

## 歩行運動は睡眠制限に関連した術後痛の増強を軽減できるか？

### —ラット術後痛モデルを用いた検討—

嶽野花音・田中野乃・山下陽乃琉

本研究では、入眠遅延による睡眠制限を課したラット術後痛モデルに対して歩行運動を負荷し、睡眠制限に伴う術後痛の増強に対する歩行運動の疼痛軽減効果について検討した。その結果、睡眠制限を課した群における患部の痛覚感受性および荷重時痛は術後痛群のそれらより有意に増強しており、入眠遅延による睡眠制限が術後痛を増強させる可能性が示唆された。一方、術後痛を誘発した翌日から歩行運動を負荷した群における患部の痛覚感受性と荷重時痛は睡眠制限群のそれらとの間に有意差を認めず、歩行運動による疼痛軽減効果は明確には認められなかった。以上の結果は、周術期に睡眠の問題を抱える患者に対しては、単に運動療法のみを実施するのではなく、睡眠の問題を軽減するような介入を併用することが必要になることを示唆するものであると考えられる。

#### はじめに

各種外科手術後の理学療法において、しばしば中等度以上の強い術後痛を呈するケースを経験することがある。実際、その発生頻度について検討したシステマティックレビュー・メタアナリシス<sup>1)</sup>では、各種外科術後2週までに Numeric Rating Scale (NRS) で4以上の術後痛を呈する患者の割合は29%~58%であることが示されている。このような強い術後痛は慢性術後疼痛を発症するリスク因子の1つであることが知られており、たとえば、人工股関節全置換術 (total hip arthroplasty; THA) および人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty; TKA) 患者を対象とした先行研究<sup>2)</sup>では、強い術後痛が術後6か月後における慢性術後疼痛発症のリスク因子となることが示されている。

術後痛の強さに影響をおよぼす要因の1つに睡眠があり、睡眠に問題を抱えたケースでは術後痛が増強することが示されている。具体的には、各種外科術後における質問紙票で評価される主観的な睡眠の質の低下と中等度以上の術後痛の関連性を検討した先行研究<sup>3)</sup>では、主観的な睡眠の質が低下した患者群の術後の自覚的疼痛強度は睡眠の質が低下していない群のそれと

比べて有意に高いことが示されている。また、術前の主観的な睡眠の質と回旋筋腱板再建術後の疼痛の関連を調査した Wu ら<sup>4)</sup>の報告によると、主観的な睡眠の質が低い患者群の術後1か月後までの自覚的疼痛強度は主観的な睡眠の質が高い患者群のそれと比べて有意に高いことが示されている。加えて、Hamilton ら<sup>5)</sup>は、TKA 患者を対象として術前から TKA12 か月後までの不眠症状と疼痛強度の推移について調査している。その結果、術前に不眠症状があっても術後に改善した群では TKA12 か月後までに術後痛が軽減するものの、術前から TKA6 週間まで不眠症状が持続していた患者群では TKA12 か月後までの経時的な疼痛の軽減が不良であることが示されている。このように、周術期における睡眠の問題は術後痛の増強を誘発し、慢性術後疼痛発症のリスク因子となることが示されている。そのため、このようなケースに対する効果的な理学療法戦略の確立が求められている。

一方、急性痛に対する理学療法では、傷害部位の治癒を進め、痛みを長引かせないこと、また、安静を最小限にとどめて身体活動を維持することが介入のポイントとされている<sup>6)</sup>。そのため、対象患者における医学的管理が許容する範囲で積極的な運動療法を実施することが重要となる。

この点に関連して、Yamaguchi ら<sup>7)</sup>は、自然気胸に対して胸腔鏡下手術が適用された患者を歩行運動と有酸素運動を中心とした運動療法を実施する群と運動療法を実施しない対照群に振り分け、術後の疼痛強度の推移を検討している。その結果、有酸素運動を実施した群の術後の自覚的疼痛強度の改善は対照群のそれと比べて有意に良好であったことを報告している。このように、術後理学療法における有酸素運動の実施は術後痛の軽減に有効と思われるが、前述したような睡眠の問題を抱える患者の術後痛に対しても有効か否かは明らかではない。そこで、本研究では入眠遅延による睡眠制限を課したラット術後痛モデルに対して歩行運動を負荷し、術後痛の軽減効果について検討した。

## 材料と方法

### 1. 実験動物

実験動物には6週齢のWistar系雄性ラット24匹を用い、これらを①後述する方法にて右足底に術後痛を誘発した後、7日間通常飼育する術後痛群(n=4)、②後述する方法にて睡眠制限を課す過程で術後痛を誘発する睡眠制限群(n=6)、③同様に睡眠制限を課す過程で術後痛を誘発し、その後、7日間歩行運動を負荷する運動群(n=7)、④無処置の対照群(n=7)に振り分けた(図1)。本研究は長崎大学動物実験委員会にて承認を受けた後、同委員会が定める動物実験指針に準じ、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科バイオメディカルモデル動物研究センターにおいて実施した(承認番号:2505302043-2)。

### 2. 術後痛モデルの作製方法

術後痛を誘発する群のラットに対しては、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, 酒石酸ブドルファノール2.5 mg/kg)を腹腔内へ投与して麻酔した後、右足底面の踵骨隆起から0.5 cm 足趾側の部位から足趾に向かって1 cm にわたり皮膚を切開した。続いて、筋膜を縦に約1 cm 切開した後、足底の筋群を鉗子で持ち上げ足底の長軸方向と平行に切開した後、圧迫して止血し、切開部を縫合した。縫合後の術創部にはポピドンヨードを塗布し、術創部の感

染を予防した。

### 3. 睡眠制限モデルの作製方法

先行研究<sup>8)</sup>の報告に準じて以下に述べる方法にて睡眠制限を誘発した。具体的には、幅80 cm, 奥行47 cm, 高さ46 cm のプラスチック容器内に直径4 cm, 高さ8 cm の円筒形のプラットフォームを10 cm 間隔に配置した。そして、プラットフォーム上面より1 cm 低い位置まで22°Cの水を満たした後、プラットフォーム上にラットを3時間静置し、睡眠制限を課した。なお、この実験操作はラットの入眠時間に合わせて午前8時30分~11時30分の間実施した。なお、先行研究ではこの方法で入眠を阻害するとREM睡眠の減少やそれに伴う空間記憶能力の低下などが誘発されることが報告されている。<sup>9-11)</sup>

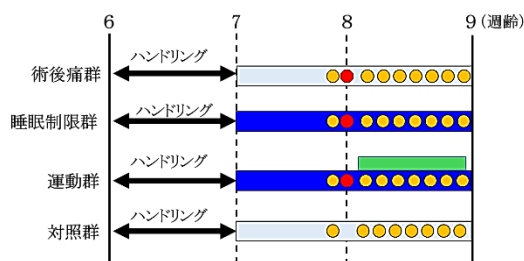


図1 本研究の実験プロトコル

●: 術後痛誘発の処置, ●: 行動学的評価  
■: 通常飼育, ■: 睡眠制限, ■: 歩行運動

### 4. 歩行運動の実施方法

ヒトにおける普通歩行時の酸素摂取量は最大酸素摂取量の32.8%であることが知られている<sup>12)</sup>。また、Bedford ら<sup>13)</sup>は、ラットにトレッドミル運動を負荷した際の歩行速度と酸素摂取量の関係について検討しており、10 m/min の条件では最大酸素摂取量の29.8%、15 m/min の条件では46.7%、20 m/min の条件では63.8%であったと報告している。本研究ではヒトの普通歩行をシミュレーションするため、前述の報告を参考に10 m/min の歩行速度を採用した。そして、運動群に対しては、前述した方法で術後痛を誘発した翌日から7日間、小動物用トレッドミル装置(シナノ製作所、日本)を用いて、10 m/min, 傾斜0°, 1日60分の条件にて歩行運動を負荷した。なお、運動は各日の行動学的評価の終了後に実施し、

小動物用トレッドミル装置内に入ることによるストレスが痛みにおよぼす影響を考慮し、術後痛群および睡眠制限群、対照群は電源を入れていない装置内に同条件で静置した。

## 5. 活動量の測定方法

前述の方法による睡眠制限がラットの睡眠におよぼす影響について確認するために、以下の方法にて活動量を測定した。すなわち、通常飼育および睡眠制限を課すラットのうち、各 3 匹ずつを対象とし、そのラットの頸部皮下に 3 軸加速度計センサーを内蔵したデバイス(nanotag<sup>®</sup>, キッセイコムテック株式会社)を埋め込み、24 時間の活動量を測定した。そして、nanotag<sup>®</sup>内で合成される 3 軸合成波(サンプリング周波数 25Hz)において、12 秒間内に推奨される閾値を下から上へ横切った回数をカウントし、その回数を活動量の指標とした。測定時間はラットの概日リズムに合わせて、19 時から測定を開始し、24 時間測定し、活動状況から睡眠の状況を推定した。

## 6. 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、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。また、これらの評価は、術後痛誘発前日および誘発後 7 日間実施した。

### 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、足底の機械的刺激に対する痛覚閾値を 4g の von Frey Filament(以下、VFF;North Coast Medical 社)を用いて評価した。覚醒下のラットを自作の亚克力製評価装置内に静置した後、足底を 10 回刺激した際の痛み関連行動(刺激時における刺激側後肢の逃避反応やなき声、非刺激側後肢をばたつかせる動きなど)の出現回数を計数し、これをデータとして採用した。

### 2) 荷重時痛の評価

各ラットの荷重時痛を評価するため、インキャパンタンステスト装置(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。次に、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 7 回行い、算出した各百分率の平均値を各個体のデータとして採用した。

## 7. 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。本研究における痛みの行動学的評価においては、同一個体における反復測定データを扱うことから、はじめに時間要因に対する球面性の成否を Mauchly の検定により評価した。その結果、球面性が担保されなかったため、反復測定分散分析の前提が満たされないと判断し、個体差を適切に扱うことが可能な線形混合効果モデル(linear mixed-effects model)を主解析として採用した。線形混合効果モデルでは、群と時間(測定日)を固定効果として、個体をランダム効果として組み込み、群間差および群×時間の交互作用を評価した。なお、事後解析には Kenward-Roger 法を用いて自由度を調整した推定平均値の比較を行った。各時間点における群間比較も同様に推定平均値に基づいて実施し、いずれの検定とも有意水準は 5%未満とした。

## 結果

### 1. 活動量

通常飼育したラットでは断続的睡眠期に入ると、活動期と比べて活動量が減少する傾向が認められた。一方、睡眠制限を課したラットでは断続的睡眠期に入ると一旦活動量は減少するものの、その後、活動期に近いレベルで活動量が推移していた。(次頁図 2)

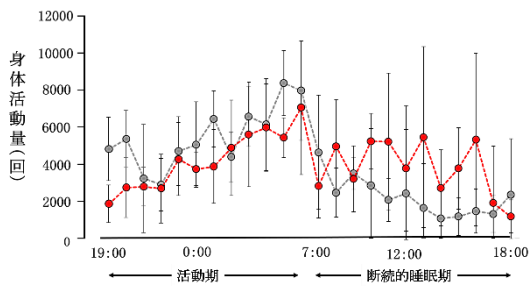


図2 睡眠制限による活動量の変化

灰色:通常飼育, 赤:睡眠制限

## 2. 痛覚感受性

術後痛誘発前の逃避反応の出現回数について、4群間に有意差を認めなかった。次に、術後1日目において、術後痛群および睡眠制限群、運動群の逃避反応の出現回数は、対照群のそれと比べて有意に高値を示し、この3群間に有意差を認めなかった。そして、2日目以降の推移をみると、睡眠制限群の逃避反応の出現回数は術後4日目および6日目において術後痛群のそれと比べて有意に高値を示した。また、運動群の逃避反応の出現回数は術後6日目および7日目に術後痛群のそれと比べて有意に高値を示した。なお、運動群の逃避反応の出現回数は睡眠制限群のそれとの間に有意差を認めなかった。加えて、術後1日目以降の推移を見ると、術後痛

群、睡眠制限群、運動群の3群は同様の傾きを示しており、この3群の回復の程度に差がないことが伺えた(図3a)

## 3. 荷重時痛

術後痛誘発前の荷重時痛について、4群間に有意差を認めなかった。次に、術後1日目において、術後痛群および睡眠制限群、運動群の患肢荷重率は、対照群のそれと比べて有意に低値を示し、この3群間を比べると、睡眠制限群および運動群は術後痛と比べて有意に低値を示した。そして、2日目以降の推移をみると、睡眠制限群および運動群の患肢荷重率は、術後痛群のそれと比べて有意に低値を示した。一方、運動群と睡眠制限群の間に有意差を認めなかった。なお、術後1日目以降の推移を見ると、術後痛群および睡眠制限群、運動群の3群は同様の傾きを示しており、この3群間の回復の程度に差がないことが伺えた(図3b)。

## 考察

周術期における不眠症状をはじめとした睡眠の問題は術後痛を増強させ、慢性術後疼痛発症のリスクを高めることが知られている。本研究では、そのようなケースに対する効果的な理学療法戦

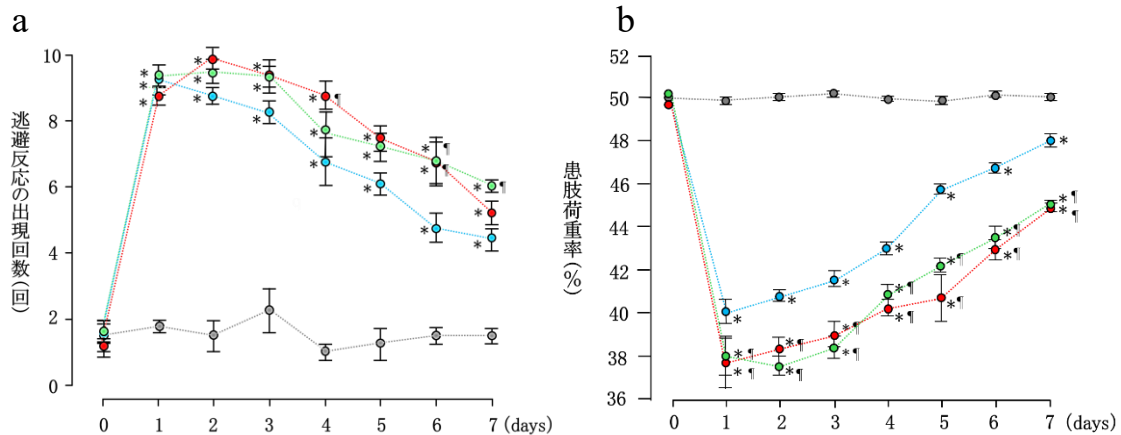


図3 患部の痛覚感受性および荷重時痛の変化

a: 患部の痛覚感受性, b: 荷重時痛

灰色:対照群, 青:術後痛群, 赤:睡眠制限群, 緑:運動群

\*:対照群との有意差. †:術後痛群との有意差,  $p < 0.05$ . 平均 ± 標準偏差

略を確立するための基礎的知見を得るために、入眠遅延による睡眠制限を課したラット術後痛モデルに対して歩行運動を負荷し、術後痛の軽減効果について行動学的評価から検討した。

本研究で採用した修正マルチプラットフォーム法は睡眠障害を動物モデルに誘発するための方法の1つとして知られており、本法を用いて短時間の睡眠制限を反復的に負荷するとREM睡眠の減少や空間記憶障害が誘発されることが先行研究で示されている<sup>8-11)</sup>。つまり、軽度の睡眠の問題を誘発するための手法といえる。本研究において睡眠制限を課したラットにおける断続的睡眠期の活動量は通常飼育したラットのそれより増加している傾向が認められた。今回は各飼育条件において3匹ずつから得られた結果ではあるものの、断続的睡眠期における活動量の増加は実験操作により睡眠に問題が生じていた可能性を示唆しているのではないかと考えられる。

次に、睡眠制限が術後痛におよぼす影響について、術後痛誘発前における睡眠制限群の患部の痛覚感受性および荷重時痛は術後痛群のそれらとの間に有意差を認めなかったが、術後1日目以降の推移をみると、患部の痛覚感受性は術後痛群と比べて高い傾向にあり、また、荷重時痛は術後痛群よりも術後1日目から実験終了時まで有意に増強していた。これらの結果より、本研究における睡眠制限は正常状態における痛覚感受性の亢進は惹起せず、足底の軟部組織の切開とそれに続く炎症反応といった侵害刺激入力に対する反応性を増幅した可能性を示唆していると考えられる。一方、睡眠制限群における患部の痛覚感受性および荷重時痛の時間経過に伴う改善の傾向は術後痛群のそれらと同様であった。つまり、本研究における睡眠制限は術後痛を増強させても、術後の時間依存的な回復過程そのものは大きく変化させなかった可能性を示している。本研究で採用した足底の軟部組織を切開することで作成する術後痛モデルでは、切開後に生じる痛覚閾値の低下は末梢組織の損傷およびその後持続する炎症反応に起因し、時間経過とともに収束することが知られている<sup>14)</sup>。一方、入眠遅延や断眠、中途覚醒といった睡眠の問題は末梢組織における炎症性細胞および炎症性サイトカインの増加ならびに二次侵害受

容ニューロンの興奮性増大や下行性疼痛抑制系の機能低下を引き起こし、侵害刺激に対する反応性が増強される可能性が報告されている<sup>15)</sup>。これらの知見を踏まえると、本研究の睡眠制限は疼痛を新たに生じさせる要因というよりも、侵害刺激に対する中枢性の感受性を高める修飾因子として作用したのではないかと考えられる。ただし、本研究では術創部の組織学的評価や炎症マーカーの測定を行っていないため、今後はこれらの点について検討を進める必要がある。

次に、睡眠制限によって増強された術後痛に対する歩行運動の効果について、運動群の患部の痛覚感受性および荷重時痛は実験期間を通じて睡眠制限群のそれらと同様の推移を示した。また、回復の推移についても両群で大差は認められなかった。つまり、本研究で採用した歩行運動の条件では、睡眠制限によって増強した術後痛に対する軽減効果は明確には認められなかった。この結果に関して、いくつかの理由が考えられる。まず、睡眠制限が運動による疼痛軽減効果を阻害した可能性が考えられる。一般に、歩行運動をはじめとした有酸素運動は下行性疼痛抑制系の賦活化や内因性オピオイド系の活性化を介して疼痛軽減効果を示すことが知られている。しかし、前述したように入眠遅延や断眠は下行性疼痛抑制系の機能低下や中枢感作を惹起することで侵害刺激に対する反応性を増強することが報告されている。そのため、このような状況下では、有酸素運動によって誘発される疼痛軽減のメカニズムが十分に機能せず、結果として睡眠制限によって増強した術後痛が軽減されなかった可能性が考えられる。また、本研究で採用した歩行運動の条件そのものが影響している可能性が考えられる。動物モデルを用いた先行研究では、有酸素運動による疼痛軽減効果は運動強度・実施期間などに依存することが報告されている<sup>16, 17)</sup>。本研究では、睡眠制限といった術後痛を増強する因子が存在する条件下で歩行運動を負荷しており、このような状況下において疼痛軽減効果を得るためには、より高強度あるいはより長時間の歩行運動を負荷する必要があった可能性がある。ただし、本研究では睡眠制限が課されない状況下で術後痛が誘発されたラットに対して歩行運動を負荷できていない。つまり、本研究で

採用した歩行運動の条件が術後痛の軽減に有効であるか否かについては明らかでない。そのため、今後は術後痛に対する疼痛軽減効果を明らかにしたうえで、睡眠制限により増強した術後痛に対する効果を検討する必要がある。ただし、本研究の結果から少なくとも、睡眠制限という条件下では、歩行運動単独で増強した術後痛を軽減することは容易ではない可能性が考えられる。加えて、本研究で採用した術後痛モデルに対する歩行運動の特性そのものが影響した可能性も考えられる。本モデルにおいて生じる痛覚過敏は、足底切開による末梢組織の損傷および創部周囲の炎症・創傷治癒反応と関連して生じることが知られている<sup>18)</sup>。そして、歩行運動は疼痛の主たる発生源である足底の切開部へ荷重や機械的刺激を必然的に加えることになる。前述したように、睡眠制限下では侵害刺激に対する反応性が増幅されるため、歩行運動は疼痛軽減に作用する可能性がある一方で、同時に追加的な侵害入力としても作用し、両者が相殺された結果、行動学的評価の結果に違いが顕在化しなかった可能性が考えられる。ただ、本研究の結果は歩行運動そのものが無効であることを示すものではなく、睡眠制限下では運動介入の処方条件などをより慎重に検討する必要があることを示唆するものと考えられる。

本研究ではいくつかの限界が挙げられる。まず、本研究で採用した睡眠制限の影響を正確に評価できていないことが挙げられる。睡眠の評価については、脳波や筋電図を用いた評価がゴールドスタンダードとされているが、本研究では限られたサンプル数における活動量の評価結果からしか睡眠制限の影響を推測できていない。今回、睡眠制限を課した群においては行動学的評価の結果から術後痛が増強していたことが推察されるが、どの程度の睡眠の問題が誘発され、今回の結果に至ったかは明らかではない。次に、前述したように、睡眠制限を課さない状況下で誘発された術後痛に対する歩行運動の疼痛軽減効果を検討できていないため、歩行運動の条件が適切であったか否か明らかではない。第3に、睡眠制限によって引き起こされた術後痛の増強の機序について検討できていないことが挙げられる。この点についても前述したように、患部の

炎症反応ならびに脊髄後角における二次侵害受容ニューロンの興奮性、下行性疼痛抑制系の評価が必要である。今後はこれらの点について検討を進めることで基礎的なデータを構築していく必要がある。

## 結論

入眠遅延による睡眠制限下で術後痛を誘発すると術後痛が増強すること、また、その状況下で歩行運動を負荷しても疼痛軽減効果は得られない可能性が示唆された。本研究の結果は、周術期に睡眠の問題を抱えるケースに対しては、単に運動療法のみを実施するのではなく、睡眠の問題を軽減するような介入を併用する必要があることを示唆するものであると考えられる。

## 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) Park R, Mohiuddin M, et al.: Prevalence of postoperative pain after hospital discharge: systematic review and meta-analysis. *PAIN Rep.* 2023; 8: e1075.
- 2) Paredes AC, Costa P, et al.: Presurgical anxiety and acute postsurgical pain predict worse chronic pain profiles after total knee/hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2025; 145: 118.
- 3) Niklasson A, Finan PH, et al.: The relationship between preoperative sleep disturbance and acute postoperative pain control: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2025; 79: 102014.
- 4) Wu H, Su W, et al.: Correlation between preoperative sleep disturbance and postoperative pain in patients with rotator cuff tear. *Front Integr Neurosci.* 2022; 16: 942513.
- 5) Hamilton KR, Hughes AJ, et al.:

- Perioperative insomnia trajectories and functional outcomes after total knee arthroplasty. *Pain*. 2023; 164: 2769-2779.
- 6) 松原貴子: 痛みのリハビリテーション, 痛みの集学的診療: 痛みの教育コアカリキュラム. 日本疼痛学会痛みの教育コアカリキュラム編集委員会(編), 真興交易(株)医書出版部, 東京, 2016, pp158-159.
  - 7) Yamaguchi G, Kobayashi T, et al.: Effectiveness of rehabilitation for postoperative pain after surgery for spontaneous pneumothorax in young adults. *Ann Palliat Med*. 2022; 11: 1191-1196.
  - 8) Mahmoudi J, Ahmadian N, et al.: A Protocol for Conventional Sleep Deprivation Methods in Rats. *J. Exp. Clin. Neurosci*. 2017; 4: 1-4.
  - 9) Machado RB, Hipólido DC, et al.: Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Res*. 2004; 1004:45-51.
  - 10) Ishikawa H, Yamada K, et al.: Sleep deprivation impairs spontaneous object-place but not novel-object recognition in rats. *Neurosci Lett*. 2014; 580:114-118.
  - 11) Karabulut S, Altuntaş A, et al.: Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice. *Behav Brain Res*. 2019; 361:7-13.
  - 12) 厚生労働省: 個人の健康づくりのための身体活動基準, 健康づくりの為の身体活動基準 2013. 2013; 5:5-12.
  - 13) Bedford TG, Tipton CM, et al.: Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979; 47: 1278-1283.
  - 14) Kumar R, Gupta S, et al.: Diverse characters of Brennan's paw incision model regarding certain parameters in the rat. *Korean J Pain*. 2019; 32: 168-177.
  - 15) Kourbanova K, Alexandre C, et al.: Effect of sleep loss on pain-New conceptual and mechanistic avenues. *Front Neurosci*. 2022; 16: 1009902.
  - 16) Tsai KL, Huang PC, et al.: Incline treadmill exercise suppresses pain hypersensitivity associated with the modulation of pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokine in rats with peripheral nerve injury. *Neurosci Lett*. 2017; 643: 27-31.
  - 17) Sluka KA, O'Donnell JM, et al.: Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *J Appl Physiol* (1985). 2013; 114: 725-733.
  - 18) Goto T, Sapio MR, et al.: Longitudinal peripheral tissue RNA-Seq transcriptomic profiling, hyperalgesia, and wound healing in the rat plantar surgical incision model. *FASEB J*. 2021; 35: e21852.
- (指導教員:坂本 淳哉)