
卒業研究論文集

第 16 卷

ANNUAL REPORTS OF GRADUATION THESES

Vol. 16

長崎大学医学部保健学科

理学療法学専攻 16 期生

2020 年

卒業研究論文集 第16巻 2020年

目次

卒業研究論文

不動によって惹起される筋性拘縮ならびに筋萎縮に対する骨格筋電気刺激の効果 —従来型 EMS と B-SES の比較検討— 稲富裕也	1
80 歳以上高齢者における転倒既往者の身体機能および生活機能の状況について 阿比留瀬奈・島田陽向・正木温子	7
人工爪装置を用いた搔破行動の科学的分析 石川美樹・土田晃貴	14
筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛に対するベルト電極式骨格筋電気刺激の効果 —効果的な刺激条件の検討— 江崎ひなた・平島悠嗣	20
歩行時下肢モーメントの推定法とその応用 —筋電図, モーションセンサーを用いて— 大楠怜奈・中西 惇	26
乳児の四つ這い ～発達における動作の効率化について～ 河村彩加	33
ラット変形性膝関節症モデルに対する低強度の筋収縮運動の疼痛軽減効果の検討 —破骨細胞の動態に着目して— 管 恭徹・土橋美鈴	39
関節リウマチ患者の体幹筋量と四肢筋量の比率 古庄久美・神宮萌乃・真栄城蒼	46
ペダリング運動時の吸気—呼気比の設定が呼吸困難に及ぼす影響 西村志穂・久松弥生・藤原優大	52

不動によって惹起される筋性拘縮ならびに筋萎縮に対する 骨格筋電気刺激の効果

—従来型 EMS と B-SES の比較検討—

稲富裕也

本研究の目的は、不動によって惹起される筋性拘縮ならびに筋萎縮に対する骨格筋電気刺激療法(EMS)の効果に従来型 EMS とベルト電極式骨格筋電気刺激療法(B-SES)で比較検討することである。実験動物は8週齢のWistar系雄性ラット22匹で、これらに無処置の対照群、両側足関節をギプスで2週間不動化する不動群、不動の過程で従来型 EMS を用い、筋収縮運動を負荷するEMS群、同様にB-SESを用い、筋収縮運動を負荷するB-SES群に振り分けた。結果、筋性拘縮の主要な病態とされる線維化の進行抑制効果はEMS群、B-SES群ともに認められなかったが、関節可動域制限の進行抑制効果はB-SES群のみに認められた。一方、筋線維萎縮の進行抑制効果はEMS群、B-SES群ともに認められ、その効果に大差はなかった。以上のことから、筋性拘縮ならびに筋萎縮の予防戦略として、積極的な筋収縮運動の負荷は不可欠といえ、特に従来型 EMS より B-SESの方が効果的であることが示唆された。

はじめに

長期臥床やギプス固定などによって発生する関節可動域制限の主な要因は、骨格筋の変化に由来した拘縮、すなわち筋性拘縮とされ、その病態には骨格筋内におけるコラーゲンの増生、すなわち線維化が関与している¹⁾。そして、最近の先行研究²⁾では、その発生メカニズムの詳細が解明されつつある。具体的には、不動によって筋核にアポトーシスが誘導されることで、筋核が減少し、その筋核に制御されていた細胞質の処理のためにマクロファージが集積するといわれている。そして、その結果として筋線維は縮小し、筋萎縮が発生するとされている。また、マクロファージの集積は線維化関連分子の賦活化を引き起こし、結果、コラーゲンの増生に伴う線維化が発生し、筋性拘縮に発展することが明らかになっている²⁾。このように、筋性拘縮の病態形成には筋線維萎縮の発生が深く関わっており、このメカニズムを踏まえると、筋線維萎縮の予防に効果的な筋力増強運動が筋性拘縮に対しても効果的ではないかと考えられる。

通常、筋線維萎縮の予防には最大筋力(muscle voluntary contraction; 以下、MVC)の60%以上(以下、60%MVC)の強度で実施する筋力増強運動が効果的とされている³⁾。しかし、骨折後などではギプス固定や痛みによる影響で強い筋力を発揮することが難しく、寝たきりを余儀なくされている場合などでは、随意的に筋力を発揮することが困難なケースも存在する。このような場合、臨床では骨格筋電気刺激療法(electrical muscle stimulation; 以下、EMS)がしばしば適用され、これまでは皮膚表面に電極を貼付し通電するタイプのEMS機器(以下、従来型EMSという)が広く用いられてきた。しかし、従来型EMSは通電時に痛みや不快感が生じることがあり⁴⁾、筋力増強効果が得られる強度まで漸増できないなどの課題があった。

一方、最近では従来型EMSの欠点を改善したベルト電極式骨格筋電気刺激療法(belt electrode skeletal muscle electrical stimulation; 以下、B-SES)が開発されている。B-SESは従来型EMSとは異なり、腰部と下肢に巻き付けるベルト電極を使用することで下肢全体の筋収縮運動を

促すことができる。また、出力波形や電極素材の開発により皮膚表面の痛みや不快感が軽減されている。加えて、電極面積が大きいので、1カ所あたりの電位分布が分散されている。そのため、下肢の様々な筋群に強い筋収縮を負荷できるメリットがあり、事実、先行研究では廃用性筋萎縮の改善に効果的であることが明らかにされている⁵⁾。

そこで本研究では、ラットの実験モデルを用いて、不動によって惹起される筋性拘縮ならびに筋萎縮に対するEMSの効果を従来型EMSとB-SESで比較検討した。

予備実験

1. 目的

今回の実験では、定量・定強度の筋収縮運動を電気刺激によって再現する必要がある。そのため、筋力増強効果が期待できる60%MVCを發揮する電気刺激の強度を明らかにする目的で、予備実験を行った。

2. 方法

実験動物は8週齢のWistar系雄性ラット12匹で、これらを6匹ずつ無作為に2群に分け、従来型EMSもしくはB-SESを用いて通電を行い、刺激強度を漸増させた際の足関節底屈筋力の推移を測定した。実験に際しては、3種混合麻酔薬の腹腔内投与(5mg/kg)によって各ラットを麻酔し、腹臥位とした状態で足関節を底背屈中間位とし、足底部にプッシュプルゲージ(AIKOHENGINEERING社製)の先端を設置した。そして、従来型EMSの場合は下腿後面に表面電極を貼付し、低周波治療器トリオ300(伊藤超短波社製)を用いて通電した。なお、その際の刺激周波数は100Hz、刺激サイクルは1秒通電、5秒休止の1:5サイクルとし、刺激強度を漸増させた際の足関節底屈筋力を測定した。一方、B-SESの場合は大腿近位部と下腿遠位部に電極を巻き、動物実験用B-SES(ホームイオン研究所製)を用いて通電した。なお、その際の刺激周波数は50Hz、刺激サイクルは2秒通電、6秒休止の1:3サイクルとし、刺激強度を漸増させた際の足関節底屈筋力を測定した。

3. 結果

従来型EMSによって誘発された足関節最大底屈筋力は4.16Nであり、その際の刺激強度は10.0mAであった。つまり、60%MVCは2.50Nとなり、この筋力を誘発する刺激強度は6.0mAであったことから、これを本実験の刺激強度に決定した(図1a)。

一方、B-SESによって誘発された足関節最大底屈筋力は4.71Nであり、その際の刺激強度は14.0mAであった。つまり、60%MVCは2.88Nとなり、この筋力を誘発する刺激強度は4.7mAであったことから、これを本実験の刺激強度に決定した(図1b)。

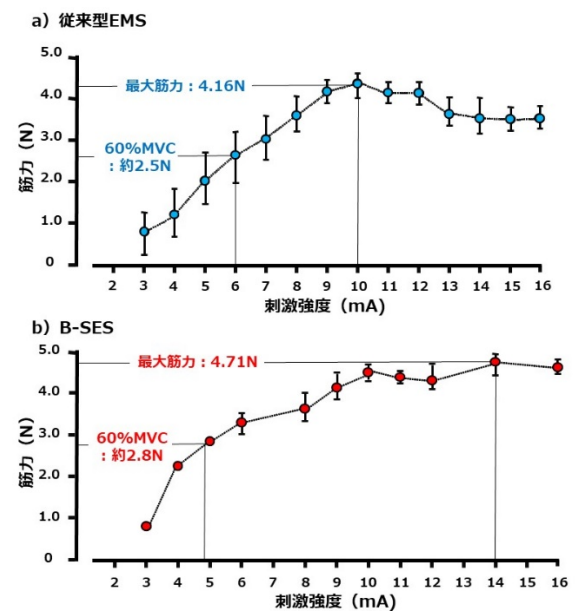


図1 刺激強度の漸増に伴う足関節底屈筋力の推移

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22匹を用い、これらを無作為に2週間通常飼育する対照群(n=5)と2週間両側足関節を最大底屈位の状態で、ギプスで不動化する実験群(n=17)に振り分けた。そして、実験群は、①不動処置のみを行う不動群(n=6)、②不動の過程で従来型EMSを用い、筋収縮運動を負荷するEMS群(n=5)、③不動の過程で動物実験用B-SESを用

い、筋収縮運動を負荷する B-SES 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: 1903281524)、長崎大学先導生命科学研究支援センター・動物実験施設で実施した。

2) 足関節の不動方法

実験群の各ラットに対しては、3 種混合麻酔薬の腹腔内投与 (5mg/kg) 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で不動化した。なお、同モデルのラットは不動後も前肢にて飼育ケージ内を移動できることから、水と餌は自由摂取とした。

3) 従来型 EMS および B-SES の方法

EMS 群の各ラットは前述と同様の方法で麻酔を行い、ギプスを外した後、腹臥位とした。そして、下腿後面に表面電極を貼付し、予備実験と同様の方法で通電を行った。B-SES 群の各ラットも前述と同様の方法で麻酔を行い、ギプスを外した後、腹臥位とした。そして、大腿近位部と下腿遠位部にベルト電極を巻き、予備実験と同様の方法で通電を行った。そして、EMS 群、B-SES 群ともに刺激時間は 1 回あたり 20 分とし、週 6 回の頻度で、延べ 2 週間実施した。

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) 足関節背屈可動域の測定方法

不動開始前ならびに不動期間中は 1 週毎に足関節背屈可動域を測定した。具体的には、3 種混合麻酔薬の腹腔内投与 (5mg/kg) によって各群のラットを麻酔した後側臥位とし、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測定し、これを背屈可動域とした。背屈可動域の測定は、腓骨外果に分度器の中心を合わせ、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中足骨頭を結んだ線とし、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。

2) ヒラメ筋の線維化の評価のための生化学的検索

① 試料作製

2 週間の不動期間終了後は麻酔下でヒラメ筋を採取した。そして、採取したヒラメ筋は筋腹中央部で 2 分割し、その一部は線維化の評価のためコラーゲン含有量の測定を行った。なお、コラーゲン含有量は、コラーゲン特有の構成アミノ酸であるヒドロキシプロリンを定量することによって行った。

まず、試料作製として、ヒラメ筋の一部を細切り、24 時間凍結乾燥処理を行い、乾燥重量を測定した。次に、この試料に 6N-HCl を 1ml 加え、110°C で 15 時間加水分解を行い、塩酸を除去した後、蒸留水を 1ml 加え、試料を溶解した。そして、0.6µm のフィルターで試料を濾過し、これをヒドロキシプロリン定量用の試料とした。

② ヒドロキシプロリンの定量

試料 100µl を 2 時間 100°C で加熱処理した後、4N-NaOH を 50µl 加え、攪拌し、90°C で 2 時間再度加熱処理を行った。次に、Chloramine-T 溶液を 500µl 加え、室温で 25 分間処理した後、Ehrlich 溶液を 500µl 加え、攪拌し、80°C で 20 分間加熱処理し、試料を発色させた。そして、波長 540nm で試料の吸光度を測定し、ヒドロキシプロリン濃度に基づく標準曲線を基に試料内のヒドロキシプロリンを定量した。なお、定量したヒドロキシプロリンは乾燥重量で除し、単位乾燥重量あたりの含有量として表した。

3) 筋線維萎縮の評価のための組織学的検索

2 分割したヒラメ筋の一部はトラガントガムに包埋後、液体窒素で冷却したイソペンタン液内で急速凍結した。凍結した試料はクリオスタット (Leica 社製) を用いて 7µm 厚の横断切片を作製し、Hematoxylin & Eosin (以下、H&E) 染色に供した。そして、染色像は顕微鏡用デジタルカメラ (Nikon, DS-R1i) を用いて 100 倍の拡大像で全視野パーソナルコンピューターに取り込み、

Scion Image Software (W.Rasband, National Institutes of Health)を用いて各筋試料につき100本以上の筋線維横断面積を計測した。

4) 統計処理

統計処理には、一元配置分散分析と Scheffe 法による事後検定を適用し、危険率 5%未満をもって有意差を判定した。

結果

1. 足関節背屈可動域

不動 1 週目の足関節背屈可動域は、不動群、EMS 群、B-SES 群の実験群の 3 群すべて対照群より有意に低値を示し、実験群間には有意差は認められなかった。不動 2 週目においても実験群の 3 群は対照群より有意に低値を示したが、実験群間で比較すると、B-SES 群は不動群より有意に高値を示した(図 2)。

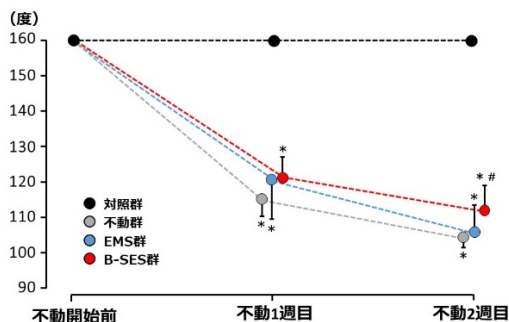


図 2 足関節背屈可動域の推移

* 対照群との有意差, # 不動群との有意差

2. ヒドロキシプロリン含有量

ヒドロキシプロリン含有量は、実験群の 3 群すべて対照群より有意に高値を示し、実験群間には有意差は認められなかった(図 3)。

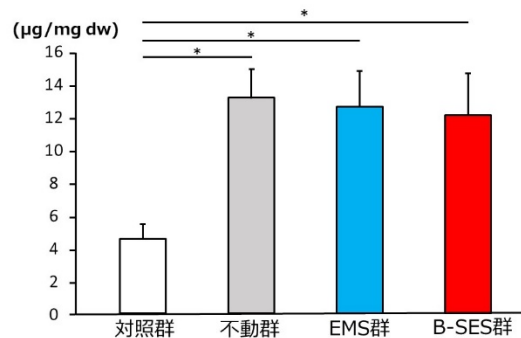


図 3 ヒドロキシプロリン含有量の比較

* 対照群との有意差

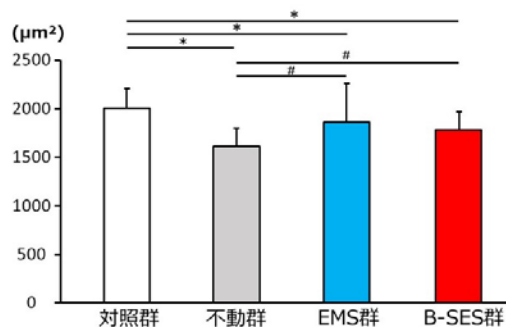


図 4 筋線維横断面積の比較

* 対照群との有意差, # 不動群との有意差

考察

先行研究^{2,6)}によれば、筋性拘縮の病態形成には筋線維萎縮の発生が深く関わっていることが明らかになっている。つまり、このことを踏まえると筋線維萎縮の予防に効果的な筋力増強運動が筋性拘縮に対しても効果的ではないかと考えられ、本研究ではEMSを活用した筋収縮運動の影響を検討した。加えて、最近ではEMS機器の開発も進んでおり、B-SESもその一つで、従来型EMSで問題となっていた通電時の痛みや不快感が改善され、しかも下肢の様々な筋群に強い筋収縮を負荷できるメリットがあるといわれている^{4,5)}。そこで、本研究では、ラットの実験モデルを用いて、不動によって惹起される筋性拘縮ならびに筋萎縮に対するEMSの効果を従来型EMSとB-SESで比較検討した。

筋性拘縮の指標の一つである足関節背屈可動域の結果をみると、不動 1 週目は実験群の 3 群すべて対照群と比較して有意に低値を示し、実

験群間には有意差は認められなかった。一方、不動 2 週目は実験群の 3 群すべて対照群と比較して有意に低値を示し、実験群間では B-SES 群が不動群と比較して有意に高値を示した。つまり、B-SES は足関節背屈可動域制限の進行抑制に効果的であるといえる。しかし、筋性拘縮の主要な病態とされる線維化の発生状況を意味するヒドロキシプロリン含有量の結果をみると、実験群の 3 群すべて対照群と比較して有意に高値を示し、実験群間に有意差は認められなかった。つまり、この結果は今回の条件での従来型 EMS ならびに B-SES を活用した筋収縮運動では、不動によって惹起される線維化の発生は抑制できなかったことを示唆している。

不動によって惹起される線維化の発生メカニズムには、筋核のアポトーシスが発端になっているとされている²⁾。つまり、これを抑止するためには筋力増強効果が期待できる 60%MVC の筋収縮運動を負荷する必要があると考え、本実験では従来型 EMS ならびに B-SES を活用し、その条件での筋収縮運動を負荷した。しかし、今回の結果では手段を問わず、線維化の発生を抑制することができず、このことから筋核のアポトーシスに対する影響も少なかったのではないかと推察される。ただし、B-SES 群には足関節背屈可動域制限の進行抑制効果が認められており、線維化の結果との矛盾が生じている。この要因に関して、本研究では足関節背屈可動域に影響する下腿三頭筋の中でヒラメ筋のみの検索であり、腓腹筋に対する影響は明らかにできていない点があげられる。なぜなら、随意筋収縮運動とは異なり、EMS によって誘発される筋収縮運動は貼付している電極周囲の表層の筋線維が選択的に収縮することから、ヒラメ筋より表層に位置する腓腹筋に対する効果が大きい可能性がある。しかし、本研究は先行研究^{1,2,6)}に従い、筋性拘縮の検索に用いられることが多いヒラメ筋のみを対象としており、腓腹筋に対する影響は不明である。したがって、今後は腓腹筋の検索も進める必要があると思われる。

次に、筋線維萎縮の指標の一つである筋線維横断面積の結果をみると、実験群の 3 群は対照群と比較して有意に低値を示し、実験群間では EMS 群、B-SES 群が不動群と比較して有意に高

値を示した。また、EMS 群と B-SES 群には有意差は認められなかった。つまり、この結果は手段を問わず、EMS による筋収縮運動は筋線維萎縮の進行抑制に効果的であることを示唆している。

先行研究^{7,10)}によれば、不動によって惹起される筋線維萎縮の発生メカニズムには、前述した筋核のアポトーシスや筋構成タンパク質の分解亢進が関与するとされている。ただし、先に述べたように今回設定した条件での EMS では手段を問わず、筋核のアポトーシスに対する影響は少なかったと考えられる。つまり、このことを踏まえると EMS による筋線維萎縮の進行抑制効果は筋構成タンパク質の分解亢進に対する影響が大きいのではないかと思われる。先行研究^{9,10)}によれば、筋構成タンパク質の分解亢進のメカニズムには、ユビキチン・プロテアソーム系の活性化が関与するとされており、中でも筋特異的ユビキチンリカーゼである muscle ring finger-1 (MuRF-1) や muscle atrophy F-box (Atrogin-1/MAFbx) の活性化が重要な役割を演じているとされている。Dupont ら¹¹⁾によると、後肢非荷重期間にラットヒラメ筋に対して EMS による筋収縮運動を負荷すると、後肢非荷重群と比較して MuRF-1 のタンパク発現を抑制できることを明らかにしている。また、藤田ら¹²⁾によると、後肢非荷重期間中のラット前脛骨筋に対して EMS による筋収縮運動を負荷すると、MuRF-1 mRNA の発現を抑制できることを明らかにしている。ただし、この報告では Atrogin-1 mRNA についても検索を行っているが、これに対する EMS の効果は認められていない¹²⁾。これらのことを踏まえ今回の筋線維横断面積の結果を考えると、手段を問わず、EMS による筋収縮運動によって骨格筋の不動状態が是正され、MuRF-1 の発現が抑制され、その結果として筋線維萎縮の進行が抑制されたのではないかと推察される。しかし、本研究では、MuRF-1 や Atrogin-1 などの筋特異的ユビキチンリカーゼの動態は明らかにできておらず、今後検討が必要である。

以上、本研究の結果を総括すると、従来型 EMS より B-SES の方が効果が高い可能性が示唆された。そのため、今後は刺激のサイクルや時間、頻度、期間など、効果的な刺激条件を明らかにすることで B-SES は筋性拘縮ならびに筋萎縮に対する有効な治療戦略になり得ると考える。

謝辞

今回の実験において、ご指導、ご協力頂い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) Honda Y, Tanaka M, et al.: Relationship between extensibility and collagen expression in immobilized rat skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2018; 57: 672-678.
- 2) 田中なつみ: 不動によって生じる骨格筋内のマクロファージ集積のメカニズムー筋性拘縮の発生に関わる分子機構の検討ー. 長崎大学大学院医歯薬総合研究科保健学専攻修士論文, 2017.
- 3) 阪本良太: 筋力増強訓練, 運動療法学テキスト(改訂第2版). 植松光俊, 大川裕行, 他(編), 南江堂, 東京, 2015, pp 164-177.
- 4) 森谷敏夫: 運動できない人に優れた運動効果をもたらす電気刺激を用いた方法. *スポーツメディスン*. 2006; 18: 20-23.
- 5) Hasegawa S, Kobayashi M, et al.: Effect of early implementation of electrical muscle stimulation to prevent muscle atrophy and weakness in patients after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011; 21: 622-630.
- 6) 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.
- 7) Van der Meer SF, Jaspers RT, et al.: Is the myonuclear domain size fixed?. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011; 11: 286-297
- 8) Thomason DB, Booth FW: Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1-12.
- 9) 吉岡利忠, 後藤勝正, 他: 筋萎縮のメカニズムー細胞内蛋白質分解機構とその制御. *医学のあゆみ*. 2000; 193: 598-603.
- 10) 杉浦崇夫: 筋萎縮をタンパク質・遺伝子レベルで探る, 運動とタンパク質・遺伝子. 柳原 大, 内藤久士(編), ナップ, 東京, 2004, pp 116-128.
- 11) Dupont E, Cieniewski-Bernard C, et al.: Electrostimulation during hindlimb unloading modulates PI3K-AKT downstream targets without preventing soleus atrophy and restores slow phenotype through ERK. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011, 300; R408-R417.
- 12) 藤田直人, 村上慎一郎, 他: 廃用性筋萎縮の予防に対する治療的電気刺激を用いた等尺性収縮の効果. *日本物理療学会会誌*. 2012; 19: 53-58.

(指導教員 沖田 実)

80 歳以上高齢者における転倒既往者の 身体機能および生活機能の状況について

阿比留瀬奈・島田陽向・正木温子

要旨

長崎市の高齢者サロン参加者とミニデイサービスの利用者 92 名を対象に、80 歳以上高齢者における転倒既往者の状況を体力測定と問診結果より検討した。転倒の有無による体力結果の比較において、80 歳未満で有意差は認められなかったが 80 歳以上で TUG に有意差が認められた。

また、転倒の有無とフレイルおよび生活機能の以下との関連について、80 歳未満で転倒既往とフレイル、運動器の機能低下に関係が認められた。80 歳以上では転倒既往の有無とフレイル、運動器の機能低下、認知機能の低下、抑うつに関係が認められた。

80 歳以上の転倒のリスク要因として歩行能力の低下、抑うつ、認知機能障害、年齢が 80 歳以上であることが挙げられた。80 歳未満と 80 歳以上で転倒の有無に関係する生活機能の低下に違いがあることが示され、転倒予防の介入方法を考慮する必要があるものと思われた。

I. はじめに

わが国の人口動態の将来推計では 75 歳以上の後期高齢者の割合は 2019 年で 14.7%、2030 年で 19.2%、2050 年で 23.7%と増加していくことが予測されており¹⁾、平均寿命の延びとともに長寿社会の到来がおこると考えられている。

一方、後期高齢者が増加することで加齢に伴う心身機能の低下により要支援・要介護者数が増大することが予測される。平成 28 年の国民生活基礎調査によると要支援・要介護に至る原因について 80 歳代以降で認知症、骨折・転倒、衰弱の割合が増加することが示されている²⁾。その中で骨折・転倒に着目すると、大腿骨近位部骨折の発生件数は男女ともに 80 歳代以降で急増し³⁾、その原因は転倒が 83.3%と大部分を占めている⁴⁾。また、令和元年人口動態統計の概況によると転倒・転落は 80 歳以降の死亡原因の不慮の事故の内訳で最も多いことが示されている⁵⁾。

以上のことより、80 歳以上高齢者に転倒が与える影響は、要介護に至る原因となること、大腿骨近位部骨折の受傷原因となること、80 歳代以

降の死亡原因の不慮の事故の要因となっていることが挙げられる。

これらのことより、80 歳以上高齢者の転倒要因を検討していくことは、今後の長寿社会に向けて疾病予防及び介護予防の一助となり、健康寿命の延伸に寄与するものと考ええる。

今回、80 歳以上高齢者における転倒既往者の身体機能および生活機能の状況を体力測定と問診結果より検討することを研究目的とした。

II. 方法と対象

(1) 研究方法

長崎市の高齢者サロン参加者とミニデイサービス利用者 139 名を対象に体力測定と問診を実施した。体力測定の項目は、握力、開眼片脚立位、5m 歩行テスト、Timed Up and Go Test、5 回椅子起立テストとした。

問診の内容は、転倒リスクに関する項目と基本チェックリストを組み合わせた計 29 項目とし、自記式にて、「はい」・「いいえ」の回答を求めた(表 1)。

表 1 問診内容とフレイル及び生活機能の評価基準

基本チェックリストとフレイル⁶⁾を参考に改変

No.	質問項目	回答(いずれかに○をお付け下さい)		問診の構成
				#8~10, 26-29: 転倒に関する項目
1	バスや電車で1人で外出	0. はい	1. いいえ	#1-25: 基本チェックリスト
2	日用品の買い物をしていますか	0. はい	1. いいえ	
3	預貯金の出し入れをしていますか	0. はい	1. いいえ	
4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ	
5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ	
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ	
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい	1. いいえ	
8	15分間続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ	
9	この1年間に転んだことがありますか	0. はい	1. いいえ	
10	転倒に対する不安は大きいですか	0. はい	1. いいえ	#1-5: 生活機能
11	6か月間で2~3kg以上の体重減少はありますか	0. はい	1. いいえ	#6-10: 運動器の機能
12	BMI(18.5未満で該当)	0. はい	1. いいえ	#11-12: 低栄養状態
13	半年前で比べて固いものが食べにくくなりましたか	0. はい	1. いいえ	#13-15: 口腔機能
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	0. はい	1. いいえ	#16-17: 閉じこもり
15	口の渴きが気になりますか	0. はい	1. いいえ	#18-20: 認知機能
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ	#21-25: 抑うつ気分
17	昨年と比べて外出の回数減っていますか	0. はい	1. いいえ	
18	周りの人から「いつも同じことを聞く」などの物忘れがあるとされますか	0. はい	1. いいえ	フレイルの判定基準
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ	フレイル: 「基本チェックリスト(#1-25)」のうち8項目以上に該当
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	0. はい	1. いいえ	
21	(ここ2週間)毎日の生活に充実感が少ない	0. はい	1. いいえ	生活機能低下の判定基準
22	(ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	0. はい	1. いいえ	運動器の機能低下: 「運動器の機能(#6-10)」のうち3項目以上に該当
23	(ここ2週間)以前は楽にできていたことが今は億劫に感じられる	0. はい	1. いいえ	低栄養状態: 「低栄養状態(#11-12)」の2項目に該当
24	(ここ2週間)自分が役に立つ人間だと思えない	0. はい	1. いいえ	口腔機能の低下: 「口腔機能(13-15)」の2項目以上に該当
25	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	0. はい	1. いいえ	閉じこもり: 「閉じこもり(#16, 17)」のうち#16に該当
26	横断歩道を青信号の間に渡りきることはできますか	0. はい	1. いいえ	認知機能の低下: 「認知機能(#18-20)」のうち1項目以上に該当
27	片脚で立ったまま、靴下をはくことはできますか	0. はい	1. いいえ	抑うつ: 「抑うつ気分(#21-25)」のうち2項目以上に該当
28	この1年間で入院したことがありますか	0. はい	1. いいえ	
29	今までに脳出血や脳梗塞を起こしたことがありますか	0. はい	1. いいえ	

転倒リスクの項目は、平瀬らの文献⁶⁾に従って、転倒予測が可能な#8~10, 26~29の7項目とし、この7項目の合計点数を転倒リスク点数とする。また、7項目のうち、#9の転倒既往の該当を必須条件として、残り6項目のうち、3項目以上に該当、計4項目以上の該当者を転倒ハイリスク者と評価した。

#1~25は基本チェックリストの質問項目である。この25項目の合計点数を基本チェックリスト合計

とし、25項目のうち、8項目以上該当でフレイル該当者と評価した。この25項目の内容は、日常生活関連動作の評価(5項目: #1~5)、運動器の機能評価(5項目: #6~10)、低栄養状態の評価(2項目: #11, 12)、口腔機能の評価(3項目: #13~15)、閉じこもり評価(2項目: #16, 17)、認知機能評価(3項目: #18~20)、そして抑うつの評価(#21~25)の7領域からなる。各質問の内容において、生活機能への問題があると考えられる回

答に 1 点が加算され、得点が高いほど生活機能の問題があると評価する。

各生活機能の低下の評価は、介護予防事業における二次予防事業対象者の選定基準を基にして、生活機能の低下の該当者を求めた。運動器の機能低下は 5 項目中 3 項目以上の該当、低栄養状態は 2 項目すべてに該当、口腔機能の低下は 3 項目中 2 項目以上の該当、閉じこもりは、2 項目の質問のうち #16 に該当、認知機能の低下は、3 項目の質問のうち 1 つ以上に該当する場合とした。

(2) 分析方法

80 歳未満と 80 歳以上のそれぞれにおける、転倒既往の有無による体力・問診結果の比較を Mann-Whitney の U 検定にて検討した。また、転倒既往とフレイルおよび生活機能の関係をカイ二乗検定と Fisher の正確検定にて検討した。統計ソフトは、JMP Pro15 を用い、有意水準は 5% 未満とした。

なお、分析対象は、対象者 139 名のうち 65 歳以上で初回参加時の体力と問診を評価できた 92 名について検討した。

Ⅲ. 結果

1. 対象者の心身の状況

(1) 分析対象者の状況

分析対象者は 92 名の状況は、女性 79 名 (85.9%)、男性が 13 名 (14.1%) で、平均年齢は 79.4 ± 6.6 歳、女性 78.9 ± 66.9 歳、男性 82.1 ± 4.7 歳であった。年齢構成は 80 歳未満が 42 名、80 歳以上が 50 名であった。

(2) 体力と問診の結果

体力の各評価項目の平均は、右握力 20.6 ± 7.2 kg、開眼片脚立位 23.7 ± 22.2 秒、5m 歩行 4.4 ± 1.6 秒、TUG 8.8 ± 2.5 秒、5 回椅子起立時間 8.9 ± 3.4 秒であった (表 2)。

転倒に関する問診結果は、転倒リスク点数 1.9 ± 1.3 点、転倒既往者は 30 名 (32.6%) であった (表 3)。フレイル・生活機能に関する結果は、基本チェックリスト合計の平均点は 7.8 ± 4.9 点、フレイル該当者数は 38 名 (41.3%) であった。生活

機能低下の該当者は、認知機能の低下 45 名 (48.9%)、運動器の機能低下 35 名 (38.0%)、抑うつ 34 名 (37.0%) が多く該当していた (表 4)。

2. 80 歳未満・80 歳以上における転倒既往の有無による体力・問診結果の比較

対象者を年齢分布の状況より 80 歳未満 42 名と 80 歳以上 50 名に分類し、年齢区分毎に転倒既往の有無による体力・問診結果の比較を Mann-Whitney の U 検定を用いて行った。転倒既往については 80 歳未満の転倒有 12 名 (28.6%)、転倒無 30 名 (71.4%) であった。80 歳以上では転倒有 18 名 (36.0%)、転倒無 32 名 (64.0%) であった。

転倒の有無による体力結果の比較は、80 歳未満で有意差は認められなかったが、80 歳以上では TUG に有意差が認められた。

問診結果の比較では、80 歳未満と 80 歳以上の両方で転倒リスク点数と基本チェックリスト合計に有意差が認められた。80 歳以上の転倒有群では、基本チェックリスト合計点の平均が 10.9 点とフレイルの判定基準を上回っており、フレイル該当人数も 14 名 (77.8%) と多い結果であった (表 5)。

3. 転倒既往の有無とフレイル・生活機能との関連について

80 歳未満と 80 歳以上に分けて、転倒既往の有無とフレイル・生活機能との関連をカイ二乗検定と Fisher の正確検定を用いて検討した。以下に、関連が認められた項目について示す。

(1) 転倒既往の有無とフレイルの関連

転倒既往の有無とフレイルは、80 歳未満と 80 歳以上ともに関連が認められ、どちらも転倒既往者の中ではフレイルに該当する人が多く、80 歳以上の転倒有のフレイル該当者は 80 歳未満の倍の 14 名 (77.8%) と多かった。

(2) 転倒既往の有無と生活機能の関連

転倒既往の有無と各生活機能の低下との関連は、運動器の機能低下では、80 歳未満・80 歳以上ともに関連が認められ、80 歳以上では転倒有の中に運動器の機能低下に該当する人が 12 名

(66.7%)と多かった。認知機能の低下・抑うつはそれぞれ 80 歳以上でのみ関連が認められた。また、80 歳以上の転倒有で該当者が多く、それぞれ認知機能の低下 15 名 (83.3%), 抑うつ 12 名 (66.7%)であった(表 6)。

表 2 体力の結果

体力測定	全体平均
右握力(kg)	20.6±7.2
左握力(kg)	19.2±7.4
開眼片脚立位(秒)	23.7±22.2
5m 歩行(秒)	4.4±1.6
TUG(秒)	8.8±2.5
5回椅子起立時間(秒)	8.9±3.4

表 3 転倒に関する結果

問診	全体平均(%)
転倒リスク点数(点)	1.9±1.3
転倒既往者(人)	30(32.6%)
転倒ハイリスク者(人)	8(8.7%)

表 4 フレイル・生活機能に関する結果

問診	該当人数(%)
基本チェックリスト合計(点)	7.8±4.9
フレイル該当(人)	38(41.3%)
運動器の機能低下(人)	35(38.0%)
認知機能の低下(人)	45(48.9%)
閉じこもり(人)	15(16.3%)
抑うつ(人)	34(37.0%)
低栄養状態(人)	1(1.1%)
口腔機能の低下(人)	23(25.0%)

表 5 80 歳未満・80 歳以上における転倒の有無による体力・問診結果の比較

	80 歳未満		p 値	80 歳以上		p 値
	転倒有 (n=12)	転倒無 (n=30)		転倒有 (n=18)	転倒無 (n=32)	
右握力(kg)	21.0±6.9	21.8±7.3	0.8454	21.3±7.4	19.0±7.1	0.0874
左握力(kg)	18.6±7.9	20.6±7.3	0.5400	19.8±8.3	17.7±6.9	0.2531
開眼片脚立位(秒)	35.9±24.4	36.8±22.4	0.8635	11.0±15.0	14.2±15.4	0.4362
5m 歩行(秒)	3.5±1.1	3.7±1.7	0.8893	5.4±1.1	4.7±1.4	0.1036
TUG(秒)	8.1±2.1	7.2±1.4	0.2653	10.7±2.2	9.5±2.2	0.0382
5 回椅子起立時間(秒)	8.2±2.3	7.2±2.5	0.2774	10.2±2.2	9.9±4.3	0.2369
転倒リスク点数(点)	2.7±1.3	1.2±1.1	0.0018	3.1±0.9	1.7±1.1	0.0001
転倒ハイリスク者数(人)	4	0	—	4	0	—
基本チェックリスト合計(点)	7.7±5.1	3.9±1.2	0.0155*	10.9±4.2	6.2±3.5	0.0003
フレイル該当者数(人)	7	5	—	14	12	—

Mann-Whitney の U 検定

表 6 80 歳未満・80 歳以上における転倒の有無とフレイル・生活機能との関連

	80 歳未満			80 歳以上		
	転倒有 (n=12)	転倒無 (n=30)	p 値	転倒有 (n=18)	転倒無 (n=32)	p 値
フレイル	該当	7 (58.3%)	0.0193 [#]	14 (77.8%)	12 (37.5%)	0.0062 [†]
	非該当	5 (41.7%)		4 (22.2%)	20 (62.5%)	
運動器の機能低下	該当	6 (50.0%)	0.00491 [#]	12 (66.7%)	12 (37.5%)	0.0475 [†]
	非該当	6 (50.0%)		6 (33.3%)	20 (62.5%)	
認知機能の低下	該当	7 (58.3%)	0.1359 [†]	15 (83.3%)	13 (40.6%)	0.0035 [†]
	非該当	5 (41.6%)		3 (16.7%)	19 (59.4%)	
閉じこもり	該当	1 (8.3%)	0.6552 [#]	3 (16.7%)	6 (18.8%)	1.000 [#]
	非該当	11 (91.7%)		15 (83.3%)	26 (81.3%)	
抑うつ	該当	6 (50.0%)	0.1689 [#]	12 (66.7%)	8 (25.0%)	0.0039 [†]
	非該当	6 (50.0%)		6 (33.3%)	24 (75.0%)	
低栄養状態	該当	0 (0%)	—	0 (0%)	1 (3.1%)	1.000 [#]
	非該当	12 (100%)		18 (100%)	31 (96.9%)	
口腔機能の低下	該当	3 (25.0%)	0.3873 [#]	8 (44.4%)	8 (25.0%)	0.1571 [†]
	非該当	9 (75.0%)		10 (55.6%)	24 (75.0%)	

[†]カイ二乗検定 [#]Fisher の正確検定

IV. 考察

本研究は、80歳以上高齢者における転倒既往者の身体状況や生活機能に関する調査を行い転倒との関連を分析、考察することを目的とした。

対象者全体の状況については、体力の平均は右握力20.6kg、TUG8.8秒、椅子起立時間8.9秒であった。平成30年度長崎市介護予防事業評価報告書の総合事業利用者77名、平均年齢78.6±5.9歳のデータ⁸⁾と比べ、今回の結果との大きな差は認められなかった。また、転倒既往者は30名(32.6%)、転倒リスク点数平均は1.9点、基本チェックリスト合計平均は7.8点、フレイル該当者は38名(41.3%)であった。

久保田らは地域高齢者の転倒率は26.5%⁹⁾、島田らは日本のフレイル該当率について、65歳以上で11.3%、80歳以上で34.9%¹⁰⁾と報告しており、転倒率及びフレイル該当率ともに今回の結果の方が高い値を示した。本研究の対象者の特徴は、転倒リスク点数は低いものの転倒率とフレイル該当率が高い状況であった。

80歳以上高齢者の転倒の有無別の体力測定と比較において、TUGに有意差が認められ、5m歩行時間は5.4秒、速度に換算すると0.93m/sであった。また、転倒既往者におけるフレイル該当率は77.8%と高く、転倒既往と生活機能の関係では運動器の機能低下、認知機能の低下、抑うつとの関係が認められた。American Geriatrics Societyなどが発表した転倒の危険因子¹¹⁾(表7)と照らし合わせると今回の80歳以上高齢者の転倒リスク要因としては歩行能力の低下、抑うつ、認知機能障害、年齢が80歳以上であることが挙げられるものと考えられた。

80歳以上の転倒と生活機能の関係については、80歳以上の転倒と運動器の機能低下、認知機能の低下、抑うつとの関連が認められた。運動器の機能との関係では、運動器の機能低下に該当している人では下位項目のNo.10の転倒恐怖に関する項目に最も多く該当していたことから、転倒自己効力感の低下による心理的な影響によって転倒に至るものと考えた。

表7 転倒の危険因子

要因	オッズ比
筋力低下	4.4
転倒既往	3.0
歩行能力低下	2.9
バランス能力低下	2.9
歩行補助具使用	2.6
視力低下	2.5
関節疾患	2.4
ADL低下	2.3
抑うつ	2.2
認知機能障害	1.8
年齢>80歳	1.7

また、認知機能の低下との関係では遂行機能の低下がある人は無い人に比べて歩行速度やバランス能力低下のリスクが4倍高い¹²⁾ことや注意機能、認知機能とTUGにかかる時間に有意な相関がある¹³⁾という報告から認知機能の低下が歩行速度の低下につながり転倒に影響を及ぼしていることが考えられた。抑うつとの関係では高齢者の抑うつは精神運動抑制を伴うことが多く、動作が緩慢となり歩行速度の低下が認められる¹⁴⁾との報告から抑うつが歩行能力の低下へとつながり転倒に影響を及ぼしたことが考えられた。

以上の考察をまとめると、今回の対象者は加齢によってフレイルとなり転倒が発生しているが、80歳未満では運動器の機能低下があることで転倒、80歳以上では運動器の機能低下、認知機能の低下、抑うつといった生活機能と体力の低下が相互的に影響することで転倒に至ることが示唆された。これらの転倒に至る特徴から転倒予防において80歳未満と80歳以上では必要となる介入が異なるのではないかと考える。今後は、80歳以上高齢者における転倒予防への介入について検討する必要がある。

参考文献

- 1) 内閣府ホームページ 令和2年版高齢社会白書。
<https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w->

- 2020/zenbun/02pdf_index.html (2020 年 12 月 24 日)
- 2) 厚生労働省ホームページ 平成 28 年国民生活基礎調査.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/>
 - 3) 堀井基行, 久保俊一: 大腿骨近位部骨折の疫学. 京府医大誌. 2015;124:1-12.
 - 4) Hiroshi Hagino, Keizo Sakamoto, et al. : Nationwide one-decade survey of hip fractures in Japan. J Orthop Sci. 2010;15:737-45
 - 5) 厚生労働省ホームページ 令和元年人口動態統計の概況.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/index.html>(2020 年 12 月 22 日引用)
 - 6) Tatsuya Hirase, Shigeru Inokuchi, et al. : A modified fall risk assessment tool that is specific to physical function predicts falls in community-dwelling elderly people. J Geriatr Phys Ther. 2014;37:159-65
 - 7) 佐竹照介: 基本チェックリストとフレイル. 日老医誌. 2018;55:319-328
 - 8) 平成 30 年度 長崎市介護予防事業評価報告書
 - 9) 久保田智洋, 若山修一, 他: 地域在住高齢者における「転倒スコア」「基本チェックリスト」を用いた転倒因子の検討. リハビリテーション連携科学. 2016;17:30-39
 - 10) Hiroyuki Shimada, Hyuma Makizako, et al. : Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. J Am Med Dir Assoc. 2013;14:518-524.
 - 11) American Geriatrics Society, Geriatrics Society, et al. : Guideline for the Prevention of Falls in Older Persons. J Am Geriatr Soc. 2001;49:664-672.
 - 12) Maria L Nieto, Steven M Albert, et al. Cognitive status and physical function in older African americans. J Am Geriatr Soc. 2014;56:2014-2019.
 - 13) 小路永知寿, 宮川洋一: 地域在住高齢者における注意機能, 認知機能と二重課題条件下でのパフォーマンス能力. 長崎大学医学部保健学科理学療法学専攻卒業論文. 2012;8:29-35.
 - 14) 田中美加, 久佐賀眞理, 他: 地域在住高齢者における抑うつと転倒リスクの関連. 日本老年医学会雑誌. 2012;49:760-766.

(指導教員: 井口 茂)

人工爪装置を用いた搔破行動の科学的分析

石川美樹・土田晃貴

要旨

【目的】ひずみゲージ内蔵人工爪装置を用いて、運動学的観点から搔破行動を科学的に分析した。

【対象と方法】健康成人ボランティア 4 名(男性 3 名, 女性 1 名)の右手示指～小指に人工爪装置を装着し、普段通りの搔破行動を行った。得られた波形から 10 秒間の振動数, 振幅, 全振幅, 積分値を算出し, 4 指別, 身体の部位(大腿・上腕・頭部・前腕), 強度(弱・中・強), 着衣の有無で比較検討した。【結果】搔破行動は主に示指と中指が担っており, 頭部では振動数が多く, 全振幅は低かった。強度が強くなると振幅と全振幅が増加しており, 対象者の感覚を鋭敏に反映していた。また, 着衣があるとほぼ全ての項目が増加しており, 皮膚で感じる感覚をフィードバックして無意識に回数と強度を上げることが示唆された。【結論】人工爪は, 搔痒感の客観的評価への活用が期待される。

はじめに

皮膚の「痒み」は, 湿疹・皮膚炎, アトピー性皮膚炎, 皮膚搔痒症, 乾癬などで認められる代表的な症状であり, 皮膚科を受診する患者の約半数に認められる¹⁾。また, 搔痒性皮膚疾患を患っていないなくても, 加齢に伴って皮膚は乾燥するため, 高齢者の多くが強い乾燥性搔痒感に苛まれている。「痒み」は罹患者の精神的・肉体的苦痛を与えるのみならず, 痒みに伴う欠勤や疾病就業による社会的経済損失額は国内だけでも1ヶ月あたり 4,690 億円に上る^{2,3)}。しかし, これまで搔痒度を正確に判定することは不可能とされ, 「皮膚搔痒症診療ガイドライン」の治療アルゴリズムでも, その効果判定は患者の主観的評価のみに頼らざるを得ないのが現状である⁴⁾。特に, 交感神経緊張の解かれる夜間就寝中の痒み, 小児や高齢者など自覚症状をうまく表出できない患者の臨床評価は極めて困難である。また, 新しい搔痒疾患治療薬の開発においても, 患者の主観的評価のみに頼る既存の評価法では治療薬の効能・効果を正確に捉えきれず, 優れた新薬の開発を妨げる障壁となっている。国際かゆみ学会(International Forum for Study of Itch)も臨床評価や学術研究において新しい痒みの客観的評価法の開発は不可欠であるとし, 今後の臨床研究の重要課題に位置づけている⁵⁾。

一般に, ヒトは搔痒感を感じると無意識に搔破行動をとる。本研究では, この搔破行動を科学的に分析することを目的とし, 搔痒感の客観的かつ定量的評価への応用を検討した。これにより, 現在より効果的な治療法や新薬の開発に寄与することが期待される。

ひずみゲージ内蔵人工爪装置

本技術は, 物理的特性が均一な金属製の平板(爪部分)にひずみセンサを内蔵させ, サイズの調整可能なプラスチック製の環状部で指先に固定することができる。搔破行動によって爪部分にかかる荷重(面圧力)と指の加速度によって生じる皮膚との摩擦係数を合算したひずみ度をセンサが感知し, 荷重校正によって荷重値に換算できる(図 1)。人工爪部分を弾性率の高い平坦な金属板としたことにより, 1方向だけではなく, 反対方向への搔破も計測することができる(双方向性)。さらに, 人工爪部分をコンパクトサイズにし, 先端を丸く研磨して鈍化させたことにより, 身体のあらゆる部分の搔破行為に関して計測が可能となり, 皮膚の損傷も予防できる構造となっている。その装置の構造については 2020 年 2 月に特許出願を完了した(特願 2020-033148)。



図 1 小型搔破強度計測装置

対象と方法

対象は上肢の運動器疾患や神経疾患の既往がない健常成人ボランティア 4 名(男性 3 名, 女性 1 名)(平均年齢 22.8 歳)である。人工爪装置を被検者の右手の示指～小指の指先にしっかりと固定し, 普段行うように大腿部・上腕部・頭部・前腕部の 4 か所を搔破した。強度は弱から強までの 3 段階とし, それぞれ着衣なしとありで搔破した。筋疲労を考え, 搔破する部位の順番はランダムとし, それぞれの運動課題の合間には約 5 分間の休憩を設けた。

インターフェイスを介して連結した計測機器(PCD-400A®, 共和電業)で人工爪のひずみ度をデータ化し, パソコン内に取り込んだ。あらかじめ規定の荷重でひずみ度を測定しておき, 搔破動作で得られたひずみ度を荷重値に換算した(荷重校正)。得られた波形から安定した 10 秒間を抽出し, ノイズを除去して平滑化処理を施した。示指から小指それぞれに振動数, 全振幅, 指の屈曲方向, 伸展方向の各振幅, 整流化後の積分値を算出した。これらの項目について 4 指別, 強度別, 部位別, 着衣の有無によって統計学的に比較・検討した。

統計学的解析には Statcel3®を使用した。4 指別, 強度別, 部位別の比較は, 一元配置分散分析: ANOVA と Bonferroni/Dunn 法にて多重比較検定を行った。また, 着衣の有無では Mann-Whitney *U* 検定を行い, 有意水準はいずれも 5%未満とした。

結果

1) 4 指別比較

示指～小指の振動数には有意差がなく, 全振幅は示指～小指, 中指～環指, 中指～小指, 環指～小指間に有意差が認められ, 中指, 示指, 環指, 小指の順となった(図 2 a, b)。振幅では, 屈曲方向では示指～環指, 示指～小指, 中指～小指間で, 伸展方向では示指～中指, 中指～環指, 中指～小指, 環指～小指間で有意差が認められた。積分値は中指が約 39%, 示指が約 29%, 環指が約 23%, 小指が約 9%であり, 中指が最も高かった(図 2 c, d)。

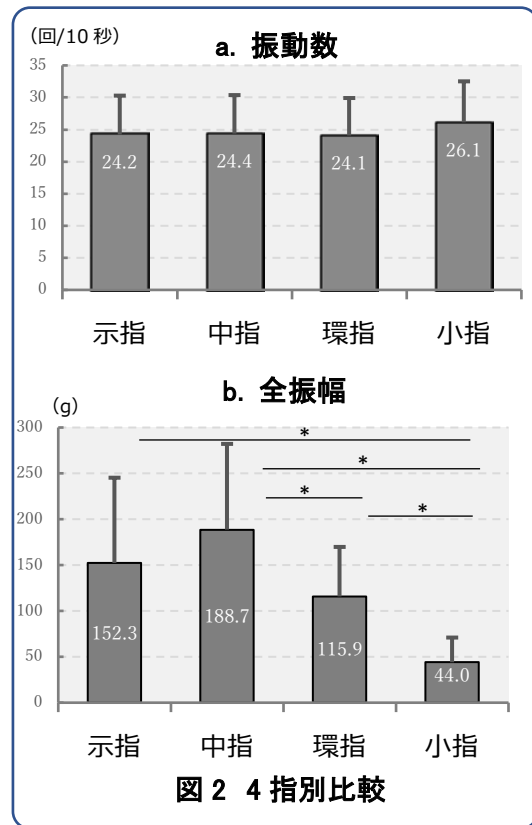


図 2 4 指別比較

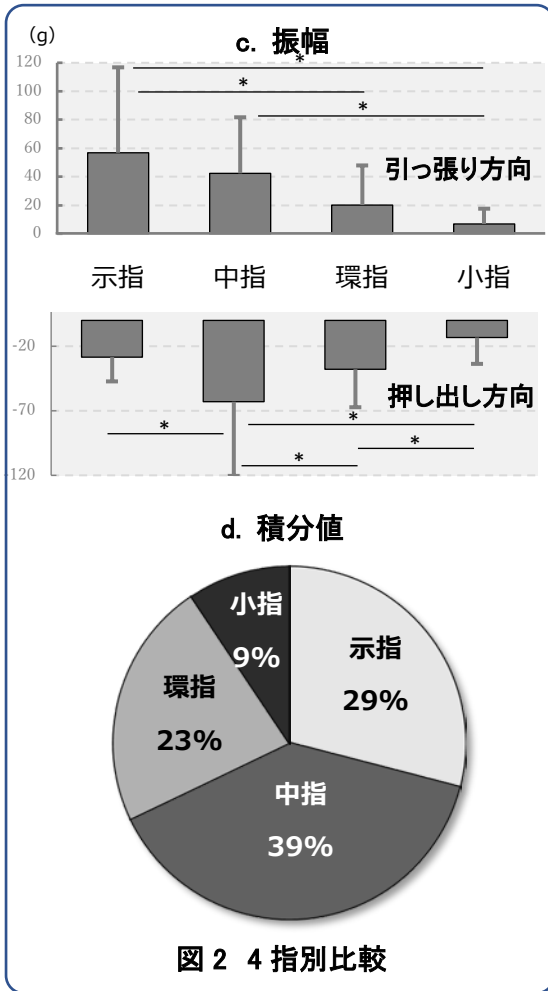


図 2 4 指別比較

2) 強度別比較

弱・中・強の 3 群で比較したところ、振動数は有意な差はなく、全振幅は弱-中、中-強、弱-強間に有意差が認められ、強度が強くなる程全振幅も増加した(図 3 a). 振幅では、屈曲方向では弱-強、伸展方向では弱-強、中-強間で有意差があり、積分値も弱-強、中-強間で有意差を認めた(図 3b).

3) 部位別比較

振動数は大腿よりも頭部で多く、全振幅は前腕よりも頭部が有意に低かった(図 4 a, b). 振幅では、屈曲方向、伸展方向とも有意差は無く、積分値も頭部で低い傾向はみられたものの統計学的有意差は認めなかった.

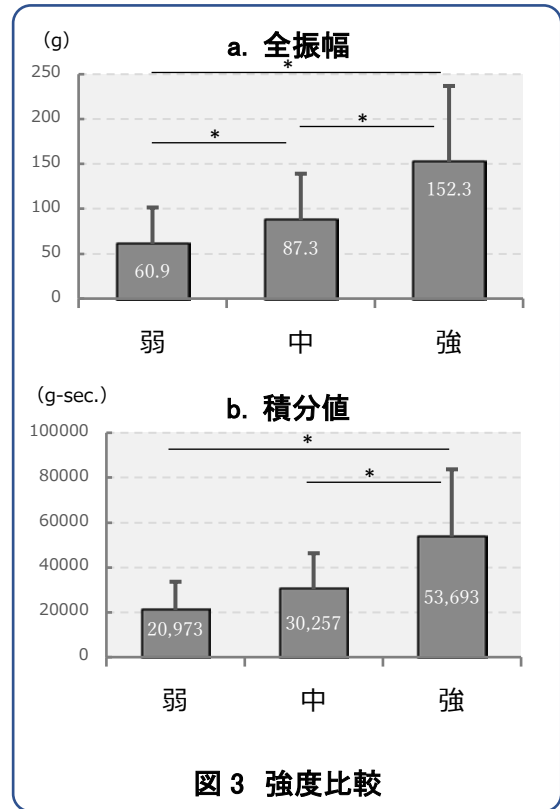


図 3 強度比較

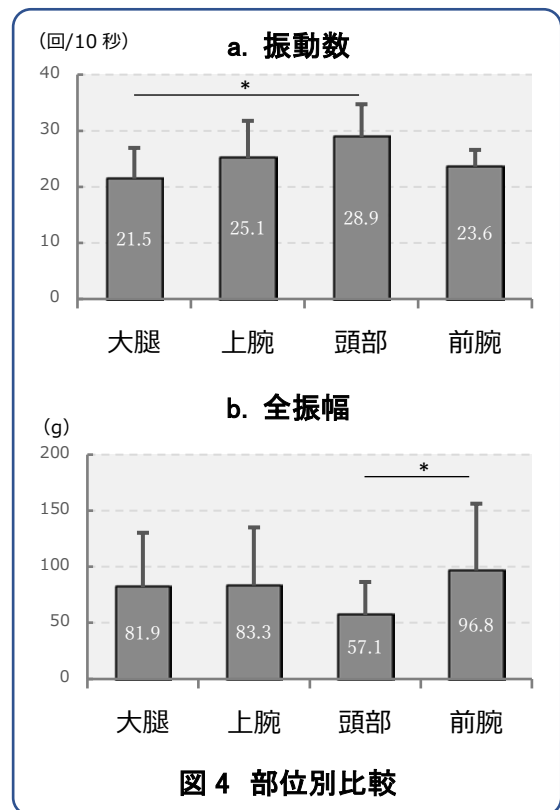


図 4 部位別比較

4) 着衣の有無比較

直接肌を搔破するか、衣服の上から搔破するかで比較すると、屈曲方向の振幅のみ有意差は認められなかったが、着衣有りが振動数、全振幅、振幅(伸展方向)、積分値とも有意に高い結果であった(図5 a, b)。

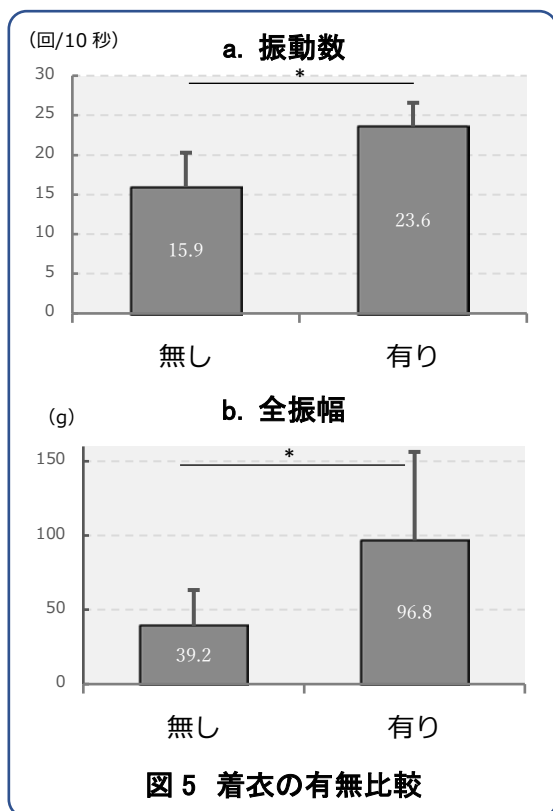


図5 着衣の有無比較

考察

近年、アトピー性皮膚炎や慢性湿疹など痒みを伴う皮膚疾患は増加傾向にあり、アトピー性皮膚炎患者だけでも国内で約34.9万人、国内推定患者数は600万人(平成26年厚生省調査)に上る⁶⁾。こうした搔痒性皮膚疾患患者は日常生活におけるQOLが低下し、多大な経済的損失を被る^{2, 3)}。皮膚を搔破するとその刺激により皮膚状態が悪化するため、さらに痒くなるという悪循環(itch/scratch cycle)が生じることから、臨床では痒みを薬で抑える治療が主流となっている。しかし、痒みの評価は患者の主観的評価に頼らざるを得ず、使用できる治療薬の種類も少ない。つまり、

疾患の病態や重症度、治療の効果を正確に把握することなく、患者の訴えをもとに主治医の経験によって手探りで投薬内容を決めているのが現状である。従って、患者本人の感覚量である痒みの程度を定量化して客観的に評価することは、正確な病態評価と適切な治療を行う上で極めて重要な意味を持つ。

痒みを評価するための方法として搔痒感によって誘発される搔破行動が注目されている。現在、夜間に赤外線カメラで撮影し、目視で回数を手動カウントする方法が試みられている。しかし、被験者のプライバシーの保護、測定者間での誤差、膨大なデータによるコストパフォーマンスなどの問題から映像による搔破行動評価は現実的とは言えない。Ebataら⁷⁾はジャイロセンサーを内蔵したwrist activity monitorで搔破腕時計型センサーを使用して搔破行動に特徴的な波形を抽出する方法を考案し、一部は製品化されている。しかし、前腕を動かす大きな動きしか検出できないため、指での搔破行動を捉えることはできない。また、波形から搔破時間を導くとされているが、搔破以外の行動との差別化は容易ではなく、搔破回数や強度の評価は困難である。奥山ら⁸⁾はシリコンゴムに小型マイクをつけ、集音器で引っ搔き音を計測した。同様に、搔破時の音で搔破回数や時間を計測する方法は散見される。しかし、搔破以外の行動との区別が困難であり、着衣や皮膚の状態で音が変わること、音が重複するので1指のみしか計測できないことから普遍的評価は困難と言わざるを得ない。Molenaarら⁹⁾は生体の爪自体にひずみセンサーを取り付け、爪の振動、ひずみを電気信号に変換する方法を試みた。ただ、爪自体の強度・形状・厚みは個人差があり、同一個体でも年齢や体調によって変化するため、普遍性という意味で疑問符が付く。また、荷重校正が不可能であり、屈曲方向だけの計測に限定される。本研究で使用した人工爪は、複数の指に装着可能で搔破動作のみを検出でき、搔破強度を荷重校正することが可能である。また、個体内・個体間の普遍的評価が可能であり、屈曲方向・伸展方向を分けて計測することができるという特徴を有する。

本研究の結果、4指別では環指、小指に比べて中指と示指の分担が大きく、高い面圧で搔破

していた。小指は日常生活での使用頻度が少なく、難易度が高い動作では補足運動野の活性化が必要とされ¹⁰⁾、他の指よりも拇指対立の運動イメージが出にくいこと¹¹⁾、示指と中指は他の指よりも爪が長いこと¹²⁾などが影響していると考えられる。さらに、示指は屈曲方向、中指は伸展方向に搔破する傾向がみられた原因は不明であるが、これまで全く検討されていない点であり、今後対象数を増やしながら機序の解明を進めていきたい。

強度別では、被検者の搔破強度の印象がそのまま全振幅に反映されていたことから、搔痒感を客観的に評価するツールとしての信頼性は高いと考えられる。そして、振幅は搔破行動における加速度と面圧の和であり、強度が変わっても振動数に変化がなかったことから、一般に搔破行動の強弱は回数ではなく面圧で調整すると推察される。

身体の部位について、頭部は大腿、上腕、前腕よりも弱い力で頻回に搔破することが判明した。これは、頭部は毛髪があり、皮膚を直接搔いたことが原因と考えられる。体毛の量には個人差があるため、同じ部位であっても異なる行動形態をとる可能性も否定できない。今後は、毛量も含めて評価する必要がある。

着衣がある場合、素肌よりも回数と面圧を上げて搔破することがわかった。衣服が介在することで同じ面圧と回数で搔破しても皮膚へ伝わりにくいことが考えられる。つまり、ヒトは搔破部位の表在知覚で常にフィードバックしながら搔破する手指へ信号を送り、無意識に回数と面圧を調整しているといえる。

本研究の限界として、症例数が少ないこと、横断的評価であること、衣服の厚さや素材を規定していなかったことが挙げられる。今後、サンプル数を蓄積しながら縦断的検討を加えることで、より詳細な分析が可能となり、搔痒感の客観的、普遍的評価に繋げることができると考えられる。

まとめ

健康成人ボランティア 4 名の搔破行動を分析した。搔破行動は主に示指と中指で行い、搔破行動の強弱は、回数よりも面圧で調整すること、

上腕・大腿・前腕の搔破形態は類似しているが、頭部は比較的頻回に軽く動かす傾向があること、着衣の上から搔破すると、回数・強度ともに上昇することが示唆された。本デバイスは搔痒性皮膚疾患の病態評価、治療薬の開発、効果判定への応用が期待される。

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ご協力をいただいたボランティアの方々に心より謝意を表します。

参考文献

- 1) 古江増隆, 山崎雙次, 他: 本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査. 日皮会誌. 2009;119(9):1795-1809.
- 2) Murota H, Kitaba S, et al: Effects of nonsedative antihistamines on productivity of patients with pruritic skin diseases. Allergy. 2010;65(7):929-930.
- 3) 室田浩之, 北場 俊, ほか: かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価 とヒスタミン H1 拮抗薬による改善効果の検討. Prog Med. 2009;29(7):1842-1848.
- 4) 佐藤貴浩, 横関博雄, ほか: 汎発性皮膚癢痒症診療ガイドライン. 日皮会誌. 2012;122(2):267-280.
- 5) Stander S, Augustin M, et al: Pruritus assessment in clinical trials: consensus recommendations from the International Forum for the Study of Itch (IFSI) Special Interest Group Scoring Itch in Clinical Trials. Acta Derm Venereol. 2013;93(5):509-514.
- 6) 加藤則人, 佐伯秀久, ほか: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン 2016 年版. 日皮会誌. 2016;126(2):121-155.
- 7) Ebata T, Iwasaki S, et al: Use of a wrist activity monitor for the measurement of nocturnal scratching in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. 2001;144(2):305-309.

- 8) 奥山武志, 畠山一樹, 他: 引っ掻き音計測による引っ掻き動作評価に関する研究. 日本 AEM 学会誌. 2015;23(1):80-85.
- 9) Molenaar HA, Oosting J, et al: Improved device for measuring scratching activity in patients with pruritus. Med Biol Eng Comput. 1998;36(2):220-224.
- 10) Erdler M, Windischberger C, et al: Dissociation of supplementary motor area and primary motor cortex in human subjects when comparing index and little finger movements with functional magnetic resonance imaging. Neurosci Lett. 2001; 313(1-2):5-8.
- 11) 李 圭敦, 前田剛伸, 他: 母指と他 4 指との対立運動の運動イメージが脊髄神経機能の興奮性に及ぼす影響. 関西理学. 2018;18:55-59.
- 12) 吉田 太: 手指における爪, 指末節部, 指末節骨の計測による形態学的研究. 昭和会誌. 1996;56(2):175-182.

(指導教員: 小関弘展)

筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛に対するベルト電極式骨格筋電気刺激の効果

—効果的な刺激条件の検討—

江崎ひなた・平島悠嗣

本研究の目的は, 不活動によって惹起される筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛に対するベルト電極式骨格筋電気刺激法(B-SES)の介入効果を明らかにするとともに, 効果的な刺激条件についても検討することである. 7週齢のWistar系雄性ラット34匹を無処置の対照群と両側足関節を最大底屈位の状態で2週間不動化する不動群, 不動の過程で1:3の刺激サイクルで1日20分間, B-SESを実施するB-SES①群, 同様に1:1の刺激サイクルで1日15分間, B-SESを実施するB-SES②群に振り分けた. 結果, 筋線維萎縮と筋性拘縮の進行抑制効果はB-SES②群のみに認められた. 一方, 筋痛の軽減効果はB-SES①群, B-SES②群ともに認められた. 以上の結果を総括すると, 不活動によって惹起される筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛に対してB-SESを用いた介入は効果的であり, しかも, 筋収縮頻度が高くなる刺激条件が有効であることが示唆された.

はじめに

(公社)日本理学療法士協会から報告されている2010年度の理学療法実態調査の結果をみると, 筋力低下, 関節可動域障害, 疼痛といった機能障害・症候が理学療法の主な対象にあげられている¹⁾. そして, 臨床においてこれらの障害・症候はギプス固定や安静臥床などといった身体局所あるいは全身の不活動によって惹起されることが多く, 運動器, 中でも可塑性に富んだ骨格筋が不活動の影響を受けた結果ではないかと推察される. そして, 最近の所属研究室の先行研究によれば, 不活動によって惹起される筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛の発生メカニズムには類似性があることが明らかになっている²⁾. 具体的には, 骨格筋が不活動に曝されると, 筋核にアポトーシスが誘導され, この筋核に制御されていた細胞質領域の処理のためにマクロファージが集積し, 細胞質領域が減少することによって筋萎縮が生じるとされている³⁾. また, 集積したマクロファージからは炎症性サイトカインであるinterleukin-1 β (以下, IL-1 β)が発現し, これを発端として線維化関連分子が発現, 活性化することでコラーゲンの増生, すなわち線維化が発生し, 筋性拘縮に

発展するとされている^{4,5)}. また, 不活動に曝された骨格筋では, 痛みの内因性メディエータである神経成長因子(nerve growth factor; 以下, NGF)が発現することも知られており^{6,7)}, その産生細胞の一つがマクロファージである²⁾. つまり, 筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛といった不活動に伴う骨格筋の可塑的変化の発生メカニズムに関わる重要事象は, 筋核のアポトーシスを発端としたマクロファージの集積と考えられている²⁾.

しかし, これまでは筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛の発生メカニズムは異なると理解されており, そのため異なる介入戦略が別途展開されてきた. ただし, 前述の発生メカニズムの類似性を踏まえると, 筋核のアポトーシスを発端としたマクロファージの集積を抑止できれば, 筋萎縮, 筋性拘縮, 筋痛といった障害・症候を同時かつ効率的に予防できるのではないかと考えられる. 具体的には, 積極的な筋収縮運動の負荷が効果的ではないかと仮説でき, 安静臥床中など, 自身での随意運動が困難な患者にも適用できる骨格筋電気刺激は有効な介入戦略になると考えられる. ただし, 皮膚表面に電極を配置して通電する従来の方法は, 刺激パターンや刺激強度の違いによってその効果にばらつきがあり, 痛みなどの不快な通

電感が生じることも多く、効果的な刺激強度まで漸増できないなどの問題があった。一方、最近開発されたベルト電極式骨格筋電気刺激法 (belt electrode skeletal muscle electrical stimulation; 以下, B-SES) は腰部と下肢に巻き付けるベルト電極を使用することで下肢全ての骨格筋を同時に刺激できることから、高い運動効果を得ることができる⁸⁾とされている。また、出力波形や電極素材の開発により痛みなどの不快な通電感が軽減されている⁸⁾。しかし、不活動によって惹起される筋萎縮、筋性拘縮、筋痛に対する B-SES の介入効果は明らかになっていない。

本研究の目的は、不活動によって惹起される筋萎縮、筋性拘縮、筋痛に対する B-SES の介入効果を明らかにするとともに、効果的な刺激条件についても検討することである。

材料と方法

1. 実験プロトコル

1) 実験動物

実験動物は 7 週齢の Wistar 系雄性ラット 34 匹で、動物実験施設にラットが搬入された後は、実験者の操作にラットを慣れさせ、後に行う筋痛の評価が円滑に実施できるよう 1 週間にわたりハンドリングを行った。その後、これらのラットを無作為に無処置で通常飼育する対照群 (n=7)、両側足関節を最大底屈位でギプスで 2 週間不動化する不動群 (n=10)、不動の過程で B-SES による筋収縮運動を負荷する B-SES 群 (n=17) に振り分けた。そして B-SES 群については、2 秒通電、6 秒休止の 1:3 サイクルでの刺激を行う B-SES①群 (n=8) と 2 秒通電、2 秒休止の 1:1 サイクルでの刺激を行う B-SES②群 (n=9) を設定した。

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: 1903281524)、長崎大学先導生命科学センター・動物実験施設で実施した。

2) 足関節の不動方法

不動群と B-SES 群の各ラットに対しては、3 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ギプス包帯を用いて 2 週間不動化した。なお、その

際、足指は浮腫の発生を確認するために露出させ、不動期間中は浮腫の発生やギプスの緩みを防ぐ目的で 2~3 日ごとにギプスの巻替えを行った。

3) B-SES の方法 (図 1)

① 電極の設置と刺激周波数

B-SES 群の各ラットに対しては 3 種混合麻酔薬の腹腔内投与 (5mg/kg) によって麻酔を行った後、ギプスを外し、腹臥位とした後に両側の大腿近位部と下腿遠位部に B-SES 電極を巻き付けた。そして、刺激周波数はラットの下腿骨格筋に強縮を誘発する目的で、B-SES①群、B-SES②群とも 50Hz とした。

② 刺激強度

所属研究室の先行研究⁹⁾によれば、60% MVC の足関節底屈筋力を正常ラットに誘発させるためには 4.7 mA の刺激強度が必要であることが明らかになっている。そこで、刺激強度は B-SES①群、B-SES②群とも 4.7 mA とした。

③ 刺激サイクルと刺激時間

所属研究室の先行研究⁹⁾では、4.7 mA の刺激強度で通電した際の足関節底屈筋力の推移が調査されている。この結果によれば、2 秒収縮、6 秒休止の 1:3 の刺激サイクルでは 28 分、2 秒収縮、2 秒休止の 1:1 の刺激サイクルでは 18 分で筋疲労が出現することが明らかになっている。そこで、この結果と臨床適用を考慮し、刺激時間は B-SES①群が 20 分、B-SES②群が 15 分とした。

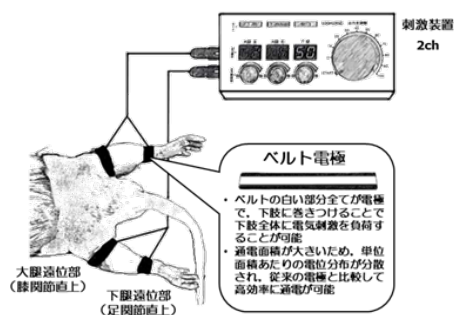


図 1 動物実験用 B-SES の概要

2. 検索方法

1) 評価内容

不動開始前 (以下, base line; BL) と不動 1 週

後、2 週後に後述の方法に準じ、覚醒下の状態で各群のラットの筋痛を評価した。また、筋痛の評価を行った後は三種混合麻酔薬 (5mg/kg) の腹腔内投与によって各群のラットを麻酔し、後述の方法に準じて両側の足関節背屈可動域を測定した。加えて、2 週間の不動期間終了後は、麻酔下で体重を測定した後に両側から腓腹筋外側頭を採取した。そして、以下の検索に供し、筋萎縮、筋性拘縮、筋痛の評価に用いた。

2) 筋萎縮の評価

① 相対重量比

採取した腓腹筋外側頭は電子天秤にて筋湿重量を測定した。そして、筋湿重量を体重で除し、相対重量比を算出し、筋萎縮の評価の指標の一つに用いた。

② 筋線維横断面面積

採取した腓腹筋外側頭は筋腹中央部で 2 分割し、その一部はトラガントガムに包埋後、液体窒素で冷却したイソペンタン液 (-80°C) を用いて凍結新鮮標本とした。そして、クライオスタット (Leica 社, CM1950) を用いて 7 μ m 厚の横断切片を作製し、Hematoxylin & Eosin (以下, H&E) 染色に供した。染色像は顕微鏡用デジタルカメラ (Nicon, DS-R1) を用いて 200 倍の拡大像で全視野パーソナルコンピューターに取り込み、Scion Image Software (W. Rasband, National Institutes of Health) を用いて各筋試料につき 100 本以上の筋線維横断面面積を測定し、筋萎縮の評価の指標の一つに用いた。

3) 筋性拘縮の評価

① 足関節背屈可動域

麻酔した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) 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測定し、これを足関節背屈可動域として採用した。測定に際しては、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 2 つの軸がなす外角を 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、筋性拘縮の評価の指標の一つ

に用いた⁴⁾。

② ヒドロキシプロリン含有量

筋性拘縮の主要な病態である線維化については、コラーゲン特有の構成アミノ酸であるヒドロキシプロリン含有量によって評価し、筋性拘縮の評価の指標の一つに用いた。具体的には、採取した腓腹筋外側頭の一部を細切し、24 時間の凍結乾燥処理を行い、乾燥重量を測定した。次に、この試料に 6N-HCl を 1ml 加え、110°C で 15 時間の加水分解処理を行い、HCl を除去した後、蒸留水 1ml を加え、試料を溶解した。そして、0.6 μ m のフィルターで試料を濾過し、濾過後に回収した試料をヒドロキシプロリン定量用の試料とした。次に、試料 5 μ l を 2 時間 100°C で加熱処理した後、4N-NaOH を 50 μ l 加え、攪拌し、90°C で 2 時間再度加熱処理を行った。そして、Chloramine-T 溶液を 500 μ l 加え、室温で 25 分間処理した後、Ehrlich 溶液を 500 μ l 加え、攪拌し、80°C で 20 分間加熱処理し、試料を発色させた。その後、波長 540nm で試料の吸光度を測定し、ヒドロキシプロリン濃度に基づく標準曲線を基に試料内のヒドロキシプロリン含有量を定量した。なお、定量したヒドロキシプロリン含有量は乾燥重量で除し、単位乾燥重量あたりの含有量で表した。

4) 筋痛の評価

① 筋圧痛閾値

筋痛に関しては、圧刺激鎮痛効果測定装置 (Randoll-Selitto, Ugo Basile, Model 37215) を用い、腓腹筋外側頭の筋圧痛閾値を測定し、評価した。具体的には、ラットの上半身を布で拘束し、静寂な環境下を保った状態で、先端直径が 8mm のプローブで皮膚上から腓腹筋外側頭を 48g/秒の条件で漸増加圧し、後肢の逃避反応が出現する圧力値を測定した。この測定は 5 回実施し、最大値と最小値を除外する 3 回の測定値の平均値を筋圧痛閾値のデータとして採用し、筋痛の評価の指標の一つに用いた^{6,7)}。

② NGF 含有量

先行研究によれば、不活動性筋痛の発生メカニズムの一つに骨格筋内における NGF の発現増加が関与しているとされている^{6,7)}。そこで、本研究でも NGF 含有量を測定し、筋痛の評価の指

標の一つに用いた。具体的には、腓腹筋外側頭の一部を細切りし、ジルコニアビーズと Lysis Buffer (50mM pH 8.0 Tris-HCl, 150mM NaCl, 5mM EDTA, 0.5% NP-40, 5M Urea)を加え、ビーズ式細胞粉碎装置 Micro Smash (TOMY, MS-100R)を用いてホモジュネートした。ホモジュネート後は、4°C, 12,000rpm で遠心分離を行い、その上清液を回収した。そして、上清液内の NGF 含有量を Rat NGF/NGF β PicoKine ELISA kit (Boster Immunoleader, EK0471)を用いて測定し、BCA Protein Assay Kit (Thermo, 23227)を用いて測定した総タンパク質量で除し(単位; pg/mg), データとして採用した。

5) 統計処理

統計処理には、一元配置分散分析と Scheffe 法による事後検定を適用し、危険率 5%未満をもって有意差を判定した。

結果

1) 筋萎縮の評価結果

① 相対重量比

各群の相対重量比を比較すると、対照群と比較して不動群、B-SES①群、B-SES②群はいずれも有意に低値を示した。また、実験群の3群間に有意差は認められなかった(図2)。

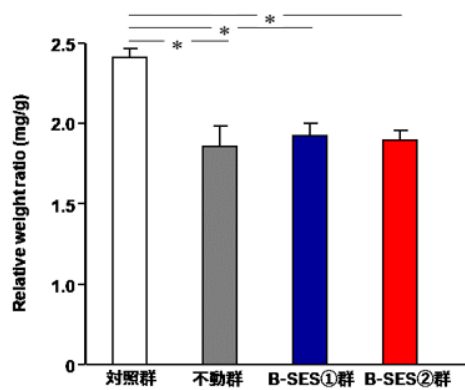


図2 相対重量比の比較

② 筋線維横断面積

各群の筋線維横断面積を比較すると、対照群と比較して不動群、B-SES①群、B-SES②群はい

ずれも有意に低値を示した。また、実験群の3群間を比較すると B-SES②群は不動群、B-SES①群より有意に高値を示した(図3)。

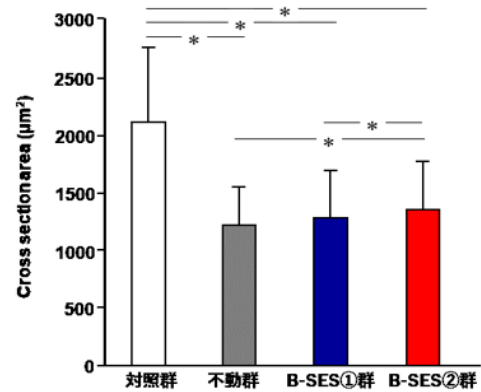


図3 筋線維横断面積の比較

2) 筋性拘縮の評価結果

① 足関節背屈可動域

各群の足関節背屈可動域を比較すると、不動1週後、2週後ともに不動群、B-SES①群、B-SES②群の3群すべて対照群より有意に低値を示した。しかし、実験群の3群間を比較すると、B-SES②群は不動1週後、2週後ともに不動群、B-SES①群より有意に高値を示した(図4)。

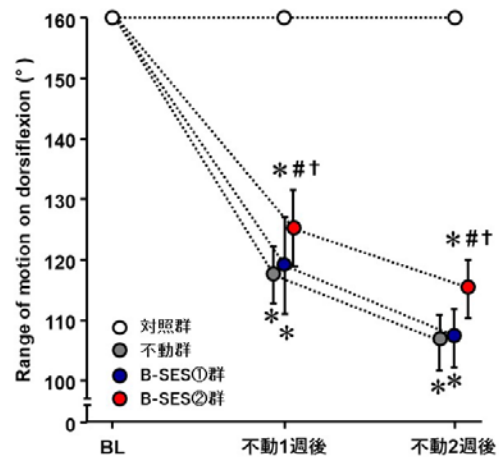


図4 足関節背屈可動域の推移

*: 対照群との有意差, #: 不動群との有意差
†: B-SES①群との有意差

② ヒドロキシプロリン含有量

各群のヒドロキシプロリン含有量を比較すると、不動群と B-SES①群は対照群より有意に低値を

示した。一方、B-SES②群は不動群より有意に低値を示し、対照群との有意差も認められなかった。(図5)

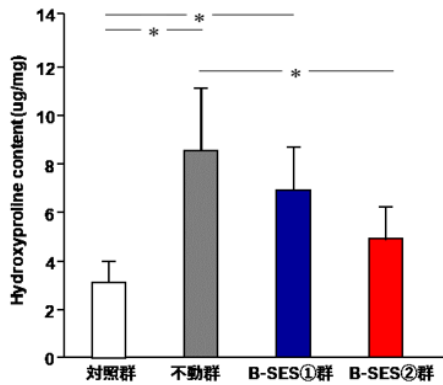


図5 ヒドロキシプロリン含有量の比較

3) 筋痛の評価結果

① 筋圧痛閾値

各群の筋圧痛閾値を比較すると、不動1週後、2週後ともに不動群、B-SES①群、B-SES②群の3群すべて対照群より有意に低値を示した。しかし、実験群の3群間で比較すると、不動1週後、2週後ともにB-SES①群とB-SES②群は不動群より有意に高値を示し、この2群間に有意差は認められなかった(図6)。

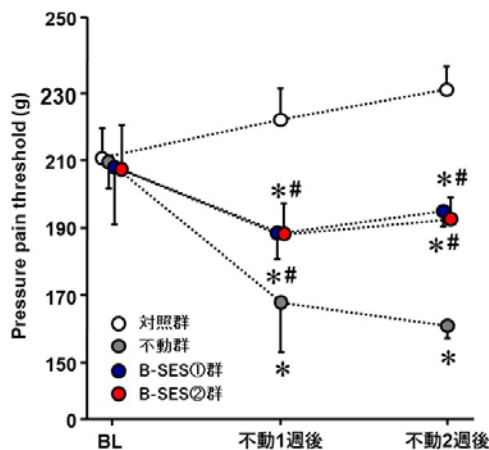


図6 筋圧痛閾値の推移

*: 対照群との有意差, #: 不動群との有意差

② NGF 含有量

各群の NGF 含有量を比較すると、不動群、B-SES①群、B-SES②群の3群すべて対照群より有

意に高値を示した。しかし、実験群の3群間を比較すると、B-SES①群、B-SES②群は不動群より有意に低値を示し、この2群間には有意差は認められなかった(図7)。

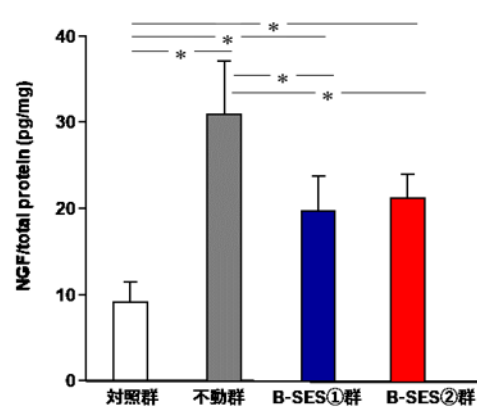


図7 NGF 含有量の比較

考察

筋萎縮の評価結果をみると、相対重量比に関しては実験群の3群間に有意差は認められなかったが、筋線維横断面積はB-SES②群が不動群やB-SES①群より有意に高値を示した。つまり、この結果はB-SES②群のみに筋線維萎縮の進行抑制効果がみられることを示唆している。加えて、筋性拘縮の評価結果をみると、不動1週後、2週後ともに足関節背屈可動域はB-SES②群が不動群やB-SES①群より有意に高値を示し、ヒドロキシプロリン含有量もB-SES②群が不動群より有意に低値を示した。つまり、この結果はB-SES②群のみに筋性拘縮の進行抑制効果がみられることを示唆している。ここで、B-SES①群とB-SES②群の刺激条件を比較すると、異なっているのは刺激サイクルと刺激時間であり、これは1回の介入における筋収縮頻度が2群間で異なることを意味する。具体的には1回の介入でB-SES①群は150回、B-SES②群は225回の筋収縮頻度であり、このことが介入効果に影響している可能性があると思われる。つまり、不活動によって惹起される筋萎縮ならびに筋性拘縮をB-SESを用いて予防するためには、筋収縮頻度が高くなる刺激条件が有効といえよう。

一方、筋痛の評価結果をみると、不動1週後、2週後ともに筋圧痛閾値はB-SES①群、B-SES

②群が不動群より有意に高値を示し、この2群間には有意差は認められなかった。また NGF 含有量に関しても B-SES①群、B-SES②群は不動群より有意に低値を示し、この2群間には有意差は認められなかった。つまり、この結果は B-SES①群、B-SES②群ともに筋痛の発生を軽度に抑える効果がみられることを示唆しており、筋痛に対するB-SESの介入効果には筋収縮頻度はさほど影響しないと思われる。沖田ら¹⁰⁾によれば、末梢組織が不活動に曝されると、感覚刺激入力が増弱・消失し、結果的に神経系にも何らかの変調をきたし、痛みの発生につながる可能性があるとして述べている。つまり、このような現象は骨格筋においても認められる可能性があり、事実、Ogaら⁷⁾は骨格筋を不活動に曝すと NGF が発現するとともに、一次侵害受容ニューロンの一つである C 線維の分布密度も増加することを明らかにしている。要するに、このような変化は感覚刺激を感知しやすい状態にするための骨格筋内で起こる可塑的变化であり、筋痛の発生メカニズムの一つと考えられている¹⁰⁾。このことを踏まえ今回の結果を考えると、筋収縮頻度が異なっても B-SES によって筋収縮運動を促すと、骨格筋に感覚刺激が入力され、NGF の発現増加といった骨格筋内での可塑的变化が軽減し、筋痛も軽度に抑えられたのではないかと推察される。しかしながら、今回の検索だけではメカニズムの全貌は明らかではなく、この点は今後の検討課題である。

以上、本研究の結果を総括すると、不活動によって惹起される筋萎縮、筋性拘縮、筋痛を B-SES を用いて予防するためには、筋収縮頻度が高くなる刺激条件が有効であると結論付けることができると思われる。しかし、本研究では日内介入頻度の影響などは明らかにできておらず、効果的な B-SES の刺激条件を明確にしていくためにはこれらの点の検討も今後必要と思われる。

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諸先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 仙波浩幸, 青木菜摘, 他: 理学療法士実態調査報告-2010年1月実施-. 理学療法学. 2010; 37: 188-217.
- 2) 沖田 実: 疼痛と拘縮の病態と発生メカニズムおよびエビデンスに基づく治療戦略-基礎研究の動向と臨床への応用-. 物理療法科学. 2020; 27: 1-6.
- 3) 田中なつみ: 不動によって生じる骨格筋内のマクロファージ集積のメカニズム-筋性拘縮の発生に関わる分子機構の検討-. 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻修士論文, 2017.
- 4) 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.
- 5) 本田祐一郎, 坂本淳哉, 他: 関節可動域制限に対する基礎研究の動向と臨床への応用-筋性拘縮の発生機序の解明ならびにエビデンスに基づいた治療戦略の開発を目的とした基礎研究-. 理学療法学. 2018; 45: 275-280.
- 6) 大賀智史, 関野有紀, 他: ラット足関節不動モデルの骨格筋における痛覚過敏と神経成長因子の変化. 日本運動器疼痛学会誌. 2014; 6: 107-113.
- 7) Oga S, Goto K, et al.: Mechanisms underlying immobilization-induced muscle pain in rats. Muscle Nerve. 2019; 61: 662-670.
- 8) 森谷敏夫: 運動できない人に優れた運動効果をもたらす電気刺激を用いた方法. スポーツメディスン. 2006; 18: 20-23.
- 9) 町田 響, 吉村萌華: 筋線維萎縮ならびに筋性拘縮に対するベルト電極式骨格筋電気刺激法の効果. 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. 2019; 15: 44-49.
- 10) 沖田 実, 松原貴子: 痛みの発生メカニズム. ペインリハビリテーション入門, 三輪書店, 東京, 2019, pp 23-33.

(指導教員 沖田 実)

歩行時下肢モーメントの推定法とその応用

ー筋電図, モーションセンサーを用いてー

大楠怜奈・中西 惇

理学療法において筋力の定量的評価は治療介入や機能予測に不可欠で、臨床では徒手筋力検査法やハンドヘルドダイナモメーターが多く用いられている。これらの方法は一定姿勢において特定筋群が等尺性収縮で発揮する最大筋力を測定している。一方、身体運動の多くは関節を軸とする体節の回転運動であるため関節モーメントの評価が望ましいが、その評価には、大がかりで高価な設備を用いることが一般的のため、臨床現場ではほとんど使用されていない。そこで本研究では、比較的安価な表面筋電図と9軸モーションセンサーを用いて歩行時の関節モーメントを推定する方法を検討した。ハーフスクワット、片脚立位での膝関節および伸展の3動作から膝関節と足関節モーメントの推定式を各個人に作成し、歩行動作の実測の関節モーメントと比較した。その結果、歩行時の関節モーメント推定は十分ではなく、移動に関する要素を加味する必要があると考えられた。

はじめに

理学療法は、『身体に障害のあるものに対し、主としてその基本的動作能力の回復を図るため、治療体操その他の運動を行わせ、及び電気刺激、マッサージ、温熱その他の物理的手段を加えること』と定義されている¹⁾。また、動作とは身体の空間位置を経時的に変位させる運動から成り立ち、これらの多くは関節を軸とする体節の回転運動である。この関節を軸に体節を回転させる力は関節モーメントと呼ばれ²⁾、関節運動に関与する主動筋や拮抗筋、共同筋などが同時に関与して回転運動を生じさせる筋力と重力等の外力の合力である。先行研究には足底挿板を装着した扁平足男児は、装着しない時よりも歩行での股関節外転モーメントの非対称性が低下した³⁾、人工膝関節全置換術後患者は階段降段動作において同年代健常者と比較して遠心性膝関節伸展モーメントを再現できない⁴⁾といった結果がある。このように、関節モーメントは動作時の筋力としてのみでなく、動的バランスや疾患特異動作においても定量的指標になりえる。よって理学療法において関節モーメントの評価は、治療介入や機能予測に望ましいと考えた。

現在、臨床では筋力の評価に徒手筋力検査法やハンドヘルドダイナモメーターが多く用いられているが、徒手筋力検査法は判断基準が主観的であり、ハンドヘルドダイナモメーターも測定する筋や姿勢において誤差を生じることがある。さらに、これらは一定姿勢において特定筋群が関節運動を伴わない等尺性収縮で発揮しえる最大筋力を測定しているに過ぎない。また、関節モーメントの評価には、三次元動作解析装置と床反力計を組み合わせた手法が一般的であるが、これらは高価で大がかりなため、臨床での使用が困難である。そこで、比較的安価な表面筋電図と9軸モーションセンサーを使って関節モーメントを推定する方法を検討しようと考えた。

先行研究で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ると報告されている⁵⁾。したがって筋電図を組み込むことでより現実的な評価につながると考えた。筋電図のデータは気象条件や貼付位置、動き方などによって再現性がないため臨床では動作をその場で評価する必要がある。また、先行研究で被験者を推定群と検証群に分けた動作ごとの推定値は実測値と高い相関を示していた⁶⁾。しかし臨床では

個人ごとにより汎用性の高い推定式を作るべきであると考え、よって本研究の目的を歩行以外の動作の筋電図、体節が重力となす角度のデータから歩行時の膝関節及び足関節モーメントを個別で推定可能か検討することとした。

準備・方法

1. 対象

対象者は、整形外科的疾患や皮膚に異常のない健康若年成人 30 名であった。このうち筋電図にアーチファクトのあった被験者を除外し、16 名のデータ(男女 8 名ずつ)を解析に使用した。対象者の属性を表 1 に示した。すべての対象者に研究の趣旨を十分に説明し、文書にて研究参加の同意を得た。

2. 方法

〈測定機器〉

- ・ロジカルプロダクト社製ワイヤレス小型 9 軸モーションセンサー(以下モーションセンサー、サンプリング周波数:1kHz):
下肢体節の角度情報を得る
- ・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。
- ・アニマ社製三次元動作解析装置および床反力計(以下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 60Hz):

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・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。

表 1 対象者情報

年齢 (歳)	23 ± 6.46
性別 (男/女、人)	8/8
身長 (cm)	164 ± 10.46
体重 (kg)	58 ± 11.58

- ・ロジカルプロダクト社製 8ch ロガー(以下 8ch ロガー):
記録した同期信号をもとに、データの時間軸を合わせた

〈準備〉

- ・被験者はハーフパンツを着用し、素足とする。
- ・表面筋電図のディスプレイ電極を右脚の以下の場所に 2 枚ずつ貼付する(図 1)。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)

- ・反射マーカは被験者の両側下肢の以下の場所に取り付けた(図 2)。

○上前腸骨棘

○大転子

○膝関節裂隙

○外果

○第 5 中足骨頭

- ・モーションセンサーの取り付け位置は以下の場所に鉛直成分(Z 軸)が各体節垂直になるように取り付けた(図 3)。

○大腿部(大転子と外側膝関節裂隙の中央)

○下腿部(外側膝関節裂隙と外果の中央)

○足部(足背の中央)

〈測定動作〉

○推定式作成の構成動作

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

○作成した推定式での推定動作

③歩行

※①②は上肢を胸の前で組み、①②は床反力計の上で実施し、③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。

※全ての動作は普通、速い、遅いの 3 つの速度で 3 度ずつ実施する。

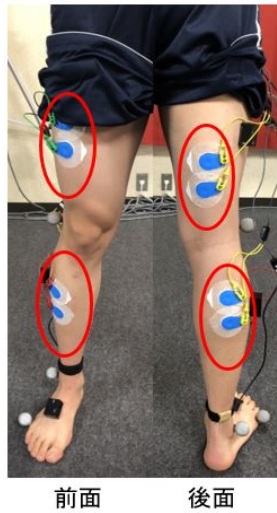


図 1 表面筋電図の貼付位置



図 1(左) モーションセンサーの貼付位置
図 3(右) 反射マーカの貼付位置

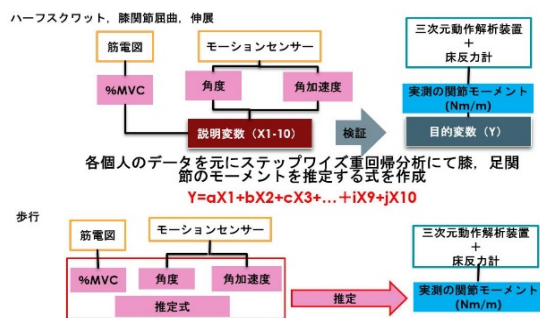


図 4 データの統計解析方法

※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と筋電図と 9 軸モーションセンサーを用いた新しい手法で同計測し、8ch ロガーに同期信号を記録することで時間軸を一致させた。

3. データの統計解析方法・手順

体節の角度については、関節角度の変化によって発揮される筋張力は異なるため、身体に加わる外力の中でも特に重力の影響を考慮する必要がある。そのため本研究では関節モーメントの推定において、重力に対しての体節のなす角度を用いることとした。なお、本研究では重力方向を基線として前方への移動を正の角度とした。

また、表面筋電図データの正規化を行うために、大腿四頭筋、ハムストリングス、前脛骨筋については徒手筋力検査法に準じて等尺性最大随意収縮時 (Maximum Voluntary Contraction: MVC) の筋活動を記録し、腓腹筋についてはカーレイズ動作を記録することで %MVC を求めた。

解析は、筋電図データ、9 軸モーションセンサーから得た角度・角加速度、三次元動作解析装置のデータをすべて 30Hz にダウンサンプリングした。統計解析には統計ソフト JMP Pro 14 (SAS Institute Inc.) を用いた。解析の流れを図 4 に示す。まずハーフスクワット、膝関節屈曲、伸展動作についてステップワイスの重回帰分析で目的変数を膝関節及び足関節モーメントの実測値として説明変数を筋電図から得られたデータ、9 軸モーションセンサーから得られた重力に対する体節の角度、角加速度として各個人の推定式を作成した。なお、推定式作成にあたり係数決定の有意水準は危険率 5% 未満とした。このとき、推定式の自由調整度 R^2 を求め、式に含まれたパラメータを個人間で比較した。その後推定式に、歩行動作の筋電図、重力に対する体節の角度、角加速度のデータを代入し、膝関節及び足関節モーメントの推定値を求めた。最後に推定値と実測値を Pearson の相関係数を用いて比較した。

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実施した。(承認番号 20070905)

結果

各個人の推定式の自由調整度 R^2 は表 2 のようになった。膝関節モーメントでは自由調整度 R^2 が一番高い値で 0.9692, 一番低い値で 0.7898 となった。足関節モーメントでは自由調整度 R^2 が一番高い値で 0.9059, 一番低い値で 0.5764 となった。足関節モーメントの推定式は膝関節モーメントの推定式と比較して当てはまりが悪かった。

各個人の推定式に入ったパラメータを表 3, 4 に示す。推定式に入ったパラメータ数には個人差がみられ、膝関節モーメントについては大腿角度, ハムストリングス, 大腿四頭筋の筋活動は

全員の推定式に組み込まれていた。また、足関節モーメントについては大腿角度が全員の推定式に組み込まれていた。被験者の中で推定値と実測値の相関係数が高かったものと低いものを図 5, 6 に示す。膝関節と足関節両方のモーメントにおいて推定値では実測値よりも大きな値が出ていた。また、足関節モーメントの実測値がほぼ 0 になっている遊脚期にも推定値が大きく出ている。

推定値と実測値との相関係数を表 5 に示す。今回の方法では歩行時の関節モーメント推定が十分に行うことができなかった。

表 1 自由調整度 R^2

ID	膝関節モーメント	足関節モーメント
A	0.8907	0.8064
B	0.9471	0.7985
C	0.9569	0.7131
D	0.9441	0.7306
E	0.9657	0.9052
F	0.9619	0.6858
G	0.9026	0.7563
H	0.9561	0.5939
I	0.9622	0.7532
J	0.9692	0.7567
K	0.9636	0.8413
L	0.8742	0.5827
M	0.9395	0.9059
N	0.9215	0.7752
O	0.9362	0.5764
P	0.7898	0.8532

表 3 膝関節モーメントの推定式に入ったパラメータ

ID	ハムストリングス	大腿四頭筋	下腿三頭筋	前脛骨筋	大腿角度	下腿角度	足部角度	大腿角加速度	下腿角加速度	足部角加速度	総パラメータ数
A	○	○	○	○	○	○	○		○		8
B	○	○	○	○	○	○	○				7
C	○	○	○	○	○	○	○	○	○		9
D	○	○		○	○	○	○	○	○	○	9
E	○	○	○		○	○	○		○	○	8
F	○	○			○	○	○	○	○	○	8
G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10
H	○	○		○	○		○	○		○	7
I	○	○	○	○	○	○	○	○			8
J	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10
K	○	○	○		○	○	○	○	○	○	9
L	○	○		○	○	○	○		○	○	8
M	○	○		○	○	○	○	○	○		8
N	○	○	○	○	○	○	○	○	○		8
O	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10
P	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10
採用数	16	16	11	13	16	15	15	12	13	10	

表 4 足関節モーメントの推定式に入ったパラメータ

ID	ハムストリングス	大腿四頭筋	下腿三頭筋	前脛骨筋	大腿角度	下腿角度	足部角度	大腿角 加速度	下腿角 加速度	足部角 加速度	総パラメー ター数
A	○	○	○		○	○	○	○	○		8
B	○	○	○	○	○	○	○				7
C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	10
D		○	○		○	○	○	○	○	○	8
E	○	○		○	○	○	○	○		○	8
F	○	○	○	○	○	○	○	○	○		9
G	○	○	○	○	○	○	○			○	8
H	○			○	○	○	○	○	○	○	8
I		○	○	○	○		○				6
J		○	○		○	○	○	○	○		7
K	○	○		○	○	○	○		○		7
L	○	○	○	○	○	○	○			○	9
M	○	○		○	○	○	○	○	○		8
N	○		○	○	○	○		○			6
O	○	○			○	○	○	○	○		7
P	○	○		○	○	○	○			○	8
採用数	13	14	10	12	16	15	15	11	10	7	

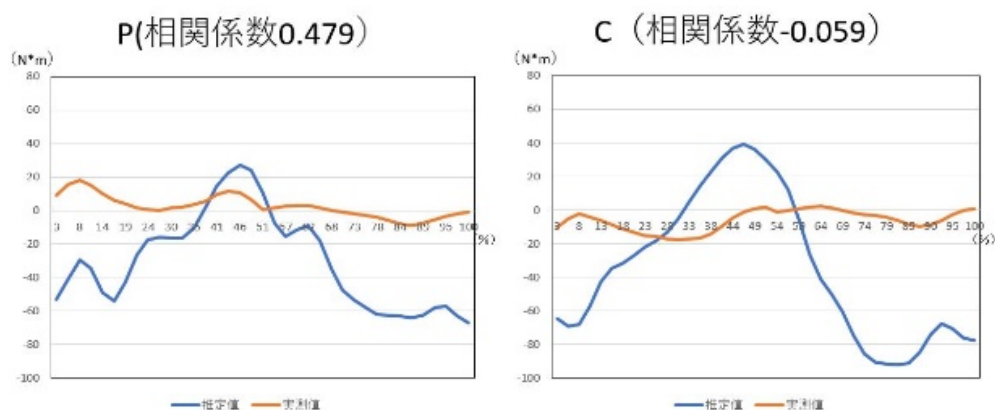


図 5 膝関節モーメントの推定値と実測値
縦軸は屈曲方向を+とする。横軸は歩行周期を示す。

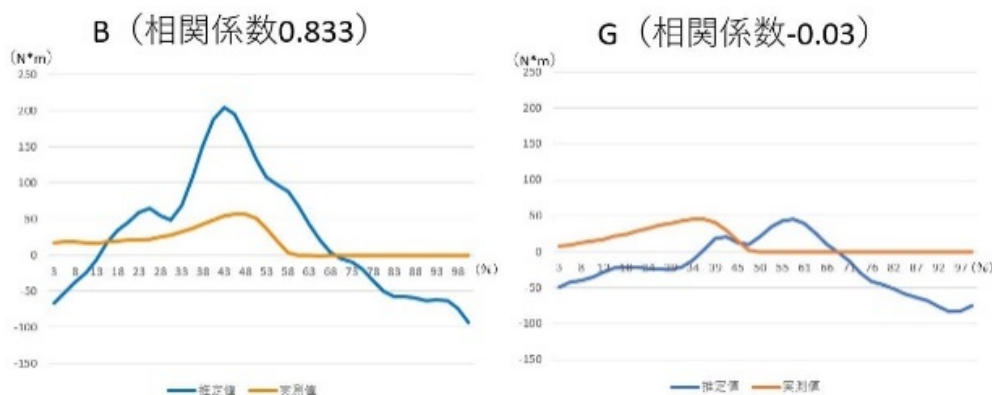


図 6 足関節モーメントの推定値と実測値
縦軸は背屈方向を+とする。横軸は歩行周期を示す。

表 5 推定値と実測値の相関係数

ID	膝関節モーメント	足関節モーメント
A	-0.370228683	0.375121945
B	0.182280674	0.813374348
C	-0.058865638	0.210385679
D	0.272873977	0.581735602
E	-0.467204737	0.597105789
F	0.22750595	0.37803139
G	0.072039514	-0.0027406
H	-0.633029581	0.338493563
I	-0.092484258	0.459892277
J	-0.516694697	0.259275805
K	-0.221966589	0.479565178
L	-0.391715527	0.447842226
M	0.264927826	0.294563825
N	-0.380035761	0.528178555
O	-0.100812139	0.688857385
P	0.478971628	0.24542988

考察

今回の検証では足関節モーメントの推定式の自由調整度 R^2 の値が膝関節モーメントのものに比べて低かった。これは推定に用いる動作の中に意図的に足関節の運動が伴う動作がハーフスクワットしかなかったことから膝関節モーメントと比べて当てはまりに違いがみられたことが考えられ、今後は測定動作の再考し改善を図る。

次に個人間で推定式に含まれるパラメータに差が見られた。本研究では推定式に含まれるパラメータの差による影響について考察するに至らなかったため、今後被験者を増やすことで検証していくこととする。

次に推定値が実測値よりも大きかった。これは、歩行動作と推定式を構成する動作の違いによるものと考ええる。歩行は立脚期には前後方向への加速度が発生する。遊脚期には前後方向への加速度に加え、振り子運動が発生する。振り子運動中は慣性力と重力による角度変化を制御するために筋活動が生じる⁷⁾。一方、推定式を構成する動きは移動を伴わないため前後方向への加速度が発生せず、振り子運動ではなく関節モーメントによる運動が多い動作である。よって推定式では前後方向への加速度と振り子運動を十分

に考慮できておらず、慣性力を制御するための筋活動が関節モーメントとして推定値に含まれていると考えられる。このことから歩行周期全体にわたって推定値のモーメントの波形が大きくなっていると考える。

最後に足関節モーメントの遊脚期において実験結果では実測値がほぼ 0 の値になっていることに対し、推定値では大きなモーメントの値が発生していた。実測値については三次元動作解析装置において遊脚期には生体を剛体モデルとして床反力計と関節角度から関節モーメントを計算する方法を用いており⁸⁾、足関節モーメントの値がほぼ 0 になっている。しかし慣性力と重力により生じる関節角度を制御するための筋活動が生じており、関節角度も変化している^{9)・10)}。そのため今回のように筋電図と組み合わせ、筋収縮も考慮したより生体に近いモデルでは遊脚期にもモーメントが発生する可能性もあると考えられる。

本研究の限界

本研究の限界として、対象者が若年健常者に限局されていること、矢状面の関節モーメントのみ推定しているためその他の運動方向を考慮できていないということが挙げられる。

まとめ

本研究の方法では歩行モーメントの推定を十分に行うことができなかった。今後推定方法の精度を高めるには対象者の数を増やすに加え、測定動作の再考、解析に使用する項目の見直しを行う必要がある。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導・ご尽力賜りました鶴崎俊哉准教授をはじめ、ご協力いただいた実験協力者の皆様、研究室関係各位に厚く御礼申し上げます。

(指導教員:鶴崎俊哉)

参考文献

- 1) 厚生労働省:理学療法士および作業療法士法。 <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingi-kai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000168998.pdf> (2020年12月16日閲覧)
- 2) 山本澄子:身体運動のバイオメカニクス, 理学療法学, 2003;18(3):109-114
- 3) Amirali J et al.: The effect of foot orthoses on joint moment asymmetry in male children with flexible flat feet, Journal of Bodywork and Movement Therapies, 2018; 22 (1) 83-89
- 4) 古本太希他:人工膝関節全置換術後患者の階段降段動作では同年代健常者の遠心性膝関節伸展モーメントを再現できていない, 理学療法学, 早期公開論文, https://www.jstage.jst.go.jp/article/rigaku/advpub/0/advpub_11777/_pdf/-char/ja
- 5) 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.
- 6) Matsumura U, Tsurusaki T, et al. : Possible predictive formulas for quantitative and time-based estimation of muscle strength during motion. Journal of Physical Therapy Science. 2020;32(1);27-32
- 7) Jacquelin Perry:ペリー歩行分析 正常歩行と異常歩行, 医歯薬出版株式会社, 東京, 2007, 2-97
- 8) 石川朗, 種村留美:理学療法・作業療法学テキスト 運動学実習, 中山書店, 東京, 2016, 146-147
- 9) 江原義弘他:関節モーメントによる歩行分析:医歯薬出版株式会社, 東京, 1997, 13-24
- 10) 中村隆一他:基礎運動学第6版補訂:医歯薬出版株式会社, 東京, 2010, 379-401

乳児の四つ這い ～発達における動作の効率化について～

河村彩加

要旨

乳児期における神経発達と運動発達は互いに影響し合っており、発達の過程で脳では神経回路の刈り込みと強化が起こっている。神経回路の変化は運動の試行錯誤によって起こっており、運動の効率化や認知機能の発達にも関与している。本研究では乳児の四つ這い動作に着目し、その質的变化が運動の効率化に向かって起こると仮説を立て、この仮説を検証した。対象は研究に同意が得られた42名の乳児で、独立歩行獲得まで1～2週おきにデータ収集が可能であった23名を分析対象とした。ハイハイ動作分析基準を用いてコード化したハイハイ動作を、乳児ごとに前半と後半に分けたのち集計し比較検討した。結果として、後半において頻出する身体の動かし方は前半からすでに出現していることがわかった。また、神経系の変化とともに動作が効率化していくという学習プロセスが客観的に証明され、四つ這い動作が経験を通して質的に変化していることが示唆された。

I. はじめに

人の脳細胞数は、出生時には成人と変わらないといわれているが脳の重量は3分の1程度でしかなく、成人のような運動行動は不可能である。これは、出生時点での脳の神経発達が未熟だからといえる。神経発達とは主に2つの要素から構成されている。一つは神経の髄鞘化(ミエリン化)であり、もう一つはシナプス形成とそれに伴う神経回路の形成である¹⁾。ヒトの脳は出生時には未完成で、シナプス密度は出生直後に増加し、生後8か月から3歳ほどで人生のピークを迎えその後減少する。この時神経回路は、使用頻度が高いものは強化され、使用頻度の低いものは刈り込まれる。これにより動作は効率的になり、高度な運動や思考が可能になる。これはEdelmanの神経細胞群選択説(The neuronal Group Selection Theory: NGST)に基づくものである²⁾。また、McGraw³⁾は「中枢神経系は大きく大脳皮質と皮質下の神経核に区分され、誕生の時点では大脳皮質は運動を制御するほど機能しておらず、新生児の運動は皮質下に仲介される。大脳皮質の機能が向上するにつれて、運動機能を制御するようになる。これにより運動の制御・統合が促進される。」と述べている。このような神経回路の変化が動作の試行錯誤によって起こり、運動の効率化や認知機能の発達にも関与している⁴⁾。

これらから、神経発達と運動発達は互いに影響しあっていると考えられる。

乳児の運動発達は内在する観察できない運動のレパートリーと、観察できる運動のバリエーションがあり、レパートリーの中からバリエーションを選択する能力をバリアビリティという。運動発達が進むと、レパートリーが増えるとともにバリアビリティが向上し、その時の条件に合ったより効率的な動きを選択するために、観察されるバリエーションが収束する。

四つ這いは手と膝で支持して体幹を空中で維持する動作であり、体重支持と体重移動が同時に起こる。また、相反性の肢運動や上下肢の対角線上の同時運動が必要となる。つまり、運動学習が盛んな発達段階といえる。乳児は仰向けで寝た状態からうつぶせ、四つ這いと徐々に視線が高くなっていく。そうするとさらに遠くを見渡すことができ、周囲のものに興味をそられることになる。また、自我の欲望に引っ張られる形で自分の体を動かそうと努力し、運動能力を発達させる。こうすることでバランス能力の発達、運動・感覚機能の発達、空間認知機能や知的発達が促進される。⁵⁾個人差はあるが、生後8か月前後で四つ這いができるようになると言われており、つかまり立ちをし、一人歩きできるようになる1歳ごろまで見られる。先行研究ではハイハイ動作のバリエー

ション数の増減は、運動学習の過程を反映していると考えられている⁹⁾が、乳児の四つ這いの発達過程における質的な変化に着目した研究は見られない。そこで本研究では、集積した四つ這いのコードを前半と後半で分け比較し、そのコードに質的な変化が認められるのかを検証した。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は長崎市近郊の保育園を利用している乳児および本研究室に継続的な訪問が可能な乳児で、本研究に関する説明を受け、研究協力に保護者からの同意が得られた神経学的・整形学的に問題のない乳児であった。

2. 撮影方法

対象児のハイハイ動作を 6 台の IP カメラ (IO DATE Qwatch 型番 TS-WLCAM) で同時に撮影した。撮影は場所の広さに合わせて撮影範囲を設定し、カメラは正方形の四つ角に 4 台、支柱の約 175 cm の高さに 2 台設置し、可能な限り前後左右、上方からの動作が映るよう同時に 6 方向から撮影した (図 1)。撮影の間隔は 1~2 週間で、撮影期間は研究参加への同意が得られてから独立歩行獲得までとした。



図 1 撮影方法

○:カメラの位置

3. 分析方法

本研究では、ハイハイ動作を歩行周期に準じて定義し、対象児の右(または左)上肢が床から離れた時点から、移動のための体幹の動きが見られ、再び右(または左)上肢が床から離れるまでを 1 サイクルとしている。

① 6 台のカメラで撮影された動画は、分析対象となっている場面が明確となるように、画面内に何サイクル目かを表示するように編集した (図 2)。



図 2 編集された動画例

②動画を再生しながら評価用紙にサイクルごと各項目の数字を記入していく (動作のコード化)。撮影動画の分析には当研究室が開発した「ハイハイ動作分析基準(第 6 版)」⁷⁾を用いた。この分析基準は、三次元動作解析機のような大掛かりな装置を使用せず、場所を問わず乳幼児の自然なハイハイ動作を分析でき、保育士や保護者などの動作分析について専門的な知識がない者でも扱えるというコンセプトの元に考案された。コード化に関する項目は大項目 I~IV、小項目計 24 項目からなる (表 1)。

各小項目に 5~7 個の選択肢を設定し、その中から検査者が判断したものを選択しコード化を行うものとする。選択肢の中には、動画の角度等により観察ができないためにコード化できない場合に選択する「0. コード化できない」、基準の中に適切な選択肢がない場合に選択する「9. コードに該当するものがない」を各小項目の中に含んでいる。

③各体節(上肢・下肢・頭部・体幹)の動作のバリエーション数(コードの種類の数)を集積し、乳児ごとに集積したコードの四つ這い段階を前半と後半に分け、頻出するバリエーションを比較した。

表 1 ハイハイ動作分析基準の項目

I. ハイハイのパターンおよび上肢の使い方に関する項目	
-1.	ハイハイの種類
-2.	右上肢の使い方(支持期)
-3.	左上肢の使い方(支持期)
-4.	上肢の動かし方
-5.	上下肢の動かし方の組み合わせ
-6.	上下肢を動かすタイミング
II. 頭部の位置および動きに関する項目	
-1.	右上肢を前に出す時(左上肢で支持している時)の頭の傾き方
-2.	右上肢が床に着いた時の頭の上がり方
-3.	左上肢を前に出す時(右上肢で支持している時)の頭の傾き方
-4.	左上肢が床に着いた時の頭の上がり方
-5.	身体を前進させる時の頭の動き
III. 体幹の動きに関する項目	
-1.	右上肢を前に出す時(左上肢で支持している時)の上部体幹の傾き方
-2.	左上肢を前に出す時(右上肢で支持している時)の上部体幹の傾き方
-3.	右下肢を前に出す時(左下肢で支持している時)の下部体幹の傾き方
-4.	左下肢を前に出す時(右下肢で支持している時)の下部体幹の傾き方
-5.	脊柱の伸展
-6.	右下肢を前に出す時(左下肢で支持している時)の脊柱の側彎
-7.	左下肢を前に出す時(右下肢で支持している時)の脊柱の側彎
IV. 下肢の使い方に関する項目	
-1.	右下肢の支持の仕方(左下肢を前に出すとき)
-2.	左下肢の支持の仕方(右下肢を前に出すとき)
-3.	右下肢が床についた時の膝の位置
-4.	左下肢が床についた時の膝の位置
-5.	右足部の使い方
-6.	左足部の使い方

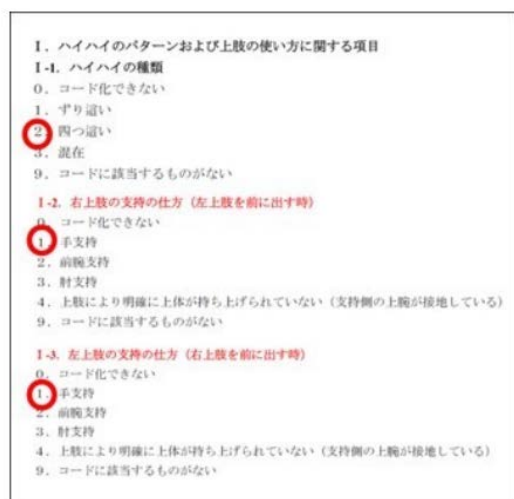


図 3 動画分析(コード化)の流れ

図 3 は上肢における動作評価の例(一部抜粋で、項目 I-1 が四つ這い、項目 I-2 が手支持(右)、項目 I-3 が手支持(左)の場合、「211」というコードになる。そして上肢・下肢・頭部・体幹それぞれのコードをつなぎ合わせ 1 つのバリエーションとした。

なお、バリエーション数の集積にあたっては、撮影日に見られたバリエーション数をただカウントするのではなく、前回の撮影日までに見られた

バリエーション数(バリエーションの種類の数)に加算する形をとった。

本研究は、長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て行っている(承認番号 18061431)。

III. 結果

今回、研究に同意を得られた 42 名の乳児から、四つ這いをしない 2 名、転園や体調不良などによるデータ不足の 17 名を除外し、計 23 名の対象児のデータを分析対象とした。表 2 は、対象児 23 名の四つ這い開始の日齢と、独立歩行獲得の日齢を示している。四つ這い開始日の平均は 291 日、独立歩行獲得日は 411 日であった。標準偏差はどちらも 40 日ほどあり、乳児により個人差がみられた。本研究における独立歩行開始の最大日齢は 490 日であり、これは WHO が規定する正常発達の範囲内に含まれる。

表 3 に全ケースにおけるバリエーション数と一人当たりのバリエーション数を前半と後半で比較したものを示す。全ケースにおけるバリエーション数は 382 から 185 に減少し、一人当たりのバリエーション数も中央値が 11 から 5 に減少した。

図 4 は、四つ這いの全身コードを前半と後半で比較したものである。頻出するコードの上位 5

表 2 対象児の四つ這い開始日齢と歩行獲得日齢

	性別	四つ這い開始	独立歩行開始
caseA	m	251	425
caseB	m	273	386
caseC	m	363	490
caseD	m	308	422
caseE	f	274	421
caseF	m	319	439
caseG	f	307	392
caseH	f	284	450
caseI	f	278	416
caseJ	f	260	403
caseK	m	307	363
caseL	m	197	325
caseM	m	253	387
caseN	m	229	336
caseO	m	296	365
caseP	m	326	480
caseQ	f	361	427
caseR	m	251	314
caseS	m	292	432
caseT	m	318	409
caseU	m	253	465
caseV	m	341	460
caseW	f	362	460
平均		291.4	411.6
標準偏差		42.6	46.9

表 3 観察されたバリエーションの総数と一人当たりのバリエーション数

	前半	後半
総数	382	185
中央値	11	5
最小値	5	2
最大値	26	17

位までを示している。バリエーションの内容を見てみると、後半で頻出するバリエーションは前半でも出現していた。バリエーション数が減少していたことと合わせると、これは動作が収束したといえる。

また、全身のバリエーション数が大きく減少しているという結果を受け、具体的にどの身体部位のバリエーションが減少しているのかを分析した(表 4)。頸部以外でのバリエーションが減少し、中でも特に体幹で大きな変化が見られた。変化が見られた体幹のバリエーションの内容を表 6 に示す。体幹では、全身のバリエーションと同様に後半で頻出するバリエーションは前半でも出現しており、動作は収束しているといえる。また、体幹コードのⅢ-6・Ⅲ-7 では下肢を前に出すときの脊柱の側弯を表しており、体幹の頻出するコード⑤では 43 となっている(表 5)。Ⅲ-6における選択肢 4 は「脊柱・骨盤に変化はない」、Ⅲ-7 における選択肢 3 は「右下肢を出すときに脊柱はほぼ変化しないが、骨盤の右側が進行方向へ動く」ことを示しており、このことから後半で脊柱の動きに左右差が見られることがわかる。

	前半	後半
頻出コード①	2111211313122223322111P	2111211313122223322111P
頻出コード②	2111211111122223322111P	2111211313122224422111P
頻出コード③	2111211313122224422111P	2111211111122223322111P
頻出コード④	21112113131222244221111	21112111111222244221111
頻出コード⑤	211121131312222144221111	21112113131222231221111

図 4 四つ這いのバリエーション

表 4 部位別バリエーション数

	前半	後半
上肢	8	2
頸部	34	34
体幹	138	45
下肢	55	38

表 5 体幹のバリエーション比較

	前半	後半
頻出コード①	2222233	2222233
頻出コード②	2222244	2222244
頻出コード③	2222200	2212233
頻出コード④	2212233	2222231
頻出コード⑤	2222144	2222243

IV. 考察

全身のコードの数では、前半から後半にかけてバリエーション数が減少していた。後半で頻出するバリエーションは前半でも出現しており、バリエーション数の総数が減少していた。前半から後半にかけて使われ続けていた動きがおそらく効率的な動きであると推察できる。また、コードの内容を前半後半で比較してみると、同じ全身コードは3組あり、残りの4つのコードは部位別のコードの組み合わせの違いによるものであることが分かった。したがって、後半において頻出する身体の動かし方は、前半からすでに出現していることがいえる。

身体部位別のバリエーション数では、後半で減少していた。特に体幹での変化が大きく、全身の運動パターン数の減少に体幹の動きの変化が大きく関わっている可能性があると考えられる。体幹のコードについては、バリエーション数は前半から後半にかけて減少するが、部位別でみると特に体幹での変化が大きいたことが分かった。体幹も、全身同様に後半で頻出するバリエーションは前半でも出現しており、バリエーション数が減少していることと併せて考えると、前半から使用されていた動きが後半でも引き続き使われており、残った動きがおそらく効率的な動きであると推察できる。

全体を通して、前半では雑多だった四つ這いの運動パターンのうち、使用頻度の多かった身体運動が選択され、後半においてより積極的に使用されていた。部位別にみると、特に体幹の動きが後半にかけて選択的に減少していた。これらから、四つ這いにおいて体幹運動の発達が全身運動パターンの収束に関与している可能性が示唆された。

本研究では、動作が効率的な方向に収束したことが証明され、これは中枢神経系の変化によるものであると推察でき、四つ這い動作が経験を通して質的に変化していることが示唆された。また、四つ這い動作における効率化には体幹の動きの安定化が特に関与している可能性が示唆され、四つ這いの発達における役割として、移動による感覚情報の処理から認知機能の向上が望めるほか、体幹の安定化に必要な学習がなされ座位や立位での姿勢保持の向上、これによる上肢機

能の向上、さらには知的機能の向上にも影響があるのではないかと考える。

謝辞

動画撮影にあたっては、ご協力いただきました乳児とその保護者様、保育園のスタッフの皆様、分析にあたってはお忙しい中ご尽力いただきました鶴崎研究室所属の皆様へ心より御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 松本勝信: 脳の機能の発揮と教育 <http://www.osaka-kyoiku.ac.jp/~katunobu/topics/topics002.htm> (2020年12月22日引用)
- 2) Edelman GM: Neural Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection. Basic Books, New York, 1987.
- 3) 山本尚樹: 運動発達研究の理論的基礎と課題: Gesell, McGraw, Thelen, 三者の比較検討から. 発達心理学研究. 2014;25:183-198.
- 4) Hadders-Algra M: Variation and Variability: Key words in human motor development. Phys Ther. 2010; 90(12):1823-1837.
- 5) カイマール良子: 乳児のはいはいに関する調査報告. 発育発達研究. 2017;76:1-7.
- 6) 李 瑛熙, 松村海: ハイハイ動作のバリエーション数変化に関する検討. 長崎大学医学部保健学科理学療法専攻卒業研究論文集. 2015;11:62-67. <http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/physical/argh.html> (2020年12月22日引用)
- 7) 鶴崎俊哉, 寺尾瞳: ハイハイ動作分析基準の開発と研究. 理学療法科学. 2017;32(2):323-383.
- 8) 文部科学省ホームページ: 幼児期運動指針 https://www.mext.go.jp/a_menu/sports/undousisin/1319771.htm (2020年12月22日引用)
- 9) Xiong QL, Hou WS, Xiao N, et al.: Motor Skill Development Alters Kinematics and Co-Activation between Flexors and Extensors of Limbs in Human Infant Crawling. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabilitation Eng. 2018; 26(4):780-787.

- 10) Walle EA: Infant social development across the transition from crawling to walking. Front. Psychiatry (Open Access). 2016; 7:27 June Article number 960.
- 11) Hadders-Algra M: General movements: A window for early identification of children at high risk for developmental disorders. Review J Pediatr. 2004; 145(2 Suppl):S12-8.

(指導教員 鶴崎俊哉)

ラット変形性膝関節症モデルに対する低強度の

筋収縮運動の疼痛軽減効果の検討

—破骨細胞の動態に着目して—

管 恭徹・土橋美鈴

要旨

変形性膝関節症(以下, 膝 OA)に対する運動療法の疼痛軽減効果は多くの無作為化比較試験において明らかにされており, 最近では, 滑膜炎をはじめとした痛みの病態に対する運動療法の効果検証が進められている. 軟骨下骨における破骨細胞の増加は進行期から末期膝 OA における痛みの病態の一つと考えられているが, このような病態に対する運動療法の効果についてはこれまで明らかにされていない. そこで, 本研究ではラット膝 OA モデルに対する低強度の筋収縮運動が痛みと破骨細胞の動態におよぼす影響について検討した. その結果, 低強度の筋収縮運動を負荷すると患部の圧痛閾値が改善し, 軟骨下骨における破骨細胞数の増加が抑制されていた. 以上の結果から, 低強度の筋収縮運動による膝 OA の疼痛軽減効果のメカニズムには, 軟骨下骨における破骨細胞の動態が関与しているのではないかと推察される.

はじめに

変形性膝関節症(以下, 膝 OA)は, 関節軟骨や軟骨下骨の退行性変化を基盤とした関節疾患であり, その主症状は罹患関節を中心とした痛みである. 膝 OA では, 長期間にわたり関節軟骨や軟骨下骨の変性が進行するため, 痛みも長期間持続し, 慢性疼痛に発展することも少なくない. そのため, 痛みの病態解明と効果的な疼痛マネジメントの確立が進められている.

膝 OA の痛みの病態については, 関節軟骨の摩耗によって生じる二次的な滑膜炎が深く関与していることが知られている. 具体的には, 関節軟骨の摩耗により遊離した小片を滑膜細胞が貪食するとインターロイキン(interleukin)-1 β をはじめとした炎症性サイトカインを産生するようになり滑膜炎が発生する. これ続いて, 滑膜に好中球やマクロファージといった炎症細胞が集積するようになり, これらの細胞も炎症性サイトカインや神経成長因子(nerve growth factor, 以下, NGF), プロスタグランジン E₂などを産生し, 炎症が増強・持続し, 痛みが惹起される¹⁾. 中でも, マクロ

ファージは膝 OA の滑膜炎において中心的な役割を果たしているとされている. このマクロファージは, 炎症を助長し, 痛みを惹起する物質を産生する炎症性(M1)マクロファージとIL-10などの抗炎症性サイトカインを産生し, 炎症を抑える作用を有する抗炎症性(M2)マクロファージに大別されることが知られている²⁾. 前述したように, 膝 OA の滑膜炎では M1 マクロファージが M2 マクロファージと比べて増加しており, 滑膜炎が持続するため, 膝関節の痛みが持続するとされている³⁾.

膝 OA が進行すると, 滑膜炎に加えて関節軟骨直下に存在する軟骨下骨における変化も痛みの病態に加わることが指摘されている. Zhu ら⁴⁾のマウスを用いた基礎研究では, 膝 OA が進行すると軟骨下骨では破骨細胞が増加し, これがニューロンの軸索伸長を促進する物質を産生することで軟骨下骨における一次感覚ニューロンの分布密度が増加することが示されている. また, 破骨細胞の活性化を抑制する薬物を投与するとこれらの変化が抑制され, 痛みが軽減することも

示されている。このような知見から、膝 OA が進行すると軟骨下骨における破骨細胞の動態が痛みの病態に加わるようになって考えられている。

一方、運動療法は世界各国の膝 OA の診療ガイドラインにおいて中核的治療に位置づけられており、その実施が強く推奨されている。そして、最近では、運動療法が膝 OA の痛みの病態におよぼす影響についても検討が進められている。具体的には、所属研究室の先行研究⁵⁾では、ラット膝 OA モデルに対して低強度の筋収縮運動を負荷すると患部の圧痛閾値や患部の遠隔部の二次性痛覚過敏が改善し、これには滑膜における M1 マクロファージの減少と M2 マクロファージの増加といった変化が関与することが示唆されている。つまり、低強度の筋収縮運動を負荷すると滑膜炎が軽減することで、痛みが改善すると考えられる。しかし、これまでに運動療法が軟骨下骨の破骨細胞の動態におよぼす影響については検討されていない。そこで本研究では、ラット膝 OA モデルを用いて電気刺激誘発性の低強度の筋収縮運動を負荷し、痛みと軟骨下骨における破骨細胞の動態におよぼす影響について検討した。

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 15 匹を用い、これらを①モノヨード酢酸 (Monoiodoacetic acid, 以下, MIA) を右膝関節腔内に 2mg を投与し、膝 OA を惹起させた後、35 日間通常飼育する OA 群 (n=5)、②同様の方法にて右膝関節に OA を惹起させた後、35 日間通常飼育する過程で低強度の筋収縮運動を負荷する運動群 (n=5)、③MIA 投与の疑似処置として右膝関節腔内に生理食塩水を投与した後、35 日間通常飼育する疑似処置群 (n=5) に振り分けた。なお、本研究は長崎大学動物実験委員会にて承認を受けた後、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支援センター・動物実験施設において実施した。(承認番号: 1108310948)

2. 膝 OA モデルの作製方法

OA 群および運動群の各ラットに対しては、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、30 ゲージの注射針 (NIPRO 社) を膝蓋靭帯の直上に刺入し、生理食塩水 25 μ L に溶解した MIA 2mg を右膝関節腔内に投与した。なお、疑似処置群の各ラットに対しては、同様の手順で生理食塩水のみを右膝関節腔内に投与した。

3. 低強度の筋収縮運動の実施方法

運動群のラットに対しては、MIA 投与後 15 日目から電気刺激誘発性の低強度の筋収縮運動を負荷した。具体的には、前述の 3 種混合麻酔薬を腹腔内へ投与して麻酔した後、低周波治療器トリオ 300 (伊藤超短波社製) を用いて、刺激周波数 50Hz, パルス幅 250 μ sec, 刺激強度 2~3mA の条件で、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した。なお、筋収縮運動は週 5 回 (20 分/日) の頻度で 3 週間負荷した。

4. 行動学的評価

患部である右膝関節の圧痛閾値について、ランドルセリット式鎮痛効果測定装置 (Ugo Basile 製) を用いて評価した。具体的には、覚醒下にて、右側膝関節裂隙外側部に圧刺激を加え、後肢の逃避反応が出現する際の加圧重量 (g) を測定した。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、これらの測定は、MIA および生理食塩水の投与前日と、投与した後は 4 日目, 7 日目, その後は 7 日毎に 35 日目まで行った。また、実験開始前にはハンドリングを行い、ラットを測定環境に馴化させた。

5. 試料作成

実験期間終了後、麻酔下のラット左心室より生理食塩水を灌流して脱血を行い、続いて、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。灌流固定後は右側膝関節を摘出し、4% パラホルムアルデヒドにて 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。

6. 組織学的検索

パラフィン包埋した試料より 5 μ m 厚の薄切切片を作製し、Safranin O 染色に供し、光学顕微鏡下にて観察した。そして、軟骨下骨の組織学的な変性について国際変形性関節症学会 (Osteoarthritis Research Society International, 以下, OARSI) が推奨する組織学的スコアに基づいて評価した。

7. 組織化学的検索

薄切した切片の一部は、軟骨下骨における破骨細胞を可視化するため、酒石酸耐性酸性フォスファターゼ (tartrate-resistant acid phosphatase; TRAP) に対する組織化学的染色に供した。そして、光学顕微鏡下にて破骨細胞数を計測した後、顕微鏡用デジタルカメラを用いて染色像を撮影した。得られた画像を用いて軟骨下骨における骨髓腔辺縁の長さを計測し、1mm あたりの破骨細胞数を算出した。

8. 統計学的解析

膝関節の圧痛閾値の比較には、二元配置分散

分析を適用した。また、組織学的検索による軟骨下骨の組織学的な変性の比較には、kruskal-Wallis 検定を適用した。各検定において有意差を認めた場合は、事後検定として Scheffe 法を適用した。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. 右膝関節の圧痛閾値の評価

OA 群および運動群の右膝関節の圧痛閾値は擬似処置群のそれと比べて MIA 投与後 4 日目以降は実験期間を通して有意に低値を示した。また、この 2 群を比較すると、MIA 投与後 14 日目までは有意差を認めなかったが、MIA 投与後 21 日目以降において、運動群は OA 群と比べて有意に高値を示した (図 1)。

2. 軟骨下骨の組織学的所見

擬似処置群の染色像では、赤く染色した関節軟骨の直下に明瞭な骨梁と骨髓腔が認められた。一方、OA 群および運動群では関節軟骨はほとんど消失しており、軟骨下骨が露出していた。ま

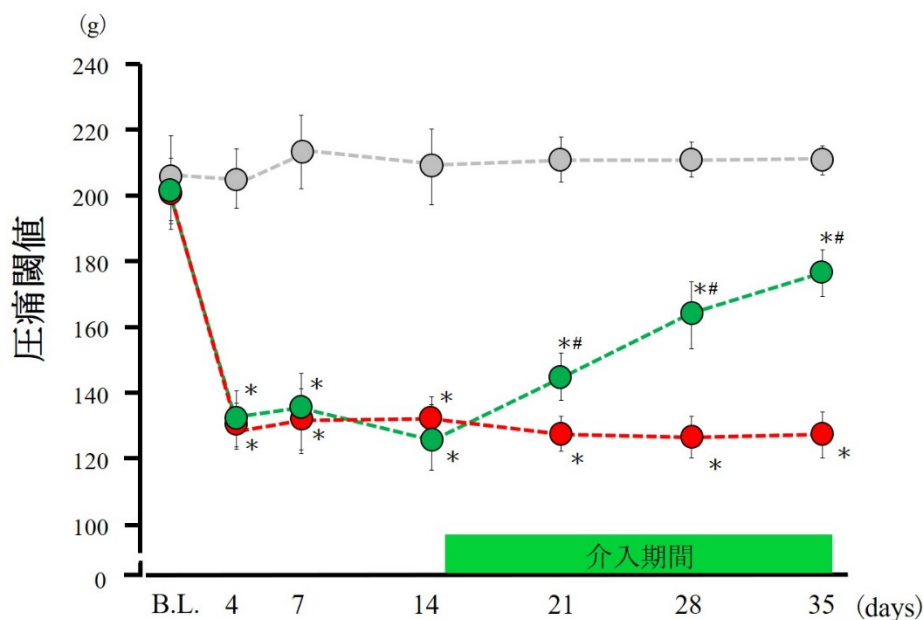


図 1 膝関節の圧痛閾値の変化

灰色:擬似処置群, 赤:OA 群, 緑:運動群.

*:擬似処置群との有意差. #:OA 群との有意差. P<0.05. 平均値±標準偏差.

た, OA 群および運動群の軟骨下骨では, 関節軟骨消失後の代償反応とされる異型軟骨形成や線維芽細胞の集積が認められた(図2). そして, これらの染色像について OARSI スコアに基づい

て評価したところ, OA 群および運動群は擬似処置群と比べて有意に高値を示し, この 2 群間に有意差は認められなかった(図3).

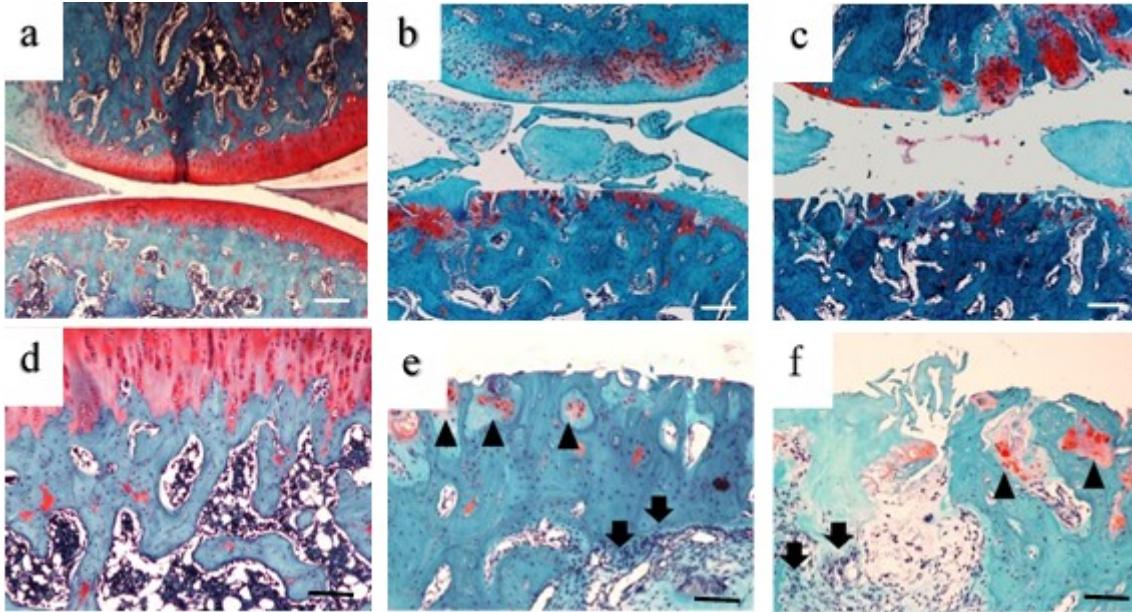


図 2 軟骨下骨のサフラニン O 染色像

a, d: 擬似処置群, b, e: OA 群, c, f: 運動群

上段: bar=200µm, 下段: bar=50µm, 矢頭: 異形軟骨形成 矢印: 線維芽細胞の集積

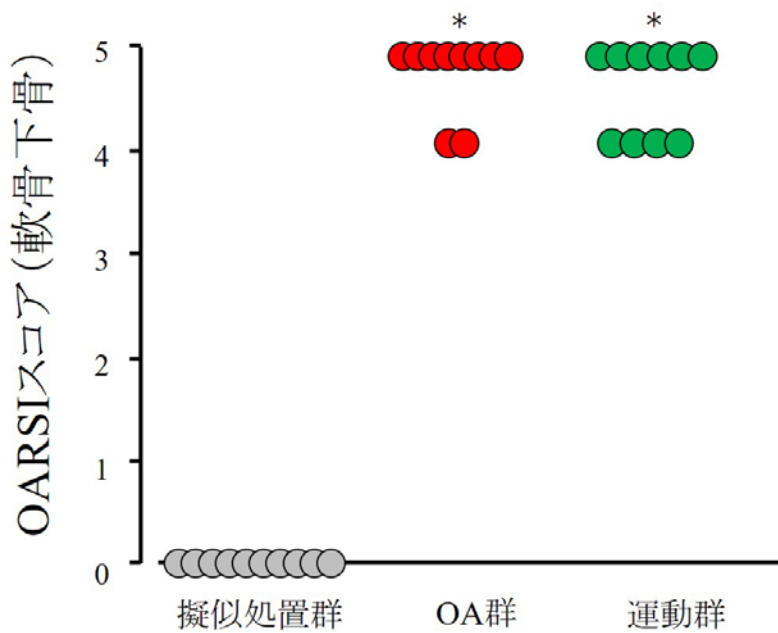


図 3 軟骨下骨の変性スコア

*: 擬似処置群との有意差. $P < 0.05$

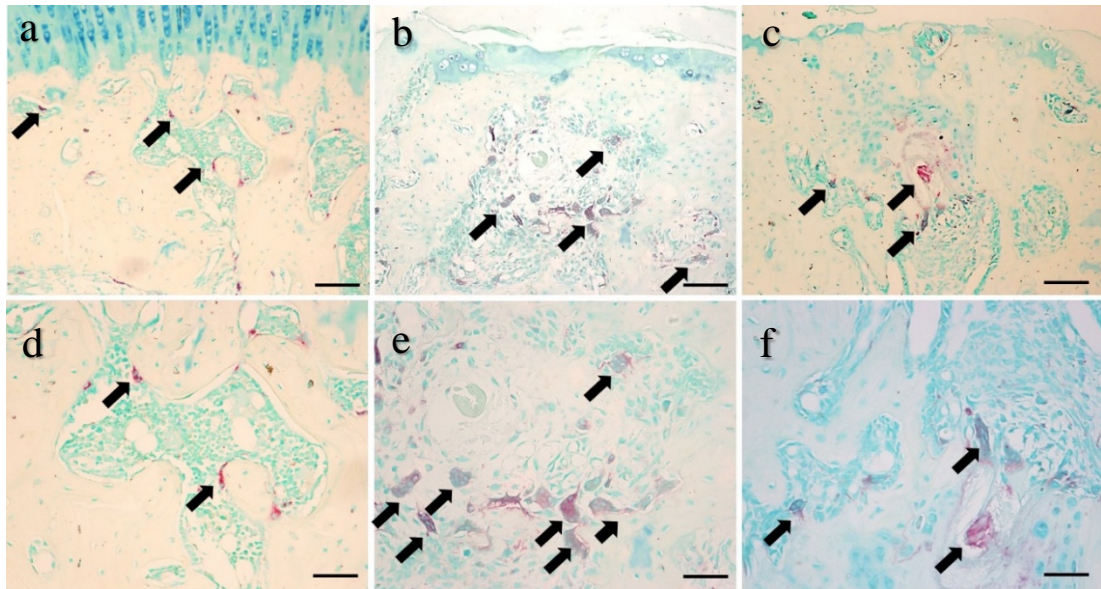


図 4 軟骨下骨の TRAP 染色像

a, d: 擬似処置群, b, e: OA 群, c, f: 運動群, 上段: bar = 50µm, 下段: bar = 25µm 矢印: 破骨細胞

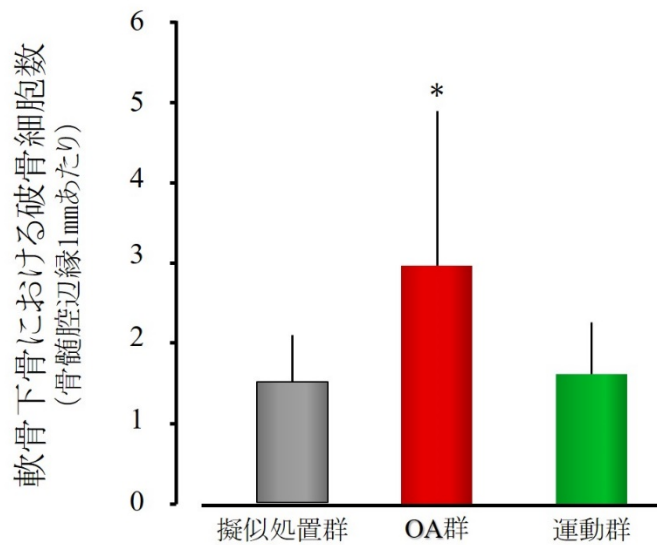


図 5 軟骨下骨における破骨細胞数

*: 擬似処置群との有意差. $P < 0.05$. 平均値 ± 標準偏差.

3. TRAP 染色像および破骨細胞数

擬似処置群の染色像では, 関節軟骨直下の骨髓腔辺縁に散在する破骨細胞を認めた. 一方, OA 群では変性した関節軟骨の直下およびその深部の骨髓腔辺縁に集積する破骨細胞を認めた. 同様に, 運動群においても変性した関節軟

骨直下の骨髓腔辺縁に集積する破骨細胞を認めた(図 4). そして, これらの染色像を用いて骨髓腔辺縁 1mm あたりの破骨細胞数を算出し, 各群で比較したところ, OA 群は擬似処置群と比べて有意に高値を示したが, 運動群は擬似処置群との間に有意差を認めなかった(図 5).

考察

本研究では、ラット膝 OA モデルを用いて低強度の筋収縮運動が痛みと軟骨下骨の破骨細胞の動態におよぼす影響について検討した。

まず、患部である右膝関節の圧痛閾値について、OA 群は擬似処置群と比べて MIA 投与後 4 日目より有意に低値を示し、これは MIA 投与後 35 日目まで持続していた。このような MIA 投与による膝関節の圧痛閾値の低下は先行研究⁵⁾と同様であり、今回作成した膝 OA モデルは妥当であったといえる。また、運動群の右膝関節の圧痛閾値の推移をみると、MIA 投与後 14 日目までは OA 群との間に有意差を認めなかったが、MIA 投与後 21 日目以降は OA 群と比べて有意に高値を示した。つまり、電気刺激誘発性の低強度の筋収縮運動を負荷したことで患部である右膝関節の圧痛閾値が改善することが示唆された。この結果は、所属研究室の先行研究⁵⁾と同様であり、筋収縮運動の負荷方法についても妥当であったといえる。

次に、軟骨下骨の組織学的な変性について、OA 群および運動群では関節軟骨がほぼ消失しており、軟骨下骨が露出している所見が認められた。そして、露出している軟骨下骨においては、骨組織に微細損傷が生じた際に認められる異形軟骨形成や骨髓腔における線維芽細胞の集積が認められた。そして、各群の染色像を OARSI スコアに基づいて評価したところ、OA 群と運動群は擬似処置群と比べて有意に高値を示し、この 2 群間に有意差を認めなかった。つまり、本研究の条件で低強度の筋収縮運動を負荷しても、本ラット膝 OA モデルにおける関節軟骨および軟骨下骨の組織学的な変性の進行には影響がないと考えられる。

一方、軟骨下骨における破骨細胞の動態について、各群の TRAP 染色像をみると擬似処置群では軟骨下骨の骨髓腔辺縁に散在する破骨細胞が認められたのに対して、OA 群および運動群では変性が進行した関節軟骨の直下の骨髓腔において辺縁に肥大化した破骨細胞が集積している像が確認された。そして、各群の骨髓腔辺縁 1mm あたりの破骨細胞数を比較すると、OA 群は擬似処置群と比べて有意に高値を示した。

膝 OA が進行し、二次的に滑膜炎が発生すると、滑膜に集積した M1 マクロファージなどが IL-1 β をはじめとした炎症性サイトカイン⁶⁾やプロスタグランジン E₂⁷⁾などを産生する。これらが滑液中に放出されると関節軟骨の軟骨細胞や滑膜細胞などを刺激し、間葉系細胞から破骨細胞への分化を促進する receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, 以下、RANKL)が産生されるようになり、軟骨下骨では破骨細胞が増加するとされている⁸⁾。そして、破骨細胞は神経成長因子(nerve growth factor, 以下、NGF)をはじめとしたニューロンの軸索伸長に関わる物質を産生し、その結果、軟骨下骨における一次感覚ニューロンの分布密度が高まる⁴⁾。このような滑膜炎を発端とした軟骨下骨における変化も膝 OA の痛みの一病態と考えられている。実際、上述したような破骨細胞の機能を抑制したノックアウトマウスでは、膝 OA を惹起しても痛みが軽度であることが示されている⁴⁾。これらの先行研究の知見を参考にする、OA 群で認められた膝関節の圧痛閾値の低下の持続には滑膜炎だけでなく軟骨下骨における破骨細胞の増加も関与しているのではないかと推察される。

一方、運動群の軟骨下骨における破骨細胞数は擬似処置群との間に有意差を認めず、膝 OA 進行後に低強度の筋収縮運動を負荷すると、軟骨下骨における破骨細胞の増加を抑制できる可能性が示唆された。所属研究室の先行研究⁵⁾では、ラット膝 OA モデルに対して低強度の筋収縮運動を負荷すると、滑膜における炎症を助長する作用を有する M1 マクロファージが減少し、抗炎症作用を有する M2 マクロファージが増加することが明らかになっている。そして、前述の滑膜炎を発端とした軟骨下骨における変化に関する先行研究の知見に基づくと、運動群では、低強度の筋収縮運動を負荷したことで滑膜における M1 マクロファージが減少し、炎症性サイトカインやプロスタグランジン E₂ の産生が減少したことで残存する軟骨細胞や滑膜細胞における RANKL の産生が抑制され、その結果、軟骨下骨における破骨細胞数が減少したのではないかと考えられる。そして、このことにより軟骨下骨における一次感覚ニューロンの分布密度の増加が抑制され、結果として膝関節の圧痛閾値の低下

が改善した可能性が考えられる。ただ、本研究では、IL-1 β やプロスタグランジン E₂, NGF の動態変化、また、軟骨下骨における一次感覚ニューロンの分布密度については検討できておらず、これらの点は本研究の限界である。今後はこれらの点についても検討を進め、膝 OA に対する運動療法の疼痛軽減効果の生物学的機序について明らかにする必要がある。

今回の結果から、低強度の筋収縮運動は膝 OA の痛みの一病態である軟骨下骨における破骨細胞の増加を抑制すると推察され、これは運動療法の疼痛軽減効果の生物学的機序の一端であり、進行期から末期膝 OA 患者に対する運動療法の有用性を示唆する基礎的なデータになり得ると考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導・ご協力ください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) Stoppiello LA, Mapp PI, et al.: Structural of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3018-3027.
- 2) Benoit M, Desnues B, et al.: Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol.* 2008; 181: 3733-3739.
- 3) U.T. Timur, M.M.J.Caron, et al.: Celecoxib-mediated reduction of prostanoid release in Hoffa's fat pad from donors with cartilage pathology results in an attenuated inflammatory phenotype. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2018; 26: 697-706.
- 4) Zhu S, Zhu J, et al.: Subchondral bone osteoclasts induce sensory innervation and osteoarthritis pain. *J Clin Invest.* 2019; 1;129(3):1076-1093.
- 5) 近藤祐太郎, 坂本有希倫: 低強度の筋収縮運動による変形性膝関節症の疼痛軽減効果のメカニズムの検討—ラット変形性膝関節症

モデルを用いた実験的研究—。長崎大学医学部保健学科理学療法学専攻卒業論文集第14巻, 2018.

- 6) Ebbinghaus M, Uhlig B, et al.: The role of interleukin-1 β in arthritic pain: main involvement in thermal, but not mechanical, hyperalgesia in rat antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3897-3907.
- 7) Miller RJ, Jung H, et al.: Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; 194: 417-449.
- 8) 西田圭一郎: 軟骨細胞. *Keynote R・A.* 2015;3:113-116.

(指導教員: 坂本淳哉)

関節リウマチ患者の体幹筋量と四肢筋量の比率

古庄久美・神宮萌乃・真栄城蒼

要旨

本研究は関節リウマチ(RA)患者と健常者と関節症状のないRA以外の膠原病(RA(-))患者の体幹筋量と四肢筋量の比率を比較し、RA患者の筋量にどのような特徴があるかを検証するものである。対象はA病院に通院中のRA患者7名、RA(-)患者7名とA大学学生20名である。これらの対象者に体組成計を用いて筋量の測定を行い、また握力と体幹の筋力の測定を行った。その結果RA患者とRA(-)患者では、筋量と筋力ともに統計的に有意な差はみられなかったが、RA患者では四肢筋量は低く、体幹筋量は高い傾向にあり、体幹筋量の割合は増加傾向にあった。また、握力はRA患者で低い傾向にあった。この結果からRA患者では四肢の症状により、活動量が低下するため、四肢筋量が低下している傾向にあると考えられる。さらに、四肢の活動量の低下を補うため、体幹の活動量が増加し、体幹筋量が増加している傾向にあると考えた。今後客観的なデータを蓄積することによって、RA患者の体組織の変化および身体機能の特徴をとらえ、医療やリハビリに貢献できるものと思われる。

はじめに

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis: RA)は四肢末梢の関節を中心として全身の関節に多発性の左右対称性の関節炎をきたす疾患である¹⁾。膠原病の一疾患であるが、その他の膠原病と比較して関節症状が強く、関節の変形をきたすことを特徴としている。膠原病の中では最も多くの患者が存在し、本邦には70万人～100万人にも及ぶ罹患者がいるとされている。RAは多発性の滑膜炎を主症状とし、それによりパンヌスが形成され、炎症性サイトカインが放出される。これが滑膜細胞を活性化し、蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)を分泌し、軟骨組織の破壊を引き起こす。また、炎症性サイトカインは滑膜細胞の増殖や破骨細胞の活性化を引き起こし、滑膜の肥厚と手関節の変形が生じる。RAでは、四肢の関節の炎症や変形、それに伴う疼痛等による不活動が、四肢の筋力低下を引き起こしていると考えられる。先行研究でも、RA患者は健常者と比べ四肢筋量が少ないとの報告がある²⁾。また、全身の関節のうち、頸椎には環軸椎亜脱臼をきたすが、脊椎病変は比較的障害さ

れることが少ないとされている。RA患者への動作指導として、リュックサックや肩掛け靴の使用や、いざり動作の代わりに上肢を使わないお尻歩きをすることが推奨されている³⁾⁴⁾。これらの代償動作により、体幹筋の活動が高まっていると思われる。さらに、本邦においては高齢化が進んでおり、筋肉量の減少を指すサルコペニアが注目されている。サルコペニアは、加齢以外に明らかな原因が無い一次性と、疾患や栄養に関連する二次性に分類され、慢性炎症疾患は二次性サルコペニアの原因となり得る。そこでRA患者では健常者と関節症状のないRA以外の膠原病(RA(-))患者と比較してサルコペニアの有病率が高く、体幹で動作の代償を行っているのではないかと考えた。それにより、RA患者では健常者とRA(-)患者と比較して体幹筋量の割合が多いのではないかという仮説を検証するべく、今回研究を行う背景に至った。

対象と方法

1. 対象者

今回の研究の対象者は、この研究への参加に

ついて同意を得た A 大学を受診している RA 患者 7 名と RA(-) 患者 7 名, また健常者群として A 大学の学生 20 名である. RA 群, RA(-) 群, 健常者群の全ての対象者は女性である. 脊椎疾患を有する患者は除外した.

RA 患者は 2010 年米国/欧州リウマチ学会関節リウマチ分類基準を満たした患者であり, 年齢が 62.3 ± 10.85 歳, 身長 154.9 ± 7.5 cm, 体重 52.0 ± 9.3 kg, BMI 21.6 ± 2.3 である. 罹患期間は 8 年から最長 26 年と, 罹病期間の長い症例が多く, Steinbrocker (スタインブロッカー) のステージ分類は, 1 が 2 名, 2 が 3 名, 4 が 2 名とさまざまであった. クラス分類は, 1 が 3 名, 2 が 4 名で, ADL 障害が重度の患者はいなかった. 治療薬に関してはプレドニゾロンを服用している患者は 2 名で, 生物学的製剤を服用している患者が 1 名, JAK 阻害薬を服用している患者が 1 名であった.

表 1 RA 患者情報

	年齢 (歳)	罹患期間 (年)	Steinbrocker		治療薬
			stage分類	class分類	
A	50歳代前半	22	2	1	エタネルセプト皮下注射1回/週
B	70歳代前半	19	4	2	メトトレキサート(MTX)6mg/週, プシラミン100mg/日
C	50歳代後半	8	1	2	プレドニゾロン(PSL)5mg/日, セレコキシブ200mg/日, サラゾルスルファピリジン1g/日
D	60歳代後半	26	4	2	バリシチニブ2mg/日
E	70歳代後半	25	1	2	プシラミン200mg/日
F	40歳代後半	13	2	1	PSL5mg/日, MTX8mg/週, ロキソプロフェン60mg 2錠/日
G	70歳代前半	9	2	1	タクロリムス2mg, ロキソプロフェン1錠

RA(-) 患者は, 年齢が 63.6 ± 10.0 歳, 身長 155.6 ± 4.1 cm, 体重 53.4 ± 14.7 kg, BMI 21.9 ± 5.2 である. 罹患期間は, 3 年から最長 40 年までであり, シェーグレン症候群が 3 名, 全身性エリテマトーデスが 3 名, 混合性結合組織病が 2 名であった. 治療薬に関しては, プレドニゾロンを 5 名が服用していた.

表 2 RA(-) 患者情報

	年齢 (歳)	罹患期間 (年)	病名	治療薬
H	70歳代後半	23	シェーグレン症候群	サリグレンカプセル30mg/日
I	40歳代前半	11	全身性エリテマトーデス	プレドニゾロン(PSL)9mg/日, タクロリムス3mg/日, ロキソプロフェン60mg/日
J	60歳代前半	40	全身性エリテマトーデス	PSL9mg/日, ミコフェノール酸モフェテル750mg/日, ヒドロキシクロキニン100mg/200mg/日
K	60歳代後半	17	混合性結合組織病 シェーグレン症候群	PSL5mg/日, ベロプロストNa錠3錠/日, サルボグレラド塩酸塩錠(100mg)3錠/日
N	60歳代後半	39	全身性エリテマトーデス	PSL5mg/日
M	60歳代後半	18	シェーグレン症候群	特になし
L	60歳代後半	3	混合性結合組織病	PSL5mg/日

健常者の年齢は 21.2 ± 1.03 歳であった. なお, 3 群間に体格の差は存在しなかった.

2. 方法

タニタ社の体組成計(家庭用)を使用し, 体重, BMI, 体全体および四肢, 体幹の部位別筋量を測定し, また握力, 体幹屈曲と伸展の Manual Muscle Test (MMT), 歩行速度も測定した. さらに, 年齢, 性別, 身長, Steinbrocker の stage 分類と class 分類, 圧痛関節数, 腫脹関節数, 疼痛 Visual Analogue Scale (VAS), C 反応性蛋白 (CRP), Disease activity score 28- CRP (DAS28-CRP), modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ), 治療薬の情報を入手した. DAS28-CRP は RA の疾患活動性を表す指標である(表 3).

今回の研究の統計処理は Mann-Whitney 検定にて行い, 有意水準は 5%とした.

表 3 DAS28-CRP による疾患活動性の分類

DAS28-CRP	疾患活動性
4.1<	高値
2.7~4.1	中等度
<2.7	低値
<2.3	寛解

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た.

結果

1. 測定結果と各群の比較

健常者群とRA(-)患者群, RA(-)患者群とRA患者群の測定結果の比較, および p 値を以下に示す(表 4, 5).

健常者群と RA(-)患者群において, 握力, 体幹伸展 MMT において有意差を認めた. また, RA(-)患者群と RA 患者群においては全ての項目において有意差は認められなかった.

表 4 健常者と RA(-)患者の比較

	健常者	RA(-)患者	p値
体全体筋量(kg/m ²)	14.29±0.63	14.52±0.7	0.29
四肢筋量(kg/m ²)	6.41±0.7	7.02±1.69	0.47
体幹筋量(kg/m ²)	7.87±0.25	7.78±0.56	0.74
体幹筋量割合	55.19%	52.58%	0.61
握力平均(kg)	28.1±3.4	22.5±5.5	0.02*
歩行速度(m/s)	1.2±0.2	1.2±0.2	0.52
体幹屈曲MMT	5±0	4.0±1.2	0.06
体幹伸展MMT	5±0	3.7±0.9	0.01*

表 5 RA(-)患者と RA 患者の比較

	RA(-)患者	RA患者	p値
体全体筋量(kg/m ²)	14.52±0.70	14.28±0.77	0.41
四肢筋量(kg/m ²)	7.02±1.69	6.19±0.75	0.41
体幹筋量(kg/m ²)	7.8±0.56	8.1±0.35	0.34
体幹筋量割合	52.58%	56.77%	0.27
握力平均(kg)	22.5±5.5	15.3±6.1	0.06
歩行速度(m/s)	1.2±0.2	1.2±0.3	0.79
体幹屈曲MMT	4.0±1.2	3.9±1.1	0.83
体幹伸展MMT	3.7±0.9	3.4±0.9	0.77

2. 各項目の比較

1) 筋量測定結果

各部位の筋量は, 身長補正を行い算出した. 四肢筋量, 体幹筋量, 体全体の筋量において 3 群間で統計的な差を認めなかった. しかし, RA 患者群は RA(-)患者群に比べ, 四肢筋量は低下傾向, 体幹筋量は増加傾向にあった(図 1). また, 体幹筋量割合についても RA 患者群にて増加傾向にあった(図 2).

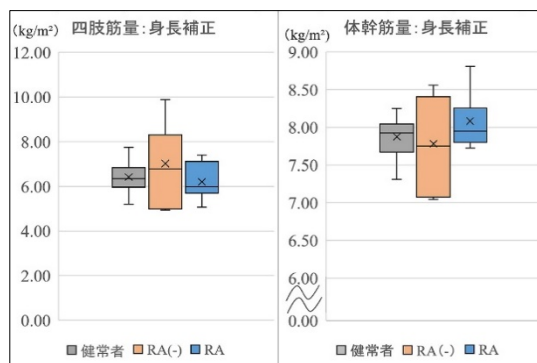


図 1 四肢筋量と体幹筋量の身長補正

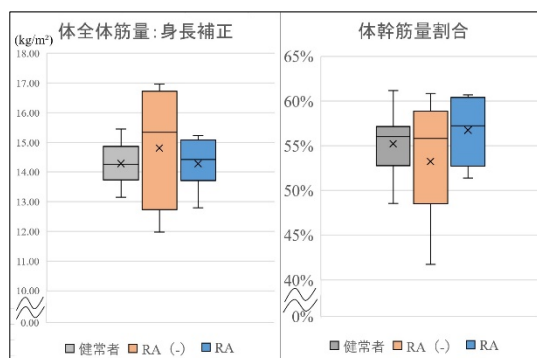


図 1 体全体筋量の身長補正
体幹筋量割合

※体幹筋量割合 = 体幹筋量 / 体全体筋量

2) 握力

健常者群と RA(-)患者群において, RA(-)患者群で有意に低下していた. また, RA(-)患者群と RA 患者群では有意差を認めなかった. しかし, RA 患者群で低い傾向にあった(図 3).

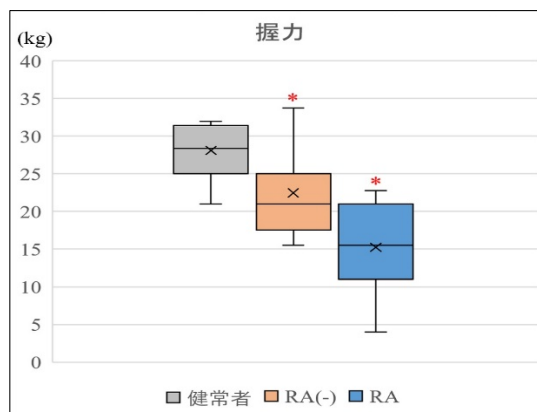


図 3 握力

※*: p<0.05 (VS.健常者)

3) 歩行速度

健常者, RA(-)患者, RA 患者において有意差を認めなかった(図4).

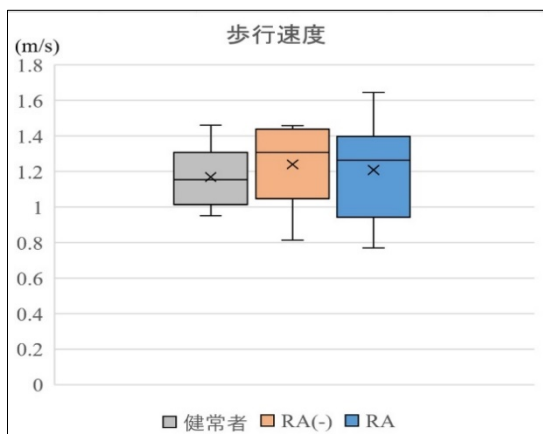


図4 歩行速度

4) MMT

体幹屈曲 MMT と体幹伸展 MMT を行った.

体幹屈曲 MMT については, 3 群間で有意差は認めなかった.

体幹伸展 MMT については, 健常者群と RA(-) 患者群において, RA(-) 患者群で有意に低下していた. RA(-) 患者群と RA 患者群において有意差は認めなかった(図5).

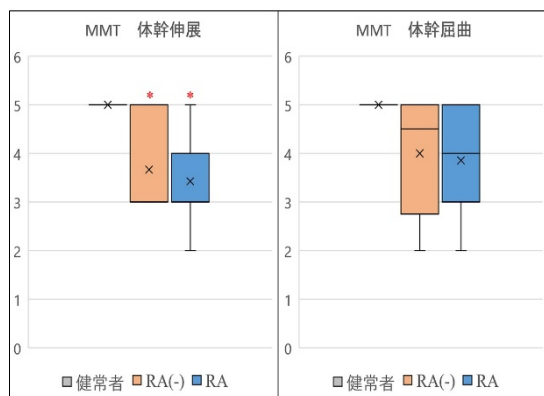


図5 MMT

※*:p<0.05 (VS.健常者)

5) サルコペニア

Asian Working Group Sarcopenia 2019⁵⁾に基づき, RA(-) 患者群と RA 患者群におけるサルコ

ペニアの有病率を算出した. 両患者群ではともに1名ずつサルコペニアを呈しており, 有意差は認めなかった.

症例紹介

前述した結果は年齢にばらつきのあるものである. ここでは, 同年代の RA 患者と RA(-) 患者について各1名ずつ紹介する.

RA 患者は, 前述した結果の傾向に当てはまる患者を選出した. RA(-) 患者は, RA 患者と同年代かつ RA(-) 患者群の全身筋量の中央値にあたる患者を選出した.

1. 症例提示

RA(-) 患者1名と RA 患者1名についての患者情報を以下に提示する.

1) 症例1: RA(-) 患者

症例1の診療情報を表6に示す.

表6 症例1 RA(-) 患者情報

年齢	60歳代後半
原疾患	全身性エリテマト-デス
罹患期間	39年
圧痛関節数	0
腫脹関節数	0
CRP	0.06mg/dl
治療薬	特になし

2) 症例2: RA 患者

症例2の診療情報を表7に示す.

表7 症例2 RA 患者情報

年齢	60歳代後半
罹患期間	26年
stage	IV
class	II
圧痛関節数	0
腫脹関節数	6
疼痛 VAS	38 mm
DAS28-CRP	2.76(疾患活動性: 中等度)
治療薬	バリシチニブ 2 mg/日

2. 測定結果の比較

症例 1.2 の測定結果を以下に提示する(表 8).

RA 患者は RA(-)患者に比べ体全体筋量・四肢筋量は低下しており、体幹筋量は増加していた。また、体幹筋量割合についても増加していた。2 症例は同年代であるが、RA 患者は握力・歩行速度の低下が認められた。

表 8 症例 1, 2 比較

	RA(-)患者	RA患者
体全体筋量(kg/m ²)	15.55	12.8
四肢筋量(kg/m ²)	8.01	5.07
体幹筋量(kg/m ²)	7.54	7.73
体幹筋量割合	48.49%	60.38%
握力(kg) 右/左	22 / 20	5 / 3
歩行速度(m/s)	1.13	0.94
体幹MMT 屈曲/伸展	5 / 3	5 / 3

考察

1. 全身筋量とサルコペニアについて

結果からは、RA 患者と健常者、RA(-)患者で筋量、サルコペニア有病率に有意差は認められなかったが、RA 患者では重度サルコペニアを呈した患者がいた。また、先行研究²⁶⁾では、RA 患者で筋量が低下することやサルコペニアの有病率が高いとの報告がある。

2. 体幹筋量の割合について

RA(-)患者と比べて RA 患者は体幹筋量の割合が多い傾向があったという結果であった。

これはまず、RA 患者では四肢の腫脹・疼痛などの症状により、活動量が低下するため、四肢筋量が低下している傾向にあると考えられる。また体幹筋量は四肢の活動量低下を補うために、体幹の活動量が増加し、筋量が増加している傾向にあると考える。

3. 体幹筋力について

体幹の筋出力は、健常者と比較すると両患者群はともに低い傾向にあり、加齢による影響が考えられる。RA 患者と RA(-)患者では差が見られなかったが、患者群の中には体幹 MMT の実施

が困難である方が存在した。また、対象者の母数が少なかったことや、体幹の筋出力を 6 段階での評価である MMT にて行ったことが原因で差がみられなかった可能性も考えられる。MMT では 1 つの段階を力の幅で見ると広いばらつきがあることが報告されているため⁷⁾、体幹筋力を数値化できる機器で測定すると筋力に差が見られる可能性がある。

2, 3 の考察から、健常者と RA(-)患者、RA 患者間において、体幹筋量と体幹筋力に統計的な有意差はなかった。また、RA 患者では RA(-)患者と比較した際に、体幹筋量の割合が多い傾向にありながら、体幹筋力には差がみられなかった。前述したとおり、対象者の母数が少なかったことや、体幹の筋出力を 6 段階での評価である MMT にて行ったことが影響して、筋出力には差が見られなかった可能性が考えられるが、体幹筋量の割合は多い傾向があり、RA 患者では体幹筋は比較的保たれていることが示唆された。

4. 握力について

両患者群は健常者群と比較し、握力は有意に低く、加齢により筋出力が低下していると言える⁸⁾。RA 患者は、RA(-)患者に比べ握力が低下していた。原因として、手関節の腫脹や疼痛による筋出力の低下が考えられる。また、RA 患者では四肢筋量の低下の傾向も見られたため、炎症性サイトカインによる筋タンパク分解の促進を原因とした四肢筋量の低下も影響していると考えた⁹⁾。

5. 歩行速度について

健常者と比較し、RA 患者と RA(-)患者でともに差は見られなかった。今回対象とした RA 患者の多くは下肢に症状が見られなかったため、歩行速度の低下は見られなかったと考える。また、両患者群は外来患者であり身体機能は比較的良好であったため、どちらにも加齢による影響が見られなかったと考える。

研究の課題と展望

今回、新型コロナウイルス感染症流行により病院でのデータ収集期間が短縮されたため、対象患者の

人数が当初の予定より少数となった。筋量や筋力は個人差が大きいので、今後は対象者数を増やし、より正当性の高いデータを蓄積していく必要があると考える。また、今後は生活状況や運動歴の聴取、体脂肪量も収集項目に加えることでRA患者の身体機能低下の特徴やその要因が明らかになると思われる。さらに、客観的なデータを蓄積することによって、RA患者の体組織の変化および身体機能の特徴を捉え、医療やリハビリに貢献できるものと思われる。

謝辞

最後に、本研究を進めるにあたり、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) 塩沢俊一: 関節リウマチ. 膠原病学 改訂 3 版. 塩沢俊一, 丸善株式会社, 東京, 2018, pp.242320.
- 2) Dao HH, Do QT, Sakamoto J Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)*.2011;Jul;50(7):12508.
- 3) 山中寿: リウマチと共に生きる 日常のケア. リウマチら・ら・ら. 2020
<https://rheuma.jp/life/care.html> (2020年12月4日引用)
- 4) 後藤喜代美, 他: 関節リウマチ患者に対する日常生活動作の評価と指導～当センター作業療法室調査による最近の傾向～. *臨床リウマチ*. 2012;24: 290-296.
- 5) Chen LK, Woo J, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21: 300-307.
- 6) 渡邊恒夫, 他: 関節リウマチおよび悪性疾患におけるサルコペニアの有病率の検討. *日本医学検査学会抄録集*.2019 .68:357
- 7) Helen J, 他: 新・徒手筋力検査法 原著第9版, 津山直一・中村耕三(訳), 共同医書出版,

版社, 東京, 2018, pp.17-19.

- 8) スポ-ツ庁: 令和元年度体力・運動能力調査の結果
https://www.mext.go.jp/sports/b_menu/toukei/chousa04/tairyoku/kekka/k_detail/1421920_00001.htm_(2020年12月4日引用)
- 9) 荒金英樹, 他: 悪液質とサルコペニア リハビリテーション栄養アプローチ, 荒金英樹(編), 医歯薬出版株式会社, 東京, 2014, pp.154

(指導教員 折口智樹)

ペダリング運動時の吸気—呼気比の設定が呼吸困難に及ぼす影響

西村志穂・久松弥生・藤原優大

要旨

本研究の目的は、ペダリング運動において、呼吸数一定の条件で吸気と呼気の比率の相違が呼吸困難に及ぼす影響を明らかにすることである。若年健常者 20 名を対象に、吸気—呼気比が 1:1 と 1:3、自由呼吸の 3 条件で最大仕事量の 60% に相当する定常運動負荷試験を実施した。呼吸困難、下肢疲労感、心拍数、呼気ガス分析から得られる各種指標を測定し、吸気—呼気比の相違、ならびに自由呼吸との比較を行った。結果、1:1 と 1:3 の 2 条件では呼吸困難、下肢疲労感、心拍数、分時換気量、換気効率に有意差は認められなかったが、自由呼吸と比較すると、いずれも有意に低値であった。以上より、吸気—呼気比の相違は呼吸困難に影響しないが、運動と呼吸を同調させることが呼吸困難の軽減に有効である可能性が示唆された。

目的

慢性呼吸器疾患患者では、労作時の呼吸困難と、それによる身体活動量が減少することで日常生活 (activities of daily living: 以下, ADL) や生活の質 (quality of life: 以下, QOL) が障害される。このような患者に対して、呼吸リハビリテーションが推奨されており、その主要な構成要素である運動療法と呼吸法の指導を中心として、呼吸困難の軽減を図る。運動療法では呼吸困難をきたしやすいために、運動に呼吸法を組み合わせることで呼吸困難を抑制する「呼吸パターンと運動のリズムを合わせる」方法がある。(本稿では以下、同調とする)。たとえば、持久カトレニングとしての歩行時に 4 歩で呼気を、2 歩で吸気を行うなどである。歩行では歩数を基準として同調を行いやすい。しかし、他の運動の種類である自転車エルゴメーターにおいては、ペダル回転の頂点あるいは最下点を基準にするのか、また、呼吸パターンを調整する際にペダル 1 回転や半回転との同調とするのか、といった問題が生じ、同調の方法は困難となる。

自転車エルゴメーターにおける同調について、健常成人を対象として様々な報告がある。ペダリング運動における同調は、ペダル 2 回転に対して 1 呼吸、ペダル 3 回転に対して 1 呼吸とした場

合に生じやすく、特に前者において最も同調率が高かったことが示されている¹⁾。さらに、ペダリングの同調が良好であった対象者群と不良であった対象者群を比較した研究では、呼吸数が前者では平均 19.8 回/分、後者では 24.8 回/分と有意な差を認めるとともに、前者では後者と比較して呼吸困難が低値を示していた²⁾。このように、ペダリング運動ではペダルの回転と呼吸の比率を設定することで必然的に呼吸数に差が生じるため、この結果は、呼吸数の相違が呼吸困難の軽減に影響した可能性がある。

一方、臨床現場ではしばしば、横隔膜呼吸や口すぼめ呼吸の指導が行われ、吸気と比較して呼気を延長した呼吸パターンが換気の効率を改善し、呼吸困難軽減に有用である可能性が報告されている³⁾。しかしながら、ペダリング運動の同調において、吸気と呼気の比率を設定することが呼吸困難にどのような影響を及ぼすかは不明である。

そのため本研究では、ペダリング運動での同調において、呼吸数を一定にした条件のもとで、吸気と呼気の比率の違いが、呼吸困難に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

対象

本研究の趣旨を理解し、研究の参加に同意が得られた若年健常者 20 名(男性, 女性それぞれ 10 名)を対象とした。除外基準は呼吸器疾患や循環器疾患の既往, ペダリング運動に影響する運動器疾患の併存, 過去および現喫煙者, 上気道炎の症状から 1 週間以上経過していない者, 事前練習でペダリング運動の同調が困難な者とした。対象者には, 本研究の目的および手順, 内容, リスクについて口頭および文書で十分に説明し, 書面にて同意を得た上で実施した。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(許可番号 20070904)。

方法

1. 研究デザインと実施手順

以下の測定を 3 日間に分けて実施した。1 日目, 事前調査と漸増運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test:以下, CPX)を実施した。2 日目に自由呼吸による定常運動負荷試験(ア)を実施した後, 十分な休息を設け, ペダリング運動と同調で吸気と呼気の比率を 1:1(イ), または 1:3(ウ)とする同調の条件で定常運動負荷試験のうちからいずれかの 1 条件を実施し, 残る一方の条件での定常運動負荷試験を 3 日目に行った(図 1)。これらすべての測定は, 1 日以上の間隔を空けて実施し, (イ)と(ウ)の条件は封筒法によるランダムな順序とした。

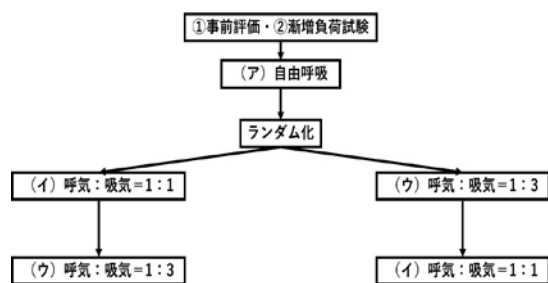


図 1 研究プロトコル

2. 事前調査

長崎大学医学部保健学科内部障害系理学療法研究室内にて, 研究説明書を用いて対象者に測定の手順, 目的, リスク等について十分なオリエンテーションを行った。その後, 身長, 体重, バイタルサインを測定した。また呼吸機能の評価としてスパイロメーター(ミナト医科学社製 オートスパイロ AS507)を用い, 静的肺活量, 努力性肺活量を測定した。

3. 漸増運動負荷試験

定常運動負荷試験の運動強度を決定するために, 自転車エルゴメーター (COMBI 社製 232CXL)による CPX を実施した。負荷プロトコルには 20W/分のランプ負荷を適用し, 回転数 50 回/分とした。試験中は, 呼気ガス分析装置(ミナト医科学社製, エアロモニタ AE-300S)にて酸素摂取量(oxygen consumption;以下 $\dot{V}O_2$)ならびに換気諸量を, 心電図モニター(フクダ電子社製 FUKUDA M-E BIO-SCOPE M100)を用いて心拍数(heart rate:以下, HR), パルスオキシメーターにて酸素飽和度(percutaneous oxygen saturation;以下, SpO_2)を連続的に測定した。また, 試験開始時から 1 分毎に修正 Borg スケールにて呼吸困難と下肢疲労感を聴取した。運動終了基準は, 対象者が症候限界に至った時点とし, 中止基準は成書⁴⁾に従った。

4. 定常運動負荷試験のプロトコル

1) 測定および同調の方法

自転車エルゴメーターを使用し, 安静 1 分, 強度 20W でウォーミングアップ 2 分間の後, 定常負荷による運動を 20 分間, クールダウンを 1 分間行った(図 2)。運動の強度は, CPX にて得られた最高仕事量の 60%に相当する負荷を適用し, 回転数は 50rpm とした。まず(ア)の条件下で, その後同調を行う(イ)および(ウ)の条件で実施した。同調の条件は先行研究¹⁾の結果から, ペダル 2 回転に対して 1 呼吸と設定し, (イ)は吸気と呼気をそれぞれペダル 1 回転で吸気と呼気が 1:1, (ウ)は吸気をペダル半回転, 呼気を 1 回転半で 1:3 とした。その結果, 呼吸数は 25 回/分と算出された。

(イ)と(ウ)の条件においては、事前に 5 分程度、同調の練習を実施した。具体的には、メトロームの発信音にあわせてノートパソコンのモニターに表示される「吸う」、「吐く」にあわせて、ペダルの踏み込みと吸気と呼気のタイミングを両条件でそれぞれ練習した。

なお、これら 3 条件での定常運動負荷試験中は安全性を考慮し、運動前後に血圧測定を行い、SpO₂を連続的にモニターした。

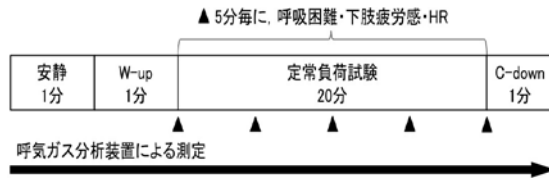


図 2 定常運動負荷試験のプロトコル

2) 測定項目

① 呼吸困難・下肢疲労感

修正 Borg スケールを用いて、安静時、定常負荷運動開始から終了時(20分)まで 5 分毎、クールダウン(以下、C-down)終了後に評価した。

② HR

前述の心電図モニターにて連続的にモニターし、安静時、定常運動負荷開始から終了まで 5 分毎、C-down 終了後に記録した。

③ 呼吸数、酸素摂取量および換気諸量

呼気ガス分析装置を用いて、呼吸数(respiratory rate; 以下、RR)、 $\dot{V}O_2$ 、分時換気量(minute ventilation; 以下、 V_E)、1 回換気量(tidal volume; 以下、 V_T)、換気効率(V_E /carbon dioxide output; 以下、 V_E/VCO_2)、死腔換気率(ration of dead space to tidal volume; 以下、 V_D/V_T)を安静時から C-down 終了まで連続的に測定した。

□および□は定常運動負荷開始後 10 分および 20 分の時点での測定値を、□は、運動開始後 10 分、20 分のそれぞれ 1 分前からの平均値を解析に用いた。

5. 統計学的解析方法

条件(イ)および(ウ)の 2 条件における各指標の比較には Wilcoxon 符号付順位検定を用い、

(ア)を加えた 3 条件の比較には Friedman 検定を使用し、Bonferroni の調整を行った。

測定値は平均値±標準偏差、または中央値[四分位範囲]で示し、統計学的有意水準は 5%とした。これらの解析には統計解析ソフトウェア SPSS ver.25 を使用した。

結果

1. 対象者背景(表 1)

事前調査ならびに CPX の結果を全対象者ならびに男女別に分けて表 1 に示す。なお、CPX の実施において有害事象等の発生は認めなかった。

2. 定常運動負荷試験の実施状況(図 3)

3 条件での定常運動負荷試験においても、有害事象の発生はなく、全対象者が試験を完遂した。 $\dot{V}O_2$ はおよそ 5 分以降で定常状態を示し、条件によらず定常運動負荷となっていた。また、RR は自由呼吸では運動終了時まで上昇しているのに対し、(イ)と(ウ)の条件では 25 回/分を維持できていた。

3. 2 条件(イ)と(ウ)の比較

定常運動開始 10 分および 20 分の時点での呼吸困難は両条件でいずれも有意な相違は認めなかった(表 2, 3)。また、その他の測定項目も有意差はなかったが、 V_D/V_T のみ、10 分および 20 分の時点で(イ)が(ウ)と比較して有意に低値を示した。

4. 同調による 2 条件(イ)、(ウ)と自由呼吸(ア)との比較

1) 10 分の時点での比較(表 2)

呼吸困難において、同調による 2 条件(イ)、(ウ)は自由呼吸(ア)と比較していずれも有意な低値を示した。また、下肢疲労感では(ウ)は(ア)と比較して有意に低値を示した。

HR と RR では、2 条件は(ア)と比較して有意な低値を、 V_T は有意な高値を示した。 V_E ならびに V_D/V_T においては、(イ)のみ(ア)と比較していずれも有意に低値を示した。 V_E/VCO_2 は 2 条件で

(ア)と比較して減少する傾向にあったが、有意差は認められなかった。

2) 20 分の時点での比較(表 3)

呼吸困難において、2 条件(イ), (ウ)は自由呼吸(ア)と比較していずれも有意に低値を示した。下肢疲労感においても同様であった。

HR においては、(イ)のみが、RR では 2 条件とも、(ア)と比較して有意に低値を示した。V_T は 2 条件とも(ア)と比較して有意に高値を、V_E においては有意に低値を示した。また、V_D/V_T は、(イ)のみが(ア)と比較して有意に低値を示した。

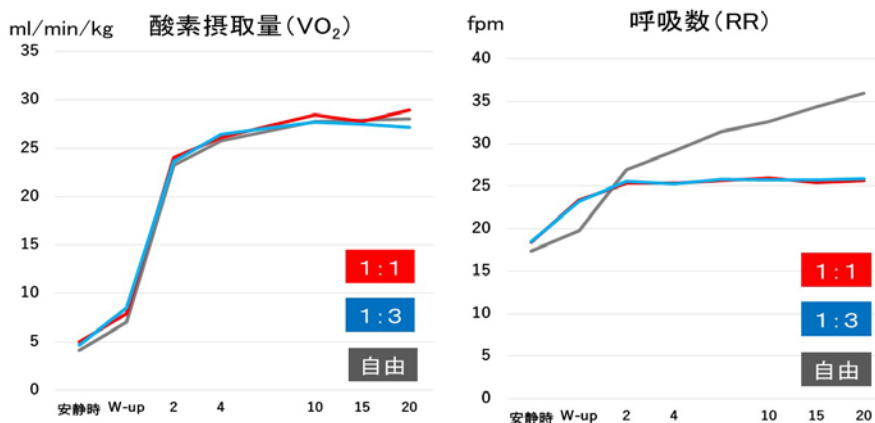


図 3 定常運動負荷試験における酸素摂取量と呼吸数の推移

表 1 対象者背景

	全体 (n = 20)	男性 (n = 10)	女性 (n = 10)
年齢, 歳	21.3 ± 1.2	21.3 ± 0.9	21.4 ± 1.5
BMI	21.1 ± 2.0	20.8 ± 2.5	21.3 ± 1.3
%肺活量, %	89.7 ± 10.4	87.8 ± 11.1	91.7 ± 9.3
1 秒率, %	86.5 ± 8.2	88.8 ± 7.8	84.1 ± 8.0
peak $\dot{V}O_2$, ml/kg/min	51.9 ± 25.0	68.9 ± 22.7	34.9 ± 12.6
peak WR, W	176.7 ± 42.2	210.0 ± 29.4	143.4 ± 21.8

平均値±標準偏差

BMI: body mass index, peak $\dot{V}O_2$ (oxygen consumption): 最高酸素摂取量, peak WR (work rate): 最高仕事量

表 2 定常運動負荷試験 10 分の時点での各測定項目の比較

測定項目	吸気—呼気比 1:1	吸気—呼気比 1:3	自由呼吸	p 値
呼吸困難	4 ± 1.8*	3.5 ± 1.0**	4.5 ± 1.0	.003
下肢疲労感	5 ± 2.8	5 ± 2.0*	5.5 ± 2.0	.049
HR , bpm	158.8 ± 9.2**	160.5 ± 10.2*	164.7 ± 9.3	.001
$\dot{V}O_2$, ml/kg/min	28.5 ± 10.7	27.7 ± 7.1	27.8 ± 10.8	.276
RR , fpm	25.9 ± 1.7**	25.8 ± 0.9**	32.6 ± 6.0	.000
V_T , L	1694.1 ± 382.4**	1730.6 ± 365.1**	1471.9 ± 345.0	.000
V_E , L/min	43.4 ± 9.5**	44.7 ± 9.2**	46.8 ± 11.0	.041
V_E/VCO_2	34.0 ± 15.3	29.3 ± 6.5	38.3 ± 19.0	.867
V_D/V_T	0.25 ± 0.02**††	0.28 ± 0.02	0.28 ± 0.03	.000

呼吸困難・下肢疲労感:中央値[四分位範囲], その他:平均値±標準偏差

*:vs 自由呼吸 p<0.05, **:vs 自由呼吸 p<0.01, †:vs1:3 p<0.05, ††:vs1:3p<0.01

HR (heart rate):心拍数, $\dot{V}O_2$ (oxygen consumption):酸素摂取量, RR(respiratory rate):呼吸数, V_T (tidal volume):1 回換気量, V_E (minute ventilation):分時換気量, V_E/VCO_2 (minute ventilation/carbon dioxide output):換気効率, V_D/V_T (ratio of dead space to tidal volume):死腔換気率

表 3 定常運動負荷試験 20 分の時点での各測定項目の比較

測定項目	吸気—呼気比 1:1	吸気—呼気比 1:3	自由呼吸	p 値
呼吸困難	4 ± 2.0*	4 ± 2.0**	5 ± 2.0	.003
下肢疲労感	6 ± 2.0*	6 ± 3.8**	7 ± 2.8	.001
HR , bpm	162.4 ± 11.1**	163.9 ± 11.1	168.4 ± 10.4	.003
$\dot{V}O_2$, ml/kg/min	28.9 ± 9.7	27.2 ± 7.9	28.1 ± 12.1	.476
RR , fpm	25.6 ± 1.6**	25.9 ± 1.5**	35.9 ± 10.1	.000
V_T , L	1721.2 ± 380.8**	1695.8 ± 364.2**	1418.3 ± 346.8	.001
V_E , L/min	43.9 ± 10.3**	43.7 ± 9.8**	48.7 ± 11.4	.001
V_E/VCO_2	32.8 ± 11.8	31.1 ± 9.6	44.0 ± 27.9	.172
V_D/V_T	0.25 ± 0.02**††	0.28 ± 0.03	0.29 ± 0.03	.000

呼吸困難・下肢疲労感:中央値[四分位範囲], その他:平均値±標準偏差

*:vs 自由呼吸 p<0.05, **:vs 自由呼吸 p<0.01, †:vs1:3 p<0.05, ††:vs1:3 p<0.01

HR (heart rate):心拍数, $\dot{V}O_2$ (oxygen consumption):酸素摂取量, RR(respiratory rate):呼吸数, V_T (tidal volume):1 回換気量, V_E (minute ventilation):分時換気量, V_E/VCO_2 (minute ventilation/carbon dioxide output):換気効率, V_D/V_T (ratio of dead space to tidal volume):死腔換気率

考察

本研究では若年健常者を対象に, 呼吸数を一定にした条件下で, ペダリング運動時の吸気—呼気比の相違が呼吸困難へ及ぼす影響を検

討した. その結果, 吸気と呼気の比率が 1:1 と 1:3 の条件では, 呼吸困難に及ぼす影響には相違がないことが明らかとなった. しかし, 自由呼吸と比較して両条件ではいずれも, 呼吸困難の有意な軽減を認めた.

これにはまず, 運動呼吸同調現象 (locomotor

respiratory coupling:以下, LRC)の関与が考えられた. LRC は, 呼吸のリズムが運動のテンポの影響を受け互いの位相が同期化していく現象⁵⁾であり, 呼吸困難や自覚的運動強度の軽減が得られることが示されている^{6,7)}. また, LRC の関与に加えて吸気—呼気比を設定した2条件では, V_E の低下や V_E/V_{CO_2} が減少傾向にあったことが呼吸困難の軽減に関与した可能性も考えられる. さらに, 吸気—呼気比を設定した条件においてRRを一定に維持させた結果, 自由呼吸と比較してRRが有意に低下し, V_T が増加した. これは, 呼吸パターンが自由呼吸と比較して, 大きくゆっくりとなったことを示しており, この結果も呼吸困難の軽減に寄与したのではないかと推察した. 解良ら⁹⁾の報告では, RRを減少させることで呼吸中枢の出力を示す気道閉塞圧が減少し, 呼吸困難の軽減が得られたことが示されており, この関与を裏付けているものと考えた.

HRは, 吸気—呼気比を設定した2条件で低値を示した. これには副交感神経活動の賦活化が考えられる. 松本ら⁸⁾は, 深呼吸あるいは腹式呼吸で副交感神経活動が増大し, HRが低下することを報告している. 今回, 吸気—呼気比を設定した2条件は自由呼吸と比較してRRが有意に低値を示しており, 副交感神経活動の増大による影響を受けた可能性がある.

V_D/V_T においては, 吸気—呼気比を設定した2条件で相違がみられ, (イ, 1:1)が有意に低値を示した. その要因として, (イ)では吸気時間が全呼吸時間の1/2, (ウ, 1:3)では全呼吸時間の1/4であり, 吸気時間の違いが今回の結果に関与しているのではないかと考えた. しかし, 本研究では吸気時間に関する指標, 例えば全呼吸時間に対する吸気時間の割合などの指標を測定しておらず, この結果の機序を明らかにすることはできなかった. また, (ウ)では半回転での調整や吸気時間が短いといった面から, 調整のしやすさに個人差が生じ, ばらつきが生じた可能性が影響したことも考えられた.

下肢疲労感は, 吸気—呼気比を設定した2条件は自由呼吸と比較して下肢疲労感の有意な軽減を認めた. この結果は筆者らの予想外のものであり, その機序を考察することは困難である.

これは, 同調の際に聴覚および視覚の刺激によって疲労信号に対する中枢神経の感覚注意の焦点が変わった, または部分的にそらされたこと⁹⁾が考えられる. 中枢の感覚領域では, 感覚焦点が運動疲労よりも興味の強い音を優先的に選択した場合, より少ない疲労感として知覚されるといわれている¹⁰⁾. この聴覚(および視覚)刺激が, 下肢疲労感の軽減に寄与した可能性がある.

本研究の限界として, 対象者が少なく十分な統計解析が実施できなかったことや, V_D/V_T が(イ)で有意な低値を示したことについての機序が十分に明らかにできなかったことである. しかし, ペダリング運動においても, 運動と呼吸パターンを同調させることが呼吸困難の軽減に有用であることが明らかとなった.

まとめ

本研究では若年健康者を対象として, 呼吸数を一定とした条件で, ペダリング運動における吸気—呼気比の相違による同調が呼吸困難へ及ぼす影響を検討した結果, その違いはなかった. しかし, 自由呼吸と比較して両条件ではいずれも呼吸困難の有意な軽減を認めた. 今後は, 臨床応用のため呼吸器疾患を有さない高齢者や, 慢性呼吸器疾患患者を対象として, 同様の検討を行う必要があると考えた.

謝辞

本研究を進めるにあたり, 研究の実施にご協力いただいた被験者の皆様, ご指導を賜りました田中貴子准教授, 新貝和也氏, 内部障害理学療法学研究室の方々ならびに関係各位に厚く御礼申し上げます.

参考文献

- 1) 玉木彰, 解良武士, 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): A1090.
- 2) 解良武士, 長谷川聡, 他: 呼吸同調現象(LRC)気道閉塞圧($P_{0.1}$)からの検討. 日本生理人類学会誌. 2008; 13: 219-226.

- 3) 横山茂樹, 千住秀明, 他: 運動中において腹式呼吸による呼吸コントロールが呼吸循環動態に及ぼす影響. 長崎大学医学部保健学科紀要. 2002; 15: 63-68.
- 4) 吉尾雅春, 高橋哲也, 他: 内部障害理学療法学. 医学書院. 2016. pp. 52-59.
- 5) Bernasconi P, Kohl J: Analysis of co-ordination between breathing and exercise rhythms in man. *J Physiol.* 1993; 471: 693-706.
- 6) 解良武士, 玉木彰, 他: 呼吸同調現象の出現が呼吸運動出力に与える影響. 理学療法学. 2007; 34(Suppl).
- 7) 岩本えりか, 関川清一, 他: 低強度及び中強度下肢運動時の呼吸様式の違いは運動一呼吸同調に影響を与えない. 理学療法学. 2009; 36: 341-347.
- 8) 松本卓也, 松永篤彦, 他: 運動時の呼気延長呼吸が呼吸循環応答と自律神経活動に与える影響. 体力科学. 2008; 57: 315-326.
- 9) 新貝和也, 千住秀明: 運動中の音楽が呼吸困難感と下肢疲労感に与える影響. 理学療法科学. 2011; 26: 353-357.
- 10) Nethery VM: Competition between internal and external sources of information during exercise: influence on RPE and the impact of the exercise load. *J Sports Med Phys Fitness.* 2002; 42: 172-178.

(指導教員: 神津 玲)