《原 著》

経口蛋白同化ホルモンの神経系疾患患者における 下肢筋力増強および筋肥大への効果

横山 知子* 鶴川 俊洋* 川平 和美* 田中 信行*

Effect of Anabolic Steroid on Muscle Strength and Hypertrophy of Lower Legs in Patients with Nervous Diseases

Tomoko YOKOYAMA,* Toshihiro TSURUKAWA,* Kazumi KAWAHIRA,* Nobuyuki TANAKA*

Abstract: We studied the effect of the anabolic steroid (AS) on the muscle strength and hypertrophy of the lower legs with voluntary movements. The subjects were 25 patients with nervous diseases, 16 males and 9 females, aged from 20 to 77 years (57.7 ± 2.7 years), and the duration of the diseases were between 6 and 110 months (43.4 ± 6.0 months). The patients were divided into two groups, control group (12 patients) with only voluntary exercise of the leg for 8 weeks, and AS group (13 patients) with voluntary leg exercise for 8 weeks plus oral anabolic steroid (oxymetron 20-40 mg/day) for 4 weeks in the middle of the leg exercise. In addition to the traditional rehabilitation program, muscle exercise of the leg was performed in the sitting position using Cybex 6000. The patients were ordered to repeat knee extension/flexion isokinetic movements (60 and 180 degree/sec) with full power, 100-200 times/day with appropriate intervals, 5 days/week during 8 weeks of this study. Muscle strength were measured with Cybex 6000. The cross sectional area of the thigh were examined at 20 cm below trochanter major by computer tomography. During 4 weeks of AS administration, significant increase of isokinetic and isometric muscle strength either on extension or flexion movements were observed. The increase of the cross sectional area of the exercised thigh was more prominent during 4 weeks of AS administration. As the adverse effects of AS, slight increase in AST, ALT and K was observed in 5 patients and returned within 1-2 weeks after cessation of AS. These results suggest anabolic steroid is significantly effective for muscle strength and hypertrophy. (*Jpn J Rehabil Med* 1999; 36: 399-404)

要 旨: 脳卒中を中心とした神経系疾患患者 25 例を対象として、8 週間の運動訓練のみを行った群（通常のリハ訓練+サイベックスを使用した膝の屈伸運動）と、4~8 週目に蛋白同化ホルモン（オキシメترون 10 あるいは 20 mg/日を内服）を併用した群の 2 群に無作為に分けて、非麻痺側下肢の筋力及び筋肥大に対する蛋白同化ホルモンの効果を検討した。下肢の運動訓練は両群ともサイベックス 6000 を用いて、座位で等速性（60°あるいは 180°/秒）の膝屈伸運動を、適宜休憩を入れながら、1 日 100~200 回、週 5 日、8 週間行わせた。蛋白同化ホルモン併用群では、非投与時に比べて等速性筋力は低速度・高速度ともに、また伸筋、屈筋とも筋力の増加は有意に大きかった。等尺性筋力も伸筋、屈筋ともに増加し、また CT 上での大腿筋断面積も有意に増加していた。一方、筋力トレーニング単独群では、全般的に筋力の増加傾向は認められたが、ほとんどの場合で有意ではなく、大腿断面積も明らかな増加を認めなかった。副作用として、AST、ALT の上昇が AS 併用した 13 例中 5 例、K の上昇を 2 例に認めたが、全例で薬剤中止後、正常に戻った。（*リハ医学* 1999; 36: 399-404）

Key words: 蛋白同化ホルモン (anabolic steroid), 筋力 (muscle strength), 筋肥大 (muscle hypertrophy), 大腿断面積 (cross sectional area of the thigh)

1999 年 1 月 14 日受付, 1999 年 5 月 7 日受理

* 鹿児島大学医学部リハビリテーション科/〒 899-6603 鹿児島県姶良郡牧園町高千穂 3930-7

Department of Rehabilitation and Physical Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University

はじめに

社会の高齢化と共に、脳血管障害や骨関節系、心肺系疾患の罹患率が高くなってきている。これらはいずれも運動機能の障害を伴うため種々の廃用症候群を来たしやすく、その防止のための早期離床と早期リハビリテーション（以下、リハ）の必要性が広く一般社会にも認識されつつある。特に廃用性筋萎縮の予防と、その回復、強化は非常に重要であるが、その検討の多くは筋力トレーニング法や電気刺激に関するもので¹⁻⁴⁾、薬剤、特に蛋白同化ホルモンのリハ領域での応用についての検討は少ない。

蛋白同化ホルモン（Anabolic Steroid：以下 AS）は男性ホルモン（アンドロゲン）の蛋白同化作用を強化した合成ホルモンで⁵⁾、これを用いた筋肥大、筋力強化は、スポーツの分野ではドーピングとして大きな問題となっている。AS の筋肥大作用は種々の障害や長期臥床に伴う筋萎縮や筋力低下の治療手段となる可能性があるが、一般の臨床では消耗性疾患や褥瘡の治療に用いられているにすぎない^{6,7)}。そこで我々は、AS の1つであるオキシメトロンをを用いて、種々の神経系疾患患者でのリハ施行中の筋力や筋肥大への効果を検討したので報告する。

対象と方法

対象は当科にリハ目的で入院した 25 例（男性 16 例、女性 9 例）で、疾患は脳血管障害 21 例、脳腫瘍術後 2 例、腰椎椎間板ヘルニア 1 例、脊髄小脳変性症 1 例である。明らかな心不全や肝、腎障害、糖尿病を有するものは除外した。

これを筋力トレーニング単独群（以下、対照群）12 肢と AS 併用群（以下 AS 群）13 肢に無作為に振り分けた。両群の構成は表 1 のとおりで、AS 群の年齢がやや若い以外は年齢、疾患構成、罹病期間とも大き

な差はなかった。片麻痺での麻痺側や強い筋力低下のある下肢では、その筋力測定自体が難しいため、今回の検討では、脳卒中患者においては非麻痺側、またその他の疾患では十分な随意運動可能な下肢を対象とした。

対象者の歩行能力については、検討開始時に歩行自立している者は対照群で 12 例中 10 例、AS 群で 13 例中 7 例であった。

両群とも通常の歩行や ADL 訓練に加えて、筋力トレーニングを後述する方法で全例 8 週間行い、2 週毎に筋力評価を繰り返した。AS 使用群は、最初の 4 週間は筋力トレーニングのみを実施し、次の 4 週間（5～8 週）は筋力トレーニングにオキシメロン（アナドロール®）20～40 mg の経口投与を併用した。薬剤の使用に際しては、当施設の臨床検討委員会ですべてに検討を行い、全例に AS の使用目的と副作用などを十分に説明し、同意を得た。また AS 投与前に肝機能の血液生化学的検査の他、男性では前立腺腫瘍マーカーの検査を行い、投与 2 週後と 4 週後に再検査を行った。なお、検討期間中、食事は両群とも 1,400～1,800 カロリー、蛋白 55～60 g/kg を提供し、途中での変更は行わなかった。

筋力トレーニングは通常の運動療法（徒手筋力訓練、立ち上がり訓練、歩行訓練など）に加えて、膝屈伸の抵抗運動をサイバックス 6000（サイバックス・インターナショナル社）を用いて行った。患者は股関節 90° 屈曲座位にて軀幹および大腿部をベルトで固定し、「できるだけ強い力で早く動かすように」と指導しながら膝屈伸の等速性運動（60 もしくは 180°/秒）を行わせた。この運動を 50 あるいは 100 回を 1 セットとし、これを 2 セット、すなわち 1 日計 100 あるいは 200 回、週に 5～6 日実施した。1 セットの中で膝屈伸 5 回あるいは 10 回毎に 10～30 秒間の休憩を設け、また運動時は常に大きなかけ声を出して呼吸を止

表 1 対照群(筋力トレーニングのみ)と AS 群(蛋白同化ホルモン併用群)の患者背景

	年齢	性	病名	罹病期間
対照群 (N=12)	62.3±9.6 歳	男 7 名	脳梗塞	4 名
		女 5 名	脳出血	7 名
			脳挫傷	1 名
AS 群 (N=13)	53.5±15.5 歳	男 9 名	脳梗塞	4 名
		女 4 名	脳出血	6 名
			脳腫瘍	1 名
			脊髄小脳変性症	1 名
			腰椎椎間板ヘルニア	1 名

めないように求めた。検討期間中は、各人の筋力トレーニングの内容（角速度および回数）の変更は行わなかった。

筋力測定はサイベックス 6000 を用いて、股関節 90° 屈曲座位で軀幹、大腿を椅子に固定した状態で、膝の屈曲・伸展筋力を測定した。等速性筋力は低速度の角速度 60°/秒と高速度の 180°/秒で測定し、等張性筋力は伸展時負荷 20 kg、屈曲時負荷 10 kg で、等尺性筋力は膝関節 60° で固定し測定した。測定はいずれも 3 回行わせ、その最大値を採用した。

大腿筋断面積は仰臥位、膝伸展位、足関節背屈位で、日立 CTW-800 を用いて、大転子から 20 cm の位置で、撮影条件 120 kV、250 mA、3 秒、スライス厚 10 mm で撮影した。面積の計測は、トラックボールを用いて、伸筋群と屈筋群は区別せず、大腿骨を中心に周囲筋群を測定した。

統計学的処理は各群の経時的変化および 2 群間の差について、paired *t*-test あるいは student *t*-test を用いて有意差の検定を行った。

結 果

1. 筋力の変化

(1) 等速性筋力

図 1 は低速度（角速度 60°/秒）での膝伸筋と屈筋の最大トルク（% body weight ratio, 最大トルク/体重で表示）の変化を示す。対照群、AS 群とも、また伸筋、屈筋トルクとも 0~2 週目に軽度増加したが、2~4 週目にはほぼプラトーとなった。対照群ではその後はゆっくりした増加であったが、AS 群では伸筋、屈筋とも AS 使用後に増加が大きくなり、伸筋最大トルクは 4 週目（AS 併用前）115.9±13.8% から 8 週目（AS 併用 4 週後）131.0±16.7% ($p<0.05$) に、屈筋は 58.3±5.4% から 68.2±6.7% へといずれも有意に増加した。しかし 0~8 週目での対照群の筋力増加度と AS 群の筋力増加度との間には有意差はみられなかった。

図 2 は高速度（角速度 180°/秒）での膝伸筋と屈筋の最大トルクの変化を示す。ここでも対照群の伸筋筋力の増加は有意でなかったが、AS 群の最大トルクは 4 週目（AS 併用前）69.7±9.3% から 8 週目（AS 併用 4 週後）82.6±10.8% と有意に増加した ($p<0.01$)。膝屈筋の最大トルクも AS 併用で有意に増加したが、対照群でも 4~8 週目とで有意な増加がみら

れた ($p<0.05$)。しかし 0~8 週目での筋力増加度は 2 群間で有意な差はみられなかった。

(2) 等張性筋力

平均角速度は対照群、AS 群ともに軽度増加したが、その変化に明らかな有意差はなかった。

(3) 等尺性筋力

図 3 に示すように、伸筋については両群とも 2~4

図 1 低速度（60°/秒）での膝伸筋と屈筋の最大トルク（%体重比）の変化

○ 対照群の伸筋筋力, □ 対照群の屈筋筋力, ● AS 群の伸筋筋力, ■ AS 群の屈筋筋力各点は筋力の平均値±標準誤差を示す。* $p<0.05$

図 2 高速度（180°/秒）での膝伸筋と屈筋の最大トルク（%体重比）の変化

○ 対照群の伸筋筋力, □ 対照群の屈筋筋力, ● AS 群の伸筋筋力, ■ AS 群の屈筋筋力各点は筋力の平均値±標準誤差を示す。* $p<0.05$, ** $p<0.01$

週目は筋力トレーニングのみでも増加傾向を示しているが、その後はAS併用群でのみ有意に増加し、4週目（AS併用前）の $134.9 \pm 13.0\%$ から8週目（AS併用4週後）には $157.1 \pm 15.2\%$ （ $p < 0.05$ ）へと増加した。膝屈筋においても筋力トレーニングのみではわずかな増加であったが、AS投与により4週目（AS併用前） $77.1 \pm 7.5\%$ から8週目（AS併用4週後） $89.0 \pm 9.1\%$ （ $p < 0.01$ ）といずれも有意に増加した。しかし、0～8週間での筋力変化度は、膝伸筋、屈筋とも、対照群と比較して明らかな有意差はみられなかった。

2. 大腿断面積の変化

図4は大腿断面積の変化を示す。対照群では全期間を通じて有意の変化はなかったが、AS群では筋力トレーニングのみの0～4週目でもわずかな増加であるが有意の増加（ $p < 0.001$ ）がみられた。さらに、AS投与により4週目（AS併用前） $106.4 \pm 7.2 \text{ cm}^2$ から8週目（AS併用4週後）には $112.9 \pm 7.4 \text{ cm}^2$ へと有意の増加（ $p < 0.001$ ）がみられた。また、0～8週目でのAS群の大腿断面積の増加度は、対照群での増加度に比べて有意に大きかった（ $p < 0.05$ ）。なお筋のCT値には、両群とも有意な変化は認めなかった。

次に図5はAS投与が行われた4～8週目での、両群での筋断面積の増加度と高速度（ $180^\circ/\text{秒}$ ）での膝伸筋筋力の増加度との関係を見たものである。AS投与群では有意ではないものの筋断面積が増加するにつ

れて膝伸筋の最大トルクが増加する傾向がみられたが（ $r = 0.43$ ）、対照群ではばらつきが大きく、一定の傾向はみられなかった。

3. 歩行能力の変化

対照群では入院時、自力歩行可能10例、介助あるいは不可能2例であったが、このうち1例が8週目には歩行可能となった。AS群では入院時、自力歩行可能7例、介助あるいは不可能6例であったが、このうち5例が8週目には歩行可能となった。

図4 大腿断面積の変化

□ 対照群, ● AS群各点は大腿断面積の平均値±標準誤差を示す。*** $p < 0.001$, * $p < 0.05$

図3 等尺性筋力の変化

○ 対照群の伸筋筋力, □ 対照群の屈筋筋力, ● AS群の伸筋筋力, ■ AS群の屈筋筋力各点は筋力の平均値±標準誤差を示す。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

図5 大腿断面積の増加度（4～8週目）と低速度（ $60^\circ/\text{秒}$ ）での膝伸筋最大トルクの増加度との相関

□ 対照群, ● AS群. 対照群ではばらつきが大きいが, AS群では有意ではないが両者の間に正相関の傾向（ $\gamma = 0.43$ ）がみられた。

4. 血液生化学の変化

AS 併用後の異常として AST, ALT の上昇を 5 例, K の上昇を 2 例で認めた. 最も高い異常値を示した症例では, AS 使用前は正常値であったものが AST 176 IU/l, ALT 435 IU/l, K 5.1 mEq/l に上昇した. 異常を示した中の 2 例では AST, ALT の上昇とともに軽度の LDH, ALP の上昇を伴い, 自覚症状として倦怠感を認めた. この 2 例には肝庇護剤を使用し, また他の 3 例は検討期間終了後に服用中止のみで, いずれも 1 ないし 2 週間後には AS 使用前値に回復した. なお末梢血, 総蛋白, 脂質, 血糖には有意の変化は認めなかった.

5. その他の変化

体重は対照群では変化なかったが, AS 群では AS 使用前 55.3 ± 2.6 kg から 4 週間後には 56.7 ± 2.5 kg へ増加傾向を示し, 最高 2.1 kg の増加がみられた. AS 中止後, ほとんどの症例で体重は元に戻った.

男性患者での前立腺肥大症状の出現や, 女性患者の声量低下等の男性化徴候はみられなかった. また攻撃性, 興奮性など明らかな精神症状の変化を示したものもなかった.

考 察

一般に筋力トレーニングによる最大筋力の増加は, 運動初期は絶対筋力, つまり筋の単位面積当たりの筋力の増加によるが, 長期的には筋線維の肥大による^{1,2)}といわれている. 筋肥大は最大筋力の 80% 負荷が最も効果的であるが, 等速性運動では低速度訓練で低速度の筋力のみが, 一方, 高速度訓練で低速から高速までの筋力増強がみられる²⁾といわれる. 訓練頻度は週 2,3 回は必要とされるが^{1,8)}, 今回の検討では, 週 5 日以上, 通常のリハに加えて 1 日計 100~200 回の等速性運動 (60 もしくは 180°/秒) を, 「できるだけ早く, 大きく動かす」ように指導しながら行った.

テストステロン (アンドロゲン) は男性化作用と蛋白同化作用を有し, 筋肥大を促進するが^{5,9)}, 今回使用したオキシメトロンは特にその蛋白同化作用を増強させた合成ステロイド (19-ノルテストステロン) の誘導体である. 臨床的には低栄養状態や褥瘡に, スポーツでは筋肥大と筋力増強を得る目的で使用され, ドーピングとして問題になっている. その筋肥大に対する作用機序として, 神経筋の興奮から筋収縮に至る化学的過程や筋の収縮という力学的ストレスで生ずる何

らかの因子による初期遺伝子 (プロトンコジーン) の転写活性や様々の核内転写調節因子の発現を促すものと考えられている⁵⁾.

文献的には, AS と筋力トレーニングの併用によって, ラットヒラメ筋の fast-twitch oxidative glycolytic fiber の増加, fast-twitch glycolytic fiber の減少, slow-twitch oxidative fiber の直径の増加¹⁰⁾や, ヒラメ筋とアキレス腱でコラーゲン合成の促進を意味する prolyl 4-hydroxylase 活性の低下と hydroxyproline 濃度の減少¹¹⁾, また毛細血管やミトコンドリアの減少¹²⁾の報告がある. 人の骨格筋への効果は一定せず, 運動選手で AS と筋力トレーニングの併用により大きな効果をもたらした⁵⁾とするものと, 筋力は必ずしも増加しないとするものもある. 結果が一致しない理由として, 薬剤の種類や投与経路の違い, AS 投与前のトレーニングの有無, 運動負荷や食事内容の違いなど様々な要因が挙げられる^{7,13)}. 臨床的には大腿骨折例に蛋白同化ホルモンを用い, 対照群と比べて ADL の改善が得られ, 大きな副作用は認められていないという報告があるが⁶⁾, 廃用性あるいは神経原性の筋萎縮への効果を検討したものは少ない.

今回, 神経系疾患患者の非麻痺側, あるいは十分随意性のある下肢について, 筋力トレーニングのみを行った場合とそれに AS を加えた時の筋力や筋肥大の検討を行った. その結果, 筋力トレーニング単独群でもある程度の筋力の増加傾向を認めたが, AS 併用群では伸筋・屈筋, また高速・低速度の等速性筋力, さらに等尺性筋力とも有意に, かつその増加度も大きく増加し, 筋断面積の増加度も有意に大きかった. これは, 同じ負荷量の筋力訓練でも, AS 併用によってプロトンコジーンの転写因子の活性があがるなど, 筋力訓練の効果が出やすい状況になったと考えられる. AS 併用群での筋力の増加は, 特に膝伸筋の 180°/秒での等速性運動において著明であった.

筋力と筋断面積との関係では, 対照群に比較して AS 群でその関係が密接になり, AS 投与による筋断面積の増加が筋力の増加につながっている可能性が示唆された.

CT あるいは MRI による筋断面積や筋体積, あるいは CT 値と筋力との相関について, 両者は正相関^{14,15)}するとの報告がある一方で, 高齢者では相関しないという報告もある¹⁶⁾. 今回, AS 群で下肢筋力増加度と CT 上の筋断面積増加度とは相関傾向を示し

たが、AS 群での筋肥大にはその水分貯留作用による筋の浮腫¹⁵⁾等も含まれていた可能性もあり、さらに多数の症例で長期間の検討が必要であろう。

今回、運動訓練と AS との併用効果を定量的に筋力として測定するため、非麻痺側あるいは随意性のある下肢を対象とした。これらの対象とした下肢は、勿論、健常とは考えられない。結果として AS 投与により筋肥大とともに筋力の増加がみられたが、今後、麻痺側下肢筋力への効果や、さらに ADL への影響が興味ある課題である。

副作用については 13 例中 5 例で AST, ALT の上昇を認めたが、これらが本当の肝機能障害か、それとも AS による酵素誘導なのかについては議論のあるところである。血清 K 上昇の原因も不明ではあるが、いずれにしても副作用の少ない AS の使用量や期間について、今後、十分な検討が重要となろう。

おわりに

脳卒中や脊髄疾患患者の非麻痺側、あるいは随意性のある下肢 25 肢を対象に、筋力トレーニングに蛋白同化ホルモンを併用した効果を検討し、蛋白同化ホルモン併用で有意な筋力増強と筋肥大を認めた。

今後、麻痺側下肢への効果や歩行、移動能力への効果を、疾患別の違いなどを含めて検討したい。

文 献

- 1) 宮村実晴, 矢部京之助: 骨格筋とトレーニング. 体力トレーニング<基礎編>. 真興交易医書出版部, 1986; pp 41-60
- 2) 黒田善雄, 小野三嗣: スポーツ医学マニュアル. 診断と治療社, 1995; pp 125-129
- 3) 金久博昭: 筋の出力特性とトレーニング. J J Sports Sci 1983; 23-34
- 4) 半田康延: 麻痺筋・廃用筋に対する治療的電気刺激. 総合リハ 1996; 24: 211-218
- 5) 石井直方 編: 蛋白同化剤. 薬の知識 1996; 47: 284-

286

- 6) Sloan JP, Wing P, Dian L, Meneilly GB: A pilot study of anabolic steroids in elderly patients with hip fractures. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 1105-1111
- 7) Schols AMW, Soeters PB, Pluymers RJ, Wouters EFM: Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1268-1274
- 8) Demechele PL, Pollock ML, Graves JE, Foster DN, Carpenter D, Garzarella L, Brechue W, Fulton M: Isometric torso rotation strength: effect of training frequency on its development. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 64-69
- 9) Bricout VA: Changes in testosterone muscle receptors: effects of an androgen treatment on physiologically trained rats. Cell Mol Biol 1994; 40: 291-294
- 10) Dimauro J, Balnave RJ, Shorey CD: Effects of anabolic steroids and high intensity exercise on rat skeletal muscle fibers and capillarization. Eur J Appl Physiol 1992; 64: 204-212
- 11) Karpakka JA, Pesola MK, Takala TE: The effect of anabolic steroids on collagen synthesis in rat skeletal muscle and tendon. Am J Sports Med 1992; 20: 262-266
- 12) Soares JMC, Duarte JAR: Effects of training and an anabolic steroid on murine red skeletal muscle. Acta Anat 1991; 142: 183-187
- 13) Haupt HA, Rovere GD: Anabolic steroids: a review of the literature. Am J Sports Med 1984; 12: 469-484
- 14) Housh DJ, Donlin P, Housh TJ, Weir JP, Weir LL, Stout JR, Johnson GO: Isokinetic peak torque and cross-sectional area of the quadriceps. Isokinet Exerc Sci 1994; 4: 3-7
- 15) Mayer TG, Vanharanta H, Gatchel RJ, Mooney V, Barnes D, Judge L, Smith S, Terry A: Comparison of CT scan muscle measurements and isokinetic trunk strength in postoperative patients. Spine 1989; 14: 33-36
- 16) Frontera WR, Meredith CN, O'reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ: Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. J Appl Physiol 1988; 64: 1038-1044