

ISSN 1343-9480

MBPT

理学療法の 医学的基礎

Volume 11. No. 2 February
2008

理学療法の医学的基礎研究会雑誌

The Society for the Study of Medical Basis of Physical Therapy

MBPT

総 説

運動による一次予防：メタボリックシンドロームに対する
運動効果に関する身体活動疫学レビュー江川 賢一¹⁾

キーワード：メタボリックシンドローム・糖尿病・運動療法・一次予防・身体活動疫学

緒 言

2005年より生活習慣病の一次予防施策として、「1に運動、2に食事、しっかり禁煙、最後にクスリ」とのキャンペーンが展開されている。これは、従来の早期発見、早期治療といった2次予防から、運動習慣の形成や健康的な食生活といった生活習慣の是正による一次予防への転換を意味している。生活習慣病発症の前段階としての「メタボリックシンドローム」が定義され、その診断基準が作成された¹⁾。わが国におけるメタボリックシンドロームの有病者は1300万人、予備軍は1400万人と推定され、40歳から74歳の男性の2分の1、女性の5分の1が有病者または予備軍とされている²⁾。こうした状況から、運動によるメタボリックシンドロームの一次予防は生活習慣病予防戦略の最重要課題として位置づけられ、最新の科学的知見に基づいた運動療法に対する社会的要請が高まっている。

慢性疾患の管理や病態改善に関する臨床研究の成果によって、科学的根拠に基づく運動療法の成果が挙げられつつある。これらの研究は従来から実施されている病態別運動療法による二次予防の効果を検証したものが多く、メタボリックシンドロームを結果因子(アウトカム)とした一次予防に関する研究はまだ少ない³⁾。メタボリックシンドロームの構成要素である糖尿病、

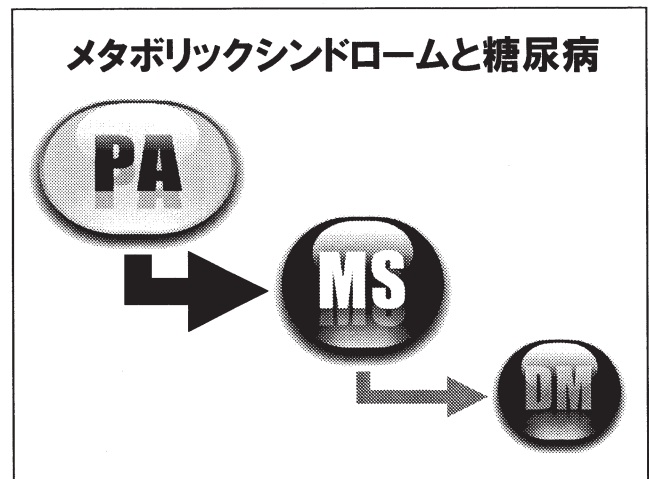


図1

メタボリックシンドローム (Metabolic Syndrome, MS) は身体活動 (Physical Activity, PA) の多寡による栄養状態を反映し、糖尿病 (Diabetes Mellitus, DM) 発症の前段階として位置づけられている。

高血圧症、高脂血症および肥満の病態別運動療法については、専門学会によるガイドラインが作成されている。本邦におけるメタボリックシンドロームと身体活動に関する横断研究により、日常生活の活動を含めた身体活動量の増加がメタボリックシンドロームの予防に寄与する可能性が示唆されている⁴⁾が、個々の病態で有効とされている運動療法がメタボリックシンドロームの予防に対してどのように作用するかは十分検討されていない⁵⁾。

そこで本稿においては「メタボリックシンドローム」を糖尿病の前段階としてとらえ、運動による一次予防に関する身体活動疫学の研究成果を整理する(図1)。また、現時点で一般に入手可能な医療情報サービス

1) 財団法人明治安田厚生事業団体力医学研究所
(東京都八王子市戸吹町150)

Ken'ichi EGAWA, MS

TEL : 042-691-1163

FAX : 042-691-5559

E-mail : egawa@tai-ken.jp

(受付日 2007年8月29日/受理日 2007年9月25日)

第61回日本体力医学会大会シンポジウム(2006年9月25日・神戸国際会議場)

メタボリックシンドロームに対する運動効果に関する身体活動疫学レビュー

- ・ レビューの背景
 - 生活習慣病予防戦略の最重要課題
 - 科学的知見に基づく運動療法への期待
- ・ 身体活動疫学研究のシステマティックレビューチームの結成
 - ・ 井上 茂先生 (東京医科大学 公衆衛生学)
 - ・ 北島 義典先生 (明治安田厚生事業団 体力医学研究所)
 - ・ 原田 亜紀子先生 (東京大学 薬剤疫学)
- ・ 本日の話題提供
 - 「メタボリックシンドローム」を糖尿病の前段階としてとらえ、この病態に対する運動効果に関する身体活動疫学の研究成果を紹介する
- ・ 詳細は日本体力医学会誌「体力科学」56(1)、pp.50-51に掲載

図 2

第61回日本体力医学会大会シンポジウムで、メタボリックシンドローム対策のための運動療法の効果に関する身体活動疫学研究のレビューが報告された。

検索の方法

- ・ 検索エンジン：Pub Med
- ・ 検索語 (MeSH Term)
 - 身体活動 → “Physical Activity”
 - “Exercise”
 - “Physical Fitness”
- メタボリックシンドローム → “Metabolic Syndrome X”
- ・ 雑誌：国内外の疫学関連雑誌 計18雑誌
- ・ 論文形式：原著論文、レビュー
- ・ 対象：ヒト
- ・ 期間：2000年1月1日以降
- ・ 言語：日本語、英語

図 4 検索方法

PubMedにより電子サーチを行い、ヒトを対象とし、日本語および英語で公表されている研究を選定した。

国内外の疫学関連雑誌：18誌

- The American Journal of Cardiology
- The American journal of Clinical nutrition
- American Journal of Epidemiology
- Archives of International medicine
- British Medical Journal
- Circulation
- Diabetes Care
- Epidemiology
- International Journal of Epidemiology
- International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders
- Journal of Clinical Epidemiology
- Journal of Epidemiology
- Journal of the American College of Cardiology
- JAMA
- Lancet
- Obesity Research
- Medicine and Science in Sports and Exercise
- New England Journal of Medicine

図 3

メタボリックシンドロームに関する疫学研究が掲載されている国内外の疫学関連雑誌18誌をレビュー対象とした。

文献絞込みの手順

86件

↓ タイトルとアブストラクトから

44件

1. 研究目的 (治療的か、予防的か) および研究デザイン (横断研究、コホート研究、介入研究)
2. 対象者の特徴
 - 採択・除外基準や対象者数 (性別、年齢)
3. 身体活動の指標 (Physical Activity, Exercise, Physical fitness) とその評価方法 (調査法、測定法)
4. メタボリックシンドロームの判定基準 (WHO、NCEP ATPIII、IDFなど)
5. 結果 (身体活動とメタボリックシンドロームとの関係)

↓

32件

↓ ハンドサーチ5件

37件

図 5 文献絞込みの手順

選定した論文すべてのタイトル、抄録を検討し、レビュー目的に沿った論文32編に絞り込んだ。

Minds (マインズ) を利用して、日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく診療ガイドライン」に反映されている糖尿病の運動療法に関する研究成果を紹介する。本報告は身体活動疫学レビュー・ワーキンググループ (東京医科大学・井上茂先生⁴⁾、財団法人明治安田厚生事業団・北島義典先生⁶⁾、東京大学・原田亜紀子先生⁷⁾ による研究成果の一部であり、第61回日本体力医学会シンポジウム (座長・武庫川女子大学・内藤義彦先生) での報告によるものである (図2)。

1. メタボリックシンドロームに対する運動効果に関する身体活動疫学レビュー

疫学関連雑誌 (図3) に掲載された原著論文および総説を対象として、PubMedにより電子サーチを行った (最終検索日：2006年4月13日)。研究対象をヒト、言語を日本語および英語に制限し (図4)、内容を検討して32件を選定した (図5)。

これらの選定論文のうち、レビュー5編を除く27編の研究デザインは、横断研究 (13編)、コホート研究 (11編)、介入研究 (3編) の順であった。主要評価項目はPhysical Fitnessが10編、Physical Activityが9編、Exerciseが3編、Physical FitnessとPhysical Activityを併用した研究は5編であった。

横断研究およびコホート研究では、低体力や身体不

介入研究(3件)

研究	目的	デザイン	対象者	方法	結果
Frank LL et al. 2005	閉経後肥満女性のインスリン、レプチン、グルコース、中性脂肪に対する運動の効果検証	RCT	閉経後肥満女性 50-75歳 Sedentary BMI25以上	介入群 (n=37) 中等度45分週5日 対照群 (n=36) ストレッチ45分週1日 期間1年間	インスリン、レプチンが有意に減少 至適運動量の指摘
Watkins LL et al. 2003	Syndrome X患者の高インスリン、脂質異常、血圧に対する運動の効果検証	RCT	Syndrome X 30歳以上	運動群 (n=21) Walking, 70-85 Heart Rate Reserve, 30分、週3-4日 運動+体重管理群 (n=21) 体重管理プログラムを付加(週0.5kg減少) 対照群 期間6か月	インスリン濃度は対照群に比べて運動群は27%減少、運動+体重管理群では47%減少
Kang HS et al. 2002	インスリン抵抗性症候群を観察する指標に対する高強度身体トレーニングの効果検証	RCT	思春期肥満 13-16歳 80名	生活習慣教育プログラム 生活習慣教育プログラム+中等度の運動、生活習慣教育プログラム+高強度の運動以上3群	思春期肥満のいくつかのインスリン抵抗性症候群の指標を改善する

図6 選定された介入研究の要約

研究対象は閉経後肥満女性、メタボリックシンドローム、思春期肥満に限定されていた。

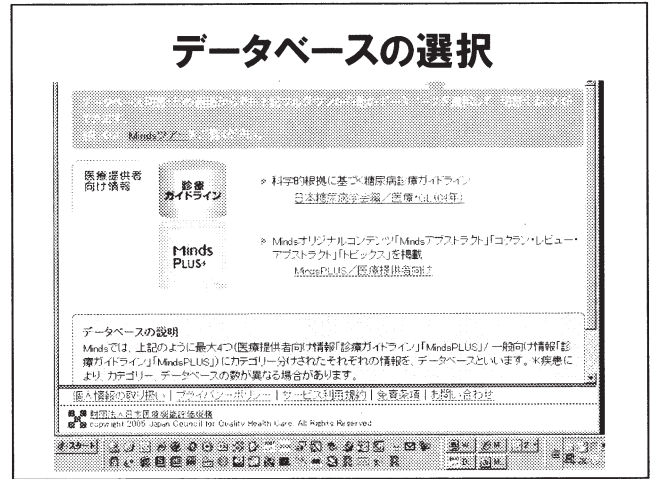


図8 データベースの選択画面

Mindsに搭載されている日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく診療ガイドライン」では、一般向けの情報のほかに、医療提供者向けの情報が提供されている。



図7 医療技術評価総合研究医療情報サービス事業 Mindsのトップページ

現時点で入手可能な各疾患診療ガイドラインに関する情報が公開されている (<http://minds.jcqh.or.jp/>)。

活動がメタボリックシンドロームのリスクであることが報告された。また、一部の大規模研究においては体力水準とメタボリックシンドロームや循環器疾患の発症との間に量反応関係を認めていた。このレビュー時点においては、介入研究は3編であった(図6)。これらの研究はすべて海外で報告されたものであり、研究対象は閉経後肥満女性⁸⁾、メタボリックシンドローム⁹⁾、思春期肥満¹⁰⁾に限定されていた。また、結果因子はメタボリックシンドロームの発症そのものを評価した研究はみられなかった。

このレビューの結果から、身体活動を治療的あるいは予防的な手段として用いるのかを分ける必要性が指

摘された⁶⁾。糖尿病の運動療法プログラムにおいては、患者の病態、病期に加えて体力水準や生活環境などを加味したプログラムが適用される。一方、予防的に用いる場合には、これらの要素がそのまま適用できる場合と、そうでない場合が想定される。したがって、メタボリックシンドロームの一次予防に必要な身体活動の強度、時間、頻度、期間を組み合わせ、適用範囲を明確にした各種プログラムを開発し、その有効性を疫学的観点から検証することが必要と考えられる⁷⁾。

2. 科学的根拠に基づく診療ガイドラインに反映されている糖尿病の運動療法に関する研究成果

現状の診療ガイドラインから、糖尿病の運動療法に関する研究成果を概観するために、広く一般向けに公開されている医療技術評価総合研究医療情報サービス事業Minds (マインズ、図7)を利用して、日本糖尿病学会「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」に反映されている論文を検索した(図8)。このサービスは無償で提供されており、一般向けサービスと、医療提供者向けサービスがある (<http://minds.jcqh.or.jp/>)。後者は一次資料(原典)から作成されたMinds アブストラクト¹¹⁾やPubMedへのリンクが利用可能である(医療提供者向けサービスの利用にはユーザー登録が必要)。

この診療ガイドラインでは、根拠として採用された個々の研究の水準別に1+(最高)から6(最低)までのレベルが付されており、ステートメントには推奨の強さとしてA(行うように強く勧められる)からD(行わないように勧められる)までのグレードが付されている。

日本糖尿病学会 編：科学的根拠 糖尿病の

論文コード	対象	方法	結果
1)江口英行ほか, 1998 レベル3 コホート研究	山形県舟形町の非糖尿病の住民(1,417人)	1990~1992年と1995~1997年の2度にわたって75g糖負荷試験	糖尿病発症率は、正常耐糖能から3.5/1,000人・年、IGTから21.3/1,000人・年
2)佐々木陽ほか, 1994 レベル3 コホート研究	大阪成人病センターに健康診断のために受診した35歳以上の男性で非糖尿病患者(749人)	平均3.6年の観察	糖尿病発症率は、正常耐糖能から0、IGTから69.5/1,000人・年
3)伊藤千賀子, 1996 レベル3 コホート研究	広島県原爆障害対策協議会健康管理センター受診者	初診時および2.1~3.0年後に75g糖負荷試験を施行	糖尿病発症率は、初診時正常型から2/1,000人・年、IGT-1(2時間値140~169mg/dL)から34/1,000人・年、IGT-2(2時間値170~199mg/dL)から87/1,000人・年
4)小坂樹彦, 2002 レベル3 コホート研究	虎の門病院健康医学センターで健診を受けた1,788人(男性が約85%、平均年齢51.5±8.6歳)	8年間の追跡	Kaplan-Meier法で求めた累積糖尿病発症率は初期インスリン反応が低下した群では正常のものに比し約5倍高率
5)Naqi DK et al. 1995 レベル3 コホート研究	181人のピマインディアンでIGTの者	1~17.2年(中央値5年)にわたる追跡調査	肥満、空腹時血中インスリン濃度の高値、糖負荷後30分の血中インスリン濃度の低値は糖尿病へ移行のリスクである
6)Golditz GA et al. 1995 レベル3 コホート研究	33~55歳の米国ナース(114,281人)(Nurses' Health Study)	14年間の追跡	2型糖尿病発症率(RR)はベースラインにおけるBMIが2未満であったものに比し、BMIが2.3台のものは2.9倍、2.4台で5倍に増加
7)Kadowaki T et al. 1984 レベル3 コホート研究	100g糖負荷試験で境界型(日本糖尿病学会、1998年)の288人の日本人	5~12年の追跡	初診時の血糖の高値、糖負荷後初期インスリン分泌能の低下、過去最大体重が糖尿病発症の独立した危険因子
8)Chan JM et al. 1994 レベル3 コホート研究	40~75歳の米国男性(51,529人)	5年間の追跡調査	21歳から調査開始までの体重の増加の程度に応じて2型糖尿病発症率(RR)は増加
9)Ohlsson LO et al. 1985 レベル3 コホート研究	スウェーデン男性住民792人、年齢54歳	13.5年の追跡	2型糖尿病の発症は追跡開始時の体重、BMI、皮脂肪厚、WHRと正相関。WHRとの関連が最も強く、WHRの高い群は低い群の16.6倍
10)Wei M et al. 1997 レベル3 コホート研究	25~64歳のメキシコ系米人(721人)	平均7.2年の追跡	ウエストはmultivariate analysis後も有意の危険因子
11)Carey VJ et al. 1997 レベル3 コホート研究	米国ナース(43,581人)(Nurses' Health Study)	8年の追跡調査	2型糖尿病の発症リスク(年齢調整後)は追跡開始時のウエスト、WHR、BMIが大きいものほど高い。ウエストが最も強い危険因子である
12)Boyko VJ et al. 2000 レベル3 コホート研究	日系米国人(290人の2世と230人の3世)で糖尿病のないもの	6~10年の追跡期間	腹腔内脂肪蓄積が、BMIや全身の脂肪量で調整後も糖尿病発症の独立したリスクである
13)Manson JE et al. 1991 レベル3 コホート研究	年齢30~55歳の米国女性で2型糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、癌のない87,253人(Nurses' Health Study)	運動習慣について調査を行った後、8年間追跡して糖尿病の発症をみる	少なくとも週1回は汗ばむ程度の運動(早歩き、ジョギングなど)をする習慣のある者では糖尿病の発症が少ない(年齢、BMIで調整後の相対危険度0.84)
14)Heinrich SP et al. 1991 レベル3 コホート研究	5,990人のペンシルバニア大学卒業生(男性)	余暇時間に行う運動の調査。その後14年間追跡	1週間に運動に費やすエネルギー量が500kcal増えるごとに糖尿病発症のリスク(年齢調整)は6%減少。運動の効果はBMIが高い者などハイリスク群で顕著
15)Manson JE et al. 1992 レベル3 コホート研究	40~84歳の米国男性で2型糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、癌のない21,271人(Physicians' Health Study)	運動習慣について調査を行った後、5年間追跡して糖尿病の発症をみる	汗ばむ程度の運動が糖尿病発症予防に有効である。週に行う回数が多いほど効果が大きい(週5回以上行う群の年齢調整後の相対危険度:0.58, 95%CI:0.40~0.84, P for trend=0.0002)
16)Hu FB et al. 1999 レベル3 コホート研究	40~65歳の米国女性で2型糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、癌のない70,102人(Nurses' Health Study)	ベースライン(1986年)に運動習慣について調査(ウォーキングをはじめ8種類の運動について1週間にどれだけの時間を費やしているからかMet-Hours/週を計算)を行った後、8年間追跡して糖	運動習慣は糖尿病発症を予防する(年齢、BMIなどで調整後)。運動量(Met-Hours/週)が多ければ多いほど効果は大。Met-Hours/週が同じであれば運動の種類は、効果に関係ない
17)Wannamethee SG et al. 2000 レベル3 コホート研究	40~59歳の英国男性で2型糖尿病や心血管疾患の既往のない5,159人(British Regional Heart Study)	運動習慣について調査(運動量に応じて5段階に区分)を行った後、平均16.8年追跡	運動量が多ければ多いほど糖尿病発症率は低下(P for trend<0.001)
18)Okada K et al. 2000 レベル3 コホート研究	35~60歳の日本人男性で、エントリーの時点で糖尿病、impaired fasting glycaemia、高血圧のない6,013人	余暇時間における運動について調査。その後約10年間にわたって追跡	少なくとも週1回運動する群はほとんど運動しない群に比し、年齢、BMIなどで調整後の糖尿病発症の相対危険度(95%CI)は0.75(0.61~0.93)
19)Sawada SS et al. 2000 レベル3 コホート研究	19~59歳の糖尿病のない健康な日本人男性9,377人	観察開始時に推定最大酸素摂取量を測定(5分位に分類)し、平均14年間の観察	最も低い有酸素能力群を基準にすると最も高い群の糖尿病発症の相対危険度(年齢、BMIなどで調整後)は0.53(95%CI:0.40~0.71)、P for trend<0.001で量反応関係を認める
20)Salmeron J et al. 2001 レベル3 コホート研究	34~59歳の米国女性で、調査開始時(1980年)、糖尿病、心血管障害、癌のない84,204人(Nurses' Health Study)	14年間の追跡調査。食事調査(116~136項目からなる食物摂取頻度調査)は、調査開始時以外に、1984年、1986年、1990年にも施行してデータを更新	脂肪摂取量、飽和脂肪酸や一価不飽和脂肪酸の摂取は糖尿病の発症と関係なし。トランス型脂肪酸は糖尿病の発症を増加させ、多価不飽和脂肪酸の摂取は減少させた
21)Meyer KA et al. 2001 レベル3 コホート研究	アイオワ州住民で55~69歳の非糖尿病の女性35,988人(Iowa Women's Health Study)	エントリーの時点で食事調査(127項目からなる食物摂取頻度調査)を行い、11年間にわたって追跡	植物性の摂取が多いほど、糖尿病発症は低下(非食事性因子、食事性因子で調整後)。食事の飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換えることによりリスクは軽減
22)Salmeron J et al. 1997 レベル3 コホート研究	40~65歳の米国女性で心血管疾患、癌、糖尿病の診断を受けたことのない65,173人(Nurses' Health Study)	食物摂取頻度調査後6年間の追跡	GI(glycemic index)の高い食品を多く摂ることは、年齢、BMI、身体活動度、穀物繊維摂取量、1日エネルギー摂取量などで調整後も糖尿病発症のリスクである(5分位で最も低い群を基準にすると最も高い群の糖尿病発症の相対危険度は1.47、95%CI:1.16~1.86、P for

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 1次予防

論文コード	対象	方法	結果
35)Wing RR et al. 1998 RCT レベル2	糖尿病の家族歴を有する肥満者(平均年齢:45.7±4.4, 平均BMI:35.9±4.3)で糖尿病のない154人(米国)	無作為に, 1)食事介入群(カロリーと脂肪摂取の制限), 2)運動介入群(中等度の運動を1,500kcal/週), 3)食事と運動介入群, 4)コントロール群に分けて 2年間の追跡	当初, 行動変容や体重減少などの効果が介入群でみられたが, 効果は持続せず, 2年後には各群で差がなかった. 介入方法を問わず, 2年目でベースラインより4.5kgの体重減少のあった者では, 減少のなかった者に比し, 糖尿病発症のリスクは約30%減少した
37)Tuomilehto J et al. 2001 RCT レベル3	522人の中年の肥満IGT(Finnish Diabetes Prevention Study), 平均年齢:55歳, 平均BMI:31	無作為に, 1)生活習慣介入群, 2)コントロール群に分ける. 介入群には体重減少, 総脂肪摂取と飽和脂肪酸摂取の減少, 食物繊維摂取の増加 運動量増加を目標とした個人指導を行う	2年目を終了した時点で介入群は3.5±5.5kgの体重減少(コントロール群では0.8±4.4kg)があった. 4年間の糖尿病累積発症率は介入群で11%, コントロール群で23%と, 介入により糖尿病の発症は58%減少した. 目標の達成数が多いものほど発症は少なかった
38)Diabetes Prevention Program RCT レベル3	3,234人の耐糖能異常者(IGT, IFG), 平均年齢:51歳, 平均BMI:34.0. 68%が女性で 45%が少数民族グループ	無作為に, 1)生活習慣介入群, 2)メホルミン投与群(850mgを2回/日), 3)プラセボ群に分ける. 生活習慣介入群にはベースラインより7%の体重減少と少なくとも週に150分の運動を行うこと	生活習慣介入により58%, メホルミン投与により31%, 糖尿病の発症が抑制された
39)小坂樹徳, 2002 RCT レベル3	虎の門病院健康医学センターで健診の結果IGTと判定された中年男性458人. 80%が国家公務員	無作為に生活習慣に介入する群(102人)と非介入群(356人)に分けて, 4年間の追跡	経過中FPG≥140mg/dLに固定したものを糖尿病発症と認定. 累積糖尿病発症率は非介入群の9.3%に対して, 介入群では2.9%と有意に低率
40)Swinburn BA et al. 2001 RCT レベル2	176人の耐糖能異常者(75g糖負荷試験の2時間値が126~198mg/dL), 平均年齢:52歳 平均BMI:29	無作為に, 低脂肪食群と普通食事群に分ける. 5年間追跡して体重と耐糖能の変化を調べる. 低脂肪食群には小グループ単位で食事指導(1回/月)を最初の1年間続ける	低脂肪食群では1年目で体重減少は最大(ベースラインより3.3kg減少)で, 3年目まで(1.6kgの減少)がみられたが, 5年目にはベースラインより1.1kg増えていた(普通食事群では, それぞれ, 0.6kg, 2.1kg 1.3kgの増加) 耐糖能の改善率は1年目では, 低脂肪食群
41)Hevnišield SB et al. 2000 RCT レベル1	675人の肥満者(BMI 30~43)	無作為にオリスチアット投与群(消化管リパーゼインヒビターで消化管からの脂肪吸収を30%抑制)とプラセボ投与群に分ける. 食事は両群とも低エネルギー食とし 104週間薬剤を投与する 前後	低エネルギー食にオリスチアットを加えることにより, 体重はプラセボ投与群より減少し, 耐糖能へも良好な効果が得られた
42)Chiaesson JL et al. 2002 RCT レベル2	1,368人のIGTで空腹時血糖ブドウ糖濃度が101~139mg/dLのもの(STOP-NIDDM randomized trial) 平均年齢	無作為に, アカルボース(100mg, 1日3回)投与群とプラセボ投与群に分ける. 平均フォローアップ期間3.3年	アカルボース投与により糖尿病への移行の相対リスクを35.6%減少させる

介入研究 7件

コホート研究
35件

図9 「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」に引用されている糖尿病の一次予防に関する研究個々の論文のエビデンスのレベルおよび結果の要約がアブストラクトテーブルとしてまとめられている。

運動療法に関するステートメントでは、運動療法の開始(グレードA)、2型糖尿病患者における運動療法(グレードA)、1型糖尿病患者における運動療法(グレードB)、合併症などのある糖尿病患者における運動療法(グレードA)、薬物治療中の糖尿病患者における運動療法(グレードB)および糖尿病患者の運動療法における一般的な注意(グレードB)のすべてについて推奨されている。また、糖尿病の一次予防についても、スクリーニングが必要な対象者(グレードA)、生活習慣の指導(グレードA)、運動習慣の指導(グレードA)および喫煙、アルコール習慣の指導(グレードB)のすべてについて推奨されている。

糖尿病の一次予防に関する論文42編のうち、35編がコホート研究、7編がRCTであり、レベル1および2はそれぞれ3編、レベル3は36編であった(図9)。日本人集団を対象とした論文10編はすべてレベル3であり、9編がコホート研究¹²⁻²⁰⁾、1編が介入研究²¹⁾であった。これらの論文が根拠として採用されたステートメントによれば、運動療法による体重減少効果のほかにも、糖尿病発症予防効果が期待されていることから、糖尿病の前段階としてのメタボリックシンドロームに対しても運動療法の有効性が支持されているものと推測される。なお、診療ガイドラインに反映されている個々の論文のレベルおよび結果の要約表(アブストラクトテーブル)は、Mindsのホームページから入手可能である(図9)。

3. 今後の課題

我が国においては「メタボリックシンドロームに対して運動療法は効果があるか？」に答える疫学研究は、現時点では十分とはいえない。今回のレビューワークにより抽出された研究および診療ガイドラインに反映されている研究においては、観察研究が中心であり、メタボリックシンドロームの一次予防における運動療法の有効性を結論付けるために必要な介入研究が少ないことが明らかにされた⁶⁾。また、観察研究の結果は特定集団における有効性を示唆しているものの、大多数の健常者あるいは発症前のグレーゾーンの集団において適用するには注意が必要である⁷⁾。現時点では診断基準が各国で異なることから、日本人を対象としたメタボリックシンドローム発症の危険因子を同定し、糖尿病を含む動脈硬化性疾患発症を結果因子とする観察および介入研究が必要である²²⁾。

メタボリックシンドロームの病態を理解し、一次予防に結び付けていくためには、メタボリックシンドロームおよび予備軍に対する運動療法に関する臨床研

究と並行して、健常集団を対象とした疫学研究、特に介入研究が不可欠である²³⁾。そのためにはメタボリックシンドロームの治療と予防の科学的根拠を体系化²⁴⁾するための大規模な共同研究が期待される。このような研究の実施に当たっては、運動療法に関する専門職としての理学療法士が中心となって、運動療法の有効性に関する知見を蓄積し、疫学的手法を活用して有効な予防対策を開発することが今後の課題である。

【文 献】

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 94 (4) :794-809, 2005
- 2) 佐藤祐造: 総説: メタボリックシンドロームの概念とその予防の意義、定義、食事、運動、薬物に関する Overview. 臨床スポーツ医学 24:257-262, 2007
- 3) 田畑泉: 検診の場での生活習慣改善のエビデンス, 運動指導. EBMジャーナル 8 (2) :290-293, 2007
- 4) 井上茂, 下光輝一, 吉池信男: 日本人におけるメタボリックシンドロームの現状. 体力科学 56 (1) : 49, 2007
- 5) Carroll S, Dudfield M: What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. Sports Med 34 (6) :371-418, 2004
- 6) 北島義典: 身体活動とメタボリックシンドロームに関する疫学研究のレビュー. 体力科学56 (1) : 50, 2007
- 7) 原田亜紀子: 身体活動疫学研究から見えてくるもの. 体力科学56 (1) : 51, 2007
- 8) Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, Tworoger SS, Schwartz RS, Ulrich CM, Irwin ML, Rudolph RE, Rajan KB, Stanczyk F, Bowen D, Weigle DS, Potter JD, McTiernan A: Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. Obes Res 13:615-625, 2005
- 9) Watkins LL, Sherwood A, Feinglos M, Hinderliter A, Babyak M, Gullette E, Waugh R, Blumenthal JA: Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome X. Arch Intern Med 163:1889-1895, 2003
- 10) Kang HS, Gutin B, Barbeau P, Owens S, Lemmon CR, Allison J, Litaker MS, Le NA: Physical training improves insulin resistance syndrome markers in obese adolescents. Med Sci Sports Exerc 34:1920-1927, 2002

- 11) 森實敏夫、福岡敏雄、中山健夫、山口直比古、宮木幸一、星佳芳: EBM実践のための医学文献評価選定マニュアル. 東京, ライフサイエンス出版, 2004
- 12) 江口英行、五十嵐仁子、木村守、山口宏、山谷恵一、加藤丈夫、富永真琴、福山はる、佐々木英夫: 山形県舟形町における糖尿病発症率と危険因子. 糖尿病 41 (Suppl) :487, 1998
- 13) 佐々木陽、清水孝郎、長谷川恭一: 糖尿病の発症に關与する危険因子の検討—Person-year法による追跡調査から. 糖尿病 37 (Suppl) :296, 1994
- 14) 伊藤千賀子: 耐糖能異常(境界型)の自然史. 日本臨床 54:2624-2627, 1996
- 15) 小坂樹徳: 糖尿病基礎研究の進歩—糖尿病の病因・発症機序—臨床疫学からみた2型糖尿病の成因. 新時代の糖尿病学(1)—病因・診断・治療研究の進歩. 日本臨床 60(増刊号7) :423-467, 2002
- 16) Kadowaki T, Miyake Y, Hagura R, Akanuma Y, Kajinuma H, Kuzuya N, Takaku F, Kosaka K: Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetologia 26:44-49, 1984
- 17) Okada K, Hayashi T, Tsumura K, Suematsu C, Endo G, Fujii S: Leisure-time physical activity at weekends and the risk of type 2 diabetes mellitus in Japanese men: the Osaka Health Survey. Diabet Med 17:53-58, 2000
- 18) Sawada SS, Lee IM, Muto T, Matuszaki K, Blair SN: Cardiorespiratory fitness and the incidence of type 2 diabetes: prospective study of Japanese men. Diabetes Care. 26 (10) :2918-22, 2003
- 19) Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K: Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men : the Osaka Health Survey. Diabet Med 16:951-955, 1999
- 20) Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K: Daily alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. Diabetes Care 22:1432-1437, 1999
- 21) 小坂樹徳: レクチュア8—2型糖尿病の一次予防に向けて—生活習慣介入による4年間の成果をふまえて. 糖尿病学の進歩2002, 日本糖尿病学会編, 東京, 診断と治療社, pp 70-75, 2002
- 22) 土井康文、二宮利治、清原裕: メタボリックシンドロームの診断基準策定の背景と問題点. 体力科学56(1) : 48, 2007
- 23) 上月正博: メタボリックシンドローム 予防と将来展望 総合リハ35(7) :679-685,2007
- 24) 野村卓生、中尾聡志: 糖尿病に対する理学療法士の関わり—糖尿病神経障害への理学療法を中心に—. 理学療法学34(4) :181-183, 2007

Primary prevention of metabolic syndrome through physical activity and exercise: recent evidence from physical activity epidemiological review

AUTHOR: Ken' ichi EGAWA, Master of Science (Human Sciences)

AFFILIATION: Physical Fitness Research Institute, Meiji Yasuda Life Foundation of Health and Welfare

SUMMARY

Metabolic syndrome is clinically defined as a cluster of abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, elevated blood pressure, insulin resistance. The possible mechanism of the syndrome has been suggested by clinical and epidemiological researches on each component (i.e. obesity, diabetes, dyslipidemia and hypertension). However, primary prevention of the syndrome has not fully documented. This paper summarized recent epidemiological evidence on primary prevention of metabolic syndrome through physical activity and exercise. Epidemiological studies were searched on Medline (January 2000 to April 2006) using medical subject headings (MeSH) terms. Publication type (original, review); language (Japanese or English) and human studies were included. Thirty two articles were found after reviewers screened the titles and abstracts of the eighty six articles. They included 13 cross-sectional studies, 11 cohort studies and 3 randomized controlled trials (RCTs). Observational studies found lower fitness and physical inactivity are risk factors of metabolic syndrome. The subject populations of the RCTs were overweight postmenopausal women, metabolic syndrome patients and obese adolescents. There was limited and indirect evidence to support the effectiveness of exercise therapy on metabolic syndrome. In healthy population, epidemiological studies were needed to determine risk factors and to prevent metabolic syndrome through physical activity and exercise promotion.

Keywords: metabolic syndrome, diabetes, physical therapy, primary prevention, physical activity epidemiology

総説

糖尿病の運動療法の効果 — 臨床疫学による効果検証のための身体活動量 —

木村 朗¹⁾

キーワード：身体活動量・糖尿病・臨床疫学・理学療法

はじめに

臨床医学における治療方針の決定には、従来、病態モデルでの治療成績が重要視されてきたと考えられる。

私は、この病態モデルに加えて、臨床疫学の重要性を知る機会を持った。2004年から、日本で始めて地方自治体が主体となって、第三セクターを設置し、新薬および遺伝子治療などの治験センターが静岡県に設置された。私は、このセンターで国内外の大型試験の臨床試験計画を審査する際の生物統計学分野の仕事に携わっている。これまで大型臨床試験(治験)における審査に立会い、貴重な経験をした。新薬の開発は基礎医学的知見に基づいた病態の成り立ちの仕組みを *in vitro* レベルで解明しつつ、それを新たに発見した薬理作用によって抑えることが認められた場合、その化学的構造が特定できれば動物実験から、やがてヒトの臨床試験に移り、そこで有効性が認められて、許可される。重要なことは基礎医学的知見に基づいた病態の成り立ちの仕組みを *in vitro* レベルで解明することであると信じていた。

ところが、動物実験では毒性試験も含めてクリアな結果が得られる薬剤であっても、ヒトにおいては、投薬行動上、意思や複雑な感情が伴うために、動物と同

じ効果が出ないことがある。端的な例は、癌性疼痛に対するある新薬は、依存性もさることながら、その薬をどのように管理するかが、真に使用可能かどうかを決めるというものであった。そのような問題は当然、日本に限らず世界の監督省庁の懸念事項である。実行性の問題が、治療科学に求められる所以であろう。

動物モデルを使った基礎科学のデータのレポートは、チームリーダーに医師でない科学者が作成し名を連ねていることが大半である。

ひとたび、この所見をヒト相手に適応する場合には、責任者はヒトの病態を診断する能力と技術を持った医師によって行われる。ヒトを相手にする場合には、前述のごとく、意思や複雑な感情を伴う投薬行動を含めて、薬物の有効性を確認する作業を行うことになる。この行動に脱落や不服従、忘れ、誤りなどのヒト由来の問題が伴う。また、実験動物では発生しなかった副作用が、何故か人間では出現する。

治験には、これら病態メカニズムを根拠にした方法に加えて、実際に投薬行動上の制御の成績も含んだヒトにおける臨床疫学が必須とされる。それはリハビリテーション医療やさまざまな保健サービスにも及んできたように感じる。ヒトの行動特性も含めて Evidence Based Medicine (EBM) の範疇にない治療法に、社会保険による診療報酬の配分を行うことはできないというものである。

基礎医学的とは病態に対する *in vitro* での解明が主であることは間違いない。この知見をヒトの病態の改善に生かすための方策を追求することこそ、医学的な研究課題であろう。この両者を繋ぐ役割の一端をヒトにおける病気の発症、治癒、死等の因果関係を数理的に解明する疫学が担っている。近年、臨床場面で限

1) 金城大学医療健康学部

(石川県白山市笠間1200)

Akira KIMURA, PhD, RPT, CDEJ

TEL: 076-276-4400

FAX: 076-275-4316

E-mail: kimuaki@kinjyo.ac.jp

(受付日 2008年1月30日/受理日 2008年2月20日)

定した疾患群を単位とした病気の発症、治癒、死等の因果関係を科学的に証明する手法を持って、治療成績を表す方法として臨床疫学の考え方が発展してきた。医師の勘や、名人技で治療方針を決めるのではなく、一緒に患者も、そのデータベースを見ることができて、その成績を下に、望む治療方法を受けることができるようにするというものである。こうして治療の科学を構築することが主流となってきた。この例がイギリスのOxford大で開発されたコクランデータベースであろう。今や、その書式に習って日本の診療ガイドラインもエビデンスの検証に用いている。このデータベースの考え方自体が臨床疫学の象徴と言われている。

本稿では、このようなエビデンスとして採用される方法、すなわち臨床疫学の考え方の助けを借りて、医学的基礎をベースにしなが、ヒトの行動への影響を含んで効果を判定しなければならない典型例として、糖尿病患者さんの運動療法(身体活動)について考えるきっかけを具体的に提供したいと思う。

私は、糖尿病の運動療法に関連するテーマを20年弱研究している。

研究を始めて10年くらいまでは、前述の基礎医学的関心が強く、運動療法の履行条件よりも、なぜ運動によって糖尿病患者の血糖が下がるのか、ということを追及していた。

今も変わらないのは、理学療法が医学(医科学)に属する領域について、その医学的基礎を考える場合、糖尿病との関りにおいては、まず糖尿病の病態に直接はたらきかけうる手段としての運動療法が及ぼす細胞レベルから分子生物学的レベルでの機序を追求することは最も重要なテーマであると考えていることである。

運動の効果は生理学的には筋収縮の大きさ、頻度の増加に伴い同筋に対する血流の増加が生じる。これらの作用は、細胞内のシグナル伝達にも影響を与え、また細胞膜上のインスリン受容体の感度の向上、細胞内での糖輸送担体の細胞膜への移動効率の上昇が生じることが明らかになっている。これが、正常な細胞だけでなく糖尿病の病態にあつてインスリン受容体の感度の低下が生じている場合でも、長期に亘る運動によってインスリン受容体の感度の改善、細胞内での糖輸送担体の細胞膜への移動効率の上昇、インスリンを介さない細胞内の糖処理に関するシグナル伝達の改善が生じることが明らかになってきた。

同時に、臨床的な知見の集積も、細胞レベルの検証と同じように重要である。よりマクロなレベルで糖尿病の運動療法の効果についてEBM(根拠のある医療)

の立場から求められている。

この両者の知見が揃うことで、より妥当性の高い運動療法等の効果を論じることができることは、明らかである。

しかし、EBMは病態モデルとは異なったデータベースに基づいて行われ、主に、オッズ分析や相対危険度分析法によって、多くの症例研究報告を同一のフォーマットで比較することが必要になるため、ケースコントロール研究よりも、無作為化比較対照試験、Randomized Control Trial、RCTの検証が求められるようになってきていると思われる。

本稿では、このような糖尿病の運動療法における効果を比較分析する際の問題を明かにするため、現時点で分析がなされている報告等を調査し、現時点の臨床疫学的知見を整理し、その解決のために必要な策を提示することを目的として述べる。

I EBMとメタ分析の総括、糖尿病の運動療法に関する分析

糖尿病の運動療法における技術の差の効果に関してEBMに資する研究報告は、非常に少ない。特に、糖尿病のように代謝に問題がある疾患ではなおさら、運動の質に加え、運動の量(疫学研究では、身体活動量 Physical Activity、PA)の検討が必要になるため、メタ分析などの比較をする場合、これらの要因をマッチングし、コントロールしていることが重要な前提条件になる。

これまで、糖尿病の運動療法の効果の検証は、運動処方におけるFITTの原則(図1参照)について行われ

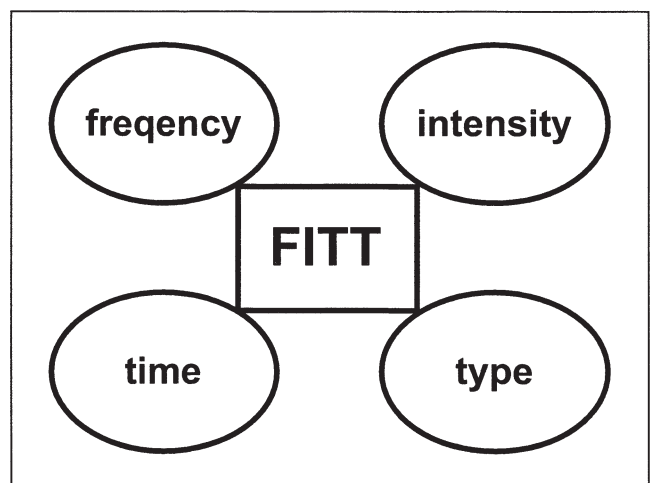


図1 FITT、運動処方に必要な統制条件
frequency:頻度、intensity:強度、type:種類、time:継続時間、タイミング

てきたと考えられる。すなわち、運動強度による効果(血糖降下作用)の検証、同時に最適な運動量の効果の検証、また運動を遂行する際の筋収縮タイプの効果の検証、これらの単独または、組み合わせ(交互作用)の有無が検討されてきた。現在では、これらに加え臨床疫学的な視点を含めた、広義の糖尿病の運動療法の効果の検証として、身体活動量の統制を含めることで、長期的効果を検証するためのプログラムそのもののコンプライアンス性が及ぼす効果の検証、環境要因の影響との交互作用などが行動科学の手法を用いて検証対象とされるに到っている。

糖尿病の運動療法の効果の検証に限ってみれば、運動の質は強度の検討としてデータが蓄積されているが、運動の量を定量的に測定している研究は希少なため、この条件にあったRCTは、みられない。これは、EBMを行う上で大きな問題である。PAの測定は疫学的にもまだ、課題を残しており、現在最も研究を必要とする課題である。

これらの事情から、PAのみの効果について糖尿病の病態への効果をメタ分析する研究報告がようやく報告されるに留まっている。

II 糖尿病の運動療法として、身体活動をコントロールしたRCTのメタ分析を行っている主な研究の紹介と評論

1. PAが有効であったという報告

北米ピッツバーグのKelleyら(2005)は¹⁾、身体活動が2型糖尿病患者および肥満症の患者において耐糖能の改善に効果があったことを複数の研究のRCTをメタ分析した上で、結論付けている。

これは、90年代に確立したと思われる運動療法の急性効果として2型糖尿病患者の食後高血糖の是正効果の存在を肯定した上での知見である。

2. PAが無効であったという報告

オランダのLigtenbergら(1999)は²⁾、横断研究ではあるが、長期間に亘る身体活動が18歳から45歳までの221名の1型糖尿病患者の血糖コントロールにおいて効果が認められなかったという報告をしている。ここで用いられている身体活動量は質問紙への自己回答による。ここで問われた身体活動は余暇活動の多寡であった。ただし、身体活動の性の高い患者では低い患者よりもインスリンの量は有意に低かったことが報告されている。

これは、先の運動療法の急性効果として2型糖尿病

患者の知見と異なる病態、すなわち1型糖尿病での身体活動として余暇活動のみを扱った上での知見である。したがって、一日の身体活動量や一週間の平均値、最低水準とも異なる点に注意して解釈すべきであろう。

3. PAの予防効果があったというRCT研究

フィンランドのEriksson Jら(1999)は³⁾、1年間の大規模な前向き研究において523人の過体重者に対しライフスタイルの改善を伴う身体活動の変化を行った介入群では、対照群に比べ、2型糖尿病の発症予防に関連するものとして心疾患の発生率、耐糖能の改善において効果があった報告している。

これは、運動療法の長期的効果として2型糖尿病患者の食後高血糖の是正効果の頻度が高くなる現象の存在を肯定した上で、血管合併症への影響を論じている知見である。

以上の報告が、2000年前半、現時点の主な研究の例であり、特に糖尿病の病態とPAに関する研究中で、EBMに資するRCTとメタ分析は、1に示した論文で明かにされているオッズ比分析のみである。

PA測定において方法が確立されていないことこそ、これらの報告が増加しない原因の一つであろう。

また、臨床におけるPAの測定そのものが十分にされていないことが問題である。

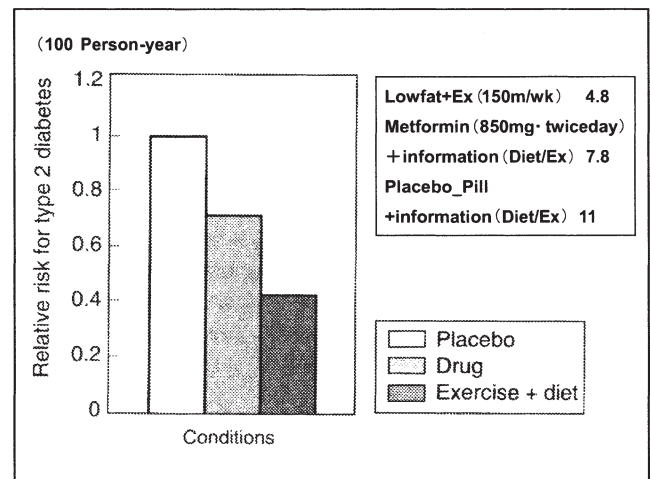


図2 運動と食事、プラセボ、薬剤と糖尿病の発症、メトフォルミン試験の効果 (Knoweler 他⁴⁾、2002より引用)

4. IDF2006で紹介されたPAが有効とみなされた糖尿病の運動療法に関する大規模試験

メトフォルミンStudyまたはUS. DM Preventivition

Program と呼ばれている研究は、Metforminという薬剤の治験として行われた⁴⁾。参加者はIGT 3234名、平均年齢51歳、27施設参加、要した費用は174千万ドル、少数民族参加率45%、平均BMIは34であった。

これは、Placeboを置きながら、食事と運動の効果が、単独の薬剤よりも2型糖尿病発症リスクを減少させたことを示した。

2000年以降、興味深い研究の一つであり、Placeboとの比較がなされた初めての研究である。

5. 筆者らの行ったPAを制御した上での異なる運動の種類が及ぼす糖尿病患者への運動療法の効果について

表1 糖尿病患者における Slow Walking の効果

運動の種類	参加者数(n)	効果のあった人数n (%)	判定
Slow 歩行	38	32 (84%)	血糖下降あり
速い歩行	18	8 (44%)	血糖下降あり
BGの変化 (mg/dl)	前	後	危険率
Slow 歩行	16.2 ± 30.5 (mean ± SD)	138 ± 49.1	p<0.05
速い歩行	157 ± 22.4 (mean ± SD)	146 ± 50.1	n · s
BG下降のみられた効果	比較対照	オッズ比	95%信頼区間
	速い歩行に対する Slow 歩行	5.0倍	1.4-16.7

IGT、DM、Normal 178名、男性で、3日間リゾートホテルに缶詰にして、食事および身体活動量を統制し、缶詰前の身体活動水準で層別化分析を行ったもの。運動の種類のみ異なる条件でBSの変化を調べた成績である。身体活動水準の階級が2300kcalから2400kcalにある場合、速い歩行に対するSlow歩行の効果は5倍生じる可能性があることを示した⁵⁾。

III PAを扱ったメタ分析が進まない最大の要因

糖尿病の運動療法の効果に限らず、運動療法の効果を単にプログラムの違いのみで検討した場合、マッチングすべき要因が欠落し、あるいは交絡要因の存在のため、αエラーの影響が大きくなることは明かである。

例を挙げれば、入院中の患者のデータを利用し、ケース群の患者にA治療法を、コントロール群の患者にはB治療法を行ったとすると、これらは疾患、障害、残存能力、性別、年齢、体格(身長・体重)をマッチングしているとしても、1日の行動様式の中で、ケース群の患者のベッドからトイレまでの距離と、コントロール群のそれとが違っていれば、排尿回数の多い場合に、PAは移動距離の大きい群で大きくなるため、単にA治療法とB治療法の違いがこれらの結果を示しているわけではなくなる。

コントロール群には測定され、計算されたケース群と等しい量のPAを持たせなければならない。PAをマッチングした上で有効な運動の質的議論がなされなければ、EBMに資するRCTにはならない。運動療法を専門とする者にとって妥協してはならない点である。

したがって、PAの測定方法、PAの推定方法が確認されなければならない。しかし、この方法の確立において問題が指摘される。すなわち、疫学および公衆衛生学的研究にとっても、身体活動を定性的のみならず定量的に測定、分析することは必要不可欠な評価のひとつである。これまで身体活動の測定方法は、身体活動の不足の有無が慢性疾患罹患リスクに及ぼす影響を明らかにすることを目的としていた。しかし、そのような方法で得た情報からは、特異的な疾患と罹患リスクをもたらす、詳細な身体活動の様式や身体活動量の範囲については知ることができなかった。そして、定量的な身体活動の推定(身体活動量の推定)を目的とした方法が開発されて今日に至っている。

これらの方法では、最初にLaPotre⁶⁾、Montoyeら⁷⁾によって開発された質問紙法が有名である。以来、今日まで集団のPAの推定はほとんど質問紙法が用いられ今日に至っている。

身体活動の測定は質問文により、特異的な余暇活動の種目の他、日常生活での歩行距離や時間、階段の使用の有無や実際の乗降階数を尋ねるものであり、PaffenbargerによるPhysical Activity Questionnaireのみ⁸⁾、身体活動時の運動強度を尋ねている。一方、日本国内で開発された方法は、そのほとんどが沼尻らの方法を踏襲している⁹⁾。行動記録を本人が逐次記録するタイムスタディ法に基づくものである。身体活動量の推定では、活動種目のエネルギー消費係数を自重と活動時間との積を求めて算出させるものが多くみられる。このエネルギー消費係数には現在、厚生省の国民栄養・運動所要量調査のデータがある。

PAの推定において、記録から、該当する身体活動を照合し、数百項目ある活動の種目固有のエネルギー

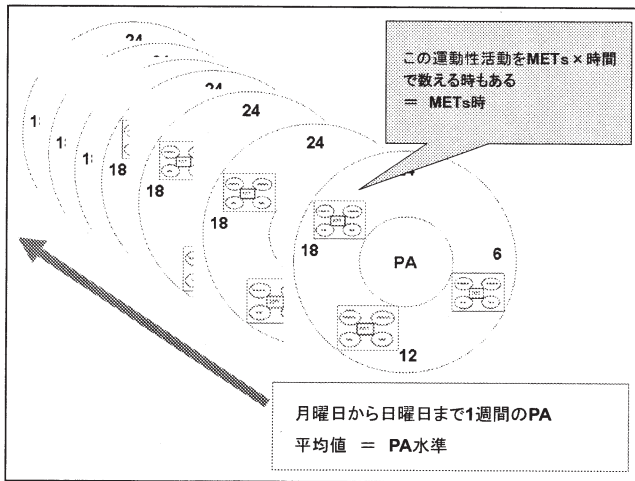


図3 24時間のPAとFITTの関係

消費係数を毎回、計算することが必要不可欠なために、身体活動の測定から身体活動量の算出に至る過程の後処理において、手作業が求められ膨大な時間を必要とすることである。

質問紙法の短所は、観察記録法を除いて、記憶に頼るためケアレスミスが発生が生じやすく、人為的誤りが生じやすいという点である。しかしながら、長所は、コストの面と、測定法自体が測定条件に影響する割合が極めて少ないこと、短時間に大規模な集団における測定が可能なことであろう。

最も重要な課題として考えられるのは、測定すべき身体活動種目に対応するエネルギー消費係数データや、得点化のためのコードがない場合であり、それらの身体活動種目に近似するもので適応せざるえないため、特に、健康水準の低い集団の身体活動種目は未知データが多く、近似する既知データを利用したエネルギー消費係数の当てはめ時にバラツキが生じることは妥当性において致命的欠点と考えられる。

筆者は、24時間のPAと従来の運動処方におけるFITの関係について図3に示す概念を提案している。

身体活動量のサンプルもしくは代表値は何かといえ、FITTを含む、24時間、1日の周期が7回分あるのが1週間分あるので、規則的な勤務を行うものは平日と休日の2パターンを測定し、それぞれを代表値にすることが望まれ、不規則的な勤務者では、1週間の最低値や最高値を評価することが必要であろう。これが4回あれば月の周期である。また、四季のある日本では4期/年の周期が考えられる。赤道に近い国や極限に近い国では2期/年の周期または1周期/年が考えられる。

IV 考察に代えて一解決策の提示一

致命的欠点が生じる身体活動量の推定を解決するためには、この欠点を持つ、従来から行われている1対1対応的アルゴリズムによる身体活動量の推定方法とは異なる方法を模索せねばならない。

その一つの方法として、動作種目毎のエネルギー消費係数を決定する方法ではない、動作種目を姿勢(肢位)と運動強度の組み合わせで表現(翻訳)することによってエネルギー消費係数を決定する方法が見出せる厚生省の示す既存の身体活動種目毎のエネルギー消費係数で示されていない活動種目であっても、その身体活動を肢位と運動強度の高低の組み合わせからなるマトリクス(座標)によって表せば、そのマトリクスによって身体活動のエネルギー消費係数を決定するのは容易である。この組み合わせを使って得た推定値と、従来法によって推定されたエネルギー消費量値と比較することによって、高齢者や身体障害者の身体活動種目で、エネルギー消費量が未知であっても、身体活動のエネルギー消費量の推定が可能な身体活動量の測定方法を開発することが可能になるものと思われる¹⁰⁾。

このような方法の採用と普及によってPAの簡易で妥当性の向上したデータを得ることができよう。

また、近年、世界保健機構は身体活動量の評価方法に言及している。同機構はInternational Physical Activity Questionnaire (IPAQ) という評価法を紹介している¹¹⁾。

例)

During the last 7 days, on how many days did you do vigorous physical activities?

あなたはこの一週間で何日、激しい(高強度の)身体活動(運動)を行いましたか?

() 日/週 Days per week [VDAY; Range 0-7, 8,9]

わからないもしくは不確かなときは8と記入する

8. Don't Know/Not Sure

回答したくないときは9と記入する 9. Refused

これは余暇活動中の身体活動量を、低強度活動、中強度活動、高強度活動の3区分に割り当て、その活動を1週間の間に何日行ったかを数え、その数を用いて身体活動量水準として示す方法であり、電話を用いた聞き取り調査や自己記入が可能な評価紙が提案されている。今後代謝性疾患や慢性疾患等における疫学的研

究で簡便に身体活動量を統制する試験を行う際に用いられる可能性がある。

V まとめ

糖尿病の運動療法における効果を臨床疫学的見地よりメタ分析する際の問題として、身体活動量の統制が重要であることを論じた。

運動療法の急性効果として2型糖尿病患者の食後高血糖の是正は認められるが、長期的な運動療法の単独効果については、薬物療法と比べて十分な知見はないと思われる。

1型糖尿病患者では長期的な身体活動の効果はインスリンの使用量に影響を及ぼすことは示されているが、病態改善効果は認められていない。

これらの課題を解決するためには、身体活動量のマッチングを厳密に行った上で、運動療法の効果について行われたメタ分析が必要である。運動療法の効果を示すためには、身体活動量の統制を行った上でRCTを行い、さまざまな条件での成績を集めて、示すことが肝要であろう。

付 録

本稿では、臨床疫学で必要とされる因果関係の検証理論について言及していないが、ここで述べた内容は、以下の検証理論を知っていることが前提となる。参考までに提示する。

効果の検証に必要な5つの視点が肝要である。この説明は成書に譲る。項目だけ示す。

1. Temporal Sequence 継時性
 2. Strength of Association 関連性の強さ
 3. Consistency 頑健性
 4. Dose Response 用量-反応性
 5. Biological Plausibility 生物学的尤度
- それぞれに対応する、既報をコメント的に記述する。

1. Temporal Sequence 継時性に関連する内容

運動あるいは身体活動は、2型糖尿病の発症リスクの低下と、耐糖能異常者での高血糖の是正について有効とされる。しかし、厳密に発症前から運動や身体活動をコントロールできた研究は少ない。

前向きコホート研究や比較対照試験の中で、継時性を扱った研究で判断となる。2件、以下研究名称、参加人数、年齢、主な効果指標などを挙げる。

- 1) British Men Study、5159名、40-59歳、平均16.8年コホート、196名のDM発症を確認。Lifestyle

で調整後PAはFBS、DM発症と有意な関連性あり。(Heath他¹²⁾、1983)

- 2) Physicians' s Health Study、21000名、40-84歳、105414人年中、285名のDM発症を確認¹³⁾。

1回以下/wk > 369名/100千人年、5回以上/wk > 214名、RR : 0.77 (1回/wk) · 0.62 (2-4回/wk) · 0.58 (5回/wk) さらに年齢・喫煙歴・HT・BMIで調整 > BMIのみPAと独立して解析。

2. Strength of Association 関連性の強さ

前向きコホート・RCT >

規則的で強い身体活動は2型糖尿病の進行の抑制効果として25%から50%の範囲で認められたとしている。

非RCTかRCT >

身体活動によるIGTの耐糖能は平均10%増加

身体活動は2型糖尿病のHbA1cを0.5から1.0%減少。

(・Physicians' Health研究¹³⁾・ペンシルバニア大研究¹⁴⁾・ナース研究¹⁵⁾)

3. Consistency 頑健性

CS (Case Control) ・ PC (Prospective Cohort) ・ RCT >

身体活動と2型糖尿病において、年齢、性別、耐糖能、初期の運動耐容能、人種、民族の違いに関わらず、発症RISKを減少させるという報告がなされている。(Mayer-Davis他¹⁶⁾、多数の研究が該当)

4. Dose Response 用量 - 反応性

2型糖尿病患者における血糖コントロールの改善が身体活動の量と強度との関連で用量-反応性を示したとする証明は十分でない。特に、RCTにおいてそのような研究はない、とされる。(Kelly他¹⁾、2001)

5. Biological Plausibility 生物学的尤度

たとえば、HbA1cの減少が有意に生じる身体活動の運動強度はVO2max60から80%である？は生物学的尤度を持ちうるか？

低強度(low) から中等度(Moderate)、VO2max/min50-60%でも運動直後において同様の減少が生じるか？(Trovati他¹⁷⁾、1984)

特に、aerobics運動プログラムの後に、最大酸素摂取量が増加してもOGTT、血糖-インスリンレベルの関連性が改善しない(Wilmore他¹⁸⁾、2001) すなわち、最大酸素摂取量が増加しない強度の運動、身体活動であってもインスリン感受性は変化する。

従来知見の見直しが迫られる可能性も否定できない。また、運動の効果としてインスリン様糖取り込み

の亢進の存在も示されている。

【文 献】

- 1) Kelley DE, Goodpaster BH: Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 31:S619-623, 1999
- 2) Ligtenberg PC, Blans M, Hoekstra JB, van der Tweel I, Erkelens DW, No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. *Neth J Med* 55:59-63, 1999
- 3) Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J : The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) : Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 26:3230-3236, 2003
- 4) Knowler WC, E Barrett CSE, Fowler RF, Hamman JM, Lachin EA, Warker D, Nathan: Reduction in the incidence of type2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine* 346:393-403, 2002
- 5) A Kimura: The Effect of Slow Walking on the Metabolic Response of Blood Glucose in Diabetic Patients Aged 45 and over, *ARCHIVES OF COMPLEX ENVIRONMENTAL STUDIES*®14: track7, 2002 (CD-ROM published, Tampere University in Finland)
- 6) Lapotre RE, HJ Montye, CJ Casperson: Assessment of physical in epidemiologic research: Problems and prospects. *Public Health Reports* 100:131-146, 1985
- 7) Montye HJ, SB Servais, JG Webster: Estimation of energy expenditure from a force platform and an accelerometer. In *Sports Science*, J Watkins, T Reilly, L Burwitz (Ed.) . London, Spon, pp375-380, 1986
- 8) Paffenbarger RF Jr, AL Wing, RTHyde: Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *American Journal of epidemiology* 108: 165-175, 1978
- 9) 沼尻幸吉 : 活動のエネルギー代謝. 労働科学叢書 37. 東京, 労働科学研究所, pp117-213, 1978.
- 10) 健康・栄養情報研究会編 : 第六次改定 日本人の栄養所要量・食事摂取基準, 東京, 第一出版, pp35-47, 2000
- 11) IPAQ: http://www.ipaq.ki.se/doc/IPAQ%20LS%20Scoring%20Protocols_Nov05.pdf (2007.10.11)
- 12) Heath GW, Fentem PH. Physical activity among persons with disabilities: a public health perspective. *Exerc Sport Sci Rev* 25:195-234, 1997
- 13) Manson JE, DM Nathan, AS Krolewski, MJ Stampfer, WC Willett, CH Hennekens: A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *Journal of American Medical Association* 268:63-67, 1992
- 14) Helmrich SP, DR Ragland, RW Leung, RS Paffenbarger: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 325:147-152, 1991
- 15) Manson JE, Eb Rimm, MJ Stampfer, GA Colditz, WC Willett, AS Krolewski, B Rosner, CH Hennekens, FE Speizer: Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 338:774-778, 1992
- 16) Mayer-Davis EJ, RDAgostino, AJ Karter, SM Haffer, MJ Rewers, M Saad, RN Bergman: Intensity and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Journal of American Medical Association* 279:669-974, 1998
- 17) Trovachi M, Q Carta, F Caalot, S Vitali, C Banaudi, PG Luchhina, F Fiocchi, G Emanuelli, G Lenti: Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 7: 416-420, 1984
- 18) Wilmore JH, JS Green, PR Stanforth, J Gagnon, T Rankinen, AS Leon, DC Rao, JS Skinner, C Boucchar: Relationship of changes in maximal and submaximal aerobic fitness to changes in cardiovascular disease and non-insulin-dependent diabetes mellitus risk factors with endurance training. The HERITAGE Family Study. *Metabolism* 50:1255-126, 2001

総説

整形外科疾患を対象とした無作為化比較研究 — 変形性膝関節症に対する運動療法の効果 —*

中村 信義¹⁾, 諸角 一記²⁾, 佐藤慎一郎³⁾, 塩澤伸一郎⁴⁾,
三浦久実子⁵⁾, 北畠 義典⁶⁾, 種田 行男⁷⁾,

キーワード：無作為化比較研究(RCT)・変形性膝関節症・運動療法・運動疫学

I. はじめに

理学療法など、運動を手段とする治療的介入の科学的なエビデンスを保証するのは、いうまでもなく疫学的手法を用いた臨床研究である。特に治療効果(予防効果)という面だけ見れば、「介入研究」が必須であることは確かである。しかし、疫学本来の原因追求という立場からその研究方法を見ると、「記述疫学」で現象の記述を通して疫学的仮説を設定する第一段階(横断研究などがこれにあたる)。続く第二段階の「分析疫学」で仮説を検定し、因果関係を推理する(症例・対照試験、コホート研究)。そして、最終段階で「介入研究」を行い、因果関係を決定するという流れがある¹⁾。疫学研究の役割は、疾病発症に関連する危険因子を明らかにし、予防対策に寄与することである。危険因子を明らかにするのがコホート研究であり、予防効果を実証するのが介入研究である²⁾。すなわち介

入研究とは疫学の最終手段であり、因果関係を決定し予防効果を証明する最も強力な研究方法であるといえる。昨今EBM(Evidence Based Medicine)流行の中で、無作為化比較対照試験(Randomized Control Trial: RCT)でなければ研究にあらずといった風潮があるが、やみくもに介入研究に走ることは厳に戒めなければならない。介入研究は、疫学研究の流れに従い、予防効果がある程度推測された因子について行なわれるべきものである。RCTの位置づけ、重要性を正しく理解したい²⁾。

疫学の中で、特に説明変数を「運動(あるいは身体活動)」とする研究分野が「運動疫学(exercise epidemiology)」である。それは運動や身体活動の健康維持増進効果を、疫学的手法を用いて定量的に測定する科学的方法であり、疫学の中で、理学療法との関連が最も深い分野である³⁾。われわれは、運動疫学の立場から、変形性膝関節症(以下膝OA)をもつ地域自立高齢者に対する運動療法の効果を検証してきた。本稿では、膝OAの疫学研究をレビューし、われわれが行なったRCTの結果を紹介し、運動療法の効果について若干の考察を加える。

1) 介護老人保健施設ピースプラザ

(東京都府中市片町2-16-1)

Nobuyoshi NAKAMURA, RPT

TEL : 042-336-5775

FAX : 042-336-5785

E-mail : nakamura.nob@jcom.home.ne.jp

2) 郡山健康科学専門学校理学療法学科

3) 早稲田医療技術専門学校理学療法学科

4) 専門学校社会医学技術学院理学療法学科

5) 岩槻中央病院リハビリテーション科

6) 財団法人明治安田厚生事業団体力医学研究所

7) 中京大学生命システム工学部

* A randomized controlled trials in orthopedic disease-effectiveness of therapeutic exercise for knee osteoarthritis.

(受付日 2007年12月27日/受理日 2008年2月19日)

II. 膝OAと運動療法の効果

①整形外科疾患分野のエビデンス

雑誌「整形・災害外科」は、「整形外科治療におけるエビデンス」と題した特集号を組んでいる(2005年4月号)⁴⁾。その中で、黒澤は「各疾患で、必ずしもエビデンスが得られているわけではなく、推奨グレードがAまたはB(米国医療政策研究所AHCPR,1993のエビデンスレベル1a,1bに相当)のものはほとんどない」と述べ、この分野でエビデンスの蓄積が急務であること

改めて説いている。

整形外科疾患領域における運動療法の効果に関するエビデンスの状況を端的に示す論文がある。Nynke Smidtら⁵⁾は、1985年から2002年までの論文を対象に、運動療法の効果についてのシステマティックレビュー論文のメタ・アナリシスを行っている。最終的に採択された104論文のうち、“筋・骨格系および軟部組織”に関わる50編の論文を分析した結果、運動療法の効果が明らかだったのは腰痛の亜急性期および慢性期、そして膝OAのみであると結論付けられている。このほか、骨関節疾患(頸部痛、肩関節痛、膝関節痛、腰痛)に対するリハビリテーションに関するガイドラインである“Philadelphia Panel”の結果もほぼ同様で、運動療法で推奨レベルが最も高いレベル(レベルA)のものは慢性の頸部痛、亜急性、慢性および手術後の腰痛、そして膝OAのみであるとされている^{6,7)}。改めてこの分野でのエビデンスが少ないことが理解できよう。このような状況の中で、膝OAに対する運動療法はエビデンスが得られている数少ない分野であることがわかる。

②膝OAに対する運動療法の効果

膝OAの治療的介入には大きく保存療法と手術療法があるが、池田ら⁸⁾の報告では、膝OAの診断を受け、運動療法を6ヶ月以上行った311名(平均年齢68.0±6.9歳)の追跡調査の結果、手術に至ったケースは2割弱(18.6%)であった。ほとんどの患者は保存療法の対象となっていることがわかる。保存療法にはさまざまなものがあるが、その効果を検証した報告がある⁹⁾。ここでは採択された497論文より抽出された103編の介入研究が系統的にレビューされている。その結果、運動療法を含めた33種類(4種類の手術療法を含む)の治療法が同定され、その効果量と科学的エビデンスのレベルに応じた勧告の強さが示されている。その一部を図に示す(図1)。これによると運動療法の効果は、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)の効果量とほぼ同等であることがわかる。尚、本論において用いる「効果量(effect size)」は、すべて、介入群と対照群の効果指標の平均値差を標準化した「標準化平均値差(standardized mean difference :SMD)」である¹⁰⁾。これによっていかなる介入とも比較が可能となる。効果量の目安は、0.2は比較的小さい、0.5が中等度、0.8以上は大きいとされる⁹⁾。

膝OAに対する運動療法の効果についての報告は、コクラン・ライブラリーに納められたFransenら¹¹⁾のシステマティックレビューが最も有名である(その内容については、市橋ら¹²⁾が詳細に報告しているので参照

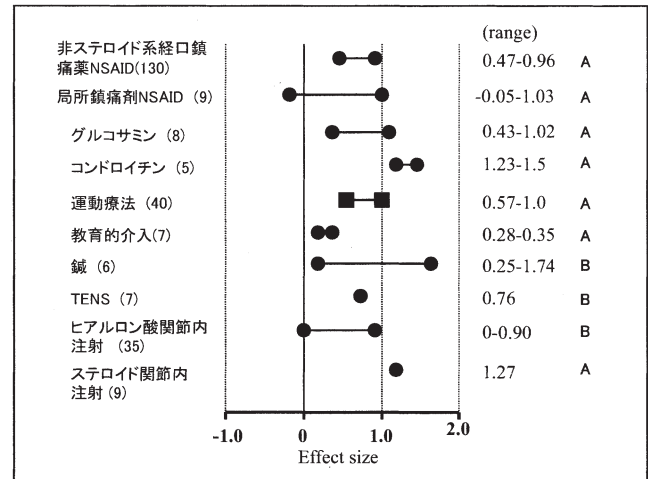


図1 膝OAに対する保存療法の効果

EULAR Recommendations (2003) に示された保存療法の効果量(effect size)から、筆者がいくつか選びグラフ化した。()は論文数。右のA,Bは勧告の強さを示す。運動療法の効果はほぼ鎮痛薬の効果と等しいことが分かる。なお、ここに示された効果量は統合されたものではないことに注意。

されたい)。彼らは1966年1月から2002年12月までの論文から、最終的に17論文を採択し検討を行なっている。BellamyらによるWestern Ontario and McMaster Universities OA Index (WOMAC)¹³⁾の「痛み得点」、および「機能得点」を指標とし、総対象数2562人(平均年齢60歳-73歳)で、「痛み」「機能」ともに明らかな効果があると結論付けている(図2, 3)。統合された効果量は、痛み得点0.39、機能得点0.31であった。さらに、運動介入の形態ごとに効果量を統合した結果、「痛み」についての効果量は、「個別型」で0.52、「教室型」で0.47、「自宅型」で0.28、「機能」の効果量が「個別型」で0.39、「教室型」で0.32、「自宅型」で0.27であったと報告されており、いずれも有意な効果を認めているが、介入の形態によって効果量に差があることが示された(図4)。軽度から中等度の膝OAに対する運動療法のコンセンサスは、世界的にほぼ得られているといてよい状況にある。しかし、諸家が指摘している通り、対象者(重症度)の選択、禁忌、運動量の規定など、まだまだ不十分な点も残されている¹⁴⁾。

③国際的ガイドライン

こうしたエビデンスに基づいて作成された膝OAに対する治療ガイドラインにおいて、運動療法は保存療法の必須項目となっている(European League Against Rheumatism : EULAR⁹⁾、American Collage of Rheumatology : ARC¹⁵⁾)。また、運動療法についての勧告(recommendation)もいくつか出されている。ここでは、アメリカ老年医学会(American Geriatrics

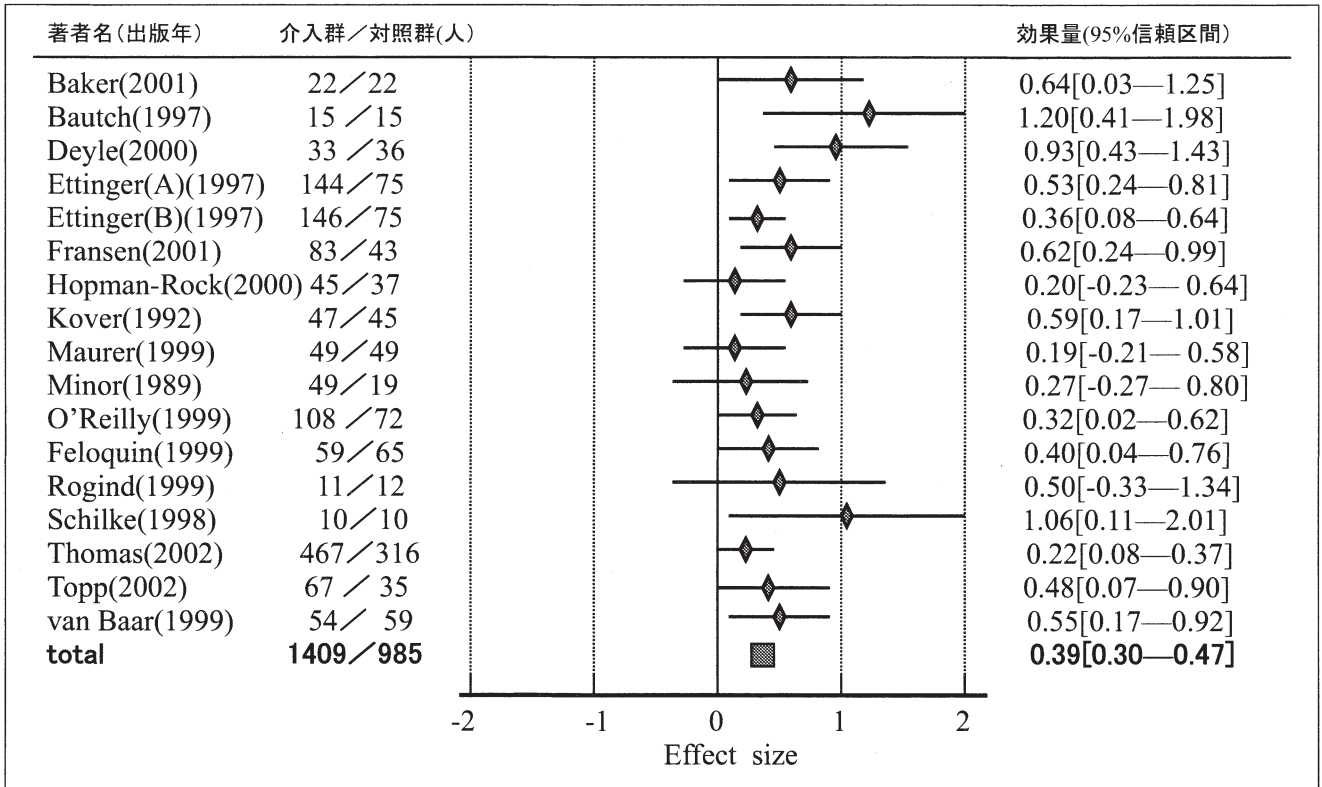


図2 運動療法のWOMAC“痛み得点”に対する効果

質の高いRCT17論文のWOMAC痛み得点の効果量と、統合した効果量を示す。尚、WOMACの原法は低い得点ほど軽症を示すため、効果量は負の値となる。他の文献とあわせるため、ここでは正負を逆にして示してある。Fransen('03)より一部改変。

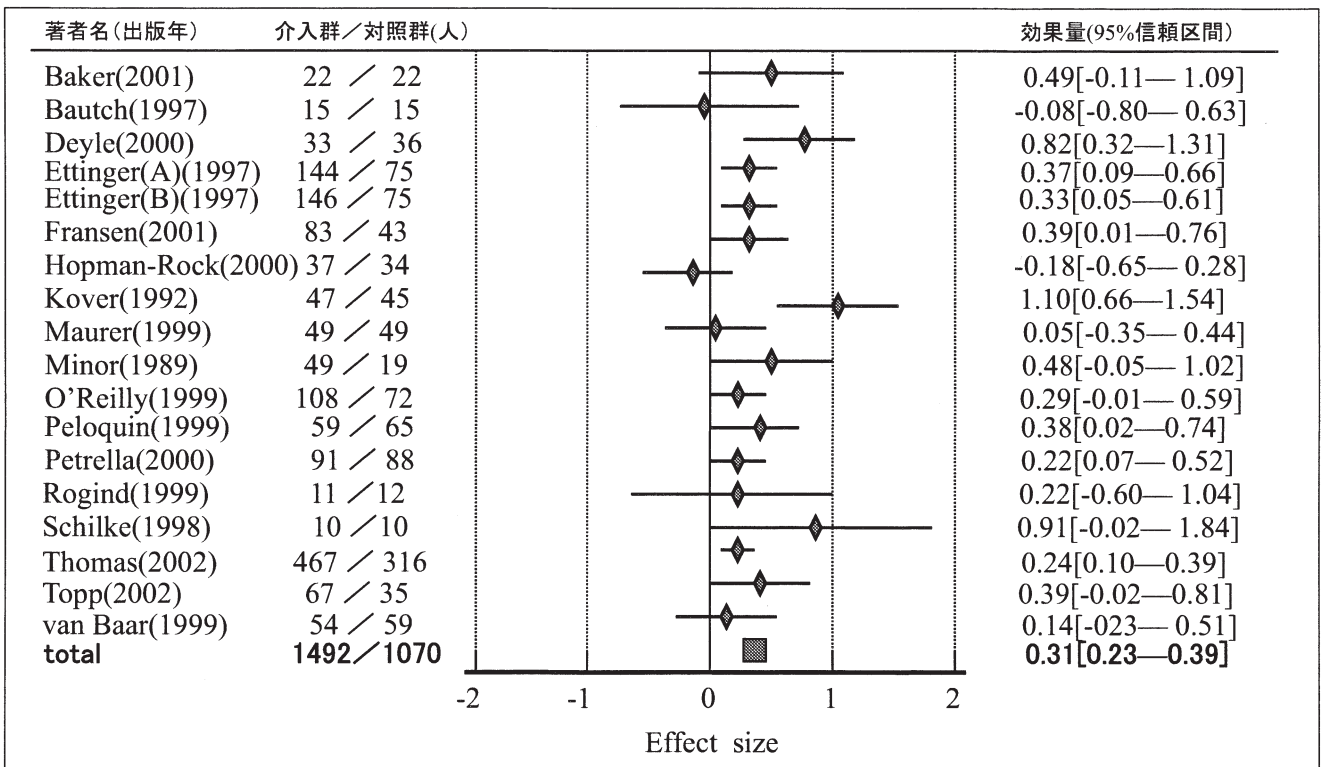


図3 運動療法のWOMAC“機能”得点に対する効果

質の高いRCT17論文のWOMAC機能得点の効果量と、統合した効果量を示す。効果量は正負を逆にして示してある。Fransen('03)より一部改変。

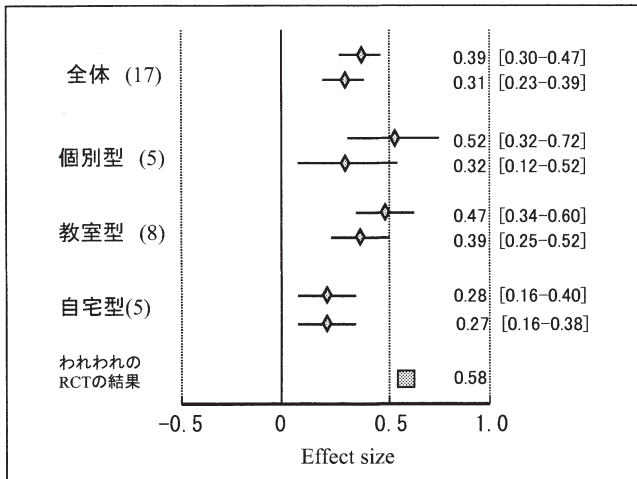


図4 介入方法の違いによる運動療法の効果量の比較

Fransenら('03)によるメタ・アナリシス(n=2562)の結果と、われわれのRCTの結果を示す。自宅型でやや効果量が小さい。また、われわれの結果は(痛み得点のみ)中等度で、ほぼ個別型、教室型と同程度あることがわかる。上段: WOMAC痛み得点、下段: WOMAC機能得点()内は論文数

表1 膝OAの運動療法に関するAGSの勧告(2001)

I. 柔軟性運動 *大原則はACSMの運動処方則る
・静的柔軟性運動

痛みが少なければ毎日行う/運動前に暖める/ストレッチ前にリラックスする/動きはゆっくり、やや抵抗を感じる範囲で/最終域で10~30sec保持/痛みや関節の炎症があるときは避ける。

II. 筋力強化運動

・等尺性筋力強化運動

全身の主な筋を対象に/強度: 低負荷、最大収縮の30%から、徐々に75%まで/量: 6sec保持、はじめは1筋1回~徐々に各筋8~10回まで/息をつめず、20secづつ休憩を入れる/10sec超える収縮は血圧を上げるので避ける/頻度: 炎症期は1日2回、徐々に5~10回/dayまで/徐々に関節角度を変えたり、抵抗を増やしていく。

・等張性筋力強化運動

8~10種目の抵抗運動
 強度: 1RMの40%。最大で80%まで。
 量: 1セット4~6回、筋疲労は避ける/息をつめず、20secづつ休憩を入れる。
 頻度: 週に2回まで/徐々に強度(週に5~10%↑)、量を増やしていく。

III. 有酸素運動

種目: 自転車、水泳、低負荷のエアロビクス(歩行、ダンス、太極拳など)、道具を使ったもの(トレッドミル、ローイングマシン)など。水中歩行は特に推奨される。/強度: 低~中等度、①Hmmax50~75%②RPE10~13③talk test(プレスが短縮しない)量: 最低1日20~30min(1回5min以上4、5回に分けても可)。/頻度: 最低週3日、しかし週4日まで/漸増: 週に2.5%強度、量を上げる/活動が多すぎないように注意

AGS: American Geriatrics Society ACSM: American College of Sport Medicine American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis ('01)より一部改変。

表2 膝OAの運動療法に関するMOVE consensus ('05) - Evidence Basedな10の勧告

- 筋力強化と有酸素運動は、膝および股関節OA患者の痛みを軽減し、身体機能と健康状態を改善することができる。(1B/A)
- 股関節・膝関節OAに対する筋力強化と有酸素運動の運動処方にたいして、“禁忌”に関するevidenceがほとんどない。(4/C)
- 全身的運動と局所的運動の“運動処方”は、股関節・膝関節OAのマネージメントの基本で、中核である。(4/D)
- 運動療法は、患者の個性性を重視すべきである(年齢、合併症、身体活動量など)。(4/D)
- 運動プログラムが成功するためには、身体活動量を増やすようなライフスタイル改善のための教育、指導が含まれるべきである。(1B/A)
- グループ体操、自宅体操は同程度の効果がある。患者の好みを考慮すべきである。(1A/A)
- アドヒレンスは長期的な運動効果の、重要な予測因子である。(4/D)
- アドヒレンスを改善、維持するための方策を講じるべきである(例: 長期的なモニタリング、運動への家族や配偶者の参加など)。(1B/A)
- 運動の効果はレントゲン所見の重症度とは独立している。(4/ 勧告に足るエビデンスなし)
- 運動による筋力、固有感覚の改善は、OAの進行を遅らせる。(4/D)

()内はエビデンスの強さと勧告の強さを示す。E.Roddyら('05)より筆者訳

Society :AGS¹⁶⁾ のものと、E.Roddyらによる「MOVE consensus」¹⁷⁾を紹介する(表1, 2)

④本邦におけるエビデンス

本邦における膝OAに対する運動療法のエビデンスの現状であるが、黒澤らのグループが積極的に研究を進めており、多くの論文が出されている^{14,18-22)}。さらに日本整形外科学会を中心とし、日本運動器リハビリテーション学会、日本臨床整形外科学会の3学会共同プロジェクトによるSystematic review²³⁾、新たな効果指標(Japanese Knee Osteoarthritis Measure: JKOM)の開発²⁴⁾、下肢伸展挙上運動(Straight Leg Rising: SLR)単一種目の運動による効果検証(RCT)^{25, 26)}、そしてガイドライン作成作業が進められている²⁷⁾。他施設間RCTによるSLRによる運動療法の効果検証は、本邦ではじめてのエビデンスとして、また単一種目による運動療法の効果を報告した研究として注目されていると

ころである。

このほか、早稲田大学(鳥居らのグループ)のRCT研究が進行中であり、結果が待たれる^{28, 29)}。

Ⅲ. 膝OAを持つ地域自立高齢者を対象としたRCT

われわれは、2003年より、武蔵野市の委託を受け、膝OAのための運動を中心とするプログラム(「軽やか若ひざ体操教室」)を開発し、運動疫学的手法を用いてその効果を検証してきた(武蔵野プロジェクト)。

はじめにパイロット・スタディーとして1ヶ月の短期、集中的介入の効果を検証した(2003年)。プログラムは、先に示したAGSの勧告を参考に作成、1回約90分で、毎週3回、4週間、計12回の教室を行なった。デザインは単一集団の観察-比較研究で、短期の介入ながら、痛みの改善、膝伸展筋力の改善が認められた(詳細は論文を参照されたい)^{30, 31)}。

これらの結果を受け、2004年にRCTを計画、実施した。その結果は、2005年の日本理学療法士学会にて報告している^{32, 33)}。以下、このRCTの概略について述べる³⁴⁾。

1. 対象

対象者の採択基準は①武蔵野市に在住する60歳以上の自立在宅高齢者②日本整形外科学会膝疾患治療成績判定基準(以下日整会スコア)にひとつでも該当項目がある者③レントゲン所見より医師により変形性膝関節症と診断された者である。除外基準は①理学療法士による膝関節評価(発赤、膝蓋跳動、腫脹、熱感、アライメント、関節不安定性)が重症な者②総合的な観点から、医師が教室への参加を適当でない判断した者およびOA以外の疾患を有する者③全日程に参加できない者である。

対象者の募集は、市の広報、地域体操プログラムの参加者への声かけ、チラシの配布などの媒体を通して行い、電話にて受け付けた。また、電話での受付の際、日本整形外科学会膝OA治療成績判定基準(以下JOAスコア)4項目の聞き取りを行なった。研究デザインはsingle blindによるRCTで、対照群には3ヶ月の介入後、まったく同じプログラムによる3ヶ月の介入を行なった(cross-over design)。対象者の割付は、準WOMAC得点により層化したブロックランダム割付により介入群と対照群、各44名ずつに分けた。尚、対象者には研究の目的と内容、利益とリスク、個人情報保護、および参加の拒否と撤回について説明を行い、参加合意に対して自筆の署名を得た。また、本研究は日本疫学会倫理委員会の承認を得て行われた(登録番号04001)。

2. 効果指標

膝OAに対する治療的介入の効果指標として、BellamyらによるWOMAC¹⁸⁾が世界的に広く用いられている。しかし、WOMACの正式な日本語版はなく、われわれは橋本らによるWOMACに準じた日本語版膝機能評価表^{35, 36)}(以下準WOMAC)を採用した(準WOMACの特徴については羽生らの論文³⁷⁾に詳しく紹介されているので参照されたい)。尚、橋本らはこの新しい評価表をTKRの患者に用い、信頼性と妥当性の検証を行なっている³⁵⁾。しかし膝OA患者についての信頼性・妥当性の報告はない。そこでわれわれは研究に先立ち、準WOMAC得点の膝OA患者における信頼性と妥当性を確認した(再現性の級内相関は痛み左右合計0.73、身体機能0.84。JOAスコアとの相関はPearsonの相関係数 $r=0.34$ 、 $P<0.01$)。

統計解析は、反復測定のある二元配置分散分析(時点数 $2 \times$ 群数 2)を用い、時点と群の間の交互作用を検定した。

3. プログラム

プログラムは教室型で、AGSの勧告を参考とした2003年のプログラムを一部改変して用いた。教室1回の学習時間は約90分、介入期間は3ヶ月間とし、最初の1ヶ月間は週1回、残りの2ヶ月間は2週間に1回で、計8回の教室を開催した。

教室での運動のほか、参加者には自宅で毎日体操するように指導した。自宅での体操は教室で行なっている体操をすべて行なうよう指示した。自宅での体操の実施状況は「体操日記」によりセルフ・モニタリングを行うよう指導した上、毎回の教室で理学療法士による「個別指導」の時間を設け、体操実施状況の確認、運動量の調節、その他のアドバイスなど通して動機付けを行なった。さらに毎回の教室で、「膝痛との上手な付き合い方」というタイトルで短いレクチャーを行い、痛みへの対処方法について学習する機会を設けた。

4. 結果

対象者は88名(男性12名; 平均年齢 77.8 ± 5.4 歳、女性76名; 平均年齢 73.2 ± 5.3 歳)で、X線学的評価(腰野³⁸⁾)の結果は、グレード1が13名、2が49名、3が19名、4が5名、5が2名で、比較的軽症例が多かった。最終的な解析対象者は介入群36名、対照群39名で、追跡率は85.2%であった。介入群において3ヶ月の教室での継続率は87.8%で、教室への平均参加率は84.1%と高値であった。ベースライン時、準WOMAC痛み得点(左右合計200点)は介入群 154.6 ± 26.4 点、対照群 155.1 ± 21.1 点で両群間に有意差はなかった。介入後、介入群 169.6 ± 27.2 点、対照群 157.1 ± 24.6

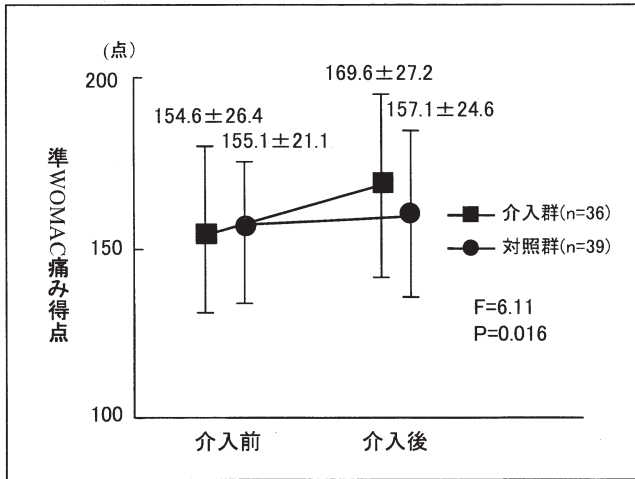


図5 準WOMAC痛み得点の介入効果

われわれが行なったRCTの結果を示す。準WOMAC痛み得点(左右合計で200点満点)は、二元配置分散分析(時点数2×群数2)の結果、有意な交互作用を認め介入効果が示された。効果量(SMD)は0.58であった。

点で、時間と群の2要因に有意な交互作用を認めた(F=6.11,P=0.016)(図5)。効果量(SMD)は0.58であった。準WOMAC機能得点(100点)は、介入群74.4±17.0点、対照群73.2±20.0点、介入後は介入群84.5±14.5点、対照群78.2±16.9点で、時間と群の2要因に有意な交互作用は認めなかった(F=2.05,P=0.157)(図6)。以上のことより、われわれのプログラムは、膝OAを持つ地域自立高齢者の膝関節の痛み軽減に効果があったことが示された。

つづいて2次解析として、体操日記のデータを元に自宅での運動量を数値化し、自宅での運動量と準WOMAC得点の改善量との「量-反応関係」を分析した。その結果、2変数の間に有意な正の相関が認められた(n=65,r=0.343,P<0.01)³⁹⁾。さらに膝の状態が悪いものほど運動による改善効果が大きい傾向が認められたため、準WOMAC得点が平均値より低い群を「重症群」(n=32)とし、「量-反応関係」を解析したところ有意な相関を認めた(r=0.450,P<0.01)(図7)。この重症群における直線回帰式から、準WOMAC得点改善率がゼロとなるポイントを「痛みの改善が得られる最低の自宅体操の実施率(最小有効実施率)」として体操実施率を算出した結果、約35%という値を得た³⁹⁾。

IV. 考察

1) 対象者の criteria

Sharmaら⁴⁰⁾は、疫学研究におけるOAのcriteriaについて、レントゲン所見と臨床症状併用が必要であると述べている。これまで報告されているRCTの対象者は、膝の痛みの有無など臨床症状のみとしているもの

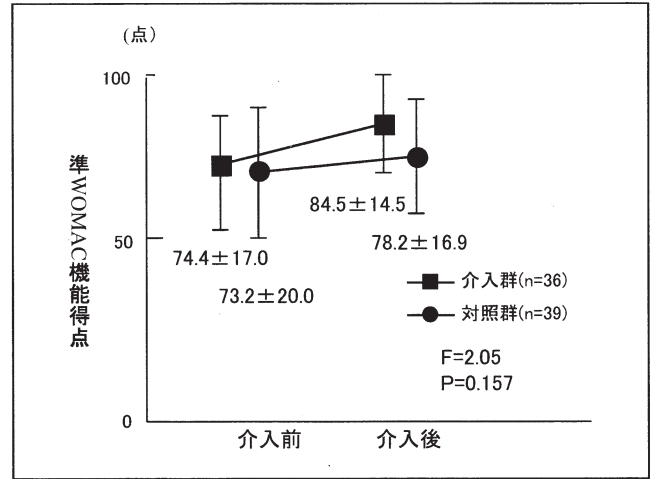


図6 準WOMAC機能得点の介入効果

準WOMAC機能得点(100点満点)は、二元配置分散分析(時点数2×群数2)の結果、有意な交互作用を認めなかった。

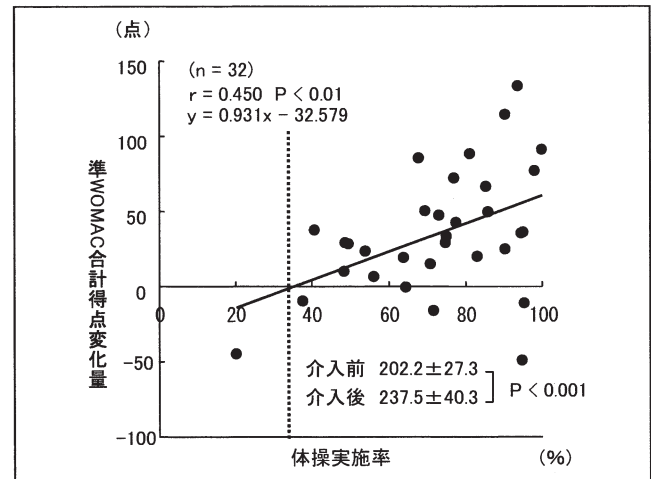


図7 重症群での体操実施率と準WOMACの変化量との関係
体操実施率と準WOMAC合計得点の変化量との間に有意な相関が認められ、暴露量と改善量との間に量・反応関係が認められた。図に重症群のみ(n=32)の結果を示す。回帰直線より、改善が望まれる最低の体操実施率は約35%であった。(北畠ら'06より)

^{41, 42)}、臨床症状に加えレントゲン上の変形があるもの⁴³⁻⁴⁶⁾、などがあるが、ほとんどの報告はACRのcriteria(Altmanら⁴⁷⁾)を用いている⁴⁸⁻⁵³⁾(邦訳は岩谷⁵⁵⁾参照)。われわれは自覚症状を日整会スコアの4つの項目を用い、その該当者を「臨床的OA」とした上で、同時にレントゲン上でなんらかの変形を有するものを対象とした。膝OAにおいては、レントゲン所見と臨床症状は必ずしも合致しないことはよく知られており、レントゲン所見のみからOAと判断すべきではないと考える。

2) 重症度と効果

RCT対象者のレントゲン重症度を記載している文献は少ない^{41, 44, 45, 51, 54}。報告されているものは全てKellgren Lawrenceスケール(以下K/Lスケール)を用いている(0~IVの5段階で0は正常、IVが重症)⁵⁵。

重症度と運動療法の効果については、軽症例で介入効果が大きくなる傾向があるとする報告が多い^{21, 53}。そんな中、黒澤ら²¹は、関節裂隙が少なくとも1mm以上残存していることを運動療法適応の基準として示した上で、関節裂隙が消失したような重度変形(K/Lスケール4および5)でも、35%が運動療法の有効性を維持していたことから、重度でOA末期の患者に対しても運動療法を試みる価値はあると述べている。また、Rogindら⁴⁸は、より重度な膝OA患者(K/Lスケール3以上)を対象に運動プログラムの効果を検証しているが、3ヶ月の教室参加率が77.9%、痛み、筋力、歩行速度などに介入効果を認め、重症例でも体操プログラムの実行可能性は高いとしている。運動療法は必ずしも軽症例が適応とは限らないことを示唆している。

われわれは、今回、レントゲンの重症度を、国内では比較的良好に用いられる腰野式(横浜市大式)グレード³⁸)を用いて決定した。その結果、対象者の重症度はグレード1, 2が75名中62名(82.7%)と比較的軽症例が多かった。反面、グレード4, 5の重症例も少数(7名、9.3%)含まれていた。介入の結果、効果量(SMD)は0.58でFransenらの報告とほぼ同程度の効果量であり、妥当な値であったと考えられる(図4)。重症度と介入効果の関係を見てみると、ベースラインにおいて準WOMAC得点の低い重症群の方が、運動介入の効果が大きい傾向を認め、先行研究の結果と異なるものであった。これは対象のほとんどが軽症例であり、軽症例では介入効果に「天井効果」があったためと推測される。今後、より広い重症度の患者を対象とし、重症度別の効果量の検証を行ない、適応となる重症度とそれに見合った運動プログラムの開発が必要であろう。

3) 対象者の募集方法

対象者の募集(リクルート)の方法は、病院の外來患者や地域の開業医からの紹介^{41, 42, 46, 48-50, 56}、電話によるもの⁴¹、TVや新聞などのメディアを使ったもの⁵²、ダイレクトメール⁴⁴、あるいは地域の高齢者団体などから募ったもの^{43, 45, 54}などがあり、これらの方法をいくつか併用したものが多く報告されている。Maurerら⁵⁷は、こうした膝OAの介入研究における対象者の募集方法について、地域の開業医からの紹介がもっとも効率的で、確実であると結論付けている。このほか新聞での募集のほうが手間、費用面でより効率

的であるとする報告や⁵⁸、PTによる募集と新聞による募集で、介入効果、アドヒアランスとも2群に明らかな差を認めなかったという報告がある⁵⁹。いずれの報告でも、実際的には開業医からの紹介と、メディアを使った募集の併用が望ましいと結論付けられている。

われわれの今回の研究は、市の委託によるもので、対象者の募集は全面的に市の協力で行なっている。市報や、地域の健康教室に声かけをし、参加を希望したものを対象としている。したがって、対象者には、地域の健康体操等に参加している者なども含んでおり、比較的軽症で、基本的に運動や健康活動に関心の高い者に偏り、選択のバイアスが入っている可能性は否定できない。サンプルとして「地域在宅高齢者」の代表性には問題が残る。地域介入の一つの限界であろうと思われる。今後、教室に積極的に参加しようとならない真に不活動な高齢者をいかに拾い上げるか、地域開業医の協力などを含めた工夫が必要である。

4) 運動種目

今回のわれわれのプログラムは、AGSの勧告に従ったもので、筋力強化、柔軟性、および有酸素運動を一部含んだ包括的なトレーニングプログラムである。

これまで報告されているRCTのプログラムには、筋力強化運動のみもの^{42, 45, 46, 50, 53, 56}、有酸素運動(歩行)のみもの⁴³、筋力強化と柔軟性運動、バランス運動、有酸素運動を組み合わせた包括的なもの^{48, 49, 51, 52}などがある。この他筋力強化のうち、静的訓練と動的訓練を比較した報告⁵³、筋力強化と有酸素運動の効果を比較した報告⁴⁴、あるいは個別訓練と集団訓練の効果を比較した報告⁵⁴など、プログラムによる効果の違いを検討したRCTが報告されている。いずれの報告でもあきらかな効果が報告されており、特に運動モダリティーによる効果の差は見出されていない(これら運動療法の内容については、黒澤²²、市橋ら^{12, 60}、坂上⁶¹の総説を参照)。Roddyら⁶²のシステムティックレビューの結果では、有酸素トレーニング(歩行)による効果量は、「痛み」で0.52(0.34-0.70)(n=449)、「機能」で0.46(0.25-0.67)(n=385)であったのに対し、大腿四頭筋の筋力強化による効果量は、「痛み」で0.32(0.23-0.42)、「機能」で0.32(0.23-0.41)(いずれもn=2004)であった。有酸素トレーニングの論文数が少ない(痛みで4編、機能で2編)という限界はあるが、CKC(Closed Kinetic Chain)トレーニングの方が、効果量が大きい傾向が見られている。関節軟骨には血管がなく、その栄養は、もっぱら関節液から拡散によって吸収されている。この拡散を促すためには荷重と荷

重からの開放というポンプ作用が重要であるといわれている⁶³⁾。また、静的な負荷より、間歇的な負荷のほうが軟骨再生を促すことも確認されており^{64, 65)}、歩行などの間歇的に過重負荷のかかるCKCでのトレーニングも必要であろうと考えられる。また、OKCは膝のメカニカルストレスを高めるという報告もあり^{66, 67)}、今後、CKCトレーニングを積極的に導入する必要がある。また、laxityのあるOA患者に対しての筋力強化はむしろOAの進行を促進するという報告⁶⁸⁾や、外傷歴や肥満のある者では運動は膝OAの危険因子となることが分かっており^{69, 70)}、個人個人の状態にあった個別プログラムが必要であろう。

5) 暴露量：運動強度と介入期間

運動強度については、Brosseauら⁷¹⁾によるシステマティック・レビューがある(Mangioneら⁷²⁾によるRCT、一論文のみ)。その結果によると、高強度(70%HRR)と低強度(40%HRR)の運動負荷による、10週間エルゴメーターでの運動介入で、両群とも痛みの改善、有酸素能の改善、歩行距離の改善がみられ、いずれの効果量とも両群間に差は認められなかったと報告されている。一方、Thorstensonら⁷³⁾は、高強度($\geq 60\%HR_{max}$)の運動介入によるRCTを行った結果、膝の痛みにたいして効果がなかったと報告している。多くのガイドラインの推奨するとおり、運動強度は中等度以下が望ましいと考えられる。

介入期間は、これまでのRCTの報告を見ると、4週⁵¹⁾、6週⁵²⁾、8週^{43, 45, 50, 54, 55)}、12週⁴⁹⁾もしくは3ヶ月⁶⁹⁾、16週⁵³⁾もしくは4ヵ月⁴⁶⁾、6ヵ月⁴¹⁾、18ヵ月⁴⁴⁾さらに2年間⁴²⁾とさまざまである。しかし、いずれの報告も、痛みや身体機能に対して効果があったとしており、最適な介入期間の同定はできていないのが現状である。

われわれは今回、暴露量(運動実施量)と介入効果の「量-反応関係」を明らかにした。

「量-反応関係」の報告は少ない。Thomasら⁴²⁾は、自宅中心の体操プログラムの効果を報告。その中で、自宅体操の実施率を3段階に分けて解析を行った結果、痛みの改善の効果量がそれぞれ0.16, 0.34, 0.42と、実施率との間に「量-反応関係」があったと報告している。「量-反応関係」は運動介入の効果をより強く証明するものである。われわれの結果は、体操実施量と痛みの改善量との関係が、性、年齢、介入前の疼痛の程度などを調整してなお有意に認められており、今回のプログラムの有用性をより強固に根拠付けるエビデンスであると考えられる。さらに、われわれのプログラムにおいて自宅体操の最小有効実施率は35%であるという

値を得た。今回自宅体操プログラムは教室で行なっている体操をすべて毎日実施するよう指示しており、自宅体操の分量としては多目であった。さきの35%(おおむね3分の1)という数値から考えると、今後、自宅体操の種目は多くても5種目程度にするべきであろうと考えている。今後、自宅体操も含めもっとも効率的で、安全性の高い暴露量の同定が必要である。

6) 運動以外のプログラム

われわれは、学習支援プログラム(講話、教材、個別相談など)、物理療法プログラムの併用やグループダイナミズムを利用したゲーム性のある種目を取り入れるなどプログラムに工夫を加えた。その結果、3ヶ月の教室で、最終的な継続率は87.8%、教室への平均参加率は84.1%と高値であり、自宅体操の実施率も全体平均で71.6%とアドヒアランスは高く、本プログラムの有用性が示された。

教室型のプログラムにおいて教育的アプローチを併用している報告も多い^{41, 43, 52)}。すでにLorigら⁷⁴⁾のOA患者のためのプログラム(Arthritis Self Management Program: ASMP)の教育効果や、Keefeら⁷⁵⁾の痛みへの対処法(coping skill training)の効果などが報告されており、十分なエビデンスが得られている。これらのアプローチは、単独では効果量が小さく、統計的に有意な効果が証明されていない報告もある⁷⁶⁾が、臨床的重要性は認められており、種々のガイドラインにおいて必須項目とされている¹⁵⁾。運動療法や他のプログラムとの併用が望ましいと考えられる。ことに膝OAは加齢現象を背景とし完治は難しく、慢性的な経過をたどる疾患であり、痛みへの対処方法(セルフマネジメント)の教育は重要であろうと考える。

このほか、痛みへのアプローチの中で物理療法は非薬物的治療として重要である。理学療法単独での効果(超音波、TENS、寒冷療法など)の報告もいくつかある⁷⁷⁾が、運動療法との併用で効果が大きかったという報告がある。Deyleら⁵¹⁾は、理学療法士によるmanual therapyと運動療法の併用により、大きな効果(痛みが60%改善)が得られたと報告し、その効果は1年後にも持続していたとして運動療法との併用が望ましいと述べている。Huangら⁷⁸⁾は、超音波療法と運動療法の併用の効果を報告している。運動療法群、併用群ともに、筋力、痛みの有意な改善があったが、併用群でのみ関節可動域に改善がみられ、併用群の方が痛み、筋力とも改善量が大きかったと報告しており、併用の効果が大きいことを示唆している。なんらかの形で、物理療法的介入をプログラムに組み込む工夫が望ましいと考える。

VI. おわりに

膝OAに対する運動療法の効果についてレビューし、われわれの行ったRCTを報告した。

すでに、膝OAに対する運動療法の効果については十分なエビデンスが得られている。その効果量は決して大きくはない(中等度)ものの、鎮痛薬(NSAID)と同等である。また、介入の方法(教室型、個別型、自宅型など)によりわずかに効果量に差があることが明らかにされている。

われわれは効果指標として、WOMACに準じた新しい指標(準WOMAC)を用いた。その結果、改善効果が明らかに示された。その効果量は0.58で、先行文献とほぼ同等であった。さらに運動実施量と準WOMAC得点改善量との間に「量-反応関係」が認められた。本研究の成果は日本における運動介入研究のエビデンスを追加したことにあると考えられる。われわれが行なったRCTの限界として以下の5点が挙げられる。①サンプルサイズが小さい②盲検化の問題(検者の盲検化ができていない)、③代表性(あるいはsampling bias)の問題(限られた地域で、希望者のみを募っている)、④介入期間が短く長期の予防効果を検証できない、⑤プログラムの内容そのものについては議論できない(あくまで今回の包括的プログラムの効果でしかない、運動療法の効果のメカニズムは不明)。今後、重症度別介入効果の検討、運動量、プログラム内容、禁忌などについてのエビデンス作りの他、高齢者において不活動が膝OAの進展に与える影響の長期効果の追跡調査や運動介入の長期効果などでの研究が必要である。

RCTは、研究計画段階で対象を明確にし(取り入れ基準と除外基準の明確化)、的確にその対象者を集めること、信頼性・妥当性の保障されている指標を採用すること、そして実施段階で十分な介入暴露量を保ち、中断者を減らすことが重要である。介入実施前の十分な計画と準備が必要である。

【文 献】

- 1) 日本疫学会編：疫学—基礎から学ぶために。東京、南江堂、pp42-43, 1996.
- 2) 小沢利男、上島弘嗣、大橋靖雄編：循環器疾患コホート研究の手引き。東京、メディカルビュー社、pp18-19, 2006.
- 3) 日本運動疫学研究会編：運動疫学セミナーテキストより、2006。尚、日本運動疫学研究会についてはホームページ：<http://jaee.umin.jp/>参照。
- 4) 黒澤尚編：整形外科治療におけるエビデンス—各

種治療法のレビューと私の治療法—、編集にあたって。整・災外49(5), 2006.

- 5) Smidt N, de Vet HC, Bouter LM, Dekker J, Arendzen JH, de Bie RA, Bierma-Zeinstra SM, Helders PJ, Keus SH, Kwakkel G, Lenssen T, Oostendorp RA, Ostelo RW, Reijman M, Terwee CB, Theunissen C, Thomas S, van Baar ME, van 't Hul A, van Peppen RP, Verhagen A, van der Windt DA; Exercise Therapy Group. : Effectiveness of Exercise therapy: A best-evidence summary of systematic reviews. *Australian Journal of Physiotherapy*51:71-83, 2005.
- 6) Harris GR, Susman JL: Managing musculoskeletal complaints with rehabilitation therapy: Summary of the Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on musculoskeletal rehabilitation interventions. *J Family Practice* 51, 2002.
- 7) Philadelphia Panel: Philadelphia Panel evidence-based clinical practice guidelines on selected rehabilitation interventions. *Phys Ther*81: 1629-1733, 2001.
- 8) 池田浩、黒澤尚：効果が上がらない治療法の落とし穴。臨床リハ15:24-29, 2006.
- 9) Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kaklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. : EULAR recommendations 2003 : an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis : report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*62 :1145-1155, 2003.
- 10) 増井健一：ここからはじめるメタ・アナリシス。東京、真興交易出版、pp41-68, 2003.
- 11) Fransen M, McConnell S, Bell M.:Exercise for osteoarthritis of the hip or knee (Review).*Cochrane Database Syst Rev*, 2003.:CD004286.
- 12) 市橋則明、大橋光司、北潔：変形性膝関節症に対する運動療法。関節外科25(5):40-47, 2006.
- 13) Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. : Validation study of WOMAC: a Health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcome to antirhumatic drug therapy patients with osteoarthritis of the hip or knee.J

- Rheumatol 15: 1833-1840, 1988.
- 14) 黒澤尚：変形膝関節症に対する運動療法—われわれの方法と文献的考察. 臨床スポーツ医学 14:861-866, 1997.
 - 15) American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines : Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis & Rheumatology* 43 : 1905-1915, 2000.
 - 16) American Geriatrics Society Panel on Exercise and Osteoarthritis : Exercise prescription for older adults with osteoarthritis pain : Consensus practice recommendations. *JAGS* 49 : 808-823, 2001.
 - 17) Roddy E, Zhang W, Doherty M, Arden NK, Barlow J, Birrell F, Carr A, Chakravarty K, Dickson J, Hay E, Hosie G, Hurley M, Jordan KM, McCarthy C, McMurdo M, Mockett S, O'Reilly S, Peat G, Pendleton A, Richards S.: Evidence-based recommendation for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee-The MOVE consensus. *Rheumatol* 44 : 67-73, 2005.
 - 18) 桜庭景植、黒澤尚、太田晴康、池田浩：変形性膝関節症に対する運動療法の効果—とくにSLR訓練について. 臨床スポーツ医学 17:143-150, 2000.
 - 19) 黒澤尚：運動療法の重要性と研究の必要性. *Sportsmedicine* 42:13-15, 2002.
 - 20) 黒澤尚：変形性膝関節症に対するホームエクササイズによる保存療法. 日整会誌 79:793-805, 2005.
 - 21) 黒澤尚：変形膝関節症に対する大腿四頭筋訓練：外来初診患者の2年以上、最長7年間の経過. 臨床スポーツ医学 22:663-671, 2005.
 - 22) 黒澤尚：変形性膝関節症に対する運動療法の効果. 臨整外 41:739-747, 2006.
 - 23) 吉永勝訓：変形性膝関節症に対する運動療法. 整・災外 49:541-547, 2006.
 - 24) Akai M, Doi T, Fujino K, Iwaya T, Kurosawa H, Nasu T.: An Outcome Measure for Japanese People with Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol* 32:1524-1532, 2005.
 - 25) 黒澤尚、岩谷力、赤居正美、土肥徳秀、藤野圭司、那須耀夫、吉永勝訓：変形性膝関節症に対するSLR訓練の効果：多施設RCTの結果：日整会誌 79:S9, 2005
 - 26) 黒澤尚、池田浩、金勝乾、大澤亜紀、瀬戸宏明、高澤裕治：変形性膝関節症に対するホームエクササイズの中期結果. 日整会誌 80:S237, 2006
 - 27) 赤居正美：運動療法のエビデンスを求めて—3学会共同プロジェクトの動向. 整形外科 56:878-882, 2005.
 - 28) 内藤健二、鳥居俊、倉持梨恵子：股関節内転・外転筋力に注目した変形性膝関節症の運動療法. 別冊整形 42:132-137, 2002.
 - 29) 内藤健二、鳥居俊、倉持梨恵子、垣花渉、福林徹：変形性膝関節症患者に対する膝痛快全教室の効果—第2報—運動療法による介入効果の検討. 体力科学 54 (Suppl.):684, 2005.
 - 30) 諸角一記、種田行男、中村信義、佐藤慎一郎、山本巖、藤原孝之、鳥野大、杉本淳：在宅自立高齢者の膝関節痛および生活動作能力に関する運動介入の効果. 理学療法学 33 (3):126-132, 2006.
 - 31) 佐藤慎一郎、中村信義、塩澤伸一郎、諸角一記、種田行男：運動介入が膝関節痛を有する在宅自立高齢者の運動機能に及ぼす影響. 体力科学 55:413-420, 2006.
 - 32) 種田行男、諸角一記、中村信義、塩澤伸一郎、佐藤慎一郎、三浦久美子、北島義典、西朗夫、板倉正弥：変形性膝関節症を有する自立高齢者を対象とした運動介入による無作為化比較研究 研究デザインと介入プログラム. 理学療法学 32 (Suppl.2):66, 2005.
 - 33) 中村信義、諸角一記、佐藤慎一郎、塩澤伸一郎、三浦久美子、北島義典、西朗夫、板倉正弥、種田行男、：変形性膝関節症を有する自立高齢者を対象とした運動介入による無作為化比較研究(第2報) 膝痛に対する介入効果. 理学療法学 32 (Suppl.2):64, 2005.
 - 34) 種田行男、諸角一記、中村信義、北島義典、塩澤伸一郎、佐藤慎一郎、三浦久美子、西朗夫、板倉正弥：変形性膝関節症を有する高齢者を対象とした運動介入による地域保健プログラムの効果(無作為化比較試験による検討). 日本公衛誌 (印刷中).
 - 35) Hashimoto H, Hanyu T, Sledge CB, Lingard EA.: Validation of a Japanese patient-derived outcome scale assessing total knee arthroplasty : comparison with Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). *J Orthop Sci* 8:288-293, 2003.
 - 36) 橋本英樹、羽生忠正、Clement Sledge、Elizabeth Lingard：日本語版人工膝関節手術患者むけ機能評価尺度の開発—WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities)Osteoarthritis Indexとの比較. 日整会誌 77:22-23, 2003.
 - 37) 羽生忠正：リハにおけるアウトカム評価尺度 (9) WOAMC, Harris hip score. 臨床リハ 14:856-860,

- 2005.
- 38) 腰野富久：膝診療マニュアル(第5版)．東京，医歯薬出版．pp140-141, 2001.
- 39) 北畠義典、種田行男、中村信義、諸角一記、塩澤伸一郎、佐藤慎一郎、三浦久美子、西朗夫、板倉正弥：膝痛の軽減を目的とした地域リハビリテーションプログラムの開発－体操実施量と膝痛軽減量との因果関係について．体力研究104:3-16, 2006.
- 40) Sharma L, Kapoor D. : Epidemiology of osteoarthritis. Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Backwalter JA, Goldberg VM. (Ed.) Osteoarthritis (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp3-26, 2006.
- 41) O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M.: Effectiveness of home exercise on pain and disability from osteoarthritis of the knee : a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* 58: 15-19, 1999.
- 42) Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. : Home based exercise program for knee pain and knee osteoarthritis : randomized controlled trial. *BMJ* 325 : 752-757, 2002
- 43) Kovar PA, Allegrante JP, MacKenzie CR, Peterson MG, Gutin B, Charlson ME. : Supervised fitness walking in patients with osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 116:529-534, 1992.
- 44) Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, Shumaker S, Berry MJ, O'Toole M, Monu J, Craven T. : A randomized trial exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. *JAMA* 277:25-31, 1997.
- 45) Petrella RJ, Bartha C.: Home based exercise therapy for older patients with knee osteoarthritis :A randomized clinical trial. *J Rheumatol* 27: 2215-2221, 2000.
- 46) Baker KR, Nelson ME, Felson DT, Layne JE, Sarno R, Roubenoff R.: The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis : a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 28: 1655-1665, 2001.
- 47) Altman R. et al :Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis - classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 29: 1039-1049, 1986.
- 48) Røgind H, Bibow-Nielsen B, Jensen B, Møller HC, Frimodt-Møller H, Bliddal H. et al : The effects of a physical training program on patients with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 79:1421-1427, 1998.
- 49) van Baar ME, Dekker J, Oostendorp RA, Bijl D, Voorn TB, Lemmens JA, Bijlsma JW. :The effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee : a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 25 :2432-2439, 1998.
- 50) Maurer BT, Stern AG, Kinossian B, Cook KD, Schumacher HR Jr.: Osteoarthritis of the knee. Isokinetic Quadriceps exercise versus educational intervention. *Arch Phys Med Rehabil* 80:1293-1299, 1999.
- 51) Deyle GD, Henderson NE, Matekel RL, Ryder MG, Garber MB, Allison SC.: Effectiveness of manual physical therapy and exercise in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 132: 173-181, 2000.
- 52) Hopman-Rock M, Westhoff MH. : The effects of a health education and exercise program for older adults with osteoarthritis for the hip or knee. *J Rheumatol*, 27: 1947-1954, 2000.
- 53) Franssen M, Crosbie J, Edmonds J.: Physical therapy is effective for patients with osteoarthritis of the knee: A randomized controlled clinical trial. *J Rheumatol* 28:156-164, 2001.
- 54) Topp R, Woolley S, Hornyak J 3rd, Khuder S, Kahaleh B. : The effects of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil* 83: 1187-1195, 2002.
- 55) 岩谷力監修：変形性膝関節症の保存的治療ガイドブック．東京，メディカルビュー． pp22-23, 2006.
- 56) Schilke JM, Johnson GO, Housh TJ, O'dell JR. : Effect of muscle-strength training on the functional status of patients with osteoarthritis of the knee joint. *Nursing Res* 45 : 68-72, 1996.
- 57) Maurer BT, Moreno SI, Pickard AR, Wurst BE, Norden DK, Schumacher HR Jr.: A comparison of recruitment methods for an osteoarthritis exercise study. *Arthritis Car Res* 8 :161-166, 1995.
- 58) Davey R, Edwards SM, Cochrane T.: Recruitment strategies for a clinical trial of community-based water therapy for osteoarthritis. *Br J Gen Pract* 53 :315-317, 2003.

- 59) Veenhof C, Dekker J, Bijlsma JW, van den Ende CH.: Influence of variations recruitment strategies on the study population and outcome of a randomized controlled trial involving patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Care Res*53: 375-382, 2005.
- 60) 市橋則明、大畑光司、才藤栄一：変形性膝関節症に対する筋力トレーニング. *MB Med Rehab* 32 : 29-38, 2003.
- 61) 坂上昇：変形性膝関節症治療における理学療法のシステマティックレビュー. *理学療法*23:920-928, 2006.
- 62) Roddy E, Zhang W, Doherty M. : Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis*64: 544-548, 2005.
- 63) 鳥巢岳彦、国分正一編：関節軟骨. 標準整形外科学 (第9版). 東京, 医学書院. pp37-43, 2005.
- 64) Palmoski MJ, Brandt KD : Effects of static and cyclic compressive loading on articular cartilage plugs in vitro. *Arthritis Rheum*27: 675-681, 1984.
- 65) Parkkinen JJ, Lammi MJ, Karjalainen S, Laakkonen J, Hyvärinen E, Tiihonen A, Helminen HJ, Tammi M. : A mechanical apparatus with microprocessor controlled stress profile for cyclic compression of cultured articular cartilage explants. *J Biomech*22: 1285-1291, 1989.
- 66) Escamilla RF, Fleisig GS, Zheng N, Barrentine SW, Wilk KE, Andrews JR. : Biomechanics of the knee during closed kinetic chain and open kinetic chain. *Med Sci Sports Exerc*30: 556-569, 1998.
- 67) Lutz GE, Palmitier RA, An KN, Chao EY. : Comparison of tibiofemoral joint forces during open-kinetic-chain and closed-kinetic-chain exercise. *J Bone Joint Surg Am*75: 732-739, 1993.
- 68) Sharma L, Dunlop DD, Cahue S, Song J, Hayes KW. : Quadriceps strength and osteoarthritis progression in malalignment and lax knees. *Ann Int Med*15: 613-619, 2003.
- 69) Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, Levy D. : Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly : The Framingham Study. *Arthritis Rheum*40 : 728-733, 1997.
- 70) 大森豪、古賀良生：変形性膝関節症の疫学. *臨整外*42 : 7-14, 2007.
- 71) Brosseau L, MacLeay L, Robinson V, Wells G, Tugwell P.: Intensity of exercise for the treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. CD004259, 2003.
- 72) Mangione KK, McCully K, Gloviak A, Lefebvre I, Hofmann M, Craik R. : The effect of high-intensity and low intensity cycle ergometry in older adults with knee osteoarthritis. *J Gerontol*54A: M184-190, 1999.
- 73) Thorstensson CA, Roos EM, Petersson IF, Ekdahl C. : Six-week high-intensity exercise program for middle-aged patients with knee osteoarthritis : a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*6, 27, 2005.
- 74) Lorig KR, Ritter PL, Laurent DD, Fries JF. et al : Long-term randomized controlled trials of tailored-print and small-group arthritis self management interventions. *Medical Care*42:346-354, 2004.
- 75) Keefe FJ, Blumenthal J, Baucom D, Affleck G, Waugh R, Caldwell DS, Beaupre P, Kashikar-Zuck S, Wright K, Egert J, Lefebvre J. : Effect of spouse-assisted coping skills training and exercise training in patients with osteoarthritic knee pain : a randomized controlled study. *Pain*110 : 539-549, 2004.
- 76) Heuts PH, de Bie R, Drietelaar M, Aretz K, Hopman-Rock M, Bastiaenen CH, Metsemakers JF, van Weel C, van Schayck O.: Self-management in osteoarthritis of hip or knee : a randomized clinical trial in a primary healthcare setting. *J Rheumatol*. 32 : 543-549, 2005.
- 77) Stitik T, Hochberg MC. : Baseline Program. Moskowitz RW. Altman RD, Hochberg MC, Backwalter JA, Goldberg VM. (Ed.) *Osteoarthritis* (4th ed). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp257-265, 2006.
- 78) Huang MH, Lin YS, Lee CL, Yang RC. : Use of ultrasound to increase effectiveness of isokinetic exercise for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil*86: 1545-1551, 2005.

原 著

超音波による Wistar ラットにおけるフルオレセインの
経皮吸収促進効果の検討大野 善隆¹⁾, 木山 喬博¹⁾, 長谷川高明²⁾

キーワード: ソノフォレーシス・高周波数超音波・経皮吸収促進

緒 言

超音波は工業界や医療界で多用されており、理学療法領域でも物理療法の一手法である超音波療法に用いられている。超音波療法の効果として、温熱効果と機械的効果があるとされているが、後者に関しては「期待される」と記述されるに止まっている。また超音波の温熱作用に関する報告は多く紹介されているが超音波振動の一次作用である機械的作用に関する報告はあまり見られない。生体内での超音波の機械的作用を定量的、客観的に知る手段は多くないが、薬物の経皮吸収促進効果が期待され、報告されている¹⁾。そして、その利用方法はソノフォレーシスと呼ばれている。しかし、超音波の安全性と危険性、有効と無効の条件および作用機序が明確にされていないため、臨床応用へパラメーターの条件を明らかにする必要がある。

ソノフォレーシスの効果は4つの超音波パラメーター、周波数、強度、duty cycle (DC: パルス幅/パルス繰り返し周期)、投与時間によって決定される。特に、周波数の影響が大きく²⁾、低周波数超音波 (20kHz)

が高周波数超音波 (1MHz) より促進したという報告がある³⁾。そのため、低周波数 (100kHz 以下) 超音波を用いた研究が多くなされている^{3, 4, 5, 6)}。また、前述のように超音波パラメーターは多く存在するが、これらのパラメーターから算出されるものに超音波エネルギー密度があり、超音波エネルギー密度 (J/cm²) = 超音波強度 (W/cm²) × 照射時間 (second) × DC という式で求められる。低周波数超音波において、経皮吸収を促進させるには 900J/cm² 以上の超音波エネルギー密度が必要であるという報告がある⁷⁾。そして、低周波数超音波は、高分子量薬物の皮膚透過性を促進し^{4, 5, 6, 7)}、その効果には、キャビテーションの関与が推測されている⁸⁾。さらに、安全性に関する研究もなされてきている^{3, 9, 10)}。しかしながら、低周波数超音波は皮膚における超音波吸収率が低いため、体内に透過する超音波エネルギー量が多くなり、影響を及ぼす危険性がある。皮膚への安全性は評価されつつあるが、体内への安全性は確認されていない。

一方、高周波数超音波 (500kHz 以上) は皮膚における超音波吸収率が高いため、エネルギーの大部分を皮膚で吸収させることができ、体内への影響を抑え、経皮吸収を促進できると考えられる。また、現在、臨床で使用している治療用超音波機器 (1MHz 等) を利用でき、実用的である。これまで、高周波数超音波 (16MHz) の照射によってサリチル酸の経皮吸収が促進したという報告^{11, 12)} や、高周波数域内では周波数に比例して経皮吸収促進効果が大きくなるという報告¹²⁾ がある。しかし、周波数以外の超音波パラメーターと薬物の経皮吸収量との関連性を調べたものはない。また、高周波数超音波は生体へ温熱作用と機械的作用を及ぼすが、経皮吸収促進効果へのこれらの作用機序も明確に

1) 名古屋大学大学院医学系研究科リハビリテーション療法学専攻

Yoshitaka OHNO, MS, RPT

Program in Physical and Occupational Therapy, Graduate School of Medicine, Nagoya University

(〒440-8511 愛知県豊橋市牛川町松下20-1

豊橋創造大学リハビリテーション学部)

TEL: 050-2017-2281

FAX: 0532-55-0803

E-mail: yohno@sozo.jp

2) 愛知医科大学病院薬剤部

(受付日 2007年10月15日/受理日 2008年2月6日)

なっていない。

以上より、本研究では、Wistarラットにおいて、高周波数超音波の照射条件と薬物の経皮吸収量との関連性、また、生体への超音波の機械的振動作用の有無とその影響を検討することを目的とした。

対象および方法

今回の実験はすべて名古屋大学が定める動物実験指針に基づき、名古屋大学医学部動物実験倫理委員会の許可を得て行った。実験動物には、8週齢のWistar系雄性ラット39匹(体重; 240~260g)を用いた。

1. 実験手順

実験1: 高周波数超音波照射によるラット腹部の皮膚における薬物の経皮吸収促進効果

高周波数超音波照射によるラット腹部の皮膚における薬物の経皮吸収促進効果を検討した。照射条件は、市販されている超音波治療器で設定可能な高周波数域である1MHzに、さらに、超音波エネルギージュール密度が低周波数超音波において経皮吸収促進効果が認められた900J/cm²となるように設定した⁷⁾。ラット13匹を用い、これらを実験的に対照群(n=8)と周波数1MHz、強度1W/cm²、照射時間30分間、DC 0.5(超音波エネルギージュール密度900J/cm²)の超音波を照射する群(以下、US1群; n=5)に振り分けた。

実験2: 超音波照射による経皮吸収促進効果と超音波エネルギージュール密度

高周波数超音波照射による経皮吸収促進効果と超音波エネルギージュール密度の関係を検討した。照射条件は、超音波エネルギージュール密度が同じとなる2種類の照射条件を設定した。ラット11匹を用い、これらを実験的に、1) 周波数1MHz、強度1W/cm²、照射時間10分間、DC 0.2(超音波エネルギージュール密度120J/cm²)の超音波を照射する群(以下、US2群; n=6)、2) 周波数1MHz、強度2W/cm²、照射時間10分間、DC 0.1(超音波エネルギージュール密度120J/cm²)の超音波を照射する群(以下、US3群; n=5)の2群に振り分けた。

実験3: 超音波照射によるラット腹部の皮膚温度の変化

実験1、実験2の照射条件において、超音波の温熱作用が生じていないことを確認した。ラット15匹を用い、これらを実験的に、1) US1群(n=5)、2) US2群(n=5)、3) US3群(n=5)の3群に振り分けた。これらの個体は実験1、実験2とは異なる個体とした。

2. 試薬

高周波数超音波で経皮吸収促進可能であると考えら

れている分子量500以下^{6, 13)}の範囲内、かつ検出感度が高いことから、試薬にはフルオレセイン(fluorescein、C₂₀H₁₀O₅Na₂、分子量376.3; Sigma Chemical Co.)を用いた。フルオレセインを生理食塩水に溶解させ、濃度1mg/mlの溶液を作成し、投与まで暗所室温で保存した。

3. 超音波の照射

室温約24℃の環境において、ラットにペントバルビタールナトリウム(40mg/kg)の腹腔内投与を行い、麻酔下で背臥位に固定し、採血用のカニューレを施した。腹部を剃毛し、70%アルコールを塗布した。アルコール乾燥後、剃毛部位の皮膚上にガラス製のセル(内径: 2.2cm、適用面積: 3.14cm²、高さ: 3cm)を化学反応系接着剤(アロンアルファ; コニシ株式会社)で固定した。その過程の終了後に腹部の皮膚表面、皮下に出血は認められなかった。接着剤乾燥後、セル内にフルオレセイン溶液8.5mlを投与した。その際、溶液中に確認できる気泡を取り除いた。

超音波治療器はイトーUS-700(伊藤超短波株式会社)、超音波プローブはSプローブ(直径: 1.6cm)を使用した。超音波プローブをセルの上端に固定(プローブ面と皮膚との距離: 3cm)し、フルオレセイン溶液を媒体として、フルオレセイン投与開始5分後から、上記の条件で照射した(図1)。超音波非照射群を対照群とした。

4. 採血

フルオレセイン投与開始10、20、30、60、90、120、180分後に採血(300μl)を行った。採取された血

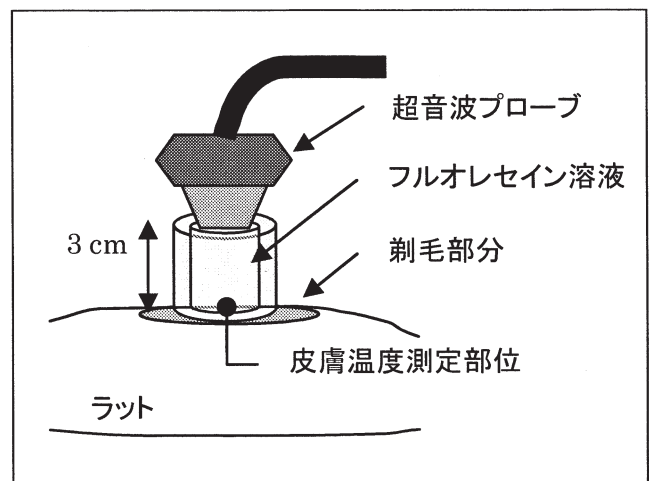


図1 超音波照射方法の概要

ラットを背臥位に固定し、剃毛部位の皮膚上にガラス製のセルを取り付けた。セル内をフルオレセイン溶液8.5 mlで満たした。超音波プローブはセルの上端に固定し、フルオレセイン溶液を媒体として、超音波を皮膚に照射した。セル内の腹部の皮膚温度を測定した。

液は、直ちに6000rpm、4°Cで10分間遠心分離(インバータ・マイクロ冷却遠心機1920; Kubota、アングルロータRA-48J; Kubota)した後、血漿を回収し、測定まで凍結保存した。

5. 血中フルオレセイン濃度の測定

血漿100 μlに精製水を4.9ml加えて希釈し、分光蛍光光度計(RF-1500; Shimadzu Corporation) (励起波長: 490nm、蛍光波長: 525nm)を用いて、血中フルオレセイン濃度を測定した。

6. 腹部の皮膚温度の測定

フルオレセイン投与前、超音波照射前および照射後のラット腹部の皮膚温度をサーミスタ温度計(Digimulti D 611; Takara Thermistor)のセンサーを接触させて測定した。フルオレセイン投与前はフルオレセイン投与前のセル内の皮膚温度を測定し、超音波照射前および照射後はフルオレセイン溶液で満たしたセル内の皮膚温度を測定した。

7. 統計分析

血中フルオレセイン濃度の統計分析については、薬物投与10、20、30、60、90、120、180分後の各時間における、血中フルオレセイン濃度の両群間の比較を、対応のないt検定を用いて行った。腹部の皮膚温度の統計分析については、フルオレセイン投与前、超音波照射前および照射後における皮膚温度の各群内の比較を、一元配置分散分析(one-factor analysis of variance: ANOVA)を用いて行った。そして、ANOVAにて有意差を認めた場合は、多重比較検定にScheffe法を適用し、各群間の有意差を判定した。すべての検定において、有意水準は5%とした。

結果

実験1: 高周波数超音波照射によるラット腹部の皮膚における薬物の経皮吸収促進効果

血中フルオレセイン濃度は、US1群は30分から180分後において対照群に比べて有意に高値を示した(p<0.05) (図2)。対照群の血中フルオレセイン濃度は緩やかに増加し、180分後に1.46 ± 0.56ng/ml (平均 ± 標準誤差)まで達した。一方、US1群は超音波照射中にフルオレセイン濃度が増加し始め、超音波照射終了後も高濃度が維持された。30分後の2.11 ± 0.12ng/mlから90分後の8.62 ± 1.31ng/mlまで急激な増加を示し、180分後には10.34 ± 2.54ng/mlまで達した。

実験2: 超音波照射による経皮吸収促進効果と超音波エネルギー密度

US2群およびUS3群の血中フルオレセイン濃度は、60分後まで大きく増加し、それぞれ3.34 ± 1.37ng/ml、

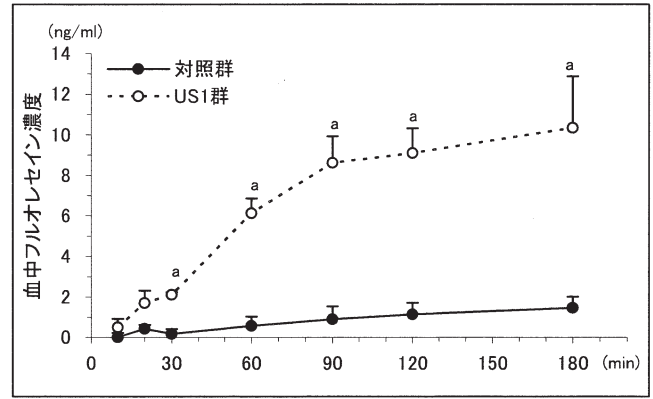


図2 高周波数超音波照射による血漿中フルオレセイン濃度の変化

平均 ± 標準誤差。

対照群; n=8、US1群; n=5。

a; 薬物投与後の各時間における対照群との有意差 (p<0.05)

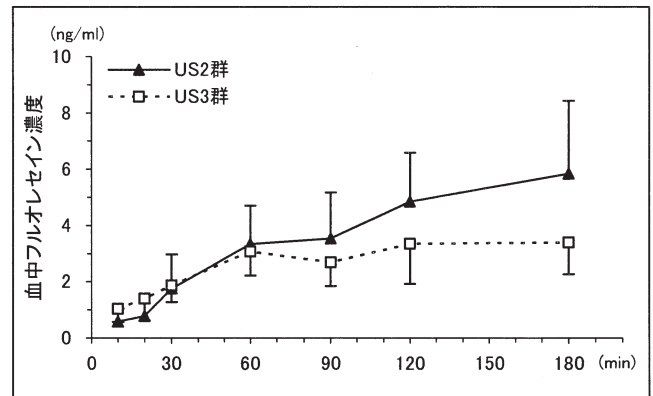


図3 超音波照射条件別の血漿中フルオレセイン濃度の変化

平均 ± 標準誤差。

US2群; n=6、US3群; n=5。

3.07 ± 0.85ng/mlとなった。これらは対照群60分後の約5.8倍、約5.3倍であった。その後、変化の度合いは緩徐になったが高濃度は維持された。US2群とUS3群の間に優位な差は認められなかった(図3)。

実験3: 超音波照射によるラット腹部の皮膚温度の変化

フルオレセイン投与前の皮膚温度は各群ともに約33°Cであった。超音波照射前の皮膚温度は、フルオレセイン投与前に比べ若干低下し、US1群、US2群およびUS3群それぞれ31.0 ± 1.4°C、30.9 ± 2.2°C、31.5 ± 1.1°Cとなった。また、超音波照射後の皮膚温度はそれぞれ31.8 ± 1.3°C、31.5 ± 1.8°C、32.1 ± 1.2°Cとなった。US1群およびUS3群のフルオレセイン投与前と超音波照射前との間に有意な差が認められたが、各群内の

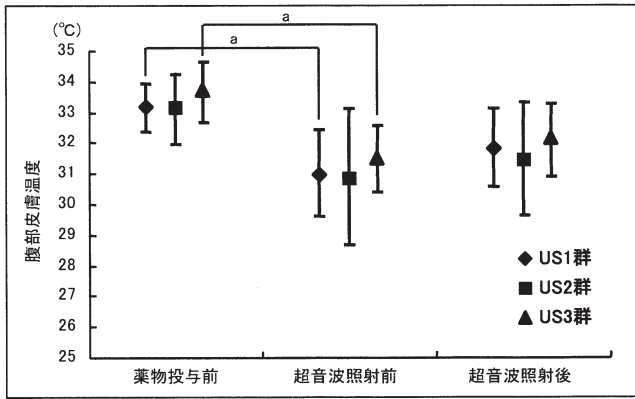


図4 腹部皮膚温度の変化

平均±標準偏差。

US1群; n=5、US2群; n=5、US3群; n=5。

a;薬物投与前と超音波照射前との有意差 (p<0.05)。

皮膚温度において、超音波照射前と照射後の間に有意な差は認められなかった(図4)。

考察

実験3の結果より、超音波照射前および照射後の腹部の皮膚温度は、フルオレセイン投与前より低値を示した。これは、室温に保たれたフルオレセイン溶液の皮膚への適用が皮膚温度低下を生じさせたと推測される。また、超音波照射によって有意な皮膚温度の上昇は認められなかった。したがって、本研究においては超音波の温熱作用を抑制し、機械的作用によって実験1、実験2の結果が得られたと考えられる。

実験1の結果では、US1群の血中フルオレセイン濃度は対照群に比べ有意に高値を示した。つまり、超音波照射によるフルオレセインの経皮吸収促進効果が認められた。本実験のUS1群のエネルギージュール密度は900J/cm²であり、低周波数超音波で行われた先行研究⁷⁾と同じエネルギージュール密度である。個々の超音波パラメーターは異なるが、高周波数超音波においても経皮吸収促進効果を確認することができた。

ソノフォレーシスにおける超音波の照射方法は、薬物投与と同時に超音波を照射する方法と薬物投与の前に超音波照射を行う方法に分類できる¹³⁾。前者は①角質層の構造変化による拡散促進、②超音波による対流、の2種類のメカニズムで経皮吸収を促進する。本実験では、超音波はフルオレセイン投与と同時に照射し、照射中に血中フルオレセイン濃度は増加し始め、照射停止後も血中濃度は高値を維持し続けた。このことから、超音波でフルオレセイン溶液に対流を起こすだけでなく、角質層の構造変化も生じ、経皮吸収が促進

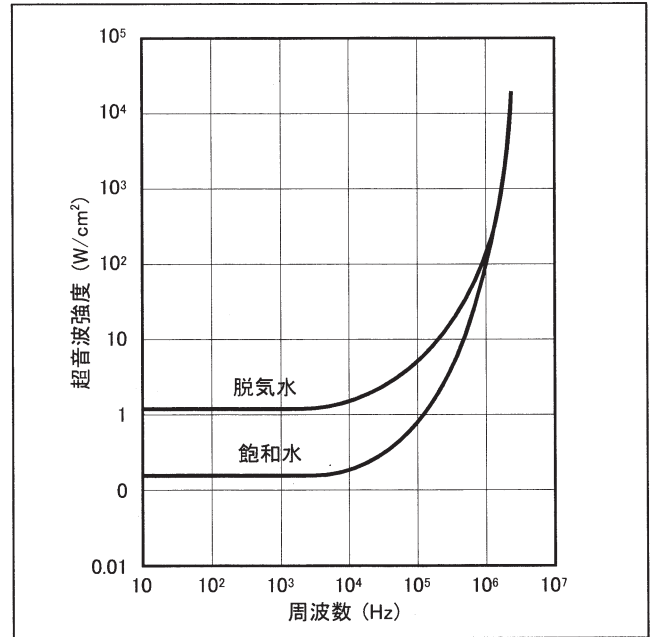


図5 キャビテーションを発生させるのに必要な超音波強度と周波数の関係¹⁷⁾

低周波数超音波(100kHz以下)においては約1W/cm²でキャビテーションは発生するが、本実験で使用した周波数1MHz、強度1W/cm²または強度2W/cm²の超音波照射中にはキャビテーションは生じない。

飽和水; 気体を飽和溶解させた水。

脱気水; 溶解気体を除去した水。

したと考えられる。一方、超音波による経皮吸収促進は、機械的作用のキャビテーションによると考えられている^{8, 14, 15, 16)}。このキャビテーションとは、液体の圧力が飽和蒸気圧以下に急激に低下するとき、液体中に溶解している気体成分が気相に変化し、微小な気泡が生じる現象である。超音波は疎密波であり、液体中を伝播するときに疎の部分(低圧部)と密の部分(高圧部)を生じる。その低圧部で気泡が発生し、成長した後、高圧部で圧壊される。この気泡が膨張や崩壊するときに衝撃圧が生じ、角質層脂質二重膜の構造を破壊し、薬物の拡散係数を大きくする¹⁵⁾。Tezelらは、角質層の表面付近の気泡破壊が経皮吸収促進の要因であると報告している¹⁴⁾。以上のように、超音波による経皮吸収促進はキャビテーションが主要因であると考えられているが、本実験の超音波照射条件では生じない(図5)¹⁷⁾。つまり、低周波数超音波においては低強度であってもキャビテーションは生じるが、高周波数超音波では約100W/cm²の強度が必要となる。したがって、本実験ではキャビテーション以外の機械的作用で皮膚構造を変化させ、経皮吸収を促進した可能性があるが、その作用の特定までは至らず、今後の検討課題

となった。

また、US2群とUS3群は個々の超音波パラメーターは異なるが、エネルギー密度は120J/cm²と同値であった。そして、この両群において、ほぼ同様の血中フルオレセイン濃度の増加傾向が認められた。したがって、超音波エネルギー密度が経皮吸収効果の有無およびその程度に影響を与えることが示唆される。これを考慮すると、低強度で長時間あるいは高いDCの条件を選択することで、安全に経皮吸収促進効果を得ることができるかもしれない。

本研究の結果より、高周波数超音波によってラットにおけるフルオレセインの経皮吸収促進効果が得られた。この結果が、ヒトの皮膚に必ずしも応用できるとはいえないが、高周波数超音波による薬物の経皮吸収促進が示唆される。また、現在、理学療法の治療手段である物理療法では、超音波の温熱効果と機械的効果が期待されているが、主に深部の温熱効果を得るために使われることが多い。しかし、本研究において、超音波の機械的効果が確認され、さらにその効果が十分期待できる結果を得ることができた。超音波の機械的効果に対するさらなる研究が行われることで、単なる温熱刺激手段ではなく、超音波特有の機械的効果が得られることを期待する。

謝辞:本研究を行うにあたり、測定にご協力くださった名古屋大学大学院医学系研究科の三好美佳様、超音波治療器を貸与してくださった伊藤超短波株式会社に深謝いたします。

【文 献】

- 1) 眞野行生, 渡部一郎訳: 超音波. EBM物理療法. 東京, 医歯薬出版株式会社, pp 280-287, 2003
- 2) Tezel A, Sens A, Tuchscherer J, Mitragotri S: Frequency dependence of sonophoresis. *Pharm Res* 18: 1694-1700, 2001
- 3) Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R: Transdermal drug delivery using low-frequency sonophoresis. *Pharm Res* 13: 411-420, 1996
- 4) Tachibana K: Transdermal delivery of insulin to alloxan-diabetic rabbits by ultrasound exposure. *Pharm Res* 9: 952-954, 1992
- 5) Tachibana K, Tachibana S: Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration. *J Pharm Pharmacol* 43: 270-271, 1991
- 6) Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R: Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science* 269: 850-853, 1995
- 7) Boucaud A, Garrigue MA, Machet L, Vaillant L, Patat F: Effect of sonication parameters on transdermal delivery of insulin to hairless rats. *J Pharm Sci* 91: 113-119, 2002
- 8) Tezel A, Sens A, Mitragotri S: Investigations of the role of cavitation in low-frequency sonophoresis using acoustic spectroscopy. *J Pharm Sci* 91: 444-453, 2002
- 9) Singer AJ, Homan CS, Church AL, McClain SA: Low-frequency sonophoresis: pathologic and thermal effects in dogs. *Acad Emerg Med* 5: 35-40, 1998
- 10) Boucaud A, Montharu J, Machet L, Arbeille B, Machet MC, Patat F, Vaillant L: Clinical, histologic, and electron microscopy study of skin exposed to low-frequency ultrasound. *Anatomical Rec* 264: 114-119, 2001
- 11) Bommannan D, Menon GK, Okuyama H, Elias PM, Guy RH: Sonophoresis: II. Examination of the mechanism(s) of ultrasound-enhanced transdermal drug delivery. *Pharm Res* 9: 1043-1047, 1992
- 12) Bommannan D, Okuyama H, Stauffer P, Guy RH: Sonophoresis: I. The use of high-frequency ultrasound to enhance transdermal drug delivery. *Pharm Res* 9: 559-564, 1992
- 13) Mitragotri S, Kost J: Low-frequency sonophoresis. *Advanced Drug Delivery Reviews* 56: 589-601, 2004
- 14) Tezel A, Mitragotri S: Interactions of inertial cavitation collapses with stratum corneum lipid bilayers. *Biophys J* 85: 1-11, 2003
- 15) Mitragotri S: Effect of bilayer disruption on transdermal transport of low-molecular weight hydrophobic solutes. *Pharm Res* 18: 1022-1028, 2001
- 16) Alvarez-Román R, Merino G, Kalia YN, Naik A, Guy RH: Skin permeability enhancement by low frequency sonophoresis: lipid extraction and transport pathways. *J Pharm Sci* 92: 1138-1146, 2003
- 17) Mason TJ, Lorimer JP: General principles. *Sonochemistry: Theory, Applications and Uses of Ultrasound in Chemistry*. New York, John Wiley & Sons, pp 30-32, 1988

Transdermal delivery of fluorescein to Wistar rats using ultrasound

Yoshitaka OHNO, RPT, Takahiro KIYAMA, RPT

Program in Physical and Occupational Therapy, Graduate School of Medicine, Nagoya University

Takaaki HASEGAWA, PhD

Department of Pharmacy and Pharmacokinetics, Aichi Medical University School of Medicine

Abstract

Ultrasound-enhanced transdermal drug delivery (TDD) is termed sonophoresis. A few studies have indicated that ultrasound frequency is associated with TDD. However, other ultrasound parameters involved in high-frequency sonophoresis and the mechanism of the effects have not been investigated in detail. The present study examines whether or not high-frequency ultrasound and its non-thermal properties enhance the transdermal delivery of fluorescein to Wistar rats. Glass diffusion cells were attached to the abdominal skin of rats and then a topical formulation containing fluorescein was applied to the cells. An ultrasound element was fixed at the superior end of the cell and ultrasound was applied to the skin. Blood samples were then collected from the jugular vein and blood fluorescein concentrations were measured. The drug and the ultrasound element were applied to control rats without generator power. The blood fluorescein concentration was slightly increased in control rats, but significantly increased in the rats treated with ultrasound. We found that the same energy density of ultrasound induced similar blood fluorescein concentrations, indicating that the non-thermal properties of ultrasound enhance transdermal delivery of fluorescein to Wistar rats.

Keyword: sonophoresis, high-frequency ultrasound, transdermal drug delivery