

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者の筋・骨格系の痛みに対する鍼灸及び徒手的治疗法の

除痛効果に関する基礎的および臨床的研究

(H14-長寿-029)

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 水村和枝

平成17(2005)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 高齢者の筋・骨格系の痛みに対する鍼灸及び徒手的治疗法の除痛効果に関する基礎的および臨床的研究 ----- 1
水村和枝

II. 分担研究報告

1. 筋・骨格系の痛みモデル動物における侵害受容器反応の解析-----15
水村和枝
2. 筋および筋細径求心線維脊髄投射の形態学的研究----- 31
杉浦康夫
3. 高齢者の筋・骨格系の痛みに対する徒手的治疗法の除痛効果の評価—43
猪田邦雄、肥田朋子
4. 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疗法の除痛機構の解析 -----51
肥田朋子
4. 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 ----- 57
川喜田健司
5. 高齢者の筋・骨格系の痛みに対する鍼灸の除痛効果の評価----- 67
勝見泰和

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----77

IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----79

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

高齢者の筋・骨格系の痛みに対する鍼灸及び徒手的治疗法の除痛効果に関する
基礎的および臨床的研究

主任研究者 水村和枝 名古屋大学環境医学研究所神経性調節分野 教授

研究要旨：本研究では、若年および高齢ラットに筋肉痛・関節痛のモデルを作成し、このモデルを用いてその痛みの神経機構および鍼灸・徒手的治疗法の除痛機構を解明し、最も有効性の高い方法を臨床的に明らかにすることを目的とする。本年度は、各研究者が独自に研究を続けるとともに、研究者相互の研究室を訪問して合同実験も数回にわたって行い、また2回の研究会を実施し、より有用な筋痛モデル作成法、筋痛評価法、神経機構を検討した。また、臨床研究の場も増やした。以下のことを明らかにした。加齢ラット（80週齢と130週齢）により1）伸張性収縮(ECC)による筋痛覚過敏が強くなり、かつ遷延すること、2）筋圧痛閾値や反射性屈曲収縮を起こす筋刺激に必要な電流量も加齢動物で高い傾向があること、が明らかになった。特に1）の所見は、高齢者における持続性筋痛と関連があるものと思われる。3）伸張性収縮に虚血負荷することにより延長された筋痛覚過敏状態が、NMDA受容体拮抗薬で抑制されることを、腓腹筋からの大腿二頭筋への反射筋電図のwind-up様現象を指標として明らかにし、脊髄の興奮性増大も関与していることが推定された。また、4）繰り返し寒冷ストレスをECCに追加することにより、広汎で強くかつ持続の長い筋痛覚過敏状態を作りうることを明らかにした。5）筋炎症、神経因性疼痛状態でASIC、各種ATP受容体の発現が変化することが明らかになった。6）神経損傷（坐骨神経絞扼モデル）によるニューロパチーで、Randall-Selitto法で測定された圧痛覚閾値の低下が見られ、皮膚のみならず筋も痛覚過敏状態になっていると推定された。また、筋のミオシン重鎖アイソファームの変化が筋の伸張を行うことにより改善されることが明らかになり、治療の1つの可能性が提示された。さらに、信頼性の高い筋痛測定法を確立するため、経皮的筋痛測定法がどの程度正確に筋肉の痛みを反映しているかを、皮膚表面麻酔下における圧痛覚閾値測定およびコンピューターシミュレーションによる予測で検討し、先端直径2mm以上の大きなプローブであれば、筋痛覚がかなりよく反映されることを明らかにした。ヒトでの治療に関しては、1）実験的筋痛を用いてバイブレーションによりH波が抑制された。バイブレーション治療の作用メカニズムの一端が明らかになった。また、2）腰痛、頸部痛を持つ高齢者に対しトリガーポイント治療を実施し、Sham治療を施したコントロール群と比較し有効であることを確認した。また、経穴治療よりもトリガーポイント治療がより有効であることがVASやQOLに関するアンケート調査で明らかになった。高齢膝痛患者に対する運動療法（下肢伸展拳上訓練）の有用性示唆されたが、例数が少ないためさらに検討を続けなければならない。

| 分担研究者氏名・所属機関名 及び所属機関における職名 | |
|-------------------------------|----------------------|
| 杉浦康夫 | 名古屋大学大学院 医学研究科・教授 |
| 猪田邦雄 | 名古屋大学医学部 保健学科・教授 |
| 肥田朋子 | 名古屋大学医学部 保健学科・助手 |
| 川喜田健司 | 明治鍼灸大学・教授 |
| 勝見泰和 | 明治鍼灸大学・教授 |

A. 研究目的

高齢者はしばしば腰痛・下肢痛を始めとした筋・骨格系の痛みを有し、それは高齢者の活動を制限し、QOLに大きな影響を与えている。これらの痛みの発生機構を科学的に解明し、適切な治療法を提示することは、高齢化社会を迎えている現在、大きな課題である。そこで本研究では、若年および加齢ラットに筋肉痛・関節痛のモデルを作成し、このモデルを用いてその痛みの神経機構および鍼灸・徒手的治疗法の除痛機構を解明する。および治療点として良く使われるトリガーポイントの臨床的意義を明らかにすることにある。

本年度は、加齢動物における伸張性収縮後の筋痛覚過敏（遅発性筋痛）の変化を明らかにすること、筋痛を慢性化させその変化を明らかにすること、筋硬結の contraction knot 説の当否を明らかにすること、骨折モデルを作成し、加齢ラットの骨折の特徴を明らかにすること、筋・関節炎症モデルにおける ATP 受容体の関与、ATP 受容体や各種イオンチャネルの発現変化を明らかにする。また、神経損傷（神経絞扼モデル）による慢性疼痛状態における後肢筋筋圧痛覚閾値やミオシン重鎖アイソフォームの変化、それに対する筋伸張の治療効果を解明する。さらに、昨年度明らかにした健常成人の実験的筋痛

に対するバイブレーション治療の効果が何によるものか、腰部への振動刺激時の H 反射から筋の緊張状態の評価を行う。また臨床的には高齢腰痛患者、頸部痛患者にトリガーポイント鍼治療を実施し、プラシボ(SHAM 鍼治療)治療や伝統的経絡鍼治療の効果と比較する。また、高齢膝痛患者を対象として、運動療法の効果を引き続き検討する。

B. 研究方法

1. 加齢ラットにおける遅発性筋痛

Sprague-Dawley ラット（オス）を、8週齢より制限給餌のもとで飼育した。80週齢（81-84週齢）のラットの場合には筋収縮をさせずに伸張のみを行った群（SHAM 群, n=6）と筋に伸張性収縮を負荷した伸張性収縮群（ECC 群, n=6）の2群に分けた。130週齢（130-132週齢）のラットの場合には、使用できるラットの数が限られていたため(n=6)、右足に伸張性収縮負荷し、対側を無負荷の対照として用いた。

伸張性収縮負荷は以下のように行った。ラットをペントバルビタールナトリウム（50 mg/kg、腹腔内投与）で麻酔し、2本の絶縁鍼電極を長指伸筋（EDL、右足）の支配神経である総腓骨神経とそのもとの坐骨神経の近傍に経皮的に刺入し、単収縮誘発閾値の3倍の電流強度を用いて通電により EDL を収縮させた。刺激周波数を 50 Hz、矩形波電流持続時間を 1 msec とした。1秒間の収縮と3秒間の休止のサイクルを 500 回反復した。EDL の伸張は電気刺激に同期させたサーボモータを用いて行った。刺激周波数は 50 Hz、矩形波電流持続時間を 1 msec とし、1秒間の収縮と3秒間の休止のサイクルを 500 回反復した。筋圧痛閾値は Randall-Selitto 法により測

定した。筋上の皮膚の圧痛 von Frey filament (VFH) により測定した。

2. 阻血負荷による慢性筋痛の解析-MK801 の効果

この実験は川喜田グループが実施した。

ペントバルビタール麻酔下(50mg/kg, i.p.)で電気刺激によって腓腹筋を強縮させた。足関節を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。電気刺激は1ms, 50Hz, 500発/回で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以下とした。運動負荷2日後に、腓腹筋の筋腹に5-6mm程度絶縁鍼を刺入し、様々な頻度で電気刺激(1.0-3.2mA, 1ms, 0.1-1.0 Hz)した時に、大腿二頭筋から誘発される表面筋電図を評価した。阻血+運動負荷群では、1Hzの刺激頻度で屈曲反射のwind-up様の現象が認められるのを確認したのち、MK-801(0.1 mg/kg)を静脈内投与し、投与後120分まで30分おきに誘発筋電図記録を行った。

3. 繰り返し寒冷ストレス負荷による遅発性筋痛の慢性化

実験動物にはSDラット(7週齢)の雄を用いた。1群のSDラットの右足の長指伸筋に伸張性収縮を500回負荷し、その後SARTを負荷した(SART+ECC群(n=3))。また他のSDラットは麻酔したのみで、麻酔から回復後SARTを負荷した(SART群)。SARTは以下のようなプロトコルで実施した。運動(または麻酔のみ)負荷日をday 0とし、day 0の19時からday 1の10時までラットを4℃に保った冷蔵ショーケース内においた。翌朝(day 1)の午前10時から17時30分まで22℃と4℃を30分おきに

交互に負荷した。夜間は再び4℃においた。このプロトコルを5日間繰り返した。

4. 筋硬結contraction not 説の検証

SDラット(9週齢~12週齢の雄)を6匹用いた。ハロセン麻酔下において、経皮的に27G針を前脛骨筋にむけて3~4mm刺入し、diisopropylfluorophosphate(DFP, 10 mM)10 μ lを、前脛骨筋に10秒以上かけて注入した。投与前後の筋圧痛閾値をRandall-Selitto法により、皮膚圧痛をVFH法により評価した。

5. 慢性疼痛動物における筋機能

坐骨神経絞扼ラット(以下、CCIラット)を作成し、処置直後から毎日30分間、麻酔下で下腿三頭筋に静的ストレッチングを行った(STR群)。伸長刺激は、麻酔下で股関節、膝関節90度屈曲位で足関節最大背屈位にし、非伸縮性のテープで保持した。2週後深麻酔下で腓腹筋浅層を摘出し、ミオシン重鎖アイソフォームを分析し、筋線維タイプ組成を調べた。

6. 骨折モデルの作成

実験にはWistar系(n=12, 250 \pm 15, 9週齢)およびSD系ラット(n=3, 320-424g, 110-112週齢)を用いた。ネンプター麻酔化で除毛した下肢を17-18mm間隔にセットした支持台に乗せ、そのほぼ中央に対してギロチンタイプの金属性破断ブレードを介して瞬間的に一定の圧力(0.6Mpa)を加え、その際の圧力の変化を1msのサンプリングレートで記録した。その際の破断ブレードの変位量は2.7-3.0mmとした。

7. ラット各種筋炎・関節炎モデルにおける後根神経節細胞における各種受容体・イオンチャネルの関与、発現の変化

筋・関節炎モデルとして complete Freund's adjuvant (CFA) の関節内投与、カラゲニンの筋内投与を行った。神経因性疼痛のモデルには、シスプラチンの連続腹腔内投与を行った。後根神経節を取りだし、real time PCR または免疫組織化学により、酸感受性イオンチャネル (ASIC1a, 1b, 2a, 2b, 3)、TRPV1、P2X3 の発現変化を調べた。CFA 炎症の場合には、P2X 作動薬・拮抗薬の投与による疼痛行動の変化から、痛覚過敏に対する P2X3 受容体の関与も調べた。

8. 筋肉痛測定法の理論的、実験的評価

経皮的筋圧痛測定法の妥当性を検討するため、種々の形状の圧刺激プローブを用いて圧痛を測定し、皮膚表面麻酔(キシロカインパッチ1時間貼付による)の影響の有無を検討した。また、核磁気共鳴画像法(MRI)によって撮影したヒト(31歳、男性)前腕部の断層画像を用い生体組織の3次元モデルを構築し、6種類のプローブ(直径0.5mmから15mm)により222.1kPaで押した時の応力分布を、有限要素解析を用いたシミュレーションにより推定した。有限要素解析は非線形構造解析ソフトウェア LS-DYNA3D version: 950e (Livermore Software Technology Corporation, CA) を用いて行った。数値計算には名古屋大学情報連携基盤センターのスーパーコンピュータ VPP5000/64 および汎用計算サーバ GPCS を用いた。

9. ヒト実験的筋痛に対するバイブレーション刺激の影響の評価

健康若年者上腕に伸張性収縮による

DOMS を作成し、バイブレーション治療法を実施し、その前後の疼痛感、肘関節可動域、筋硬度、圧痛閾値を継時的に測定し、その効果を評価した。昨年度の実験より、若年者では疼痛のピークが収縮負荷後1日目にくることがわかったため、バイブレーション治療は伸張性収縮負荷直後と1日後に実施した。

10. 高齢者の腰痛および頸部痛に対するトリガーポイント及び経穴への置針の効果

慢性腰痛患者と慢性頸部痛患者を対象に鍼治療の効果を検討した。対象は6ヶ月以上慢性的に腰下肢痛または頸部痛が存在し、退行変性以外の基礎疾患が認められない50歳以上の高齢者とした。治療は週1回の間隔で3回行い、その後3週間の無治療期間設けることを1クールとした。腰下肢痛患者の治療の場合には、1クール目にトリガーポイント治療を行った患者に対しては2クール目は SHAM 治療を、1クール目に SHAM 治療を行った患者には2クール目はトリガーポイント治療を行った。頸部痛患者の場合にはトリガーポイント治療群、経穴治療群、SHAM 治療群の3群にわけて、2クールとも同じ治療を行った。治療効果の評価には、主観的な痛みを捉える目的で visual analog scale (VAS) を、また quality of life (QOL) を把握する目的で腰下肢痛患者では Roland Morris Questionnaire (RMQ) を、頸部痛患者では Neck Disability Index (NDI) をそれぞれ記録した。

トリガーポイント治療では、治療開始前に可動域を自動もしくは他動的に測定した時に、疼痛が誘発される運動の中からトリガーポイントが存在する筋を同定し、その部位に鍼治療を行っ

た。Sham治療としては、トリガーポイント治療と同じ方法でトリガーポイントを同定したのち、トリガーポイント部分に偽鍼（ステンレス製50mm 18号・ディスプレイサブル鍼の先端がわずかにカットされていて、鍼が体内に刺入されないように工夫されている鍼）をあて、実際に鍼を刺入するのと同様な手技を行ったのち鍼が刺入されていることを伝えて10分間の安静を保った。

11. 高齢者膝痛に対する運動療法および徒手治療の効果

国家公務員共済組合連合会東海病院の整形外科を受診し、基礎疾患の少ない膝関節痛を有する高齢者を対象とした。対象者には事前にアンケート等の治療や研究に関するインフォームドコンセントを行い同意を得た後、治療を開始した。治療は日頃当院で行われている運動療法（下肢伸展挙上訓練、SLR ex. : Straight leg raising exercise）とし、その治療前後で評価・測定を行った。通院訓練は2回/週とし、訓練が正しく行われているかを確認し、通院しない日も在宅で行ってもらった。評価には MOS 36-Item Short-Form Health Survey（以下、SF-36）日本語版、Osteoarthritis Index(WOMAC)日本語版、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）、大腿四頭筋筋力、視覚的アナログスケールによる疼痛評価を用いた。

（倫理面への配慮）動物実験は各研究者の所属する施設（名古屋大学、明治鍼灸大学）の動物実験指針ののっとり実施し、またそれぞれの動物実験委員会の承認の下におこなった。臨床実験は、ヘルシンキ宣言を遵守し、各施設の‘ヒトを対象とする実験’の実験指針に沿って行い、かつ倫理

委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

本年度には2回の研究会を実施し、そのうち1回は、筋・骨格系の痛みの神経機構に関する国際ワークショップをあてた。ワークショップのプログラムを資料として添付する。本ワークショップでは、4名の招待外国人演者と13名の日本人演者がこの領域の現在の到達点について講演し、また39題のポスター発表が行われた。本研究の分担研究者3名も講演を行い、そのグループが計15題のポスター発表を行った。また、研究者相互の研究室を訪問して実際に研究を合同で実施することも数回にわたっておこない、より有用な筋痛モデル作成法、筋痛評価法を検討した。また、臨床研究も継続して実施した。

1. 実験的筋痛に対する加齢の影響

この研究は水村と川喜田のグループが実施した。

ECC負荷前の80週齢、130週齢ラットのRandall-Sellito法によるEDL部の圧痛閾値は、それぞれ $114.3 \pm 2.5\text{g}$ (MEAN \pm SE、ECC群)と $102.1 \text{g} \pm 7.6 \text{g}$ (ECC負荷側)であり、一昨年報告した若年群より高い傾向があった。

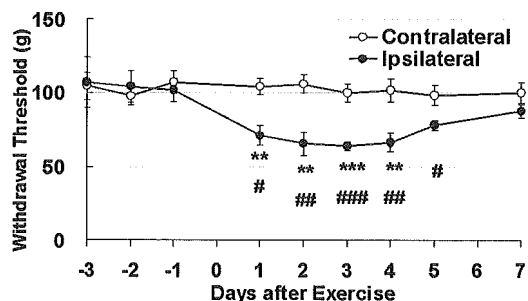


図 1. 遅発性筋痛の時間経過の加齢による変化。

130週齢ラット。Day 0 に ECC を負荷した。*、**、*** : day -1 に比較して $p < 0.05$, 0.01 , 0.001 。#、##、### : 同一日の対照群（または対側）と比較して $p < 0.05$, 0.01 , 0.001

80週齢ラットでは、圧痛閾値の有意な低下はSHAM群と比較した場合にはECC負荷後1日目から見られたが、ECC群内で負荷前と比べた場合にはECC負荷後1日目には見られず、2日目のみに見られた。つまり、若年群と比べ遅い傾向があった。130週齢群のラットでも、圧痛閾値は予想に反しECC負荷後1日目から有意に低下し(図1)、低下の程度は1昨年の若年群と比べて大きい傾向があった。その同じ低下レベルをECC後4日目まで保ち、多少回復する傾向をみせるものの5日目にもまだ有意に低下していた。7日目にはECC負荷前の値まで回復した。VFHで測定した皮膚機械痛覚閾値には変化はなかった。

腓腹筋電気刺激による屈曲反射(大腿二頭筋筋電図活動)の誘発閾値は、adult群(SD系雄性ラット6匹、320-380g、9-11週齢)ではほぼ2.5-3.5mAでまわっているのに対して、aged群(Wistar系雄性ラット(3匹、320-525g、121-122週齢)では3-6.6mAとバラツキが大きくまた全体的にやや高い傾向があった。統計学的には有意な差が認められた($p < 0.05$, student's t-test)。潜時については、adult群に対してaged群でのやや短くなるものの、有意差は認められなかった。

2. 伸張性運動負荷による筋痛モデルに対する阻血の影響

この実験は川喜田グループが実施した。運動負荷のみの群では、腓腹筋への電気刺激により、大腿二頭筋から潜時100-250ms(平均168ms)の範囲にNMU様の筋電図活動が記録された(閾値2.5-3.3mA、平均2.85mA)。一方、阻血+運動負荷群では、腓腹筋を電気刺激したときには多層性の筋電図活動が得られ、閾値は1.3-3mA(平均2.47mA)で運動

負荷群と比べやや低かった。また、1Hzで繰り返し電気刺激を与えると運動負荷のみでは波形や潜時、振幅に影響はなかった(図2A)のに対し、阻血+運動負荷群では筋電図の出現が増加しwind-up様の現象がみられた(図2B)。このwind-up様の筋電図波形は、何も処置を行っていない対側の肢(非阻血、非運動負荷)からも同様に記録することができた。そこで、このwind-up様の筋電図活動が誘発されたことを確認したのち、MK-801を静脈内投与し影響を調べたところ、投与後30分ではほぼ完全にwind-up様に増加していく筋電図活動は抑制された(図3)。

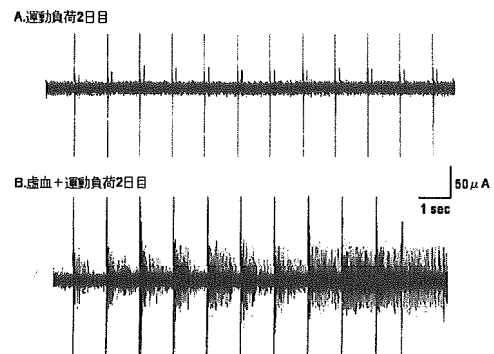


図2 運動負荷後2日目の腓腹筋を1Hzで電気刺激した時に得られた筋電図活動
A:運動負荷のみを行なった腓腹筋に1Hzで電気刺激した時に大腿二頭筋から得られた筋電図活動の原波形。B:阻血+運動負荷を行なった腓腹筋を1Hzで電気刺激した時に大腿二頭筋から得られた筋電図活動の原波形。

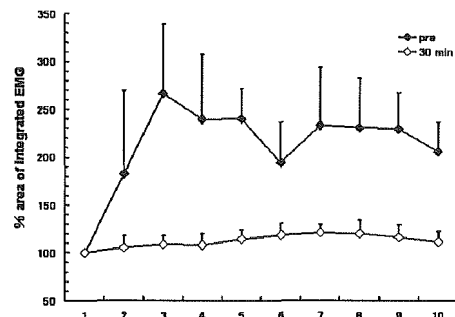


図3 Wind-up 様筋電図活動に対するMK-801の効果
投与前と投与後30分後の各試行における筋電図積分波形の面積比。◆:投与前、○投与30分後。

3. 伸張性運動負荷による筋痛の繰り返し寒冷ストレス負荷による慢性化

Randall-Selitto 法で測定した下腿外側面圧痛閾値は、寒冷負荷前日には $95.8 \text{ g} \pm 13.6 \text{ g}$ (SART 群、 $n=3$)、 $96.0 \text{ g} \pm 19.9 \text{ g}$ (SART+ECC 群、 $n=3$)であったが、5 日間の SART 負荷後には ECC+SART 群ともに劇的に低下した (ECC $67.1 \text{ g} \pm 9.0 \text{ g}$ 、ECC+SART 群 $61.2 \text{ g} \pm 5.8 \text{ g}$)。その後回復する傾向は見られるものの長い間は低下したままであった。SART 群では 39 日目 (SART 終了後からは 34 日目) に SART 負荷前の値にほぼ戻ったが、ECC+SART 群では 47 日 (SART 終了後からは 42 日目) まで回復が遅れた (図 4)。対側肢の圧痛閾値も、ほぼ同じ部位の皮膚の VFH 閾値も SART 負荷後に低下するが、33 日目までどちらの群も低下傾向を示し、その後回復した。

Randall-Selitto 法の結果では SART+ECC 群では 47 日目まで閾値の低下が見られていたので、筋の閾値低下は皮膚閾値低下より長く続いていると考えられる。

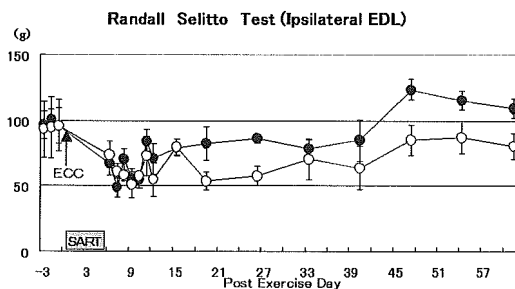


図 4. 繰り返し寒冷ストレス負荷による筋圧痛閾値 (Randall-Selitto 法) の低下
○ : ECC+SART 群、● : SART 群。

4. 筋硬結 contraction not 説の検証

DFP 投与後 28 日まで測定を継続したが、Randall-Selitto 法で測定した前脛骨筋部の圧痛閾値にも、前脛骨筋上皮層に対する VFH のそれにも、有意な変化

は観察されなかった。動物の自発的な行動にも何ら変化は認められなかった。

5. 神経性損傷動物のRandall-Selitto 圧痛閾値変化と筋機能変化に対する筋伸張の効果

CCI処置を施した右腓腹筋の圧痛閾値は、CON群では有意な変化はみられなかったが、CCI群では、術前との比較において術後10日に有意な閾値の低下がみられた ($p<0.01$)。また、各日の群間の比較では、術前は有意な差はみられなかったが、術後1日においてCCI群はCON群に比べ有意に閾値が高く ($p<0.05$)、術後8日、10日、13日、15日において、CON群に比べCCI群は逆に閾値が低下し (順に $p<0.01$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.05$ 、 $p<0.01$ 、図 5)、痛覚過敏状態であることがわかった。

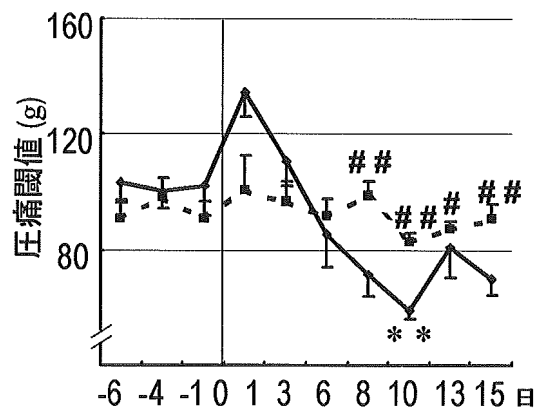


図 5 腓腹筋内側部に与えた圧刺激に対する逃避閾値の経時的変化

横軸は CCI 処置からの日数を、縦軸は圧痛閾値を表す。CCI 群 ($n=13$) は実線、CON 群 ($n=7$) は点線。CCI 群内比較 (**; $p<0.01$)、各日の群間比較 (#; $p<0.05$ 、##; $p<0.01$)。圧刺激に対する逃避閾値は CCI 群では術 10 日後有意に低下し、8 日以後は CON 群と比して有意に低かった。

ミオシンアイソフォームはCCI群ではCON群に比べミオシン重鎖Iibが減少し、ミオシン重鎖IIdとIaが増加した。伸

長刺激によりI**b**減少とI**d**増加が抑えられる傾向だった(図6)。

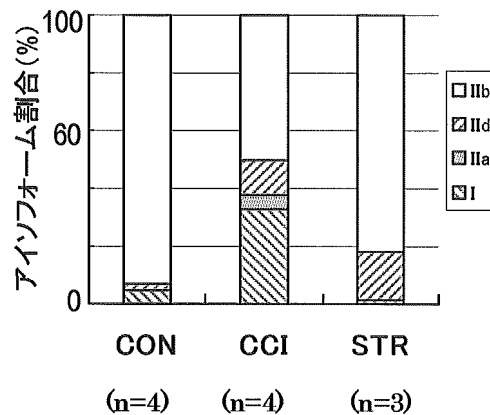


図6 腓腹筋浅層部のミオシン重鎖アイソフォーム割合の変化

CON群、CCI群、STR群における腓腹筋浅層部のミオシン重鎖アイソフォーム割合を示す。

6. 骨折モデルの作成条件についての検討

今回の実験に用いた条件において、圧モニターの波形からその際得られた骨折像を類推することがほぼ可能であることが明らかになった。図7にその典型例を示している。脛骨と腓骨の完全骨折が生じた際には、図7-Aの上段に示す圧波形は急峻に下降(圧力増加)して、その後平均130msec以内にほぼベースラインに回復した(図6-A)。また、まったく骨折の生じなかった場合は、その圧上昇は同様であるが、加圧期間中その圧力はほぼ保たれ、徐圧によってベースラインに戻った(図6-C)。また、腓骨のみの完全骨折が得られた場合は、図6-Bに示すように一過性の圧力上昇のあと急激に圧力が減少するもののその後の保持圧力はAとCの間であった。

また、若年ラットと老年ラットの比較では、ほぼ同一条件において老年ラットに脛骨・腓骨の完全骨折が得られる条件でも若年ラットでは折れにくい

傾向が見られた。またピークの圧力も老年ラットの方が高い傾向を示した。

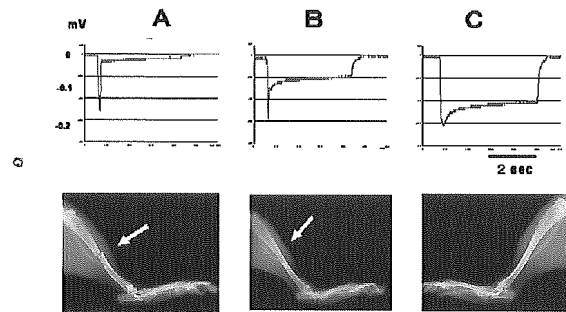


図7 骨折作成時の圧モニター曲線とソフトX線画像
A: 脛骨・腓骨の完全骨折 B: 腓骨のみの完全骨折 C: 骨折なし

7. ラット各種筋炎・関節炎モデルにおける後根神経節細胞における各種受容体・チャネルの発現の変化

この実験は杉浦グループが実施した。

ラットの片側顎関節にcomplete Freund's adjuvant (CFA) を投与して作成した顎関節炎モデルでは、機械的圧刺激に対する閾値が低下した。 α, β me-ATP (P2X_{1,3,2/3}作働薬) 投与群ではさらに閾値が低下したが、 β, γ -me-L-ATP (P2X₁ 動薬) 投与群では閾値に変化を認めなかった。TNP-ATP (P2X_{1,3,2/3,1/5}拮抗薬) およびPPADS (P2X_{1,2,3,5,4/5,1/5}拮抗薬) の投与により、閾値が上昇した。また関節炎側の三叉神経節で小型のP2X₃R陽性細胞が増加した(図8)。

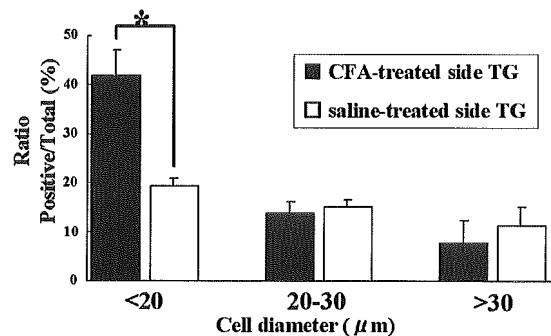


図8. 三叉神経節における P2X₃R 陽性細胞数。CFA 注入側の三叉神経節において P2X₃ 陽性の小型細胞の数が増加した。

神経因性疼痛のモデルの一つである抗腫瘍薬シスプラチンを5週間反復投与したラットには皮膚の機械的痛覚過敏が見られたが、侵害性熱刺激に対しては痛覚鈍麻となる傾向が確認された。腓腹筋の圧痛テストでは、シスプラチン投与群で閾値の有意な低下を認め、握力も低下し、筋における痛覚過敏の存在が示唆された。シスプラチン投与群の後根神経節 (DRG) においては TRPV2、P2X3、ASIC3陽性細胞数が有意に増加し、P2X3とASIC3は筋由来のDRG細胞でも有意に増加していた。これらの結果よりシスプラチン投与により皮膚の機械的痛覚過敏に加え、筋の痛覚過敏も示唆された。DRGにおいて TRPV2、P2X3、ASIC3陽性細胞が増加していた。また筋由来のDRG細胞においてもP2X3、ASIC3陽性細胞が増加した。

carrageenan投与による筋痛モデルでは、carrageenan投与後12時間で腓腹筋の圧刺激に対する閾値が最も低下し、筋の痛覚過敏が確認された。ASIC1a, 1b, 2a, 2b, 3、TRPV1、P2X3、P2Y1の遺伝子発現量に変化は見られなかったが、DRGにおいてASIC3、TRPV1、TRPV2陽性細胞が増加しP2X3については減少した。

8. 筋肉痛測定法の理論的、実験的評価

この研究は水村と川喜田のグループを中心に、ほぼ全グループの合同実験により行われた。

皮膚に局所麻酔剤(キシロカインパッチ)を貼付する前後で、各種プローブを用いた機械刺激による痛覚および電気刺激による深部痛覚を測定した。1時間の貼付により、皮膚表面しか刺激しないと予想される鍼灸針による pin-prick 回数は減少し、直径 1mm のプローブに対する圧痛閾値は上昇した (図 9

上段)。これに対し、直径 1.6 mm および 15 mm のプローブで刺激した時の圧痛閾値には変化がなかった (図 9 下段)。筋膜部位における深部痛覚に関しては、深部組織に痛みを感じたときの電流閾値で見ると、皮膚表面麻酔の影響を受けなかった。

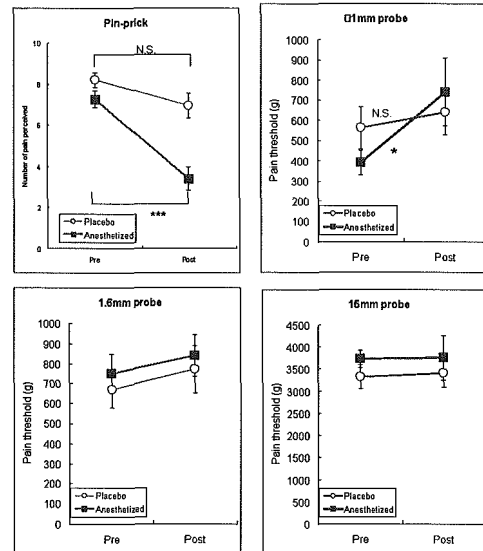


図 9. 各種プローブによる機械痛覚に対する表面麻酔の効果
鍼灸針による pin-prick の回数 (上左)、φ1mm、φ1.6mm、15mm のプローブによる圧痛閾値。

この結果の意味を明らかにする目的で、経皮的圧刺激によって生じる皮膚・皮下組織および筋における応力分布を、3次元有限要素法(finite element method, FEM)を用いたシミュレーション解析によって求めた。核磁気共鳴画像法(MRI)によって撮影したヒト (31歳、男性) 前腕部の断層画像を元に、皮膚、皮下組織、筋、骨の4層から成る25,431個のソリッド要素よりなる3次元モデルを構築した。次に剛体ソリッド要素より成る円柱形圧刺激プローブ (先端直径は、0.5、1、3、5、10および15 mm の6種類) を作成し、それぞれのプローブに4.44、26.6、150.8、444.4、1778および4000 gの荷重を加えて、皮膚との接

触面における圧力が222.1 kPaとなる条件で圧刺激をシミュレートした。

0.5 mmプローブにおいては応力が皮膚に集中しているのに対し(図10左)、15 mmプローブでは比較的深部の組織にまで応力が及んでいることが観察された(図10右)。圧刺激開始100 msec後におけるvon Mises応力の筋組織/皮膚組織の比は0.5 mmプローブの場合0.106であり、この値はプローブの直径増加に伴い増大し15 mmプローブの場合0.561となった。0.5 mmのプローブでは筋へはほとんど圧が及ばないという結果であった。

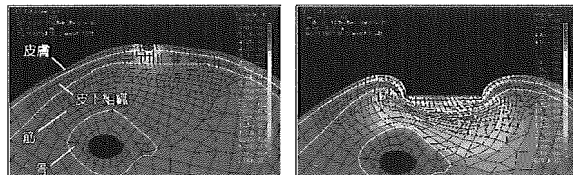


図10: 圧刺激開始100 msec後におけるプローブ断面付近でのvon Mises応力の分布。

青: 応力0、赤: 最大応力の約10%。(左) 0.5 mmプローブ、(右): 15 mmプローブ。

9. ヒト実験の筋痛に対するバイブレーション刺激の影響の評価

この実験は、猪田・肥田グループにより実施された。

若年者において肘関節屈伸運動を行わせ遅発性筋痛を作成し、腰部への振動刺激時のH反射から筋の緊張状態の評価を行った。その結果、腰部の筋を振動させると下腿三頭筋のH反射は抑制された。バイブレーターを振動させずに押し込んだだけではこの効果は観察されなかった(図11)。バイブレーションにより筋緊張が低下することが推察された。

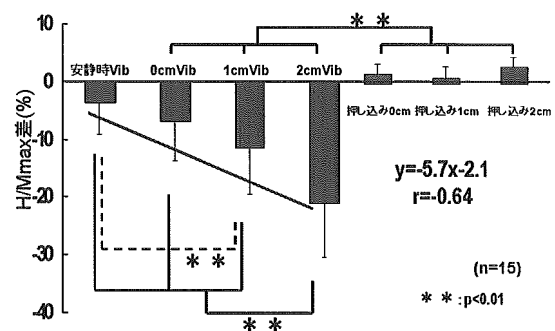


図11 各条件刺激によるH/Mmax差
縦軸はH/Mmax差、横軸は各条件を示す。
押し込みのみではH/Mmaxは影響を受けないが、振動を加えると押し込み深さに比例して抑制された(p<0.01)。

腰痛群と非腰痛群で効果を比較した

ところ、両群とも振動刺激深度が深くなるほどH反射振幅抑制量が大きかった。腰痛群と非腰痛群の群間では、各深度で非腰痛群の方が有意に振幅抑制量が大きかった(P<0.05)

10. 高齢者の腰痛に対するトリガーポイント及び経穴への置針の効果

本実験は勝見グループにより実施された。

今回、腰下肢痛の研究に参加した患者の総数は各群13名の計26名であったが、研究終了前にA群で3名、B群で4名の脱落者が存在したため、最終的な治療人数はA群で10名、B群は9名となった。治療で用いた筋肉は、A群(1クール目トリガーポイント治療、2クール目SHAM治療)で一人平均2.2個、B群(1クール目SHAM治療、2クール目トリガーポイント治療)で一人平均2.5個であった。治療の結果、SHAM治療では痛み(VAS)に大きな変化は見られなかったが、トリガーポイント治療では痛みに統計的に有意な改善が見られた(図12)。

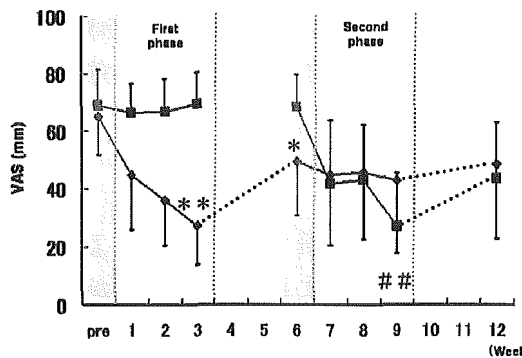


図 12：鍼治療による腰下肢痛の変化

図は腰下肢痛の変化を示し、縦軸は VAS、横軸は週を、また◆は A 群 (n=10)、■は B 群 (n=9) の変化をそれぞれ示している。*、** : A 群に治療前に比較して $p < 0.05$, $p < 0.01$ 、# : B 群の 6 週目と比較して $p < 0.01$ 。First phase と Second phase で A 群と B 群の治療法を入れ替えた。

腰下肢痛に関連した QOL を示す RMQ は、治療開始前 A 群で 8.6 ± 2.5 点、B 群で 8.3 ± 2.8 点であり、痛みにより立ち上がり動作や歩行などの簡単な日常生活動作が障害されていた (図 13)。このような患者に対して治療を行ったところ、A 群では 1 クール治療終了時 (3 週目) に 3.3 ± 1.5 点まで低下し、

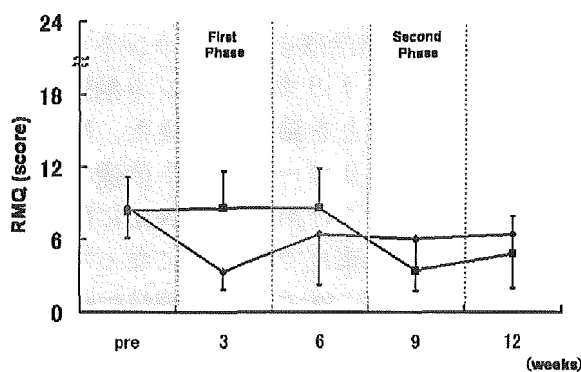


図 13：鍼治療による RMQ の変化

図は腰下肢痛に伴う QOL (RMQ) 変化で、縦軸は RMQ の点数を、横軸は週を示す。なお、RMQ は 24 満点であり、点数が低いほど QOL に障害がないことを示す。グラフの見方は図 12 と同様である。

大抵の日常生活が痛みなく行えるようになった。その効果は 1 クール終了時 (6 週目) には 6.4 ± 4.1 点と元に戻る傾向にあった。これに対し、B 群では、1 クールの SHAM 治療で痛みは殆ど変化しなかったが、2 クールのトリガーポイント治療終了後には 3.4 ± 2.5 点と QOL に改善が見られた。

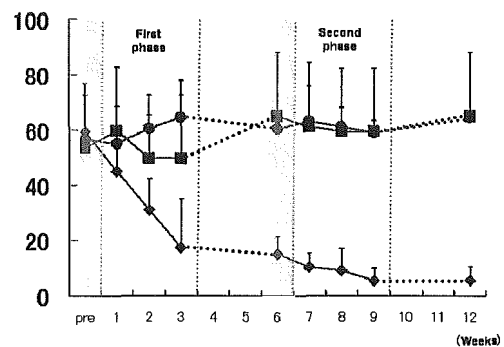


図 14：鍼治療による頸部痛の変化

図は頸部痛の変化を示し、◆はトリガーポイント治療群 (n=3)、■は経穴治療群 (n=3)、●は Sham 治療群 (n=3) の変化をそれぞれ示している。グラフの見方は図 12 と同様である。ただし、図 12 とは異なり、first phase と second phase の治療は同じである。

肩背部の主観的な痛みを表す VAS は、各群ともほぼ 60 程度の痛みであった (図 14)。このような患者に対して治療を行ったところ、トリガーポイント治療群では 1 クール治療終了時 (3 週目) には VAS は 17.3 ± 17.6 mm まで低下し、痛みは軽減した。これに対し、経穴治療群では 1 クール治療終了時 (3 週目) 49.7 ± 6.5 mm、SHAM 治療群では 64.5 ± 13.4 mm と大きな痛みの軽減は見られなかった。2 クール開始時 (6 週目) VAS はトリガーポイント治療群では依然 15.0 ± 6.2 mm と低く、2 クール目の治療によりさらに 5.3 ± 4.5 mm へと低下した (図 14)。一方、経穴治療群、Sham 治療群とも痛みにはほとんど変化が見られなかった。

頸部痛に関連した QOL を示す NDI は、治療開始前には各群とも約 15 程度であったが、1クール治療終了時（3週目）にはトリガーポイント治療群で 4.3 ± 2.3 点へと低下したのに対し、経穴治療群、SHAM 治療群ともほとんど変化しなかった（図 15）。2クール開始時（6週目）ではトリガーポイント治療群ではさらに 2.3 ± 1.5 点へと下がった。2クール治療終了時（9週目）ではトリガーポイント治療群で 1.0 ± 1.0 点という低い値を示したが、経穴治療群、SHAM 治療群ともほとんど変化しなかった（図 15）。

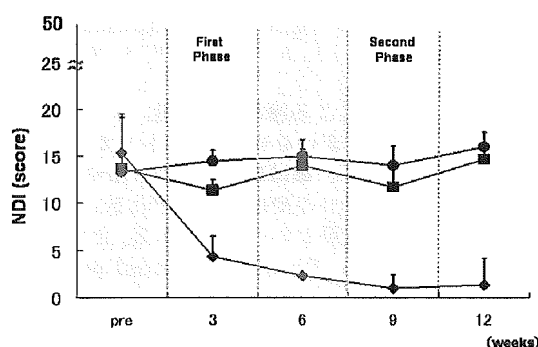


図 15：鍼治療による NDI の変化

図は頸部痛に伴う QOL (NDI) 変化で、縦軸は NDI の点数を、横軸は週を示す。なお、NDI は 50 点満点であり、点数が低いほど QOL に障害がないことを示す。グラフの見方は図 12 と同様である。

11. 高齢者膝痛に対する運動療法および徒手治療の効果

この研究は猪田グループによって実施された。

膝痛高齢者を対象に 1 ヶ月間の運動療法実施効果を評価した。昨年度は、介護施設へ通所している膝痛高齢者を対象に実施したところ基礎疾患による影響が大きかったため、今年度は基礎疾患の少ない症例に限定した。実施数は現在 2 名にとどまっている。運動療

法実施前後に評価した VAS においては、改善傾向を示した。10m 歩行時間は 2 人とも早くなり、大腿四頭筋筋力も増加した。

D. 考察

本年度の実験では、加齢により 1) 伸張性収縮による筋痛覚過敏が強くなり、かつ遷延すること、2) 筋圧痛閾値や反射性屈曲収縮を起こす筋刺激に必要な電流量も加齢動物で高い傾向があること、が明らかになった。特に 1) の所見は、高齢者における持続性筋痛と関連があるものと思われる。虚血負荷により延長された筋痛覚過敏状態が、NMDA 受容体拮抗薬で抑制されることがわかり、脊髄の興奮性増大も関与していることが推定された。繰り返し寒冷ストレスを ECC に追加することにより、広汎で強くかつ持続の長い筋痛覚過敏状態を作りうるということが明らかになった。

ヒトでの治療に関しては、実験的筋痛を用いてバイブレーションにより H 波が抑制されることが明らかになり、作用メカニズムの一端が明らかになった。また、腰痛、頸部痛を持つ高齢者に対し、SHAM 治療を施したコントロール群と比較し、トリガーポイント治療が有効であることを確認し、また、経穴治療よりもトリガーポイント治療がより有効であることが VAS や QOL に関するアンケート調査で明らかになった。高齢膝痛患者に対する運動療法は例数を増やして検討を続けなければならない。

E. 結論

本研究により、筋痛に関する基礎的な研究と、臨床治療とを結ぶ橋が生まれつつある。今後さらに両者の連携を

深めることにより、より有効な治療法を探ることが可能になると考えられる。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表(各分担研究者の項に記載)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

筋・骨格系の痛みモデル動物における侵害受容器反応の解析

分担研究者 水村和枝 名古屋大学環境医学研究所神経性調節分野 教授

研究要旨 慢性的筋痛の末梢神経機構を探るため、以下の実験を行った。筋痛モデル動物はラットに伸張性収縮（ECC）を負荷することにより作成した。1) 加齢による遅発性筋痛の変化を調べるため、80および130週齢のラットにECCを負荷した。筋痛覚過敏はどちらの週齢でもECC負荷後1日目より出現し、その程度は130週齢ラットでより強い傾向があった。痛覚過敏は80週齢ラットでは4日目に消失したが、130週齢ラットでは5日目でもまだ存在し、7日目に消失し、高齢ラットでは回復が遅いことが示された。2) 筋痛を慢性化するため、繰り返し寒冷ストレス負荷を5日間行ったところ、筋の痛覚過敏が慢性といえる47日間観察された。3) 筋痛のある筋によく見られる筋硬結の組織像（contraction knot）を出現させる抗コリンエステラーゼ阻害薬を筋内投与し、筋圧痛閾値を調べた。投与28日後まで痛覚過敏の徴候は見られず、この方法では筋痛を引き起こせないことが示唆された。4) ECC後の筋圧迫による脊髄後角c-Fos発現増大が痛みによることを確認するため、筋圧迫前にモルヒネ10 mg/kgを投与したところ、c-Fos発現はほぼ完全に抑制された。5) 昨年実施した筋細径線維受容器活動を再度解析したところ、筋痛が最大になるECC負荷2日後に観察された機械反応増大は、熱にも反応性を有する受容器（ポリモーダル受容器）に見られ、熱に感受性のない受容器には見られないことが明らかになった。ヒトにおける実験では、信頼性の高い測定法を確立するため、経皮的筋痛測定法がどの程度正確に筋肉の痛みを反映しているかを調べた。6) 皮膚を表面麻酔しても圧痛覚閾値が変化せず筋の圧痛を反映すると考えられるプローブ形状を調べ、表面麻酔後に1 mm のプローブで測定した圧痛閾値は低下したが、1.6 mmおよび15mmのプローブで測定した圧痛閾値は統計学的に有意に変化しないことがわかった。7) 刺激プローブの形状と刺激圧力の伝達深さとの関係を有限要素法を用いてコンピューターシミュレーションで予測し、細い先端の場合には応力が筋までは到達しないことが予測された。この2つの実験より、先端直径2mm以上の大きなプローブであれば、筋痛覚がかなりよく反映されることが明らかになった。さらに、fMRIを用いて筋痛覚の脳への投射を調べる予備的実験を行った。

A. 研究目的

肩凝り、腰痛などの筋骨格系に起因する痛みは極めて一般的であり、その痛み

のメカニズムを解明し、治療法を確立することは医学的、社会的に意義が大きい。本研究ではその機構を、実験的に筋痛モ

デ

ルを作成して解明することを目指す。昨年度までに伸張性収縮(ECC)負荷により、ラット筋に痛覚過敏を起こすことができること、痛覚過敏になった筋の細径求心線維受容器の機械反応性が増大していることを明らかにした。今年度は動物実験(実験I)として、1) 80週齢と130週齢の加齢ラットにおいて、伸張性収縮による筋痛覚過敏を調べた。また、2) しばしば治療点として使われ、鍼灸治療の機構を探る上で重要である筋硬結のモデルとして、2003年にMense教授ら[1]によって報告された抗コリンエステラーゼ(diisopropylfluorophosphate, DFP)の筋肉内投与法を用い、このモデルで痛覚過敏を生じるかどうか検討した。さらに、3) 全身性痛覚過敏を生じると言われている繰り返す寒冷ストレス(SART)負荷[2]により、伸張性収縮による筋痛覚過敏が延長するかどうか、繰り返す寒冷ストレスを5日間負荷して調べた。さらに、4) ECC後の筋圧迫による脊髄後角c-Fos発現増大が痛みによることを確認するため、筋圧迫前にモルヒネ10mg/kgを腹腔内投与し、c-Fos発現を調べた。また、5) 昨年行った伸張性収縮負荷により痛覚過敏になった筋からの単一神経活動記録の結果をさらに解析した。ヒトを使った実験(実験II)では、6) 刺激子の形状と筋刺激の有効性との関係を、皮膚表面麻酔を用いて調べた。また7) その結果の妥当性を、3次元有限要素法を用いたコンピューターシミュレーションを用いて検討した。8) 筋痛覚の脳内投射をfunctional MRIを用いて解析した。

実験 I. 動物実験

B. 方法

1. 実験動物

Sprague-Dawley ラット(オス)を、8週齢より制限給餌のもとで飼育した。81-84週齢(80週齢群)と130~132週齢(130週齢群)のラットを用いた。実験時の体重は80週齢群ラットのSHAM群(筋に収縮を行わず伸張のみ実施)は 380.0 ± 11.4 g (n=6)、ECC群は 391.7 ± 17.6 g (n=6)であった。130週齢群ラットの場合には、使用できるラットの数が限られていたため、右足に伸張性収縮負荷し、対側を無負荷の対照として用いた。測定開始時に体重は 392.5 ± 5.9 g (n=6)であった。

2. 運動負荷プロトコル

ECC群のラットをペントバルビタールナトリウム(50 mg/kg、腹腔内投与)で麻酔した。2本の絶縁鍼電極(2×48 mm、株式会社松葉)を長指伸筋(EDL、右足)の支配神経である総腓骨神経とその元の坐骨神経の近傍にそれぞれマイナス極とプラス極とになるよう経皮的に刺入し、通電によりEDLを収縮させた。電気刺激には電気刺激装置(SEN-7203, Nihon Kohden, Japan)およびアイソレータ(SS-202J, Nihon Kohden, Japan)を用いた。運動負荷を行う直前にEDLに単収縮を起こさせるために必要な最低電流強度を測定し、100 μAを超えた場合には電極位置を換えて、 ≤ 100 μAを満たすようにした。運動負荷には単収縮誘発閾値の3倍の電流強度を用い、刺激周波数を50 Hz、矩形波電流持続時間を1 msecとした。1

秒間の収縮と3秒間の休止のサイクルを500回反復した。EDLの伸張には電気刺激に同期させたサーボモータ（CPL28 T08B-06C2T, Oriental Motor, Japan）を用い、ラットの足関節を1秒間かけて底屈約45°から底屈約90°まで動かし（EDLを伸張し）、3秒間かけてもとの関節角度に戻して、これを繰り返した。運動負荷期間中直腸温をモニターし、ヒートパッドを用いて体温を生理的範囲（37-38°C）に保った。SHAM群のラットには伸張刺激のみを負荷し、130週齢群では対側肢は無処置とした。

3. 筋圧痛閾値の測定

筋圧痛閾値はRandall-Selitto法により測定した。10回測定し、後半5回の平均値をその個体の圧痛閾値として用いた。

4. 抗コリンエステラーゼ筋肉内投与

SDラット（9週齢～12週齢の雄）を6匹用いた。ハロセン麻酔下において、経皮的に27G針を前脛骨筋にむけて3～4mm刺入し、diisopropylfluorophosphate (DFP, 10mM)10 μ lを前脛骨筋に10秒以上かけて注入した。

5. 繰り返し寒冷ストレス(SART)負荷

実験動物にはSDラット（7週齢）の雄を6匹用いた。SART+ECC群のラットn=3)には、右足の長指伸筋に伸張性収縮を500回負荷し、その後SARTを負荷した。また他の3匹のSDラットは麻酔を負荷したのみで麻酔から回復後SARTを負荷した（SART群）。SARTは以下のようなプロトコルで実施した。運動（または麻酔のみ）負荷日をday 0とし、day 0

の19時からday 1の10時まで4°Cに保った冷蔵ショーケース内においた。そして翌朝(day 1)の午前10時から17時30分まで22°Cと4°Cを30分おきに交互に負荷した。このプロトコルを5日間繰り返した。

6. 脊髄後角におけるc-Fos発現

ECC負荷2日後に、モルヒネ10mg/kg(n=5)または生理食塩水1ml/kg(n=6)を腹腔内投与し、その20分後にEDLに圧迫刺激（160g-10秒間を10秒の休止期をおいて60回）を加えた。ECC及び圧迫の条件は1昨年と同じにした。2時間後に灌流固定し、c-Fosの免疫組織化学を行い、陽性細胞数を数えた。

7. 単一神経記録

実験行程はすべて名古屋大学の動物実験倫理規定に従った。

以上の研究は、長寿科学振興財団の援助により招聘されたS. Mense教授（ハイデルベルク大学）および名古屋大学大学院医学研究科大学院生の那須輝顕、田口徹、松田輝氏、長寿科学振興財団リサーチレジデントの高橋賢氏の協力の下に行われた。

C. 結果

I-1. 加齢ラットにおける遅発性筋痛

80週齢ラットでは、運動負荷（または伸張負荷）前の圧痛閾値は、ECC群で114.3 \pm 2.5g (MEAN \pm SE)、SHAM群で119.1 \pm 8.1gと、1昨年報告した若年群（ECC群、96.6 g \pm 3.7 g）より多少高い傾向があった。また、圧痛閾値の有意な低下はSHAM群と比較した場合には

ECC 負荷後 1 日目から見られたが、ECC 群内で負荷前と比べた場合には ECC 負荷後 1 日目には見られず、2 日目のみに見られた。つまり、若年群と比べ遅い傾向があった(図 1 上)。

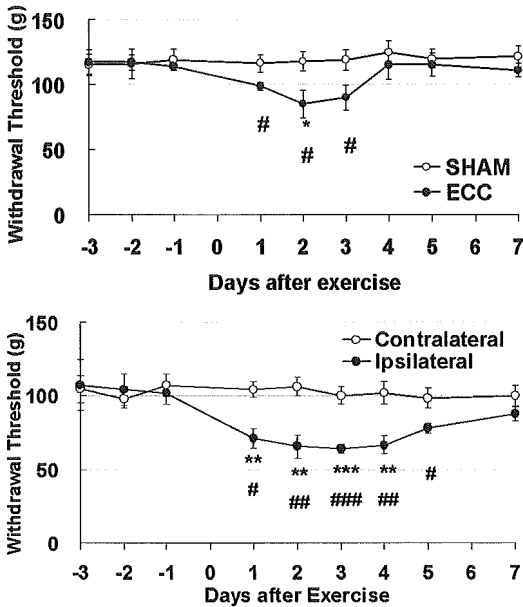


図 1. 遅発性筋痛の時間経過の加齢による変化。
上：80 週齢ラット、下：130 週齢ラット。Day 0 に ECC を負荷した。*、**、***：day -1 に比較して $p < 0.05$, 0.01, 0.001。#、##、###：同一日の対照群（または対側）と比較して $p < 0.05$, 0.01, 0.001

130 週齢群のラットでは、ECC 負荷前日の Randall-Sellito 法で測定した圧痛閾値は $102.1 \text{ g} \pm 7.6 \text{ g}$ (ECC 負荷側) と $107.3 \text{ g} \pm 7.7 \text{ g}$ (対側肢) であり、若年群と比べ多少高い傾向はあったが、80 週齢群に比べて軽度であった。圧痛閾値は予想に反し、ECC 負荷後 1 日目から有意に低下し (図 2)、低下の程度は大きい傾向があった。ほぼ同じ低下レベルを ECC 後 4 日目まで保ち、多少回復する傾向をみせるものの 5 日目にもまだ有意に低下していた。7 日目には ECC 負荷前の値まで回復した。VFH で測定した皮膚機械痛覚閾

値には変化はなかった。

実験 I-2. 抗コリンエステラーゼ筋注による筋痛覚過敏の有無

DFP 投与後 28 日まで測定を継続したが、図 2 に示すように、Randall-Selitto 法で測定した前頸骨筋部の圧痛閾値にも、前頸骨筋上皮膚に対する VFH のそれにも、有意な変化は観察されなかった。動物の自発的な行動にも何ら変化は認められなかった。

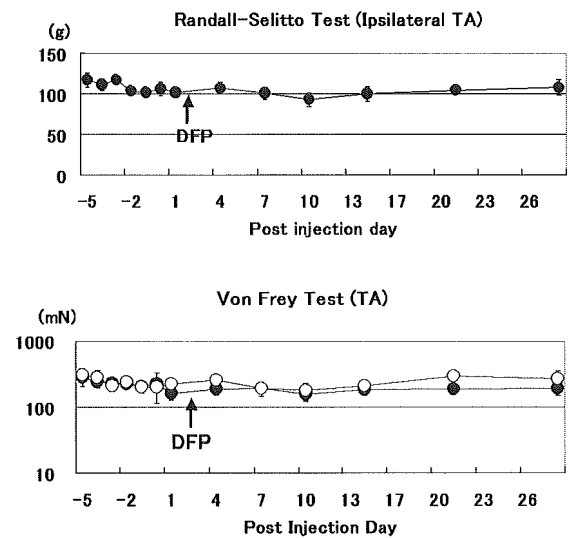


図 2. 抗コリンエステラーゼ(DFP)筋注による圧痛覚閾値の変化

上図は Randall-Selitto 法で測定した前脛骨筋の圧痛閾値、下図は VFH で測定した前脛骨筋上の皮膚の圧痛閾値。Day 0 の値は、DFP 投与後 4 時間の測定値。平均値 \pm 標準誤差 ($n=6$)。どちらの閾値にも有意の変化は観察されなかった。

実験 I-3. 繰り返し寒冷ストレス負荷による遅発性筋痛の遷延

寒冷負荷前日には $95.8 \text{ g} \pm 13.6 \text{ g}$ (SART 群)、 $96.0 \text{ g} \pm 19.9 \text{ g}$ (SART+ECC 群) であった Randall-Selitto 法で測定した長指伸筋部の圧痛閾値は、5 日間の SART 負荷後には ECC+SART 群ともに劇的に低下した (SART 群 $67.1 \pm 9.0 \text{ g}$ 、ECC+

SART 群 $61.2 \text{ g} \pm 5.8 \text{ g}$)。その後回復する傾向は見られるものの長い間閾値は低下したままであった。SART 群では 39 日目 (SART 終了からは 34 日目) に SART 負荷前の値にほぼ戻ったが、ECC+SART 群では 47 日 (SART 終了後からは 42 日目) まで回復が遅れた (図 3 上)。ECC の場合とことなり対側肢の圧痛閾値も SART 群、SART+ECC 群ともに SART 終了後 4 日目でそれぞれ $54.2 \text{ g} \pm 6.3 \text{ g}$, $56.4 \text{ g} \pm 13.1 \text{ g}$ まで低下したが、39 日目には両群とも SART 負荷前の値に回復した (データ表示せず)。

ほぼ同じ部位の皮膚の VFH 閾値は SART 負荷直後に低下するが、その後 5 日で SART 負荷前の値に戻った。その後再度低下して、33 日目までどちらの群も低下傾向を示した (図 3 下)。

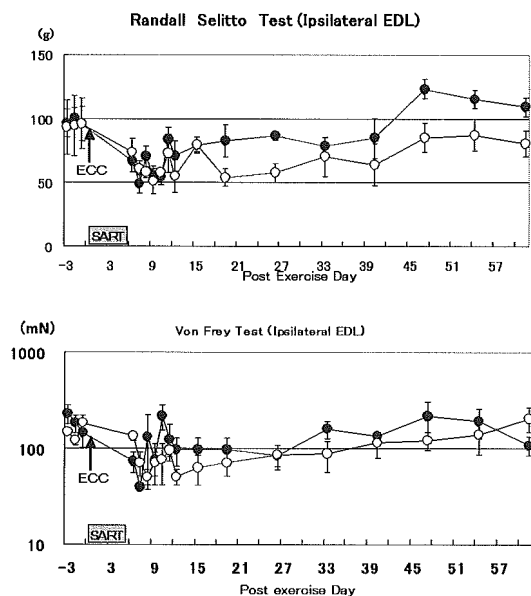


図 3. 伸張性収縮負荷後に与えた繰り返し寒冷ストレス負荷による圧痛閾値の変化
ECC は矢印の時点(day 0)で負荷し、SART は 1-5 日目に負荷した。平均値 ± 標準誤差。●は SART 群 (n=3)、○は SART+ECC 群 (n=3)。

SART による痛覚過敏は持続時間の違いはあるが、両側下腿から足底にまで及ぶことが明らかになった。Randall-Selitto 法の結果では SART+ECC 群の ECC 負荷側の閾値は 47 日目まで低下が見られていたのに対し、VFH では 33 日目に回復していたので、筋の閾値低下は皮膚閾値低下より長く続いていると考えられる。以上の結果を総合すると、SART の全身性の効果は 39 日後(SART 終了後からは 35 日)に消失するが、筋の変化はそれを終えて長く続くことが明らかになった。

実験 I-4. ECC2 日後の筋圧迫による脊髄後角 c-Fos 発現のモルヒネによる抑制

L4 脊髄後角の c-Fos 陽性細胞数は、EDL に伸張性収縮を負荷した右側で、一昨年と同様増大していた (図 4, ECC+Sal+Comp)。これはモルヒネの前投与によりほぼ完全に抑制された (図 4, ECC+Mor+Comp)。

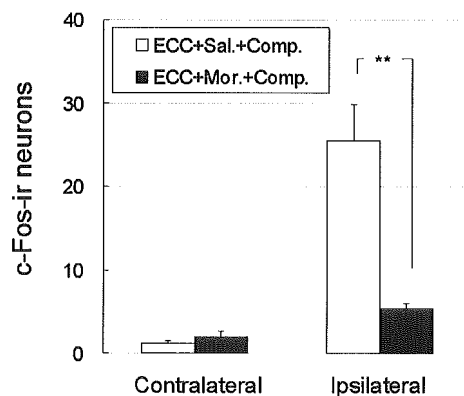


図 4. モルヒネによる c-Fos 発現の抑制
白抜き棒: ECC 負荷後 2 日目に生理食塩水を投与し、筋圧迫を行った群、黒棒: 生理食塩水の代わりにモルヒネを 10 mg/kg 投与した群。

実験 I-5. 遅発性筋痛を生じた筋から得られた単一神経活動の再分析

昨年の結果では、伸張性収縮負荷 2 日後の筋細径線維受容器の機械刺激に対す