

平成30年6月15日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K16356

研究課題名(和文) 糖尿病合併患者の筋機能の向上に対する温熱刺激を利用した理学療法プログラムの開発

研究課題名(英文) Development of the physical therapy program using heat stress for the improvement of muscle function of patients complicated with diabetes

研究代表者

片岡 英樹 (KATAOKA, Hideki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)・客員研究員

研究者番号：50749489

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、第一に糖尿病(DM)を合併した廃用性筋萎縮に対する温熱刺激(HS)と低強度運動の併用効果をDMモデルラットの腓腹筋を対象に検証した。結果、DM状態でもHSと低強度運動の併用はそれらを単独で負荷するよりも廃用性筋萎縮の進行抑制効果が高く、治療戦略として有用であることが示唆された。

第二に大腿骨近位部骨折術後患者を対象に、HSを併用した理学療法(PT)プログラムの効果を検証した。結果、HSを通常のPTプログラムに併用した場合の膝関節伸展筋力、身体パフォーマンス、ADLの改善状況は通常のPTプログラムのみを行った場合と有意差を認めず、HSの方法についてさらなる検討が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：First, we investigated the effect of combination therapy, consisting of heat stress and low intensity muscle contraction exercise, for the prevention of disuse atrophy in streptozotocin-induced diabetic rat gastrocnemius (GAS) muscles. Result, combination therapy, consisting of heat stress and low intensity muscle contraction exercise is more effective than heat stress or low intensity muscle contraction exercise alone for prevention of disuse muscle atrophy in diabetic state.

Second, we investigated the effect of combination of the normal physical therapy (PT) program with heat stress (combination program) for hip fracture (HF) surgery patients. Result, strength of knee extensors, physical performance, ability to perform ADLs were not different significantly between patients underwent combination program and those underwent normal PT program alone. Thus, we need further examination of method of heat stress.

研究分野：理学療法学

キーワード：糖尿病 廃用性筋萎縮 温熱刺激

1. 研究開始当初の背景

理学療法の対象となる患者では合併症としての糖尿病 (diabetes mellitus; 以下、DM) が問題となることが多く、DM を合併する患者 (以下、DM 合併患者) では、非 DM 合併患者に比べて理学療法の効果が得られにくいことをしばしば経験する。また、申請者がこれまでに行った動物実験の結果によれば、DM モデルラットの下肢を 2 週間ギプス固定して腓腹筋の廃用性筋萎縮を惹起させると、その後、ギプス固定を解除しても同筋の筋線維萎縮の回復は認められなかった¹⁾。以上のことから、DM 患者または DM 合併患者が廃用性筋萎縮を呈すると、理学療法による運動機能の回復が得られにくいと考えられ、この点を踏まえた理学療法プログラムを確立する必要がある。DM 患者に対する運動療法としては、最大酸素摂取量 60% 以上の有酸素運動やレジスタンス運動が推奨されており、両者を組み合わせて実施することが望ましいとされる。しかし、疾病や外傷を機に入院した DM 合併患者にこのような高強度運動を適用することは困難な場合が多く、低強度運動にならざるを得ないのが現状である。つまり、DM 合併患者に対しては低強度運動によって効果を最大限に引き出す必要があり、その方策の一つに温熱刺激を利用した方法が挙げられる。この効果について申請者らは先行研究を行っており、これまでに非 DM ラットの廃用性筋萎縮の進行過程で温熱刺激と低強度運動を負荷すると、筋細胞内に Heat shock protein 72 (Hsp72) と呼ばれるストレスタンパク質が誘導され、廃用性筋萎縮の進行抑制が効果的にみられることを確認している²⁾。しかしながら、DM モデルラットにおいても同様の効果が得られるか否かについては不明である。加えて、元来、温熱刺激には痛みの軽減効果やリラクセーション効果があることから、臨床においても運動療法と併用して頻繁に用いられているが、入院患者を対象として上述したような温熱刺激による筋肥大の促進効果を検討した報告はこれまでなされていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究の第一の目的は、DM を合併した廃用性筋萎縮に対する温熱刺激の筋肥大促進効果をラットを用いた動物実験によって検証することとした。

(2) 本研究の第二の目的は疾病や外傷を機に入院した DM 合併患者に対する温熱刺激を取り入れた理学療法プログラムの効果を臨床介入研究によって検証することとした。

3. 研究の方法

(1) DM を合併した廃用性筋萎縮に対する温熱刺激と低強度運動の併用効果に関する基礎研究

実験動物

10 週齢の Wistar 系雄性ラット (n=18) に対し、尾静脈より streptozotocin (STZ) 60mg/kg) を投与することで、高血糖状態 (300mg/dl) を惹起した後、I. 通常飼育を行う対照群 (n=4)、II. 2 週間のギプス固定を行う固定群 (n=3)、III. ギプス固定期間中に温熱刺激を負荷する温熱群 (n=3) IV. ギプス固定期間中に筋収縮運動を行う運動群 (n=4)、V. ギプス固定期間中に温熱刺激と筋収縮運動を行う温熱 + 運動群 (n=4) に振り分けた。

ギプス固定の方法

固定群、温熱群、運動群、温熱 + 運動群の各ラットに対しては、三種混合麻酔薬の腹腔内投与によって麻酔を行い、両側足関節を最大底屈位でギプス固定を行った。

温熱刺激の方法

温熱刺激は約 42℃ に設定した温水浴内に 60 分間、3 日に 1 回の頻度で後肢全体を浸漬することで負荷した。

筋収縮運動の方法

電気刺激装置トリオシステム 300 (酒井医療株式会社) を用いて筋肥大効果が得られない低強度運動の条件 (周波数 50Hz、パルス幅 250µsec、刺激強度 2mA、刺激時間 20 分) で 3 日に 1 回、下腿三頭筋を経皮的に電気刺激し、筋収縮運動を負荷した²⁾。

解析方法

実験期間終了後、両側の腓腹筋内側頭を採取し、右側は凍結横断切片を作製後、myosin ATPase 染色を施し、各タイプの筋線維直径を 200 本以上計測した。左側は、バッファを加えてホモジナイズし、ELISA 法にて HSP72 発現量を測定した。

統計学的分析

統計学的分析として、一元配置分散分析を用い、有意差を認めた場合には事後検定として sheffe 法にて群間の有意差を判定した。有意水準は 5%未満とした。

(2) 大腿骨近位部骨折術後患者に対する温熱刺激と通常の理学療法の併用効果

研究開始当初は DM を合併した運動器系疾患を研究対象とする予定としていたが、申請者の勤務先の年間患者数を吟味した結果、研究期間内で目標とする研究対象者を確保することは難しいことが判明した。そこで、まず勤務先で最も患者数が多い大腿骨近位部骨折術後患者を対象に通常の理学療法 (筋力トレーニング、歩行練習、ADL 練習等) による身体パフォーマンスの改善に DM 合併の有無が及ぼす影響について、過去の蓄積データを用いて検討した。その結果、DM 合併の有無は身体パフォーマンスの改善に影響を与えていなかった。そこで、DM 合併の有無にかかわらず、大腿骨近位部骨折術後患者を

対象に温熱刺激と通常の理学療法の併用効果を検討することとした。

対象

対象は自宅にて大腿骨近位部骨折を受傷した高齢女性患者とした。除外基準は、I.受傷前の自宅内歩行が自立していなかった者 II. 認知機能の低下により研究に関する理解や評価の実施が不可能な者、III. 保存療法が選択された者、IV. 重篤な呼吸・循環器系疾患の合併により通常の理学療法の実施が困難であった者とした。

対象者は、通常の理学療法の過程で下記の温熱刺激を併用する併用群と、通常の理学療法のみを実施する対照群に振り分けた。

基本情報

基本情報として、年齢、BMI、骨折タイプ、術式について調査した。また、各患者の入院前の日常生活動作 (activities daily living; 以下、ADL) 能力を barthel index (以下、BI) にて評価した。

評価項目と評価時期

評価項目は、膝関節伸展筋力体重比、身体パフォーマンス、ADL 能力とした。膝関節伸展筋力体重比は徒手筋力測定器 (μ タス F-1、アニマ) を用いて、術側と非術側の膝関節伸展筋力 (kgf) を測定し、体重の比率を求めた (%)。身体パフォーマンスは、timed up and go test (TUGT)、5 回椅子起立時間、6 分間歩行距離により評価した。ADL 能力は、functional independence measure の運動項目 (mFIM) を用いて評価した。なお、評価時期は術後 2 週目と 8 週目とした。

通常の理学療法の方法

通常の理学療法としては、主治医の荷重許可までは、免荷での筋力トレーニング、ADL 練習をおこない、荷重許可後より荷重位での筋力トレーニング、歩行練習、ADL 練習等を患者の状態に合わせて行った。

温熱刺激の方法

本研究では、簡便に利用可能な遠赤外線ホットパック (フィットアンボ、日本理工医学研究所) を用いることとした。

なお、フィットアンボによる大腿部の表面温度の変化は不明であったため、健康成人男性 6 例を対象に予備実験を行った。その結果、大腿部の表面温度は開始時 32.6 ± 1.0 から 10 分後には 37.7 ± 0.9 となり、その後も温熱刺激を終了する 60 分後まで $37.5 \sim 38.0$ と安定して加温が可能であった (図 1)。また、熱傷などの有害事象も認めなかった。

本研究では、通常の理学療法の実施前に大腿部にフィットアンボによる温熱刺激を 60 分間、週 3 回の頻度で実施することとした。

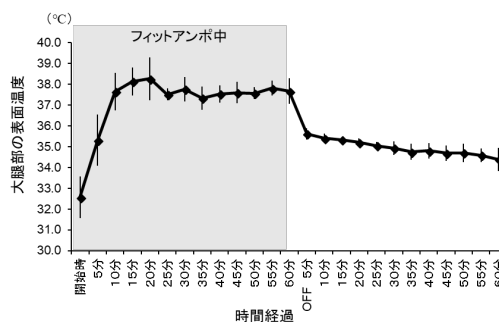


図 1. フィットアンボによる大腿部表面温度の変化

統計学的分析

統計学的分析として、二元配置分散分析を用い、温熱刺激の主効果、時間の主効果、交互作用を判定し、事後検定として sheffe 法にて群間の有意差を判定した。有意水準は 5% 未満とした。

4. 研究成果

(1) DM を合併した廃用性筋萎縮に対する温熱刺激と低強度運動の併用効果に関する基礎研究

血糖値、体重、相対重量比

血糖値は、すべてのラットにおいて STZ 投与後 300mg/dl 以上となり、DM 状態が惹起された。体重は、各群間で有意差を認めなかった (表 1)。相対重量比は、対照群に比べ他の 4 群は有意に低値を示した。実験群間の比較では、有意差を認めなかった (表 2)。

表 1. 体重の変化

	実験開始時	3日後	1週後	2週後
対照群	395.3 ± 13.2	366.3 ± 25.2 ^a	359.1 ± 25.2 ^a	358.3 ± 38.5 ^a
固定群	407.3 ± 15.5	392.0 ± 9.5 ^a	343.3 ± 15.8 ^a	340.7 ± 13.8 ^a
温熱群	394.3 ± 26.8	372.5 ± 19.8 ^a	336.0 ± 13.2 ^a	321.0 ± 8.9 ^a
運動群	400.8 ± 36.8	381.0 ± 33.2 ^a	361.4 ± 35.5 ^a	359.3 ± 24.6 ^a
温熱+運動群	407.8 ± 38.6	383.0 ± 29.6 ^a	349.3 ± 25.5 ^a	328.0 ± 25.4 ^a

mean ± SD
a: 実験開始時との有意差

表 2. 相対重量比の比較

	対照群	固定群	温熱群	運動群	温熱+運動群
相対重量比 (mg/g)	2497.1 ± 71.5	1811.2 ± 82.6 ^a	1745.3 ± 82.6 ^a	1768.3 ± 71.5 ^a	2043.4 ± 71.5 ^a

mean ± SD
a: 対照群との有意差

平均筋線維直径

全ての筋線維タイプの筋線維直径は、対照群に比べ他の 4 群は有意に低値を示した。実験群間の比較では、type I 線維の筋線維直径は温熱 + 運動群と固定群の間に有意差を認めなかった。一方、type IIa 線維の筋線維直径は温熱 + 運動群と温熱群が固定群に比べ有意に高値を示した。また、type IIb 線維の筋線維直径は温熱 + 運動群と運動群が固定群に比べ有意に高値を示した (表 3)。

表 3. 各タイプの筋線維直径の比較

	対照群	固定群	温熱群	運動群	温熱+運動群
type I (μm)	38.7±7.0	31.1±6.0 ^a	31.9±6.2 ^a	31.1±6.7 ^a	28.7±5.9 ^a
type IIa (μm)	38.1±5.7	29.1±5.0 ^a	30.7±4.9 ^{a,b}	29.9±4.9 ^a	30.2±5.3 ^{a,b}
type IIb (μm)	40.3±8.0	34.2±6.8 ^a	33.4±6.7 ^a	36.2±7.5 ^{a,b}	35.9±7.5 ^{a,b}

mean±SD
a: 対照群との有意差, b: 固定群との有意差

HSP72 の発現状況
HSP72 の発現状況は、温熱群、温熱 + 運動群が、他の 3 群に比べて有意に高値を示した。

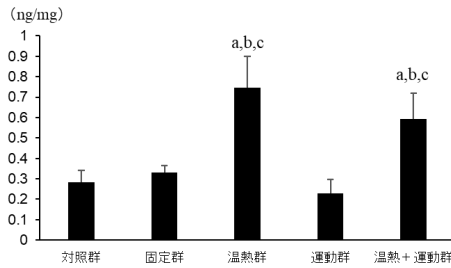


図 2. HSP72 の発現状況の比較

a: 対照群との有意差 b: 固定群との有意差 c: 運動群との有意差
mean±SD

まとめ

以上の結果から、高血糖状態であっても温熱刺激による HSP72 の誘導は可能と考えられた。また、温熱刺激と筋収縮運動の併用はそれらを単独で負荷するよりも廃用性筋萎縮の進行抑制効果が高く、しかも速筋線維に効果的であることから、DM を合併した廃用性筋萎縮の治療戦略として有用であることが示唆された。

(2) 大腿骨近位部骨折術後患者に対する温熱刺激と通常の理学療法の併用効果

対象者の基本情報

今回、対照群は 17 例、併用群は 18 例であった。対象者の基本情報の比較ではすべての指標において有意差を認めなかった。

表 4. 対象者の基本情報の結果

	対照群(17例)	併用群(18例)	p値
年齢(歳)	82.4±7.9	81.2±9.5	>0.05
body mass index (kg/m ²)	20.7±2.3	21.6±4.0	>0.05
骨折タイプ(例) 頸部骨折/転子部骨折	12/5	9/9	>0.05
術式(例) ピンニング/プレート固定/ 髓内釘/人工骨挿入術	1/5/1/10	3/7/2/6	>0.05
入院前のbarthel index	90.6±10.9	93.3±11.3	>0.05

mean±SD

筋力、身体パフォーマンス、ADL

膝関節伸展筋力体重比は術側、非術側ともに温熱刺激の併用と時間の交互作用、ならびに温熱刺激の併用の主効果は認められなかった。一方、時間の主効果は認められ、対照群ならびに併用群は 2 週目に比べ有意に高値を示した。

TUGT、5 回椅子起立時間、6 分間歩行距離、

mFIM も膝関節伸展筋力体重比と同様の結果であった。

表 5. 膝関節伸展筋力体重比、身体パフォーマンス、ADL の比較

	対照群(17例)		併用群(18例)		交互作用 p値
	2週	6週	2週	6週	
術側膝関節伸展筋力体重比(%)	18.5±9.7	28.0±9.7 ^a	18.5±8.9	31.0±12.8 ^a	>0.05
非術側膝関節伸展筋力体重比(%)	24.5±11.8	32.8±10.6 ^a	29.4±15.5	37.2±20.1 ^a	>0.05
TUGT(秒)	52.6±43.7	30.3±32.2 ^a	48.3±47.9	27.4±52.6 ^a	>0.05
5回椅子起立時間(秒)	20.1±6.4	15.2±5.6 ^a	18.7±7.4	13.9±5.2 ^a	>0.05
6分間歩行距離(m)	69.5±61.3	180.7±106.6 ^a	109.9±119.1	245.1±134.5 ^a	>0.05
mFIM(点)	44.5±15.7	70.0±13.2 ^a	55.6±15.1	78.8±8.9 ^a	>0.05

mean±SD

a: 同群の2週との有意差

まとめ

以上の結果から、今回の温熱刺激の条件では通常の理学療法介入の効果を促進することは不可能であった。膝痛患者を対象とした先行研究において、温熱刺激を運動療法に併用しても、運動機能の改善における相乗効果は認められなかったと報告されており³⁾、今回もこれを支持する結果となった。以上のことから、今回の温熱刺激の条件では通常の理学療法介入の効果を促進することは困難であることが示唆され、温熱刺激ツールや時間、頻度などさらなる検討が必要と考えられた。

参考文献

- Kataoka H, Nakano J, et al. Hyperglycemia inhibits recovery from disuse-induced skeletal muscle atrophy in rats. *Physiol Res.* 2014; 63: 465-474.
- Yoshida N, Morimoto Y, et al. Effects of combination therapy of heat stress and muscle contraction exercise induced by neuromuscular electrical stimulation on disuse atrophy in the rat gastrocnemius. *J Phys Ther Sci.* 2013; 25: 201-206.
- Kim H, Suzuki T, et al. Effectiveness of exercise with or without thermal therapy for community-dwelling elderly Japanese women with non-specific knee pain: a randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013; 57: 352-359.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

- Kataoka H, Nakano J, Kondo Y, Honda Y, Sakamoto J, Okita M: The influence of aging on the effectiveness of heat stress in preventing disuse muscle atrophy. *Physiol Int* 104(4): 316-328, 2017. doi: 10.1556/2060.104.2017.4 査読有り
- Morimoto Y, Kondo Y, Kataoka H, Honda Y, Koze R, Sakamoto J, Nakano J, Origuchi T, Yoshimura T, Okita M. Heat treatment inhibits skeletal muscle atrophy of glucocorticoid-induced myopathy in rats.

Physiol Res 64(6): 897-905, 2015. 査読有り

〔学会発表〕(計4件)

1. 中川晃一, 片岡英樹, 後藤 響, 山下潤一郎, 中野治郎, 坂本淳哉, 縄田 厚, 沖田 実: B-SES による筋力トレーニングと温熱刺激の併用効果 - 若年健常者を対象とした予備的検討 - . 第4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: 16, 2017
2. 後藤 響, 片岡英樹, 吉村彩菜, 森田馨, 山下潤一郎, 坂本淳哉, 中野治郎, 沖田 実: 術後痛が残存する大腿骨近位部骨折患者の術後早期の特徴について - 多面的評価からの検討 - . Musculoskeletal Pain Research 9(3):60, 2017, 第10回日本運動器疼痛学会
3. 本田祐一郎, 松崎健一, 田中なつみ, 片岡英樹, 坂本淳哉, 中野治郎, 沖田 実: 電気刺激を用いた単収縮と強縮のコンビネーションプログラムが筋性拘縮と廃用性筋萎縮におよぼす影響. 理学療法学 44 (Suppl 2 . 第52回日本理学療法学術大会抄録集), (https://www.jstage.jst.go.jp/article/cjpt/2016/0/2016_0468/_pdf), 2017
4. 吉村彩菜, 片岡英樹, 渋谷美帆子, 田中陽理, 山下潤一郎, 坂本淳哉, 中野治郎, 沖田 実: 大腿骨近位部骨折術後患者のADL能力の再獲得に影響をおよぼす要因 - 回復期リハビリ入棟時の認知機能, 痛み, 歩行能力, 活動量に着目して - . 理学療法学 42 (Suppl 2 . オンライン版抄録集), (<http://www.japanpt.or.jp/conference/jpta50/abstracts/>), 2015, 第50回日本理学療法学術大会,

〔図書〕(計1件)

1. 中野治郎・片岡英樹: 領域別症候群シリーズ No33 骨格筋症候群第2版 廃用性筋萎縮, 2015年, 日本臨牀社, P484-494

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

研究室ホームページ

http://www2.am.nagasaki-u.ac.jp/pt/basic_pt/index.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

片岡 英樹 (KATAOKA, Hideki)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(保健学科)

客員研究員

研究者番号: 50749489

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

後藤 響 (GOTO, Kyo)

本田 彩菜 (HONDA, Ayana)