

筋収縮運動の強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響

—ラット変形性膝関節症モデルを用いた検討—

中村希乃佳・松本華奈

要旨

本研究では、ラット変形性膝関節症(膝 OA)モデルに対して低強度(最大誘発筋力の 25%)および高強度(60%)の筋収縮運動を負荷し、運動強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響について検討した。その結果、高強度の筋収縮運動を負荷すると低強度の筋収縮運動を負荷した場合と比べて、早期に高い疼痛軽減効果が得られる可能性が示唆された。また、低強度の筋収縮運動であっても一定期間継続することで高強度と同程度の疼痛軽減効果が得られる可能性が示唆された。以上の結果より、膝 OA 患者に対して筋収縮運動を処方する場合、症例に適用可能な範囲で運動強度を高く設定することで疼痛軽減効果が得られやすくなると推察される。また、そのような運動処方が難しい症例では低強度の運動であっても継続することで疼痛軽減効果が得られると推察される。

はじめに

変形性膝関節症(knee osteoarthritis, 以下、膝 OA)は罹患関節の疼痛を主訴とする運動器疾患であり、高齢化が進む本邦における有病率は非常に高いことが示されている¹⁾。高齢化が進展する欧米各国においても膝 OA の有病率が高い状況は同様であり、このような社会状況を踏まえて膝 OA の診療ガイドライン^{2,3)}の整備が進められてきた。これらのガイドラインでは、有酸素運動や筋力増強運動をはじめとした運動療法是すべての患者に適用すべき中核的治療に位置付けられている^{2,3)}。そして、臨床においては高齢者や運動時痛が強い症例などに対しては、膝関節の伸展屈曲を伴う大腿四頭筋の筋収縮運動が広く処方されており、先行研究^{4,7)}ではこのような運動の疼痛軽減効果が示されている。また、これまでに所属研究室では、筋収縮運動によって疼痛軽減効果を得るために必要な運動の要素を検討している⁸⁾。具体的には、モノイオド酢酸(Mono-iodoacetic acid, 以下、MIA)を膝関節腔内に投与することで作成したラット膝 OA モデルに対して等尺性筋収縮運動および等張性筋収縮運動、持続的他動運動を負荷し、行動学的

評価より疼痛軽減効果の違いについて検討している。その結果、等尺性筋収縮運動および等張性筋収縮運動を負荷した場合には疼痛軽減効果が認められたのに対し、持続的他動運動のみを負荷した場合には疼痛軽減効果が認められず、疼痛軽減効果を得るためには筋収縮が必須であることが示唆されている。

これらの先行研究の知見に基づくと、筋収縮運動の運動強度の違いが疼痛軽減効果に影響する可能性が考えられる。そこで、膝 OA 患者を対象として運動強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響について検討した先行研究⁹⁻¹²⁾を概観すると、低強度および高強度のいずれにおいても疼痛軽減効果が認められているものの、低強度の運動による疼痛軽減効果が高強度の運動によるそれと比べて高いとする報告⁹⁾と、運動強度の違いによる疼痛軽減効果の差がないとする報告¹⁰⁻¹²⁾がある。このように、先行研究では疼痛軽減効果を得るために効果的な筋収縮運動の強度については一定の結論が得られておらず、その背景には対象者や運動の種類などが統一されていないことが挙げられる。そのため、それらの条件を統一できる動物モデルを用いた基礎研究により筋収縮運動の強度の違いが疼痛軽減効

果におよぼす影響を明らかにできれば、臨床において有用な運動処方 の 確立につながる基礎データとなる。

そこで、本研究では進行期に該当するラット膝 OA モデルに対して低強度および高強度の筋収縮運動を負荷し、筋収縮運動の強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響について検討した。

予備実験

本実験における低強度および高強度の筋収縮運動を誘発するための電気刺激強度を決定するために、以下の予備実験を実施した。

1. 電気刺激強度と膝関節伸展筋力の検討

大腿四頭筋に負荷する電気刺激強度とその際に誘発される膝関節伸展筋力を確認する目的で以下の実験を行った。

1) 実験動物

実験動物には 10 週齢の Wistar 系雄性ラット 18 匹を用いた。

2) 膝関節伸展運動の実施方法

各ラットに対して、3 種混合麻酔薬(塩酸メドミジン 0.375 mg/kg, ミタゾラム 2 mg/kg, 酒石酸ブトルファノール 2.5 mg/kg)を腹腔内へ投与することで麻酔した。その後、ラットを背臥位にし、股関節 90°、膝関節 90° 屈曲位となるよう非伸縮性のテープを用いて固定した。そして、ゲルパッド電極を大腿の内側部および外側部に貼付した後、低周波治療器トリオ 300(伊藤超短波社)を用いて、刺激周波数 50 Hz, パルス幅 250 μ sec の条件で大腿四頭筋を 2 秒間収縮, 4 秒間弛緩させた。なお、刺激強度は 1 mA から漸増させた。

3) 膝関節伸展筋力の測定方法

膝関節伸展筋力はデジタルフォースゲージ(AIKO ENGINEERING 社)を用いて測定した。すなわち、デジタルフォースゲージを垂直に保持した後、計測軸の先端を背臥位にしたラットの足関節前面に接触するように設置した。そして、刺激強度を 1 mA から 1 分間ごとに 1 mA ずつ漸増し、各刺激強度で 10 回計測した際の最大値(N)を各刺激強度における膝関節伸展筋力のデータとして採用した。

4) 結果

刺激強度 2 mA から大腿四頭筋の強縮が誘発され、筋力の計測が可能であった。刺激強度の漸増に伴って発揮される膝関節伸展筋力は増加し、16 mA の刺激強度において 4.48 N の膝関節伸展筋力が誘発され、これが最大誘発筋力であった(図 1)。以上の結果より、所属研究室の先行研究でこれまで採用していた 2~3 mA の刺激強度は最大誘発筋力の 25%程度に相当することが確認され、この刺激強度を本実験における低強度の筋収縮運動を負荷するための条件として採用した。また、筋肥大効果が期待できる最大筋力の 60%相当の筋収縮運動を誘発するためには 8~9 mA で刺激する必要があることが確認され、これを高強度の筋収縮運動を負荷するための条件として採用した。

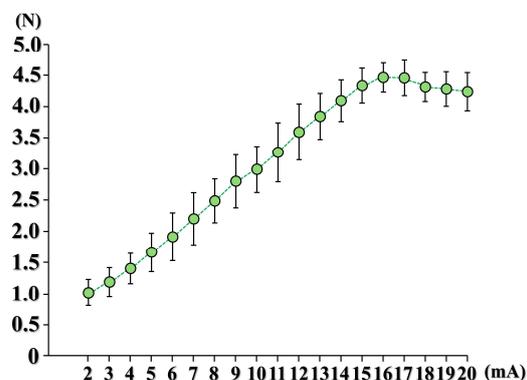


図 1 電気刺激強度と膝関節伸展筋力の推移

2. 高強度の刺激条件における膝関節伸展筋力の推移

所属研究室の先行研究では、2~3 mA の刺激強度で 20 分間の筋収縮運動を負荷している。そこで、前述した高強度の刺激条件においても 20 分間の継続した膝関節伸展筋力を維持することが可能か否か、以下の方法にて確認した。

1) 実験動物

実験動物には 10 週齢の Wistar 系雄性ラット 3 匹を用いた。

2) 筋収縮運動の実施方法

前述した 3 種混合麻酔薬を各ラットの腹腔内へ投与して麻酔した後、前述の刺激条件(刺激周波数 50 Hz, パルス幅 250 μ sec, 刺激強度 8~9 mA)にて、大腿四頭筋を 2 秒間収縮, 4 秒間弛緩させた。

3) 膝関節伸展筋力の測定方法

前述と同様の方法にて、8~9 mA の刺激強度で1分間に10回の頻度で大腿四頭筋の筋収縮運動を誘発し、その際の膝関節伸展筋力を20分間測定した。

4) 結果

8~9 mA で刺激した際に誘発された膝関節伸展筋力は2.69 Nであり、この膝関節伸展筋力は20分間低下することなく維持された(図2)。以上の結果より、本実験において採用する高強度の筋収縮運動を誘発するための刺激強度として8~9 mAを採用した。

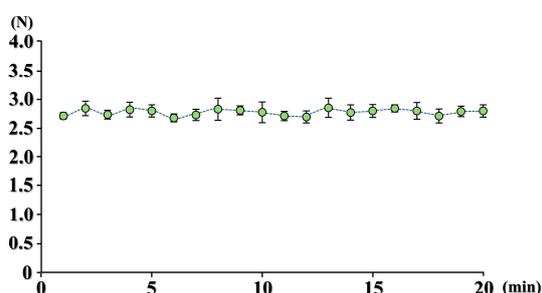


図2 高強度の刺激条件における膝関節伸展筋力の推移

本実験

前述した予備実験の結果を踏まえて、以下に述べる方法にて筋収縮運動の強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響について検討した。

材料と方法

1. 実験動物

実験動物には7週齢のWistar系雄性ラット22匹を用い、これらをMIA2 mgを右膝関節腔内に投与し、OAを惹起する実験群(n=17)とMIA投与の疑似処置として右膝関節腔内に生理食塩水を投与するSham群(n=5)に振り分けた。そして、実験群は①OAを惹起後、35日間通常飼育をするOA群(n=5)、②OAを惹起後、大腿四頭筋に刺激誘発性最大筋力の25%の強度で等張性筋収縮運動を負荷する低強度運動群(n=6)、③OAを惹起後、大腿四頭筋に刺激誘発性最大筋力の60%の強度で等張性筋収縮運動を負荷する高強度運動群(n=6)に振り分けた。本

研究は長崎大学動物実験委員会で承認を受けた後、同委員会が定める動物実験指針に準じ、長崎大学先端生命科学研究支援センター・バイオメディカル動物研究センターにおいて実施した。(承認番号:2307181886-2)

2. ラット膝OAモデルの作製方法

実験群のラットに対しては、前述の3種混合麻酔薬を腹腔内へ投与して麻酔した。そして、30ゲージの注射針(NIPRO社)を各ラットの右膝蓋靭帯直上に刺入し、MIA2 mgを溶解した50 μLの生理食塩水を関節腔内に投与することで膝OAを惹起した。なお、Sham群のラットに対しては、同様の手順で麻酔を行った後、生理食塩水を右膝関節腔内に投与することで疑似処置を施した。

3. 電気刺激誘発性筋収縮運動の実施方法

運動介入は、本モデルにおいて進行期OAに相当するMIA投与後15日目より以下の要領にて実施した。すなわち、低強度運動群および高強度運動群のラットに対しては、前述の3種混合麻酔薬を腹腔内に投与することで麻酔した後、前述した低周波治療器を用いて、刺激周波数50 Hz、パルス幅250 μsecの条件で、大腿四頭筋を2秒間収縮、4秒間弛緩させることで筋収縮運動を負荷した。なお、刺激強度は前述の予備実験を踏まえ、低強度運動群のラットに対しては2~3 mA、高強度運動群のラットに対しては8~9 mAの条件で負荷した。実施時間は20分/回とし、この運動を1日1回、週5回の頻度で3週間継続して負荷した。

4. 痛みの行動学的評価

実験期間中は、以下に述べる痛みの行動学的評価を実施した。なお、行動学的評価を適切に行うため、実験開始に先立ち7日間のハンドリング期間を設け、ラットを評価環境に馴化させた。

1) 患部の痛覚感受性の評価

患部の痛覚感受性については、ランダルセリット式鎮痛効果測定装置(Ugo Basile製)を用いて測定した右膝関節の圧痛閾値を指標とした。具体的には、覚醒下のラットの右側膝関節の外側裂隙に圧刺激を加え、後肢の逃避反応が出現し

た際の加圧重量(g)を測定した。データは1個体につき5回測定し、その平均値を算出した。なお、これらの測定は MIA および生理食塩水の投与前と、投与後は7日毎に35日目まで行った。

2) 荷重時痛の評価

各ラットの荷重時痛を評価するため、インキャパシタンステスト装置(バイオリサーチ社製)を用いて左右の後肢荷重量を測定した。具体的には、覚醒状態にあるラットを装置上に設置されたアクリルホルダー内に入れ、2枚のセンサープレートの上にラットの後肢足部が左右対称になるように静置した。そして、10秒間安静状態を保った際の左右の後肢荷重量を計測した。得られた測定値から左右後肢の合計荷重量(g)を求め、この値に対する患側後肢の荷重量の百分率を算出した。計測は5回行い、算出した各百分率の平均値を各個体データとして採用した。なお、これらの測定は MIA および生理食塩水の投与前と、投与後は7日毎に35日目まで行った。

3) 歩行時痛の評価

先行研究では、1歩行周期時間に対する立脚期時間の百分率(立脚期率)は炎症性疼痛の動物モデルにおける歩行時痛の指標となることが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。そこで、本研究では歩行時痛を評価する目的で、DigiGait 小動物用トレッドミル(Mouse Specifics 社)を用いて、歩行解析を行った。具体的には、小動物用トレッドミル上でラットを歩行させ、その様子をトレッドミルの下部に設置した高速カメラを用いて撮影した。歩行条件は歩行速度 25 cm/秒、トレッドミル傾斜角度 0°とし、3歩行周期撮影した。次に、専用の解析ソフトを使用し、撮影した動画を用いて1歩行周期時間に対する立脚期時間の百分率(立脚期率, %)を算出し、これをデータとして採用した。なお、測定は MIA および生理食塩水の投与前と、投与後は7日毎に35日目まで行った。

5. 統計学的解析

すべてのデータは平均値±標準偏差で示した。痛みの行動学的評価の結果の比較には、二元配置分散分析を適用した。検定において有意差を認められた場合は、事後検定として Bonferroni 法を適用した。なお、すべての統計手法とも有意水準は5%未満とした。

結果

1. 痛覚感受性

MIA 投与後7日目および14日目において、OA 群および低強度運動群、高強度運動群の圧痛閾値は Sham 群のそれと比べて有意に低値を示し、この3群間に有意差を認めなかった。次に、運動介入後の推移をみると、運動介入7日目以降、低強度運動群と高強度運動群の圧痛閾値は OA 群のそれと比べて有意に高値を示した。そして、この2群を比べると運動介入14日目以降、高強度運動群は低強度運動群と比べて有意に高値を示した(図3)。

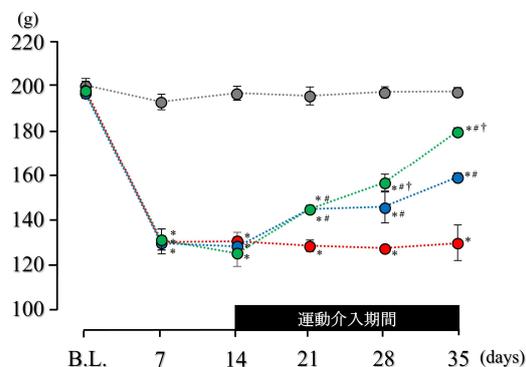


図3 痛覚感受性の変化

灰色: Sham 群, 赤: OA 群, 青: 低強度運動群, 緑: 高強度運動群。

*: Sham 群との有意差。#: OA 群との有意差。

†: 低強度運動群との有意差。

p < 0.05. 平均 ± 標準偏差

2. 荷重時痛

MIA 投与後7日目および14日目において、OA 群および低強度運動群、高強度運動群の患肢荷重率は Sham 群のそれと比べて有意に低値を示し、この3群間に有意差を認めなかった。次に、運動介入後の推移をみると、運動介入7日目以降、低強度運動群および高強度運動群は OA 群と比べて有意に高値を示し、この2群を比べると、運動介入7日目および14日目において、高強度運動群は低強度運動群と比べて有意に高値を示した。しかし、運動介入21日目ではこの2群間に有意差を認めなかった(図4)。

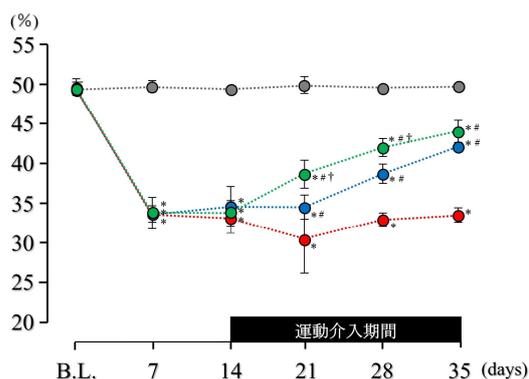


図4 荷重時痛の変化

灰色: Sham 群, 赤: OA 群, 青: 低強度運動群, 緑: 高強度運動群.

*: Sham 群との有意差. #: OA 群との有意差.

†: 低強度運動群との有意差.

p < 0.05. 平均 ± 標準偏差

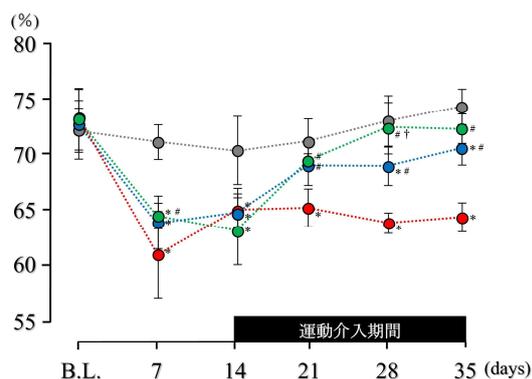


図5 歩行時痛の変化

灰色: Sham 群, 赤: OA 群, 青: 低強度運動群, 緑: 高強度運動群.

*: Sham 群との有意差. #: OA 群との有意差.

†: 低強度運動群との有意差.

p < 0.05. 平均 ± 標準偏差

3. 歩行時痛

MIA 投与後 7 日目および 14 日目において, OA 群および低強度運動群, 高強度運動群の立脚期率は Sham 群のそれと比べて有意に低値を示し, この 3 群間に有意差を認めなかった. 次に, 運動介入後の推移をみると, 運動介入 7 日目以降, 低強度運動群および高強度運動群は OA 群と比べて有意に高値を示した. そして, この 2 群を比べると, 運動介入 14 日目において高強度運動群は低強度運動群と比べて有意に高値を示した. しかし, 運動介入 21 日目では, この 2 群間に有意差を認めなかった(図 5).

考察

本研究では, ラット膝 OA モデルに対して低強度および高強度の筋収縮運動を負荷し, 運動強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響について行動学的評価から検討した.

1. ラット膝 OA モデルの妥当性について

MIA 投与後の患部の痛覚感受性および荷重時痛, 歩行時痛について, 右膝関節 OA を惹起した 3 群は Sham 群と比べて有意に低値を示し, この 3 群間に有意差を認めなかった. つまり, 膝

OA を惹起した 3 群では痛覚感受性の亢進や荷重時痛, 歩行時痛が発生しており, その程度は同程度であるといえる. また, OA 群に認められた痛覚感受性の亢進は実験期間終了時まで同程度で推移していた. MIA 投与によるラット膝 OA モデルを用いた先行研究¹⁶⁻²⁰⁾では, MIA 投与後 7 日目以降に関節軟骨の退行性変化など組織学的変化に起因する痛覚感受性の亢進が発生し, これが持続することが示されている. これらの先行研究の知見と今回の結果を踏まえると, 本研究における実験群においては MIA 投与による膝 OA が惹起され, これに起因した痛覚感受性の亢進および荷重時痛, 歩行時痛が発生したものと推察される. つまり, 本研究におけるラット膝 OA モデルは妥当なものであったといえる.

2. 筋収縮運動による疼痛軽減効果について

運動介入後における患部の痛覚感受性および荷重時痛, 歩行時痛の推移をみると, いずれも運動介入 7 日目以降, 低強度運動群および高強度運動群は OA 群と比べて有意に高値を示した. これらの結果から, 本研究で採用した低強度および高強度のいずれの条件においても, 筋収縮運動による疼痛軽減効果が得られることが明らかとなった. 前述した膝 OA 患者を対象とした臨床研究⁹⁻¹²⁾では, 筋収縮運動の強度に関わらず

膝 OA 患者の疼痛が軽減することが示されており、本研究の結果はこれらの先行研究の結果を支持するものといえる。一般的に、本研究で採用した筋収縮運動を用いた運動療法は薬物療法などと比べて副反応が極めて少ないとされており、このような筋収縮運動の利点および前述の臨床研究ならびに本研究で示された疼痛軽減効果を踏まえると、運動強度に関わらず大腿四頭筋の筋収縮運動は膝 OA 患者の疼痛マネジメントに有用な介入戦略の一つになり得るといえる。

3. 運動強度の違いによる筋収縮運動の疼痛軽減効果について

運動強度の違いによる筋収縮運動の疼痛軽減効果を検討するために、低強度運動群および高強度運動群における痛覚感受性、荷重時痛、歩行時痛について比較した。その結果、痛覚感受性については、運動介入 14 日目以降において高強度運動群は低強度運動群と比べて有意に高値を示した。次に、荷重時痛については、運動介入 7 日目および 14 日目において高強度運動群は低強度運動群と比べて有意に高値を示した。そして、歩行時痛について、運動介入 14 日目において高強度運動群は低強度運動群と比べて有意に高値を示した。筋収縮運動を負荷した 2 群と OA 群との比較の結果も加味すると、本研究の結果は高強度の筋収縮運動を負荷すると低強度の筋収縮運動を負荷した場合と比べて早期に高い疼痛軽減効果が得られる可能性を示唆しているといえる。一方、実験期間終了時において、痛覚感受性については低強度運動群と高強度運動群との間に有意差を認めなかったものの、荷重時痛および歩行時痛については 2 群間に有意差を認めなかった。これらの結果から、低強度の筋収縮運動であっても継続することで高強度の筋収縮運動と同程度の疼痛軽減効果が得られるのではないかと考えられる。

本研究では、痛みの行動学的評価から疼痛軽減効果について検討することとどまっており、前述したような高強度の筋収縮運動によって早期に高い疼痛軽減効果が得られる機序については検討できていない。この点について先行研究を概観すると、筋収縮運動が負荷されると骨格筋内において産生される myokine が関与している

可能性が考えられる。中でも、irisin は骨格筋の収縮に伴って分泌された後に血中に放出される myokine の 1 つであり²¹⁾、ラット膝 OA モデルにトレッドミル運動を負荷した先行研究²²⁾では、運動を負荷した群において血清中の irisin 濃度が有意に増加することが示されている。また、運動の種類の違いが irisin の発現におよぼす影響を検討したシステマティックレビュー²³⁾では、高強度インターバルトレーニングにおいて最も顕著に発現することが示されている。そして、肺炎を化学的に惹起したラットの腹腔内に irisin を投与すると、肺組織では炎症性サイトカインが減少し、抗炎症性サイトカインが増加することが示されている²⁴⁾。これらの知見を参考にすると、筋収縮運動を負荷することで骨格筋内において産生された irisin が血流を介して滑膜に到達し、滑膜炎を軽減することで疼痛軽減効果が得られ、その効果は運動強度に依存するのではないかと仮説できる。この仮説について検討することで運動強度の違いが疼痛軽減効果におよぼす影響の詳細を明らかにすることができ、今後の課題の 1 つである。

4. 本研究の限界

本研究の限界として、各群のサンプルサイズが小さいことが挙げられる。このことは痛みの行動学的評価、特に歩行解析の結果に影響をおよぼしている可能性を否定できない。2 つ目に、運動強度について 2 条件しか検討できておらず、最大誘発筋力の 60%以上の強度の筋収縮運動においても疼痛軽減効果が得られるか否かは明らかではない。慢性腰痛患者における運動誘発性疼痛の発生リスクは中等度より高強度の運動で高くなるとされており²⁵⁾、この点を踏まえると膝 OA に対する筋収縮運動の疼痛軽減効果は運動強度に準拠して得られない可能性が考えられる。3 つ目に、前述したように高強度の筋収縮運動は低強度の筋収縮運動より早期に高い疼痛軽減効果が得られる可能性があるが、その機序について検討できていないことが挙げられる。

結論

高強度の筋収縮運動を負荷すると、低強度の

筋収縮運動を負荷した場合に比べ、早期に高い疼痛軽減効果を得られる可能性が示唆された。また、低強度の筋収縮運動であっても、長期間継続することで高強度の筋収縮運動を負荷した場合と同程度の疼痛軽減効果が得られる可能性が示唆された。したがって、膝 OA 患者に対して筋収縮運動を処方する場合、症例に適用可能な範囲で運動強度を高く設定することで疼痛軽減効果が得られやすくなるのではないかと期待される。また、そのような運動処方が難しい症例では低強度の運動であっても継続することで疼痛軽減効果が得られるのではないかと考えられる。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導・ご協力いただ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に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 川口浩, 阿久根徹, 他: 変形性関節症の疫学研究の現状と問題点: ROAD (Research on Osteoarthritis Against Disability) 研究. 日本整形外科雑誌. 2009; 83: 978-981.
- 2) Bannuru RR, Osani MC, et al.: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27: 1578-1589.
- 3) 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ: 慢性疼痛診療ガイドライン. 真興奮交易(株)医書出版部, 東京, 2021; 128-129.
- 4) Doi T, Akai M, et al.: Effect of home exercise of quadriceps on knee osteoarthritis compared with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized controlled trial. *Am J Physic Med Rehabil*. 2008; 87: 258-269.
- 5) Chen H, Zheng X, et al.: The effects of a home-based exercise intervention on elderly patients with knee osteoarthritis: a quasi-experimental study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20: 160.
- 6) Suzuki Y, Iijima H, et al.: Home exercise therapy to improve muscle strength and joint flexibility effectively treats pre-radiographic knee OA in community-dwelling elderly: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol*. 2019; 38: 133-141.
- 7) Baker K, LaValley MP, et al.: Efficacy of computer-based telephone counseling on long-term adherence to strength training in elderly patients with knee osteoarthritis: A randomized trial. *Arthritis Care Res*. 2020; 72: 982-990.
- 8) 小川祥広, 福山りか子: 変形性膝関節症に対する疼痛軽減効果を得るために必要な運動の要素の検討: 長崎大学理学療法専攻卒業研究論文集. 2022; 18: 14-19.
- 9) Messier SP, Mihalko SL, et al.: Effect of high-intensity strength training on knee pain and knee joint compressive forces among adults with knee osteoarthritis: The START randomized clinical trial. *JAMA Network*. 2021; 325: 646-657.
- 10) Jan MH, Lin JJ, et al.: Investigation of clinical effects of high-and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled Trial. *Physical Therapy*. 2008; 88: 427-436.
- 11) Foroughi N, Smith RM, et al.: Progressive resistance training and dynamic alignment in osteoarthritis: A single-blind randomized controlled trial. *Clinical Biomechanics*. 2011; 26: 71-77.
- 12) De Zwart AH, Dekker J, et al.: High-intensity versus low-intensity resistance training in patients with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*. 2022; 36: 952-967.
- 13) Berryman ER, Harris RL, et al.: Digigait quantitation of gait dynamics in rat rheumatoid arthritis model. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009; 9: 89-98.
- 14) Hoffmann MH, Hopf R, et al.: Gait changes precede overt arthritis and strongly correlate with symptoms and histopathological events

- in pristane-induced arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12: R41.
- 15) Xu Y, Tian NX, et al.: Gait assessment of pain and analgesics : comparison of the DigiGait™ and CatWalk™ gait imaging systems. *Neurosci Bull.* 2019; 35: 401-418.
 - 16) 折田純久, 大鳥精司, 他: 各種疼痛動物モデルの特徴と課題: 臨床との乖離. *日本運動器疼痛学会誌.* 2014; 6: 24-29.
 - 17) Morais SV, Czecko NG, et al.: Osteoarthritis model induced by intra-articular monosodium iodoacetate in rats knee. *Acta Cir Bras.* 2016; 31: 765-773.
 - 18) Guzman RE, Evans MG, et al.: Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol.* 2003; 31: 619-624.
 - 19) Fernihough J, Gentry C, et al.: Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain.* 2004; 112: 83-93.
 - 20) Pomonis JD, Boulet JM, et al.: Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain. *Pain.* 2005; 114: 339-346.
 - 21) Flori L, Testai L, et al.: The “irisin system”: From biological roles to pharmacological and nutraceutical perspectives. *Life Sci.* 2021; 267: 118954.
 - 22) Jia S, Yang Y, et al.: Mechanical stimulation protects against chondrocyte pyroptosis through irisin-induced suppression of PI3K/Akt/NF- κ B signal pathway in osteoarthritis. *Front Cell Biol.* 2022; 10: 797855.
 - 23) Torabi A, Reisi J, et al.: Difference in the impact of various types of exercise on irisin levels: A systematic review and meta-analysis. *Int J Prev Med.* 2024; 15: 11.
 - 24) Tu Y, Liu J, et al.: Irisin drives macrophage anti-inflammatory differentiation via JAK2-STAT6-dependent activation of PPAR γ and Nrf2 signaling. *Free Radic Biol Med.* 2023; 201: 98-110.
 - 25) 松原貴子: 慢性疼痛に対するリハビリテーション, ペインリハビリテーション入門. 沖田実, 松原貴子. 三輪書店, 東京, 2019, pp.72-86.
(指導教員 坂本淳哉, 沖田 実)