

令和 4 年 5 月 7 日現在

機関番号：35413

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K19400

研究課題名（和文）膝前十字靭帯再建術後の最適な運動の開始時期と量の検討：関節拘縮と筋萎縮に着目して

研究課題名（英文）Optimal timing and amount of exercise after anterior cruciate ligament reconstruction: focus on joint contracture and muscle atrophy.

研究代表者

金口 瑛典 (Kaneguchi, Akinori)

広島国際大学・総合リハビリテーション学部・助教

研究者番号：10826704

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、膝前十字靭帯再建後の関節固定とトレッドミル運動が関節拘縮と筋萎縮に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

ラットの膝関節に前十字靭帯再建術を行い、術後は関節固定、介入なし（自由飼育）もしくはトレッドミル運動（60分/日）のいずれかの条件で飼育した。

関節固定は、2週間であっても関節拘縮を悪化させた。また、4週間行くと、大腿直筋の萎縮に悪影響を及ぼした。トレッドミル運動は、術後早期から開始すると関節拘縮を悪化させた一方で、術後2週から開始すると関節拘縮を改善した。トレッドミル運動では筋萎縮を予防・改善できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膝前十字靭帯再建後のリハビリテーションでは、関節拘縮や筋萎縮を予防・改善することが重要となる。しかし、そのために術後どの時期からどの程度運動を行えば良いか、一致した見解は得られていない。

本研究では、前十字靭帯再建後の関節固定とトレッドミル運動が関節拘縮や筋萎縮に及ぼす影響を明らかにした。本研究の結果は、前十字靭帯再建後の効果的なりハビリテーションプログラムの確立につながる重要な基礎データとなると考える。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to determine the effects of joint immobilization and treadmill exercise on joint contracture and muscle atrophy after anterior cruciate ligament reconstruction.

Rats received unilateral knee anterior cruciate ligament reconstruction surgery and were reared without intervention, with joint immobilization, or with daily treadmill exercise (60 minutes/day).

Joint immobilization worsened joint contracture within two weeks. It also adversely affected atrophy of the rectus femoris muscle when performed for four weeks. Treadmill exercise during first two weeks post-surgery worsened joint contracture, while it improved joint contracture when started at two weeks post-surgery. Treadmill exercise could not improve muscle atrophy.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：膝前十字靭帯損傷 膝前十字靭帯再建 リハビリテーション 運動 関節固定

1. 研究開始当初の背景

膝前十字靭帯 (ACL) 損傷は代表的なスポーツ外傷の一つである。スポーツ復帰レベルの回復には再建術が必須となるが、合併症として多くの患者で関節拘縮や筋萎縮に伴う筋力低下が生じる。ACL 再建後の可動域や筋力の回復はスポーツ復帰の基準とされていることから、関節拘縮や筋萎縮の予防・改善はリハビリテーションにおける重要な課題である。

1980 年代には、術後数週間、関節を固定することが一般的であった[1]。術後の関節固定は、再建靭帯を保護する一方で、関節拘縮や筋力低下を引き起こす一因と考えられていた。そのため、1990 年代には、手術の翌日より荷重制限なしでの歩行や持続的他動運動などの運動を行う加速的リハビリテーションが提唱された[2]。しかし、現在でも ACL 再建術後のリハビリテーションプロトコルは統一されていない。その理由の一つとして、術後の関節固定や加速的リハビリテーションが関節拘縮や筋萎縮に及ぼす影響が十分には解明されていないことが挙げられる。

2. 研究の目的

本研究は、ACL 再建後の関節拘縮と筋萎縮を予防・改善するために、1) どの時期から運動を開始すれば良いか、2) どの程度運動を行えば良いかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

実験には成熟雄性ラットを使用し、図 1 のように分けた。無処置の対照群以外のラットの右膝には、ACL を切断した後、尾腱を用いて再建術を行った。関節拘縮と筋萎縮の予防・改善に最適な運動量を明らかにするために、術後は関節固定、介入なし(自由飼育)もしくは低速(12 m/分)でのトレッドミル運動(60 分/日)のいずれかの条件で飼育した。また、関節拘縮と筋萎縮の予防・改善に最適な運動開始時期を明らかにするために、術後 2 週のみ関節固定しその後 2 週間自由飼育する群(固定+自由飼育群)と、術後 2 週は自由飼育を行いその後 2 週間のトレッドミル運動を行う群(自由飼育+運動群)を設けた。実験期間は 2 もしくは 4 週とした。

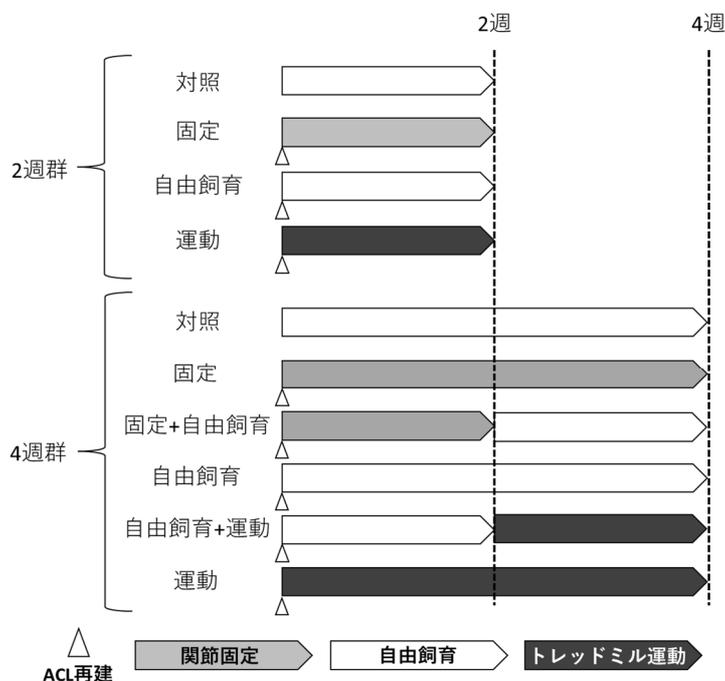


図1. 研究の概要

実験期間終了後、膝関節の他動伸展可動域測定(筋による拘縮と関節構成体による拘縮を区別するために、関節周囲筋切除前後で測定)を行うことで関節拘縮を評価した。また、関節拘縮の原因となる関節包の線維化を評価するために、膝関節の矢状断切片を作製し、アルデヒドフクシンマッソングールドナー染色を行った後、後方関節包の滑膜長と面積を測定した。

さらに、大腿直筋および半腱様筋から凍結横断切片を作製し、ヘマトキシリンエオジン染色を行った。筋萎縮を評価するために、これらの筋の筋線維横断面積を測定した。

統計解析は、二元配置分散分析を行い、有意な主効果もしくは交互作用が認められた場合、ボンフェローニ法を用いて多重比較を行った。有意水準は $P < 0.05$ とした。

4. 研究成果

(1) 関節拘縮について

筋切除前膝伸展可動域の結果を表 1 に示す。二元配置分散分析で有意な交互作用が検出された。術後 2 週時点では、対照群と比較して、固定群、自由飼育群および運動群で可動域が有意に低下した。ACL 再建術を受けた群間では、自由飼育群と比較して、固定群と運動群ともに可動域のさらなる有意な減少が認められた。術後 4 週時点では、対照群と比較して、固定群、固定+自由飼育群、自由飼育群および運動群では有意な可動域の減少が持続した。自由飼育群と比較して、固定群および固定+自由飼育群の可動域は有意に小さかった。また、固定群と固定+自由飼育群間

では、固定群の可動域が有意に小さかった。運動群の可動域は自由飼育群と同程度まで回復した。自由飼育+運動群の可動域は自由飼育群と比較して有意に大きく、対照群と同程度であった。

筋切除後膝伸展可動域の結果を表 2 に示す。二元配置分散分析で有意な交互作用が検出された。筋切除前可動域と似たような結果が筋切除後可動域でも得られた。術後 2 週時点では、対照群と比較して、固定群、自由飼育群および運動群で可動域が有意に低下した。ACL 再建術を受けた群間では、自由飼育群と比較して、固定群と運動群ともに可動域のさらなる有意な減少が認められた。術後 4 週時点では、対照群と比較して、固定群、固定+自由飼育群、自由飼育群および運動群では有意な可動域の減少が持続した。自由飼育群と比較して、固定群および固定+自由飼育群の可動域は有意に小さかった。固定群と固定+自由飼育群間では、固定群の可動域が有意に小さかった。運動群の可動域は自由飼育群と同程度まで回復した。自由飼育+運動群の可動域は自由飼育群と比較して有意に大きく、対照群と同程度であった。

表1. 筋切除前膝伸展可動域 (°)

	2週	4週
対照	150 ± 5 ^a	152 ± 4 ^a
固定	72 ± 4 ^b	62 ± 4 ^{b*}
固定+自由飼育		103 ± 5 ^{c*}
自由飼育	132 ± 6 ^c	135 ± 6 ^d
自由飼育+運動		148 ± 8 ^{ae*}
運動	116 ± 13 ^d	137 ± 4 ^{de*}

値は平均値±標準偏差を示す。同じ文字を持たない群間に有意差あり。*：同じ群の2週と比較して有意差あり。

表2. 筋切除後膝伸展可動域 (°)

	2週	4週
対照	159 ± 5 ^a	158 ± 2 ^a
固定	78 ± 6 ^b	67 ± 4 ^{b*}
固定+自由飼育		112 ± 5 ^{c*}
自由飼育	143 ± 4 ^c	143 ± 5 ^d
自由飼育+運動		159 ± 7 ^{ae*}
運動	123 ± 13 ^d	148 ± 5 ^{de*}

値は平均値±標準偏差を示す。同じ文字を持たない群間に有意差あり。*：同じ群の2週と比較して有意差あり。

後方関節包の滑膜長の結果を表 3 に示す。二元配置分散分析で有意な交互作用が検出された。術後 2 週時点では、対照群と比較して、自由飼育群の滑膜長に有意な違いはなかった一方で、固定群と運動群の滑膜長は有意に減少した。術後 4 週時点では、対照群と比較して、固定群と固定+自由飼育群では滑膜長の有意な減少が持続した。また、固定群の滑膜長は固定+自由飼育+固定群や自由飼育群と比較して有意に短かった。自由飼育群、自由飼育+運動群および運動群の滑膜長は、対照群と比較して有意な違いがなかった。

後方関節包面積の結果を表 4 に示す。二元配置分散分析で有意な交互作用が検出された。術後 2 週時点では、対照群と比較して、自由飼育群と運動群の後方関節包面積は有意に大きかった一方で、固定群の関節包面積は有意な違いはなかった。また、運動群の関節包面積は、固定群や自由飼育群と比較して有意に大きかった。術後 4 週時点では、群間に有意な違いはなかった。

表3. 後方関節包の滑膜長 (mm)

	2週	4週
対照	5.7 ± 1.3 ^a	5.7 ± 0.7 ^a
固定	2.9 ± 1.1 ^b	1.1 ± 0.7 ^{b*}
固定+自由飼育		2.9 ± 0.3 ^c
自由飼育	4.4 ± 1.7 ^{ab}	4.1 ± 1.1 ^{ac}
自由飼育+運動		4.4 ± 1.0 ^{ac}
運動	3.5 ± 0.4 ^b	5.1 ± 1.1 ^{a*}

値は平均値±標準偏差を示す。同じ文字を持たない群間に有意差あり。*：同じ群の2週と比較して有意差あり。

表4. 後方関節包面積 (mm²)

	2週	4週
対照	0.8 ± 0.2 ^a	1.0 ± 0.1 ^a
固定	1.5 ± 0.3 ^{ab}	1.7 ± 0.4 ^a
固定+自由飼育		2.0 ± 0.3 ^a
自由飼育	2.2 ± 1.0 ^b	1.9 ± 0.3 ^a
自由飼育+運動		1.8 ± 0.3 ^a
運動	3.5 ± 1.7 ^c	2.2 ± 0.6 ^{a*}

値は平均値±標準偏差を示す。同じ文字を持たない群間に有意差あり。*：同じ群の2週と比較して有意差あり。

ACL 再建後、自由飼育群では 2 と 4 週の両方で膝関節伸展可動域が減少し、先行研究[3]と同様に ACL 再建により関節拘縮が誘導された。可動域の減少は、筋切除前後両方で観察されたことから、ACL 再建後の関節拘縮には関節性の要因だけでなく、筋性の要因も関与することが示唆される。固定群では、自由飼育群と比較して 2 と 4 週の両時点で可動域が有意に減少し、この可動域の減少には滑膜の短縮を伴った。これらの結果は、術後の関節固定は、滑膜の短縮を誘導することで関節拘縮を重症化させたことを示唆する。術後 4 週時点の固定+自由飼育群の可動域は、固定群と比較して有意に大きかったが、自由飼育群と比較すると有意に減少したままであった。この結果は、術後 2 週間の関節固定による関節拘縮への悪影響は、固定解除後 2 週間では打ち消すことができないことを示す。運動群では、術後 2 週の時点を自由飼育群と比較して可動域が有意に減少し、関節包面積が有意に増加した。これらの結果は、術後早期の運動は、関節包の線維化反応を促進し、関節拘縮に悪影響を及ぼすことを示唆する。しかし、運動群の可動域は術後 4

週時点で自由飼育群と同程度まで改善した。さらに、術後2から4週の間のみ運動を行った自由飼育+運動群の可動域は、自由飼育群と比較して有意に大きく、対照群と同程度であった。これらの結果は、術後2から4週の間は、関節拘縮を改善させることを示す。そのため、術後の関節拘縮を予防・改善するためには、術後早期には適度な運動を行い、積極的な運動は術後2週以降に行うのが良いと考えられる。

(2) 筋萎縮について

大腿直筋の筋線維横断面積の結果を表5に示す。二元配置分散分析で有意な交互作用が検出された。術後2週時点で、固定群、自由飼育群および運動群の筋線維横断面積は、対照群と比較して有意に小さかった。ACL再建術を受けた群間に有意な違いはなかった。術後4週時点では、固定+自由飼育群、自由飼育群および運動群の筋線維横断面積は対照群と有意差のないレベルに回復した一方で、固定群および自由飼育+運動群の筋線維横断面積は対照群と比較して有意に小さいままであった。

半腱様筋の筋線維横断面積の結果を表6に示す。二元配置分散分析で有意な期間と介入の主効果が検出された。術後2週と比較して、術後4週の筋線維横断面積は有意に大きかった。対照群と比較して、ACL再建術を受けた全ての群の筋線維横断面積は有意に小さく、実験群間に違いはなかった。

表5. 大腿直筋筋線維横断面積 (μm²)

	2週	4週
対照	3852 ± 419 ^a	4121 ± 669 ^a
固定	2791 ± 493 ^b	2943 ± 671 ^b
固定+自由飼育		3538 ± 714 ^{ac*}
自由飼育		3685 ± 415 ^{ac*}
自由飼育+運動	2662 ± 408 ^b	3098 ± 217 ^{bc}
運動	2180 ± 384 ^b	3706 ± 435 ^{ac*}

値は平均値±標準偏差を示す。同じ文字を持たない群間に有意差あり。*：同じ群の2週と比較して有意差あり。

表6. 半腱様筋筋線維横断面積 (μm²)

	2週	4週
対照	2886 ± 815	3421 ± 890
固定	1630 ± 633	1754 ± 260
固定+自由飼育		1720 ± 256
自由飼育		1785 ± 543
自由飼育+運動	1569 ± 135	1909 ± 544
運動	1704 ± 554	1960 ± 754

値は平均値±標準偏差を示す。

ACL再建後、2週までに大腿直筋および半腱様筋の筋線維横断面積が減少し、先行研究[4]と同様に筋萎縮が誘導された。大腿直筋の筋線維横断面積の減少は4週までに介入を行わなくても(自由飼育で)回復した。しかし、術後2から4週の間のみ運動と同様に、4週にわたる関節固定はこの回復を抑制した。半腱様筋の筋線維横断面積の減少は4週まで持続し、関節固定やトレッドミル運動は半腱様筋の筋線維横断面積に影響を及ぼさなかった。これらの結果から、大腿四頭筋の筋萎縮の回復を阻害しないために、術後の関節固定は2週以内にすべきことが示唆される。また、術後の運動量はハムストリングスの筋萎縮の程度に影響を及ぼさず、筋萎縮の予防・改善のためには運動量の制御以外の介入が必要であろう。

<引用文献>

[1] Paulos L, Noyes FR, Grood E, Butler DL. Knee rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction and repair. Am J Sports Med. 1981;9:140-9.
 [2] Shelbourne KD, Nitz P. Accelerated rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med. 1990;18:292-9.
 [3] Kaneguchi A, Ozawa J, Minamoto K, Yamaoka K. A rat model of arthrofibrosis developed after anterior cruciate ligament reconstruction without rigid joint immobilization. Connect Tissue Res. 2021;62:263-76.
 [4] Kaneguchi A, Umehara T, Yamaoka K, Ozawa J. Bilateral muscle atrophy after anterior cruciate ligament reconstruction in rats: Protective effects of anti-inflammatory drug celecoxib. Knee. 2022;35:201-12.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kaneguchi Akinori, Ozawa Junya, Minamimoto Kengo, Yamaoka Kaoru	4. 巻 39
2. 論文標題 Formation process of joint contracture after anterior cruciate ligament reconstruction in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1092
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24800	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 金口瑛典、小澤淳也、南本健吾	4. 巻 27
2. 論文標題 ラット膝前十字靭帯再建後の関節腫脹および関節可動域低下に対する低反応レベルレーザー治療の効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 物理療法科学	6. 最初と最後の頁 73-77
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 Kaneguchi Akinori, Ozawa Junya, Minamimoto Kengo, Yamaoka Kaoru	4. 巻 13
2. 論文標題 The Natural History of Medial Meniscal Tears in the ACL Deficient and ACL Reconstructed Rat Knee	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CARTILAGE	6. 最初と最後の頁 1570S ~ 1582S
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/19476035211014588	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kaneguchi Akinori, Ozawa Junya, Minamimoto Kengo, Yamaoka Kaoru	4. 巻 35
2. 論文標題 Effects of Each Phase of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery on Joint Contracture in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Investigative Surgery	6. 最初と最後の頁 984 ~ 995
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08941939.2021.1985193	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 Kaneguchi Akinori, Ozawa Junya, Umehara Takuya, Yamaoka Kaoru	4. 巻 124
2. 論文標題 Marrow adipose tissue accumulation and dysgenesis of the trabecular bone after anterior cruciate ligament transection and reconstruction in the rat proximal tibial epiphysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Histochemica	6. 最初と最後の頁 151891 ~ 151891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acthis.2022.151891	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 Kaneguchi Akinori, Umehara Takuya, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 35
2. 論文標題 Bilateral muscle atrophy after anterior cruciate ligament reconstruction in rats: Protective effects of anti-inflammatory drug celecoxib	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Knee	6. 最初と最後の頁 201 ~ 212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.knee.2022.03.011	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 金口 瑛典、小澤 淳也、下江 淳寛、高橋 明良、早川 桃伽
2. 発表標題 ラット膝前十字靭帯再建後の荷重量の違いが後肢筋の萎縮に及ぼす影響
3. 学会等名 第26回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2021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
研究協力者	小澤 淳也 (Ozawa Junya)		

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
---------	---------