
卒業研究論文集

第 14 卷

ANNUAL REPORTS OF GRADUATION THESES

Vol. 14

長崎大学医学部保健学科

理学療法学専攻 14 期生

2018 年

卒業研究論文集 第14巻 2018年

目次

卒業研究論文

長崎県の大腿骨近位部骨折の実態調査 長崎県版検証票(救急活動記録票)を用いた大腿骨近位部骨折の大規模データ解析香月 皐	1
低強度の有酸素運動が乳がんモデルラットに及ぼす影響 ー 筋萎縮, 貧血, 腫瘍形成に着目して ー近藤史悠・二里明音	7
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 ー ラット変形性膝関節症モデルを用いた実験的研究 ー近藤祐太郎・坂本有希倫	15
不動に伴う骨格筋の可塑的变化に対する持続的伸張運動と 電気刺激誘発性筋収縮運動の効果について阪本忠宥	23
大胸筋のストレッチングが健常者の胸郭拡張性および呼吸機能に及ぼす即時的影響志賀雅樹・竹内里奈・森 大地	29
関節リウマチ患者に対する関節運動がもたらす即時効果の超音波画像検証田丸恵太郎・西豊 凌	36
介護予防教室に参加する高齢者の運動習慣及び社会活動に関連する要因の検討萩原駿一	44
低強度の筋収縮運動と温熱刺激の併用が痛覚感受性および中枢性疼痛修飾系におよぼす影響盛田日菜子	50
乳幼児のハイハイ動作における運動学習の多様性に関する研究山本晨平	57

長崎県の大腿骨近位部骨折の実態調査

長崎県版検証票(救急活動記録票)を用いた大腿骨近位部骨折の大規模データ解析

香月 皐

要旨

【目的】長崎県版検証票(救急活動記録票)による大規模データを用いて、長崎県の大腿骨近位部骨折発生の実態を把握すること。【対象と方法】2005年度から2014年度に搬送された大腿骨近位部骨折 17,848 件を対象として、発生数・発生率の推移と男女別、年齢、骨折型、月別、地域別での解析を行い、受傷場所、曜日、覚知時刻を分析した。【結果】長崎県内の発生数・発生率は徐々に増加傾向を示した。男女差は 1:1、年齢は 70 歳以上で急増していた。骨折型では頸部内側骨折の発生数が多く、地域別では地方で転子部骨折の発症の割合が高かった。月別では、夏(7月)に少なく、冬(12月)に多かった。受傷場所は、屋内が 8 割以上を占め、特に居室での受傷が 77%と最も多

はじめに

大腿骨近位部骨折は、骨粗鬆症を基盤とした脆弱性骨折の中で患者数が多く、寝たきりの主要な原因の 1 つである。超高齢社会の本邦では大きな社会問題となっており、有効な予防対策のための実態把握が喫緊の課題となっている。Orimo ら¹⁾による最新の全国調査によると、本邦の大腿骨近位部骨折の発生数は 1987 年から 2012 年にかけて約 3.3 倍に増加傾向を示し、毎年住民 10 万人当たり 120~150 例の発生率で、特に女性に多いと報告されている。

しかし、先行研究の疫学調査の多くは病院施設単位での集計データであり、限定した地域における発生率の精度は十分とは言えない。また、対象数が 100 例以上の研究は少なく、危険因子に関するカルテ記録や患者への聞き取り調査によるものがほとんどである。また、国内の地域別発生数は男女とも西高東低の傾向があるとされているが、サンプリングの地域数が少なく、九州圏内での疫学的データは存在しない。

長崎県では 1988 年に長崎実地救急医療連絡会が発足し、全国で初めて救急活動記録票制度が導入された。他の都道府県と異なり、医療機関の医師が診断名とコードを記入し、1 週間後に確定診断と予後を医療機関に報告する。毎年県全

体で 90%以上の高い回収率を維持しており、各消防署管内で発生した疾病の実態に即した精度の高い解析が可能である。特に、診断コード表の骨折欄に大腿骨頸部骨折が単独で明記されており、信頼性も高い。

そこで本研究では、長崎県版検証票(救急活動記録票)による大規模データを解析することで、長崎県の大腿骨近位部骨折の実態把握を目的とした。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実施した(承認番号: 16031085)。

対象と方法

2005 年度から 2014 年度に出動した救急搬送総数 522,912 件の内、検証票を回収できた 486,852 件(回収率:93.1%)から、大腿骨近位部骨折(大腿骨頸部骨折、大腿骨転子部骨折)と診断された症例 18,991 件を抽出し、更に記載不十分であった 1,143 件を除く 17,848 件を対象とした。

検討項目

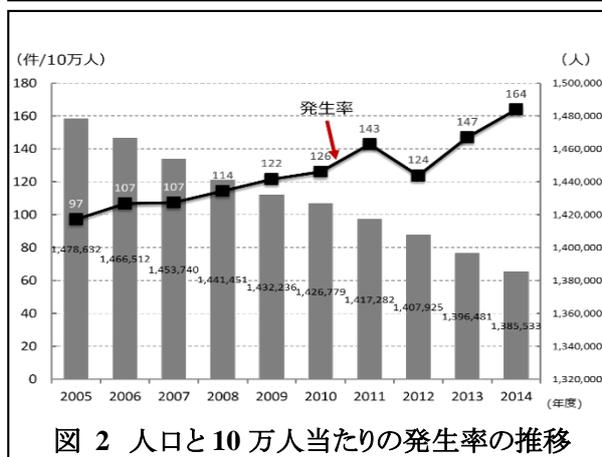
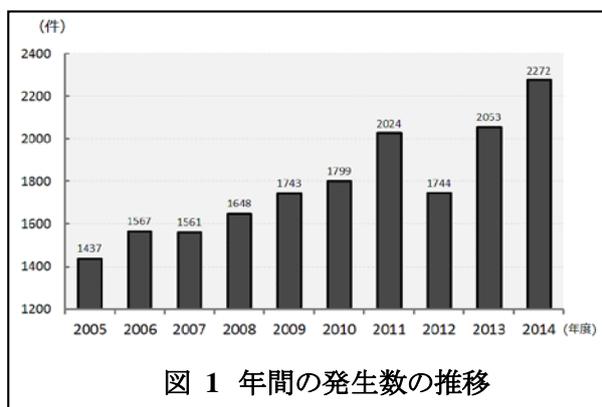
年間の発生数・発生率とその推移、男女別、受傷時年齢、骨折型(頸部骨折・転子部骨折)、地

域(都市部・地方), 左右別, 季節(月別)での解析, および受傷現場(屋内・屋外)とその詳細について分析した. 更に, 発生した曜日, 覚知時刻, 1週間後の転帰に関する集計も行った.

結果

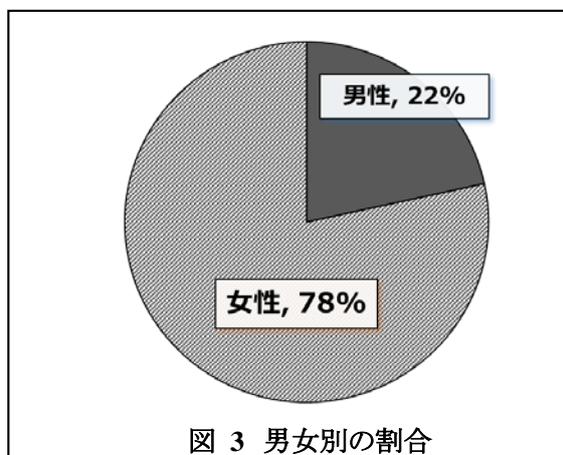
1) 発生数・発生率

年間の大腿骨近位部骨折発生数とその推移を図1に示す. 2005年度から2014年度にかけて徐々に増加傾向を示しており, 2014年度には2005年度より835件多く発生していた. また, 長崎県の男女別の人口数と住民10万人当たりの発生率の推移をみると, 男女とも人口数が減少しているため, 大腿骨近位部骨折の発生率は相対的に高くなっている(図2).



2) 男女別

男女別に発生率を分けてみると, 女性が約78%と圧倒的多数を占めていた(図3). 年度別の推移をみても, 毎年約3~4倍近く女性に多く発生しており, 女性の増加率が際立っていた.



3) 受傷時年齢

65歳以上の症例を対象に, 受傷時平均年齢を男女別, 骨折型別で分類した(表1). 全体の平均年齢は84.2歳であり, 女性は男性よりも2歳以上高かった. また, 骨折型では男女とも転子部骨折の方が頸部骨折よりも若干高いという結果であった. 更に, 地域別に分けて平均年齢を算出したが, 地域間で受傷時年齢に大きな差は認められなかった(表1,2).

	全体	頸部骨折	転子部骨折
全体	84.2	83.5	85.0
男性	82.2	82.0	82.5
女性	84.6	83.9	85.5

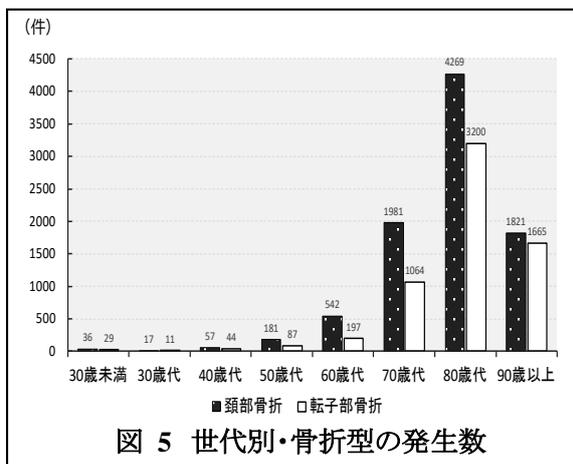
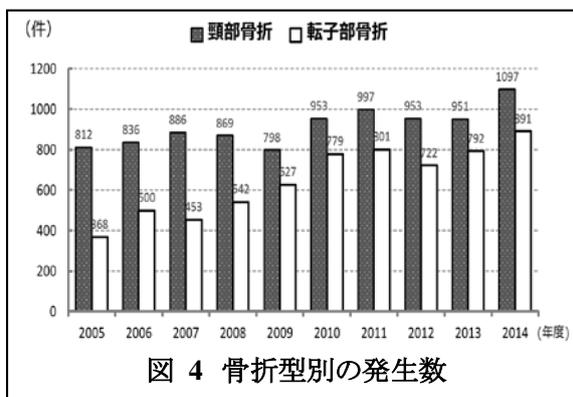
表1 男女別の平均年齢

	全体 (男/女)	頸部骨折 (男/女)	転子部骨折 (男/女)
都市部	84.0 (82.0/84.4)	83.4 (81.9/83.8)	84.9 (82.1/85.6)
地方	84.4 (82.5/84.8)	83.7 (82.1/84.1)	85.1 (83.0/85.5)

表2 地域別の平均年齢

4) 骨折型

骨折型別にみると、頸部骨折は年々微増であるのに比べ、転子部骨折の増加率が高い傾向を認めた(図4)。また、これを地域別に分けた場合、都市部では頸部骨折が多く発生しているのに対して地方では転子部骨折の割合が多かった。各骨折型の発生頻度を世代別に分けた場合、頸部骨折、転子部骨折ともに70歳以上、特に80歳代、90歳代で多く発生していた(図5)。

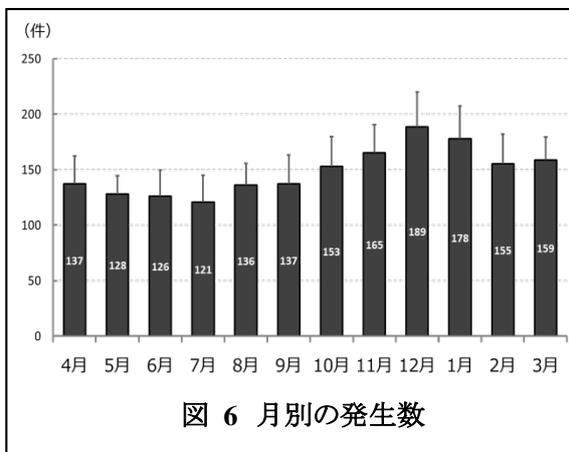


5) 左右別

患側の左右差については、ちょうど1:1の割合であり、年度別に分けても同様の傾向を示した。

6) 季節(月)別

傷害発生日から月別平均発生数を図6に表す。7月が最少、12月が最多であり、全体としては夏に少なく、冬に多くなる傾向がみられた。



7) 受傷現場(表3,4)

施設別の受傷現場は、住宅(約52%)が最も多く、次いで病院施設(約23%)、高齢者施設(約11%)の順となっていた。ほとんどが屋内での受傷であり、全体の約86%に及んでいた。また、住宅内の受傷現場を詳細にみると、約77%が居間や寝室などの居室であり、次いで廊下が約15%であった。一方、階段やトイレ、浴室はそれぞれ1%前後と意外に低い結果であった。

受傷施設 (N=4207)	割合(%)
住宅	52.0
病院	13.8
老人ホーム (特別養護)	2.6
老人ホーム (その他)	4.3
老人保健施設	1.9
グループホーム	2.7
その他の場所	14.1

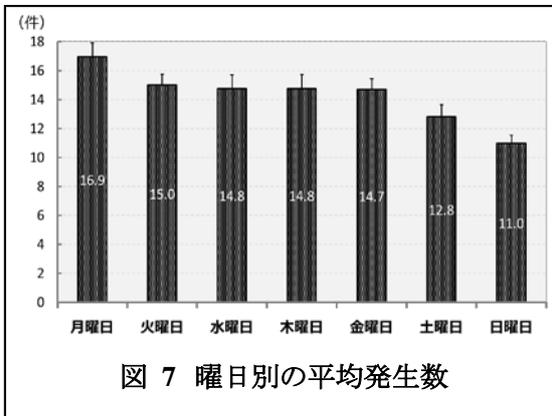
表3 受傷現場(施設別)

受傷場所 (N=832)	割合(%)
居室(居間, 応接室, 寝室など)	76.6
廊下(玄関などの通路を含む)	14.7
階段(踊り場を含む)	1.1
便所	1.1
浴室(シャワー室, 洗面所を含む)	0.7
台所(食堂を含む)	2.2
屋根(屋上, 物干し台, ベランダ, バルコニー等を含む)	0.2
庭(テラス等を含む)	2.5
その他(物置, 地下室, 車庫等)	1.0

表 4 受傷現場(屋内)

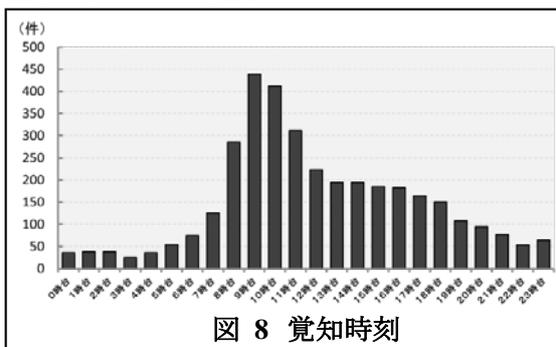
8) 曜日別(図 7)

曜日別の平均発生率をみると、平日の中でも特に月曜日が最も多く、週末(土曜日、日曜日)は比較的少ない傾向が見られた。



9) 覚知時刻(受傷時間帯)(図 8)

消防署への覚知時刻を集計すると、23~5 時台の夜間には少なく、7~11 時の明け方から午前中に多いことが判明した。



10) 1週間後の転帰(表 5)

1週間後の状況を分析すると、入院中がほとんど(91%)であり、退院(5%)、外来のみ(3%)、入院死亡(1%)を大きく上回った。1週間経過時点で手術されていたのは約71%であり、手術していない症例が22%であった。

1週間後の転帰 (N=3817)	割合(%)
入院中	91.4
退院	4.8
外来のみ	3.2
入院死亡	0.5
外来死亡	0.1

表 5 1週間後の転帰

考察

1) 発生数・発生率

Orimo ら¹⁾による全国調査結果と比較すると、男女ともに人口10万人当たりの発生数は全国的な数値よりも低い結果であった。しかし、発生数は増加傾向にあり、高齢者数の増加による人口構造の変化が影響していると考えられる。

2) 男女別

男性よりも女性で多く発生していることは多くの先行研究の結果と一致している^{1,2)}。Orimo ら¹⁾による全国調査では、女性の増加が著明であり、2012年には女性が男性より約3.7倍多いとしている。また、Hagino ら²⁾の35歳以上の患者を対象とした研究でも、女性は男性の3.6倍としている。この理由として、高齢人口に占める女性の割合が多いこと、男性よりも女性の方が加齢に伴う骨密度の低下が顕著であることなどが考えられる。

3) 受傷平均年齢

Horii ら³⁾の京都府での調査における平均年齢は83.8歳(頸部骨折:82.4歳, 転子部骨折:85.0歳)としている³⁾。今回の長崎県の受傷平均年齢は比較的高い傾向を示していた。そこで、男女別で分けて平均年齢を比較すると、男性の平均年齢は先行研究とほぼ同じであったが、女性の年齢が高値を示した。2014年時点での京都府の

高齢化率は 26.9%であるのに対し、長崎県は 28.9%と京都府よりも高く⁴⁾、80～90 歳代女性の受傷数の割合が多くなっているためではないかと推察された。都市部と地方の地域別での平均年齢を比べた場合、全体および男女別ともほぼ同等であった。竹村ら⁵⁾は奈良県の調査で高齢化率が高い地域ほど発生率が多いが、受傷年齢の差は見られなかったと報告している。長崎県は他の都道府県と異なり、都市部としている長崎市や佐世保市に斜面地が多く、その多くが徒歩でしか登れないことや十分に整備されていない斜面地も少なくないことなどから、環境における転倒要因が地方と変わらないためこのような結果に繋がったかもしれない。

4) 骨折型

頸部内側骨折(頸部骨折)と比べ転子部骨折は骨量減少と関連が深く、高齢となり骨粗鬆症が進行した症例では転子部骨折を発症することが多い²⁾。また、Horii らの先行研究によると、都市部で頸部骨折、地方で転子部骨折の割合が多いとしている³⁾。本研究においても転子部骨折は年齢の高い女性に多く、都市部よりも地方で多発していた。その要因として、地方は高齢化率が高く、農業や漁業などの 1 次産業従事者が多いこと、医療アクセスが整っておらず、適切な骨粗鬆症の治療を受けられにくいことが考えられる^{3, 5)}。

5) 左右別

Hagino ら⁶⁾は、日本人は右利きの人が多く、転倒時に左手で防御しにくいいため、大腿骨近位部骨折は左側に多いとしている。しかし、本研究では左右差は見られず、Horii ら³⁾の調査結果を支持する結果となった。

6) 季節(月)別

先行研究で唯一月別の患者数を集計した Hagino ら²⁾は、夏に少なく、冬に多いことを報告している。その原因として、寒い時期の重たい服を挙げている。本研究でも同様の傾向が認められた。冬は気温が低いいため、早朝は身体が硬直しやすく、移動も速くなりがちになる。更に、厚手

の衣服を来て足元に分厚い寝具や暖房器具のコードがある場所を移動することも要因として考えられる。

7) 受傷現場

施設別に見ると、病院や高齢者施設内の屋内が多く、先行研究の結果^{6, 7)}と同様の結果であった。本研究では、更に詳細な受傷場所を分析した。その結果、約 77%が居室内での受傷であった。季節別の結果と考え合わせると、転倒に対する注意が低下しがちな居室内のカーペットや絨毯、暖房器具のコードなどの配線、布団などの厚手の寝具などに足を引っかけることが多いのではないかと推察された。大腿骨近位部骨折の受傷状況を調査した先行研究では、トイレ往来や玄関での受傷が多かった⁸⁾。本研究でも廊下は 2 番目に多かったことから、自宅居室内で布団や絨毯など足元に注意すること、ポータブルトイレ周囲の手すり設置などに加え、廊下の滑りやすい床や敷居などの段差などの転倒要因を改善することが重要と考えられる。

8) 曜日別の平均発生率

受傷曜日に関する先行研究は認められない。今回、大腿骨近位部骨折は平日の特に月曜日に多く、週末にかけて少ない傾向が認められた。本研究では在宅での受傷者が多かったことを合わせて推察すると、休日には家族や身内が家にいることが多く、高齢者を看視あるいは援助することができる週末には受傷しにくいことが示唆された。

9) 覚知時刻(受傷時間帯)

受傷時間帯を記した文献は渉猟した範囲では認められない。本研究の結果、明け方から午前中に多く発生していることが判明した。これは移動能力が低下した高齢者が朝起床して起き上がり、身体を動かし始める時間帯が最も危険であることを示唆している。Hagino らは、転倒の要因の 1 つとして低血圧を挙げており⁹⁾、起床後の動作や午前中の活動時には注意が必要である。

10) 1週間後の転帰

受傷1週間後の転帰に関する過去の報告はない。本研究の結果より、1週間後に入院中が91%で、手術した症例が約71%、手術していない症例が22%であった。この手術していない症例には、全身状態の回復や病院の事情で手術が未実施の症例、或いは年齢や合併症などで手術が不可能な症例が含まれていると思われる。近年、人工骨頭置換術や骨接合術などの手術法の進歩、麻酔技術の進歩、早期手術 - 早期離床を目指す治療が浸透しており、1週間以内に手術が適応される割合は増えると思われる。

まとめ

長崎県版検証票の大規模データを用いて長崎県の大腿骨近位部骨折の実態を調査した。その結果以下のような結果が見られた。

- ・発生数、発生率は増加傾向であり、女性が約78%を占めた。
- ・骨折型では頸部内側骨折が多く、都市部では

頸部骨折、地方では転子部骨折の割合が高かった。

- ・季節においては夏(7月)に最も少なく、冬(12月)に最も多かった。
- ・受傷場所は屋内の居室が多く、特に月曜日の午前中の受傷の危険性が高い。
- ・1週間以内に約71%の症例が手術を受けており、早期手術例が増加していた。

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、情報収集にご協力いただいた長崎県医療政策課、長崎市地域保健課、及び長崎県メディカルコントロール協議会の方々に心より謝意を表します。

参考文献

- 1) Orimo H, Yaegashi Y, et al.: Hip fracture incidence in Japan: Estimates of new patients in 2012 and 25-year trends. *Osteoporos Int.* 2016; 27: 1777-1784.
- 2) Hagino H, Endo N, et al.: Survey of hip fractures in Japan.: Recent trends in prevalence and treatment. *J Orthop Sci.* 2017; 22: 909-914.
- 3) Horii M, Fujiwara H, et al.: Urban versus rural differences in the occurrence of hip fractures in Japan's Kyoto prefecture during 2008-2010: a comparison of femoral neck and trochanteric fractures. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013; 14: 304.
- 4) 内閣府ホームページ: https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2016/html/gaiyou/s1_1.html (2018年12月26日 引用)
- 5) 竹村和生, 河原郁生, 他: 高齢者大腿骨近位部骨折の地域環境による違いについて. *骨折.* 2009; 31: 558-561.
- 6) Hagino H, Sakamoto K, et al.: Nationwide one-decade survey of hip fractures in Japan. *J Orthop Sci.* 2010; 15: 737-745.
- 7) 福島 斉, 佐藤和強, 他: 環境整備だけでは高齢者の転倒は予防できない—大腿骨近位部骨折675例に対する聞き取り調査から. *整形外科.* 2017; 68: 401-406.
- 8) 小林誠: 転倒による大腿骨頸部 転子部骨折-何をされていて転んだのか. *骨 関節 靭帯.* 2006; 19: 49-54.
- 9) 萩野 浩. 大腿骨頸部骨折の発生頻度および受傷状況に関する全国調査. *日整会誌.* 2000; 74: 372-377.

(指導教員 小関弘展)

低強度の有酸素運動が乳がんモデルラットに及ぼす影響

—筋萎縮, 貧血, 腫瘍形成に着目して—

近藤史悠・二里明音

要旨

本研究では、低強度の有酸素運動が乳がんモデルラットの筋萎縮、貧血、腫瘍形成に及ぼす影響について検討した。実験動物には5週齢のSprague Dawley系雌系ラットを60匹用い、これらを1)対象群(n=10)、2)非運動群(n=17)、3)低強度群(n=17)、4)中強度群(n=16)の4群に振り分けた。非運動群、低強度群、中強度群の3群にはN-ニトロソNメチル尿素を投与して乳がんを惹起させ、その後、低強度群と中強度群にはトレッドミルによる有酸素運動を4週間行った。実験期間中は腫瘍の計測と採血を継続して行い、実験終了後にヒラメ筋と長趾伸筋を摘出した。結果、骨格筋の相対重量比はヒラメ筋と長趾伸筋のいずれも対照群と比較して低強度群が有意差を認めなかった。赤血球とヘモグロビンは非運動群と比較して低強度群と中強度群が有意に高値を示し、その2群間で有意差を認めなかった。腫瘍の個数と総重量は非運動群と比較して低強度群と中強度群で低値を示し、2群間で有意差を認めなかった。以上のことから、乳がんモデルラットに対する低強度の有酸素運動は筋萎縮の進行抑制、貧血抑制、腫瘍形成の抑制に効果がある可能性が示唆された。

はじめに

がん患者には、腫瘍に由来する炎症や貧血、筋力低下などの様々な身体症状が見られる。加えて、手術療法や化学療法などの治療によって生じる副作用、合併症により、活動量の低下すなわち廃用症候群をまねく。その結果、がん患者の日常生活活動(Activity of daily life:ADL)や生活の質(Quality of life:QOL)、生命予後が低下するリスクは高くなる¹⁾。そのため、がん患者に対しては積極的にリハビリテーションを行うことが推奨されており、具体例には有酸素運動とレジスタンストレーニングを主体とした運動療法が行われている²⁾。

運動療法の効果の1つとして挙げられるのは筋力の維持、向上である。がん患者の筋力低下は頻繁に見られ、その主な原因はがん悪液質や廃用性筋萎縮の影響といわれている³⁾。これに対しての運動療法の効果は、多くの研究で確認

されている^{4,6)}。また、運動療法は貧血にも効果的であるといわれている。がん性貧血は、活動量の低下や倦怠感を引き起こし、活動量を低下させる原因となる¹⁾。Mohamadyら⁷⁾は、がん患者に対する中強度の有酸素運動が、赤血球とヘモグロビンを増加させ、貧血を改善すると報告している。そして近年、運動療法は、筋萎縮や貧血といった身体症状の改善だけでなく、がん自体の予防、進行抑制、治療としての効果を及ぼすことが着目されている。例えば、Richmanら⁸⁾は、前立腺がん患者のうち週3時間以上のウォーキングをしている患者は、運動習慣がない患者よりがんが進行するリスクが57%低いと報告している。また、基礎研究においては、乳がんモデルラットに対する中強度の運動が腫瘍の転移を抑制し、がん細胞のアポトーシスを促進するとの報告がある⁹⁻¹⁰⁾。このように、がん患者に対する運動療法は様々な効果が期待でき、がん治療において重要な位置づけとなっている。

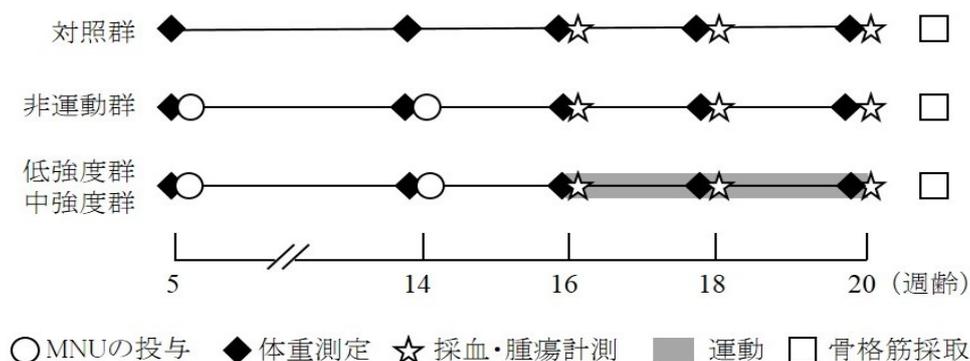


図 1 実験プロトコル

しかしながら、がん患者に対する運動療法に関する先行研究の多くは、中強度以上の運動を対象としている。また、臨床では中強度以上の運動が推奨されている¹⁾が、がん患者は治療の副作用などの問題を抱えており、中強度以上の運動の実施は困難な場合がある。多くのがん患者に実施可能と思われる低強度の運動の効果についての統一した見解は得られていない。

そこで、本研究では、低強度の有酸素運動が乳がんモデルラットの腫瘍と、それに伴う症状に及ぼす影響について多面的に検証することを目的とした。

材料と方法

1. 実験動物

実験動物には 5 週齢の Sprague Dawley 系雌性ラット 60 匹を用い、これらが無作為に 1) 通常飼育する対照群 (n=10)、2) 乳がんを惹起させた後、通常飼育する非運動群 (n=17)、3) 乳がんを惹起させた後、低強度の有酸素運動を負荷する低強度群 (n=17)、4) 乳がんを惹起させた後、中強度の有酸素運動を負荷する中強度群 (n=16) の 4 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 (許可番号: 180424150)、長崎大学先導生命科学支援センター動物実験施設で実施した。

2. 乳がんモデルラットの作成方法

乳がんモデルラットの作成については、Perse^ら¹¹⁾の方法を参考にし、非運動群、低強度群、

中強度群のラットに N-ニトロソ N メチル尿素 (以下、MNU, 50mg/kg) を 5, 14 週齢に 2 回腹腔内投与した。対照群に関しては、疑似処置として上記同様の方法で生理食塩水を腹腔内投与し、全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

実験プロトコルを図 1 に示す。実験期間は 16 週齢から 20 週齢の計 4 週間とした。5, 14, 16, 18, 20 週齢時に体重を測定し、16, 18, 20 週齢時に腫瘍の計測と採血を行い、実験終了後に骨格筋を摘出した。

4. 運動方法

小動物用トレッドミル (シナノ製作所製, Model-SN460) を用いて有酸素運動を実施した (図 2)。歩行速度を、低強度群は 10m/分、中強度群は 20m/分とした。運動時間を、低強度群は 30 分、中強度群は 15 分とした。なお、介入頻度



図 2 トレッドミルによる運動の様子

は週5回とし、16週齢から20週齢の計4週間実施した¹²⁾。

5. 腫瘍の計測方法

視診および触診にて16, 18, 20週齢時に1匹あたりの腫瘍数を計測した。また、デジタルノギスを用いて腫瘍の長径を皮膚の上から測定し(図3)、先行研究を参考にした下記の式で腫瘍重量の推定値を算出した¹³⁾。

$$\text{腫瘍重量(g)} = \frac{\text{長径}^3 \text{ (cm)}}{2}$$



図3 腫瘍を発生したラット

矢印: 乳部に発生した腫瘍。

6. 解析方法

1) 血液学的解析

採血は16, 18, 20週齢時に、抗凝固剤添加にて尾静脈から行った。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、20週齢時における全血中の赤血球とヘモグロビンを、自動血球計数装置 thinka CB-1010 (アークレイ株式会社製)を用いて計測した。加えて、20週齢時の血液を遠心分離(1500ppm, 15分)して血漿とし、血漿中の乳酸をラクテート分析装置ラクテート・プロ 2 LT-1730 (アークレイ株式会社製)を用いて計測した。

2) 骨格筋の相対重量比

実験終了後、三種混合麻酔(8.0mg/kg)による麻酔下で、赤筋・遅筋のヒラメ筋と混合筋・速筋の長趾伸筋を摘出した。その後、精密電子秤を用いて筋湿重量を計測し、相対重量比を算出した。

7. 統計解析

今回の実験では、実験開始時の16週齢時の時点で腫瘍が既に2個以上形成されている、もしくは腫瘍の長径が2cm以上であるラットを重症例として除外した。重症例には、非運動群4匹、低強度群4匹、中強度群3匹が該当した。また、実験期間中に非運動群2匹、低強度群2匹、中強度群1匹が病変により死亡した。つまり、今回の解析対象としたのは、対照群10匹、非運動群11匹、低強度群11匹、中強度群12匹である。

全てのデータは平均±標準誤差で表した。統計学的解析には、IBM SPSS (Ver 23.0)を用い、全ての比較において一元配置分散分析(以下、ANOVA)を適用した。ANOVAにて有意差を認めた場合、事後検定としてFisherのPLSD法を適用した。なお、有意水準は5%未満とした。

結果

1. 体重の比較

体重は、14週齢以降、対照群と比較して低強度群、中強度群の3群は低値を示した。16週齢においては、対照群と比較して低強度群と中強度群が有意に低値を示した。18週齢以降は、対照群と比較して非運動群、低強度群、中強度群の3群とも有意に低値を示したが、3群間で有意差を認めなかった(図4)。

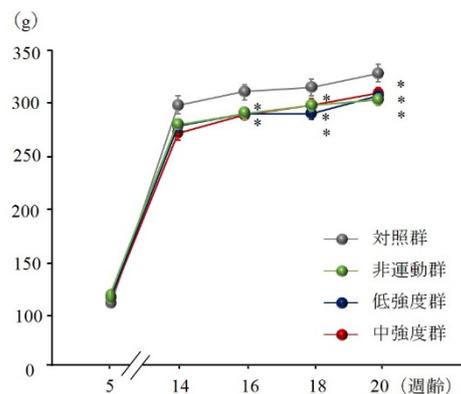


図4 体重の比較

平均±標準誤差, *: 対照群との比較(p<0.05)

2. 乳酸の比較

20週齢時における血漿中の乳酸は、対照群と

比較して中強度群は有意に高値を示したが、非運動群と低強度群は有意差を認めなかった(図5).

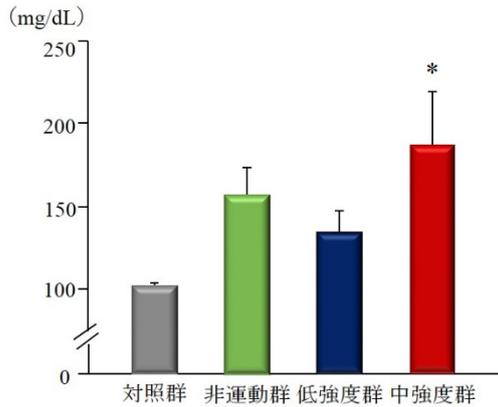


図5 乳酸の比較

平均±標準誤差, *: 対照群との比較 (p<0.05)

3. 骨格筋の相対重量比の比較

ヒラメ筋の相対重量比は、対照群と比較して非運動群と中強度群で有意に低値を示したが、低強度群は有意差を認めなかった。また、低強度群と比較して、非運動群と中強度群は有意差に低値を示した(図6-A)。

一方、長趾伸筋の相対重量比は、対照群と比較して非運動群で有意に低値を示し、低強度群と中強度群は有意差を認めなかった。また、低強度群と中強度群の2群間の有意差を認めなかった(図6-B)。

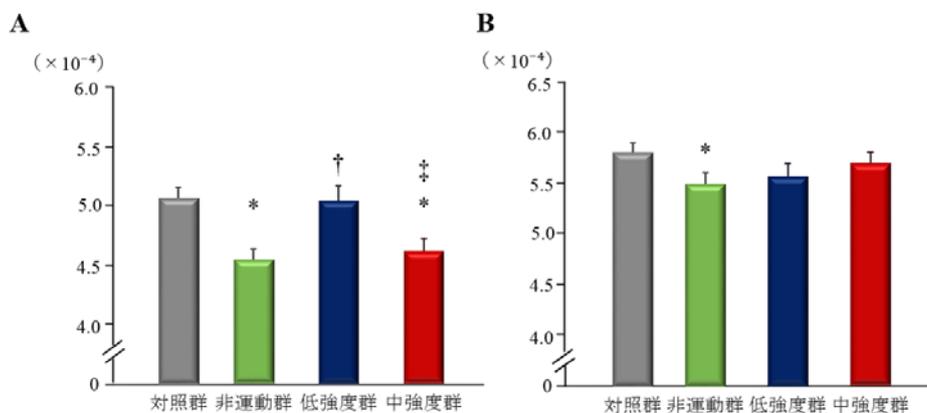


図6 相対重量比の比較

A: ヒラメ筋, B: 長趾伸筋, 平均±標準誤差, *: 対照群との比較 (p<0.05), †: 非運動群との比較 (p<0.05) ‡: 低強度群との比較 (p<0.05)

4. 赤血球およびヘモグロビンの比較

赤血球(図7-A), ヘモグロビン(図7-B)は、いずれも対照群と比較して非運動群は有意に低値を示したが、低強度群と中強度群は有意差を認めなかった。低強度群と中強度群の2群間の有意差は認めなかった。

5. 白血球の比較

白血球は、18週齢までは対照群、非運動群、低強度群、中強度群の4群間で有意差を認めなかった。20週齢になると、対照群と比較して非運動群と中強度群で有意に高値を示したが、非運動群と中強度群の2群間に有意差を認めなかった。これに対して、対照群と比較して低強度群は有意差を認めなかった(図8)。

6. 腫瘍数と腫瘍総重量の比較

腫瘍数は16週齢以降に徐々に増加し、20週齢において、非運動群は73%、低強度群は64%、中強度群は75%の発生率を認めた。腫瘍数は、18週齢までは非運動群、低強度群、中強度群の3群間に有意差を認めなかった。20週齢時の時点では、非運動群と比較して低強度群で有意に低値を示した(図9-A)。

同様に、腫瘍総重量も16週齢以降に徐々に増加した。16週齢までは非運動群、低強度群、中強度群の3群間に有意差を認めなかった。18週齢においては非運動群と比較して低強度群で

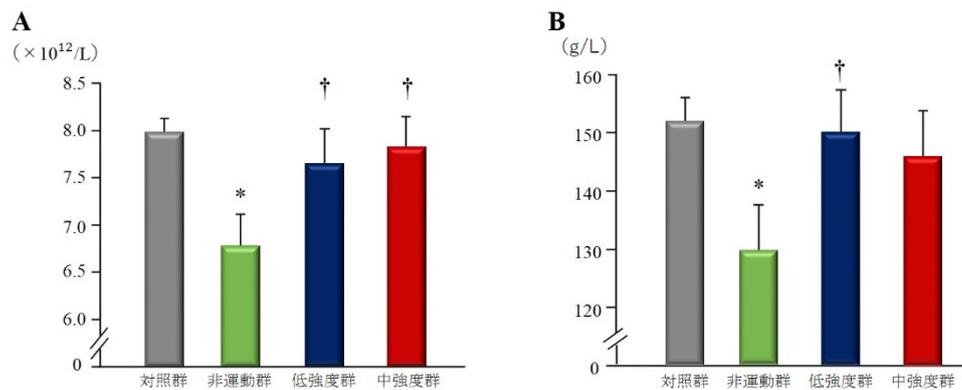


図 7 赤血球およびヘモグロビンの比較

A: 赤血球, B: ヘモグロビン, 平均±標準誤差, *: 対照群との比較 (p<0.05), †: 非運動群との比較 (p<0.05)

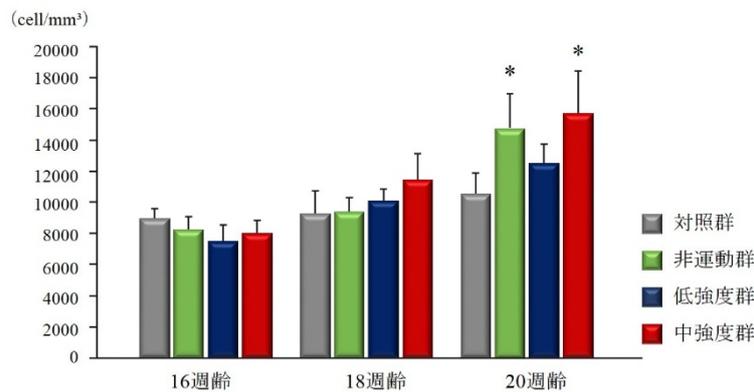


図 8 白血球数の比較

平均±標準誤差, *: 対照群との比較 (p<0.05)

有意に低値を示した。また、20 週齢では、非運動群と比較して低強度群と中強度群が有意に低値を示したが、その 2 群間に有意差を認めなかった(図 9-B)。

考察

本研究では、乳がんモデルラットを用い、低強度の有酸素運動が筋萎縮と貧血、腫瘍の形成に及ぼす影響について検討した。今回は腫瘍に及ぼす影響を検討するために、腫瘍の観察に適した乳がんモデルラットを用いた。

相対重量比の結果、対照群と比較して非運動群のヒラメ筋および長趾伸筋は有意に低値を示

しており、筋萎縮が起きていたと考えられる。

筋萎縮が起きた要因として、がん悪液質と廃用性筋萎縮の影響が挙げられる。がん悪液質とは、腫瘍から分泌される炎症性サイトカインによる、進行性の筋タンパクの異化亢進、筋肉量の減少を特徴とした代謝異常の状態を指す³⁾。今回用いた乳がんモデルラットの非運動群は、体重が減少し、白血球数が増加したことから炎症が起きていることは明らかである。つまり、がん悪液質による筋萎縮が生じたと推測される。また、運動による筋萎縮の進行抑制効果については、ヒラメ筋では低強度群、長趾伸筋では低強度群と中強度群において対照群と有意差を認めなかった。がん患者を対象とした研究でも、低強度の運

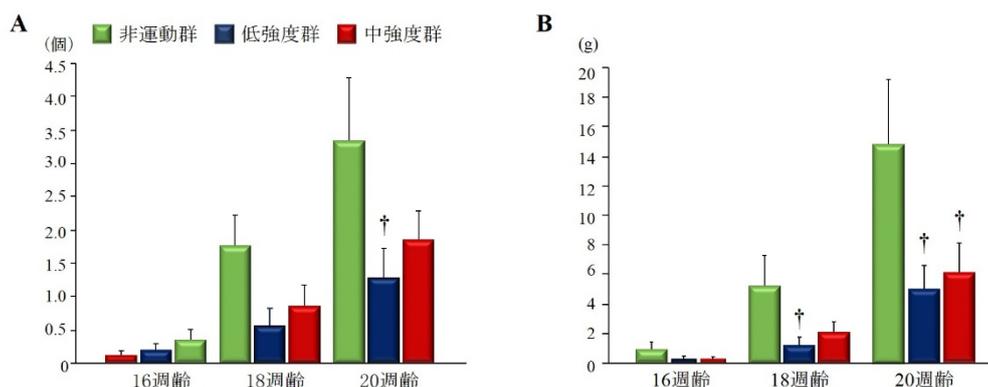


図 9 腫瘍数および腫瘍総重量の比較

A: 腫瘍数, B: 腫瘍総重量, 平均±標準誤差, †: 非運動群との比較 (p<0.05)

動は高頻度に行えば、筋力と筋厚の維持が得られると報告されている¹⁴⁾。したがって、低強度の運動でも筋萎縮の進行抑制効果は得られると推測できる。筋萎縮の進行抑制効果は、一般的には、強度が高いほど、筋萎縮の進行抑制効果が高いといわれている¹⁵⁾。今回設定した中強度群で乳酸値が高値を示したことから、十分な運動負荷が加わっていたといえる¹⁶⁾。しかし、予想に反して、中強度群のヒラメ筋は筋萎縮の進行抑制効果が得られなかった。先行研究では、がん悪液質モデルに対して高強度のレジスタンストレーニングを行うと、筋萎縮の進行抑制効果が得られないとの報告があり¹⁷⁾、がん悪液質が進行した状態では強度が高い運動の効果は得られにくい可能性が指摘されている。したがって、がん悪液質の影響下で運動を実施する際は、強度の検討が必要であると思われる。

次に、貧血の指標である赤血球とヘモグロビンは、対照群と比較して非運動群が有意に低値を示した。これは、非運動群が貧血状態にあることを示している。がんによる貧血の原因は多種多様で、造血機能低下、鉄代謝異常、腫瘍からの出血などが原因といわれている¹⁸⁾。これに対して、低強度群と中強度群では、赤血球、ヘモグロビンともに対照群との有意差がないことから、運動によって貧血が抑制されたといえる。先行研究によると、低強度から中強度の有酸素運動は、血漿量と赤血球数を増加させ、貧血を改善させるとされており¹⁹⁾、今回の実験でも同じ傾向が得られ

たといえる。貧血の改善には、運動によって分泌される成長ホルモンが、造血機能を促進することも関連しているといわれている²⁰⁾。これらの作用により、今回運動によって貧血が抑制されたと考えられる。

運動による腫瘍形成の抑制効果については、多くの報告があるが、詳しいメカニズムについては不明である。現在いくつかの仮説が存在し、Malickaら¹⁰⁾の報告によれば、乳がんモデルラットに対する中強度から高強度の有酸素運動が、ナチュラルキラー細胞による腫瘍細胞のアポトーシスを促進するとされている。また、Shalamzariら²¹⁾は、乳がんモデルマウスに対する有酸素運動が、炎症性サイトカインを減少させ、腫瘍内血管新生を抑制し、腫瘍体積の増加を抑制すると報告している。乳がんにおいては、運動によるエストロゲンなどの性ホルモンの減少が影響しているといわれている²²⁾。今回の結果をみると、腫瘍数と腫瘍総重量は、非運動群と比較して低強度群と中強度群で低値を示した。また、白血球数が、対照群と比較して非運動群と中強度群で有意に高値を示したが、低強度群では有意差を認めなかったことから、低強度群で炎症が抑制された可能性がある。つまり、今回の実験では、運動による腫瘍形成の抑制効果が認められた。運動の強度に関しては、腫瘍形成の進行抑制効果が、中強度以上の運動で得られると多くの先行研究で報告されている^{10, 21, 22)}。しかし、今回の結果より、低強度の運動でも中強度の運動と同等の効果

があることが示唆される。

以上のことから、乳がんモデルラットに対する低強度の有酸素運動は、筋萎縮の進行抑制、貧血の抑制、腫瘍形成の抑制効果が得られる可能性があり、中強度以上の運動が実施困難ながん患者に対して低強度の運動を提供することは有効であると考えられる。ただ、今回の研究では、骨格筋や腫瘍の組織学的解析が不十分であったためさらなる検討が必要であり、今後の課題とする。

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) 井上順一郎, 神津玲: がんの理学療法. 三輪書店, 東京, 2017, pp. 106-114.
- 2) 石川愛子, 辻哲也: 造血幹細胞移植とリハビリテーション. 日本造血細胞移植学会雑誌. 2016; 5: 107-117.
- 3) 片山寛次: がん悪液質の病態と管理. 日本静脈経腸栄養学会雑誌. 2015; 30: 917-922.
- 4) Winters-Stone KM, Dobek J, et al.: The effect of resistance training on muscle strength and physical function in older, postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Cancer Surviv.* 2012; 6: 189-199.
- 5) Lira FS, Neto JC, et al.: Exercise training as treatment in cancer cachexia. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2014; 39: 679-686.
- 6) Mijwel S, Cardinale DA, et al.: Exercise training during chemotherapy preserves skeletal muscle fiber area, capillarization, and mitochondrial content in patients with breast cancer. *FASEB J.* 2018; 32: 5495-5505.
- 7) Mohamady HM, Elsisy HF, et al.: Impact of moderate intensity aerobic exercise on chemotherapy-induced anemia in elderly women with breast cancer: A randomized controlled clinical trial. *J Adv Res.* 2017; 8: 7-12.
- 8) Richman EL, Kenfield SA, et al.: Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *Cancer Res.* 2011; 71: 3889-3895.
- 9) Alvarado A, Gil da Costa RM, et al.: Effects of exercise training on breast cancer metastasis in a rat model. *Int J Exp Pathol.* 2017; 98: 40-46.
- 10) Malicka I, Siewierska K, et al.: The effect of physical training on the N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis of Sprague-Dawley rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015; 240: 1408-1415.
- 11) Perse M, Cerar A, et al.: N-methylnitrosourea induced breast cancer in rat, the histopathology of the resulting tumours and its drawbacks as a model. *Pathol Oncol Res.* 2009; 15: 115-121.
- 12) Ni GX, Liu SY, et al.: Intensity-dependent effect of treadmill running on knee articular cartilage in a rat model. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:172392. doi: 10.1155/2013/172392, (cited 2018-12-18).
- 13) Anbuselvam C, Vijayavel K, et al.: Protective effect of *Operculina turpethum* against 7,12-dimethyl benz (a) anthracene induced oxidative stress with reference to breast cancer in experimental rats. *Chem Biol Interact.* 2007; 168: 229-236.

- 14) Fukushima T, Nakano J, et al.: Low-intensity exercise therapy with high frequency improves physical function and mental and physical symptoms in patients with haematological malignancies undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018; 27: e12922. doi: 10.1111/ecc.12922 (in press).
- 15) 谷口正哲: がん患者のリハビリテーションと栄養. *日本静脈経腸栄養学会雑誌*. 2015; 30: 937-940.
- 16) 中村隆一, 斎藤宏, 他: 基礎運動学(第6版). 医歯薬出版株式会社, 東京, 2015, pp. 327-330.
- 17) das Neves W, Alves CR, et al.: Loss of strength capacity is associated with mortality, but resistance exercise training promotes only modest effects during cachexia progression. *Life Sci*. 2016; 163: 11-22.
- 18) 名倉 英: がん性貧血への対応. *医学のあゆみ*. 1993; 164: 423-426.
- 19) Dolan LB, Gelmon K, et al.: Hemoglobin and aerobic fitness changes with supervised exercise training in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010; 19: 2826-2832.
- 20) Dimeo F, Knauf W, et al.: Endurance exercise and the production of growth hormone and haematopoietic factors in patients with anaemia. *Br J Sports Med*. 2004; 38: e37. doi: 10.1136/bjism.2004.011908, (cited 2018-12-18).
- 21) Shalamzari SA, Agha-Alinejad H, et al.: The effect of exercise training on the level of tissue IL-6 and vascular endothelial growth factor in breast cancer bearing mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2014; 17: 231-258.
- 22) Adraskela K, Veisaki E, et al. Physical exercise positively influences breast cancer evolution. *Clin Breast Cancer*. 2017; 17: 408-417.

(指導教員 中野治郎)

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—

近藤祐太郎・坂本有希倫

要旨

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については、多くの無作為化比較試験により明らかにされているものの、その生物学的メカニズム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、変形性膝関節症の痛みの主要な病態の一つである滑膜炎、なかでもマクロファージの動態変化に着目し、電気刺激誘発性の低強度の筋収縮運動がラット変形性膝関節症モデルの痛みにおよぼす影響とその生物学的メカニズムについて検討した。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ならびに足底の二次性痛覚過敏の改善が認められ、また、滑膜においては抗炎症性サイトカインを産生する M2 マクロファージが有意に増加していた。以上の結果から、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には、滑膜における M2 マクロファージの増加が関与している可能性が推察される。

はじめに

変形性膝関節症 (knee Osteoarthritis, 以下、膝 OA) は、筋骨格系慢性疼痛の原因となる代表的な運動器疾患の一つであり、痛みの主要な病態の一つに滑膜炎がある。実際、人工膝関節全置換術が適応となる膝 OA 患者の滑膜を組織学的に半定量解析した先行研究¹⁾では、痛みを有する膝 OA 患者群の滑膜炎は、痛みが無い患者群のそれと比べて顕著に増悪していることが示されている。また、磁気共鳴画像装置 (Magnetic Resonance Imaging; MRI) を用いて滑膜炎の重症度と痛みの関連性を検討した Baker ら²⁾の報告によると、痛みを有する患者では痛みのない患者と比べて滑膜炎の発生頻度が高く、加えて、痛みが重度である患者ほど、重度の滑膜炎の発生頻度が高くなるという。つまり、膝 OA の痛みには滑膜炎の重症度が密接に関連しているといえる。

また、最近の先行研究では、膝 OA の滑膜炎におけるマクロファージの動態変化が痛みと関

連している可能性が指摘されている。マクロファージには、炎症組織に集積し、インターロイキン (Interleukin, 以下、IL)-1 や腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor, 以下、TNF)- α といった炎症性サイトカインを産生して炎症を促進させる 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て組織修復に関与し、炎症を沈静化させる M2 マクロファージといった 2 種類のマクロファージが存在することが知られている³⁾。そして、膝 OA 患者の滑膜における M2 マクロファージの遺伝子発現量を検索した先行研究⁴⁾では、発痛増強物質であるプロスタグランジン E2 の含有量が少ない膝 OA 患者の滑膜では、その含有量が多い滑膜と比べて M2 マクロファージの遺伝子発現量が有意に高値を示すことが報告されている。このような知見から、滑膜炎に由来する痛みと M2 マクロファージの動態には何らかの関連性があると推測されている。

一方、理学療法の臨床では、膝 OA に対する運動療法として膝伸展運動や下肢伸展位挙上運動といった低強度の筋収縮運動が広く実施さ

れている。このような運動による膝 OA の疼痛軽減効果は多くの無作為化比較試験⁵⁻¹⁰⁾によって明らかにされているが、その疼痛軽減効果の生物学的メカニズムについては、これまで明らかにされていないのが現状である。

このような低強度の筋収縮運動による疼痛軽減効果について、ラット急性膝関節炎モデルを用いて検討した寺中ら^{11,12)}の報告によると、膝関節炎発症直後から電気刺激誘発性の大腿四頭筋の低強度筋収縮運動を負荷すると、患部の痛みと遠隔部における二次性痛覚過敏が早期に改善し、このメカニズムには、滑膜炎の早期寛解が関与するとされている。つまり、低強度の筋収縮運動を負荷すると滑膜炎に対して抗炎症作用がもたらされると考えられ、膝 OA に適用した場合でも滑膜炎が寛解することで痛みを軽減できるのではないかと仮説できる。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におよぼす影響とその生物学的メカニズムについて、マクロファージの動態に着目して検討した。

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27匹を1)8%モノイオド酢酸(Mono-iodoacetic acid, 以下, MIA)溶液を右膝関節腔内に2mgを投与し、膝 OA を惹起させた後、5週間通常飼育する OA 群(n=8)、2)同様の方法にて右膝関節に OA を惹起させた後、低強度の筋収縮運動を負荷する Ex 群(n=10)、3)MIA 投与後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、5週間通常飼育する Sham 群(n=9)に振り分けた。なお、本研究は長崎大学動物実験委員会で承認を受けた後、同委員会が定める動物実験指針に準じ、長崎大学先導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: 1808091472)

2. 膝 OA モデルの作製方法

OA 群, Ex 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, 酒石酸ブトルファノール 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 MIA 2mg を右膝関節腔内に投与した。なお, Sham 群の各ラットに対しては、同様の手順で生理食塩水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

本研究において採用した膝 OA モデルは、先行研究¹³⁾に準じており、MIA 投与 14 日後にはヒト OA の進行期に類似する組織学的所見が認められることが報告されている。また、前述した無作為化比較試験⁵⁻¹⁰⁾における膝 OA 患者の Kellgren-Laurence (KL) 分類は Grade II または III レベルであることが多い。そこで、Ex 群に対する低強度の筋収縮運動は、MIA 投与 14 日後から実施することとした。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)を用いて、刺激周波数 50Hz, パルス幅 250 μ sec, 刺激強度 30mA 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。そして、この運動を週 5 回(20 分/日)の頻度で 3 週間継続して負荷した。なお、実験終了後は筋収縮運動による筋線維肥大効果を確認するため、大腿直筋の凍結横断切片に対してヘマトキシリン&エオジン(以下, H&E)染色を施し、各群の筋線維横断面積を比較した。その結果、3 群間に有意差を認めず、今回の筋収縮運動では筋線維肥大効果はないことを確認した(図 1)。

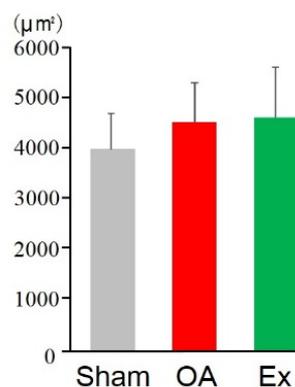


図 1 大腿直筋の筋線維横断面積
データは、平均値±標準偏差を示す。

4. 行動学的評価

実験期間中は、以下の方法にて注射側である右側膝関節の腫脹と圧痛閾値を測定した。また、右側足底への機械刺激に対する痛覚閾値を測定し、遠隔部における痛みの発生状況を評価した。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。

1) 膝関節の腫脹の評価

膝関節の腫脹は、麻酔下で右側膝関節の内側・外側裂隙間の横径をノギスで測定することで評価した。

2) 膝関節の圧痛閾値の評価

圧痛閾値は、ランダ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。覚醒下にて、右側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荷重量(g)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。

3) 足底の機械刺激に対する痛覚閾値の評価

足底の機械刺激に対する痛覚閾値の評価には、15gのVon Frey Filament(以下、VFF:North Coast Medical社製)を用いて、覚醒下で右側足底を10回刺激し、その際の刺激側後肢の逃避反応の出現回数を測定することで評価した。

5. 試料作成

実験期間終了後、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

各群5個体について、両側の半月板が確認できる位置で5 μ m厚の矢状断薄切切片を作製し、サフランin O染色に供した。そして、光学顕微鏡

下にて観察し、国際変形性関節症学会が推奨するCartilage degeneration score および Calcified cartilage and subchondral bone damage score¹⁴⁾に基づいて、関節軟骨および軟骨下骨の変性を評価した。

7. 免疫組織化学的検索

各群5個体については、マクロファージに対する免疫組織化学染色を実施した。具体的には、M1およびM2マクロファージを合わせた総マクロファージに対する免疫組織化学染色では一次抗体に抗CD68抗体を用いた。また、M2マクロファージに対する免疫組織化学染色では抗CD206抗体を用いた。次に、画像解析については、前方および後方関節包を400倍の拡大像で顕微鏡用デジタルカメラにて撮影し、パーソナルコンピュータに取り込んだ。そして、滑膜内膜を含む100 μ mの範囲を検索対象として、各抗体に対する陽性細胞数と面積を計測し、1mm²あたりの陽性細胞数を算出して、各群で比較・検討した。

8. 統計処理

膝関節の腫脹と圧痛閾値、足底の痛覚閾値の比較には、二元配置分散分析を適用した。また、組織学的検索による関節軟骨および軟骨下骨の変性の比較には、Kruskal-Wallis検定を適用した。そして、免疫組織化学的検索による単位面積あたりのマクロファージ数の比較には、一元配置分散分析を適用した。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. 行動学的評価

1) 膝関節の腫脹

MIA投与後4日目において、OA群およびEx群はSham群と比べて有意に高値を示した。しかし、MIA投与後7日目以降においては3群間に有意差を認めなかった(図2)。

2) 膝関節の圧痛閾値

OA 群および Ex 群は, Sham 群と比べて 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. そして, 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 Ex 群は OA 群と比べて有意に高値を示した(図 3).

3) 足底の機械刺激に対する痛覚閾値

OA 群および Ex 群は, Sham 群と比べて MIA 投与後 7 日目以降は実験期間を通して有意に低値を示した. そして, 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 Ex 群は OA 群と比べて有意に高値を示した(図 4).

2. 組織学的検索

Sham 群の染色像では, 赤く濃染した関節軟骨が明瞭に確認された. これに対して, OA 群および Ex 群では関節軟骨が消失していた. また, OA 群および Ex 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. そして, これらの所見を OARAI のスコアに基づいて評価したところ, OA 群および Ex 群は Sham 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 5).

3. 免疫組織化学的検索

単位面積あたりの抗 CD68 抗体陽性細胞数については, OA 群, Ex 群ともに Sham 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 6). 一方, 単位面積あたりの抗 CD206 抗体陽性細胞数については, Ex 群は OA 群と比べて有意に高値を示した(図 7).

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におよぼす影響とその生物学的メカニズムについてマクロファージに着目して検討した.

まず, MIA 投与後 4 日目における OA 群, Ex 群の膝関節の腫脹および圧痛閾値は Sham 群と比べて有意差を認め, この 2 群間には有意差を

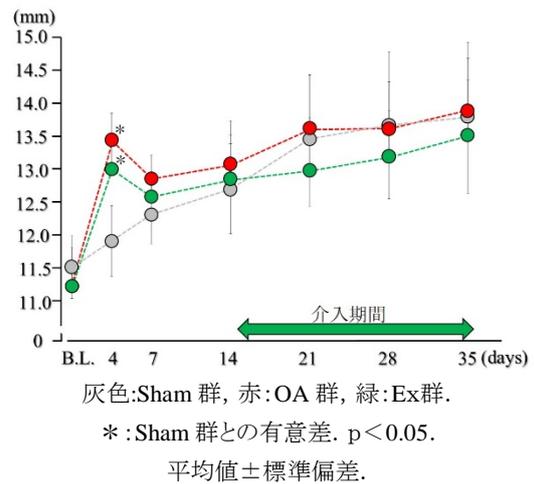


図 2 膝関節の腫脹

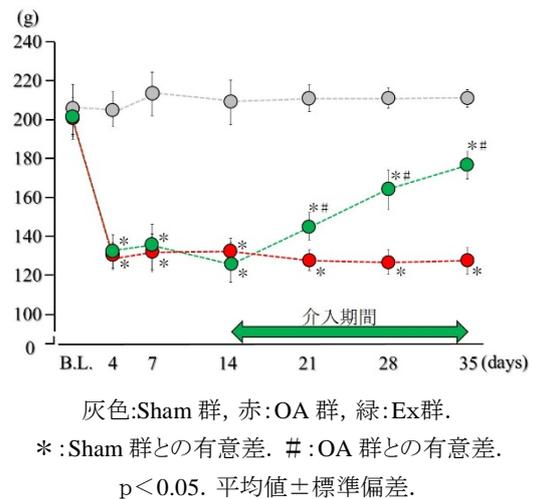


図 3 膝関節の圧痛閾値

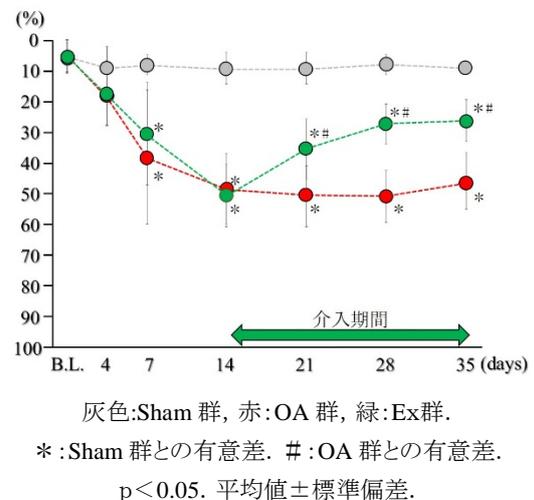
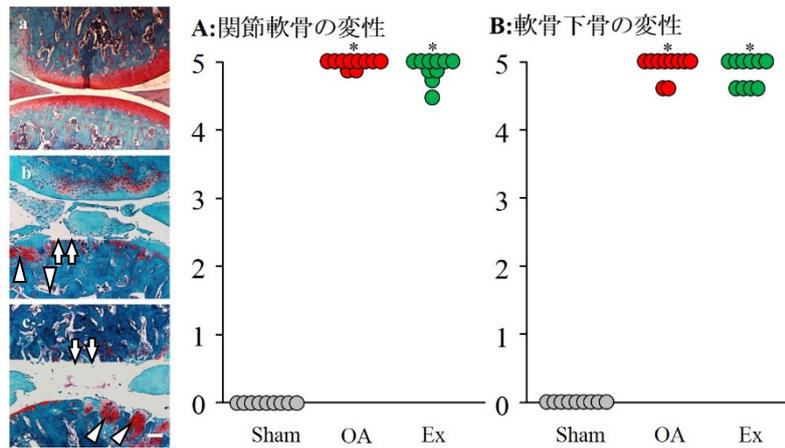
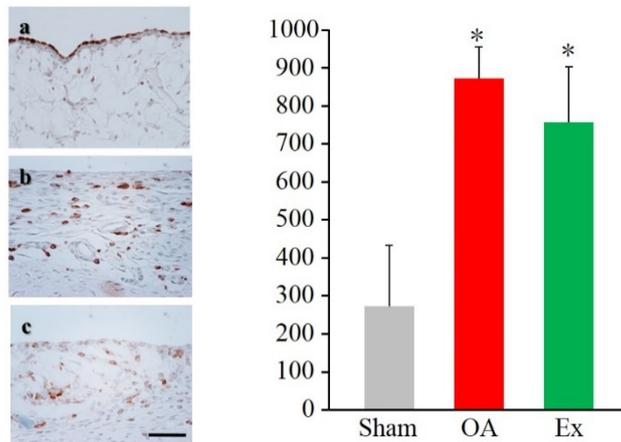


図 4 足底の機械刺激に対する痛覚閾値



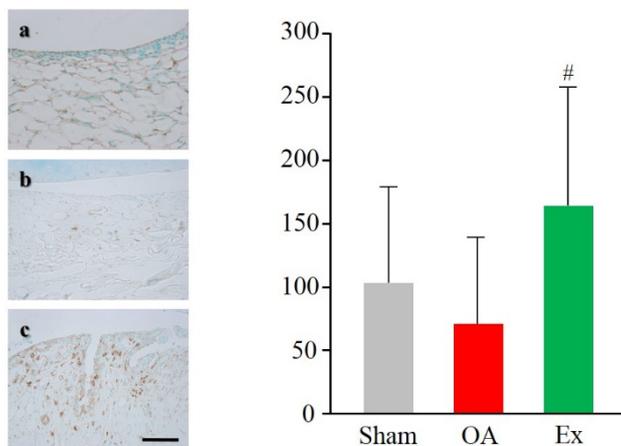
a:Sham 群, b:OA 群, c:Ex 群. bar=200 μ m. \uparrow : 関節軟骨の変性 Δ : 軟骨下骨の変性

図 5 関節軟骨および軟骨下骨の変性状況



a:Sham 群, b:OA 群, c:Ex 群. bar=50 μ m. *: Sham 群との有意差.

図 6 抗 CD68 抗体に対する免疫染色像および単位面積当たりの陽性細胞数



a:Sham 群, b:OA 群, c:Ex 群. bar=50 μ m. #: OA 群との有意差.

図 7 抗 CD206 抗体に対する免疫染色像および単位面積当たりの陽性細胞数

認めなかった。また、MIA 投与後 4 日目から 14 日目までの推移をみると、いずれも OA 群と Ex 群の間に有意差を認めなかった。これらのことから OA 群と Ex 群では同程度の膝 OA が惹起されていたと推測できる。次に、低強度の筋収縮運動を負荷した MIA 投与後 21 日目を以降の推移をみると、Ex 群の膝関節の圧痛閾値は Sham 群と比べて有意に低値を示したものの、OA 群と比べて有意に高値を示した。これらのことから、低強度の筋収縮運動を実施することで患部の痛みが改善されることが示唆された。この点については、多くの膝 OA 患者を対象とした無作為化比較試験⁵⁻¹⁰と同様の結果であり、本研究においても低強度の筋収縮運動による疼痛軽減効果が再現されたといえる。

次に、低強度の筋収縮運動による疼痛軽減効果に膝 OA の第一義的な病態である関節軟骨および軟骨下骨の変性の進行抑制が関与するかどうかについて組織学的に検討した。その結果、実験期間終了時点における OA 群と Ex 群の組織学的スコアに有意差は認められず、いずれも末期 OA に相当する点数であった。つまり、低強度の筋収縮運動を実施しても関節軟骨や軟骨下骨の変性の進行自体は抑制することは困難であり、疼痛軽減効果のメカニズムには第一義的な病態の進行抑制は関与していないと推察される。

一方、滑膜におけるマクロファージの動態をみると、総マクロファージの動態を反映する単位面積あたりの抗 CD68 抗体陽性細胞数については、OA 群と Ex 群は Sham 群と比べて有意に高値を示し、この 2 群間には有意差を認めなかった。しかし、M2 マクロファージの動態を反映する単位面積あたりの抗 CD206 抗体陽性細胞数については、Ex 群は OA 群と比べて有意に高値を示した。これらのことから、低強度の筋収縮運動を実施すると、膝 OA の滑膜においては総マクロファージ数には変化がなくても M2 マクロファージが増加する可能性が示唆された。前述したように、マクロファージは炎症性サイトカインを産生する M1 マクロファージと抗炎症性サイトカインを産生する M2 マクロファージに大別されることが知られており、前者はその機能から疼痛の発生に関与しており、また、後者は疼痛の軽減に関与してい

る可能性が考えられている¹⁵。そして、Bobinski¹⁶の先行研究では、神経障害性疼痛モデルマウスに低強度のトレッドミル走行を負荷すると痛覚過敏が改善し、末梢神経の損傷部位では M2 マクロファージの増加と抗炎症性サイトカインである IL-4、IL-5 の発現量が増加することが示されている。そして、運動によって痛覚過敏が改善するメカニズムの一端には、M2 マクロファージの増加に伴って抗炎症性サイトカインの産生が亢進することで IL-1 β や TNF- α といった炎症性サイトカインの産生が抑制されることが関与しているという。これらの知見に基づくと、Ex 群において認められた患部の疼痛軽減効果にも、滑膜における M2 マクロファージの増加が関与している可能性が推察される。ただ、炎症性サイトカインおよび抗炎症性サイトカインの動態については検討できておらず、疼痛軽減効果と M2 マクロファージの増加との関連性について明らかにすることは今後の課題である。

加えて、膝 OA 患者では患部である膝関節周囲のみならず下腿以下の遠隔部においても痛みが発生する¹⁷ことが知られており、本研究では低強度の筋収縮運動が患部の遠隔部の痛みにおよぼす影響についても検討した。その結果、Ex 群における足底の痛覚閾値は、運動介入を開始した 7 日後にあたる MIA 投与後 21 日目を以降においては、OA 群と比べて有意に高値を示したことから、低強度の筋収縮運動を実施することで患部のみならず遠隔部である足底の二次性痛覚過敏も改善できる可能性が示唆された。石川ら¹⁸によると、ラット急性膝関節炎発症直後から筋肥大効果を認めない低強度の筋収縮運動を実施すると患部の炎症が早期に軽減し、侵害刺激の脊髄後角への入力減少が多分節におよぶことで中枢性感作が抑制され、結果、足底の二次性痛覚過敏が軽減するという。今回、Ex 群では膝関節の圧痛閾値が改善し、滑膜における M2 マクロファージ数が増加していたことから、筋収縮運動を実施したことで滑膜炎が軽減し、脊髄における中枢性感作が抑制されたことで、足底の二次性痛覚過敏が改善したのではないかと推察される。ただ、本研究では脊髄における中枢性感作の状況については検討できておらず、今後明らかにしていく必要がある。

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) Stoppiello LA, Mapp PL, et al.: Structural of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 3018-3027.
- 2) Baker K, Grainger A, et al.: Relation of synovitis to knee pain using contrast-enhanced MRIs. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1779-1783.
- 3) Benoit M, Desnues B, et al.: Macrophage polarization in bacterial infections. *J Immunol.* 2008; 181: 3733-3739.
- 4) Timur UT, Caron MMJ, 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 Cartilage.* 2018; 26: 697-706.
- 5) Topp R, Woolley S, et al.: The effect of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002; 83: 1187-1195.
- 6) Lim BW, Hinman RS, et al.: Does knee malalignment mediate the effects of quadriceps strengthening on knee adduction moment, pain, and function in medial knee osteoarthritis? A randomized controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 943-951.
- 7) Jan MH, Lin JJ, et al.: Investigation of clinical effects of high- and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Ther.* 2008; 88: 427-436.
- 8) Chang TF, Liou TH, et al.: Effects of elastic-band exercise on lower-extremity function among female patients with osteoarthritis of the knee. *Disabil Rehabil.* 2012; 34:1727-1735.
- 9) Bennell KL, Kyriakides M, et al.: Neuromuscular versus quadriceps strengthening exercise in patients with medial knee osteoarthritis and varus malalignment. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 950-959.
- 10) Shahnawaz A, Ahmad A, et al.: Effect of isometric quadriceps exercise on muscle strength, pain, and function in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled study. *J Phys Ther Sci.* 2014; 26: 754-748.
- 11) 寺中 香, 坂本淳哉, 他: ラット膝関節炎モデルに対する患肢の不動ならびに低強度の筋収縮運動が腫脹や痛覚閾値におよぼす影響. *PAIN RES.* 2014; 29: 152-160.
- 12) 寺中 香, 坂本淳哉, 他: 電気刺激を用いた感覚刺激入力ならびに筋収縮運動がラット膝関節モデルの痛みや炎症におよぼす影響. *Pain Rehabilitation.* 2015; 5: 66.
- 13) Fernihougha Janet, Gentrya Clive, et al.: Pain related behavior in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain.* 2004; 83-93
- 14) Gerwiny N, Bendeleza A.M, et al.: The OARSI histopathology initiative e recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 10, 24-34
- 15) Mosser DM, Edwards JP. : Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.*

2008; 8: 958–969.

- 16) Bobinski F, Teixeira JM, et al.: Interleukin-4 mediates the analgesia produced by low-intensity exercise in mice with neuropathic pain. *Pain*. 2018;437-450.
- 17) Arendt-Nielsen L, Nie H, et al.: Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain*. 2010; 573-581.
- 18) 石川空美子,梶原康宏.: 関節炎発症直後からの早期運動介入による疼痛軽減効果のメカニズムの検討.長崎大学理学療法学専攻卒業研究論文集. 2016;12:1-8

(指導教員:坂本 淳哉)

不動に伴う骨格筋の可塑的变化に対する 持続的伸張運動と電気刺激誘発性筋収縮運動の効果について

阪本 忠宥

要旨

本研究の目的は、不動に伴う骨格筋の可塑的变化に対する持続的伸張運動と電気刺激誘発性筋収縮運動の効果を検討することである。8週齢のWistar系雄性ラット26匹を無処置の対照群と両側足関節をギプスで2週間不動化する実験群に振り分け、実験群はさらに、①不動のみを行う不動群、②不動の過程で下腿三頭筋に持続的伸張運動を負荷する伸張群、③不動の過程で下腿三頭筋に電気刺激誘発性筋収縮運動を負荷する電気刺激群、④不動の過程で足関節中間位保持のみを行う中間位保持群に分けた。結果、持続的伸張運動、電気刺激誘発性筋収縮運動とも足関節背屈可動域制限に対する効果はないものの、ヒラメ筋の線維化の発生はいずれの介入でも抑制され、その効果に大差はなかった。一方、筋線維萎縮の進行抑制効果は電気刺激誘発性筋収縮運動のみに認められた。以上のことから、不動に伴う骨格筋の可塑的变化を予防するためには、積極的な筋収縮運動の負荷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り骨格筋が不動状態に曝されると、可塑的变化が生じる。その一つがコラーゲンの増生に起因した線維化であり、これは筋性拘縮の主要な病態とされ、骨格筋の伸張性低下を惹起し、関節可動域制限に発展する¹⁾。あわせて、筋線維が萎縮・縮小することも知られており、いわゆる廃用性筋萎縮に由来した筋力低下に発展する。そして、最近の先行研究を概観すると、不動に伴う骨格筋の可塑的变化である筋性拘縮と廃用性筋萎縮の病態形成には深い関連があることが明らかになってきている^{2,3)}。具体的には、不動によって筋核のアポトーシスが誘導されることで、筋核数が減少し、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のではないかと考えられている²⁾。そして、その結果、筋線維は縮小し、廃用性筋萎縮が発生するとともに、線維化関連分子が賦活化され、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とされている^{2,3)}。このように、筋性拘縮と廃用性筋萎縮の病

態形成には関連性があり、効果的な介入戦略を展開するためには、以上のようなメカニズムを考慮する必要があると思われる。

一方、先行研究を概観すると、拘縮のアウトカムである関節可動域をパラメータとし、持続的伸張運動の効果が数多く検討されている^{4,7)}。しかし、筋性拘縮の主要な病態である骨格筋の線維化に対する持続的伸張運動の効果を明らかにした報告は非常に少ない。また、筋性拘縮の病態形成に筋線維萎縮の発生が深く関わっているという前述のメカニズムを踏まえると、筋収縮を伴わない持続的伸張運動より、積極的な筋収縮運動の負荷が不動に伴う骨格筋の可塑的变化に対しては、より効果的ではないかと考えられる。

積極的な筋収縮運動の方法としては、レジスタンストレーニングをはじめ、荷重・歩行運動など、様々な方法がある。しかし、臥床中や随意運動が困難な場合などではこれらの介入戦略を適用することは難しい。これに対し、電気刺激誘発性筋収縮運動はこのような状態にある対象者にも適用できる介入戦略であり、筋性拘縮や廃用性筋萎縮といった不動に伴う骨格筋の可塑的变化

の予防に効果的と思われる。

つまり、本研究の目的は持続的他動運動と電気刺激誘発性筋収縮運動が関節可動域制限や筋性拘縮、廃用性筋萎縮におよぼす影響を検討し、両者の効果について比較することである。

予備実験

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、先行研究⁸⁾を参考に筋力増強効果が期待できる最大筋力 (maximum voluntary contraction; MVC) の 60% (以下、60%MVC)⁹⁾ を発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。

実験動物は 8 週齢の Wistar 系雄性ラット 6 匹で、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、以下の実験を行った。具体的には、腹臥位としたラットの足関節を底背屈中間位の状態とし、足底部にプッシュプルゲージ (AIKOHENGINEERING 社製) のプローブを密着させた。そして、下腿後面に表面電極を貼付し、刺激周波数;100Hz, パルス幅;200 μ sec, 刺激サイクル;1 秒通電, 5 秒休止の条件で、低周波治療器トリオ 300 (伊藤超短波社製) を用い、刺激強度を 1mA ずつ漸増させ、通電した。そして、各刺激強度によって誘発される足関節底屈力を上記のプッシュプルゲージで測定した。

結果、電気刺激によって誘発された最大底屈力は 4.16N で、その際の刺激強度は 10mA であった。そこで、最大底屈力が発揮されるまでの刺

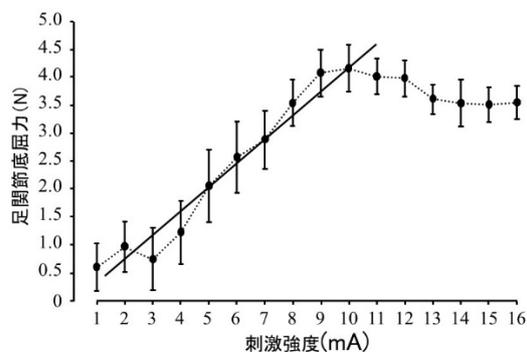


図 1 電気刺激強度の漸増に伴う足関節底屈力の変化

激強度と底屈力の関係性を示す一次回帰直線を求めた。最大底屈力の結果より、60%MVC は 2.496N となり、これを一次回帰直線に当てはめると刺激強度は 5.92N となった。この結果から本実験の刺激強度 6mA に決定した (図 1)。

材料と方法

1. 実験プロトコル

1) 実験動物

実験動物には 8 週齢の Wistar 系雄性ラット 26 匹を用い、これらが無作為に 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=21) に振り分けた。そして、実験群は、①不動のみを行う不動群 (n=6)、②不動の過程で下腿三頭筋に持続的伸張運動を負荷する伸張群 (n=5)、③不動の過程で足関節中間位にて下腿三頭筋に電気刺激誘発性筋収縮運動を負荷する電気刺激群 (n=5)、④電気刺激群の疑似処置として足関節中間位保持のみを行う中間位保持群 (n=5) に振り分けた。

なお、今回の実験は長崎大学が定める動物実験指針に準じ (承認番号:1404161137)、長崎大学先導生命科学支援センター・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) 持続的伸張運動の方法

伸張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、側臥位とした。次に、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 の張力で足関節を背屈させ、その背屈角度を保持することにより下腿三頭筋に持続的伸張運動を負荷した。

4) 電気刺激誘発性筋収縮運動の方法

電気刺激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、足関節を底背屈中間位の状態とし、6mA の刺激強度で予備実験と同様の方法で下腿三頭筋に電気刺激誘発性筋収縮運動を負荷した。

なお、今回の収縮様式は足関節底背屈中間位での等尺性収縮となっており、その疑似処置のため中間位保持群も設定した。

5) 介入の頻度

伸張群、電気刺激群、中間位保持群の3群の実験群に対する介入時間は、いずれも1日20分間、頻度は週6回とした。

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

2週間の実験期間終了後は、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、足関節背屈可動域を測定した。そして、両側のヒラメ筋を採取し、後述する生化学的・組織学的検索に供した。

1) 足関節背屈可動域の測定方法

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回を行い、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

ヒラメ筋内の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、試料作製として右側ヒラメ筋を筋腹中央部で2分割し、その一部を細切し、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、0.6µm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。

② ヒドロキシプロリンの定量

試料5µl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、Chloline-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で表した。

3) 筋線維萎縮の評価のための組織学的検索

2分割した右側試料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、HE)染色を実施した。そして、染色像は顕微鏡用デジタルカメラ(Nicon, DS-Ri1)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

各群のデータ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) 関節動域制限の発生状況

すべての実験群の足関節背屈可動域は、対

照群のそれと比較して有意に低値を示した。また、実験群間では電気刺激群が最も高値であったが、各群間に有意差は認められなかった(図2)。

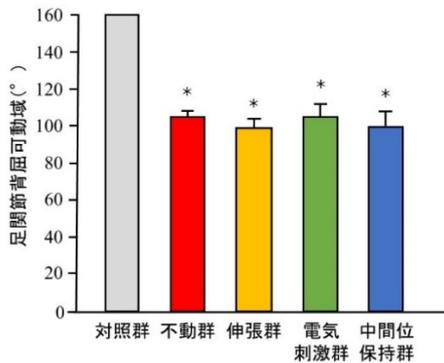


図2 足関節背屈可動域

平均±標準偏差 * : 对照群との有意差

2) 線維化の発生状況

不動群と中間位保持群のヒドロキシプロリン含有量は对照群のそれと比較して有意に高値を示した。一方、伸張群と電気刺激群のそれは不動群や中間位保持群より有意に低値を示し、对照群との有意差も認めなかった。また、伸張群と電気刺激群を比較すると、この2群間に有意差は認められなかった(図3)。

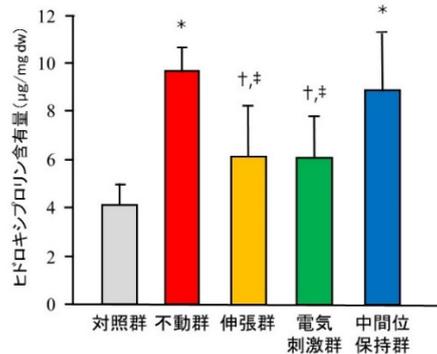


図3 ヒドロキシプロリン含有量

平均±標準偏差 * : 对照群との有意差

† : 不動群との有意差 ‡ : 中間位保持群との有意差

3) 筋線維萎縮の発生状況

筋線維横断面積の分布状況をみると、对照群と比較して実験群の4群は左方に位置していた。また、実験群間で比較すると、電気刺激群のみ右方に位置していた(図4)。

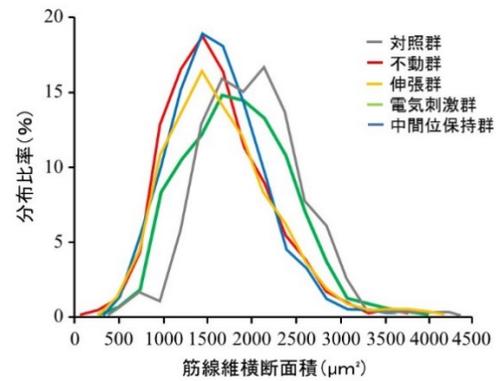


図4 筋線維横断面積の分布状況

各群の平均筋線維横断面積を比較すると、実験群の4群は对照群より有意に低値を示した。また、実験群間を比較すると、電気刺激群は他の群より有意に高値を示した(図5)

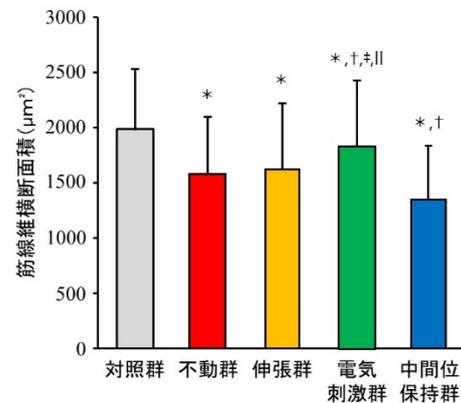


図5 平均筋線維横断面積

平均±標準偏差 * : 对照群との有意差

† : 不動群との有意差 ‡ : 中間位保持群との有意差

|| : 伸張群との有意差

考察

筋性拘縮や廃用性筋萎縮といった不動に伴う骨格筋の可塑的变化は、関節可動域制限や筋力低下といった機能障害を引き起こし、ADL や QOL に直接的な影響をおよぼすことから、適切な介入戦略を早期から実践する必要がある。また、最近の先行研究によれば、筋性拘縮と廃用性筋萎縮の病態形成には関連性があり、効果的な介入戦略を展開するためには、そのメカニズム

を考慮する必要があると思われる。つまり、筋収縮運動を伴わない持続的伸張運動より、積極的な筋収縮運動の負荷が不動に伴う骨格筋の可塑的变化に対しては、効果的ではないかと考えられ、しかも、臥床中や随意運動が困難な場合でも適用できる電気刺激誘発性筋収縮運動が有効な介入戦略になるのではないかと仮説を立て、本研究を行った。

今回の結果から、足関節背屈可動域は対照群と比較してすべての実験群で有意に低値を示し、実験群間では有意差を認めなかった。すなわち、今回の実験条件での持続的伸張運動と電気刺激誘発性筋収縮運動では、関節可動域制限の発生を予防することは困難であったといえる。関節可動域制限に対する持続的伸張運動の効果を検討した報告は数多くあるが、伸張力を規定している報告は非常に少ない。その中で、Kondo ら¹⁰⁾はラット足関節を最大底屈位で4週間不動化した後、不動を解除し、その後2週間、麻酔下で0.9Nの張力で足関節を背屈させ、この状態を30分間保持するといった方法で持続的伸張運動による介入を行っている。その結果、介入による足関節背屈可動域制限の回復促進効果が認められている。一方、今回は不動の過程における介入であり、開始当初は0.3Nの張力で足関節を背屈させれば正常域まで可動することが可能であった。そのため、その後の不動期間中も伸張力は0.3Nで行ったが、結果的には伸張力が不十分なため、関節可動域制限の発生を許してしまったのではないかとと思われる。加えて、今回の電気刺激誘発性筋収縮運動は足関節の関節運動を伴わない等尺性収縮であり、このことが関節可動域制限の発生を許してしまった要因ではないかと推察される。

しかしながら、筋性拘縮の病態に関わる線維化の発生状況をヒドロキシプロリン含有量の結果から検討すると、伸張群と電気刺激群は不動群や中間位保持群より有意に低値を示し、対照群との有意差も認めなかった。また、伸張群と電気刺激群の間にも有意差を認めなかった。つまり、持続的伸張運動と電気刺激誘発性筋収縮運動のいずれの介入でも不動によって惹起される骨格筋の線維化が抑制される可能性が示唆され、その効果には大差はないといえる。ただ、ヒドロキ

シプロリン含有量の結果だけでは、骨格筋の線維化に対する介入効果の検証は不十分であり、線維化関連分子の動態など、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

次に、筋線維横断面積の結果をみると、対照群と比較してすべての実験群で有意に低値を示し、実験群間では電気刺激群が他の群より有意に高値を示した。つまり、不動によって惹起される筋線維萎縮の進行が電気刺激誘発性筋収縮運動によって抑制されることが明らかとなり、これは筋力増強効果が期待できる60%MVCを發揮する刺激強度で通電を行ったことが影響していると思われる。一方、持続的伸張運動にも筋線維萎縮の進行抑制効果があることはよく知られており、例えば、沖田ら¹¹⁾は1週間の後肢懸垂によって惹起されるラットヒラメ筋の筋線維萎縮の進行が持続的伸張運動によって抑制されることを報告している。しかし、今回の持続的伸張運動では筋線維萎縮の進行抑制効果は認められず、沖田ら¹¹⁾の報告とは異なる結果となった。当然、今回の実験とは実験モデルや実験期間が異なるため一概に比較はできないが、一番の違いはやはり伸張力ではないかと思われる。実際、沖田ら¹¹⁾の報告では足関節を最大背屈位、すなわち背屈の正常域まで可動させ、その位置で背屈位を保持することでヒラメ筋に対して持続的伸張運動を行っている。つまり、明らかに今回の実験よりも強い張力が負荷されており、これが結果に影響していると思われる。

以上、今回の結果を総合的に捉えると、持続的伸張運動より電気刺激誘発性筋収縮運動が不動に伴う骨格筋の可塑的变化の予防に効果的であるといえる。そして、このことから積極的な筋収縮運動は廃用性筋萎縮のみならず、筋性拘縮の介入戦略としても有効であることが示唆され、今後は効果的な介入条件についての検討が必要と思われる。

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総合研究科運動障害リハビリテーション研究室の先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 片岡英樹, 沖田 実, 他: 骨格筋の変化に由来した拘縮, 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 93-134.
- 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—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総合研究科保健学専攻修士論文, 2017.
- 3) 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.
- 4) Williams PE: Use of intermittent stretch in the prevention of serial sarcomere loss in immobilised muscle. *Ann Rheum Dis*. 1990; 49: 316-317.
- 5) 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.
- 6) 西田まどか, 沖田 実, 他: 持続的伸張運動と間歇的伸張運動が拘縮と筋線維におよぼす影響—関節固定法と後肢懸垂法を組み合わせたラットの実験モデルによる検討—. *理学療法学*. 2004; 31: 304-311.
- 7) 沖田 実, 中野治郎, 他: 持続的他動運動 (CPM) による拘縮の予防効果—ラットヒラメ筋の筋内膜コラーゲン線維網の形態変化から—. *日本物理療法学会誌*. 2005; 12: 61-66.
- 8) 中川晃一, 永田明日翔: 不動に伴う痛みに対する等尺性収縮運動の効果—行動学的評価による検討—. *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*. 2015; 11: 41-48.
- 9) 阪本良太: 筋力増強訓練, 運動療法学テキスト(改定第 2 版), 植松光俊, 大川裕行, 他(編), 南江堂, 東京, 2015, pp 164-177.
- 10) Kondo Y, Nakano J, et al.: Effects of prolonged stretching and thermotherapy on muscle contracture of immobilized rat soleus muscle. *J Phys Ther Sci*. 2012; 24: 541-547.
- 11) 沖田 実, 中居和代, 他: 廃用性筋萎縮の予防としての温熱負荷の影響に関する研究. *理学療法学*. 2003; 30: 63-69.

(指導教員 沖田 実)

大胸筋のストレッチングが健常者の 胸郭拡張性および呼吸機能に及ぼす即時的影響

志賀雅樹・竹内里奈・森 大地

要旨

ストレッチポール(SP)上での大胸筋を対象としたストレッチングが、胸郭拡張性および呼吸機能に及ぼす即時的な影響と、ストレッチング時間による相違について検討した。若年健常者 22 名を対象に、30 秒間または 90 秒間のストレッチングをランダム化クロスオーバー法のデザインで実施した。ベースラインとして胸郭拡張差、呼吸機能を測定後、SP 上背臥位のみでのコントロール体位、SP 上ストレッチング体位(肩関節外転・外旋位)をそれぞれ実施し、その後、胸郭拡張差と呼吸機能を測定した。その結果、30 秒間のストレッチングによって有意な胸郭拡張差の増加と予備呼気量の減少、最大吸気量の増加を認めた。SP 上での大胸筋ストレッチングは、即時的に胸郭拡張性と呼吸機能に影響することが明らかとなり、胸郭拡張性の制限を有する患者での有用性が期待された。今後は、呼吸器疾患患者を対象とした検討を行う必要があると結論した。

目的

慢性呼吸器疾患患者では、不可逆的な肺病変のために努力呼吸を呈し、呼吸困難を生じる。これは、吸気努力が増大することによって^{1,2)}、頸部や胸部の呼吸補助筋が動員され、呼吸仕事量が増大することに起因する³⁾。また、同患者群では、加齢や全身性炎症、栄養障害によって呼吸筋が弱化するるとともに、換気効率の低下が長期化することで胸郭の拡張性が減少し、呼吸仕事量の増大に拍車がかかるといった悪循環を形成している。

胸郭拡張性が低下する要因は、肺実質の拡張不良、すなわち肺コンプライアンスの減少と、肋骨の挙上運動の低下に大別できる。後者は、肋骨関節の可動性低下と呼吸補助筋、つまり胸郭に付着する筋群の緊張亢進や短縮によって生じている。胸郭に付着する筋群の中でも大胸筋は、胸郭の拡張性において重要な役割を担っている。同筋は鎖骨部、胸部部、腹部にわかれ、それぞれ鎖骨内側 1/2、胸骨および第 2-7 肋軟骨前部、腹直筋鞘前葉を起始とし、上腕骨大結節稜に停止を有する。これにより肋骨を挙上し、胸

郭横径を増大させて吸気を補助している⁴⁾。また、大胸筋は肩甲骨と上肢が外転位にのみ、小胸筋とともに吸気を補助することが示されている⁵⁾。

臨床的に慢性呼吸器疾患患者は、肩甲骨を外転、胸椎の後弯を増大させた姿勢を呈していることが多い。そのため、大胸筋は短縮位で固定されやすい上に、吸気努力に伴う収縮亢進が助長される。したがって同筋は、胸郭拡張性の制限に占める割合が大きいと推測され、その伸張性を維持あるいは改善させることは临床上、重要な意義を有するものと考えられる。

大胸筋の伸張、すなわちストレッチングを考えると、同筋は肩関節の運動を介してアプローチが行いやすいという利点がある。Putt ら⁶⁾は、COPD 患者 14 名を対象に、大胸筋に対して肩関節外転・外旋位でのホールド・リラックスによるストレッチングによって、即時的な肺活量(vital capacity: 以下、VC)の増加、上部胸郭拡張差の増大がみられたと報告している。また、健常中高年 14 名を対象にストレッチポール(stretch pole: 以下、SP)を用いた 1 週間のコア・コンディショニングの検討⁷⁾では、胸郭拡張差の有意な改善を、若年健常者 36 名を対象に 2 週間の SP 上背臥位を行った

報告では、VC の有意な増加を認めている⁸⁾。しかし、これらの先行研究では、ホールド・リラククスは理学療法士による施行が必要で対象者自身が実施困難である、SP を用いた方法は自主的な方法ではあるが、大胸筋をストレッチングの対象としたものではなく、即時的効果に関しては不明であるといった問題がある。また、ストレッチングの実施時間に関しても明確にされていない。

本研究では、健常者に対する自主的な大胸筋ストレッチングが、胸郭拡張差および呼吸機能に対する即時的な影響を明らかにするとともに、ストレッチングの実施時間についてもあわせて検討することを目的とした。

対象

本学保健学科および大学院医歯薬学総合研究科に在籍する若年健常者を対象とした。必要対象者数の見積もりは、中高年健常者を対象とした先行研究⁷⁾による胸郭拡張差の変化をもとに算出した。当該研究では SP 実施前後の腋窩部胸郭拡張差の変化が 1.5 ± 0.9 cm (平均値 \pm 標準偏差) であったため、検出力 90%、有意水準 5%、1 標本の t 検定をベースに算出した結果、必要症例数は 7 名であった。さらに、ストレッチングの時間によっては効果の低下があることを仮定 (1.0 ± 0.9 cm) すると、必要症例数は 11 名となった。今回は、男女それぞれでの検討も考慮し、合計 22 名を必要対象者数に設定した。

除外基準は、全身状態不良、肩関節の疼痛あるいは可動域制限、呼吸器疾患、循環器疾患、神経疾患、脊椎疾患(脊柱や胸郭の変形を含む)および開胸・開腹手術の既往、喫煙歴(過去、現喫煙)、身長 155cm 未満、body mass index (以下、BMI) 30kg/m^2 以上、である者とした。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(許可番号 18041218)を得るとともに、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、書面にて研究参加の同意を得た。

方法

1. 研究デザイン

本研究では、ストレッチングの実施時間を先行研究^{9,10)}から 30 秒および 90 秒間に設定し、その影響を確認することも目的とした。したがって、いずれかのストレッチング実施時間から開始するかについて、対象者をランダムに割付け、その後条件を変更するランダム化クロスオーバー比較試験のデザインを適用した。

2. 実施方法

1) 実施手順

まず、事前評価として身体計測、肩関節水平外転の可動域を測定した。その後、ランダム割付けを行い、30 あるいは 90 秒間それぞれの時間で、後述するコントロール体位、続いてストレッチング体位を実施した。それぞれの介入前をベースライン評価、コントロール(実施)後評価、ストレッチング(実施)後評価として、胸郭拡張差の測定と呼吸機能検査を行った。研究の実施は全て本学保健学科内の運動療法室で行い、上記の 2 つの実施条件の間隔は 24 時間以上、48 時間以内とした。

2) ストレッチングの方法

今回の研究では、大胸筋ストレッチングの方法として、仰臥位で上肢の自重を利用する静的ストレッチング方法を選択し、ストレッチポール EX (LPN 社製)を使用した。その際の体位は SP 上背臥位、膝関節屈曲 90 度にて、肩関節外転 90 度から外旋位で大胸筋を伸張する方法をストレッチング体位(図 1-a)とした。また、同体位にて上肢をクッションで支持することで大胸筋を伸張しない方法をコントロール体位(図 1-b)とした。いずれの条件でも、実施中は安静呼吸とし、深呼吸などの呼吸法の適用については指示しなかった。



図 1. 実施体位

a: ストレッチ体位, b: コントロール体位

3. 測定項目

1) 事前評価

前述の通り、身体計測ならびに肩関節可動域測定を行った。身体計測は身長、体重を測定し、BMI を算出した。関節可動域測定は、ストレッチ実施の支障となり得る関節可動域制限の確認も兼ねた。測定は日本整形外科学会・日本リハビリテーション医学会(1995)による『関節可動域表示ならびに測定法』¹¹⁾に従った。

2) 胸郭拡張差

対象者の腋窩部の高さにおける胸郭拡張差(最大吸気位と最大呼気位の胸郭周径の差)を測定した。コンピュータに接続した胸郭可動域測定装置(竹井機器工業社製)を用い、端坐位にて対象者に最大吸気と最大呼気努力をそれぞれ3回実施させた。測定結果はグラフとともにリアルタイムにモニタに表示され、その平均値を算出した。

3) 呼吸機能検査

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¹²⁾によって、VC、比肺活量(percent predicted VC: 以下, %VC)、1回換気量、予備呼気量(expiratory reserve volume: 以下, ERV)、予備吸気量(inspiratory reserve volume: 以下, IRV)、最大吸気量(inspiratory capacity: 以下, IC)を2回測定し、最良値を採用した。

4) バイタルサイン

ストレッチ実施前から終了後まで、呼吸数を計測するとともに、パルスオキシメータ(帝人社製 PULSOX-M24)にて経皮的動脈血酸素飽和度(以下, SpO₂)、脈拍数を記録した。

5) 自覚症状

ストレッチ実施中の快適さを修正 Borg スケールで評価した。また、胸郭拡張差の測定と呼吸機能検査における疲労感を同様に評価した。

4. 統計学的解析方法

大胸筋ストレッチによる胸郭拡張差と呼吸機能検査項目の変化をコントロールと比較した。コントロール後評価からベースライン評価を引いた値を Control、ストレッチ後評価からベースライン評価を引いた値を Stretch とし、2群間で以下の解析を行った。Shapiro-Wilk 検定にて正規性の有無を確認後、対応のある t 検定もしくは Wilcoxon の符号付順位和検定を用いた。さらに、胸郭拡張差と呼吸機能検査項目の関連性を、Pearson の積率相関係数および Spearman の順位相関係数を用いて検討した。データは中央値[四分位]または平均値±標準偏差で示した。解析には統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics Ver.21 を使用し、有意水準 5%未満をもって統計学的有意とした。

結果

1. 対象者背景と実施状況

必要対象者数の見積もりに基づき、22 名を対象とした結果、1 名がストレッチ体位実施中に橈骨動脈の拍動消失を認めため、ライトテストを実施した。その結果、陽性であり、当該対象者を胸郭出口症候群の疑いにて除外した。また、呼吸機能検査が実施不可能であった 1 名も除外した。そのため、2 名の対象者の追加を行い、22 名を解析対象とした。対象者の背景を表 1 に示す。実施中および後に呼吸困難や体調不良といった自覚症状を訴えた者はいなかった。また、何ら有害事象も生じなかった。

ストレッチ実施中のバイタルサインは平均でそれぞれ、呼吸数 16 回/分、SpO₂ 96%、脈拍

表 1. 対象者背景

	全体 (n=22)	男性 (n=11)	女性 (n=11)
年齢(歳)	22 [21-22]	22 [22-23]	21 [21-22]
身長(cm)	167.0 [162.2-171.3]	170.8 [169.5-173.2]	162.6 [158.7-164.5]
体重(kg)	61.0 [54.7-64.1]	64.7 [61.1-69.1]	55.5 [51.7-60.1]
BMI(kg/m ²)	20.8 [19.4-23.1]	21.8 [19.6-23.5]	20.4 [19.8-22.9]
右肩関節水平外転(°)	40 [30-50]	35 [30-47]	45 [40-50]
左肩関節水平外転(°)	40 [35-50]	40 [30-47]	45 [40-47]
胸郭拡張差(cm)	3.49 [3.07-4.47]	4.57 [3.77-7.50]	3.07 [2.48-3.35]
VC(L)	3.51 [2.97-4.60]	4.63 [4.14-4.86]	2.97 [2.88-3.22]
%VC(%)	86.0 [80.3-92.0]	89.0 [85.0-96.5]	81.0 [79.0-88.5]
TV(L)	0.68 [0.54-0.88]	0.67 [0.54-0.85]	0.69 [0.56-0.84]
IRV(L)	1.56 [1.06-2.26]	2.29 [1.88-2.33]	1.05 [0.93-1.26]
ERV(L)	1.44 [1.24-1.57]	1.59 [1.40-1.81]	1.28 [1.17-1.45]
IC(L)	2.21 [1.78-2.74]	2.74 [2.46-3.36]	1.74 [1.53-2.06]

中央値 [四分位]

BMI:body mass index, VC(vital capacity):肺活量, TV(tidal volume):1回換気量, IRV(inspiratory reserve volume):予備吸気量, ERV (expiratory reserve volume):予備呼気量, IC(inspiratory capacity):最大吸気量

数 73 拍/分であり, 実施前と変化はなかった. また, 自覚症状として快適さならびに疲労感は中央値でそれぞれ 0.5, 1 であった.

2. 胸郭拡張差と最大呼気周径, 最大吸気周径
ストレッチングの時間別での Control と Stretch の結果を表 2 に示す. Stretch において Control と比較して 30 秒間の胸郭拡張差は 0.23cm の有意な増加を認めたが(P=0.020), 90 秒間では有意差を認めなかった. 最大吸気位周径と最大呼気位周径では両条件で Control と Stretch の間に有意差はなかった.

3. 呼吸機能検査項目

呼吸機能検査項目における Control と Stretch

の比較を表 3 に示す. Control と比較し 30 秒間の Stretch で ERV と IC に有意な変化(p=0.011, p=0.036)を認めたが, VC, %VC, 1 回換気量, IRV には有意差はなかった. 90 秒間ではいずれの項目においても有意な差は認められなかった.

4. 胸郭拡張差と呼吸機能検査項目との関連

いずれのストレッチング時間においても, 胸郭拡張差と呼吸機能検査項目の変化量との間に有意な相関関係は見られなかった(図 2).

考察

本研究では, 対象者自身で行える大胸筋を対

表 2. 胸郭拡張性

	n=22		30 秒		90 秒	
	Control	Stretch	Control	Stretch	Control	Stretch
胸郭拡張差	-0.03 [-0.72-0.42]	0.08 [-0.28-0.32]*	0.12 [-0.17-0.43]	0.12 [-0.33-0.39]		
最大呼気周径	-0.05 [-0.37-0.45]	-0.08 [-0.63-0.69]	-0.28 [-0.71-0.15]	-0.42 [-0.72-0.27]		
最大吸気周径	0.07 [-0.50-0.39]	0.33 [-0.26-0.78]	-0.18 [-0.44-0.29]	-0.33 [-0.66-0.28]		

中央値 [四分位], *p=0.020, 単位 cm

表 3. 呼吸機能検査

	30 秒		90 秒	
	Control	Stretch	Control	Stretch
VC(L)	-0.02 [-0.06-0.08]	0.00 [-0.06-0.04]	-0.02 [-0.08-0.07]	-0.02 [-0.06-0.05]
%VC(%)	-0.50 [-2.00-1.75]	0.00 [-1.00-1.00]	-0.50 [-1.00-1.75]	0.00 [-1.00-1.00]
TV(L)	-0.05 [-0.11-0.01]	-0.04 [-0.09-0.02]	-0.06 [-0.13-0.03]	-0.02 [-0.17-0.05]
IRV(L)	0.03 [-0.15-0.16]	0.08 [-0.16-0.21]	-0.03 [-0.09-0.02]	-0.01 [-0.15-0.16]
ERV(L)	0.05 [-0.10-0.13]	-0.03 [-0.11-0.04]*	0.04 [-0.09-0.14]	-0.03 [-0.14-0.13]
IC(L)	0.01 [-0.22-0.08]	0.03 [-0.09-0.15]*	-0.01 [-0.14-0.13]	0.00 [-0.16-0.08]

中央値 [四分位], *p=0.011, ** p=0.036

VC(vital capacity):肺活量 TV(tidal volume):1 回換気量, IRV(inspiratory reserve volume):予備吸気量, ERV(expiratory reserve volume):予備呼気量, IC(inspiratory capacity):最大吸気量

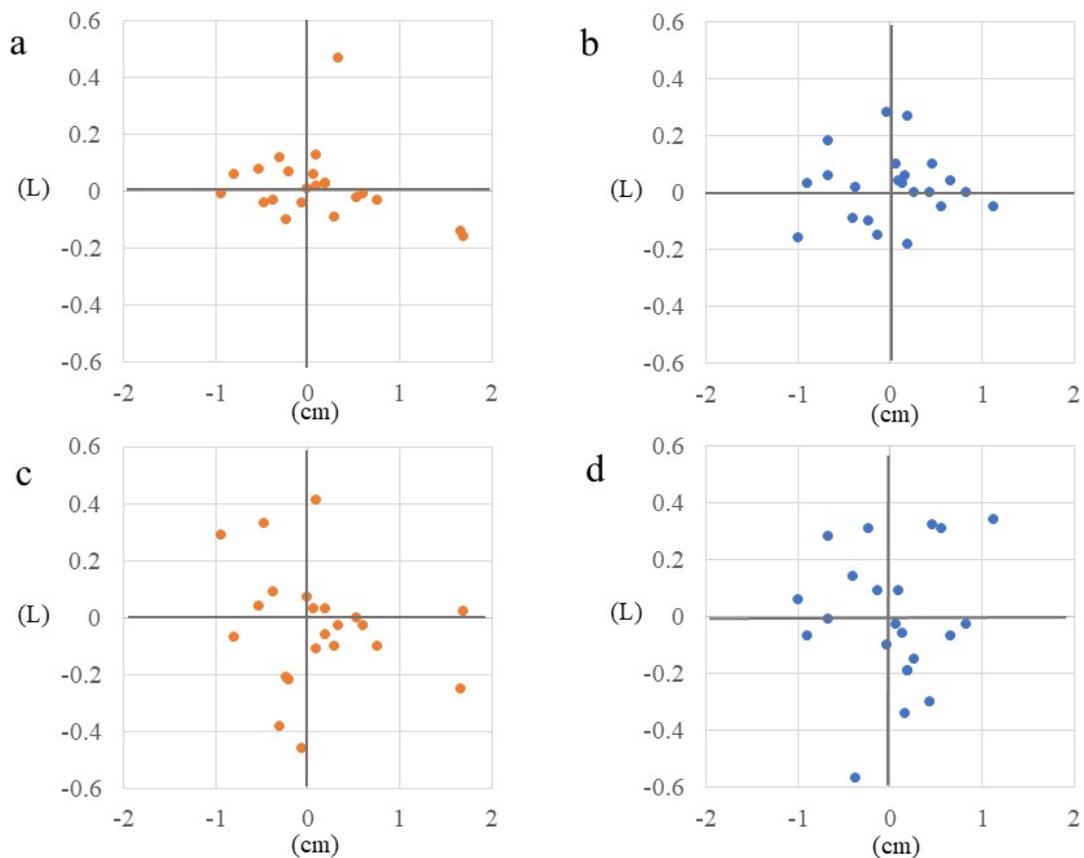


図 2. 胸郭拡張差と呼吸機能検査項目との関連

a: 胸郭拡張差と VC(30 秒), b: 胸郭拡張差と VC(30 秒), c: 胸郭拡張差と ERV(90 秒), d: 胸郭拡張差と ERV(90 秒)

象とした SP 上でのストレッチングが, 胸郭拡張性及び呼吸機能に及ぼす即時的な影響をストレッチングの実施時間とあわせて検討した. その結果, 30 秒間のストレッチングにより, 胸郭拡張差

は 0.23cm と小さいが有意な増加とともに呼吸機能検査では有意に IC が増加, ERV が減少した. しかし, 90 秒間のストレッチングではいずれの項目においても有意な差は認められなかった. な

お、今回は性別による比較は行わなかった。

胸郭拡張差が 30 秒間のストレッチングで有意に増加した要因に関しては、その実施時間が筋機能、つまり胸郭拡張に影響すると考えられる筋の柔軟性と拡張力としての筋出力に及ぼした影響が考えられる。Decoster ら¹⁰⁾のシステマティックレビューによると、筋の柔軟性は 30 秒以上のストレッチングで向上し、それ以上の実施時間では、その効果は変わらないと報告されている。このことから、本研究における 2 条件のストレッチングにおいては、いずれも筋の柔軟性は向上したと考えられる。加えて、ストレッチングが筋出力に及ぼす影響を検討した Kay ら¹³⁾の報告によると、ストレッチング実施時間が 45 秒を超えると、筋出力が低下することを示している。したがって、本研究における 30 秒間のストレッチングでは筋出力は低下せず、対して 90 秒間ではその低下が生じたものと考えた。これらの要因から 30 秒間のストレッチングによる胸郭拡張差の増大は大胸筋の柔軟性を改善し、さらに胸郭を拡張させるための筋出力が保たれた結果によるものと推察された。一方、90 秒間のストレッチングでは、筋の柔軟性は向上したものの、筋出力が低下したことで拡張性に対する影響が相殺された可能性を考えた。

呼吸機能検査項目の結果としては、30 秒間のストレッチングで ERV は 0.09L の減少、IC が 0.08L の増加といったわずかではあるが、有意な変化が得られた。ERV の減少に関しては、その変化量と胸郭拡張差との間に相関関係を認めなかったことから、ERV を規定するとされる胸腔内圧の影響^{14,15)}が推測された。しかし、本研究からはその機序を説明、証明することはできなかった。また、IC の増加は VC に有意な変化がみられなかったことから、ERV が減少することによって生じたものと考えられる。

ERV の減少は、機能的残気量 (functional residual capacity, 以下 FRC) の低下を意味しており、臨床的視点から考察すると興味深い。COPD でみられる FRC の増加は、IC の減少を引き起こし吸気努力による呼吸仕事量の増加、呼吸困難を惹起する。そのため、本研究で得られた 30 秒間のストレッチングによる ERV の減少は、FRC の減少につながる事が予想され、同患者においては呼吸仕事量や呼吸困難軽減に有効

である可能性を示唆していると考えられる。

本研究の制限因子として、対象者が若年健常者であり、胸郭拡張差の値が大きく、わずかな変化量にとどまった可能性があること、また、データのばらつきが大きかったことが考えられる。また、本研究のストレッチング方法が肋間筋など、他の呼吸筋に影響した可能性を否定できないことや、ストレッチングが実際にどの程度筋に作用し、伸張を加えることができたかを判断できなかったという点が挙げられる。

今回の結果から、若年健常者に対する 30 秒間の SP 上での大胸筋ストレッチングは、有害事象なく即時的に胸郭拡張差を増大させ、ERV を減少させることが確認された。この結果より、胸郭拡張性の制限を有し、FRC の増加がみられるような COPD などの慢性呼吸器疾患に、本法が効果的である可能性が考えられ、換気効率の向上や呼吸困難軽減につながるものと推察される。また、本研究で使用した SP は、対象者自身でストレッチングを安全に実施できるため、自己練習プログラムの一助となり得る。今後は、胸郭拡張性が低下していると推測される高齢者や慢性呼吸器疾患患者を対象に検討する必要がある。また、本研究では ERV の減少につながる機序は不明であるため、その解明のための検討も必要であると考えられる。

まとめ

本研究では若年健常者に対する S P 上での大胸筋を対象としたストレッチングが、胸郭拡張性及び呼吸機能に対する即時的な影響を検討した。その結果、30 秒間のストレッチングは、胸郭拡張差を増大させ、ERV を減少させることが明らかとなった。

謝辞

本研究を進めるにあたり、研究にご協力いただきました対象者の皆様、貴重なご意見やご指導をいただきました内部障害系理学療法学研究室の方々、ご指導を賜りました神津 玲教授、田中貴子助教、長崎大学病院臨床研究センター 佐藤俊太郎助教に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 吉尾雅春, 高橋哲也(編):内部障害理学療法学. 医学書院, 東京, 2015, pp.237-239.
- 2) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会ほか編:呼吸リハビリテーションマニュアル—運動療法—第2版. 照林社, 東京, 2012, pp.39.
- 3) Levison H, Cherniack RM: Ventilatory cost of exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol.* 1968; 25: 21-27.
- 4) 明石 謙:運動学(リハビリテーション全書 4). 医歯薬出版株式会社, 東京, 2002, pp.139-152.
- 5) Kapandji IA, 著, 嶋田智明(訳):カパンディ 関節の生理学 I . 上肢. 医歯薬出版株式会社, 東京, 1991, pp.136-155.
- 6) Putt MT, Watson M, et al: Muscle stretching technique increases vital capacity and range of motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008; 89: 1103-1107.
- 7) Yokoyama S, Gamada K, et al: The effect of "the core conditioning exercises" using the stretch pole on thoracic expansion difference in healthy middle-aged and elderly persons. *J Bodyw Mov Ther.* 2012; 16: 326-329.
- 8) 金子秀雄, 鈴木あかり:ストレッチポール上背臥位が肺機能に及ぼす効果—深呼吸練習との比較—ヘルスプロモーション理学療法研究. 2015; 5: 117-121.
- 9) 谷澤 真, 飛永敬志:短時間の静的ストレッチングが柔軟性および筋出力に及ぼす影響. 理学療法—臨床・研究・教育. 2014; 21: 51-55.
- 10) Decoster LC, Cleland J, et al: The effects of hamstring stretching on range of motion: a systematic literature review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2005; 35: 377-387.
- 11) 日本整形外科学会・日本リハビリテーション医学会:関節可動域表示ならびに測定法. 日本整形外科学会雑誌 1995; 69: 240-250.
- 12) 日本呼吸器学会肺生理専門委員会:呼吸機能検査ガイドライン—スパイロメトリー, フローボリューム曲線, 肺拡散能力—, メディカルレビュー社, 2004.
- 13) Kay AD and Blazevich AJ: Effect of acute static stretch on maximal muscle performance: a systematic review. *Med Sci Sports Exerc.* 2012; 44: 154-164.
- 14) 呼吸機能検査技術教本 (JAMT 技術教本シリーズ). 一般社団法人日本臨床衛生検査技師会(監修), 株式会社 じほう, 東京, 2016, pp. 26-27.
- 15) 吉尾雅春, 高橋哲也(編):内部障害理学療法学. 医学書院, 東京, 2015, pp.172-173.
(指導教員:神津 玲)

関節リウマチ患者に対する関節運動がもたらす

即時効果の超音波画像検証

田丸恵太郎・西豊 凌

要旨

本研究は関節リウマチ (RA) 患者の関節運動前後での関節内の変化を超音波画像によって比較し、リハビリへの超音波画像の有用性を検証するものである。対象は A 大学病院リウマチ・膠原病内科に入院中の RA 患者 6 名 10 関節である。これらの対象者の圧痛や腫脹を有する関節において、運動前後で超音波検査と評価を行った。その結果、運動によって関節超音波検査の滑膜肥厚グレードはほぼ不変で、パワードプラ (PD) グレードは改善が 2 関節、不変が 6 関節、悪化が 2 関節であったが、疼痛 VAS は不変もしくは悪化であった。PD グレードが改善もしくは不変であっても、疼痛 VAS が悪化した症例の特徴は、罹病期間が長いことや stage が進行していることであった。以上の結果から、関節超音波検査における PD モードは RA 患者、特に罹病期間が長い症例や stage が進行した症例のリハビリテーションを実施する上で、有用な情報を提供することが明らかになった。

はじめに

関節リウマチ (RA) の病態形成には、多くの細胞やサイトカインなどが関わっている。RA では、免疫異常によりパンヌスが形成され、炎症性サイトカインが分泌される。それにより、滑膜組織が増殖し、コラーゲンなどの蛋白を分解する酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が分泌され、軟骨が破壊される。また、炎症性サイトカインは破骨細胞を活性化するため、関節である骨や軟骨が破壊される。その結果、図 1 のような関節の変形が引き起こされる。



図 1. RA 患者における手関節の変形¹⁾

RA では X 線検査で骨の変化を検出することができるが、滑膜や軟骨の診断をすることはできない。しかし、画像検査は進歩しており MRI 画像では骨病変とともに、滑膜炎を描出することができる。しかし、費用がかかり、MRI 専用の施設が必要なため、いつでもどこでもできるわけではない。超音波検査は、一画面に一つの関節しか描出できないが、一回の検査で何か所も検査することができる。MRI 検査と同程度の画像を簡便に描出することができるため、RA の超早期診断が可能となることが期待される。また、日本リウマチ学会の RA 診療ガイドラインでは「RA 患者に対する運動療法が推奨されている。また、運動負荷による関節破壊の進行や痛み、疾患活動性の増加などの有害性は認められない²⁾と述べている。しかしながら、実際 RA 患者に運動療法を実施する際、関節痛の訴えのために運動療法を継続することが困難な場合をしばしば経験する。また、

実際に運動療法介入前後での関節の超音波画像を比較した研究はなされていない。そこで、本研究では RA 患者のリハビリ介入前後の画像を比較することで、どのような変化が関節内に起こっているかを調査し、リハビリへの超音波画像の有用性を検討した。

対象

今回の研究では、A 大学病院リウマチ・膠原病内科外来に通院中の患者で、2010 年の米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会のリウマチ分類基準³⁾で RA と診断された患者 6 名を対象とした。また、文書により自由意思による同意を得られた患者に対して研究を行なった。超音波検査は問診にて、圧痛と腫脹の訴えがあった関節で行った。

研究方法

研究対象者から、年齢・性別の情報や、治療薬、Steinbrocker のステージ分類、クラス分類、modified Health Assessment Questionnaire (mHAQ) , DAS28-CRP (Disease Activity Score28-C reactive protein)の情報を入手した。mHAQ とは日常生活における困難の程度を表す指標で、日常生活で行う動作に関する質問に対し、0-3 点の 4 段階で回答してもらう。それらの項目の平均点を出し、点数が高くなるほど日常生活に困難があることが分かる。DAS28-CRP とは疾患活動性を表す指標であり、圧痛関節数、腫脹関節数、CRP、疼痛 VAS をもとに計算し、その計算結果が高いほど、疾患活動性が高い。そして、圧痛と腫脹を有する関節において超音波検査と評価(グレイスケールで滑膜肥厚のグレード分類、パワープラで血流シグナルのグレード分類)を行った。次に、手関節および手指の屈伸

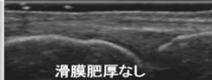
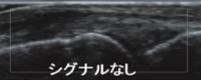
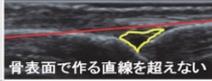
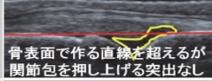
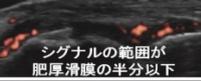
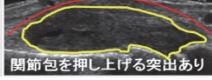
運動(自動運動)を 10 回行った。その後、同関節の超音波検査を行い、介入前と比較した。

次に、先ほど述べた評価ツールを説明する。グレイスケールという検査モードを用い、滑膜肥厚の程度を評価する。この評価では、グレードが 0-3 の四段階に分類される。滑膜肥厚がない場合はグレード 0。関節を形成する骨でなす三角部内に肥厚を認めるが、2 つの骨表面で作る直線を超えない場合はグレード 1。2 つの骨表面で作る直線を超えて肥厚を認めるが、関節包を押し上げる突出がない場合はグレード 2。関節包を押し上げる突出を認める場合はグレード 3 となる。

次にパワープラモードでの評価方法である。このモードでは炎症症状をみる事が出来る。炎症が起きている部位には左の写真のように赤いシグナルが描出される。

このシグナルがみられない場合はグレード 0。点状のシグナルが存在する場合はグレード 1。シグナルが癒合し、そのシグナルが滑膜の範囲の 1/2 以下であるとグレード 2、1/2 以上であるとグレード 3 となる。

表 1. 滑膜肥厚 (グレイスケール) および血流シグナル (パワープラモード) のグレード分類⁴⁾

グレード	Gray-Scale	PD-mode
0	 滑膜肥厚なし	 シグナルなし
1	 骨表面で作る直線を超えない	 点状のシグナル
2	 骨表面で作る直線を超えるが関節包を押し上げる突出なし	 シグナルの範囲が肥厚滑膜の半分以下
3	 関節包を押し上げる突出あり	 シグナルの範囲が肥厚滑膜の半分以上

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(許可番号: 17082136)。

結果

1. 症例の提示

関節運動によって PD グレードが改善した例と悪化した症例の 2 症例を提示する。

1) 症例 1 (PD グレード改善例), 疼痛悪化例)

症例 1 の診療情報を表 2 に示す。

表 2. 症例 1 の診療情報

年齢	70 歳代前半
性別	女性
罹患歴	17 年
Stage	IV
class	2
DAS28-CRP	3.26 (中等度活動性)
圧痛関節数	6
腫脹関節数	3
CRP	1.2mg/dl
疼痛 VAS	40/100mm
mHAQ	0.12 (何の困難もない)
服薬	メトレキサート 8mg/週, ブシラミン 1錠, セレコキシブ 1錠

図 2 に症例 1 のレントゲン画像を示す。多関節に裂隙の狭小化がみられる。右の母指と示指の MCP 関節には骨びらんがみられ、関節破壊が進んでいる。



図 2. 症例 1 の手のレントゲン画像

症例 1 の運動前後の超音波画像比較を図 3, 4 に示す。検査部位は左手関節の尺側である。滑膜肥厚グレードは尺骨頭付近でグレード 2 であり、運動前後での変化はなかった。疼痛は悪化していたが、PD グレードにおいては、滑膜付近に点状の血流シグナルを認めていたものが、運動後には消失し改善がみられた。

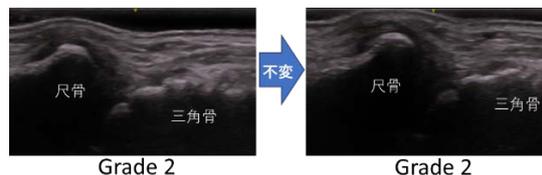


図 3. 症例 1 の手関節の超音波画像の滑膜肥厚グレード

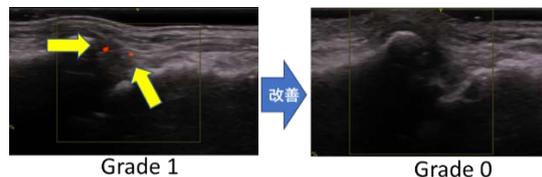


図 4. 症例 1 の手関節の超音波画像の PD グレード

2) 症例 2 (PD グレード・疼痛悪化例)

症例 2 の診療情報を表 3 に示す。

表 3. 症例 2 の診療情報

年齢	40 歳代前半
性別	女性
罹患歴	19 年
Stage	IV
class	2
DAS28-CRP	3.6 (中等度活動性)
圧痛関節数	6
腫脹関節数	6
CRP	0.06mg/dl
疼痛 VAS	30/100mm
mHAQ	0.125 (何の困難もない)
服薬	プレドニン 2mg, エンブレル注射

症例 2 の手のレントゲン画像を図 5 に示す。stage はIVで、多関節に裂隙の狭小化・関節変形が見られる。



図 5. 症例 2 の手のレントゲン画像

症例 2 の運動前後の超音波画像比較を図 6, 7 に示す。検査部位は左手関節の尺骨周囲である。滑膜肥厚はグレード 3 であり、運動後にグレード 2 に改善した。PD グレードにおいては、滑膜付近に点状の血流シグナルを認め、運動後にはシグナルが癒合して、グレード 2 に悪化した。疼痛は運動後に増悪した。

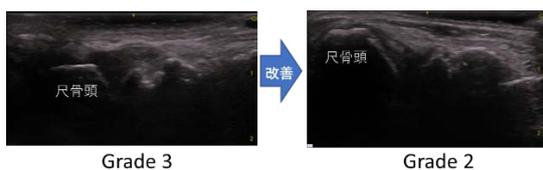


図 6. 症例 2 の手関節の関節超音波画像の滑膜肥厚グレード

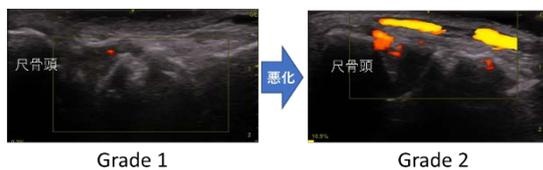


図 7. 症例 2 の手関節の関節超音波画像の PD グレード

2. RA 患者 6 症例 10 関節の運動前後での変化

1) RA 患者 6 症例の診療情報(表 4)

RA 患者 6 症例の診療情報を表 4 にまとめた。

表 4. 6 症例 10 関節の診療情報

症例	6 症例(女性 6 例)
関節数	10 関節
年齢(歳)	59.8±16.0
罹病期間(年)	10.0±5.7
Stage 分類	I : 2 例 IV: 4 例
Class 分類	1: 2 例 2: 2 例 3: 1 例 4: 1 例
DAS28-CRP	4.3±0.9
圧痛関節数	9.5±6.1
腫脹関節数	7.3±5.0
疼痛 VAS (mm)	33.8±11.6
CRP (mg/dl)	0.6±0.7
m-HAQ	0.46±0.71

2) 運動による関節超音波画像の滑膜肥厚グレードの変化(図 8)

図 8 に運動による関節超音波画像の滑膜肥厚グレードの変化を示す。1 関節のみ改善し、そのほかの 9 関節は運動前後での変化はなかった。

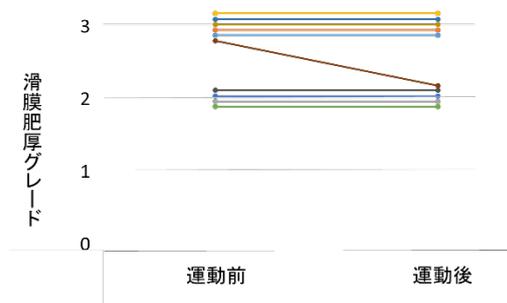


図 8. 運動による滑膜肥厚グレードの変化

3) 運動による関節超音波画像の PD グレードの変化(図 9)

運動による超音波画像の PD グレードの変化を図 9 に示す。2 関節が改善、2 関節が悪化、そのほか 6 関節は変化がなかった。

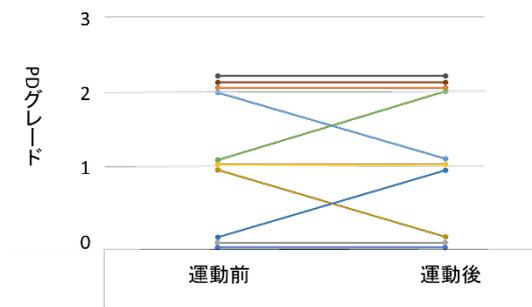


図 9. 運動による PD グレードの変化

4) 運動による疼痛 VAS の変化 (図 10)

運動による疼痛 VAS の変化を図 10 に示す。運動後に 3 例は疼痛に変化なかったが、3 例において疼痛が増強した。疼痛が改善した症例はなかった。

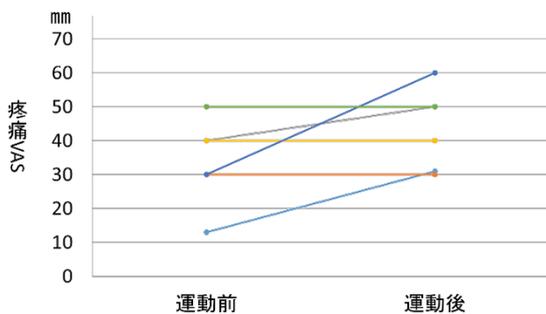


図 10. 運動による疼痛 VAS の変化

5) 疼痛の変化と PD グレードの変化の関連 (表 5)

疼痛の変化と PD グレードの変化について関連があるか検討した (表 5)。

表 5. 運動による疼痛 VAS の変化と PD グレードの変化の関連

		PD グレード		
		改善	不変	悪化
疼痛 VAS	改善			
	不変		5 関節 (3 例)	
	悪化	2 関節 (2 例)	1 関節 (1 例)	2 関節 (1 例)

3 例 5 関節については PD グレード・疼痛いずれも不変で、1 例 2 関節についてはいずれも悪化した。しかし、3 例 3 関節については PD グレードが改善もしくは不変であったのに対して、疼痛は悪化した。PD グレードが改善もしくは不変であっても、疼痛 VAS が悪化した症例の特徴は、stage が進行した症例や罹病期間が長い症例であった。運動前の疾患活動性は関係なかった。

6) stage 分類と疼痛変化の関連 (表 6)

stage 分類と疼痛変化の関連について検討した (表 6)。stage が高い症例ほど疼痛が悪化しやすい傾向にあり、stage が I の場合、疼痛が悪化しにくい可能性があると考えられる。stage 分類と PD グレードの変化について関連は見られなかった。

表 6. stage 分類と運動による疼痛 VAS の変化との関連

Stage 分類	疼痛変化		
	改善	不変	悪化
I		2 例	
II			
III			
IV		1 例	3 例

7) 罹病期間と疼痛の変化の関連 (表 7)

罹病期間と疼痛の変化について関連があるかどうかを検討した (表 7)。

その結果、罹病期間が長ければ長いほど疼痛が悪化しやすい傾向にあるといえる。これは、罹病期間が長ければ長いほど変形が進行していくことが原因ではないかと考えられる。罹病期間と PD グレードの変化について関連性はなかった。

表 7. 罹病期間と運動による疼痛 VAS の変化との関連

		疼痛変化		
		改善	不変	悪化
罹病期間	短期 (～5年)			
	中期 (5～10年)		5関節 (3例)	1関節 (1例)
	長期 (10年～)			4関節 (2例)

8) DAS28-CRP と疼痛の変化の関連(表 8).

DAS28-CRP と疼痛・PD グレードの変化についての関連について検討した(表 8). その結果, DAS28-CRP が高いほど疼痛が悪化する傾向にあったが, PD グレードの変化とは関連性はなかった.

表 8. 罹病期間と運動による疼痛 VAS の変化との関連

		疼痛変化		
		改善	不変	悪化
DAS 28-CRP	寛解			
	低			
	中		2例	1例
	高		1例	2例

考察

Williams の研究では、「手の運動によって中長期的な痛みへの影響はなく, 有害事象を引き起こさない。」⁵⁾としているが, 痛みに対する手の運動による即時効果については検討されていない. 村井らは「血流シグナルで悪化を認めない程度の運動介入により, 長期的な疼痛軽減効果が得られた。」⁶⁾と述べている. 単回の運動を実施した本研究では, 血流シグナルで悪化を認め

ない程度の運動でも疼痛悪化効果を示した例があった. 疼痛が悪化した関節は罹病期間が長く, stage が進行した症例であった. 先行研究と今回の研究結果から, 運動により疼痛が強くなっても, PD シグナルが悪化しなければ, 長期的には疼痛改善効果が得られる可能性があると考え.

Ingrid らは、「関節リウマチ患者では, 運動により全身性炎症は低減する。」⁷⁾と述べている. 高田らは、「中～高疾患活動性の患者においても, 運動介入により, DAS28-CRP が有意に低下する」⁸⁾と述べている. 本研究では, 炎症を示す PD シグナルが改善する関節も, 悪化する関節もあった. 運動による PD シグナルの変化は stage や疾患活動性との関連がなく, 予測することは困難である. したがって, リハビリを施行する際は, 関節ごとに運動による即時的効果をエコーなどで客観的に把握することによってリハビリ効果が向上することが期待された.

今回の研究結果から, RA 患者に対して運動を行うと PD シグナルが改善もしくは不変, もしくは増強する場合があった. PD シグナルの増強は炎症の悪化を意味するため, PD シグナルが増強する関節への運動は適切でないことが示唆された. また, PD シグナルが改善もしくは不変であった関節のうち, 疼痛が不変であった関節に関してはガイドラインでも言われているように, 運動を積極的に行うべきであると考えられる. さらに疼痛が悪化した症例に関しては stage が進行もしくは罹病期間が長い症例であったため, これは関節変形由来の炎症や罹病期間が長いことによる慢性疼痛が原因となっていることが予想された.

de Matos Brunelli Braghin R らによると「OA 患者に対する運動は疼痛軽減効果がある」⁹⁾と述べているため, これらの症例にも積極的な運動を行うべきであると考えられる.

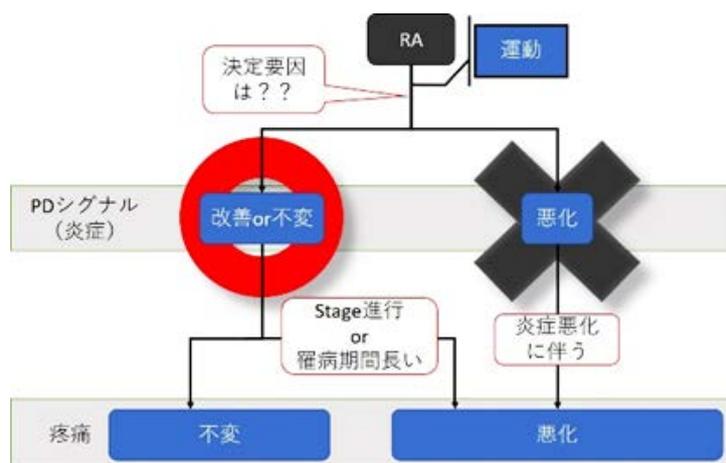


図 11. RA のリハビリにおける関節超音波検査の応用

結論

関節超音波検査は、疼痛を有する罹病期間が長い症例や stage が進行した症例において運動療法の適否を決定する際に有用であることが明らかになった。

また、中～高疾患活動性の RA においても関節超音波検査によって関節の状態を客観的に把握することによって運動療法を安全に有効に実施することが期待されると考える。

しかしながら、運動療法の抗炎症効果が得られる決定要因の探究と運動療法の長期的な痛軽減効果の評価が今後の課題として挙げられた。

謝辞

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) 洞庭賢一: 関節リウマチによる手関節変形. 日本臨床内科医会誌. 2012;27(1):1.
- 2) 一般社団法人日本リウマチ学会: 関節リウマチ診療ガイドライン 2014, メディカルレビュー社, 大阪, 2014, pp. 90.
- 3) Aletaha D, Neogi T, et al.: 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2569-2581.
- 4) 谷村一秀: 関節エコー画像診断の進歩. 臨床リウマチ. 2016; 28: 7-15.
- 5) Williams MA, Srikesavan C, et al.: Exercise for rheumatoid arthritis of the hand. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 7: CD003832. doi: 10.1002/14651858.CD003832.pub3, (cited 2018-12-20).
- 6) 村井裕輔, 前田比呂志, 他: 関節エコー所見を客観的指標にして運動療法の負荷を検討した 1 例.

第 33 回日本臨床リウマチ学会プログラム・抄録集, 2018; 244.

- 7) Lundberg IE, Nader GA.: Molecular effects of exercise in patients with inflammatory rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4: 597-604.
- 8) 高田真希, 鈴木啓介, 他: リウマチ短期リハビリテーション入院患者に対する運動介入が膝伸展筋力と歩行速度に与える効果—疾患活動性に着目して—. 第 50 回日本理学療法学会大会抄録集, 2018. http://www.japanpt.or.jp/conference/jpta50/abstracts/pdf/0199_P1-C-0199.pdf. (2018 年 12 月 27 日引用)
- 9) de Matos Brunelli Braghin R, Libardi EC, et al.: The effect of low-level laser therapy and physical exercise on pain, stiffness, function, and spatiotemporal gait variables in subjects with bilateral knee osteoarthritis: a blind randomized clinical trial. *Disabil Rehabil.* 2018; .doi: 10.1080/09638288.2018.1493160. (in press)

(指導教員: 折口智樹)

介護予防教室に参加する高齢者の運動習慣 及び社会活動に関連する要因の検討

萩原 駿一

要旨

介護予防教室に参加する高齢者の運動習慣と社会活動に着目し、アンケート調査より、運動習慣と社会活動に関連する要因を分析し、介護予防教室の効果を考察することを目的とした。介護予防教室参加者の状況は、運動習慣のある人が多く、社会活動も外出頻度、学習活動や趣味活動の参加、人との関わりが多い状況であった。統計解析の結果、運動習慣は介護予防教室の参加年数が5年以上、5年未満と関連し、社会活動においては、外出頻度が週4日以上と週3日以下と家族形態と関連していた。また、学習活動と教室参加年数では有意差はないものの学習活動を行っている人は、教室参加年数が5年以上の人が多く傾向であった。従って介護予防教室の参加継続によって運動習慣や社会活動に繋がっているものと考えられた。介護予防教室の参加継続を通して運動習慣や学習活動、人との関わり、社会活動に繋がっており、身体的、認知的、社会的からのフレイル予防そして健康的な生活に繋がるものと考えられる。

I. はじめに

わが国の高齢化率は27.7%であり、被保険者の要支援・要介護認定率は65~75歳で4.3%、75歳以上では32.5%¹⁾と後期高齢者になると認定率が大きく上昇している。そのため、わが国では介護保険制度の財政面の維持のために介護予防を始めとした事業を展開し、最近では自立支援に向けた包括的ケアシステムの構築を目指している。

介護予防事業については平成18年度の介護保険法改正から、全高齢者を対象とした一次予防や特定高齢者を対象とした二次予防として、運動教室などが始まった。平成27年度の改正では介護予防・日常生活支援総合事業(総合事業)となり、運動を中心とした高齢者の集いの場としてのサロンなどが強調されている。このような教室等では月に数回の集いの場で保健師や理学療法士などが指導によるストレッチや筋力トレーニング、体操といった運動が行われている。

運動が身体機能の維持や向上への効果があることは周知の事実と言える。地域在住高齢者を

対象とした運動継続の効果を検討した先行研究では、西岡らは身体機能の維持²⁾、吉田らは抑うつ³⁾の抑制について効果がある³⁾と報告している。厚生労働省では健康づくりのために、高齢者(65歳以上)は10メッツ・時/週の活動、つまり、強度を問わず、毎日40分の身体活動を行うことを推奨している⁴⁾。教室参加者においても運動習慣をつける必要がある。

次に、高齢者の要介護状態に繋がる原因は脳卒中や認知症といった疾患に次いで、「高齢による虚弱」が多い¹⁾。これに関して、日本老年医学会が提唱した「フレイル」という概念がある⁵⁾。これは加齢による様々な機能変化や予備能力の低下による虚弱性が増加した状態とされ、可逆性で再び健康に戻る可能性があり、介護予防、機能の維持や向上を図ることが可能であるとしている。⁶⁾この概念は身体面、認知面、社会面の3つの面で表現され、それぞれ身体面は低栄養、転倒、嚥下摂食の機能低下、認知面は認知機能や意欲判断力の低下、抑うつ、社会面は閉じこもり、社会交流の減少などが当てはまる。フレイル高齢者の場合は、一つの面の障害が複数の面

の障害につながる。そのため、それぞれの面でのフレイルの選定や評価が重要である。

先行研究では、身体的フレイルは国際的な概念が共通理解されており、FriedらのCardiovascular Health Study(CHS)の判定指標が用いられ一つの基準となっている⁷⁾。Satakeらは日本の現状に合わせて改良を加え、体重減少、握力、疲労感、歩行速度、身体活動量の評価によるJ-CHS基準を発表した⁸⁾。Yamadaらはこの基準を用いた一般高齢者を対象とした検討で、2年後の要介護移行率と関連している⁹⁾ことを報告した。また、認知的フレイルについては国際コンセンサスカンファレンスにて定義づけされており、MMSEの低下はフレイルや身体機能低下と関連している^{10) 11)}ことが示されているなど、研究が進められている。しかし、社会的フレイルについては国際的な基準が確立されておらず、様々な評価方法による研究^{12) 13)}が散見される状況である。介護予防の観点では、社会的フレイルも重要な要素として社会活動や人との関わりを把握する必要があると思われる。

以上より、今回の研究目的は介護予防の観点より介護予防教室に参加する地域在住高齢者を対象に運動習慣、社会活動に関する調査を行い、それぞれに関連する要因を分析し、介護予防教室の効果を考察することである。

II. 方法と対象

(1)研究方法

長崎市の介護予防教室に参加する高齢者 88名を対象に運動習慣と社会活動に関して自記式アンケートを行った。アンケート内容は、年齢、性別、家族形態、仕事の有無などの基本情報、介護予防教室の参加年数や参加理由、教室以外での運動の頻度、継続期間、運動習慣の有無。社会活動項目として、外出頻度、自治会やボランティア等の地域活動、買い物やレク等の趣味活動、勉強会サークル等の学習活動、話す機会や訪問頻度などとした。なお、運動は30分程度の運動を基本とし、運動習慣の有無は国民健康・栄養調査の基準「1回30分以上の運動を週2回以上実施し、一年以上継続している」¹⁴⁾に

従った。外出頻度は、「ほぼ毎日、週4~5日、週2~3日、週に1日、月に1~3回、ほとんど外出しない」で回答し、社会活動の地域活動、趣味活動、学習活動は「いつもする、時々する、あまりしない、全くしない」の4つの選択肢で、社会活動の話す機会は「ほぼ毎日、週に3,4度、週に1,2度、ほとんど話さない」、訪問頻度は「ほぼ毎日、週に1度、月に1度、ほとんどない」の4つの選択肢で回答してもらった。

(2)分析方法

運動習慣及び社会活動の項目と基本情報、介護予防教室参加年数との関連性をJMP Pro14を用い、カイ二乗検定にて検討した。なお、介護予防教室の参加年数は便宜的に「5年以上、5年未満」の2群に、外出頻度は「週に4回以上、週に3回以下」の2群に、社会活動については「参加する、参加しない」、話す機会は「週に3度以上、週に2度以下」、訪問頻度は「週に1度以上、週に1度未満」の2群に区分した。

III. 結果

1. アンケートの集計結果

(1)分析対象者の基本情報

分析対象者は、アンケートの回答に不備の無かった71名である。女性が66名(93.0%)、男性が5名(7.0%)で、平均年齢は78.6±5.7歳で、女性は78.3±5.7歳、男性は81.6±4.9歳であった。家族構成は独居27名(38.0%)、夫婦二人暮らし21名(29.6%)、二世帯、三世帯など含めたその他23名(32.4%)、通院治療中の疾患は有り63名(88.7%)、無し8名(11.3%)であり、仕事は有り5名(7.0%)、無し66名(93.0%)であった(表1)。

(2)介護予防教室の参加状況

介護予防教室の参加状況は、参加年数5年以上が38名(53.5%)。3~5年、1~3年はそれぞれ14名(19.7%)であった。介護予防教室への参加目的は上位から体を動かすが64名(90.1%)、参加者との会話が39名(54.9%)、健康や生活の情報を得るが37名(52.1%)であった(表2)。

表 1 分析対象者の基本情報

対象者数	71名(女性 66名 男性 5名)		
平均年齢 (歳)	81.6±5.7 (女性 78.3±5.7 男性 81.6±4.9)		
家族構成	独居	27名	(38.0%)
	夫婦二人	21名	(29.6%)
	その他	23名	(32.4%)
通院治療 中の疾患	有	63名	(88.7%)
	無	8名	(11.3%)
仕事	有	5名	(7.0%)
	無	66名	(93.0%)

表 2 介護予防教室の参加状況

参加年数	5年以上	38名	(53.5%)
	3～5年	14名	(19.7%)
	1～3年	14名	(19.7%)
	6か月～1年	4名	(5.6%)
	6か月以内	1名	(1.4%)
参加目的 (5 つまで 複数回答 可)	体を動かす	64名	(90.1%)
	参加者との会 話	39名	(54.9%)
	健康や生活 の情報を得る	37名	(52.1%)
	趣味やレクが 楽しいから	35名	(49.3%)
	友人に会うた め	28名	(39.4%)
	気分転換の ため	27名	(38.0%)
	友人を作る	14名	(19.7%)
	自治会や老 人会の活動 に役立つ	9名	(12.7%)
	近所の助け 合い	6名	(8.5%)
	生活のスケジ ュールとして	5名	(7.0%)
	新しい趣味を 作るため	4名	(5.6%)

表 3 教室以外での運動の状況

運動頻度	週に3回以上	32名	(45.1%)
	週に2回	16名	(22.5%)
	週に1回	10名	(14.1%)
	月に1～3回	5名	(7.0%)
	年に3～4回	1名	(1.4%)
	ほとんど行わ ない	7名	(9.9%)
運動継続 期間	1年以上	51名	(79.7%)
	6か月～1年	9名	(14.1%)
	3～6か月	0名	(0.0%)
	1～3か月	1名	(1.6%)
	1か月以内	3名	(4.7%)
運動習慣	有	39名	(54.9%)
	無	32名	(45.1%)

(3)介護予防教室以外の運動の状況

介護予防教室以外での運動の状況については、運動頻度は週に3回以上が32名(45.1%)、週に2回が16名(22.5%)、週に1回が10名(14.1%)であった。運動継続期間は1年以上が51名(79.1%)であった。これらの結果より、運動習慣有りが39名(54.9%)であった(表3)。

(4)社会活動の状況

外出頻度はほぼ毎日22名(31.0%)、週4～5日が24名(33.8%)、週に2～3日が19名(26.8%)であった。地域活動はいつもする20名(28.2%)、時々する26名(36.6%)、あまりしない12名(16.9%)、全くしない13名(18.3%)、趣味活動ではいつもする22名(31.0%)、時々する36名(50.7%)、あまりしない10名(14.1%)、全くしない3名(4.2%)、学習活動はいつもする10名(14.1%)、時々する39名(54.9%)、あまりしない15名(21.1%)、全くしない7名(9.9%)であった。地域・趣味・学習の活動全てでいつもまたは時々するという回答が60%以上となっており、活動的であることが伺われた。また、人との関わりである話す機会は、ほぼ毎日29名(40.8%)、週に3、4回30名(42.3%)、週に1、2回10名(14.1%)、

ほとんど話さない2名(2.8%)であり、週に3,4回以上が80%以上と会話も多い。訪問頻度はほぼ毎日17名(23.9%),週に1回39名(54.9%),月に1回10名(14.1%),ほとんどない5名(7.0%),週に1回以上が70%を超え、訪問頻度も多い状況である。(表4)

表4 社会活動の状況

外出頻度	ほぼ毎日	22名	(31.0%)
	週4~5日	24名	(33.8%)
	週2~3日	19名	(26.8%)
	週に1日	4名	(5.6%)
	月に1~3回	1名	(1.4%)
	ほとんど外出しない	1名	(1.4%)
地域活動	いつもする	20名	(28.2%)
	時々する	26名	(36.6%)
	あまりしない	12名	(16.9%)
	全くしない	13名	(18.3%)
趣味活動	いつもする	22名	(31.0%)
	時々する	36名	(50.7%)
	あまりしない	10名	(14.1%)
	全くしない	3名	(4.2%)
学習活動	いつもする	10名	(14.1%)
	時々する	39名	(54.9%)
	あまりしない	15名	(21.1%)
	全くしない	7名	(9.9%)
話す機会	ほぼ毎日	29名	(40.8%)
	週に3,4回	30名	(42.3%)
	週に1,2回	10名	(14.1%)
	ほとんど話さない	2名	(2.8%)
訪問頻度	ほぼ毎日	17名	(23.9%)
	週に一回	39名	(54.9%)
	月に一回	10名	(14.1%)
	ほとんどない	5名	(7.0%)

2.統計結果

「運動習慣」、「社会活動」について、それぞれ基本情報などに関連する項目についてカイ二乗検定を用いて検討した。以下に、関連がみられた項目について示す。

(1)運動習慣に関連する要因

運動習慣の有無と教室参加年数5年以上と5年未満とに関連が認められ、運動習慣がある人の中では参加年数が5年以上の人が多かった($\chi^2=8.585$, $p=0.0034$) (表5)。

(2)社会活動に関連する要因

外出頻度が週4日以上と週に3日以下と家族形態が独居、夫婦二人、その他とに関連が認められ、外出頻度が週に4日以上の中で一番多いのは夫婦二人、週に3日以下で一番多いのが独居であった($\chi^2=6.166$, $p=0.0458$) (表6-1)。

学習活動と教室参加年数では有意差はないものの、学習活動を行っている人は、教室参加年数が5年以上の人が多い傾向であった($\chi^2=3.772$, $p=0.0521$) (表6-2)。

IV. 考察

本研究は、介護予防教室参加者の運動習慣、社会活動に関する調査を行い、それぞれ関連する要因を分析し、介護予防教室の効果を考察することを目的とした。

今回の結果より、介護予防教室に参加している高齢者の特徴は、ほとんどが女性で治療中の疾患を有しており、仕事は行っていなかった。教室参加年数は5年以上が半数であり、参加目的は運動、コミュニケーション、健康や生活のための情報収集を挙げている。

運動習慣については運動習慣有りが54.9%であった。平成29年度国民健康・栄養調査による65歳以上の運動習慣有りの割合は42.2%(女性39.0%,男性46.2%)¹⁴⁾である。また昨年の卒業研究での平成27年度長崎県民へのアンケート調査の結果では、運動頻度週1回以上の人60代62.9%,70代以上65.0%であった¹⁵⁾。今回の結果を運動頻度週1回以上に当てはめると、該当者は81.7%であり、比較すると運動習慣がある人が多い状況であると思われる。それに加え

表 5 運動習慣に関連する要因

		運動習慣有り		運動習慣無し		χ^2	p 値
		n	%	n	%		
教室参加年数	5 年以上	27	38.0	11	15.5	8.585	0.0034
	5 年未満	12	16.9	21	29.6		

表 6-1 外出頻度に関連する要因

		外出頻度週 4 日以上		外出頻度週 3 日以下		χ^2	p 値
		n	%	n	%		
家族形態	独居	14	19.7	13	18.3	6.166	0.0458
	夫婦二人	18	25.4	3	4.2		
	その他	14	19.7	9	12.7		

表 6-2 学習活動に関係する要因

		学習活動 する		学習活動 しない		χ^2	p 値
		n	%	n	%		
教室参加年数	5 年以上	30	42.3	8	11.3	3.772	0.0521
	5 年未満	19	26.8	14	19.7		

て、教室参加年数が5年以上の人は運動習慣がある人が多いことから、介護予防教室の参加を継続することで運動習慣に繋がっているものと思われる。

次に社会活動については外出頻度、社会活動、人との関わりが多い状況であった。外出頻度と家族構成との関連において、外出頻度は夫婦二人が多く独居が少ないことから、外出や社会活動にはパートナーや仲間が必要であると考えられ、先行研究の親しい友人や仲間の数が社会活動と関連している¹⁶⁾という結果と一致していた。また、教室参加年数が5年以上で学習活動をしている人が多いことから、教室の参加目的の中に情報収集が含まれていたことも合わせて考えると教室参加継続により学習活動への意欲の維持が促されるものと考えられる。社会活動について、桂らは、社会活動が活発な高齢者は、外出等への誘いやスポーツおよび学習活動への活動参加意向が高い¹⁷⁾と報告しており、介護予防教室の参

加継続による新たな交流、レクリエーションや健康に関する講座の参加を通して人との関わりや仲間づくり、学習意欲の向上につながり、結果として社会活動につながるものと考えられた。

以上より、介護予防教室の効果は、参加継続を通して運動習慣や学習活動、人との関わり、社会活動に繋がり、その結果、フレイルの3つの側面である身体的、認知的、社会的フレイルの予防とともに健康的な生活の維持に繋がるものと考ええる。

謝辞

本研究にあたり、研究に参加、協力していただいた介護予防教室の参加者の皆様及び社会福祉法人致遠会サンハイツの職員の皆様、介護予防教室運営に関わるスタッフの皆様には厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 内閣府ホームページ 平成30年度版高齢社会白書. https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2018/zenbun/30pdf_index.html(2018年12月18日引用)
- 2) 西岡奈保, 田中紀子, 他: 介護予防としてトレーニングを行っている高齢者の身体機能の向上と栄養摂取状況について. 日本栄養・食糧学会誌. 2013; 66: 9-15.
- 3) 吉田祐子, 岩佐一, 他: 高齢者の継続的な運動習慣と抑うつとの関連. 精神神経学雑誌. 2017; 119: 221-226.
- 4) 厚生労働省ホームページ 健康づくりのための身体活動基準 2013. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple-att/2r9852000002xpqt.pdf> (2018年12月18日引用)
- 5) 老年医学会: 虚弱(フレイル)に関する日本老年医学会のステートメント. https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf (2018年12月18日引用)
- 6) 荒井秀典: フレイルの意義. 日老医誌. 2014; 51: 497-501.
- 7) Fried LP, Tangen CM, et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001; 56: 146-156.
- 8) Satake S, Shimada H, et al.: Prevalence of frailty among community-dwellers and outpatients in japan as defined by the Japanese version of the cardiovascular health study criteria. Geriatr Gerontol Int. 2017; 17: 2629-2634.
- 9) Yamada M, Arai H: Predictive value of frailty scores for healthy life expectancy in community-dwelling older Japanese adults. J Am Med Dir Assoc. 2015; 16: 7-11.
- 10) Auyeung TW, Lee JS, et al.: Physical frailty predicts future cognitive decline-a four-year prospective study in 2737 cognitively normal older adults. J Nutr Health Aging. 2011; 15: 690-694.
- 11) Samper-Ternent R, Al Snih S, et al.: Relationship between frailty and cognitive decline in older mexican americans. J Am Geriatr Soc. 2008; 56: 1845-1852.
- 12) Tsutsumimoto K, Doi T, et al.: Association of social frailty with both cognitive and physical deficits among older people. J Am Med Dir Assoc. 2017; 18: 603-607.
- 13) 井上彩乃, 田高悦子, 他: 地域在住高齢者における社会活動尺度の開発と信頼性・妥当性の検討. 地域看護学会誌. 2016; 19: 4-11.
- 14) 厚生労働省ホームページ 平成29年国民健康・栄養調査. https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189_00001.html(2018年12月25日引用)
- 15) 内田遼太, 佐藤恵理: 長崎県における健康成人の運動習慣の実態調査, 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. 長崎大学医学部保健学科理学療法専攻卒業論文. 2018; 13: 8-15.
- 16) 岡本秀明, 岡田進一, 他: 大都市居住高齢者の社会活動に関連する要因: 身体, 心理, 社会・環境的要因から. 日本公衛誌. 2006; 53: 504-515.
- 17) 桂理江子, 佐藤直由: 地域在住高齢者における社会活動の関連要因: 仙台市を事例として. 保健福祉学研究. 2017; 15: 1-10.

(指導教員 井口 茂)

低強度の筋収縮運動と温熱刺激の併用が 痛覚感受性および中枢性疼痛修飾系におよぼす影響

盛田日菜子

要旨

筋骨格系疼痛を有する対象者への理学療法介入では、運動療法を実施する前に温熱療法を併用することが多い。しかし、そのような介入方法が痛みに対して有効であるか否かについてはほとんど検討されていない。そこで、本研究では大腿四頭筋の圧痛閾値を痛覚感受性の指標として、また、痛みの時間的加重(Temporal Summation)を中枢性疼痛修飾系の指標として、低強度の筋収縮運動と温熱刺激の併用がそれらにおよぼす影響について検討した。その結果、いずれの指標とも実験期間を通して3群間に有意差は認められなかったが、各群における経時的变化をみると、大腿四頭筋の圧痛閾値は3群とも実験開始前と比較して、実験開始2週後以降は有意に上昇していた。また、痛みのTemporal Summationは、実験開始前と比べて減衰傾向にあった。以上の結果より、低強度の筋収縮運動と温熱刺激のいずれも痛覚感受性を低下させることが示唆されたが、それらを併用しても痛覚感受性や中枢性疼痛修飾系に対する相乗効果は得られないと推察される。

はじめに

痛みは主観的な感覚であり、理学療法において対象者の痛みを可能な限り客観的に評価することは、そのマネジメントを進めるうえで重要となる。従来、臨床や研究において痛みを評価する際には Visual analog scale や Numeric rating scale などが使用されてきたが、近年では、痛みを数値化する評価方法として定量的感覚検査(Quantitative Sensory Testing, 以下, QST)が用いられている。これには、スタティックQSTとダイナミックQSTがあり、前者は、皮膚に対する機械刺激や熱刺激、また、骨格筋に対する圧刺激など、単回の侵害刺激を加えた際の痛覚閾値や痛覚強度といった主観的な痛覚感受性を評価する方法である¹⁾。一方、後者は、熱刺激や圧刺激を反復して入力した際の反応を評価する方法であり、その一つに痛みの時間的加重(Temporal Summation, 以下, TS)がある。これは、熱刺激や圧刺激などの侵害刺激を反復して入力した際の痛覚強度の変化を評価するものであり、一般に、0.3Hz以上の頻度

で侵害刺激を反復的に入力すると、刺激回数の増加にしたがって疼痛強度が高まるような反応を示すことが知られている²⁾。このような反応は、一次侵害受容ニューロンを介して侵害刺激が繰り返し脊髄に入力されることで、脊髄後角において二次侵害受容ニューロンである広域値作動性ニューロンの興奮度が高まるウィンドアップ現象を反映していると考えられている。また、痛みの抑制経路である下行性疼痛抑制系が賦活化されると、前述のような痛覚強度の高まりが減少することも知られている³⁾。つまり、痛みのTSは脊髄における侵害刺激の処理、すなわち、中枢性疼痛修飾系を評価できるとされている。そして、疼痛医学領域では健常人⁴⁾や変形性膝関節症患者⁵⁾を対象にこれらの主観的な痛覚感受性や中枢性疼痛修飾系を指標として運動による疼痛軽減効果が報告されている。

一方、変形性膝関節症をはじめとした筋骨格系疼痛を有する患者に対する理学療法介入では、運動療法を実施する前のコンディショニングとして温熱療法が併用されることが多い。

前述したように、運動によって痛覚感受性が低下することや痛みの TS が減衰することは健常人^{4,5)}や変形性膝関節症患者⁶⁾を対象とした先行研究において明らかにされている。しかし、温熱療法や運動療法と温熱療法の併用が痛覚感受性や中枢性疼痛修飾系におよぼす影響についてはほとんど検討されておらず、広く臨床で実施されている運動療法と温熱療法の併用が痛みに有効であるか否かは明らかにされていない。

そこで本研究では、理学療法の臨床で広く行われている低強度の筋収縮運動と温熱刺激の併用が主観的な痛覚感受性ならびに中枢性疼痛修飾系におよぼす影響について、健常成人を対象として検討した。

対象と方法

1. 対象者

健常成人 28 名を対象とし、1) 8 週間の実験期間中、低強度の筋収縮運動のみを実施する群(以下、Exercise 群)、2) 実験期間中、温熱刺激のみを負荷する群(以下、Heat 群)、3) 実験期間中、筋収縮運動と温熱刺激を併用する群(以下、Exercise + Heat 群)の 3 群に無作為に振り分けた。なお、下肢の整形外科疾患の既往がある者、末梢神経障害を有する者、鎮痛薬や睡眠薬などを使用している者、定期的な運動習慣がある者は本研究の対象者から除外した。

2. 低強度筋収縮運動の実施方法

Exercise 群の対象者には、以下の方法にて低強度の筋収縮運動を実施した。股関節および膝関節 90°屈曲位の端座位とし、非利き脚の下腿遠位部を自作の筋力測定器に固定することで大腿四頭筋の等尺性筋収縮運動を実施した。運動強度は最大随意収縮の 30%とし、1 セット 30 回、1 日 3 セット、週 3 日の頻度で実施した。なお、運動強度を設定するための最大膝伸展筋力は、2 週毎にハンドヘルドダイナモメーターを用いて評価した。

3. 温熱刺激の負荷方法

Heat 群および Exercise + Heat 群の対象者への温熱負荷には、市販の電気式湿性ホットパック(フィットアンボ、丸央産業株式会社)を用いた。具体的には、対象者を背臥位とし、電気式湿性ホットパックで非利き脚の大腿部を覆うことで温熱刺激を負荷した。なお、大腿部以外からの熱放散を抑制するために下腿部はタオルで覆い、足部には靴下を着用した。温熱刺激の負荷時間は 60 分とし、週 3 回の頻度で実施した。なお、この予備実験として本方法での温熱刺激による皮膚温の変化について検討しており、その結果、温熱刺激開始後 10 分で約 38°C に達し、その後は緩やかに上昇し、開始 50 分後には 39.5°C に達していた。

4. 筋収縮運動と温熱刺激の併用方法

Exercise + Heat 群の対象者には以下の方法にて、筋収縮運動と温熱刺激を負荷した。まず、前述した方法にて温熱刺激を 30 分間負荷した後、大腿部の温熱刺激を負荷したまま状態で、筋収縮運動を実施した。筋収縮運動の実施方法は前述したとおりである。そして、温熱刺激は負荷開始から 60 分が経過した時点で終了した。筋収縮運動と温熱刺激の併用についても週 3 回の頻度で実施した。

5. 評価項目

1) 基本属性

各群の対象者の基本属性として、年齢、性別、身長、体重を測定した。なお、体重については、実験開始前および実験開始 2, 4, 8 週後に測定した。

2) 大腿四頭筋の圧痛閾値

大腿四頭筋の筋圧痛閾値の測定は、市販のデジタルフォースゲージ(RZ-100、アイコーエンジニアリング株式会社)を用いて実施した。具体的には、上前腸骨棘と膝蓋骨上縁を結ぶ直線上の遠位 1/4 の部位を刺激点とし、デジタルフォースゲージを垂直にあて、約 3 N/s の加速度で圧刺激を加えていき、対象者が痛みを感じた際の圧力値(N)を圧痛閾値とした。なお、測定は 3 回行い、その平均値を圧痛閾値として採用した。

3) 大腿四頭筋の圧痛強度

圧痛強度は、前述した方法で計測した圧痛閾値の120%の強度で圧刺激を加え際のVAS値を圧痛強度とした。なお、測定は3回実施し、その平均値を圧痛強度として採用した。

4) 痛みの Temporal Summation (TS)

膝蓋骨上縁と上前腸骨棘を結ぶ直線上の遠位1/4の部位を刺激点とし、各対象者の圧痛閾値の120%の強度でデジタルフォースゲージを垂直にあて、0.5 Hzの間隔、すなわち2秒に1回の頻度で圧刺激を連続10回加え、各刺激時の圧痛強度をVASにて評価した。そして、2回目以降の各回のVAS値から初回のVAS値の差し引いた値、すなわちVASの変化量を算出し、これらを合計した値をTS magnitudeと定義し、各評価時における群間比較ならびに群内における経時的変化の比較に用いた。

6. 統計学的解析

各群の性別、非利き足については χ^2 二乗検定を適用した。また、各評価時期における群間の比較には、一元配置分散分析を適用した。さらに、各群内における経時的変化の比較については反復測定分散分析を適用した。なお、すべて有意水準は5%未満とした。

結果

1. 実験開始前の各群の比較

実験開始時の各群の基本属性ならびに膝伸展筋力、圧痛閾値、圧痛強度を表1に示す。男女比、利き脚、身長、体重ともに3群間に有意差は認められなかったが、BMIについてはHeat群と比べてHeat + Exercise群は有意に高値を示した。また、膝伸展筋力、圧痛閾値、圧痛強度、TS magnitudeとも3群間に有意差は認められなかった。

2. 膝伸展筋力

各評価時における膝伸展筋力を体重で標準化して比較したところ、いずれの評価時においても3群間に有意差を認めなかった。また、各

群の経時的変化についても有意差は認められなかった(図1)。

3. 大腿四頭筋の圧痛閾値

各群の大腿四頭筋の圧痛閾値の経時的な変化をみると、3群とも実験開始前と比較して実験開始2, 4, 8週後はいずれも有意に高値を示した。ただ、実験開始2週目以降は実験期間の延長に伴う有意な上昇は認められなかった。また、各評価時において3群間に有意差は認められなかった。(図2)。

4. 大腿四頭筋の圧痛強度

各群の大腿四頭筋の圧痛強度の経時的な変化をみると、Heat群とExercise + Heat群では実験開始前と比べて実験開始4, 8週後で有意に高値を示し、Exercise群では実験開始8週後において有意に高値を示した。ただ、実験開始2週目以降は実験期間の延長に伴う有意な上昇は認められなかった。また、各評価時において3群間に有意差は認められなかった(図3)。

5. 痛みの Temporal Summation (TS)

各群の痛みのTSは、3群とも実験開始時と比較して、実験開始2, 4, 8週後とも減衰傾向にあった。次に、VAS値の変化量の合計であるmagnitudeを算出し、各群内で経時的な変化を検討したところ、有意差は認められなかった。また、各評価時において3群間に有意差は認められなかった(図4, 5)。

表1 実験開始時の各群の比較

	Exercise群	Heat群	Exercise+Heat群
年齢	21.5	21.1	22.1
性別(男/女)	3/5	5/5	6/4
非利き足(R/L)	0/8	0/10	2/8
身長(m)	161.0±9.0	167.7±11.2	169.1±8.1
体重(kg)	54.4±8.4	54.5±5.0	61.9±7.9
BMI(kg/m ²)	20.9±2.2	19.4±1.3	21.6±1.9 ^a
膝伸展筋力(体重比)	0.70±0.06	0.70±0.17	0.69±0.20
圧痛閾値(N)	33.3±15.9	30.6±13.4	32.8±8.8
圧痛強度(mm)	3.80±1.50	2.78±1.39	3.62±1.65
TS magnitude	8.74±4.97	7.15±3.70	9.06±3.89

平均値±標準偏差 a: vs Heat群, p < 0.05

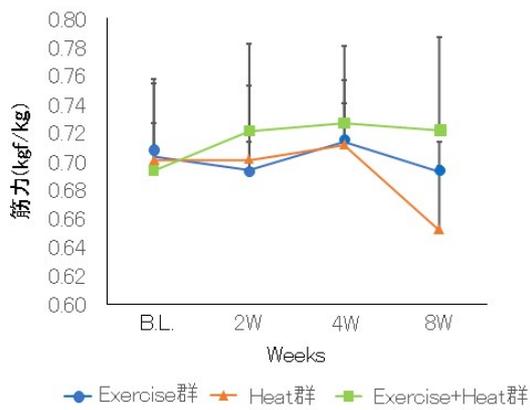


図1 膝伸展筋力
 平均値±標準誤差.

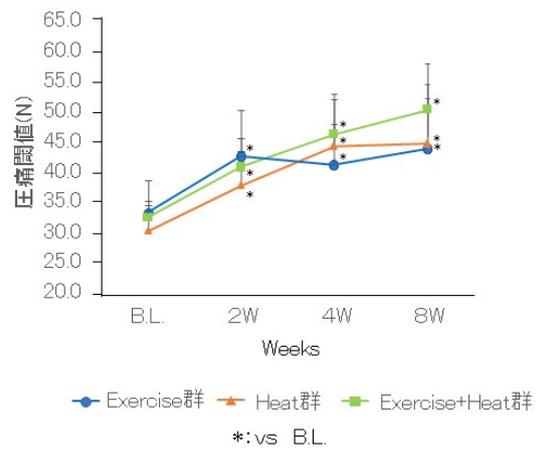


図2 大腿四頭筋の圧痛閾値
 平均値±標準誤差.
 *:vs B.L.

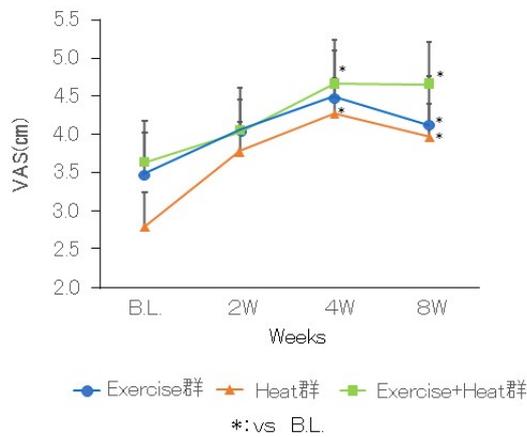


図3 大腿四頭筋の圧痛強度
 平均値±標準誤差.
 *:vs B.L.

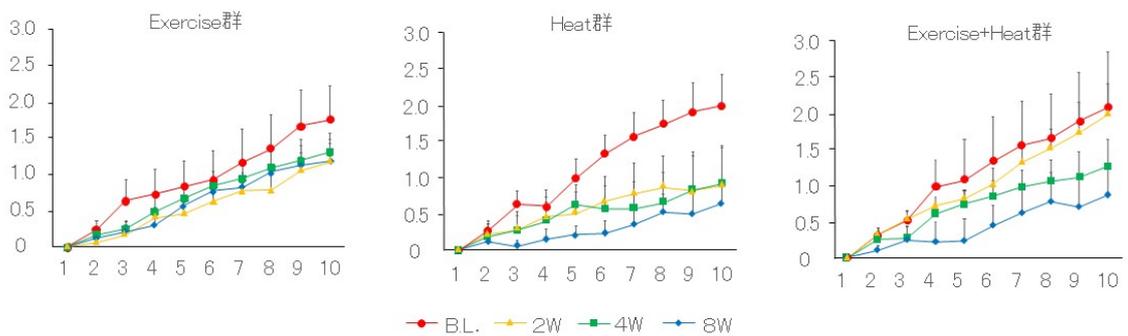


図4 Temporal Summation
 平均値±標準誤差.

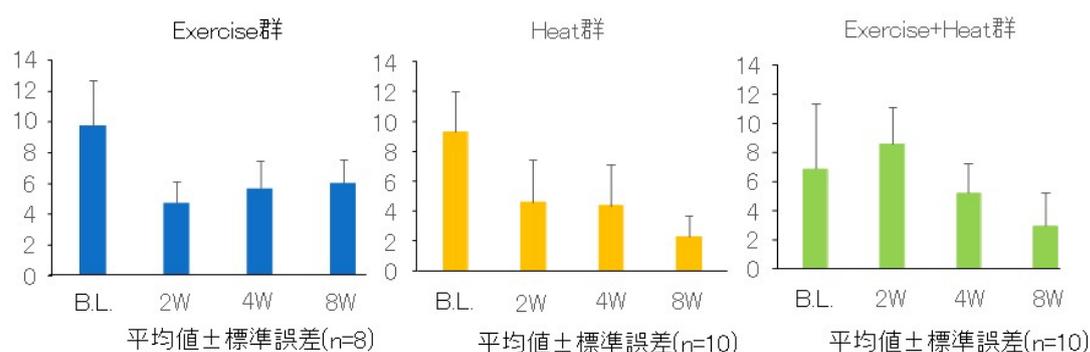


図 5 TS magnitude
平均値±標準誤差.

考察

理学療法の臨床では、筋骨格系疼痛を有する対象者への介入として、運動療法を実施する前に温熱療法を併用することが多い。ただ、そのような介入方法が痛みにおよぼす影響については、これまでほとんど検討されていない。そこで、本研究では、低強度の筋収縮運動と温熱刺激の併用が痛覚感受性および中枢性疼痛修飾系におよぼす影響について、健康成人を対象として検討した。

まず、実験開始時の各群の基本属性、圧痛閾値、圧痛強度、TS magnitude に有意差は認められなかったことから、本研究の実験開始時における各群の対象者の特性については同等であったといえる。また、低強度の筋収縮運動を負荷した Exercise 群および Heat + Exercise 群の膝伸筋筋力は、実験期間を通して経時的な変化が認められておらず、今回採用した条件での筋収縮運動は筋力増強効果がない低強度の運動であったことが確認された。

次に、痛覚感受性におよぼす影響についてみると、3 群ともに実験開始前と比べて実験開始 2 週目以降において有意な痛覚閾値の上昇が認められた。低強度の等尺性収縮運動による痛覚閾値の上昇は、多くの先行研究で報告されており、例えば、Vaegter ら⁵⁾の先行研究では、最大随意収縮の 30% の運動強度で大腿四頭筋の等尺性収縮運動を 3 分間実施すると、運動実施前の圧痛閾値と比較して運動実施直

後では約 20% 上昇し、運動終了 15 分後においても約 10% 上昇することが報告されている。本研究における Exercise 群の圧痛閾値は、実験開始前と比べて実験開始 2 週後では 28.5% 上昇しており、運動を継続したことで痛覚感受性が上昇したのではないかと考えられる。一方、Heat 群の結果より、温熱刺激を継続的に負荷するだけでも圧痛閾値が上昇する可能性が示唆された。一般に、温熱療法による痛みの軽減効果のメカニズムについては明らかにされていない点が多いが、血管拡張に伴う血流増加や筋リラクセーションが図られることで痛みの悪循環が断ち切られることが考えられている。実際、変形性膝関節症患者を対象とした Seto ら⁷⁾の先行研究では、湿性ホットパックのみを 2 週間継続して適用すると、VAS が低下することが示されている。しかし、本研究における対象者は痛みを有しない健康者であり、前述のようなメカニズムによって圧痛閾値が上昇した可能性は考えにくい。本研究で認められた Heat 群における圧痛閾値の上昇のメカニズムについては不明であり、今後の検討課題である。そして、Heat + Exercise 群においても Exercise 群、Heat 群と同様に圧痛閾値の上昇が認められたものの、他の 2 群と同程度だった。つまり、今回の結果からは低強度の筋収縮運動と温熱刺激の併用による痛覚感受性に対する相乗効果は乏しいと考えられる。

一方、圧痛強度について、実験開始前と比較して、Exercise 群では実験開始 8 週後にお

いて Heat 群と Exercise + Heat 群では実験開始 4 週後以降において圧痛強度の有意な上昇が認められた。本研究では、圧痛強度を評価する際には圧痛閾値の 120%の強度で圧刺激を加えている。そのため、圧痛強度は圧痛閾値の変動に依存する可能性が考えられ、各群の圧痛閾値の変化をみると、有意差を認めないものの経時的に上昇傾向にあり、これに伴い圧痛強度を測定する際の圧刺激が増加したことが影響しているのではないかと考えられる。

次に、中枢性疼痛修飾系におよぼす影響についてみると、TS magnitude は 3 群とも実験開始前と比べて実験開始後で有意差を認めず、また、実験開始後も各評価時において 3 群間で有意差は認められなかった。TS は反復して入力される侵害刺激に対する脊髄における反応性を示す現象であり、上行性の侵害刺激入力を増幅させる中枢性疼痛修飾系の機能を反映するとされている。つまり、今回の運動条件および温熱刺激の条件では中枢性疼痛修飾系への影響は少なく、それらを併用しても相乗効果は得られないものと推察される。最大随意収縮の 30%の運動強度で行う大腿四頭筋の等尺性収縮運動が圧刺激による痛みの TS におよぼす影響について検討した先行研究⁵⁾では、運動終了 15 分後に有意な TS の減衰を認めているものの、その変化量は運動実施前の 10%に満たない程度である。また、変形性膝関節症患者を対象とした Koltyn^ら⁸⁾の先行研究では、週 3 回の頻度で 12 週間運動療法を継続すると、圧刺激に対する痛みの TS が約 20%減衰している。これらの先行研究と本研究とは痛みの

TS の解析方法が異なるため直接的な比較はできないものの、本研究における各群の TS magnitude の変化をみると先行研究と同程度の減衰を示しているのではないかと考えられる。ただ、先行研究と比べて本研究における対象者は各群 10 人程度と少なく、このことが統計学的解析の結果に影響をおよぼしている可能性が考えられる。したがって、今後は各群の対象者数を増やし、再検討する必要がある。また、本研究では、いずれの介入も行わない対照群を設定しておらず、この点も本研究の限界であり、今後の検討課題である。

本研究の結果からは、低強度の筋収縮運動と温熱刺激を併用しても痛覚感受性や中枢性疼痛修飾系におよぼす影響は、それぞれを単独で実施した場合と大差ないと推察される。筋骨格系疼痛を有する患者では、身体活動量活動が低下することで不活動症候群を呈していることが少なくなく、運動療法を行う前のコンディショニングとして温熱療法が有効なケースもある。ただ、受動的な治療であり、患者が依存してしまう可能性もあるため、長期間にわたり漠然と温熱療法を併用することは避け、運動療法を主体として身体活動量を向上させるような介入を進める必要があると考えられる。

謝辞

今回の研究において、ご指導・ご協力いただいた長崎大学大学院医歯薬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) Kong TJ, Johnson KA, et al.: Test-Retest reliability of thermal temporal summation using an individualized protocol. PAIN. 2013; 79-88.
- 2) Price DD, Dubner R: Mechanisms of first and second pain in the peripheral and central nervous systems. J Invest Dermatol. 1977; 69:167-171.
- 3) Eide PK: Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. Eur J Pain. 2000; 4:5-15.
- 4) Vaegter H.B., Handberg G, et al.: Similarities between exercise-induced hypoalgesia and conditioned pain modulation in humans. PAIN. 2013; 155:158-168.
- 5) Vaegter H.B., Handberg G, et al.: Isometric exercises reduce temporal summation of pressure pain in

- humans. *Eur J Pain*. 2015; 19:973-983.
- 6) Henriksen M, Klokke L, et al.: Association of exercise therapy and reduction of pain sensitivity in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1836-1843.
 - 7) Seto H, Ikeda H, et al.: Effect of heat- and steam-generating sheet on daily activities of living in patients with osteoarthritis of the knee: randomized prospective study. *J Orthop Sci*. 2008; 13:187-191.
 - 8) Koltyn KF: Exercise-induced hypoalgesia and intensity of exercise. *Sports Med*. 2002; 32:477-87.
(指導教員:坂本 淳哉)

乳幼児のハイハイ動作における 運動学習の多様性に関する研究

山本晨平

要旨

本研究では、乳幼児のハイハイ動作において運動発達の多様性がみられるのか、また、ずり這いから四つ這い、歩行への移行期において乳幼児に共通のバリエーション数が存在するのかを検証した。対象はハイハイ時期にある乳幼児である。対象児ごとにハイハイ開始時期から独歩獲得まで1～2週間の間隔を空け継続して撮影を行い、動画をもとに動作のバリエーション数の変化を追った。その結果、バリエーション数が収束するケースや増加し続けるケースなどの様々な型がみられ、ハイハイ動作における多様性が示唆された。一方、ハイハイ動作の移行期におけるバリエーション数に規則性はみられなかったことから、移行期のバリエーション数においても多様性があることが示唆された。また同時に、ハイハイ動作の移行に必要な最低限のバリエーション数が存在する可能性や、逆に、ハイハイ動作のバリエーション数獲得は必要ではないかもしれないという可能性が示唆された。

I. はじめに

ヒトの運動発達過程における中枢神経系の発達論¹⁾に基づくと、胎児期では、受精後17週時点において大脳での神経細胞の産出が完了に近づき、大脳の神経細胞数はこの時期に最大となる。これ以降は生涯を通じて減少していくが、新生児では、脳の細胞数はすでに成人とほぼ等しい。しかしながら、新生児の脳の重量は成人に比べて約1/3～1/4と小さく、成人のような運動行動は不可能である。これは脳の神経発達(脳内ネットワーク)が未熟だからだといえる。そもそも神経発達とは主に2つの要素から構成されている。1つは神経の髄鞘化(ミエリン化)であり、これは20歳頃まで続く。もう一つはシナプス形成で、これは1～3歳頃まで増加し、過剰なシナプス密度となった後に減少していく。Edelman²⁾の神経細胞群選択説(The Neuronal Group Selection Theory: NGST)では、脳内での莫大なシナプス形成後、必要な神経回路が選択され総数が減少していく過程を伴うとしている。つまり、出生後、一時的に増加した脳内ネットワークのうち、不必要なネットワークが削除されていく(刈り込み)ことで、より目的に応じた運動が可能となってくる。ま

た、NGSTによると、この神経ネットワークが削除される過程に対して強く影響を与えるのが乳幼児の周囲の環境である。そのため、乳幼児の運動発達には「多様性」がみられる。Minja³⁾は「運動発達とは、移行の段階を伴った非直線的なプロセスであり、多くの因子の影響を受ける。その因子は児の持つ内在的な特徴から、住宅環境、児に多くの経験を与える保護者の存在、おもちゃの存在などまで多岐にわたる。」と述べている。またKeilaら⁴⁾は「乳幼児の運動発達には家族構成やホームアフォーダンスだけでなく、母体の健康要因(うつ病や社会的暴力、栄養状態)なども関与する」と述べている。これらの先行研究は乳幼児の運動発達における多様性を示唆している。

これまで当研究室では乳幼児のハイハイ動作について研究を進めてきた。ハイハイ動作は乳幼児が歩行獲得以前に身につける移動手段で、ずり這いから四つ這いへと移行するにつれ重心は高くなり、支持面積は減少する。また上下肢の体重支持と体重移動が同時に起こり、相反性の肢運動や上下肢の対角線上の同時運動が起こり始める。すなわち、ハイハイ動作とは、運動学

習が非常に盛んに行われる動作である。ハイハイ動作に関する先行研究では Adolph ら⁵⁾や Yang ら⁶⁾などにより、ハイハイ動作の四肢の動きのパターンやタイミングに関する研究が多くなされてきた。しかし今回の研究テーマである「多様性」という観点からハイハイ動作を検証した研究はほとんど報告されていない。そこで我々は「乳幼児のハイハイ動作においても多様性がみられるのではないか」という仮説を立てた。

また、運動発達の多様性を検証するにあたって必要なのが“バリエーション”という概念である。バリエーションとは「乳幼児が実際に使っている動きの数でありレパートリー(乳幼児が生まれつき持っている動きや経験をもとに蓄積されていく内在的なもの)の中から適切と思われる動きを選択し、時には偶発的な動きから新たに生み出していく外在的なもの」と定義されている。Mijna⁷⁾は、「非定型発達児では、バリエーション数やレパートリー数が脳内の何らかの異常によって制限されるため、定型発達児と同様の運動発達が困難になる」と述べている。さらに、乳幼児期から動作のレパートリー数、バリエーション数を調べていくことが非定型発達児の早期発見につながるという可能性を示唆している。そこで我々は、ハイハイ動作において「ずり這いから四つ這い、歩行への移行にはある一定のバリエーション数の獲得が必要なのではないか」という仮説を立てた。

そこで本研究では、ハイハイ時期の乳幼児を対象に、ハイハイ動作においても多様性がみられるのか、また、ずり這いから四つ這い、歩行への移行に必要なバリエーション数を検証することを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対象

本研究の目的・方法を説明し、研究への協力に保護者の同意を得られた A 市内の保育園に通う月齢 8 か月から 1 歳 3 か月の乳幼児で、特に整形外科的・神経学的な疾患を指摘されていない 29 名を対象とした。

2. 方法

IP カメラ 6 台を用いて前後左右と上方の 6 方向から同時にハイハイ動作を撮影した。撮影は 1

～2 週間の間隔を空け、研究参加への同意が得られてから独歩獲得まで継続して実施した。動画編集では、対象児が、左(または右)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みられ、再び左(または右)上肢が床から離れるまでを 1 サイクルとして、毎回 10 サイクル前後を動画に収めて編集した(図 1 参照)。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)」⁸⁾を用いて動作をコード化した(図 2 参照)。そして各体節(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)の出現回数を集積し、日齢でのバリエーション数の推移と乳幼児間での比較を行った。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に加算する形をとり、バリエーション数(バリエーションの種類の数)の蓄積の推移を追った(図 3 参照)。



図1 動画撮影・編集の流れ

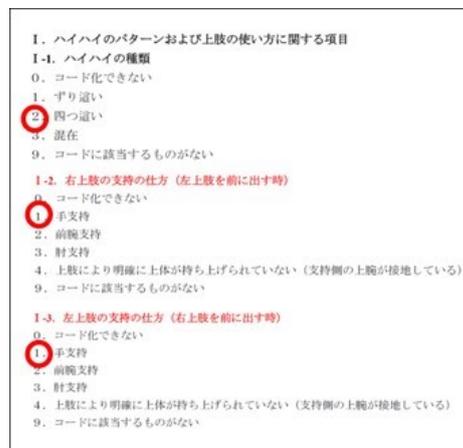


図2 動画分析(コード化)の流れ

上図は上肢における動作評価の例(一部抜粋)。

例えば、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。

図 4-1,4-2 に全 12 ケースの変化を示す。縦軸がバリエーション数、横軸が日齢であり、目盛りは全例共通となるようにグラフ化した。撮影開始は同意が得られた時点であったため、すでに四つ這いを開始している対象もいた。一方、1 例は四つ這いを経ずに独歩に至った。四つ這いへの移行時期、独歩の開始時期には個人差が大きかった。

グラフの形状を見ると、case8 のようにバリエーション数が収束する型、case10 のようにバリエーション数が一度収束して再び増加する型、case27 のようにバリエーション数が曲線を描くように増加する型、case28 のようにバリエーション数が増加し続ける型など各対象児によって多様な変化が見られた

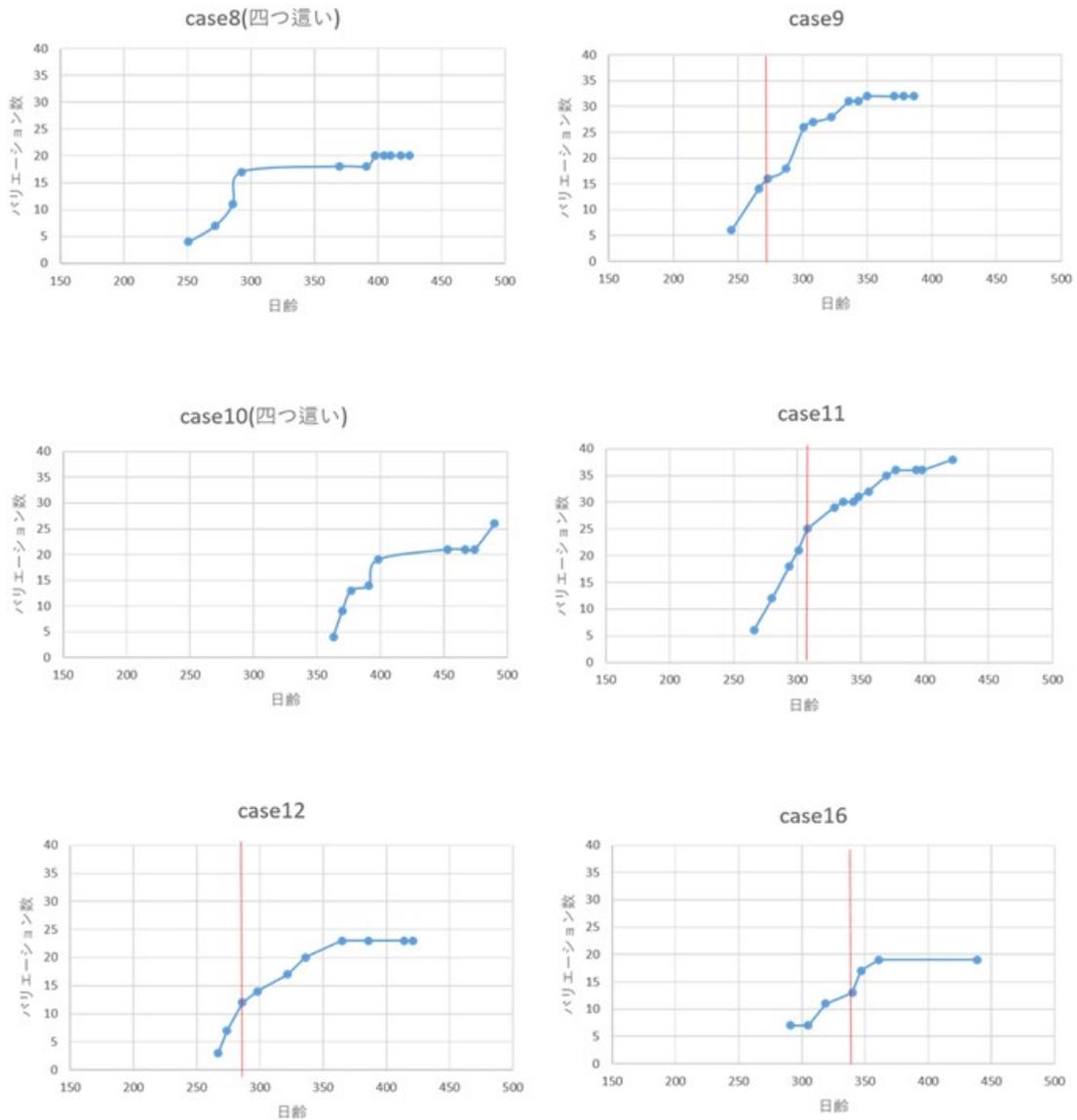


図 4-1

※グラフの縦線はずり這いから四つ這いへの移行時点を指す。

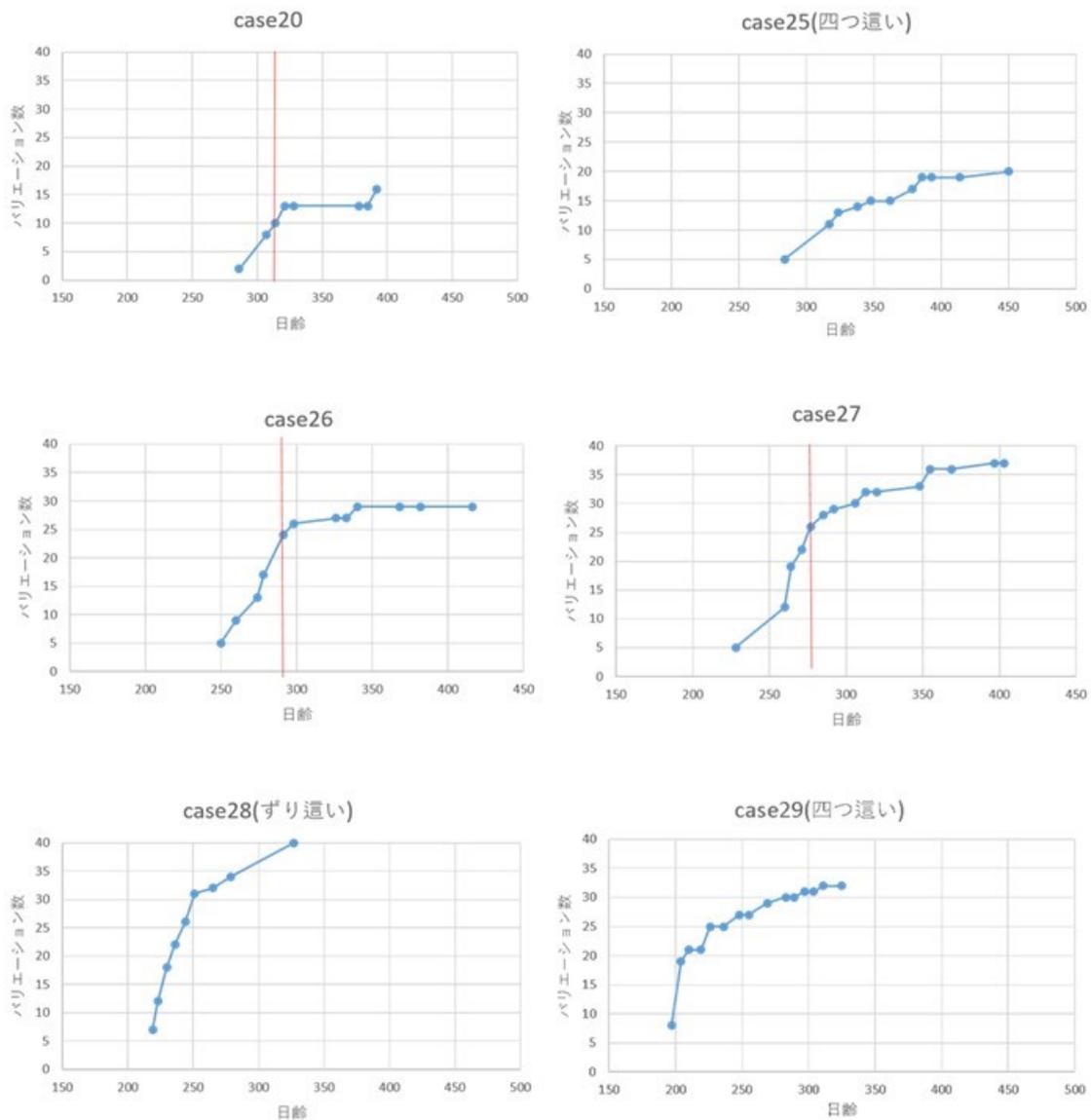


図 4-2

※グラフの縦線はずり這いから四つ這いへの移行時点を指す。

IV. 考察

本研究における対象児の歩行移行時点の日齢は最も遅かったもので 490 日であり、これは定型発達児の独歩獲得時期(1 歳~1 歳 3 か月頃)にはほぼ一致する。⁹⁾そのため、本時点ではすべての対象児は発達に問題がないと考えられる。

対象児によって日齢でのバリエーション数にばらつきがあり、バリエーション数が収束するケースもあれば、増加し続けるケースもみられた。

運動発達の過程には 2 つの相, Primary と

Secondary, がある。Primary では、自発的な運動によって求心性の情報を取り入れ、それに基づき神経系の探索的活動(形成)が促進される。

Primary から Secondary に移ると、行動や経験によって生み出された求心性情報を使い、シナプスの強度を修正し始め、状況に適した運動行動を行うようになる。Greenough WT ら¹⁰⁾によると、この Primary から Secondary への移行時期は各動作(機能特異)によって異なり、Secondary の相は個人に特有の試行錯誤を伴った活動経験に基

づく」とされる。したがって、本研究でみられたハイハイ動作におけるバリエーション数の多様な変化は、運動発達における多様性、特に児の運動発達が環境からの影響を強く受けている可能性が示唆された。

また、「ずり這いから四つ這い、歩行への移行にはある一定のバリエーション数の獲得が必要なのではないか」という仮説に対しては、これらの移行時点におけるバリエーション数のいずれにおいても規則性は見られなかった。このことから、ハイハイ動作の移行期(ずり這いから四つ這い、歩行)のバリエーション数においても多様性があることが示された。また同時に、ハイハイ動作の移行に必要な最低限のバリエーション数が存在する可能性も示唆された。したがってずり這いから四つ這い、歩行への移行に必要なバリエーション数はそれぞれ 10(case20)、16(case20)に近い値である可能性がある。一方で、case20 では歩行への移行時のバリエーション数が最小値 16 を示したにも関わらず、独歩獲得時の日齢は 392 日と平均値より小さい値を示した。このことから、「ずり這いから四つ這い、歩行への移行にはある一定のバリエーション数の獲得が必要」という仮説は誤っている可能性もあり、明確な結論は得られなかった。

引用文献:

- 1)脳科学メディア:脳の進化の 5 億年, 発達の 38 週間, 成長の 80 年.
<http://japan-brain-science.com/archives/112> (2018 年 3 月 22 日引用)
- 2) Edelman GM: Neural Darwinism. The Theory of Neuronal Group Selection. Oxford University Press. Oxford, 1989.
- 3) Mijna Hadders-Algra: Variation and Variability: Key Words in Human Motor Development. Phys Ther. 2010; 90: 1823-1837.
- 4) Keila RG Pereira, Nadia C, Valentini, et al.: Brazilian infant motor and cognitive development: Longitudinal influence of risk factors. Pediat Int. 2016; 58: 1297-1306.
- 5) Adolph K E, Vereijken B, et al.: Learning to Crawl. Child Development. 1998; 69: 1299-1312.
- 6) Yang JF, Patrick SK, et al.: Developmental constraints of quadrupedal coordination across crawling styles in human infants. J Neurophysiol. 2012; 107: 3050-61.
- 7) Mijna Hadders-Algra: The neuronal group selection theory promising principles for understanding and treating developmental motor disorders. Dev Med Child Neurol. 2000; 42: 707-15.
- 8) 鶴崎俊哉, 寺尾瞳: ハイハイ動作分析基準の開発と検証. Rigakuryoho Kagaku. 2017; 32: 323-328.
- 9) 森岡周: 発達を学ぶ～人間発達学レクチャー株式会社. 協同医書出版社, 東京都, 2015, pp.41.
- 10) Greenough WT, Black JE, et al.: Experience and brain development. Child Dev. 1987; 58: 539-59.

(指導教員 鶴崎俊哉)

また case28 については、全ケース中で唯一ずり這いのみを示し、独歩獲得時のバリエーション数が最大値 40 を示した。またバリエーション数は収束することなく独歩獲得に至っており、その移行期も比較的早かった。これは case28 が、他ケースに比べて早い時期にバリエーションを表出する能力を発揮したが、そこから適切なバリエーションを選択する能力 (Variability) に乏しかった可能性があると考えられる。しかしこれはあくまで推論であるため、今後は、これらの多様性が対象児の将来的な運動発達にどう関係していくのかを検証していく必要がある。そして本研究で示唆された環境因子(住宅環境や家族構成など)の重要性についても十分に配慮しつつ、今後も経年的に追跡していく必要があると考える。また、本研究では対象数が少なかつたため、今後は対象数の増加を図ることが必要である。

謝辞:

動画撮影にあたっては、ご協力をいただきました乳幼児とその保護者様、保育園のスタッフの皆さま、分析に当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。