Association of chronic pain with structural alteration and central sensitization in Japanese patients with knee osteoarthritis

Takafumi Hattori^{1,2}, Kazuhiro Shimo³, Yuto Niwa¹,
Yuji Tokiwa¹, and Takako Matsubara^{1,3}

¹ Kobe Gakuin University Graduate School of Rehabilitation

² Department of Rehabilitation, Maehara Orthopedics Rehabilitation Clinic

³ Department of Rehabilitation, Faculty of Rehabilitation, Kobe Gakuin University

Abstract

Objective: Pain severity is associated with structural joint pathology and pain sensitization in knee osteoarthritis (OA); however, the applicability of these findings to Japanese patients remains unknown. Hence, we investigated the association between either radiologic severity or central sensitization and chronic joint pain in knee OA.

Methods: We divided 43 patients with knee OA into two groups based on the severity of knee joint pain: strong/severe pain (Group A, n=17) and mild/moderate pain (Group B, n=26). Radiographic evidence of structural joint pathology was graded according to the Kellgren–Lawrence (K–L) scale. The degree of central sensitization was indexed using quantitative sensory testing (QST), including pressure pain threshold (PPT) and temporal summation of pain (TSP). In order to determine the factors that influence joint pain severity, we compared data from the radiographic assessment and QST between the two groups and examined the correlation between pain severity and either radiographic assessment or QST.

Results: There were no significant differences in the K–L scale between patients with either strong/severe or mild/moderate joint pain. Those with strong/severe pain had a lower PPT and higher TSP than did the patients with mild/moderate pain. In addition, QST was found to be significantly correlated with joint pain.

Conclusion: When measured using QST, we found a significant difference in central sensitization between Groups A and B, whereas radiologic severity did not differ significantly.

Keywords

Knee osteoarthritis; Central sensitization; Quantitative sensory testing;
Temporal summation of pain; Radiologic structural alteration

Received: 24 November 2020

Accepted: 4 December 2020

日本人変形性膝関節症の慢性関節痛と関節変形、中枢感作の関係性

服部 貴文^{1,2}／下 和弘³／丹羽 祐斗¹／常盤 雄地¹／松原 貴子^{1,3}

¹ 神戸学院大学大学院 総合リハビリテーション学研究科

² 前原整形外科リハビリテーションクリニック リハビリテーション部

³ 神戸学院大学 総合リハビリテーション学部

はじめに

変形性膝関節症 (knee osteoarthritis: 膝 OA) は高齢者の quality of life の低下を来す代表的な疾患であり、本邦の有病率も非常に高い^{20,23)}。膝 OA の最大の問題は慢性的な関節痛であり、関節変形が進行するに伴い疼痛が増悪するとされる一方、関節変形と疼痛は必ずしも関連しないとの報告もある^{5,12)}。本邦の膝 OA においても、関節変形が重度である Kellgren-Lawrence (K-L) 分類 3 以上の患者の疼痛保有率が男性の約 40%、女性の約 60%にとどまることが報告されており²⁰⁾、関節変形の程度が著しければ必ずしも疼痛が重篤ではなく、関節変形と疼痛の程度が乖離する症例も多い。また、人工膝関節置換術 (total knee arthroplasty: TKA) によって構造的問題を改善しても疼痛の改善が得られない症例も存在することから⁸⁾、膝 OA の疼痛の重篤化には関節変形以外の要因も関与することが示唆される。

一方、膝 OA の慢性関節痛には侵害受容性疼痛のみならず、中枢感作などの神経機能異常も関与する場合があることが明らかとなっている²⁸⁾。膝 OA において、膝関節からの持続的な侵害受容入力中枢感作を惹起し、これが疼痛の慢性化に関与する²⁶⁾。この中枢感作の定量的評価として、近年、定量的感覚検査 (quantitative sensory testing: QST) が用いられており²⁸⁾、QST の中でも Static QST である圧痛閾値 (pressure pain threshold: PPT) や Dynamic QST である時間的加重 (temporal summation of pain: TSP) については膝 OA の疼痛症状との関連が報告されている²⁸⁾。PPT は圧痛計を用いて圧刺激に対する疼痛閾値を評価し、疼痛部位の PPT 低下は局所の痛覚感受性が低下する末梢感作、疼痛部位とは離れた部位においても PPT 低下を認める場合は広範な痛覚過敏を呈する中枢感作が生じていることを反映する^{1,15)}。一方、TSP は上行性の疼痛伝達系を反映する評価法であり、繰り返される侵害刺激に対し痛みが増加する現象を示す。これは、侵害受容ニューロン、特に脊髄後角ニューロンのインパルス発射増加、つまり中枢感作を定量化するものであると定義されている⁵⁾。しかし、本邦では膝 OA の中枢感作に関する報告は未だ少なく、QST を用いて中枢感作の程度やその広がりについて検証した報告はない。また、OA を対象とした先行研究では、TKA の適応となるような関節変形が重度の膝 OA のみを対象に中枢感作を調べた報告が多いため^{1,16,30)}、関節変形の程度が軽度から重度まで網羅したすべてのステージにおいて、関節変形と中枢感作のいずれが膝 OA の慢性関節痛に関与するかについては明らかではない。

そこで本研究はさまざまな程度の関節変形の日本人膝 OA 患者を対象に、中枢感作の特徴について QST を用いて定量的に評価するとともに、膝 OA の関節変形と中枢感作のいずれが慢性関節痛により強く影響するのかについて検討した。

対象と方法

1. 研究倫理

本研究は、前原整形外科リハビリテーションクリニック（番号：前研 19-001）および神戸学院大学「人を対象とする研究に関する倫理委員会」（番号：総論 19-23）の承認を得た上で実施した。すべての対象者に対して、研究目的、方法、予想される結果、リスクについて文書による説明を行い、同意を得た上で行った。

2. 対象

対象は、前原整形外科リハビリテーションクリニックを外来受診した膝 OA 患者 43 名（男性 12 名、女性 31 名、平均年齢 68.2 ± 9.9 歳）とした。取込基準は、膝関節の疼痛が主訴、疼痛持続期間が 6 か月以上、片側および両側性で K-L 分類 grade 1 以上の関節変形、40 歳以上とした。除外基準は全身性炎症性疾患、検査に影響を与えるほどの著しい認知機能障害、腰部由来の下肢痛を有する、重度の精神系・心血管系・呼吸器系・代謝系疾患とした。群分けは、先行研究^{1,4,17)}を参考に、初診時に 24 時間以内の最大の疼痛を聴取し、疼痛が重篤（numerical rating scale: NRS ≥ 6 ）である 17 名を Group A、軽度（NRS < 6 ）である 26 名を Group B とした。なお、NRS は 0 を「疼痛なし」、10 を「対象者が想像しうる耐え難いほどの疼痛」とし、0-10

の 11 段階で評価した。

3. 測定項目

患者特性として年齢、性別、体格指数（body mass index: BMI）、疼痛持続期間、膝関節の主観的疼痛強度（NRS）、機能障害を評価した。機能障害は Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) の日常生活機能サブスケールを用いて評価した^{21,25)}。また、薬物療法の処方についても調べた。

関節変形の評価には K-L 分類を用いた。K-L 分類は膝 OA の診断基準として諸外国においても広く用いられており、X 線画像をもとに骨棘の形成や関節裂隙の狭小化、軟骨下骨の骨硬化を基準として grade 0-4 の 5 段階で評価する方法である¹⁹⁾。

中枢感作の評価として、QST のうち PPT と TSP を測定した。PPT はデジタルフォースゲージ（Algometer type II, SBMEDIC Electronics, Sweden）を用いて評価し、プローブ面積は 1 cm^2 、加圧率は 30 kPa/s とし、対象が疼痛を自覚した際の加圧強度を測定した。測定部位は Arendt-Nielsen らの方法¹⁾を参考に、患側の膝周囲 4 ヲ所と下腿（前脛骨筋、脛骨粗面より遠位 5 cm）、前腕（長橈側手根伸筋、上腕骨外側上顆より遠位 5 cm）で測定した。膝関節の測定部位は Knee 1: 膝蓋骨内側端より内側 3 cm, Knee 2: 膝蓋骨下内側端より下方 2 cm, Knee 3: 膝蓋骨下外側端より下方 2 cm, Knee 4: 膝蓋骨外側端より外側 3 cm とし、これらのうち最低値部位の値を膝関節の PPT 測定値とした。TSP は PPT と同強度の圧刺激を 10 回連続で刺激（刺激持続時間 1 秒、刺激間隔 1 秒）し、10 回の疼痛強度を visual analogue scale (VAS) で測定した¹⁾。VAS は 0 mm を「疼痛なし」、100 mm を「対象者が想像しうる耐え難い

Table 1 Demographic and clinical data of each groups

Variable	Group A	Group B	p value
Number	17	26	
Age (years)	67.1 ± 12.2	68.9 ± 8.5	n.s.
Sex, Number (%)			
Male	2 (12)	10 (38)	n.s.
Female	15 (88)	16 (62)	
BMI (kg/m ²)	25.4 ± 3.7	24.5 ± 3.1	n.s.
Pain duration (months)	63.5 ± 60.3	42.1 ± 48.0	n.s.
Pain intensity (NRS)	7.3 ± 1.0	3.3 ± 1.3	p<0.001
KOOS (function of daily living)	60.5 ± 16.6	82.0 ± 16.3	p<0.001

Abbreviation: BMI, body mass index; NRS, numerical rating scale; KOOS, Knee injury and osteoarthritis outcome Score; n.s., not significant difference. The p value showed the result of Mann–Whitney U test and Fisher's exact test.

ほどの疼痛」とした。圧刺激中は刺激部位を一定にするために、疼痛を生じない約 10 kPa の圧を保持しながら、体表から離さず測定を行った。測定部位は PPT と同様、患側膝関節、下腿、前腕で測定した。なお、膝関節の TSP は PPT 最低値部位で測定した。TSP は 1 回目の VAS 値で標準化した上で、10 回目の VAS 値を TSP の測定値と定義した¹⁰⁾。

4. データ解析

データは平均値および標準偏差を算出した。患者特性、K–L 分類、QST 値の群間差は Mann–Whitney の U 検定および Fisher の直接確率検定を、また、膝関節の疼痛と K–L 分類、すべての QST 値の相関は Spearman の順位相関係数を用いて解析し、有意水準は 5% とした。

に群間差はなく、Group A が Group B と比較し NRS は有意に高値 (p<0.001)、KOOS は有意に低値を示した (p<0.001) (Table 1)。薬物療法は、Group A が 71% (12 名)、Group B 群が 23% (6 名) で処方されており、Group A が有意に多かった (p<0.01)。処方薬は、ロキソプロフェン (Group A: 9 名、Group B: 5 名)、セレコキシブ (Group A: 3 名、Group B: 1 名)、アセトアミノフェン (Group A: 1 名、Group B: 0 名)、デュロキセチン (Group A: 2 名、Group B: 0 名) であった。

関節変形について、K–L 分類は grade 1 (5/11, Group A / Group B), 2 (2/7), 3 (8/5), 4 (2/3) で分布に差はなかった。

QST について、PPT は Group A で Group B と比較し膝関節 (p<0.001)、下腿 (p<0.01)、前腕で低値を示した (p<0.001) (Fig.1)。TSP は Group A で Group B と比較し、膝関節 (p<0.001)、下腿 (p<0.001) で高値を示したが、前腕で差はなかった (Fig.2)。

結 果

患者特性のうち年齢、性別、BMI、罹病期間

Fig.1 Difference of PPT (kPa; mean value $\pm$ SD) at the most painful site of knee, tibialis anterior (Leg) and extensor carpi radialis longus (Arm).

Abbreviation: PPT, pressure pain threshold; Leg, tibialis anterior; Arm, extensor carpi radialis longus.

***, significantly difference compared group B ($p < 0.001$). The p value showed the result of Mann-Whitney U test. Group A has NRS ≥ 6 and group B NRS < 6 .

Fig.2 Difference of TSP at the most painful site of knee, tibialis anterior and extensor carpi radialis longus.

Abbreviation: TSP, temporal summation of pain; VAS, visual analogue scale; Leg, tibialis anterior; Arm, extensor carpi radialis longus.

***, significantly difference compared group B ($p < 0.001$). The p value showed the result of Mann-Whitney U test. Group A has NRS ≥ 6 and group B NRS < 6 .

膝関節の疼痛 (NRS) と K-L 分類, QST 値の相関は, NRS と K-L 分類の間に相関を認めなかった一方, PPT は膝関節 ($p < 0.01$, $rs = -0.533$), 下腿 ($p < 0.01$, $rs = -0.518$), 前腕 ($p < 0.01$, $rs = -0.503$) で負の相関, TSP は膝関節 ($p < 0.01$, $rs = 0.762$), 下腿 ($p < 0.01$, $rs = 0.600$) で正の相関を認めた (Table 2)。

考 察

本研究で日本人膝 OA の中枢感作について QST を用いて検討した結果, 疼痛症状の重篤な膝 OA では罹患部である膝関節のみでなく, 下腿や前腕でも PPT の低下, 下腿の TSP の亢進がみられ, 全身広範に痛覚感受性が亢進し中枢感作を呈している可能性が示唆された。また,

Table 2 Correlations between NRS and K-L scale, PPT and TSP

Variable	rs	p value
K-L scale	0.212	n.s.
PPT		
Knee	-0.533	p<0.01
Leg	-0.518	p<0.01
Arm	-0.503	p<0.01
TSP		
Knee	0.762	p<0.01
Leg	0.600	p<0.01
Arm	0.215	n.s.

Abbreviation: NRS, numerical rating scale; K-L, Kellgren–Lawrence scale; PPT, pressure pain threshold; TSP, temporal summation of pain; n.s., not significant difference.

Spearman's rank correlation coefficient (rs) and p value showed in table.

膝 OA の慢性関節痛は K-L 分類と相関を認めなかった一方で、QST 値と有意な相関関係を認めた。

膝 OA は、関節裂隙の狭小化や軟骨下骨の硬化、骨棘の形成などの関節構造変化に伴う疼痛や機能障害を主症状とする疾患である。従来から重篤な疼痛症状を有する者では重度の関節変形を有することが数多く報告されており⁹⁾、重度の OA 患者では TKA などの観血的治療により高い除痛効果が得られる³⁾。TKA によって関節構造上の問題が解決されることで関節変形に伴うアライメント異常が改善し、関節構成体へのメカニカルストレスが低減し疼痛の軽減につながると考えられる。また、変形性関節症に伴う痛みに対する関節内注射（関節ブロック）は痛みを軽減させることが広く知られている²⁴⁾。さらに、膝 OA に対する L5 神経ブロッ

クによる下肢全体の鎮痛効果¹⁸⁾や、神経成長因子 (nerve growth factor: NGF) 阻害薬である Tanezumab によって末梢感作を抑制することで膝 OA の疼痛を改善させる報告も増えている²⁹⁾。したがって、膝 OA の疼痛は関節変形に伴う侵害受容性疼痛が基盤となっていることから、末梢組織ならびに末梢の侵害受容入力抑制のアプローチは有効性の高い OA 治療戦略であることはいうまでもない。しかしながら、疼痛と関節変形が必ずしも関連しないといった報告もあり^{7,20)}、臨床においても疼痛と関節変形が乖離している症例を経験することは少ない。本研究の結果からも、Group A (NRS ≥ 6) と Group B (NRS < 6) で K-L 分類に有意差はなく、NRS と K-L 分類との相関も認められなかったことから、膝 OA において X 線画像で評価される関節変形だけでは疼痛症状の重篤化を説明しきれない場合があり、その他の要因も膝 OA の疼痛に関与する可能性がうかがえる。

膝 OA の疼痛症状に影響を与えるその他の要因として、近年では中枢感作のような神経機能異常が着目されている。特に、ヒトでは QST を用いて膝 OA 患者の中枢感作について調べられており、膝 OA 患者の 32% で膝関節の PPT 低下を認める³⁰⁾ことや、疼痛が強い者では罹患部や遠隔部における PPT 低下や TSP 亢進を認めることが報告されている¹⁾。これまでの先行研究では、TKA 施行予定の関節変形の重篤な膝 OA 患者 (K-L 分類 grade 3–4) に対象を限定して検討がなされてきたため、本研究では K-L 分類 grade 1–2 の関節変形が軽度な患者も対象に含めて検討を行った。その結果、これまでに報告されてきた関節変形が重度の膝 OA だけでなく、関節変形が軽度の膝 OA を含めた場合でも、PPT 低下と TSP 亢進がみられ、さらにそれらは疼痛症状と有意に相関した。こ

これらのことから、日本人膝 OA では、X 線画像で評価される関節変形の程度だけでなく中枢感作のような神経機能異常も慢性関節痛に影響を及ぼす可能性がある。加えて、本研究では PPT 低下、TSP 亢進が罹患部の膝関節のみならず、下腿や前腕といった遠隔部にまで及んでいた。特に Dynamic QST である TSP は脊髄後角における Wind-up 現象を反映する評価であるが⁵⁾、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging: fMRI) を用いた先行研究においては、TSP 亢進は吻側延髄腹内側部や中脳水道周囲灰白質などの下行性疼痛抑制系に関わる脳幹領域との関連が報告されている²⁾。また、感作現象は隣接する脊髄分節へと広がる可能性が示唆されており^{14,15)}、慢性腰痛や線維筋痛症、TKA 後の遷延性疼痛などでも罹患部位とは離れた遠隔部にまで及ぶ広範性痛覚過敏を呈していることが報告されている^{6,22,27)}。これらのことから、膝 OA においても他の慢性疼痛疾患と同様、疼痛症状が強い症例では中枢性疼痛調節機能に変調し、痛覚過敏が広範囲に広がる中枢感作を呈している可能性が考えられる。

以上のように、今回の日本人膝 OA 患者の QST 検証によって、X 線画像で評価される関節変形の程度に加え、中枢感作のような神経系の要因も疼痛の重篤化に関与する可能性が示唆された。今回の結果は、本邦の膝 OA の病態解析において、中枢感作が重要な疼痛関連要因のひとつとなりうることを示唆するものである。

本研究にはいくつかの限界がある。本研究は横断的調査であり、中枢感作が疼痛の軽減・維持・増悪といった改善パターンに関与するか、治療による疼痛軽減に伴い中枢感作にも変化が生じるかについては不明である。また、本研究の疼痛症状の強い膝 OA 患者は、中枢感作とともに末梢感作も呈しており、X 線画像検査で

は検出できない末梢組織の問題が存在していた可能性がある。近年、膝 OA の末梢組織の問題として、軟骨下骨の骨髓病変である bone marrow lesions (BML) が疼痛や病期進行に関わることが明らかとなってきた¹³⁾。BML は軟骨下骨の微小骨折や局所的な骨代謝回転の亢進を示しており、X 線画像で関節変形重症度が軽度であっても、BML を認める膝 OA 患者が存在する¹¹⁾。よって今後は MRI を用いた画像評価なども加えた病態解析を追加して検討する必要がある。さらに、薬物療法については、疼痛が重篤な膝 OA 患者の方が薬物療法を併用している者が多かったことから、疼痛コントロールが不良であった可能性が考えられる。薬物療法の有無や処方されている薬剤は交絡因子となる可能性があり、サンプルサイズを増やし、さらなる検討が必要である。

結 語

本邦の膝 OA において、膝関節の主観的疼痛は、X 線画像で評価される関節変形の程度との関連は低い一方、中枢感作の程度と関連することが示唆された。また、自覚的な疼痛の強い膝 OA 患者ほど膝関節のみならず遠隔部にまで痛覚過敏が及んでおり、中枢感作が症状を重篤化する可能性がうかがえた。

文 献

- 1) Arendt-Nielsen, L., Nie, H., Laursen, M.B., Laursen, B.S., Madeleine, P., Simonsen, O.H., Graven-Nielsen, T., Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis, *Pain*, 149 (2010) 573-581.
- 2) Bosma, R.L., Ameli Mojarad, E., Leung, L., Pukall, C., Staud, R., Stroman, P.W., Neural correlates of temporal summation of second pain in human brainstem and spinal cord, *Hum. Brain Mapp.*, 36 (2015) 5038-5050.

- 3) Chesworth, B.M., Mahomed, N.N., Bourne, R.B., Davis, A.M., Willingness to go through surgery again validated the WOMAC clinically important difference from THR/TKR surgery, *J. Clin. Epidemiol.*, 61 (2008) 907–918.
- 4) Collins, S.L., Moore, R.A., McQuay, H.J., The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres?, *Pain*, 72 (1997) 95–97.
- 5) Craig, A.D., Andrew, D., Response of spinothalamic lamina I neurons to repeated brief contact heat stimulation in the cat, *J. Neurophysiol.*, 87 (2002) 1902–1914.
- 6) den Bandt, H.L., Paulis, W.D., Beckwée, D., Ickmans, K., Nijs, L., Voogt, L., Pain mechanisms in low back pain: a systematic review with meta-analysis of mechanical quantitative sensory testing outcomes in people with nonspecific low back pain, *J. Orthop. Sports. Phys. Ther.*, 49 (2019) 698–715.
- 7) Dieppe, P.A., Lohmander, L.S., Pathogenesis and management of pain in osteoarthritis, *Lancet*, 365 (2005) 965–973.
- 8) Djahani, O., Rainer, S., Pietsch, M., Hofmann, S., Systematic analysis of painful total knee prosthesis, a diagnostic algorithm, *Arch. Bone Jt. Surg.*, 1 (2013) 48–52.
- 9) Duncan, R., Peat, G., Thomas, E., Hay, E., McCall, I., Croft, P., Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be?, *Ann. Rheum. Dis.*, 66 (2007) 86–91.
- 10) Edwards, R.R., Mensing, G., Cahalan, C., Greenbaum, S., Narang, S., Belfer, I., Schreiber, K.L., Campbell, C., Wasan, A.D., Jamison, R.N., Alteration in pain modulation in women with persistent pain after lumpectomy: influence of catastrophizing, *J. Pain Symptom. Manage.*, 46 (2013) 30–42.
- 11) Elder, G.J., From marrow oedema to osteonecrosis: common paths in the development of post-transplant bone pain, *Nephrology (Carlton)*, 11 (2006) 560–567.
- 12) Felson, D.T., The sources of pain in knee osteoarthritis, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 17 (2005) 624–628.
- 13) Felson, D.T., Niu, J., Guermazi, A., Roemer, F., Aliabadi, P., Clancy, M., Torner, J., Lewis, C.E., Nevitt, M.C., Correlation of the development of knee pain with enlarging bone marrow lesions on magnetic resonance imaging, *Arthritis Rheum.*, 56 (2007) 2986–2992.
- 14) Hoheisel, U., Mense, S., Response behaviour of cat dorsal horn neurones receiving input from skeletal muscle and other deep somatic tissues, *J. Physiol.*, 426 (1990) 265–280.
- 15) Hoheisel, U., Mense, S., Simons, D.G., Yu, X.M., Appearance of new receptive fields in rat dorsal horn neurons following noxious stimulation of skeletal muscle: a model for referral of muscle pain?, *Neurosci. Lett.*, 153 (1993) 9–12.
- 16) Imamura, M., Imamura, S.T., Kaziyama, H.H., Targino, R.A., Hsing, W.T., de Souza, L.P., Cutait, M.M., Fregni, F., Camanho, G.L., Impact of nervous system hyperalgesia on pain, disability, and quality of life in patients with knee osteoarthritis: a controlled analysis, *Arthritis Rheum.*, 59 (2008) 1424–1431.
- 17) Jensen, M.P., Mardekian, J., Lakshminarayanan, M., Boye, M.E., Validity of 24-h recall ratings of pain severity: biasing effects of “Peak” and “End” pain, *Pain*, 137 (2008) 422–427.
- 18) Kawada, T., Ushida, T., Ikeuchi, M., Kawakami, T., Yamanaka, N., Ikemoto, T., Tani, T., Komatsu, M., Clinical study of hip joint referred pain, *PAIN RESEARCH*, 21 (2006) 127–132.
- 19) Kellgren, J., Lawrence, J., Radiologic assessment of osteoarthritis, *Ann. Rheum. Dis.*, 16 (1957) 494–501.
- 20) Muraki, S., Oka, H., Akune, T., Mabuchi, A., En-yo, Y., Yoshida, M., Saika, A., Suzuki, T., Yoshida, H., Ishibashi, H., Yamamoto, S., Nakamura, K., Kawaguchi, H., Yoshimura, H., Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study, *Osteoarthritis Cartilage*, 17 (2009) 1137–1143.
- 21) Nakamura, N., Takeuchi, R., Sawaguchi, T., Ishikawa, H., Saito, T., Goldhahn, S., Cross-cultural adaptation and validation of the Japanese Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), *J. Orthop. Sci.*, 16 (2011) 516–523.
- 22) O’Brien, A.T., Deitos, A., Triñanes, Pego, Y., Fregni, F., Carrillo-de-la-Peña, M.T., Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms, *J. Pain*, 19 (2018) 819–836.
- 23) Peat, G., McCarney, R., Croft, P., Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care, *Ann. Rheum. Dis.*, 60 (2001) 91–97.
- 24) Qvistgaard, E., Christensen, R., Torp-Pedersen, S., Bliddal, H., Intra-articular treatment of hip osteoarthritis: a randomized trial of hyaluronic acid, corticosteroid, and isotonic saline, *Osteoarthritis Cartilage*, 14 (2006) 163–170.

- 25) Roos, E.M., Lohmander, L.S., The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis, *Health Qual. Life Outcomes*, 1 (2003) 64.
- 26) Sharma, L., Kapoor, D., Issa, S., Epidemiology of osteoarthritis: an update, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 18 (2006) 147–156.
- 27) Skou, S.T., Graven-Nielsen, T., Rasmussen, S., Simonsen, O.H., Laursen, M.B., Arendt-Nielsen, L., Widespread sensitization in patients with chronic pain after revision total knee arthroplasty, *Pain*, 154 (2013) 1588–1594.
- 28) Suokas, A.K., Walsh, D.A., McWilliams, D.F., Condon, L., Moreton, B., Wylde, V., Arendt-Nielsen, L., Zhang, W., Quantitative sensory testing in painful osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage*, 20 (2012) 1075–1085.
- 29) Lane, N.E., Schnitzer, T.J., Birbara, C.A., Mokhtarani, M., Shelton, D.L., Smith, M.D., Brown, M.T., Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee, *N. Engl. J. Med.*, 363 (2010) 1521–1531.
- 30) Wylde, W., Palmer, S., Learmonth, L.D., Dieppe, P., Somatosensory abnormalities in knee OA, *Rheumatology*, 51 (2012) 535–545.

Address for correspondence: Takafumi Hattori
Kobe Gakuin University
Graduate School of Rehabilitation
518 Arise, Ikawadani-cho, Nishi-ku, Kobe,
Hyogo 651-2180, Japan