

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 21 日現在

機関番号：34401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650338

研究課題名(和文) 運動障害者に対する低周波による非随意的筋収縮を用いた生活習慣病の予防に関する研究

研究課題名(英文) Effect of the muscle contraction by electrical stimulation to prevent the metabolic syndrome of disabled peoples

研究代表者

佐浦 隆一 (Saura, Ryuichi)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：10252769

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)： 運動障害者に対する運動療法の代替手段として低周波刺激による麻痺筋の収縮が生体内での生理活性物質の変動を生じさせるかどうかを検討した。健常者に対して負荷を与え、生体内の生理活性物質の変動が生じるか否かを検討したが、今回のプロトコルでは有意な結果を得ることはできなかった。
しかし、歩行やランニングなど負荷の強い随意的筋収縮を行うことが困難な場合にも、必要かつ十分な非随意的筋収縮を誘発する物理療法を利用して、運動療法に代わる治療手法を開発することは必要である。

研究成果の概要(英文)： We have investigated the effect of electrical stimulation on the muscle contraction of disabled peoples in order to prevent the metabolic disease. We measured the amount of cytokines such as interleukin-6 and pattern of the amino acids in the blood at resting state, during and after the exercise and also under an electrical stimulation. However, we could not have significant results in terms of these experiments.
Now we continue the experiments to develop the effective methods alternative to voluntary exercise.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード： 廃用症候群 運動療法 ミオカイン 物理療法 非随意的筋収縮

1. 研究開始当初の背景

生活習慣病に対する運動療法の臨床的有効性は明らかであるが、その機序に関しては不明な点も多い。

近年、筋収縮に伴い筋組織から様々な液性因子が放出されることが報告され、筋組織が生体内で最大の内分泌器官であると認知されるようになってきている。

特に、筋組織に由来するサイトカインはミオカインと呼ばれ、Interleukin -6 (IL-6)、IL-8 や IL-15 が、運動に伴い筋組織で産生され、血中内に放出されることが報告されている。

IL-6 は炎症性、および抗炎症性サイトカインの両面の性格を持ち、種々の生物学的活性を示しさまざまな疾患の病態形成に関与している。また、生理的には、IL-6 全体の3割近くが安静時に脂肪組織から産生されることが明らかとなり、エネルギー代謝や糖代謝にも、IL-6 大きく関与していることが報告されるようになった。

近年、この IL-6 が筋組織由来のミオカインとして筋収縮に伴い大量に産生されることが明らかとなったが、筋組織由来 IL-6 は生体内で抗炎症作用を示す IL-1ra や可溶性 TNF 受容体、IL-10 の産生を促進し、結果として TNF の作用を阻害することにより、緩徐な慢性炎症が発症に関与する動脈硬化症や糖尿病などの生活習慣病に対する運動療法の効果を仲介していることも報告されるようになった。

また、IL-15 も運動により筋組織に発現するが、IL-15 が筋の成長に関与していることや IL-15 をがん悪液質モデルに投与すると筋組織の崩壊が抑制されるといった報告から、運動療法による廃用性筋萎縮の改善に筋由来の IL-15 が関与している可能性が大きいことも指摘されている。

運動療法がさまざまな治療効果を示すことはこれまで明らかにされてきたが、運動療法には随意的な筋収縮が必須であり、関節炎を伴う患者では関節運動に伴う疼痛を誘発する危険性も高い。そのため、意識障害者や術後早期、あるいは筋力低下が著しく十分な強度の随意的筋収縮を得ることができない長期臥床患者や高齢者、高度の廃用症候群患者では至適な負荷量の運動療法を実施することが困難であった。

そこで、このような運動障害者に対する運動療法の代替手段として、物理療法、特に電気刺激による筋収縮の効果について検討がなされてきた。しかし、物理療法である電気刺激や低周波刺激により、麻痺筋の収縮を生じさせることは可能であるが、これらの物理療法が運動療法と同様に生体内での生理活性物質の変動を生じさせるかどうかの報告はこれまでのところない。

これは、既存の低周波治療器は表面あるいは狭い範囲の筋群を収縮させることしかできず、生体内の生理活性物質の変動を生じさ

せるまでの非随意的な筋収縮を発生させることができなかったためではないかと考えられる。

今回、研究に用いたパルス幅変調方式低周波刺激(非随意的筋収縮)は、波形、電圧、周波数がランダムに変化する4つの低周波発振回路から出力される電流を合成した低周波を用いることで0.1Hzから10MHzにわたる広い成分を持つ電流を通電することが可能となり、電流が従来の低周波よりも深い領域まで浸達するため深部の筋を直接刺激することができ、その結果、歩行にも相当する十分な負荷の筋収縮を非随意的に広範囲に涉って引き起こすことが可能であると報告されている。

2. 研究の目的

これまで述べたとおり、生活習慣病に対する運動療法(随意的筋収縮)の臨床的有効性は明らかであるが、関節リウマチなどの関節機能障害を有する患者、意識障害者や脊髄損傷患者など運動困難者に対して物理刺激を用いた非随意的筋収縮を行った場合、運動療法(随意的筋収縮)と同等の効果があるかどうかは不明である。

そこで研究の全体構想としては、パルス幅変調方式を用いた低周波刺激による非随意的筋収縮(物理療法)が、関節リウマチなどの関節機能障害を有する患者、意識障害者や運動困難者の生活習慣病や著しい廃用症候群に対して運動療法の代替となりうるかどうかを明らかにすることを研究の目的とした。

まず、健常者に対して、安静、運動、パルス幅変調方式を用いた低周波刺激による非随意的筋収縮(物理療法)負荷を与え、生体内の生理活性物質の変動が生じるか否かを検討した。その結果を用いて、関節リウマチなどの関節機能障害を有する患者、意識障害者や運動困難者の生活習慣病や著しい廃用症候群に対しても同様の安静、運動、パルス幅変調方式を用いた低周波刺激による非随意的筋収縮(物理療法)負荷を与え、生体内の生理活性物質の変動が生じるか否かを検討予定にした。

3. 研究の方法

心・呼吸器系、代謝系、運動器系などに障害のない健康な被験者を選定し、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究目的、内容、予測される危険性などにつき説明、被験者の理解と書面で同意が得られた後、被験者の健康状態を研究者以外の医師が問診および触診、聴診、血圧測定などを実施し、研究参加への適格性を判定する。

この健常者に対して安静、および運動による随意的筋収縮と低周波刺激による非随意的筋収縮を実施し、ミオカインである IL-6 や IL-15 などの血中濃度、筋組織の合成と崩壊を示すアミノ酸組成(分枝鎖必須アミノ酸

など)に関係する血中アミノ酸組成の変動を検討する。

(1) 安静状態での IL-6 などのミオカインの血中濃度と血中アミノ酸組成を測定するために、ベッド上にて2時間程度安静臥床の後、静脈採血を実施する。

採血した血液中の IL-6 などのミオカインの血中濃度と血中アミノ酸組成を測定する。

(2) 運動下でのミオカインの血中濃度の測定、血中アミノ酸組成の変動は、自転車エルゴメーターを用いて予測最大心拍数の 60~80%の強度での運動負荷を与え、運動開始前および開始後 5 分、15 分、30 分のミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成を測定する。さらに、自転車エルゴメーター終了後、30 分、60 分でのミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成を測定する。

(3) パルス幅変調方式低周波治療器により、健康な被験者の股関節周囲筋群、骨盤底筋群、および脊柱起立筋群など深層に位置する筋群に対して低周波刺激(非随意的筋収縮)を行う。

パルス幅変調方式低周波治療開始前、および開始後 5 分、15 分、30 分のミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成を測定する。さらに、低周波治療終了後、30 分、60 分でのミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成を測定する。

パルス幅変調方式低周波刺激により、十分なミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成の変動が得られなければ、低周波負荷量、通電時間を変更し同様の測定を行う。

(4) 健常者の結果より至適な刺激時間や様々なパラメーターの測定時間を決定し、脊髄損傷など重度運動障害者も廃用症候群患者に対する低周波刺激(非随意的筋収縮)によるミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成の変動と治療的効果の関連性に関する研究を行う。

4. 研究成果

(1) 安静状態での IL-6 などのミオカインの血中濃度と血中アミノ酸組成の測定

実験者が被検者となり、パイロット試験(予備実験)として、安静時のミオカインの血中濃度、筋組織の合成と崩壊を示すアミノ酸組成に関係する血中アミノ酸組成を検討した。

ベッド上にて2時間程度安静臥床の後、被検者から静脈採血を実施した。この静脈血中の IL-6 などのミオカインの血中濃度は検出限界以下であった。

また、血中アミノ酸組成は、研究の都合上測定しなかった。

(2) 運動下でのミオカインの血中濃度の測定、血中アミノ酸組成の変動

被検者に自転車エルゴメーターを用いて予測最大心拍数の 60~80%の強度での運動負荷を与え、運動開始前および開始後 5 分、15 分、30 分に静脈採血を行った。そして、各々の検体のミオカインの血中濃度を測定した。

運動下でのミオカインの血中濃度の変化は、事前検討で用いた開始後 5 分、15 分、30 分に静脈採血では、適切に測定できなかった。そこで、運動強度や測定間隔を変えて、同様に検討したが、変数である運動負荷量や運動負荷時間に対して有意なミオカインの血中濃度の変化を捉えることはできなかった。

さらに、自転車エルゴメーター終了後、30 分、60 分でのミオカインの血中濃度を測定したが、運動中と同じく、今回の条件では有意な結果を得ることはできなかった。

同様に、血中アミノ酸組成も有意な結果を得ることができなかった。

(3) 運動負荷試験で十分な条件検討ができなかったが、実験計画に従い、パルス幅変調方式低周波治療器により、健康な被験者の股関節周囲筋群、骨盤底筋群、および脊柱起立筋群など深層に位置する筋群に対して低周波刺激(非随意的筋収縮)を行い、パルス幅変調方式低周波治療開始前、および開始後 5 分、15 分、30 分に採血を行った。

低周波治療終了後、30 分、60 分でのミオカインの血中濃度は、運動下でのミオカインの血中濃度の変化と同じく、開始後 30 分と 60 分では、適切に測定できなかった。

そこ刺激強度や測定間隔を変えて、同様に検討したが、変数である刺激強度や筋収縮時間時間に対して有意なミオカインの血中濃度の変化を捉えることはできなかった。

血中アミノ酸組成も同様に有意な結果を得ることができなかった。

(4) 健常者の結果より、運動刺激、パルス幅変調方式低周波治療器による筋収縮とも、至適な刺激時間や様々なパラメーターの測定時間を決定することができなかった。

脊髄損傷など重度運動障害者も廃用症候群患者に対する低周波刺激(非随意的筋収縮)によるミオカインの血中濃度、血中アミノ酸組成の変動と治療的効果の関連性に関する研究を行うために、条件を変更して研究を継続している。

今回の結果からは、パルス幅変調方式低周波刺激(非随意的筋収縮)が、運動療法と同等の効果を持つことを明らかにすることはできなかった。

しかし、疼痛や廃用による筋力低下、心不全など心肺機能に重篤な障害があり、歩行やランニングなど負荷の強い随意的筋収縮を行うことが困難な場合にでも、必要かつ十分な非随意的筋収縮を誘発する物理療法を利用して、運動療法に代わる安全で効果的なサイトカインや生理活性物質の誘導手法を開発することは必要であり、今後も、継続して

研究を行う必要がある。

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 10 件)

生田 雄、佐藤 久友、鶴谷 梨恵、大野 博司、佐浦 隆一、ボツリヌス毒素(BTX)療法を併用しロボットスーツHAL福祉用装着下で体重免荷トレッドミル歩行練習を試みた痙性対麻痺患者の一症例、臨床理学療法研究、査読有、31 巻、31-34、2014

佐藤 久友、建内 宏重、大原 英嗣、佐浦 隆一、股関節可動域および歩行能力の改善に超音波療法が有効であった femoroacetabular impingement (FAI) に対する関節唇再建術後の一症例、Hip Joint、40 巻、査読有、145-148、2014
井上 順一郎、小野 玲、牧浦 大祐、柏 美由紀、土井 久容、石橋 有希、岡村 篤夫、三浦 靖史、酒井 良忠、佐浦 隆一、造血幹細胞移植患者における身体活動量と運動セルフ・エフィカシーの関連性、理学療法科学、29 巻、査読有、497-502、2014

仲野 春樹、富岡 正雄、佐浦 隆一、【関節リウマチの診療 身体機能障害をきたさないためのアプローチ】進行した RA へのアプローチ RA のリハビリテーション、Modern Physician、34 巻、査読無、963-966、2014

西口 只之、中原 礼、原田 知佳、岩井 有香、北垣 和史、太田 善行、大野 博司、高橋 紀代、仲野 春樹、羽森 貫、笹山 瑠美、佐浦 隆一、当院のがんのリハビリテーションにおける取り組みと現状について、癌と化学療法、40 巻、査読有、1515-1519、2013

生田 雄、亀井 健太、野々山 忠芳、嶋田 誠一郎、北出 一平、久保田 雅史、五十嵐 千秋、安竹 正樹、大野 博司、佐浦 隆一、馬場 久敏、健常若年者における運動課題の継続時間および経過時間の提示の有無が呼吸循環応答に与える影響、中部リハビリテーション雑誌、7 巻、査読有、14-17、2013

蓬萊谷 耕土、長尾 佳奈、谷村 浩子、田中 一成、仲野 春樹、佐浦 隆一、RA 上肢障害に対するリハビリテーション RA 上肢に対する運動療法、臨床リウマチ、24 巻、査読有、297-302、2012

高橋 紀代、田中 英高、梶浦 貢、中尾 亮太、佐浦 隆一、小児起立性調節障害患者 (OD) に対する傾斜台を用いた起立負荷訓練(ティルト訓練)中の循環動態の変化 起立直後性低血圧における検討、自律神経、49 巻、査読有、103-108、2012

[学会発表](計 4 件)

佐浦隆一、井上 順一郎、牧浦 大祐、富岡 正雄、西口 只之、酒井 良忠、造血幹細胞移植・放射線・化学療法中・後のリハビリテーション、第 52 回日本リハビリテーション医学会学術集会、新潟、2015

富岡 正雄、佐浦 隆一、尾谷 寛隆、原田 菜穂子、甲斐 総一郎、宮本 純子、浅野 直也、里宇 明元、栗原 正紀、南海トラフ地震への対応 災害時リハビリテーション支援のための教育プログラムの開発 南海トラフ巨大地震を控えて、第 20 回日本災害集団医学会総会・学術集会、東京、2015

井上 順一郎、小野 玲、牧浦 大祐、柏 美由紀、岡村 篤夫、薬師神 公和、中村 哲、今西 達也、掛地 吉弘、土井 久容、石橋 有希、三浦 靖史、酒井 良忠、佐浦 隆一、がんリハビリテーション治療の最前線 多職種チームでのがんリハビリテーションの取り組み 食道癌・造血幹細胞移植を中心に、第 51 回日本癌治療学会学術集会、京都、2013

生田 雄、二階堂 泰隆、原田 靖章、太田 善行、高山 竜二、大野 博司、仲野 春樹、佐浦 隆一、パーキンソン病患者に対する体幹への重錘負荷歩行練習の試み、第 25 回大阪府理学療法学術大会、大阪、2013

[図書](計 2 件)

佐浦 隆一 他、金原出版株式会社、がんのリハビリテーションベストプラクティス、2015、260

佐浦 隆一 他、金原出版株式会社、がんのリハビリテーションガイドライン、2013、169

[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：該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐浦 隆一 (SAURA Ryuichi)
大阪医科大学・医学部・教授
研究者番号：10252769

(2) 研究分担者

仲野 春樹 (NAKANO Haruki)
大阪医科大学・医学部・助教
研究者番号：10444027

(3) 連携研究者：該当なし