

本研究は、名古屋大学医学部保健学科の井上貴行、塚本晋也、土利川崇洋、山崎允の諸氏の協力の下、実施された。

C-1. 研究結果

自覚された筋痛：DOMSは13名全員に生じた。最大筋痛は運動1日後に生じた。また筋痛消失は3~7日後だった。運動後のNRSや筋痛消失日は両群間で有意な差はなかった。

肘関節可動域（図1）：運動後両群とも屈曲が有意に制限されたが、伸展は制限されなかった。

疼痛（図2）：能動運動時と最大伸展時のNRSは運動1日後有意に高値を示した。能動運動時のNRSに運動1日後の振動刺激は影響を与えなかった（図2上）。しかし、他動的な最大伸展時のNRSは振動刺激により有意に低下した（図2下）。

皮膚厚、筋厚（図3）：皮膚厚、筋厚ともに運動による影響を受けなかったが、皮膚厚

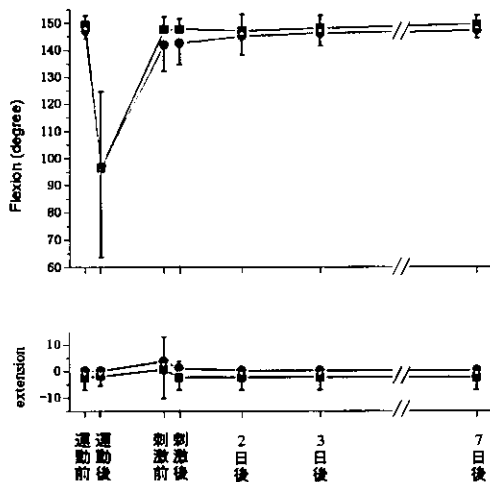


図1 肘関節可動域の経時的変化

上図が屈曲角度で下図が伸展角度（マイナス表示）。■実線がバイブ群、●破線がコントロール群（以下同様）。運動により両群で屈曲が大きく制限された。運動1日後にはほぼ回復した。

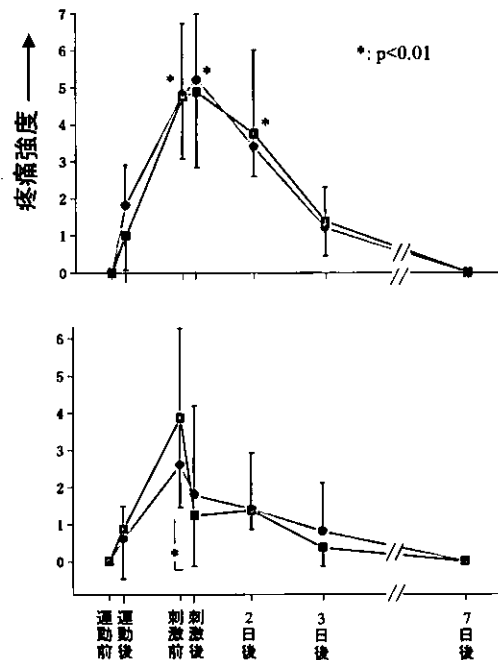


図2 疼痛感覚の経時的変化

縦軸は、能動的に肘屈曲・伸展運動したときの疼痛（上図）、最大伸展時の疼痛（下図）の両群の平均。疼痛は運動1日後に最大を示した。バイブ群では、バイブレーション治療により疼痛は有意に低下した($p<0.01$)。

は振動刺激により有意に増加した。

筋硬度（図4）：運動後、2日後バイブ群で有意に高値を示したが、他群では影響を受けなかった。運動2日後は運動前に比べ、硬化傾向にあった。振動刺激は運動後も運動2日後にも筋硬度に影響を与えなかった。

圧痛閾値（図5）：運動後一定の変化を示さなかった。直後バイブ群では、振動刺激により有意に閾値が低下し、2日後バイブ群では逆に振動刺激で閾値は有意に上昇した。

バイブレーション治療：バイブレーターによる圧迫程度は300~950gであった。バイブ群では振動刺激を加えて約10分後には、施術者の触診による筋緊張感の低下とともに被験者の主観的な感覚も改善傾向を示した。一方、同時間臥位保持したコントロー

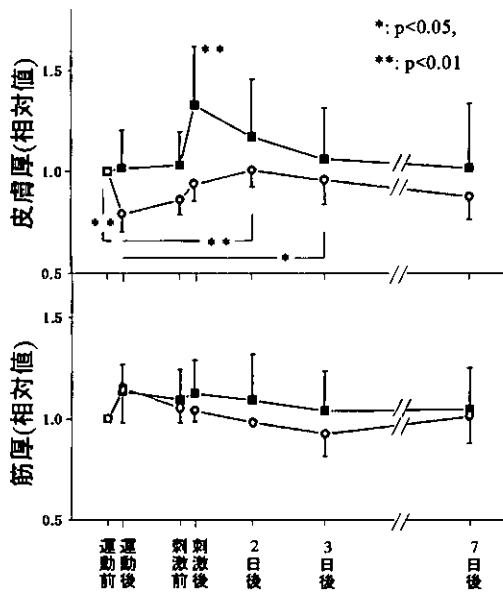


図3 上腕横断画像の経時的変化

上図は皮膚（皮膚表面から筋表面までを含む）の厚みを、下図は筋の厚み。運動により筋厚は有意に増加し、直後のバイブレーター治療により有意に減少した。皮膚厚はバイブレーション治療により有意に増加した。

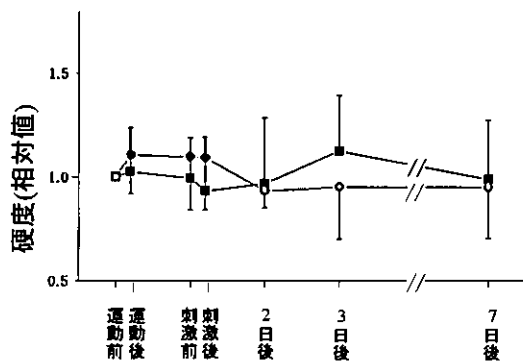


図4 筋硬度の経時的変化

筋硬度は運動後に硬化し、バイブ治療後に軟化する傾向であったが有意な差は認められなかった。

ル群からは、上腕が固まった感を訴えるものがいた。

D-1. 考察

DOMS は若年者では運動 1 日後に生じた。また、被験者の割付に運動後の肘関節

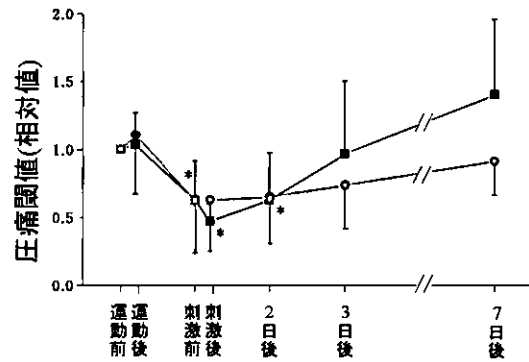


図5 圧痛閾値の経時的変化

パイブ群では運動 1~2 日後に閾値の有意に低下が認められた(vs.7 日後)。パイブ群は 3 日後には回復する傾向が見られた。

可動域制限の程度を考慮したことで関節可動域の群間差は消失したが、皮下厚に差が生じ、個体差は完全には改善できず被験者数を増やす必要性が考えられた。

運動 1 日後に実施したバイブレーター治療では昨年実施した実験結果と同様に、能動運動時の NRS には影響を与えなかったが、他動伸展時の NRS は有意に低下した。筋硬度は昨年度より精度を上げて再度検討したが、統計的に判断できる結果は得られなかった。

圧痛閾値は、事前学習を実施したことで信頼性のある結果を得ることができた。パイブ群では振動刺激治療後悪化したが、3 日後には閾値の改善が認められた。

E-1. まとめ

若年者の上腕二頭筋に DOMS を作成し、多角的に評価した。DOMS は運動 1 日後が最大であった。周波数 30Hz で振幅 8mm のバイブレーター治療により肘伸展時の疼痛は改善し、皮膚厚が増加したが、圧痛閾値は低下した。圧痛閾値は治療群の方が回復が早い傾向があったが、事前学習の必要

性から高齢者の評価には不向きと判断した。

F-1. 結論

実験的筋痛に対するパイプレーション治療の効果を調べたところ、伸展時疼痛と筋硬度には効果的であった。圧痛閾値は一時的に悪化させたが早期回復が見込まれた。

B-2. 研究方法

研究 2

対象：国家公務員共済組合連合会介護老人保健施設ちよだの通所リハビリテーション（以下、デイケア）を利用し、施設内を自立移動できる膝関節痛を有する高齢者 8 名（男性 2 名、女性 6 名、平均年齢 84.8 ± 5.8 歳）を対象とした。全員が要介護度 1 であり、変形性膝関節症の荷重 X 線正面画像による grade 分類（横浜市大）によると、初期 3 名、末期 5 名であった。また、ADL や QOL に影響を及ぼす基礎疾患として脳梗塞後遺症、高血圧や骨格系疾患を有している者が多かった（表 1）。

方法

研究に関するインフォームドコンセントを行い対象者に同意を得た後、デイケアおよび家庭での生活は従来通りで、今回の治療を付加する形で行った。

徒手的治疗法と運動療法のいずれかを原則として週 2 回で 3 週間行い、3 週間の無治療期間をはさみ、その後もう一方の治療を行った。その治療前後で評価・測定を計 4 回行った（図 1）。

徒手的治疗法：椅座位にて膝関節周囲筋の緊張緩和を図るため、徒手圧迫によるストレッチを左右 5 分ずつ行った。

なお、これらは 1 人の理学療法士が担当し、訓練も確実にしていることも確認した。

運動療法：対象は椅座位にて足関節にゴム



図 1 研究プロトコル

スケールは実施期間（週）、上段が実施治療、矢印が評価日を示す。

チューブ（株式会社共和製オーバンド 井 12 チューピング）を 8 の字に巻き、左右交互に 20 回ずつ膝関節を屈曲、伸展させて大腿四頭筋訓練を行った。

評価項目

包括的健康概念：健康関連 QOL（Health-Related Quality of Life）の評価として MOS 36-Item Short-Form Health Survey（以下、SF-36）日本語版を使用した。機能状態や健康状態を患者の視点から評価をするもので、36 項目からなるアンケート質問表である。8 つの下位尺度（表 2）に分類され、健康概念を測定できる。

WOMAC Osteoarthritis Index：患者の自覚的機能状態や痛みの程度を測定するために、英語版の WOMAC（Western Ontario and McMaster Universities）osteoarthritis index を参考に、生活スタイルにおける文化差を考慮した改変を加えられた日本語版を使用した。膝の痛み、日常生活活動、移動、家事、趣味・社会活動の 6 次元、24 問で構成される自記式回答質問表である。痛みに関する設問は過去 1 週間に経験した膝の痛みによる平地歩行、階段昇降、立ち座り、立位の各動作の遂行困難度ならびに夜間痛の程度を問う 6 問、日常生活活動は過去 1 週間の階段昇降、立ち座り、ズボンならびに靴下の着脱の遂行困難度を問う 7 問、移動は過去 1 週間の歩行可能時間、歩行補助具の使用頻度、買い物・外出の頻度を問う 4 問、家事は過去 1 週間の家事と

炊事の遂行困難度を問う3問、趣味・社会的活動は過去1ヶ月の趣味的活動、地域行事、旅行の経験頻度を問う3問で構成されている。

日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準 (JOA スコア) : 日本整形外科学会が作成した治療成績判定基準で疼痛に関する歩行能力および階段昇降能力、膝関節可動域、腫脹をそれぞれの程度により点数化する他、大腿部の周径を膝蓋骨上縁5cm および10cm の位置での計測、10m歩行速度、X線所見など特記事項を記載する評価表である。

大腿四頭筋筋力: MUSCULATOR (GT-30、OG 技研) を使用し、30° および60° 屈曲位で数回練習した後、等尺性筋力を左右1回ずつ測定した。

主観的な痛みの評価: 膝の主観的な痛みの評価として visual analogue scale (VAS) を記録した。VAS は標準的な100mm 幅のものを用い、左端 (0mm) には「まったく痛みのない状態」、右端 (100mm) には「今まで経験した最大の痛み」として記載した。

本研究は国家公務員共済組合連合会介護老人保健施設ちよだの森本貴之氏の協力により実施された。

C-2. 結果

今回は運動療法と徒手的治疗の順番を考慮せずそれぞれの治療効果について考察することとした (測定できるものは左右それぞれ行った)。

1. 徒手的治疗

SF-36 では「身体機能」「全体的健康感」「活力」で8名中4名が、「心の健康」で8名中5名が改善を示したが、逆に「社会生活機能」では8名中5名が悪化を示した (図2、表3)。

JOA スコアでは膝関節「伸展可動域」が

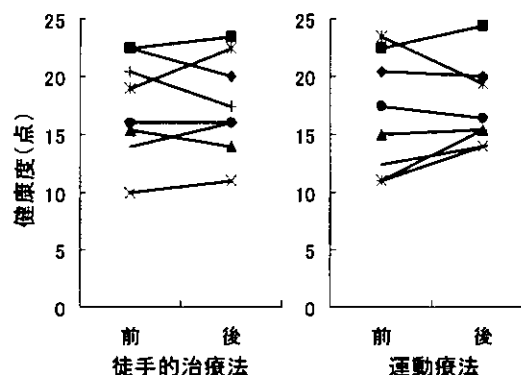


図2 SF-36の全体的健康感における介入効果
左図は徒手的治疗、右図は運動療法による健康感の程度を示す。徒手的治疗は4名に、運動療法は5名に改善が認められた。

16肢中8肢で、「10m歩行速度」は6名中5名で改善を示したが、「疼痛・歩行能」は16肢中8肢で悪化を示した (表4)。また「疼痛・階段昇降能」や膝関節「屈曲角度」はほとんど影響を受けなかった。大腿周径に関しては改善例が9肢、悪化例が7肢と個体差を認めた。

WOMACにおける動作時の痛みに関する質問結果では16肢中8~11肢に変化がなかった (表5)。動作のやり難さに関する質問では「階段を降りる」は8名中4名に、「買い物に出かける」は8名中5名に改善を示したが、「乗用車に乗り降りする」では8名中5名が悪化を示した。

大腿四頭筋筋力では、60°屈曲位での等尺性収縮筋力は2~16kgから3~17kgとなり、30°屈曲位での等尺性収縮では1~8kgが1~7kgと、ほとんど変化しなかった (表6)。

VASは0~53mmであったものが9~83mmと6名中5名が悪化を示した (表7)。2名は測定機会がつけられなかった。

2. 運動療法

SF-36では、「日常役割機能 (身体)」で8名中4名に、「全体的健康感」で8名中5

名に改善を、「身体の痛み」「活力」で8名中4名に、「心の健康」で8名中5名に悪化を示した(図2、表3)。

JOA スコアでは、「疼痛・歩行能」、「疼痛・階段昇降能」と「屈曲角度および強直・高度拘縮」の「総計」で16肢中8肢に改善を示したが、「10m 歩行速度」では8名中6名が悪化を示した(表4)。「大腿周径(5cm)」で16肢中6肢に改善、9肢が悪化、「大腿周径(10cm)」では16肢中8肢に改善、8肢が悪化が認められた。

WOMAC における疼痛質問では、徒手的治疗と同様に不変が16肢中9~13肢を占めた(表5)。「靴下を脱ぐ」「浴槽に出入りする」で8名中4名に、「乗用車に乗り降りする」で8名中5名に改善を示したが、「階段を降りる」「階段を昇る」では8名中5名が悪化を示した。

大腿四頭筋筋力は30°、60°ともに目立った傾向は認められなかった(表6)。

VAS は0~83mm が26~81mmと8名中6名が悪化を示した(表7)

3. 無治療期間 (コントロール)

SF-36 では、「心の健康」で8名中4名に、「日常役割機能(身体)」「活力」で8名中5名が悪化を認めた。「身体の痛み」「日常的役割機能(精神)」には影響を与えなかった(表3)。

JOA スコアでは、「疼痛・歩行能」16肢中10肢、「疼痛・階段昇降能」8肢、「屈曲角度および強直・高度拘縮」13肢が不変であった(表4)。しかし膝関節「伸展可動域」で16肢中8肢に、「大腿周径(5cm)」で11肢、「大腿周径(10cm)」で13肢が悪化を示した。

WOMAC の各種動作時の疼痛に対する質問結果では7~13肢で影響を受けていなかった(表5)。

大腿四頭筋筋力では、60° 屈曲位での等尺性収縮に16肢中8肢が悪化傾向を示した(表6)。

VAS は、20~83mmから0~83と7名中5名で改善を示した(表7)。

D-2. 考察

対象を施設内移動が自立していて、かつアンケートにしっかりと答えることができる人としたため、対象者数が限定されたためはっきり理学療法介入効果といえる結果は得られず、傾向を見るにとどまった。

Grade分類で初期関節症には治療効果が出やすく末期関節症には治療効果が出にくいのではないかと考えられたが、明白な傾向は見られなかった。また、後期高齢者で基礎疾患を複数合併しているものが多く、それらの状態の変化が結果に影響を及ぼしている可能性も考えられ、純粹に筋骨格系に対しての治療効果を判断するには問題を残した。

このような背景のなかでも、SF-36の「全体的健康感」では両介入で改善傾向を示し、「身体の痛み」を除く身体的健康度分野の下位尺度では改善傾向を示すものが多かった。精神的健康分野の下位尺度では、徒手的治疗の「心の健康」で改善傾向を示したのみで、他の項目では悪化傾向を示すものが多くみられた。JOA スコアでは、疼痛や拘縮、周径には影響は見られなかった。徒手的治疗は伸展制限と10m 歩行速度に効果的であった。しかし、WOMACでは、ほとんどの質問項目で変化が見られなかったことから、日常の動作を改善させる程の効果はなかったと考えられた。ただ今回の対象者は後期高齢者で、日頃から家族の手厚い介護を受けており、これらアンケートの質問項目の中には対象者が選択に困る項目が

いくつか存在した。SF-36の社会生活機能を反映する2問、JOAスコアやWOMACにおける階段昇降に関する項目や家事に関する項目では、行なっていないからわからないなど、後期高齢者には不適切ではないかと思われる項目があり、今後研究を続ける上で質問項目の再考は必要であろう。また、高齢者はその日の気分や全体的身体状況によって選択肢がかなり影響を受けることが見受けられた。高齢者、特に後期高齢者のアンケート聴取には問題を残した。

VASについては両介入時には悪化、無治療コントロールでは改善する傾向がみられたが、WOMACやJOAの痛みの評価項目と結果が一致しなかった。その原因として、前回アンケート聴取時のものとの相対的評価をせず、アンケートを聴取したその時点の絶対的評価をしたために、痛みだけではない基礎疾患による全身的な要素が加味されたのではないかと考えられる。他のアンケートと同様に3週おきに聴取せず、治療毎にその治療前後で聴取することも検討する必要がある。また、JOAとWOMACでも似たような動作の疼痛を評価する項目があったにもかかわらず、一定した結果が得られなかった。これは、JOAは疼痛より歩行距離や階段昇降時に手すりを使うかどうかといった機能面を重視した評価であり、WOMACは各動作時の疼痛の状態を回答させるものであったために生じた結果と考えられた。

E-2. まとめ

デイケアに通所する膝に痛みを有する高齢者に徒手的治疗と運動療法を行った。対象数も少なく、合併症も複数あることもあり有意な改善は見られなかった。しかし、どちらの治療をしても全体的健康感の改善

が見られ、徒手的治疗では膝関節伸展可動域の改善が見られた。

質問項目や対象の基礎疾患の影響を受けないような方法の検討が今後の課題となる。それには合併症が少なく、社会的にも自立度の高い膝痛患者に対象を広げていくことにより、有用な結果が得られるものと考えられた。

G. 研究発表

1. 著書

猪田邦雄：車椅子・歩行補助具，今日の整形外科治療指針第5版（二宮節夫 他編），医学書院，pp347-350，2004

2. 論文

猪田邦雄：上腕骨近位端骨折の装具療法，新OS NOW（装具療法—モデルと適応のすべて—）17: 27-35，2003

Tomoko KOEDA, et al.: Involvement of alpha1-adrenoceptors in the cutaneous blood flow increase response to sympathetic nerve stimulation in rats with chronic constriction injury. *Env Med* 47: 31-34, 2003

Tomoko KOEDA, et al.: A trial to evaluate experimentally induced delayed onset muscle soreness and its modulation by vibration. *Env Med* 47: 26-30, 2003

肥田朋子：疼痛メカニズムの研究と理学療法. 理学療法. 20(7): 770-775, 2003

表1 対象者のレントゲン所見および基礎疾患

被験者	撮影したレントゲン所見	デイケアカルテに記載のある基礎疾患
A	右：grade5、左：grade3	慢性心不全 心房細動 右膝関節全置換術
B	右：grade3、左：grade5	狭心症 高血圧 高脂血症 脊椎圧迫骨折 右大腿骨頸部骨折
C	右：grade5、左：grade4	不安定狭心症 右変形性膝関節症 高血圧 変形性脊椎症
D	右：grade1、左：grade0	脳梗塞後遺症(右片麻痺) 高血圧 骨粗鬆症 不整脈
E	右：grade5、左：grade5	脳梗塞後遺症(右片麻痺) 高血圧 糖尿病 両膝関節全置換術
F	右：grade1、左：grade1	脳梗塞後遺症(左片麻痺) 後縦靭帯硬化症 右変形性膝関節症
G	右：grade5、左：grade5	脳梗塞後遺症(右片麻痺) 右上腕骨頸部骨折 胃腫瘍術後
H	右：grade0、左：grade0	高血圧 腰痛症 癒着性くも膜炎 左変形性膝関節症

表2 SF-36 の下位尺度

身体的健康度	精神的健康度
1. 身体機能	5. 活力
2. 日常役割機能 (身体)	6. 社会生活機能
3. 体の痛み	7. 日常役割機能 (精神)
4. 全体的健康感	8. 心の健康

表3 SF-36 による介入効果の評価(数値は例数を示す)

尺度項目	徒手的治疗			運動療法			コントロール		
	改善	悪化	不変	改善	悪化	不変	改善	悪化	不変
身体機能	4	3	1	4	4	0	2	2	4
日常役割機能(身体)	1	3	4	4	1	3	1	5	2
身体の痛み	3	3	2	0	4	4	1	2	5
全体的健康感	4	3	1	5	3	0	3	3	2
活力	4	4	0	3	4	1	3	5	0
社会生活機能	0	5	3	2	1	5	3	2	3
日常役割機能(精神)	3	3	2	3	2	3	1	1	6
心の健康	5	2	1	2	5	1	2	4	2

表 4 日本整形外科学会膝関節治療成績判定基準(JOA)による介入効果の評価

	徒手的治疗			運動療法			コントロール		
	改善	悪化	不変	改善	悪化	不変	改善	悪化	不変
疼痛・歩行能	2	8	6	6	2	8	4	2	10
疼痛・階段昇降能	3	2	11	6	4	6	4	4	8
屈曲角度および強直・高度拘縮	2	2	12	1	4	11	2	1	13
総計	4	7	5	8	6	2	8	4	4
JOA スコア特記事項									
疼痛	4	2	8	2	1	13	2	4	10
周径(5cm)	9	7	0	6	9	1	5	11	0
周径(10cm)	9	7	0	8	8	0	3	13	0
可動域(屈曲)	5	2	9	4	3	9	7	3	6
可動域(伸展)	8	2	6	3	5	8	3	8	5
自動伸展不全	7	1	8	2	7	7	4	6	6
10m 歩行速度	5	1	0	2	6	0	3	3	0

表 5 WOMAC による介入効果の評価

	徒手的治疗			運動療法			コントロール		
	改善	悪化	不変	改善	悪化	不変	改善	悪化	不変
1. 平地歩行時痛	3	3	10	1	2	13	2	2	12
2. 階段を昇り降り時痛	4	1	11	4	2	10	0	3	13
3. 夜間、就寝時痛	3	2	11	1	5	10	3	1	12
4. 昼間、安静時痛	1	6	9	0	7	9	8	1	7
5. 立位時痛	5	3	8	1	2	13	2	3	11
1. 階段を降りる	4	2	2	2	5	1	3	4	1
2. 階段を昇る	2	3	3	0	5	3	3	2	3
3. 椅子から立ち上がる	1	3	4	3	2	3	2	2	4
4. 立っている	1	2	5	1	3	4	2	1	5
5. 床にむかって体をかがめる	2	3	3	2	2	4	4	1	3
6. 平地を歩く	1	0	7	3	3	2	0	3	5
7. 乗用車に乗り降りする	2	5	1	5	3	0	4	4	0
8. 買い物に出かける	5	1	2	3	1	4	0	1	7
9. 靴下をはく	1	1	6	2	2	4	3	1	4
10. 寝床から起き上がる	2	2	4	2	1	5	0	3	5
11. 靴下を脱ぐ	2	3	3	4	1	3	1	3	4
12. 寝床に横になる	0	1	7	1	2	5	1	2	5

13. 浴槽に出入りする	1	1	6	4	1	3	2	2	4
14. 椅子に座っている	1	3	4	2	1	5	1	2	5
15. 洋式のトイレで用をたす	2	0	6	1	1	6	0	1	7
16. 重いものを片付ける	1	2	5	3	0	5	2	1	5
17. 炊事洗濯など家事をする	2	3	3	2	1	5	1	2	5

表6 介入による筋力の変化（単位はkg）

被験者		徒手的治疗法				運動療法				コントロール			
		30° 屈曲位		60° 屈曲位		30° 屈曲位		60° 屈曲位		30° 屈曲位		60° 屈曲位	
		前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後
A	右	4	3	5	10	4	4	9	8	3	4	10	9
	左	4	3	8	7	3	2	9	7	3	3	7	9
B	右	3	2	12	14	2	2	15	11	2	2	14	15
	左	3	4	15	17	3	3	16	16	4	3	17	16
C	右	6	7	11	12	6	7	12	11	7	6	12	12
	左	5	7	12	13	6	6	12	12	7	6	13	12
D	右	4	4	11	5	3	4	6	12	4	3	5	6
	左	8	7	12	13	8	8	17	14	7	8	13	17
E	右	6	4	11	14	5	6	10	14	6	6	14	11
	左	6	6	14	12	6	7	14	13	7	6	13	14
F	右	3	4	12	10	5	4	10	13	4	3	13	12
	左	8	5	16	11	10	7	19	17	7	8	17	16
G	右	1	-	2	3	2	1	4	5	1	1	5	2
	左	4	2	6	8	5	4	8	8	4	4	8	6
H	右	2	1	5	5	1	2	8	8	2	2	8	5
	左	1	1	8	7	3	3	9	10	3	1	10	8
平均		4.25	4	10	10.06	4.5	4.375	11.13	11.19	4.438	4.125	11.19	10.63

表7 視覚的アナログスケールによる疼痛に対する介入効果(mm)

被験者	徒手的治疗法		運動療法		コントロール	
	前	後	前	後	前	後
A	53	31	15	46	31	15
B	31	61	17	26	61	17
C	50	-	44	48	-	44
D	51	83	83	81	83	83
E	0	9	0	33	33	0
F	26	46	19	26	26	26
G	36	55	49	47	47	36
H	41	-	9	20	20	41
平均	33	47	30	41	43	33

厚生労働省科学研究費補助金（長寿科学研究事業）
分担研究報告書

モデル動物における筋・骨格系の痛みに対する各種徒手的治療法の除痛機構の解析

分担研究者 肥田朋子 名古屋大学医学部保健学科 助手

研究要旨 高齢者では筋・骨格系の痛みが日常生活活動や生活の質を低下させていることがしばしばある。疼痛が筋機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、慢性疼痛モデル動物の筋機能について調べた。坐骨神経絞扼ラット(以下、CCIラット)を作成し、術後6週間の疼痛行動の変化と手術6週後の坐骨神経支配筋における筋湿重量、筋張力、筋線維タイプおよび筋小胞体Ca²⁺取り込み速度について調べた。その結果、痛覚過敏やアロディニアが確認された。また術6週後の筋は萎縮し、筋張力は低下していた。筋線維タイプは速筋が遅筋化し、遅筋は速筋化していた。筋小胞体のCa²⁺取り込み速度は速筋、遅筋とも低下した。これらの筋の変化は痛みによる逃避姿勢の影響と神経の部分損傷による影響と考えられた。長期的に疼痛を有する場合には、上述のような筋機能の変化が生じ、これが日常生活活動（ADL）や生活の質（QOL）の低下をもたらしている可能性が示された。

A. 研究目的

筋・骨格系の痛みに対する治療法の効果を探る上で、筋の機能・状態を知ることが重要である。特に疼痛により運動は制限され、その結果筋力低下や可動域制限が生じ、これがまたさらに疼痛を起こすといった悪循環を生んでいる可能性がある。そしてこの悪循環が日常生活活動（ADL）や生活の質（QOL）の低下の一要因となっていることが考えられる。慢性痛のメカニズム解明のため、実験動物による神経部分損傷モデルが多数報告されてきた。なかでも Bennett らによる慢性絞扼ラット(以下、CCIラット)は人におけるカウザルギーのようにアロディニアを示し、慢性痛のメカニズム解析の研究

に使用されてきた。このモデルでは歩行や姿勢の異常についても報告されており、ADLやQOLの低下が生じていることが想像できるが、多くは感覚障害に焦点を当てており、筋に関する報告はほとんどない。そこで今回、CCIラットにおいて疼痛の有無を確認するとともに、筋の機能について筋張力、筋線維タイプ、筋収縮・弛緩に重要な働きをする筋小胞体(sarcoplasmic reticulum；以下、SR)機能について調べた。

B. 研究方法

対象と方法：対象は、SD系ラットのオス10匹（CCI手術時に7週齢）であった。飼育条件は、室温を25℃に維持し、

固形飼料と水道水を自由摂取できる環境とした。ペントバルビタール麻酔下(40mg/kg)において左後肢大腿部で坐骨神経を剖出し、5匹には顕微鏡下で坐骨神経に腸糸を1mm間隔で4本緩く縛り(CCI群)、残りの5匹は坐骨神経を剖出した後、処置を加えず縫合した(CON群)。

(1) 疼痛評価：疼痛評価は触・痛み刺激に対する逃避反射から評価した。ラットを網棚に載せ、棚床面の網目から触刺激用(18.1mg/m²)、痛み刺激用(81.1mg/m²)の2種類のVon Frey Hairで、足底中央部を刺激した(以下、VFH法)。刺激は連続して10回行い、そのうち刺激を避けて足を挙げた回数を数えた。足挙げ回数データの処理には、処置側から非処置側を引いたDifference Scoreを採用した。疼痛評価は、CCI手術前後1週間は毎日行い、それ以降は週に3回、術後6週まで継続した。手術施行日までのデータを平均し、手術前の代表値とした。手術日以降は、手術日から4日後まで、5日後から7日後まで、その後は1週間ごとのデータの平均値を各期間の代表値とした。統計処理には二元配置分散分析を用い、Bonferroni法で多重比較した。

(2) 筋の生化学的解析：CCI施行6週後、生化学的分析のため、麻酔下にて速筋である長指伸筋および腓腹筋浅層と、遅筋であるヒラメ筋を摘出し、直ちに長指伸筋、ヒラメ筋の筋湿重量を測定した。その後、筋張力測定には長指伸筋を、ミオシン重鎖アイソフォーム分析、SR Ca²⁺取り込み速度測定にはヒラメ筋と腓腹筋浅層を用いた。

(2) -1. 強縮張力の測定：採取した長指伸筋はただちに酸素飽和状態の38℃循環リンガー液に入れた。リンガー液にはO₂(95%)とCO₂(5%)の混合ガス

を供給した。摘出筋の一端を張力トランスデューサーに固定し、液中で筋長の10%まで引っ張り3分間静置した。その後、電気刺激装置(日本光電社製、SEN-7203)を用いて、パルス幅1msec、頻度80Hzの矩形波で1秒間に12回刺激し、強縮を起こした。その時の張力を張力計(日本光電社製、TB-611T)で計測し、データ取得装置(Mac Lab)を介してコンピューターに取り込み最大張力を求めた。その後、筋湿重量、筋長および筋密度から筋の横断面積を求め、単位面積あたりの張力を計算した。統計処理にはt検定を用いた。

(2) -2. ミオシン重鎖アイソフォーム分析：ミオシン重鎖アイソフォームを分析するために、筋をその組織重量の40倍(weight/volume:w/v)の抽出液でホモジネートし、分析まで-80℃で保存した。

ミオシン重鎖アイソフォームの分離には、ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動法(sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis;以下、SDS-PAGE)を用いた。通電は、160Vの定電圧で約48時間継続した。泳動槽の液温は4℃に保った。泳動終了後、山田らの方法に従い銀染色を行った。染色されたバンドはスキャナーでコンピューターに取り込み、画像解析ソフト(Scion-image)を用いてバンドの量比を算出した。

統計処理には一元配置分散分析を用い、Bonferroni法で多重比較した。

(2) -3. 筋小胞体Ca²⁺取り込み速度：SRにおけるCa²⁺取り込み速度を分析するために、筋組織重量の9倍(w/v)の抽出液で破砕懸濁し、遠心分離機にかけ上清を採取した。これらを液体窒素で凍結した後、測定まで-80℃で保存した。

測定には蛍光 Ca^{2+} 指示薬である indo-1 を用い、37°C の条件下で松永らの方法に従って行った。反応溶液 (pH7.0) は、100mM 塩化カリウム、20mM HEPES、6.8mM potassium oxalate、10mM 窒素ナトリウム、1 μ M indo-1、0.5mM Mg^{2+} であった。1ml の反応溶液にヒラメ筋では 40 μ l、腓腹筋浅層では 20 μ l のホモジネートを加え、37°C で2分間加温した後、ATP(最終濃度 1mM)を加えることによって反応を開始した。反応溶液中の $[Ca^{2+}]_f$ の変化の測定には、細胞内イオン測定装置(日本分光社製、CAF-110)を用い、349nm の波長で indo-1 を励起し、405nm および 500nm の蛍光量をモニターした。 $[Ca^{2+}]_f$ は、

$$[Ca^{2+}]_f = K_d \times (R - R_{min}) / (R_{max} - R) \times Sf / Sb$$

の式に基づいて計算した。ここで R はサンプル蛍光比(405nm/500nm)、 R_{min} はすべての indo-1 が Ca^{2+} と結合していない場合の蛍光比、 R_{max} はすべての indo-1 が Ca^{2+} と結合している場合の蛍光比、Sf はすべての indo-1 が Ca^{2+} と結合していない場合の 500nm 蛍光量、Sb はすべての indo-1 が Ca^{2+} と結合している場合の 500nm 蛍光量である。また、 K_b は解離係数であり、250nM を採用した。

統計処理には一元配置分散分析を用い、Bonferroni 法で多重比較した。

本研究は、名古屋大学保健学科の塚本晋也、山田崇史、広島大学の和田正信の諸氏の協力の下、実施された。

(倫理面の配慮)

本実験は名古屋大学医学部保健学科動物実験委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

(1) アロディニアと痛覚過敏 (VFH 法)

触刺激に対する反応では、CON 群では Difference Score がほとんど 0 付近であったのに対して、CCI 群では実験側の閾値が低下し、両群間には有意な差が認められた(図 1、 $p < 0.01$)。

痛み刺激に対する反応では、術直後に両群とも実験側の閾値が上昇する傾向があった。閾値は CON 群ではその後す

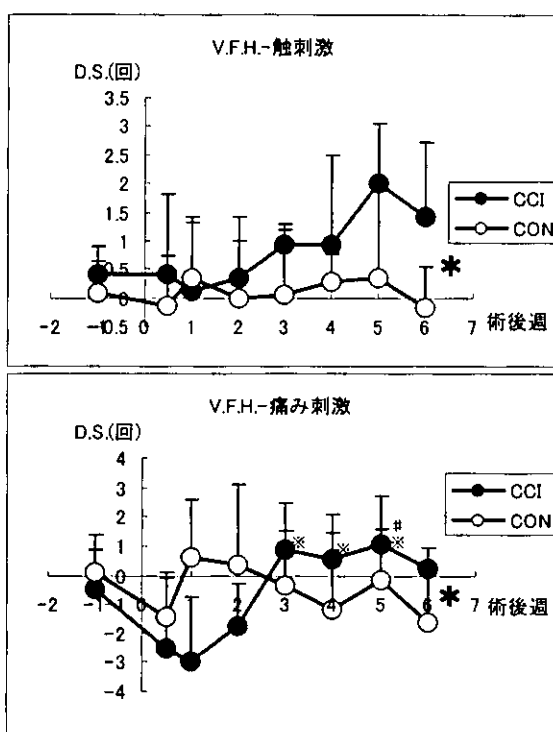


図 1 触・痛覚刺激に対する逃避反応の経時的变化(VFH 法)

上のグラフは触刺激、下のグラフは痛み刺激に対する足挙げ回数を処置側-非処置側 (D.S.) で示した。CCI 群は術後触刺激に対する反応が出現し CON 群に比して有意に多かった (*: $p < 0.01$)。痛み刺激に対しては、術 2 週後までは CON 群は CCI 群に比して逃避回数が有意に多く ($p < 0.01$)、術 2 週後以降では CCI 群は CON 群に比して有意に逃避回数が多かった (*: $p < 0.01$)。※; 術 1 週との比較 ($p < 0.05$)、#; 術 0.5 週との比較 ($p < 0.05$)

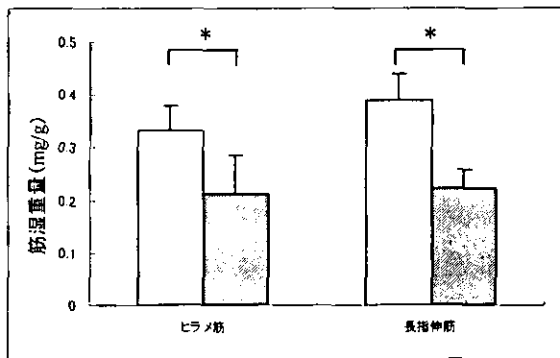


図2 体重あたりの筋湿重量

白棒が CON 群、斜線付き棒が CCI 群を示す。CCI 群では筋湿重量が有意に低下した(*: $p < 0.01$)。

ぐに戻ったが、CCI 群では術後 2 週目までは実験側の閾値が高い傾向があり、1 週目と比して 3~5 週目には有意に閾値が低くなった($p < 0.05$)。両群間では統計的な有意差はないものの、2 週目までと 3 週目以降で分けると、CCI 群と CON 群間でともに有意な差が認められた($p < 0.01$)。

(2) -1. 筋湿重量：筋湿重量は個体間の体重差を考慮して体重あたりの筋湿重量(mg/g)で計算した(図 2)。ヒラメ筋、長指伸筋ともに CCI 群は CON 群に比して有意に低値を示した($p < 0.01$)。ヒラメ筋では CCI 群は CON 群の約 60%に低下し、長指伸筋では約 53%となり、遅筋より速筋の方が萎縮の程度が大きい傾向があった。

(2) -2. 単位面積あたりの筋張力：CCI 群における非処置側の長指伸筋の単位横断面積あたりの筋張力は 3202 ± 192 g/cm² であったのに対して、処置側は 1435 ± 1403 g/cm² と、有意に低かった(図 3、 $p < 0.05$)。また、処置側では個体による差が大きかった。

(2) -3. ミオシン重鎖アイソフォーム分布：ヒラメ筋では CON 群には見られな

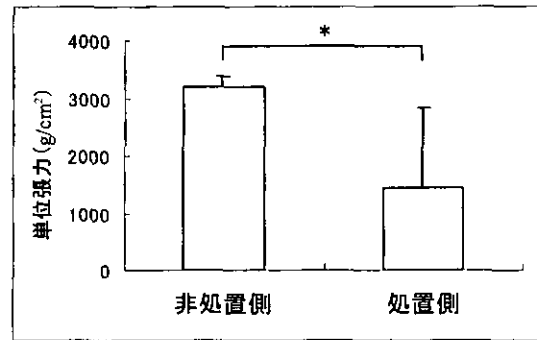


図3 長指伸筋の単位面積あたりの張力

CCI 群の処置側では単位面積あたりの筋力が有意に減少した ($p < 0.05$)。

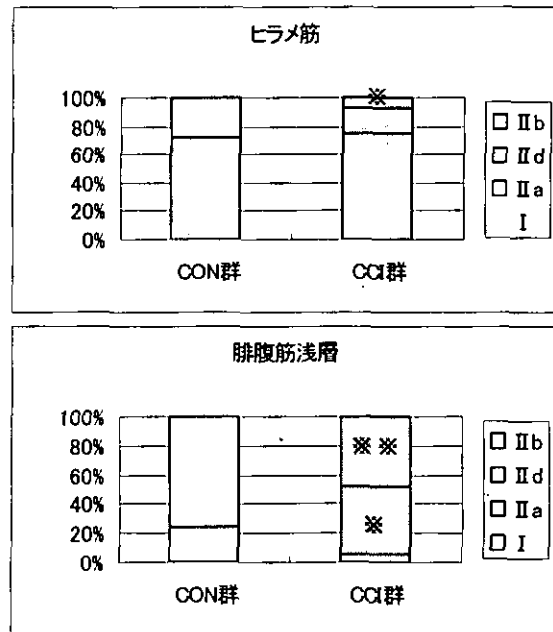


図4 ミオシン重鎖アイソフォーム分析

ヒラメ筋と腓腹筋浅層のミオシン重鎖アイソフォーム割合を速筋型(IIb)から遅筋型(I)の順に並べて示した。ヒラメ筋は CCI 群で IIc が出現し、CON 群と比較して有意差を認めた($p < 0.05$)。腓腹筋浅層では CCI 群で IIb の割合が有意に減少し、IIc の割合が有意に増加した (*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$)。

かったミオシン重鎖 IIc が CCI 群に出現しており、有意な差を認めた(図 4、 $p < 0.01$)。腓腹筋浅層では CON 群に比して CCI 群ではミオシン重鎖 IIb の有意な減少が見られ($p < 0.05$)、ミオシン重鎖 IIc の有意な増加が見られた($p < 0.05$)。また、

CCI 群ではミオシン重鎖 II a が出現していたが、統計的な有意差を認めるには至らなかった。

(2) -4 SR の Ca²⁺取り込み速度：ヒラメ筋における取り込み速度は CON 群に対して CCI 群が有意に低下しており (p<0.01)、CCI 群は CON 群の約 47% の速度だった(図 5)。腓腹筋浅層における取り込み速度は CON 群に比して CCI 群は有意に低下していた (p<0.05)。CCI 群は CON 群の約 73% だった。

D. 考察

CCI 手術後、触・痛み刺激に対する閾値が CON 群に比して CCI 群で有意に低下しており、アロディニアや痛覚過敏が生じていることが確認できた。痛み刺激に対する反応で術後 2 週目まで閾値の上昇が見られ、3 週目で閾値の低下が最大になったが、これは機械的な痛み刺激に対して術後 1 週目は痛覚鈍麻を示し、2 週目から痛覚過敏を示し始め、3 週目で最大となるとする Attal らの報告とほぼ一致した。

次に筋機能の結果について考察する。CCI 群の筋湿重量は長指伸筋、ヒラメ筋共に低下し、萎縮を示した。単位あたりの筋張力は CCI 群の処置側で低下し、筋力が低下していることが示唆された。ミオシン重鎖アイソフォームの割合の変化から、遅筋は速筋化し、速筋は遅筋化していることが示された。SR の Ca²⁺取り込み速度は CCI 群で低下しており、筋は弛緩しにくい状態になっていたと考えられる。筋機能が変化した原因として大きく 2 つのことが考えられる。一つは痛みに対する逃避行動が筋に与える影響で、もう一つは神経の損傷が筋に与え

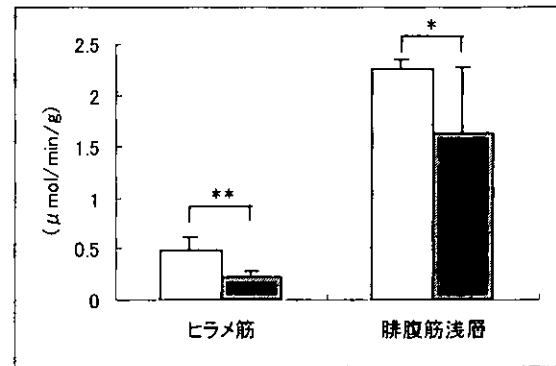


図 5 筋小胞体の Ca²⁺取り込み速度

白棒が CON 群を斜線付き棒が CCI 群を示す。ヒラメ筋、腓腹筋浅層ともに CCI 群で有意に取り込み速度が低下した (*: p<0.05, **: p<0.01)。

る影響である。まず痛みによる影響から考える。ラットの自由行動を観察すると、CCI 群では術後早期から実験側肢を屈曲し、床面につけないようにする逃避姿勢が観察された。この逃避姿勢は、ヒラメ筋や腓腹筋浅層が持続的な収縮状態にさらされ、収縮活動量が増加し、筋は疲労し易い状態であることが容易に想像された。

速筋は持続的な収縮には不向きであり、代表的な速筋である長指伸筋や腓腹筋浅層で単位張力が低下したのは、持続的な収縮による筋疲労の結果と考えられた。また和田によると、持久的トレーニングなどによって収縮活動量が増加することでミオシン重鎖アイソフォームは II b から II d、さらに II a、I と移行し、速筋の遅筋化がおこることが報告されている。今回の研究でも速筋線維を多く含む腓腹筋で遅筋化が生じており、逃避姿勢が持久的トレーニングと同様な効果となって現れたと考えられる。また SR での Ca²⁺取り込み速度が低下していたが、SR は筋の収縮特性に大きく関

与しており、ミオシン重鎖アイソフォームが変化したのと同様に、SR もタイプ変化を起こし、Ca²⁺取り込み速度が減少したと考えられた。さらに筋の疲労によっても Ca²⁺取り込み速度は低下することが報告されており、疼痛逃避行動に伴う持久的筋収縮による筋疲労の影響で Ca²⁺取り込み速度は低下したと考えられる。一方、遅筋においても Ca²⁺取り込み速度が低下したが、遅筋に関しては一定した所見がない。他の報告を待つとともに、今後の研究課題として考察していく必要がある。

今後、疼痛行動との関連をさらに調べるためには術後早期の筋の状態を調べてみる必要があると考える。

次に神経損傷の影響について、速筋と遅筋に分けて考える。速筋は比較的太い運動神経に、遅筋は細い運動神経に支配されている。CCI 手術 6 週後の筋萎縮の程度は遅筋であるヒラメ筋より速筋である長指伸筋の方が高い傾向があったことから、再神経支配による回復を考慮しても速筋の損傷程度が大きかったと考えられる。そのため、CCI 施行直後では相対的に速筋を支配している運動神経が多く損傷され、速筋では遅筋線維の割合が増えることとなり、遅筋化が起こったと考えられる。一方、遅筋は除神経により速筋化することが既に報告されており、今回の結果も同様の変化と考えられた。

除神経などで萎縮した遅筋では、速筋型の Ca²⁺ポンプタンパクの発現量が減少し、遅筋型の Ca²⁺ポンプタンパクの発現も大幅に減少、もしくはみられなくなることが報告されており、Ca²⁺取り込み速度が低下することが予想される。今回の結果で、遅筋においても SR の Ca²⁺

取り込み速度が低下したことはこれを支持するものであった。

また、SR の Ca²⁺取り込み速度の低下が起こると、SR に取り込まれない Ca²⁺が細胞内に残る。細胞内の Ca²⁺濃度が高くなると活性酸素の発生を助長することや、タンパクや脂質の代謝に影響を与えることで、筋損傷や筋痛を招くことが報告されている。このことが逆に疼痛行動へ影響を与えた可能性もある。

以上のように、慢性疼痛モデルの一つである CCI ラットは筋萎縮や筋力低下などを示し、筋線維機能の変化も生じていた。これは臨床において、慢性的に疼痛を生じている患者の ADL や QOL の低下に筋そのものの機能的な変化が影響を及ぼしている可能性を示すものである。以上のことから痛みを有する高齢者への筋に対する理学療法アプローチが、痛みによる行動制限から生じてくる関節可動域制限や筋力低下を防ぎ、痛みの軽減につながる可能性があると考えられる。

E. まとめ

坐骨神経絞扼ラット(CCIラット)を作成し、表在性の痛覚過敏やアロディニアを確認した。

筋萎縮や筋力低下、遅筋の速筋化や速筋の遅筋化、SR の Ca²⁺取り込み速度の低下が認められた。

筋機能の変化は痛みによる逃避行動と部分神経損傷によるものと考えた。

F. 結論

慢性疼痛モデル動物の筋機能について組織学および生化学的に調べたところ、筋萎縮、筋張力低下、筋線維タイプ変化、筋小胞体 Ca²⁺取り込み機能

低下が認められた。これらの変化は運動神経系からの影響の他、持続的な疼痛による逃避行動に影響されたものも含まれていると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文

Tomoko KOEDA, et al.: Involvement of alpha1-adrenoceptors in the cutaneous blood flow increase response to sympathetic nerve stimulation in rats with chronic constriction injury. *Env Med* 47: 31-34, 2003

Tomoko KOEDA, et al.: A trial to evaluate experimentally induced delayed onset muscle soreness and its modulation by vibration. *Env Med* 47: 26-30, 2003

肥田朋子: 疼痛メカニズムの研究と理学療法. *理学療法*. 20(7): 770-775, 2003

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学研究事業)
分担研究報告書

モデル動物における筋・骨格系の痛みに対する鍼灸の除痛機構の解析

分担研究者 川喜田健司 明治鍼灸大学 教授

研究要旨

ラットの遅発性筋痛モデルを伸張性運動負荷で作成し、その評価法に筋の電気刺激による反射性誘発筋電図を用いた。ウサギに比べその発現が早いことが特徴であった。また大腿動・静脈の結紮によって、その痛覚閾値低下期間が運動負荷のみの対照群に比べて延長したほか、運動負荷を与えた筋の電気刺激で誘発される反射性の筋電図活動にwind-up様の現象が見られ、その現象は非運動負荷側の刺激でも見られた。この現象は中枢性の感作によるものと考えられた。また、ラットのカラゲニン筋炎作成によって生じる脊髄後角ニューロンの受容野の変化はWDR、NSニューロンにのみ生じており、従来の受容野の反応性に変化はなかった。今回の阻血下での遅発性筋痛モデルで、中枢性に可塑的变化が起こったことは、新しい関連痛の実験モデルになりうることを示すものである。

A. 研究目的

筋痛のメカニズムとして、トリガーポイントが臨床的に注目されており、高齢者の筋痛を理解するためにもその成因を明らかにすることは必要不可欠である。我々はこれまで、ヒトにおいて伸張性収縮運動の繰り返し負荷による遅発性筋痛を作成し、そこで形成される索状硬結と痛覚閾値の局所的低下部位の発現、さらにはその部位への刺激による一定の関連痛パターンの発現、局所的に記録される筋電図活動等の解析から、トリガーポイントの実験的モデルとしての有用性について検討してきた。

昨年度の当研究助成で実施したウサギによる検討から、ヒトの場合と極めて類似した特徴を持つ索状硬結が出現することを確認した。また、痛覚閾値低下部位が、皮膚や筋肉内ではなく、筋膜の深さにおいて生じていることを、絶縁鍼電極による限局した通電刺激で誘発される反射性誘発筋電図の記録実験から明らかにしてきた。さらに、血管の結紮実験によって、その遅発性筋痛で生じる硬結や誘発閾値の低下部位の出現が延長すること、またその閾値低下部位が筋膜に限局せず、空間的に広がる傾向があることを明らかにしてきた。こ

れらの特徴は、高齢者の慢性筋痛患者において空間的電気刺激により深部痛覚測定を行うと、痛覚閾値低下部位が広がっている事実と即応するものであり、その機序の解明は高齢者に特有な筋痛の特徴を知る上でも有用と思われる。そこで、今年度は、昨年度実施したラットを用いた遅発性筋痛モデルの予備実験の結果をふまえて、遅発性筋痛のほか、カラゲニン筋炎や酸性溶液の注入による痛覚閾値の変化についても、より詳細な解析を試みたものである。

一方、トリガーポイントの特徴とされる関連痛の機序については、ヒトにおける詳細な検討が近年も続けられているが、動物実験の報告は極めて少なく、その機序に関してもまだ不明な点が多く残されている。トリガーポイントが原因となる筋痛患者においては、患者の主訴は関連痛によるものとされており、そのため、患者の訴えに従った局所治療は十分な治療効果をもたらさないことが多い。関連痛の発現とその消失の機序の解明は、臨床的な治療効果を高める意味においても極めて重要である。

昨年度は、関連痛現象の機序を明らかにするために、麻酔下のラットを用いカラゲニン

筋炎を作成したときの脊髄後角ニューロンの反応を記録し、その変化を検討した。その結果、脊髄後角ニューロンには、局所的筋炎の作成により、その受容野の移動・拡大、新たな出現といった現象が認められた。これらの事実は、中枢神経系における感作 (central sensitization) によってサイレント・シナプス活性化の可能性を示していた。そこで、本研究ではニューロンタイプによるカラゲニン投与による反応性の違い、またカラゲニンの注入と局所麻酔の投与による、受容野の大きさ、位置の変化とそのニューロンの反応性についてより詳細な検討を行った。

I. ラットを用いた慢性筋痛モデル作成の試みとその筋電図学的解析

B-1. 研究方法

研究には21匹のSD系ラット(雄、300-500g)を用い、2つの実験を行った。実験①では13匹のラットを用い、それぞれ①運動負荷群(n=6)、②3%カラゲニン注入群(n=3)、③酸注入群(n=3)、④虚血運動負荷群(虚血+運動負荷:n=6)の4群に群分けし、負荷前後の筋痛の変化を検討した。また、実験②では8匹のラットを用い、①運動負荷群(n=2)と②虚血運動負荷群(虚血+運動負荷:n=6)の2群に群分けし、運動負荷前・運動負荷2日後・7日後・14日後において筋電図学的な検討を行った。なお、本研究は明治鍼灸大学倫理委員会の承認を得て行った。

1. 条件刺激

(1) 運動負荷群

ペントバルビタール麻酔下(50mg/kg, i.p.)で自家製台に側臥位で固定し、絶縁針電極を経皮的に坐骨神経に刺入し、電気刺激によって腓腹筋を強縮させた。腓腹筋が強縮すると足関節が底屈するため、その底屈した足関節を他動的に元の位置まで10秒間かけて背屈させることで腓腹筋を引き延ばし、伸張性収縮運動を行った。電気刺激(期間:1ms, 50Hz, Train:500発)は定電流刺激装置(日本光電, SEN-3301)からアイソレーター(日本光電, SS-104)を介して15秒おきに行い、計80回の運動負荷を5分間の休憩をはさみ3セット(計240回)行った。刺激の強度は0.3mA以

下とし、0.3mA以上で強縮が見られない場合は電極の位置を移動させた。

(2) 3%カラゲニン注入群

エーテル麻酔下で26Gの注射針を用いて、ラットの腓腹筋中央部に3%λ-カラゲニンを0.1ml注入した。なお、筋痛モデルの作成はRadhakrishnanの方法に準じて行った¹⁾。

(3) 酸注入群

エーテル麻酔下で26Gの注射針を用いて、ラットの腓腹筋中央部にpH4.0の生理食塩水を0.1ml注入した。筋痛モデルの作成はSlukaらの方法に準じ²⁾、最初の酸注入後5日後に、再び同量の酸を腓腹筋に注入した。なお、pHはpH0.1のHClを用いて調整した。

(4) 虚血運動負荷群

運動負荷1週間前にペントバルビタール麻酔下(50mg/kg, i.p.)でラットの右大腿内側を切開し、縫合系にて大腿動脈・静脈を完全結紮したのち、丁寧に縫合した。その後約1週間歩行など行動学的に異常がないことを確認した後、実験に用いた。その後の運動負荷方法は、運動負荷群に準じた。

2. 測定項目

(1) von Frey Hair test

14種類のvon Frey Hair(18.2-247.8g/mm², 直径0.5mm)を用いて後肢下腿後面の皮膚痛覚閾値を測定した。測定は各フィラメントを順番に運動負荷を行った腓腹筋上にある皮膚に当てることで後肢を引っ込める反応を確認した。なお、閾値の決定はそのフィラメントで10回中8回以上足を引っ込める最低量の強さとした。

(2) Randall-Selitto test

Randall-Selitto式鎮痛効果測定装置(Ugo Basile, Italy)を用いて、条件刺激を行った腓腹筋の閾値を測定した。測定はまずラットの体幹をタオルで保定し、下腿を測定台にセットした。その後円錐形で先端が球状になった圧迫子を腓腹筋内側頭部分に置き、16g/secのスピードで加圧し、ラットが下肢を引っ込めたときの加重を記録した。測定は30秒間隔で7回行い、その中央値を測定値とした。

3. 腓腹筋の電気刺激による誘発筋電図の記録方法