

7 Minimum invasive surgery (MIS)

1. MIS 手術の実際と注意点

■ 松本秀男

1 はじめに

MIS-TKA は、従来の TKA をできるだけ低侵襲で行うことを主眼に開発された¹⁻⁴⁾。しかし、症例を重ねるにつれ、無理に小さな皮膚切開で手術を行うと、さまざまな合併症が生じ易いことも明らかとなった⁵⁻⁹⁾。われわれは大腿四頭筋に侵襲を加えずに TKA を行うことをコンセプトとした“Quadriceps Sparing-TKA (QS-TKA)”を行ってきたが、正確な手術を行おうとすると、最終的に大腿四頭筋に全く侵襲を加えずに手術を終えることができた症例は全症例の約 10% であった。したがって、現実的には QS-TKA に固執することは有益なことではない。しかし、MIS-TKA は従来の方法に比べると皮膚切開も小さく、多くの症例で従来の方法より明らかに小さな侵襲で手術が可能であることも明らかとなった。そこで本稿では、その手術手技を解説し、その長所と問題点、さらには術中の注意点について考察する。

2 手術方法

1) 皮膚切開

皮切は膝蓋骨のほぼ上縁から関節裂隙の約 2 cm 末梢までの傍膝蓋内側皮切を用いる。これにより皮切長は通常 7~10 cm になる(図 1)。ただし、術中操作で皮膚に過度の牽引が加わるような場合には、無理をせず、いつでも延長する。

2) 膝関節へのアプローチ

膝関節へのアプローチは皮切の直下で内側関節包を切開し、これを中枢方向に内側広筋の大腿直筋付着部まで進める。ここで切開を止めれば QS-TKA であるが、先に述べたように、QS-TKA では十分な展開が得られないことが多く、通常は subvastus 方向に関節包切開を延長する。その目安は、膝蓋骨を外側にシフトさせたときに、膝蓋骨の central ridge が大腿骨の外側顆を乗り越えられるかどうかで決定している。これが乗り越えられないようでは、後の手術操作が著しく不自由になる。また、この subvastus 方向への延長も術中に必要となれば、展開をみながら随時追加する。

関節包を切開したら、まず関節内の視野を確保するため、膝蓋下脂肪体の内側部を中心に一部切除する。膝蓋腱側の膝蓋下脂肪体を切除すると、後に線維化や癒着を生じやすいとする報告もあるので温存する。次いで、膝蓋骨を置換する場合には、その骨切り(rough cut)を行

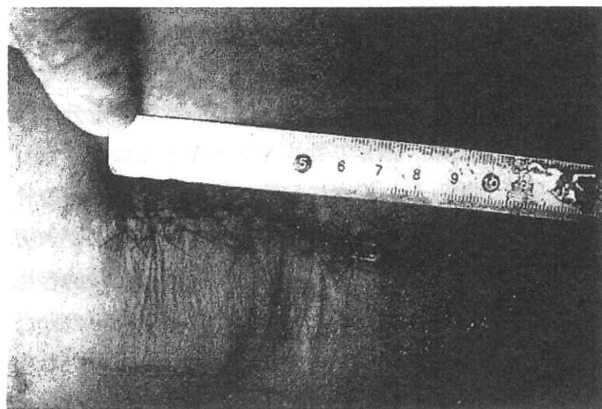


図 1 皮膚切開

膝蓋骨のほぼ上縁から関節裂隙の約 2 cm 末梢まで。皮切長は通常 7~10 cm。

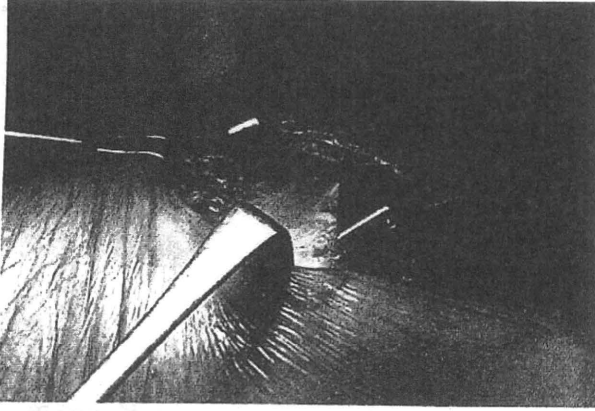


図2 大腿骨前面の骨切り
膝関節伸展位で行うと良好な視野が得られる。

う。骨棘を切除した後、膝蓋骨の lateral facet はやや厚めに残しながら central ridge までを骨切りし、関節内の視野と膝蓋骨の外側への可動性を確保する。術中に牽引操作などにより膝蓋骨骨切り面の不整化を生じる可能性があるため、この時点では膝蓋骨の最終的な骨切りは行わず、視野を確保するための rough cut に留める。膝蓋骨の置換を行わない場合には、rough cut は行わないが、置換する場合には rough cut をこの時点で行っておくと、より良好な視野が得られる。

3) 骨切り

従来の TKA では、大腿骨の骨切りと脛骨骨切りを別々のプロセスで行うが、MIS-TKA では術野が小さいため、骨切りの順番にも工夫を要する。

最初に大腿骨遠位の骨切りを側面から専用のガイドを用いて行う。大腿骨遠位骨切り専用ガイドは、通常の内・外側顆に当てる T 字型のガイドと異なり、L 字型で内側顆に当てて骨切りを行う。したがって、内側顆の軟骨や骨欠損が強い症例では、外側顆の高さを考慮して骨切りを行う必要がある。

次いで、大腿骨の残りの骨切りは後回しにして、脛骨近位の骨切りを行う。脛骨の骨切りも専用のガイドを用いて前内方 45° から行う。脛骨外側部の視野が十分に得られない症例では、脛骨の骨片を 2 分割または 3 分割しながら視野を確保し、徐々に切除を進める。外側部の骨切りは視野が悪いため、手術手技に習熟することが大切である。また、骨切除などは伸展位で行うと比較的容易である。脛骨近位の骨切りが終わると、その厚みの分だけ、すなわち extension gap の分だけ術野に余裕ができるため、周囲軟部組織の緊張が低下し、その後は比較的手術が楽になる。

これを利用して、大腿骨前面や後面、チャンファーの

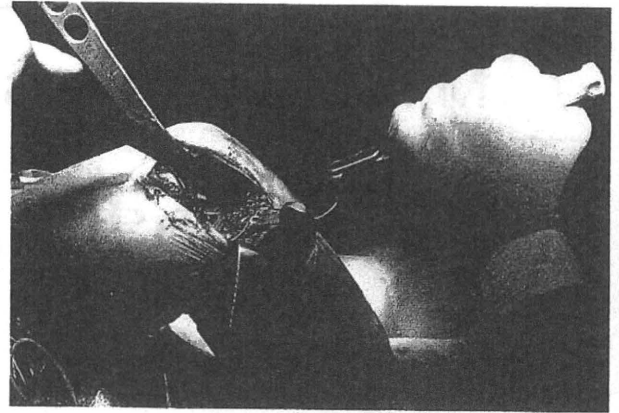


図3 脛骨のステム部やキール部の骨切り
ここまでくると、周囲軟部組織の緊張が低下し、比較的手術が楽になる。

骨切りを行う。その際も大腿骨前面の操作は膝関節伸展位で、後面の操作は屈曲位で行うと良好な視野が得られる(図2)。大腿骨の回旋は後顆からの 3° 外旋位と Whiteside line を参考に決定する。さらに、脛骨のステム部やキール部の骨切り(図3)、rough cut した膝蓋骨の最終的な骨切りを行う。

これらの操作が終了すると、膝関節後方の視野もさらに良くなり、後方の軟部組織剥離や骨棘の切除、ある程度の外側の骨棘処理などが可能となるため、この時点でこれらの処置を行う。RA に対する滑膜切除を行う場合は、ここまで骨切りを進めてから行うと、膝蓋上囊の展開もよく、容易である。

4) インプラントの挿入

骨切りが終了したら通常通りトライアルを挿入し、アラインメントなどを確認してから、インプラントを挿入する。まず、伸展位で脛骨コンポーネントを挿入した後、屈曲位にして打ち込み、セメント固定を行う。次いで、大腿骨コンポーネント、膝蓋骨コンポーネントの順に挿入、セメント固定する。視野が悪い場合には、軟部組織を巻き込まないように十分注意しながらインプラントを挿入することが大切である。

3 後療法

術翌日より大腿四頭筋訓練と CPM 装置を用いた可動域訓練を開始し、術後 3~4 日で荷重歩行を許可する。平地歩行訓練、階段昇降訓練、希望により自転車訓練を進め、早ければ 10 日前後、通常 2~3 週で退院とする。

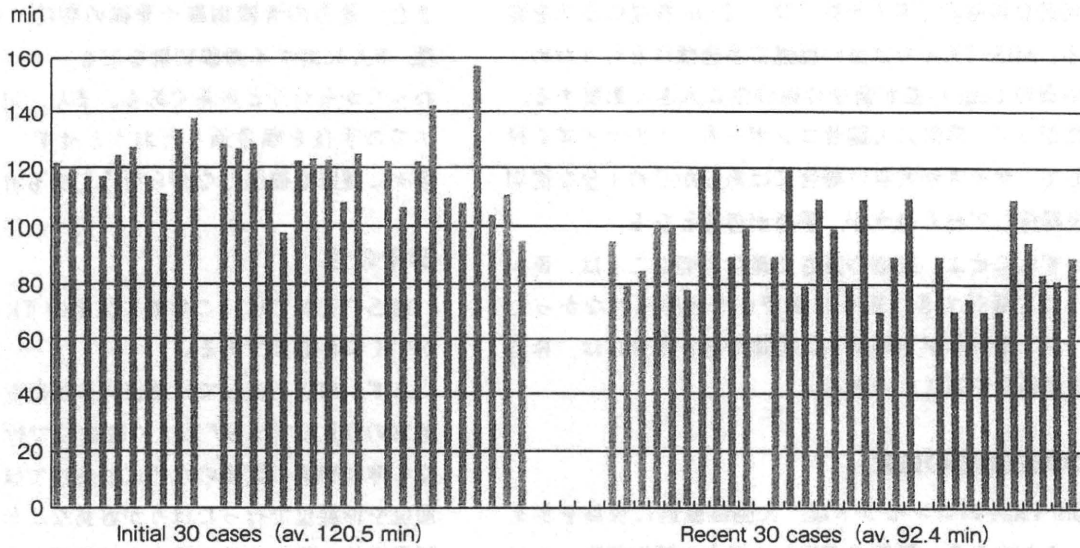


図4 手術時間の learning curve による変化

初期の30例(平均120.5分)と3年後の30例(平均92.4分)の比較。手技を習熟すれば、手術時間も徐々に短くなるが、正確な骨切りや安全な手術手技を最優先に行うことが大切である。

4 考察

MIS-TKAの目標は従来のTKAにおける手術侵襲を最低限に抑えながら、これまでと同等の手術成績を得ることである。大腿四頭筋などに対する侵襲は小さければ小さいほど、術後の疼痛軽減や早期の機能回復には極めて有利である。しかし、術野が著しく制限されるため、それに伴う問題点を1つずつ解決していかなければならない。

1) Learning Curve

MIS-TKAは、learning curveが強いことが指摘されている(図4)。初心者がいきなりMIS-TKAを行うべきではなく、従来のTKAを十分に経験して、膝関節の解剖に熟知し、手術に対する心構えを習得してから行うべきである。また、十分にTKAの経験のある術者も手術器械や手技が大きく異なるため、MIS-TKAの十分な知識とトレーニングを積んでから行うべきである。トレーニングの方法としては、まずMIS-TKAの器械を用いて従来の皮切で手術を行い、器械に十分慣れてから、徐々に皮切や大腿四頭筋への切開を小さくしていく。手技を習熟すれば、手術時間も徐々に短くなるが、正確な骨切りや安全な手術手技を最優先に行うことが大切である。

2) 手術適応

MIS-TKAは小皮切から進入し、しかも大腿四頭筋の

侵襲も最小限にするため、関節内の視野や操作範囲が限定される。したがって、著しい伸展制限や屈曲制限のある症例、膝蓋骨低位のある症例などでは十分な展開が得られにくいので適応が制限される。また、関節内の広範囲に軟部組織の剝離や骨棘切除を要する症例も適応が難しい。特に外側部の剝離や骨棘切除を行うことは容易ではないため、高度の外側型OAへの適応には限界があると考えられる。さらに、MIS-TKAでは関節内の視野を確保するためレトラクターなどによる牽引を多用するため、RAの進行例などで著しい骨萎縮を認める症例では、術中、牽引などにより、骨切り面の不整化を生じやすいので、過度の牽引は禁忌である。

しかし、MIS-TKAのいいところは、手術中に、必要と判断した場合には、いつでも皮切や大腿四頭筋に対する切開を追加できることである。したがって、術中必要があれば、無理をせず、いつでも切開を追加する勇気をもつことが大切である。

3) 皮膚切開

一般的なTKAでは、傍膝蓋内側皮切が用いられ、その長さは通常短くても12~15cm程度必要である。皮切の長さは整容の見地ばかりでなく、術後の疼痛や機能回復を考えても可能であれば小さいほうが好ましい。MIS-TKAでは、通常7~10cmの皮切で手術が可能である。ただし、皮切長は手術操作そのものよりも、挿入する大腿骨コンポーネントの大きさによって左右される。小柄な女性で、最も小さいサイズの大腿骨コンポーネントを挿入するには約7cmの皮切で可能であるが、

平均的な体格の日本人男性では、10 cm 程度の皮切を要する。MIS-TKA では狭い範囲で手術操作を行うため、皮切長の1 cm の差が術中の操作性に大きく影響する。したがって、術前に大腿骨コンポーネントのサイズを検討して、サイズが大きい場合にはあらかじめ十分な皮切長を確保しておくほうが、手術が容易となる。

いずれにせよ、皮切の長さで最も大切なことは、術中いつでも延長でき、術中に視野が十分得られなかったり、コンポーネントの挿入に困難がある場合には、無理をせず延長することである。

4) 大腿四頭筋の処置

QS-TKA のコンセプトは、大腿四頭筋に侵襲を加えないことである。従来の TKA に伴う大腿四頭筋への侵襲は大きく、これが術後の機能回復訓練のスケジュールに大きく影響する。したがって、この大腿四頭筋への侵襲を最小限に抑えられれば、術後の疼痛を緩和できるばかりでなく、早期の機能回復訓練が可能になる。

しかし、われわれの経験では大腿四頭筋に全く侵襲を加えないで手術が可能であったのは、先に述べたように全症例の10%であった。内側広筋の大腿直筋への付着はさまざまなタイプがあり、最も末梢まで付着するタイプでは膝蓋骨の中央部付近にまで及ぶ。特に日本人では欧米人に比べ内側広筋が末梢に付着することが多い。このような症例では、最初の切開の段階で、midvastus または subvastus 方向への展開を行う必要がある。われわれは subvastus 方向への展開を行っている。Subvastus は膝蓋骨を反転するためには大きな展開を必要とするが、MIS-TKA のように膝蓋骨を外側にシフトするだけであれば、内側広筋の下縁を3~4 cm 展開するだけで、比較的容易に視野が得られる。

5) 関節内の展開

MIS-TKA では小さな皮切から進入し、しかも大腿四頭筋の侵襲を最小限に抑えるため、関節内の展開に工夫を要する。特に骨切り方法とそれに用いるガイドは既存のものをただ小さくして行うだけではなく、根本的な変更を要する。まず、骨切りの順序は、通常は大腿骨、脛骨いずれも、それぞれ十分に展開してから片方ずつ行うが、MIS-TKA では術野を確保しながら骨切りを進めるため工夫を要する。すなわち、術野を確保するための膝蓋骨の rough cut、大腿骨遠位の骨切り、脛骨近位の骨切り、大腿骨の残り4面の骨切り、これらの操作によりある程度の視野が確保できてから脛骨のステム部やキール部の骨切り、膝蓋骨の最終的な骨切りの順序で行う。

また、後方の骨膜剥離や骨棘の切除、外側の骨棘の処理、RA に対する滑膜切除なども、すべての骨切りが終わってから行うと容易である。また、MIS-TKA ではすべての手技を順番通り行おうとせず、できることから徐々に視野を確保しながら行う工夫も有用である。

6) その他

MIS-TKA では、この他に従来の TKA と異なる工夫がいくつか必要である。

まず、MIS-TKA では膝蓋骨の反転を行わないため、通常の TKA では90°以上の屈曲位で行っている手術操作も伸展機構の緊張のために屈曲位では行えず、軽度屈曲位や伸展位で行ったほうが容易なことが多い。特に、脛骨近位の骨切り時に後方や外側部の十分な視野が得られにくいことがあり、その際には伸展位にすると良好な視野が得られる。また、大腿骨前面の骨切りを行う際も、屈曲位では良好な視野が得られにくく、軽度屈曲位で行うと骨切り面を見ながら操作ができるので安全である。いずれにせよ、術中に適宜膝関節を伸展・屈曲しながら手術操作を行うことが大切である。

また、MIS-TKA では視野が小さいため、window technique とよばれる術野を筋鉤やレトラクターなどで動かしながら確保するテクニックが用いられる。すなわち、膝関節内側の手術操作を行う際には内側を牽引して外側を緩め、外側の手術操作を行う際にはその反対を行う。また、先に述べたように術中に膝の屈曲角度をさまざまに変化させながら手術を行う。したがって、助手の役割は極めて大切であり、助手も術前から十分に手術方法を学習し、習熟しておく必要がある。

MIS-TKA は従来の TKA に比べ、皮膚切開、大腿四頭筋への侵襲などが明らかに小さい。したがって、これまでと同等の手術成績を得ることができれば、疼痛軽減や早期の機能回復には極めて有利であり、TKA がさらに進歩することは間違いない。今後、手術手技の進歩、instrument のさらなる改良やインプラントそのものの改良などにより、手術成績をさらに向上させることが急務である。

❖ 参考文献

- 1) Bonutti PM, Mont MA, Kester MA : Minimally invasive total knee arthroplasty. A 10-feature evolutionary approach. *Orthop Clin North Am* 35 : 217-226, 2004
- 2) Laskin RS, Beksac B, Phongiunakorn A, et al : Minimally invasive total knee replacement through a mini-midvastus incision: an outcome study. *Clin Orthop Relat Res* 428 : 74-81, 2004
- 3) Tria AJ Jr, Coon TM : Minimal incision total knee arthro-

- plasty : early experience. Clin Orthop Relat Res 416 : 185-190, 2003
- 4) Tria AJ Jr : Minimally invasive total knee arthroplasty : importance of instrumentation. Orthop Clin North Am 35 : 227-234, 2004
- 5) 松本秀男, 大谷俊郎, 松崎健一郎, 他 : 大腿四頭筋温存型人工膝関節—手術技法と問題点. 整形外科 57 : 84-88, 2006
- 6) 松本秀男 : 特集 最小侵襲の人工膝関節置換術 最小侵襲人工膝関節置換術の手術手技と pitfall. 整・災外 49 : 101-107, 2006
- 7) 松本秀男, 他 : 特集 変形性関節症の保存療法と MIS II 大腿四頭筋温存型 MIS-TKA. 関節外科 25 : 525-530, 2006
- 8) 松本秀男 : 関節手術の最前線 Part3 最小侵襲人工膝関節置換術. 分子リウマチ 3 : 68-71, 2006
- 9) 松本秀男 : MIS-TKA と learning curve. 骨・関節・靭帯 19 : 797-804, 2006

関節外科における動作解析とその応用

Point Cluster法による膝関節運動解析

Measurement of knee kinematics using point cluster technique

名倉武雄 桐山善守

はじめに

Point Cluster法(PCT)は, Andriacchiら¹⁾により考案された表面マーカー, および光学式カメラを用いた膝関節運動計測手法である(図1)。大腿・下腿に複数のマーカーを添付することにより, 大腿骨・下腿骨の三次元位置を取得し, 膝関節の三次元運動(回転および並進運動)を計測する。本法の最大のメリットは, 表面マーカー式であるため被検者の動作を制限することなく, ささまざまな動作中の膝関節三次元運動を計測できる点である。このため, 著者らは歩行や階段昇降などの日常生活動作に加え, カットやターンなどのスポーツ動作の計測にPCTを応用してきた^{2)~5)}。本稿では, PCTの原理および計測法とその臨床的応用について述べる。

Key words

膝関節(knee joint)
動作解析(motion analysis)
関節動態(joint kinematics)
歩行(gait)

PCTの原理

本法の特徴は, ①複数(大腿9個, 下腿6個)の反射マーカーを体表に均等に貼付し, このマーカー群(cluster)の情報を基に, それぞれの体節の運動を算出することで, 1つ1つのマーカーの動きによる誤差を軽減している点, および②解析過程に力学の物理量を持ち込むことで, 皮膚のズレ・変形を補正する点にある。

◎ 大腿骨・下腿骨軸の定義

PCTでは自然立位(基準位置)において, 大転子, 大腿骨内顆, 外顆, 脛骨内側顆, 外側顆, 足関節内果, 外果に貼付したマーカーを基に, 大腿骨・下腿骨の解剖学的座標軸を定義する。大腿骨・下腿骨軸の原点は, それぞれ大腿骨内顆・外顆および脛骨内側顆・外側顆の midpoint とする(図2⁶⁾)。基準位置における解剖軸と大腿・下腿のマーカー群の相対位置を取得しておき, これを計測に用いる。

◎ 大腿骨・下腿骨相対運動の計測

実際の計測では, 大腿9個, 下腿6個のマーカー群の重心および軸の位置変化を利用する(図3^①)。すなわち, それぞれのマーカー群の運動を計測し(図3^②), 上記の基準位置において求めた大腿・下腿マーカー群と解剖学的座標軸および原点の相対位置を基に, 大腿骨・下腿骨の三次元位置を計測し, 両者の相対位

図1 Point Cluster法(PCT)におけるマーカー貼付法(㊸)および光学式動作解析装置(㊹)

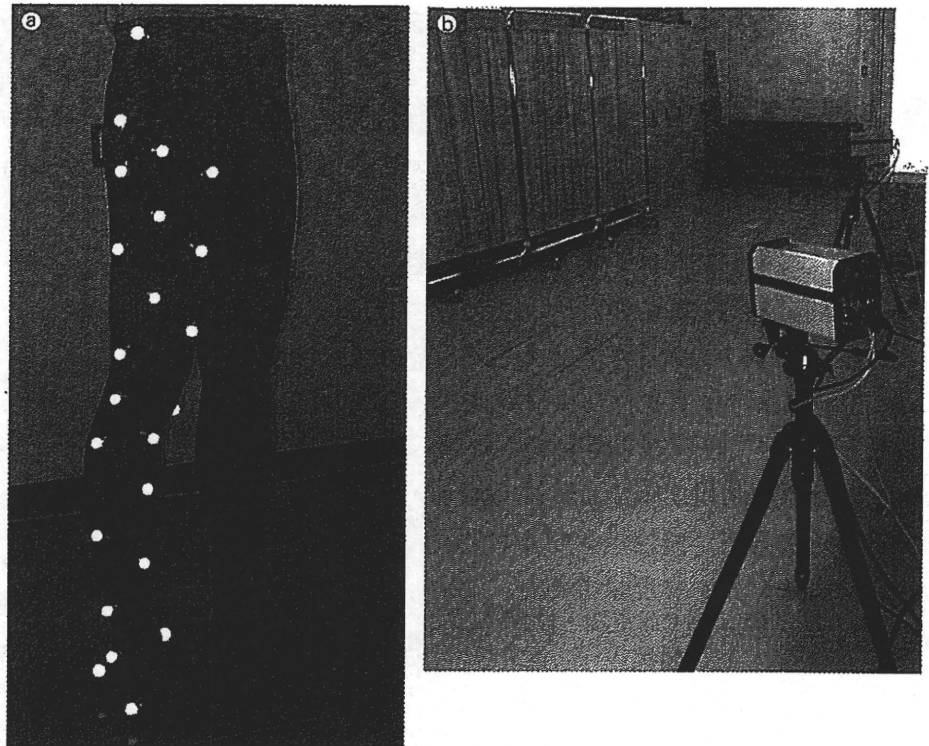
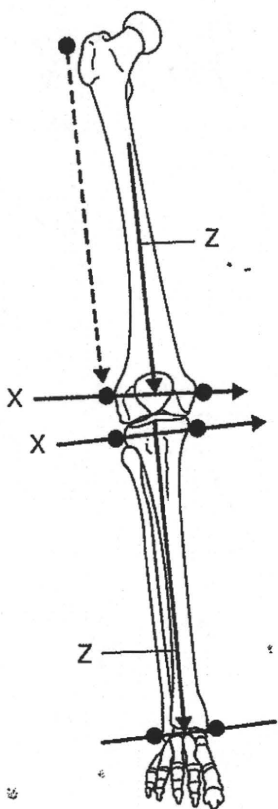


図2 大腿骨および下腿骨軸の決定法

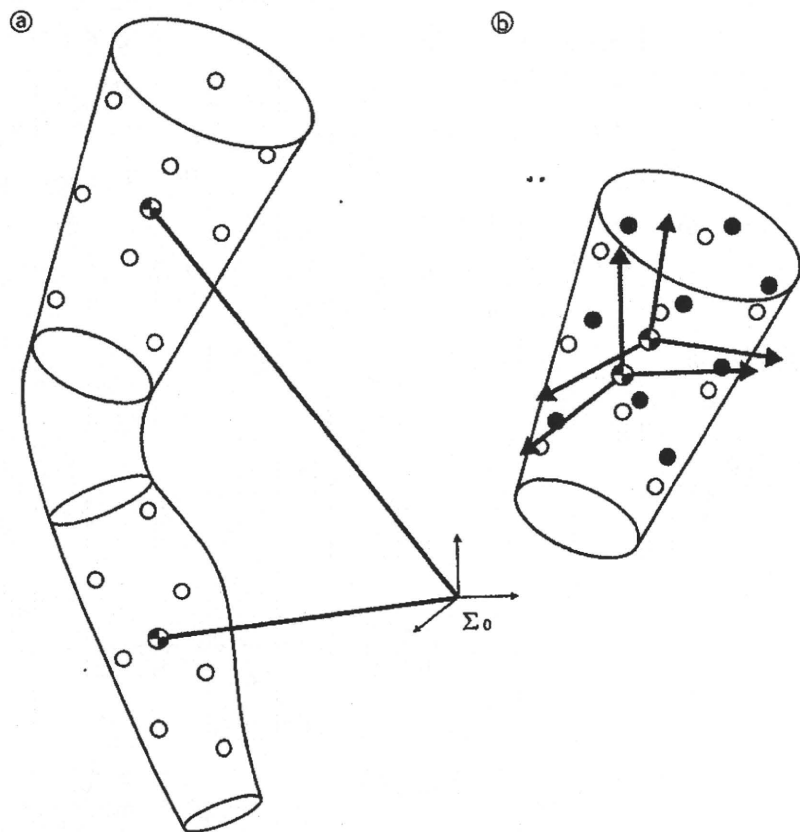
解剖学的ランドマークにあるマーカーにて大腿骨・下腿骨の軸を決定する。



(文献⁶より)

図3 大腿骨・下腿骨の各節における重心位置(㊸)とマーカーの移動による重心の移動(㊹)

大腿・下腿のマーカー群の重心位置を利用する。



置から膝関節の三次元運動(併進と回転)を計算する。

④ 物理量および最適化による誤差補正(17)

PCTでは1つの体節(大腿・下腿)の各マーカーに仮想的な重みを定義する。このとき各マーカーに設定した重みを基に、皮膚の変形・ズレによる誤差の補正を行う。

この補正には、各マーカーの三次元位置と仮想的な重みから求められる物理量(慣性テンソル)、およびその行列を構成する固有ベクトル・固有値を利用する。これらの詳細については割愛するが、慣性テンソルは物体の回転のしやすさを表す物理量であり、これから求められる固有ベクトルは、ほかの軸と非干渉に回転する軸の方向を表している。3つの固有ベクトルを用いると直交系の座標変換行列を求めることができる。この座標交換行列より大腿・下腿各節の経時的な角度変化が算出される(図4)。

固有値はマーカー間の位置関係が一定(=剛体)の場合不変であるが、実際の運動中にはマーカーのズレや誤差のため固有値は変化することになる。そこで仮想的に設定したマーカーごとの重みを修正することで補正を行う。具体的には、固有値の2乗和の平方根を求め、自然立位における基準位置との差の平方を評

価関数とする。この評価関数が最小となるように、数値最適化計算を利用してマーカーごとの重みを求める。より効率的に計測を行うために、マーカーの移動量を求めておき、最大のものに対する相対移動量を探索変数から減じて、これを新たな重みに更新する手法を行っている。

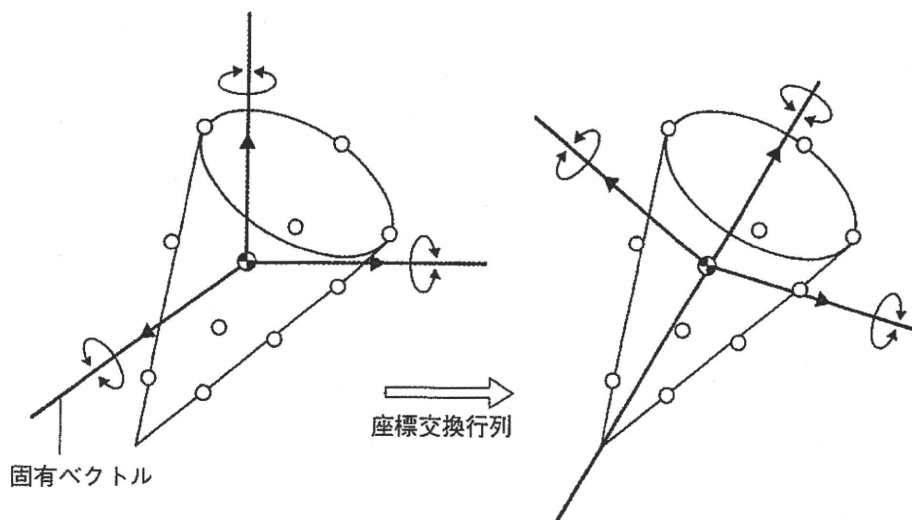
PCTの計測法

光学式動作解析装置を使用する(図1⑥)。PCTを計測する場合、最低でもカメラは4台必要となり、動作の複雑性が増す場合には、さらに数台のカメラがあったほうがカメラの死角やマーカーの誤認が減り、計測の確実性が増す。現在著者らはQualysis社製システム(ProReflex 120Hz)を使用しているが、同様のシステムであるMAC3D(Motion analysis), Vicon(Oxford Metrics), Elite(BTS Bioengineering)でも計測可能である。

皮膚マーカーは10~20mmのものを使用する。初めに被検者の計測する側の腸骨稜、大腿骨大転子外側、膝関節外側関節裂隙、足関節外果、踵骨外側部、第5中足骨頭上に合計6つのマーカーを設置する。上述した大腿骨・下腿骨の解剖学的座標決定のため膝関節内

図4 PCTにおける固有ベクトルと座標交換行列

●はマーカーの重心。



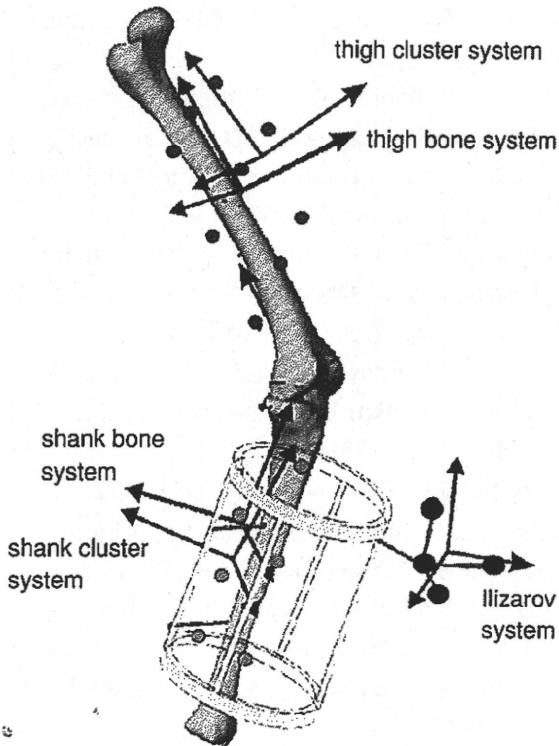
側・外側，足関節内側にそれぞれマーカーを添付する(図2)(これらの座標決定用マーカーは，計測時には除去)。以上のマーカー位置を基準とし，大腿前面・前側面・側面に各3つ計9個，下腿前面・側面に各3つ計6個のマーカーを貼付し計測を行う(図1③)。したがって，計測時は合計21個のマーカーを使用する。

PCTの誤差

上述のアルゴリズムにより，PCTでは皮膚の動きによる誤差を最小化する仕組みとなっている。Alexanderら⁷⁾は下腿骨に創外固定器を装着した被検者により誤差検証を行った(図5)。創外固定器により計測された骨の動き，およびPCTマーカーより算出された大腿骨-脛骨の三次元位置の差は，回転(屈曲-伸展，内反-外反および内旋-外旋)で最大3°，並進(前後，左右および上下)で最大3mmであった。

図5 創外固定による誤差検証実験

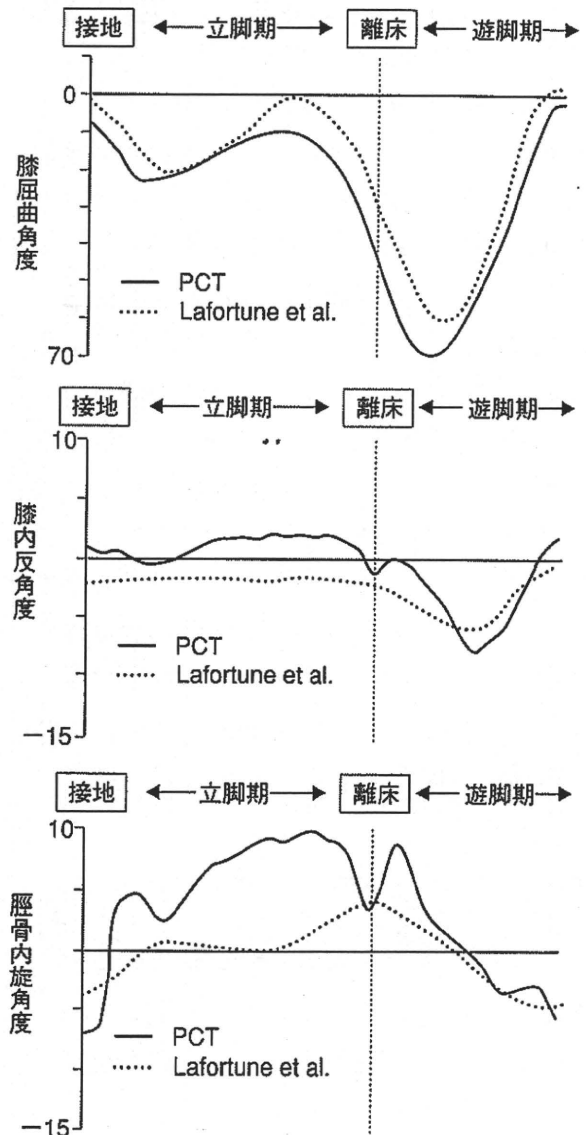
脛骨に刺入された創外固定器の動きとPCTによる脛骨の動きを比較した。



(文献⁷⁾より)

また，大腿骨・下腿骨内に金属ピンを刺入し，歩行中の膝関節三次元運動を計測した研究⁸⁾と，著者らの計測結果の比較を図6に示す。健常者の歩行における膝屈曲・伸展，内・外反，内旋・外旋とも定性的なパターンはよく一致した。定量的な比較については，被検者，歩行状態(著者らの計測では裸足)，座標定義などが異なることを考慮すれば十分acceptableな差であるといえる。とくに靴の有無は立脚期の膝三次元運動に大きく影響すると考えられるため，靴の影響を受けない遊脚期における

図6 PCT(自験例・健常者9名)と金属ピンによる計測(健常者5名)の比較



(文献⁸⁾より改変)

比較がポイントとなるが、遊脚期の計測結果は両者でよく一致していたことより、PCTによる歩行中の膝関節運動計測は十分妥当な結果であると考えられた。

PCT計測の臨床応用

著者らはこれまで健常者、前十字靭帯損傷患者および前十字靭帯再建術後患者を中心に、さまざまな動作中の膝関節運動を計測してきた。これらの患者の動作は靭帯損傷による関節不安定性や手術による安定性の獲得、筋力低下などさまざまな因子により影響を受ける。たとえば前十字靭帯損傷膝では、サイドカットなどよりダイナミックな動作において、代償運動と思われる膝運動パターンが出現する^{2),4)}。

また、前十字靭帯再建膝では術後経過とともに筋力が回復するのに伴い、動作中の膝屈曲および脛骨回旋パターンが変化し、これらの変化と筋力には相関が認められる^{3),5)}。

このようにさまざまな動作における膝三次元運動は、患者の状態を反映しており、有用な臨床的情報となる。前十字靭帯損傷については、術式の違い(1ルート、2ルート)により膝運動パターン、とくに脛骨回旋運動がどのように制御されるかは、現在の膝関節外科におけるトピックとなっているが、諸説ありまだ一定の見解を得ていない⁶⁾。脛骨回旋量はカットやピボットといった動作において大きくなるため、今後PCTを用いた計測により、これらの治療法に関する臨床評価を行っていきたいと考えている。

おわりに

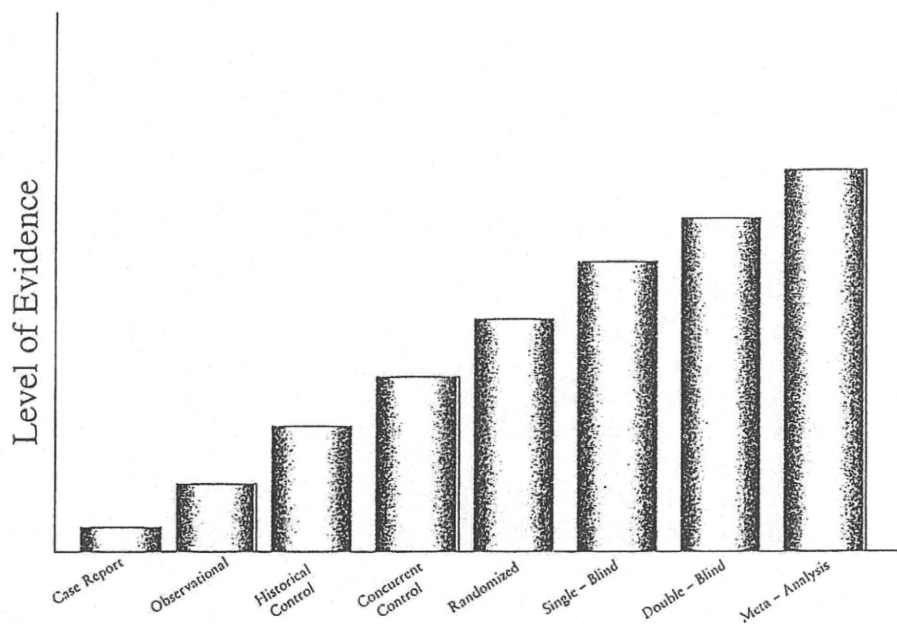
表面マーカーによる動作解析法は、本特集号にあるような透視画像(fluoroscopy)やMRIに

よる動作解析と比較すれば精度の面では及ばない。しかし本稿で述べたような独自のアルゴリズムにより、その誤差は十分許容範囲であると考えられる。また計測動作に制約がないため、これらの医用画像による方法では評価不能な動作(方向転換を含むようなダイナミックな動作)計測についてそのメリットは大きく、スポーツ動作などの評価については、有用な膝関節運動解析手法であると考えられた。

◆文 献◆

- 1) Andriacchi TP, Alexander EJ, et al : A point cluster method for *in vivo* motion analysis : applied to a study of knee kinematics. J Biomech Eng, 120(12) : 743-749, 1998.
- 2) Takeda K, Nagura T, et al : *In-vivo* kinematics during cutting and pivoting in ACL deficient knees. Analysis using point cluster technique. Trans ORS, 31 : 168, 2006.
- 3) Hasegawa T; Nagura T, et al : Prospective analysis of the changes in tibial rotation and knee flexion pattern in the anterior cruciate ligament reconstruction. Trans ORS, 32 : 834, 2007.
- 4) Takeda K, Hasegawa T, et al : ACL deficiency leads abnormal tibial rotation either in affected and non-affected limb. Trans ORS, 33 : 1229, 2008.
- 5) Hasegawa T, Otani T, et al : Prospective analysis of post-operative changes in 3D knee kinematics following the anterior cruciate ligament reconstruction. Trans ORS, 33 : 1249, 2008.
- 6) Dyrby C, Andriacchi TP : Secondary motions of the knee during weight bearing and non-weight bearing activities. J Orthop Res, 22 : 794-800, 2004.
- 7) Alexander EJ, Andriacchi TP : Correcting for deformation in skin-based marker systems. J Biomech, 34 : 355-361, 2001.
- 8) Lafortune MA, Cavanagh PR, et al : Three-dimensional kinematics of the human knee during walking. J Biomech, 25 : 347-357, 1992.
- 9) Georgoulis AD, Ristanis S, et al : Tibial rotation is not restored after ACL reconstruction with a hamstring graft. Clin Orthop, 454 : 89-94, 2007.

Clinical Trials Handbook



Edited By
SHAYNE COX GAD

10.8

Musculoskeletal Disorders

Masami Akai

*Director, Rehabilitation Hospital,
National Rehabilitation Center Japan, Saitama, Japan*

Contents

10.8.1	Introduction	564
10.8.2	Definition of Musculoskeletal Disorders	565
10.8.2.1	Musculoskeletal Disorders	565
10.8.2.2	Aims of Treatment	565
10.8.2.3	Concept of "Construct"	566
10.8.2.4	Assessment of Function and Quality of Life (QOL)	566
10.8.3	Background of Clinical Trials	567
10.8.3.1	Meaning of Clinical Trial	567
10.8.3.2	Estimate and Testing	567
10.8.3.3	Various Biases	568
10.8.3.4	Methods of Clinical Trials	568
10.8.3.5	Types of Clinical Studies	568
10.8.3.6	Random Allocation	569
10.8.4	Methodological Assessment for Clinical Trials	570
10.8.4.1	Significance of Clinical Trials	570
10.8.4.2	Critical Evaluation of RCTs	570
10.8.5	Preparing Necessary Tools for Clinical Trials	571
10.8.5.1	Developing Protocol	571
10.8.5.2	Patients	571
10.8.5.3	Interventions	573
10.8.5.4	Outcomes	574
10.8.5.5	How to Choose Right Outcome Measures	574
10.8.5.6	Questionnaires	575

10.8.6 Data Analysis and Interpretation	576
10.8.6.1 Sample Size	576
10.8.6.2 Intention to Treat	577
10.8.6.3 Multiple Comparisons	577
10.8.6.4 Post Hoc Analysis and Subgroup Analysis	577
10.8.6.5 Data Synthesis and Combined Result	577
10.8.6.6 Side Effects	578
10.8.6.7 Reporting Clinical Trials	578
10.8.7 RCT and Future Directions	579
10.8.7.1 Impact from RCT to Daily Practice	580
10.8.7.2 Internal Validity and External Validity	580
10.8.7.3 Quantitative Study and Qualitative Study	580
10.8.7.4 Further Suggestions	582
References	582

10.8.1 INTRODUCTION

When we look at past medical history, we can only find a few definite treatments that focus directly on their etiology, such as vaccination for some infectious diseases, vitamin C for scurvy, and, recently, gene therapy. The evidence for presently accepted treatments in our practice is insufficient; it ranges from a scattered presence to total absence. Unfortunately, apart from a few dichotomous results, we cannot expect qualitatively definite results of treatment for all clinical cases. The effect of the interventions is usually assessed quantitatively, comparing before and after treatment, according to certain outcome measures. The key to solving many of the problems in medical practice is to establish valid and reliable methods of evaluating the differences in the outcomes before and after treatment.

I started my postgraduate training as an orthopedic surgeon and then shifted my career to rehabilitation medicine. I am not, by any standard, an expert in all of the subjects covered here: clinical epidemiology, biostatistics, and related fields. However, I have had chances to join teams to organize clinical trials [1, 2]. I would like to describe the necessary steps for conducting a clinical trial from the standpoint of a clinician.

The term *evidence-based medicine* (EBM), which is the integration of best research evidence with clinical expertise and patient values, has already established wide popularity, even in the musculoskeletal field. When we review the clinical trial trends in the musculoskeletal field, we notice several characteristic points, which are obviously different from other areas.

In the musculoskeletal field, there are the typical clinical trials that use placebo-controlled, double-blind methods, such as drug trials for osteoporosis or rheumatoid arthritis. However, if we wish to compare one interventional procedure with another, the double-blind design is often impossible to do methodologically. Only in an open-label trial, where patients know about their treatment, is it possible to conduct the trial under random allocation. With such limitations, we have to suppress various biases as much as possible. Another point that needs attention is the selection of outcome measures suitable for musculoskeletal disorders. Even though there are primary malignant tumors, such as osteosarcoma or a cancer lesion as secondary

metastasis, which are sometimes lethal, the majority of musculoskeletal disorders that develop clinical manifestation are not life-threatening but do impair function. We have to use outcome measures for observing the functional ability of the patients, not for the numerical laboratory data.

In this chapter I would like to discuss the following:

1. Definition of musculoskeletal disorders
2. Background of clinical trials
3. Methodological assessment for clinical trials
4. Preparation of necessary tools for clinical trials
5. Data analysis and interpretation
6. RCT and our future direction

10.8.2 DEFINITION OF MUSCULOSKELETAL DISORDERS

10.8.2.1 Musculoskeletal Disorders

The term *musculoskeletal disorders* refers to conditions that involve the supporting structures of the body, such as the trunk and the bones and joints of the extremities. In other words, musculoskeletal disorders involve locomotor functions that have suffered from trauma, diseases, anomalies, and inevitable aging and are mainly attended to by orthopedic surgeons.

Musculoskeletal disorders are the most common cause of severe, long-lasting pain and physical disability affecting hundreds of millions of people in the world. The extent of such problems and the growing burden is described as “age quake” instead of earthquake. The impact on society from these disorders, combined with the recognition that our health care resources need to be used more efficiently, has led to the organized movement of the “Bone and Joint Decade 2000–2010” [3]. This umbrella organization is attempting to raise social awareness of the suffering and pain of musculoskeletal disorders, as well as the growing burden and cost to society that will come with this age quake. We need to advance clinical research in order to reduce the burden of musculoskeletal diseases.

10.8.2.2 Aims of Treatment

The aims of treatment for musculoskeletal disorders are not to reduce mortality or morbidity but to increase mobility and function, to relieve pain, or to improve quality of life. We have to assess the results of our interventions with a view to the improvement in disability or functional limitation after treatment. In this field, the clinical indicators are neither a 5-year survival rate nor an infantile survival rate. Our aims are to improve the health-related quality of life of the millions of patients suffering from musculoskeletal disorders such as joint diseases, spinal disorders, severe trauma to the body and extremities, and deformity and crippling diseases in children.

When we talk about outcome measures in disability assessment, the key issue to be discussed is what “function” and “disability” mean and how to measure them.

10.8.2.3 Concept of "Construct"

Our function or ability is measured in accordance with conceptual "construct" [4]. We cannot measure this function or ability directly.

In the past, orthopedic surgeons mainly evaluated the amount of disease involvement in view of physiological or biochemical parameters, pathological findings, and impairments such as range of motion or muscle strength. It was thought that these indicators were objective and independent of the unreliable responses or feelings of patients. However, are these indicators truly reflective of the needs of patients and their families to know how much they can expect as a result of treatment? Their expectations and questions would be more like, "Can I walk again?" or "Will she be able to live by herself as before?"

When a certain standardized scale is not available to measure the function or ability of interests, a new construct, according to a concept for measurement, has to be made.

Conventional clinical indicators, such as a 5-year survival rate or an infantile mortality rate, have been recognized as very important health measures in assessing health conditions in society, but lately, the situation has been changing. The recent close-up of patient-based outcome measure is deeply related to this trend [5]. We have to recognize the demand and organize those types of outcome measures for the individual [6].

10.8.2.4 Assessment of Function and Quality of Life (QOL)

Functional assessment, from the physician's point of view, has been mainly used to evaluate problems at the impairment level. Traditionally, orthopedic surgeons have used clinician-based outcomes such as pain score, measurement of range of motion, muscle manual test, or X-ray findings. However, due to various biases and poor judgments of accuracy levels, clinician-based outcomes often affect the clinical ratings on the functional status of patients [7].

For the past two decades, new outcome movements have placed importance on patient-based functional assessment and measurement of health-related quality of life [5, 8].

It is because the statistically significant changes of the visual analog scale (VAS) for pains, from 68 to 42, do not mean any improvement for the patient with chronic pain. The improvement of knee flexion range of 35° does not answer the questions from patients and their families.

The end result of health services should take into account the experiences, preferences, and values of the patients [9]. The discomfort described by patients should be managed properly. We have to evaluate and treat the patient not the disease.

The so-called health-related QOL became the main target of the outcome measures related to patients' values. As well, of course, it is clear that health-related QOL assessments alone are not enough. In 2001, the World Health Organization (WHO) proposed a new "health" concept called the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) [10], which describes the pluralistic conception of functional disabilities [11]. Based on the ICF concept, for example, we would assume the problems associated with patients with knee osteoarthritis were as follows:

Health condition	Osteoarthritis
Impairment	Knee pain, limited joint movement, muscle weakness
Activity limitation	Difficulty in mobility-related daily activities
Participation restriction	Difficulty in participating in social life

Many items and domains in the outcome measures should be constructed to identify all the characteristics of subjects, with a view to disability and impairment. Irrgang and Anderson [12] described the process for developing such a new measure for health-related quality of life when they designed clinical research related to the knee. In many cases, several outcome measures must be combined to cover every aspect from functional impairment to quality of life.

10.8.3 BACKGROUND OF CLINICAL TRIALS

10.8.3.1 Meaning of Clinical Trial

Two related statistical factors have to be considered in order to evaluate the quality of clinical studies. This is essential for the understanding of the quality of studies based on the level of evidence. First, in clinical trials we deal with human beings as research objects. Each human being is different; response is always uncertain, backgrounds vary, and mental influence is inevitable. We should compare groups that are similarly distributed, except for the specific factor that is the target of assessment. Thus, observed differences at the assessments can be directly attributed to the study targets. Second, we mainly evaluate an extracted specimen of limited numbers and then extrapolate the conclusion toward the source population. We attribute the presumption from the sample population to the general population, using statistical inference techniques. Using the statistics observed in the investigated samples, the parameters of the source population are estimated. Depending upon these two premises, we use sampling, randomization, comparison, and other statistical methods. This is a statistical outlook of the world around us.

10.8.3.2 Estimate and Testing

When we treat a patient, we regard him or her not just as a single case but as a representative case among many patients with the same disorder. This concept of patient treatment had already been described by Hippocrates in ancient Greece. There are two important statistical concepts we should consider, probability and confidence interval.

The first topic is the probability, that is, P values that the result would arise by chance. Depending on the choice of cut-off level ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), we apply a different level of "statistical significance" to the trial. If we find a result in the statistically significant range, we could reject the null hypothesis that there is no real difference between two groups. But a P value in the nonsignificant range just shows that either there is no difference between the groups or there are too few samples to reveal a difference, if it actually exists.

Also, if we repeated the same trial hundreds of times, we would not get the exact same result each time. We cannot omit an incidence in each trial because we usually conduct only one trial, but we could find a particular level of difference on average

with a 95% confidence interval. If we conducted a trial with a much larger sample size, we would be more likely to show whether a significant result exists or not. The answer is in the comparison of the 95% confidence limits and the clinical significant levels. Very narrow 95% confidence limits suggest definitive results and exclude any clinical obscurity in comparisons. The confidence intervals reveal whether the trials support the result and to what extent and whether any further studies need to be done to reinforce the result.

10.8.3.3 Various Biases

The results of a trial consist of three parts: (1) true value, (2) random error (imprecision) by chance, and (3) systematic error (bias) by other factors. We cannot eradicate random error, but we can eliminate the other biases by using well-designed study protocols. The goal is to suppress the biases as much as possible and improve the quality of the trial; different study designs require different steps to reduce systematic errors. In clinical epidemiology textbooks, there are various biases pointed out such as sampling bias, selection bias, and information bias.

Confounding is the distortion of an association between two factors brought about by the association of another extraneous factor; for example, the association between lung cancer and alcohol consumption is confounded by smoking. The methods of controlling confounding in the design of a study are: restrict the participants to the study, match individuals with other comparison groups, or use random allocation. In the analysis of a study, restrict once again the participants in the data to stratify the individuals into subgroups according to categories of confounding factor and use multivariate methods.

10.8.3.4 Methods of Clinical Trials

To assess the effectiveness of a certain intervention, it is necessary to compare the baseline (before state) with the result (after state) of treatment. But generally speaking, the more abnormal value often shows more improvement.

Detected improvement does not always imply that the intervention was effective. Several other factors may have contributed to the same kind of improvement; such possible factors are natural recovery, "regression to the mean" phenomenon, or the psychological effect called placebo effect. We have to compare with control to get the true change rates by test intervention.

In most clinical trials called controlled trials, there is a group receiving a certain treatment and a comparative group. An essential premise of this kind of trial is that there is genuine uncertainty as to which treatments will be best for the patient. It is this uncertainty that justifies random allocation of patients after the consent forms to enter the trial have been given. Therefore, patients should have the targeted disease and satisfy all the required conditions, that is, inclusion criteria.

10.8.3.5 Types of Clinical Studies

If there were a clinical question about a patient's management, we should perform a clinical study, no matter what the study design is. The basic structures of a study design consist of a combination of some dichotomous divisions.

1. *Experimental (Interventional) Study or Observational Study* In experimental study, a population is selected for a planned trial of a regimen whose effects are measured by comparing the outcome of the regimen in the experimental group with the outcome of another regimen in the control group. Observational study is a nonexperimental study that does not involve any intervention.
2. *Comparative or Noncomparative Design* In a comparative design, the study design has a control group to compare with the active group. In a non-comparative design, there is no control group to compare with the active group.
3. *Intergroup or Intragroup Design* This is comparison of interventional effects among the groups, or comparison in the same single group, before and after the intervention.
4. *Cross-Sectional or Longitudinal Design* This is the directionality of the study. Data are collected at a single time point or collected at two or more time points and followed up later. But some cross-sectional studies refer retrospectively to experiences in the past.
5. *Retrospective or Prospective Design* This is a part of longitudinal studies. Data are collected at baseline points and other points in the past or future. The timing of data collection is also called concurrent, historical, or mixed.

Considering these dichotomous divisions, a widely used basic study design is a parallel design, which compares the groups, or a cross-over design, which compares the before and after. In the parallel design, subjects are divided into two or more groups, each group receives each treatment concurrently, and the results of treatment among the groups are compared. In the cross-over design, subjects receive two or more treatments at stated intervals and the effect of treatment, within the same subject, is evaluated. The cross-over design has the advantage of a smaller sample size than the parallel design but requires caution to minimize the fluctuating effect of disease severity ("order effect") and maintain the stability of patients' symptoms using a "wash-out period."

The randomized controlled trial (RCT) provides the most powerful proof of treatment efficacy:

Randomized Controlled Trials Subjects are randomly allocated into two or more groups. The groups are followed up for a specified time period and assessed in terms of outcomes defined at the start of trials. As the groups, on average, are identical except for the intervention as study target, any differences in outcomes are attributed, in theory, to the interventions.

Open label Subjects know which treatment they are receiving.

More Sophisticated Randomized Controlled Trials

Single blind Subjects do not know which treatment they are receiving.

Double blind Neither subjects nor investigators know who is receiving which treatment.

10.8.3.6 Random Allocation

Blinding patients to which treatments they are receiving is thought to be essentially important because the effect of the psychological expectations of the patients are

suppressed. In drug therapy, blinding is achieved with a placebo as a control. However, in certain situations, such as a comparative trial between surgery and nonsurgery, blinding is not easily possible. Double-blind techniques for surgical treatments are tentatively proposed; the anesthesiologists and surgeons in charge will maintain silence about treatment choices and patients and the persons assessing the outcomes will not be aware of the treatment choices. Because of the technical difficulty of being unaware of allocation, we sometimes have to accept that patients would know the treatment they received.

Random allocation is done immediately after completing the original registration for a trial with informed consent. However, patients often hesitate to enter a trial because, at the time of registration, they do not know which treatment is indicated for them. Zelen proposed a new method called "randomized consent design" in which random allocation is already performed at the candidate stage of being involved in a trial. Explanation of informed consent is done only about the allocated treatment [13, 14].

10.8.4 METHODOLOGICAL ASSESSMENT FOR CLINICAL TRIALS

Because of the explosive increase in health care information, all clinicians must be careful of scientific evidence regarding efficacy of treatment methods based on available medical literature. How are we to distinguish the good from the bad among the flood of information? We need a systematic way to select medical information including RCTs.

10.8.4.1 Significance of Clinical Trials

The practice of EBM is a process of self-directed, life-long, never-ending learning for our patients. Clinicians need to have the most up-to-date clinical information. Our goal is to continuously strive to improve our medical knowledge by scientific methodology. The introduction of newer information technology and medical knowledge has improved the practice of medicine. If we can properly manage to get all of the clinical information from contemporary medical practice, we will be able to master all of the medical experiences of that same period. The collected results could be the most verified medical knowledge that we have ever had.

In the musculoskeletal field, in-patients are, in most cases, operated on, but the majority of out-patients and some in-patients are treated with a combination of conservative therapeutic methods. We need to develop a systematic strategy for the indication and selection of various treatments. The accumulated results of RCTs could be the essential medical information for the most up-to-date treatments.

10.8.4.2 Critical Evaluation of RCTs

Randomized controlled trials are now regarded as having superior clinical significance, that is, the gold standard for proper treatment, and are recognized as the primary way to provide rigorous proof of efficacy. However, considering the mixture of facts and errors found in the results of studies, we have to check each step of the trial process, even in the case of RCTs. All trials can be scored on methodological

quality according to a few criteria. Basically, these criteria consist of four main categories [15–17]:

1. Design and study population
2. Description of intervention
3. Measurement of outcomes and follow-up
4. Data presentation and analysis

In the recent analyses, these 4 categories were usually further subdivided into a set of nearly 20 items, each with a given weight [18]. Various scales for quality assessment are now available and after some modifications, those for musculoskeletal disorders have been employed in several systematic reviews and meta-analyses [19, 20]. Introduced here is one of the sophisticated examples of a criteria list for assessing quality of trials in a published article (Table 1).

10.8.5 PREPARING NECESSARY TOOLS FOR CLINICAL TRIALS

On the basis of my personal experience, the next few sections describe the minimum essential steps in conducting a clinical trial (Table 2); the reader should refer to appropriate textbooks for further reading [21–26]. Recently, this kind of information has also been available on the Internet; the Resource Center for Randomized Trials [27] is an example. The Resource Center has various activities, and one of the useful services is a Web-based library for accessing information about trials; there are checklists for trials, consent forms for participants, and patient information leaflets. Other public information on clinical trials is also provided by the U.S. government [28].

10.8.5.1 Developing Protocol

The first step in conducting a trial is developing the protocol. When the details of how the trial is to be conducted are determined, it is essential to reduce various relating biases. Farrell and Spark [29] described a protocol checklist as a detailed method to use when conducting a trial (Table 3). Developing a protocol takes a long time, sometimes up to a few years to get funding, secure ethical approval, and organize a trial collaboration team. I think the best thing for anyone planning a trial for the first time to do is to refer to some successful protocols. Many protocols are now available on the Internet. A protocol should clearly show how outcomes will be measured, data collected, and the analysis conducted.

10.8.5.2 Patients

Use of inclusion/exclusion criteria is important to make it possible for the trial results to be more reliable. Inclusion criteria are used to identify appropriate subjects, keep them safe, and able to answer the research questions. Exclusion criteria are also very important in participant recruitment to avoid unnecessary involvement of inappropriate subjects in the study.