2020年度（第45回）学術研究振興資金　学術研究報告

学　校　名	広　島　国　際　大　学		研究所名等	
研　究　課　題	膝前十字靭帯再建後の効果的なリハビリテーションプロトコル確立 －抗炎症薬と運動の併用効果－		研 究 分 野	医　　学
キ ー ワ ー ド	①前十字靭帯再建　②リハビリテーション　③運動　④抗炎症薬　⑤関節拘縮　⑥筋萎縮			

〇研究代表者

氏　　名	所　　　　属	職　　名	役　割　分　担
金　口　瑛　典	総合リハビリテーション学部	助　　教	研究統括および実験全般

〇研究分担者

氏　　名	所　　　　属	職　　名	役　割　分　担
小　澤　淳　也	総合リハビリテーション学部	教　　授	実験モデルの作製、関節可動域の測定

膝前十字靭帯再建後の効果的な
リハビリテーションプロトコル確立
－抗炎症薬と運動の併用効果－

1. 研究の目的

前十字靭帯（Anterior Cruciate Ligament；ACL）損傷は代表的なスポーツ外傷の一つであり、スポーツ復帰レベルの回復には靭帯再建術が必須である。靭帯再建術は膝の安定性を回復させる一方で、関節構成体の線維化（関節線維症）による関節拘縮（関節可動域制限）や筋萎縮に伴う筋力低下を引き起こす。ACL 再建後の関節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。しかし、術後の関節拘縮や筋萎縮に対する効果的なリハビリテーションプロトコルは確立されておらず、これらの予防・改善にはしばしば難渋する。

ACL 再建後のステロイド系抗炎症薬投与は、関節拘縮に対して著効示すと報告されている（Rue 2008 Arthroscopy)。ステロイド系抗炎症薬は、関節固定解除後の炎症や線維化を抑制して関節拘縮進行を予防することも報告されている（Kaneguchi 2018 Inflammation）一方で、副作用として筋萎縮を引き起こすことが知られている（Schakman 2013 Int J Biochem Cell Biol)。そのため、ACL 再建後のステロイド系抗炎症薬の投与は筋萎縮を助長する可能性がある。

運動はステロイド系抗炎症薬による筋萎縮を抑制する（LaPier 1997 J Cardiopulm Rehabil）ことから、我々は ACL 再建後の運動とステロイド系抗炎症薬を組み合わせた治療は、術後の筋萎縮を助長することなく、関節拘縮形成を軽減すると仮説を立てた。そこで、本研究の目的は以下の２点とした。

(1)ACL 再建後の関節拘縮に対する運動とステロイド系抗炎症薬の併用効果を調査すること。

(2)ACL 再建後の筋萎縮に対する運動とステロイド系抗炎症薬の併用効果を調査すること。

2. 研究の計画

実験には８週齢の雄性 Wistar ラットを 66 匹使用し、以下の５群に分けた：対照群、ACL 再建（ACLR）群、ACL 再建後にステロイド系抗炎症薬であるデキサメタゾンを投与する（ACLR + D）群、ACL 再建後にトレッドミル歩行を行う（ACL + T）群および ACL 再建後にデキサメタゾン投与とトレッドミル歩行の両方を行う（ACLR + DT）群。さらに、それぞれの群を 10 日と 30 日群に分けた。対照群以外の動物の右膝には、ACL を切断した後、尾腱を用いて再建術を行った。対照群の膝は無処置とした。術後、ACLR + D 群と ACLR + DT 群には、デキサメタゾン（0.25 mg/kg）を術直後、術後 1、2、3、4、5、7 および 9 日に皮下投与した。ACLR + T 群と ACLR + DT 群には、手術の 3 日後より低速でのトレッドミル歩行（12 m/分、60 分/日）を週 6 日行った。対照群と ACLR 群には術後の介入は行わなかった。実験期間終了後、以下の方法で関節拘縮と筋萎縮を評価した。

(1) 関節拘縮の評価

麻酔下で皮膚および膝屈筋を切除し、14.6 Nmm の膝伸展モーメントを加えた状態で、膝伸展可動域を測定することで関節拘縮を評価した。さらに、膝関節を摘出、固定、脱灰した後、パラフィン包埋した。矢状断切片を作製し、アルデヒドフクシンマッソンゴールドナー染色した。後方関節包の滑膜長と面積を測定することで、線維化を評価した。

(2) 筋萎縮の評価

大腿直筋および腓腹筋から凍結横断切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行った後、筋線維横断面積を測定した。相対筋線維横断面積（筋線維横断面積/体重）を算出し、筋萎縮の指標とした。

3. 研究の成果

(1)関節拘縮

術後 10 日の膝伸展可動域は、対照群と比較して、ACLR、ACLR + D および ACLR + T 群で有意に減少した一方で、ACLR + DT 群では対照群と有意差のないレベルに維持された。ACL 再建を受けた群間では、ACLR および ACLR + T 群と比較して、ACLR + D および ACLR + DT 群の可動域は有意に大きかった。術後 30 日の膝伸展可動域は、対照群と比較して、ACLR、ACLR + T および ACLR + DT 群で有意に減少した一方で、ACLR + D 群では対照群と有意差のないレベルに回復した。ACL 再建を受けた群間では、ACLR 群と比較して、ACLR + D および ACLR + DT 群の可動域は有意に大きかった。

膝後方関節包の滑膜長は、対照群と比較して、ACLR および ACLR + T 群で有意に減少した。ACLR + D および ACLR + DT 群の滑膜長は、ACLR および ACLR + T 群と比較して有意に長く、対照群と違いが無かった。

術後 10 日の後方関節包の面積は、対照群と比較して、ACLR、ACLR + D および ACLR + T 群で有意に増加した一方で、ACLR + DT 群では対照群と有意差のないレベルに維持された。ACL 再建を受けた群間では、ACLR 群と比較して、ACLR + T 群の関節包面積は有意に大きかった一方で、ACLR + D および ACLR + DT 群の関節包面積は有意に小さかった。術後 30 日の後方関節包の面積は、対照群と比較して、ACLR および ACLR + T 群では有意に増加したままであった一方で、ACLR + D および ACLR + DT 群では対照群と有意差が無かった。

(2)筋萎縮

術後 10 日の大腿直筋の相対筋線維横断面積は、対照群と比較して、ACLR、ACLR + D、ACLR + T および ACLR + DT 群の全てで有意に減少した。ACL 再建を受けた群間に差は無かった。術後 30 日の大腿直筋の相対筋線維横断面積は、ACLR、ACLR + T および ACLR + DT 群では対照群と有意差の無いレベルに回復した一方で、ACLR + D 群では対照群と比較して有意に減少したままであった。ACLR + T 群の大腿直筋の相対筋線維横断面積は、ACLR + D 群と比較して有意に大きかった。

腓腹筋の相対筋線維横断面積は、対照群と比較して、ACLR および ACLR + D 群で有意に減少した一方で、ACLR + T および ACLR + DT 群では対照群と有意差の無いレベルに維持された。

4. 研究の反省・考察

(1)関節拘縮

ACLR 群では膝伸展可動域が有意に減少し、ACL 再建により関節拘縮が誘導されたことが確認できた。ヒトの先行研究（Rue 2008 Arthroscopy）と同様に、ラット ACL 再建後のステロイド系抗炎症薬投与は関節拘縮を改善した。ACL 再建後の関節拘縮の主要な原因は関節線維症と考えられている（Mayr 2004 Arch Orthop Trauma Surg)。それに一致して、ACLR 群では、関節拘縮形成と並行して膝後方関節包の肥厚（面積の増加）と滑膜の短縮に特徴づけられる線維化が観察された。ステロイド系抗炎症薬投与は、関節包の肥厚や滑膜の短縮を軽減した。この関節包の線維化の軽減が、関節拘縮の改善に寄与したらしい。ACLR + D 群と ACLR + DT 群間で、可動域、関節包面積および滑膜長に有意な違いは無かった。この結果は、トレッドミル運動は、ステロイド系抗炎症薬の関節拘縮に対する有益な効果を阻害しなかったことを示す。

(2)筋萎縮

ACLR 群では、大腿直筋と腓腹筋の両方で相対筋線維横断面積が減少し、ACL 再建により筋萎縮が誘導されたことが確認できた。ACLR + T 群の腓腹筋の相対筋線維横断面積は対照群と差のないレベルに維持されたことから、トレッドミル運動は腓腹筋の萎縮を軽減したことが示唆される。また、ACLR 群の大腿直筋の相対筋線維横断面積は、術後 30 日で対照群と有意差のないレベルに回復した一方で、ACLR + D 群では対照群と比較して有意に小さいままであり、ステロイド系抗炎症が筋萎縮の回復を阻害したことを示唆する。しかし、ACLR + T と ACLR + DT 群間で筋萎縮のパラメータに差はなく、ステロイド系抗炎症薬の投与は筋萎縮に対する運動の有益な効果を打ち消さなかった。

結論として、ACL 再建後のステロイド系抗炎症薬投与は、関節拘縮を改善したが、大腿直筋の筋萎縮からの回復を遅らせた。トレッドミル運動とステロイド系抗炎症薬投与を組み合

わせると、筋萎縮に悪影響を及ぼすことなく、関節拘縮を改善した。したがって、運動療法とステロイド系抗炎症薬の併用は、ACL 再建後の関節拘縮と筋萎縮に対する新しい治療戦略となる可能性がある。今後は、適切なステロイド系抗炎症薬の投与量や運動量を検討する必要がある。

5. 研究発表

(1)学会誌等

①Kaneguchi 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;35:201-212.

②Kaneguchi A, Ozawa J, Umehara T, Yamaoka K. Marrow adipose tissue accumulation and dysgenesis of the trabecular bone after anterior cruciate ligament transection and reconstruction in the rat proximal tibial epiphysis. Acta Histochem. 2022;124(4):151891.

③Kaneguchi A, Ozawa J, Minamimoto K, Yamaoka K. Effects of Each Phase of Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery on Joint Contracture in Rats. J Invest Surg. 2022;35(5):984-995.

④Kaneguchi A, Ozawa J, Minamimoto K, Yamaoka K. The Natural History of Medial Meniscal Tears in the ACL Deficient and ACL Reconstructed Rat Knee. Cartilage. 2021;13(2_suppl):1570S-1582S.

⑤Kaneguchi A, Ozawa J, Minamimoto K, Yamaoka K. Formation process of joint contracture after anterior cruciate ligament reconstruction in rats. J Orthop Res. 2021;39(5):1082-1092.

(2)口頭発表

①金口 瑛典、小澤 淳也、下江 淳寛、髙橋 明良、早川 桃伽、ラット膝前十字靱帯再建後の荷重量の違いが後肢筋の萎縮に及ぼす影響、第26回日本基礎理学療法学会学術大会、2021年10月

(3)出版物

なし