

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K10839

研究課題名(和文) 変形性膝関節症患者における大腿四頭筋の筋量分布と筋内脂肪

研究課題名(英文) Muscle size and intramuscular fat of the quadriceps femoris in patients with knee osteoarthritis

研究代表者

若原 卓 (Wakahara, Taku)

同志社大学・スポーツ健康科学部・准教授

研究者番号：20508288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：変形性膝関節症(Knee Osteoarthritis、膝OA)は、関節軟骨の変性・摩耗により膝関節の機能障害を生じる疾患で、中高齢の女性に特に多く発症する。超高齢社会の日本において、膝OAへの対策は喫緊の課題である。本研究の結果、膝OA患者の大腿四頭筋では、筋萎縮が進行しているだけでなく、筋内脂肪が蓄積していることが示された。筋萎縮と筋内脂肪の蓄積の程度は、大腿四頭筋を構成する各筋によって異なることも示された。こうした特徴を考慮した上で、膝OAに対する予防あるいは運動療法プログラムを実施することが望ましいと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

変形性膝関節症患者では大腿四頭筋が萎縮していることが、これまでの研究において示されている。本研究の結果、変形性膝関節症患者の大腿四頭筋では、筋萎縮が進行しているだけでなく、筋内脂肪が蓄積していることが示された。また、筋萎縮と筋内脂肪の蓄積の程度は、大腿四頭筋を構成する各筋によって異なることも示された。本研究の結果は、大腿四頭筋における筋内脂肪の蓄積を抑制することが変形性膝関節症への対策となる可能性を示すものである。

研究成果の概要(英文)：Knee osteoarthritis (Knee OA) is a condition in which the mobility of the knee joint is decreased due to wear and progressive loss of articular cartilage. It is well-known that knee OA occurs most often in elderly females. There is an urgent need to develop effective countermeasures to knee OA in our super-aged society, Japan. The results of the present study showed that the quadriceps femoris of knee OA patients were characterized by higher infiltration of fat as well as atrophy of the muscles. In addition, the magnitudes of muscle atrophy and infiltration of fat were different among the constituents of the quadriceps femoris in knee OA patients. The findings suggest the importance of taking into account these characteristics of the quadriceps femoris, when preventive and therapeutic exercise programs are implemented for knee OA.

研究分野：バイオメカニクス

キーワード：MRI 脂肪含有率 除脂肪断面積

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

変形性膝関節症 (Knee Osteoarthritis、膝 OA) は、関節軟骨の変性・摩耗により膝関節の機能障害を生じる疾患で、中高齢の女性に多く発症することがよく知られている。膝 OA による痛みは日常生活の様々な動作を制限し、患者の生活の質 (Quality of Life: QOL) を低下させてしまう。超高齢社会の日本において、健康寿命の延伸や医療費抑制といった観点から、膝 OA への対策は喫緊の課題である。

多くの膝 OA 患者にみられる特徴として、膝関節伸展筋力の低下および膝関節伸展筋力を生み出す大腿四頭筋の萎縮が挙げられる (Pettersson et al. 2011)。また、大腿四頭筋をターゲットとした筋力トレーニングによって、膝 OA の症状が緩和されることが報告されている (Jan et al. 2008)。したがって、大腿四頭筋の萎縮に伴う膝関節伸展筋力の低下が、膝 OA の発症に関連していると考えられている。しかし、大腿四頭筋の筋断面積は膝 OA の主な症状 (関節裂隙の狭小化 [Ruhdorfer et al. 2013]、骨棘の有無 [Ruhdorfer et al. 2014]) と関連がなかった、という報告もあり、大腿四頭筋の萎縮と膝 OA の症状との関連は必ずしも強くない。このように先行研究の結果に不一致がみられる要因として、それらの研究で用いられている筋量の評価方法の問題点が挙げられる。その問題点とは、筋内脂肪の影響を考慮していない、大腿四頭筋全体の筋断面積を一部の箇所のみで評価している、ことである。

先行研究で筋量評価に用いられている MRI や CT の画像では、「筋」として描出される領域の中に脂肪 (筋内脂肪) も含まれている。この筋内脂肪は、加齢とともに増加すること (Hogrel et al. 2015)、その含有率が高いほど筋機能は低いこと (Maly et al. 2013) が報告されている。膝 OA は中高齢の肥満者 (体脂肪の多い人) で罹患率が高いため、膝 OA 患者の骨格筋では筋内脂肪の含有率が特に高いと予想される。また、先行研究の多くは、大腿四頭筋を構成する 4 筋 (大腿直筋・外側広筋・内側広筋・中間広筋) それぞれではなく、4 筋を合計した筋断面積を一部の箇所のみ (例えば、膝蓋骨から 10 cm 上の部位) で評価している。しかし、4 つの筋は、単関節筋・二関節筋という解剖学的特徴が異なるほか、筋線維組成 (遅筋線維、速筋線維の割合) などの生理学的特性も異なる (Johnson et al. 1973)。また、大腿全体にわたる筋断面積の分布は 4 筋で大きく異なり、筋断面積が最大となる位置は大腿直筋では大腿の近位 (身体を中心に近い側) に、外側広筋・中間広筋は中間位に、内側広筋は遠位 (身体を中心に遠い側) にある (Wakahara et al. 2017)。さらに、身体不活動によって生じる萎縮の程度にもこれらの 4 筋の間に差があり (Miokovic et al. 2012)、同一筋内でも近位-遠位方向で部位差がある (Akima et al. 1997)。これらの点を考慮すると、膝 OA 患者の大腿四頭筋における特徴を詳細に理解するためには、大腿全体にわたる筋断面積の分布を、筋ごとにかつ筋内脂肪を考慮して評価する必要があるが、そのような検討はなされていない。

## 2. 研究の目的

上記の背景を踏まえて、膝 OA 患者の大腿四頭筋における筋内脂肪の蓄積および萎縮の特徴を明らかにすることを本研究の目的とした。これを明らかにすることは、膝 OA の予防および治療に用いられる運動プログラムの効率化に貢献することが期待される。また、大腿四頭筋各筋・各部位の機能的役割を考慮すれば、なぜ大腿四頭筋の萎縮が膝 OA の発症に関連するのか、なぜ大腿四頭筋を対象とした筋力トレーニングが膝 OA の症状を緩和させるのか、というメカニズムの解明の一助になることも期待される。

## 3. 研究の方法

研究を開始する前に、研究代表者の所属機関および共同研究機関における、人を対象とする研究に関する倫理審査委員会の承認を得た。また、本研究の内容は、大学病院医療情報ネットワークにおいて、臨床試験登録を行った。研究の対象者は、変形性膝関節症患者で人工関節置換術を予定している方 (OA 群) と、膝関節に整形外科的疾患を持たない方 (対照群) とした。いずれも 50 歳から 80 歳を対象とした。3 テスラの磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Image) 装置を用いて、大腿部の近位部から遠位部にわたって MRI を撮影した。MRI の撮影には、水と脂肪の共鳴周波数の差を利用して両者を分離する Dixon 法を用いた。この撮影方法では、水と脂肪の同位相画像、逆位相画像、水画像、脂肪画像が得られる (図 1)。また、これらの画像から各ピクセルの脂肪含有率 (fat fraction) を計算することができる (図 2)。撮影した画像から、大腿長 10% ほどの画像 (10% ~ 90%、0% : 大転子、100% : 膝関節の裂隙) を抽出し、大腿四頭筋各筋 (大腿直筋、外側広筋、内側広筋、中間広筋) の筋断面積と脂肪含有率の平均値を計測した。筋断面積の計測では、脂肪含有率を考慮して、除脂肪分の断面積を算出した。また、外側広筋と中間広筋の境界が明瞭でない部位・対象者が存在したことから、両者を合計した値を算出した。

## 4. 研究成果

実験およびデータ分析の結果、大腿四頭筋の脂肪含有率は、対照群に比べて OA 群の方が有意に高かった。また、大腿四頭筋の各筋間でも脂肪含有率の有意差が認められた。一方、外側広筋 + 中間広筋と内側広筋の筋断面積 (除脂肪断面積) は、対照群に比べて OA 群で有意に小さかった。しかしながら、大腿直筋の筋断面積 (除脂肪断面積) に、OA 群と対照群の間の有意な差は認

められなかった。

OA群の大腿四頭筋では、脂肪含有率が対照群に比べて有意に高かった。65歳以上の男女を対象とした先行研究(Yoshiko et al. 2018)では、10週間のウォーキングトレーニングによって、大腿直筋と外側広筋における筋内脂肪が減少したことが報告されている。また、ウォーキングに加えてレジスタンス運動を加えた場合、大腿直筋および外側広筋における筋内脂肪がウォーキングのみの場合よりもさらに減少することも示されている。レジスタンス運動によるトレーニングが筋を肥大

させることはよく知られた事実であるが、これに有酸素運動を加えることで、筋内脂肪の減少も期待できることが示唆される。筋萎縮と筋内脂肪の蓄積が進行している膝OA患者には、レジスタンス運動に加えて有酸素運動を加えたトレーニングが、運動療法として有効かもしれない。

本研究の結果、大腿直筋の筋断面積(除脂肪断面積)に、OA群と対照群の間の有意な差は認められなかった。この結果は、膝OAに対する予防あるいは運動療法プログラムに含まれるトレーニング動作を考える上で、重要な知見である。膝OAに対する予防・運動療法プログラムでは、大腿四頭筋を鍛えるためのトレーニングとして、仰向けに寝た状態で膝を伸ばしたまま脚全体を持ち上げるStraight Leg Raise(SLR)が含まれることが多い。しかし、SLRは大腿四頭筋(膝関節伸展筋群)のトレーニングというより股関節屈曲筋群のトレーニングである。大腿四頭筋の中で股関節屈曲の作用を持つ筋は大腿直筋しかない。本研究の結果を考慮すると、膝OAへの予防や運動療法で用いるトレーニング動作として、SLRが有効であるか否かについては再考の余地がある。一方、膝関節を伸展させるニーエクステンションでは大腿四頭筋各筋が肥大すること(Wakahara et al. 2017)、膝関節と股関節を同時に伸展させるスクワットでは大腿直筋以外の各筋(外側広筋、内側広筋、中間広筋)が肥大すること(Kubo et al. 2019)が示されているため、これらのトレーニング動作を含めることが膝OA対策として有効であると考えられる。

以上より、本研究の結果から膝OA患者の大腿四頭筋にみられる筋量および筋内脂肪蓄積の特徴が示された。こうした特徴を考慮した予防・運動療法プログラムを検討する必要性が示唆される。

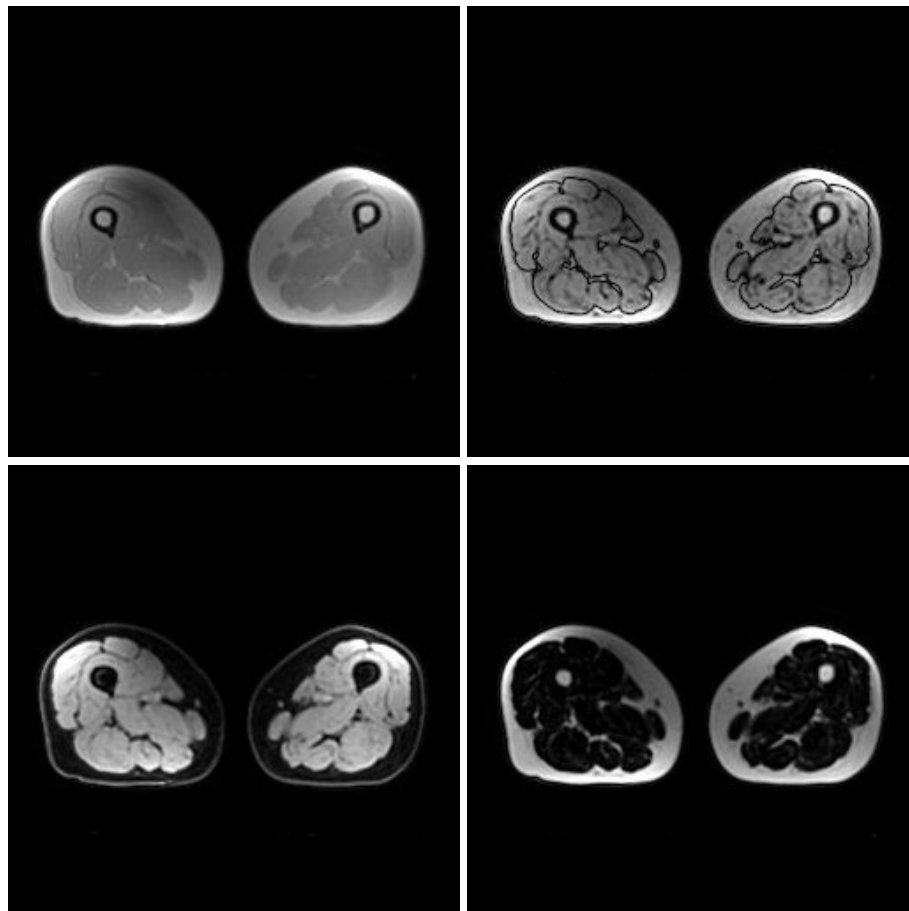


図1 撮影した画像の典型例(膝OA患者の大腿長50%位置)

左上: 同位相画像、右上: 逆位相画像、左下: 水画像、右下: 脂肪画像

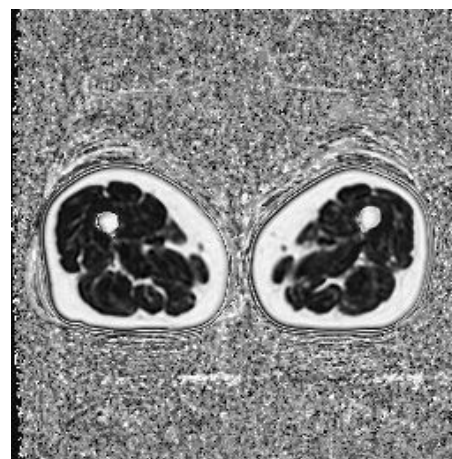


図2 脂肪含有率画像の典型例

膝OA患者の大腿長50%位置

<引用文献>

- Petterson SC, Barrance P, Marmon AR, Handling T, Buchanan TS, Snyder-Mackler L., Time course of quad strength, area, and activation after knee arthroplasty and strength training. *Med Sci Sports Exerc.*, 43(2), 2011, 225-231.
- Jan MH, Lin JJ, Liao JJ, Lin YF, Lin DH., Investigation of clinical effects of high- and low-resistance training for patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Ther.*, 88(4), 2008, 427-436.
- Ruhdorfer A, Dannhauer T, Wirth W, Hitzl W, Kwok CK, Guermazi A, Hunter DJ, Benichou O, Eckstein F., Thigh muscle cross-sectional areas and strength in advanced versus early painful osteoarthritis: an exploratory between-knee, within-person comparison in osteoarthritis initiative participants. *Arthritis Care Res.*, 65(7), 2013, 1034-1042.
- Ruhdorfer AS, Dannhauer T, Wirth W, Cotofana S, Roemer F, Nevitt M, Eckstein F., Thigh muscle cross-sectional areas and strength in knees with early vs knees without radiographic knee osteoarthritis: a between-knee, within-person comparison. *Osteoarthritis Cartilage.*, 22(10), 2014, 1634-1638.
- Hogrel JY, Barnouin Y, Azzabou N, Butler-Browne G, Voit T, Moraux A, Leroux G, Behin A, McPhee JS, Carlier PG., NMR imaging estimates of muscle volume and intramuscular fat infiltration in the thigh: variations with muscle, gender, and age. *Age*, 37(3), 2015, 9798.
- Maly MR, Calder KM, Macintyre NJ, Beattie KA., Relationship of intermuscular fat volume in the thigh with knee extensor strength and physical performance in women at risk of or with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res.*, 65(1), 2013,44-52.
- Johnson MA, Polgar J, Weightman D, Appleton D., Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci.*, 18(1), 1973, 111-129.
- Wakahara T, Ema R, Miyamoto N, Kawakami Y., Inter- and intramuscular differences in training-induced hypertrophy of the quadriceps femoris: association with muscle activation during the first training session. *Clin Physiol Funct Imaging.*, 37(4), 2017, 405-412.
- Miokovic T, Armbrecht G, Felsenberg D, Belavý DL., Heterogeneous atrophy occurs within individual lower limb muscles during 60 days of bed rest. *J Appl Physiol.*, 113(10), 2012, 1545-1559.
- Akima H, Kuno S, Suzuki Y, Gunji A, Fukunaga T., Effects of 20 days of bed rest on physiological cross-sectional area of human thigh and leg muscles evaluated by magnetic resonance imaging. *J Gravit Physiol.*, 4(1), 1997, S15-21.
- Yoshiko A, Tomita A, Ando R, Ogawa M, Kondo S, Saito A, Tanaka NI, Koike T, Oshida Y, Akima H., Effects of 10-week walking and walking with home-based resistance training on muscle quality, muscle size, and physical functional tests in healthy older individuals. *Eur Rev Aging Phys Act.*, 15, 2018, 13.
- Kubo K, Ikebukuro T, Yata H., Effects of squat training with different depths on lower limb muscle volumes. *Eur J Appl Physiol.*, 119(9), 2019, 1933-1942.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	富田 哲也  (Tomita Tetsuya)  (30283766)	森ノ宮医療大学・保健医療学研究科・教授   (34448)	
研究分担者	田中 壽  (Tanaka Hisashi)  (40294087)	大阪大学・医学系研究科・教授   (14401)	
研究分担者	石橋 輝哉  (Ishibashi Teruya)  (90962720)	大阪大学・医学系研究科・寄附講座助教   (14401)	

	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	近田 彰治  (Konda Shoji)  (80598227)	大阪大学・医学系研究科・助教   (14401)	

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