

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：33703

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21266

研究課題名（和文）膝関節疼痛治療の標準化に向けた「膝の痛みの地図」の形態学的解析

研究課題名（英文）Morphological Analysis of "Knee Pain Map" for Standardization of Knee Joint Pain Treatment

研究代表者

櫻屋 透真（Sakuraya, Tohma）

朝日大学・歯学部・助教

研究者番号：60912855

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、膝関節における感覚神経を対象に、実体顕微鏡レベルの詳細な肉眼解剖学的解析と、組織学的解析を組み合わせることで、膝関節における感覚神経の分布を詳細に明らかにするとともに、その末端の位置および形態から、分布する感覚神経の機能や伝達経路、その過程で生じる障害についての解剖学的基盤を構築するものである。本研究によって、膝関節周囲の密性結合組織には、大腿神経前皮枝、外側大腿皮神経などの大腿に分布する皮神経の一部が分布することが明らかになった。またその神経は無髄神経であった。これらのことから、この神経は膝関節の鈍い痛みを伝達している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、膝関節の痛みを伝達する知覚神経の走行経路および詳細な分布先が明らかになった。現在、国民病のひとつとも言われる膝関節の疼痛に対して様々な治療が行われているが、関節の疼痛を伝達する知覚神経線維の解剖学的情報、すなわち「膝の痛みの地図」に大きな空白が残されているために、術者の経験に左右される再現性の乏しい対症療法となることが多い。本研究はこうした疼痛治療に対して、新たな根治治療を創出するための、解剖学的基盤を提供しうるものである。

研究成果の概要（英文）：This study aims to clarify the distribution of sensory nerves in the knee joint in detail by combining detailed gross anatomical analysis at the stereomicroscopic level and histological analysis and to establish an anatomical basis for understanding the function and transmission pathways of the distributed sensory nerves and the disorders that occur in the process, from the location and morphology of their termini. This research will also establish the anatomical basis for the function and transmission pathways of the distributed sensory nerves and the disorders that occur in the process. This study revealed that a portion of the cutaneous nerves distributed in the thigh, such as the anterior cutaneous branch of the femoral nerve and the lateral femoral cutaneous nerve, are distributed in the dense connective tissue around the knee joint. The nerves are also unmyelinated, and these findings suggest that these nerves may transmit dull pain in the knee joint.

研究分野：肉眼解剖学

キーワード：膝関節 大腿神経 外側大腿皮神経 肉眼解剖学 末梢神経

## 1. 研究開始当初の背景

長年、国民病のひとつとされる膝関節の疼痛は、今日も様々な治療が試みられているが、根本的な治療法は確立されていない。その理由の一つに、膝関節の疼痛を伝達する知覚神経線維の解剖学的情報、すなわち「膝の痛みの地図」に大きな空白が残されていることが挙げられる。膝関節を支配する末梢神経の分岐元は多数あることがわかっているものの(図1: ①~⑦)、そこから先の通り道が不明なため、疼痛治療は術者の経験に左右される再現性の乏しい対症療法となることが多い。これは人体の地図である解剖学的知見が空白のまま、治療計画を立てて治療していることに他ならず、ある症例に対してその治療が奏功したとしても、別の術者や患者になったとき同じように改善するかどうか確認が得られない状態にあると言える。

一方、同じように筋骨格性疼痛である肩関節や、手関節に対する療法においては、肩の痛みに対する腋窩神経のモビライゼーションや手関節の痛みに対する尺骨神経対象の物理療法(Nashold et al., J Bone Joint Surg Am, 1987) など解剖学的な末梢神経分布に基づいた治療の試みが始まり、その成績は良好である。

膝関節についても同様に解剖学的知見に基づいた治療が求められているが、末梢神経の走行経路にあたる膝の関節包の線維の厚さや関節内に侵入する複数の神経が混在し分岐元が異なるため(e.g., Kim et al., Pain Physician, 2016; Tran et al., Reg Anesth Pain Med, 2018; 2019)、

膝関節において、どこに分布する神経が、どの感覚神経を介して痛みを伝えているのか?

その感覚神経はどこでストレスを受けやすいか?

などの膝関節の疼痛を伝達する知覚神経線維の解剖学的情報、すなわち「膝の痛みの地図」には未だに大きな空白が残されたままである。現在の状態がこのまま放置されている間は、標的とする部位が曖昧であるために超音波療法などの科学的に効果があるとされる治療も、術者や患者が異なる度に、異なる治療結果となり、十分な効果や再現性を得られない。本研究によって、膝関節の痛みに対する理学療法における「どこを狙うか」の問いに対し、解剖学的根拠に基づいた適切な治療部位の答えが得られれば、現在行われている治療的介入の効果は飛躍的に向上することが予想される。本研究を基盤とした、(1) 感覚神経の詳細な走行・分布と周囲の構造に着目し、(2) 明確化された標的に向けて介入を行うことで疼痛緩和を図る、という手段は全身への応用が可能であり、筋骨格性疼痛に対する新たな「末梢神経理学療法」として多くの患者に貢献することができる。

## 2. 研究の目的

本研究では、膝関節内に至る末梢神経の詳細な走行と分布先を、マクロからミクロまで徹底的に解明し、誰が術者であっても同じ精度で同様の治療成績が残せるようになるために、膝関節の疼痛治療の標準化に必要な「膝の痛みの地図」を創出することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究は、肉眼解剖学的解析と、組織学的解析を組み合わせることによって、膝関節に分布する神経の形態を包括的に解析した。

肉眼解剖学的解析：朝日大学歯学部解剖学実習用遺体を用いた。皮膚を剥離したのち、膝関節に分布する神経を探索するため、まずは皮下組織の中を走行する皮神経を解剖した。対象としたのは、大腿前面に分布する神経である陰部大腿神経大腿枝、外側大腿皮神経、大腿神経前皮枝、閉鎖神経内側皮枝である。皮神経の位置を正確に記録するため、皮神経の剖出に対してデジタル画像撮影およびスケッチによる記録を交互に行いながら、末梢に向かって追跡した。末梢の微細な部分においては、双眼実体顕微鏡を用いて精密に解析をおこなった。

組織学的解析：より詳細に神経の分布先を調査するため、一部の標本においては神経を肉眼的に解剖したのち、末梢部分は未解剖の状態にて神経を保存しながら骨と軟部組織ごと切り出してブロックを作成し脱灰した。その後、組織切片を作成したのち H-E 染色による観察をおこなった。

## 4. 研究成果

大腿前面では、陰部大腿神経大腿枝、外側大腿皮神経、大腿神経前皮枝、閉鎖神経内側皮枝が互いに交通しながら大腿前面および側面へと分布した。大腿神経前皮枝は、大腿神経から分岐したのち大腿筋膜を貫いて皮膚に分布する神経であるが、詳細に観察したところ、そのうち数本は大腿筋膜のすぐ浅層を走行したのち、皮膚に達することなく膝蓋骨付近で膝関節を構成する密性結合組織のうち膝関節よりも近位の部分へと進入することが明らかになった。また、外側大腿皮神経から分岐した枝の一部が、大腿筋膜の浅層を下行した後に、膝蓋骨周辺へ達して腱膜を貫き

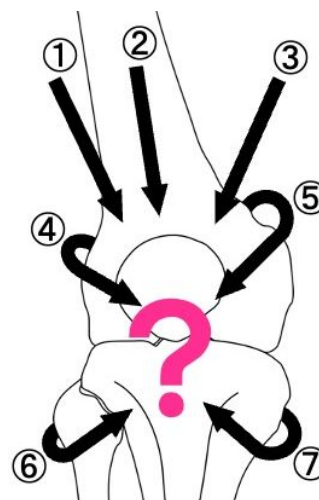


図1 膝関節への神経支配

再度深層へ進入した。また、内側広筋を支配する枝の一部が内側広筋内を下行した後、停止腱の表層から深層へと進入し、膝蓋骨近位へと向かった。外側大腿皮神経、大腿神経前皮枝、伏在神経の膝蓋下枝は、それぞれ交通しながら膝関節周辺に神経叢をつくっている様子が観察された。組織学的に観察したところ、膝関節周囲の密性結合組織へ進入したのち、血管から離れた位置を走行し、膝蓋骨の近くに分布した。これらは無髄神経であった(図3)。こうした神経は、外側大腿皮神経、大腿神経前皮枝、閉鎖神経内側皮枝から分岐した神経の末梢部分に観察された。無髄神経は、末梢の自律神経と、鈍い痛みを伝達する知覚神経であるC線維である可能性がある。膝関節周辺に分布する自律神経として、血管に分布する自律神経である可能性があるものの、本研究において、神経の終末部の周辺に存在する血管は見られず、血管への分布は観察されなかった。

以上のことから、今回観察された神経は、無髄神経であるC線維であると考えられる。C線維は知覚神経として鈍い痛みを伝達する機能を有する。膝関節における鈍い痛みの代表例として、変形性膝関節症に伴う慢性疼痛などが挙げられるが、本研究の成果から、これらの痛みは膝関節周囲の密性結合組織から大腿神経前皮枝や外側大腿皮神経などを通じて中枢へと伝わっている可能性が示唆された。

本研究成果をまとめ、「膝関節に分布する知覚神経の形態学的研究」という演題名で、日本人類学会ヒト・霊長類比較解剖学分科会拡大研究会において発表をおこなった。さらに、末梢神経の形態を肉眼解剖学的なレベルから組織学的なレベルまで追跡する技術を応用することによって、霊長類の末梢神経の神経束の形態を解析し比較することが可能になった。これを利用して、霊長類の下腿屈筋群における支配神経の神経束の分岐パターンを調査し比較することで、神経の形態に基づいて筋の系統発生学を論じることができ、その成果はAnatomical Record誌に掲載された。

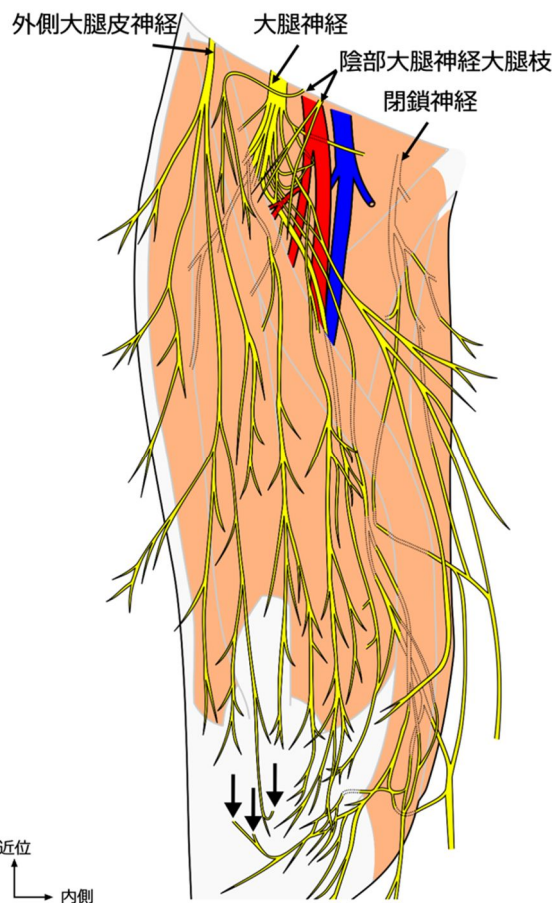


図2 大腿前面に分布する皮神経

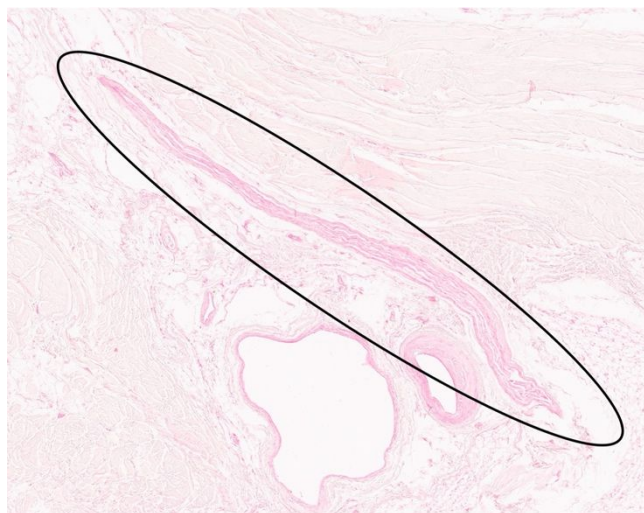


図3 膝関節周囲の密性結合組織の中を走行する神経

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Sakuraya Tohma, Sekiya Shin ichi, Emura Kenji, Sonomura Takahiro, Hirasaki Eishi, Arakawa Takamitsu	4. 巻 306
2. 論文標題 Comparison of the soleus and plantaris muscles in humans and other primates: Macroscopic neuromuscular anatomy and evolutionary significance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Anatomical Record	6. 最初と最後の頁 386 ~ 400
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ar.24999	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 -

〔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 櫻屋透真
2. 発表標題 膝関節に分布する知覚神経の形態学的研究
3. 学会等名 日本人類学会 ヒト・霊長類比較解剖学分科会 拡大研究会
4. 発表年 2022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
---------	---------