

2004 00 339 B

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究研究事業

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及び臨床的研究

(H14—長寿—029)

平成14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 水村 和枝

平成17（2005）年 3月

総合研究報告書目次

目 次

I. 総合研究報告

| | |
|---|----|
| 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 |
| 資料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----- | 19 |
| 資料2 筋および筋細径求心線維脊髄投射の形態学的研究----- | 41 |
| 資料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----- | 57 |
| 資料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----- | 65 |
| 資料5 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- | 73 |
| 資料6 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----- | 83 |

| | |
|-------------------------|----|
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表----- | 95 |
|-------------------------|----|

| | |
|-----------------------|----|
| III. 研究成果の刊行物・別刷----- | 97 |
|-----------------------|----|

添付 参考資料

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 プログラム

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総合研究報告書

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し、また、高齢者の筋・筋膜性疼痛に対し鍼灸・徒手・運動療法を実施してその効果を評価し、最も有効性の高い方法を明らかにすることを目的とする。基礎研究ではラット、ウサギ、ヒトを用い、筋痛モデルは主として伸張性収縮（ECC）により作成した。1) ECC 負荷により筋に痛覚過敏が出現すること、加齢ラット(130 週齢)では痛覚過敏からの回復が遅れることを明らかにした。この所見は、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。2) 鍼・徒手治療で良く使われるトリガーポイント様の限局した痛覚過敏部位が、ECC 後の筋に生じることを明らかにした。3) ECC に虚血負荷または繰り返し寒冷ストレスを負荷することにより慢性筋痛モデルを作成した。この筋痛覚過敏状態は NMDA 受容体拮抗薬で抑制され、脊髄の興奮性増大の関与が示唆された。また、4) ECC により痛覚過敏状態にある筋から痛みを伝える細径線維受容器活動を記録し、熱感受性のあるポリモーダル受容体の機械感受性の亢進を明らかにした。5) 筋支配無髄求心神経の脊髄内終枝パターン、筋内神経分布を免疫組織化学的に明らかにした。6) 筋炎症、神経因性疼痛状態における ASIC, 各種 ATP 受容体発現の変化、脊髄ニューロンの受容野の変化を明らかにした。7) 神経損傷（坐骨神経絞扼モデル）ラットで、筋も痛覚過敏状態になること、筋のミオシン重鎖アイファフォームの変化が筋伸張により改善されることを示した。8) ヒト筋痛モデルでは、パイブレーションにより H 波が抑制されることを見いだした。また、9) 信頼性の高い筋痛測定法を確立するため、経皮的圧痛覚閾値測定をヒト皮膚表面麻酔およびコンピューターシミュレーションにより検討し、筋痛覚測定には先端直径 2mm 以上のプローブを用いる必要があることを明らかにした。臨床研究では、1) SHAM 鍼治療を考案した。腰痛、頸部痛を持つ高齢者に対しトリガーポイント鍼治療を実施し、SHAM 鍼治療群との間で VAS や QOL を比較し、SHAM 治療よりもトリガーポイント治療が統計的に有意に有効であることを証明した。また、伝統的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も明らかにした。2) 高齢膝痛患者に対し徒手・運動療法を実施し、全体的健康感の改善が見られた。このように基礎研究と臨床研究との連携により筋痛とその鍼・徒手的治疗法のメカニズムについて理解が深まり、また鍼治療の有効性を科学的に示すことができた。

| 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。また、高齢者の筋痛に対し鍼灸、徒手、運動療法を実施し、その効果を評価して最も有効性の高い方法を臨床的に明らかにし、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。

この3年間に、伸張性収縮負荷により筋痛モデルをつくり、筋圧痛覚過敏が生じること、その加齢による変化、臨床的筋痛に近い慢性筋痛モデルを作成すること、モデルの末梢・中枢神経系の変化を明らかにすること、治療点としてよく使われる筋硬結の実態を実験的に明らかにすること、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こと、また、筋痛の1つの原因と考えられる神経因性疼痛のモデルとして、神経損傷（神経絞扼モデル）を作成し、その慢性疼痛状態における筋痛覚過敏の有無を明らかにすること、それに対する筋伸張の治療効果を解明すること、また、それらの基礎として筋求心神経の筋内、脊髄内終末の形態学的特徴を明らかにすることを目指した。さらに、健康成人の実験的筋痛に対するパイプレーション治療の効果を明らかにし、その機構に迫る。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、その効果をプラシボ(SHAM)鍼治療群をおくことにより科学的に明らかにする。伝統的経絡鍼治療の効果とも比較する。さらに、高齢膝痛患者を対象として、徒手・運動療法の効果を明らかにすることを目指した。本稿ではもっとも重要な結果についてのまとめを報告し、より詳細なまとめは各分担者のまとめである資料1-6に述べる。

B. 研究方法

1. ラット及びウサギにおける伸張性収縮負荷による筋痛モデルの作成
Sprague-Dawley ラット（オス）と日本白色家兎を用いた。動物をペントバルビタールナトリウム（腹腔内投与）またはハロセン（130 週齢ラット）で麻酔し、2本の絶縁鍼電極を筋（長指伸筋 EDL または腓腹筋）の支配神経の近傍に経皮的に刺入し、通電により筋を強縮させた。筋収縮時に徒手またはモーターを用いて筋を伸展した。その後生じる遅発性筋痛を、ラットにおいては、筋圧痛閾値を Randall-Selitto 法により、筋上の皮膚の圧痛を

von Frey filament (VFH) により測定し評価した。家兎においては、筋痛の指標として腓腹筋を伸展させた時に誘発される逃避反射と、腓腹筋を絶縁針電極にて局所的に電気刺激した時に誘発される屈曲反射を用いた。

2. ラットにおける加齢による遅発性筋痛の変化

Sprague-Dawley (一部 Wistar)ラット (オス) を用いた。加齢ラットの飼育には 8 週齢より制限給餌を行った。7 週齢および 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) と筋に伸張性収縮を負荷した伸張性収縮群 (ECC 群) 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、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。

3. 単一神経活動の記録

麻酔下でラットより取り出した長指伸筋-総腓骨神経標本から痛みを伝える細径求心線維の単一神経活動を導出した。機械刺激はフィードバック機能付き機械刺激装置 (東京衛生学園会澤氏製作、プローブ先端面積: 2.28 mm²) を用いた。化学、および温度刺激は、溶液投与用の筒の先端部分を受容野直上に位置させ、一定温度に加温した薬液または Krebs 液を投与した。

4. 伸張性収縮による筋痛覚過敏の阻血による慢性化

ラットの大腿動・静脈を結紮して後肢を虚血にし、その後伸張性収縮負荷を行った (虚血運動負荷群)。虚血を行わない運動負荷群と、筋痛の経時的变化を von Frey Hair (VFH) test と

Randall-Selitto test を指標に比較検討した。また、別の群では運動負荷 2 日後に、腓腹筋を電気刺激した時に、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、1 Hz 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。

5. 伸張性収縮による筋痛覚過敏の繰り返し寒冷ストレス (SART) 負荷による慢性化

実験動物には SD ラット (7 週齢) の雄を用いた。長指伸筋に伸張性収縮を、その後 SART を負荷した (SART+ECC 群)。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°C 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°C と 4°C を 30 分おきに交互に負荷した。夜間は再び 4°C においた。このプロトコルを 2 日間または 5 日間繰り返した。

6. カラゲニン筋炎ラットの脊髄後角ニューロンの反応性

Wistar 系および SD 系ラット (25 匹、9~25 週齢) を用い、脊髄後角ニューロンの細胞外記録を行なった。起炎剤であるカラゲニンをニューロンの受容野から 1 関節以上離れた筋肉内に注入し、受容野の反応性を経時的に観察した。

7. 筋硬結 contraction knot 説の検証

ハロセン麻酔下においてSDラット(9週齢~12週齢の雄)に、経皮的に27G針を前脛骨筋にむけて3~4 mm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。

8. 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、腓腹筋部における圧痛閾値、術後6週間の皮膚機械刺激に対する疼痛行動の変化を調べた。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。また処置直後から毎日30分間、麻酔下で下腿三頭筋に静的ストレッチを行った(STR群)。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。

9. 骨折モデルの作成

実験にはWistar系(n=12、250 \pm 15g、9週齢)およびSD系ラット(n=3、320-424g、110-112週齢)を用いた。ネンブタール麻酔下で除毛した下肢を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。

10. 電気生理学的に同定した筋支配無髄一次求心性神経の脊髄終末の追跡

ハートレー系モルモットを使用した。第5腰髄後根神経節から後根神経

節ニューロンの活動を記録し、腓腹筋を支配するニューロンを同定し、PHA-Lを細胞内注入した。3-5日後動物を麻酔下で灌流固定し、PHA-Lを免疫組織化学的に可視化し、脊髄内終枝を追跡した。

11. 筋に分布する神経の末梢形態の免疫組織学的研究

SD系ラットを使用した。ペントバルビタール深麻酔下にて動物を灌流固定し、腓腹筋を取り出し、凍結切片を作製し、筋に分布する神経線維を各種抗体を用いて免疫組織化学的に染色した。

12. 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。

13. 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15 mm)により222.1 kPa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GRIDを用いた。

14. 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遅発性筋痛(DOMS)を作成し、1日後にバイブレーション治療を実施し、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。また、バイブレーション刺激が筋痛発生の一要因となる筋緊張に与える影響をより定量的に示すため、振動刺激を体表面から深度条件を設定して与え、下腿三頭筋H反射振幅を測定した。

15. 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・ディスプレイブル鍼の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こと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。

16. 高齢者膝痛に対する運動療法および徒手治療の効果

デイケアに通所している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。徒手療法(椅座位にて膝関節周囲筋に徒手圧迫によるストレッチを左右5分ずつ)と運動療法とを行った。治療は2回/週とし、一方の治療を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。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) の動物実験指針にのっとり実施し、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

各年度 2 回の研究会を実施し、そのうち最終年度の 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。

1. ラット及びウサギにおける伸張性収縮負荷による筋痛モデルの作成

7 週齢のラット (各群 $n=6$) を用いた。SHAM 群の圧痛閾値は SHAM 運動負

荷後も変化せずに一定であった。これに対し、ECC 群の Randall-Selitto 法で調べた圧痛閾値は運動負荷直前日に比べ、運動負荷後 1 日目から有意な低下を示し、2 日目に最低値となった ($P<0.001$)。約 24g の低下であった (図 1)。一方、VFH で測定した皮膚圧痛閾値には変化がなかった。これより ECC 負荷後に生じる圧痛覚過敏は筋に限られていると考えられる。

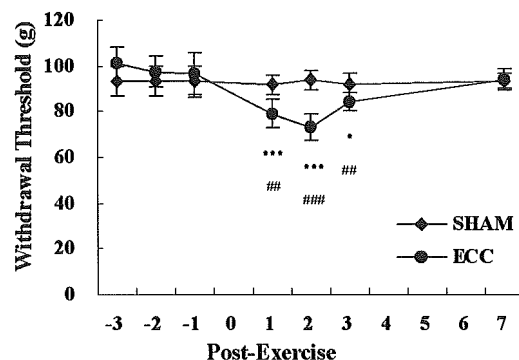


図 1. 伸張性収縮運動負荷後の圧痛閾値の変化横軸は運動負荷後の日数を、縦軸は圧痛閾値を示す。ECC 群では運動負荷 2 日目をピークとする圧痛閾値の低下がみられた。 $*P<0.05$, $***P<0.001$ は運動負荷直前日の値を基準とした。 $##P<0.01$, $####P<0.001$ は各測定日における群間の有意差を示す。

(文献 1)

伸張性収縮後に筋痛覚過敏が存在することを更に確認するため、神経活動の指標として使われる c-Fos の脊髄における発現を調べた。無処置の SHAM 群、伸張性収縮を負荷して 2 日目に灌流固定した ECC 群、反復伸張刺激を行って 2 日目に筋に圧迫刺激を加えた SHAM+Comp. 群のいずれにおいても後角に c-Fos 陽性細胞はほとんどみられなかった (図 2)。これに対し、ECC+Comp. 群における伸張性運動負荷側の後角表層 SDH ($P<0.001$) にお

いてc-Fos陽性細胞数の有意な増加がみられた(図2)。後角固有核(NDH)にもc-Fos陽性細胞が多い傾向が見られたが、有意な変化ではなかった。伸張性運動負荷側の後角全体(SDH+PN+NDH)でも、ECC+Comp.群においてのみc-Fos陽性細胞数の有意な増加がみられた($P<0.01$)。この後角c-Fos陽性細胞の増大はモルヒネ投与によりほぼ完全に抑制されたので、このc-Fos発現は疼痛によるものであると考えられた。

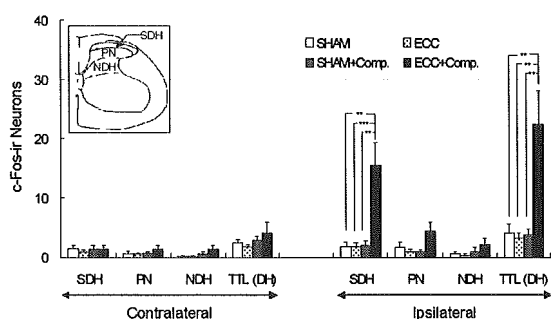


図2. L4におけるc-Fos陽性細胞数

横軸の左半分は運動負荷または/および圧迫刺激を与えた側の反対側のデータを、右半分は同側のデータを示す。SDH：表層、PN：固有核、NDH：灰白質頸部、Total：SDH+PN+NDH。ECC+Comp.群の同側のSDHでは、他の3群に比べてc-Fos陽性細胞数の有意な増加がみられる。 $*P<0.05$ 、 $**P<0.01$ 、 $***P<0.001$ 。(文献1)

ウサギにおいて、腓腹筋に絶縁鉞電極を刺入し、0.5mAの一定電流で電気刺激した時に得られる屈曲反射の振幅の分布を調べると、伸張性収縮負荷群では2日後の筋膜部分に閾値低下部位が出現した。この低下部位は7日後には完全に消失した。ウサギにおいても伸張性収縮により筋の痛覚過敏が生じていると考えられる。

2. 実験的筋痛に対する加齢の影響

ECC負荷前の80週齢、130週齢ラットのRandall-Sellito法で測定した長指伸筋部の圧痛閾値は、それぞれ 114.3 ± 2.5 g (MEAN \pm SE、ECC群)と 102.1 ± 7.6 g (ECC負荷側)であり、若年群(96.6 ± 9.2 g)より高い傾向があった。

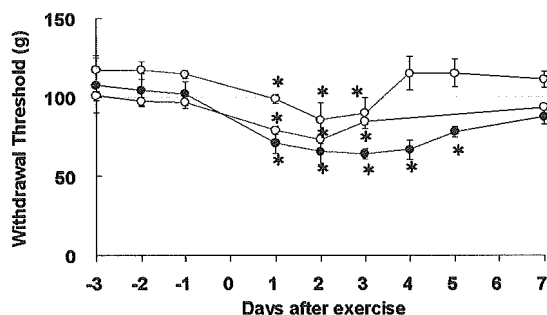


図3. 異なる週齢のラットにおける伸張性収縮負荷後のEDL部の圧痛覚閾値(Randall-Sellito法)の変化

○：7週齢ラット、○：80週齢ラット、●：130週齢ラット。7、80週齢のSHAM群と130週齢の対側肢のデータは省略。80週齢のday 4は $n=3$ 。 $*$ ：SHAM群(7または80週齢)または対側肢(130週齢)の同日の値と比べて $p<0.05$ 。

80週齢ラット(各群 $n=6$)では、圧痛閾値の低下経過は若年群とあまり差が無かった。130週齢群($n=6$)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3)、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(約38gの低下)。しかし5日目にもまだ有意に低下しており、7日目まで回復しなかった。

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でままとま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

かったが、統計的に有意な差が認められた ($p < 0.05$, student's t-test)。

3. 単一神経活動の記録

CTR群から33本、ECC群から25本の筋細径線維受容器を記録した。伝導速度はCTR群が 0.65 ± 0.06 m/sで、ECC群が 0.74 ± 0.09 m/sであった。両群の反応性の唯一の違いは、ECC群の方が機械反応閾値が低く、同じ鋸歯状機械刺激 (20g/10sec) に対して生じる総放電数が多いということであった(図4A、B)。詳細に見ると、これらの違いは熱感受性のあるポリモーダル受容器に限られていた(図4C、D)。自発放電頻度、ATPやブラジキニン、酸に対する反応性に差は見られなかった。

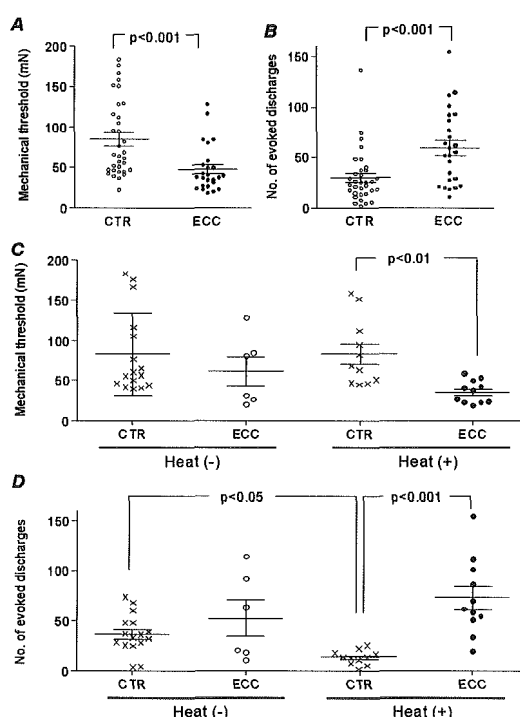


図4. 筋から記録した細径線維受容器の機械刺激に対する反応性

A, B: 記録した細径線維受容器全体の機械刺激 (20g/10 秒) に対する反応 (A は反応閾値、B は平均放電頻度の増大)。C, D: 熱感受性の有無でグループ化した細径線維受容器の機械反応 C: 閾値, D: 平均放電頻度の増大。CTR: 対照筋 (未処置)、ECC: ECC 負荷後 2 日目の筋。

4. 伸張性運動負荷による筋痛モデルに対する阻血の影響

ウサギ腓腹筋を一定電流で電気刺激した時に得られる屈曲反射の振幅の分布を調べると、運動負荷群では運動負荷 2 日後の筋膜部分に閾値低下部位が出現した。阻血運動負荷群では 2 日後に閾値低下部位が出現するが、出現した閾値低下部位は 7 日後にさらに範囲が拡大し、振幅も大きくなった (図 5)。一方、運動負荷群では筋膜刺激のみが屈曲反射を誘発したが、阻血運動負荷群では筋膜の下 2mm の範囲まで拡大していた (図 5)。

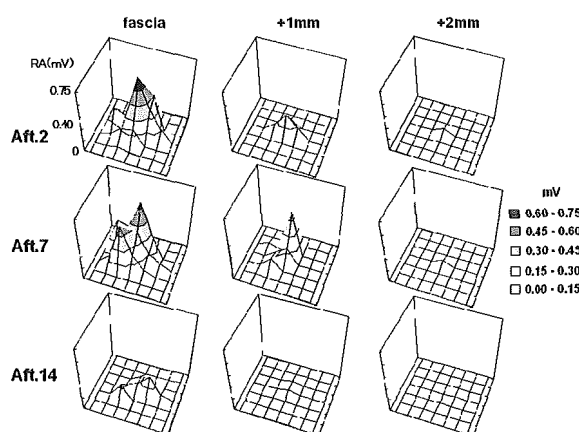


図5. 阻血+運動負荷群における筋膜およびその周辺組織の電気刺激による屈曲反射の振幅の経時的変化 (ウサギ)

上段: 運動負荷 2 日目、中段: 運動負荷 7 日目、下段: 運動負荷 14 日目。fascia: 筋膜表面、+1mm: 筋膜から 1 mm 刺入、+2mm: 筋膜から 2mm 刺入した部位での結果。筋膜を格子状に電気刺激した際に誘発された屈曲反射の振幅 (mV) を、グラフ右に示す濃淡で示す。

更にラットでは次のことが明らかになった。腓腹筋への電気刺激により大腿二頭筋から記録された筋電図活動は運動負荷群では一層性で、1 Hz

で刺激を繰り返しても不変であった(図 6A)。それに対し、阻血+運動負荷群では多層性で 1 Hz で繰り返すと wind-up 様の現象がみられた(図 6B)。

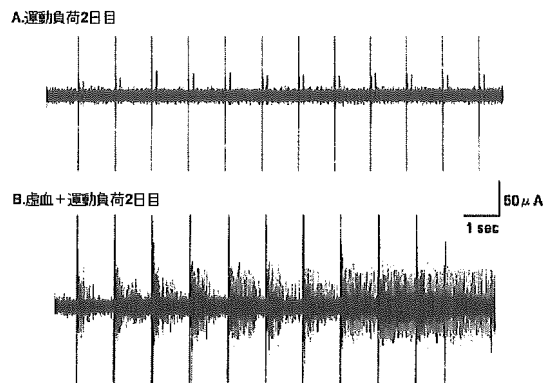


図 6. 運動負荷後 2 日目の腓腹筋を 1Hz で電気刺激した時に得られた筋電図活動

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。

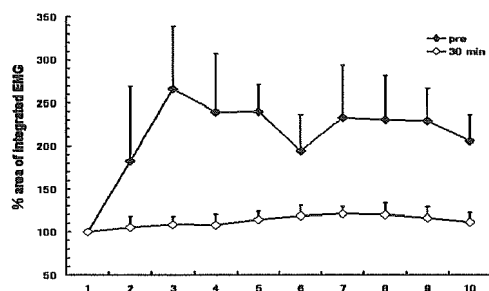


図 7. Wind-up 様筋電図活動に対する MK-801 の効果

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。

また、ヒト前腕の伸張性収縮運動により、筋硬結様の変化が生じることも明らかにした。(文献 2)

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。この wind-up 様の筋電図活動は、MK-801 を静脈内投与することにより、ほぼ完全に抑制された(図 7)。

5. 伸張性運動負荷による筋痛の繰り返し寒冷ストレス(SART)負荷による慢性化

SART の 2 日間の負荷では、筋圧痛閾値の低下は 7 日間で元に戻ってしまったが、SART 負荷を 5 日間に延長した場合には、EDL 部の Randall-Selitto 法で測定した圧痛閾値は、ECC+SART 群とともに劇的に低下し(ECC で約 29 g, ECC+SART 群で 35 g の低下)、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。

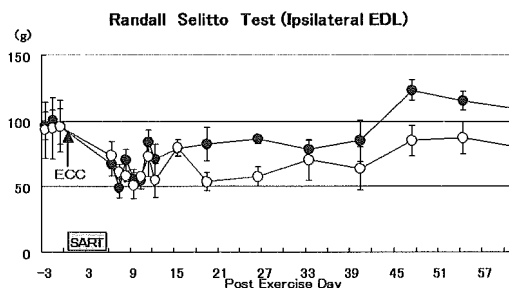


図 8. 伸張性収縮負荷後に与えた繰り返し寒冷ストレス負荷による圧痛閾値の変化

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 ECC+SART 群(n=3)。

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。

6. カラゲニン筋炎ラットの脊髄後角ニューロンの反応性

今回記録したニューロンのうち NS ニューロンでは 2 例 (40%)、WDR ニューロンでは 5 例 (33%) でカラゲニン筋注後に新たな受容野が出現したが、LTM ニューロンでは一例も認められなかった(図 9)。カラゲニン注入による受容野拡大が認められたニューロンの特徴を抽出するため、元の受容野に対する自然刺激の反応を比較したところ、受容野に変化が認められたニューロンはいずれの刺激に対しても反応性が低く、特に機械的刺激に対する反応が有意に低かった。またカラゲニン注入前後の反応性を比較すると、受容野に変化を認めたニューロンでは注入後に刺激に対する反応スパイク数が増加したことが明らかとなった。

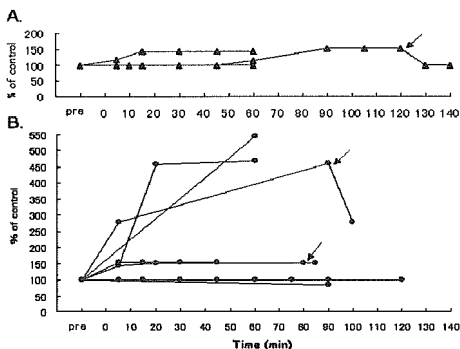


図 9. カラゲニン筋注による受容野面積の経時的変化

元の受容野の面積を 100% とし、その変化率で示す。A: NS ニューロン、B: WDR ニューロン。図中の矢印はリドカインを注入したことを示す。

7. 筋硬結 contraction knot 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。

8. 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、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、各日の対照群 CON 群) との比較では、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日において逆に閾値が低下し (順に $p < 0.01$ 、 $p < 0.01$ 、 $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ 、図 10)、痛覚過敏状態であることがわかった。

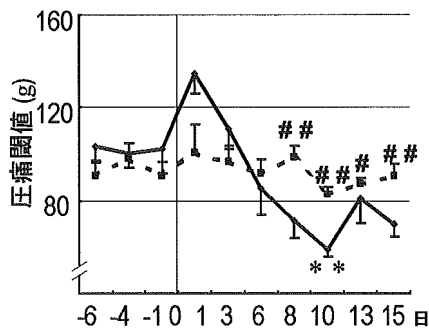


図10. 腓腹筋内側部に与えた圧刺激に対する逃避閾値の経時的変化

横軸は CCI 処置からの日数を、縦軸は圧痛閾値を表わす。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。

腓腹筋浅層では CON 群に比して CCI 群ではミオシン重鎖 II b の減少とミオシン重鎖 II d および I の増加が見られた (図 11)。また、CCI 群ではミ

オシン重鎖 IIa が出現していた。一方、CCI 術直後から毎日伸長刺激を加えた STR 群ではミオシン重鎖 IIa の出現や I の増加が抑えられる傾向にあった。(図 11)。

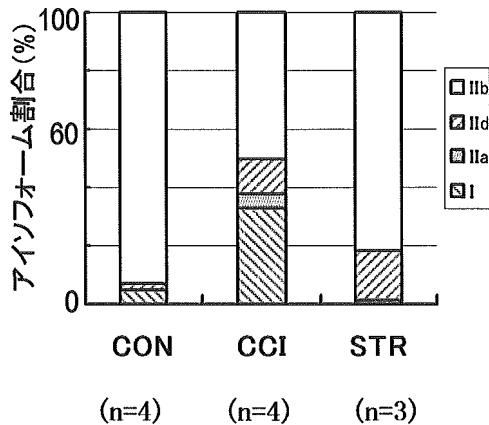


図 11. 腓腹筋浅層部のミオシン重鎖アイソフォーム割合の変化

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。CCI 群では CON 群に比べミオシン重鎖 IIb は減少し、ミオシン重鎖 IIc と I が増加した。STR 群ではミオシン重鎖 IIa の出現や I の増加が抑えられる傾向にあった。

9. 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になった。脛骨と腓骨の完全骨折が生じた場合(図 12-A)、まったく骨折の生じなかった場合(図 12-C)、腓骨のみの完全骨折が得られた場合(図 12-B)を示す。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。

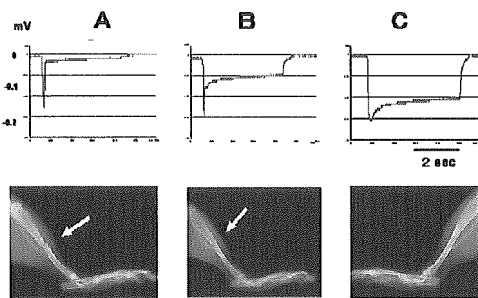


図 12. 骨折作成時の圧モニター曲線と X 線画像

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。

10. 電気生理学的に同定した筋支配無髄一次求心性神経の脊髓終末の追跡

筋からの無髄知覚神経には神経終末が後索表層を吻尾方向に数分節にわたって走行するものがあった。また神経終末は主に I, II, III 層に終末しており、終末膨大の密度がそれほど高くない神経叢を形成していた。筋に分布する無髄の求心性神経は、形態的には皮膚に分布する神経と内臓に分布する神経の中間の特徴を持っていることがわかった(図13)

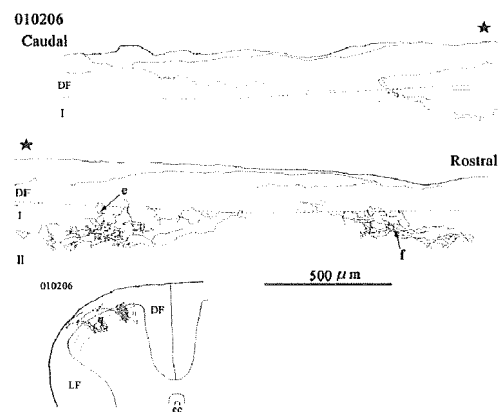


図13. 筋に分布する無髄知覚神経の脊髓投射の例 (文献3)

11. 筋に分布する神経の末梢形態の免疫組織学的研究

筋に分布する神経線維には、1)横紋筋線維に神経筋終板を形成しているもの、2)血管に沿って分布しているもの、3)血管とは無関係に横紋筋線維の間に分布しているものが見られた。CGRP 陽性神経線維には2)と3)が見られ(図14)、これらが痛みなど筋の感覚の受容に参与していると思われた。また筋の知覚神経は、皮膚の痛みにかかわるTRPV1 (capsaicin 受容体)やP2X3(ATP 受容体)を発現し、筋の痛みの治療に重要な対象であると思われた。

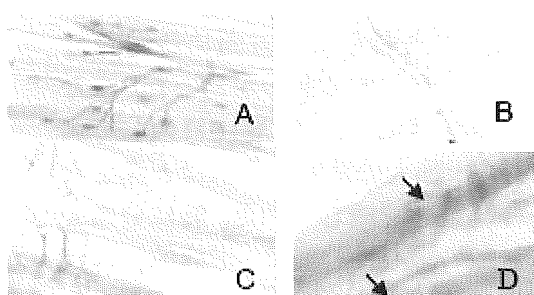


図14. 筋に分布するPGP9.5 陽性神経線維。

A: 横紋筋線維に神経筋終板を形成するもの。B: 血管に沿って走行するもの。C: 横紋筋線維の間に分布するもの。D: P2X3(B)陽性神経線維 (矢印)

12. 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

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 (P2X1,3,2/3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 (P2X1, 3, 2/3, 1/5拮抗薬) および PPADS (P2X1, 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15)。

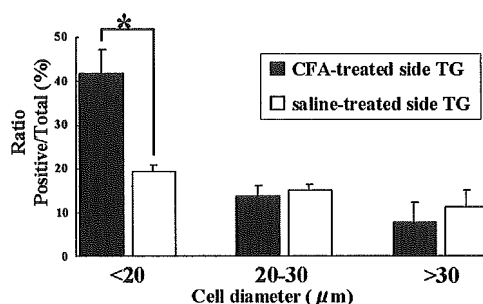


図15. 三叉神経節におけるP2X3R陽性細胞数。

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の腓腹筋の圧痛テストでは、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P2X3とASIC3が筋由来の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。

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は減少した。

13. 筋肉痛測定法の理論的、実験的評価

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 16 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覚閾値には変化がなかった(図 16 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。

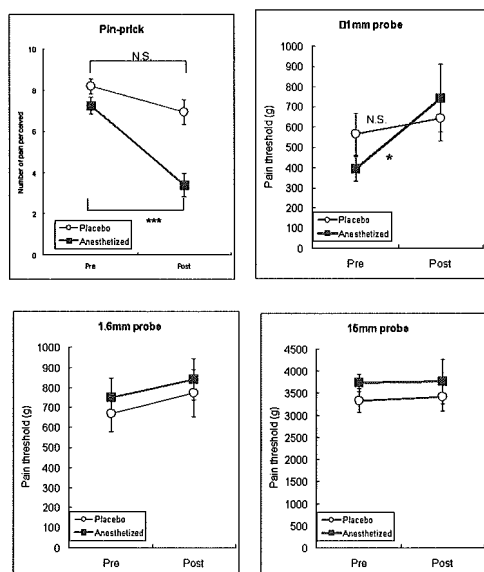


図 16. 各種プローブによる機械痛覚に対する表面麻酔の効果

鍼灸針による pin-prick の回数(上左)、 ϕ 1mm、 ϕ 1.6mm、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。

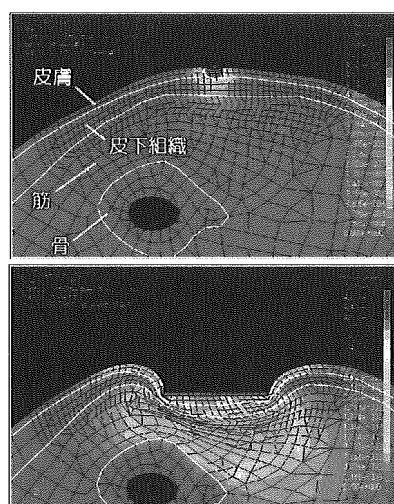


図17. 圧刺激開始100 msec後におけるプローブ断面付近での von Mises 応力の分布。

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。

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17上)、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17下)。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。

14. 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

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、1日後にバイブレーション刺激を行なったところ、肘関節最大伸展時の疼痛感を軽減させ、疼痛感や関節可動域改善に有用であることが判った。その作用機構を解析するために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 18)。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。

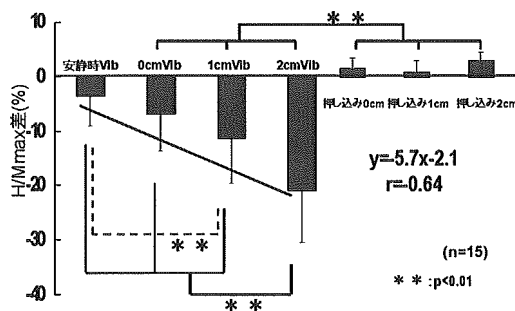


図 18. 押し込み深さ、振動の有無による H/Mmax 差

縦軸はM波最大値に対するH反射振幅の比率 (H/Mmax) の刺激直前の値からの差、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)。

15. 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

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

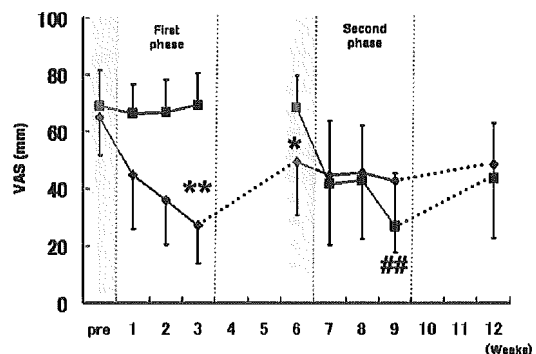


図 19. 鍼治療による腰下肢痛の変化

縦軸は VAS、横軸は週を、また◆は A 群 (n=10)、■は B 群 (n=9) の変化を示している。First phase では A 群にトリガーポイント鍼治療を、B 群に SHAM 鍼治療を実施した。Second phase で A 群と B 群の治療法を入れ替えた。*、** : A 群の治療前に比較して p<0.05, 0.01, ## : B 群の 6 週目と比較して p<0.01。

ポイント治療では痛み統計的に有意な改善が見られた(図 19)。

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 20)。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、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。

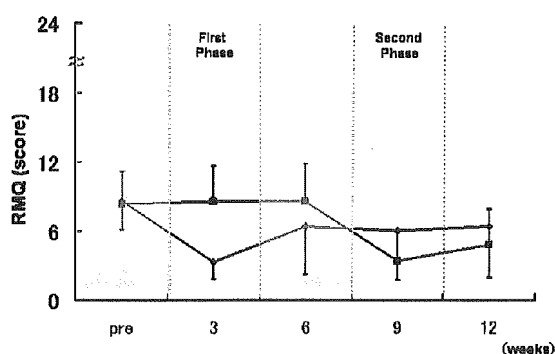


図 20. 鍼治療による RMQ の変化

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 19 と同様である。

次に頸部痛の患者の治療結果について報告する。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 21)。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 21)。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。

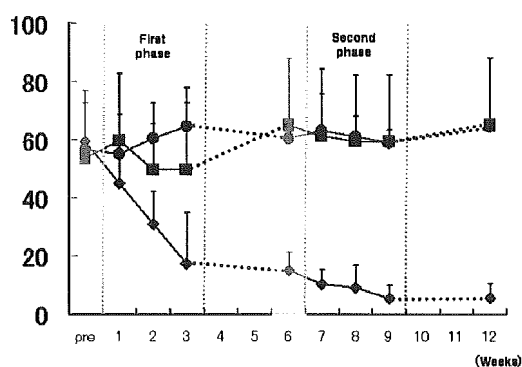


図 21. 鍼治療による頸部痛の変化

縦軸は VAS、横軸は週。◆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 20 と同様である。ただし、各群とも First phase と Second phase は同じ治療を実施した。

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 22)。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 22)。

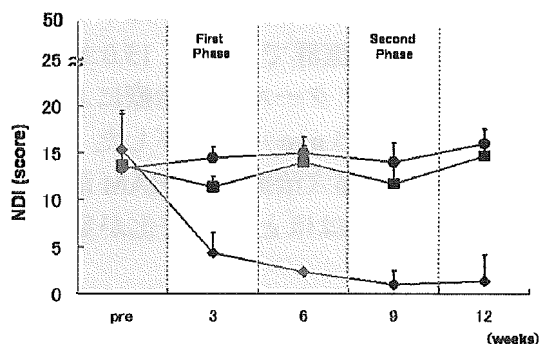


図 22 : 鍼治療による NDI の変化

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 21 と同様である。

16. 高齢者膝痛に対する運動療法および徒手治療の効果

徒手治療によって 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 23)。JOA スコアでは膝関節「伸展可動域」が 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。

運動療法はデイケア通所者 8 名と外来通院者 2 名に対して行った。通所者 8 名の 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 23)。

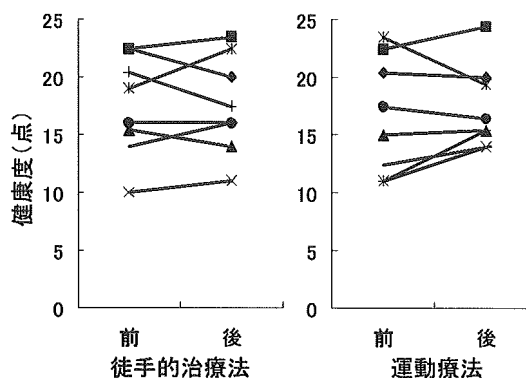


図 23. SF-36 の全体的健康感における介入効果

左図は徒手治療、右図は運動療法による健康感の程度を示す。徒手治療は 4 名に、運動療法は 5 名に改善が認められた。

外来通院者の JOA スコアでは「疼痛・歩行能」や「膝関節可動域」に各 1 人において改善がみられ、10m 歩行時間は 2 人とも早くなった。また大腿四頭筋筋力は 2 人とも増加した。VAS については、1 名は後半に悪化した。膝部よりは大腿部や下腿部に痛みが生じたことによるものであった。残りの 1 名は毎回の運動開始時に比べ運動後の VAS は改善し、初回評価時の VAS 値 50mm から、2 週間以降は 10mm 前後まで改善した。

無治療期間 (コントロール) には全般に悪化傾向を示した。

D. 考察

伸張性収縮が筋に痛覚過敏を引き起こすことが明らかにされた。また虚血、繰り返し寒冷ストレス負荷により慢性化することができ、これは筋痛解明のための良いモデルとなることがわかった。このモデルにおいて、筋の末梢侵害受容器 (細径線維受容器) の

機械反応性が增大していることが明らかになり、この受容器の痛覚過敏への関与が示唆された。また、加齢により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、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。特に前者の所見は、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、末梢における変化のみならず脊髄の興奮性増大も関与していることが推定された。

ヒトでの治療に関しては、実験的筋痛に対しバイブレーションが有効であり、その場合にH波が抑制されることが明らかになった。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証明し、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。

文献 (文中の番号に対応)

- 1) Taguchi T, Sato J, and Mizumura K. Augmented mechanical response of muscle C-fibre sensory receptors recorded from rat muscle-nerve preparations *in vitro* after eccentric contraction. *J.Physiol.(Lond.)* 2005 (In Press).
- 2) Itoh K, Okada K, and Kawakita K. A proposed experimental model of myofascial trigger points in human muscle after slow eccentric exercise. *Acupunct.Med.* 22 (1):2-12, 2004.
- 3) Ling L-J, Honda T, Ozaki N, Shiraiishi Y, Shimada Y, Sugiura Y, The central projection of unmyelinated (C) primary afferents fibers from gastrocnemius

muscle in the guinea pig. *J Comp Neurol.* 461(2):140-50, 2003.

E. 結論

本研究により、筋痛の神経機構解明のための伸張性収縮負荷による急性および慢性の動物モデルが作られ、その基礎的な特徴が明らかにされた。また、鍼灸や徒手療法で治療点としてよく使われるトリガーポイント様の変化も観察され、その神経生理学的特徴が明らかにされた。またこのモデルを使って、徒手的治疗に解明の一步が踏み出された。さらに、SHAM治療を考案してトリガーポイント鍼治療の有効性が科学的に証明された。本研究により筋痛とその治療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3年間のまとめである資料1~6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 |

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筋痛モデルを作成して解析し、また、筋痛評価法について検討を加えた。筋痛モデルはラット長指伸筋に伸張性収縮 (ECC) を負荷することにより作成し、1) ECC負荷により筋痛覚過敏が出現することを疼痛テスト及び脊髄後角にc-Fos発現を指標に明らかにした。7, 80, 130週齢ラットに負荷した場合、痛覚過敏の出現時期には差がほとんど見られなかったものの、加齢ラットでは長く続き (130週齢ラットでは5日目まで)、若年ラットより遅発性筋痛からの回復が遅れることが明らかになった。2) 取り出し長指伸筋—総腓骨神経標本を用いて筋細径線維受容器活動を解析した。筋痛が最大になるECC負荷2日後に記録した受容器の機械反応閾値は対照筋の受容器よりも低下し、生じた総放電数も増大していた。この変化は熱にも反応性を有するポリマー受容器に見られ、熱に感受性のない受容器には見られなかった。ECC後の筋圧痛覚過敏に筋細径線維受容器が関与していることが示された。3) 繰り返し寒冷ストレス負荷により、痛覚過敏を慢性化 (5日間の負荷では負荷終了後42日間) させることができた。慢性筋痛解明のための実験モデルになりうると考えられる。4) 筋硬結=contraction knot仮説を検証するため、これを生じ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。投与後28日まで痛覚過敏の徴候は見られなかった。

ヒトにおいては、筋痛研究に必須な、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するか検討した。1) 皮膚表面麻酔によっても圧痛覚閾値が変化せず筋の圧痛閾値を反映していると考えられるプローブ径は、おおよそ2mm以上であること、2) 刺激プローブの先端径と刺激圧力の伝達深さとの関係を三次元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たところ、先端径が細いと応力が筋など深部までは到達しないことがわかった。以上より、先端径が大きなプローブであれば、筋痛覚がよく反映されることが明らかになった。

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、筋骨格系に起因する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。動物の筋痛モデル (実験 I) としては伸張性収縮負荷後に生じる遅発性筋痛を用い、1)