

# 平成10年度長寿科学総合研究事業 研究報告書

分野：リハビリテーション，看護・介護

課題番号：H10-長寿-097

研究課題名：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

主任研究者

上田 敏

# 總括研究報告書

# 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

上田 敏（帝京平成大学情報学部福祉情報学科教授）

高齢者における廃用症候群、過用症候、誤用症候の正しい認識は高齢者医療一般において、またリハビリテーション、更には介護においても極めて重要である。下肢血流の廃用性低下、廃用性筋萎縮、運動障害に伴うインスリン抵抗性、また生活活動性と痴呆との関係、等の様々の角度からこの問題を研究し、興味ある結果を得た。

## 廃用症候群、血流、筋、インスリン抵抗性、リハビリテーション

### 【研究組織】

- 上田敏（帝京平成大学情報学部教授）
- 緒方 甫（産業医科大学教授）
- 間島 満（埼玉医科大学教授）
- 竹内孝仁（日本医科大学教授）

### A.研究目的

心身の機能を適切に使用しないこと（廃用）による機能の低下は、共通の原因のもとに全身にわたる多数の臓器系に同時に生ずることから「廃用症候群」と呼ばれる。これは高齢者では若年者よりも起りやすく、低下の程度も著しく、一旦起れば回復は若年者にくらべ一層困難である。またこれは廃用症候群→機能低下（易疲労性、能力低下、等）→ADL能力低下→生活の不活発化→一層の廃用症候群の進展という悪循環を作り、最終的に「寝たきり老人」を作る大きな原因となっている。したがって健康な長寿社会を作るためには廃用症候群の本態を究明し、これを予防・改善することが極

めて重要である。

一方廃用の害を強調することは決して「スパルタ的」訓練を是とするものではなく、過用症候、誤用症候の危険もまた同じく強調されなければならない。以上の点に関連して次のような研究を行った。

### B.研究方法

(1) 下肢・血流の廃用性低下に関する研究（上田）：

廃用性筋萎縮と廃用性起立性低血圧と関係の深い下肢血流の廃用性低下をみるために次のような研究を行なった。

リハビリテーション専門病院入院中の脳卒中初回発作後片麻痺患者で、両側病変、血行障害の合併および既往がないことを確認し、検査が確実に施行できた計41名を対象とした。

その内訳は以下の通りである。

1. 高齢者（65才～）群：23名  
男13名（平均年齢 73.5 ± 5.0 才）

女 10 名 (平均年齢 76.3 ± 5.4 才)

2. 非高齢者 (~ 64 才) 群: 18 名

男 11 名 (平均年齢 55.4 ± 5.4 才)

女 7 名 (平均年齢 55.4 ± 5.4 才)

・対照健全者は以下の通りである。

1. 高齢者 (65 才 ~) 群: 18 名

男 6 名 (平均年齢 73.0 ± 3.8 才)

女 12 名 (平均年齢 71.2 ± 5.9 才)

2. 非高齢者 (~ 64 才) 群: 21 名

男 9 名 (平均年齢 56.3 ± 4.3 才)

女 12 名 (平均年齢 61.2 ± 8.3 才)

以上の群についてストレインゲージ・プレチスモグラフ (EC-5 R、Hokanson 社製) を用いて下肢血流を測定した。

測定は、加圧大腿カフの位置を下縁が膝蓋骨上縁に一致するようにし、測定用ストレインゲージは本研究用に特別に作成し、非加圧時周径よりも 1.1 ~ 2.0 cm 短いものを使用した。

加圧は動脈流入量測定は大腿カフ加圧を 50 mm Hg・15 秒間行ない、除圧を 15 秒間行なうことを 1 セットとして 10 回反復 (計 5 分間) した。静脈容量は大腿カフに 30 mm Hg の加圧を 2 分間連続して行なった。

測定手順は測定開始前背臥位安静を 30 分間施行し、まず動脈流入量測定、その後安静を 2 分とり、静脈容量測定を行なう。以上を安静 2 分間ののち繰り返し計 2 回施行した。

3) 経時変化:

継時的変化をみるために 4 週毎に測定した。

4) 統計処理: 分散分析を用いた。

(2) 高齢ラットの廃用性筋萎縮とカルシウム依存性中性プロテアーゼに関する研究 (緒方):

ラットの後肢を懸垂して作製した廃用性筋萎縮には、筋線維の直径の減少ばかりではなく、若干の壊死線維が見つかり、その一部に筋胞体のエオジン染色性が低下して、硝子様変性

の像を呈しているものがある。これはカルシウム依存性中性プロテアーゼ (calpain) が筋胞体を融解して生じている可能性がある。そこで、calpain の関与を証明するために次の研究を行った。

高齢ラット (Fisher 433, 48 週齢, 5 匹) を体幹コルセットによって 2 週間の後肢懸垂を加えて廃用性筋萎縮を作製し廃用群とした。また、後肢懸垂を加えないラット (Fisher 433, 48 週齢, 5 匹) を対照群とした。エーテル麻酔後、断頭し、外側広筋、大腿直筋、内側腓腹筋、ヒラメ筋を摘出し、ガム・トラガカンタを用いてコルク上に試料を立て、液体窒素で冷却したイソペントタンに漬けて急速に凍結させた。後日、クリオスタットで 10 μ の連続標本を作製し、HE 染色、calpain 染色を行った。

(3) 運動障害患者におけるインスリン抵抗性 (第 3 報) - HOMA - R との関連 - (間嶋):

これまでの研究で運動障害者にはインスリン抵抗性が生じていることが判明しているが、今回はインスリン抵抗性を反映する指標として有用と考えられている HOMA - R と運動障害者におけるインスリン抵抗性との関連を検討した。

対象例は種々の原因による運動障害者 45 例 (男性 33 例、女性 12 例) であり、平均年齢は 60.8 歳 (38 - 85 歳) であった。インスリン抵抗性を反映する簡便な指標として提唱されている HOMA - R は空腹時血糖値 (FPG) と空腹時インスリン値 (IRI) とから算出され、その計算式は、 $HOMA - R = FPG (mmol/L) \times IRI (\mu U/ml) / 22.5$  である。この場合 FPG (mmol/L) は mg/dl で表示される値を 18 で除した値となる。

(4) 特別養護老人ホーム入居者の経年的 ADL 変化 (第 3 報) (竹内):

東京都下の特別養護老人ホーム入居者で平成 8 年度から平成 10 年度まで存命して痴呆および ADL 項目が測定可能であった 90 名(男性 26 名、女性 64 名)を対象とし、これを痴呆重症度、年代、移動能力、開始年度機能状態により分類し ADL 変化との関連性を考察した。

### C. 研究結果と考察

(1) 下肢血流の廃用性低下に関する研究:

#### a) 下肢動脈流入量

1) 男性の結果は高齢者群において健常者では  $5.0 \pm 2.1 \text{ ml/min/100ml tissue}$  (以下単位を略す) に対し、片麻痺患者では健側  $2.9 \pm 1.5$ 、患側  $1.8 \pm 0.5$  であり、健常者に比べて片麻痺患者の健側、患者共に有意に(健側  $p < 0.05$ 、患側  $p < 0.01$ )低下していた。

非高齢者群においては健常者  $4.2 \pm 1.6$  に対し片麻痺患者では健側  $3.1 \pm 1.7$ 、患側  $2.1 \pm 0.8$  と、健常者に比べて、片麻痺患者の患側で有意に( $p < 0.01$ )低下していた。健常者に比べ片麻痺健側も低下傾向にあったが、有意ではなかった。

2) 女性では高齢者群において健常者では  $3.9 \pm 1.4$  に対して、片麻痺患者では健側  $2.4 \pm 0.7$ 、患側  $2.1 \pm 0.7$  であり、健常者に比べ片麻痺患者の患側が有意に( $p < 0.05$ )低下していた。

非高齢者群では健常者  $4.3 \pm$  に対して、片麻痺患者では健側  $2.8 \pm 2.0$ 、患側  $2.1 \pm 1.6$  と低下傾向はあったが有意ではなかった。

#### b) 静脈容量

1) 男性では高齢者群で健常者で  $1.6 \pm 0.6$  に対し、片麻痺患者では健側  $1.6 \pm 0.8$ 、患側  $1.0 \pm 0.2$  と、片麻痺患者の患側は健側に比べて有意に( $P < 0.05$ )低下していた。

一方非高齢者群では健常者( $1.4 \pm 0.3$ )、片麻痺患者では健側  $1.5 \pm 0.6$ 、患側  $1.2 \pm 0.5$  と有意差はなかった。

2) 女性では高齢者群では健常者では  $1.3 \pm 0.4$ 、片麻痺患者健側では  $1.6 \pm 1.1$ 、患側では  $0.9 \pm 0.4$  では有意差は見られず、非高齢者群においても健常者では  $1.5 \pm 0.6$ 、片麻痺患者健側では  $1.2 \pm 0.4$ 、患側では  $1.0 \pm 0.4$  で有意差は見られなかった。

#### c) 移動レベル(している ADL)による差

生活活動性の影響を見るため、移動に関して実生活での実行状況を示す「している ADL」の状況で分類してその差をみた。

1) 動脈流入量: 高齢女性は健常者では  $3.9 \pm 1.4$ 、片麻痺患者の歩行自立群( $n = 2$ )では健側  $3.0 \pm 1$ 、患側  $3.0 \pm 0.8$  に比べ、片麻痺患者の車椅子自立(歩行非自立、全体としての生活活動性が低い)群( $n = 8$ )で健側  $2.2 \pm 0.5$ 、患側  $1.8 \pm 0.4$  であり、片麻痺患者の車椅子自立群の健側と患側では健常者に比べ有意に( $p < 0.01$ )低下し、また、歩行自立群に比べても低下傾向があった。

男性の高齢群では、健常者では  $5.0 \pm 2.1$ 、片麻痺患者の歩行自立群( $n = 2$ )では健側  $3.6 \pm 1.8$ 、患側  $1.9 \pm 0.5$  であったが、車椅子自立群( $n = 11$ )では健側  $2.8 \pm 1.6$ 、患側  $1.8 \pm 0.5$  であり、車椅子自立群の健側、患側は共に健常者に比べて、有意に(それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ )低下していた。

次に非高齢者群についてみると、男性において健常者  $4.3 \pm 1.6$ 、片麻痺患者の歩行自立群( $n = 3$ )で患側  $3.6 \pm 0.9$ 、患側  $3.0 \pm 0.8$ 、車椅子自立群( $n = 8$ )では健側  $2.9 \pm 2.0$ 、患側  $1.8 \pm 0.6$  であり、車椅子自立群の患側においては健常者に比べて有意に( $p <$

0.05)低下していた。同様に女性で健常者  $4.3 \pm 1.6$ 、片麻痺患者の歩行自立群 ( $n=2$ )で健側  $5.2 \pm 1.2$ 、患側  $4.1 \pm 2.3$ 、車椅子自立群 ( $n=2$ )では健側  $1.5 \pm 0.1$ 、患側  $1.4 \pm 0.2$ で、車椅子自立が低下する傾向が見られたが有意ではなかった。

#### d) 継時的観察

初回測定後 4 週間の経過で 1) 移動が「している ADL」として自立した歩行自立群 4 名 (男 4 名、女 0 名; 平均年齢  $61.8 \pm 14.0$  才)、2) 初回検査時車椅子乗車開始 1 ヶ月以内であった、車椅子乗車開始直後群 7 名 (男 4 名、女 3 名; 平均年齢  $62.9 \pm 7.6$  才) 3) 初回検査時車椅子乗車開始 1 ヶ月以上経過していた、車椅子乗車継続群 9 名 (男 5 名、女 4 名; 平均年齢  $71.3 \pm 12.3$ ) のように分類し、1 回目の動脈流入量の値を 100% として 2 回目での健側の動脈流入量の変化を各群で比較した。歩行群では  $170 \pm 37.3\%$ 、車椅子乗車開始直後群では  $139 \pm 47.8\%$ 、車椅子乗車継続群  $83.3 \pm 29.1\%$  と歩行自立群、車椅子乗車継続群より共に有意に (それぞれ  $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ ) 増加していた。

動脈流入量が著しく増加した歩行自立群は、生活活動性のよい状態であり、また、それには劣るがかなりの増加を示す車椅子乗車開始直後群は急激に生活活動性が高まった状態であった。一方むしろ低下傾向にある、車椅子乗車継続群は活動性の低い、不活発な状態である。

以上から

1) 動脈流入量の低下は片麻痺患者のうち歩行非自立者において著明であるという点で、麻痺の直接的な影響によるものではなく、むしろ生活活動性の低下によるものであり、廃

用症候群に属する現象であると考えられる。

2) 静脈容量についても動脈流入量に類似した傾向が見られ、これも廃用症候群に属するとみられる現象であることを示唆するが、結論を出すにはいたらず今後の検討を必要とする。

3) 片麻痺健側の動脈流入量の継時的変化の検討により、動脈流入量の変化が生活活動性と深い関係を有すること、すなわち廃用症候群に属する現象であることが一層確実になったと考えられる。

(2) 高齢ラットの廃用性筋萎縮とカルシウム依存性中性プロテアーゼに関する研究:

対照ラットには外側広筋に 1カ所壊死線維を認めたが、その他の筋には異常はなく、また calpain の発現も認めなかった。廃用群では、外側広筋、大腿直筋、内側腓腹筋、ヒラメ筋に  $11.6 \pm 23.2$ ,  $7.8 \pm 11.7$ ,  $1.3 \pm 1.3$ ,  $4.0 \pm 8.0$  の壊死線維が出現し、そのうちおよそ 1/4 の筋線維が calpain 陽性であった。

以上の結果から廃用性筋萎縮に出現する筋線維壊死の段階の一部には calpain が関与していることが明らかとなった。しかし、これらの変化は廃用の本態であるのか付加的現象であるのか、また、原因であるのか結果であるのかは依然として不明であり、さらに、アポトーシスが含まれているかなど今後の検討が必要である。

(3) 運動障害患者におけるインスリン抵抗性(第3報) - HOMA-Rとの関連 -:

インスリン抵抗性有り群の HOMA-R は  $2.6 \pm 1.4$  であったのに対して、インスリン無し群では  $1.5 \pm 0.9$  であり、インスリン抵抗性有り群ではインスリン抵抗性無し群に比較して、統計学的に有意に高い HOMA-R を示

した ( $P = .0406$ )。

以上から HOMA - R はインスリン抵抗性を評価する簡便な指標として運動障害者においても適用可能であると考えられた。

(4) 特別養護老人ホーム入居者の経年的 ADL の変化 (第 3 報):

痴呆重症度が軽度の者、移動能力が高い者ほど有意に機能が維持された ( $P < 0.001$ )。開始年度機能状態からは自立群から中等度要介助群とも 2 年時に有意に機能が低下した ( $P < 0.001$ )。機能状態重度群別、年代別の比較には有意差は認めなかった。

また 80 代、90 代での ADL はすでに中重度化しておりそのため変化度からみれば低下の度合いは低くなっていると思われる。痴呆が重度化すれば精神・認知機能の低下に伴い、外界刺激に対する認知能力の低下、意欲低下、自己認識の低下が生じ、特に食事・整容行為の ADL 低下をきたす事はすでに報告した。痴呆を有さない群の初期の ADL 総点の低下の要因に移動項目の低下がある事も報告した如くであるが、さらに今回結果より経年的機能変化との関連性が高い事が示唆された。

以上から散歩、身体的レクリエーション、地域社会との交流等の身体活動の促進、精神的活動の賦活に力点を置いた入所早期からのリハビリテーションの工夫が重要であると思われる。

## 結論

以上の研究は臨床的および基礎的に廃用症候群のうち代表的なものを選んで対象としたものであり、広い範囲にわたる廃用症候群全体を網羅したものではない。しかし廃用

症候群のうち従来知られていた症候の発症の発症機序に関する知見を深めたり (筋萎縮と calpain)、予防についての示唆を与えたり (ADL と痴呆) 等、種々の点で意義深いものであり、「寝たきり」の原因として極めて重要な廃用症候群の予防と治療・リハビリテーションにとっての大きな貢献と考えられる。

# 分担研究報告書

寝たきり化の原因である“廃用症候群”に関する研究

－ 下肢血流に関する研究 －

上田 敏、大川 弥生、松本 憲二

高齢ラットの廃用性筋萎縮とカルシウム依存症中性プロテアーゼ

緒方 甫、蜂須賀 研二、奈良 聡一郎

運動障害患者におけるインスリン抵抗性（第3報）

－ H O M A - R と の 関 連 －

間嶋 満

特別養護老人ホーム居住者のADL項目と痴呆との関係

竹内 孝仁



# 寝たきり化の原因である“廃用症候群”に関する研究 — 下肢血流に関する研究 —

上田 敏（帝京平成大学情報学部福祉情報学科教授）

大川 弥生（国立長寿医療研究センター老人ケア研究部部長）

松本 憲二（同上、流動研究員）

廃用性筋萎縮、および起立性低血圧に関連の深い下肢血流をストレインゲージ・プレティスモグラフィを用いて脳卒中患者 41 名と対照健常者 39 名で測定した。その結果、動脈流入量は男女とも片麻痺患側で著しく低下しており、男性高齢群では片麻痺健側でも有意に低下していた。静脈容量は男性高齢群で片麻痺患側で低下していた。また生活活動性との関連性が認められた。

## A. 研究目的

我々はこれまで廃用症候群に関する一連の研究を行ってきたが、その中で廃用症候群の発生と進行においては「廃用症候群と生活不活発化の悪循環」が大きく影響していることを立証することができた。

すなわち一旦廃用症候群が生じると、その症状自体によって ADL の実行状況が低下し、それによって廃用症候群が一層進行することであり、これによって「寝たきり」状態に到ることも少なくないものである。

特に高齢者には廃用性の起立性低血圧が生じ易く、ベッドからおき上がろうとして「たちくらみ」がすると、まだ病気がなおっていないと思いき、ますます安静をとって廃用症候群を進行させ「廃用症候群の悪循環」を形成することとなりやすい。

この悪循環形成のトリガーとして、特に高齢者では廃用性筋萎縮と起立性低血圧との関与が大きい。そこで今回、廃用性筋萎縮と起立性低血圧と関連の深い下肢筋血流について、寝たきりの原因疾患として重要な脳卒中片麻痺患者を対象として検討した。

## B. 対象

リハビリテーション専門病院入院中の脳卒中初回発作後片麻痺患者で、両側病変、血行障害の合併および既往がないことを確認し、検査が確実に施行できた計 41 名を対象とした。

なお両側病変については、CTで疑われるものの、また診察上で「健側」に中枢性麻痺の徴候がわずかでも認められるものは除外した。

また血行障害については臨床所見（脈触知）及び間歇性跛行の既往の他、疑われる例として、本検査施行において動脈流入量が 1

クール中で最高値が最低値の 130 % 以上の場合と、静脈容量が高い方の値が低い方の 130 % 以上を示すものは除外した。

41 名の内訳は以下の通りである。

1. 高齢者 (65 才～) 群: 計 23 名

男 13 名 (右片麻痺 4 名、左片麻痺 9 名;  
平均年齢  $73.5 \pm 5.0$  才)、

女 10 名 (右片麻痺 7 名、左片麻痺 3 名;  
平均年齢  $76.3 \pm 5.4$  才)

2. 非高齢者 (~64 才) 群: 計 18 名

男 11 名 (右片麻痺 7 名、左片麻痺 4 名;  
平均年齢  $55.4 \pm 5.4$  才)、

女 7 名 (右片麻痺 4 名、左片麻痺 3 名;  
平均年齢  $55.4 \pm 5.4$  才)

・対照健常者は以下の通りである。

1. 高齢者 (65 才～) 群: 計 18 名

男 6 名 (平均年齢  $73.0 \pm 3.8$  才)、  
女 12 名 (平均年齢  $71.2 \pm 5.9$  才)

2. 非高齢者 (~64 才) 群: 21 名

男 9 名 (平均年齢  $73.0 \pm 3.8$  才)、  
女 12 名 (平均年齢  $61.2 \pm 8.3$  才)

### C. 方法

1) 使用機器:

ストレインゲージ・プレチスモグラフ (EC-5R, Hokanson 社製)

2) 測定条件:

測定は、加圧大腿カフの位置を下縁が膝蓋骨上縁に一致するようにし、測定用ストレインゲージは本研究用に特別に作製し、非加圧時周径よりも 1.1 ~ 2.0cm 短いものを使用した。

加圧は動脈流入量測定は大腿カフ加圧を 50mmHg・15 秒間行い、除圧を 15 秒間行うことを 1 セットとして 10 回反復 (計 5 分間) した。静脈容量は大腿カフに 30mmHg の加圧

を 2 分間連続して行った。

測定手順は測定開始前背臥位安静を 30 分間施行し、まず動脈流入量測定、その後安静を 2 分間をとり 静脈容量測定を行う。以上を安静 2 分間ののち繰り返し計 2 回施行した。

3) 経時変化:

経時的変化をみるために 4 週毎に測定した。

4) 統計処理: 分散分析を用いた。

### D. 結果

1. 下肢動脈流入量

1) 男性の結果は、図 1 に示すように高齢者群 (n=19) において健常者 (n=6) では  $5.0 \pm 2.1$  ml/min/100mltissue に対し、片麻痺患者 (n=13) では健側  $2.9 \pm 1.5$  ml/min/100mltissue、患側  $1.8 \pm 0.5$  ml/min/100mltissue であり、健常者に比べて片麻痺患者の健側、患側共に有意に (健側  $p < 0.05$ 、患側  $p < 0.01$ ) 低下していた。

非高齢者群においては健常者 (n=9)  $4.2 \pm 1.6$  ml/min/100mltissue に対し片麻痺患者 (n=11) では健側  $3.1 \pm 1.7$  ml/min/100mltissue 片麻痺患者患側  $2.1 \pm 0.8$  ml/min/100mltissue と、健常者に比べて、片麻痺患者の患側で有意に ( $p < 0.01$ ) 低下していた。健常者に比べ片麻痺健側も低下傾向にあったが、有意ではなかった。

2) 女性では、図 2 に示すように高齢者群 (n=22) において健常 (n=12) 者では  $3.9 \pm 1.4$  ml/min/100mltissue に対して、片麻痺患者 (n=10) では健側  $2.4 \pm 0.7$  ml/min/100mltissue、患側  $2.1 \pm 0.7$  ml/min/100mltissue であり、健常者に比べ片麻痺患者の患側が有意に ( $p < 0.05$ ) 低下していた。

非高齢者群(n=16)では健常者(n=12)は 4.3 ± ml/min/100mltissue に対して、片麻痺患者 (n=7) では健側は健側 2.8 ± 2.0ml/min/100mltissue、患側 2.1 ± 1.6ml/min/100mltissue と低下傾向はあったが有意ではなかった。

## 2. 静脈容量

1)男性では図3に示すように高齢者(n=17)群で健常者(n=6)で 1.6 ± 0.6ml/100mltissue に対し、片麻痺患者(n=11)では健側 1.6 ± 0.8ml/100mltissue、患側 1.0 ± 0.2ml/100mltissue と、片麻痺患者の患側は健側に比べて有意に(p<0.05)低下していた。

一方非高齢者(n=20)群では健常者(n=9)1.4 ± 0.3ml/100mltissue、片麻痺患者(n=11)では健側 1.5 ± 0.6 ml/100mltissue、患側 1.2 ± 0.5 ml/100mltissue と有意差はなかった。

2)女性では高齢者(n=13)群では健常者(n=9)では 1.3 ± 0.4ml/100mltissue、片麻痺患者(n=4)ではの健側では 1.6 ± 1.1ml/100mltissue、患側では 0.9 ± 0.4ml/100mltissue で有意差は見られず、非高齢者群(n=13)においても健常者(n=11)では 1.5 ± 0.6ml/100mltissue、片麻痺患者(n=3)健側では 1.2 ± 0.4ml/100mltissue、患側では 1.0 ± 0.4ml/100mltissue で有意差は見られなかった。

図1

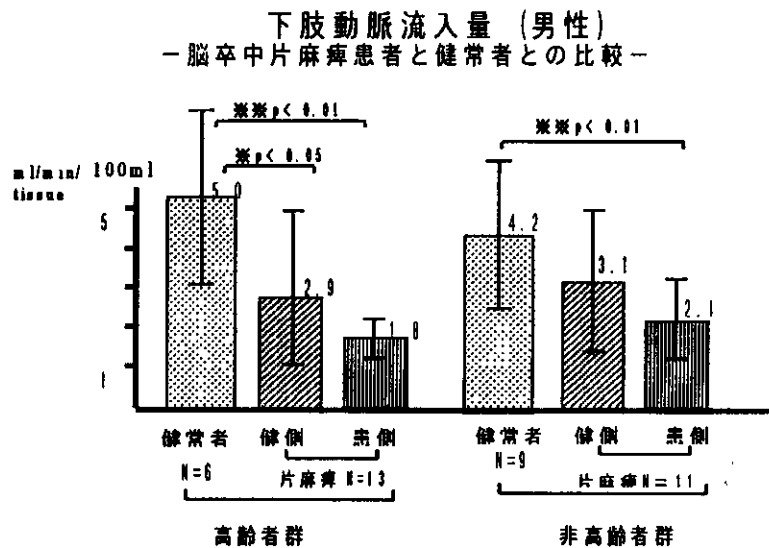
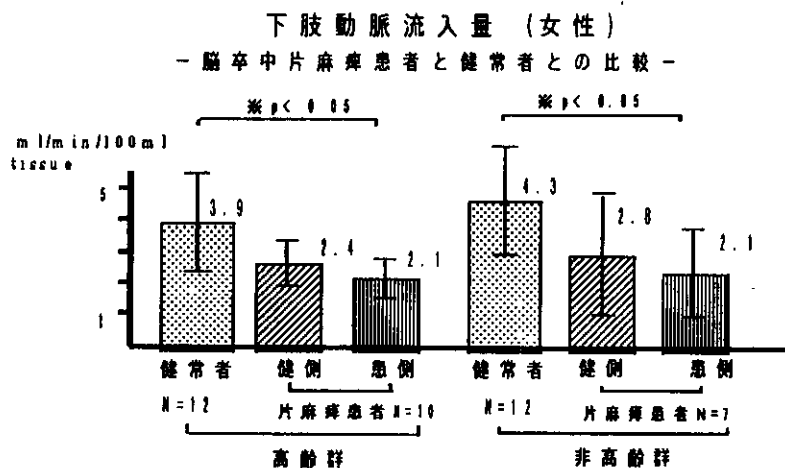


図2



また年齢の影響については男女で傾向が逆転しており、ともに有意でないので、下肢静脈容量に対する年齢の影響は確認できなかった。

### 3. 移動レベル(「しているADL」)による差

生活活動性の影響を見るため、移動に関して実生活での実行状況を示す「しているADL」の状況で分類してその差をみた。

1) 動脈流入量: 図4に示すように高齢女性は健常者(n=12)では3.9 ± 1.4ml/min/100ml tissue、片麻痺患者の歩行自立群(n=2)では健側3.0 ± 1.1ml/min/100ml tissue、患側3.0 ± 1.8ml/min/100ml tissue、

0.8ml/min/100ml tissue に比べ、片麻痺患者の車椅子自立(歩行非自立、全体としての生活活動性が低い)群(n=8)で健側2.2 ± 0.5ml/min/100ml tissue、患側1.8 ± 0.4ml/min/100ml tissue であり、片麻痺患者の車椅子自立群の健側と患側では健常者に比べて有意に(p<0.01)低下し、また、歩行自立群に比べても低下傾向はあったが有意ではなかった。

男性の高齢群では、健常者(n=6)では5.0 ± 2.1ml/min/100ml tissue、片麻痺患者の歩行自立群(n=2)では健側3.6 ± 1.8ml/min/100ml tissue、患側1.9 ±

図3 下肢静脈容量(男性)  
-脳卒中片麻痺患者と健常者との比較-

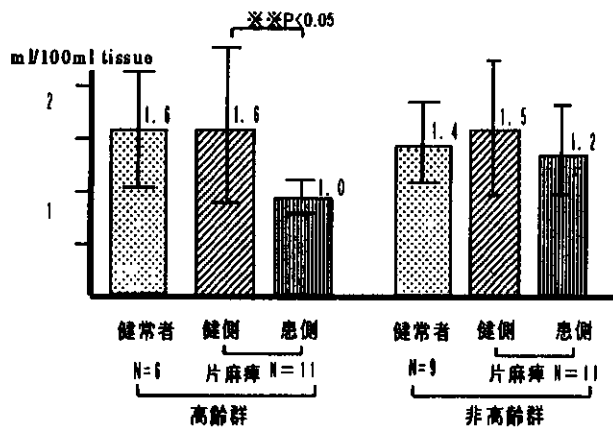
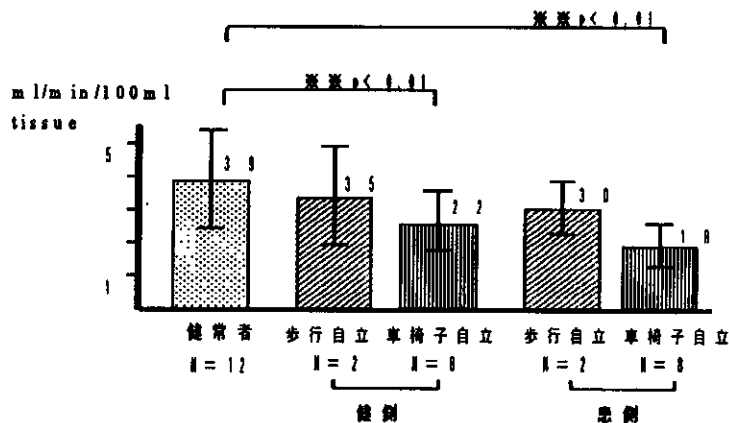


図4 下肢動脈流入量 (女性; 高齢)  
-移動レベル(「しているADL」)による差-



0.5ml/min/100mltissueであったが、車椅子自立群 (n=11) では健側 2.8 ± 1.6ml/min/100mltissue 患側 1.8 ± 0.5ml/min/100mltissue であり、車椅子自立群の健側、患側は共に健常者に比べて、有意に(それぞれ p<0.05、p<0.01)低下していた。

次に非高齢者群についてみると、男性において健常者 (n=9) 4.3 ± 1.6ml/min/100mltissue、片麻痺患者の歩行自立 (n=3) 群で健側 3.6 ± 0.9ml/min/100mltissue、患側 3.0 ± 0.8ml/min/100mltissue、車椅子自立群(n=8)では健側 2.9 ± 2.0ml/min/100mltissue、患側 1.8 ± 0.6ml/min/100mltissue であり、車椅子自立群の患側においては健常者に比べて有意に(p<0.05)低下していた。同様に女性で健常者(n=12)4.3 ± 1.6ml/min/100mltissue、片麻痺患者の歩行自立(n=2)群で健側 5.2 ± 1.2ml/min/100mltissue、患側 4.1 ± 2.3ml/min/100mltissue、車椅子自立群(n=2)では健側 1.5 ± 0.1ml/min/100mltissue、患側 1.4 ± 0.2ml/min/100mltissue で、車椅子自立が低下する傾向が見られたが有意ではなかった。

#### 4. 経時的観察

初回測定後 4 週間の経過で 1)移動が「している ADL」として自立した歩行歩行自立群 4 名(男 4 名、女 0 名、平均年齢 61.8 ± 14.0 才、2)初回検査時車椅子乗車開始 1ヶ月以内であった、車椅子乗車開始直後群 7 名(男 4 名、女 3 名;平均年齢 62.9 ± 7.6 才) 3)初回検査時車椅子乗車開始 1ヶ月以上経過した、車椅子乗車継続群 9 名(男 5 名、女 4 名;平均年齢 71.3 ± 12.3)のように分類し、1 回目の動脈流入量の値を 100%として 2 回目での健側の動脈流入量の変化を各群で比

較した。歩行群では 170 ± 37.3%、車椅子乗車開始直後群では 139 ± 47.8%、車椅子乗車継続群 83.3 ± 29.1%と歩行自立群、車椅子乗車開始直後群においては車椅子乗車継続群より共に有意に(それぞれ p<0.01、p<0.05)増加していた(図 5)。著しく増加した歩行自立群は、生活活動性のよい状態であり、また、それには劣るがかなりの増加を示す車椅子乗車開始直後群は急激に生活活動性が高まった状態である。一方むしろ低下傾向にある、車椅子乗車継続群は活動性の低い、不活発な状態である。

以上から動脈流入量の変化には生活活動性と深い関係が認められた。

#### E. 結論

以上から

- 1)動脈流入量の低下は片麻痺患者のうち歩行非自立者において著明あるという点で、麻痺の直接的な影響によるものではなく、むしろ生活活動性の低下によるものであり、廃用症候群に属する現象であると考えられる。
- 2)静脈容量についても動脈流入量に類似した傾向が見られ、これも廃用症候群にみられる現象であることを示唆するが、結論を出すにはいならず今後の検討を必要とする。
- 3)片麻痺健側の動脈流入量の経時的変化の検討により、動脈流入量の変化が生活活動性と深い関係を有すること、すなわち廃用症候群に属する現象であることが一層確実になったと考えられる。

## 高齢ラットの廃用性筋萎縮とカルシウム依存性中性プロテアーゼ

緒方 甫（産業医科大学リハビリ医学，教授）  
蜂須賀研二（同上，助教授）  
奈良聡一郎（産業医科大学大学院）

高齢ラットに後肢懸垂法を用いて廃用性筋萎縮を作製し，下肢筋の HE 染色と calpain 染色を行い，壊死線維の出現と一部に calpain 陽性線維が存在することを確認した。

廃用性筋萎縮，壊死，カルパイン，後肢懸垂

### A. 研究目的

ラットの後肢懸垂は廃用性筋萎縮を作製する標準的モデルとして用いられているが，後肢懸垂によりラットの下肢筋に少数ではあるが壊死線維が出現することが報告されている。<sup>1,2)</sup> 昨年度の我々の長寿科学研究で，壊死線維の一部に筋胞体のエオジン染色性が低下して，いわゆる硝子様変性の像を呈しているものがあった。この病態はカルシウム依存性中性プロテアーゼ(calpain)<sup>3)</sup>が筋胞体を融解して筋線維壊死を生じている可能性があり，今回は高齢ラットの後肢懸垂モデルを用いて，下肢筋に calpain 陽性線維が存在するか否かを明らかにすることにした。

### B. 研究方針

〈材料〉 高齢のモデルとして48週齢ラット (Fisher433, オス)を使用した。廃用群は5匹(体重 392.8 ± 30.9g)であり2週間の後肢懸垂を加え，対照群は5匹(体重 384.3 ± 34.9g)であった。

〈方法〉 昨年度と同様に後肢懸垂により廃用性筋萎縮を作製した。実験開始後2週目にエーテル麻酔下で断頭し，外側広筋・大腿直筋・内側腓腹筋・ヒラメ筋を摘出し，液体窒素で冷却したイソペンタンに漬けて直ちに凍結させた。試料は冷凍庫で保存し，後日クリオスタットで 10 μ の連続標本作製し，HE, calpain の染色を行った。HEでは，筋胞体内のエオジンの染色性が全体的にまたは部分的に低下するもの，筋胞体内に貪食細胞が出現しているもの，筋胞体が顆粒状に変性したものを壊死とした。<sup>4)</sup> calpain に対しては，mouse anti-calpain small subunit monoclonal antibody (Chemicon International Inc)を用い ABC 法で発色しているものを陽性とした。

### C. 結果

壊死線維は廃用群の大腿直筋，外側広筋，内側腓腹筋の深部，およびヒラメ筋に認められたが，対照群では外側広筋深部に1カ所壊死線

維があったが、大腿直筋、外側広筋、内側腓腹筋、ヒラメ筋のいずれにも異常は認めなかった。壊死線維のおよそ 1/4 が calpain 陽性であったが、対照群では明らかな陽性線維はなかった。壊死線維 (calpain 陽性線維) をラット1匹あたりの平均値と標準偏差で示す。大腿直筋: 廃用群  $11.6 \pm 23.2(1.2 \pm 2.2)$ , 対照群 0 (0); 外側広筋: 廃用群  $7.8 \pm 11.7 (2.8 \pm 4.1)$ , 対照群  $0.2 \pm 0.4 (0)$ ; ヒラメ筋: 廃用群  $1.0 \pm 1.2 (0.6 \pm 0.5)$ , 対照群 0 (0); 内側腓腹筋: 廃用群  $3.2 \pm 7.2(1.0 \pm 2.2)$ , 対照群 0 (0)。

#### D. 考察

高齢者(ヒト)の筋組織学的所見は加齢とともに筋線維径が減少しタイプ2線維の萎縮を生じばかりではなく、廃用性筋萎縮の小角化線維、タイプ群化、大群萎縮、核の変化などの神経原性変化の報告がある。さらに、廃用性筋萎縮の微細構造ではミオフィラメント配列の乱れや消失、Z帯の断裂や消失など、細胞構築上の変化が報告されている。我々が実施した脳卒中片麻痺や関節障害により生じた萎縮筋の生検所見では壊死線維を認めていない。

今回、ラットに2週間の後肢懸垂処置を加えると、高齢ラットの下肢筋深部に少数ではあるが筋線維壊死が出現し、そのおよそ 1/4 に calpain 陽性線維があり、この病態に calpain が関係していることが示された。今回の実験系では、元来後肢懸垂より生じる壊死線維の数自体が少ないので詳細な検討は困難であること、すべての壊死線維で反応陽性ではないことに疑問点があり、また、ヒトでも同様の現象が存在するのかも明らかにする必要がある。これまでの研究により、廃用性筋萎縮により生じる筋線維壊死は下肢筋深部のみに限局して出現

することより、筋タイプや筋収縮特性との関連が予想される。下肢筋深部にはタイプ1線維が優位に存在し、tonicな機能を有している。このタイプ1線維が廃用により何らかの機序で細胞内カルシウム量が増加し、カルシウム依存性蛋白融解酵素である calpain が活性化または誘導されて筋胞体の融解が生じると現在の時点では考えている。

#### E. 結論

後肢懸垂により下肢筋深部に筋線維の壊死を生じ、およそ 1/4 の壊死線維が calpain 陽性であり、廃用の病態の一部に calpain が関与していると考えられた。

#### F. 文献

- 1) Riley DA, Ellis S, Slocum G, et al: Hypogravity-induced atrophy of rat soleus and extensor digitorum longus muscles. *Muscle and Nerve* 1987;10:560-568
- 2) Anzil AP, Sancesario G, Massa R, Bernardi G: Myofibrillar disruption in the rabbit soleus muscle after one-week hindlimb suspension. *Muscle Nerve* 1991;14:358-69
- 3) Ishiura S, Nonaka I, Sugita H: Calcium-activated neutral protease. Its degenerative role in muscle cells. In Ebashi S (ed): *Muscular Dystrophy*, University of Tokyo Press, 1982, p265-282.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ① Shoichi Tanaka, Kenji Hachisuka, Soichiro Nara, et al: Effect of activities of daily living on fiber type atrophy of the vastus lateralis muscle in

patients with joint disorders. American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation 1998;77:122-127.

② Hachisuka K, Tsutsui Y, Furusawa K, et al: Gender differences in disability and lifestyle among community-dwelling elderly stroke patients in Kitakyushu, Japan. Arch Phys Med Rehabil 1998;79: 998-1002

2. 学会発表

なし



# 運動障害患者におけるインスリン抵抗性（第3報） － HOMA-R との関連－

間嶋 満（埼玉医科大学リハビリテーション科教授）

運動障害者におけるインスリン抵抗性と HOMA-R との関係を検討した。インスリン抵抗性を有する群では、有しない群に比して HOMA-R が有意に低下していた。本研究の結果から、HOMA-R は運動障害者におけるインスリン抵抗性を反映する指標となる

## 運動障害者、インスリン抵抗性、HOMA-R

### A. 研究目的

欧米での報告では、脳卒中患者において無症候性心筋虚血の合併が多いことが指摘されている。<sup>1)</sup> 傷患者では同年令層の健常者に比較して虚血性心疾患に罹患する割合が統計学的に有意に高いことが明らかにされている<sup>2)</sup>。

脳卒中患者と無症候性心筋虚血ならびに脊髄損傷患者と虚血性心疾患とを結びつけているのが、近年虚血性心疾患の発症に関与する因子として注目されているインスリン抵抗性であることが示唆される。なぜならば、これらの患者においては運動障害を有するが故に、インスリン抵抗性が生じる背景となっている身体活動量の低下が存在するからである。

日常生活における身体活動量は、当然のことながら、脳卒中や脊髄損傷以外の運動障害を有する患者にも認められることから、いかなる運動障害者においてもインスリン抵抗性の存在が予想される。そして、インスリン抵抗性に起因する虚血性心疾患によって健康が阻害さ

れ、新たな障害が加わる可能性が考えられる。

このように、インスリン抵抗性を廃用症候群の1つとしとらえ、それと運動障害者との関連を検討した報告はみられない。我々は過去2年間で運動障害者とインスリン抵抗性との関連を検討し、以下の結論を得た。

1. 運動障害者においてはインスリン抵抗性の存在すること。
2. 障害者におけるインスリン抵抗性の有無をスクリーニングするための指標としては高トリグリセリド血症が有用であること。
3. 障害者のインスリン抵抗性の発現には身体活動量の低下が関与していることから、運動障害者のインスリン抵抗性は、廃用症候群の1つとして位置づけられるべきであること。

本年度の研究目的は、運動障害者におけるインスリン抵抗性を反映する指標としての有用と考えられている HOMA-R と運動障害者におけるインスリン抵抗性との関連を検討することである。

## B. 方法

対象例は種々の原因による運動障害者 45 例（男性 33 例、女性 12 例）であり、年齢の平均は 60.0 歳（38 - 85 歳）であった。運動障害の原因疾患は、脳血管障害が 32 例、脊髄障害が 4 例、下肢骨折が 2 例、末梢循環障害が 2 例、外傷性脳損傷が 1 例であった。原因疾患の発病（受傷）から糖負荷試験までの期間の中央値は 4.0 カ月（0.5 - 45 カ月）であり、その時点で、22 例が実用的歩行能力を獲得していたが、23 例は実用的歩行が困難であった。

対象例の BMI (body mass index) は 23.0 (18.0 - 30.0) kg/m<sup>2</sup>、空腹時血糖値は 94 (77 - 132) mg/dl、血清トログリセド値は 229 (150 - 891) mg/dl、血清コレステロール値は 217 (126 - 328) mg/dl であった。対象例における耐糖能低下の有無ならびに高インスリン血症の有無を検討するために、対象例に対して 75 グラム経口糖負荷試験を施行し、同時に糖負荷前ならびに負荷後 30 分・60 分・90 分・120 分での血中インスリン値を測定した。75 グラム経口糖負荷試験の判定は日本糖尿病学会の判定基準に従って行った。また、糖負荷後 120 分での血中インスリン濃度が 65  $\mu$ U/ml 以上をインスリン血症とした<sup>3)4)</sup>。

本研究では昨年度と同様に、高トリグリセリド血症・耐糖能低下・高インスリン血症のすべてを有する場合をインスリン抵抗性有りとした。なお、対象例としては既往歴に耐糖能低下のない運動障害患者を採用した。

インスリン抵抗性を反映する簡便な指標としてインスリン抵抗性指標 (HOMA-R) が提唱されている<sup>5)</sup>。HOMA-R は空腹時血糖値 (FPG) と空腹時インスリン値 (IRI) とから算出され、その計算式は下記の通りである。

$$\text{HOMA-R} = \text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{IRI}(\mu \text{U/ml}) / 22.5$$

FPG (mmol/L) は mg/dl で表示される値を 18 で除した値となる。

対象群をインスリン抵抗性の有無で 2 群に分類し、各群の HOMA-R を Mann-Whitney 検定を用いて統計学的に検討し、有意水準は 5% 未満とした。

## C. 研究結果

### 1. インスリン抵抗性の発現率

高トリグリセリド血症・耐糖能低下・高インスリン血症のすべてを有する例は 16 例であり、これらの症例をインスリン抵抗性有りとすると、本研究における対象例では 36% にインスリン抵抗性が認められた。

### 2. インスリン抵抗性と HOMA-R

インスリン抵抗性の有無とインスリン抵抗性を反映する指標として採用した HOMA-R との関係を検討した。インスリン抵抗性有り群の HOMA-R は  $2.6 \pm 1.4$  であったのに対して、インスリン無し群では  $1.5 \pm 0.9$  であり、インスリン抵抗性有り群ではインスリン抵抗性無し群に比較して、統計学的に有意に高い HOMA-R を示した ( $P = .0406$ )。

## D. 考察

近年、生活習慣が発症や進行に関与する疾患群を生活習慣病ととらえ、これらの疾患群の発症の背景因子のひとつとしてインスリン抵抗性が重要視されている。このため、インスリン抵抗性の評価の必要性が増加している。インスリン抵抗性は厳密にはグルコースクランプ法によって評価されるが、方法が煩雑であり患者に対する負担も大きい。Matthews らは<sup>6)</sup>、インスリン抵抗性を簡便に評価する指標としてインスリン抵抗性指数 (HOMA-R) を提唱した。

HOMA-R は空腹時血糖値と空腹時インスリン

値から算出されるもので、従来のインスリン抵抗性の指標に比較して測定が格段に簡便であり、インスリン抵抗性改善薬の薬効評価に際してもその有用性が報告されている<sup>5)</sup>。本研究の結果においても、インスリン抵抗性有り群ではインスリン抵抗性無し群に比較して高いHOMA-R値を示した。この結果から、運動障害者においても、HOMA-Rはインスリン抵抗性を評価する簡便な指標として適用可能であることが示唆された。しかし、岩本らも指摘しているように<sup>6)</sup>、インスリン抵抗性の有無を明確に区別するポイントが存在するわけではないことに留意する必要がある。本研究の対象例をみても、インスリン抵抗性有り群と無し群のHOMA-Rはかなりの症例で重なり合っており、必ずしもインスリン抵抗性の有無を区別できるポイントを明らかにすることは困難である。このため、HOMA-Rは個々の症例において、薬剤や運動によるインスリン抵抗性の変化を評価する指標として用いることが妥当であると考えられる。

## E. 結論

HOMA-Rは、インスリン抵抗性を評価する簡便な指標として運動障害者においても適用可能である。

## F. 引用文献

- 1) M. I. Chimiwitz et al: Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients with Stroke, Stroke, Vol. 26, No. 3: 23-27, 1991.
- 2) M. Yekutieli, et al: The Prevalence of Hypertension, Ischemic Heart Disease and Diabetes in Traumatic Spinal Cord Injured Patients and Amputees, Paraplegia, Vol. 27: 58-62, 1989.
- 3) 島本和明ら: インスリン抵抗性の診断, 治療学, 29: 4: 383-386, 1995.
- 4) 島本和明: インスリン抵抗性と高血圧, NIKKEI MEDICAL, 348: 130-133, 1996.
- 5) 岩本泰彦ら: インスリン抵抗性 (HOMA-R) の臨床的意義, Diabetes Journal, 26: 1: 25-27, 1998.
- 6) Matthews DR et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from plasma glucose and insulin concentrations in man, Diabetologia, Vol. 28: 412-419, 1985.

## 特別養護老人ホーム在居者のADL項目と痴呆との関係

竹内孝仁（日本医科大学第二病院リハビリテーション科教授）

平成 10 年，都下特別養護老人ホーム在居者 90 名のADL項目と痴呆との関連性を明らかにするため，先ず項目間の構造的関連性を因子分析を用い検出し，さらに痴呆を従属変数，ADL項目（移動・更衣・食事・整容・入浴・排泄）を説明変数とした重回帰分析で検出した．結果として因子分析では第 1 成分として入浴，更衣，排泄，整容が抽出され，第 2 成分として移動，食事が抽出された．重回帰分析では，ADL項目の更衣・整容・排泄・入浴および食事で痴呆との寄与率が高く，移動とは寄与率が低かった．

### 特別養護老人ホーム，痴呆，ADL，移動能力

#### A. 研究目的

我々は特別養護老人ホームにおけるADL，痴呆の経年的変化に関して，研究，報告してきた．その結果，痴呆を有している群で軽度痴呆群は有意にADL能力が維持されている事，移動能力では自立度が高い程，ADL能力が維持されている事を指摘した．同時に重度痴呆群では調査開始年度よりADLが重介護化している点，開始ADL能力が自立群でも比較的短年的に有意に低下する事も指摘した．本研究では平成 10 年度におけるADL，痴呆評価に関して，単年的に各項目の構造的関連性，痴呆と関連性を考察する事によって，相互の関連性を明らかにする事を目的に調査した．

#### B. 研究方法

対象は平成 10 年時，東京都下の特別養護老人ホーム在居者で痴呆およびADL項目が

測定可能であった 90 名（男性 26 名，女性 64 名）である．ADL項目は前回報告と同様，移動・排泄・入浴・食事・更衣・整容の 6 カテゴリーに分類し自立を 5 点，全介助を 1 点とする段階評価を施行した．痴呆度も前回同様，柿沢式「老人知能の臨床的判定」を用いたが，正常をA以下Fまでの 6 段階をそれぞれ 6 点から 1 点の段階評価とし得点化した．対象群のADL項目の構造的関連性の検出は各ADL項目間に対して因子分析（主成分分析，バリマックス回転）を施行し，さらに，痴呆と各ADL項目との関連性の検出には痴呆を従属変数，移動・整容・入浴・食事・更衣の各項目を説明変数とした重回帰分析（ステップワイス法）を施行し関連性を検討した．

#### C. 研究結果

ADLの記述統計量を表 1 に示す．