

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 慢性の痛み解明研究事業
(英語) Research Project on Elucidation of Chronic Pain

研究開発課題名：

(日本語) 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

(英語) Management of chronic anterior knee pain in patients suffering from osteoarthritis: verification of the effects of trigger point/pain-inducing stretching on anterior knee pain relief.

研究開発担当者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、教授、宗田大

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Professor, Takeshi Muneta

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究開発課題名：

(日本語) 変形性膝関節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臨床的エビデンスの構築のための多施設(3施設)無作為前向き研究体制の構築と臨床データの評価

(英語) Verification of the effects of trigger point/pain-inducing stretching on anterior knee pain relief. Phase I, three-center study in Tokyo area.

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、教授、宗田大

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Professor, Takeshi Muneta

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、講師、古賀英之

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Associate Professor, Hideyuki Koga

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、軟骨再生学、准教授、辻邦和

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Cartilage Regeneration, Associate Professor, Kunikazu Tsuji

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、軟骨再生学、講師、渡邊敏文

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Reconstruction, Associate Professor, Toshifumi Watanabe

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、再生医療研究センター、教授、関矢一郎

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Center for Stem cell and Regenerative Medicine,
Professor, Ichiro Sekiya

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、再生医療研究センター、助教、小田邊浩二

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Center for Stem cell and Regenerative Medicine,
Assistant Professor, Koji Otabe

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、助教、宮武和正

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Assistant Professor, Kazumasa
Miyatake

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、特任助教、宇土美於

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Adjunct Assistant Professor, Mio
Udo

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) お茶の水整形外科、院長、銅冶英雄

(英語) Ochyanomizu Orthopedics, Director, Hideo Doya

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 高島平2丁目整形外科、理事、川上順子

(英語) Takashimadaira 2chome Orthopedics, Director, Yoriko Kawakami

分担研究開発課題名：

(日本語) 変形性膝関節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臨床的エビデンスの構築のための9大学、施設合同の無作為前向き研究体制の構築

(英語) Verification of the effects of trigger point/pain-inducing stretching on anterior knee pain relief. Phase II, multi-center study in Japan.

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、教授、宗田大

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Professor, Takeshi Muneta

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、講師、古賀英之

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Associate Professor, Hideyuki Koga

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、軟骨再生学、准教授、辻邦和

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Cartilage Regeneration, Associate Professor, Kunikazu Tsuji

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、軟骨再生学、講師、渡邊敏文

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Reconstruction, Associate Professor, Toshifumi Watanabe

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、再生医療研究センター、教授、関矢一郎

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Center for Stem cell and Regenerative Medicine, Professor, Ichiro Sekiya

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、再生医療研究センター、助教、小田邊浩二

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Center for Stem cell and Regenerative Medicine, Assistant Professor, Koji Otabe

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、助教、宮武和正

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Assistant Professor, Kazumasa Miyatake

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、特任助教、宇土美於

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Adjunct Assistant Professor, Mio Udo

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) お茶の水整形外科、院長、銅冶英雄

(英語) Ochyanomizu Orthopedics, Director, Hideo Doya

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 高島平2丁目整形外科、理事、川上順子

(英語) Takashimadaira 2chome Orthopedics, Director, Yoriko Kawakami

分担研究開発課題名：

(日本語) 変形性関節症の進行に伴う膝周囲組織疼痛の発症の組織学的解析

(英語) Histological assessment of the establishment of anterior knee pain in rat osteoarthritis model induced by Sodium iodoacetate (MIA).

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、教授、宗田大

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Professor, Takeshi Muneta

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、講師、古賀英之

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Associate Professor, Hideyuki Koga

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、軟骨再生学、准教授、辻邦和

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Department of Cartilage Regeneration, Associate Professor, Kunikazu Tsuji

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、軟骨再生学、講師、渡邊敏文

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Reconstruction, Associate Professor, Toshifumi Watanabe

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、再生医療研究センター、教授、関矢一郎

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Center for Stem cell and Regenerative Medicine,
Professor, Ichiro Sekiya

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、再生医療研究センター、助教、小田邊浩二

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Center for Stem cell and Regenerative Medicine,
Assistant Professor, Koji Otabe

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、助教、宮武和正

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Assistant Professor, Kazumasa
Miyatake

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 東京医科歯科大学、医歯学総合研究科、運動器外科学、特任助教、宇土美於

(英語) Tokyo Medical and Dental University, Graduate School of Medical and Dental Sciences,
Department of Joint Surgery and Sports Medicine, Adjunct Assistant Professor, Mio
Udo

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) お茶の水整形外科、院長、銅冶英雄

(英語) Ochyanomizu Orthopedics, Director, Hideo Doya

研究開発分担者所属 役職 氏名：

(日本語) 高島平2丁目整形外科、理事、川上順子

(英語) Takashimadaira 2chome Orthopedics, Director, Yoriko Kawakami

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

（和文）

本研究は、従来軽視されてきた関節周囲組織痛と発症機序の解析、膝疼痛発症の学問体系化（基礎的エビデンスの構築）、それに基づく安価で実践的、効果的な新規保存加療法の確立（臨床的エビデンスの構築）を目的としている（研究代表者；宗田大）。

本研究における臨床的エビデンスの構築では、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の検証を行うことを目的として、平成27年度から2種類の多施設無作為前向き試験を実施している。具体的には、自宅療養ベースの保存加療として、通常の保存療法に加えて患者本人が自主的に圧痛点ストレッチを施行した場合の疼痛緩和効果の検証、及び、通院ベースの保存加療として、通常の保存加療に加えて医師主導の圧痛点ストレッチを行なった場合の比較を行なっている。3年の研究期間内に2種類の研究それぞれコントロールを含めた200症例の検討を行い、平成29年度には、蓄積データの統計学的解析の検証と総括を行うことを計画している。その結果を踏まえて、圧痛点ストレッチの疼痛抑制効果の有効性を証明し膝OAの新規保存加療として確立させる。

臨床的エビデンスの構築に関して、H29年4月現在、自宅療養型（東京医科歯科大学、御茶ノ水整形外科）研究140症例のエントリーを行った。通院型（東京医科歯科大学、高島平2丁目整形外科）研究に対するエントリーは、現在集計中である。140症例の自宅療養型保存加療にエントリーされた患者の内、3ヶ月のフォローアップ期間が終了した方において、介入試験の効果検証を行ったところ、従来の保存加療群よりも、圧痛点ストレッチ群のほうがより強い疼痛改善効果を示唆する結果を得た。

この結果に基づいて、平成28年度調整費を用いて、日本全国規模、9大学、施設における多施設前向き研究体制の構築を行った。

現在の痛みの評価方法は、NRS (Numerical Rating Scale) 等の主観的な手法を用いられることが多い。圧痛点ストレッチによる膝疼痛改善効果をより客観的に評価する方法を確立するために、fMRI を用いて一次体性感覚野の血流量を定量的に解析する手法の確立を試みている。予備的検討においては、圧痛点ストレッチによって惹起される膝の疼痛のレベル（被検者の自覚的評価、NRS）と、一次体性感覚野における血流量の変化との間に正の相関が観察された。現在被検者数を増やして再現性の検討中である

関節周囲組織の疼痛の発症機序の学術基盤の確立を第2の目的として、膝OAモデルラットの膝周囲組織由来疼痛の検出のための行動解析と関連する脊椎後根神経節 (DRG)、脊髄後角 (DH) の感覚神経線維の器質的変化の組織学的解析を試みている。具体的には、MIA (モノヨード酢酸) の関節内投与による関節軟骨変性と膝疼痛誘導ラットモデルにおける、逆行性神経トレーサーによる関節内、関節周囲組織疼痛の DRG 並びに DH への投射領域の同定を試み、関節内に存在する感覚神経は L3~L5 (主に L4) 領域に投射していることを明らかとした。さらに膝蓋下脂肪体の炎症に伴う線維化の過程が、膝疼痛の慢性化に関与していることを示唆する結果を得た。

(英文)

Maintenance of healthy life expectancy is an important issue in modern developed countries. Recent epidemiological analysis indicated that radiographic evidence of knee osteoarthritis (knee OA) was observed in more than 25 million Japanese people aged 40 and older, and almost one third of them have considerable chronic anterior knee pain in their daily lives. Since severe pain greatly reduces patient's activity of daily living (ADL), it is quite important to establish the effective clinical protocols for pain relief. Total knee arthroplasty (TKA) is performed if patients have uncontrollable knee pain and/or if alignment of the knee joint is severely deviated. Recent statistics reported that almost eighty thousand of TKAs are performed a year in Japan. Severity of knee pain greatly reduced in most patients after surgery, however, it is considered that protracted pain after surgery is still remained in about 10% of them. Anterior cruciate ligament (ACL) rupture is one of the most common knee injury during sports activities. Recent progress in surgical techniques for the ACL reconstruction surgery (ACL-R) made it primary choice for competitive athletes. It is quite important to control protractive pain after ACL-R since it may greatly affect the rehabilitation programs and postoperative athletic performance levels in patients.

We have found that some knee OA patients have several trigger points in periarticular tissues, and pain-inducing stretching of those points effectively alleviate knee joint pain although efficacy was varied between the patients.

Based on these results, we planned to examine the curative effect of trigger points/ pain inducing stretching on patients suffering from anterior knee pain. For this purpose, we have started multicenter prospective studies (Phase I; three-center study, Phase II; multicenter (9 universities and hospitals) study). In this study, patients who agreed to participate were randomly divided into two groups, one was treated with the conventional conservative therapy as a control and the other was subjected to trigger points/ pain inducing stretching in addition to the conventional conservative therapy for three months. Preliminary results suggest that trigger points/ pain inducing stretching further alleviate anterior knee pain if compared to the conventional conservative therapy.

Currently, evaluation of the severity of pain is totally dependent on the subjective scoring system such as Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale. These may be greatly affected by the emotional behavior and personality of each patient. In this study, we also aimed to develop much objective and quantitative analytical methods for pain, which is based on the amounts of signals from resting state functional magnetic resonance imaging (fMRI). Preliminary fMRI evaluation indicated that blood flow level in primary somatosensory area was closely correlated with the severity of knee pain felt by the subjects.

To understand the mechanisms how anterior knee pain (chronic pain) occurs, we established inflammation induced joint pain model in rats. In this model, monosodium-iodo-acetate (MIA) was

injected intra-articularly in rats. We have established two experimental conditions, one is acute inflammation-withdrawal model and the other is acute inflammation-chronic inflammation model. Histological and immunohistochemical evaluations indicated that sensory nerves inside the knee joints were projected into L3 to L5 dorsal root ganglions (DRG). We also showed that numbers of calcitonin gene-related protein (CGRP)-positive sensory nerves are increased in infra-patella fat pad (IPFP) after MIA injection in the acute inflammation-chronic inflammation model. Newly developed CGRP-positive sensory nerves were located mostly in the fibrotic regions of IPFP. These suggest that tissue fibrosis after acute inflammation may involve in the establishment of chronic pain.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Udo M, Muneta T, Tsuji K, Ozeki N, Nakagawa Y, Ohara T, Saito R, Yanagisawa K, Koga H, Sekiya I. Monoiodoacetic acid induces arthritis and synovitis in rats in a dose- and time-dependent manner: proposed model-specific scoring systems. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Jul;24(7):1284-91.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 低用量モノヨード酢酸を用いたラット膝関節炎疼痛モデルにおける疼痛行動評価及び組織学的検討（口頭発表）

星野傑、辻邦和、大関信武、宇土美於、関矢一郎、宗田大

福岡国際会議場、第 31 回 日本整形外科基礎学術集会 2016 年 10 月 13 日～14 日

2. モノヨード酢酸によるラット関節炎モデルにおいて炎症期の滑膜幹細胞投与の軟骨変性および疼痛に対する効果の検討（口頭発表）

宇土美於、辻邦和、大関信武、星野傑、関矢一郎、宗田大

御茶ノ水ソラシティーカンファレンスセンター、第 9 回 日本運動器疼痛学会 2016 年 11 月 26 日～27 日

3. 低用量および高用量モノヨード酢酸を用いたラット膝関節炎疼痛モデルにおける疼痛行動評価及び組織学的検討（口頭発表）

星野傑、辻邦和、大関信武、宇土美於、関矢一郎、宗田大

御茶ノ水ソラシティーカンファレンスセンター、第 9 回 日本運動器疼痛学会 2016 年 11 月 26 日～27 日

4. 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（口頭発表）

渡邊敏文

御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター、第9回 日本運動器疼痛学会 2016年11月26日～27日

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし。

（4）特許出願
該当なし。