
卒業研究論文集

第 13 卷

ANNUAL REPORTS OF GRADUATION THESES

Vol. 13

長崎大学医学部保健学科

理学療法学専攻 13 期生

2017 年

卒業研究論文集 第13巻 2017年

目次

卒業研究論文

体位の違いが肺音強さおよび左右差に及ぼす影響天野ちひろ・瀬川凌介	1
長崎県における健康成人の運動習慣に関する実態調査内田遼太・佐藤恵理	8
下肢の運動と表面筋電図から動作時の下肢関節モーメントを推定する方法の検討甲斐彩奈・沼田未来・松村 海	16
白血病モデルラットの骨格筋に対する低出力レーザーの影響上村愛実・山木理恵	24
膝前十字靭帯損傷のハイリスク因子について宗 彩加・中村愛子	32
拘縮発生後からラットヒラメ筋に対して周期的筋収縮を誘発するとその重篤化を予防できるか？高原杏菜	39
二分軸索感覚ニューロンを介した関連痛の発生メカニズムに関する検討 ー変形性股関節症モデルラットを用いた実験的研究ー竹下いつみ・濱平真由	45
関節リウマチ患者と健常者の関節構成要素の超音波画像による比較西本貴思・山下賢裕	52

体位の違いが肺音の強さおよび左右差に及ぼす影響

天野ちひろ・瀬川凌介

本研究では、体位の違いによる肺音の変化、加えて左右の肺への影響の相違を明らかにする目的で、健常者の後肺底区における肺音を評価した。若年健常者 20 名を対象に、座位、立位、腹臥位、背臥位、両側側臥位の体位にて両側の後肺底区の肺音の強度 (lung sound intensity, 以下 LSI) をそれぞれ評価した。測定には電子マイクロフォンを内蔵した聴診器, audio capture を使用し、専用ソフトウェアにて肺音データをハードディスクドライブに保存した。各体位別とその左右肺別に LSI を比較検討した結果、座位と比較し腹臥位が有意に強く、座位と立位および背臥位には差を認めなかった。左右差では、座位、背臥位、腹臥位で左肺が有意に強かった。理学療法臨床ではこれらの結果を考慮しつつ、対象者の換気状態や病態、さらに肺音に関連する因子の影響度を把握し、肺音の解釈を行う必要があると結論した。

目的

肺音とは、聴診器を使用して聴取する事が可能な聴診音¹⁾である。臨床現場では肺の異常所見の情報を得ること²⁾を目的に、診断の補助や呼吸状態評価の一環として利用されている。肺音は理学療法の評価や治療においても日常的に用いられており、その利点は、簡便であること、患者への侵襲がないこと、リアルタイムに呼吸状態を把握できることである。しかし、その一方で客観性に乏しく³⁾、聴診を行う医療従事者の経験や主観に左右されるという欠点もあり、肺音の解釈において苦慮することも少なくない。

肺音は音の強さに (lung sound intensity, 以下 LSI) よって判断されるが、その影響要因には様々なものがある。例えば、対象者の呼吸状態あるいは努力、胸水や各種肺内外病変、肥満³⁾、気道狭窄の有無⁴⁾などが指摘されている。中でも体位は肺音の強さに大きく影響するとされ、臨床現場においても日常的に経験する。その原因として、肺内の換気および血流分布、胸郭運動の変化、腹部臓器による肺への圧迫、肺の自重による末梢気道の閉塞などの影響が考えられている。これらは障害肺を対象とする理学療法の実施、特に体位管理を行う状況では複雑に変化あ

るいは影響し合うことが考えられ、その解釈を困難にしている。

体位の相違による肺音への影響については、代表的な2つの研究報告がある^{5,6)}。これらによると側臥位で両側の LSI を比較すると、下側の肺の方が強いということ⁵⁾が示されている。また、座位では右肺より左肺の LSI が強く、座位と比較して、背臥位、腹臥位いずれも LSI に有意な変化はなかったと報告されており⁶⁾、体位による肺音の変化は大きくないことが伺える。しかし、これらの報告では聴取部位が特定されてない、体位を変えた際の十分な測定間隔、異なる体位で測定する際の順序が不明といった問題点があり、肺音に対して体位の影響が厳密に反映された条件で評価されているか明らかではない。

私たちは、体位による LSI には相違があり、特に臥位と座位では座位が、座位と立位では立位が強いのではないかと仮説した。その根拠は、LSI は肺の局所換気に関連するということ⁷⁾、肺の局所換気は体位に大きく影響される肺容量に依存することによるものである。実際、健常者を対象に肺容量の指標となる機能的残気量を測定すると、立位、座位、背臥位の順で減少することが判明している^{8,9)}。このことから、特に肺底区領域の LSI が体位によって有意に変化すると推測

した。临床上、同領域の肺音は肺全体の換気状態の指標にもなる重要な部位であり、背臥位より座位で同領域の肺音が大きくなるという見解が示されている¹⁰⁾。

本研究では、呼吸器疾患のない健常者において、後肺底区の LSI が体位によって変化するのか、また、同一体位の右肺と左肺の差に影響するのかを明らかにすることを目的とした。

これが明らかになることで、体位管理をはじめとする理学療法の診療場面における聴診所見の解釈や治療による変化の理解に寄与するものと期待できる。

対象

若年健常者(長崎大学医学部保健学科学生) 20 名を対象とした。除外基準は先行研究⁷⁾に従って、気管支喘息をはじめとする呼吸器疾患、上気道炎(症状発現から 6 週間以内)、側弯症および胸郭変形、喫煙者(過去喫煙も含む)、測定日 1 週間以内に何らかの服薬をしている状況、測定日当日に聴診上、異常呼吸音を認める、肥満者(body mass index, [以下 BMI] 25 以上)、体幹コルセット装着者とした。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、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 17041354)。

方法

1. 測定項目と方法

1) 身体計測

対象者には、年齢、身長、体重を自己申告にて個人票に記入させ、BMI 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、標準的手法によって比肺活量、努力性肺活量および 1 秒率を測定した。これらはそれぞれ 2 回ずつ測定し、最良値を解析に使用した。

3) LSI

①測定場所と使用機器

測定は肺音測定に影響しない静寂な部屋で実施し、被験者の食後 2 時間以上が経過したことを確認して開始した。

肺音の測定には、チェストピースに電子マイクロフォンを内蔵した聴診器、audio capture を使用し、これらをノート型コンピュータ(personal computer, 以下 PC)に接続、専用ソフトウェアを介して肺音データをハードディスクドライブに保存した。本測定装置は複数部位の同時測定が不可能なため、測定部位は両側後肺底区(ランドマークとして背側の第 10 肋骨直上)とし、左右別々に測定した。測定前に肺音を聴取できるか確認した後、当該体表面にマーキングした。同部位にサージカルテープで聴診器のチェストピースを胸壁上に密着固定するとともに、配線を触れると雑音が生じるため、同様にサージカルテープで固定した(図 1)。なお、チェストピースの圧迫の強さに変化が生じないようにするため、全被験者の聴診器の固定および測定は同一検者が行った。なお、女性の被験者の測定にあたってはプライバシーの保護に務めた。



図 1 チェストピースの固定

②測定中の呼吸条件

肺音測定の前に、被験者に呼気ガス分析装置(ミナト医科学社製、エアロモニタ AE-300S)に接続されたマスクを装着し、測定中の呼吸方

法の練習を行った。その際、先行研究⁷⁾に従って吸気流速を 400-600ml/sec となるよう被験者に指示した。その理由は、LSI が吸気流速に影響されて大きく変化するためである。検者が呼気ガス分析装置のモニタを観察しながら口頭で被験者にフィードバックした。また、吸気および呼気時間がそれぞれ 1.8 秒毎に設定された呼吸のタイミングで PC のモニタに表示されるシグナルに従って被験者に呼吸させた。肺音測定中も吸気流速のモニタを行い、この範囲を超えた場合は再度測定を実施した。肺音データとして、練習 2 呼吸を含む合計 10 呼吸を保存した(図 2)。

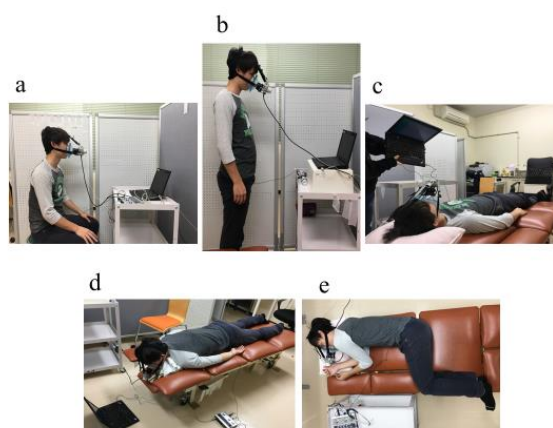


図 2 測定状況

a: 座位, b: 立位, c: 背臥位, d: 腹臥位, e: 側臥位

③体位

測定体位は座位、立位、腹臥位、背臥位、両側側臥位の 6 つとし、封筒法を用いてランダムな順序とした(図 2)。尾崎ら¹¹⁾によると、肺音の聴取においては体位を変換して約 1 分半から 2 分は前の体位の影響が残存するとされているため、各体位の測定には 3 分の間隔をおいた。また、体位を変更した後は吸気流速が一定になるように再度、呼吸方法の練習を行った。座位、立位は体幹を垂直位とし、座位では背もたれのない椅子を使用した。背臥位では聴診器のチェストピースが圧迫されないようにベッドの一部に空間を確保した。腹臥位では上肢の位置は体幹と平行とした。両側側臥位については、膝関節と股関節を 90° 屈曲位とし、体幹が床面に対して垂直に

なるようにした。全ての体位において、頭部は正中位に保持、頸部・体幹の屈曲・回旋が過度に出現しないように、被験者に提示する PC のモニタの位置を調節した。

2. LSI の解析方法

専用の解析ソフトウェア Easy LSA を用いて、フィルタリングし、8 吸気分の加算平均による LSI (dB) を求めた(図 3)。本ソフトウェアは 100-200Hz , 200-400Hz , 400-800Hz , 800-1600Hz, 100-2000Hz の 5 つの周波数帯域別で LSI の平均値が算出される。本研究で解析対象とする肺音は肺胞呼吸音であり、その周波数は 100-300Hz であるため、今回は 100-200Hz と 200-400Hz の 2 つの周波数帯域で解析を行った。周波数帯域が 100Hz 以下とされる心音やノイズを除外するとともに、スペクトログラム上で同定し、当該箇所を除外して解析した。LSI は体位による相違とともに、同一体位の右および左肺の差についても同様に比較した。

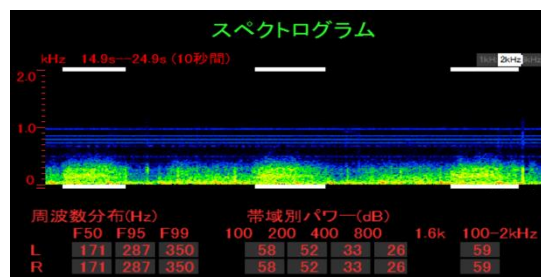


図 3 Easy LSA での解析

図に示されたスペクトログラムは横軸が時間(秒)、縦軸が周波数(Hz)を示している。赤に近い色ほど音が強く、黒に近い色ほど音が弱いことを表す。

3. 統計学的解析方法

LSI は対数であるため、リニア値に変換した後、同一周波数帯域ならびに同側(右または左側)内で解析を行った。正規性には Shapiro-Wilk 検定を用い、正規性がある場合にはパラメトリック検定(反復測定一元配置分散分析、対応のある t 検定)、ない場合にはノンパラメトリック検定(Friedman 検定、Wilcoxon の符号順位検定)を用いた。Friedman 検定の場合、多重比較では有意水準を Bonferroni の補正によって修正した。

データの表示は平均値±標準偏差または中央値[四分位]で示し、有意水準 5%を持って統計学的に有意とした。これらの解析には統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics Ver.21 を使用し、解析が完了後に dB の値に変換して表記した。

結果

1. 対象者背景と測定中吸気流速

対象者背景を表 1 に示す。肺音の測定前に実施した肺機能検査では、異常を認めなかった。また肺音の測定では全被験者を測定することができ、測定中および後に呼吸困難や身体の不調を訴える被験者はいなかった。また有害事象も生じなかった。

測定中の吸気流速の結果を図 4 に示す。左肺においては座位と左側臥位に有意な差 ($p=0.014$) を認めたが、右肺では差はなく、呼吸条件としては概ね一定の呼吸条件の下で測定できた。

表 1 対象者背景

若年健常者 (n=20)	
年齢(歳)	21.6±1.0
性別(男/女)	10/10
身長(cm)	166.7±10.2
体重(kg)	57.5±7.1
BMI	20.7±1.7
VC (L)	4.1±1.0
%VC (%)	94.9±12.3
FVC (L)	4.1±1.0
%FVC (%)	97.0±11.9
FEV ₁ (L)	3.5±0.9
%FEV ₁ (%)	93.2±12.5
FEV ₁ /FVC (%)	85.5±4.5

VC (vital capacity): 肺活量, FVC (forced vital capacity): 努力性肺活量, FEV₁ (forced expiratory volume in one second): 1 秒量, FEV₁/FVC: 1 秒率

2. 体位別の LSI の結果

周波数帯域別、右および左肺のすべての体位における LSI は正規性を有していなかったため、ノンパラメトリック検定で解析を行った。

体位別の LSI の結果を表 2 に示す。右肺では、いずれの周波数帯域でも全ての体位の間で有意な相違 ($p<0.001$) を認めた。また座位と比較して立位、背臥位、腹臥位では差はなかった。

左肺では、右肺と同様に全体の有意差 (100-200Hz: $p<0.001$, 200-400Hz: $p=0.001$) が認められ、200-400Hz の周波数帯域において、LSI は腹臥位が座位と比べて有意に強かった ($p=0.030$)。他の体位では有意差が認められなかった。また、100-200Hz において腹臥位が側臥位の上側の肺と比べて有意に強かった (左側臥位: $p=0.045$, 右側臥位: $p=0.030$)。

3. 同一体位の LSI の左右差の結果

同一体位での左右差を比較した結果、LSI は座位($p=0.019$)、背臥位($p=0.017$)、腹臥位 (100-200Hz: $p=0.023$, 200-400Hz: $p=0.035$) で左側が有意に強い結果となった。側臥位での左右を比較した結果は、どちらの周波数帯域でも左側臥位においてのみ下側(左)が有意に強かった (100-200Hz: $p=0.001$, 200-400Hz: $p=0.002$)。

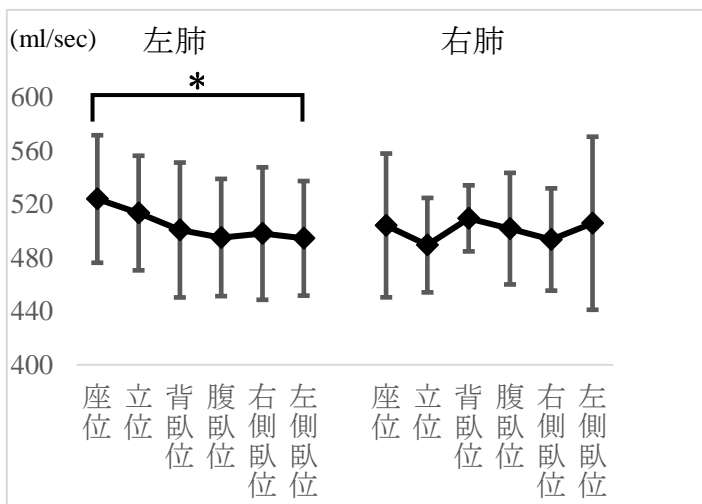


図 4 吸気流速モニタリング

表 2 体位別の LSI

	座位	立位	背臥位	腹臥位	右側臥位	左側臥位	p 値	多重比較	
左	100-200 Hz	55.1 [53.0-59.0]*	55.0 [49.0-57.3]	56.5 [51.8-56.2]*	57.0 [54.8-59.3] ^{a*}	54.5 [49.6-57.3] ^a	55.5 [54.0-59.0]*	p<0.001	a: p=0.030
	200-400 Hz	50.5 [48.8-56.0] ^b	53.1 [44.0-57.3]	53.0 [48.4-59.0]	55.0 [52.4-59.4] ^{b*}	52.5 [47.3-58.0]	53.5 [51.0-57.0]*	p=0.001	b: p=0.030
右	100-200 Hz	54.0 [49.0-55.6]*	53.0 [50.8-55.3]	52.0 [49.8-55.0]*	55.0 [52.0-57.3] ^{c*}	55.0 [52.8-57.0]	51.5 [46.8-55.6] ^{c*}	p<0.001	c: p=0.045
	200-400 Hz	51.0 [44.8-55.0]	50.5 [45.0-55.3] ^d	53.0 [46.0-55.6]	54.0 [49.8-58.3] ^{d*}	53.0 [50.0-57.3] ^e	49.0 [43.6-54.0] ^{e*}	P<0.001	d: p<0.001 e: p=0.045

p<0.05: 体位間の有意差

a 腹臥位－右側臥位 (p=0.030)

b 座位－腹臥位 (p=0.030)

c 腹臥位－左側臥位 (p=0.045)

d 立位－腹臥位 (p<0.001)

e 右側臥位－左側臥位 (p=0.045)

*p<0.05: 同一体位の左右差

100-200Hz 座位 (p=0.019), 背臥位 (p=0.017),
腹臥位 (p=0.023), 左側臥位 (p=0.001)

200-400Hz 腹臥位 (p=0.035), 左側臥位 (p=0.002)

考察

本研究では、両側後肺底区を対象に体位の相違、ならびにその左右差による LSI の変化を検討した。先行研究^{5,6)}では、被験者が 6 名、11 名と少ない、測定部位が特定されていない、体位を変えた際の測定間隔や測定順序が不明という問題点があったため、本研究では、被験者を 20 名に増やし、測定部位を後肺底区とし、体位を変えた際に 3 分の間隔をおき、体位の測定順序をランダム化することで厳密な体位の影響の条件に努めて評価を行った。

その結果、まず、体位による変化では、座位と腹臥位では腹臥位が有意に強い結果となり、座位と立位、座位と背臥位では差が認められなかった。座位と背臥位に差がなかった結果は先行研究と一致していた。体位による LSI 変化の機序としては、肺音測定領域(今回は後肺底区)への腹部臓器による圧迫、横隔膜可動性が影響していることが考えられる。背臥位では背側肺領域が腹部臓器によって圧迫されるが、横隔膜の背側の可動性は確保される。座位では、腹部臓器に

よる同領域への圧迫は軽減する反面、横隔膜は下方に移動し可動性は低下する。立位では、股関節伸展に伴う腹腔内圧低下によって腹部臓器がさらに下方に移動することで同領域の拡張は改善する反面、横隔膜の可動性はより低下する可能性がある。これらの要因の影響が体位による LSI 変化が有意でなかった根拠と推察した。一方、腹臥位では腹部臓器は腹側へシフトするとともに腹壁がベッドに圧迫固定されること(反作用)で背側肺領域がより拡張しやすくなること、また腹臥位では横隔膜の背側の可動性は増大する¹²⁾ことで換気が増大したことが影響したのではないかと考えた。

次に同一体位の左右差における LSI では、座位、背臥位、腹臥位でいずれも左側が、また、左側臥位でも下側(左)が有意に強いという結果であった。このように左肺の LSI が強かった理由として、肺の大きさは心臓の影響で右肺より左肺が小さく¹³⁾、気管分岐角も右より左のほうが大きい^{6,13)}ため左肺に乱流が引き起こされ^{6,13)}、肺音が伝搬(乱流による気管支壁への振動、伝播)しやすくなったことが考えられた。先行研究で有意差を認

めなかつた背臥位と腹臥位において左右差が有意であったことは、同様の要因が影響した可能性が大きく、かつ本研究の測定条件に起因したものと推察された。つまり、今回は先行研究と同様に LSI に影響する吸気流速を一定にする事に加えて、体位変換後に十分な測定間隔を設け、測定順序をランダムに行うなど、体位以外の要因を標準化した条件設定が、先行研究とは異なった結果に影響したのではないかと考えた。

本研究の制限として、1 つ目は左肺の座位と左側臥位の吸気流速に有意差が生じたことである。両者の体位の LSI に差はなかつたが、吸気流速を一定に保つための測定条件の工夫が求められた。2 つ目は複数の部位を同時に測定することができなかつた点である。今回の測定部位は体位の相違によって影響を受けやすい後肺底区に限定したため、他の領域の LSI の変化については不明である。今後は、測定部位を増やしてどの部位がどの体位に影響を受けやすいか、その相違は何かといった点も検討することで、より体位の相違が肺音に及ぼす影響について明らかになる可能性があることが考えられる。

本研究結果は、臨床現場での経験や報告に基づいた仮説と異なつたものであつた。体位の影響を厳密に設定した場合の LSI は、6 つの体位の中で腹臥位が一番強いという結果になつた。体位以外に肺音に影響する因子としては、音源

⁶⁾、伝搬特性¹⁴⁾、減衰¹⁵⁾、換気⁷⁾、気流速度⁶⁾、解剖学的特性¹⁶⁾、胸郭の容積および体格¹⁴⁾、肺の病態¹⁷⁾が指摘されている。前述の通り、今回の研究では LSI が音源、伝搬特性、減衰(測定部位を限定)、換気、気流速度(一定範囲の吸気流速)といった調整可能な因子に影響されないように測定条件を設定した。この結果は、仮説の体位(座位、立位)における後肺底区の LSI では、体位そのものよりもその他の因子の影響を受けやすい可能性を示唆しているかもしれない。

本研究の結果より、理学療法臨床での聴診、特に後肺底区では、体位そのものの影響として「腹臥位で肺音が強い」ことと、「右と比較して左肺で強い」ことを考慮しつつ、加えて被験者の換気状態や病態にこれらの肺音に影響する因子がどのように影響し合っているのかを考え、解釈をする必要があると結論した。

謝辞

本研究においてご指導をいただきました国立病院機構長崎医療センターの福満俊和先生、ならびに長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内部障害リハビリテーション学研究室の諸先生方に心から感謝申し上げますとともに、測定に快く協力してくださいました被験者の皆様に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 岡 三喜男:読む肺音 視る肺音, 金原出版, 2014; pp 15.
- 2) 千住秀明:呼吸リハビリテーション入門, 第4版, 神陵文庫, 福岡, 2004; pp 32.
- 3) 喜舎場朝雄:病態を意識した呼吸器疾患の身体診察. レジデントノート 2010; 12: 43-51.
- 4) 毛利昌史:臨床に役立つ肺音検査. 医学のあゆみ 1993; 166: 521-524.
- 5) Jones A, Jones RD, et al.: Effect of positioning on recorded lung sound intensities in subjects without pulmonary dysfunction. Phys Ther 1999; 137: 682-690.
- 6) Fiz JA, Gnitecki J, et al.: Effect of body position on lung sounds in healthy young men. Chest 2008; 133: 729-736.
- 7) Ploy-Song-Sang Y, Martin RR, et al.: Breath sounds and regional ventilation. Am Rev Respir Dis 1977; 116: 187-199.
- 8) Lumb AB: Nunn's Applied Respiratory Physiology, 8th ed., Elsevier, 2016; pp: 27-29.
- 9) 伊橋光二, 齋藤昭彦, 他:呼吸介助手技が肺気量分画に与える影響. 理学療法学 1989; 16:

267-272.

- 10) 眞渕 敏: 早わかり呼吸理学療法, メディカ出版, 大阪, 2004; 27: pp 27.
- 11) 尾崎孝平, 婦木亜紀子, 他: 体位変化による呼吸音の左右差は, 体位回復後も一定時間は継続する! 一健常者呼吸音の動的変化の検討一. 薬理と臨床 2009; 19: 371-372.
- 12) Dean E: Effect of body position on pulmonary function. Phys Ther 1985; 65: 613-618.
- 13) Tsai JZ, Chang ML, et al.: Left-Right Asymmetry in Spectral Characteristics of Lung Sounds Detected Using a Dual-Channel Auscultation System in Healthy Young adults. Sensors 2017; 17: 1323.
- 14) Pasterkamp H, Powell RE, et al.: Lung sound spectra at standardized air flow in normal infants, children, and adults. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(2 Pt 1): 424-430.
- 15) O'Donnell DM, Kraman SS: Vesicular lung sound amplitude mapping by automated flow-gated phonopneumography. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol 1982; 53: 603-609.
- 16) Sanchez I, Pasterkamp H: Tracheal sound spectra depend on body height. Am Rev Respir Dis 1993; 148(4 Pt 1): 1083-1087.
- 17) Yonemaru M, Kikuchi K, et al.: Detection of tracheal stenosis by frequency analysis of tracheal sounds. J Appl Physiol 1993; 75: 605-612.

(指導教員:神津 玲)

長崎県における健康成人の運動習慣に関する実態調査

内田遼太・佐藤恵理

要旨

本研究では、長崎県在住の20歳以上の男女を対象とした平成27年度長崎県民のスポーツ実態に関するアンケート調査を分析し、長崎県における運動の実施状況の実態について検討するとともに、運動習慣化に関する要因を明らかにし、運動習慣化に向けた対策を考察した。その結果、運動習慣群の特徴は、60歳代以上であること、非就労者などが挙げられた。また、実施している運動の種類は、ウォーキングや体操など器具や設備を必要としない手軽な運動を選択し、主観的健康観や体力への自信につながっていることが伺われた。一方、非運動習慣群は、20歳代から50歳代の就労者が多く、運動を行いたいと考えているものの実際には運動実施に至っていない者が多く存在していた。本調査における非運動習慣群は、行動変容ステージの熟考期や準備期にあたりと考えられ、これらのステージに位置する者の行動変容を促し運動習慣化へと導くためには、環境設定や動機付けをすることが必要であると考えられた。

はじめに

わが国の健康課題には、生活習慣病の増加が挙げられており、厚生労働省の患者調査によると平成23年には高血圧症患者約906万人、糖尿病患者約270万人、心疾患患者162万人であったのが、平成26年には高血圧症患者約1,010万人、糖尿病患者約316万人、心疾患患者172万人といずれも増加している¹⁾。これら生活習慣病の予防に関しては、Wheltonら²⁾やAuneら³⁾、Reinerら⁴⁾により、身体活動の確保が有効であることが示されている。

また、日本の高齢化率は平成29年には27.3%となり⁵⁾、高齢化の進展が社会問題となっている。平成29年版高齢社会白書によると要介護認定者は、平成23年に約515万人であったのが、平成25年には約569万人に増加している⁶⁾。これに対して、高齢者においても運動を習慣づけ、継続して行うことが身体機能の維持に必要な要因であるといわれている⁷⁾。また、身体活動を維持・増加させることは、高齢者の生活の質(Quality of life)の維持・向上に寄与するとされている⁸⁾。

これらのことから、厚生労働省は生活習慣病

の予防や介護予防のために「健康日本21」の中で運動の実施や継続を推奨している⁹⁾。

長崎県においても生活習慣病は、健康課題として挙げられており、平成21年には、人口10万人当たりの患者数が、高血圧症で全国2位、糖尿病で全国3位であり、生活習慣病による死者数は全国14位となっている¹⁰⁾。また、65歳以上人口に占める要支援・要介護者の割合は全国平均が17.8%に対し、21.7%と高くなっている。さらに要介護認定者のうち、特に要支援1が16.3%(全国平均14.3%)、要支援2が15.7%(13.7%)と全国と比較しても軽度要介護者が多いことが知られている。

長崎県においても生活習慣病及び介護予防に向けた「健康ながさき21」¹¹⁾を策定し、各年代での運動習慣の確保を目指している。その一環として、県民のスポーツに対するニーズや今後の施策展開のための基礎資料とすることを目的に、平成27年度に長崎県民のスポーツ実態に関するアンケート調査が実施された。

今回、その平成27年度長崎県民のスポーツ実態に関するアンケート調査(以下、アンケート調査)の結果を用いて、長崎県における運動の実施状況の実態について検討し、運動習慣化に

関する要因を明らかにするとともに運動習慣化に向けた対策を考察したので報告する。

するための条件(促進要因)を分析対象項目とした(表 1)。

対象と方法

1. 対象

本研究の分析対象は、アンケート調査にて回答が得られた1,306名のうち、本研究の分析項目である性別、年代、運動の頻度などの回答に欠損がある者を除く1,186名とした。

2. 方法

アンケート調査の項目より基本属性として、性別・年代・職業を抽出した。また、運動の頻度・運動の種目・日常生活に対する満足度や体力への自信・生活への満足度・生きがい・運動への関心・運動の妨げになる理由(阻害要因)・運動を

3. 分析方法

分析は、性別、年代、職業の基本属性と運動習慣との関係性、さらに日常生活に対する満足度や体力へ自身、生活への満足度・生きがいとの関係性について検討した。

なお、職業及び運動習慣の分類について、職業は農林漁業、自営業、会社員、非正規雇用者を就労者群、学生、無職を非就労者群、その他、未回答を不明群と分類し、運動習慣については、本研究では、回答内容より「週1回以上運動している者」を運動習慣群、それ以下を非運動習慣群と定義した。

統計解析には、JMP Pro 13を用いカイ二乗検定にて検討した。なお、有意水準は5%未満を統計学的有意と判断した。

表 1 アンケート調査項目

I. 基本属性			
・性別	1. 男性	2. 女性	
・年代	1. 20 歳代	2. 30 歳代	3. 40 歳代
	4. 50 歳代	5. 60 歳代	6. 70 歳以上
・職業	1. 農林漁業	2. 自営業	3. 会社員
	4. 非正規雇用者	5. 学生	6. 無職
	7. その他()		
II. 運動の実施状況について			
・あなたは運動が好きですか。			
	1. 自分でするのも見るのも好き	2. どちらかといえばする方が好き	
	3. どちらかといえば見る方が好き	4. するのも見るのも嫌い	
	5. どちらともいえない		
・あなたは生涯にわたり運動を行っていきたいと思いますか。			
	1. ずっと行っていきたい	2. できれば行っていきたい	
	3. あまり思わない	4. まったく思わない	
	5. どちらともいえない		
・あなたがこの1年間に行った運動を下記から選んでください。			
	1. ウォーキング(散歩)	2. ランニング・ジョギング	3. 体操(ラジオ体操)
	4. がんばらんば体操	5. ヨガ・エアロビクス(美容体操)	
	6. ダンス(ジャズ・社交ダンス)	7. 水泳	8. ゲートボール
	9. グランドゴルフ	10. 室内器具を利用する運動	
	11. トレーニング DVD による室内運動	12. キャッチボール	13. 縄跳び
	14. 陸上競技	15. 野球	16. ソフトボール

- | | | |
|----------------|----------------|--------------|
| 17. サッカー・フットサル | 18. ラグビーフットボール | 19. バレーボール |
| 20. バスケットボール | 21. テニス | 22. ソフトテニス |
| 23. バドミントン | 24. 卓球 | 25. ゴルフ |
| 26. ボウリング | 27. その他() | 28. 運動はしなかった |

・あなたは運動をこの1年間にどのくらいの割合で行いましたか。

- | | | |
|-------------|-----------|---------------|
| 1. 週に3日以上 | 2. 週に1~2日 | 3. 月に1~3日 |
| 4. 3ヶ月に1~2回 | 5. 年に1~2回 | 6. ほとんど行っていない |

・あなたが運動を行う際に、困っていることや妨げになっていること、また行うことができない理由を選んでください。※複数回答可

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1. 勤務時間が長い | 2. 通勤時間が長い |
| 3. 休暇がない | 4. 家事が忙しい |
| 5. 子供がいる(育児に忙しい) | 6. 世話を必要とする人がいる |
| 7. スポーツクラブの会費が高い | 8. 用具にお金がかかる |
| 9. 施設利用にお金がかかる | 10. 一緒に行く仲間がいない |
| 11. 身近に施設がない | 12. 下手である |
| 13. 運動すると疲れる | 14. 指導者がいない |
| 15. 運動に関する情報が不足している | 16. 運動をするのが面倒である |
| 17. 年をとっている | 18. 他の趣味が忙しい |
| 19. 特にない | 20. その他() |

・あなたはどのような条件がそろっていれば運動を行いたいと思いますか。※複数回答可

- | | |
|------------------------|---------------------------|
| 1. 一緒に運動を行う仲間がいる | 2. 専門的・親身な指導者がいる |
| 3. 身近に施設や運動場所がある | 4. 託児所が備えてある |
| 5. 駐車場が完備されている | 6. 会費が安い |
| 7. 他の世代の人たちと交流できる | 8. やりたい種目を選択し体験できる |
| 9. 簡単に運動施設の予約ができる | 10. 活動の情報が手軽に入手できる |
| 11. 初心者や家族でも参加しやすい | 12. 個人に応じたプログラムが用意されている |
| 13. 他の文化的活動も楽しめる | 14. シャワーやサウナ、談話室、レストランがある |
| 15. 保健センターや医療機関と連携している | |

IV. 日常生活に対する満足度や体力について

・あなたの健康状態はいかがですか。

- | | | | |
|---------|-----------|------------|-----------|
| 1. 大変良い | 2. まあまあ良い | 3. あまり良くない | 4. 全く良くない |
|---------|-----------|------------|-----------|

・あなたは同年代の人に比べて体力に自信がありますか。

- | | | | |
|-----------|-----------|----------|---------|
| 1. おおいにある | 2. まあまあある | 3. あまりない | 4. 全くない |
|-----------|-----------|----------|---------|

・あなたは自分の生活に満足していますか。

- | | |
|---------------|---------------|
| 1. おおいに満足している | 2. まあまあ満足している |
| 3. あまり満足していない | 4. 全く満足していない |

・あなたは「生きがい」など精神的な充実を感じることはありますか。

- | | | | |
|-------|-----------|----------|---------|
| 1. ある | 2. ときどきある | 3. あまりない | 4. 全くない |
|-------|-----------|----------|---------|
-

結果

1. 分析対象者の基本属性

分析対象者の基本属性は、男性527名(44%)、女性659名(56%)であった。年代は、20歳代117名(9.9%)、30歳代184名(15.5%)、40歳代200名(16.9%)、50歳代233名(19.6%)、60歳代275名(23.2%)、70歳以上(14.9%)であった。

職業は、農林漁業35名(3.0%)、自営業93名(7.8%)、会社員399名(33.6%)、非正規雇用者204名(17.2%)、学生20名(1.7%)、無職396名(33.4%)、その他30名(2.5%)、未回答9名(0.8%)であり、就労者群は731名(61.6%)、非就労者群は416名(35.1%)、不明は39名(3.3%)であった(表2)。

2. 運動の実施状況及び健康観について

運動の実施頻度は、週に3日以上236名(19.9%)、週に1~2日309名(26.1%)、月に1~3日217名(18.3%)、3ヶ月に1~2回116名(9.8%)、年に1~2回88名(7.4%)、ほとんど行っていない220名(18.5%)で、運動習慣群は545名(46%)、非運動習慣群は641名(54%)であった。

運動の種類は、表3に上位10項目を示す。ウォーキング712名が最も多く、次いでラジオ体操355名、ランニング・ジョギング181名、室内器具を利用する運動106名などが行われていた(表3)。

日常生活に対する満足度や体力に関しては、主観的健康観では、大変良い153名(13%)、まあまあ良い801名(67%)、生活の満足度では、おおいに満足している113名(10%)、まあまあ満足している777名(65%)、生きがいでは、ある370名(31%)、ときどきある564名(48%)と肯定的な意見が多かったが、体力への自信では、おおいにある66名(5%)、まあまあある614名(52%)にとどまっていた。

表2 基本属性

		全体 n=1186	
		n	%
性別	男性	527	44.4
	女性	659	55.6
年代	20歳代	117	9.9
	30歳代	184	15.5
	40歳代	200	16.9
	50歳代	233	19.6
	60歳代	275	23.2
	70歳代以上	177	14.9
職業	就労者	731	61.6
	農林漁業	35	3.0
	自営業	93	7.8
	会社員	399	33.6
	非正規雇用者	204	17.2
	非就労者	416	35.1
	学生	20	1.7
	無職	396	33.4
	不明	39	3.3
	その他	30	2.5
未回答	9	0.8	

表3 運動の種類

運動の種類	人数
ウォーキング(散歩)	712
体操(ラジオ体操)	355
ランニング・ジョギング	181
室内運動器具を利用する運動	106
がんばらんば体操	92
ヨガ・エアロビクス	81
水泳	76
バレーボール	73
バドミントン	69
キャッチボール	68

上位10項目を示す。

3. 基本属性及び健康観と運動習慣との関係について

性別、年代、職業、日常生活に対する満足度や体力への自信と運動習慣の関係性を表4に示す。日常生活に対する満足度や体力に関して、大変良い、まあまあ良いと回答した群を良好群、あまり良くない、全く良くないと回答した群を不良群とし検討した結果、性別と運動習慣において有意差は認められなかった。一方、年代と運動習慣($\chi^2=103.378$, $p=0.001$)、職業と運動習慣($\chi^2=63.984$, $p=0.001$)においては、有意差が認められた。また、主観的健康観と運動習慣($\chi^2=7.473$, $p=0.006$)、体力への自信と運動習慣($\chi^2=57.775$, $p=0.001$)、生活の満足度と運動習慣($\chi^2=15.266$, $p=0.001$)、生きがいと運動習慣($\chi^2=15.681$, $p=0.001$)いずれも有意差が認められた。

4. 非運動習慣群の運動に対する意識について

非運動習慣群の運動への関心では、「するのも見るのも好き」「するのが好き」「見るのが好き」といった回答した者が515名(80.5%)であった(図1)。また、運動への意欲に関しては、「ずっと行いたい」、「できれば行いたい」といった、運動を行いたいと回答した者は425名(66.4%)であった(図2)。

運動の阻害要因としては、身近に施設がない(215名)、勤務時間が長い(212名)、家事が忙しい(197名)、施設利用にお金がかかる(188名)、年をとっている(172名)などがあげられた。運動の促進要因としては、身近に施設や場所がある(610名)、一緒にする仲間がいる(562名)、会費が安い(482名)、初心者や家族でも参加しやすい(394名)、駐車場が完備されている(327名)などがあげられた(表5)。

表4 運動習慣化に関する要因

	運動習慣群 (n=545)		非運動習慣群 (n=641)		カイ二乗	p 値	
	n	%	n	%			
男性	257	47.2	270	42.1	3.024	n.s	
女性	288	52.8	371	57.9			
20 歳代	40	7.3	77	12.0	103.378	0.0001	
30 歳代	53	9.7	131	20.4			
40 歳代	63	11.6	137	21.4			
50 歳代	101	18.5	132	20.6			
60 歳代	173	31.8	102	15.9			
70 歳代以上	115	21.1	62	9.7			
就労者	270	51.7	461	73.8	59.753	0.0001	
非就労者	252	48.3	164	26.2			
健康状態	高	457	83.9	497	77.5	7.473	0.006
	低	88	16.1	144	22.5		
体力の自信	高	377	69.2	303	47.3	57.775	0.0001
	低	168	30.8	338	52.7		
生活の満足度	高	438	80.4	452	70.5	15.266	0.0001
	低	107	19.6	189	29.5		
生きがい	高	457	83.9	477	74.4	15.681	0.0001
	低	88	16.1	164	25.6		

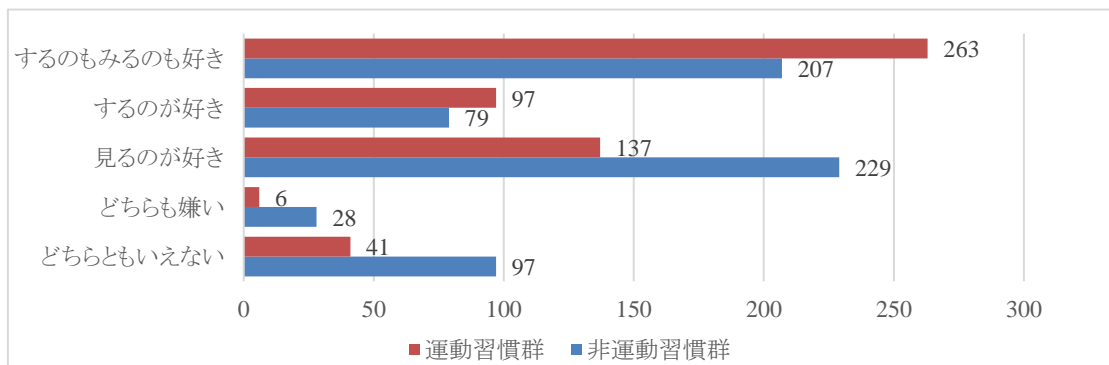


図 1 運動習慣別の運動の関心

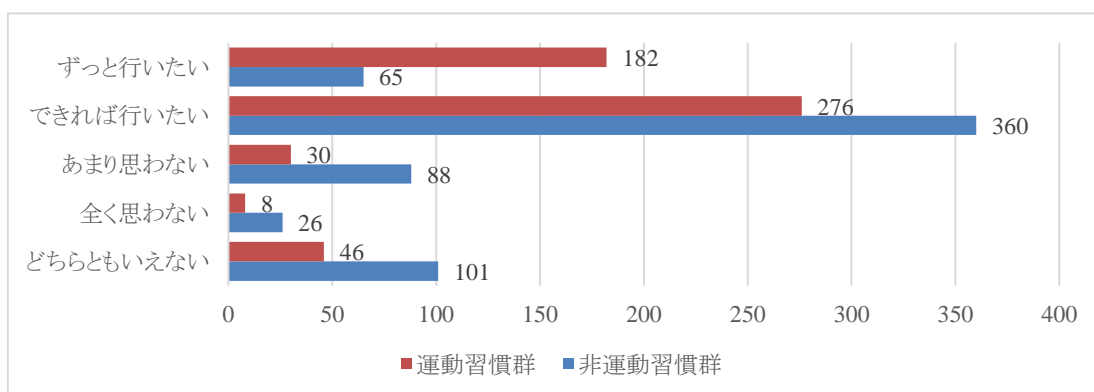


図 2 運動習慣別の運動の意欲

表 4 運動の阻害要因と促進要因

運動の阻害要因	(人)
身近に施設がない	215
勤務時間が長い	212
家事が忙しい	197
施設利用にお金がかかる	188
年をとっている	172
運動の促進要因	(人)
身近に施設や場所がある	610
一緒にする仲間がいる	562
会費が安い	482
初心者や家族でも参加しやすい	394
駐車場が完備されている	327

実態について検討することと運動習慣化に関する要因を明らかにし、運動習慣化に向けた対策を考察することを目的とした。

今回の結果より、運動習慣群の特徴は、60歳代以上であること、非就労者であることが挙げられた。これは、時間的余裕があることで、運動時間の確保が容易であることが伺われた。また、運動の種類としては、ウォーキングや体操など器具や設備を必要としない手軽な運動を選択しており、運動を継続しやすいと考えられる。さらに年代、職業、日常生活の満足度や体力と運動習慣に関係性が認められた。これらの結果より、運動習慣群である60歳代以上の人は、実施しやすい運動を定期的に行うことにより、主観的健康観や体力への自信が高くなっているものと考えられた。

しかしながら、厚生労働省によると運動習慣者の定義は、「週2回以上、1回30分以上、1年以

考察

本研究は、長崎県における運動の実施状況の

上、運動をしている者」とされているため⁹⁾、実際には本研究の結果よりも運動習慣群の割合は低くなる可能性が考えられる。

一方、非運動習慣群は、20歳代から50歳代の就労者に多く、仕事により運動を実施する時間が確保できないことが伺われた。非運動習慣群において運動の阻害要因や促進要因としては、環境的要因や経済的要因を挙げていることから、運動実施のためには環境整備が必要だと感じている人が多くいると考えられる。その結果、運動を行いたいと考えているが、実際には運動実施に至っていない者が多く存在している結果となっている。

これまでの研究で、運動の開始や継続に関しては、行動変容のトランスセオレティカル・モデルが注目されている¹²⁾。トランスセオレティカル・モデルとは対象者の関心の程度や実行の状況に応じて行動変容ステージを分類し、行動変容ステージによって効果的な変容プロセスがあることを示したものである。運動実施における変容ステージは、定期的な運動実施に至るまでの変容過程を、前熟考期、熟考期、準備期、実行期、維持期の5段階で区分し、対象者の準備性を評価する。また変容ステージが後期になるほどセルフエフィカシーが高まる傾向が認められている¹³⁾。本研究において非運動習慣群の中には、セルフエフィカシーをある程度もっている者も存在し、行動変容ステージの熟考期や準備期にあたりと考えられる。これらのステージに位置する者の行動変容を促し運動習慣化へと導くためには、環境設定や動機付けをすることが必要であると考えられる。熟考期の者に対しては、健康に対する知識や運動の意義といった情報提供、準備期の者に対しては、運動方法の提示、個人の目標の明確化、環境整備が必要であると考えられる。具体的な対策として、運動教室における体力測定の結果

のフィードバックである。先行研究より、体力測定の結果を説明することで運動を続けてきたことの成果に気づき、運動習慣化を促す可能性があると言われている⁷⁾。また運動を継続するために必要なものとして、「仲間の支え」「指導者の励まし」といった人的な支援も必要であるとも言われており、運動教室における仲間づくりや指導者の工夫が求められる¹⁴⁾。

このように前熟考期や準備期といったセルフエフィカシーはある程度あるものの行動に移せていない者の運動習慣化を促していくことが今後の課題となっていくであろう。

本研究の限界として、運動習慣の実態把握が、選択肢の都合上、不十分であったことや就労者の分類について、60歳代の中に定年退職前後の者が混在していることが挙げられた。今後、このような課題を考慮し、検討を加えていきたい。

結論

本研究では平成27年度長崎県民のスポーツ実態に関するアンケート調査を用い、長崎県における運動の実施状況の実態や運動習慣化に関する要因を明らかにし、運動習慣化に向けた対策を検討した結果、次のことが明らかになった。

- ①運動習慣には、年代や職業が関係している。
- ②運動習慣群は、主観的健康感や体力への自信が高い。
- ③非運動習慣群の中には、運動への意欲を持った、行動変容ステージにおける熟考期や準備期に当たる者が多く存在し、環境設定や動機付けをすることで運動習慣化を促す必要性がある。

参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ:平成26年患者調査,平成23年患者調査.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html> (2017年12月12日引用).
- 2) Whelton SP, Chin A, et al.: Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002; 136-7: 493-503.

- 3) Aune D, Norat T, et al.: Physical activity and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2015; 30-7: 529-542.
- 4) Reiner M, Niermann C, et al.: Long-term health benefits of physical activity-a systematic review of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2013; 13: 813.
- 5) 内閣府ホームページ:平成 29 年版高齢社会白書.
<http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/gaiyou/index.html> (2017 年 12 月 12 日引用).
- 6) 厚生労働省ホームページ:平成 27 年度介護保険事業状況報告.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/kaigo/osirase/jigyoku/15/index.html> (2017 年 12 月 12 日引用).
- 7) 内山薫, 山田和子, 他:介護予防における高齢者の運動教室の身体的・心理的効果と運動継続への課題. *日本医学看護学教育学会誌.* 2015;24-1:14-20.
- 8) 前田清, 太田壽城, 他:高齢者の QOL に対する身体活動習慣の影響. 第 49 巻日本公衛誌. 2002; 49-6:497-506.
- 9) 厚生労働省ホームページ:健康日本 21 (身体活動・運動).
http://www1.mhlw.go.jp/topics/kenko21_11/b2.html (2017 年 12 月 12 日引用).
- 10) 厚生労働省ホームページ:平成 21 年地域保健医療基礎統計.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/hoken/kiso/21.html> (2017 年 12 月 12 日引用).
- 11) 長崎県福祉保健部国保・健康増進課, 健康ながさき (第二次), 2013;2-3
- 12) 櫻田孔司:行動変容型生活習慣改善システム. *OKI テクニカルレビュー.* 2016;228-83:26-29
- 13) 常行 泰子, 山口 泰雄, 他:高齢者の運動ステージと運動セルフ・エフィカシーに影響を及ぼす健康要因と社会心理的要因に関する研究. *体育学研究.* 2011;56:325-341.
- 14) 横山典子, 西嶋尚彦, 他:中高年者における運動教室への参加が運動習慣化個人的要因に及ぼす影響—個別実施運動プログラムと集団実施運動プログラムの比較—. *体力科学.* 2003;52: 249-258.

(指導教員:井口 茂)

下肢の運動と表面筋電図から

動作時の下肢関節モーメントを推定する方法の検討

甲斐彩奈・沼田未来・松村 海

さまざまな分野で「筋力」という言葉は日常的に使用され、理学療法においても多様な疾患の評価や治療戦略として重要視されることが多い。動作中に発揮される筋力は「関節モーメント」として考える必要があるが、測定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を必要とする。そのため、臨床現場ではほとんど使用されていない。そこで、我々は表面筋電図と下肢の動きに着目し、基準動作の筋活動と重力に対する肢節の角度を用いて、起立や歩行時における「関節モーメント」の推定方法を検討した。基準動作をハーフスクワットのみとしたときと、ハーフスクワットに片脚立位での膝関節屈伸動作を加えたときの 2 種類で検証した結果、後者の方で実測の関節モーメントとの間に相関が強く見られた。今後、推定精度を高めるためには、基準動作や解析方法にさらなる工夫や改良が必要と考える。

はじめに

リハビリテーション分野や介護予防、スポーツや健康管理においても、「筋力」という言葉は日常的に使用されている。理学療法の臨床現場では、徒手筋力検査やハンドヘルドダイナモメーターを利用して「筋力」が評価されており、多様な疾患において評価や治療戦略に「筋力」を重要視することが多い。この時使用される「筋力」は、一定姿勢における静的な単関節運動で発揮される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⁾。また、関節運動には複数の筋が同時に関与しており、「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。そもそも、理学療法の目的は日常生活における動作が滞りなく実施できることであり、動作中に必要とされる「関節モーメント」や実際に対象者が発揮できている「関節モーメント」は治療において重

要な情報となる。しかし、実際の臨床ではこれらが考慮されることは少なく、その理由は動作時の「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を必要とするためである^{2,3)}。

そこで我々は、比較的簡便に利用できる表面筋電図と下肢の動きに着目した。鈴木らによると、筋電図は筋活動量の測定に用いることのできる機器で、等尺性収縮時においては筋張力と筋電図の間に比例関係があるといわれている⁴⁾。Cordon らは筋の長さは、筋の収縮過程で作られる張力と、筋繊維を囲んでいる結合組織によって生み出される張力の双方に影響を与えている⁵⁾。また、Hill らは筋の収縮速度も筋張力に影響を及ぼすとしている⁶⁾。Baildon らによると筋電図のデータを取るにあたり、筋の長さや短縮速度による補正を用いる際に、筋の長さの代わりに関節の角度データを、筋の短縮速度の代わりに角速度が用いられる⁷⁾。

動作時に必要な「関節モーメント」を筋電図データと関節の角度や速度を用いて推定する先行研究はいくつも存在する^{8,9)}。さらに、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¹⁰⁾。しかし、定めた基準動作から他の動作時の「関節モーメント」を推定する方法や、重力を考慮した推定方法の検討を行っている先行研究はほとんど見られない。

そこで、本研究では基準となる下肢運動時の屈筋群と伸筋群の筋活動と重力に対する大腿・下腿・足部(以下、肢節と標記)の角度を用いて、起立や歩行時における「関節モーメント」を推定する方法を検討することを目的とした。

目的

基準動作における表面筋電図の値と重力に対する肢節の角度を用いて、動作時の関節モーメントを推定する方法を検討すること。

準備・方法

1) 対象者

男性 5 名, 女性 5 名の若年健常成人 10 名(年齢 21.3 ± 1.7 歳, 身長 168.7 ± 12.3 cm, 体重 63.3 ± 17.2 kg)。

被験者には事前に口頭および書面で十分に説明し、研究の主旨を理解してもらい、研究参加に同意を得ている。

2) データの収集方法・手順

(測定機器)

・アニメ社製三次元動作解析装置および床反力計(サンプリング周波数 100Hz):

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。床反力計と組み合わせることで、動作時の関節モーメントの実測が可能。本研究では身体を体幹・大腿・下腿・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。

・ロジカルプロダクト社製ワイヤレス EMG ロガー(サンプリング周波数 1kHz):

筋力の活動量波形を記録する。

(準備)

・被験者は短パン(ハーフパンツ)を着用し、素足とする。

・被験者の両側第五中足骨頭・外果・膝関節裂隙・大転子・上前腸骨棘に三次元動作解析装置の反射マーカを取り付ける。

・測定脚は右足とする。

・表面筋電図のディスプレイ電極を以下の場所に 2 枚ずつ貼付する。その際、皮膚抵抗を下げるためスキンプュアを用い事前処理を行う。

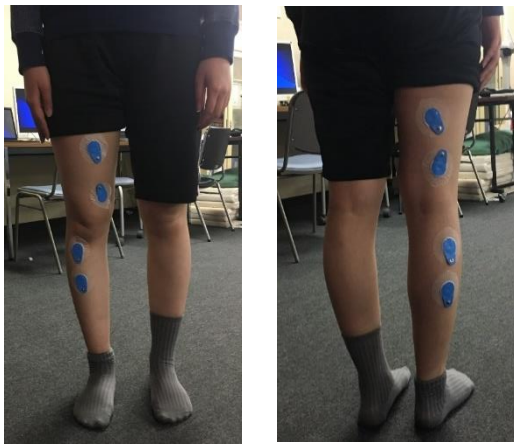
○下腿前面(前脛骨筋: 腓骨頭～外果の中心部とその 5cm 上方)

○下腿後面(下腿三頭筋: 膝窩～踵骨上縁の中心部とその 5cm 上方)

○大腿前面(大腿四頭筋: 大腿中央部で膝蓋骨直上から近位 10cm の部分とその 5cm 上方)

○大腿後面(ハムストリングス: 大腿中央部で膝窩から近位 10cm の部分とその 5cm 上方)

・コードはまとめて固定し、EMG ロガーは左側のズボンのポケットに入れる。



前面 後面
図1 筋電図電極の貼付位置

〈測定動作〉

Rao らはハーフスクワットにおける主動筋と拮抗筋の筋活動から膝関節モーメントを推定している¹¹⁾。また、歩行時に膝関節は遊脚相に入ると屈曲し、遊脚相の後半には伸展が見られる¹²⁾。そのため、本研究ではハーフスクワットと片脚立位での膝関節屈伸動作を基準動作とし、これらにおける筋活動と重力に対する肢節の角度から、起立や歩行時における「関節モーメント」を推定する方法を検討することにした。なお、基準動作の推定の精度を比較するため、同様の推定をハーフスクワットのみからも行うことにした。

○推定式作成の基準動作

- ① ハーフスクワット
- ② 片脚立位での非支持側膝関節の屈伸

○作成した推定式の検証動作

- ③ 椅子からの立ち上がり
- ④ 歩行



膝屈曲動作 膝伸展動作

図2 片脚立位での膝屈伸動作

※①②③は上肢を胸の前で組み、①②は床反力計の上で実施し、③は股関節、膝関節90°の状態を着席し、足部のみが床反力計に乗った状態から計測を開始する。④は床反力計の2~3m手前から計測を開始し、床反力計を横断するまでを計測する。

※全ての動作は快適速度、努力速度、低速の3つの速度で3度ずつ実施する。

※疲労の影響を考慮するため、一定間隔を置いて次の動作を実施する。

※全ての動作において、三次元動作解析装置と床反力計を使用して実測の関節モーメントを求める手法(以下、計測A)と筋電図と角度変化を用いた新しい手法(以下、計測B)とを8chデータロガーを用いて同時計測を行う。

3) データの統計解析方法・手順

EMG ロガー、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、計測A と計測B の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、積分法を用いてEMG のデータのダウンサンプリングを行い、移動平均したデータを使用する。なお、起立に関しては臀部が座面

から離床し、下肢で全体重を支えているところのみを切り取り、歩行では、床反力計に乗っている間の部分のデータを切り取り使用する。

計測 B では重力を加味するため、重力に対する肢節の角度とその角加速度を使用する。これらは重力方向を基本軸とし、基本軸に対する肢節の角度として計測 A から求めることができ、基本軸より後方への移動を正、前方への移動を負の角度として定義される。

計測 A より求めた実測の関節モーメントを目的変数、計測 B より求めた筋電図データおよび重力に対する角度とその角加速度を説明変数として、ステップワイズ重回帰分析で 1 人ずつ膝関節モーメントと足関節モーメントを求める推定式を作成する。このとき、推定式は、①の動作のみから作成したもの(以下推定式 I)と、①、②の動作を合わせた基準動作から作成したもの(以下推定式 II)の 2 種類の推定式を用いる。なお、推定式作成に使用する係数は有意水準 0.05 未満を満たしている値のみとする。次に、③④それぞれで作成した推定式の妥当性を検証する。作成した

推定式に③④の計測 B より求めた値を代入して得られた値と計測 A より求めた③④における実測の関節モーメントとの相関を検討する。検証は推定式 I と推定式 II の両方で行う。

なお、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いる。(承認番号 17041355)

結果

表 1 には、各個人、および全員分をまとめたデータの相関係数を示し、さらに全員分の散布図を図 3 に示した。一般に、相関係数は±0.9~±1.0 はほぼ完全な相関、±0.7~±0.9 は強い相関、±0.4~±0.7 は中等度の相関、±0.2~±0.4 は弱い相関、0.0~±0.2 はほとんど相関がないとされている。ハーフスクワットのみからの推定と、片脚立位の動作を含めた基準動作からの推定における相関の強弱を比較すると、起立の膝関節モーメントでは、基準動作からの推定の方が相関係数は小さくなったものが多いが、すべてのデータ

表 1 実測値と推定値の相関係数

A 起立時関節モーメント

ID	性別	ハーフスクワット		基準動作	
		膝関節	足関節	膝関節	足関節
全員		0.03	0.31	0.64	0.75
A	女	-0.32	-0.72	0.60	0.79
B	女	0.47	0.87	0.59	0.70
C	男	-0.45	0.62	0.75	0.82
D	男	0.16	0.79	0.78	0.76
E	女	-0.61	0.89	0.78	0.92
F	女	0.10	0.86	0.70	0.78
G	男	0.71	0.10	0.67	0.72
H	男	-0.29	0.79	0.59	0.72
I	男	0.74	0.89	0.73	0.88
J	女	-0.10	0.75	0.52	0.66

B 歩行時関節モーメント

ID	性別	ハーフスクワット		基準動作	
		膝関節	足関節	膝関節	足関節
全員		0.74	-0.01	0.83	0.37
A	女	0.66	-0.72	0.95	0.68
B	女	0.97	0.84	0.88	0.74
C	男	0.96	0.27	0.74	0.18
D	男	0.92	0.10	0.83	-0.09
E	女	0.59	-0.13	0.92	0.39
F	女	0.95	0.31	0.93	0.19
G	男	0.00	0.77	0.95	0.64
H	男	0.95	0.74	0.89	0.69
I	男	0.94	0.83	0.90	0.79
J	女	0.93	0.60	0.91	0.59

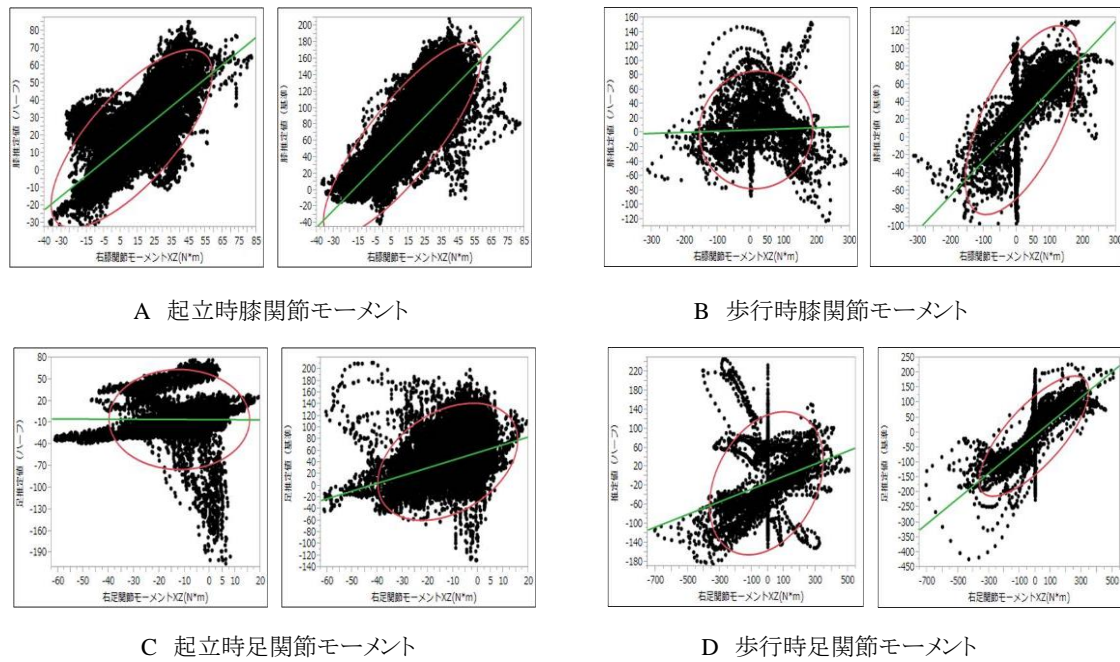


図3 実測値と推定値の散布図

各図において、左はハーフスクワットからの推定、右は基準動作からの推定

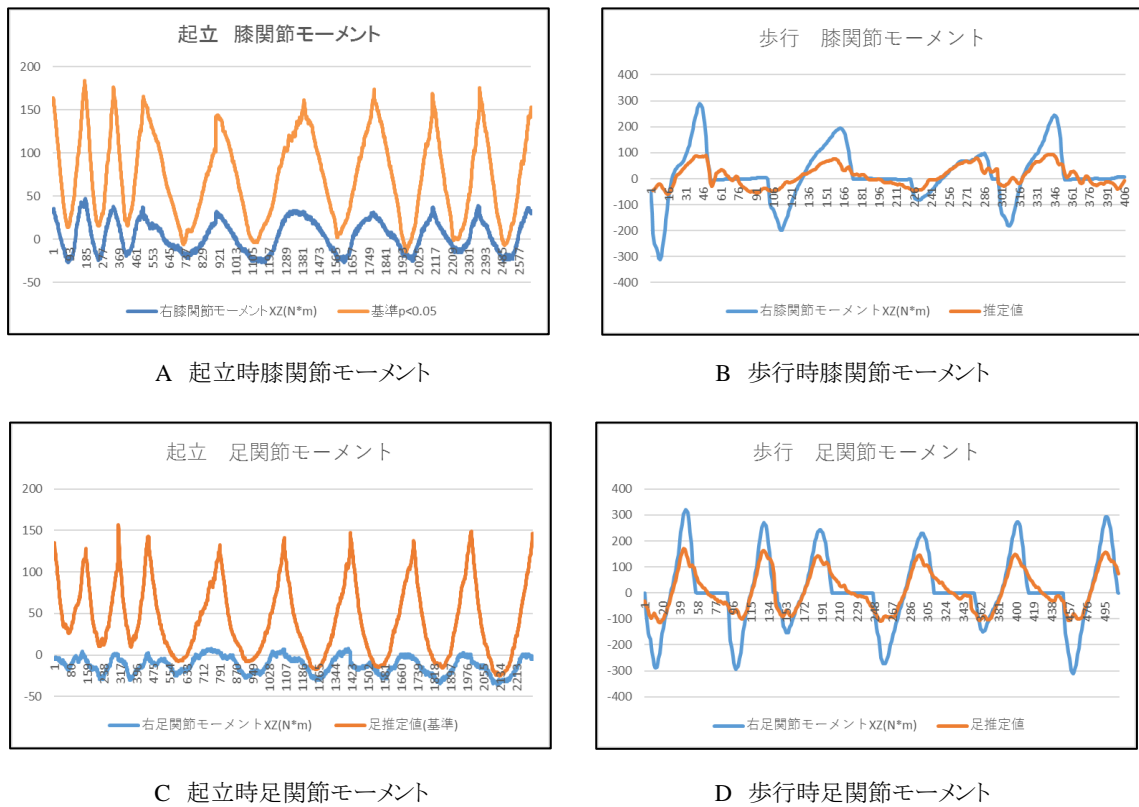


図4 関節モーメントの実測値と推定値(例)

において強い相関関係が認められた。起立の足関節モーメントでは、ハーフスクワットのみからの推定に比べ、相関が弱くなったものが多い。さらに、ハーフスクワットのみからの推定、基準動作からの推定ともに、相関の強弱に差が大きくデータによってばらつきがみられた。歩行の膝関節モーメントでは、大多数において相関係数が向上し、すべてのデータで中等度以上の相関が認められた。歩行の足関節モーメントでは、膝関節同様すべてのデータで中等度以上の相関が認められた。

散布図にて全員分の相関関係をみると、ハーフスクワットのみからの推定に比べて基準動作からの推定において起立、歩行ともに相関係数は向上している。しかし、起立の足関節モーメントにおいては依然十分な相関は得られなかった。

起立、歩行それぞれの動作における膝・足関節モーメントの実測値と基準動作から求めた推定値の推移を比較すると(図4)、関節モーメントの推定値と実測値の波形が完全に一致することは少なく、推定値と実測値の間に差がみられたが、波形が増減に関するタイミングはほぼ同期していた。

考察

本研究は基準動作の筋電図のデータと重力に対する角度から、起立や歩行時の「関節モーメント」を推定する方法を検討した。なお、推定式の精度を検証するため、推定式Ⅰと推定式Ⅱの2種類で実測の関節モーメントとの比較を行った。

推定式Ⅰよりも推定式Ⅱの方が起立、歩行ともに実測の関節モーメントとの間で相関が強く認められた。このことは、ハーフスクワットの上下方向の運動に、片脚立位での膝関節屈伸動作の

前後方向の運動が加わったことで、推定式Ⅱが多様な動作に対応可能になったためと考えられる。

しかし、推定式Ⅱでは起立、歩行ともに実測値と推定値の間に差が見られた。実際の起立動作では体幹の前屈を利用して下肢モーメントを軽減させる¹²⁾が、本研究において、基準動作には体幹部の運動は考慮に入れていない。また、実際の歩行の遊脚期は振り子運動に相当し、下肢の関節モーメントは発生しない¹²⁾が、基準動作には振り子運動の要素は含まれていない。これらをふまえ、基準動作や解析方法にさらなる工夫が必要になると考えられる。

さらに、臨床応用を目的としたため、対象者の選定に明確な除外基準を設定しておらず、相関の強弱にばらつきが見られた。関節モーメントの推定には生体の個体差が少なからず影響する¹³⁾とされており、今後個体差の影響を考慮していく必要があるだろう。

本研究の限界として、作成した推定式が妥当かどうか判断するために、三次元動作解析装置や床反力計を用いて実測の関節モーメントと比較する必要があるという点が考えられた。しかし、現状は、より正確な関節モーメントの推定方法を検討している段階であり、三次元動作解析装置による妥当性の判定は必要不可欠である。体幹を垂直に保ったハーフスクワット動作において、関節モーメントと筋活動量に一定の関係があることは言われている¹⁴⁾。さらに、ハーフスクワット動作の負荷量を体重換算で定めた先行研究も存在している¹¹⁾。これらのことから、個人の体重とハーフスクワット時の筋活動量などを利用して、三次元動作解析装置を用いずに関節モーメントを求める方法の検討も今後必要になると考える。今後基準動作や解析方法に改良が加えられ、より

精度の高い推定式を作成することで、三次元動作解析装置を用いず、比較的簡便な動作や機器の利用によって関節モーメントの推定が可能となる可能性がある。

まとめ

ハーフスクワットのみから作成した推定式よりも起立、歩行ともに強い相関が認められ、研究方法の妥当性が示唆された。しかし、推定式の精度を高めるためには、基準動作や解析方法において更なる検討が必要だと思われる。

参考文献

- 1) 細田多恵: 小児理学療法テキスト(改定第2版). 南江堂, 東京, 2014, 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.
- 5) Gordon AM, Huxley AF, et al.: The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibers. J Physiol. 1966; 184: 170-192.
- 6) Hill AV: The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1938; 126: 136-195.
- 7) Baidon RW, Chapman AE: Mechanical properties of a single equivalent muscle producing forearm supination. J Biomech. 1983; 16: 811-819.
- 8) Lloyd DG, Besier TF: An EMG-driven musculoskeletal model to estimate muscle forces and knee joint moments in vivo. J Biomech. 2003; 36: 765-776.
- 9) Hahn ME: Feasibility of estimating isokinetic knee torque using a neural network model. J Biomech. 2007; 40: 1107-1114.
- 10) 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.

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鶴崎俊哉准教授を始め、研究室の皆様並びに研究にご協力いただいた長崎大学生の方々に厚く御礼申し上げます。

- 11) Rao G, Amarantini D, et al.: Influence of additional load on the moments of the agonist and antagonist muscle groups at the knee joint during closed chain exercise. *J Electromyogr Kinesiol.* 2009; 19: 459-466.
- 12) 中村隆一, 齋藤宏, 他: 基礎運動学第 6 版補訂. 医歯薬出版株式会社, 東京, 2010, pp. 352-355, pp. 386, pp. 393-401.
- 13) Hatze H: A myocybernetic control model of skeletal muscle. *Biol Cybern.* 1977; 25: 3-119.
- 14) Dionisio VC, Almeida GL, et al.: Kinematic, kinetic and EMG patterns during downward squatting. *J Electromyogr Kinesiol.* 2008; 18: 134-143.

(指導教員: 鶴崎俊哉)

白血病モデルラットの骨格筋に対する 低出力レーザーの影響

上村愛実・山木理恵

本研究では、白血病モデルラットを作成し、その骨格筋に対する低出力レーザーの影響について検討した。実験動物には8週齢のWistar系雄性ラットを21匹用い、これらを1)対照群(n=6)、2)白血病を惹起させる白血病群(n=15)に振り分けた。白血病群には8週齢時からN-ニトロソ-Nメチル尿素を隔週6回投与して白血病を発症させた後、左側の前脛骨筋に対してレーザー照射を2週間行った。レーザー照射期間の前後には筋出力の測定を行い、その後、前脛骨筋を採取してミトコンドリア活性の測定と組織学的解析を行った。結果、両群においてレーザー照射による筋出力の変化は認められなかった。一方、白血病群においては、照射側前脛骨筋のミトコンドリア活性と筋線維直径が非照射側のそれと比べて有意に高値を示した。これらの結果から、白血病モデルラットの骨格筋に対するレーザー照射はミトコンドリアを活性化し、筋ボリュームを維持させることが示された。ただ、レーザー照射のみでは筋出力の改善には至っておらず、ミトコンドリア活性および筋線維直径の結果と一致しなかった。この点に関しては、白血病モデルラットの筋力低下にはミトコンドリア活性以外の要因が関わっている可能性があると考えられ、今後検討を加える必要がある。

はじめに

血液のがんといわれている白血病の治療法は、化学療法や放射線療法、骨髄移植が主である¹⁾。それらの治療法の進歩により近年では生存期間が延長されつつある。それに伴い、入院期間も長期化してきており、そのため入院中のリハビリテーションは非常に重要になってくる¹⁾。しかし、血液がん患者の場合、がん自体の身体症状に化学療法や放射線療法の副作用が加わって低栄養状態に陥りやすく、骨格筋に対するがん悪液質の影響は深刻となり²⁾、リハビリテーションの効果が得られにくくなる。実際に、血液がん患者は通常のリハビリテーションを行っても約40%の患者では膝伸展筋力の低下を防げていなかったことが報告されている³⁾。このように、血液がん患者のリハビリテーションにおいては、筋力の維持または改善が大きな課題となっている。

がん悪液質による筋力低下または筋萎縮は慢性炎症、代謝異常、低栄養などによって進行す

ることが古くから知られているが、そのメカニズムにおいては、ミトコンドリアの機能異常が深く関わっていることが最近の研究で明らかにされつつある。例えば、Tothら⁴⁾は、健常者とがん患者の骨格筋を比較したところ、大腿四頭筋の筋線維面積はほぼ変わらないにもかかわらず、筋出力はがん患者の方が有意に低く、その原因としてはがん悪液質に伴うミトコンドリア活性の低下が関係していることを報告している。すなわち、がん悪液質によるミトコンドリアの機能異常が生じると筋ボリュームの減少がなくても筋力が有意に低下する可能性がある。これらの特徴はがん臓器の種類には依存しないと考えられ、増田ら⁵⁾の報告では白血病モデルラットの骨格筋においても筋萎縮とミトコンドリア活性の低下が認められている。したがって、白血病患者に対するリハビリテーションにおいてはミトコンドリア活性の低下に目を向けてアプローチを考えることが必要であると思われる。

ミトコンドリアを活性化する可能性があるリハビ

リテーションの手段としては、高強度運動⁶⁾、電気刺激⁷⁾、低出力レーザー⁸⁾があげられる。ここで、骨髄移植を行う白血病患者のケースを想定すると、移植直前から数週間は血小板が極端に減少して出血傾向が強くなる。また、白血球が極端に減少すると感染リスクが高まり、加えて移植に対する免疫反応が起きるため多くのケースで皮膚に炎症などの病変が発生する。このような状況に陥った患者においては、強い筋収縮は禁忌となり、感染対策を徹底し、皮膚への刺激を避けなければならない⁹⁾。つまり、ミトコンドリアを活性化するための高強度運動は筋内出血を起こすリスクがあり、また、電気刺激は皮膚に刺激を与えるとともに電極パッドの接触により感染リスクが高まる。これに対して、低出力レーザーは骨髄移植した血液がん患者に適用できる可能性がある。すなわち、低出力レーザーは筋収縮を引き起こさないため出血のリスクはなく、また、皮膚に接触せずレーザー照射することも可能であるため感染を防げる。加えて、低出力レーザーは皮膚炎などの皮膚疾患にも適応できるため、皮膚病変を呈する白血病患者に対しても実施できる¹⁰⁾。つまり、低出力レーザーは白血病患者の骨格筋に対する治療手段として利用できる可能性がある。しかしながら、がん悪液質に伴うミトコンドリアの機能異常と筋力低下、筋萎縮に対する低出力レーザーの効果を検討した報告は見あたらない。

そこで、本研究の目的は、白血病モデルラットの骨格筋に対して低出力レーザーを照射し、ミトコンドリアの活性と筋力および筋萎縮に対する影響を検証することとした。

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21匹を用い、これらは無作為に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、白血病群;n=15)、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=6)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研究所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方法は、Tsaiら¹¹⁾の方法を参考にし、白血病群の各ラットにNMU(35 mg/kg)を隔週6回、尾静脈から投与した。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た。すべてのラットには餌と水を自由に与えた。

3. 実験プロトコル

先行研究¹¹⁻¹³⁾の結果を参考にすると、本モデルは8週齢にNMU投与開始した後、約25週齢から発症し始め、28~29週齢付近から症状が悪化、死亡していくと予想される。そこで、今回はレーザー照射する期間を32週齢から34週齢の2週間とした。また、白血病の病態の推移を確認するため、NMU投与前(8週齢時)および22, 29, 31, 32, 34週齢時に体重測定し、採血により白血球数および血球沈降速度を測定した(図1)。

4. 低出力レーザーの照射方法

32週齢から34週齢の2週間では、対照群および白血病群のすべてのラットの左側前脛骨筋に対してレーザー照射を行った。今回の実験で

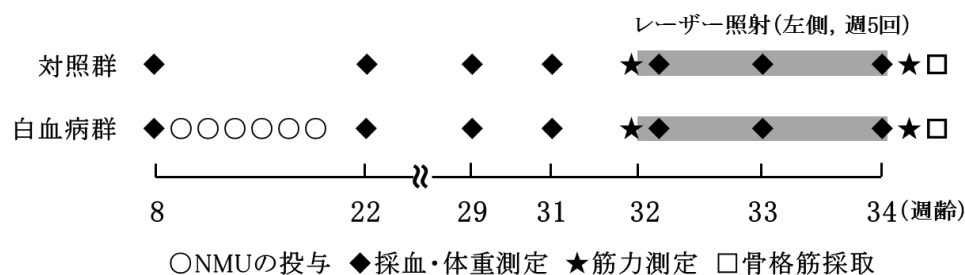


図1 実験プロトコル

は Ga-Al-As レーザー治療器 (MLD-2001, 持田製薬社製, 830nm, 0.3cm²) を使用し, 出力は 60mW での持続照射, 照射時間は合計 10 分と設定した. なお, 1 スポットに照射する時間は 10 秒とし, 前脛骨筋範囲全体にレーザーを照射した (図 2). なお, 低出力レーザーの透過率に関しては予備実験を行い, ラット皮膚を透過するのは約 20mW, 前脛骨筋深部に達するのは約 5mW であることを確認した.



図 2 レーザー照射の様子

4. 血液学的解析

NMU 投与前 (8 週齢時) および 22, 29, 31, 32, 34 週齢時に抗凝固剤添加にて尾静脈から採血した. そして, 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, 同日にガラス毛細管を使用して遠心分離 (400ppm, 5 分) を実施した後, 血球沈降速度を測定し, 炎症の指標とした. 加えて, 血液をスライドガラスに添加し, ギムザ染色を行った後に血液学的病理所見を検鏡した.

5. 最大筋出力の測定方法

電気刺激を用いて前脛骨筋の最大等尺性収縮力を測定した. 具体的には, 三種混合麻酔薬の腹腔内投与によって麻酔した後, ラットを背臥位, 膝関節完全伸展位, 足関節最大底屈位で固定し, 足背部の上からプッシュプルゲージ (アイコーエンジニアリング社, RX) のアタッチメントをあてた (図 3). 次に, 下腿前面に対して経皮的電気刺激 (伊藤超短波社, トリオ 300; 周波数 100Hz, パルス幅 250 μ s, 刺激時間 2sec) を行い前脛骨筋を収縮させ, 足関節背屈運動を出現さ

せた. この時, 足部はプッシュプルゲージで押さえられているため実際には関節運動は生じず, プッシュプルゲージに筋出力 (足関節の背屈力) の数値が表示される. そして, 電気強度 (mA) を上昇させていくと, それに比例して筋出力も上昇していくが, ある一定の値でプラトーとなる. この時の値を筋出力として採用した.

筋出力の測定は, レーザー照射開始前の 32 週齢時, およびレーザー照射終了後の 34 週齢時に実施した. 34 週齢時の最大筋出力を測定した後は, 麻酔下で前脛骨筋を採取し, 筋湿重量を測定した後, 以下に述べる解析を行った.



図 3 筋出力測定方法

6. ミトコンドリア活性の解析方法

ミトコンドリア活性の解析は生化学的方法にて行った. 具体的には, 筋試料の一部 (前脛骨筋の遠位 1/3 外側, 白筋部 50 mg) を細分してホモジナイズし, 遠心分離 (12000ppm \times 15min) と上清回収を 2 回繰り返した後, 市販のキット (Cayman Chemical 社, MitoCheck[®] Complex I Activity Assay Kit) を用いてミトコンドリア活性を測定した. これは, 試料に NADH を加えた時に起きる吸光度の経時的変化からミトコンドリアの活性を測定するものである (計測時間 15min, Interval 30sec, 波長 340nm). なお, 上記の作業は筋採取から 4 時間以内に行った.

7. 組織学的検索

筋試料の一部はトランドガムに包埋し, 液体窒素で冷却したイソペンタン液内 (-80 $^{\circ}$ 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 (7 μ m)

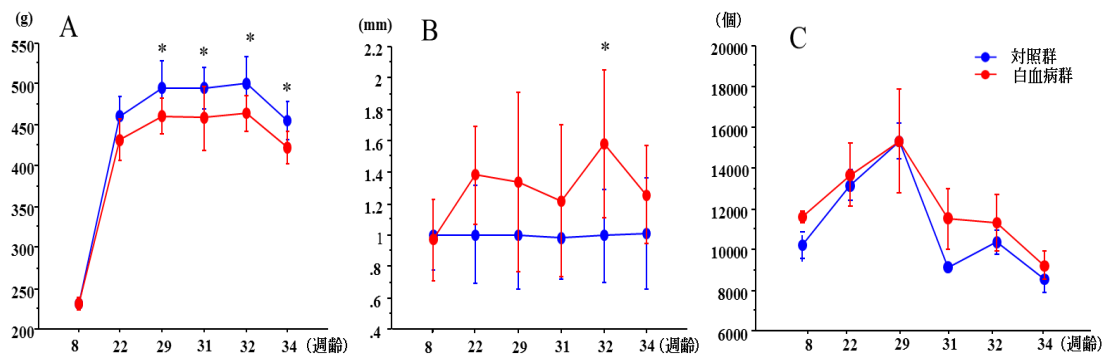


図4 体重(A)・血球沈降速度(B)・白血球数(C)

*: 対照群との比較 (p<0.05)

を作製した。連続横断にはヘマトキシリン・エオジン(以下 H&E)染色を施して筋線維壊死などの筋病理学的所見の有無を確認した。

次に、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(ph4.3)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前脛骨筋の浅部を撮影(100倍)した後、画像解析ソフト(Image J)を用いてタイプ II b 線維の筋線維直径を1筋あたり100本以上計測した。なお、今回は低出力レーザーの透過率を考慮し、前脛骨筋の浅部のみを解析対象とした。前脛骨筋の浅部はタイプ II b 線維のみで構成される白筋・速筋部である。

8. 統計学的処理

統計学的処理としては、群間比較では対応のあるt検定、群内比較では対応のないt検定を適用し、有意水準は5%未満とした。

結果

1. 体重・血球沈降速度・白血球数の推移

白血病群は、レーザー照射を開始する32週齢時までに9匹が病変により死亡したため、残り6匹を対象とした。体重はNMU投与以降、対照群に比べ白血病群が有意に低値を示した(図4-A)。血球沈降速度は32週齢に一時的に対照群に比べ白血病群が高値を示した(図4-B)。白血

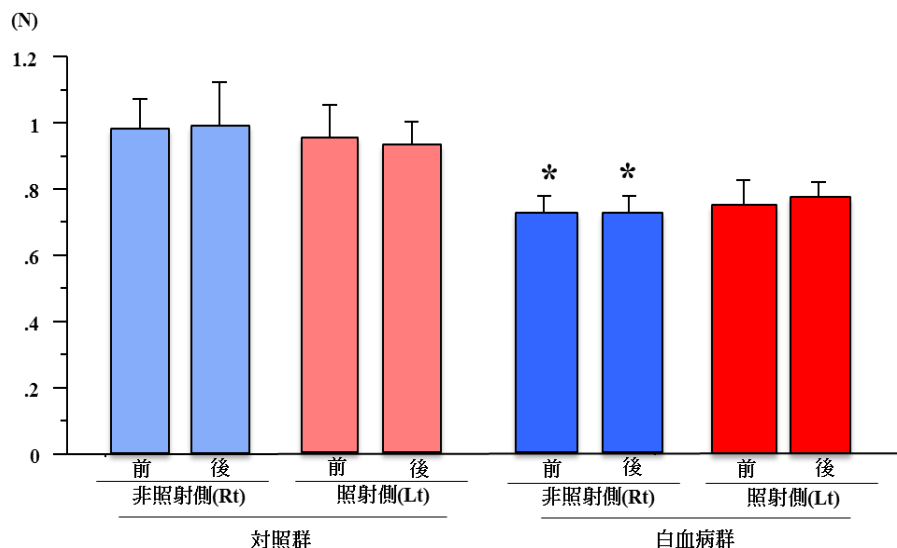


図5 最大筋出力

*: 対照群の非照射側との比較 (p<0.05)

球数は常に高値を示したが、増加または減少する時期とその程度に個体間のばらつきが大きく、統計学的な有意差には至らなかった(図 4-C)。ギムザ染色による検鏡の結果、白血病群のすべてのラットにおいて白血病発症時に見られる白血球が観察された。

2. 最大筋出力

レーザー照射前の 32 週齢時では、非照射側・照射側ともに対照群に比べ白血病群の筋出力が有意に低値を示した。次に、レーザー照射後の 34 週齢時に再び筋出力を測定して比較すると、両群とも照射側と非照射側の間に有意差は認められなかった。また、群内でレーザー照射前と照射後を比較しても、有意な変化は認められなかった(図 5)。

3. ミトコンドリアの活性

レーザー照射終了後、ミトコンドリア活性を測定したところ、白血病群の非照射側は対照群のそれに比べて有意に低値を示した。また、白血病群の群内では、非照射側と比べ照射側が有意に高値を示した(図 6)。

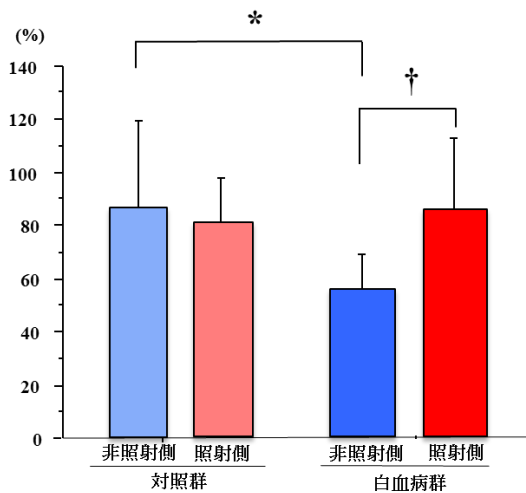


図 6 ミトコンドリア活性

*: 対照群の非照射側との比較 ($p < 0.05$)

†: 白血病群の非照射側との比較 ($p < 0.05$)

5. 筋湿重量・筋病理学的所見

筋湿重量に関しては対照群、白血病群ともに非照射側、照射側の間に有意差は認められな

った(図 7)。また、H&E 染色後の検鏡の結果、筋損傷などの筋病理学的所見は認められなかった(図 8-A~D)。ミオシン ATPase 染色の結果、筋線維タイプの分布に群間、群内に違いは認められなかった(図 8-E~H)。

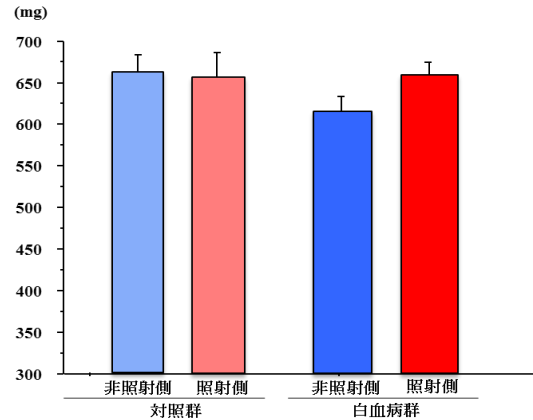


図 7 筋湿重量

6. 筋線維直径

白血病群の非照射側は、対照群のそれに比べて有意に低値を示した。また、白血病群の群内では、非照射側と比べ照射側が有意に高値を示した(図 9)。

考察

本研究では、白血病モデルラットを用い、白血病の骨格筋に対する低出力レーザーの影響を検討した。今回作成したすべての白血病モデルラットにおいて体重の減少が見られ、一時的ではあるものの炎症症状が認められた。また、血液学的解析にて白血球も観察された。ただ、増田ら⁵⁾の先行研究と比較すると、今回作成したモデルラットの体重の減少や炎症の程度は軽度であった。筋線維直径を見ても、白血病群における萎縮率は低い。これは、レーザー照射を開始するまでにラット 9 匹が死亡し、結果、実験対象となったのは死亡しなかった 6 匹のモデルラットであり、それらの症状は軽度であったと思われる。一方、骨格筋を解析した結果、白血病群のミトコンドリア活性、筋線維直径は対照群に比べて有意に低値を示した。また、レーザー照射前の白血

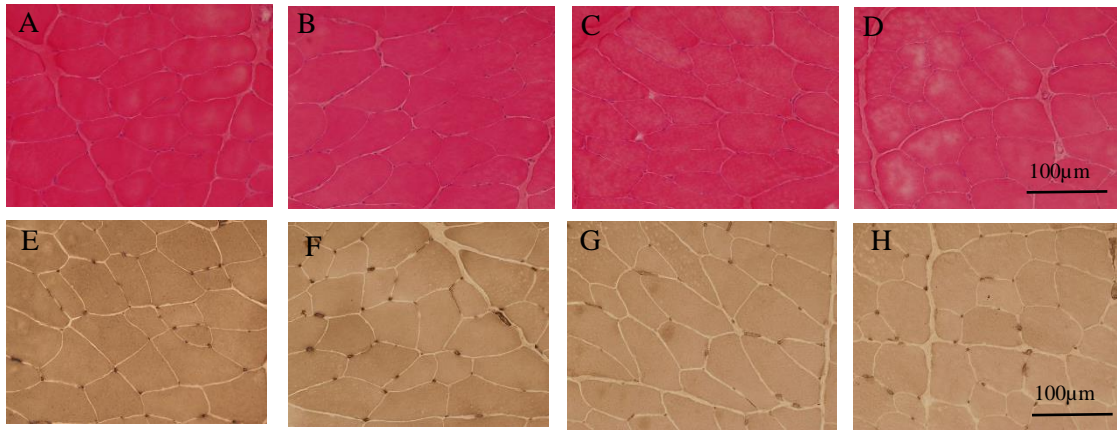


図8 H&E染色とミオシン ATPase 染色の結果

上段は H&E 染色 (A~D), 下段はミオシン ATPase 染色 (E~H) の結果を示す. A, E: 対照群の非照射側. B, F: 対照群の照射側. C, G: 白血病群の非照射側. D, H: 白血病群の照射側.

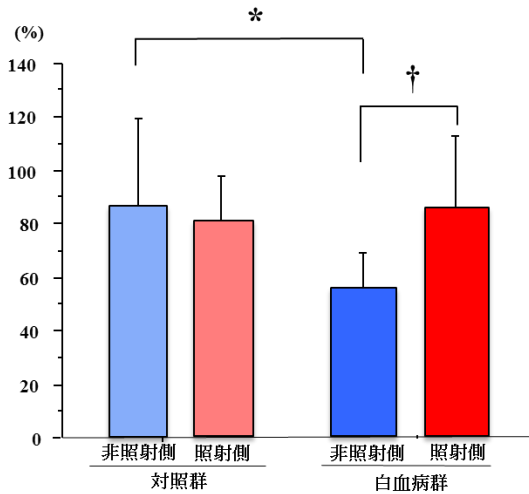


図9 筋線維直径

*: 対照群の非照射側との比較 ($p < 0.05$)

†: 白血病群の非照射側との比較 ($p < 0.05$)

病群の前脛骨筋の最大筋出力は対照群に比べて有意に低値を示していた。つまり、がん悪液質にさらされた白血病群の骨格筋には、ミトコンドリアの機能異常が生じ、それに伴い筋萎縮、筋力低下が進行していたことが示唆された。したがって、白血病群の6匹の白血病モデルラットは、症状は軽度であったものの、本実験の対象としての妥当性は得られていると考える。

次に、がん悪液質の影響を受けた骨格筋にはミトコンドリアの機能異常が生じ、それに対して低出力レーザーを照射することでミトコンドリア活性が上昇し、それに伴い筋力低下、筋萎縮の改善

も見込めるという仮説のもと、その検証を行った。結果、2週間の低出力レーザー照射を行った白血病群の前脛骨筋においては、ミトコンドリア活性の上昇と筋萎縮の改善が認められた。これは、低出力レーザー照射がミトコンドリア活性を上昇させてがん悪液質の影響を打ち消し、その結果として筋萎縮が回復したものと推測できる。しかしながら、最大筋出力は予想を反して改善せず、ミトコンドリア活性および筋線維直径の結果と一致しなかった。その原因としては2つの可能性が考えられる。第1に、がん悪液質の影響を受けた骨格筋では筋ボリュームと筋出力が相関しないことがあげられる。先行研究によると、がん患者の筋線維には収縮機構の崩壊が認められ、筋線維直径は変わらなくても筋張力はおよそ1/6に低下していたとの報告がある¹⁴⁾。つまり、今回の研究において筋出力が向上しなかった理由として筋線維構造の崩壊により筋収縮機能が低下し、筋張力が十分に発揮できなかった可能性がある。そのため、今後筋線維の微細構造についても検討していく必要がある。第2の可能性は、筋出力測定方法の感度の問題である。筋出力を正確に測定するためには、骨格筋を摘出した後、マグヌス管内の酸素供給環境で電気刺激を行い、最大単収縮張力と最大強縮張力を測定する必要がある¹⁵⁾。今回はレーザー照射前後の最大筋出力を比較するため *in Vivo* で測定を行っており、測定誤差が大きかった可能性がある。この点は再検

討の余地があり、今後の課題である。

筋出力に関して不明な点を残したものの低出力レーザー照射によりミトコンドリアを活性化し、筋ボリュームを維持することが可能であることは示された。Vieira ら¹⁶⁾の報告によると、健康人に対して筋トレーニングと低出力レーザーを併用すれば最大筋出力および筋持久力が有意に向上したとされている。したがって、白血病患者においても、筋力増強が実施困難な期間は低出力レーザー照射にてミトコンドリア活性を保ち、骨格筋の機能低下を防ぎ、症状の回復に合わせて運動療法を取り入れていけば、効率的に筋力増強効果が得られ、ADL の向上につながるのではないかと期待される。

以上のことから、白血病モデルラットの骨格筋に対する低出力レーザー照射は、ミトコンドリアの機能障害を改善させ、筋ボリュームを維持させる効果があると思われた。ただ、今回の白血病患者においては個体数が6匹と少なく、症状にばらつきが大きかったため、統計学的解析に限界がある。また、今回は筋出力を測定したが、ミトコンド

リア活性は筋持久力にも深く関連するといわれており⁸⁾、その点の検討も必要である。冒頭に述べた通り、低出力レーザーは感染リスクを避け、皮膚への刺激も避けることが可能であることから白血病患者に対する理学療法としては有用と思われる。また、一般的な低出力レーザー治療器の出力では透過性が不足し骨格筋には届かないが、近年では骨格筋を治療対象とした高出力のレーザー治療器も販売されている。したがって、本研究の仮説を臨床応用できる可能性は十分にあると考えられ、今後の報告が待たれる。

謝辞

今回の実験において、ご指導、ご協力をいただきました、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) 中野治郎, 石井 瞬: 化学療法・放射線療法実施中のがん患者に対する理学療法. 理学療法 MOOK21 がんの理学療法, 井上順一郎・神津 玲(編). 三輪書店, 東京, 2017, pp.106-114.
- 2) Nakano J, Ishii S, et al.: Factors affecting muscle strength in cancer patients receiving chemotherapy. *J Nov Physiother Rehabil.* 2017; 1: 56-66.
- 3) 中野治郎, 石井 瞬, 他: 化学療法実施中に低強度の運動療法を行った造血管悪性腫瘍患者の運動機能, 倦怠感, 精神症状の変化. *Palliative Care Research.* 2017; 12: 277-284.
- 4) Toth M, Miller MS, et al.: Molecular mechanisms underlying skeletal muscle weakness in human cancer: reduced myosin-actin cross-bridge formation and kinetics. *J Appl Physiol.* 2013; 114: 858-868.
- 5) 増田彩香, 村田千晶: 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. 卒業研究論文集. 2016; 12: 56-63.
- 6) 橋本健志: 運動によるミトコンドリア活性化ー乳酸の役割ー. *日本抗加齢医学会雑誌.* 2015; 11: 42-50.
- 7) Zampieri S, Mammucari C, et al.: Physical Exercise in aging human skeletal muscle increases mitochondrial calcium uniporter expression levels and affects mitochondria dynamics. *Physiol Rep.* 2016; 4: 1-15.
- 8) Silveira P, Sliva L, et al.: Evaluation of mitochondrial respiratory chain activity in muscle healing by low-level laser therapy. *J Photochem Photobiol B.* 2009; 95: 89-92.
- 9) 辻 哲也: がんのリハビリテーション Q&A(第1版). 中外医学社, 東京, 2015, pp. 74-76.

- 10) 森田秀樹:皮膚科領域における低出力レーザー治療. 日本レーザー医学会誌. 2007;27:285-288.
- 11) Tsai TC, Huang HP, et al.: An anthocyanin-rich extract from *Hibiscus sabdariffa* Linnaeus N-nitrosomethylurea-induced leukemia in rats. *J Agric Food Chem.* 2014; 62: 1572-1580.
- 12) 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
- 13) 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: 315-327.
- 14) Banduseela V, Ochala J, et al.: Muscle Paralysis and Myosin Loss in a Patient with Cancer Cachexia. *Acta Myol.* 2007; 26: 136-144.
- 15) 沖 貞明, 積山和加子, 他:廃用性筋萎縮に対する筋伸張位短縮位交互固定法による筋力の維持 ラットによる実験的研究. 総合リハビリテーション. 2013;41:949-952.
- 16) Vieira WH, Ferraresi C, et al.: Effects of low-level laser therapy (808nm) on isokinetic muscle performance of young women submitted to endurance training: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med Sci.* 2012; 27: 497-504.

(指導教員:中野治郎)

膝前十字靭帯損傷のハイリスク因子について

宗 彩加・中村愛子

要旨

【目的】前十字靭帯（ACL）損傷のハイリスク因子の特徴を骨解剖学的視点から調査した。
【対象と方法】ACL 損傷患者 171 例 176 膝，健常者 22 例 22 膝を対象とし，X 線画像での計測を行い，2 群間で比較した。【結果】ACL 群において，顆間距離，顆間割合，%MA，mMPTA，MH/W，LH/W が有意に高く，FTA が有意に低い結果であった。一方，顆部横径，aPPTA，mLDFA において有意な差は認められなかった。【結論】ACL 損傷の骨解剖学的リスク因子として，顆間距離・顆間割合が大きいこと，下肢の静的アライメントが外反であること，顆間結節が大きいことが挙げられる。

はじめに

前十字靭帯 (Anterior cruciate ligament: ACL) は，脛骨の中央前内側から大腿骨外顆内側面に付着しており，脛骨の前方動揺性や前内側への回旋不安定性を制動する重要な靭帯である¹⁾。年間 10000 人あたり約 4 例の割合で発生する ACL 損傷 (断裂) の受傷機転としてはスポーツや交通事故が多く，スポーツ外傷膝の約 25% を占める^{2,3)}。受傷形態としてバスケットボールやサッカーなどでのジャンプ着地時やストップ，カット，ターンなどのピボット動作による「非接触型」が多く，近年女性のスポーツ参加者の拡大に伴って ACL 再建術の件数は増加傾向を示している。損傷した ACL を放置すると脛骨前方亜脱臼や膝ぐずれ (giving way) などを繰り返しながら半月板や関節軟骨の損傷・破壊といった二次的損傷を引き起こす危険性が高く，多くは手術による靭帯再建が必要となる。しかし，術後再建靭帯の生着 (成熟) とリハビリテーションのために長期間の競技離脱を余儀なくされることから，患者にとっては大きな不利益を被ることになり，30~40% 前後は元の競技レベルに復帰できないと言われ

ている³⁾。従って，ACL 損傷は未然に防ぐこと，特に再建術後のアスレチックリハビリテーションの現場では再発の予防を最優先課題とし，ハイリスクアスリートの選別と有効な予防的トレーニング法を指導することが重要である。

ACL 損傷の身体的危険因子として，これまで膝関節過伸展を含む全身関節弛緩性^{4,5)}や月経周期⁶⁾といった生理的特徴と並んで解剖学的特徴との関連性も指摘されてきた。Shambaugh ら⁷⁾は 45 名のバスケットボール選手を調査し，10° 以上の Q-angle はリスク因子になり得るとしたが，Kramer ら⁸⁾は多変量解析の結果，両者の相関は低いと報告している。また，ACL 損傷には大腿骨顆間窩幅 (notch width: NW) や NW を顆部横径で除した顆間窩指数 (notch width index: NWI) が影響するという報告⁹⁻¹²⁾が多く存在する一方で，NWI との関係性は低いという研究も散見される¹³⁻¹⁵⁾。Brandon ら¹⁶⁾は ACL 損傷患者の脛骨後方傾斜が急峻であったとしているが，非 ACL 損傷者と有意差がなかったという報告¹⁷⁾もあり，解剖学的危険因子について統一した見解には至っていない。更に，下肢アライメントの指標としては体表からの Q-angle で検討されている研究がほとん

どであり、着衣や体型による影響も否定できない。

本研究の目的は、ACL 損傷患者を後ろ向きに調査し、ACL 損傷に至る特徴をまとめ、下肢 X 線画像から骨解剖学的危険因子を特定することである。なお、本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得て行った(承認番号: 16122606)。

対象

対象は、2013 年 1 月～2015 年 12 月に長崎大学病院整形外科で ACL 再建術を受けた ACL 損傷患者 171 例 176 膝 (ACL 群) (男性 77 例 82 膝, 女性 94 例 94 膝, 平均 23.8 歳) および健常者 22 例 22 膝 (健常群) (男性 10 例 10 膝, 女性 12 例 12 膝, 平均 25.7 歳) である(表 1)。

方法

I. 患者情報

診療録より ACL 群の a) 性差, b) 患側, c) 受傷機転・形態, d) 移植腱, e) 手術までの期間, f) 手術時間, g) KT-2000 に関するカルテより情報を収集した。a) 性差は男性と女性, b) 患側は右側と左側の割合を比較した。c) 受傷原因をカテゴリー化し, 受傷時の動作から接触型と非接触型に分類した。d) 移植腱は, ハムストリング (Semitendinosus and gracilis tendons: STG) と骨付き膝蓋腱 (Bone-patellar tendon-bone: BTB) の割合を比較した。e) 手術までの期間は, 受傷日から手術施行までの期間 (日数), f) 手術時間は, STG 法と BTB 法に分けて手術に要した平均時間を調査した。g) KT-2000 は, 膝関節の前後方向に対する動揺距離の定量的評価法として用いられている器具であり¹⁸⁾, 患健差が 4 mm 以上で

ACL 不全膝と診断される。

表 1 対象者基本情報

		健常群	ACL 群
身長 (cm)	男性	172.8	172.2
	女性	157.9	160.0
体重 (kg)	男性	64.7	72.9
	女性	48.5	57.3
BMI (kg/m ²)	男性	21.7	24.5
	女性	19.4	22.4

II. 画像所見

術前の単純 X 線像を用いて以下の 10 項目の骨解剖学的計測を行い, ACL 群と健常群で統計学的に比較した。

膝 Rosenberg view における h) 大腿骨顆部の最大横径 (顆部横径), i) 顆部横径上で大腿骨外側顆と内側顆の距離 (顆間距離), を測定し, j) 顆部横径に対する顆間距離の割合 (顆間割合) を算出した。また, 両下肢立位正面像から下肢アライメント評価として k) Femorotibial angle (FTA), l) 荷重線 (Mikulicz line) が脛骨近位関節面の通過する部位を示す % Mechanical axis (%MA) を求めた。荷重線 (Mikulicz line) とは, 大腿骨骨頭中心と足関節中央を結ぶ線である。同じく, 両下肢立位正面像から m) 大腿骨骨頭中心から大腿骨顆部中心に結んだ線と大腿骨遠位関節面のなす角: mechanical Lateral distal femoral angle (mLDFA), n) 脛骨骨軸と脛骨近位関節面のなす角: mechanical Medial proximal tibial angle (mMPTA) を測定した。mLDFA は大腿骨, mMPTA は脛骨の解剖学的特徴を表す。更に, o) 膝関節側面像から脛骨内側関節面と脛骨骨軸がなす角: anatomical Posterior proximal tibial angle (aPPTA) を, 膝 Rosenberg view から p) 内側顆間隆起の高さと脛骨関節面の横径の比

(MH/W), q) 外側顆間隆起の高さと脛骨関節面の横径の比(LH/W)を求めた. 両者は顆間隆起の形状を表す. 統計学的検討には Mann-Whitney の U 検定による 2 群間比較を用い, 有意水準は 5%未満とした.

結果

対象者の身長, 体重, BMI に関して 2 群間に有意な差は認められなかった.

I. 患者情報

a) 性差

男性が 82 膝(47%), 女性が 94 膝(53%)と女性が多く, 男性の 1.17 倍であった.

b) 患側

右側が 86 膝(49%), 左側が 96 膝(51%)であり, 左右差はみられなかった.

c) 受傷機転・形態

受傷機転では, スポーツ 157 膝(89%), 転落 7 膝(4%), 歩行中 4 膝(2%), 事故 3 膝(2%), 不明 5 膝(3%)であり, スポーツでの損傷が大半を占めた. また, 競技別にみると, バスケットボール, サッカー, バレーボールの順に多かった.

受傷形態については, 着地や踏み込みなどの非接触型損傷が 132 膝(76%), 接触型損傷が 31 膝(18%), 不明 14 膝(7%)であった. なお, 不明の 14 膝では受傷形態に関する詳細な情報が得られなかった.

d) 移植腱

移植腱としては, STG が 166 膝(94%), BTB が 10 膝(6%)であった.

e) 手術までの期間

受傷から手術までの期間は, 平均 229.5±148.7 日であった.

f) 手術時間

手術時間は, 平均 157.4±40.1 分であった. 手

術別にみると, STG が平均 152.2±33.0 分, BTB は平均 234.4±61.0 分で, BTB で長時間を要していた.

g) KT-2000

KT-2000 は, 健側で平均 8.2±2.4mm, 患側平均 13.4±3.1mm であり, 患健差は平均 5.2±2.4mm となり, 患側は ACL 機能不全と判断される.

II. 画像所見

画像所見の結果を表 2 に示す. ACL 群において, i) 顆間距離, j) 顆間割合, l) %MA, n) mMPTA, p) MH/W, q) LH/W で有意に高く, k) FTA は有意に低い値を示した. 一方, h) 顆部横径, o) aPPTA, m) mL DFA においては 2 群間に有意差は認められなかった.

表 2 画像所見結果

	健常群	ACL 群
顆部横径(mm)	74.3±6.2	75.1±6.8
顆間距離(mm)	17.0±3.7	18.2±3.3*
顆間割合(%)	20.4±3.3	24.3±3.6**
aPPTA (°)	80.1±2.9	80.4±3.6
FTA (°)	177.2±2.7	173.1±3.5**
%MA (%)	28.8±11.9	43.7±15.2**
mL DFA (°)	83.9±2.5	86.4±1.8
mMPTA (°)	83.9±3.0	87.0±1.8**
MH/W (%)	10.7±2.2	12.6±2.1**
LH/W (%)	7.0±3.5	10.9±2.2**

マンホイットニーの U 検定
(* : p<0.05, ** : p<0.01)

考察

I. 患者情報

a) 性差

性差に関して、女性は男性の 1.17 倍であった。高橋ら¹⁹⁾の調査では、女性は男性の 2.9 倍であったとされており、本研究では男性の割合が比較的多かった。

b) 患側

患側に関して、左右差は認めなかった。井原ら²⁰⁾は、非利き足である左膝の受傷が多いと報告しているが、今回は診療録に利き足についての情報がなかったため、直接的な比較は不可能であった。

c) 受傷機転・形態

受傷機転に関して、スポーツが約 9 割を占めていた。井原ら²⁰⁾は、ACL 損傷の受傷原因はスポーツが約 9 割を占めると述べており、これを支持する結果となった。また、このスポーツについて競技別に分類したところ、バスケットボール、サッカー、バレーボールの順に多かった。先行研究では、バスケットボール、バレーボール、器械体操、柔道などが多いとされる^{3, 20, 21)}。本研究においてサッカーの割合が多かったのは、対象者に男性が多かったためであると考えた。受傷形態に関して、非接触型が 75% を占めていた。案浦ら²²⁾も非接触型が 76% であったと報告しており、本研究でも同様の結果となった。

d) 移植腱

移植腱に関して、STG が 94% と大半を占めていた。長崎大学病院整形外科では、筋力低下や疼痛といった合併症のリスク等から、初回損傷の場合は STG を第一選択とする方針がとられている。

e) 手術までの期間

手術までの期間に関して、平均 229.5 ± 148.7

日と手術までの期間が長く、症例ごとにばらつきがあった。これは、靭帯再建術は待機手術であるため、長期休暇などに日程を調整できることが原因と考えた。

f) 手術時間

手術時間に関して、STG が平均 152.2 ± 33.0 分、BTB が平均 234.4 ± 61.0 分で、BTB が比較的長時間に及んでいた。これは、BTB が再々建術で用いられているためであると思われる。

g) KT-2000

KT-2000 に関して、健側が 8.2 ± 2.4 mm 患側で 13.4 ± 3.1 mm、健側と比較し患側の動揺が強かった。これは脛骨の前方動揺を抑える役割を持つ ACL が損傷によって機能不全状態であることを示唆している。

II. 画像所見

h) 顆部横径, i) 顆間距離, j) 顆間割合

顆部横径では有意差はなく、顆間距離、顆間割合では ACL 群が有意に大きい結果となった。佐伯ら²³⁾は、顆間割合が低下すると ACL にせん断力が加わりやすく、靭帯損傷リスクにつながるとしているが、対象年齢を 21 歳から 30 歳に限定すれば有意な差はないとしている。本研究の健常群が 22 歳から 31 歳であることを考慮すると、対象年齢の違いが結果に影響した可能性は否定できない。但し、本研究の結果ではむしろ ACL 群で顆間距離と顆間割合が拡大していたことから、広い顆間により骨性の安定化機構が働きにくくなり、十字靭帯にストレスが集中して断裂しやすい状況になると推察した。

k) FTA, l) %MA

FTA は ACL 群で有意に低く、%MA は ACL 群で有意に高値を示した。これはともに、ACL 群の下肢アライメントが外反位にあることを意味している。小林ら²⁴⁾は、膝の外反強制により ACL に伸

張と摩擦のストレスが加わり、断裂に至ると述べている。つまり、解剖学的に既に外反位にあるということは、ACL にストレスが加わりやすい状態であり、健常者と比べて ACL 損傷を起こしやすい環境であると言える。

m) mL DFA, n) mMPTA

mL DFA は有意差なく、mMPTA は ACL 群で有意に高かった。FTA、%MA の結果より、ACL 群の膝は外反位にあることが示されたが、その原因は脛骨の近位関節面の形状が外反していることに起因すると考えられる。

o) aPPTA

今回、aPPTA に有意差はみられなかった。

Hohmann ら²⁵⁾は、脛骨後方傾斜が ACL 断裂に関連すると報告しているが、ACL 損傷患者の再建術前後で検討されており、本研究とは対象が異なる。

p) MH/W, q) LH/W

過去に ACL 損傷と顆間隆起の形状に関する報告は認められない。今回、MH/W、LH/W は、ともに ACL 群が有意に大きいという結果であった。本研究の結果より、ACL 群は下肢のアライメントが外反位であり、かつ顆間距離が拡大して骨性安定化が不十分であることから、不安定性を制動する十字靭帯に慢性的なストレスが加わっていると考えられる。従って、ACL の付着部である顆間隆起が牽引され、徐々に骨棘状に延長したとも考えられる。

以上より、患者情報から導いた対象者の特徴として、受傷機転はスポーツ、中でもバスケットボール、サッカー、バレーボールの危険性が高いこと、受傷形態は非接触型が多いことなどが挙げられた。画像所見から導いた ACL 損傷のハイリスク因子として、顆間距離・顆間割合が大きいこと、静的アライメントが外反位であること、脛骨の近位関節面の傾きが外反傾向であること、顆間隆

起が大きいことが導き出された。こうした結果を踏まえ、ハイリスク因子保有者に対しては ACL 断裂の情報提供と注意喚起、予防のための動作指導、下肢アライメント矯正のメニューの追加、スポーツ種目やポジション変更などの助言を行うことで、ACL 損傷や再断裂の予防につなげることができると考えた。ACL 損傷は治療に長期間を要するため、初回 ACL 損傷を未然に防ぐこと、ACL 再建術後の患者にはリハビリテーション等を通して再断裂を回避させることが私達理学療法士にとって重要であると考えた。

ACL 損傷の予防策として、膝屈曲位、下腿前傾、ターンは母趾球支持、移動方向へ爪先を一致させることで knee-in toe-out を防止することが提唱されている²⁶⁾。また、膝外反アライメントに対しては、股関節内転筋群の筋力強化によって外反ストレスに対抗することも有用であろう。さらに、再建術で STG を採取することにより膝関節の前方剪断力に対抗できず、転倒リスクの増加に繋がりがかねないため²⁷⁾、術後のハムストリングスの筋力強化は不可欠である。

まとめ

ACL 損傷患者の 176 膝を対象に ACL 損傷のハイリスク因子の特徴を、骨解剖学的視点を加え調査した。ハイリスク因子として、顆間距離・顆間割合が大きいこと、下肢アライメントが外反傾向であること、外反の原因が脛骨の形状に起因すること、顆間隆起が大きいことが挙げられた。ハイリスク因子の特徴を捉えることで、再断裂予防リハビリテーションのプログラム作成に活かすことが可能であると考えた。

謝辞

本研究の指導を賜りました小関弘展教授, なら

びに情報収集にご協力いただいたボランティア,
長崎大学病院の職員の方々に心より謝意を表し
ます。

参考文献

- 1) 加藤 有: 前十字靭帯損傷の臨床. 日大医学雑誌. 2013; 72: 81-85.
- 2) O'Donoghue DH: Surgical treatment of fresh injuries to the major ligaments of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 1950; 32: 721-738.
- 3) 日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会: 前十字靭帯損傷診療ガイドライン(改訂第2版). 2012.
- 4) Myer GD, Ford KR, et al.: The effects of generalized joint laxity on risk of anterior cruciate ligament injury in young female athletes. *Am J Sports Med.* 2008; 36: 1073-1080.
- 5) Ramesh R, Von Arx O, et al.: The risk of anterior cruciate ligament rupture with generalised joint laxity. *J Bone Joint Surg Br.* 2005; 87: 800-803.
- 6) Beynon BD, Johnson RJ, et al.: The relationship between menstrual cycle phase and anterior cruciate ligament injury: a case-control study of recreational alpine skiers. *Am J Sports Med.* 2006; 34: 757-764.
- 7) Shambaugh JP, Klein A, et al.: Structural measures as predictors of injury basketball players. *Med Sci Sports Exerc.* 1991; 23: 522-527.
- 8) Kramer LC, Denegar CR, et al.: Factors associated with anterior cruciate ligament injury: history in female athletes. *J Sports Med Phys Fitness.* 2007; 47: 446-454.
- 9) Hoteya K, Kato Y, et al.: Association between intercondylar notch narrowing and bilateral anterior cruciate ligament injuries in athletes. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011; 131: 371-376.
- 10) Ireland ML, Ballantyne BT, et al.: A radiographic analysis of the relationship between the size and shape of the intercondylar notch and anterior cruciate ligament injury. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2001; 9: 200-205.
- 11) LaPrade RF, Burnett QM, 2nd.: Femoral intercondylar notch stenosis and correlation to anterior cruciate ligament injuries. A prospective study. *Am J Sports Med.* 1994; 22: 198-202.
- 12) Lund-Hanssen H, Gannon J, et al.: Intercondylar notch width and the risk for anterior cruciate ligament rupture. A case-control study in 46 female handball players. *Acta Orthop Scand.* 1994; 65: 529-532.
- 13) Schickendantz MS, Weiker GG: The predictive value of radiographs in the evaluation of unilateral and bilateral anterior cruciate ligament injuries. *Am J Sports Med.* 1993; 21: 110-113.
- 14) Herzog RJ, Silliman JF, et al.: Measurements of the intercondylar notch by plain film radiography and magnetic resonance imaging. *Am J Sports Med.* 1994; 22: 204-210.
- 15) Ouyang X, Wang YH, et al.: MRI measurement on intercondylar notch after anterior cruciate ligament rupture and its correlation. *Exp Ther Med.* 2016; 11: 1275-1278.
- 16) Brandon ML, Haynes PT, et al.: The association between posterior-inferior tibial slope and anterior cruciate ligament insufficiency. *Arthroscopy.* 2006; 22: 894-899.
- 17) Meister K, Talley MC, et al.: Caudal slope of the tibia and its relationship to noncontact injuries to the ACL. *Am J Knee Surg.* 1998; 11: 217-219.
- 18) 軍司 晃, 阿部 均, 他: 前十字靭帯損傷患者における膝動揺性計測の信頼性と評価指標.

- 理学療法科学. 1999;14:3-9.
- 19) 高橋 佐, 奥脇 透:我が国の中高校生における膝前十字靭帯損傷の実態. 日本臨床スポーツ医学会誌. 2015;23:480-485.
 - 20) 井原 秀, 高山 正, 他:非接触性 ACL 損傷における性差・左右差. 整外と災外. 2005;54:241-246.
 - 21) 日本理学療法士協会:理学療法診療ガイドライン第1版”ダイジェスト版”. 2015;33-38.
 - 22) 案浦 聖, 王 享, 他:スポーツにおける膝前十字靭帯損傷の受傷機序について. 日整外スポーツ医学会誌. 1996;16:45-52.
 - 23) 佐伯 和, 深堀 雄, 他:前十字靭帯損傷と大腿骨顆間距離の相関性. 整外と災外. 1993;42:1357-1362.
 - 24) 小林 寛:スポーツ外傷に対する理学療法 膝関節における外傷発生の運動学的分析 女子バスケットボールにおける膝前十字靭帯損傷の発生機転を中心に. 理学療法学. 1994;21:537-540.
 - 25) Hohmann E, Bryant A, et al.: Does posterior tibial slope influence knee functionality in the anterior cruciate ligament-deficient and anterior cruciate ligament-reconstructed knee? Arthroscopy. 2010; 26: 1496-1502.
 - 26) 花田 弘, 後藤 三, 他:バスケットボール選手の下肢スポーツ外傷及び障害. 整外と災外. 1999;48:165-168.
 - 27) 浦辺 幸夫:膝関節のバイオメカニクス的重要性, 膝 ACL 損傷予防の視点から. Sports Med. 2017;29:2-6.

(指導教員:小関弘展)

拘縮発生後からラットヒラメ筋に対して周期的筋収縮を誘発すると その重篤化を予防できるか？

高原杏菜

要旨

本研究では4週間ギプス固定中のラットヒラメ筋に対して、ギプス固定2週後より電気刺激を用いた周期的な単収縮を誘発する介入を行い、足関節尖足拘縮ならびにヒラメ筋の線維化におよぼす影響を検討した。Wistar系雄性ラット18匹を無作為に6匹ずつ、①4週間通常飼育する対照群、②4週間両側足関節を最大底屈位でギプス固定する不動群、③ギプス固定を開始した2週後より電気刺激による介入(周波数;10Hz, 30分/日, 6回/週)を行う電気刺激群に振り分けた。結果、電気刺激による介入を行っても足関節尖足拘縮の進行抑制効果は認められず、ヒラメ筋の線維化の発生も抑止することは困難であった。このことから、拘縮の治療戦略としてはできる限り早期から介入を開始し、その発生予防に努めることがいかに重要であるかが改めて再確認され、あわせて拘縮改善効果が期待される新たな治療戦略の開発に関する研究を推し進める必要性が示唆された。

はじめに

医療現場において、骨折などの治療としてギプスなどによる四肢の一部の不動は頻繁に行われている。これは医学的処置として必要であるが、一方で一定期間の不動によって関節拘縮(以下、拘縮)が惹起されるというマイナス面も持ち合わせている。拘縮の発生は、リハビリテーション(以下、リハ)介入の円滑さを損なわせるだけでなく、対象者の自立を妨げる原因にもなることから、その予防対策は極めて重要である。そして、先行研究を概観すると、拘縮予防を目的としたリハ介入効果についても検討されており、一定のエビデンスが示されている¹⁻⁶⁾。しかしながら、実際の臨床場面においては、拘縮が進行した段階からリハ介入をせざるを得ない場合も多い。そして、前述のように拘縮予防を目的としたリハ介入効果に関しては、多くの報告があるが¹⁻⁶⁾、既に拘縮が進行した途中段階からのリハ介入効果を検証した報告は非常に少ないのが現状である。

先行研究によれば、拘縮の責任病巣の中心

は骨格筋であるとされており⁷⁾、その病態には筋内膜、筋周膜におけるコラーゲンの増生、すなわち線維化の発生が関与しているといわれている⁷⁾。そして、このような骨格筋の線維化が生じるメカニズムについては、近年、分子レベルまで掘り下げられて研究が進められている⁸⁾。具体的には、骨格筋の不動によって線維化を促進するサイトカインである transforming growth factor(以下、TGF)- β の発現が増加し、このことによって線維芽細胞が活性化され、線維芽細胞の亜型である筋線維芽細胞への分化も促されることで、コラーゲンが増生するといわれている。またこれに加え、不動による骨格筋の循環不全から低酸素状態に陥ると、筋線維芽細胞の分化がさらに促進し、コラーゲンの増生が著しくなるといわれている⁸⁾。

一方、Yoshimuraら⁹⁾によると4週間のギプス固定による不動性尖足拘縮ラットのヒラメ筋に対し、1日60分、週5回の頻度で周波数1Hzの電気刺激による周期的な単収縮を誘発させる介入を行ったところ、足関節背屈可動域制限の進行が抑制されたと報告している。また、この研究で

はヒラメ筋を検索材料に線維化関連分子の遺伝子発現についても検討しており、その結果では、単収縮を誘発する介入を行うことで、低酸素状態の指標となる hypoxia inducible factor (以下, HIF)-1 α mRNA の発現が抑制され、あわせて TGF- β mRNA ならびにタイプ I・IIIコラーゲン mRNA の発現が抑制されることが示されている。つまり、この研究結果は不動の過程において骨格筋に対して単収縮を誘発すると、拘縮ならびに骨格筋の線維化の進行を抑制できることを示唆している。しかしながら、Yoshimura ら⁹⁾の研究は不動開始直後から電気刺激による介入を開始しており、拘縮が進行した途中段階からの介入効果については不明である。

そこで、本研究では4週間ギプス固定中のラットヒラメ筋に対して、ギプス固定2週後より電気刺激を用いた周期的な単収縮を誘発する介入を行い、足関節尖足拘縮ならびにヒラメ筋の線維化におよぼす影響を検討した。

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18匹を用い、これらを無作為に、①4週間通常飼育する対照群 (n=6)、②4週間両側足関節を最大底屈位でギプス固定する不動群 (n=6)、③同様に4週間のギプス固定を行い、ギプス固定を開始した2週後より電気刺激による介入を実施する電気刺激群 (n=6)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(承認番号:1404161137)、長崎大学先導生命科学研究支援センター・動物実験で実施した。

2) 足関節の不動方法

不動群、電気刺激群の各ラットに対しては、三種混合麻酔薬(5mg/kg)の腹腔内投与によって麻酔を行い、両側足関節を最大底屈位の状態で前足部から膝関節上部までギプスを用いて4週間不動化した。また、電気刺激群に対しては下腿三頭筋の筋腹上にリード線付きの表面電極を貼付し、その上からギプスを用いて不動化した。

ギプス固定の際は、足指は浮腫の発生を確認するため露出させ、ギプスの緩みや浮腫の発生を認めた場合には麻酔下で適宜巻き替えを行った。なお、ラットはギプス固定中も飼育ケージ内を移動でき、水と餌は自由に摂取させた(図1)。



図1 足関節の不動方法

3) 電気刺激の方法

電気刺激群の各ラットに対しては、週6日の頻度で腹腔内に三種混合麻酔薬(5mg/kg)を投与し、麻酔を行った後、ギプス固定を行った状態で以下の方法で下腿三頭筋に単収縮を誘発させた。具体的には、ギプスから露出させた表面電極のリード線に電気刺激装置(伊藤超短波製; Trio300)を接続し、沖田ら⁵⁾の報告を参考に周波数10Hz、パルス幅250 μ 秒の刺激条件で1日30分間電気刺激を行い、周期的な単収縮を誘発する介入を実施した。なお、麻酔による成長不良などの影響を排除する目的で、対照群と不動群の各ラットに対しても同頻度で麻酔のみを行った。

2. 検索方法

1) 体重の測定

実験開始時ならびに2,4週間のギプス固定期間終了後、各群のラットに対しては三種混合麻酔薬(5mg/kg)の腹腔内投与によって麻酔を行い、不動群、電気刺激群においてはギプスを除去した。その後、各群の全てのラットの体重を測定した。

2) 足関節背屈可動域の測定

体重を測定した後は、ラットを側臥位とし、股・

膝関節を他動的に最大屈曲させ、足底部に丸型テンションゲージ(大場製作所製)の先端部をあてた。そして、0.3N の張力で足関節を他動的に背屈させた際の背屈角度をゴニオメーターで測定し、これを背屈可動域とした。背屈角度の測定は、基本軸を膝関節裂隙中央部と腓骨外果を結んだ線、移動軸を腓骨外果と第 5 中足骨を結んだ線とし、これらの軸がなす外角を 5°単位で読み取った。なお、以上の測定は3回行い、その最大値をデータとして採用した。

3) 材料採取

足関節背屈可動域の測定が終了した後、両側からヒラメ筋を採取した。採取したヒラメ筋は RNA later に浸漬、冷凍保存し、以下に述べる分子生物学的検索に供した。

4) 分子生物学的検索

分子生物学的検索には、real time reverse transcription polymerase chain reaction (以下、real time RT-PCR)法を用い、低酸素状態の指標となる HIF-1 α 、骨格筋内の主要なコラーゲンタイプで、線維化の指標となるタイプ I・III コラーゲンそれぞれの分子の mRNA の発現量を検索した。具体的には、RNA later に浸漬したヒラメ筋から核酸(DNA/RNA)を抽出し、その核酸に含まれる mRNA を逆転写することで PCR 反応の鋳型となる相補的 DNA (complementary DNA; 以下、cDNA) を作製した。次に、real time PCR 機器(Mx 3005P; Agilent Technologies 社製)を用いて作製した cDNA を増幅し、SYBR Green 法で呈色を行い、 $\Delta\Delta Ct$ 法に基づいて定量化を行った。なお、内因性コントロールには β -actin を用いた。

5) 統計処理

各群の体重、足関節背屈可動域、各分子の mRNA の発現量を比較するため、一元配置分散分析(以下、ANOVA)を適用し、有意差を判定した。そして、ANOVA にて有意差を認めた場合は、事後判定として Fisher の PLSD 法を適用し、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. 体重の変化

実験開始時の体重の平均値は対照群が 247.4 \pm 13.0g、不動群が 239.8 \pm 12.3g、電気刺激群が 242.9 \pm 15.9g で 3 群間に有意差は認められなかった。一方、ギプス固定 2 週後の体重の平均値は、対照群が 312.5 \pm 21.4g であったのに対し、不動群は 245.4 \pm 20.0g、電気刺激群は 250.4 \pm 22.5g でいずれも有意に低値で、この 2 群間に有意差は認められなかった。また、ギプス固定 4 週後においても、対照群が 330 \pm 7.8g であったのに対し、不動群は 268.6 \pm 5.6g、電気刺激群は 240.5 \pm 6.2g でいずれも有意に低値で、この 2 群間に有意差は認められなかった(図 2)。

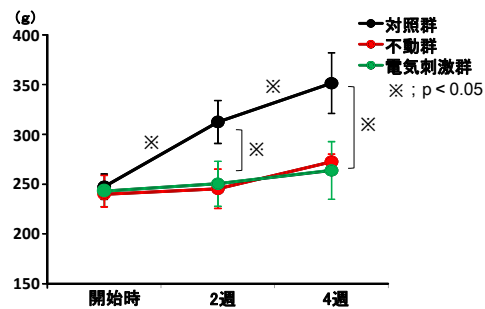


図 2 体重の変化

2. 足関節背屈可動域の変化

ギプス固定 2 週後の足関節背屈可動域の平均値は、対照群が 160 \pm 0°であったのに対し、不動群は 100.0 \pm 4.3°、電気刺激群は 99.6 \pm 4.5°でいずれも有意に低値であった。しかし、この 2 群間に有意差は認められなかった。また、ギプス固定 4 週後においても、対照群は 160 \pm 0°であったのに対し、不動群は 76.9 \pm 4.6°、電気刺激群は 76.7 \pm 5.2°で有意に低値であり、この 2 群間に有意差は認められなかった(図 3)。

3. 線維化関連分子の遺伝子発現

1) HIF-1 α mRNA 発現量

HIF-1 α mRNA 発現量は対照群に比べ不動群と電気刺激群は有意に高値を示した。しかし、不動群と電気刺激群の 2 群間においては有意差は認められなかった(図 4)。

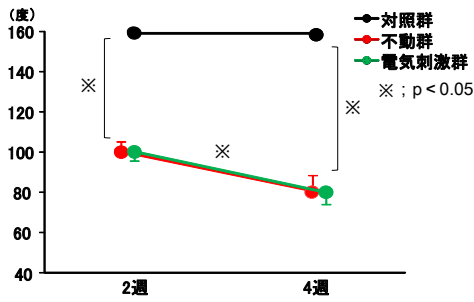


図3 足関節背屈可動域の変化

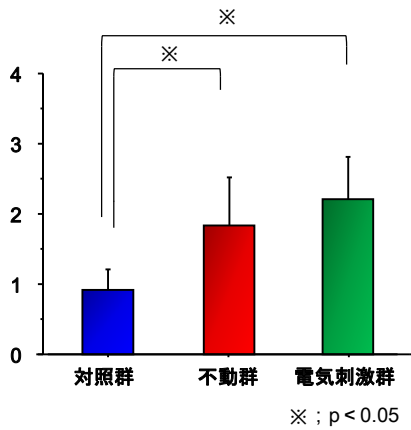


図4 HIF-1α mRNA の変化

2) タイプ I コラーゲン mRNA 発現量

タイプ I コラーゲン mRNA 発現量は対照群に比べ不動群と電気刺激群は有意に高値を示した。しかし、不動群と電気刺激群の 2 群間においては有意差は認められなかった(図5)。

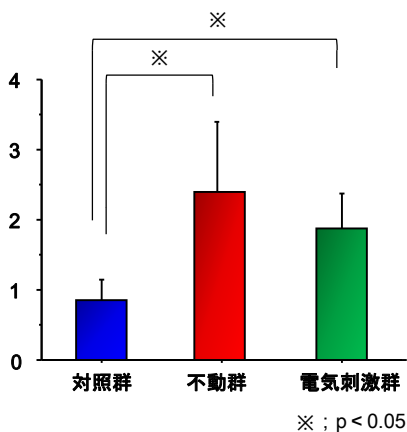


図5 タイプ I コラーゲン mRNA の変化

3) タイプ III コラーゲン mRNA 発現量

タイプ III コラーゲン mRNA 発現量は、不動群のみ対照群より高値を示した。しかし、不動群と電気刺激群の間にも有意差は認められなかった(図6)。

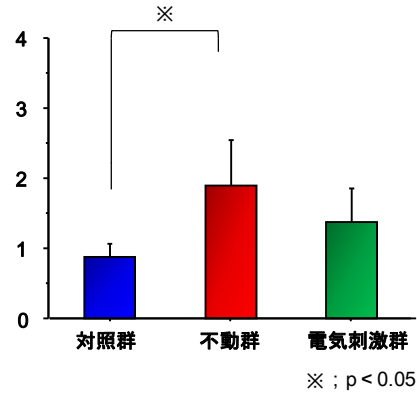


図6 タイプ III コラーゲン mRNA の変化

考察

拘縮の発生を予防することは極めて重要であるが、実際の臨床場面においては、拘縮が進行した段階からリハビリ介入をせざるを得ない場合も多い。先行研究を概観すると、骨格筋は拘縮の責任病巣の中心であり、その病態には線維化の発生が関与しているとされている⁷⁾。そして、不動による骨格筋の循環不全から低酸素状態に陥ると、線維化も進行するとされ、実際、ラット尖足拘縮モデルのヒラメ筋の検索結果では、低酸素状態の指標である HIF-1α mRNA の発現は不動 4 週後以降に認められるとされている⁸⁾。

これを踏まえ、本研究では拘縮が進行した段階であっても、低酸素状態が惹起されていない不動 2 週後から骨格筋の循環不全の改善に効果が期待できる周期的な筋収縮を誘発する介入を行えば、線維化の進行を抑制でき、拘縮の重篤化の予防につながるのではないかと仮説していた。しかし、今回の電気刺激群の結果をみると、低酸素状態の指標に用いた HIF-1α mRNA 発現量は不動群と同様に高値を示し、不動群との間にも有意差は認められなかった。また、線維化の指標として用いたタイプ I・III コラーゲン mRNA

発現量も不動群と同様に高値を示し、不動群との間にも有意差は認められなかった。加えて、ギプス固定4週後の足関節背屈可動域の結果も電気刺激群と不動群で有意差は認められなかった。したがって、電気刺激群においても低酸素状態の惹起は抑止できず、拘縮の進行と線維化の発生が認められたといえ、今回の結果では介入効果は確認できなかった。

以上の点に関連して、臓器は異なるものの、肺の線維化に関する分子メカニズムを検討しているUenoら⁹⁾の報告では、マクロファージ内に存在するtype-1 plasminogen activator inhibitor (以下、PAI-1)遺伝子から放出されるsmad 3 遺伝子にTGF- β が応答し、この経路によってHIF-1 α が活性化されるとしている。つまり、この報告⁹⁾を参考にすると、HIF-1 α はTGF- β に応答することで、それ自体が活性化すると考えられる。そして、今回と同様のラット尖足拘縮モデルを用いて、不動によって惹起されるヒラメ筋の線維化の分子メカニズムを検討しているHondaら⁸⁾の報告によると、TGF- β の発現は不動1週間後から認められるとされており、HIF-1 α の発現時期よりも早いことが明らかになっている。したがって、今回の電気刺激群はギプス固定2週間後から介入を開始しているものの、この時期はすでにTGF- β の発現がみられることから、結果的にHIF-1 α の発現を招き、線維化の発生とそれに伴う拘縮の進行を抑制でき

なかったのではないかと考える。

以上のことから、拘縮の治療戦略としてはできる限り早期からリハ介入を開始し、その発生予防に努めるかがいかに重要であるかが改めて再確認された。ただ、実際の臨床場面においては、拘縮が進行した段階からリハ介入をせざるを得ない場合も多いのは事実である。そのため、今後はこのような場合の効果的な介入戦略に関する開発研究を推し進める必要もあると思われる。近年は筋性拘縮のみならず⁸⁾、関節包が責任病巣となっている関節性拘縮においてもHIF-1 α が発生メカニズムに寄与する標的分子と想定されており、HIF-1 α の発現を阻害する薬剤の効果を検討した研究も行われている¹⁰⁾。つまり、薬剤とリハ介入とのコンビネーション治療というものが、拘縮の重篤化の予防に効果的である可能性も推測され、今後はこのような治療戦略の開発研究の進展を期待したい。

謝辞

今回の実験において、ご指導、ご協力いただいた沖田 実教授ならびに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) Williams PE: Effect of intermittent stretch on immobilised muscle. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47: 1014-1016.
- 2) Williams PE: Use of intermittent stretch in the prevention of serial sarcomere loss in immobilised muscle. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49: 316-317.
- 3) 中田 彩, 沖田 実, 他: 持続的伸張運動の実施時間の違いが関節拘縮の進行抑制効果におよぼす影響—マウスにおける実験的研究—. *理学療法学.* 2002; 29: 1-5.
- 4) 沖 貞明, 柴田大法, 他: 不動性萎縮筋に対する電気刺激の効果—筋性拘縮の発生を抑制できるか?—. *運動・物理療法.* 1997; 8: 53-57.
- 5) 沖田 実: 関節可動域制限の発生メカニズムとその治療戦略. *理学療法学.* 2014; 41: 523-530.
- 6) Yoshimura A, Sakamoto J, et al.: Cyclic muscle twitch contraction inhibits immobilization-induced muscle contracture and fibrosis in rats. *Connect Tissue Res.* 2016; 58: 487-495.
- 7) 沖田 実: 関節可動域制限の病態, 関節可動域制限第2版—病態の理解と治療の考え方. 沖田

実(編), 三輪書店, 東京, 2013, pp 50-68.

- 8) Honda Y, Sakamoto J, et al.: Upregulation of interleukin-1 β /transforming growth factor- β 1 and hypoxia relate to molecular mechanisms underlying immobilization-induced muscle contracture. *Muscle Nerve*. 2015; 52: 419-427.
- 9) Ueno M, Maeno T, et al. : Hypoxia-inducible factor-1 mediates TGF--induced PAI-1 production in alveolar macrophages in pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011; 300: L740–L752.
- 10) Sotobayashi D, Kawahata H, et al.: Therapeutic effect of intra-articular injection of ribbon-type decoy oligonucleotides for hypoxia inducible factor-1 on joint contracture in an immobilized knee animal model. *J Gene Med*. 2016; 18: 180-192.

(指導教員: 沖田 実)

二分軸索感覚ニューロンを介した関連痛の発生メカニズムに関する検討

—変形性股関節症モデルラットを用いた実験的研究—

竹下いづみ・濱平真由

要旨

末期股関節疾患患者では、患部の遠隔部である膝関節周囲に関連痛が認められることが多く、しばしばリハビリテーションの阻害因子となることがある。そして、その発生メカニズムには二分軸索感覚ニューロンを介した軸索反射によって放出されるカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)が関与するとされているが、これまで明らかにされていない。そこで、本研究では、変形性股関節症(OA)モデルラットを用いて前述した関連痛の発生メカニズムについて検討した。その結果、OAモデルラットでは膝関節の圧痛覚閾値の低下が認められ、これらのラットの膝関節腔内に CGRP 受容体拮抗薬を投与すると、圧痛覚閾値の低下の有意な改善が認められた。したがって、OAモデルラットにおける膝関節の圧痛覚閾値の低下には CGRP が関与しており、これは患部の炎症を起源とした二分軸索感覚ニューロンを介した軸索反射によって膝関節に放出されたと推察される。

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(Osteoarthritis, 以下、OA)をはじめとした末期股関節疾患患者では膝関節より遠位まで広範に関連痛が認められることが知られている¹⁻³⁾。関節形成術を予定している末期股関節疾患患者を対象とした石井ら⁴⁾の報告では、術後に杖歩行の獲得が遅延する患者群では、術前に膝部以下に痛みを有する割合が有意に高いことが示されている。また、膝関節に関連痛を有する股関節疾患患者では、大腿部に関連痛を有する症例と比べて関節形成術後における生活の質(Quality of Life, 以下、QOL)の改善が得られにくいことが指摘されている⁵⁾。このように、股関節疾患患者における膝関節周囲の関連痛はリハビリテーションの阻害因子となるだけでなくQOLにも影響をおよぼすことが明らかにされているものの、その発生メカニズムについては明らかにされていないのが実情である。

関連痛の発生メカニズムについて、Sinclairらは一次侵害受容ニューロンの末梢側軸索が枝

分かれしており、一方の末梢で生じたインパルスが脊髄に向かうと同時に軸索反射によって他の末梢に進み、その神経終末部から神経ペプチドが放出されることで関連痛が発生するとしている⁶⁾。この仮説の神経解剖学的基盤となっている末梢側軸索が分岐している一次侵害受容ニューロンは二分軸索感覚ニューロンと呼ばれており、主にラットを検索対象としてその存在が確認されている。具体的には、腰椎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⁷⁾や肩甲上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⁸⁾の存在が報告されている。そして、これらの二分軸索感覚ニューロンが腰痛患者における下腿後面に生じる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に関与していると推察されている。また、ラットの股関節包と膝関節包を同時に支配する二分軸索感覚ニューロンを検索した先行研究⁹⁾では、第3腰椎節を中心に二分軸索感覚ニューロンが存在することが明らかにされており、前述の末期股関節疾患患者の膝関節周囲の関連痛の発生に関与しているのではないかと考え

られている。

一方、組織損傷部では一次侵害受容ニューロンを介した軸索反射によって末梢終末部からカルシトニン遺伝子関連ペプチド(Calcitonin Gene related peptide, 以下, CGRP)をはじめとした神経ペプチドが放出されることで、組織損傷部のみならずその周囲にまで痛みが広がることが知られている。加えて、ラットの大腿動脈に CGRP を投与すると、その直後から膝関節包を支配する一次侵害受容ニューロンの神経活動が亢進するとともに関節包の機械刺激に対する痛覚閾値が低下することが報告されており¹⁰⁾、正常組織であっても一次侵害受容ニューロンに CGRP が作用することで痛みが誘発されるといえる。つまり、二分軸索感覚ニューロンの末梢側軸索における軸索反射を介して患部の遠隔部に CGRP が放出されると、その部位を支配する一次侵害受容ニューロンに CGRP が作用することで関連痛が発生すると仮説できる。しかしながら、このような関連痛の発生メカニズムの仮説について検証した先行研究は見当たらない。

そこで、本研究では OA モデルラットを用いて膝関節周囲の痛みの発生状況とその発生メカニズムにおける CGRP の関与について検討した。

実験 1 ラット変形性股関節症モデルにおける関連痛の発生状況の検討

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 21 匹を用い、8%モノヨード酢酸(Mono-iodoacetic acid, 以下, MIA)を右股関節腔内に 25 μ l 投与し、6 週間通常飼育する OA 群(n=12)と右股関節腔内に生理食塩水を 25 μ l 投与した後、6 週間通常飼育する対照群(n=9)とに振り分けた。なお、本研究は長崎大学動物実験委員会承認を受けた後、同委員会が定める動物実験指針に準じ、長崎大学先端生命科学研究支援センター・動物実験施設において実施した。(承認番号: 1602191285-6)

2. OA モデルの作製方法

OA モデルの作製方法は先行研究¹¹⁾に準じて以下の手順にて行った。まず、3 種混合麻酔薬(塩酸メドミジン 0.375mg/kg, ミタゾラム 2mg/kg, 酒石酸ブトルファンール 2.5mg/kg)を腹腔内へ投与して麻酔した後、大転子を中心に大腿骨の長軸方向に沿って 2cm 程度皮切して、浅殿筋を同定し切除した。続いて、その深層に位置する内閉鎖筋と外閉鎖筋を大転子から剥離し、後部股関節包を露出させ、31 ゲージのニードル付きシリンジ(マイシヨット, ニプロ社)を用いて MIA25 μ l を関節腔内に投与した。投与後は切開した皮膚や筋を切開した手順と逆の順にて縫合した。なお、対照群のラットに対しては、OA 群と同様の手順で後部股関節包を露出し、生理食塩水 25 μ l を股関節腔内に投与した。

3. 行動学的評価

1) 活動量の評価

変形性膝関節症モデルラット¹²⁾や関節炎モデルラット¹³⁾に関する先行研究では、患部の痛みと移動距離が関係することが報告されている。そこで、本研究では患部である股関節の痛みの評価として単位時間あたりのラットの移動距離を評価した。具体的には、飼育ケージ内において 30 分間自由に活動させた際の様子をケージ上方から動画として撮影した。次に、動画解析ソフト(Kinovea 0.8.26)を用いて、ケージ内における水平方向の移動距離を測定した。なお、活動量は MIA もしくは生理食塩水投与 2 週後と 6 週後に評価した。

2) 膝関節の圧痛覚閾値の評価

膝関節における関連痛の発生状況については圧痛覚閾値により評価した。具体的には、覚醒下でプッシュプルゲージ(AIKOH ENGINEERING 社)を用いて右膝関節の外側裂隙に一定の速度で圧刺激を加え、後肢の逃避反応が出現する際の圧力(N)を測定することで評価した。データは 1 匹につき 5 回測定し、最大値と最小値を除外した 3 回分の値の平均値を採用した。なお、膝関節の圧痛覚閾値は MIA および生理食塩水を投与する前日と、投与した後は 1 週毎に 6 週後まで評価を行った。

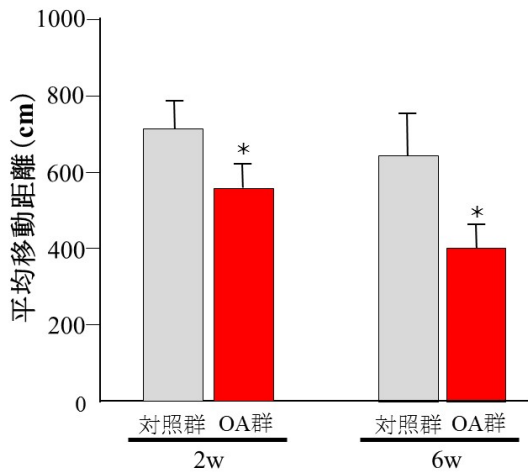


図 1 活動量の比較

*: 対照群との有意差. 平均値±標準偏差.

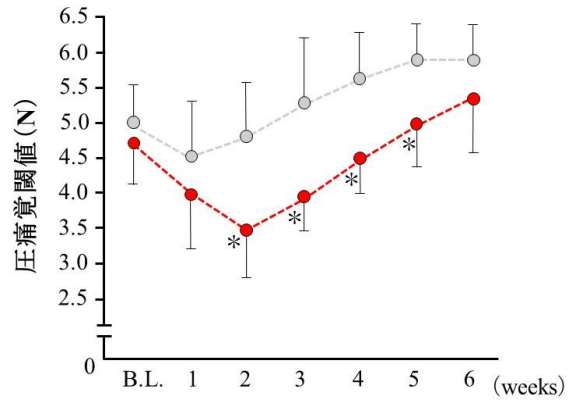


図 2 膝関節の圧痛覚閾値の変化

グレー: 対照群. 赤: OA群.

*: 対照群との有意差. 平均値±標準偏差.

4. 試料作成

実験期間終了後には、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/リン酸緩衝液(pH 7.4)を灌流し、組織固定を行った。灌流固定後は右側股関節を摘出し、各試料は4%パラホルムアルデヒドにて4℃で24時間後固定を行い、Morse液を用いた脱灰処理の後に、通法のパラフィン包埋を行った。

5. 組織学的検索

各股関節試料から5μm厚の前額断薄切切片を作製し、一部の切片はヘマトキシリン&エオジン(以下、H&E)染色に供し、光学顕微鏡下にて滑膜炎などの病理学的変化について観察した。また、一部の切片についてはサフラニンO染色に供し、関節軟骨における軟骨基質の染色性の低下などの病理学的変化について観察を行った。

6. 統計処理

OA群と対照群の2群間における膝関節の圧痛覚閾値の比較において二元配置分散分析を適用し、危険率5%未満をもって有意差を判定した。

結果

1. 活動量

MIA投与2週間におけるOA群の移動距離は対照群と比べて有意に低値を示した。同様に、MIA投与6週間においてもOA群の移動距離は対照群のそれと比べて有意に低値を示した(図1)。

2. 膝関節の圧痛覚閾値

OA群の膝関節の圧痛覚閾値はMIA投与2週間後から対照群と比べて有意な低下を示し、これはMIA投与5週間まで持続していた(図2)。

3. 股関節の病理学的変化

OA群のH&E染色像では、滑膜の増殖が認められ、また、滑膜層では炎症細胞の浸潤が認められた。また、OA群のサフラニンO染色像では、対照群と比較して大腿骨頭および関節窩における関節軟骨表層の粗造化や関節軟骨表層から中間層における軟骨基質の染色性の低下が認められた(図3)。

実験 2 関連痛の発生メカニズムにおける CGRP の関与の検討

材料と方法

1. 実験動物

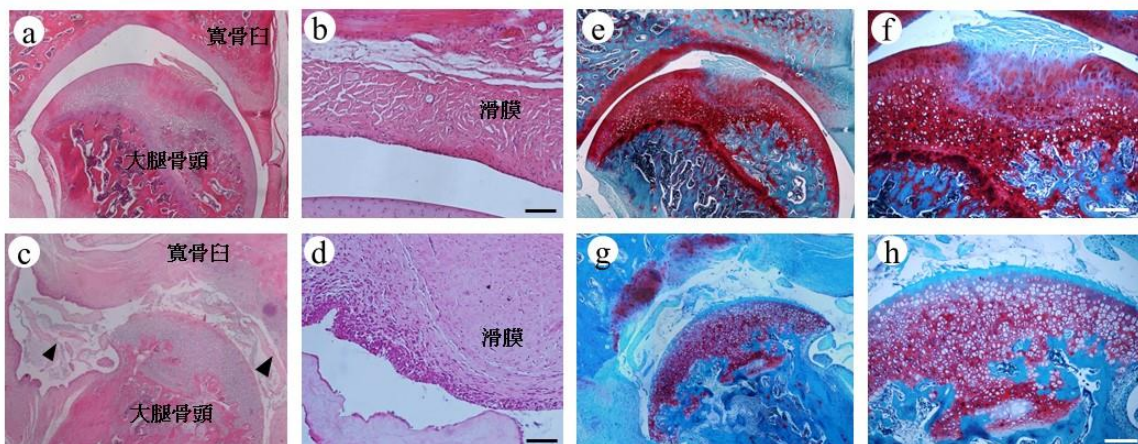


図3 股関節の病理学的変化

a, b, c, d: H&E 染色. e, f, g, h: サフランin O 染色. a, b, e, f: 対照群. c, d, g, h: OA 群. bar=100μm.

実験動物には、7週齢のWistar系雄性ラット14匹を用い、右側股関節腔内に生理食塩水を投与する対照群(n=4)と右側股関節腔内にMIAを投与するOA群(n=10)とに振り分けた。そして、OA群のラットはCGRP受容体拮抗薬を投与するOA+CGRP受容体拮抗薬群(n=5)とOA+生理食塩水群(n=5)に振り分けた。

2. OAモデルの作製方法

OA群のラットに対しては実験1と同様に右側股関節腔内に8%MIA溶液25μlを投与しOAを惹起させた。なお、対照群のラットに対しては右側股関節腔内に生理食塩水を25μl投与した。

3. CGRP受容体拮抗薬の投与方法

MIA溶液または生理食塩水投与2週間後に行動学的評価実施し、その1時間後にOA+CGRP受容体拮抗薬群と対照+CGRP受容体拮抗薬群の各ラットの右側膝関節腔内にCGRP受容体拮抗薬であるCGRPフラグメント8-37(1mg/kg)を投与した。また、OA+生理食塩水群のラットに対しては生理食塩水を膝関節腔内に30μl投与した。

4. 行動学的評価

MIAまたは生理食塩水の投与前日および投与1・2週後に実験1と同様の方法で右側膝関節の圧痛覚閾値を評価した。また、CGRP受容体拮抗薬または生理食塩水投与1・2時間後にお

いても同様の方法にて膝関節の圧痛覚閾値を評価した。

5. 試料作製

CGRP受容体拮抗薬または生理食塩水投与2時間後の行動学的評価が終了した後、前述の3種混合麻酔薬を各ラットの腹腔内に投与して麻酔した後、右側膝関節を麻酔下で摘出し、4%パラホルムアルデヒドに浸漬して固定した。その後、Morse液に浸漬して脱灰処理を行い、通法のパラフィン包埋の処理を行った。

6. 組織学的検索

各膝関節試料から矢状断連続切片を作成した後、H&E染色に供し、光学顕微鏡下で滑膜炎などの病理学的所見の観察を行った。

7. 統計処理

OA群と対照群の2群間における膝関節の圧痛覚閾値の比較において二元配置分散分析を適用し、危険率5%未満をもって有意差を判定した。

結果

1. 膝関節の圧痛覚閾値の変化

OAを惹起した2群の膝関節の圧痛覚閾値は、MIA投与前日と比べてMIA投与2週間におい

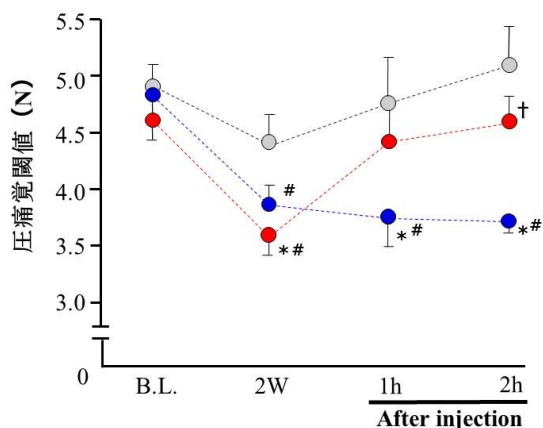


図4 右膝関節(注射側)の圧痛覚閾値の変化

グレー:対照+CGRP 受容体拮抗薬群,

赤:OA+CGRP 受容体拮抗薬群,

青:OA+生理食塩水群.

*:対照群との有意差, #:B.L.との有意差,

†:2W との有意差. 平均値± 標準偏差.

て有意に低値を示した. そして, OA+CGRP 受容体拮抗薬群の圧痛覚閾値は, 拮抗薬投与 2 時間後において拮抗薬投与前と比べて有意に高値を示した. 一方, OA+生理食塩水群の圧痛覚閾値は生理食塩水投与後も有意な変化は認められなかった(図4).

2. 組織学的検索

OA+CGRP 受容体拮抗薬群の H&E 染色像では, 滑膜炎などの病理学的所見は認められなかった(図5).

考察

本研究では, 末期股関節疾患患者にみられる膝関節周囲の関連痛の発生メカニズムを明らかにするため, OA モデルラットを用いて, 膝関節周囲の痛みの発生状況と CGRP の関与について検討した.

本研究で採用した OA モデルラットは, 先行研究¹¹⁾において散見される程度しかなく, また, 本モデルにおける遠隔部の痛みの発生状況については検討されていない. そこで, 本研究では実験1としてラット OA モデルにおける膝関節の関連痛の発生状況について検討した.

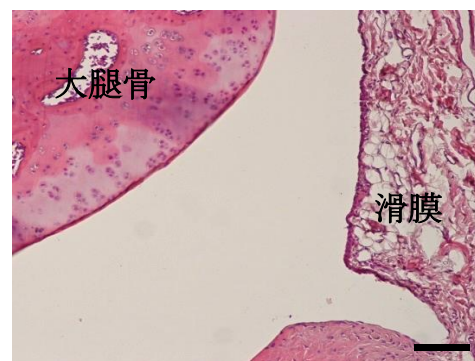


図5 膝関節 H&E 染色像

染色像は OA 群+CGRP 受容体拮抗薬群

bar=100μm.

まず, 本モデルにおける患部の痛みについて, MIA 投与 2・6 週後における OA 群の単位時間あたりの移動距離はいずれも対照群と比べて有意に低値を示した. Anne-Marie ら¹²⁾によると, ラット関節炎モデルでは歩行運動や立ち上がり動作といった自発行動が減少すると報告されている. また, Miller ら¹³⁾は, 変形性膝関節症モデルマウスでは移動距離や立ち上がり動作が減少すると報告している. つまり, これらの自発行動と患部の痛みには関連があり, 今回 OA 群で認められた移動距離の減少は, 患部である股関節に痛みが発生していることを示唆する結果であると推察される. そして, 股関節の組織学的検索の結果より, OA 群では MIA 投与 6 週後において滑膜炎および関節軟骨の退行性変化といった病理学的所見が認められており, これは, MIA を投与した股関節に OA が惹起されていることを示唆する組織学的所見であるといえる. これらのことから, OA 群では関節軟骨の退行性変化に伴う二次性の滑膜炎が生じることで患部の痛みが発生, 持続していると推察され, 関連痛の発生メカニズムを検索するうえで本モデルは妥当であるといえる.

次に, 膝関節の圧痛覚閾値の変化をみると, OA 群の圧痛覚閾値は MIA 投与 2 週後から 5 週後まで対照群と比べて有意に低値を示した. Miyamoto ら¹¹⁾によると, 本研究と同様の方法にて股関節に OA 惹起したモデルラットでは, MIA 投与 2 週後から股関節における関節軟骨の変性や滑膜炎といった組織学的変化が顕著になるといえる. また, 前述したように本研究の OA 群では

MIA 投与 2 週間には股関節に痛みが発生していることが示唆されている。つまり、今回 OA 群で認められた膝関節の圧痛覚閾値の低下は、患部の OA が顕著になったことで惹起された変化であると推察され、このことは股関節を起源とした関連痛が膝関節に発生している可能性を示唆していると考えられる。

次に、OA 群に認められた膝関節の圧痛覚閾値の低下に CGRP が関与しているか否かを検討するために、実験 2 では膝関節腔内に CGRP 受容体拮抗薬である CGRP フラグメント 8-37 を投与した際の膝関節の圧痛覚閾値の変化を評価した。その結果、圧痛覚閾値が低下した OA 群のラットの膝関節腔内に CGRP フラグメント 8-37 を投与すると投与 2 時間後において圧痛覚閾値の有意な改善を認めた。一方、生理食塩水を投与した OA 群のラットでは膝関節の圧痛覚閾値の低下は持続していたことから、OA 群における膝関節の圧痛覚閾値の低下には CGRP が関与することが示唆された。Dodick らによると、CGRP 受容体拮抗薬は血液脳脊髄関門をほとんど通過する可能性のない大きな分子であるとされており¹⁴⁾、今回の実験で膝関節腔内に投与した CGRP フラグメント 8-37 が血流を介して脊髄や脳などに到達し、CGRP 受容体に結合した可能性は非常に低いと考えられる。したがって、今回投与した CGRP フラグメント 8-37 は膝関節の滑膜に分布する一次侵害受容ニューロンの CGRP 受容体に結合することで CGRP の作用を阻害したと考えられ、その結果、膝関節の圧痛覚閾値の低下が改善したものと推察される。

組織学的検索の結果より、OA 群の膝関節では細胞浸潤など炎症の存在を示唆するような病理学的所見は認められなかったことから、膝関節の圧痛覚閾値の低下を惹起していた CGRP は、膝関節の組織損傷などに由来するものではないといえよう。前述したように、ラットでは股関節包と膝関節包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されている⁹⁾ことから、股関節の炎症を起源として股関節と膝関節を支配する二分軸索感覚ニューロンの末梢側軸索を介した軸索反射によって膝関節側の神経終末部か

ら CGRP が放出された可能性が高い。そして、放出された CGRP が周囲に分布する他の一次侵害受容ニューロンに作用したことでそれらの神経活動を亢進させ、結果、膝関節の圧痛覚閾値が低下したものと考えられる。ヒトにおいても、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を示唆するような肉眼解剖学的所見が認められており¹⁵⁾、末期股関節疾患患者の膝関節周囲に認められる関連痛の発生にも同様のメカニズムが関与している可能性が考えられる。

本研究の限界として、組織学的手法や生化学的手法により膝関節の滑膜における CGRP の動態変化を検索できていない点やサブスタンス P などの他の神経ペプチドの関与について検索できていない点があげられる。また、脊髄をはじめとした中枢神経系の関与についても検討できておらず、この点についても今後の課題である。

まとめ

本研究では、末期股関節疾患患者における膝関節周囲に認められる関連痛の発生メカニズムについて、ラット OA モデルを用いて検討した。その結果、MIA 投与 2 週間より患部の痛みに加えて膝関節の圧痛覚閾値の低下が認められた。そして、この圧痛覚閾値の低下は CGRP 受容体拮抗薬の膝関節腔内投与により改善したことから CGRP が直接的に圧痛覚閾値の低下に関与しており、また、膝関節には炎症を示唆する組織学的所見は認められなかったことから、CGRP は二分軸索感覚ニューロンを介した軸索反射によって膝関節の神経終末部から放出されたものであると考えられ、このような変化が関連痛の発生メカニズムの一端であると推察される。

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) Khan AM, McLoughlin E, et al.: Hip osteoarthritis: where is the pain? *Ann R Coll Surg Engl*, 2004; 86: 119-121
- 3) Morimoto Y, Kondo Y, et al.: Investigation of Pain in Hip Disease Patients before and after Arthroplasty. *J Phys Ther Sci*, 2011; 23: 535-538
- 4) 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およぼす影響. *慢性疼痛*. 2012;31:85-89,
- 5) Steet J, Lenehan B, et al.: Do pain referral patterns determine patient outcome after total hip arthroplasty? *Acta Orthop Belg.* 2005; 71: 540-547.
- 6) Sinclair DC, Weddell G et al.: Referred pain and association phenomena. *Brain*, 1948; 71: 184-211
- 7) Sameda 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.
- 8) 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.
- 9) 澤田香南子, 中澤弥玖: 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ー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ー. *長崎大学医学部保健学科理学療法学専攻卒業研究論文集*. 2016;12:29-34.
- 10) Bullock CM, Wookey P, et al.: Peripheral calcitonin gene-related peptide receptor activation and mechanical sensitization of the joint in rat models of osteoarthritis pain. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2188-2200.
- 11) Miyamoto S, Nakamura J, et al.: Intra-articular injection of mono-iodoacetate induces osteoarthritis of the hip in rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17: 1186/s12891-016-0985-z.
- 12) Anne-Marie M, Christopher B, et al.: A Commentary on Modelling Osteoarthritis Pain in Small Animals. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21: 1316-1326.
- 13) Miller RE, Tran PB, et al.: CCR2 chemokine receptor signaling mediates pain in experimental osteoarthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109: 20602-7.
- 14) Dodick DW, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 1100-1107
- 15) 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.

(指導教員: 坂本淳哉)

関節リウマチ患者と健常者の関節構成要素の超音波画像による比較

西本貴思・山下賢裕

要旨

本研究は関節リウマチ(RA)による構造的変化を超音波検査によって客観的に数値的に検討するものである。対象はN大学病院リウマチ・膠原病内科外来通院中のアメリカリウマチ学会／ヨーロッパリウマチ学会による2010年の関節リウマチの分類基準を満たしたRA患者と関節症状のない患者、N大学学生ボランティア(健常者)である。これらの対象者の利き手の第2指の中手節間関節(MCP関節)と近位指節間関節(PIP関節)において超音波検査を行い、滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の角度を計測し、それぞれの値を統計学的に比較した。その結果、関節症状のない患者は健常者と比較して、腱の厚さ・軟骨の厚さが低値を示した。これは、加齢に伴い腱と軟骨が菲薄化したためと考えられる。また、RA患者は関節症状のない患者と比較して、滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さが高値を示し、軟骨の厚さは低値を示した。これは、RAにより、滑膜が肥厚し、腱鞘滑膜炎になるとともに、軟骨の破壊によってRA患者の値に変化が生じたものと考えられる。

はじめに

関節リウマチ(Rheumatoid arthritis: RA)とは多発性の関節炎、滑膜炎を主症状とする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の診療において画像検査の進歩は著しく、特に超音波検査は有用であり、繁用されるようになってきた^{1,2)}。しかしながら、関節超音波画像における軟骨・滑膜・腱の厚さや関節内の骨間の距離、角度、関節腔の高さなどの正常値は明らかにされていない。

そこで我々は、まず健常者に対して関節超音波検査を行い、上記の正常値を計測し、RA患者のそれらの数値と比較するとともに、RAに特徴的な所見を検討した。健常者とRA患者は年齢が異なるために加齢による影響が予想される。そのため、RA患者と年齢が近い関節症状のない患者を研究対象に加える。関節症状のない患者

は、手指の関節の腫脹・疼痛、変形を有する患者並びにリウマトイド因子陽性患者は除外した。

対象と方法

1. 対象者

健常者群はN大学医学部保健学科の学生14名(女性14名:年齢20歳代)である。

N大学病院リウマチ・膠原病内科外来に通院されている手指関節に症状のないRA(-)患者は5名(女性5名:年齢40歳代2名, 50歳代2名, 60歳代1名)、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの疾患を有する。手指の関節に腫脹・疼痛・変形はなく、リウマトイド因子陰性である(表1)。

N大学病院リウマチ・膠原病内科に通院されているRA(+)患者は5名(女性5名:年齢40歳代2名, 50歳代3名)で、スタインブロッカーのステージ分類はI期:5例、クラス分類はクラス1:5例であった。疾患活動性の指標であるdisease activity score 28-c-reactive protein (DAS28-CRP)は平均値2.15と疾患活動性が中等度未満であった(表2)。

表 1 RA(-)患者の背景

対象者	年齢	病名	治療薬
A	57	混合性結合組織病	プレドニゾン(PSL)5mg +タクロリムス3mg
B	58	全身性エリテマトーデス(SLE)	PSL5mg+ミノリピン150mg
C	42	SLE	PSL10mg+タクロリムス3mg +ロキソプロフェン60mg
D	41	SLE、シェーグレン症候群	PSL2mg+タクロリムス3mg
E	63	SLE、シェーグレン症候群	PSL5mg

表 2 RA(+)患者の背景

対象者	年齢	stage	class	疾患活動性(DAS28)	治療薬
F	44	I	1	1.28	メトトレキサート(MTX)4mg +セルトリズマブ
G	50	I	1	3.50	MTX2mg+PSL3mg
H	45	I	1	1.22	MTX4mg+エタネルセプト25mg
I	52	I	1	2.58	MTX4mg+タクロリムス1.5mg
J	60	I	1	2.18	MTX6mg+セレコキシブ100mg +アバタセプト125mg

2. 方法

RA(+)患者 5名, RA(-)患者 5名, 健常者の学生 14名にインフォームド・コンセントを行う。承諾を得た 24名を対象とし, 年齢・性別・利き手など基本データを収集したうえで, 関節超音波検査を行い, 得られた所見に関して統計学的解析をし, 比較するとともに RA に特徴的な所見を検討した。

健常者に対する研究方法は, 研究申請者が医学部保健学科の 203 チュートリアル室で研究内容を理学療法学専攻, 作業療法学専攻の 3 年生に対して文書により説明し, 同意を得た。また, 超音波検査は 203 チュートリアル室で行った。検査実施時間は 1 人約 5 分とし, 座位にて行った。検査部位は利き手だけであるので, 利き手示指を 5 分間机の上に置いてもらい, 手にエコーのゼリーをつけて, プローブを当てて描出された画像から各部位の距離や角度を計測した。健常者から入手するデータは, 年齢, 性別, 利き手である。関節超音波検査から得られるデータは, MCP 及び PIP 関節の滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の幅を計測した。

RA(-)患者に対する研究方法は, 研究申請者が N 大学病院 3 階の外来診察室で研究内容を RA(-)患者に対して文書により説明し, 同意

が得られた患者に超音波検査を行った。検査実施時間は 1 人約 5 分とし, 座位にて行った。検査部位は利き手だけであるので, 利き手を 5 分間机の上に置いてもらい, 手にエコーのゼリーをつけて, プローブを当てて描出された画像から関節各部位の距離や角度を計測した。関節症状のない患者から入手するデータは, 年齢, 性別, 利き手である。関節超音波検査から得られるデータは, MCP 及び PIP 関節の滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の幅を計測した(図 1)。

RA(+)患者に対する研究方法は, N 大学病院 3 階の外来診察室で研究内容を RA 患者に対して文書により説明し, 同意を得, 超音波検査を行った。検査実施時間は 1 人約 5 分とし, 座位にて行った。検査部位は利き手だけであるので, 利き手を 5 分間机の上に置いてもらい, 手にエコーのゼリーをつけて, プローブを当てて描出された画像から関節各部位の距離や角度を計測した。電子カルテから入手するデータは, 年齢, 性別, 罹病期間, 治療薬, スタインブロッカーのステージ分類・クラス分類, 関節リウマチの活動性は腫脹関節数, 圧痛関節数, 朝のこわばり持続時間, 医師による全般評価, 被験者による全般負荷, 被験者による痛みの評価, HAQ, DAS28, CRP である。超音波検査から得られるデータは, MCP 及び PIP 関節の滑膜の幅・滑膜の厚さ・腱の厚さ・軟骨の厚さ・関節腔の幅。RA に特徴的な滑膜増殖, 血流シグナル, 骨びらん所見を計測した。

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。

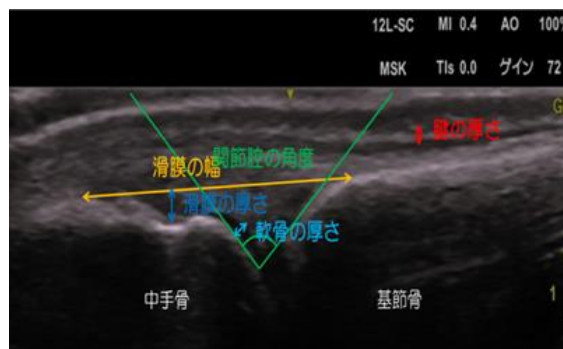


図 1 関節超音波検査の各パラメーターの測定方法

結果

1. 健常者とRA(-)患者のMCP関節のエコー所見比較

利き手の第2指MCP関節の滑膜の幅(mm)は、健常者が 1.96 ± 1.56 、RA(-)が 12.14 ± 1.09 。滑膜の厚さ(mm)は、健常者が 1.12 ± 0.16 、RA(-)が 1.20 ± 0.13 。腱の厚さ(mm)は、健常者が 0.69 ± 0.11 、RA(-)が 0.36 ± 0.07 。軟骨の厚さ(mm)は、健常者が 0.97 ± 0.12 、RA(-)が 0.60 ± 0.19 。関節腔の角度($^{\circ}$)は、健常者が 102.00 ± 6.24 、RA(-)が 98.52 ± 7.66 だった。

健常者とRA(-)患者のMCP関節では、腱と軟骨の厚さに差が見られ、どちらもRA(-)患者の方が低値を示した(表3, 図2)。

表3 健常者とRA(-)患者のMCP関節エコー所見の比較

MCP関節			
	健常者	RA(-)	P値
滑膜の幅(mm)	11.96 ± 1.56	12.14 ± 1.09	0.2364
滑膜の厚さ(mm)	1.12 ± 0.16	1.20 ± 0.13	0.1768
腱の厚さ(mm)	0.69 ± 0.11	0.36 ± 0.07	0.0014
軟骨の厚さ(mm)	0.97 ± 0.12	0.60 ± 0.19	0.0019
関節内の角度($^{\circ}$)	102.00 ± 6.24	98.52 ± 7.66	0.3791

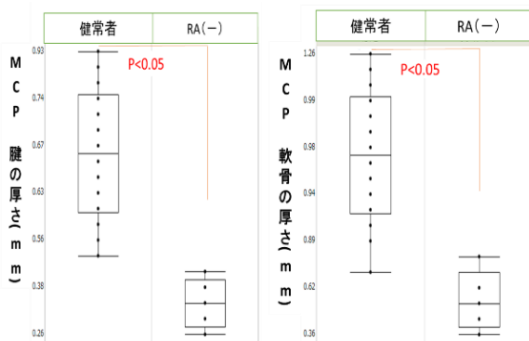


図2 健常者とRA(-)患者のMCP関節腱・軟骨の厚さの比較

2. 健常者とRA(-)患者のPIP関節のエコー所見比較

PIP関節の滑膜の幅(mm)は、健常者が 9.48 ± 0.54 、RA(-)患者が 10.56 ± 0.66 。滑膜の厚さ(mm)は、健常者が 0.53 ± 0.08 、RA(-)が 0.55 ± 0.16 。腱の厚さ(mm)は、健常者が 0.55 ± 0.16 、RA(-)患者が 0.39 ± 0.07 。軟骨の厚さ(mm)は、健常者が 0.62 ± 0.09 、RA(-)患者が 0.45 ± 0.07 。関節腔の角度($^{\circ}$)は、健常者が 107.2 ± 11.77 、RA(-)患者が 96.03 ± 15.66 だった。

腱の厚さにおいて、RA(-)患者が低値であった。また、軟骨の厚さにおいても、RA(-)患者が低い傾向であった(表4, 図3)。

表4 健常者とRA(-)患者のPIP関節エコー所見の比較

PIP関節			
	健常者	RA(-)	P値
滑膜の幅(mm)	9.48 ± 0.54	10.56 ± 0.66	0.224
滑膜の厚さ(mm)	0.53 ± 0.08	0.55 ± 0.16	0.2007
腱の厚さ(mm)	0.53 ± 0.13	0.39 ± 0.07	0.0182
軟骨の厚さ(mm)	0.62 ± 0.09	0.45 ± 0.07	0.1957
関節内の角度($^{\circ}$)	107.2 ± 11.77	96.03 ± 15.66	0.2364

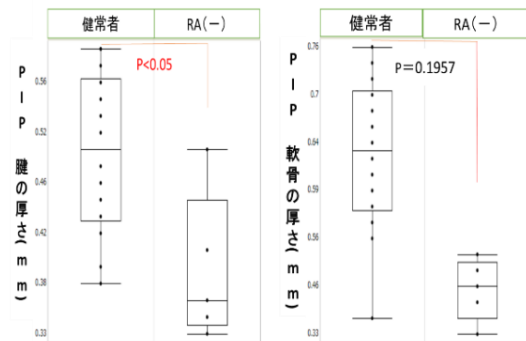


図3 健常者とRA(-)患者のPIP関節腱・軟骨の厚さの比較

表 5 健常者と RA(-) 患者の MCP・PIP 関節エコー所見の比較

MCP・PIP関節	健常者	RA(-)
滑膜の幅	～	～
滑膜の厚さ	～	～
腱の厚さ	～	↓
軟骨の厚さ	～	↓
関節腔の角度	～	～

3. RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節のエコー所見比較

MCP 関節の滑膜の幅(mm)は, RA(-)患者が 12.14 ± 1.22 , RA(+)患者が 17.78 ± 1.31 . 滑膜の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 1.20 ± 0.14 , RA(+)患者が 1.55 ± 0.21 . 腱の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.36 ± 0.07 , RA(+)患者が 0.79 ± 0.04 . 軟骨の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.60 ± 0.19 , RA(+)患者は描出できなかった. 関節腔の角度($^{\circ}$)は, RA(-)患者が 98.52 ± 7.66 , RA(+)患者が 108.2 ± 9.86 だった.

MCP 関節の腱の厚さ, 滑膜の幅, 滑膜の厚さにおいて RA(+)患者の方が高値であった. なお, RA(+)患者では軟骨の厚さは描出できなかった(表 6, 図 4, 5).

表 6 RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節エコー所見の比較

MCP関節			
	RA(-)	RA(+)	P値
滑膜の幅(mm)	12.14 ± 1.22	17.78 ± 1.31	0.0122
滑膜の厚さ(mm)	1.20 ± 0.14	1.55 ± 0.21	0.0367
腱の厚さ(mm)	0.36 ± 0.07	0.79 ± 0.04	0.0122
軟骨の厚さ(mm)	0.60 ± 0.19	描出不可	
関節内の角度($^{\circ}$)	98.52 ± 7.66	108.2 ± 9.86	0.1437

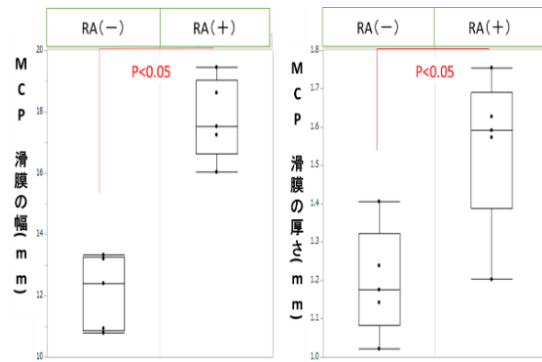


図 4 RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節滑膜の幅・厚さの比較

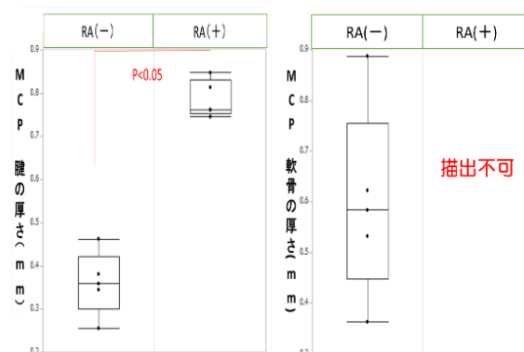


図 5 RA(-)患者と RA(+)患者の MCP 関節腱・軟骨の厚さの比較

4. RA(-)患者と RA(+)患者の PIP 関節のエコー所見比較

PIP 関節の滑膜の幅(mm)は, RA(-)患者が 10.56 ± 0.74 , RA(+)患者が 14.19 ± 1.48 . 滑膜の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.55 ± 0.18 , RA(+)患者が 1.19 ± 0.28 . 腱の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.39 ± 0.07 , RA(+)患者が 0.8 ± 0.26 . 軟骨の厚さ(mm)は, RA(-)患者が 0.45 ± 0.07 , RA(+)患者は描出できなかった. 関節腔の角度($^{\circ}$)は, RA(-)患者が 96.02 ± 15.66 , RA(+)が 103.59 ± 13.52 だった.

PIP 関節の腱の厚さ, 滑膜の幅, 滑膜の高さにおいて RA(+)患者の方が高値であった. なお, RA(+)患者では軟骨の厚さは描出できなかった(表 7, 8, 図 6, 7).

表7 RA(-)患者とRA(+)患者の
PIP 関節エコー所見の比較

PIP関節			
	RA(-)	RA(+)	P値
滑膜の幅(mm)	10.56±0.74	14.19±1.48	0.0122
滑膜の厚さ(mm)	0.55±0.18	1.19±0.28	0.0122
腱の厚さ(mm)	0.39±0.07	0.8±0.26	0.0122
軟骨の厚さ(mm)	0.45±0.07	描出不可	
関節内の角度(°)	96.02±15.66	103.59±13.52	0.4034

表8 RA(-)患者とRA(+)患者の
MCP・PIP 関節のエコー所見の比較

MCP・PIP関節	RA(-)	RA(+)
滑膜の幅	～	↑
滑膜の厚さ	～	↑
腱の厚さ	↓	↑
軟骨の厚さ	↓	↓↓
関節腔の角度	～	～

考察

1. 健常者とRA(-)患者の腱の厚さ

健常者とRA(-)患者との比較においてMCP・PIP 関節の腱の厚さは、MCP・PIP 関節のどちらにおいても、RA(-)患者の方が低値を示した。

先行研究^{3,4)}によると、“腱のコラーゲン細線維を構成する主要なコラーゲンの型はI型コラーゲンである。III型コラーゲンはどの時期の腱でも少量は存在するが、炎症の修復時や加齢に伴って増加する。III型コラーゲンの割合の高いコラーゲン細線維の直径は細く、III型コラーゲンの割合が30%以上になると腱は脆弱になり、III型コラーゲンの割合の増加とコラーゲン細線維の直径の減少には相関性が認められ、老齡腱では張力に対する抵抗力は弱いことが明らかになった”と報告されている(図8)。

このことから、加齢により、腱を構成するコラーゲン細線維の変化から、I型コラーゲンが減少し、III型コラーゲンが増加したために、直径が細くなり、RA(-)患者の関節内の腱の厚さが低値を示したことが考えられる。

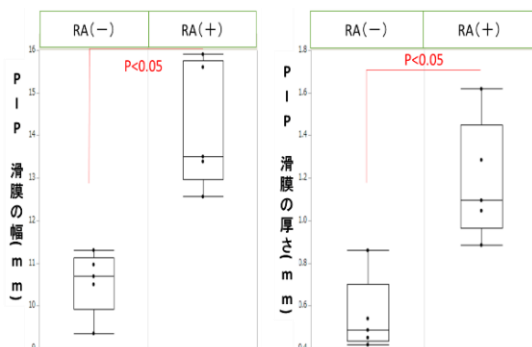


図6 RA(-)患者とRA(+)患者の
PIP 関節滑膜の幅・厚さの比較

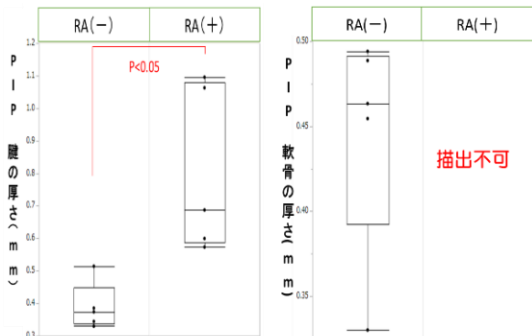


図7 RA(-)患者とRA(+)患者の
PIP 関節腱・軟骨の厚さの比較

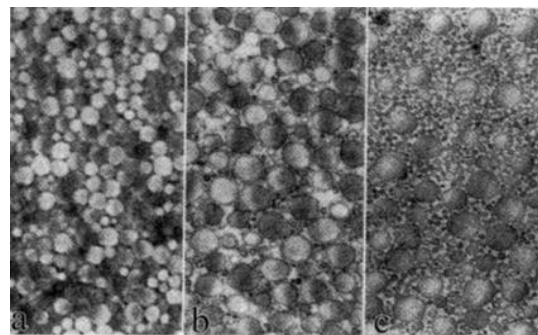


図8 コラーゲン細線維の直径の変化

2. 健常者とRA(-)患者の軟骨の厚さ

健常者とRA(-)患者との比較においてMCP・PIP関節の腱の厚さは、MCP・PIP関節のどちらにおいても、RA(-)患者の方が低値を示した。

西村ら⁵⁾によると、“軟骨細胞は加齢とともにテロメアが短縮し、その結果、細胞活動は低下する。また合成されるプロテオグリカンもより小さく不規則なものになる。軟骨細胞の数も加齢とともにある程度減少する。また加齢に伴い軟骨中の活性酸素(reactive oxygen species: ROS)濃度が上昇する。ROS濃度の上昇は細胞外基質産生のシグナル伝達系に作用して軟骨細胞の基質合成は抑制される。一方、軟骨細胞の基質生成能はIGF-1(insulinlike growth factor), OP-1(osteogenic protein-1), BMP-7(bone morphogenetic protein-7), TGF- β (transforming growth factor- β 1)といった分化や合成を促すサイトカインによっても調節されているが、加齢に伴いこのようなサイトカイン系に対する反応も低下する。また、軟骨細胞は炎症性サイトカイン合成を促進し、コラーゲン産生を低下させ、コラーゲンを分解するMMP(matrix metalloproteinase)13の合成およびアグリカンのコア蛋白を分解するADAMTS(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs)合成を促進させる。また、年齢とともに切断され短くなったアグリカンが増え、結果、水分の含有量が減少し、軟骨は弾性を失う。”と報告されている。

このことから、健常者と比較して、RA(-)患者は、加齢により軟骨の菲薄化が起き、軟骨の厚さが低値を示したと考えられる。そして、RA(-)患者はステロイドホルモン薬を服用していたので、その影響も考えられた。

3. RA(-)患者とRA(+)患者の滑膜の幅及び滑膜の厚さについて

MCP・PIP関節の滑膜の幅及び滑膜の厚さは、RA(+)患者の方が高値を示した。

越智ら⁶⁾によると、“RAは、内的・外的要因による免疫学的異常を伴って引き起こされる慢性の炎症性疾患で、関節を中心とした慢性炎症と組織破壊が特徴である。病変の主座は滑膜にあり、滑膜炎の遷延化とともにリンパ球を主とする慢

性炎症細胞浸潤や滑膜表層細胞の増殖が起こり、これらの細胞はサイトカインや接着分子を介して相互に影響を受け活性化されていく。滑膜炎の最盛期には①滑膜表層細胞の多層化②滑膜の絨毛状増殖③血管新生像④リンパ濾胞様構造を作るリンパ球浸潤、などの特徴的な組織像を呈するようになる。炎症が進行すると滑膜表層細胞は増殖を示し、ときに10層以上に達するところもみられる。

この滑膜細胞の増殖はIL-1(interleukin-1)やTNF- α (tumor necrosis factor- α)などの種々のサイトカインにより制御されている。活性化されたマクロファージなどにより放出されるIL-1は滑膜細胞や線維芽細胞の増殖を促進し、逆に滑膜細胞自身もIL-1を産生しオートクリンに働いている可能性もある。炎症の慢性化とともに滑膜は絨毛様に増殖し、やがて炎症性肉芽組織(パンス)を形成し、軟骨や骨を侵食し破壊する。“との報告があることから、以上の機序により滑膜組織が増殖したため、RA(+)患者の滑膜の幅、及び滑膜の厚さが高値を示したものと考えられる。

4. RA(-)患者とRA(+)患者の腱の厚さについて

MCP・PIP関節の腱の厚さは、RA(+)患者の方が高値を示した。

川尻ら⁷⁾によると、“RA患者における滑膜腱鞘炎において、腱周囲に低エコーを呈する不整な腱鞘滑膜の肥厚を認め、同部に著明な血流シグナルを認める”(図9)との報告があることから、RAによる腱鞘滑膜炎の炎症に伴い、腱も肥厚したものと示唆される。

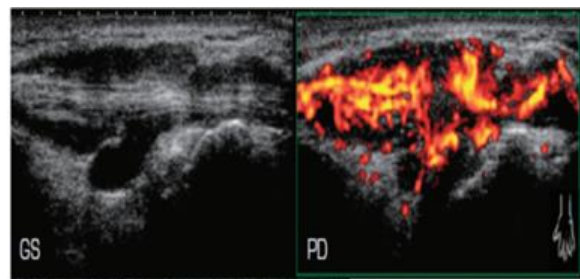


図9 腱鞘滑膜炎を認めたRA(+)患者の関節超音波画像

5. RA(-)患者とRA(+患者)における軟骨の厚さについて

本研究においては、RA(+患者) (stage I, class1)の軟骨の測定ができなかった。これは、1)軟骨の減少、2)肥厚した滑膜の軟骨への進展などが考えられる。

Mandlら⁸⁾によると、超音波エコー画像によるRA(+患者) (平均 63.1 歳)の第2指 MCP 関節の軟骨の厚さは、 $0.46 \pm 0.21\text{mm}$ と報告されており、また、本研究におけるRA(-)患者のMCP 関節の軟骨の厚さは、 $0.60 \pm 0.19\text{mm}$ であったと報告されている。

越智ら⁹⁾によると、“軟骨の破壊には、関節液やパンプスによる外因的破壊と軟骨細胞自体による内因的破壊に力学的要因が関与している。RAの関節液中には多数の好中球が認められ、好中球は免疫グロブリンや免疫複合体の付着した軟骨表面に付着し、直接軟骨マトリックスを破壊している。パンプスは関節軟骨表面に進展し軟骨を侵食する。滑膜中の滑膜表層細胞やマクロファージからはMMP-1やMMP-3などのマトリックス分解酵素が産生され、軟骨マトリックスを直接破壊していく。また、これらの分解酵素はIL-1やTNF- α などの炎症性サイトカインによりその産生が促進され、軟骨破壊がさらに進行していく。

軟骨破壊はパンプスより離れた部分の軟骨にも生じており、この機序として軟骨細胞自体の関与が重要視されている。軟骨細胞はIL-1やTNF- α などのサイトカインにより軟骨細胞自身が活性化され、MMP-1やMMP-3などのマトリックス分解酵素を産生し、細胞周囲の軟骨マトリックスを破壊していく機序が考えられているとの報告がある。

以上の理由により、RA患者は軟骨破壊を引き起こしたと考えられる(図10)。また、描出が出来なかったことは超音波エコー機器の性能の限界による影響も考えられる。



図10 RAにおける関節破壊のメカニズム

結論

健常者の利き手の第2指のMCP関節とPIP関節の超音波画像上の滑膜の幅・厚さ、腱の厚さ、軟骨の厚さ、関節の角度を明らかにした。そして、健常者とRA(-)患者、RA(+患者)のエコー上の計測値からRAにおけるMCP関節・PIP関節の滑膜と腱の肥厚及び軟骨の菲薄化を明らかにした。また、軟骨の菲薄化は加齢による影響も考えられた(表9)。

表9 健常者、RA(-)患者、RA(+患者)のMCP・PIP関節のエコー所見の比較

MCP・PIP関節	健常者	RA(-)	RA(+)
滑膜の幅	~	~	↑
滑膜の厚さ	~	~	↑
腱の厚さ	~	↓	↑
軟骨の厚さ	~	↓	↓↓
関節腔の角度	~	~	~

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健常者ボランティア様、患者様、また、ご指導を賜りました折口智樹教授に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 浜真麻: 関節エコーvsMRI 画像. 分子リウマチ治療. 2011;4:3.
- 2) 谷村一秀: 関節エコー画像診断の進歩. 北海道内科リウマチ科病院. 2016;28:7-15.
- 3) 山本悦子, 保坂善真, 他: ウマ浅指屈筋腱の加齢性変化に関する研究. 日本獣医師会雑誌. 2003;56:78-82.
- 4) 村上祐子: 加齢にともなうⅢ型コラーゲン/Ⅰ型コラーゲンの比率の減少メカニズムーⅢ型コラーゲンプロペプチド切断酵素 meprin の加齢変化ー. 日本化粧品技術者. 2013;47:278-284.
- 5) 西村慶太: 軟骨の加齢およびその対策. Bone Joint Nerve. 2014;4:415-419.
- 6) 越智隆弘, 菊池臣一, 他: NEW MOOK 整形外科 1 慢性関節リウマチ(第1版). 金原出版株式会社, 東京, 1997, pp. 97-103.
- 7) 川尻真也, 玉井慎美, 他: 超音波, MRI による評価. 日本内科学会雑誌. 2010;101:2899-2906.
- 8) Mandl P, Supp G, et al.: Relationship between radiographic joint space narrowing, sonographic cartilage thickness and anatomy in rheumatoid arthritis and control joints. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 2022-2027.

(指導教員: 折口智樹)