

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：33306

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25750229

研究課題名(和文)理学療法的治療が関節拘縮の進行予防と回復に及ぼす病理組織学的影響

研究課題名(英文)Histopathological effect of physical therapy for the prevention and recovery on joint contracture

研究代表者

小島 聖 (Kojima, Satoshi)

金城大学・保健医療学部・講師

研究者番号：30454242

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：実験動物を用いて、関節拘縮の自然治癒による影響を明らかにするとともに、関節拘縮に対する物理療法、徒手療法の治療および予防効果を組織学的に検討した。その結果、自然治癒では組織学的な改善が認められなかったが、寒冷療法および徒手療法の併用は関節軟骨の器質的な改善に貢献していることが明らかとなった。また、拘縮の予防について、徒手療法は滑液循環や軟骨代謝の改善に寄与し、拘縮による関節構成体の器質的変化を軽減させる可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：The impact of natural healing, physical therapy, manual therapy and prevention of joint contracture were elucidated histologically using experimental animals. While no histological improvements were observed for natural healing, it was revealed that a combination of cryotherapy and manual therapy contributed to organic improvements of articular cartilage. Additionally, manual therapy contributed to improvements in synovial circulation and cartilage regeneration, and was shown to potentially reduce organic changes of joint components caused by immobilization.

研究分野：総合領域

キーワード：拘縮 関節構成体 病理組織 ラット 物理療法 モビライゼーション

1. 研究開始当初の背景

ギプス固定や長期臥床などの不動化により生じる関節可動域制限（以下、拘縮）は、臨床で頻繁に生じる機能的な問題である。理学療法士は拘縮の治療や予防に多くの時間を費やしているが、その根本的な治療法や予防法は構築されていない。そのため拘縮の治療や予防は、早急に解決すべき重要課題である。

拘縮の病態について、動物モデルを用いた研究によれば、固定初期には筋性の要素が、4週間以上の固定では関節性の要素が拘縮の主因となること（Trudel, et. al. : *Contractures Secondary to Immobility: Is the Restriction Articular or Muscular? An Experimental Longitudinal Study in the Rat Knee. Arch Phys Med Rehabil, 81: 6-13, 2000*）や関節性拘縮は関節包および滑膜の線維化、関節腔の狭小化、関節軟骨と滑膜の癒着によること（渡邊晶規, 他: *関節拘縮における関節構成体の病理組織学的変化—ラット膝関節長期固定モデルを用いた検討—, 理学療法科学, 22(1): 67-75, 2007*）が報告され、拘縮の責任病巣が明らかになりつつある。一方、拘縮の治療には物理療法や徒手的治疗が適応され、臨床でも普及している。しかし、温熱療法やストレッチングなどが関節構成体に及ぼす影響を組織学的に検討されたものは見当たらず、詳細は不明であった。また、関節モビライゼーションの臨床的効果を検討した報告は散見されるが、同様に組織学的に検討されていないのが現状である。

2. 研究の目的

(1) ラット膝関節拘縮モデルを用いて、自然治癒による関節構成体の改善を組織学的に検討すること。

(2) ①寒冷療法とストレッチングが関節構成体に及ぼす影響を組織学的に検討すること。②寒冷療法の拘縮予防効果を組織学的に検討すること。

(3) ①ラット膝関節拘縮モデルを用いて、物理療法（温熱療法と寒冷療法）と徒手的治疗法（関節可動域運動）が関節構成体に及ぼす影響を組織学的に検討すること。②関節可動域運動と関節モビライゼーションの拘縮予防効果を組織学的に検討すること。

(4) ラット膝関節拘縮モデルを用いて、持続的他動運動（CPM）の拘縮予防効果を組織学的に検討すること。

3. 研究の方法

(1) 対象は8週齢のWistar系雄ラットを用いた。拘縮の作製方法は、自家製のジャケットを用い、吸入麻酔下で右膝関節を最大屈曲位でギプス固定した。2週間で巻き直しを行い、4週間の固定を維持した。

固定期間終了後、ギプスを解除して無作為に5群に分け、4、8、16、24、32週間の通常飼育を行った。比較対照として各群と同週齢のラットを用いた。ギプス解除時とその後1週ごとに飼育期間終了時まで、右膝関節の伸展制限角度を計測した。大腿骨大転子と外側顆を結ぶ線を基本軸、脛骨外側顆と外果を結ぶ線を移動軸として、膝関節を伸展方向に0.3Nの力で押した状態で矢状面からデジタルカメラ（Canon、IXY630）で撮影した。撮影した画像データからImage J（ver.1.48）を用いて基本軸と移動軸のなす角を算出し、伸展制限角度とした。

飼育期間終了後、麻酔の過剰投与によりラットを安楽死させ、右股関節から離断した。採取した下肢は10%中性緩衝ホルマリン液を用いて72時間浸透固定した。プランクリュクロ液を用いて4℃にて72時間の脱灰操作を行い、膝関節中央を矢状面で切り出した。その後、5%無水硫酸ナトリウム水溶液で72時間中和を行い、水洗、脱脂を経てパラフィン包埋した。滑走式マイクロトームにてパラフィンブロックを厚さ約3μmで薄切し、ヘマトキシリンエオジン（HE）染色を行った。光学式顕微鏡（Olympus、BX51）で膝関節全体を鏡検した。

(2) 対象は8週齢のWistar系雄ラットを用いた。拘縮の作製方法および固定期間は(1)と同様の方法を用いた。

寒冷浴は恒温槽（サーマックス、TM-3）を用い、吸入麻酔下で約4℃の水中にラットの両後肢を浸潤させた。寒冷浴中は皮膚を確認し、凍傷の防止に努めた。ストレッチングは吸入麻酔下でラットを腹臥位で固定し、膝関節最終伸展域から伸展方向に3N・cmで5分間伸張させた。寒冷浴後にストレッチングを実施し、いずれも1日1回10分間、4週間（7日/週）実施した。

また、拘縮予防の効果を検証するため、(1)と同様の方法で拘縮を作製し、固定期間中に寒冷浴を実施した。その方法は、1日1回吸入麻酔下でギプス固定を解除し、上記と同様の方法で寒冷浴を10分間実施した。寒冷浴の実施後は再度ギプス固定を行い、固定を維持した。

(3) 対象は8週齢のWistar系雄ラットを用いた。拘縮の作製方法および固定期間は(1)と同様の方法を用いた。

温浴は恒温槽（サーマックス、TM-3）を用い、吸入麻酔下で約37℃の水中にラットの両後肢を浸潤させた。温浴中は皮膚を確認し、熱傷の防止に努めた。温浴は1日1回10分間、4週間（7日/週）実施した。寒冷浴の方法は(2)と同様に実施した。

関節可動域運動の方法は、吸入麻酔下でラットを腹臥位で固定し、膝関節の屈曲-伸展のエンドフィールを確認しながら徒手的に実施した。屈曲-伸展を約5秒のスピードで

25 往復させた。

関節モビライゼーションの方法は、同様にラットを腹臥位で固定し、膝関節最終伸展域で脛骨の長軸方向に 2N の力で牽引する群と、最終伸展域で治療面に対して並行方向に 3N の力で並進運動を行う群に分けて実施した。牽引は 1 分サイクルで牽引と休息を繰り返し、1 日 1 回 10 セットを 4 週間 (7 日/週) 実施した。並進運動は 1 秒サイクルで行い、1 日 1 回 10 分間を 4 週間 (7 日/週) 実施した。

拘縮の予防効果を検討する群は、(2) と同様に 1 日 1 回ギプス固定を解除して介入を行い、介入後は再びギプス固定した。

(4) 対象は 8 週齢の Wistar 系雄ラットを用いた。拘縮の作製方法および固定期間は (1) と同様の方法を用いた。

CPM は 4 速クランクギアボックス (TAMIYA) を用い、モーターとレバーアームで構成された回転運動の CPM 装置を作製した。回転速度は 10rpm とした。吸入麻酔下で 1 日 1 回ギプス固定を解除し、伸展制限角度に応じて調節したレバーアーム上に右下肢を固定した。過度な膝関節伸展運動が生じないか確認後、30 分間 CPM を実施した。上記と同様に 4 週間 (7 日/週) 実施した。

4. 研究成果

(1) 拘縮は自然治癒で改善するか否か

4 週間の固定により約 70° の伸展制限が生じた。この伸展制限は時間の経過とともに改善傾向を示し、固定解除から 6 週間には伸展制限は完全に消失した。

組織学的な所見としては、4 週間の固定により関節軟骨表面の線維増生、脛骨前方の線維組織と滑膜の癒着、関節腔の狭小化が認められた。また、前方滑膜の脂肪細胞の萎縮と線維芽細胞の増生が認められた。4 週間の自然治癒では組織レベルでの改善は認められず、8 週間の自然治癒では癒着部分の線維間の間隙がやや拡大する傾向を得た。16 週間の自然治癒では 4、8 週間の群と比べて、関節軟骨の変性を示す質的変化が認められた。これは本来の硝子軟骨ではなく、線維軟骨に類似した組織へ置換されていた。24 週間の自然治癒では関節軟骨の変性を示す割合が増加し、癒着は組織間隙の広い部分的なものとなっていた。32 週間の自然治癒では、関節軟骨の変性が進行し菲薄化を認めた。滑膜については、32 週後も改善を示す所見は得られなかった (図 1)。

これらより、拘縮により生じた可動域制限は完全に回復するものの、関節軟骨と滑膜に生じた組織学的変化は自然治癒では回復しないことが明らかとなった。すなわち、拘縮の改善を関節可動域のみで判断することは不十分であり、他の評価指標が必要であることを示す基盤的データとなった。また、拘縮により生じた関節軟骨の変化は時間経過とともに変性を示す傾向があり、新規的な所見

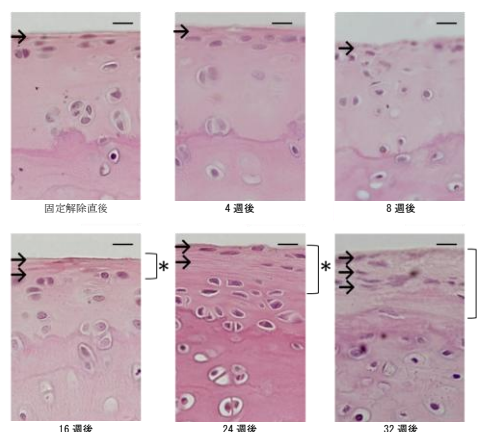


図 1 自然治癒による関節軟骨の組織学的変化

拘縮により生じた軟骨表面の線維増生 (矢印) は 32 週後も残存している。また、16、24、32 週では本来の硝子軟骨から線維軟骨様組織への置換 (*) が認められた。bar は 100 μ m

が得られた。これは組織学的な改善がされないと、変形性関節症に波及する危険性があると考えられる。

(2)

① 拘縮に対する寒冷療法とストレッチングの効果

寒冷浴を行った場合は、行わなかった場合と比較して関節軟骨の菲薄化が軽減される傾向を得た。ストレッチングは早期に伸展制限を改善させる傾向を得たが、関節軟骨の菲薄化は改善させる傾向は得られなかった。すなわち、拘縮に対して寒冷浴を行うと、関節軟骨の菲薄化改善が期待できるが、ストレッチングでは関節可動域の改善のみに留まることが明らかとなった。

② 寒冷療法の拘縮予防効果

固定期間中に寒冷浴を実施しても、可動域制限の進行は予防することが困難であった。しかし、寒冷浴を行った場合は関節軟骨の菲薄化が軽減されており、器質的な変化を予防できる可能性が得られた。

これらより、関節の不動化により生じた拘縮の改善および予防に対して、寒冷療法が有効であるエビデンスの一部が得られ、寒冷療法の可能性を広げる基礎的データとなった。

(3)

① 拘縮に対する温熱療法と関節可動域運動の効果

拘縮に対して温浴を実施すると、自然治癒や寒冷浴を行った場合と比較して、伸展制限が早期に改善される傾向を示した。しかし、関節軟骨の器質的な変化については、温浴を行った場合は改善を示さず、寒冷浴を行った場合は関節軟骨の病的変化が軽微であった。つまり、関節可動域の改善については、温浴

と関節可動域運動を併用することで早期に改善が得られるが、組織レベルでの改善は寒冷浴と関節可動域運動を併用した方がよい傾向を得た。

これらより、関節軟骨に変性が生じた場合は、関節可動域運動自体が関節構成体を損傷させる機械的刺激になり得ると考えられる。すなわち、古典的に実施され、運動療法の前処置としても行われる温熱療法は、関節構成体の変性を惹起させる危険性があり、運動療法の再考に一石を投じるデータが得られた。

②関節可動域運動と関節モビライゼーションの拘縮予防効果

介入をしなかった場合に比べて介入を行った場合は、わずかに伸展制限角度が軽減されていた。また、介入の有無に関わらず関節軟骨表面の線維増生は認められたが、介入を行った場合は関節軟骨の菲薄化が軽減されていた。一方で、滑膜に関しては介入の有無によらず線維間隙の狭小化が認められたが、介入をしなかった場合と比較して線維間は拡大傾向であった(図2)。

これらより、拘縮は不動の時間に依存して生じ、1日に10分程度の介入では可動域制限の防止は不可能であった。一方、関節可動域運動や関節モビライゼーションは関節軟骨

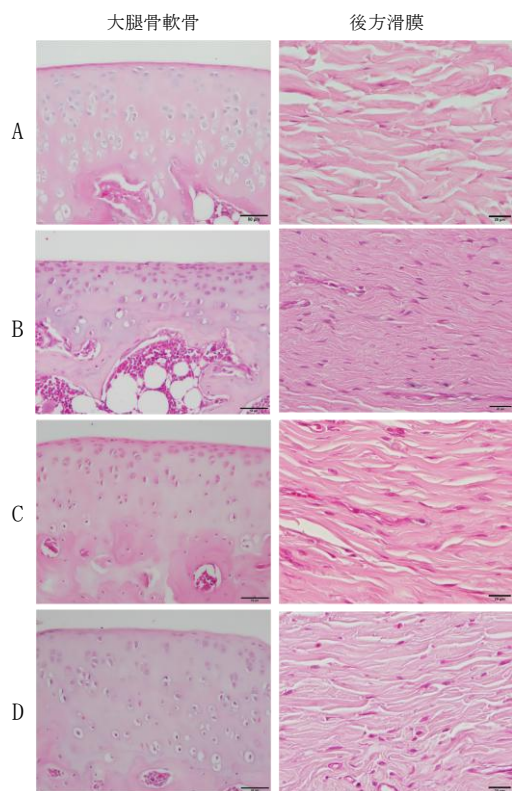


図2 大腿骨軟骨と後方滑膜の組織像
対照(A)と比較して不動(B)では、関節軟骨の菲薄化が認められ、後方滑膜の密性化、膠原線維束の間隙狭小が認められた。牽引(C)と並進運動(D)では、関節軟骨の菲薄化が不動よりも軽微であり、後方滑膜の間隙も拡大傾向であった。barは左図50 μ m、右図20 μ m

に対して滑液の循環を促し、適度な機械的刺激となっていたことから菲薄化が軽減できたものと考えられる。また、滑膜に対しては牽引の機械的刺激が膠原線維間の架橋結合形成を抑制し、線維間の間隙拡大に寄与したものと考えられる。これにより、理学療法士が徒手に行う関節可動域運動やモビライゼーションが関節軟骨や滑膜に及ぼす影響を組織学的に明らかにすることができた。

(4) CPMの拘縮予防効果

固定期間中に寒冷浴を実施しても、可動域制限の進行は予防することが困難であった。しかし、CPMを行った場合は非介入の場合と比べて関節軟骨の表面は滑らかであり、菲薄化も軽減される傾向を得た。これはCPMが滑液循環を改善させ、関節軟骨の器質的変化が軽減されたものと考えられる。

これらより、関節可動範囲内を動かすのみでも関節構成体の変性を防止するための適度な機械的刺激となっていると考えられる。これに反して、無理に可動範囲を広げる刺激の方が関節軟骨を変性させる危険性があると注意を促す基礎的データを得ることができた。同時に、拘縮が生じた場合は非荷重下での関節を促した方が、関節軟骨の改善が期待できる新たな理学療法戦略の基礎的データとなった。

以上より、関節の不動化によって生じた拘縮は、関節可動域は自然治癒で改善されるが、関節構成体の改善には至らないことが明らかとなった。また、理学療法士が行う徒手的な治療法が関節構成体に及ぼす影響を組織学的に検討し、科学的な根拠の一端を本研究課題で明らかにした。これまで経験則で実施してきことが多い理学療法について、慣例的に行われている物理療法と徒手療法の根拠を提示し、新たな理学療法的アプローチの可能性を見出す基礎的な研究成果が得られた。

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)

〔雑誌論文〕(計5件)

- ① 小島聖、渡邊晶規、佐々木賢太郎、拘縮予防を目的とした寒冷浴の効果、金城大学紀要、査読有、16号、2016、65-70
- ② 渡邊晶規、小島聖、日比野至、古野泰大、安井惇、不動化により膝関節構成体の強度は低下する、名古屋学院大学論集 医学・健康科学・スポーツ科学篇、査読有、2015、3巻、2号、1-7
http://www2.nyu.ac.jp/uri/ikensu/pdf/ikensu_vol10302_01.pdf
- ③ 渡邊晶規、小島聖、細正博、組織学的見地からの関節拘縮の病態と徒手理学療

法、徒手理学療法、査読有、14 巻、2 号、2015、51-57

- ④ Satoshi Kojima、Masahiro Hoso、Masanori Watanabe、他 3 名、1 番目、Experimental Joint Immobilization and Remobilization in the Rats.、Journal of Physical Therapy Science、査読有、2014、Vol.26、865-871
DOI:10.1589/jpts.26.865
- ⑤ Taro Matsuzaki、Satoshi Kojima、Masanori Watanabe、他 2 人 3 番目、Influence of ROM Exercise on the Joint Components during Immobilization、2013、Vol.25、1547-1551
DOI:10.1589/jpts.25.1547

[学会発表] (計 14 件)

- ① 小島聖、渡邊晶規、竹田圭佑、細正博、ラット拘縮モデルに対する牽引とモビライゼーションが拘縮の予防に及ぼす効果、第 51 回日本理学療法学会大会、札幌コンベンションセンター、札幌市産業振興センター、2016 年 5 月 27-29 日 (北海道札幌市)
- ② 渡邊晶規、浅田啓嗣、小島聖、細正博、理学療法介入効果検証に向けたラット変形性膝関節症モデルの検討、第 51 回日本理学療法学会大会、札幌コンベンションセンター、札幌市産業振興センター、2016 年 5 月 27-29 日 (北海道札幌市)
- ③ 渡邊晶規、浅田啓嗣、小島聖、細正博、強制走行がラット膝関節組織に与える影響、第 8 回運動器疼痛学会、2015 年 12 月 12-13 日、名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)
- ④ 小島聖、渡邊晶規、細正博、持続的他動運動が関節軟骨に及ぼす病理組織学的影響—ラット膝関節 4 週固定モデルによる検討—、第 2 回基礎理学療法学会学術集会、2015 年 11 月 14-15 日、神奈川県立保健福祉大学 (神奈川県横須賀市)
- ⑤ 渡邊晶規、小島聖、浅田啓嗣、細正博、変形性膝関節症の進行における加齢の影響、第 2 回基礎理学療法学会学術集会、2015 年 11 月 14-15 日、神奈川県立保健福祉大学 (神奈川県横須賀市)
- ⑥ Satoshi Kojima、Masanori Watanabe、Masahiro Hoso、The Effect of Cryotherapy for the Prevention of Contracture、World Confederation for Physical Therapy Congress 2015、2015 年 5 月 1-4 日、Suntec Singapore

International Convention and Exhibition Centre (Suntec city、Singapore)

- ⑦ Masanori Watanabe、Satoshi Kojima、Masahiro Hoso、Histopathological Changes in Joint Components in a Rat Knee Joint Contracture Model Following Low-Intensity Pulsed Ultrasound World Confederation for Physical Therapy Congress 2015、2015 年 5 月 1-4 日、Suntec Singapore International Convention and Exhibition Centre (Suntec city、Singapore)

学会発表、他 7 件

[その他]

ホームページ等

<http://www.kinjo.ac.jp/ku/medical/teacher/06kojima.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小島 聖 (KOJIMA, Satoshi)
金城大学・医療健康学部・講師
研究者番号：30454242

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

渡邊 晶規 (WATANABE, Masanori)
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：60460549

細 正博 (HOSO, Masahiro)
金沢大学大学院・医薬保健学総合研究科保健学・教授
研究者番号：20219182