

不活動に伴う筋痛への予防的介入 —不活動前に実施するトレッドミル運動 が与える影響—

平賀慎一郎 (PT)^{1,2)}, 肥田朋子 (PT)¹⁾, 堀紀代美 (PT)²⁾,
中川達貴 (PT)^{1,2)}, 尾崎紀之 (MD)²⁾

¹⁾名古屋学院大学リハビリテーション学部

²⁾金沢大学大学院医薬保健学総合研究科機能解剖学

キーワード:筋痛,トレッドミル運動,予防的介入

緒 言

身体の不活動は筋骨格系障害を含む多くの慢性疾患の発生・増強因子であり,健康状態や生命予後に影響するため世界的に問題視されている¹⁾。特に,高齢者では骨折などの外傷や中枢神経疾患後に臥床期間が長くなることがあり,このような身体の不活動状態は筋痛を惹き起こす²⁾。また筋痛は運動機能を低下させ³⁾,それが身体の不活動を助長させる悪循環を辿り,日常生活動作の制限や生活の質の低下を招く。その身体の不活動に伴う筋痛を緩和する治療法の確立が求められる。筆者らは,神経の発達や生存・分化に関わる神経成長因子(Nerve growth factor: NGF)が身体の不活動に伴う筋痛発生時に増加することを明らかにしてきたが⁴⁾,このような病態における筋痛の有効的な治療法は未だ確立されていない。NGFそのものを標的として治療薬の開発をすると,痛みに対する作用だけでなく,組織損傷の治癒など NGF の生理的な作用まで阻害するため頭痛や感覚異常の副作用も懸念される。そのため,不活動に伴う筋痛の治療法には薬理的副作用のない理学療法役割が重要と考えられる。世界保健機関(World Health Organization: WHO)はウォーキングなどの運動を定期的に行うことを推奨しており⁵⁾,不活動に伴う二次障害への予防的介入の重要性もうかがえる。実際,トレッドミル運動を用いた全身運動が様々な疼痛モデルの痛みを軽減することが報告されている⁶⁾。そこで,我々は不活動前のトレッドミル運動が,不活動後に生じる筋機械痛覚過敏を抑制できるか,さらに不活動モデルの筋機械痛覚過敏に関わる NGF 蛋白質量に影響するかについて,検証することを目的とした。

方 法

1. 不活動モデルラットの作製と実験群

実験には 8 週齢 Wistar 系雄性ラットを用いた。インフルラン麻酔下でラットの両側後肢をアンダーテープで足関節底屈位及び膝関節伸展位に保持し,その上からギプス(プラスランギプス,アルケア株式会社,東京)を巻き,ラット両側下肢の不活動モデルとした。不活動期間は 4 週間とし,循環障害を防ぐためギプスは週 2 回取りかえた。実験は,ギプス固定をせずに通常飼育されたものを Control (CON) 群,ギプス固定されたラットを Inactivity (INA) 群,ギプス固定前に 20 m/min の高強度のトレッドミル運動を行うものを High-Intensity Exercise (HIE) + INA 群,10 m/min の低強度のトレッドミル運動を行うものを Low-Intensity Exercise (LIE) + INA 群とした。

本研究は,金沢大学動物取扱規定に基づき金沢大学の動物実験委員会の承認を得て行われた(承認番号 AP-143273)。

2. トレッドミル運動のプロトコル

トレッドミル運動は,他の疼痛モデルや不活動モデルにおける皮膚の痛みを軽減することが知られている。筋痛の軽減に最適な運動強度を検討するため,HIE + INA 群では無酸素性作業閾値(Aerobic Threshold: AT)付近である 20 m/min, LIE + INA 群では 10 m/min に設定し,1 日あたり 40 分間のトレッドミル運動をギプス固定前に 5 日間実施した。その後,HIE + INA 群と LIE + INA 群は,INA 群と同様に 4 週間ギプス固定された。INA 群は稼働しないトレッドミル装置内に同時間留置した。

3. 疼痛評価

筋性疼痛の評価には,筋機械痛覚閾値を測定することができる 2.6mm 以上の太い径のプロブを装着した Randall-Sellito 装置 (Ugo Basile, Comerio, Italy)を用いた⁷⁾。プロブの先端を腓腹筋にあて,徐々に加圧し,ラットが後肢を引っ込めたときの値を筋機械痛覚閾値とした。不活動前から不活動 28 日目まで週 1 回測定し,筋損傷の誘発や過度な刺激を与えないようカットオフ値を 200 g に設定し,週 1 回評価を行った。

4. Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

実験開始 28 日目において,ラットの腓腹筋を採取して液体窒素で急速凍結させ,ELISA kit (Emax[®] ImmunoAssay System, プロメガ株式会社,東京)を用い,プロトコルに従って NGF 蛋白質量を測定した。

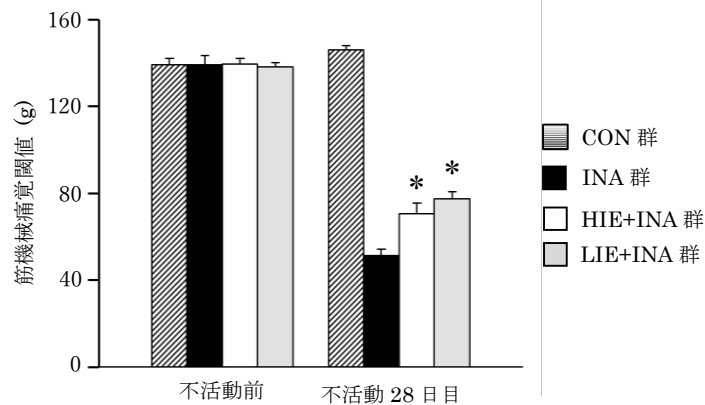


図 1 不活動前に実施するトレッドミル運動が筋痛に与える影響

Randall-Sellito 装置で測定された各群の筋機械痛覚閾値を示す。

不活動 28 日目、CON (通常飼育) 群と比較して INA (ギプス固定) 群では筋機械痛覚閾値が有意に低下したものの、HIE+INA (高強度のトレッドミル運動+ギプス固定) 群及び LIE+INA (低強度のトレッドミル運動+ギプス固定) 群ではその閾値の低下が抑制された。

*: $p < 0.05$ 不活動 28 日目の INA 群との比較。

統計処理

筋機械痛覚閾値の群間比較には繰り返しのある二元配置分散分析法を用い、Tukey 法により多重比較を行った。NGF 蛋白質の比較には Steel-Dwass 法を用いた。すべてのデータは平均値±標準誤差で表し、有意水準は 5%とした。

結 果

不活動前に測定した筋機械痛覚閾値の基準値は、すべての群で有意差を認めなかった。一方、不活動 28 日目では、CON 群と比較して INA 群の筋機械痛覚閾値が有意に低値を示した ($p < 0.05$, 図 1)。不活動前にトレッドミル運動を行なった HIE + INA 群と LIE + INA 群では、CON 群と比較して筋機械痛覚閾値は低値を示したものの、INA 群と比較すると筋機械痛覚閾値は有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

不活動 28 日目の腓腹筋内の NGF 蛋白質量は、INA 群では CON 群と比較して増加しており、HIE + INA 群と LIE + INA 群では INA 群と比較して減少していた。

考 察

不活動前に行ったトレッドミル運動は、不活動後に発生する筋機械痛覚過敏を軽減させた。高強度と低強度のトレッドミル運動では、筋機械痛覚過敏を抑制する効果は同程度であった。この結果より、不活動に陥る前に短期間実施するトレッドミル運動 (40 分/日、5 日間) は運動強度にかかわらず、筋機械痛覚過敏に対して長期的な抑制効果を生み出すことが考えられた。これまでトレッ

ドミル運動を用いた研究では「病態時の痛みを軽減する」という治療的観点からの介入が報告されているが (6), 本研究では「痛みの発生を抑制する」予防的観点からの介入効果を示すことができた。さらに、不活動前に行うトレッドミル運動は、不活動に伴い腓腹筋内で増加する NGF 蛋白質を減少させた。これは不活動前に行うトレッドミル運動が、NGF の増加を抑制することで筋痛に対して抑制的に働くことを示している。

今後は不活動モデルで生じる筋機械痛覚過敏の発生・維持機構の詳細な検討を進めると共に、トレッドミル運動によって変化する分子の解析を行い、不活動後の筋性疼痛に対する運動療法の有効性の確立とメカニズムの解明に繋がりたいと考えている。

文 献

- 1) Handschin C, Spiegelman BM.: The role of exercise and PGC1 α in inflammation and chronic disease. *Nature* 2008; 454. 463-469.
- 2) 平賀慎一郎, 肥田朋子, 他: 関節を不動化したラットの脊髄後根神経節における神経成長因子の変化 - 筋の一次知覚神経における検討 -. 第 50 回日本理学療法学会. O-0625, 2015.
- 3) Graven-Nielsen T, Lund H, et al.: Inhibition of maximal voluntary contraction force by experimental muscle pain. *Muscle Nerve* 2002; 26. 708-712.
- 4) Hiraga S, Koeda T, et al.: NGF increased in skeletal muscle has a role in muscular mechanical hyperalgesia in inactivity model.

International Association for the Study of Pain (IASP), Japan, 2016.

- 5) World Health Organization. Physical activity. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/>. 2016.
- 6) Morimoto A, Winaga H, et al.: Treadmill running and static stretching improve long-lasting hyperalgesia, joint limitation, and muscle atrophy induced by cast immobilization in rats. *Neurosci Lett* 2013; 534. 295-300.
- 7) Takahashi K, Taguchi T, et al.: Influence of surface anesthesia on the pressure pain threshold measured with different-sized probes. *Somatosens Mot Res* 2005; 22. 299-305.