

令和 6 年 4 月 5 日現在

機関番号：35413

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K17625

研究課題名（和文）荷重量の制御により膝前十字靭帯再建後の変形性関節症を予防する

研究課題名（英文）Preventing osteoarthritis after anterior cruciate ligament reconstruction by controlling weight bearing

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・講師

研究者番号：10826704

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）：本研究は、動物モデルを用いて、前十字靭帯再建後の荷重量の違いが関節軟骨変性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

前十字靭帯再建後、モルヒネ投与による鎮痛を介して荷重量を増加させても、軟骨変性には影響しなかった。一方、前十字靭帯再建後に免荷を行うと、軟骨変性が悪化した。免荷による軟骨変性は、再荷重後も回復しなかった。これらの結果から、前十字靭帯再建後の軟骨変性を軽減するためには、たとえ部分的であっても術後早期から荷重することが重要であることが示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前十字靭帯再建後のリハビリテーションにおける適切な荷重量について、コンセンサスは得られていない。本研究では、前十字靭帯再建後の荷重量の違いが関節軟骨の変性に及ぼす影響を明らかにした。本研究の結果は、より良い前十字靭帯再建後のリハビリテーションプロトコル確立につながる重要な基礎データとなるであろう。

研究成果の概要（英文）： This study aimed to determine the effect of the amount of weight bearing on articular cartilage degeneration after anterior cruciate ligament reconstruction using a rat model.

After anterior cruciate ligament reconstruction, increase in weight bearing via pain relief by morphine administration had no effect on cartilage degeneration. On the other hand, cartilage degeneration was exacerbated by non-weight bearing after anterior cruciate ligament reconstruction. The cartilage degeneration induced by non-weight bearing did not improve after reloading. Our results suggest that early weight bearing after anterior cruciate ligament reconstruction is important to reduce cartilage degeneration.

研究分野：リハビリテーション

キーワード：前十字靭帯再建 変形性膝関節症 リハビリテーション 荷重

### 1. 研究開始当初の背景

前十字靭帯 (ACL) 損傷は代表的な膝外傷の一つである。ACL 損傷後、多くの患者は二次性の変形性関節症 (OA) を発症する[1]。ACL 損傷は関節の不安定性を誘発するため、主な治療法は靭帯再建術による再安定化である。しかし、靭帯再建術により OA は予防できないと考えられており、術後 20 年で約 30% の患者で中等度から重度の OA が生じる[2, 3]。そのため、ACL 再建後の OA 発症を予防するもしくは遅延させるリハビリテーションプロトコルの確立は重要な課題である。

ACL 再建後のリハビリテーションプロトコルは大きく以下の 2 つに分けられる：伝統的リハビリテーションと加速的リハビリテーション[4]。伝統的リハビリテーションは、再建靭帯への過度なストレスを避けるため、術後早期には免荷や関節固定を行い、その後、徐々に荷重や運動を開始する。加速的リハビリテーションは、廃用の悪影響を避けるため、術後の関節固定は行わず、術後早期から荷重や運動を行う。しかし、リハビリテーションプロトコルの違いが OA の発症に及ぼす影響はほとんど調べられていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、ACL 再建術後早期の荷重量の違いが関節軟骨変性に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

(実験 1：ACL 再建後早期の荷重量が関節軟骨変性に及ぼす影響の解明)

雄性ラットを使用し、無処置の対照群、ACL 再建群 (荷重量：少)、ACL 再建+免荷群 (荷重量：無) および ACL 再建+モルヒネ群 (荷重量：多) に分けた。さらに、それぞれの群を 7 もしくは 14 日の実験期間に分けた。対照群以外のラットの右膝には、ACL を切断した後、尾腱を用いて靭帯再建術を行った。ACL 再建+免荷群には、術直後から尾部懸垂による後肢の免荷を行った。ACL 再建+モルヒネ群には、痛みによる荷重量減少を抑制するために、術直後から背部の皮下に設置した浸透圧ポンプから 4.8 mg/日のモルヒネ塩酸塩を持続的に投与した。対照と ACL 再建群には術後の介入は行わなかった。

荷重量を評価するために、術前、術後 1、3、7、14 日目に、トレッドミル歩行中の術側と反対側後肢の荷重時間の比を測定した。なお、ACL 再建+免荷群に対しては荷重量の評価を行わなかった。

実験期間終了後、膝関節を摘出し、矢状断切片を作製した。サフラニン O ファストグリーン染色を行った後、マンキンスコアを用いて脛骨内側プラトーの関節軟骨変性を評価した。

統計解析は、荷重時間に対しては反復測定二元配置分散分析を行い、マンキンスコアに対しては二元配置分散分析を行った。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。

(実験 2：ACL 再建後早期の免荷が関節軟骨変性に及ぼす長期間な影響の解明)

雄性ラットを使用し、無処置の対照群、ACL 再建群、ACL 再建+免荷群に分けた。さらに、それぞれの群を 2、4 もしくは 12 週の実験期間に分けた。ACL 再建+免荷群には、術直後から尾部懸垂による後肢の免荷を 2 週間行った。その後は免荷を解除 (再荷重) し、実験期間終了まで通常飼育を行った。

実験期間終了後、実験 1 と同様の方法で関節軟骨の変性を評価した。

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

(実験 1)

後肢荷重時間比の結果を図 1 に示す。反復測定二元配置分散分析の結果、交互作用が認められた。ACL 再建後 1 日から後肢荷重時間比は対照群と比較して有意に減少し、7 日まで減少したままであった。モルヒネ投与により荷重時間比は有意に増加し、鎮痛による荷重量増加が確認された。

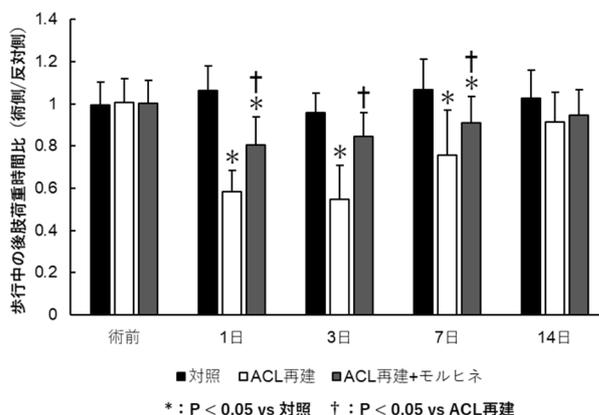


図1. 後肢荷重時間比

脛骨内側プラトーのマンキンスコアを表1に示す。二元配置分散分析の結果、いずれの部位でも介入の主効果が認められた。前方では、対照群と比較してACL再建、ACL再建+免荷およびACL再建+モルヒネ群でマンキンスコアが有意に増加した。ACL再建を受けた3群間に有意な違いはなかった。中央と後方では、ACL再建+免荷群のマンキンスコアは他の群と比較して有意に高かった。対照群と比較して、ACL再建とACL再建+モルヒネ群ではマンキンスコアに有意な違いはなかった。

表1. 脛骨プラトーのマンキンスコア

部位	群	7日	14日
前方	対照 <sup>a</sup>	0 (0-0.125)	0 (0-0.5)
	ACL再建 <sup>b</sup>	4 (4-4.5)	4.25 (4-4.625)
	ACL再建+免荷 <sup>b</sup>	4 (4-4.75)	4 (4-4.625)
	ACL再建+モルヒネ <sup>b</sup>	4.5 (4.25-5.25)	4.5 (4-5.5)
中央	対照 <sup>a</sup>	0.25 (0-0.625)	1 (0.5-1)
	ACL再建 <sup>a</sup>	1 (0.25-1.5)	2.5 (0.875-8.5)
	ACL再建+免荷 <sup>b</sup>	4.5 (3-8.25)	7.25 (5.25-9.625)
	ACL再建+モルヒネ <sup>a</sup>	3 (0.75-4.25)	2 (1.25-4)
後方	対照 <sup>a</sup>	0 (0-0.125)	0.25 (0-0.625)
	ACL再建 <sup>a</sup>	2 (1-2.75)	0.75 (0.375-1.125)
	ACL再建+免荷 <sup>b</sup>	6.5 (1.5-7.25)	5.5 (3.75-6.5)
	ACL再建+モルヒネ <sup>a</sup>	0.5 (0.5-1)	1.5 (0.75-1.5)

値は中央値と四分位範囲を示す。同じアルファベットを持たない群間に有意差あり。

実験1の結果から、ACL再建後早期の免荷は関節軟骨変性を促進することが明らかになった。一方で、モルヒネ投与による荷重量の増加は、介入なしと比較して軟骨変性の程度を変化させなかった。これらの結果から、軟骨変性を軽減するためには、たとえ部分的であっても前十字靭帯再建後早期から荷重を行う重要性が示唆される。

#### (実験2)

脛骨内側プラトーのマンキンスコアを表2に示す。二元配置分散分析の結果、いずれの部位でも介入の主効果が認められた。前方では、対照群と比較してACL再建およびACL再建+免荷群でマンキンスコアが有意に増加した。ACL再建とACL再建+免荷群間に有意な違いはなかった。中央では、ACL再建+免荷群のマンキンスコアは他の2群と比較して有意に高かった。対照とACL再建群間に中央のマンキンスコアに有意な違いはなかった。後方では、対照群と比較してACL再建群ではマンキンスコアに有意な違いはなかった一方で、ACL再建+免荷群ではマンキンスコアが有意に増加した。ACL再建とACL再建+免荷群間に後方のマンキンスコアに有意な違いはなかった。

表2. 脛骨プラトーのマンキンスコア

部位	群	2週	4週	12週
前方	対照 <sup>a</sup>	0.5 (0-1)	0 (0-0)	0 (0-0)
	ACL再建 <sup>b</sup>	5 (4-5.25)	6 (4.5-6.5)	7 (6-9)
	ACL再建+免荷 <sup>b</sup>	7 (7-7.75)	7 (6.5-8)	8 (4.5-8.75)
中央	対照 <sup>a</sup>	0 (0-0.5)	0 (0-0)	0 (0-0)
	ACL再建 <sup>a</sup>	1 (0-2)	2 (2-2.5)	2 (1-3.5)
	ACL再建+免荷 <sup>b</sup>	6 (2.75-10.25)	11 (8-12.5)	11 (9.75-12)
後方	対照 <sup>a</sup>	0 (0-2)	0 (0-1)	1 (1-1)
	ACL再建 <sup>ab</sup>	1 (1-1)	1 (0.5-1.5)	1 (1-4.5)
	ACL再建+免荷 <sup>b</sup>	3.5 (3-7.25)	3 (2-3.5)	5.5 (2-8.25)

値は中央値と四分位範囲を示す。同じアルファベットを持たない群間に有意差あり。

実験2の結果から、ACL再建後早期の免荷による関節軟骨変性は、再荷重後も回復しないことが示唆される。先行研究で、無傷のラットの膝に対する4週間の免荷は関節軟骨の変性を誘導するが、この変性は再荷重後4週以内に回復することが報告されている[5]。本研究では、この先行研究と比較して免荷期間は短く、再荷重期間は長かったにもかかわらず、関節軟骨の変性は回復しなかった。ACL再建後の膝では、無傷の膝と比較して関節軟骨の回復能力が低下するのかもしれない。我々の結果は、ACL再建後の免荷はたとえ短期間であっても関節軟骨に長期的な悪影響を及ぼすことを示し、OAのリスクを軽減するためには術後早期から荷重する重要性を示唆する。

<引用文献>

- [1] Luc B, Gribble PA, Pietrosimone BG. Osteoarthritis prevalence following anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review and numbers-needed-to-treat analysis. *J Athl Train.* 2014;49:806-19.
- [2] Shelbourne KD, Benner RW, Gray T. Results of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction With Patellar Tendon Autografts: Objective Factors Associated With the Development of Osteoarthritis at 20 to 33 Years After Surgery. *Am J Sports Med.* 2017;45:2730-8.
- [3] Curado J, Hulet C, Hardy P, Jenny JY, Rousseau R, Lucet A, et al. Very long-term osteoarthritis rate after anterior cruciate ligament reconstruction: 182 cases with 22-year' follow-up. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2020;106:459-63.
- [4] De Carlo MS, McDivitt R. Rehabilitation of Patients Following Autogenic Bone-Patellar Tendon-Bone ACL Reconstruction: A 20-Year Perspective. *N Am J Sports Phys Ther.* 2006;1:108-23.
- [5] Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Physiological Reloading Recovers Histologically Disuse Atrophy of the Articular Cartilage and Bone by Hindlimb Suspension in Rat Knee Joint. *Cartilage.* 2021;13:1530S-9S.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 KANEGUCHI A, OZAWA J, MINAMIMOTO K, YAMAOKA K	4. 巻 71
2. 論文標題 Low-Level Laser Therapy Attenuates Arthrogenic Contracture Induced by Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Physiological Research	6. 最初と最後の頁 389 ~ 399
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33549/physiolres.934796	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, Yamaoka Kaoru	4. 巻 77
2. 論文標題 Conflicting time-dependent effects of treadmill exercise on joint contracture after anterior cruciate ligament reconstruction in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tissue and Cell	6. 最初と最後の頁 101861
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tice.2022.101861	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, Yamaoka Kaoru	4. 巻 10
2. 論文標題 Effects of Joint Immobilization and Treadmill Exercise on Articular Cartilage After ACL Reconstruction in Rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orthopaedic Journal of Sports Medicine	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) 10.1177/23259671221123543	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, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 64
2. 論文標題 The effects of the amount of weight bearing on articular cartilage early after ACL reconstruction in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Connective Tissue Research	6. 最初と最後の頁 186 ~ 204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03008207.2022.2141627	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 A, OZAWA J, MINAMIMOTO K, YAMAOKA K	4. 巻 72
2. 論文標題 The Temporal and Spatial Effects of Reconstructive Surgery on the Atrophy of Hindlimb Muscles in Anterior Cruciate Ligament Transected Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Physiological Research	6. 最初と最後の頁 99 ~ 109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33549/physiolres.934909	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, Takahashi Akira, Shimoe Atsuhiko, Hayakawa Momoka, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 192
2. 論文標題 The combined effects of treadmill exercise and steroid administration on anterior cruciate ligament reconstruction-induced joint contracture and muscle atrophy in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Steroids	6. 最初と最後の頁 109183
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.steroids.2023.109183	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, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 125
2. 論文標題 Effects of joint immobilization and treadmill exercise on marrow adipose tissue and trabecular bone after anterior cruciate ligament reconstruction in the rat proximal tibial epiphysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Histochemica	6. 最初と最後の頁 152012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acthis.2023.152012	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, Yamaoka Kaoru	4. 巻 103
2. 論文標題 The effects of immobilization duration on joint contracture formation after anterior cruciate ligament reconstruction in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Biomechanics	6. 最初と最後の頁 105926
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiomech.2023.105926	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, Shimoe Atsuhiko, Hayakawa Momoka, Takahashi Akira, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 83
2. 論文標題 The effects of weight bearing on muscle atrophy early after ACL reconstruction in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tissue and Cell	6. 最初と最後の頁 102148
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tice.2023.102148	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, Hayakawa Momoka, Shimoe Atsuhiko, Takahashi Akira, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 64
2. 論文標題 The effects of weight bearing after ACL reconstruction on joint contracture in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Connective Tissue Research	6. 最初と最後の頁 543 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/03008207.2023.2232881	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, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 57
2. 論文標題 Effects of Weight Bearing on Marrow Adipose Tissue and Trabecular Bone after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in the Rat Proximal Tibial Epiphysis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 15 ~ 24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.23-00060	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, Yamaoka Kaoru, Ozawa Junya	4. 巻 57
2. 論文標題 The Effects of Corticosteroid Administration and Treadmill Exercise on Marrow Adipose Tissue and Trabecular Bone after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 ACTA HISTOCHEMICA ET CYTOCHEMICA	6. 最初と最後の頁 47 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.23-00068	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, Masuhara Nanami, Okahara Ryo, Doi Yoshika, Yamaoka Kaoru, Umehara Takuya, Ozawa Junya	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term effects of non-weight bearing and immobilization after anterior cruciate ligament reconstruction on joint contracture formation in rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Connective Tissue Research	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) 10.1080/03008207.2024.2331567	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	4. 巻 58
2. 論文標題 Close-up メカニカルストレス 靭帯再建の意義とメカニカルストレス	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 理学療法ジャーナル	6. 最初と最後の頁 81 ~ 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1551203318	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 -

[学会発表] 計2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
2. 発表標題 ラット膝前十字靭帯再建後の短期間の免荷や固定が筋萎縮に及ぼす長期的な影響
3. 学会等名 第28回日本基礎理学療法学会学術大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 金口瑛典、小澤淳也
2. 発表標題 ラット膝前十字靭帯再建後の関節固定とトレッドミル運動が後肢筋の萎縮に及ぼす影響
3. 学会等名 第36回中国ブロック理学療法士学会
4. 発表年 2023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
---------	---------