

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500620

研究課題名(和文) 拘縮治療に向けた疼痛メカニズムの解析

研究課題名(英文) Analyze of the pain mechanism for a contracture treatment

研究代表者

松田 輝 (MATSUDA, Teru)

中部大学・生命健康科学部・講師

研究者番号：40367868

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、拘縮で発生する痛みや末梢神経の神経機構を解明することを目的とした。足関節を最大低屈位でギプス固定を行い、ラットに拘縮を作成した。足関節の関節可動域、皮膚と筋の機械痛覚閾値を測定した。ギプス固定によって関節可動域は低下し、拘縮が作成された。また、皮膚、筋の機械痛覚閾値が低下した。C線維の単一神経記録を行い、機械閾値、熱閾値、化学刺激に対する反応を調べたが、記録した個数が少なく傾向が明らかになっていない。

研究成果の概要(英文)：In this study we examined that the mechanism of contracture pain and peripheral nerve response. Rat ankle joints fixed in full planter flexion by plaster casts. We measured the range of motion and mechanical pain threshold of skin and muscles. The range of motion decreased by cast immobilization, and the contracture was created. And, the mechanical pain threshold of the skin and muscles decreased. We measured the muscle C-fiber activities of mechanical and heat threshold and responses to chemical solutions. But, there is little recorded number and the tendency is not clear.

研究分野：複合領域

キーワード：拘縮 疼痛 行動実験 C線維単一神経記録

## 1. 研究開始当初の背景

臨床では、長期臥床や整形外科術後のギプス固定、あるいは脳卒中後遺症による麻痺や痛みなどによる関節の不動によって関節拘縮が発生する。拘縮によって関節が動かしづらくなると様々な日常生活活動が制限される。そのためリハビリテーション医療においては、拘縮の発生を予防し、発生後においても早期から積極的な治療を施すことが重要である。しかし、リハビリテーション医療を積極的に行っている高齢障害者 144 名 (平均年齢 : 72.2 歳) を対象とした調査では、身体各関節の約 7 割に何らかの拘縮を認め、拘縮を有さないケースは 1 名もいなかったと報告されている (小泉ら、2003)。また、理学療法白書によると理学療法の対象障害で関節可動域障害は、1990 年は 21.6% で第 1 位、2000 年は 14.7% で第 3 位、2005 年は 13.1% で第 2 位になっている。この結果は理学療法士が関節可動域障害を呈する対象者が非常に多く、その治療が難航し、医療技術が発展した今日においても拘縮の発生の予防、治療ができない現状がある。これらの要因としては、まだ拘縮の病態やその発生機序が十分に解明されていないことや、様々な治療法の科学的根拠が示されていないことなどが考えられる。

拘縮に伴う関節可動域制限は皮膚や皮下組織、骨格筋、腱、靭帯、関節包などといった関節周囲に存在する軟部組織にその原因がある場合と関節軟骨や骨といった関節構成体そのものにそのものに原因がある場合があり、(1) 関節周囲軟部組織の変化 (2) 関節構成体の変化 (3) その他の変化に由来するものに分類できる。近年、拘縮動物モデルを用いて様々な検討がなされ、関節周囲軟部組織の中でも骨格筋と関節包が拘縮の責任病巣の中心であることが報告されている (Trudel et al 2000、岡本ら 2004)。

特に、理学療法士は、関節周囲軟部組織の結合組織と筋を主な対象として治療を行っている。

治療では主に関節可動域訓練を行うが、多くの場合、痛みを伴い動かすことが困難である。そのため前処置として温熱療法、超音波療法などの物理療法や、ストレッチを施行したりしている。ギプスを用いた拘縮動物モデルで、拘縮が形成される過程で温熱療法あるいはストレッチを施行すると拘縮の形成が抑制できるとの報告がある (荒木ら 2007、井上ら 2007)。しかし、それらの報告は、関節可動域角度や関節周囲軟部組織の組織染色で検討されている (Okita et al 2004)。

本研究では、これまでに明らかにされていない拘縮で発生する痛みや末梢神経の神経機構を解明することで新たな予防法や治療法の開発に役立つと考える。

## 2. 研究の目的

(1) 拘縮による皮膚の痛みを明らかにする。

von Frey hair を用いて皮膚に機械痛覚過敏が出現するのかを、経時的に調べる。これにより、皮膚の機械痛覚過敏の有無や関節不動後のいつの時点から機械痛覚過敏になるかが明らかになる。

(2) 拘縮による筋の痛みを明らかにする。

Randall-Selitto 装置を用いて短縮位で固定されているヒラメ筋と伸張位で固定されている長指伸筋に機械痛覚過敏が出現するのかを、経時的に調べる。

これにより、短縮されている筋と伸長されている筋の機械痛覚過敏の有無や関節不動後のいつの時点から機械痛覚過敏になるかが明らかになる。

(3) 拘縮による筋の末梢神経の神経機構を明らかにする。

in vivo 単一神経記録を行い、ヒラメ筋の感受性変化を調べる。これにより、関節不動後の短縮されている筋の感受性の有無が明らかになる。

### 3. 研究の方法

#### (1) 拘縮モデルの作成方法

10 週齢の Sprague-Dawley (SD) ラットの足関節を最大底屈の状態ではギブス包帯にて 4 週間の固定を行ったギブス群とギブス固定を行わないコントロール群を作成した。

#### (2) 関節可動域の測定

基本軸を腓骨への垂直線、移動軸を第 5 中足骨とし足底に 1 N の圧 (アイコーエンジニアリング社製デジタル・プッシュプル・ゲージ) を加え止まったところで背屈角度を測定した。

#### (3) 皮膚の痛み閾値測定

37.2-805.1 mN の 10 種類の von Frey hair (自作) を用いて、極限法にて下腿の皮膚の機械痛覚閾値を測定した。

#### (4) 筋の痛み閾値測定

Randall-Selitto 装置 (UGO BASILE 社製) を用いて長指伸筋とヒラメ筋で測定した。5 回測定し 3~5 回目の平均値を機械痛覚閾値とした。

#### (5) 単一神経記録の方法

麻酔科でヒラメ筋-脛骨神経標本を取り出し、in vitro で dissection 法により C 線維の単一神経記録を行う。機械刺激 (10 秒間で 0~196 mN の鋸歯状刺激) を行い、反応閾値、放電数を調べる。ATP 1 $\mu$ M、10 $\mu$ M、100 $\mu$ M、1mM を 30 秒間投与し、放電を記録する。pH7.4、pH6.8、pH6.2 溶液を 30 秒間投与し、放電を記録する。

その後、記録した C 線維の特性を調べる

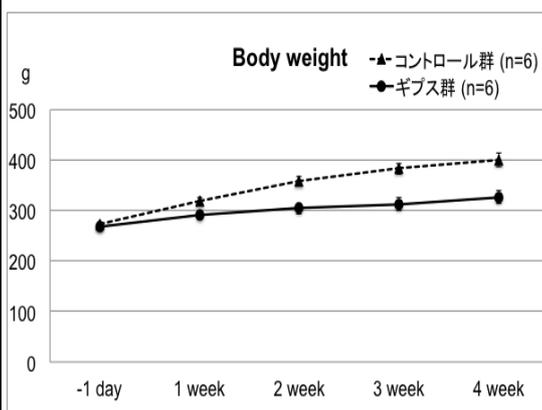
ために、ATP 10 mM、BK 10  $\mu$ M、Capsaicin 1  $\mu$ M、熱刺激 (50 ) を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 体重

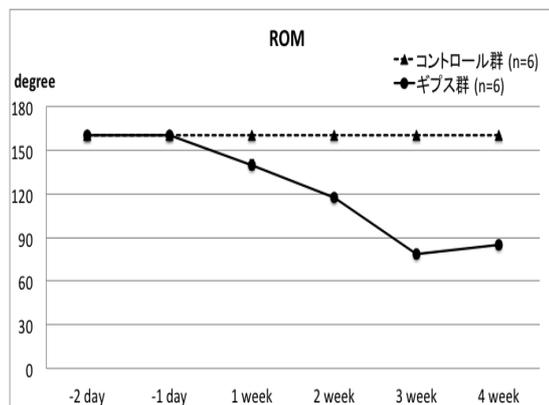
ラットの体重は、コントロール群で、1 日前と比べて、1 週目 (16%)、2 週目 (31%)、3 週目 (40%)、4 週目 (47%) で有意に増加した ( $p < 0.01$ : Dunnett's multiple comparisons test)。また、ギブス群で、1 日前と比べて、1 週目 (9%)、2 週目 (14%)、3 週目 (17%)、4 週目 (22%) で有意に増加した ( $p < 0.01$ )。

コントロール群とギブス群では、1 週目より両者の間に有意な差 ( $p < 0.05$ : Unpaired t test) があり、2、3、4 週目でも同様に有意な差があった ( $p < 0.01$ )。



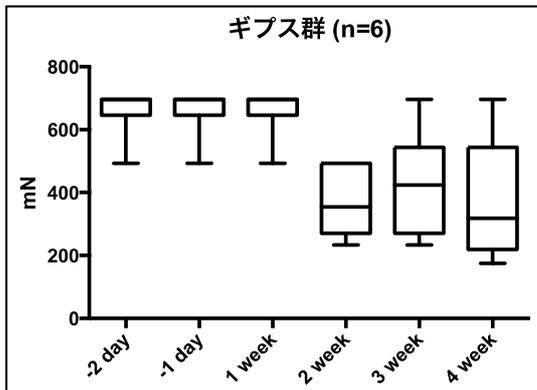
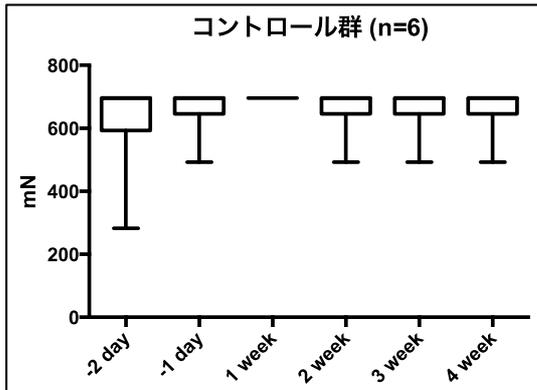
#### (2) 関節可動域

コントロール群では、全ての期間において 160 度で変化がなかった。一方、ギブス群では、ギブスを巻く 1 日前と比べて、1 週目 (13%)、2 週目 (27%)、3 週目 (51%)、4 週目 (47%) で有意に低下した ( $p < 0.01$ : Dunnett's multiple comparisons test)。



(3) 皮膚の機械痛覚閾値

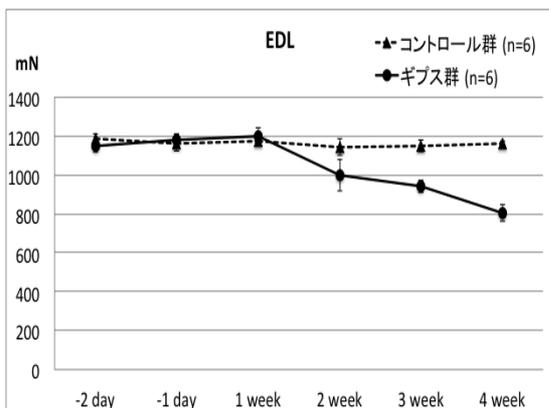
コントロール群では、全ての期間において有意な差がなかった。一方、ギプス群では、ギプスを巻く1日前と比べて、2、4週目で有意に低下した ( $p < 0.05$  : Dunn's multiple comparisons test)。



(4) 筋の機械痛覚閾値

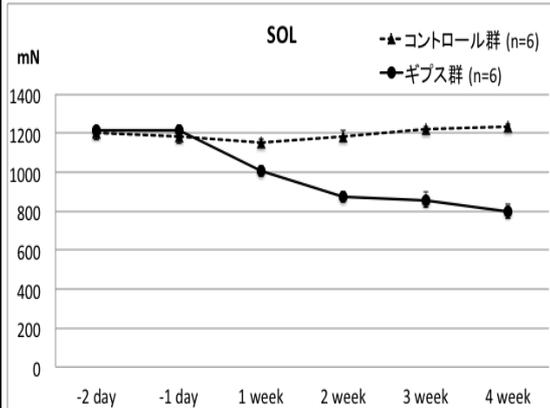
長指伸筋の機械痛覚閾値

コントロール群では、全ての期間において有意な差がなかった。一方、ギプス群では、ギプスを巻く1日前と比べて2週目(15%)、3週目(20%)、4週目(32%)で有意に低下した(2週目は  $p < 0.05$ 、3、4週目は  $p < 0.01$  : Dunnett's multiple comparisons test)。



ヒラメ筋の機械痛覚閾値

コントロール群では、全ての期間において有意な差がなかった。一方、ギプス群では、ギプスを巻く1日前と比べて1週目(17%)、2週目(28%)、3週目(30%)、4週目(34%)で有意に低下した ( $p < 0.01$  : Dunnett's multiple comparisons test)。



(5) C線維の単一神経記録は難しく、まだ記録した個数が少なく傾向が不明である。

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 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松田 輝 (MATSUDA, Teru)

中部大学・生命健康科学部・講師

研究者番号：40367868

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

水村 和枝 (MIZUMURA, Kazue)

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：00109349