EMSCULPT®

エムスカルプト

研究文献

目次

Emsculpt の高密度焦点式電磁場装置を用いた超極大深層筋リモデリングおよび脂肪分解誘発 ER ストレス 1

非熱式装置による脂肪アポトーシスの誘発：豚モデルにおける非侵襲的高密度電磁技術の作用機序 6

高密度焦点式電磁治療によるアポトーシスの非熱式誘導メカニズム：豚モデルにおける生化学的調査 13

筋線維の肥大及び過形成の非侵襲的誘発：豚モデルの生体内で評価された高密度焦点式電磁の効果：予備研究 20

磁気共鳴画像法(MRI)により評価された高密度焦点式電磁(HIFEM) 治療：非侵襲的腹部痩身に基づく、二つの組織効果に関する安全性および有効性の研究 27

高密度焦点式電磁(HIFEM)技術に基づいた装置による治療後の腹部脂肪及び筋肉組織での同時変化：コンピュータ断層撮影評価 34

高密度焦点式電磁装置を用いて治療した腹部の皮下脂肪厚における超音波評価：多施設研究 39

非侵襲的な腹部のボディシェイピングに対する新しい高密度焦点式電磁技術装置の安全性および有効性 45

非侵襲的臀部のリフトアップ及び臀筋の引き締めに用いた高密度焦点式電磁技術(HIFEM) ：多施設における有効性および安全性の研究 50

非侵襲的豊尻およびヒップアップに用いた高密度焦点式電磁 (HIFEM) 治療：実行可能性調査 57

Emsculptの高密度焦点式電磁場装置を用いた超最大深層筋リモデリングおよび脂肪分解誘発ERストレス

Robert Weiss MD[1], Brian Kinney MD[2]

[1]*Maryland Dermatology Laser Skin &Vein Institute, Hunt Valley, MD, USA*

[2]*Plastic Surgery Excellence, Beverly Hills, CA, USA*

抄録

Emsculptは高密度焦点式電磁場装置であり、治療部位の美的改善を可能にする非侵襲的な皮下脂肪の減少および深層筋リモデリングという独自の組み合わせを引き起こす。本装置は、高密度焦点式電磁(HIFEM)場による超最大筋収縮を誘発する。この結果、細胞膜内における空孔率の変化、エレクトロポレーションおよび脂肪細胞からの遊離脂肪酸(FFA)の流出を促す。脂肪細胞は筋収縮中に放出される大量のFFAを処理できないため、小胞体ストレス(ERストレス)と呼ばれる化学反応を介してアポトーシスを誘発する。また同時に、筋肉は強制的に超最大筋収縮に適応しなければならない。結果、筋肉肥大および筋線維の過形成による非常に効果的な深層筋のリモデリングを促す。この導入メカニズムが治療部位の増大および引き締まりを引き起こす。

キーワード：アポトーシス、深層筋刺激、 HIFEM、ERストレス、超最大収縮、肥大、過形成

1. 序論

1.1. 神経経路を介した筋収縮の誘発

本装置は高密度焦点式電磁(HIFEM)場を生成することで超最大筋収縮を誘発する。この電磁場は選択的に末梢周辺の運動ニューロンに作用する性能がある。[1–4] HIFEM場と興奮性神経組織間における相互作用が、ニューロンで電流を生成する。末梢神経に広がる活動電位を開始させるため、電流が神経膜を脱分極させ、標的筋肉における運動単位を支配する。神経を介した収縮は、深部および表面部分を取り囲む筋肉全体に刺激を与える。この筋緊張は静的負荷を克服するのに十分であり、筋肉は収縮する度に短縮する。このメカニズムを短縮性筋収縮と呼ぶ。[5,6]

生理学的特性として、他の組織は電流に対して反応性が低いため比較的影響を受けない。Emsculptの電磁場は組織の深部まで浸透する性能を有しているため、生理学的特性の異なる幅広い患者に対して、治療部位の全ての運動神経全体を効果的に活性させることができる。

1.2. 独自の焦点式技術

本磁場は、刺激を受ける領域の末梢運動神経[7]の線維を直接ターゲットとしているため、特定の神経または神経叢により神経支配されている筋肉群全体の収縮を促す。また、運動神経細胞はHIFEMに対してより一層選択的に反応する。重要なことに、痛みを伝達する小さい線維よりも、より大きい線維を選択的に活性化させる。誘発される電場は皮膚の痛み受容体を通過した後にのみ形成するため、このようなことが起こる。運動神経と感覚神経が混在しているところへ照射した場合、線維の大きさにより、感覚反応を伴わずに運動線維のみが活性化する。さらにこの磁場は、皮膚の痛み仲介となる放射状の電流を生成しない。[7,8] そのため、治療に伴う痛みを大幅に抑えることができる。

1.3. 超最大収縮の原理

随意的な筋肉の活動中、筋線維は各神経刺激間に弛緩する。これは、前の筋肉の活動が続いている間、中枢神経系が他の刺激を伝達することができないためである。活動電位活性化のメカニズムは、細胞が別のサイクルに備えて膜を再分極するため、短い不応期を含む一般的な時間的サイクルを有している。これとは対照的に、Emsculptが生成する頻度の刺激では刺激間で筋肉を弛緩させることができない(図１参照)。これらの選択的な刺激は脳機能とは無関係である。この現象が、通常随意的な筋活動では達成できない超最大収縮を引き起こす。そのため、強力な脂肪分解および極めて効果的な筋肉構造の変化をもたらしている。

生理学的に発達および維持可能な最大量の緊張を最大随意収縮(MVC)と呼ぶ。通常、この収縮はほんの一瞬持続する。MVCよりも高まった緊張を伴う収縮を超最大と定義する。HIFEMを使用したEmsculptは超最大収縮を生成し、数秒間その収縮を維持する。この状態は、筋肉が適応する難易度を著しく上げている。

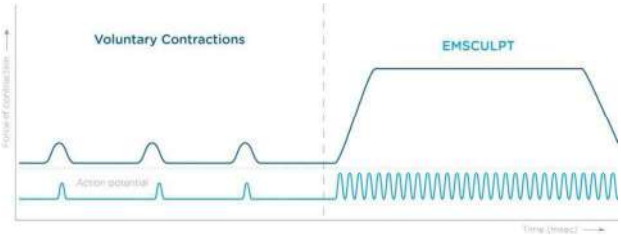


図1. 一般的な運動Emsculptを比較した筋活動の頻度および強度

2. 脂肪分解

特定の頻度と振幅を持つHIFEMによって誘発された超最大筋収縮は、強力な超最大脂肪分解ー遊離脂肪酸(FFA)およびグリセロールの脂質(中性脂肪)分解ーを促す。[1,9–11]

脂肪組織の脂肪分解活性は、ホルモン感受性リパーゼ(主にインスリン)を阻害するホルモンと、活性化させる(主にカテコールアミン)ホルモン間のバランスにより調整されており、トリアシルグリセロールを脂肪酸とグリセロールに加水分解する。エピネフリンの放出は、筋活動により急激に増加する。

脂肪分解は、エピネフリン(アドレナリン)を含むカテコールアミンによって活性化される細胞内カスケード反応により起こる。また、酵素であるホルモン感受性リパーゼ(HSL)のリン酸化触媒作用を及ぼす、二次メッセンジャー及びプロテインキナーゼの活性化因子としてcAMP活性を含んでいる。HSLは次に、蓄積された中性脂肪からFFAを加水分解する。[12,13]

放出された分子は通常、筋肉や身体代謝の主要なエネルギー源として働く。しかし、放出されるFFAの量が一定のレベルを超えると、脂肪細胞で細胞内蓄積を始め、最終的に機能不全を引き起こす[14–17]。主に、収縮している筋肉周辺の領域で脂肪分解が開始する。これは、増加した脂肪組織の血流(ATBF)および収縮する筋肉から放出されたパラクリン物質が原因であり、脂肪組織に拡散し、血流および脂肪組織の脂肪分解を刺激している。[9]

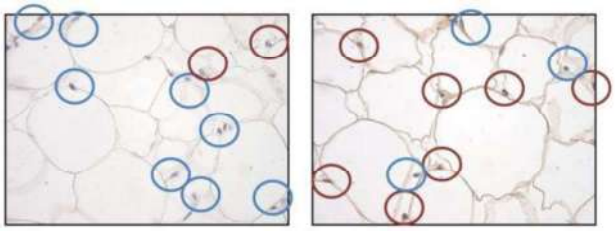


図2. Emsculptによる治療後、アポトーシスの細胞量が有意に増加した。アポトーシス指数は91.7%増加した。画像はWeissら[18]から採用。

HIFEMの治療中、脂肪細胞死を促すメカニズムは、ERストレスにより誘発されるアポトーシスである。[14–17] Emsculptによる治療後の脂肪細胞アポトーシスは獣医学的研究で証明され、アポトーシス指数は91.7%増加した。[18]この反応は、細胞内のFFA濃度が増加したことによって誘発される。小胞体(ER)は、タンパク質の折りたたみ、分泌、カルシウムホメオスタシス、脂質合成の中心である。脂肪細胞に関してER は、LD(脂肪滴―コレステロールや中性脂肪の貯蔵) 形成および脂質ホメオスタシス維持に直接関与し、ホメオスタシスが破壊された場合、ERが小胞体ストレス応答(UPR)を介して細胞に信号を送ることを意味している。この反応はタンパク質の折りたたみに必要なタンパク質の生成を促進させる一方で、転写を低下させ、他の不必要なタンパク質の分解を向上させるストレス反応である。UPRがFFAの連続的放出によりERを恒常的状態に戻すことができない場合、ERストレスにより誘発されるアポトーシス反応を引き起こす。[19,20]

細胞は恒常性を回復するためにERストレス応答の開始に伴い機能不全に反応する。しかし、ERストレスに対する細胞反応の一つが、脂肪分解そのものである。

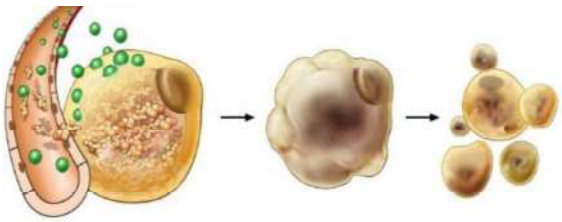


図3. EMSCULPTは細胞内でFFAの蓄積により媒介されるアポトーシスを誘発した。

この高密度の磁場を体に照射することで、細胞レベルでの二重の脂肪分解効果を可能にし、超最大筋収縮が引き起こす脂肪分解を介したFFAの連続的流出とERストレスによる脂肪分解の両方を可能にした。[21–23]

Hardyらは、FFAが誘発したアポトーシスによるMDA-MB-231乳癌細胞の治療に成功した。 彼らの結果は、細胞内の代謝されていないFFA率が高いため、ミトコンドリア膜電位を低下させ、アポトーシスの開始に関与するシトクロムc放出を引き起こすと確立した。また、カスパーゼ−3活性を測定することでアポトーシスの増加を立証し、FFAが癌細胞を分解させる治療方法として使用され得ると結論づけた。[24]

この細胞分解は、細胞内の細胞質を移動させる小胞に、FFAが過剰に蓄積した結果である。FFAで溢れたこの細胞は、HCV細胞の治療中、Gunduzら[25]により蛍光顕微鏡観察法および顕微蛍光測光法を用いて証明された。フィルターで殺菌されたFFAの混合物を細胞培養培地に添加し、その細胞を異なるFFA濃度で共培養した。

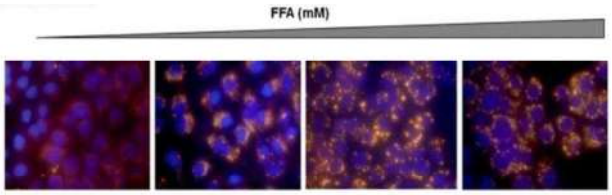


図4. 蛍光顕微鏡が示すFFAで溢れた細胞。画像はGunduzら[25]から採用。

別の研究では、肝癌細胞が試験管内で培養され、前脂肪細胞培養におけるアポトーシスの誘因として、同じメカニズムで以前から研究されてきた特定のFFAを含む調製溶液により処理された。[26] 脂肪酸治療に対するアポトーシス反応は、細胞質ヒストンに関連するDNA断片の測定により確認された。結果、ERストレスは、増加した細胞内のFFA率により誘発されたアポトーシスに影響を与えることを確証した。[27]

アポトーシスはプログラム細胞死[28]として定義されており、アポトーシス指数増加の誘発は、脂肪組織において永続的な変化をもたらすとみなされている。[29] 非侵襲的脂肪減少の治療後における最良の美的改善は、体が細胞破片やその他の代謝老廃物を完全に処理し除去する、実際の治療から１～３カ月[30,31]の間に確認されると広く認められてきた。

3. 深層筋のリモデリング

強力な筋収縮は、超最大的な性質により深層筋のリモデリングおよび引き締まりにおいて非常に大きな影響を与える。

筋肉構造は、筋肉が適応すべき特定条件（超最大強度および刺激の高頻度）により、直接改変される。これらの変化には、筋線維肥大、新しいタンパク質線維および筋線維の生成、筋線維の過形成[32–34]などの非常に効率的な筋線維の成長を含む(図5参照)。

本装置は様々な電磁場の強度、頻度、および収縮の長さを独自に組み合わせて作動し、筋肉組織における最大変化を誘発する。刺激の間隔が短ければ、筋肉の過形成および筋形質の筋肥大を引き起こし、通常ボディビルダーに見られる筋細胞における筋形質の量が増加する。これは、筋形質および非収縮タンパク質の成長を伴う。結果、全体的な筋肉量の増量および筋形状の改善効果がある。刺激の間隔がより長い場合、筋肉の過形成および筋肥大の両方を誘発するが、これらの連鎖は主に筋原線維の肥大を促す。また、新しい筋原線維、アクチン、ミオシンフィラメントが生成されるため、筋線維の増大や筋力の実質的な増加を誘発している。

先行研究と同じように、筋肉構造改善における最良の結果は、組織の成長、肥厚、再生が完全に完了する、最後に誘発された筋収縮から14日後に確認される。[1]

多くの研究者が、激しい運動を行った後の筋肉変化の持続期間を研究した[35-44]。彼らの所見は、主に研究対象者の筋肉群、年齢、性別によって異なるが、誘発された筋肉変化の持続性において明確な傾向を結論づけることができる。最後の筋活動から2カ月後、筋肉変化の大部分または全てが維持されてた。[37,41]わずかな筋肉の減少が3カ月後[36,38,43]に確認された。その減少傾向は継続していたにも関わらず、ほとんどの症例において運動が誘発した筋肉変化が6カ月後も維持されていた。[35,38,39]

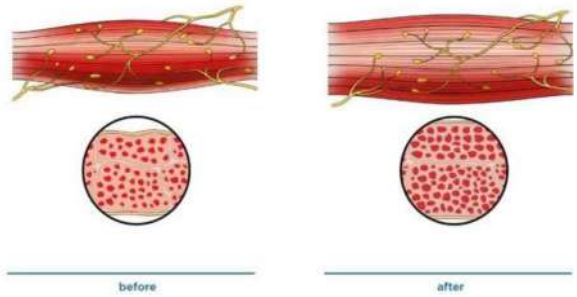


図5. 筋肉構造の変化：筋肉線維の肥大および過形成

増加した筋肉密度および増大した筋肉量は、筋緊張の増加、すなわち筋肉の引き締めを促す。

筋肉の形状および筋肉量は、対称的な輪郭形成において重要な要素であり、引き締まったスリムな外見の改善効果を伴うと予測される。これが、体型の全体的な美的改善における土台を築いた。

これら全てのメカニズムにより、Emsculptは皮下脂肪の減少および深層筋のリモデリングと引き締まりという、独自の組み合わせを提供している。また、磁場の選択的性質のため、安全かつ基本的に無痛である。最良の結果は最終治療から２～４週間で確認できる。

References

1. Bustamante V, María EL de S, Gorostiza A, Jiménez U, Gáldiz JB. Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. *Respir Med*. 2010;104(2):237-245. doi:10.1016/j.rmed.2009.10.001
2. Yang S, Jee S, Hwang SL, Sohn MK. Strengthening of Quadriceps by Neuromuscular Magnetic Stimulation in Healthy Subjects. *PM&R*. 2017;9(8):767-773. doi:10.1016/j.pmrj.2016.12.002
3. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain. *Neurosurgery*. 1987;20(1):110???6-110???6. doi:10.1097/00006123-198701000-00025
4. Stolting MNL, Arnold AS, Haralampieva D, Handschin C, Sulser T, Eberli D. Magnetic stimulation supports muscle and nerve regeneration after trauma in mice. *Muscle Nerve*. 2016;53(4):598-607. doi:10.1002/mus.24780
5. Wallis MC, Davies EA, Thalib L, Griffiths S. Pelvic Static Magnetic Stimulation to Control Urinary Incontinence in Older Women: A Randomized Controlled Trial. *Clin Med Res*. 2012;10(1):7-14. doi:10.3121/cmr.2011.1008
6. Yokoyama T, Fujita O, Nishiguchi J, et al. Extracorporeal magnetic innervation treatment for urinary incontinence. *Int J Urol*. 2004;11(8):602-606. doi:10.1111/j.1442-2042.2004.00857.x
7. Man W. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J*. 2004;24(5):846-860. doi:10.1183/09031936.04.00029004
8. Han T-R, Shin H-I, Kim I-S. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(7):593-599. doi:10.1097/01.phm.0000223239.93539.fe
9. Stallknecht B, Dela F, Helge JW. Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? *AJP Endocrinol Metab*. 2006;292(2):E394-E399. doi:10.1152/ajpendo.00215.2006
10. Alsted TJ, Ploug T, Prats C, et al. Contraction-induced lipolysis is not impaired by inhibition of hormone-sensitive lipase in skeletal muscle. *J Physiol*. 2013;591(20):5141-5155. doi:10.1113/jphysiol.2013.260794
11. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. Muscle Nerve. 1996;19(5):549-555. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(199605)19:5<549::AID-MUS1>3.0.CO;2-B
12. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):558S-63S.
13. Schnyder S, Handschin C. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1α, myokines and exercise. Bone. 2015;80:115-125. doi:10.1016/j.bone.2015.02.008
14. Zha BS, Zhou H. ER Stress and Lipid Metabolism in Adipocytes. Biochem Res Int. 2012;2012:1-9. doi:10.1155/2012/312943
15. Liu Z, Gan L, Wu T, et al. Adiponectin reduces ER stress-induced apoptosis through PPARα transcriptional regulation of ATF2 in mouse adipose. Cell Death Dis. 2016;7(11):e2487. doi:10.1038/cddis.2016.388
16. Tripathi YB, Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. Front Immunol. 2012;3:240-240. doi:10.3389/fimmu.2012.00240
17. Ghosh AK, Garg SK, Mau T, O'Brien M, Liu J, Yung R. Elevated Endoplasmic Reticulum Stress Response Contributes to Adipose Tissue Inflammation in Aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2015;70(11):1320-1329. doi:10.1093/gerona/glu186
18. Weiss R, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: safety and mechanism of action of non- invasive HIFEM technology evaluated in a histological porcine model. Presented at Annual Meeting of Am Soc Lasers Surg Med. 2018.
19. Cui W, Ma J, Wang X, Yang W, Zhang J, Ji Q. Free Fatty Acid Induces Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis of β-cells by Ca2+/Calpain-2 Pathways. Ma X-L, ed. PLoS ONE. 2013;8(3):e59921-e59921. doi:10.1371/journal.pone.0059921
20. Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. Sci Rep. 2012;2(1):799-799. doi:10.1038/srep00799
21. Bogdanovic E, Kraus N, Patsouris D, et al. Endoplasmic reticulum stress in adipose tissue augments lipolysis. J Cell Mol Med. 2015;19(1):82-91. doi:10.1111/jcmm.12384
22. Deng J, Liu S, Zou L, Xu C, Geng B, Xu G. Lipolysis Response to Endoplasmic Reticulum Stress in Adipose Cells. J Biol Chem. 2012;287(9):6240-6249. doi:10.1074/jbc.M111.299115
23. Wang L, Zhang B, Huang F, Liu B, Xie Y. Curcumin inhibits lipolysis via suppression of ER stress in adipose tissue and prevents hepatic insulin resistance. J Lipid Res. 2016;57(7):1243-1255. doi:10.1194/jlr.M067397

24. Hardy S, El-Assaad W, Przybytkowski E, Joly E, Prentki M, Langelier Y. Saturated Fatty Acid-induced Apoptosis in MDA-MB-231 Breast Cancer Cells. J Biol Chem. 2003;278(34):31861-31870. doi:10.1074/jbc.M300190200
25. Gunduz F, Aboulnasr FM, Chandra PK, et al. Free fatty acids induce ER stress and block antiviral activity of interferon alpha against hepatitis C virus in cell culture. Virol J. 2012;9:143. doi:10.1186/1743-422X-9-143
26. Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293(2):E576-586. doi:10.1152/ajpendo.00523.2006
27. Zhang Y, Xue R, Zhang Z, Yang X, Shi H. Palmitic and linoleic acids induce ER stress and apoptosis in hepatoma cells. Lipids Health Dis. 2012;11:1. doi:10.1186/1476- 511X-11-1
28. Green DR. Means to an End : Apoptosis and Other Cell Death Mechanisms. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2011. https://www.nhbs.com/means-to-an-end-book.
29. Fritz K, Salavastru C. Long-term follow-up on patients treated for abdominal fat using a selective contactless radiofrequency device. J Cosmet Dermatol. September 2017. doi:10.1111/jocd.12429
30. Moradi A, Palm M. Selective Non-contact Field Radiofrequency Extended Treatment Protocol: Evaluation of Safety and Efficacy. J Drugs Dermatol JDD. 2015;14(9):982-985.
31. Coleman SR, Sachdeva K, Egbert BM, Preciado J, Allison J. Clinical Efficacy of Noninvasive Cryolipolysis and Its Effects on Peripheral Nerves. Aesthetic Plast Surg. 2009;33(4):482-488. doi:10.1007/s00266-008-9286-8
32. Coletti D, Teodori L, Albertini MC, et al. Static magnetic fields enhance skeletal muscle differentiation in vitro by improving myoblast alignment. Cytom Part J Int Soc Anal Cytol. 2007;71(10):846-856. doi:10.1002/cyto.a.20447
33. Ostrovidov S, Hosseini V, Ahadian S, et al. Skeletal muscle tissue engineering: methods to form skeletal myotubes and their applications. Tissue Eng Part B Rev. 2014;20(5):403-436. doi:10.1089/ten.TEB.2013.0534
34. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral Electrical and Magnetic Stimulation to Augment Resistance Training. J Funct Morphol Kinesiol. 2016;1(3):328-342. doi:10.3390/jfmk1030328
35. Ivey FM, Tracy BL, Lemmer JT, et al. Effects of Strength Training and Detraining on Muscle Quality: Age and Gender Comparisons. J Gerontol Biol Sci Am. 2000;55(3):152-157.
36. Tokmakidis SP, Kalapotharakos VI, Smilios I, Parlavantzas A. Effects of detraining on muscle strength and mass after high or moderate intensity of resistance training in older adults. Clin Physiol Funct Imaging. 2009;29(4):316-319. doi:10.1111/j.1475- 097X.2009.00866.x
37. Elliott KJ. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid profiles in postmenopausal women. Br J Sports Med. 2002;36(5):340-344. doi:10.1136/bjsm.36.5.340
38. Lemmer JT, Hurlbut DE, Martel GF, et al. Age and gender responses to strength training and detraining. Med Sci Sports Exerc. 2000;32(8):1505-1512.
39. Henwood TR, Taaffe DR. Detraining and retraining in older adults following long-term muscle power or muscle strength specific training. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2008;63(7):751-758.
40. Correa CS, Cunha G, Marques N, Oliveira-Reischak Ã, Pinto R. Effects of strength training, detraining and retraining in muscle strength, hypertrophy and functional tasks in older female adults. Clin Physiol Funct Imaging. 2016;36(4):306-310. doi:10.1111/cpf.12230
41. Ogasawara R, Yasuda T, Sakamaki M, Ozaki H, Abe T. Effects of periodic and continued resistance training on muscle CSA and strength in previously untrained men. Clin Physiol Funct Imaging. 2011;31(5):399-404. doi:10.1111/j.1475-097X.2011.01031.x
42. Van Roie E, Walker S, Van Driessche S, et al. Training load does not affect detraining's effect on muscle volume, muscle strength and functional capacity among older adults. Exp Gerontol. 2017;98:30-37. doi:10.1016/j.exger.2017.07.017
43. Theodorou AA, Panayiotou G, Volaklis KA, et al. Aerobic, resistance and combined training and detraining on body composition, muscle strength, lipid profile and inflammation in coronary artery disease patients. Res Sports Med. 2016;24(3):171-184. doi:10.1080/15438627.2016.1191488
44. Clarkson PM, Hubal MJ. Exercise-induced muscle damage in humans. Am J Phys Med Rehabil. 2002;81(11 Suppl):S52-69. doi:10.1097/01.PHM.0000029772.45258.43

非熱式装置による脂肪アポトーシスの誘発：豚モデルにおける非侵襲的高密度電磁技術の作用機序

Robert A. Weiss, MD, FAAD[1]* and Jan Bernardy, MVD[2]
[1]*Maryland Laser Skin, & Vein Institute, Hunt Valley, Maryland*
[2]*Veterinary Research Institute, Brno, Czech Republic*

目的：皮下組織におけるコントロールされた温熱変化が脂肪細胞のアポトーシスを誘発し、臨床的有効性があると立証されている。しかし、脂肪アポトーシスは非熱式の電磁刺激を用いた別のメカニズムでも誘発することができると示唆している。この動物モデル研究では、脂肪細胞にアポトーシスを誘発するための非侵襲的高密度電磁場装置の使用について調査する。

方法：ヨークシャー豚（N＝2）が高密度焦点式電磁（HIFEM）装置を用いて腹部の治療（30分間）を１回受けた。脂肪組織のパンチ生検および血液サンプルは、ベースライン時、治療1時間後および8時間後に採取された。生検サンプルは分割され、TUNEL法を用いてアポトーシス指数（AI）が評価された。統計的有意性は、rANOVAとテューキーの検定を用いて調査された（α=5%）。また、分子のバイオマーカーを調べるため生検サンプルが評価された。脂肪と筋肉の代謝に関連する変化を調べるため、血液サンプルが検査された。遊離脂肪酸（FFA）、トリアシルグリセロール（TG）、グリセロールおよびグルコース（Glu）を脂肪代謝の主なバイオマーカーとして使用した。筋肉代謝を評価するための主なバイオマーカーはクレアチニン、クレアチニンキナーゼ（CK）、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）およびインターロイキン６（IL6）とされた。

結果：治療を受けた豚では、アポトーシス指数(AI)の統計的に有意な増加(P=1.17E-4)が観察された。ベースライン時(AI=18.75%)と治療8時間後のAI値(35.95%)の間に有意な差が検出された。脂肪および筋肉代謝の血清レベル(FFA −0.32 mmol l^{-1}, −28.1%; TG −0.24 mmol l^{-1}, −51.8%; グリセロール −5.68 mg l^{-1}, −54.8%; CK ＋67.58 μkat l^{-1}, ＋227.8%; LDH ＋4.9 μkat l^{-1}, ＋35.4%)は、脂肪および筋肉の両組織がHIFEM治療により影響を受ける傾向を示した。皮膚および周囲組織への有害事象は検出されなかった。

結論：豚モデルにおける高密度電磁場の適用は脂肪細胞のアポトーシスを誘発する。血清レベルの分析では、HIFEM治療が脂肪と筋肉の代謝に影響を与えると示唆している。

Lasers Surg. Med. © 2018 Wiley Periodicals, Inc.

キーワード：アポトーシス；脂肪分解；HIFEM；電磁技術；非熱式

序論

座っていることが多い生活習慣や食生活の乱れが原因で、体型に対する不満足率が男性で最大60.7%、女性で71.6%と高く、非侵襲的な脂肪減少に対する需要が急増した[1]。美容医療における最も一般的な非侵襲的痩身法は、冷却脂肪融解術、高周波又は温熱レーザー治療[2]であるが、これらの治療法は全体的にしっかりと引き締まった体型に大きく影響を与える筋肉組織を対象としていない。

以前から筋肉トレーニングに使用されてきた電気筋肉刺激は、筋肉に作用する有力な技術であるかのように思われる[3-8]。この技術は、1831年にFaradayによって初めて記述された電磁誘導の概念を利用している。ワイヤコイルが強力な交流磁場を発生させることによって、下層組織でニューロンと相互作用する二次電流を誘導する。組織内に誘導された電流が大きい場合、運動ニューロンを脱分極し、筋収縮を引き起こすことができる。主に運動ニューロンが活性化されるのは、他の種類のニューロンより直径が大きく、抵抗値が低いためである。侵害受容器は活性化されていないため、磁気刺激の使用は痛みを伴わない[9]。

高頻度で照射される電磁パルスは収縮間の筋肉の弛緩を妨げ、自発的な筋収縮では再現できない超極大筋収縮または強縮と呼ばれる現象を引き起こしている。Kentらの研究[10]では、電磁刺激の原理を使用した高密度焦点式電磁技術を調査した。30分間の治療を4回実施した結果、腹筋厚が16%増加し、腹部脂肪層が19%減少した。治療は筋肉に直接影響を与えているため、脂肪厚の減少が継続されるかは明確ではない。

Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and have disclosed the following: Robert Weiss is a medical advisor and speaker for BTL. Jan Bernardy has no conflicts to declare.

*Correspondence to: Robert A. Weiss, MD, FAAD, Director, MD Laser Skin & Vein Institute, Clinical Associate Professor, Department of Dermatology, U of MD, 54 Scott Adam Road, Hunt Valley (Baltimore), MD 21030. E-mail: rweiss@mdlsv.com

Accepted 24 October 2018
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
DOI 10.1002/lsm.23039

© 2018 Wiley Periodicals, Inc.

激しい筋力トレーニングと同様に[14,15]、誘発された超極大筋収縮は、刺激の対象部位における代謝の活性を促進させ、後に脂質が遊離脂肪酸（FFA）とグリセロールへ分解[8,11-13]される可能性があると仮定する。超極大筋収縮の場合、脂質分解は細胞内において過剰な遊離脂肪酸（FFA）を生成する可能性がある。細胞内のFFAが一定の量を超えると、脂肪細胞の機能障害を促す可能性がある[16-19]。また、FFAの細胞内濃度の増加が、小胞体（ER）ストレス誘発性アポトーシスのメカニズムにより影響を受けた細胞の自然死を促す可能性もある。小胞体ストレスの原理およびこれらのアポトーシス誘発に関する寄与は、がん細胞の治療におけるFFAの効果を調べたHardyら[20]やGunduzら[21]の研究で以前に記述された。Zhangらが公表した結果[22]によると、小胞体ストレスはFFAの量の増加により誘発されるアポトーシスに寄与することが確認された。したがって、代謝反応によって放出された脂肪組織内のFFA濃度が十分に高ければ、同様のメカニズムにより、脂肪細胞における漸増的なアポトーシスのプロセスが引き起こされる可能性があると仮定することは妥当だと考えられる。

本研究では高密度焦点式電磁(HIFEM)技術を用いて、脂肪細胞のアポトーシスを促す、FFAの増加に伴う細胞ストレスを誘発する新しいコンセプトを調査する。この現象の調査及び本研究の目的に対する最初のステップは、高密度焦点式電磁による単独の治療が、豚モデルにおいて脂肪細胞のアポトーシスをもたらすかを検証することである。

対象と方法

本研究は動物実験委員会（IACUC）及び動物保護委員会により承認されている。動物の取り扱いは、実験およびその他の科学目的で使用される脊椎動物の保護に関する条約に準拠していた。不快感を最小限に抑えるため、動物を全身麻酔下で治療した。麻酔薬の種類と投与量を選定した獣医師の監督の下で動物に麻酔をした。本研究は3匹のヨークシャー豚（生後約6ヶ月、体重80kg）を対象に実施された。2匹の豚に治療を行い、1匹は比較対照とした。

治療用の高密度焦点式電磁パルスを生成するためにEMSCULPT装置（BTL Industries社、米国マサチューセッツ州マールボロ)が使用された。本装置の焦点式円形コイルは最大1.8テスラの電磁パルスを生成する。豚の腹部にある腹直筋領域を剃毛し、マークを付けた。治療が十分な脂肪量を有する部位に適用されたことを確認するため、超音波検査法（Mindray M5Vet）を用いて脂肪厚が測定された。アプリケーターをマーク付けした部位（直径15cm）に置き、マジックテープのベルトで固定した。治療時間は30分間、アプリケーターの出力は100%に設定された。

脂肪組織のパンチ生検サンプルおよび血液サンプルは、治療前(ベースライン時)、治療1時間後および8時間後に採取された。生検サンプルは使い捨ての生検パンチ（直径6mm）を使用して採取され、サンプル収集後に切開部を縫合した。アポトーシス指数（AI）を測定するため脂肪組織サンプルを4%の中性緩衝ホルムアルデヒド液に保存し、脱水、透徹、パラフィンワックスで包埋し、5μm厚に薄切した。組織はターミナルデオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼdUTPニック端末標識（TUNEL法）で染色された。TUNEL法は、アポトーシスのシグナル伝達カスケードから生じるDNA断片化の検出に使用される標準的方法である。検体におけるアポトーシス事象は、対象の細胞の合計数の比率またはパーセンテージとして表したアポトーシス数を測定するAIを用いて定量化された。

生検サンプルは分子生化学アポトーシスおよび抗アポトーシス性マーカーについても評価された。DNA混入のないトータルRNAは、TriRT試薬(MRC、米国、シンシナティ)を用いた単離方法で抽出し、RNeasy Mini Kit columns（Qiagen、ドイツ、ダルムシュタット)でさらに精製された。mRNA特定のM-MLV逆転写酵素およびオリゴ（dT）プライマーを使用し、cDNAが生成された。遺伝子HPRT1が基準として選ばれた一方で、アポトーシスの過程に関連する11種の遺伝子(TNF-α, IL-1β, IL-10, TIMP-1, TGF- β1, MMP 9, VEGFA, FGF-7, BAD, Bcl-2, TRX-2)の発現はZelnickovaら[23]が公表した方程式で計算された。LightCycler 480（Roche、スイス、バーゼル）で行われたqPCRで、QIAGEN QuantiTect SYBR Green PCR MasterMixが以下の条件下で使用された：95℃下で15分間の変性、45回の増幅サイクルを95℃下で15秒間、58℃下で30秒間、72℃下で30秒間。NCBIプライマー設計ソフトウェアPrimer-Blastを使用して遺伝子特異的プライマーが設計された。各サンプルは3回ずつ試験された。生成物特異性を確認するため、得られた融解曲線はLightCycler 480 1.5.0.39ソフトウェアによって分析された。テンプレートなしのコントロールは遺伝子発現評価の各部分に含まれた。

さらに、安全性および脂肪/筋肉代謝に関連したパラメーターを測定するために、血液サンプルが採取された。肝臓および腎臓機能、脂質代謝の安全性パラメーターは表2に記載されており、以下の通りである：アラニンアミノ基転移酵素（ALT）、アスパラギン酸アミノ基転移酵素（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、コレステロール（Chol）、尿素、総タンパク（TP）、アルブミン（Alb）、カルシウム（Ca）、マグネシウム（Mg）、リン（P）および鉄（Fe）。安全性パラメーターの他に、脂肪[24]または筋肉[25-27]の代謝に関連した血液パラメーターの安定性が観察された。これには、遊離脂肪酸（FFA）、グルコース（Glu）、トリアシルグリセロール（TG）、グリセロール、クレアチニン（Crea）、クレアチンキナーゼ（CK）、乳酸脱水素酵素（LDH）、インターロイキン-6（IL6）が含まれる。ELISA測定キット(FFA定量キット(Abcam)、Porcine IL-6 Quantikine ELISAキット(Bio-techne R&D systems)およびGlycerol Colorimetric Assayキット（Cayman Chemical)を用いて調査されたFFA、IL6、GLYを除く全てのデータはMINDRAY BS 200化学分析装置を使用して評価された。研究したパラメーターの変動は豚の基準範囲に対して評価された[28]。

合計90の組織サンプルでは、反復測定分散分析（rANOVA）を行い、アポトーシス指数の変化の統計的有意性が調べられた。事後分析では、有意な変化を特定するために、同じ

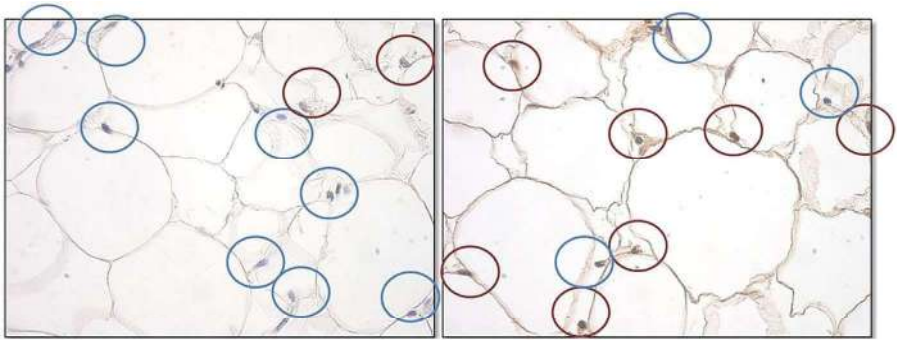


図１．豚の脂肪組織における組織学的検査（TUNEL法）。アポトーシスの核は茶色、通常の核は青い丸を付けている。治療後のアポトーシス核は増加した。

標本サイズのテューキー検定が使用された。どちらも、有意水準α=5%に設定された。各対象から採取されたサンプルは1回に1つのみであったため、血液パラメーターおよびRNAアポトーシス性マーカーの統計的分析は行われなかった。

結果

麻酔後、豚モデルに有害事象は観察されず、無事に回復した。紅斑、肌質の変化、皮膚温度の上昇、瘢痕や裂傷は観察されなかった。治療を行った豚から得られた組織学データの分析により、予測通りアポトーシス性脂肪細胞の数が増加したことが確認された(図1)。ベースライン時と治療8時間後の測定では、アポトーシス指数の統計的に有意な差(P＝1.17E-4)が発見されたが、対照の豚の変化は有意ではなかった(P＝0.15)。

治療した2匹の豚においてAIの増加が観察された(図2)。豚＃1の全細胞数における、アポトーシス性細胞の最大平均割合は治療1時間後に測定された(43.10%)。平均して、アポトーシス核はベースライン時に18.75%、治療1時間後に29.40%、治療8時間後に35.95%が観察された(図3)。対照(治療をしなかった)の豚はAIの有意な増加を示さなかった(P ＞ 0.05)。

RNAアポトーシスマーカー評価の結果を表１にまとめている。治療した豚において、測定した全てのマーカーは治療1時間後に増加した。IL-1β（極度な筋肉活動の指標でもある）を除いて、全ての値は治療8時間後に減少した。相対的増加の最高値はアポトーシス促進性のTNF-α(0.05から5.84)とMMP9のマーカーで観察された(0.27から5.21)。抗アポトーシスマーカーも大幅に変化した（特にTIMP-1およびTRX-2）。対照の豚におけるアポトーシスのマーカーは、実験中、最小限の変動しか示さなかった。

血漿サンプルの生化学分析は、安全性パラメーターにおける深刻な異常を示さなかった。尿素、TP、およびAlbの基準範囲では、わずかではあるが無視できる程度の変動が示された。さらに、対照の豚から得られたデータは、測定したパラメーターの安定性を表した。結果は表2にまとめている。

対照の豚と比較して脂肪代謝に関わるパラメーターの変化が観察された。FFAおよびグリセロールは、治療1時間後に基準範囲を超える最初の増加を示し、治療8時間後に初期増加の約半分まで減少した。TGまたはGLUの値を評価する際にも同様の結果が見られたが、研究期間中、グルコース濃度は基準範囲内に留まった。

筋肉活動に関するパラメーター(特にLDHとCK)の評価では、治療した豚において治療8時間後に増加を示した。両方の化合物は基準範囲を超えていた。LDHの触媒活性は13.84μkat l^{-1} から18.74μkat l^{-1}まで35.40%増加し、CK触媒活性は29.67μkat l^{-1}から97.25μkat l^{-1}まで227.80%増加した。図4および図5を参照。IL6の量は、ほとんど変化しておらず、全ての豚においてゼロ(またはゼロに近い)程度で安定したままであった。治療8時間後のこの増加は、あまりにわずかであり、対照の豚でも同様の傾向が観察された。クレアチ

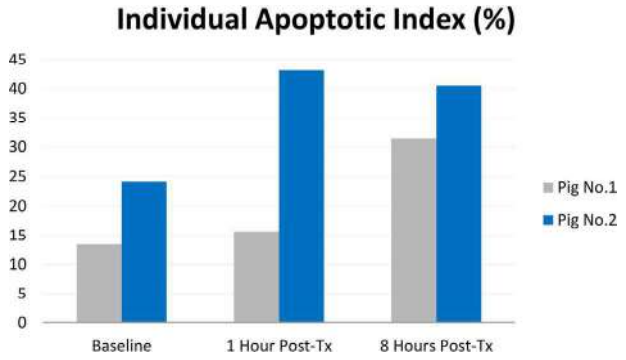


図 2．各豚の平均AI (%)

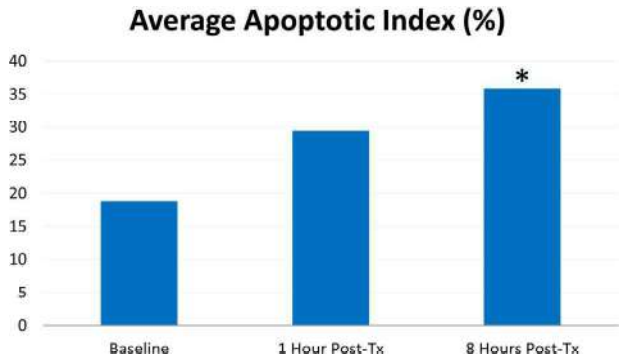


図 3. 平均AI (%)。治療を受けた豚では、治療の8時間後に平均35.95%のアポトーシス核が観察された。アスタリスク記号 (*) はベースライン時と比較した際、統計的に有意な差を示している。

ニンの量は安定しており、わずかな変動にもかかわらず、対照および治療を実施した両グループでは基準範囲内に留まった。

考察

本研究は豚モデルにおけるHIFEM治療の臨床効果を調べるために行われた。主な発見は脂肪細胞アポトーシス活性の統計的に有意な(P ＜ 1.17E-4)増加であった。高頻度の振動磁場は、主に治療部位の運動神経に影響を及ぼし[29,30]、超極大筋収縮を引き起こすことで、細胞内のFFA濃度が上昇する。このFFAの連続的な放出は、一般的にストレス誘発性アポトーシス反応を引き起こす[31,32]。

観察された組織学的変化は、以前発表された熱効果に基づく装置を用いて、豚モデル[33-35]および人間ボランティア[36]を対照としたデータと類似している。先行研究の所見を基に、脂肪細胞のアポトーシスが脂肪層の減少を促すことも記述されていた。しかし、電磁場が非熱的性質であるため、本研究期間中に炎症反応は見られなかった。

治療後の安全性パラメーターが安定していたため、本技術の安全性が確認された一方で、いくつかのパラメーターは基準範囲をわずかに上回るまたは下回る変動を示した。しかし、これらの変動は無関係だと判断され、治療手順に向けた動物の準備に関連していた。治療8時間後に、麻酔により水分消費量が減少したため、尿素値がわずかに増加したと考えられる。総タンパク質は、麻酔の準備の一環であった断食に対する反応として減少した。コレステロール濃度の安定性は、全身麻酔または治療前の空腹が血液コレステロール濃度に影響しなかったという先行研究の結果と一致した[37]。

アポトーシスの過程に関連するRNAマーカーの分析では、HIFEM治療を受けた組織がアポトーシス促進性反応を示した。脂肪細胞アポトーシスにおけるTNF-αの役割は複数の研究で実証された。それはアポトーシスも誘発する免疫反応の重要な調節因子として機能し、その一部はアポトーシスを誘導することで濃度レベルが上昇する[38-40]。アポトーシスおよび炎症誘発プロセスの際、メタロプロテイナーゼ(TIMP-1) の組織阻害剤[41]やマトリックスメタロプロテアーゼ9 (MMP-9)[42]のようなアディポサイトカインの活性に影響する。酸化ストレス誘導性アポトーシスに対する細胞保護剤として働くチオレドキシン-2 (TRX-2) のミトコンドリアタンパク質の増加[43]は、マクロファージ産物に対する反応または激しい筋肉活動[44]に原因があると考えられる。

Bcl-2は成長し続けているタンパク質ファミリーに属しており、抗アポトーシスおよびアポトーシス促進性メンバーの両方を含有する。また、特定のアポトーシス経路の間、TNF-αに関連しているアポトーシス促進性タンパク質BADによって調節不全になる[45]。抗炎症性サイトカインIL-10はまた、脂肪細胞とマクロファージの間のシグナル伝達経路の一部として脂肪細胞アポトーシスの際に増加される[40]。細胞増殖、成長、分化など、多くの細胞機能で役割を果たし、細胞生存およびアポトーシスのシグナルを発信できるTGF-β1マーカーにおいても変化が観察された。結果、その数が増加したため、HIFEM治療はTGF-β1アポトーシス調節に影響を与える可能性があると示されている[46]。治療8時間後に成長傾向を維持したのはIL-1βマーカーのみであっ

表1. RNAアポトーシス性マーカーの評価結果

		対照			治療済		
パラメーター	機能	治療前	治療1時間後	治療8時間後	治療前	治療1時間後	治療8時間後
TNF-*a*	P	0.11	0.08	0.12	0.05	5.84	0.16
IL-1*b*	P	0.14	0.11	0.14	0.09	0.14	0.20
IL-10	A	0.12	0.17	0.14	0.10	0.51	0.11
TIMP-1	A	1.86	1.11	2.09	0.71	7.54	1.93
TGF-*b*1	Both	0.72	0.74	0.81	0.51	1.30	0.30
MMP 9	P	0.23	0.25	0.27	0.19	5.21	0.17
VEGFA	A	1.13	1.56	0.81	1.36	2.28	0.59
FGF-7	A	0.33	0.86	1.47	0.57	3.97	2.79
BAD	P	0.57	0.55	0.64	0.47	1.20	0.73
BCL 2	A	1.32	1.27	1.47	3.23	3.86	1.59
TRX-2	A	11.93	18.13	13.39	11.77	73.98	16.63

評価したマーカーの機能はアポトーシス促進性 (P) 、抗アポトーシス性 (A) 、または両方 (B) 。全ての値は基準値に対する比率として表示されている。

表2. 対照および治療した動物の血漿パラメーターの一覧表

パラメーター	単位	対照			治療済			基準範囲（最小から最大）
		治療前	治療1時間後	治療8時間後	治療前	治療1時間後	治療8時間後	
ALT	$mkat \cdot l^{-1}$	0.66	0.61	0.65	0.79	0.80	0.84	0.50–1.00
AST	$mkat \cdot l^{-1}$	0.41	0.46	0.46	0.50	0.53	0.53	0.10–1.00
ALP	$mkat \cdot l^{-1}$	2.49	2.35	2.63	4.56	4.52	4.60	2.00–5.10
CK	$mkat \cdot l^{-1}$	29.99	26.08	31.71	29.67	28.83	97.25	0.00–35.00
LDH	$mkat \cdot l^{-1}$	10.94	11.04	10.29	13.84	13.74	18.74	3.90–11.50
Glu	$mmol \cdot l^{-1}$	5.46	4.19	4.70	5.11	5.84	5.04	3.80–6.40
Crea	$mmol \cdot l^{-1}$	114.85	109.62	138.78	130.36	125.47	129.27	88.00–145.00
Urea	$mmol \cdot l^{-1}$	2.00	3.00	4.00	4.88	4.88	6.06	3.00–6.00
TP	$g \cdot l^{-1}$	60.21	57.27	59.88	60.71	61.01	59.28	60.00–85.00
Alb	$g \cdot l^{-1}$	36.10	35.20	36.70	31.81	31.56	31.95	35.00–45.00
TG	$mmol \cdot l^{-1}$	0.14	0.10	0.12	0.56	0.52	0.27	0.00–0.50
Chol	$mmol \cdot l^{-1}$	2.32	2.41	2.67	2.40	2.37	2.29	2.00–3.30
Ca	$mmol \cdot l^{-1}$	2.46	2.35	2.38	2.44	2.47	2.36	2.30–3.10
Mg	$mmol \cdot l^{-1}$	0.74	0.69	0.76	0.82	0.82	0.82	0.50–1.20
P	$mmol \cdot l^{-1}$	2.46	2.42	2.61	2.61	2.38	2.60	2.10–3.30
Fe	$mmol \cdot l^{-1}$	19.80	21.30	20.80	21.65	22.25	18.65	18.00–35.00
FFA	$mmol \cdot l^{-1}$	0.70	0.42	0.60	1.14	1.50	0.82	0.00–1.00
IL6	$ng \cdot l^{-1}$	0.00	0.00	0.22	0.00	0.00	0.25	0.00–5.50
Glycerol	$mg \cdot l^{-1}$	3.06	3.83	4.79	10.36	11.03	4.68	0.00–10.00

た。このマーカーはアポトーシスの他に、激しい筋肉活動にも関連する[47]。そのため、最後に測定された高い値の説明ができ、激しい筋肉活動に関連するパラメーター(CKおよびLDH)の観察と一致する。また、同様のメカニズムにより、激しい運動中に脂肪組織内での発生率が増加し[48]、血管新生を誘発するタンパク質である血管内皮細胞増殖因子A(VEGFA)のわずかな増加について説明できる可能性がある。

CKおよびLDH濃度の増加は相当な筋肉活動を示した。激しい筋肉活動後のパラメーターの増加は、人間の被験者で行った別の研究[25]においても観察された。CKは筋肉活動中にクレアチニンの転換を触媒する酵素である。運動は、遅発性を伴う血流へのCK流出を増加させる[49]。本研究で測定したCK触媒活性の最大値は、治療8時間後(97.25 μkat l^{-1})に基準範囲を大きく超えた。LDHは筋肉代謝にも関連する酵素である。乳酸塩からピルビン酸への変換およびその逆の変換を触媒している。これは、人間の被験者が激しい運動を行った後、血清のLDHレベルが大幅に増加するという先行研究で観察された結果と相関している[25]。CKと同様に、本研究でのLDHレベルは治療8時間後に最大値に達した(触媒活性は18.74 μkat l^{-1}として測定された)。

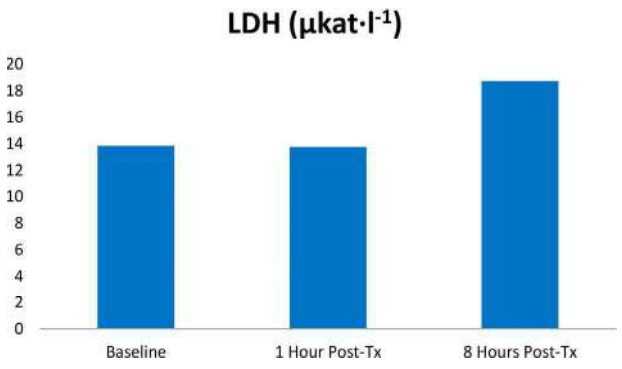


図4. 豚の血清レベルにおけるLDH触媒活性の増加

治療8時間後に、脂肪代謝に関連した血液パラメーター濃度の低下が観察された(TG −51.8%; FFA −28.1%; グリセロール −54.8%)。これは、実際の筋収縮後の一定期間に、体の代謝が基礎レベルを超えたことが原因だと考えられる。また、FFA、TG、およびグリセロール形態のエネルギー源はさらに代謝される。Fergusonら[50]により同様の傾向が注目され、1回の運動から24時間後、カロリー消費に応じてTGが26～36%減少したことが観察された。

結論

強力な不随意筋収縮を引き起こす高密度電磁場の適用は、脂肪細胞のアポトーシスを促す。血清レベルの分析は、HIFEM治療が脂肪と筋肉の代謝に直接影響を及ぼす傾向を示している。この結論を裏付けるデータは、組織学的TUNEL染色、RNA分子分析、および筋肉代謝産物の血清レベルを含む。皮膚および周囲組織における有害事象は観察されなかった。

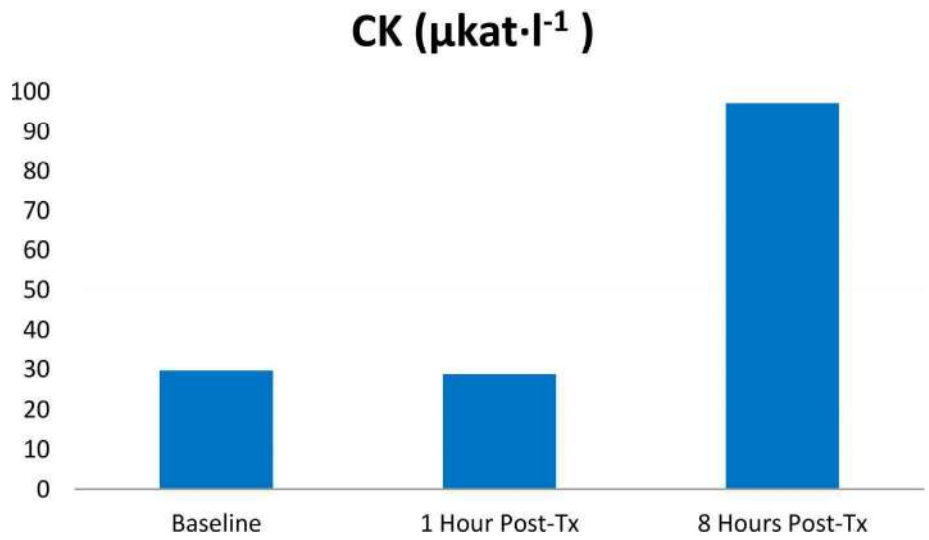


図5．豚の血清レベルにおけるCK触媒活性の増加

参考文献

1. Kruger J, Lee C-D, Ainsworth BE, Macera CA. Body size satisfaction and physical activity levels among men and women. Obesity 2008;16(8):1976–1979.
2. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29(9):1679–1688.
3. Han T-R, Shin H-I, Kim I-S. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. Am J Phys Med Rehabil 2006;85(7):593–599.
4. Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. Urology 1999;53(6):1108–1111.
5. Lin VW, Hsieh C, Hsiao IN, Canfield J. Functional magnetic stimulation of expiratory muscles: a noninvasive and new method for restoring cough. J Appl Physiol 1998;84(4): 1144–1150.
6. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral electrical and magnetic stimulation to augment resistance training. J Funct Morphol Kinesiol 2016;1(3):328–342.
7. Yang S, Jee S, Hwang SL, Sohn MK. Strengthening of quadriceps by neuromuscular magnetic stimulation in healthy subjects. PM&R 2017;9(8):767–773.
8. Bustamante V, L´opez de Santa Mar´ıa E, Gorostiza A, Jim´enez U, Ga´ldiz JB. Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. Respir Med 2010;104(2):237–245.
9. Tyler DJ. Peripheral nerve stimulation. In: Series on bioengineering and biomedical engineering. Vol 8. 2nd edition. Baltimore, MD: World Scientific; 2017. pp 300–347.
10. Kent DE, Jacob CI. Computed tomography (CT) based evidence of simultaneous changes in human adipose and muscle tissues following a high intensity focused electromagnetic (hifem) application: a new method for non-invasive body sculpting. In: Dallas TX, USA; 2018.
11. Alsted TJ, Ploug T, Prats C, et al. Contraction-induced lipolysis is not impaired by inhibition of hormone-sensitive lipase in skeletal muscle. J Physiol (Lond) 2013;591(20):5141–5155.
12. Stallknecht B, Dela F, Helge JW. Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292(2):E394–E399.
13. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. Muscle Nerve 1996;19(5):549–555.
14. Chatzinikolaou A, Fatouros I, Petridou A, et al. Adipose tissue lipolysis is upregulated in lean and obese men during acute resistance exercise. Diabetes Care 2008;31(7):1397–1399.
15. Ormsbee MJ, Thyfault JP, Johnson EA, Kraus RM, Choi MD, Hickner RC. Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. J Appl Physiol 2007;102(5):1767–1772.
16. Zha BS, Zhou H. ER stress and lipid metabolism in adipocytes. Biochemistry Research International 2012; DOI: 10.1155/2012/312943.
17. Liu Z, Gan L, Wu T, et al. Adiponectin reduces ER stress-induced apoptosis through PPARα transcriptional regulation of ATF2 in mouse adipose. Cell Death Dis 2016;7(11):e2487.
18. Tripathi YB, Pandey V. Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. Front Immunol 2012;3.
19. Ghosh AK, Garg SK, Mau T, O'Brien M, Liu J, Yung R. Elevated endoplasmic reticulum stress response contributes to adipose tissue inflammation in aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2015;70(11):1320–1329.
20. Hardy S, El-Assaad W, Przybytkowski E, Joly E, Prentki M, Langelier Y. Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. A role for cardiolipin. J Biol Chem 2003;278(34):31861–31870.
21. Gunduz F, Aboulnasr FM, Chandra PK, et al. Free fatty acids induce ER stress and block antiviral activity of interferon alpha against hepatitis C virus in cell culture. Virol J 2012;9:143.
22. Zhang Y, Xue R, Zhang Z, Yang X, Shi H. Palmitic and linoleic acids induce ER stress and apoptosis in hepatoma cells. Lipids Health Dis 2012;11:1.
23. Zelnickova P, Leva L, Stepanova H, Kovaru F, Faldyna M. Age-dependent changes of proinflammatory cytokine production by porcine peripheral blood phagocytes. Vet Immunol Immunopathol 2008;124(3-4):367–378.
24. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. Arch Med Sci 2013;9(2):191–200.
25. Brancaccio P. Monitoring of serum enzymes in sport. Br J Sports Med 2006;40(2):96–97.
26. Mun~oz-Ca´noves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? FEBS J 2013;280(17):4131–4148.
27. Farshidfar F, Pinder MA, Myrie SB. Creatine supplementation and skeletal muscle metabolism for building muscle mass- review of the potential mechanisms of action. Curr Protein Pept Sci 2017;18(12):1273–1287.

28. Zimmerman JJ. ed. Diseases of Swine. 10th ed. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2012.
29. Nagarajan S, Durand D, Warman E. Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: a simulation study. IEEE Trans Biomed Eng 1993;40(11):1175–1188.
30. Hsu K-H, Durand D. Prediction of neural excitation during magnetic stimulation using passive cable models. IEEE Trans Biomed Eng 2000;47(4):463–471.
31. Kawasaki N, Asada R, Saito A, Kanemoto S, Imaizumi K. Obesity-induced endoplasmic reticulum stress causes chronic inflammation in adipose tissue. Sci Rep 2012;2:799.
32. Cui W, Ma J, Wang X, Yang W, Zhang J, Ji Q. Free fatty acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis of *b*-cells by Ca2 /Calpain-2 pathways. PLoS ONE 2013;8(3):e59921.
33. Zelickson B, Egbert BM, Preciado J, et al. Cryolipolysis for noninvasive fat cell destruction: initial results from a pig model. Dermatol Surg 2009;35(10):1462–1470.
34. McDaniel D, Fritz K. A focused monopolar radiofrequency causes apoptosis: a porcine model. J Drugs Dermatol 13(11): 1336–1340.
35. Weiss R, Weiss M, Beasley K, Vrba J, Bernardy J. Operator independent focused high frequency ISM band for fat reduction: porcine model: fOCUSED FIELD RF FOR FAT REDUCTION. Lasers Med Sci 2013;45(4):235–239.
36. McDaniel D, Lozanova P. Human adipocyte apoptosis immediately following high frequency focused field radio frequency: case study. J Drugs Dermatol 2015;14(6):622–623.
37. Tanaka H, Igarashi T, Lefor AT, Kobayashi E. The effects of fasting and general anesthesia on serum chemistries in KCG miniature pigs. J Am Assoc Lab Anim Sci 2009;48(1):33–38.
38. Fischer-Posovszky P, Wang QA, Asterholm IW, Rutkowski JM, Scherer PE. Targeted deletion of adipocytes by apoptosis leads to adipose tissue recruitment of alternatively activated M2 macrophages. Endocrinology 2011;152(8):3074–3081.
39. Keuper M, Wernstedt Asterholm I, Scherer PE, et al. TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) regulates adipocyte metabolism by caspase-mediated cleavage of PPARgamma. Cell Death Dis 2013;4:e474.
40. Sárvári AK, Doan-Xuan Q-M, Bacsó Z, Csomós I, Balajthy Z, Fésüs L. Interaction of differentiated human adipocytes with macrophages leads to trogocytosis and selective IL-6 secre- tion. Cell Death Dis 2015;6(1):e1613.
41. Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Isoproterenol, TNFalpha, and insulin downregulate adipose triglyceride lipase in 3T3- L1 adipocytes. Mol Cell Endocrinol 2005;240(1–2):43–49.
42. Hetzel M, Walcher D, Grûb M, Bach H, Hombach V, Marx N. Inhibition of MMP-9 expression by PPARgamma activators in human bronchial epithelial cells. Thorax 2003;58(9):778–783.
43. Pérez VI, Lew CM, Cortez LA, et al. Thioredoxin 2 haploinsufficiency in mice results in impaired mitochondrial function and increased oxidative stress. Free Radic Biol Med 2008;44(5):882–892.
44. Fisher-Wellman KH, Mattox TA, Thayne K, et al. Novel role for thioredoxin reductase-2 in mitochondrial redox adapta- tions to obesogenic diet and exercise in heart and skeletal muscle. J Physiol (Lond) 2013;591(14):3471–3486.
45. Sorisky A, Magun R, Gagnon AM. Adipose cell apoptosis: death in the energy depot. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24(Suppl 4):S3–S7.
46. Huynh M-LN, Fadok VA, Henson PM. Phosphatidylserine- dependent ingestion of apoptotic cells promotes TGF-*b*1 secretion and the resolution of inflammation. J Clin Invest 2002;109(1):41–50.
47. Shirato K, Imaizumi K, Sakurai T, Ogasawara J, Ohno H, Kizaki T. Regular voluntary exercise potentiates interleukin-1b and interleukin-18 secretion by increasing caspase-1 expression in murine macrophages. Mediators Inflamm 2017;2017:9290416.
48. Lee HJ. Exercise training regulates angiogenic gene expression in white adipose tissue. J Exerc Rehabil 2018;14(1): 16–23.
49. Havas E, Komulainen J, Vihko V. Exercise-Induced increase in serum creatine kinase is modified by subsequent bed rest. Int J Sports Med 1997;18(08):578–582.
50. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG, Essig DA, Burke JR, Durstine JL. Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. J Appl Physiol 1998;85(3):1169–1174.

Received: 12 December 2019 Revised: 20 December 2019 Accepted: 26 December 2019
DOI: 10.1111/jocd.13295

原著論文

JCD Journal of Cosmetic Dermatology WILEY

高密度焦点式電磁治療によるアポトーシスの非熱式誘導メカニズム：豚モデルにおける生化学的調査

Yael Halaas 医師[1] | Jan Bernardy 獣医師[2]

[1]Facial Plastic and Reconstructive Surgery（米国、ニューヨーク州ニューヨーク）

[2]Veterinary Research Institute Brno（チェコ共和国、ブルノ）

責任著者
Yael Halaas, Facial Plastic and Reconstructive Surgery（米国、ニューヨーク州ニューヨーク）
Eメール：yaelpt@yahoo.com

要約

背景：複数の研究が高密度焦点式電磁（HIFEM）技術の応用後に脂肪組織の減少を報告したが、細胞レベルにおけるメカニズムの根拠は乏しいままである。

目的：本研究は先行単一研究における組織学的根拠を検証あるいは反証し、提唱されたアポトーシス誘導のメカニズムをさらに調査することを目的としている。

方法：2匹の大型で白色の豚の大腿部に対し、HIFEMを用いて30分間の治療を行った。治療前、治療直後、治療の8時間後に脂肪のパンチ生検が治療領域から採取された。対照サンプルは治療直後および治療の8時間後に腹部から採取された。サンプルはアポトーシス促進性のDNAマーカー（BAX、BCL-2、TXNIP、MMP9、TNF-α）、遊離脂肪酸（FFA）レベル、脂肪組織のpHレベルに対する分析が行われた。

結果：治療が行われた脂肪組織のFFAレベルは治療直後に平均127.1%、治療の8時間後には134.1%増加し、急速な脂質分解を示している。記録された平均脂肪pHは、ベースライン時の7.30±0.12から治療直後に6.60±0.07（p=.001）、治療の8時間後には7.19±0.12まで変化した。治療後のBCL-2レベルは減少した一方で、BAX、TXNIP、MMP9、TNF-αレベルは増加した。対照サンプルはpHとアポトーシス促進マーカーにおいて一定のレベルを示した。対照サンプルのFFAは41.6%から51.4%まで増加した。

結論：アポトーシス促進マーカーのレベルの変化は、以前に報告されたHIFEM治療後の脂肪アポトーシスの増加に一致した。これらの効果は脂肪組織における酸性度の増加によるFFAレベルの増加とpHレベルの低下を伴った。アポトーシスの非熱式誘導の可能性を調査するためにはさらなる調査が必要である。

キーワード
アポトーシス、ERストレス、脂肪破壊、高密度焦点式電磁技術、非熱式

本文献はいかなる媒体においても使用および配布を許可するクリエイティブ・コモンズ・ライセンス表示—非営利—改変禁止の条件下にある開架資料である。現著が適切に引用されている、非営利で修正なしの使用、あるいは改作が行われていることを規定される。
© 2020 Wiley Periodicals株式会社によって出版された著者物*Journal of Cosmetic Dermatology*

1 | 序論

特に下半身[1]における脂肪蓄積の主な原因として、消費されるカロリー摂取が過剰であるのに対し運動量が少ないため、消費されるエネルギーが少なすぎると考えられており、その結果、望ましくない美的外見をもたらしている。美的外見を改善するため、患者は多くの場合、食事制限や生活習慣の改善、運動量を増やすことで余分な脂肪を減少させようと試みる。しかしながら、脂肪減少を維持させるには相当なコミットメントと努力が必要である一方、望ましい結果を得るにはある程度の時間を要する。患者は自らの取り組みを強化するため、美容医療によるサポートを常に探している。

美容医療では、蓄積した脂肪を外科的に除去する侵襲的方法、または皮下組織を形作る細胞(脂肪細胞)を除去する非侵襲的方法のいずれかで脂肪を立体的に減少できる。非侵襲的な脂肪の除去は様々な物理的、化学的、生物学的要因の作用を介して引き起こされ、脂肪細胞の壊死あるいはアポトーシスを促す。[2]

脂肪の壊死は病理学的で無秩序な過程である。一方でアポトーシスは影響を受けた細胞が活動的に自らを破壊する、非常に制御された生理学的過程である（計画細胞死）。[3]通常の生理学的レベルを超える脂肪細胞のアポトーシス反応は、皮下組織の加熱[4]または氷点下の冷却[5]により誘導され、温度にのみ左右されると長い間考えられてきた。このようなアプローチの有効性は複数の研究によって調査されてきた。[6-8]

近年発表された調査は、高密度焦点式電磁（HIFEM）技術を応用した非熱的方法で、脂肪細胞のアポトーシスを介した同様の脂肪減少も可能であると明らかにした。[9]この新技術は電磁誘導の原則を用いて運動ニューロンを脱分極するため、中枢神経系を介さずに強力な不随意筋収縮を刺激している。こうした強力な筋肉の動員／負荷は細胞レベルで過度のエネルギー不足を誘発し得ると見なされている。この感知された過度のエネルギーの必要性は筋肉を介してホルモンによって伝達され、脂肪細胞の機能不全を促し、その結果アポトーシスをもたらす。Weissらによる同様の研究は豚の動物モデルを対象に実施され、HIFEM治療後の血漿中における高濃度の遊離脂肪酸（FFA）、クレアチンキナーゼ、様々なアポトーシスマーカーを伴う脂肪アポトーシスの客観的な組織学的データおよび増加レベルを提示した。[9]著者らは、小胞体ストレスが、観察したアポトーシス促進のメカニズムである可能性を提唱した。

複数の追加研究は、細胞外のFFAレベルの増加が小胞体（ER）ストレス応答を誘発する可能性があることを実証した。[10,11]ERは脂質、ぶどう糖、タンパク質の代謝に関与する中心的な細胞小器官であり、細胞の栄養やエネルギー状態に対しても反応性が高い。[12]ERの効率的な機能は細胞の生存にとって不可欠であるが、ERは細胞のエネルギーレベルに摂動を与えるストレスに対して非常に敏感である。このようなストレスが細胞小器官のタンパク質の折りたたみ処理能力を低下させ、折りたたまれないタンパク質の蓄積や凝集をもたらす。これをERストレスと呼ぶ。細胞は、小胞体ストレス応答（UPR）と呼ばれるERストレスの有害作用に抵抗するため、様々な保護する働きを自ら向上させた。しかしながら、細胞の修復過程を通してタンパク質の凝集を解きほぐせない場合、生存促進シグナル伝達のメカニズムはアポトーシス促進性のERストレス応答を変化させ、最終的にアポトーシス性細胞死をもたらす。[12]

本研究の目的は、先行研究に基づいてHIFEM治療後に増加したアポトーシスレベルについて更なる証拠を提供することである。[9]脂肪細胞アポトーシスに対して提唱されたメカニズムは、FFAの放出によるERストレスに基づいているが、治療組織のFFAレベルを直接測定した研究はこれまでない。本研究の主要目的は、HIFEM治療における非熱式アポトーシス効果の根本的メカニズムをさらに調査することである。豚の脂肪組織におけるFFAおよびERストレスマーカーのレベルを評価することで、本過程の性質における有益な見識がもたらされ、提唱されたERストレスに基づくアポトーシスのメカニズムに対して支持的または反論的な根拠をもたらすはずである。

2 | 対象および方法

本研究プロトコルはチェコ共和国の農林水産省における治験審査委員会（IRB）によって承認され、実験の観察も行われた。

2.1 | 動物モデルの概要

大型で白色の豚2匹（約1歳、体重80～90kg）が実験に用いられた。適した健康状態の豚のみを採用するため、募集段階中に臨床的調査が行われた。動物を新しい環境に適応させるため1週間の順化期間が設けられた。治療中および生検サンプリング中の動物の痛みや不快感を最小限に抑えるため治療前に麻酔を投与した。麻酔は治療を観察した獣医師によって投与された。吸入麻酔薬による全身麻酔が行われた（チレタミン2mg/kg、ゾラゼパム2mg/kg、ケタミン2mg/kg、キシラジン2mg/kg）。その後、豚の耳の静脈に挿入されたカニューレを通して、プロポフォール2%（1～2mg/kg）を静脈内へ持続注入することで麻酔は持続した。両動物は呼吸停止を防ぐために気管挿管された。

2.2 | 治療手順

HIFEM技術を用いた調査対象装置（BTL Industries社のEMSCULPT）を使用して、両動物は大腿部に1回30分間の治療を受けた。装置のアプリケーター先端部に位置する円形コイルは最大1.8テスラの強度である動的磁場の交流を生成する。治療中、装置のアプリケーターは動物の大腿部に取り付けられ、固定ベルトによって固定された。刺激の強度は装置の最大出力である100%に設定された。

実験終了後、承認および認証された獣医用安楽死薬（T-61：製造元の説明に従って投与された）を研究対象動物に注入することで、（先述の）全身麻酔中に痛みを伴わずに安楽死させた。

2.3 | 生検標本の採取

合計で、隣接皮膚組織を有する皮下組織を含む5つのパンチ生検（直径6mm）が各豚から採取され、評価用に準備された。治療領域から3つの生検が採取され、対照として未治療の腹部から2つの生検が採取された（治療直後およびその8時間後に再度採取）。PCR解析とFFAを検出するための低温凍結に必要とされる生検は、RNA溶液でのさらなる分析のため保存された。

2.4 | pHメーター分析

複合電極のFC430B（Hanna Instruments社）とデジタルマイクロプロセッサpHメーターのGRYF259（GRYF HB社）を用いて皮下組織における局所pHを生体内で測定した。本装置は各治療前にキャリブレーションされた。pH測定には創傷へのpH電極の挿入が含まれた。組織外傷を最小限に抑えるため、測定（N=3）は各生検部位で一度のみ行われた。生理学的ベースラインレベルを上回る／下回る変動を記録するため、pHはベースライン時、治療直後、治療の8時間後に得られた。

2.5 | RNAマーカーの発現

仮定されたストレス応答を記録するために、採取された組織サンプルにおけるアポトーシスバイオマーカーの相対的発現が調査された。治療開始時、Total RNAはTri RT Reagent（MRC）を用いて分離され、RNeasy Mini Kit columns（Qiagen社）で精製された。RNAの純度は260nmと280nmの吸光度比として表された。cDNAを生成するため、M-MLV逆転写酵素およびmRNAに特異的なオリゴ（dT）プライマーが使用された。ERストレスによるアポトーシス過程に関与する5種類の重要遺伝子の発現（TNF-α、MMP9、BAX、TXNIP、BCL-2）は、NormFinderアルゴリズム（2004年、オーフス大学病院）を用いて、安定的に発現する遺伝子として選定された、参照遺伝子であるTBP1[13]の発現と比較して計算された。定量的PCR解析はQIAGEN QuantiTect SYBR Green PCR マスターミックス（Qiagen社）を用いて、LightCycler480装置（Roche社）で実施された。ポリメラーゼ連鎖反応プレートは、液体分注装置であるNanodrop II（BioNex Solutions社）を用いて自動で満たされた。遺伝子特異的プライマーは、NCBIのプライマー設計ソフトウェアであるPrimer-BLAST（表1参照）を用いて部分的に活用または設計された。連鎖反応は次の条件下で3回繰り返された：95℃で15分間の変性および95℃で15秒間、続いて58℃で30秒間、72℃で30秒間の50サイクルで増幅。PCR産物の特異性を検査するためLightCycler480ソフトウェア（Roche Molecular Systems社：バージョン1.5.0.39）を使用して融解曲線分析が行われた。標準曲線を作成するために10倍連続希釈のDNAテンプレートが用いられた。各プライマーセットの増幅効率（E）が定められ、E値が1.892から2.245の範囲で変動したため、遺伝子発現の計算に2.0の最適効率が使用された。

2.6 | FFAの定量化

脂肪細胞から放出されたFFAの総量が調査された。調査にはパルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アラキドン酸が含まれた（ただしこれらに限定されなかった）。初めに、脂肪組織サンプル（約0.2g）をメタノールで均質化した。FFAと共に非極性脂質が弱酸性の環境から無極性溶媒に抽出された。同時押出された非極性脂質からFFAへの分解は、順相液体クロマトグラフィーによって実施された。イオン化されたFFAの質量スペクトルを検知するため、三連四重極型質量分析計が用いられた。このイオン化は大気圧光イオン化法（APPI）を用いて行われた。質量スペクトルで得られたイオンの相対強度から、調査した標本のFFA総量を参照してFFAに関連するピーク時の領域を計算した。

2.7 | マクロ分析

治療によって引き起こされた観察可能な副作用または有害事象（あざ、発赤、肌質の変化）の徴候は治療後および収容中に直ちに報告された。また、行動パターン、歩行または動きのステレオタイプにおける変化が獣医師によって監視された。

2.8 | 統計分析

結果は平均±標準偏差（SD）として表される。治療前後のpHレベルは統計的に評価された。従属サンプルの平均間における有意差を識別するため、分析にはウィルコクソン符号付順位検定（α=0.05）を用いて両側検定が実施された。

遺伝子	5′ – フォワードプライマー – 3′	産物の長さ[b]/E[c]/
登録番号[a]	5′ – リバースプライマー – 3′	遺伝子の特性評価
TNF-α	CCCCCAGAAGGAAGAGTTTC	92/2.079/アポトーシス促進
NM_214022.1	CGGGCTTATCTGAGGTTTGA	
MMP9	CCTTGAACACACACGACATCTTC	111/1.971/アポトーシス促進
NM_001038004.1	CCACATAGTCCACCTGATTCACC	
BAX	AACATGGAGCTGCAGAGGATG	96/1.956/アポトーシス促進
XM_003127290.5	GTTGCCGTCAGCAAACATTTC	
TXNIP	GATGACACAGATGGCTCTCAAGAC	99/1.925/アポトーシス促進
NM_001044614.2	GGATGCAGGGATCACCTCAC	
BCL-2	AGTACCTGAACCGGCACCTG	110/1.892/抗アポトーシス
XM_021099593.1	CAGCCAGGAGAAATCAAATAGAGG	

表1 ERストレス誘導性アポトーシス指標のために研究で使用されたPCRプライマー

[a] 米国国立生物工学情報センター(NCBI)GenBankの登録番号

[b] 活用されたプライマーのPCR産物のサイズはNCBIのGenBankで利用可能な最新のヌクレオチド配列に基づいたPrimer-BLASTソフトウェアを用いて得た。

[c] 特異的プライマーセットの効率

3 | 結果

3.1 | 一般的な観察

動物は順化期間中および治療処置後も良好な状態であった。副作用または有害事象は観察されず、治療部位ではHIFEMの利用に対する目に見える紅斑性の皮膚反応は示されなかった。

3.2 | pHレベル

ベースライン時（7.30±012）における治療部位の平均pHは生理学的正常値に相当し、対照部位の測定値と相違なかった。治療直後に、pHは平均0.7有意に低下し（*P*=.001）、わずかに酸性値である6.60±0.07を示した。対照部位の測定では同様のパターンを示したがあまり低下しなかった。pHは緩やかかつ僅かに低下したが、ほぼ同等の値にとどまっており、より中性な値を示している（7.11±0.11）。8時間後、pH値はほぼ元のベースライン時の値に戻った（図1参照）。

3.3 | RNAマーカー

PCR解析の結果は表2に要約している。調査した遺伝子の相対的な発現は、HIFEMから伝達された体外刺激に反応して減少（BCL-2）したのではなく、さらなる増加（TNF-α、MMP-9、BAX、TXNIP）を示している。反対に、対照サンプルは調査したマーカー間で有意な変動を示さず、治療直後および治療の8時間後の発現はベースライン時と同等であった。

一般的には、治療8時間後の研究対象マーカーレベルで大きな反応が観察された。最も高い倍率変化はTNF-α（2.14倍増加）、続いてTXNIP（2.01倍増加）、MMP9（1.62倍増加）で観察された。反対に、BCL-2の産生がベースライン時と比較して26%減衰したが、BAXマーカーは治療直後に最大に達した（1.43倍の変化）。

3.4 | FFAの総量

遊離脂肪酸の評価では、時間内にpHの測定と一致する劇的な変動を示した（図2参照）。治療組織における治療後の生検ではFFAレベルが127.10%有意に増加したことを示した一方で、対照サンプルでの変化は小さく、FFAレベルは41.60%と同等であった。さらにベースライン時と比較した際、過剰なFFAは治療の8時間後でも持続されたことが示され、治療サンプルで134.10%および対照サンプルでは51.40%の増分変化を達した。

4 | 考察

本研究の主要な所見の一つは、HIFEM治療1回後の皮下組織における増加したFFAレベルの証拠が文書化されたことであった。FFAの放出に続いてpH値が低下し、TNF-α、MMP9、TXNIP、BAX、BCL-2などの重要なアポトーシスマーカーの発現において大きな変動が伴った。質量分析および皮下組織における一時的な酸性度の増加によって、FFAの存在が確認および証明された。

治療直後に測定されたFFAレベルおよびpH値は類似した補完的な傾向を示した。急激な脂質分解の結果として、FFAが放出されたことにより生理学的pH値はわずかに酸性値まで低下した。FFAレベルは治療の8時間後に高い上昇を維持したが、体内の細胞環境を保護するために体がより中性のpH値に戻ろうとするため、pHは元の値に近い状態まで戻った。

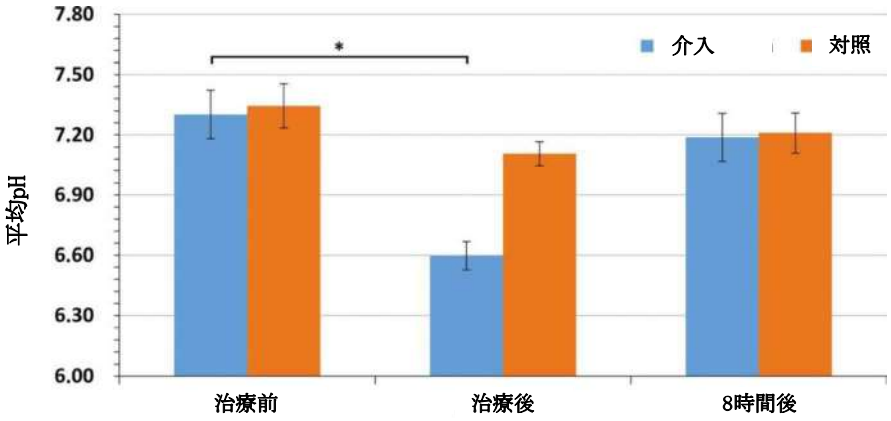


図1 ベースライン時、治療直後、治療の8時間後の皮下組織（平均±SD）におけるpH測定の結果。ベースライン時および治療後の測定で統計的に有意な差（$P=.001$）をアスタリスク（*）で表す。

また、対照サンプルは治療後の測定でFFAレベルの増加も示し、治療部位から得られたサンプルと同程度ではないものの、同じ線形関係をたどった。上記はHIFEM治療に対する反応の複雑さに起因すると仮定される。激しい筋活動によって誘導されるFFAへのトリグリセリド分解の開始は、エピネフリンのホルモンが血中へ放出されることに関連することが多い。[14]エピネフリンは血流により運ばれるため、局所的な治療部位のみに選択的に伝達されることはできないが、より多くの全身反応が現れる。このことは対照部位におけるFFAレベルの増加の説明に役立つが、脂肪細胞のアポトーシスを誘導するほどFFAレベルは高くない。上記は対照部位の変化がないRNAマーカーによっても文書化された。

また、FFAレベルの上昇によりERストレスのアポトーシス経路が誘導される可能性があると示されている。[9–11,15]本研究では、調査されたERストレスマーカーの考慮すべき発現増加が治療動物で観察され、重度のストレス反応を示している。本調査結果と同様に、脂肪組織でERストレスが生じている間、脂肪細胞がプログラム細胞死のメカニズムに関与するためTNF-α mRNAの発現が増加することが以前に証明されていた。[16]加えて、Bouloumiléら[17]はMMP9が脂肪組織の成長を抑制するという点から、脂肪細胞の分化における主要な制御因子にもなり得ることを文書化した。qPCR分析の結果に基づいて、HIFEM治療の応用はMMP9の発現を増加させ、治療した脂肪組織のERストレスに寄与する可能性を示している。

また、BAXは因子でもある。BCL-2ファミリータンパク質のメンバーであり、アポトーシス促進の活性化を示す。安静の状態では、BAXは抗アポトーシスBCL-2との相互作用によって不活性化が保たれる。重度のERストレスが生じると、BCL-2タンパクの抗アポトーシス効果が失われ発現が妨げられる。これにより、BAXの活性化が可能になり、ERストレス誘導性アポトーシスの開始を促す。[18] 本研究では、BAXレベルが増加するとBCL-2レベルは顕著に減少するというパターンが実際に観察されている。

さらに、近年の研究ではTXNIPの発現増加はERストレスと同時に起こると示されており、転写時および転写後の時点で誘導され得る。[19,20]本研究の結果はTXNIPの発現が徐々に増加し、治療の8時間後に2.01倍に達したことを明らかにした。これは脂肪組織におけるその後のアポトーシス変化を示唆している。

HIFEMにより誘発された脂肪細胞アポトーシスについて文書化された最初の証拠は、近年、豚動物モデルでWeissら[9]によって実施された。RNAマーカーの評価に加えて、脂肪と筋肉の両代謝に関して認知された様々な血液パラメータも調査された。本研究の主な貢献の一つは、超極大収縮により誘発される強力な筋肉負荷と、FFAレベルの増加により引き起こされる隣接した脂肪組織でのその後のストレス反応との関連性をさらに説明することである。このような広範囲の筋肉負荷により、治療後8時間で乳酸脱水素酵素（LDH）およびクレアチンキナーゼ（CK）の触媒活性の増加をもたらしたことが示されている。選択された参照遺伝子（HPRT1）が異なるため、qPCR値は本研究のものと等しく比較できないが、観察結果は同様の傾向を明らかにした。記録されたBCL-2のレベル減少と共に、TNF-αおよびMMP9の（ただし限定されない）増加した発現が示すように、HIFEM応用直後に血中で計測された過剰なFFAの流出に反応して、脂肪生検は強力なアポトーシス促進反応を示した。また、アポトーシスマーカーと血漿の調査はTUNEL分析を用いて補足され、治療の8時間後に最大35.95％のアポトーシス指数（標本のアポトーシス細胞比率）の上昇を示した。

表2 ベースライン時、治療直後、治療の8時間後の対照サンプル（C）を含む、調査したアポトーシスバイオマーカーの相対的発現

サンプリング	TNF-α	MMP-9	BAX	TXNIP	BCL-2
治療前	0.050 ± 0.002	0.088 ± 0.023	0.12 ± 0.01	28.89 ± 1.36	0.54 ± 0.13
治療後	0.052 ± 0.001	0.083 ± 0.022	0.17 ± 0.01	35.43 ± 2.05	0.42 ± 0.07
治療の8時間後	0.107 ± 0.002	0.142 ± 0.027	0.14 ± 0.02	58.08 ± 8.50	0.40 ± 0.08
治療後（C）	0.057 ± 0.007	0.081 ± 0.017	0.13 ± 0.02	24.31 ± 6.46	0.52 ± 0.07
治療の8時間後（C）	0.053 ± 0.003	0.083 ± 0.035	0.13 ± 0.01	26.07 ± 5.14	0.49 ± 0.10

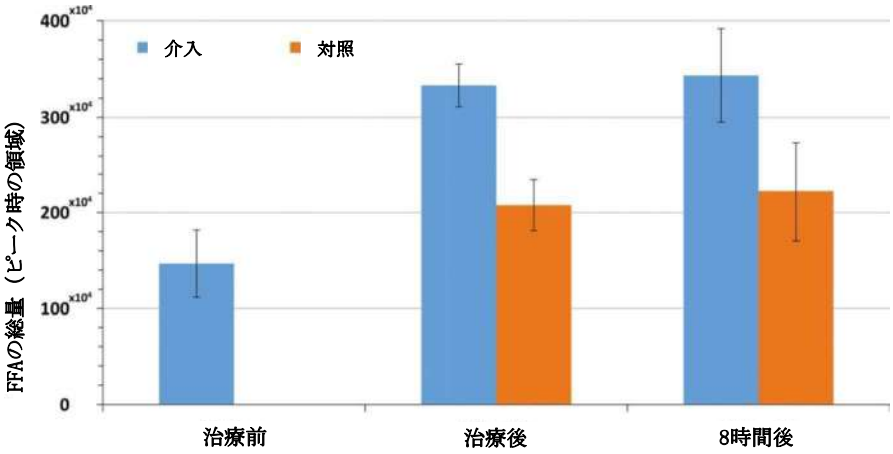


図2 ベースライン時、治療直後、治療の8時間後の標本におけるFFA総量の結果（平均±SD）。値は質量分析により得られたピーク時の全体の領域に対応する。

高密度焦点式電磁技術の安全性が証明された。紅斑のような有害事象はなく、治療動物の皮膚/表皮の統合性における変化や行動パターンの変化もなかった。どの先行研究でも有害事象は報告されなかったため、上記の観察は先行研究と一致している。[9,21,22]

本研究は過去に記録された皮下組織におけるERストレス性アポトーシスの誘導を裏付ける、新たな調査結果を提供している。本調査では対照部位の測定を含む3つの異なる定量的評価方法による利点があった。これらの方法はFFA濃度の増加と脂肪アポトーシスとの関係性をさらに検証するために用いられた。

一方で、これらの評価方法には制限を伴うことが知られている。欠点の一つは動物2匹のみというサンプル規模が相対的小さいため、ロバスト統計分析を行うことができなかった。さらに、調査の対象となる治療期間が短期間であることから、最大8時間のフォローアップ調査時間を設けた。この時間枠はWeissら[9]による先行研究と類似していた。将来的には、この調査された事象の動力学を確認し、より理解するためにフォローアップ期間を延長した、より多くのデータ要素が用いられるべきである。最後に、qPCR分析の結果は以前の調査結果と一致したが、BAXとBCL-2レベルの関連性はより詳しい調査の対象となる可能性があることを考慮する必要もある。また、ヒトによる臨床試験の代わりに豚モデルを用いることが制限として見なされる恐れがある。豚モデルは消化管、臓器サイズ、遺伝的性質、食習慣、代謝において類似しているため、消化や食事、脂肪代謝を調査している研究で受け入れられるモデルとして幅広く認識されている。[23–25]豚の皮下脂肪はヒトとの類似性が高いため、皮下脂肪組織のRNAを研究するためのモデルとして頻繁に使用される。[26]

5 | 結論

本動物研究の結果は、以前に公表された所見を裏付けており、HIFEMによって誘発された収縮が強力な代謝反応を引き起こし、FFAの過飽和をもたらすカスケード効果を誘発すると述べている。FFAレベルの急激な上昇は、小胞体ストレス応答を介して脂肪細胞のアポトーシスを引き起こすと考えられる。本研究の事象が関与する唯一のメカニズムではなく、その他の因子も同様に役割を担う可能性があることが十分に認められた。本結果はいくつかの他の生化学的過程の結果である可能性がある。そのため、付加的根拠を提供しその他の仮説も検証するためにさらなる研究が実施されるべきである。本研究は解決すべきパズルの一部分にすぎないが、本結果はFFAの流出が重要な役割を担うことを強く示唆している。

利益相反

Bernardy獣医師およびHalaas医師は開示すべきものは何もない。

倫理審査による承認

本前向き動物研究は動物実験委員会（IACUC）によって承認された。治療は医薬品安全性試験実施基準（GLP）に従って実施され、動物の取り扱いは脊椎動物の保護に関する規約に従った。

ORCID

Yael Halaas https://orcid.org/0000-0001-6550-9316

参考文献

1. Jensen MD. Role of body fat distribution and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(11 Suppl 1):S57-S63.
2. Alizadeh Z, Halabchi F, Mazaheri R, Abolhasani M, Tabesh M. Review of the mechanisms and effects of noninvasive body contouring devices on cellulite and subcutaneous fat. *Int J Endocrinol Metab*. 2016;14(4):e36727.
3. Gordeziani M, Adamia G, Khatisashvili G, Gigolashvili G. Programmed cell self-liquidation (apoptosis). *Ann Agrar Sci*. 2017;15(1):148-154.
4. Yanina I, Orlova TG, Tuchin V, Altshuler G. The morphology of apoptosis and necrosis of fat cells after photodynamic treatment at a constant temperature in vitro. *Prog Biomed Opt Imaging Proc SPIE*. 2011;7887:78870X.
5. Nassab R. The evidence behind noninvasive body contouring de- vices. *Aesthet Surg J*. 2015;35(3):279-293.
6. Zelickson B, Egbert BM, Preciado J, et al. Cryolipolysis for noninvasive fat cell destruction: initial results from a pig model. *Dermatol Surg*. 2009;35(10):1462-1470.
7. McDaniel D, Lozanova P. Human adipocyte apoptosis immediately following high frequency focused field radio frequency: case study. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(6):622-623.

8. McDaniel D, Lozanova P. Human adipocyte apoptosis immediately following high frequency focused field radio frequency: case study. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(6):622-623.
9. Mulholland RS. Non-surgical body contouring: introduction of a new non-invasive device for long-term localized fat reduction and cellulite improvement using controlled, suction coupled, radiofrequency heating and high voltage ultra-short electrical pulses. *J Clin Exp Dermatol*. 2012;03(04):157.
10. Weiss RA, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-ther- mal device: mechanism of action of non-invasive high-intensity electromagnetic technology in a porcine model. *Lasers Surg Med*. 2018;51(1):47-53.
11. Jiao P, Ma J, Feng B, et al. FFA-induced adipocyte inflammation and insulin resistance: involvement of ER stress and IKKβ pathways. *Obesity*. 2011;19(3):483-491.
12. Cnop M, Foufelle F, Velloso LA. Endoplasmic reticulum stress, obesity and diabetes. *Trends Mol Med*. 2012;18(1):59-68.
13. Hummasti S, Hotamisligil GS. Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circ Res*. 2010;107(5):579-591.
14. Zelnickova P, Leva L, Stepanova H, Kovaru F, Faldyna M. Age-dependent changes of proinflammatory cytokine production by porcine peripheral blood phagocytes. *Vet Immunol Immunopathol*. 2008;124(3-4):367-378.
15. Horowitz JF, Klein S. Lipid metabolism during endurance exercise. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2 Suppl):558S-563S.
16. Hardy S, El-Assaad W, Przybytkowski E, Joly E, Prentki M, Langelier Y. Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. A role for cardiolipin. *J Biol Chem*. 2003;278(34):31861-31870.
17. Khan S, Wang CH. ER stress in adipocytes and insulin resis- tance: mechanisms and significance (Review). *Mol Med Rep*. 2014;10(5):2234-2240.
18. Bouloumié A, Sengenès C, Portolan G, Galitzky J, Lafontan M. Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes*. 2001;50(9):2080-2086.
19. Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, Samali A. Mediators of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *EMBO Rep*. 2006;7(9):880-885.
20. Lerner AG, Upton JP, Praveen PVK, et al. IRE1α induces thioredoxin-interacting protein to activate the NLRP3 inflammasome and promote programmed cell death under irremediable ER stress. *Cell Metab*. 2012;16(2):250-264.
21. Oslowski CM, Hara T, O'Sullivan-Murphy B, et al. Thioredoxin-interacting protein mediates ER stress-induced β cell death through initiation of the inflammasome. *Cell Metab*. 2012;16(2):265-273.
22. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping: MRI evaluation of electromagnetic therapy. *Lasers Surg Med*. 2019;51(1):40-46.
23. Katz B, Bard R, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D. Ultrasound assessment of subcutaneous abdominal fat thickness after treatments with a high-intensity focused electromagnetic field device: a multicenter study. *Dermatol Surg*. 2019;45(12):1542-1548.
24. Groenen MAM, Archibald AL, Uenishi H, et al. Analyses of pig genomes provide insight into porcine demography and evolution. *Nature*. 2012;491(7424):393-398.
25. Spurlock ME, Gabler NK. The development of porcine models of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr*. 2008;138(2):397-402.
26. Nielsen KL, Hartvigsen ML, Hedemann MS, Lærke HN, Hermansen K, Bach Knudsen KE. Similar metabolic responses in pigs and humans to breads with different contents and compositions of dietary fibers: a metabolomics study. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(4):941-949.
27. Mentzel CMJ, Anthon C, Jacobsen MJ, et al. Gender and obesity specific microrna expression in adipose tissue from lean and obese pigs. *PLoS ONE*. 2015;10(7):e0131650.

本記事の引用方法: Halaas Y, Bernardy J. Mechanism of nonthermal induction of apoptosis by high-intensity focused electromagnetic procedure: Biochemical investigation in a porcine model. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19:605–611. https://doi.org/10.1111/jocd.13295

予備報告

筋線維の肥大及び過形成の非侵襲的誘発：豚モデルの生体内で評価された高密度焦点式電磁の効果：予備研究

Diane Duncan, MD, FACS; and Ivan Dinev, DVM, PhD, DSc

Aesthetic Surgery Journal
2019, 1–7
© 2019 The American Society for Aesthetic Plastic Surgery, Inc. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com
DOI: 10.1093/asj/sjz244
www.aestheticsurgeryjournal.com
OXFORD UNIVERSITY PRESS

要旨：

背景：高密度焦点式電磁（HIFEM）技術は筋肉の厚みの増加及び筋肥大が報告されてきた。しかし、本過程は未だ組織学的段階で確立されていない。

目的：本研究の目的はHIFEM治療後の豚の横紋筋組織における生体の構造変化を評価することであった。

方法：ヨークシャー種の豚3匹の片側の大腿二頭筋にのみ30分間のHIFEM治療を4回施した。4匹目の豚は対照動物としてみなされた。ベースライン時及び最終治療の2週間後、筋肉組織の生検標本が治療部位から収集された。対照の豚は、同様の部位ではあるが未治療箇所から筋生検を行った。各豚から得た25枚の組織学的スライドが評価された。認定された組織病理学者は組織の構造変化について、薄く切り取られた生検標本を分析した。

結果：組織学的分析は治療の2週間後に肥大変化を示した。筋肉量の密度はベースライン時と比較して20.56%（平均17,053.4［5617.9］μm²）増加した。同様に、筋線維密度（過形成）も増加した：スライス1枚の面積136,533.3 μm²における線維数の平均的変化は+8.0%だった。個々の筋線維の平均サイズは治療の2週間後で12.15%（332.23［280.2］μm²）増加した。対照サンプルは線維密度や過形成における有意な変化を示さなかった。

結論：病理組織学的定量化は、線維の肥大化及び過形成の組み合わせにより顕著な筋肉構造の変化を示した。対照生検では同様の変化はないと示された。本データはその他のHIFEM研究の結果と相関しており、HIFEMが筋成長の非侵襲的誘発に利用できる可能性を示唆している。

編集決定日：August 30, 2019; online publish-ahead-of-print October 26, 2019.

主に皮下脂肪の蓄積に対処するボディシェイピング業界では、筋肉は長い間軽視されてきた。しかし、硬く引き締まった筋肉は全体的な美的外観に大きく影響を与える。高密度焦点式電磁（HIFEM）技術は、通常の運動能力を超えた筋肉の引き締め及び強化のための手段を医師に提供することを目的として、近年、美容医療の分野に導入されている。

現在の非侵襲的ボディシェイピング装置は、皮下脂肪組織に対して脂肪細胞が許容できないレベルの加熱あるいは冷却に基づいており、その結果、プログラム細胞死（アポトーシス）を誘発している。[1]

Dr Duncan is a plastic surgeon in private practice in Fort Collins, CO, USA. Dr Dinev is a Professor of General and Clinical Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Trakia University, Stara Zagora, Bulgaria.

責任著者：
Dr Diane Duncan, 1701 East Prospect Road, Fort Collins, CO 80525, USA
E-mail: momsurg@aol.com; Twitter: @DrDuncanPSA

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjz244/5607540 by guest on 29 October 2019

これら高周波装置の加熱治療は、主に皮下脂肪組織で吸収される高い周波数（0.5- 50 MHz）[2]の電磁波の照射に基づいており、電磁場エネルギーは皮下脂肪組織で熱に変換される。一方で、HIFEM技術は吸収されずに組織を通って伝達する、非常に低い周波数（3-5 kHz）の電磁波を利用するため、電磁放射線による熱を伝達しない。この場合、電磁場とヒトの組織間の相互作用は、1831年にマイケル・ファラデーにより初めて記述された電磁誘導の法則に従って起こる。電磁誘導の法則では電磁場の変化が電流を誘導し、逆もまた同様であると述べている。本HIFEM装置はアプリケーター内に円形コイルが含まれており、このコイルは治療部位上に配置される。治療中、交流電流が円形コイルに伝達される。交流電流は急速に変化する電磁波を誘発させ、下層組織に伝達し、その組織で二次電流を誘導する。組織内のこれらの電流は、筋神経を支配する運動ニューロンを脱分極させ、筋収縮を誘発する。[3]

複数の研究では、筋肉の収縮力は発射頻度と神経経路の伝導性によって制限されているため、人間は筋肉を自発的には完全に活性化できないと示している。[4-7]HIFEMの適用は中枢および末梢神経系を回避し、筋神経を支配する運動ニューロンを直接刺激することで完全な筋収縮を可能にする。加えて、伝達されるパルス頻度は2つの連続する刺激間で筋肉を弛緩させず、筋肉内の超極大緊張を促すために超極大筋収縮をもたらす。

多数の研究が、HIFEM技術により伝達される、急速に変化する電磁場の効果を調査した。[8-13]Kentら、[11]Katzら、[12]Kinneyら[8]による研究は、HIFEM治療後の腹部組織における変化を調査するため、コンピュータ断層撮影（CT）、超音波検査、磁気共鳴断層撮影（MRI）をそれぞれ採用した。CT及びMRI画像で測定された腹筋の厚さは平均14.8％から15.4％まで増加し、筋肥大を示している。HIFEM技術は直接的に筋肉に影響を与えるが、本研究は腹部脂肪厚が平均17.5％から19％まで減少したことも発見した。脂肪組織におけるHIFEM治療の効果は獣医学研究によって確認され、[13]HIFEM治療後の脂肪組織におけるアポトーシス指数及びアポトーシスマーカーの増加が報告された。

人体試験の結果は、HIFEM技術が美容業界において実現可能な治療法であり、脂肪減少及び筋肉の引き締めを同時に行うボディ・コントゥアリングとして幅広く使用され得ると示唆している。現在、二頭筋、三頭筋、腓腹筋の筋力及び緊張の改善に対する本技術の使用を評価するため、臨床研究が進行されている。また、HIFEMは骨盤底筋の強化にも多く用いられてきた。[14]

組織学的レベルで確認された脂肪のアポトーシスとは異なり、筋肥大の組織学的証拠はない。筋肉の厚さは治療後に増加すると発見されたため、必ずしも筋線維の肥大を示しているとは限らない。しかし、浮腫[15]や全体的な水分不足、筋肉内の水分量の増加に関連している可能性があり、これらは時間と共に変化する可能性がある。[16]従って、組織学評価は細胞レベルで観察結果を確認する必要がある。

現在の研究は、豚モデルの筋肉細胞に対してHIFEMに基づいた単独治療の効果を調査する目的があった。目標は、筋肥大が細胞レベルで存在するかどうかを判断することであった。

方法

4匹のヨークシャー種の豚を研究対象とみなした。本研究の参加には、対象動物が身体的な面で完全に健康である必要があり、治療開始の2日前に採取された血液サンプルにより健康状態が評価された。豚3匹の片側の大腿部に動的治療を行い、4匹目の未治療の豚を対照動物とした。治療方法は、HIFEM技術を利用する装置（EMSCULPT；BTL Industries Inc.，米国マサチューセッツ州ボストン）を用いた4回の治療（各30分間）で構成され、治療回数は週2回、2週間にわたって予定された。本研究は動物実験委員会（ブルガリア食品安全庁—BFSA 委員会，ID 195/2018）により承認された。動物の取り扱いは、実験及びその他科学的な目的で使用される脊椎動物の保護に関する規約に従った。実験は2018年7月と8月に実施された。

各治療中、動物の不快感を最小限に抑えるため全身麻酔を施した。この手順は麻酔の種類及び投与量を選択した獣医により監視された。装置のアプリケーター１つが豚の大腿部後面に置かれ固定ベルトで固定された。使用される全てのパラメータは、一般的にヒトに使用されるパラメータと同一であった。装置の設定は施術者によって管理された。強度は装置の最大出力である100％まで徐々に上げ、残りの治療時間もその強度を維持した。治療の30分間、アプリケーターは連続して最大1.8Tの磁場強度で電磁パルスを伝達していた。治療部位全体に最大収縮をもたらすため、治療中にアプリケーターの位置を調整した。

筋肉組織のパンチ生検標本は、最初の治療前及び最終治療の2週間後に使い捨て生検パンチ（直径5mm）で採取された。

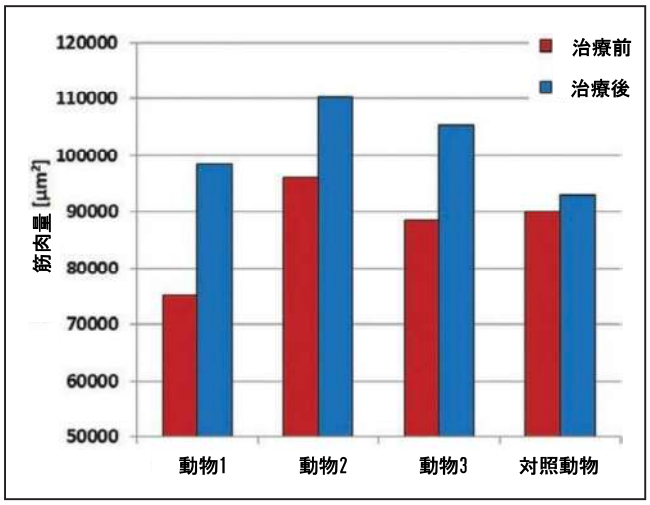


図1. 各動物のスライス1枚当たりの平均筋肉量。全ての治療対象動物が筋肉量の有意な成長を示した。対照動物の筋肉量は有意に変化しなかった。

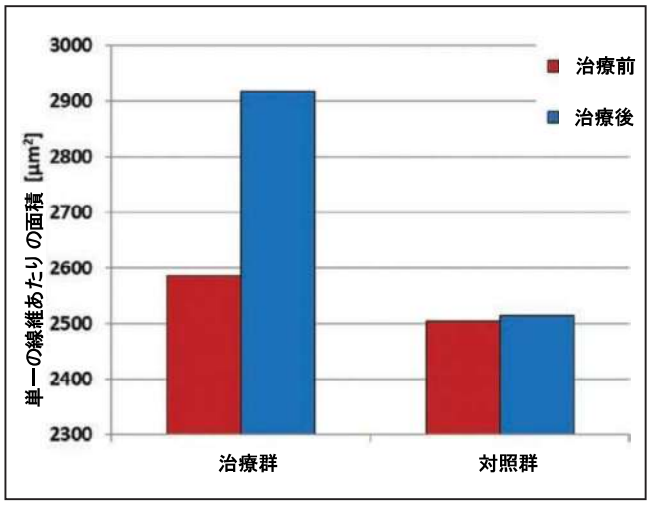


図2. ベースライン(赤)及び治療後(青)の治療対象動物(左)及び対照(右)動物における単一筋線維あたりの平均面積

サンプルは10%中性緩衝ホルマリン液で固定され、ヘマトキシリン及びエオシンで染色された。顕微鏡による評価のためサンプルは5μmの厚さで薄く切り取られた。

スライスは顕微鏡（DFC295; Leica Microsystems Ltd, Germany）の下で検査され、ソフトウェアLeica Application Suite（バージョン 4.9.0)を用いた更なる分析のため、スライス全体の画像が取得された。各スライスの面積は136,533.3μm²であった。この分析は、筋線維密度、筋肉量密度、筋線維量の算出で構成された。筋線維密度は各スライスで個々に計算された平均筋線維数として算出された。筋肉量密度は筋肉組織が占めるスライス内の面積として定義された。筋肉量は単一筋線維あたりの面積を表している。ソフトウェアImageJ 1.52a（アメリカ国立衛生研究所, メリーランド州ベセスダ）[17]が筋肉量密度及び筋線維量を計算するために用いられた。個々の画素の色に基づいて、ソフトウェアは自動的にスライス内の筋肉組織を区分化し、筋肉組織が占める面積を計算する。

加えて、動物は治療に関連する有害事象あるいは副作用の可能性がある外見から判断できる症状について観察された。試験動物はベースライン時の検査と比較し、状態の変化を示したかを確認するため各治療後に検査された。

ベースライン時及び治療2週間後に収集されたスライス状の生検標本における組織学的変化を比較した。起こり得る変化の統計的有意性は、有意水準を5%に設定したt検定によって評価された。

結果

集められた4匹のヨークシャー種の雌豚は1.5〜2歳（平均1.7［0.2］歳）で平均体重は74.6［1.5］kgであった。全動物は、合併症又は有害事象もなく麻酔から回復した。試験動物の皮膚は、紅斑、瘢痕、裂傷、肌質の変化のような有害事象の徴候を示さなかった。全動物（治療対象及び対照動物）の体重は治療後変化しなかった。全104枚のスライスはパンチ生検標本を薄くスライスして得られた（対象あたり26枚）。統計分析では、治療対象動物から得たサンプルから筋肉量の有意な増加（$P < 0.01$）が示された。

治療対象動物において、筋肉量密度が平均20.56%（平均17,053.4［5617.9］μm²）増加した。対照動物では筋肉量密度は一定のままであり標準偏差内の変化であったが、各治療動物では増加が観察された。各動物の結果は図1で示される。

平均線維密度が35.0［6.8］〜38.2［10.5］まで8.0%増加したため治療動物において増加傾向が見られたが、スライス1枚当たりの筋線維数における変化は統計的に有意ではなかった（$P > 0.05$）。対照動物における1枚当たりの平均筋線維密度は、ベースライン時で36.0［9.1］、治療2週間後で37.0［10.2］であった。差は統計的に有意ではなかった（$P > 0.05$）。

治療後、単一筋線維あたりの平均面積は、治療群で12.15%（332.23［280.16］μm²）有意に増加した（$P < 0.05$）。対照動物では、線維面積は一定のままであった。平均結果は図2を参照。

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjz244/5607540 by guest on 29 October 2019

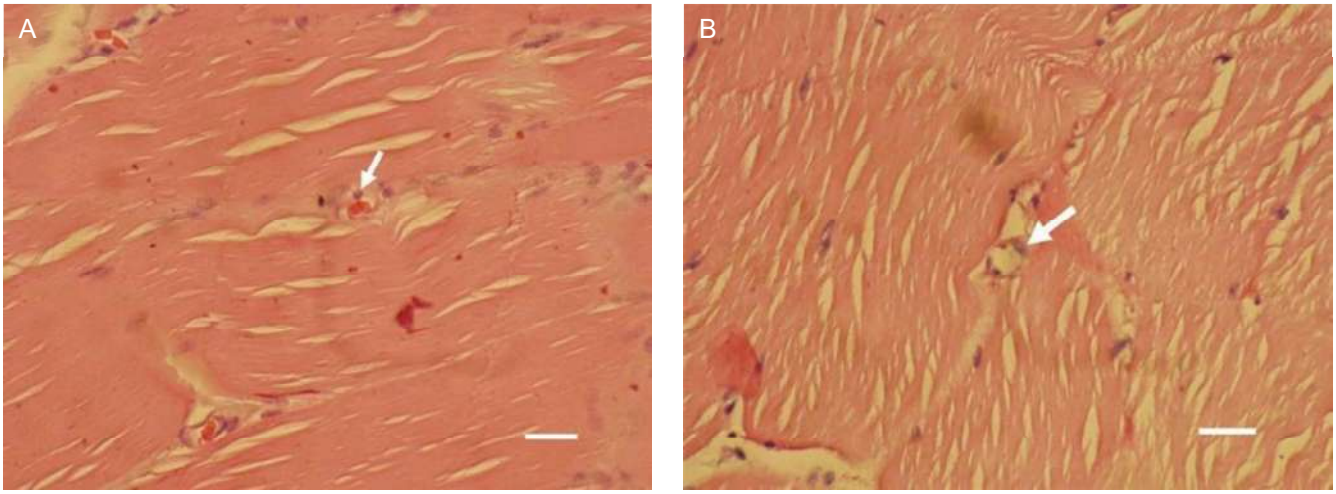


図 3. (A, B) 白の矢印は、治療動物から得た2週間後のフォローアップサンプルにおける、新たな毛細血管の増成が始まる内皮細胞の発現部位を指す。白の棒線, 35 μm

さらなる観察では、2週間後のフォローアップで得た治療群の組織学サンプルにおいて筋肉組織の新生血管が広範囲で見られた。図3は新たな毛細血管の増成を表すサンプルを示す。

考察

筋肥大は通常ヒトに見られる。しかしながら、全体的な筋肉の増加の原因は単に個々の筋線維の太さが増加（線維肥大）した、あるいは線維肥大と既存の線維増殖／新たな線維の生成（過形成）の組み合わせによるという証拠はほとんどない。ヒトの過形成は科学界で論争の的になるが、既存の研究では、一連の通常の運動後にこの現象を評価している。[18]一方で、HIFEMは30分間の時間枠内で約2万回の強力な超極大収縮を誘発する。この収縮は自発的には達成できないため、過形成に至る程効果が顕著に高くなる可能性がある。HIFEM技術に対する先行研究はMRI、CT、超音波画像で筋厚の増加を示し、筋肥大の証拠を提示している。[8,11]しかし現在に至るまで、組織学的レベルで筋肉に何が起こるのかを検査した研究はない。現在の研究では個々の筋線維におけるHIFEM治療の効果を評価することにより、以前に研究されていなかった既存の文献規模を広げている。

本研究はHIFEM治療が細胞レベルで筋肥大を誘発することが可能かどうかを判断する目的があった。組織学的調査は4回のHIFEM治療が筋肉組織において顕著な成長を誘発したことを示した。観察された20.56％の総筋肉量の増加は、主に個々の筋線維における体積増加、すなわち筋線維肥大（12.15％の増加）と、部分的には筋線維数の増加、すなわち過形成（8.0％の増加）によって引き起こされるようであるが、後者は統計的に有意ではなかった。

現在の研究で観察された筋肉成長は、筋肉におけるHIFEM治療の効果を調査している以前の調査と相関している。Kentら[11]とKinneyら[8]はそれぞれ14.8％及び15.4％の筋厚が増加したことを報告した。これらの研究と比較して、本研究で見られた細胞レベルにおける20.56％の増加は大きく、おそらく筋肉組織の密集化が原因と考えられる。この密集化は筋肉繊維を覆っている結合組織（筋内膜）が、増加した筋肉量によって圧縮されるためである。これは組織学的スライスで観察され、事例は図4に示される。本研究は組織学的段階でHIFEM技術による肥大効果を調査する初の研究である。従って、現在の結果と比較可能な他の組織学的調査はない。

顕著な過形成が確認できなかった原因は短期間のフォローアップに起因する可能性がある。治療後のサンプルは最終治療の2週間後に収集された。線維の肥大よりも発生に時間を要する可能性があるため、2週間という期間は過形成の変化を完全に証明するには不十分であったかもしれない。Crameriら[19]による研究では、一連の運動後、筋衛星細胞レベルの増加の発見に4〜8日を要したことが分かった。従って、これらの細胞を明確に認識できる新しい筋線維へと最終分化させるには、2週間以上を要する可能性がある。

ヒトの筋肉の過形成を決定的に立証する証拠がないため、ヒトにおける筋線維の過形成及び筋肥大の役割は論争の的になる。[20,21]本研究で観察された過形成の徴候は、必ずしもヒトに応用されるものではないが、同様の変化がヒトの研究で見られるかどうかを調査することは有益だと考えられる。先行研究では、運動後にのみ過形成を調査したが、HIFEMは“運動による収縮”よりも著しく強度が高く強力な収縮を促し、最終的には新しい筋線維へと筋衛星細胞の最終分化を誘発させる可能性がある。

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjz244/5607540 by guest on 29 October 2019

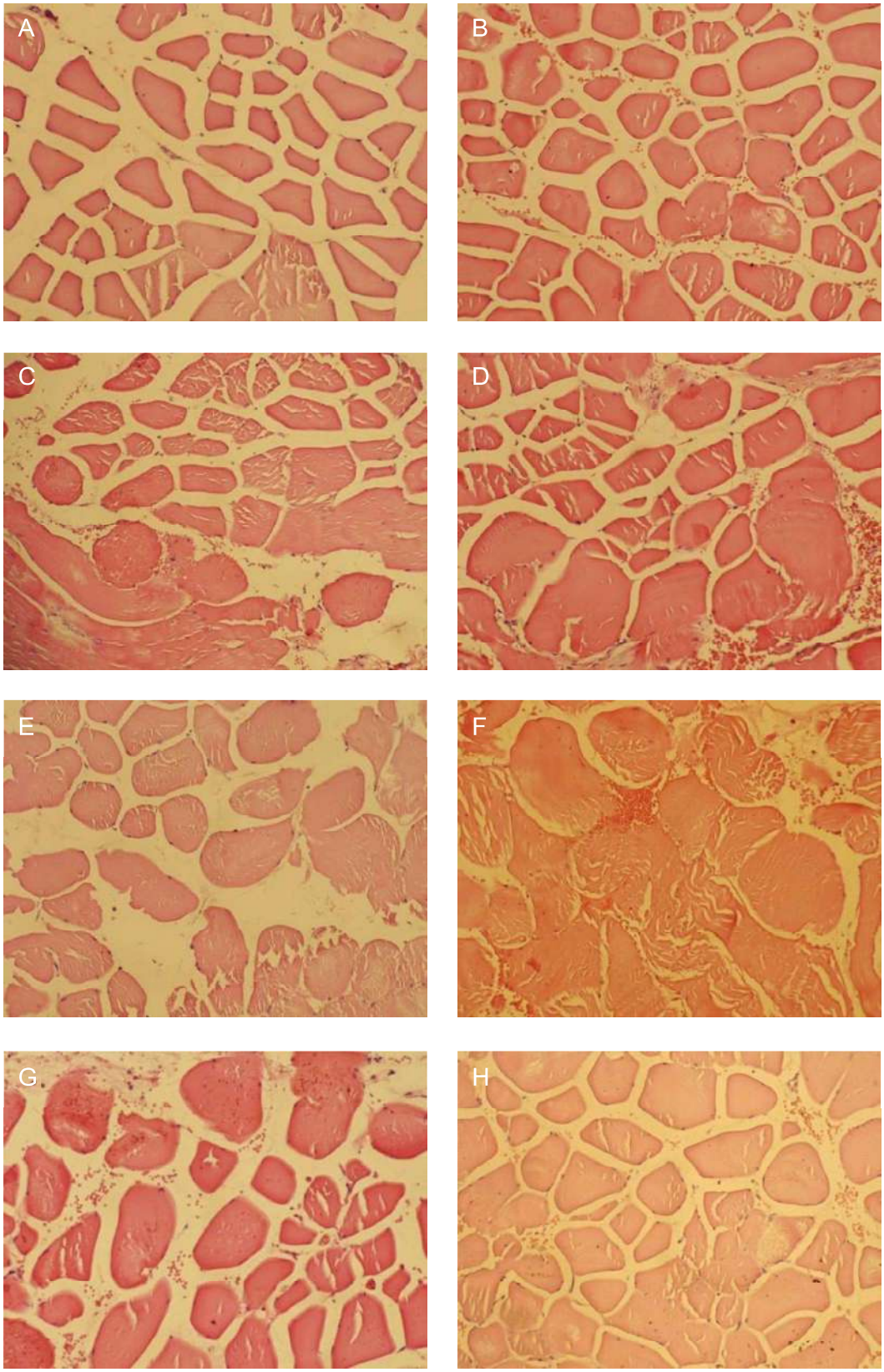


図4. （A, C, E, G）ベースライン時及び（B, D, F, H）治療2週間後で撮影されたスライスの組織学的画像例。ベースライン画像（A,C,E,G）は筋線維の正常な構造を示す一方で、治療後の画像（B,D,F,H）は筋線維の肥大を示し、筋肉細胞の直径は著しく大きくなっている。全画像で同じ倍率を使用。

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjz244/5607540 by guest on 29 October 2019

磁気刺激に基づくHIFEM技術に加えて、電気筋肉刺激（EMS）や経皮的電気神経刺激（TENS）のような電気刺激に基づく方法は筋肉トレーニングとして過去に用いられてきた。[22-24]TENS及びEMSは主にリハビリテーションや理学療法で利用されるが、HIFEMはボディ・コントゥアリングを目的とした筋肉に影響を与える初の技術である。しかし電磁刺激は電気刺激よりも多くの利点をもたらすように思われる。電気刺激とは異なり、2倍のピークトルクを誘発し[25]、高い刺激強度で痛みや火傷の危険性がない[26,27]。更に電磁刺激は細胞内へより深く浸透することが判明し、[28]観察された大きなピークトルクと関連している。本研究で有害事象がないことはヒトを対象とした先行研究と相関関係がある。HIFEM技術が非熱的性質のため、熱による組織損傷の危険性は排除される。超極大収縮の後に横紋筋融解が生じる可能性があると想定されたが観察には至っていない。その他予想された合併症や有害事象として、長期の筋肉痛、腫れ、あざ、痙攣、皮膚上の紅斑が挙げられたが、どの症状も確認されなかった。

増加した筋肉量へ栄養を供給するために、新たな毛細血管の成長が開始される場合、観察された新生血管はHIFEM治療によって誘発された高負荷に対する適応反応のようである。[29,30]しかし、新生血管の水準は定量化されていないため、明確な結論として考慮されるべきではない。したがって、本観察は客観的証拠を提供するために今後更なる調査を受けるであろう。

本研究における制限の一つはサンプルの規模である。研究は脊椎動物保護に対する規約に従い、動物の数を最小限に抑えるため、4匹の動物（治療動物3匹と対照動物1匹）のみが参加した。しかしながら、本研究の検出力を高めるために104枚以上の組織学的スライスが検査及び評価された。上記で述べたように、長期であればより大きな肥大及びより高い水準の過形成が確認される可能性があるため、本研究における別の制限は治療から筋肉生検までの期間が短いことである。また、観察された結果はヒトにも完全に応用されない可能性があるため、研究における被験動物の使用も制限として見なされる可能性がある。一方で、豚モデルはヒトと生物学的に類似性が高い理由から、適切な代替モデルとして広く使用されている。

本結果はHIFEMが強力な筋収縮を誘発し、筋線維肥大という形で筋組織の反応を引き起こすと示唆している。これは、治療後のCT[11]及びMRI[8]画像において筋肉厚の増加を報告している先行研究と相関している。今後の研究では、筋衛星細胞レベルの観察などの評価方法を追加し、観察された過形成の効果における更なる検証に焦点を当てるべきである。[31-33]加えて、衛星細胞の潜在的な最終分化を発見するために長期間のフォローアップが必要である。

著者の知る限り、複数の研究が治療後の筋肉量増加を報告したが、HIFEM治療後の強度の変化を調査している先行研究は報告されていない。[8,11,12]不確かではあるが、患者は治療後の運動中に筋力の増加を頻繁に報告し、筋肉量の増加は筋力の増加にもつながると推測する場合がある。今後の研究では、HIFEM治療前後に筋力評価を含め、この仮説上の利点を文書化する必要がある。

結論

組織病理学的評価は細胞レベルにおけるHIFEM治療の肥大効果を発見した。この肥大効果は、先行研究において観察された筋肉成長と相関している。結果は、激しい筋肉活動がHIFEM治療中に誘発さることを示唆しており、本技術が筋肉の引き締めに有益な手段として利用できることを示唆している。

開示

著者らは、本記事の研究、著作、出版に対する敬意と共に、潜在的な利益相反がなかったことを宣言した。

資金提供

著者らは本記事の研究、著作、出版に関する経済的支援を受けていない。

参考文献

1. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. ***J Eur Acad Dermatol Venereol.*** 2015;29(9):1679-1688.
2. Beasley KL, Weiss RA. Radiofrequency in cosmetic dermatology. ***Dermatol Clin.*** 2014;32(1):79-90.
3. Roth BJ, Basser PJ. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. ***IEEE Trans Biomed Eng.*** 1990;37(6):588-597.
4. Gabriel DA, Kamen G, Frost G. Neural adaptations to resistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices. ***Sports Med.*** 2006;36(2):133-149.
5. Dowling JJ, Konert E, Ljucovic P, Andrews DM. Are humans able to voluntarily elicit maximum muscle force? ***Neurosci Lett.*** 1994;179(1-2):25-28.
6. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. ***Physiol Rev.*** 2001;81(4):1725-1789.
7. Knight CA, Kamen G. Adaptations in muscular activation of the knee extensor muscles with strength training

in young and older adults. ***J Electromyogr Kinesiol.*** 2001;11(6):405-412.
8. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. ***Lasers Surg Med.*** 2019;51(1):40-46.
9. Jacob CI, Paskova K. Safety and efficacy of a novel high-intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. ***J Cosmet Dermatol.*** 2018;17(5):783-787.
10. Jacob C, Kinney B, Busso M, et al. High intensity focused electro-magnetic technology (HIFEM) for non-invasive buttock lifting and toning of gluteal muscles: a multicenter efficacy and safety study. ***J Drugs Dermatol.*** 2018;17(11):1229-1232.
11. Jacob C. Novel non-invasive technology based on simultaneous induction of changes in adipose and muscle tissues: safety and efficacy of a high intensity focused electro-magnetic (HIFEM) field device used for abdominal body shaping. Presented at the 38th Annual ASLMS Conference in Dallas, TX; April 2018.
12. Katz B, Bard R, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D. Ultrasound assessment of subcutaneous abdominal fat thickness after treatments with a high-intensity focused electromagnetic field device: a multicenter study. ***Dermatol Surg.*** 2019. doi: 10.1097/DSS.0000000000001902. [Epub ahead of print]
13. Weiss RA, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: mechanism of action of non-invasive high-intensity electromagnetic technology in a porcine model. ***Lasers Surg Med.*** 2019;51(1):47-53.
14. Samuels JB, Pezzella A, Berenholz J, Alinsod R. Safety and efficacy of a non-invasive high-intensity focused electromagnetic field (HIFEM) device for treatment of urinary incontinence and enhancement of quality of life. ***Lasers Surg Med.*** 2019. doi: 10.1002/lsm.23106. [Epub ahead of print]
15. Cleak MJ, Eston RG. Muscle soreness, swelling, stiffness and strength loss after intense eccentric exercise. ***Br J Sports Med.*** 1992;26(4):267-272.
16. Francaux M, Poortmans JR. Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass. ***Eur J Appl Physiol Occup Physiol.*** 1999;80(2):165-168.
17. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH image to ImageJ: 25 years of image analysis. ***Nat Methods.*** 2012;9(7):671-675.
18. Reggiani C, Kronnie T. Hyperplasia in exercise-induced muscle growth? ***Basic Appl Myol.*** 1999;9(6):289-292.
19. Crameri RM, Langberg H, Magnusson P, et al. Changes in satellite cells in human skeletal muscle after a single bout of high intensity exercise. ***J Physiol.*** 2004;558(Pt 1):333-340.
20. Spiering BA, Kraemer WJ, Anderson JM, et al. Resistance exercise biology: manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways. ***Sports Med.*** 2008;38(7):527-540.
21. McCall GE, Byrnes WC, Dickinson A, Pattany PM, Fleck SJ. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. ***J Appl Physiol (1985).*** 1996;81(5):2004-2012.
22. Langeard A, Bigot L, Chastan N, Gauthier A. Does neuromuscular electrical stimulation training of the lower limb have functional effects on the elderly? A systematic review. ***Exp Gerontol.*** 2017;91:88-98.
23. Matsuse H, Hashida R, Takano Y, et al. Walking exercise simultaneously combined with neuromuscular electrical stimulation of antagonists resistance improved muscle strength, physical function, and knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a single-arm study. ***J Strength Cond Res.*** 2017;31(1):171-180.
24. Lin VW, Hsieh C, Hsiao IN, Canfield J. Functional magnetic stimulation of expiratory muscles: a noninvasive and new method for restoring cough. ***J Appl Physiol (1985).*** 1998;84(4):1144-1150.
25. Han TR, Shin HI, Kim IS. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. ***Am J Phys Med Rehabil.*** 2006;85(7):593-599.
26. Balmaseda MT Jr, Fatehi MT, Koozekanani SH, Sheppard JS. Burns in functional electric stimulation: two case reports. ***Arch Phys Med Rehabil.*** 1987;68(7):452-453.
27. Lambert H, Baetselier ED, Vanalme G, Mey GD. Skin burn risks using transcutaneous direct current. In: Proceedings of 17th International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society. Vol 1; 1995:647-648.
28. Zborowski M, Androjna C, Waldorff EI, Midura RJ. Comparison of therapeutic magnetic stimulation with electric stimulation of spinal column vertebrae. ***IEEE Trans Magn.*** 2015;51(12):1-9.
29. Deschenes MR, Ogilvie RW. Exercise stimulates neovascularization in occluded muscle without affecting bFGF content. ***Med Sci Sports Exerc.*** 1999;31(11):1599-1604.
30. Cheng XW, Kuzuya M, Kim W, et al. Exercise training stimulates ischemia-induced neovascularization via phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent hypoxia-induced factor-1 alpha reactivation in mice of advanced age. ***Circulation.*** 2010;122(7):707-716.
31. Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Butler-Browne GS, Thornell LE. Cellular adaptation of the trapezius muscle in strength-trained athletes. ***Histochem Cell Biol.*** 1999;111(3):189-195.
32. Kadi F, Eriksson A, Holmner S, Thornell LE. Effects of anabolic steroids on the muscle cells of strength-trained athletes. ***Med Sci Sports Exerc.*** 1999;31(11):1528-1534.
33. Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. ***J Physiol.*** 2004;558(Pt 3):1005-1012.

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjz244/5607540 by guest on 29 October 2019

磁気共鳴画像法(MRI)により評価された高密度焦点式電磁(HIFEM)治療：非侵襲的腹部痩身に基づく、二つの組織効果に関する安全性および有効性の研究

Brian M. Kinney, MD, MSME, FACS[1m] **and Paula Lozanova,** MD[2]
[1]*USC School of Medicine, Hills Beverly, California*
[2]*Paula Fines Center, Sofia BG, Europe*

目的：本研究では、新しい高密度焦点式電磁（HIFEM）技術の初期評価を紹介する。主要目的は、本治療が腹部組織に及ぼす影響を定量化し、本技術を対象とした将来の研究のための仮説を立てることである。
方法：被験者22名がエムスカルプト装置(BTL Industries社、米国マサチューセッツ州ボストン)を用いて腹部治療を4回受けた。人体測定評価を記録し、ベースライン時、2ヶ月後および6ヶ月後にデジタル写真を撮影した。脊椎T12およびS1（FIESTAおよびFSPRG数列）により定められた標準的なMRI撮像法を用いて、腹筋および脂肪組織の冠状断面画像の寸法を測定し、治療により誘発された解剖学的変化を評価した。
結果：同様の組織アーチファクトによって確認されたMRI断片画像の分析では、治療２ヶ月後に筋肉の内側縁から測定した結果、脂肪組織厚が平均18.6％減少、腹直筋厚が15.4％増加、腹直筋離開が10.4％改善と、統計的に有意な（全て $P > 0.0001$）変化が観察された。「標準」とされるBMI値18.5-24.9の患者においては、より有意な改善が観察された。6ヶ月後のフォローアップから得られたMRIデータにより、変化が長期間に継続することが示された。メジャー測定により、平均3.8cmの臍下の腹囲減少が確認された。被験者の体重における有意な変化はなかった（平均－0.51b; $P > 0.05$）。有害事象は報告されなかった。
結論：非常に正確な診断法とされるMRIにより、治療２ヶ月後および６ヶ月後に、ダイエットとは無関係の筋肉の成長、脂肪の減少、および腹直筋離開の改善が明らかにされた。今後の研究では、本研究で観察された組織変化の背景にある具体的な生理的プロセスを調査する必要がある。

Lasers Surg. Med. ©2018 The Authors. *Lasers in Surgery and Medicine* Published by Wiley Periodicals, Inc.

キーワード：腹直筋離開、脂肪減少、HIFEM、磁気技術、筋肉増大

序論

ボディシェイピングにおける非侵襲的な施術の人気が急速に高まってきている。米国では、2012年から2016年の間に実施された施術数は2倍以上に増えた [1]。脂肪凍死法、高周波、低出力レーサー治療や焦点式超音波など、痩身治療に使用されている最も一般的な技術の有効性は、複数の先行研究により判明されてきた[2]。上記の技術には全ての美容医療術と同様にいくつかの制限がある。既存の痩身技術が全て熱式効果に基づいているため、冷却または熱に関連した副作用をもたらす可能性がある。さらに重要なことは、既述の技術全てが脂肪組織のみを対象として設計されている。

皮下脂肪は、人体の約25％を占める[3]ため、患者の体の輪郭に影響を与える重要な要因である。しかし、筋肉組織は人体のより大きな部分を占めている（男性42%／女性36%[4]）。そのため、個々の体型によって、患者の筋肉状態は美的外見を形成する上で、脂肪と同等もしくはより重大な役割を果たしている。それにもかかわらず、現在のところ、筋肉を自然に強化するための方法は身体的運動のみである。

磁気刺激の使用は、神経学[5-7]、精神医学[8]、理学療法[9-12]や女性の尿失禁治療[13]など、様々な医学的分野における治療の実績がある。さらに、本技術は非熱式かつ非電離式であるため使用は比較的安全だとされる[8]。

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Conflict of Interest Disclosures: All authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and have disclosed the following: Brian Kinney MD is a medical advisor to BTL. Paula Lozanova MD has no conflicts to declare.

[m]Correspondence to: Brian M. Kinney MD, FACS, USC School of Medicine, Hills Beverly, CA.
E-mail: brian@briankinneymd.com

Accepted 14 September 2018
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).
DOI 10.1002/lsm.23024

© 2018 The Authors. Lasers in Surgery and Medicine Published by Wiley Periodicals, Inc.

この技術は非常に有効的であるが、電気刺激ほど広くは使用されていない[14]。

本研究は、腹部の治療を受けた患者の生理的反応を検討することにより、高密度焦点式電磁(HIFEM)という新技術の初期評価を行っている。主要目的は、治療が腹部組織に及ぼす影響を定量化し、本技術を対象とした将来の研究のための仮説を立てることだ。本研究の結果は、HIFEMが非侵襲的痩身治療の新しい技術として使用できるかどうかを示唆することが予測される。

対象と方法

研究の対象

患者22名（女性10名、男性12名）がこの前向き、多施設、非無作為化、予備研究に参加した。平均年齢は39.4±10.2歳、治療前の平均BMIは25.7±2.4kg/㎡だった。除外基準として、「妊娠」、「授乳中」、「電磁場の使用を禁じる病症」、「心疾患」、「腹部に未治癒の創傷がある」、「鼓脹または体重に影響する併用薬の服用」が含まれた。ベースライン時の人口統計的プロフィールは表1を参照。患者は研究の参加または完了のいずれに対しても金銭的報酬を受け取っておらず、インフォームドコンセントは全員から取得した。本研究は、IRBが承認したプロトコルを使用し、適切な倫理原則に従って実施された。

研究デザイン

治療前、各患者は生活習慣に関する質問を受け、専門の栄養士と協力して毎日のカロリー摂取量が計算された。全患者は研究が完了するまで、日常の食事や生活習慣を変えずに維持するよう指示を受けた。その後患者は、IRB承認プロトコルに従ってHIFEM技術装置（EMSCULPT、BTL Industries社、米国マサチューセッツ州ボストン）を用いて2〜5日間隔で4回の治療を受けた。

表１．　ベースライン時の人口統計的プロフィール

	人数	%
年齢		
<30	6	27
30–40	4	18
40–50	7	32
>50	5	23
BMI		
<18.5 (低体重)	0	0
18.5–24.9 (普通体重)	8	36
25.0–29.9 (過体重)	13	59
>30.0 (肥満)	1	5
性別		
女性	10	45
男性	12	55
人種		
白人	22	100
出産者（10 名）	1.6[a]	

[a]平均出産数

エムスカルプトの治療

患者は麻酔を使用せず、仰向けになり治療を受けた。全治療は腹部を対象とし、1回につき30分間の連続照射を行った。アプリケーター（図1）１つを臍のあたりで皮膚上に置いた。磁気コイルの中心を臍の真上に置き、治療中アプリケーターの動きを最小限に抑えるため、消毒された固定ベルトを取り付けた。刺激の強度は0%から始め、施術者が治療開始時から60秒以内に患者の許容限界まで強度を徐々に上げた。治療中、患者の許容範囲を継続的に上げていった。施術者が腹部全体の筋収縮の強度および均一性を観察しながら、快適性と腹部における様々な筋肉群の収縮バランスについて患者に定期的に尋ねるという、二重フィードバック方法が実施された。

評価方法

患者の完全な評価をベースライン時および最終治療から2ヶ月後に行った。簡易な病歴と検査、磁気共鳴画像法(MRI)スキャン、体重と腹囲の測定、デジタル写真の撮影、および有害事象の調査が実施された。財政的制約のため、無作為に選ばれた患者はわずか4名であり、結果の長期的な傾向についての洞察を得るため、6ヵ月フォローアップに参加してもらった。

MRIスキャンを用いて治療を受けた患者の腹部脂肪および筋組織の変化を観察した。スキャンされた組織は、T12およびS1椎骨によって規定された。また、患者の胴体にかかる圧力を最小限に抑えるようアレイコイルシステムが設定された。画像は、BH-Ax-T2-FIESTAおよびBH-Ax-T1-FSPGRシーケンスを用いて取得した。資格(腹部スキャンの経験がある)を持っている放射線科医と協力し、各患者の同じシーケンスおよび同じ身体部分の臍周囲および臍上の断片が抜き取られ、皮下脂肪組織および腹直筋の厚さを測定した(InVesalius 3.1)。測定は、患者の腸骨稜間の範囲で側面に位置した複数の箇所で行われた。臍の隣接部位には筋肉構造（白線）および脂肪層（臍）が存在しないため、評価から除外された。さらに、腹直筋離開の距離は同じMRI断片を用いて測定した。

図１．エムスカルプトのアプリケーター写真

GulickIIメジャーを用いて臍下5cmの位置における腹囲を測定した。治療前、患者はこの部位に最も目立った脂肪があった。正面と側面のデジタル写真が撮影され、一貫性を確認するためにグリッドシートを使用した。治療前に収集した全データをフォローアップのデータと比較し、結果の優位性を対応のある2標本t検定で試験した。記述的データを平均値及び標準偏差として提示した。

結果

治療

全患者22名が全ての研究を完了した。ベースライン時から最終治療まで平均12.6±2.5日が経ち、最終治療からフォローアップまで平均57.1±8.6日が経過した。許容範囲に個人差はあったが、ほとんどの患者が初回治療の終了時、または2回目の治療中に90～100%の強度に耐えた。許容範囲の最小値は74%(BMI値19.7の患者)であり、22名のうち17名が強度100%に耐えた。BMIの高い患者がわずかに高い強度を許容する傾向が示された。有害事象はなかった。6名の患者が報告した唯一の副作用は、初回の治療から1日後の軽度の筋肉痛であった。すべての症例において筋肉痛は24時間以内に治まった。全体的に、患者の生活習慣や食事摂取量における大きな変化はなかった。

腹部組織のMRI評価

研究の平均変化および各患者の腹部脂肪、腹部筋肉及び腹直筋離開の変化をそれぞれ表2と図2に示す。ベースライン時と2ヶ月後のフォローアップ時の比較では3つの測定方法全てにおいて統計的に有意な変化が確認された。脂肪厚は18.6%減少し、筋肉厚は15.4%増加、腹直筋離開は10.4%改善した。全体で91%(n=20)の患者が上記3点において同時に改善した。本分析では、組織に全く変化がなかった無反応の患者は検出されなかった。上記以外に、組織における他の構造的変化は観察されなかった。

95%(n=21)の患者において腹筋量の変化が観察され、1名は変化が見られなかった。筋肉の成長は比較的一貫しており、大多数の患者は10～20%の範囲で増加を示した(表2)。変化は筋肉の両側で計算され、腹直筋の左側と右側で有意な差は検出されなかった。しかし、腹筋の左右間の(離れた)距離は患者の91%(n=20)において短縮した。1名は変化を示さず、さらにもう1名の場合、距離がわずかに増加した（＋0.26㎜または＋2.4%）。予想に反し、以前妊娠した女性患者群(n = 9)は、治療前の腹直筋離開の距離は大きくなかった(平均14.9㎜、他の患者は17.8㎜)。しかし、他の患者に比べてやや大きな改善の傾向が示された(平均短縮率11.0%、他の患者は10.0%)。腹直筋離開の短縮率の変化は、治療前の重症度（距離）とは無関係であった。また、統計的分析により、筋肉厚の変化と腹直筋離開の変化が完全に独立した効果だと確認された （P>0.05；相関係数−0.31)。より大きな筋肉成長を示した患者のMRI画像は、必ずしも腹直筋離開が大きく短縮するとは明らかにされなかった。

脂肪組織の測定は逆の傾向を示し、全患者において平均脂肪厚が減少した。２つの極端なケースのため、筋肉組織の変化と比較すると、多少脂肪減少の変動が大きかった(変動係数58.1%)。フォローアップ時、患者の82%(n=18)において10%以上の脂肪減少が示された。臍下のMRI画像における変化の絶対値は臍周囲よりも有意であった。

BMIが標準(18.5～24.9kg/m²)の患者における脂肪減少および腹直筋離開の短縮効果は、他の患者よりわずかに有意な改善が見られた。皮下脂肪量は平均20.6%減少し、腹直筋離開は11.7%短縮した。同じ測定で「過体重」の患者（25.0～29.9kg/m²）においては、それぞれ平均18.1%および10.0%の改善が見られた。

6ヶ月後のデータ

無作為に選ばれた4名の全患者において、MRI評価データを基に2ヵ月後のフォローアップ時と比較した際、筋肉厚は増加し続け、腹直筋離開も短縮し続けたことがわかった。上記の患者において、平均筋肉厚は9.67㎜(ベースライン時)から11.38㎜(2ヶ月間で17.7%増加)まで増加し、6ヶ月後にさらに11.65㎜(20.5%増加)まで増加した。腹直筋離開は平均12.95㎜(2ヶ月間)から6カ月後には11.18㎜まで改善した。同じ患者において、皮下脂肪の平均厚はベースライン時(25.72㎜)と比較して、6ヶ月後のフォローアップ時で平均3.03㎜減少(22.69㎜)した。図4参照。

その他の評価

ベースライン時と比較して、2ヶ月後のフォローアップ時では患者の平均臍下周囲が3.8±2.1cm減少した。この変化は、体重変動と統計的に無関係であり、平均体重は安定したままであった。デジタル写真は、1名を除く患者全員において明らかな美的改善を示した。特定のMRI画像と関連するデジタル写真の例を図5と図6に示す。

表２．　治療を受けた被験者の腹部組織の平均変化

測定	ベースライン	2ヶ月後	差異	P値
筋肉厚 [mm]	11.1±3.1	12.7±3.3	1.6±0.7	P< 0.001
脂肪厚 [mm]	23.6±8.2	19.3±7.6	−4.3±2.5	P<0.001
腹直筋離開 [mm]	16.6±7.2	14.9±6.7	−1.8±1.5	P<0.001
腹部周囲 [cm]	95.3±6.6	91.5±7.4	−3.8±2.1	P<0.001
体重 [lb]	175.8±24.8	175.2±24.3	−0.5±2.5	P>0.05

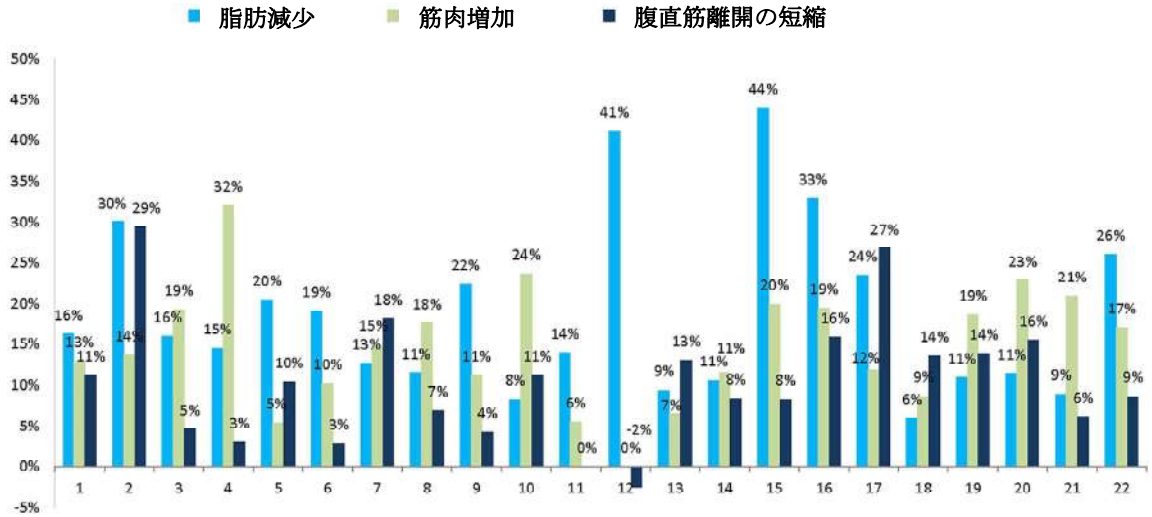


図２．各患者の腹部組織における変化（%）
皮下脂肪厚の減少(水色)、腹部筋肉厚の増加(紺色)、腹直筋離開の短縮(灰色)

考察

本研究で示されたMRIスキャンの結果、腹部を対象としたHIFEM技術は腹部組織において3つの異なる同時変化を非侵襲的に引き起こすことが示された。最終治療から2ヶ月後に観察された患者の容姿に対する改善は、非侵襲的な加熱または冷却式の痩身治療と、激しい身体的運動を組み合わせた効果と非常に似ている。

従来の治療アプローチの多くは、皮下脂肪層を(外科的または非侵襲的に)減少させることを目的としているが、どの治療法も筋肉層の強化に対応していない。現在、深層筋を強化する方法は身体的運動のみである。本研究の調査対象装置は、HIFEM技術を用いて30分間の１セッションで約2万パルスを照射する。このような神経刺激の頻度は、自発的に達成不可能な超極大筋収縮を引き起こす。筋肉組織はこのストレスに対して強制的に適応し、その結果、筋肉を増大させる。集中的な筋肉収縮によって誘発される筋肥大および過形成の原理は、先行研究[15-19]において既に立証されている。6カ月後のデータは、全体的な筋肉量および横方向の距離(腹直筋離開)の両方において筋肉が長期的に改善し続けると示唆しているが、正確な生理機能をより理解するためには、さらなる調査が必要である。

集中的筋肉トレーニングの研究では、脂肪分解の反応が収縮筋に隣接する脂肪組織で行われると明らかにされた[20]。本研究で使用されたMRIスキャンにより、脂肪組織の減少は治療直後ではなく最終治療から2ヶ月後に観察できた。脂肪の継続的な減少に関する説明として、脂肪分解の反応が非常に強いため、遊離脂肪酸(FFA)が過剰に放出され、脂肪細胞を中毒させ細胞死を引き起こすことが挙げられる。

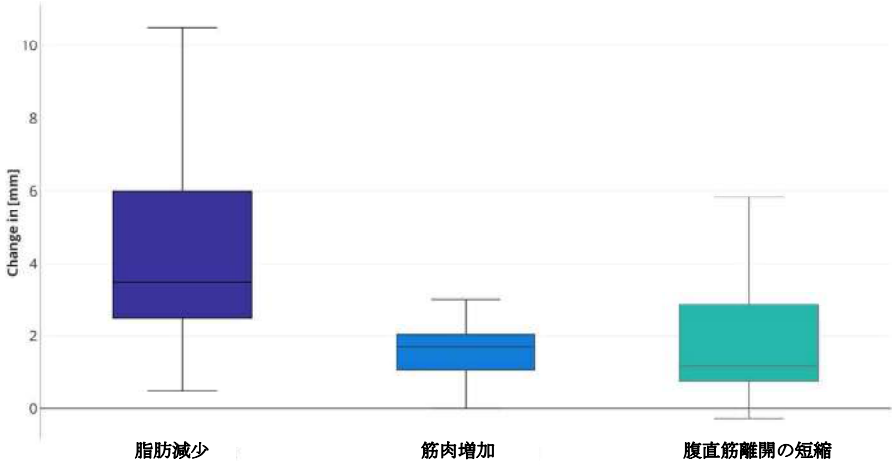


表３． MRIスキャンデータから計算されたグラフは、治療を受けた患者の腹部組織における変化の中央値、四分位値、最大および最小サンプル値を表す。変化はベースライン時と治療2ヶ月後の比較を表している。

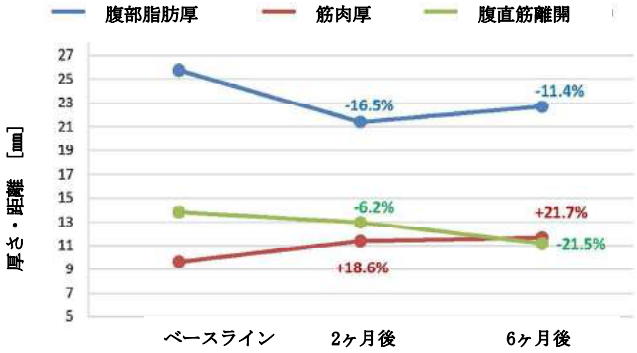


図４．MRI評価による治療6ヶ月後の平均結果

このような細胞反応は、他の医学分野における複数の研究によって既に判明されている[21-24]。最近の組織学的研究では、HIFEM治療を1回受けたブタから、脂肪細胞のアポトーシス指数が有意に増加したことが報告された(Weiss R, presented at ASLMS、米国テキサス州ダラス、2018年4月)。上記の観察は、分子生物学的結果におけるmRNAアポトーシスマーカーの増加、ならびに血清中のFFA濃度の増加と関連していた。さらに、120の組織学的サンプルから、アポトーシス指標が91.7%(18.8から35.9まで)増加したと計算された。これは、筋肉収縮後に放出されるFFAと脂肪アポトーシス間における潜在的な関係を示唆しているが、この仮説の検証は本研究の目的ではないため、さらなる研究が必要とされる。

第3の主要な観察は腹直筋離開の改善であり、むしろ変動的であった。84.8%の変動係数は、腹直筋離開のわずかな変化から劇的な改善まで、患者の反応が著しく異なることを示している。ベースライン時では、医学的定義（離開＞2.7cm）[25]に相当する腹直筋離開を有する患者は1名のみであったが、91%の患者が改善を示した。HIFEMの使用により、重度の症状を有する患者だけでなく、個々の症状に関係なく多くの患者に効果的であることを示唆している。上記を踏まえ、電磁場技術を用いて腹直筋離開を改善するこの概念については、さらなる調査が必要とされるであろう。さらに、HIFEM治療は腹直筋離開が医学的な意味で診断される前の予防法としての役割を果たしている可能性があるが、これにはさらなる研究が必要とされるだろう。

今回のサンプルは細分化されたサブグループの詳細な統計分析には十分ではないが、データから性別や年齢が治療結果に影響しないと示している。体重が重い患者よりも痩せている患者の腹部組織において有意な変化が観測されたという事実は、磁気コイルから遠ざかるにつれて磁場の強度が減少する原理に起因する可能性が高いと考えられる。BMIの高い患者の場合、電流に反応する運動ニューロンと電磁コイルの間の距離は、間にある蓄積した脂肪が原因で大きくなる傾向がある。このような患者は、BMI値が標準の患者と比較した場合、集中的な筋収縮に達することができない可能性がある。HIFEMの誘導効果は距離とともに減少するという事実にもかかわらず、アプリケーターから7cm以上の距離からでも効果を感じることができる。本研究のデータは、皮膚をつまむことができ、皮下脂肪が1インチ（2.5cm）未満の患者が理想的である可能性を示唆している。また、6ヶ月後のフォローアップデータは組織の変化が継続する可能性があると示唆している。しかし、長期間の調査を実施した先行研究の事例がないため、追加の治療が必要かどうかを判断するための患者のフォローアップは4〜6ヶ月間が合理的だと考えられる。

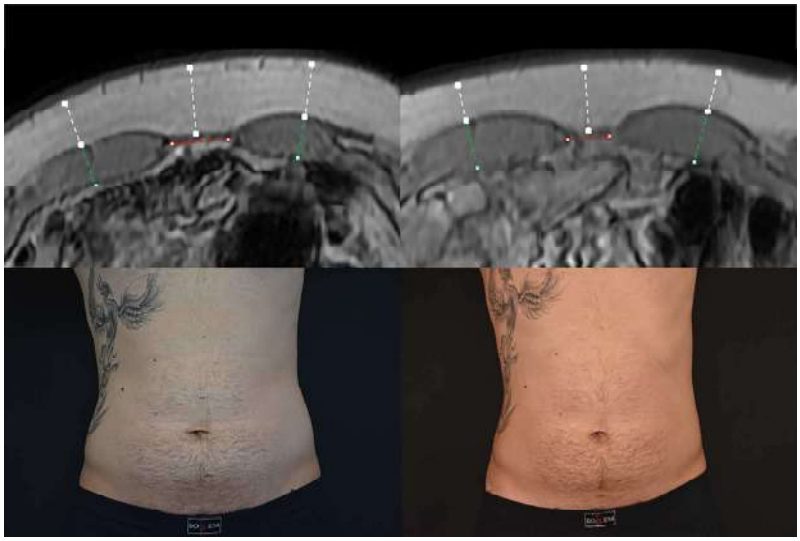


図５．　患者ID２のベースライン時(左)と治療2ヶ月後(右)のMRI画像とデジタル写真
男性(30歳)、BMI24.8 kg/㎡(ベースライン)及び24.5 kg/㎡(2ヶ月後)、体重 -2.2 lb.(-1.2%)、皮下脂肪－30.3%(白線)、筋肉厚＋13.7%(緑線)、腹直筋離開－24.9%(赤線)、腹囲－3cm。全ての効果の組み合わせにより腹部の全体的な改善をもたらした。

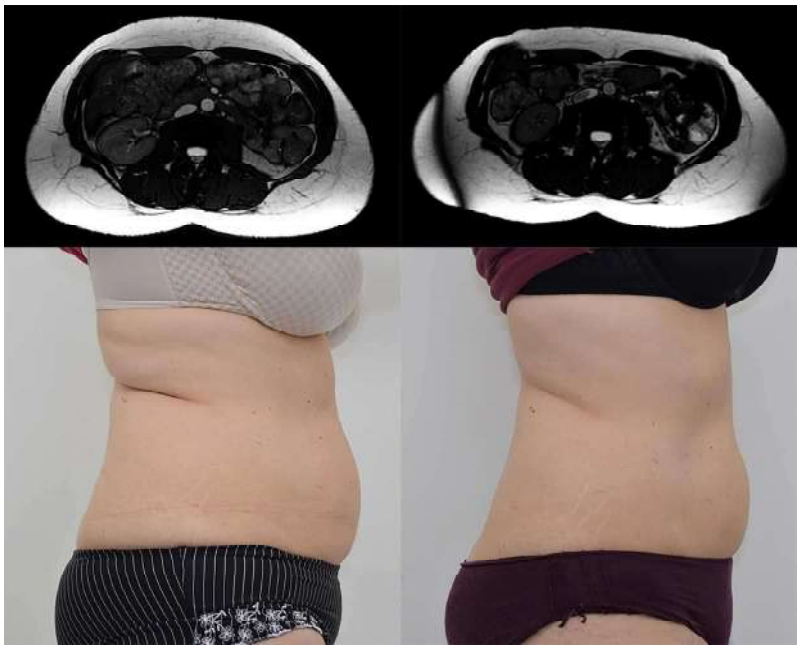


図６． 患者ID16のベースライン時(左)と治療2ヶ月後(右)のMRI画像とデジタル写真
女性(52歳)、BMI 25.1 kg/㎡(ベースライン)及び24.4 kg/㎡(2ヶ月後)、体重 -4.4 lb.(-2.9%)、皮下脂肪－32.9%、筋肉厚＋19.4%、腹直筋離開－15.9%、腹囲－5.7㎝
全ての効果の組み合わせにより腹部の全体的な改善をもたらした。

結論

本研究の目的は、調査対象装置の有効性に関する決定的な証拠を確立することではなかった。著者の知っている限り、非侵襲的ボディシェイピングを目的としたHIFEM技術の使用を調査した査読の先行研究はない。本書に記したデータは22名の患者の初期評価を示しており、治療に対する身体の潜在的な生理的反応を示唆している。結論として、治療の直接的な結果から、腹部組織における3つの同時効果を誘発するという仮説が立てられるだろう。しかし、この仮説を検証し、本研究で観察した効果の正確な作用機序を立証するためには、より大規模な比較研究及び組織学研究が必要とされる。上記が検証されれば、HIFEM技術は既に確立された痩身市場に、筋肉形成の効果をもたらす非侵襲的ボディシェイピングの全く新しいアプローチとして代表される技術になるだろう。

参考文献

1. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery (2016). Cosmetic surgery national data bank statistics. http://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016.pdf. Accessed April 25, 2017.
2. Bernstein D, Farberg AS, Khorasani H, Kriegel D. Noninvasive body contouring: Literature review and summary of objective data. SKIN J Cutan Med 2017;1:18–31.
3. Muth ND. What are the guidelines for percentage of body fat loss. Am Counc Exerc ACE Ask Expert Blog 2009. https://www.acefitness.org/education-and-resources/lifestyle/blog/112/what-are-the-guidelines-for-percentage-of-body-fat-loss.
4. Wallis MC, Davies EA, Thalib L, Griffiths S. Pelvic static magnetic stimulation to control urinary incontinence in older women: A randomized controlled trial. Clin Med Res 2012;10:7–14.
5. Ziemann U. Cortical threshold and excitability measurements. In: Eisen A, editor. Handbook of Clinical Neurophysiology. vol.4. Supplement C vols. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 2004. pp 317–335.
6. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J Physiol 2000;527:633–639.
7. Badawy RAB, Loetscher T, Macdonell RAL, Brodtmann A. Cortical excitability and neurology: Insights into the pathophysiology. Funct Neurol 2012;27:131–145.
8. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009;120:2008–2039.
9. Bogataj U, Gros N, Kljajić M, Aćimović R, Maležič M. The rehabilitation of gait in patients with hemiplegia: A comparison between conventional therapy and multichannel functional electrical stimulation therapy. Phys Ther 1995;75:490–502.
10. Currier DP, Mann R. Muscular strength development by electrical stimulation in healthy individuals. Phys Ther 1983;63:915–921.
11. Han T-R, Shin H-I, Kim I-S. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: Comparison of pain with electrical stimulation. Am J Phys Med Rehabil 2006;85:593–599.
12. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral electrical and magnetic stimulation to augment resistance training. J Funct Morphol Kinesiol 2016;1:328–342.
13. Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Extracorporeal magnetic innerva- tion therapy for stress urinary incontinence. Urology 1999;53:1108–1111.
14. Szecsi J, Schiller M, Straube A, Gerling D. A comparison of functional electrical and magnetic stimulation for propelled cycling of paretic patients. Arch Phys Med Rehabil 2009;90:564–570.
15. Charette SL, et al. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. J Appl Physiol 1991;70:1912–1916.
16. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. J Strength Cond Res 2010;24:2857–2872.

17. Seynnes OR, de Boer M, Narici MV. Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. J Appl Physiol 2007;102: 368–373.
18. Alway SE, Grumbt WH, Gonyea WJ, Stray-Gundersen J. Contrasts in muscle and myofibers of elite male and female bodybuilders. J Appl Physiol Bethesda Md 1985 1989;67: 24–31.
19. Marconnet P, Komi P. Muscular Function in exercise and training. 3rd International symposium on biological sciences in sport, nice, October/November 1986. Med Sport Sci 1987;26:67–89.
20. Stallknecht B, Dela F, Helge JW. Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E394–E399.
21. Hardy S, El-Assaad W, Przybytkowski E, Joly E, Prentki M, Langelier Y. Saturated fatty acid-induced apoptosis in MDA-MB-231 breast cancer cells. A role for cardiolipin. J Biol Chem 2003;278:31861–31870.
22. Gunduz F, Aboulnasr FM, Chandra PK, et al. Free fatty acids induce ER stress and block antiviral activity of interferon alpha against hepatitis C virus in cell culture. Virol J 2012;9:143.
23. Guo W, Wong S, Xie W, Lei T, Luo Z. Palmitate modulates intracellular signaling, induces endoplasmic reticulum stress, and causes apoptosis in mouse 3T3-L1 and rat primary preadipocytes. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;293: E576–E586.
24. Zhang Y, Xue R, Zhang Z, Yang X, Shi H. Palmitic and linoleic acids induce ER stress and apoptosis in hepatoma cells. Lipids Health Dis 2012;11:1.
25. Benjamin DR, Van de Water ATM, Peiris CL. Effects of exercise on diastasis of the rectus abdominis muscle in the antenatal and postnatal periods: A systematic review. Physiotherapy 2014;100:1–8.

高密度焦点式電磁(HIFEM)技術に基づいた装置による治療後の腹部脂肪及び筋肉組織での同時変化：コンピュータ断層撮影評価

David E. Kent MD,[a] Carolyn I. Jacob MD[b]
[a]Skin Care Physicians of Georgia, Macon, GA
[b]Chicago Cosmetic Surgery and Dermatology, Chicago IL

要旨

目的：本研究は、腹筋及び腹部の皮下脂肪における変化の誘発に対する高密度焦点式電磁技術の効果を調査する。

方法：男女の被験者22名（年齢34～64歳、平均BMI, 23.5kg/m²）は高密度焦点式電磁装置を用いて腹部の治療を8回受けた（週2回）。被験者はベースライン及び8回治療の1か月後にコンピュータ断層撮影（CT）によって検査された。皮下脂肪厚、腹筋、腹直筋離開を測定するために臍下及び臍上のスライスが使用された。加えて、標準化された写真、体重、腹囲の測定結果が収集された。

結果：ベースラインとフォローアップの測定を比較すると、CTデータは皮下脂肪において平均17.5%（−3.1±1.9mm）の減少と同時に腹直筋の14.8%（+1.5±0.8mm）の肥厚を示した。被験者はウエスト周囲が平均3.9±3.1cm減少した。腹囲減少効果の多くが4回治療後に達成された。腹直筋離開の幅は9.5%（−2.0±1.7mm）減少した。体重変化はわずかであった（P<0.05）一方で、全ての結果は非常に有意だった（P<0.01）。デジタル写真は多くの被験者の美的改善を示した。治療は痛みもなく有害事象もなかった。

結論：結果は、調査された装置が腹部のボディ・スカルプティングにおいて効果的であることを示唆する。本技術は腹直筋肥大及び腹部の皮下脂肪減少をもたらした。観察された86%の改善を実現する理想的なプロトコルとして、データは4回の治療を提唱している。

J Drugs Dermatol. 2019;18(11):1098-1102.

序論

長期間の集中筋力トレーニングプログラムは等尺性収縮力[1,2]を向上させて筋肥大[3,4]を引き起こすと知られており、肥大効果は主に誘発された筋肉の微細損傷によって引き起こされるという仮説が受け入れられている。[5,6]しかし、複数の研究は何らかの運動を続けようとする人々の約50%が、数か月後にはモチベーション不足により途中で諦めると示している。[7,8]磁気刺激は筋力トレーニングに代わるものとして調査され、結果は筋力の向上を示した。[9,10]

最近の研究[11-14]では、高密度焦点式電磁（HIFEM）技術の治療によって誘発された強力な筋収縮が、前腹部の筋肉量の増加、皮下脂肪厚の減少、腹直筋の間隔幅の減少をもたらしたと報告した。最終結果では腹部のウエスト周囲が減少し、腹部全体の外見が改善した。HIFEM技術は、ファラデーの電磁誘導の法則で説明されているように、線材コイルにより生成される急速な磁場変化に基づいており、基礎組織で二次電流を誘導する。[15]電流は運動ニューロンで活動電位を誘発し、結果として治療部位に筋収縮を引き起こす。[15]

筋肉及び脂肪組織の変化を報告した初期のHIFEM研究では4回の治療が行われた。誘発された筋収縮の回数が多いため、結果として筋肥大の増加及び脂肪減少をもたらす、より多くの筋肉微細損傷が生じると提唱されてきた。しかしながら、この仮説を調査した研究は不足している。

本研究は、高密度焦点式電磁（HIFEM）を利用する新たな装置（エムスカルプト, BTL Industries Inc., Boston, MA）の拡張された治療プロトコルを調査した。本研究の目的は、コンピュータ断層撮影（CT）及び拡張された治療プロトコルを用いて、腹部の脂肪及び筋肉組織における安全性と有効性を評価することである。

対象と方法

研究デザイン

本研究の対象候補者は、前月に5lbs以上の体重変化がなかった21～65歳の男女であった。研究期間中、被験者は食事及び生活習慣の大きな変化を避けるよう指示された。本研究の除外基準として、妊娠中、埋め込み型電子機器、金属インプラント（股関節置換のように治療部位付近に位置するもの；ただし肩関節置換及び/又は膝関節置換は除外基準と見なされなかった）、心臓障害、活動性悪性腫瘍の治療、電磁治療を禁止する医学的症状が挙げられた。

全体で男性3名及び女性19名の被験者が研究に採用された。被験者の年齢は34歳～65歳（平均年齢47.3±8.5歳）、平均BMIは23.5±3.5 kg/m²だった。治療前に全被験者は治療手順に関する同意書を受け取り、署名を行った。HIFEM技術に基づくエムスカルプト装置（BTL Industries Inc., Boston, MA）を用いて腹部に治療が行われた。装置はコントロールユニットと、ケーブルで装置に繋がれているコイルアプリケーターで構成され、アプリケーターは治療部位上に置かれる。アプリケーター内にある円形コイルは最大1.8Tの強度の磁場を誘発し、約7cmの深さまで到達する。

8回の治療で構成された治療プロトコルは2～3日間隔で行われた。プロトコルはIRBによって承認され、1975年のヘルシンキ宣言における倫理的原則に従った。治療1回の所要時間は30分だった。被験者は仰向けになり、臍上中央にアプリケーターを配置して治療が実施された。アプリケーターはベルクロベルトで固定された。1回目の治療中、被験者が治療中の感覚を体感できるよう、最初の磁気刺激の強度は装置の最大出力の10%程度の低い出力で設定された。その後、負荷はかかるが痛みを伴わない筋収縮を誘発させるため、被験者の許容閾値の限界まで強度は徐々に上げられた。全被験者が強度100%を達成し、治療中もこのレベルの刺激強度を維持できた。各治療中及びフォローアップ来院中、被験者は治療に関連するあらゆる有害事象について検査された。

データ収集

コンピュータ断層撮影（CT）画像は治療結果を評価するために使用された。被験者は、ベースライン及び最終治療の1か月後にGE社のVCT 64 Slice Lightspeed CT scanner（脊椎のT2及びS1により定義される身体部位）によって検査された。臍上及び臍下のスライスは取得したCTスキャンから抜粋され、皮下脂肪厚、腹直筋の厚さ、腹直筋離開の幅に対して分析及び計測が行われた。計測は臍上及び臍下の両スライスで行われ平均値が記録された。

ウエスト周囲は人体測定用メジャーで、ベースライン時及び各治療後に計測された。計測中、標準測定箇所として臍の上端で計測が行われた。更に、被験者の進歩状況を観察するため、本研究期間中に標準化された画像の撮影及び体重測定が行われた。全データは有意水準αを5%に設定し、対応のある2標本t検定を用いて有意性について統計的に検査された。

結果

全22名の被験者は一通りの治療を完了し、ベースライン時及び最終治療の1か月後にCT検査を受けた。全被験者の体重は平均1.0lb（P>0.05）の体重変化を伴い、ベースライン時の5lbs以内で維持された。筋肉厚は1か月測定で著しく増加した一方で、脂肪厚及び腹直筋離開は減少していた。ウエスト周囲は治療過程を通して徐々に減少した。結果概要を表1に示す。

表1.

結果概要

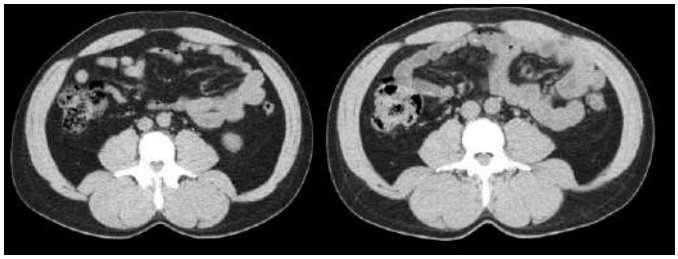
計測	ベースライン	1か月フォローアップ	差
腹直筋の厚さ [mm]	11.0±2.1	12.5±2.0	1.5±0.8 (*P*<0.001)
皮下脂肪厚 [mm]	18.3±7.1	15.2±6.5	-3.1±1.9 (*P*<0.001)
腹直筋離開 [mm]	20.1±9.2	18.1±8.8	-2.0±1.7 (*P*<0.001)
ウエスト周囲 [cm]	81.1±7.9	77.2±7.4	-3.9±3.1 (*P*<0.001)
体重 [lb]	143.8±23.6	142.8±23.5	-1.0±2.8 (*P*>0.05)

CT検査の評価は、腹直筋の厚さにおいて平均14.8%（1.5±0.8mm）の統計的に有意な増加（P<0.001）を示した。腹部脂肪が14.6%減少したにもかかわらず、筋肉の肥厚を示さなかった被験者ID15を除く全被験者が筋肉厚の増加を示した。被験者15名において計測された筋肉の肥厚は10%を超えていた。

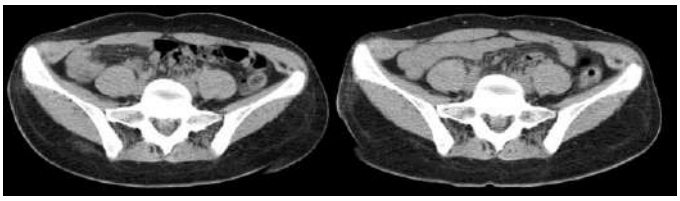
皮下脂肪組織の分析では、平均脂肪厚において17.5%（-3.1±1.9mm）の顕著な減少（P<0.001）を明らかにした。被験者22名中18名において測定された皮下脂肪の減少は10%を超え、被験者22名中12名が16%以上の脂肪減少を示した。被験者ID10は、腹筋が8%肥厚したが脂肪は減少しなかった。被験者ID8の脂肪厚は極めて薄かったため厚みの変化を計測することは不可能であった。筋肉の肥厚と脂肪厚減少の間で有意な相関関係は発見されなかった（r=0.07, n=21, P=0.77）。

図1. ベースライン時（左）及び治療の1か月後（右）に撮影された被験者3名のCT画像。(A) 被験者ID9：皮下脂肪が−30.3％（−5.38mm）減少し、腹直筋は+8.4％（+1.5mm）肥厚。ウエスト周囲は−2.0cm減少し、腹直筋離開は3.1mm改善。(B) 被験者ID11：腹直筋が+28.0％（+2.5mm）肥厚したと同時に腹直筋離開が2.9mm減少し、皮下脂肪が−32.4％（−6.8mm）減少した。被験者のウエスト周囲は2.5cm減少した。(C) 被験者ID5：皮下脂肪が−7.7％（−1.0mm）減少し、腹直筋が+21.4％（+2.4mm）肥厚した。0.84mmの腹直筋離開及び9cmのウエスト周囲減少。

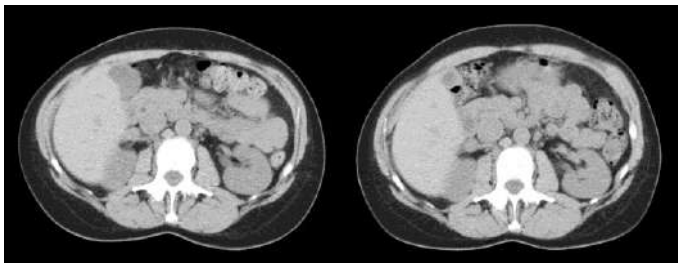
(A)



(B)



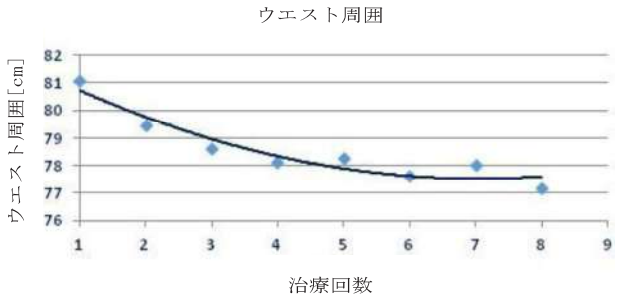
(C)



腹直筋離開の幅は、平均9.5％(−2.0±1.7mm)(P<0.001)の減少を示した。筋肉の肥厚及び左右における腹直筋離開の減少で相関関係は発見されなかった（r=0.35, n=20, p=0.13）。被験者3名におけるベースライン及び1か月後のCT画像は図1で症例として表示されている。本研究の少し前に腹部形成術を受けた被験者ID1では腹直筋離開は測定できなかった。

治療後の計測と比較した際、ウエスト周囲の計測は平均3.9±3.1cm（P<0.001)の減少を示した。減少傾向は全測定を通して見られたが、主な下降は最初4回の治療中に観察された（平均3.0±2.52cm）。

図2. 各治療後の平均ウエスト周囲を示すグラフ



4回目以降の治療は腹囲減少（0.93±1.78cm）をもたらすが、最初の4回の治療程ではない。一連の治療でのウエスト周囲については図2に記録され、3次多項式の曲線がこのデータに当てはめられた。

電磁によって誘発された筋収縮を初めて経験した被験者は、最初のパルスを強く感じると述べたが、すぐにその感覚に慣れ、その後治療が快適であることが分かった。被験者の多くが激しく強力な筋収縮を報告したが、不快感はなかった。治療に関する痛みを報告した被験者はいなかった。数名の被験者は治療の翌日に、トレーニング後の疲労に相当する筋肉痛や筋肉疲労を報告した。加えて、如何なる有害事象も観察されなかった。

考察

本研究の結果は、HIFEM技術が腹部脂肪及び骨格筋に対する二重効果を効果的に誘発したことを示している。ほぼ全ての患者において、筋肉厚の増加には腹部脂肪層及びウエスト周囲の減少を伴った。被験者1名は脂肪減少を示さず、被験者1名は筋肉の肥厚を示さなかったが、各被験者は実施された3種類の計測のうち少なくとも2種類で改善を示した。反応を示さない患者はいなかった。脂肪減少の割合は、筋肉の肥厚における割合とは無関係であるように思われる。

14.8％という筋肉厚の増加は、Kinneyら[11]が実施した研究と相関している。KinneyらはMRIを用いて、4回の治療プロトコルの2か月後に筋肉厚を評価し、平均15.4％の減少を発見した（差はP<0.05と統計的に有意ではなかった）。CT検査が治療の1か月後に行われることから、一時的な筋肉の腫れは筋肉の微細損傷後、通常7日～11日以内に回復するので、観察された肥大の原因として除外される可能性がある。[16]

表2.

Kinneyらの研究と本研究の比較

研究	Kinneyら*	本研究**
評価	MRI	CT
被験者数	22	22
年齢	39.4	47.3
BMI	25.7kg/m²	23.5kg/m²
治療回数	4	8
ウエスト減少	3.8cm	3.9cm
筋肉肥厚	15.4%	14.8%
脂肪減少	18.6%	17.5%
腹直筋離開	10.4%	9.7%

*治療2か月後の計測
**治療1か月後の計測

Kinneyらのデータと本結果の比較は表2で確認できる。被験者は日常の食事及び生活習慣を変えずに維持した。脂肪減少における他のメカニズムがない場合、観察された脂肪減少は、治療中の強力な筋収縮により誘発される脂肪分解及び/又はアポトーシス作用から生じた可能性が高い。集中的な筋力トレーニングは脂肪分解を誘発することで知られている。[17,18]Weissら[14]による研究は、HIFEM治療1回後の豚モデルにおいて、増加したアポトーシス指数を発見した。また、局所的な超極大持続性筋収縮は小胞体ストレス及び脂肪細胞のアポトーシスを誘発可能な高水準の脂肪分解を引き起こす可能性があるという仮説が立てられた。

Kinneyら及びKatzら[13]（表2）の先行研究と本研究を比較した際、脂肪厚の計測では同様の脂肪減少があった。Kinneyら及びKatzらのデータは、4回治療の1か月後で、18.6%及び19%の減少をそれぞれ示した。確かではないが、Kinneyらの僅かに優れた平均改善は計測後の時間差による可能性があった。Kinneyらの計測は治療の2か月後に実施されており、本研究の計測期間と比べて2倍の長さであった。理論的に考えて、骨格筋は筋成長による収縮に適応する時間が長かったため治療1か月後の計測と比較すると、より多くの脂肪細胞が組織から排出された可能性がある。また、被験者の年齢も関係している可能性がある。Kinneyらによる研究の被験者群は8歳程若いため、若い被験者ではより顕著な変化をもたらし得る。同様に、筋肉の厚さに対する比較では、4回以上の治療プロトコルが必ずしも更なる脂肪減少を促すとは限らないと示している。

BMIの変化は観察されず、増加した筋肉量は減少した脂肪量を補ったという事実によって説明することができる。

ウエスト周囲は、最初の4回の治療中に減少し（−3.0±2.52cm）、その後周囲はさらに0.93±1.78cm徐々に減少した。上記は腹部骨格筋で大幅な変化を誘発するためには4回の治療で十分な可能性があると示唆している。ウエスト周囲の減少は、脂肪減少だけでなく、引き締まった腹部の筋肉組織によっても引き起こされる可能性がある。本研究で観察されたウエスト周囲の減少は、HIFEM装置を用いた4回の治療後に3.29±1.9cmの減少および、3か月フォローアップに4.37±2.63cmの減少を確認したJacobら[12]の研究に一致する。

本研究における制限の一つは、22名という患者人口である。患者群が大きいほど統計的分析の信頼性は高くなり、異なる患者群が治療に対してどのように反応するか、また、同様の結果が見られるかどうかについて見識を広げると考えられる。研究におけるもう一つ制限は、本研究が治療1か月後の被験者を評価したことである。長期的な評価及び結果の持続性に関するフォローアップに重点を置く、今後の研究が有益であると考えられる。加えて、持続的改善を目的とした潜在的な維持療法の役割を評価するためにデザインされた研究は、見識を深めるであろう。腹筋の等尺性収縮力[19]及び動的耐久性[19]を計測する機能パラメータは、実際の身体状態の見識をもたらす可能性がある。

結論

結果は、HIFEM装置が腹部のボディ・スカルプティングにおいて効果的であることを示す。CT検査は皮下脂肪組織の減少及び腹部骨格筋肥大の両方で改善を記録した。上記の結果は満足のいく美的改善をもたらした。また、本装置は温熱作用を伴わない非常に危険性の低い特性を持つ。他の研究との比較から、4回の治療プロトコルの結果と比較して、8回の治療を含むプロトコルが、結果に必ずしも有意な増加をもたらすとは限らないと示している。

開示

David Kent医師及びCarolyn I. JacobはBTLの医療アドバイザーである。

謝辞

全てのCT検査を行ったRadiology Associates of Maconに感謝の意を述べる。

参考文献

1. Skelton DA, Young A, Greig CA, Malbut KE. Effects of Resistance training on strength, power, and selected functional abilities of women aged 75 and old- er. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43(10):1081-1087. doi:10.1111/j.1532-5415.1995.tb07004.x
2. Macaluso A, De Vito G. Muscle strength, power and adaptations to re- sistance training in older people. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(4):450-472. doi:10.1007/s00421-003-0991-3
3. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers RAM, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type–specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol Ser A.* 2009;64A(3):332-339. doi:10.1093/gerona/gln050

4. Ruther CL, Golden CL, Harris RT, et al. Hypertrophy, resistance training, and the nature of skeletal muscle activation. J Strength Cond Res. 1995;9(3):155.
5. Evans WJ. Effects of exercise on senescent muscle. *Clin Orthop*. 2002;(403 Suppl):S211-220.
6. Hill M, Goldspink G. Expression and splicing of the insulin-like growth fac- tor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. *J Physiol*. 2003;549(Pt 2):409-418. doi:10.1113/jphysiol.2002.035832
7. Matsumoto H, Takenaka K. Motivational profiles and stages of exercise behavior change. *Int J Sport Health Sci*. 2004;2:89-96. doi:10.5432/ijshs.2.89
8. Wilson K, Brookfield D. Effect of goal setting on motivation and adherence in a six-week exercise program. *Int J Sport Exerc Psychol*. 2009;7(1):89-100. doi:10.1080/1612197X.2009.9671894
9. Selkowitz DM. Improvement in Isometric strength of the quadriceps femoris muscle after training with electrical stimulation. *Phys Ther*. 1985;65(2):186-196. doi:10.1093/ptj/65.2.186
10. Currier DP, Mann R. Muscular Strength Development by Electrical Stimu- lation in Healthy Individuals. *Phys Ther*. 1983;63(6):915-921. doi:10.1093/ptj/63.6.915
11. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. *Lasers Surg Med*. 0(0). doi:10.1002/lsm.23024
12. Jacob CI, Paskova K. Safety and efficacy of a novel high-intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. *J Cosmet Dermatol*. September 2018. doi:10.1111/jocd.12779
13. Katz BE, Bard RL, Goldfarb R, et al. Changes in subcutaneous abdominal fat thickness following high-intensity focused electro-magnetic hifem field treatments: a multi center ultrasound study. In: Vol 50. Dallas TX, USA: *Lasers in Surgery and Medicine*. 2018:360-361. doi:10.1002/lsm.22814
14. Weiss R, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: safety and mechanism of action of non-invasive HIFEM technology evaluated in a histological porcine model. *Present Annu Meet Am Soc Lasers Surg Med*. 2018.
15. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1991;8(1):26-37.
16. Zainuddin Z, Newton M, Sacco P,et al. Effects of massage on delayed-onset muscle soreness, swelling, and recovery of muscle function. *J Athl Train*. 2005;40(3):174-180.
17. Ormsbee MJ, Thyfault JP, Johnson EA, et al. Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2007;102(5):1767-1772. doi:10.1152/japplphysiol.00704.2006
18. Chatzinikolaou A, Fatouros I, Petridou A, et al. adipose tissue lipolysis is up-regulated in lean and obese men during acute resistance exercise. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1397-1399. doi:10.2337/dc08-0072
19. Porcari JP, Miller J, Cornwell K, et al. The effects of neuromuscular electrical stimulation training on abdominal strength, endurance, and selected anthropometric measures. *J Sports Sci Med*. 2005;4(1):66-75.

著者の連絡先

David E. Kent MD

E-mail ..... DEKent@dsspc.com

高密度焦点式電磁装置を用いて治療した腹部の皮下脂肪厚における超音波評価：多施設研究

BRUCE KATZ, MD,* ROBERT BARD, MD,† RICHARD GOLDFARB, MD,‡ AARON SHILOH, MD,× AND DILYANA KENOLOVA, MD‖

背景　高密度焦点式電磁（HIFEM）技術は筋肉の引き締まり及び強化を目的とする。

目的　本研究の目的は皮下脂肪におけるHIFEM治療の効果を定量化することである。

対象と方法　本研究には計33名の被験者が参加した。各被験者はHIFEM装置で腹部の治療を4回受けた。超音波画像は4か所の標準化した測定箇所から皮下脂肪厚を測定し入手した。超音波画像は治療前、1か月後、および3か月後のフォローアップ来院時に撮影された。写真は2Dおよび3Dカメラの両方を使用して撮影された。さらに、体重測定及び被験者の快適さ、満足度、有害事象を評価する調査が実施された。

結果　腹部全体の皮下脂肪厚における有意な減少が確認された。治療1か月後に平均19.0%/4.47±3.23 mm（$p < .01$）の減少、治療3か月後に23.3%/5.78±4.07 mmの減少が観察された。治療1か月後の時点では、皮下脂肪の最も有意な減少が臍下（26.6%/6.25±4.70 mm; $p < .01$）及び臍上（21.6%/5.08±3.69 mm; $p < .01$）で測定された。不快感を訴える報告は一切なく、研究に参加した被験者の91%が結果に満足した。

結論　超音波および画像観察に基づき、著者らはHIFEMの使用は皮下脂肪の非侵襲的治療に有効的な選択肢であると結論付けている。

B. Katzは BTL Industries, Inc.のメディカルアドバイザーである。

成人の肥満率が上昇するとともに脂肪減少の施術を検討する人の数も増えている。2016年には米国の人口の58%がボディシェイピング術を考えたことがあり[1]、脂肪減少に対する永久的な解決策を提示する様々な外科的[2]（例、腹部形成術や脂肪吸引術）及び非侵襲的[3]な選択肢が存在する。

しかし、このような施術は必ずしも患者の満足度を全体的に向上させるとは限らない。腹部中央周辺の凸凹および／または弛みは多くの場合が衰えた腹筋および／または腹直筋が原因で、大多数の患者が腹部脂肪の除去施術後、自分の容姿に満足できないままである。余分な脂肪を除去しても、腹腔内圧の上昇や、筋肉および腱膜の緊張の低下によって生じる筋肉弛緩の問題は解決されない[4]。

人工細胞膜（alloplastic mesh）[4]を筋肉下に埋め込み治療を行う外科的な試みがなされてきたが、筋弛緩を防ぐために施術前の運動が一般的に推奨されている。運動に加え、筋肉を刺激及び強化するために、電気刺激[5,6]や低出力磁気刺激[7-9]の両方が使用されてきた。高強度の磁気刺激は、電気刺激療法により頻繁に起こる火傷や侵害受容器の活性化のリスク無しに、組織のより深くまで深達することが観察されている。

最近の研究では、焦点式磁気刺激に基づく高密度焦点式電磁（HIFEM）が腹部に適用される際、筋肉の成長および皮下脂肪の減少を同時に誘発することができると示唆している（Kent DE, ASLMS, 米国テキサス州ダラス, 2018年4月; Kinney

**Juva Skin and Laser Center, Manhattan New York; †Bard Cancer Diagnostics, Manhattan, New York; ‡Center for SmartLipo and Plastic Surgery, Langhorne Pennsylvania; ×Shiloh Vein and Aesthetic Institute, Philadelphia Pennsylvania; ‖Dermasense Dermatology Clinic, Burgas, Bulgaria*

© 2019 by the American Society for Dermatologic Surgery, Inc. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.
ISSN: 1076-0512 Dermatol Surg 2019;00:1–7 DOI: 10.1097/DSS.0000000000001902

BM, ASLMS, 米国テキサス州ダラス,2018年4月)。筋肉に対する磁気刺激の効果は十分に確立されており、複数の研究[7-10]で説明されてきたが、脂肪組織に対する効果は未だ完全には調査されていない。

本研究では超音波画像の評価を用いて皮下脂肪におけるHIFEM技術の治療効果を調査している。筋肉強化とHIFEMによる脂肪への同時効果は、多くの患者が美的不満を感じる腹部の凸凹や弛みを防ぐ可能性がある。

方法

被験者グループは33名で構成された（平均年齢40.8歳、平均BMI 24.5 kg/㎡）。研究の為、以下の選択基準が重視された：「BMI 20.0から30.0kg/㎡、年齢21歳から65歳」、「安定した体重（前月に比べて体重変化2.2kg以内）」、「腹部脂肪層の厚さが十分である（0.5-3cm）」。除外基準には「腹部における手術または他の美容外科的治療歴がある」、「体重への影響が考えられる医薬品の服用」、「機器の取扱説明書に記載されている禁忌に該当」が含まれた。被験者は日常の生活習慣を続けるよう指示を受けた。基本的な生体情報も治療前に収集された。

全ての被験者はHIFEM装置（Emsculpt; BTL Industries社、米国マサチューセッツ州ボストン）を用いて30分間の治療を4回受けた。治験審査委員会に認可されたプロトコル及び1975年のヘルシンキ宣言の倫理的原則に従い、治療は最低2日間隔で2週間にわたり実施された。被験者は仰向けになり、治療は腹部に行われた。

本研究では、１つのアプリケーターを治療部位に使用した。アプリケーターは最大1.8テスラの磁気パルスを生成する焦点式円形コイルから成り、このHIFEMは、7cmの深さまで浸透可能である。腹直筋を刺激するため、アプリケーターの中心部は臍の真上に直接置かれた。全ての衣類や宝飾品は治療部位から取り外された。治療中の出力は患者の許容範囲の限界まで徐々に上げられた。最初の30分間の治療が終わるまでにほとんどの患者が100%の出力に耐えた。2回目の治療終了時には全ての患者の出力が100%に達し、残りの治療時は全ての患者がこの出力に耐えることができた。腹部左右の均一な刺激を確認するため、筋刺激を注意深く観察した。全治療中、アプリケーターを固定するため固定ベルトが使用された。

患者はベースライン時、最終治療の1か月後、及び3か月後に評価された。

皮下脂肪厚の初期評価は超音波診断装置で測定された。本研究で使用した超音波装置はGE Voluson E8、 SP10-16-Dのリニアプローブ搭載（General Electric社; GE Healthcare、米国イリノイ州シカゴ）と、Sonosite Micromax Turbo、HFL50xのリニアプローブ搭載 （Sonosite社、米国ワシントン州ボセル）であった。4つの異なる測定箇所の一貫性を確かめるため、全ての患者に外部テンプレートが使用された。外部テンプレートの測定箇所は臍から5cmの距離であった：臍上、臍下、右横、左横（図1）。脂肪圧縮による測定誤差を避けるため、プローブと皮膚の間に超音波ジェルを十分に塗布し、超音波プローブに力をかけずに測定部位の上に置いた。全ての超音波スキャンは認定の放射線科医によって評価された。

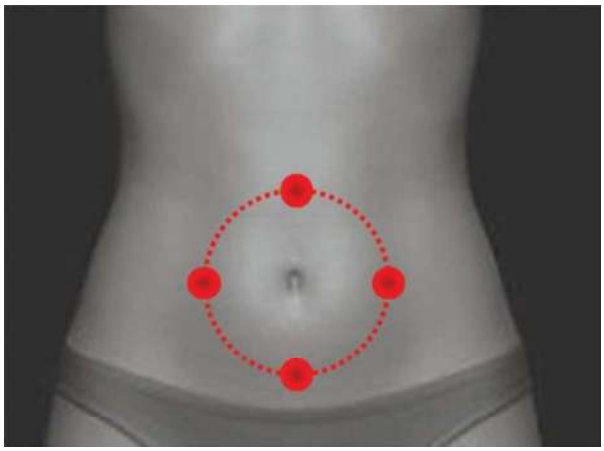


図１． 超音波の測定箇所のイメージ

腹部の見た目におけるさらなる変化を記録するため、標準化された2Dと3Dのデジタル写真が撮影された。患者の満足度は標準化された5段階のリッカート尺度アンケートを用いて1か月後と3か月後のフォローアップ時に評価された。視覚的アナログ尺度（0-不快感なし、10-我慢できない不快感）

は患者の治療中の快適さを評価するために用いられた。

患者は観察され、治療に関する如何なる有害事象も報告するよう奨励された。

得られたデータ／結果の有意性は対応のあるｔ検定によって検証された。有意水準αは5%に定められた。

結果

全ての患者は研究プロトコルを完了し１か月後のフォローアップで評価された。合計33名の患者の内21名が3か月後のフォローアップ来院に参加した。1か月後と3か月後のフォローアップデータは治療部位の皮下脂肪厚における有意な減少を示した。患者全員の体重変化には有意な変化はなかった。デジタル写真では、患者の高い満足度に比較的相関がある腹部の美的改善が見られた。

超音波測定

ベースライン時と比較した際、皮下脂肪における統計的に有意な減少が治療の1か月後と3か月後に4つの測定箇所で観察された（全て $p<.01$）。1か月後のフォローアップ時に、最も有意な減少が臍上及び臍下の箇所（それぞれ21.6%と26.6%）で観察され、腹部の左右では少ない減少（12.9%と14.8%）が観察された。全患者および全測定の総平均減少は総計19.0%（4.47±3.23 mm; p < .01）となった。33名の患者の内25名（76%）で10%以上の平均減少が確認された。変化の棒グラフについては図2を参照。

3か月後のフォローアップでは、21名の評価された患者の脂肪厚が測定箇所で18.2%（左横箇所）から30.8%（臍下箇所）の範囲で更に減少した（表1）。腹部全体の総平均減少は23.3%（5.78±4.07mm; $p < .01$)だった。両フォローアップ時において、治療を受けた各患者の平均腹部脂肪厚が減少したため、個々の患者で観測された変化は十分一貫していた。平均脂肪厚の増加が見られた患者はいなかった。

発表された写真はベースライン時と比較された（表1）。

デジタル写真

デジタル写真の評価は、超音波測定により記録された変化に相関する脂肪量の減少と外見の美的改善を示した。2Dと3D写真の事例及び該当する超音波画像については図3を参照。

患者の快適さと満足度

患者の満足度アンケートは、治療1か月後の施術結果に対して比較的高い満足度を示した。全体として、33名の患者の内30名（91%）が結果に満足又は非常に満足している（リッカート尺度で ≥ 4）、2名（6%）が満足度についてどちらとも言えない、1名（3%）が不満を報告した（表2）。全患者において、視覚的アナログ尺度のスコアは合計1.05（ほとんど不快感なし又は不快感なし）であり、治療は患者にとって非常に快適であることが明らかになった。一般的な観察として、治療中または3か月間にわたるフォローアップでは、治療の翌日に軽い筋肉痛や筋肉疲労の他に有害事象は記録または観察されなかった。

考察

皮下組織におけるHIFEM治療の効果は、豚モデルを用いて強力な磁気刺激に関連するアポトーシス及び生化学的プロセスを研究したWeissらにより最近調査された（Weiss R, ASLMS,米国テキサス州ダラス、2018年4月）。組織学評価では、1回のHIFEM治療後に脂肪細胞中のアポトーシス核数において91.7%の統計的に有意な増加を観察した。この観察は治療の反応として、RNA(リボ核酸)アポトーシス促進性事象の増加と相まった。

本研究のデータはベースライン時と比較して皮下脂肪の大幅な減少を示している。超音波検査は4回目の治療から１か月後の時点で各患者の脂肪層の

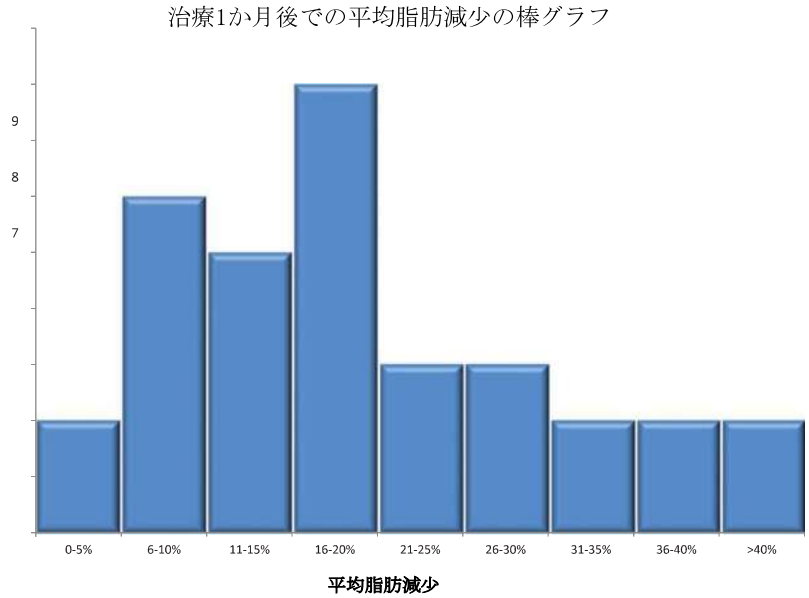


図２． 1か月後のフォローアップ時に得られた4つの測定箇所から計算した平均脂肪減少の分布

減少（平均19.0%）を示し、3か月後の評価（平均23.3%）でもこの減少が続いていたことを明らかにした。これらの結果はHIFEM技術を用いた他の近年の研究と強く関連している。Kentら（Kent DE, ASLMS, 米国テキサス州ダラス、2018年4月）がコンピューター断層撮影（CT）評価を用いた際、HIFEM治療の1か月後、脂肪厚において平均19.2%の減少を検出した。さらに、Kinneyらも（Kinney BM, ASLMS, 米国テキサス州ダラス、2018年4月）磁気共鳴画像法（MRI）で評価した4回のHIFEM治療から2か月後、腹部脂肪において平均18.6%の減少を報告した。異なる臨床試験および評価方法で報告された同様の結果は、この治療が脂肪組織において一貫した再現性のある局所反応を引き起こせることを示唆している。1か月後（19.0%）と3か月後（23.3%）のデータの相違は統計的に有意ではなかった($p > .05$)が、この傾向は脂肪減少の継続を示唆している。脂肪細胞は最大4か月で排出し続けるため、この現象はアポトーシス過程の長期的効果に起因する可能性がある[11]。KinneyらとKentらのMRI及びCT研究で発見された腹筋量／組織の増加で引き起こされた基礎代謝の促進により、さらなる潜在的なメカニズムを説明できると考えられる。最後に、この傾向は患者が治療後の著しい改善を確認後に、食事や運動習慣を維持し、より健康的な生活習慣を維持するためのモチベーションが向上したことからも説明できる。

本研究で観察された脂肪組織における変化は、通常20%～29%の減少を報告する熱ベースの技術に匹敵する。[12-16]しかし、アポトーシス効果を引き起こすために脂肪細胞の細胞膜に外部から影響を与え

表 1. 超音波測定による脂肪厚の変化 (平均±SD)

測定位置	脂肪厚ベースライン (mm)	1か月後		3か月後*		有意性
		減少(mm)	減少(%)	減少(mm)	減少(%)	
臍上	23.72 ± 8.9	5.08 ± 3.69	21.6	5.47 ± 3.18	22.2	$p < .001$
臍下	22.96 ± 9.9	6.25 ± 4.70	26.6	7.54 ± 4.89	30.8	$p < .001$
左横	17.75 ± 10.1	3.17 ± 4.57	12.9	4.93 ± 5.32	18.2	$p < .001$
右横	17.77 ± 10.0	3.38 ± 4.53	14.8	5.19 ± 5.92	21.9	$p < .001$
平均	20.55 ± 10.01	4.47 ± 3.23	19.0	5.78 ± 4.07	23.3	$p < .001$

*患者21名のデータに基づく3か月後の計算

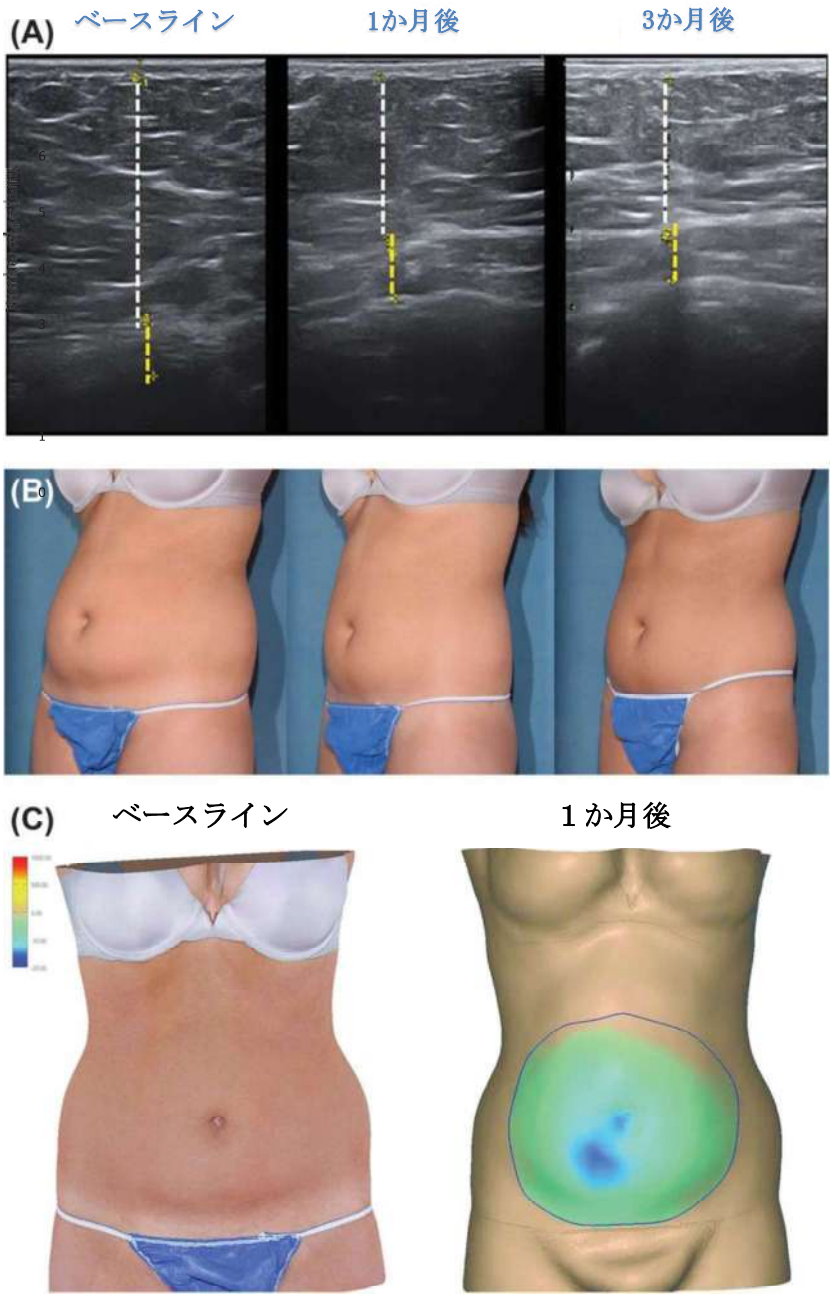


図３． 結果の事例（患者ID3,24歳）。(A) 臍下の脂肪厚を示す超音波画像。白線は脂肪層を表し、黄線は筋肉層を表す。脂肪厚はベースライン時の31mmから1か月後のフォローアップ時に21mm、3か月後のフォローアップ時に20mmまで合計10mm（32%）減少した。(B) 2D画像はベースライン時（左）、治療1か月後（中央）、治療3か月後（右）に撮影された。 (C) 3D画像はベースライン時および1か月後のフォローアップ時に撮影された。腹部における脂肪量の変化は右の画像に示す。Bruce Katz, MD. FU提供、フォローアップ。

表２　患者の満足度データ

満足度	患者数(%)
とても満足している	7 (21%)
満足している	23 (70%)
どちらともいえない	2 (6%)
不満足	1 (3%)
とても不満足	0 (0%)
平均	4.09

る温熱式／冷却式装置とは対照的に、HIFEMは筋肉の内側から働き、極度の代謝亢進反応を介して内部から脂肪に影響を与える超極大筋収縮を引き起こしている。脂肪に影響を与えるという、至って自然なこのプロセスは、本著者の研究において無反応の患者がいないことを説明できる可能性があるが、このような仮説はさらなる調査が必要になるだろう。

また、超音波検査による脂肪層の減少も2D／3D写真で観察された腹部の輪郭の変化と対応した。患者は試作品のアプリケーター1つで治療を受けたが、特に体型の大きな患者は腹部全体がカバーされていなかった。これは、腹部左右の測定値と比較して、腹部中央（臍上および臍下）で観察されたより顕著な減少に関して、さらに説明できると考えられる。今後の研究では2つのアプリケーターを用いたプロトコルにより本技術のさらなる検討が期待されている。

結論

超音波観測に基づいて、著者らはHIFEMの適用が皮下脂肪厚の非侵襲的減少に対して、独自の安全かつ効果的な代替法であると結論付けている。本研究は、最近の他のHIFEM研究での観察結果を確かめ、その結果と一致しているが、この技術の完全な臨床的可能性を評価するためには、さらなる調査が必要とされる。

参考文献

1. *ASDS Survey: Seven Out of Ten Consumers Considering Cosmetic Procedures*. Available from: https://www.asds.net/2017-consumer-survey/. Accessed December 4, 2017.
2. Berry MG. The principles and techniques of liposuction. In: *Liposuction*. Berlin, Heidelberg, Germany: Springer; 2016; pp. 149–60.
3. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, et al. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:1679–88.
4. Caldeira AML, Carrión K, Jaulis J. Repair of the severe muscle aponeurotic abdominal laxity with alloplastic mesh in aesthetic abdominoplasty. Aesthet Plast Surg 2018;42:1039–49.
5. Langeard A, Bigot L, Chastan N, Gauthier A. Does neuromuscular electrical stimulation training of the lower limb have functional effects on the elderly?: a systematic review. Exp Gerontol 2017;91(Supplement C):88–98.
6. Matsuse H, Hashida R, Takano Y, Omoto M, et al. Walking exercise simultaneously combined with neuromuscular electrical stimulation of antagonists resistance improved muscle strength, physical function, and knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a single-arm study. J Strength Cond Res 2017;31:171–80.
7. Han TR, Shin HI, Kim IS. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. Am J Phys Med Rehabil 2006;85:593–9.
8. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, et al. Peripheral electrical and magnetic stimulation to augment resistance training. J Funct Morphol Kinesiol 2016;1:328–42.
9. Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, Appell RA, et al. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. Urology 1999;53:1108–11.
10. Bustamante V, María EL de S, Gorostiza A, Jiménez U, et al. Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. Respir Med 2010;104:237–45.
11. Avram MM, Harry RS. Cryolipolysis for subcutaneous fat layer reduction. Lasers Surg Med 2009;41:703–8.
12. Dierickx CC, Mazer J-M, Sand M, Koenig S, et al. Safety, tolerance, and patient satisfaction with noninvasive cryolipolysis. Dermatol Surg 2013;39:1209–16.
13. Coleman SR, Sachdeva K, Egbert BM, Preciado J, et al. Clinical efficacy of noninvasive cryolipolysis and its effects on peripheral nerves. Aesthet Plast Surg 2009;33:482–8.
14. Sasaki GH, Abelev N, Tevez-Ortiz A. Noninvasive selective cryolipolysis and reperfusion recovery for localized natural fat reduction and contouring. Aesthet Surg J 2014;34:420–31.
15. Adatto MA, Adatto-Neilson RM, Morren G. Reduction in adipose tissue volume using a new high-power radiofrequency technology combined with infrared light and mechanical manipulation for body contouring. Lasers Med Sci 2014;29:1627–31.
16. Chang SL, Huang YL, Lee MC, Chang CH, et al. Combination therapy of focused ultrasound and radio-frequency for noninvasive body contouring in Asians with MRI photographic documentation. Lasers Med Sci 2014;29:165–72.

Address correspondence and reprint requests to: Bruce Katz, MD, Juva Skin and Laser Center, 60 East 56th Street, Suite 2, New York, NY 10022, or e-mail: brukatz@gmail.com

受付日：2018年7月12日 | 受付日：2018年7月27日 | 受理日：2018年8月6日

DOI: 10.1111/jocd.12779

Check for updates

WILEY JCD Journal of Cosmetic Dermatology

原著論文

非侵襲的な腹部のボディシェイピングに対する新しい高密度焦点式電磁技術装置の安全性および有効性

Carolyn I. Jacob MD[1] | Katya Paskova MD[2]

[1]Chicago Cosmetic Surgery and Dermatology（米国、イリノイ州シカゴ）

[2]Derma Vita Clinic（ブルガリア、ソフィア）

責任著者

Carolyn I. Jacob, Chicago Cosmetic Surgery and Dermatology（米国、イリノイ州シカゴ）

Eメール: cjacob@chicagodermatology.com

要約

背景： 熱式脂肪減少技術は非外科的な腹部コントアリングの市場を先導している。しかし、これらの技術は主に脂肪量の多い患者にとって理想的である。

目的： 本研究では、腹部筋肉および皮下脂肪組織に影響を与える、新しい非熱式技術の有効性を調査する。

方法： 計22名の患者（平均BMI値23.8kg m^{-2}）が、高密度焦点式電磁(HIFEM)場装置を用いて腹部治療を4回受けた。30分間の治療を2～3日間隔で行い、ベースライン時、最終治療後および３カ月フォローアップ時に、写真撮影および体重と腹囲の測定を実施した。また、患者の満足度が述べられ、盲検調査官により写真が評価された。

結果： 本研究のプロトコールは19名の患者により完了した。3カ月後、腹囲の平均減少は4.37±2.63cm（$P<0.01$）であった。評価者は89.47%の確率で3カ月後の写真から治療前の写真を識別した。患者の約91%は腹部の見た目が改善したと報告し、92%は治療から3カ月後の結果に満足していると述べた。有害事象は発生しなかった。

結論： 観測された腹囲の減少および美的改善は、脂肪減少および腹壁の筋肉量増加の組み合わせとみられる。BMI値の低い患者において、この増加した腹部筋肉は、腹部改善に対して大きく関連していた。この新エネルギー装置は低～中BMI値の患者に対し、ボディコントアリングの追加的方法を提供している。

キーワード

ボディ、コントアリング、電磁、HIFEM、筋肉、引き締め

1 | 序論

メディア先行によるスリムで筋肉質な体のイメージは、非理想的な体型を持つ患者の不満を高め、結果、慢性の鬱病を招く可能性がある[1]。現在、米国の人口で最大60.7%の男性および71.6%の女性は自らの体型に不満を抱いている[2]。脂肪を減らし、腹部の外見を改善するための簡単な解決策への要望はボディシェイピング術の市場を促進している。

2017年、脂肪吸引術は豊胸術に続く最も一般的な外科的整形術であり、同年30万件以上の施術が実施された[3]。外科的手術に関連する合併症（例：感染症、瘢痕または血腫[4]）のリスク、ダウンタイムや膨大な費用がかかるという理由で、非侵襲的な術法に対する需要が急速に拡大している。2012年以来、非侵襲的治療は217.3%[3]増加した。非

 © 2018 Wiley Periodicals, Inc.

侵襲的痩身法における先導技術として、低出力レーザー治療(LLLT)、脂肪凍死法、高周波(RF)、高密度焦点式超音波(HIFU)が存在している[5]。

外科的および非侵襲的痩身法は、脂肪分解には有効的であるが、効果的かつ安全な治療を行うには患者が十分な脂肪を有している必要がある。特に、痩身法を望む低BMI値の多くの患者には適していない。さらに、引き締まった美しい腹部の外見にとって大きな要因となる、筋肉に焦点を当てた術法は一つもない。

身体運動以外では、電気や電磁刺激が筋肉トレーニングに使用されている[6–8]。電磁刺激はピークトルクの倍増を誘発させ[9]、組織の深部へ浸透させる[10]が、痛み[9]や火傷のリスク[11,12]との関連は無いため電気刺激を上回っているように見える。電磁刺激は筋肉を強化[9,13,14]し、また、厳しい筋肉トレーニングは脂肪分解を誘発する[15,16]と示されてきたので、電磁刺激はボディシェイピングに適用可能であると仮定する。磁場の浸透度は、患者の蓄積した脂肪によって制限されないため、この技術の使用は他の術法に適していない患者の可能性を広げるであろう。

近年、緊張性筋収縮を誘発する周波数で高密度焦点式電磁(HIFEM)場を用いた、新しい装置(EMSCULPT、BTLインダストリーズ、米国マサチューセッツ州ボストン)が導入されている。本研究の目的は、HIFEM技術が患者の腹囲に与える効果、腹部外見への影響、治療満足度および施術の安全性を調査し、BMI値の低い患者に対する本治療の適合性を調査することである。

2 | 方法

腹部の美的改善を望む計22名の患者(平均BMI値23.8±3.3kg m^{-2}) が本研究に自主的に参加した。患者の年齢は20歳～47歳で、平均年齢は32±7.1歳であった。除外基準は、「妊娠中」、「心臓ペースメーカー」、「埋め込み型電子装置」、「金属インプラント」、「心疾患」、「電磁場の使用を禁じる医学的状態」が含まれた。本研究プロトコールは、1975年ヘルシンキ宣言の倫理原則に従い、治験審査委員会(IRB)による承認を得た。

患者は高密度焦点式電磁場装置 (EMSCULPT、BTLインダストリーズ、米国マサチューセッツ州ボストン)を用いて腹部の治療を受けた。全治療は2週間に渡って4回で構成された(週2回、2～3日間隔)。30分間の各治療を実施している間、操作者は患者を観察した。治療前に各患者からインフォームド・コンセントを取得していた。

治療は、仰向けでアプリケーターを臍の上に配置して行われた。標的筋肉は腹直筋、外斜筋および内斜筋であった。均一に収縮が分散するよう、治療開始時にアプリケーターの位置が調整された。治療中にアプリケーターが動かないよう、固定ベルトでアプリケーターを固定した。最初の刺激強度は、患者の許容閾値に応じて設定され、患者が筋収縮に慣れてから、治療中に強度を上げていった。一連の治療にわたり、多くの患者は強度を90%～100%まで上げることができた。麻酔は必要なかった

治療を評価するため、治療前、最終治療後、3カ月フォローアップ中に、体重おおび腹囲測定、前面と側面のデジタル写真が撮影された。ベースライン時および3カ月フォローアップ中に撮影されたランダムなデジタル写真を識別するため、3名の盲検調査官に写真が渡された。さらに、治療結果に対する患者の満足度は、最終治療後および3カ月フォローアップ中に5段階のリッカート尺度アンケートを用いて評価した。すべてのデータはｔ検定により検査された。

3 | 結果

全研究プロトコールは19名(男性3名、女性16名)の被験者により完了した。被験者3名は本研究と関係のない理由で辞退した。したがって、患者19名のデータを含む結果を本書に記す。

最終治療直後、腹囲は平均3.29 ± 1.9 cmと有意に減少($P < 0.01$)した。この減少は最終治療から3カ月後、さらに向上し、ベースライン時と比較して平均4.37 ± 2.63 cmまで達した。すべての平均腹囲は図1を参照。

被験者19名のうち16名(84%)の腹囲減少は、治療から3カ月目に2.5cmを超えた。これらの結果は体重変化とは無関係であった($P > 0.05$)。最終治療後に大きな減少(75%)が測定され、さらなる減少が3カ月目に確認された。1名は4回目の治療直後に腹囲が増加し、2名(10.5%)はフォローアップ時、腹囲サイズの変化がなかった。腹囲減少はベースライン時のBMI値とは無関係であることが判明した($P < 0.05$)。各患者の結果は図2を参照。すべての測定を通して、患者の体重に有意な変化($P > 0.05$)はなかった。

評価者は、平均して89.47%の症例において3カ月後の写真から治療前の写真を正しく識別した。患者15名(79%)においては、3名の評価者全員が一様に写真を識別した。識別成功率は腹囲の減少幅と正の相関があった($P < 0.01$)。患者の写真例は図3および図4を参照。

患者アンケートの分析から、89%の患者が最終治療直後の結果に満足したことが明らかとなった。3カ月フォローアップ来院中、全患者がある程度の満足度を報告したため、患者満足度は向上した。患者満足度は腹囲の減少幅とは無関係であった。最終治療後、95%の患者が、本治療を友人に勧めると報告したが、3カ月フォローアップ中に90%まで減少した。また、89%の患者は最終治療直後、腹部の見た目が改善したと報告した。この自己報告は、3カ月フォローアップ時では95%まで増加した。概して、患者の満足度は最終治療後の評価と比較した際、3カ月フォローアップ時では向上し、測定された腹囲減少においても同様の傾向を示した。

筋肉疲労は比較的頻繁な副作用であったが、12～48時間以内に回復した。有害事象は観測されなかった。

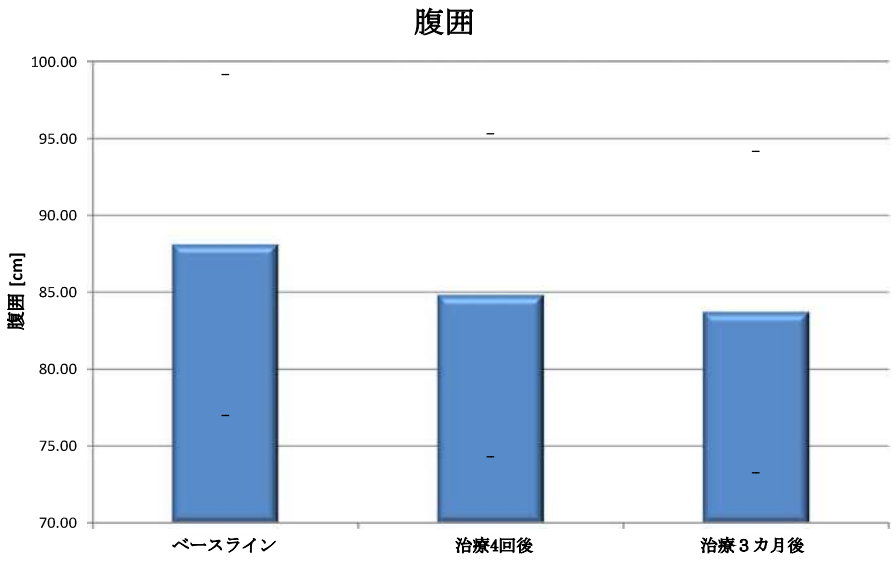


図1 ベースライン時、治療4回後、最終治療から3カ月後の平均腹囲

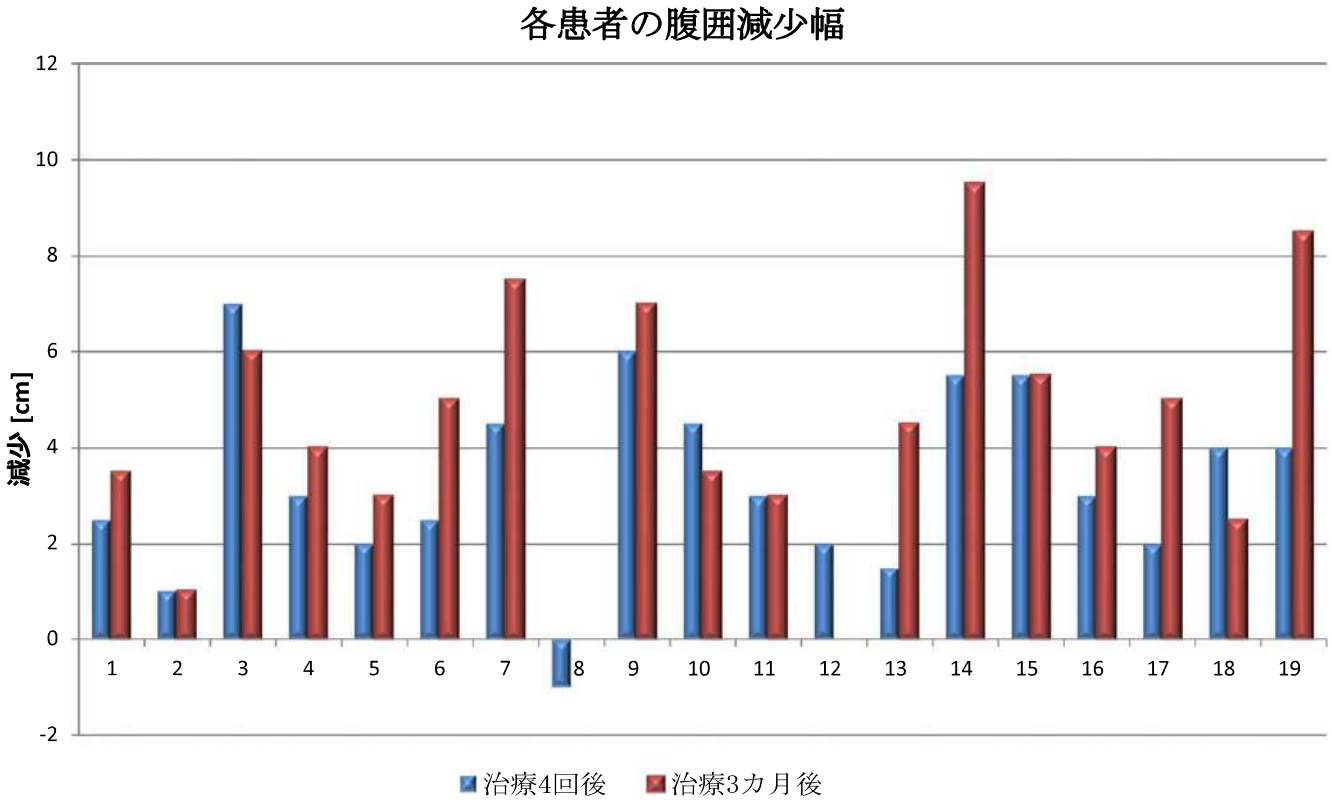


図2 最終治療直後および3カ月フォローアップ中における各患者の腹囲減少測定

4 | 考察

被験者19名中15名のBMI値は25以下であり、全員の平均BMI値は23.8±3.3kg m^{-2}であった。被験者の多くは、吸引型やスタンプ型痩身機器のような痩身治療に適していないだろう。本研究の主要目的は、他の利用可能な技術には理想的でない低BMI値の患者に対して、HIFEMが使用可能かどうかを理解することであった。

提示された結果は、HIFEM技術を用いた腹部治療が患者の腹囲減少および腹部の美的容姿の改善において効果的であることを示した。それに伴い、患者の満足度も高かった。4回目の治療後には既に腹囲の減少が確認され、ほとんどの患者において、その後3カ月にわたり腹囲はさらに減少し続けた。ウエストサイズの減少幅がベース

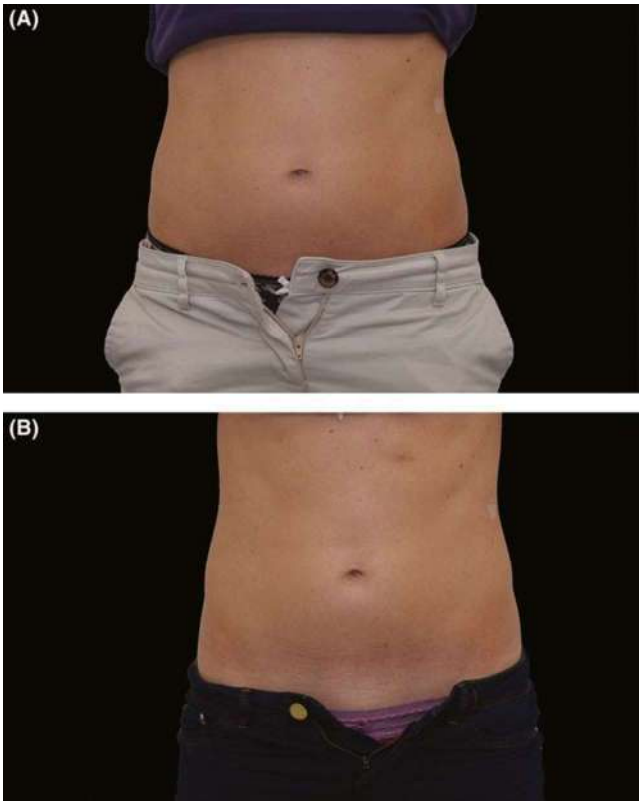


図3 治療前(A)と最終治療から3カ月後(B)のデジタル写真
被験者13、年齢30歳、BMI18.9、腹囲ー3cm (-4.0%)、体重変化無し

ライン時のBMI値と相関していないという事実から、本治療は研究対象患者のBMI範囲(18.8〜33.3)に効果的であったと示唆している。患者は結果に満足し、治療は概して快適であったと認められた。

見た目の美的改善に関しては、独立した盲検評価者が行った、写真の識別成功率の高さにより確認された。この識別成功率は腹囲の減少幅と相関しており、腹囲の減少が大きいほど、被験者の美的改善がより顕著であることを示している。

本研究では、顕著な体重減少に腹囲の減少は伴わないことを見出した。本装置は、随意的には到達できない超極大収縮を促すパルスの周波数を伝達している。2つの連続する刺激間で筋肉が弛緩する時間は無く、極限状態にさらされる。よって、組織におけるストレス反応を誘発する。収縮のためのエネルギーは、おそらく脂肪分解を介した脂肪細胞から得られる。筋肉が脂肪分解をエネルギー供給として利用し始める際と同様の結果が、激しい急性レジスタンス運動中に既に確認されている[15,16]。また、このような条件下に定期的にさらされると筋肉は適応しなければならない。結果、筋肉量の成長(肥大化)[17,18]を促し、過形成[19]も促す可能性がある。したがって、腹囲減少は脂肪の減少と腹壁の強化および引き締めの両方によってもたらされ得る。脂肪組織の減少量は、増加した筋肉量により補われているため、治療後に体重の減少が無いことは論理的結果であるように見える。

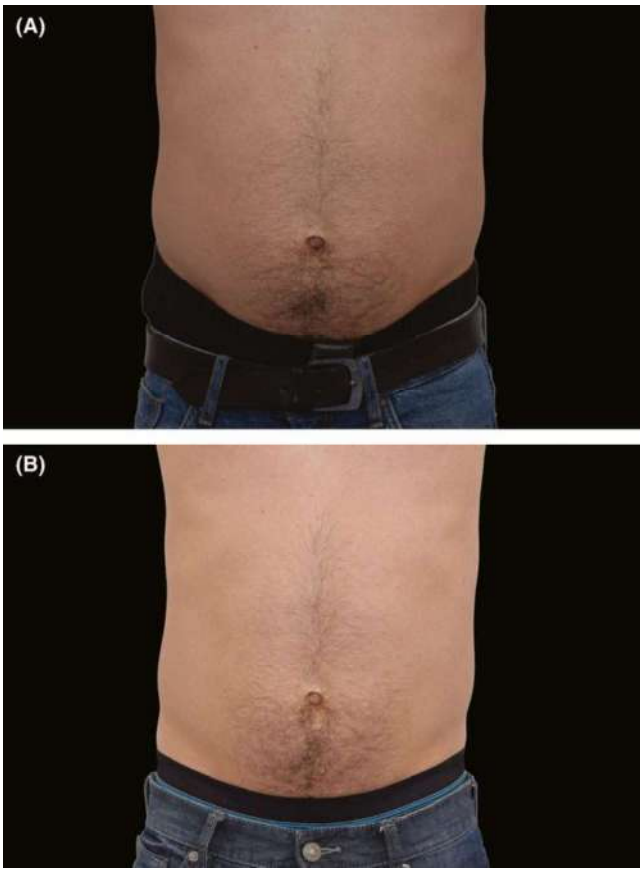


図4 治療前(A)と最終治療から3カ月後(B)のデジタル写真被験者11、年齢33歳、BMI25.2、腹囲ー7cm (-7.7%)、体重変化-1.8kg(-2.2%)

他の非侵襲的痩身技術と比較して、HIFEMは腹囲の減少に関して競合的な結果を示した。Ferraroら[20]による脂肪凍死法の研究では、6.86 cmの腹囲減少を報告し、Savoiaら[21]によるLLLT研究は6.83cmと、同様の腹囲減少を報告した。Fajkosovaら[22]が行ったRF研究では4.93cmの減少、HIFU[23–25]の研究は4.1〜4.7cmの減少を示した。これらの結果を見てみると、本研究で観察された平均腹囲減少4.37cmは競争力が高い。しかし、言及した研究の腹囲減少は脂肪の減少に起因するものである。一方で、本研究における腹囲減少は、脂肪の減少および腹壁筋強化との相乗効果のように見られる。

5 | 結論

腹部の美的改善に対する非侵襲的分野において、全体的な結果は競争力を有している。写真で確認された腹囲減少および改善は、脂肪減少と腹部筋肉の強化を組み合わせたことによりもたらされた。HIFEM治療は2つの組織に影響を与えるため、低〜中BMI値の患者に対してもボディシェイピングの効果があり、外見の美的改善と相まって患者の満足度も高い。この技術は、他の既存の技術に適していない患者、または脂肪蓄積とその下の筋肉弛緩の両方の悩みを持つ患者にとって理想的であると結論づける。

開示事項

Carolyn I. Jacob医師はBTL社の医療アドバイザーである。Katya Paskova医師は本書に記載されている製品または装置に関する申告すべき利益の相反はない。

参考文献

1. Pritchard M, Cramblitt B. Media influence on drive for thinness and drive for muscularity. *Sex Roles*. 2014;71(5–8):208-218. https://doi.org/10.1007/s11199-014-0397-1.
2. Kruger J, Lee C-D, Ainsworth BE, Macera CA. Body size satisfaction and physical activity levels among men and women. *Obesity*. 16(8), 1976–1979. https://doi.org/10.1038/oby.2008.311.
3. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. *Procedural Statis- tics*; 2017. https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stat- s2017.pdf. Accessed May 29, 2018.
4. Mordon S, Plot E. Laser lipolysis versus traditional liposuction for fat removal. *Expert Rev Med Devices*. 2009;6(6):677–688. https://doi.org/10.1586/erd.09.50.
5. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-inva- sive subcutaneous fat reduction: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1679–1688. https://doi.org/10.1111/jdv.12994.
6. Langeard A, Bigot L, Chastan N, Gauthier A. Does neuromuscular electrical stimulation training of the lower limb have functional effects on the elderly?: A systematic review. *Exp Gerontol*. 2017;91 (Suppl C):88–98. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.02.070.
7. Matsuse H, Hashida R, Takano Y, et al. Walking exercise simultane- ously combined with neuromuscular electrical stimulation of Antago- nists resistance improved muscle strength, physical function, and knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a single-arm study. *J Strength Cond Res*. 2017;31(1):171–180. https://doi.org/10.1519/ JSC.0000000000001463.
8. Lin VW, Hsieh C, Hsiao IN, Canfield J. Functional magnetic stimula- tion of expiratory muscles: a noninvasive and new method for restoring cough. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 1998;84(4):1144– 1150.
9. Han T-R, Shin H-I, Kim I-S. Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparison of pain with electrical stimulation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006;85(7):593–599. https://doi.org/10.1097/01.phm.0000223239.93539.fe.
10. Zborowski M, Androjna C, Waldorff EI, Midura RJ. Comparison of Therapeutic Magnetic Stimulation With Electric Stimulation of Spinal Column Vertebrae. *IEEE Trans Magn*. 2015;51(12):1–9. https://doi.org/10.1109/TMAG.2015.2458297.
11. Balmaseda MT, Fatehi MT, Koozekanani SH, Sheppard JS. Burns in functional electric stimulation: two case reports. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987;68(7):452–453.
12. Lambert H, Baetselier ED, Vanalme G, Mey GD. Skin burn risks using transcutaneous direct current. In: Proceedings of 17th International Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society. 1995;1:647–648.https://doi.org/10.1109/IEMBS.1995.575293.
13. Galloway N, El-Galley R, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology*. 1999;53(6):1108–1111. https://doi.org/10.1016/ S0090-4295(99)00037-0.
14. Abulhasan JF, Rumble Y, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Periph- eral electrical and magnetic stimulation to augment resistance train- ing. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2016;1(3):328–342. https://doi.org/10.3390/jfmk1030328.
15. Chatzinikolaou A, Fatouros I, Petridou A, et al. Adipose tissue lipoly- sis is upregulated in lean and obese men during acute resistance exercise. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1397–1399.https://doi.org/10. 2337/dc08-0072.
16. Ormsbee MJ, Thyfault JP, Johnson EA et al. Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*. 2007;102(5):1767–1772. https://doi.org/10.1152/japplphysiol. 00704.2006.
17. Charette SL, McEvoy L, Pyka G, et al. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol*. 1991;70 (5):1912–1916.
18. Schoenfeld BJ. The mechanisms of muscle hypertrophy and their application to resistance training. *J Strength Cond Res*. 2010;24 (10):2857–2872. https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181e840f3.
19. Alway SE, Grumbt WH, Gonyea WJ, Stray-Gundersen J. Contrasts in muscle and myofibers of elite male and female bodybuilders. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985*.1989;67(1):24–31.
20. Ferraro GA, De Francesco F, Cataldo C, Rossano F, Nicoletti G, D'Andrea F. Synergistic effects of cryolipolysis and shock waves for noninvasive body contouring. *Aesthetic Plast Surg*. 2012;36(3):666– 679. https://doi.org/10.1007/s00266-011-9832-7.
21. Savoia A, Landi S, Vannini F, Baldi A. Low-level laser therapy and vibration therapy for the treatment of localized adiposity and fibrous cellulite. *Dermatol Ther*. 2013;3(1):41–52. https://doi.org/10.1007/ s13555-013-0026-x.
22. Fajkošová K, Machovcová A, Onder M, Fritz K. Selective radiofre- quency therapy as a non-invasive approach for contactless body contouring and circumferential reduction. *J Drugs Dermatol JDD*. 2014;13(3):291–296.
23. Fatemi A. High-intensity focused ultrasound effectively reduces adi- pose tissue. *Semin Cutan Med Surg*. 2009;28(4):257–262. https://doi.org/10.1016/j.sder.2009.11.005.
24. Fatemi A, Kane M. High-intensity focused ultrasound effectively reduces waist circumference by ablating adipose tissue from the abdomen and flanks: a retrospective case series. *Aesthetic Plast Surg*. 2010;34(5):577–582. https://doi.org/10.1007/s00266-010-9503-0.
25. Teitelbaum SA, Burns JL, Kubota J, et al. Noninvasive body contour- ing by focused ultrasound: safety and efficacy of the Contour I device in a multicenter, controlled, clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(3):779–789; discussion 790. https://doi.org/10.1097/01. prs.0000270840.98133.c8.

本文の引用方法： Jacob CI, Paskova K. Safety and efficacy of a novel high-intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. *J Cosmet Dermatol*. 2018;00:1–5. https://doi.org/10.1111/ jocd.12779

ISSN: 1545 9616

JOURNAL OF DRUGS IN DERMATOLOGY

JDD

DRUGS • DEVICES • METHODS

HIGH INTENSITY FOCUSED ELECTRO-MAGNETIC TECHNOLOGY (HIFEM) FOR NON-INVASIVE BUTTOCK LIFTING AND TONING OF GLUTEAL MUSCLES: A MULTI-CENTER EFFICACY SAFETY STUDY

Carolyn Jacob MD, Brian Kinney MD,B Mariano Busso MD,c Suneel Chilukuri MD, JD McCoy NMD, Chris Bailey, Radina Denkova MD

J Drug Dermatol. 2017;17(11):1129-1132.

非侵襲的臀部のリフトアップ及び臀筋の引き締めに用いた高密度焦点式電磁技術（HIFEM）：多施設における有効性および安全性の研究

Carolyn Jacob MD[a], Brian Kinney MD[b], Mariano Busso MD[c], Suneel Chilukuri MD[d], JD McCoy NMD[e], Chris Bailey[f], Radina Denkova MD[g]

[a]Chicago Cosmetic Surgery and Dermatology, Chicago, IL

[b]University of southern Califonia (USC), Beverly Hills, CA

[c]Aesthetic Dermatology, Coconut Grove, FL

[d]Refresh Dermatology, Houston, TX

[e]Contour Medical, Gilbert, AZ

[f]Ovation Med Spa, Houston, TX

[g]Aesthe Clinic Beauty, Sofia, BG

抄録

目的：運動を除いて、臀部の美的容姿を改善する唯一の手段は外科的治療のみであった。本研究では、臀筋のリフトアップ及び引き締めにより臀部を改善する非侵襲的解決策として、高密度焦点式電磁(HIFEM)治療の有効性を評価する。

対象と方法：合計 75 名（22～59 歳）の患者が臀筋を刺激する HIFEM 技術を用いた装置（Emsculpt、 BTL Industries 社、米国マサチューセッツ州ボストン）で治療を受けた。治療プロトコルは 30 分間の治療が 4 回含まれ、研究期間中、患者の体重が観察された。評価写真は治療前、4 回治療後、さらに 1 か月後フォローアップ時に撮影された。 7 段階のリッカート尺度のアンケートを 2 つ用いて、患者の臀部容姿に対する認識及び治療の満足度が測定された。患者の臀部に対する認識を全体的に評価するため、全ての質問項目スコアを合計し、臀部の満足度を表す合計スコアが計算された。治療中の快適性は視覚的アナログ尺度（VAS）によって評価された。

結果：全患者の臀部に対する満足度の合計スコア（回答範囲 4～28 点）はベースライン時の 13.1±5.7 から最終治療後には 18.4±5.2、フォローアップ時では 18.9±5.1 まで向上した。治療前、臀部に対して不満を示した患者のスコアは治療前の 8.7±1.6 から治療後に 16.3±3.1 まで向上し、フォローアップ時には 17.3±3.1 まで改善した。治療の満足度アンケート（回答範囲 1～7 点）の平均スコアは、治療直後に 5.2±1.2、治療 1 か月後に 5.1±1.3 であった。全体で、治療前に臀部に対して不満を示した患者が 4 回治療後に 85％の顕著な改善を報告した。4 回目の治療直後に、全患者は臀部のリフトアップ及び引き締めを報告した。結果は 1 か月後のフォローアップ時まで継続していた。患者の体重に有意な変化はなかった。デジタル写真により、ほとんどの患者において臀部の美的改善が示された。有害事象は報告されなかった。

結論：この結果は、調査対象装置が非侵襲的に臀部の美的容姿を安全かつ効果的に改善させることを示している。本治療は、見た目の有意な改善をもたらしただけでなく、患者の自信と満足度も向上させた。本治療は臀筋の引き締め、形状、リフトアップ及び引き締まりに対する改善を求めている患者に相応しいと考えられる。

J Drugs Dermatol. 2018;17(11):1229-1232.

序論

現在、臀部リフトアップ術の人気が急速に上昇している。2015 年から実施された手術数は毎年 25%増加し[1]、過去 20 年間にわたって計 342％増加した。これらの施術の総費用は 2016 年に 1 億 2,000 万ドルに達した[2]。最も人気の施術はシリコンインプラントによる豊尻術、脂肪注入移植法、および余分な皮膚を切除し、残った皮膚を元通り縫合するヒップアップ術が含まれる。これらの施術は一般的に 1 ～ 4 週間のダウンタイムを伴う[2]。

外科的施術は合併症のリスクを伴う。シリコンインプラントを用いた臀部豊尻術に関する合併症の割合は高く、21.6％[3]及び 38.1％[4]と報告されている。一方で、脂肪注入移植法の施術における合併症の割合は全症例において 9.9％[3]だと報告された。最も一般的な合併症は創傷離開、漿液腫および感染症である[3]。さらに、全ての外科的施術は人工的な臀部の皮下組織を増加することに焦点を当てているが、臀部の形状や全体的な美的容姿に大きく影響する臀筋を標的とはしていない。

磁気刺激は、骨盤底筋の引き締めによる失禁治療[7]、咳止め[8]やレジスタンストレーニング[9]などに以前から幅広く使用されている。本研究は臀部の非侵襲的な容姿の改善における高密度焦点式電磁（HIFEM）技術（Emsculpt、BTL Industries 社、米国マサチューセッツ州ボストン）の有効性及び安全性を検討する。本装置は磁気インパルスを組織へ伝達することにより臀筋（大殿筋、中殿筋、小殿筋）を刺激し、全ての対象の筋肉群で超極大筋収縮を引き起こしている。筋組織はこの超極大負荷に強制的に適応し、筋肥大と筋過形成を促す[5,6]。その結果、臀部の美的容姿に影響する臀筋は増大し引き締まる。この適応により、臀部形状の改善を促すことが示されている。

図 1 治療中の患者の写真

対象と方法

研究には合計 75 名（女性 73 名、男性 2 名）の患者が参加した。年齢は 22～59 歳（平均 36.6±8.3 歳）、平均 BMI は 21.5±2.2 kg/㎡だった。患者は HIFEM 技術に基づく新しい装置（Emsculpt、BTL Industries 社、米国マサチューセッツ州ボストン）を用いて両臀部の治療を受けた。治療プロトコルは 30 分間、2～3 日間隔の計 4 回で構成された。治療中、患者は図 1 のようにうつ伏せになり、臀筋全体へ同時に照射するため、両臀部にアプリケーターが取り付けられた。治療中にアプリケ

ーターが動かないよう固定ベルトを使用した。治療全体にわたって超極大筋収縮を均一に維持するため、照射強度は患者の許容範囲より少し下に設定した。

治療前、最終治療後、治療 1 か月後に評価を行った。確認変数として治療部位のデジタル画像を撮影し、体重を測定した。治療効果を評価するために 7 段階のリッカート尺度を用いた非標準化アンケートを 2 つ実施した。臀部の満足アンケートは、治療により患者が臀部容姿への認識および／または考え方を変えることができるかどうかを測定することに焦点を当てた。合計可能なスコアは 4 点（全く満足していない）から 28 点まで（非常に満足している）を範囲とした（表 1）。治療前、最終治療後及び治療 1 か月後の回答を比較した。最終治療後及び治療 1 か月後に、患者の満足度を測るため、2 つ目のアンケートを実施した（表 2）。平均スコアを計算し、対応のある t 検定を用いて統計的に分析した。

視覚的アナログ尺度(0～10)を用いて治療中の快適性が評価された。副作用および有害事象が観察された。

結果

合計 75 名（女性 73 名、男性 2 名）が全治療プロトコルを完了した。研究と無関係の理由で 4 人の患者がフォローアップ前に撤退したため、最終結果は 71 名のデータを含めている。

臀部の満足度を示す平均スコアは、各質問及び全体において、両方のスコアが最終治療後および 1 か月後、有意に向上した（$p<0.01$）。合計平均スコアが治療前の 13.1±5.7 から治療後の 18.4±5.2 まで 40.5%増加し、さらに治療 1 か月後に 18.9±5.1 まで改善した。治療前、臀部に対して不満を示した患者において最も有意な改善が見られた。平均スコアは治療前の 8.7±1.6 から治療後に 16.3±3.1 まで 83%増加し、治療 1 か月後には 17.3±3.1 まで向上した（表 1）。

統計分析の結果、治療前に臀部の弛緩を報告した患者の 69%は治療直後及び 1 か月後に、臀部の引き締まりを報告した。治療前、臀部の見た目に満足していなかった患者の 85%は 4 回目の治療直後に有意な改善を報告した。この結果は治療 1 か月後のフォローアップまで持続した。さらに、臀部形状に不満を持っていた患者の 80%は 4 回目の治療直後及び 1 か月後に有意な改善を報告した。治療前、ビキニ姿に自信がなかった 79%の患者は、4 回治療後に自信を持つようになり、治療 1 か月後もその自信は続いていた。

図 2 治療前（左）と治療 1 か月後（右）の症例写真
女性、31 歳。

図 3 治療前（左）と治療1か月後（右）の症例写真。
ミシン目は殿溝の改善及びリフトアップを示す。

表 1

臀部評価アンケート結果

質問 （回答範囲 1～7）	治療前	治療後	変化	治療1か月後	変化
臀部の弛緩状況を評価してください[1]					
合計（n=75）	3.4±1.6	4.6±1.5	+1.2 (p<0.01)	4.8±1.3	+1.4 (p<0.01)
治療前のスコア＜4 （n=42）	2.2±0.7	4.0±1.6	+1.8 (p<0.01)	4.5±1.4	+2.3 (p<0.01)
臀部の美的外見に満足しています[2]		4			
合計（n=75）	3.2±1.5	.8±1.3	+1.6 (p<0.01)	5.0±1.5	+1.8 (p<0.01)
治療前のスコア＜4 （n=46）	2.2±0.7	4.4±1.5	+2.2 (p<0.01)	4.6±1.6	+2.4 (p<0.01)
臀部の形状に満足しています[2]					
合計（n=75）	3.4±1.6	4.7±1.6	+1.3 (p<0.01)	4.9±1.4	+1.5 (p<0.01)
治療前のスコア＜4 （n=45）	2.3±0.7	4.1±1.6	+1.8 (p<0.01)	4.5±1.5	+2.2 (p<0.01)
ビキニの着用に自信があります[2]					
合計（n=74）	3.1±1.6	4.4±1.5	+1.3 (p<0.01)	4.3±1.6	+1.2 (p<0.01)
治療前のスコア＜4 （n=48）	2.0±0.7	3.8±1.4	+1.8 (p<0.01)	3.7±1.6	+1.7 (p<0.01)
合計スコア	13.1±5.7	18.4±5.2	+5.3 (p<0.01)	18.9±5.1	+5.8 (p<0.01)
合計スコア（治療前のスコア＜4）	8.7±1.6	16.3±3.1	+7.6 (p<0.01)	17.3±3.1	+7.2 (p<0.01)

[1]1－ とても弛緩、2－ 中程度の弛緩、3－ やや弛緩、4－ どちらでもない、5－ やや引締め、6－ 中程度の引締め、7－ とても引締め

[2]1－ 全く同意しない、2－ 同意しない、3－ あまり同意しない、4－ どちらでもない、5－ やや同意、6－ 同意、 7－ 強く同意

治療満足度アンケートでは、患者の 76%が臀部の見た目が治療後及び 1 か月後のフォローアップ期間中に改善されたと報告した。さらに、患者の 80%は 4 回目の治療直後及び 1 か月後に臀部のリフトアップと引き締まりを感じたと報告した。合計 71%の患者は 4 回目の治療直後及び 1 か月後フォローアップ時の治療結果に満足していた。平均スコアは表 2 を参照。

患者は、平均 2.01（「不快感は全くない」または「ほとんどない」に相当）VAS スコアで治療が快適なものであったとみなした。

体重分析では有意な変化は検出されなかった。治療中および治療結果による有害事象は確認されなかった。デジタル画像は臀部の美的容姿の改善を示している。症例写真は図 2 と図 3 を参照。

考察

現在、非侵襲的な臀部の形状改善を評価する標準化された測定方法は存在しない。その理由は、現在実施されているほとんどの術法が外科的であるという事実に起因しているからである。そのため、本研究では治療を受けた患者の主観的認識評価に焦点を当てた。この主観的な満足度評価はデジタル写真から確認された視覚的改善によってさらに支持された。

表 2

治療満足度アンケートの結果

質問（回答範囲1～7）[1]	治療後	治療1か月後
治療後、臀部の見た目が改善しました	5.0±1.4	5.2±1.4
治療後、臀部が引き締まりました	5.3±1.3	5.2±1.4
治療結果に満足しています	5.2±1.3	5.1±1.4
治療を知人にも勧めたいと思います	5.1±1.5	4.9±1.5
平均スコア	5.2±1.2	5.1±1.3

[1]1 – 全く同意しない、 2 – 同意しない、 3 – あまり同意しない、 4 – どちらでもない、 5 – やや同意、 6 – 同意、 7 – 強く同意

結果は、全ての測定した要因において統計的に有意な改善の傾向を示している。これは、治療により臀部の見た目に対する患者の意識、自信及び全体的な満足度を実感する方法としてプラスの効果があることを示唆している。

臀部に対する満足度分析では、本治療の主要な治療対象群になると考えれるため、治療前、臀部に対して否定的な印象（スコア＜４）を持っていた患者を中心にデータが調整された。このグループは患者全員のデータよりも大きな改善を示した。そのため、治療前に不満を持っていたサブグループが最も治療によるメリットを得ることができる理想的なグループであると示唆している。

デジタル写真の視覚的検査では、ほとんどの患者において目に見える美的改善を示した。最良の結果は BMI がより低い患者およびアクティブな生活を送る患者において確認された。しかし、本治療は外科的治療と比較すべきではないため、治療に対する期待値の設定が重要である。本研究の患者は臀部の増強よりもリフトアップ効果、殿溝改善および臀部の全体的な引き締め効果を示した。したがって、本研究の対象装置は外科的ヒップアップ術に代わる治療として考えるべきではないが、より引き締まった筋肉質な臀部を求める患者にとって新しい選択肢をもたらす治療法だと考えられる。

結論

Emsculpt は臀部の美的容姿を非侵襲的に改善する効果的かつ安全な装置であることが判明した。今後の研究では、非侵襲的な臀部の治療効果を評価する際、多くの証拠に基づく治験方法の提示に重点を置くべきである。

開示事項

Carolyn Jacob 医師および Brian Kinney 医師は BTL 社の医療アドバイザーである。Mariano Busso 医師および Suneel Chilukuri 医師は BTL 社の発言者である。その他の著者は本書に記載されている製品または装置に関する申告すべき利益の相反はない。

参考文献

1. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. 2015 Procedural Statistics. https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2015.pdf. Accessed December 14, 2017.
2. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. 2016 Procedural Statistics. https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2016.pdf. Accessed December 14, 2017.
3. Sinno S, Chang JB, Brownstone ND, Saadeh PB, Wall SJ. Determining the Safety and Efficacy of Gluteal Augmentation: A Systematic Review of Outcomes and Complications. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(4):1151. doi:10.1097/PRS.0000000000002005
4. Mofid MM, Gonzalez R, de la Peña JA, Mendieta CG, Senderoff DM, Jorjani S. Buttock Augmentation with Silicone Implants: A Multicenter Survey Review of 2226 Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(4):897. doi:10.1097/PRS.0b013e3182818ec0
5. Ostrovidov S, Hosseini V, Ahadian S, et al. Skeletal muscle tissue engineering: methods to form skeletal myotubes and their applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014;20(5):403-436. doi:10.1089/ten.TEB.2013.0534
6. Coletti D, Teodori L, Albertini MC, et al. Static magnetic fields enhance skeletal muscle differentiation in vitro by improving myoblast alignment. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol.* 2007;71(10):846-856. doi:10.1002/cyto.a.20447
7. Galloway NTM, El-Galley RES, Sand PK, Appell RA, Russell HW, Carlan SJ. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence. *Urology.* 1999;53(6):1108-1111. doi:10.1016/S0090-4295(99)00037-0
8. Lin VW, Hsieh C, Hsiao IN, Canfield J. Functional magnetic stimulation of expiratory muscles: a noninvasive and new method for restoring cough. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 1998;84(4):1144-1150.
9. Abulhasan JF, Rumble YLD, Morgan ER, Slatter WH, Grey MJ. Peripheral Electrical and Magnetic Stimulation to Augment Resistance Training. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2016;1(3):328-342. doi:10.3390/jfmk1030328

AUTHOR CORRESPONDENCE

Carolyn Jacob MD

E-mail:..... cjacob@chicagodermatology.com

Research Article

iMedPub Journals
http://www.imedpub.com/

Journal of Aesthetic & Reconstructive Surgery
ISSN 2472-1905

2019
Vol.5 No.1:2

DOI: 10.4172/2472-1905. 100049

非侵襲的豊尻およびヒップアップに用いた高密度焦点式電磁（HIFEM）治療：実行可能性調査

Mariano Busso[1]* and Radina Denkova[2]

[1]Aesthetic Dermatology, 306 Aviation Avenue Suite 2C, Coconut Grove, FL, 33133, USA

[2]Aesthe Clinic Beauty, Sofia, BG

* **責任著者:** Mariano Busso, Aesthetic Dermatology, 306 Aviation Avenue Suite 2C, Coconut Grove, FL, 33133, USA, Tel: +1 305-857-0144; E-mail: drbusso@aol.com

受付日: April 9, 2019; **受理日:** April 24, 2019; **出版日:** May 4, 2019

引用: Busso M, Denkova R (2019) High-Intensity Focused Electromagnetic (HIFEM) Field Therapy Used for Non-Invasive Buttock Augmentation and Lifting: Feasibility Study. J Aesthet Reconstr Surg. Vol 5 No.1:2.

著作権: © 2019 Busso M, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

要約

最近の傾向は臀部の美的改善に対する需要の増加を示すものの、現時点では注射や外科的豊尻手術に代わる選択肢はない。臀部形成に対する高密度焦点式電磁（HIFEM）治療の実行可能性を調査することを目的とした。21名の女性は臀筋に焦点をあてHIFEM治療を4回（30分間）受けた。被験者はベースライン時、最終治療後、1か月後/3か月後のフォローアップ時に評価された。評価は体重測定、治療の快適さと満足度（視覚的アナログ尺度、0-10段階）アンケートから構成された。デジタル写真における視覚的改善は全体美的改善尺度（GAIS）を用いて3名の独立した評価者によって評価された。平均満足度スコアは最終治療後に7.2±1.84であり、1か月後(7.4±1.79)及び3か月後のフォローアップ時に(7.8±1.95)さらに増加した。最終治療後の快適度は8.3±1.9だった。体重の変化は有意でなかった。いずれの被験者も不快感を報告しなかった。治療後の写真に対するGAISスコアは1.56±0.68であり、1か月後（1.51±0.65)及び3か月後(1.53±0.66）のフォローアップ時でも継続された。デジタル写真は、大多数の患者において治療部位の形状及びボリュームの改善、臀部の全体的なリフトアップや筋弛緩の減少により美的改善を表した。本装置が外科手術に代わる選択肢として非侵襲的豊尻術に適していることを示唆する。

キーワード：フィールド治療；豊尻；臀筋

序論

高密度焦点式電磁（HIFEM）技術は磁気刺激の原理に基づいている。急速に変化する磁場の適用により下層組織で電流を生成し、運動ニューロンを脱分極させ筋収縮を引き起こす［1]。刺激の頻度が筋弛緩に必要な時間を上回ると、筋肉は強制的に強縮する。これは強縮状態に対する適応反応として筋肉変化を誘発する、非常に負荷がかかる状態である[2]。発表された研究では、アポトーシス[5]を伴う筋肉量の増加[3,4]及び結果的な脂肪減少[3-7]の有効性を示した。しかしながら、全ての実施された研究は腹部の治療に焦点をあてており、他の部位における効果は未だ記録されていない。

HIFEM技術は筋肉を直接刺激する為、臀部のような筋肉質な部位の引き締めと強化に用いられる可能性が十分にある。ボリュームにおいて大臀筋は人体の中で最も大きな筋肉の一つであり、その刺激は患者にとって有益な結果をもたらし得る。人々は豊尻及び臀部の引き締めを希望する為[8]、臀部形成術の数は毎年増えている。しかし、脂肪移植、シリコンインプラントや従来のヒップアップ術のような、現在最も普及している術法は、侵襲的であり、合併症の高いリスクを伴う[8]。

一方、HIFEM技術は現在の臀部形成術に代わる安全な選択肢として、非侵襲的な臀部の引き締めに用いられる可能性がある。臀筋におけるHIFEM技術の使用が腹筋で観察されたように筋肥大を誘発し、臀溝を持ち上げ、臀筋の全体的構造を強化することによって臀部の美的改善にいたると仮定される。本研究の目的は臀部の治療に用いたHIFEM技術（EMSCULPT, BTL Industries,米国マサチューセッツ州ボストン）装置の実現可能性、安全性、及び有効性の初期調査を行うことである。

© Copyright iMedPub | This article is available from: http://aesthetic-reconstructive-surgery.imedpub.com/

方法

対象群は平均年齢32.5±7.5歳、平均BMI22.0±2.6の女性21名で構成された。金属性インプラントや禁忌事項に該当する患者は本研究から除外された。

治療プロトコルは、各施術の間に最低2日間の休憩をおき、連続する2週間、計4回の施術で構成された。治療にはEmsculpt装置(BTL Industries, 米国マサチューセッツ州ボストン)が使用された。患者はうつ伏せになり、磁場を誘導するコイルアプリケーターを臀部の上に置いて大臀筋の左右を刺激した。下殿神経の上にアプリケーターを配置することは均一な刺激をもたらす為に重要である。従って、最初に出力を15%に設定し、臀部全体における収縮を誘発するためにアプリケーターの位置を調整した。アプリケーターの適切な位置が確定されたら、出力を患者の許容範囲の限界まで上げ、患者のフィードバックに基づいて治療中、更に調整した。

臀部両側の治療時間は30分だった。体重測定とデジタル写真は最終治療の直後、1か月のフォローアップ及び3か月のフォローアップ中に撮影された。さらに、患者は満足度と快適さのアンケートを記入した。臨床効果は全体美改善尺度 (GAIS)を用いて評価された。GAISとは治療後の写真をベースライン写真と比較することによって全体的な改善を採点する為の写真ベースの評価方法である。（**表１**）

表１：全体美的改善尺度

得点	評価	概要
3	非常に改善した	優れた改善
2	とても改善した	明らかな外見の改善
1	改善した	外見の改善、当初の状態と比較して改善した
0	変化なし	外見は当初と比較して実質的にそのままである
-1	悪化した	外見はベースラインの状態と比較して悪化していた

3名の独立した評価者は対となる“ビフォー・アフター”“フォローアップ前・フォローアップ時”写真を提示され、GAISに基づいて視覚的に検討し採点を行った。

最終治療後、1か月及び3か月フォローアップでは、0～10点の視覚的アナログ尺度（VAS） (0=全く満足していない、10=非常に満足している）を用いて治療に対する満足度が評価された。患者の快適さは、0が我慢できない不快感、10が全く不快感なしを表した0～10点のVASアンケートを用いて最終治療後に評価された。各治療とフォローアップ来院時では、患者はあらゆる副作用及び有害事象に備えて観察された。

倫理

全ての患者は口頭指示及び情報を受け、同意書に署名した。

統計

患者の体重変動は5%に設定された有意水準で対応のあるｔ検定を用いて統計的に分析された。

結果

全ての患者がHIFEM技術を利用した装置で4回の治療を受け、治療後のフォローアップ来院及び電話による評価を完了した。GAISスコアは治療後に患者の有意な改善を表した。患者は治療が快適であると感じ、徐々に増加する高い満足度を表した。

ベースラインの写真と最終治療直後に撮影された写真を比較した結果、写真の評価に基づいたGAISスコアは1.56±0.68点だった。ベースライン及び1か月フォローアップの対となる写真では、3名の評価者の平均評価は1.51±0.65点だった。3か月後の改善スコアは1.53±0.66点であり、最終治療の直後に見られた改善が3か月間にわたり持続したことを示している。患者写真一式の例は**図1**で確認できる。

図1は治療直後に見られた臀部の形状やボリュームにおける軽度の改善を表す。治療1か月後に撮影された写真では有意に増加したボリュームと共にリフトアップ及び更に引き締まった臀部を示しており、ベースラインと比較してより劇的な変化を見ることができる。3か月後のフォローアップ写真はヒップアップした臀部の形状が保持され、ボリュームが増加し続けたことを示す。

VAS満足度アンケートの評価は、最終治療後の平均VASスコアが7.2±1.84点であったことから、治療効果に対して高い満足度を示す結果だった。その満足度は1か月後のフォローアップで7.4±1.79点まで増加し、3か月後のフォローアップで7.8±1.95点まで更に上がった。3か月後のフォローアップにおける満足度の分布を表している棒グラフは**図2**に表示されている。

図2は10名の患者が8以上の満足度を報告した一方で、不満足に感じている患者（スコア<5）が1名いたことを示す。

更に、8.3±1.9点のVASスコアは、患者が治療を快適だと感じたことを示す。どの患者も治療中の不快感を報告しなかった（スコア<5）。研究期間中の平均体重変化は1lbを超えず、統計的に有意ではなかった（p>0.05）。数人の患者では、治療の翌日に軽度の筋肉痛が見られたが、24時間以内に回復した。如何なる有害事象及び副作用は報告されなかった。

This article is available from: http://aesthetic-reconstructive-surgery.imedpub.com/

図１：ベースライン（左）、4回の治療後（左中央）、1か月後のフォローアップ（右中央）、3か月後のフォローアップ（右）で撮影された被験者ID6のデジタル写真。写真は臀部の形状における緩やかな改善を図示する。

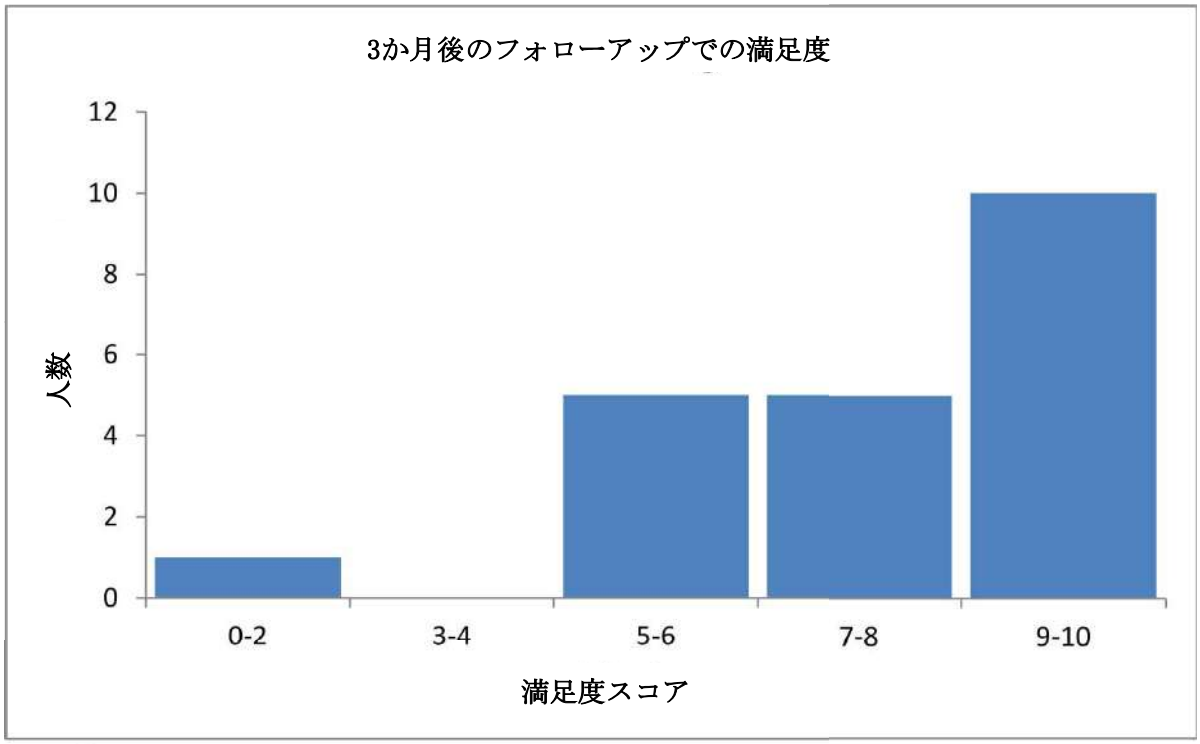


図2:3か月後のフォローアップにおける患者満足度スコアの分布

考察

研究成果の分析は、HIFEM技術が患者にとって安全かつ快適な治療であり、臀部の美的改善において実用可能だと示唆する。全ての分析された対となる写真（“ビフォー・アフター”、“フォローアップ前・フォローアップ時”）のGAISスコアは、“改善した”及び“とても改善した”程度であり、臀部の外見が有意に改善したことを指し示すスコアだった。患者の満足度は、研究を通して増加し続け（最終治療後の点数＝7.2、1か月後フォローアップの点数＝7.4）、最高点は3か月フォローアップ時（点数＝7.8）だった。これは最終治療から3か月後でも外見が改善し続けたことを示唆している。

写真の視覚検査において、HIFEM技術を用いた治療は、脂肪移植又はシリコンインプラントで見られるような大きなボリューム変化の誘発を起こさないかもしれないが、不快に感じる弛んだ外見を健康的な外見に修正する引き締め効果を誘発することが示された。本効果の実証例は**図3**に表示されている。

図3は、ベースライン時の臀部が弛んでいる状態を表し、治療後の写真との比較では治療の引き締め効果を示している。臀溝及び臀裂に焦点を当てた際に見られる主な違いとして、治療後の写真の臀部は持ち上げられ、しっかり引き締まり、より見栄えの良い印象を与える。さらに、3か月後の写真では僅かなボリュームの増加が見られた。

This article is available from: http://aesthetic-reconstructive-surgery.imedpub.com/

図3：ベースライン（左）、4回の治療後（中央）、3か月後（右）で撮影された25歳女性（被験者ID7）の写真

治療後の持ち上げられた臀溝を表す写真は治療の引き締め効果を示す。腹部の先行研究[3,4,7]はHIFEM技術を用いた装置による治療後の皮下脂肪厚における減少を記載した。しかしながら、臀部の脂肪はボリュームのある外見に寄与することがあるため、こういった効果が多くの患者にとって望ましくない臀部治療結果をもたらす可能性がある。著者は脂肪厚を測定しなかったが、腹部の脂肪細胞に比べて、臀部の脂肪細胞におけるより少ない代謝の活性が先行研究で記載されていた。従って、臀部の脂肪は治療による有意な影響を受けていないと想定できる［9,10]。

上記を踏まえ、先行研究[3,4]が約16%の筋肉増加を報告した結果に基づき、美的改善を筋肉に対するHIFEMの効果にのみ関連付ける。筋肉弛緩は臀部の弛んだ外見において重要な役割を果たすため、筋肉弛緩の修正は臀部容姿の改善及び望ましい健康的な臀部をつくるために重要となる。HIFEM技術は超極大筋収縮の誘発を通して筋肉弛緩の治療を可能にする。

使用した評価方法が臀部形成に用いたHIFEM技術の有望な結果をもたらすとしても、定量的評価は欠けている。将来の研究では、臀部治療の定量的かつ客観的評価(例、筋肉厚のMRI測定、MRIによる筋肉量評価又は3D写真によるボリューム評価)を取り入れるべきである。また、患者の長期観察を含む治療回数を増加したさらなるプロトコルが将来の研究で検討されるべきである。

結論

HIFEM技術は、3名の独立した評価者による高いGAIS評価および患者の高い満足度によって実証され、臀部の美的改善の向上に対する効果を示した。デジタル写真で観察された顕著な改善によって、HIFEMの臀部治療は従来の治療に代わる適切な選択肢だと示唆される。今後は定量的評価を含む更なる研究が必要とされる。

謝辞

なし。申告すべき補助金なし。

利益相反

Mariano Busso医師は BTL社の発言者である。Radina Denkova医師は申告すべき利益相反はない。

参考文献

1. Barker AT (1991) An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc 8: 26-37.
2. Jones DA, Bigland-Ritchie B, Edwards RHT (1979) Excitation frequency and muscle fatigue: Mechanical responses during voluntary and stimulated contractions. Exp Neurol 64: 401-13.
3. Kinney BM, Lozanova P (2018) High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. Lasers Surg Med.
4. Kent DE, Jacob CI (2018) Computed tomography (CT) based evidence of simultaneous changes in human adipose and muscle tissues following a high intensity focused electro-magnetic (HIFEM) application: a new method for non-invasive body sculpting.
5. Weiss R, Bernardy J (2018) Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: safety and mechanism of action of non-invasive HIFEM technology evaluated in a histological porcine model. Present Annu Meet Am Soc Lasers Surg Med.
6. Jacob CI, Paskova K (2018) Safety and efficacy of a novel highintensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. J Cosmet Dermatol.
7. Katz BE, Bard RL, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D (2018) Changes in subcutaneous abdominal fat thickness following high-intensity focused electro-magnetic HIFEM field treatments: a multi-center ultrasound study. In Dallas TX, USA: Lasers Surg Med P: 360-61.
8. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery (2016) Procedural Statistics.
9. Brouwers B, Hesselink MKC, Schrauwen P, Schrauwen-Hinderling VB (2016) Effects of exercise training on intrahepatic lipid content in humans. Diabetologia 59: 2068-79.
10. Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK (2011) Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. J Obes 490650.

EMSCULPT®

エムスカルプト

研究文献2

目次

高密度焦点式電磁治療後の患者における腹部組織構成の MRI および CT 評価：1 年フォローアップ 1

高密度焦点式電磁技術を用いたボディシェイピング 9

高密度焦点式電磁技術を用いた二の腕および脹脛の筋肉引き締めに対する MRI 評価: 事例研究 16

電磁による神経筋の刺激における原理の概要：磁気シミュレーション技術に重点を置いた理学療法と美容医療における現状分析 ..... 【参考文献】

Aesthetic Surgery Journal
2020, 1-8
© 2020 The Aesthetic Society.
本文献はクリエイティブ・コモンズ・ライセンス表示—非営利—改変禁止(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/ 4.0/)の条件に基づいて配布されたオープンアクセス記事であり、原作がいかなる方法でも変更または変換されておらず、適切に引用されている限り、あらゆる媒体における本文献の非営利的な複製および配布を許可する。商業的な再利用に関してはjournals.permissions@oup.comへお問い合わせください。
DOI: 10.1093/asj/sjaa052
www.aestheticsurgeryjournal.com
OXFORD UNIVERSITY PRESS

高密度焦点式電磁治療後の患者における腹部組織構成のMRIおよびCT評価：1年フォローアップ

Brian M. Kinney医師（FACS）；David E. Kent医師

要旨

背景：高密度焦点式電磁（HIFEM）治療を調査している複数の研究が近年発表された。しかしながら、本治療は新しい治療であるため長期データは依然不足している。

目的：本研究の目的は、一連のHIFEM治療の平均1年後における腹部組織の変化を評価し、患者の最初の身体反応に対する長期持続性を判断することであった。

方法：患者21名に対して磁気共鳴画像（MRI）あるいはコンピュータ断層撮影（CT）検査が最初の一連のHIFEM治療から平均332.6[88.5]日後に実施された。本走査は盲検化された放射線科医1名により、腹筋厚、皮下脂肪変化、腹直筋離開の評価が行われた。結果はベースラインおよび6週間後のフォローアップで得たMRI/CTによる測定と比較された。収集したデータセットの相関関係が計算され、検査された。最初の治療に関連する有害事象の発生について観察された。

結果：ベースラインと1年後のフォローアップ測定を比較した際、MRI/CTによる計算では平均14.63%（2.97［2.11］mm）の脂肪減少、19.05%（1.89［0.88］mm）の筋肉の肥厚、10.46%（1.96［1.71］mm）の腹直筋離開減少を示した。すべての変化は有意で（$P<0.05$）あり、体重の変動とは関連しなかった（$P>0.05$）。ベースラインの離開幅はフォローアップの改善程度と正の相関関係を示した。有害事象は報告されなかった。

結論：HIFEMによって誘発された筋肥大、脂肪減少、腹直筋離開の減少は治療後1年間維持された。本結果は最初の身体反応の長期持続性を示唆しており、この治療グループにおけるフォローアップの継続と今後の研究によって長期持続性を検証する必要がある。

根拠レベル：4

編集決定日：2020年2月12日、印刷前のオンライン出版：2020年2月27日

1980年代、以前は主に脂肪吸引、豊胸手術、美容整形等の外科手術が代表的であった美容医療が発展し始めた。新たな技術が出現し、1990年代初の美容脱毛レーザーのFDA承認により流行が変化し始めた。それ以降、非侵襲的な美容治療が外科的治療よりも速いスピードで成長し続けている。[1]非外科的、特に非侵襲的なボディ・シェイピングによる解決策の主なメリットとして、相対的な

Kinney医師はカリフォルニア州ロサンゼルスにある形成外科の臨床准教授である。Kent医師はジョージア州メイコンにある個人開業の皮膚科医である。

責任著者：
Dr Brian M. Kinney, 120 S. Spalding Drive, Suite #330, Beverly Hills, CA 90212, USA
Eメール：brian@briankinneymd.com；Twitter：@DrBrianKinney

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

安全性、プロトコルの短さ、ダウンタイムの短縮（あるいは無し）、そして切開による永続的な組織損傷がないことが頻繁に挙げられる。しかしながら、様々な非侵襲的技術に対する生理学的反応は、一般的に組織体積の除去やインプラントの挿入といった外科的介入による即時的な外見変化とは比較できない。もう一つの懸念は、非侵襲的ボディ・シェイピング治療の長期的な有効性に関連している。長期的な臨床試験は乏しいままであるが、医療上の不確実性を最小限に抑えるためには必要である。

高密度焦点式電磁（HIFEM）技術は非侵襲的治療であり、近年、複数の研究で対象となっている。[2-5]本技術は最大1.8Tの強度と最大3kHzの周波数により、急速に変化する交流磁場を伝達し、下層組織で電流を誘導する。運動ニューロンは電流伝達に対して非常に敏感であるため、刺激されることで筋収縮をもたらす。周波数、パルス幅、パルス強度といったパルスパラメータを適切に併用することで超極大不随意筋収縮をもたらす。HIFEM治療は皮下脂肪と筋組織に対して同時に影響を及ぼすことが判明した。このボディ・コントゥアリング効果は、筋肉の超生理学的反応[6]および結果として生じる脂肪代謝の急速な上昇[5]の原理に基づいている。厚さ3cm以上の脂肪沈着がある被験者は本治療の理想的な候補者ではないと認識された。現在のところ、査読データは筋肥大、[3]筋肉強化、皮下脂肪減少、[3、7、8]および腹直筋離開の減少[3、7]を報告している。掲載または提示されている最長期間のフォローアップデータは治療6か月後のデータである。[3、4]

本研究の目的はHIFEM治療を受けた患者の1年後のフォローアップデータを集めることであった。磁気共鳴画像（MRI）またはコンピュータ断層撮影（CT）で治療の長期的効果を評価するため、計21名の被験者が最初の一連の治療から平均1年後に呼び戻された。

方法

研究対象

研究当初、44名の患者が参加した。最初の一連の治療から1年後、臨床研究コーディネーターから患者に電話で連絡があり、以下の患者のみが1年後のフォローアップ来院に参加するよう求められた：最初のフォローアップ以降、腹部の美容治療を一切受けていない、10lb（4.5kg）よりも大きな体重変化を経験しなかった、または体重に影響を及ぼす薬の服用を始めなかった。

当初の被験者44名のうち計23名が以下の理由で本研究から除外された：腹部治療を追加した（腹部の皮膚の引き締め/セルライトの高周波治療：n=4、HIFEM治療を追加した：n=3、該当なし：n=1）、10lb以上の体重変化があった（n=5）、体重に影響を及ぼす薬を服用した（n=4）、引っ越していた（n=3）、フォローアップ来院に興味を示さなかった（n=3）。

21名の患者（女性16名、男性5名）が組入れ基準を満たし、評価に呼び戻すことができた。

研究デザイン

本研究は2017年3月から2018年8月に実施された多施設、非盲検、単群研究であった。流れとしては、患者はベースライン時およびHIFEM治療の1～2か月（平均6週間）後にMRI/CT検査を受けた。本研究には追加治療の適用を含めず、この期間中、患者はその他のボディ・シェイピング術に関連する治療を一切受けなかった。

フォローアップ検査に参加した被験者は、4回から8回にわたる30分間のHIFEM腹部治療（EMSCULPT、BTL Industries社、米国マサチューセッツ州ボストン）を完了してから平均332.6日後に腹部のMRIまたはCT検査を受けた。患者は仰向け姿勢になり、治療を実施した。初めに、装置のアプリケーターの中心を上向き方向で臍の上に配置し、軽度の刺激を伝達させた（最大15%）。腹部全体を均一に収縮させるため、アプリケーターの位置を患者ごとに調整した。その後、強度を患者の許容閾値限界の治療レベルまで増加し、患者の反応に従って治療中さらに調節した。アプリケーターの動きを防ぐため、固定ベルトが治療の過程で使用された。臨床プロトコルは治験審査委員会（Advarra, Columbia, MD）によって承認され、1975年のヘルシンキ宣言の倫理指針に従った。署名入りの書面による同意書を全患者から取得した。個々のフォローアップ期間は231日から509日であった。最初のベースラインおよび治療後の評価において、MRI/CTによる検査方法は同一であった（T12からS1の脊椎測定、アキシャル像、最大間隔50mm）。

評価方法

腹直筋の厚さ、腹部の皮下脂肪、腹直筋離開幅を撮影したMRI/CT画像は、公認放射線科医1名により評価された。一致する身体部分の評価は、その後、最初のベースラインと治療後の評価データで比較された。異なる測定法との考えられる関連性を明らかにするため、断面依存性が統計的に検査された。MRI/CT検査当日、患者は最初の一連の治療に関連し得る有害事象および副作用についても検査され、体重測定が行われた。

ベースラインとフォローアップ測定間の統計的差異を決定づけるため、対応のあるt検定が用いられた。収集された様々なデータセットの相互依存性を調査するためピアソンの相関係数検定が実行された。また、結果として生じるr値の有意性も検査された。

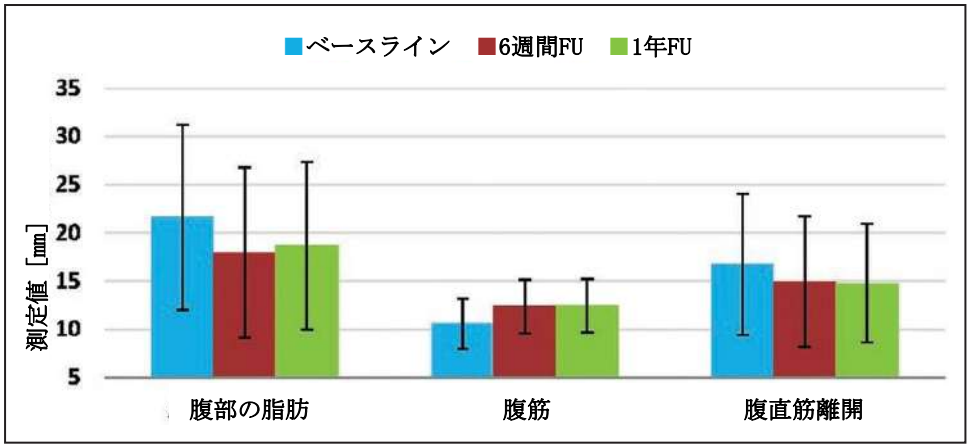


図1. 磁気共鳴画像/コンピュータ断層撮影を用いた腹部脂肪、腹筋、腹直筋離開幅の測定（n=21）。測定値はミリメートルで示す。垂直線分は標準偏差を示す。6週間FU：6週間フォローアップ、1年FU：1年フォローアップ

結果

フォローアップに呼び戻された21名の患者は、平均年齢40.1［10.4］歳（23歳～54歳）かつ、平均肥満度指数（BMI）が24.1［3.2］kg/m^2（18.4～30.4 kg/m^2）であるという組入れ基準を満たした。

1年後のフォローアップにおける腹部組織の変化

1年後のフォローアップ時、ベースラインと比較したMRI/CTによる測定では、21名の患者のうち19名が皮下脂肪厚の減少維持を示し、患者1名は如何なる変化も示さず（+0.3%）、もう1名の患者は脂肪層の増加を示した（+6.3%）。全体での平均変化はベースラインと比較して14.63%（2.97［2.11］mm）減少したが、これは最初の6週間後の測定値（17.46%、3.67［2.20］mmの減少）と比較して統計的に有意ではない、わずかな減少である。

6週間後のフォローアップでは、治療前の評価と比較した際、21名の全患者が腹筋の増量を示し、MRI/CT検査で測定された平均変化は+17.66%（1.79［0.73］mm）であった。この筋肉の肥厚効果は1年後のフォローアップ時でも維持されていた（+19.05%、1.89［0.88］mm）。全21名の腹直筋の厚さをベースラインと比較した際、1年後のフォローアップでは両サイドで増加を示した。11名の患者は6週間後と1年後のフォローアップ間でさらに改善したが、6週間と1年後のフォローアップ間の全体的差異は有意ではなかった。

ベースラインと比較した際、6週間後の評価時に腹直筋離開幅の統計的に有意な狭小化が観察された（-10.76%、-1.82［1.46］mm）。1年後の検査における再測定の際、この効果に変化はなかった（-10.46%、-1.96［1.71］mm）。測定したすべての腹部組織で観察された変化の概要に関しては、図1および表1を参照。

ベースラインと1年後のフォローアップと同様に、ベースラインと6週間後のフォローアップ間の全組織変化は、対応のあるt検定により高い統計的有意性を示した（$P<0.05$）。しかしながら、評価されたすべての組織において、6週間後と1年後の測定間における統計的有意差は確認されなかった（$P>0.05$）。加えて、4回治療した患者と8回治療した患者との間では統計的差異は見られなかった。

6週間後と1年後のフォローアップの両方において顕著な体重の変化はなかった。最初の治療に関連し得る副作用または有害事象を報告した患者はいなかった。

相互相関

統計的に述べると、ほとんどの変動は互いに関連がないことを証明したが、データは3つの有意な相関傾向を示唆している。結果概要については表2を参照。

ベースラインのBMIおよびベースラインの絶対的な皮下脂肪厚との間で中程度の強い正の相関関係（r=0.53、P=0.01）が発見された。治療前の患者の筋肉厚と1年後の来院時に測定された筋肉厚の増減率との間で、弱いが統計的に有意な負の関係性（r=-0.48、P=0.03）が観察された。さらに元々の腹直筋離開幅と1年後のフォロー

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

表１． 経時的な腹部組織の平均変化

	ベースラインから6週間後	ベースラインから1年後	6週間後から1年後
腹部の脂肪厚	-3.67 mm; $P < 0.05$	-2.98 mm; $P < 0.05$	+0.7 mm; $P > 0.05$
腹筋の厚さ	+1.8 mm; $P < 0.05$	+1.9 mm; $P < 0.05$	+0.11 mm; $P > 0.05$
腹直筋離開幅	-1.83 mm; $P < 0.05$	-1.96 mm; $P < 0.05$	-0.14 mm; $P > 0.05$
体重	-0.36 lb; $P > 0.05$	+0.42 lb; $P > 0.05$	+0.78 lb; $P > 0.05$

変化の有意性を検査するため、対応のあるt検定が用いられた。

表2. 測定パラメータ間の相関関係

	ベースラインの脂肪(mm)	脂肪減少(mm)	ベースラインの筋肉(mm)	筋肉成長(mm)	ベースラインの腹直筋離開幅(mm)	腹直筋離開の減少(mm)	体重減少(lbs)
脂肪減少	0.18; 0.43	-	-	-	-	-	-
ベースラインの筋肉厚（mm）	-0.26; 0.26	0.40; 0.07	-	-	-	-	-
筋肉厚の成長（mm）	-0.14; 0.54	-0.10; 0.67	-0.48; 0.03	-	-	-	-
ベースラインの腹直筋離開（mm）	0.03; 0.91	-0.29; 0.21	-0.08; 0.72	-0.08; 0.72	-	-	-
腹直筋離開の減少（mm）	0.13; 0.59	0.26; 0.25	0.10; 0.66	-0.14; 0.54	-0.49; 0.02	-	-
体重減少	0.07; 0.78	-0.10; 0.65	-0.04; 0.85	0.22; 0.33	-0.09; 0.69	-0.02; 0.93	-
ベースラインのBM（kg/m2）	0.53; 0.01	0.34; 0.13	0.19; 0.42	-0.05; 0.84	-0.14; 0.54	0.21; 0.35	-0.17; 0.45
FU期間（日数）	NR	-0.33; 0.14	NR	-0.35; 0.12	NR	-0.39; 0.08	0.15; 0.52
治療回数	NR	-0.32; 0.16	NR	-0.25; 0.27	NR	-0.22; 0.33	-0.30; 0.19

各セルの一つ目の数字はピアソン相関係数（r）、二つ目の数字は有意性の値（F）である。脂肪減少、筋肉厚の成長、腹直筋離開の減少および体重減少のパラメータはベースライン測定と1年後のフォローアップ測定間の差異として計算された。重複している計算は省かれた。BMI：肥満度指数、FU：フォローアップ、NR：関連なし。

アップ来院時での減少との間に相関関係（r=-0.49、P=0.02）が測定された。

考察

本研究は腹部のボディ・シェイピングを目的としてHIFEM治療を受けた患者に関する、最長期間のフォローアップデータを提示している。先行研究では治療の1～6か月後の間に患者を評価していた。

1年後のフォローアップでは、19名の患者（90.5%）が3つの全評価組織（脂肪減少、筋肉増量、腹直筋離開の短縮）における統計的に有意な持続的改善を示した。残る2名の患者は3つの測定のうち2つで持続的改善があった。観察された変化における変動係数は、6週間後のフォローアップ測定と比較して（治療の6週間後の平均53.4%から1年後の68.7%まで）増加した。

上記は、最初の一連の治療後、患者は数か月にわたって生じた変化を維持する可能性が高いが、恐らく個々の生活習慣や身体/食習慣による影響を受けて変動性が高くなると示唆している。これは、患者が長期間にわたり目に見える美的改善を維持できる可能性も意味している。患者画像例については図2～4を参照。

限定された規模のサンプルに基づいているが、興味深いことにフォローアップの正確な期間と、患者が改善を維持した程度との間には有意な相関関係がないと観察された。上記は腹部組織における最初の変化が直線的な減少傾向をたどらないと示唆しているが、このような仮説を検証するためには、より大規模なコホート研究が必要とされる。

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

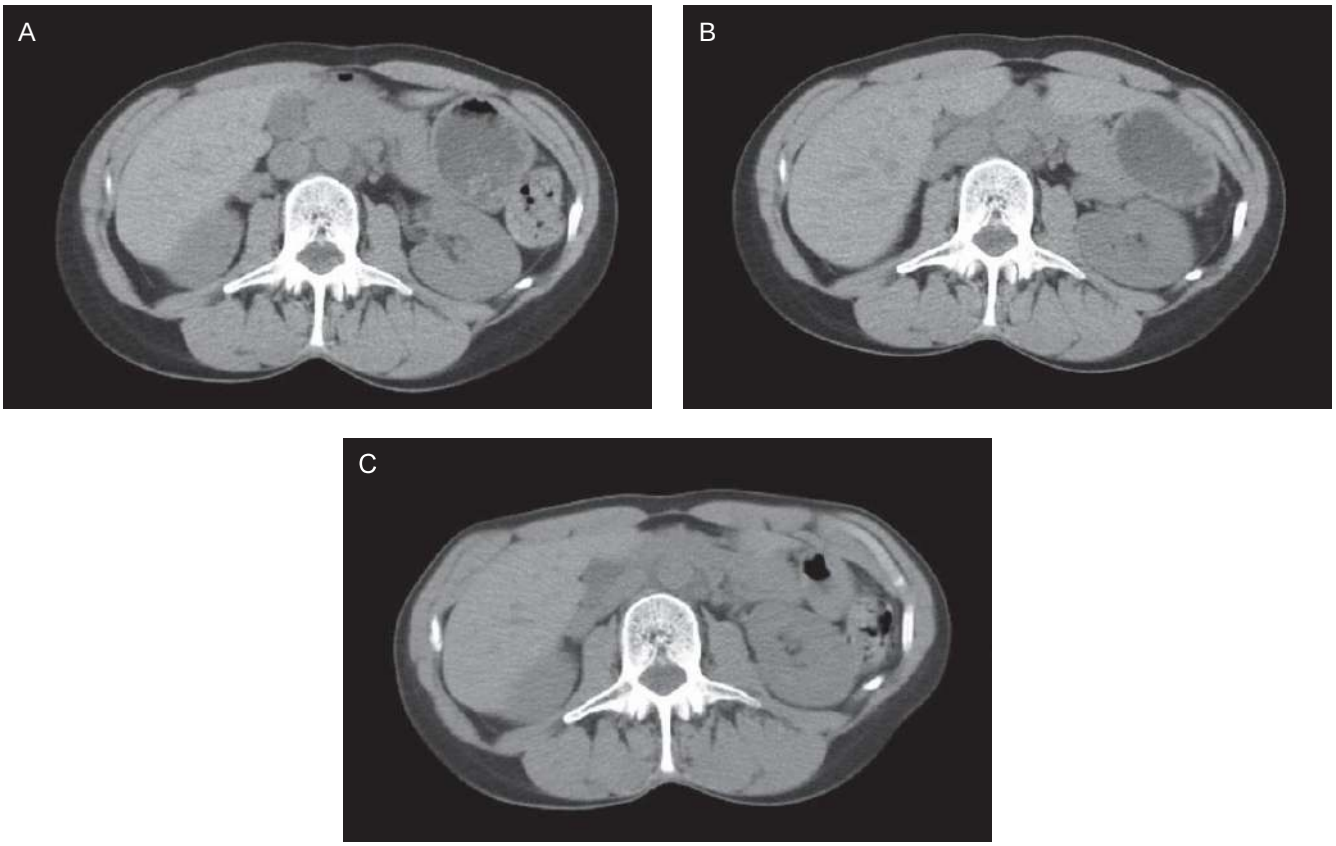


図2. 37歳女性患者の（A）ベースライン、（B）治療の1か月後、（C）治療の1年後のコンピュータ断層撮影画像。1か月後（-10.7%）と比較した脂肪減少は1年後の来院で改善（-40.5%）した。1か月後の腹直筋の肥厚（+32.0%）は1年後のフォローアップで+26.1%までわずかに減少した。

一般的に、高いBMI値と腹部脂肪の蓄積が関連していることに基づき、ベースラインのBMIと絶対的な皮下脂肪厚との間で中程度の強い正の相関関係（r=0.53；P=0.01）が予想された。また、データ処理により、治療前の筋肉厚と1年後の来院で測定された筋肉厚における増減率との間では、弱いが統計的に有意な負の関係性も明らかになった。これは、元々腹筋においてより重度の廃用性萎縮を伴う患者が、より大きな肥大効果に反応する可能性が高いと示唆している。また、最初の腹直筋離開幅と1年後の来院時における離開幅の減少との間で著しく弱い相関関係が測定された。これもまた、腹直筋離開がより重度な患者ほど、治療の1年後により良い改善を確認できる可能性が高いことを示している。

筋肉（+19.05%）と脂肪（-14.63%）の差はほぼ同じで、患者の脂肪減少は筋肉の増加によって補われているように見えるが、腹筋弛緩の改善により患者の腹囲減少を確認することができる。脂肪層は減少し、筋肉量は増加したため、皮膚の下にある筋肉はより一層明らかであり、多くの患者が望む健康的な外見に貢献している。しかしながら、大きな脂肪沈着を伴う患者では筋肉が脂肪層の下に隠れているため、筋肉の効果があまり確認できないことは事実である。これらの患者では脂肪減少のみが確認できる。しかし、脂肪沈着の多い患者はHIFEM治療の理想的な候補者としては見なされないと明記すべきである。

生活習慣の変化が腹部の脂肪再沈着や脂肪分解を刺激する場合があり、その後に続く脂肪細胞のサイズを変える効果の役割も担う可能性がある。そのため、最初の脂肪減少が時間の経過に伴い僅かに低下することが予想された。筋肉に関しては、特に患者が生活習慣に変化がないと報告した場合、筋肉の維持だけではなくわずかな継続的改善でさえ結果として生じる。この結果は、運動に対する筋肉反応を調査した先行研究とは相関しない。肥大に対する直接的な評価は報告されていなかったが、様々な研究が最後の運動から1～6か月後に始まる筋力の低下を観察した。[9-11]DuncanとDinev[6]はHIFEM治療後の豚の筋肉における組織学を評価し、本治療から考えられる過形成の効果を提示した。そのデータは決定的ではないが事実であれば、患者の組織には多くの筋線維が存在するため、生活習慣の変化がなくても長期的な筋肉の増量

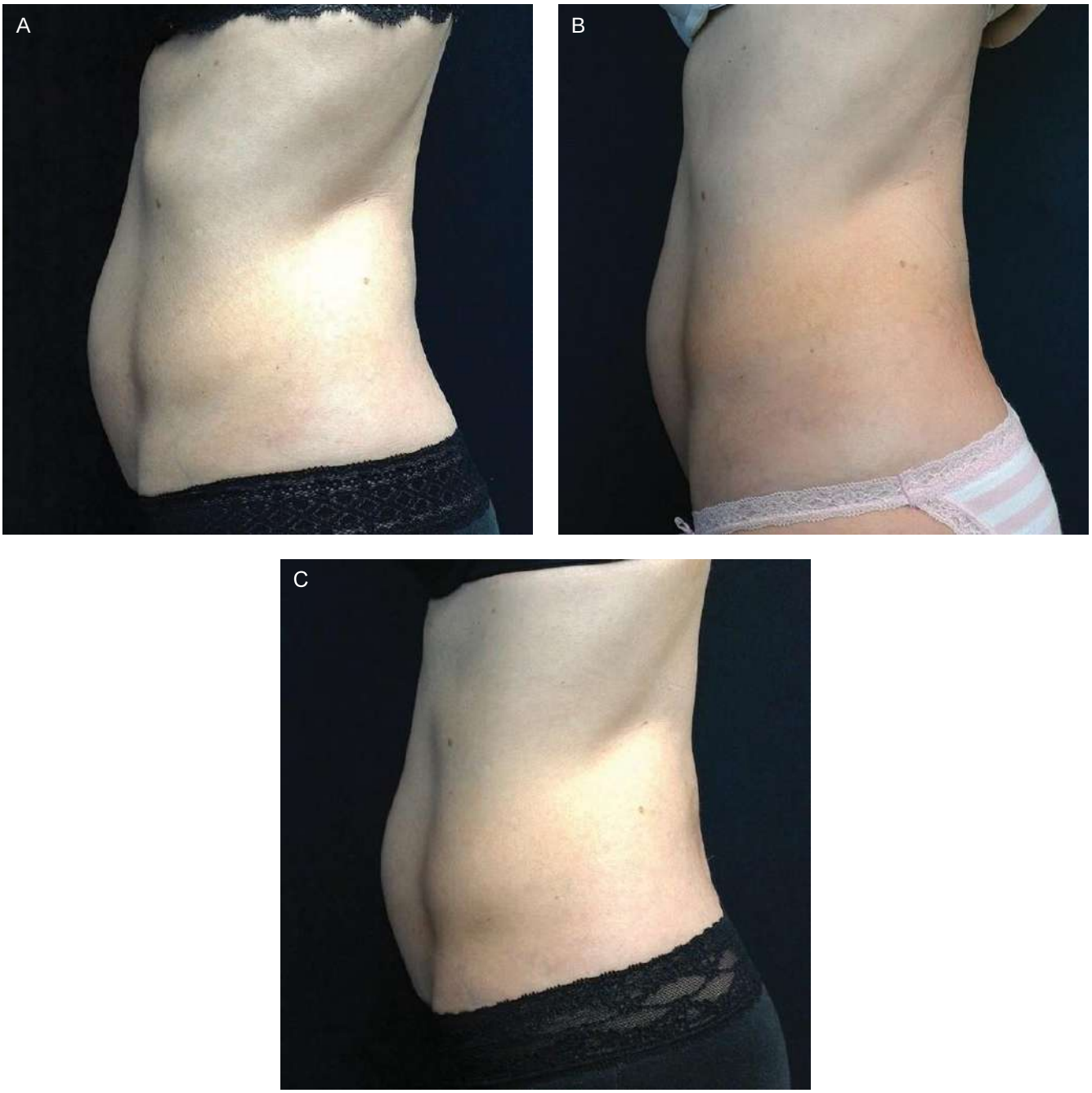


図3. 37歳女性患者（図2で取り上げられた同じ患者）の（A）ベースライン、（B）治療の1か月後、（C）治療の1年後のデジタル写真。

が生じると説明できる可能性がある。また、ヒトの筋生検に関する今後の調査では、筋衛星細胞に対する治療効果があるかどうかについて、より良い洞察を提供する可能性もある。

腹囲測定に基づき、KentとJacob[7]は8回のHIFEM治療を実施しても4回の治療を行った場合と比較して、必ずしも腹部組織でより大きな変化をもたらすとは限らないことを示唆した。本研究グループにおいて、治療を受けた回数と1年後のフォローアップ時点で評価された組織の変化レベルとの間で顕著な関係性は見られなかった。この観察に対する解釈は不明なままである。今後の調査では、治療後の追加治療よりも最初の数回の治療の方がHIFEMにより誘発される腹部組織の変化をもたらす可能性が高い理由を調査することに焦点が当てられるだろう。

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

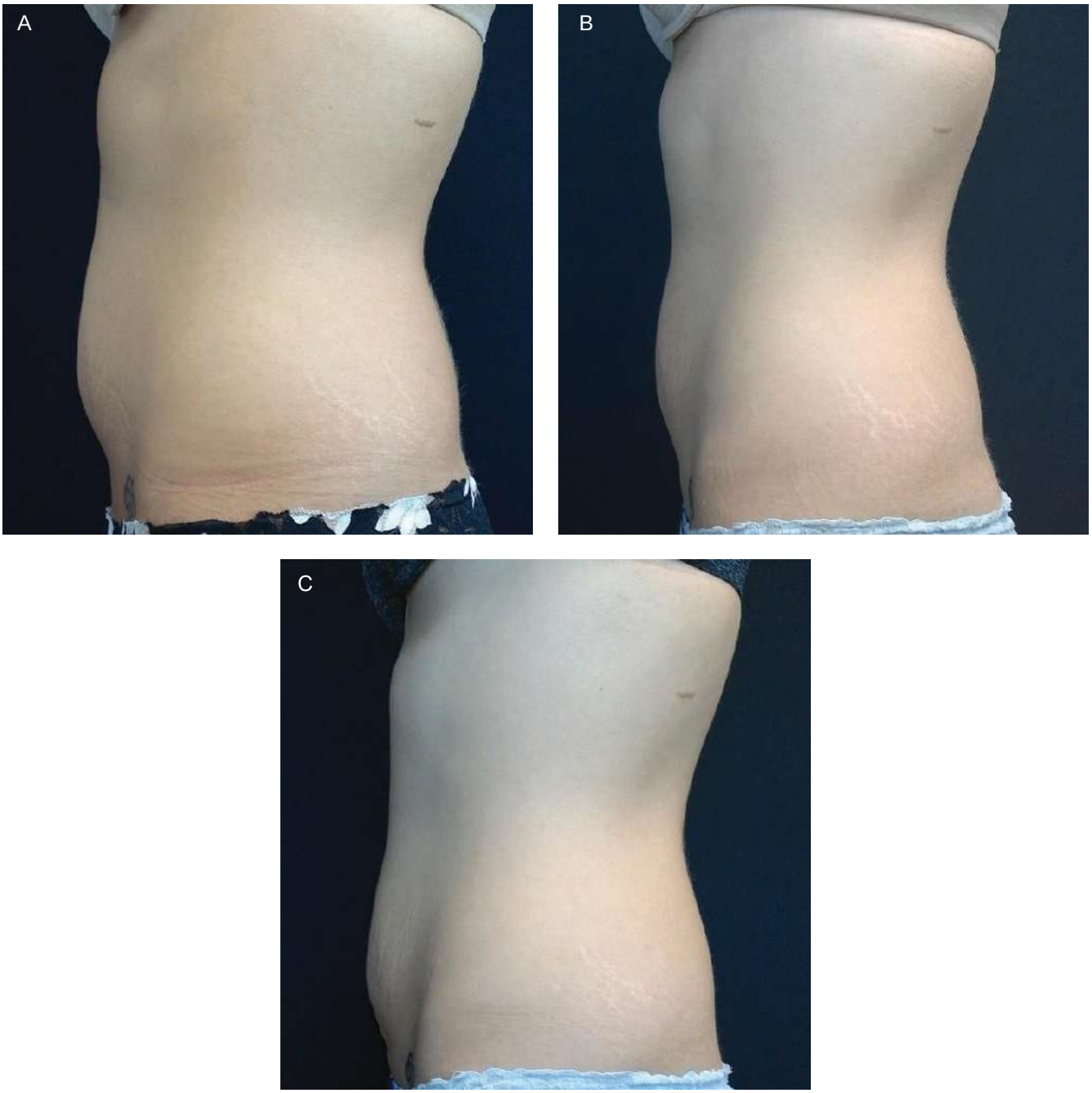


図4. 51歳女性患者の（A）ベースライン、（B）治療の1か月後、（C）治療の1年後のデジタル写真。

このような長期フォローアップにおける制限は、患者の生活習慣を管理できないことである。したがって、長期間後の結果は治療自体のみに起因するわけではなく、治療とその後の日常生活における運動に加え、バランスの取れた健康的な食事の組み合わせによる結果である可能性が考えられる。本組入れ基準はこのような偏りを減らす意図があったが、それでも生活習慣の影響を完全に排除することはできない。患者の満足度は美容医療において重要な目的であるため、患者による満足度評価の欠如も本研究の制限と見なされる可能性がある。しかしながら本研究では主観性の高い満足度アンケートではなく、客観的評価のみに焦点を当てている。本研究におけるもう一つの制限はMRI/CTのスライス間隔に関連しており、個々のスライス間隔は5㎜であった。MRI/CT検査は異なる時期に行われたため、正確なスライスの位置はベースライン時の走査と比較すると僅かにずれた可能性があり、結果、比較したスライス間では最大5㎜の差が生じた。しかし最大5㎜以内の差であれば最終結果に影響を及ぼ

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

さないと考えられる。さらに、本研究には当初の患者グループ（n=44）のうち21名のみが参加しており、このサンプルは完全な母集団を表すものではない。同様のパターンが大きな規模でも確認できるかどうかを調査するため、大規模な患者グループからHIFEM治療後のデータを集める必要がある。

結論

HIFEM治療を受けた21名の患者は最初の身体反応の長期的な改善の傾向を理解するため、治療の平均1年後に評価を受けた。これらの患者において、本結果はHIFEMにより誘発された筋肥大、脂肪減少、および腹直筋離開の減少が少なくとも治療後1年間維持したことを示している。個々の患者においては、改善の低下を防ぐために維持治療を行うことも可能である。

開示

Kinney医師とKent医師はBTL社（マサチューセッツ州ボストン）の医療アドバイザーである。

資金

著者は調査、著作権、記事出版のための経済支援を一切受けなかった。

参考文献

1. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery's cos- metic surgery national data bank: statistics 2018. *Aesthet Surg J*. 2019;39(Suppl_4):1-27.
2. Jacob CI, Paskova K. Safety and efficacy of a novel high- intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. J Cosmet Dermatol. 2018;17(5):783-787.
3. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electro- magnetic therapy evaluated by magnetic resonance im- aging: safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. Lasers Surg Med. 2019;51(1):40-46.
4. Jacob C, Kinney B, Busso M, et al. High intensity focused electro-magnetic technology (HIFEM) for non-invasive buttock lifting and toning of gluteal muscles: a multi- center efficacy and safety study. *J Drugs Dermatol.* 2018;17(11):1229-1232.
5. Weiss RA, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non- thermal device: mechanism of action of non-invasive high- intensity electromagnetic technology in a porcine model. *Lasers Surg Med.* 2019;51(1):47-53.
6. Duncan D, Dinev I. Noninvasive induction of muscle fiber hypertrophy and hyperplasia: effects of high-intensity focused electromagnetic field evaluated in an in-vivo porcine model: a pilot study. *Aesthet Surg J*. 2019. doi: 10.1093/asj/sjz244. [Epub ahead of print]
7. Kent D, Jacob C. Simultaneous changes in abdominal adipose and muscle tissues following treatments by high- intensity focused electromagnetic (HIFEM) technology de- vice: computed tomography evaluation. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(11):1098-1102.
8. Katz B, Bard R, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D. Ultrasound assessment of subcutaneous abdominal fat thickness after treatments with a high-intensity fo- cused electromagnetic field device: a multicenter study. *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1542-1548.
9. Tokmakidis SP, Kalapotharakos VI, Smilios I, Parlavantzas A. Effects of detraining on muscle strength and mass after high or moderate intensity of resistance training in older adults. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29(4):316-319.
10. Elliott KJ, Sale C, Cable NT. Effects of resistance training and detraining on muscle strength and blood lipid pro- files in postmenopausal women. *Br J Sports Med.* 2002;36(5):340-344.
11. Henwood TR, Taaffe DR. Detraining and retraining in older adults following long-teruscle power or muscle strength specific training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(7):751-758.

Downloaded from https://academic.oup.com/asj/advance-article-abstract/doi/10.1093/asj/sjaa052/5760705 by KERIS National Access user on 07 April 2020

高密度焦点式電磁技術を用いたボディシェイピング

Klaus Hoffmann, Silas Soemantri, Kristina Hoffmann & Klaus Karl Phillip Hoffmann

Journal für Ästhetische Chirurgie

ISSN 1867-4305

J Ästhet Chir
DOI 10.1007/s12631-020-00220-2

Springer

本資料は著作権によって保護され、すべての権利はSpringer Natureの子会社である Springer Medizin Verlag 有限会社によって独占的に保有されている。電子版の本資料は個人的使用のみを目的とし、オンラインリポジトリに登録されているセルフアーカイブではない。本資料のセルフアーカイブを希望する場合は、受理された原稿を自身のウェブサイトに掲載する必要がある。さらに受理された原稿版は公式出版から12か月以降に公表可とし、出典の明記、Springerのウェブサイトの刊行された論文へのリンクが挿入されている場合にのみ、リポジトリの種類を問わず寄託してよい。リンクには以下の文面を添える必要がある：“The final publication is available at link.springer.com”。

journal für
ästhetische chirurgie

Leitthema

J Ästhet Chir
https://doi.org/10.1007/s12631-020-00220-2

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

Redaktion
M. Sandhofer, Linz

Klaus Hoffmann · Silas Soemantri · Kristina Hoffmann · Klaus Karl Phillip Hoffmann

Dermatologische Klinik, Abteilung für ästhetisch operative Medizin, Laserzentrum des Landes NRW, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

高密度焦点式電磁技術を用いたボディシェイピング

序論

近年の外科手術および非侵襲的ボディシェイピング治療は脂肪除去に有効であるが、治療の成功および安全性のためには明確に定義された脂肪を有する患者が必要とされる。多くの患者の中でもBMIが低い患者は特に、低温脂肪分解（皮下白色脂肪組織，sWATの膜異常）、高周波（熱＝sWATのアポトーシス）、または高密度焦点式超音波（HIFU）［1］（sWATの“加熱”）のような確立されたボディシェイピング治療に適した候補者とは見なされない。

さらに皮下脂肪を対象としている多くの方法が存在するが、確立された如何なる治療も下層の筋肉組織には対応していない。しかし引き締まった満足できる美的外見に大きく関与しているのは、下層筋肉の形状、大きさ、硬さである。長い間、筋肉の引き締めに対する唯一の選択肢は運動であった。電気刺激に基づいた様々な治療法が筋肉強化のために導入されてきたが［2,3］、その有効性については賛否の分かれる問題として考えられている。電気刺激によって誘導される電流は運動ニューロンを脱分極して筋収縮をもたらす［4］。しかし電気刺激の間、エネルギーの大部分は表面上に集中するため、皮膚の過熱およびやけどの危険性につながる［5,6］。さらに、侵害受容器は活性化されると、強度の高い治療は、強い痛みを伴うため［7］、有効な設定の使用を制限してしまう。低い強度を用いる場合、その刺激は筋肉構造の変化あるいは成長を誘発するには不十分である。

電気刺激の欠点を克服する電磁場の技術に基づいた高密度焦点式電磁（HIFEM）治療の導入に伴い、美的使用を目的とした真の発展がもたらされた。HIFEM治療はやけどや痛みの危険性がなく［7］、筋肉の成長、さらにはBMI値の低い患者（に限らないが）において皮下脂肪の減少さえも促すことが判明されている超極大不随意収縮を誘発できる。二重効果を伴う本治療は全体的な対象患者の範囲を広げるため、施術者のために脂肪減少の手段を補完し、筋肉組織を標的にすることによってボディシェイピングのための全く新しい治療法を提供している。

HIFEM技術

- HIFEM技術は低周波の磁波（3～5 kHz）を用いており、吸収されることなく組織を介して伝播する。1831年にMichael Faradayによって初めて説明された電磁誘導の原理に従い、結果として、磁波とヒト組織の相互作用が起こる。

以下の周波数は区別される：
430～750 THz（赤外線／紫外線＜レーザー＞）
＝人間の目に見える光スペクトル
- ***1-30 MHz***（高い周波数）
＝皮膚／脂肪に対する高周波に基づく多くの装置
- ***3-30 kHz***（非常に低い周波数）
＝HIFEM

したがって、HIFEM技術では非常に低い周波数が観察されている。電磁誘導の法則は、磁場のあらゆる変化が電流を誘導し、逆もまた同様であることを述べている。HIFEM装置はアプリケーター内に円形コイルを備えており、コイルは治療部位の上に設置される。治療中、交流電流は円形コイルの電線を介して流れる。交流電流が急速に変化する電磁波を誘導することで、電磁波は下層組織へと伝播し、そこで二次電流を引き起こす。組織内のこれらの電流は、筋神経を支配する運動ニューロンを脱分極させ、筋収縮を誘発する［8］。

複数の研究では、筋肉の収縮力は発火頻度および神経経路の伝導性によって制限されているため、ヒトは自発的には筋肉を完全に活性化できないと示された［9，10］。HIFEM治療は中枢神経系を避け、筋肉を直接刺激することにより、完全な収縮を可能にする。加えて、伝達されたパルスの周波数は、2つの連続する刺激間で筋肉を弛緩させないため、筋肉内では超極大緊張を促し、その結果、超極大筋収縮がもたらされる。

Published online: 08 May 2020

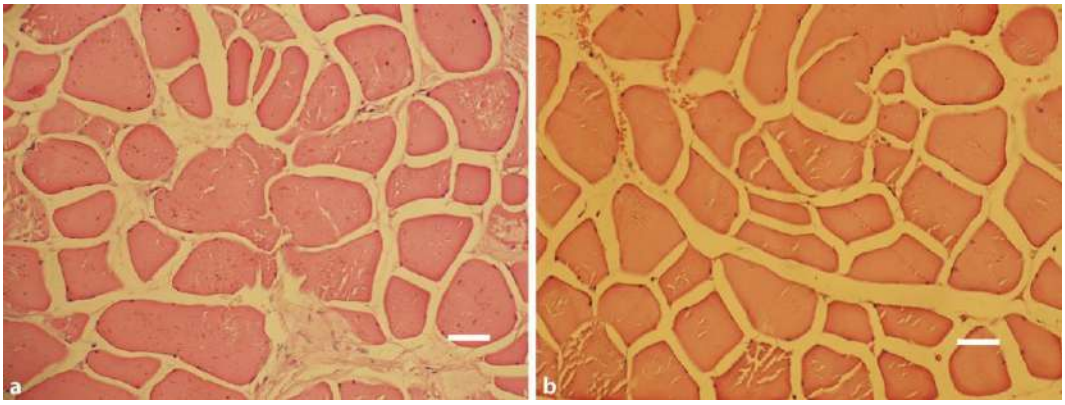


図.1 ◀ ベースライン時（a）および治療の2週間後（b）に採取されたスライスの組織画像例。ベースラインの画像は筋線維の正常な構造を示す一方で、治療後の画像は筋線維の肥大化を示し、筋細胞の直径は著しく大きくなっている。（BTL社提供、著作権所有）

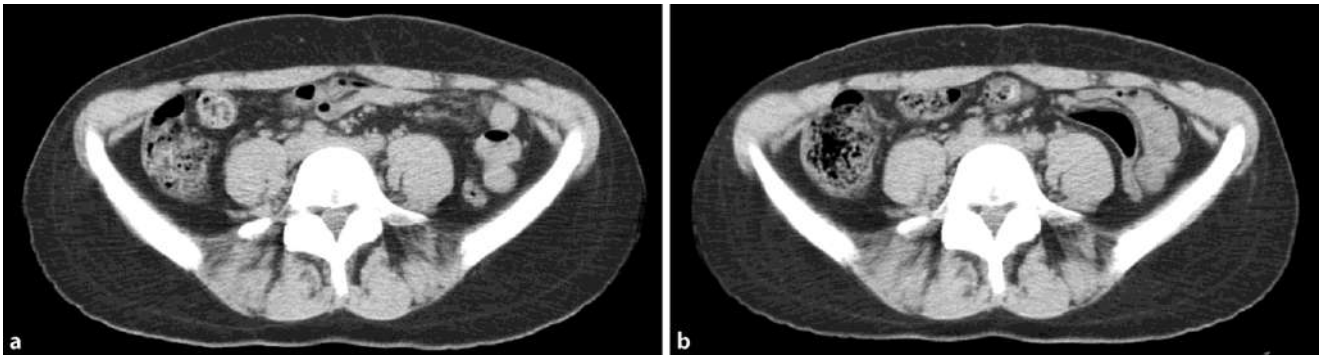


図.2 ▲ ベースライン時（a）および治療の1か月後（b）に行われたコンピュータ断層撮影。測定は30.3%の皮下脂肪厚減少、8.4%の腹筋肥厚、2.0cmの腹囲減少を示した。（BTL社提供、著作権所有）

HIFEMは刺激を受ける部位の末梢運動神経線維を直接標的にすることで、特定の神経あるいは神経叢によって神経支配されている筋肉群全体の収縮を引き起こす。

作用機序

筋肉への影響

筋収縮の強度は、深層筋の再構築および筋肉の引き締めに対して非常に大きな影響を与える。筋肉構造は特定の条件を満たすことにより、筋肉が適応すべき構造へと直接的に調整される。HIFEM技術は、筋肉組織に最適な変化を引き起こすために、さまざまな電磁強度、周波数、収縮の長さを独自に組み合わせて使用している。HIFEMによって誘発された超極大収縮の性質は、筋肉組織に大きな負荷をかけるため、抵抗運動中と非常に似た筋線維の微小損傷を引き起こすが、その程度はより大きい［11］。この微小損傷はそのような高負荷の刺激に適応するために、筋肉強化を目的としている生化学的過程を誘発する。筋原線維の非常に効率的な成長（筋線維肥大および新しいタンパク質成分の生成）、さらに新しい筋線維の可能性（筋線維肥厚）として、適応反応が生理学的に現れる［12, 13］。■ 図.1は組織画像の例を提供する。先行研究によると、組織の成長、肥厚、再生が完全に完了した場合、筋肉の構造改善に対する最初の結果は、早ければ最後の規則的な筋収縮から14日後に確認できる［14］。

皮下脂肪の影響

HIFEMにより誘発される超極大筋収縮は多くのエネルギー供給を必要とするため、貯蔵されたグリコーゲンのみから供給することは不可能である。このため、脂肪分解は細胞内のカスケード反応により開始し、この反応は脂肪内に蓄えられるエネルギーを筋肉に提供するカテコールアミンの一つであるエピネフリン（アドレナリン）によって活性化される。上記の過程で、トリグリセリドは遊離脂肪酸（FFA）とグリセロールに分解される［15, 16］。放出された分子は通常、筋肉および身体の新陳代謝のための主要なエネルギー源として働く。しかし、放出されたFFAの量が一定のレベルを超えると、脂肪細胞の細胞内に蓄積し始め、最終的には機能不全を引き起こす［17, 18］。

脂肪分解は主に収縮を受けている筋肉領域で起こる。これは増加した脂肪組織の血流（ATBF）および収縮している筋肉から放出されるパラクリンの物質によるもので、物質は脂肪組織に広がり、血流および脂肪組織の脂肪分解を促進させる［15］。

HIFEM治療中、小胞体（ER）ストレスによって誘発されるアポトーシスのメカニズムが脂肪細胞死をもた

らす[17, 18]。この反応は超極大収縮に対する過度の脂肪反応の結果、FFAの細胞内濃度が上昇したことによって引き起こされる。ERはタンパク質の折りたたみ、分泌、カルシウムの恒常性、脂質合成のために重要である。脂肪細胞に関しては、ERは脂肪滴（LD；コレステロールおよびトリグリセリドの貯蔵庫）の形成および脂質の恒常性維持に直接的に関与する[19]。

細胞は恒常性を回復させるためにERストレス応答の開始に伴い、過剰なFFAに反応する。しかし、ERストレスに対する付加的な細胞応答の一つが脂肪分解そのものであり、超極大筋収縮によって引き起こされる脂肪分解とERストレスによって誘発される脂肪分解を介してFFAを連続的に放出させる[20, 21]。

ある時点で、細胞は恒常性を調整できなくなり、アポトーシス（プログラム細胞死）を行う。脂肪酸処理に対するアポトーシス応答は、細胞質ヒストンに関連するDNA断片の測定によって確認された。結果として、ERストレスが細胞内のFFA濃度の上昇によって誘発されたアポトーシスをもたらすことが確認された［22］。HIFEM治療後の脂肪細胞アポトーシスは動物研究［23］で証明され、アポトーシス指数は91.7%増加した。

非侵襲的な脂肪減少治療後における最良の美的改善は、体が完全に機能し、細胞片やその他の代謝老廃物を取り除く、実際の治療の1〜3か月後に現れると広く主張されている［24］。コンピュータ断層撮影（CT）により撮影された明らかな脂肪減少は ■ 図2で確認できる。

臨床応用

HIFEM治療は近年、腹部全体の強化および引き締め、臀部と大腿部のたるみ改善および引き締め、二の腕とふくらはぎの引き締めを目的として使用されている。HIFEM治療の最適な患者は、脂肪層が最大2〜3cmの男女である。除外基準として、妊娠中、授乳中、心疾患、治療部位に治癒していない外傷がある、電磁治療に対して禁忌に該当する医学的条件が挙げられる。

腹部、大腿部、臀部のHIFEM治療に対する推奨治療プロトコルは、一回あたりが30分間にわたる4回の治療で構成され、各治療は2〜3日の間隔を空ける必要がある。二の腕とふくらはぎの治療に関しては、筋肉群の体積がより小さいため、20分間の治療が推奨されている。

腹部治療に関しては、患者の体型に応じて、1つあるいは2つのアプリケーターが治療部位の上に設置される。臀部、大腿部、二の腕、ふくらはぎの治療には左右両側に配置する。治療前に、装置のアプリケーターは治療部位の上に設置され、収縮している筋肉の動きでアプリケーターが移動しないよう固定ベルトで固定する必要がある。筋肉群全体に、最も強く、最も均等に分散された収縮をもたらすため、アプリケーターの位置を調整する必要があることから、治療の開始時には低強度を用いる必要がある。治療が行われている間、負荷をかけながらも痛みを伴わない筋収縮を誘発するために、患者の反応に応じて、継続的に強度を上げる

概要

J Ästhet Chir https://doi.org/10.1007/s12631-020-00220-2
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

K. Hoffmann · S. Soemantri · K. Hoffmann · K. K. P. Hoffmann

高密度焦点式電磁技術を用いたボディシェイピング

概要

長い間、非侵襲的なボディシェイピングの分野は、脂肪減少技術のみが代表されており、下層筋肉の状態は運動によってのみ変化させることができた。2018年、筋肉の引き締めおよび強化、さらに脂肪の減少を同時に行うために高密度焦点式電磁（HIFEM）技術が導入された。本技術は、焦点式電磁を治療部位に伝達することに基づき、超極大筋収縮を引き起こす。臨床研究は、一連のHIFEM治療後に皮下白色脂肪組織（sWAT）の有意な減少および筋肉厚（例：腹筋）の増加を示した。両方の組織タイプに対する効果は組織学的研究によっても確認され、すべての画像技術（超音波検査、磁気共鳴画像、コンピュータ断層撮影）によって示された。この性質の効果を用いて、HIFEM技術はボディ・コントウアリングにおけるまったく新しいセグメントを切り開いた。

キーワード

HIFEM・電磁刺激・筋肉形成・脂肪除去・筋委縮

図. 3 ▲ 52歳の女性患者における腹部の治療結果の一例。ベースライン時（a）および4回の治療の2か月後（b）に撮影された写真。（BTL社提供、著作権所有）

図. 4 ▲ 31歳の女性患者における臀部の治療結果の一例。ベースライン時（a）および4回の治療の1か月後（b）に撮影された写真。（BTL社提供、著作権所有）

必要がある。

患者は治療直後に、治療部位の引き締まりを実感したが、結果は最終治療のおよそ2週間から2か月後に最大限現れる。得られた成果に低下が見られる数名の患者に関しては、効果を維持するために治療の8～12か月後に維持治療を行うことが有効である。

臨床的証拠

これまでにHIFEM技術を調査している多くの臨床研究［13, 23, 25-30］が査読専門誌で発表されている。何百名もの被験者で構成される研究では、腹部のボディシェイピング、臀部形成および組織学的評価に関するHIFEMの安全性および有効性を判断することに焦点が当てられた。

脂肪組織に焦点を当てるWeissらによる組織学的研究［23］では、HIFEM治療後のアポトーシス指数を通して、アポトーシスレベルが92%上昇したことを示した。本研究はまた、アポトーシス促進マーカーレベルの増加を発見し、さらに治療に対する皮下脂肪のアポトーシス応答を示した。Duncanらによって行われた筋組織学的研究［13］は、HIFEMによって誘発された筋肥大を細胞レベルで確認した。研究者は4回のHIFEM治療前後に筋生検を採取し、断面の筋肉量において20.56%という有意な増加を確認した。個々の筋線維が平均12.15%増加し、統計的に有意ではないが筋線維数も8%増加したことから、筋線維肥大に加えて、筋線維肥厚も関与している可能性を示した。

組織学のほかに、腹部の治療効果がさまざまなイメージング技術を用いて評価された：CT［29］、磁気共鳴画像（MRI）［27］、超音波画像診断（US）［28］。異なる研究の結果は、皮下脂肪および筋肉厚の両方において一貫性があると見なされた。これらの研究で観察された皮下脂肪減少の平均は19.6%（17.5～23.3%）だった一方で、筋肉厚は平均15.1%（14.8～15.4%）増加した。また、複数の研究では腹直筋離開についても測定され、筋肉の肥厚効果により平均9.95%短縮したことが判明した。さらに、これらの研究にて測定された腹囲は平均3.85cmの減少が見られた。■ 図. 3は腹部における治療結果の一例を提供している。

臀部の形成、引き締め、たるみ改善を目的とするHIFEM治療を調査していた研究［25, 30］は、主に満足度評価とデジタル写真に基づいていた。本研究は概して、デジタル写真によって記録された様に、臀部の美的外見に対する患者の高い満足度と有意な改善が見られた。治療結果の一例は ■ 図. 4で確認できる。

要約すると、HIFEM治療はさまざまな調査方法に基づいた有力な臨床証拠によって裏付けられている。これらの研究では如何なる有害事象あるいは副作用も報告されなかったため、本治療が脂肪減少および筋肥厚を介してボディシェイピングに効果的であることが明らかとなった。

結論

脂肪および筋肉に対する二重効果を通して、HIFEM技術は非侵襲的ボディシェイピングの分野において新たな治療法を示している。HIFEMと電気的な筋肉刺激（EMS）は混同すべきではない。EMSは電流が筋肉の筋膜上を流れるが、筋肉への浸透はHIFEMに匹敵しない。確立された技術に対して最適な候補者ではない患者にとってHIFEMは好都合な治療であるため、施術者の対象患者層を広げる。筋肉の弛緩については、これまで焦点を当てられていなかった一般的な問題であるため、HIFEMとその他の治療法の併用は、完全に非侵襲的な体型の再構築を実現するためのボディシェイピングを目的とした一連の手段を補完している。幅広い臨床証拠により、期待できる有力で明確な結果概要が提供され、患者の高い満足度を実現する技術を使用しているという自信を施術者に与えている。

責任著者

Klaus Hoffmann
Dermatologische Klinik, Abteilung für ästhetisch operative Medizin, Laserzentrum des Landes NRW, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Germany
Klaus.Hoffmann@klinikum-Bochum.de

倫理指針の遵守

利益相反：K. Hoffmann、S. Soemantri、K. Hoffmann、K.K.P. Hoffmannは如何なる利害の対立もないことを宣言する。K. HoffmannはEMSCULPT装置を販売しているBTL社（Prague, Czech Republic）と同様に、STIMSURE装置を販売しているCYNOSURE社（Westford, USA）に対しても講義を定期的に開いている。両装置は正式に大学の皮膚科クリニックによって購入された。著者は利害の対立がないことを宣言する。

本論文に関して、ヒト被験者あるいは動物を用いた研究は、どの著者も行わなかった。実施された全研究は、各症例で示された倫理基準に従った。

参考文献

1. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K (2015) Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 29(9):1679–1688. https://doi.org/10.1111/jdv.12994
2. Langeard A, Bigot L, Chastan N, Gauthier A (2017) Does neuromuscular electrical stimulation training of the lower limb have functional effects on the elderly?: A systematic review. Exp Gerontol 91(Supplement C):88–98. https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.02.070
3. Matsuse H, Hashida R, Takano Y et al (2017) Walking exercise simultaneously combined with neuromuscular electrical stimulation of antagonists resistance improved muscle strength, physical function, and knee pain in symptomatic knee osteoarthritis: a single-arm study. J Strength Cond Res 31(1):171–180. https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001463
4. Alon G, McCombe SA, Koutsantonis S et al (1987) Comparison of the effects ofelectrical stimulation and exercise on abdominal musculature. J Orthop Sports Phys Ther 8(12):567–573
5. Balmaseda MT, Fatehi MT, Koozekanani SH, Sheppard JS (1987) Burns in functional electric stimulation: two case reports. Arch Phys Med Rehabil 68(7):452–453
6. Lambert H, Baetselier ED, Vanalme G, Mey GD (1995) Skin burn risks using transcutaneous direct current. In: Proc IEEE Eng Med Biol 17th Annu Conf, September 1995, pp 647–648. https://doi.org/10.1109/IEMBS.1995.575293
7. Han T-R, Shin H-I, Kim I-S (2006) Magnetic stimulation of the quadriceps femoris muscle: comparisonofpainwithelectricalstimulation. Am J Phys Med Rehabil 85(7):593–599. https://doi.org/10.1097/01.phm.0000223239.93539.fe
8. Roth BJ, Basser PJ (1990) Amodelofthestimulation ofa nerve fiber byelectromagneticinduction. IEEE Trans Biomed Eng 37(6):588–597. https://doi.org/10.1109/10.55662
9. Gabriel DA, Kamen G, Frost G (2006) Neural adaptations toresistive exercise: mechanisms and recommendations for training practices. Sports Med 36(2):133–149. https://doi.org/10.2165/00007256-200636020-00004
10. DowlingJJ, KonertE, LjucovicP, AndrewsDM (1994) Are humans able to voluntarily elicit maximum muscle force? Neurosci Lett 179(1–2):25–28. https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90926-1
11. Brown SJ, Child RB, Day SH, Donnelly AE (1997) Exercise-induced skeletal muscle damage and adaptation following repeated bouts of eccentric muscle contractions. J Sports Sci 15(2):215–222. https://doi.org/10.1080/026404197367498
12. Ostrovidov S, Hosseini V, Ahadian S et al (2014) Skeletal muscle tissue engineering: methods to form skeletal myotubes and their applications. Tissue Eng Part B Rev 20(5):403–436. https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2013.0534
13. Duncan D, Dinev I (2019) Noninvasive induction of muscle fiber hypertrophy and hyperplasia: effects of high-intensity focused electromagnetic field evaluated in an in-vivo porcine model: a pilot study. Aesthet Surg J. https://doi.org/10.1093/asj/sjz244
14. BustamanteV, deMaríaELS, GorostizaA, JiménezU, Gáldiz JB (2010) Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. Respir Med 104(2):237–245. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.10.001
15. Stallknecht B, Dela F, Helge JW (2007) Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? Am J Physiol Endocrinol Metab 292(2):E394–E399. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00215.2006
16. Alsted TJ, Ploug T, Prats C et al (2013) Contraction-induced lipolysis is not impaired by inhibition of hormone-sensitive lipase in skeletal muscle. J Physiol 591(20):5141–5155. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.260794
17. Liu Z, Gan L, Wu T et al (2016) Adiponectin reduces ER stress-induced apoptosis through PPARα transcriptional regulation of ATF2 in mouse adipose. Cell Death Dis 7(11):e2487. https://doi.org/10.1038/cddis.2016.388
18. Tripathi YB, Pandey V (2012) Obesity and endoplasmic reticulum (ER) stresses. Front Immunol. https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00240
19. Cui W, Ma J, Wang X, Yang W, Zhang J, Ji Q (2013) Free fatty acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis of β-cells by ca2+/Calpain-2 pathways. Plos One 8(3):e59921–e59921. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059921
20. Bogdanovic E, Kraus N, Patsouris D et al (2015) Endoplasmic reticulum stress in adipose tissue augments lipolysis. J Cell Mol Med 19(1):82–91. https://doi.org/10.1111/jcmm.12384
21. Deng J, Liu S, Zou L, Xu C, Geng B, Xu G (2012) Lipolysis responsetoendoplasmicreticulumstress in adipose cells. J Biol Chem 287(9):6240–6249. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.299115
22. Zhang Y, Xue R, Zhang Z, Yang X, Shi H (2012) Palmitic and linoleic acids induce ER stress and apoptosisinhepatomacells. Lipids Health Dis 11:1. https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-1
23. Weiss RA, Bernardy J (2018) Induction of fat apoptosis by a non-thermaldevice: mechanism of action of non-invasive high-intensity electromagnetic technology in a porcine model. Lasers Surg Med. https://doi.org/10.1002/lsm.23039
24. Moradi A, Palm M (2015) Selective non-contact fieldradiofrequencyextendedtreatmentprotocol: evaluation of safety and efficacy. J Drugs Dermatol 14(9):982–985
25. Jacob C, Kinney B, Busso M et al (2018) High intensity focused electro-magnetic technology (HIFEM) fornon-invasivebuttockliftingandtoning of gluteal muscles: a multi-center efficacy and safetystudy. JDrugs Dermatol 17(11):1229–1232
26. Jacob CI, Paskova K (2018) Safety and efficacy of a novel high-intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. JCosmet Dermatol. https://doi.org/10.1111/jocd.12779
27. Kinney BM, Lozanova P (2019) High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. Lasers Surg Med. https://doi.org/10.1002/lsm.23024
28. Katz B, Bard R, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D (2019) Ultrasound assessment of subcutaneous abdominal fat thickness after treatments with a high-intensity focused electromagnetic field device: a multicenter study. Dermatol Surg. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001902
29. Kent DE, Jacob CI (2019) Simultaneous changes in abdominal adipose and muscle tissues following treatments by high-intensity focused electromagnetic (HIFEM) technology-based device: computed Tomography evaluation. J Drugs Dermatol 18(11):1098–1102
30. Busso M, Denkova R (2019) High-intensityfocused electromagnetic (HIFEM) field therapy used for non-invasive buttock augmentation and lifting: feasibilitystudy. JAesthetReconstrSurg 5(1:2)

doi:10.36849/JDD.2020.4546

2020年5月 第19巻5号

著作権 © 2020

CASE REPORT

皮膚科薬ジャーナル(JDD)

高密度焦点式電磁技術を用いた二の腕および脹脛の筋肉引き締めに対するMRI評価：事例研究

Bruce Katz MD
Juva Skin and Laser Center, New York, NY

概要

長い間、二の腕および脹脛は美容医療において関心の対象であった。近年の外科的および非侵襲的治療は、筋肉を標的にはせずに皮膚のたるみや脂肪沈着に焦点を当てている。本研究の目的は、脂肪減少と筋肉強化を同時に行い、二の腕および脹脛の引き締めに対する高密度焦点式電磁（HIFEM）技術の実行可能性を調査することである。本事例研究では、2名の患者が二頭筋、三頭筋、脹脛における20分間のHIFEM治療を4回受け、治療結果はMRIによって評価された。MRI画像の分析では、二頭筋が17.1%、三頭筋が10.2%、腓腹筋が14.6%と3つすべての筋肉群で筋肉量の平均増加が示された。さらに、二の腕の脂肪厚は平均12.8%減少し、脹脛の脂肪厚は9.9%減少した。本結果はHIFEM技術が二の腕および脹脛の引き締めのどちらに対しても適した治療法であることを示している。しかし、より多くの症例数を用いた研究で本結果を検証し続ける必要性がある。

J Drugs Dermatol. 2020;19(5): doi:10.36849/JDD.2020.4546

序論

日常生活において、二の腕および脚部は重要な機能的役割を果たしている。また、興味深いことに、一般的な美の認識においてもこれらは大きな役割を担っている。したがって、外科医や内科医の多くは脹脛および上腕の形状と体積を修正あるいは変形する方法を探し求めてきた。[1-3]

実際に、アームリフト（上腕形成術）の需要は過去数年間で急速に伸びており、1年間で1万8000件以上の治療が行われ、最も急速に成長する外科的治療のランキングでは2017年にトップ5に入った。[4] 脹脛に関しても同様に、最も人気のある治療は外科手術であり、とりわけ脹脛のインプラント挿入あるいは自己組織移植である。[5] 外科的治療は効果的な結果を示すが、ダウンタイム、痛み、瘢痕、および合併症の危険性と密接に関連している。さらに、二の腕の治療は皮膚のたるみと余分な脂肪のみに対応する一方、結果として生じる全体的な外見面においては下層筋肉の役割を無視している。近年、適度に効果的で非侵襲的な二の腕のたるみ改善の選択肢は、冷却脂肪融解術[6,7] または高周波[8,9] 装置のみであり、これらは皮膚の引き締めおよび二の腕の脂肪減少に焦点を当てているが、筋肉に関しては手つかずのままである。しかし、最大限の治療効果と結果をもたらすには、筋肉と脂肪の両方を考慮に入れる必要がある。この目的のための革新的な手段が高密度焦点式電磁（HIFEM）技術であると考えられており、腹部の強化と脂肪減少を同時に実現させる目的で既に使用されている。[10,11] このような二の腕に対する効果の応用が、医師と患者の両者にとって新たな治療の可能性をもたらすと考えられる。HIFEMは筋肉へ影響を与えることから、腓腹筋を引き締め、その筋肉量を増加させることにより、脹脛の治療にも有益であると考えられる。

本事例研究の目的は、近年の外科手術や非侵襲的治療に代わる手段として、二の腕および脹脛の引き締めに対するHIFEM技術の有効性を調査することである。

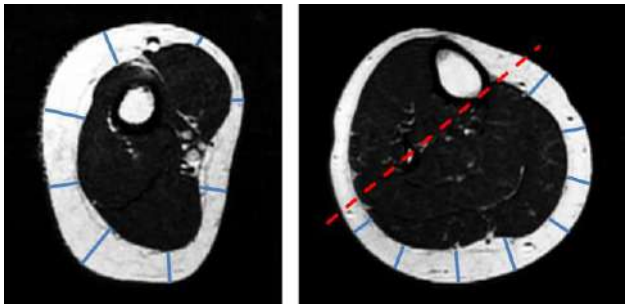
方法

男性患者1名（26歳）、女性患者1名（47歳）が本研究に参加した。両患者はHIFEM技術を用いた装置（EMSCULPT、BTL Industries社、米国マサチューセッツ州ボストン）で、脹脛および二の腕の両方に対する治療を受けた。

治療プロトコルは2週間で、週に2回予定された4回の治療で構成された。各治療中、患者は二頭筋／三頭筋、脹脛のそれぞれの筋肉群に対して、20分間にわたる左右両側の治療を受けた。脹脛および三頭筋の治療はうつ伏せの状態で行われた一方で、二頭筋の治療は仰向けの状態で行われた。アプリケーターは治療を受ける筋肉の下に配置され、最適な筋肉反応をもたらすための正確な位置は個々で調整された。アプリケーターは常に固定ベルトによって固定されていた。

治療結果を評価するため、患者はベースライン時および最終治療の1か月後にMRI検査を受けた。脹脛の走査範囲は膝と足首によっ

図1. 脂肪組織の分析のために用いられた測定箇所の模式図（左－二の腕；右－脹脛）

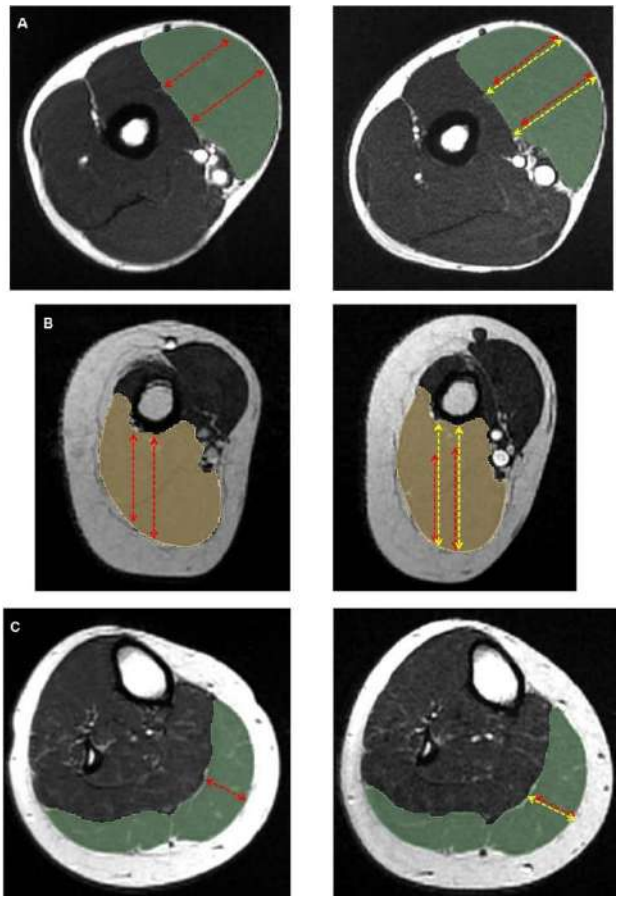


て定められ、二の腕の走査範囲は肩関節と肘関節によって定められた。どちらの治療領域のMRI画像もスライス厚3mm、マトリックスサイズ 320x320、FOV(撮像視野) 26、TR 200ミリ秒のT1高速スピンエコーシーケンスを用いた軸位断で撮影された。それぞれの脹脛の走査時には、脚の筋肉の圧迫を防ぐために足首と膝下にクッションを置いて脚を支えた。同様に二の腕の走査では、それぞれの二の腕は肘の下に置いたクッションで支えられた。

二の腕と脹脛の筋肉組織における変化について最も優れた分析を行うために、上腕二頭筋、上腕三頭筋、腓腹筋はMRI画像で分割化された。各筋肉に関して、最大の筋断面積（CSA）を有するスライスが特定され、この箇所の上下およそ0.5 cmと1 cmの2枚のスライスとともに分析に使用された（N = 5 測定）。各スライスと各筋肉のCSAを入手し、平均値が計算された。断面化された筋肉は図2で確認できる。

脂肪組織の変化を評価するため、筋肉組織の分析で用いられたものと同一の画像で脂肪厚が測定された。二の腕の測定は腕周り全体の8箇所で均等に行われた。脹脛の測定は腓腹筋に沿って等間隔の8箇所で行われた。その後、平均値が計算された。脂肪測定箇所は図1に示す。

図2. 二頭筋（A）、三頭筋 （B）、腓腹筋（C）における治療前／治療後のMRI画像。ベースライン時の走査で示された赤線は、変化を実証するために1か月後の走査に複写された。



結果

異なる体組成に対するHIFEM効果を調査するため、男性1名と女性1名の被験者が本研究に参加した。興味深いことに、男性被験者の筋肉量は女性被験者と比較して3倍以上であったことを記す必要がある。患者はともに、検査された3つの筋肉すべて（上腕二頭筋、上腕三頭筋、腓腹筋）において増加を示した。

表1.

各被験者および各筋肉における平均筋断面積（平均±標準偏差）

	治療前（㎠）	1か月後（㎠）	差異（㎠）	差異（%）
二頭筋　男性	1929.3 ± 37.2	2253.8 ± 5.0	324.4	16.8 %
二頭筋　女性	589.4 ± 29.8	692.1 ± 4.7	102.7	17.4 %
三頭筋　男性	3620.0 ± 98.7	4019.9 ± 76.8	399.9	11.1 %
三頭筋　女性	1510.7 ± 37.6	1652.9 ± 22.2	142.3	9.4 %
腓腹筋　男性	3373.5 ± 79.4	3843.6 ± 85.1	470.1	13.9 %
腓腹筋　女性	2011.3 ± 67.4	2316.4 ± 85.2	305.1	15.2 %

図3. ベースライン時（左）および治療の1か月後（右）に撮影された女性被験者の二頭筋のデジタル画像。

被験者はともに脂肪厚の減少を示したが、被験者間の差異は大きかった。

CSAでの最大増加は、上腕二頭筋で平均17.1%の増加が観察された一方で、上腕三頭筋は10.2%であった。腹筋におけるCSAでは平均14.5%増加した。各被験者に関する詳しい結果は表1で、断面後のMRI画像の例は図2で確認することができる。

男性被験者の二の腕の脂肪厚は、4.6 ± 2.3 mmから3.7 ± 2.0 mmへと20.6%減少した。女性被験者は二の腕が10.0 ± 3.8 mmから9.5 ± 3.8 mmへと減少したため、脂肪厚は5.3%減少した。脹脛の脂肪厚は、男性被験者で4.6 ± 1.3 mmから4.1 ± 1.2 mmへと11.9%減少した。女性被験者は12.3 ± 2.6 mmから11.4 ± 2.5 mmへと8.0%の減少を示した。

患者は治療後に軽度の筋肉疲労を報告したが、有害事象は一切報告されなかった。デジタル写真にて治療部位の美的改善が示された。観察された女性患者の二頭筋改善の実証を図3に示す。

結論および推奨事項

MRI画像は、4回のHIFEM治療後に筋肉量の増加および脂肪厚の減少を示しており、これは先行研究で報告された結果と類似していた。[10,11] 観察された結果の検証にはより多くの症例数が必要とされる。

アプリケーターの配置は結果に重要な役割を担うと考えられている。興味深いことに、各患者の解剖学的構造および最大の筋肉反応を実現する適切なアプリケーターの配置の重要性は患者によって異なっていた。HIFEM技術は運動ニューロンを刺激することに基づいているため、不適切な配置の場合、肥大効果を引き起こす十分な強さの収縮が誘発されない可能性がある。したがって、配置には特別な注意を払うことが重要である。

観察結果に基づいて、二の腕および脹脛の引き締めは、HIFEM技術によって実現可能であると考えられる。極めて多くの症例数からデータを収集する必要があるが、この初期の結果は、より多くの研究対象母集団でどのような成果が期待できるかという手掛かりを与えている。

開示

著者にとって申告すべき利益相反はない。

参考文献

1. Andjelkov K, Sforza M, Husein R, Atanasijevic TC, Popovic VM. Safety and efficacy of subfascial calf augmentation: *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(3):657e-669e. doi:10.1097/PRS.0000000000003120
2. de la Peña-Salcedo JA, Soto-Miranda MA, Lopez-Salguero JF. Calf Implants: A 25-Year Experience and an Anatomical Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2012;36(2):261-270. doi:10.1007/s00266-011-9812-y
3. Niechajev I, Krag C. Calf augmentation and restoration: long-term results and the review of the reported complications. *Aesthetic Plast Surg.* 2017;41(5):1115-1131. doi:10.1007/s00266-017-0885-0
4. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery. 2017 Procedural Statistics. https://www.surgery.org/sites/default/files/ASAPS-Stats2017.pdf. Accessed May 29, 2018.
5. Cuenca-Guerra R, Daza-Flores JL, Saade-Saade AJ. Calf implants. *Aesthetic Plast Surg.* 2009;33(4):505-513. doi:10.1007/s00266-008-9193-z
6. Rivers JK, Ulmer M, Vestvik B, Santos S. A customized approach for arm fat reduction using cryolipolysis. *Lasers Surg Med.* 2018;50(7):732-737. doi:10.1002/lsm.22811
7. Lee SJ, Jang HW, Kim H, Suh DH, Ryu HJ. Non-invasive cryolipolysis to reduce subcutaneous fat in the arms. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(3):126- 129. doi:10.3109/14764172.2015.1114644
8. McKnight B, Tobin R, Kabir Y, Moy R. Improving upper arm skin laxity using a tripollar radiofrequency device. *J Drugs Dermatol.* 2015;14(12):1463-1466.
9. Brightman L, Weiss E, Chapas AM, et al. Improvement in arm and post-partum abdominal and flank subcutaneous fat deposits and skin laxity using a bipolar radiofrequency, infrared, vacuum and mechanical massage device. *Lasers Surg Med.* 2009;41(10):791-798. doi:10.1002/lsm.20872
10. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping. *Lasers Surg Med.* 0(0). doi:10.1002/lsm.23024
11. Kent DE, Jacob CI. Simultaneous Changes in Abdominal Adipose and Muscle Tissues Following Treatments by High-Intensity Focused Electromagnetic (HIFEM) Technology-Based Device: Computed Tomography Evaluation. *J Drugs Dermatol JDD.* 2019;18(11):1098-1102.

著者の連絡先

Bruce Katz MD
E-mail..... mdkatzbe@gmail.com

参考文献

電磁による神経筋の刺激における原理の概要：磁気シミュレーション技術に重点を置いた理学療法と美容医療における現状分析

Robert A. Weiss, MD, FAAD, FACPh[1] and Brian M. Kinney, MD, FACS, MSME[2]

[1]Maryland Laser Skin, & Vein Institute, Hunt Valley, Maryland
[2]The University of Southern California, Division of Plastic Surgery, Beverly Hills, California

概要

過去から現在まで人体に対する電流の応用は精力的に研究されており、その神経刺激の効果は十分に理解されている。しかし急速に変化する磁場による誘導電流の利用は、近年筋肉刺激に対して補足的かつ、より先進的で可能な治療法として、臨床研究における注目を集めている。本研究の全体的な目的は、電磁および興奮性の生体組織の相互作用に焦点を当てながら電磁刺激装置の基本的な技術的パラメータと原理を再調査することである。本研究では電気刺激および磁気刺激の主な違いを考察し、理学療法における筋肉組織の磁気刺激と、その結果として美容療法における先駆的な使用について現在の知識を要約することを目的とする。

1 序論

1.1 横紋筋の解剖学的構造

横紋筋とは、体内にある3種類の主要な筋肉の1つ（その他に心筋および平滑筋）であり、体性神経系によって随意制御されている。すべての横紋筋の基本的な構造には様々な種類の筋線維があり、筋肉に電気的および収縮特性をもたらす円筒形の長細い細胞で構成されている。構造的観点から、骨格筋はタイプⅡB(速筋、易疲労性)、タイプⅡA(速筋、耐疲労性)およびタイプⅠ線維(遅筋、耐疲労性)で構成される。筋肉組織における各線維タイプの実際の説明と同様に、混合筋線維全体も遺伝的発現および形質発現、健康状態、その他の多くの要因により異なる筋肉群で変化する。筋線維は神経線維（運動ニューロン）によって伝導される活動電位という形の刺激により活性化される。各運動ニューロンは運動単位として総称される限られた線維群を刺激する。1つの運動単位には1000もの線維が含まれる。活動電位が運動神経に沿って筋肉へと伝播するため、その線維は脱分極され収縮する。より多くの線維が動員されるほど、より大きな力が生成される[1]。

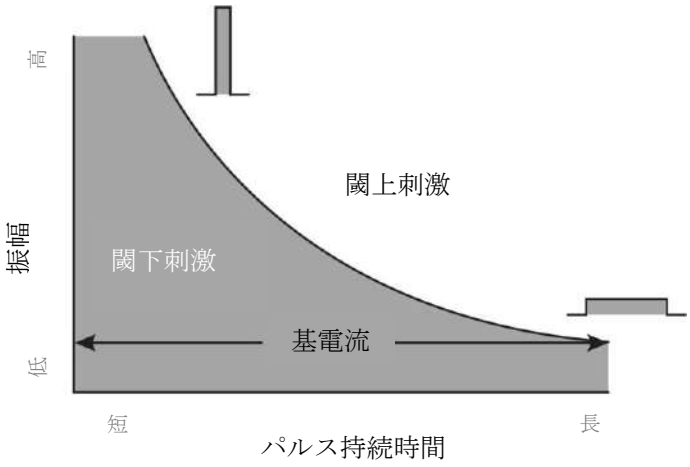


図1. 興奮性組織の強さ・時間曲線。曲線下の領域は閾値以下の刺激に相当する。刺激が十分なパルス持続時間および振幅に達すると活動電位が誘導される[1]。

1.2 神経筋組織における外部刺激

人体内の電磁を応用すると、神経および筋肉組織で活動電位を誘発することができる。このような刺激は中枢神経系(CNS)によって引き起こされる活動電位とは本質的に区別がつかない。したがって、過去数十年にわたって特にリハビ

リテーション[2]、再教育[3]、強化[4]を目的とした非侵襲的な神経筋刺激に対する注目が高まり続けている。脳活動を避けながら興奮性神経組織の反応を誘発する一般的な2つの治療法として筋電気刺激（EMS）と末梢磁気刺激（MS）が用いられている。EMSはこれまでMSよりはるかに早い時期に臨床応用向けに導入され、リハビリテーションにおける治療プロトコルの幅広い使用および標準化をもたらした。一方で、末梢刺激に対するMSの使用は比較的新しい治療法である。上記は動物モデルでおよそ半世紀前[5,6]にコリンらによって初めて文書化され、ヒト患者に対する磁気刺激装置の開発に関しては1982年に初めて報告された[7]。

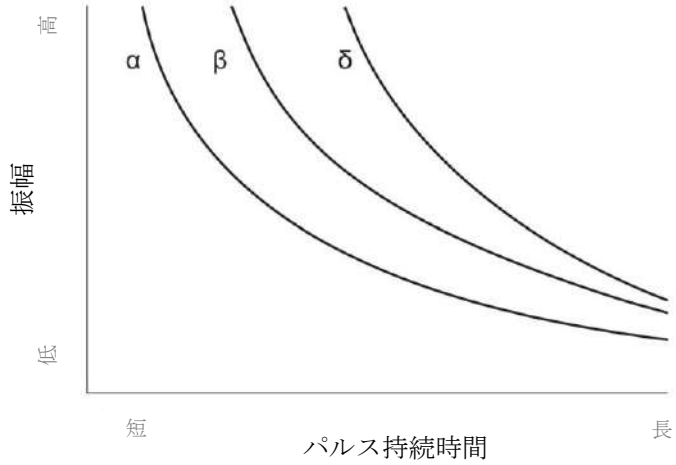


図2. 異なる種類の末梢神経線維における強さ・時間曲線（α = 収縮, β = 感覚, δ = 疼痛受容体）[1]。

神経レベルの刺激メカニズムは、両技術において基本的に同じである。一般的に電流は神経膜を介して軸索を通過し、脱分極を引き起こす。この脱分極には電位依存性ナトリウムおよびカリウムイオンチャネルの開口を誘発する必要がある。活動電位は閾値および閾上刺激に反応して発生し[1]、神経伝達の生理学的メカニズムにより更なる伝達が行われ、神経筋接合部に到達すると筋線維の収縮を引き起こす[1,7]。

膜貫通刺激には、静止膜電位を誘発させる脱分極を超えて活動電位を誘発するための十分な振幅（強度）と持続時間が必要である。刺激の時間と強度の関係は、一般的に強さ・時間（S-D）曲線で表される。この曲線は、短いが強力な振動あるいは、基電流と呼ばれる最小振幅以上の長い振動のどちらかによって興奮性組織が刺激されることを示している[1]（図1参照）。

十分な刺激を与えている間、末梢神経および筋肉を含む興奮性神経筋組織が刺激される。末梢神経には、さまざまな直径および内部抵抗の異なった線維が含まれる。最大径かつ最小の内部抵抗を伴う線維の多くは脱分極され、これは筋収縮の発生に直接関与するAα運動ニューロンが最初に活性化される傾向があることを意味する[1]（図2参照）。

1.3 EMS

EMSは取り付け可能な電極を介して人体に直接電流を流す。電子によって運ばれる電荷は電極組織の表面でイオン流に変わる。残念ながら、これらイオンのごく一部のみが神経線維の軸索に流れ込み、十分な筋収縮を達成するためには頻繁に刺激強度を上げる必要がある。

図3. 刺激電極下の高電流密度から生じる無制御の加熱効果によって引き起こされた有害事象の例。皮膚は電極と直接接触していた領域で重度の火傷を負った。

しかし電流の強度を上げると、電極下に電流密度の高い局所的な領域が生じ、重度の皮膚紅斑、火傷（図3参照）、皮膚の侵害受容器（痛覚）あるいは知覚神経の活性化のような望ましくない副作用をもたらし、筋肉の最大活性化が達成できなくなる[7-9]。

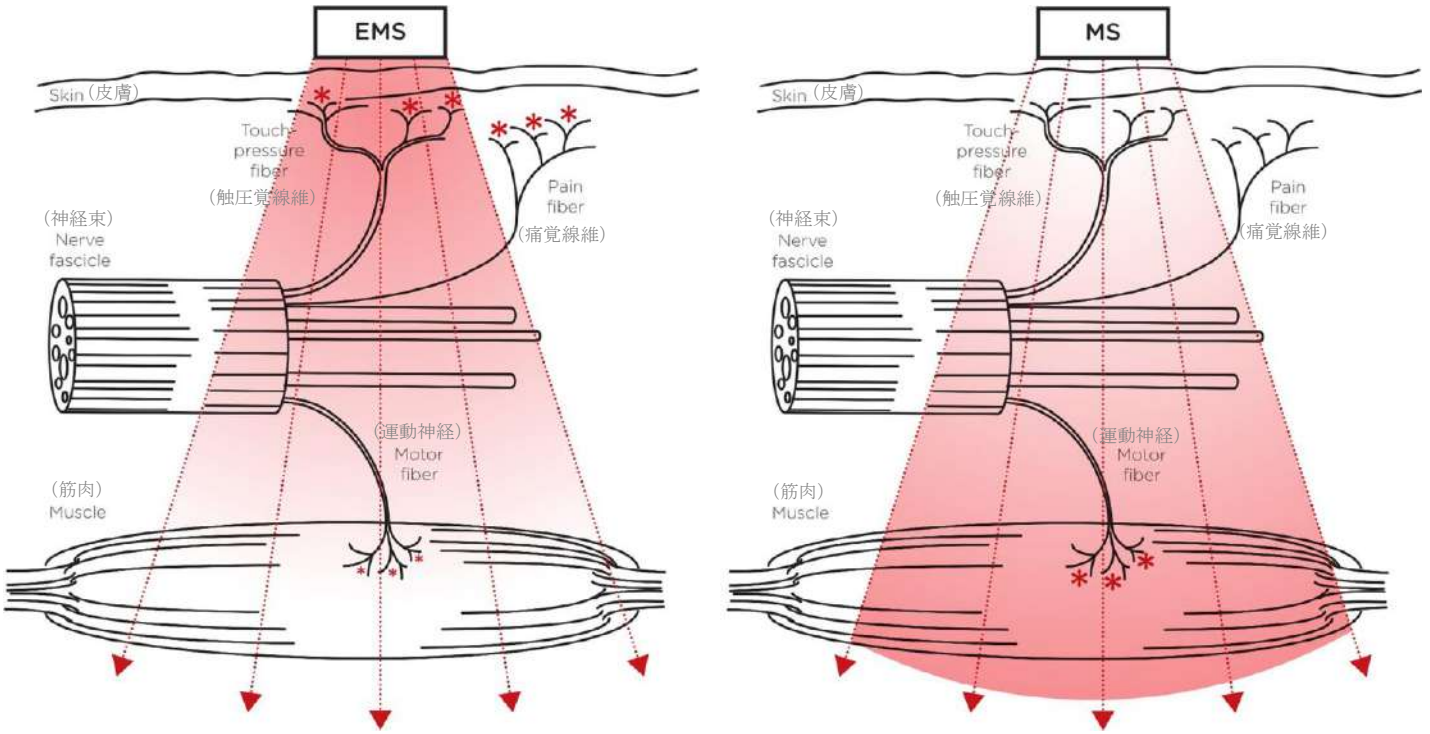


図4. 使用する刺激装置の種類に応じた神経組織の興奮（赤い星印）面での違い。痛覚線維と感覚線維は皮膚表面の近くに位置しているため、EMS1の使用を制限する。点線は電磁の浸透方向を図式的に示し、赤い陰影部分はEMS／MSによって生成された強度を示す。図のように、MSはより選択的に興奮性神経筋組織に影響を与え、刺激をより深くまで届けている。

1.4 末梢磁気刺激（MS）

MSは異なる筋肉刺激を実現する。筋肉はパルス磁場を用いて刺激される。高強度のパルス磁場を生成しながら、時間的に変化する電流が刺激コイルを介して流れる[7]。1832年にファラデーによって説明されているように[10]、パルス磁場は体積の導電率に応じて、容積導体（例、生体組織）に電流を誘導する。このように、パルス磁場が体を通過する際、主に高伝導性組織（神経、筋肉）で電流が生成され、その効果は組織の伝導性レベルに比例する。この原理により磁場は良好な利点をもたらしている。

1.5 神経筋組織の活性化におけるEMSとMSの違い

電気刺激と磁気刺激の主な違いは、MSの選択性と対象組織への電磁の有効な伝達である。第一に、磁場はエネルギーを減衰させることなく生体組織を通過できるため、MSはより深層で刺激を生成する。第二に、誘導電場の強度は表面電極によって生成された電場と比較した場合、距離に応じて急激に減少することはない[7]。さらに重要なことに、電流のわずかな一部が皮膚表面を流れるため、痛みを伴う危険性が最小限に抑えられ、侵害受容器および感覚神経の活性化、皮膚のやけどのリスクが回避される[8,9]（図4参照）。上記の理由より、現在MSは臨床使用における理想的な解決策として認識されている[8,11]。

最近では、HIFEM、rPMS、HIMMS、MMS、HI-EMTなどのような多くの異なる名称のものが磁気刺激の技術を促進するために登場した。HIFEMが美容医療で使用するために明示的に開発されている一方で、その他多くの革新的な名称あるいは商品名は理学療法機器に関するものである。これらの技術は筋肉刺激における同様の基本原理に基づいているが、その多くが競合機器と比較してより優れた治療成果を示すと主張している。いくつかの磁気刺激技術における実際の臨床効果は、磁場強度、パルスパターン、周波数、磁場の形状、およびパラメータを十分な持続時間維持させる性能など、パラメータの違いに影響され、これらのパラメータは技術レベルの高度化に左右される。

2 磁気刺激のパラメータ

さまざまな装置で筋肉を刺激するために必要とされる正確なMSの設定に関するデータ不足により多少制限はされるが、異なるパラメータが異なる選択的活性化を促すことが理解されている。収縮が誘発される際、デューティ比や刺激強度、合計の刺激数、周波数、治療時間、振動パターンなどを含む様々なパラメータの適切な設定によってその性能を調整できる。

2.1 強度

運動ニューロンの動員および筋線維の活性化は、電磁強度によって制御されている。この強度は磁気誘導と磁束によって定義され、コイルに加えられる電流パルスの性質により影響を受ける。また、磁場の分布は刺激コイル自体の形状によっても大きく左右される。

2.1.1 電磁誘導

MSの強度は磁気誘導の組立単位であるテスラ(T)で表されることが多く、磁場のみの絶対的強度だけでは筋肉刺激の有効性は示されない。例えば、強度1.5T以上（さらにいくつかの実験的応用では最大12T[14-16]まで達した）の均一磁場を発生させる従来のMRIシステムが使用されているが、筋肉刺激は誘発されない。活動電位を誘発して筋収縮を起こすには、電磁誘導の法則に従って導体内で電流を生成し、時間的に変化する磁場を作り出すことが不可欠である[10]。

2.1.2 刺激パルス

神経支配された筋肉で筋収縮を生じさせるには、パルス持続時間は運動神経を刺激するために最適な150～350 μsに設定すべきである[12]。磁気刺激装置では本質的に単相パルスを生成できない。したがって、誘導電場は二相/正弦波であり、磁場の変化率に比例する[7]。患者の選好によると、二相性刺激の方がより快適である傾向がある[13]。

2.1.3 磁束

一定の領域(m^2)を通過する磁場の総量(T)を磁束と呼び、ウェーバー(WbまたはT/m^2)で測定される。経時的な磁束変化が電流を発生させることから、磁束とは磁場と電場の関係を直接説明できる数量のことである。より多くの磁束が組織を通る際や組織が急速に変化する際に、より強い電場が生成される。したがって、磁場の強度だけでなくコイルを通過する刺激パルスの長さが、生成された電流の大きさおよび組織の反応（例、筋収縮の強度）を決定づける。

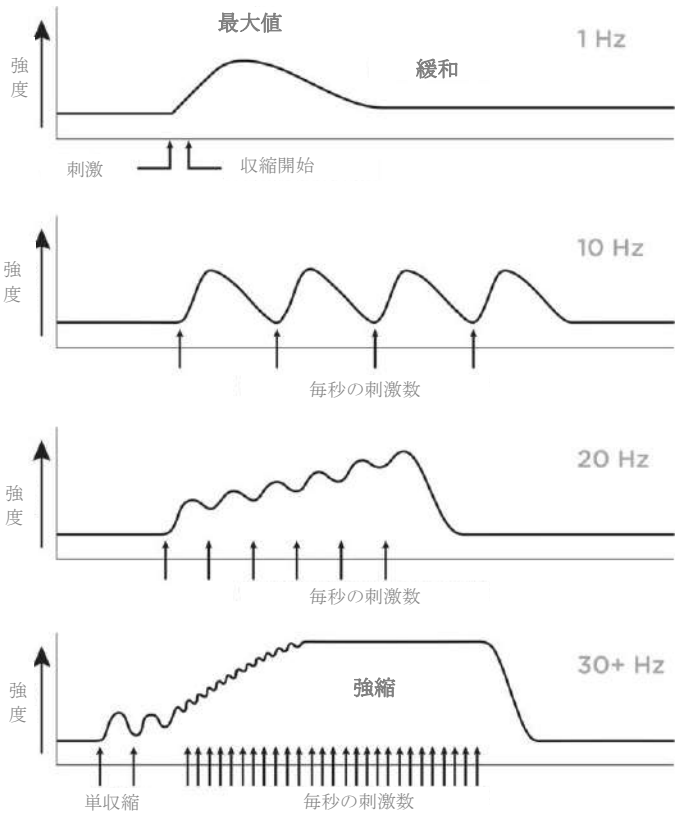


図5：適用される刺激の周波数に応じた筋収縮反応。強縮とも呼ばれる持続的で完全かつ硬直した筋収縮を誘発するためには、30Hz以上の周波数が必要とされる。

2.1.4 コイルの設計

磁場の強度および形状は、電磁コイルの設計によっても影響を受ける可能性があるが、誘導電場はその形状とともに変化する[17,18]。コイルの設計および巻線の構造は、組織内で十分な磁場の磁束に達する能力において重要な役割を果たしており、すべての興奮性構造を完全に脱分極させるために有効なスポットサイズを十分な大きさに形成する。コイルの形状は、磁束が通過する領域に論理的に影響を与えるため、誘導電場の範囲を制限する[30]。

2.2 周波数

パルスの繰り返し頻度は、組織反応の種類を決定づけ、筋収縮の強度に直接的な影響を及ぼすことから、MS刺激において主に有効なパラメータである。独立した各パルスは単収縮と呼ばれる筋収縮を誘発することがある。筋肉の活性化頻度が増加すると、筋肉によって生成される力も同様に増加する。パルス周波数の増加に伴い痙攣のような収縮が同時に起こり、最終的に合成され、滑らかで完全かつ最大の収縮を生成する。筋肉の収縮能力の指標として、神経によって頻繁に誘発される痙攣のような収縮よりも、最大限に融合された強縮の方がより優れている。硬い収縮を実現するには、刺激の急速な伝達－少なくとも毎秒30～40回の刺激（30～40 Hzの周波数に相当、図5参照）が必要とされる。周波数をさらに増加させると筋肉が急速に疲労するため、筋肉にとってはそれほど有益ではない[1,12]。

2.3 パルスパターン

個々のパルスは、パルストレインと呼ばれる波形に統合される。波形の形状は異なり、デューティ比と呼ばれる全体の持続時間は刺激の継続－休止（オン／オフ）時間を定義している。形状とデューティ比のパラメータはともに筋収縮の能力に顕著な影響を及ぼす。

2.3.1 パルストレインの形状

トレイン刺激は段階的な立ち上がり／立ち下り時間に伴い、長方形または台形のいずれかの形状をたどる。台形パターンの間、コイルに流れる電流は徐々に目標水準まで増加し、プログラムされた時間、その水準を維持する。その後、ゆるやかに放電する。台形パルストレインの最大の利点は、特定の運動単位を段階的に動員し、その後ゆるやかに休止状態まで戻ることにより筋収縮の自然な過程を再現することである[12,20,21]。上記の再現はまた、刺激を快適ではるかに許容しやすくし、患者がより強い筋収縮を達成することができる（図6参照）。長方形のパルストレインが適用される場合、患者は突然の高強度の刺激に耐えることができない[22]。高強度の方形パルスによって起こる突然の興奮状態に続く脱分極と、その結果生じる筋収縮が起こると、不快な衝撃を引き起こす可能性がある。また、パルストレインを傾斜させることができる刺激装置は、神経筋に対する治療のメリットを最大化させ、組織に圧力を加える危険性を減少させることも実証されてきている[12,21]。わずかな不快感を伴う収縮が、より高い治療効果に直接関連があるとは限らないことから、刺激強度に対する認識が全体的に誤解を招く場合がある。それどころか、急激に設定された長方形のパルストレインが原因であると考えられる。したがって、多くの磁束が組織を通っている場合は、このようなタイプのパルストレインは避けるべきであると推奨されている。

2.3.2 パルストレインの長さ

各パルストレインの時間は大きな変化をもたらす。パルスが短いほど閾値以下の性質になる可能性が高い。すなわち、必ずしも筋収縮を誘発するとは限らない、あるいは収縮が非常に短い。それに反して、数秒以上の長いパルスは自発的な筋力トレーニングと同じ効果を示すことができる。その上、より長いパルスは一般的に体からより多くのエネルギーを必要とする。

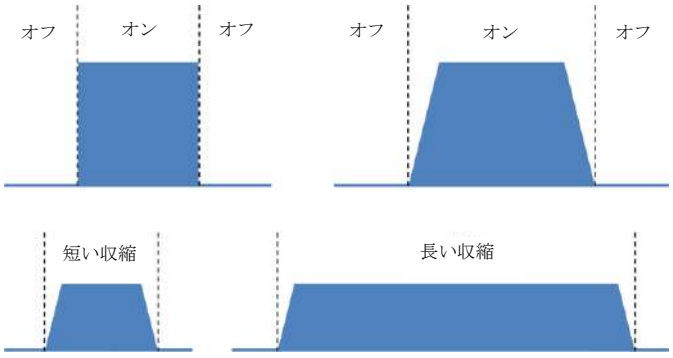


図6：刺激波形の例。左側が長方形、右側が台形のパルストレイン。収縮の忍耐性は適用されたパルストレインの持続時間とともに増加する。

電磁界の誘導に使用される装置に基づき、長いパルスの生成が困難になる場合がある。以前の技術では通常、加熱されたコイルの冷却に問題があるため、継続時間の長い電磁パルスを連続的に生成できない[7,17]。

2.3.3 デューティ比

連続したパルストレインの適用は筋肉疲労を急速に誘発するため、治療中は筋肉を弛緩させる時間が必要である。断続的プロトコルに対するオンおよびオフ期間の最適な比率はMSの応用によって異なるが、1：1（50%のデューティ比）から1：10の範囲である[11,19]。

2.4 有効時間の合計

刺激の全体的な持続時間および刺激数は文献全体で大きく異なり、MSの応用によっても左右される。治療時間が長くなると個々のパルストレイン間の休止期間が長くなるため、有効時間が短縮する可能性がある。患者の視点から見た理想的な技術とは、可能な限り最短の治療時間で（治療される適応症などに応じて）適切な刺激量が与えられることである。上記もまた、刺激技術に対する高いニーズを提起している[11,23]。

3 理学療法における使用

3.1 応用

筋肉組織に対するMSは、理学療法の幅広い用途で集中的に使用されており、理学療法の治療基準として認識されている。刺激トレインの反復は運動機能を改善し、神経筋系に影響を与えている痛みを軽減するために用いられると判明されてきた[11,24]。また、MSは筋肉の治癒を早める可能性があるため、得られる効果を改善させる目的で、従来の筋肉トレーニングまたは再建手術を組み合わせたリハビリテーションの利用可能な選択肢として頻繁に使用されている[8,25]。さらにMSは筋委縮の軽減あるいは局所的な血液循環の改善を目的として使用される場合もある[26]。

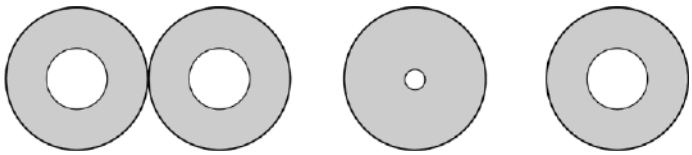


図7：刺激コイルの略図。左側は8字コイル（主に経頭蓋MSに使用）、中央は集中した磁場を生成する小さな内径の丸いコイル、右側は大きな筋肉領域を刺激するための大きな内径の丸いコイル。

理学療法におけるMSの応用では、一般的に選択性の高い刺激が必要であり、磁気エネルギーを小さなスポットサイズへ集めるために特別に設計された電磁コイルを用いている。主に丸い小さな内径のコイル、あるいは8の字型（8字）対称コイルが神経筋刺激に使用されている[11,30]。コイルの形状に起因して、8字コイルの磁場はアプリケーターの中心の強度が最も高い。丸いコイルの場合では、磁場の最大強度は内側の円周で発生する。内径が大きいほど磁場の分布は広範囲となる（図7参照）。

3.2 作用機序

MS後の筋肉機能の回復に関与するメカニズムは、皮質神経回路の神経調節である可能性が考えられる。筋肉に対する反復磁気刺激は律動的な収縮および弛緩のような振動を生み出すことにより、Ⅰ型およびⅡ型の求心性神経線維を直接活性化できる[27]。理学療法を適切に実施することで、求心性感覚経路の活性化を介して中枢神経系(CNS)の促進および再構成を行い、運動皮質の興奮性を高めることができると考えられる。そして、最終的に治療対象の筋肉の強度と働きを改善させる[28]。簡潔に述べると、上記は理学療法におけるMSの効果は主に神経系への影響および、その特性や経路を改善または回復することに基づいていると意味している。しかし、MSは他の治療法と併用することが多いため、MSの機能的影響を要約することは難しく、治療の選択肢および治療結果は異なる刺激のパラメータの下で評価される。

3.3 方法論的制限

理学療法の磁気刺激装置は、極めて特殊な機能を考慮して設計されており、使用範囲を制限できる特定の制約を抱えている。まず、MS治療に対する標準化されたプロトコルは限られており、療法士は特定のニーズや仮説に従って刺激装置の設定を調整する必要がある。MS療法のさまざまな応用および設定は文献[11]から確認できる。その一例として、より深層部（筋肉再生）とより表面部（骨や脊椎に近いもの）の適応症に応じて、使用する浸透深度と強度を変えた[24,29]。強度の調節は、MS刺激の最低強度を意味する、いわゆる運動閾値にも関連する場合があり、収縮を誘発することができる。治療用途の種類に応じて、適用される刺激は閾値以下または頻繁に閾値以上（図1）であるが、刺激強度は運動閾値の割合として定義されている[11]。通常、MSを用いた理学療法には低い繰り返し率と強度で伝達されるパルスが用いられ、完全かつ硬いとはいえない収縮をもたらす[23,24]。

3.4 技術的な制限

方法論の均一性の欠如に加えて、理学療法機器を技術的に最大限使用する場合、特定の技術的な欠点も存在する。刺激コイルの熱の働きは、より高い強度およびパルスの繰り返

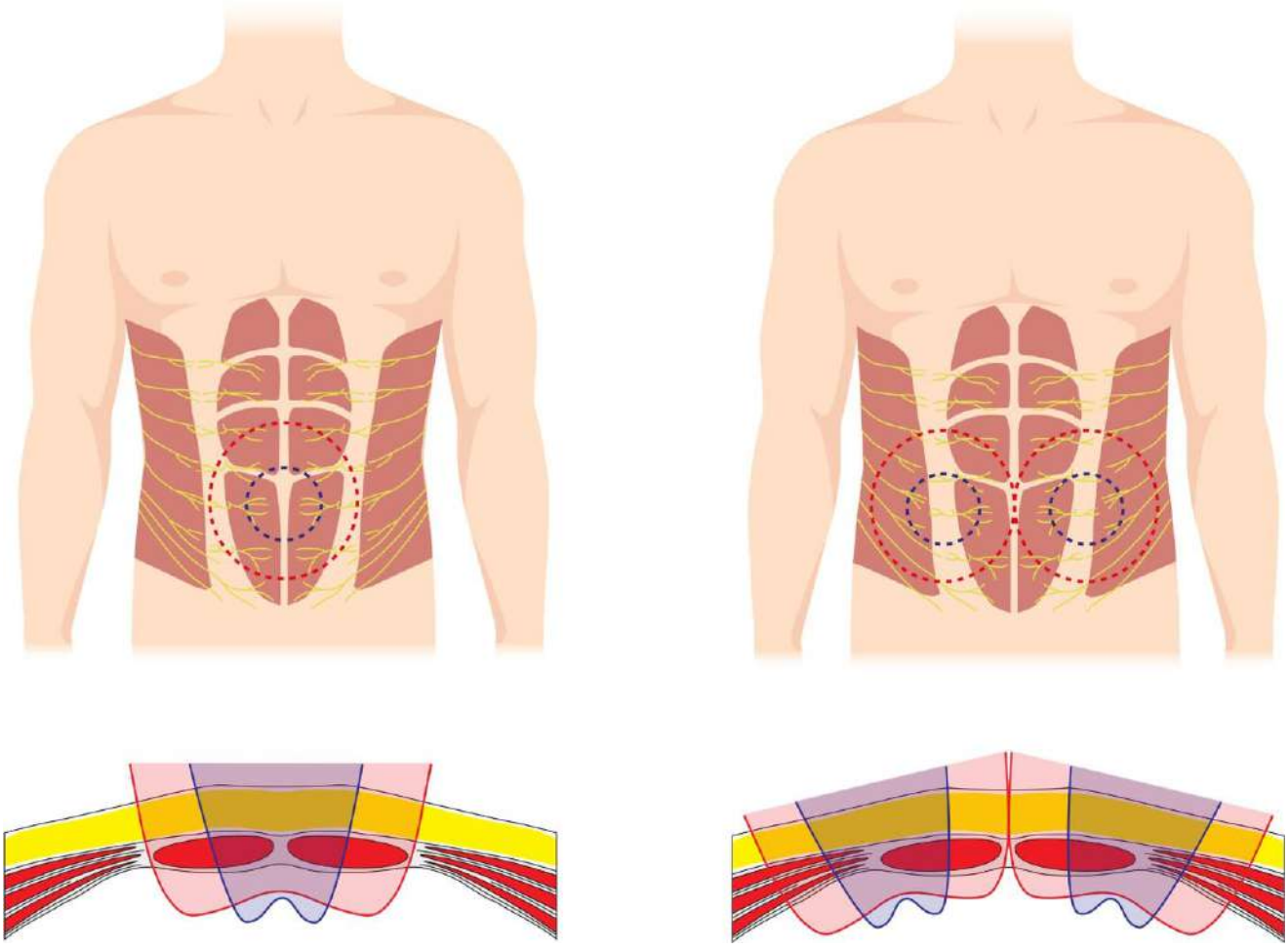


図8. 小さなスポットサイズ（青い線）およびより広く分布した磁場（赤い線）を用いた場合の患者のより引き締まった厚い腹直筋を覆うスポットサイズの図。上が正面図、下が断面図である。陰影は活性化された神経／筋肉組織を仮定した領域を示す。

し率が意図した期間よりも長く続くと深刻な問題となる。これは最大1～1.5Tのより高い強度が使用される場合に特に当てはまる。ある一定量のエネルギーは患者に伝達されないが、コイルの内部に熱を生成することが知られている。患者と直接接触する医療機器の適用部品の温度制限を定義する安全基準（IEC 60601-1：2015 + AMD1：2012など）に従うため、治療時間が制限される場合がある。また、パルス数が関与している場合、わずか数百または数十までパルス数は減少することが多いため、治療される筋肉は最適を下回る反応を示す。

結論として、これらの高い強度を持続的に適用するためには刺激装置の設定に関して妥協が必要になると考えられる。関与しているコイルの過熱を防ぐために、追加の冷却が必要な場合がある。このような冷却システムの追加によるマイナスの影響としてアプリケーターの重量が大幅に増加する可能性が挙げられる。これは治療中の患者の快適さに影響を与える恐れがあり、さらにアプリケーターの配置が難しくなる[7]。

4 美容のための磁気刺激

近年まで、MSによる筋肉強化の可能性は美容治療では軽視されていた。この主な理由は、美容治療における適用基準を満たす技術がないためであった。

4.1 MS技術に対する進歩の必要性

治癒、関節の可動化、痛みの軽減、その他の適応症に焦点を置いている理学療法とは異なり、美容医学では全身に及ぶMSの適用を検討することが不可欠である。美容医学においては、伝達された負荷が筋肉の成長を誘発する程度まで筋肉群／量（腹筋および臀筋）を肥大化させ、その結果、明らかな体型の変化をもたらすことが理想的とされる[31]。さらに、筋肉の強化における自然なパターンに関しては、負荷が高いほど筋肥大のための大きな刺激を与えるため、MSによって誘発される収縮は最大可能強度になるはずである[33]。治療の利点を最大化するには、治療時間全体を通して30Hz以上の収縮周波数を維持する必要がある。筋組織に適用される高磁束と強度を考慮すると、患者の安全性および快適性を確保するために刺激の範列は台形状のパルストレインを利用する必要があり、デューティ比も重要な役割を果たしている。休止－継続法の有益な効果を支持する上で特定の休止時間および刺激継続時間の発見が不可欠である。この方法により、不要な筋肉活動の減少を防ぎ、筋肉疲労を最小限に抑える[44]。理想的にバランスのとれた収縮間の休止時間に収縮量が増加し、筋肉に対してより大きな機械的負荷を誘発する。

4.2 スポットサイズ

大きな筋肉群を対象とする機能は、コイルの特定の設計と形状に強く影響される（図7参照）。コイルの内径および外径、その高さ／厚さ、巻線構造、および使用する材料などのパラメータの考慮事項はすべて、結果として生じる磁場の形状に影響を与える可能性がある。レーザーの一般的なスポットサイズと同様に磁場には明確に定義されたスポットサイズはないが、磁場の形状が高強度の誘導電流が流れる領域を明確に定義する。理学療法を目的とする既存の装置は、小さな領域（特定の関節または圧痛点一カ所）のみを刺激するように意図的に設計された単芯コイルが頻繁に使用されるため、強度の大部分を小さなスポットサイズに集中させている。スポットサイズの重要性を軽視することはできない。スポットサイズは効果的に動員される（誘導電流によって影響を受ける）神経線維数を決定するために有益である。スポットサイズが大きいほど、より多くの運動ニューロンが動員される。場合によっては、小さなスポットに集中する電場が上位運動神経に達し、活動電位が下位運動ニューロン全体に広がりさえすれば、十分である場合がある。ただし、上記は筋肉の解剖学的構造を完全に理解している専門性の高い施術者を必要とするため、一般的には当てはまらない。例として、腹直筋は前腹壁の垂直方向に伸びた大きな筋肉であり、複数の脊髄T6－T12神経前枝によって神経支配される。上記は最も効果的な筋収縮を実行するために、すべての主要な枝と隣接する運動単位が活性化される必要があることを意味する（図8参照）。

密集した磁場は、本質的に神経筋構造のより小さな部分のみを活性化させることが可能である。より大きな直径のコイルを使用することで磁場分布が広がるため、影響を受ける全体の面積は大幅に大きくなる。これにより閾値を超えた刺激で大きな筋肉群全体を対象にできるため、はるかに多くの筋線維を動員できる。その結果、刺激された組織の複雑な反応と筋肉強化をもたらす[32]。

4.3 臨床的証拠

約40年前に最初の筋刺激装置が導入されて以来、血流改善、疼痛管理、疲労回復、骨治癒、その他多くの適応症に対してMS技術の有効性を説明する多くの証拠が発表されている。しかし、美容医学面におけるMSの使用の可能性を示唆する臨床結果を明らかにした研究はなかった。

美容医学において、臨床的に実績のある最初のMS治療はHIFEMであった。HIHEMは非常に高い強度の磁場を用いており、大きな領域全体に超極大筋収縮と呼ばれる強い筋肉負荷を誘発し、腹部[34-47]および臀部[38,39]の美的外見を改善する目的で広く使用されているという報告がある。刺激の強度が高いため、主に肥大効果および新しい筋線維形成の可能性に起因する横紋筋量の増加を説明する複数の研究が明らかになった[35,37,38]。副次的効果として、複数の研究では腹部脂肪層の有意な減少についても言及しており、情報源によって異なるが約20％前後で変動する減少である。温度応力[40]によって脂肪に影響を与える装置とは対照的に、HIFEMによる非熱式脂肪減少のメカニズムは、体内の局所組織に代謝亢進作用を及ぼすことが示された。誘発された超極大収縮は、脂質（トリグリセリド）が遊離脂肪酸（FFA）およびグリセリン[41]に分解する程度まで、刺激部位の代謝活性を増加させる。さらにこの脂質分解は細胞内空間におけるFFAの流出を引き起こし、その結果、小胞体ストレス（ERストレス）によるアポトーシスのメカニズムによって脂肪細胞の機能不全が開始する[42,43]。

HIFEM治療は美容医療で使用するため特別に開発され、磁気技術に関する複数の異なる特性を組み合わせている。そのため、大きなスポット磁場を使用し、全体的なエネルギーバランスが大幅に改善されているため、大量のエネルギーを必要とする独自の治療プロトコルを持続することができる。

4.4 HIFEM

HIFEM治療は、高振幅、高強度、および長い持続時間を提供する独自の特許取得済みパルス構成を使用している。そのため、本治療は集中的な筋肉トレーニングを模擬するための強力な台形のパルストレインを用いて独自に設計された治療プロトコルに基づいており、筋肉疲労を防ぐために休止期間を遮っている（図6参照）。治療中に強縮を実現するため、変化する高周波数や強度で数千の刺激が筋組織へと伝達される。さらにこの治療法は総合的な有効刺激時間が非常に長くなる。過剰な刺激は完全な強縮までに長い時間を要し、血液循環の低下、栄養素/老廃物の交換および不十分な結果をもたらす恐れがあるため、これらの変動する要素（パルスの持続時間、刺激継続時間、周波数、強度）の適切な調整が重要である。一方、パラメータの設定が低すぎると、望ましい効果が得られない場合がある[45,46]。

設定可能な最大値が適用される場合でも、完全な治療を提供できる要因の1つが特許取得済みの空冷システムである。また、コイルが二重巻線構造であることから、その他の技術と比較して本治療はより広範囲に分布し、高磁束でより広い領域を覆う大きな電磁場の誘導を実現させる。さらに、本装置は2つのアプリケーターで同時に左右両側の有効な治療を実施できるため、広い身体領域でも同時にカバーすることが可能である。

5 結論

理学療法の磁気刺激装置は何十年も前から存在しているが、美的メリットや脂肪に影響を与える性能を明らかにする研究は報告されていない。理学療法装置は本来、そのような使用目的で設計されておらず、筋力トレーニングと同じ効果を示すことができないという事実から、上記については簡単に説明できる。

HIFEMは皮下脂肪の局所的減少とともに、治療を受けた筋肉組織の肥大効果を示唆する、査読済みの証拠を伴うMSに基づく唯一の治療法であると考えられる。そのため、HIFEMは現在美容医学の分野で使用できる電磁技術の論理的な進化を表す。動物の組織学的データと相関する患者の反応は、MRI、CT、超音波によって筋肉組織レベル（肥大）だけでなく、皮下脂肪（脂肪細胞のアポトーシス）でも臨床的に観察された。したがって、美容医学における磁気刺激の先駆けとなる使用により、脂肪減少および筋肉強化という両方の二重効果を患者に提供し、その結果、視覚的外見の改善をもたらしている。HIFEMは複数の研究において患者の高い満足度を示すという点で珍しい[34,36,37,39]。HIFEMは美容治療用として特別に設計された新たな種類のMS技術を代表しており、筋肉の輪郭形成に関してこれまで対処されていない特定のニーズに対応している。また、HIFEMは高エネルギーかつ高磁束で大きなスポットサイズを備えた二重巻線構造、2つのアプリケーター、治療周期中の冷却を維持するという点で患者の快適性、許容性および安全性を高める台形トレインという技術的特性を独自に組み合わせている。上記は患者への優れた治療結果および満足度につながっており、複数の査読済み研究によるHIFEM技術の結果が立証されている。

参考文献:

1. Robinson AJ, Snyder-Mackler L. *Clinical Electrophysiology: Electrotherapy and Electrophysiologic Testing*. 3rd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/ Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

2. Enoka RM. Muscle Strength and Its Development: New Perspectives. *Sports Med*. 1988;6(3):146-168.

3. Andrews JR, Harrelson GL, Wilk KE, eds. *Physical Rehabilitation of the Injured Athlete*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.

4. Porcari JP, McLean KP, Foster C, Kernozek T, Crenshaw B, Swenson C. Effects of electrical muscle stimulation on body composition, muscle strength, and physical appearance. *J Strength Cond Res*. 2002;16(2):165-172.

5. Geddes LA. History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1991;8(1):3-9.

6. Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of Irritable

Tissues by Means of an Alternating Magnetic Field. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;102(1):251-253.

7. Barker AT. An Introduction to the Basic Principles of Magnetic Nerve Stimulation: *J Clin Neurophysiol*. 1991;8(1):26-37.

8. Bustamante V, de Santa María EL, Gorostiza A, Jiménez U, Gáldiz JB. Muscle training with repetitive magnetic stimulation of the quadriceps in severe COPD patients. *Respir Med*. 2010;104(2):237-245.

9. Behrens M, Mau-Möller A, Zschorlich V, Bruhn S. Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation (15 Hz RPMS) of the Human Soleus Muscle did not Affect Spinal Excitability. *J Sports Sci Med*. 2011;10(1):39-44.

10. Faraday Michael. V. Experimental researches in electricity. *Philos Trans R Soc Lond*. 1832;122:125-162.

11. Beaulieu L-D, Schneider C. Repetitive peripheral magnetic stimulation to reduce pain or improve sensorimotor impairments: A literature review on parameters of application and afferents recruitment. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2015;45(3):223-237.

12. Cameron MH. *Physical Agents in Rehabilitation: From Research to Practice*. 4th ed. St. Louis, Mo: Elsevier/ Saunders; 2013.

13. Enoka RM. *Neuromechanics of Human Movement*. Fifth edition. Champaign, IL: Human Kinetics; 2015.

14. Moser E. Ultra-high-field magnetic resonance: Why and when? *World J Radiol*. 2010;2(1):37-40.

15. Thylur DS, Jacobs RE, Go JL, Toga AW, Niparko JK. Ultra-High-Field Magnetic Resonance Imaging of the Human Inner Ear at 11.7 Tesla: *Otol Neurotol*. 2017;38(1):133-138.

16. Motovilova E, Huang SY. Head Coil for 10.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging Human Body Scanner. In: *2015 IEEE European Modelling Symposium (EMS)*; 2015:66-69.

17. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson JO, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990;75(4):350-357.

18. Goetz SM, Herzog H-G, Gattinger N, Gleich B. Comparison of coil designs for peripheral magnetic muscle stimulation. *J Neural Eng*. 2011;8(5):056007.

19. Kanjanapanang N, Chang K-V. Peripheral Magnetic Stimulation (Transcutaneous Magnetic Stimulation). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526087/. Accessed August 29, 2019.

20. Prentice WE, Prentice WE. *Therapeutic Modalities for Physical Therapists*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

21. Starkey C. *Therapeutic Modalities*. 4th ed. Philadelphia, PA: F.A. Davis Co; 2013.

22. Porcari JP, Miller J, Cornwell K, et al. The Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation Training on Abdominal Strength, Endurance, and Selected Anthropometric Measures. *J Sports Sci Med*. 2005;4(1):66-75.

23. Beaulieu LD, Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 2013;43(4):251-260.

24. Momosaki R, Yamada N, Ota E, Abo M. Repetitive peripheral magnetic stimulation for activities of daily living and functional ability in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD011968-CD011968.

25. Currier DP, Ray JM, Nyland J, Rooney JG, Noteboom JT, Kellogg R. Effects of electrical and electromagnetic stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1993;17(4):177-184.

26. Madariaga VB, Manterola AG, López de Santa María Miró E, Iturri JBG. Magnetic Stimulation of the Quadriceps: Analysis of 2 Stimulators Used for Diagnostic and Therapeutic Applications. *Arch Bronconeumol Engl Ed*. 2007;43(7):411-417.

27. Zhu Y, Starr A. Magnetic stimulation of muscle evokes cerebral potentials. *Muscle Nerve*. 1991;14(8):721-732.

28. Baek J, Park N, Lee B, Jee S, Yang S, Kang S. Effects of Repetitive Peripheral Magnetic Stimulation Over Vastus Lateralis in Patients After Hip Replacement Surgery. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(1):67-75.

29. Radaković T, Radaković N. The Effectiveness of the Functional Magnetic Stimulation Therapy in Treating Sciatica Syndrome. *Open J Ther Rehabil*. 2015;03:63.

30. Nilsson J, Panizza M, Roth BJ, et al. Determining the site of stimulation during magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect*. 1992;85(4):253-264.

31. Sarwer DB, Polonsky HM. Body Image and Body Contouring Procedures: Table 1. *Aesthet Surg J*. 2016;36(9):1039-1047.

32. Wernbom M, Augustsson J, Thomee R. *The Influence of Frequency, Intensity, Volume and Mode of Strength Training on Whole Muscle Cross-Sectional Area in Humans*. Vol 37.; 2007.

33. Mangine GT, Hoffman JR, Gonzalez AM, et al. The effect of training volume and intensity on improvements in muscular strength and size in resistance-trained men. *Physiol Rep*. 2015;3(8).

34. Jacob CI, Paskova K. Safety and efficacy of a novel high-intensity focused electromagnetic technology device for noninvasive abdominal body shaping. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(5):783-787.

35. Kinney BM, Lozanova P. High intensity focused electromagnetic therapy evaluated by magnetic resonance imaging: Safety and efficacy study of a dual tissue effect based non-invasive abdominal body shaping: MRI EVALUATION OF ELECTROMAGNETIC THERAPY. *Lasers Surg Med*. October 2018.

36. Busso M, Denkova R. High-Intensity Focused Electromagnetic (HIFEM) Field Therapy Used for Non-Invasive Buttock Augmentation and Lifting: Feasibility Study. *J Aesthetic Reconstr Surg. 2019;5(1).*

37. Katz B, Bard R, Goldfarb R, Shiloh A, Kenolova D. Ultrasound Assessment of Subcutaneous Abdominal Fat Thickness After Treatments With a High-Intensity Focused Electromagnetic Field Device: A Multicenter Study. *Dermatol Surg*. March 2019:1.

38. Palm M, Lozanova P. MRI evaluation of changes in gluteal muscles following treatments with the High-Intensity Focused Electromagnetic (HIFEM) technology. *Lasers Surg Med*. 2019;51(S31):S4-S15.

39. Jacob C, Kinney B, Busso M, et al. High Intensity Focused Electro-Magnetic Technology (HIFEM) for Non-Invasive Buttock Lifting and Toning of Gluteal Muscles: A Multi-Center Efficacy and Safety Study. *J Drugs Dermatol JDD*. 2018;17(11):1229-1232.

40. Kennedy J, Verne S, Griffith R, Falto-Aizpurua L, Nouri K. Non-invasive subcutaneous fat reduction: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2015;29(9):1679-1688.

41. Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. *Diabetes Metab. 2004;30(4):294-309.*

42. Weiss RA, Bernardy J. Induction of fat apoptosis by a non-thermal device: Mechanism of action of non-invasive high-intensity electromagnetic technology in a porcine model. *Lasers Surg Med*. December 2018.

43. Halaas Y, Bernardy J. Biochemical perspective of fat physiology after application of HIFEM field technology: additional investigation of fat disruption effects in a porcine study. *Lasers Surg Med*. 2019;51(S31):S4-S15.

44. Korak JA, Paquette MR, Fuller DK, Caputo JL, Coons JM. Effect of a rest-pause vs. traditional squat on electromyography and lifting volume in trained women. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(7):1309-1314.

45. Kemmler W, Weissenfels A, Willert S, et al. Efficacy and Safety of Low Frequency Whole-Body Electromyostimulation (WB-EMS) to Improve Health-Related Outcomes in Non-athletic Adults. A Systematic Review. *Front Physiol*. 2018;9:573.

46. Oranchuk DJ, Storey AG, Nelson AR, Cronin JB. Isometric training and long-term adaptations: Effects of muscle length, intensity, and intent: A systematic review. *Scand J Med Sci Sports*. 2019;29(4):484-503.

Future Lipidology

ISSN: 1746-0875 (Print) (Online) Journal homepage: http://www.tandfonline.com/loi/tlip19

Effect of exercise on lipolysis in adipose tissue

Jan Polak, Magda Bajzova & Vladimir Stich

To cite this article: Jan Polak, Magda Bajzova & Vladimir Stich (2008) Effect of exercise on lipolysis in adipose tissue, Future Lipidology, 3:5, 557-572

To link to this article: https://doi.org/10.2217/17460875.3.5.557

Copyright 2008 Future Medicine Ltd

Published online: 18 Jan 2017.

Submit your article to this journal

Article views: 875

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=tlip19

運動が脂肪組織の脂肪分解に与える影響

Jan Polak†, Magda Bajzova & Vladimir Stich

†連絡先著者、カレル大学第3医学部スポーツ医学科（住所：プラハ10, 100 00、チェコ共和国）
TEL: +420 267 102 324;
FAX: +420 267 102 263;
E-mail:jan.polak@lf3.cuni.cz

キーワード

脂肪組織、有酸素性トレーニング、カテコールアミン、運動、脂肪分解、筋力トレーニング

脂肪組織は非エステル化脂肪酸の主な供給源であり、この非エステル化脂肪酸がいくつかの代謝性疾患の病因病理論に関与している。脂肪分解のプロセスを制御する機序は、薬剤の標的となる可能性が高いため、きわめて重要である。身体運動（体操）は、文明病にとって費用対効果の高い予防戦略であると同時に重要な治療法であり、脂肪組織における脂肪分解に対する重要な生理的刺激である。脂肪分解の制御におけるカテコールアミンの伝統的な役割に加えて、たとえば心房性ナトリウム利尿ペプチドおよびインターロイキン-6（IL-6）など、最近になって詳述されるようになった脂肪分解因子について、脂肪分解の観点から考察する。

In vitro および *in vivo* の諸試験から相当な量のデータが提供されているが、データは時として相反するものがある。運動は、βアドレナリン受容体とαアドレナリン受容体間の機能的バランスを変化させ、心房性ナトリウムペプチド誘発性の脂肪分解を増大させ、脂肪組織のインスリンに対する感受性を改善する。実際の脂肪分解率は、この複雑な相互作用を要約するものである。

future medicine part of fsg

通常の身体活動または有酸素性や抵抗運動タイプの運動トレーニングは、肥満、メタボリック・シンドローム、2型糖尿病、心臓血管疾患およびがんなど、いくつかの重要な疾患の予防および管理において中心的な役割を果たしている [1-7]。脂肪組織における脂肪代謝の制御およびそれに続く非エステル化脂肪酸（NEFAs）の血中への放出という観点から、代謝性疾患の原因病理論は特に懸念される問題であり、本稿ではこの点について考察する。

肥満が流行病のように世界中に広がっていることは、先進諸国においても発展途上国においても最も重要な健康負担の一つとなっている。脂肪組織の過剰な蓄積は、インスリン抵抗性、2型糖尿病、高血圧症、心臓血管疾患、数種のがんおよびその他の慢性疾患の発症リスクを増大させる [8-11]。この数十年間の研究努力は、肥満と前述の代謝障害の発生を結びつける機序に関する最近の理解に貢献するものであったが、その全体像は現在も未だ完全には明らかにされていない [12, 13]。主要な媒介物質の中でも、脂肪組織からのNEFAsの過剰フラックスのほか、総称してアディポカインと呼ばれる脂肪組織で生成されるタンパク質ファミリーが、インスリン抵抗性、膵臓内分泌機能不全、アテローム性動脈硬化および全身の炎症性状態に寄与していることが示唆されている。アディポカインの役割についてはこれまでに広範に検討されているため、本稿では取り扱わない。脂肪組織の脂肪分解、NEFAs生成の増大および病態に結びついている可能性のある機序については、次の段落で簡単に考察する。

非エステル化脂肪酸は、骨格筋をはじめとするいくつかの代謝的に活性な組織にとって重要なエネルギー源である [14-16]。再エステル化のプロセスで、NEFAsはトリグリセリドに転換されて細胞内に貯蔵される。このプロセスは主に脂肪組織で生じるが、肥満者およびインスリン抵抗性を有する患者に多く観察されるように特に血中NEFA濃度が高い場合は、筋肉や肝臓などのインスリン感受性組織も容易に脂肪を貯蔵することが明らかにされている[17, 18]。これらの異所性に貯蔵された脂肪は、細胞内の代謝プロセスの制御、とりわけ糖代謝の制御を阻害することが示唆されている。筋細胞では、脂肪酸の代謝中にいくつかの中間代謝産物が生成される。これらの分子のいくつか（長鎖脂肪アシル・コエンザイムA、ジアシルグリセロールおよびカルニチン）は、糖代謝の強力な攪乱物質である。細胞内の特定の脂肪酸代謝産物は、さまざまな細胞内キナーゼの活性化を通じてインスリンのシグナル伝達を阻害し、シグナル伝達カスケードにおいて、これに続く膜グルコース輸送担体をはじめとする重要なタンパク質のリン酸化を阻害することが明らかにされている [19]。筋肉および肝臓におけるNEFA媒介性のインスリン抵抗性の誘発に関する分子機序は、最近になって包括的に見直されるようになった[20, 21]。インスリン感受性組織に対するNEFAsの負荷が増大した結果、Randleによって概念化されたように、インスリン抵抗性状態が誘発される [22]。筋肉はインスリン刺激性の糖処理に関して60～80%の責任を担っているため、骨格筋がインスリン抵抗性を有するようになると、全身のグルコース恒常性が脅かされる可能性がある。しかし、顕性2型糖尿病の発現には、膵臓からのインスリン分泌の低下が必要となる。 NEFAsは、この膵臓内分泌機能不全のプロセスにおいても重要な役割を果たしており、長期的な観点からみると、グルコース負荷に対応する膵臓からの必要以上に低いインスリン分泌に寄与している [23, 24]。

脂肪分解の制御

脂肪組織からの遊離脂肪酸の放出を刺激する生理的因子のなかで、運動は最大の位置を占めている。トリグリセリドからのNEFAsの放出は、細胞内に局在する複数のリパーゼ、たとえば、ホルモン感受性リパーゼ（HSL）、モノグリセリド・リパーゼおよび脂肪細胞トリグリセリド・リパーゼなどの作用によって触媒される[25]。しかし、その律速段階はHSLの活動であり、HSLは複雑なホルモンによる制御を受けている酵素である [26]。脂肪分解の十分な制御は、代謝的に活性な組織における適切な燃料転換および燃料利用にとって不可欠であり、主に食後状態や空腹状態および運動中においてはきわめて重要である。運動誘発性の脂肪分解のプロセスでは、トリグリセリドは加水分解されて遊離脂肪酸となり、グリセロールは数種のホルモン類、特に、カテコールアミン、インスリン、心房性ナトリウム利用ペプチド（ANP）、IL-6および成長ホルモン（GH）によって正確に制御される。脂肪分解の制御および脂肪細胞内の個々の経路間の相互関係を**図1**に概括している。

カテコールアミン

カテコールアミンは、脂肪組織における脂肪分解に対するきわめて強力な刺激物質である。交感神経系の神経終末からノルエピネフリンが放出される一方、エピネフリンは、特に比較的強度の高い運動中に副腎髄質によって生成される。ヒトの皮下脂肪組織では、少なくとも4種類のアドレナリン受容体がカテコールアミンの脂肪分解効果を触媒している（β_{123}-およびα_2-アドレナリン受容体）[27, 28]。脂肪細胞表面での個々の受容体タイプの発現とその機能的相互作用はかなり複雑である。脂肪細胞内におけるアデニル酸シクラーゼの活性化とcAMP産生の増大によって、β_1-およびβ2-受容体は脂肪分解を刺激する[29, 30]。ヒトの脂肪組織ではβ_3受容体の機能的重要性は疑問視されており、ヒトではこれらの受容体が脂肪分解の誘発に有意に寄与している可能性は低い [31-34]。βアドレナリン刺激とは反対に、α2-アドレナリン受容体は（アデニル酸シクラーゼの活性を阻害し、脂肪細胞内のcAMP濃度を低下させる抑制性Gタンパク質と共役して）*in vitro* で脂肪分解を阻害する [35, 36]。*In vivo* での脂肪分解の制御に対するα_2-アドレナリン経路の関与は、微小透析の実験によって実証されており、フェントラミンによってα_2-アドレナリン受容体を遮断すると運動に対する脂肪分解反応が増大することが明らかにされている [37]。腹部脂肪組織の運動に対する脂肪分解反応が健常者と比べて鈍化している肥満者では、この経路がさらに重要になる [38-43]。このように、全体的な脂肪分解の誘導は、α2-およびβ-シグナル伝達を媒介する経路の受容体数および活性に依存している。特大の脂肪細胞（肥満者に認められる肥大による）は、細胞膜上の大多数のα_2-アドレナリン受容体に発現し[44]、β-アドレナリン受容体とα_2-アドレナリン受容体間の機能的バランス [35]は、性別[45-47]（次の段落を参照）および甲状腺状態 [48-52]（甲状腺機能亢進状態におけるカテコラミン反応の上昇）、脂肪蓄積の位置 [53, 54] および脂肪細胞の大きさ [55-58]によってさらに影響を受ける。その結果として、肥満者の皮下脂肪組織から分離された脂肪細胞がエピネフリンに曝露すると、逆説的ではあるが、抗脂肪分解作用が生じる。したがって、肥満者と痩せた被験者について *in vivo* で皮下脂肪組織の脂肪分解を比較したところ、上記の障害が確認され、α_2-アドレナリン受容体の活性化が果たす重要な役割が確認されている [39, 42, 59]。全身レベルにおいても、安静時の総脂肪酸化量は痩せた被験者よりも肥満者において低くなっている。肥満者と痩せた被験者について運動中の脂肪酸化を比較調査した諸試験では、肥満者と痩せた被験者では多くの場合、差は認められないことを示す相反するデータが提示されている [60-62]。しかし、総脂肪酸化量は脂肪組織の脂肪分解以外の因子による影響も受けている。そのなかでも特に骨格筋の脂肪酸化は重要である [63, 64]。これは、部分的ではあるが、肥満者では特に運動によって減量を達成することが難しい理由を説明する一助となる可能性がある。

運動誘発性脂肪動員における性差

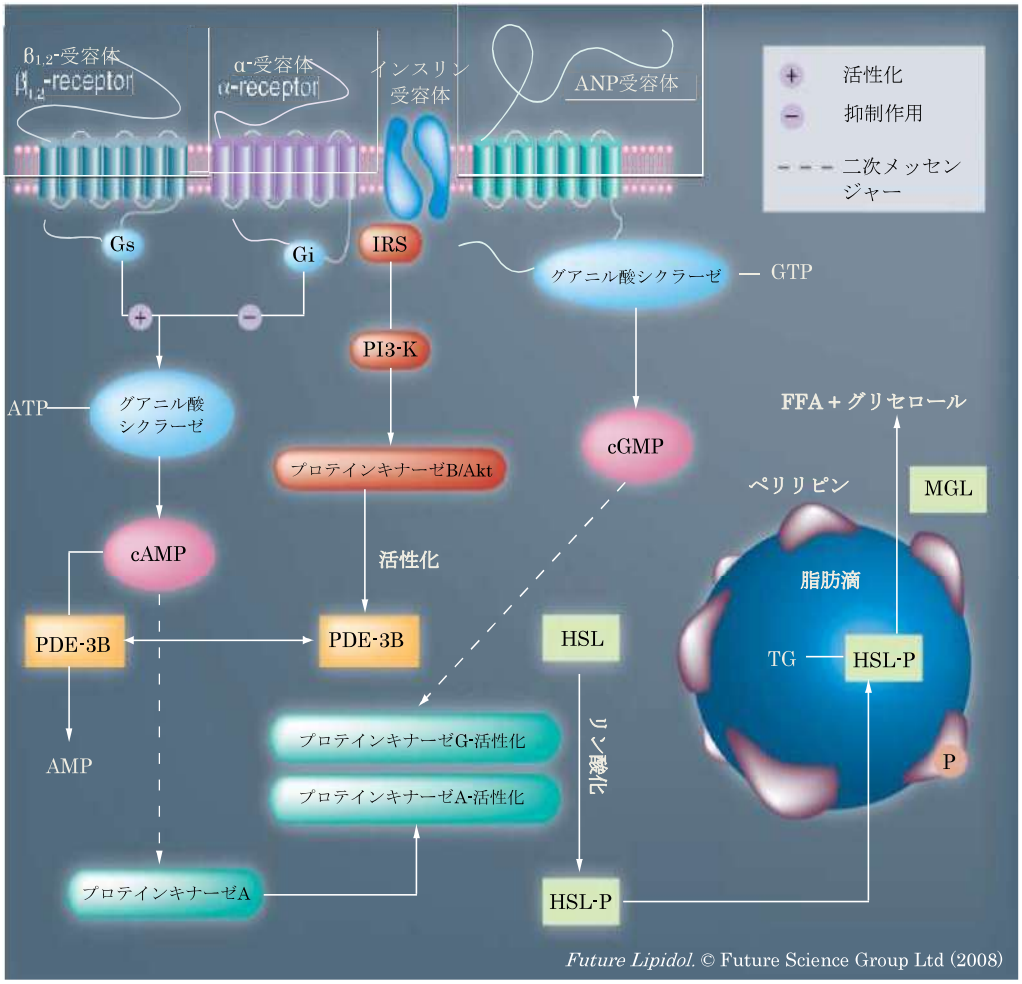
脂肪分解の制御では、すべての重要な点において、男性と女性の間に差が存在する。肥満者においても非肥満者においても、相対運動強度が同じ場合の運動中は、運動誘発性の血中エピネフリン濃度の増大（さらに程度は低いもののノルエピネフリン濃度も）が、男性よりも女性の方が小さいことが実証されている [45, 65]。しかし、相対運動強度（最大酸素摂取量の割合[VO_2max]）が同じ場合、絶対作業負荷は男性よりも女性の方が小さいことに留意する必要がある。男性と女性で運動中の脂肪分解の結果を解釈する際には、これらの制約を考慮に入れなければならない。微小透析技術と選択的アドレナリン遮断薬を用いて、脂肪組織レベルで、男性ではα_2-およびβ-アドレナリン受容体が活性化する一方で、女性では特に運動強度が比較的高い時（70% VO_2max）にβ-受容体が圧倒的に刺激を受けることが明らかにされている [45]。これらの差によって、相対運動強度が同じ場合、女性の方が脂肪動員が大きい（血漿グリセロール濃度および血漿遊離脂肪酸濃度が高い）理由を部分的には説明をすることが可能である[66]。機能的観点からみると、女性ではα_2-受容体の活性が低いほど、血漿カテコールアミン濃度がいくらか低い場合と比べて、脂肪分解の刺激に対してより大きな影響を与えることができる。

このように、男性では中程度の強度の運動中には脂肪分解は抗脂肪分解性α_2-アドレナリン受容体の同時刺激によって完全に刺激されることはないが、女性ではα_2-アドレナリン制御の寄与はさらに小さいかまたは皆無である [42, 67]。

部位による差

ここでは、カテコールアミン刺激に対する脂肪組織の反応性に部位による差が存在することに留意する必要がある。皮下腹部脂肪組織は大腿部または臀部に局在する脂肪細胞に比べて [36]、βアドレナリン刺激に対して感受性が高い [68-71]が、α_2-アドレナリン刺激に対しては感受性が低い [69, 72]。脂肪分解活性が最も低い皮下腹部領域および大腿部・臀部領域に対し、内

図1. 主要な脂肪分解経路による脂肪組織の脂肪分解の制御



図は、β-アドレナリンおよびα-アドレナリン作動性のインスリン経路と心房性ナトリウム利尿経路の相互作用を示している。β-アドレナリン刺激がcAMPの産生を増大させてその後プロテインキナーゼAを活性化し、そのプロテインキナーゼAがペリリピン（脂肪滴を覆うタンパク質）とホルモン感受性リパーゼ（これによって活性化する）をリン酸化するのに対して、α-アドレナリン受容体およびインスリンを通じたシグナル伝達は、脂肪細胞内のcAMP濃度を上昇させる。心房性ナトリウム利尿ペプチドのシグナル伝達は、インスリン経路とカテコールアミン経路の両方から独立しており、二次メッセンジャーとしてのcGMPに依存している。運動中、アドレナリン受容体およびANP受容体はカテコールアミンおよびANPの濃度の上昇によって刺激されるが、インスリンのシグナル伝達は抑制される。
cGMP：サイクリック・グアノシン-リン酸； FFA：遊離脂肪酸；Gi：抑制性GTP結合タンパク質；Gs：促進性GTP結合タンパク質；HSL：ホルモン感受性リパーゼ；IRS：インスリン受容体基質タンパク質；MGL：モノグリセリド・リパーゼ；PDE-3B：ホスホジエステラーゼ3B；TG：トリアシルグリセロール

蔵脂肪は最も高いカテコールアミンの脂肪分解活性を有していることが示されている [73]。この差は、α_2-およびβ-受容体の密度および親和性の差によって生じる[55]。そのため、上半身の皮下脂肪の蓄積は、量的に安静時および運動中の血漿脂肪酸の最も重要な供給源であり、下半身の皮下脂肪組織または内蔵脂肪組織よりも重要である[74]。運動中における脂肪分解刺激について、こうした部位による差によって臀部・大腿部への脂肪組織の圧倒的な蓄積や、運動または食事介入による臀部・大腿部からの脂肪削減の難しさを証明できるかどうかは今後の研究に残された問題である。

カテコールアミン非依存性の脂肪分解

脂肪分解の制御におけるカテコールアミンの役割については十分に立証されているものの、このプロセスにおいては、いくつかの所見がその圧倒的な役割につい

て疑問および疑念を提起している。非選択的β遮断薬を局所的（微小透析実験）または経口的に投与してβアドレナリン受容体を遮断すると、運動誘発性の脂肪分解は部分的にしか低減しない[65, 66, 75]。これらの観察は、ヒトにおける脂肪分解を制御する他の因子を強力に指摘するものである。ANP、GH [76, 77]、IL-6 [78]、TNF-α [79] およびグルココルチコイド [80] はいずれも、生理的濃度において*in vivo* で脂肪分解を刺激することが明らかにされている。

心房性ナトリウム利尿ペプチド

心房性ナトリウム利尿ペプチドは、ヒトでは脂肪分解を実質的に刺激することが最近になって明らかにされた [75, 81, 82]。運動中は、心臓から放出されるANPの血漿中濃度が2倍から3倍上昇する [75, 82]。ANPは、細胞内酵素グアニル酸シクラーゼと共局在化している脂肪細胞の細胞膜受容体（NPR-Aサブタイプ）と結合する。この酵素は、他の二次メッセンジャーと同じく、このシグナル伝達経路の下流に位置する酵素を制御する能力を有するcGMPを産生する。これらの酵素のうち、cGMP依存性キナーゼのファミリー、特にプロテインキナーゼG（PKG）がその脂肪分解効果において重要である。PKGはその後HSLをリン酸化して活性化し、脂肪細胞内の脂肪分解を刺激する [83]。ANPの脂肪分解活性は、*in vitro* のヒトから分離した脂肪細胞においても、*in vivo* の遺伝子組み換えANPの全身投与または局所投与後の脂肪細胞においても実証されている [81, 84, 85]。ANPの脂肪分解は、カテコールアミン誘発性脂肪分解を阻害するが運動中の心臓からのANP放出を促進するβ-アドレナリン受容体アンタゴニストを用いた長期的治療中にはさらに重要になる [86]。α-およびβ-アドレナリン遮断が十分な状態では、間質グリセロール濃度の上昇は血漿ANP濃度の上昇と密接に相関することが明らかにされている [87, 88]。低度から中等度の強度の運動中は、皮下脂肪組織の脂肪動員は、β-アドレナリン受容体のカテコールアミン依存性刺激よりもむしろANPの増大および血漿インスリンの低下に依存している [45, 87]。

従来、ANPの主な機能は、ナトリウム分泌の制御および体液恒常性の制御に認められた。心房でのANPの産生は、循環血漿量過多、高血圧症のほか、心房の伸展の増大を招くあらゆる原因によって刺激される [89]。病態生理学的観点からみると、鬱血性心疾患患者では血漿ナトリウム利尿ペプチド濃度は劇的に上昇し、そこでは、心不全によって誘発される神経内分泌変化に対して作用する代償機構において重要な役割を果たす [90]。これらの患者では心臓悪液質が生じることがよくあるが、ANPはその脂肪分解作用により、こうした心疾患患者にしばしば呈する心臓悪液質の誘発に関与している可能性がある。

成長ホルモンおよびコルチゾール

このほかの脂肪分解の引き金となる可能性のあるホルモン刺激のうち、GHおよびコルチゾールが関与している可能性がある。運動はGH分泌にとって強力な刺激であり [91]、産生されるGHの量は運動強度に関係している [92]。しかし、GHによる脂肪分解の刺激は約2時間遅れである [93]ため、GHの脂肪分解誘導への寄与は、長時間の運動中（数時間）および運動後に重要となる。中等度の強度の運動中止直後には、脂肪分解は急速に低減して運動前レベルに戻ることが実証されている。皮下脂肪細胞での脂肪分解率は、約60分後に再び上昇し始める。脂肪分解は、運動中に達成したレベルと同等レベルに達し [94]、運動後の回復期には最長3時間にわたって上昇したままとなる [95]。この現象は、ソマトスタチン類似体（オクトレオチド）の注入によって完全に遮断されるが、ソマトスタチン類似体は、運動誘発性の脂肪分解刺激に影響を与えることなくGH放出と運動後の脂肪分解を妨げるものである [77]。これらの実験は、運動後の脂肪代謝の制御においてGHが果たす役割を裏付けるものである。長時間にわたる絶食中には、GHの上昇とインスリン濃度の低下によって脂肪分解が刺激を受けるため、GHは脂肪分解の重要な制御因子となる [96]。末端肥大症患者または成長ホルモン欠損症患者における運動効果についてはきわめて限られた論証しか存在しない。GH欠損症患者では、運動効果は低く、長時間にわたる遺伝子組み換えGH投与後は少なくとも部分的には修復される [97]が、この効果は筋肉量および筋力の増大をはじめとする複雑な変化によって媒介されるものの、脂肪組織における脂肪分解の改善に果たす役割については解明されていない。さらに、末端肥大症患者では、運動効果は健常者と比べて低いが、これは一部には、心筋症および骨格筋機能不全のほか、血漿GH濃度の正常化による効果によるものである [98, 99]。

脂肪組織での脂肪分解の制御におけるコルチゾールの役割については、完全に明らかにされているわけではない。コルチゾールを用いて長時間培養した後は脂肪細胞内のベーサルおよびカテコールアミン刺激性の脂肪分解が低下することを示す著者らがいる [100, 101]一方で、安定した同位体 [102, 103]や微小透析技術 [76, 80] を用いて*in vivo* でNEFA放出の刺激を観察した著者らもいる。身体活動中はコルチゾール濃度が上昇するが、その効果は曝露後も数時間にわたって持続し、検出可能である [101, 104] ことから、コルチゾールが運動中の脂肪分解の急激な変化に実質的に寄与しているとは考えにくい。

サイトカイン

サイトカインは、身体の炎症反応の制御において主に機能する免疫細胞によってその大部分が産生される分子の大集団である。しかし、過去20年の間に、これらのサイトカインのいくつかは、このほかの組織（特に、脂肪組織および筋肉組織）でも産生されて放出され、脂肪組織におけるグルコース恒常性、脂肪酸化およびトリグリセリド分解をはじめとする代謝プロセスの制御において一定の役割を果たしている可能性があるという概念が形成された。こうしたサイトカインの数種類は脂肪細胞（アディポネクチンおよびレプチン）によって生成されるが、これらのタンパク質の大半は、脂肪組織全体に分散して局在する免疫細胞（すなわちマクロファージ）によって生成される [105]。アディポカインと代謝の制御におけるその機能に関する包括的

なレビューについては [106, 107] を参照されたい。身体運動中の脂肪分解の制御という観点では、アディポカインにみられる重要な役割はIL-6に帰属するものである [108, 109]。

IL-6は、脂肪組織に局在する収縮筋線維、脂肪細胞および免疫細胞など、多様な非炎症性細胞によって産生される。IL-6はインスリン抵抗性に関連のある炎症性サイトカインであると考える著者らがいる [110, 111] 一方で、その抗炎症特性を強調する著者らもいる[78, 112, 113]。一連の急激な運動後は血漿IL-6濃度が上昇し、このIL-6の主な供給源は収縮している筋肉であることが明らかにされている [113, 114]。運動中の筋肉からのIL-6の放出は、運動の持続時間、強度、グルコースの取り込みおよび血漿エピネフリン濃度と正の相関がある [115, 116]。炭水化物の摂取後に運動すると血漿IL-6濃度の上昇が鈍化する [117-119]のに対して、筋グリコーゲン量が少ないと*IL-6*遺伝子の転写速度が増して筋肉からのIL-6放出が増大する [115, 120]ことから、炭水化物の摂取は筋グリコーゲン量とともに、筋肉からのIL-6放出を制御する重要な因子である。

IL-6は主に炎症反応の制御に関与している。その代謝効果には、肝臓におけるグリコーゲン分解の刺激 [121, 122]、インスリン感受性の制御 [112, 123-125] および脂肪代謝がある。IL-6は、脂肪組織における脂肪分解を増大させることが実証されている [109, 126-128]。主に運動中に筋肉から産生される（血漿IL-6が主に脂肪組織から産生されるベーサル状態とは異なる [129]）IL-6は、その脂肪組織における脂肪分解刺激効果と肝臓におけるグルコース放出効果によって、運動中の筋肉への十分な栄養供給（NEFAsおよびグルコース）が 確保できるように作用していることが示唆されている。

たとえば、アディポネクチン、レプチンおよびTNF-αなどのその他の数種のサイトカインは、安静時には脂肪阻組織の脂肪分解の制御に関与していることが示唆されているが、その血漿濃度は急激な運動または長時間にわたるトレーニングに反応して体重減少を伴わずに有意に変化することはない [130, 131]ため、本稿では検討対象としない。

インスリン

インスリンは、脂肪分解の最も強力な生理的阻害物質である。血漿インスリン濃度がわずかでも上昇すると、脂肪組織の脂肪分解は劇的に抑制される [132, 133]。実際、脂肪分解は最もインスリン感受性の高い代謝プロセスである。トリグリセリドの加水分解は、効率的なグルコース恒常性制御に必要とされるレベルよりもはるかに低い血漿インスリン濃度において制御されている。**図1**は、インスリンが脂肪分解を阻害する経路を描いたものである。インスリン抵抗状態（肥満を伴う）では、ベーサル脂肪分解速度は十分に阻害されず、過剰脂肪酸は脂肪組織から体循環に放出される。これは、インスリン抵抗を有する患者に観察される血漿NEFAs濃度の高さに反映されている。その後、上昇した血漿NEFAsは、特に筋肉および肝臓などの他の組織で再エステル化され、全身のインスリン抵抗性ひいては2型糖尿病の誘発に関与する [134, 135]。さらに、脂肪細胞に関する血漿インスリン濃度とアドレナリン受容体間のクロストークが明らかにされている[43]。インスリン濃度の上昇はβ2-アドレナリン受容体の数および活性を下方制御し [135]、運動中の脂肪分解刺激または高インスリン血症患者におけるカテコールアミン刺激の低下に寄与する可能性がある。

脂肪分解の評価に用いられる技術

安定同位体法

全身レベルでの*in vivo* の脂肪分解およびNEFA代謝は、静脈内に注入した安定同位体で標識化したトレーサーの血漿中の希釈液（すなわち、グリセロールおよび脂肪酸）を測定することによって検査する。グリセロールおよびNEFAの発現速度（標識化した血漿中グリセロールおよび血漿中脂肪酸の希釈液につながる）は、全身の脂肪分解のマーカとし用いられる。トリグリセリド 1 mol が加水分解されると、グリセロール 1 mol と脂肪酸 3 mol の放出を誘導する。グリセロールはその後、脂肪組織内で利用されず、血中に放出される [137, 138] のに対して、脂肪酸は脂肪組織または筋組織で再エステル化されてトリグリセリドとなる可能性があるため、NEFA反応速度研究の結果を解釈する際には、これを考慮に入れる必要がある。安定同位体比法では通常、全身の脂肪分解速度を評価する。脂肪分解およびグリセロール放出も骨格筋内で発生するため、安定同位体技術を用いて推定する場合、このことがグリセロール代謝回転に寄与することに留意することが重要である [139]。

微小透析技術

微小透析技術によって局所的脂肪分解の*in vivo*、*in situ* の調査が可能となる [140]。特別に製造された半透膜性のカニューラを（通常は）皮下脂肪組織に挿入し、その後、溶液を潅流させる（薬剤を入れる場合と入れない場合あり）。小分子をカニューラの膜全体に両方向に拡散させ、流出する液体を集めて測定することができる。再度、グリセロールを局所脂肪分解のマーカとして用いる。カニューラの挿入が可能な組織はいずれも、微小透析技術を用いて試験を実施することができる。通常は、腹部、臀部および大腿部の皮下脂肪組織を用いるが、筋肉をはじめとするその他の組織も調整することが可能である。

動脈カテーテル法および静脈カテーテル法

身体のさまざまな解剖学的部位における脂肪分解は、動脈からの血液採取のほか、たとえば、皮下脂肪組織など、対象とする解剖学的部位から出ている特定の静脈血からの血液採取を用いて調査することができる。標的分子（脂肪分解のマーカとして通常はグリセロールを用いる）の動静脈濃度差または静動脈濃度差は、測定する分子の局所代謝に関する情報を提供してくれる。この手技は血流測定と相まって、グリセロールをはじめとする基質の純生産量または取り込みの計算を可能にする。この方法は、安定同位体法 [141] および微小透析法 [142] と組み合わせることにより、組織レベルにおける代謝プロセスについてさらなる洞察をも

たらすことができる。選択的カテーテル挿入に用いることができる可能性の高いすべての静脈のうち、脂肪組織から血液を流出させる深部腹部静脈 [77]、主に四肢筋組織から血液を流出させる大腿部静脈 [94] または深部上肢静脈および内蔵代謝を推定するための肝静脈 [143] が最もよく使用される。

In vitro *調査*

In vitro では、脂肪分解は、外科手術中または皮下組織の針生検から採取した生検サンプルから分離した脂肪細胞において決定される。前述した技術とは対照的に、分離した脂肪細胞中において、グリセロールを測定すると同時に、関与しているタンパク質のタンパク質量、酵素活性および遺伝子発現を測定することができる。結果の表示方法がいくつか存在する。脂肪分解は、脂肪 1 mg、脂肪細胞数、脂肪細胞の直径、重量、容量または表面面積を単位とする量として表すことができる [144]。

運動が脂肪組織の脂肪分解に与える影響

本セクションの目的は、脂肪組織において運動が脂肪分解の制御に及ぼす急性効果と慢性効果について再検討することである。ここでは、「運動」という言葉が、代謝的にも心血管的にもさまざまな要求と応答を伴う多種多様な身体活動を網羅していることを指摘する必要がある。ここで検討した諸試験では、主に有酸素タイプの運動を用いていたが、単回の運動の強度および持続時間もトレーニング・プロトコルの長さおよびタイプも、発表されている論文によってさまざまである。さらに、筋力トレーニングは適切に実施されれば、高い人気、効率性、安全性および代謝効果 [145-149]をもたらすにもかかわらず、その効果については限られた範囲でしか調査されていない [150]。

単回の運動が脂肪分解に与える影響

運動は、主に血漿中のカテコールアミン、ANPおよびIL-6の濃度を上昇させ、血漿インスリン濃度を低下させる協奏効果を通じて、脂肪組織の脂肪分解を増大させる最大の生理的刺激を生み出す。中等度の強度の有酸素運動（個人の最大酸素消費量の最大30～60%、VO_2max）の開始後すぐに、全身の脂肪分解は安静時と比べて2倍から3倍に増大する [39, 87, 151, 152]。単回の抵抗運動後には脂肪分解のわずかな上昇が観察され、この場合は間質グリセロール濃度が78%上昇した [153]。

脂肪分解の速度は運動強度が増すにつれて増大し、放出された脂肪酸は運動中の筋肉とって代謝的に有益なエネルギー基質となる。興味深いことに、運動強度がさらに激しくなるにつれて（一般集団に対してVO_2maxの最大50%超）脂肪酸化は減少し始め、いったん強度がVO_2maxの80%を超えると劇的に急減する [154-156]。この効果は、強度の高い運動中は脂肪組織への血流が限られるために運動中の筋肉へのNEFAs供給が減少することによって部分的に説明することができるが、脂肪の静脈内注入後は脂肪酸化を完全に修復することができないことから、筋肉の脂肪代謝の変化（乳酸濃度、筋肉細胞内pHの変動）も重要な役割を果たしている [14, 157]。さらに、脂肪に対する酸素の熱当量（基質が酸化される際に放出されるエネルギー）（4.685 kcal/L O_2）よりも炭水化物に対する酸素の熱当量（5.047 kcal/L O_2）の方が高い[158]ため、筋肉にとっては激しい運動中は脂肪よりも炭水化物を利用する方がエネルギー的に有益である。

いくつかの試験から、単回の運動後は、カテコールアミン刺激に対する皮下脂肪組織の反応性が高まる [159-162] のに対して、ベーサル脂肪分解速度は影響を受けずそのままであることが示されている [160, 162]。これらの結論はすべての著者によって確認されているわけではない [163, 164]が、おそらく、実施した実験によって性差、脂肪蓄積の局在および運動の持続時間の違いによるところが大きい。入手可能なデータから、単回の運動によって誘発されるカテコールアミン誘発性の脂肪分解の変化は、脂肪細胞膜上のアドレナリン受容体の数とそのカテコールアミン刺激に対する感受性に変化が認められないことから、アドレナリン受容体より遠位の機序によって媒介されると結論づけることができる [159]。反復して生検用の検体採取のために内蔵脂肪組織を利用することはできないという方法論的に固有の限界があるため、単回の運動に対する内蔵脂肪組織の反応について結論を出すことはできない。しかし、異なる脂肪蓄積では反応性に差があることは実証されている [73, 74, 165, 166] ため、運動に対する反応も、内蔵と皮下に局在する脂肪では違いがあることが予想される。

運動トレーニングが脂肪分解に与える影響

運動トレーニング（通常の身体活動）の効果は、次の主な2つの研究ラインを用いて調査することができる。

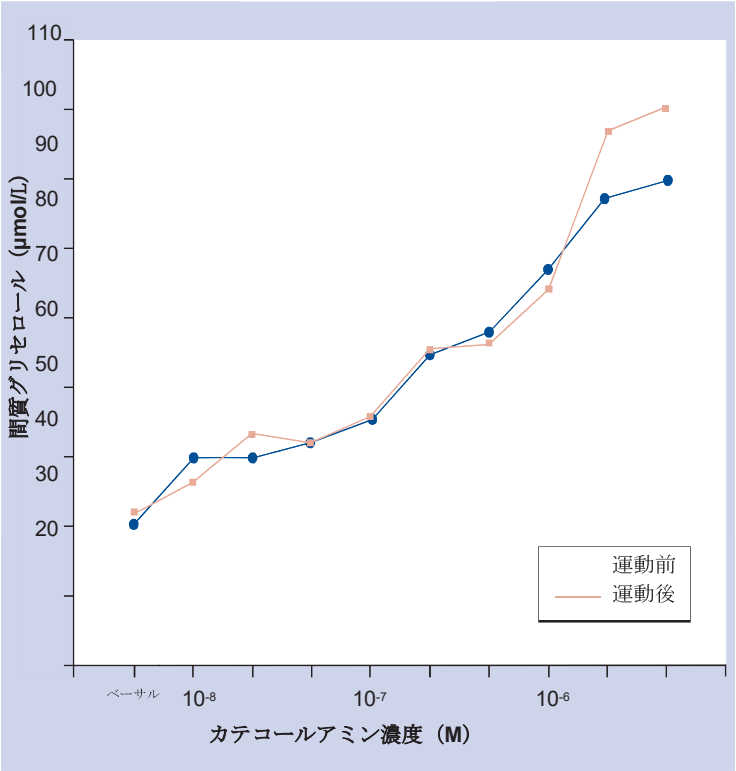
- 安静時のベーサル脂肪分解速度に与える影響
- 運動中の脂肪分解反応に与える影響

ベーサル脂肪分解は循環血中NEFAs濃度（肥満者では高いことが多い [134, 165]）に寄与する一方、運動誘発性の脂肪分解は収縮している筋肉への十分な脂肪の供給という責任を担っている。これらの2つのラインについて、以下の項で別々に検討する。

ベーサル脂肪分解

非肥満者の脂肪組織生検から分離した脂肪細胞に対して実施した*in vitro*実験から、耐久トレーニング後のベーサル脂肪分解に変化は認められないとするデータ [163, 167-171] とベーサル脂肪分解が増大したとするデータ [172, 173] の相反するデータが示されている。ある試験では、臀部脂肪組織からではなく腹部脂肪組織からのベーサルの脂肪動員は上昇した [174]。肥満者を対象とした類似する試験では、男性では3ヵ月間の有酸素トレーニング後、体重および脂肪細胞の大きさに有意な変化を示すことなく脂肪分解速度は低減したことが明らかにされた [41, 175]。横断研究から、脂肪動員および再エステル化は、訓練されていないボランティア被験者よりも訓練されたアスリートの方が高く [176]、訓練されていない女性よりも訓練された女性の方が高い [177] ことが明らかにされると同時に、以前

図2. 運動トレーニングが*in vivo*でカテコールアミン誘発性脂肪分解に与える影響



中年の肥満女性11例において、微小透析プローブにより、安静時のほか、濃度を漸増させながらエピネフリンを局所的に潅流している間について、間質グリセロール濃度を測定した。トレーニング前とトレーニングプログラム後で間質グリセロール濃度（脂肪分解のマーカ）を比較したところ、カテコールアミン誘発性の脂肪分解に差は観察されなかった（$p > 0.05$）。

は活発であった被験者または座りがちな被験者よりも活発なスポーツマンの方がベーサル脂肪分解は低いことが明らかにされた [178]。微小透析技術を用いると、動的な筋力トレーニング後に脂肪組織の間質グリセロール濃度の低下が観察された [41, 175]。さらに、インスリンの主な抗脂肪分解経路も運動トレーニングによる影響を受け、その結果、*in vitro* [175] でも*in vivo* [41,179] でも抗脂肪分解作用に対する感受性が高まっている。興味深いことに、筋肉における脂肪分解 [139, 180, 181] および内蔵脂肪組織は重要な部位であり、そこではインスリン抗脂肪分解作用に対する感受性が高まり [182]、トレーニング前の状態と比べて脂肪分解がさらに抑制されることも示唆されている。

運動トレーニング

カテコールアミン誘発性脂肪分解

*In vitro*で実施されたいくつかの横断試験からから、カテコールアミン誘発性の脂肪分解反応は、座りがちな被験者と比べて訓練された被験者の方が高いことが明らかにされている [170, 172]が、これはカテコールアミン刺激に対する脂肪細胞の反応性の上昇 [172, 183, 184] およびα2-抗脂肪分解作用の低下 [175, 183]による可能性が高い。

In vitro 横断試験では十分な結論は示されておらず、訓練されていない被験者と比べて訓練された被験者では運動中に全身の脂肪分解が増大したとする著者らもいれば [185, 186]、訓練された被験者と訓練されていない被験者にそのような差は認められないとする著者らもいる [151]。微小透析実験からは、カテコールアミンによる脂肪分解の刺激について、座りがちな男性と男性アスリートの間に差はないことが示唆されている [187]。

安定同位体を用いた長期的 *in vivo* 試験では、耐久トレーニングが運動誘発性の脂肪分解に与える刺激作用の解明に失敗しており [164, 188-190]、著者らによっては、トレーニング・プロトコル後に脂肪組織の脂肪分解の低減を観察した者もいた [191, 192]。微小透析技術を用いた局所調査では、脂肪分解の制御における運動誘発性の変化に関して矛盾する結果が示されている [36]。肥満女性では、3ヵ月間の耐久トレーニング後にエピネフリン刺激性の脂肪分解に差は観察されず [67]、主な脂肪分解制御タンパク質の遺伝子発現にも変化は認められなかった。図2は、肥満女性において、12週間の有酸素トレーニングプログラムの前後に認められたエピネフリンの局所潅流に対する皮下脂肪組織の脂肪分解反応を示している。これらの所見とは反対に、耐久トレーニング [194] および抵抗トレーニング [41] プログラム後に、イソプレナリン（非選択性βアゴニスト）の局所注入後の脂肪分解刺激 [193] のほか、運動誘発性の脂肪分解反応が高まったとする著者もいる。2ヵ月間の耐久トレーニング後に4日間の休息しかとっていない場合、エピネフリンに対する脂肪分解反応の上昇が失われていることから、これらの効果は通常の運動トレーニングと密接に関連していると思われる [195]。*In vitro* 実験の結果から、肥満男性ではトレーニング後にβ-アドレナリン活性の上昇と同時にα_2-抗脂肪分解活性の低下が生じることが明らかにされている [175]。

現時点では、運動によって誘発される脂肪分解とカテコールアミン注入によって誘発される脂肪分解との固有の差を説明する2つの重要な問題に留意することが重要である。第1に、運動中は血漿ノルエピネフリン濃度も血漿エピネフリン濃度も上昇し（運動の相対強度による）、そのため、運動中はα_2-アドレナリン受容体とともにβ-アドレナリン受容体も刺激を受けるが、このことが抗脂肪分解α2受容体の刺激によって最大脂肪分解より低い脂肪分解につながると考えられる。第2に、耐久トレーニング後はα2-シグナル伝達が低減し、その発現は訓練されていない被験者では訓練された被験者よりもはるかに低いことが明らかにされている [59]。その結果、微小透析実験では、単回の運動後またはエピネフリン（およびノルエピネフリン）の局所投与後、トレーニング誘発性のα2-抗脂肪分解動因の喪失は、局所脂肪分解の高まりとなって反映される可能性がある。β-アゴニストのみを局所的に潅流すると、この事例にはα_2効果が関与しないため、脂肪分解反応に変化は観察されないことになる。これらの事実は、上記の所見の説明になると考えられる。さらに、運動中に誘発される内分泌変化は、微小透析中の均一の薬剤の十分に制御された潅流と比べてかなり複雑である。

心房性ナトリウム利尿ペプチド

今日では、強力な証拠によって、カテコールアミンのみが運動中に脂肪分解を増大させる唯一の機序ではないことが裏付けられている。特に、薬理学的にアドレナリンを遮断した場合、上述のとおり、ANPの果たす役割が明らかにされている。最近になって、太り過ぎの男性の皮下脂肪組織では、耐久トレーニングによってもANP誘発性の脂肪分解反応が191%高まることが観察されており [196]、このことは、通常の身体活動のもう一つの代謝上の利益となる可能性がある。

運動中の脂肪組織の脂肪分解と脂肪酸化の結合

運動中の脂肪組織の脂肪分解を適切な文脈で検討するためには、同一の相対運動強度における脂肪酸化が、訓練されていない被験者よりも訓練された被験者において高いことが繰り返し確認されており [185, 197]、このことは脂肪組織の脂肪分解が高いことによっては十分に説明することができないことに留意する必要がある。脂肪組織以外の供給源からの脂肪利用はこのような条件下で、運動中の全身の遊離脂肪酸の酸化に相当量寄与していると考えられる主に筋肉内トリグリセリドからの利用が生じる[198]。さらに、スポーツマンでは、安静時、NEFAのトリグリセリドへの再エステル化は数倍の速度を示すことが明らかにされている [176, 199]。脂肪の再エステル化のわずかな増大が、脂肪組織の脂肪分解に測定可能な変化を全く（またはそれ以前に）認めることなく運動中の筋肉のNEFA利用可能性を急速に高めるとき、運動中にはこの所見の生理学的重要性が明白なものとなる。

将来の展望

脂肪分解の制御は必ず、近い将来に徹底的に解明すべき課題となる。今のところ、運動トレーニングおよびさまざまな脂肪組織の蓄積における食事の介入の効果と、これらの介入から得られるものとして観察された健康利益への寄与の可能性に関しては、利用できる知識はきわめて限られている。脂肪分解の制御に関与する機序は、有望な薬剤標的である [200]。経験的に、全身の脂肪分解を阻害することによって全身のインスリン感受性および被験者の代謝プロファイルが改善することが明らかにされている [201-203]。しかし、脂肪分解の阻害が運動成績に与える影響に関する情報は依然として不明のままであ

る。脂肪分解の阻害とさまざまな種類の身体活動の複合効果を調査する試験が実施されれば、この興味深い分野において新たな情報がもたらされると思われる。次に、筋力トレーニングが脂肪組織の脂肪分解の制御に与える影響については、いくつかの疾患の管理ではその役割が有益であるにもかかわらず、これを説明した研究はさらに少ない。

ANPの役割についても、たとえば、冠動脈性心疾患患者や2型糖尿病患者など、なかでも特定の被験者集団ではさらに解明が求められる。ナトリウム利尿ペプチドは血圧制御においても重要な役割を果たしているため、ANPは肥満とメタボリック・シンドロームを結びつける媒介物質の1つとなる可能性がある。ANP経路の異常調節が、空腹時の脂肪分解速度の上昇をはじめ、肥満に起因する代謝障害のにいくらかでも寄与しているかどうかは依然として明らかにされていない。

脂肪分解の制御におけるアディポカインの役割および運動トレーニングがこの制御経路に与える影響は、脂肪組織で産生される新しい分子が引き続き発見されていることから、将来の研究のもう一つの分野を示すものである。たとえば、IL-6、TNF-α、レプチンおよびアディポネクチンなどのいくつかのアディポカインには多面的なパラクリン作用が存在し、このことは調査をさらに複雑にしている。急激な運動中および定期的な運動中の代謝フラックスの制御においてアディポカインが果たす役割に関する情報は、解明が始まったばかりであり、この解明の努力は必ず将来の続けられることになる。

個人の遺伝的背景およびさまざまな組織における転写プロファイルを分析する方法が開発され、広く利用可能になるにつれて、各種類の運動またはその他の介入手段に対して応答性の高い患者を同定し、その利益を受ける患者を特定する研究が実施されるようになると考えられる。近い将来、こうした情報に基づく個々にカスタマイズされた生活様式の提言ができるようになることが期待され、代謝性疾患および文明病の治療の長期的に良好な転帰に寄与するものと考えられる。

財政および競合する利益に関する開示

著者らの研究は、チェコ共和国教育省の研究プロジェクトMSM 0021620814および肥満の臨床研究に対するフランス・チェコ共同研究所（Franco-Czech Laboratory for a Clinical Research of Obesity）（フランス、トゥールーズ、ユニテ586にあるINSERMとチェコ共和国プラハのカレル大学第3医学部との共同研究所）による支援を受けている。著者らは、上記の開示事項以外には、本稿で検討したテーマまたは材料について、金銭的な利害関係または係争関係のあるいかなる組織または団体にも所属しておらず、金銭的な関与もない。

本稿の執筆にあたって、執筆介助者は利用しなかった。

要旨

はじめに

- 身体活動は、代謝性疾患をはじめとするいくつかの疾患の予防および治療において有益である。そのプラス効果のなかでも、脂肪分解の制御における変化は重要な役割を果たしていると考えられる。

脂肪分解の制御

- エピネフリンおよびノルエピネフリンは、β-アドレナリン受容体の活性化を通じて脂肪分解を刺激する一方で、α_2-アドレナリン受容体の活性化は脂肪分解の阻害を招く。
- α2-アドレナリン受容体とβ-アドレナリン受容体の間の機能バランスは、脂肪組織のインスリン濃度とインスリン感受性の相互作用と相まって、最終的な脂肪分解効果を決定する。
- 心房性ナトリウム利尿ペプチドは、生理的状態では脂肪分解の強力な活性化因子である。
- 収縮中の骨格筋から放出されるIL-6は、脂肪組織の脂肪分解を刺激し、それによって筋肉への脂肪の供給を確保することが示唆されている。

脂肪組織における脂肪分解に対する運動トレーニングの効果

- 文献から相反する所見が示されているが、これは、使用した方法、トレーニングの種類および被験者の性別の不均一さおよび固有の限界によるものである可能性が高い。
- 運動トレーニングは、*in vivo* では運動に対する脂肪分解反応を増大させると考えられるが、ベーサルの脂肪分解は抑制されるかまたは不変である。

Bibliography

Papers of special note have been highlighted as either of interest (•) or of considerable interest (••) to readers.

1. Helmrich SP, Ragland DR, Paffenbarger RS Jr: Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26(7), 824 – 830 (1994).
2. Blair SN, Kohl HW III, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA: Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA* 273(14), 1093 – 1098 (1995).
3. Macera CA, Hootman JM, Sniezek JE: Major public health benefits of physical activity. *Arthritis Rheum.* 49(1), 122 – 128 (2003).
4. Macera CA, Powell KE: Population attributable risk: implications of physical activity dose. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33(6 Suppl.), S635 – S639 (2001).
5. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M: Physical activity and mortality in older men with diagnosed coronary heart disease. *Circulation* 102(12), 1358 – 1363 (2000).
6. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM: Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch. Intern. Med.* 163(12), 1440 – 1447 (2003).
7. Lee IM: Physical activity and cancer prevention – data from epidemiologic studies. *Med. Sci. Sports Exerc.* 35(11), 1823 – 1827 (2003).
8. Hayes C, Kriska A: Role of physical activity in diabetes management and prevention. *J. Am. Diet. Assoc.* 108(4 Suppl. 1), S19 – S23 (2008).
9. Smith SC Jr: Multiple risk factors for cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 120(3 Suppl. 1), S3 – S11 (2007).
10. Onat A, Avci GS, Barlan MM, Uyarel H, Uzunlar B, Sansoy V: Measures of abdominal obesity assessed for visceral adiposity and relation to coronary risk. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28(8), 1018 – 1025 (2004).
11. Ross R, Fortier L, Hudson R: Separate associations between visceral and subcutaneous adipose tissue distribution, insulin and glucose levels in obese women. *Diabetes Care* 19(12), 1404 – 1411 (1996).
12. Hotamisligil GS: Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444(7121), 860 – 867 (2006).
13. Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE: Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 444(7121), 875 – 880 (2006).
14. Jeukendrup AE: Regulation of fat metabolism in skeletal muscle. *Ann. NY Acad. Sci.* 967, 217 – 235 (2002).

•• **Comprehensive overview of muscle lipid metabolism, which is useful for interpretation and understanding the exercise–lipolysis interaction.**

15. Bickerton AS, Roberts R, Fielding BA *et al.*: Preferential uptake of dietary fatty acids in adipose tissue and muscle in the postprandial period. *Diabetes* 56(1), 168 – 176 (2007).
16. Horowitz JF: Exercise-induced alterations in muscle lipid metabolism improve insulin sensitivity. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 35(4), 192 – 196 (2007).
17. Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, Wu MS, Chen YD: Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 37(8), 1020 – 1024 (1988).
18. Baldeweg SE, Golay A, Natali A, Balkau B, Del Prato S, Coppack SW: Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Eur. J. Clin. Invest.* 30(1), 45 – 52 (2000).
19. Sleeman MW, Donegan NP, Heller-Harrison R, Lane WS, Czech MP: Association of acyl-CoA synthetase-1 with GLUT4-containing vesicles. *J. Biol. Chem.* 273(6), 3132 – 3135 (1998).
20. Muoio DM, Newgard CB: Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and β-cell failure in Type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9(3), 193 – 205 (2008).

21. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP: Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and Type 2 diabetes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 9(5), 367 – 377 (2008).

•• **Along with reference 20, this review discusses the mechanisms linking obesity, adipocyte dysfunction, insulin resistance and other metabolic derangements at the molecular level.**

22. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA: The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1(7285), 785 – 789 (1963).

23. Furukawa H, Carroll RJ, Swift HH, Steiner DF: Long-term elevation of free fatty acids leads to delayed processing of proinsulin and prohormone convertases 2 and 3 in the pancreatic β-cell line MIN6. *Diabetes* 48(7), 1395 – 1401 (1999).

24. Yaney GC, Korchak HM, Corkey BE: Long-chain acyl CoA regulation of protein kinase C and fatty acid potentiation of glucose-stimulated insulin secretion in clonal β-cells. *Endocrinology* 141(6), 1989 – 1998 (2000).

25. Zimmermann R, Strauss JG, Haemmerle G *et al.*: Fat mobilization in adipose tissue is promoted by adipose triglyceride lipase. *Science* 306(5700), 1383 – 1386 (2004).

26. Langin D, Dicker A, Tavernier G *et al.*: Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity. *Diabetes* 54(11), 3190 – 3197 (2005).

27. Lafontan M, Bousquet-Melou A, Galitzky J *et al.*: Adrenergic receptors and fat cells: differential recruitment by physiological amines and homologous regulation. *Obes. Res.* 3(Suppl. 4), 507S – 514S (1995).

28. Arner P: Adrenergic receptor function in fat cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 55(Suppl. 1), 228S – 236S (1992).

29. Barbe P, Millet L, Galitzky J, Lafontan M, Berlan M: *In situ* assessment of the role of the β_1-, β_2- and β_3-adrenoceptors in the control of lipolysis and nutritive blood flow in human subcutaneous adipose tissue. *Br. J. Pharmacol.* 117(5), 907 – 913 (1996).

30. Mauriege P, De Pergola G, Berlan M, Lafontan M: Human fat cell β-adrenergic receptors: β-agonist-dependent lipolytic responses and characterization of β-adrenergic binding sites on human fat cell membranes with highly selective β_1-antagonists. *J. Lipid Res.* 29(5), 587 – 601 (1988).

31. Weyer C, Tataranni PA, Snitker S, Danforth E Jr, Ravussin E: Increase in insulin action and fat oxidation after treatment with CL 316,243, a highly selective β_3-adrenoceptor agonist in humans. *Diabetes* 47(10), 1555 – 1561 (1998).

32. Schiffelers SL, Blaak EE, Saris WH, van Baak MA: *In vivo* β_3-adrenergic stimulation of human thermogenesis and lipid use. *Clin. Pharmacol. Ther.* 67(5), 558 – 566 (2000).

33. Rosenbaum M, Malbon CC, Hirsch J, Leibel RL: Lack of β_3-adrenergic effect on lipolysis in human subcutaneous adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77(2), 352 – 355 (1993).

34. Flechtner-Mors M, Jenkinson CP, Alt A, Adler G, Ditschuneit HH: *In vivo* α_1-adrenergic lipolytic activity in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 301(1), 229 – 233 (2002).

35. Lafontan M, Berlan M: Fat cell α_2-adrenoceptors: the regulation of fat cell function and lipolysis. *Endocr. Rev.* 16(6), 716 – 738 (1995).

36. Horowitz JF: Fatty acid mobilization from adipose tissue during exercise. *Trends Endocrinol. Metab.* 14(8), 386 – 392 (2003).

37. Stich V, De Glisezinski I, Crampes F *et al.*: Activation of antilipolytic α_2-adrenergic receptors by epinephrine during exercise in human adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 277(4 Pt 2), R1076 – R1083 (1999).

38. Mauriege P, Despres JP, Marcotte M *et al.*: Abdominal fat cell lipolysis, body fat distribution, and metabolic variables in premenopausal women *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71(4), 1028 – 1035 (1990).

39. Stich V, Marion-Latard F, Hejnova J *et al.*: Hypocaloric diet reduces exercise-induced α_2-adrenergic antilipolytic effect and α_2-adrenergic receptor mRNA levels in adipose tissue of obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87(3), 1274 – 1281 (2002).

40. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A *et al.*: Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-α, *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82(12), 4196 – 4200 (1997).

41. Polak J, Moro C, Klimcakova E *et al.*: Dynamic strength training improves insulin sensitivity and functional balance between adrenergic α2A and β pathways in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *Diabetologia* 48(12), 2631 – 2640 (2005).

42. Stich V, De Glisezinski I, Crampes F *et al.*: Activation of α_2-adrenergic receptors impairs exercise-induced lipolysis in SCAT of obese subjects. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279(2), R499 – R504 (2000).

• **Documents the importance of α_2-adrenergic receptors in adipose tissue lipolysis regulation of obese subjects.**

43. Stich V, Pelikanova T, Wohl P *et al.*: Activation of α_2-adrenergic receptors blunts epinephrine-induced lipolysis in subcutaneous adipose tissue during a hyperinsulinemic euglycemic clamp in men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285(3), E599 – E607 (2003).

44. Lafontan M, Berlan M: Inhibitory α_2-adrenoceptors in human adipose tissue. *Int. J. Obes.* 5(6), 651 – 657 (1981).

45. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I *et al.*: Sex differences in lipolysis-regulating mechanisms in overweight subjects: effect of exercise intensity. *Obesity (Silver Spring)* 15(9), 2245 – 2255 (2007).

46. Lindberg UB, Crona N, Silfverstolpe G, Bjorntorp P, Rebuffe-Scrive M: Regional adipose tissue metabolism in postmenopausal women after treatment with exogenous sex steroids. *Horm. Metab. Res.* 22(6), 345 – 351 (1990).

47. Blaak E: Gender differences in fat metabolism. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 4(6), 499 – 502 (2001).

• **A review on sex differences in adipose tissue metabolism.**

48. Polak J, Moro C, Klimcakova E *et al.*: The atrial natriuretic peptide- and catecholamine-induced lipolysis and expression of related genes in adipose tissue in hypothyroid and hyperthyroid patients. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 293(1), E246 – E251 (2007).

49. Richelsen B, Sorensen NS: α_2- and β-adrenergic receptor binding and action in gluteal adipocytes from patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. *Metabolism* 36(11), 1031 – 1039 (1987).

50. Arner P, Wennlund A, Ostman J: Regulation of lipolysis by human adipose tissue in hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48(3), 415 – 419 (1979).

51. Pucci E, Chiovato L, Pinchera A: Thyroid and lipid metabolism. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24(Suppl. 2), S109 – S112 (2000).

52. McMurray RG, Hackney AC: Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med.* 35(5), 393 – 412 (2005).

53. Hoffstedt J, Arner P, Hellers G, Lonnqvist F: Variation in adrenergic regulation of lipolysis between omental and subcutaneous adipocytes from obese and non-obese men. *J. Lipid Res.* 38(4), 795 – 804 (1997).

54. Hoffstedt J, Folkesson R, Wahrenberg H, Wennlund A, van Harmelen V, Arner P: A marked upregulation of uncoupling protein 2 gene expression in adipose tissue of hyperthyroid subjects. *Horm. Metab. Res.* 32(11 – 12), 475 – 479 (2000).
55. Mauriege P, Galitzky J, Berlan M, Lafontan M: Heterogeneous distribution of β and α_2-adrenoceptor binding sites in human fat cells from various fat deposits: functional consequences. *Eur. J. Clin. Invest.* 17(2), 156 – 165 (1987).
56. Yu J, Yu HC, Kim KA *et al.*: Differences in the amount of lipolysis induced by atrial natriuretic peptide in small and large adipocytes. *J. Pept. Sci.* 14(8), 972 – 977 (2008).
57. Garaulet M, Hernandez-Morante JJ, Lujan J, Tebar FJ, Zamora S: Relationship between fat cell size and number and fatty acid composition in adipose tissue from different fat depots in overweight/obese humans. *Int. J. Obes. (Lond.)* 30(6), 899 – 905 (2006).
58. Farnier C, Krief S, Blache M *et al.*: Adipocyte functions are modulated by cell size change: potential involvement of an integrin/ERK signalling pathway. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 27(10), 1178 – 1186 (2003).
59. De Glisezinki I, Marion-Latard F, Crampes F *et al.*: Lack of α_2-adrenergic antilipolytic effect during exercise in subcutaneous adipose tissue of trained men. *J. Appl. Physiol.* 91(4), 1760 – 1765 (2001).
60. Numao S, Hayashi Y, Katayama Y *et al.*: Effects of obesity phenotype on fat metabolism in obese men during endurance exercise. *Int. J. Obes. (Lond.)* 30(8), 1189 – 1196 (2006).
61. Ezell DM, Geiselman PJ, Anderson AM *et al.*: Substrate oxidation and availability during acute exercise in non-obese, obese, and post-obese sedentary females. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23(10), 1047 – 1056 (1999).
62. Wade AJ, Marbut MM, Round JM: Muscle fibre type and aetiology of obesity. *Lancet* 335(8693), 805 – 808 (1990).
63. Blaak EE: Basic disturbances in skeletal muscle fatty acid metabolism in obesity and Type 2 diabetes mellitus. *Proc. Nutr. Soc.* 63(2), 323 – 330 (2004).
64. Blaak EE: Metabolic fluxes in skeletal muscle in relation to obesity and insulin resistance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 19(3), 391 – 403 (2005).
65. Hellstrom L, Blaak E, Hagstrom-Toft E: Gender differences in adrenergic regulation of lipid mobilization during exercise. *Int. J. Sports Med.* 17(6), 439 – 447 (1996).
66. Arner P, Kriegholm E, Engfeldt P, Bolinder J: Adrenergic regulation of lipolysis *in situ* at rest and during exercise. *J. Clin. Invest.* 85(3), 893 – 898 (1990).
67. Richterova B, Stich V, Moro C *et al.*: Effect of endurance training on adrenergic control of lipolysis in adipose tissue of obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(3), 1325 – 1331 (2004).
68. Wahrenberg H, Lonnqvist F, Arner P: Mechanisms underlying regional differences in lipolysis in human adipose tissue. *J. Clin. Invest.* 84(2), 458 – 467 (1989).
69. Rosenbaum M, Presta E, Hirsch J, Leibel RL: Regional differences in adrenoreceptor status of adipose tissue in adults and prepubertal children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 73(2), 341 – 347 (1991).
70. Guo Z, Johnson CM, Jensen MD: Regional lipolytic responses to isoproterenol in women. *Am. J. Physiol.* 273(1 Pt 1), E108 – E112 (1997).
71. Berman DM, Nicklas BJ, Rogus EM, Dennis KE, Goldberg AP: Regional differences in adrenoceptor binding and fat cell lipolysis in obese, postmenopausal women. *Metabolism* 47(4), 467 – 473 (1998).
72. Lafontan M, Dang-Tran L, Berlan M: α-adrenergic antilipolytic effect of adrenaline in human fat cells of the thigh: comparison with adrenaline responsiveness of different fat deposits. *Eur. J. Clin. Invest.* 9(4), 261 – 266 (1979).
73. Large V, Arner P: Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes Metab.* 24(5), 409 – 418 (1998).
74. Votruba SB, Jensen MD: Regional fat deposition as a factor in FFA metabolism. *Annu. Rev. Nutr.* 27, 149 – 163 (2007).

•• **Regional and sex differences in triglyceride storage and lipolysis, including visceral adipose tissue.**

75. Moro C, Crampes F, Sengenes C *et al.*: Atrial natriuretic peptide contributes to physiological control of lipid mobilization in humans. *FASEB J.* 18(7), 908 – 910 (2004).
76. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S, Pedersen SB, Moller N, Schmitz O: Additive effects of cortisol and growth hormone on regional and systemic lipolysis in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 286(3), E488 – E494 (2004).
77. Enevoldsen LH, Polak J, Simonsen L *et al.*: Post-exercise abdominal, subcutaneous adipose tissue lipolysis in fasting subjects is inhibited by infusion of the somatostatin analogue octreotide. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 27(5), 320 – 326 (2007).
78. Pedersen BK, Steensberg A, Fischer C *et al.*: The metabolic role of IL-6 produced during exercise: is IL-6 an exercise factor? *Proc. Nutr. Soc.* 63(2), 263 – 267 (2004).

• **Review of the role of IL-6 during exercise.**

79. Cawthorn WP, Sethi JK: TNF-α and adipocyte biology. *FEBS Lett.* 582(1), 117 – 131 (2008).
80. Djurhuus CB, Gravholt CH, Nielsen S *et al.*: Effects of cortisol on lipolysis and regional interstitial glycerol levels in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283(1), E172 – E177 (2002).
81. Sengenes C, Berlan M, De Glisezinski I, Lafontan M, Galitzky J: Natriuretic peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes. *FASEB J.* 14(10), 1345 – 1351 (2000).
82. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I *et al.*: Exercise-induced lipid mobilization in subcutaneous adipose tissue is mainly dependent on natriuretic peptides in overweight men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295, E505 – E513 (2008).
83. Sengenes C, Bouloumie A, Hauner H *et al.*: Involvement of a cGMP-dependent pathway in the natriuretic peptide-mediated hormone-sensitive lipase phosphorylation in human adipocytes. *J. Biol. Chem.* 278(49), 48617 – 48626 (2003).
84. Galitzky J, Sengenes C, Thalamas C *et al.*: The lipid-mobilizing effect of atrial natriuretic peptide is unrelated to sympathetic nervous system activation or obesity in young men. *J. Lipid Res.* 42(4), 536 – 544 (2001).
85. Sengenes C, Stich V, Berlan M *et al.*: Increased lipolysis in adipose tissue and lipid mobilization to natriuretic peptides during low-calorie diet in obese women. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26(1), 24 – 32 (2002).
86. Lafontan M, Moro C, Berlan M, Crampes F, Sengenes C, Galitzky J: Control of lipolysis by natriuretic peptides and cyclic GMP. *Trends Endocrinol. Metab.* 19(4), 130 – 137 (2008).

•• **Describes the newly discovered atrial natriuretic peptide-induced lipolytic pathway in human adipose tissue.**

87. Moro C, Polak J, Hejnova J *et al.*: Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 290(5), E864 – E869 (2006).

88. Moro C, Polak J, Richterova B *et al.*: Differential regulation of atrial natriuretic peptide- and adrenergic receptor-dependent lipolytic pathways in human adipose tissue. *Metabolism* 54(1), 122 – 131 (2005).
89. McGrath MF, de Bold ML, de Bold AJ: The endocrine function of the heart. *Trends Endocrinol. Metab.* 16(10), 469 – 477 (2005).
90. Lee CY, Burnett JC Jr: Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail. Rev.* 12(2), 131 – 142 (2007).
91. Stokes K: Growth hormone responses to sub-maximal and sprint exercise. *Growth Horm. IGF Res.* 13(5), 225 – 238 (2003).
92. Pritzlaff CJ, Wideman L, Weltman JY *et al.*: Impact of acute exercise intensity on pulsatile growth hormone release in men. *J. Appl. Physiol.* 87(2), 498 – 504 (1999).
93. Moller N, Gjedsted J, Gormsen L, Fuglsang J, Djurhuus C: Effects of growth hormone on lipid metabolism in humans. *Growth Horm. IGF Res.* 13(Suppl. A), S18-S21 (2003).
94. Mulla NA, Simonsen L, Bulow J: Post-exercise adipose tissue and skeletal muscle lipid metabolism in humans: the effects of exercise intensity. *J. Physiol.* 524(Pt 3), 919 – 928 (2000).
95. Van Hall G, Bülow J, Sacchetti M, Al Mulla N, Lyngsr D, Simonsen L: Regional fat metabolism in splanchnic and adipose tissues; the effect of exercise. *J. Physiol.* 543(3), 1033 – 1046 (2002).
96. Sakharova AA, Horowitz JF, Surya S *et al.*: Role of growth hormone in regulating lipolysis, proteolysis, and hepatic glucose production during fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(7), 2755 – 2759 (2008).
97. Widdowson WM, Gibney J: The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH-deficiency: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* DOI: 10.1210/jc.2008-1239 (2008) (Epub ahead of print).
98. Thomas SG, Woodhouse LJ, Pagura SM, Ezzat S: Ventilation threshold as a measure of impaired physical performance in adults with growth hormone excess. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 56(3), 351 – 358 (2002).
99. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P *et al.*: Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84(1), 17 – 23 (1999).
100. Ottosson M, Vikman-Adolfsson K, Enerback S, Olivecrona G, Bjorntorp P: The effects of cortisol on the regulation of lipoprotein lipase activity in human adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79(3), 820 – 825 (1994).
101. Ottosson M, Lonnroth P, Bjorntorp P, Eden S: Effects of cortisol and growth hormone on lipolysis in human adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(2), 799 – 803 (2000).
102. Samra JS, Clark ML, Humphreys SM, MacDonald IA, Bannister PA, Frayn KN: Effects of physiological hypercortisolemia on the regulation of lipolysis in subcutaneous adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(2), 626 – 631 (1998).
103. Divertie GD, Jensen MD, Miles JM: Stimulation of lipolysis in humans by physiological hypercortisolemia. *Diabetes* 40(10), 1228 – 1232 (1991).
104. Greco AV, Mingrone G, Giancaterini A *et al.*: Insulin resistance in morbid obesity: reversal with intramyocellular fat depletion. *Diabetes* 51(1), 144 – 151 (2002).
105. Zeyda M, Stulnig TM: Adipose tissue macrophages. *Immunol. Lett.* 112(2), 61 – 67 (2007).
106. Wang P, Mariman E, Renes J, Keijer J: The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J. Cell. Physiol.* 216(1), 3 – 13 (2008).
107. Trujillo ME, Scherer PE: Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr. Rev.* 27(7), 762 – 778 (2006).
108. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P: Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J. Physiol.* 536(Pt 2), 329 – 337 (2001).
109. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M *et al.*: Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(7), 3005 – 3010 (2003).
110. Arner P: Insulin resistance in Type 2 diabetes – role of the adipokines. *Curr. Mol. Med.* 5(3), 333 – 339 (2005).
- **Reviews the role of adipokines in the pathogenesis of insulin resistance.**
111. Zou C, Shao J: Role of adipocytokines in obesity-associated insulin resistance. *J. Nutr. Biochem.* 19(5), 277 – 286 (2008).
112. Petersen AM, Pedersen BK: The role of IL-6 in mediating the anti-inflammatory effects of exercise. *J. Physiol. Pharmacol.* 57(Suppl. 10), 43 – 51 (2006).
113. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK: IL-6 and TNF-α expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283(6), E1272 – E1278 (2002).
114. Febbraio MA, Steensberg A, Starkie RL, McConell GK, Kingwell BA: Skeletal muscle interleukin-6 and tumor necrosis factor-α release in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes at rest and during exercise. *Metabolism* 52(7), 939 – 944 (2003).
115. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA: The effect of graded exercise on IL-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 546(Pt 1), 299 – 305 (2003).
116. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund PB: Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J. Physiol.* 529(Pt 1), 237 – 242 (2000).
117. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA: Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J. Physiol.* 533(Pt 2), 585 – 591 (2001).
118. Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Nieman DC *et al.*: Carbohydrate and the cytokine response to 2.5 h of running. *J. Appl. Physiol.* 82(5), 1662 – 1667 (1997).
119. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR *et al.*: Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 30(5), 671 – 678 (1998).
120. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T *et al.*: Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J. Physiol.* 537(Pt 2), 633 – 639 (2001).
121. Stouthard JM, Romijn JA, Van der Poll T *et al.*: Endocrinologic and metabolic effects of interleukin-6 in humans. *Am. J. Physiol.* 268(5 Pt 1), E813 – E819 (1995).
122. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M *et al.*: Interleukin 1β and interleukin 6, but not tumor necrosis factor α, inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology* 27(5), 1296 – 1303 (1998).
123. Kanda T, Takahashi T: Interleukin-6 and cardiovascular diseases. *Jpn. Heart J.* 45(2), 183 – 193 (2004).
124. Ruderman NB, Keller C, Richard AM *et al.*: Interleukin-6 regulation of AMP-activated protein kinase. Potential role in the systemic response to exercise and prevention of the metabolic syndrome. *Diabetes* 55(Suppl. 2), S48 – S54 (2006).

125. Hoene M, Weigert C: The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes. Rev.* 9(1), 20 – 29 (2008).
126. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E *et al.*: Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(9), 3338 – 3342 (2000).
127. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE: Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes. Res.* 9(7), 414 – 417 (2001).
128. Morisset AS, Huot C, Legare D, Tchernof A: Circulating IL-6 concentrations and abdominal adipocyte isoproterenol-stimulated lipolysis in women. *Obesity (Silver Spring)* 16(7), 1487 – 1492 (2008).
129. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS: Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83(3), 847 – 850 (1998).
130. Simpson KA, Singh MA: Effects of exercise on adiponectin: a systematic review. *Obesity (Silver Spring)* 16(2), 241 – 256 (2008).
131. Hulver MW, Houmard JA: Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med.* 33(7), 473 – 482 (2003).
132. Campbell PJ, Carlson MG, Hill JO, Nurjhan N: Regulation of free fatty acid metabolism by insulin in humans: role of lipolysis and reesterification. *Am. J. Physiol.* 263(6 Pt 1), E1063 – E1069 (1992).
133. Eriksson H, Ridderstrale M, Degerman E *et al.*: Evidence for the key role of the adipocyte cGMP-inhibited cAMP phosphodiesterase in the antilipolytic action of insulin. *Biochim. Biophys. Acta* 1266(1), 101 – 107 (1995).
134. Jensen MD: Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model. *Obesity (Silver Spring)* 14(Suppl. 1), 20S – 24S (2006).
135. Charles MA, Eschwege E, Thibult N *et al.*: The role of non-esterified fatty acids in the deterioration of glucose tolerance in Caucasian subjects: results of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 40(9), 1101 – 1106 (1997).
136. Engfeldt P, Hellmer J, Wahrenberg H, Arner P: Effects of insulin on adrenoceptor binding and the rate of catecholamine-induced lipolysis in isolated human fat cells. *J. Biol. Chem.* 263(30), 15553 – 15560 (1988).
• **Demonstrates the interaction between insulin and adrenoceptor signaling in adipocytes.**
137. Lin EC: Glycerol utilization and its regulation in mammals. *Annu. Rev. Biochem.* 46, 765 – 795 (1977).
138. Arner P, Ostman J: Mono-acid diacylglycerols in human adipose tissue. *Biochim. Biophys. Acta* 369(2), 209 – 221 (1974).
139. Jocken JW, Roepstorff C, Goossens GH *et al.*: HSL serine phosphorylation and glycerol exchange across skeletal muscle in lean and obese subjects: effect of β-adrenergic stimulation. *Diabetes* 57(7), 1834-1841(2008).
140. Arner P, Bolinder J: Microdialysis of adipose tissue. *J. Intern. Med.* 230(4), 381 – 386 (1991).
141. Bergeron R, Kjaer M, Simonsen L, Bulow J, Galbo H: Glucose production during exercise in humans: a-hv balance and isotopic-tracer measurements compared. *J. Appl. Physiol.* 87(1), 111 – 115 (1999).
142. Stallknecht B, Dela F, Helge JW: Are blood flow and lipolysis in subcutaneous adipose tissue influenced by contractions in adjacent muscles in humans? *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292(2), E394 – E399 (2007).
143. Enevoldsen LH, Simonsen L, MacDonald IA, Bulow J: The combined effects of exercise and food intake on adipose tissue and splanchnic metabolism. *J. Physiol.* 561(Pt 3), 871 – 882 (2004).
144. Stallknecht B: Results and discussion. In: *Influence of Physical Training on Adipose Tissue Metabolism – with Special Focus on Effects Of Insulin and Epinephrine.* The Panum Institute, Copenhagen, Denmark 33 – 34 (2003)
145. Klimcakova E, Polak J, Moro C *et al.*: Dynamic strength training improves insulin sensitivity without altering plasma levels and gene expression of adipokines in subcutaneous adipose tissue in obese men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(12), 5107 – 5112 (2006).
146. Johnston AP, De Lisio M, Parise G: Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 33(1), 191 – 199 (2008).
147. Bartlo P: Evidence-based application of aerobic and resistance training in patients with congestive heart failure. *J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.* 27(6), 368 – 375 (2007).
148. Willey KA, Singh MA: Battling insulin resistance in elderly obese people with Type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes Care* 26(5), 1580 – 1588 (2003).
149. Deschenes MR, Kraemer WJ: Performance and physiologic adaptations to resistance training. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 81(11 Suppl.), S3 – S16 (2002).
150. Kraemer WJ, Adams K, Cafarelli E *et al.*: American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 34(2), 364 – 380 (2002).
151. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR: Fat metabolism during low-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Am. J. Physiol.* 267(6 Pt 1), E934 – E940 (1994).
152. Horowitz JF, Mora-Rodriguez R, Byerley LO, Coyle EF: Substrate metabolism when subjects are fed carbohydrate during exercise. *Am. J. Physiol.* 276(5 Pt 1), E828 – E835 (1999).
153. Ormsbee MJ, Thyfault JP, Johnson EA, Kraus RM, Choi MD, Hickner RC: Fat metabolism and acute resistance exercise in trained men. *J. Appl. Physiol.* 102(5), 1767 – 1772 (2007).
154. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Rosenblatt J, Wolfe RR: Substrate metabolism during different exercise intensities in endurance-trained women. *J. Appl. Physiol.* 88(5), 1707 – 1714 (2000).
155. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS *et al.*: Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am. J. Physiol.* 265(3 Pt 1), E380 – E391 (1993).
156. Achten J, Jeukendrup AE: Optimizing fat oxidation through exercise and diet. *Nutrition* 20(7 – 8), 716 – 727 (2004).
157. Romijn JA, Coyle EF, Sidossis LS, Zhang XJ, Wolfe RR: Relationship between fatty acid delivery and fatty acid oxidation during strenuous exercise. *J. Appl. Physiol.* 79(6), 1939 – 1945 (1995).
158. Livesey G, Elia M: Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. *Am. J. Clin. Nutr.* 47(4), 608 – 628 (1988).

159. Wahrenberg H, Engfeldt P, Bolinder J, Arner P: Acute adaptation in adrenergic control of lipolysis during physical exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 253(4 Pt 1), E383 – E390 (1987).
160. Wahrenberg H, Bolinder J, Arner P: Adrenergic regulation of lipolysis in human fat cells during exercise. *Eur. J. Clin. Invest.* 21(5), 534 – 541 (1991).
161. Harant I, Marion-Latard F, Crampes F *et al.*: Effect of a long-duration physical exercise on fat cell lipolytic responsiveness to adrenergic agents and insulin in obese men. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 26(10), 1373 – 1378 (2002).
162. Savard R, Despres JP, Marcotte M, Theriault G, Tremblay A, Bouchard C: Acute effects of endurance exercise on human adipose tissue metabolism. *Metabolism* 36(5), 480 – 485 (1987).
163. Crampes F, Beauville M, Riviere D, Garrigues M, Lafontan M: Lack of desensitization of catecholamine-induced lipolysis in fat cells from trained and sedentary women after physical exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 67(5), 1011 – 1017 (1988).
164. Klein S, Coyle EF, Wolfe RR: Effect of exercise on lipolytic sensitivity in endurance-trained athletes. *J. Appl. Physiol.* 78(6), 2201 – 2206 (1995).
165. Jensen MD: Lipolysis: contribution from regional fat. *Annu. Rev. Nutr.* 17, 127 – 139 (1997).
166. Jensen MD: Adipose tissue metabolism – an aspect we should not neglect? *Horm. Metab. Res.* 39(10), 722 – 725 (2007).
167. Despres JP, Bouchard C, Savard R, Tremblay A, Marcotte M, Theriault G: The effect of a 20-week endurance training program on adipose-tissue morphology and lipolysis in men and women. *Metabolism* 33(3), 235 – 239 (1984).
168. Despres JP, Bouchard C, Savard R, Tremblay A, Marcotte M, Theriault G: Effects of exercise-training and detraining on fat cell lipolysis in men and women. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 53(1), 25 – 30 (1984).
169. Poehlman ET, Tremblay A, Marcotte M, Perusse L, Theriault G, Bouchard C: Heredity and changes in body composition and adipose tissue metabolism after short-term exercise-training. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 56(4), 398 – 402 (1987).
170. Crampes F, Beauville M, Riviere D, Garrigues M: Effect of physical training in humans on the response of isolated fat cells to epinephrine. *J. Appl. Physiol.* 61(1), 25 – 29 (1986).
171. Wirth A, Diehm C, Hanel W, Welte J, Vogel I: Training-induced changes in serum lipids, fat tolerance, and adipose tissue metabolism in patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 54(3), 263 – 271 (1985).
172. Despres JP, Bouchard C, Savard R, Tremblay A, Marcotte M, Theriault G: Level of physical fitness and adipocyte lipolysis in humans. *J. Appl. Physiol.* 56(5), 1157 – 1161 (1984).
173. Despres JP, Bouchard C, Savard R, Prud' homme D, Bukowiecki L, Theriault G: Adaptive changes to training in adipose tissue lipolysis are genotype dependent. *Int. J. Obes.* 8(1), 87 – 95 (1984).
174. Mauriege P, Prud' homme D, Marcotte M, Yoshioka M, Tremblay A, Despres JP: Regional differences in adipose tissue metabolism between sedentary and endurance-trained women. *Am. J. Physiol.* 273(3 Pt 1), E497 – E506 (1997).
175. De Glisezinski I, Crampes F, Harant I *et al.*: Endurance training changes in lipolytic responsiveness of obese adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 275(6 Pt 1), E951 – E956 (1998).
176. Romijn JA, Klein S, Coyle EF, Sidossis LS, Wolfe RR: Strenuous endurance training increases lipolysis and triglyceride-fatty acid cycling at rest. *J. Appl. Physiol.* 75(1), 108 – 113 (1993).
177. Riviere D, Crampes F, Beauville M, Garrigues M: Lipolytic response of fat cells to catecholamines in sedentary and exercise-trained women. *J. Appl. Physiol.* 66(1), 330 – 335 (1989).
178. Viru A, Toode K, Eller A: Adipocyte responses to adrenaline and insulin in active and former sportsmen. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 64(4), 345 – 349 (1992).
179. Stallknecht B, Larsen JJ, Mikines KJ, Simonsen L, Bulow J, Galbo H: Effect of training on insulin sensitivity of glucose uptake and lipolysis in human adipose tissue. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279(2), E376 – E385 (2000).

- **Demonstrates the effect of exercise on adipose tissue insulin sensitivity, especially lipolysis regulation by insulin.**

180. Qvisth V, Hagstrom-Toft E, Enoksson S, Moberg E, Arner P, Bolinder J: Human skeletal muscle lipolysis is more responsive to epinephrine than to norepinephrine stimulation *in vivo*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91(2), 665 – 670 (2006).
181. Jocken JW, Smit E, Goossens GH *et al.*: Adipose triglyceride lipase (ATGL) expression in human skeletal muscle is type I (oxidative) fiber specific. *Histochem. Cell Biol.* 129(4), 535 – 538 (2008).
182. Hickner RC, Racette SB, Binder EF, Fisher JS, Kohrt WM: Effects of 10 days of endurance exercise training on the suppression of whole body and regional lipolysis by insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85(4), 1498 – 1504 (2000).
183. Crampes F, Riviere D, Beauville M, Marceron M, Garrigues M: Lipolytic response of adipocytes to epinephrine in sedentary and exercise-trained subjects: sex-related differences. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 59(4), 249 – 255 (1989).
184. Nicklas BJ, Rogus EM, Goldberg AP: Exercise blunts declines in lipolysis and fat oxidation after dietary-induced weight loss in obese older women. *Am. J. Physiol.* 273(1 Pt 1), E149 – E155 (1997).
185. Klein S, Weber JM, Coyle EF, Wolfe RR: Effect of endurance training on glycerol kinetics during strenuous exercise in humans. *Metabolism* 45(3), 357 – 361 (1996).
186. Trapp EG, Chisholm DJ, Boutcher SH: Metabolic response of trained and untrained women during high-intensity intermittent cycle exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 293(6), R2370 – R2375 (2007).
187. Stallknecht B, Simonsen L, Bulow J, Vinten J, Galbo H: Effect of training on epinephrine-stimulated lipolysis determined by microdialysis in human adipose tissue. *Am. J. Physiol.* 269(6 Pt 1), E1059 – E1066 (1995).
188. Horowitz JF, Leone TC, Feng W, Kelly DP, Klein S: Effect of endurance training on lipid metabolism in women: a potential role for PPARα in the metabolic response to training. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279(2), E348-E355 (2000).
189. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Buddinger TF, Brooks GA: Effects of exercise intensity and training on lipid metabolism in young women. *Am. J. Physiol.* 275(5 Pt 1), E853 – E863 (1998).
190. Horowitz JF, Braudy RJ, Martin WH III, Klein S: Endurance exercise training does not alter lipolytic or adipose tissue blood flow sensitivity to epinephrine. *Am. J. Physiol.* 277(2 Pt 1), E325 – E331 (1999).

191. Phillips SM, Green HJ, Tarnopolsky MA, Heigenhauser GF, Hill RE, Grant SM: Effects of training duration on substrate turnover and oxidation during exercise. *J. Appl. Physiol.* 81(5), 2182 – 2191 (1996).
192. Martin WH III, Dalsky GP, Hurley BF *et al.*: Effect of endurance training on plasma free fatty acid turnover and oxidation during exercise. *Am. J. Physiol.* 265(5 Pt 1), E708 – E714 (1993).
193. Stich V, De Glisezinski I, Galitzky J *et al.*: Endurance training increases the β-adrenergic lipolytic response in subcutaneous adipose tissue in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 23(4), 374 – 381 (1999).
194. De Glisezinski I, Moro C, Pillard F *et al.*: Aerobic training improves exercise-induced lipolysis in SCAT and lipid utilization in overweight men. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 285(5), E984 – E990 (2003).
195. Martin WH III, Coyle EF, Joyner M, Santeusanio D, Ehsani AA, Holloszy JO: Effects of stopping exercise training on epinephrine-induced lipolysis in humans. *J. Appl. Physiol.* 56(4), 845 – 848 (1984).
196. Moro C, Pillard F, De Glisezinski I *et al.*: Training enhances ANP lipid-mobilizing action in adipose tissue of overweight men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 37(7), 1126 – 1132 (2005).
197. Coggan AR, Raguso CA, Gastaldelli A, Sidossis LS, Yeckel CW: Fat metabolism during high-intensity exercise in endurance-trained and untrained men. *Metabolism* 49(1), 122 – 128 (2000).
198. Friedlander AL, Jacobs KA, Fattor JA *et al.*: Contributions of working muscle to whole body lipid metabolism are altered by exercise intensity and training. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 292(1), E107 – E116 (2007).
199. Friedlander AL, Casazza GA, Horning MA, Usaj A, Brooks GA: Endurance training increases fatty acid turnover, but not fat oxidation, in young men. *J. Appl. Physiol.* 86(6), 2097 – 2105 (1999).
200. Langin D: Adipose tissue lipolysis as a metabolic pathway to define pharmacological strategies against obesity and the metabolic syndrome. *Pharmacol. Res.* 53(6), 482 – 491 (2006).
201. Bajaj M, Suraamornkul S, Romanelli A *et al.*: Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-CoAs and insulin action in Type 2 diabetic patients. *Diabetes* 54(11), 3148 – 3153 (2005).
202. Rigazio S, Lehto HR, Tuunanen H *et al.*: The lowering of hepatic fatty acid uptake improves liver function and insulin sensitivity without affecting hepatic fat content in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 295(2), E413 – E419(2008).
203. van Loon LJ, Manders RJ, Koopman R *et al.*: Inhibition of adipose tissue lipolysis increases intramuscular lipid use in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 48(10), 2097 – 2107 (2005).

Affiliations

- *Jan Polak*
  Charles University, Sport Medicine Department, Third Faculty of Medicine, Prague 10, 10000, Czech Republic
  Tel.: +420 267 102 324;
  Fax: +420 267 102 263;
  jan.polak@lf3.cuni.cz
- *Magda Bajzova*
  Charles University, Sport Medicine Department, Third Faculty of Medicine, Prague, Czech Republic
  Tel.: +420 267 102 210;
  Fax: +420 267 102 263;
  magdabajzova@seznam.cz
- *Vladimir Stich*
  Charles University, Sport Medicine Department, Third Faculty of Medicine, Prague 10, 100 00, Czech Republic
  and,
  Franco-Czech Laboratory for Clinical research on Obesity, INSERM and Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic
  Tel.: +420 267 102 483;
  Fax: +420 267 102 263;
  vladimir.stich@lf3.cuni.cz

総説論文

さまざまな脂肪蓄積：メタボリック・シンドロームの発症と脂質低下薬に対するミトコンドリア応答における役割

Bodil Bjørndal,[1] Lena Burri,[1] Vidar Staalesen,[1] Jon Skorve,[1] and Rolf K. Berge[1, 2]

[1] *Institute of Medicine, University of Bergen, N 5021 Bergen, Norway*
[2] *Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, N 5021 Bergen, Norway*

連絡先著者：Bodil Bjørndal、Eメール：bodil.bjorndal@med.uib.no

受付日：2010年8月4日、受理日：2010年12月27日

代表編集者（Academic Editor）：S. B. Heymsfield

Copyright © 2011 Bodil Bjørndalら。本論文は、Creative Commons Attribution Licenseのもとに配布されているオープン・アクセス論文であり、原著作物が正しく引用されている限り、いかなる媒体においても自由にその使用、配布および複製を認める。

脂肪組織代謝はインスリン抵抗性と密接に関係しており、特異的な脂肪分布は、高血圧症、糖尿病および心臓血管疾患などの疾患と関連している。脂肪組織は、多様な遺伝子発現プロファイルのためにそのメタボリック・リスクに与える影響もさまざまであり、その結果、脂肪分解やアディポカインおよびサイトカインの産生と放出に多様性が生じ、それによって他の組織の機能に影響を与えている。本論文では、さまざまな脂肪組織が肥満において果たす役割について、特にミトコンドリア機能に注目して概括する。さらに、機能的にはミトコンドリア標的型化合物の修飾脂肪酸であるテトラデシルチオ酢酸（TTA）がどのようにしてミトコンドリア機能に影響を与え、特定の脂肪蓄積の大きさを縮小することができるのかについて検討する。

1. はじめに

近代的な生活様式では、人々は慢性的に多量の脂肪および栄養に曝露しており、組織の機能不全および疾患を来す可能性が高くなっている [1]。脂肪組織は、心臓血管疾患（CVD）および2型糖尿病（T2DM）などの代謝異常の発症に大きく関与している。脂肪組織は体内におけるトリグリセリドの最大の貯蔵場所であり、内分泌器官としてエネルギー恒常性において重要な役割を果たしている [2]。脂肪組織は、組織構造、細胞サイズおよび生物学的機能の異なる特定の蓄積領域に分けられる [3]。これらの領域間における脂肪の分布は、肥満に関連する疾患の発症リスクにとって、脂肪組織の総量以上に重要であると考えられる（図1）。

通常、中性トリグリセリドの形での脂肪貯蔵は食事摂取中に生じ、絶食中またはエネルギー需要が高まった状況における脂肪動員プロセス中に交換される（図2(A)）。脂肪細胞は、アディポネクチンやレプチンなど、この機序の制御に寄与する多数の内分泌ホルモンを産生している。脂肪細胞は、燃料源として代謝に重要な役割を果たしていることから、栄養レベルにおける変化に敏感に応答することが要求される。そのため、脂肪細胞は、ホルモン（例インスリン）と交感神経刺激（例アドレナリン刺激）の両方によって厳重に制御されている [2]。

メタボリック・シンドロームとは、肥満と結びつくいくつかの疾患に対するグループ定義である。患者は、血糖値および遊離脂肪酸（FFA）とも呼ばれる非エステル化脂肪酸が上昇を示し、1つ以上の疾患に起因する苦痛の症状を来すことになるが、その疾患としては、高血圧症、高トリグリセリド血症、糖尿病および肥満が最も一般的である。脂肪毒性および末梢組織への飽和脂肪の蓄積は、メタボリック・シンドロームの発症における重要な段階である。体格指数（BMI）が30を超えた人々の大部分に脂肪肝（肝臓脂肪症）が認められる。肝臓脂肪症はインスリン抵抗性の一因となり、非アルコール性脂肪性

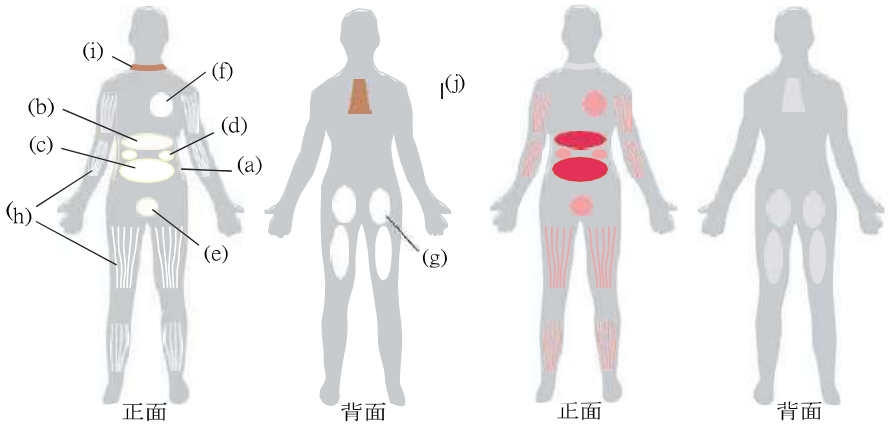


図1.：(A) 主な白色脂肪組織（WAT）は、腹部皮下脂肪組織（SAT、 (a)）および内蔵脂肪組織（VAT）である。VATは内部器官を取り巻いており、大網脂肪 (b)、腸間膜脂肪 (c)、後腹膜脂肪（(d)：腎臓を取り巻く）、生殖腺脂肪（(e)：女性のでは宮および卵巣に、男性では精巣上体および睾丸に付着）および心膜脂肪 (f) に分けられる。大網脂肪蓄積は胃および脾臓付近から始まり、腹部に向かって広がる可能性があるが、腸間膜脂肪のさらに深い蓄積は、蜘蛛の巣状に腸に付着する。殿大腿部の脂肪組織 (g) は下半身に位置するSATであり、臀部、大腿部および脚部の外周によって測定する。筋肉内にはWATが認められることもある (h)。褐色脂肪組織は鎖骨上部（(i)：鎖骨上脂肪）および肩甲下領域 (j) に認められる。ヒトでは、上記の皮下脂肪組織および内蔵脂肪組織が認められるが、後腹膜脂肪(d)および生殖腺脂肪(e)の蓄積は、主に齧歯類で研究が行われている。(B) 肥満関連疾患の発症リスクに結びついている脂肪組織は赤で示している。大網脂肪および腸間膜脂肪といったVATは、リスクに結びつくものとして最もよく報告されている。

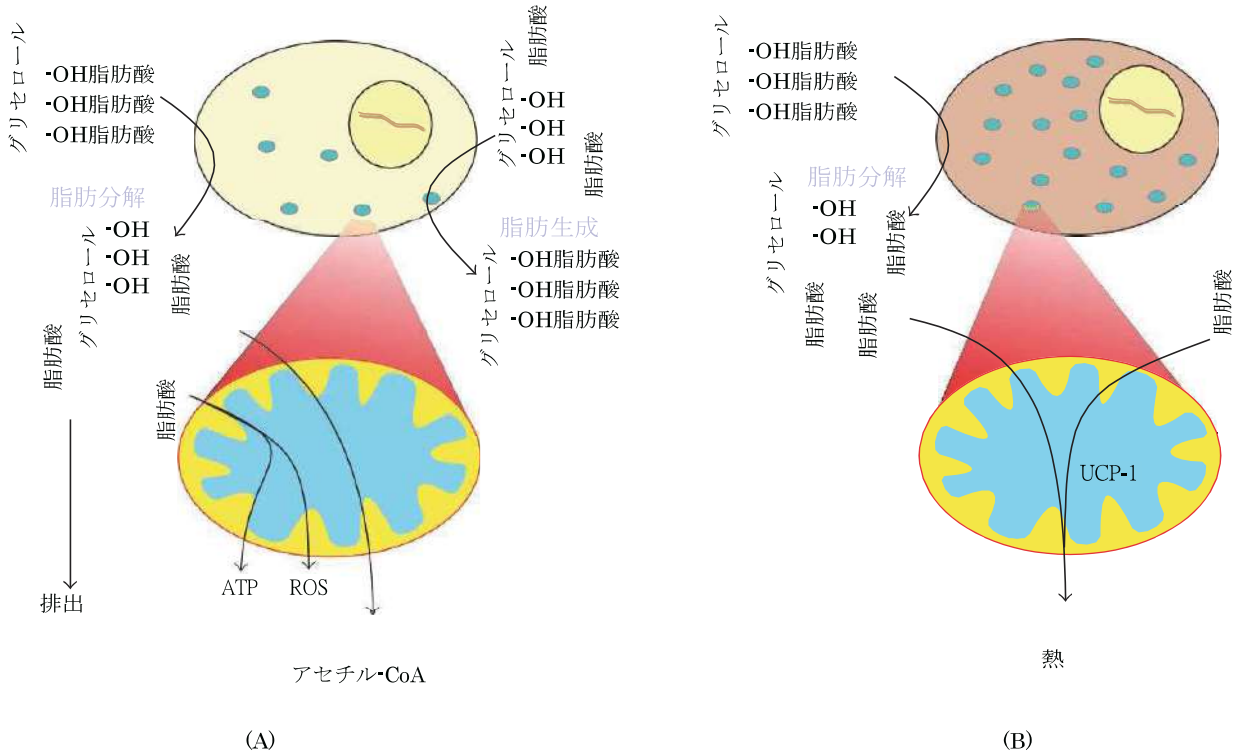


図2. (A) 白色脂肪組織（WAT）の役割は、過剰な食物脂肪をトリグリセリド（TG）の形で貯蔵し、飢餓時またはエネルギー需要に応じて遊離脂肪酸（FFA）を放出することである。また、WATは、エネルギー恒常性を制御するいくつかの重要な因子も放出する。脂肪分解はサイトゾル内で生じ、ミトコンドリア内のプロセスにも依存している。その結果として生じる FFAは、血中に放出されたり、ミトコンドリア内のβ酸化によって直接エネルギー源として用いられたりする場合もある。脂肪生成では、ミトコンドリア内で産生されたグリセロールおよびアシル-コエンザイムエー（CoA）は、脂肪細胞内に保存するためのTGを生成するために用いられる。(B) 褐色脂肪細胞（BAT）では、FFAはβ酸化されており、その結果として生じるアセチル-CoAはクレブス回路に入る。還元電位はミトコンドリアのプロトン勾配を形成するために用いられ、プロトン勾配は、アデノシン三リン酸（ATP）を生成する代わりに、熱を発生させるプロセスである脱共役タンパク質1（UCP1）によって放出される。

肝炎（NASH）および肝硬変をはじめとする非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）の発症につながる可能性がある [4]。

T2DMは通常、肥満のほか、非脂肪性の器官および組織への脂肪の再分配に関連しており、筋肉、肝臓および脂肪組織におけるインスリン感受性の低下によって引き起こされる [1]。インスリン抵抗性があれば、インスリンが増大しても、これに対応する筋肉および肝臓のグルコースの取り込みが増大することはない。代償機構として膵β細胞のインスリン産生が増大する。T2DMは、特に遺伝的な素因をもつ人々において、インスリン産生の増大がもはや追いつかなくなった場合または脂肪誘導性のβ細胞機能障害が生じた場合に発症する。血中FFA高値および脂肪毒性機序がβ細胞および非膵島組織に損傷を与えると考えられている。CVDには、高血圧症、アテローム性動脈硬化症、心疾患、血管疾患および脳卒中がある。CVDに対する高リスク因子のいくつかは、直接的または間接的に肥満および脂肪組織の機能不全に起因している。すなわち、脂質異常症、慢性炎症、糖尿病および高血圧症である。ミトコンドリア機能障害も、その活性酸素種（ROS）の標的および供給源としての役割により、血管病変の形成においてもインスリン抵抗性およびT2DMの発生への関与においても、CVDに寄与する可能性がある [5]。

そのため、良好に機能しており、栄養過負荷を中和して貯蔵できる容量を有する脂肪組織は、末梢インスリン抵抗から身体を保護する必要がある。代謝性疾患の発生には、脂肪組織において密接に関係する2つのプロセス、すなわち、脂肪組織の炎症と脂肪組織の肥大が重要である。肥満者では、T細胞およびマクロファージの動員による脂肪組織の炎症がインスリン抵抗性に寄与していることが明らかにされている。この炎症は、ディポカイン平衡の異常や、遊離脂肪酸および炎症性サイトカインの無制御な放出の原因となる[6]。その結果、他の器官のリポタンパク代謝およびインスリン感受性が影響を受けることになる。肥満状態では、脂肪細胞の大きさは増大し（肥大）、最終的には脂肪細胞の増殖が強化（過形成）されても過剰脂肪を貯蔵することができなくなる。これにより脂肪酸は肝臓へと方向を変えて脂質異常症を促進することになる。その特徴は、血漿FFA、トリグリセリド（TG）および低密度の低比重リポタンパク（LDL）の高値と高比重リポタンパク（HDLi）の減少である。また、大きい脂肪細胞には、脂肪分解の増大、リパーゼによる貯蔵されたTGの分解という特徴がある。この結果、FFAおよびグリセロールが生じ、さらに血漿FFA値が上昇し、肝臓のTG合成が上方制御される[7]。最近の論文では、肥満男性の肥大した脂肪細胞では血流へのFAA放出率が低下し、その結果、全身のFFA濃度が正常になったことが明らかにされた。しかし、食事後に脂肪組織の貯蔵容量は著しく損なわれ、ひいては異所性の脂肪沈着を引き起こす可能性が生じた[8]。

過剰なエネルギーの取り込みに対する貯蔵器官として脂肪組織がいかに良く機能しているかという点と、さまざまな脂肪蓄積の間で脂肪とミトコンドリアはどのように分布しているかという点が、肥満者の健康状態に観察される大きな差を決定づけている可能性がある。本稿ではまず、脂肪組織におけるミトコンドリア機能の重要性に焦点を当て、次に、齧歯類の動物モデルおよびヒトにおけるさまざまな脂肪組織の脂肪蓄積を明らかにして（図1）、脂肪蓄積が代謝性疾患の発生に与える影響を明らかにする。ミトコンドリアを特異的に標的とする薬物治療には肥満に関連する疾患の治療において大きな可能性があることから、脂肪蓄積に対するその特異的な効果について検討する。

2．肥満状態における活性酸素種

肥満状態における代謝の上昇は、活性酸素種（ROS）の産生増大をもたらす。ROS損傷は十中八九メタボリック・シンドロームのあらゆる特徴に関与している。ROS産生の増大は耐糖能異常の初期イベントであり、膵β細胞の機能不全および肝臓脂肪症の一因となる。β細胞は、他のほとんどの細胞型と比べてフリーラジカルによる解毒酵素の発現が比較的低いことから、とりわけROS損傷を受けやすいと考えられる [9]。

代謝異常では、脂肪組織内のミトコンドリアの量および機能に混乱が生じている可能性のある兆候が認められる。インスリン抵抗性は、これまでにミトコンドリア機能障害と関連のあることが示唆されている [10, 11]。さらに、過剰なエネルギー取り込み中の毒性の発生を防ぐためには、酸化容量ひいてはミトコンドリアがきわめて重要であることがますます明らかになっている。たとえば、肥満状態の脂肪組織では、ミトコンドリアROSの増大が観察され[12-14]、骨格筋では、炭水化物ベースの基質に対する基質として脂肪酸を利用するミトコンドリアの過酸化水素（H_2O_2）放出が高まっている [15, 16]。腫瘍壊死因子α（TNFα）またはグルココルチコイド処理のいずれかによって誘発されたインスリン抵抗性の2つのモデルはいずれも、ROS値の上昇を伴うことが明らかにされた [17]。また、骨格筋では、ミトコンドリア H_2O_2 放出を低減する抗酸化物質は、インスリン感受性を完全に修復した [16]。これらの所見は、インスリン抵抗性につながる生理学においてミトコンドリアが中心的な役割をはたしていることを示している。

さらに、細胞膜、サイトゾルおよび細胞質膜に位置するNADPHオキシダーゼのNOXファミリーは、ROSの主な発生源である。NOX2は、NADPH依存性反応において酸素のO_2への還元に触媒作用を及ぼすエネルギー輸送体である。メタボリック・シンドロームの発症におけるNOX酵素の関与は、Krauseと共著者らによって検討が重ねられてきた [18, 19]。

低濃度では、ROSは二次メッセンジャーとして細胞シグナリングに関与している [20]。インスリンに反応して、NOXは末梢インスリンのシグナル伝達カスケードを活性化するROSを放出し、脂肪細胞の表面にグルコース輸送担体を動員することになる。しかし、量が増えると、ROXは、脂肪細胞におけるグルコースの取り込みの減少など、細胞に重大な害を及ぼすようになる[21]。いくつかの肥満マウスモデルでは、NADPHオキシダーゼの過剰発現とカタラーゼなどの抗酸化酵素の抑制に関連して、脂肪組織に酸化ストレスの増大が認められている [13]。また、ROS産生増加によってミトコンドリア増殖が抑制される [22, 23]ことから、ROSが脂肪細胞の生成を調節する可能性のあることが示唆される。

3. 脂肪組織におけるミトコンドリア

脂肪組織では、ミトコンドリアが良好に機能していることがきわめて重要である。成熟した脂肪細胞は、脂肪分解、脂肪酸β酸化および脂肪酸合成などの活動を維持するためには大量のATPを必要とする。有機体では、脂肪酸の98%以上がミトコンドリア内で酸化されるため、ミトコンドリアはエネルギーを産生すると同時に、脂肪酸代謝の中心となっている[24]。最近の証拠から、ミトコンドリア機能の低下と生合成の変化が、肥満の病因、インスリン抵抗性およびT2DMにおいて重要な役割を果たしていることが示されている[25]。代謝の柔軟性異常とは、有機体が燃料酸化を燃料有用性に適応させることができないことである。肥満傾向のある患者および糖尿病の家族歴のある患者では通常、脂肪から炭水化物酸化に切り替える能力に障害が認められる [26-29]。確かに、クラスターを切り替える基質の欠陥とミトコンドリアの量および機能の障害が、根底にあるミトコンドリア異常の発現である可能性があるという強力な証拠がある [30]。この点において、T2DM患者の子孫でインスリン抵抗性を有する者では、ミトコンドリア機能の低下、ATP合成の低減のほか、骨格筋、肝臓およびその他の細胞における脂肪の蓄積がこれまでに明らかにされている [31]。

3.1. 白色脂肪ミトコンドリアの役割。 体内の主な脂肪蓄積は、白色脂肪組織（WAT）から成る。成熟した白色脂肪細胞は、その多様な機能を維持するために大量のATPを必要とし、脂肪生成中は、ミトコンドリア生合成が重要なプロセスである [20]。脂肪組織の主な役割の一つは、TGへのエステル化に向けてグリセロール-3-リン酸とアセチル-コエンザイム・エー（CoA）を生成する（脂肪生成）ことであり、ミトコンドリア基質とサイトゾルに局在化したプロセスには大量のミトコンドリア集団が必要となる[32, 33]。また、WAT中のミトコンドリアは、TGをFFAおよびグリセロールに分解するプロセスである脂肪分解の制御（図2 (A)）にとっても重要であると考えられている。ミトコンドリア呼吸鎖を阻害したり、ミトコンドリア脱共役剤を用いて細胞間内ATPを減少させたりすると、脂肪分解は阻害される [34]。細胞内のATP/AMPレベルによって制御されるきわめて重要な分子センサーであるAMP活性化プロテインキナーゼ（AMPK）は、βアドレナリン受容体のアゴニストによって刺激される脂肪分解を低減することになる [35]。脂肪分解によって産生されたFFAはその後、ミトコンドリア内のβ酸化を通じて、脂肪細胞内のエネルギー源として利用されることになる。そのため、白色脂肪細胞内のミトコンドリアは、初めから（*de novo*）脂肪生成と脂肪分解の両方に関与している [36]。

体内の解剖学的な位置に応じて、脂肪組織はミトコンドリア密度の違いにより代謝活性に違いを示す。たとえば、ラットの精巣上体脂肪細胞（VAT）は、鼠径部脂肪細胞（SAT）より多くのミトコンドリアを含んでいる [37]。SATよりもVATの組織に1mgあたりのミトコンドリア数が多いことは、ヒトの肥満者でも観察されている。細胞が小さいことから、細胞あたりおよびミトコンドリア量あたりのミトコンドリア呼吸フラックスはSATよりもVATの方が低かったが、内蔵脂肪は生体エネルギー学的に活性が高く、電子伝達の基質に対して敏感であった [38]。一般に、ヒトでは、肥満およびT2DMによって白色脂肪細胞中のミトコンドリア数は減少することが示されている試験もある [39] が、体格指数（BMI）または全体的なインスリン感受性ではなく、ミトコンドリア数と脂肪生成の関連性を示す試験もある [40]。ミトコンドリア機能障害とT2DMの結びつきは、高齢患者における酸化的リン酸化（OXPHOS）能力の低下によって示されており [41]、脂肪細胞をはじめとするいくつかの組織におけるFAのβ酸化が低下している肥満者では、血中FFA値が上昇し、グルコースの取り込みが変化することになる [10, 11]。肝臓への脂肪の蓄積によって引き起こされる疾患である非アルコール性脂肪性肝炎は、脂肪過酸化反応の増大、ミトコンドリアの超微細構造の変化、mtDNAの枯渇およびOXPHOS活性の低さを原因とするミトコンドリア機能障害に関連している。また、これらの患者は一般に、インスリン抵抗性を伴う腹部肥満、糖尿病および高トリグリセリド血症を呈す [42]。齧歯類の遺伝モデルまたは高脂肪食肥満モデルでは、遺伝子の発現はミトコンドリアのATP産生に関与しており、ミトコンドリア機能にとって重要なエネルギー脱共役やその他の遺伝子は、痩せた対照動物と比べて下方制御されていた [43]。このことは、肥満状態におけるミトコンドリア生合成に強度の障害があることを示している。

3.2. 褐色脂肪ミトコンドリアの役割。 褐色脂肪組織（BAT）は主に新生児に認められるが、最近の研究から、成人にもその存在が明らかにされた [44, 45]。BATは、WATとは異なる細胞系統を起源とする [46] が、共通する多くの特徴がある。ただし、成熟

したBATには多数のミトコンドリアと少数の脂肪滴が含まれている。温度が低く交感神経系が活性化していると [47]、褐色脂肪細胞の脂肪分解が生じる（図2 (B)）。肝臓や骨格筋などの器官内では、FFAは続発的な酸化のために放出されず、その結果、BATミトコンドリア内で酸化され、熱を発生させるために利用される（[48]のレビューを参照のこと）。このプロセスは、脂肪酸結合タンパク質（FABP）と複合体を形成するFFAのカルニチン・シャトルシステムによるミトコンドリアへの輸送に関与しており、この場合、ミトコンドリア内ではFFAは脱共役タンパク質1（UCP1）によって熱を発生させるために酸化されて利用され、このプロセスを非震え熱産生と呼ぶ。このプロセスは、ヒト新生児および齧歯類では重要であるが、ヒト成人ではほとんど失われているように見える。UCP1はBATの顕著な特徴であるが、WATでは条件によってはUCP1発現とエネルギー消費の増大も認められる [49] 場合があり、肥満治療中には望ましい効果となる可能性がある。BATおよびWATのいずれにおいても、脂肪特異的な*aP2*プロモータによる*Ucp1*遺伝子の発現の増大は、加齢に伴い、遺伝的および高脂肪食が誘発する肥満に対し部分的に抵抗性を有するマウスを産生した[50, 51]。BATの肥満に対する影響について、以下にさらに考察する。

4. 脂肪分解および脂肪生成の転写調節

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、脂肪酸代謝にとって重要な制御因子である。PPARは体内において脂肪酸の代謝誘導体によって活性化されているため、脂肪センサーとして働く。PPARには、PPARα、PPARγおよびPPARδ（PPARβとも呼ばれる）という3つのスーパーファミリーが存在し、標的遺伝子のネットワークを制御することによってリガンド活性化に対して作用する。その機能について詳述することは本稿の範囲を超えるが、ここでは、関連するPPARについて簡単に触れておきたい。メタボリック・シンドロームにおけるPPARの役割に関する包括的なレビューについては、Guriらの論文を参照されたい [52]。

肝臓ではPPARのうちPPARαが最も重要であり、脂肪酸β酸化に関与する多数の重要な標的遺伝子を有している。絶食中は、脂肪分解が刺激を受ける一方で、脂肪生成は減少する。脂肪分解の増大はFFAを生み、FFAは他の組織中でエネルギー源として利用される[53]。それに続いて、肝臓では、ミトコンドリアとペルオキシソームβ酸化を通じてPPARαによって調節された脂肪酸の代謝が主として生じるが、心臓、脂肪組織および骨格筋もエネルギーとしてFFAを利用することができる。

その一方で、脂肪生成の減少は、2つの主な脂質合成転写因子であるPPARγとステロール調節エレメント結合タンパク質1c（SREBP1c）の下方制御によるものである [54, 55]。PPARγには2つのアイソフォームが存在し、そのうちPPARγ1は広範なさまざまな組織に発現するが、PPARγ2は主に脂肪組織に発現する [56]。PPARγの活性化は前脂肪細胞の分化を刺激して成熟した脂肪細胞内の脂肪酸の貯蔵を促進し[56]、GLUT4を活性化して、グルコースからの脂肪酸合成の増大を促進する場合もある [57]。SREBP1cは、脂肪酸合成においてインスリン刺激性の増大にとって必要である [58]。その活性化はPPARγに対するリガンドを生み出し [59]、培養脂肪細胞における発現を調節することがこれまでに明らかにされている [60]。脂肪合成は主にサイトゾルで生じるが、ロシグリタゾンを用いたPPARγの活性化は脂肪細胞内のミトコンドリアの密度と形態の両方を変えることがこれまでに明らかにされており、PPARγもミトコンドリア機能を制御することが示唆されている [36]。肥満db/dbマウスでは、白色脂肪細胞内のアディポネクチン発現とミトコンドリア量 が減少しているため、これらの効果はロシグリタゾンによるPPARγの活性化によって逆戻りする [61]。興味深いことに、齧歯類の肥満モデルでは、ロシグリタゾンがミトコンドリア遺伝子の発現およびミトコンドリア生合成を増大させる可能性がある [43]。

5. 脂肪蓄積の特異的役割

インスリン抵抗性の発生には脂肪組織全体が重要であるが、いくつかの脂肪蓄積が他の脂肪蓄積よりも密接に疾患のリスク因子に結びついていると考えられている。興味深い主な脂肪蓄積は腹部に認められ、SATとVATに分けることができるが、内蔵脂肪組織はさらに大網脂肪と腸間膜脂肪に分けることができ、後者は腸を取り巻いてさらに深層部に埋没している（図1）。試験によっては、深層皮下脂肪（dSAT）もその対象としている。SATおよびVATの分布は人それぞれに異なっていることが分かっており、年齢、栄養、性別のほか、個人の脂肪組織のエネルギー恒常性に応じて変化する[62]。ヒトを対象とした試験と齧歯類肥満モデルを用いた試験の両方について、以下に考察する。いくつかの類似点は存在するが、どの脂肪蓄積を試験対象とするかを選択する際および両種間で情報を外挿する際には、必然的に齧歯類とヒトの脂肪組織の差に注意する必要がある [63]。

*5.1. 内蔵脂肪。*特に、大網脂肪および腸間膜脂肪をはじめとする内臓脂肪の蓄積は、CVDおよびT2DMの発生に対するリスク因子を意味する。内蔵脂肪組織量がインスリン抵抗性の発生と相関する一方で、総組織量または皮下組織量はインスリン抵抗性とは相関性しない[62, 64, 65]。内蔵脂肪組織の脂肪細胞が皮下脂肪細胞よりも脂肪分解活性が高く、そのため血中遊離脂肪酸濃度により大きく寄与していることは、これま

でに完全に確認されている [62, 66]。このことは、特に糖尿病性肥満者に認められ、糖尿病性肥満者では、肥満はSATおよび大網VATではなく、腸間膜VATにおけるレプチンの有意な上方制御とアディポネクチン遺伝子発現の下方制御に結びついていた [67]。

細胞の代謝活動はそのミトコンドリア量に依存しており、ラットでは、卵巣上体（VAT）の脂肪細胞の方が鼠径部（SAT）の脂肪細胞よりも多くのミトコンドリアを含んでいることが明らかにされている[37]。肥満手術を施行した肥満患者から採取した脂肪組織では、SATよりも大網VATにおいて相対PXPHOS活性が高いことが明らかにされた [38]。*UCP1*遺伝子の発現を減少させる*UCP1*プロモータに多型が認められる人は、特に腹部肥満により、BMIが高くなりがちである[68]。そのため、ミトコンドリア脱共役のレベルとエネルギー効率が、WATおよびBATにおいて肥満に影響を与える可能性がある。VATにおけるβアドレナリン受容体の発現レベルが高いことは、脂肪分解活性の高さに寄与している可能性がある[69]。さらに、インスリン刺激性のグルコースの取り込みは、SATよりもVATにおいて高いことが明らかにされた [70]。その結果、過剰内蔵脂肪は、肝臓に届けられる遊離脂肪酸量を高め、それによって肝臓グルコースと超低密度のリポタンパク質粒子（VLDL）のアウトプットを増大させて、肝臓のインスリン応答を害することになる。

肥満患者の脂肪組織では、*PPARγ* mRNAの発現は増大し [71]、大網VATとSATには差はなかったものの、腸間膜VATでは*PPARγ*が有意に多く発現し、特に肥満した糖尿病患者ではその現象が顕著であったことが明らかにされた[67]。これは、腸間膜脂肪組織の脂肪分解に対するPPARγの関与を裏付けるものである。ラットでは、SATよりも内部脂肪組織において脂肪合成が盛んであることが示されている[72]。ラットを用いて後腹膜脂肪組織（rVAT）、腸間膜脂肪組織（mVAT）および鼠径部脂肪組織（iSAT）における遺伝子発現パターンを比較した試験では、rVATの大型細胞にはmVATおよびiSATと比べて多量の脂質合成転写因子*Pparγ*および*Srebp1c*が発現した一方で、mVATおよびiSATには脂肪生成に関連する遺伝子が高発現し、脂肪酸酸化関連遺伝子は低発現することが明らかにされた [73]。また、内蔵rVAT蓄積では、絶食の結果、脂肪代謝に関与する遺伝子はSATよりも急速に変化することが明らかにされた [74]。

*5.2 皮下脂肪。*SATはVATよりも代謝的に活性が低いため、短期的にも長期的にも貯蔵容量が良好であると考えられる。そのため、この貯蔵は、過剰なエネルギーの取り込み期間中にTGを蓄積し、絶食中、飢餓中または運動中に有機体にFFAを供給するために重要である。SATについて示唆されるこのほかの役割は、食物中の脂肪の取り込み中に緩衝材となり、それによって他の組織を脂肪毒性の影響から保護することである [75]。

ヒトでは、SATは間質筋膜（浅在筋膜）によって、それぞれ独特の組織学的特徴をもつ浅層脂肪組織（sSAT）と深層脂肪組織（dSAT）に分けられる。sSATはT2DMのリスクに関係していない一方で、dSAT蓄積の大きさは、総脂肪量およびVATと同様に、空腹時インスリン濃度およびインスリン刺激性グルコース利用に有意に結びついている [76, 77]。男性肥満者では、dSATとインスリン抵抗性との間の関係が顕著に認められる[77, 78]。痩せた患者のホルモン類およびサイトカイン類の発現および分泌について研究したところ、dSATはsSATよりもVATに似ていることが明らかになった [79]。興味深いことに、SATは血中レプチン濃度に相関する（内部腹部脂肪と相関する血漿インスリン濃度とは対照的[80]）ことから、レプチン分泌において排他的な役割があると考えられる。ラットを用いた諸試験から、雄のSATでは雌よりもPparγ2の発現が高いことが示されており [81]、この脂肪蓄積には性別に関連するばらつきがあることが示唆される。

*5.3. 殿大腿部脂肪。*殿大腿部皮下脂肪組織は、臀部または大腿部の外周、あるいは脚部脂肪組織量によって測定する。この貯蔵部への脂肪の蓄積は、糖尿病および心臓血管疾患から保護する役割があると考えられている [82]。実際に、この組織の量が少なさは、脂肪およびグルコースのプロファイル不良に関連している[83]。同様に、いくつかの試験では、殿大腿部脂肪組織の大きさの増大は、HDL-コレステロールの増大および総コレステロールおよびLDL-コレステロールの減少と結びついていることが明らかにされている [83-85]。殿大腿部脂肪はまた、血中アディポネクチン濃度および血中レプチン濃度とも正の相関がある [86]。大腿部脂肪および腹部脂肪を排出する静脈から採取した血液サンプル中で特定の脂肪画分を追跡したところ、大腿部脂肪からの代謝フラックスは比較的低く [87]、大腿部脂肪はカイロミクロン-TGよりもFFAおよびVLDL-TGの取り込みを好むことから、食物中の脂肪よりも再生脂肪を蓄積することが明らかになった。

そのため、殿大腿部脂肪組織は、過剰脂肪の異所性の沈着から保護していると思われる。腹部皮下脂肪組織が日常の脂肪酸の取り込み中に緩衝材の役割を果たす [75]一方で、殿大腿部脂肪組織はTG貯蔵に重要な役割を果たしている可能性がある。殿大腿部脂肪組織は代謝活性が低く、上半身の脂肪蓄積よりも脂肪分解が不活であることが示されていることから、脂肪酸の長期的な封鎖に関与していると考えられる。

*5.4. 筋肉内脂肪。*筋肉内脂肪組織（IMAT）に注目した試験はほとんどなく、その特異的な代謝活動についてはあまり知られていない。しかし、T2DM患者ではその濃度が上昇していることから、IMATは

VATとともに肥満関連疾患の発生に対するリスク因子であることが示唆されている [88]。IMAT量は年齢および運動不足と関連性があると考えられ [89]、体重が正常な高齢者ではIMAT量が多いと代謝異常を来す可能性が高まる。ある試験では、T2DM患者では男性の3分の1と女性の半分以下にしか肥満が認められないのに対して、正常体重の被験者では、IMAT量が高いほど空腹時インスリン濃度が高かった [90]。また、IMATはグルコース注入率 [91]、白人における空腹時血糖値および総コレステロール値[92]と負の相関があり、これはインスリン抵抗性の発生への関与を示している。T2DMを発症しやすいアフリカ系アメリカ人にもこの脂肪タイプが多く認められることから、IMAT量は遺伝性であると考えられる [93]。

*5.5 心外膜脂肪。*心外膜脂肪組織（EAT）は、心臓周囲に位置する内蔵脂肪層であり、冠動脈の緩衝材として重要であるとともに、エネルギー源として心筋に脂肪酸を供給していると考えられている。アディポネクチンおよびアドレノメデュリンの放出は、代謝中または器質的損傷を受けた際に心臓を保護する効果を有する可能性がある [94]。その一方で、最近になって、EATは炎症性サイトカインの分泌を通じて心臓および血管系に局所的に影響を及ぼし、冠動脈アテローム性動脈硬化の原因となることが明らかにされてきた [95-97]。諸試験から、高血圧症を伴う肥満患者ではEATの量が頸動脈の硬化に関連している可能性があるが、胴囲には統計的に有意な関連性は認められないことが明らかにされている [98]。肥満小児ではEAT厚とインスリン抵抗性およびメタボリック・シンドロームの間に関連性がないことから、年齢が心外膜脂肪に関連するリスクを決定すると思われる [99]。

冠動脈バイパス手術を受けた患者を対象とした試験では、心臓に最も近い脂肪層はより遠位の胸骨下脂肪と比べて5倍の*UCP1* mRNAを発現するのに対して、胸部皮下細胞には*UCP1*の発現は検出されなかったことが明らかにされた [100]。UCP1の発現は年齢および体格指数の影響を受けていたが、心外膜脂肪量、胴囲、メタボリック・シンドロームまたはT2DMとの関連性は認められなかった。これは、褐色脂肪細胞の分化転写因子*PRDM16*および*PGC1-a*の発現の増大と相まって、心外膜脂肪が褐色脂肪に似た機能を有する可能性があることを示している。これにより、心筋および冠状血管を低体温からさらに保護する可能性があるが、その肥満関連疾患に対する効果は明らかにされていない。

*5.6 生殖腺脂肪。*生殖腺VATは、齧歯類では最大の脂肪蓄積の一つであり、雄の睾丸周辺（精巣上体）および雌の卵巣周辺（卵巣辺縁）に認められる。この蓄積は、カフェテリア食を与えた齧歯類では特異的に増大している。生殖腺VATは、もう一つの重要な脂肪生成転写因子であるCCAATエンハンサー結合タンパク質α（*C/EBP-alpha*）と同じく、SATよりも多量の*Pparγ*および*Srebp1c*を発現することがこれまでに明らかに去れている[101。興味深いことに、雌ラットでは、PPARγ2タンパク質が雄ラットの生殖腺周囲脂肪組織よりも有意に高いことが明らかにされており[81]。性ホルモンがWAT中のPPARγ2の調節に影響を及ぼす可能性のあることが示されている。これは、さまざまなPPARアゴニストとともに観察される性差に寄与する可能性がある。

*5.7 褐色脂肪組織（BAT）。*齧歯類の上背部には、最大の褐色脂肪組織が認められる（肩甲骨間BAT）。ヒトでは、胸郭部（鎖骨上）、胸部および腹部に小さな褐色脂肪組織の領域が認められる [44]。非震え熱発生が肥満の発症にとって重要であることが示唆されている [48]。UCP1欠損マウスでは、高脂肪食を与えた場合、加齢とともに肥満の増大が認められ[102]、BATを選択的に破壊すると、肥満、エネルギー消費の減少およびインスリン抵抗性が生じる[103]。興味深いことに、過剰に栄養を与えた子ラットは、過剰な体重増加、発熱能力の低下、成体ラットと同様の低いUCP1レベルを示した [104]。BAT量の減少およびBATの発熱能力の低下は、生涯にわたる肥満の素因に寄与している可能性があると考えられる。成人では、WATに比べてBATが占める割合はわずかであるが、BATの量または活性を薬理学的に増大させる可能性は、肥満治療につながる可能性があると思われる。最近の諸試験から、筋原前駆体から褐色脂肪細胞を発生させるには、転写因子PRDM16およびC/EBP-βを強制発現させれば十分であることが明らかに去れている [105]。さまざまなアゴニストによるPPARγの活性化は、白色脂肪細胞中の褐色脂肪遺伝子の発現 [106]、褐色脂肪前駆細胞の分化 [107] およびラットおよびサルにおけるBATの増殖[108]を誘発することが明らかにされている。しかし、エフェドリンなどの薬物による交感神経系の長期的な活性化やPPARγアゴニストであるチアゾリジンジオン系のダルグリタゾンによるBAT増殖は多数の副作用の原因となっている [108, 109]。

6. 生理活性成分の標的ミトコンドリア機能

*6.1. 生物活性脂質を含む栄養補給の効果。*脂肪組織は、肥満に起因する炎症、インスリン抵抗性および脂質異常症において主要な役割を果たしている。そのため、脂肪組織を治療上の標的とする化合物を用いて、T2DMおよびCVDなどの肥満の高リスク合併症を予防することは有益である。食物脂肪はエネルギー・バランスに影響を与える可能性があり、さまざまな脂肪蓄積に対して差別的な影響を与えることが明らかにされている。ラットを対象とした諸試験

から、魚油またはn-3系多価不飽和脂肪酸（n-3 PUFA）介入により精巣上体脂肪組織および腎周囲脂肪組織は減少するが、体重はそのまま不変であることが明らかにされている[110, 110]。魚油は、PPARαおよびγの活性化によって脂肪組織に影響を与え、その結果、脂肪分解の低減、皮下脂肪組織における脂肪貯蔵容量の改善のほか、おそらくはNF-κBに対する抑制作用による抗炎症効果をもたらすと考えられる[112]。高脂肪食（35%）を15%（w/w）レベルで魚油に変更すると、C57BL/6マウスでは脂肪蓄積が抑制され、腹部脂肪貯蔵では選択的に蓄積が抑制されることが明らかにされている [113-115]。この魚油の投与は、白色脂肪ではミトコンドリア生合成も誘発し、精巣上体脂肪組織において皮下脂肪組織よりも強い影響を与える[114]。この代謝変換にはAMPKが関与している場合も考えられ、AMPKは脂肪細胞脂肪酸代謝を増大させ、脂肪分解を減少させて、ミトコンドリア生合成を上方制御する[116]。マウスにおけるn-3 PUFAの抗炎症効果は、アディポネクチン分泌の増大に関連しており [116, 117]、おそらくAMPK活性化の結果であると考えられる。このアディポネクチンの誘導は、PPARγによって媒介されている可能性が高く、SATよりも精巣上体脂肪において活発である [118]。

人工的に作成した3-チア硫黄脂肪酸であるテトラデシルチオ酢酸（TTA）はミトコンドリアに対して標的効果を有し、脂肪酸β酸化の増大に関しても抗炎症効果に関しても、魚油よりも高い能力を示す[119]。そのため、TTAは、メタボリック・シンドロームの治療にきわめて有望である（図3）。TTAは16炭素飽和脂肪酸であり、β位に2番目と3番目の炭素の間に硫黄原子が挿入されているため、炭素を脂肪酸β酸化に利用することができなくなっている。TTAの作用機序は主にPPARの活性化に基づいており、PPARの活性化はミトコンドリア生合成を誘発し、肝臓における脂肪酸酸化を増進する [119-121]。ここのことから、脂肪酸が肝臓に向かって排出されることによるWAT組織の改造が示唆されている。TTAは、若い肥満Zucker（fa-fa）ラットでは特異的に精巣上体脂肪を減少させ、高脂肪食を3週間にわたって与えた雄Wistarラットでは精巣上体脂肪と後腹膜脂肪を減少させることが明らかにされている[122]。TTA誘導による脂肪組織リモデリングの効果についてさらに詳しい試験を実施するために、Wistarラットに高脂肪ラード食（脂肪から40%エネルギー）を7週間にわたって与え、磁気共鳴映像法（MRI）を用いて脂肪の分布を検討した。TTAを与えられたラットでは脂肪組織量は有意に減少し、特に腎周囲蓄積および精巣上体蓄積は顕著に減少した[123]。興味深いことに、脂肪分解、脂肪酸β酸化、ミトコンドリア生合成および免疫応答に関与するほとんどの遺伝子は、試験を実施したいずれの脂肪組織においてもTTAによって変化することはなかったが、精巣上体脂肪蓄積および腸間膜脂肪蓄積ではmRNAレベルで*Ucp1*がきわめて増大した[123]。また、β酸化に関与する遺伝子の誘導の高さと併せて、mRNAおよびタンパク質レベルで、肝臓での*Ucp3*の*de novo*産生が検出された [123]。ミトコンドリアの脱共役によると考えられるエネルギー消費の高まりと、肝臓脂肪酸β酸化の高まりが組み合わさって、肝脂肪排出の仮説を裏付けている。その結果、TTA治療は、β酸化のためにTGを肝臓へと向かわせる水路を開き、脂肪組織の脂肪分解を促進する。VAT組織の代謝活性が高ければ高いほど、これらのリスクに関連する脂肪蓄積の特異的な低減を説明することが可能であると思われ、おそらくは、BATに似た特徴が高まることによっても影響を受けると考えられる（図2）。TTAの効果は主に肝臓ミトコンドリア遺伝子の活性化によるものであるが、β酸化に関与する一定の脂肪遺伝子の活性化も観察された。腎周囲VATおよび精巣上体VATでは、脂質合成遺伝子アセチル-CoAカルボキシラーゼα（*Acaca*）および脂肪酸シンターゼ（*Fasn*）はTTAによって誘導された[123]。直接比較可能な長期ラット試験では、VATでは3-n PUFAエイコサペンタエン酸（EPA）が*Acaca*および*Fasn*を増大させることが明らかにされた一方で、*Cpt2* mRNAレベルは腸間膜VATで増大しており、脂肪酸分解に関与する遺伝子の増大は 水産油脂とも関連性があることが示された[124]。その一方で、*Ucp1* はTTAによってのみ増大した。ヒトの脂肪細胞（結果は未発表）でもほぼ同様の結果が認められている。TTAおよびEPAは、*AMPK*、*CPT2*、*UCP1*およびアシル-CoAオキシダーゼ（*ACOX1*）の遺伝子発現を有意に増大させることができるが、TTAはより高レベルの*AMPK*および*UCP1*を誘導した。重要なことは、AMPKが代謝スイッチとして機能して、その結果、FA酸化を上方制御すると考えられると同時に、マロニル-CoAレベルの低減および脂質合成およびTG生合成の下方制御につながると考えられている。

特に腎周囲VATでは、ミトコンドリア遺伝子ピルビン酸キナーゼ（*Pklr*）はTTAによって上方制御されており [123]、この脂肪蓄積でのミトコンドリア生合成の存在を示している。いくつかの肥満モデルでは新しいミトコンドリアの発生が重度に障害されていることから、これは重要である [36, 43]。それに伴って、齧歯類肥満モデル [125]およびヒトの病的肥満モデル[126]ではミトコンドリア生合成にとって重要な活性化補助因子であるPPARコアクチベーター1α（*Pgc-1α*）は減少した。

糖尿病患者ではTTAによって脂質異常症は減少する[121]が、糖代謝およびインスリン感受性に対する直接的な影響についてはさらに争点となっている[121, 123, 127]。しかし、肥満者のリスク関連の脂肪組織量の減少は、疾患の発症しやすさを低減するためには重要である。ヒトを対象とした試験および動物を対象とした試験のいずれにおいても認められたように[128]、TTAによって血漿FFAおよびTGを効率的に低減させることにより、異所性の脂肪蓄積および脂肪毒性による影響を予防することができる可能性もある。

肝臓では、TTAはミトコンドリア生合成を誘発す

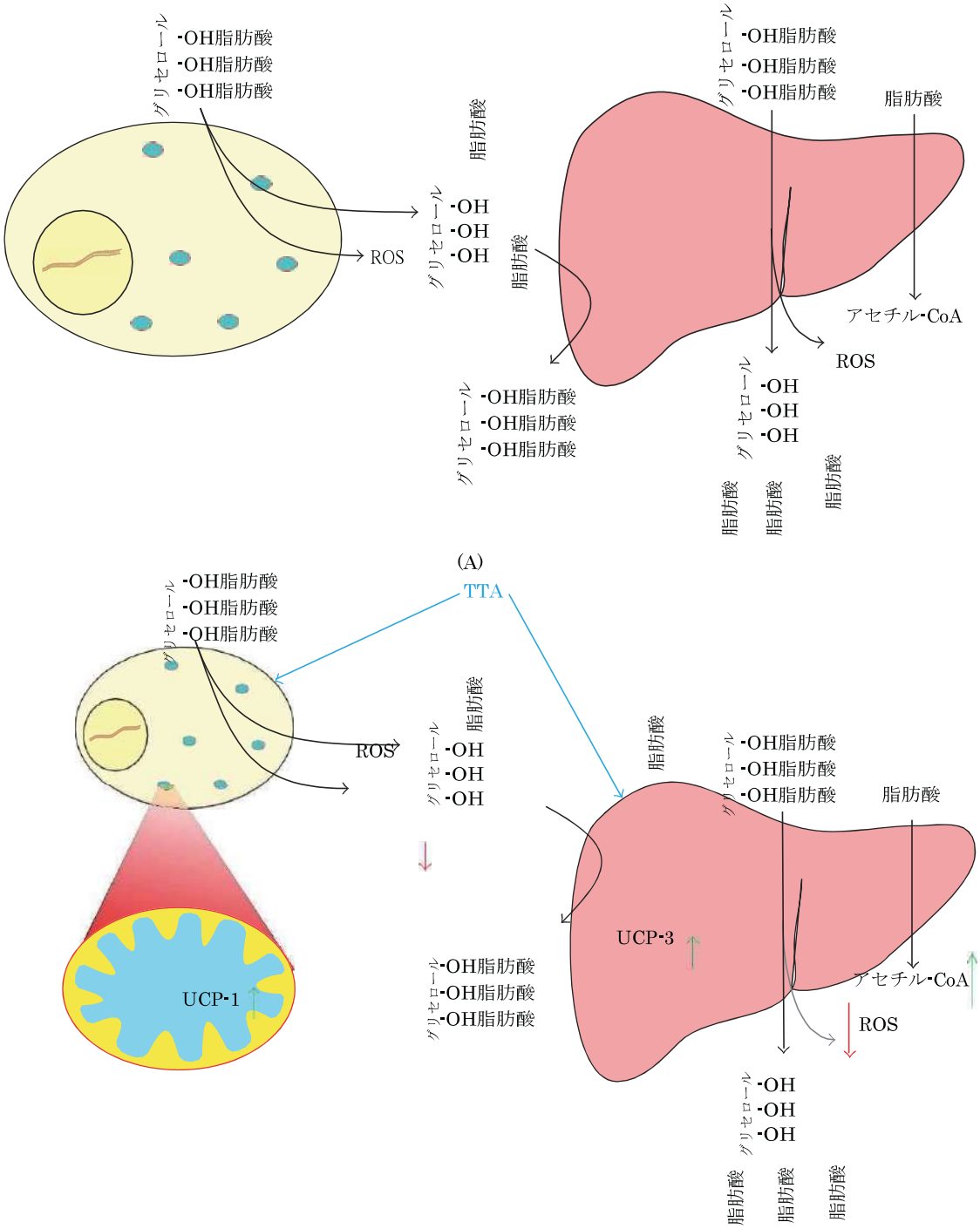


図3：(A) 肥満状態では、脂肪細胞は脂肪貯蔵容量が低下することになるため、脂肪分解と遊離脂肪酸（FFA）の放出、炎症性物質の量およびアディポカイン放出障害が増大する。FFAは肝臓で再びトリグリセリド（TG）に取り込まれ、肝臓で超低密度リポタンパク質粒子（VLDL）として放出される。これが相まって、骨格筋や膵臓、肝臓などの器官に二次的影響を及ぼし、その結果、脂質異常症、組織脂質沈着、ミトコンドリア機能不全、インスリン抵抗性、インスリン産生の増大、膵β細胞破壊を来す可能性がある。(B) メタボリック・シンドロームに対するテトラデシルチオ酢酸（TTA）治療。肝臓では、TTA治療によって、β酸化に関与するミトコンドリア遺伝子およびペルオキシソーム遺伝子の両方が誘導されることにより、FFAの分解が増大することになる。メタボリック・シンドローム（脂質異常症）中に脂肪組織から放出された過剰なFFAは血液によって排出され、その結果、TG、コレステロールおよびFFA濃度が低下する。さらに、脱共役タンパク質3（UCP3）のTTA誘導性の増大は、エネルギー消費量を増大させる可能性があるとともに、肥満に伴って観察される過剰ROS産生および高レベルのFA分解からを保護する機能を有する可能性がある。TTAが肝臓に与える影響はおそらく、PPARα媒介機序による可能性が高い一方で、脂肪組織に与える影響は、PPARγおよびPPARα活性化に由来すると考えられる。脂肪組織では、TTAの主な影響は、内臓脂肪組織（VAT）における褐色脂肪組織マーカ*Ucp1*の増大であり、エネルギー消費量の高まりと熱産生の高まりを示している。SATと比べてVATの代謝活性が高いことにより、肝臓β酸化の増大中はVATがFFAの主な供給源となる。以上のことは、TTA治療によってこれらのリスク関連脂肪蓄積が特異的に減少することを説明するものであると考えられる。

るが、ミトコンドリア呼吸に対する影響については未だに十分には明らかにされていない。TTA治療中、肝臓ではミトコンドリア数が増大するものの、肝細胞は肥大し、組織1mgあたりの呼吸はそのまま一定に保たれている（結果は未発表）。脂肪組織内の酸素消費量/OXPHOSを測定した研究はほとんど行われておらず、その理由はおそらく、骨格筋と比べて脂肪細胞内のミトコンドリア密度が低いためであると思われる [129]。試験によっては、褐色脂肪組織および白色脂肪組織の両方から分離した細胞または細胞小器官内のミトコンドリアOXPHOSの測定に成功した試験もあり [130]、同様の技術を用いてVATとSATの比較が行われている [38]。ミトコンドリアを標的とする化合物を用いた治療中の脂肪組織機能の改善を検査する際には、ミトコンドリアOXPHOS活性に関する情報が重要になる。

6.2. 肥満関連疾患の治療における遺伝子発現の制御。 PPARは、インスリン活性を抑制する数多くの製剤の標的となる。しかし、これらの製剤は必ずしも脂肪組織の大きさを低減するものではない。ピオグリタゾンおよびロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン系（TZD）はPPARγを活性化すると同時に、前脂肪細胞の分化を刺激する能力によって体重増大の原因となる [131,132]。特に、後腹膜VAT [133, 134] および筋肉間の脂肪浸潤はTZD系によって増大した[134]。諸試験から、フェノフィブラートまたはオレイルエタノールアミドによるPPARαの活性化は 脂肪蓄積を低減して脂肪分解を増大させる [132]一方で、汎PPARリガンドであるLM4156は脂肪組織の大きさには影響を与えなかった [134]ことが明らかにされている。これと一致する別の試験では、PPARαアゴニストは食物摂取および体重増加を低減するものの耐糖能異常（GI）に対する影響は少なく、PPARγアゴニストはGIおよびアディポネクチン放出を改善するものの食物摂取および体重増加を促進する一方で、PPARの二重活性化作用を有する製剤は、さらに効果的な複合効果を示したことが明らかにされた [135]。TTAはPPARαとγの両方を活性化するが、PPARαの方がより効率的であり[136-138]、このことは肝臓における脂肪分解のほか、体重増加の低減および主にPPARα活性化に起因するUCP3の肝誘導に対する影響を部分的に説明することができる可能性がある [132, 139]。しかし、著者らは、TTAによるUCP2の誘導に関係のあるPPARおよび無関係のPPARのいずれも存在することをこれまでに明らかにしてきた[140]。したがって、PPAR活性化に関与しない機序もまた、TTAに認められる効果にとっては重要である可能性もある。

6.3. ROS生成および抗酸化物質としてのTTA。 高脂肪食摂取中のさまざまな組織におけるインスリン抵抗性の発生では、主にミトコンドリアを起源とするH_2O_2の放出の増大が重要な段階となっていることを示す証拠が次々と出てきている [15, 16]。ミトコンドリアの損傷はインスリン抵抗性と関係しており、ROSの増大の二次的影響である可能性がある [141]。数多くの試験から、抗酸化剤を用いた治療が酸化ストレスを改善し、インスリン感受性を修復することが示されている [141-143]。これまでに試験を実施した抗酸化剤にはヒトのアテローム発生に対する効果は認められていないが、CVD治療においてミトコンドリアを標的とする抗酸化剤をさらに詳細に研究することは価値のあることであると考えられる [5]。

TTAは主にミトコンドリア機能に影響を及ぼし、きわめて強力な抗酸化剤 [144, 145] であると同時に抗炎症剤 [120, 146]であるが、その両方が糖尿病患者における異脂肪血症の低減にとって重要である可能性がある [121]。ラットでは、TTAはリポタンパク質の酸化を阻害したことから、その抗酸化剤としての効果がアテローム性動脈硬化の発生に影響を与える可能性がある [145]。TTAはまた、ウサギの腸骨動脈に対するバルーン血管形成による血管損傷後の狭窄発生を低減する [147]。最近になって、著者らは、hTNFα遺伝子導入マウスの肝臓で、PPAR標的遺伝子の発現が下方制御され、ミトコンドリア脂肪酸の酸化が低減することを明らかにしている[148]。これらの動物では、TTAは肝脂肪酸の酸化を促進した（発表準備中）。さらに、TTAはTNFαおよびビスファチンの肝臓遺伝子発現を低減した [123]。

7. 結論

さまざまな脂肪蓄積は、その脂肪分解のレベルおよびTG貯蔵率に応じて特定の役割を果たしている。腹部内蔵脂肪組織が肥満関連疾患のリスクを増大させるのに対して、特に下半身に位置する皮下脂肪組織は、TGの短期間から長期間にわたる蓄積を通じて脂肪毒性から身体を保護することが次第に明らかにされてきている。齧歯類を対象とした諸試験では、生物活性脂質の摂取によってリスクに関連する脂肪組織が特異的に減少し、この標的とされる効果は、生物活性脂質の蓄積が有するさらに高い代謝活性によるものであると考えられる。ミトコンドリアの「軽度の脱共役」および脂肪酸β酸化を通じてエネルギー消費を増大させる治療は、肥満治療においてきわめて有望であることが示されている。人工的な脂肪酸であるTTAはこれらのプロセスの誘発物質である。肝臓β酸化の誘発とともに脱共役タンパク質の発現が促進されることは、TTAが肝臓およびWAT中の脱共役の増大を通してエネルギー消費を増大させる可能性を示唆するものである。さらに、その抗酸化剤および抗炎症剤としての活性は、T2DMおよびCVDなどの肥満に関連する疾患に対して直接的プラス効果を有することになる。

略語

AMPK: アデノシン-リン酸活性化プロテインキナーゼ
BAT: 褐色脂肪組織
CPT: カルニチン・パルミトルトランスフェラーゼ
CVD: 心臓血管疾患
DMT2: 2型糖尿病
dSAT: 深層皮下脂肪組織
EAT: 心外膜脂肪組織
FFA: 遊離脂肪酸
IMAT: 筋肉間脂肪組織
ME: 腸間膜脂肪組織
MRI: 磁気共鳴映像法
NOX: NADPHオキシダーゼ

OXPHOS: 酸化リン酸化
PPAR: ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体
PUFA: 多価不飽和脂肪酸
ROS: 活性酸素種
SAT: 皮下脂肪組織
sSAT: 浅層皮下脂肪組織
TG: トリグリセリド
TTA: テトラデシルチオ酢酸
UCP: 脱共役タンパク質
VAT: 内蔵脂肪組織
WAT: 白色脂肪組織

References

[1] D. M. Muoio and C. B. Newgard, "Obesity-related derangements in metabolic regulation," *Annual Review of Biochemistry*, vol. 75, pp. 367–401, 2006.

[2] J. K. Sethi and A. J. Vidal-Puig, "Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation," *Journal of Lipid Research*, vol. 48, no. 6, pp. 1253–1262, 2007.

[3] G. Frühbeck, "Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders," *Methods in Molecular Biology*, vol. 456, pp. 1–22, 2008.

[4] L. A. Adams, J. F. Lymp, J. St Sauver et al., "The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study," *Gastroenterology*, vol. 129, no. 1, pp. 113–121, 2005.

[5] P. Puddu, G. M. Puddu, E. Cravero, S. de Pascalis, and A. Muscari, "The emerging role of cardiovascular risk factor-induced mitochondrial dysfunction in atherogenesis," *Journal of Biomedical Science*, vol. 16, pp. 112–120, 2009.

[6] D. A. Gutierrez, M. J. Puglisi, and A. H. Hasty, "Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia," *Current Diabetes Reports*, vol. 9, no. 1, pp. 26–32, 2009.

[7] P. Engfeldt and P. Arner, "Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences," *Hormone and Metabolic Research. Supplement*, vol. 19, pp. 26–29, 1988.

[8] S. E. McQuaid, L. Hodson, M. J. Neville et al., "Down-regulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition?" *Diabetes*, vol. 60, no. 1, pp. 47–55, 2011.

[9] S. Lenzen, J. Drinkgern, and M. Tiedge, "Low antioxidant enzyme gene expression in pancreatic islets compared with various other mouse tissues," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 20, no. 3, pp. 463–466, 1996.

[10] B. B. Lowell and G. I. Shulman, "Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes," *Science*, vol. 307, no. 5708, pp. 384–387, 2005.

[11] J. A. Maassen, "Mitochondria, body fat and type 2 diabetes: what is the connection?" *Minerva Medica*, vol. 99, no. 3, pp. 241–251, 2008.

[12] I. Talior, M. Yarkoni, N. Bashan, and H. Eldar-Finkelman, "Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC-δ activation in adipocytes of obese, insulin-resistant mice," *American Journal of Physiology*, vol. 285, no. 2, pp. E295–E302, 2003.

[13] S. Furukawa, T. Fujita, M. Shimabukuro et al., "Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 114, no. 12, pp. 1752–1761, 2004.

[14] J. M. Curtis, P. A. Grimsrud, W. S. Wright et al., "Down-regulation of adipose glutathione S-tansferase A4 leads to increased protein carbonylation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction," *Diabetes*, vol. 59, no. 5, pp. 1132–1142, 2010.

[15] J. St-Pierre, J. A. Buckingham, S. J. Roebuck, and M. D. Brand, "Topology of superoxide production from different sites in the mitochondrial electron transport chain," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 47, pp. 44784–44790, 2002.

[16] E. J. Anderson, M. E. Lustig, K. E. Boyle et al., "Mitochondrial H_2O_2 emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 119, no. 3, pp. 573–581, 2009.

[17] N. Houstis, E. D. Rosen, and E. S. Lander, "Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance," *Nature*, vol. 440, no. 7086, pp. 944–948, 2006.

[18] K. Bedard and K. H. Krause, "The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology," *Physiological Reviews*, vol. 87, no. 1, pp. 245–313, 2007.

[19] C. Guichard, R. Moreau, D. Pessayre, T. K. Epperson, and K. H. Krause, "NOX family NADPH oxidases in liver and in pancreatic islets: a role in the metabolic syndrome and diabetes?" *Biochemical Society Transactions*, vol. 36, no. 5, pp. 920–929, 2008.

[20] L. Wilson-Fritch, A. Burkart, G. Bell et al., "Mitochondrial biogenesis and remodeling during adipogenesis and in response to the insulin sensitizer rosiglitazone," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 23, no. 3, pp. 1085–1094, 2003.

[21] B. J. Goldstein, M. Kalyankar, and X. Wu, "Redox paradox: insulin action is facilitated by insulin-stimulated reactive oxygen species with multiple potential signaling targets," *Diabetes*, vol. 54, no. 2, pp. 311–321, 2005.

[22] A. Carrie`re, Y. Fernandez, M. Rigoulet, L. Pe´nicaud, and L. Casteilla, "Inhibition of preadipocyte proliferation by mitochondrial reactive oxygen species," *FEBS Letters*, vol. 550, no. 1-3, pp. 163–167, 2003.

[23] A. Carrie`re, M. C. Carmona, Y. Fernandez et al., "Mitochondrial reactive oxygen species control the transcription factor CHOP-10/GADD153 and adipocyte differentiation: a mechanism for hypoxia-dependent effect," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 279, no. 39, pp. 40462–40469, 2004.

[24] M. M. Rogge, "The role of impaired mitochondrial lipid oxidation in obesity," *Biological Research for Nursing*, vol. 10, no. 4, pp. 356–373, 2009.

[25] K. Højlund, M. Mogensen, K. Sahlin, and H. Beck-Nielsen, "Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes and obesity," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, vol. 37, no. 3, pp. 713–731, 2008.

[26] M. Gaster, A. C. Rustan, V. Aas, and H. Beck-Nielsen, "Reduced lipid oxidation in skeletal muscle from type 2 diabetic subjects may be of genetic origin: evidence from cultured myotubes," *Diabetes*, vol. 53, no. 3, pp. 542–548, 2004.

[27] E. E. Blaak, "Metabolic fluxes in skeletal muscle in relation to obesity and insulin resistance," *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 19, no. 3, pp. 391–403, 2005.

[28] D. E. Kelley, "Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 115, no. 7, pp. 1699–1702, 2005.

[29] B. Ukropcova, M. McNeil, O. Sereda et al., "Dynamic changes in fat oxidation in human primary myocytes mirror metabolic characteristics of the donor," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 115, no. 7, pp. 1934–1941, 2005.

[30] M. E. Patti, A. J. Butte, S. Crunkhorn et al., "Coordinated reduction of genes of oxidative metabolism in humans with insulin resistance and diabetes: potential role of PGC1 and NRF1," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 100, no. 14, pp. 8466–8471, 2003.

[31] K. F. Petersen, S. Dufour, D. Befroy, R. Garcia, and G. I. Shulman, "Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes," *The New England Journal of Medicine*, vol. 350, no. 7, pp. 664–671, 2004.

[32] S. Franckhauser, S. Muñoz, A. Pujol et al., "Increased fatty acid re-esterification by PEPCK overexpression in adipose tissue leads to obesity without insulin resistance," *Diabetes*, vol. 51, no. 3, pp. 624–630, 2002.

[33] Y. Olswang, H. Cohen, O. Papo et al., "A mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor γ-binding site in the gene for the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase reduces adipose tissue size and fat content in mice," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 99, no. 2, pp. 625–630, 2002.

[34] G. Fassina, P. Dorigo, and R. M. Gaion, "Equilibrium between metabolic pathways producing energy: a key factor in regulating lipolysis," *Pharmacological Research Communications*, vol. 6, no. 1, pp. 1–21, 1974.

[35] M. Daval, F. Diot-Dupuy, R. Bazin et al., "Anti-lipolytic action of AMP-activated protein kinase in rodent adipocytes," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 280, no. 26, pp. 25250–25257, 2005.

[36] L. Wilson-Fritch, S. Nicoloro, M. Chouinard et al., "Mitochondrial remodeling in adipose tissue associated with obesity and treatment with rosiglitazone," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 114, no. 9, pp. 1281–1289, 2004.

[37] C. Deveaud, B. Beauvoit, B. Salin, J. Schaeffer, and M. Rigoulet, "Regional differences in oxidative capacity of rat white adipose tissue are linked to the mitochondrial content of mature adipocytes," *Molecular and Cellular Biochemistry*, vol. 267, no. 1-2, pp. 157–166, 2004.

[38] R. Kraunsoe, R. Boushel, C. N. Hansen et al., "Mitochondrial respiration in subcutaneous and visceral adipose tissue from patients with morbid obesity," *Journal of Physiology*, vol. 588, no. 12, pp. 2023–2032, 2010.

[39] I. Bogacka, H. Xie, G. A. Bray, and S. R. Smith, "Pioglitazone induces mitochondrial biogenesis in human subcutaneous adipose tissue in vivo," *Diabetes*, vol. 54, no. 5, pp. 1392–1399, 2005.

[40] M. Kaaman, L. M. Sparks, V. van Harmelen et al., "Strong association between mitochondrial DNA copy number and lipogenesis in human white adipose tissue," *Diabetologia*, vol. 50, no. 12, pp. 2526–2533, 2007.

[41] K. F. Petersen, D. Befroy, S. Dufour et al., "Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance," *Science*, vol. 300, no. 5622, pp. 1140–1142, 2003.

[42] D. Pessayre, B. Fromenty, and A. Mansouri, "Mitochondrial injury in steatohepatitis," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 16, no. 11, pp. 1095–1105, 2004.

[43] J. X. Rong, Y. Qiu, M. K. Hansen et al., "Adipose mitochondrial biogenesis is suppressed in db/db and high-fat diet-fed mice and improved by rosiglitazone," *Diabetes*, vol. 56, no. 7, pp. 1751–1760, 2007.

[44] W. D. van Marken Lichtenbelt, J. W. Vanhommerig, N. M. Smulders et al., "Cold-activated brown adipose tissue in healthy men," *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 15, pp. 1500–1508, 2009.

[45] K. A. Virtanen, M. E. Lidell, J. Orava et al., "Functional brown adipose tissue in healthy adults," *The New England Journal of Medicine*, vol. 360, no. 15, pp. 1518–1525, 2009.

[46] P. Seale, B. Bjork, W. Yang et al., "PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch," *Nature*, vol. 454, no. 7207, pp. 961–967, 2008.

[47] M. Bamshad, C. K. Song, and T. J. Bartness, "CNS origins of the sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue," *American Journal of Physiology*, vol. 276, no. 6, pp. R1569–R1578, 1999.

[48] M. P. Mattson, "Perspective: does brown fat protect against diseases of aging?" *Ageing Research Reviews*, vol. 9, no. 1, pp. 69–76, 2010.

[49] J. B. Hansen and K. Kristiansen, "Regulatory circuits controlling white versus brown adipocyte differentiation," *Biochemical Journal*, vol. 398, no. 2, pp. 153–168, 2006.

[50] J. Kopecky, G. Clarke, S. Enerbäck, B. Spiegelman, and L. P. Kozak, "Expression of the mitochondrial uncoupling protein gene from the aP2 gene promoter prevents genetic obesity," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 96, no. 6, pp. 2914–2923, 1995.

[51] J. Kopecky, Z. Hodny, M. Rossmeisl, I. Syrovy, and L. P. Kozak, "Reduction of dietary obesity in aP2-Ucp transgenic mice: physiology and adipose tissue distribution," *American Journal of Physiology*, vol. 270, no. 5, part 1, pp. E768–E775, 1996.

[52] A. J. Guri, R. Hontecillas, and J. Bassaganya-Riera, "Peroxisome proliferator-activated receptors: bridging metabolic syndrome with molecular nutrition," *Clinical Nutrition*, vol. 25, no. 6, pp. 871–885, 2006.

[53] P. F. Finn and J. F. Dice, "Proteolytic and lipolytic responses to starvation," *Nutrition*, vol. 22, no. 7-8, pp. 830–844, 2006.

[54] E. D. Rosen and B. M. Spiegelman, "PPARγ: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 276, no. 41, pp. 37731–37734, 2001.

[55] Y. Gosmain, N. Dif, V. Berbe et al., "Regulation of SREBP-1 expression and transcriptional action on HKII and FAS genes during fasting and refeeding in rat tissues," *Journal of Lipid Research*, vol. 46, no. 4, pp. 697–705, 2005.

[56] K. Boon Yin, N. Najimudin, and T. S. T. Muhammad, "The PPARγ coding region and its role in visceral obesity," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 371, no. 2, pp. 177–179, 2008.

[57] Z. Wu, Y. Xie, R. F. Morrison, N. L. R. Bucher, and S. R. Farmer, "PPARγ induces the insulin-dependent glucose transporter GLUT4 in the absence of C/EBPα during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 101, no. 1, pp. 22–32, 1998.

[58] L. M. Cagen, X. Deng, H. G. Wilcox, E. A. Park, R. Raghow, and M. B. Elam, "Insulin activates the rat sterol-regulatory-element-binding protein 1c (SREBP-1c) promoter through the combinatorial actions of SREBP, LXR, Sp-1 and NF-Y

cis-acting elements," *Biochemical Journal*, vol. 385, no. 1, pp. 207–216, 2005.

[59] J. B. Kim, H. M. Wright, M. Wright, and B. M. Spiegelman, "ADD1/SREBP1 activates PPARγ through the production of endogenous ligand," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95, no. 8, pp. 4333–4337, 1998.

[60] L. Fajas, K. Schoonjans, L. Gelman et al., "Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor γ expression by adipocyte differentiation and determination factor 1/sterol regulatory element binding protein 1: implications for adipocyte differentiation and metabolism," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 19, no. 8, pp. 5495–5503, 1999.

[61] E. H. Koh, J. Y. Park, H. S. Park et al., "Essential role of mitochondrial function in adiponectin synthesis in adipocytes," *Diabetes*, vol. 56, no. 12, pp. 2973–2981, 2007.

[62] B. L. Wajchenberg, "Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome," *Endocrine Reviews*, vol. 21, no. 6, pp. 697–738, 2000.

[63] L. Casteilla, L. Pénicaud, B. Cousin, and D. Calise, "Choosing an adipose tissue depot for sampling. Factors in selection and depot specificity," *Methods in Molecular Biology*, vol. 456, pp. 23–38, 2008.

[64] B. Chowdhury, L. Sjostrom, M. Alpsten, J. Kostanty, H. Kvist, and R. Lofgren, "A multicompartment body composition technique based on computerized tomography," *International Journal of Obesity*, vol. 18, no. 4, pp. 219–234, 1994.

[65] J. Hoffstedt, P. Arner, G. Hellers, and F. Lönnqvist, "Variation in adrenergic regulation of lipolysis between omental and subcutaneous adipocytes from obese and non-obese men," *Journal of Lipid Research*, vol. 38, no. 4, pp. 795–804, 1997.

[66] G. R. Hajer, T. W. van Haeften, and F. L. J. Visseren, "Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases," *European Heart Journal*, vol. 29, no. 24, pp. 2959–2971, 2008.

[67] Y. K. Yang, M. Chen, R. H. Clements, G. A. Abrams, C. J. Aprahamian, and C. M. Harmon, "Human mesenteric adipose tissue plays unique role versus subcutaneous and omental fat in obesity related diabetes," *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 22, no. 5-6, pp. 531–538, 2008.

[68] D. Sramkova, S. Krejbichova, J. Vcelak et al., "The UCP1 gene polymorphism A-3826G in relation to DM2 and body composition in Czech population," *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, vol. 115, no. 5, pp. 303–307, 2007.

[69] P. Arner, L. Hellstrom, H. Wahrenberg, and M. Bronnegard, "Beta-adrenoceptor expression in human fat cells from different regions," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 86, no. 5, pp. 1595–1600, 1990.

[70] K. A. Virtanen, P. Lönnroth, R. Parkkola et al., "Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 87, no. 8, pp. 3902–3910, 2002.

[71] A. J. Vidal-Puig, R. V. Considine, M. Jimenez-Liñan et al., "Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues: effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, no. 10, pp. 2416–2422, 1997.

[72] S. C. Jamdar, "Glycerolipid biosynthesis in rat adipose tissue. Influence of adipose-cell size and site of adipose tissue on triacylglycerol formation in lean and obese rats," *Biochemical Journal*, vol. 170, no. 1, pp. 153–160, 1978.

[73] M. Palou, T. Priego, J. Sánchez, A. M. Rodríguez, A. Palou, and C. Picó, "Gene expression patterns in visceral and subcutaneous adipose depots in rats are linked to their morphologic features," *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 24, no. 5-6, pp. 547–556, 2009.

[74] M. Palou, J. Sánchez, T. Priego, A. M. Rodríguez, C. Picó, and A. Palou, "Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding," *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 21, no. 1, pp. 23–33, 2010.

[75] K. Frayn, "Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux," *Diabetologia*, vol. 45, no. 9, pp. 1201–1210, 2002.

[76] D. E. Kelley, F. L. Thaete, F. Troost, T. Huwe, and B. H. Goodpaster, "Subdivisions of subcutaneous abdominal adipose tissue and insulin resistance," *American Journal of Physiology*, vol. 278, no. 5, pp. E941–E948, 2000.

[77] S. R. Smith, J. C. Lovejoy, F. Greenway et al., "Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity," *Metabolism*, vol. 50, no. 4, pp. 425–435, 2001.

[78] Y. Miyazaki, L. Glass, C. Triplitt, E. Wajcberg, L. J. Mandarino, and R. A. DeFronzo, "Abdominal fat distribution and peripheral and hepatic insulin resistance in type 2 diabetes mellitus," *American Journal of Physiology*, vol. 283, no. 6, pp. E1135–E1143, 2002.

[79] G. E. Walker, B. Verti, P. Marzullo et al., "Deep subcutaneous adipose tissue: a distinct abdominal adipose depot," *Obesity*, vol. 15, no. 8, pp. 1933–1943, 2007.

[80] M. Cnop, M. J. Landchild, J. Vidal et al., "The concurrent accumulation of intra-abdominal and subcutaneous fat explains the association between insulin resistance and plasma leptin concentrations: distinct metabolic effects of two fat compartments," *Diabetes*, vol. 51, no. 4, pp. 1005–1015, 2002.

[81] K. Kadowaki, K. Fukino, E. Negishi, and K. Ueno, "Sex differences in PPARγ expressions in rat adipose tissues," *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 30, no. 4, pp. 818–820, 2007.

[82] K. N. Manolopoulos, F. Karpe, and K. N. Frayn, "Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health," *International Journal of Obesity*, vol. 34, no. 6, pp. 949–959, 2010.

[83] M. B. Snijder, M. Visser, J. M. Dekker et al., "Low subcutaneous thigh fat is a risk factor for unfavourable glucose and lipid levels, independently of high abdominal fat. The Health ABC Study," *Diabetologia*, vol. 48, no. 2, pp. 301–308, 2005.

[84] J. C. Seidell, L. Pérusse, J. P. Despré's, and C. Bouchard, "Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: the Quebec Family Study," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 74, no. 3, pp. 315–321, 2001.

[85] R. B. Terry, M. L. Stefanick, W. L. Haskell, and P. D. Wood, "Contributions of regional adipose tissue depots to plasma lipoprotein concentrations in overweight men and women: possible protective effects of thigh fat," *Metabolism*, vol. 40, no. 7, pp. 733–740, 1991.

[86] B. Buemann, A. Astrup, O. Pedersen et al., "Possible role of adiponectin and insulin sensitivity in mediating the favorable effects of lower body fat mass on blood lipids," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 91, no. 5, pp. 1698–1704, 2006.

[87] S. E. McQuaid, S. M. Humphreys, L. Hodson, B. A. Fielding, F. Karpe, and K. N. Frayn, "Femoral adipose tissue may accumulate the fat that has been recycled as VLDL and nonesterified fatty acids," *Diabetes*, vol. 59, no. 10, pp. 2465–2473, 2010.

[88] D. Gallagher, D. E. Kelley, J. E. Yim et al., "Adipose tissue distribution is different in type 2 diabetes," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 89, no. 3, pp. 807–814, 2009.

[89] R. L. Marcus, O. Addison, J. P. Kidde, L. E. Dibble, and P. C. Lastayo, "Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise," *Journal of Nutrition, Health and Aging*, vol. 14, no. 5, pp. 362–366, 2010.

[90] B. H. Goodpaster, S. Krishnaswami, H. Resnick et al., "Association between regional adipose tissue distribution and both type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in elderly men and women," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 2, pp. 372–379, 2003.

[91] M. Boettcher, J. Machann, N. Stefan et al., "Intermuscular adipose tissue (IMAT): association with other adipose tissue compartments and insulin sensitivity," *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 29, no. 6, pp. 1340–1345, 2009.

[92] J. E. Yim, S. Heshka, J. Albu et al., "Intermuscular adipose tissue rivals visceral adipose tissue in independent associations with cardiovascular risk," *International Journal of Obesity*, vol. 31, no. 9, pp. 1400–1405, 2007.

[93] J. B. Albu, A. J. Kovera, L. Allen et al., "Independent association of insulin resistance with larger amounts of intermuscular adipose tissue and a greater acute insulin response to glucose in African American than in white nondiabetic women," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 82, no. 6, pp. 1210–1217, 2005.

[94] G. Iacobellis and G. Barbaro, "The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti-inflammatory organ," *Hormone and Metabolic Research*, vol. 40, no. 7, pp. 442–445, 2008.

[95] S. W. Rabkin, "Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity," *Obesity Reviews*, vol. 8, no. 3, pp. 253–261, 2007.

[96] G. Iacobellis and A. M. Sharma, "Epicardial adipose tissue as new cardio-metabolic risk marker and potential therapeutic target in the metabolic syndrome," *Current Pharmaceutical Design*, vol. 13, no. 21, pp. 2180–2184, 2007.

[97] H. S. Sacks and J. N. Fain, "Human epicardial adipose tissue: a review," *American Heart Journal*, vol. 153, no. 6, pp. 907–917, 2007.

[98] F. Natale, M. A. Tedesco, R. Mocerino et al., "Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives," *European Journal of Echocardiography*, vol. 10, no. 4, pp. 549–555, 2009.

[99] A. Mazur, M. Ostański, G. Telega, and E. Malecka-Tendera, "Is epicardial fat tissue a marker of metabolic syndrome in obese children?" *Atherosclerosis*, vol. 211, no. 2, pp. 596–600, 2010.

[100] H. S. Sacks, J. N. Fain, B. Holman et al., "Uncoupling protein-1 and related messenger ribonucleic acids in human epicardial and other adipose tissues: epicardial fat functioning as brown fat," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 94, no. 9, pp. 3611–3615, 2009.

[101] E. Rodríguez, J. Ribot, A. M. Rodríguez, and A. Palou, "PPAR-γ2 expression in response to cafeteria diet: gender- and depot-specific effects," *Obesity Research*, vol. 12, no. 9, pp. 1455–1463, 2004.

[102] Y. Kontani, Y. Wang, K. Kimura et al., "UCP1 deficiency increases susceptibility to diet-induced obesity with age," *Aging Cell*, vol. 4, no. 3, pp. 147–155, 2005.

[103] A. Hamann, J. S. Flier, and B. B. Lowell, "Obesity after genetic ablation of brown adipose tissue," *Zeitschrift für Ernahrungswissenschaft*, vol. 37, supplement 1, pp. 1–7, 1998.

[104] Q. X. Xiao, S. M. Williams, B. E. Grayson et al., "Excess weight gain during the early postnatal period is associated with permanent reprogramming of brown adipose tissue adaptive thermogenesis," *Endocrinology*, vol. 148, no. 9, pp. 4150–4159, 2007.

[105] S. Kajimura, P. Seale, K. Kubota et al., "Initiation of myoblast to brown fat switch by a PRDM16-C/EBP-β transcriptional complex," *Nature*, vol. 460, no. 7259, pp. 1154–1158, 2009.

[106] C. Vernochet, S. B. Peres, K. E. Davis et al., "C/EBPα and the corepressors CtBP1 and CtBP2 regulate repression of select visceral white adipose genes during induction of the brown phenotype in white adipocytes by peroxisome proliferator-activated receptor ^{3} agonists," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 29, no. 17, pp. 4714–4728, 2009.

[107] N. Petrovic, I. G. Shabalina, J. A. Timmons, B. Cannon, and J. Nedergaard, "Thermogenically competent nonadrenergic recruitment in brown preadipocytes by a PPARγ agonist," *American Journal of Physiology*, vol. 295, no. 2, pp. E287–E296, 2008.

[108] M. D. Aleo, G. R. Lundeen, D. K. Blackwell et al., "Mechanism and implications of brown adipose tissue proliferation in rats and monkeys treated with the thiazolidinedione darglitazone, a potent peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 305, no. 3, pp. 1173–1182, 2003.

[109] C. A. Haller and N. L. Benowitz, "Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids," *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 25, pp. 1833–1838, 2000.

[110] F. Belzung, T. Raclot, and R. Groscolas, "Fish oil n-3 fatty acids selectively limit the hypertrophy of abdominal fat depots in growing rats fed high-fat diets," *American Journal of Physiology*, vol. 264, no. 6, pp. R1111–R1118, 1993.

[111] A. C. Rustan, B. E. Hustvedt, and C. A. Drevon, "Dietary supplementation of very long-chain n-3 fatty acids decreases whole body lipid utilization in the rat," *Journal of Lipid Research*, vol. 34, no. 8, pp. 1299–1309, 1993.

[112] P. Singer, H. Shapiro, M. Theilla, R. Anbar, J. Singer, and J. Cohen, "Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective," *Intensive Care Medicine*, vol. 34, no. 9, pp. 1580–1592, 2008.

[113] J. Ruzickova, M. Rossmeisl, T. Prazak et al., "Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue," *Lipids*, vol. 39, no. 12, pp. 1177–1185, 2004.

[114] P. Flachs, O. Horakova, P. Brauner et al., "Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce β-oxidation in white fat," *Diabetologia*, vol. 48, no. 11, pp. 2365–2375, 2005.

[115] O. Kuda, T. Jelenik, Z. Jilkova et al., "N-3 fatty acids and rosiglitazone improve insulin sensitivity through additive stimulatory effects on muscle glycogen synthesis in mice fed a high-fat diet," *Diabetologia*, vol. 52, no. 5, pp. 941–951, 2009.

[116] P. Flachs, M. Rossmeisl, M. Bryhn, and J. Kopecky, "Cellular and molecular effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on adipose tissue biology and metabolism," *Clinical Science*, vol. 116, no. 1, pp. 1–16, 2009.

[117] A. S. Rossi, Y. B. Lombardo, J. M. Lacorte et al., "Dietary fish oil positively regulates plasma leptin and adiponectin levels in sucrose-fed, insulin-resistant rats," *American Journal of Physiology*, vol. 289, no. 2, pp. R486–R494, 2005.

[118] S. Neschen, K. Morino, J. C. Rossbacher et al., "Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-γ-dependent mechanism in mice," *Diabetes*, vol. 55, no. 4, pp. 924–928, 2006.

[119] R. K. Berge, K. J. Tronstad, K. Berge et al., "The metabolic syndrome and the hepatic fatty acid drainage hypothesis," *Biochimie*, vol. 87, no. 1, pp. 15–20, 2005.

[120] E. Dyroy, A. Yndestad, T. Ueland et al., "Antiinflammatory effects of tetradecylthioacetic acid involve both peroxisome proliferator-activated receptor α-dependent and -independent pathways," *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 25, no. 7, pp. 1364–1369, 2005.

[121] K. Løvås, T. H. Røst, J. Skorve et al., "Tetradecylthioacetic acid attenuates dyslipidaemia in male patients with type 2 diabetes mellitus, possibly by dual PPAR-α/δ activation and increased mitochondrial fatty acid oxidation," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 11, no. 4, pp. 304–314, 2009.

[122] L. Madsen, M. Guerre-Millo, E. N. Flindt et al., "Tetradecylthioacetic acid prevents high fat diet induced adiposity and insulin resistance," *Journal of Lipid Research*, vol. 43, no. 5, pp. 742–750, 2002.

[123] A. J. Wensaas, A. C. Rustan, M. H. Rokling-Andersen et al., "Dietary supplementation of tetradecylthioacetic acid increases feed intake but reduces body weight gain and adipose depot sizes in rats fed on high-fat diets," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 11, no. 11, pp. 1034–1049, 2009.

[124] M. H. Rokling-Andersen, A. C. Rustan, A. J. Wensaas et al., "Marine n-3 fatty acids promote size reduction of visceral adipose depots, without altering body weight and composition, in male Wistar rats fed a high-fat diet," *British Journal of Nutrition*, vol. 102, no. 7, pp. 995–1006, 2009.

[125] B. M. Spiegelman, "Transcriptional control of mitochondrial energy metabolism through the PGC1 coactivators," *Novartis Foundation Symposium*, vol. 287, pp. 60–63, 2007.

[126] R. K. Semple, V. C. Crowley, C. P. Sewter et al., "Expression of the thermogenic nuclear hormone receptor coactivator PGC-1α is reduced in the adipose tissue of morbidly obese subjects," *International Journal of Obesity*, vol. 28, no. 1, pp. 176–179, 2004.

[127] L. Madsen, L. Frøyland, H. J. Grav, and R. K. Berge, "Up-regulated Δ^9-desaturase gene expression by hypolipidemic peroxisome-proliferating fatty acids results in increased oleic acid content in liver and VLDL: accumulation of a Δ^9-desaturated metabolite of tetradecylthioacetic acid," *Journal of Lipid Research*, vol. 38, no. 3, pp. 554–563, 1997.

[128] J. Fredriksen, T. Ueland, E. Dyrøy et al., "Lipid-lowering and anti-inflammatory effects of tetradecylthioacetic acid in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 34, no. 10, pp. 709–715, 2004.

[129] P. Hallgren, S. Korsback, and L. Sjostrom, "Measurements of adipose tissue respiration in a closed chamber using an oxygen sensor: methodological considerations," *Journal of Lipid Research*, vol. 27, no. 9, pp. 996–1005, 1986.

[130] B. Cannon and J. Nedergaard, "Studies of thermogenesis and mitochondrial function in adipose tissues," *Methods in Molecular Biology*, vol. 456, pp. 109–121, 2008.

[131] Y. Mori, Y. Murakawa, K. Okada et al., "Effect of troglitazone on body fat distribution in type 2 diabetic patients," *Diabetes Care*, vol. 22, no. 6, pp. 908–912, 1999.

[132] E. Chaput, R. Saladin, M. Silvestre, and A. D. Edgar, "Fenofibrate and rosiglitazone lower serum triglycerides with opposing effects on body weight," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 271, no. 2, pp. 445–450, 2000.

[133] C. J. de Souza, M. Eckhardt, K. Gagen et al., "Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance," *Diabetes*, vol. 50, no. 8, pp. 1863–1871, 2001.

[134] R. Fissoune, N. Pellet, L. Chaabane, F. Contard, D. Guerrier, and A. Briguet, "Evaluation of adipose tissue distribution in obese fa/fa Zucker rats by in vivo MR imaging: effects of peroxisome proliferator-activated receptor agonists," *MAGMA*, vol. 17, no. 3–6, pp. 229–235, 2004.

[135] C. Fernandes-Santos, R. E. Carneiro, L. de Souza Mendonca, M. B. Aguila, and C. A. Mandarim-de-Lacerda, "Pan-PPAR agonist beneficial effects in overweight mice fed a high-fat high-sucrose diet," *Nutrition*, vol. 25, no. 7-8, pp. 818–827, 2009.

[136] B. M. Forman, J. Chen, and R. M. Evans, "Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors α and δ," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 94, no. 9, pp. 4312–4317, 1997.

[137] E. Raspé, L. Madsen, A. M. Lefebvre et al., "Modulation of rat liver apolipoprotein gene expression and serum lipid levels by tetradecylthioacetic acid (TTA) via PPARα activation," *Journal of Lipid Research*, vol. 40, no. 11, pp. 2099–2110, 1999.

[138] M. Westergaard, J. Henningsen, M. L. Svendsen et al., "Modulation of keratinocyte gene expression and differentiation by PPAR-selective ligands and tetradecylthioacetic acid," *Journal of Investigative Dermatology*, vol. 116, no. 5, pp. 702–712, 2001.

[139] A. Lanni, F. P. Mancini, L. Sabatino et al., "De novo expression of uncoupling protein 3 is associated to enhanced mitochondrial thioesterase-1 expression and fatty acid metabolism in liver of fenofibrate-treated rats," *FEBS Letters*, vol. 525, no. 1–3, pp. 7–12, 2002.

[140] H. J. Grav, K. J. Tronstad, O. A. Gudbrandsen et al., "Changed energy state and increased mitochondrial β-oxidation rate in liver of rats associated with lowered proton electrochemical potential and stimulated uncoupling protein 2 (UCP-2) expression. Evidence for peroxisome proliferator-activated receptor-α independent induction of UCP-2 expression," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 278, no. 33, pp. 30525–30533, 2003.

[141] C. Bonnard, A. Durand, S. Peyrol et al., "Mitochondrial dysfunction results from oxidative stress in the skeletal muscle of diet-induced insulin-resistant mice," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 118, no. 2, pp. 789–800, 2008.

[142] B. A. Maddux, W. See, J. C. Lawrence Jr., A. L. Goldfine, I. D. Goldfine, and J. L. Evans, "Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat l6 muscle cells by micromolar concentrations of α-lipoic acid," *Diabetes*, vol. 50, no. 2, pp. 404–410, 2001.

[143] J. L. Evans, B. A. Maddux, and I. D. Goldfine, "The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistance," *Antioxidants and Redox Signaling*, vol. 7, no. 7-8, pp. 1040–1052, 2005.

[144] Z. A. Muna, B. J. Bolann, X. Chen, J. Songstad, and R. K. Berge, "Tetradecylthioacetic acid and tetradecylselenoacetic acid inhibit lipid peroxidation and interact with superoxide radical," *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 28, no. 7, pp. 1068–1078, 2000.

[145] Z. A. Muna, O. A. Gudbrandsen, H. Wergedahl, P. Bohov, J. Skorve, and R. K. Berge, "Inhibition of rat lipoprotein oxidation after tetradecylthioacetic acid feeding," *Biochemical Pharmacology*, vol. 63, no. 6, pp. 1127–1135, 2002.

[146] R. K. Berge, J. Skorve, K. J. Tronstad, K. Berge, O. A. Gudbrandsen, and H. Grav, "Metabolic effects of thia fatty acids," *Current Opinion in Lipidology*, vol. 13, no. 3, pp. 295–304, 2002.

[147] K. K. J. Kuiper, Z. A. Muna, K. S. Erga et al., "Tetradecylthioacetic acid reduces stenosis development after balloon angioplasty injury of rabbit iliac arteries," *Atherosclerosis*, vol. 158, no. 2, pp. 269–275, 2001.

[148] H. Glosli, O. A. Gudbrandsen, A. J. Mullen et al., "Down-regulated expression of PPARα target genes, reduced fatty acid oxidation and altered fatty acid composition in the liver of mice transgenic for hTNFα," *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1734, no. 3, pp. 235–246, 2005.

BTL