

原著

精神障害入院患者の廃用性筋萎縮の生化学的指標について

Biochemical indicators of disuse atrophy in hospitalized patients with mental disorders

久利彩子¹⁾ 村西壽祥¹⁾ 中裕俊介²⁾ 中村美砂¹⁾ 大田喜一郎²⁾ 小西正良¹⁾

Abstract : Disuse muscle atrophy may be induced by both qualitative and quantitative inactivity in elderly psychiatric patients resulting from restriction of activity or psychiatric drugs. In order to clarify the early stage of disuse muscle atrophy in elderly patients, we examined serum creatinine (Cr) and serum albumin (Alb) in elderly psychiatric patients divided into two groups: those who were capable of walking (group A) and those in a bed-ridden state (group B). We then measured Cr and Alb levels once a month, and serum Cr and Alb values were compared between the two groups. Cr and Alb values were significantly decreased ($p<0.01$) in group B compared with group A. The simultaneous reduction of Cr and Alb in these patients indicated disuse muscle atrophy due to inhibition of mitochondrial creatine kinase activity in muscle cells. The measurement of Cr and Alb values may be a useful tool to analyze deterioration in disuse muscle atrophy in psychiatric patients. Furthermore, this may lead to improvements in rehabilitation to prevent whole body disuse muscle atrophy.

Key Words: psychiatric patients, inpatient, serum creatinine, serum albumin, disuse muscle atrophy

要約 : 精神障害入院患者では、疾患特異性、薬剤の影響、運動量の質的量的変化により、廃用性筋萎縮を生じ全身状態が悪化すると考えられる。治療のため、長期入院が必要となる患者においては、長期となるがゆえに身体機能低下が助長される。精神障害長期入院の患者の廃用性筋萎縮の機構の一端を知るために、34例（男性17例、平均年齢70.7 ± 11.0歳、女性17例、平均年齢76.4 ± 10.5歳、入院期間は約2年以上）の患者を歩行可能群と歩行困難群とに分類し、月1回のルーチン検査として行われている血清クレアチニン（Cr）値と血清アルブミン（Alb）値をそれぞれ歩行可能群と歩行困難群とで比較した。血清Cr値および血清Alb値は共に歩行困難群では歩行可能群に比べて有意に低値を示した（ $P<0.01$ ）。これは、筋萎縮により筋細胞のミトコンドリアクレアチンキナーゼ（CPK）活性が抑制されたため、血清Cr値が低下し、また同時に血清Alb値の合成が低下したためであると推察した。本結果より、血清Cr値および血清Alb値の低下は歩行困難となりうる廃用性筋萎縮の移行を推測し、初期に廃用性筋萎縮を発見できる可能性を示している。血清Cr値と血清Alb値の低下の見られる患者に対して廃用性筋萎縮を防止する適切な運動療法を行うことで、廃用性筋萎縮による歩行困難や全身状態悪化を予防し得ると考えられた。

Key Words : 精神障害、入院患者、廃用性筋萎縮、クレアチニン、アルブミン

Ayako Hisari
大阪河崎リハビリテーション大学
リハビリテーション学部 理学療法学専攻
E-mail : hisaria@kawasakigakuen.ac.jp
1) リハビリテーション学部 理学療法学専攻
2) リハビリテーション学部 作業療法学専攻

序文

精神障害入院患者は、疾患特異性による薬剤の影響、運動制限に加えて治療期間の長期化から廃用症候群になる確率が高く、筋萎縮、関節拘縮、褥瘡、骨粗鬆症、起立性低血圧症、精神的合併症、括約筋障害などの症状を訴えることが多い。廃用性筋萎縮を初期に発見することで、廃用症候群の特有の全身症状を予防することが可能であると考えられる。ユビキチンリガーゼの亢進¹⁾、Caspase-3酵素の活性、Ub-proteaseの軽度の活性化¹³⁾、mitochondrial creatine kinaseの低下などのヒト筋肉萎縮因子の変化は筋の廃用性変化時に発見されており⁴⁾、これらの因子は骨格筋の萎縮を亢進させる。同時にその他の臓器にも影響すると報告されている¹²⁾。糖尿病患者では、筋肥大因子の低下で筋に萎縮が起こり、血清クレアチニン (Cr) 値の低下が起こる¹⁵⁾。廃用性筋萎縮に対するリハビリテーションを行う際にCrを投与すると筋肉に良い影響を与えられている²⁴⁾。また、ラットの人工的な廃用性筋萎縮実験で血清Cr値、血清アルブミン (Alb) 値が低下するとも報告されている⁶⁾。

血清Cr値、血清Alb値の測定は入院中の患者に対する日常のルーチン検査でもあり、精神障害入院患者の廃用症候群となりうる患者を日常のルーチン検査の血清Cr値および血清Alb値の低下した患者として初期に発見できれば、廃用性筋萎縮患者に対して早期に適切な運動療法を実施することが可能となり、廃用性筋萎縮による歩行困難や全身状態悪化を早期から予防

し得る可能性があることから本研究を行った。

症例および方法

症例は某精神科病棟の入院患者34例である(男性17例、平均年齢 70.7 ± 11.0 歳、女性17例、平均年齢 76.4 ± 10.5 歳)。いずれも腎機能障害と肝機能障害の診断はついていない症例である。対象症例の属性を表1に示す。

男性症例の疾患の内訳は、アルコール依存性認知症2例、ピック病1例、症候性癲癇2例、精神発達遅延1例、統合失調症4例、脳血管性認知症3例、老人性精神病3例、躁うつ病1例であった。女性症例の疾患の内訳は、アルツハイマー5例、統合失調症5例、脳血管性認知症6例、躁うつ病1例であった。これらの症例は、入院期間が2年以上の患者である。対象症例の疾患を表2に示す。

これらの患者の内、認知能力を有する患者からは本研究に対して口頭または文章で同意を得た。認知能力のない患者は主治医の許可を得た。各症例の入院記録から、年齢、性別、ルーチン検査としての血清Cr値、血清Alb値の情報を収集した。

歩行困難患者の判断は、筋萎縮、筋力低下、関節拘縮などにより院内歩行困難であるかどうかを、患者の日常動作を観察して視覚的に判別した。歩行困難の原因はその直接の原因が疾患によるものではなく、疾患特異性による薬剤の影響、運動量低下の長期化が原因であることが対象者の選出の基準とした。男性17例の内、14例が歩行可能で3例が歩行困難症例であっ

表1 対象症例の属性

	歩行可能群		歩行困難群		全体	
	症例数	平均年齢	症例数	平均年齢	症例数	平均年齢
男性	14	71.2 ± 11.8	3	68.3 ± 5.6	17	70.7 ± 11.0
女性	9	77.6 ± 11.4	8	75.0 ± 9.2	17	76.4 ± 10.5
総計	23	73.7 ± 12.1	11	73.2 ± 8.9	34	73.5 ± 11.1

表2 対象症例の疾患

疾患名	男性 (人)	女性 (人)	総計 (人)
アルコール依存性認知症	2	0	2
アルツハイマー	0	5	5
ピック病	1	0	1
症候性癲癇	2	0	2
精神発達遅延	1	0	1
統合失調症	4	5	9
脳血管性認知症	3	6	9
老人性精神病	3	0	3
躁うつ病	1	1	2
総計 (人)	17	17	34

た。女性17例の内、9例が歩行可能で8例が歩行困難症例であった。症例を歩行可能群と歩行困難群の2群に分け、2群間の血清Cr値、血清Alb値を比較した。

2群間の有意差検定は non-parametric T-test を用いた。

結果

1. 歩行可能群と歩行困難群における血清Cr値の比較

歩行可能群23例(男性14例、女性9例)の内、データ欠損のある3例(男性2例、女性1例)を除く20例(男性12例、平均年齢74.1 ± 9.4歳、女性8例、平均年齢80.3 ± 9.1歳)における血清Cr値は、平均0.76 ± 0.19mg/dlであった。

歩行困難群11例(男性3例、平均年齢68.3 ± 5.6歳、女性8例、平均年齢75.0 ± 9.2歳)にお

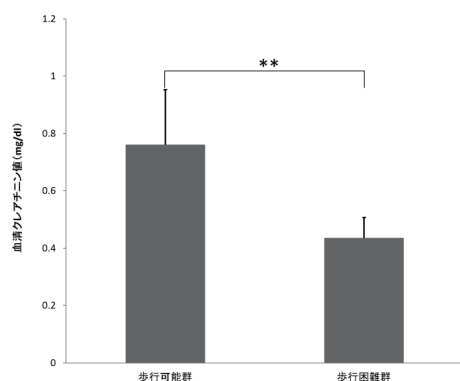


図1 歩行可能群と歩行困難群における血清クレアチニン値の比較
歩行可能群は20例(男性12例、女性8例)、歩行困難群は11例(男性3例、女性8例)である。(**: p<0.01)

る血清Cr値は、平均0.44 ± 0.07mg/dlであった。歩行困難群の血清Cr値は、歩行可能群より有意に低値を示した (p<0.01) (図1)。

2. 歩行可能群と歩行困難群における血清Alb値の比較

歩行可能群23例(男性14例、女性9例)の内、データ欠損のある3例(男性1例、女性2例)を除く20例(男性13例、平均年齢69.8 ± 11.1歳、女性7例、平均年齢75.9 ± 12.0歳)における血清Alb値は、平均3.86 ± 0.34 g/dlであった。歩行困難群11例(男性3例、女性8例)の内、データ欠損のある1例(女性1例)を除く10例(男性3例、平均年齢68.3 ± 5.6歳、女性7例、平均年齢74.4 ± 9.7歳)における血清Alb値は、平均3.22 ± 0.62 g/dlであった。

歩行困難群の血清Alb値は、歩行可能群より有意に低値を示した (p<0.01) (図2)。

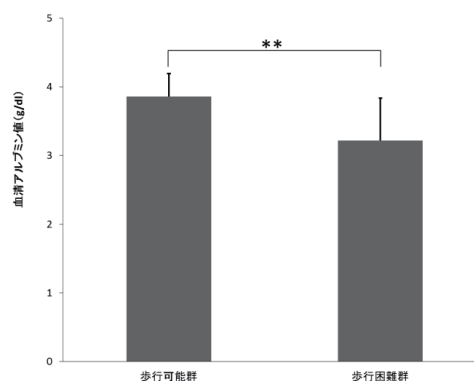


図2 歩行可能群と歩行困難群における血清アルブミン値の比較
歩行可能群は20例(男性13例、女性7例)、歩行困難群は10例(男性3例、女性7例)である。(**: p<0.01)

考察

精神障害入院患者では、疾患の特性や長期期間の入院、精神科の薬剤特異性、運動量の低下などで筋活動量が低下する可能性が考えられる。筋機能発揮のエネルギー源として利用された蛋白質が分解された代謝物質である血清 Cr 値および血清 Alb 値を測定することで、患者の筋代謝を予測できれば、廃用性筋萎縮による歩行困難の予防に役立つことが期待できることから本研究を行った。

これまで低活動による廃用性筋萎縮を防止するための研究報告は多い。実験的に温熱・低体温・電気刺激などを行い、ラットの筋萎縮を防止できたとの報告⁷⁻¹⁶⁾や、Cr の前駆物質であるクレアチンを投与することによりリハビリテーションの効果が増強され、筋萎縮の予防に関与できるとの研究成果も示されてきた²⁴⁾。ヒトの動作には筋肉の機能の発揮が必要であり、クレアチニン (Cr) は筋肉の機能の発揮のエネルギー源として利用された蛋白質が分解され代謝されてできる老廃物である。Cr は、腎臓の糸球体でろ過され、一部は尿細管から排泄されるが、腎機能が低下すると尿への排泄が障害され、血液中の Cr が上昇する。したがって、加齢とともに血清 Cr 値は増加する¹⁷⁻¹⁸⁾。一方、血清中の蛋白質の約 50% を占め肝臓で生合成される血清アルブミンは、加齢による肝機能の低下により減少する。

本研究の対象者は、その血清 Cr 値および血清 Alb 値から治療を必要とする腎機能障害や肝機能障害ではない症例であったことから、歩行可能群と歩行困難群の血清 Cr 値および血清 Alb 値の比較は精神障害そのものによる影響ではなく、長期にわたる生活行動における運動量の変化に影響を受けるものとして比較する妥当性があると考えられた。

本研究において、歩行困難群では血清 Cr 値

が歩行可能群より有意に低値を示した。クレアチニンから産生される Cr は筋肉量が多いほどクレアチニン産生速度も大きくなり、Cr 産生速度は血清 Cr 濃度から求められる¹⁹⁾。Cr 産生速度と日常生活の自立度の指標である Barthel index との関係性を調査した研究では、これらに間に正の相関があるという結果であった²⁰⁾。これは、血清 Cr 値と生活活動量の低下に正の相関があることを意味する。本研究においても、生活活動量の低下を来たす歩行困難群の血清 Cr 値が歩行可能群より有意に低下しており、先行研究と同様の結果となった。

また、本研究において、歩行困難群では血清 Alb 値が歩行可能群より有意に低下していた。先行研究で示された血清 Alb 値の低下の要因には、地域在宅高齢者における入院、趣味や稽古事などの活動量の低下が挙げられ、血清 Alb 値と老研式活動能力指標手段の自立との関係性が報告されている²¹⁾。伊藤らは血液透析患者の蛋白栄養指標と動作能力について調査し、Barthel index と血清 Alb 値は正の相関が認められ、歩行自立群の血清 Alb 値は歩行不可群に比べ有意に高いと報告している²⁰⁾。生活の活動量が低下すると筋を働かすことが減少し廃用性筋萎縮を引き起こすと同時に、肝臓でのアルブミン合成も障害され^{17,18)}、また加齢の影響で血清 Alb 値が低下したと推察できる。本研究における結果も同様であり、血清 Alb が生体に重要な役割を演じていることが明らかとなった。

精神障害入院患者の疾患特異性、薬剤の影響、運動量の低下による廃用性筋萎縮は容易に歩行困難を引き起こす。療養加療中の身体活動を積極的に向上させると同時に、血清 Cr 値、血清 Alb 値の測定結果からも廃用性筋萎縮による歩行困難の可能性を初期に発見し、早期の適切な運動療法介入時期であることの根拠を導くことが可能となる。入院加療が長期になると予測された時点において廃用性筋萎縮が予防可能な日

常の療養生活行動に着目した医療を提示することも必要である。今後は、歩行困難や全身状態悪化を早期から予防し医療の質を向上させる一手段としての、血清 Cr 値、血清 Alb 値の具体的活用のための指標について検討することが課題であると考えられる。

結語

精神障害入院患者では、本来の疾患が長期治療となる場合、運動量の低下等から廃用性筋萎縮を来し歩行困難となりやすい。全身的疾患の予防のために、ルーチン検査である血清 Cr 値および血清 Alb 値を運動療法開始指標の一つとして積極的に取り入れることを提示した。

[参考文献]

- 1) 二川健. 廃用性筋萎縮の治療ターゲットとしてのユビキチンリガーゼ. 生化学 2009, 81(7):614-618.
- 2) Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A, et al. Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. FASEB J. 2004,18(1):39-51.
- 3) Leeuwenburgh C, Gurley CM, Strotman BA, Dupont-Versteegden EE. Age-related differences in apoptosis with disuse atrophy in soleus muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2005, 288(5):R1288-96.
- 4) Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, et al. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. J Physiol. 2001,536:625-33.
- 5) Harita N, Hayashi T, Sato KK, et al. Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: the Kansai healthcare study. Diabetes Care. 2009, 32(3):424-426.
- 6) Baumgartner RN, Koehler KM, Romero L, Garry PJ. Serum albumin is associated with skeletal muscle in elderly men and women. Am J Clin Nutr. 1996,64(4):552-558.
- 7) 吉川紗智、渡部由香、片岡紀香、他. ラットヒラメ筋の廃用性筋萎縮に対する低温刺激の効果. 理学療法学. 2006, 33(5): 272-278.
- 8) 吉岡 利忠、後藤 勝正、川崎 健介. 筋萎縮のメカニズム - 細胞内蛋白質分解機構とその制御. 医学のあゆみ 2000, 193(7):598-603.
- 9) 沖田実、中居和代、片岡英樹、他. 廃用性筋萎縮の予防としての温熱負荷の影響に関する研究. 理学療法学. 2004, 31(1): 63-69.
- 10) Walter M. Bortz II. The Disuse Syndrome. West J Med. 1984, 141(5): 691-694.
- 11) Zinna EM, Yarasheski KE. Exercise treatment to counteract protein wasting of chronic diseases. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2003, 6(1):87-93.
- 12) Hunter RB, Stevenson E, Koncarevic A, et al. Activation of an alternative NF-kappaB pathway in skeletal muscle during disuse atrophy. FASEB J. 2002, 16(6):529-38.
- 13) Brown M, Hasser EM. Weight-bearing effects on skeletal muscle during and after simulated bed rest. Arch Phys Med Rehabil. 1995,76(6):541-6.
- 14) 山崎俊明, 立野勝彦, 灰田信英, 他. ラットの廃用性筋萎縮に対する荷重刺激の効果. 理学療法学. 1996, 23(6) 349-354.
- 15) Alley KA, Thompson LV. Influence of simulated bed rest and intermittent weight bearing on single skeletal muscle fiber function in aged rats. Arch Phys Med Rehabil. 1997,78(1):19-25.
- 16) Harri MN, Valtola J. Comparison of the effects of physical exercise, cold acclimation and repeated injections of isoprenaline on rat muscle

- enzymes. *Acta Physiol Scand.* 1975, 95(4):391-9.
- 17) Campion EW, deLabry LO, Glynn RJ. The effect of age on serum albumin in healthy males: report from the Normative Aging Study. *J Gerontol.* 1988, 43(1):M18-20.
- 18) Cohen I, Bogin E, Chechick A, Rzetelny V. Biochemical alterations secondary to disuse atrophy in the rat's serum and limb tissues. *Arch Orthop Trauma Surg.* 1999, 119(7-8):410-417.
- 19) Shinzato T, Nakai S, Miwa M, Iwayama N, Takai I, Matsumoto Y, Morita H, Maeda K. New method to calculate creatinine generation rate using pre- and postdialysis creatinine concentrations. *Artif Organs.* 1997, 21(8):864-72.
- 20) 伊藤晃範, 鷺頭由宜, 林大二郎, 他. 血液透析患者の蛋白栄養指標と動作能力および筋肉量との関係 —運動療法による低栄養・動作能力の改善— *北海道理学療法* 2009, 26: 6-12.
- 21) 熊谷修, 柴田博, 湯川晴美. 地域在宅高齢者の身体栄養状態の低下に関連する要因. *栄養学雑誌*. 2005, 63(2):83-88.