廃用と運動負荷に対する神経筋の変化

組織化学による運動と廃用の検討

金沢大医療技術短大部 染 矢 富士子

リハビリテーション医療を行うにあたり、臥床や局所の安静による骨格筋の萎縮や筋力低下が二次的合併症として問題となることがある。これが一般的にいわれている廃用性筋萎縮であり、脱神経筋と区別している。

関節固定による筋の変化

神経損傷を伴わない筋萎縮の実験モデルとして、従来ギプス固定法やピン刺入法などが用いられてきた。動物の後肢をギプス固定すると、抗重力筋あるいは赤筋といわれているヒラメ筋の筋湿重量は短縮位では減少し伸張位では逆に増加する。しかもこのような筋重量の変化は赤筋であるヒラメ筋で最も著しく、白筋である腓腹筋では少ないことがわかっている¹⁾。正常な成熟ラットヒラメ筋をミオシン ATPase 染色すると、タイプ 1 線維（赤筋線維）が多くみられ、この筋を短縮位でギプス固定すると、筋線維断面積が減少するだけでなくタイプ 2 線維（白筋線維）の数が増える。この筋線維タイプの変化は、ヒラメ筋の全体の筋線維数が変化するからではなく、タイプ 1 線維がタイプ 2 線維に変化するからだといわれている。この筋線維タイプの変化

は伸張位固定で肥大したヒラメ筋にも同程度に認められ、ギプスでの伸張位という条件が単純な筋肥大をもたらすものではなく、質的变化を伴ったものであることがわかる²⁾。

1) 筋線維タイプ変換に対する活動電位の影響

動物の坐骨神経に 10 Hz の刺激をかけ続けることにより筋は電気生理学的に遅筋（赤筋）の性質を示すようになり、100 Hz の刺激で速筋（白筋）の性質を示すようになる。また、筋を脱神経してヒラメ筋を直接電気刺激しても筋収縮性において同様な結果が得られている。さらに、ミオシン ATPase 染色においても、100 Hz の電気刺激を加えた脱神経筋でタイプ 2 線維の多い状態に変化する³⁾。その他の方法として、ギプス固定したラットのアキレス腱に対し、1 日 2 時間 10 Hz の振動刺激を加えて、他動的に筋をストレッチさせても、ヒラメ筋の筋線維タイプの構成比の変化を防止することができる⁴⁾。そこで、この 10 Hz という周波数はタイプ 1 線維にとってかなり固有の周波数ではないかと推論される。

2) 筋線維タイプ変換に対する軸索流の影響

ふぐ毒であるテトロドトキシン (TTX) をラットの坐骨神経に持続的に作用させると、投与した部位より末梢の神経に活動電位は伝わらなくなり、筋の随意収縮は認められなくなる。しかし、TTX を投与しても軸索流は影響を受けないため、筋は完全な神経切断とは異なった状態におかれる。そこで、ラットの坐骨神経に TTX を作用させた場合と、完全に坐骨神経を切断した場合のヒラメ筋を比較すると、筋線維タイプの構成比では、TTX を投与したヒラメ筋でタイプ 1 線維の

表 1 筋線維タイプが変化する要因

1. 筋収縮の周波数
電気刺激, 随意運動などによる
2. 軸索流を介しての神経筋相互作用
メカニズムは解明されていない

比率が減少した。しかし、神経切断したものでは、筋線維タイプの構成比の変化を認めない⁶⁾。こうなると、筋線維タイプが変化する要因として、筋活動よりも、軸索流を介しての神経筋相互作用が強く示唆される。しかし、これでは先に述べた電気刺激から得られた筋収縮の周波数で筋線維タイプが決定するという結論と合わなくなる。軸索流がどのように作用すると筋線維タイプが変化するのか、また、そのメカニズムが何であるかはまだ解明されていない (表1)。

運動負荷と筋線維タイプ

スポーツの分野では耐久競技の選手の筋にタイプ1線維の比率の多いことがよく知られている⁶⁾。しかし、ヒトや動物を使った研究では運動負荷の方法がそれぞれ異なり、筋線維タイプの構成比に関する結果も様々である。それでも、これまで運動負荷により筋線維タイプの構成比が変化するという報告が散見される⁷⁾ことから、特定の運動負荷が筋線維タイプに影響を与えることは十分考えられる。

動物の後肢懸垂モデル

近年用いられるようになった動物の後肢懸垂法は、後肢を懸垂免荷することにより筋萎縮を起こさせるものである。この方法は、免荷という点で患者が立位姿勢で下肢に荷重のかけられない状態に相当し、従来のギプスなどによる関節固定による方法と異なっている。後肢懸垂法でもラットヒラメ筋は、筋線維断面積は減少し、筋線維タイプの構成比はタイプ1線維で減少しタイプ2線維で増加する。この後肢懸垂実験モデルであっても、さらに足関節を背屈位固定することによりヒラメ筋重量の減少を軽減させることは可能である⁸⁾。しかし、筋線維の萎縮と筋線維タイプの変化は異

なる機序によることが示唆されるため、単に伸張位にするだけでは前にも述べたように筋線維タイプの変化には対応しきれない。

単純に後肢懸垂ラットに2週間にわたって1日一定時間の荷重負荷を刺激条件として加えてみたところ、わずか1日1時間であっても筋線維の萎縮は軽減できるが、その時間を18時間まで延ばしても完全な萎縮の防止ができなかった。つまり、制限された時間内での荷重負荷だけでは筋萎縮の軽減はできるが防止はできないということになる。一方、筋線維タイプの構成比は、1日6時間を超える荷重負荷で統計的に正常値に保たれることがわかった⁹⁾。一般に臨床で廃用性筋といえば、どちらかという筋萎縮の方に重点をおいてしまうが、筋では同時に組織化学的な質的变化も生じているのであり、この点も念頭において治療にあたる必要がある。そういう意味で長時間の荷重負荷にて筋線維タイプの構成比が保たれるという結果は、臨床応用にあたり重要と思われる。

自力で立位をとることができない患者に対して傾斜台や起立台を利用することがある。こういった方法であっても、患者を垂直に起こすと、足底にかかる力は静止立位とほぼ同じであることがわかっている。先程の荷重負荷実験でラットを狭い筒状のチャンバーで動けない状態で荷重させても、ケージ内で自由に荷重させたものとの間でヒラメ筋の筋線維断面積、筋線維タイプの変化に差はない。このことは、急性期の自力で立位のとれない患者にとって注目すべきことで、起立台での立位であっても廃用性ヒラメ筋にとって通常の立位と同様の効果があると推察される。

では、患者が車椅子に乗っている場合はどうか。この状態を動物実験で想定するのは困難であるが、便宜的に後肢懸垂法を用い、しかも後肢が軽く接地しているモデルを考えた。すると2週間後には後肢を軽く接地させたラットのヒラメ筋の筋線維断面積は、正常ラットに比べ萎縮は認められるものの、完全に免荷したラットほど著明でなく、また筋線維タイプの構成比においても軽く接地させたラットのタイプ1線維の比率の減少は軽度であった。この結果は後肢に対する部分荷重の効果

表 2 ヒラメ筋の廃用性変化への対策

筋線維タイプの変化について

- ・電気刺激, 振動刺激
- ・長時間荷重

筋線維萎縮について

- ・伸張位固定
- ・他の方法は有効だが完全ではない

として当然予測できたことだが, さらに荷重の効果を取り除くため, マウスをワイヤーメッシュのついた筒に入れ, 掃除機で上方に吸引して落ちないような実験条件を設定した. 今回, 紹介してきた動物の後肢懸垂法は本来無重力状態を想定して研究されてきたもので, その地上実験としてよく利用されている. この吸引実験は荷重のかけられない条件下で空気の力を利用して後肢を上方にあるワイヤーメッシュに押しつけてみたものである. 2 週間の後肢懸垂期間中, 1 日 20 分間この吸引操作を加えると, マウスヒラメ筋の筋線維断面積の萎縮は防げなかったが, 筋線維タイプの構成比は正常の状態に保つことができた¹⁰⁾. このことから動物をどんな条件であれ, 後肢を何かに固定あるいは接地できる状態におくと, その負荷の方法に応じて筋線維の大きさあるいは性質を変化させることができるといえる.

今後の研究課題

臨床応用で廃用を考える場合, 立位に関しては, 下肢ばかりでなく体幹の筋にまで治療を施す必要がある. また, これまで述べてきた, 筋の伸張位での保持, 電気刺激, 振動刺激, 荷重といった方法は, 運動を十分にできない状態であっても, 組織化学的にみて多少の効果を認めたが完全防止には至っていない. 電気刺激一つ利用するにも, 全身の筋を刺激することは現実には不可能で, 特定の筋に限られてしまう (表 2).

しかし, 筋の廃用性変化の病態を解明することは, 今後も临床上重要な研究と思われる. 動物実験では随意運動を定量的に負荷したり, 筋力を測定することが困難であるため, 様々な制約がある. そこで, なんらかの方法で, 随意収縮をしている筋線維を判別したり, その筋線維について非侵襲

的方法で経過を追うことができるようになれば, 筋の廃用性変化に対してさらに科学的に対処できるものと思われる.

文 献

- 1) Summers TB, Hines HM : Effect of immobilization in various positions upon the weight and strength of skeletal muscle. Arch Phys Med **32** : 142-145, 1951.
- 2) 染矢富士子, 立野勝彦 : 不動性脱神経筋の組織化学的变化. 医学のあゆみ **131** : 599-600, 1984.
- 3) Lømo T, Westgaard RH, Dahl HA : Contractile properties of muscle : control by pattern of muscle activity in the rat. Proc R Soc Lond B **187** : 99-103, 1974.
- 4) 染矢富士子, 立野勝彦 : 不動性筋萎縮に対する振動刺激の効果. 総合リハ **14** : 277-281, 1986.
- 5) 染矢富士子 : ラットヒラメ筋萎縮に関する組織化学的検索. 十全医会誌 **95** : 89-98, 1986.
- 6) Gollnick PD, Armstrong RB, Saubert IV CW, Piehl K, et al : Enzyme activity and fiber composition in skeletal muscle of untrained and trained men. J Appl Physiol **33** : 312-319, 1972.
- 7) Jansson E, Sjodin B, Tesch P : Changes in muscle fibre types distribution in man after physical training : a sign of fibre type transformation? Acta Physiol Scand **104** : 235-237, 1978.
- 8) Loughna PT, Goldspink DF, Goldspink G : Effect of hypokinesia and hypodynamia upon protein turnover in hindlimb muscles of the rat. Aviat Space Environ Med **58** : A133-A138, 1987.
- 9) 染矢富士子, 立野勝彦 : 後肢懸垂時間がラットヒラメ筋萎縮に与える影響について (抄). リハ医学 **30** : 959, 1993.
- 10) Someya F, Tachino K : Application of air suction system to mouse soleus muscle during weightlessness. 金大医短紀要 **17** : 1-5, 1993.