

機関番号：34605

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20500473

研究課題名 (和文) 高位頸髄損傷における呼吸機能および横隔膜への影響

研究課題名 (英文) Effects of respiratory function and diaphragm muscle on rats with cervical spinal cord injury

研究代表者

今北 英高 (IMAGITA HIDETAKA)

畿央大学・健康科学部・教授

研究者番号：00412148

研究成果の概要 (和文)：本研究の目的は頸髄レベル (C2-C7) における呼吸機能や横隔膜筋活動への影響を詳細に分析することとした。C2 レベルでは正常時 1 回換気量の約 5% に低下し、C3 レベルでは約 25% に低下した。C5-C7 レベル以下では、1 回換気量が約 75-95% 低下したが、横隔膜筋活動においては逆に 10-20% 上昇した。頸髄損傷患者における呼吸機能の状態は生活レベルに影響を与えるだけでなく、生命の存続にも多大な影響を及ぼしていることを明確となった。

研究成果の概要 (英文)：The purpose of this study is to analyze the effects on the respiratory function and diaphragm muscle of Wistar rats with cervical spinal cord injury. After the operation, the tidal volume of rats with C2 level injury decreased about 5%, and that of rats with C3 level about 25%. The tidal volume of rats with C5 to C7 levels has decreased about 75-95%. In contrast, their diaphragm muscle activity has increased about 10-20%. It could bring out that the respiratory function of patients with cervical spinal cord injury not only affects the activity levels of daily living but also has a significant effect on life support.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000 円	600,000 円	2,600,000 円
2009 年度	700,000 円	210,000 円	910,000 円
2010 年度	800,000 円	240,000 円	1,040,000 円
総計	3,500,000 円	1,050,000 円	4,550,000 円

研究分野：基礎リハビリテーション

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学

キーワード：頸髄損傷、呼吸機能、横隔膜筋電図

1. 研究開始当初の背景

(1) 新宮らがおこなった日本における脊髄損傷疫学調査によると、現在日本では、10 万人の脊髄損傷者が存在し、毎年約 5,000 人が新たに脊髄損傷を発症していることが示されている。このうち約 75% が高位脊髄損傷

者 (頸髄損傷者) である。損傷の原因別では交通事故が 43.7%、転落・転倒が 41.8% であり、年齢別分布は 20 歳と 59 歳に二極化したピークを示している。

(2) これまでの疫学的研究では、脊髄損傷者の生命予後に呼吸器の合併症が大きな影

響を与えることが示されている。全国労災病院の脊髄損傷データベースによると、脊髄損傷者の死因の第1位は肺炎で、全体の20%を占めている。また、その中の87%が高位脊髄損傷者であり、60歳以上の高齢者がその75%にあるとされている。特に高位脊髄損傷者の死因別では、呼吸障害が39%と最も多く、1950年代からその割合は、ほとんど変化をしていない。このように高位脊髄損傷者の呼吸管理は、急性期のみならず慢性期においても重要といえる。

2. 研究の目的

高位脊髄損傷者では、胸髄レベル支配の呼吸筋が関与する有効な自己排痰（有効な咳）が困難であることや、交換神経が遮断され迷走神経が優位となり、気道分泌の亢進と低換気のため分泌物が貯留しやすく、無気肺や肺炎が生じる。これらの肺合併症の予防は生命の維持に関わる重要な問題といえる。また7、それに留まらず、近年ノーマライゼーション思想のもと、高位脊髄損傷者においても、活動的な生活へのニーズは年々高まっており、合併症の予防だけでなく、生活の可能性を拓げるための詳細な呼吸管理のありかたを検討することが必要とされている。更に、長寿高齢化に伴う呼吸機能の維持にも、その視野を拓げることが求められている。

今回の実験は、このような背景のもと、より有効な呼吸管理を実現するために、脊髄の損傷レベルにおける呼吸機能の詳細な状態を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象動物

本実験には、10-12週齢のWistar系雄性ラット48匹を用いた。頸髄損傷レベル別での呼吸状態を観察するために、ラットをC2レベルからC7レベルにて頸髄を損傷させ、高位脊髄損傷モデルとした。飼育環境は室温 23 ± 2 度、湿度 $50 \pm 10\%$ で、明暗サイクルは12時間ごとに点灯、消灯を繰り返す環境を設定し、飼育期間中の飼料および飲用水は自由摂取とした。尚、本実験は畿央大学動物実験倫理委員会の承認を得て、畿央大学動物実験管理規定に従い行った（承認番号21-1-I-210413）。

(2) 高位脊髄損傷モデルの作成

全てのラットは、ジエチルエーテルで浅麻酔され、その後ペントバルビタールナトリウム（50 mg/kg・body weight）の腹腔投与で深麻酔された。十分に麻酔されていることを確認し、ラットは腹臥位で固定し、背部から頸

部の皮膚と筋膜を切開した。表層筋を傷つけないよう開放しながら、両肩甲骨の間に位置する脊椎棘突起を確認し、最も大きな棘突起である第2頸椎の棘突起を探した。この第2棘突起を起点にモデル作成のための髄節レベルを定め、メス刃を用いて頸髄を損傷させた。このとき、出血による影響を少なくするため、できるだけ筋肉や血管を傷つけないように配慮を施した。

(3) 呼吸機能の測定と分析

呼吸機能を測定するためラットは背臥位に戻され、頸部の皮膚を正中切開し、気管を露出した。その後気管切開を行い、カニューレを挿入した。呼吸機能の分析として基礎医学研究システム（日本光電社製 LEG-1000）を用いて呼吸の状態をオシロスコープに映し出し、呼吸の安定後に呼吸流量を測定した。呼吸機能の分析は測定した呼吸流量のデータより、おおよそ10呼吸を抽出し、1回換気量（VT）と分時換気量（VE）を算出した。各々算出された数値からの平均値をとり、頸髄損傷前後の変化率として髄節レベルごとに%VTおよび%VEとして割り出した。また、カニューレの長時間挿入は、気道抵抗による換気への影響を受けやすいため、本実験では測定のためにカニューレを挿入することで気管抵抗による換気への影響を及ぼさないよう配慮を行った。

(4) 横隔膜筋活動の測定と分析

横隔膜の筋活動を測定するために、横隔膜にワイヤー電極の装着を施した。ラットは背臥位とし、腹部正中線沿いに下腹部から胸骨剣状突起部までの約2-3cm程度皮膚と筋膜を切開し、横隔膜を露出させた。横隔膜を露出させた後、左右の横隔膜肋骨部の筋走行に沿って、テフロンコーティングされたワイヤー電極（直径0.003mm）を刺入した。横隔膜筋活動はトライアスシステム筋電解析装置（バイオメトリクス社 SX 230）にて測定し、筋電波形から筋放電量としてRMS（Root Mean Square）を算出、頸髄損傷前後の変化率として髄節レベルごとに%EMGとして割り出した（図1）。

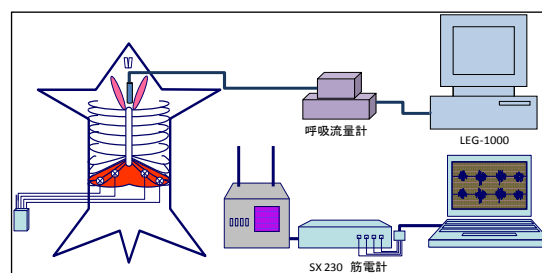


図1. 呼吸流量および横隔膜筋電図の測定環境

(5) 損傷レベルの確定

頸髄を損傷させたモデルは、呼吸機能、筋電図を測定した後、頸髄損傷部位にメス刃を用いてマークをした。その後、マークした頸椎のCT画像（CBSTER MCT-100CB 日立社製）を撮影し、その画像にて損傷部位の確定を行った。

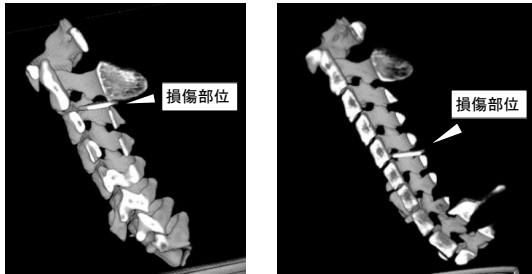


図2. C3およびC6損傷のCT画像

(6) 統計学的処理

データはすべて平均値±標準偏差で表した。また、各レベル間の比較には一元配置分散分析を行った上で多重比較検定は Tukey 法を用い、危険率 5%未満を以って有意とした。

4. 研究成果

(1) 各損傷レベルでの呼吸機能および横隔膜筋活動の変化

頸髄の損傷後の%VTは、C2レベルでは約96%低下して損傷前の4%になり、C3レベルでは76%低下し24%を示した(図3)。%VEはC2レベルで94%低下して6%になり、C3レベルでは90%低下して10%であった。横隔膜の%EMGは、C2レベルでは54%低下して46%に、C3レベルでは39%低下し61%を示した。C4レベルでの頸髄損傷後の%VTは46%低下し54%を示し、%VEは51%低下し49%を示した。横隔膜の%EMGは、損傷前より6%低下し94%を示した。C5レベルでは、%VTは損傷前より21%低下し79%を示し、%VEは31%低下し69%を示した。横隔膜の%EMGは、逆に上昇し119%を示した。C6レベルの%VTは23%低下し77%に、%VEは26%低下し74%を示した。横隔膜の%EMGは120%に上昇した(図4)。C7レベルでは、損傷後の%VTは6%低下して94%に、%VEは16%低下し84%を示した。このレベルでは、換気量の維持が最もなされていた。横隔膜%EMGは12%増加し112%を示した。

(2) C2-C7レベルでの比較

肺への呼吸流量を示す%VTと%VEは、頸髄損傷レベルが高位になるほど低下した。最も呼吸筋機能が残存しているC7レベルにおいても、頸髄の損傷前よりも低い換気量となっており、全てのモデルにおいて、頸髄の損傷前に比べて換気量は低下した。また、%VT

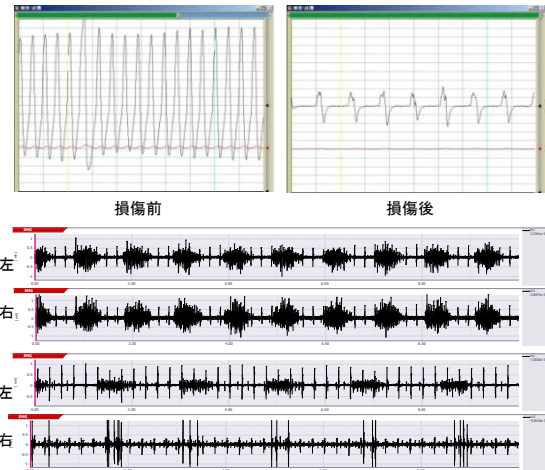


図3. C3レベルでの損傷前後における呼吸流量と横隔膜筋活動の変化

においてはC5レベルとC6レベル、C7レベル間で有意な差は認められなかった以外がすべてのレベル間で有意な差が認められた。%VEにおいてはC2およびC3レベルと他のレベル(C4、C5、C6、C7)間、C4レベルとC7レベル間において有意な差が認められた。また、筋活動における%EMGは、C5レベル以下では損傷前よりも放電量が上昇することが確認できた。またC7レベルでは、C5、C6レベルよりも筋活動の上昇率が減少していた。C2レベルおよびC3レベルではC4、C5、C6、C7レベルと比較して有意な差が認められた。また、C4、C5、C6、C7レベルの間では有意な差は認められなかった。

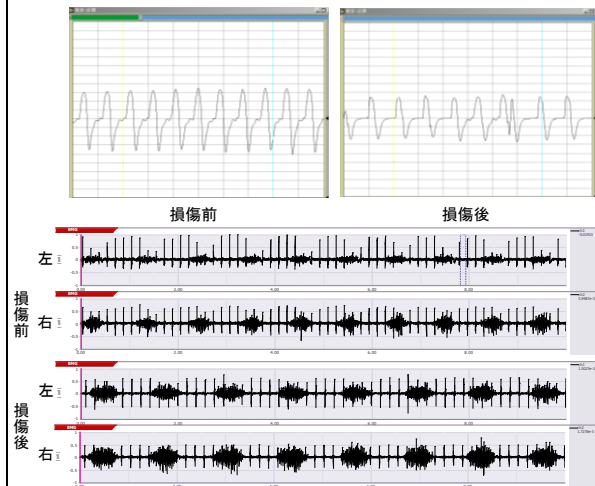


図4. C6レベルでの損傷前後における呼吸流量と横隔膜筋活動の変化

(3) 考察

(1) C3レベルより高位での損傷

横隔膜の神経支配は、C3-C5髄節由来の横隔膜神経であり、その71%が運動繊維、29%が感覚繊維とされ、運動繊維の74%がC4に、感覚繊維は68%がC5に集中しているといわれている。C3レベルより高位の損傷では、横隔膜筋の麻痺が強いか、もしくは全く機能をしていない状態となる。また、胸鎖乳突筋や

僧帽筋などの呼吸補助筋も充分には機能していない。今回の結果においても、C3 レベルでは、%VT が 20%程度にとどまっております、%VE は安静時より 90%低下した 10%を示していた。このように横隔膜の麻痺が強くなるこのレベルより高位の損傷では、換気量は著しく低下し、生命維持にも大きく影響を及ぼすことが示唆される。

(2) C4 レベルでの比較

本実験結果において、C4 レベル頸髄損傷後の横隔膜%EMG は 85%を示した。このレベルでは横隔膜を支配する横隔神経の機能は不十分になっていることが推察される。横隔膜の運動線維は、その大半が C4 レベルに存在しているといわれているが、C4 レベルで残存している運動単位の動員によっても、その筋活動が損傷前のレベルには至らなかった。これまでの研究報告にあるように、横隔膜の感覚線維が C5 に集中しているのであれば、C4 レベルでの損傷では求心性因子の影響を受けにくくなる可能性が示唆できる。Road らは、犬を用いての実験で横隔膜神経を電気刺激すると換気亢進が起こることから、横隔膜収縮による positive feed back のループが存在していることを示唆しており、これに基づくと求心性入力が減少しているこのレベルでは、換気亢進の反応が起こりにくくなることが考えられる。その他に胸鎖乳突筋や肩甲挙筋以外の下位頸髄レベル支配の呼吸補助筋が機能しないことや胸髄レベルの呼吸筋群が機能しないことで十分な換気量が得られず、今回の結果に見られたように%VT および%VE は 50%程度にとどまったものと考えられる。

(3) C5 レベルでの比較

C5 レベルは神経支配として横隔膜は十分に機能しているレベルである。本実験結果で換気量は、頸髄損傷後も 70-80%の換気量を示した。横隔膜の筋活動については、損傷前よりも筋活動を 20%程度上昇させていた。これは下位頸髄レベルや胸髄レベルの支配を受ける呼吸筋や呼吸補助筋における不全あるいは完全麻痺を補い、換気量を維持しようとした反応であると推察される。また、胸髄レベルの吸気筋である外肋間筋は単に肋骨を拡張させ吸気に働くだけでなく、その吸気時の長さ変化が小さいことから、その働きは、等尺性収縮による胸郭の固定作用を通じて、横隔膜の至適初期長を調節し、効果的に横隔膜が働くために作用をしていると考えられている。そのためこの筋が作用しないレベルにおいては、横隔膜の胸郭拡張に結びつく効率的な筋活動が阻害されていることが示唆される。

(4) C6 レベルでの比較

C6 レベルでは、損傷前よりも横隔膜の活動を 20%程度上昇させた。これは、C5 レベル

同様に、麻痺のある下位頸髄レベルの補助筋や胸髄レベルの筋群を補い、換気量を維持しようとしたためではないかと考えられる。しかし、C5 レベルより呼吸補助筋も多くが機能している可能性が高いことから、換気量は C5 レベルよりその維持が可能となり、%VT と%VE とともに 75-80%程度を示したものと考えられる。

(5) C7 レベルでの比較

C7 レベルにおいては%VT が 94%、%VE が 84%となり、最も換気を維持することが可能であった。また、横隔膜の筋活動は胸髄レベルの呼吸筋群を補う必要があり、C5、C6 レベル損傷同様にその筋活動を上昇させていたが、その上昇率は C5、C6 レベルよりも低値であった。つまり C7 レベルでは、C5、C6 レベルよりも、横隔膜への負担が少ない状態で、換気を維持することができるものと考えられた。この要因としては、C7 レベルでは、斜角筋をはじめとする頸髄レベルでの呼吸補助筋が機能するため、換気量維持における横隔膜への依存度合が低くなったことが考えられる。

表 1. 各髄節レベルでの%TV, %VE, %EMG

	C2	C3	C4	C5	C6	C7
%TV	3.7±0.1	24.1±3.2	54.0±16.7	78.6±10.4	76.6±14.3	93.6±13.7
%VE	6.4±2.3	9.6±4.5	48.6±15.3	68.5±10.3	74.4±26.4	84.0±17.7
%EMG	45.6±6.3	60.5±16.5	95.6±26.1	119.3±25.4	119.8±18.3	111.5±11.4

(6) 高位脊髄損傷者の呼吸の調整

慢性期の高位脊髄損傷者では、横隔神経や外肋間筋、または胸郭からの求心性入力が低下している状態となっているが、低 O₂ および高 CO₂ に対する換気出力の応答は、生体の様々な器官の代償により維持され、安定した化学調整を有しているとの報告がなされている。しかし、これまでの研究で示されている高位脊髄損傷者の肺機能や呼吸調整については、損傷レベル別による詳細なものは見当たらなかった。本実験結果より脊髄損傷時に生じる換気量の低下が、血中の酸素濃度や炭酸ガス濃度の変化を誘発し、その化学調節として換気量の増大や呼吸数に増加、横隔膜筋活動の増大という反応が生じたと考えるが、高位になればなるほど、その適応も困難となり、チアノーゼ症状や生命維持が困難となる状況も生じた。また今後はこのような状態が心機能にどのような影響を与えるかも調査する必要がある、今後の検討課題とする。

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 4 件)

- ① 今北英高、河合美菜子、宮田浩文：慢性閉塞性肺疾患モデルモルモットの横隔膜

筋におけるミオシン重鎖表現型の変化、
総合リハビリテーション、査読有、2011
(印刷中)

- ② 西川彰、小野志操、今北英高、持久性トレーニングが老齢期のラット後肢筋に与える影響、総合リハビリテーション、査読有、39巻、2011、163-169
- ③ 今北英高、西尾俊亮、西川彰、ラット横隔膜における機能特性および形態特性の加齢変化、総合リハビリテーション、査読有、38巻、2010、895-871
- ④ Imagita H、Tobimatsu Y、Miyata H、Age-related changes in contraction and relaxation of rat diaphragm、Biomed Res、査読有、30(6)、2009、337-342

〔学会発表〕(計3件)

- ① Imagita H、Effects of respiratory function on rats with cervical spinal cord injury, The World Confederation for Physical Therapy 2011, 2011年6月23日、Amsterdam, Netherlands
- ② 今北英高、頸髄の損傷レベルにおける呼吸機能および横隔膜筋活動の変化、第46回日本理学療法学会、2011年5月27日、宮崎
- ③ 今北英高、高位脊髄損傷ラットにおける呼吸機能への影響、第18回日本運動生理学会、2010年8月1日、鹿児島

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今北 英高 (IMAGITA HIDETAKA)
畿央大学・健康科学部・教授
研究者番号：00412148

(2) 研究分担者 (2008年度)

金村 尚彦 (KANEMURA NAOHIKO)
埼玉県立大学・保健医療福祉学部・講師
研究者番号：20379895
森山 英樹 (MORIYAMA HIDEKI)
広島大学・大学院保健学研究科・講師
研究者番号：10438111

(3) 連携研究者 (2009年度より)

金村 尚彦 (KANEMURA NAOHIKO)
埼玉県立大学・保健医療福祉学部・講師
研究者番号：20379895
森山 英樹 (MORIYAMA HIDEKI)
広島大学・大学院保健学研究科・講師
研究者番号：10438111

(4) 研究協力者

武本 秀徳 (TAKEMOTO HIDENORI)
県立広島大学・保健福祉学部・助教
研究者番号：10453218
眞藤 英恵 (SHINDOU HANAÉ)
畿央大学・大学院健康科学研究科・博
課程前期
研究者番号：未取得

西尾 俊亮 (NISHIO SYUNSUKE)
畿央大学・大学院健康科学研究科・博
課程前期

研究者番号：未取得

西川 彰 (NISHIKAWA AKIRA)
帝京平成大学・地域医療学部・助教
研究者番号：50614129