
卒業研究論文集

第 15 卷

ANNUAL REPORTS OF GRADUATION THESES

Vol. 15

長崎大学医学部保健学科

理学療法学専攻 15 期生

2019 年

卒業研究論文集 第15巻 2019年

目次

卒業研究論文

ラット変形性膝関節症モデルに対する電気刺激誘発性筋収縮運動が 組織学的な病態におよぼす影響戸来 柁人・宮原祥汰	1
弾性ストッキングが高強度歩行運動中および運動後回復過程の呼吸循環反応に与える影響岩本昂樹・荻原清菜・樋口陽美	7
運動が化学療法誘因性末梢神経障害モデルラットに及ぼす影響上村 心・友田亮平	15
関節リウマチ患者と変形性関節症患者の超音波画像による比較越川翔太・友岡佑太	23
介護予防教室参加者の継続年数別運動機能の推移 ー女性高齢者を中心とした運動機能の推移ー出口大智, 中野隆一	30
少年野球選手の肘関節痛に関わる因子 ー野球肘検診データによる解析ー西山裕太・吉海真希	37
筋線維萎縮ならびに筋性拘縮に対するベルト電極式骨格筋電気刺激法の効果町田 響・吉村萌華	44
乳幼児の四つ這い ー期間と動作の関連ー水田良実・吉田祐来	50
臨床応用を目指した歩行時の筋力の推定法 ー筋電図, モーションセンサーを用いてー三宅明日香	56
早期および末期変形性膝関節症の痛みに対する大腿四頭筋の筋収縮運動の効果 ーラット変形性膝関節症モデルを用いた基礎的検討ー本川智子	62

ラット変形性膝関節症モデルに対する電気刺激誘発性筋収縮運動が 組織学的な病態におよぼす影響

戸来 柁人・宮原 祥汰

要旨

変形性膝関節症（以下、膝 OA）モデル動物を用いた先行研究では、トレッドミル運動によって生じる関節へのメカニカルストレスは関節軟骨や軟骨下骨の変性を抑制することが明らかにされている。一方、臨床では大腿四頭筋の筋収縮運動が広く実践されているが、膝 OA の関節軟骨や軟骨下骨の変性や滑膜炎に対する影響については明らかにされていない。そこで、本研究では、ラット変形性膝関節症モデルに対する電気刺激誘発性筋収縮運動が組織学的な病態におよぼす影響について検討した。その結果、関節軟骨および軟骨下骨の変性は運動介入の有無に関わらず同程度に進行していたが、筋収縮運動を負荷した群では滑膜における単位面積あたりのマクロファージ数は有意に減少していた。これらの結果から、膝 OA 患者に対して大腿四頭筋の筋収縮運動を負荷すると滑膜炎を軽減できる可能性が示唆された。

はじめに

国際変形性関節症学会（Osteoarthritis Research Society International）の診療ガイドライン¹⁾をはじめとした世界各国の変形性膝関節症診療ガイドラインでは、運動療法は膝 OA に対する非薬物療法の第一選択治療として推奨されており、臨床では、有酸素運動や筋収縮運動が実践されている。先行研究では、膝関節の内側半月板切除術が適用となった患者が運動療法を 4 週間実践すると、関節軟骨におけるグリコサミングリカン量が増加することが報告されている²⁾。また、膝 OA モデル動物や培養組織を用いた基礎研究においても運動が関節軟骨の保護作用を有することが明らかにされている。具体的には、Chen ら³⁾は、ラット膝 OA モデルの発症後から中等度のトレッドミル運動を負荷すると、関節軟骨の組織学的な変性の進行を抑制する効果が得られることを報告している。また、Holyoak ら⁴⁾は、筋力の影響を除くため、ラット膝 OA モデル発症後から運動を模した周期的な機械刺激を関節軟骨に負荷すると、関節軟骨の変性が抑制されることを明らかにしている。そして、Iijima ら⁵⁾によると、ラット膝 OA モデルに対してトレッドミル歩行を負荷すると軟骨下骨における骨嚢胞の発生が抑

制されるという。これに対して、関節軟骨に過度の機械刺激が加わると、関節軟骨や軟骨下骨の変性を進行させてしまうことも明らかにされている⁶⁾。これらの知見から、運動によって関節軟骨に適度な機械刺激が加わると関節軟骨や軟骨下骨の変性が抑制されると考えられる。

一方、臨床では膝 OA に対する運動療法として下肢伸展位挙上運動（SLR）や膝伸展運動による大腿四頭筋の筋収縮運動が広く実践されている。そして、本邦における多施設共同研究⁷⁾では、8 週間大腿四頭筋の筋収縮運動を継続すると非ステロイド性消炎鎮痛剤と同等の鎮痛効果が得られることが明らかにされており、このような運動が膝 OA の組織学的な病態に何らかの好影響をおよぼしているのではないかと考えられている。しかしながら、このような運動が膝 OA の組織学的な病態にどのような影響をおよぼすかについてはこれまで明らかにされていない。また、前述の先行研究の多くが関節軟骨や軟骨下骨の変性に焦点をあてているが、膝 OA の主要な組織学的な病態の 1 つである滑膜炎におよぼす影響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、ラット膝 OA モデルを用いて、臨床で広く実践されている膝関節伸展運動による大腿四頭筋訓練を電気刺激誘発性筋収

縮運動でシミュレーションし、大腿四頭筋の筋収縮運動が膝 OA の組織学的な病態におよぼす影響について検討した。

材料と方法

1. 実験動物

実験には7週齢のWistar系雄性ラット14匹を用い、これらを無作為に1)8%モノヨード酢酸(Mono-iodoacetic acid, 以下, MIA)溶液25 μ Lを右膝関節腔内に投与し、膝OAを惹起させた後、32日間通常飼育するOA群(n=5)、2)同様の方法にて右膝関節に膝OAを惹起させた後、膝関節伸展運動を負荷する運動群(n=4)、3)MIA投与の擬似処置として生理食塩水を投与した後、32日間飼育する擬似処置群(n=5)に振り分けた。なお、本研究は長崎大学動物実験委員会で承認を受けた後、同委員会が定める動物実験指針に準じ、長崎大学先端生命科学研究所支援センター・動物実験施設で実施した。(承認番号:1808091472)

2. 膝OAモデルの作成方法

OA群および運動群の各ラットに対しては、3種混合麻酔薬(塩酸メドミジン0.375mg/kg, ミタゾラム2mg/kg, 酒石酸ブトルファンール2.5mg/kg)を腹腔内へ投与して麻酔した後、30ゲージの注射針(NIPRO社)を膝蓋靭帯の直上に刺入し8%MIA溶液25 μ Lを右膝関節腔内に投与した。なお、擬似処置群の各ラットに対しては、同様の手順で生理食塩水を右膝関節腔内に投与した。

3. 膝関節の伸展運動の実施方法

本研究において採用した膝OAモデルは、先行研究に準じており、Oritaら⁸⁾の報告ではMIA投与後4日目から足底の痛覚閾値が低下することが報告されている。また、Hoshinoら⁹⁾の先行研究では、MIA投与後5日目の組織学的所見が早期膝OAに相当するとされている。これらの知見を参考にして、運動群に対する運動介入はMIA投与後5日目から開始した。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を行った後、低周波治療器トリオ300(伊藤超短波社)を用い、刺激周波数50Hz、パルス幅250 μ sec、刺激

強度2~3mAの条件で、大腿四頭筋を2秒間収縮、4秒間弛緩させることで膝関節伸展運動を誘発した。そして、1日20分、週5回の頻度で4週間継続した。

4. 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後に、通法のパラフィン包埋を行った。

5. 組織学的検索

各群の個体について、5 μ m厚の前額断薄切切片を作成し、トルイジンブルー染色に供した。そして、光学顕微鏡下にて観察し、Gerwinら¹⁰⁾の先行研究で示されている組織学的評価スコアに基づいて、関節軟骨および軟骨下骨の変性を評価した。

6. 免疫組織化学的検索

滑膜炎の動態を評価するため、抗CD68抗体を用いてマクロファージに対する免疫組織化学的染色を実施した。そして、内側および外側関節包を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。その後、各画像における滑膜内膜を含む100 μ mの範囲内を検索対象として陽性細胞数と面積を計測し、1mm²当たりの陽性細胞数を算出し、各群で比較・検討した。

7. 統計処理

関節軟骨および軟骨下骨の組織学的評価スコアの比較には、Kruskal-Wallis検定を適用した。また、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Bonferroni法を適用した。なお、全ての統計手法とも有意水準は5%未満とした。

結果

1. 組織学的所見ならびに組織学的評価スコア

関節軟骨について、擬似処置群では脛骨と大腿骨においてトルイジンブルーに濃染した正常な関節軟骨が認められた。一方、OA群および運動群では、脛骨の関節軟骨の消失や著しい染色性の低下が認められ、また、大腿骨においても関節軟骨の菲薄化や染色性の低下が認められた(図1)。

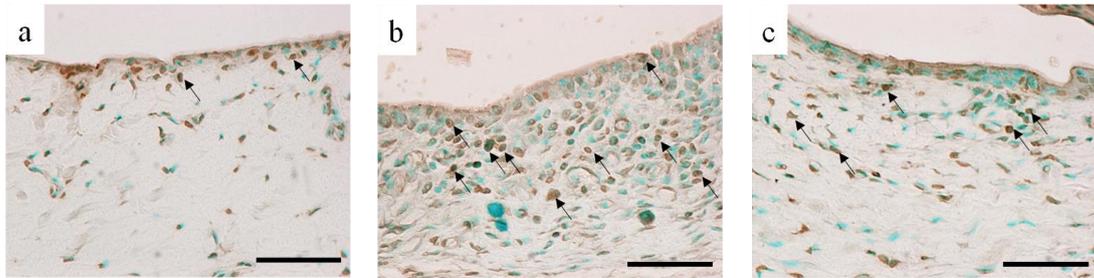
次に、軟骨下骨について、擬似処置群では、骨基質内に骨細胞が散在する骨組織と球形の骨髄細胞が満たす骨髄腔が観察された。一方、OA群および運動群では、軟骨下骨の損傷を示す代償的な軟骨過形成や骨髄腔における線維芽細胞様の紡錘形細胞の集積が認められた(図2)。

そして、これらの所見を組織学的評価スコアに

基づいて評価したところ、関節軟骨および軟骨下骨のいずれも、OA群、運動群は擬似処置群と比べて有意に高値を示し、この2群間に有意差は認められなかった(図3)。

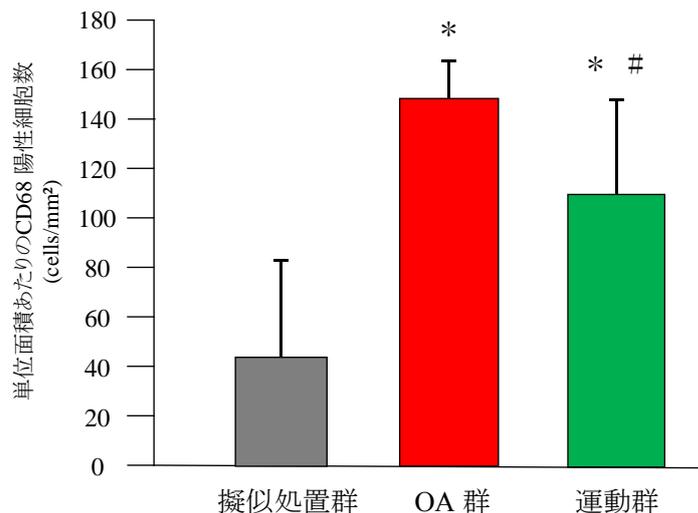
2. 滑膜における単位面積あたりのマクロファージ数

擬似処置群の染色像では、滑膜表層に褐色の陽性反応を呈するCD68陽性細胞が散在する所見が認められた。これに対して、OA群では、滑膜表層から滑膜下層にCD68陽性細胞が多く認められた。一方、運動群においても滑膜表層から滑膜下層に陽性細胞が認められたが、その程度はOA群と比べて少ない所見であった(図4)。そして、各群の単位面積あたりのCD68陽性細胞数を比較すると、OA群および運動群は、擬



a: 擬似処置群, b: OA群, c: 運動群. bar=50 μ m. 矢印: CD68陽性細胞.

図4 抗CD68抗体に対する免疫染色像



*: 擬似処置群との有意差. #: OA群との有意差. p<0.05

図5 滑膜における単位面積あたりのCD68陽性細胞数

似処置群と比べて有意に高値を示し、運動群は OA 群と比べて有意に低値を示した(図 5)。

考察

本研究では、ラット膝 OA モデルを用いて、早期から負荷する膝伸展運動が膝 OA の病態におよぼす影響について検討した。

まず、組織学的検索の結果、OA 群では関節軟骨の消失や関節軟骨の細胞外基質の減少を示す染色性の低下といった、末期膝 OA 患者にみられる組織学的所見と同様の所見が観察された。また、軟骨下骨においては軟骨過形成や骨髓腔における線維芽細胞様の紡錘形の細胞の浸潤が認められた。一方、運動群においても OA 群と同様の組織学的変化が関節軟骨や軟骨下骨において認められ、それぞれの組織学的評価スコアは 2 群間に有意差を認めなかった。これらの結果より、今回の条件で膝伸展運動を負荷しても、関節軟骨や軟骨下骨の変性を抑制できない可能性が示唆された。前述したように、膝 OA の動物モデルに対して発症後からトレッドミル運動を負荷すると関節軟骨や軟骨下骨の変性の進行が抑制されることが報告されている。そして、このメカニズムには、軟骨細胞の細胞膜に存在するメカノレセプターを介して生物学的応答を惹起することが関与しているとされている¹¹⁾。実際、培養軟骨様組織に対して間歇的な圧刺激を負荷すると、細胞外基質の分解酵素である ADAMTS5 の遺伝子発現が抑制されることが報告されている¹²⁾。また、外傷性膝 OA モデルに対してトレッドミル運動を負荷すると軟骨細胞において Bone morphogenetic protein (BMP) の発現が増加し、これは軟骨保護作用を有することが明らかにされている¹³⁾。つまり、運動を実施することで軟骨細胞に適度な機械刺激が加わり、種々の細胞応答が惹起され、関節軟骨の変性が抑制されると考えられる。しかし、本研究で採用した膝 OA モデルラットでは、解糖系酵素阻害剤である MIA 投与によって軟骨細胞のアポトーシスを誘導されるため、膝伸展運動を負荷しても前述のような細胞応答が得られず、その結果、関節軟骨の変性やそれに続く軟骨下骨の変性を抑制でき

なかった可能性が考えられる。

次に、単位面積あたりの CD68 陽性細胞数について、OA 群と運動群は擬似処置群と比べて有意に高値を示し、この 2 群を比較すると、運動群は OA 群に比べて有意に低値を示した。このことから、膝 OA の早期から膝伸展運動を負荷すると滑膜におけるマクロファージの減少、すなわち滑膜炎を軽減できる可能性が示唆された。Ishikawa ら¹⁴⁾の先行研究では、ラット急性膝関節炎モデルの発症後早期から膝伸展運動を負荷すると滑膜におけるマクロファージ数の減少が認められ、滑膜炎に早期に軽減される可能性があることが報告されている。また、Castrogiovanni ら¹⁵⁾の先行研究では、前十字靭帯切断によって誘発した膝 OA モデルラットに低強度のトレッドミル走行を負荷すると、滑膜細胞において抗炎症性サイトカインである IL-10 の発現が増加することが明らかにされている。そして、Chen ら¹⁶⁾によると、抗炎症性サイトカインである IL-10 は、組織の炎症に際してマクロファージの遊走を促進する monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 や炎症性サイトカインである IL-1 β の産生を抑制し、炎症を軽減させるという。これらの知見を参考にすると、膝 OA 発症後に膝伸展運動を負荷すると滑膜細胞において IL-10 の発現が増加し、その作用によって MCP-1 の産生が抑制されることで滑膜におけるマクロファージの集積が抑制されるのではないかと考えられる。ただ、これらの点については本研究では検討できておらず、今後の検討課題である。

謝辞

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

参考文献

- 1) McAlindon TE, Bannuru RR, et al.: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22: 363-388.
- 2) Roos EM, Dahlberg L.: Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 3507-3514.
- 3) Chen L, Lou Y, et al.: Treadmill and wheel exercise protect against JNK/NF- κ B induced inflammation in experimental models of knee osteoarthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 291: 32334-4.
- 4) Holyoak DT, Chlebek C, et al.: Low-level cyclic tibial compression attenuates early osteoarthritis progression after joint injury in mice. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27: 1526-1536.
- 5) Iijima H, Aoyama T, et al.: Effects of short-term gentle treadmill walking on subchondral bone in a rat model of instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23: 1563-1574.
- 6) Galois L, Etienne S, et al.: Dose-response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 12: 779-786.
- 7) Doi T, Akai M, et al.: Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008; 87: 258-269.
- 8) Orita S, Ishikawa T, et al.: Pain-related sensory innervation in monoiodoacetate-induced osteoarthritis in rat knees that gradually develops neuronal injury in addition to inflammatory pain. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 134.
- 9) Hoshino T, Tsuji K, et al.: Persistent synovial inflammation plays important roles in persistent pain development in the rat knee before cartilage degradation reaches the subchondral bone. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018; 19: 291.
- 10) Gerwin N, Bendele AM, et al.: The OARSI histopathology initiative-recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rat. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 Suppl 3: S24-S34.
- 11) Dunn SL, Olmedo ML, et al.: Mechanotransduction: Relevance to Physical Therapist Practice-Understanding Our Ability to Affect Genetic Expression Through Mechanical Forces. *Phys Ther*. 2016; 96: 712-721.
- 12) Christopher J, Holly A, et al.: TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111: 1316-1321.
- 13) Iijima H, Ito A, et al.: Physiological exercise loading suppresses post-traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25: 964-975.
- 14) Ishikawa K, Kajiwara Y, et al.: Low-intensity muscle contraction exercise following the onset of arthritis improves hyperalgesia via reduction of joint inflammation and central sensitization in the spinal cord in a rat model. *Neurosci Lett*. 2019; 706: 18-23.
- 15) Castrogiovanni P, Rosa M.D., et al.: Moderate Physical Activity as a Prevention Method for Knee Osteoarthritis and the Role of Synoviocytes as Biological Key. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 511.
- 16) Chen S, Chen B, et al.: IL-33/ST2-mediated inflammation in macrophages is directly abrogated by IL-10 during rheumatoid arthritis. *Oncotarget*. 2017; 8: 32407-32418.

(指導教員:坂本淳哉)

弾性ストッキングが高強度歩行運動中および 運動後回復過程の呼吸循環反応に与える影響

岩本昂樹・荻原清菜・樋口陽美

要旨

本研究の目的は、弾性ストッキングの着用が高強度歩行運動中および運動後回復過程の呼吸循環反応、呼吸困難、下肢疲労に及ぼす影響とともに、性差による相違を検討することである。若年健康者 20 名を対象に、弾性ストッキング着用と非着用の 2 条件で 80% 最高酸素摂取量に相当する高強度定常負荷歩行運動を実施した。呼吸困難、下肢疲労、血圧、心拍数、呼気ガス分析から得られる各種指標を測定し、運動時および回復時への影響や男女別の相違を比較した。結果、弾性ストッキングの着用により運動時では、心拍数が有意に低値を、回復時では心拍数が有意に低値、死腔換気率が有意に高値を示した。男女別では、女性のみ弾性ストッキングの着用により運動時の 1 回換気量が有意に高値を、心拍数、呼吸数が有意に低値を示した。以上より、高強度運動時における弾性ストッキングの着用は、呼吸循環系へのストレスの軽減に寄与し、運動療法の補助的手段になり得る可能性が示唆された。

目的

呼吸器および循環器疾患に対する運動療法の有効性は、強いエビデンスをもって確立されている。特に高強度トレーニングは、低強度と比較して生理学的効果が高いが、重症例や症状の強い症例では、実施困難であることが少なくない。最近、酸素投与や機械的換気補助、弾性ストッキングの着用など、運動負荷に対する呼吸・循環系のストレスを軽減するための補助的手段の併用が試みられている。中でも、弾性ストッキングは簡便な方法であり、臨床において広い適用が期待できる。

弾性ストッキングは、一般的に術後の深部静脈血栓症の予防や下肢静脈瘤、浮腫の軽減を目的として使用されている。その効果として、圧迫により筋ポンプ作用が補助され、静脈還流量の増加やうっ血の改善が認められている^{1,2)}。また、運動中に着用することで、下肢の血流速度の上昇³⁾や筋疲労の軽減⁴⁾、自覚的疲労度の軽減⁵⁾、下腿浮腫の予防^{4,5)}、下肢筋出力の向上⁶⁾が報告され、スポーツ分野でも注目されている。

運動時の弾性ストッキング着用効果については、健康者を対象に様々な報告がある。その中でも、最も一般的な運動様式である歩行について着目すると、主に低強度の歩行運動にて、弾性ストッキングの着用により安静時や運動時の心拍数(heart rate; 以下, HR)の低下^{7,8)}や全身疲労感の軽減⁷⁾、死腔換気率(ratio of dead space to tidal volume; 以下, V_D/V_T)の低下によるガス交換能の向上⁹⁾が報告されている。これらの先行研究では、歩行運動を低強度に設定したものが多く^{3,7,9)}、高強度運動時における影響については不明な点が多い。また、運動後の HR や血圧、酸素摂取量(oxygen consumption; 以下, $\dot{V}O_2$)といった呼吸循環指標の回復過程に及ぼす影響までは検討されていない。さらに、対象者を男性あるいは女性のいずれかに限定、特に男性を対象とした研究が多く^{3,9)}、性差の影響は明らかにされていない。

私たちは、弾性ストッキングを着用することで、筋ポンプ作用の補助により静脈還流が促進され、それに伴い 1 回拍出量が増加し、高強度運動時

でも HR の減少や、呼吸困難および下肢疲労の軽減、 V_D/V_T の低下が期待できるという仮説を立てた。また、運動後では回復時間の短縮が得られ、下肢筋量が少ない^{10, 11)}女性の方が、弾性ストッキングの影響を受けやすいのではないかと考えた。高強度運動時とその回復時に弾性ストッキングを着用し、運動時の負担が軽減できれば、適用の可能性が高くなる。

以上の仮説に基づき、本研究の目的は、弾性ストッキングの着用が高強度歩行運動時および回復時の呼吸循環反応、呼吸困難、下肢疲労に及ぼす影響とともに、性差による影響の相違について明らかにすることとした。

対象

本研究の趣旨を理解し、同意が得られた若年健康者 20 名(男性, 女性それぞれ 10 名)を対象とした。除外基準は測定日の体調不良者, 小児期に先天性疾患があったと指摘された者, 呼吸器疾患(気道狭窄[気管軟化症など], 嚢胞性肺疾患など, 気管支喘息に関しては 1 年以内に症状が出現したもの)や循環器疾患の既往, 運動器疾患(本研究での運動負荷が困難なもの), 末梢血管疾患, 糖尿病, 弾性ストッキングの着用困難(下腿最小周径が 15cm 未満あるいは 27cm 以上), 皮膚疾患, ストッキング素材に対する過敏症, body mass index (以下, BMI) 25kg/m² 以上, 過去および現喫煙者とした。対象者には, 本研究の目的および手順, 内容, リスクについて口頭および文書で十分に説明し, 書面にて同意を得た上で実施した。なお本研究は, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した(許可番号 19041106)。

方法

1. 測定項目

1) 事前調査

長崎大学医学部保健学科内部障害系理学療法学研究室にて, 研究説明書を用いて測定の手順, 目的, リスク等について十分なオリエンテーションを行った。その後, 身長, 体重, 下肢周径(下腿最小部, 下腿最大部, 膝蓋骨直上 20cm),

バイタルサインを測定した。

2) 漸増運動負荷試験

高強度歩行運動の運動強度(歩行速度)を決定するために, 漸増運動負荷試験(cardiopulmonary exercise test; 以下, CPX)を実施した(図 1)。自転車エルゴメータ(COMBI 社製 232CXL9)を使用し, 回転数 60 回/分, 20W/分のランプ負荷を適用した。試験中は, 呼気ガス分析装置(アニマ社製携帯型酸素消費量計エアロニック AT-1000), 心拍数モニター(ポラール社製心拍センサー H10)を装着し, 呼吸・循環動態を連続モニターした。運動終了基準は, 対象者が症候限界に至った時点とし, 中止基準は成書¹²⁾に従った。CPX の結果より最高酸素摂取量(以下, peak $\dot{V}O_2$)を運動終了前 30 秒間の平均値を用いて算出した。

2. 高強度定常負荷歩行運動の測定プロトコル

1) 測定方法

CPX 実施後, テッドミルを用いた高強度定常負荷歩行運動を弾性ストッキング着用の有無の 2 条件で行った(図 1)。2 条件による運動は, 実施順による慣れの影響を排除するためにランダムな順序で実施した(図 2)。その割付けは封筒法にて行い, 2 回の測定は 1 日以上間隔を空けた。弾性ストッキングは, アルケア社製アンシルク・3¹³⁾を使用し, 被験者の下肢周径に従ってサイズを選択した。運動強度は, peak $\dot{V}O_2$ の 80%に相当する歩行速度を適用した。歩行速度は, 下記の歩行運動の代謝式¹⁴⁾

$$\dot{V}O_2 = (0.1 \times \text{速度}) + (1.8 \times \text{速度} \times \text{傾斜}) + \text{安静時 } \dot{V}O_2$$

をもとに男性, 女性それぞれで一定の傾斜角度を算出し, その傾斜角度と 80% peak $\dot{V}O_2$ の測定値を代入して決定した。高強度定常負荷歩行運動の測定プロトコルを図 3 に示す。



図 1 定常負荷運動

右図は呼吸困難・下肢疲労の評価の様子

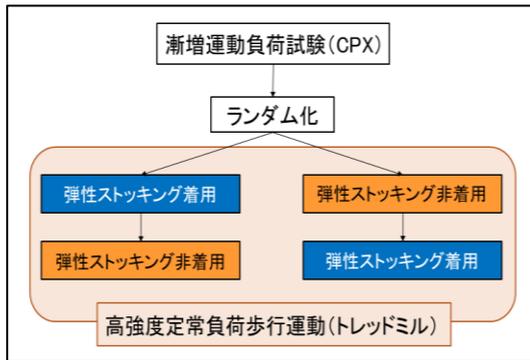


図 2 研究プロトコル

ストレッチ 5分	安静(座位) 5分	W-up 2分	定常負荷運動 15分	C-down 1分	回復(座位) 10分
-------------	--------------	------------	---------------	--------------	---------------

図 3 高強度定常負荷歩行運動プロトコル

W-up: ウォーミングアップ, C-down: クールダウン

2) 測定項目

①呼吸困難・下肢疲労

修正 Borg Scale を用いて安静終了時, 定常負荷運動開始から運動終了後 10 分までの間 1 分毎に呼吸困難, 下肢疲労を評価した。

②酸素飽和度

パルスオキシメーター(帝人社製 PULSOX-Me300)を用いて, 安静終了時, 定常負荷運動開始から 5 分毎, 定常負荷運動終了後から 1 分毎に経皮的動脈血酸素飽和度(percutaneous oxygen saturation; 以下, SpO₂)を測定した。

③血圧

血圧計(テルモ社製電子血圧計 H56)を用いて安静終了時, クールダウン終了時, その後運動終了後 10 分まで 1 分毎に測定した。

④HR

前述の心拍数モニターを用いて安静時から運動終了後 10 分まで連続的に測定した。

⑤VO₂ および換気諸量

前述の呼気ガス分析装置を用いて, $\dot{V}O_2$, 分時換気量(minute ventilation; 以下, \dot{V}_E), 1 回換気量(tidal volume; 以下, V_T), 換気効率(minute ventilation/carbon dioxide output ; 以下, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$), 呼吸数(respiratory rate; 以下, RR), V_D/V_T , 酸素脈(oxygen consumption/heart rate; 以下, $\dot{V}O_2/HR$)を安静時から運動終了後 10 分まで連続的に測定した。

①, ②は定常負荷運動終了時点での値を, ③は運動中の測定が不可能であったため, クールダウン直後の値を運動時の値として代用した。④, ⑤においては, 安静時より連続的に測定し, 運動時の値として運動終了前 5 分間の平均値を解析に用いた。

3. 統計学的解析方法

弾性ストッキング着用の有無での 2 条件における上記測定項目の比較には, 対応のある t 検定あるいは Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。回復時については, 弾性ストッキングの有無と時間を因子とした反復測定の実験設計分散分析を用いて解析した。男女別の比較では, 対応のある t 検定または Wilcoxon 符号付順位検定により, 2 条件での差の比較を男女でそれぞれ行った。また, 弾性ストッキング非着用条件と比較し, 着用条件で呼吸困難(修正 Borg Scale)が 1 以上低下した群を改善群, 低下しなかった群を非改善群と定義し¹⁵⁾, 2 群間で関連する測定項目について, 対応のない t 検定あるいは Mann-Whitney の U 検定により比較した。測定値は平均値±標準偏差で示し, 統計学的有意差は 5% とした。上記の解析には, 統計解析ソフトウェア IBM SPSS Statistics 21 (IBM 社製)を使用した。

結果

1. 対象者背景

全対象者の背景を表 1 に示す。CPX では、対象者 20 名中 2 名が実施直後に気分不良を訴えたが、その他は問題なく実施した。定常負荷運動についても有害事象等の発生はなかった。

2. 運動時の弾性ストッキング着用有無での比較
運動時の弾性ストッキングの着用有無での比較を表 2 に示す。HR は弾性ストッキング非着用と比べて着用で有意に低値 ($p=0.032$) を示した。他の項目には両者に有意差を認めなかったが、呼吸困難では、弾性ストッキング着用で軽減する傾向 ($p=0.064$) であった。

表 1 対象者背景

	全体 (n=20)	男性 (n=10)	女性 (n=10)
年齢, 歳	21.3 ± 0.8	21.6 ± 0.9	21 ± 0.5
BMI, kg/m ²	21.1 ± 1.9	20.8 ± 1.6	21.3 ± 2.1
運動習慣(あり/なし), 名	6/14	3/7	3/7
peak $\dot{V}O_2$, ml/kg/min	30.0 ± 5.0	32.4 ± 4.2	26.7 ± 3.7
peak HR, bpm	180.4 ± 13.6	187.5 ± 8.3	173.2 ± 14.5
peak WR, W	160.3 ± 33.8	187.3 ± 22.4	139.3 ± 25.1
歩行速度, km/h	4.7 ± 0.7	4.8 ± 0.7	4.7 ± 0.8

平均値 ± 標準偏差

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

表 1 全対象者における運動時の弾性ストッキング着用, 非着用での各測定項目の比較

測定項目	ストッキング着用	ストッキング非着用	p 値
呼吸困難	2.4 ± 1.4	2.8 ± 1.6	0.064
下肢疲労	3.7 ± 2.0	3.5 ± 2.1	0.773
SpO ₂ , %	95.9 ± 0.8	95.9 ± 1.0	0.763
収縮期血圧, mmHg	126.3 ± 10.5	129.7 ± 11.5	0.117
拡張期血圧, mmHg	81.7 ± 8.7	84.9 ± 8.1	0.182
HR, bpm	143.0 ± 16	147.0 ± 16	0.032
$\dot{V}O_2$, ml/ kg/ min	21.7 ± 3.6	21.9 ± 3.9	0.718
\dot{V}_E , L/min	33.6 ± 6.6	35.2 ± 7.1	0.163
V_T , L	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.513
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	28.9 ± 2.6	29.6 ± 2.0	0.129
RR, fpm	30.8 ± 5.8	30.7 ± 4.0	0.421
V_D/V_T	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.183
$\dot{V}O_2/HR$, ml/beat	8.7 ± 1.9	8.5 ± 1.8	0.130

平均値 ± 標準偏差

SpO₂ (percutaneous oxygen saturation): 経皮的動脈血酸素飽和度, HR (heart rate): 心拍数, $\dot{V}O_2$ (oxygen consumption): 酸素摂取量, \dot{V}_E (minute ventilation): 分時換気量, V_T (tidal volume): 1 回換気量, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (minute ventilation/carbon dioxide output): 換気効率, RR (respiratory rate): 呼吸数, V_D/V_T (ratio of dead space to tidal volume): 死腔換気率, $\dot{V}O_2/HR$ (oxygen consumption/heart rate): 酸素脈

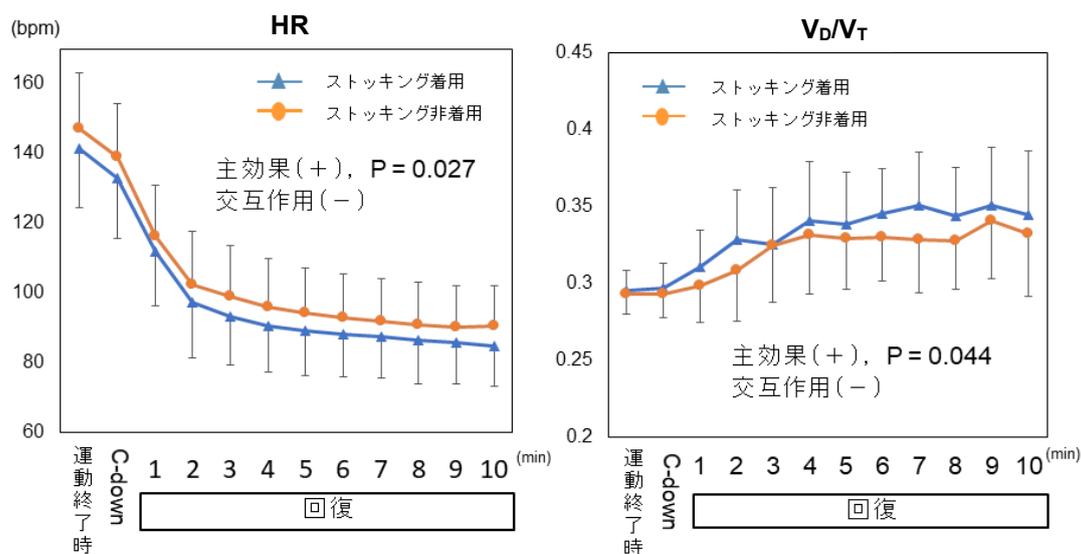


図 4 全対象者における回復時の弾性ストッキング着用と非着用の HR, V_D/V_T の比較

表 2 男女別での運動時の弾性ストッキング着用, 非着用での各測定項目の比較

	男性			女性		
	ストッキング着用	ストッキング非着用	p 値	ストッキング着用	ストッキング非着用	p 値
呼吸困難	2.2 ± 1.5	2.8 ± 1.7	0.084	2.6 ± 1.4	2.8 ± 1.6	0.480
下肢疲労	4.2 ± 2.1	3.7 ± 2.4	0.495	3.2 ± 1.8	3.3 ± 1.8	0.862
SpO ₂ , %	95.8 ± 0.6	95.7 ± 0.5	0.564	95.9 ± 1.0	96.1 ± 1.4	0.480
収縮期血圧, mmHg	129.2 ± 10.3	133.0 ± 4.2	0.528	131.7 ± 16.1	120.4 ± 10.9	0.225
拡張期血圧, mmHg	79.3 ± 13.6	85.0 ± 3.4	0.444	83.7 ± 5.5	82.1 ± 7.5	0.762
HR, bpm	145.7 ± 18.8	145.2 ± 18.6	0.838	141.1 ± 13.9	148.7 ± 13.4	0.005
$\dot{V}O_2$, ml/ kg/ min	24.0 ± 3.0	23.5 ± 3.4	0.403	19.4 ± 2.5	20.3 ± 3.9	0.156
\dot{V}_E , L/min	38.6 ± 5.1	38.8 ± 5.6	0.910	28.7 ± 3.2	31.5 ± 6.7	0.080
V _T , L	1.25 ± 0.2	1.29 ± 0.2	0.198	1.04 ± 0.2	0.96 ± 0.2	0.012
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$	28.5 ± 3.4	28.9 ± 1.6	0.630	29.4 ± 1.4	30.4 ± 2.2	0.068
RR, fpm	31.8 ± 7.2	29.6 ± 3.5	0.214	29.9 ± 4.1	31.9 ± 4.4	0.037
V _D /V _T	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.01	0.464	0.30 ± 0.02	0.29 ± 0.02	0.291
$\dot{V}O_2$ /HR, ml/beat	10.0 ± 1.4	9.7 ± 1.5	0.205	7.4 ± 1.3	7.3 ± 1.3	0.447

平均値 ± 標準偏差

SpO₂ (percutaneous oxygen saturation) : 経皮的動脈血酸素飽和度, HR (heart rate) : 心拍数, $\dot{V}O_2$ (oxygen consumption) : 酸素摂取量, \dot{V}_E (minute ventilation) : 分時換気量, V_T (tidal volume) : 1 回換気量, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (minute ventilation/carbon dioxide output) : 換気効率, RR (respiratory rate) : 呼吸数, V_D/V_T (ratio of dead space to tidal volume) : 死腔換気率, $\dot{V}O_2$ /HR (oxygen consumption/heart rate) : 酸素脈

3. 回復時の弾性ストッキング着用有無での比較
回復時の弾性ストッキングの着用有無での比較を図 4 に示す。HR, V_D/V_T ともに有意な主効果 ($p=0.027$, $p=0.044$) を認めた。HR においては回復開始から終了まで弾性ストッキング着用条件で有意に低値であり、また V_D/V_T においては弾性ストッキング着用で有意に高値であった。HR, V_D/V_T ともに有意な交互作用を認めず、両条件で同様の経時的な変化を示した。

4. 運動時の弾性ストッキングの着用有無での男女別の比較

運動時の弾性ストッキングの着用有無での男女別の比較を表 3 に示す。 V_T は女性のみ弾性ストッキング着用が非着用と比べて有意に高値 ($p=0.012$) を示した。HR, RR は女性のみ弾性ストッキング着用が非着用と比べて有意に低値 ($p=0.005$, $p=0.037$) であった。

5. 改善群と非改善群の 2 群間での比較

呼吸困難改善に影響する因子を検討し、その結果を表 4 に示す。呼吸困難は、弾性ストッキング着用による非改善群に比べて改善群が有意に高値 ($p=0.030$) であった。

表 3 呼吸困難改善に関連する因子

	改善群 (n=9)	非改善群 (n=11)	p 値
呼吸困難*	3.7 ± 1.5	2.1 ± 1.3	0.030
下肢疲労*	3.8 ± 2.2	3.3 ± 2.0	0.564
HR, bpm [†]	5.7 ± 2.7	7.2 ± 4.8	0.518
$\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ [†]	1.2 ± 1.1	2.0 ± 1.5	0.160
RR, fpm [†]	1.8 ± 1.8	3.8 ± 4.5	0.119
V_D/V_T [†]	0.2 ± 0.02	0.1 ± 0.08	0.569
$\dot{V}O_2/HR$ [†] , ml/beat	0.5 ± 0.3	0.6 ± 0.5	0.569
Peak $\dot{V}O_2$, ml/min/kg	30.9 ± 4.8	28.6 ± 4.9	0.323
Peak HR, bpm	185.5 ± 12.0	176.2 ± 13.9	0.074
運動習慣(あり/なし), 名	3/6	3/8	0.574
性別(男/女), 名	6/3	4/7	0.185
BMI, kg/m ²	20.9 ± 1.6	21.2 ± 2.2	0.790

平均値 ± 標準偏差, *運動時: ストッキング非着用条件の運動時の値, [†]変化量: ストッキング着用, 非着用条件での運動時の差

HR (heart rate): 心拍数, $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ (minute ventilation/carbon dioxide output): 換気効率, RR (respiratory rate): 呼吸数, V_D/V_T (ratio of dead space to tidal volume): 死腔換気率, $\dot{V}O_2/HR$ (oxygen consumption/heart rate): 酸素脈, peak $\dot{V}O_2$ (maximum oxygen consumption): 最高酸素摂取量, peak HR (peak heart rate): 最高心拍数, BMI: body mass index

考察

本研究では、高強度歩行運動時に弾性ストッキングの着用によって運動時、回復時とも HR は低下し、呼吸困難は軽減傾向であった。また、女性にのみ HR の低下、および V_T , RR に変化を

認めた。加えて、運動時の呼吸困難が強い対象者ほど呼吸困難の軽減効果が大きいことが明らかとなった。

運動時の反応では、着用によって HR が有意に低値を示したが、他の項目に関して有意差は認められなかった。呼吸困難においては有意差を認めないものの、着用によって軽減する傾向

がみられた。HR が低値を示した要因として、着用により下腿の静脈コンプライアンスの上昇が起り、静脈還流が亢進することが示されており²⁾、それによって左室拡張末期容積が増大、すなわちフランク・スターリング機序によって1回拍出量が増加し、HRの低下が生じたと考えられる。

運動後の回復過程においては、着用によってHRが有意に低値、 V_D/V_T は有意に高値を示したが、両者はともに時間との交互作用を認めなかった。交互作用は、経時変化について弾性ストッキング着用・非着用の2条件での相違を示しており、上記結果は回復時間の短縮効果を認めなかったということを示している。しかし、HRは運動中に低値を示した状態が回復過程においても持続したと考えられた。また、着用によって V_D/V_T はよりベースラインに近い値で推移しており、両者は着用によってより安定した値を示したものと考える。

男女別の運動時の検討においては、着用により女性のみHR、RRが有意に低値であり、 V_T が有意に高値を示した。 V_T については、着用による静脈還流量の増加によって、肺への血流量が増加したことに伴う何らかの変化であったのではないかと推察する。また、運動時の V_T とRRの関係は、運動開始からは V_T が増加することで換気量が確保されるが¹⁶⁾強度の増加に伴ってRRが増加し始め、最終的にはRRの増加にのみ依存する。高強度負荷運動の場合は換気のパターンとして、RRの増加によって換気量が確保される段階であると考えられるが、着用によって V_T の増加によるパターンが維持され、RRの増加が抑制された可能性を考えた。

このような変化が女性のみ認められた要因としては、下肢の筋機能に依存したのではないかと推察した。特に筋ポンプ作用は、主に腓腹筋が関与しているが、女性は下肢骨格筋量が少ないためその作用は小さく、このことが、その一因ではないかと考える。また、先行研究の中には、健常成人45名(男性23名、女性22名)を対象に、快適歩行速度を高める機能性レギンスの効果を検証した報告がある¹⁷⁾。膝伸展アシスト機能の有無にかかわらず、女性は着用によって有意に快適歩行速度が高まることが確認されている。このことから、身体的要因だけでなく心理的要因

なども関係した可能性が考えられる。

また、弾性ストッキング着用による呼吸困難軽減の有無で検討した結果については、改善群で運動時の呼吸困難が有意に高値であった。この結果から、運動時に呼吸困難が強い対象者ほど、その着用によって、呼吸困難の軽減効果が得られやすい可能性が示された。

本研究の制限因子として、対象者が若年健常成人であったことから、高強度の運動で弾性ストッキングを非着用時でも筋ポンプ作用が十分に働いていたことが考えられ、着用の影響を受けにくかった可能性は否定できない。また、対象者数が男性および女性それぞれで10名ずつであり、性差を検討する上での十分なサンプル数を確保できなかったこともあげられる。加えて、着用によって運動時に女性のみ V_T が高値を示したことについての、詳細な機序は今回の研究結果からは明らかにできなかった。

今回、高強度の定常負荷歩行運動中と回復過程に弾性ストッキングを着用することで、運動時はHRの低下、加えて女性のみ V_T の増加、HR、RRの低下を認めた。また、着用による呼吸困難の軽減効果は、運動時の呼吸困難が強いほど得られやすいことが明らかとなった。この結果より、弾性ストッキングは高強度運動療法においてHR減少をもたらし、その補助的手段となる可能性が考えられ、特に呼吸困難の強い対象者が着用することで、その軽減が得られる可能性が期待できる。今後は、対象者数を増やして性差による影響の再検討や、女性と同様に下肢骨格筋量が少ないと考えられる高齢者を対象に検討する必要がある。

まとめ

本研究は若年健常者を対象に弾性ストッキングが高強度の定常歩行運動中と回復過程の呼吸循環反応に与える影響を検討した。今後、着用による反応の詳細な機序を明らかにできれば、高強度運動療法の補助的手段として呼吸器および循環器疾患患者へも応用できる可能性があると考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたって、研究の実施に快くご協力をいただいた被験者の皆様、貴重なご意見やご指導をいただきました長崎大学大学院医

歯薬学総合研究科内部障害リハビリテーション学研究室の方々、ならびに測定から解析、発表まで丁寧なご指導を賜りました新貝和也助教、田中貴子助教に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 黒岩政之, 宇治橋善勝, 他: 下肢静脈に対する弾性ストッキングの血流増加効果. 静脈学. 2014;3:26-331.
- 2) 早田 剛, 三浦 隆, 他: 段階的弾性ストッキング歩行着用による下腿圧増加が下腿静脈コンプライアンスを増加させる. 体力科学. 2006;55:421-428.
- 3) 菱木悠介, 田上未来, 他: 歩行時における弾性ストッキングの効果の検証～医療用弾性ストッキング・スポーツ用弾性ストッキング・コントロールの比較～. 理学療法学. 2015;42: Supplement (2).
- 4) 犬塚剛弘, 原 丈貴, 他: 間欠的運動に対するスポーツ用弾性ストッキングの効果. 日本体育学会山陰支部山陰体育学研究. 2011:37-43.
- 5) 名塚健史, 雨宮克也, 他: スポーツ用弾性タイツの運動時着用の効果について. 臨床スポーツ医学. 2009;26:1047-1051.
- 6) 三浦 隆, 福島丈晴, 他: 段階的圧迫機能を持つスポーツ用弾性圧迫ソックスの運動時着用効果. 体力科学. 2007;56:879.
- 7) 三浦 隆, 早田 剛, 他: 段階的圧迫機能を持つ弾性ストッキング装着による歩行時の生理学的影響. 体力科学. 2005;54:489.
- 8) 永野順子, 鳥越成代, 他: 下肢加圧タイツが運動中の心臓血管系の応答と重力刺激に及ぼす影響. 文化学園大学・文化学園大学短期大学紀要. 2018;49:69-77.
- 9) 守川恵助, 田平一行, 他: 弾性ストッキング歩行が呼吸循環応答に与える影響. 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2011;21:199.
- 10) 谷本芳美, 渡辺美鈴, 他: 日本人筋肉量の加齢による特徴. 日本老年医学会雑誌. 2010;47:52-57.
- 11) 坂井建雄, 岡田隆夫, 他: 解剖生理学—人体構造と生理学1—. 医学書院. 2016, pp.367.
- 12) 吉尾雅春, 高橋哲也, 他: 内部障害理学療法学. 医学書院, 2016, pp.52-59.
- 13) アルケア株式会社ホームページ.
<http://www.alcare.co.jp/medical/ansilk/product3.html> (2019年3月20日引用)
- 14) ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, pp.286-299.
- 15) Ries AL: Minimally clinically important difference for the UCSD Shortness of Breath Questionnaire, Borg Scale, and Visual Analog Scale. COPD. 2005;2:105-110
- 16) 小室 透, 間瀬教史, 他: 運動時における健常者の呼吸パターン(呼吸数と一回換気量の関係)および呼吸運動の変化. 理学療法学. 1994;21(8):549-552.
- 17) 串田啓介: 快適歩行速度を向上させる機能性レギンスの研究. 繊維製品消費科学. 2017;(58):124-128.

(指導教員: 神津 玲)

運動が化学療法誘因性末梢神経障害モデルラットに及ぼす影響

上村 心・友田亮平

本研究では、中強度の有酸素運動が化学療法誘因性末梢神経障害の発生と進行に及ぼす影響について検討した。実験動物には7週齢の Sprague Dawley ラット 32 匹を用い、これらを1) 対照群 (n = 11 匹), 2) 非運動群 (n = 11 匹), 3) 運動群 (n = 10 匹) の 3 群に振り分けた。非運動群および運動群にはパクリタキセル 2.0mg/kg を隔日 4 回腹腔内投与し、化学療法誘因性末梢神経障害を惹起させた。そして、運動群にはパクリタキセル投与開始後から中強度の有酸素運動を 2 週間負荷した。実験期間中は機械的刺激に対する痛覚閾値、熱痛覚閾値、活動量、体重、摂食量、バランス能力の評価を実施し、実験終了後は足底皮膚、坐骨神経、ヒラメ筋を採取して組織学的解析を行った。結果、熱痛覚閾値のみ非運動群と運動群との間で有意差を認めしたが、その他の項目と組織学的所見に差は見られなかった。以上のことから、今回行ったような有酸素運動は化学療法誘因性末梢神経障害の発生と進行に対する効果は少ないと考えられた。

はじめに

現在の本邦において、死因の第 1 位とは悪性腫瘍いわゆるがんとなっており、多くの患者はがん治療を受けている。そのがん治療は外科治療、放射線療法、化学療法の 3 つに分けられ、加えて緩和療法やリハビリテーションが行われている。リハビリテーションに関しては運動機能の向上、身体症状の改善、生活の質 (Quality of Life; QOL) の向上に効果があるとのエビデンスがあり、がん診療ガイドラインでも推奨されている¹⁾。ただ、がん患者のリハビリテーションにおいては様々な治療の副作用により難渋することがある。中でも化学療法はしびれや疼痛、吐き気、バランス能力低下などを惹起する化学療法誘因性末梢神経障害 (Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy: 以下、CIPN) は患者のリハビリテーションを妨げるだけでなく、QOL の低下を引き起こし、大きな問題となっている²⁾。しかし、CIPN に対する治療法ならびに効果的なリハビリの介入方法は確立されていない。

CIPN が生じると軸索や髄鞘変性、末梢血流量の減少がみられ、これらによってしびれや痛覚過敏または脱失、バランス能力の低下が引き起こされるという報告があるが²⁾、詳しいメカニズム

は未だ明らかになっていない。一方、CIPN と類似した症状を呈する糖尿病性末梢神経障害においては、血流低下による軸索や髄鞘変性、神経再生障害が原因となっていることが明らかにされている³⁾。また、これらの症状は有酸素運動によって予防・治療することが可能であると報告されている⁴⁾。これらを参考にすると、CIPN に対しても有酸素運動は有効であり、症状を抑制することができるのではないかと仮設できる。そこで本研究では、CIPN モデルラットを作成し、有酸素運動による予防効果を検討した。

材料と方法

1. 実験動物

実験動物には7週齢の Sprague Dawley 系雄性ラット 32 匹を用い、これらを無作為に通常飼育する対照群 (n = 11)、末梢神経障害を惹起させた後、通常飼育する非運動群 (n = 11)、末梢神経障害を惹起させた後、中強度の有酸素運動を負荷する運動群 (n = 10) の 3 群に振りわけた。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: 1809051477)、長崎大学先端生命科学支援センター動物実験施設で実施した。



図2 実験プロトコル

2. 化学療法誘因性末梢神経障害モデルラットの作成方法

非運動群と運動群には抗がん剤の一種であるパクリタキセル 2.0mg/kg を隔日で4回腹腔内投与し、CIPNを惹起させた^{5,6)}。また、条件として3群とも餌および水は自由摂取とした。

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7週齢から9週齢の計2週間とした。実験開始から1, 3, 5, 7日目にパクリタキセルを2.0mg/kg ずつ投与し、また0, 2, 5, 8, 11, 14日目に摂食量と体重の測定、0, 7, 15日目にその他の評価を実施した。実験終了後に足底皮膚、坐骨神経、ヒラメ筋を摘出した。

4. 運動方法

運動群に対しては、小動物用トレッドミル(シナノ製作所製, Model-SN460)を用いた有酸素運動を実施した。運動強度は中強度とされる分速20mで⁷⁻⁹⁾、1回の運動時間は15分間とし、また運動期間は投与期間も含めて7週齢から9週齢の計2週間、運動頻度は週5回とした。

5. 評価方法

行動学的解析として、機械的刺激に対する痛覚閾値、熱痛覚閾値、活動量、ビーム歩行テスト、ラダー歩行テスト、握力の6種類を評価した。機械的刺激に対する痛覚閾値の評価は、von Frey filament キット(North Coast Medical 社製)を用いて行い、弱いフィラメント(1g)から強いフィラメント(60g)へ順番に足底中心部に7秒間、2回ずつ押しあて、2回連続で回避行動をとったフィラメント強度を痛覚閾値として記録した。評価は



図1 トレッドミルでの運動の様子

左右ともに3回ずつ実施し、その平均値をデータとした。また、熱痛覚閾値の検査は、足底中心部にあてた小動物用熱刺激装置のプローブを42℃から徐々に温度を上昇させ、回避行動をとった時の温度を熱痛覚閾値として記録した。これも左右ともに3回ずつ実施した。活動量の評価は、自主的にラットが動いた回数をカウントする自発運動量測定装置(山下技研, HAMB2003)を用いて行い、記録時間は30分間とした。歩行バランスの評価を目的として実施したビーム歩行テストは、高さ50cm×距離2m×幅5cmの渡り橋をラットに歩行させ、後肢を踏み外した回数を記録した。前後肢の巧緻動作の評価を目的として実施したラダー歩行テストは、長さ120cmの滑りやすい梯子を歩行させ、前後肢を踏み外した回数を記録した。握力の検査は、重量ばかりに繋げた棒をラット両前肢で掴ませて引っ張り、ラットが棒を離れた時の力を握力として記録した。バランス、巧緻動作、握力の評価はすべて3回ずつ行い、その平均値をデータとした。その他の測定として体重および摂食量を3日間隔で測定した。

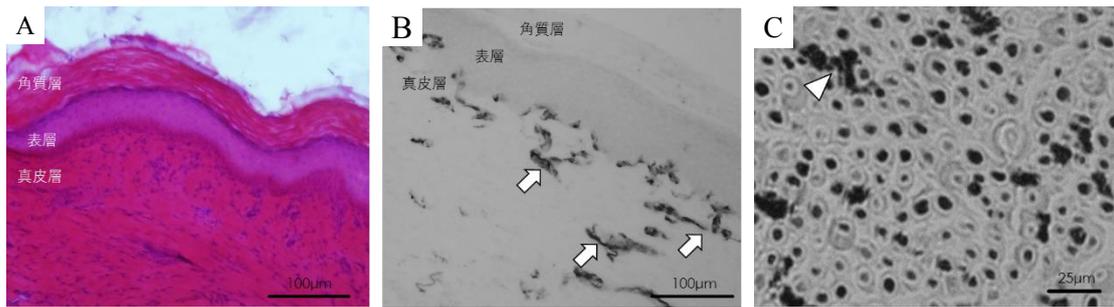


図3 染色像の例

A: 足底皮膚組織の HE 染色像. B: 皮膚組織の感覚神経線維(矢印)に対する免疫組織化学的染色像. C: 坐骨神経の感覚神経線維に対する免疫組織化学的染色像, 黒点に見えるのが有髄神経の軸索. 矢頭は無髄神経を示す.

6. 組織学的解析方法

実験終了後に足底皮膚, 坐骨神経, ヒラメ筋を採取し, 以下の解析を行った.

1) 皮膚組織

足底皮膚はトラガントガムに包埋した後, 液体窒素で冷却したイソペンタンの中で急速凍結した. 試料はクリオスタットを用いて 30 μ m 厚の凍結切片とし, その一部にはヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を実施した. そして, 染色像を 100 倍率でコンピューターに取り込み, 画像解析ソフト Image J を用いて表皮厚を測定した. 測定は 1 画像あたり 7 カ所, 3 画像で行い, その平均値をデータとした.

また, 凍結切片の一部には末梢神経線維に対する免疫組織化学的染色を実施した. 一次抗体には感覚神経線維に対する抗 Peripherin 抗体 (Assay Biotechnology; Sunnyvale 社製; 1000 倍) を用い, 通法に従って行った. そして, 染色像を 100 倍率でコンピューターに取り込み, 表皮から深さ 100 μ m までの真皮に存在する陽性神経線

維をカウントし, それを測定面積で除して感覚神経密度を求めた. 測定は 3 画像で行い, その平均値をデータとした.

2) 坐骨神経

坐骨神経は 2.5% グルタルアルデヒドで固定した後, パラフィン包埋し, 厚さ 5 μ m のパラフィン切片とした. その後, 皮膚組織と同様の方法で感覚神経線維に対する免疫組織化学的染色を行い, 軸索を可視化した. そして, 染色像を 400 倍率でコンピューターに取り込み, 3 画像に含まれるすべての陽性軸索の直径と, その周囲の髄鞘厚を測定し, その平均値をデータとした.

3) ヒラメ筋

ヒラメ筋は筋湿重量を測定した後, 急速凍結して厚さ 10 μ m の凍結切片とし, HE 染色を行った. そして, 染色像を 100 倍率でコンピューターに取り込み, 筋線維 100 本の短径を測定し, その平均値をデータとした.

7. 統計解析

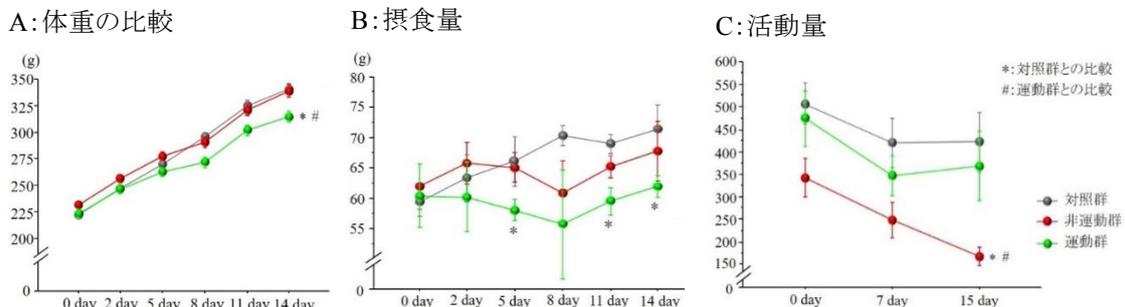
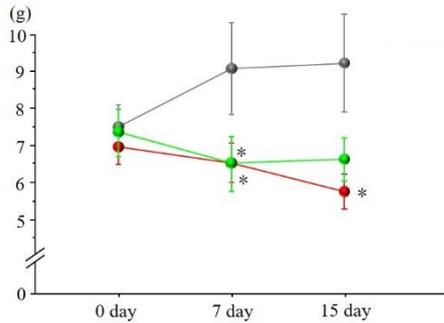


図4 体重, 活動量, 摂食量の比較

*: 対照群との比較 ($p < 0.05$), #: 非運動群との比較 ($p < 0.05$)

A: 機械的刺激に対する痛覚閾値



B: 熱痛覚閾値

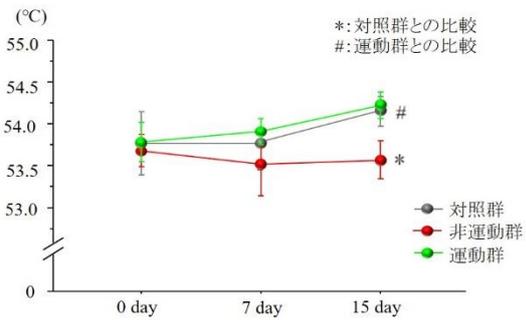


図5 痛覚閾値の比較

*: 対照群との比較 ($p < 0.05$), #: 非運動群との比較 ($p < 0.05$)

すべてのデータは平均±標準誤差で表した。統計学的解析には、全ての比較において一元配置分散分析(以下, ANOVA)を適応した。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, 各群間の比較を行った。なお, 有意水準は5%としました。

結果

1. 体重, 活動量, 摂食量の比較

対照群, 非運動群の2群に比べて運動群は体重の増加が緩やかであり, 実験開始から14日目時点で有意差が認められた(図5-A)。また, 実験群に摂食量においても対照群, 非運動群に比べ有意に少ない日が認められた(図5-B)。一方, 活動量は非運動群において対照群に比べて有意な低下が認められた。これに対して, 運動群は対照群と変わらなかった(図5-C)。

2. 痛覚閾値の比較

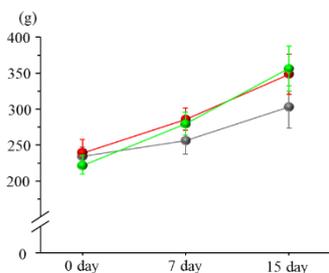
実験開始から7日および15日目において, 非運動群の機械的刺激に対する痛覚閾値は対照群に比べて有意に低値を示した。同様に, 運動群は対照群に比べて低値を示し, 7日目においては対照群との有意差も認められた(図5-A)。

一方, 熱痛覚閾値の推移を見ると, 非運動群は対照群より有意に低値を示したものの, 運動群は対照群と変わらなかった。また, 運動群と非運動群を比較する2群と有意差が認められた(図5-B)。

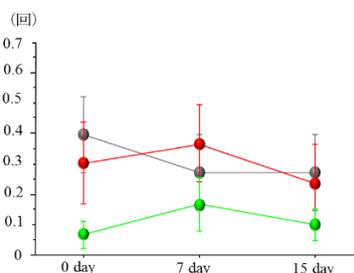
3. 握力, バランス, 巧緻動作テストの比較

握力は経過とともに3群とも上昇し, 3群間に差は認めなかった(図6-A)。ビーム歩行テストでは経過による変化および群間の有意差は認められず(図6-B), また, ラダー歩行においては若干の減少傾向は見られるものの3群とも同様な傾向を示し, 群間に有意差は認められなかった(図

A: 握力



B: ビーム歩行テスト



C: ラダー歩行

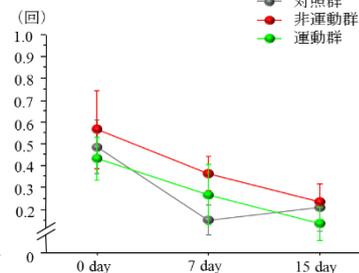


図6 握力, バランス能力, 巧緻動作能力の比較

ビーム歩行テスト(B)は後肢, ラダー歩行テスト(C)は前後肢を踏み外した回数を表す。

6-C).

4. 坐骨神経の比較

軸索の組織像を見ると、様々太さの有髄神経と無髄神経の軸索が可視化されており、また、有髄神経の髄鞘は無色であるものの明確に形態を観察することができた。ただ、無髄神経の軸索に関しては、複数の軸索が束になって存在していたため、1本の無髄神経の軸索を識別することは困難であった。そこで、陽性の有髄神経すなわち感覚神経線維の軸索のみの直径を測定したところ、対照群は $8.5 \pm 2.9 \mu\text{m}$ 、非運動群は $8.8 \pm 3.1 \mu\text{m}$ 、運動群は $8.2 \pm 2.8 \mu\text{m}$ であり、3群間に有意差は認められなかった。

一方、4. 感覚神経線維の髄鞘厚を測定して比較すると、対照群に比べて非運動群、運動群

ムを作成したところ、2峰性分布といった異常な分布は認められなかったが非運動群、運動群のヒストグラムが全体的に左にずれており、この2群は対照群に比べて髄鞘が菲薄化していたことは明確であった(図7-B)。しかし、非運動群、運動群の間に有意差は認められなかった。

5. 足底皮膚

足底皮膚のHE染色像を検鏡したところ、非運動群、運動群において炎症といった病理像は認められなかった。次に、表皮厚を測定して比較したところ、対照群と比べて非運動群、運動群ともに有意に低値を示した。しかし、非運動群と運動群の間に有意差は認められなかった(図8-A)。

次に、免疫組織化学的染色にて皮膚組織に分布する感覚神経を可視化した染色像を見ると、

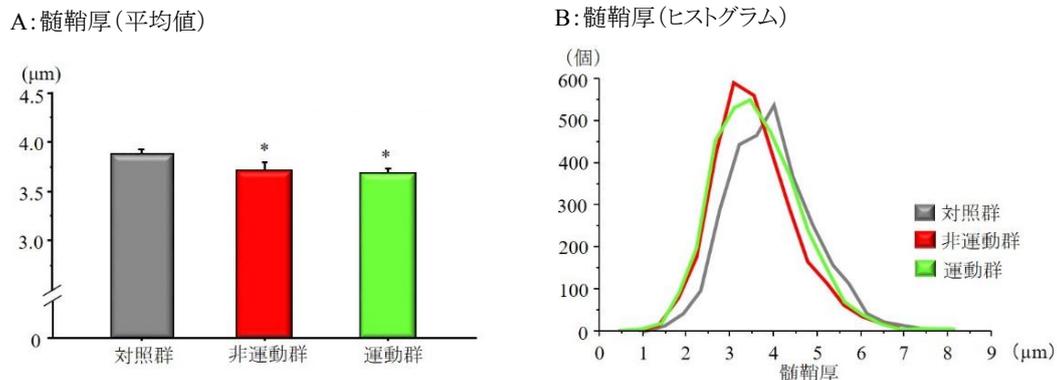


図7 髄鞘厚の比較

*: 対照群との比較 (p < 0.05)

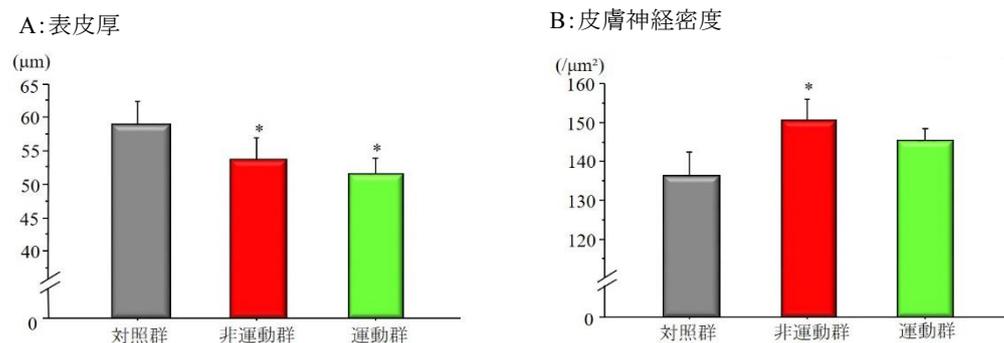


図8 表皮厚および皮膚神経密度の比較

*: 対照群との比較 (p < 0.05)

は有意に低値を示した(図7-A)。そこで、神経病理学的所見の有無を確認するためにヒストグラ

真皮において多くの陽性線維が認められたが、表皮内の陽性線維は極めて細く、明確に識別す

ることはできなかった。そこで、真皮における神経密度を測定したところ、対照群と比べて非運動群は有意に高値を示した。運動群の平均値は非運動群と対照群の中間に位置し、有意差はどちらの群とも認められなかった(図 8-B)。

5. ヒラメ筋

ヒラメ筋の相対筋重量比は対照群が 1.07 ± 0.26 、非運動群が 0.96 ± 0.19 、運動群が 0.92 ± 0.10 であり 3 群間に有意差は認められなかった。またヒラメ筋線維直径においても 3 群間に有意差は認められなかった。次に、ヒラメ筋の HE 染色像を鏡検したところ、特に壊死線維や再生線維の増加や、局所的な筋線維萎縮といった筋原性および神経原性の筋病理学的所見は認められなかった。また、筋線維直径を比較しても、3 群間に有意差は認められなかった(図 9)。

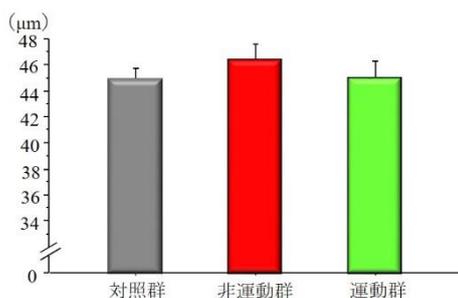


図 9 ヒラメ筋線維直径の比較

考察

本研究では CIPN モデルラットを用いて、有酸素運動が CIPN の症状を予防、進行抑制できるかを行動学的、組織学的解析にて検討した。今回は化学療法誘因性末梢神経障害の発生を抑制できるかを検証することを目的としたため、運動はパクリタキセル投与開始直後から開始し、実験期間は 2 週目と短期間に設定した。

今回使用したパクリタキセルはオキサリプラチンと並び、高確率で末梢神経障害を引き起こすとされている¹⁰⁾。パクリタキセルは投与量によって症状が異なり、熱痛覚閾値は少量投与で痛覚過敏、多量になると痛覚鈍麻を示すとされている²⁾。本研究ではラットに少量のパクリタキセルを投与

し、痛覚過敏モデルの作成を試みた。その結果、機械的刺激に対する痛覚閾値および熱痛覚閾値は、対照群に比べてパクリタキセルを投与した非運動群が有意に閾値の上昇を示していることから、痛覚過敏を示す CIPN モデルができていたと考えられる。また、非運動群においては表皮の菲薄化、皮膚末梢神経密度の増加、髄鞘の菲薄化がみられ、これらの変化は CIPN の発生に関与していると考えられる¹¹⁾。軸索や骨格筋に変化はみられなかった。パクリタキセルによる CIPN では軸索障害が発生するという先行研究が多いが²⁾、軸索障害はいわゆる伝導障害であり組織学的には検出が難しいかと思える。一方、臨床での CIPN 患者の症状では、痛み・しびれの他にバランス能力の低下が問題となっている¹²⁾。これを踏まえて、今回はバランス能力の評価としてビーム歩行テスト、巧緻動作能力の評価としてラダー歩行テストを行った。しかしながら、今回の非運動群では、ビーム歩行テストおよびラダー歩行テストのいずれにおいても変化は認められず、バランス、巧緻動作の低下を示さなかった。その原因としては、それぞれの歩行テストは中枢神経障害による運動麻痺モデルのバランス能力の評価法として開発されたテストであり^{13,14)}、本実験においては末梢神経障害には適さなかったことがあげられる。したがって、ビーム歩行テストおよびラダー歩行テストの結果は、CIPN に対する運動効果を検証するにあたっては参考にできないと考えられた。

次に、CIPN モデルにトレッドミル走行による中強度の有酸素運動を実施した運動群では、熱痛覚閾値のみ非運動群との間に有意な改善傾向を認めたが、機械的刺激に対する痛覚過敏において変化は認められなかった。また、皮膚および坐骨神経を組織学的に解析しても、非運動群、運動群との間には認められていない。つまり、パクリタキセルによって惹起される組織学的な変化を有酸素運動で防ぐことはできなかったといえる。運動群において熱痛覚閾値の低下が認められなかった事に関しては中枢神経系の作用があったのではないかと推測される。先行研究をみると、神経障害性疼痛モデルに対して運動負荷を行うと下行性疼痛抑制系が賦活され、熱痛覚閾値の低下が改善したとの報告がある¹⁵⁾。ただ、本研究

では中枢神経系の解析は行っていないため、推測の域を脱しない。また、中枢神経系の作用があったとすると、機械的刺激に対する痛覚閾値に改善が認められなかったことを説明できない。この点に関しては、しびれの発生といった他の要因が関わっている可能性も否定できないが、いずれにしても、CIPN の発生に対して有酸素運動は効果が少ないと思われる。したがって、CIPN の予防または進行抑制に対しては運動以外のアプローチを検討する必要があると思われた。運動以外のアプローチとして考えられものとしては、末梢組織や中枢神経系への作用が期待できる物理療法があげられる。実際に、近年の研究では、寒冷療法が CIPN の発生を抑制したとの報告もされている¹⁶⁾。また、運動と同様に下行性疼痛抑制系の賦活化が期待できる電気神経刺激療法も CIPN に対して適用できる可能性はある。

なお、本実験における研究目的からは外れるが、摂食量と体重の結果に興味深い点があった。具体的には有酸素運動を実施した運動群の摂食量と体重が他群に比べて有意に低値を示したことである。有酸素運動そのものの効果で体重が減少したことも考えられるが、摂食量も同時に減少しているため、今回行った中強度の有酸素運

動が化学療法の副作用である悪心、嘔吐、食欲減衰を助長し、体重減少につながった可能性もある。運動が化学療法の副作用を助長するという報告はみあたらないが、もし化学療法の副作用が運動によって助長されたとすると、患者には過負荷となってさらなる体重減少や筋萎縮を惹起する可能性がある。化学療法を行うがん患者に対するリハビリテーションにおいては、CIPN の有無とは関わりなく、運動機能の維持・改善を目的とした運動療法が行われているが、今回の結果を踏まえると、運動量や強度、時期には注意が必要であると考ええる。

以上のことから、本研究においては CIPN の発生に対する有酸素運動の効果は少ないという結論に至った。ただ、痛覚閾値の結果からわかるように、今回作成した CIPN モデルは痛覚過敏の症状が軽度であり、運動効果を適切に検証できていたかどうかには疑問は残る。また、今回は複数の運動条件を設定しておらず、運動強度、実施時間、実施時期の違いにより結果が異なってくる可能性もある。したがって、実験モデルを再検討し、運動条件を変更して再検討する余地はあり、今後の研究に期待したい。

参考文献

- 1) 日本癌治療学会 がん診療ガイドライン. <http://www.jsco-cpg.jp/> (2019年12月23日引用)
- 2) 荒川和彦, 鳥越一宏, 他: 抗がん剤による末梢神経障害の特徴とその作用機序, 日本緩和医療薬学雑誌, 2013; 4: 1-13.
- 3) 安田斎: 糖尿病性ニューロパチーの病態と治療, 臨床神経, 2009; 49: 149-157.
- 4) 大平雅美, 片田圭一, 他: 連載第 17 回 糖尿病 理学療法診療ガイドライン. 理学療法学. 2016; 43: 273-280.
- 5) Toma W, Kyte SL, et al.: Effects of paclitaxel on the development of neuropathy and affective behaviors in the mouse. *Neuropharmacology*. 2017; 117: 305-315.
- 6) Polomano RC, Mannes AJ, et al.: A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain*. 2001; 94: 293-304.
- 7) Ni GX, Liu SY, et al.: Intensity-dependent effect of treadmill running on knee articular cartilage in a rat model. *Biomed Res Int*. 2013; 172392. doi: 10.1155/2013/172392 [cited 2019 Dec 23].
- 8) Wisløff U, Helgerud J, et al.: Intensity-controlled treadmill running in rats: VO (2 max) and cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280: 1301-1310.
- 9) Malicka I, Siewierska K, et al.: Impact of Physical Training on Sex Hormones and Their Receptors During N-Methyl-N-nitrosourea-induced Carcinogenesis in Rats. *Wozniowski M. Anticancer Res*. 2017; 37: 3581-3589.

- 10) 勝山壮, 佐々木美織, 他.: がん化学療法に伴う末梢神経障害に関する実態調査, 日病薬誌. 2011; 47: 207-210.
- 11) Imai S, Koyanagi M, et al.: Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. *Sci Rep* 2017; 7: 5947.
- 12) Monfort SM, Pan X, et al: Gait, balance, and patient-reported outcomes during taxane-based chemotherapy in early-stage breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2017; 164: 69-77.
- 13) Adén U, Dahlberg V, et al.: MRI Evaluation and Functional Assessment of Brain Injury After Hypoxic Ischemia in Neonatal Mice. *Stroke.* 2002; 33: 1405-1410.
- 14) Metz GA, Whishaw IQ.: Cortical and subcortical lesions impair skilled walking in the ladder rung walking test: a new task to evaluate fore- and hindlimb stepping, placing, and co-ordination. *J Neurosci Methods.* 2002; 115: 169-179.
- 15) Shen J, Fox LE, et al.: Swim therapy reduces mechanical allodynia and thermal hyperalgesia induced by chronic constriction nerve injury in rats. *Pain Med.* 2013; 14: 516-525.
- 16) Rosenbaek F, Holm HS, et al: Effect of cryotherapy on dose of adjuvant paclitaxel in early-stage breast cancer. *Support Care Cancer.* 2019 [Epub ahead of print].

(指導教員: 中野治郎)

関節リウマチ患者と変形性関節症患者の超音波画像による比較

越川翔太・友岡佑太

要旨

本研究は関節リウマチ(RA)と変形性関節症(OA)を比較し、RAの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・膠原病内科に通院中のRA患者2名、OA患者1名とA大学医学部保健学科学生30名である。これらの対象者の利き手示指のMCP関節とPIP関節、手関節の橈側部と尺側部に超音波画像検査を行った。その結果、RAやOAを滑膜炎による滑膜肥厚、血流シグナル、骨びらん、骨棘で鑑別できることがわかった。また、RAの炎症が強い関節においては血流シグナルを伴った滑膜肥厚が認められ、炎症のない関節やOA患者においては血流シグナルが認められなかった。関節エコーを用いることで全般的な疾患活動性では判断できない個々の関節の状態を把握することが可能であった。そして、炎症の強い関節は安静にし、それ以外の関節には運動療法を適応することができる。関節によって症状が異なるため、関節エコーを用いることは今後のリハビリに有用である。

はじめに

関節リウマチ(Rheumatoid Arthritis:RA)は膠原病の一つとして定義されているが、その中でも多くの割合を占めている。本邦には70万人にも及ぶ罹患者がいるとされている。RAは多発性の滑膜炎を主症状とし、それによりパンヌスが形成され、炎症性サイトカインが放出される。これが滑膜細胞を活性化し、蛋白分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)を分泌し、軟骨組織の破壊を引き起こす。また、炎症性サイトカインは滑膜細胞の増殖や破骨細胞の活性化を引き起こし、滑膜の肥厚と手関節の変形が生じる。

RAの診療において画像検査の進歩は著しく、特に超音波画像検査は有用であり、頻用されるようになってきた。しかしながら、関節超音波画像における軟骨・滑膜・腱の厚さや関節内の骨間の距離、角度、関節腔の高さなどの値は明らかにされていない。

そこで、類似した変化が見られる変形性関節症(osteo arthritis:OA)と比較した。OAは高齢者が増加している現代では、今後更に罹患者が増えていくことが予測される。両疾患とも進行すると関節の変形をきたすが、理学所見だけでは両者の鑑別に苦慮することがしばしば経験される。

まず我々は、健常者に対して超音波画像検査を行い、指標となる値を算出した。そしてRA患

者とOA患者それぞれに超音波画像検査を行い比較し、特徴的な所見を見出すことで、リハビリへの超音波画像の有用性を検討した。

対象と方法

1. 対象者

今回の研究の対象者は、この研究への参加について同意を得たA大学病院リウマチ・膠原病内科外来を受診しているRA患者2名とOA患者1名、また健常者群としてA大学医学部保健学科の学生30名である。関節超音波検査は変形の有無に関わらず利き手の示指のMCP、PIP関節および手関節の橈側、尺側で行った。またOA患者に対しては追加で示指のDIP関節も行った。

2. 方法

超音波機器(GEHealthcare社 Venue50)を用いて測定部の関節超音波検査を行った。計測内容はグレースケール、パワードプラによる滑膜肥厚、腱の厚さ、骨びらん・骨棘の有無を確認した。また対象者の年齢、性別、steinbrockerのstage分類、アメリカリウマチ学会のclass分類、圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛VAS、CRP、DAS28-CRP、mHAQ、治療薬の情報を入手した。DAS28-CRPはRAの疾患活動性を表す指標である(表1)。

次に先ほど述べた超音波機器を用いた評価ツールの説明をする。グレイスケールという検査モードを用いて、滑膜の肥厚の程度を評価する。この評価ではグレードが0-3の4段階に分類される。滑膜肥厚がない場合はグレード0、肥厚が隣り合う2つの骨表面で作る直線を越えない場合はグレード1、骨表面で作る直線を越えるが、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がある場合はグレード3となる(図1)。パワー Doppler という検査モードを用いて、滑膜の炎症の程度を評価する。赤～オレンジ色のシグナルが炎症を反映しており、0-3の4段階に分類される。シグナルが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、シグナルが癒合してその範囲が滑膜の半分以下であればグレード2、半分以上であるとグレード3となる(図1)。

表1 DAS28-CRPによる疾患活動性の分類

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

なお、本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会にて承認を得た。



図1 グレイスケール、パワー Doppler による滑膜肥厚および炎症の程度のカテゴリ

結果

1. 症例提示

関節超音波画像を取得した健常者群 30 名の各値の平均値と RA 患者 2 名, OA 患者 1 名の各値を以下に提示する。

1) 健常者群

健常者群のプロフィールを表2に示す。

表2 健常者群の診療情報

年齢	20~22 歳
性別	男女問わず
人数	30 名

健常者群において関節超音波画像から取得した滑膜の厚さ, 腱の厚さ, 軟骨の厚さを MCP, PIP, DIP 関節においてそれぞれ平均値を算出した(表3)。

表3 健常者群の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	DIP
滑膜の厚さ	0.51±0.16mm	0.47±0.15mm	0.43±0.17mm
腱の厚さ	0.66±0.13mm	0.62±0.13mm	0.52±0.12mm
軟骨の厚さ	1.15±0.31mm	0.88±0.18mm	0.73±0.21mm

2) 症例1: RA (低疾患活動性)

症例1の診療情報を表4に示す。

表4 症例1の診療情報

年齢	60 代後半
性別	男性
罹病期間	10 年
stage	1
class	1
圧痛関節数	3
腫脹関節数	3
疼痛 VAS	8mm
CRP	0.05mg/dl
DAS28-CRP	2.67
mHAQ	0.25 点 (なんの困難もない)
服薬	プレドニゾロン 6mg/日

表5に関節超音波画像から取得したMCP, PIP関節, 手関節の橈側部と尺側部におけるそれぞれの評価結果の値を示す。

軽度の滑膜肥厚があり, グレースケールは橈側, 尺側において1, また軽度の血流増加があり橈側のみパワードブラが1であった。軟骨はMCP以外では検出不可で, 骨びらん, 骨棘は見られなかった。

表5 症例1の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	手(橈側)	手(尺側)
グレースケール	0	0	1	1
パワードブラ	0	0	1	0
滑膜の厚さ	0.48mm	0.48mm	1.67mm	1.43mm
腱の厚さ	0.67mm	0.50mm	1.19mm	1.19mm
軟骨の厚さ	0.24mm	検出不可	検出不可	検出不可
骨びらん	なし	なし	なし	なし
骨棘	なし	なし	なし	なし

3) 症例2:RA(高疾患活動性)

症例2の診療情報を表6に示す。

表6 症例2の診療情報

年齢	80代後半
性別	女性
罹病期間	7年
Stage	4
Class	3
圧痛関節数	23
腫脹関節数	19
疼痛VAS	54mm
CRP	0.13mg/dl
DAS28-CRP	4.88
mHAQ	2点(かなり困難)
服薬	プレドニゾロン7.5mg/日, ロキソプロフェン2錠, サラゾスルフアピリジン1g, タクロリムス2.5mg, デノスマブ60mg

表7に関節超音波画像から取得した評価結果を示す。

滑膜肥厚については, グレースケールはそれぞれ低疾患に比べて高く, パワードブラもグレードは1であるが低疾患活動性症例より強く認められた。腱は尺側においてのみ確認できず, 軟骨はすべて検出不可であった。骨びらんは橈側と尺側において認められた。

表7 症例2の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	手(橈側)	手(尺側)
グレースケール	1	2	2	2
パワードブラ	0	0	1	0
滑膜の厚さ	1.33mm	0.83mm	7.78mm	3.33mm
腱の厚さ	0.83mm	0.83mm	0.67mm	検出不可
軟骨の厚さ	検出不可	検出不可	検出不可	検出不可
骨びらん	なし	なし	あり	あり
骨棘	なし	なし	なし	なし

4) 症例3:OA(変形性手関節症)

症例3の診療情報を表8に示す。

表8 症例3の診療情報

年齢	60代前半
性別	女性
原疾患	混合性結合組織病
罹病期間	9年
CRP	0.13mg/dl
圧痛関節数	4
腫脹関節数	8
CRP	0.40mg/dl
服薬	プレドニゾロン10mg/日 アルファカルシドール1錠 ロキソプロフェン3錠

表8に関節超音波画像から取得したMCP, PIP, DIP関節と手関節の橈側部と尺側部におけるそれぞれの評価の値を示す。

滑膜の肥厚はなく, DIPでは関節が小さいこともあり確認できなかった。腱は健常者の値より軽微に肥厚が認められた。軟骨はすべて検出不可であった。骨びらんは見られなかったが, 骨棘がPIP, DIP関節で確認された。

表 8 症例 3 の超音波画像検査の結果

	MCP	PIP	DIP	手(橈側)	手(尺側)
グレースケール	0				
パワードブラ	0				
滑膜の厚さ	0.48mm	0.24mm	検出不可	0.24mm	0.24mm
腱の厚さ	0.67mm	0.67mm	0.71mm	1.19mm	検出不可
軟骨の厚さ	検出不可	検出不可	検出不可	検出不可	検出不可
骨びらん	無し	無し	無し	無し	無し
骨棘	無し	有り	有り	無し	無し

2. 関節構成体値の比較

1) 滑膜の厚さの比較

関節超音波画像による PIP, DIP 関節の滑膜の厚さを比較した(図 2).

MCP, PIP 関節共に RA 高疾患活動性の患者で明らかに肥厚が確認された。

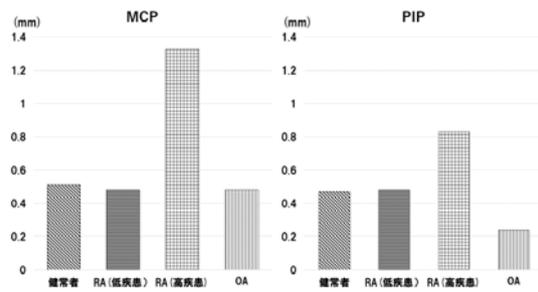


図 2 滑膜の厚さの比較

2) 腱の厚さの比較

関節超音波画像による PIP, DIP 関節の腱の厚さを比較した(図 3).

健康者と比較すると、ほとんどの関節において肥厚していたが、高疾患活動性の RA 患者で著明に肥厚が確認された。

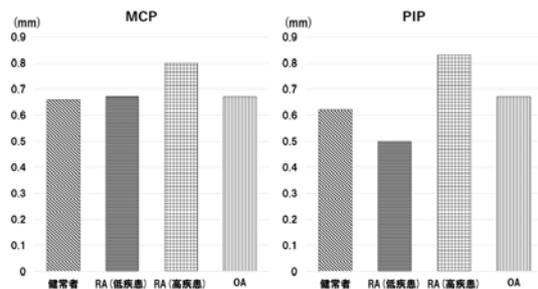


図 3 腱の厚さの比較

3) 軟骨の厚さの比較

関節超音波画像による PIP, DIP 関節の軟骨の厚さを比較した(図 4).

低疾患活動性の RA 患者の MCP 関節で確認できたものの、かなり菲薄化しており、他の関節では検出不可という結果になった。

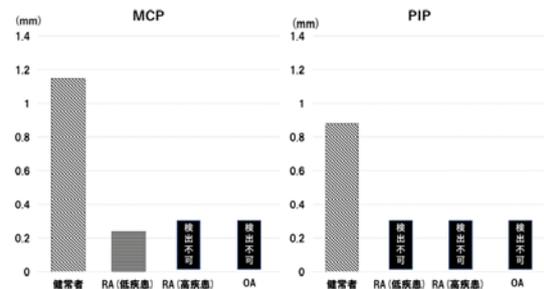


図 4 軟骨の厚さの比較

3. 結果のまとめ

滑膜は RA 患者で肥厚が認められ、高疾患活動性の患者で顕著であった。高疾患活動性の RA 患者ではグレースケール 2, 低疾患活動性の RA 患者ではグレースケール 1 が確認された。また、RA 患者の罹患関節では炎症の程度を示すパワードブラが確認された。

腱は高疾患活動性の RA 患者の関節で肥厚が確認された。

軟骨の厚さは RA, OA 患者共に菲薄化しており、検出が困難であった。

また骨の変化として RA 患者では罹患関節に骨びらんが確認され、OA 患者では罹患関節に骨棘の形成が確認された。

考察

1. 滑膜の厚さについて

RA 患者の罹患関節にて滑膜の肥厚が確認された。特に高疾患活動性の RA 患者の罹患関節で顕著な肥厚が見られた(図 5).

RA において最初の炎症は関節滑膜を中心に始まると考えられており、正常の滑膜は滑膜表層細胞 synovial lining cell (SLC) と呼ばれる 1~3 層の細胞からなる滑膜の内層に相当するものと、その下層に血管, リンパ系, 神経を含む内層下層からなる。SLC の構成細胞の主体は滑膜 A 細

胞と呼ばれるマクロファージ様の細胞と滑膜 B 細胞といわれる線維芽細胞様の細胞である。初期の RA の病理変化としては、SLC の増殖、T 細胞を主体としたリンパ球浸潤、血管内腔の閉塞、内皮細胞間隙の出現など微小血管系の損傷が起きる。完成された RA では 6~10 層からなる SLC の増殖と、CD4 陽性 CD45RO 陽性の T 細胞を主体とし、さらに CD8 陽性 T 細胞、B 細胞などを含むリンパ球浸潤が特徴的な病理変化である。おそらく種々の接着分子の発現、活性化された樹状細胞などがこれらの病態形成に重要な役割を果たしていると考えられている。そしてリンパ球、マクロファージ、線維芽細胞、多形核白血球、血管内皮細胞などの細胞から炎症に関する種々のサイトカイン、ケモカイン、プロスタグランジン、活性酸素などが放出され、これらの炎症に反応し、滑膜細胞が増殖・肥厚すると考えられている²⁾。したがって疾患活動性の高いほど滑膜の肥厚が見られると考える。

2. 滑膜の炎症について

RA 患者の肥厚した滑膜上に、パワードプラ画像にて血流シグナルが確認された(図 6)。

RA では活動性のあると滑膜細胞が増殖・肥厚し、パンヌスと呼ばれる組織が形成される。これを栄養とする新生血管が出現し、肥厚した滑膜に一致してパワードプラシグナルとして認められる²⁾。



図 5 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の手関節におけるパワードプラ画像

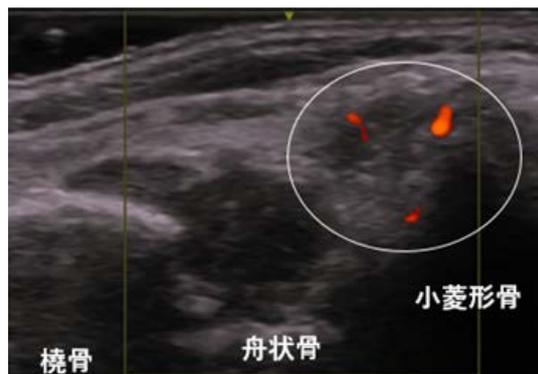


図 6 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の手関節におけるパワードプラ画像

3. 腱の厚さについて

高疾患活動性の RA 患者において腱の肥厚が確認された(図 7)。

川尻らによると³⁾、RA 患者における滑膜腱鞘炎において、腱周囲に不整な腱鞘滑膜の肥厚と著明な血流シグナルを認めると言われており、今回パワードプラによる血流シグナルは確認されなかったが、RA の炎症により腱の肥厚が確認されたと考える。



図 7 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の MCP 関節におけるグレースケール画像

4. 軟骨の厚さについて

健常者と比較すると RA、OA 患者において軟骨が菲薄しており検出が困難であった。

西村の報告では⁴⁾、軟骨細胞は加齢とともにテロメアが短縮し、細胞活動は低下する。また合成されるプロテオグリカンよりも小さく不規則なものになる。軟骨細胞の数は加齢とともにある程度減少する。また加齢に伴い軟骨中の活性酸素(ROS:Reactive oxygen species)濃度が上昇し、軟骨細胞中のミトコンドリア自身の DNA を損傷しアポトーシスを誘導する。さらに ROS 濃度の上昇

は細胞外基質産生のシグナル伝達系に作用して軟骨細胞の基質合成を阻害する。軟骨細胞の基質生成能は IGF (insulinlike growth factor) , OP-1 (Osteogenic protein-1) , BMP-7, TGF- β といった分化や合成を促すサイトカインによっても調節されているが, 加齢に伴いこのようなサイトカイン系に対する反応も低下すると報告している。また細胞外基質において AGE (Advanced Glycation End-products) 化した II 型コラーゲン分子が増えることでコラーゲン分子同士の異常な架橋形成がおき, その結果基質弾性が低下し, 力学的負荷に対して適切な対応が困難になる。また軟骨細胞は AGE 化に対する受容体 (RAGE:Receptor for AGEs) を有し, 軟骨細胞は炎症性サイトカイン合成を促進し, コラーゲン産生を低下させ, コラーゲンを分解する MMP (matrix metalloproteinase) 13 の合成およびアグリカンのコア蛋白を分解する ADAMTS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) 合成を促進させる。アグリカン分子の加齢変化は AGE 化よりも分子の切断・短縮といった修飾が主となる。H 型コラーゲンが 3 本鎖構造をとるのに対して, アグリカンのコア蛋白は長い直鎖状であるために蛋白分解酵素の影響を受けやすい。そのため年齢とともに切断され短くなったアグリカンが増え, 結果水分の含有量が減少し, 軟骨は弾性を失うとも報告しており, 加齢の影響により軟骨が菲薄化していると推測される。

また RA では増殖した滑膜, 炎症細胞, 血管などからパンヌスと呼ばれる組織が形成される。多くの炎症細胞から蛋白分解酵素のマトリックス分解酵素 matrix metalloproteinase (MMP) が放出され軟骨を破壊する²⁾。そのため RA 患者の軟骨の検出が困難になったと考える。

5. 骨の変化について

RA 患者において罹患関節に骨びらんが確認された(図 8)。



図 8 症例 2 RA 患者(高疾患活動性)の手関節におけるパワードプラ画像

一般的に RA では増殖した滑膜, 炎症細胞, 血管などからパンヌスという組織を形成され, パンヌスと骨に接した破骨細胞により骨が破壊されていくと言われており²⁾, RA 罹患関節において確認されたと考える。

また OA 患者においては骨棘が確認された(図 9)。

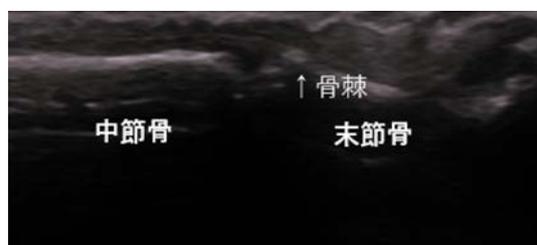


図 9 症例 3 OA 患者(変形性手関節症)の DIP 関節におけるパワードプラ画像

加齢による軟骨の変化により摩耗することで, 骨の過形成が生じ骨棘を形成するために見られたと考える。

研究の限界

今回研究の対象患者数が少なく, 統計学的评价を行うことができなかった。今後他の病院と提携し, より大規模な研究を行うことで有意差を出し検討することが必要である。

また軟骨に関しては軟骨が破壊されており, 検出することが困難な症例が多くデータとしては使用することができなかった。今後は客観的なデータを蓄積することで医療, リハビリに貢献できると考える。

結論

今回 OA, RA 患者に対し関節超音波検査を行ったところ、滑膜炎による滑膜の肥厚血流、シグナル、骨びらん、骨棘において鑑別することができるということが分かった。炎症の強い RA 罹患関節において血流シグナルの伴った滑膜肥厚が認められ、炎症症状のない関節や OA 罹患関節においては血流シグナルを認めない。したがって、関節エコーを用いることで 1 つ 1 つの関節を観察することができる。全体の炎症症状ではなく個別の関節ごとの炎症による活動性を確認することができ、関節の炎症症状の程度に合わせた運動療法を設定することができる考える。

一般的に RA による炎症が強い場合には局所安静、全身安静が推奨されており、安静にするこ

とで CRP や血沈を含めた活動性の低下が期待されている⁹⁾。しかし長期の安静は身体活動性の低下をきたす。そこで関節エコーを用いて RA 患者の各関節の炎症の程度を確認することによって、炎症が強い関節においては安静に、見られない関節においては積極的な運動療法を行うなど個別のプログラムを作成してリハビリを行うことができる。

謝辞

最後に、本研究を進めるにあたり、検査にご協力頂いた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) 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.
- 2) 山本一彦: 関節リウマチ. 新臨床内科学(第9版). 医学書院, 東京, 2009, pp. 1426-1427.
- 3) 川尻真也, 川上純, 他: 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. 臨床リウマチ, 2010; 22:331-36.
- 4) 西村慶太: 軟骨の加齢およびその対策. Bone Joint Nerve. 2014;4(3):415-419.
- 5) 戸松泰介, 原まさ子, 他: 膠原病・リウマチ診療(改訂第2版). メジカルビュー社, 東京, 2007, pp. 55-57, 305.
- 6) 矢野義雄: 内科学(第10版). 朝倉書店, 東京, 2013, pp. 1252-1253.
- 7) 川尻真也, 玉井慎美, 他: 超音波, MRI による評価. 日本内科学会雑誌. 2012;101(10):2899-2905.
- 8) 川尻真也, 玉井慎美, 他: 関節リウマチの早期診断における画像検査について. リウマチ科. 2018; 60(3):223-228.
- 9) Nakagomi D, Ikeda K, et al. : Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 American College of Rheumatology / European league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. Arthritis Rheum, 2013, 65(4):890-898.

(指導教員: 折口智樹)

介護予防教室参加者の継続年数別運動機能の推移

-女性高齢者を中心とした運動機能の推移-

出口大智, 中野隆一

要旨

介護予防教室に参加した女性高齢者を対象に、継続年数により運動機能がどのように推移したかを後方視的に検討し、介護予防教室を継続することの効果を検討した。参加者の状況は、継続年数3年と6年の方が多かった。また、継続年数が短いと後期高齢の参加が多く、逆に継続年数が長いと前期高齢者が多かった。

分散分析の結果から握力、開眼片脚立位、TUGに有意差がみられず、継続年数6年と7年の椅子起立時間で有意差がみられ、継続年数が長くても体力は維持・向上するものと考えられた。

運動開始時の年齢について、前期高齢での開始において体力は良い数値で維持できていたが、後期高齢より開始した人の体力値は減少傾向にあった。このことから、65歳以前から運動教室に参加し、運動を継続的に行える環境を整えることで高齢になっても、運動機能の維持向上が期待できるものと考えられる。

I. はじめに

わが国の高齢化率は1950年に4.9%であったのに対して、2017年には27.7%と急速に高齢化が進み、2050年には38.8%まで増加すると予測されている。また、65歳以上の要支援・要介護者数は2003年に370万人であったのに対して、2015年には600万人を超えて、2040年には900万人¹⁾にまで増加し続ける見込みである。このように、わが国は今後とも急速に高齢化が進むことで、要支援・要介護者数の増大、医療の提供不足、社会保障費の増大、介護負担の増大などさまざまな問題が生じることが指摘されている。

そのため、健康な高齢者の創出を促すため、健康日本21において国は、積極的な外出を行う高齢者の割合を男性・女性とも70%、80歳以上では56%として、また地域活動へ参加する者の

割合を男性58%、女性50%²⁾とする目標を立てている。

また、平成27年度の介護保険法の改正において、介護予防・日常生活支援総合事業を創設した。介護予防事業は、平成18年度に一次予防及び二次予防として始まり、運動中心の集いの場の創出が強調されるようになった。その他にも、高齢者の趣味活動、ボランティア活動、就労などを支援し、健康な高齢者を増加させる取り組み³⁾を推進している。

健康な高齢者の運動実施状況については、内田ら⁴⁾が行った健康成人の運動習慣に関する実態調査の結果から、60歳以上で運動習慣のある方が多かったこと、運動するための条件として、身近に施設や場所があること、一緒に運動する仲間がいること、お金がかからないことなどが挙げられた。また、萩原⁵⁾が行った介護予防教

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では、教室参加者は外出頻度、社会活動の参加、人との関わりの頻度が多く、教室参加継続年数5年以上で社会活動や運動習慣に繋がる傾向にあることが挙げられた。

このように高齢者の健康維持について、介護予防教室などの運動教室の継続的参加により、運動習慣及び社会活動につながることを示唆されたものの、高齢者の運動機能について、教室継続年数によりどのように変化しているのかを検討するには至っていない。

それらのことを踏まえ、今回、介護予防教室の参加者を対象に、参加継続年数による高齢者の運動機能の推移を後方視的に検討し、その効果について考察する。

II. 方法と対象

(1) 研究方法

平成22年から平成28年までの7年間長崎市介護予防教室に参加した65歳以上の高齢者210名のうち3年継続した115名を対象に参加状況の調査と体力測定を行った。

調査内容は、年齢、性別、教室の参加継続年数とし、体力測定項目は、握力、開眼片脚立位、椅子起立時間、Time Up and Go Testとした。

(2) 分析方法

運動機能の経時的な変化を継続年数別に分析する目的で、Excel統計を用い、一元配置分散分析にて検討し、有意差が出たものに対してTukey法による多重比較を行った。

なお、分析対象は、男性が21名と少なかつたため、女性94名とした。

III. 結果

1. 分析対象者の基本情報

(1) 介護予防教室の参加状況

表1より参加者の継続年数は3年から7年に分けられ、継続年数6年が29名と最も多く、次いで3年が20名であった。参加者全体の平均年齢は74.8歳で、継続年数別では、継続年数が長くなるにつれて、若くなる傾向にあった。

(2) 教室開始から終了までの年齢区分

表2に開始時と終了時の年齢区分を示す。年齢区分は前期高齢者から開始し前期高齢者で終了した者、前期高齢者から開始し、後期高齢者で終了した者、後期高齢者から開始した者の3区分とした(以下、前期のみ、前期-後期、後期のみと表記する)。

前期高齢者から開始した方が継続年数6年では16名、7年では15名、後期から開始した方は継続年数3年で15名と最も多かつた。

2. 継続年数別体力測定項目の経時的な変化

(図1)

運動機能の推移は、左右握力とも、継続年数毎のばらつきが少なく、どの継続年数でも維持していた。開眼片脚立位では、継続年数毎のばらつきはあるが、それぞれの継続年数で維持していた。椅子起立時間では、継続年数に関わらず、向上している傾向にあった。Time Up and Go Testはばらつきが少なく、それぞれの継続年数で維持していた。

3. 統計結果(図2)

左右握力、開眼片脚立位、Time Up and Go Testにおいては各継続年数とも有意差は認められなかつた。しかし、椅子起立時間においては

継続年数6年と継続年数7年に有意差がみられた。その後の多重比較では継続年数6年においては1年目と4年目、継続年数7年においては1年目と4年目、1年目と5年目において有意差がみられた。

4. 開始時と終了時の年齢区分別運動機能の推移(図3)

人数分布が最も多かった継続年数6年を対象に表2に基づく3つの年齢区分で運動機能の推移を検討した。その結果、握力は後期のみの数

値は低いものの、各年齢区分で約2~7kgの範囲で推移していた。開眼片脚立位でも後期のみ低い数値で推移しており、継続するにつれて減少する傾向にあった。椅子起立時間では、年齢区分による違いは認められず、各年齢区分とも5秒から6秒台で推移し、6年間維持していた。TUGでも5秒から6秒台で各年齢区分とも推移しているが、後期のみについて、継続するにつれて遅くなる傾向にあった。なお、全ての体力測定項目において統計的有意差はみられなかった。

表1 女性参加者の内訳

継続年数	3年	4年	5年	6年	7年	計
参加人数	20名	10名	17名	29名	18名	94名
平均年齢	76.9	75.5	76.4	73.8	72.1	74.8±4.6

表2 開始時と終了時の年齢の状況

継続年数	3年	4年	5年	6年	7年	計
前期-前期	2名	1名	4名	4名	-	11名
前期-後期	3名	5名	3名	12名	15名	38名
後期-後期	15名	4名	10名	13名	3名	45名



図1 継続年数別運動機能の推移

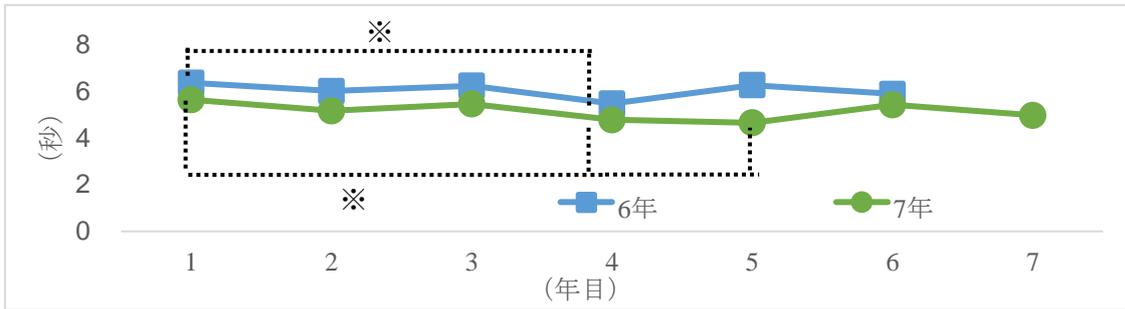


図2 椅子起立時間における多重比較の結果

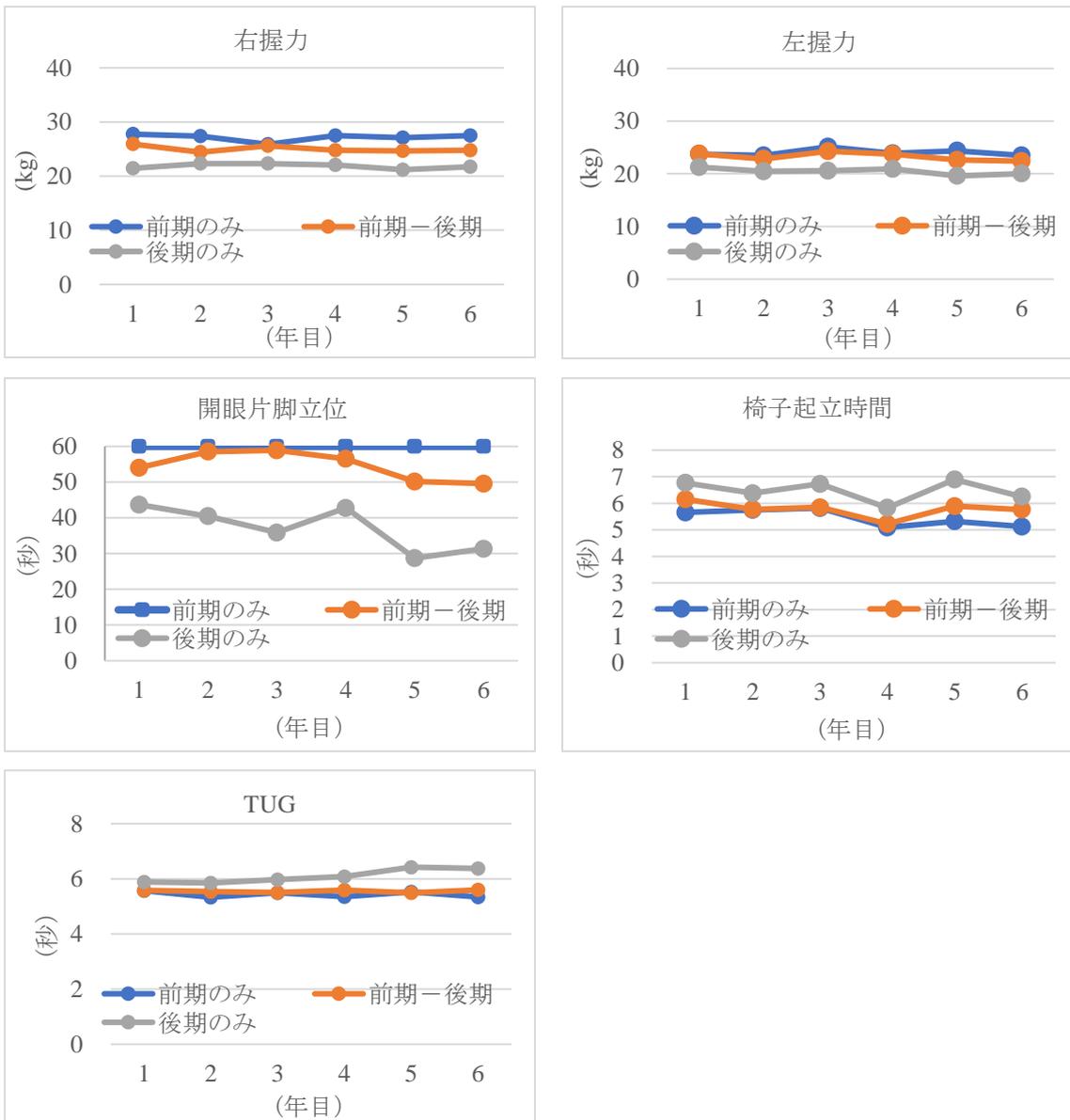


図3 開始時と終了時の年齢区分別運動機能の推移

IV. 考察

本研究は、介護予防教室の参加者を対象に、継続年数によって、高齢者の運動機能がどのように推移したかを後方視的に検討した。

今回、男性の教室参加者が少なく、女性のみでの検討となったが、継続年数では3年及び6年が多かった。また、継続年数が長くなるにつれて、平均年齢は低くなる傾向にあった。さらに、継続年数が短いと後期高齢者の参加が多く、逆に継続年数が長いと前期高齢者が多かった。

運動機能の継続的介入効果について、短期的な効果で、滝本ら⁶⁾は運動教室3ヶ月間継続の介入効果を報告し、衣笠ら⁷⁾、里美⁸⁾らは6ヶ月間での介入効果を報告している。一方、長期的な効果について、山本ら⁹⁾は運動教室1年6ヶ月間継続の介入効果を報告し、西嶋ら¹⁰⁾は2年間の介入効果を報告している。しかし、介入効果をみた研究では短期的な介入期間が多く、5年を超える長期的な経過を追った研究は見当たらなかった。

今回の研究では、7年間の運動機能の推移を検討することができ、分散分析の結果、握力、開眼片脚立位、TUGに有意差がみられず、継続年数6年、7年の椅子起立時間で有意差がみられた。このことより、体力は継続年数が長くても維持・向上するものと考えられた。

また、女性は、閉経に伴い動脈硬化、骨密度低下などさまざまな問題が生じることが知られている。根本ら¹¹⁾は、男性に比べ、女性では50歳以降で骨密度の低下が加速すると述べ、それは動脈硬化と骨格筋量の関連があると報告している。つまり、男性に比べ、女性は加齢変化に伴い、身体機能が低下しやすい傾向にあると考えられる。

さらに、中ら¹²⁾は運動教室に参加する女性高

齢者では筋力に関しては65歳以上での低下の割合は小さいが、65歳までにかんがりの水準まで低下が進行していると報告している。今回の研究では、開始時期の年齢が前期高齢で体力値は良好に維持できていたが、後期高齢から開始した人の体力値は減少傾向にあった。このことから、65歳以前から運動教室に参加し、運動を継続的に行える環境を整えることで高齢になっても、運動機能の維持・向上が期待できるものと考えられる。

60歳未満の運動実施に際しては、内田らの調査結果では、運動実施の割合は低く、運動を行う時間や施設がなく、費用がかかることが課題として挙げられており、運動を行う環境づくりにおいては、一層の配慮が必要であるものと考えられる。

V. 本研究の限界

対象者に男性が少なかったため、データの分析に至らなかった。また、健康な高齢者が多く、虚弱な高齢者を含めた運動による効果判定には至らなかった点が挙げられ、今後、検討していきたい。

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/index-w.html>(2019 年 12 月 24 日引用)
- 2) 厚生労働省 健康日本 21 目標値一覧.
https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/t2a.html(2019 年 12 月 24 日引用)
- 3) 厚生労働省 総合事業(介護予防・日常生活総合事業)
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000192992.html>(2019 年 12 月 25 日引用)
- 4) 内田遼太, 佐藤恵理:長崎県における健康成人の運動習慣に関する実態調査 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学専攻卒業論文. 2018;13:8-15
- 5) 萩原駿一: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 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学専攻卒業論文. 2019;14:44-49
- 6) 滝本幸治, 宮本謙三, 他:地域に根ざした高齢者運動教室の効果検証-総合体力評価と効果要因の検討を踏まえて-. 理学療法科学. 2009;24:281-285
- 7) 衣笠隆, 芳賀脩光, 他:低体力高齢者の体力, 生活機能, 健康度に及ぼす運動介入の影響(無作為化比較試験による場合). 日本運動生理学雑誌. 2005;12:63-73
- 8) 里美和子, 今野佳代子, 他:筋力トレーニングを主とした高齢者運動教室の効果について. 総合健診. 2005;32:225-229
- 9) 山本美江子, 進俊夫, 他:地域高齢者に対する運動プログラムの効果. 産業医科大学雑誌. 2005;27:339-348
- 10) 西嶋尚彦, 大塚慶輔, 他:地域在住高齢者の運動教室における筋力と歩行能力発達の因果関係. 体力科学. 2003;52:203-212
- 11) 根本友紀, 佐藤友則, 他:女性における体組成, 骨密度, 動脈壁硬化の加齢変化の特徴. 日本職業・災害医学会会誌. 2014;62:111-116
- 12) 中比呂志, 出村慎一, 他:高齢者における体格・体力の加齢に伴う変化及びその性差. 体育学研究. 1997;42:84-9

(指導教員:井口 茂)

少年野球選手の肘関節痛に関わる因子

— 野球肘検診データによる解析 —

西山裕太・吉海真希

要旨

【目的】少年野球肘検診データを用いて、肘関節痛の特性と疼痛に影響する因子を検討した。【対象と方法】長崎野球肘検診を受診した 173 名(男性 167 名, 女性 6 名)を対象とし、肘痛の有訴率, 既往, 部位, ポジションを調査した。また, 肘痛あり群(83 名)となし群(90 名)に分け, 2 群間比較を行った。【結果】52%に肘痛経験があり, その 27%が現在の疼痛を自覚していた。部位は肘内側が 62%と最も多く, ポジションは投手に多い傾向を示した。肘関節痛に関する因子として, 身長が高いこと, 体重が重いこと, 野球歴が長いこと, 複数のポジションを兼任していること, MVST が陽性であることが抽出された。【結論】肘関節痛に関する因子を詳細に検討し, 野球肘の発生予防や早期発見に役立てることが重要と考えられる。

はじめに

上肢スポーツ障害の最も大きな要因は, オーバーヘッドスポーツでの酷使とされ, 日本では野球の投球動作が問題視されている¹⁾。投球障害の中でもジュニア期の野球肘は発症頻度が高く, 少年野球選手の約 20~40%にも及ぶと報告されている¹⁻³⁾。日本高校野球連盟は 2020 年春の選抜大会から投手 1 人あたり 1 週間で計 500 球という投球制限を設けるなど, 学生野球全体の障害予防に関心が集まっている。

長崎県では, 医師, 看護師, 理学療法士などで構成される長崎野球肘サポートネットワーク主催の少年野球肘検診(以下, 肘検診)が定期的に行われている。肘検診では, アンケート調査, 各種計測, 超音波検査が行われる。近年, 全国各地でも肘検診が実施されてきており, 投球障害に関する先行研究も散見される^{1, 4, 5)}。しかし, 肘関節痛の発生に影響する身体機能・身体的特性および環境因子については統一した見解に至っていない。

本研究の目的は少年野球肘検診データを用いて, 肘関節痛の特性とその発生に影響する因子を明らかにすることとした。これにより, 野球肘障害を早期に発見するフィジカルチェックに寄与できると考えた。

対象

対象は長崎県野球肘サポートネットワークが主催する野球肘検診を受診した男性 167 名, 女性 6 名の計 173 名である。対象者の学年は小学 1 年生から中学 3 年生までで, 平均年齢は 11.4 歳で小学校高学年が多くを占めた(表 1)。身長は平均 145.5cm, 体重は平均 38.6kg で, 野球歴は平均 2.9 年, 右投げが 152 名, 左投げが 21 名であった。

表 1 対象者の属性

年齢(歳)	11.4±1.4
身長(cm)	145.5±1.0
体重(kg)	38.6±9.4
BMI	18.1±2.5
野球歴(年)	2.9±1.5
投球側(右/左)	152/21

平均値±標準偏差

BMI (Body Mass Index)

方法

I. 基本情報

自己記入式アンケート用紙に記載されている年齢、身長、体重、投球側、1日あたりの練習時間、1週間あたりの練習日数、野球開始時年齢、野球歴を調査し、身長・体重から Body Mass Index (以下 BMI) を算出した。また、肘関節部の疼痛に関して、現在疼痛があるか、過去に疼痛の既往があるか、疼痛を自覚する部位(前方、後方、内側、外側)、主に担当するポジションおよび兼任するポジションについても調査を行った。

II. 測定項目

関節可動域は肩関節 2nd 外旋、肘関節屈曲・伸展の 3 項目を測定した。肩甲上腕関節の柔軟性の評価として、Combined Abduction Test (以下 CAT)、Horizontal Flexion Test (以下 HFT) を行い、肘内側側副靭帯の疼痛誘発テストである Moving Valgus Stress Test (以下 MVST) も計測した。

CAT は背臥位で肩甲骨を固定した状態から他動的に肩関節を外転させ、耳に上肢がつかない場合を陽性とした(図 1A)。HFT は背臥位で肩甲骨を固定した状態から他動的に肩関節を水平内転させ、対側の床面に手がつかない場合を陽性とした(図 1B)。

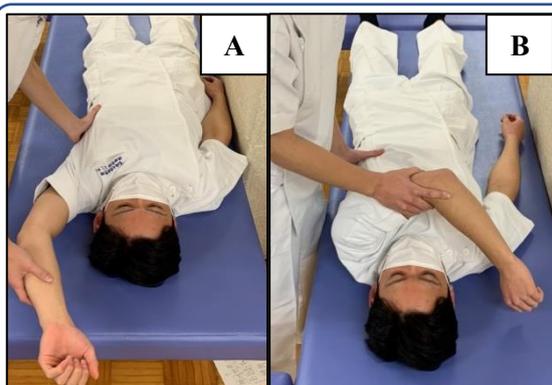


図 1

A: Combined Abduction Test

B: Horizontal Flexion Test

MVST は検査者が対象者の肘関節を支え、肘屈曲位から他方の手で母指をつかみ、そのまま引っ張ることで肘関節を外反方向に動かす。その際に疼痛が発生した場合を陽性とした(図 2)。



図 2 Moving Valgus Stress Test

III. 統計学的解析

統計学的解析には Statcel3[®]を使用した。ポジション毎の肘痛の有訴率については、 χ^2 検定にて比較を行った。また、対象者を現在または過去に肘痛を有していた者(肘痛あり群)(83 名)、肘痛の既往がない者(肘痛なし群)(90 名)の 2 群に分け、肩関節 2nd 外旋可動域、肘関節屈曲・伸展可動域については Mann-Whitney U Test、CAT、HFT、MVST では χ^2 検定を用いて比較を行った。有意水準はそれぞれ 5%未満とした。

結果

I. 肘関節痛の特徴

1) 有訴率

現在および過去を含む肘痛の有訴率は全体の 52%であった(図 3)。その内、現在疼痛を自覚している者が 27%、過去に疼痛の既往を有する者が 73%であった。

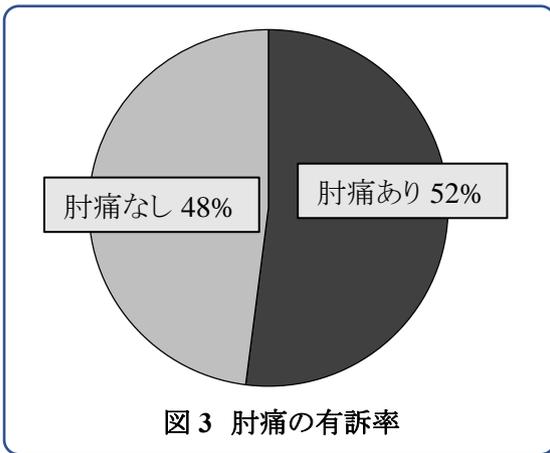


図3 肘痛の有訴率

2) 肘痛の部位

肘痛の部位は、肘の前方が3%、後方が26%、内側が62%、外側が17%であり、内側が最も多かった(図4)。

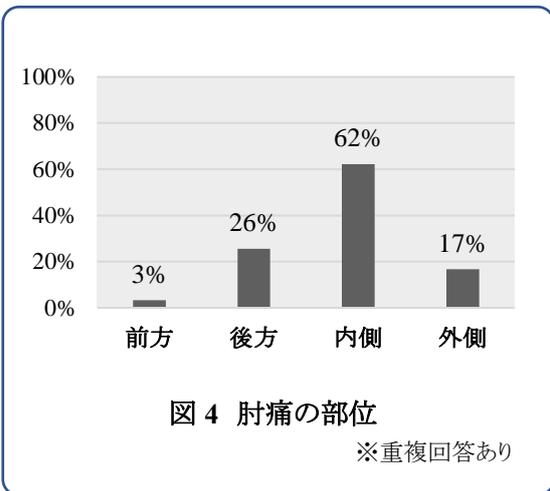


図4 肘痛の部位

※重複回答あり

3) ポジション別の有訴率

ポジションでは、投手の65%(28/43名)の選手に肘痛が認められ、最も多かった。捕手では52%(11/21名)、内野手は51%(39/77名)、外野手も51%(30/59名)の選手に肘痛がみとめられた($P=0.17$) (図5)。

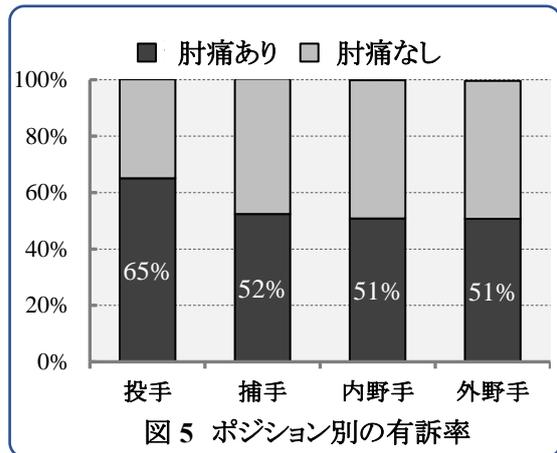


図5 ポジション別の有訴率

4) ポジション数と有訴率

担当するポジションの数で検討すると、2つを掛け持ちしている者は58.6%、3つ以上のポジションをこなしている者は64.6%に肘の痛みを有しており、複数ポジションを掛け持ちするほど肘痛の発生率が増加した($P=0.01$) (図6)。

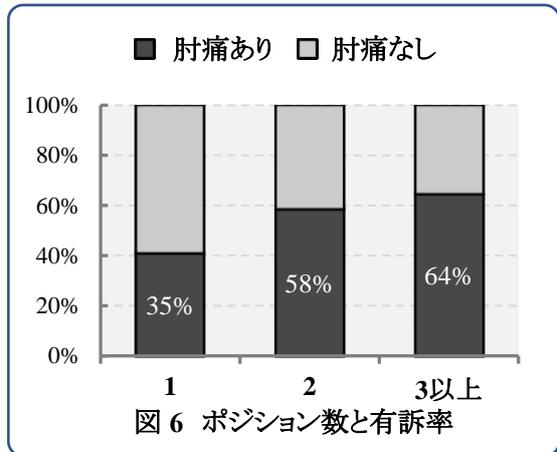


図6 ポジション数と有訴率

II. 肘痛の有無での群間比較(表2)

肘痛あり群と肘なし群の各項目での群間比較を表2に示す。肘痛あり群が90名(男性86名、女性4名)、肘痛なし群が83名(男性81名、女性2名)であった。

年齢、身長、体重は肘痛あり群が有意に高値を示したが、BMIは2群間に有意差は認められなかった。野球歴は肘痛あり群が 3.2 ± 1.3 年、肘痛なし群が 2.6 ± 1.6 年で肘痛あり群が有意に長かった。1日当たりの平均練習時間は肘痛あり群 4.0 ± 1.9 時間、肘痛なし群は 4.2 ± 1.6 時間であり、有意差は見られなかった。1週間あたりの練習日数も肘痛あり群で 4.2 ± 1.4 日、肘痛なし群で 4.3 ± 1.4 日と差は無かった。

肩関節2nd外旋可動域は投球側(肘痛あり群; $117.0\pm 19.0^\circ$ 、肘痛なし群; $115.9\pm 15.4^\circ$)、非投球側(肘痛あり群; $115.1\pm 18.1^\circ$ 、肘痛なし群; $112.4\pm 17.1^\circ$)ともに有意差は認められなかった。

肘関節屈曲可動域において、投球側は肘痛あり群 143.5±6.6°，肘痛なし群 144.0±7.3° で有意差なく、非投球側（肘痛あり群；144.9±5.4°，肘痛なし群；144.9±4.9°）と同等の可動域を有していた。一方、肘関節の伸展可動域は、投球側で肘痛あり群 2.9±4.4°，肘痛なし群 3.1±4.5° であり、有意差は見られなかった。また、非投球側（肘痛あり群；4.0±3.8°，肘痛なし群；4.3±3.0°）も両群間に有意差なく、投球側と同等であった。

CAT は投球側の肘痛あり群 90 名中 50 名 (55.6%)，肘痛なし群 83 名中 43 名 (51.8%) が陽性であった。しかし、非投球側での陽性は肘痛あり群 90 名中 20 名 (22.2%)，肘痛なし群 83 名中 17 名 (20.5%) にとどまった。HFT は投球側の肘痛あり群 90 名中 40 名 (44.4%)，肘痛なし群 83 名中 26 名 (31.3%) が陽性であったが、非投球側では肘痛あり群 90 名中 13 名 (14.4%)，肘痛なし群 83 名中 10 名 (12.0%) が陽性であった。CAT・

表 2 肘痛の有無での群間比較

		肘痛なし	肘痛あり	P 値
年齢(歳)		11.1±1.5	11.6±1.2	<0.05
身長(cm)		142.5±11.9	148.2±9.3	<0.05
体重(kg)		36.8±9.8	40.3±8.7	<0.05
BMI		17.8±2.7	18.3±2.4	0.13
野球歴(年)		2.6±1.6	3.2±1.3	<0.05
練習時間(時間/日)		4.2±1.6	4.0±1.9	0.19
練習日数(日/週)		4.2±1.4	4.3±1.4	0.59
肩 2nd 外旋	投球側	115.9±15.4	117.0±19.0	0.71
	非投球側	112.4±17.1	115.1±18.1	0.62
肘屈曲	投球側	144.0±7.3	143.5±6.6	0.45
	非投球側	144.9±4.9	144.9±5.4	0.80
肘伸展	投球側	3.1±4.5	2.9±4.4	0.57
	非投球側	4.3±3.0	4.0±3.8	0.59
CAT	投球側	43/40	50/40	0.62
	非投球側	17/66	20/70	0.78
HFT	投球側	26/57	40/50	0.07
	非投球側	10/73	13/77	0.64
MVST	投球側	5/78	18/71	<0.01
	非投球側	0/81	1/86	0.33

平均値±標準偏差

BMI (Body Mass Index), CAT (Combined Abduction Test), HFT (Horizontal Flexion Test),

MVST (Moving Valgus Stress Test)

HFTともに肘痛の有無で有意な差は認められなかったが、投球側で陽性率が上がる傾向を示した。投球側 MVST は肘痛あり群 89 名中 18 名 (23.6%)、肘痛なし群 83 名中 5 名 (6.0%) で陽性となった。一方、非投球側 MVST は肘痛あり群 87 名中 1 名 (1.1%)、肘痛なし群 81 名中 0 名 (0%) であった。

考察

1) 肘痛の有訴率

肘痛の有訴率に関して先行研究では肘痛の既往を含めて概ね 4-5 割と報告されており¹⁻³⁾、本研究の有訴率は先行研究と同等であった。

2) 痛みの部位

痛みの部位においても先行研究では野球肘内側における障害の頻度が高いと報告されており^{6,7)}、同様の結果となった。

3) ポジション

ポジションでは先行研究の投手や捕手に肘痛は起きやすいとの報告と同じく、投手において肘痛が多く認められた。これに関して、投手・捕手は他のポジションに比べ、投球機会が多く、より負荷がかかったためと考えられる^{8,9)}。

4) ポジション数

過去にポジション数と肘痛の関連性を検討した研究は渉猟し得ない。本研究の結果、複数ポジションを掛け持ちするほど肘痛が発生しやすいことが確認された。これは、ポジションごとに求められる投球動作が異なるため、肘への負担が大きくなった可能性が示唆される。

5) 身長

先行研究では高身長は投球障害の関連要因の 1 つとされ^{4,10)}、年間成長率が高いこともリスク因子に挙げられている¹¹⁾。成長期の急速な長管骨末端の伸びに対して筋や腱の成長が伴わない場合、柔軟性の低下を引き起こし得る。柔軟性の低下が成長期の脆弱な肘関節に強いストレスを与え、肘の痛みに繋がったと推察される。

5) 体重

肘痛あり群の体重は有意に重かったが、BMI は有意な差が認められなかったことより、体型よりも体重の重さ自体が肘痛に関与すると考えられる。本研究では身長の高い選手に肘痛が多く認められており、Greengerg ら¹²⁾が報告したように、対象者の身長伸びと相関して体重が増えたためと推察される。

6) 野球歴

肘痛あり群の野球歴が有意に長かった。野球歴が長くなると肘関節周囲の脆弱な骨端線に回旋ストレスが繰り返し加わり、痛みを誘発する¹³⁾との報告もあり、本研究の結果もこれを支持する形となった。

7) 練習時間・日数

先行研究では 1 週間の総練習時間が 14~16 時間を超えると肘痛を発生率が高くなると報告されているが^{14,15)}、本研究では練習時間・練習日数において有意差は認められなかった。練習内容は準備運動から基礎練習・打撃練習・守備練習など様々であり、投球数や変化球・全力投球の数によっても肘関節への負担は変化し得るため¹³⁾、一概に練習日数・練習時間だけでは判断できないと言える。そのため、練習時間と同時に練習内容に関する考察が必要がある。また、本研究では一週間の総練習時間を一週間あたりの練習日数で割った平均練習時間で検討しているが、平日の練習時間が短く、休日に長時間練習するようなチームもある。従って、今後は 1 回の練習時間との関連性も検討していく必要があると思われる。

8) 肩関節 2nd 外旋可動域

肩関節 2nd 外旋角度が低いと投球動作における肘関節外反トルクを増大させ、投球肘障害の発生に影響するとされているが^{16,17)}、本研究では肩関節 2nd 外旋可動域と肘痛との関連性は認められず、高橋ら¹⁸⁾の報告を支持する結果となった。

9) 肘関節可動域

本研究では、肘痛と肘関節可動域の関連は

認められなかった。投球時の肘関節の屈伸動作における橈骨頭と上腕骨小頭の繰り返しの接触ストレスが、腕橈関節の構造的変化を誘発し、肘関節の可動域制限と痛みを引き起こす^{17,19)}、或いは疼痛による屈筋群の反射活動やオーバーユースによる疲労やスパズムなど前腕筋群の筋緊張亢進が可動域制限を引き起こし、肘伸展可動域が低下する²⁰⁾と報告され、野球肘の早期診断に有用とされている。しかし、先行研究は主に「肘痛を主訴に病院を受診した者」を対象としているため、本研究の対象者よりも障害の程度が大きく、可動域制限を来しやすかったのではないかと推察される。今後は肘痛の程度についても具体的に聴取していく必要がある。

10) CAT・HFT

投球側 CAT・HFT では肘痛の有無にかかわらず非投球側に比べて高い割合で陽性となっており、彌富らの報告²¹⁾と同様の結果となった。両者は肩甲上腕関節の柔軟性の評価法であるため、肘痛との直接的な関係はなかったのだと考えられるが、投球動作の反復により肩関節周囲の軟部組織の伸張性が低下しているものと推察される。肩のタイトネスが肘への負担を増加させ、肘の疼痛を誘発するかどうかについては今後、縦断研究での評価が必要と思われる。

11) MVST

MVST は肘関節内側側副靭帯損傷の疼痛誘発テストである。本研究では肘の内側に疼痛を訴える者が多かったため、肘痛あり群で MVST の陽性率が高い結果になったと考える。また、こ

の結果から野球肘の内側障害の早期発見には MVST が有効であることも示唆された。

本研究の限界として、症例数が少ないこと、横断研究であることが挙げられる。今後、サンプル数を蓄積しながら縦断的検討を加えることで、より詳細な分析が可能となり、野球肘の発生予防に大きく貢献できると考えられる。

まとめ

長崎野球肘サポートネットワークが主催する少年野球肘検診のデータを用いて少年野球選手の肘関節痛に関する因子について検討した。

・全体の約 52%が肘関節痛の経験があり、その中で肘内側に疼痛を訴える者が 62%と最も多かった。

・肘関節痛に関する因子として、身長が高いこと、体重が重いこと、複数のポジションを兼任すること、野球歴が長いこと、MVST が陽性であることが挙げられた。

・肘関節痛に関する因子を詳細に検討することで、野球肘の予防や早期発見に活かすことが重要である。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導、ご尽力を賜りました小関弘展教授ならびに、情報収集にご協力をいただいた山口整形外科、えのもと整形外科の方々には心より謝意を表します。

参考文献

- 1) Matsuura T, Suzue N, et al: Epidemiology of shoulder and elbow pain in youth baseball players. *Phys Sportsmed.* 2016;44:97-100.
- 2) 松浦哲也: 児童・生徒のスポーツ傷害の実態とその背景, 学校における運動器検診ハンドブック 武藤芳照, 柏口新二, 他 (編), 南江堂, 東京, 2007, pp25-29.
- 3) 大歳憲一, 加賀孝弘, 他: 【少年野球における肘障害の予防】予防活動の実際 福島県での取り組みー形態変化と肘痛との関係ー. *関節外科.* 2014;33:1192-1195.
- 4) Harada M, Takahara M, et al: Risk factors for elbow injuries among young baseball players. *J shoulder Elbow Surg.* 2010;19:502-507.

- Players: A Prospective Cohort Study of 353 Players. *Am J Sports Med.* 2017;45:135-143.
- 6) O'Driscoll SW, Lawton RL, et al. :The "moving valgus stress test" for medial collateral ligament tears of the elbow. *Am J Sports Med.* 2005;33:231-239.
 - 7) 岩瀬毅信:小児整形外科における最近の進歩 スポーツ障害の予防・診断・治療 少年野球肘について. *小児外科.* 1996;28:703-710.
 - 8) 坂田 淳:我が国における投球障害(肩・肘)の現状と対策 投球障害の理学療法とその予防 1,046 例の野球肘臨床データと 2,159 名のメディカルチェック結果より. *日臨スポーツ医学会誌.* 2018;26:307-310.
 - 9) Matsuura T, Iwame T, et al:Risk factors for shoulder and elbow pain in youth baseball players. *Phys Sportsmed.* 2017;45:140-144.
 - 10) Hang DW, Chao CM, et al:A Clinical and Roentgenographic Study of Little League Elbow. *Am J Sports Med.* 2004;32:79-84.
 - 11) 松浦哲也, 鈴江直人, 他:少年野球選手の肘関節痛発症に関する前向き調査 危険因子の検討とガイドラインの検証. *日整外スポーツ医学会誌.* 2012;32:242-247.
 - 12) 岩瀬毅信, 井形高明, 他:スポーツ少年団の整形外科的メディカルチェック-少年野球の野外検診より-. *臨スポーツ医.* 1996;13:1081-1085.
 - 13) Greenberg EM, Lawrence JTR, et al:Physical and Functional Differences in Youth Baseball Players With and Without Throwing-Related Pain. *Orthop J Sports Med.* 2017;5:2325967117737731.
 - 14) Takagishi K, Matsuura T, et al:Shoulder and elbow pain in elementary school baseball players: The results from a nation-wide survey in Japan. *J Orthop Sci.* 2017;22:682-686.
 - 15) 本間佑介:中学生軟式野球選手の疼痛発生状況とその特徴. *理学療法群馬.* 2018;29:34-40.
 - 16) 松浦哲也:【成長期スポーツ外傷・障害予防への取り組み】野球 小学生野球選手の障害予防, *臨スポーツ医.* 2016;33:1074-1077.
 - 17) 植田篤史, 橋本雅至, 他:投球障害肘を有する小学生野球選手の肩関節可動域の特徴. *日臨スポーツ医.* 2017;25:454-457.
 - 18) 竹中裕人, 水谷仁一, 他:少年野球選手の投球障害新規発症率と関連要因. *愛知県理学療法学会誌.* 2017;29:56-62.
 - 19) 高橋亮輔, 林英俊, 他:若年野球選手の上肢・下肢の可動域について-障害予防の観点から-. *身体教育医学研究.* 2005;3:31-37.
 - 20) 島村安則, 内野崇彦, 他:【こどもの運動器検診の診察ポイント】肘関節痛・肩関節痛. *MB Orthop.* 2016;29:31-43.
 - 21) 渡邊裕之, 阿部宙, 他:少年野球投手の肘関節投球障害発生状況と投球数ならびに身体機能との関係. *日臨スポーツ医.* 2010;18:45-51.
 - 22) 彌富雅信, 鶴田敏幸, 他:学童野球競技者における身体の特徴-投球障害肘の有無での比較-. *日肘関節会誌.* 2017;24:216-219.

(指導教員:小関弘展)

筋線維萎縮ならびに筋性拘縮に対する ベルト電極式骨格筋電気刺激法の効果

町田 響・吉村萌華

本研究の目的は、ベルト電極式骨格筋電気刺激法(B-SES)を活用した筋収縮運動が筋線維萎縮ならびに筋性拘縮におよぼす影響を検討し、これらの病態の進行抑制に効果的な刺激条件を明らかにすることである。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最大底屈位で2週間不動化する不動群、不動の過程で1:3の刺激サイクルで1日20分間、B-SESを実施するB-SES①群、同様に1:1の刺激サイクルで1日15分間、B-SESを実施するB-SES②群に振り分けた。結果、筋線維萎縮の進行抑制効果はB-SES①群、B-SES②群ともに認められ、B-SES②群がより効果的であった。一方、筋性拘縮の主要な病態とされる線維化の進行抑制効果はB-SES②群のみに認められた。以上のことから、B-SESを活用した筋収縮運動は筋線維萎縮ならびに筋性拘縮の予防戦略として有効であり、特に筋収縮回数が増える刺激条件の方が効果的であることが示唆された。

はじめに

ギプスや装具による関節固定や安静臥床などによって関節の不動が惹起されると、骨格筋の伸張性が低下し、筋性拘縮に由来した関節可動域制限が発生する。先行研究によれば、筋性拘縮の主要な病態はコラーゲンの増生に起因した線維化といわれており¹⁾、その発生メカニズムに関わる分子機構の詳細も明らかになっている²⁾。具体的には、不動によって惹起される骨格筋の線維化は、マクロファージの集積を発端として炎症性サイトカインである interleukin-1 β (以下、IL-1 β)の発現が亢進し、その作用により線維芽細胞が活性化され、強力な線維化促進作用を有するサイトカインの transforming growth factor- β (以下、TGF- β)の発現が亢進するというマクロファージを介した IL-1 β /TGF- β シグナリングならびに TGF- β の作用による線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化過程の賦活化が関与するとされている²⁾。加えて、筋性拘縮発生時には筋線維萎縮が同時に発生することも明らかになっており²⁾、このメカニズムには、不動によって筋核にアポトーシスが誘導され、この筋核に制御されていた細胞質領域の処理のためにマクロファージが集積することが関与するとされている³⁾。つまり、筋核のアポト

ーシスを発端としたマクロファージの集積が筋線維萎縮のみならず、筋性拘縮、すなわち線維化の発生メカニズムに関わる重要かつ共通の事象であることが明らかになっている³⁾。そして、このメカニズムを踏まえると、筋線維萎縮の予防に効果的とされる積極的な筋収縮の負荷が筋性拘縮の予防戦略としても有効ではないかと考えられる。

通常、筋線維萎縮の予防には最大筋力(muscle voluntary contraction; 以下、MVC)の60%以上(以下、60%MVC)の負荷強度で実施する筋力増強運動が効果的といわれている⁴⁾。しかし、運動器外科術後の急性期などでは痛みなどの影響で強い筋力を発揮することが難しく、筋力増強運動の効果は得られにくい。そのため、臨床ではその代替手段として骨格筋電気刺激療法(electrical muscle stimulation; 以下、EMS)が適用されている。ただ、皮膚表面に電極を配置して通電する従来の方法は、刺激パターンや刺激強度の違いによってその効果にばらつきがあり、痛みなどの不快な通電感が生じることも多く、効果的な刺激強度で実施できないなどの問題があった⁵⁾。

一方、最近ではベルト電極式骨格筋電気刺激法(belt electrode skeletal muscle electrical stimulation; 以下、B-SES)と呼ばれる新型の

EMS が開発されている。具体的に、B-SES は従来の電気刺激とは異なり、腰部と下肢に巻き付けるベルト電極を使用することにより、大腿四頭筋、ハムストリングス、下腿三頭筋などの下肢全体の筋収縮運動を同時に誘発することができる利点がある。加えて、出力波形や電極素材の開発により皮膚表面の痛みや不快感が軽減され、出力を上げ、強い筋収縮力を得ることが可能になっており⁵⁾、実際、廃用性筋萎縮の改善に効果的であることが明らかにされている⁶⁾。しかし、筋性拘縮の主要な病態である線維化に対するB-SESの効果を検討した報告は非常に少ない。

そこで、本研究では B-SES を活用した筋収縮運動が筋線維萎縮ならびに筋性拘縮におよぼす影響をラットの実験モデルを用いて検討し、あわせて、これらの病態の進行抑制に効果的な刺激条件についても検討した。

予備実験

今回の実験では、定量・定強度の筋収縮運動を B-SES によって再現する必要がある。そこで、筋力増強効果が期待できる 60%MVC を発揮する出力強度を明らかにする目的で、以下の予備実験①を行った。また、刺激時間を決定する上では筋疲労の影響を考慮する必要があることから、2つの刺激サイクルの条件下における筋力維持時間を明らかにする目的で、以下の予備実験②を行った。

1. 予備実験①

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、先行研究⁷⁾を参考に以下の実験を行った。具体的には、大腿近位部と下腿遠位部に B-SES 電極を巻き付けた後にラットを腹臥位とし、足関節底背屈中間位の状態で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、刺激周波数を 50Hz、刺激サイクルを 2 秒通電、6 秒休止の 1:3 サイクルとし、この条件で出力強度を漸増させながら通電し、足関節底屈の最大筋力を測定した。

結果、最大筋力は 4.8N であり、その際の刺激

強度は 14.5mA であった。つまり、60%MVC は 2.88N となり、この筋力を誘発する刺激強度は 4.7mA であることから、これを本実験の刺激強度に決定した (図 1)。

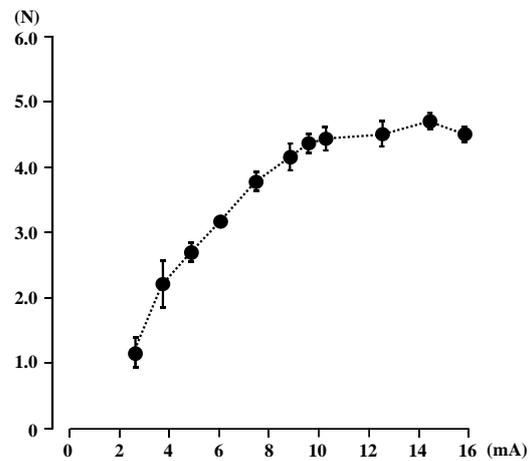


図 1 電気刺激強度の漸増に伴う足関節底屈筋力の変化

2. 予備実験②

使用したラットは予備実験①と同様であり、B-SES の刺激周波数は 50Hz、刺激強度は 60% MVC の足関節底屈筋力を誘発できる 4.7mA とした。そして、刺激サイクルは 2 秒通電、6 秒休止の 1:3 サイクルおよび 2 秒通電、2 秒休止の 1:1 サイクルの 2 条件を設定し、日を変えてそれぞれの条件で 30 分間通電を行った。そして、予備実験①と同様の方法で足関節底屈筋力を 1 分間隔で測定した⁷⁾。なお、1:3 の刺激サイクルでは 1 分間で 7 回、1:1 の刺激サイクルでは 1 分間で 15 回の筋収縮が誘発されることから、足関節底屈筋力は 7 回および 15 回の測定データの最大値を採用し、その推移を経時的に検討した。

結果、1:3 の刺激サイクルでは実施後 28 分まで 60%MVC の発揮筋力を維持することが可能であった (図 2a)。一方、1:1 の刺激サイクルでは実施後 18 分まで 60%MVC の発揮筋力を維持することが可能であり、それ以降は筋疲労のため発揮筋力の顕著な低下が認められた (図 2b)。以上の結果ならびに臨床での介入可能な時間を考慮し、1:3 の刺激サイクルでは 20 分間、1:1 の刺激サイクルでは 15 分間を刺激時間に決定

した。

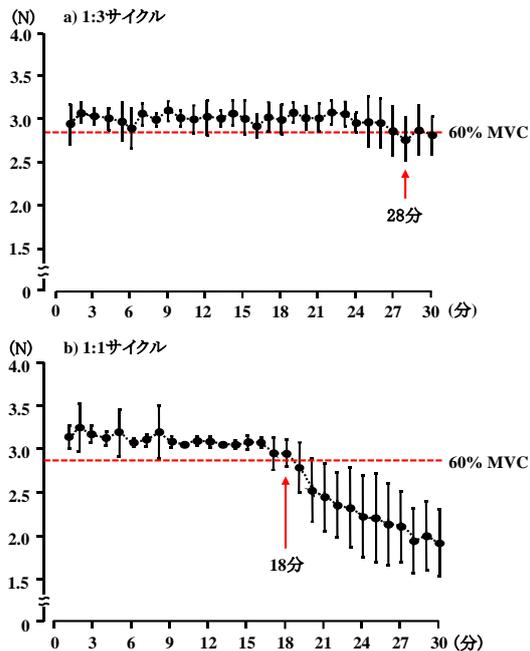


図2 刺激サイクルの違いが足関節底屈筋力におよぼす影響

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①無処置で通常飼育を行う対照群(n=6)、②両側足関節を最大底屈位でギプスで2週間不動化する不動群(n=6)、③不動の過程でB-SESによる筋収縮運動を負荷するB-SES群(n=14)に振り分け、B-SES群については刺激条件の違いによってさらにB-SES①群(n=6)とB-SES②群(n=8)の2群に振り分けた。

なお、今回の実験は長崎大学が定める動物実験指針に準じ(承認番号:1903281524)、長崎大学先端生命科学センター・動物実験施設で実施した。

2) 足関節の不動方法

不動群とB-SES群の各ラットに対しては、3種混合麻酔薬の腹腔内投与(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2週間不動化した。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) B-SESの方法

B-SES群の各ラットは前述と同様の方法で麻酔を行い、ギプスを外した後に後肢骨格筋にB-SESによる筋収縮運動を負荷した。具体的には大腿近位部と下腿遠位部にB-SES電極を巻き付け、B-SES①群、B-SES②群とも刺激周波数は50Hz、刺激強度は4.7mAに統一した。そして、B-SES①群は2秒通電、6秒休止の1:3の刺激サイクルで20分間の連続通電とし、B-SES②群は2秒通電、2秒休止の1:1の刺激サイクルで15分間の連続通電とした。そして、以上の条件で1回/日、6回/週の頻度で延べ2週間、B-SESによる筋収縮運動を負荷した(図3)。

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行った。

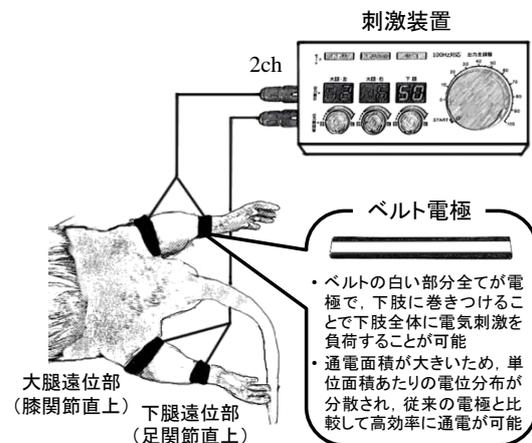


図3 動物実験用B-SESの概要

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、両側のヒラメ筋を採取した。そして、採取したヒラメ筋は以下に述べる組織学的・生化学的検索に供した。

1) 筋線維萎縮の評価のための組織学的検索

左側試料は筋腹中央部で2分割し、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(-80℃)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-Ril)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。

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、右側ヒラメ筋の一部を細断し、24時間凍結乾燥処理を行い、乾燥重量を測定した。次に、この試料に6N-HClを1ml加え、110℃で15時間加水分解を行い、塩酸を除去した後、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、これをヒドロキシプロリン定量用の試料とした。

② ヒドロキシプロリンの定量

試料5μlを2時間、100℃で加熱処理した後、4N-NaOHを50μl加え、攪拌し、90℃で2時間再度加熱処理を行った。次に、Chlamine-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℃で20分間加熱処理し、試料を発色させた。そして、波長540nmで試料の吸光度を測定し、ヒドロキシプロリン濃度に基づく標準曲線を基に試料内のヒドロキシプロリンを定量した。なお、定量したヒドロキシプロリンは乾燥重量で除し、単位乾燥重量あたりの含有量として表した。

3) 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) 筋線維萎縮の発生状況

各群の平均筋線維横断面積を比較すると、対照群と比較して不動群、B-SES①群、B-SES②群はいずれも有意に低値を示した。しかし、B-SES①群とB-SES②群は不動群よりも有意に高値を示し、B-SES②群はB-SES①群よりも有意に高値を示した(図4)。

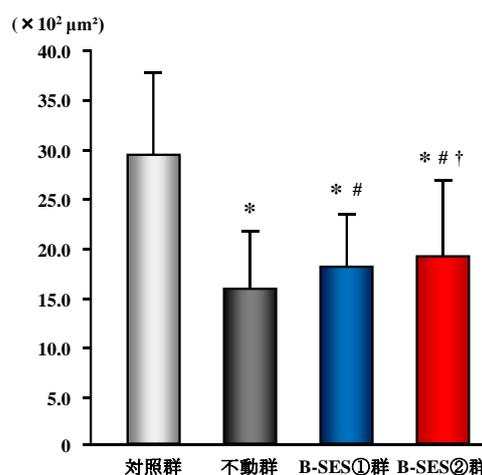


図4 平均筋線維横断面積

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

2) 線維化の発生状況

各群のヒドロキシプロリン含有量を比較すると、対照群と比較して不動群、B-SES①群、B-SES②群は有意に高値を示した。また、不動群とB-SES①群ならびにB-SES②群には有意差は認められなかったが、B-SES②群はB-SES①群より有意に低値を示した(図5)。

考察

不動によって惹起される廃用性筋萎縮や筋性拘縮は、筋力低下や関節可動域制限といった運動器の機能障害を引き起こし、ADLやQOLの低下を招く。そのため、理学療法においては適切な介入戦略を講じ、その発生予防に努めることが重要である。ただ、これまでは廃用性筋萎縮

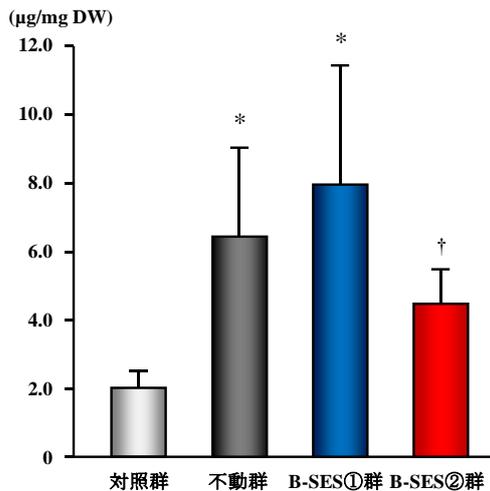


図5 ヒドロキシプロリン含有量

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

と筋性拘縮の発生メカニズムは異なると理解されており、そのため異なる介入戦略が別途展開されてきた。実際、臨床では廃用性筋萎縮に対しては筋力増強運動が、筋性拘縮に対しては関節可動域運動が積極的に展開され、ある程度の効果も確認されている。

一方、最近の先行研究によると、廃用性筋萎縮と筋性拘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おり、具体的には、筋核のアポトーシスを発端としたマクロファージの集積がこれらの発生メカニズムに関わる重要かつ共通の事象であるといわれている³⁾。つまり、このメカニズムを踏まえると、筋線維萎縮の予防に効果的とされる積極的な筋収縮運動の負荷が筋性拘縮の予防戦略としても有効ではないかと仮説できる。そこで、本研究では B-SES を活用した筋収縮運動が筋線維萎縮ならびに筋性拘縮におよぼす影響をラットの実験モデルを用いて検討し、あわせて、これらの病態の進行抑制に効果的な刺激条件についても検討した。

今回の平均筋線維横断面積の結果をみると、B-SES①群、B-SES②ともに対照群より有意に低値であるものの、不動群と比較すると有意に高値を示した。つまり、B-SES の刺激条件が異なっても、筋力増強効果が期待できる 60%MVC の強度の筋収縮運動を不動の過程で負荷すると、筋線維萎縮の進行抑制が図られるといえる。

前述したように、不動によって惹起される筋線維萎縮の発生メカニズムは、筋核のアポトーシスが要因となっているが^{3,8,9)}、それ以外にも筋構成タンパク質の合成低下あるいは分解亢進が関与することが先行研究によって明らかになっている¹⁰⁾。中でも、筋構成タンパク質の分解亢進は、不活動を開始した 48 時間後より徐々に増加し始め、約 2 週間でピークとなり、これに準拠して筋構成タンパク質の損失の程度も顕著になることが知られている¹⁰⁾。つまり、1~2 週間程度の不活動によって惹起される筋線維萎縮の発生メカニズムの主因は筋構成タンパク質の分解亢進にあると考えられる。そして、今回の実験の不動期間は 2 週間であり、これを踏まえると、B-SES による筋収縮運動は、筋核のアポトーシスの抑止に加え、筋構成タンパク質の分解亢進の抑制に作用した可能性が推測される。しかしながら、今回の実験では筋核や筋構成タンパク質の動態に関しては明らかにできておらず、今後検討が必要である。

一方、今回の実験では刺激サイクルと刺激時間が異なる 2 条件を設定し、不動の過程で B-SES による筋収縮運動を負荷した。その結果、B-SES①群と B-SES②群の平均筋線維横断面積を比較すると、B-SES②群が有意に高値を示した。つまり、この結果は 1 回の実施で 150 回の筋収縮が誘発される B-SES①群より、1 回の実施で 225 回の筋収縮が誘発される B-SES②群の方が筋線維萎縮の進行抑制効果が大きいことを意味しており、筋収縮回数が効果に影響をおよぼすことを示唆していると思われる。

次に、線維化の発生状況の指標となるヒドロキシプロリン含有量の結果をみると、B-SES①群、B-SES②群ともに不動群との有意差は認められなかったものの、B-SES①群と B-SES②群を比較すると、B-SES②群が有意に低値を示した。つまり、今回の刺激条件での B-SES による筋収縮運動では、不動によって惹起される線維化の進行を確実に抑制できるとは結論付けられない。ただ、今回の結果をみると、B-SES②群は線維化の進行が抑制されている傾向にある。つまり、筋線維萎縮同様、線維化、すなわち筋性拘縮に対しても筋収縮回数が効果に影響をおよぼす可能性があるといえる。事実、このことを裏付けるように所属研究室の先行研究では、B-SES①群の条

件でも1日に2回の介入を行えば線維化の進行が抑制されることを明らかにしている¹¹⁾。ただ、1日に2回の介入は臨床においては非効率的であり、実施できないことも多いため、1日1回の単回介入によって効果的な刺激条件を明らかにする必要があると思われる。残念ながら、今回はその刺激条件を明確に示すことはできなかったが、今後はマクロファージやIL-1 β 、TGF- β などといった線維化関連分子の動態もあわせて検討し、上記の課題解決につなげたいと考えている。

以上、今回の結果を総合的に捉えると、B-SESを活用した筋収縮運動は不動によって惹起される筋線維萎縮のみならず、筋性拘縮に対し

でも予防戦略として有効であり、特に筋収縮回数が多くなる刺激条件の方が効果的であることが示唆された。

謝辞

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

参考文献

- 1) Honda Y, Tanaka M, et al.: Relationship between extensibility and collagen expression in immobilized rat skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2018; 57(4): 672-678.
- 2) 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(3): 419-427
- 3) 田中なつみ: 不動によって生じる骨格筋内のマクロファージ集積のメカニズムー筋性拘縮の発生に関わる分子機構の検討ー。長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻修士論文, 2017.
- 4) 阪本良太: 筋力増強訓練, 運動療法学テキスト(改訂第2版)。植松光俊, 大川裕行, 他(編), 南江堂, 東京, 2015, pp 164-177.
- 5) 森谷敏夫: 運動できない人に優れた運動効果をもたらす電気刺激を用いた方法。スポーツメディスン. 2006; 18: 20-23.
- 6) Hasegawa S, Kobayashi M, et al.: Effect of early implementation of electrical muscle stimulation to prevent muscle atrophy and weakness in patients after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Electromyogr Kinesiol*. 2011; 21: 622-630.
- 7) 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ー行動学的評価による検討ー。長崎大学医学部保健学科理学療法学専攻卒業研究論文集. 2015; 11: 41-48.
- 8) Shenkman BS, Turtikova OV, et al.: Skeletal muscle activity and the fate of myonuclei. *Acta Naturae* 2010; 2(2): 59-66.
- 9) Machida S, Booth FW: Regrowth of skeletal muscle atrophied from inactivity. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(1): 52-59.
- 10) Thomason DB, Booth FW: Atrophy of the soleus muscle by hindlimb unweighting. *J Appl Physiol* 1990; 68(1): 1-12.
- 11) 本田祐一郎, 梶原康宏, 他: B-SESによるラットヒラメ筋の筋性拘縮の進行抑制効果に関する検討。第5回日本骨格筋電気刺激研究会学術集会プログラム・抄録集; 2018; 30.

(指導教員: 沖田 実)

乳幼児の四つ這い ～期間と動作の関連～

水田良実・吉田祐来

一般的な発達検査の中にハイハイや四つ這いの項目は含まれていないが、歩行開始の前段階として四つ這いをした子どもが87.6%存在し、四つ這いの有無と歩行の発現時期が親の育児不安にも関連している。本研究では四つ這いの実施期間に着目し、期間長い群と短い群を比較して、歩行の準備としての身体の使い方について検討した。対象は41名の研究に同意が得られた乳幼児で、条件を満たさなかったものを除いた13名を分析対象とした。四つ這い実施期間の第3四分位数より大きい者を期間長い群、第1四分位数より小さい者を期間短い群とした。結果として、四つ這い開始の時期と歩行開始に明確な関係がないことが示唆された。また、期間長い群に分布のばらつきが見られ、このばらつきが歩行獲得前には短い群と同様に集約していく傾向が認められた。このことから、期間長い群は四つ這い動作の中で身体の動きを試行錯誤して変化させながら歩行までに必要な動作を学んでいるものと考えた。

はじめに

遠城寺式乳幼児分析的発達検査、デンバー式発達スクリーニング検査など、一般的な発達検査の中にハイハイや四つ這いの項目は含まれておらず、発達における四つ這いの必然性は未だ不明である。厚生労働省は10年ごとに乳幼児身体発育調査を行っており、2010年の調査では生後9～10カ月の時点でのハイハイの発現率は90.3%と報告されている¹⁾。ハイハイ動作の獲得が発達の過程で必須であるかどうかは解明されていないが、ほとんどの子どもがハイハイによる移動を経験している。ハイハイは、ずり這い、四つ這いと大きく分類することができ、歩行を開始するまでの移動運動として、ずり這いと四つ這いを発現した乳幼児が76.8%、四つ這いのみを発現した乳幼児は10.8%、ずり這いのみを発現した乳幼児は1.3%、ずり這い、四つ這いのいずれも発現せず歩行を開始した乳幼児は11.1%であったと報告されている²⁾。このように多くの乳幼児が歩行の前段階として四つ這いを発現することから、その必然性が未だ不明であることに関わらず、四つ這い出現の時期や歩行開始の時期が親の育児不安に大きく関連する³⁾。

四つ這い移動をするためには、ずり這いに比べて重心を高くし、支持基底面積を狭小化させ

る必要がある。また、上下肢の体重支持と体重移動の両方が重要となり、相反性の肢運動や上下肢の対角線上の同時運動が必要となる⁴⁾。これらは歩行の際にも必要な動作であり、四つ這いは歩行獲得の準備段階として重要な意味をもつ。これまで当研究室ではハイハイに関する研究を行ってきたが、環境因子や個人因子の影響を大きく受けるため、日齢という時間軸では一般化やパターン化を行うことが困難であった。先行研究により乳児の四つ這いの有無と歩行の発現時期には相関が認められたことが報告されている⁵⁾が、四つ這いの実施期間に着目した研究はみられない。そこで本研究では、四つ這いの実施期間が長い群と短い群を比較し、歩行の準備としての身体の使い方の特徴について検討した。

方法

対象は長崎市近郊の保育園を利用している乳幼児および本研究室に継続的な訪問が可能な乳幼児で、本研究に関する説明を受け研究協力に保護者からの同意が得られた神経学的・整形外科的に問題のない乳幼児41名であった。41名のうち男児は29名、女児は12名であった。対象児のハイハイ動作を6台のIPカメラで同時に撮影した。IPカメラは撮影場所の広さに合わ



図 1 撮影風景

せて撮影範囲を設定し、範囲内の前後左右と上方に設置した(図 1)。

撮影の間隔は 1~2 週間で、撮影期間は研究参加への同意が得られてから独歩獲得までとした。撮影した動画はハイハイ動作分析基準⁶⁾により動作のコード化を行った。コードは全部で 24 項目あり、その中で左右に関する項目のみ使用した。内容は上肢の支持の仕方、頭の傾き、頭の上がり方、上部体幹の傾き、下部体幹の傾き、脊柱の側弯、下肢の支持の仕方、膝の位置、足部の接地の仕方の左右それぞれ 9 動作、18 項目であった。

データ処理は、四つ這い期間の四分位数を算出し、第 1 四分位数より小さい日数であった乳幼児を期間短い群、第 3 四分位数より大きい日数であった乳幼児を期間長い群とした。また、各々の四つ這い期間を百分率で標記しコード化の項

目毎に左右を対比させてグラフ化することで比較検討を行った。統計処理およびグラフ化には JMP Pro 14 (SAS Institute Inc.) を用いた。

なお、本研究は長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号 18061431)。

結果

ハイハイ動作の総撮影回数は 517 回で平均すると 1 人あたり 12.6 回であった。乳幼児 41 名分のハイハイ動作をコード化し、その中で撮影期間が 2 週間以上空く、もしくは撮影が中断した 22 名分を除外した。さらに四つ這い開始時期が確認できなかった 6 名を除き、最終的に 13 名 198 回分のコードを解析対象とした。解析対象となった 13 名について、ずり這いから四つ這いに移行した時期から、歩行開始までの日数を四つ這い期間とした。四つ這い期間の中央値は 99 日、最小値は 49 日、最大値は 135 日、第 1 四分位数は 78 日、第 3 四分位数は 121 日であった(図 2)。

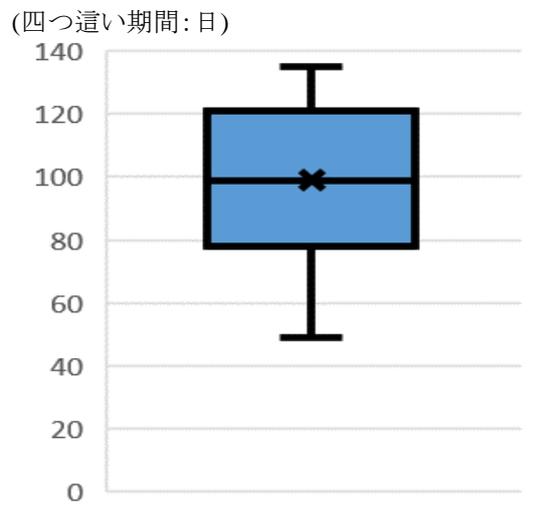


図 2 四つ這い期間の箱ひげ図

表 1 期間ごとの平均日齢

	四つ這い開始平均日齢 (単位: 日)	歩行開始平均日齢 (単位: 日)	四つ這い期間 (単位: 日)
期間短い群	324.8	386.8	62.0
期間長い群	270.0	398.5	128.5

期間短い群の四つ這い開始の日齢は平均で324.8日、歩行開始の日齢は平均で386.8日、四つ這い期間は平均で62.0日であった。また、期間長い群の四つ這い開始の日齢は平均で270.0日、歩行開始の日齢は平均で398.5日、四つ這い期間は平均で128.5日であった(表1)。

四つ這い開始の日齢は期間短い群が長い群に比べて50日以上遅いのに対して、歩行開始の日齢は10日ほど早く、それに伴って四つ這い期間は期間短い群が期間長い群に比べて2ヶ月ほど短かった。

グラフ化した散布図の比較では、下肢の支持に関して、期間短い群より期間長い群の方が分布のばらつきが大きく、左膝と右足部で支持を行う偏側性がみられた。歩行開始の時期では両膝支持に移行していた(図3)。

足部の接地に関しても、期間短い群より期間長い群のほうが分布のばらつきが大きかった。また、短い群長い群ともに、足背接地が最も多かったが、長い群では足背と足指の組み合わせも多く認められた。歩行開始時期では両足背接地が多かった(図4)。

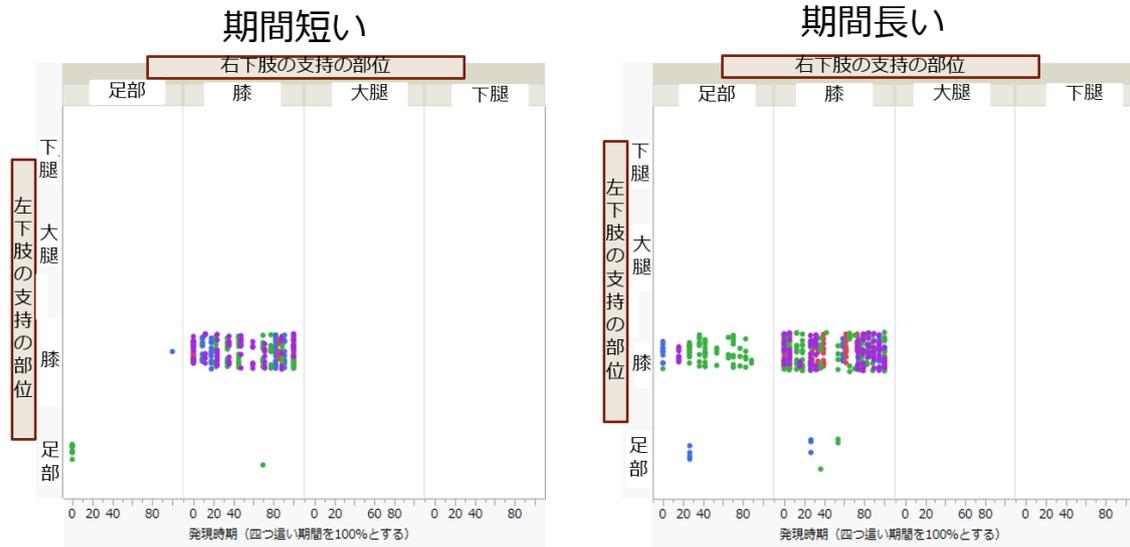


図3 下肢の支持の仕方

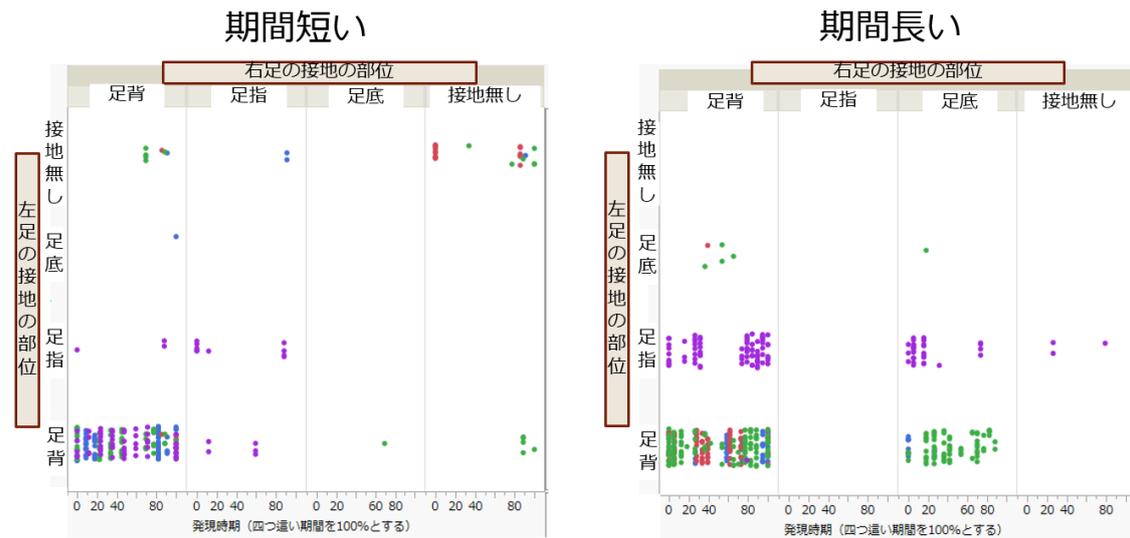


図4 下肢の接地の仕方

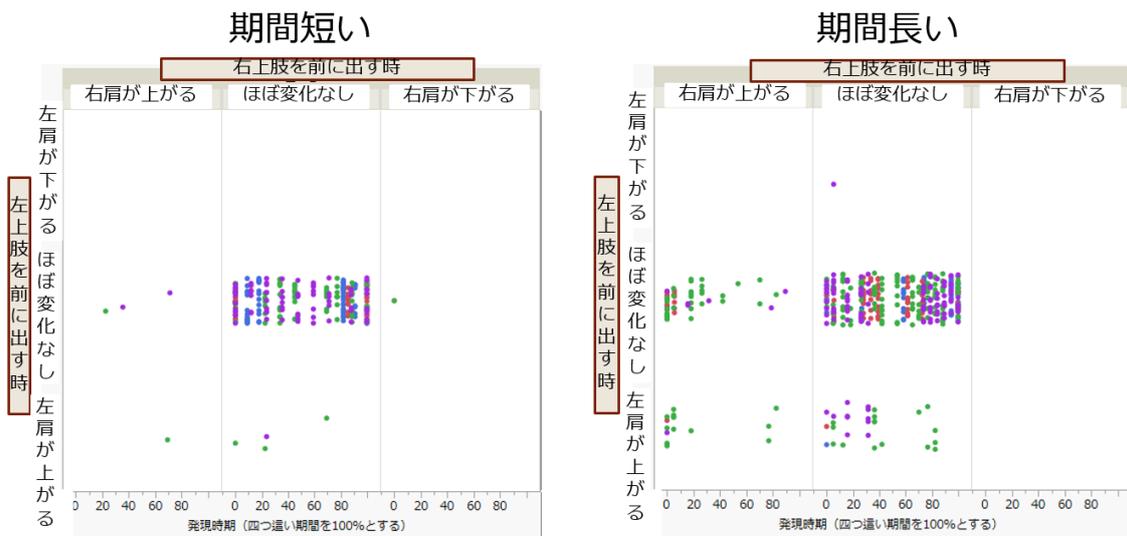


図 5 上部体幹の傾き

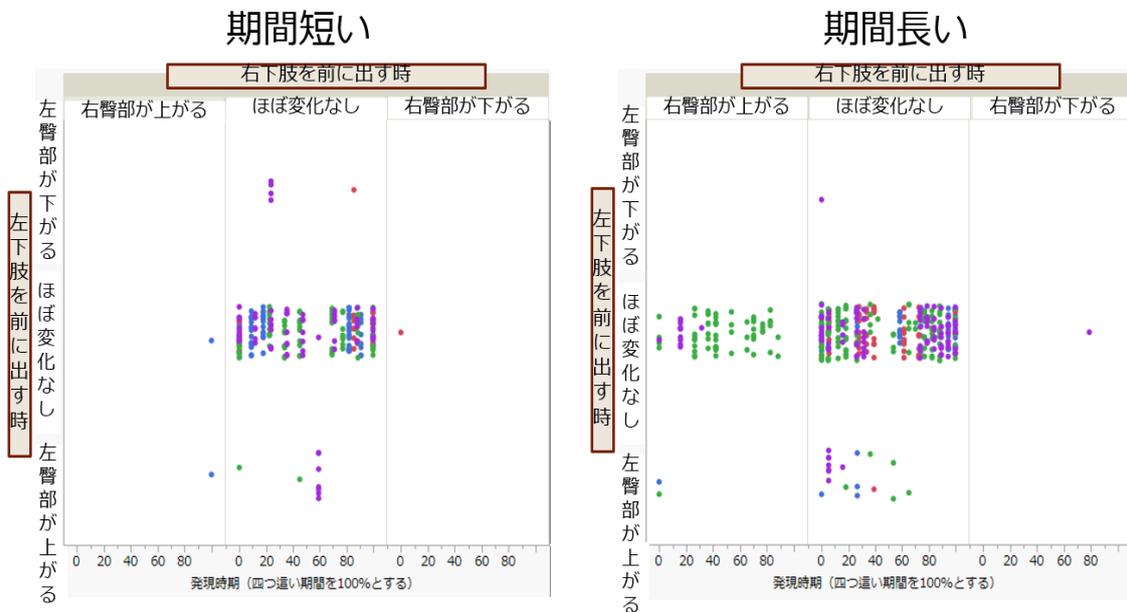


図 6 下部体幹の傾き

考察

上部体幹に関しては、期間短い群が早い段階で変化がなくなっているのに対して長い群では四つ違い開始初期に左右どちらかの肩甲骨が上がっていた(図 5)。

下部体幹に関しては、期間長い群の下肢の支持の仕方において、膝ではなく足部での支持が多いことから、それに連動して臀部が上がり、下部体幹が傾いていた(図 6)。

乳幼児の四つ違いについて、50%の乳幼児が 8.5 ヶ月の時点で、90%の乳幼児が 13 ヶ月の時点で出現すると報告されている。歩行に関しては、50%の乳幼児が 11.6 ヶ月で、90%の乳幼児が 14.3 ヶ月で独歩を獲得していると報告されている⁷⁾。今回の解析対象とした 13 名のうち 12 名は、この期間内に四つ違いおよび歩行が出現した。残り 1 名についても、上記の期間よりやや早い時

点で四つ這いと歩行が出現しており、今回の対象は一般的な乳幼児の発達過程にあるといえる。

コード化された動作を比較してみると、下肢の支持においては期間短い群より期間長い群の方が分布のばらつきが大きく、偏側性がみられた。一般的に、2～3歳では好んで両側を使用し、利き手は4～6歳で出現すると報告されており⁸⁾、利き手など偏側性は四つ這いをする時期より後に出現する。しかし、四つ這いの期間長い群においては、右側を足部、左側を膝で接地している乳幼児が多く、この時期から左足が支持脚として機能している可能性が示唆された。先行研究によると、健常成人の歩行において左右差は存在し、特に非利き脚は支持脚・利き脚は機能脚といった特徴を有していることが報告されており⁹⁾、それに通ずるものがこの時期からあると予測された。

足部の接地に関しても、期間短い群より期間長い群のほうが分布のばらつきが大きかった。長い群の方に足底接地が多いのは、下肢接地で足部の接地が多かった結果を反映しているとして予測された。また、短い群長い群ともに、足背接地が最も多く分布していた。一般的に歩行獲得初期は、足底全体で接地し、踵接地と足底接地、踵離地とつま先離地の境界が明確ではない¹⁰⁾。四つ這いにおいても、床を蹴り出すような足部の動きはほとんどみられず、足背で接地している乳幼児が多かった。このように、四つ這いは歩行の前段階ではあるが、四つ這いで足指による床の蹴り出しを学習している乳幼児は少なく、初期歩行との関連を考えたときに妥当な結果であると思われる。

上部体幹に関しては、期間短い群が早い段階で変化がなくなっているのに対して長い群では左右どちらかの肩甲骨が上がっていた。先行研究では7～8ヶ月になると腹臥位における四肢の運動性を保証する体幹支持機能が確立し、同時に、体幹自身の運動性機能の発達が確実になる。その後、腹臥位の伸展回旋を伴う運動性と体重を支える重力に抗する支持性機能の発達が完成すると報告している¹¹⁾。四つ這いでは上下肢の体重支持と体重移動が起こるため、相反性の肢運動や体幹筋の対角線上の共同的なコントロールが不可欠となる。四つ這い移動を円滑に行

うには、上部体幹は荷重していない上肢の方に、下部体幹は荷重していない下肢の方に回旋する必要がある³⁾。しかし、期間長い群はこの回旋が十分にできておらず、その代償として肩甲骨を過度に伸展しているため、分布にばらつきが生じていたと推察された。

下部体幹に関しては、期間長い群の下肢の支持の仕方において、膝ではなく足部での支持が多いことから、それに連動して臀部が上がり、下部体幹の傾いたものと考えられた。

全体を通して四つ這い期間短い群と長い群を比較すると、期間長い群に分布のばらつきが見られ、このばらつきが歩行獲得前には短い群と同様に集約していく傾向が認められた。これは、期間短い群がお座りやつかまり立ちなど他の動作で歩行に必要な要素を獲得しているのに対し、期間長い群は四つ這い動作の中で身体の動きを試行錯誤して変化させながら歩行までに必要な動作を学んでいるものと考えた。つまり、この2群においては運動発達における学習の仕方が違うことが予測された。今後は、対象者数を増やし胎週数や出生体重を考慮したりすることで、今回の結果の精度を高めていきたい。また、四つ這い動作における運動学習の相違とその後の身体機能や発達状況の関連について検討することで、発達に何らかの支援が必要な乳幼児の早期派遣・早期介入や育児不安に対する根拠のある助言を理学療法の立場から行うことができると考える。

まとめ

発達における必然性が未だ不明な四つ這いについて、その実施期間が長い群と短い群を比較し、歩行の準備としての身体の使い方の特徴について検討した。その結果、四つ這い開始の時期と歩行開始に明確な関係がないことが示唆された。また、期間長い群に分布のばらつきが見られ、このばらつきが歩行獲得前には短い群と同様に集約していく傾向が認められた。このことから、期間長い群は四つ這い動作の中で身体の動きを試行錯誤して変化させながら歩行までに必要な動作を学んでいるものと考えた。

謝辞

本研究にご協力頂いた母子の皆様をはじめ、保育園の職員様一同に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 厚生労働省:乳幼児身体発育調査
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/73-22.html> (2019年12月16日引用)
- 2) カルマール良子:乳児のハイハイに関する調査報告. 発育発達研究, 2017;76:1-7.
- 3) 田原卓浩, 吉永陽一郎:乳幼児を診る根拠に基づく育児支援. 中山書店, 東京都, 2012, pp44-60.
- 4) 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, pp14.
- 5) Shihoko Kimura-ohba, Akiko Sawada, 他 Variations in early gross motor milestones and in the age of walking in Japanese children. 2011;53(6):950-955.
- 6) 鶴崎俊哉, 寺尾瞳:ハイハイ動作分析基準の開発と検証. 理学療法科学. 2017;32:323-328.
- 7) 上杉雅之, 嶋田智明, 他:乳幼児の運動発達検査 AIMS アルバータ乳幼児運動発達検査法, 医歯薬出版株式会社, 東京都, 2010, pp84, pp170.
- 8) 塩谷裕香, 松澤重行他:4カ月および9カ月の乳児における上肢運動の偏側性. 脳と発達. 2010;42:287-290.
- 9) 木村和樹, 久保晃, 他:健常成人における歩行時間から分析した左右差の検討. 理学療法科学. 2015;30(3)359-362.
- 10) 伊藤錦哉, 和田郁雄:こどもと成人の正常歩行パターンとその相違点. MB Orthop. 2015;28(4):1-9.
- 11) 星文彦:体幹機能の発達. 理学療法—臨床・研究・教育. 2009;16: 2-6.

(指導教員:鶴崎俊哉)

臨床応用を目指した歩行時の筋力の推定法

-筋電図, モーションセンサーを用いて-

三宅明日香

さまざまな分野で「筋力」という言葉は日常的に使用され、多様な疾患において評価や治療介入、予後予測として重要視されることが多い。動作中に発揮される筋力は「関節モーメント」として考える必要があるが、測定には三次元動作解析装置や床反力計といった大掛かりな設備を必要とする。そのため、臨床現場ではほとんど使用されていない。そこで、我々は表面筋電図と下肢の動きに着目することにした。本研究の目的は動作の筋活動と重力に対する体節の成す角度を用いて、歩行時における「関節モーメント」の推定方法を検討することである。作成群のハーフスクワット、片脚立位での膝関節屈曲、片脚立位での膝関節伸展、歩行の4動作から推定式を作成し、検証群の歩行動作に当てはめた結果、実測の関節モーメントとの間に弱い逆相関を認めた。推定方法の精度を高めるためには、対象者の数や種類を増やすことに加え、動作の再検討、解析に使用する項目や解析方法の見直しが今後の課題として挙げられる。

はじめに

理学療法は、『身体に障害のある者に対し、主としてその基本的動作能力の回復を図るため、治療体操その他の運動を行なわせ、及び電気刺激、マッサージ、温熱その他の物理的手段を加えること』と定義されている¹⁾。動作とは、身体の空間位置を経時的に変化させる運動から成り立っており、身体運動の多くは関節を軸とする“体節の回転運動”であるとされている。この回転運動を生じさせる力を“関節モーメント”といい²⁾、立位バランスが崩れた際にステップを要するか要さないかでその値が異なること、転倒歴のある高齢者や足部形態がある者では起立動作において足関節背屈の関節モーメントが減少することが報告されている^{3,4)}。また、変形性膝関節症患者では、重症度によって歩行時の関節モーメントの最大値とピークが生じるタイミングも異なるという報告がなされている⁵⁾。このように、関節モーメントは“動作時の筋力”のみでなく“動的バランス”や“疾患特異動作”においても“定量的指標”になりえるため、理学療法において関節モーメントを評価することが望ましい。

理学療法において筋力の定量的評価は治療介入や予後予測に不可欠であり、臨床現場では「筋力」の評価に徒手筋力検査やハンドヘルドダイナモメーターが使用されている。しかしこれらの方法での筋力は、一定姿勢において特定筋群が関節運動を伴わない等尺性収縮で発揮し得る最大筋力を評価しているに過ぎず、関節モーメントの測定は必ずしも行われていない。

関節モーメントの測定には三次元動作解析装置や床反力計を組み合わせた手法が一般的であるが、これらは高価で広いスペースを必要とするために臨床での応用は困難である。関節モーメントの推定には解剖学的な角度が多く用いられてきたが、この方法では大腿や下腿といった体節の運動方向が考慮されておらず、重力の影響を反映できない。そこで解剖学的な関節角度ではなく、重力に対する体節の成す角度を用いることで重力の影響を反映できると考えた。また、動作時に必要な「関節モーメント」を筋電図データと関節の角度や速度を用いて推定する先行研究が存在する^{6,7)}。さらに、歩行時において筋電図情報を取り入れた最適化手法により推定した個別の筋張力は、実測値との妥当性があり、

筋電図情報を取り込んでいない別の下肢筋についてもこの最適化手法により筋張力が推定できると一定の成果が報告されている⁸⁾。したがって筋電図を組み込むことでより現実的な評価につながると考えた。Baildon らによると、筋電図のデータ測定において、筋の長さの代わりに関節の角度情報を、筋の短縮速度の代わりに角速度が用いられることが報告されている⁹⁾。また先行研究では歩行時の関節モーメントがその他の動作と比較すると推定式の精度が劣っていた。

以上を踏まえ、筋電図とモーションセンサーを組み合わせ、歩行時の足関節モーメントの評価が可能であるか検討することを本研究の目的とした。

準備・方法

1. 対象

対象は、測定時に下肢整形外科疾患を有していない男性 18 名、女性 20 名の 38 名であった。対象者の属性を表 1 に示した。すべての対象者に研究の趣旨を十分に説明し、文書にて研究参加に同意を得た。

2. 方法

被験者は素足でハーフパンツを着用し、下肢筋の筋活動情報を得るため、スキンプュアを用いて皮膚抵抗を減らす事前処理を行った後に、表面筋電図のディスプレイ電極を 4 か所に貼付した(図 1)。また、下肢体節の角度情報を得るため、ワイヤレス小型 9 軸モーションセンサー(ロジカルプロダクト社製、以下モーションセンサー)を右側の大腿部・下腿部・足部に取り付けた。取り付け位置は、大腿部が大転子と外側膝関節裂隙の中央、下腿部が外側膝関節裂隙と外果の

中央、足部が足背の中央とした(図 2)。先行研究では三次元動作解析装置から関節の角度情報を測定しているため、膝、足関節といった解剖学的な骨性の関節における角度や角加速度を測定している。しかし、本研究ではモーションセンサーを使用するため、矢状面における重心線、即ち重力方向を基軸とした大腿・下腿・足部の角度情報を使用するため、モーションセンサーを鉛直成分(Z 軸)が各体節に垂直になるようにした。

関節モーメントの実測には 6 台の赤外線カメラを含む三次元動作解析装置と 2 枚の床反力計(ANIMA 社製、サンプリング周波数:100Hz)を用

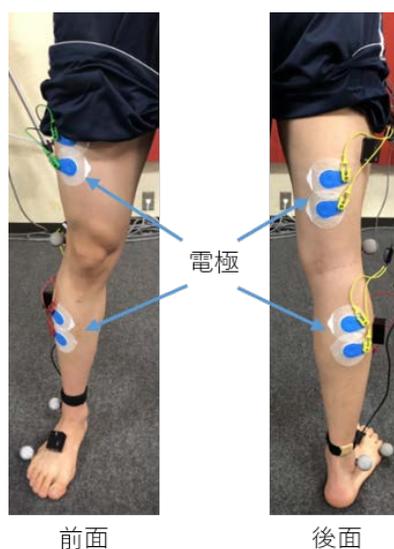


図 1 筋電図電極の貼付位置

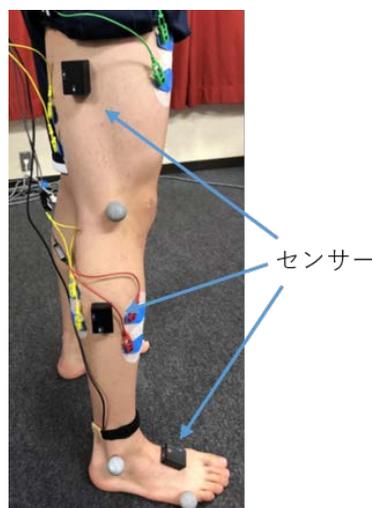


図 2 モーションセンサーの貼付位置

表 1 対象者情報

	作成群 20 名	検証群 10 名
年齢	21.1±1.18 歳 max 24, min 19	23.3±8.16 歳 max 45, min 14
性別 (男/女, 人)	10/10	3/7
身長 (m)	1.64±0.11 max 1.82, min 1.47	1.58±0.08 max 1.80, min 1.51
体重 (kg)	57.86±11.05 max 90.3, min 39.0	54.6±13.61 max 90.9, min 41.3

いた。被験者の両側第 5 中足骨・外果・膝関節
 裂隙・大転子・上前腸骨棘の計 10ヶ所に反射マ
 ーカーを取り付け、膝関節伸展方向、足関節底
 屈方向を正のモーメントとした。

モーションセンサーのデータと実測値を同期さ
 せるため、ワイヤレス 8ch ロガー(ロジカルプロダ
 クト社製)にてトリガーポイントを記録した。

測定動作はハーフスクワット、片脚立位での非
 支持側膝関節の屈曲・伸展、歩行の 4 動作とし、
 ハーフスクワットと膝の屈伸動作については両足
 を 2 枚の床反力計の中央に乗せて実施した。本
 研究におけるハーフスクワットでは、上肢を胸の
 前で組み、股関節の真上に体重心を位置づける
 ために体幹部の前傾を抑制した。また、片脚立
 位での膝関節の屈曲・伸展においては、屈曲角
 度を体幹前傾抑制条件において対象者の可能
 な範囲とした。なお、測定前に壁面に背部を接
 触した状態で測定動作の練習を行った。歩行に
 ついては床反力計の 2-3m 手前から床反力計を
 横断するまでを計測し、歩床反力計に乗ってい
 る間の 1 歩行周期分のデータを使用した。測定
 は被験者の主観による快適速度とそれよりも速
 い速度、遅い速度の 3 種類の速度で、それぞれ
 3 回ずつ実施した。また、表面筋電図データの
 正規化を行うために、徒手筋力検査に準じて等
 尺性最大随意収縮時 (Maximum Voluntary
 Contraction : MVC) の筋活動を記録し、%MVC
 を求めた。

解析は筋電図データ、モーションセンサーの
 データ、実測値の全てのデータを 30Hz にダウ
 ンサンプリングして行った。モーションセンサ
 ーから得られた矢状面の角速度を積分して角度
 を微分して角加速度を算出した。

統計解析には統計ソフト JMP Pro 14 (SAS
 Institute Inc.)を用いた。関節モーメントの実測
 値を目的変数とし、筋電図データ、各体節の角
 度・角加速度を説明変数として、ステップワイ
 ズ重回帰分析にて作成群 20 名のデータから推
 定式を作成した(以下推定式 α)。なお、推定
 式作成にあたり係数決定の有意水準は危険率 5%
 未満とした。推定式の妥当性を検討するため、
 検証群各個人の歩行動作における説明変数を
 推定式 α に代入して求めた関節モーメントと
 実測値を、Pearson の相関係数を用いて解析
 した。

なお、本研究は長崎大学大学院医歯薬学総
 合研究科倫理委員会の承諾を得ている(承認番
 号 18061429)。

結果

歩行中の重力に対する各体節の角度は、硬
 いにおいて最も振幅が大きく、大腿の股関節伸
 展方向への動きは小さい傾向にあった。一例を
 図 3 に示す。下肢筋群の筋活動のうち特に足
 関節にかかわる筋では、検証群において類似の
 変化を示した(図 4)。

推定式 α においては、足部角加速度のみが
 説明変数から除外され、各変数の係数は表 2 に
 示すとおりであった。

歩行時の足関節モーメントに関する実測値と
 推定値の関係性を視覚化するためにグラフ化し
 た。検証群 10 名全員がほぼ同様の傾向を示
 したので、男女各 1 名分のグラフを図 5 に示す。

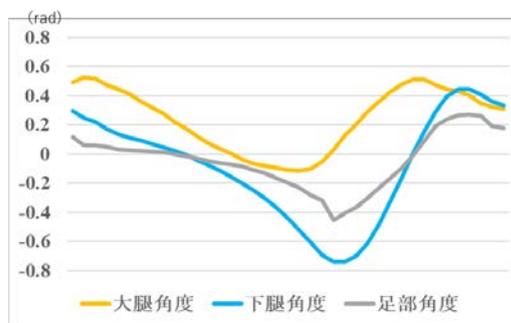


図 3 各体節の重力方向に対する角度変化
 角度はラジアン(rad)にて表示

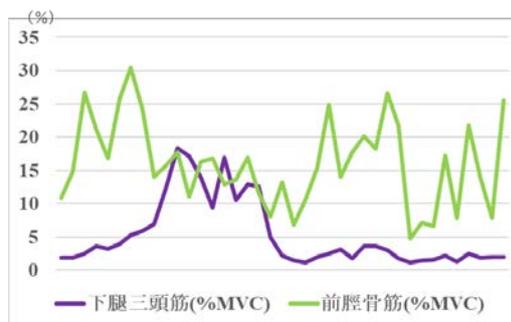


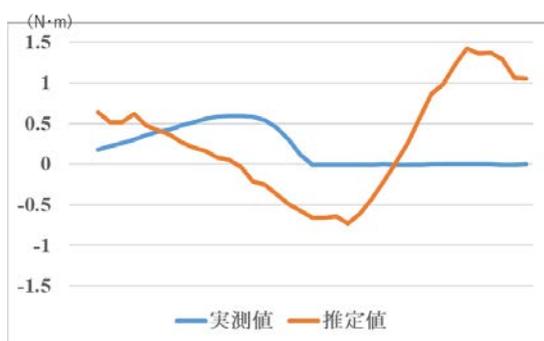
図 4 下肢筋群の筋活動

表2 推定式の係数

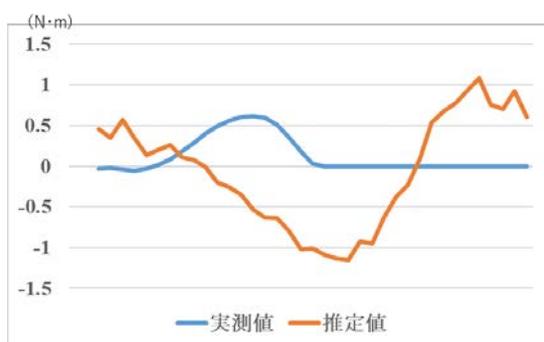
	係数	t値	P値
大腿四頭筋	0.003	7.18	<0.001
ハムストリングス	-0.004	-4.21	<0.001
前脛骨筋	-0.013	-15.17	<0.001
下腿三頭筋	0.005	2.13	0.033
大腿角度	1.333	354.35	<0.001
下腿角度	1.324	194.07	<0.001
足部角度	0.281	25.98	<0.001
大腿角加速度	0.004	19.75	<0.001
下腿角加速度	0.002	18.03	<0.001

表3 歩行時足関節モーメントの実測値と推定値の相関

ID	性別	年齢	相関係数	P値
A	女	21	-0.34	<0.001
B	女	18	-0.38	<0.001
C	女	21	-0.27	0.002
D	女	22	-0.27	0.004
E	女	2	-0.31	0.001
F	女	45	-0.33	<0.001
G	女	20	-0.26	0.003
H	男	3	-0.30	0.001
I	男	14	-0.26	0.003
J	男	22	-0.43	<0.001



a 男性例



b 女性例

図5 歩行時の足関節モーメント

さらに検証群の対象者ごとに歩行時足関節モーメントについて実測値と推定値の相関を検討し、全例で統計的に有意な相関を得た(表3)。その相関係数はほぼ弱い負の相関を示していた。

考察

今回の検証では、実測値と推定値で波形が異なる結果となった。これは、計測された角度の値とその推定式の係数の値の正負が逆であったために、推定値では実測値とは逆のマイナス方向へのモーメントを示したことが原因のひとつである。また角度の項目の推定式への寄与率が高く、その他の項目の寄与率との間に差があるため、より差が生じたと考えられる。今後は推定式に組み込む要素の再検討を行い、矢状面以外の運動方向まで考慮する必要があると考える。またモーメントの比較の結果より、検証群全員において、立脚期での実測値のピークに遅れて推定値がピークに至る結果となった。これは、力学的に筋活動発生からモーメント発生までには遅延が生じることが先行研究でも明らかにされており、今後の検討課題といえる。

次に、実測値と推定値では弱い逆相関の関係を示した。歩行時の遊脚期は振り子運動に相当する運動であり、下肢の関節モーメントは発生しないとされているが¹⁰⁾、遊脚期に足関節の角度変化や下腿筋群の筋活動が生じていること、床反力計では遊脚期に接地が無いために測定ができないことをふまえると、今回の遊脚期のモーメントの推定値に何らかの意味がある可能性が考えられる。

今回の研究では、比較的簡便に利用できる表面筋電図と下肢の体節の動きに着目したが、鈴木らによると、筋電図は筋活動量の測定に用いることのできる機器であり、等尺性収縮時には筋張力と筋電図は比例するといわれている¹¹⁾。Cordonらによると、筋の長さは、筋の収縮過程で作られる張力と筋繊維を囲んでいる結合組織によって生み出される張力の双方に影響を与えるといわれており¹²⁾、また Hillらによると、筋の収縮速度も筋張力に影響を及ぼすといわれている¹³⁾。これらを踏まえると、筋活動と体節の動きにはより密接な関係があることは明らかであり、今後も筋活動の項目については何らかの形で推定式に組み込む必要があると考える。

また今回の研究で、これまで剛体モデルで考慮されていたモーメントの測定に、筋活動という生体反応を組み込むと違いが生じ得ることが示唆された。この手法の応用が可能となれば、筋力の客観的な評価や動作時の関節モーメントの評価のツールとして、臨床現場での理学療法の一助となるのではないかと考える。

参考文献

- 1) 厚生労働省:理学療法士および作業療法士法。
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000168998.pdf> (2019年12月16日引用)
- 2) 山本澄子:身体運動のバイオメカニクス. 理学療法科学. 2003;18(3):109-114.
- 3) 小比賀柚木, 山田拓実, 他:若年者と高齢者における前方・側方ステップ動作について. 理学療法科学. 2010;25(3):357-362.
- 4) 笠野由布子, 三上章允:足部形態が歩行時下肢関節に及ぼす影響. 第49回日本理学療法学会(横浜).
- 5) Georgina K, Kay M, et al. :Reducing Joint Loading in Medial Knee Osteoarthritis. Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research) 2008;59(5) 609-614.
- 6) David G.Lloyd, Thor F. Besier: An EMG-driven musculoskeletal model to estimate muscle forces and knee joint moments in vivo. Journal of biomechanics. 2003;36;765-776.
- 7) Hahn, M.E.:Feasibility of estimating isokinetic knee torque using a neural network model. Journal of Biomechanics. 2007;40;1107-1114.
- 8) 田中悠也, 江原義弘, 他:筋電図情報を取り入れた最適化手法により推定した歩行時の筋張力の妥当性. 人間工学. 2010;46:215-221.
- 9) Baildon RW, Chapman AE:Mechanical properties of a single equivalent muscle producing forearm supination. J Biomech. 1983;16;811-819.

本研究の限界

本研究の限界として、対象者が若年健常者に限局されていること、矢状面での関節モーメントの推定をしておりその他の運動方向を考慮できていないこと、股関節や体幹の動きを考慮できていないことが挙げられる。

まとめ

検証群の歩行動作において、実測値と推定値には弱い逆相関の関係がみられた。推定方法の精度を高めるためには、対象者の数や年齢、体格の幅を増やすことに加え、動作の再検討、解析に使用する項目や解析方法の見直しが必要である。

謝辞

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

- 10) 中村隆一, 齋藤宏, 他:基礎運動学第6版補訂:医歯薬出版株式会社, 東京, 2010, 352-355, 393-401.
- 11) 鈴木大雅, 澁谷健一郎, 他:筋張力が表面筋電図に及ぼす影響. リハビリテーション医学. 2000; 37:690.
- 12) Cordon AM, Huxley AF, et al.:The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibers. J Physiol (London) 1966;184;170-192.
- 13) Hill AV: The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Soc London [Biol] 1938;126;136-195.

(指導教員:鶴崎俊哉)

早期および末期変形性膝関節症の痛みに対する

大腿四頭筋の筋収縮運動の効果

—ラット変形性膝関節症モデルを用いた基礎的検討—

本川智子

要旨

運動療法による変形性膝関節症(以下、膝OA)の疼痛軽減効果は、多くのランダム化比較試験において明らかにされている。しかし、それらの対象者の多くは進行期の膝OA患者であり、特に、末期膝OA患者に対する運動療法の疼痛軽減効果は明らかにされていない。そこで、本研究では、ラット膝OAモデルを用いて、臨床で広く実践されている大腿四頭筋訓練を電気刺激誘発性筋収縮運動によりシミュレーションし、早期および末期膝OAに対する疼痛軽減効果について検討した。その結果、早期膝OAおよび末期膝OAのいずれにおいても、筋収縮運動を負荷すると患部の痛みと遠隔部の二次性痛覚過敏は改善するが、改善率は末期膝OAでは早期膝OAと比べて有意に小さかった。これには、膝OAの進行に伴って痛みの病態が複雑になることが関係していると考えられ、臨床では膝OAの病態を考慮して運動療法のプログラムを立案する必要があるといえる。

はじめに

変形性膝関節症(knee osteoarthritis, 以下、膝OA)は関節軟骨や軟骨下骨の変性といった組織学的な病態を基盤とする関節疾患である。その主要な臨床症状は痛みであり、組織学的な病態と関連があることが示唆されている。具体的には、Kubota ら¹⁾は、X線画像による重症度評価に用いられる Kellgren / Lawrence (以下、K/L) 分類のグレードが高くなるほど、痛みが強くなり、日常生活に支障をきたす割合が大きくなることを報告している。また、Baker ら²⁾によると、核磁気共鳴画像(Magnetic Resonance Imaging: MRI)において認められる滑膜炎の所見が多いほど、痛みが重度であるという。さらに、MRI画像で認められる

骨髄病変(Bone Marrow Lesion: BML)は荷重時痛の強さと関連があることが明らかになっている³⁾。そして、最近では、これらの末梢組織の病変からの侵害刺激の inputs が長期間持続すると中枢感作が惹起され、痛みが重篤化・遷延化するとされている⁴⁾。

このような膝 OA 患者の疼痛マネジメントに関して、本邦における変形性膝関節症ガイドラインでは薬物療法と非薬物療法の併用が推奨されている。そして、薬物療法では、痛みが軽症から中等症の膝 OA 患者に対しては、滑膜炎が痛みの主病態であると推測されることから、抗炎症作用のある非ステロイド性消炎鎮痛剤(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: NSAIDs)や鎮痛効果のあるアセトアミノフェンの処方推奨されている。

また、中枢感作が痛みの病態に関与しており、これらの薬物での疼痛コントロールが不十分な患者に対しては、弱オピオイドや下行性疼痛抑制系を賦活化させるセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬などの処方が考慮される⁵⁾。このように膝 OA 患者の痛みに対する薬物療法では、痛みの病態を踏まえて処方する薬物が選択されている。

一方、膝 OA の疼痛マネジメントにおける非薬物療法では、有酸素運動や筋力増強運動といった運動療法が推奨されており、その有効性が多くのランダム化比較試験において明らかにされている⁶⁻⁹⁾。また、本邦では大腿四頭筋訓練が変形性膝関節症患者に対する運動療法として広く実施されており、下肢伸展位挙上運動による膝 OA 患者の疼痛軽減効果を検証する多施設共同研究の結果によると、8 週間運動を継続した群では非ステロイド系抗炎症薬を 8 週間服用した群と同程度の疼痛軽減効果が認められている¹⁰⁾。

しかし、これまでの先行研究における対象者を詳細に検討してみると、多くの先行研究において K/L 分類の 2 または 3 と評価される進行期の膝 OA 患者が対象となっている。そのため、運動療法による疼痛軽減効果が早期膝 OA 患者や末期膝 OA 患者でも同等に得られるのかについては明らかではない。前述したように、膝 OA の痛みには複数の病態が関与していることを踏まえると、大腿四頭筋の筋収縮運動による疼痛軽減効果は早期膝 OA と末期膝 OA では異なるのではなかと予想される。そこで、本研究では、早期および末期膝 OA に対する大腿四頭筋の筋収縮運動が痛みにおよぼす影響について、ラット膝 OA モデルを用いて検討した。

材料と方法

1. 実験動物

実験には 7 週齢の Wistar 系雄性ラット 28 匹を用い、以下に述べるとおり、一部ラットについては、早期膝 OA の痛みに対する大腿四頭筋の筋収縮運動の効果を検証する実験に供した。具体的には、Wistar 系雄性ラット 14 匹を、モノイード酢酸(Mono-iodoacetic acid, 以下、MIA) 2mg を右膝関節腔内に投与し、膝 OA を惹起させた後、通常飼育する OA 群(n=5)、MIA 投与に対する擬似処置として生理食塩水を投与後、通常飼育する擬似処置群(n=5)、膝 OA 惹起後 5 日目から大腿四頭筋の筋収縮運動を負荷する早期運動群(n=4)に振り分けた。また、他のラットについては、末期膝 OA に対する大腿四頭筋の筋収縮運動の効果を検証する実験に供した。具体的には、Wistar 系雄性ラット 14 匹を、前述と同様の OA 群(n=5)および擬似処置群(n=5)、そして、膝 OA 惹起後 29 日目から大腿四頭筋の筋収縮運動を負荷する末期運動群(n=4)に振り分けた。

なお、以下に述べる行動学的評価を適切に行うため、実験開始前に 7 日間のハンドリング期間を設けた。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. ラット変形性膝関節症モデルの作成方法

各群のラットに対して、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。そして、OA群および早期・末期運動群のラットに対しては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、擬似処置群のラットに対しては、同様の手順で生理食塩水を右膝関節腔内に投与した。

3. 大腿四頭筋の筋収縮運動の実施方法

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2~3mAの条件で、大腿四頭筋を2秒間収縮、4秒間弛緩させることで、膝関節伸展運動を誘発した。そして、この運動を週5回(20分/日)の頻度で28日間継続して負荷した。なお、本研究において採用した膝OAモデルは先行研究¹⁾に準じており、MIA投与後5日目には組織学的には早期膝OAに該当するとされており、また、MIA投与後28日目には末期膝OAに該当するとされている。そこで、早期運動群に対する大腿四頭筋の筋収縮運動はMIA投与後5日目から28日間、末期運動群に対する大腿四頭筋の筋収縮運動はMIA投与後29日目から28日間とした。

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圧痛覚閾値を測定した。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、各評価はMIAまたは生理食塩水投与前およびMIA投与後4、7日目、その後は7日毎に32日目または56日目まで行った。

1) 膝関節の圧痛覚閾値の評価

膝関節の圧痛覚閾値は、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圧刺激を加え、後肢の痛み関連行動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個体につき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。

2) 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、Von Frey式感覚測定装置(以下、VFF:IITC Life Science 社製)を用いて、覚醒下で右側足底を刺激し、その際の刺激側後肢の逃避反応の出現した際の荷重量を測定することで評価した。データは1個体につき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) 膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の改善率

早期膝OAおよび末期膝OAに対する筋収縮運動の疼痛軽減効果について、早期運動群と末期運動群の膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の改善率を算出し、比較・検討した。なお、改善率は、「(運動介入後28日目の閾値-運動介入直前の閾値/実験開始時の閾値-運動介入直前の閾値)×100」により算出した。

6. 統計処理

すべてのデータは平均値±標準偏差で示した。膝関節の圧痛覚閾値および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。検定において有意差を認めた場合は、事後検定としてBonferroni法を適用した。また、膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の改善率の比較にはt検定を適用した。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

行動学的評価

1) 膝関節の圧痛覚閾値の変化

OA群および早期運動群は、MIA投与後4日目に擬似処置群と比べて有意に低値を示し、この2群間に有意差は認められなかった。その後の推移をみると、OA群はMIA投与後32日目まで擬似処置群と比べて有意に低値を示した。一方、早期運動群はMIA投与後14日目よりOA群と比べて有意に高値を示し、MIA投与後28日目以降では擬似処置群との有意差を認めなかった(図1)。

次に、OA群と末期運動群は、MIA投与後4日目からMIA投与後56日目まで擬似処置群と比べ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4日目から35日目までは21日目を除き有意差を認めなかったが、MIA投与後42日目以降において末期運動群はOA群と比べて有意に高値を示した(図2)。

2) 足底の機械刺激に対する痛覚閾値の変化

OA群および早期運動群は、MIA投与後4日目に擬似処置群より有意に低値を示し、この2群間に有意差は認められなかった。その後の推移をみると、早期運動群はMIA投与後14日目よりOA群と比べて有意に高値を示した(図1)。

次に、OA群と末期運動群は、MIA投与後4日目からMIA投与後56日目まで擬似処置群と比べ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4日目から35日目までは有意差を認めなかったが、MIA投与後42日目以降において末期運動群はOA群と比べて有意に高値を示した(図2)。

3) 膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の改善率

運動介入後28日目における膝関節の圧痛覚閾値ならびに足底の機械刺激に対する痛覚閾値の改善率は、いずれも末期運動群は早期運動群と比べて有意に低値を示した(図3)。

考察

本研究では、ラット膝 OA モデルを用いて、早期膝 OA および末期膝 OA の痛みに対する大腿四頭筋の筋収縮運動の効果について検討した。

まず、早期膝 OA に対する筋収縮運動が痛みにおよぼす影響について検討したところ、MIA投与後4日目の膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値は、OA群と早期運動群は擬似処置群と比べて有意に低値を示し、この2群間に有意差を認めなかった。このことから、OA群と早期運動群では同程度の膝OAが惹起されていたと推察できる。そして、運動介入後の膝関節の圧痛覚閾値の推移をみると、MIA投与後14日目以降、早期運動群はOA群と比べて有意に高値を示し、MIA投与後28日目以降は擬似処置群との間に有意差を認めなかった。また、運動介入後の足底の機械刺激に対する痛覚閾値の推移をみると、MIA投与後14日目以降、早期運動群はOA群と比べて有意に高値を示したが、擬似処置群と比べて有意に低値を示した。これらの結果から、早期膝OAに筋収縮運動を負荷すると患部の痛みのみならず遠隔部の二次性痛覚過敏も早期に改善できる可能性が示唆された。

次に、末期膝OAに対する筋収縮運動が痛みにおよぼす影響について検討したところ、MIA

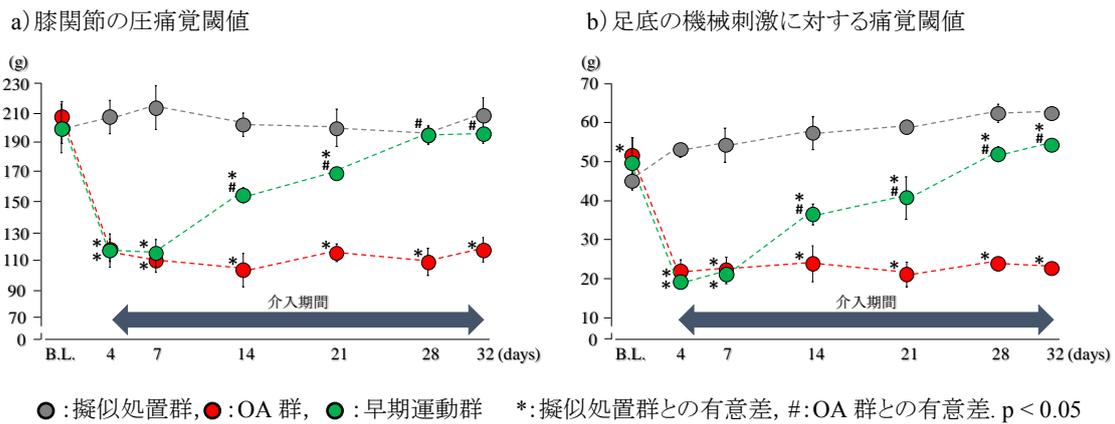


図 1 膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の変化 (早期膝 OA に対する介入)

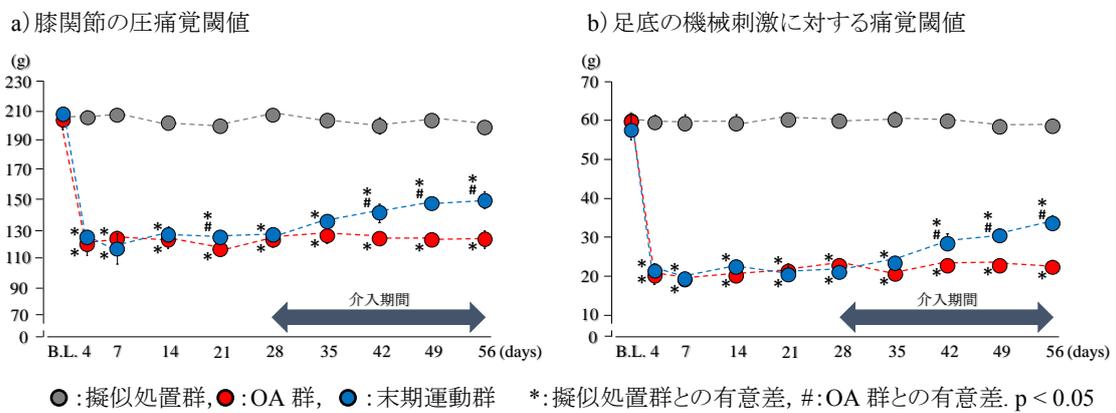


図 2 膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の変化 (末期膝 OA に対する介入)

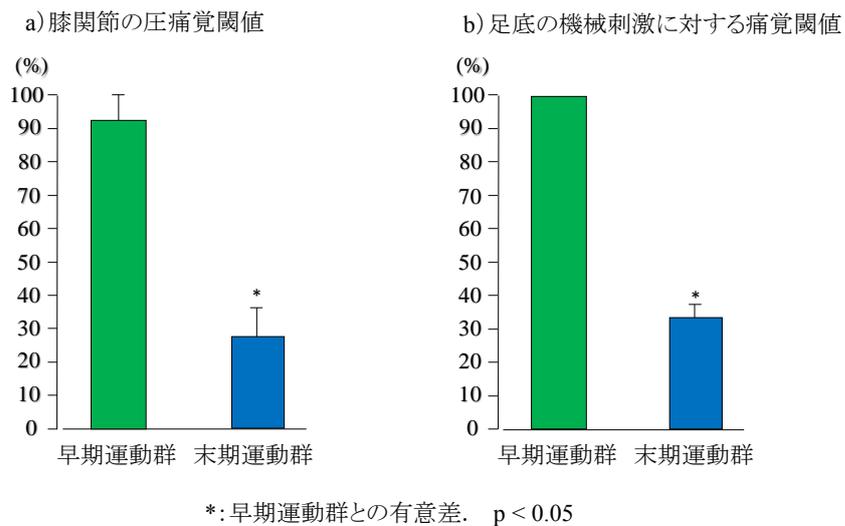


図 3 膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値の改善率

投与後 4 日目から 28 日目までの膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値は、OA 群と末期運動群は擬似処置群と比べて有意に低値を示し、この 2 群間に有意差を認めなかった。つまり、この実験においても OA 群と末期運動群では同程度の膝 OA が惹起されていたと推察できる。そして、運動介入後の推移をみると、MIA 投与後 42 日目以降、膝関節の圧痛覚閾値ならび足底の機械刺激に対する痛覚閾値のいずれも、末期運動群は OA 群と比べて有意に高値を示し、擬似処置群と比べて有意に低値を示した。つまり、末期膝 OA であっても筋収縮運動を負荷すると患部の痛みならびに遠隔部の二次性痛覚過敏が改善される可能性が示唆された。

そして、早期膝 OA および末期膝 OA それぞれに対する筋収縮運動の疼痛軽減効果を比較・検討するために、運動介入後 28 日目における痛覚閾値の改善率を算出し、比較した。その結果、膝関節の圧痛覚閾値および足底の機械刺激に対する痛覚閾値のいずれも、末期運動群は早期運動群と比べて有意に低値を示した。つまり、膝 OA に対する筋収縮運動の疼痛軽減効果は、早期膝 OA 患者と末期膝 OA 患者とで異なり、末期膝 OA 患者では筋収縮運動の疼痛軽減効果は低い可能性が示唆された。

最近の疼痛医学研究の発展により、膝 OA の痛みの病態が明らかにされつつある。膝 OA 早期では、関節軟骨の変性に力学的負荷の偏在化が加わることで関節軟骨が摩耗・断片化し、これが滑膜で貪食されることで生じる滑膜炎が痛みの主病態であるとされている^{12, 13)}。そして、関節軟骨の変性が進行し、軟骨下骨において骨嚢胞の形成や骨辺縁部における骨棘形成などが誘発されると、これらも痛みの病態に加わる¹⁴⁾。

加えて、軟骨下骨の変性が進むと軟骨下骨を支配する一次感覚ニューロンでは、小型細胞だけでなく大型細胞においてもカルシトニン遺伝子関連ペプチド(Calcitonin gene related peptide, 以下、CGRP)や神経成長因子の受容体である TRPV1 といった疼痛関連分子の発現が増加することが報告されており、このような末梢神経の形質変化(フェノタイプスイッチ)が痛みの重篤化に関与すると考えられている¹⁵⁾。そして、このような変化が長期間におよぶと、末梢からの侵害刺激の入力が持続することで、脊髄や脳では中枢感作が生じ、慢性疼痛に発展するとされている。つまり、早期膝 OA の痛みの病態の中心は滑膜炎であり、膝 OA の進行に伴って、他の末梢組織の変化が痛みに病態に加わり複雑になるといえる。

今回の結果では、早期運動群および末期運動群ともに疼痛軽減効果が認められた。Ishikawa ら¹⁶⁾によると、ラット急性膝関節炎モデルの発症後早期から低強度の筋収縮運動を負荷すると、滑膜炎の軽減によって患部の痛みが早期に改善し、末梢からの侵害刺激の入力が減少することで脊髄における中枢感作が抑制され、その結果、遠隔部の二次性痛覚過敏が軽減するという。つまり、早期運動群と末期運動群で認められた疼痛軽減効果には、いずれにも共通した痛みの病態である滑膜炎に対して筋収縮運動が好影響をもたらしたことが関与しているのではないかと推察される。一方、筋収縮運動による疼痛軽減効果は早期運動群と比べて末期運動群では小さかった。前述したように、末期膝 OA の痛みの病態には滑膜炎以外の病態が複雑に関与している。そのため、末期から介入しても十分な疼痛軽減効果が得られなかったのではないかと推察される。

臨床場面では、すべての膝 OA 患者に対して

大腿四頭筋訓練が広く実践されている。しかし、今回の結果を踏まえると、膝 OA 患者に対する運動療法では、痛みの病態を考慮したプログラムを立案する必要があるといえる。具体的には、滑膜炎が主な病態と考えられる早期から進行期の膝 OA 患者に対しては、大腿四頭筋訓練により患部の痛みを改善し、慢性化の予防を図るとともに、罹患関節の関節可動域制限や膝関節周囲筋の筋力低下などの機能障害、歩行能力などの維持・向上を図るプログラムが必要といえる。一方、末期膝 OA 患者では、大腿四頭筋訓練による疼痛軽減効果が乏しいことから、痛みの無い部位での全身的な運動をプログラムに加えて疼痛軽減を図るとともに、各種外科術後までの身体機能の維持や不活動の回避・是正に努める必要があるといえる。

参考文献

- 1) Kubota M, Kurosawa H, et al.: Bone marrow abnormality associated with painful osteoarthritis of the knee: A cross-sectional study of magnetic resonance imaging findings with the radiographic stage and clinical findings. *Juntendo Medical Journal*. 2009. 55: 45-53.
- 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) Lo GH, McAlindon TE, et al.: Bone marrow lesions and joint effusion are strongly and independently associated with weight-bearing pain in knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009. 17: 1562-1569.
- 4) 泉仁, 阿漕孝治, 他. 変形性膝関節症の疼痛: 保存療法. *THE BONE*. 2016. 30: 263-268.
- 5) 石田高志, 関口剛美, 他. 関節炎による痛みのメカニズムと薬物治療の最新の進歩. *日本ペインクリニック学会誌*. 2018. 25: 53-62.
- 6) 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. 83:1187-95.
- 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: 427-36.

最後に、本研究の限界として、各群のサンプル数が小さいことが挙げられる。また、今回の研究では行動学的評価しか行えておらず、その結果を裏付けるための組織学的解析や生化学的解析、分子生物学解析については実施できていない。運動療法の科学的エビデンスの確立につながるよう、今後は、前述の課題を解決し、本研究を発展させたい。

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。

- 8) 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.
- 9) Geenen R, Overman CL, et al.: EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018. 77: 797-807.
- 10) Doi T, Akai M, et al.: Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal Antiinflammatory Drugs A Randomized Controlled Trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008. 87: 258-269.
- 11) Hoshino T, Tsuji K et al.: Persistent synovial inflammation plays important roles in persistent pain development in the rat knee before cartilage degradation reaches the subchondral bone. *BMC Musculoskelet Disord*. 2018. 19: 291-301.
- 12) Benito MJ, Veale DJ, et al.: Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005. 64:1263-1267.
- 13) Berlinberg A, Ashbeck EL, et al.: Diagnostic performance of knee physical exam and participant-reported symptoms for MRI-detected effusion-synovitis among participants with early or late stage knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019. 27: 80-89.
- 14) Yusup A, Kaneko H, et al.: Bone marrow lesions, subchondral bone cysts and subchondral bone attrition are associated with histological synovitis in patients with end-stage knee osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015. 23: 1858–1864.
- 15) Aso K, Izumi M, et al.: Nociceptive phenotype alterations of dorsal root ganglia neurons innervating the subchondral bone in osteoarthritic rat knee joints. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016. 24: 1596-1603.
- 16) Ishikawa K, Kajiwara Y, et al.: Low-intensity muscle contraction exercise following the onset of arthritis improves hyperalgesia via reduction of joint inflammation and central sensitization in the spinal cord in a rat model. *Neurosci Lett*. 2019. 706: 18-23.

(指導教員：坂本淳哉)