

## アジュバント関節炎ラットの後肢に対する高温、低温刺激の影響

1) 井上病院 2) 長崎大学医学部保健学科 3) 長崎北病院  
4) 長崎記念病院 5) 長崎大学医学部第一内科

中野治郎<sup>1)</sup>, 沖田 実<sup>2)</sup>, 中居和代<sup>3)</sup>, 友利幸之助<sup>3)</sup>, 片岡英樹<sup>4)</sup>  
豊田紀香<sup>3)</sup>, 吉村俊朗<sup>2)</sup>, 本村政勝<sup>5)</sup>, 江口勝美<sup>5)</sup>

### 【はじめに】

慢性関節リウマチ (RA) 患者の多くは、炎症による痛みのために身体活動が減少し、廃用性筋萎縮が頻発している。そのため、理学療法では炎症を抑えつつ、廃用性筋萎縮の進行を予防することが重要である。しかし、等張性収縮運動のような関節運動を伴う筋力トレーニング方法では、痛みを助長し、その効果を十分に得ることができない場合もある。そのため、他の非侵襲的な方法を講ずる必要があると思われるが、今のところ効果的な方法は明らかにされていない。一方、近年の先行研究では、熱刺激が廃用性筋萎縮の予防に有効であることが報告されており、炎症や関節炎の病態進行を助長しない適切な温度設定を明らかにすることができれば、RA 患者にも応用可能ではないかと思われる。そこで今回我々は、RA の実験モデルであるアジュバント関節炎ラットの後肢に対し 42℃ の高温と 10℃ の低温の熱刺激を負荷し、それぞれがヒラメ筋の廃用性筋萎縮の進行ならびに炎症や関節炎におよぼす影響について検討した。

### 【材料と方法】

実験動物には 7 週齢の Lewis 系雌ラットを用い、これを 1) 対照群、2) 高温刺激を負荷する群 (Heat ; H 群)、3) 低温刺激を負荷する群 (Cold ; C 群)、4) アジュバント関節炎の群 (Adjuvant arthritis ; A 群)、5) アジュバント関節炎に高温刺激を負荷する群 (AH 群)、6) アジュバント関節炎に低温刺激を負荷する群 (AC 群) に振り分けた。A 群、AH 群、AC 群には、起炎剤としてフロイント完全アジュバント (3 ml) を背部数カ所に皮下注射し、アジュバント関節炎を惹起させた。そして、起炎剤投与 7 日目から 2 週間、麻酔下で H 群、AH 群には 42℃ の温水浴を、C 群、AC 群には 10℃ の冷水浴を後肢全体に負荷し、これを 1 日 1 時間、週 5 回の頻度で行った。実験期間中は、足関節の腫脹の程度を評価するため足部幅を測定し、起炎剤投与 3 週間後に麻酔下で尾静脈から採血を行い、炎症の指標である血清シアル酸値を測定した。また、両側のヒラメ筋と足関節を採取し、筋は急速凍結の後に横断切片を作製、ルーチン ATPase 染色を施し、タイプ I・II 線維の筋線維直径を測定した。足関節は 10% ホルマリン固定、脱灰後にパラフィン包埋し、その縦断切片を HE 染色、ワンギーソン染色を施して検鏡した。そして、関節炎の進行程度を評価するため、滑液、滑膜、軟骨、軟骨下骨の 4 項目から構成される Histopathological Scale を用い、病理所見のスケール化を行った。

### 【結果】

1) 足部幅 : A 群、AH 群、AC 群は、起炎剤投与 10 日目から徐々に増大し、C 群の約 1.4 倍に達した時点でピークとなった。また、この 3 群の足部幅の推移、程度に有意差はなかつ

た。2) 血清シアル酸値 : 対照群に比べ、A 群、AH 群、AC 群はすべて有意に増加していた。また、A 群、AH 群、AC 群の 3 群で比較すると、AH 群、AC 群は A 群より有意に低値を示した。一方、対照群、H 群、C 群の 3 群間には有意差を認めなかった。3) 平均筋線維直径 : タイプ I・II 線維とも対照群に比べ、A 群、AH 群、AC 群はすべて有意に小さかった。また、A 群、AH 群、AC 群の 3 群で比較すると、タイプ I 線維では、A 群に比べ AH 群、AC 群は有意に大きく、AH 群、AC 群の間には有意差は認められなかった。一方、タイプ II 線維では、A 群に比べ AH 群は有意に大きかったが、A 群と AC 群の間には有意差を認めなかった。4) 足関節組織の病理所見 : A 群、AH 群、AC 群では炎症細胞や線維芽細胞の増殖、滑膜周囲の浮腫、骨・軟骨の破壊像といった病理所見が認められた。Histopathological Scale を比較すると、A 群、AH 群、AC 群のスケール値には個体間でばらつきを認めたが、滑膜、軟骨の項目で AH 群は他の 2 群より有意に高値を示した。

### 【考察】

今回の結果から、AH 群では、足部幅、血清シアル酸値は A 群よりも高値を示すことはなく、タイプ I・II 線維とも平均筋線維直径は A 群より有意に大きかった。したがって、高温刺激による炎症の増悪はなく、廃用性筋萎縮の進行抑制効果も伺えた。このメカニズムについては、我々の先行研究に従うと、42℃ の高温刺激負荷によって筋細胞内の熱ショックタンパク質 72 の発現が起こり、骨格筋のタンパク質合成低下を抑制したのではないかと推測される。しかしながら、AH 群の足関節では、滑膜、軟骨に重度の病理所見が認められ、高温刺激が関節炎の病態進行に悪影響を与える可能性を否定できなかった。そのため、今後は高温刺激の負荷方法を再検討する必要があると考える。

一方、AC 群では、足部幅、血清シアル酸値、Histopathological Scale のすべての指標において炎症、関節炎の病態進行を助長するような傾向は認められず、タイプ I 線維の平均筋線維直径は A 群より有意に大きかった。すなわち、低温刺激は炎症、関節炎の増悪することなく廃用性筋萎縮の進行抑制効果が得られると考えられる。Duchanp C らによれば、小ガモを 4℃ の低温環境で 5 週間飼育すると、熱生産の効率化を図るために様々な酵素の活性化、毛細血管の増加、速筋から遅筋への筋線維タイプ変換が生じ、加えて下腿三頭筋の赤筋部のタイプ I 線維に筋線維肥大効果が認められたと報告している。したがって、今回の AC 群においても上記のような変化が影響しているのではないかと推測され、廃用性筋萎縮に対する低温刺激の有効性を伺わせる。今後は、このメカニズムを明らかにするとともに、温度設定や実施時間、頻度などについても詳細に検討していきたい。