 2014年7月28日

2014年度青森県立保健大学大学院博士論文要旨

糖尿病の有酸素運動による手指毛細血管血流速度の検討

生活健康科学分野環境保健学領域

学籍番号 1193004

氏 名 渡部 朋子

指導教員名 今 淳

I はじめに

糖尿病の治療には、栄養指導とともに、有酸素運動が重要である。適切な有酸素運動療法の処方には、合併症や病態、治療内容を把握し、運動強度を決定する必要がある¹⁾。糖尿病は、微小血管病変が予後を規定するため、実際の毛細血管の血流観察が可能ならば、より有用な運動処方が行える。近年、非侵襲性に手指爪上皮部毛細血管を顕微鏡観察、録画し、PCの動画解析で赤血球の移動速度（血流速度）を定量する手法が報告された。非侵襲性の末梢毛細血管観察装置、サーモグラフィを用い、自転車エルゴメーターによる糖尿病の有酸素運動前後で、手指爪上皮部毛細血管血流速度（以下毛細血管血流速度）、手指温、血圧、心拍数を調べ、糖尿病の有酸素運動による毛細血管血流への影響を検討した。本研究では、糖尿病の手指爪上皮部の毛細血管の形態観察、毛細血管血流速度を定量し、健常人と比較した。糖尿病、健常人について、それぞれ有酸素運動を施行し、有酸素運動前後で、毛細血管血流速度とサーモグラフィによる手指温の変化を検討した。

II 研究方法と対象

1. 対象

対象は、A市の外来または入院加療中の糖尿病患者と健常人とした。（青森県立保健大学研究倫理委員会：承認番号11035、A病院倫理委員会：承認平成23年3月3日、平成24年3月31日）

2. 方法

室温（約25℃）、湿度（50%以下）を一定にした環境下で、室温に馴化し本研究を実施した。末梢毛細血管観察装置を用い、手指爪上皮部（主に第4指）毛細血管の血流動態を観察し、毛細血管血流速度を定量した。糖尿病と健常人の毛細血管血流速度の比較検討を行った。有酸素運動は、健常人については、個別に呼吸代謝測定装置を用いた漸増式運動負荷試験による呼吸代謝閾値以内の強度の有酸素運動を20分間施行した。糖尿病については、自覚症状による最大運動強度の50%を超えない有酸素運動を20分間施行した。毛細血管血流速度、手指温については、対応のないt検定、有酸素運動前後については対応のあるt検定を行った。有意水準は $p<0.05$ とした。

III 結果および考案

健常人の毛細血管の形態は、明瞭なループと上行脚、下降脚のほぼ同じ形態の毛細血管像が多く認められた。糖尿病の毛細血管の形態は、短く細い毛細血管、上行脚、下降脚の区別が難しい交叉した毛細血管、複雑な走行を示す毛細血管像が認められた。糖尿病 15 例の毛細血管血流速度($76.9 \pm 12.2 \mu\text{m/s}$)は、健常人 30 例の毛細血管血流速度($93.0 \pm 14.5 \mu\text{m/s}$)より有意に低値を示した。

健常人 7 例の有酸素運動後の毛細血管血流速度 ($133.1 \pm 2.2 \mu\text{m/s}$) は、運動前($124.6 \pm 3.4 \mu\text{m/s}$)より有意の増加を示した。有酸素運動後の手指温 ($34.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$) は、運動前 ($34.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$) より上昇したが、有意差を認めなかった。

糖尿病 27 例の有酸素運動後の毛細血管血流速度 ($108.8 \pm 29.4 \mu\text{m/s}$) は、運動前 ($104.2 \pm 31.5 \mu\text{m/s}$) より有意な増加を示した。有酸素運動後の手指温 ($32.6 \pm 2.9^\circ\text{C}$) は、運動前 ($30.4 \pm 3.1^\circ\text{C}$) より有意な上昇を示した。有酸素運動前の細い毛細血管の運動後の拡張や毛細血管血流速度の改善が認められ、患者が対面で同時に理解できるものであった。

糖尿病のサーモグラフィでは、有酸素運動前、手指尖部での温度低下を示したが、運動後、指尖部の温度上昇が観察された。

IV まとめ

末梢毛細血管観察装置を用い、手指爪上皮部の毛細血管血流動態の観察、毛細血管血流速度を計測した。糖尿病では、健常人より有意の毛細血管血流速度の低下が示された。糖尿病例に施行した低強度の有酸素運動は、健常人と同様に、毛細血管血流速度の増加を認めた。糖尿病では、毛細血管の狭小、変形など形態学的異常が示され、血流速度解析に困難を伴った。

V 参考文献

1)日本糖尿病学会 編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013、株式会社南江堂、p.41-51、 2013

目 次

第 1 章	序論	1
第 2 章	健常人、糖尿病患者の手指毛細血管血流の検討	3
I.	目的	3
II.	研究の方法と対象	3
1.	対象	3
2.	方法	3
1)	測定手順	3
2)	測定解析	3
3)	統計解析	4
III.	倫理的配慮	4
IV.	結果	4
V.	考案	5
VI.	小括	6
第 3 章	健常男子の有酸素運動による手指毛細血管血流速度の検討	7
I.	目的	7
II.	研究の方法と対象	7
1.	対象	7
2.	方法	7
1)	測定手順	7
2)	測定解析	8
3)	統計解析	8
III.	倫理的配慮	8
IV.	結果	9
V.	考案	10
VI.	小括	11
第 4 章	糖尿病の有酸素運動による手指毛細血管血流速度の検討	12
I.	目的	12
II.	研究の方法と対象	12
1.	対象	12
2.	方法	12
1)	測定手順	12
2)	測定解析	13
3)	統計解析	13
III.	倫理的配慮	13
IV.	結果	13

V. 考案	14
VI. 小括	15
第 5 章 総括	15
謝辞	16
文献	16

第1章 序 論

糖尿病は、自覚症状に乏しいため発見が遅れ、診断が確定されても正しい治療を継続できない場合が多い¹⁾。糖尿病の多くは、若年からの食習慣、生活習慣、運動習慣により、メタボリックシンドローム²⁾を経て発症する。糖尿病の予防、治療には、食習慣、生活習慣、運動習慣の改善が重要である³⁻⁶⁾。

食習慣については、筆者が施行した青森県大学生 278 例に対するアンケート調査において、メタボリックシンドロームの腹囲基準値（男性 85cm 以上、女性 90cm 以上）を超えた大学生では、夜間の間食、朝食の欠食、野菜摂取量不足の食習慣異常を認め、腹囲周囲径と収縮期血圧は有意に正の相関を示した。若年からの高カロリー食による肥満が問題として報告した⁷⁾。

生活習慣については、筆者が施行した青森県大学生に対する HbA1c と血中アディポネクチン^{8,9)}の検討において、喫煙例では血中アディポネクチン値が減少し、喫煙強度指標である呼気一酸化炭素濃度が高いほど、HbA1c が有意に高値であることを示した¹⁰⁾。本年、米国公衆衛生局は、喫煙が関与する疾患に、糖尿病を始めて追加した¹¹⁾。

運動習慣の減少も著しく、近年の生活、仕事の利便性、効率化により、糖尿病増加の要因となった。糖尿病の教育入院では、食事療法、禁煙、禁酒の生活習慣改善指導は可能であるが、健康づくりのための身体活動基準¹²⁾が策定されても、運動習慣の獲得はなお困難である。

糖尿病の運動療法には、有酸素運動療法が推奨される¹³⁾。有酸素運動は、心肺機能向上作用¹⁴⁾、糖・脂質代謝改善作用¹⁵⁻¹⁷⁾、血圧低下作用¹⁸⁾、インスリン感受性改善作用^{19、20)}が示されている。有酸素運動は、内臓脂肪の遊離脂肪酸を利用し¹⁷⁾、酸素消費量に比べ、二酸化炭素排出量が少ない効率的な運動である。これは、速歩や自転車運動で行われる TypeI 赤筋を用いる低強度の持久力運動で、自覚的な達成感が得られにくく、運動の意義、効果の理解を助ける指標がなかった。

無酸素運動は、解糖系で乳酸発生を伴う TypeII 白筋による瞬発的な筋力増強運動である。自覚的には動悸、発汗を伴い、達成感が得られやすい。しかし筋への急激な血流増加は、盗血現象による臓器血流不全、血圧変動による脳卒中、心血管系疾患の発症、乳酸アシドーシスや低血糖など、糖尿病増悪要因となる。また、神経障害、網膜症、腎症、足病変²¹⁾を伴う糖尿病では禁忌とされる¹³⁾。

糖尿病の有酸素運動療法の処方には、合併症や病態、治療内容を把握し、運動強度を決定する必要がある¹³⁾。糖尿病は、微小血管病変が予後を規定するため、実際の毛細血管の血流観察が可能ならば、より有用な運動処方が行える。

近年、非侵襲性に手指爪上皮部の毛細血管を顕微鏡観察し、PC の動画解析で赤血球の移動速度（血流速度）を定量する手法が報告された²²⁾。毛細血管の血流観察は、手指爪上皮部で顕微鏡静止画による形態学的検討が行われてきた²³⁾。1994 年には、糖尿病の毛細血管形態異常として細像傾向が報告された²⁴⁾。しかしこの形態学的検討は、分類基準の策定に至らず、また定量性に乏しく、診断や治療評価には利用されなかった。

本研究では、近年改良された末梢毛細血管観察装置を用い、糖尿病患者の手指爪上皮部の毛細血管の形態観察、毛細血管血流速度を定量し、健常人と比較した（第2章）。運動負荷試験による呼吸代謝閾値により定めた有酸素運動を施行し、毛細血管血流速度とサーモグラフィによる手指、足趾温の変化を検討した（第3章）。27例の糖尿病患者に、有酸素運動を施行し、有酸素運動前後で毛細血管血流速度とサーモグラフィによる手指温の変化を検討した（第4章）。

第2章 健常人、糖尿病患者の手指毛細血管血流の検討

I. 目的

糖尿病は、自覚症状に乏しく、早期診断が困難なうえ、診断後も食事療法や運動療法の継続が困難である¹⁾。糖尿病は、重篤な心・脳血管障害のほか、網膜障害、腎障害、神経障害の三大合併症の微小循環障害がある。末梢血管障害と知覚障害による足病変から下肢切断に至り生活の質を損なう²¹⁾。

近年発表された末梢毛細血管観察装置は、顕微鏡で拡大した手指爪上皮部の毛細血管の血流動態や赤血球の移動の様子を対象者と共に観察可能である。毛細血管の形態観察にとどまらず、録画した毛細血管の動画ファイルにより、専用解析ソフトウェアを用いて、血流速度の定量化が可能となった²²⁾。本研究は、本機器を実際に使用して、生活習慣病の臨床評価法としての有用性を検討した。

II. 研究の方法と対象

1. 対象

対象は、20—84歳の男性27例、女性18例の合計45例（年齢 53.2 ± 17.8 歳：以下平均値±標準偏差）とした。内訳は、健常人30例（年齢 49.9 ± 19.9 歳）と県内A病院の糖尿病患者15例（年齢 59.6 ± 10.6 歳）であり、HbA1c(NGSP) $8.8 \pm 3.4\%$ 、糖尿病例の男女比は13：2、治療は、経口糖尿病薬2例、インスリン自己注射治療中12例であった。

2. 方法

1) 測定手順

研究期間は平成23年3—6月である。対象者は、室温24—26℃、湿度約50%に調整された室内へ入室し、安静坐位にて20分間室温への馴化を行った。サーモグラフィ（FLIR i5、FLIR Systems Inc.、USA）にて、左右両手指を撮影後、収縮期血圧、拡張期血圧を測定した（血圧計EW284、Panasonic Corp.、大阪）。末梢毛細血管観察装置（M320、株式会社JMC、京都）を用い、顕微鏡で320倍に拡大した手指爪上皮部毛細血管の血流動態を、対象者と共に液晶画面上で観察した。手指爪上皮部毛細血管は、表皮下真皮乳頭層で血流網を形成しており、観察部位が広い。手指爪上皮部（図1a）に、透視液を塗布し（図1b）、顕微鏡の観察台に置くと、一顕微鏡視野で5—20本の毛細血管係蹄（ループ）部と赤血球の移動が観察される（図1）。観察と同時にデジタルビデオ装置（GV-D900 NTSC mini DV、SONY Corp.、東京）による録画を約5分間行った。

2) 測定解析

手指爪上皮部毛細血管の血流速度の定量には、専用解析ソフトウェア（微小循環分析ソフトウェアメディックスV3.0、株式会社JMC、京都）を用いた。手指爪上皮部毛細血管の血流動態を録画したデジタルテープ（Digital Video規格縦480×横720pixel、30fps(frames per second)）から、解析に必要な11秒以上の動

画ファイルを作成した。動画ファイルの一本の毛細血管を動脈脚(上行脚)、係蹄(ループ)部、静脈脚(下降脚)を含む解析領域枠(縦 25×横 13mm:縦 120×横 63 pixel、図 2)で選択し、血管内赤血球の 1/30 秒毎の pixel value の波形変化から自動的に 10 秒間の血流速度($\mu\text{m/s}$)を算出した(図 3)。

手指温は、血流速度を定量した手指のサーモグラフィ爪上皮部の点温度とした。

3) 統計解析

(1) 糖尿病と健常人の一顕微鏡視野の毛細血管血流速度の検討

45 例について、手指爪上皮部で一顕微鏡視野の 5 本以上の毛細血管の血流速度を求めた。糖尿病 15 例、健常人 30 例の 2 群に分け、毛細血管血流速度を比較検討した。統計には統計解析ソフト IBM SPSS Statistic 19 (IBM Japan Ltd.、東京)を用い、対応のない t-検定を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

(2) 毛細血管血流速度と血圧、HbA1c、手指温、心拍数との相関の検討

45 例の毛細血管血流速度と血圧(収縮期血圧、拡張期血圧)、HbA1c、手指温、心拍数の相関性を、pearson's 相関係数の検定を用い検討した。統計には統計解析ソフト IBM SPSS Statistic 19 (IBM Japan Ltd.、東京)を用い、有意水準はいずれも $p < 0.05$ とした。

III. 倫理的配慮

対象者には、本研究の目的、趣旨、個人情報保護についてインフォームドコンセントを行い、文書により同意が得られた者に対して研究を行った。

本研究は、青森県立保健大学研究倫理委員会(承認番号:11035)、A 病院倫理委員会(承認:平成 23 年 3 月 3 日)の承認を得た。

IV. 結果

1. 上行脚、ループ部、下降脚の毛細血管血流の観察

手指上皮部毛細血管の赤血球移動の観察では、上行脚、下降脚の直線部は赤血球の移動が速く、ループ部では赤血球が屈曲した血管壁の形状に合わせ、変形し移動する様子が観察された。

ループ部のみの血流速度($66.2 \pm 22.4 \mu\text{m/s}$)は、上行脚、ループ部、下降脚全体を含む基準解析領域の血流速度($78.3 \pm 23.6 \mu\text{m/s}$)より有意に低下した。上行脚($79.6 \pm 30.1 \mu\text{m/s}$)、下降脚($85.4 \pm 34.8 \mu\text{m/s}$)のみの血流速度は、基準解析領域の血流速度と有意の差は認めなかった。

2. 糖尿病例と健常人の手指爪上皮部毛細血管血流速度の検討

観察された一顕微鏡視野の手指爪上皮部毛細血管の形状は、健常人では、ほぼ同じ形状の上行脚、ループ部、下降脚から成る毛細血管が、並行して規則正しく示される(図 4A)。糖尿病例では、短い毛細血管(図 4B)、細く交叉した毛細血管(図 4C)や細く複雑な毛細血管(図 4D)など形状の異なる毛細血管が多数認められた。

同じ糖尿病例でも、顕微鏡観察部位により健常人と同様の規則正しい毛細血管が示される一方、健常人でも、顕微鏡観察部位により、糖尿病と同様の短い毛細血管、細い毛細血管、複雑な交叉を示す毛細血管を検索できるため、糖尿病疾患特異性があるか決定することは困難であった。

糖尿病 15 例と健常人 30 例の 2 群の検討では、糖尿病の毛細血管血流速度 ($76.9 \pm 12.2 \mu\text{m/s}$) は、健常人の毛細血管血流速度 ($93.0 \pm 14.5 \mu\text{m/s}$) より有意に低値を示した (図 5)。

3. 毛細血管血流速度と血圧、HbA1c、手指温、心拍数との相関

1) 毛細血管血流速度と収縮期血圧の相関

毛細血管血流速度と収縮期血圧の相関について検討した。毛細血管血流速度は、収縮期血圧と有意に正の相関を示した ($r=0.40$ 、 $n=28$ 、 $p<0.05$ 、図 6)。収縮期血圧が高いほど、毛細血管血流速度が増加することが示された。

2) 毛細血管血流速度と HbA1c (NGSP) の相関

毛細血管血流速度と HbA1c (NGSP) の相関について検討した。毛細血管血流速度と HbA1c は、有意に負の相関を示した ($r=-0.72$ 、 $n=18$ 、 $p<0.05$ 、図 7)。毛細血管血流速度は、HbA1c 高値を示す重症糖尿病例では、低下することが示された。

3) 毛細血管血流速度と手指温の相関

毛細血管血流速度とサーモグラフィによる手指温の相関について検討した。毛細血管血流速度と手指温は、有意の相関を認めなかったが、著明な手指温低下例では毛細血管血流速度が、低い傾向を認めた ($r=0.20$ 、 $n=28$ 、NS、図 8)。

4) 毛細血管血流速度と心拍数の相関

毛細血管血流速度と心拍数の相関について検討した。
毛細血管血流速度と心拍数には、有意の相関を認めなかった ($r=-0.19$ 、 $n=28$ 、NS)。

V. 考察

本研究に使用した末梢毛細血管観察装置は、無染色で非侵襲性に手指爪上皮部の毛細血管の血流動態を対象者と共にリアルタイム動画として観察が可能である。平成 22 年 11 月に V3.0 の解析ソフトウェアが開発され、ソフトウェアによるブレ防止機能の搭載、目的とする毛細血管に解析領域枠を設定し、血流速度が自動解析可能となった。

顕微鏡観察において毛細血管は、様々な形態を成しており、糖尿病例では、細像傾向の毛細血管や血流低下例が観察される。健常人、糖尿病例ともに、同一個体、同一指の爪上皮部内でも、部位により様々な形態の毛細血管が混在していた。

毛細血管のループ部では、赤血球が不規則な速度で変形移動する様子が観察される。ループ部の血流速度低下は、赤血球の変形移動に時間を要する観察所見に合致すると思われた。

また、糖尿病では短く、細く交叉する血管が多いため、赤血球の変形移動に影響し、糖尿病の毛細血管血流速度の低下の原因となることが考えられた。

一顕微鏡視野の手指爪上皮部の毛細血管血流速度は、収縮期血圧と正の相関が示され、血圧の上昇は血流速度を高める可能性が考えられた。サーモグラフィによる皮膚温と毛細血管血流速度は、有意の相関性を示さず、様々な要因の関与が考えられた。

毛細血管の血流は、血液粘度や血管の収縮状況が関与し、血液粘度は血漿粘度や細胞成分の変形能が影響する²⁵⁾。血漿粘度に影響する因子は、分子量の大きいフィブリノーゲン、グロブリン、異常たんぱく質、コレステロール、脂質、グルコースの液性成分、赤血球数と変形能、ヘマトクリット値、白血球粘着能、血小板凝集能の細胞成分、血圧や血管収縮に影響する自律神経機能など多岐にわたる^{26、27)}。以上の要因は、糖尿病でもみられるため、糖尿病の毛細血管血流速度の低下には様々な要因が関与すると考えられる。

我々は同様の方法で、脳性麻痺児（者）の毛細血管像、毛細血管血流速度の解析とサーモグラフィ像、障害の程度を検討した。その結果、手指機能の左右差による発達障害や痙性、拘縮の重症度は、手指温低下や毛細血管未発達像、毛細血管血流速度の低下と密接な関係が示された。機能的にあるいは形態的に発達障害を有する手指の毛細血管は、形態的にも未熟で上行脚や下降脚が短く、屈曲、短縮、交叉する発達異常が観察された。脳性麻痺児（者）は、静止、指示や体位の保持が困難で、侵襲性検査は全く不可能である。末梢毛細血管観察装置やサーモグラフィは比較的簡便なため、有用な検査となる可能性がある²⁸⁾。

VI. 小括

末梢毛細血管観察装置を用いた手指爪上皮部毛細血管の血流動態を、対象者と共に観察した。専用解析ソフトウェアにより毛細血管血流速度を定量解析した。

毛細血管のループ部の血流速度低下は、ループ部での赤血球の変形移動に、時間を要する観察所見に合致すると思われた。

糖尿病患者の手指爪上皮部毛細血管は、様々な形態異常を示していた。観察できる毛細血管が短い、細いなど自動解析が不可能な例を認めた。

健常人では、上行脚、ループ部、下降脚の整った毛細血管が多数観察されるが、健常人についても、太さや長さが異なる様々な形態の毛細血管が混在していた。毛細血管血流速度の測定には、可能な限り鮮明な毛細血管を複数選択したが、選択する測定部位や、選択する毛細血管により血流速度は変化した。本機器の特性を生かすには、同じ毛細血管について、運動療法や寒冷負荷試験などの介入前後の比較検討が適することが示された。

糖尿病と健常人の検討では、糖尿病の毛細血管血流速度は、健常人より有意に低値を示した。毛細血管形態が顕微鏡観察で健常人と同様でも、糖尿病では末梢循環に影響をもたらす多くの要因があり、毛細血管血流動態の観察は、糖尿病の末梢循環障害の病態と関与する可能性があると考えられる。

第3章 健常男子の有酸素運動による手指毛細血管血流速度の検討

I. 目的

有酸素運動は、生活習慣病や糖尿病^{12、13)}、心肺機能の向上¹⁴⁾など健康増進や予防医学的に指導される。有酸素運動には、糖代謝の改善¹⁵⁾、血圧制御¹⁸⁾、脂質代謝の改善^{16、17)}作用がある。一方、高い運動強度では、健常人においても、頻脈、高血圧、アシドーシスや失神、不整脈、心不全などの循環障害を引き起こし、糖尿病例では、合併症や末梢循環障害を増悪する^{13、29)}。

近年、非侵襲性に手指爪上皮部毛細血管を顕微鏡観察し、PCの動画解析で赤血球の移動速度（血流速度）を定量する手法が報告された²²⁾。本研究では、非侵襲性の末梢毛細血管観察装置、サーモグラフィを用い、自転車エルゴメーターによる有酸素運動前後で、手指温、足趾（母趾）温、手指爪上皮部毛細血管血流速度（以下毛細血管血流速度）、血圧、心拍数を調べ、健常男子の有酸素運動による毛細血管血流への影響を検討した。

II. 研究の方法と対象

1. 対象

健常男子7例を対象とした。年齢は 21.4 ± 0.8 歳（平均値 \pm 標準偏差）、身長は 172.1 ± 4.1 cm、体重は 63.4 ± 6.9 kgであった。

2. 方法

1) 測定手順

研究期間は平成24年9–10月（室温 $25.1 \pm 0.4^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $62.6 \pm 2.3\%$ ）である。有酸素運動強度を設定するため、事前に20watts漸増式運動負荷試験を施行し、最大酸素摂取量および呼吸代謝閾値（Ventilatory Threshold; 以下VT）の運動強度を求めた。

(1) 運動負荷試験と有酸素運動強度の設定

対象者は室温24–26 $^{\circ}\text{C}$ に調整した実験室に入室後、安静にて20分間、室温に馴化した。自転車エルゴメーター（AEROBIKE 75XL II ME、株式会社コナミスポーツ&ライフ、東京）を用い、心拍数は装着した附属イヤースエンサーで、運動終了後10分まで連続測定した（図9）。皮膚温はサーモグラフィ（FLIR SC620、FLIR Systems Inc.、USA）を用い、自転車エルゴメーター上の対象者の全身像を動画モード（解像度 640×480 pixel、30fps(frames per pixel)）で運動終了後10分まで連続撮影した。運動負荷試験は、呼吸代謝測定装置（Vmax 29C、Sensormedics 社、USA）を用い、漸増式負荷試験（運動強度20wattsのウォーミングアップ3分間後、20watts/分ずつ負荷量を漸増、（図10A）を実施した。年齢から計算される最大心拍数の80–85%前後（図10B）または自転車エルゴメーターの回転数が40回転/分以上維持できない時点を最大運動量とした。最大酸素摂取量を求め、酸素摂取量と呼吸二酸化炭素排出量の散布図を用いたV-slope法（図10C）からVTを求めた。有酸素運動強度はVTの90–100%とした（図10）。

(2)有酸素運動実施

対象者は室温 24—26℃に調整した実験室に入室後、安静にて 20 分間、室温に馴化した。自転車エルゴメーターの附属イヤースエンサーを装着し、心拍数を運動終了後 10 分まで連続測定した。運動前に血圧計（EW284、Panasonic Corp.、大阪）で、収縮期血圧、拡張期血圧を測定した。自転車エルゴメーターの右側に位置する机に右前腕を乗せ、末梢毛細血管観察装置にて右手第 4 指爪上皮部の毛細血管の血流動態を観察し、デジタルビデオ装置（GV-D900 NTSC mini DV、SONY Corp.、東京）でデジタルテープ（Digital Video 規格縦 480×横 720pixel、30 fps(frames per second)）に運動終了後 10 分まで録画した。皮膚温は、サーモグラフィで対象者の全身像を動画モードで撮影開始し、運動終了後 10 分まで連続撮影した。有酸素運動は、運動強度 20watts のウォーミングアップ 3 分間後、事前に測定した VT 時の 90—100% まで運動強度を漸増し、目標心拍数を維持するよう 20 分間（ウォーミングアップ 3 分間を含む）行った（図 11）。20 分間の有酸素運動終了時に収縮期血圧、拡張期血圧を測定した。

2)測定解析

デジタルテープから有酸素運動前と有酸素運動後で、解析に必要な 11 秒間以上の動画ファイルを新たに作成した。血流速度の定量には、解析用ソフトウェア（微小循環分析ソフトウェアメディックス V3.0、株式会社 JMC、京都）を用いた。一本の毛細血管を動脈脚（上行脚）、係蹄（ループ）部、静脈脚（下降脚）を含む解析領域枠（縦 25×横 13mm：縦 120×横 63pixel）で選択し、その血管内赤血球の 1/30 秒毎の pixel value の波形変化から血流速度（ $\mu\text{m/s}$ ）を算出した。一顕微鏡視野の 4 本の同一毛細血管の血流速度の平均値を毛細血管血流速度とした（図 12）。

手指温の測定は、サーモグラフィ画像の左手第 4 指爪上皮部（縦 1×横 3pixel）、左母趾爪上皮部（縦 2×横 5pixel）で行い、それぞれのエリア平均値とした。

3)統計解析

得られた結果は全て平均値±標準誤差で表した。統計学的解析は、心拍数、左手第 4 指温、左母趾温について、有酸素運動の時間経過を繰り返しのある 1 要因として一元配置分散分析を用い、有意差を認めた場合、下位検定として Bonferroni の多重比較検定を行った。毛細血管血流速度、血圧は、有酸素運動前後で対応のある t-test を行った。統計には統計解析ソフト IBM SPSS Statistic 19（IBM Japan Ltd.、東京）を用い、有意水準は $p<0.05$ とした。

Ⅲ．倫理的配慮

対象者には、書面により本研究の趣旨、個人データの取り扱い方法、参加不参加に対する対象者の任意性、研究の安全性、万が一の対処法、研究対象者用倫理委員会の連絡先について十分な説明を行い、同意を得られた者のみに対して研究を行った。

本研究は、公立大学法人青森県立保健大学研究倫理委員会(承認番号：2012-5)の承認を得た。

IV. 結果

1. 運動負荷試験の実施結果

1) 最大酸素摂取量時の各値

7例の最大運動時の負荷量は 174 ± 6 watts：以下平均値 \pm 標準誤差、心拍数は 168 ± 3 拍/分、最大運動強度は 9.1 ± 1.0 METs であった。運動負荷試験のウォーミングアップ3分間と平均7分間の漸増運動負荷試験の全経過の消費カロリーは平均 38.6 kcal であった(図11)。

2) 呼吸代謝閾値(VT)時の各値

呼吸代謝閾値での運動負荷量は 80 ± 4 watts、心拍数は 115 ± 2 拍/分、運動強度は 4.6 ± 1.0 METs であった。

2. 有酸素運動の実施結果

1) 有酸素運動強度の設定

上記によるVT時の約90—100%となるよう各人毎にエルゴメーター負荷量(運動強度)と心拍数を設定し、逸脱しないよう3分間のウォーミングアップ運動と合わせ20分間の有酸素運動を施行した。有酸素運動の平均消費カロリーは 102.1 kcal であった。

2) 有酸素運動による心拍数の変化

心拍数について、繰り返しのある1要因として、一元配置分散分析を行った結果、有酸素運動の時間経過の主効果に有意差を認めた{ $F(24, 144)=44.227$ 、 $p<0.001$ 、 $n=7$ }。下位検定の結果、心拍数は、運動前と比較し、運動4分($p=0.014$)、運動7分($p=0.038$)、運動10分($p=0.041$)、運動11分($p=0.047$)、運動13分($p=0.036$)、運動14分($p=0.028$)、運動15分($p=0.047$)、運動16分($p=0.009$)、運動17分($p=0.014$)、運動18分($p=0.037$)、運動19分($p=0.026$)、運動20分($p=0.025$)に有意の増加を認め、ほぼ同じ心拍数を有酸素運動中維持した(図13)。

3) 有酸素運動による左手第4指温の変化

有酸素運動による左手第4指温の変化を検討した。左手第4指温について、繰り返しのある1要因として、一元配置分散分析を行った結果、有酸素運動の時間経過の主効果に有意差を認めた{ $F(31, 186)=6.351$ 、 $p<0.001$ 、 $n=7$ }。下位検定の結果、左手第4指温は、運動開始時と比較し、運動終了後6分($p=0.015$)、運動終了後7分($p=0.006$)、運動終了後8分($p=0.043$)、運動終了後9分($p=0.034$)、運動終了後10分($p=0.038$)に有意の上昇を認めた(図14)。運動開始時より低下し始めるが、運動10分から上昇し、運動19分から手指温が運動前手指温より増加した。

4) 有酸素運動による左母趾温の変化

有酸素運動による左母趾温の変化を検討した。左母趾温について、繰り返しのある 1 要因として、一元配置分散分析を行った結果、有酸素運動の時間経過の主効果に有意差を認めた { $F(31, 186)=12.614$, $p<0.001$, $n=7$ }。下位検定の結果、左母趾温は、運動開始時と比較し、運動 8 分 ($p=0.032$) に有意の低下を認めた (図 15)。左母趾温は、運動開始時より運動 8 分で有意に低下し、運動 10 分より上昇傾向を示した。

5) 運動負荷試験と有酸素運動時のサーモグラフィ

全身のサーモグラフィを示す (図 16)。

上図は、運動負荷試験のサーモグラフィで、運動負荷試験前から運動終了後 10 分までの皮膚温を示す。運動 10 分 (160watts 終了時) では、手指、母趾の顕著な温度低下を示した。運動終了後 10 分では、手指、母趾温が顕著に上昇した。

下図は、有酸素運動のサーモグラフィで、有酸素運動前から有酸素運動終了後 10 分までの皮膚温を示す。運動 20 分 (80watts 終了時) では、母趾から皮膚温が上昇した。運動終了後 10 分では、手指、母趾温が上昇した。

6) 有酸素運動前後の毛細血管血流速度の検討

有酸素運動後の毛細血管血流速度 ($133.1 \pm 2.2 \mu\text{m/s}$) は、有酸素運動前の毛細血管血流速度 ($124.6 \pm 3.4 \mu\text{m/s}$) より有意な増加を示した (図 17)。有酸素運動による末梢循環改善作用が示された。

7) 有酸素運動前後の血圧

収縮期血圧は、運動前 $115 \pm 3 \text{mmHg}$ 、運動後 $119 \pm 8 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧は、運動前 $69 \pm 3 \text{mmHg}$ 、運動後 $69 \pm 5 \text{mmHg}$ であり、ともに有意の差は認めなかった。

V. 考察

有酸素運動療法は、呼吸代謝閾値以下の中強度の安全な運動療法であり、糖尿病^{13, 29)}、循環器・呼吸器疾患¹⁴⁾や健常人の健康増進や肥満予防に有用である³⁰⁾。

有酸素運動前後の比較では、手指爪上皮部の毛細血管血流速度の上昇を認め、有酸素運動の末梢循環改善作用が示された。

皮膚温の観察では、ウォーミングアップ開始直後の低強度運動において、まず手指、下肢 (母趾) とともに皮膚温低下が示された。糖尿病ガイドラインでは糖尿病の運動開始直後、運動終了時のリスクが示されている¹³⁾。

有酸素運動の後半にはじめて、手足趾末梢皮膚温の改善、すなわち末梢循環の改善作用を認めた。これは運動開始後の迷走神経活動抑制と交感神経活動亢進のための、上肢、下肢の末梢皮膚温の低下と心拍数増加をもたらした。その後、持続的な有酸素運動による筋の発熱と深部温上昇、熱放散による体温調整などを目的とした緩やかな皮膚血管拡張による手指温、母趾温上昇と考えられる。また、

従来からガイドラインで推奨されてきた 20 分間以上の有酸素運動時間を支持すると考えられる¹³⁾。

毛細血管は、一顕微鏡視野に太さや形態の異なる毛細血管が多数観察される。同一個体の一顕微鏡視野内の毛細血管における、形態の違う毛細血管では、血流速度が異なる。このため同一個体の別の指、同じ指の別の視野の毛細血管でも、血流速度は様々な値を示す。今回は、同一個体の同じ毛細血管の連続動画撮影による無酸素、有酸素運動前後の検討を施行した。有酸素運動後の有意の毛細血管血流速度の改善を示すことができた。

有酸素運動の有用性は知られているが、運動強度の高い無酸素運動は、乳酸の増加、アシドーシス、交感神経の過度な緊張など、人体に不利益な影響が現れ、糖尿病合併症や循環器疾患の増悪や禁忌となる¹³⁾。近年、糖尿病の足病変が増加している。足病変は、糖尿病神経障害による知覚障害、末梢循環障害により、無痛性の足の潰瘍、壊疽を起し下肢切断の原因となる²¹⁾。現在はフットケア外来で、多くの医療専門職による、足病変の早期発見と対策が重要となっている。今回、全身サーモグラフィの検討で、高強度の無酸素運動では足趾の温度低下が顕著となり、低強度の長時間有酸素運動のほうが手指、足趾の末梢循環に有用なことが示された。

サーモグラフィは、運動療法の指導にあたり、有酸素運動効果を理解しやすく、患者教育や指導に有用性や可能性が期待される。

VI. 小括

手指爪上皮部の毛細血管の観察では、同じ指の顕微鏡下で様々な形態を示し、有酸素運動前後の比較では、同一毛細血管でなければ血流速度の検討は困難であり今回の検討を行った。その結果、運動後では有意の毛細血管血流速度の増加と手指温上昇を認めた。

サーモグラフィ観察では、運動開始直後から手指温、母趾温度が低下するが、有酸素運動では運動中に徐々に皮膚温は上昇し、有酸素運動の終了前から手指温の改善をもたらすことを示した。

非侵襲性の爪上皮部毛細血管血流のリアルタイム動画の観察やサーモグラフィは、有酸素運動の意義、効果を理解しやすく患者教育や指導に有用性が期待されるが、手法の確立には、更なる検討を要する。

第4章 糖尿病の有酸素運動による手指毛細血管血流速度の検討

I. 目的

糖尿病の治療には、栄養指導とともに、有酸素運動が重要である。適切な有酸素運動療法の処方には、合併症や病態、治療内容を把握し、運動強度を決定する必要がある¹³⁾。糖尿病患者は、微小血管病変が予後を規定するため、実際の毛細血管の血流観察が可能ならば、より有用な運動処方が行える。近年、非侵襲性に手指爪上皮部毛細血管を顕微鏡観察し、PCの動画解析で赤血球の移動速度（血流速度）を定量する手法が報告された²²⁾。非侵襲性の末梢毛細血管観察装置、サーモグラフィを用い、自転車エルゴメーターによる糖尿病患者の有酸素運動前後で、手指温、手指爪上皮部毛細血管血流速度（以下毛細血管血流速度）、血圧、心拍数を調べ、糖尿病の有酸素運動による毛細血管血流への影響を検討した。

II. 研究の方法と対象

1. 対象

対象は、A市の外来または入院加療中の糖尿病患者男性19例、女性9例の合計27例とした。内訳は、I型糖尿病1例、II型糖尿病26例、年齢 57.3 ± 12.4 歳以下平均値 \pm 標準偏差（男性： 55.1 ± 13.4 歳、女性： 62.5 ± 8.1 歳）、身長 166 ± 12 cm（男性： 171 ± 8 cm、女性： 153 ± 8 cm）、体重 71.0 ± 13.2 kg（男性： 73.0 ± 12.8 kg、女性： 66.1 ± 13.7 kg）、BMI 25.9 ± 4.2 kg/m²（男性： 25.0 ± 3.6 kg/m²、女性： 28.1 ± 4.8 kg/m²）、収縮期血圧 126 ± 19 mmHg、拡張期血圧 78 ± 20 mmHg、HbA1c（NGSP） 10.6 ± 2.4 %、II型糖尿病の合併症例は網膜症6例、腎症1例であった。

2. 方法

1) 測定手順

研究期間は平成23年9月から平成25年3月（1月、2月、8月を除く）である。対象者は、室温24—26℃、湿度約50%に調整された理学療法室に入室し、15分間室温への馴化を行った。サーモグラフィ（FLIR SC620、FLIR Systems Inc.、USA.）を用い、両手指を撮影後、血圧計（EW284、Panasonic Corp.、大阪）で、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数を計測した。末梢毛細血管観察装置（M320、株式会社JMC、京都）を用い、顕微鏡で320倍に拡大した手指（主に第4指、毛細血管像が観察しにくい場合は第3指または第5指）爪上皮部毛細血管の血流動態を、対象者と共に液晶画面上で観察し、デジタルビデオ装置（GV-D900 NTSC mini DV、SONY Corp.、東京）でデジタルテープ（Digital Video 規格縦480×横720pixel、30fps(frames per second)）に録画した。毛細血管は、表皮下真皮乳頭層で血流網を形成しており、手指爪上皮部（図1a）に、透視液を塗布し（図1b）、顕微鏡の観察台に置くと、一顕微鏡視野で5—20本の毛細血管係蹄（ループ）部と赤血球の移動が観察される（図1）。

有酸素運動は、理学療法士が付き添い、自転車エルゴメーター（AEROBIKE 75XL ME、株式会社コナミスポーツ&ライフ、東京）を用い、通常の糖尿病教育入院で

行う運動療法の手順で行った。事前(研究とは別の日)に漸増式運動負荷試験を行い、症候最大運動能となるエルゴメーターの最大運動強度 (watts)と心拍数を計測した。研究当日は、ストレッチなど3分間の準備運動後、20分間の有酸素運動と約5分間のリカバリー運動を施行した¹³⁾。運動強度は、事前に計測された自覚症状を主とした最大運動の約50%のエルゴメーター負荷強度、かつ心拍数は120拍/分以下とした。全症例、安全性を優先し、自覚的、他覚的所見や心拍数を監視し、可能な限り一定の運動強度を保つよう施行した。特に合併症例では、心拍数110拍/分を超えないよう施行した^{29、30)}。有酸素運動後、再度、両手指のサーモグラフィ撮影、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数の計測を行い、有酸素運動前に観察した毛細血管と同一の毛細血管の血流動態を観察し、録画した。

2) 測定解析

デジタルテープから有酸素運動前と有酸素運動後で、解析に必要な11秒間以上の動画ファイルを新たに作成した。血流速度の定量には、解析用ソフトウェア(微小循環分析ソフトウェアメディックス V3.0、株式会社 JMC、京都)を用いた。一本の毛細血管を動脈脚(上行脚)、係蹄(ループ)部、静脈脚(下降脚)を含む解析領域枠(縦25×横13mm:縦120×横63pixel)で選択し、その血管内赤血球の1/30秒毎の pixel value の波形変化から血流速度を算出した。一顕微鏡視野の4本の同一毛細血管の血流速度の平均値を毛細血管血流速度とした(図18)。

手指温は、毛細血管血流速度を定量した手指のサーモグラフィ爪上皮部のエリア(縦2×横12pixel)平均値とした。

3) 統計解析

糖尿病患者27例の手指温、毛細血管血流速度、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数について、有酸素運動前後で対応のある t-検定を行った。統計には統計解析ソフト IBM SPSS Statistic 19 (IBM Japan Ltd.、東京)を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

Ⅲ. 倫理的配慮

対象者には書面により、本研究の趣旨、研究に必要なカルテの閲覧、個人データの取り扱い方法、参加不参加に対する対象者の任意性、研究の安全性、万が一の対処法、研究対象者用倫理委員会の連絡先について十分な説明を行い、同意が得られた者に対して研究を行った。

なお、本研究は、青森県立保健大学研究倫理委員会(承認番号:11035)と A 病院倫理委員会(承認:平成23年3月3日、平成24年3月31日)の審査、承認を得た。

Ⅳ. 結果

1. 有酸素運動前後の心拍数と血圧

有酸素運動は、運動前に比べ運動後に有意な心拍数の増加を示した。収縮期血

圧、拡張期血圧は、有酸素運動前後の有意差はなく、心血管系に血圧変動の影響がない、低強度の有酸素運動が施行された(図 19)。

2. 有酸素運動前後の手指温

有酸素運動後の手指温 $32.6 \pm 2.9^{\circ}\text{C}$ は、有酸素運動前の手指温 $30.4 \pm 3.1^{\circ}\text{C}$ より有意な上昇を示した(図 20)。

3. 有酸素運動前後のサーモグラフィ

糖尿病患者一例の有酸素運動前後の両手指のサーモグラフィを示す(図 21)。有酸素運動前のサーモグラフィ(図 21 上)では、すべての指尖部で温度低下を示した。有酸素運動後のサーモグラフィ(図 21 下)では、指尖部からの温度上昇が観察された。手指温と毛細血管血流速度は、同じ手指の図中枠線内に示される爪上皮部で計測した。有酸素運動後の第 4 指の手指温 33.5°C は、運動前の手指温 25.4°C より上昇し、末梢循環の改善が示された。

4. 有酸素運動前後の毛細血管血流速度

有酸素運動後の毛細血管血流速度 $108.8 \pm 29.4 \mu\text{m/s}$ は、有酸素運動前の毛細血管血流速度 $104.2 \pm 31.5 \mu\text{m/s}$ より有意な増加を示した(図 22)。

V. 考察

毛細血管血流は 1920 年代から顕微鏡静止画での観察が可能となり、毛細血管の構造、機能、調節に関する微小循環の研究が進んだ²³⁾。また、1994 年には、数百症例の疾患別による手指爪上皮部の毛細血管形態の分析が行われ、糖尿病での毛細血管の細像傾向が報告された²⁴⁾。しかし、毛細血管の形態学的検討は、分類基準の策定に至らず、また定量性に乏しく、臨床像や治療効果の評価に利用されるには至らなかった。近年の動画処理技術の革新により、JMC 社の M320 では、人間の手指爪上皮部毛細血管の血流動態を無染色、非侵襲で観察、録画し、解析用ソフトウェアで赤血球の移動距離から、血流速度の算出を可能とした²²⁾。2010 年には、解析用ソフトウェアに更なる改良が加えられた。ブレ防止機能の搭載、解析領域枠を用いた 1 本の毛細血管の範囲指定による解析自動化により、容易に精度、再現性の高い血流速度の定量が可能となった。

Sakaguchi らの振動病患者の検討では、就業年数と爪上皮部毛細血管の形態分類、手指温低下と血流速度低下の関係が報告された³¹⁾。我々は、毛細血管内でも直線部(上行脚、下降脚)よりループ部の血流速度の有意の低下を報告した³²⁾。

糖尿病では一顕微鏡視野あたりの毛細血管数が少なく、毛細血管形態は細い傾向が観察された。健常人の同一個体においても、観察部位により形態や血管走行、観察視野あたりの毛細血管数、血管径、血流速度が異なり、糖尿病例特有の形態学的異常を特定することは困難であった。観察する部位により、一顕微鏡視野あたりの毛細血管数や形態、血流速度が異なるため、同じ毛細血管の有酸素運動療法介入前後での計測でなければ、血流速度の定量比較は困難と考え、今回の検討

を行った。同一の毛細血管の顕微鏡観察にて、血流速度を比較した報告は検索されなかった。

有酸素運動では、一顕微鏡視野下の毛細血管数の増加を認めた。また、運動前には血管が観察しにくかった部位に明瞭な毛細血管が認められるようになった。また運動前の細い毛細血管の運動後の拡張が観察された。糖尿病患者自身と検者が、対面で有酸素運動の効果を視覚的に共感できた。患者が運動療法により手指末梢循環改善の成果を実感できる意義は大きい。多くの患者から運動療法の意義を理解できたとする意見が得られ、糖尿病の生活習慣、運動習慣の指導に役立つ可能性がある。

有酸素運動前後における同一の毛細血管血流速度の定量分析では、有酸素運動後の有意の増加を示した。血流の観察が不十分な細い血管や皮膚面に対して走行が並行ではなく、可視部位が短い血管の血流速度計測は、信頼性が低いものとなる。本研究では、有酸素運動前に計測可能な形態の良い毛細血管4本を選択し、有酸素運動後も、同一の毛細血管血流速度を計測した。糖尿病例の有酸素運動前では、血管の狭小や途絶した毛細血管が多く、血流速度定量計測の比較対象とならない点が問題と思われた(図4)。サーモグラフィによる手指温の計測は、蛇行毛細血管や短い毛細血管の血流量の総量を反映する可能性があり、毛細血管血流速度計測より評価法としての信頼性は高い可能性がある。

血流速度は、血管の狭小、血液粘度や血管収縮に関する自律神経機能の影響が報告されている^{25、26)}。また糖尿病例の皮膚温低下については、神経伝導速度、触覚、振動覚、心拍周波数変動、腎障害などの糖尿病の重症度との関連性が報告されている³³⁾。本研究では、有酸素運動前後の毛細血管血流速度の定量比較に重点を置き、重症度、合併症との関連性は検討しなかったが、症例数増加による研究を要する。

手指爪上皮部毛細血管血流動態の観察は、非侵襲で運動効果の確認が可能である。しかし、毛細血管血流速度の定量は、計測可能な特定の毛細血管に限定されており、糖尿病の毛細血管数の低下や毛細血管の狭小、変形など形態学的な異常を反映しないため、更なる検討が必要と思われた。

VI. 小括

糖尿病に臨床的に施行される低強度の有酸素運動により糖尿病患者の手指温の上昇、毛細血管血流速度の増加がみられ、有酸素運動後の末梢循環改善の検討が可能であった。非侵襲性のサーモグラフィや患者自身の手指爪上皮部毛細血管血流動態の観察は、糖尿病の生活習慣改善の指導上、運動療法の意義や効果の即時理解を助ける。毛細血管血流速度計測は、多くの課題が残った。

糖尿病では、糖尿病の毛細血管数の低下や毛細血管の狭小、変形など形態学的異常が示され、血流速度解析が困難な例が多かった。

第5章 総括

糖尿病は、がん、心筋梗塞、脳卒中、肺炎をはじめとする感染症として死因の

上位を占める疾患の基礎疾患となる。また、三大合併症である網膜症による失明、腎障害による頻回の透析、神経障害による知覚障害により生活の質を損なう。近年では、すべての下肢切断のうち、70%に糖尿病が関係し、その85%に足病変が先行することが発表された²¹⁾。糖尿病の足病変は、神経障害による知覚低下と末梢循環障害が相互に関係する。

糖尿病の手指皮膚の末梢循環障害を顕微鏡観察と血流速度定量することにより、糖尿病の毛細血管は、狭小像や変形、交叉などの形態学的変化が示された。また糖尿病の毛細血管形態が健常人と同様でも、健常人より毛細血管血流速度が低下し、末梢循環障害が認められることが示された。

糖尿病で行われる有酸素運動の指導は、それぞれの症例に合わせた安全で低強度の運動であるため、患者にとり達成感が少なく、治療時間を要するが、運動の意義や効果が理解しにくいものであった。今回の検討で、自身の毛細血管の血流動態と血流速度低下を観察でき、糖尿病の血流障害の病態を理解できた。また、低強度の有酸素運動でも、血流動態の改善、血流速度の改善を体験することにより、運動療法の意義や効果を理解するため有用であった。

画像上の変化は医師、看護師、保健師、理学療法士、作業療法士、検査技師、管理栄養士など同じ患者にかかわる多くの医療スタッフと情報が共有でき、チーム医療の計画、遂行、評価に有用な指標となる可能性が示された。

謝 辞

青森県立保健大学大学院健康科学研究科生活健康科学分野教授今淳先生には、本研究の実施の機会を与えて頂きましたと共に、その遂行にあたり終始ご指導ご鞭撻を賜りました。また、論文作成の細部にわたり懇切なるご指導を賜りました。心より感謝申し上げます。同分野教授大山博史先生、教授吉岡美子先生には、副査としてご意見を戴くとともに、貴重なご助言を賜りました。ここに感謝の意を表します。同大学院健康科学研究科長吉池信男教授には、本研究に貴重なご助言を戴きまして、ここに深謝の意を表します。

本研究を実施するにあたり、ご協力戴きました独立行政法人国立病院機構八戸病院及川隆司院長、松村菜緒子様にご心より御礼申し上げます。

本研究を行うにあたり、多大なるご協力を賜りました、診療施設の職員の皆様ならびに青森県立保健大学教職員の皆様に深く感謝申し上げます。

最後に、常に温かく見守り、全面的に支えてくださった家族と友人に深く感謝いたします。

参考文献

- 1) 厚生労働省 健康局がん対策・健康増進課：平成24年 国民健康・栄養調査結果の概要 2013, <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>(参照 2014-01-10)
- 2) 松澤佑次：メタボリックシンドロームの診断基準・策定のねらいと意義，臨床

- 栄養, 107, 2, 201-204, 2005
- 3) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM: Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *N Engl J Med*, 346, 6, 393-403, 2002
 - 4) Nakanishi N, Takatorige T, Suzuki K: Daily life activity and risk of developing impaired fasting glucose or type 2 diabetes in middle-aged Japanese men, *Diabetologia*, 47, 10, 1768-1775, 2004
 - 5) 石田さくらこ, 伊藤千賀子, 村上文代, 堀川智恵, 源内徳子, 片山美和子, 入江三枝子, 西田真理子, 原田寿子, 片岡亮, 前田亮, 佐々木英夫: 生活習慣介入による糖尿病一次予防(The Diabetes Prevention Program of Hiroshima;DPPH) 概要および介入 1 年後の成果, *糖尿病*, 47, 9, 707-713, 2004
 - 6) Lindström J, Peltonen M, Eriksson JG, Louheranta A, Fogelholm M, Uusitupa M, Tuomilehto J: High-fibre, low-fat diet predicts long-term weight loss and decreased type 2 diabetes risk: the Finnish Diabetes Prevention Study, *Diabetologia*, 49, 5, 912-20, 2006
 - 7) 渡部朋子, 渡部一郎: 青森の大学生の腹囲と食習慣・高血圧の関連, *日本ヒューマンケア科学会誌*, 1, 1, 55-60, 2008
 - 8) 前田和久: アディポネクチン, *臨床栄養*, 108, 6, 684-689, 2006
 - 9) 岡田拓也, 舟橋 徹: アディポネクチンの抗動脈硬化作用, *Current Therapy*, 23, 6, 43-47, 2005
 - 10) 渡部朋子, 今 淳, 渡部一郎: 若年者の喫煙習慣と自律神経機能, *Biomed Thermol*, 29, 2, 33-38, 2010
 - 11) 新たに判明したたばこ関連疾患－米公衆衛生局, *Japan International Medical Tribune*, 47, 5, 2014
 - 12) 厚生労働省 健康局がん対策・健康増進課: 健康づくりのための身体活動基準 2013,
<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple-att/2r9852000002xpqt.pdf>(参照 2014-03-02)
 - 13) 日本糖尿病学会 編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 南江堂, p.41-51, 東京, 2013
 - 14) Boulé NG, Kenny GP, Haddad E et al: Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia*, 46, 8, 1071-1081, 2003
 - 15) Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ: Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus, a meta-analysis of controlled clinical trials, *JAMA*, 286, 10, 1218-1227, 2001
 - 16) Alam S, Stolinski M, Pentecost C, Boroujerdi MA, Jones RH, Sonksen PH,

- Umpleby AM: The effect of a six-month exercise program on very low-density lipoprotein apolipoprotein B secretion in type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2, 688-694, 2004
- 17) Yanai H, Watanabe I, Ishii K, Morimoto M, Fujiwara H, Yoshida S, Hui S, Matsuno K, Chiba H: Attenuated aerobic exercise capacity in CD36 deficiency, *J Med Genet*, 44, 7, 445-447, 2007
 - 18) Balducci S, Leonetti F, Di Mario U, Fallucca F: Is a long-term aerobic plus resistance training program feasible for and effective on metabolic profiles in type 2 diabetic patients?, *Diabetes Care*, 27, 3, 841-842, 2004
 - 19) Cuff DJ, Meneilly GS, Martin A, Ignaszewski A, Tildesley HD, Frohlich JJ: Effective exercise modality to reduce insulin resistance in women with type 2 diabetes, *Diabetes Care*, 26, 11, 2977-2982, 2003
 - 20) Loimaala A, Huikuri HV, K   bi T, Rinne M, Nenonen A, Vuori I: Exercise training improves baroreflex sensitivity in type 2 diabetes, *Diabetes*, 52, 7, 1837-1842, 2003
 - 21) 日本糖尿病学会 編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2013, 南江堂, p.129-140, 東京, 2013
 - 22) Wu CC, Lin KP, Chung BT: A study of image quality analysis for a cutaneous capillary imaging system, *J Med Biol Eng*, 27, 3, 110-115, 2007
 - 23) 東 健彦, 土屋雅春, 三島好雄 編: 微小循環, 中山書店, 東京, 1979
 - 24) 小川三郎: 毛細血管像と臨床, 鳥海書房, 東京, 1994
 - 25) 前田信治: 教育講演 血液のレオロジーと生理機能 第1回血液力学の基礎と血液粘度, *日本生理学雑誌*, 66, 9, 234-244, 2004
 - 26) 前田信治: 教育講演 血液のレオロジーと生理機能 第2回血液粘度に影響する要因と解析, *日本生理学雑誌*, 66, 9, 287-297, 2004
 - 27) 前田信治: 教育講演 血液のレオロジーと生理機能 第3回血液の微小循環と酸素の輸送, *日本生理学雑誌*, 66, 9, 327-336, 2004
 - 28) 渡部朋子, 松村菜緒子, 及川隆司, 今 淳, 渡部一郎: 重症心身障害児 (者) における手指毛細血管観察の臨床的意義, *日本 RA のリハビリ研究会誌*, 27, 1, 82-86, 2013
 - 29) 渡部一郎: 肥満のリハビリテーション.今日のリハビリテーション指針今日のリハビリテーション指針, 医学書院, p.302-304, 東京, 2013
 - 30) 渡部一郎: 代謝・内分泌疾患のリハビリテーション, 今日のリハビリテーション指針, 医学書院, p.297-299, 東京, 2013
 - 31) Sakaguchi S, Miyai N, Takemura S, Fukumoto J, Tomura T, Shiozaki M, Kurasawa S, Yokoi K, Terada K, Yoshimasu K, Miyashita K: Morphologic classification of nailfold capillary microscopy in workers exposed to hand-arm vibration, *Ind Health*, 49, 614-618, 2011
 - 32) 渡部朋子, 今 淳, 渡部一郎: 手指の毛細血管血流観察と定量化の臨床的意義, *Biomed Thermol*, 31, 2, 39-43, 2012

- 33) Watanabe I, Noro H, Yabunaka N, Ohtsuka Y, Agishi Y: Changes of skin temperature after one hand cold water immersion, *Biomed Thermol*, 15, 2, 109-112, 1995



図1 末梢毛細血管観察装置と手指爪上皮部毛細血管像

手指爪上皮部（図 1a）に透視液を塗布し（図 1b）、顕微鏡の観察台に置く。液晶画面上で、320 倍に拡大された毛細血管の動脈脚（上行脚）一係蹄（ループ）部一静脈脚（下降脚）と血流動態の観察が可能である。写真左のサーモグラフィ観察台に両手を置き、サーモグラフィ撮影をする。

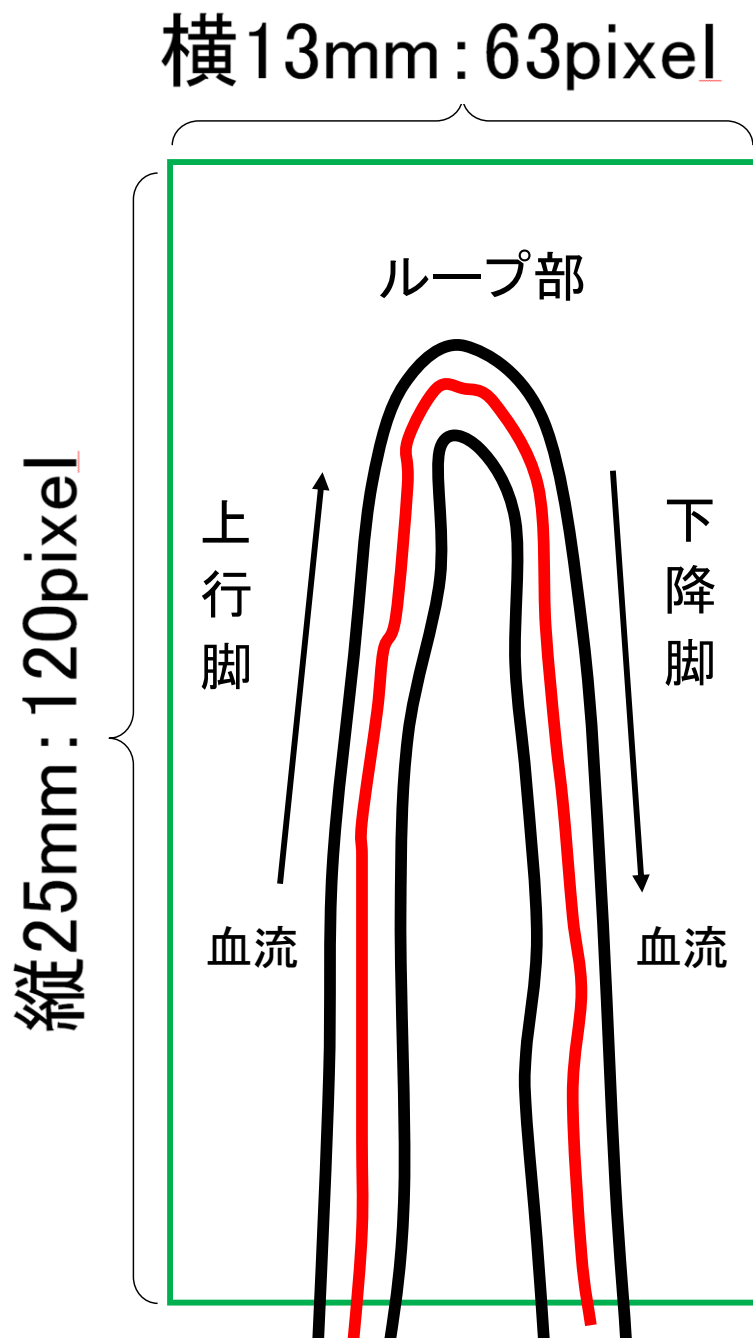


図2 手指爪上皮部毛細血管と解析領域枠

計測には鮮明な毛細血管を選択し、解析領域枠(縦 25×横 13mm : 縦 120×横 63pixel)で囲む。解析領域枠上部と毛細血管ループ部の距離はPC画面上 5 mm (24pixel)、動脈脚(上行脚)、静脈脚(下降脚)は、解析領域枠の底辺に位置させる。

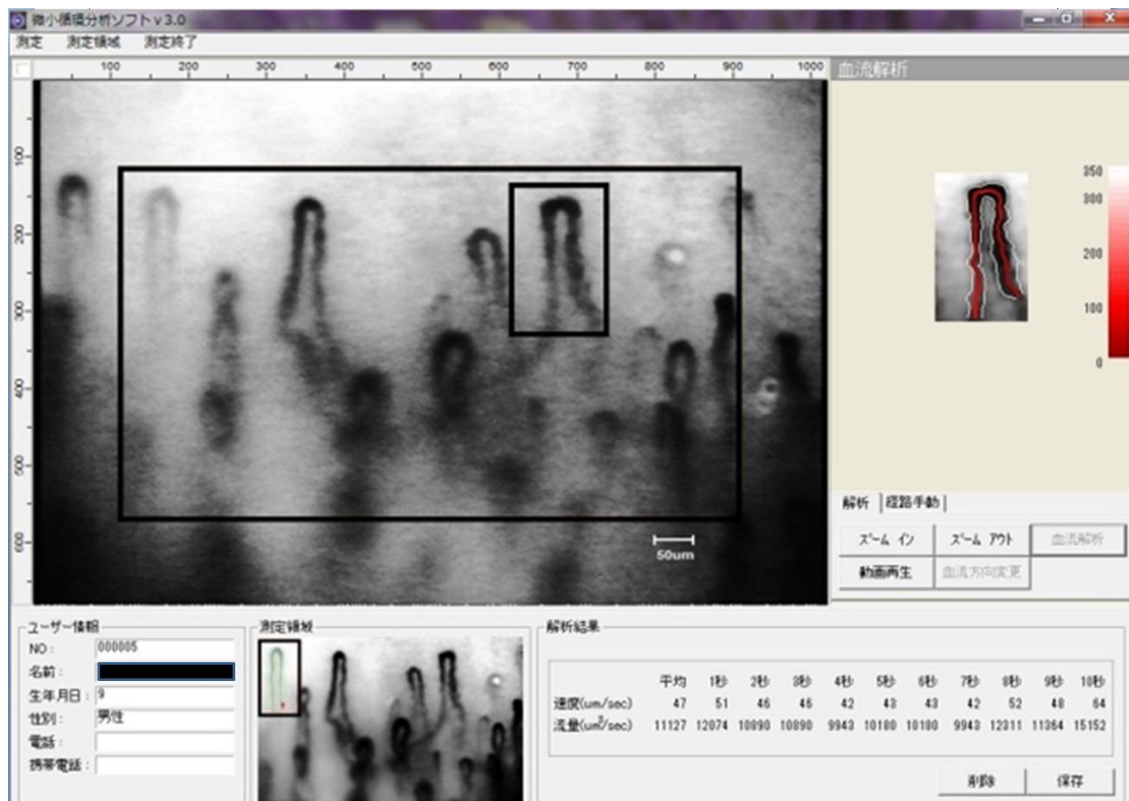


図3 解析ソフトウェア画面

解析用動画ファイルの1本の毛細血管を解析領域枠で選択する。自動的に、赤血球の1/30秒毎の移動距離から、10秒間の血流速度を単位 $\mu\text{m/s}$ として算定する。

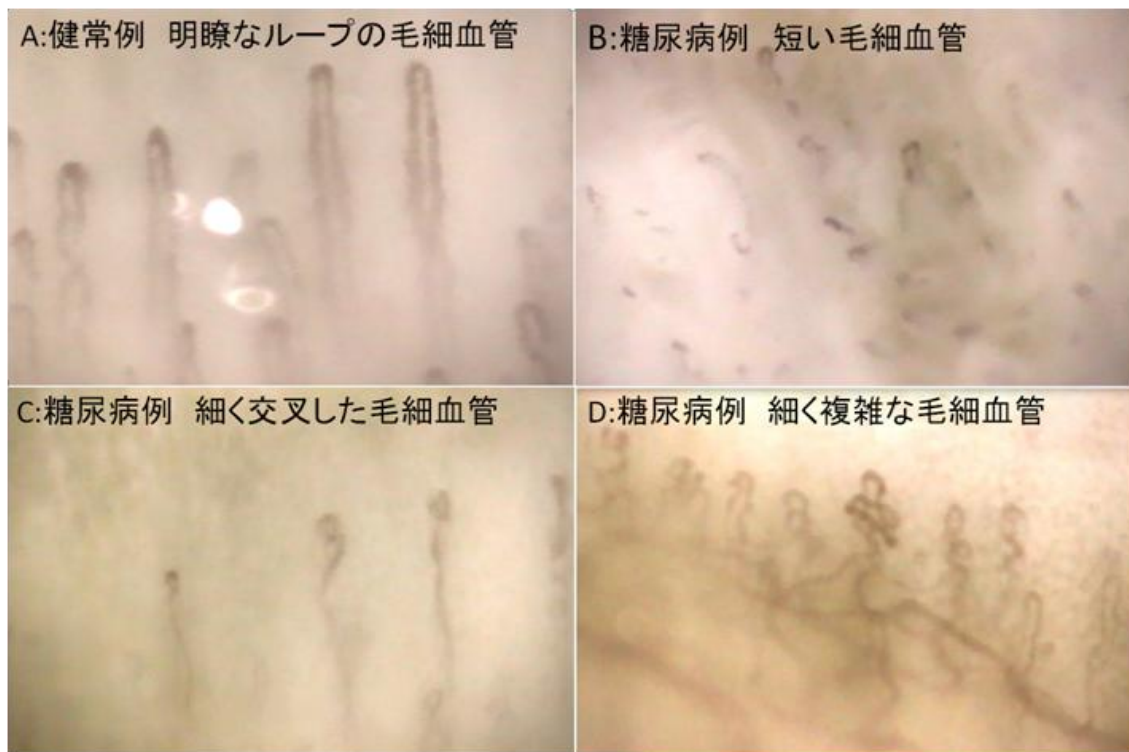


図 4 糖尿病例の計測不可毛細血管像

A：健常人で多くみられる明瞭なループの毛細血管像に対し、B-D：糖尿病例では、短い毛細血管（B）、細く上行脚、下降脚の区別が難しい交叉した毛細血管（C）、細く複雑な走行、交叉を示す毛細血管（D）が示され、解析領域枠の設定が不可であった。

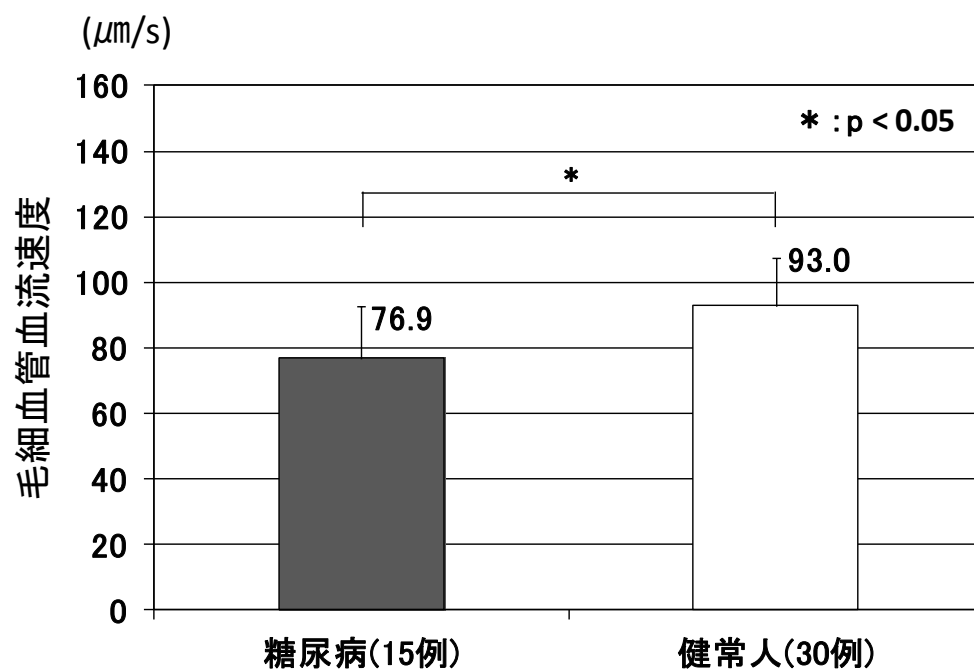


図5 糖尿病と健常人の毛細血管血流速度の比較

糖尿病では毛細血管血流速度が有意に低かった。糖尿病 (n=15)、健常人 (n=30)、*:p<0.05、グラフ内数値は平均値±標準偏差 μm/s を示す。

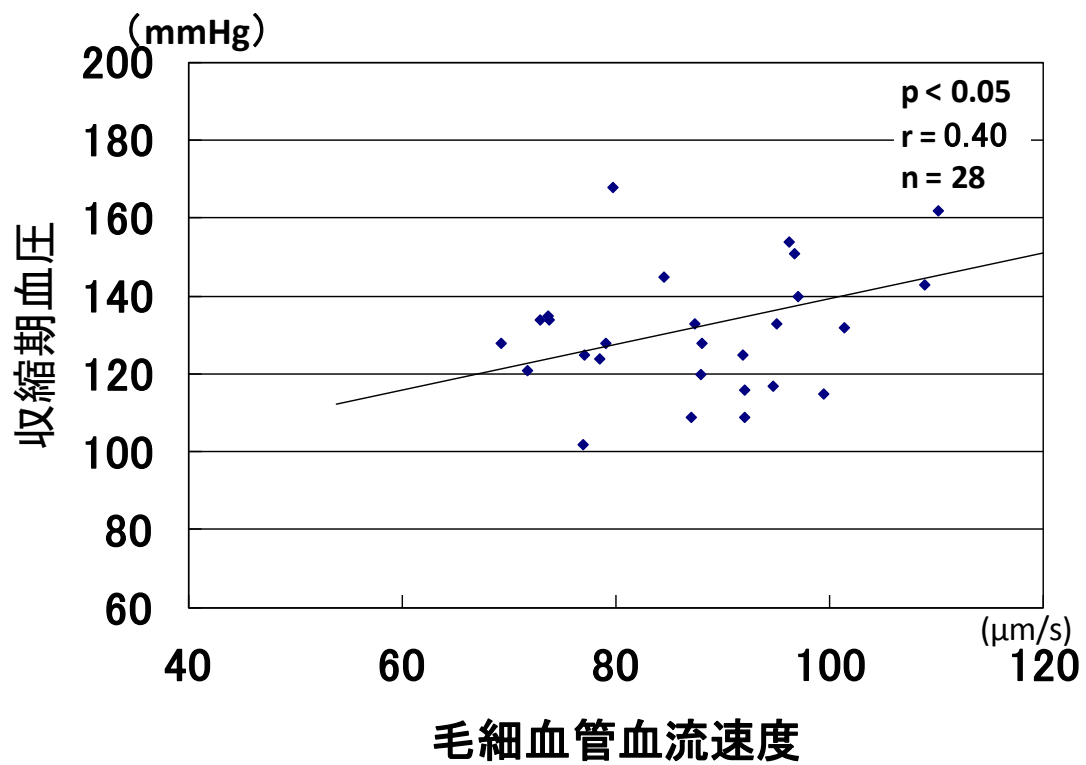


図6 毛細血管血流速度と収縮期血圧の相関

毛細血管血流速度が増加するほど、収縮期血圧が高値となる正の相関性が示された。

$r=0.40$ 、 $n=28$ 、 $p<0.05$

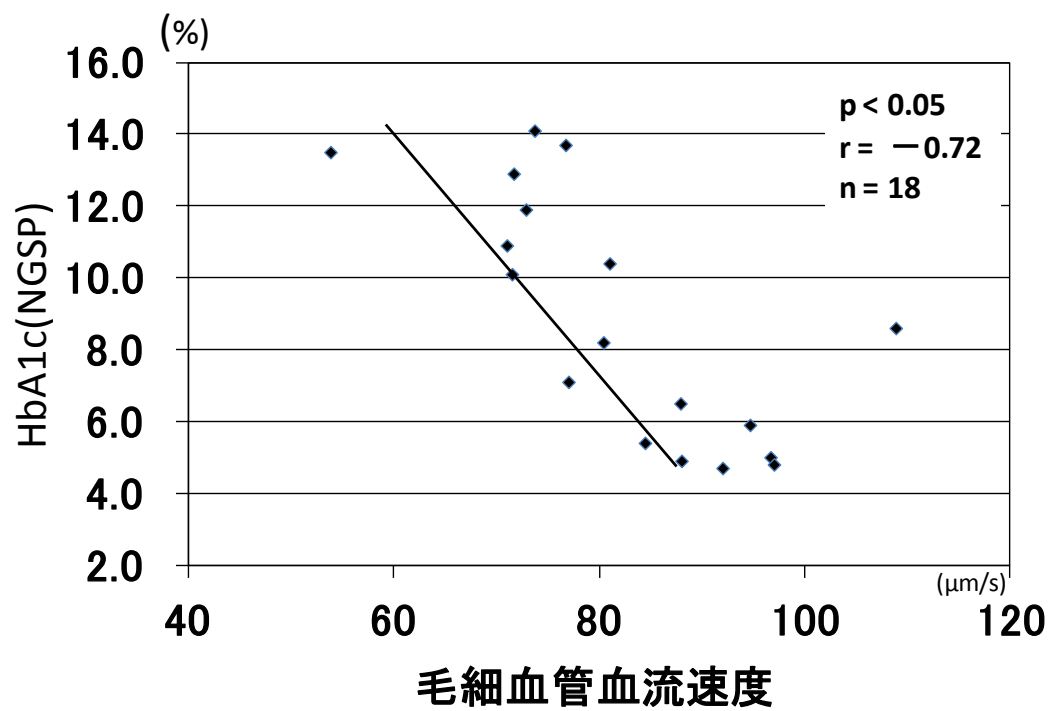


図7 毛細血管血流速度とHbA1c(NGSP)の相関

毛細血管血流速度が増加するほど、HbA1c(NGSP)値が低かった。 $r = -0.72$ 、 $n = 18$ 、 $p < 0.05$

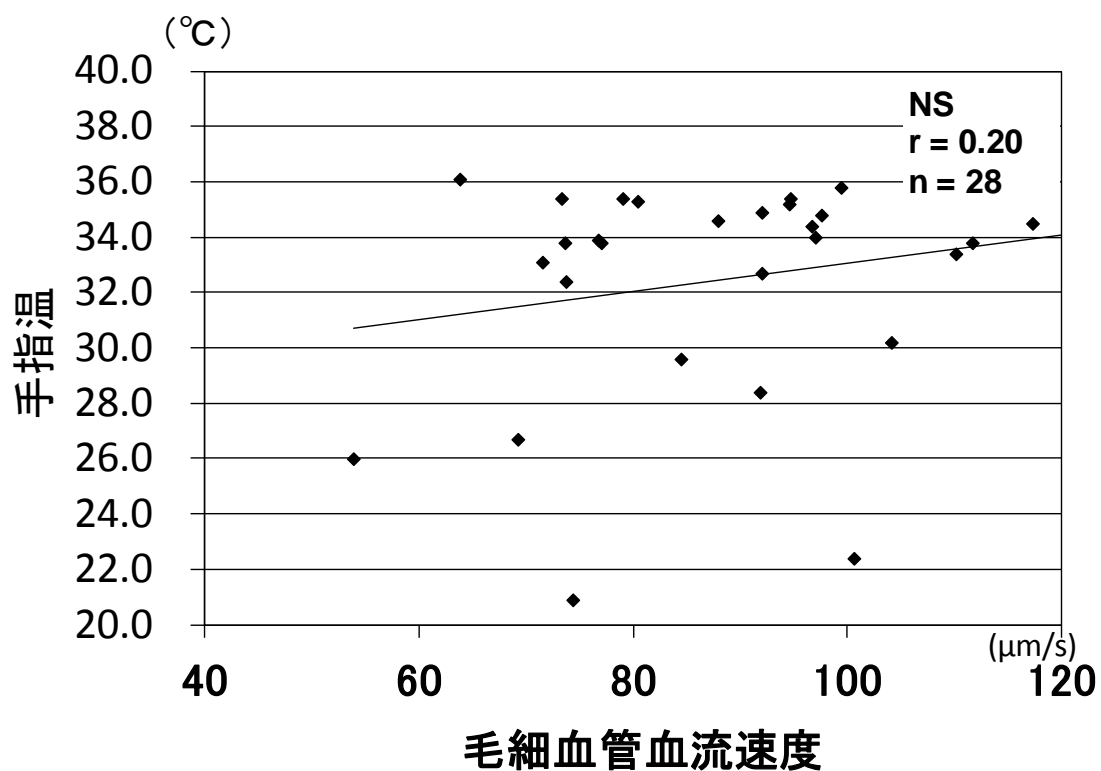


図8 毛細血管血流速度と手指温の相関

毛細血管血流速度と手指温(主に第4指)には有意の相関性は認めなかったが、手指温が低い例では毛細血管血流速度が低い傾向は認めた。



図9 自転車エルゴメーター運動負荷試験の実際

運動負荷試験は、自転車エルゴメーター、呼吸代謝測定装置を用い、漸増式負荷試験を実施した。

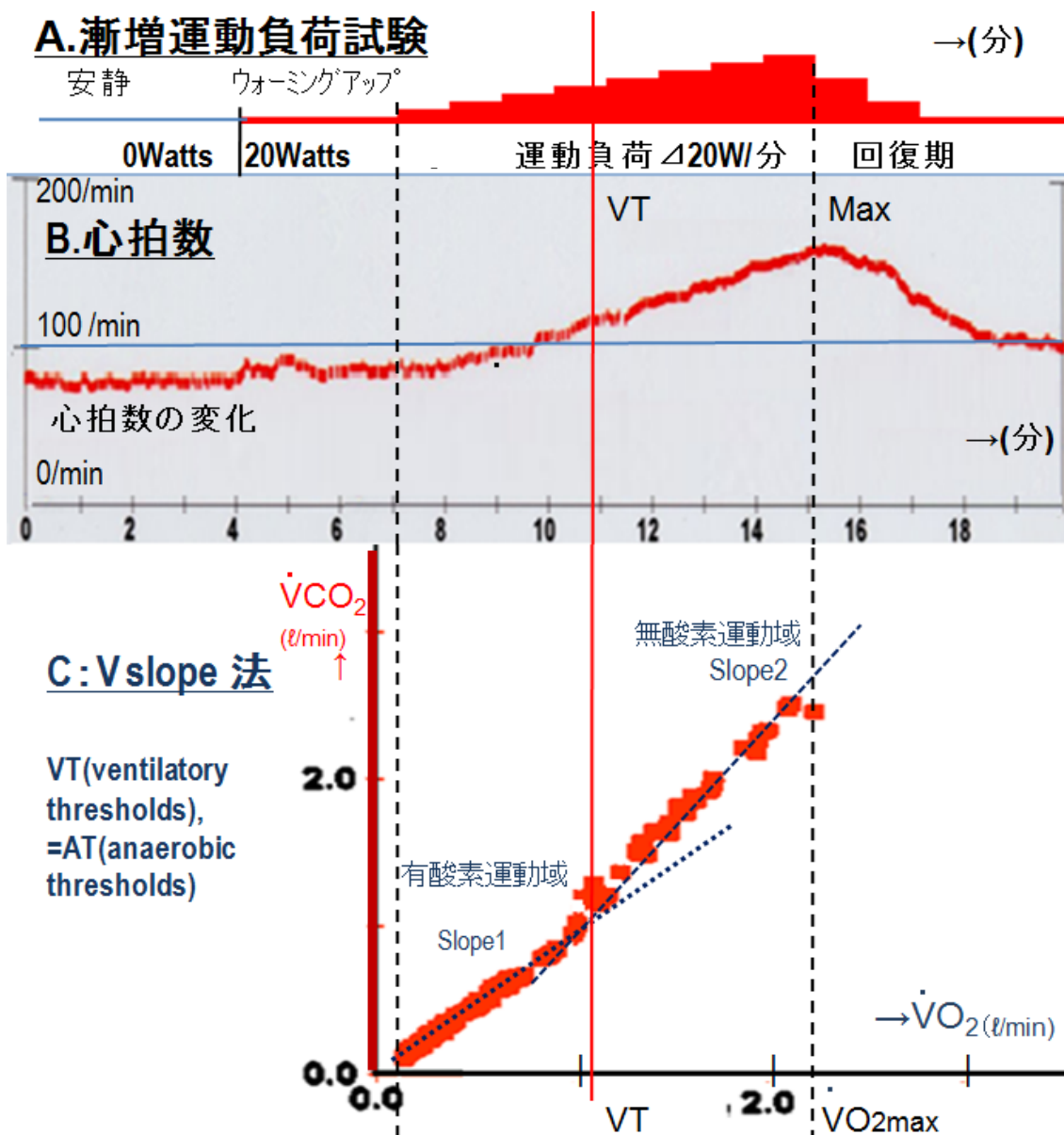


図 10 呼吸代謝測定装置とエルゴメーター漸増負荷試験の出力図例

一人の対象者の呼吸代謝測定装置出力(VMAX29c、Sensor Medics Corp.、USA)を示す。点線で示す最大運動時のエルゴメーター負荷強度 180watts(図 A)、心拍数 172 拍/分(図 B)、最大酸素摂取量 2.2ℓ/分(図 C)であった。図 C では、1呼吸毎の酸素摂取量を横軸に、呼気二酸化炭素排出量を縦軸にプロットしたものである。有酸素運動域の Slope1 と無酸素運動域の Slope2 の交点である呼吸代謝閾値(VT)を求めたところ、本例ではエルゴメーター負荷強度 100watts 時、心拍数 116 拍/分、酸素摂取量 1.1ℓ/分を示した。本例の有酸素運動強度は、VTを超えないエルゴメーター負荷強度 90watts に設定し、心拍数を 110 拍/分程度となるよう一定強度の有酸素運動を運動開始より 20 分間持続した。

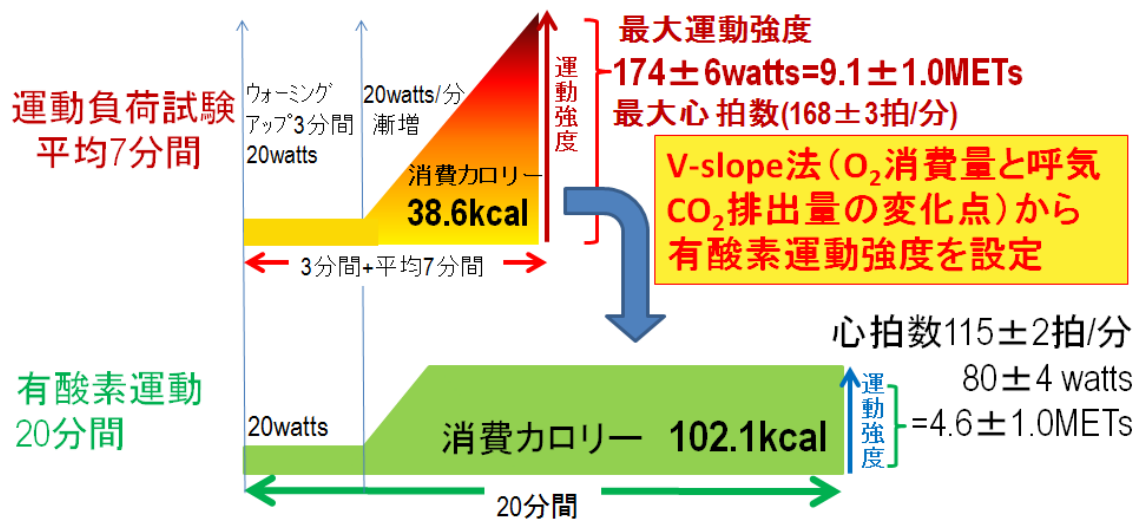


図 11 最大運動評価と有酸素運動強度の設定

運動負荷試験 20watts 漸増法では平均 7 分間で平均 $174 \pm 6 \text{ watts}$ (平均 $9.1 \pm 1.0 \text{ METs}$ 、心拍数 $168 \pm 3 \text{ 拍/分}$) で運動限界となった。V-slope 法で求めた有酸素運動強度は、平均 $80 \pm 4 \text{ watts}$ (平均 $4.6 \pm 1.0 \text{ METs}$ 、心拍数 $115 \pm 2 \text{ 拍/分}$) とした。

消費カロリーは縦軸(運動強度)と横軸(時間)の積であるため、運動負荷試験の平均消費カロリー 38.6kcal は有酸素運動 102.1kcal より少なかった。(図中の数字はすべて 7 例の平均値、体重 63.4kg、酸素 1L を 5.0kcal とした)

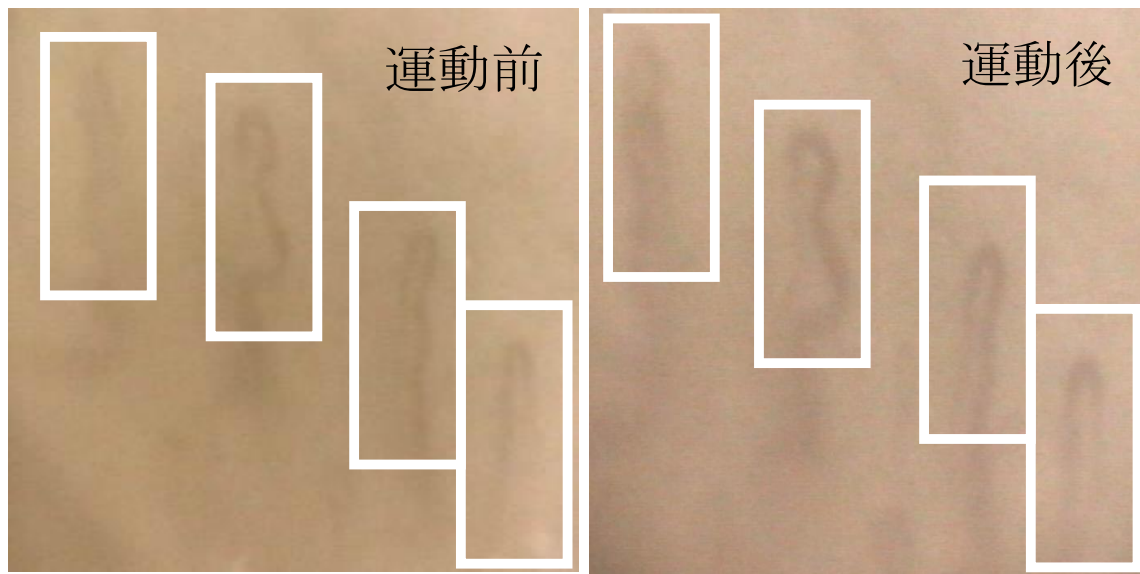


図 12 爪上皮部毛細血管画像

白枠内(縦 25×横 13mm : 縦 120×横 63pixel)の 4 本の毛細血管を解析した。血流解析部位は、有酸素運動前(左)、運動後(右)を示す。運動後では爪上皮毛細血管が太く、血流が速いことが観察される。

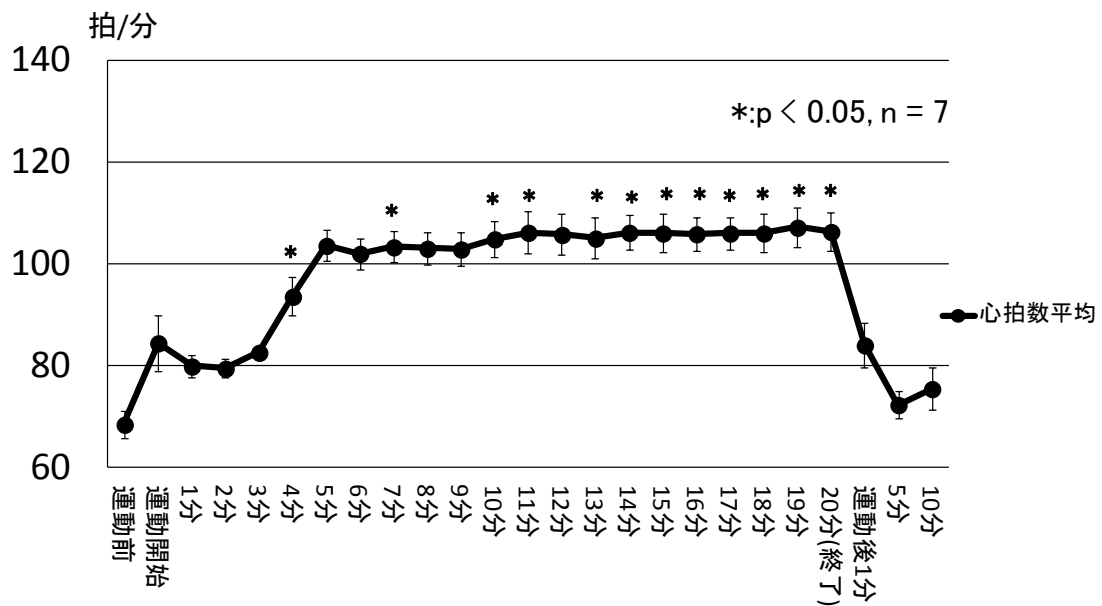


図 13 有酸素運動による心拍数の変化

心拍数は、運動前と比べ、ウォーミングアップを過ぎた運動 4 分から有意に増加した。運動 7 分、10 分、11 分、13 分から 20 分の運動終了までほぼ同じ心拍数を維持した。n=7、*:p<0.05、グラフは平均値±標準誤差拍/分を示す。

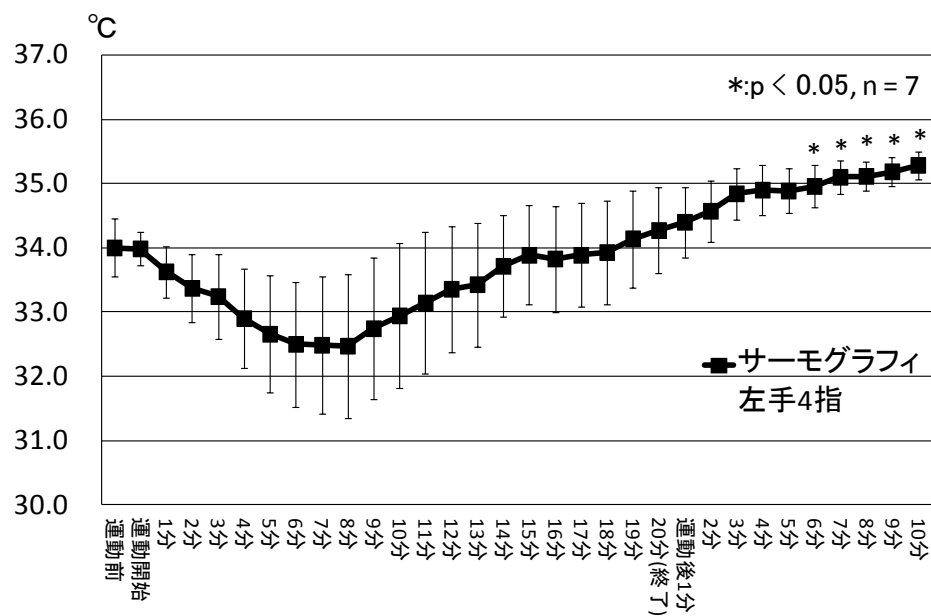


図 14 有酸素運動による左手第 4 指温の変化

左手第 4 指温は、運動開始時より低下し始めるが、運動 19 分に運動開始時より高値を示し、運動終了後 6 分から 10 分までは有意に上昇した。n=7、*:p<0.05、グラフは平均値±標準誤差°Cを示す。

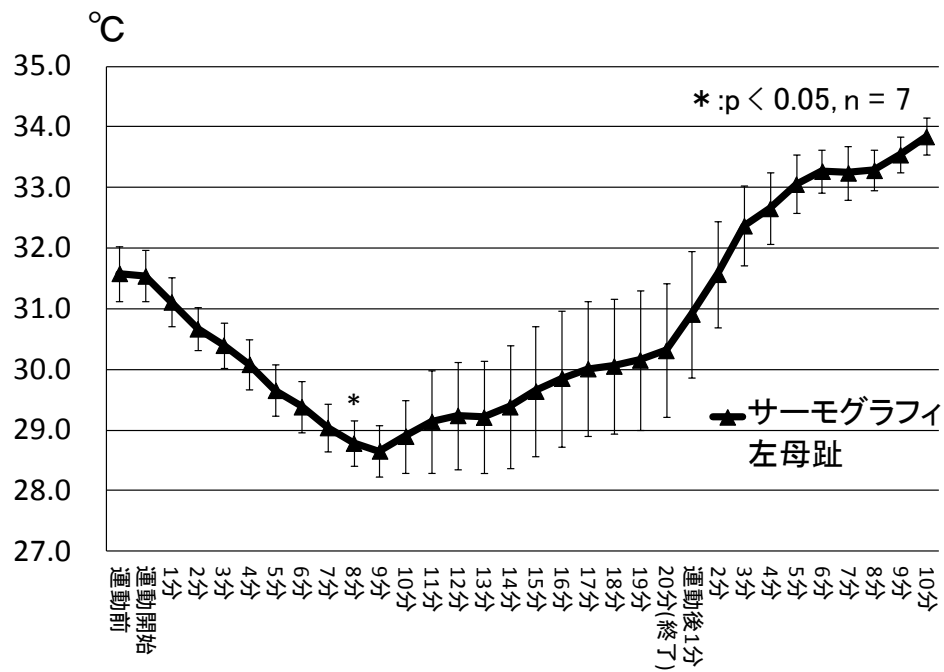


図 15 有酸素運動による左母趾温の変化

左母趾温は、運動開始時より運動 8 分で有意に低下した。n=7、*:p<0.05、グラフは平均値 ± 標準誤差°Cを示す。

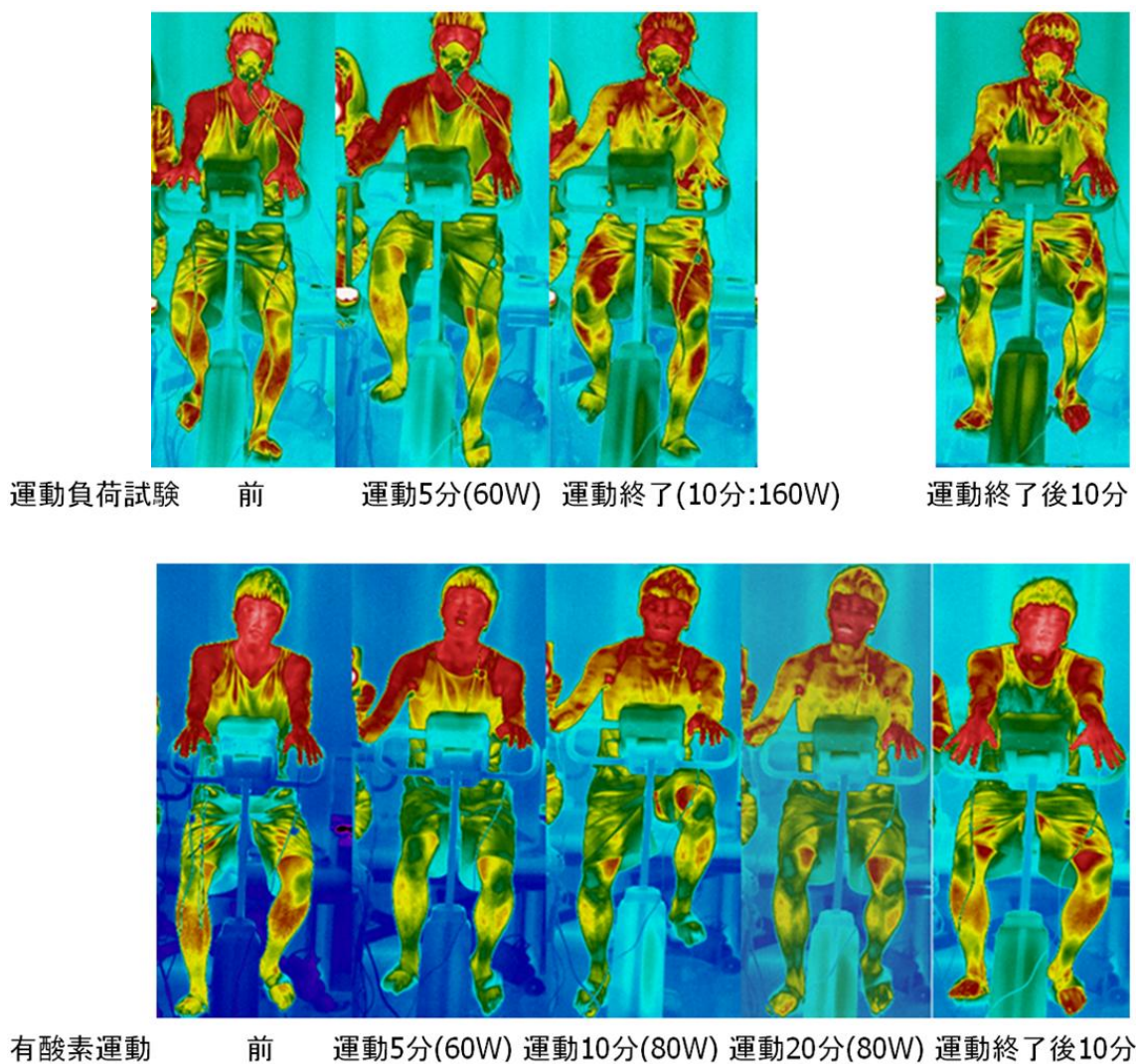


図 16 運動負荷試験と有酸素運動時のサーモグラフィ

上図は、運動負荷試験のサーモグラフィで、運動負荷試験前から運動終了後 10 分までの皮膚温を示す。運動 10 分 (160W 終了時) では、手指、母趾の顕著な温度低下を示した。運動終了後 10 分では、手指、母趾温が顕著に上昇した。

下図は、有酸素運動のサーモグラフィで、有酸素運動前から有酸素運動終了後 10 分までの皮膚温を示す。運動 20 分 (80W 終了時) では、母趾から皮膚温が上昇した。運動終了後 10 分で、手指、母趾温が上昇した。

W: watts

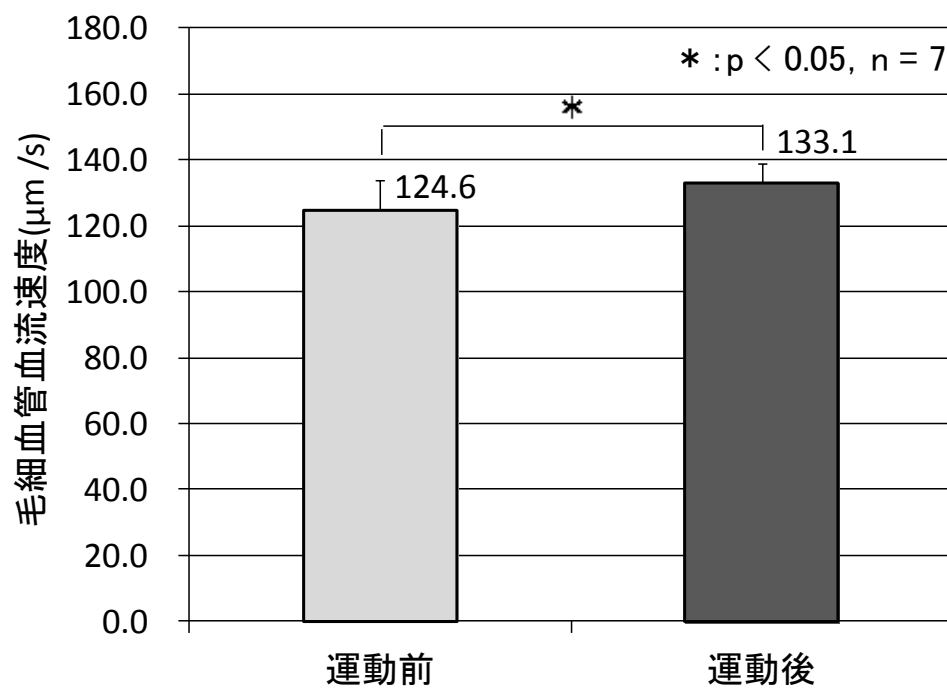


図 17 有酸素運動前後の毛細血管血流速度

運動後に有意な毛細血管血流速度の増加がみられ、有酸素運動による手指の血流改善が示された。*: $p < 0.05$ 、 $n = 7$ 、表記は平均値 \pm 標準誤差 $\mu\text{m/s}$ を示す。

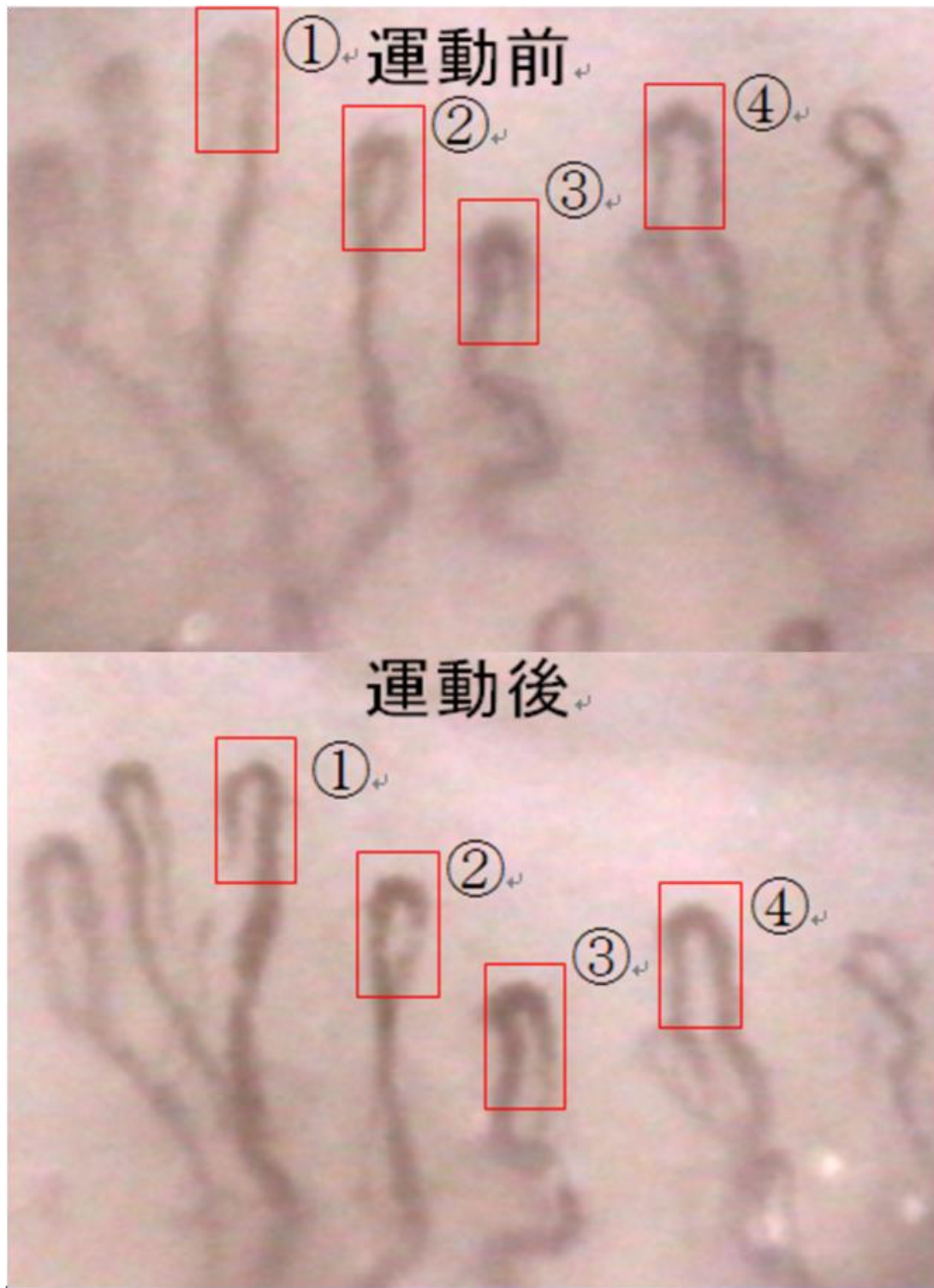


図 18 有酸素運動前後の手指爪上皮部毛細血管像

一本の毛細血管を解析領域枠(縦 25 × 横 13 mm: 縦 120 × 横 63pixel)で選択すると、その血管内の赤血球の移動距離から血流速度が求められる。4 本の同一毛細血管の血流速度の平均値を毛細血管血流速度とした。有酸素運動前後で、毛細血管血流速度を比較した。

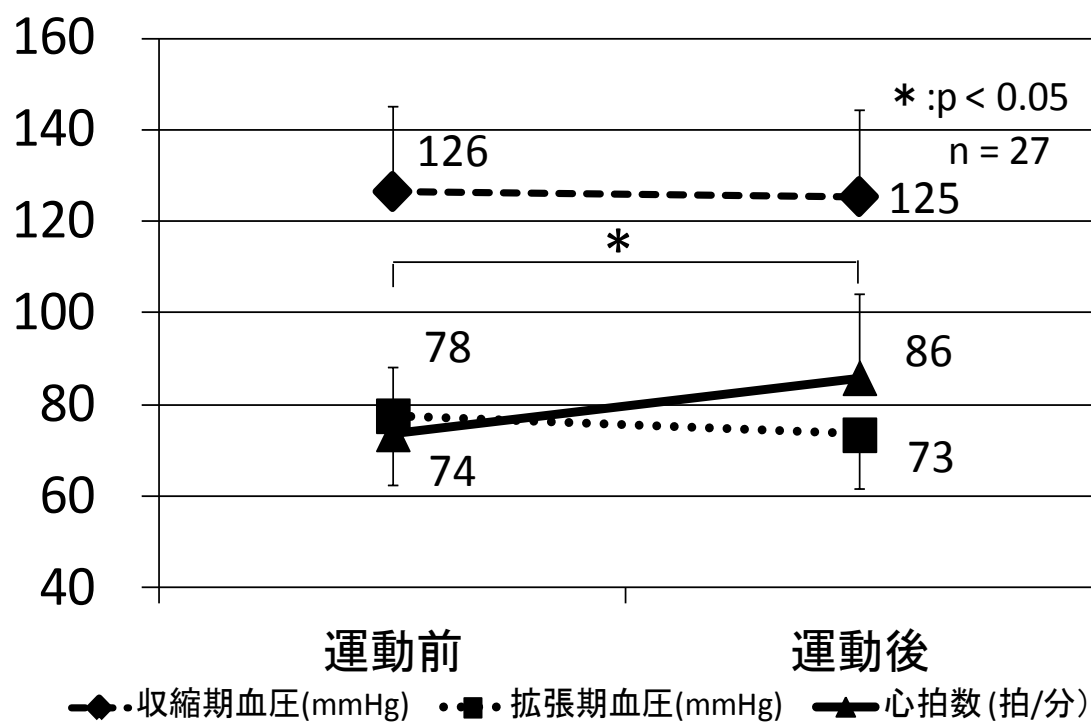


図 19 有酸素運動前後の心拍数と血圧

心拍数は、有酸素運動後に有意な増加を示した。有酸素運動前後の収縮期血圧、拡張期血圧では、有意差は認めなかった。グラフ内数値の収縮期血圧、拡張期血圧は平均値±標準偏差 mmHg、心拍数は平均値±標準偏差 拍/分を示す。n=27、*:p<0.05

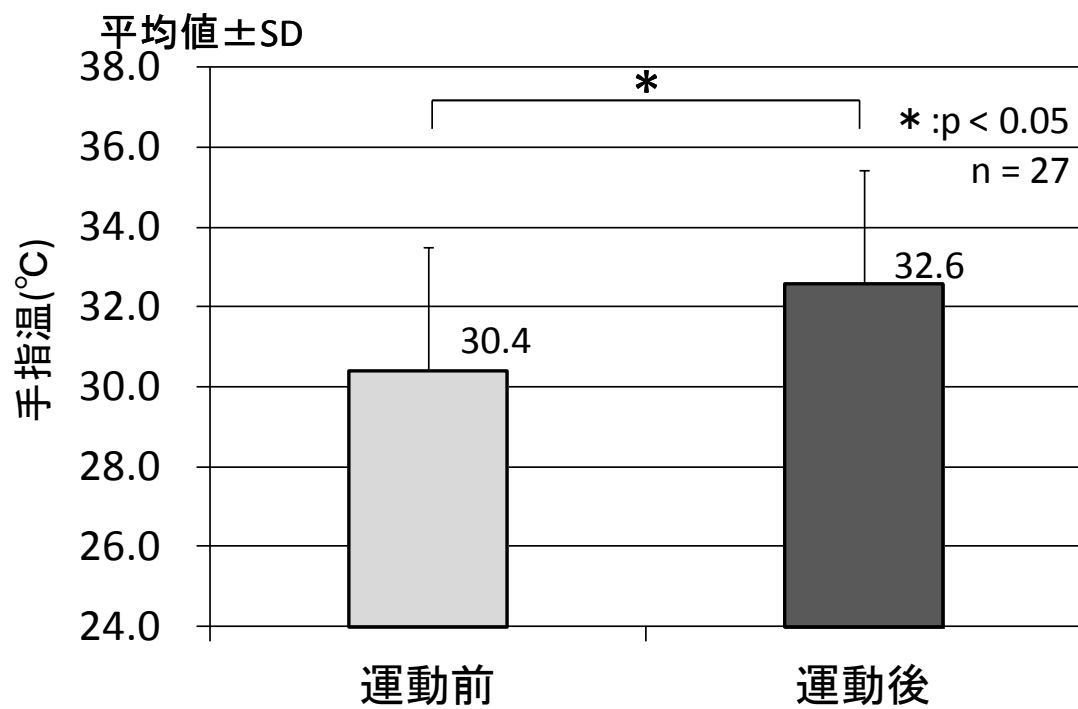


図 20 有酸素運動前後の手指温

手指温は、有酸素運動後に有意な上昇を示した。グラフ内数値は平均値±標準偏差°Cを示す。

n=27、* :p<0.05

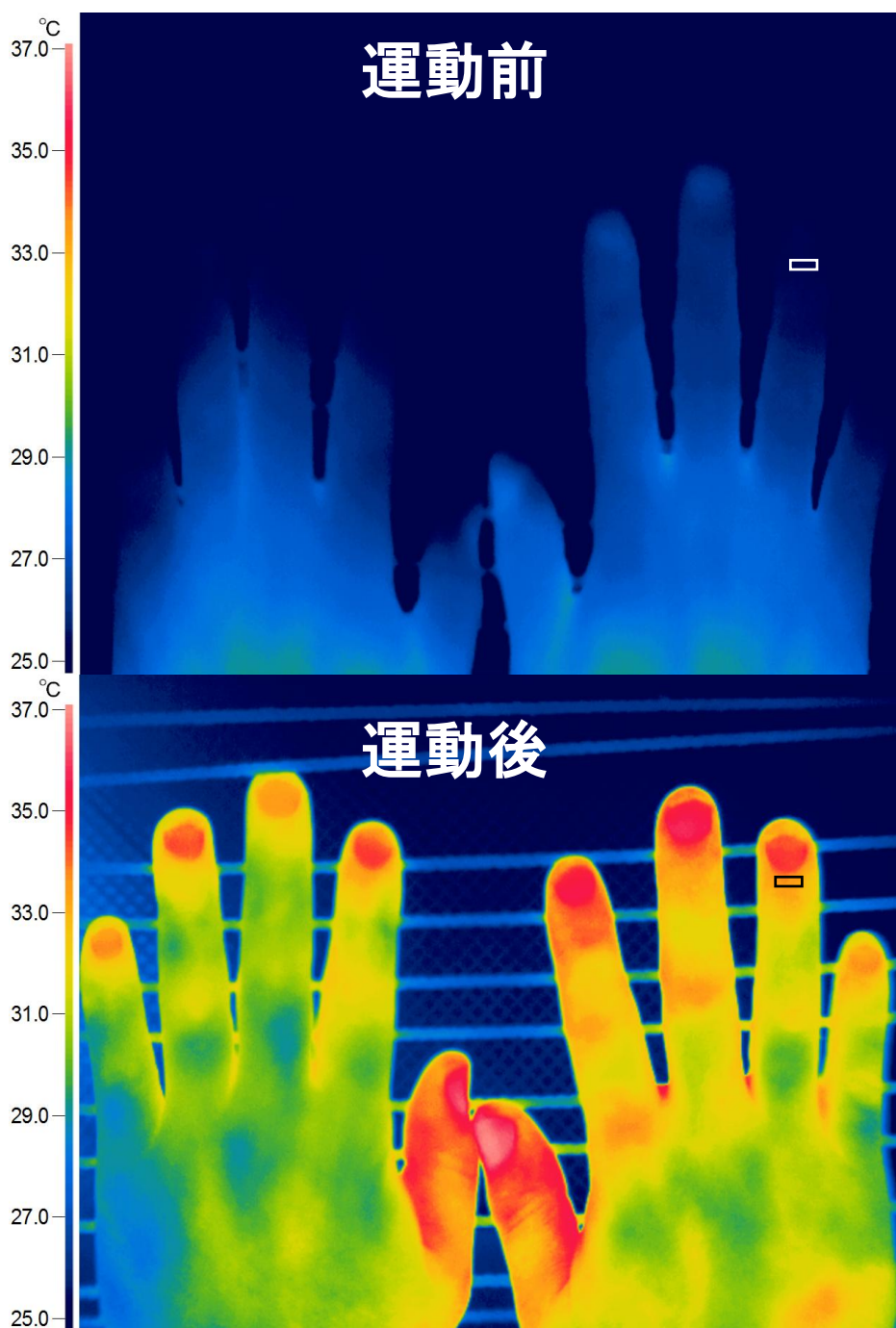


図 21 有酸素運動前後のサーモグラフィと計測部位

糖尿病罹病期間 5 年の合併症を有しない糖尿病例 40 歳 (男性) の両手指のサーモグラフィを示す。上図は、有酸素運動前で、すべての指尖部の温度低下を示した。下図は、有酸素運動後で、指尖部からの温度上昇が観察される。手指温と毛細血管血流速度は、図中枠線内に示される爪上皮部で計測した。有酸素運動後の第 4 指の手指温は、運動前より上昇し、末梢循環の改善が示された。

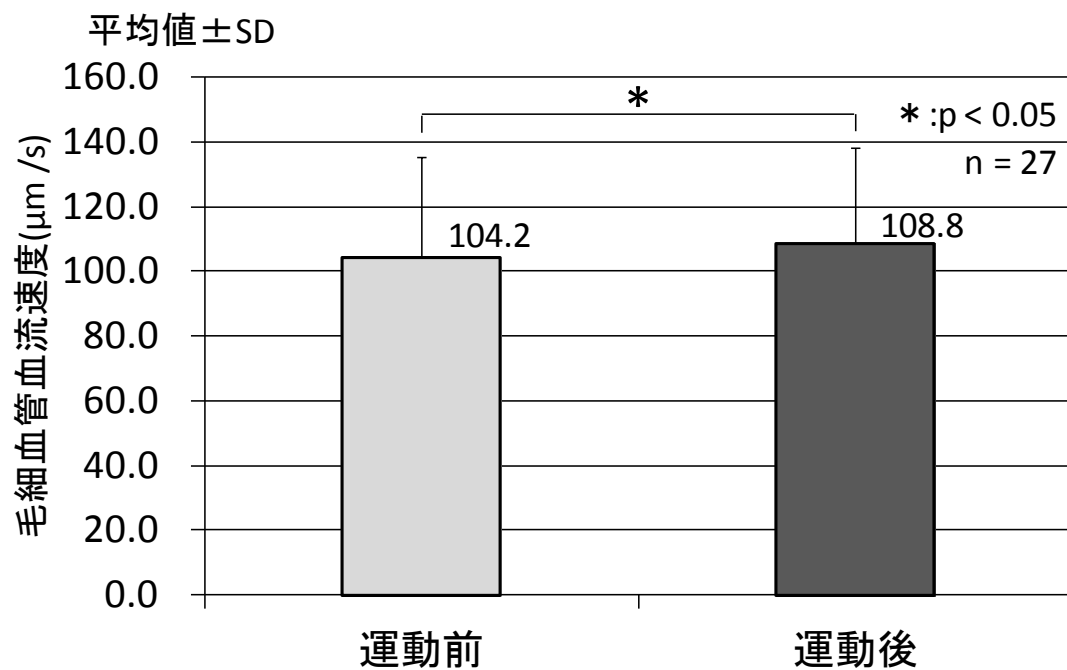


図 22 有酸素運動前後の毛細血管血流速度

毛細血管血流速度は、有酸素運動後有意に速くなり、末梢循環の改善を認めた。 グラフ内数値は平均値±標準偏差 $\mu\text{m/s}$ を示す。 $n=27$ 、 $*:p<0.05$