

ラット足関節不動期間中の他動的な足指関節運動が痛みに及ぼす影響

菅原弘子

要旨

本研究では、不動に伴う痛みに対する他動運動の効果について検証した。Wistar 系雄性ラット 22 匹を対照群 (n=7)、右側後肢をギプスで固定する不動群 (n=7)、ギプス固定期間中に他動的な足指運動を施す足指運動群 (n=8) に無作為に振り分けた。足指運動群に対する他動的な足指運動は、ギプスを装着した状態の覚醒下で徒手により足指関節を 30 分間屈伸 (50 回/分) させることで行い、頻度は 6 回/週、実験期間は 4 週間とした。実験期間中は von Frey Filament を用いて機械刺激に対する痛み反応の評価を週 1 回行った。結果、実験期間中における機械刺激に対する逃避反応の出現回数は、対照群に比べ不動群、足指運動群が有意に増加し、この 2 群間に有意差は認められなかった。また、不動群と足指運動群の足底表皮には、同程度の角質の乱れが認められた。したがって、今回行った他動的な足指運動は不動に伴う痛みに対して影響を及ぼさなかったと考えられ、徒手による関節運動は不動に伴う痛みを抑制するには頻度が不十分であったと推察された。

はじめに

人々の健康的な活動を阻害する要因の一つに痛みがある。国際疼痛学会 (1994) は「痛み」を「実際に組織損傷をともなった、またはそのような損傷があるように表現される不快な感覚および情動体験」と定義づけている。この定義で表されている「実際に組織損傷をともなう」痛みは「急性痛」、これに対して損傷や原因は明確ではないが「損傷があるように表現される」痛みは「慢性痛」とされる。国内において、運動器の慢性痛を訴える者は、人口 1,000 人あたり男性は 148.4 人、女性は 249 人と他の疾患と比較しても非常に多く¹⁾、慢性痛の原因解明および対処が急務とされる。そして現在、明確ではないとされてきた慢性痛の原因は確実に解明されつつあり、その要因の一つとして不動があげられている。具体的には、Butler (2000) らの報告²⁾によれば足部骨折後にシーネ固定と非荷重が施された 28 例のうち 57.1% に「触れただけで痛みを感じる状態」である機械的アロデニアがみられたとされており、Terkelsen (2008) らの報告³⁾では健常者 30 名の前腕から手関節を 4 週間ギプス固定した結果、ギプス除去直後から痛覚閾値の低下がみられ、

28 日後まで続いたことが示されている。また、小動物を用いた研究では、Nakano ら (2012)⁴⁾ は足関節不動モデルラットを用いて 4 週間の固定期間中における痛み反応の出現率を調べた結果、ギプス固定後 2 週目から痛覚過敏が発生し、その程度は固定期間に準じて増悪したと報告している。

近年、上記のような不動に伴う痛みのメカニズムについて、以下のような報告がなされている。すなわち、関野ら (2012) の報告⁵⁾ では足関節不動モデルラットの足底の表皮において、痛みのメディエーターである神経成長因子の増加、末梢神経密度の増加、表皮の菲薄化が認められ、これらが痛みの発生に関与する可能性が示唆されている。また、山本ら (2009)^{6), 7)} は片側後肢をギプス固定したラットに比べ、両側後肢をギプス固定したラットの方が痛覚過敏は顕著であり、これは後者の方がケージ内活動量と感覚刺激の入力が少ないことに由来すると述べている。このように、不動に伴う痛みと皮膚の変化との関連や、不動に伴う痛みと感覚刺激入力の不足との関連、またその他にも不動中に引き起こされる脊髄における感作と痛みとの関連についての報告もあり⁸⁾、不動に伴う痛みにはさまざまな要因が関連し

ていると考えられている。これらの要因のそれぞれに対策を講ずる必要があるが、その中でも感覚刺激入力の不足に関しては、リハビリテーションの現場でも比較的対処しやすい。不足している感覚刺激を外部から補うことができると考えられるからである。実際に、慢性痛の一つとされる複合性局所疼痛症候群 (Complex regional pain syndrome type I: CRPS type I) の患肢に振動刺激を入力すると痛覚過敏が軽減したという報告⁹⁾があり、この効果は足関節不動モデルラットを用いた研究¹⁰⁾でも確認されている。

一方、骨折時のように長期間のギプス固定等で不動状態に曝された場合、その期間中に感覚刺激を入力できるのはギプスに覆われていない末梢部分に限られる。この状態で実施できるリハビリテーションの一つとして動的関節制動訓練 (dynamic joint control training: DYJOC)¹¹⁾があげられる。その中でもよく用いられている方法であるタオルギャザーは、手術直後等の完全免荷時から行える方法で、シーツや大きめのタオルを足指でたぐり寄せる運動である¹¹⁾。この運動によって、重心動揺の減少¹²⁾、足底固有受容器の賦活、足指・足底に関わる筋力増強による地面の把握作用、荷重感覚覚醒作用^{12), 13)}が期待されている。ここで、不動に伴う痛みは感覚刺激の入力不足が一要因であること^{6), 7), 14)}を踏まえて考えると、タオルギャザーのような足指運動によって足部の固有受容器に圧覚や運動覚を入力すれば、不動に伴う痛みを予防できるのではないかと、いう仮説が成り立つ。

そこで、本研究の目的は、足関節不動モデルラットでみられる痛みが、ギプスで覆われていない足指の他動運動によって予防できるか否かを検討することとした。

対象と方法

1. 実験動物

8週齢のWistar系雄性ラット22匹を無作為に、無処置のまま飼育する対照群(n=7)と、右側後肢(不動側)を後述の方法でギプス固定し、左側後肢(非不動側)は無処置で飼育する実験群(n=14)に振り分けた。この実験群を、さらにギプス固定のみを施す不動群(n=7)と、ギプス固定に

加えて他動的な足指運動を施す足指運動群(n=8)に無作為に振り分けた。飼育および実験期間は4週間とし、水と餌は自由に摂取させた。なお、本実験は長崎大学動物実験倫理委員会の承認を得て、長崎大学先端生命研究支援センター動物実験施設にて行った。

2. ギプスによる足関節の不動方法

不動群、足指運動群の各ラットに麻酔(ペントバルビタールナトリウム; 40mg/kg)を投与した後、右側後肢を剃毛し、膝関節は伸展、足関節は最大底屈位の状態で、大腿骨近位部から足指までの範囲に石膏ギプスを巻いて固定した。この際、不動群は浮腫の発生を確認するために足指PIP関節より末梢部分を露出させ、足指運動群は他動的な足指運動を施すために足指MP関節より末梢部分を露出させた(図1)。なお、ギプスの緩みや浮腫を確認した際には適宜巻き替えを行い、麻酔による影響を排除するために対照群にも同量・同頻度の麻酔を投与した。

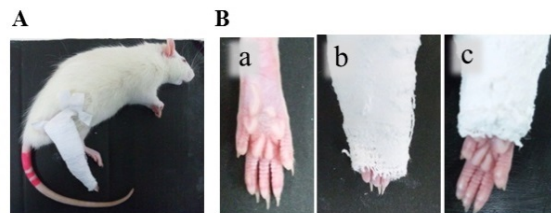


図1 足関節の固定方法

- A: 全身図(不動群).
B: 足部拡大図. a: 対照群, b: 不動群, c: 足指運動群. 不動群は足指 PIP 関節より末梢部分を露出させ、足指運動群は足指 MP 関節より末梢部分を露出させた。

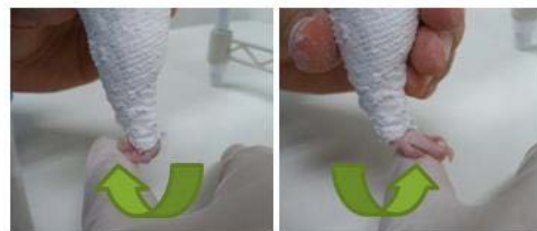


図2 足指運動の方法

他動的に足指関節を屈伸させた(最大屈曲, 最大伸展の繰り返し; 50回/分).

3. 足指運動の方法

足指運動群のラットを覚醒下で自作の小動物固定器にて固定し、ギプスを装着した状態で不動側の足指関節を他動的に行った(図 2)。運動は、メトロノームを毎分 50 回の頻度で鳴るように設定し、その音に合わせて徒手的に屈伸させた。運動時間は 30 分、頻度は 1 日に 1 回、週に 6 回とした。また、拘束ストレス等の影響を除去するために、不動群も同頻度で小動物固定器にて固定した。

4. 体重および関節可動域の測定

不動群と足指運動群の不動状態が同程度であることを確認する目的で、全ラットの体重および右側の足関節背屈可動域の測定を、上記の痛み反応の評価後に行った。

1) 体重の測定

ラットの体重を電子てんびん(株式会社タニタ製, KD-189)を用いて計量した。

2) 足関節背屈可動域の測定

ラットを麻酔下で左下側臥位にし、右股関節および膝関節を他動的に最大屈曲させた状態で固定し、丸型テンションゲージ(大場製作所製)を用いて 0.3N の張力で足関節を背屈させ、そのときの角度を測定した。なお、膝関節裂隙中央部と腓骨外果を結ぶ線を基本軸、腓骨外果と第 5 中足骨頭を結ぶ線を移動軸、これらの軸がなす外角を足関節背屈角度とし、分度器の中心を腓骨外果に合わせて 5° 単位で読み取った(図 3-A)。測定は 3 回行い、その平均を測定値として採用した。

5. 機械刺激に対する痛み反応の評価方法

実験期間中は全ラットに対して週に 1 回、4g と 15g の von Frey Filament (North Coast Medical 社製; 以下 VFF)を用いた機械刺激に対する痛み反応の評価¹⁵⁾を行った。具体的には、ラットを覚醒下で自作の小動物固定器にて固定し、ギプスを除去した後、両側足底に VFF を垂直にそれぞれ 10 回ずつあて(図 3-B)、膝・股・足関節を屈曲させる逃避反応の出現回数を記録した。各刺激は 5 秒以上の間隔をあけて行い、測定するラットの順番はランダムとした。なお、先行研究^{5), 10)}において、非侵害刺激である 4g の VFF はアロデ

インアの指標、また侵害刺激である 15g の VFF は痛覚過敏の指標とされている。

6. 足底部皮膚の観察

痛み反応の評価後に、全ラットの右側足底部をデジタルカメラで撮影し、角質の乱れや表皮の色などを観察した。

7. 統計処理

統計学的解析では StatView 5.0 を用いて一元配置分散分析を行い、有意差を認めた場合は Fisher's PLSD で群間比較を行った。なお、有意差は危険率 5% 未満とした。

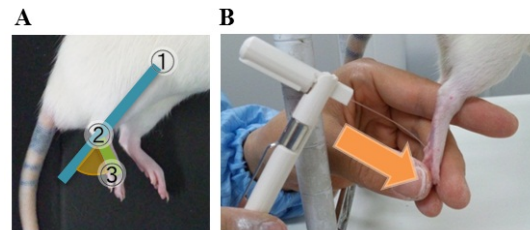


図 3 足関節可動域の測定法および痛み反応の評価方法

A: 足関節背屈可動域測定. ①: 膝関節裂隙中央部, ②: 腓骨外果, ③: 第 5 中足骨頭. 基本軸を①と②を結ぶ線(青), 移動軸を②と③を結ぶ線(緑)とし、これらの軸がなす外角(黄扇形)を 5° 単位で読み取った。

B: 機械刺激に対する痛み反応の評価. VFF を足底に垂直にあて、Filament が折れ曲がるまで押し付けることにより刺激し、このときに出現する逃避反応の回数を記録した。

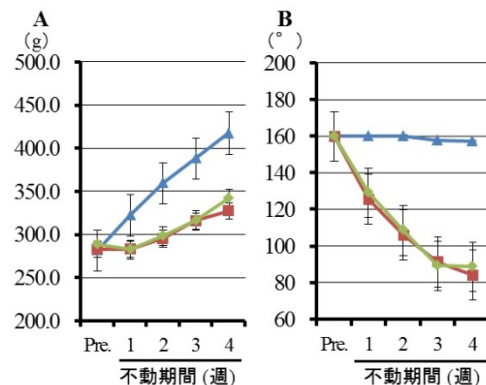


図 4 体重および関節可動域の変化

A: 体重, B: 右足関節背屈可動域. —△— 対照群, —■— 不動群, —●— 足指運動群. Pre.: 実験開始前. 平均±標準誤差.

結果

1. 体重および関節可動域の変化

実験期間を通して、全てのラットの体重は増加したが、対照群の増加に比べて不動群と足指運動群のそれは緩やかで、この2群間の推移に差は認められなかった(図4-A)。

不動群および足指運動群の足関節背屈可動域は、不動期間に準じて減少し、関節拘縮の発生が認められた。また、この2群間の関節可動域の推移に差は認められなかった(図4-B)。

2. 機械刺激に対する逃避反応の出現回数

不動群の不動側において、機械刺激に対する逃避反応の出現回数の増加が認められ、4gのVFFでは固定4週後に、15gのVFFでは固定3週後から対照群との有意差が認められた。足指運動群の不動側のそれは、4gと15gのVFFはと

もに固定1週後から対照群と比べて有意に増加し、その後は不動群とはほぼ同様の推移を示した。実験期間を通して、不動群と足指運動群の間に有意差は認められなかった。

また、非不動側については、4gでは対照群、不動群、足指運動群の3群間に有意差は認められず、15gでは固定4週後に不動群および足指運動群は対照群に比べ有意に高値を示したが、不動群と足指運動群の間に有意差は認められなかった(図5)。

3. 足底部皮膚の変化

不動群のラットの足底において角質の乱れがみられ、その程度は不動期間に準拠して顕著となった。また、足指運動群のラットにおいても同様な変化がみられ、不動群と足指運動群の間に顕著な違いはなかった(図6)。

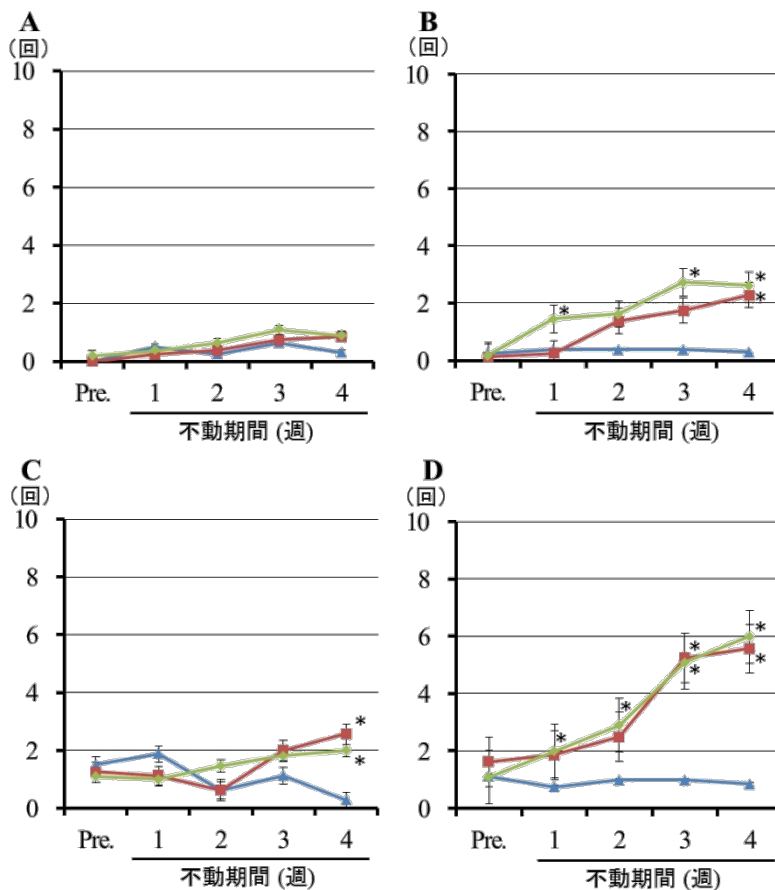


図5 機械刺激(VFF)に対する逃避反応の出現回数

A: VFF 4g 非不動側, B: VFF 4g 不動側, C: VFF 15g 非不動側, D: VFF 15g 不動側. ▲ 対照群, ■ 不動群, ● 足指運動群. Pre.: 実験開始前. 平均±標準誤差. *: 対照群との比較(p<0.05).



図6 足底部皮膚の観察結果
各群の足底部(固定4週後;右側).

考察

本研究では、足関節不動モデルラットを用い、他動的な足指運動によって不動に伴う痛みの発生を予防できるか否かを検討した。本研究の仮説としては、他動的な足指運動によって不動状態に曝された下肢への感覚入力が増加され、このことが当モデルでみられる機械刺激に対する逃避反応の増加、ならびに足底表皮の変化を抑制するのではないかと考えた。

実験の結果、不動群と足指運動群の体重の増加、ならびに足関節背屈可動域の減少において、2群間に差はみられず、このことから、飼育状況およびギプスによる不動状況は2群とも同程度であったと考えられる。また、不動群のVFFに対する逃避反応の出現回数は対照群と比較して有意に増加し、不動側の足底部皮膚に角質の乱れがみられた。このことから、先行研究⁵⁾と同様の不動に伴う痛みが発生したと考えられる。次に、足指運動群の結果をみると、不動群と同様に逃避反応の出現回数の増加が認められ、この2群間に有意差はなかった。不動側の足底部皮膚においても不動群と同程度の角質の乱れがみられた。つまり、筆者の仮説は否定され、他動的な足指運動は不動に伴う痛みと皮膚の変化に影響を及ぼさなかった。

今回対象とした「不動に伴う痛み」を含む慢性痛のメカニズムには、感覚刺激入力の不足が深く関わっているとされている⁷⁾。不動に伴う痛みの

予防を検討した先行研究において、木下ら(2010)¹⁰⁾の報告では、今回と同じ足関節不動モデルラットの足底に対してバイブレーターによる振動刺激を週5回、1日1回15分負荷すると、痛覚過敏および表皮の菲薄化の進行を抑制できたとしている。振動刺激は表在感覚であるのに対して、今回行った他動的な足指運動は関節運動による深部感覚であるという点で違いはあるが、「他動的な感覚入力」という点では類似していると思われる。しかし、木下らの振動刺激の設定条件をみると、50Hz すなわち50回/秒という高頻度に感覚刺激を加えるものであった。また、Lundeberg(1984)¹⁶⁾は、器質的障害のない慢性的な骨格筋の痛みを呈する患者60人に対し、患部に20Hzと100Hzの振動刺激等を45分間施した際の痛みの感じ方を調査した。その結果、20Hzでは「痛みに変化はみられない」との回答が最多だったが、100Hzでは「介入前と比べて50%以上痛みが減少した」との回答が最多だった。この報告から、振動刺激においては周波数が高い、すなわち、より高頻度に刺激する方が痛みに対する効果があると推測できる。一方、今回の実験では50回/分という比較的低頻度な感覚刺激の入力であった。これらの事を踏まえると、バイブレーターによる振動刺激の入力頻度に比べて他動的な足指運動による感覚刺激の入力は刺激入力の頻度または量が少なすぎて、不動に伴う痛みを抑制するには不十分だったのではないかと推測される。ただし、これらに関しては、不動に伴う痛みに対して異なる頻度で刺激を加えた報告がなく、推測の域を脱しない。今後はこの点について検討を加えていく必要がある。

謝辞

本研究を進めるにあたり、多大なるご指導ならびにご協力を頂きました長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション学研究室の諸先生方へ、深く感謝申し上げます。また、本実験の評価にご協力くださった沖田ゼミの皆様には、重ねて感謝いたします。

参考文献

- 1) 松原貴子:慢性痛, 機能障害科学入門. 沖田実, 松原貴子, 森岡周(編), 九州神陵文庫, 福岡, 2010, pp.48-49.
- 2) Butler SH, Nyman M, et al.: Immobility in volunteers transiently produces signs and symptoms of complex regional pain syndrome. In: Proceedings of 9th world congress on pain. ISAP press, Seattle, 2000, pp. 657-660.
- 3) Terkelsen AJ, Bach FW, et al.: Experimental forearm immobilization in humans induces cold and mechanical hyperalgesia. *Anesthesiology*, 2008; 109: 297-307.
- 4) Nakano J, Sekino Y, et al.: Changes in hind paw epidermal thickness, peripheral nerve distribution and mechanical sensitivity after immobilization in rats. *Physiol Res*, 2012; 61: 643-647.
- 5) 関野有紀, 濱上陽平, 他:ラット足関節不動モデルの痛みと皮膚における組織学的変化. 日本運動器疼痛学会誌, 2012; 4: 20-27.
- 6) 山本綾, 古島泰子, 他: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, 2009; 36: 305-311.
- 7) 沖田実:痛みの発生メカニズム—末梢機構, ペインリハビリテーション = Pain rehabilitation. 松原貴子, 沖田実, 森岡周. 三輪書店, 東京, 2011, pp.150-152.
- 8) Nakano J, Sekino Y, et al.: Change of sensitivity and calcitonin gene-related peptide expression in short and long-term joint immobilization in rats. International Association for the Study of Pain (IASP) 14th World Congress on Pain, Milan, Italy, August 28, 2012.
- 9) Gay A, Parratte S, Salazard B, et al.: Proprioceptive feedback enhancement induced by vibratory stimulation in complex regional pain syndrome type I: an open comparative pilot study in 11 patients. *Joint Bone Spine*, 2007; 74: 461-466.
- 10) 木下恵介, 馬庭春樹: 振動刺激による感覚入力が足関節不動化による痛みの発生を予防できるか. 卒業研究論文集(長崎大学医学部保健学科理学療法学専攻), 2010; 6: 32-38.
- 11) 中山彰一: 関節トレーニング(DYJOC), 理学療法ハンドブック[改訂第3版] 第2巻 治療アプローチ. 細田多穂, 柳澤健(編), 協同医書出版社, 東京, 2000, pp.230-234.
- 12) 亀井省二, 亀井朋美, 他: 足底の感覚刺激が重心動揺に与える影響について. 藍野学院紀要 2006; 20: 37-40.
- 13) 井原秀俊: 足底機能を重視する, 関節トレーニング: 神経運動器協調訓練 改訂第2版. 井原秀俊, 協同医書出版社, 東京, 1996, pp.95-105.
- 14) 松原貴子:慢性痛, 機能障害科学入門. 沖田実, 松原貴子, 森岡周(編), 九州神陵文庫, 福岡, 2010, pp. 62.
- 15) Sun RQ, Lawand NB, et al.: The role of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in the generation and maintenance of mechanical allodynia and hyperalgesia in rats after intradermal injection of capsaicin. *Pain*, 2003; 104: 201-208.
- 16) Lundeberg T.: The pain suppressive effect of vibratory stimulation and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) as compared to aspirin. *Brain Res*, 1984; 294: 201-209.

(指導教員 中野治郎)