

中林紘二 論文内容の要旨

主 論 文

Effect of continuous passive motion initiated after the onset of arthritis
on inflammation and secondary hyperalgesia in rats

ラット関節炎発症後に実施する持続的他動運動が
炎症や二次性痛覚過敏におよぼす影響

中林紘二, 坂本淳哉, 片岡英樹, 近藤康隆, 濱上陽平,
本田祐一郎, 中野治郎, 沖田 実

Physiological Research (2016, in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員: 沖田 実 教授)

緒 言

最近の先行研究によれば、四肢の一部の不動は慢性痛発生の危険因子になるといわれている。したがって、炎症症状が著しい外傷直後や運動器外科術後などの急性期であっても患部の不動は極力控え、運動を促すようリハビリテーションの治療戦略が必要となる。ただ、実際には痛みなどの影響によって患者自身による患部の運動は困難なことが多く、その代替方法の一つとして機器を用いた持続的他動運動 (continuous passive motion、以下、CPM) がある。しかし、その効果については臨床研究が散見される程度で、十分には検討されていない。そこで、本研究では上記のような臨床場面をラット関節炎モデルを用いてシミュレーションし、関節炎発症後の患部の不動とその過程で実施する CPM が炎症や二次性痛覚過敏におよぼす影響について検討した。

対象と方法

成熟した Wistar 系雄性ラット (n=26) の右膝関節腔内に 3% カオリン・カラゲニン混合液を注射することで関節炎を惹起した。そして、これらのラットを 8 週間通常飼育する対照群 (n=8) と同期間、右後肢をギプス包帯で不動化する実験群に振り分け、さらに、実験群は不動のみの不動群 (n=9) と不動の過程で機器を用いて CPM を実施する CPM 群 (n=9) に振り分けた。なお、不動群と CPM 群の右後肢の不動化はギプス包帯を用いて、股関節・膝関節最大伸展位、足関節最大底屈位にて起炎剤投与後 1 日

目から実施した。次に、CPM 群に対しては起炎剤投与後 2 日目から麻酔下で、機器を用いて角速度 10° /秒で膝関節の屈曲伸展運動を 60 分間（週 6 日）、延べ 8 週間実施した。そして、8 週間の実験期間中は患部の腫脹の評価として膝関節の横径を、痛みの評価として圧痛閾値を測定し、二次性痛覚過敏の評価として足底の痛覚閾値を測定した。実験期間終了後は、採取した第 2-3 ならびに第 4-5 腰髄組織を用いて、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（calcitonin gene-related peptide、以下、CGRP）に対する蛍光免疫染色を実施し、脊髄後角におけるその染色強度を解析した。統計処理には一元配置分散分析を適用し、有意差を認めた場合には Fisher 法により事後検定を行った。なお、有意水準は 5%未満とした。

結 果

膝関節の腫脹は 3 群ともに起炎剤投与後 1 日目に顕著な増加を認め、その後は減少し、その推移には 3 群間で有意差を認めなかった。膝関節の圧痛閾値は 3 群とも起炎剤投与後 1 日目に顕著な低下を認めた。そして、その後の推移をみると、対照群は起炎剤投与後 2 週目以降、投与前と同程度まで回復したが、不動群は回復が遅延し、対照群と比較すると起炎剤投与後 2 週目以降、有意差が認められた。一方、CPM 群は起炎剤投与後 3 週目目までは対照群と同様の回復を示し、不動群と比較すると起炎剤投与後 5 週目まで有意差が認められた。足底の痛覚閾値は 3 群とも起炎剤投与後 1 日目に顕著な低下を認めた。そして、その後の推移をみると、対照群は起炎剤投与後 3 週目以降、投与前と同程度まで回復したが、不動群は回復が遅延し、対照群と比較すると起炎剤投与後 2 週目以降、有意差が認められた。一方、CPM 群は起炎剤投与後 6 週目までは対照群と同様の回復を示し、不動群と比較すると起炎剤投与後 8 週目まで有意差が認められた。そして、脊髄後角における CGRP の染色強度を比較すると、第 4-5 腰髄の脊髄後角浅層において有意差を認め、不動群は対照群より有意に高値を示したが、CPM 群は対照群と有意差を認めなかった。

考 察

本研究の結果、不動群では膝関節の圧痛閾値の低下ならびに足底の二次性痛覚過敏が持続し、それらの回復は遅延していた。したがって、関節炎発症直後からの患部の不動は慢性痛に発展する可能性が高いといえる。一方、CPM 群は不動群に比べ患部の圧痛閾値や足底の二次性痛覚過敏が早期に回復していた。つまり、関節炎発症直後から患部が不動に曝されても、その過程において CPM を実施することで慢性痛の発生を予防できる可能性が示唆された。そして、そのメカニズムには脊髄後角における中枢性感作の抑制が関与していると推察された。以上のことから、外傷直後や運動器外科術後など、安静が必要な時期においても CPM を用いて可能な範囲で患部の運動を促すことは、炎症症状の早期軽減と中枢性感作の抑制に効果があり、慢性痛の発生を予防する有用な治療手段の一つであることが示唆された。