

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2020

課題番号：18H06416・19K21493

研究課題名(和文)変形性膝関節症患者の骨格筋変性に関連する因子の解明に向けた縦断研究

研究課題名(英文) Longitudinal study to elucidate factors related to skeletal muscle degeneration in patients with knee osteoarthritis

研究代表者

谷口 匡史 (Taniguchi, Masashi)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：00827701

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：変形性膝関節症(膝OA)患者の大腿四頭筋における筋変性は、超音波画像診断装置より計測された内側広筋の筋輝度上昇、および生体電気インピーダンス法により算出された細胞内外液比の増加といった筋質低下によって特徴づけられることが明らかとなった。これらの指標は、膝OA患者における筋変性を検出する有用な臨床徴候であることが示唆された。また、膝OA患者の機能障害には、筋萎縮ではなく、細胞内外液比の増加(筋質低下)が関連することを明らかにした。しかし、歩行特性と骨格筋変性の縦断的变化の関連については、対象者数が限定的であったため、結論づけることができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性膝関節症(膝OA)患者における大腿四頭筋の筋機能低下は、機能障害の悪化だけでなく、OA進行に影響する。そのため、筋機能低下の要因を探索することは、予防的・治療的観点から重要な課題であった。本研究の結果は、従来より膝OA患者の筋機能低下に関連するとされていた筋萎縮よりも筋質低下による影響が大きいことを明らかにした。また、この評価方法は、超音波画像診断装置や生体電気インピーダンス法によって非侵襲的かつ簡便に計測できる技術を活用した成果であり、臨床活用の普及に期待できるものである。

研究成果の概要(英文)：Echo intensity of the vastus medialis using ultrasound imaging and the extracellular-to-intracellular water (ECW/ICW) ratio using bioelectrical impedance analysis characterised quadriceps muscle degeneration in knee osteoarthritis (OA). These indices are helpful clinical signs for detecting muscle degeneration in patients with knee OA. In addition, our findings indicate that higher ECW/ICW ratios are associated with greater functional disability in patients with knee OA. However, the relationship between gait characteristics and longitudinal changes on skeletal muscle degeneration could not be concluded due to the limited number of participants.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：変形性膝関節症 骨格筋変性 筋質低下

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦における変形性膝関節症（膝 Osteoarthritis; OA）有病者数は約 2400 万人と推定され、高齢期における代表的な運動器疾患といえる。膝 OA 進行の危険因子として、高齢、肥満、筋力低下、異常歩行など様々な要因が報告されているが、リハビリテーション分野では、筋力低下の要因となる骨格筋の特徴について検討されることが多い。

大腿四頭筋は、膝 OA 患者の疼痛や関節病態を反映するため、その特徴に着目されてきた。近年、膝 OA 患者の大腿四頭筋では、筋萎縮（量的低下）に加えて、筋内への脂肪浸潤（質的低下）といった筋変性の存在が報告されてきた。これらの先行研究の多くは、MRI や CT といった高価な大型機器を用いた評価方法が主体であったため、臨床での評価には制約があった。それに対して、超音波画像診断装置や生体電気インピーダンス分析（Bioelectrical impedance analysis; BIA）装置は、安価で可搬性に優れ、非侵襲的かつ簡便に骨格筋の量的・質的評価が可能である。超音波法では、筋量指標として筋厚、筋質指標として筋エコー輝度（筋輝度）が使用される。筋輝度は、筋内脂肪量を反映する指標として、筋生検による筋内脂肪量との高い妥当性・有用性が示されている。また、BIA 法は、生体電気インピーダンスから骨格筋細胞内外液量をそれぞれ推定することができ、細胞内液（Intracellular water; ICW）は骨格筋量、細胞外液（Extracellular water; ECW）は非収縮組織量を反映する指標とされる。細胞内液と細胞外液の比として求められる細胞内外液比（Extracellular water-to-intracellular water ratio; ECW/ICW ratio）の増加は、骨格筋量に占める非収縮組織量割合の増加を意味し、この指標もまた筋質低下の指標として活用されている。これらの筋量・筋質指標を用いて、膝 OA 患者の大腿四頭筋における筋変性の特徴を明らかにした報告は、渉猟する限り、これまでに見当たらない。また、これらの指標が膝 OA 患者の機能障害と関連するかについても検討されていないのが現状である。

膝 OA 患者では、内側広筋の筋活動減少や歩行時の膝関節への力学的負荷を反映する膝関節内反モーメント（Knee Abduction Moment; KAM）の増大が報告されている。膝 OA 患者の歩行時における力学的特性の変化として、歩行中の KAM 増大による代償戦略が機能し、大腿内側筋への負担は軽減されると考えられる。そのため、膝 OA 患者の大きな KAM は、将来の筋変性に関与している可能性がある。しかし、膝 OA 患者の歩行特性と筋変性の関連について検討した報告は、渉猟する限りでは、見当たらない。この検証により、膝 OA 患者の歩行特性と筋変性の因果関係について明らかにできる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、超音波法および BIA 法を用いて、【研究 1】膝 OA 患者の大腿四頭筋における筋変性の特徴、および【研究 2】機能障害との関連を明らかにすることである。また、縦断研究により、【研究 3】膝 OA 患者の歩行時における力学的特性と筋変性の関連について明らかにすることである。

### 3. 研究の方法

#### 【研究 1】

対象：整形外科に通院する女性膝 OA 患者 41 名（平均年齢：71.4 ± 6.0 歳）および地域在住高齢女性 27 名（平均年齢：75.6 ± 4.9 歳）を対象とした。膝 OA 患者は、Kellgren-Lawrence (KL) grading system により重症度が定義され、両側性膝 OA の場合には、重症度の高い側を解析対象とした。両側の OA 重症度が同じ場合には、症状の強い側を解析対象として選択した。すべての対象者に研究内容に関する説明を行い、書面にて同意を得た。

方法：

#### (1) 超音波法による筋厚・筋輝度の測定

我々の先行研究に準じて、大腿四頭筋各筋の筋厚・筋輝度を計測した。測定肢位は安静背臥位とし、撮像条件はゲイン 58dB、ダイナミックレンジ 69dB に設定し、すべての測定で統一して 1 名の測定者が実施した。得られた超音波画像より、筋厚を筋量指標、筋輝度を筋質指標として取得した。筋輝度は、8bit gray-scale として数値化し、高値を示すほど筋質低下を意味する。筋厚および筋輝度について、検査者内および日間の高い測定信頼性を確認している。

#### (2) 生体電気インピーダンス法による ECW/ICW ratio の測定

超音波測定に続いて、背臥位にて大腿部の生体電気インピーダンスを計測した。Cole-Cole plot により 0kHz および∞kHz のレジスタンスを推定し、それぞれ ICW・ECW を算出後、ECW/ICW ratio に換算した。ECW/ICW ratio の高値は、筋内に占める非収縮組織量の相対的増加を意味し、

筋質低下の指標とされる。ECW/ICW ratio についても、日間の高い測定信頼性を確認している。

### (3) 患者立脚型膝関節機能尺度による機能障害・膝症状の評価

Knee Society Score (KSS) 2011 日本語版を使用し、機能障害・膝症状を評価した。機能障害は、主に日常生活での移動機能に関する制限の程度を評価する下位項目で構成され、100 点満点で評価される。また、膝症状に関して、歩行時・階段昇降時の動作時痛、膝の違和感に基づいて 25 点満点で評価される。機能障害・膝症状のスコアが低いほど、膝機能が低下していることを意味する。

### (4) 統計解析

膝 OA 群および健常 (対照) 群の筋厚・筋輝度・ECW/ICW ratio について、年齢および Body mass index (BMI) を共変量として群間比較を行った。また、膝 OA 群の大腿四頭筋における筋変性の特徴を反映する因子を特定するため、従属変数を群属性 (対照群を reference と定義)、筋厚・筋輝度・ECW/ICW ratio・年齢・BMI を独立変数として、ロジスティック回帰分析を行った。

## 【研究 2】

対象：ながはまコホートスタディに参加した対象者から両側性膝 OA を有する 787 名 (平均年齢：69.6 ± 5.3 歳) を抽出し、分析対象とした。すべての対象者に研究内容に関する説明を行い、書面にて同意を得た。

方法：

### (1) BIA 法による筋量・筋質指標の測定

BIA 法を用いて、筋量指標である下肢骨格筋量指数 (skeletal mass index; SMI) および筋質指標として ECW/ICW ratio を測定した。

### (2) 患者立脚型膝関節機能尺度による機能障害・膝症状の評価

研究 1 同様、Knee Society Score (KSS) 2011 日本語版を使用し、機能障害・膝症状を評価した。また、膝症状は、全対象者の膝症状スコアの三分位に基づいて、重度・中程度・無症候の 3 群に分類した。

### (3) 膝 OA 重症度および併存疾患・動習慣の評価

膝 OA 重症度は KL グレードによって評価し、両側ともに KL=2 を軽度、片側または両側 KL=3 を重度として定義した。併存疾患として糖尿病・骨粗鬆症・腰痛の有無を調査し、さらに運動習慣 (週 2 回、30 分/回以上) の有無を聴取した。

### (4) 統計解析

KSS 機能スコアを従属変数、下肢 SMI・ECW/ICW ratio を独立変数、年齢・性別・BMI・膝 OA 重症度・膝症状重症度・併存疾患および運動習慣の有無を調整変数として重回帰分析を行った。また、サブグループ解析として、膝症状 (重度・中程度・無症候) および膝 OA 症度 (重度・軽度) によって分類した 6 グループにおいて、KSS 機能スコアを従属変数、下肢 SMI・ECW/ICW ratio を独立変数、年齢・性別・BMI・併存疾患および運動習慣の有無を調整変数として重回帰分析を行った。

## 【研究 3】

対象：7 年前に三次元動作解析による歩行解析および超音波法による筋厚・筋輝度計測を実施した 21 名を対象に縦断変化を調査した。21 名のうち、人工膝関節置換術および高位脛骨骨切術といった外科的治療を行った症例を除き、13 名が追跡可能であった。すべての対象者に研究内容に関する説明を行い、書面にて同意を得た。

方法：

### (1) 歩行特性の評価

三次元動作解析装置を用いて 7 年前に計測した歩行データ (ベースライン) より、通常歩行速度における膝関節角度および関節モーメントを抽出した。膝 OA 患者の力学的特性として、OA 進行・機能障害との関連が示されている膝内反モーメントおよびインパルスを算出した。

### (2) 超音波法による筋厚・筋輝度の測定

研究 1 と同様の方法を用いて、大腿四頭筋各筋の筋厚・筋輝度を計測した。ベースラインおよび 7 年後に同様の計測を実施し、縦断変化として各筋における筋厚・筋輝度の変化量を求めた。

### (3) 患者立脚型膝関節機能尺度による機能障害・膝症状の評価

日本版変形性膝関節症患者機能評価表（Japan Knee Osteoarthritis Measure: JKOM）を用いて膝機能を評価した。JKOM スコアは 100 点満点で評価され、高値を示すほど膝機能低下を意味する。

#### (4) 統計解析

ベースライン時における歩行中の膝内反モーメントおよびインパルスと各筋の筋厚・筋輝度の変化量について、ピアソンの積率相関係数を用いて相関分析を実施した。

### 4. 研究成果

#### 【研究 1】

膝 OA 群における KSS 機能および膝症状スコアは、対照群と比較し、有意に低値を認めた。表 1 は、両群における筋厚・筋輝度・ECW/ICW ratio の平均値および調整済み平均差を示した。膝 OA 群における内側広筋の筋厚は、対照群に比べて有意な減少を認め、内側広筋および中間広筋の筋輝度は有意な上昇を示した。ECW/ICW ratio もまた、膝 OA 群において有意に高値を示した。

さらに、ロジスティック回帰分析の結果、膝 OA 群に分類される筋変性の要因として、内側広筋の筋輝度（オッズ比: 1.19, 95%信頼区間[confidence interval: CI] 1.06, 1.35; p=0.004) および ECW/ICW ratio（オッズ比: 1.19, 95%信頼区間[confidence interval: CI] 1.00, 1.42; p=0.047) が選択された。

以上より、膝 OA 患者の筋変性は、内側広筋の筋輝度および ECW/ICW ratio の増加によって特徴づけられることを明らかにした。筋輝度や ECW/ICW ratio の高値は、骨格筋の質的低下を示す指標であり、膝 OA 患者の筋変性は筋質低下による影響が大きいことが示唆された。

筋輝度や ECW/ICW ratio は、超音波画像および生体電気インピーダンスにより非侵襲的かつ簡便に評価できるため、臨床的有用性が高いことが利点として挙げられる。

表 1. 膝 OA 群・対照群における筋厚・筋輝度・ECW/ICW ratio の平均値および調整済み平均差

	平均値 (標準偏差)		P 値	調整済み平均差 [95% CI]
	対照群	膝 OA 群		対照群に対する膝 OA 群の平均差
筋厚, cm				
大腿直筋	1.82 (0.35)	1.80 (0.28)	0.153	-0.12 [-0.29, 0.05]
中間広筋	1.52 (0.42)	1.58 (0.47)	0.312	-0.12 [-0.36, 0.12]
外側広筋	1.65 (0.26)	1.72 (0.36)	0.324	-0.08 [-0.25, 0.08]
内側広筋	1.95 (0.36)	1.67 (0.42)	<0.001	-0.44 [-0.65, -0.23]
筋輝度, a. u.				
大腿直筋	92.5 (10.3)	92.7 (13.3)	0.611	1.69 [-4.93, 8.32]
中間広筋	56.5 (13.6)	60.0 (14.5)	0.014	9.48 [2.01, 16.95]
外側広筋	83.7 (9.7)	89.2 (15.0)	0.387	3.02 [-3.91, 9.94]
内側広筋	70.1 (8.9)	91.4 (14.3)	<0.001	22.24 [15.19, 29.29]
ECW/ICW ratio, a. u.	0.41 (0.10)	0.47 (0.10)	<0.001	0.10 [0.05, 0.15]

#### 【研究 2】

重回帰分析の結果、膝 OA 患者の KSS 機能スコア低下には、下肢 SMI ではなく、ECW/ICW ratio の増加が有意に関連することが示された (-4.38 点, 95%CI: -5.62, -3.15; p<0.001)。サブグループ解析の結果 (表 2)、無症候・軽度 OA 群の ECW/ICW ratio は、2.14 点 (95%CI: -3.96, -0.32; p<0.001) の KSS 機能スコアの減少と関連したのに対して、重度症状・軽度 OA 群では、6.16 点 (95%CI: -10.19, -2.13; p<0.001) と KSS 機能スコアの著明な減少と関連した。

以上より、膝 OA 患者の機能障害には、筋質指標である ECW/ICW ratio が関連することが明らかとなり、膝症状が増悪するほど ECW/ICW ratio 増加による機能障害との関連が強くなることが示唆された。これより ECW/ICW ratio は、膝 OA 患者の機能障害に対するバイオマーカーとして有用であることを示した。

表 2. 膝 OA 患者の KSS 機能スコアに対する ECW/ICW ratio の影響 -サブグループ解析の結果-

サブグループ		n	ECW/ICW ratio による KSS スコアへの影響		
OA 重症度	症状重症度		回帰係数 (B)	95% CI	P 値
軽度 OA	無症候	233	-2.14	-3.96 to -0.32	0.022
	中程度	187	-3.86	-6.43 to -1.29	0.003
	重度	119	-6.16	-10.19 to -2.13	0.003
重度 OA	無症候	42	-6.10	-9.94 to -2.26	0.003
	中程度	77	-4.36	-9.04 to 0.32	0.067
	重度	129	-5.36	-8.67 to -2.06	0.002

【研究 3】

JKOM スコアは、ベースラインに比べて、7 年後の縦断変化において有意に高値を示し、機能障害・膝症状の悪化を認めた(ベースライン: 15.9 ± 11.6 点, 7 年後: 15.9 ± 11.6 点; p=0.04)。相関分析の結果、大腿四頭筋各筋の筋厚・筋輝度の変化量とベースライン時における歩行中の内反モーメント・インパルスといった力学的特性の間には、いずれも有意な相関関係を認めなかった。

以上より、7 年後の縦断変化により膝 OA 患者の機能障害は進行していたが、ベースライン時の歩行時における力学的特性と筋変性の因果関係は結論付けられなかった。人工膝関節置換術などの外科的治療を行った膝 OA 患者が追跡から除外されており、保存療法で経過した比較的、膝機能が維持されている対象であったこと、さらに対象者数が限定的であったことが研究の限界として挙げられる。

一連の研究により、筋質指標である筋輝度や ECW/ICW ratio は、膝 OA 患者の大腿四頭筋における筋変性の特徴を反映する指標であることを明らかにした。また、ECW/ICW ratio は膝 OA 患者の機能障害を反映するバイオマーカーとしての有用性を示唆した。これらの筋質指標は、超音波法や BIA 法により簡便に測定できることが利点であり、今後、膝 OA 診療場面での活用が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4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 谷口 匡史、福元 喜啓、市橋 則明	4. 巻 22
2. 論文標題 高齢期における骨格筋の質的評価法の確立とその臨床応用	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本基礎理学療法学雑誌	6. 最初と最後の頁 25～31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24780/jptf.22.1_25	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 -

1. 著者名 谷口匡史	4. 巻 30
2. 論文標題 変形性膝関節症における大腿四頭筋機能低下に関するエビデンスと今後の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 運動器リハビリテーション	6. 最初と最後の頁 1-6
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 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 -

1. 著者名 Taniguchi Masashi, Ikezoe Tome, Kamitani Tsukasa, Tsuboyama Tadao, Ito Hiromu, Matsuda Shuichi, Tabara Yasuharu, Matsuda Fumihiko, Ichihashi Noriaki, on behalf of the Nagahama Study Group	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Extracellular-to-intracellular water ratios are associated with functional disability levels in patients with knee osteoarthritis: results from the Nagahama Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10067-021-05591-0	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 -

1. 著者名 Masashi Taniguchi, Yoshihiro Fukumoto, Masahide Yagi, Momoko Yamagata, Masashi Kobayashi, Yosuke Yamada, Misaka Kimura, Noriaki Ichihashi	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Enhanced echo intensity and a higher extracellular water-to-intracellular water ratio are helpful clinical signs for detecting muscle degeneration in patients with knee osteoarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Rheumatology	6. 最初と最後の頁 -
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 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 -

1. 著者名 Momoko Yamagata, Masashi Taniguchi, Hiroshige Tateuchi, Masashi Kobayashi, Noriaki Ichihashi	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 The effects of knee pain on knee contact force and external knee adduction moment in patients with knee osteoarthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biomechanics	6. 最初と最後の頁 -
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 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3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 谷口匡史, 池添冬芽, 紙谷司, 伊藤宣, 松田秀一, 田原康玄, 松田文, 坪山直生, 市橋則明
2. 発表標題 変形性膝関節症患者の機能障害には筋量低下よりも筋の質的低下が影響する; ながはまスタディ.
3. 学会等名 第 7 回日本運動器理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅山章大, 谷口匡史, 八木優英, 野尻周佑, 小林政史, 市橋則明
2. 発表標題 変形性膝関節症患者における圧痛と歩行時痛、階段昇降時痛との関連.
3. 学会等名 第 7 回日本運動器理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木優英, 谷口匡史, 建内宏重, 廣野哲也, 野尻周佑, 梅原潤, 小林政史, 市橋則明
2. 発表標題 変形性膝関節症患者における内側広筋と大腿直筋の筋張力は軟骨損傷の程度と関連する.
3. 学会等名 24 回日本基礎理学療法学会学術大会
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
---------	---------