

## 膝関節の老化と疼痛因子

† 平澤 泰介

明治鍼灸大学大学院 鍼灸基礎医学

**要旨** 関節痛を生じる原因は生体力学的な物理的因子と種々の炎症による生化学的因子が中心となる。変形性関節症の病態を中心にみると慢性の機械的負荷によって荷重面を中心に軟骨表面の変性が生じ、剪力による軟骨亀裂の発生、さらに軟骨組織の摩耗・剥離、そして骨組織の露出と進行する。さらに露出した骨組織の象牙化へと進む。変形性関節症の進行とともに軟部組織にも同様に変化が進み、滑膜には続発性の滑膜炎が生じ、関節液が貯留する。滑膜と軟骨の境界部には骨棘や骨縁堤形成が生じる。荷重部を中心に骨梁の微小骨折、骨嚢胞形成、反応性骨硬化や圧潰などが生じ、骨組織内部にも循環不全の状態が生じる。さらにはこれらの骨・軟骨組織の変化に伴って関節の不安定性やアライメント不良が生じ、靭帯・筋・腱・関節包の負荷が増大し、拘縮や付着部炎などが発生する。これらの種々の因子が関節痛の原因となり得る。

高齢化社会の到来によって変形性関節症によるADL(日常生活動作)の障害も増加してきた。特に膝関節は変形性関節症の好発部位である。60歳以上の患者では、膝関節疾患の有病率は股関節の約2倍である。

関節症変化は関節軟骨にはじまる退行性変化と、それに続発する軟骨や骨組織の増殖性変化である。関節の変形に伴い機能障害や疼痛が生じるようになる。疼痛が生じるメカニズムについてはいまだ不明な点が多いが、膝関節における末梢神経支配の精細を検索し、疼痛発生に関与する種々の因子について考察を加える。

### I. 膝への神経分布

Hiltonによって関節への神経分布は関節を動かす筋肉を支配する神経によることが明らかとなった。したがって、これらの神経は運動神経のみならず、温痛覚および圧覚、触覚など深部知覚を含めた知覚神経を含むものと考えられる。膝関節に分布する神経はその分布様式に従って2種類に分けられる。1つは関節に直接分布する関節枝であり、他の1つは膝関節を通過する筋肉に分布する筋枝の小関節枝である。(図1-4)



図1 膝関節周辺の皮下を走行する神経(左側前面、伸展状態)を示す。(文献10より)

1: 大腿神経, 2: 伏在神経の膝蓋下枝の皮枝,  
3: 外側腓腹神経, V: 大伏在静脈

### 1. 膝関節周辺のデルマトーム

膝関節周辺の皮神経の分布には個人差がみられる。大腿から膝関節の外側に外側大腿皮神経が、膝関節の前面に大腿神経の皮枝が、内側面に閉鎖

Key Words : 変形性関節症 osteoarthritis, 膝関節 knee joint, 疼痛因子 pain factor

† 連絡先: 〒629-0392 京都府船井郡日吉町保野田ヒノ谷6 明治鍼灸大学 大学院  
Tel.0771-72-1181 Fax.0771-72-0326



図2 膝関節内上方において内転筋管 (Hunter canal) を貫く伏在神経 (矢印) が観察される。(文献11より改変)

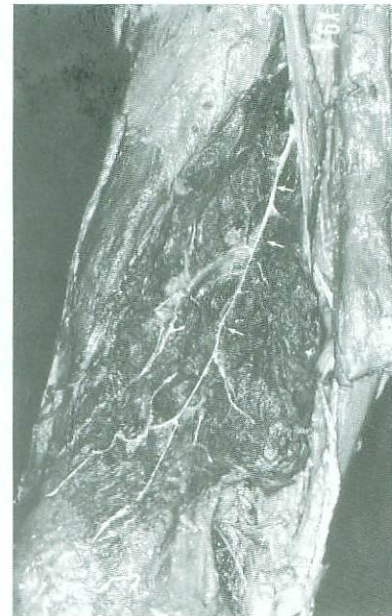


図4 膝関節前面への関節枝を示す。

内側広筋と外側広筋に分布する大腿神経の筋枝 (矢印) が、筋肉を貫き関節も支配する。(文献11より改変)



図3 膝関節への関節枝を示す。

右側前内側方観。縫工筋を除去し、さらに内側広筋停止部の筋束 (M) の一部を除去している。大腿神経の内側広筋枝 (1) の小枝が筋束の間を走行する動静脈 (黒い線) とともに膝関節に入る (矢印)。また伏在神経 (2) の関節枝が直接関節包に入っている (\*印)。(文献10より改変)

神経の皮枝が、大腿後面から膝窩にかけて後大腿皮神経が、内側面から下腿内側にかけて伏在神経の膝蓋下枝が、下腿外側面に外側腓腹皮神経が分布している。

## 2. 膝関節に分布する神経 (図5-8)

### 1) 関節枝

#### a) 伏在神経の膝蓋下枝

縫工筋の前外側縁に沿って下がる伏在神経は膝関節の内側で本枝を派出する (図2)。この本枝は膝関節の内側から前下方の皮膚を支配するが、その途中の数枝が関節包の内側から前面と後面に広く分布する。

#### b) 脛骨神経の関節枝

通常、坐骨神経は膝窩部で脛骨神経と総腓骨神経に分かれる。さらに脛骨神経は数本の関節枝を膝窩部で出す。これら関節枝は膝窩の脂肪組織の中を深層に進み、上内側膝窩動静脈および上外側膝窩動静脈に沿って関節包の後面に分布する (図8-a, b, c)。

#### c) 総腓骨神経の関節枝 (図6, 7)

坐骨神経より分岐した総腓骨神経は、大腿二頭筋長頭の内側縁に沿って下行するとき関節枝を出す。この枝は大腿二頭筋長頭の深部に向かい、上外側膝窩動静脈に沿って関節包の後面および外側に分布する。また総腓骨神経が腓骨頭の後面で腓腹筋外側頭の起始部外側を下外方に走るときにも関節枝を出す。この





図5 閉鎖神経の関節枝を示す。

長内転筋の後内側を下降する閉鎖神経(矢印)の後枝が膝関節包の上内側面に分布する。(文献11より改変)



図7 膝関節後面への関節枝を示す。

大腿二頭筋を切離し、膝関節後面を展開、総腓骨神経より分布した関節枝(矢印)が膝関節前方へ分布する。(文献11より改変)



図6 膝窩部における関節枝を示す。

右側後内側方観。半腱様筋を除去している。関節枝が分岐直前(矢印4)と直後(矢印5)の脛骨神経から分岐し、上内側膝窩動静脈(矢印6)と伴行しつつ分布する。(文献10より)

N1：坐骨神経、N2：脛骨神経、N3：総腓骨神経、M5：腓腹筋内側頭、M6：半腱様筋、A：腓窩静脈、V：小伏在静脈

枝は下外方に向かい下外側膝窩動静脈とともに関節包の外側から前面にかけて分布する。

d) 閉鎖神経皮枝の関節枝

長内転筋の後内側を下がった閉鎖神経の皮枝

は薄筋の前縁にて大腿から膝関節内側の皮膚に分布するが、皮枝から分岐した関節枝が関節包の上内側面に分布する(図5)。

2) 筋枝の小関節枝

膝関節周辺に起始あるいは停止する筋肉に分布する筋枝が分岐し関節包に分布するものである。

a) 大腿神経の小関節枝

内側広筋と外側広筋に分布する大腿神経の小関節枝が関節包の前面上部に分布する。

(図4)

b) 脛骨神経の小関節枝

脛骨神経の下腿三頭筋枝のうち最も近位で分れた枝が小関節枝を出し、関節包後面に分布する。

II. 膝関節の知覚受容器と知覚伝導路

1. 知覚受容器

温痛覚および圧覚、触覚などの深部知覚を含めた知覚情報に対応する種々の知覚神経終末が知られている。従来の光顕レベルでの研究では、これらの知覚小体の形態に関しても多くの不一致と混乱がみられていた。しかしながら電顕による微細構造の研究の進展とともに形態と機能の対応が分類されるようになった。最近では免疫組織化学の発



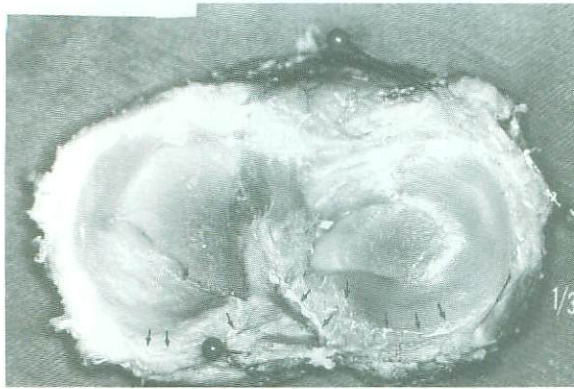


図8-a 関節包から半月板附着部への神経分布(矢印)。(文献14より改変)



図8-b 後十字靭帯(P, 附着部付近で切断)の大腿側附着部の神経支配(矢印)。(文献14より改変)



図8-c 前十字靭帯(\*)に分布する神経(矢印)を示す。後十字靭帯(★)を切除して後方から見る。(文献12より改変)

達や、共焦点レーザー顕微鏡といった新しい機器の開発により形態の詳細や神経ペプチド含有線維などが明らかとなっている。

膝関節包にはパチニ小体(Pacini corpuscle)、ルフィニ小体(Ruffini corpuscle)および自由神経終末(free nerve ending)の3種類の知覚小体が分布することが知られている。自由神経終末は細い有髄神経(A $\delta$ 線維)および無髄神経(C線維)の終末である。自由神経終末は部分的に膨隆し軸索内には多くのミトコンドリアを含んでおり、薄いシュワン細胞(Schwann cell)の細胞質が終末部分を取り囲んでいるのが形態学的特徴である。この自由神経終末は痛覚や温度覚をつかさどっていることが知られている。変形性膝関節症患者の関節包においても線維層(membrana fibrosa)と滑膜層(membrana synovialis)の境界部に多くの神経束が走行しており、一部は血管周囲に自律神経線維とともに分岐しており、また他の神経線維は繊維層やさらに辺縁の滑膜層にまで分岐し、自由神経終末を形成しているのが観察される。また半月板の脛骨附着部にも多くの神経分布を観察することができ、これらの自由神経終末が変形性膝関節症における疼痛の増強に関わっているものと考えられる。ルフィニ小体は遅い順応性の機械受容器とされており、変形性膝関節症例にも関節包の線維層に観察される。ルフィニ小体は有髄神経が小体内で髄鞘を失って無髄となり枝分かれして膠原線維の中に終わり、薄いシュワン細胞の細胞質に囲まれている。パチニ小体は最も大きな知覚小体であり、1本の軸索終末とそれを囲む内棍および外棍からなっている。このパチニ小体をルフィニ小体と同様に関節包の線維層に観察することができる。

一般に関節痛は関節に加わる刺激や損傷によって発痛物質が生じ関節の滑膜や関節包に分布する知覚終末が刺激されその情報が上位中枢に伝えられ“疼痛”として感じられる。

文献上では関節滑膜内にはあまり自由神経終末は存在せず、関節包内外における細径性知覚線維が関節痛覚に関与するとされている。われわれの観察によると半月ではその基部1/3に自由神経終末が多く、mechanoreceptorは半月の前角と後角に多く分布していた。半月附着部の周辺の関節包や滑膜にも多くの自由神経終末を認めた。十字靭



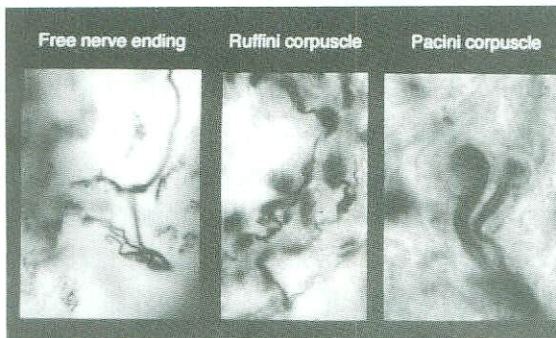


図9 膝関節の知覚終末を示す。

鍍銀染色法により染色した正常 rabbit 膝関節包の知覚終末。自由神経終末 (free nerve ending) は、神経先端が盲端に終わっている。ルフィニ小体 (Ruffini corpuscle) は、有髄神経が小体内で髄鞘を失って無髄となり、枝分かれして膠原繊維の中に終わっており、薄いシュワン細胞 (Schwann cell) の細胞質に囲まれている。パチニ小体 (Pacini corpuscle) は最も大きな知覚小体であり、軸索終末を取り囲む層状の構造が観察される。(文献14より改変)



図10 変形性膝関節症における神経プッチド含有繊維。

人工膝関節置換術時に採取した変形性膝関節症患者の関節包。抗サブスタンスP抗体に対して免疫反応陽性の神経線維が観察される。(文献11より改変)

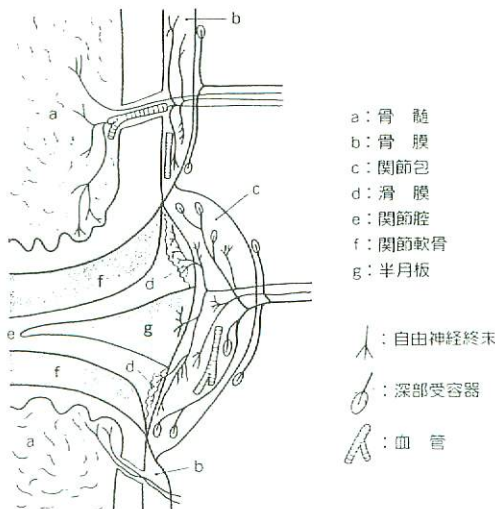


図11 関節神経分布を示す。(文献30より改変)

帯では自由神経終末、ゴルジ小体、パチニ小体は、靭帯の中枢端および末梢端すなわち靭帯の付着部付近に豊富であった。関節軟骨より骨幹端への移行部付近では骨皮質は菲薄で、この部の骨膜は知覚神経終末に富んでいた。骨性疼痛の感受に働いているものと考えられた。(図9-11)

### 1. 生体力学的因子

変形性関節症の病態を中心に見ると慢性の機械的負荷によって荷重面を中心に軟骨表面の変性が生じ、剪力による軟骨亀裂の発生、さらに軟骨組織の摩耗、剥離、そして骨組織の露出と進行する。さらに露出した骨組織の象牙化へと進む。骨と骨とが直接接することで関節の運動時痛みが生じる。変形性関節症の進行とともに軟部組織にも同様に変化が進み、滑膜には続発性の滑膜炎が生じ、関節液が貯留する。関節液の貯留によって関節内圧が上昇し、関節の不快感が生じる。滑膜と軟骨の境界部には骨棘や骨縁堤形成が生じる。関節軟骨の磨耗とともに関節面の潤滑性が障害されるだけでなく、円滑な関節運動も障害を受ける。そのため関節を支持する靭帯や筋組織に異常な捻れや張力が生じ疼痛として自覚されるものと考えられる。

さらに荷重部を中心に骨梁の微小骨折、骨嚢胞形成、反応性骨硬化や圧潰などが生じ、骨組織内部にも循環不全の状態が生じる。骨棘にある神経の圧迫や絞扼による障害も生じ、遊離体の嵌頓による刺激なども生じる。骨・軟骨組織の変化に伴って関節の不安定性やアライメント不良が生じ、靭帯・筋・腱・関節包の負荷が増大し、拘縮や付着部炎などが発生する。退行変性の進行とともに半月から剥離した軟骨片や半月のロッキングが生じることもある。

膝関節の変形が進行すると半月板付着部や関節包自体にも刺激や損傷が加わる。これらの組織には知覚終末が豊富に分布しており、機械的な刺激により疼痛が感受される。骨組織そのものには知覚終末は少ないが、血管に分布する神経終末の刺激によって疼痛が自覚されるものと考えられる。

### 2. 生化学的因子

生体力学的因子のほかにbradykinin, prostaglandins, serotonin, interleukinなど生化学的発痛物質が重要な疼痛因子であると考えられてい



る。軟骨由来の因子として、軟骨破壊による蛋白分解酵素(サイトカイン)の産生による二次性滑膜炎が生じる。これらの物質は骨・軟骨の退行変性と関連しており神経自由終末を刺激して疼痛発現の原因となる。また、内因性疼痛物質は局所の血管を拡張し透過性を高めて浮腫などによる局所の炎症を助長し炎症性疼痛を増強する。

### 3. 骨内循環異常

変形性関節症が進行すると荷重面を中心に軟骨表面の変性が生じ、軟骨の亀裂、軟骨組織の摩耗、剥離そして骨組織の露出へと進行する。骨棘の形成、軟骨下骨梁の微小骨折、骨嚢胞の形成や反応性の骨硬化などがみられるようになり、骨組織内部の循環不全の状態が生じる。阻血やうっ血により骨髄内圧の変動や骨内循環不全をきたし、骨髄内の自由神経終末の刺激が生じる。変形性膝関節症では骨髄内圧が上昇しており、骨切り術による内圧の減少により疼痛が軽減することが多い。これは血管周囲に分布する自律神経系の刺激も関与しているものと考えられる。

### 4. 神経ペプチド

中枢および末梢神経系には20種類以上にのぼる生理活性ペプチドが発見されている。特に末梢神経の知覚にかかわる神経ペプチドとしてサブスタンスPやカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)などが知られている。サブスタンスPはもともと腸管の平滑筋収縮作用を有することから、発見されたペプチドであり最初に知覚ニューロンにみいだされた。後根神経節細胞の約20%がサブスタンスPを含有することが知られている。知覚の中でも痛覚の伝達物質であると考えられている。CGRPは髄様癌よりみいだされた37個のアミノ酸からなるペプチドである。温痛覚に加え圧覚、冷覚などの知覚伝達に関わっているものと考えられる。変形性膝関節症患者から採取した関節包および滑膜にも神経ペプチド含有繊維が観察され、おそらくこれらの知覚線維が疼痛の発生に深く関与しているものと考えられる。

### 5. 疼痛と遺伝子発現

四肢に分布する末梢知覚神経からの疼痛の情報を伝える1次知覚神経が最初に終末するのは脊髄

後角である。痛覚線維が終末するI, II層には痛覚刺激に特異的に反応するnociceptive specific neuronが分布している。I層にみられる大型ニューロンは、視床に投射する。足底へのフォルマリンの注入あるいは関節への尿酸結晶の注入などの刺激により、脊髄後角ニューロンに細胞癌遺伝子c-fosが発現することが報告されるようになった。最近ではこの癌遺伝子ファミリーが外部からの刺激に対する神経細胞の興奮のマーカーとして注目されている。

### 6. 老化と疼痛

疼痛が整形外科外来患者の主訴の中でも最も多く、70~80%を占めるといわれる。疼痛の随伴症状としては関節のこわばりや、四肢のしびれ感などがある。ときには、目まい、耳なり、頭痛などの不定愁訴を合併することもある。高齢者ではうつ病、神経症の初発症状の場合もあるので、他覚的検査のみならず心理面や性格の観察も大切である。

わずかな運動を受容し、加速度を感受するパチニ小体の数や密度は、高齢化とともに減少し、生体の防御反応が低下すると考えられている。一方、痛覚受容器である自由神経終末の数は高齢化によって減少することは認められないという報告が多くみられる。痛覚は年齢による差がないとみてよいだろう。一方、加齢とともに位置覚や動きの感覚の鈍化と筋力低下の合併が生じ、つまずきやすくなり、転倒しやすくなるのでリハビリテーションを行ううえで注意を要する。

### まとめ

関節は荷重の支持と運動の2つの機能を持っている。変形性関節症は関節内外の形態的変化と機能的要請との平衡がくずれた状態といえる。主な症状は運動開始時痛、運動痛、関節周辺の圧痛、関節可動域制限、変形、関節液の貯留などがあり、関節周囲の筋肉や血管の緊張や循環障害さらには心因性の疼痛も加わり、複雑な症状を呈する。

閉鎖神経のように前枝が股関節、後枝が膝関節を支配している場合には、股関節の異常が膝への関連痛としてとらえられることもある。さらに自律神経障害が加わってRSDのような症状に発展することもある。軟骨には本来神経分布がないこ



とから、疼痛は滑膜、関節包・関節周囲の靭帯・腱、筋、骨組織の関与により、荷重や運動で発現する。

その治療としては(1)疼痛を緩和するための消炎鎮痛剤投与や湿布などの外用薬の使用、鍼治療そして温熱療法が行われる。(2)変形を生じた関節面にできるだけ過剰な負荷をかけないような生体力学的な配慮も大切である。そのためには体重の減量、正座を避けること、杖の使用、楔状のウエッジ/中敷きを用いた足底挿板の使用も有効である。歩行補装具、外反膝装具、膝のテーピングなども用いられる。(3)大腿四頭筋の強化訓練やハムストリングのストレッチ体操も効果がある。(4)貯留した関節液の採取は鑑別診断に大切で、また液の排除によって関節内圧を下げるとともに発痛物質の除去の効果も考えられる。排液の後にステロイドやヒアルロン酸などの関節内注入も行うこともある。(5)種々の保存療法を行った上でそれらが無効な場合には、関節内の郭清術、骨切り術、関節形成術などの手術療法を考慮する。

以上のように患者の病態に合った治療をえらび生活指導を合わせて継続することが大切である。

参考文献

- 1) Ann ES et al:Motor axon terminal regeneration as studied by protein gene product immunohistochemistry in the rat. Arch Histol Cytol 57 : 317-330,1994.
- 2) Freeman MR,Wyke B:The innervation of the knee joint. An anatomical and histological study in the cat.J Anatomy 101:505-532,1967.
- 3) 福林 徹・他:成人膝関節痛、整形外科領域における疼痛とその処置.整形外科MOOK57 : 234-246. 1989.
- 4) 福井 彦,前田真治:老人のリハビリテーション,医学書院,2001.
- 5) Hardy JD,Oppel TW:Studies in temperature sensation. J Clin Investigat 16:533-540,1937.
- 6) Helal B:The pain in primary osteoarthritis of the knee.Postgrad Med J 41:172-181,1965.
- 7) Henry JL:Participation of substance P in spinal physiological responses to peripheral aversive stimulation. Regul Pept 46 : 138-143, 1993.
- 8) Heppelemann B:Ultrastructural three-dimensional reconstruction of group III and IV sensory nerve endings.J Comp Neurol 292: 103-116.1990.
- 9) 平澤泰介・他:下肢の絞扼性神経障害.MB Orthop 22:47-55,1990.

- 10) 平澤泰介・他:変形性膝関節症のすべて一疼痛の発生因子.関節外科11:65-74.1992.
- 11) 平澤泰介・他:変形性膝関節症の疼痛因子.整災外 38:39-46,1995.
- 12) Hirasawa Y et al:Nerve distribution to the human knee joint : anatomical and immunohistochemical study. International Orthopaedics(SICOT) 24:1-4,2000.
- 13) 平澤泰介.高井信朗:Bone and Joint Decade2000-2001に寄せて.臨床リハ10(1):9-11,2001.
- 14) 平澤泰介:高齢者の関節痛のとらえかた :J Clinical Rehabilitation 11,7.594-600,2002.
- 15) 廣谷速人:痛みについて.整形外科MOOK57:1-13. 1989
- 16) Ide C et al:Specialization of plasma membrane in pacinian corpuscle:implications of mechanoelectric transduction.J Neurocytol 16:759-773. 1987.
- 17) 岩村吉晃:タッチ(Touch).医学書院,2001,pp.42-53.
- 18) Kennedy JC et al:Nerve supply of the human knee and its functional importance.Am J Sports Med 10:329-335,1982.
- 19) Kenshalo DR:Somethetic sensitivity in young and elderly humans. J Gerontol 41:732-742, 1986.
- 20) Menetrey D et al:Expression of c-fos protein in interneurons and projection neurons of the rat spinal cord in response to noxious somatic,articular and visceral stimulation.J Comp Neurol 285:177-195,1989.
- 21) 長野昭:関節痛.東京医学97:46-50,1990.
- 22) Okajima S et al:Synaptophysin immunocytochemistry in the regenerating sprouts from the nodes of Ranvier in injured rat sciatic nerve.Brain Res 631:133-136,1993.
- 23) Pernow B:Substance P.Pharmacol Rev35:85-141, 1988.
- 24) Polacek P:Receptors of the joints.Their structure,variability and classification.Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis 23:1-107,1966.
- 25) Presley R et al:Systemic morphine supresses noxious stimulus-evoked Fos protein-like immunoreactivity in the rats spinal cord.J Neurosci 10:323-335,1990.
- 26) 田中清介:関節の痛み一整形外科領域における疼痛とその処置.整形外科MOOK57:14-21,1989.
- 27) 辻秀一(監訳):中高齢者エクササイズ実践指導ブック,文光堂,1998.
- 28) 土肥信之・他:リハビリテーション処方必携,医歯薬出版,1991.
- 29) Wilkinson KD et al:The neuron specific protein PGP9.5 is a ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase.Science 246:670-673,1989.
- 30) Zimmermann M : Pain mechanisms and mediators in osteoarthritis.Semin Arth Rheum 18:22-29,1989.

## Pain factor in osteoarthritis of the knee

†HIRASAWA Yasusuke

*Graduate School of Acupuncture and Moxibustion, Meiji University of Oriental Medicine*

### Abstract

There are numerous factors involved in the pain of osteoarthritis of the knee, such ①biomechanical factors, ②stimulation of free nerve endings by joint fluid accumulation, ③increased intraosseous pressure, ④attrition of cartilage tissue, ⑤biochemical factors, such as bradykinin, prostaglandin, serotonin, abnormal osmotic pressure, change in pH, ⑥neurogenic inflammation, ⑦contracture due to muscle spasm. As one of the approaches to solving these problems, anatomical distribution of the nerve branches and vessels to the knee joint was studied using immunohistochemistry with anti-PGP 9.5, substance P and CGRP antibodies. The tissue samples were obtained at surgery for osteoarthritis. Two distribution-patterns in the knee joints were observed. One was the direct branch from saphenous, tibial, and peroneal nerves. The other was the minor joint branch from the muscle branch of femoral and tibial nerves. Immunohistochemical studies showed immunoreactivity on autonomic nerves around blood vessels, nerve bundles and nerve endings in the joint capsule. Especially, abundant immunoreactive nerve distributions were observed in the fibrous and transitional layers. A small number of immunoreactive free nerve endings with blind ends was recognized in the synovial layer.

---

†To whom correspondence should be addressed.

Meiji University of Oriental Medicine, Hiyoshi-cho, Funaigun, Kyoto 629-0392, Japan