

## 脊髄損傷者の上肢運動と車いすスポーツ時における interleukin-6 動態

中 村 健

横浜市立大学大学院医学研究科 リハビリテーション科学

**要 旨:** 今日, 多くの脊髄損傷者がリハビリテーション医療を通して社会復帰を果たしている。しかし, 車いすで生活を行わなければならない脊髄損傷者では, 健常者と比べ日常の運動量が少ない事が分かっている。このため, 生活習慣病の有病率が高い事も報告されている。つまり, 脊髄損傷者が健康を維持していくためには, 運動やスポーツ活動が必要である。

近年, 健常者において, 運動時に活動している骨格筋から interleukin-6 (IL-6) が分泌される事により, 生活習慣病の予防や改善に対し有益な作用をしている事が明らかになっている。我々は, 脊髄損傷者において, 上肢運動や車いすスポーツ時における IL-6 動態について研究を行っている。この結果, 胸腰髄損傷者においては, 運動時における IL-6 動態は健常者と同様であることが判明している。一方, 頸髄損傷者においては, 胸腰髄損傷者や健常者とは異なる反応を示す事が判明している。

**Key words:** マイオカイン (myokine), サイトカイン (cytokine), 生活習慣病 (adult disease), 車いすスポーツ (wheelchair sports), リハビリテーション (rehabilitation), 運動 (exercise)

### はじめに

脊髄損傷者に対しリハビリテーション (以下リハ) 科医師は, 運動麻痺, 感覚障害, 自律神経障害などの障害に対し様々な医学的手段を使用した集学的アプローチを行い, 身体機能の改善を最大限に進めてきた。そして, 数多くの脊髄損傷者に対し自宅復帰, さらに社会復帰を可能にした。このように, リハ医療により多くの脊髄損傷者が社会復帰を果たし, 自立した生活を取り戻した事は, 正に我々が目指してきたリハ医療である。しかし, 社会復帰を果たした脊髄損傷者が年齢を重ね, 日常生活を行っていく事により新たな問題も起こっている。

社会復帰を果たした脊髄損傷者の多くは, 日常生活において車いすを使用している。車いすで日常生活を送っている脊髄損傷者は, 歩行して生活している健常者に比べ1日の運動量が圧倒的に少ない事が分かっている。更に, 脊髄損傷者は自律神経障害により, エネルギー消費量も健常者と比べ低下している<sup>1)</sup>。このような生活スタイル

ルや特殊な病態から, 脊髄損傷者は健常者と比較して生活習慣病のリスクが高く, 糖尿病や冠動脈疾患などの生活習慣病の有病率が増加し問題となっている<sup>2-4)</sup>。つまり, 脊髄損傷者は社会復帰を果たしても, 健康を維持していくためには, 健常者以上に健康管理が重要である。そして, 脊髄損傷者に対し適切な健康管理と運動指導を行う事も, リハ科医師の重要な使命となっている。

運動は, 身体機能に様々な好影響をもたらすが, その機序として骨格筋が内分泌器官として働き, 骨格筋から分泌されるマイオカインの役割が近年注目されている。炎症性サイトカインとして知られている Interleukin-6 (IL-6) は, 健常者において運動時に骨格筋より分泌される事が証明され, 生活習慣病の改善と予防に有益な作用をしている事が明らかになっている<sup>5)</sup>。さらに我々は, 脊髄損傷者においても運動が生活習慣病に対し有益である事を評価するために, 脊髄損傷者の運動時の IL-6 動態について研究を行ってきた。そこで, 本稿では, まず健常者における運動と IL-6 の関係について示し, 次に脊髄損

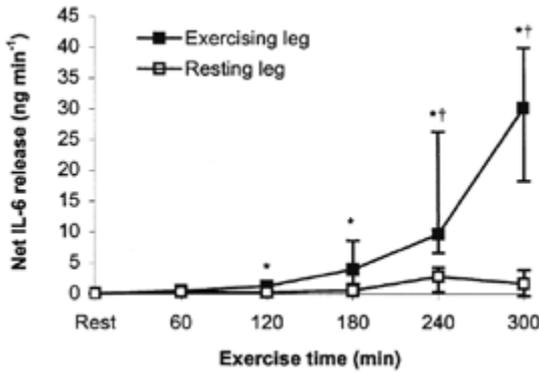


図 1

片側のみの膝伸展運動を行い、運動している活動筋 (Exercising leg) では IL-6 の増加を認めるが、運動をしていない非活動筋 (Resting leg) では IL-6 の増加を認めない (文献 6 より引用)。

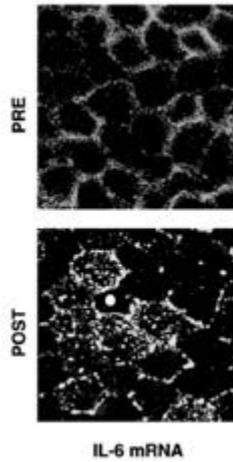


図 2

運動の前後で活動筋の筋生検を行い、運動前 (PRE) の筋細胞には IL-6 mRNA の発現は認めないが、運動後 (POST) の筋細胞内では IL-6 mRNA が発現している (文献 7 より引用)。

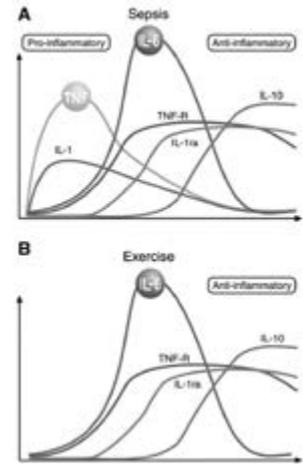


図 3

敗血症時 (A: sepsis) には pro-inflammatory のサイトカインである IL-1 や tumor necrosis factor (TNF) が IL-6 に先行して増加するが、運動時 (B: exercise) においては pro-inflammatory サイトカインの増加を伴わずに IL-6 が最も早く増加を示す (文献 9 より引用)。

傷者 (胸腰椎損傷者、頸髄損傷者) における運動と IL-6 についての研究成果を示す。

## 運動と Interleukin-6

IL-6 は、炎症性サイトカインとして一般に知られており、敗血症などの感染時には主に単球から生産される。しかし、運動時における血中 IL-6 の増加は、近年になり活動する骨格筋から分泌されている事が明らかとなった。Steenberg ら<sup>6)</sup> は、健康被験者に片側のみの膝伸展運動を行わせ、この間に両側の大腿動静脈から血液を採取し、活動筋と非活動筋の血中 IL-6 の変化を比較した。その結果、運動時には活動する骨格筋のみで IL-6 の増加が起こる事を示した (図 1)。更に、Hiscockn ら<sup>7)</sup> は、運動の前後で活動筋の筋生検を行い、運動後に筋細胞内において IL-6 mRNA が発現する事を示し、IL-6 は運動により活動する骨格筋から分泌される事を証明している (図 2)。一般に、糖尿病や冠動脈疾患などの生活習慣病においては、安静時の IL-6 の値が血中で増加している事から、IL-6 はこれらの疾患の要因として考えられ、炎症性サイトカインとして扱われる事が多い。しかし、Pedersen ら<sup>8)</sup> は、この運動によって活動筋から分泌される IL-6 は、脂質代謝や糖代謝を活性化し、むしろ抗炎症作用を有しており、生活習慣病に対し改善と予防に有効な作用を示す事を報告している。そして、この様に運動時に活動筋から産生、発現、放出され内分泌作用を持つ IL-6 のようなサイトカインや他のペプチドを“マイオカイン”と称し

ている。実際に、炎症時と運動時におけるサイトカインの反応様式は異なっている。図 3 に示しているように、敗血症時には pro-inflammatory のサイトカインである IL-1 や tumor necrosis factor (TNF) が IL-6 に先行して増加するが、運動時には pro-inflammatory サイトカインの増加を伴わずに IL-6 が最も早く増加を示す<sup>9)</sup>。更に、健康者において、運動時に活動筋から分泌される IL-6 は、活動筋の運動負荷量、運動時間、筋量に相関して増加する事が報告されている<sup>10, 11)</sup>。

脊髄損傷者は、運動麻痺など神経障害の影響により、健康者と比較して筋量が少なく、また、筋の質そのものが異なっている事も考えられる。更に、頸髄損傷者など高位の脊髄損傷者においては、損傷高位以下の交感神経障害を認めるため、運動時におけるカテコラミンの反応が障害されている。この様な理由から、健康者と脊髄損傷者では、運動時における IL-6 の反応が異なる事が予想される。我々は、脊髄損傷者を胸腰椎損傷者と頸髄損傷者に分け、運動時における IL-6 の反応とその動態について検討を行ってきた。

## 胸腰椎損傷者の運動時における Interleukin-6

健康者の報告では、最大酸素摂取量の 60% の運動強度による 2 時間の自転車エルゴメーター運動により、血漿中の IL-6 が安静時の 8 倍に上昇する事が報告されている<sup>12)</sup>。そこで、研究室での測定として、健康者 7 名と胸髄損傷者 (損傷レベル T6 ~ T10) 6 名を対象とし、最大

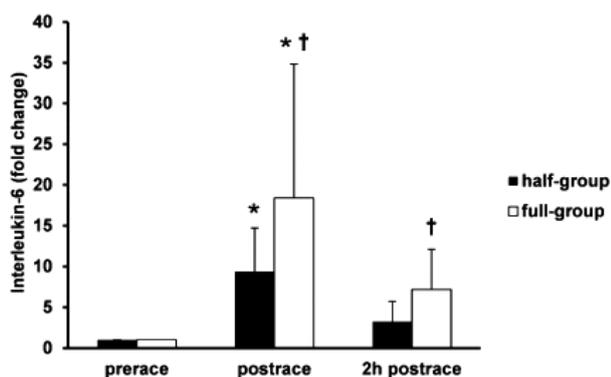


図 4

フルマラソン (full-group), ハーフマラソン (half-group) とともにレース後 (post-race) に血中 IL-6 の有意な上昇を認めたが, ハーフマラソンに比べフルマラソンで有意に高い上昇を認めた. \*P < 0.01 vs pre-race; † P < 0.05 vs the half-group (文献14).

酸素摂取量の60%の運動強度により2時間の上肢エルゴメーター運動を行い, IL-6の血中動態について評価を行った<sup>13)</sup>. 測定項目は, 血漿IL-6, TNF- $\alpha$ , カテコラミン (アドレナリン, ノルアドレナリン), CRPとし, 運動前後で比較した. この結果, 2時間の上肢エルゴメーター運動により血漿IL-6は健常者と胸髄損傷者ともに有意な上昇を示し, その上昇の程度にも有意な違いは認めなかった. TNF- $\alpha$ とCRPは運動前後において健常者, 胸髄損傷者ともに有意な変化は認めなかった. カテコラミンは, 健常者, 胸髄損傷者ともに運動により有意な上昇を認め, アドレナリンについては, 上昇の程度が胸髄損傷者に比べ健常者において有意に高い値であった. この結果より, 胸髄損傷者においても, 運動時に健常者と同様に血中IL-6の上昇を認める事が判明した. しかも, pro-inflammatory サイトカインであるTNF- $\alpha$ やCRPの上昇を伴わない反応であり, 胸髄損傷者における運動時の血中IL-6の増加は, 炎症に伴うものではなく活動筋より分泌され, しかもその反応の程度も健常者と同様である事が示唆された. さらに, アドレナリンの上昇が胸髄損傷者において抑制されていたにも関わらず, IL-6の上昇は健常者と同様であったことより, 運動時のIL-6の上昇には, アドレナリンの影響は少ないと考えられた.

さらに, 実際のフィールドスポーツにおける胸腰髄損傷者の血中IL-6動態についても評価を行った. 大分国際車いすマラソン大会のフルマラソンおよびハーフマラソンに出場した胸腰髄損傷者 (損傷レベルT7~L2) 28名 (フルマラソン16名, ハーフマラソン12名) を対象とし, 車いすマラソンレースにおける血中IL-6動態を評価した<sup>14)</sup>. 測定項目は, 血漿IL-6, TNF- $\alpha$ , CRPとし, フルマラソンあるいはハーフマラソン前後において比較した. この結果, フルマラソン, ハーフマラソンともにレース後に血漿IL-6の有意な上昇を認めたが, その上昇の程

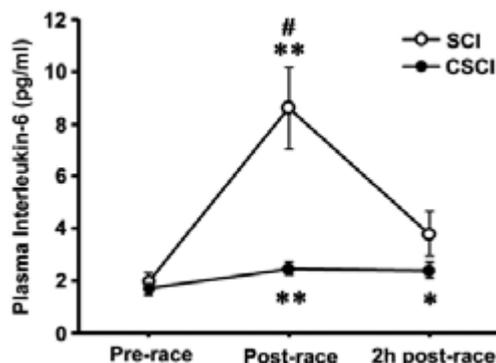


図 5

血中IL-6は, 頸髄損傷者 (CSCI), 胸腰髄損傷者 (SCI) とともに車いすハーフマラソン後 (Post-race) に有意な上昇を認めたが, 頸髄損傷者は胸腰髄損傷者と比較し上昇の程度は有意に低値であった. \*P < 0.05 vs Pre-race; \*\*P < 0.01 vs Pre-race; #P < 0.05 vs CSCI (文献17).

度はハーフマラソンに比べフルマラソンで有意に高い値となった (図4). TNF- $\alpha$ とCRPについては, フルマラソン, ハーフマラソンともにレース前後において有意な変化を認めなかった. つまり, 過酷なスポーツである車いすマラソンレースにおいても, 胸腰髄損傷者の血中IL-6の増加は炎症に伴う反応ではなく, 活動筋からの分泌であると考えられた. しかもその増加の程度は, 健常者の場合と同様に運動時間に比例して高くなる事が示唆された. 更に, 我々は, 車いすマラソンのみでなく, 車いすバスケットの試合においても胸髄損傷者のIL-6動態を評価し, 試合後においてIL-6の有意な上昇を認める事を確認している<sup>15)</sup>.

上記の様な結果から, 胸腰髄損傷者の運動時における血中IL-6動態は, 健常者における反応と同等であると考えられる. そして, 活動筋からIL-6を産生し生活習慣病の改善と予防を進めるためには, 胸腰髄損傷者においても健常者同様, 運動を積極的に行い, しかも, 運動負荷量と運動時間を出来るだけ高める事が重要であると考えられる.

### 頸髄損傷者の運動時における Interleukin-6

頸髄損傷者は, 胸腰髄損傷者と比較し交感神経の障害が大きい事が考えられる. また, 頸髄損傷者では上肢に麻痺もあるため, 胸腰髄損傷者と比較し上肢における筋量や筋の質が異なっている事が考えられる. このため, 頸髄損傷者の上肢運動時におけるIL-6動態は, 健常者や胸腰髄損傷者と比較し異なっている可能性が考えられる.

まず, 研究室での測定として, 8名の頸髄損傷者 (損傷レベルC6~C7) と8名の健常者を対象者とし, 最大酸素摂取量の60%の運動強度により20分間の上肢エルゴメーター運動を行いIL-6動態について評価を行っ

た<sup>16)</sup>。頸髄損傷者では、上肢の麻痺があるため長時間の連続運動は難しく、研究室での測定では運動時間を20分間と設定した。測定項目は、血漿IL-6とアドレナリンとし、運動前後での比較を行った。この結果、健常者においては、20分間の上肢エルゴメーター運動終了後1時間の時点において有意にIL-6の上昇を認めた。しかし、頸髄損傷者では20分間の上肢エルゴメーター運動後にIL-6の有意な上昇を認めなかった。また、アドレナリンも健常者では運動直後に有意な上昇を認めたが、頸髄損傷者は運動により有意な変化は認めなかった。研究室レベルでは、軽度の運動負荷しかかける事が出来なかったが、健常者でIL-6の上昇反応を認めたにも関わらず頸髄損傷者ではIL-6の反応は認められなかった。頸髄損傷者は、上肢の筋量や筋の質の変化、アドレナリンの反応の消失などの理由により運動時のIL-6の反応は消失している可能性が考えられた。

しかし、頸髄損傷者においても運動強度や運動時間を増やせばIL-6を誘発できる可能性がある。研究室での測定では20分間の連続運動が限界であったが、頸髄損傷者の中には、車いすハーフマラソンを完走する選手もいる。車いすハーフマラソンでは、頸髄損傷者は上肢運動を断続的に行っているが、1時間以上に亘り運動を継続しており、研究室レベルの運動より運動強度や運動時間が高くなる可能性がある。そこで、我々は、大分国際車いすハーフマラソンに出場した6名の頸髄損傷者（損傷レベルC6～C8）と8名の胸腰髄損傷者（損傷レベルT4～L1）を対象とし、車いすハーフマラソンにおける血中IL-6動態について評価した<sup>17)</sup>。測定項目は、血漿IL-6、TNF- $\alpha$ 、アドレナリンとし、ハーフマラソン前後において比較した。この結果、血中IL-6は、頸髄損傷者、胸腰髄損傷者ともに車いすハーフマラソン後に有意な上昇を認めたが、その上昇の程度は頸髄損傷者では胸腰髄損傷者と比較し有意に低値であった（図5）。TNF- $\alpha$ は、頸髄損傷者、胸腰髄損傷者ともに車いすハーフマラソン前後において有意な変化は認めなかった。アドレナリンについては、胸腰髄損傷者においては車いすハーフマラソン後に有意な上昇を認めたが、頸髄損傷者では有意な変化は認めなかった。以上のことから、頸髄損傷者においても、運動強度や運動時間を増やせば炎症反応を伴わず、活動筋からIL-6の産生を誘発できると考えられた。しかし、その反応については、胸腰髄損傷者や、恐らく健常者と比較しても弱い反応であり、その要因として上肢の筋量や筋の質の違い、アドレナリンの反応の消失などが考えられる。

上記の結果から、頸髄損傷者においても、運動に伴うIL-6の反応は少ないが誘発する事は可能であり、生活習慣病の予防と改善のために運動を積極的に取り入れることが重要である。今後、頸髄損傷者ではIL-6を誘発する

ために有効な運動強度や運動時間の検証は必要であるが、IL-6の誘発を促すためには、ある程度、高強度のスポーツや運動負荷が必要とされると考えられる。

## おわりに

多くの障害者が日常生活に戻り、更に高齢化が進む現代において、脊髄損傷者を初め障害者の生活習慣病を予防し、健康維持増進を進めていく事は非常に重要であり、我々の果たすべき重要な課題の一つである。そのためには、運動を推進していく事が重要である事は間違いない。しかし、今回示したように、その効果については、障害者の特殊な病態生理から健常者とは異なる可能性があり、障害者を対象とした運動効果の検証とその機序の解明を今後も進めていく事が必要である。

## 謝 辞

なお、今回示した研究成果は、田島文博教授を初め、西村行秀先生、荒川英樹先生、幸田剣先生、佐々木裕先生、神埜奈美先生、伊藤倫之先生、梅本安則先生、河崎敬先生、坂野元彦先生、尾川貴洋先生、木下利喜夫先生らと和歌山県立医科大学リハビリテーション医学の研究グループと共に得た研究成果であり、心より感謝申し上げます。

## 文 献

- 1) Buchholz AC, Pencharz PB: Energy expenditure in chronic spinal cord injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **7**: 635–639, 2004.
- 2) Manns PJ, McCubbin JA, Williams DP: Fitness, inflammation, and the metabolic syndrome in men with paraplegia. *Arch Phys Med Rehabil*, **86**: 1176–1181, 2005.
- 3) Groah SL, Weizenkamp D, Sett P, Savic G: The relationship between neurological level of injury and symptomatic cardiovascular disease risk in the aging spinal injured. *Spinal Cord*, **39**: 310–317, 2001.
- 4) Imai K, Kadowaki T, Aizawa Y, Fukutomi K: Problems in the health management of persons with spinal cord injury. *J Clin Epidemiol*, **49**: 505–510, 1996.
- 5) Pedersen BK: The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem*, **42**: 105–117, 2006.
- 6) Steenberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK: Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-

- induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol*, **529**: 237–242, 2000.
- 7) Hiscock N, Chan MH, Bisucci T, Darby IA, Febbraio MA: Skeletal myocytes are the source of interleukin-6 mRNA expression and protein release during contractions: evidence of fiber type specificity. *FASEB J*, **18**: 992–994, 2004.
  - 8) Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP: Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol*, **103**: 1093–1098, 2007.
  - 9) Petersen AM, Pedersen BK: The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*, **98**: 1154–1162, 2005.
  - 10) Fischer CP: Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*, **12**: 6–33, 2006.
  - 11) Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK: Physical activity and plasma interleukin-6 in humans: effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol*, **83**: 512–515, 2000.
  - 12) Febbraio MA, Ott P, Nielsen HB, et al: Hepatosplanchnic clearance of interleukin-6 in humans during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **285**: E397–E402, 2003.
  - 13) Umemoto Y, Furusawa K, Kouda K, et al: Plasma IL-6 levels during arm exercise in persons with spinal cord injury. *Spinal Cord*, **49** (12): 1182–1187, 2011.
  - 14) Sasaki Y, Furusawa K, Tajima F, et al: Wheelchair marathon creates a systemic anti-inflammatory environment in persons with spinal cord injury. *Clin J Sport Med*, **24** (4): 295–301, 2014.
  - 15) Kinoshita T, Nakamura T, Umemoto Y, et al: Increase in interleukin-6 immediately after wheelchair basketball games in persons with spinal cord injury: preliminary report. *Spinal Cord*, **51** (6): 508–510, 2013.
  - 16) Kouda K, Furusawa K, Sugiyama H, et al: Does 20-min arm crank ergometer exercise increase plasma interleukin-6 in individuals with cervical spinal cord injury? *Eur J Appl Physiol*, **112** (2): 597–604, 2012.
  - 17) Ogawa T, Nakamura T, Banno M, et al: Elevation of interleukin-6 and attenuation of tumor necrosis factor- $\alpha$  during wheelchair half marathon in athletes with cervical spinal cord injuries. *Spinal Cord*, **52** (8): 601–605, 2014.

### Abstract

#### INTERLEUKIN-6 RESPONSES IN PERSONS WITH SPINAL CORD INJURY DURING ARM EXERCISE AND WHEELCHAIR SPORTS

Takeshi NAKAMURA

*Department of Rehabilitation Medicine, Yokohama City University Graduate School of Medicine*

Many persons with spinal cord injury (SCI) can return to society thanks in part to rehabilitation medicine. However, the physical activities of daily living (ADL) for persons with SCI are limited to steering a wheelchair and are low-intensity compared with able-bodied individuals. Reports indicate that persons with SCI are prone to developing adult diseases. Therefore, exercise and sports activities are especially recommended to maintain appropriate physical fitness levels among those who are wheelchair-bound with SCI.

Interleukin-6 (IL-6) produced in able-bodied persons by contracting the skeletal muscles is released into the circulation, where it is considered to mediate the benefits of exercise against adult diseases. We investigated IL-6 responses in persons with SCI during arm exercise and wheelchair sports and found that thoracolumbar responses were the same as those in able-bodied individuals. In contrast, cervical responses in persons with SCI differed from thoracolumbar responses in persons with SCI and able-bodied individuals.

