

令和元年6月5日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K15788

研究課題名(和文)自己多血小板血漿の関節内注射による膝疼痛軽減効果の解析

研究課題名(英文) Establish evidence for how platelet-rich plasma relieves joint pain

研究代表者

宮武 和正 (MIYATAKE, Kazumasa)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・助教

研究者番号：00777435

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)：自己多血小板血漿(PRP)は血小板に含まれる様々なanabolic factorを血液から分離することで得られる。また自己血漿のみしか使用しないことから安全である。その効果としては細胞増殖、組織修復、抗炎症作用など様々な効果が報告され、膝関節症の分野においても、疼痛緩和目的で使用されている。しかし臨床的に一定の効果が認められている一方で、基礎的な分野における機序の解明は未だ多くが不明である。そこで我々はラット関節症モデルを作成しPRPの関節内注射を行い、疼痛緩和メカニズムを検討した。PRP投与後組織学的に関節炎の改善効果を認めており、PRPの抗炎症作用による鎮痛効果が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PRP注射が、組織損傷の低減だけでなく疼痛改善効果を有していることは確認されているが、その作用機序は未だ不明であった。本研究はその作用機序の解析を目的としており、これまでの他の研究と全く関連を有しない。多くの膝関節の痛みに悩む患者に効果的な保存治療を行うことができず最終的に人工膝関節全置換術を選択せざるを得ない状況は、2003年に年間4万件であった手術件数が10年間で2倍になっている現状を生み出している。本研究の結果は、現在保険適応にない自己PRPの関節内投与による膝OAの疼痛抑制治療の認可につながる可能性があり、新たな膝OAの保存治療の確立に貢献できる可能性を有している。

研究成果の概要(英文)：Several clinical trials in osteoarthritis (OA) have concluded that platelet rich plasma (PRP) injections have a beneficial effect on OA symptoms because of its availability and safety. Despite the increasing use of PRP, the mechanism of PRP to relieve joint pain remains still unknown. In this study, we investigated the effects on synovitis and joint pain in rat arthritis model. The proportion of weight of the PRP injected side significantly increased, which represent relief of joint pain. Histologically, infiltration of inflammatory cells into the synovial tissue and infrapatellar fat pad was significantly inhibited on PRP injected sides. In rat arthritis model, we proved that PRP injections reduced knee pain by regulating synovial inflammation.

研究分野：整形外科

キーワード：疼痛の非薬物治療 自己多血小板血漿 変形性関節症 動物モデル 滑膜炎 軟骨変性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

軟骨の退行変性を主体とする変形性膝関節症(OA)の最大の愁訴は疼痛であり、従来の膝OAの保存治療では、運動療法、消炎鎮痛剤の内服に加えて、ヒアルロン酸の関節内注射による消炎鎮痛が主として行われている。しかしながらこれらはすべて対症療法であるため、関節軟骨の退行変性や疼痛の発症の原因を根本的に取り除くものとはなっていない。さらに一部の患者においては、これらにより必ずしも十分な疼痛抑制効果を得られないことが、現在の膝OAの保存治療の課題となっている。また保存治療で疼痛のコントロールができない場合には人工膝関節置換術の対象となる。2009年に発表された統計では、わが国における40歳以上の2500万人以上がレントゲンで膝OAを指摘されており(Yoshimuraら、2009 J Bone Miner Metab.)、高齢化に伴いこの数は年々増加していくと考えられる。膝OAの悪化はADLを低下させ要介護者を増やす結果になることは明らかであり、安倍内閣が提唱している一億総活躍社会の実現に大きな障壁とすることは想像に難くない。よって膝OAに伴う疼痛発症と増悪の機序の解明とそれに基づいた、より効果的な保存療法(疼痛のコントロール法)の確立が我々整形外科に関わるものにとって性急な課題である。自己多血小板血漿(PRP)は血小板に含まれる様々なanabolic factorを血液から分離することで得られる。一般のクリニックでも遠心機さえあれば施行できるほど簡便であることが最大の利点である。また自己血漿のみしか使用しないことから安全であり、倫理的な問題点もないことも知られている。その効果としてはPRP自身がgrowth factorのカクテルであるため細胞増殖、組織修復、抗炎症作用など様々な効果が報告されている。その利点と効用から既に整形外科では臨床で使用されてきており、米大リーグ田中将大選手がPRP療法を併用した保存治療で2016年シーズンに復帰を果たしたことは記憶に新しい(Yahooニュース)。肘関節の靭帯損傷に対して手術を行うことが復帰への最良の治療であるとの定説を覆した事実は、医療関係者以外にもPRP療法の認知度を向上させ、我々整形外科医にはパラダイムシフトを予感させた。そして以前から膝関節症の分野においても、現在多く日本で施行されているヒアルロン酸の関節内注射よりも疼痛改善やADLの改善につながる事が報告されている(Wang-Saegusa Aら、Arch Orthop Trauma Surg., 2011; Cerza Fら、Am. J. Sports Med., 2012)。しかし臨床的に一定の効果が認められている一方で、基礎的な分野における機序の解明は未だ多くが不明である。その原因としては先ほど利点であると述べた簡便さがゆえに、臨床応用がされてしまい基礎的なメカニズムの解明が遅れてしまっていることがあげられる。

2. 研究の目的

我々の教室で確立した、ラット膝関節内へのモノヨード酢酸(MIA)の注射により惹起される関節炎症モデルを用いた。このラット膝関節炎症モデルは、膝滑膜炎と疼痛回避行動とともに、膝領域を支配すると考えられる第4腰椎後根神経節(L4DRG)におけるCGRP(Calcitonin gene-related peptide)陽性の神経線維の増加が観察されることを確認しているモデルである。このモデルを使用して、PRPによる疼痛抑制のメカニズムを明らかにすることを本研究の目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、本学の動物実験委員会の承認のもと行った。12週齢の雄Wistarラットを実験に使用した。MIA1.0mgを両膝関節に投与した翌日に片膝にPRPを投与、対側の膝にはコントロールとしてリン酸緩衝食塩水(PBS)を投与した。その後疼痛回避行動を経時的にvon Fray test、incapacitance testによって行った。また、PRP投与後5日、14日後の滑膜、

膝蓋下脂肪体 (IFP) の炎症所見並びに関節軟骨の変性を組織学的に解析し、PBS コントロール側との所見と比較した。

4 . 研究成果

ラットの疼痛行動評価では、PRP 投与翌日より PRP 投与側の荷重量が増加し、コントロールよりも有意に荷重量が増加していた。疼痛抑制効果は今回検討した投与後 14 日まで持続していることが確認できた。組織学的評価では、PBS 投与側に比べて PRP 投与側は滑膜及び IFP の炎症が抑制されていた。IFP score も同様であり、PBS に比べて関節内炎症が抑制されていた。しかし、Day14 ではコントロールとの差が小さくなっていた。この結果は今回 PRP が単回投与であり、炎症抑制効果が経時的に減弱したためと考えられた。サフラニン O 染色では PBS 投与側で軟骨の染色性が低下したのに対し、PRP 投与側では染色性が保たれていた。

本研究では膝関節炎モデルを用いて PRP の効果を比較した。除痛効果・滑膜炎抑制効果ともに PRP は有用であり、滑膜炎を阻害することから疼痛を抑制していると考えられた。また、組織学的に軟骨変性が抑制されたことも抗炎症作用から説明可能である。これらの成果は今まで臨床的に認められていた PRP の疼痛抑制の効果が PRP の持つ抗炎症作用によるものであることを示唆しており、非常に有用である。一方で、PRP 中の白血球は炎症性サイトカインを誘導すると報告されており、PRP が持つ抗炎症作用を弱める可能性が考えられる。よって今後 PRP 内の白血球含有量による作用の違いを検討する必要である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件) 全て査読あり

1. Inomata K, Tsuji K, Onuma H, Hoshino T, Udo M, Akiyama M, Nakagawa Y, Katagiri H, Miyatake K, Sekiya I, Muneta T, Koga H. Time course analyses of structural changes in the infrapatellar fat pad and synovial membrane during inflammation-induced persistent pain development in rat knee joint. BMC Musculoskelet Disord. 20(1):8, 2019. IF1.998
2. Hoshino T, Tsuji K, Onuma H, Udo M, Ueki H, Akiyama M, Abula K, Katagiri H, Miyatake K, Watanabe T, Sekiya I, Koga H, Muneta T. Persistent synovial inflammation plays important roles in persistent pain development in the rat knee before cartilage degradation reaches the subchondral bone. BMC Musculoskelet Disord. 19(1):291, 2018. IF1.998
3. Takada R, Jinno T, Miyatake K, Hirao M, Kimura A, Koga D, Yagishita K, Okawa A. Direct anterior versus anterolateral approach in one-stage supine total hip arthroplasty. Focused on nerve injury: A prospective, randomized, controlled trial. J Orthop Sci. 23(5):783-787, 2018. IF1.264
4. Takada R, Jinno T, Miyatake K, Yamauchi Y, Koga D, Yagishita K, Okawa A. Longitudinal morphological change of acetabular subchondral bone cyst after total hip arthroplasty in developmental dysplasia of the hip. Eur J Orthop Surg Traumatol. 28(4):621-625, 2018. IF0.181

5. Takada R, Jinno T, Koga D, Miyatake K, Muneta T, Okawa A. Comparison of wear rate and osteolysis between second-generation annealed and first-generation remelted highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. A case control study at a minimum of five years. Orthop Traumatol Surg Res. 103(4):537-541, 2017. IF1.82

〔学会発表〕(計 21 件)

1. Naoko Araya, Kazumasa Miyatake, Kunikazu Tsuji, Takashi Hoshino, Hiroaki Onuma, Saisei An, Ichiro Sekiya, Hideyuki Koga. Pure platelet-rich plasma is most effective for the treatment of arthritis. Orthopaedic Research Society 2019.02.02 Austin, USA
2. Kazumasa Kawata, Hiroki Katagiri, Kunikazu Tsuji, Kazumasa Miyatake, Yusuke Nakagawa, Ichiro Sekiya, Hideyuki Koga. The enhancement of mesenchymal stem cells and chondrocytes proliferation by exosomes derived from human synovial mesenchymal stem cells . Orthopaedic Research Society 2019.02.02 Austin, USA
3. 小沼博明、辻邦和、星野傑、片桐洋樹、宮武和正、中川裕介、大川淳、宗田大、古賀英之。MIA で誘導されたラット膝蓋下脂肪体炎は血管新生と線維化を引き起こし膝疼痛を遷延化する。第 11 回日本運動器疼痛学会 2018.12.01
4. 宮武和正、高階祐輔、平尾昌之、小山恭史、神野哲也、大川淳。血友病性股関節症に対し遺伝子組換え血液凝固第VIII 因子Fc 領域融合タンパク質製剤併用し人工股関節全置換術を行った 1 例。第 2 回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会 2018.11.02
5. 宮武和正、神野哲也、高田亮平、平尾昌之、瀬川裕子、大川淳、古賀英之。発育性股関節形成不全による二次性変形性股関節症患者における理学所見陽性率の検討。第 45 回 日本股関節学会 2018.10.26 名古屋
6. 川田和正、片桐洋樹、宮武和正、辻邦和、大川淳、関矢一郎、古賀英之。滑膜間葉系幹細胞由来エクソソームは軟骨細胞、間葉系幹細胞の増殖能、遊走能を向上する。第 33 回日本整形外科学会基礎学術集会 2018.10.10
7. 小沼博明、辻邦和、星野傑、片桐洋樹、宮武和正、中川裕介、大川淳、関矢一郎、宗田大、古賀英之。MIA で誘導された膝蓋下脂肪体炎は関節軟骨の変性と関わることなく膝疼痛を遷延化する。第 33 回日本整形外科基礎学術集会 2018.10.11 奈良
8. 猪野又慶、辻邦和、中川裕介、片桐洋樹、宮武和正、星野傑、小沼博昭、関矢一郎、宗田大、古賀英之。モノヨード酢酸誘導ラット膝関節炎における滑膜・膝蓋下脂肪体の器質的変化と細胞動態の経時的解析。第 33 回 日本整形外科学会基礎学術集会 2018.10.11 奈良

9. 宮武和正、神野哲也、高田亮平、平尾昌之、瀬川裕子、大川淳、古賀英之. 自覚的脚長差における脊椎冠状アライメントを考慮した THA 術前計画. 第 91 回 日本整形外科学会学術総会 2018.05.24
10. Miyoko Ojima, Kanehiro Hiyama, Kazumasa Miyatake, Hiroki Katagiri, Takeshi Muneta, Ichiro Sekiya, Hideyuki Koga, Kunikazu Tsuji. Acute inflammatory response is prerequisite to initiate proper healing process during meniscal regeneration in mice. OARSI 2018 World Congress on Osteoarthritis 2018.04.26 Liverpool, UK
11. Hiroko Ueki, Hiroki Katagiri, Kunikazu Tsuji, Kazumasa Miyatake, Takashi Hoshino, Hiroaki Onuma, Masaki Amemiya, Ichiro Sekiya, Hideyuki Koga, Takeshi Muneta.
12. Intra-articular Injection of Synovial Mesenchymal Stem Cells in the Anterior Cruciate Ligament Transection Model in Rats :Evaluation of Cell-number Difference on Prevention of Cartilage Damage and Lower Limb Pain . Orthopaedic Research Society 2018 Annual Meeting 2018.03.10 New Orleans, USA
12. Ryohei Takada, Tetsuya Jinno, Kazumasa Miyatake, Takeshi Muneta, Atsushi Okawa. Comparison Of Wear Rate And Osteolysis Between Second-Generation Annealed And First-Generation Remelted Highly Cross-Linked Polyethylene In Total Hip Arthroplasty. 18th EFORT 2017.05.31 Vienna, Austria
13. 高田亮平、神野哲也、宮武和正、平尾昌之、大川淳. 初回セメントレス人工股関節全置換術における第一世代と第二世代高度架橋ポリエチレンライナーの比較検討. 第 90 回日本整形外科学会学術総会 2017.05.18
14. 平尾昌之、神野哲也、宮武和正、高田亮平、宗田大、大川淳. セメントレス人工股関節全置換術後の中・長期フォローにおけるステム周囲骨折の特徴. 第 90 回日本整形外科学術総会 2017.05.18
15. Tetsuya Jinno, Kazumasa Miyatake, Ryohei Takada, Masanobu Hirao. Hip precautions against postoperative dislocation in THA. International Congress for Joint Reconstruction Japan Hip & Knee 2017.04.14 Tokyo, Japan
16. 本橋正隆、神野哲也、宮武和正、高田亮平、平尾昌之、宗田大、大川淳. 人工股関節全置換術後疼痛管理における大腿神経ブロックの有効性の検討. 第 57 回関東整形災害外科学会月例会 整形外科集談会東京地方会 2017.03.17
17. 平尾昌之、神野哲也、宮武和正、高田亮平、宗田大、大川淳. 長さの異なる wedge taper 型ステムを用いた人工股関節全置換術の比較検討. 第 57 回関東整形災害外科学会 2017.03.17
18. 神野哲也、宮武和正、高田亮平、平尾昌之、酒井朋子、星野ちさと、宗田大、大川淳.

各種進入法における人工股関節全置換術の術中関節安定性評価．第 47 回日本人工関節学会 2017.02.24

19. 宮武和正、神野哲也、高田亮平、平尾昌之、瀬川裕子、大川淳、宗田大．發育性股関節形成不全 (DDH) による二次性変形性股関節症患者における各種疼痛誘発テストの陽性率の検討．第 47 回日本人工関節学会 2017.02.24
20. 平尾昌之、神野哲也、宮武和正、高田亮平、宗田大、大川淳．セメントレス人工股関節全置換術における応力遮蔽と大腿骨脆弱性骨折の関連性の検討．第 47 回日本人工関節学会 2017.02.24
21. 高田亮平、平尾昌之、神野哲也、宮武和正、宗田大、大川淳．人工股関節全置換術における第一世代と第二世代高度架橋ポリエチレンライナーの比較検討．第 47 回日本人工関節学会 2017.02.24

〔図書〕(計 3 件)

1. 片桐洋樹、宗田大、渡邊敏文、堀江雅史、宮武和正、古賀英之．伸展位から深屈曲位までの移植腱張力変化に基づいた内側膝蓋大腿靭帯再建術の術後成績．別冊整形外科．2018.04; (73); 164-168
2. 宮武和正、谷口直史、小川貴久、高田亮平、平尾昌之、神野哲也．高齢者における変形性股関節症の治療-合併症予防と早期退院をめざして別冊整形外科 No.72 高齢者(75 歳以上)の運動器変性疾患に対する治療．2017.10; 72; 35-38
3. 宮武和正、神野哲也．病態・経過でみる変形性関節症- どこで手術に踏み切るか- Monthly Book Orthopaedics. 2017.02; 30(2); 35-42

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。