

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： 変形性膝関節症の疼痛における関節周囲由来の疼痛に着目した新規保存療法の有効性に対する基礎的・臨床的エビデンスの構築
2. 研究開発代表者： 宗田 大、東京医科歯科大学医歯学総合研究科運動器外科学
3. 研究開発の成果

本研究は、従来の保存加療で十分な疼痛制御が得られなかった変形性膝関節症(膝OA)患者に対するより効果的な保存加療法(疼痛抑制法)の確立を最終目標として、膝OA患者における関節周囲の圧痛点分布の調査と圧痛点ストレッチによる疼痛軽減効果を臨床的、基礎的の両面から検討することを目的としている。

臨床的エビデンスの構築に関して、平成27年度から以下の2種類の多施設無作為前向き試験を開始した。1種類目は、通院型保存加療として、(1-1)医師主導の圧痛点ストレッチと(1-2)固有受容性神経筋促通法(PNF: Proprioceptive Neuromuscular Facilitation)を用いた従来の保存療法の比較を行っている。2種類目は、自宅療養型保存加療として、(2-1)医師の指導の後自宅にて患者の自主的圧痛点ストレッチ、(2-2)自宅にてインドメタシンクリーム塗布をおこなう従来の保存療法の比較を行っている。平成28年5月13日までに自宅療養型保存加療111症例、通院型保存加療31症例の患者のエントリーを行った。また、自宅療養型保存加療で3ヶ月間の追跡調査を終えた70症例(自主的圧痛点ストレッチ33症例、インドメタシンの塗布37症例)に対して、解析を開始している。3ヶ月後の症例のフォローアップ率は、63%(自主的圧痛点ストレッチ65%、インドメタシンの塗布60%)であった。また、3ヶ月後におけるVAS(Visual Analogue Scale)の改善率(VAS改善量/介入前のVAS%)は、自主的圧痛点ストレッチ群25.4%、インドメタシンの塗布群21.9%であった。今後、症例数の増加と、項目別の改善量の詳細な比較を行っていく予定である。

基礎的エビデンスの構築に関して、関節内疼痛及び関節周囲組織に生じる疼痛の発症機序の学術基盤の確立を試みている。当該年度においては、ラットを用いた膝周囲組織由来疼痛の検出のためのMIA(モノヨード酢酸)関節内注射による関節炎症誘導性の膝OAモデルの構築と、その系を用いた行動解析による痛みの程度の半定量法の確立、さらに関連する脊椎後根神経節(DRG)の感覚神経線維における発痛物質(CGRP: Calcitonin gene related protein)の組織学的解析を試みた。MIA関節内注射による膝OAならびに関節疼痛の誘導モデルに関して、MIAの濃度の違いによる滑膜炎と関節軟骨の退行変性の進行の時間経過の詳細な組織学的解析の結果、0.2mg/膝投与群においては、投与後5日まで滑膜及び膝蓋下脂肪体における炎症反応の亢進が確認され、その後消退が観察される急性炎症モデルの確立を行った。これに対して1mg/膝投与群では、観察期間14日の間、継続して滑膜及び膝蓋下脂肪体における炎症反応の亢進が確認される慢性炎症モデルの確立を行った。関節炎症に伴う膝疼痛の重症度の定量化を目的に、Incapacitance Testを行ったところ、0.2mg/膝投与膝においてラットにおいて、投与後8週間目まで、荷重の低減が観察された。MIA及び逆行性の神経トレーサー(Fluoro-Gold)を用いた組織学的解析(CGRP免疫染色)から、関節内より投射する感覚神経は主に第4腰椎(L4)のDRGに投射しており、鷲足周囲より投射する神経線維と異なることを示唆する結果を得た。

4. その他

特になし