《原 著》

非荷重ならびに再荷重に伴う骨応答と等尺性抵抗運動の影響

山内 秀樹^{*1} 河井 宏之^{*2} 益子 詔次^{*3}
木村 真規^{*4} 宮野 佐年^{*1} 米本 恭三^{*5}

Bone Responses to Mechanical Unloading and Reloading With or Without Isometric Resistance Exercise

Hideki YAMAUCHI,^{*1} Hiroyuki KAWAI,^{*2} Shoji MASHIKO,^{*3}
Masaki KIMURA,^{*4} Satoshi MIYANO,^{*1} Kyozo YONEMOTO^{*5}

Abstract: Non-weight-bearing associated with a microgravity environment or bed rest induces musculoskeletal atrophy. It takes a longer time to restore bone mass than skeletal muscle mass. The purpose of the present study was to investigate whether isometric resistance exercise (IRE) can attenuate loss of bone mass during unloading and accelerate its recovery during reloading. Twenty-six Fischer 344 female rats (aged 16 weeks) had their hindlimbs suspended for 3 weeks (unloading); 12 of these rats were allowed subsequent cage activity (reloading) for 3 weeks with or without IRE. IRE (stationary support on a cylindrical grid inclined 60 or 80 degrees) was done for 30 min/day, 6 days/week, with an additional load of 30% or 50% body mass attached to the tail during the unloading and reloading periods. The femurs from four experimental and two age-matched control rats were evaluated with dual-energy X-ray absorptiometry, mechanical testing, and fat-free dry mass (FFDM) measurement. Bone mineral density (BMD) was measured in the whole femur and in 7 regions divided equally along the long axis of the epiphysis from proximal (R 1) to distal (R 7). After unloading, FFDM, bone mineral content (BMC), and BMD of the whole tibia decreased by 6.3%, 8.7%, and 6.0%, respectively. FFDM and BMC, but not BMD, returned to the levels of age-matched controls during reloading. Unloading-induced decreases in BMD were observed in each of the 7 evenly divided regions. The rate of decrease in BMD was region-dependent and was pronounced in the epiphysis and the metaphysis compared to the diaphysis. The BMD in R 4, R 6, and R 7 remained less than that in the age-matched controls after reloading. No significant changes were observed in maximum breaking load, energy, and deformation after unloading and reloading. IRE showed no effects on bone loss after unloading and reloading. We concluded that 1) regional variations in bone responses to skeletal unloading exist, and 2) a longer time than the unloading period is required for recovery from osteopenia. Further studies are needed to develop more effective countermeasures against osteopenia and to aid its recovery. (*Jpn J Rehabil Med* 2003; 40: 41-48)

2002年6月17日受付, 2002年12月5日受理

- ^{*1} 東京慈恵会医科大学リハビリテーション医学講座体力医学研究室/〒182-8570 東京都調布市国領町 8-3-1
Division of Physical Fitness, Department of Rehabilitation Medicine, Jikei University School of Medicine
- ^{*2} 国立療養所東宇都宮病院リハビリテーション科/〒329-1193 栃木県河内郡河内町下岡本 2160
Department of Rehabilitation, National Higashi-Utsunomiya Hospital
- ^{*3} 宇都宮大学教育学部/〒321-8505 栃木県宇都宮市峰町 350
Faculty of Education, Utsunomiya University
- ^{*4} 共立薬科大学薬物治療学講座/〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30
Laboratory of Pharmaceutical Therapeutics, Kyoritsu College of Pharmacy
- ^{*5} 東京都立保健科学大学/〒116-8551 東京都荒川区東尾久 7-2-10
Tokyo Metropolitan University of Health Sciences

要 旨：若年ラットを用い、非荷重と再荷重に伴う骨応答と等尺性抵抗運動の影響を検討した。3週間の非荷重により DXA 法によって評価した大腿骨全体の骨密度は6%の低下 ($p < 0.05$) を示した。長軸方向に7等分した領域別に骨密度を比較した結果、すべての領域で非荷重による骨密度の低下を認めたが、その低下率は骨幹部より骨端部や骨幹端部で顕著であった。低下した骨密度は3週間の再荷重により回復傾向を認めたが、骨全体で対照群に比べ3.4%低値 ($p < 0.05$) であった。再荷重後の骨密度の低値は骨幹部と遠位骨幹端及び骨端部において観察された。骨 1/2 部位における最大破断荷重、エネルギー、変形量に非荷重や再荷重の影響はみられなかった。非荷重ならびに再荷重期間に負荷した等尺性抵抗運動はいずれの評価項目においても、骨量低下やその回復に対する有用性は確認されなかった。運動負荷が副腎重量を増加させた結果から、グルココルチコイドによる骨量低下作用が一部関係している可能性が考えられた。以上の成績は、非荷重による骨密度低下は部位特異的であること、非荷重によって低下した骨密度の再荷重後の完全な回復には長期を要することを示唆する。効果的な対処法の確立には、今後も更なる検討が必要である。(リハ医学 2003; 40: 41-48)

Key words: 非荷重 (unloading), 再荷重 (reloading), 骨密度 (bone mineral density), 機械的特性 (mechanical property), 等尺性運動 (isometric exercise)

はじめに

長期安静臥床など、非荷重状態に関連した骨に対する荷重負荷の減少は骨量低下を引き起こす。この骨量低下は、日常活動において、体重による荷重負荷が加わる支持骨に認められるもので、必ずしも全身性の変化ではないことが報告されている¹⁻³⁾。体重支持骨における骨量低下は再荷重に伴い回復するが、筋量に比べて骨量回復は遅延すること⁴⁾が報告されている。どの骨に、またどの部位において非荷重の影響が大きいのか、また、再荷重後、どの程度の期間で骨量が回復するのかを検討することは、日常生活へ復帰した際の生活活動に対する注意や訓練処方作成のための基礎的資料となり、リハビリテーション医学的に重要であると考えられる。

適度な運動負荷は骨量を増加させる。この運動による骨量増加効果も非荷重に伴う骨応答と同様、荷重負荷の増大した骨に対して認められること⁵⁾が報告されている。したがって、荷重条件の変化に対する骨応答は Frost のメカノスタット理論⁶⁾に基づいた局所性変化であると考えられる。つまり、力学的ストレスが負荷された骨においては骨形成が促進され、骨量が増加するが、逆に力学的ストレスが減少した場合、骨吸収が促進され、骨量が低下する。このような観点から考えると、非荷重による骨量低下が著しい体重支持骨に荷重負荷を加えることが、非荷重による骨量低下防止ならびに再荷重による骨量回復促進に対して、有効な手段となりうるものと推察される。

非荷重状態は骨虚弱化だけでなく、骨格筋機能も減退させることから、筋骨格系の機能低下を軽減するた

めには、筋骨格系に対する肥大効果の高い抵抗運動が効果的である⁷⁾と考えられる。先行研究^{8,9)}において、実験的非荷重状態で飼育した実験動物の筋機能低下やその回復に対し、等尺性抵抗運動の効果が示されているが、骨量低下やその回復に対する影響に関しては明らかでない。

そこで、本研究では、先行研究^{8,9)}と同一動物の大腿骨を用い、非荷重に伴う骨量低下とその回復に対する等尺性抵抗運動の影響について検討した。

実験方法

1. 対象と飼育条件

実験には(株)日本エスエルシーから6週齢で購入した Fischer 344 系雌ラット 38 匹を用いた。16 週齢時に各群の平均体重が等しくなるように、以下の6群にグルーピングした。

- ①懸垂群 ($n=7$): 16 週齢から尾部懸垂により後肢非荷重状態で3週間飼育。19 週齢で解剖。
- ②懸垂運動群 ($n=7$): 16 週齢から尾部懸垂により後肢非荷重状態で3週間飼育、懸垂期間中に運動負荷を実施。19 週齢で解剖。
- ③懸垂対照群 ($n=6$): 懸垂群と懸垂運動群の週齢の一致した対照群、19 週齢で解剖。
- ④回復群 ($n=6$): 16 週齢から尾部懸垂により後肢非荷重状態で3週間飼育後、懸垂解除し、3週間通常飼育(再荷重)。22 週齢で解剖。
- ⑤回復運動群 ($n=6$): 16 週齢から尾部懸垂により後肢非荷重状態で3週間飼育後、懸垂解除し、3週間通常飼育(再荷重)。再荷重期間に運動負荷を実施。22 週齢で解剖。

⑥回復対照群 ($n=6$): 回復群と回復運動群の週齢の一致した対照群, 22 週齢で解剖。

①〜③群の比較により, 非荷重に伴う骨応答と運動の影響について, また, ④〜⑥群の比較により, 再荷重に伴う骨応答と運動の影響について検討した。実験期間中の摂水は自由摂取としたが, 固型飼料 (MM-3, 船橋農場) は各群の摂餌量が同一になるように調整, 飼育した。なお, 本実験の遂行にあたり, 日本生理学会の制定した「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」を遵守した。

2. 運動負荷方法

懸垂運動群と回復運動群には 1 日 1 回, 30 分間, 週 6 日の頻度で, 後肢筋の等尺性収縮を主体とした抵抗運動^{8,9)}を実施した (図 1)。この運動は半筒状にした金網 (長さ 45 cm, 最大径 6.5 cm) の床面上で, 支持するもので, 下肢骨への荷重負荷強度は, 金網の傾斜角度, 動物の自重と尾部につけられた錘により調節した。懸垂運動群の運動条件は, 1 週目は傾斜角度

80 度, 錘をつけない条件で 30 分間とし, 2 週目以降は傾斜角度 60 度, 錘をつけない条件で 3 分間+傾斜角度 80 度, 体重の約 30% の錘をつけた条件で 2 分間を 1 セット (計 5 分間) とし, 6 セット繰り返し行った。回復運動群の運動条件は, 傾斜角度は 80 度とし, 1 週目は錘をつけない条件で 30 分間, 2 週目は錘をつけない条件で 3 分間+体重の約 30% の錘をつけた状態で 3 分間を 1 セット (計 6 分間) とし, 5 セット繰り返し行った。3 週目は錘を体重の約 50% とし, 他の条件は 2 週目と同様とした。

3. 実験手順

実験週齢にて, 体重測定後, ネプタール過投与により動物を安楽死させ, 副腎と大腿骨を摘出した。副腎は直ちに湿重量を測定し, ストレスの指標として用いた¹⁰⁾。大腿骨は右側は骨密度測定用に 75% エタノール中で固定し, 左側は静的 3 点曲げ試験用に -20°C のフリーザー内で保存した。

4. 骨密度測定

Hologic 社製の QDR-2000 を用い, DXA 法で骨密度を測定した。被検骨を水深 1.5 cm の脱イオン水中におき, 小動物摘出骨用の超高分解能モードでスキャンした。スキャンされた画像から, 骨全体の面積, 骨

図 1 ラットの等尺性抵抗運動

ラットは半筒状にした金網 (長さ 45 cm, 最大径 6.5 cm) の平らな床面上で懸垂・維持している。一度, 運動装置内にラットを入れると, ラットはほとんど昇降運動は行わず, 一定の位置で維持している。負荷強度は金網の傾斜角度とラットの尾部につけた錘により調節した。金網の傾斜角度は 60 ないしは 80 度, 錘 (図中の丸) は体重の 30% ないしは 50% とした。

図 2 DXA 法による大腿骨のスキャン画像と分析領域

Hologic QDR-2000 により, 摘出大腿骨を超高分解能モード ($0.254 \times 0.127 \text{ mm}$) でスキャンし, 骨全体と長軸に沿って 7 等分した各領域 (R1〜R7) の骨密度を算出した。

塩量、骨密度（面積あたりの骨塩量）を算出した。また、長軸方向に7等分した領域別に骨密度を算出した（図2）。骨長を測定した後、クロロホルムとメタノールの2:1混合液中に1週間浸し、120°Cで6時間加熱乾燥後、脱脂乾燥骨重量を求めた。

5. 静的3点曲げ試験

凍結保存された左側骨を周囲の軟部組織を取り除き、骨長を測定した。骨1/2部位の長径と短径をキャリパーで測定した後に、静的3点曲げ試験（RX-160, 飯尾電気）を実施した。その際、プランジャーが後面から前面へ力が加わるように、また、プランジャーが骨の1/2部位にあたるように注意深く骨を支持台に置いた。骨の支持幅は12 mm, プランジャーの速度は10 mm/minの条件下で骨が破断されるまでの最大荷重、エネルギー量、変形量を算出した。

6. 統計処理

各群の値は平均値±標準偏差で示した。各群の平均値の差の検定はBartlett検定により分散の均一性を確認し、一元配置分散分析を行い、有意であった項目については、Tukey-Kramerの多重比較を行った。いずれも危険率5%をもって有意とした。

実験成績

1. 体重と副腎重量の変化

各群の体重と副腎重量を図3に示した。懸垂群と懸垂運動群の体重は懸垂対照群に比べ、それぞれ10.6, 12.0%の有意な低値を示した。回復群と回復運動群の

体重は回復対照群に比べ5.7%, 11.7%の有意な低値を示した。また、回復群と回復運動群間においても体重に有意差がみられた。

懸垂群と懸垂対照群の副腎重量に差は認められなかったが、懸垂運動群の副腎重量は懸垂対照群と懸垂群に比べて高値を示した。また、回復群と回復対照群の副腎重量に差は認められなかったが、回復運動群の副腎重量は回復対照群と回復群に比べて高値を示した。体重100 gあたりの副腎重量に関して、懸垂対照群、懸垂群、懸垂運動群のいずれの群間においても差を認めた。また、回復対照群、回復群、回復運動群のいずれの群間においても差を認めた。

2. 非荷重による大腿骨の変化

表1に3週間の非荷重による大腿骨の変化を示した。懸垂対照群、懸垂群、懸垂運動群間で骨長に差は認められなかった。脱脂乾燥重量において、懸垂群は懸垂対照群に比べ低値を示したが、懸垂運動群と懸垂対照群間では差を認めなかった。

DXAによる骨投影面積は3群間で差がみられなかった。懸垂群の骨全体の骨塩量、骨密度、骨塩量の乾燥重量比は懸垂対照群に比べ低値を示した。一方、懸垂運動群では、懸垂対照群に比べ骨全体の骨塩量では差がみられなかったが、骨密度と骨塩量の乾燥重量比の低値が観察された。

領域別骨密度の比較では、懸垂対照群に比べて、懸垂群の骨密度は測定した7領域すべてにおいて低値を認めた。懸垂運動群ではR3とR5以外の領域におい

図3 体重、副腎重量、体重あたりの副腎重量の比較

SC:懸垂対照群, S:懸垂群, SE:懸垂運動群, RC:回復対照群, R:回復群, RE:回復運動群。*はTukey-Kramerの多重比較による群間の有意差 ($p < 0.05$) を示す。

表1 非荷重に伴う骨応答と等尺性抵抗運動の影響

	懸垂対照群 (n=5)	懸垂群 (n=6)	%Δ	懸垂運動群 (n=5)	%Δ
骨全体の特徴					
骨長, mm	32.3±0.5	32.3±0.3	0.0	32.4±0.4	0.3
脱脂乾燥重量, mg	351.5±18.7	329.4±11.5*	-6.3	333.0±10.3	-5.3
投影面積, cm ²	1.309±0.047	1.271±0.026	-2.9	1.281±0.024	-2.2
骨塩量, mg	248.2±14.6	226.6±9.7*	-8.7	229.7±8.5	-7.5
骨密度, mg/cm ²	189.5±4.4	178.2±4.6*	-6.0	179.3±3.6*	-5.4
骨塩量/脱脂乾燥重量, mg%	70.6±0.6	68.8±0.9*	-2.5	69.0±0.6*	-2.3
各領域の骨密度					
R 1	177.4±6.1	165.5±3.9*	-6.7	164.5±6.2*	-7.3
R 2	202.5±4.1	192.5±5.1*	-4.9	194.4±4.5*	-4.0
R 3	177.6±5.0	171.3±3.4*	-3.6	172.7±2.3	-2.8
R 4	172.3±3.1	166.8±1.4*	-3.2	166.4±2.6*	-3.4
R 5	161.8±4.8	156.7±1.7*	-3.1	157.4±1.7	-2.7
R 6	167.1±5.3	156.2±7.2*	-6.5	154.8±5.7*	-7.3
R 7	241.4±4.2	220.8±12.5*	-8.5	221.5±8.6*	-8.2
骨幹部の破断試験結果と形態					
	(n=6)	(n=7)		(n=7)	
最大破断荷重, N	123.6±9.0	113.5±8.2	-8.1	112.6±8.3	-8.8
最大破断エネルギー, J [$\times 10^{-2}$]	3.04±0.29	2.63±0.39	-13.5	2.60±0.43	-14.3
破断変形, mm	0.41±0.02	0.41±0.06	0.0	0.38±0.04	-7.3
長径, mm	2.85±0.09	2.79±0.05	-2.1	2.81±0.05	-1.4
短径, mm	2.60±0.04	2.58±0.09	-0.8	2.58±0.07	-0.8

平均±標準偏差。* Tukey-Kramer の多重比較による懸垂対照群との有意差 ($p<0.05$) を示す。%Δ は懸垂対照群を基準とした変化率。

て、懸垂対照群に比べ低値を認めた。

骨 1/2 部位における最大破断荷重、エネルギー量、変形量は、3 群間で差を認めなかった。また、長径と短径においても 3 群間で差を認めなかった。

すべての指標において、懸垂群と懸垂運動群間に差を認めなかった。

3. 再荷重による大腿骨の変化

表 2 に非荷重解除後の再荷重 3 週間後の大腿骨の変化を示した。骨長、脱脂乾燥重量、骨全体の投影面積、骨塩量では 3 群間で差を認めなかった。回復群と回復運動群の骨全体の骨密度と骨塩量の乾燥重量比は回復対照群に比べ低値を示した。

領域別の骨密度では回復対照群に比べ回復群では R 4, R 6, R 7 において、回復運動群では R 2 を除くすべての領域で骨密度の低値が認められた。

回復群の骨 1/2 部位における最大破断荷重、エネルギー量は回復対照群と差を認めなかったが、回復運動群は回復対照群に比べ低値を示した。また、変形量、長径、短径は 3 群間で差がみられなかった。

回復群と回復運動群間では、すべての指標において差を認めなかった。

考 察

1. 非荷重による骨量低下

骨への荷重負荷減少に起因する骨量低下は骨吸収の急激な増加と骨形成の持続的な減少により生じる^{11,12)}が、この骨量低下は骨全体で一様ではなく、部位特異性が先行研究^{13~15)}により示されている。本研究において、非荷重による骨密度低下は 7 領域すべてにおいて観察されたが、骨幹部に比べ骨端部や骨幹端部で顕著であった結果は先行研究を支持する。これらの領域において骨密度低下が顕著な結果には、関節固定、除神経、無重力環境など、骨に対する荷重負荷が減少する場合、皮質骨に比べ海綿骨量の低下が顕著に起こること¹⁶⁾に起因していると考えられる。

Matsumoto ら¹⁴⁾は 2 週間の後肢懸垂により、骨密度と皮質骨面積の低下を認めたラット大腿骨骨幹部において、骨内膜では石灰化速度に変化はみられなかったが、骨(外)膜では低下を認めている。我々の成績においても、低下率は少ないものの、皮質骨だけで構成される骨幹部において骨密度低下が観察された結果は、このような骨膜下骨形成の抑制に起因していると推測される。しかしながら、骨 1/2 部位での最大破断

表2 再荷重に伴う骨応答と等尺性抵抗運動の影響

	回復対照群 (n=6)	回復群 (n=6)	%Δ	回復運動群 (n=6)	%Δ
骨全体の特徴					
骨長, mm	32.8±0.1	33.1±0.4	0.9	33.1±0.3	0.9
脱脂乾燥重量, mg	378.6±9.0	369.9±12.2	-2.3	363.5±17.4	-4.0
投影面積, cm ²	1.364±0.018	1.356±0.037	-0.6	1.350±0.043	-1.0
骨塩量, mg	271.3±7.0	260.7±10.7	-3.9	254.6±15.2	-6.1
骨密度, mg/cm ²	198.8±3.6	192.1±3.3*	-3.4	188.5±5.7*	-5.2
骨塩量/脱脂乾燥重量, mg%	71.7±0.5	70.5±0.9*	-1.7	70.0±0.9*	-2.4
各領域の骨密度					
R 1	186.3±3.1	182.0±4.6	-2.3	179.5±4.8*	-3.7
R 2	211.6±5.0	207.0±3.9	-2.1	203.4±9.1	-3.9
R 3	187.2±4.4	181.5±3.5	-3.1	178.6±7.2*	-4.6
R 4	182.5±2.4	174.6±2.2*	-4.3	172.4±5.2*	-5.5
R 5	170.4±2.6	165.1±2.4	-3.1	163.0±5.1*	-4.3
R 6	173.8±6.6	161.4±3.1*	-7.1	156.5±5.0*	-9.9
R 7	252.9±7.9	240.9±5.7*	-4.7	234.3±4.9*	-7.4
骨幹部の破断試験結果と形態 (n=5)					
最大破断荷重, N	130.7±6.3	123.1±6.3	-5.8	118.3±7.9*	-9.5
最大破断エネルギー, J [$\times 10^{-2}$]	3.28±0.24	2.86±0.31	-12.6	2.87±0.26*	-12.4
破断変形, mm	0.42±0.02	0.38±0.02	-9.5	0.41±0.04	-2.4
長径, mm	2.93±0.07	2.88±0.11	-1.7	2.86±0.10	-2.4
短径, mm	2.67±0.07	2.66±0.08	-0.4	2.67±0.05	0.0

平均±標準偏差。* Tukey-Kramer の多重比較による回復対照群との有意差 ($p < 0.05$) を示す。%Δ は回復対照群を基準とした変化率。

荷重やエネルギー量に変化がみられなかったのは、断面形態特性の変化を認めなかったためと考えられる。

2. 再荷重による骨量回復

Vico ら³⁾ は、6 カ月齢の雄ラットを用い、14 日間の後肢懸垂により、脛骨で 7.78%、大腿骨で 5.98% の骨塩量の低下を認め、さらに、懸垂解除 28 日後においても、骨塩量、骨密度ともに対照群に比べ低値であったと報告している。Sessions ら¹⁷⁾ は、14 日間の後肢懸垂によりラット脛骨のカルシウム含量の 12.5% の低下を認め、懸垂解除後の再荷重期間の延長に伴い、カルシウム含量の回復を認めたが、再荷重 14 日後も完全な回復が得られなかったことを報告している。さらに長期の非荷重による影響では、Thomaidis & Lindholm¹⁸⁾ は 4 週間の関節固定後の骨の完全な回復には 16 週間を要すること、また、Mattsson¹⁹⁾ は、16 週間の関節固定により低下した骨量は、固定解除後 48 週間でも完全な回復がみられなかったことを示している。本研究においても、非荷重期間と同じ再荷重期間では対照群に比べ、骨密度の低値が観察され、先行研究結果を支持する。

懸垂解除後の再荷重期間において、1 日あたりの骨密度増加率は、対照群 (0.45 mg/cm²/day) に比べ

回復群 (0.66 mg/cm²/day) で高値を示した。このような懸垂解除後の骨形成亢進は、先行研究^{17,19,20)} においても認められており、機能低下した骨が、再荷重に対し必要とされる骨形態・機能を獲得するための適応現象と考えられる。したがって、低下した骨密度は、再荷重によりやがては対照レベルにまで回復すると思われるが、非荷重期間に対してどの程度の期間が必要なのかについては明らかでない。Sessions ら¹⁷⁾ は、荷重期間とカルシウム含量の回帰から、再荷重後カルシウム含量が対照レベルに回復するのは、非荷重期間の 3~4 倍の 6~8 週間を要すると推定している。しかしながら、加齢に伴い骨成長は低下するものの、生涯を通じて骨の成長が認められるラットに比べ、ヒトではさらに長期の再荷重を必要とする可能性が考えられる。ヒトと同様、骨格の成熟後に骨成長が停止するサルを用いた Young ら²¹⁾ の報告によれば、7 カ月の関節固定では、正常な骨量回復に 3 年間を要することが示されている。いずれにしても、再荷重後の骨の完全な回復には、非荷重期間に対してかなりの長期を必要とすると考えられるため、再荷重後の回復期間においては、骨折の予防から転倒しないための十分な配慮が必要であろうと思われる。

3. 抵抗運動の影響

Rubin ら²²⁾ は羊の後肢に低強度機械的刺激を1日20分間、週5日、12カ月にわたり負荷したところ、pQCTにより評価した脛骨近位部における皮質骨密度に変化はみられないが、海綿骨密度の増加を認めている。Westerlind ら²³⁾ は6週間のスクワット運動(ウェイトジャケットを装着した状態で、17~19セットを週3回負荷)の影響をラット脛骨において調べ、皮質骨量の増加はみられなかったが、骨幹端部における海綿骨量の増加(対照に比べ2.2倍)を認め、この海綿骨量増加は走運動の効果に比べ顕著であると考察している。このように、抵抗運動は皮質骨に比べて海綿骨に対する骨量増加効果が高いことから、骨への荷重負荷が減少した際の骨量維持には有効であろうと考えられる。

しかしながら、本研究で、非荷重による骨量低下や再荷重による骨量回復に対して、等尺性抵抗運動の効果は認められなかった。この理由として、第1に本研究で負荷した運動条件が骨量増加を引き起こす十分な条件を満たしていなかったことである。骨量増加は静的負荷に比べ動的負荷で顕著であり²⁴⁾、また同一のpeak strainが生じる動的負荷では、力学的ストレスの加わる速度が速いほど骨量増加効果が高い²⁵⁾。本研究の等尺性抵抗運動では、持続的な体重支持と後肢筋の収縮活動による力学的ストレスが骨に対して負荷されたと考えられ、短時間でインパクトとして力学的ストレスが負荷される運動様式¹³⁾に比べ、骨量維持・増加効果がみられなかったと考えられる。しかしながら、本研究と同様の運動様式を用い、負荷強度を高めた場合では、大腿骨の遠位1/5で非荷重による骨密度低下が抑制されたこと²⁶⁾から、持続的な力学的ストレスが加わる運動においても、高強度の力学的ストレス負荷により、骨量低下を防止可能と考えられる。これは抵抗運動の骨量増加効果が低強度高頻度負荷に比べ、高強度低頻度負荷で顕著であり、抵抗負荷の頻度より強度が骨量増加に重要であることを示したKerr ら²⁷⁾の成績により支持される。

第2にグルコルチコイドの影響である。本研究で、非荷重ならびに再荷重期間中に抵抗運動を負荷した動物では副腎重量の増大が認められた。Patterson-Buckendahl ら¹⁰⁾ は生理的範囲内でのストレス環境暴露により、本研究の抵抗運動負荷に伴う副腎重量増加とほぼ同程度の副腎重量の増加を示し、それにより上

昇したコルチコステロン濃度は血清オステオカルシン濃度の減少を引き起こすことを報告している。Canalis²⁸⁾ はグルコルチコイドは骨量調節に関与するホルモンの分泌動態やインスリン様成長因子などの変化を招来し、骨量低下を引き起こすと論じている。このようなグルコルチコイドによる骨量低下作用の影響が抵抗運動の効果を相殺している可能性が考えられる。

第3に体重減少の影響である。これは再荷重による骨量回復に関するものであるが、回復運動群は回復対照群や回復群に比べ体重の低値が認められたことから、飼育ケージ内活動における体重による荷重負荷の低減が回復運動群の骨量回復を低下させたと考えられる。これは言い換えると、骨量の回復には抵抗運動負荷に比べて、体重による荷重負荷の影響が大きいことを示しているのかもしれない。

おわりに

本研究では、体重あたりの副腎重量は非荷重により増加した。この増加は再荷重3週間後においても認められており、また、運動負荷によりさらに増加した。この結果は荷重条件の変化に対する骨応答にグルコルチコイドの影響が関与している可能性を間接的に示唆している。今後、骨量低下やその回復ならびに運動負荷の影響に関する研究において、骨に対する力学的負荷の変化だけでなく、生体ストレス反応との関連性からの検討も必要であろう。

本研究の一部は平成9年度長寿科学総合研究「高齢者における廃用症候群・過用症候・誤用症候の本態・予防・リハビリテーション」の分担研究として行われたことを記し、助成に対する感謝の意を表する。

文 献

- 1) Globus RK, Bikle DD, Morey-Holton E: Effects of simulated weightlessness on bone mineral metabolism. *Endocrinology* 1984; **114**: 2264-2270
- 2) Leblanc AD, Schneider VS, Evans HJ, Engelbretson DA, Krebs JM: Bone mineral loss and recovery after 17 weeks of bed rest. *J Bone Miner Res* 1990; **5**: 843-850
- 3) Vico L, Bourrin S, Veyr JM, Radziszowska M, Collet P, Alexandre C: Bone changes in 6-mo-old rats after head-down suspension and a reambulation period. *J Appl Physiol* 1995; **79**: 1426-1433
- 4) Bloomfield SA: Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *Med Sci*

- Sports Exerc 1997; **29**: 197-206
- 5) 七五三木聡, 柳田昌彦, 岡野浩哉, 山田めぐみ, 福井裕子, 福村幸仁: 運動が閉経後の女性の骨量に及ぼす影響. 体力研究 1992; **80**: 60-70
 - 6) Frost HM: Bone "Mass" and the "Mechanostat": a proposal. Anat Rec 1987; **219**: 1-9
 - 7) Baldwin KM, White TP, Arnaud SB, Edgerton VR, Kraemer WJ, Kram R, Raab-Cullen D, Snow CM: Musculoskeletal adaptations to weightlessness and development of effective countermeasures. Med Sci Sports Exerc 1996; **10**: 1247-1253
 - 8) 山内秀樹, 米本恭三: 廃用性筋萎縮に対する等尺性運動の効果と加齢の影響. リハ医学 1997; **34**: 46-51
 - 9) 山内秀樹, 米本恭三: 老齢期の廃用性萎縮筋の機能回復に及ぼす運動負荷の影響: ヒラメ筋の変化. リハ医学 1997; **34**: 212-217
 - 10) Patterson-Buckendahl PE, Grindeland RE, Shakes DC, Morey-Holton ER, Cann CE: Circulating osteocalcin in rats is inversely responsive to changes in corticosterone. Am J Physiol 1988; **254**: R 828-R 833
 - 11) Vico L, Bourrin S, Novikov V, Very JM, Chappard D, Alexandre C: Adaptation of bone cellular activities to tail suspension in rats. Cells Mater 1991; Suppl **1**: 143-150
 - 12) Weinreb M, Rodan GA, Thompson DD: Osteopenia in the immobilized rat hind limb is associated with increased bone resorption and decreased bone formation. Bone 1989; **10**: 187-194
 - 13) 殷 祥洙, 益子詔次, 山内秀樹, 猪飼哲夫, 米本恭三: 大腿骨萎縮の予防に関する実験的研究. リハ医学 2001; **38**: 203-210
 - 14) Matsumoto T, Nakamura K, Kodama Y, Fuse H, Nakamura T, Fukumoto S: Effect of mechanical unloading and reloading on periosteal bone formation and gene expression in tail-suspended rapidly growing rats. Bone 1998; **22**: Suppl 89 S-93 S
 - 15) Globus RK, Bikle DD, Morey-Holton E: The temporal response of bone to unloading. Endocrinology 1986; **118**: 733-742
 - 16) Westerlind KC, Wronski TJ, Ritman EL, Luo ZP, An KN, Bell NH, Turner RT: Estrogen regulates the rate of bone turnover but bone balance in ovariectomized rats is modulated by prevailing mechanical strain. Proc Natl Acad Sci USA 1997; **94**: 4199-4204
 - 17) Sessions N De V, Halloran BP, Bikle DD, Wronski TJ, Cone CM, Morey-Holton E: Bone response to normal weight bearing after a period of skeletal unloading. Am J Physiol 1989; **257**: E 606-E 610
 - 18) Thomaidis VT, Lindholm TS: The effect of remobilisation on the extremity of the adult rat after short-term immobilisation in a plaster cast. Acta Chir Scand Suppl 1976; **467**: 36-39
 - 19) Mattsson S: The reversibility of disuse osteoporosis. Experimental studies in the adult rat. Acta Orthop Scand Suppl 1972; **144**: 1-135.
 - 20) Tuukkanen J, Peng Z, Väänänen HK: The effect of training on recovery from immobilization-induced bone loss in rats. Acta Physiol Scand 1992; **145**: 407-411
 - 21) Young DR, Niklowitz WJ, Brown RJ, Jee WSS: Immobilization-associated osteoporosis in primates. Bone 1986; **7**: 109-117
 - 22) Rubin C, Turner AS, Mallinckrodt C, Jerome C, Mcleod K, Bain S: Mechanical strain, induced noninvasively in the high-frequency domain, is anabolic to cancellous bone, but not cortical bone. Bone 2002; **30**: 445-452
 - 23) Westerlind KC, Fluckey JD, Gordon SE, Kraemer WJ, Farrell PA, Turner RT: Effect of resistance exercise training on cortical and cancellous bone in mature male rats. J Appl Physiol 1998; **84**: 459-464
 - 24) Lanyon LE, Rubin CT: Static vs dynamic loads as an influence on bone remodelling. J Biomech 1984; **17**: 897-905
 - 25) 七五三木聡: 運動と骨代謝. 体力科学 1995; **44**: 547-554
 - 26) 山内秀樹, 遠藤千草, 益子詔次, 宮野佐年: 後肢懸垂に伴う大腿骨骨密度低下と荷重負荷の影響. 体力科学 2001; **50**: 671(抄)
 - 27) Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R: Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. J Bone Miner Res 1996; **11**: 218-225
 - 28) Canalis E: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Endocr Metab 1996; **81**: 3441-3447