

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18526

研究課題名（和文）人工膝関節術後患者の関節腫脹に対して高気圧酸素治療が与える影響の検討

研究課題名（英文）The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy on Joint Swelling in Patients after Artificial Knee Arthroplasty

研究代表者

大原 敏之（Ohara, Toshiyuki）

東京医科歯科大学・東京医科歯科大学病院・助教

研究者番号：00793001

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,500,000円

研究成果の概要（和文）：変形性膝関節症は、人工膝関節置換術(TKA)により除痛や変形矯正、可動域回復が得られ、ADLやQOLが改善されるが、術後軟部組織の腫脹は、これまで安静やアイシングによる対症療法が主であった。軟部組織腫脹や循環障害に対して、2ATA以上の高気圧酸素を吸入し溶解型酸素量を増やすことで治療する高気圧酸素治療を行い、腫脹の減退が可能か検討することが目的であった。Randomized Controlled Trial研究を予定したが、COVID19の影響により2020年4月から高気圧酸素治療が停止し、感染対策のために大きく人員を制限した治療をせざるを得ず、期間中の症例リクルートは不可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人工膝関節置換術(TKA)後の膝関節周囲軟部組織の腫脹は、これまで安静やアイシングによる対症療法が主であった。高気圧酸素治療(HBO)による術後介入により、学術的にはこれまでに存在しない整形外科待機的手術に対するHBOの有効性を示し、後療法の選択肢を増やすことができること、社会的にはリハビリ期間や入院期間の短縮、術前以上のADLへの早期復帰を可能にすることで医療経済の負担軽減を示す予定であった。しかしCOVID19の影響により、2020年4月から高気圧酸素治療は、感染対策のために大きく人員を制限した治療をせざるを得ず、期間中の症例リクルートは不可能であった。

研究成果の概要（英文）：Osteoarthritis of the knee can be treated by total knee arthroplasty (TKA) to eliminate pain, correct deformity, restore range of motion, and improve ADL and quality of life, but postoperative soft tissue swelling has been treated mainly by rest and icing. The purpose of this study was to investigate whether hyperbaric oxygen therapy, in which hyperbaric oxygen is inhaled at 2 ATA or higher to increase the amount of dissolved oxygen, could reduce swelling in soft tissue swelling and circulatory disturbance. Hyperbaric oxygen therapy was suspended from April 2020 due to COVID19, and the staffing was greatly restricted due to infection control measures, making it impossible to recruit patients during this period.

研究分野：高気圧酸素治療 膝関節外科

キーワード：高気圧酸素治療 人工膝関節手術 軟部組織腫脹

## 1. 研究開始当初の背景

人工膝関節全置換術(Total Knee Arthroplasty: TKA)は特に変形性膝関節症患者に対して施行される術式である。変形性膝関節症では、膝関節の疼痛、変形やアライメントの変化、可動域の制限に伴い、日常生活動作が大きく制限される。TKAは除痛や変形矯正、関節可動域の回復を得ることで、患者のQOLを改善させることが目的となる。

TKA術後成績の向上にリハビリテーションは必須である。しかし手術による膝関節周囲軟部組織の損傷による腫脹や疼痛がその妨げとなり、関節可動域や歩行能力、日常生活動作の回復が遅れ、入院期間の延長や最終的に獲得される膝関節の機能が低下する可能性も指摘されている。

これまでに手術侵襲を小さくすることで術後の機能回復を早める試みは多くの施設で行われてきた。当院でも術後、複数の薬剤を組み合わせることで術後の疼痛コントロールを図り、術後成績の向上を目指してきた。

一方、術後生じてしまった膝関節周囲軟部組織の腫脹に対しては、これまで安静やアイシングなどによる対症療法が主であった。高気圧酸素治療(Hyperbaric Oxygen: HBO)は「2ATA以上の高分圧酸素を吸入し溶解型酸素の量を増やすことにより、循環不全に陥って酸素供給の減少した組織の再酸素化を図る」治療法である。HBOは減圧症や一酸化炭素中毒等、救急疾患に対する適応のほか糖尿病性足壊疽、バージャー病等の末梢循環不全・組織低酸素症に対しての有効性が確立されている。

HBOは軟部組織外傷に対しても有効であり、我々はHBOを用いた臨床研究として足関節捻挫急性期例にHBOを施行し、組織腫脹の軽減と自覚的評価の改善が得られたことを報告している(Yagishita K, et al. Sport Exerc Med Open J.2017)。またHBOを用いた軟部組織損傷の基礎研究として、ラット薬剤性骨格筋損傷モデルでの検討では、HBOにより中心核を有する再生筋線維数の増大、損傷3日後のMyoD mRNA発現量の増加を認め、筋衛星細胞の再生促進を介した損傷筋組織の早期回復を報告している(Horie M, et al. J Appl Physiol, 2014)。ラット骨格筋圧挫傷モデルでの検討では、損傷組織が低酸素環境であることとHBOによる組織の酸素化が可能であること(図1)を示し、HBOにより筋湿重量の減少(図2)と血管透過性の改善を認め、筋増殖因子を増殖させ、筋衛星細胞を活性化すると共に炎症反応を抑制することで筋再生過程を早まることを報告している(Oyaizu T, et al. Sci Rep. 2018)。

以上より手術侵襲による軟部組織損傷に対しても、HBOは組織の低酸素状態を改善することで腫脹を軽減し、組織の修復を促進できることが予想される。しかし涉猟しえた限り整形外科待機的手術の侵襲に対してHBOを行ないその結果を検討したという報告はない。これは定期手術を行う医療施設で複数人のHBOを連日施行できる施設に限られることもその一因と考えられる。HBOの各種疾患・外傷への応用は近年目覚ましく、さらなる発展が確実視される分野である。

我々は最大16名同時治療可能な日本最大級のHBO装置を有しており、また土日祝日も試験的に運用を開始しており、TKAに対してHBOが術後の腫脹を軽減するか、さらにはそれにより疼痛や機能の回復にどのような影響を与えるのか、TKAとHBOを同じグループで行っており、一定数の人数を集めることができるという点で、当院でしかできない研究と考えた。

## 2. 研究の目的

HBOにより、TKA患者の膝関節の腫脹が軽減するかを知ることが目的である。整形外科領域の待機的手術の侵襲に対してHBOがどのような影響を与えるのかを調べた臨床研究がこれまでにないことが研究の独自性を示している。また、組織腫脹の軽減は、スムーズな術後リハビリの進行に繋がり、TKA患者の術後機能回復までの期間がこれまでより短縮することが期待できる。入院期間の短縮に繋がり医療費削減などの効果も期待される。

## 3. 研究の方法

本研究ではまず、TKA術後患者に対してHBOを施行することで、膝関節の腫脹のコントロールが可能であるかをTime Pointを設定し経時的に検討する。また膝関節可動域の評価、Visual Analog Scale(VAS)を用いた疼痛の評価、各種血液検査を行い、HBOがTKA術後患者にどのような影響を与えるのか、また入院期間についても検討する。

当施設で初回TKAを受ける60歳以上の患者に対して十分な説明を行い、同意を得られた方を対象とする。呼吸器疾患やてんかんなどHBO施行の相対的禁忌となる全身疾患を有する症例は除外する。当施設では両膝変形性関節症の患者に対して、積極的に両膝同時TKAを進めており、年間のTKA症例数120例以上で片側例と両側例でほぼ同数となっている。Randomized Control

Trial による 2 重盲検研究を計画、片側例と両側例がいずれも 60 例に達するまで、HBO を施行しない群(Control 群)と HBO 群を割り振る。HBO 群と Control 群との間に HBO 施行以外の差異はないようにする。また当院で通常行われるリハビリを施行する。

HBO プロトコルとして、HBO 群では最大 2.5 気圧で 60 分間の酸素吸入、加圧減圧を含めて計 1 時間 45 分の HBO 曝露とする。術後 3 日以内からの 3 日間の加療を行う。Control 群は耳に圧を感じる 1.1 気圧での加圧を同様に行う。何らかの理由で 3 日間施行できなかった症例は除外とする。

検討項目として膝関節周径と膝蓋骨直近の周径：術前に手術側（両側手術例の場合は両膝）の計測をしておき、術後 2 日/7 日/14 日/3 ヶ月でそれぞれ差異計測、術前値からの変化を検討する。膝関節可動域：膝伸展可動域、屈曲可動域についてそれぞれ計測、術前からの変化量を術後 7 日/14 日/3 ヶ月で検討する。VAS：術後 7 日/14 日/3 ヶ月の値を比較検討する。血液検査：WBC・ヘモグロビン・CRP について、7 日/14 日/3 ヶ月で計測し比較検討する。なお周径、関節可動域については片側 TKA と両側 TKA を合わせて、VAS と血液検査、入院期間については片側 TKA と両側 TKA それぞれで検討する。

#### 4 . 研究成果

Randomized Control Trial による研究を計画し、その為の HBO 治療の枠の調整や確保、倫理申請の検討を行っていたが、土日や時間外の治療枠の使用が働き方改革の影響で厳しくなり、研究の調整を必要とした。さらに、Covid19 のパンデミックにより、整形外科待機手術が全て停止、後に再開はしたが件数は減少し、流行に合わせて手術が中止となることを繰り返し、TKA 手術件数が著しく減少したこと、また HBO 自体が密閉した空間での加療であり、治療行為自体が長期間に渡りできず、その後も大幅に治療回数や一度の治療人員をせざるを得ず、研究に向けての枠の確保が困難となってしまった。2021 年末でもこの状況は続いており、研究を開始することができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 山本尚輝 小柳津卓哉 榎本光裕 堀江正樹 大原敏之 塩田幹夫 柳下和慶 大川淳	4. 巻 94
2. 論文標題 骨格筋圧挫損傷急性期において高気圧高酸素環境は低酸素誘導因子の増加を介して筋新生に至る過程を促進する	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本整形外科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 s1935
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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大原 敏之, 山本 尚輝, 塩田 幹夫, 柳下 和慶
2. 発表標題 下肢疲労骨折の治療と予防～現在、過去、未来 下肢疲労骨折に対する高気圧酸素治療の効果
3. 学会等名 第30回日本臨床スポーツ医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大原 敏之, 山本 尚輝, 塩田 幹夫, 柳下 和慶
2. 発表標題 スポーツ外傷に対するHBOエビデンスレポート
3. 学会等名 第54回日本高気圧環境・潜水医学会合同学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大原 敏之, 山本 尚輝, 塩田 幹夫, 柳下 和慶
2. 発表標題 高気圧酸素治療臨床研究に向けたSham treatmentの検討
3. 学会等名 第19回日本高気圧環境・潜水医学会関東地方会
4. 発表年 2019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
---------	---------