

た。修正 Mankin スコアは 2, 4, 6 週において 10 ng/kg/day 投与群でそれぞれ  $1.28 \pm 1.38$ ,  $3.00 \pm 0.70$ ,  $3.42 \pm 0.78$  点, 50 ng/kg/day 投与群でそれぞれ  $0.85 \pm 0.07$ ,  $2.66 \pm 1.21$ ,  $2.85 \pm 3.33$  点, 100 ng/kg/day 投与群でそれぞれ  $0.66 \pm 0.57$ ,  $2.57 \pm 3.91$ ,  $3.12 \pm 1.35$  点であり、治療群で有意に軟骨破壊が抑制されていた。一方、治療群において軟骨破壊の抑制程度に差はみられなかった。

免疫染色では OA 変化に伴い、ニトロチロシン陽性細胞率は増加した。一方で Cathepsin B の発現は関節炎惹起後早期に上昇し、進行すると低下する傾向にあった。この Cathepsin B の発現は *in vitro* 同様、IL-4 の関節内投与により有意に抑制された。酸化ストレスの指標の一つとしての H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は進行期に強く、早期、末期の軟骨組織では発現が低下していた。

#### D. 考察

関節軟骨は唯一の基質産生細胞である軟骨細胞によって維持される結合組織であり、神経、血管、リンパ管を欠くため、軟骨細胞は関節液によって栄養を受ける。軟骨細胞が正常な代謝を営むためには、関節運動による適度な力学的負荷がかかることが必須であり、これには軟骨下の骨構造の適合性、関節液を介した関節潤滑はもちろん、筋腱あるいは靭帯のバランスによって関節が安定している必要がある。これらの条件の質的・構造的破綻は、軟骨細胞の代謝異常を招来し、変形性関節症 (OA) に代表される関節炎症、軟骨破壊へと進展していく。

IL-4 は B 細胞、T 細胞、肥満細胞、マクロファージといった主に免疫、アレルギーに関与する細胞に働く多面性を持ったサイトカインである。近年、軟骨細胞は正常状態で IL-4 を発現、産生しており、膜表面のインテグリンを介したメカニカルストレスに対する反応に関与することが分かってきた。

前年度までの研究結果からは、ラット膝関節において前十字靭帯切離、内側側副靭帯切離、内側半月板切除を加えると、軟骨破壊は 6 週までに急速に進行することからも、加齢とは関係なく、程度によってはメカニカルストレスのみで OA 病態の再現が可能であることが示された。また、*in vitro* でメカニカルストレスにより発現が亢進する NO 合成酵素の遺伝子発現が IL-4 添加により容量依存性に発現が抑制されること、また NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> assay により培養液中の NO<sub>x</sub> 濃度も IL-4 添加により有意に減少することを初めて示した。

今年度の研究においてラット膝関節に作成した OA に対しては、IL-4 の関節内投与により治療群ではコントロール群に比べて組織学的関節軟骨破壊は有意に抑制されていた。一方で用量依存性の抑制は認められず、IL-4 の関節内投与はラット実験的 OA における軟骨破壊をある程度抑制し得るが完全ではないことも判明した。Yeh らは、IL-4 は IL-1, IL-1+TNF、あるいは LPS によるプロテオグリカンの変性を MMP や TIMP の発現レベルを変えことなく抑制することから、アグリカナゼ、カルパイン、カテプシン、プラスミノゲンアクチベーターなどの発現抑制を制御する可能性を示唆している。我々の一連の研究

結果からは IL-4 が力学的ストレスにより亢進するカテプシン B, D の発現を *in vitro* および *in vivo* で抑制することが判明した。カテプシン B, D は各種ストレスにより引き起こされる小胞体ストレスによるアポトーシスで重要な役割を担っている事がわかっており、上記の OA 抑制効果はアポトーシス抑制による結果である可能性もある。さらに、IL-4 の添加が軟骨細胞におけるメカニカルストレスにより誘導された MMP-1, -13 といったコラゲナーゼの発現を抑制する結果も、*in vivo* における IL-4 の軟骨破壊抑制効果の機序の一つになっている可能性がある。

さらに、今回検討し得なかった酸化ストレスに対する IL-4 の効果の検討、ウイルスベクターを用いた IL-4 の強制発現、あるいは IL-10, IL-13 といった他の抗炎症性サイトカインとの併用による軟骨破壊抑制効果の検討が必要である。

#### E. 結論

IL-4 は正常軟骨細胞において、メカニカルストレスによって発現が亢進した iNOS、Cathepsin B、Cathepsin D、MMP-1, -13 を含む種々の catabolic factor の発現を *in vitro* で抑制した。IL-4 の関節内投与はラット実験的 OA における軟骨破壊をある程度防止したが、用量依存性は認められなかった。一方で、IL-4 の関節内投与は *in vivo* での Cathepsin B の発現を抑制していた。メカニカルストレス、酸化ストレスによって発現が亢進する遺伝子である HO-1 も、軟骨細胞による NO 産生と密接な関係があったことから、

軟骨破壊の指標あるいは治療ターゲットの一つとなる可能性があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) 西田圭一郎、松尾真嗣、井上 一：変形性関節症軟骨にみられる軟骨破壊機序。NEW MOOK 整形外科 リウマチ類縁疾患。越智隆弘、菊池臣一編、金原出版：pp250-54, 2004.

(2) 西田圭一郎、依光正則、土井英之、井上 一、清水 晃：軟骨細胞保護における IL-4 の役割。臨床免疫 41(5):551-555, 2004.

(3) 西田圭一郎、清水 晃、依光正則、土井英之、相賀礼子、井上 一：変形性関節症の発症機序—NO からみた OA 治療へのアプローチ。リウマチ科 31(2):199-205, 2004.

##### 2. 学会発表

(1) 第 2 回 Japanese Conference of Bone and Joint Disease (2003 年 11 月 1 日)

西田圭一郎:メカニカルストレスと軟骨破壊について

(2) 第 48 回日本リウマチ学会総会学術集

会（2004年4月15-17日）

依光正則、西田圭一郎、土井英之、小見山貴充、宮沢慎一、井上 一、清水晃：IL-4 の関節軟骨破壊に対する保護効果

(3) 第9回日本関節症研究会（2004年5月31日）

依光正則、西田圭一郎、土井英之、小見山貴充、宮澤慎一、井上 一、清水晃：ラット膝 OA モデルに対する IL-4 の関節内投与

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 変形性膝関節症患者の各種生活動作解析

分担研究者 松本 秀男 慶應義塾大学整形外科助教授

#### 研究要旨

変形性膝関節症患者を対象に3次元動作解析装置をもちいて日常生活動作を計測した。患者では動作中の屈曲角度や大腿四頭筋力の低下、内反変形の増大が見られた。また治療装具により関節負荷が有意に減少することを明らかにした。動作解析による患者の計測は、病態把握や治療効果判定に有用である。

#### A. 研究目的

変形性膝関節症は人口の高齢化に伴いその頻度は増加しているが、膝関節の疼痛・変形により歩行など移動に支障をきたすため、活動性の低下をまねきひいては健康な日常生活の営みを大きく障害する。日本では日常動作において正座やしゃがみこみなど膝を深く曲げる機会が欧米に比し多く、このような生活習慣が膝にかかる負担を増大させ、結果として変形性膝関節症の発症要因の一つになっていると考えられる。しかし変形性膝関節症患者において、日常生活動作における関節負荷は十分に研究されていない。本研究では変形性膝関節症患者の日常生活動作中の膝関節負荷を計測することにより、病態の把握や治療効果について検討することを目的とする。具体的には、歩行や床からの立ち上がり動作における膝関節の力学的負荷、筋活動の評価を行う。また、動作中に膝関節を含む下肢のアライメントがどのように変化するかを解析する。さらにこれらのデータを下に、装具による治療効果を生体工学的に考察する。加えて変形性膝関節症に対して施行した人工関節置換術により、日常生活動作における関節負荷がどのように変化するかを検討する。

#### B. 研究方法

Kellegren-Lawrence 分類で grade3 以上の歩行可能な内側型変形性膝関節症患者 26 名 52 膝（うち 14 膝は人工膝関節

置換術後）年齢 58-81 歳（平均 71 歳）および健常者として 60 歳以上の 8 名 16 膝、年齢 60-65 歳（平均 63 歳）を対象とした。4 台の特殊カメラおよび床反力計からなる 3 次元動作解析装置(Qualysis)を用いて 10m 平地歩行、および最大屈曲からの片脚起立動作を計測した。被験者の下肢に合計 6 つの表面マーカーを添付し、マーカーの 3 次元位置および動作中の床反力を 120Hz で計測した。膝関節の負荷算出には Inverse Dynamics 法を用い、データを被験者の体重および身長で標準化し、比較検討した。

動作中の大腿四頭筋モーメント、膝関節内反モーメントおよび下肢内反角を患者群と健常群で比較した。また患者群において、裸足、外側楔状型足底挿板および足関節固定バンドつき外側楔状型足底挿板の 3 種類における膝関節内反モーメントの変化を検討した。手術による影響の検討では、片側にのみ人工関節を施行した患者群で手術側と非手術側の動作中の大腿四頭筋モーメントおよび膝関節内反モーメントを比較した。

（倫理面への配慮）

計測に先立ち計測内容それに伴う危険等につき倫理委員会に承認を得たコンセンストフォームを用いて説明し、同意を得た。

#### B. 研究結果

変形性膝関節症患者の関節負荷の検討では、患者群における特徴的なデータが明ら

かとなった。動作中の大腿四頭筋モーメントは、立ち上がり動作において健常群 5.5(%体重 x 身長)、患者群 3.9(%体重 x 身長)であり、患者群での負担の大きい動作における大腿四頭筋モーメントの低下が明らかであった。また膝関節内反モーメントは、歩行中に 2 群間の差が大きく、健常群 1.6(%体重 x 身長)、患者群 4.3(%体重 x 身長)と患者群において増大していた。また関節負荷の差は、より重度の変形性膝関節症において顕著であった。歩行中の内反角の変化は、健常群では 0.4 度であったのに対し中等度の変形性膝関節症では 1.9 度、重度変形性膝関節症では 3.1 度とやはり変形が重度になるほど大きい結果を示した。足底挿板使用による影響の検討では、裸足に比べ外側楔状型足底挿板および足関節固定バンドつき外側楔状型足底挿板の使用により歩行中の膝関節内反モーメントがそれぞれ 4.4%、7.9%減少した。

人工膝関節による検討では、立ち上がり動作における大腿四頭筋モーメントが手術側 4.0(%体重 x 身長)、非手術側 3.1(%体重 x 身長)であり、手術側でのモーメントが増大していた。一方、歩行中の膝関節内反モーメントは、手術側 2.6(%体重 x 身長)、非手術側 4.0(%体重 x 身長)と手術側において減少していた。

### C. 考察

動作解析装置による関節負荷計測により、変形性膝関節症患者の病態が明らかとなった。今回検討した関節負荷はそれぞれ、筋活動や荷重状態を反映する。大腿四頭筋モーメントは動作中の外力に拮抗するモーメントであり、膝伸展筋活動の指標となる。また膝関節内反モーメントは、動作中の外力が膝を内反しようとする力に等しく、膝関節内側にかかる荷重に比例する。すなわち、変形性膝関節症患者では負担の大きい動作における大腿四頭筋活動の低下や、歩行における関節内側負荷の増大が生じていることが示された。また変形が高度になるに従い、その傾向が顕著となることも明らかになった。加えて、歩行中におこる下肢の内反 (O 脚) 変形も、変形が高度な症例において大きくなることがわかった。また、

研究により変形性膝関節症に対する治療法の有効性を示した。特に異なる足底挿板の使用により、関節内側の負荷を有意に減少させられることがわかった。この結果は、足底挿板の生体力学的効果を示している。加えて、人工膝関節手術により関節負荷が健常のパターンに近くなることも明らかとなった。このことから、手術により筋活動や荷重状態が改善することが定量的に示された。

### D. 結論

#### E.

動作中の関節負荷は、変形性膝関節症の臨床症状、関節変形の程度や術後機能を反映しており、その病態把握、治療効果判定に有用であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 名倉武雄ほか、変形性膝関節症患者の動作解析。日本膝関節学会誌 28(1), p14-16, 2003.
2. 畔柳裕二ほか、変形性膝関節症患者における歩行時の膝関節内反角度の変化・動的 FTA 評価の試み。日本膝関節学会誌 29(2), p123-126, 2004.
3. 畔柳裕二ほか、外側楔状補高足底挿板の膝・足関節に及ぼす力学的負荷・足関節バンド固定型足底挿板の効果の検討。靴の医学 18, in press, 2005.
4. Nagura T, et al. Is high flexion following total knee arthroplasty safe?
5. Evaluation of knee joint loads in the patients during maximal flexion. Journal of Arthroplasty, in press, 2005.

##### 2. 学会発表

1. 畔柳裕二他、変形性膝関節症患者における歩行時内反角度の変化。日本膝関節学会, 2004.
2. Nagura T, et al. Is high flexion following total knee arthroplasty safe?

3. Evaluation of knee loads during flexion beyond 90 degrees. 50th Annual Meeting of Orthopedic Research Society, Poster No 1412, March 2004.
4. Kuroyanagi Y, et al. Knee flexion angle and joint loads in the patients with knee osteoarthritis during maximum flexion under weight

bearing. 51th Annual Meeting of Orthopedic Research Society, Poster No 474, Feb 2005.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
今のところ予定なし。

## MR装置による膝関節軟骨の Glycosaminoglycan 濃度の評価

分担研究者 池平 博夫 放射線医学総合研究所、分子情報研究室長

研究要旨 MR装置による膝関節軟骨の Glycosaminoglycan 濃度の定量評価を、Gd-DTPAを用いて行った。本方法では関節軟骨の傷害の程度を定量的に表示することが可能で、画像化も試みた。

### A. 研究目的

関節軟骨の機能は、軟骨組織内の Glycosaminoglycan (GAG) など基質構成高分子の濃度に大きく依存するが、GAG は関節軟骨機能に重要な役割を果たす高分子であり、変性に伴って早期より減少することが知られている。関節軟骨は一旦高度な変性が起こると自然修復は望めず、また有効な治療法がないため、予防的観点から早期の変性を評価しうる非侵襲的な検査法の確立が待たれていた。今回関節軟骨中の GAG 濃度の減少を、イオン性造影剤 Gd-DTPA2-を用いた MRI により定量的に評価する方法を確立し、早期変形性関節症の非侵襲的診断法として実用化を目指す。

### B. 研究方法

GAG は陰性荷電する高分子であり、この濃度の高い正常軟骨では陰性荷電量が大きい。軟骨変性に伴い減少する。ここに同じく陰性荷電する造影剤 Gd-DTPA2-を投与すると、静電気力による相互作用により造影効果が関節軟骨の陰性荷電量により変化することを応用している。本研究では陰イオン性造影剤 Gd-DTPA2-を用いて関節軟骨中の Glycosaminoglycan (GAG) 濃度の評価を行った。

検査法は、Gd-DTPA2-を経静脈投与し、関節軟骨に浸透するまで待機させた後、1.5 T の臨床 MRI 装置を使用して T1 計算画像作成のための撮像を行う。得られた画像データは、T1 計算画像作成プログラムを使用して画像処理し、健常軟骨の T1 値と修復軟骨の T1 値を比較することにより関節軟骨の GAG 濃度を評価する。本法により評価され GAG 濃度と、組織生検の際に採取された組織の実際の GAG 濃度を比較することにより、本法の有用性を客観的に検証する。

(倫理面への配慮)

放射線医学総合研究所の倫理審査委員会の厳正な倫理審査を経てインフォームド・コンセントおよび被験者の承諾を得ている。

### C. 研究結果

63 症例に於いて本法による評価を行った。変性が高度な関節軟骨の評価に於いては、従来行っていた造影後の評価のみでは実際の軟骨中の GAG 濃度と相関せず、評価が困難であることが新たにわかった。一方造影前の  $R1(=1/T1)$  値と造影後の R1 値の差から、軟骨組織中に浸透した造影剤濃度を求める方法を用いたところ、この結果と実際の GAG 濃度には相関関係が認められた。またレントゲンや従来の MRI 撮影により明らかな異常の認められない膝蓋大腿障害の症例に生じた早期の軟骨変性を、本法により実際に評価することが可能であった。

### D. 考察

現在まで関節軟骨の MRI 評価の対象は主に形態的評価であり、質的評価を行うことは困難と考えられていた。今回用いた方法では、関節軟骨中の GAG 濃度を評価することが可能であり、この結果は、関節軟骨の機に強い相関を示すものと考えられる。

### E. 結論

本評価法により関節の変性度を定量的に表示することが可能であり、早期変形性関節症の診断のみならず、関節軟骨の変性を伴うさまざまな症例に対する治療法の選択や、治療効果の判定に於いて極めて有用な手段となりうるものと考えられた。

F. 健康危険情報  
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe A, Wada Y, Obata T, Sasho T, Ueda T, Tamura M, Ikehira H, Moriya H. Time-course Evaluation of Reparative Cartilage with MR Imaging after Autologous Chondrocyte Implantation. Cell Transplantation 2005 in press

2. 学会発表

1. 渡辺淳也, 和田佑一, 池平博夫, 守屋秀繁  
イオン性造影剤を用いた MRI による自家培養軟骨細胞移植術後の修復軟骨中グリコサミノグリカン濃度の評価 中部日本整形災害外科学会第101回学術集会静岡・浜松 2003/10/2-3
2. 渡辺淳也, 和田佑一, 池平博夫, 小島隆行, 植田琢也, 田村充, 生駒洋子, 守屋秀繁  
イオン性造影剤を用いた MRI による自家培養軟骨細胞移植術後の修復軟骨中グリコサミノグリカン濃度の評価 第31回日本磁気共鳴医学学会大会 山梨・富士吉田, 2003/9/25-27
3. Watanabe A, Wada Y, Moriya H, Ikehira H, Obata T, Tamura M, Ueda T  
Evaluation of relative glycosamino- glycan concentration of reparative cartilage with magnetic resonance imaging after autologous chondrocyte implantation. 8th World Congress of the OsteoArthritis Research Society International. Berlin Germany, 2003/10/12-15
4. 渡辺淳也, 和田佑一, 池平博夫, 小島隆行, 植田琢也, 佐粧孝久, 川口佳邦, 高橋憲正, 守屋秀繁  
膝蓋骨脱臼に対する Elmslie-Trillat 法の関節軟骨に及ぼす影響。第 29 回日本膝関節学会 広島, 2004/2/13-14
5. 渡辺淳也, 和田佑一, 池平博夫, 小島隆行, 植田琢也, 田村充, 守屋秀繁  
MRI を用いた膝関節自家培養軟骨細胞移植術後の再生軟骨の評価 第3回日本再生医療学会総会(シンポジウム)幕張、千葉 2004/3/23-25
6. Watanabe A, Wada Y, Ikehira H, Obata T, Ueda T, Moriya H  
Glycosaminoglycan in reparative cartilage after autologous chondrocyte implantation: Evaluation with Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging 11th ESSKA world congress on sports trauma Athens, Greece, 2004/5/5-8
7. Watanabe A, Wada Y, Obata T, Ueda T, Tamura M, Moriya H, Ikehira H.  
dGEMRIC for Evaluation of Reparative Cartilage after Autologous Chondrocytes Implantation. 12th Scientific Meeting and Exhibition, International Society for Magnetic Resonance in Medicine Kyoto, Japan, 2004/5/15-21
8. 渡辺淳也, 和田佑一, 池平博夫, 小島隆行, 植田琢也, 田村充, 佐粧孝久, 守屋秀繁  
自家培養軟骨細胞移植術後の MRI 大腿骨骨髓内信号変化の検討 第 77 回日本整形外科学会学術集会 神戸, 2004/5/20-23
9. 渡辺淳也, 和田佑一, 池平博夫, 小島隆行, 植田琢也, 田村充, 佐粧孝久, 守屋秀繁  
Evaluation of reparative cartilage after autologous chondrocytes implantation with delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage 第 77 回日本整形外科学会学術集会神戸, 2004/5/20-23
10. Watanabe A, Wada Y, Obata T, Ueda T, Tamura M, Ikehira H, Moriya H  
Evaluation of reparative cartilage after autologous chondrocytes implantation with delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage Gent, Belgium, 2004/5/26-29
11. Watanabe A, Obata T, Ueda T, Tamura M, Wada Y, Moriya H, Ikehira H  
Evaluation of articular cartilage with delayed gadolinium-enhanced MR imaging of cartilage. The 5th Japan-France Workshop Chiba, Japan, 2004/6/1-4
12. Watanabe A, Wada Y, Sasho T, Ochiai N, Obata T, Ikehira H, Ueda T, Moriya H  
Time-course Evaluation of Reparative Cartilage with MR Imaging after Autologous Chondrocyte Implantation. Osteoarthritis research society international World Congress. Chicago, USA, 2004/12/2-5



静水圧刺激が軟骨細胞に及ぼす効果に関する研究

分担研究者 牛田 多加志 東京大学大学院医学系研究科

研究要旨

細胞培養環境のガス分圧を制御可能、かつコンタミネーションを激減することで長期培養可能な長期静水圧負荷培養システムを構築した。構築した静水圧システムを用いて、ウシ初代軟骨細胞、あるいは増殖し脱分化した第三代ウシ軟骨細胞に数種の間欠的静水圧負荷下で培養し、その遺伝子の発現量の変化を検証し、静水圧負荷が軟骨細胞の分化機能に及ぼす効果について検証を行ったところ、type II collagen および aggrecan の遺伝子発現の促進、そして type I collagen の発現の抑制が示された。このことは、静水圧刺激が関節軟骨細胞の phenotype の維持に促進的に働いていることを示唆していると考えられる。

A. 目的

生体組織は様々な生理的な力学的刺激を受けており、これらの力学的刺激によって、生体組織の機能や形質が維持されていることが知られている。関節軟骨においても、歩行時には 0.5Hz, 3.5MPa 程度の静水圧が負荷されていることが知られており、この静水圧刺激を負荷することによって、プロテオグリカン等の軟骨特有の細胞外基質産生を促進させたという報告がある。しかし、どの報告においても、静水圧負荷時点で系は閉鎖系となり、培養液のガス交換は行われず、短期間での静水圧負荷培養に限定されている。また、最適な静水圧負荷パターンについて、未だ詳細な報告がない。酸素分圧、二酸化炭素分圧、圧力、周波数、負荷時間等のパラメータを用いて軟骨再構築のための効果を網羅的に探る必要がある。したがって、本研究では静水圧負荷時の循環水から培養液を隔離することにより、

培養液の十分なガス交換を有し、さらに前述のパラメータを網羅的にコントロールできる長期静水圧負荷培養システムを構築し、さらに、この長期静水圧負荷培養システムを用いて、ウシ初代軟骨細胞を、間欠的な静水圧の周波数を変化させながら負荷培養し、その遺伝子の発現量の変化を調べることにより、間欠的静水圧の周波数変化が軟骨細胞の分化機能に及ぼす効果について検証を行うことを目的とする。

B. 方法

ウシ正常膝関節軟骨から軟骨細胞を、0.2% コラゲナーゼ溶液を用いて抽出し、10% のウシ胎児血清を含む F12 培地を用いて混合し、細胞懸濁液を調製した。さらに、培養 dish に  $2 \times 10^6$  cells/9.6cm<sup>2</sup> の密度で播種し、12 時間静置した後、1 バッグに 2 枚の dish を封入し、バッグ内を 20ml の培地で満たした。さらにバッグをステンレスカラム (φ50, L300)

に入れ,カラム内を RO 水で満たした.1/2, 1/10, 1/60, 1/600Hz, 5MPa の静水圧を1日に4時間負荷し,このパターンをくり返しなが4日間培養した.細胞を播種した dish を封入したバッグを静水圧負荷なしにインキュベーター内で培養したものをコントロールとした.培養後,軟骨細胞をトライゾール処理し,m-RNA を抽出した.さらに,GAPDH, aggrecan, type I collagen, type II collagen, type X collagen の m-RNA の発現量を RT-PCR 法を用いて検出し,解析をおこなった.得られた PCR のバンドを NIH Image にて半定量的に解析した. Fig.1 に構築した静水圧負荷システムを示す.水を循環させエアアクチュエーター弁の開閉により, Fig.2 に示す耐圧カラム内に高圧を実現した.さらにパソコンにより周期 [ms], 負荷時間 [ms], 圧力 [MPa] を制御可能とした.また,細胞を播種した dish を,ガス透過性の高いポリオレフィン製血液バッグに封入し,バッグ内を培地で充填して実験に供した.バッグ内細胞環境のガス分圧はインキュベーター内のそれと一致させることができること,良好なガス透過性を有することを確認した.負荷パターンも任意の波形の実現を確認した.

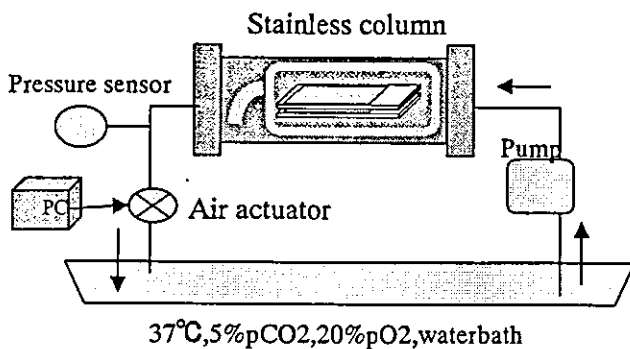


Fig.1 Hydrostatic Pressure Loading System

	pCO <sub>2</sub> (%)	pO <sub>2</sub> (%)
incubat	5.1	20.6
bag	5.3	20.2

(n=7)

Fig.2 Gas pressure in incubator or bags

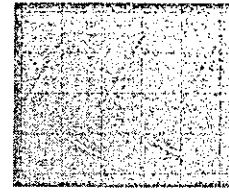


Fig.3 Shape of pressure

### C. 結果とD. 考察

RO 水を循環させエアアクチュエーター弁を開閉することにより,耐圧カラム内に 5MPa の静水圧を実現することができた.さらに周波数(周期 [ms]),負荷時間 [ms],圧力 [MPa] を制御できるようにした.またコンタミリスクを軽減し,培地を交換しながら長期で培養できるよう,細胞を播種した dish を,ガス透過性の高いポリオレフィン製血液バッグに封入し,バッグ内を培地で充填して実験に供した.構築したシステムにおいて,バッグ内の細胞環境のガス分圧はインキュベーター内のそれと一致させることができることが確認された.静水圧負荷パターンも, 5MPa, 0.5Hz (昇圧時間=1250ms,減圧時間=750ms) の実現を確認した.また,この系で 10MPa, 1Hz までの静水圧負荷が確認された.一方, RT-PCR のバンドを半定量化したデータの統計的解析から次のことがわかった. aggrecan の m-RNA の発現において,静水圧条件下で抑制される傾向が見られたものの,顕著な差が見られなかった.また, type I collagen の m-RNA の発現については,静水圧条件下 1/2Hz において有意に抑制された(64%). さらに, type II collagen の m-RNA の発現については, 1/2Hz において有意に促進されることが分かった(160%). 最後に, type X collagen の

m-RNA の発現については、静水圧条件下 1/60, 1/600Hz において有意に抑制された(62, 48%). 以上のことから、総合的に判断して1/2Hz 条件での静水圧負荷刺激が軟骨細胞機能の分化を最も維持できることが示唆された。

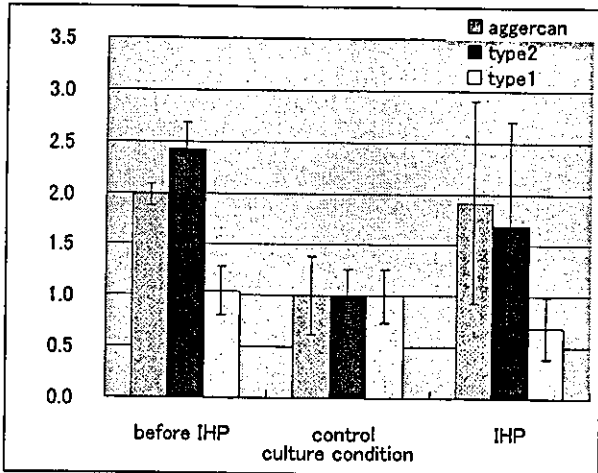


Fig.4 Semi-Quantitative analysis of m-RNA expression (IHP = Intermittent Hydrostatic Pressure)

#### E. 結論

- 1) 軟骨組織に間欠的静水圧を負荷しながら長期培養することが、ガス平衡が取れた RO 水を高圧ポンプで循環することと、ガス透過性バックの中で軟骨細胞を培養することにより実現することが示された。
- 2) 5MPa, 1/2Hz の静水圧負荷は、関節軟骨細胞の形質を維持することに対して、typeI collagen, typeII collagen, type X collagen, aggrecan の発現の観点から、促進的な効果があることが示された。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

- 1) 間欠的静水圧負荷およびその周波数変化が軟骨細胞の遺伝子発現に与える効果, 大浦敦裕, 川西誠 古川克子, 牛田多加志, 立石哲也, 第17回バイオエンジニアリング講演会 (2005)
- 2) 静水圧負荷下3次元培養による脱分化牛関節軟骨細胞の再分化促進効果, 川西誠, 牛田多加志, 田中栄, 織田弘美, 中村耕三, 福林徹, 古川克子, 立石哲也, 第4回日本再生医療学会 (2005)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
西田圭一郎、松尾真嗣、井上一	変形性関節症軟骨にみられる軟骨破壊機序	越智隆弘、菊池臣一編	NEW MOOK 整形外科リウマチ類縁疾患.	金原出版	東京都	2004年	250-54

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Moriya H, Sasho T, Sano S, Wada Y.	Arthroscopic posteromedial release for osteoarthritic knees with flexion contracture.	<i>Arthroscopy</i>	20(10)	1030-9	2004
Seto H, Fujii T, Kamekura S, Miura T, Yamamoto A, Chikuda H, Ogata T, Imamura T, Miyazono K, Oda H, <u>Nakamura K</u> , Kurosawa H, Chung U, Kawaguchi H, and Tanaka S	Regulation of chondrogenic differentiation of synovial fibroblasts: segregation of the roles of Smad pathways and p38 MAP kinase pathways.	<i>J Clin Invest</i>	113	718-726	2004
Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung U, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, <u>Nakamura K</u> , Kadowaki T, and Kawaguchi H	PPAR $\gamma$ insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors.	<i>J Clin Invest</i>	113	846-855	2004
Shimoaka T, Kamekura S, Chikuda H, Hoshi K, Chung U, Akune T, Maruyama Z, Komori T, Matsumoto M, Ogawa W, Terauchi Y, Kadowaki T, <u>Nakamura K</u> , and Kawaguchi H	Impairment of bone healing by insulin receptor substrate-1 deficiency.	<i>J Biol Chem</i>	279	15314-15322	2004
Ogasawara T, Katagiri M, Yamamoto A, Hoshi K, Takato T, <u>Nakamura K</u> , Tanaka S, Okayama H, and Kawaguchi H	Osteoclast differentiation by RANKL requires NF- $\kappa$ B-mediated down-regulation of cyclin-dependent kinase 6 (Cdk6).	<i>J Bone Miner Res</i>	19	1128-1136	2004
Ogasawara T, Kawaguchi H, Jinno S, Hoshi K, Itaka K, Takato T, <u>Nakamura K</u> , and Okayama H	Bone morphogenetic protein 2-induced osteoblast differentiation requires smad-mediated down-regulation of cdk6.	<i>Mol Cell Biol</i>	24	6560-6568	2004

Yamada T, Kawano H, Sekine K, Matsumoto T, Fukuda T, Azuma Y, Itaka K, Chung UI, Chambon P, <u>Nakamura K</u> , Kato S, and Kawaguchi H	SRC-1 is necessary for skeletal responses to sex hormones in both males and females.	<i>J Bone Miner Res</i>	19	1452-1461	2004
Kamei D, Yamakawa K, Takegoshi Y, Mikami-Nakanishi M, Nakatani Y, Oh-ishi S, Yasui H, Azuma Y, Hirasawa N, Ohuchi K, Ohuchi K, Kawaguchi H, Ishikawa Y, Ishii T, Uematsu S, Akira S, Murakami M, and Kudo I	Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin E synthase-1.	<i>J Biol Chem</i>	279	33684-33695	2004
Chikuda H, Kugimiya F, Hoshi K, Ikeda T, Ogasawara T, Shimoaka T, Kawano H, Kamekura S, Tsuchida A, Yokoi N, <u>Nakamura K</u> , Komeda K, Chung UI, and Kawaguchi H	Cyclic GMP-dependent protein kinase II is a molecular switch from proliferation to hypertrophic differentiation of chondrocytes.	<i>Genes Dev</i>	18	2418-2429	2004
Itaka K, Kanayama N, Nishiyama N, Jang WD, Yamasaki Y, <u>Nakamura K</u> , Kawaguchi H, and Kataoka K	Supramolecular nanocarrier of siRNA from PEG-based block cationic polymer carrying diamine side-chain distinctive pKa directed to enhance intracellular gene silencing.	<i>J Am Chem Soc</i>	126	13612-13613	2004
Moro T, Takatori Y, Ishihara K, Konno T, Takigawa Y, Matsushita T, Chung UI, <u>Nakamura K</u> , and Kawaguchi H	Surface grafting of artificial joints with a biocompatible polymer for preventing periprosthetic osteolysis.	<i>Nature Mater</i>	3	829-836	2004
Ikeda T, Kamekura S, Mabuchi A, Kou I, Seki S, <u>Nakamura K</u> , Kawaguchi H, Ikegawa S, and Chung UI	Combination of SOX5, SOX6 and SOX9 (the SOX trio) provides signals sufficient for chondrogenesis.	<i>Arthritis Rheum</i>	50	3561-3573	2004
名倉武雄ほか	変形性膝関節症患者の動作解析	日本膝関節学会誌	28(1)	14-16	2003
畔柳裕二ほか	変形性膝関節症患者における歩行時の膝関節内反角度の変化 -動的 FTA 評価の試み	日本膝関節学会誌	29(2)	123-126	2004

## [6] 最近のトピックス

## 3

変形性関節症軟骨にみられる  
関節破壊機序

■サマリー

西田 圭一郎\* 松尾 真嗣\*\* 井上 一\*\*\*

変形性関節症(OA)では関節局所で種々のサイトカインの産生亢進が起こっており、IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ は滑膜細胞、軟骨細胞、線維芽細胞などからのMMPs(matrix metalloproteinases)の産生を亢進させ、組織破壊へと導く。一酸化窒素(nitric oxide, NO)は生体防衛的にも障害性にも働く両刃の剣であり、中枢神経系、心血管系の恒常性維持に関わる一方で、炎症性関節においては過剰に産生され、軟骨細胞をアポトーシスへと導くほか、軟骨基質中のフィブロネクチンへの接合阻害や細胞表面上のメカノレセプターである $\alpha 5 \beta 1$ インテグリン、細胞内骨格であるアクチンフィラメントを介する細胞内シグナル伝達の阻害によって、II型コラーゲン、プロテオグリカン産生を抑制する。さらに、IL-1によるMMPの誘導を亢進させたり、MMPの活性化にも働くほか、反応生成物であるペロキシナイトライトはヒアルロン酸の変性やTIMP(tissue inhibitor of metalloproteinase)の不活性化することでも軟骨変性に関与することも分かってきた。本稿ではOA軟骨破壊機序におけるNOの役割、およびこれをターゲットとした新治療法について概説した。

## I. 変形性関節症(OA)の病態

関節軟骨は軟骨細胞とそれを取り囲む細胞外マトリックスからなり、優れた荷重緩衝機構をもつと同時に、関節潤滑に寄与する。OAは早期には軟骨変性によりこれら関節軟骨の特性が失われた状態であり、関節潤滑が障害され、プロテオグリカン(PG)の破壊が生じると、関節軟骨の水分保持力が減少し、関節軟骨独特のクリープ変形も妨げられてさらに粘弾性を失う。一方、関節軟骨由来のII型コラーゲン、PG、フィブロネクチンなどの分解産物は滑膜組織を刺激して二次性滑膜炎を惹起し、産生されるサイトカインやプロスタグランジンなどの化学伝達物質により疼痛、発熱、腫脹、浮腫といった炎症症状が招来される。度重なる異常な力学的負荷により関節軟骨はさらに変性・摩耗をきたし(関節裂隙の狭小化)、関節辺縁の滑膜組織あるいは骨膜は刺激されて骨棘形成が生じる。これらOA特有の病態は近年になって分子レベルで解明が進んでいるが、関節軟骨破壊機序の重要な因子として特にNOが注目されており(図1)、対応策も模索され始めている。

## II. 関節炎局所におけるNO産生

関節リウマチ(RA)やOA関節液中では正常関節液に比して数倍~数十倍のNOが検出されること<sup>2)</sup>、滑膜細胞、軟骨細胞が炎症時に誘導型NO合成酵素(iNOS)を発現すること<sup>3)</sup>が報告され、関節炎局所においてNO産生が亢進していることが分かっ

\* Keiichiro NISHIDA 岡山大学大学院医歯学総合研究科

(整形外科)

\*\* Masatsugu MATSUO 同上

\*\*\* Hajime INOUE 同 教授

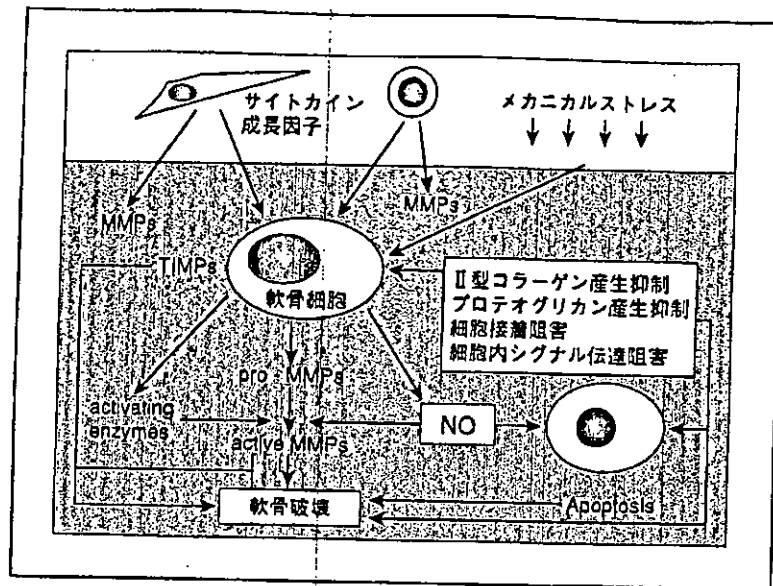


図 1. OA 軟骨破壊における NO の関与

ている。さらに、NOS 阻害剤が関節炎モデル動物の関節炎を有為に抑制したことから、関節炎における炎症増幅因子としての NO が注目されるようになった。培養軟骨細胞では、IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-7, IL-18 といったサイトカインやリポ多糖類 lipopolysaccharide : LPS) によって誘導型 NO 合酵素 (iNOS) の発現が亢進する<sup>9)</sup>。部位別には表層の軟骨細胞は深層に比して IL-1 刺激に対する反応性が高い<sup>9)</sup>。一方で、IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) の発現は NOS 阻害剤である L-NMA 処理により増加し、また NO 産生の促進に伴い IL-1ra 産生は抑制されることより、NO とサイトカインの間には負の調節機構も存在する<sup>7)</sup>。また、軟骨にかかる異常な力学的負荷も iNOS の発現を誘導するという (Lotz M, 私信)。これらは、いずれも活性酸素を主たるターゲットとした生体防御反応の一つと考えるのが妥当であろうが、いったん iNOS 蛋白が産生されると、持続的に高濃度の NO が合成され、逆に組織破壊の原因の一つとなる。

### III. NO による軟骨細胞のアポトーシス

その後の研究で、NO が軟骨細胞のアポトーシス誘導因子として重要であることが報告されたことから<sup>10)</sup>、NO は滑膜炎を増強するばかりでなく、軟骨破壊においてもその唯一の基質産生細胞である軟骨細胞を障害して関節破壊に関与することが強く示唆されるようになった。無血管の成熟関節軟骨はその再生能力に乏しく、ひいては軟骨内基質産生能の低下を招来し、さらに荷重負荷も増大して軟骨破壊が進展すると考えられる。Blanco ら<sup>11)</sup>は、IL-1 刺激により軟骨細胞は NO を産生し、その結果細胞増殖は抑制されること、培養軟骨細胞に NO を投与するとアポトーシスが誘導されるが、oxygen radical のみではアポトーシスを誘導できないことを示したが、一方で内因性の NO のみではアポトーシスは誘導できないことも分かっている。過剰に産生された NO は、NO そのものによる直接的作用に加えて、パーオキシナイトライト (ONOOH) などの NO 由来の反応性窒素酸化物の生成を経て、NO そのものには認められない多彩な病態生理活性を発揮する。

ONOOH は強力な酸化剤で、SH 基の酸化や脂質の過酸化などを引き起こして細胞に傷害を与えるとともに、DNA とも反応し傷害を与え、細胞傷害やアポトーシスをもたらすことが知られている。

#### IV. 軟骨組織での NO 産生と軟骨細胞死

Hashimoto ら<sup>9)</sup>は前十字靭帯切離による実験的 OA モデルにおいて TUNEL 陽性細胞率と NO 産生が相関することを報告している。筆者らも特にヒト OA の初期-早期においては関節破壊の進行と nitrotyrosine 陽性率が強く相関することを見出している<sup>10)</sup>。電子顕微鏡による観察でも、細胞の縮小、核の濃縮像を伴うアポトーシスが観察される一方、死細胞の断片やアポトーシス小体もマトリックス内に認められる。他方、軟骨基質内に貪食されることなく残存する基質小胞やアポトーシス小体は、特に深層における軟骨石灰化に関与したり<sup>11)</sup>、基質破壊の際に関節腔内に遊離して二次性滑膜炎の病態に関与するものと思われるが、アポトーシス小体の関節内注入による滑膜炎惹起を試みた研究はまだない。

アポトーシス特有の形態変化をもたらす実行部隊はカスパーファミリーとされる。核クロマチンの濃縮、DNA の断片化はそれぞれ活性化 caspase 3 の核ラミンの切断、DNase の活性化により生じ、caspase 3 はさらに細胞内アクチンフィラメントの分解により細胞膜の出芽 (budding) によるアポトーシス小体の形成に働く。筆者らは最近組織学的 OA グレード、ニトロチロシン陽性率、TUNEL 陽性率は活性化 caspase-3 陽性率と強く相関することを見出した<sup>12)</sup>。

#### V. NO 以外のアポトーシス誘導機構

軟骨細胞におけるアポトーシス誘導因子としては NO などのラジカルによる直接の DNA 障害以外に、①細胞外基質との接着阻害、②細胞間シグナル伝達阻害、③ bcl-2 などのアポトーシス抑制因子の除去もしくは相対的低下、④ Fas リガンド、TNF ファミリーなどによる death domain の刺激、が推

測されている。細胞外基質との接着阻害によるアポトーシスは特に anoikisc<sup>13)</sup>と呼ばれ、癌抑制遺伝子 p53 依存性経路の関与や ROS (reactive oxygen speices) による制御が示唆されている。また、Kim ら<sup>14)</sup>は OA 軟骨組織においては、正常軟骨に比して bax 発現率に差を認めない一方で bcl-2 の発現が減少し、Fas 陽性細胞率が増加していることを免疫染色で示している。さらに、従来指摘されてきた通り、OA 病態においても MMPs が各種コラーゲン、プロテオグリカンやフィブロネクチン、ラミニンといった糖蛋白を分解することで軟骨細胞の基質への接着を阻害していることは間違いなく、細胞死の直接的な引き金になっていると考えられる。

#### VI. 軟骨破壊におけるアポトーシス以外の NO の作用

この他、OA 病態における NO の異化 (catabolic) な作用としてはアポトーシスの誘導以外にも、① II 型コラーゲン、プロテオグリカン産生抑制、② MMPs の活性化、③  $\beta$ 1 インテグリンを介した細胞内シグナル伝達の阻害、などが明らかとなっている。ウサギの培養軟骨細胞において NOS 阻害剤である NG-monomethyl-L-arginine (L-NMA) は IL-1 誘導による NO 産生亢進およびプロテオグリカン産生抑制を阻害する<sup>15)</sup>。さらに、培養ヒト関節軟骨においても、NO 供与体である S-nitroso-N-acetyl-DL-penicillamine (SNAP) および IL-1、TNF、LPS は MMP を活性化すること、その作用は NOS 阻害剤により抑制されることなどが報告されている<sup>16)</sup>。また、ONOOH も細胞外マトリックスの改変において重要な役割を担っている matrix metalloproteinase (MMP) やプロスタグランジン (prostaglandin) 合成系の酵素である COX (cyclooxygenase) を活性化することにより、炎症反応を増強することが指摘されている。

#### VII. NO 産生阻害による OA 治療の試み

NO は生体防衛的にも、障害性にも働き得る両刃



の剣であるが、OAの軟骨破壊に対してもNOSの阻害によるNO産生抑制の効果が報告されている。Pelletierら<sup>17)</sup>はイヌのACL切離OAモデルにiNOSの選択的阻害剤であるN-iminoethyl-L-lysine(L-NIL)を投与し、軟骨変性、骨棘形成が有意に抑制されたと述べている。組織学的な検討でもL-NIL投与群においてiNOS, nitrotyrosine, COX-2, MMP-1, 3の発現率が減少することを示している<sup>18)</sup>。さらに、同様の系において軟骨細胞のアポトーシスとcaspase-3の発現率もNOS阻害剤により低下すると報告している<sup>19)</sup>。一方、現在臨床の場で頻用されているヒアルロン酸製剤は軟骨細胞のアポトーシスには抑制的に働くが、軟骨細胞のNO産生には影響を与えないことも報告されており<sup>20)</sup>、OAに対するiNOS選択的阻害剤との併用療法にも期待がもたれる。

### おわりに

OAにおける関節軟骨破壊機構には種々の因子が複雑に作用し、その全貌は未だ明らかではないが、NOによる関節軟骨破壊のメカニズムが徐々に明らかとなってきた。今後は転写レベルでの制御も含めたNO産生調節および併用療法の選択が新治療法開発のカギになっていくと考えられる。

### 参考文献

- 1) Nishida K, Doi T, Inoue H : The role of nitric oxide in arthritic joint—a therapeutic target? Review. *Modern Rheumatol*, 10 : 63-67, 2000.
- 2) Farrel AJ, Blake DR, Palmer MJ, et al : Increased concentrations of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*, 51 : 1219-1222, 1992.
- 3) Sakurai H, Kohsaka H, Liu MF, et al : Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in inflammatory arthritides. *J Clin Invest*, 96 : 2357-2363, 1995.
- 4) McCartney-Francic N, Allen JB, Mizel DE, et al : Suppression of arthritis by an inhibitor of nitric oxide synthase. *J Exp Med*, 178 : 749-754, 1993.
- 5) Sasaki K, Hattori T, Fujisawa T, et al : Nitric oxide mediates interleukin-1-induced gene expression of matrix metalloproteinases and basic fibroblast growth factor in cultured rabbit articular chondrocyte. *J Biochem(Tokyo)*, 123 : 431-439, 1998.
- 6) Fukuda K, Kumano F, Takayama M, et al : Zonal differences in nitric oxide synthesis by bovine chondrocytes exposed to interleukin-1. *Inflamm Res*, 44 : 434-437, 1995.
- 7) Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, et al : The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes : Possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage*, 4 : 77-84, 1996.
- 8) Blanco FJ, Ochs RL, Schwarz H : et al. Chondrocyte apoptosis induced by nitric oxide. *Am J Pathol*, 146 : 75-85, 1995.
- 9) Hashimoto S, Takahashi K, Amiel D, et al : Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production during experimentally induced osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 41 : 1266-1274, 1998.
- 10) 西田圭一郎, 井上 一, 松尾真嗣, 他 : 軟骨破壊における一酸化窒素の役割. *最新医学別冊, リウマチ* 2000 : 88-99, 2000.
- 11) KourilJB, Aguilera JM, Reyes J, et al : Apoptotic chondrocytes from osteoarthritic human articular cartilage and abnormal calcification of subchondral bone. *J Rheumatol*, 27 : 1005-1019, 2000.
- 12) Matsuo M, Nishida K, Yoshida A, et al : Expression of caspase-3 and-9 relevant to cartilage destruction and chondrocyte apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Acta Med Okayama* 55 : 333-340, 2001.
- 13) Frisch SM : Integrins and anoikis. *Curr Opin Cell Biol*, 9 : 701-706, 1997.
- 14) Kim HA, Lee YJ, Seong S, et al : Apoptotic chondrocyte death in human osteoarthritis. *J Rheumatol*, 27 : 455-462, 2000.
- 15) Taskiran D, Stefanovic-Racic M, Georgescu H, et al : Nitric oxide mediates suppression of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun*, 200 : 142-148,

[6] 最近のトピックス

- 1994.
- 16) Murrell GA, Jang D, Williams RJ: Nitric oxide activates metalloprotease enzymes in articular cartilage. *Biochem Biophys Res Commun*, 206 : 15-21, 1995.
- 17) Pelletier JP, Javanovic D, Fernandes JC, et al : Reduced progression of experimental osteoarthritis in vivo by selective inhibition of inducible nitric oxide synthase. *Arthritis Rheum*, 41 : 1275-1286, 1998.
- 18) Pelletier JP, Lascau-Coman V, Javanovic D, et al : Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase in experimental osteoarthritis is associated with reduction in tissue levels of catabolic factors. *J Rheumatol*, 26 : 2002-2014, 1999.
- 19) Pelletier JP, Javanovic D, Lascau-Coman V, et al : Selective inhibition of inducible nitric oxide synthase reduces progression of experimental osteoarthritis in vivo. Possible link with the reduction in chondrocyte apoptosis and caspase 3 level. *Arthritis Rheum*, 43 : 1290-1299, 2000.
- 20) Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T : Effect of chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol*, 27 : 1713-1720, 2000.
-

# Arthroscopic Posteromedial Release for Osteoarthritic Knees With Flexion Contracture

Hideshige Moriya, M.D., Takahisa Sasho, M.D., Sakae Sano, M.D., and Yuichi Wada, M.D.

**Purpose:** To evaluate the clinical outcomes of a new arthroscopic procedure, arthroscopic posteromedial release (PMR), and its potential use as a treatment option for medial-type osteoarthritic (OA) knees. **Type of Study:** Retrospective analysis of clinical outcomes of a case series. **Methods:** Knees with medial-type OA and flexion contracture were treated with PMR. They were classified using the Kellgren and Lawrence (K/L) radiographic grading system and classified using magnetic resonance imaging (MRI) into smooth (S) or irregular (IR) groups, based on the subchondral contour of the medial femoral condyle. Clinical outcome was evaluated using the Japanese Orthopaedic Association knee score (JOA score), verbal rating scale (VRS), and patient satisfaction. **Results:** Fifty-two patients with 58 OA knees were included in the study. The mean age of the patients at the time of surgery was 71.6 years, the average ROM was from 13° to 129°, and the average follow-up period was 3.3 years. Most of the knees were classified as K/L grade III or IV. Overall, the average JOA score improved to 71.6 points from 56.3 points preoperatively. VRS scores decreased in most patients, and 76% of patients were satisfied at their last follow-up. The JOA score of the K/L grade III knees improved to 76.9 from 60.4 points preoperatively and that of the K/L grade IV knees improved to 69.5 from 55.3 points. The improvement in JOA score was less for the IR group, from 54.5 to 66.2 points, than for the S group, from 62.3 to 79.6 points. Five knees from the IR group and 1 from the S group were converted to total knee arthroplasty. **Conclusions:** Knees with relatively advanced OA, for which arthroscopic debridement has conventionally been contraindicated, can be treated with PMR if they are selected properly based on MRI findings. **Level of Evidence:** Level IV, case series. **Key Words:** Arthroscopy—Knee—Osteoarthritis—Debridement—MRI—Contour.

The application of arthroscopic procedures to the osteoarthritic (OA) knee is thought to be limited to the initial stages of the disease. Of the various arthroscopic procedures, arthroscopic debridement is a widely performed surgical procedure and its effectiveness is accepted by many orthopaedic surgeons.<sup>1-5</sup> Some authors recommend that it should be restricted to patients in the early stages of OA,<sup>6</sup> and some recommend that it should be limited to patients younger than 60 years who have minimal deviation of

the mechanical axis.<sup>7,8</sup> However, even when patients are selected properly, the long-term results of this procedure appear to be less than satisfactory because approximately 10% to 50% of patients need total knee arthroplasty (TKA) within several years.<sup>4,9,10</sup> Some even imply that arthroscopic debridement produces only a placebo effect.<sup>11</sup> However, the merits of arthroscopic surgery as a treatment option for OA knees should be considered.

In 2001, Leon et al.<sup>12</sup> reported that their arthroscopic procedure, named arthroscopic decompressive medial release (ADMR), provided excellent results for medial-type osteoarthritis. Their technique is to unload the medial compartment by releasing the medial capsule and medial collateral ligament (MCL) through the portals used for arthroscopy. They cut the medial third of the capsule transversely 1.5 cm proximal to the medial meniscus, and also cut the MCL transversely at the same level. They attribute their success

*From the Department of Orthopaedic Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba, Japan.*

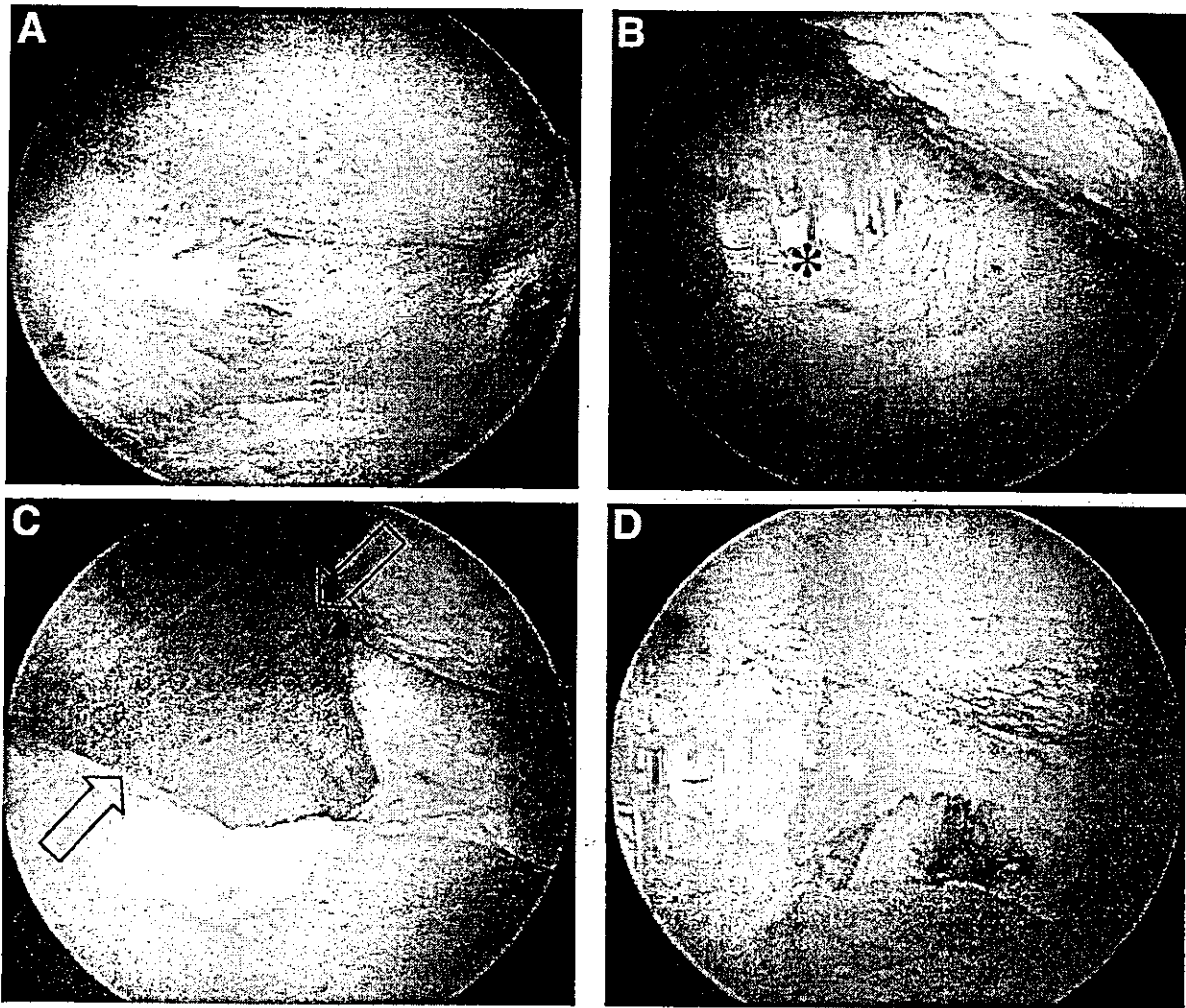
*Address correspondence and reprint requests to Yuichi Wada, M.D., 1-8-1 Inohana-cho, Chuou-ku, Chiba-city 260-8677, Japan.*

*E-mail: wada.orthop@faculty.chiba-u.jp*

© 2004 by the Arthroscopy Association of North America

0749-8063/04/2010-3759\$30.00/0

doi:10.1016/j.arthro.2004.08.018



**FIGURE 1.** The arthroscopic PMR method. (A) Typical arthroscopic findings of the medial compartment in our series are presented. Extended eburnated areas were observed both on the femoral condyle and the tibial plateau. Scanty patches of fibrous tissue were also observed. The medial meniscus was highly degenerated and torn. (B) The first step of PMR is subtotal meniscectomy: the middle-to-posterior segment of the meniscus is excised until the joint capsule (\*) is visible. (C) Then the joint capsule, together with the attachment of MCL, is exfoliated from the medial tibial plateau. A periosteal elevator (open arrows) is used for this step. After the meniscectomy and release of the medial side of the joint, valgus and extension stress is applied to the knee joint to widen the joint space of the medial compartment. This will allow the extension of the knee joint as much as possible and will create valgus instability at 30° of flexion. (D) The tendon of the semimembranosus is visible through the opened capsule.

to a decreased adduction moment and increased external rotation. In 1960, Loeffler<sup>13</sup> reported on a procedure including open resection of MCL for releasing the medial side of the knee joint as a treatment for knees with medial-type OA. Several authors reported success with this technique with middle- to long-term follow-up.<sup>14,15</sup> We started to use arthroscopic release of the medial side of the knee joint in 1997, based on the successful results described in these reports as well as on our frequent observation of changes in the

adhesion of the medial joint capsule to the medial tibial plateau when we perform arthroscopic debridement for medial-type OA knee with flexion contracture. In this study, we report the results of our arthroscopic procedure, which we call arthroscopic posteromedial release (PMR). We release the medial compartment of the knee joint by exfoliating the medial capsule and MCL from the medial tibial plateau after meniscectomy. We have applied this procedure to medial-type OA knees with flexion contracture that