

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：33912

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23700641

研究課題名(和文) 実験動物ラットを用いた関節拘縮の病態解明とその治療に関する研究

研究課題名(英文) Effects of physical therapy on joint contracture in a rat model.

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円、(間接経費) 720,000円

研究成果の概要(和文)：実験動物を用いて、関節不動化により惹起される関節拘縮の病態を明らかにするとともに、関節拘縮に対する徒手療法(モビライゼーション)とLIPUS(低出力パルス超音波)の治療効果を組織学的に検討した。その結果、関節不動化により密性化した関節包組織は、いずれの介入によっても、その膠原線維束間の間隙の拡大を認め、正常組織像に近づくことが明らかとなった。モビライゼーション介入においては、治療根拠の確立を促すことができ、また、LIPUS介入においては、新たな治療方法としての可能性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to investigate the histopathological changes in the joint components occurred by immobilization using a rat knee joint contracture model, and the effect of manual therapy (mobilization) and ultrasound therapy (Low-intensity pulsed ultrasound: LIPUS). While the joint capsule had showed dense hyperplastic tissue between the collagen fiber bundles after immobilization, each intervention enlarged the spaces between collagen fiber bundles in the joint capsule. Thus, mobilization and LIPUS should be considered as a therapeutic option for the joint contracture.

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：拘縮 関節構成体 病理組織 リハビリテーション ラット モビライゼーション LIPUS

### 1. 研究開始当初の背景

関節拘縮とは、正常な関節の動きが制限された状態であり、これにより日常生活活動は大きな影響を受ける。これまでに予防的介入や早期介入により、関節拘縮の管理は改善しているにもかかわらず、いまだにリハビリテーションの分野において最も多く直面する問題の一つとなっている。関節拘縮の改善は理学療法士の重要な職務の一つであるが、その発生機序及び改善機構はいまだ十分に解明されておらず、最重要の研究課題と言える。

関節拘縮の治療は療法士により徒手的に行われることが多く、その際には単に一方の骨を固定して、他方を伸張する方向に引っ張るだけの単純なストレッチだけでなく、関節の構造を熟知した上で、関節包内運動(関節の遊び)を誘発・改善させる手技が用いられている。これを関節モビライゼーションと呼び、1960年代から拘縮治療に用いられている。その効果は臨床研究によりいくらか報告されているものの、基礎医学研究はほとんどされておらず、治療により関節構成体がどのような変化をするのか全く分かっていないのが現状である。

関節拘縮には前述の徒手的治療に加え、温熱療法に代表される物理療法が併用されることも多い。その中でも超音波療法は生体の深部を加熱することが可能であり、これによる柔軟性の向上を目的に関節周囲に照射されることもある。一方で超音波療法には温熱効果以外に非温熱効果を目的として利用されることも多く、なかでもLIPUS(低出力パルス超音波)は骨癒合を促進するものとして広く周知されている。近年、骨癒合だけでなく、靭帯や腱の治療、軟骨損傷に対してもLIPUSの機械的振動刺激が有効であるとする報告が散見される。靭帯や腱に対して振動刺激が作用するとすれば、組織的には類似した膠原線維からなる関節包組織にも何らかの作用を及ぼすことが期待できるが、これまでに関節拘縮に対する検証はなされていない。

### 2. 研究の目的

(1) ラット膝関節拘縮モデルを作成し、関節構成体の組織学的変化を観察すること。また拘縮に伴う機能的な変化として、関節可動域に加え関節構成体の強度を計測すること。

(2) ラット膝関節拘縮モデルに対し、運動療法(徒手的治療介入)を行い、その効果を関節可動域および組織学的に検討すること。

(3) ラット膝関節拘縮モデルに対し、物理療法(LIPUS:低出力パルス超音波療法)を行い、その効果を関節可動域および組織学的に検討すること。

### 3. 研究の方法

(1) 対象には9週齢のWistar系雄ラットを用いた。拘縮モデルの作製には、自家製のジ

ャケットおよびガーゼ、ギプスを用い、吸入麻酔下にて体幹から右後肢全体を固定した。固定肢位は股関節最大伸展位、膝関節最大屈曲位、足関節最大底屈位とした。固定期間中の骨の成長を考慮し、膝関節周囲はギプスで覆うことなく、観察可能な状態とした。2週間で定期的なギプスの巻き替えを行う他に、緩みや汚れを認めた場合には適宜巻き直しを行い、可能な限り良好な固定を維持した。不動化期間は2週、4週、8週間とした。飼育期間終了後、関節可動域を測定した後、腹腔麻酔下にて4%パラホルムアルデヒドによる灌流固定を行い、右後肢を股関節より離断した。採取した下肢は、同液を用いて浸透固定を行い、次にプランクリュクロ液を用いて4℃にて72時間脱灰を行った。その後、膝関節を矢状面が観察できるように中央で切断し、5%硫酸ナトリウム溶液による72時間の中和后、パラフィン包埋した。ミクロトームによりパラフィンブロックを3~5μmの厚さで薄切し、染色を行い、組織標本を作成した。それらを光学顕微鏡を用い、関節構成体を中心に観察を行った。

関節構成体の強度の測定には4週不動化モデルまでを用いた。腹腔麻酔過剰投与による安楽死の後、右後肢を採取し、皮膚および膝関節をまたぐ筋群を丁寧に切離した。その後脛骨近位部に矢状面に対して垂直にキルシュナー鋼線を刺入し、大腿骨を固定した上で、その鋼線を牽引した。牽引にはPush-Pullゲージ(WPARX-10、シロ産業)を用い、脛骨の移動距離の測定には変位変換器(DTH-A-5、共和電業)を使用した。牽引は関節構成体が破壊されるまでに行い、その際の脛骨移動距離と牽引力を記録し、比較検討を行った。

(2) 対象には9週齢のWistar系雄ラットを用いた。前項と同様の方法でラット右後肢を8週間不動化させた拘縮モデルに対し、モビライゼーションによる治療介入を8週間実施した。モビライゼーションはラットを左側臥位とし、一方の手で体幹及び大腿骨を固定し、もう一方で膝関節の関節面が平行移動するように、脛骨近位部を後方から前方に向けて力を加えることとした。25秒間の持続伸張に続いて5秒間休息するサイクルを10セット1回とした。介入は吸入麻酔下にて実施し、負荷量は体重と同程度とした。負荷量はロードセルセンサー(LMA-A、共和電業)を用いて適切に維持した。介入は1日1回、週5日実施した。期間終了後、前項と同様に組織標本を作成し観察、比較を行った。後部関節包においてはその厚みと膠原線維束間の間隙について半定量し比較した。

(3) 対象には9週齢のWistar系雄ラットを用いた。前項と同様の方法でラット右後肢を8週間不動化させた拘縮モデルに対し、LIPUSによる治療介入を4週間した。超音波治療器(ST-SONIC、伊藤超短波)の2つのプローブ

で膝関節を挟むように固定し、出力設定は周波数 3MHz、強度 30mW/cm<sup>2</sup>、照射率 20%とし、10 分間実施した。介入は 1 日 1 回、週 5 日実施した。期間終了後、前項と同様に観察、比較を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 関節拘縮の病態

関節構成体の変化は不動後 2 週より観察され、滑膜下層の脂肪細胞の萎縮および線維増生、膠原線維束の肥厚と密性を認めた。これらの変化は不動期間の長期化に伴って進行を示し、関節包は肥厚し、不動 8 週後には増生した組織と関節軟骨との癒着を生じ、関節腔の狭小化を招いた。膠原線維の非生理的架橋の程度については、今回の取り組みの中では定量化することが出来なかったため、今後の課題としたい。一方、関節構成体の強度については不動 2 週後、4 週後ともに低下を示したが、変位距離には差を認めない結果であった。

いずれの結果も関節拘縮における関節構成体の変化を明らかに出来たことは大きな価値を持ち、とりわけ“硬い”印象を与える拘縮した関節が、その実“脆い”可能性を指示したことは、拘縮治療に臨むセラピストに少なからぬ警鐘を与えるものであると考えられる。

##### (2) 拘縮に対するモビライゼーションの効果

後部関節包の厚さには明らかな差は認められなかったものの、膝関節伸展制限角度および後部関節包の密度においてはモビライゼーションを加えた場合で減少を示し（疎な組織像を呈し）、無処置に比べて明らかに正常な組織に近づくことが確認された（図 1）。

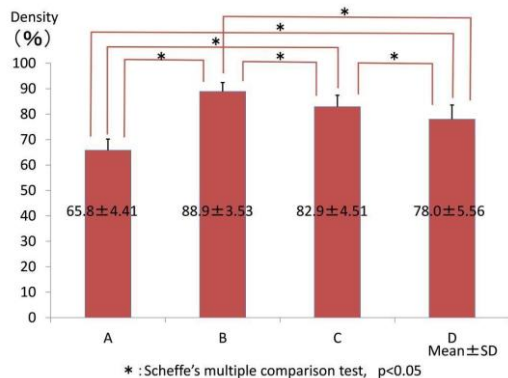


図 1 モビライゼーション介入による後部関節包密度の変化

A : 正常 B : 不動化直後 C : 自然経過後 D : 治療介入後

これに加え、関節前方の観察においても、滑膜下層の脂肪細胞の増加を認め、正常組織に近づく事が確認された。また 8 週間の不動

により、関節内では関節軟骨とその周囲組織との癒着が観察されるが、それに続く 8 週間の再可動期間により、それらは改善することが示された（図 2）。この改善は治療介入を行わない場合にも観察され、このことは予想外であった。この結果は可動域制限に対する治療として受動的な運動のみならず、自動的な運動が如何に重要である事を示唆したものと考えられた。

以上の事は、拘縮に対する治療として頻繁に用いられているモビライゼーションの効果組織レベルで明らかにした点で新規的であり、拘縮治療のエビデンスの一角を担う重要なものと言える。

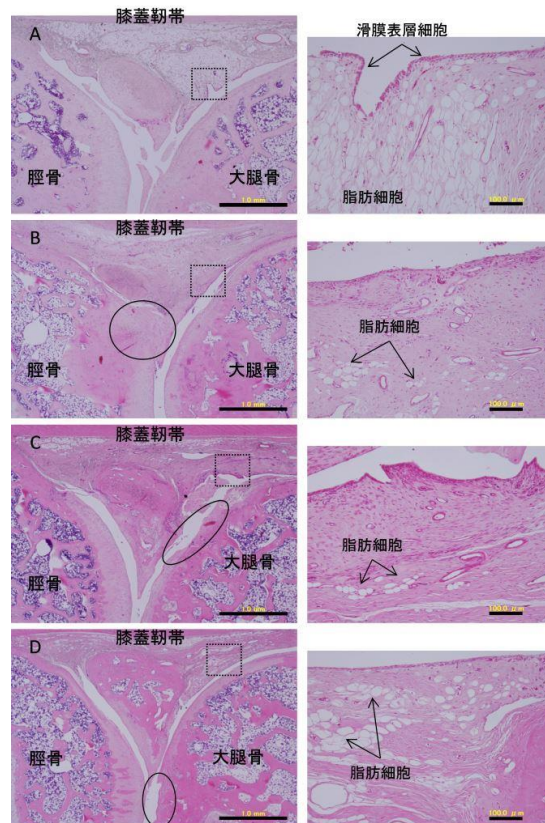


図 2 関節モビライゼーション介入による関節構成体の変化

A : 正常 B : 不動化直後 C : 自然経過後 D : 治療介入後 右図は左図中点線部位の拡大図を示す。介入により滑膜下層における脂肪細胞の増加を認める。不動直後で認めた軟骨表層との癒着（図 B 中○）は再可動後に認められなくなったが、介入の有無によらず軟骨表層の不整を認めた（図 C、D 中○）。（HE 染色、スケール：左 1 mm、右 100 μm）

##### (3) 拘縮に対する LIPUS の効果

自然経過させた場合と比較して、関節可動域制限は有意に改善を示した。組織学的所見においては、関節前方の滑膜下層ならびに軟骨表層、後部関節包のいずれも正常像に近いことが確認された。とりわけ後部関節包の密度を定量化した結果においては、有

意差を認めるものであった。無処置の場合との差を認めただけでなく、正常と差があるとは言えない程度まで改善を示すものであった(図3)。

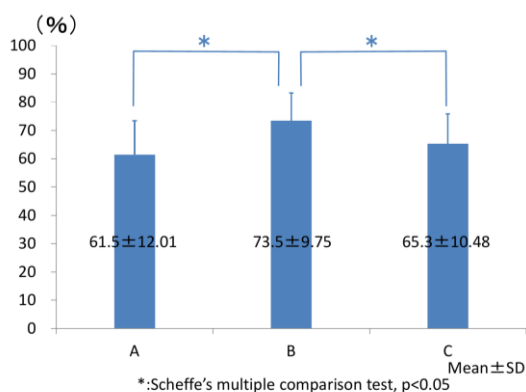


図3 LIPUS介入による後部関節包密度の変化

A: 正常 B: 自然経過後 C: 治療介入後

これらの知見は、LIPUSが新たな拘縮治療方法に繋がる可能性を示しており、大きな意義を持つと考えられる。関節包への効果が期待できることは、とりわけこれまで治療に難渋してきた関節構成体由来の拘縮への適応が期待できる。またLIPUSはこれまで骨癒合を促進するものとして広く適応されており、患者自身で操作が可能な程、簡便で安全である。今後のさらなる検討が必要ではあるが、拘縮治療においても患者自身あるいはその家族による簡単な操作での効果的なケアが可能となることさえ期待させるものであると考える。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

- ① 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、2014、印刷中
- ② Satoshi Kojima、Masahiro Hoso、Masanori Watanabe、Taro Matsuzaki、Itaru Hibino、Kentaro Sasaki、Experimental Joint Immobilization and Remobilization in the Rats.、Journal of Physical Therapy Science、査読有、Vol. 26、No. 6、2014、印刷中
- ③ Masanori Watanabe、Masahiro Hoso、Satoshi Kojima、Taro Matsuzaki、Itaru Hibino、Histopathological Changes in Joint Components in a Rat Knee Joint Contracture Model Following Mobilization.、Journal of Physical Therapy Science、査読有、Vol. 24、No. 11、2012、1199-1203  
DOI : 10.1589/jpts.24.1199

- ④ 渡邊 晶規、小島 聖、日比野 至、松崎 太郎、細 正博、関節可動域制限に対するストレッチおよびモビライゼーションの効果—ラット膝関節不動化モデルを用いた検討—、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、1巻、1号、2012、19-25  
[http://www2.nyu.ac.jp/uri/ikensu/pdf/ikensu\\_vol10101\\_04.pdf](http://www2.nyu.ac.jp/uri/ikensu/pdf/ikensu_vol10101_04.pdf)

〔学会発表〕(計6件)

- ① 渡邊 晶規、組織学的見地からの関節拘縮の病態と徒手理学療法、第19回日本徒手理学療法学会学術大会、2014年3月15-16日、鈴鹿医療科学大学(三重県鈴鹿市)
- ② Masanori Watanabe、他4名1番目、The Effect of ROM exercise on Prevention of ROM Limitation and Histopathological Changes in Rat Knee Joint Contracture Model.、The 12th international congress of asian confederation for physical therapy、2013年9月5日-9日、Nan Shan Education & Training Center(Taichung City、Taiwan)
- ③ 渡邊 晶規、他3名1番目、ラット膝関節拘縮モデルに対するストレッチ及びモビライゼーションの効果、第47回日本理学療法学会学術大会、2012年5月25-27日、神戸ポートピアホテル、神戸国際会議場(兵庫県神戸市)

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.nyu-kenkyu-db.jp/>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

小島 聖 (KOJIMA, Satoshi)

金城大学・医療健康学部・講師

研究者番号：30454242

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