

O-0813

運動負荷は損傷した軟骨下骨を治癒させ変形性膝関節症の進行予防に寄与する
二次性変形性膝関節症モデルラットを用いた in vivo 研究

飯島 弘貴¹⁾, 青山 朋樹²⁾, 伊藤 明良¹⁾, 山口 将希¹⁾, 長井 桃子¹⁾, 太治野純一¹⁾, 張 頌凱¹⁾,
喜屋武 弥¹⁾, 黒木 裕士¹⁾

¹⁾京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻運動機能解析学,

²⁾京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻運動機能開発学

key words 変形性関節症・運動・軟骨下骨

【はじめに, 目的】

変形性膝関節症(膝 OA)は膝関節痛やこわばりを主訴とする代表的な運動器疾患である。その病態の中心は関節軟骨の摩耗・変性であるが、近年では病態の認識が改まり、発症早期より生じる軟骨下骨の変化が、関節軟骨の退行性変化を助長している可能性が指摘されるようになった。我々も同様の認識から、半月板損傷モデルラットを作成し、その早期から軟骨変性と軟骨下骨嚢胞が共存していることを明らかにした(Iijima H. *Osteoarthritis Cartilage* 2014)。理学療法を含む非薬物治療は、膝 OA の疼痛緩和を目的とした治療戦略の大きな柱であるが、このような早期膝 OA の病態を考慮した、OA 進行予防策に関する研究蓄積は乏しい。また、病態モデル動物を用いた研究において、歩行運動が関節軟骨の退行性変化を予防しうる、という報告は散見されるが、そのメカニズムは不明であった。そこで、我々はこれらの課題に対して、早期の病態に関与する軟骨下骨変化を歩行運動によって抑制することが、膝 OA 進行予防に寄与するのではないかと着想し、これまで不明であった、運動による膝 OA 進行予防メカニズムの解明へと研究を進めてきた。本研究では、我々が報告した半月板損傷モデルラットを使用し、疑似的に早期膝 OA の状態を作り出し、歩行運動が軟骨下骨変化に与える影響を評価し、軟骨変性予防効果との関連性を検討した。

【方法】

12 週齢の Wistar 系雄性ラット 24 匹に対して、内側半月板の脛骨半月靭帯(MMTL)を切離する内側半月板不安定性モデルを作成した。MMTL の切離は右膝関節のみに行い、左膝関節に対しては偽手術を施行し、対照群とした。その後、術後 8 週間に渡り自然飼育を行うことで、OA を発症・進行させる OA 群(n=8)と、早期膝 OA の状態となる術後 4 週時点からトレッドミル歩行(12m/分, 30 分/日, 5 日/週)を行う運動群(n=8)の 2 群に分類した。時系列変化を評価するため、術後 4 週まで飼育する介入前群(n=8)を設定した。主な解析対象および群間の比較は、MMTL を切離した全群の右膝関節とし、対照群とも比較した。解析内容は、 μ -CT 撮影および組織学的手法を用いて、4 週間にわたる歩行運動介入の効果を検討した。 μ -CT 撮影所見より軟骨下骨嚢胞の最大径を評価し、組織学的解析では破骨細胞マーカーである酒石酸耐性酸フォスファターゼ(TRAP)染色とともに、骨細胞死数、軟骨下骨損傷度(0-5 点)を評価した。また、軟骨変性重症度(0-24 点)を評価し、軟骨下骨損傷度との関連性の評価として Spearman の順位相関係数を算出した。

【結果】

μ -CT 所見では介入前から脛骨内側関節面にて軟骨下骨嚢胞が確認されたが、運動群では最大嚢胞径が縮小し、介入前および OA 群よりも有意に低値を示した($P < 0.01$)。組織学的所見では、軟骨下骨嚢胞内に TRAP 陽性破骨細胞が多数観察され、直上の関節軟骨が嚢胞内に落ち込む所見が介入前群では 30% で確認された。OA 群ではその後悪化し、80% で確認されたが、運動群では 0% であった。併せて、介入前および OA 群では多数の骨細胞死が観察されたが、運動群ではいずれも軽度であり($P < 0.01$)、軟骨下骨損傷度は介入前および OA 群よりも有意に低値を示した($P < 0.05$)。軟骨変性重症度は、運動群で最も低値を示し($P < 0.05$)、軟骨下骨損傷度との間に強い相関を認めた($P < 0.01$, $r = 0.91$)。

【考察】

半月板損傷後に発症した早期膝 OA に対する緩徐な歩行運動は、骨細胞死の減少とともに TRAP 陽性破骨細胞活性に起因する軟骨下骨嚢胞を縮小させることが明らかになった。つまり、半月板損傷後に生じた損傷軟骨下骨は可逆的な状態にあり、自然飼育のみでは進行する一方、歩行運動によって治癒することを示している。軟骨下骨の損傷により形成された陥没は、関節軟骨に加わるひずみを増大させる要因となるだけでなく、関節軟骨-軟骨下骨間の炎症性サイトカインの交通を介して OA を進行させることが知られている。したがって、軟骨下骨の治癒が歩行運動によってなされることで、その直上の軟骨に加わる力学的、化学的ストレスを緩和させ、膝 OA の進行予防に一部寄与しうることが示唆された。

【理学療法学研究としての意義】

膝 OA に対する従来の理学療法は、摩耗・変性した関節面へ加わる応力を、分散あるいは減弱させることを主目的としてその進行予防に寄与してきたため、歩行運動のような運動負荷を治療手段とするという考え方は希薄であった。本研究結果は、半月板損傷後の早期膝 OA に対する一定の運動負荷が OA 進行予防に寄与する可能性を提示し、そのメカニズムの一部を病態モデル動物を使用して病理組織学的にはじめて明らかにしたものである。