

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19374

研究課題名（和文）術後遺残疼痛に対する理学療法の作用機序の解明と多角的定量評価による効果の検証

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of action of physiotherapy for postoperative residual pain and verification of its efficacy by multifaceted quantitative evaluation

研究代表者

中村 香織（Nakamura, Kaori）

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・非常勤講師

研究者番号：50817632

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトに対する研究においてACLR再建患者で痛みは軽度線維症群に対し重度線維症群で有意に大きかった。同時にPhysical activity scoreも軽度線維症群に対し重度線維症群で有意に低かった。3日または4日後の滑液で重度線維症群で炎症サイトカインであるIL1、IL6、IFNガンマーの増加を認めた。重度のIFP線維化がACLR後3ヶ月の臨床転帰を悪化させ、滑液中の炎症性サイトカインが上昇する事を見出した。ラットでは理学療法を再現する、膝蓋下脂肪体痛モデルとハイドロリリースを再現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、理学療法には術後遺残疼痛を克服できていないという課題がある。そこで、本研究では術後遺残疼痛に炎症サイトカイン上昇と線維化が関与するという、疼痛発生の機序の一端を解明し、またラットでの多角的定量評価を確立した。本研究成果は高齢化社会を迎え、手術件数が増加している日本において術後遺残疼痛を改善することにより、健康寿命を延伸するための研究の礎と考えられる。そのことは学術的、社会的意義があると言える。

研究成果の概要（英文）：In a human study, pain was significantly greater in the severe fibrosis group versus the mild fibrosis group in patients with ACLR reconstruction, and physical activity scores were also significantly lower in the severe fibrosis group versus the mild fibrosis group. Synovial fluid at 3 or 4 days showed increased levels of inflammatory cytokines IL1, IL6, and IFN-gammas in the severe fibrosis group. They found that severe IFP fibrosis worsened clinical outcome 3 months after ACLR and increased inflammatory cytokines in synovial fluid. In rats, we replicated physiotherapy, a model of fatty body pain under the patella and hydrorelease.

研究分野：整形外科分野

キーワード：遺残疼痛

1. 研究開始当初の背景

手術後の理学療法における重要なゴールは遺残疼痛の予防と日常生活活動度 (Activities of daily living ; ADL) の向上である。遺残疼痛予防の理学療法として組織のモビライゼーション、超音波療法などが積極的に行われている。一方で、人工膝関節全置換術後でさえ、約 3 割の患者に中等度の遺残疼痛を認めると報告されている。人工関節全置換術後のため関節内ではなく、理学療法で介入しうる膝蓋下脂肪体部や大腿四頭筋等の関節外に疼痛が遺残している。遺残疼痛を認める患者では膝関節前面の線維化、硬さ、膝蓋骨の可動性の低下を伴うことが多い。

ラットを用いた理学療法の効用の機序を解明するような研究は少ない。本年の日本リハビリテーション医学会学術集会、日本整形外科学会、国際学会の Orthopedic Research Society Annual Meeting にて調査したが、理学療法の効用の研究ではキャットウォークを用いた歩行解析が散見されるのみであった。本研究のような疼痛回避行動と組織学的知見をもとに立案された機序を解明するような発表は無かった。

2. 研究の目的

本研究の目的は以下の 2 つである

- ・膝蓋下脂肪体線維化 遺残疼痛モデルを用いた理学療法の作用機序の解明
 - ・異なる作用機序の理学療法の効果に対するラットとヒトの多角的定量評価
- 手術後の理学療法における重要なゴールは遺残疼痛の予防と日常生活活動度 (Activities of daily living ; ADL) の向上である。遺残疼痛予防の理学療法として組織のモビライゼーション、超音波療法などが積極的に行われている。一方で、人工膝関節全置換術後でさえ、約 3 割の患者に中等度の遺残疼痛を認めると報告されている。一般的に理学療法の課題を解決するにはその作用機序を明らかにし、その作用を改善した時の効果を定量的に評価することが重要である。そこで、現在の理学療法を改善し術後遺残疼痛を根治するための本領域の解明すべき核心的「問い」として、膝蓋骨のモビライゼーション、超音波療法などの理学療法の術後遺残疼痛に対する作用機序の解明とその作用を定量的に評価することがあげられる。

私達の教室では、膝関節における疼痛発症の機序の解明を主題として研究をおこなっている。関節炎と膝関節疼痛のメカニズムの研究をとおし、術後遺残疼痛の一側面を反映する、膝蓋下脂肪体線維化 遺残疼痛モデルの作成に成功した【Koga et al. BMC Musculoskelet Disord. 2018 Aug 16】。本モデルは術後遺残疼痛の一側面を反映するとともに、インキャパシタンステスターにて痛みを定量的に評価可能である。そのため、理学療法の作用機序、効果を定量的に評価可能である。

そこで本研究では上記 2 つを目的として実験を施行した。

3. 研究の方法

ヒトに対する研究において ACLR 再建患者を、術後 3 ヶ月時点での MRI による IFP 線維化スコアリング (Grade 0~5) に基づき、重度線維化群 (Grade 4、5) と軽度線維化群

(Grade 0~3)の2群に分けた。カルテ情報とMRI データから統計学的2群比較を行った。さらに関節液のタンパク濃度に関してはELISA法を用いて測定した。ラットでは理学療法を再現する、膝蓋下脂肪体痛モデルを確立した。実験ではハイドロリリースモデルではラットの膝蓋腱 膝蓋下脂肪体間に着色した溶液を注入した。

4. 研究成果

膝関節手術後では一定数の患者において、理学療法で介入しうる膝蓋下脂肪体部や大腿四頭筋等の関節外に術後疼痛が遺残している。ヒトに対する研究において ACLR 再建患者を、術後3ヵ月時点でのMRIによるIFP線維化スコアリング(Grade 0~5)に基づき、重度線維化群(Grade 4、5)と軽度線維化群(Grade 0~3)の2群に分けた。重度線維症群の階段昇降時の疼痛は軽度線維症群より大きかった(P=0.01)。Numerical Rating Scaleでは軽度線維症群で0.7+-0.9であったのに対し重度線維症群で2.0+-1.3で有意に大きかった。同時にPhysical activity scoreも軽度線維症群で3.6+-0.7であったのに対し重度線維症群で2.6+-0.5で有意に低かった。3日または4日後の滑液の炎症性サイトカインの蛋白濃度をELISA法を用いて測定したところ、重度線維症群で炎症サイトカインであるIL1、IL6、IFNガンマーの増加を認めた(P=0.022, P=0.029, and P=0.044)。軽度線維症群でIL1 : 1.4+-1.9pg/ml、IL6 1.1+-1.2pg/ml、IFNガンマー4.0+-5.0pg/ml、で重度線維症群でIL1 : 2.6+-1.8pg/ml、IL6 2.0+-1.2pg/ml、IFNガンマー11.30+-11.7pg/mlと有意に高かった。重度のIFP線維化がACLR後3ヶ月の臨床転帰を悪化させ、滑液中の炎症性サイトカインが上昇する事を見出した。ラットでは理学療法を再現する、膝蓋下脂肪体痛モデルを確立した。実験ではハイドロリリースモデルではラットの膝蓋腱 膝蓋下脂肪体間に着色した溶液を注入した。溶液の浸潤は膝蓋腱後方、膝蓋下脂肪体前面の膝蓋腱と膝蓋下脂肪体の間に確認され、ハイドロリリースを再現した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 中村 香織, 吉村 英哉, 近藤 伸平	4. 巻 46
2. 論文標題 層間剥離のある腱板縫合における深層縫合前後での各層にかかる張力の定量評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 肩関節	6. 最初と最後の頁 376-379
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 Katagiri Hiroki, Nakamura Kaori, Muneta Takeshi, Watanabe Toshifumi, Miyatake Kazumasa, Sekiya Ichiro, Koga Hideyuki, Tsuji Kunikazu	4. 巻 26
2. 論文標題 Inflammatory and healing environment in synovial fluid after anterior cruciate ligament reconstruction: Granulocytes and endogenous opioids as new targets of postoperative pain	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 100981 ~ 100981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.100981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Katakura Mai, Nakamura Kaori, Watanabe Toshifumi, Horie Masafumi, Nakamura Tomomasa, Katagiri Hiroki, Otabe Koji, Nakagawa Yusuke, Ohara Toshiyuki, Sekiya Ichiro, Muneta Takeshi, Koga Hideyuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Risk factors for residual anterolateral rotational instability after double bundle anterior cruciate ligament reconstruction: Evaluation by quantitative assessment of the pivot shift phenomenon using triaxial accelerometer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 95 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2019.09.016	査読の有無 有
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 該当する

〔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 川田 和正 片桐 洋樹 宮武 和正 辻 邦和 中村香織 大川 淳 関矢 一郎 古賀 英之
2. 発表標題 滑膜間葉系幹細胞由来の細胞外小胞はCXCR2を介して細胞の増殖能、遊走能を向上し、マウス半月板修復を促進する
3. 学会等名 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------