
卒業研究論文集

第 12 卷

ANNUAL REPORTS OF GRADUATION THESES

Vol. 12

長崎大学医学部保健学科

理学療法学専攻 12 期生

2016 年

卒業研究論文集 第12巻 2016年

目次

卒業研究論文

- 関節炎発症直後からの早期運動介入による疼痛軽減効果のメカニズムの検討
.....石川空美子・梶原康宏 1
- 運動—呼吸同調現象の発生に関連する因子の検討
.....岡田紗也花・吉野友恵・渡部 翼 9
- 動作時の下肢関節モーメントは表面筋電図と関節角度変化から推定できるか
～角度表現の改定による推定式の再考～
.....北口莉子・村田 茜 17
- 高齢女性の運動機能を評価する体力年齢推定式の作成及び妥当性の検討
.....後藤祐未・下岡有里 23
- ラットの股関節と膝関節を支配する二分軸索感覚ニューロンの神経解剖学的検索
—股関節疾患患者における関連痛の発生機序に関する基礎的検討—
.....澤田香南子・中澤弥玖 29
- スパンレース不織布と新型複合素材不織布の発塵性比較
.....田中聡行・中野智春 35
- 生物学的製剤治療を実施する関節リウマチ患者に対する下肢のリウマチ体操の併用について
.....堤智妃呂・米良隼紀 41
- 軽度要介護高齢者における疼痛の多面性が身体機能や日常生活活動に及ぼす影響
～二次要望事業対象者との比較から～
.....戸島七海 50
- 白血病モデルラットのヒラメ筋における形態学および組織化学的变化
.....増田彩香・村田千晶 56

関節炎発症直後からの早期運動介入による 疼痛軽減効果のメカニズムの検討

石川空美子・梶原康宏

要旨

本研究ではラット膝関節炎発症直後からの早期運動介入による疼痛軽減効果のメカニズムを探る目的で、脊髄後角における中枢性感作の状況を検討した。Wistar 系雄性ラット 26 匹を、①膝関節に関節炎を惹起させる関節炎群、②関節炎惹起後、患部をギプス固定する不動群、③関節炎惹起後、電気刺激によって低強度の筋収縮運動を行う運動群、④関節炎惹起後、電気刺激による感覚入力のみを行う刺激群、⑤対照群に振り分け、関節炎惹起後 7 日目に脊髄組織を採取し、CGRP に対する蛍光免疫組織学的染色を実施した。L2/3 の脊髄後角における CGRP の発現は、運動群と刺激群が関節炎群や不動群より有意に減少していた。また、L4/5 の脊髄後角における CGRP の発現は、運動群が関節炎群や不動群、刺激群より有意に減少していた。つまり、関節炎発症直後からの低強度の筋収縮運動の実施は、多分節におよんで中枢性感作を抑制することが示唆された。

はじめに

骨折後などの組織損傷の急性期においては、ギプス固定などによる患部の安静によって炎症の鎮静化を図るのが一般的である。しかし、ギプス固定などによる四肢の一部の不動は、二次的に廃用症状である拘縮や筋萎縮を引き起こすとともに、末梢からの刺激入力が増加することで神経系に感作や可塑的变化が生じ、痛みが惹起されるといわれている¹⁾。実際、Nakabayashi ら²⁾によると、ラット膝関節に起炎剤を投与し、関節炎を惹起させた後、患部である膝関節の運動を制限する目的でギプス固定を行った不動群はギプス固定を行っていない関節炎群より、患部である膝関節の圧痛閾値ならびに遠隔部である足底の痛覚閾値が起炎剤投与後 56 日目においても低下したままであったと報告している。これらのことから、関節炎などを含んだ組織損傷後においては、安静などによって患部を必要以上に不動状態に曝すと慢性痛に発展するリスクが高まるといえる。

一方、寺中ら³⁾は同様のラット膝関節炎モデルを用い、関節炎発症直後からの早期運動介入の効果について検討している。運動介入としては、

電気刺激装置を用いて患側の大腿四頭筋に低強度の筋収縮運動を行っており、この群、すなわち運動群は起炎剤投与後 28 日目において、患部である膝関節の圧痛閾値ならびに遠隔部である足底の痛覚閾値が対照群と同程度まで回復することを明らかにしている。そして、この運動介入効果は、起炎剤投与後 7 日目においてすでに認められている。そこで、寺中ら⁴⁾は上記の早期運動介入による疼痛軽減効果のメカニズムを探る目的で、起炎剤投与後 7 日目における患部である膝関節の炎症状況を免疫組織化学的に検討している。具体的には、炎症細胞の一つであるマクロファージのマーカーである CD68 に対する免疫組織化学染色を実施し、滑膜における陽性細胞数を検索している。また、この実験では経皮的末梢神経電気刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation ;TENS) による効果も検討する目的で、大腿四頭筋の筋収縮が確認できない程度の刺激強度で電気刺激した刺激群も設けている。そして、この結果では運動群のみ関節炎群や不動群、刺激群より CD68 陽性細胞数が有意に低値を示している。つまり、この報告から関節炎発症直後から低強度の筋収縮運動を行うと、患部の炎症が早期に改善することが示唆され、

このことによって患部由来の侵害刺激の脊髄後角への入力が増加し、中枢性感作が抑制され、結果的に遠隔部である足底の痛覚閾値、すなわち二次性痛覚過敏の早期軽減につながったのではないかと考えられる。しかし、これまでの先行研究では中枢性感作の状況については評価が行われていない。

そこで、本研究では関節炎発症直後からの早期運動介入による疼痛軽減効果のメカニズムを探る目的で、脊髄後角における中枢性感作の状況を検討した。

材料と方法

1. 実験プロトコル

1) 実験動物

実験動物には 8 週齢の Wistar 系雄性ラット 26 匹を用い、これらを実験動物として起炎剤である 3%カラゲニン・3%カオリン混合液を右側膝関節に注入し、関節炎を惹起させる群(以下、関節炎群; n=5)、同様に右側膝関節に関節炎を惹起させた後、同部位の運動を制限する目的でギプスで不動化する群(以下、不動群; n=5)、右側膝関節に関節炎を惹起させた後、電気刺激装置を用いて低強度の筋収縮運動を実施する群(以下、運動群; n=6)、右側膝関節に関節炎を惹起させた後、電気刺激装置を用いて筋収縮が惹起されない程度の感覚刺激入力を実施する群(以下、刺激群; n=5)、関節炎の疑似処置として生理食塩水を右側膝関節に注入する群(以下、対照群; n=5)に振り分けた。なお、今回の実験は長崎大学が定める動物実験指針に準じ、長崎大学先端生命科学支援センター・動物実験施設で実施した。

2) 関節炎の作製方法

関節炎群、不動群、運動群、刺激群の各ラットに対しては、三種混合麻酔薬の腹腔内投与によって麻酔を行い、右側膝関節周囲を剃毛した。そして、30 ゲージの注射針(NIPRO 社)を用いて、膝蓋靭帯の直上に刺入し、生理食塩水で溶解した 3%λ - カラゲニン(シグマ社)・3%カオリン(Wako 社)混合液 300μl を注入することで関節炎を惹起させた。なお、対照群に対しては上記と同

様の方法で生理食塩水 300μl を右側膝関節に注入する疑似処置を行った。

3) 膝関節の不動方法

不動群に対しては、起炎剤投与 1 日目に後述する行動学的評価を行い、関節炎の発症を確認した後、患部である右側膝関節を不動化した。具体的には、三種混合麻酔薬の腹腔内投与によって不動群のラットを麻酔した後、右側下肢を剃毛し、膝関節を最大伸展位の状態でギプスを用いて不動化した。なお、その際、足指は浮腫の発生と皮膚の状態を確認するために露出させ、ギプスの緩みや浮腫を確認した際には適宜巻き替えを行った。

4) 電気刺激の方法

運動群と刺激群に対しても起炎剤投与後 1 日目に後述する行動学的評価を行い、関節炎の発症を確認した後、以下の方法で患側の右側大腿四頭筋に対して電気刺激を行った。具体的には、三種混合麻酔薬の腹腔内投与によって麻酔を行った後、低周波治療器トリオ 300(伊藤超短波社)を用い、刺激周波数 50Hz、パルス幅 250μsec の条件で、1 日 20 分間、週 6 回の頻度で電気刺激を行った。運動群に対する刺激強度は 2~3mA とし、大腿四頭筋を 2 秒間収縮、4 秒間弛緩させることで膝関節伸展運動を誘発させた。一方、刺激群に対する刺激強度は大腿四頭筋の筋収縮が確認できない 1mA とし、感覚刺激のみを大腿四頭筋に入力した。

2. 行動学的評価

起炎剤もしくは生理食塩水の投与前日と投与後 1 日目ならびに 7 日目に患部である右側膝関節の腫脹と圧痛閾値ならびに遠隔部である足底の痛覚閾値を以下の方法で測定した。なお、投与後 1 日目の評価は関節炎群、不動群、運動群、刺激群の 4 群が同程度の関節炎を発症しているかを確認するために行っており、投与後 7 日目の評価は運動群と刺激群における介入効果を検討するために行っている。

1) 膝関節の腫脹の評価

患部である右側膝関節の腫脹は、ノギスを用

いて膝関節の内・外側裂隙間の横径を測定することで評価した。

2) 膝関節の圧痛閾値の評価

患部である右側膝関節の圧痛閾値は、覚醒下でプッシュプルゲージを用いて、膝関節外側裂隙部に圧刺激を加え、後肢の逃避反応が出現する荷重量(N)を測定することで評価した。なお、測定は5回行い、その平均値をデータとして採用した。

3) 足底の痛覚閾値の評価

遠隔部である足底の痛覚閾値は、4・15gの von Frey filament (以下, VFF; North Coast Medical 社)を用いて、それぞれで足底部を10回刺激し、その際の痛み関連行動(刺激時における刺激側後肢の逃避反応やなき声、非刺激側後肢をばたつかせる動きなど)の出現回数を測定することで評価した。

3. 脊髄後角における中枢性感作の評価

先行研究を概観すると、脊髄後角における中枢性感作の評価には様々なパラメータが用いられているが、本研究では Nakabayashi ら²⁾や Hamaue ら^{5,6)}の報告を参考にカルシトニン遺伝子関連ペプチド(calcitonin gene-related peptide, 以下, CGRP)の脊髄後角における発現状況を免疫組織的手法によって検索することとした。通常, CGRPはC線維の神経細胞体である小型細胞で産生され、その中枢側末端の入力先である脊髄後角の浅層(I-II層)で発現する。しかし、関節炎などによって強い侵害刺激が末梢から持続的に入力されると、A δ 線維やA β 線維の神経細胞体である中型・大型細胞からもCGRPが産生される phenotype switching(表現型の変化)が生じ、脊髄後角細胞の興奮性を増強させる。そして、その結果として脊髄後角の浅層のみならず、深層(III-VI層)においてもCGRPの発現が増加するといわれている^{7,8)}。つまり、脊髄後角におけるCGRPの発現状況を検索することで、中枢性感作の評価が行えるといえ、本研究でもこれをパラメータに採用した。

1) 試料採取

起炎剤もしくは生理食塩水の投与後7日目の行動学的評価が終了した後に、各群のラットの腹腔内に三種混合麻酔薬を投与し、麻酔を行った。そして、生理食塩水と0.1Mリン酸緩衝液(pH;7.4)で溶解した4%パラホルムアルデヒドで灌流固定を行い、L2~L5の脊髄組織を一塊として採取した。採取した脊髄組織は30%スクロース溶液に浸漬した後に、膝関節の髄節レベルにあたるL2/3ならびに足底の髄節レベルにあたるL4/5に分け、凍結包埋した。その後はそれぞれの試料について10 μ m厚の凍結切片を作製し、以下の手順に基づいてCGRPに対する蛍光免疫染色を実施した。

2) CGRPに対する蛍光免疫染色

Hamaue ら^{5,6)}の報告を参考に、一次抗体には anti-CGRP polyclonal antibody (1:1500 rabbit, ImmunoStar Inc, Hudson, Wisconsin), 二次抗体には goat anti-rabbit IgG conjugated to Texas Red[®] (1:1000, Vector Laboratories Inc, Burlingame, California)を用い、CGRPに対する蛍光免疫染色を実施した。次に、画像解析ソフト(NIS-Element Ver.3, Nikon Instruments Inc, NY, USA)を用い、200msecの露出時間でパーソナルコンピュータに取り込んだ脊髄後角の画像を浅層(I-II層)と深層(III-VI層)にトリミングし、それぞれの面積とその範囲の最大および最小輝度を自動算出すると同時に、最小輝度から最大輝度までの各輝度における画素数を算出し、その積を発光量とした。そして、各発光量の総和を総発光量とし、これを浅層、深層の面積で除したものをCGRPの発光強度とした。なお、解析は各個体5切片ずつ実施した。

4. 統計処理

各群の行動学的評価結果ならびにL2/3, L4/5それぞれの脊髄後角浅層・深層におけるCGRPの発現状況を統計学的に比較するため、一元配置分散分析(以下, ANOVA)ならびにFisherのPLSD法を用いた事後検定を適用し、有意差を判定した。なお、すべての統計手法とも有意水準は5%未満とした。

結果

1. 行動学的評価

1) 膝関節の腫脹

起炎剤投与後 1 日目は関節炎群, 不動群, 運動群, 刺激群の 4 群すべて対照群より有意に高値を示し, この 4 群間には有意差を認めなかった。また, 起炎剤投与後 7 日目は 4 群すべて投与後 1 日目より減少したものの, 対照群と比較すると有意に高値を示した(図 1a)。

2) 膝関節の圧痛閾値

起炎剤投与後 1 日目は関節炎群, 不動群, 運動群, 刺激群の 4 群すべて対照群より有意に低値を示し, この 4 群間には有意差を認めなかった。また, 起炎剤投与後 7 日目は 4 群すべて投与後 1 日目より増加したものの, 対照群と比較すると有意に低値を示した。しかし, 4 群間で比較すると運動群と刺激群は関節炎群や不動群より有意に高値を示した(図 1b)。

3) 足底の痛覚閾値

4g ならびに 15g の VFF とも同様の結果であり, 起炎剤投与後 1 日目は関節炎群, 不動群, 運動群, 刺激群の 4 群すべて対照群より有意に高値を示し, この 4 群間には有意差を認めなかった。一方, 起炎剤投与後 7 日目においては運動群のみ起炎剤投与 1 日目より減少し, 対照群とも有意差を認めなかった(図 2)。

2. 脊髄後角における CGRP の発現状況

1) L2/3 における CGRP の発現状況

膝関節の髄節レベルにあたる L2/3 の脊髄後角における CGRP の発現状況を比較すると, 浅層においては関節炎群と不動群が対照群より有意に高値を示した。一方, 運動群と刺激群は関節炎群や不動群より有意に低値を示し, これら 2 群は対照群とも有意差を認めなかった(図 3, 図 4a)。

次に, 深層においても関節炎群と不動群は対照群より有意に高値を示した。一方, 運動群と刺激群は関節炎群や不動群より有意に低値を示し, これら 2 群は対照群とも有意差を認めなかった

(図 3, 図 4b)。

2) L4/5 における CGRP の発現状況

足底の髄節レベルにあたる L4/5 の脊髄後角における CGRP の発現状況を比較すると, 浅層においては関節炎群, 不動群, 刺激群が対照群より有意に高値を示した。そして, 運動群はこれら 3 群より有意に低値を示し, 対照群とも有意差を認めなかった(図 5, 図 6a)。

次に, 深層においても関節炎群, 不動群, 刺激群は対照群より有意に高値を示した。そして, 運動群はこれら 3 群より有意に低値を示し, 対照群とも有意差を認めなかった(図 5, 図 6b)。

考察

本研究では, ラット膝関節炎モデルを用いて, 関節炎発症直後からの早期運動介入による疼痛軽減効果のメカニズムを探る目的で, 脊髄後角における中枢性感作の状況を CGRP をパラメータとして検索した。その結果, 患部である膝関節の髄節レベルにあたる L2/3 の脊髄後角における CGRP の発現状況に関しては, 浅層・深層ともに運動群と刺激群は, 関節炎群や不動群と比較して有意に減少していた。そして, この結果と相まって行動学的評価でも運動群と刺激群には膝関節の圧痛閾値の改善が認められた。先の寺中らの報告⁴⁾によると, 関節炎発症直後から低強度の筋収縮運動を行うと滑膜におけるマクロファージの集積が減少することが明らかになっている。つまり, この結果は患部の炎症が早期に改善することを示唆しており, このことによって患部由来の侵害刺激の脊髄後角への入力が増減し, 中枢性感作が抑制されたのではないかと推察され, 運動群の結果はこのことを反映していると思われる。

一方, 寺中らの報告⁴⁾によると, 関節炎発症直後から電気刺激による感覚刺激入力のみを行っても滑膜におけるマクロファージの集積は抑えることができず, 患部の炎症の早期改善にはつながらないとしている。しかし, 今回の刺激群の結果からは中枢性感作が抑制されることが示唆され, このメカニズムには他の要因が影響している

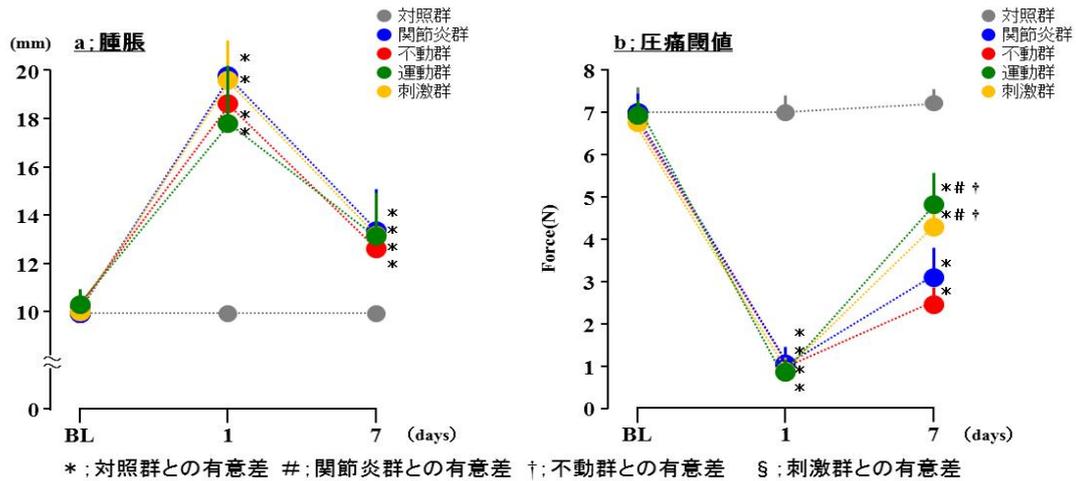


図1 膝関節の腫脹と圧痛閾値の変化

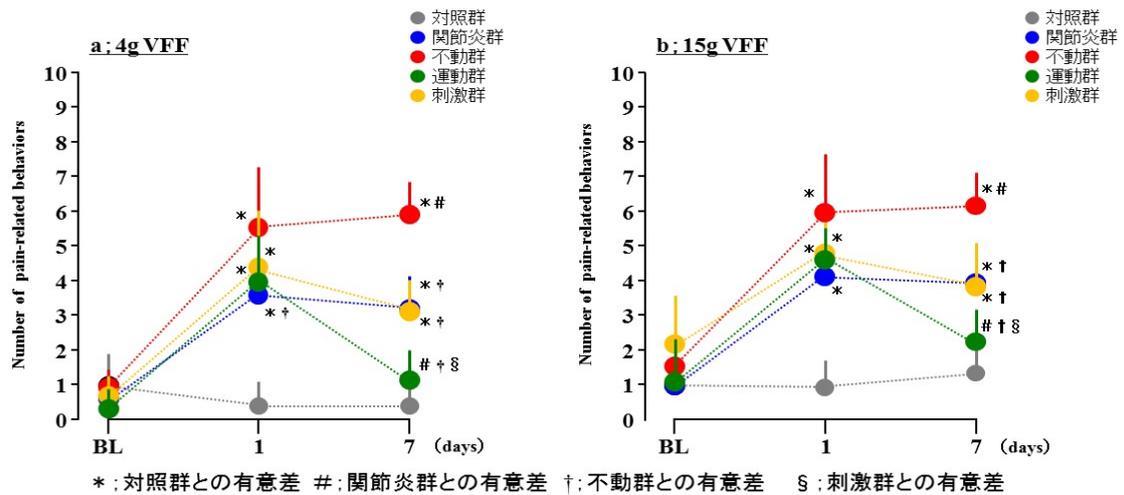


図2 足底の痛覚閾値の変化

と思われる。そして、今回の刺激群の電気刺激条件は臨床において疼痛性疾患にしばしば適用される TENS と同条件であり、その鎮痛メカニズムとされる下行性疼痛抑制系の賦活化が影響している可能性がある⁹⁾。しかし、詳細は不明であり、この点については今後の検討課題である。

次に、遠隔部である足底の髄節レベルにあたる L4/5 の脊髄後角における CGRP の発現状況に関しては、浅層・深層ともに運動群は関節炎群や不動群、刺激群と比較して有意に減少していた。そして、この結果と相まって行動学的評価でも運動群のみ足底の痛覚閾値の回復が認められた。つまり、患部の炎症が早期に改善することによる侵害刺激の脊髄後角への入力減少が脊

髄の多分節におよんだ可能性があり、このことが中枢性感作の抑制につながり、遠隔部における二次性痛覚過敏の早期軽減をもたらしたのではないかと考えられる。一方、今回の刺激群における L4/5 の脊髄後角における CGRP の発現状況は浅層・深層ともに対照群より有意に増加していた。そして、この結果と相まって足底の痛覚閾値にも回復は認められなかった。つまり、電気刺激による感覚刺激入力、すなわち TENS では脊髄の多分節への影響は少なく、その効果は実施部位に局限するのではないかと推察される。

以上のことから、関節炎発症直後からの低強度の筋収縮運動の実施は、患部の炎症の改善のみならず、多分節における中枢性感作を抑制

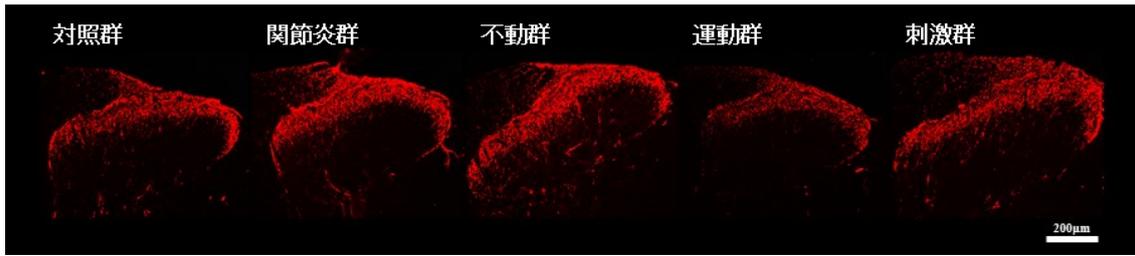


図3 L2/3におけるCGRPに対する蛍光免疫染色像

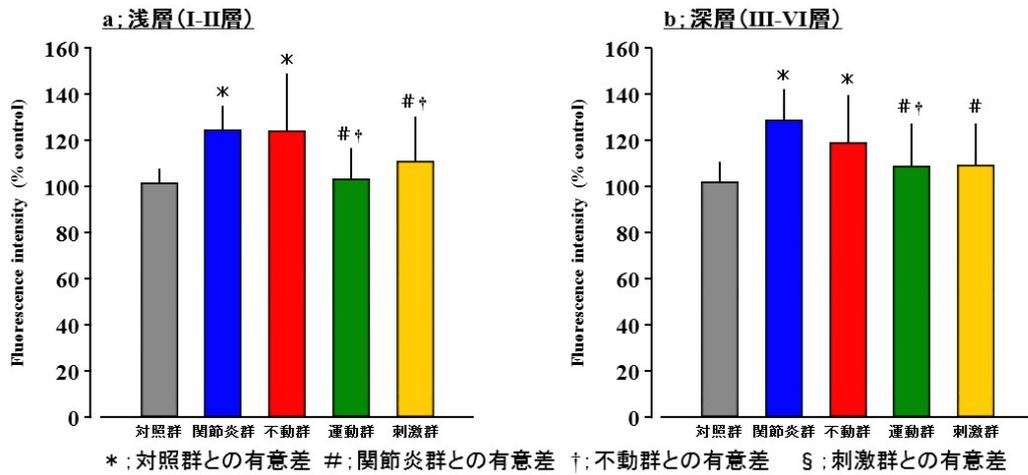


図4 L2/3の脊髓後角におけるCGRPの発現状況

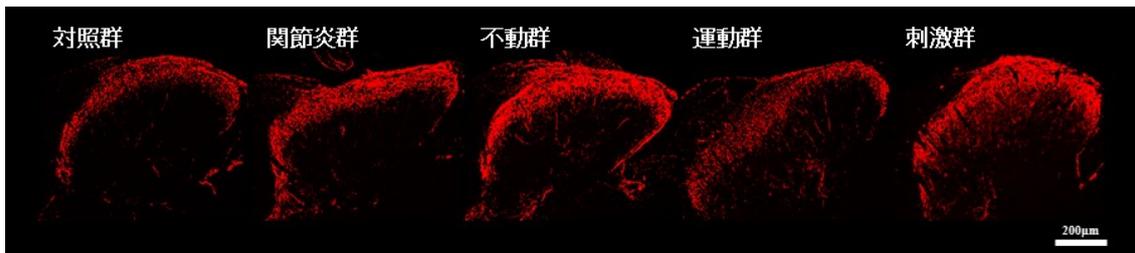


図5 L4/5におけるCGRPに対する蛍光免疫染色像

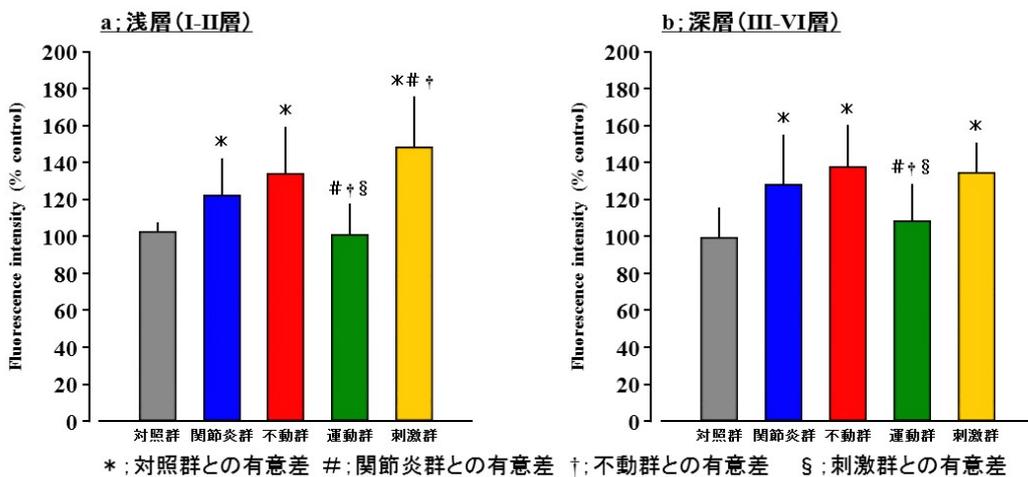


図6 L4/5の脊髓後角におけるCGRPの発現状況

し、遠隔部における二次性痛覚過敏の発生を早期に軽減できることが示唆された。

では、筋収縮運動の実施によってなぜ患部のみならず、遠隔部における疼痛軽減効果が認められるのか、この点について文献考察を進める。Nakabayashi ら²⁾によると、ラットの膝関節炎発症直後から同部位の運動を制限する目的でギプスで不動化すると、患部ならびに遠隔部である足底の痛覚閾値が低下し続けるが、その過程で、1日 60 分間、週 6 回の頻度で持続的他動運動を実施すると、患部のみならず、遠隔部である足底の痛覚閾値が有意に上昇し、あわせて脊髄後角浅層における CGRP の発現も減少したと報告している。つまり、今回の運動群と同様の効果は筋収縮を伴わない関節運動のみでも認められる可能性がある。一方、最近の研究によると筋収縮運

動は内因性の鎮痛物質であるカンナビノイドの発現を促すことが明らかになっており、これは運動誘発性疼痛抑制効果のメカニズムに関与していることが指摘されている^{10,11)}。つまり、今回の運動群に実施した筋収縮運動でもカンナビノイドの発現が生じている可能性もある。しかしながら、詳細については不明であり、以上のような点に関しては今後検討する必要があると思われる。

謝辞

今回の実験において、ご指導、ご協力いただいた長崎大学大学院医歯薬総合研究科運動障害リハビリテーション学研究室の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 沖田 実: 痛みの発生メカニズム—末梢機構, Pain Rehabilitation—ペインリハビリテーション. 松原貴子, 沖田 実, 森岡 周, 三輪書店, 東京, 2011, pp.134-177.
- 2) Nakabayashi K, Sakamoto J, et al. : Effect of continuous passive motion initiated after the onset of arthritis on inflammation and secondary hyperalgesia in rats. *Physiol Res.* 2016; 65: 683-691.
- 3) 寺中 香, 坂本淳哉, 他: ラット膝関節炎モデルに対する患肢の不動ならびに低強度の筋収縮運動が腫脹や痛覚閾値におよぼす影響. *PAIN RES.* 2014; 29: 152-160.
- 4) 寺中 香, 坂本淳哉, 他: 電気刺激を用いた感覚刺激入力ならびに筋収縮運動がラット膝関節モデルの痛みや炎症におよぼす影響. *Pain Rehabilitation.* 2015; 5: 66.
- 5) Hamaue Y, Nakano J, et al. : Immobilization-induced hypersensitivity associated with spinal cord sensitization during cast immobilization and after cast removal in rats. *J Physiol Sci.* 2013; 63: 401-408.
- 6) Hamaue Y, Nakano J, et al. : Effect of vibration therapy on immobilization-induced hypersensitivity in rats. *Phys Ther.* 2015; 95: 1015-1026.
- 7) Neumann S, Doubell TP, et al. : Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature.* 1996; 384: 360-364.
- 8) Nizan-Luques A, Devor M, et al. : Genotype-selective phenotypic switch in primary afferent neurons contributes to neuropathic pain. *Pain.* 2011; 152: 2413-2426.
- 9) Sluka KA, Walsh DM. : Transcutaneous electrical nerve stimulation and interferential therapy. *Ch11.* In: Sluka KA (eds): *Mechanisms and management of pain for the physical therapist*, 2nd ed, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2016, pp.203-223.
- 10) Galdio G, Remero TR, et al. : The endocannabinoid system mediates aerobic exercise-induced antinociception in rats. *Neuropharmacology.* 2014; 77: 313-24.
- 11) Galdio G, Remero TR, et al. : Acute Resistance Exercise Induces Antinociception by Activation of the Endocannabinoid System in Rats. *Anesth Analg.* 2014; 119: 702-715.

(指導教員:沖田 実)

運動—呼吸同調現象の発生に関連する因子の検討

岡田紗也花・吉野友恵・渡部 翼

要旨 【目的】運動—呼吸同調現象 (Locomotor Respiratory Coupling: 以下, LRC) において, その発生率には対象者によって大きなばらつきがあると報告されている. 本研究では, LRC 発生率と運動様式の慣れ, 有酸素能力, 運動年数, 肺機能, 消費エネルギー量との関連性を検討した. 【方法】若年健常者 22 名を対象とし, 事前調査, 肺機能検査, 心肺運動負荷試験を行った後, 無酸素性代謝閾値検出時点から 1 分前の強度 (W) で自由呼吸と LRC 誘発 (呼吸: 運動 = 1:2) の 2 種類の呼吸様式にて定常運動負荷試験を行った. ペダル周期と呼吸フローを測定し, LRC 発生率と各因子との関連を分析した. 【結果】対象者 22 名中, 誘発により LRC が発生した 14 名を解析対象とした. 自由呼吸時に比べ, LRC 誘発時で LRC 発生率は有意に上昇し, 最大酸素摂取量, 運動年数, 最大換気量との間に正の相関を認めた. 【結論】最大酸素摂取量, 運動年数, 最大換気量は LRC 発生率を推測する因子になることが示唆された.

目的

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 以下, COPD) を代表する呼吸器疾患患者の理学療法は, コンディショニング, ADL トレーニング, 全身持久力および筋力トレーニングといった運動療法によって構成される. 中でも運動療法は必須のプログラムであり, 頻度, 強度, 種類, 時間の設定が重要である¹⁾. これらに加え, 様々な動作と呼吸パターンを同調させるように呼吸方法を考慮する必要性も指摘されている²⁾. 呼吸方法を指導することで, 息こらえや浅くて速い呼吸パターンの出現を防ぐことができ, 呼吸困難の軽減に有用であるとされる³⁾. その機序の 1 つとして運動—呼吸同調現象 (Locomotor Respiratory Coupling: 以下, LRC) の関与が考えられる.

LRC とは, 歩行や自転車運動, 車いす駆動といった一定のテンポで行う四肢の運動と呼吸リズムが影響を受け, お互いの位相が同期化していく現象である⁴⁾. LRC の発生の程度は, 全呼吸数から運動と同調した呼吸数の割合で示され, これを LRC 発生率という⁴⁾. LRC を意図的に誘発することにより, LRC 発生率は上昇し, それに伴って呼吸困難⁵⁾や酸素摂取量⁴⁾, 運動時心拍数⁶⁾

の減少が報告されており, さらにその発生率が高いほど換気効率の改善がみられるとの報告⁷⁾もある. これらのことから, LRC による効果を得るためには, LRC 発生率を高めることが重要であると考えられる.

LRC を意図的に誘発することで LRC 発生率は上昇する. 先行研究での LRC 発生率に関して, 解良ら⁵⁾は 38.3~98.0%, 安福ら⁸⁾は 66.3±25.8%と報告しており, 対象者によって大きなばらつきが認められている. これには, LRC 誘発時の LRC 発生率に関連する因子があると考えられるが, これらに関する検討を行っている研究は少ない.

意図的な誘発を行わずに, 自然に LRC が発生する場合においては, 運動様式の慣れ⁴⁾や有酸素能力⁷⁾が LRC 発生率に関連する因子であると報告されている. また, 有酸素能力については, 運動年数⁹⁾や肺機能¹⁰⁾, 消費エネルギー量¹¹⁾との関連が指摘されている.

これらのことから私たちは, LRC 誘発時の LRC 発生率に関連する因子として, 運動様式の慣れや有酸素能力, さらに有酸素能力と関連する運動年数や肺機能, 消費エネルギー量が挙げられるのではないかと仮説を立てた. そのため本研究では, 運動様式の慣れ, 有酸素能力, 運動年数, 肺機能, 消費エネルギー量と LRC 発生率と

が関連するか検討することを目的とした。

対象

対象者数と除外基準は先行研究^{12,13)}に従った。すなわち、本研究への参加の同意が得られた若年健常者(長崎大学学生)24名を研究対象とし、除外基準は、呼吸器疾患、心疾患およびその既往、運動器疾患、喫煙歴を有する者とした。24名のうち2名が除外基準に該当し、22名(男性11名、女性11名)を対象者とした。対象者には、本研究の目的および手順、内容、リスクについて十分に説明し、書面にて同意を得た上で、安全面を重視して測定を行った。本研究は、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号16041401)。

方法

1. 研究デザイン

測定は2日間に分けて実施した。1日目に事前調査、肺機能検査、心肺運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test:以下、CPX)を実施し、2日目はランダムに2群に分け、クロスオーバー方式で①自由呼吸、②呼吸:運動=1:2によるLRC誘発の2種類の条件による定常運動負荷試験を同日に行った(図1)。これらすべての測定は同一の学内研究室で行い、2日以上の間隔を空けて実施した。

2. 測定項目

1) 事前調査

対象者には、測定日までの運動年数、自転車使用年数を事前調査用紙に記入させた。また、国際標準化身体活動質問票^{14, 15)}を用いて、消



図1 研究プロトコル

費エネルギー量を算出した。

2) 肺機能検査

スパイロメータ(ミナト医科学社製, AUTOSPIRO AS-507)を用いて、比肺活量(percent predicted vital capacity:以下, %VC), 努力性肺活量(forced vital capacity:以下, FVC), 1秒率(percent predicted forced expiratory volume in one second:以下, %FEV₁), 1秒率(FEV₁/FVC), 最大換気量(maximal voluntary ventilation:以下, MVV)を測定した。

3) CPX

自転車エルゴメータ(COMBI社製, ERGOMETER 232CXL), 呼吸ガス分析装置(ミナト医科学社製, エアロモニタ AE-300S), 心電図モニター(フクダ電子社製, BIO-SCOPE M100)を用いて、回転数を50rpmとし、20W/分のランプ負荷で行った。終了基準は、被験者が疲労困憊に至り、回転数50rpmを維持できなくなった時点とし、中止基準は参考文献¹⁾に従った。CPXによって得られた結果から、V-slop法を用いて無酸素性代謝閾値(anaerobic threshold:以下, AT)を算出した。また、最大酸素摂取量($\dot{V}O_2\max$)は運動終了30秒前から運動終了までの酸素摂取量($\dot{V}O_2/W$, kg/ml/min)の平均値を用いた。なお、呼吸

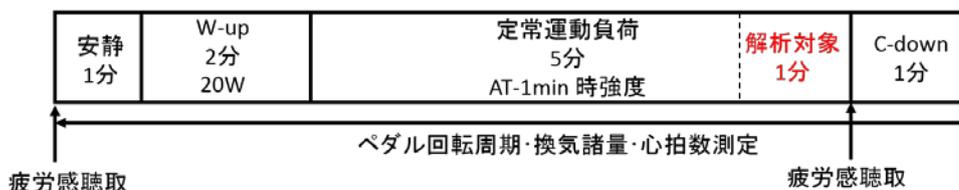


図2 定常運動負荷試験

W-up:ウォーミングアップ C-down:クーリングダウン

ガス分析装置はすべての測定前に自動校正を行った。

4) 定常運動負荷試験

安静 1 分、強度 20W でウォーミングアップ 2 分間の後、定常運動負荷を 5 分間、クーリングダウンを 1 分間行った(図 2)。定常運動負荷の強度は、CPX により算出した AT ポイントから 1 分前の運動強度 (W) で行った。回転数は、先行研究¹²⁾を参考に 40rpm とした。①から②(もしくは②から①)の測定の間は、安静時の血圧や心拍数(heart rate: 以下, HR)、自覚症が運動前の数値に戻るまで十分な休息をとった。②の呼吸様式においては、事前に練習を行った。具体的には、測定前に 1~2 分程度、メトロノームでリズムを取り、研究者で呼吸のタイミングを指導するとともに、対象者は足踏み等を行いながら呼吸と運動のタイミングをとる練習を行った。

換気諸量は呼気ガス分析装置を用い、breath by breath 法で $\dot{V}O_2/W$ 、換気効率($\dot{V}_E/\dot{V}O_2$)、分時換気量(\dot{V}_E)、呼吸数(respiratory rate: 以下, RR)を測定した。HR は心電図モニターを用いて測定した。測定値は後述する解析時間内の平均値を用いた。また、定常運動負荷試験の前後に対象者の自覚症(呼吸困難、下肢疲労感)を、修正ボルグスケールを用いて聴取した。

3. LRC の解析方法

LRC の解析は、運動テンポと呼吸リズムの同期を評価した。解析対象は、先行研究⁷⁾に従って定常運動負荷の最後の 1 分間とした。運動テンポと呼吸リズムは小型 9 軸ワイヤレスモーション

センサおよびワイヤレス 8ch ロガー(ロジカルプロダクト社製)を用いてサンプリング周波数 100Hz でデータ化し、コンピュータへ取り込んだ。この 2 つは無線信号により同時に測定を開始した。ワイヤレス 8ch ロガーはプラス領域のデータしか取り込めないため、1.5V の電圧を負荷して、呼吸フローの波形がすべて記録できるようにした。運動テンポは小型 9 軸ワイヤレスモーションセンサをエルゴメータのペダルに取り付け、ペダル位置が最上部から再び最上部に至るまでを 1 周期として測定した。呼吸リズムは、呼気ガス分析装置で測定した呼吸フローのアナログ信号をワイヤレス 8ch ロガーによりデジタル化した。その後、パーソナルコンピュータ上で運動テンポと呼吸リズムを同期表示させた(図 3)。

LRC 発生の基準は、先行研究^{13,16)}に基づき、運動と呼吸周期の位相差が安定していること(±0.1 秒以下の変動)、LRC 比が整数倍になっていること、これらの連続性(4 呼吸以上)が認められること、を満たす場合とした。LRC の発生率は、解析時間内で同調した呼吸数/解析時間内の呼吸数×100(%)とした。

4. 統計学的解析方法

LRC 発生率と運動年数、自転車使用年数、消費エネルギー量、%VC、FVC、%FEV₁、FEV₁/FVC、MVV、 $\dot{V}O_2\max$ との関連、 $\dot{V}O_2\max$ と運動年数、消費エネルギー量、%VC、FVC、%FEV₁、FEV₁/FVC、MVV については Pearson の積率相関係数を用いた。①と②の LRC 発生率、換気諸量、HR、自覚症の比較は対応のある t 検定もしくは Wilcoxon の符号付き順位検定を用いた。データ

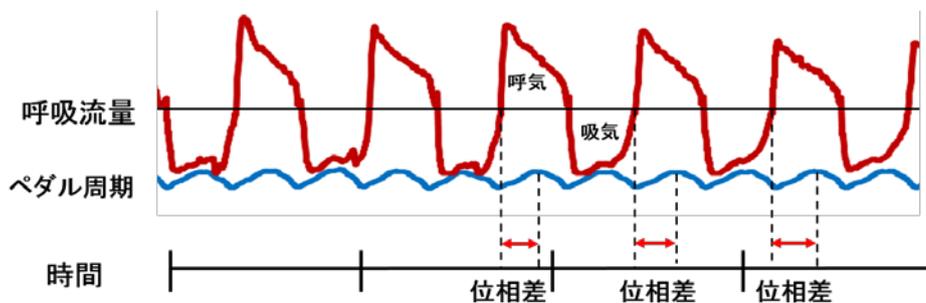


図 3 運動・呼吸同期解析

加速度計により測定したペダル周期と、呼気ガス分析装置より測定した呼吸フローの時間的变化を示す。呼気開始の点とペダリング最大点の差を位相差とした。

表 1 対象者の特性

	全体 (n=14)	男性 (n=8)	女性 (n=6)
年齢(歳)	21.6±1.8	22.1±2.2	21.0±0.9
BMI(kg/m ²)	21.0±2.5	21.9±2.9	19.7±0.9
AT-1min 時強度 (W)	73.9±24.3	88.5±17.9	54.3±17.0
運動年数(年)	6.0±4.6	7.9±4.3	3.5±4.0
自転車使用年数(年)	2.8±3.1	2.7±2.8	3.0±3.8
消費エネルギー量(kcal)	253.5±243.1	338.4±259.0	140.4±181.3
%VC(%)	93.3±12.4	97.8±12.0	87.3±11.0
FVC(L)	4.1±1.0	4.9±0.6	3.1±0.4
%FEV ₁ (%)	94.2±11.0	95.7±9.3	92.2±13.6
FEV ₁ /FVC(%)	88.1±4.7	87.0±4.7	89.6±4.5
MVV(L)	99.9±27.4	117.6±11.3	76.3±24.7
$\dot{V}O_2$ max (ml/min/kg)	35.6±7.1	40.6±4.7	29.0±2.6

Mean±SD

の値は平均値±標準偏差で示し、解析には IBM SPSS Statics Ver.21 を使用し、有意水準 5% 未満をもって統計学的有意とした。

結果

1. 対象者の特性

誘発で LRC が発生した 14 名を解析対象とした。解析対象者の特性を表 1 に示す。

2. LRC 発生率と各項目との相関

定常運動負荷試験の条件②での LRC 発生率と運動年数、自転車使用年数、消費エネルギー量、肺機能、 $\dot{V}O_2$ max との相関係数を表 2 に示した。LRC 発生率と運動年数、MVV、 $\dot{V}O_2$ max との間に有意な相関を認めた(図 4~6)。また、 $\dot{V}O_2$ max と運動年数、消費エネルギー量、肺機能との相関係数を表 3 に示した。運動年数、%VC、FVC、MVV が $\dot{V}O_2$ max と有意な正の相関がみられたが、その他の項目では有意な相関はみられなかった。

3. 自由呼吸と LRC 誘発時の比較

定常運動負荷試験の条件①と②の LRC 発生率、換気諸量、HR、自覚症を表 4 に示した。LRC 発生率のみ②で有意に高値を示した

表 2 ②LRC 誘発での LRC 発生率と各項目との相関係数

	相関係数
運動年数(年)	0.727*
自転車使用年数(年)	-0.147
消費エネルギー量(kcal)	0.532
%VC(%)	0.035
FVC(L)	0.434
%FEV ₁ (%)	0.418
FEV ₁ /FVC(%)	-0.187
MVV(L)	0.544*
$\dot{V}O_2$ max (ml/min/kg)	0.550*

*p<0.05

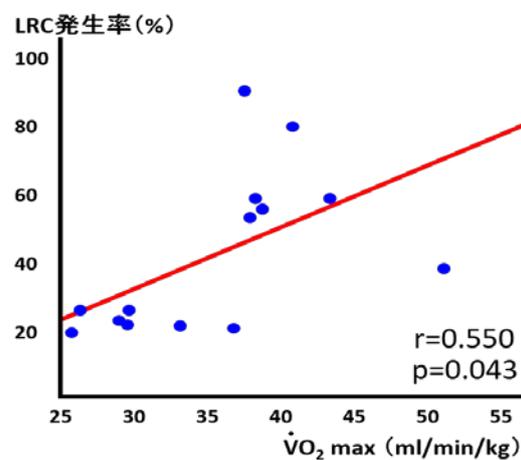


図 4 LRC 発生率と $\dot{V}O_2$ max の相関

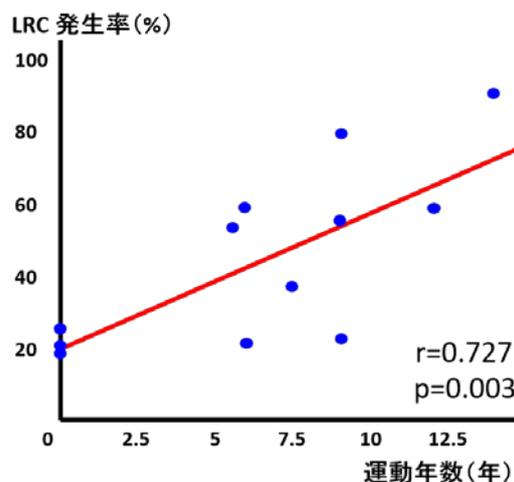


図 5 LRC 発生率と運動年数の相関

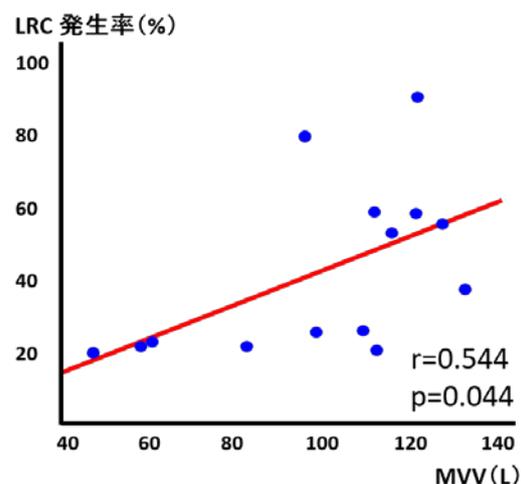


図 6 LRC 発生率とMVVの相関

表 3 $\dot{V}O_2\max$ と運動年数, 消費エネルギー量, 肺機能との相関係数

	相関係数
運動年数(年)	0.545*
消費エネルギー量(kcal)	0.392
%VC(%)	0.573*
FVC(L)	0.828**
%FEV ₁ (%)	0.253
FEV ₁ /FVC(%)	-0.290
MVV(L)	0.747*

*p<0.05 **p<0.01

表 4 ①自由呼吸と②LRC 誘発の換気諸量, HR, 自覚症の比較

	①自由呼吸	②LRC 誘発
LRC 発生率(%)	8.8±11.2	41.6±23.7*
$\dot{V}O_2/W$ (ml/min/kg)	18.2±5.2	18.0±5.4
$\dot{V}_E/\dot{V}O_2$	27.0±2.9	28.5±5.0
\dot{V}_E (l/min)	28.4±7.4	29.0±7.0
RR (rpm)	23.6±6.0	20.9±1.4
HR (bpm)	119.6±15.9	118.9±17.1
呼吸困難	2.5±1.2	2.6±1.1
下肢疲労	3.0±1.3	3.2±1.8

Mean±SD *p<0.05

(p<0.05). しかし, それ以外の項目では有意差はみられなかった.

考察

本研究では, LRC を意図的に誘発した際に, LRC が発生した対象者において LRC 発生率に関連する因子を検討した. その結果, LRC 発生率と関連が認められている有酸素能力の指標である $\dot{V}O_2\max$ との間に正の相関を確認することができた. さらに, LRC 発生率と運動年数および MVV との間にも正の相関が認められ, 先行研究にない新たな知見が得られた. 一方, LRC 発生率は, 意図的に誘発することにより上昇したものの, 先行研究^{4,7)}で確認されているような生理学

的効果は得られなかった.

LRC 発生率と関連する因子として, $\dot{V}O_2\max$, 運動年数, MVV が認められた. LRC 発生率と有酸素能力との関連は, Tamaki⁷⁾によって報告されており, 本研究では LRC 発生率と $\dot{V}O_2\max$ との間に正の相関を確認することができた. また, LRC 発生率との関連が認められた運動年数や MVV は, $\dot{V}O_2\max$ とも相関が認められたことから, 有酸素能力は LRC 発生率に関連する重要な因子であると考えられた. さらに, MVV については, $\dot{V}O_2\max$ との関連の他に, 健常者における運動時の換気予備能の因子の 1 つである¹⁷⁾とされていることから, 運動時の換気予備能が高いほど LRC 発生率が高くなるのではないかと考える.

一方で、%VC、FVCは $\dot{V}O_2\max$ との相関は見られたが、LRC発生率との相関はみられなかった。LRC誘発時の呼吸数は、誘発する際の呼吸と運動の比によって定められる。玉木ら¹⁸⁾は、LRCを誘発する際に定められた呼吸数が少ないほど1回換気量の代償が大きくなり、その場合に肺活量とLRC発生率に相関が認められると述べている。本研究では1:2によるLRC誘発であり、①自由呼吸と②LRC誘発での呼吸数に有意差はなく、この際に定められた呼吸数においては1回換気量による代償が大きくなかったと考えられ、相関がみられなかったと推測する。そのため、適切なLRC比を選択すれば、LRC発生率は肺活量に左右されないと考える。

また、消費エネルギー量と $\dot{V}O_2\max$ およびLRC発生率との相関は認められなかった。本研究において、消費エネルギー量は国際標準化身体活動質問票の回答から算出した予測値を用いており、実測値ではなかったため、実測による消費エネルギー量を必ずしも正確に表しているとはいえない。そのため、 $\dot{V}O_2\max$ と消費エネルギー量との相関はみられず、LRC発生率とも相関しなかったと推察する。

自転車使用年数についてもLRC発生率との相関は認められなかった。Bernasconiら⁴⁾は、LRC発生率と運動様式への慣れの効果を報告しており、本研究でも自転車エルゴメータを使用したことから、自転車を長年使用しペダリング運動に慣れた人の方が同調させやすいのではないかと考えた。しかし、この報告は、プロのサイクリストと一般人との比較であり、今回の対象者は測定日までの通学等で自転車を使用するといった程度であった。以上のことから、一般人の自転車使用年数はLRC発生率に関連する因子とならない可能性がある。

LRC発生率は意図的に誘発することにより上昇した。本研究では、下肢エルゴメータにおいて、自然にLRCが発生する場合に出現しやすい1:2の比率で誘発を行った¹⁹⁾。また、視覚および聴覚的刺激によって、LRCを誘発させることが容易になるため²⁰⁾、メトロノームを用い、研究者からの声かけも行うとともに測定実施前に練習を実施した。これらのことから、同調させやすい条件であ

ったため、誘発時で有意にLRC発生率の上昇がみられたと考えられる。一方、誘発を行ってもLRCが発生しなかった対象者もいた。本研究では、自然にLRCが発生しやすいAT強度⁷⁾よりも低強度で行ったことが原因として考えられ、このことから誘発において強度の調整も重要であることが示唆された。

本研究においてはLRCによる生理学的効果が認められなかった。解良ら²¹⁾は低強度での運動負荷ではLRCを誘発する利得が少ないと報告しており、また、岩本ら²²⁾は健常者においては低および中等度の運動では同調の効果がみられなかったと報告している。本研究の対象者も健常者であり、AT-1min時の強度は健常者にとっては低強度である可能性が大きく、LRCが発生しても生理学的効果は得られなかったのではないかと考える。

本研究の制限としては、対象者数が少なく十分な解析を行えなかったことや、消費エネルギー量が実測値でなかったことが挙げられる。今後は対象者数を増やし、消費エネルギー量の実測に基づいたデータを用いて詳細な解析を実施する必要があると考える。さらに、臨床現場においてCOPDを代表する呼吸器疾患患者への運動療法において、LRCを応用するための検討が必要である。

まとめ

本研究では、LRC発生率と運動様式の慣れ、有酸素能力、運動年数、肺機能、消費エネルギー量の関連性を検討した。その結果、LRC発生率と $\dot{V}O_2\max$ 、運動年数、MVVとの間に正の相関を認めた。これらはLRC発生率を推測する因子になると考えた。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導を賜りました神津玲教授、鶴崎俊哉准教授、依祐一助教、田中貴子助教、ならびに研究の実施にご協力とご指導をいただきました関係各位に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会, 日本呼吸器学会, 他: 呼吸リハビリテーションマニュアルー運動療法ー(第2版). 照林社, 東京, 2012, pp.25-41.
- 2) 玉木彰, 長谷川聡, 他: COPD医療スタッフからの提言 COPD急性増悪後の呼吸リハビリテーションと運動呼吸リズム同調を意識した運動トレーニング. COPD Frontier. 2004; 3(2): 181-185.
- 3) Bott J, Blumenthal S, et al.: Guidelines for the physiotherapy management of the adult, medical, spontaneously breathing patient. Thorax. 2009; 64(suppl 1): 1-51.
- 4) Bernasconi P, Kohl J: Analysis of co-ordination between breathing and exercise rhythms in man. J Physiol. 1993; 471: 693-706.
- 5) 解良武士, 長谷川聡, 他: 呼吸同調現象(LRC)の気道閉塞圧($P_{0.1}$)からの検討. 日本生理人類学会誌. 2008; 13(4): 219-226.
- 6) 長谷川聡, 玉木彰, 他: Locomotor Respiratory Coupling が運動中の呼吸循環応答に及ぼす影響. 理学療法学. 2001; 28(suppl 2): 345.
- 7) Tamaki A, Hasegawa S, et al.: Study of Locomotor Respiratory Coupling during Pedaling. Acta Med Hyogo. 2005; 30(2): 161-166.
- 8) 安福祐一, 玉木彰, 他: 定常運動負荷試験における運動開始時の運動ー呼吸リズム同調の誘発が酸素動態に及ぼす影響. 理学療法学. 2014; 41(suppl 2): 617.
- 9) 柴原拓哉, 大場友裕, 他: 最大酸素消費量レベルは持久性運動パフォーマンスにどれだけ貢献するのか? Doshisha Journal of Health & Sports Science. 2015; 7: 52-66.
- 10) 佐々木孝夫: 肺活量の測定. 呼吸. 1983; 2(1): 56-59
- 11) 内藤義彦: わが国における男性勤労者の身体活動量と循環器検診成績の関連: 身体活動量の把握方法の開発とその応用. 大阪大学 博士論文要旨集 Doctoral thesis abstracts. 1995.
- 12) 解良武士, 大島洋平, 他: ペダル回転数が運動呼吸同調現象誘導時の換気諸量と唾液クロモグラニン A の分泌に与える影響. 理学療法科学. 2011; 26(4): 531-535.
- 13) 宮本俊朗, 玉木彰, 他: 運動ー呼吸リズムが上肢エルゴメーター運動時の呼吸・換気応答に及ぼす影響. 理学療法学. 2012; 39(2): 67-72.
- 14) 国際標準化身体活動質問票 - 東京医科大学 | 公衆衛生学分野. [http://www.tmu-ph.ac/pdf/IPAQ%20Japanese%20version\(short%20version%20usual%20week\).pdf](http://www.tmu-ph.ac/pdf/IPAQ%20Japanese%20version(short%20version%20usual%20week).pdf) (2015年12月1日引用)
- 15) 村瀬訓生, 勝村俊仁, 他: 身体活動量の国際標準化ーIPAQ 日本語版の信頼性, 妥当性の評価ー. 厚生指標. 2002; 49(11): 1-9.
- 16) Hill AR, Adams JM, et al.: Short-term entrainment of ventilation to the walking cycle in human. J Appl Physiol. 1988; 65: 570-578.
- 17) 伊東真理, 木村雅彦, 他: 健常若年者における最大換気量検査後の呼吸終末二酸化炭素分圧の変化. 臨床理学療法研究. 2012; 29: 11-14
- 18) 玉木彰, 大島洋平, 他: ペダリング運動における運動-呼吸同調現象と肺機能の関係. 理学療法学 2008; 35(suppl 2): 571.
- 19) Bramble DM, Jenkins FA, Jr.: Mammalian locomotor- respiratory integration; implications for diaphragmatic and pulmonary design. Science. 1993; 262: 235-240.
- 20) Takano N, Deguchi H.: Sensation of breathlessness and respiratory oxygen cost during cycle exercise with and without conscious entrainment of the breathing rhythm. Eur J Appl Physiol. 1997; 76(3): 209-213.
- 21) 解良武士, 玉木彰, 他: 低強度での呼吸運動同調現象誘発が呼吸運動出力へ与える影響. 理学療法学. 2008; 35(suppl 2): 570.

- 22) 岩本えりか, 関川清一,他:低強度および中強度下肢運動時の呼吸様式の違いは運動-呼吸同調に影響を与えない. 理学療法学. 2009; 36(7): 341-347.

(指導教員:神津 玲)

動作時の下肢関節モーメントは、 表面筋電図と関節角度変化から推定できるか ～角度表現の改定による推定式の再考～

北口莉子・村田 茜

要旨

動作時の関節モーメントを測定するためには三次元動作解析装置や床反力計といった大掛かりな設備が必要とされ、臨床の現場などで測定することは困難である。そこで関節運動時の筋活動を筋電図で捉え、これに各関節の角度変化の情報を加味することで動作時の関節モーメントを推定できるのではないかと仮説を立てた。本研究ではハーフスクワットを基準動作とし、実測値の関節モーメントと筋電図情報、関節角度変化から推定式を作成し、立ち座りと歩行において、求めた推定値と実測値間で相関があるかを検討した。昨年の推定式に重力方向を加味したところ、推定式の相関は立ち座りでは低下したが、歩行では改善がみられた。ハーフスクワットと類似した動作だけでなく、応用動作においても推定式が適用できる可能性が示唆され、今後、骨盤や足部の要素の組み込み、タイムラグの修正などにより、より良い推定値が得られるのではないかと考察した。

はじめに

理学療法の臨床においては、多様な疾患で評価項目の中に「筋力」が含まれ、問題点として「筋力低下」が挙げられることが多い。「筋力」という言葉は日常的に使用されており、臨床では徒手筋力測定法やハンドヘルドダイナモメーターを利用した個別の静的な等尺性収縮時の「筋力」が評価されている。しかし、実際の動作の中において、本来「筋力」とは、筋張力によって関節を回転運動させようとする力、即ち「関節モーメント」として考えていく必要がある¹⁾。だが、現状では、日常生活に直結する動作時の「関節モーメント」を測定するためには三次元動作解析装置や床反力計といった大掛かりな設備が必要となってしまう^{2,3)}。

先行研究では、筋電図の筋張力測定において、等尺性収縮時には筋張力と筋電図の間には比例関係があることが分かっている⁴⁾。だが、動作時においては関節運動によって筋電図の電極と

筋の間に相対的な位置のずれが生じること、筋の発生する張力は筋の長さによって変化するなどの理由から動作時の筋張力を測定することは難しい。また関節運動には複数の筋が関与しており、「関節モーメント」は運動に関係する全ての筋張力の合力として表されるが、表面筋電図では深層の筋活動を捉えることは難しく、そもそも表面筋電図自体が複数の電気信号の合成波形となるためどの筋のどの部分に起因する信号なのかを特定することには限界がある⁵⁾。これらについては、歩行時において筋電図情報を取り入れた最適化手法により推定した個別の筋張力は、実測値との妥当性があり、筋電図情報を取り込んでいない別の下肢筋についてもこの最適化手法により筋張力が推定できると一定の成果が報告されている⁶⁾。しかし、これらの研究では限られた動作でしか検証されていないこと、個別の筋を測定する為にたくさんの電極が必要であることなどから、臨床の現場で測定することは困難であると考えられる。

そこで、そもそも臨床で多く用いられている徒手筋力検査法は筋力を6段階に分類する⁷⁾ということや、検査者によって少なからず測定基準に違いがあることなど曖昧な部分もあることから、動作時の関節モーメントも大まかに捉えても良いのではないかと考えた。このことから本研究室では詳細に個別の筋活動を捉えるのではなく、動作時の多関節における屈筋群と伸筋群の関節運動時の筋活動を筋電図で捉え、これに各関節の角度変化の情報を加味することで、動作時の関節モーメントを推定できるのではないかとという仮説を立てた。昨年の研究では、求めた推定式の信頼性は高く、基準動作と立ち座り動作間では比較的高い相関が得られ、仮説を検証するための一定の成果は得られたが、歩行においては相関が得られなかった。これは、角度表現の方法に重力方向の要素が加わっていなかったことに起因すると推察した。そこで、推定式を昨年のデータに重力方向を加味したものに変更し、膝関節のモーメントに着目して検証を行った。

運動学的考察

本研究では、身体を体幹部、大腿部、下腿部、足部の計7つの部位に分け、それらを一つの剛体リンクモデルとして考えることにした⁸⁾。リンク系として表現された人は、その模造物である人型ロボットと区別されないとされている⁹⁾。そこで、ロボットの関節制御を元に、関節角度や体節の長さなどの情報から関節モーメントを求めようと試みた(図1)。しかし、ロボットで仮に、足関節のモーメントを求めようとする際には、足関節より上方に位置する関節は固定されたものとして考える必要がある¹⁰⁾。ロボットで関節モーメントの推定式を立てることはできるが、それは釣り合いのとれた静止時のモーメントに過ぎず、人のような自由度の高いモデルには応用できないということがわかった。

そこで、三次元動作解析装置と床反力計を用いた従来の関節モーメントを測定する方法を見直すことにした(図2)。この方法はすでに確立されており、三次元動作解析装置で関節モーメントを求める式は、角加速度、各関節の位置座標

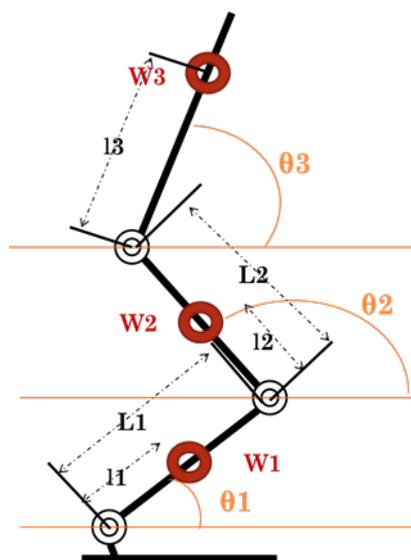


図1 ロボットの関節制御モデル

◎:各体節の重心 ○:関節 W:重量 θ:角度
L:体節の長さ l:遠位部の関節から重心までの距離

などから構成されており¹¹⁾、重力の要素も関係していることに気付いた。しかし、この重力という要素は、昨年度の推定式には反映されていない指標であった。加えて、上記したロボットに関しても同様に、重力が関与していたため、関節モーメントの推定式を作成するうえで、重力が重要な指標なのではないかと考えた。そこで、説明変数である大腿・下腿角度、角加速度において、重力方向を加味したものへと変更することで、よりよい推定式が得られるのではないかと仮説を立て、検証を行った。

準備・方法

昨年実施された実験は、下記の通りであった。

- 1) 研究対象
成人男性(研究グループ内1名)
- 2) データの収集方法・手順
・アニマ社製三次元動作解析装置, 床反力計:
三次元動作解析装置は、赤外線カメラで被験者に取り付けられた反射マーカの空間的位置を読み取り、これにより動作時の関節運動を記録・計測する。床反力計を組み合わせるこ

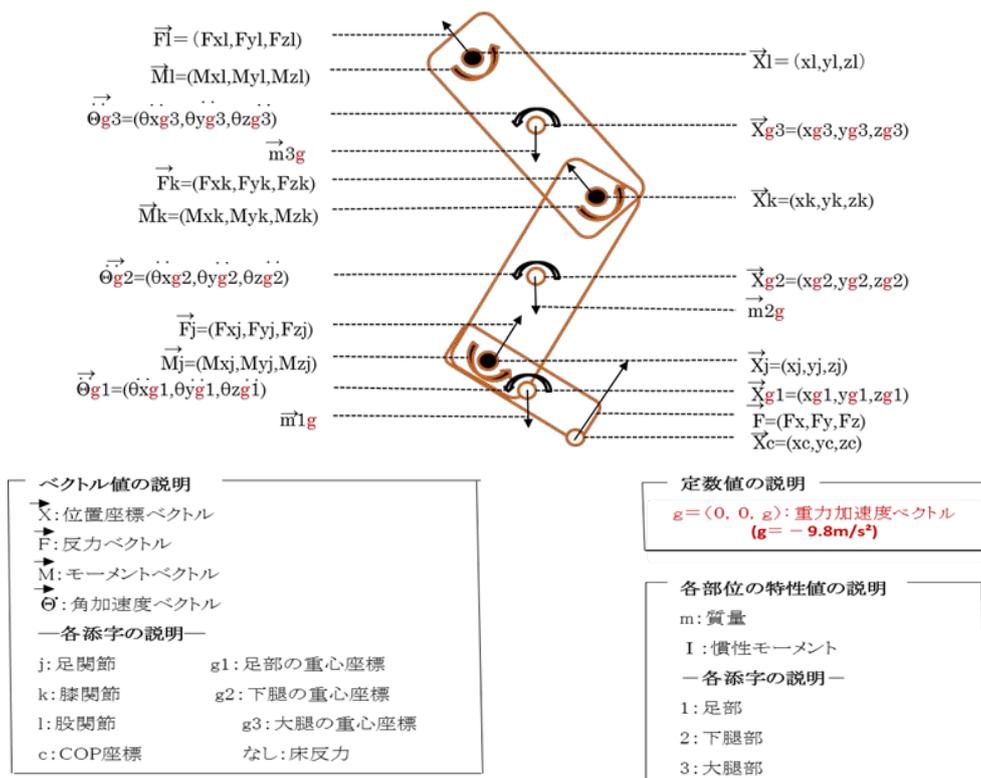


図 2 A 社より提供されたモデル

- とで、動作時の関節モーメントを算出する。
- ロジカルプロダクト社製ワイヤレス EMG ロガー
および 9 軸モーションセンサ:
筋力の活動量波形を記録すると同時に動作時
の関節運動を記録する。



図 3 各種センサーの取り付け位置

三次元動作解析装置用赤外線反射マーカ、表面筋電図及び 9 軸モーションセンサを配置した。

- メトロノーム:
一定のリズムを保持するため、検査の再現性を確保する。
- 実施動作
①ハーフスクワット、②立ち上がり、③歩行の 3 動作を計測する。

3) データの分析方法

昨年は三次元動作解析装置と床反力計から得られる各関節の角度と、これを角加速度になおしたもの、さらに筋電図情報を加え、推定式を作成した。今年、膝関節に焦点を絞り、大転子・膝関節点・足関節点の位置座標から、動作開始時の膝関節角度を求める。大腿中央・下腿中央に取り付けた 9 軸モーションセンサから得られる Z 軸方向の角速度を積分することで、動作時の角度変位が求められ、これを開始時の膝関節角度に足し合わせていくことで、角度の推移が分かる。そして、角速度を微分することで角加速度が求められる。

EMG ロガー、9 軸モーションセンサ、8ch データロガーは 1kHz だが、三次元動作解析装置は

100Hz のため、サンプリングが異なる。そのため、8ch データロガーでトリガーポイントを同定し、スタートを合わせる。加えて、三次元動作解析装置と同期するように、ダウンサンプリングを行う。

①で三次元動作解析装置と床反力計から求めた関節モーメントを目的変数、EMG ロガーと9軸モーションセンサから求めた関節角度・角加速度と各筋群からの IEMG を説明変数としてステップワイズ重回帰分析を行い、予測式を求める。求めた予測式に②立ち上がり・③歩行時の関節角度・関節角加速度と各筋群からの筋電図積分値を代入し推定値を求める。算出された推定値と、三次元動作解析装置・床反力計で得られた実測値を比較検討し、本法の有効性を検証する。

表 1 使用した計測データ

腸骨陵、大転子等はそれぞれ、XYZ 軸上での基準点からの距離を示しており、cm で表される。

		昨年	今年
三次元動作解析装置と床反力計	腸骨陵(cm)	使用	不使用
	大転子(cm)	使用	使用
	膝関節点(cm)	使用	使用
	足関節点(cm)	使用	使用
	中足骨(cm)	使用	不使用
	股関節(deg)	使用	不使用
	膝関節(deg)	使用	不使用
	足関節(deg)	使用	不使用
	膝関節モーメント	使用	使用
9軸	加速度	不使用	不使用
	角速度	不使用	使用
EMG	EMG	使用	使用
8ch	三次元動作解析装置から得られたトリガー	使用	使用

結果

表 2 に、基準動作となるハーフスクワット時の膝関節モーメントの実測値と筋電図、関節角度、関節角加速度情報を R 統計処理でステップワイズ

重回帰分析を行い得られた値を示した。この値を、重回帰分析の一般式に実測値の関節モーメント値を目的変数、各関節の角度、角加速度、筋電図情報を説明変数として代入し膝関節モーメントの各推定式を算出した。表 3 の重相関係数の値からは推定式の信頼性は高いといえる。

表 2 重回帰分析の結果

パラメータ	偏相関係数	F 値	p 値
IEMG1	-22.68	493.45	<0.001
IEMG2	-21.03	82.44	<0.001
IEMG3	-21.78	24.92	<0.001
IEMG4	-128.59	183.78	<0.001
大腿角加速度	0.00	0.01	0.93
大腿角度	0.00	0.04	0.84
下腿角加速度	0.00	1.30	0.25
下腿角度	0.31	417.64	<0.001

表 3 重相関係数

重相関係数	
膝関節モーメント	0.5615

図 4 には、立ち座り動作時、歩行時の三次元動作解析装置から得られた関節モーメントの実測値と推定式から得られた推定値を示し、さらにこれらの相関関係を表した散布図をそれぞれ図 5 に示した。一般に、決定係数 R^2 は 0.8 以上が非常に良い、0.5 以上が良い、0.25 以上がまあまあ良い、0.25 以下が良くないと言われている。立ち座りとの相関は 0.2713 であり、中程度の相関が認められた。歩行時の実測値と推定値の相関は 0.15 と満足の行く結果では無かったが、今年の 0.0007 と比較すると、格段に改善されたといえる。

考察

本研究において、基準動作であるハーフスクワ

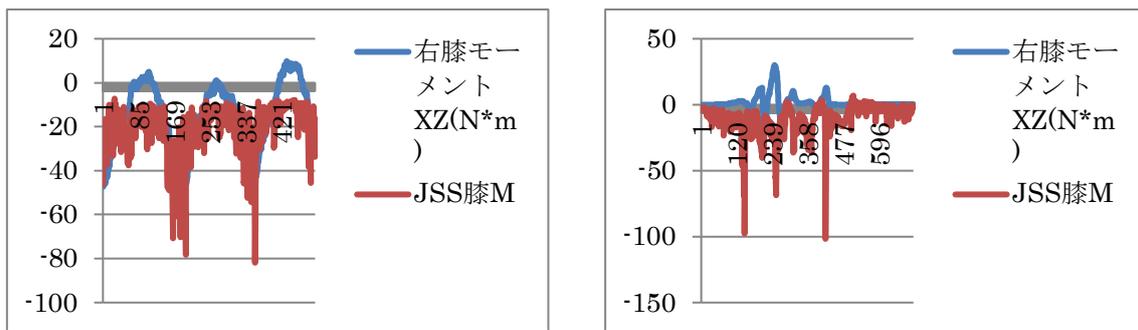


図 4 膝関節モーメントの実測値と推定値の比較

左図は椅子からの立ち座り動作, 右図は歩行時



図 5 膝関節モーメントの実測値と推定値の相関

左図は椅子からの立ち座り動作, 右図は歩行時

ットを基に立てた推定式は, 昨年度と同様に立ち座りとの相関は認められたが, 歩行動作では十分な結果が得られなかった. 昨年と比較すると, 部分的には相関は下がったが, 歩行のような, 基準動作であるハーフスクワットと類似しない動作において, より高い相関が得られた. このことから, 重力方向を加味した角度変化へと変更することによって, 歩行のような応用動作においても推定式が適用できる可能性が示唆された. 昨年では基準動作と類似した動作におけるモーメントの推定に特化していたが, 今年の検証によって汎用性が向上し, 実用化に近づいたのではないかと考える. 今後の改善点として, 以下の三点が挙げられる.

一点目は, 昨年のデータを用いて再検証を行ったため, 骨盤や足部の情報が不足しており, 股関節・足関節の重力方向に対する角度を求めることができず, 股関節・足関節のモーメントの要素を組み込めなかったことが挙げられる. 骨盤の傾きや, 股関節・足関節の要素が加わることで,

より良い推定値が得られるものとする. 新たにデータを取り直す際には, これらの不足していた情報も得た上で, 検証を行う必要があると考える.

二点目は, 表面筋電図と角度変化におけるタイムラグの修正を行うことである. 表面筋電図では, 筋線維から発生した活動電位を数値として得ることができるが, 筋活動が生じてから角度変化が起きるまでには, 若干のタイムラグが存在する. 本研究は, 筋電図と角加速度計を同時計測し, 相関関係を検証したが, 筋活動と角度変化が生じるタイミングをそろえることも, 改善点の一つであるとする.

三点目は, 動作が重力に抗したものであるか, 重力を利用したものであるかを考慮することである. 立ち上がりは重力に抗した動作であるのに対し, 座る際には重力を利用するが, 2つの動作では重力の影響により発揮される関節モーメントが異なる. 今回, 角度表現においては重力の要素を加味したが, このことを推定式を立てる上で考

慮に入れることも、課題の一つであると考える。

これらの課題が達成されることによって、より良好な推定値が得られるのではないだろうか。近年、筋電図測定機器の小型化や高性能化などのハ

ード面の進歩がこのような研究を可能にした一因であると考えられ、今後のさらなる検討により、臨床での応用を目指す。

参考文献

- 1) 細田多恵:小児理学療法学テキスト(改定第2版). 南江堂, 東京, pp.118
- 2) 橋本直樹, 大森弘則, 他:SIMM GAIT による歩行時の筋力変化の推定. リハビリテーション医学. 1999;36:754-754.
- 3) 佐藤春彦, Paul D. ANDREW:ビデオ画像による歩行時下肢関節モーメントの推定. 日本臨床バイオメカニクス学会誌. 1999;20:337-340
- 4) 鈴木大雅, 澁谷健一郎, 他:筋張力が表面筋電図に及ぼす影響. リハビリテーション医学. 2000; 37:690-690
- 5) 米国保健福祉省公衆衛生局疾病予防センター国立産業安全保健研究所:表面筋電図の人間工学応用(初版). (財)労働科学研究所出版部, 神奈川, 2004, pp.24-25
- 6) 田中悠也, 江原義弘, 他:筋電図情報を取り入れた最適化手法により推定した歩行時の筋張力の妥当性. 人間工学. 2010;46:215-221
- 7) Helen J, Hislop, Jacqueline Montgomery:新・徒手筋力検査法(原著第9版). 協同医書出版社, 東京, 2013, pp.2
- 8) 森田祐也, 藤江正克, 他:加速度センサを用いた左右分離床反力推定方法の検討. (社)日本機械学会[No.10-52]生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2010 講演論文集[2010.9.18-20,豊中]
- 9) 杉原知道:ロボット工学に基づく二足歩行制御の構成論的理解. 第75回ロボット工学セミナー「歩行の生理学/力学/制御理論と歩行支援ロボティクス」, 中央大学後楽園キャンパス, 2012, 12

(指導教員:鶴崎俊哉)

高齢女性の運動機能を評価する体力年齢推定式の作成及び

妥当性の検討

後藤祐未・下岡有里

要旨

本研究では長崎県在住の高齢女性 688 名を対象とした運動機能評価結果から、体力年齢推定式の作成を試みた。また、虚弱高齢者群 11 名と運動習慣のある一般高齢者群 10 名において、体力年齢と暦年齢を比較することによって、式の妥当性を検討した。測定項目は握力、開眼片足立ち、30 秒椅子座り立ち、8 の字歩行の 4 項目とし、体力年齢推定式は、 $-0.420 * (\text{握力 kg}) - 0.093 * (\text{開眼片足立ち 秒}) - 0.740 * (\text{椅子座り立ち 回/30 秒}) + 0.503 * (\text{8 の字歩行 秒}) + 0.486 * (\text{暦年齢 歳}) + 51.46$ となった。妥当性の検討については虚弱高齢者群 ($n = 11$) の体力年齢は暦年齢と比較し 5.9 歳、有意に高い値を示した。元気高齢者群 ($n = 10$) の体力年齢は暦年齢と比較し 5.2 歳と有意に低い値を示した。これより作成した式の妥当性は高く、今後地域での介護予防事業に使用出来ると考えられる。

緒言

現在我が国の高齢化率は 26.7% と急激に上昇し、今後 2060 年には人口の 39.9% が 65 歳以上となり高水準で高齢化が進展していくと予測されている¹⁾。そのため医療や介護のハイリスク層となる後期高齢者人口が増えることによる財政需要の増加が危惧される。平成 27 年度の介護保険法改正では、こうした社会保障費の増大を抑制する目的や高齢者世代の負担の公平化を目的として、一定以上の収入がある高齢者に対して 2 割の利用者負担を課すこととなった。このように介護保険制度を継続させていくための政策が進められていく一方で、今後は医療や介護のハイリスク層となる高齢者の健康寿命を延ばす、つまり元気な時から介護予防に取り組む対策も進めていく必要がある。

このような情勢の中、介護予防に関する政策において「介護モデル」から「介護＋予防モデル」に視点が移りはじめている。自治体の介護予防事業においては、運動機能面に特化した運動教室が開催されるようになり、その数は年々増加傾向にある。また、そのような教室への参加者の数も増える傾向にあり、社会全体で介護予防事業への関心が高まっていることがうかがえる²⁾。運動機能面に特化した介護予防事業を実施する

にあたって、運動介入の効果判定は事業評価に不可欠である。また、参加している高齢者に運動機能評価をフィードバックすることは、運動実践の動機付けとなり、介護予防事業の効果をさらに高めることにつながるであろう。このようにこれからの介護予防事業において、参加者の運動機能(体力)を評価することの意義は大きい。

高齢者に対する体力測定について、稲垣らは「高齢者個人の身体的な健康指標としての体力評価」「高齢者個人の QOL の指標としての体力評価」「地域や国家の社会的健康の指標としての体力評価」としている³⁾。このように高齢者の健康評価は個人の臨床的診断にとどまらない高齢者の生活機能の自立性の指標となることや、評価結果を社会的に把握することによって、高齢者の健康増進に向けた地域での保健活動に活かすことができると考えられる。自治体が開催する介護予防事業での運動教室は一般に地域にある公民館等で開催する場合も少なくない。これは地域での集いの場を育成することで地域で支え合える場を形成したいとの意図があるからである。そのような環境下において、事業評価や参加者の運動機能評価を行う場合、より簡易な機器を使用して、より簡便に、そして妥当な結果が得られるような方法で実施できることが望まれる。つまりデジタル力量計や全身反応時間測定器など

の高価かつ測定に技術を要する測定機器を用いる方法は、地域の公民館等での実施には不向きである。さらに体力測定項目が多すぎると高齢者の負担が大きくなるため、測定項目を絞り込むことも重要であろう。

測定結果のフィードバックは、高齢者であることを考慮し、容易に理解できるものがよい。一般的に、各測定項目を標準化し集団全体の中で各々の結果がどのレベルか提示する方法⁴⁾と各測定項目の得点から年齢尺度に変換し提示する方法⁵⁾とがある。前者の方法は項目毎の順位付けは分かるものの、総合的な体力の評価には適さない。後者においては、暦年齢に対して各々の体力年齢がどの程度の差なのか高齢者でも理解しやすい。田中ら⁶⁾は体力年齢での評価の意義として1)体力測定の総合結果を1つの数値として個人にフィードバックすることによってライフスタイル改善の必要性の有無を指摘することが可能となる、2)健康運動教室や体力作り教室など現場での対応として安全かつ効果的な運動指導のための具体的な基礎資料としても役立つ、3)高齢者では健康と体力との重なり部分が拡大することから体力年齢それ自体が健康度の一面を表すとしている。一方、体力年齢での評価は理解しやすいがゆえに一喜一憂しかねないため、フィードバックの際には配慮も必要である。

自治体での介護予防事業においては運動機能レベルの違う高齢者が参加している現状があることから、介護予防事業の現場で利用しやすいのは、虚弱高齢者と一般高齢者の区別のない同一のテストバッテリーであると考えられる。しかし、虚弱高齢者から一般高齢者まで適用範囲の及ぶ体力年齢推定式を作成している先行研究は少ない⁵⁾。そこで本研究では、高齢女性を対象として介護予防事業で取り入れやすい測定項目を基に体力年齢推定式を作成し、その妥当性を検討することとした。作成に当たっては長崎県在住の高齢女性から得られたデータを用いることとした。また妥当性の検討においては日常的に運動を実践している元気高齢者と運動機能に何らかの支障がある虚弱高齢者の体力年齢と暦年齢を比較することで検討することとした。

方法

1. 対象者

対象者は長崎県在住の高齢女性で、688名(75.7±6.0歳)を体力年齢推定式の作成に用いた。この688名は、自治体が主催する体力測定会に自ら応募、参加した者である。作成した体力年齢推定式の妥当性を検討するために虚弱高齢者11名(73.0±2.9歳)、元気高齢者10名(70.8±3.1歳)を用いた。ここでいう元気高齢者は長期にわたって週2回以上の自主的な運動を実践している者である。また、虚弱高齢者は厚生労働省作成が示す基本チェックリストの運動器関係(5項目)に1つ以上チェックのついた者である。

2. 体力測定項目

本研究で体力年齢推定式作成時に用いた体力測定項目として、握力、30秒椅子座り立ち、開眼片足立ち、8の字歩行の4項目を選択し、体力測定は各地域の公民館等で実施した。また、体力測定時は安全面に十分配慮して行った。厚生労働省の運動機能向上マニュアル⁷⁾が推奨している介護予防事業における測定項目は、握力、下肢筋力、開眼片足立ち、Timed Up and Go (TUG)、5m歩行時間である。本研究では、そのうちの握力と開眼片足立ちを選択した。また、全身の移動能力としてAAHPERD⁸⁾や重松ら⁹⁾により、信頼性が高いと報告されている8の字歩行を採用することとした。下肢筋力の評価として30秒椅子座り立ちを採用した。椅子から立ち上がる動作を利用した下肢筋力の評価は、ある回数を立ち上がるのに要した時間で評価する方法と決められた時間内に何回立ち上がったかで評価する方法がある。これまでに前者を用いた報告は多いが、地域在住高齢者の22-26%は椅子から5回連続して立ち上がることが出来ないとの報告もあり¹⁰⁾、運動機能レベルの異なる多くの高齢者を評価するには後者の方が優れている。Jones et al.の開発した30秒椅子立ち上がりテストは、中谷ら¹¹⁾により下肢筋力を簡便に評価する方法として有効性が報告されている。

3. 体力年齢推定式の作成及び妥当性

体力年齢推定式は李ら¹²⁾の手順に従って作

成した。一般高齢者(n = 688)のデータについて選択した4項目の説明相互間の相関係数を求め、これに主成分分析を施した。抽出された第一主成分から各個人の第一主成分得点を暦年齢と比較できるような尺度に変換した。また、作成した体力年齢推定式の妥当性を検討するため虚弱高齢者群の体力年齢と暦年齢および元気高齢者群の体力年齢と暦年齢を比較した。

4. 統計処理

体力年齢推定式の作成には主成分分析、体力年齢と暦年齢の平均値の比較には対応のあるt検定を用いた。SPSS Version21を使用し、統計的有意水準は5%に設定した。

結果

1. 体力年齢推定式の作成

表1に体力年齢推定式作成に用いた一般高齢者(n=688)の体力測定の結果を示す。

表1 一般高齢者(n=688)の体力測定結果

	暦年齢	握力	開眼	椅子	8の字
平均	75.7	22.9	25.3	16.6	23.3
標準偏差	6.0	4.1	20.4	2.9	4.9

表2に4項目の相関行列に主成分分析を行った結果を示す。

表2 主成分分析の結果

	第一主成分	共通性	第一主成分得点
握力(kg)	0.597	0.357	0.288
開眼片足立ち(秒)	0.657	0.432	0.316
椅子座り立ち(回/30秒)	0.747	0.558	0.360
8の字歩行(秒)	-0.855	0.730	-0.411
固有値	2.077		
固有値寄与率(%)	51.900		

第1主成分の固有値が2.077(全分散の51.9%を説明)であった。抽出した第1主成分から第1主成分得点を算出、体力スコアの式を算出した。この式は各項目における素データの標準得点{(測定結果-平均値)/標準偏差}に第一主成分の主成分得点係数を乗じ、その総和により体力スコアを求めるものである。

$$\begin{aligned} \text{体力スコア} = & 0.070 * (\text{握力 kg}) \\ & + 0.015 * (\text{開眼片足立ち 秒}) \\ & + 0.124 * (\text{椅子座り立ち 回 秒}) \\ & - 0.084 * (\text{8の字歩行 秒}) \\ & - 2.096 \end{aligned}$$

次に体力スコアの分布(0±1)を対象者全体の暦年齢分布に変換(75.7±6.0歳)し、体力年齢推定式を作成し、散布図を図1に示した[体力年齢 = (-1) × 6.0 × 体力スコア + 75.7]。さらにDubina et al.の提案した補正項(0.49CA-37.09)を加え、最終的な体力年齢推定式を作成した。

$$\begin{aligned} \text{体力年齢} = & -0.420 * (\text{握力 kg}) \\ & - 0.093 * (\text{開眼片足立ち 秒}) \\ & - 0.740 * (\text{椅子座り立ち 回/30秒}) \\ & + 0.503 * (\text{8の字歩行 秒}) \\ & + 0.486 * (\text{暦年齢 歳}) \\ & + 51.46 \end{aligned}$$

図2にこの体力年齢推定式から算出された体力年齢と暦年齢の散布図を描いた。体力年齢と暦年齢の間には、r=0.766の相関係数を示した。また体力年齢をy軸に暦年齢をx軸にとった回帰式とidentity lineとの間に回帰係数及び切片ともに有意差はなかった。

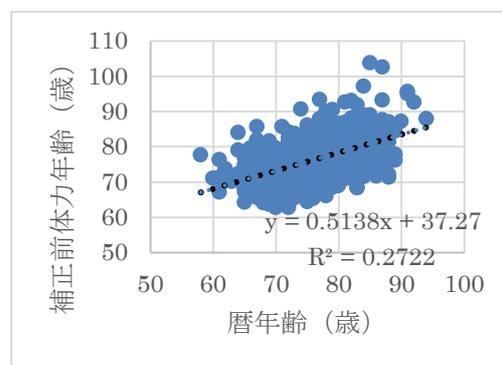


図1. 補正前体力年齢と暦年齢

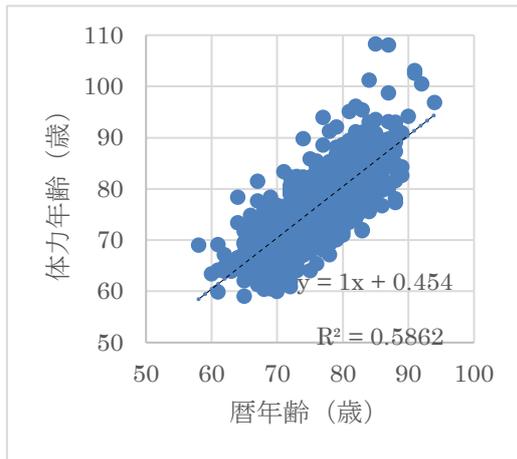


図 2. 体力年齢と暦年齢

2. 作成した体力年齢推定式の妥当性

作成した体力年齢推定式から、各群の体力年齢を算出した(図 3, 4). 虚弱高齢者群(n = 11)の体力年齢の平均は 78.9 歳で暦年齢の平均 73.0 歳と比較し有意に高い値を示した. 元気高齢者群(n = 10)の体力年齢の平均は 65.6 歳で暦年齢の平均 70.8 歳と比較し有意に低い値を示した.

考察

本研究では介護予防事業の中の「運動器の機能向上プログラム」で取り入れやすい体力年齢推定式を作成した. 体力測定項目の選択基準として、厚生労働省による運動器の機能向上マニュアルにて推奨されている項目を参考にすることとした. このマニュアルは、介護予防事業を実施するにあたって、運動介入の効果を判定するための運動機能水準や体力水準の把握が義務づけられている. 推奨されている体力測定項目は握力(前腕筋力)、開眼片足立ち(静的平衡性)、Timed Up & Go Test(機能的移動能力)、下肢筋力(大腿四頭筋の静的最大筋力)、5 m 最大歩行(最大歩行能力)であり、体力要素として下肢筋力を中心とした筋力や移動能力、平衡性などが重視されている. そこで本研究では、地域の公民館などの特殊な器具がない状態かつ測定者に技術を必要としない測定項目であること、元気高齢者から虚弱高齢者まで様々なレベルにおいても使用できることを条件として、まず握力と開眼

片足立ちを選択した.

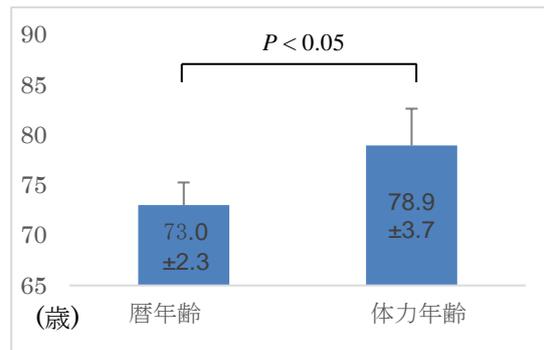


図 3. 虚弱高齢者での比較

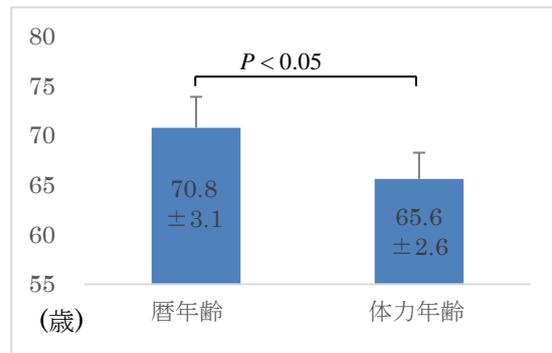


図 4. 元気高齢者での比較

次に下肢筋力・移動能力要素の測定項目として、本研究では 30 秒椅子座り立ちと 8 の字歩行を取り入れた. 移動能力成分として AAHPERD が提案している 8 の字歩行は、60 歳以上を対象とする敏捷性、動的バランスを総合的に評価するテストとされており^{13,14)}、一般的な 8 の字歩行に対して椅子の着座や左右両回りのカーブ路を用いるために応用的な歩行能力を評価できる. 日本老年医学会が提唱する虚弱の診断基準の中に、身体の活動レベルの低下や歩行速度の低下とあり、虚弱高齢者と元気高齢者との差が生じやすい移動能力成分の評価として 8 の字歩行を採用した. 次に下肢筋力成分としての 30 秒椅子座り立ちは、自立生活に欠かせない起立動作を含み、生活に応用できる下肢筋力の評価となる. 先行研究¹⁰⁾からも信頼性の高いテストであり、簡便で多くの高齢者を評価できるため採用した.

本研究では長崎県在住の 65 歳以上の女性 688 名に対して上記の評価を行い、その結果を用いて体力年齢推定式を作成した. なお体力測定結果(表 1)は先行研究⁵⁾と近似した値であり、

平均的な運動機能レベルであると考えられる。作成した推定式は暦年齢との間に $r=0.766$ の有意な相関関係を示した。これは、体力年齢が暦年齢の分散の58.6%を説明していることを意味している。この説明率は先行研究¹⁴⁾($r = 0.73$, 説明率53.3%)と同様の値であったため、本研究における体力年齢と暦年齢の相関関係は適当であると考えられる。本研究で作成した体力年齢推定式の妥当性を検討するために、虚弱高齢者11名の体力年齢と暦年齢、元気高齢者10名の体力年齢と暦年齢を比較した。明らかに体力が低いと考えられる集団に作成した体力年齢推定式を適応した先行研究では、体力年齢が暦年齢よりも有意に高く、また運動習慣のあるものは体力年齢が暦年齢よりも低く出ると報告されている¹²⁾。本研究でも虚弱高齢者の体力年齢は暦年齢よりも有意に6.0歳高く、元気高齢者は5.2歳有意に低く算出され、先行研究と同様の結果が得られたことより、今回作成した推定式は妥当であると考えられる。以上のことより本研究で作成した体力年齢推定式は、4つの体力評価項目を遂行できる虚弱高齢者から元気高齢者まで幅広い対象者に適用できることがいえ、地域での介護予防事業での活用が期待できる。

年齢尺度による体力年齢推定式の使用に関する今後の課題としては、フィードバック時の適切なフォローアップの必要性やより虚弱高齢者でも測定可能な項目に代替した変換式の作成などがあげられる。前者に関しては、体力年齢を用いた評価結果の返却は、容易に体力を把握でき

理解しやすい反面、結果に対し一喜一憂することがあり、体力年齢が暦年齢より高く算出された参加者において、継続的に体力測定に参加する割合が低い傾向にある。そのため、返却時における適切な指導を行っていかねばならない¹⁵⁾。また後者に関しては、8の字歩行や30秒椅子座り立ちは高次の能力を必要とするため、より虚弱な高齢者は実施が難しいことがある。その場合評価結果の欠如により正確な体力年齢を算出することができない。欠如した評価結果を補う代替の評価項目を使用した変換式を作成している先行研究はない。今後はより虚弱な高齢者に向けた代替の変換式を作成する必要があると考えられる。

結語

本研究では介護予防事業で利用しやすい高齢者の体力年齢推定式を作成し、その妥当性を検討した。本研究で作成した推定式から得られる体力年齢は虚弱高齢者から元気高齢者まで妥当に評価できることが示唆された。

謝辞

体力測定会にご参加頂いた皆様と、本研究にてご尽力頂いた中垣内研究室の皆さまに厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ:平成28年度厚生労働白書(平成27年度厚生労働行政年次報告)―人口高齢化を乗り越える社会モデルを考える。 <http://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16/> (2016年12月12日引用)
- 2) 厚生労働省ホームページ:平成23～27年度 介護予防事業及び介護予防・日常生活支援総合事業報告。 http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/yobou/tyousa/h23.ht [ml](http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/kaigo_koureisha/yobou/tyousa/h23.html) (年12月12日引用)
- 3) 稲垣敦, 桜井礼子, 他:老人保健法の基本健診を利用した高齢者の体力テストの必要性和テスト

- 項目の素案. 看護科学研究. 2005; 6: 2-15.
- 4) 文部科学省ホームページ:新体力テスト実施要項.
http://www.mext.go.jp/a_menu/sports/stamina/05030101/001.pdf (2016年12月12日引用)
 - 5) 中垣内真樹, 吉田大輔, 他:要介護予防事業で利用できる高齢者の体力年齢推定式作成の試み. 長崎大学 大学教育機能開発センター紀要. 2010; 1: 17-23.
 - 6) 田中喜代次, 李美淑:高齢社会における健康・体力評価の意義. 筑波大学体育科学系紀要. 1995; 18: 27-36.
 - 7) 厚生労働省ホームページ:介護予防マニュアル(運動器の機能向上マニュアル)第3章
http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/05/dl/tp0501-1_03.pdf (2016年12月12日引用)
 - 8) Osness W.H.: Physical Activity for the Older Adult. Assessment of physical function among older adults. Leslie D.K. (Ed), Mature stuff. American Alliance for Health, Physical Education, Recreation, and Dance, Virginia. 1989, pp. 93-118.
 - 9) 重松良祐, 中村容一, 他:高齢男性の日常生活に必要な身体機能を評価するテストバッテリー. 体育学研究. 2000; 45: 225-238.
 - 10) Ferrucci L, Guralnic JM, et al., Departures from linearity in the relationship between measures of muscular strength and physical performance of the lower extremities: the women's health and aging study. The journal of Gerontology.1997; 52: 275-285.
 - 11) 中谷敏昭, 灘本雅一, 他:日本人高齢者の下肢筋力を完全に評価する 30 秒椅子立ち上がりテストの妥当性. 体育学研究. 2002; 47: 451-461.
 - 12) 李美淑, 松浦義行, 他:中高年男性の体力年齢の評価. 体力化学. 1993; 42: 59-68.
 - 13) 溝田勝彦, 村田伸, 他:最大努力下での 8 の字歩行テストの妥当性と信頼性. ヘルスプロモーション理学療法研究. 2014; 4: 1-6.
 - 14) 田中喜代次, 藪下典子, 他:経年的体力調査に対する脱落高齢者および継続高齢者の特徴. 体育学研究. 2010; 55: 513-524.
 - 15) 藪下典子, 吉川和利, 他:高齢男性における体力年齢推定式の提案. 民族衛生. 2004; 70: 196-206.

(指導教員:中垣内真樹)

ラットの股関節と膝関節を支配する

二分軸索感覚ニューロンの神経解剖学的検索

—股関節疾患患者における関連痛の発生機序に関する基礎的検討—

澤田香南子・中澤弥玖

要旨

変形性股関節症をはじめとした股関節疾患では、患部周囲に加え膝関節前面に関連痛が認められることが多く、その発生メカニズムには二分軸索感覚ニューロンの存在が関与している可能性が考えられる。そこで、本研究では、ラットを検索対象として、股関節と膝関節を支配するニューロンについて神経解剖学的に検索し、二分軸索感覚ニューロンの存在について検討した。結果、股関節と膝関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンの存在が明らかになり、これは L2～L4 髄節に多く分布していることが示唆された。これらのことから、前述した股関節疾患患者の関連痛の発生にはこのような神経解剖学的特徴が関与していると考えられる。

はじめに

一般に、患部の遠隔部に生じる痛みは関連痛と呼ばれ、変形性股関節症をはじめとした末期股関節疾患患者においては、下肢に広汎に認められることが知られている。Hsieh ら¹⁾の報告によれば、人工股関節全置換術 (Total hip arthroplasty, 以下, THA) 施行予定である末期変形性股関節症患者の 35.4% が膝関節前面に痛みを有しているという。また、同様に末期股関節疾患患者における痛みの発生頻度について調査した Sakamoto ら²⁾の報告では、患部の遠隔部のなかでは膝関節前面における痛みの発生頻度が最も高く、これは運動時に顕著であることが示されている。加えて、THA 施行後の T 字杖歩行獲得が通常より遅延する患者群では、術前に膝部以下に痛みを有している割合が有意に高いことが報告されており³⁾、膝関節前面にみられる関連痛は THA 施行後の歩行能力向上の阻害因子となる可能性が示唆されている。しかしながら、このような関連痛の発生メカニズムについては先行研究では明らかにされていない。

このような関連痛の発生メカニズムについては諸説あり、その 1 つに一次侵害受容ニューロンが関連痛の発生に関与するとして関連痛の末梢説⁴⁾がある。これは、一次侵害受容ニューロンの中には末梢側の軸索が二分して、末梢の異なる遠隔部を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンが存在しており、このニューロンの一方の軸索が支配する領域において炎症が惹起されると、他方の軸索に軸索反射が誘起され、その末端で神経性炎症が生じることで患部の遠隔部に関連痛が発生するというものである。実際に、二分軸索感覚ニューロンについては、ラットなどを対象にした基礎研究においてその存在が確認されており、具体的には、ラットの椎間関節と下腿後面の皮膚を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンや肩甲骨腕関節と肩峰下滑液包を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンの存在が報告されており^{5, 6)}、これらが腰部痛患者における下腿後面の関連痛や肩関節周囲炎患者における肩関節周囲の関連痛の発生メカニズムに関与しているのではないかと考えられている。

これらの先行研究を参考にすると、前述した

末期股関節疾患患者の膝関節前面にみられる関連痛についても、同様の発生メカニズムが関与しているのではないかと仮説できる。すなわち、股関節と膝関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンが存在しており、股関節に炎症が生じると、これを起源とした軸索反射によって膝関節に神経性炎症が生じることで関連痛が発生すると仮説できる。しかしながら、股関節と膝関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンの存在についてはこれまで報告されていない。そこで、本研究ではラットを用いて、股関節と膝関節を支配するニューロンについて神経解剖学的に検索し、二分軸索感覚ニューロンの存在について検討することとした。

材料と方法

1) 実験動物

実験には、7週齢のWistar系雄性ラット8匹を用いた。なお、本研究は、長崎大学の動物実験指針に準じ、先端生命科学支援センター・動物実験施設において実施した。(承認番号:1602191285)

2) 逆行性神経トレーサーの投与方法

本研究では、2種類の逆行性神経トレーサー、すなわち、ニューロンの細胞質に取り込まれて青色に発光するFast Blueと、ニューロンの核に取り込まれて黄色に発光するNuclear Yellowの二つを用い、前者を股関節腔内に注射し、後者を膝関節腔内に注射することで両関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンを検索することとした。

具体的には、実験開始時に、すべてのラットに3種混合麻酔薬(塩酸メドミジン0.375mg/kg, ミタゾラム2 mg/kg, 酒石酸ブトर्फアノール2.5 mg/kg)を腹腔内へ投与して麻酔した後、ラットを側臥位にし、皮膚と大殿筋を縦切開した。続いて、中殿筋・外側広筋を露出させ、これらを鈍的に離開し、前股関節包を露出した。そして、31ゲージ注射針付シリンジ(ニプロマイシヨット)を用いて2% Fast blue 溶液10 μ lを前外側から関節腔内に注射した。次に、Fast blue 溶液を注射した48時間後に、前述と

同様の方法にてすべてのラットに麻酔を行った後、ラットを背臥位にし、膝関節の皮膚を縦切開後、膝蓋靭帯を露出させた。そして、3 前述の31ゲージ注射針付シリンジを用いて、2% Nuclear Yellow 溶液50 μ lを膝蓋靭帯から膝関節腔内に投与した。

3) 試料採取

脊髄神経節(Dorsal root ganglia, 以下、DRG)の摘出は、Nuclear Yellow 溶液注射48時間後に実施した。具体的には、麻酔下のラットの左心室より生理食塩水を灌流して脱血を行い、その後、4%パラホルムアルデヒドを灌流し、組織固定を行った。灌流固定後は股関節と膝関節の支配神経節にあたるL1 髄節からL5 髄節におけるDRGを摘出し、4%パラホルムアルデヒドに浸漬して4°C下において24時間後固定をした後、10%スクロース液および30%スクロース液にて置換し、OTCコンパウンドを用いて凍結包埋を行った。

4) 組織学的検索

凍結包埋したDRGについては、クライオスタットを用いて μ m厚の凍結横断切片を各DRGにつき9切片作成し、蛍光顕微鏡下(励起光波長:355-402nm, 透過光波長:415-570nm)で、Fast Blue および Nuclear Yellow ならびに両者に標識された神経細胞を観察した。そして、観察した蛍光像を、顕微鏡用デジタルカメラを用いて200倍の拡大像で撮影し、コンピューター内に取り込んだ。また、蛍光顕微鏡で観察した切片に対してはHematoxylin & Eosin 染色(以下、H&E染色)を実施し、光学顕微鏡下で観察した後、染色像を100倍の拡大像で撮影し、コンピューター内に取り込んだ。

5) 画像解析

今回の蛍光顕微鏡での観察条件下では、神経細胞において僅かに青色の自家蛍光が観察されることから、各逆行性神経トレーサーに標識された神経細胞を計数するにあたっては、以下の手順で自家蛍光の最大輝度を測定した。すなわち、逆行性神経トレーサーを注入してい

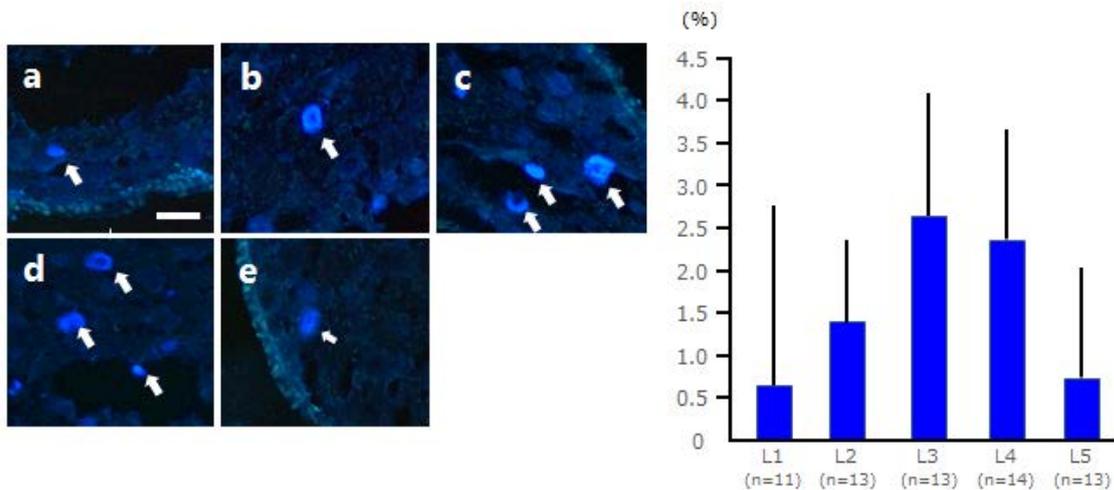


図1 Fast Blue 標識細胞像と標識細胞率

a:L1 髄節, b:L2 髄節, c:L3 髄節, d:L4 髄節 e:L5 髄節. bar = 50 μ m. 平均値 \pm 標準偏差. グラフの括弧内の数値は解析対象の DRG 数を示す.

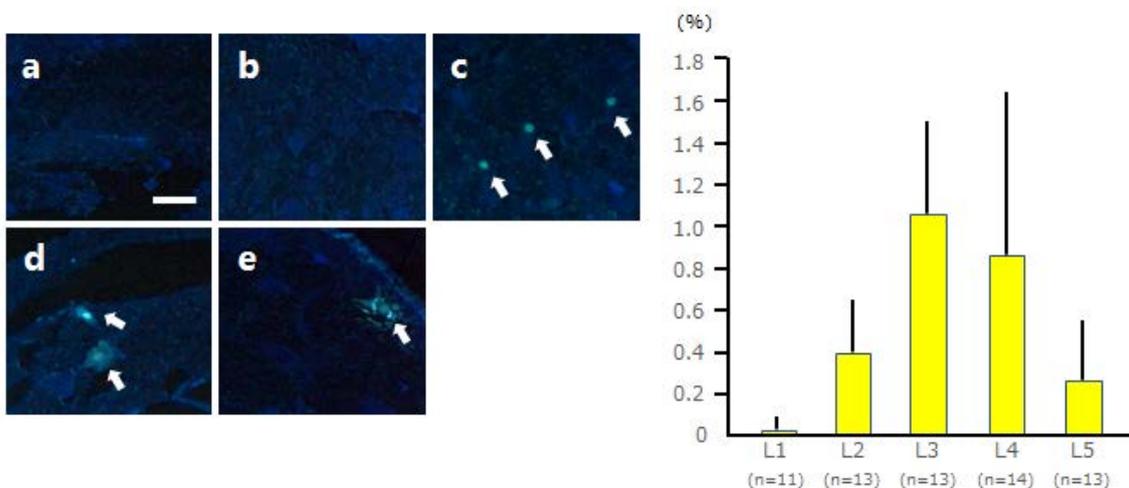


図2 Nuclear Yellow 標識細胞像と標識細胞率

a:L1 髄節, b:L2 髄節, c:L3 髄節, d:L4 髄節 e:L5 髄節. bar = 50 μ m. 平均値 \pm 標準偏差. グラフの括弧内の数値は解析対象の DRG 数を示す.

ないラットの DRG をネガティブコントロールとして採用し, この凍結横断切片を作成後, その蛍光像を撮影し, 画像解析ソフトにて神経細胞の自家蛍光輝度を測定し, その最大輝度を求めた. そして, この最大輝度を超えて発光する神経細胞が画像上に残るように画像解析ソフトを用いて調整し, この画像を使用して L1~L5 髄節の DRG における Fast Blue および Nuclear Yellow ならびに両者に標識された神経細胞をカウントした. また, H&E 染色像を用いて各 DRG における全神経細胞数をカウントし, L1~

L5 髄節の DRG における Fast Blue 標識細胞率, Nuclear Yellow 標識細胞率, 二重標識細胞率を算出した.

結果

1) Fast Blue 標識細胞

L3 および L4 髄節では L1 および L5 髄節と比べて, Fast Blue 標識細胞が多く観察された. Fast Blue 標識細胞率は, L3 髄節で最も高く

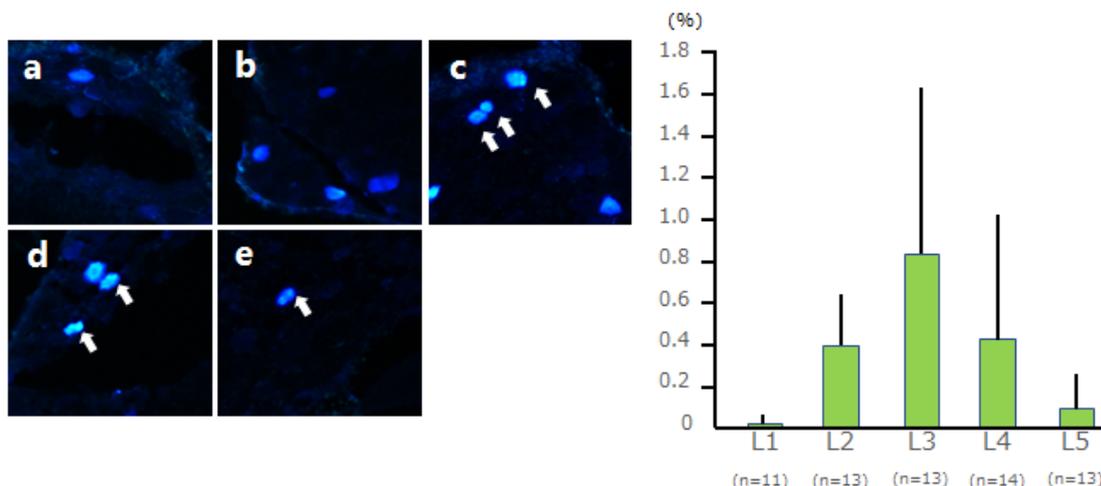


図3 二重標識細胞像と標識細胞率

a:L1 髄節, b:L2 髄節, c:L3 髄節, d:L4 髄節 e:L5 髄節. bar = 50 μ m. 平均値 \pm 標準偏差. グラフの括弧内の数値は解析対象の DRG 数を示す.

2.66% (66 \pm 29 個/DRG)であり, 次いで, L4 髄節では 2.38% (53 \pm 59 個/DRG), L2 髄節では 1.39% (15 \pm 15 個/DRG)であった. そして, L5 髄節では 0.74% (19 \pm 21 個/DRG), L1 髄節では 0.66% (12 \pm 18 個/DRG)であった(図 1).

2) Nuclear Yellow 標識細胞

L3 および L4 髄節では L1 および L2, L5 髄節と比べて Nuclear Yellow 標識細胞が多く認められた. Nuclear Yellow 標識細胞率は L3 髄節で最も高く 1.02% (21 \pm 7 個/DRG), 次いで, L4 髄節で 0.80% (14 \pm 21 個/DRG), L2 髄節で 0.41% (4 \pm 4 個/DRG)であった. 一方, L5 髄節では 0.26% (5 \pm 10 個/DRG), L1 髄節では 0.03% (0.5 \pm 0.9 個/DRG)であった(図 2).

3) 二重標識細胞

二重標識細胞は, Fast Blue 標識細胞および Nuclear Yellow 標識細胞と同様に, L3 および L4 髄節に多く認められた. L1 および L2, L5 髄節では非常に少なかった. 二重標識細胞率は, L3 髄節で最も高く 0.84% (21 \pm 8 個/DRG)であり, 次いで, L4 髄節で 0.43% (10 \pm 15 個/DRG), L2 髄節で 0.4% (4 \pm 4 個/DRG)であった. 一方, L5 髄節では 0.10% (3 \pm 4 個/DRG), L1 髄節では 0.03% (0.5 \pm 0.8 個/DRG)であった(図 3).

考察

今回, 末期股関節疾患患者の膝関節前面にみられる関連痛の発生メカニズムの一端を明らかにするため, ラットを検索対象として, 股関節と膝関節を支配するニューロンについて神経解剖学的に検索し, 二分軸索感覚ニューロンの存在について検討した.

まず, Fast Blue 標識細胞率の結果, 股関節を支配する感覚ニューロンの分布は L3 髄節で最も多く, 次いで L4, L2 髄節の順に多く認められた. ラットの下肢帯ならびに下肢の神経支配について検討した Takahashi ら⁷⁾の先行研究によると, ラットの股関節を支配するニューロンは主に L3, L4 髄節に由来するという. また, ラットの大腿神経と閉鎖神経は主に L3, L4 髄節に由来し, 坐骨神経は主に L4~L6 髄節に由来するとされている⁸⁾. したがって, L3, L4 髄節において Fast Blue 標識細胞が多く認められた今回の結果は, Takahashi ら⁵⁾の先行研究の結果を支持するものであり, ラットの股関節には大腿神経および閉鎖神経, 坐骨神経を構成する感覚ニューロンが分布していることを反映した結果であると考えられる. 一方, 本研究における Fast Blue 標識細胞率ならびに標識細胞数は, Miura ら⁹⁾の先行研究で示された結果と比較すると非常に少ない値であった. これは, Miura ら

9)の先行研究では30切片を検索対象としているのに対して本研究では検索対象とした切片数は9切片と少なく、このことが影響している可能性が考えられる。また、逆行性神経トレイサー注射後の生存期間について Miura らは10日間であったのに対して、本研究では4日間と短く、このことも影響している可能性があると考えられる。

次に、Nuclear Yellow 標識細胞率の結果から、膝関節を支配する感覚ニューロンの分布状況については、L3 髄節で最も多く、次いで L4, L2 髄節の順に多く認められた。ラットの膝関節の神経支配について逆行性神経トレイサーを用いて検討した先行研究では、ラットの膝関節を支配するニューロンは主に L3, L4 髄節の DRG 由来であり、これは膝関節を支配するニューロンの 88%にあたることが報告されている¹⁰⁾。また、ラットの膝関節は L3, L4 髄節由来である大腿神経から分岐する関節枝と L4~L6 髄節由来である坐骨神経から分岐する関節枝に支配されていることが報告されている¹⁰⁾。つまり、ラットの膝関節は L3, L4 髄節に由来する大腿神経と坐骨神経を構成する感覚ニューロンに支配されていると考えられ、今回の結果は、先行研究を支持するものであり、膝関節には主に大腿神経および坐骨神経を構成する求心性ニューロンが分布していることを反映した結果であると考えられる。一方、Nuclear Yellow 標識細胞率ならびに標識細胞数は、股関節の場合と同様に先行研究⁹⁾と比較すると非常に少ない値であった。その理由としては、検索対象とした切片数と逆行性神経トレイサーを注射後の生存期間が挙げられる。特に、後者については、Nuclear Yellow は生体内で神経終末から取り込まれ、逆行性輸送により核内へ取り込まれるが、個体の生存期間が長い場合には、一旦核内に取り込まれた後に細胞質に漏出する性質があることが知られている。したがって、生体内に注射後の生存期間を適切に設定する必要がある。そのため、本実験に先立って予備的に実験を行い、Nuclear Yellow 注射後の生存期間を48時間と設定したが、今回の組織像を観察すると Nuclear Yellow が細胞質に存在し、細胞質から核内に移行しているような所見

が散見されたことから、注射後の生存期間が短かった可能性が考えられ、このことが前述した結果に影響していると推察される。

そして、Fast Blue と Nuclear Yellow による二重標識細胞は L1~L5 髄節のすべての髄節において認められたことから、ラットにおいては股関節と膝関節を支配する二分軸索感覚ニューロンが存在することが示唆された。そして、本研究では、逆行性神経トレイサーを関節腔内に注射していることおよび投与後の生存期間が短いことから、これらの二分軸索感覚ニューロンは股関節および膝関節の滑膜を支配している感覚ニューロンである可能性が考えられる。また、その分布状況をみると、L3 髄節で最も多く、次いで L4, L2 髄節に多いことが示唆された。前述したように、ラットの股関節は大腿神経や閉鎖神経、坐骨神経に支配されており、また、膝関節は大腿神経と坐骨神経に支配される。これらのことから、ラットの股関節と膝関節を支配する二分軸索感覚ニューロンの多くは、大腿神経または坐骨神経を構成している感覚ニューロンの一部であると考えられる。ヒトの股関節と膝関節を支配する関節枝を肉眼解剖学的に検索した先行研究²⁾では、大腿神経や閉鎖神経から二つの関節を支配する関節枝が同時に分岐することが報告されており、このような関節枝の肉眼解剖学的所見が関連痛の発生に関与していると推察されている。このような関節枝に関する肉眼解剖学的所見と今回の結果を合わせて考えると、ヒトにおいても大腿神経や閉鎖神経を構成する感覚ニューロンの中には、股関節と膝関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンが存在しており、このような神経解剖学的特徴が股関節を起源とした膝関節前面にみられる関連痛の発生に関与している可能性があると考えられる。ただ、本研究では二分軸索感覚ニューロンの存在については明らかにできたものの、これらのニューロンが一次侵害受容ニューロンであるか否かについて検討できておらず、この点については今後の検討課題である。

まとめ

今回、ラットを検索対象として股関節と膝関節を支配するニューロンの神経解剖学的検索を通して両関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンの存在について検討した。その結果、両関節を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンが存在することが明らかとなり、これはL2 髄節からL4 髄節に由来するものが多いことが明らかとなり、このような神経解剖学的特徴

が、股関節疾患患者にみられる膝関節前面の関連痛の発生メカニズムに関与している可能性が考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導・ご協力いただきました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学研究室の先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Hsieh PH, Chang Y, et al.: Pain distribution and response to total hip arthroplasty: a prospective observational study in 113 patients with end-stage hip disease: J Orthop Sci. 2012; 17: 213-218.
- 2) Sakamoto J, Yosuke M, et al.: Investigation and Macroscopic Anatomical Study of Referred Pain in Patients with Hip Disease: J Phys Ther Sci. 2014; 26 :203-208.
- 3) 石井瞬, 下迫淳平・他:人工股関節全置換術前後の痛みの発生状況が T 字杖歩行自立日数に及ぼす影響: 慢性疼痛. 2012; 31: 85-89.
- 4) Sinclair DC, Weedell G, et al.: REFERRED PAIN AND ASSOCIATION PHENOMENA: Brain. 1948; 71: 184-211.
- 5) Samedia H, Takahashi Y, et al.: Primary Sensory Neurons with Dichotomizing Axons Projecting to the Facet Joint and the Sciatic Nerve in Rats: Spine. 2001; 26: 1105-1109.
- 6) 落合信靖, 佐藤真一・他:肩関節疾患における肩外側部の痛みの原因に関する検討: 肩関節. 2010; 34: 569-573.
- 7) Takahashi Y, Ohtori S, et al: Sclerotomes in the thoracic and lumbar Spine, pelvis, and hindlimb bones of rats. The Journal of Pain: Official journal of the American pain society. 2010; 11: 652-662.
- 8) 平岩馨邦, 内田照章・他: シロネズミの発生・解剖・組織. 中山書店, 東京, 1960, pp.99.
- 9) Miura Y, Ohtori S, et al: Dorsal root ganglion neurons with dichotomizing axons projecting to the hip joint and the knee skin in rats: possible mechanism of referred knee pain in hip joint disease: J Orthop Sci. 2010; 16: 799-804.
- 10) Sato PT, Theriault E, et al : Selective ablation of rat knee joint innervation with injected immunotoxin: a potential new model for the study of neuropathic arthritis: J Orthop Res. 1997; 15: 622-628.

(指導教員:坂本淳哉)

спанレース不織布と新型複合素材不織布の発塵性比較

田中聡行・中野智春

要旨

手術用布製品からの塵埃は手術部位感染症の原因となり得る。本研究では、実際の手術室内の動作を再現し、一般的なспанレース不織布(SL)と新型複合素材不織布(SFS)の発塵性を比較した。器械台の準備、及びガウン着用動作では、SL が SFS よりも発塵現象が顕著であり、手術台の高さで検出された浮遊微粒子数も有意に多かった。しかし、垂直層流環境下での TKA ドレーピング動作では、SL で著明な発塵が観察されたにも関わらず、浮遊微粒子数には差がなかった。SFS と垂直層流は、塵埃感染の予防への効果が期待される。

はじめに

通常、手術を行う際には患者や術者を血液や汚染物質から守るために覆布(シート)やガウンなどが使用される。こうした手術用布製品の素材として、以前は木綿が主流であり、これを洗濯・滅菌して再利用していた。しかし、綿布の織り目の直径は 7~50 μm であり、細菌自体だけでなくその担体である皮膚落屑も十分通過できる。また、綿布からでる塵埃も手術部位感染(Surgical Site Infection: SSI)の原因として問題視されるようになったため、単回使用汎用サージカルドレープ(ディスプレイザブル不織布)製品が広く普及してきた¹⁻³⁾。不織布は、文字通り繊維を織らずに細かい線維を絡ませて製作されるため、織り目が存在しない。更に、綿布に比べてバリエーションが高く、発塵性も低い。塵埃は微生物の担体となって空气中を浮遊するため、2013 年の日本手術医学会のガイドラインの中でも、塵埃などの空気感染が重大な感染経路のひとつに挙げられている⁴⁾。

Moylan ら⁵⁾は綿布使用 1121 例の感染率が 6.51%であったのに対し、不織布使用 1060 例の感染率は 2.83%であったと報告している。また、馬杉ら¹⁾は条件をそろえた整形外科手術 1164 例の術後感染率を検討し、綿布(610 例)が 9.34%、不織布(554 例)が 6.68%であり、不織布を用いた方が有意に感染率は低かったとしている。その他にも手術創で検出される細菌の 80~90%が手術室内の空気に起因するという報告⁶⁾や人体由来の塵埃が気流に乗って術野に細菌を運搬するという研究結果も存在する⁷⁾。つまり、手術に使用する布製品からの発塵性が低いほど SSI の発生予防に有効であるといえる。近年、より優れたバリエーションと低い発塵性を詠った新型複合素材不織布が開発されたが、既存の不織布との発塵性能の差を検証した報告は認められない。

本研究の目的は、現在広く普及しているспанレース不織布と新型複合素材不織布の発塵性を比較検討することである。

対象

спанレース不織布と新型複合素材不織布の2種類である。спанレース不織布 (RH シリーズ®) (hopes Co. Ltd., Hokkaido, Japan) は、ウッドパルプ 45% + ポリエステル 55% の線維を水の衝撃力で絡めて固定する製法 (спанレース製法) で作製した不織布であり、「覆布」として約 85% のシェアを占めている。本研究で使用する新型複合素材不織布 (複合吸水 SFS®) (hopes Co. Ltd., Hokkaido, Japan) は、熔融したポリプロピレンウェブを熱エンボスローラーで熱圧着するспанボンド製法によってシート状にし、そのシートとシート間にポリエチレンフィルムを挟んだ複合不織布で、コンポジット 3 層不織布とも呼ばれている。

方法

1. 器械台の準備

助手が器械台カバー (DEF-58-T®) の滅菌包装を開き、清潔看護師が中身を取り出して胸の前で広げた後、高さ 1m、幅 80cm、奥行き 50cm の器械台に静かに被せる。

2. ガウン着用

助手が滅菌包装を開封し、医師が手術用ガウン (JG-100®) を取り出して胸の前で広げ、クロード法ガウンテクニックで着用する。

3. 人工膝関節置換術 (TKA) ドレーピング

High-efficacy particulate air (HEPA) フィルター付き垂直層流バイオクリーン室 (ISO・JIS クラス 7 (Fed. Std. クラス 10000)、平均風速 0.44m/s、室温 21.9°C、湿度 32.4%) 内の手術台に患者を仰臥位とする。患肢に 3 枚の撥水覆布 (RH-33®)

を固定した後、下肢用穴あきシート (RH-710EFC90®) を被せた。

各場面における微粒子の飛散状況を微粒子可視化システム⁸⁾で観察した。光源システムからのレーザー光をスキャニングミラーで走査し、均一な強度のレーザーシートを作成する。このレーザーシート上の粒子からの散乱光を、環境光を低減する干渉フィルターを備えた高感度カメラで撮像した。浮遊微粒子数の測定には、光散乱式自動粒子計数器 (KC-52®) (RION, Tokyo, Japan) を使用し、測定粒子区分を 0.3µm, 0.5µm, 1.0µm, 2.0µm, 5.0µm とした。サンプル吸入口にサンプリングチューブ (内径 6mm) を取り付け、器械台や手術台を想定した床上 1m に設置した (測定間隔: 1 分, 測定体積: 2.83L)。各動作は 5 回ずつ行い、毎分の微粒子数を集計して統計学的検討 (Mann-Whitney の U 検定による 2 群間比較) を行った。有意水準は 5% 未満とした。

結果

1. 器械台の準備

微粒子可視化システムによる映像では、シートを胸の前で広げる瞬間に前下方への発塵現象が観察され、複合素材不織布よりもспанレース不織布で顕著であった。1 分間当たりの平均微粒子数を図 1 に示す。計測した全てのサイズ域で複合素材不織布からの発塵量が有意に低く、特に直径 1.0µm 以下ではспанレース不織布の約半数に抑制されていた ($p < 0.05$) (図 1)。

2. ガウン着用

シートと同様に、折りたたまれた状態から広げる際に前下方への発塵の増強がみられた (図 2)。また、ガウンの袖に腕を通す瞬間や助手がガウンの裾を引っ張った瞬間の袖口と襟元から多く

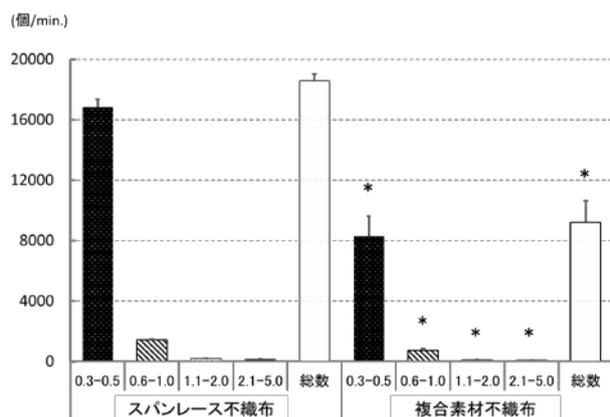


図1 浮遊微粒子数(シート)

*:スパンレース不織布と有意差あり(p<0.05)

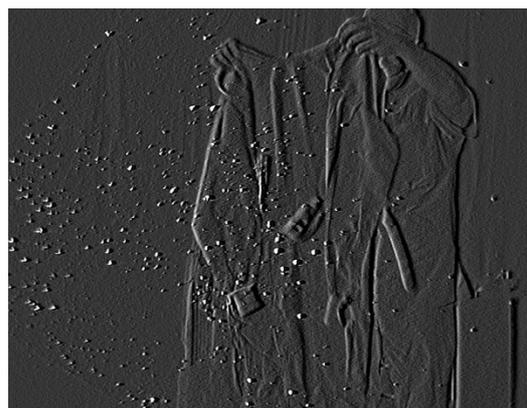


図2 微粒子可視化映像

スパンレースガウンを広げる際、著名な発塵が観察された

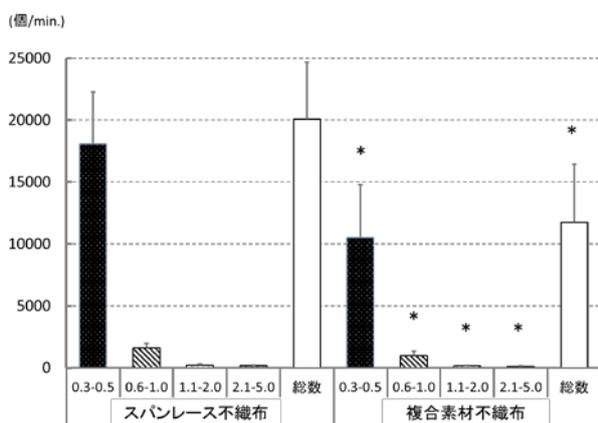


図3 浮遊微粒子数(ガウン)

*:スパンレース不織布と有意差あり(p<0.05)

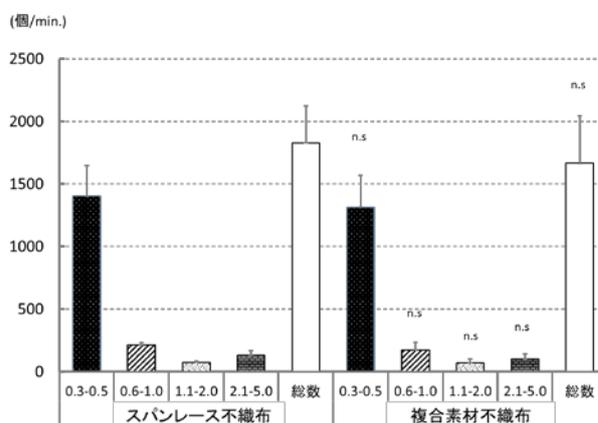


図4 浮遊微粒子数 (TKA ドレーピング)

垂直層流直下の手術台高位では両者間に浮遊微粒子数の有意な差は認められなかった

の発塵が確認され、比較的スパンレース不織布で際立っていた。浮遊粒子数の比較では、全ての粒子径で複合素材不織布がスパンレース不織布よりも優れた低発塵性を示した(p<0.05) (図3)。

3.TKA ドレーピング

垂直層流吹き出し口の直下に手術台があるため、浮遊塵埃は床方向へ緩やかに流れている状態であった。下肢用穴あきシートを患肢に通す場面では、ストックネットと接触する穴の部分からシートの裏面へ著明な発塵を認

めたが、層流によって速やかに下方へ流れていく様子が確認できた。自動粒子計数器で検出した浮遊粒子数は、スパンレース不織布と複合素材不織布との間で有意な差を認めなかった (図4)。

考察

米国疾病予防局の院内感染調査機構 National Nosocomial Infection Surveillance (NNIS) による1999年の報告では、1986~1996年の米国内のSSI発生率は手術総数593344件中15523

例であり、死の転帰をとることも少なくない⁹⁾。整形外科手術は、身体の深部の血行に乏しい硬組織を扱うことが多いため、感染には不利な条件といえる。特に、人工関節置換術などの人工材料に SSI が起こると、バイオフィーム形成によって抗菌剤や生体の免疫機構に対する抵抗性が高くなり、その治療には複数回の手術と甚大な医療費、膨大な時間と労力を要するだけでなく、患者への精神的・肉体的負担を強いることになる。日本人工関節学会の調査では、本邦における人工関節置換術は年間 12 万件以上であり、日本整形外科学会学術研究プロジェクト調査では、その 1.36% に SSI が発生していた¹⁰⁾。即ち、本邦だけでも年間 1600 例以上の人工関節術後 SSI が発生していることになる。日本手術医学会のガイドラインでは SSI の主な原因を手術中の細菌汚染であるとしており⁴⁾、塵埃などの空気中の浮遊微粒子に媒介される塵埃(飛塵)感染も重大な感染経路とされている^{11,12)}。つまり、手術室内の浮遊微粒子を制御することは SSI 予防対策の観点から極めて重要であるといえる。

手術室で使用される各種繊維類(手術用シーツやガウンなど)は大きな発塵源であるため、綿布よりも発塵性が低い不織布へ移行してきた^{1,2)}。しかし、不織布は原料や製造法によって多様な特性を発現する¹³⁾。本研究では、新しい複合素材不織布(複合吸水 SFS)の発塵性を、従来のспанレース不織布と比較した。過去に複合吸水 SFS の発塵性を評価した文献は、我々が渉猟した範囲では認められない。更に本研究では実際の臨床の現場での“動き”を再現しており、より現実に近い条件での評価が可能である。

一般的に、不織布は線維を一定方向やランダムに集積・結合させて製作する¹³⁾。спанレース不織布は、安全性や衛生的観点から接着樹脂などの化学薬品を使用せずにウォータージェット

と呼ばれる降圧水流下でウェブ同士を交絡させる。布としての操作性や強度は綿布に劣るものの、線維を折らず大量生産が可能であるため、コストは安い。そのため、滅菌された使い捨て(ディスポーザブル)形式で納入され、使用後は密閉処理されて廃棄される。こうすることにより、患者や術者だけでなく、感染廃棄物を取り扱う医療従事者への感染の危険性も減少させる。その後、更に発塵性やバリア性を向上させるため、ポリプロピレン樹脂層からなる複合不織布(コンポジット 3 層不織布)が開発された。

本研究の結果から、複合素材不織布の発塵性における優位性が改めて証明された。特に、シーツやガウンが折りたたまれた状態から広げる際に細かい線維である塵埃が発生していた。開封した直後のシーツやガウンからの線維微粒子は清潔であるといえるが、浮遊している間に不潔域に触れることもあり得るため、清潔機器や術野の近くでのこうした動作は極力避けるべきである。また、спанレース不織布では「ガウンの袖に腕を通す」時や「ガウンの裾を引っ張った」時にも袖口から発塵現象が認められていた。人体からは細菌の付着した皮膚落屑が多量に発生されていることから^{14,15)}、皮膚と接触した塵埃の噴出は細菌汚染のリスクを高める危険性が高い。従って、ガウンの着用は可能な限り清潔者や術野などから離れた場所で静かに行うことが肝要である。一方、垂直層流内で行った TKA ドレーピングでは小シーツ 3 枚と比較的大きな穴あきシーツを使用したにも関わらず、検出された微粒子数に有意な差は認められなかった。バイオクリーンルームの HEPA フィルターは約 99.97% の微粒子を含むほとんどの微生物を除去できるため、浮遊微粒子や細菌感染率を低減するとされる¹⁶⁾。今回、спанレース不織布から比較的多くの微粒子が発生したが、垂直層流によって速やかに下方へ

移動していたため、手術台の高さでの浮遊微粒子数は複合素材不織布と同等の低い値になったと考えられる。近年、層流が必ずしも SSI 発生率を低減しないという報告も散見されるが¹⁷⁾、本研究の結果からは手術台を正確に垂直層流の真下に設置すれば、浮遊微粒子による細菌汚染の危険性は減少すると推察され、SSI に対しては有効な予防策のひとつであるといえる。

本研究で設定した場面はいずれも執刀以前のものであり、終刃に至るまでの時間軸での評価ではない。また、現段階で複合素材不織布の費用対効果を試算することは困難であるが、SSI の治療にかかる医療費が高額であることから推察すると、SSI 発生率を低下させることによる医療費削減への貢献度は決して小さくない。不織布には可燃性や帯電性の問題、及びガウンとしての着心地やシートとしての操作性など改良すべき点がまだ残されている。今後こうした機能性の充実とともに、塵埃(飛塵)感染の原因となる発塵性を更に向上させる不織布の開発が望まれる。

参考文献

- 1) 馬杉則彦：医療における不織布の使用状況及び感染防止。繊維学会誌。1989; 45(7): 302-304.
- 2) 永井勲：感染予防と医療用不織布について。医器学。1991; 61(2): 71-74.
- 3) Ha'eri G, Wiley A : Wound contamination through drapes and gowns: a study using tracer particles. Clin Orthop Relat Res. 1981; 154: 181-184.
- 4) 日本手術医学会：手術医療の実践ガイドライン(改訂版)。2013.
- 5) Moylan JA, Kennedy BV : The importance of gown and drape barriers in the prevention of wound infection. Obstet Gynecol Surv. 1981; 36(3): 153-155.
- 6) Howorth FH : Prevention of airborne infection during surgery. Lancet. 1985; 1(8425): 386-388.
- 7) Brown J, Doloresco Iii F, et al. : "Never events": not every hospital-acquired infection is preventable. Clin Infect Dis. 2009; 49(5): 743-746.
- 8) 古川太郎：微粒子の可視化。空気調和・衛生工学。2011; 85(5): 335-341.
- 9) Mangram AJ, Horan TC, et al. : Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Am J

まとめ

スパンレース不織布と新型複合素材不織布の発塵性を実際の動作の中で比較した。器械台の準備、及びガウン着用動作では、スパンレース不織布が複合素材不織布よりも多く発塵していたが、垂直層流下では差が認められなかった。複合素材不織布と垂直層流は、塵埃感染の予防に有用であると考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導、ご尽力を賜りました小関弘展教授ならびに模擬手術室の設定等のご協力をいただいた株式会社セントラルユニ、不織布製品の提供をいただいた日本メディカルプロダクツ株式会社の方々にご心より謝意を表します。

Infect Control. 1999; 27: 97-134.

- 10) 正岡 利紀, 山本 謙, 他 : 整形外科領域における術後感染の疫学-日本整形外科学会学術研究プロジェクト調査より (シンポジウム 整形外科術後感染の実態と予防対策). 臨床整形外科. 2009; 44: 975-980.
- 11) Yavuz SS, Bicer Y, et al. : Analysis of Risk Factors for Sternal Surgical Site Infection Emphasizing the Appropriate Ventilation of the Operating Theaters. Infect Control Hosp Epidemiol. 2006; 27(9): 958-63.
- 12) Memarzadeh F, Manning AP : Comparison of operating room ventilation systems in the protection of the surgical site. ASHRAE transactions. 2002; 108: 3.
- 13) 北村征治, 久保木薫恵, 他 : 手術用不織布の発塵性に関する検討: 特に素材・製法との関係について. 医器学. 1983; 53(12): 595-599.
- 14) Dineen P, Drusin L : Epidemics of postoperative wound infections associated with hair carriers. Lancet. 1973; 302(7839): 1157-9.
- 15) Moylan JA, Fitzpatrick KT, et al. : Reducing wound infections: improved gown and drape barrier performance. Arch Surg. 1987; 122(2): 152-157.
- 16) Ueda T, Shibata H, et al. : Efficacy of laminar air flow room with or without clean nursing for preventing infection in patients with acute leukemia. Jpn J Clin Oncol. 1982; 13: 151-157.
- 17) Gastmeier P, Breier AC, et al. : Influence of laminar airflow on prosthetic joint infections: a systematic review. J Hosp Infect. 2012; 81(2): 73-78.

(指導教員 : 小関弘展)

生物学的製剤治療を実施する関節リウマチ患者に対する

下肢のリウマチ体操の併用について

堤智妃呂・米良隼紀

要旨

本研究では、A病院リウマチ・膠原病内科受診中の関節リウマチ患者3名を対象に生物学的製剤投与を実施する患者に下肢のリウマチ体操を実施し、生物学的製剤投与中のリウマチ患者に対するリハビリテーションの有効性について検討した。自宅にて1か月間、1日1回リウマチ体操を行ってもらい、実施前と1か月後に圧痛・腫脹関節数、疼痛 VAS, CRP, DAS28-CRP, HAQ, 下肢関節可動域、筋力、TUG, TST-5 を評価した。その結果、3例中3例で圧痛関節数、疼痛 VAS、握力・ピンチ力、DAS28-CRP, TUG で改善がみられた。3例中2例で腫脹関節数、TST-5 で改善がみられた。生物学的製剤に加え、リウマチ体操を併用することで、より疼痛や筋力の改善を得られた。リウマチ体操を行うには疼痛を抑制しておく必要があり、生物学的製剤を投与しても変形による疼痛が残存する進行例においてはリウマチ体操の効果は得にくかった。このことから、関節変形が進行する前に炎症症状を抑えて、患者の状態に応じた運動療法を実施する必要があると考えられる。

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) とは両側性の小及び大関節の多発性関節炎をきたす全身性の自己免疫疾患である。罹患関節では腫脹、疼痛といった炎症所見のみならず、滑膜細胞増殖や破骨細胞誘導に伴う骨・軟骨の破壊が認められ、進行した症例においては、関節の変形や機能障害による ADL 制限が様々な程度で出現する。RA に対する主な治療方法としては、基礎療法・薬物療法・リハビリテーション・手術療法が行われている¹⁾。

一方薬物治療においては、生物学的製剤の登場によって RA 治療のパラダイムシフトが起きた。生物学的製剤は、最先端のバイオテクノロジー技術で開発された医薬品であり、従来の抗リウマチ薬と比較して、格段に有効性が期待できる薬剤である。炎症性サイトカインを標的としており、疼痛緩和に加えて関節破壊を抑制する効果が高く²⁾、これまでの治療で十分な効果が得られなかった患者にも有効とされている。また、村川ら³⁾の研究により、関節リウマチに対するリハビリテーションが疾患活動性と上肢障害の改善に有効であり、さらに、生物学的製剤を併用すること

とが明らかになっている。しかしながら、下肢の関節リウマチに対するリハビリテーションと生物学的製剤を併用することの有効性については具体的な研究は少ない。

そこで今回、生物学的製剤投与中の患者に下肢リウマチ体操を実施し、介入前後で圧痛関節数、関節数、疼痛 VAS, CRP, DAS28-CRP, HAQ, 関節可動域、筋力、リーチ動作を評価することにより、生物学的製剤投与中の RA 患者に対するリハビリテーションの有効性について検討した。

対象と方法

1. 対象者

対象者は A 病院リウマチ・膠原病内科に生物学的製剤による治療を受けるために入院した RA 患者 3 名 (女性 2 名: 年齢 60 歳代 2 名, 男性 1 名: 年齢 50 歳代 1 名) で、Steinbrocker 分類の stage 分類は I 期: 1 例, II 期: 1 例, IV 期: 1 例, class 分類は class1: 1 例, class2: 1 例, class3: 1 例であった。なお、本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会にて承認を得て行った。

2. 方法

生物学的製剤投与を受ける RA 患者 3 名に下肢のリウマチ体操を実施前評価時に指導した。また次回来院する 4 週間後まで 1 日 1 回疼痛の生じない範囲で行うよう注意を行った。リウマチ体操実施前と実施 1 か月後の両時点において圧痛関節数、腫脹関節数、CRP、疼痛 Visual analog scale (VAS)、疾患活動性として Disease Activity Score28-CRP (DAS28-CRP)、health assessment questionnaire (HAQ)、握力、ピンチ力、下肢関節可動域、Timed up & Go (TUG)、Timed stands test 5 (TST-5)を測定した。

DAS28-CRP は圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、CRP の値から計算する RA の疾患活動性の指標である。算出された値が、2.3 以上 2.7 未満は低疾患活動性、2.7~4.1 は中等度疾患活動性、4.1 より大きい場合は高疾患活動性と分類される。2.3 未満の場合は寛解状態にあると判断される。

下肢の関節可動域は、股関節屈曲・股関節伸展・膝関節屈曲・膝関節伸展の計 4 ヶ所を測定した。股関節屈曲・膝関節屈曲(股関節屈曲位)・膝関節伸展の測定時は被験者をベッド上背臥位にて、股関節伸展・膝関節屈曲(股関節伸展位)の測定時は被験者をベッド上腹臥位にて、角度計を用いて実施した。

下肢筋力は徒手筋力計「Mobie MT-110(酒井医療)」を用い、股関節屈曲筋・股関節伸展筋・膝関節屈曲筋・膝関節伸展筋の計 4 ヶ所を測定した。股関節屈曲・膝関節屈曲・膝関節伸展の測定時は被験者をベッド上端座位にて、両腕を胸部前方で交差させ、下肢は膝関節を 90°屈曲位に固定して測定した。股関節伸展の測定時は、被験者をベッド上腹臥位にて、膝関節を 90°屈曲位に固定して測定した。また、より再現性の高い測定を行うため、ベルト付きのプルセンサー「MT-110(酒井医療)」を使用し、ハンドヘルドダイナモメーターのベルト固定法と同様に片方のベルトを被験者に、もう片方のベルトを検者の下肢に固定する方法で実施した。測定は左右 2 回ずつ行い、最大値を採用した。

TST-5 は被験者の両腕を胸部前方で交差させ、背中を伸ばした状態で椅子に浅く腰かけてもらい、合図とともに椅子から立ち上がって直立

姿勢をとり、再び椅子に腰かける動作を可能な限り速く、5 回繰り返すように指示した。合図してから 5 回目の着座姿勢をとるまでの時間を 0.01s 単位で 2 回計測し、より速い方の結果を採用した。

TUG は被験者が椅子に着座した状態で合図とともに立ち上がり、3 m 先に接地した目印まで直進した後、目印を半周して再び椅子まで直進し着座するまでの動作を、走らない程度で可能な限り速く行うように指示した。椅子から立ち上がって往復し再び椅子に着座するまでの時間を 0.01s 単位で 2 回計測し、より速い方の結果を採用した。

HAQ はリウマチ患者が現在の身体機能の障害度を自己申告する評価方法である。ADL に関する 8 領域、20 項目からなり、何の困難もなくてできるが 0 点、できないが 3 点というように 4 段階評価を行い、合計を 20 で割って平均を算出する。値が高いほど日常生活が困難であることを示す。

リウマチ体操実施記録表に体操を行った日にチェックをつけてもらい、実施状況の把握も行った。なお、本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会にて承認を得て行った。

結果

1. 症例①

症例①は 60 歳代女性、罹患期間は 2 年で、Steinbrocker 分類は stage2 / class1 であった。抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブを使用し、リウマチ体操はほぼ毎日実施していた。生物学的製剤の投与前の関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数 7 か所、腫脹関節数 4 か所、疼痛 VAS 65 (mm)、CRP 値 0.62 (mg/dl)、DAS28-CRP 4.62 であった。関節可動域は、計測したすべての関節に著明な可動域制限は見られなかった。握力(右/左)は 114/154 (mmHg)、ピンチ力(右/左)は 1.6/2.8 (kg)であった。また、下肢筋力(右/左)は、股関節屈曲 20.89/24.37 (kg/Wt*100)、股関節伸展 18.80/19.22 (kg/Wt*100)、膝関節屈曲 16.16/14.07 (kg/Wt*100)、膝関節伸展 28.97/39.28 (kg/Wt*100)であった。パフォーマンステストで

は TST-5:10.03(秒), TUG:5.88(秒)であった。
HAQ は 0.375(点)であった。

治療後における関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数・疼痛 VAS・CRP 値に減少が見られ、DAS28-CRP 3.33 となった(図 1-1)。関節可動域は治療前後で変化は見られなかった(表 1)。握力・ピンチ力に関しては、両側ともに増加が見られた(図 1-2, 1-3)。下肢筋力に関しては、両側股関節屈曲, 右側膝関節屈曲, 左側膝関節伸展で増加が見られた(図 1-4, 1-5)。パフォーマンステストでは、TST-5・TUG ともに時間が短縮する結果がみられた(図 1-6)。HAQ は「靴ひもを結び、ボタンかけも含め自分で身支度できますか。」「自分で洗髪できますか。」「皿の肉を切ることができますか。」「新しい牛乳のパックの口を開けられますか。」「蛇口の開閉ができますか。」「掃除機をかけたり、庭掃除などの家事ができますか。」の 6 項目で改善し、0.125(点)となった(図 1-7)。

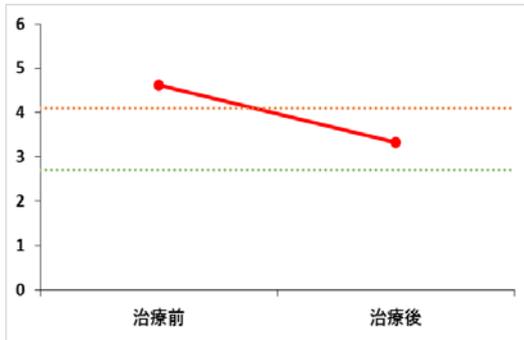


図1-1 症例① DAS28-CRP

関節可動域 (°)		投与前		投与後	
		右	左	右	左
股関節	屈曲	120	125	125	120
	伸展	15	20	10	15
膝関節	屈曲	130	130	130	130
	伸展	0	-5	0	-5

表 1 症例① 関節可動域

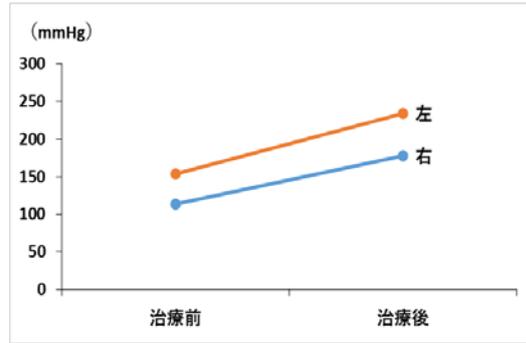


図 1-2 症例① 握力

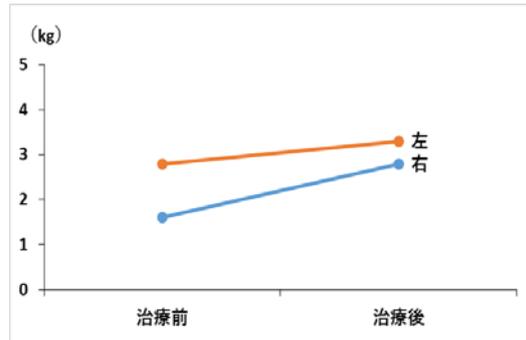


図 1-3 症例① ピンチ力

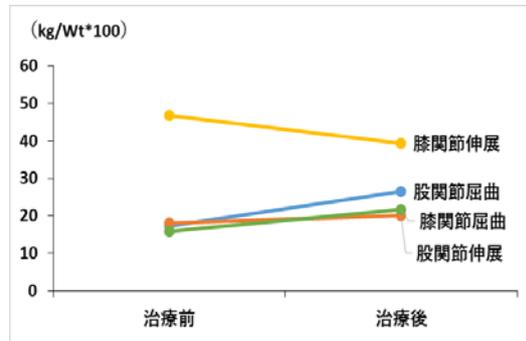


図 1-4 症例① 筋力(右)

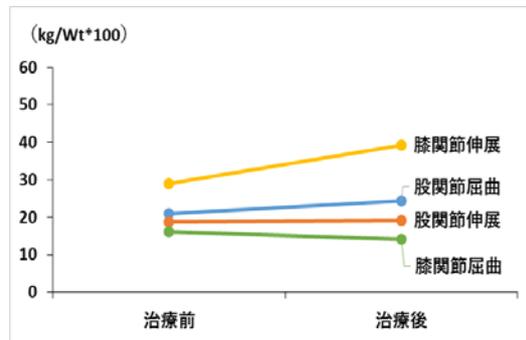


図 1-5 症例① 筋力(左)

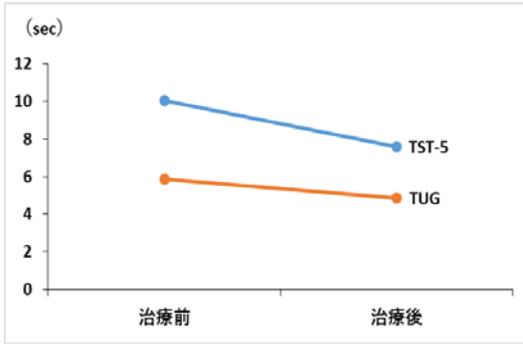


図 1-6 症例① パフォーマンステスト

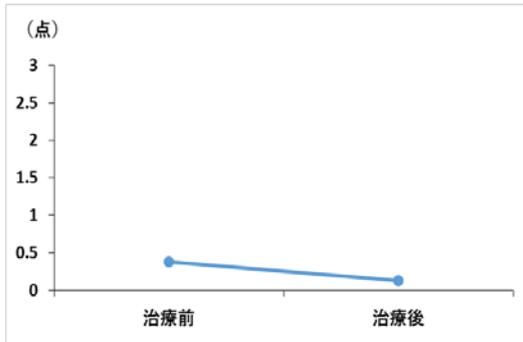


図 1-7 症例① HAQ

2. 症例②

症例②は 50 歳代男性，罹患期間は 2 年で，Steinbrocker 分類は stage1/class3 であった。T 細胞阻害薬であるアバタセプトを使用し，リウマチ体操はほぼ毎日実施していた。生物学的製剤の投与前の関節炎と疾患活動性は，圧痛関節数 1 か所，腫脹関節数 1 か所，疼痛 VAS75 (mm)，CRP 値 0.07 (mg/dl)，DAS28-CRP2.44 であった。関節可動域は，左側の股関節屈曲で 105° と制限がみられた。握力(右/左)は 278/180(mmHg)，ピンチ力(右/左)は 6.0/1.7 (kg)であった。また，下肢筋力(右/左)は，股関節屈曲 55.81/43.19 (kg/Wt*100)，股関節伸展 46.01/40.86 (kg/Wt*100)，膝関節屈曲 26.08/33.72 (kg/Wt*100)，膝関節伸展 60.13/39.04 (kg/Wt*100)であった。パフォーマンステストでは TST-5:9.78(秒)，TUG:6.79(秒)であった。HAQ は 1.0(点)であった。

治療後における関節炎と疾患活動性は，圧痛関節数・疼痛関節数・疼痛 VAS・CRP 値に減少が見られ，DAS28-CRP2.18 となった(図 2-1)。関節可動域は治療後で左側の股関節屈曲が 120° と改善がみられた(表 2)。握力・ピンチ力

に関しては，両側ともに増加が見られた(図 2-2, 2-3)。下肢筋力に関しては，股関節屈曲以外で増加が見られた(図 2-4, 2-5)。パフォーマンステストでは，著明な変化はみられなかった(図 2-6)。HAQ は 13 項目で改善し，0.125(点)となった(図 2-7)。

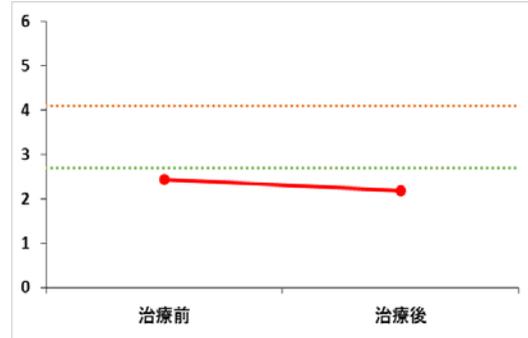


図 2-1 症例② DAS28-CRP

関節可動域 (°)		治療前		治療後	
		右	左	右	左
股関節	屈曲	125	105	130	120
	伸展	20	20	15	15
膝関節	屈曲	135	135	125	130
	伸展	0	0	0	0

表 2 症例② 関節可動域

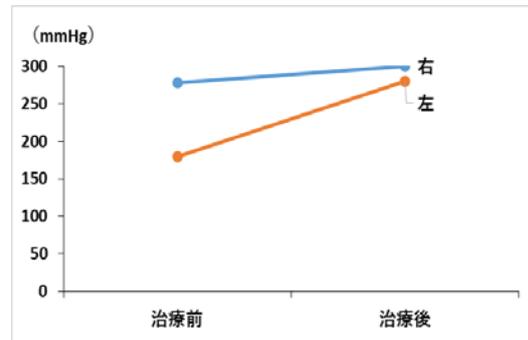


図 2-2 症例② 握力

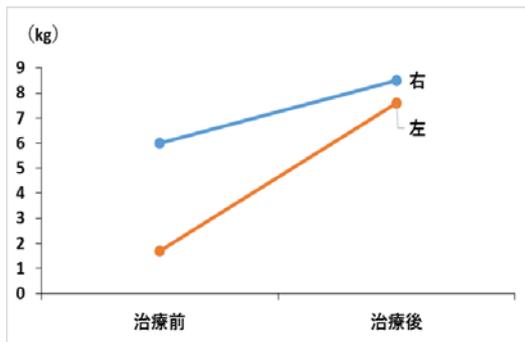


図 2-3 症例② ピンチ力

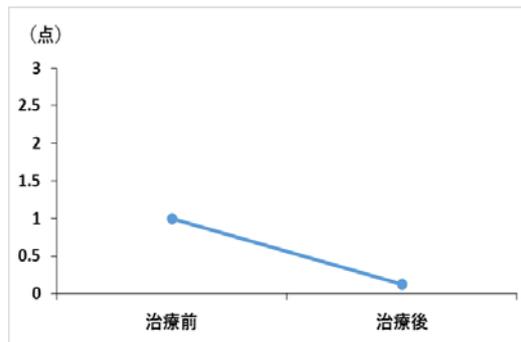


図 2-7 症例② HAQ

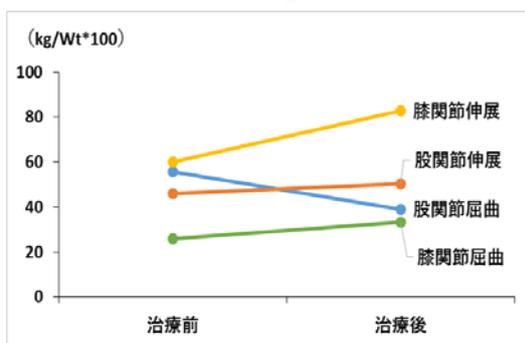


図 2-4 症例② 筋力(右)

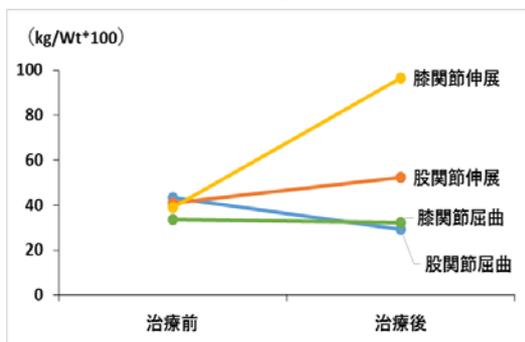


図 2-5 症例② 筋力(左)

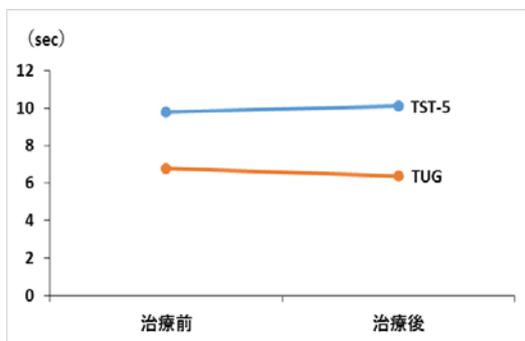


図 2-6 症例② パフォーマンステスト

3. 症例③

症例③は、60歳代女性、罹患期間は15年、Steinbrocker分類はstage4 / class2であった。抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ使用し、リウマチ体操は3日に1回程度実施していた。生物学的製剤の投与前の関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数24か所、腫脹関節数22か所、疼痛VAS 22 (mm)、CRP値0.19 (mg/dl)、DAS28-CRP5.71であった。関節可動域は、計測したすべての関節に著明な可動域制限は見られなかった。握力(右/左)は180/140 (mmHg)、ピンチ力(右/左)は2.2/1.9 (kg)であった。また、下肢筋力(右/左)は、股関節屈曲17.5/20.6 (kg/Wt*100)、股関節伸展8.5/6.5 (kg/Wt*100)、膝関節屈曲8.3/4.2 (kg/Wt*100)、膝関節伸展24.7/13.9 (kg/Wt*100)であった。パフォーマンステストではTST-5:8.25(秒)、TUG:6.44(秒)であった。HAQは0.875(点)であった。

治療後における関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数・疼痛VAS・CRP値に減少が見られ、DAS28-CRP1.9となった(図3-1)。関節可動域は治療前後で変化は見られなかった(表3)。握力・ピンチ力に関しては、両側ともにわずかな増加が見られた(図3-2, 3-3)。下肢筋力に関しては、両側股関節屈曲、右側股関節伸展、両側膝関節屈曲、右側膝関節伸展で増加が見られた(図3-4, 3-5)。パフォーマンステストでは、TST-5・TUGともに時間が短縮する結果がみられた(図3-6)。HAQは「自分で洗髪できますか。」「ひじ掛けのない垂直な椅子から立ち上がれますか。」「皿の肉を切ることができますか。」「トイレに座ったり立ったりできますか。」「広口のビンの

蓋を開けられますか。」の5項目で改善し、2項目で悪化し、0.75(点)となった(図 3-7)。

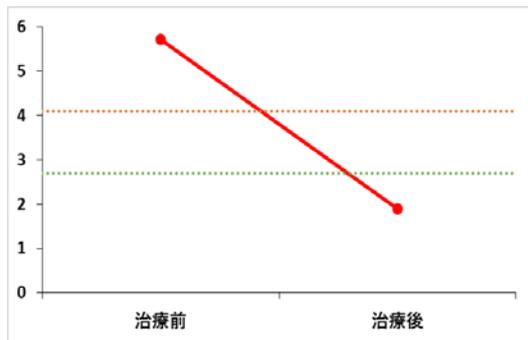


図 3-1 症例③ DAS28-CRP

関節可動域 (°)		投与前		投与後	
		右	左	右	左
股関節	屈曲	120	130	120	110
	伸展	10	10	15	15
膝関節	屈曲	125	135	125	125
	伸展	0	0	-5	-5

表 3 症例③ 関節可動域

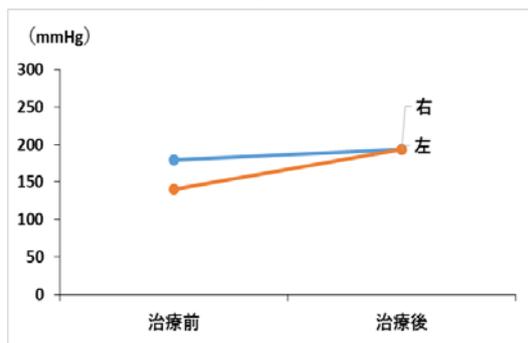


図 3-2 症例③ 握力

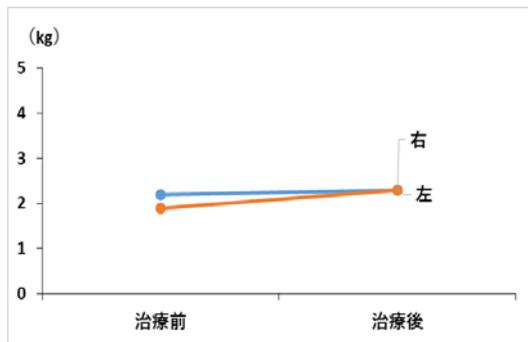


図 3-3 症例③ ピンチ力

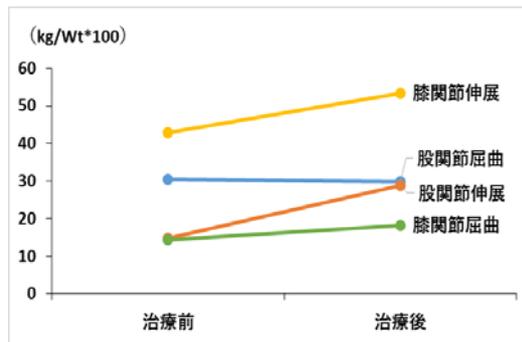


図 3-4 症例③ 筋力(右)

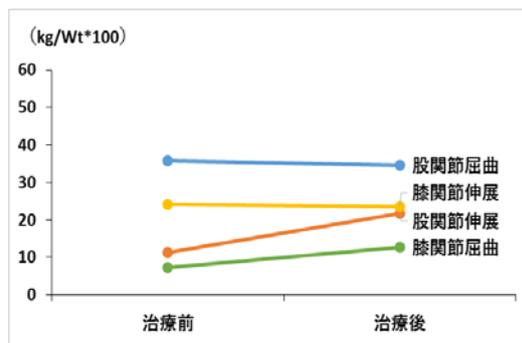


図 3-5 症例③ 筋力(左)

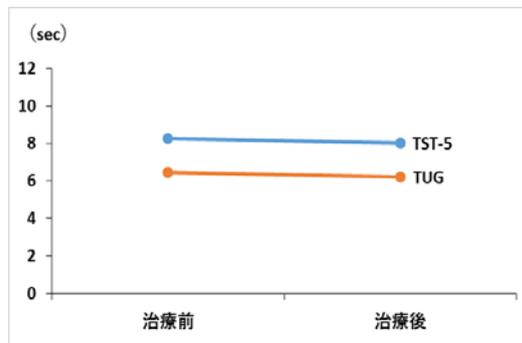


図 3-6 症例③ パフォーマンステスト

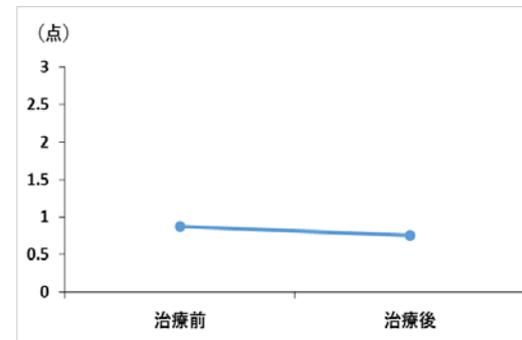


図 3-7 症例③ HAQ

考察

以上の結果を分析しフローチャートとしてまと

めた。

1. 症例①

この症例は罹患期間が2年と比較的短く、Steinbrocker 分類の stage2 であり関節破壊はあまり進行していなかったが、腫脹・疼痛が生じていた。治療後では、炎症が緩和し、DAS28-CRPの改善、疼痛関節数の減少、疼痛 VAS の減少がみられた。また、上肢および下肢機能で改善が見られた。HAQは6項目で改善していた。

その理由として、生物学的製剤の投与により炎症が緩和したことで疼痛が軽減したことが考えられる。疼痛が抑制されたことによる直接的なADLの改善に加え、疼痛軽減に伴う筋出力の増加がADL改善につながったと考えられる。またリウマチ体操を実施することにより、筋力の低下を抑えることができた。山田ら⁴⁾の報告によると筋力の低下は炎症性サイトカインの増加に起因することが示唆されており、今回生物学的製剤により炎症性サイトカインの量が減少したことで筋力低下が抑制されたのではないかと考えられる。これもまたADLの改善につながったのではないかと考えられる(図4)。

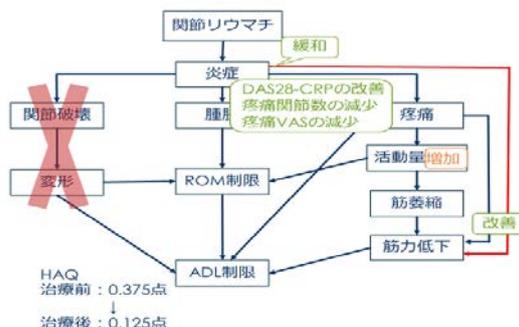


図4 症例① フローチャート

2. 症例②

この症例は罹患期間が2年と比較的短く、Steinbrocker 分類の stage1 であり関節破壊は進行していなかったが、腫脹・疼痛は生じていた。治療後では、腫脹関節数や疼痛関節数の減少、疼痛 VAS の減少がみられた。また、上肢および下肢機能で改善が見られた。HAQは13項目で改善していた。

その理由として、疼痛改善により、筋出力が増加したことで筋力改善につながったと考えられ

る。また、今回生物学的製剤により炎症性サイトカインの量が減少したことで筋力低下が抑えられたと考えられる。田中ら⁵⁾は「明らかな関節破壊が生じる前から関節破壊の進行を予防しつつ、患者の状態に応じたリハビリプログラムやライフプランの作成も含めた介入が必要である」と報告している。本症例では関節破壊が生じる前から、腫脹・疼痛の軽減をしつつリウマチ体操による運動療法を行えたことで、活動量が増加し、よりADLの改善が見られたと考えられる(図5)。

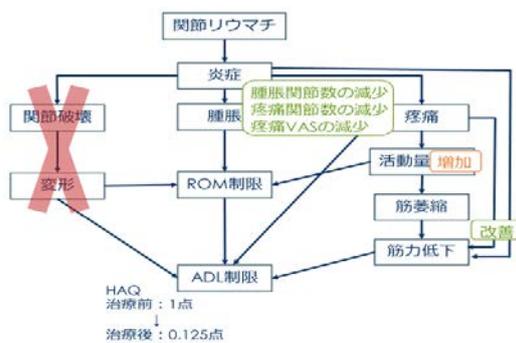


図5 症例② フローチャート

3. 症例③

この症例は罹患期間が15年と長く、Steinbrocker 分類の stage4 であり、関節破壊が進行しており、腫脹・疼痛も生じていた。治療後では、炎症が緩和し、DAS28-CRPの改善、腫脹関節数や疼痛関節数の減少、疼痛 VAS の減少がみられた。また、上肢および下肢機能でわずかな改善が見られた。HAQは5項目で改善し、2項目で悪化していた。

症例③では、生物学的製剤の効果により炎症症状の緩和は見られたものの、生物学的製剤は既存の変形を改善することはできないため、変形による疼痛は抑制できなかったのではないかと考えられる。今回の研究では疼痛がある場合リウマチ体操を自制するように指導していたため、他の2症例と比較して体操の頻度が少なかったのだと考えられる。これにより活動量の増加が得られず、ADLの改善が乏しかったと考えられる(図6)。

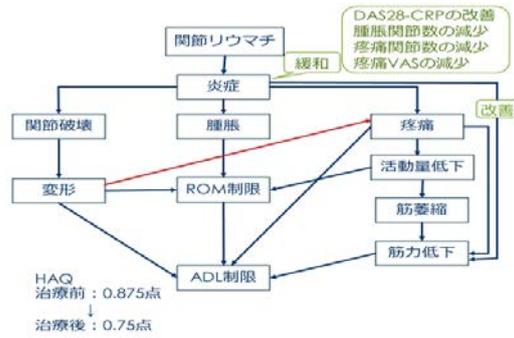


図 6 症例③ フローチャート

まとめ

症例①は罹患期間が2年と短く、Stage分類はstage2と中等期であり、骨破壊はあるが、変形はない状態であった。IL-6受容体抗体であるトシリズマブを使用したところ、疾患活動性は高値から中等度になり、安静時痛も減少していた。リウマチ体操はほぼ毎日実施されていた。運動時の疼痛に関しては関節ごとに異なっていたためか下肢筋力の改善はばらつきがみられた。HAQにおいては改善がみられた。

症例②は罹患期間が2年と短く、Stage分類はstage1と初期で、関節破壊はなかった。T細胞阻害薬であるアバタセプトを使用したところ、安静時痛・運動時痛はともに減少した。リウマチ体操はほぼ毎日実施されており、下肢筋力では大幅に改善がみられた。また、HAQも大きく改善した。

症例③は罹患期間が15年と他の2症例と比較して長く、Stage分類もstage4と関節変形が進行していた。トシリズマブを使用したところ、治療前の疾患活動性は高値を示していたが、治療後では低くなっていた。変形による運動時痛が残っていたためか、リウマチ体操は3日に1回程度の実施であり、下肢筋力、HAQにおいてもあまり

参考文献

- 1) 前田眞治, 上月正博, 他:内科学(第3版). 医学書院, 東京, 2014, pp. 309.
- 2) 彌山峰史, 内田研造, 他:生物学的製剤使用下における関節リウマチ滑膜組織の組織学的, 生物学的特徴. 日関病誌. 2013; 32: 121-128.

変化はみられなかった。

全症例を通して、下肢と比較し上肢でより改善がみられた。これは治療前に上肢の方が腫脹関節数や圧痛関節数が多く、治療後でそれらの関節数の減少が多くみられたことが理由として考えられる(表4)。

	症例1	症例2	症例3
罹患期間	2年	2年	15年
Stage分類	II	I	IV
生物学的製剤	トシリズマブ	アバタセプト	トシリズマブ
疾患活動性	高→中	低→低	高→低
リウマチ体操	毎日	毎日	3日に1回
疼痛(安静時)	↓	↓	↓
疼痛(運動時)	↓/↑	↓	↑
筋力改善	↑	↑↑	→
HAQ	↓(改善)	↓↓(改善)	→

表 4 3症例のまとめ

結論

3症例の評価結果より、生物学的製剤とリウマチ体操を併用することで、炎症を緩和し、腫脹・疼痛・筋力低下を抑えることが出来た。リウマチ体操を行うには疼痛を抑制しておく必要があり、生物学的製剤を投与しても変形による疼痛が残存する進行例においてはリウマチ体操の効果は得にくかった。関節変形が進行する前に炎症症状を抑えて、患者の状態に応じた運動療法を実施する必要があると考えられる。

謝辞

最後に、本研究を進めるにあたり、検査にご協力頂いたA病院リウマチ・膠原病内科受診中の患者様をはじめ、ご指導・ご協力頂いた長崎大学運動障害リハビリテーション学研究室の先生方に厚く御礼申し上げます。

- 3) 村川 美幸, 高木 理彰, 他: 関節リウマチ患者に対する生物学的製剤とリハビリテーションの効果. 臨床リウマチ. 2009; 21: 235-242.
- 4) 山田崇史: 関節リウマチに伴う筋弱化的メカニズム. 理学療法学. 2015; 42: 819~820.
- 5) 田中 一成, 佐浦 隆一: 生物製剤時代の RA リハビリテーション. 臨床リウマチ. 2011; 23: 16~21.

(指導教員: 折口智樹)

軽度要介護高齢者における疼痛の多面性が身体機能や日常生活活動 に及ぼす影響

～二次要望事業対象者との比較から～

戸島七海

要旨

軽度要介護高齢者において痛みの多面性が心身機能に及ぼす影響について検討した。対象は、デイサービス利用者(介護群)と二次予防事業参加者(予防群)で、分析は両群で痛みを有する者63名とした。介護群の特徴としてADLが低下していること、うつ傾向が強いこと、転倒リスクが高いこと、活動範囲が狭いこと、下肢筋力が低下していることが挙げられた。痛みの有無、痛みの程度では介護群の特徴を見出すことはできなかったが、痛みの部位数では複数の痛みを有することがADLの低下やうつ傾向の増強につながることを示唆された。また、予防群では活動性が高く、動作に痛みを伴うことでPCSに表出されるが、介護群では活動性が低下しており、PCSには表出されず、身体機能の低下やADLの低下がうつに影響している可能性が示された。介護群では痛みよりも身体機能や活動量が抑うつ状態に影響するものと考えられた。

はじめに

平成25年の国民生活基礎調査¹⁾によると、65歳以上の高齢者が最も気になる症状は「腰痛」であり、有訴率は男女とも15%以上を占めている。また、大淵らが施設入居を除く65歳以上の地域在住高齢者461名を対象に行った調査では、67.4%の高齢者で何らかの痛みを有していると報告しており²⁾、疼痛は高齢者にとって大きな影響を与えている。

地域在住高齢者を対象とした先行文献においては、痛みの有無と転倒発生、身体機能の低下、IADLおよびADLの低下の要因となることを指摘し、さらに抑うつと関連することも報告されている³⁻⁵⁾。

われわれは、これまで本卒業研究において、痛みの部位数、疼痛の程度、疼痛の持続期間など「痛みの多面性」に着目し調査を行ってきた。2014年度の卒業研究では、長崎市の一次予防事業に参加する元気高齢者を対象とし調査を行

った。その結果、疼痛部が複数である場合、IADL低下の度合いが多くなること、疼痛の程度が大きい場合IADL低下、生活活動範囲・頻度が低下することが明らかとなった⁶⁾。また2015年度の卒業研究では二次予防事業に参加する地域在住高齢者を対象に調査し、疼痛部が複数である場合身体機能が低下すること、疼痛の程度が大きい場合、うつ傾向に陥り破局的思考につながることを示唆された⁷⁾。

本研究では、さらに心身機能が低下していると予測される軽度要介護高齢者を対象に、痛みの多面性を踏まえ、身体機能や日常生活活動との関連を二次予防事業対象者と比較検討したので報告する。

対象

対象は、長崎市のデイサービスを利用して

いる 65 歳以上の地域在住高齢者 31 名(男性 5 名, 女性 26 名), 平均年齢 82.8 ± 7.6 歳と長崎市の二次予防事業に参加している 41 名(男性 11 名, 女性 30 名), 平均年齢 81.7 ± 6.1 歳とした。

方法

1. 基本属性

基本属性は, 年齢, 性別, 介護度, 疾病を調査した。

2. 疼痛評価

疼痛評価は, 現在の疼痛の有無, 程度, 痛みの部位とその持続期間を調査した。疼痛の有無は, 「現在, 身体に痛むところがありますか」という質問に対して「はい」, 「いいえ」で回答してもらい, 疼痛部位および持続期間を身体図に記載してもらった。

疼痛の程度は, Numerical Rating Scale(以下, NRS)を用いて評価した。NRS は, 0 が「全く痛みを感じない」, 10 が「これ以上耐えられない程の痛み」とする段階尺度であり, 0 から 10 までの 11 段階で評価される。

持続期間は, 「3 カ月以内」, 「3 カ月～6 カ月」, 「6～12 カ月」, 「12 カ月以上」の 4 つの選択肢の中から選択してもらった。

3. 問診評価

問診は, 疼痛生活障害評価尺度(Pain Disability Assessment Scale: 以下, PDAS)と疼痛破局的思考尺度(Pain Catastrophizing Scale: 以下, PCS)を用いて, 疼痛による日常生活と心理面への影響を評価した。また, 簡易版 Geriatric depression Scale¹¹⁾(以下, GDS-15)を用いて心理的側面, 鈴木らの転倒アセスメント¹²⁾を用いて転倒リスク, Life Space Assessment(以下, LSA)を用いて, 日常生活の活動範囲について評価した。

PDAS⁸⁾は, 点数が高いほど日常生活が疼痛により障害されていることを示し, 0 点から 3 点の 4 段階, 20 項目からなり, 「じっと立っている」というような基本動作から「買い物に行く」などの IADL に関する項目について回答する問診票である。

最高点は 60 点, カットオフ値は 10 点である。

PCS は, Sullivan⁹⁾によって考案され, 松岡ら¹⁰⁾が日本語版に翻訳したものを使用した。PCS は, 13 項目を 0 点から 4 点の 5 段階で評価するもので, 最高点が 52 点, 最低点は 0 点となっている。なお本研究では, マニュアルより, 臨床上意義があるとされる 30 点をカットオフ値とした。

GDS-15 は 15 項目の質問に対して, 「はい」「いいえ」で回答し, 得点が高いほどうつ状態であることを示す。5 点以上でうつ傾向, 10 点以上でうつ状態と評価される。

鈴木らの転倒アセスメントは転倒リスクについて評価するものであり, それぞれの質問に対して「はい」, 「いいえ」で回答し, 5 点以上で転倒リスクが高いと判定される。

LSA は対象者の生活範囲を寝室から町外まで 5 段階に分類し, それぞれの範囲での移動の有無と頻度(4 段階)および自立度(3 段階)によって活動量を得点化し, それぞれのレベルでの得点の合計により評価する。120 点満点であり, 得点が高いほど活動範囲が広いことを表す。

4. 体力評価

体力評価は, 握力, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, Timed Up & Go Test(以下, TUG)の 4 項目を評価した。握力は, スメドレー式握力計(竹井機器 T.K.K.5001)を用い左右 2 回ずつ測定した。開眼片脚立ちは, 直立位で行い, 片脚を床から離れた時点から挙上足が床に着いた時点, または支持脚の位置がずれた時点までの時間を計測した。なお, 支持脚は対象者に立ちやすい方を選定してもらった。椅子起立時間^{13), 14)}は, 高さ約 45 cm の椅子からの起立動作を 5 回行い, 5 回目の立位時までの所要時間を計測した。TUG¹⁵⁾は, 椅座位から 3m 先で方向転換し, 再び椅座位となるまでの時間を計測した。

なお, 各体力評価は 2 回ずつ計測し, いずれか高い方の値を測定値とした。

分析方法

全対象者 72 名のうち痛みを有する者 63 名を分析対象とした。そして二次予防事業参加者を予防群, デイサービス利用者を介護群とし, NRS

5未満, NRS 5以上, 痛み部位数1カ所, 痛み部位数2カ所以上のそれぞれでMann-WhitneyのU検定を用いて2群間について比較検討した。

結果

1. 対象者の基本属性

分析対象63名のうち, 痛みを有する者は予防群で34名(82.9%), 介護群で29名(93.5%)であった。平均年齢は予防群で80.9±5.8歳, 介護群で82.9±7.9歳であった。疾患は, 予防群では整形疾患が29名(85.3%)で最も多く, 介護群では内部疾患が19名(65.5%)で最も多かった。その他の疾患では眼科疾患が主であった。介護群の介護度は要支援1が7名, 要支援2が9名, 要介護1が8名, 要介護2が5名であった(表1)。

2. 疼痛評価の結果

疼痛の程度(NRS)については予防群で5.6±2.1, 介護群で5.7±2.9であった。

NRS 5未満の者は予防群で8名(23.5%), 介護群で9名(31.0%), NRS 5以上の者は予防群で26名(76.5%), 介護群で20名(69.0%)と両群ともに強い痛みを有する者が多かった。痛みの部位数については1カ所のみの方が予防群で14名(41.2%), 介護群7名(24.1%)で, 2カ所以上の者が予防群で20名(58.8%), 介護群で22名(75.9%)と両群ともに複数の痛みを有する者が多かった。痛みの持続期間については, 12ヵ月以上が予防群で28名(82.4%), 介護群で26名(89.7%)と両群とも長期間持続していた(表2)。

3. 痛みを有する者の比較

痛みを有する予防群34名と介護群29名で各評価項目について比較検討した結果, PDAS, GDS-15, 転倒アセスメント, LSA, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, TUGで有意差が認められた。また, PDASは予防群14.5±11.5点, 介護群28.8±

12.4点と両群ともにカットオフ値を上回った。GDS-15は予防群で3.6±2.7点, 介護群で6.0±3.5点, 転倒アセスメントは予防群で4.6±1.9点, 介護群で6.8±2.2点とそれぞれ介護群のみカットオフ値5点を上回った。LSAは予防群で69.5±22.4点とLevel4, 介護群で34.2±15.5点とLevel3の得点となった。開眼片脚立ちは予防群で11.2±16.3秒, 介護群で5.0±10.1, 椅子起立時間は予防群で8.5±2.8秒, 介護群で18.5±11.7秒, TUGは予防群で8.8±2.2秒, 介護群で17.7±8.9秒であった(表3)。

表1 基本属性

	予防群	介護群
疼痛有	34(82.9%)	29(93.5%)
年齢(歳)	80.9±5.8	82.9±7.9
疾患分類(名)		
整形疾患	29(85.3%)	13(44.8%)
内部疾患	8(23.5%)	19(65.5%)
精神疾患	3(8.8%)	2(6.9%)
その他	8(14.8%)	9(31.0%)

※疾患分類については重複あり

表2 疼痛評価結果

	予防群(n=34)	介護群(n=29)
NRS	5.6±2.1	5.7±2.9
部位数(名)		
1ヶ所	14(41.2%)	7(24.1%)
2ヶ所以上	20(58.8%)	22(75.9%)
持続期間(名)		
3ヵ月以内	1(2.9%)	0(0.0%)
3~6ヵ月	4(11.8%)	1(3.4%)
6~12ヵ月	1(2.9%)	2(6.9%)
12ヵ月以上	28(82.4%)	26(89.7%)

表3 痛みを有する者の比較

	予防群(n=34)	介護群(n=29)	p値
年齢(歳)	80.9±5.8	82.9±7.9	0.224
NRS	5.6±2.1	5.7±2.3	0.966
PDAS(点)	14.5±11.5	28.8±12.4	0.000
PCS(点)	29.5±12.8	27.9±12.3	0.586
GDS(点)	3.6±2.7	6.0±3.5	0.002
転倒アセスメント(点)	4.6±1.9	6.8±2.2	0.000
LSA(点)	69.5±22.4	34.2±15.5	0.000
BMI(kg/m ²)	23.1±3.9	23.0±4.0	0.923
右握力(kg)	18.7±5.4	17.8±5.1	0.620
左握力(kg)	17.8±5.2	17.1±4.4	0.923
開眼片脚立ち(s)	11.2±16.3	5.0±10.1	0.000
椅子起立時間(s)	8.5±2.8	18.5±11.7	0.000
TUG(s)	8.8±2.2	17.7±8.9	0.000

Mann-WhitneyのU検定

表 4 痛み程度(NRS)での比較

	NRS5未満(n=17)			NRS5以上(n=46)		
	予防群(n=8)	介護群(n=9)	p値	予防群(n=26)	介護群(n=20)	p値
年齢(歳)	80.6±5.6	85.9±7.7	0.224	81.0±6.0	81.6±7.8	0.549
PDAS(点)	9.8±11.1	23.3±9.9	0.000	16.0±11.5	31.3±12.8	0.000
PCS(点)	30.1±11.1	19.8±12.0	0.586	29.3±13.5	31.6±10.9	0.633
GDS(点)	3.4±1.6	5.2±3.1	0.002	3.6±3.0	6.4±3.7	0.005
転倒アセスメント(点)	3.8±1.7	6.6±2.1	0.000	4.9±1.9	6.9±2.3	0.004
LSA(点)	75.3±26.4	34.3±14.8	0.000	67.8±21.2	34.2±16.2	0.000
BMI(kg/m ²)	22.7±4.1	25.0±5.6	0.923	23.3±3.9	22.1±3.0	0.506
右握力(kg)	18.2±5.9	17.6±5.6	0.620	22.1±3.0	18.9±5.4	0.731
左握力(kg)	18.0±5.2	17.1±4.6	0.923	17.7±5.2	17.2±4.4	0.877
開眼片脚立ち(s)	21.9±24.7	5.6±12.2	0.000	7.9±11.5	4.7±9.4	0.005
椅子起立時間(s)	8.5±3.5	14.7±6.4	0.000	8.5±2.6	20.2±13.2	0.000
TUG(s)	8.3±3.0	16.3±5.9	0.000	8.9±2.0	18.3±10.0	0.000

Mann-WhitneyのU検定

表 5 痛み程度(NRS)での比較

	痛み部位数1カ所(n=21)			痛み部位数2カ所以上(n=42)		
	予防群(n=14)	介護群(n=7)	p値	予防群(n=20)	介護群(n=22)	p値
年齢(歳)	82.1±5.7	83.0±8.4	0.793	80.1±5.9	82.9±7.9	0.143
NRS	4.9±1.8	4.3±1.5	0.431	6.2±2.2	6.2±2.3	0.878
PDAS(点)	9.6±10.1	21.4±15.7	0.100	17.9±11.5	31.1±10.5	0.001
PCS(点)	28.3±14.5	17.1±6.7	0.057	30.3±11.8	31.4±11.8	0.820
GDS(点)	3.6±3.1	5.3±3.0	0.164	3.6±2.5	6.3±3.7	0.009
転倒アセスメント(点)	4.5±1.4	7.0±2.9	0.047	66.4±22.5	35.4±16.3	0.005
LSA(点)	73.9±22.2	30.7±13.4	0.001	4.7±2.2	6.7±2.0	0.000
BMI(kg/m ²)	22.6±2.5	22.6±3.8	0.709	23.5±4.6	23.2±4.3	0.980
右握力(kg)	19.5±6.2	18.0±3.5	0.941	18.2±4.9	18.1±6.1	0.772
左握力(kg)	18.5±5.5	16.3±2.2	0.765	17.3±4.9	17.4±4.9	0.772
開眼片脚立ち(s)	11.5±15.3	1.6±0.8	0.001	11.0±17.3	6.1±11.4	0.020
椅子起立時間(s)	8.1±2.1	13.6±5.3	0.011	8.8±3.3	20.1±12.7	0.000
TUG(s)	7.5±1.2	16.3±7.0	0.000	9.6±2.4	18.1±9.5	0.002

Mann-WhitneyのU検定

4. NRS での比較

NRS 5 未満の予防群 8 名と介護群 9 名で各評価項目について比較検討した結果, PDAS, GDS-15, 転倒アセスメント, LSA, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, TUG で有意差が認められた. PDAS は予防群 9.8±11.1 点, 介護群 23.3±9.9 点と介護群のみカットオフ値を上回り, 優位に高い得点であった. GDS-15 は予防群で 3.4±1.6 点, 介護群で 5.2±3.1 点, 転倒アセスメントは予防群で 3.8±1.7 点, 介護群で 6.6±2.1 点と介護群のみカットオフ値 5 点を上回った. LSA は予防群で 75.3±26.4 点と Level 4, 介護群で 34.3±14.8 点と Level 3 の得点であった. 開眼片脚立ちは予防群で 7.9±11.5 秒, 介護群で 4.7±9.4 秒, 椅子起立時間は予防群で 8.5±2.6 秒, 介護群で 20.2±13.2 秒, TUG は予防群で 8.9±2.0 秒,

介護群で 18.3±10.0 秒であった.

NRS5 以上の予防群 26 名と介護群 20 名で各評価項目について比較検討した結果, NRS 5 未満と同様に PDAS, GDS-15, 転倒アセスメント, LSA, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, TUG で有意差が認められた. PDAS は予防群で 16.0±11.5 点, 介護群で 31.3±12.8 点と両群ともにカットオフ値を上回った(表 4).

5. 痛みの部位数での比較

痛みの部位数 1 カ所の予防群 14 名と介護群 7 名で各評価項目について比較検討した結果, 転倒アセスメント, LSA, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, TUG で有意差が認められた. 転倒アセスメントは予防群で 4.5±1.4 点, 介護群で 7.0±2.9 点と介護群のみカットオフ値 5 点を上回った.

LSA は予防群 73.9±22.2 点と Level 4, 介護群 30.7±13.4 点と Level 3 の得点であった。開眼片脚立ちは予防群 11.5±15.3 秒, 介護群 1.6±0.8 秒, 椅子起立時間は予防群 8.1±2.1 秒, 介護群 13.6±5.3 秒, TUG は予防群 7.5±1.2 秒, 介護群 16.3±7.0 秒であった。PCS は, 予防群で 28.3±14.5, 介護群で 17.1±6.7 であり, 有意差はないものの介護群で低値になるという傾向が示唆された(p=0.057)。

痛みの部位数 2 ヶ所以上の予防群 20 名と介護群 22 名での比較においては, 痛みの部位数 1 ヶ所と同様に転倒アセスメント, LSA, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, TUG で有意差が認められ, 加えて PDAS, GDS-15 でも有意差が認められた。PDAS は, 予防群で 17.9±11.5 点, 介護群で 31.1±10.5 点と両群ともにカットオフ値を上回った。GDS-15 は予防群で 3.6±2.5 点, 介護群で 6.3±3.7 点と介護群のみカットオフ値 5 点を上回った(表 5)。

考察

今回, 軽度要介護高齢者において痛みの多面性が心身機能に及ぼす影響について予防群と比較検討した。その結果介護群では, 痛みを有する者の割合は 93.5%と高く, ADL が低下していること, うつ傾向が強いこと, 転倒リスクが高いこと, 生活活動範囲の狭小化が生じていること, 下肢筋力が低下していることが明らかとなった。大淵ら¹⁾の報告によると高齢者は痛みの有訴率が高く, 軽度要介護高齢者では痛みを悩まされている者が極めて多いことが示された。また介護群では痛みの部位数が 2 ヶ所以上の複数の痛みを有している者が多く, 痛み持続期間についても 12 ヶ月以上継続している者が最も多かった。これは 2014 年度および 2015 年度の研究と同様の傾向であり, 中山¹⁶⁾の高齢者の痛みは, その部位が 1 ヶ所に限らず重複していることが多く, 慢性的に長期間持続しているという報告と一致する結果であった。

疼痛の多面性を検討するため, 痛み有, 痛みの程度における予防群と介護群との比較結果では, NRS5 未満, NRS5 以上では, PDAS, GDS-15, LSA, 転倒アセスメント, 開眼片脚立ち, 椅子起立時間, TUG という同一評価項目で有意差が認められた。このことから, 痛み有, 痛みの程度では介護群の特徴を見出すことはできなかった。この理由として介護群は痛みを有する者が多く, 心身機能が低下していることが考えられた。

しかし, 痛み部位数では 2 ヶ所以上のみの比較では PDAS, GDS-15 において有意差が認められ, また 1 ヶ所のみで PCS が介護群よりも予防群で高値となり, 予防群で破局的思考が強い傾向が示された(p=0.057)。Buchman らの研究¹⁷⁾では痛みの箇所数が増加すると IADL の低下の度合いが大きくなるとされており, PDAS はこれと同様の傾向を示した。予防群は, 介護群と比較し活動性や身体機能が保たれており動作に伴う痛みが生じるため PCS へと表出され, 介護群は活動性が極めて低いいため動作に伴う痛みが生じにくく, PCS には表出されず, 心身機能の低下に伴う ADL 低下や生活活動範囲の狭小化がうつに影響を及ぼしているものと考えられた。

今回の研究で身体機能に差がある予防群と介護群では, うつ状態の表出の仕方が異なり, 身体機能や ADL, 活動範囲が心理面に影響を与えている可能性が明らかとなった。

本研究の限界として, 介護群の対象者が少なく, 痛みを有さない者が少なかったこと, 男性が少なかったことによりデータの偏りが生じている可能性がある。よりサンプルサイズを増やして検討が必要であると考えられる。

謝辞

本研究にあたり, 研究に参加, 協力していただいた地域在住高齢者の皆様および介護老人保健施設にしきの里, 社会福祉法人致遠会サンハイツの職員の皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ 平成 25 年国民生活基礎調査.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa13/dl/06.pdf>(2015 年 12 月 24 日引用)
- 2) 大淵修一, 杉本 諭:高齢者の痛みが活動・参加に及ぼす影響と理学療法. 理学療法ジャーナル. 2008; 42: 123-129.
- 3) 加藤龍一, 高城智圭 他:地域在住高齢者の転倒の関連要因と 3 年後の生存. 日本公衆衛生雑誌. 2012; 59(5): 305-314.
- 4) J Woo, J Leung et al :Prevalence and correlates of musculoskeletal pain in Chinese elderly and the impact on 4-year physical function and quality of life. Public Health. 2009; 123: 549-556.
- 5) 杉本諭, 大淵修一 他:高齢者における体の痛みが日常生活関連動作および抑うつ徴候に及ぼす影響の縦断的検討. つくば国際大研紀. 2008; 4: 141-150.
- 6) 村上直樹, 山本勝仁:疼痛が地域在住高齢者の心身機能や日常生活活動に及ぼす影響. 卒業研究論文集. 2014; 10: 53-58.
<http://www.am.nagasaki-u.ac.jp/physical/2014/ARGH10-08.pdf> (2016 年 12 月 27 日引用)
- 7) 高尾恒嗣:虚弱高齢者における疼痛の多面性が 身体機能や日常生活活動に及ぼす影響について. 卒業研究論文集. 2015; 11: 28-35.
<http://www.am.nagasaki-u.ac.jp/physical/2015/ARGH11-05.pdf> (2016 年 12 月 27 日引用)
- 8) 有村達之, 小宮山博朗:疼痛生活障害尺度. 行動療研. 1997; 23: 7-15.
- 9) Michael JL Sullivan: The Pain Catastrophizing Scale. User Manual. 2009.
http://sullivan-painresearch.mcgill.ca/pdf/pcs/PCSMannual_English.pdf(2015 年 12 月 19 日引用)
- 10) 松岡紘史, 坂野雄二:痛みの認知面の評価:Pain Catastrophizing Scale 日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討. 心身医学. 2007; 47(2): 95-102.
- 11) Sheik JI, Yesavage JA: Geriatric Depression Scale (GDS) Recent Evidence and Development of a Shorter Version. Clinical Gerontologist. 1986; 5: 165-173.
- 12) 鈴木隆雄: ヘルスアセスメントマニュアル生活習慣病・要介護状態予防のために. ヘルスアセスメント検討委員会, 厚生科学研究所, 東京. 2000, pp.142-163.
- 13) Gardner MM, Buchner DM: Practical implementation of an exercise-based falls prevention programme. Age and Aging. 2001; 30: 77-83.
- 14) Bohannon RW: Sit-to-stand test for measuring performance of lower extremity muscle. Percept Mot Skills. 1995; 80: 163-166.
- 15) Mathias S, Nayak US: Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1986; 67: 387-389.
- 16) 中山彰一: 高齢者の痛みと運動療法. 理学療法学. 1996; 23(3): 155-159.
- 17) Buchman AS, Shah RC: Musculoskeletal pain and incident disability in community-dwelling older adults. Arthritis Care & Research. 2010; 62: 1287-1293.

(指導教員:井口 茂)

白血病モデルラットのヒラメ筋における 形態学的および組織化学的变化

増田彩香・村田千晶

要旨

本研究では、白血病モデルラットを作成し、白血病が骨格筋にもたらす影響について形態学および組織化学的に検討した。実験動物には8週齢のWistar系雄性ラットを用い、1)対照群(n=10)、2)N-ニトロソ-Nメチル尿素投与により白血病を惹起させる実験群(n=17)に振り分けた。そして、実験開始から168日後、実験群のラットを明らかに白血病の発症が認められるSevere群(n=5)、発症前発症初期であると判断されるMild群(n=9)に分別し、ヒラメ筋を採取して解析を行った。結果、Mild群、Severe群において筋線維壊死が認められたが、統計学的には対照群との有意差は認められなかった。次に、筋線維直径を測定したところ、Mild群、Severe群の筋線維直径は対照群に比べ有意に低値を示し、その萎縮率はタイプII線維が著明であった。また、ミトコンドリア活性および毛細血管数を測定すると、対照群に比べSevere群のみが低値を示し、対照群とMild群の間に有意差は認められなかった。以上のように、白血病モデルラットの骨格筋では、他の固形がんと同様にがん悪液質の影響による筋萎縮が観察され、白血病の病態の進行とともにミトコンドリア機能異常や末梢循環の低下が加わっていくと推察された。

はじめに

近年、がん患者の増加とともに、がんに対するリハビリテーションも盛んに行われるようになってきた。その内容としては、がん患者では高頻度で筋力低下がみられることから¹⁾、筋力トレーニングが主体となっている。がん患者に対する筋力トレーニングの介入効果は多くの研究で確認されており、既にシステムティックレビューによるエビデンス構築も進められつつある^{2,3)}。しかしながら、これまでの研究における対象者は術後の患者または症状が軽度な患者であることが多く、病状が進行して筋萎縮が激しい患者でのエビデンスは得られていない⁴⁾。がん患者の筋力低下は予後や生活の質(Quality of Life: QOL)に直接的に影響すると報告されているため⁵⁾、病態が進行したがん患者にも効果的な筋力トレーニングを提供することは最大の課題であり、それを解決すべく、がん患者の骨格筋の病態を解明することを目的とした基礎研究・臨床研究が積極的に進められている。

がん患者の筋力低下には、倦怠感や抑うつな

どの精神症状、抗がん剤の副作用による末梢神経障害などが関与することもあるが⁶⁾、主には廃用性筋萎縮とがん悪液質の影響が大きいといわれている^{7,8)}。特に、がん悪液質は、進行性の異化亢進に伴う著しい筋組織の減少と全身機能の低下を呈するため、リハビリテーションを進める上で大きな問題となる。すなわち、がん悪液質の影響が大きくなると、異化亢進が筋力トレーニングによる筋タンパク質の合成促進作用を打ち消してしまうため、筋肥大または筋力増強の効果は得られにくくなる⁷⁾。また、がん患者の筋力低下の原因は筋萎縮だけではなく、代謝異常による筋収縮不全の影響も大きいとされている。Robertら⁹⁾は、大腸がんモデルラットの白筋である長趾伸筋(以下、EDL)と赤筋であるヒラメ筋(以下、SOL)を採取し、筋萎縮と筋出力の関係を解析した結果、筋萎縮の程度は長趾伸筋に比べヒラメ筋が軽度であるにもかかわらず、両筋には同程度の筋出力の低下が認められたとされている。この結果は筋萎縮だけでは説明できず、筋収縮機能に何らかの問題があることを示唆している。また、Tothら¹⁾は、がん患者の骨格筋の筋収縮

機能を解析した結果、ミトコンドリア面積の縮小が認められ、ミトコンドリア面積と筋の収縮速度は負の相関関係にあることを報告している。つまり、がん患者の骨格筋においては、エネルギー生産・供給の低下といった代謝機能の異常が引き起こされることによって筋収縮機能が低下し、筋力低下の原因になっていると考えられる。

しかしながら、これまでの先行研究のほとんどは固形がんを対象としたものであり、白血病を代表とする血液がんについては不明な点が多く見受けられる。例えば、Laviano ら¹⁰⁾は、血液がん患者の55%に悪液質の影響がみられると報告しているが、これに対して Toth ら¹¹⁾は血液がん患者において悪液質の影響がみられるのはわずか15%であると報告しており、血液がんの悪液質の頻度や影響については統一した見解が得られていない。また、血液がんのモデル動物を用いた基礎研究は極めて少なく、血液がんでも固形がんと同様ながん悪液質の影響が見られるのか、それとも異なるのか不明である。

そこで本研究では、血液がんの骨格筋の特徴を捉えることを目的とし、白血病モデルラットの骨格筋を形態学および組織化学的手法を用いて解析した。

材料と方法

1. 実験動物

実験動物には8週齢のWistar系雄性ラット27匹を用い、これらを実験群として1) N-ニトロソ-Nメチル尿素(以下、NMU)を投与し、白血病を惹起させる群(以下、実験群; n=17)、2) 白血病の疑似処置として生理食塩水を投与する群(以下、対照群; n=10)の2群に振り分けた。なお、今回の実験は長崎大学が定める動物実験指針に準じ、長崎大学先端生命科学支援センター動物実験施設で実施した。

2. 白血病モデルラットの作成方法

白血病モデルラットの作成としては、Tsai ら⁹⁾の方法を参考にし、実験群の各ラットに NMU (35mg/kg)を隔週、6回静脈投与した。対照群に対しては疑似処置として上記と同様の方法で生理食塩水を静脈投与し、すべてのラットに餌と水



図1 白血病を発症したラット

白血病を発症し病態が進行するとリンパ節の腫脹が認められる(Severe群)。

を自由に与えた。先行研究¹²⁻¹⁴⁾の結果を参考にすると、本モデルは NMU 投与から約100日後で発症し、150日後付近から症状が悪化、死亡していくと予想される。そこで、今回は実験期間を168日間とし、NMU投与前および投与後140日、154日、168日に採液と体重測定を行った。また、本モデルでは白血病発症の時期に個体差があることを考慮し、リンパ節の腫脹が肉眼的に確認でき白血病が確実に発症していると判断されるラットを Severe 群(図1)¹³⁾、また、リンパ節の腫脹は認められず発症前または発症初期と思われるラットを Mild 群に分別し、以下の解析を進めることとした。

3. 解析方法

1) 血液学的解析

NMU 投与前および投与後140日、154日、168日に採血(抗凝固剤添加)し、チュルク液を添加して赤血球のみを破壊した後、ビルケルチュルク式血球計算盤と顕微鏡を用いて白血球をカウントした。また、NMU投与後168日の血液は、遠心分離(1500ppm, 10分)して血漿とし、ELIZAキット(R&D社製, RTA00)を用いて腫瘍壊死因子(Tumor Necrosis Factor- α : 以下、TNF- α)の含有量を計測した。

2) 筋湿重量

実験終了後は、三種混合麻酔(8.0mg/kg)による麻酔下でヒラメ筋を摘出し、筋湿重量を計測した。その後、筋試料はトラントガムに包埋し、液体窒素で冷却したイソペンタン液内(-80°C)で急速凍結した。そして、クリオスタット(Leica社製)を用いて連続横断切片(10 μ m)を作製し、組織学的・組織化学的検索に供した。

3) 組織学的検索

連続横断切片には、ヘマトキシリン・エオジン(以下、H&E)染色を施し、筋線維壊死などの筋病理学的所見の有無を確認した。また、定量解析として、全視野における壊死線維数をカウントし、Nakanoら¹⁵⁾の筋病理スケールを用いて評価した。

4) 組織化学的検索

筋線維タイプを分別するため連続横断切片にミオシン ATPase 染色(pH11.0)を施し、筋線維タイプの分別を行った。そして、顕微鏡用デジタルカメラで全視野を撮影(100倍)した後、画像解析ソフト(Image J)を用いてタイプ I, II 線維の筋線維直径を1筋あたり各々100本計測した。また、ミトコンドリア活性の解析として、コハク酸脱水素酵素(Succinate dehydrogenase: 以下、SDH)染色を行った。SDH染色はその染色強度(濃度)がミトコンドリア活性を反映するとされている¹⁶⁾。定量解析としては、1筋あたり5視野を無作為に撮影(100倍)した後、画像解析ソフト(Image J)を用いてグレースケール化し、画像内に含まれる全筋線維の染色強度を測定した。さらに、毛細血管を可視化するためにアルカリフォスタフェーゼ染色を行い、1筋あたり5視野を無作為に撮影(100倍)した後、画像内に含まれる全ての毛細血管と筋線維をカウントし、1筋線維あたりの毛細血管数を算出した。

4. 統計学的処理

統計学的処置としては、一元配置分散分析(以下、ANOVA)またはカイ二乗検定を適用し、3群間での有意差を判定した。そして、ANOVAにて有意差を認めた場合は、事後検定としてFisherのPLSD法を適用し、2群間の比較を行った。なお、すべての統計手法とも有意水準は5%未満とした。

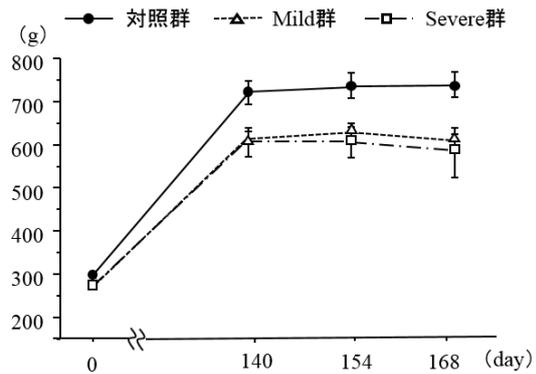


図2 体重の変化

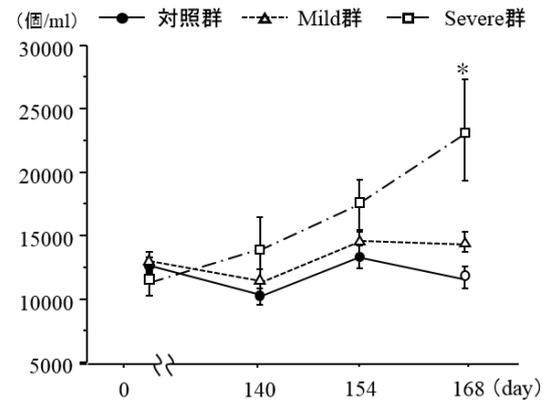


図3 白血球数の変化

*: 対照群との有意差(p<0.05)

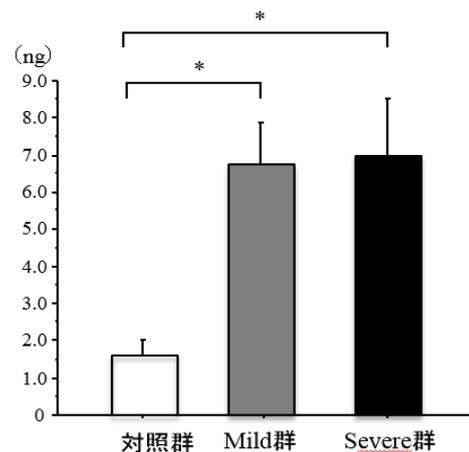


図4 血漿中 TNF- α 含有量

*: 対照群との有意差(p<0.05)

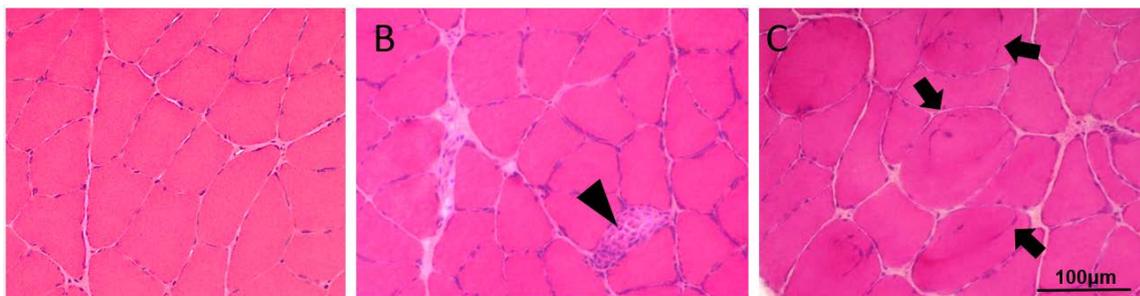


図5 H&E 染色像

A: 対照群, B および C: Severe 群. Mild 群, Severe 群では壊死線維(矢頭)や Fiber Splitting 現象(矢印)が認められる.

結果

1. 体重, 白血球数, TNF- α の変化

実験期間終了後, リンパ節の腫脹の有無により白血球の進行を判定した結果, Mild 群に 9 匹, Severe 群に 5 匹が該当した. 実験期間中に実験群のうち 3 匹が病変により死亡した.

次に, 各群の体重の変化を見ると NMU 投与後 140, 154, 168 日目において, 対照群と比べ Mild 群, Severe 群はともに低値を示したが有意差は認めなかった(図 2). 白血球数は, NMU 投与後 140, 154 日目までは対照群, Mild 群, Severe 群の 3 群間に有意差は認めなかったが, 168 日目において, 対照群に比べ Severe 群が有意に高値を示した(図 3). 実験期間終了時における血漿中の TNF- α は, 対照群(1.60 \pm 1.35 ng/ml)に比べ Mild 群(6.92 \pm 3.68 ng/ml), Severe 群(7.0 \pm 3.39 ng/ml)はともに有意に高値を示したが, Mild 群と Severe 群の 2 群間に有意差は認めなかった(図 4).

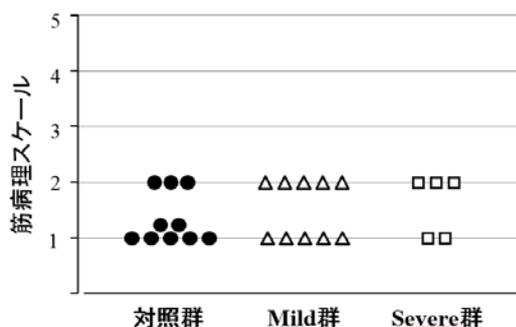


図6 筋線維壊死の出現頻度

筋線維 500 本あたりの壊死線維数: Scale 1, 0 本; 2, 1~5 本, 3, 6~10 本, 4, 11~20 本, 5, 21 本以上.

2. 筋湿重量

ヒラメ筋の筋湿重量は, 対照群(274.9 \pm 32.2 mg)と比較して Mild 群(229.6 \pm 23.4 mg), Severe 群(190.1 \pm 58.5 mg)はともに有意に低値を示したが, Mild 群と Severe 群の 2 群間に有意差は認めなかった.

3. 筋病理所見

H&E 染色像を鏡検した結果, Mild 群, Severe



図7 ミオシン ATPase 染色像(pH11.0)

A: 対照群, B: Mild 群, C: Severe 群. アルカリ性前処置による染色では, 白く染まるのがタイプ I 線維(I), 黒く染まるのがタイプ II 線維(II)である. Mild 群, Severe 群では筋萎縮が見受けられる.

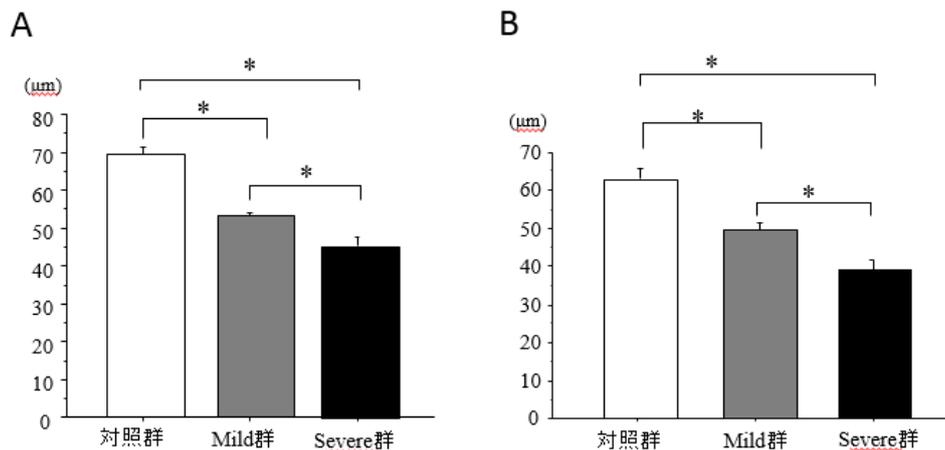


図8 筋線維直径

A:タイプ I 線維, B:タイプ II 線維. *:対照群との有意差(p<0.05)

群に壊死線維が若干認められた(図 5). しかし, 壊死線維数を病理スケールにあてはめて統計学的に比較すると, 3 群間に有意差は認められなかった(図 6). また, 筋線維の壊死と再生が繰り返し起きた時に出現する Fiber Spritting 現象も観察されたが, その出現頻度は少なかった(図 5).

4. 筋線維直径

ヒラメ筋の筋線維直径を比較すると, タイプ I 線維では対照群と比較して Mild 群, Severe 群が有意に低値を示し, また, Mild 群と Severe 群を比較すると Severe 群の方が有意に低値を示し, 対照群に対する萎縮率は Mild 群, Severe 群それぞれ 24.0%, 30.1%であった. タイプ II 線維でも同様な傾向が認められ, Mild 群, Severe 群がそれぞれ 26.2%, 35.8%の萎縮率を示した(図 7, 8).

5. ミトコンドリア活性

SDH 染色像(図 9)を定量解析した結果, ヒラメ筋のミトコンドリア活性は, 対照群(57.42±6.05)と Mild 群(52.72±6.25)との間に有意差は認めなかった. しかし, 対照群と比較して Severe 群(50.32±5.43)は有意な低値を示した(図 10).

6. 毛細血管数

ヒラメ筋の一筋線維あたりの毛細血管数は Severe 群が最も低値を示し, 対照群と Severe 群

および Mild 群と Severe 群間に有意差が認められた. しかし, 対照群と Mild 群間に有意差は認めなかった(図 11, 12).

考察

本研究では, 白血病モデルラットを用い, 白血病により生じるヒラメ筋の変化を, 形態学および組織化学的に検討した. その結果, Mild 群, Severe 群ともに若干の筋病理学的所見は認められたものの, 正常を逸脱しているとは言えない程度であった. 白血病では白血病細胞と呼ばれる腫瘍化した造血幹細胞が血液に遊出し¹⁷⁾, 全身を循環するという固形がんとは異なった特徴を持つが, 今回の結果から考えると, 白血病細胞が筋組織に直接作用するようなことは起きていないと思われる. しかし, Mild 群, Severe 群のヒラメ筋には全体的に筋萎縮が認められ, 白血病発症による何らかの影響を受けていることは間違いない. これらの変化がどのような影響により生じたかを考えると, 要因としては廃用性筋萎縮とがん悪液質があげられる. Desplanchessら¹⁸⁾の報告によれば, 5 週間の廃用性筋萎縮モデルラットのヒラメ筋における筋線維断面積を Type 別に検討した結

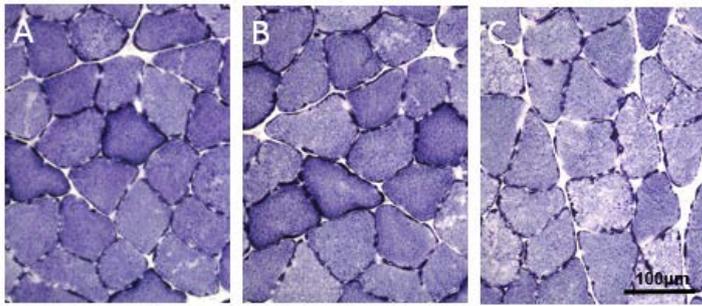


図 9 SDH 染色像

A: 対照群, B: Mild 群, C: Severe 群. Severe 群では筋線維が薄く染色されていることから, ミトコンドリア活性が低いといえる.

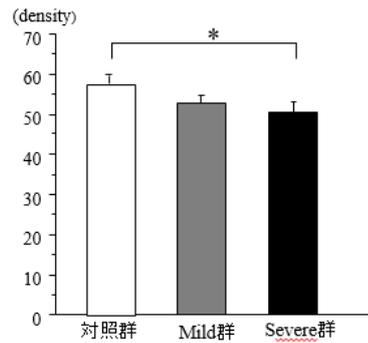


図 10 ミトコンドリア活性

*: 対照群との有意差 ($p < 0.05$)

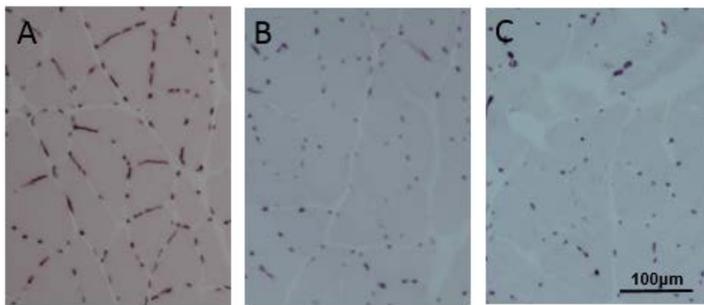


図 11 アルカリフォスタファゼ染色像

A: 対照群, B: Mild 群, C: Severe 群. 筋線維の周囲に見える黒点が毛細血管である.

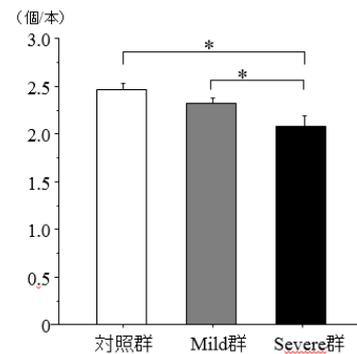


図 12 毛細血管数

*: 対照群との有意差 ($p < 0.05$)

果, タイプ I 線維の萎縮率は 60%であったのに対してタイプ II 線維の減少率は 33%であったとされており, 廃用性筋萎縮の場合は, 遅筋であるタイプ I 線維に優位の筋萎縮が認められる. 一方, がん悪液質の影響により筋萎縮が生じた場合は, 速筋であるタイプ II 線維に優位の筋萎縮が生じることが知られている^{9,19)}. 今回の結果を見ると, Mild 群, Severe 群のタイプ I 線維の萎縮率はそれぞれ 24.0%, 30.1%, これに対してタイプ II 線維のそれはそれぞれ 26.2%, 35.8%であり, タイプ II 線維に優位の萎縮がみられている. つまり, 筋線維タイプの萎縮率から考えると, Mild 群, Severe 群で見られる筋萎縮はがん悪液質の影響が強かったと推測される.

一方, Severe 群のヒラメ筋では, ミトコンドリア活性の低下, 毛細血管の減少が認められた. Desplanchess ら¹⁸⁾の先行研究によれば, 廃用性筋萎縮を惹起したラットの骨格筋では, 活性酸素種 (ROS) の過剰産生により酸化ストレス障害が

誘発され, 筋萎縮やミトコンドリア活性の低下を引き起こすと報告されている. また, 藤野ら²⁰⁾も同様に, 廃用性筋萎縮を惹起したラットの骨格筋では, 酸化系酵素反応の低下によりミトコンドリア活性の低下が見られると報告している. 一方, 前述した通り, がん悪液質の影響でもミトコンドリア機能障害が生じることがよく知られている¹⁾. これは, がん病巣から放出された炎症性サイトカインの影響であり, 誘導性一酸化窒素シンターゼ (iNOS) が活性されることにより, 酸化系酵素の合成を阻害し²¹⁾, ミトコンドリア活性の低下がエネルギー供給の低下, タンパク質合成能の低下, 筋核アポトーシスを誘導して筋萎縮を促進する²²⁻²³⁾. つまり, 今回認められたミトコンドリア活性の低下は, 筋萎縮と同様に, 廃用性筋萎縮, がん悪液質のいずれの影響によっても生じる可能性がある. そこで, 今回のモデルにおける廃用性筋萎縮の影響を検討するため, 追加実験にて白血球モデルラットの活動量を測定した. 具体的には,

Wistar 系雄性ラット 27 匹を 1)NMU 投与により白血病を惹起させる実験群, 2)疑似処置として生理食塩水を投与する対照群の 2 群に無作為に分け, 今回の実験と同様の白血病モデルラットを作成した. そして MNU 投与後, 小動物用自発活動量測定装置 (山下技研, HAMB2003) を用いて活動量を 1 時間測定した (午前 10 時～午後 3 時で測定). その結果, 対照群と実験群の活動量の間には有意差は認められなかった (図 12). つまり, 白血病モデルラットで廃用性筋萎縮が強く生じていた可能性は低く, 筋線維直径の結果を合わせて考えても, ミトコンドリア活性の低下はがん悪液質の影響が強かったのではないと思われる. ただし, 今回の追加実験は, 飼育期間中を通して継時的に計測したわけではないため, 廃用性筋萎縮の発生を否定することはできない. この点は本研究の限界といえる.

毛細血管数の減少に関しては, 廃用性筋萎縮により生じることは報告されているが²⁰⁾, がん悪液質により毛細血管数が生じたという報告は見あたらない. 今回は Severe 群において有意な減少が認められており, これががん悪液質の影響により生じたとすると, 新たな知見といえる. すなわち, がん患者の骨格筋で特異的に持久力が低い

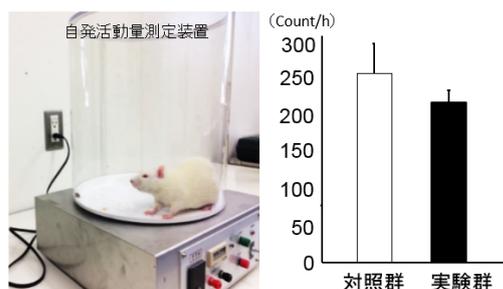


図 12 活動量の測定 (追加実験)

2 群間に有意差は認められなかった.

は⁹⁾, ミトコンドリア活性の低下だけでなく, 毛細血管数の減少が相まってエネルギー供給を著しく減少させている可能性があることを示唆している. この点はさらに検討を深めていく必要がある. また, Mild 群と Severe 群間の結果をみると, 筋湿重量, 筋線維直径は両群とも対照群と比較して有意に低下しているのに対し, Mild 群ではミトコンドリア活性と毛細血管数の有意な低下は認められなかった. 今回の Severe 群は, 確実に白血病が発症して進行したラットであるのに対して, Mild 群は発症前または発症初期と思われるラットである. つまり, 本モデルではミトコンドリア活性の低下と毛細血管数の減少に先行して, 筋萎縮が進行していたと考えられる.

以上のことから, 白血病モデルラットのヒラメ筋においては筋萎縮, ミトコンドリア活性の低下, 毛細血管数の減少といったがん悪液質の影響が認められ, その中でも筋萎縮がより早期に進行することが明らかとなった. これらの知見は, 血液がん患者に対して, どの時期にどのような介入を行うべきかを考える上で参考になるであろう. ただ, 今回の実験においては, 廃用性筋萎縮モデルや固形がんモデルとの直接的な比較, がん悪液質の生化学的指標による判定, ミトコンドリアの生化学的解析等を行っていないため, 推測の域を脱しない点も多い. 今後, さらなる検討が加えられて血液がんの骨格筋の病態解明が進むとともに, それに対する効果的なリハビリテーションが確立されることを期待する.

謝辞

今回の実験において, ご指導, ご協力いただきました, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学研究室の諸先生方に厚く御礼申し上げます.

参考文献

- 1) Toth MJ, Miller MS, et al.: Molecular mechanisms underlying skeletal muscle weakness in human cancer; reduced myosin-actin cross-bridge formation and kinetics. *J Appl Physiol.* 1985; 114: 858-868.
- 2) Stene GB, Helbostad JL, et al.: Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment--a systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88: 573-93.
- 3) Persoon S, Kersten MJ, et al.: Effects of exercise in patients treated with stem cell transplantation for a

- hematologic malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39: 682-690.
- 4) 石井 瞬, 中野治郎, 他: 保存的治療が適応となるがん患者に対する低強度運動が身体活動量, 身体・精神症状, QOL におよぼす影響. *Pain Rehabilitation.* 2015; 5: 36-42.
 - 5) Kilgour RD, Vigano A, et al.: Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Support Care Cancer.* 2013; 21: 3261-3270.
 - 6) Brown DJ, McMillan DC, et al.: The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer.* 2005; 103: 377-382.
 - 7) 片山寛次: がん悪液質の病態と管理. *日本静脈経腸栄養学会雑誌.* 2015; 30: 917-922.
 - 8) 水落和也: 悪性腫瘍のリハビリテーション. *リハビリテーション医学.* 2001; 38: 46-57.
 - 9) Roberts BM, Frye GS, et al.: Cancer cachexia decreases specific force and accelerates fatigue in limb muscle. *Biochem Biophys Commun.* 2013; 435: 488-492.
 - 10) Laviano A and Meguid MM: Nutritional issues in cancer management. *Nutrition.* 1996; 12: 358-371.
 - 11) Toth MJ: Mechanisms of Cancer Cachexia. *Physiol Rev.* 2009; 89: 381-410.
 - 12) Tsai C, Huang H, et al.: An Anthocyanin-Rich Extract from *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus Inhibits N-Nitrosomethylurea-Induced Leukemia in Rats. *J Agric Food Chem.* 2014; 62: 1572-1580.
 - 13) 平林容子, 井上 達: 化学発がんモデル. モデル動物利用マニュアルー疾患モデルの作成と利用(がん). 小幡裕一, 他(監修), 株式会社エル・アイ・シー, 東京, 2012, pp.445-459.
 - 14) Chang YC, Hsu JD, et al.: High incidence of acute promyelocytic leukemia specifically induced by N-nitroso-N-methylurea (NMU) in Sprague-Dawley rats. *Arch Toxicol.* 2012; 86: 315-27.
 - 15) Nakano J, Yoshimura T, et al.: Laminin-Induced Autoimmune Myositis in Rats. *Neuropathol Exp Neurol.* 2005; 64: 790-796.
 - 16) Wüst RC, Jaspers RT, et al.: Region-specific adaptations in determinants of rat skeletal muscle oxygenation to chronic hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009; 297: H364-H374.
 - 17) 永岡 隆: 広視野電顕像によるヒト白血病骨髄静脈洞の定量形態学的研究. *北里医学.* 1984; 14: 330-341.
 - 18) Desplanches D, Mayet MH, et al.: Structural and functional responses to prolonged hindlimb suspension in rat muscle. *J Appl Physiol.* 1987; 63: 558-663.
 - 19) Ciciliot S, Rossi AC, et al.: Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45: 2191-2199.
 - 20) 藤野英己, 上月久治, 他: 廃用性萎縮筋における毛細血管リモデリングと血管増殖因子の抑制. *理学療法科学.* 2008; 203: 203-208.
 - 21) Suzuki H, Asakawa A: Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol.* 2013; 48: 574-594.
 - 22) Fearon KC: The 2011 ESPEN Arvid Wretling lecture: cancer cachexia: the potential impact of translational research on patient-focused outcomes. *Clin Nutr.* 2012; 31: 577-582.
 - 23) Antunes D, Padrão A, et al.: Molecular insights into mitochondrial dysfunction in cancer-related muscle wasting. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1841: 896-905.

(指導教員: 中野治郎)