

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20700442
 研究課題名 (和文)
 痛覚過敏モデルラットに対する理学療法アプローチの検討
 研究課題名 (英文)
 The effect of physical therapy for hyperalgesia on immobilized rats model.
 研究代表者
 田崎 洋光 (TASAKI HIROMITSU)
 名古屋学院大学・人間健康学部・講師
 研究者番号：50367877

研究成果の概要 (和文)：

長期臥床やギプス固定に伴って起こる痛覚過敏に着目し、これに対する理学療法の効果を検討した。ギプス固定したラットの骨格筋は、壊死線維の数が増加しており、不動化が痛覚過敏に関与している可能性が推察された。また、不動期間中に伸張刺激を行うことで、痛覚過敏・壊死線維の発現を抑制することが出来たが、運動刺激ではそれらの効果が認められなかった。そのことは、不動化した骨格筋は脆弱化するため、強い運動負荷がさらに痛覚過敏を悪化する可能性があることを示唆している。

研究成果の概要 (英文)：

The effect of stretching and running exercise for hyperalgesia on immobilization was examined in the rat soleus muscle. The immobilization induced the muscle degeneration and necrosis. The prolonged stretching exercise prevented the decrease of mechanical pain threshold and the increase of muscle degeneration and necrosis. But the running exercise had no effect on alteration for immobilization. There is a possibility that stretching exercise has an affect on hyperalgesia caused with immobilization, but running exercise make worse hyperalgesia for muscle weakness.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：リハビリテーション、痛覚過敏モデル、伸張刺激、運動刺激

1. 研究開始当初の背景

日常の臨床において、安静臥床やギプス固定などによる不活動が長期間におよぶと骨格筋の萎縮や関節拘縮などの形態的变化ばかりでなく、原因不明の持続的な痛みを発症することは少なくない。痛みに対する研究は急速に進められている今日でも慢性痛のメカニズムは完全に解明されるには至っておらず、臨床で多くのセラピストが治療に難渋している現状がある。このことから、慢性痛の原因究明さらにはその治療法を確立することは理学療法において非常に重要な課題であると考えた。

これまで慢性痛のメカニズム解明を目的とした先行研究は数多く報告されているが、そのほとんどが神経損傷を伴う神経因性疼痛モデルを使用した研究であり、長期臥床やギプス固定などの不活動に起因する慢性痛についての研究は散見される程度である。しかし、前述したように、骨格筋は不活動に陥ることで痛覚過敏を呈することは臨床的にも知られており、また痛覚過敏の状態が継続することで慢性痛という病態に移行することも報告されている。今回の研究は、不活動と痛覚過敏の関係を明らかにし、さらには痛覚過敏に対する理学療法アプローチを検討することで、痛みに対する治療確立のための一助となると考えた。

2. 研究の目的

(1) 痛覚過敏モデルの確立

(プラスチック製不動化装具)

実験動物のギプス固定には熟練した技術が必要であり、固定強度によっては褥創や浮腫を生じてしまう可能性があり、またラットがギプスを齧ることでその固定性が低下することも懸念される。そのため、本研究では再現性のある正確なモデル作成を目的として痛覚過敏モデルを確立することとした。

(2) 固定期間の検討

本研究では、固定期間と痛覚過敏発生の関連性の検討を行う。

(3) 行動学的検討 (痛み行動)

本研究では、痛覚過敏を確認するための行動学的指標として以下の測定を行う。

① 足底皮膚の痛覚閾値測定

(von Frey Hair test: 以下 VFH)

② 筋の圧痛閾値測定 (push-pull gauge)

(4) 組織学的検討 (骨格筋、毛細血管)

先行研究によると、ギプス固定は廃用性筋萎縮ばかりでなく筋線維の壊死を惹起する可能性があり、また循環障害や萎縮も痛みの発生に関与しているといわれている。そのため、以下の組織学的検討を行うことで、不活動に伴う骨格筋ならびに毛細血管の組織学的変化と痛覚過敏との関連性について解明する。

① 廃用性筋萎縮 (H&E 染色)

② 筋細胞壊死 (Evans Blue 染色, H&E 染色)

③ 末梢循環 (Alkaline phosphatase 染色)

(5) 免疫組織化学的検討 (疼痛関連物質)

近年の研究によって、免疫・炎症系の単球細胞が産生するサイトカインが中枢神経の可塑的変容を引き起こすトリガーとなると報告されている。その中でも、従来は中枢神経の単なる支持細胞としか考えられていなかったグリア細胞は、神経細胞と積極的な物質的相互作用を行い、神経情報伝達の処理に深く関わっている細胞であり、痛み発生機序に大きな役割を持っていると考えられている。そのため、本研究ではグリア細胞に着目し、その関連物質が脊髄後角の可塑的変容に及ぼす影響について免疫組織化学染色を用いて以下のことを検討する。

① ミクログリアの活性化

② アストロサイトの活性化

(6) 理学療法手段の検討

本研究では、痛覚過敏に対する治療法を検討することを目的とし、以下の理学療法アプローチを行うことで、その有効性について検討を行う。

① 温熱刺激 (温水による温熱負荷)

② 伸張刺激

(非伸縮性テープによる持続的筋伸張)

3. 研究の方法

(1) プラスチック製不動化装具の開発

東名ブレース株式会社による専門的知識・技術を提供してもらい、より固定性・信頼性が高く、より簡便な独自のプラスチック製不動化装具を開発に着手する。

(2) 痛覚過敏モデルの作成

ギプス固定期間を4週間に設定し、固定期間の長期化に伴う痛覚閾値の変化を観察することで、固定期間と痛覚過敏の発生の関連性について検討を行う。

(3) 痛み行動についての検討

痛覚過敏の行動学的評価として、皮膚の痛覚閾値測定 (VFH)、骨格筋の圧痛閾値 (push-pull gauge) を用いて測定を行う。

(4) 骨格筋の組織学的検討

痛覚過敏発生の原因として、循環障害・筋萎縮や筋細胞壊死も関与している可能性がある」と報告されている。これらのことを H&E 染色 (廃用性筋萎縮, 筋細胞壊死)、Alkaline phosphatase 染色 (末梢循環) などの組織化学的手法を用いて検討を行う。

(5) 疼痛関連物質の免疫組織化学的検討

痛覚過敏発生のメカニズムとしてグリア細胞活性に着目し、ミクログリア・アストロサイトの活性化を免疫組織化学染色によって可視化し、検討を行う。

(6) 慢性痛に対する理学療法手段の確立

予備研究において、慢性痛モデルに温熱刺激 (全身加温) を行うことで、廃用性筋萎縮の進行と痛覚閾値の低下を抑制する効果があることを実証した。本研究では、温熱刺激 (部分加温)、伸張刺激 (非伸縮性テープを用いた持続的伸張) の効果について検討することで、より有効な理学療法手段を検討する。

4. 研究成果

(1) プラスチック製不動化装具の開発

専門家の協力を受けて、様々な材質を用いて約 1 年間をかけて開発に取り組んだ。しかし、皮膚の伸張性に富んでいるラット後肢を、ギプス固定以上に正確に固定するプラスチック装具の開発には至らなかった。

(2) 痛覚過敏モデルの作成

ギプス固定期間を 4 週間とし、ラット足底の痛覚閾値の経時的変化を検討した結果、固定期間が進むに従い痛覚閾値は徐々に低下し、4 週目で最も低値を示した。このことから、固定期間が長期化することで、痛覚過敏が増悪化する可能性が示唆された。

(3) 骨格筋の組織学的検討

4 週間のギプス固定によって、タイプ I・II 線維共に有意な筋線維サイズの縮小を認めた (myosin ATPase 染色)。さらに壊死線維数が有意に高値を示したことから、ギプス固定が筋萎縮を助長するばかりでなく、筋線維壊死をも誘発する可能性があることが推察された。

(4) 慢性痛に対する理学療法手段の確立

慢性痛に対する理学療法手段として伸張刺激 (持続的伸張)、運動刺激 (動物用トレッドミルによる運動負荷) を採用し、4 週間の固定期間中に週 6 回の頻度で実施した。(以下、固定のみを行った群 : C 群、伸張刺激を行った群 : S 群、運動刺激を行った群 : T 群とする)

① 足関節背屈の関節可動域について

足関節底屈位での 4 週間のギプス固定によって足関節背屈の関節可動域制限が認められた。また、C 群と比較すると、S 群は有意に高値を示したが、T 群は有意差が認められなかった。

② 痛み行動について

皮膚の痛覚閾値測定について、固定期間 4 週間目での痛覚閾値をみると、C 群と比べ S 群は有意に高値を示したが、T 群は有意に低値を示した。

③ 骨格筋の組織学的変化について

筋線維サイズについては、C 群と比較すると S 群は有意差が認められなかったが、T 群は有意に高値を示した。また、壊死線維数に着目すると、C 群に比べ S 群は有意に低値を示したが、T 群は有意差が認められた。

(5) 考察

本研究では、ラット足関節に底屈位でのギプス固定を行い、週 6 回の伸張刺激もしくは運動負荷を行った結果、S 群は C 群、T 群よりも足関節背屈可動域が有意に高値を示した。つまり不動化に伴う ROM 制限に対しては、運動負荷よりも伸張刺激が有効であることが示唆された。

また、固定期間終了後の筋線維サイズでは C 群と S 群に比べ、T 群が有意に高値を示した。このことは、トレッドミル走が不動化により脆弱した筋線維の毛細血管の供給を増加させ、さらに筋原線維タンパク質の合成能を向上させたことで、筋萎縮を抑制した可能性があることが推察される。

壊死線維に着目すると、無処置の群 (N 群) と比較すると C 群、T 群ともに高値を示したが、C 群と T 群には有意差が認められなかった。先行研究によると、関節を不動化することで廃用性筋萎縮が惹起され、筋線維の脆弱化ならびに荷重時の伸張ストレスや毛細血管数の減少、血流不全となることで筋線維壊死を招くと述べられている。これはギプス固定で不動化したことによって筋線維壊死が助長されたことを示唆しており、本研究でも同様の結果が得られた。また、不動化された

筋に対してトレッドミル走のような再荷重を行っても筋壊死は抑制できないものの、助長もされないことが示唆された。一方、C群に比べS群が有意に低値を示し、N群とも有意な差は認められなかったことから、不動期間中の伸張刺激は筋線維壊死の発生を抑制できる可能性があると考えられる。

Ushidaらは、関節の不動のみでも痛みが惹起され、脊髄後角の可塑的変容を招来すると述べている。本研究でのVFHの結果では、N群に比べC群、S群、T群の逃避反応を示す疼痛閾値が有意に低下し、不動化によって痛覚過敏が生じていることが明らかになった。さらに、C群、T群に比べS群の疼痛閾値が有意に高値を示す結果となった。このことから伸張刺激により痛覚過敏が抑制出来たことが明らかになった。先行研究によると、ギプス固定により局所的な循環障害が起き、末梢組織への酸素の供給が不良となり、血管中への発痛物質の生成を助長すると報告されている。このことから、伸張刺激が不動による循環障害を改善し、痛覚過敏を抑制したと推察した。

これらのことから、ギプス固定などの長期不動化によって脆弱化した骨格筋に対しては、早期からの運動負荷などは避け、伸張刺激などの刺激負荷の低いアプローチから開始して行くことが、筋組織ならびに痛覚過敏の観点からも、効果的なリハビリテーションを実施出来るものと推察された。

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)

[学会発表] (計1件)

(1) 肥田朋子、田崎洋光、井筒孝憲、沖向雄也、榊原拓哉、中田智章、野村達也、堀田昌志、不動化に伴う疼痛発生に対する運動の影響—不動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、2010年5月26日、日本福祉大学名古屋キャンパス

[その他]

ホームページ等

<http://www.maruron-ac.net/ngu-u/public/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田崎 洋光 (TASAKI HIOMITSU)

名古屋学院大学・人間健康学部・講師