

令和元年5月14日現在

機関番号：32666  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2016～2018  
 課題番号：16K10921  
 研究課題名(和文) 3D画像を用いた膝関節症発生要因としての回旋不安定性解析

研究課題名(英文) Rotational instability analysis as a factor of knee arthritis development using 3D image

研究代表者  
 高井 信朗 (Shinro, Takai)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：10226730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：変形性膝関節症(膝OA)は、疼痛と機能障害によりADLおよびQOLの低下をもたらす疾患である。高齢化の進む社会において、その罹患率と医療費は重大な問題であり、その予防と治療法の早期の確立が求められている。  
 本研究の目的は、初期膝OA患者に対して、膝関節の動き(キネマティクス)の改善を目的としたエクササイズが、膝内側の急速な軟骨変性を予防できるかを検証することだった。  
 初期膝OA患者に対して、慣習的な筋力トレーニングと比較し、我々が考案したエクササイズは関節軟骨変性面積を有意に減少させた。我々が考案したエクササイズは膝OAの自然経過を改善させる治療法となりうる。

## 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)に対して、世界中のガイドラインやシステマティックレビューは、安全かつ低コストであるエクササイズを強く推奨している。近年、OA膝の軟骨損傷の増悪因子として内側半月板後節損傷(MMPRT)が注目されている。しかしMMPRTを伴う初期膝OAに対して、保存療法を行い、軟骨損傷を予防したという報告はない。  
 本研究は、MMPRTを伴う初期膝OA患者の関節軟骨変性をエクササイズによって予防できたという初めての報告である。このエクササイズを普及させることにより、膝OA患者のQOL維持・向上につながると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Knee osteoarthritis (OA) is a condition that impacts activities of daily living and quality of life by causing pain and functional impairment. Due to aging society, both the incidence of OA and cost to treat it have become major issues; thus there is an urgent need to establish methods for its prevention and treatment.  
 The objective of this study was to verify that exercise aimed at improving knee kinematics in early-stage knee OA patients prevents rapid cartilage degeneration in the medial compartment of the knee.  
 Compared with conventional muscle training, exercise that we devised for early-stage knee OA patients resulted in a significant reduction an area of knee cartilage degeneration. Exercise that we devised could be a potential treatment method that improves the natural course of knee OA.

研究分野：整形外科

キーワード：変形性膝関節症 理学療法 保存療法 内側半月板後節損傷 膝キネマティクス MRI T2 mapping 軟骨変性 歩行解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症 (OA) は、疼痛と機能障害により ADL および QOL の低下をもたらす疾患である (Felson 1998 Arthritis Rheum)。高齢化の進む社会において、その罹患率と医療費は重大な問題であり (Bitton 2009 The American Journal of Managed Care)、その予防と治療法の早期の確立が求められている。世界中のガイドラインやシステマティックレビューは、安全かつ低コストであるエクササイズを強く推奨している。

近年、MRI の普及と共に、内側半月板 (MM) 後節損傷 (MMPRT) が膝 OA の増悪因子であると報告されている (Berthiaume 2005 Ann Rheum Dis, Guermazi 2013 Radiology, Russell 2017 Osteoarthritis and Cartilage)。しかし、現時点において、MMPRT に対する有効的な治療法がない。我々は、MMPRT を伴う初期膝 OA 患者の関節軟骨を保存するためには、膝 OA の異常な膝キネマティクスを改善させることが重要である、と考えている。歩行中の急激な膝内反いわゆる lateral thrust は膝 OA の危険因子である (Sharma 2017 Arthritis Rheumatol, Wink 2018 Arthritis Care Res)。膝 OA 患者の三次元歩行解析をした研究は、膝内転モーメント (KAM) の大きさと相関がある因子は、MM 逸脱の大きさと MM 高の低さだった、と報告した (Vanwanseele 2010 Osteoarthritis Cartilage)。後節損傷のある MM は本来の機能を失っている (Marzo 2009 J Am Acad Orthop Surg, Petersen 2014 Arch Orthop Trauma Surg)。MMPRT は、MM 逸脱を引き起こし (Lee 2011 Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc)、脛骨プラトー内側後方の関節圧分布を上昇させる (Marzo 2009 AJSM)。MMPRT を伴う初期膝 OA 患者の詳細な膝キネマティクスの報告はないが、異常な膝内転キネマティクスが MMPRT の原因もしくは結果となっている可能性がある。MMPRT を伴う初期膝 OA 患者のエクササイズは、異常な膝キネマティクスを是正するものでなくてはならない。

軟骨変性の評価に MRI を用いる報告が多い。その中で MRI T2 mapping 法は、軟骨内の水分含有量や II 型コラーゲンと相関性の高い軟骨変性を評価できる (Verstraete 2004 Clin Radiol)。早期軟骨変性では変性増悪とともに T2 値は上昇する (Baum 2013 Osteoarthritis Cartilage) ことから、T2 mapping 法は早期軟骨変性の有効な指標となる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、MMPRT を伴う初期膝 OA 患者に対して、膝キネマティクスの改善を目的としたエクササイズが、歩行中の膝内転角度を減少させ、膝内側コンパートメントの急速な軟骨変性を予防できるかを検証することだった。

### 3. 研究の方法

対象は、MMPRT を伴う 45 歳以上の初期変形性膝関節症 (Kellgren-Lawrence grade I or II) と診断された患者であった。MMPRT の基準は、coronal fat-suppressed T2-weighted images において MMPRT が確認、もしくは矢状面で “meniscus ghost sign” が確認されたものとした (Takahashi 2015 Eur J Radiol)。被検者は慣習的な運動 (MTE) 群と、膝キネマティクスの改善を目的とした Adapting alignment exercise (AAE) 群に無作為に割り付けられた。

評価項目は、歩行中の膝キネマティクス、MRI T2 mapping、質問紙で、介入前 (baseline) と介入 6 か月後 (outcome) に実施した。

#### (1) 膝キネマティクス (図 1)

被検者はトレッドミル上で 1km/h の歩行を実施し、fluoroscopy unit (SONIALVISION Safire17; SHIMADZU Corp., Kyoto, Japan) にて撮像した。被検者の膝関節を撮像した CT (Revolution GSI; GE Healthcare, Chicago, IL) データから、AZE VirtualPlace software (AZE Corp., Kanagawa, Japan) を用いて三次元骨モデルを作成し、Geomagic Studio software (Geomagic, Research Triangle Park, NC, USA) を用いて polygonal surface モデルに変換した。

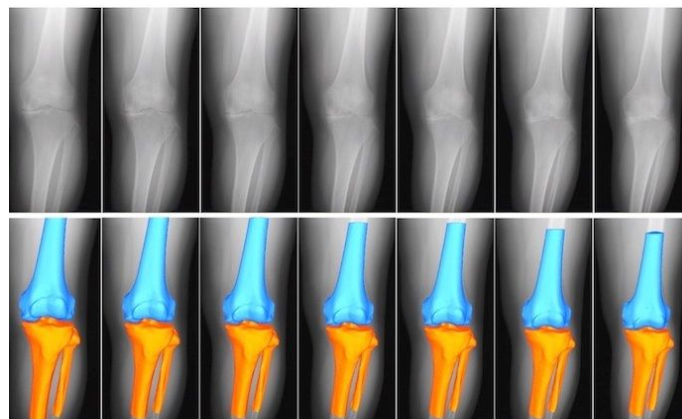


図1 膝キネマティクスの解析

した。JointTrack program (sourceforge.net/projects/jointtrack) を使用して、作成された三次元骨モデルを fluoroscopy unit で撮像した画像に投影し、膝関節運動をカルダン角で計算した。

#### (2) MRI T2 mapping (図 2)

3.0-T MR unit (Achieva 3.0T, Philips Medical Systems, Best, Netherlands) を用いて、膝関節冠状画像を撮像した。workstation software (Aze®; VirtualPlace AZE, Ltd., Tokyo,

Japan)を用いて、膝関節軟骨変性の面積を算出した。

### (3) 質問紙

質問紙は、Visual Analogue Scale (VAS), The Japanese Orthopedic Association knee rating score (JOA), Japanese Knee Osteoarthritis Measure (JKOM), Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Tegner activity scale (Tegner)を用いた。

### (4) 介入

無作為に割り付けられた被検者は、1週間に1回40分の外来リハビリテーションと、各群のホームエクササイズを毎日実施した。外来リハビリテーションでは、1人の理学療法士が、全ての被検者の運動指導と確認を実施した。

MTE群の外来リハビリテーションでは、関節可動域訓練と筋力強化の方法を確認しながら実施し、これらをホームエクササイズとした。各被検者の身体機能に応じて、検者が下肢(臀部、ハムストリングス、大腿四頭筋、下腿三頭筋)のストレッチも行った。AAE群の外来リハビリテーションでは、MMを内側関節裂隙に適合させる目的のエクササイズと、歩行立脚期の膝マルアライメントを是正させるためのエクササイズを実施した。初回の運動指導時には、検者の理学療法士が超音波を用いて視覚的にMM逸脱を整復し、その方法を被検者に指導した。各被検者のマルアライメントに応じて、検者が下肢のマッサージを実施した。

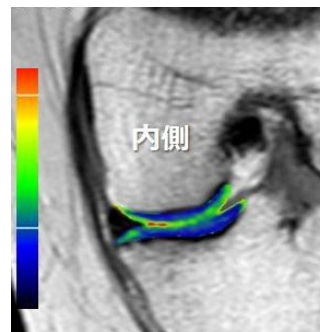


図2 MRI T2 mapping

## 4. 研究成果

### (1) 膝キネマティクス(図3)

各群の介入前後の比較では、MTE groupの大腿骨に対する脛骨の lateral translation が有意に大きくなっていった( $p = 0.049$ )。それ以外の全ての knee kinematics に有意差はなかった。介入後の2群間の比較では、最大内転角度の変化量は、MTE group が  $0.48^\circ$  (95% CI:  $-0.14, 1.09$ )、AAE group が  $-0.40^\circ$  ( $-0.84, 0.04$ )であり、介入の違いにより統計学的な有意差 ( $p = 0.039$ )があった。その際の大腿骨に対する脛骨外側変位の変化量は MTE group が  $0.78\text{ mm}$  (95% CI:  $0.08, 1.48$ )、AAE group が  $0.11\text{ mm}$  ( $-0.75, 0.98$ )であり ( $p = 0.14$ )、脛骨外旋の変化量は MTE group が  $-0.62^\circ$  (95% CI:  $-2.92, 1.67$ )、AAE group が  $2.25^\circ$  ( $-0.97, 5.48$ )で ( $p = 0.26$ )、共に有意差はなかった。

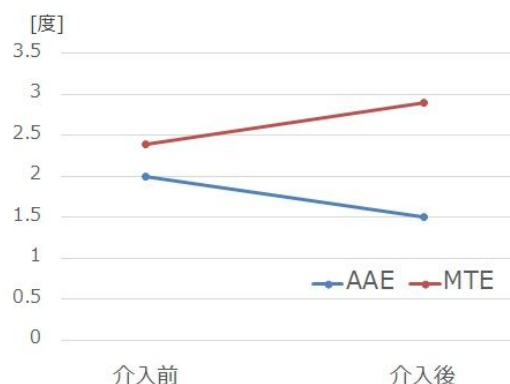


図3 膝内転角度

### (2) MRI T2 mapping(図4)

各群の介入前後の比較では、両群の膝前方、中央、後方、全体の MRI T2 mapping 値による変性面積に有意差はなかった。介入後の2群間の比較では、変性面積の変化量は、MTE group/AAE group の順で、前方が  $5.0\text{ mm}^2$  ( $-0.8, 10.7$ ) /  $4.7\text{ mm}^2$  ( $-1.6, 10.9$ ) ( $p = 0.98$ )、中央が  $2.5\text{ mm}^2$  ( $-5.0, 9.9$ ) /  $1.3\text{ mm}^2$  ( $-6.1, 8.8$ ) ( $p = 0.82$ )、後方が  $7.7\text{ mm}^2$  ( $-0.4, 15.8$ ) /  $-2.7\text{ mm}^2$  ( $-10.8, 5.3$ ) ( $p = 0.043$ )、全体が  $15.1\text{ mm}^2$  ( $0.1, 30.2$ ) /  $3.2\text{ mm}^2$  ( $-13.6, 20.1$ ) ( $p = 0.31$ )あり、介入の違いにより統計学的な有意差が後方にあった。

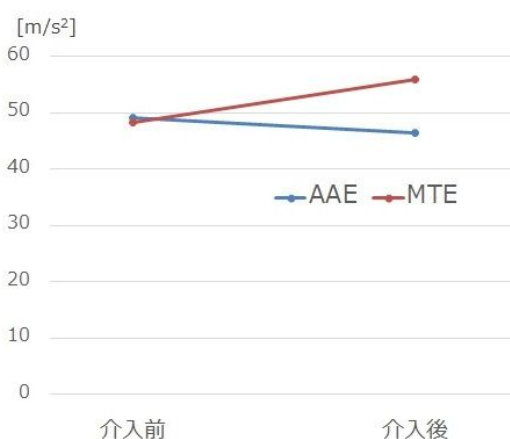


図4 膝後方の変性軟骨面積

### (3) 質問紙

介入前後の比較で有意に改善していたのは、AAE group では VAS ( $p = 0.004$ )、JKOM の合計スコア ( $p = 0.03$ )、KOOS の "Function in sport and recreation" ( $p = 0.005$ ) と "Knee related quality of life" ( $p = 0.009$ ) であり、MTE group では KOOS の "symptom" ( $p = 0.001$ ) と "Function in Sport and recreation" ( $p = 0.001$ ) だった。

2群間の変化量の比較では、VAS, JOA, JKOM, KOOS, Tegner の全ての質問紙に統計学的有意

差はなかった。

#### (4) まとめ

本研究は、内側半月板後節損傷(MMPRT)を伴う初期変形性膝関節症(膝OA)患者に対して、膝キネマティクス改善を目的とした adapting alignment exercise(AAE)と慣習的な muscle training and exercise(MTE)による6ヶ月間の無作為化対照試験(RCT)であった。歩行中の膝内転角度の変化量はMTE群と比較してAAE群の方が有意に小さくなっていた。膝内側後方のMRI T2 mappingによる変性面積の変化量もMTE群と比較してAAE群の方が有意に低値であった。膝の痛みや機能に関する質問紙には両群間の変化量に有意差はなく改善した。本研究で用いたAAEは、MMPRTを伴う初期膝OA患者に対して、慣習的なエクササイズと比較して膝内転キネマティクスとMRI T2 mapping値による軟骨変性面積を有意に変化させた。AAEはMMPRTを伴う膝OAの自然経過を改善する治療法となりうる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計5件)

生田 太、高橋 謙治、橋本 三四郎、高井 信朗、稲波 弘彦. 内側半月板後節損傷を伴う初期変形性膝関節症に有効な理学療法的确立:無作為化比較試験. 第31回日本運動器科学会. 岡山. 2019/7/6-7(予定).

生田 太、高橋 謙治、橋本 三四郎、高井 信朗、稲波 弘彦. 内側半月板後節損傷を伴う初期変形性膝関節症の増悪例の検討:3D-to-2D registration法による膝キネマティクス解析. 第30回日本運動器科学会. 沖縄. 2018/6/23-24.

高橋 謙治、生田 太、湯澤 洋平、稲波 弘彦、橋本 三四郎、高井 信朗. 内側半月板変性断裂をともなう初期変形性膝関節症の理学療法. 第45回日本関節病学会. 東京. 2017/11/16-17.

生田 太、高橋 謙治、橋本 三四郎、望月 祐輔、湯澤 洋平、稲波 弘彦、高井 信朗. 早期変形性膝関節症の膝アライメント、骨形態および骨棘発生部位の特徴. 第45回日本関節病学会. 東京. 2017/11/16-17.

生田 太、高橋 謙治、橋本 三四郎、木内 信司、中村 洋、高井 信朗、稲波 弘彦. 内側半月板後節損傷を伴う初期変形性膝関節症に対する理学療法~増悪例の検討~. 第29回日本運動器科学会. 東京. 2017/7/1.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等  
<http://kir192422.kir.jp/index.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：高橋 謙治  
ローマ字氏名：(TAKAHASHI, kenji)  
所属研究機関名：国際医療福祉大学  
部局名：医学部  
職名：教授  
研究者番号(8桁)：30347447

研究分担者氏名：生田 太  
ローマ字氏名：(IKUTA, futoshi)  
所属研究機関名：日本医科大学  
部局名：大学院医学研究科  
職名：特別研究生  
研究者番号(8桁)：10810799

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。