

機関番号：33912

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20602008

研究課題名 (和文) 運動が不活動による痛みの発生・予防に与える影響を探る

研究課題名 (英文) Effects of exercise on immobilization-induced pain and its prevention

研究代表者

肥田 朋子 (KOEDA TOMOKO)

名古屋学院大学・リハビリテーション学部・准教授

研究者番号：20223050

研究成果の概要 (和文)：不活動に伴って生じる痛みが運動療法により予防できるかどうかについて検証した。ラット足関節を完全底屈位に4週間ギプス固定し、その間の5-6日/週に、適宜固定を解除してトレッドミル走15分・自由運動15分・ストレッチング30分を行わせたところ、自由運動とストレッチングによって疼痛の発生を軽減できた。また不活動の前にトレッドミル走を行っておくと疼痛が軽減でき、運動習慣のある場合には不活動に陥っても疼痛が発生しにくいことも明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：

The purpose of this study was to examine whether the immobilization-induced pain was influenced by some therapeutic exercises. Cast was placed at the ankle in full plantar flexed position for 4 weeks. Rats exercised by treadmill running for 15 min/day, free moving for 15 min/day or stretching for 30 min/day, 5-6 days/week during immobilization period. The nociception behaviors in free moving and stretching group were decreased compared with rats received immobilization only. Moreover, it was clarified that the pain was reduced by treadmill running before immobilization.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：疼痛学

キーワード：不活動ラット、疼痛閾値、ストレッチング、トレッドミル走、運動習慣

1. 研究開始当初の背景

慢性痛の発生には、近年の神経を部分損傷させた神経因性疼痛モデルによる研究から、神経系の可塑的变化が関係していることが明らかにされてきている。一方、不活動（不

動化)に伴って生じる痛みに関してもギプス固定による不活動モデルの実験から、同様に神経系の可塑的变化が関係していると考えられてきている。実際、同じ姿勢を保持することで痛みが生じたり、不活動により動かさ

ない・動かさない四肢に運動時痛が生じることは昔から経験されており、不動化が痛みを引き起こしたり、助長することは明らかであるものの、あまり研究は進んでいないのが現状である。これらのことから不動化状態は痛みを発症・助長し、慢性痛発症にも影響を与える可能性が考えられるが、その状態へ陥るまでの予防についても検証していくことは非常に大切である。特に慢性痛に陥ってしまった場合は、現在のところ効果的な治療法はなく、ADLやQOLの維持・改善に主眼を置いた理学療法士が携わる運動療法が注目されている。このような疼痛を訴える患者は、疼痛防御の姿勢をとり、痛みのある部位を動かさないようにしている。その結果、しばしば不活動性の筋萎縮や筋力低下、さらには関節拘縮を生じADL機能が低下している。この不活動はますます痛みを助長している可能性は否めない。これらのことから活動性を向上させることが、疼痛発生の抑制につながる可能性が考えられる。

また、筋萎縮は筋構成タンパク質の合成と分解バランスが崩れることにより生じることが報告されているが、不動化によってマクロファージが活性化され分解酵素活性が活発になることが関係しているようである。マクロファージは疼痛起因物質となるTNF- α やIL-1 β などのサイトカインを産生することから、筋萎縮によっても痛みが引き起こされている可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、慢性疼痛状態に陥る前の不活動状態を取り上げ、不動化状態およびそれによって生じる痛みに対し、運動が神経系や筋に与える影響について明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 装具の開発

不動化状態保持および運動実施のための簡易な不動固定と固定解除を目的として、ギプス固定に代わる装具の開発を試みた(研究

協力：東名ブレース株式会社 奥村庄次、西井千博)。麻酔下にて、ラットの後肢を採型し、陽性モデルからプラスチック装具を作成した(図1)。



図1 陽性モデルと作製装具の一例

前後から後肢を挟み込むタイプ、前方から後方へ包み込みベルクロで固定するタイプ、内面に粘着テープを貼り、後方から前方へ包み込むタイプ等を作成して脱着させた(図2)。

その結果、すべてにおいて装着不十分もしくは着脱に時間を要するなど実用性に問題が生じた。特に、固定による筋萎縮によって時々変化する後肢の形状に十分対応できず、固定性を向上させると浮腫が生じてしまったため開発は中止した。



図2 装具の一例；ベルクロで固定するタイプ

(2) 対象と運動方法

<実験1>

対象は、8週令のWistar系雄ラットで、4週間足関節を完全底屈位にギプス固定することとし、その間、運動を行わないものはコ

ントロール群 (C 群)、固定も行わない群 (N 群) と、持続的な伸張運動として足関節背屈位にストレッチングする群 (以下 S 群) とトレッドミル走を行う群 (以下 T 群) とした。

S 群は固定期間中、6 日/週の頻度で、ペントバルビタールナトリウム腹腔麻酔下にてギプスを除去し、足関節を背屈位に非伸縮性テープで 30 分間固定し持続的なストレッチングを行った。T 群は S 群と同様の頻度で、25 m/s のトレッドミル走を 15 分間行わせた。

<実験 2>

不動期間内の運動は、ケージ内を自由に運動させることとし、運動群 (CT 群、BT 群) と運動しない群 (CC 群、BC 群) を設定した。

<実験 3>

不動期間前にトレッドミル走を行わせ、無処置のコントロール群 (C-C 群)、コントロールギプス群 (C-G 群)、トレッドミルコントロール群 (T-C 群)、トレッドミルギプス群 (T-G 群) とした。

T-C 群、T-G 群には 25 m/s、傾斜 0° で 20 分間トレッドミル上を 5 日間自由走行させた。

(3) 関節可動域測定—実験 1、3

足関節の可動域は、最大底屈位を 0 度とし、0.4N 圧で足底面を押したときの背屈角度を測定した。測定は、一週間に一回とした。

(4) 疼痛行動評価

自作の von Frey filament (以下 VFF) を用いて、足底皮膚を刺激し、逃避反射の観察された強度を皮膚痛覚閾値とし、5~6 日/週の結果を平均して、その週の代表値とし、4 週間継続して測定した。本測定は、すべての実験において実施した。

また実験 2、3 においては、イソフルラン麻酔下にてギプス除去後、ラットの体幹を保定し、覚醒後、後肢下腿内側部の圧痛閾値を Randall-Selitto 装置 (Ugo-Basile 社製) を用いて測定し、1 週間ごとのデータを平均し

た。

(5) 筋線維の組織学的検討—実験 1、3

実験 1 では、4 週間の不動後、麻酔下にて両側ひらめ筋を採取し、ドライアイスで冷却したイソペンタン中でトラガカントゴムに包埋した。ブロックは、クリオスタット (Leica 社製 CM1850) で 10 μ m 厚の凍結横断切片にし、ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色とミオシン ATPase 染色した。HE 染色像からは、無作為に 100 本の筋線維を選び、壊死線維数と中心核線維数を数え、筋線維総数に対する割合を求めた。ミオシン ATPase 染色像からは、筋線維タイプ別に筋線維横断面積を計測し、N・C・S・T 群間で比較した。

実験 3 においては、HE 染色を施した後、中心核線維数と壊死線維数をカウントした。

(6) 後根神経節細胞の免疫組織学的検討—実験 1、3

筋採取後、灌流固定し、L4 から L6 の後根神経節細胞を採取した。OTC コンパウンドで包埋後、クリオスタットにて 10 μ m 厚の標本を作成し、サブスタンス P (SP) あるいはカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) の免疫組織化学染色を行い、陽性細胞の面積を計測した。また全細胞数に対する陽性細胞数の割合を面積分布とともに求めた。

なお本研究は、名古屋学院大学の動物実験委員会の承認を受けて行った。

4. 研究成果

実験 1—不動期間中におけるトレッドミル走およびストレッチングの影響

(1) 足関節可動域

ラット足関節背屈角度は固定 1 週目以降低下した。固定 4 週目の足関節背屈角度は、C 群と T 群に比べ S 群が有意に高値を示した (図 3、 $p<0.01$)。

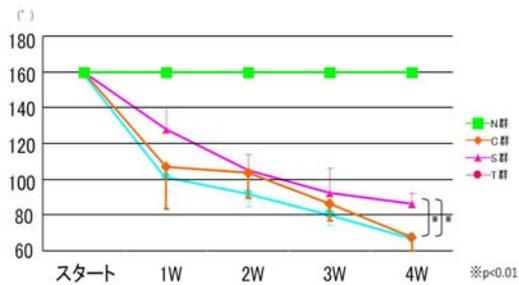


図3 足関節背屈可動域の変化

(2) 皮膚痛覚閾値の変化

皮膚痛覚閾値は、スタート時に比べ、T群は1週目から、C群は3週目から、S群は4週目で有意に閾値が低下した。固定4週目ではS群はT群に比べが有意に閾値低下を抑制した (図4、 $p<0.01$)。

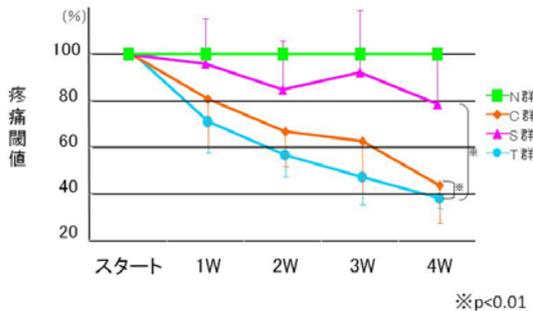


図4 皮膚痛覚閾値変化

(3) ひらめ筋の組織学的検討

ミオシン ATPase 染色像を検鏡すると、タイプ I・II 線維とも N 群と比較すると C 群・S 群・T 群で明らかな筋線維の萎縮が認められたが、T 群は C 群や S 群より有意に高値を示し、萎縮を抑制できた (図5、 $p<0.01$)。

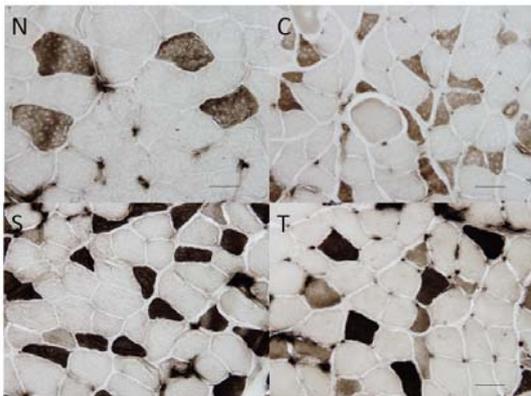


図5 ひらめ筋のミオシン ATPase 染色像

(4) 中心核線維数および壊死線維数

中心核線維および壊死線維数は各群間に有意な差は認めなかった。

(5) DRG におけるサブスタンス P (SP) および CGRP 含有細胞

DRG における SP 含有細胞はすべて $440\mu\text{m}^2$ 以下の小型細胞であった。また含有細胞数の割合は全群で有意差を認めなかった。一方、CGRP 含有細胞は、小型から大型まで認められ、中型では、T 群で多く S 群で少ない傾向が認められた (図6)。

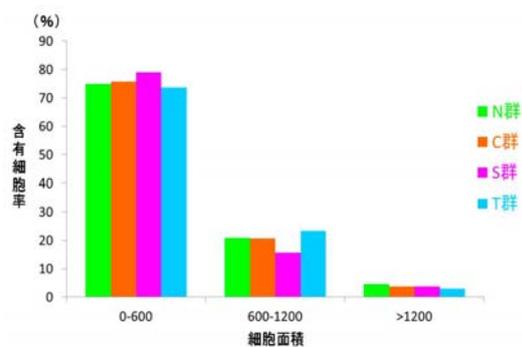


図6 細胞タイプ別 CGRP 含有細胞割合

実験 2—不動期間中における自由運動の影響

不動期間中に自由運動を行わせた場合の皮膚痛覚閾値は、両肢不動化中に自由運動させた群は運動させなかった群に比べ疼痛発生がある程度抑制された (図7)。

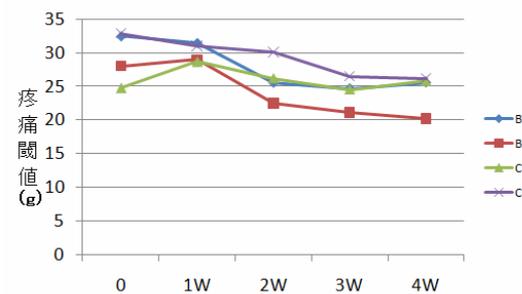


図7 皮膚痛覚閾値の経時的変化

また、筋圧痛閾値は不動4週後において、運動させなかった BC 群に比べ BT 群で疼痛発生が抑制される傾向が認められた (図8、 $p=0.055$)。

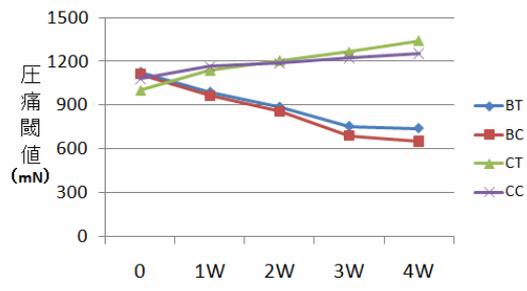


図8 筋圧痛閾値の経時的変化

実験 3—不動化前の運動が疼痛発生に及ぼす影響についての検討

(1) 足関節可動域

足関節背屈可動域は、固定1週目以降 C-G 群、T-G 群は徐々に低下し、ギプス固定していない群と比較し有意に低値を示した ($p < 0.05$)。

(2) 皮膚および筋の疼痛閾値変化

4 週目の皮膚痛覚閾値は、ギプス固定を行った C-G 群、T-G 群はギプス固定を行っていない二群に比べ有意に低下していた ($p < 0.05$)。また、T-G 群と C-G 群の間にも有意差が認められ ($p < 0.05$)、C-G 群の痛覚閾値は T-G 群と比較して有意に低下していた (図 9)。

一方、4 週目における筋圧痛閾値はギプス群で有意な低下を認めたが、TC 群が 1 週目に比べて 2 週目以降も閾値が低下したのに対して、T-G 群は有意差を認めなかった (図 10)。



図9 皮膚痛覚閾値の経時的変化

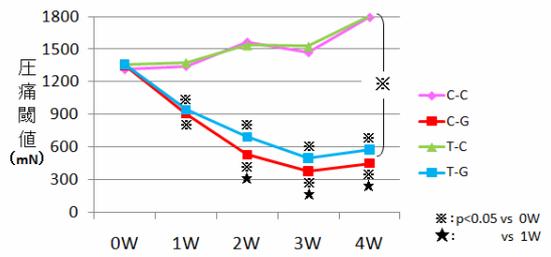


図10 筋圧痛閾値の経時的変化

(3) 中心核線維数および壊死線維数

中心核線維数および壊死線維数共に各群間に有意差は認められなかった。

(4) SP 含有細胞比率

各群における SP 含有細胞比率に有意な差は認められなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

1. 肥田 朋子、柴田 莉紗、他 2 名：関連痛部位に対する圧刺激は関連痛を軽減させる. Pain Rehabil 1: 7-11, 2011 (査読あり)
2. 天野 幸代、肥田 朋子：Muscle Meter による筋の硬さ測定—他の筋硬度計との有用性の比較—. 名古屋学院大学論集 47(2): 83-9, 2010
3. 西上 智彦、池本 竜則、他 1 名：痛み刺激による前頭前野の即時的な脳血流量変化. Pain Res 25(3): 127-134, 2010
4. 西上 智彦、渡邊 晃久：痛みに対するリハビリテーション—脳科学・痛み学の視点からのアプローチ—. 認知運動療法研究, 9: 83-107, 2010 (査読有)
5. Murase S, Mizumura K, et al 8 名, 10 番目: Bradykinin and nerve growth factor play pivotal roles in muscular mechanical hyperalgesia after exercise (delayed-onset muscle soreness). J Neurosci 30(10): 3752-3761, 2010 (査読有)
6. Nasu T, Taguchi T, Mizumura K: Persistent deep mechanical hyperalgesia induced by repeated cold stress in rats. Eur J Pain 14(3): 236-244, 2010 (査読有)
7. Taguchi T, Mizumura K: Augmented mechanical response of muscular thin-fiber receptors in aged rats recorded in vitro. Eur J Pain. 2010 (In press). (査読有)
8. 山本 綾、肥田 朋子、他 2 名：ラット足関節不動化による活動制限は痛みを促進する. 理学療法学 36(6): 305-311, 2009
9. 肥田 朋子、天野 幸代：筋硬度計による生体

の硬さ測定一再現性と妥当性と有用性一名
古屋学院大学論集 46(2): 55-61, 2009

10. **Gibson W, Arent-Nielsen L, Taguchi T, Mizumura K, Graven-Nielsen T**: Increased pain from muscle fascia following eccentric exercise: animal and human findings. *Exp Brain Res* 194(2): 299-308, 2009 (査読有)

11. **Taguchi T, Tomotoshi K, Mizumura K**: Excitatory actions of mushroom poison (acromelic acid) on unmyelinated muscular afferents in the rat. *Neurosci Lett* 456(2): 69-73, 2009 (査読有)

12. **Mizumura K**: Peripheral mechanism of muscle pain: An update. *Current Anaesthesia & Critical Care* 20: 183-7, 2009 (査読無)

13. **Nishigami T, 他 9 名, 1 番目**: Changes in calcitonin gene-related peptide expression following joint immobilization in rats, *Neurosci Lett* 454(1): 97-100, 2009 (査読有)

14. **大迫洋治, 西上智彦, 他 4 名, 2 番目**: 運動器の不働化に伴う神経系の変化, *ペインクリニック*, 30(9): 1239-1248, 2009(査読無)

15. **西上智彦, 若松志帆他 5 名, 1 番目**: 両側変形性股関節症に対して片側人工股関節置換術を施行した症例の非術側に股関節牽引療法を行った効果について, *理学療法科学* 24(4): 613-615, 2009 (査読有)

16. **Nishigami T, Osako Y, 他 8 名 1 番目**: Changes in calcitonin gene-related peptide expression following joint immobilization in rats, *Neuroscience Letters*, Vol.454 No.1 pp.97~100, 2009. (査読有)

17. **Taguchi T, Kozaki Y, Katanosaka K, Mizumura K**: Compression-induced ATP release from rat skeletal muscle with and without lengthening contraction. *Neurosci Lett* 434(3): 277-281, 2008 (査読有)

18. **Fujii Y, Mizumura K 他 6 名 4 番目**: TRP channels and ASICs mediate mechanical hyperalgesia in models of inflammatory muscle pain and delayed onset muscle soreness. *Pain* 140(2): 292-304, 2008 (査読有)

19. **西上智彦, 奥埜博之, 中尾聡志, 芥川知彰, 榎勇人**: 変形性膝関節症に対する理学療法とバイオメカニクス, *理学療法ジャーナル* 42(10): 837-846, 2008 (査読有)

[学会発表] (計 62 件)

1. **Koeda T, Mizumura K, et al 3 名, 1 番目**: Casting of ankle joint induces nociception in rats. 13th World Congress on Pain, 2010 年 9 月 1 日, Palais de congres de Montreal (Montreal, Canada)

2. **Murase S, Queme F, Taguchi T, Mizumura K**. COX-2-GDNF pathway to

delayed onset muscle soreness in rats. 13th World Congress on Pain, 2010 年 8 月 31 日, Palais de congres de Montreal (Montreal, Canada)

3. **肥田朋子, 他 7 名**: 不働化に伴う疼痛発生に対する運動の影響~不働化モデルラットを用いて~, 第 15 回理学療法の医学的基礎研究会学術集会, 2010 年 5 月 26 日, 名古屋

[図書] (計 6 件)

1. **肥田朋子**: 急性痛, 沖田実他編, 機能障害科学入門. 神陵文庫, pp21-41, 2010, 福岡 (査読無)

2. **Mizumura K, Taguchi T**. Facilitated response of muscle receptors after eccentric contraction. In: Arandt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Mense S, eds. *Fundamentals of Musculoskeletal Pain*. Seattle: IASP Press, 2008: 47-59 (査読有)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ngu.jp/index.php>

<http://www.riem.nagoya-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

肥田 朋子 (KOEDA TOMOKO)

名古屋学院大学・リハビリテーション学部・准教授

研究者番号: 20223050

(2) 研究分担者

西上 智彦 (NISHIGAMI TOMOHIKO)

甲南女子大学・看護リハビリテーション学部・准教授

研究者番号: 60615691

(3) 連携研究者

水村 和枝 (MIZUMURA KAZUE)

名古屋大学・環境医学研究所・教授

研究者番号: 00109349

(4) 研究協力者

奥村 庄次 (OKUMURA SYOJI)

西井 千博 (NISHII CHIHIRO)

東名ブレース株式会社