

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K19911

研究課題名（和文）反復性持続的ストレッチに着目したICU関連筋力低下の早期治療方法の開発

研究課題名（英文）Development of an effective intervention for ICU-acquired weakness focusing on repetitive continuous stretching

研究代表者

阿部 真佐美（Abe, Masami）

札幌医科大学・保健医療学部・研究員

研究者番号：00829880

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：メカニカルストレス（MS）の欠如がICUAWの要因であることから、本研究では、MSとして反復性の持続的ストレッチ（RCS）に着目し、安全かつマンパワーに頼らないICUAWの予防方法の開発を目指した。本研究の結果、MSが欠如した筋では、早期からのRCSにより、神経筋接合部の形態変化ならびにクロナキシーの延長が軽減されたことから、RCSがICUAWの予防法として活用できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ICUAWは全身性の筋力低下が生じ、生命予後の不良を招くことから、超急性期リハビリテーションの実施が推奨される。しかしながら、リスク管理やマンパワーの必要性から効果的な介入を行うことが困難である。本研究の成果は、RCSがICUAWを予防する可能性を示唆するとともに、ICUAWに限らず、特に周術期など、不活動によって筋力低下を呈する多くの患者に対して、予後改善に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：In order to develop an effective intervention for ICU-acquired weakness (ICUAW), we investigated the effect of repetitive continuous stretching (RCS) on denervated rat skeletal muscle. Our results suggest that mechanical load induced by RCS inhibits post-synaptic dysfunction and hence an activation failure in early denervated skeletal muscle. Thus, RCS can be used to preserve muscle contractile function during early stage of ICUAW.

研究分野：筋機能制御学

キーワード：ICU関連筋力低下 ストレッチ メカニカルストレス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ICU での加療が必要となる重症疾患患者では、ICU 関連筋力低下 (ICUAW) と呼ばれる全身性の筋力低下が生じ、生命予後の不良を招く。さらに、その回復には、数ヵ月から数年を要することが報告されていることから、ICU における早期リハビリテーション (リハ) による筋力低下の予防が重要となる。しかしながら、人工呼吸器を装着した重症疾患患者に対して、早期から安全な運動療法を行うためには、十分なリスク管理とマンパワーが必要であり、効果的な介入が困難である場合が多い。したがって、早期から生じる筋力低下を予防するためには、安全かつマンパワーに頼らない効果的な治療方法の確立が急務である。

ICUAW は、メカニカルサイレンシング (骨格筋への物理的刺激が途絶えている状態) によるミオシンの減少が要因の一つである (1)。したがって、ICU 関連筋力低下を予防するための命題は、安静状態が必要な早期から、循環動態への負の影響なしに、筋へ機械的刺激を入力する効果的なリハ方法を確立することである。

そのような背景の中、先行研究において、一過性のストレッチが、脱神経ラット骨格筋の筋量低下を部分的に抑制することが報告された (2)。そこで、予備実験において我々は、一過性ではなく、反復性の持続的 (Repetitive continuous: RC) ストレッチを脱神経筋に負荷したところ、RCS が負荷量依存的に筋力低下を軽減することを明らかにした。これらの知見は、RC ストレッチが安全かつマンパワーに頼らない ICUAW の治療方法の確立に寄与する可能性を示唆している。

### 2. 研究の目的

本研究では、安全かつマンパワーを必要としない ICUAW の治療方法の確立を目指し、RC ストレッチの効果を検証するために、以下の研究課題を実施した。なお課題 3 の「ICUAW 患者に対するストレッチの介入効果の検証」に関しては、課題 1 および 2 の研究成果を受け実施する予定であったが、COVID-19 の拡大に伴い、本学附属病院の ICU におけるストレッチ介入研究が困難となった。そこで、当初実施する予定であった課題 3 を変更し、実験動物を用いた効果的な介入方法の検討を継続することとした。したがって、本報告書では、課題 3 に関する方法および成果は割愛し、予定を変更して行った課題 1 の追加実験 (実験 2) について報告する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 課題 1: ICUAW を「予防」するストレッチの至適条件の検証

【実験 1】・対象: Wistar 系雄性ラットを対照群、脱神経 (Denervation; DEN) 群、DEN+ストレッチ群に分け、DEN 群は両後肢の坐骨神経を切除した。

・ストレッチ負荷方法: 左側足部を最大背屈位でテーピングにて固定し、下腿三頭筋を 30 分間ストレッチした。DEN 処置直後から 1, 3, 6, 12 回/日ストレッチを計 3 日間負荷する群を作成し、その後、下腿三頭筋を採取し、生理学的・生化学的実験に供した。

【実験 2】・対象: Wistar 系雄性ラットを DEN 群、DEN+ストレッチ群、DEN+ストレッチ+電気刺激群に分け、30 分×12 セットの RC ストレッチを 3 日間毎日負荷するとともに、1 セット目のストレッチ負荷中に、電気刺激を加えた。

・電気刺激方法: 最大上刺激の強度 (45V) で 50Hz の強縮刺激を、2 秒収縮/4 秒休息のサイクルで 5 収縮×4 セット負荷した。

#### (2) 課題 2: ICUAW を「回復」するストレッチの至適条件の検証

・対象: Wistar 系雄性ラットの両坐骨神経 DEN 処置後、明らかな筋力低下が生じる 3 日目と 7 日目から、RC ストレッチを負荷する 2 群に分けた。

・ストレッチ負荷方法: 治療効果を検討するため、DEN 後の筋力低下を一部予防しうる RC ストレッチ条件 (30 分を 12 回/日) を参考に、計 5 日間実施した。

### 4. 研究成果

#### (1) 課題 1: ICUAW を「予防」するストレッチの至適条件の検証

【実験 1】12 回/日の RC ストレッチが DEN に伴う筋力低下を最も効果的に抑制したことから、ストレッチは負荷回数依存的に筋力低下を予防する可能性が示唆された。次に、ストレッチの効果のメカニズムを検討するために、我々は DEN 処置後の腓腹筋の筋重量および単一筋線維における Ca<sup>2+</sup>誘因性最大張力を経時的に測定したところ、DEN 後 3 日目では、これらの測定項目に変化は認められなかった。一方、興味深いことに、ストレッチは DEN に伴う in situ におけるクロナキシー増大を抑制するが、摘出した足底筋におけるクロナキシー増大を抑制しないことが明らかとなった。さらに、DEN 処置後、持続的に 12 時間のストレッチを一日一回負荷した結果、持続的なストレッチは、DEN 後早期に生じるクロナキシーの増大を軽減すること、また、その効果は、神経筋接合部の形態変化の抑制を伴うことが明らかとなった。したがって、これらの知見から、1) ストレッチは、メカニカルストレスが欠如した筋における筋力低下を予防しうる治療法であること、2) その効果は回数依存的に増大すること、3) そのメカニズムには、神経筋接合部の伝達効率の改善が関与することが示唆された。

【実験2】臨床応用に向け、DEN処置に伴う筋力低下に対するRCストレッチのさらなる効果的な介入方法を開発する必要があると考えた。また、COVID-19の感染拡大に伴い、本学附属病院のICUにおけるストレッチ介入研究が困難となったため、当初の予定を変更し、実験動物を用いた介入方法の検討を継続することとした。これまで我々は、電気刺激がDEN後の骨格筋の機能低下を一部防止することを明らかにした(3)。そこで、ストレッチと電気刺激の併用が、DENに伴う興奮性低下に及ぼす影響を検討した。その結果、DEN処置のみを施した群と比べ、RCストレッチと電気刺激を同時に行った群では、3日後のクロナキシー値がやや改善する傾向が認められた。しかしながら、その効果はRCストレッチ単独のものとは比べ小さかった。これらの知見から、我々の期待に反して、ストレッチ中の電気刺激トレーニングは、むしろRCストレッチの効果を減弱させることが示唆された。

#### (2)課題2：ICUAWを「回復」するストレッチの至適条件の検証

課題2では、課題1で明らかとなった、DEN後の筋力低下を一部予防しうるRCストレッチ条件(30分を12回/日)を参考に、すでに発症した筋力低下に対するRCストレッチの治療効果を検討した。その結果、DEN後3日目からのRCストレッチ負荷は、クロナキシーの増大を一部抑制するが、DEN後7日目からRCストレッチを負荷しても、効果が認められないことが明らかとなった。これらの知見は、ICU関連筋力低下では、できるだけ早期からの介入が重要であることを示唆している。

#### 【引用文献】

1. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM, et al. The Sick and the Weak: Neuropathies/Myopathies in the Critically Ill. *Physiol Rev.* 2015;95(3):1025-109.
2. Agata N, Sasai N, Inoue-Miyazu M, Kawakami K, Hayakawa K, Kobayashi K, et al. Repetitive stretch suppresses denervation-induced atrophy of soleus muscle in rats. *Muscle Nerve.* 2009;39(4):456-62.
3. Yamada T, Himori K, Tatebayashi D, Yamada R, Ashida Y, Imai T, et al. Electrical Stimulation Prevents Preferential Skeletal Muscle Myosin Loss in Steroid-Denervation Rats. *Front Physiol.* 2018;9:1111.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 2. 芦田雪, 渡邊大輝, 宮田浩文, 檜森弘一, 玉井勝是, 木村伊織, 阿部真佐美, 山田崇史	4. 巻 24
2. 論文標題 ストレッチは脱神経後早期における骨格筋の興奮性低下を軽減する	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本基礎理学療法学雑誌	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 3. Himori K, Ashida Y, Tatebayashi D, Abe M, Saito Y, Chikenji T, Westerblad H, Andersson DC, Yamada T	4. 巻 15
2. 論文標題 Eccentric Resistance Training Ameliorates Muscle Weakness in a Mouse Model of Idiopathic Inflammatory Myopathies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arthritis Rheumatol	6. 最初と最後の頁 41594
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/art.41594	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takashi Yamada, Yuki Ashida, Daisuke Tatebayashi, Masami Abe, Koichi Himori	4. 巻 11
2. 論文標題 Cancer Cachexia Induces Preferential Skeletal Muscle Myosin Loss When Combined With Denervation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Physiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.00445. eCollection 2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 阿部真佐美, 山田崇史, 清藤恭貴, 芦田雪, 大坪優介, 上村修二, 石合純夫, 成松英智
2. 発表標題 ICU関連筋力低下に対する電気刺激療法の効果検証
3. 学会等名 日本集中治療医学会第5回北海道支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦田雪, 渡邊大輝, 宮田浩文, 檜森弘一, 玉井勝是, 木村伊織, 阿部真佐美, 山田崇史
2. 発表標題 持続的なストレッチは脱神経筋におけるクロナキシー増大を抑制する
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 芦田雪, 玉井勝是, 木村伊織, 阿部真佐美, 山田崇史
2. 発表標題 ストレッチは脱神経後早期に生じる電気刺激誘引性筋力の低下を抑制する
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 檜森弘一, 芦田雪, 阿部真佐美, 竹中菜々, 櫻井英俊, 山田崇史
2. 発表標題 DMD-nullマウスにおける伸張性収縮誘引性筋損傷に対する感受性の亢進
3. 学会等名 第75回日本体力医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 芦田雪, 箱林大介, 阿部真佐美, 檜森弘一, 山田崇史
2. 発表標題 がん悪液質は脱神経に伴う筋萎縮を促進する
3. 学会等名 第25回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿部真佐美, 芦田雪, 玉井勝是, 檜森弘一, 山田崇史
2. 発表標題 反復性の持続的ストレッチは脱神経に伴うクロナキシーの増大を軽減する
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田崇史, 芦田雪, 檜森弘一, 玉井勝是, 阿部真佐美
2. 発表標題 神経筋電気刺激による筋肥大効果は負荷強度に依存する
3. 学会等名 第27回日本物理療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦田雪, 箱林大介, 檜森弘一, 玉井勝是, 阿部真佐美, 山田崇史
2. 発表標題 メカニカルストレスによる筋原線維機能の制御機構
3. 学会等名 第24回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芦田雪, 箱林大介, 檜森弘一, 玉井勝是, 阿部真佐美, 山田崇史
2. 発表標題 がん悪液質に伴う筋萎縮に対する脱神経処置の影響
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------