

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09034

研究課題名(和文)人工関節術後遷延痛モデルの確立と酸感知機構を標的とした治療法の開発

研究課題名(英文)A novel animal model of persistent chronic pain following joint replacement surgery

研究代表者

池内 昌彦 (Ikeuchi, Masahiko)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究者番号：00372730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：人工関節置換術後の痛みは強く、術後回復が遅れるだけでなく遷延性術後痛の一因である。術後急性痛および遷延痛のメカニズム解明を目的に新たに人工関節置換術モデル動物を作成した。ラットの大腿骨頭を独自に開発した人工股関節で置換して術後疼痛を行動学的に評価した。人工関節置換群では術後経時的に疼痛行動は改善し術後6週目には術前と同じレベルまで戻っていた。また、後根神経節細胞に発現するCGRP陽性細胞は、コントロール群と比較して人工関節置換群で有意に低値であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に人工関節置換術は術後成績の優れた治療法で、術後痛みから解放されると認識されている。しかし、実際には術後痛は非常に強く、術後回復の妨げになるだけでなく遷延性術後痛の一因となる。術後痛の原因の詳細は不明であり、対症的に消炎鎮痛剤が処方されているが無効なことが多い。本研究で確立した人工関節置換術モデル動物によって、術後の急性痛および遷延性術後痛の発症機序の解明が進み、その治療および予防法が確立できれば、多くの患者にとって福音になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Severe postoperative pain following joint replacement surgeries delays functional recovery and leads to persistent chronic pain. In order to clarify the mechanisms of acute/chronic postoperative pain following joint replacement surgeries, a novel animal model of artificial joint replacement was originally developed in this study. The femoral head of rats was replaced with the artificial joint, and assessment of pain behavior was performed in this model. The results showed that almost complete improvement of pain behavior was observed in rats with artificial joints by 6 weeks after the surgery. In addition, the number of CGRP-positive cells in the dorsal root ganglia was significantly smaller compared to control group rats.

研究分野：整形外科、運動器疼痛

キーワード：人工関節置換術 術後痛 疼痛行動

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会の進行に伴い人工関節置換術の手術件数は増加しており、今後もさらに増加することが予想されている。人工関節置換術は関節機能や生活機能・関節痛の改善が期待できる有用な手術療法であるが、術後痛は非常に強く回復の妨げになるだけでなく、遷延性術後痛に発展することが知られている。近年、痛み研究の発展によって、侵害受容性疼痛だけではなく神経障害性疼痛や疼痛感作などが難治性疼痛の病態である可能性が報告されている。しかし、人工関節置換術後の痛みは難治性であるにも関わらず研究は行われておらず、術後痛の病態は不明なままである。このため、人工関節術後痛に対しては、一般に非ステロイド性消炎鎮痛剤が使われているが効果は不十分なことが多い。さらに、これまで人工関節手術における遷延性術後痛は注目されてこなかったが、少なくない数の患者が人工関節術後に遷延性術後痛を有し、日常生活動作が制限され生活の質が極めて低下していることが疫学研究によって明らかになってきた。その発生頻度は、海外では人工膝関節置換術で約 20%、人工股関節置換術では約 10%にのぼると報告されている。

今回、われわれは人工関節術後痛の病態解明を目的に、疼痛を評価しうる人工関節置換術モデル動物を作製することにした。過去に大型動物を使った人工関節置換術モデルは存在するものの、いずれも人工関節の固着や耐久性など生体力学的評価を目的に作製されたものであり、術後痛の評価目的に作成されたモデルはこれまでにない。まず、疼痛研究の対象動物として汎用されるラットを用いて人工関節置換術モデルを作製することを計画したものの、小型動物のためインプラントの作製や設置に際しては困難を極めた。インプラントの作製においてはラット大腿骨頭を解剖学的に忠実に再現し、術後脱臼や骨折が生じないようにインプラントの改良とインプラント固定方法の改良を重ねた。最終的に人工関節置換術後 6 週間にわたって歩行解析および疼痛評価が可能で、術後回復過程を追跡しうるモデル動物を高い再現性をもって作製することに成功した。

### 2. 研究の目的

人工関節術後痛の病態解明を目的に、疼痛を評価しうる人工関節置換術モデル動物を作製すること。

### 3. 研究の方法

#### (1) 人工関節置換術モデルの作製

インプラントの骨頭部分は、大腿骨頭を解剖学的に忠実に再現するために 18 週齢 Sprague-Dawley ラットの大腿骨を摘出して 3D モデル・プリンターを用い純チタン材料で作製した。

作製したインプラントを用い、17-19 週齢の Sprague-Dawley 雄ラットの大腿骨頭を置換した。イソフルランによる全身麻酔下に、左股関節に手術を行った。股関節脱臼のリスクを軽減させるために側方アプローチで行った。大腿骨大転子から大腿骨骨幹部に至る皮膚切開を行い、大腿筋膜張筋・大殿筋を展開し、中殿筋を大転子から剥離して関節包を確認した。関節包切開後大腿骨頭を骨切り・除去し、髓腔内を搔爬してインプラントを設置した。インプラント設置の際には骨セメントを使用し、固定力が得られるまでインプラントを圧着した。設置後は関節包・筋肉を順層縫合し、終了とした。

比較対照群として、上記と同様の皮膚切開と関節展開を行い骨関節に操作を行わない Sham 群と、大腿骨頭を骨切り・除去した後人工関節置換を行わない関節破壊 (Joint destruction: JD) 群を設定した。また人工関節置換術モデル群は Hemi-Arthroplasty (HA) 群とした。

#### (2) 術後評価

##### ① 単純 X 線検査

術後 6 週目まで毎週股関節正面単純 X 線検査を行い、脱臼やインプラントのゆるみの有無などを評価した。

##### ② 疼痛行動評価

術後 6 週目まで毎週体重負荷測定器 Dynamic Weight Bearing (BIOSEB BP, France) を用いて疼痛行動評価を行った。計測項目は Weight Bearing Ratio (患側/健側)、患肢接地時間、患肢接地面積とし、HA 群、Sham 群、JD 群の 3 群間で比較検討した。

##### ③ 後根神経節 (DRG) 細胞の CGRP 陽性率

術後 6 週時点で L3、4 の DRG を摘出し蛍光免疫染色を行い、CGRP 陽性細胞数をカウントした。全体細胞数に占める CGRP 陽性細胞数を CGRP 陽性率として、HA 群、Sham 群、JD 群の 3 群間で比較検討した。

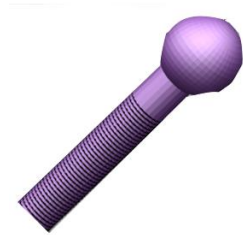
### 4. 研究成果

#### (1) 人工関節置換術モデルの作製

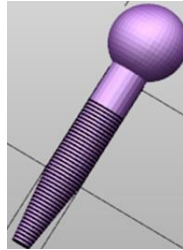
研究開始当初は大腿骨頭頸部にまで設置するデザインを作製した。第 1 世代インプラントは解剖学的形状が異なるためフィットせず、テーパリングをかけた第 2 世代インプラントを作製した。しかし、第 2 世代インプラントは大腿骨頭部にフィットしたものの、術後早期にインプラントの脱転・股関節脱臼を認めた。固定性・安定性が不十分と考え、大腿骨髓腔内に深く挿入し 150 度の頸体角を有するデザインに変更した (第 3 世代インプラント)。また、より初期固定性

を高めるために骨セメントを使用することとした。以上の改良によって、人工関節置換術後 6 週間にわたって歩行解析および疼痛評価が可能で、術後回復過程を追跡しうるモデル動物を高い再現性をもって作製することに成功した。

第一世代インプラント



第2世代インプラント



第3世代インプラント



## (2) 術後評価

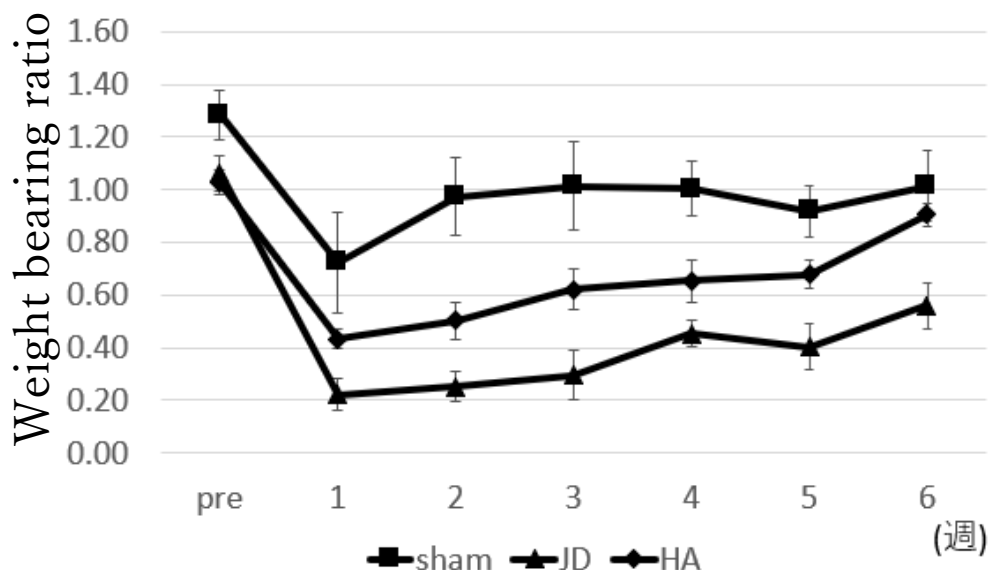
### ①単純X線検査

手術直後の X 線像と比較すると、術後 2 週時点で若干のインプラントの骨盤への求心性移動 (central migration) の所見を認め、術後 3 週時点で一部臼蓋内板の連続性が途絶える所見を認めた。術後 5 週時点では仮骨の新生が確認でき、最終観察時 (術後 6 週) では仮骨はさらに形成されていた。すなわち、術後早期に若干の central migration が生じるものの、骨のリモデリングによって安定化していた。進行性に骨盤内にインプラントが移動するものを認めなかった。



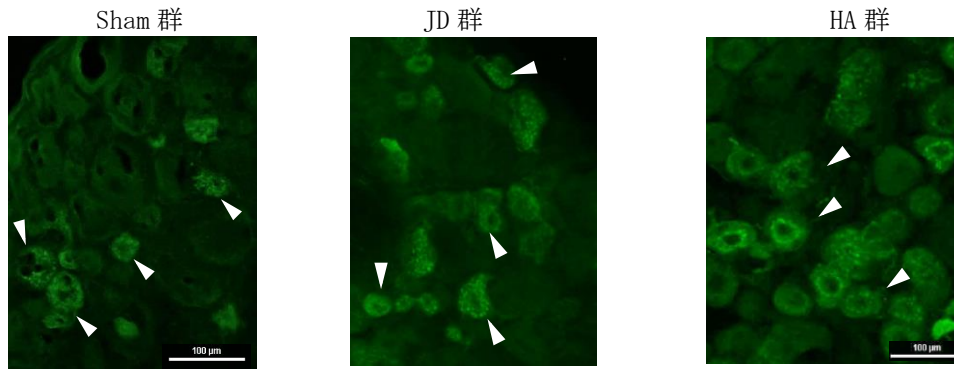
### ②疼痛行動評価

Sham 群は、術後 1 週で Weight bearing ratio は低下し患肢にかかる荷重量が減少していたが、術後 2 週以後は患健差がない状態に戻っていた。HA 群・JD 群については、共に術後 1 週時点で Weight bearing ratio は低下し、術後 2 週時点でも明らかな改善は認めなかった。術後 3 週時点では JD 群に比べて HA 群では荷重比の改善傾向が認められ、その後も HA 群は経時的に Weight bearing ratio が改善し、術後 6 週時点で患健差がない状態に戻っていた。単純 X 線像の経過とあわせて検討すると、インプラントの central migration に伴い、臼蓋が摩耗することで痛みが生じ、その結果として荷重比が低下し、その後仮骨が新生されることで股関節周囲が安定し、患側にも荷重がかかるようになり、患健比が改善することが示唆された。その一方、接地時間・設置面積については明らかな群間差を認めなかった。



### ③後根神経節(DRG)細胞の CGRP 陽性率

HA 群の CGRP 陽性率は 37%であり、JD 群(58%)と比べて有意に低かった。一方で Sham 群(31%)との間に有意差を認めなかった。JD 群では持続的に炎症が継続している結果 CGRP の発現が増加しており、HA 群では関節置換によって炎症が沈静化したものと考えられた。



### まとめ

人工関節置換術後 6 週間にわたって歩行解析および疼痛評価が可能で、術後回復過程を追跡しうるモデル動物を高い再現性をもって作製することに成功した。本研究で確立した人工関節置換術モデル動物によって、術後の急性痛および遷延性術後痛の発症機序の解明が進み、その治療および予防法が確立できれば、多くの患者にとって福音になることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 池内昌彦	4. 巻 67
2. 論文標題 人工膝関節全置換術における遷延性術後痛	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 麻酔	6. 最初と最後の頁 279-284
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 泉仁、池内昌彦	4. 巻 6
2. 論文標題 術後痛について 整形外科的な視点から	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Locomotive Pain Frontier	6. 最初と最後の頁 76-80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 青山直樹、阿漕孝治、和田紘幸、團隼平、葛西雄介、佐竹哲典、泉仁、池内昌彦
2. 発表標題 術後遷延痛のメカニズムの解明を目指した新しい動物モデルの作製
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------