

研究テーマ：交代肢位による筋萎縮防止 —ラットによる実験的研究—	
研究代表者（職氏名）：教授 沖 貞明	連絡先（E-mail 等）： oki@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者（職氏名）：	

はじめに

近年の医療現場では、早期離床、早期リハビリテーションが重要とされているが、意識障害患者等では早期離床は困難であり、廃用症候群の発生を防ぎきれない。廃用症候群の中でも廃用性筋萎縮の防止には運動療法が欠かせないが、意識障害患者では困難であり、代替方法としての筋電気刺激に関しても、専用の機器がなければ実施不能なこともあり、広く行われていないのが実際である。

しかし、筋が不動化された場合でも筋萎縮を防止し、時には筋肥大まで生じさせることができる方法が 1940 年代から報告されている。これは、筋を伸張位に保持する方法であり、ある程度の期間なら筋萎縮を防止できるとされている。ところが筋を伸張位に保持しても、その拮抗筋は萎縮の最も発生しやすい短縮位に保持される点が問題であり、実用的ではない。また、20～30 分/日の筋伸張運動の効果をみた報告があるが、その効果はわずかであり、筋萎縮の発生を完全に防止することはできなかったとされている。そこで、筋が不動化されていても、筋の伸張位保持と短縮位保持を交互に実施すれば（以下、交代肢位）、伸張位保持による筋の肥大効果を利用して筋萎縮の防止が屈筋と伸筋の両者に行えるのではないかと考え、ラットによる実験的研究を行うことにした。

対象と方法

1. 対象

10 週齢の Wistar 系雌ラット 20 匹を用い、これを 4 群に分けた。内訳は、右足関節を最大背屈位にギプス固定する背屈固定群（5 匹）、右足関節を最大底屈位にギプス固定する底屈固定群（5 匹）、右足関節の最大背屈位と最大底屈位のギプス固定を交互に繰り返す交代固定群（5 匹）、下肢にギプス固定を施さないコントロール群（5 匹）とした。

2. ギプス固定

ギプス固定、及びその巻き替えはエーテル麻酔下で行った。背屈固定群では、右足関節を最大背屈位に保持して下腿から足部までをギプス固定した。底屈固定群では、右足関節を最大底屈位に保持して下腿から足部までをギプス固定した。交代固定群では、右足関節を最大背屈位に 8 時間ギプス固定を行い、次に最大底屈位に 16 時間ギプス固定し、これを交互に繰り返した。前脛骨筋はヒラメ筋よりも筋肥大が生じにくいという報告があったので、前脛骨筋がより長時間伸張されるようにこのような時間設定を行った。

この足関節固定により、一関節筋であるヒラメ筋と前脛骨筋は各々不動化される。背屈固定群ではヒラメ筋は伸張位、前脛骨筋は短縮位に保持され、底屈固定群ではヒラメ筋は短縮位、前脛骨筋は伸張位に保持される。交代固定群のヒラメ筋は 8 時間/日の伸張位と 16 時間/日の短縮位、前脛骨筋は 8 時間/日の短縮位と 16 時間/日の伸張位に保持される交代肢位となる。

3. 検討方法

実験終了日に、各ラットをエーテルの過量投与にて屠殺し、すばやく両側の前脛骨筋とヒラメ筋を摘出した後、以下の方法で検討した。

1) 筋湿重量の検討

筋湿重量を、精密秤を用いて測定した。各ラットのヒラメ筋と前脛骨筋において、健側（左側）の筋湿重量に対する患側（右側）の筋湿重量の比（以下、筋湿重量比）を 100% で求めた。

2) 組織学的検討

摘出した筋をドライアイスアセトンにて急速凍結し、クリオスタットを用いて 10 μm 厚に薄切して、HE 染色を施した。各標本を光学顕微鏡にて観察し、異常の有無を確認した。その後、筋萎縮の程度を評価するために、各筋から無作為に選んだ 100 個ずつの筋線維の短径を測定した。

4. 統計処理

各群の比較には一元配置分散分析を行い、有意差を認められた場合には、多重比較検定に Tukey 法を行った。ただし、等分散性の仮定が棄却された場合は、Kruskal-Wallis 検定を行い、多重比較検定に Steel-Dwass 法を行った。なお、全ての統計手法とも、危険率 5% 未満をもって有意差を判定した。

5. 倫理規定

本研究は、県立広島大学動物実験倫理委員会の承認を受けて行なった。

結果

1)筋湿重量比の検討

ヒラメ筋の筋湿重量比は、コントロール群 $98.8 \pm 5.6\%$ 、背屈固定群 $128.4 \pm 5.3\%$ 、底屈固定群 $85.8 \pm 4.6\%$ 、交代固定群 $107.8 \pm 8.6\%$ であった。背屈固定群は、コントロール群、底屈固定群、交代固定群の3群に対して有意に大きな値を示していた。さらに底屈固定群は、コントロール群、交代固定群に対して有意に小さな値を示していた。コントロール群と交代固定群の間には有意差は認められなかった。

前脛骨筋の筋湿重量比は、コントロール群 $100.2 \pm 1.9\%$ 、背屈固定群 $84.6 \pm 2.9\%$ 、底屈固定群 $98.0 \pm 2.0\%$ 、交代固定群 $99.2 \pm 6.1\%$ であった。背屈固定群は、他の3群に対して有意に小さな値を示していた。コントロール群、底屈固定群、交代固定群の3群間には有意差は認められなかった。

2)組織学的検討

ヒラメ筋においては、コントロール群と交代固定群では特に変化は認められなかったが、底屈固定群では筋萎縮が認められた。背屈固定群では筋肥大が認められ、さらに炎症細胞の浸潤、間質の拡大が認められた。筋線維短径は、コントロール群 $53.1 \pm 11.7 \mu\text{m}$ 、背屈固定群 $55.7 \pm 13.1 \mu\text{m}$ 、底屈固定群 $47.4 \pm 10.8 \mu\text{m}$ 、交代固定群 $55.0 \pm 11.7 \mu\text{m}$ であった。背屈固定群は、コントロール群、底屈固定群の2群に対して有意に大きな値を示していた。さらに底屈固定群は、他の3群に対して有意に小さな値を示していた。他の群間には、有意差は認められなかった。

前脛骨筋においては、コントロール群、底屈固定群、交代固定群では特に変化は認められなかったが、背屈固定群では筋線維の萎縮が認められた。筋線維短径は、コントロール群 $53.3 \pm 12.0 \mu\text{m}$ 、背屈固定群 $45.6 \pm 9.2 \mu\text{m}$ 、底屈固定群 $52.4 \pm 9.8 \mu\text{m}$ 、交代固定群 $52.1 \pm 9.9 \mu\text{m}$ であった。背屈固定群は、他の3群に対して有意に小さな値を示していた。コントロール群、底屈固定群、交代固定群の3群間には有意差は認められなかった。

考察

筋が短縮位保持された底屈固定群のヒラメ筋と背屈固定群の前脛骨筋では、筋湿重量比と筋線維短径の両者において低値を呈していた。これは、従来の報告通りであり、わずか4日間の固定期間でも筋の短縮位保持で急速な筋萎縮が生じることを示している。

ヒラメ筋の背屈固定群では、コントロール群と比較して筋湿重量比の高値が認められた。組織像で認められた間質の拡大が示す浮腫の影響も一因と考えられるが、筋線維短径の結果からみると筋肥大は明らかであり、従来の報告と同様に、筋の伸張による筋肥大効果が出現していたことがわかる。伸張位保持による筋肥大のメカニズムとしては、伸張反射を介した伸張刺激が筋の蛋白合成を増加する機序が報告されている。さらに、神経が切断された状態では伸張位固定による筋肥大効果は発現しないという報告もあり、伸張反射を介した機序を裏付けるものだと考えられる。今回認められたような炎症細胞の浸潤は、過度の運動、特に遠心性収縮を負荷した際に発生すると報告されている。さらに、廃用性萎縮筋に運動負荷を加えたときにおいても同様の所見が見られると報告されているが、その結果として筋萎縮の回復が早まったとされており、今回の所見も筋肥大に関連する有用な所見であると考えられる。しかしながら、伸張位保持された前脛骨筋では筋肥大は認められなかった。過去の報告を見ても、伸張位保持によって必ず筋肥大が生じ、それが維持されていたわけではない。固定期間が長くなると一度肥大が生じた筋であっても萎縮に転じるとされている。また、ヒラメ筋に関しては筋肥大の報告が多いが、前脛骨筋に関しては、筋肥大の報告もあれば、肥大までは生じずに筋萎縮防止効果という報告もある。固定期間、各筋固有の特異性が影響を与えている可能性もあり、今後の検討を必要とする。

交代固定群のヒラメ筋と前脛骨筋では、筋湿重量比と筋線維短径の両者ともコントロール群と比較して差はなく、さらに組織学的検索からも異常所見はなかった。以上より4日間という短期間なら、交代肢位によって、拮抗筋であるヒラメ筋と前脛骨筋の両筋において同時に廃用性筋萎縮の防止が可能であったと結論できる。

筋湿重量比や組織学的検索の結果から、形態学的には筋萎縮は防止できたが、筋機能低下を防止することが可能であったかは未だ不明である。ネコのヒラメ筋を伸張位固定して筋湿重量と最大等尺性張力を調べたところ、固定14日目で筋湿重量は増加したものの、最大等尺性張力は逆に減少したという報告がある。これは、筋萎縮防止が必ずしも筋機能低下には結びつかないことがあることを示している。この点を考慮し、今後は交代肢位で、機能面での維持が可能かどうかを明らかにする必要がある。

まとめ

筋を不動化させた時、短縮位の筋は急速に萎縮するが、伸張位の筋は萎縮しにくく、時には肥大さえ生じると報告されている。そこで、筋の伸張位保持と短縮位保持を交互に実施すれば、筋萎縮の防止が屈筋と伸筋の両者に対して行えるだろうと考えてラットによる実験的研究を行った。ラットの一側足関節において最大背屈位と最大底屈位とを交互に繰り返す交代肢位により、4日間という短期間ならヒラメ筋(屈筋)と前脛骨筋(伸筋)両者の廃用性筋萎縮が防止できることが明らかとなった。