

膝蓋下脂肪体の形態および形状変化に
関する研究

県立広島大学 論文博士課程

令和6年 3月
(2024年)

沖田 佑梨子

目次

第1章 緒言

第2章 膝蓋下脂肪体のレビュー

2-1 背景

2-2 方法

2-3 結果

2-3-1 健常者における膝蓋下脂肪体の特性

2-3-2 変形性膝関節症と健常膝における膝蓋下脂肪体の動態の違い

2-3-2-1 膝蓋下脂肪体と信号強度

2-3-2-2 膝蓋下脂肪体と炎症、線維化

2-3-2-3 膝蓋下脂肪体と形態、形状変化

2-3-3 変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の動態に対する治療法の効果

2-4 考察

2-5 結論

第3章 本研究の目的

第4章 変形性膝関節症と若年健常者における膝屈曲 30 度と 0 度における膝蓋下脂肪体の形態、形状変化

4-1 背景

4-2 方法

4-2-1 対象者

4-2-2 アウトカム

4-2-3 MRI とセグメンテーション

4-2-4 座標系埋設

4-2-5 膝蓋下脂肪体の前方偏位量

- 4-2-6 膝蓋下脂肪体の体積
- 4-2-7 膝蓋骨の可動性
- 4-2-8 膝蓋腱の表面長
- 4-2-9 膝蓋腱角度
- 4-2-10 脛骨大腿関節の可動性
- 4-2-11 解析方法の妥当性と信頼性
- 4-2-12 統計

- 4-3 結果
- 4-4 考察
- 4-5 結論

第5章 変形性膝関節症と若年健常者における膝屈曲30度と0度における膝蓋下脂肪体の形態、形状変化

- 5-1 背景
- 5-2 方法
- 5-3 結果
- 5-4 考察
- 5-5 結論

第6章 変形性膝関節症に対する徒手療法が膝蓋下脂肪体の形態、形状変化に及ぼす影響

- 6-1 背景
- 6-2 方法
- 6-3 結果
- 6-4 考察
- 6-5 結論

第7章 総括／結論

第8章 謝辞

第9章 参考文献

第10章 付録

第1章 緒言

変形性膝関節症（Osteoarthritis 以下；膝 OA）とは炎症を伴う退行性変性疾患である。膝 OA 罹患者は多く、効果的な予防方法、治療方法が求められている。膝 OA の生涯調整生存年指数は 2005 年から 2015 年の間に 34.8%増加¹した。膝 OA の有病率は、50 歳以上では 29.3%であり、1000 人あたり 40.5 人が膝 OA を発症した¹。膝 OA の治療にかかる費用は高額で人工膝関節全置換術（Total Knee Arthroplasty 以下；TKA）をする際に必要な費用は 21,675 ドル、保存療法を選択した場合には 1,677 ドル必要²だといわれている。さらに 2020 年には膝 OA である 2277 人のうち、1373 人が TKA を薦められた³と報告された。つまり、膝 OA は罹患率が高く、金銭的に負担の高い手術療法を余儀なくされる疾患であるといえる。しかし、これまで外科的治療以外において膝 OA の有効な予防、治療方法は確立されていない。膝 OA に対する理学療法効果を調べたいくつかのシステマティックレビュー^{4,7}では、膝痛軽減、膝関節筋力の改善効果はあるが各研究の効果量にはばらつきがあり、膝機能改善効果があるとは言い難い、と結論付けた。近年、膝 OA の痛みの原因のひとつに膝蓋下脂肪体（Infrapatellar fat pad 以下；IPFP）が関連している可能性が示された。膝 OA の発痛源を調べたケースレポートでは、関節軟骨よりも IPFP や滑膜に強い痛みが誘発⁸された。また磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging 以下；MRI）上の IPFP 信号強度変化は IPFP に炎症が起きていることを示すが、IPFP の信号強度変化は膝 OA 発症および進行と関連した⁹⁻¹⁴と 6 つの研究で報告され、IPFP に炎症を伴う場合、5 年後の骨髄病変発症リスクがオッズ比 7.465 であった。以上から膝 OA の症状を軽減させるためには IPFP の炎症状態改善が重要¹⁵である可能性が高いといえる。

そこで最初に IPFP に関する文献レビューを行い、これまでに明らかになっている IPFP の役割と機能を整理した。その上で現状における IPFP の知識の欠落を整理、その後に膝 OA に関して IPFP に対する介入効果を検討することとする。

第2章 膝蓋下脂肪体のレビュー

2-1 背景

膝蓋下脂肪体 (Infrapatellar fat pad 以下; IPFP) は膝前方に位置する脂肪組織である。いくつかの論文で IPFP は炎症・痛み誘発物質を含み、炎症により線維化する^{16,17}と結論付けられている。IPFP へ生理的食塩水を注入し、痛みを人工的に誘発し、筋機能・パフォーマンスを調査した論文¹⁷では、階段昇降時における内側広筋の収縮タイミングが遅延した。レビュー文献^{8, 16, 18, 19}によると IPFP は炎症誘発物質 (サイトカイン、サブスタンス P、インターロイキン) を多く含み、変形性膝関節症 (Osteoarthritis 以下; 膝 OA)、滑膜炎および疼痛と関連し、膝関節周囲の組織で IPFP が一番強い痛みを発したと結論付けた。また炎症後の IPFP は線維芽細胞、神経線維末端、滑膜コラーゲンが有意に増加^{18,20,21}した。膝に炎症が起きた前十字靭帯再建術 (Anterior Cruciate Ligament Reconstruction 以下; ACLR) 後や膝外傷後、関節鏡視下において IPFP を切除したところ客観的な痛み指標である The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index (以下; WOMAC) が 74 から 85.3 へ改善、主観的な膝可動性や機能評価指標である International Knee Documentation Committee (以下; IKDC) が 49.6 から 69.4 へ有意に改善^{22,23}した。つまり、IPFP に対する外科的切除は膝の痛みおよび機能改善に有効であった。炎症により IPFP は線維化するといわれているが、IPFP の動態、形状変化に関して調査した研究は少なく²⁴⁻²⁸、それらの評価は全て超音波にて行われたが、超音波では IPFP 全体を描出、評価できていないという短所があった。炎症を有する膝において IPFP は線維化し、形状変化が阻害され、症状や可動性、機能に影響を及ぼしている可能性がある。しかし、炎症を伴う膝 OA における IPFP の可動性についての情報が不足しており、そもそも正常な IPFP の挙動についても情報が不足している。また IPFP の動態を変化させる保存療法の効果の有無はわかっていない。

よって本レビューは①健常者における IPFP の特性を明らかにすること、②膝 OA と健常膝における IPFP の特性の違いを明らかにすること、③膝 OA における IPFP の動態に対する治療法の効果を明らかにすることに着目して実施した。①と②により、健常膝における IPFP の形状変化の有無が明らかになることで、膝 OA との比較が可能となる。③により、治療によって IPFP の動態に変化をもたらすかどうか分かる。このレビューにより、膝 OA に対する保存療法において IPFP への介入の必要性を明らかにすることができる。

2-2 方法

健常者と膝 OA における IPFP の特性（動態、形状変化、その治療法）について調査した論文を対象とし、レビューを実施した。検索エンジンは Pubmed を用い、検索期間は 2000 年 1 月～2023 年 4 月末とした。一つ目のテーマである①健常者における IPFP の特性を明らかにすること、における検索ワードは「infrapatellar fat pad」「Hoffa's fat pad」に「healthy」「uninvolved」「normal」「painless」「pain free」「control」のワードを掛け合わせ、202 編から選定した。そのうち、タイトルに「morphology」「motion」「movement」「area」「volume」「histology」「biomechanics」「anatomy」「fibrosis」「change」を含み、該当する研究を選定し、最終的に 63 編を採用した。ハンドサーチの実施基準は「対象者が健常膝もしくは健常者、もしくは屍体膝を用いたもの」「IPFP の解剖学的特徴を捉えることを目的とした研究」とした（図 1）。

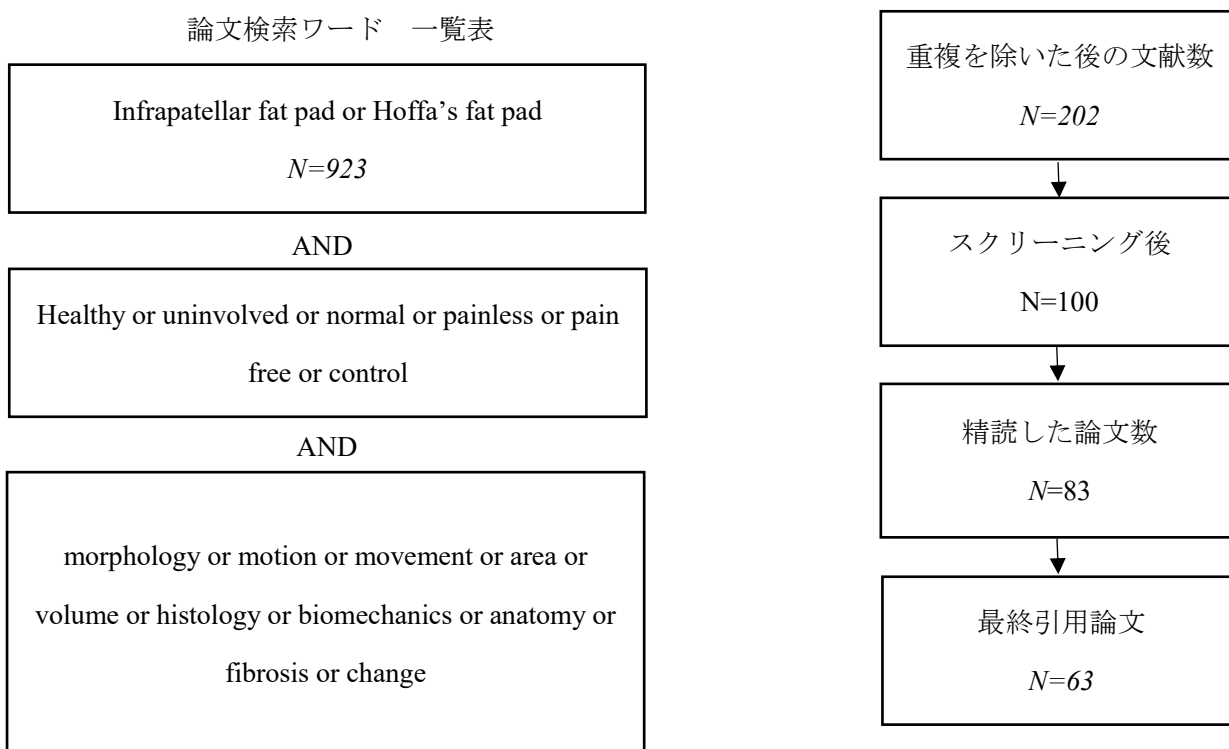


図 1：テーマ①に対する論文検索ワード一覧および文献選択のプロセス

2 つ目のテーマである②膝 OA と健常膝における IPFP の特性の違いを明らかにすることにおける検索ワードは「infrapatellar fat pad」「Hoffa's fat pad」に「osteoarthrosis」「osteoarthritis」「involved」「OA」「pain」のワードを掛け合わせ、252 編から選定した。そのうち、タイトルに「morphology」「motion」「movement」「area」「volume」「histology」「biomechanics」「anatomy」「fibrosis」「change」「compare」を含み、該当する研究を選定し、最終的に 42 編を採用した。ハンドサーチの実施基準は「膝 OA もしくは炎症を有する疾患を対象に調査していること」「膝 OA や炎症を有する疾患における IPFP の特性や形態を調査した研究であること」とした (図 2)。

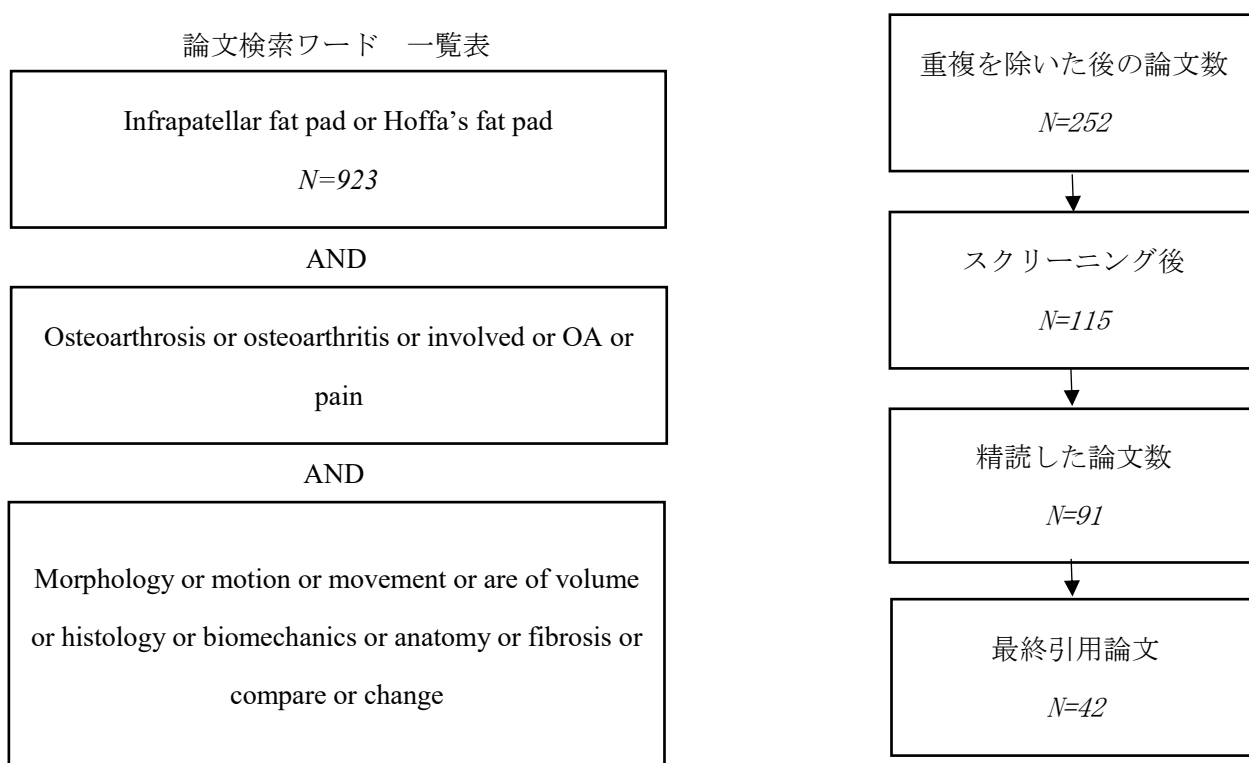


図 2 : テーマ②に対する論文検索ワード一覧および文献選択のプロセス

3つ目のテーマである③膝 OA における IPFP の動態に対する治療法の効果を明らかにすることにおける検索ワードは「infrapatellar fat pad」「Hoffa's fat pad」に「treatment」「resection」「arthroscopic」「arthroscopy」「surgery」「ope」「operation」「physical therapy」「rehabilitation」「intervention」のワードを掛け合わせ、170 編から選定した。そのうち、趣旨に該当する研究を選定し、最終的に 26 編を採用した。ハンドサーチの実施基準は「介入や治療が IPFP に及ぼす影響を調査した研究であること」「IPFP への介入を実施していること」とした (図 3)。

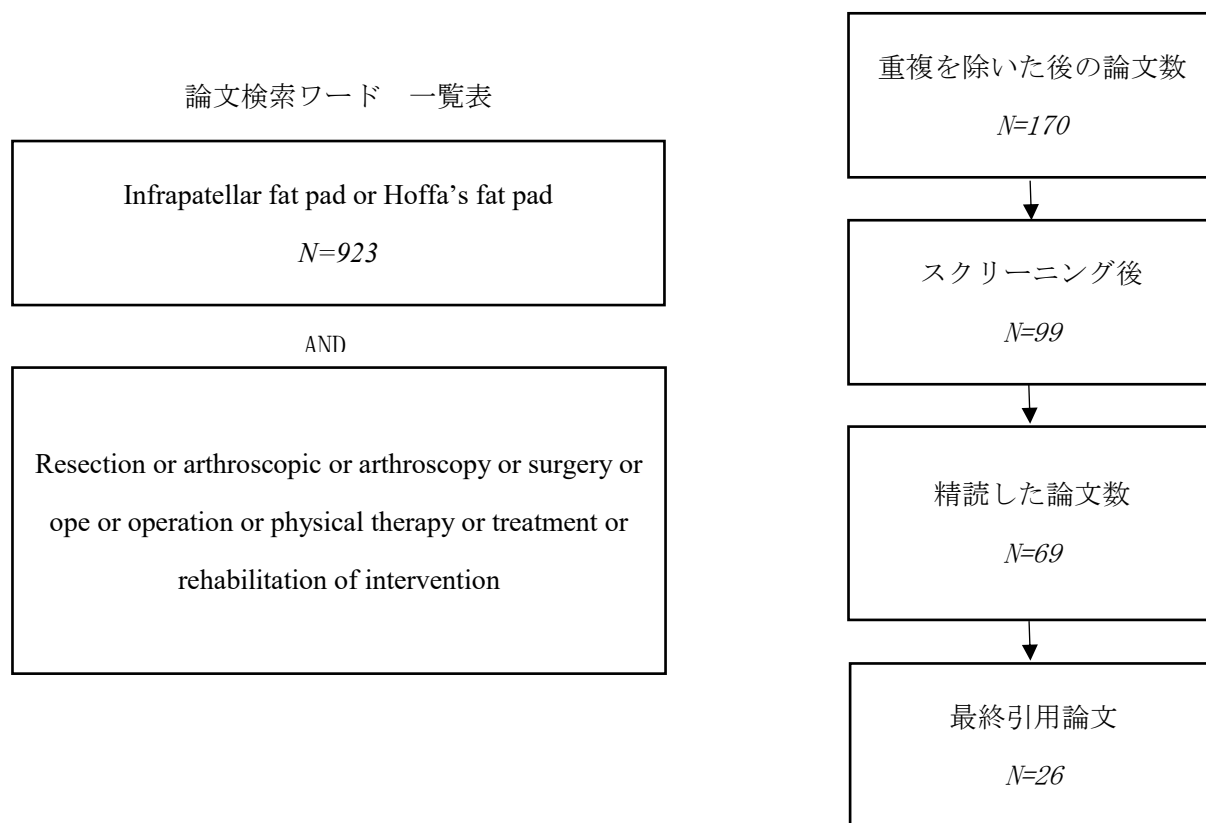


図 3 : テーマ③に対する論文検索ワード一覧および文献選択のプロセス

2-3 結果

2-3-1 健常膝における膝蓋下脂肪体の特性

テーマ①は健常膝における IPFP の特性を明らかにすることであった。IPFP と healthy, control, normal knee との関連を調べた研究は 63 件あった。1904 年に初めて Hoffa によって IPFP 線維化が膝へ及ぼす影響が指摘²⁹された。1980～2010 年の時期において IPFP は Hoffa 脂肪体と呼ばれ、IPFP に対する外科的切除の効果を調べた論文³⁰⁻³²が多かった。2010 年以降、磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging 以下 ; MRI) 上の異常所見 (信号強度変化) や IPFP の形態特性 (断面積、体積など) と膝痛を有する疾患との関連^{11, 14, 33-40}や、IPFP の生化学的特性^{10, 16-19}が注目されてきた。近年では、屍体を用いた解剖学的特性を調査した論文や超音波を用い IPFP の形状変化を調査した論文^{24-27, 41-44}が増えてきた。健常膝における IPFP について、動態や形態に関連する要素を含め、これまでの知見を整理する。

IPFP の解剖学的特性は個体差があると推測される。屍体膝を用いて IPFP を解剖した研究⁴⁵によると IPFP は滑膜、脛骨前面、半月板、膝横靭帯と付着していた。屍体膝の IPFP が膝蓋骨上内側縁に付着していたのは 81.4%、上外側縁では 65.12%に付着し、膝蓋骨内側に付着する IPFP が多く、すべての IPFP は半月板に付着し、97%において膝蓋腱近位と付着していた⁴¹と報告した。屍体膝を調査した研究 2 件^{41, 45}においてどちらも IPFP が膝蓋骨内側まで伸びている場合、そうでない場合に比べ IPFP 体積が大きかった ($24 \pm 5 \text{ ml} / 18 \pm 3 \text{ ml}$ $p=0.007$) と結論付けた。屍体膝において IPFP 形状を調査した研究では IPFP の形状タイプには大きく 3 パターン (膝蓋骨を両側から覆うパターン、膝蓋骨内側縁のみ覆うパターン、膝蓋骨を覆わないパターン) に分かれ、IPFP 体積はパターンに依存した⁴⁵と報告した。MRI 上の IPFP 所見を調査したレビュー⁴³では、対象者の 75%に IPFP に 2 か所の凹み (それぞれ後方に開口する水平方向の凹みと垂直方向の凹み) がみられたと報告した。超音波を用いた調査では IPFP は 2 層構造を呈する^{28, 46, 47}と結論付けた。0～120 度において 30 度毎の肢位で IPFP を評価したところ、全例において浅層と深層に分かれており、深層に比べ浅層において視覚的に弾性が高かった⁴⁷と報告した。以上から IPFP の解剖学的特性としては個体差による影響が強い可能性が高いが、さらに理解を深めるために IPFP 形態における特徴を捉える必要がある。

健常者における IPFP 形態の特徴は明らかになっていない。若年健常者を対象に MRI にて IPFP 体積を調査した論文⁴⁸によると、男女ともに加齢に伴って IPFP 体積は増加するが、体重に影響を受けなかった。IPFP の性差を調査した横断研究⁴⁹では MRI 上、女性 ($21.0 \pm 3.4 \text{cm}^3$) に比べ男性 ($29.7 \pm 4.3 \text{cm}^3$) の方が有意に ($p < 0.001$) IPFP 体積は大きかったと報告した。関節鏡視下手術中に関節内部から IPFP を観察した論文⁵⁰では女性に比べ、男性の方における IPFP の視覚的サイズは大きく、外側より内側が大きいと報告した。中年男女における MRI 上の IPFP 断面積と軟骨状態を比較した論文^{40,51}では IPFP 断面積が大きいほど軟骨変性や欠損が少ない、つまり IPFP には変性から保護する役割がある可能性示唆され、特に女性でその傾向が強かった (Eman ら ; 軟骨欠損 $r = -0.515$ $p < 0.001$ Faming ら ; 軟骨変化 $r = 0.137 \sim 0.209$ $p = 0.015 \sim 0.035$)。膝 OA のない中高年者 (平均年齢 56 ± 7 歳) を標準体重群、pre 肥満群、肥満度 I、肥満度 II の 4 グループにわけ、IPFP 体積を比較した結果、Body Mass Index (以下 ; BMI) によって IPFP 体積は異なる (標準 $27.1 \pm 6.7 \text{cm}^3$ / pre 肥満 $29.3 \pm 6.9 \text{cm}^3$ / 肥満度 I $31.0 \pm 6.9 \text{cm}^3$ / 肥満度 II $30.4 \pm 6.6 \text{cm}^3$)、つまり IPFP 体積は BMI に依存した⁵²と報告した。以上から健常者における IPFP 体積は、加齢・BMI に影響を受け、女性より男性で多く、IPFP 体積の大きさは変性に抗する可能性があるが、今後さらなる調査が必要である。

IPFP は他部位と比べ組織学的に診てみると細胞自体に特徴があった。IPFP は白色細胞から構成され、脂肪細胞の間隙は大きく、3~6 層の結合組織に覆われた神経や遊離神経が観察された⁵³一方、弾性線維を認めなかった⁵³。屍体膝を用いて IPFP と腹部皮下組織の組織学を比較したレビューでは、腹部皮下組織に比べ、IPFP において小葉直径および断面積が小さい (小葉直径 IPFP : $1.15 \pm 0.11 \text{mm}$ 腹部 : $2.3 \pm 0.9 \text{mm}$ $p < 0.05$ 面積 : IPFP $3,708 \pm 976 \mu\text{m}^2$ 腹部 $6,082 \pm 628 \mu\text{m}^2$, $p < 0.01$)、つまり IPFP と腹部皮下脂肪は組織学的に異なる^{43,53}と結論付けた。若年健常者を対象に運動前後における IPFP 硬度を調査した論文では、運動前の硬度は $7.0 \pm 2.2 \text{kpa}$ 、運動中は $62.0 \pm 30.1 \text{kpa}$ まで増加、つまり運動前後で IPFP は組織学的に変化した⁵⁴と報告した。IPFP インピンジメント患者と無症状膝において小葉圧縮率を比較した論文では、無症候膝に比べ IPFP インピンジメント患者における運動前の小葉圧縮率が有意に小さかった⁴² (IPFP インピンジメント患者 : 運動前 32%、運動後 50%、無症候膝 : 運動前 63% 運動後 63%)、つまり、有症状者と無症状者において IPFP は組織学的に異なる可能性が示唆された。2010 年と 2021 年のレビューでは膝 OA の

危険因子の一つは肥満だが、肥満は非荷重関節の変性にも影響したという報告があり、脂肪や IPFP には内分泌組織としての役割があり、変性に寄与している可能性がある^{55,56}と結論づけた。以上から IPFP の組織学的特徴として、IPFP は皮下脂肪とは細胞の構造が異なっている可能性があり、運動前後や症状の有無によっても細胞学的に変化する可能性が指摘されている。その理由解明のため生化学的特徴を捉える必要がある。

IPFP は生化学的に炎症・痛みに関連し、炎症により線維化するようである。生化学的研究は 2000 年代から数多く散見され、IPFP 内には炎症誘発物質であるサイトカイン、アディポカイン、疼痛誘発物質であるインターロイキンなどが含まれ、炎症により線維化することはある程度コンセンサスが得られている。IPFP 内に含まれる生化学を調査した報告はいくつか散見され、炎症メディエーターであるサイトカイン、インターロイキン 6、サブスタンス P 神経は IPFP 内および滑膜内で観察された^{43,57-59}。

ラットを用いて、炎症後の IPFP を調査した結果、コントロール群に比べ、炎症群における線維症スコアが有意に高かった（線維症スコア 炎症群：2-3 コントロール群：0 $p<0.05\sim 0.01$ 線維性領域：炎症群=38.2±26.5%、コントロール群=11.2±3.9%で）、つまり炎症により IPFP は線維化した^{18,60}と結論付けた。2020 年のレビューでは IPFP は炎症性湿潤、血管新生、小葉中隔厚増加が起こり、炎症誘発物質を多く含み、線維化も認めた⁶¹と報告し、IPFP 線維化は膝 OA において典型的な変化かもしれないと考察した。2016 年に行われたレビューでは炎症により IPFP は線維化、血管拡張する⁴⁴と報告された。2017 年のレビューでは IPFP は炎症が起きると炎症促進メディエーターを分泌し、組織修復の促進に起因する⁴³と結論付けた。以上から、IPFP の生化学的特徴として、IPFP は炎症・痛みと関連する物質を含み、炎症により線維化することが多くの研究で支持されている。炎症により引き起こされた線維化により IPFP の形態（体積）、動態に影響を及ぼすかもしれない。

2000 年～2020 年にかけて正常な IPFP に高張生理的食塩水を注入し、人工的に痛みを誘発した際の筋機能、姿勢制御、歩行を調査、比較した論文が多数あり、痛みがある場合は膝機能、筋力に影響を与えたという結果が多かった。ジャンプ動作中や膝屈伸時の筋活動を疼痛誘発前後で比較した論文では疼痛誘発後、筋活動は部分的な促進、抑制を示し、つ

まり振幅が増大し、痛みがないときに比べ筋活動は非効率的変化をした^{62,63}と報告した。踵上げや他肢の運動時の筋電図や活動開始時間、歩行時の床反力やモーメント、筋電図、姿勢制御反応は誘発された痛みにより変化⁶⁴⁻⁶⁷した。ラットを用い炎症モデルを作成（モノヨード酢酸 0.2g のモデルと 1.0 mg のモデル 2 種類）し、痛み回避行動を観察した結果、注射後翌日から痛み回避行動（荷重量の減少）が観察され、0.2 mg モデルでは 5 日目まで、1.0mg モデルでは 14 日目まで有意な荷重量減少（逃避反応）が観察された⁶⁸。健常者を対象に疼痛誘発時のジャンプ動作や等尺性筋力を調査した結果、床反力・膝屈曲角度・内部膝伸展モーメントは減少（それぞれ 0.1 Body Weight、3 度、0.013m/Weight×Body Height）し、最大随意収縮は 9.3±14% 低下^{69,70}した。また、疼痛誘発により膝伸展筋力・トルク減少、筋電図振幅減少、歩行中の関節モーメントおよび角度減少、筋活動開始遅延が観察された論文^{17,66,71-75}は多数あり、歩行時のモーメントは軽度膝 OA の歩行パターンと類似した⁷⁵と報告した。一方、疼痛誘発により良い影響を示したという論文もある。Sorensen らは 8 週間のトレーニング介入効果を疼痛の有無において比較した結果、介入後の膝伸展筋力は疼痛誘発群で有意に改善（ $p < 0.0001$ ）した⁷⁶と報告した。他に疼痛誘発によるポジティブな影響を示したのは 1 件⁷⁷のみであった。疼痛誘発による影響を受けなかったという論文は 2 件あり、どちらも Bennell らによって調査され、疼痛誘発の有無によって膝関節位置覚、立位バランスは影響を受けなかった^{78,79}。以上から、痛みがある場合、筋電図や筋出力、モーメントは変化する可能性があり、痛みがない場合と比べ運動パターンが変化する可能性が高い。（付録 1）

健常者において IPFP は膝屈伸に伴い、形状変化する可能性が高い。膝屈伸に伴い、IPFP は形状変化していると結論付けた報告が多いが、評価に超音波を用いた研究が多く、超音波では IPFP 全体を描出できないという点を踏まえて解釈する必要がある。屍体膝を用いて膝の前方区画の容積変化を調査した研究では、膝関節 0 度および 120 度で最小容積、50 度で最大容積を示した⁸⁰、つまり膝屈伸に伴い IPFP で満たされる膝前方区画は容積変化した。Eymard らのレビューでは IPFP は可動性がある⁵⁷と結論付けられ、Mace らのレビューでは超音波上膝屈伸時の IPFP は形態変化するが、静的画像では動態理解は難しい⁴⁴と結論付けた。膝関節 10~90 度の自動屈伸中における IPFP の流速を評価した論文では、浅層（ 0.80 ± 0.23 cm/s）に比べ深層（ 1.37 ± 0.13 cm/s）の流速が早かった⁴⁶。健常者において IPFP 形状変化を調査した研究は 2 件のみであった。Naredo らは 0 度と 60 度にお

る大腿四頭筋弛緩位と収縮位における IPFP 厚さおよび横径を比較した。その結果、弛緩位に比べ大腿四頭筋収縮時に IPFP 厚さは有意に増加（0 度：弛緩 4.25cm 収縮 4.67cm 60 度：弛緩 3.4cm 収縮 3.7cm）した²⁸。IPFP 横径は体表から評価され、その結果、膝伸展位、屈曲 60 度のいずれも大腿四頭筋弛緩位は収縮位に比べ IPFP 横径は有意に短縮（伸展位 弛緩：4.25 [95%信頼区間 3.47 4.48]cm 収縮：4.67 [4.12 5.25]cm p=0.018 / 膝屈曲 60 度 弛緩：3.4 [3.17 4.2]cm 収縮：3.73 [3.4 4.36]cm p=0.028）した²⁸、つまり収縮により IPFP 厚さと横径は変化した。超音波を用いて IPFP 浅層の厚さを膝屈曲 10 度と 90 度において評価・比較した論文では、10 度において 5.0±2.5mm、90 度において 11.8±4.6mm であり、膝屈伸に伴い IPFP の形状は有意に変化した²⁶。以上から、膝屈伸に伴い IPFP は形状変化するが、超音波や体表からの評価など、IPFP の一部を描出した研究が多く、全体像はまだ明らかでないといえる。

健常者における IPFP の特性はまだ不明瞭なことが多かった。IPFP の解剖学的形状にはある程度パターンがあり、炎症メディエーターを多く含み、2 層構造で可動性のある組織であるが、炎症に伴い痛みや線維化が誘発される。健常者における IPFP は膝屈曲に伴い、形状変化、動態が変化する可能性がある。炎症による線維化で IPFP の形状変化が阻害される可能性があるが、健常者を対象に IPFP の形状変化を調査した報告は 2 件のみで、超音波もしくは体表からの評価では 2 次元的評価であり、IPFP 全体を把握するのは難しく、実際の IPFP の形状変化の有無を明らかにするためにはさらなる調査が必要である。

2-3-2 変形性膝関節症と健常膝における膝蓋下脂肪体の動態の違い

テーマ②は膝 OA と健常膝における IPFP の動態の違いを明らかにすることであった。膝 OA と健常膝における IPFP の動態や違い、関連を調べた研究は 42 件あった。IPFP は痛みや炎症誘発物質を含むことが指摘されていた影響か、膝 OA と IPFP の関連を調査した報告は多かった。レビューの結果、IPFP の断面積・体積・信号強度変化に着目して膝 OA の進行や症状に注目した研究と、膝 OA における IPFP の生化学を調査した研究があった。膝 OA における IPFP の特徴は健常者の IPFP とどのように異なるのかという知見を整理するため、トピック毎に 3 つのセクションに分け、レビューした。

2-3-2-1 膝蓋下脂肪体と信号強度

IPFP 信号強度について調査した論文の多くが IPFP 信号強度変化は膝 OA の進行、症状に関連したと結論付けた。論文数が多いため、膝 OA の発症について調査している論文と、膝 OA の進行について調査している論文、それぞれのレビュー結果を報告する。IPFP 異常信号と膝 OA との関連をまとめたレビューは 2 件あり、いずれも IPFP 信号強度変化は膝 OA の発症および進行に関連したと結論付けた。2019 年のレビューでは IPFP 信号強度と膝の痛みに正の相関がある^{16,56}とし、2021 年のレビューでは IPFP 信号強度変化は膝 OA 発症および進行に関連する⁵⁶と結論付けた。2020 年のレビューでは IPFP の信号強度変化は膝軟骨量、軟骨欠損、骨髄病変の有無と関連、つまり IPFP 信号強度変化は膝 OA 進行と関連した⁶¹と結論付けた。IPFP 信号強度変化は膝 OA と関連があったと結論付けた論文が多かったため、IPFP 信号強度は膝 OA 進行に影響する可能性が高いと考える。一方 IPFP 信号強度と膝蓋大腿 (Patella femoral 以下 ; PF) 関節の OA について調査した論文では見解がわかれており、まだ議論の余地がある。

IPFP 信号強度変化と膝 OA 発症を調査した論文をまとめると、健常膝における IPFP の信号強度変化は膝 OA 発症を予測する、もしくは関連するといえる。膝 OA (Kellgren-Lawrence 分類 以下 ; KL 分類 = 2-4) と非膝 OA (KL 分類 = 0-1) を対象に IPFP 信号強度と変性因子を横断的に調査したところ、半月板損傷 ($r=0.532$ $p<0.01$)、骨髄浮腫 ($r=0.482$ $p<0.01$)、軟骨損傷 ($r=0.519$ $p<0.01$) と有意に関連⁸¹した。つまり IPFP 信号強度は変性因子と関連したと結論付けた。KL 分類 0~1 の者を対象に 4 年間フォローアップしたケースコントロール研究では、IPFP の信号強度は膝 OA 発症に関連¹²した (ベースライン : Odds Ratio 以下 ; OR : 1.59 [1.27 2.00]、レントゲン上膝 OA 所見が確認された時点から 1 年前 : 1.44 [1.13 1.82]、レントゲン上膝 OA 所見が確認されたとき : 1.38 [1.09 1.73]) と報告した。平均年齢 60.2 歳の膝 OA 群と年齢と性別をマッチさせたコントロール群を縦断的に 4 年間フォローアップした論文では、IPFP に高信号異常がある場合、レントゲン上の膝 OA 発症リスクは高かった¹¹ (Hezard Ratio 以下 ; HR : 5.2 [1.1 23.6]) と結論付けた。研究期間中に KL 分類が 0 もしくは 1 から 2 以上に進行した者と進行しなかった者を比較した後ろ向きコホート研究では、進行しなかった群 (182 膝 / 302 膝中) に比べ KL 分類が進行した群 (120 膝 / 302 膝中) において有意に Hoffa's synovitis score が多かった⁸² ($p<0.05$)、つまり MRI 上の IPFP の画像所見は 1 年後のレントゲン上膝 OA 所見と

関連した。以上から IPFP に信号強度変化を有している場合、膝 OA の発症リスクが高いといえる。

IPFP 信号強度変化はレントゲン上の膝 OA の進行と関連した。2 年間の前向きコホート研究において健常膝 (25.6 [15.9 35.4]) に比べ、膝 OA 進行群 (40.8 [34.7 46.8]) は 2 年後の IPFP 信号強度平均値が有意に大きかった¹³ ($p=0.01$)、つまり IPFP 信号強度が大きい場合、膝 OA 進行と関連したと結論付けた。KL 分類 2 未満の対象者を前向きに 4 年間フォローアップした論文では、非進行群 (KL 分類変化なし) と一般膝 OA 群 (レントゲンスコア上昇) に比べ、進行型膝 OA 群 (KL 分類 3 以上へ移行) で有意に IPFP 異常信号変化率が高かった (OR 2.07 [1.14 3.78])¹⁰。IPFP の信号強度変化と膝 OA 進行を縦断的に 1 年間調査した論文では、レントゲン上の膝 OA 所見 (KL 分類) と IPFP sDev (IPFP 信号強度の標準偏差) は有意な関連 (OR=1.31 ($p=0.005$)) を認め、2 年後においても同様の結果 (OR=1.39 $p=0.001$) であった、つまり信号強度変化とレントゲン上変性は関連した⁸³。Han らは IPFP 異常信号と他因子との関連を横断的に調査した結果、IPFP 異常信号は男性に多く (異常信号あり : 58.3% 異常信号なし 34.1% $p<0.0001$)、関節裂隙狭小化と関連³³ (内側 異常信号あり/なし : 63.3/32.9% $p<0.001$ 外側 : 28.2/15.2% $p<0.001$) した。以上から IPFP 信号強度が変化する場合、レントゲン上の膝 OA を進行させるといえる。

IPFP 信号強度は膝関節構造上の変性進行と関連した。膝 OA を対象に画像所見を前向きに 2 年以上フォローアップしたところ、IPFP 信号強度は膝 OA の滲出性滑膜炎スコアと関連⁸⁴ (IPFP sDev (IPFP 信号強度の標準偏差) OR 1.44 $p=0.001$ 、IPFP percentage (IPFP 体積に対する信号強度変化の割合) 1.44 $p=0.01$) した、つまり IPFP 信号強度変化がある場合、滑膜炎スコアを悪化させる可能性が高かった。膝 OA を前向きに調査した論文では、IPFP 信号強度変化は 2 年後の脛骨軟骨体積減少 (β -0.37 [-0.65 -0.09])、脛骨大腿 (Femoral tibial 以下 ; FT) 関節軟骨欠損 (β 1.37 [1.18 1.58]) と有意に関連した⁹、つまり IPFP 信号強度は変性因子と関連した。IPFP に異常信号があった者となかった者をそれぞれ 2.6 年以上フォローアップした論文では、軟骨体積および骨髄病変に横断的 (軟骨体積欠損 内側 : OR1.40 [1.13 1.72] 外側 : 1.58 [1.28 1.95] 骨髄病変 OR1.70 [1.41 2.05])、かつ縦断的 (軟骨体積欠損 内側 OR1.48 [1.12 1.95] 外側 OR1.50 [1.14 1.97])

骨髄病変 OR1.74 [1.30 2.34]) にも関連した³⁴、つまり信号強度と変性因子は横断的かつ縦断的に関連した。IPFP 異常信号と他因子との関連を調査した論文では IPFP 異常信号は横断的に軟骨欠損拡大 (内側 30.8/10.2% $p<0.001$ 外側 : 26.7/11.3% $p<0.001$)、骨髄病変増悪 (40.1/29.2% $p=0.001$) と関連し、縦断的に軟骨欠損 (OR 2.08 [1.46 2.97])、骨髄病変増悪 (OR 1.45 [1.02 2.04])、痛み増悪 (OR 1.36 [1.05 1.76]) と有意に関連した³³。以上から IPFP 信号強度変化を有する場合、膝 OA の軟骨欠損や骨髄病変などの変性が進行するといえる。

IPFP の信号強度変化が PF 関節に及ぼす影響はまだ不明である。IPFP の信号強度と PF 関節に関する研究は少なく、結論付けることは難しいが PF 関節の骨形態に影響を受け、ACLR 後の IPFP 信号強度変化は PF 関節の変性と関連する可能性があった。膝 OA を対象に IPFP 浮腫と PF 関節の骨形態を調査した結果、膝蓋骨アライメントおよび PF 関節骨形態は IPFP 浮腫に影響した⁸⁵ (滑車角 OR 1.6 [1.0 2.6]、オフセット OR:2.3 [1.3 4.0] Insall Salvati 比 OR 8.9 [4.7 16.9]) と結論付けた。膝有痛者のうち上外側の IPFP に信号強度変化が起きている者と起きている者において PF 関節の形態を比較した結果、浮腫がなかった者に比べ、上外側に浮腫を認めた場合、大腿骨の滑車角 (Sulcus angle) が広く (147.6 ± 7.3 度/ 138.6 ± 6.9 度 $p<0.001$)、脛骨結節-滑車溝距離が長く (11.5 ± 6.0 mm/ 9.9 ± 0.1 mm $p=0.006$)、膝蓋骨膝蓋腱距離比率が高かった (1.1 ± 0.1 / 0.9 ± 0.1 $p<0.001$) つまり、PF 関節の形態は上外側脂肪体の浮腫と関連した⁸⁶。ACLR 後の患者を 5 年フォローアップした論文では、ACLR1 年後に IPFP 異常信号を認めた場合、5 年後の PF 関節に骨髄病変が起こるリスクが OR 7.465 [1.291 43.169]であった¹⁴。屍体膝を用い、0~120 度におけるキネマティクスを IPFP 浮腫の有無において比較調査した論文によると、IPFP 浮腫は PF 関節の接触面積圧に影響しなかった⁸⁷。以上から IPFP の信号強度変化は PF 関節の骨形態と関連する可能性があるが、今後も引き続き調査が必要である。

本セクションでは IPFP 信号強度変化と膝 OA の関連を調査した研究をまとめた。IPFP 信号強度変化を有している場合、膝 OA の発症および進行リスクが高いといえる。一方、IPFP 信号強度変化が PF 関節へ及ぼす影響はまだ不明であった。つまり、IPFP 信号強度変化は膝 OA の発症及び進行 (おもに脛骨大腿関節) と関連するが、信号強度変化が示す炎症 (痛み、線維化) による影響を調査する必要がある。

2-3-2-2 膝蓋下脂肪体と炎症、線維化

IPFP は炎症誘発物質を分泌し痛みを誘発、さらに炎症によって線維化する。膝前面痛を有する者と痛みはないが膝外傷の既往がある者（半月板病変または前十字靭帯損傷）において組織学評価を実施した結果、両群に軟骨量の差はなかったが、膝前面痛を有する群で IPFP 内のインターロイキンVIが有意に高く ($p<0.05$)、TNF- α が有意に高かった⁵⁸

($p<0.03$)と報告した。2022 年のレビューでは IPFP は保護的役割だけでなく炎症誘発性分泌体としても機能する可能性がある⁸⁸とした。2019 年のレビューでは IPFP はサブスタンス P 神経、炎症誘発性サイトカインを分泌し、それによって炎症や痛みと関連する¹⁶と結論付けた。2016 年のレビューでは IPFP に炎症が起きると血管拡張、線維化が起こると報告し、人工膝関節全置換術 (Total Knee Arthroplasty 以下 ; TKA) を行う患者の大部分に線維化が起こっていた⁴⁴と報告した。2010 年のレビューでは IPFP 内にマクロファージ、リンパ球、顆粒球が含まれ、炎症反応を誘導しサブスタンス P 細胞、炎症誘発性サイトカイン、インターロイキン、アディポカインを分泌すると報告し、IPFP は膝 OA における炎症反応と炎症に関与する組織である²⁰と結論付けた。以上から膝 OA における IPFP は炎症誘発物質を分泌し、痛みを誘発し、さらに炎症に伴って線維化するといえる。IPFP の線維化により血管、神経を新生する可能性があり、臨床症状に関連するかもしれない。

炎症によって IPFP は線維化を起し、膝 OA においては典型的な症状であるとされている。若年膝 (年齢中央 32.5 歳) と高齢の屍体膝 (年齢中央 74 歳) において弾性線維を比較したところ加齢に伴い弾性線維は減少⁸⁹ ($r=0.554$ $p=0.001$)したと報告された。Inomata らはラットを用い炎症モデルを作成 (モノヨード酢酸 0.2mg のモデルと 1.0mg のモデル 2 種類) し、組織学評価をした結果、5~7 日目から IPFP 全体の線維化を認め、IPFP の線維スコアは有意に増加し、0.2mg モデルより 1.0mg モデルにおいて有意に増加した⁶⁸と報告した。ラットの膝に炎症誘発物質を注射し膝蓋腱炎モデルを作成し、12 週経過後に IPFP 線維症スコアを比較した結果、コントロール群に比べ膝蓋腱炎群において線維症スコアは有意に大きく (膝蓋腱炎群 : 2 コントロール群 : 0 $p<0.01$)、線維性領域も広がった⁶⁰ (膝蓋腱炎群 : $38.3\pm 26.5\%$ コントロール群 : $11.2\pm 3.9\%$)。2022 年のレビューでは IPFP は炎症によって肥大・線維化し、加齢に伴ってやや硬い I 型コラーゲン線維も同様に増加し、より柔軟な III 型コラーゲン線維は減少した、つまり細胞の老化に伴い弾性特性の低

下を示唆⁹⁰したと報告した。2020年のレビューではIPFP線維化は膝OAにおいて典型的な所見である⁶¹と結論付け、2016年のレビューではIPFPに炎症が起きると血管拡張、線維化が起こり、TKAを行う患者の大部分に線維化が起こっていた⁴⁴と報告した。以上からIPFPは炎症を伴うと線維化し、弾性特性が低下する可能性が高いといえる。炎症により線維化したIPFPが形態（断面積・体積）や形状変化に影響を及ぼすかもしれない。

本セクションではIPFPの痛みと線維化を調査した論文をまとめた。IPFPは痛み、炎症物質と関連し、炎症により線維化する。一方、炎症により線維化したIPFPが形態に及ぼす影響はまだ不明である。IPFPは痛み、炎症物質と関連し、炎症により線維化するが、線維化したIPFPがどのように影響するかはまだ不明であるため、形態（断面積・体積）・形状変化に及ぼす影響を調査する必要がある。

2-3-2-3 膝蓋下脂肪体と形態、形状変化

IPFP断面積を調査した研究は多数あり、IPFP断面積と膝OAは関連したという報告と関連しなかったという報告がどちらも存在し、さらに健常膝と比べたときの膝OAにおけるIPFP断面積の形態的特徴も未だ不明であった。膝OAや炎症を有する者を対象にIPFP断面積を調査した論文のうち、横断的関連を調査した論文と縦断的影響を調査した論文をそれぞれ報告する。

IPFP断面積の横断的特性は見解が不一致であり、さらなる調査が必要である。IPFP断面積が健常膝より膝OAにおいて小さいと結論付けた論文は3件であった。1件目は非OA群（KL分類0-1）を比較した論文で、膝OA群（KL分類2-4）において有意に小さかった⁸¹（膝OA $599.83 \pm 137.26 \text{mm}^2$ 非膝OA $706.83 \pm 111.08 \text{mm}^2$ $p < 0.01$ ）。2件目は2022年の横断研究で、IPFPの最大断面積を膝OAとコントロール群で比較した結果、膝OA群において有意に小さかった⁹¹（ $606.8 \pm 92.5 \text{mm}^2 / 689.7 \pm 129.3 \text{mm}^2$ $p < 0.001$ ）と報告した。3件目の論文では半月板切除術およびACLR後と膝OAのIPFP断面積を比較した結果、半月板切除術後およびACLR後（ $7550 [8366 \ 6319] \text{mm}^2$ $p = 0.008 / 8495 [9393 \ 7062] \text{mm}^2$ $p < 0.0001$ ）に比べ、末期膝OAにおいてIPFP断面積が小さかった³⁶（ $5906 [6549 \ 5405] \text{mm}^2$ ）と報告した。一方、膝OAと対照群においてIPFP断面積は差がなかったと報告した論文は1件あった。4年以上持続する慢性膝痛患者と、年齢・性別をマッチさせた膝痛の

ない対象者において IPFP 最大断面積を比較した結果、有意差はなかった⁹² ($7.1 \pm 1.2 \text{cm}^2 / 7.5 \pm 1.2 \text{cm}^2$ $p=0.0501$)。また同じ論文において KL 分類 2-3 の片側性膝痛患者の有痛膝と健側膝においても IPFP 最大断面積を比較したところ有意差はなかった⁹² ($7.5 \pm 1.5 \text{cm}^2 / 7.5 \pm 1.5 \text{cm}^2$ $p=0.81$)。膝痛を有する中年男女を対象に、横断的に IPFP 断面積と他画像所見を比較したところ、IPFP 断面積と OA グレード ($r=-0.695$ $p<0.001$)、軟骨欠損 ($r=-0.515$ $p<0.001$)にそれぞれ負の相関を認めた⁵¹、つまり IPFP 断面積が小さいほど、膝 OA グレードは高かった。以上から膝 OA や膝の痛みを有する対象者における IPFP 断面積は健常膝に比べ小さい可能性があるが、詳細な横断的特性は不明である。

IPFP 断面積の影響を縦断的に調査した研究が 4 件、レビュー文献が 2 件あったが、IPFP 断面積の大きさが変性に影響を及ぼすかどうかの見解は不一致であった。IPFP 断面積増加は変性増加と関連したと報告した論文は 1 件あり、4 年間のフォローアップ期間中に膝 OA が進行した群はしなかった群に比べ IPFP の断面積は有意に増加¹² ($p<0.001$) し、1 年後のレントゲン上膝 OA 所見を予測¹² (OR 1.10 $p=0.001$)したと結論付けた。一方、IPFP 断面積増加は変性に抗する影響があると報告した論文は 2 件^{40,51}あった。IPFP 最大断面積と変性因子を調査したところ女性の IPFP 最大断面積と FT 関節の軟骨体積変化は正の相関を認めた (内側 $r=0.209$ $p=0.039$ 外側 $r=0.137$ $p=0.015$)、つまり IPFP 最大断面積が大きいほど軟骨体積が保存された⁴⁰ (男性はいずれも有意差なし)。2019 年のレビューでは IPFP 最大断面積は軟骨損傷、痛み、骨棘と負の相関を認めた、つまり IPFP 断面積が大きいほど痛みや骨棘が少なかったため、膝 OA の初期段階では IPFP は膝関節を保護する役割を担う可能性がある¹⁶と結論付けた。2020 年のレビューでは IPFP 断面積は膝痛軽減および軟骨量維持に関連する可能性がある⁶¹と報告したが、考察において IPFP 面積と膝痛が関連しなかったという論文もあり今後も調査が必要であるとの見解であった。以上から IPFP 最大断面積と OA との縦断的な関連性は見解が一致せず、まだ議論の余地があると考えられる。

IPFP 体積を調査した論文は多数あり、関連があったという報告となかったという報告がそれぞれ散見された。膝 OA を対象とした研究と ACLR 後など急性外傷後の疾患を対象とした研究があり、それぞれ横断的研究、縦断的研究に分け結果を報告する。OA や加齢によって IPFP 体積は大きいと報告した横断研究が散見されるが、結果にばらつきがあり、

それぞれ解析および算出方法はさまざまであったため、解釈に注意が必要である（付録 2）。

若年膝（年齢中央 32.5 歳）と高齢の屍体膝（年齢中央 74 歳）においてサンプルを抽出し、細胞を拡大した画像から自動的に算出した IPFP 体積を比較した結果、高齢である屍体膝における IPFP 体積が有意に大きかった⁸⁹（屍体膝 $144.981\mu\text{m}^3$ / 若年膝 $60.011\mu\text{m}^3$ $p < 0.0001$ ）。PF 関節 OA と健常膝において MRI 上の IPFP 体積を比較したところ、PF 関節 OA 膝の IPFP 体積が有意に大きかった⁹³（平均の差は $5.0 [0.2 \quad 9.7]\text{cm}^3$ $p = 0.04$ ）。慢性膝蓋腱炎患者と健常者における MRI 上 IPFP 体積比較では、健常者に比べ慢性膝蓋腱炎患者において IPFP 体積は有意に大きかった⁹⁴（慢性膝蓋腱炎： $21.64 \pm 3.64\text{cm}^3$ 健常者： $19.53 \pm 3.64\text{cm}^3$ $p = 0.04$ ）。ACLR 後 6 月後と 12 か月後における MRI 上の IPFP 体積を健側膝と比較したところ、6 か月後より 12 か月後の IPFP 体積が有意に大きく（6 か月 $19.7 \pm 6.3\text{cm}^3$ / 12 か月 $21.3 \pm 6.9\text{cm}^3$ $p = 0.001$ ）、ACLR 膝より健側膝の方が有意に大きかった⁹⁵（ACLR 膝 $20.8 \pm 9.0\text{cm}^3$ / 健側膝 $22.7 \pm 7.9\text{cm}^3$ $p = 0.03$ ）。半月板切除後、ACLR 後、末期の膝 OA 患者における MRI 上の IPFP 体積を比較した結果、半月板切除後、ACLR 後に比べ、末期の膝 OA において IPFP 体積は有意に小さかった³⁶（半月板切除後 32113mm^3 、ACLR 後 35073mm^3 、末期膝 OA 21552mm^3 ）。屍体膝を用いて膝関節の変性グレードと IPFP 体積の関連を調査したところ、関節面の変性と IPFP 体積に負の相関（ $r = -0.314$ $p = 0.045$ ）を認めた、つまり IPFP 体積が小さいほど関節面の変性グレードが小さかった⁴⁵。膝 OA 174 名（平均年齢 55.5 歳）を対象に IPFP 体積を調査し、IPFP 体積が大きい群、小さい群に分け、軟骨体積や骨髄病変、関節裂隙との関連を調査した論文では、IPFP 体積が大きいほど内外側の軟骨体積が大きかったが関節裂隙には影響しなかった⁹⁶（IPFP 体積と総軟骨体積 $r = 0.497$ $p < 0.001$ ）と結論付けた。

一方、IPFP 体積に有意差がなかったという横断研究もあるが、これらの論文の解析方法は統一されていなかった。末期の膝 OA とコントロール群において MRI 上の IPFP 体積を比較したところ有意差を認めなかった⁹⁷（末期膝 OA 23108mm^3 / コントロール群 33504mm^3 $p = 0.0554$ ）。4 年以上持続する慢性膝痛患者と、年齢・性別をマッチさせた膝痛のない対象者において MRI 上の IPFP 体積を比較した結果、有意差はなかった⁹²（慢性膝痛 $25.7 \pm 5.5\text{cm}^3$ / $26.3 \pm 6.7\text{cm}^3$ $p = 0.51$ ）。同様の研究で KL 分類 2-3 の片側性膝痛患者の

有痛膝と健側膝において IPFP 体積を比較した結果、有意差はなかった⁹² (片側性膝痛 25.4±6.0cm³/健側膝 25.3±6.4cm³ p=0.64)。PF 関節痛を有する者と年齢、性別をマッチさせたコントロール群において IPFP 体積を比較した結果、PF 関節痛群とコントロール群において IPFP 体積に差はなかった³⁸ (PF 関節痛群 27.52ml/コントロール群 26.04ml p=0.10)。以上から、膝 OA など炎症を有する疾患と健常膝における IPFP 体積の横断的特性は不明であった。その理由のひとつとして IPFP 体積の算出方法および用いた MRI のスライス幅が研究によって異なることが挙げられる。今後、信頼性および再現性の高い IPFP 体積算出方法を用いた調査が求められる。

膝 OA における IPFP 体積の縦断的影響を調査した論文も解析方法にばらつきがあり結果は不一致であった。2022 年のレビューでは OA における IPFP 体積には性差があった⁹⁰(男性 29.7cm³/女性 21.0cm³) と報告した。2 年間の前向きコホート研究において膝 OA 進行群と非進行群の IPFP 体積を比較したところ、IPFP 体積に有意な変化を認めなかった¹³ (ベースライン : 29.0±7.97cm³/28.5±8.00cm³ 2 年後 : -0.003cm³/-0.21cm³) と報告した。2020 年のレビューでは健常者に比べ膝 OA において IPFP 体積は大きく、加齢に伴って IPFP 体積は増加した⁶¹ と報告した。ACLR 後の対象者を 5 年フォローアップした論文では、ACLR1 年後の IPFP 体積が大きかった場合、5 年後の PF 関節に骨髄病変が起こるリスクが高く (OR 1.104 [1.016 1,200])、FT 関節に軟骨欠損を起こすリスクが高かった¹⁴ (OR 1.234 [1.026 1.483])と結論付けた。2019 年のレビューでは PF 関節痛を有する者は健常者より IPFP 体積が大きかったと報告したが IPFP 体積についてポジティブな影響があるかネガティブな影響があるか学者によって意見が分かれている¹⁶ と結論付けた。以上から、加齢や炎症によって IPFP 体積が増減するかについて見解にばらつきがあるが、レビューにおいては炎症を有する膝 OA において IPFP 体積は増加したと結論付けたレビューが多かった。一方、大きな (もしくは小さな) IPFP 体積が膝に良いもしくは悪い影響を与えるかどうかは意見が分かれている (付録 2)。

IPFP は膝屈伸に伴い、形状変化する必要があるようである。膝 OA や ACLR 後に IPFP の形状変化を調査した論文では超音波が用いられ、いずれも膝屈伸に伴い、IPFP は形状変化したという結論であった。Kitagawa らの研究²⁴⁻²⁷では、IPFP の表面浅層の厚さを 2 肢位 (10 度、90 度) で比較し、IPFP 厚変化率を算出 (IPFP 変化率 = (IPFP 表面厚 at 90°)/

(IPFP 表面厚 at 10°) し、調査した。ACLR3 か月後の対象者の ACLR 膝と対側膝において IPFP 厚さと変化率を比較した結果、90 度における IPFP 厚さは ACLR 膝で有意に薄く (ACLR 膝 : 9.3±3.4mm 対側膝 : 11.8±4.6mm p<0.05)、IPFP 変化率も ACLR 膝で有意に小さかった²⁶ (ACLR 膝 : 188.6±64.7% 対側膝 : 249.7±73.8% p<0.05)。ACLR3 か月後の対象者を正座可能群と不可能群に分け、IPFP 厚さと変化率を比べた論文では、正座可能群における膝屈曲 10 度の IPFP 厚さは可能群で有意に薄く (可能群 : 3.2±1.5mm 不可能群 : 5.8±3.0mm p<0.01)、IPFP 厚変化率は有意に大きかった²⁷ (可能群 : 234±129% 不可能群 : 156±42% p<0.01)。ACLR6 か月後の対象者に IPFP 厚変化率を評価し、膝前面痛 (Anterior knee pain ; AKP) スコアとの関連を調査した結果、IPFP 厚さ変化率が大きいほど AKP スコアが良好²⁵であった (r=0.72 標準回帰係数=0.42)、つまり IPFP 形状変化が大きいほど、AKP は少なかった。2022 年のレビューでは OA における IPFP の圧力と体積は膝屈伸全体にわたって変化した⁹⁰と報告した。以上から、膝屈伸に伴い超音波上の IPFP 厚さは変化し、ACLR 後の IPFP 厚さ変化率は低下し、機能や痛みと関連していたが、超音波の評価では IPFP 全体を評価しているとはいえ、IPFP 全体の評価を含めた研究が求められる (付録 3)。

本セクションでは IPFP の断面積、体積、形状変化について調査した論文をまとめた。IPFP 断面積を調査した論文では結果にばらつきがあり、見解は不一致であった。IPFP 体積を調査した論文では炎症を有する対象者において IPFP 体積は増加すると報告した研究が多いが、相対する報告をした論文もあり、まだ結論付けることはできなかった。IPFP 形状変化を調査した論文では膝屈伸に伴い IPFP は形状変化する必要があるが、炎症後の膝において IPFP 形状変化は制限される可能性があり、IPFP の形状変化は膝の痛み、機能に影響する可能性がある。IPFP 体積や断面積の見解が異なる理由として解析方法、対象者が統一されていないことが原因のひとつとして考えられる。炎症後の IPFP は形状変化が阻害され、機能や痛みに影響する可能性があるが、膝 OA と健常者における IPFP 断面積、体積の影響については今後も調査が必要である。

2-3-3 変形性膝関節症における膝蓋下脂肪体の動態に対する治療法の効果

テーマ③は膝 OA における IPFP の動態に対する治療法の効果を明らかにすることであった。IPFP に対する治療効果を調査した研究は 26 件あった。IPFP への治療は関節鏡視下切

除もしくは注射療法など侵襲を伴う治療法の提案が多かったが、侵襲を伴わない治療法についての調査は少なかった。侵襲を伴う治療法、伴わない治療法に分けて紹介する。

線維化した IPFP に対する治療として関節鏡視下切除術は有効である。1904 年 Hoffa によって IPFP および外科的切除治療が提案²⁹され、2015、2016 年のレビューやいくつかの研究では IPFP 線維化への治療は手術療法が最善⁹⁸⁻¹⁰²だと結論づけた。IPFP のインピンジメント症状が出たものを対象に部分切除もしくは亜全切除を実施し、術後 2 年フォローアップした論文では、部分切除、亜全切除ともに痛み・機能が有意に改善¹⁰³し、群間差を認めなかった。ACLR 後に PF 関節線維症を起こした対象者に関節鏡視下切除を実施した結果を調査した論文では、IKDC (49.6→69.4)、WOMAC (74→85.3) は有意に改善²³、つまり IPFP 切除は痛みおよび機能改善に効果があった。6 か月間の保存療法でも改善しなかった難治性の膝前面痛がある対象者に対し、関節鏡視下にて IPFP を切除し、4 年間フォローアップした論文では、Lysholm スコア (術前 59 術後 81 p<0.0001)、IKDC スコア (術前 49 術後 70 p<0.001) は有意に改善し、全例において完全伸展・屈曲可動域 (Range of Motion 以下 ; ROM) を獲得した²²。屍体膝を用い、0~120 度におけるキネマティクスを IPFP 切除前、切除後において比較した結果、IPFP 切除前に比べ、切除後 0~63 度において脛骨外旋が減少し (最大 3 度の差が生じた)、0~120 度において膝蓋骨後部の接触圧は減少¹⁰⁴したと報告した。

IPFP 切除だけでなく、注射による影響を調査した論文もあった。ラットの膝に疼痛誘発物質を注射後、線維阻害薬を注射した場合、痛み軽減、軟骨変性が改善した¹⁰⁵と報告した。他 2 件の論文^{106,107}でも線維阻害薬注入により痛み、コラーゲン線維量が減少したと報告されたが、注射による膝の可動性に対する効果を検証した論文はなかった。以上から、線維化した IPFP に対する治療として外科的切除は膝機能や痛みに対し有効であるといえる。注射療法については今後引き続き、調査が期待される。

線維化した IPFP に対する侵襲を伴わない治療はまだ確立されていない。徒手療法やテーピングによる効果は臨床レベルで検討され、線維化した IPFP に対し、一定の効果を示したと報告されたが、客観的指標を用いて効果を調査した論文はまだ少なかった。線維化した IPFP に対する侵襲を伴わない治療法について治療方法やテーピング方法を紹介した

研究が数件あるが、実際に効果を検討した報告はこれまで1件のみであった。2002年に Crossely ら¹⁰⁸、2012年に Dragoo ら¹⁰⁹、2015年に Hannon ら⁹⁸によって PF 関節痛や術後患者などに対し、IPFP 可動性および膝蓋骨可動性評価およびテーピング、徒手療法など治療の必要性を提案した論文が発表された。しかしいずれの研究においても効果があった、と記載があるが客観的評価をもちいた効果の検証はされていなかった。評価を用いて IPFP への治療効果を検証した論文は1件のみであった。健常者を対象に徒手療法、ホットパック、コントロールの3群にランダムに分け、超音波上の IPFP 形状変化を評価した論文²⁴では、3群において介入前後に IPPF の厚さ変化率に有意差を認めなかった。以上から IPFP に対する侵襲を伴わない治療法は未確立である。

術後の不動や高強度の運動によっても IPFP は影響を受ける可能性がある。ラットを対象にギプス固定群、キャスト固定群、コントロール群にランダムに分けたところ、2週間後、不動であった群はコントロール群に比べ、IPFP が線維化していた個体が多かった¹¹⁰。ラットを対象に3種類の強度でのランニング、非運動が IPFP に及ぼす影響を調査した論文では、ベースラインより8週間後、高強度ランニング群で有意に IPFP は線維化した¹¹¹ (ベースライン：0.54±0.54 8週間後：1.29±0.36 p=0.019) が、炎症所見は認めなかったと報告した。同じ研究において8週間後、非運動群に比べ、低および中強度でのランニング群において線維化スコアが有意に低かった¹¹¹ (中強度：0.34±0.29 p=0.021 低強度：0.33±0.33 p=0.020 非運動群：1.12±0.1)。健常者を対象に高張食塩水を用いて IPPF に痛みを誘発し、寒冷療法・経皮的電気刺激が痛み、筋活動に及ぼす影響を調査した結果、どちらも痛みは35%軽減したものの、動作中の筋活動減少は改善されなかった¹¹²。全身の体重、体脂肪量と IPFP 体積の影響を調査した論文では食事療法もしくは運動療法単独より食事療法と運動療法を組み合わせることにより IPFP 体積は大きく減少した¹¹³と報告したが、IPFP 体積増減に対する見解はいまだ不明である。以上から、IPFP は炎症だけでなく不動や高強度の運動負荷によっても線維化する可能性がある。

外科的な IPFP 切除時の合併症の有無について調査した論文をまとめた(付録4)。IPFP インピンジメント症状に対し、外科的切除を行ったうち、亜切除と全切除(26名、29名)の経過を比較した結果、2年間のフォローアップで痛み、IKDC、Lysholm スコアに有意差を認めなかった¹⁰³、つまり IPFP の亜切除と全切除に差はなかった。半腱様筋腱によ

る ACLR 時における IPFP 切除および保存の経過を比較した 2 件の研究ではどちらも 3・6・12 か月後のみ保存群で有意に IKDC が改善したが、長期的には有意差なく、合併症の発生率に有意差を認めなかった^{114, 115}、つまり ACLR 時は IPFP 切除の有無によって影響は受けなかった。一方、TKA 時における IPFP 切除はいくつか合併症が起きたと報告されていた。TKA 時の IPFP 切除および温存がどのように影響を及ぼすか調査したレビューによると、主観的スコアは差がないが、切除群において短期的に痛み改善効果があったものの、長期的に痛みが増加した¹¹⁶と報告した論文があり、どちらがよいかは議論の余地があると結論付けた。Sun らが行ったメタ分析では TKA 時に IPFP 切除を行った場合は保存した場合より術後 6 か月・1 年において有意な膝蓋腱短縮を認めたが、痛み、Insall Salvati 比、膝機能・ROM に有意な群間差は認めなかった¹¹⁷。別のメタ分析では TKA 時の IPFP 切除は保存に比べ、機能スコアに群間差を認めないが、術後 1~2 か月における疼痛低下と関連、術後 3~6 か月の疼痛増加と膝蓋腱短縮を認めた¹¹⁸と報告した。TKA を受ける対象者を無作為に IPFP 切除群、保存群に分け、半年間フォローアップした論文では、痛み、ROM、主観的膝機能スコア (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score ; KOOS)、膝蓋腱長に有意な群間差を認めなかった¹¹⁹。以上から TKA 手術侵襲による影響を排除できないものの、IPFP 切除によって疼痛増加、膝蓋腱短縮を合併する可能性がある。

IPFP に対する治療効果を調査した研究をまとめた。IPFP 線維化に対する効果的な治療法は関節鏡視下切除術、注射療法であるが、IPFP に対する侵襲を伴わない治療 (徒手療法、物理療法) の効果は不明であった。また TKA 時における IPFP 切除によって痛み増加、膝蓋腱短縮を起こす可能性がある。IPFP に対する非侵襲治療の効果を調査した論文はまだ件数が少なくさらなる調査が必要であるといえる。IPFP 切除は痛みや機能改善に有効な場合もあるが、TKA 時の IPFP 切除は痛み増加や膝蓋腱短縮などの合併症があったと報告した研究も散見される。TKA による影響を排除できないため、結果の解釈に注意が必要だが、IPFP 切除の実施は慎重に検討される必要があるかもしれない。よって侵襲のない効果的な治療法確立が必要である。以上から、IPFP 線維化に対する治療として痛みだけでなく IPFP の動きを改善させる侵襲を伴わない治療法確立が必要である。

2-4 考察

このレビューの目的は健常者の IPFP の特性、膝 OA における IPFP の特性、IPFP に対する治療方法をレビューし、現在の知見、結論をまとめることであった。若年健常者における IPFP の特性を調査した結果、解剖学的特性として個体差があり、IPFP は痛み・炎症と関連する物質を含み、炎症により線維化すること、膝屈伸に伴い IPFP は形状変化する必要があるという知見を得た。一方、実際に IPFP の形状変化を調査した論文数は少なく、IPFP 全体像を評価した上で IPFP の形状変化を調査した研究はなかった。膝 OA における IPFP の特性を調査した結果、IPFP に信号強度変化があった場合、膝 OA の発症及び進行に関連し、IPFP の形状変化は膝の機能・痛みに影響する可能性があるが、IPFP の体積および断面積の特性および影響は不明であった。IPFP の治療法を調査した結果、線維化した IPFP に対する治療として外科的切除が推奨され、効果が高いと報告されているが、痛みや膝蓋腱短縮など、合併症を起こす可能性もある。侵襲を伴わない治療に関する調査は不十分で、未確立であった。

これまで IPFP の動態、形状変化を調査した研究で用いられた測定方法、それらの長所短所についてまとめる。超音波は臨床上、簡便にリアルタイムで評価でき、有用なツールである。唯一、2 肢位上の評価による IPFP の形状変化を調査した研究に用いられている。一方、超音波は IPFP 全体ではなく、一部しか描出、評価できないという限界がある。MRI 画像を用いた解析は IPFP 全体を把握できるという利点があり、IPFP の形態（体積や断面積など）の評価に多く用いられてきた。一方、簡便に評価できず、撮像設定や解析方法にばらつきがあるという限界がある。具体的には MRI のスライス幅にばらつきがあること、1 スライスから算出した断面積から体積を推算した方法などが挙げられる。屍体膝を用い IPFP 形状を調査した研究では実際の IPFP を反映する結果が得られ、細かい解剖学的特徴の評価や、形態評価などが可能である。一方、サンプル固定中の処理の過程で本来の IPFP の構造や柔軟性を失ってしまうという限界がある。MRI や屍体研究では IPFP 全体を評価することが可能だが、IPFP の形状変化を調査するためには 2 肢位以上で膝関節を評価する必要がある。屍体膝における 2 肢位以上の評価は実際の IPFP を反映しているかは不明であるが、MRI を 2 肢位以上で評価することで IPFP 全体を評価しなから、IPFP の形状変化を調査することが可能である。以上から、2 肢位以上で MRI 撮像を実施し、IPFP の形態評価をすることで IPFP 全体の形状変化が調査可能となる。

健常膝と OA 膝の IPFP 形状変化、特性を調査した研究についてまとめる。IPFP は炎症によって線維化し、弾性特性が低下した^{18, 44, 60, 61, 68, 89, 90}、つまり線維化した IPFP は形状変化が阻害されている可能性がある。超音波を用いた研究によって、膝屈伸に伴う IPFP は形状変化した²⁵⁻²⁸と報告されたことから、膝屈伸時に形状変化する必要がある。IPFP の形状変化を健常者と有疾患者で比較した研究は ACLR と健常者のみで、ACLR の侵襲により健常膝に比べ IPFP 形状変化は乏しくなった²⁵と報告した。2023 年に Braun らが行ったレビュー⁹⁰では OA における IPFP の圧力と体積は膝 ROM 全体にわたって変化したと報告した。しかし、膝 OA を対象に 2 肢位以上を評価し、かつ IPFP 全体を描出した上で形状変化を調査した研究はない。炎症により線維化した IPFP は、実際に膝屈伸に伴う形状変化を阻害されているかを明らかにするためには、炎症を伴う疾患と健常膝において IPFP 形状変化の特性を調査する必要がある。よって、MRI を用い IPFP 全体を評価した上で、膝屈伸に伴う IPFP の形状変化を、炎症を有する疾患である膝 OA を対象に調査する必要があると考える。

IPFP の形状変化に対する治療法についての研究をまとめた。外科的切除によって膝の可動性、痛みは改善したが、IPFP 形状変化に対する影響は不明^{22, 23, 31, 98-103}である。また切除による侵襲により痛み増加、膝蓋腱短縮などの合併症を伴う可能性がある。IPFP の形状変化を改善させ、かつ侵襲の少ない治療方法としてこれまで、徒手療法、ホットパックが調査されてきた²⁴が、研究数が少なく、まだ結論を付けられない。IPFP など軟部組織の形状変化を促す治療法として一般的に徒手療法、物理療法などが挙げられる。先行研究では徒手療法によって、膝 OA の可動性が改善したと報告された¹²⁰。一般的に温熱療法により軟部組織の柔軟性は向上するといわれているが、膝 OA に対する温熱療法は痛み軽減効果は示されているが、可動性改善については議論の余地がある¹²¹。また、膝関節の不動や、ランニングなどの機械的刺激により IPFP が線維化^{110, 111}したという報告があるため、不動を避け、かつ暴力的刺激が加わらないような治療法が必要である。以上から、線維化した IPFP に対する治療法のうち、合併症の起こりにくい侵襲を伴わない治療法を検討、確立することで、膝の機能改善の一助になるかもしれない。

これまでの知見に対する知識の欠落を列挙する。IPFP の形状変化を調査するには2 肢位以上での調査が必要である。また MRI を用い、IPFP 全体を把握できる評価が必要である。まずは正常を知るために若年健常者における IPFP の形状変化を、MRI を用いて (IPFP 全体を評価するため)、2 肢位以上で調査する必要がある。その後、若年健常者と炎症を伴う疾患である膝 OA において IPFP の形状変化が異なるかどうかを同様の評価方法、評価肢位で調査する必要がある。さらに IPFP の形状変化に影響しうる介入、治療方法を調査する必要がある。これらの知識の欠落を埋めるための課題として、若年健常者における2 肢位以上で MRI による IPFP 評価を行い、IPFP の動態を明らかにすること、若年健常者と膝 OA における IPFP の動態を比較すること、IPFP による徒手介入が、IPFP 形状変化を改善するか調査することが挙げられる。

IPFP における特性を明らかにするために、検索ワードに基づき、文献検索、選定を行い、レビューを実施した。検索ワードを多数用い、広く検索したため、内的妥当性は高いと考える。さらに IPFP と MRI 上の信号強度に関する論文は多く、エビデンスレベルが高い論文も多かったため、信号強度と IPFP との関連についての内的妥当性は高いといえる。IPFP についての形状変化や形態を評価した論文では測定方法が多岐にわたり、詳細も異なるため比較が難しかったため、それらの分野における内的妥当性は低かった。今回は健常者および膝 OA を対象とし IPFP の特性をテーマにレビューしたため、それらの集団では本レビュー結果の外的妥当性は高いといえる。その他の集団、術後や若年者における IPFP の特性、詳細は今後さらなる調査が必要であると考え。このレビューの強みは、これまで IPFP の形態、形状変化についてまとめたレビューはなく、初めて実施したレビューであることである。限界は論文数が少なく、結論付けられなかったテーマがいくつかあることであった。IPFP に対する研究数が少ないテーマもあり、評価方法にばらつきがあるため、結果の解釈が難しかったものの、いくつか知見が得られたテーマもあった。今後、信頼性の高いスタンダードな解析方法の確立と、それらを用いた研究を増やすことでこれらの知見が得られると考える。

2-5 結論

IPFP は痛みと関連し、炎症により線維化する。IPFP の信号強度異常は膝 OA の発症及び進行に関連するが、IPFP 体積や断面積と膝 OA の関連はまだ不明瞭である。IPFP は膝屈伸に伴い、形状変化する必要があるが、線維化した IPFP は形状変化を阻害され、痛みや機能に影響するかもしれない。しかし、IPFP 全体を描出した上で IPFP の形状変化を調査した研究はなく、実際のところはまだ不明であった。線維化した IPFP に対する有効な治療法は手術療法だが、痛み増悪や膝蓋腱短縮などの合併症を引き起こす可能性がある。しかし線維化した IPFP に対する侵襲を伴わない治療法は未確立である。以上から IPFP は炎症により変化し、痛みや機能に影響しうる組織である。今後、さらなる研究を行い、IPFP の機能、形状変化、さらに形状変化を改善しうる方法を模索することで、医学発展の一助となると信じている。

第3章 本研究の目的

膝蓋下脂肪体（Infrapatellar fat pad 以下；IPFP）とは膝関節の前方の間隙を埋めるように存在する脂肪組織である。膝屈伸時、関節が動くことで膝蓋下脂肪体が存在する間隙は形状変化するため、それに伴って IPFP も形状変化する必要があると考えられる。一方、IPFP は痛み・炎症と関連し、炎症により線維化、弾性特性が低下すると報告されている。炎症により線維化した IPFP は膝屈伸に伴う形状変化が阻害され、臨床症状に影響する可能性があると考えた。超音波を用いて IPFP を調査した先行研究によると、形状変化が大きいほど膝の機能は優れており、痛みは軽減したと報告されている。また、線維化した IPFP に対し外科的切除を行ったところ、術前に比べ術後、膝の機能や痛みが改善したという報告も散見された。健常者における IPFP の形状変化を調査した研究はこれまで2件ある。いずれも形状変化したことを示唆する結果であったが、IPFP の形状変化に着目した研究は少なく、詳細は不明であった。さらにこれらの研究は超音波上で描出される範囲での IPFP 厚比較や、体表から測定した IPFP 横径の比較など、IPFP 全体を反映した結果でないという点を考慮する必要がある。IPFP 全体を評価するためには屍体研究もしくは磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging 以下；MRI）による評価が必要だが、膝屈伸に伴う形状変化を調査するためには一肢位での評価では不十分で、二肢位以上で MRI 撮像を実施し、比較および検討が必要である。以上から、正確な IPFP の動態、形状変化を調査するために MRI もしくは屍体を用いた IPFP の評価を2肢位以上で実施した研究が必要だと考えた。

最初に正常な膝における IPFP の動態、形状変化を調査するため、一つ目の研究として若年健常者を対象に、MRI を用いて2肢位における IPFP の形状変化を調査した。2肢位（膝屈曲30度と0度）で MRI を撮像し、それぞれの MRI データから膝蓋下脂肪体の3次元モデルを作成し、IPFP 全体を評価しながら2肢位における形状変化を3次的に調査した。

2件目の研究として、若年健常者と変形性膝関節症（Osteoarthritis 以下；膝 OA）患者における IPFP の形状変化は異なるかを調査した。先行研究では IPFP は炎症により線維化し、弾性特性が低下したと報告されている。膝 OA は炎症を伴う退行性変性疾患であり、膝 OA における IPFP は線維化し、膝屈伸時の形状変化が阻害されているかもしれないと考えた。これまで MRI 上、IPFP に炎症所見を認めた場合は膝 OA 発症および進行リスクが高くなることがいわれている。また MRI 上の IPFP 面積や体積などの形態との関連を調査した報告も散見される。しかし膝 OA における IPFP の形状変化を調査した報告はなく、詳細は不明である。

次に3件目の研究として、非侵襲治療が IPFP の形状変化に及ぼす影響を調査した。先行研究では線維化した IPFP に対し、外科的切除を行うことで膝の機能・痛みが有意に改善したと報告した。また IPFP の形状変化が大きいほど、膝前面痛は少な

かったという報告や膝関節可動性が大きかったという報告もあった。以上から IPFP に対する形状変化を促す介入は膝の臨床症状に対して有効であると考えられる。しかし、これまで IPFP に対する治療は外科的切除や注射療法など侵襲を伴う介入が多く、侵襲を伴わない治療を検討した論文は 1 件のみであった。そのため、膝 OA を対象に侵襲を伴わない治療が IPFP の形状変化に影響を及ぼすかどうかを調査する必要があると考えた。

以上から、これまでの先行研究では調査されなかった知識の欠落を埋めるべく、2 肢位以上で MRI を撮像し、それらのデータから IPFP の形態、形状変化を評価することを試みた。正常と思われる若年健常膝における IPFP の動態、形状変化を明らかにし、炎症を伴う膝 OA と若年健常者における IPFP の動態、形状変化を比較することで、炎症により線維化した IPFP の形状変化が阻害されているかどうかを明らかになると考える。また線維化した IPFP に対する治療の影響を調査し、明らかにすることで、侵襲の低い方法で IPFP の形状変化を改善させ、医学発展の一助になりうると考える。

第4章 変形性膝関節症と若年健常者における膝屈曲30度と0度における膝蓋下脂肪体の形態、形状変化

4-1 背景

変形性膝関節症（Osteoarthritis 以下；膝 OA）は一般的な退行性変性疾患であり、歩行時痛を引き起こし¹²²、日常生活に影響を与えるといわれている。膝 OA 患者 1 人当たりの年間医療費は 1,750 ドルから 2,800 ドルといわれ、末期膝 OA における人口膝全置換術の平均費用は 20,700 ドルであると報告されている¹²³。米国では、65 歳以上の高齢者の膝 OA の有病率は約 13%である¹²⁴。膝 OA は 85 歳の人口の半数が罹患しており、米国の推定有病者数は 2,700 万人に達するといわれる¹²⁵。膝 OA は患者個人にとっても社会にとっても大きな負担となるため、早急な対応が必要である。

膝 OA の危険因子には、肥満、女性、膝損傷の既往歴が挙げられる¹²⁶。さらに、膝蓋下脂肪体（Infrapatellar fat pad 以下；IPFP）は炎症性メディエーターになる可能性があり¹²⁷、膝 OA の進行に影響を与える可能性がある⁹³。IPFP は、大腿骨、脛骨、膝蓋骨、膝蓋骨腱で囲まれた膝前方の空間（前方空間）を満たすように存在する¹²⁸。IPFP の炎症は浮腫、増殖、拘縮を引き起こす可能性があり、ホッフア症候群²⁹や IPFP 拘縮症候群¹²⁹などと呼ばれ、膝関節の動きを制限する可能性が指摘されている¹²⁸。IPFP の体積は、膝蓋大腿（Patella femoral 以下；PF）関節の OA 膝では健常膝よりも大きいと報告され、これは PF 関節周囲の痛みと相関していた⁹³。IPFP の最大面積は、膝の痛み、軟骨欠損、軟骨容積、膝 OA の進行と有意な関連性を示したとした先行研究があり、炎症による IPFP の増殖は膝 OA の症状に関連している可能性がある⁹³。IPFP を含む空間の形状と容積は膝の動作中に変化する可能性があるため、IPFP も形状を変化させ、その前方空間に適応する必要がある。しかし、炎症による IPFP の増殖、拘縮により前方空間の変化に適応する能力が低下する可能性がある。膝 OA と IPFP との関連性を指摘する一連の論文があるが、正常な IPFP の動態に関する知識は不足している。したがって、OA 膝と健常膝間における IPFP 動態の違いはまだわかっていない。2つの集団間における IPFP の形状変化比較を行う前に、IPFP の体積と形状を測定する方法を確立し、正常と思われる健常者の膝屈伸中の IPFP の動態、形状変化を理解する必要がある。したがって、この研究の目的は、若い健常者における膝屈曲角度に関連する IPFP の形状と体積の変化を測定することとした。

IPFP の動態を正確に測定するには、さまざまな膝関節の肢位において IPFP の正確な三次元 (3-Dimensions 以下 ; 3D) 形態の分析が必要である。ただし、実際の IPFP を 3 次元に形態分析した研究は多くない^{93, 130, 131}。以前の研究では、単一の磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging 以下 ; MRI) スライスで測定された IPFP の断面積と、他因子の関連性が報告されており、別の研究では IPFP の断面積を使用して IPFP の体積を推算していた。したがって、これらの先行研究では、3 次元における IPFP 体積が真に評価されているとは言い難い。IPFP 拘縮症候群は膝の屈曲拘縮を引き起こす可能性があるため¹²⁹、膝伸展最終域における IPFP の形状変化を評価することは有意義であると考えられる。膝伸展最終域には、膝蓋骨の十分な上下移動と、大腿骨に対する脛骨の前方の並進と伸展、および脛骨に対する膝蓋骨の角度の増加が求められる^{132, 133}。以上から、膝関節伸展最終域に IPFP が上前方に移動する必要があると考える。以上からこの研究の主な仮説は、若年健常者膝では膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間における IPFP の形状が変化する、とした。第二の仮説は、これら 2 つの膝位置における IPFP の動態は、膝蓋骨の可動性、膝蓋骨の表面長、膝蓋骨の角度、および脛骨の可動性に関連することとした。この研究は、健康な被験者を対象とした横断研究として計画された。

4-2 方法

4-2-1 対象者

この研究は医療法人慧明会貞松病院の倫理委員会によって承認され、被験者がリクルートされた。包含基準は、20 歳から 25 歳までの膝に痛みのない無症状の者とした。除外基準は、膝関節に可動域制限があること、下肢に手術や骨折の既往歴があること、研究プロトコルの理解不良者、妊娠のリスクがある者、コミュニケーション障害や医療リスクがある者とした。膝関節の可動域制限は、日本整形外科学会と日本リハビリテーション医学会が定義する「正常」範囲を下回る膝の可動域を有する者と定義された。9 人の被験者 (男性 6 人、女性 3 人、平均年齢 22 ± 2 歳、身長 164.3 ± 7.8 cm、体重 58.4 ± 10.6 kg) は、この研究のプロトコル、リスクおよび利点を説明されたのち、この研究に参加することに同意した。

4-2-2 アウトカム

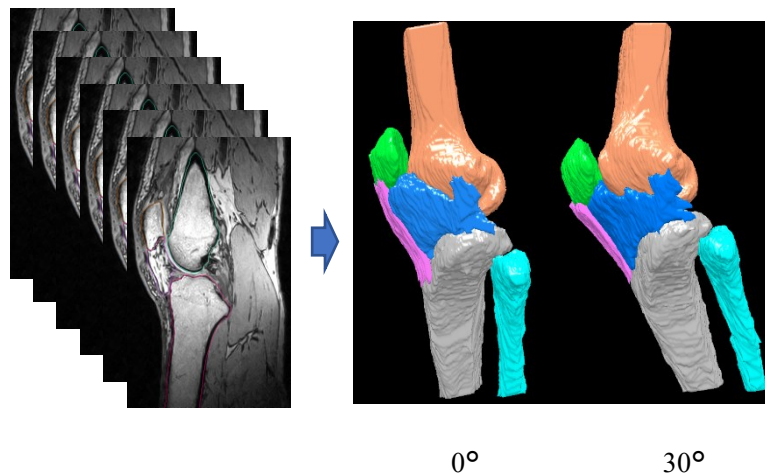


図1 MRI とセグメンテーション

矢状面の MRI 画像は仰臥位で膝屈曲 30°および 0°において撮像。その MRI データを用い、3D-Doctor ソフトウェア (Able Software) を使用して 3D モデルを作成。青は IPFP、灰色は脛骨、緑は膝蓋骨、ピンクは膝蓋腱、オレンジは大腿骨を示す。

この研究は横断研究であった。IPFP の動態は、0 度および 30 度の膝屈曲で撮像された MRI からの膝蓋骨、膝蓋腱、大腿骨、脛骨および IPFP の 3D モデルを作成して定量化された。アウトカムは、(1) IPFP の前方偏位量、(2) IPFP の体積変化、(3) 膝蓋骨の可動性、(4) 膝蓋腱の表面長の変化、(5) 膝蓋腱の角度の変化、(6) 脛骨の可動性とし、膝屈曲 30°と 0°における各モデルの位置および体積を比較することで算出された。

4-2-3 MRI とセグメンテーション (図 1)

膝の MRI は、被験者が仰臥位の状態で、0.3T APERTO (日立メディカル株式会社) を使用して膝屈曲 30°および 0°で撮像された。膝が重力の下で完全に伸びたとき、膝は屈曲 0° (伸展位) とみなされ、膝屈曲 30 度はゴニオメーターを用いて設定された。画像シーケンスは、膝全長 250 mm、スライス幅 1 mm の 3DT1 矢状画像 (TR:3700 TE:90)であった。各 3D モデルは、3D-Doctor ソフトウェア (Able Software) を使用して作成された。IPFP の形状は、Geomagic ソフトウェア (Geomagic Corp.) のベストフィットアルゴリズムを使用して 2 人の研究者の間で比較された結果、IPFP 前方偏位量の測定誤差は 1.0 mm 以内であった。

4-2-4 座標系埋設 (図 2)

3D-Aligner ソフトウェア (GLAB Corp.) を使用して、3D モデルに 3D 座標系を大腿骨、脛骨、および膝蓋骨に埋設した。各モデルの X 軸は前方、Y 軸は上方 (近位)、Z 軸は側方を向くよう定義された。山口らによって提案された大腿骨と脛骨の座標系埋設方法¹³⁴を参考に生田らが高い再現性であると報告した解析方法を採用した¹³⁵。大腿骨、脛骨、膝蓋骨、IPFP、膝蓋腱の合計 5 つの 3D モデルを使用して解析を実施した。膝蓋骨の座標系は、水平面上の膝蓋骨の 4 つの接線 (上、下、内側、外側) の平均点によって定義された。

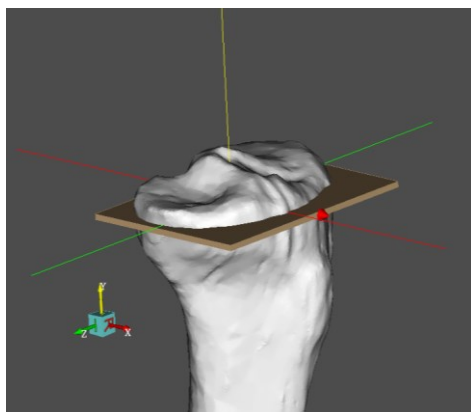


図 2 座標系埋設

脛骨の座標系は 3D-Aligner ソフトウェア (GLAB Corp.) を使用して埋設された。脛骨後方の内外側顆の接線が Z 軸に平行になるように定義された長方形を脛骨プラトー平面に当てはめ、X 軸は前方、Y 軸は上方 (近位)、Z 軸は側方に定義された。

4-2-5 膝蓋下脂肪体の前方偏位量 (図3)

IPFP 前方偏位量の解析には Geomagic ソフトウェアが使用された。IPFP は形状変化する軟性の組織であるためランドマークがなく、座標系埋設が不可能であった。代わりに、脛骨に埋設した座標系の原点から IPFP 表面上の 9 点の座標を算出することによって、IPFP の表面の前後移動量を評価した。脛骨の YZ 平面上に 5 mm の間隔を持つ 3×3 のグリッドを定義し、9 つの交差点を作成し、Y 座標と Z 座標を変更せずに IPFP の表面に投影された。原点を中心とした 9 つの交点の座標を算出し、平均して、IPFP の前後移動量を表す IPFP 前方偏位量を求めた。さらに IPFP の前方移動量は、膝屈曲 30° の IPFP 位置から膝屈曲 0° の IPFP 位置を引いた値によって定義された。

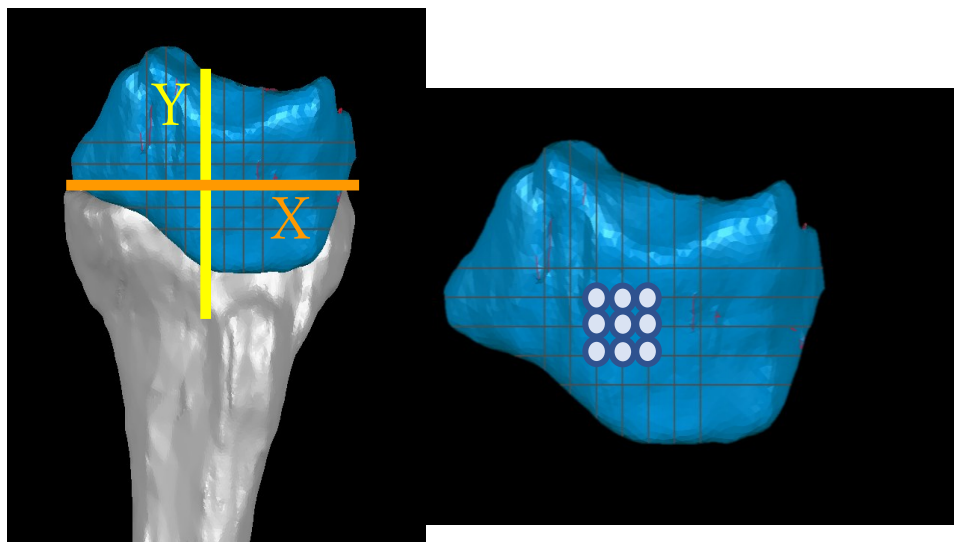


図3 膝蓋骨下脂肪体 (IPFP) 表面の原点を中心とした 9 つの点の定義

脛骨に埋設した座標系を使用して、YZ 平面上に 5 mm 間隔の 3×3 グリッドが定義され、9 つの交差点が IPFP の表面に投影された。投影された 9 つの交点の座標を算出し、平均して、IPFP 前後位置 (IPFP 前方偏位量) を示す指標とした。

4-2-6 膝蓋下脂肪体の体積（図 4）

IPFP モデルは、3 つの平面、XY 平面（または矢状面）、ZY 平面（または水平面）、および脛骨結節の最前面を通る YZ 平面に平行な冠状面（前額面）によって 8 つのパーツに分割された。次に、8 つに分割されたそれぞれの IPFP モデルを膝関節屈曲 30°のモデルから膝屈曲 0°のモデルにおいて差し引いて、各パーツの体積変化を算出した。前方ー下方ー内側のパーツにおける体積が増加し、後方ー上方ー外側のパーツにおける体積が減少した場合、IPFP は後外側上方から前内側下方に移動したと仮定できる。

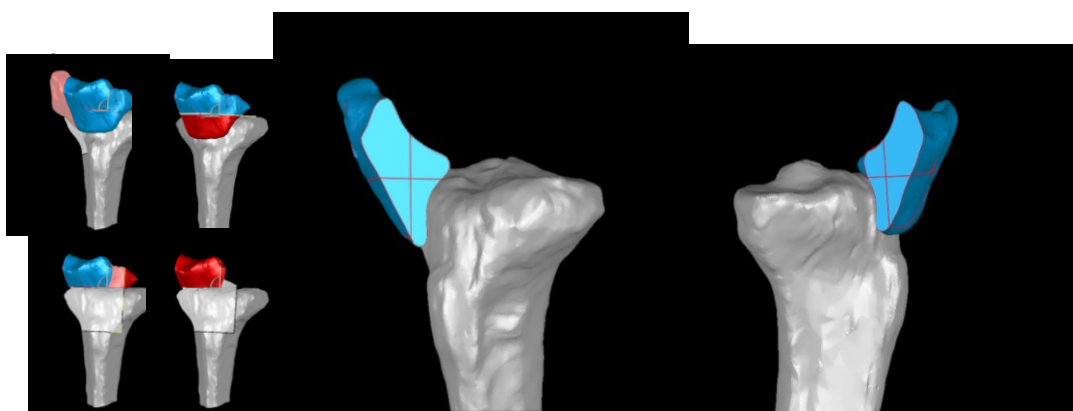


図 4 脛骨座標系を用いた IPFP モデル 8 分割の定義

- a. IPFP モデルは、3 平面、XY 平面（矢状面）、ZX 平面（水平面）、および脛骨結節の最前面を通る YZ 平面に平行な冠状面（前額面）によって 8 つのパーツに分割。
- b. 矢状面によって内外側に分割された内側の IPFP モデル（4 つのパーツ）
- c. 矢状面によって内外側に分割された外側の IPFP モデル（4 つのパーツ）

4-2-7 膝蓋骨の可動性 (図 5)

膝蓋骨の位置と方向は脛骨座標系によって定義された。膝屈曲 30°における膝蓋骨の 6 自由度の位置が膝屈曲 0°における膝蓋骨の 6 自由度の位置から減算することで、膝蓋骨の可動性を評価した。

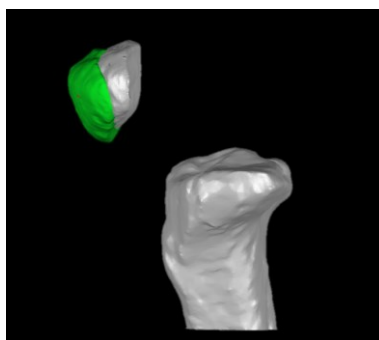


図 5 膝屈曲 30° (灰色) から 0° (緑色) における膝蓋骨の動き

4-2-8 膝蓋腱の表面長 (図 6)

Geomagic を使用して、膝蓋骨腱の前面の最近位点と最遠位点を定義し、膝蓋腱の表面の長さを算出した。膝屈曲 0°での表面長を膝屈曲 30°での表面長から減算し、膝蓋腱の表面長の変化を評価した。

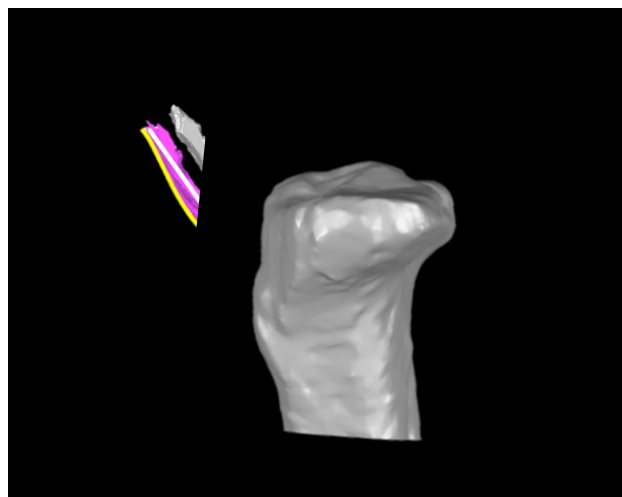


図 6 膝蓋腱の長さ、表面長の定義

膝蓋腱長さは、モデル上縁～下縁の直線距離。 膝蓋腱の表面長は、膝蓋骨腱の中心の表面全長として定義された。

ピンク：膝屈曲 0 度の膝蓋腱

灰色：膝屈曲 0 度の膝蓋腱

白線：膝蓋腱の直線距離

黄色ライン：膝蓋骨腱の表面長

4-2-9 膝蓋腱角度 (図 7)

膝蓋腱の角度は、Geomagic と ImageJ を使用して算出された。脛骨および膝蓋腱のモデルは、XY 平面 (矢状面) が Geomagic 画面に表示されるように調整された。次に、画像のスクリーンショットを ImageJ プログラムにインポートし、脛骨 Y 軸と、膝蓋腱の最近位点と最遠位点を結ぶことによって定義される膝蓋腱の方向との間の角度を測定した。膝屈曲 0°での膝蓋腱角度を膝屈曲 30°での膝蓋腱角度から減算して、2 肢位における膝蓋骨腱角度の変化を評価した。

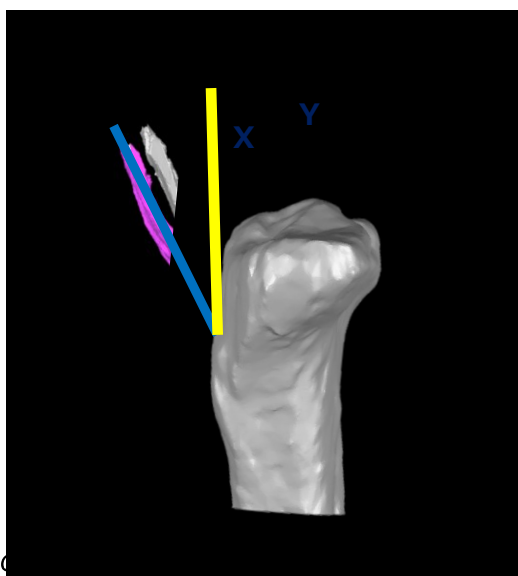


図 7 膝蓋腱角度の測定

XY 平面 (矢状面) での断面画像を ImageJ にインポートし、解析した。脛骨の Y 軸 (黄色) と、膝蓋腱の最近位点と最遠位点を結ぶことによって定義される膝蓋腱 (青) の間の角度を測定。

4-2-10 脛骨大腿関節の可動性

脛骨座標系における大腿骨の原点の座標を大腿骨の位置として定義した。膝屈曲 0°での大腿骨の 6 自由度の位置と方向を 30°での大腿骨の位置と方向から差し引いて、脛骨に対する大腿骨の可動性を算出した。

4-2-11 解析方法の妥当性と信頼性

解析方法の信頼性を検証するため、解析者 2 名が IPFP モデルを作成し、検者内・検者間級内相関係数をそれぞれ算出した。その結果、検者内級内相関係数は 0.906、検者間級

内相関係数は 0.868 であった。以上から IPFP モデルを用いた解析の信頼性は高いと考える。座標系埋設の解析方法は未発表の論文で検証されているため、妥当性も良好であると考える。

4-2-12 統計

各アウトカムの 95%信頼区間を算出した。対応のある T 検定を使用し、膝屈曲 0° と膝屈曲 30° の間における各アウトカムを比較した。ピアソンの相関係数またはスピアマンの相関係数を使用して、IPFP の前方偏位量または体積変化と他のパラメーターの間の関連性を算出した。有意水準は 0.05 に設定された。統計解析には SPSS Ver.14 を使用した。

4-3 結果

IPFP の前方偏位量は、膝屈曲 30° と 0° の 2 肢位間において 5.23 [95%信頼区間 -4.69 -1.11]mm ($p=0.003$) 前方に移動した (図 8)。IPFP 体積は 8 分割された各パーツのうち、4 つのパーツに有意な増減を認めた。膝屈曲 30° と 0° の 2 肢位間 において、前方 - 下方 - 内側 (1558.76 mm³ [690.84 2426.69] $p=0.012$)、前方 - 下方 - 外側 (1147.19 [304.00 1990.37] mm³ $p=0.015$)、前方 - 上方 - 内側 (1993.46 [1356.05 2630.05] mm³ $p=0.0001$) の 3 パーツが有意に増加した。一方、後方 - 上方 - 外側 (-3642.44 [-4643.74 -2641.14] mm³ $p=0.0001$) の 1 パーツにおいて有意に減少した。その他のパーツは有意な増減を認めなかった。これらの所見に基づいて、IPFP は膝屈曲 30° と 0° の 2 肢位間において、後外側上方から前下方へ移動したことが示唆された (図 9)。

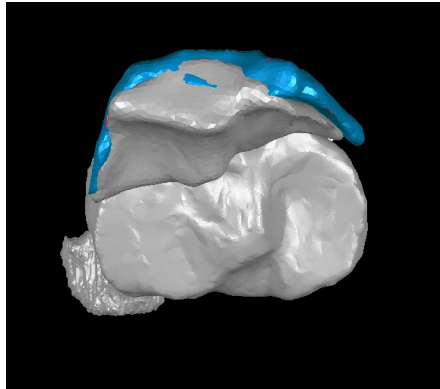


図8 膝屈曲 30°から 0°までの膝蓋骨下脂肪体 (IPFP) の前方偏位

IPFP の表面は、膝屈曲 30 度から 0 度において $5.23 [-4.69 -1.11]$ mm ($p=0.003$) 前方に偏位した。青色は膝屈曲 0°での IPFP、灰色は 30°での IPFP を示す。

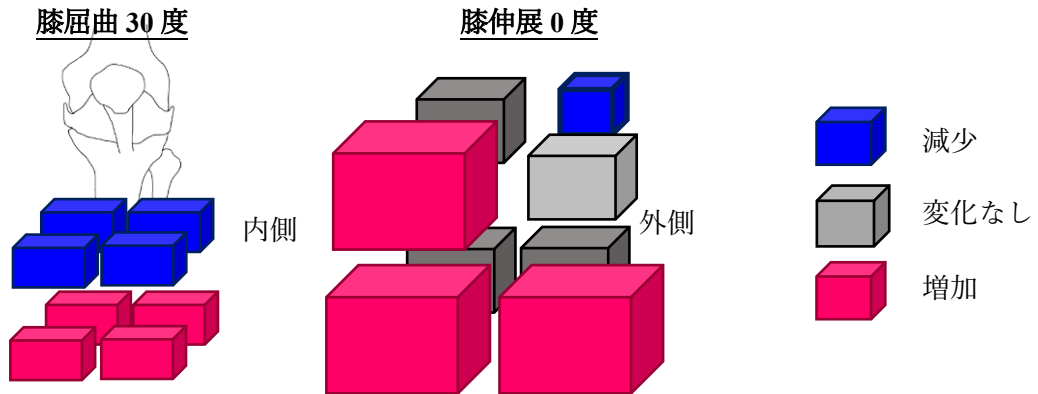


図9 8分割したIPFPモデル (膝屈曲 30度に対する膝屈曲 0度の増減を示した)

- a. 膝屈曲 30 度におけるモデルはベースラインを示す。
- b. 各モデルは膝屈曲 30 度に対し、0 度における相対的な増減を示す。ピンクは増加、青色は減少を示す。
結果として膝屈曲 30 度から 0 度において IPFP は後外側上方から前方へ移動した。

その他のアウトカムとして、膝蓋腱の角度、膝蓋腱の表面長および膝蓋骨の動きがあった。膝蓋腱の角度は、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において 3.67 [0.75 6.59]°有意に増加した ($p=0.018$)。膝蓋腱の表面長は、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間で 4.37 [-7.74 -1.00]mm 有意に減少 ($p=0.015$) した。膝蓋骨は膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において前方に 2.71 mm、上方に 15.26 mm 偏位し、内側へ 1.10 mm 偏位した。

IPFP の前方偏位量または体積変化と他のパラメーターの間には一部有意な相関関係が認められた。まず、IPFP の前方偏位量と膝蓋骨の外側偏位との間に有意な相関関係を認めた ($r=0.747$, $p=0.033$)、つまり膝蓋骨外側偏位するほど IPFP 前方偏位量は増加することを示した。第二に、大腿骨の内旋 (脛骨外旋) は以下と相関した (膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における後方-上方-内側の IPFP 体積の変化 ($r=-0.805$, $p=0.029$)、前方-下方-内側の IPFP 体積の変化 ($r=0.849$, $p=0.016$)、および前方-下方-外側における IPFP の体積変化 ($r=0.786$, $p=0.036$))。大腿骨の外方偏位は、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における前方-上方-内側の IPFP 体積変化と有意に相関した ($r=0.791$, $p=0.034$)。以上から、IPFP の体積変化および前方偏位量は、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における脛骨大腿関節および膝蓋骨の動きと関連した。

4-4 考察

この研究の目的は、3次元モデルを使用して、若年健常者における膝屈伸に関連する IPFP の形状と体積の変化を調査することであった。我々は次のような仮説を提示した: (1) 若年健常者は 2 肢位 (膝屈曲 30°と 0°) における IPFP の形状が変化する、(2) 2 肢位における IPFP の動態は、膝蓋骨の可動性、膝蓋腱の表面長、膝蓋腱の角度、および脛骨の可動性に関連する。本研究の結果、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において IPFP は有意に前方偏位し、膝蓋腱角度は増加した。この知見は同じ事象を示していると考えられ、IPFP が前方偏位することで膝蓋腱が押し出され角度が増加したと考えられる。IPFP の前方偏位量と IPFP の体積変化、脛骨と膝蓋骨の可動性の間には、有意な相関関係を認めた。より具体的には、IPFP の後外側上方から前下方への動きは、脛骨の外旋と膝蓋骨の外方移動に関連していた。

本研究は、膝関節の2肢位（屈曲30度・0度）におけるIPFPの形状変化を3次元で評価した最初の研究であり、我々のデータと比較できる先行研究はない。IPFP体積に関しては、8分割したパーツのうち、前方-下方と前方-上方-内側の3パーツは膝屈曲30°と0°の2肢位間において有意に増加したが、一方、後方-上方-外側のパーツは有意に減少した。8分割したパーツのそれぞれにおけるIPFP体積の増減結果をまとめると、IPFPは膝屈曲30°と0°の2肢位間において後外側上方から前下方へ移動する可能性が示唆された。この推測は、膝屈曲30°と膝屈曲0°の2肢位間における膝蓋腱の角度増加によって裏付けられ、膝蓋腱が膝屈曲0°においてIPFPによって後ろから圧迫されたことを示唆している。IPFPの前方偏位量は、屈曲時と比較して伸展時の大腿骨外側顆の前方輪郭の突出によって引き起こされるのかもしれない。先行研究にてIPFPの体積は、膝蓋腱障害またはPF関節のOA患者において増加することが報告されている^{93,94}。屍体を用いた論文では、IPFPは膝の屈曲に伴って内側および外側に拡張し、IPFPと脛骨、膝蓋腱、外側半月板または内側半月板との間に靭帯を介した癒着が存在したと報告された¹³⁶。以上から、膝の疾患による炎所または加齢によってIPFPの形状変化が減少し、膝の可動性が低下する可能性がある。IPFPの動態、形状変化の影響について知識が不足しており、今後の研究で明らかにする必要がある。

IPFPの前方偏位量は、大腿骨内旋と膝蓋骨の外側偏位に関連していた。これは、大腿骨の内旋により相対的に脛骨が外旋し、大腿骨顆部からIPFPへの前方圧力が誘発され、より大きな前方移動が引き起こされることを示唆している。さらに、膝蓋骨の外側偏位によりPF関節の内側面に空間が生じるはずで、これにより内側PF関節の空間へのIPFPの移動が誘発され、IPFPの前方上方への移動が引き起こされる可能性がある。PaulosらはIPFP拘縮の診断基準として、ステージ1には、痛みを伴う膝関節の可動域制限、膝蓋骨の可動性の制限、および大腿四頭筋の筋力低下、滑膜、脂肪体および網膜組織の硬化が挙げられ、ステージ2には、膝蓋骨周囲が慢性的に腫れている「shelf sign」があること、膝蓋腱に重度な制限を伴う硬結があること、膝蓋骨の可動性制限があることが挙げられ、ステージ3には膝蓋骨低位が進行していること¹²⁹が挙げられるとした。IPFP拘縮症候群であった28例を対象に外科的切除術を施行し、3か月から4年間追跡した論文では、膝伸展は12°の増加、膝屈曲は35°増加したと報告され、PF関節症を80%、膝蓋骨低位を16%で認めたと報告した。EllenらはIPFP拘縮患者において痛みの増悪とリハビリテーションが遅

延した¹³⁷と結論付けた。以上から、IPFP 拘縮症候群は IPFP の炎症によって誘発され、IPFP の硬さと肥大によって膝蓋骨の可動性が低下し、大腿四頭筋の筋力低下を及ぼすことが推測される。今回の研究では、膝関節 2 肢位（屈曲 30 度・0 度）における IPFP の可動性が 3 次元的に示されており、これらの所見を膝 OA または関節鏡検査後の病理学的膝の所見と比較することは医学の発展に寄与するかもしれない。

IPFP の硬さまたは癒着の正確な原因はわかっていないが、要因としては、老化、損傷による炎症後の線維化、または反復的な膝立ちなどの反復的な機械的ストレス、膝関節の継続的な炎症を伴う膝 OA、外傷、手術などが考えられる。IPFP が炎症を伴う場合、IPFP には滑膜線維症が発生する¹⁵。Murakami ら²¹の報告では再建術後に運動時の痛みやスクワット動作時に膝の可動域制限を有した患者では線維症が増加したと報告した。接着や圧迫ストレスにより、膝の屈伸運動中の IPFP 形状変化が制限される可能性があり、IPFP にさらなる機械的ストレスが誘発されるかもしれない。

スライス幅 1mm の MRI 画像を用い、マニュアルセグメンテーションによって IPFP および骨の 3D モデルを作成し、解析した。また対象者は膝の痛みや手術歴のない若年健常者とした。したがって、本研究の結果は膝の痛みや膝の手術歴のない同様の集団に一般化できると考える。

この研究にはサンプルサイズが小さいという限界があり、結果に β エラーが生じた可能性がある。MRI を使用した IPFP のセグメンテーションは、脂肪と他の組織の間のコントラストが低いため、辺縁を判断することが難しい場合があった。しかし、級内相関係数で 0.8 以上の数値を示しており、信頼性は良好であったと考える。膝屈曲 30°と 0°の関節位置はゴニオメーターを使用して決定されたため、多少の誤差が生じた可能性がある。しかし、上記の制限が本結論の結論を妨げる重大なバイアスとならないと考える。

4-5 結論

結論として、若年健常者における IPFP は膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において前方偏位量、後外側上方から前下方に移動した。IPFP の前下方への動きは、脛骨の外旋と膝蓋骨の外側偏位量に関連した。今後の研究で若年健常膝と炎症を有する疾患を持つ膝との間で

IPFP の動態、形状変化を比較することで、IPFP の役割が明らかになり、IPFP 拘縮によって引き起こされる問題が解明されるかもしれない。

第5章 変形性膝関節症と若年健常者における膝屈曲30度と0度における膝蓋下脂肪体の形態、形状変化

5-1 背景

変形性膝関節症（Osteoarthritis 以下；膝 OA）は、歩行などの荷重時の痛みを主訴とする不可逆的な退行性変性疾患である¹³⁸。膝 OA による痛みや機能低下は、日常生活動作（Activities of Daily Living 以下；ADL）に悪影響を及ぼす¹³⁹といわれ、二次的な ADL 低下を引き起こす。膝 OA の罹患率は加齢とともに増加し、患者個人としても社会的にも大きな負担となっている⁹³。

膝蓋下脂肪体（Infrapatellar fat pad 以下；IPFP）は膝蓋骨、膝蓋腱、脛骨、大腿骨に囲まれた膝関節の前方空間に存在し、膝関節運動中に形状や容積が変化するといわれている。先行研究では膝関節前方空間の最小容積は完全伸展位と 120°で測定され、最大容積は 50°で観察された⁸⁰。Fontanella ら⁹⁷は、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging 以下；MRI）から得られた 3次元（3 dimensions 以下；3D）モデルを用いて、末期膝 OA の IPFP の体積と深さ、大腿骨アーチと脛骨アーチの長さ（矢状面画像における IPFP の上側と下側の輪郭）が、コントロール群よりも小さかったと報告した。したがって、膝 OA における IPFP は、膝関節前方空間の容積変化に対応するためにその形状を変化させる必要があるといえる。これらの研究では、IPFP は 1つの肢位でしか評価されていないため、膝関節運動中の形状変化は測定されていない。膝 OA の屈伸運動中に IPFP がどのように形状変化するかを理解するには、2肢位以上において IPFP の形状や体積を評価する必要がある。IPFP を 2肢位以上で評価した研究はこれまで超音波と体表からの評価による研究のみで、超音波では IPFP 全体を評価することができない。以上から 2肢位以上で IPFP を評価し、かつ IPFP 全体を 3次元的に評価した研究が必要であった。我々は、若年健常者において、膝関節屈曲 30°と 0°の 2肢位間において IPFP が前方偏位し、IPFP の前下方部分の容積が増加することを報告した¹⁴⁰。IPFP は炎症により線維化し、形状変化が阻害される可能性があるが、これまでそれについて調査した研究はない。したがって、IPFP の動態、形状変化を膝 OA 膝と健常膝で比較する必要がある。本研究の目的は、膝 OA 患者と若年健常者の膝関節屈曲 30°と 0°の 2肢位間における IPFP の形状と体積の変化を明らかにすることとした。

膝 OA における IPFP の特徴として、膝 OA は炎症を伴う退行性変性疾患であり、IPFP は炎症により線維化を引き起こすため、IPFP の硬さ¹⁵と体積⁹³が増加する可能性が指摘されている。しかし、膝 OA における IPFP の形状変化は不明である。屍体膝を用いて膝蓋腱と IPFP を人工的に癒着（縫合）させた結果、膝伸展位において膝蓋骨を約 5.5mm 遠位へ移動¹³³、つまり膝蓋骨低位となった。また、前十字靭帯再建術後の経過“良好群”に比べ、“不良群”において膝蓋骨低位と IPFP 拘縮の発生率が有意に高く、“不良群”では膝の屈曲拘縮を有する者が多かった¹⁴¹と報告された。Steadman ら²²は、膝外傷術後の患者において、IPFP 拘縮が存在する者を対象に、外科的切除術を実施したところ、難治性の膝前部痛や膝関節の可動域制限が改善したと報告した。IPFP 拘縮は膝に外傷や手術歴のある患者だけではなく、膝 OA 患者にもみられる可能性がある。膝屈伸時における IPFP の可動性を改善することで、膝関節の可動性の改善や膝蓋骨低位を改善させる可能性がある。膝 OA 患者において、IPFP の硬化の影響を軽減し、膝関節の動きを最適化する治療戦略を確立するためには、膝 OA における IPFP の形状変化を、正常と考えられる若年健常膝と比較する必要がある。

本研究の仮説は、膝 OA の膝関節屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における IPFP の動きは、若年健常者に比べ、膝 OA において小さい、とした。第二の仮説は、膝 OA における IPFP の形状変化は、膝蓋骨の可動性、膝蓋腱の角度、膝蓋腱の形状、脛骨大腿関節の動きとの関連は、若年健常者比べ、制限される、とした。膝 OA における IPFP の動きを理解することは、炎症を伴う IPFP が膝屈伸時において形状変化が阻害されているかどうかを明らかにする一助となると考える。膝 OA における IPFP の可動性の機能を理解することは、膝 OA 患者の治療発展の一助になりうるかもしれない。

5-2 方法

本研究は、膝 OA 群と若年健常群（コントロール）を比較した横断（ケースコントロール）研究であり、エビデンスレベルは III であった。医療法人慧明会貞松病院の倫理委員会（承認番号 13-1-11）の承認を得た後、膝 OA 患者と対照となる若年健常者を募集した。膝 OA 群の選択基準は以下の通りであった：1) 募集時の年齢が 40～79 歳であること、2) Kellgren-Laurence（以下；KL）分類が 1～4 であること、3) いずれかの下肢に手術

歴や骨折歴がないであること。若年健常群の選択基準は以下の通りであった： 1) 年齢が 20～25 歳であること、2) 膝が健康であり、痛みがないこと、3) 可動域が正常であること、4) いずれかの下肢に手術歴または骨折歴がないこと。両群共通の除外基準は以下の通りである： 1) コミュニケーションに問題がある、2) 研究を理解するのが困難である、3) 妊娠している、4) 医学的リスクがある、5) 関節リウマチである。参加者全員が本研究のプロトコル、内容を説明後、参加に同意した。膝 OA 患者 12 名（男性 3 名、女性 9 名）の平均年齢は 61.73 ± 8.58 歳、若年健常者 8 名（男性 4 名、女性 4 名）の平均年齢は 22.0 ± 2.0 歳であった。

膝関節屈曲 30° と 0° で撮像した MRI から膝蓋骨、膝蓋腱、大腿骨、脛骨、IPFP の 3D モデルを作成し、両群の IPFP の動きを定量化した。アウトカムは、(1)IPFP の前方偏位量、(2)IPFP の体積変化、(3)膝蓋骨の可動性、(4)膝蓋腱の表面長の変化、(5)脛骨に対する膝蓋腱の角度の変化、(6)脛骨大腿関節の可動性であった。体格指数 (Body Mass Index 以下；BMI)、KL 分類をベースライン時に測定した。

簡単に、MRI に基づくモデルの作成方法の概略を説明する。詳細な方法論は、我々の以前の発表に記載されている¹⁴⁰。膝の MRI は、0.3T APERTO（日立メディコ製、東京都日立市）を用い、仰臥位で膝関節屈曲 30° と 0° で撮像した（撮影シーケンスは、膝関節 250mm にわたって 1mm のスライス幅で T1 矢状面画像 (TR:3700 TE:90)）。3 次元座標系 (X 軸、Y 軸、Z 軸) は、市販の 3D-Aligner ソフトウェア (GLAB 社、東広島市) を用いて大腿骨、脛骨、膝蓋骨に埋め込んだ。脛骨の 6 自由度に対応する膝の位置は、Andriacchi¹⁴² の研究を参考に、大腿骨の 3 次元座標系を基準に算出した。

骨モデルと IPFP の動きは Geomagic を用いて以下のように算出した。IPFP の前方偏位量については、IPFP の表面における点の座標を脛骨に埋設した座標系を用いて算出し、 0° の IPFP 位置から 30° の IPFP 位置を引いた値とした。IPFP の体積変化は、IPFP モデルを 3 平面 (矢状面、水平面、冠状面) で 8 分割し、 30° で分割した IPFP モデルを 0° で分割した IPFP モデルから差し引くことで、各パーツの相対的な体積変化を求めた。膝蓋骨の可動性は、脛骨座標系を用いて、 0° と 30° における膝蓋骨の 6 自由度を計算、算出された。膝蓋腱の表面長は、3D モデルを用いて膝蓋腱の曲面上の距離を測定した。膝蓋骨下極から脛骨

結節までの距離は 3D モデルを用いて求めた（膝蓋骨の高さ）。膝蓋腱角度は Image J を用いて矢状面から算出し、0°のものから 30°のものを差し引いた。大腿骨の可動性については、脛骨座標系を用いて、大腿骨の 6 自由度と 0°のときの向き、30°のときの向きに対応する大腿脛骨関節の位置と向きを計算した。

カイ二乗検定は、グループ間の男性と女性の差を評価するために使用された。有意水準は 0.05 とし、各アウトカムの 95%信頼区間を算出した。膝屈曲 0°と膝屈曲 30°の 2 肢位の比較は、Shapiro-Wilk 検定に基づく Bonferroni 補正を加えた t 検定を用いて行った。両群の群内比較を含む 3 つの一对比較と、膝関節伸展 30°から 0°の 2 肢位間で変化した値の群間比較を行った。したがって、補正後の最終的な有意水準は 0.0167 であった。IPFP の前方偏位量および体積と他の因子との関連は、Pearson の相関係数または Spearman の相関係数を用いて比較した。有意水準は 0.05 とした。統計検定には SPSS Ver.14 (IBM, Chicago, IL, USA) を使用した。

5-3 結果

参加者の情報を表 1 に示す。また、すべての結果を表 2 に示す。12 名の内側型膝 OA を対象とした。膝 OA 群と若年健常群ともに、膝関節屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において IPFP は前方偏位した（図 1）。膝 OA 群と若年健常群における IPFP の平均前方偏位量は、それぞれ 1.7 [95%信頼区間 0.4 3.1]mm ($p=0.023$) と 5.8 [3.1 8.4]mm ($p=0.005$) であった（表 2）。若年健常群では、膝関節屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において IPFP の有意な前方変位が認められたが、膝 OA 群では有意な変化は認められなかった。膝 OA 群の平均前方偏位量（1.7mm）は若年健常群（5.8mm）より有意に少なく、両群間の差は 4.0 [1.2 6.9]mm であった ($p=0.008$)。

表 1. 対象者の統計データ

	膝 OA 群	若年健常群	P 値
男性	3	4	-
女性	9	4	0.166†
年齢(歳)*	61.7 ± 8.6	22.0 ± 2.0	< 0.001‡
BMI (kg/m ²)*	22.5 ± 6.8	21.5 ± 2.5	0.710‡
KL I	1	-	-
KL II	11	-	-
KL III	1	-	-
KL IV	2	-	-

*:データは平均値±標準偏差で表記

†: カイ二乗検定

‡: tテスト

BMI: body mass index

KL: Kellgren Lawrence grade

KL I:レントゲン上、大きな変化はないが、骨棘や軟骨下硬化像がみられる状態

KL II: 関節裂隙が若干狭小化(25%以下)しており、骨棘形成がある状態

KL III: 関節裂隙が半分以上狭小化(50~75%)しており、骨棘や軟骨下硬化像がはっきり確認できる状態

KL IV: 関節裂隙の狭小化がかなり進行(75%以上)しており、骨変形も顕著に認められる状態

表 2 各アウトカムの結果

	若年健常群				膝 OA 群				P 値 (群間比較)
	0°	30°	差	P 値 (群内比較)	0°	30°	差	P 値 (群内比較)	
IPFP 前方偏位量(mm)	44.5	38.7	5.8	0.005	38.9	37.1	1.7	0.023	0.008
前方-上方-内側(mm ³)	8175.3	6182.4	1993.0	<0.001	4698.0	4465.9	232.1	0.499	0.002
後方-上方-内側(mm ³)	2021.5	3345.5	-1324.0	0.146	851.4	1796.2	-944.8	0.006	0.598
前方-上方-外側(mm ³)	6877.2	7904.4	-1027.3	0.090	5022.4	4668.2	354.2	0.267	0.023
IPFP 後方-上方-外側(mm ³)	3283.8	6926.2	-3642.4	<0.001	2781.4	4300.9	-1519.5	0.003	0.004
体積*1 前方-下方-内側(mm ³)	2161.5	602.7	1558.8	0.004	846.1	694.4	151.6	0.385	0.001
後方-下方-内側(mm ³)	910.1	712.3	197.8	0.187	378.9	353.3	25.6	0.626	0.166
前方-下方-外側(mm ³)	2797.8	1650.6	1147.2	0.015	1541.0	1104.0	437.0	0.059	0.058
後方-下方-外側(mm ³)	2335.0	1967.4	367.5	0.134	2695.3	2384.7	310.6	0.007	0.786
距離(mm)*2	68.1	76.3	-8.2	0.108	47.2	50.2	-3.0	0.083	0.197
膝蓋腱 角度 (°)	35.5	29.7	5.8	0.014	30.1	30.8	-0.7	0.834	0.164
表面長(mm)	49.9	53.4	-3.5	0.159	48.2	52.3	-4.1	0.035	0.422
前方偏位(mm)	53.8	48.4	5.3	<0.001	48.2	46.1	2.1	0.002	0.003
上方偏位 (mm)	29.8	32.5	-2.6	0.008	28.9	31.5	-2.6	<0.001	0.980
膝蓋骨 内側偏位(mm)	-3.2	-6.6	3.5	0.003	-5.1	-4.1	-1.0	0.401	0.004
外旋 (°)*3	2.4	-0.1	2.5	0.190	-2.0	-1.4	-0.6	0.609	0.144
外側傾斜 (°)*4	6.3	11.4	-5.1	0.040	5.6	4.9	0.7	0.708	0.074

	前傾 (°)	15.8	7.9	7.9	0.017	12.7	3.5	9.2	<0.001	0.687
	前方偏位(mm)	-1.2	-2.8	1.6	0.133	-3.8	-4.0	0.2	0.805	0.248
	上方偏位 (mm)	26.4	24.3	2.0	0.003	25.2	22.2	3.0	0.005	0.524
大腿骨	内側偏位(mm)	1.3	0.4	0.9	0.078	0.6	0.2	0.4	0.316	0.347
	外転 (°)	1.5	-1.1	2.6	0.012	1.5	-0.1	1.6	0.030	0.413
	内旋 (°)	3.6	-2.8	6.5	<0.001	-0.5	-3.8	3.3	0.004	0.062
	伸展 (°)	12.3	-14.6	26.9	<0.001	8.7	-13.2	21.9	<0.001	0.161

IPFP: infrapatellar fat pad

*1:IPFP モデルは 脛骨座標系に基づいた 3 平面で 8 分割され、それぞれ各モデルに体積を示す

*2:膝蓋骨下極と脛骨粗面間の距離

*3:外旋は下極を内側に向けた前額面の回旋

*4:外側傾斜は外側が後方に移動する水平面上の外旋

膝 OA 群では、 30° と 0° の2肢位間（膝関節伸展時）において、IPFP 体積は後方-下方-外側で増加し、後方-上方で有意に減少した（図2）。膝関節屈曲 30° と 0° の2肢位間にかけて、後方-下方-外側パーツの IPFP 容積は $2,384.7 [1,920.4 \sim 2,848.9]$ から $2,695.3 [2,261.5 \sim 3,129.1]$ mm^3 へと増加した（ $p=0.007$ ）。また、後方-上方-外側パーツの IPFP 体積は $4,300.9 [3,354.7 \sim 5,247.1]$ から $2,781.4 [2,039.7 \sim 3,523.1]$ mm^3 へ、後方-上方-内側パーツは $1,796.2 [1,046.2 \sim 2,546.2]$ から $851.4 [469.5 \sim 1,233.3]$ mm^3 へ有意に減少した（それぞれ $p=0.003$ 、 $p=0.006$ ）。

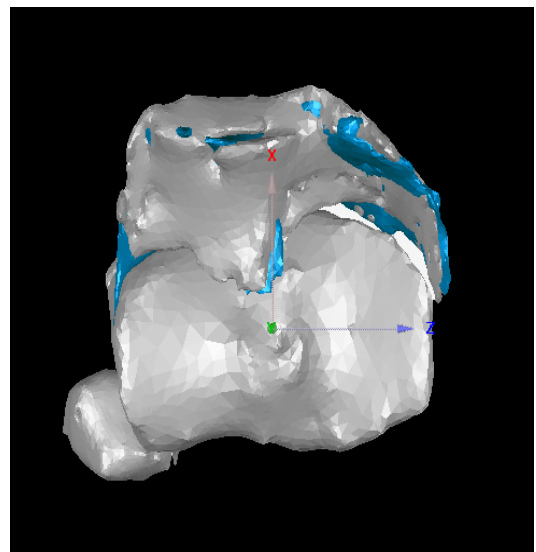
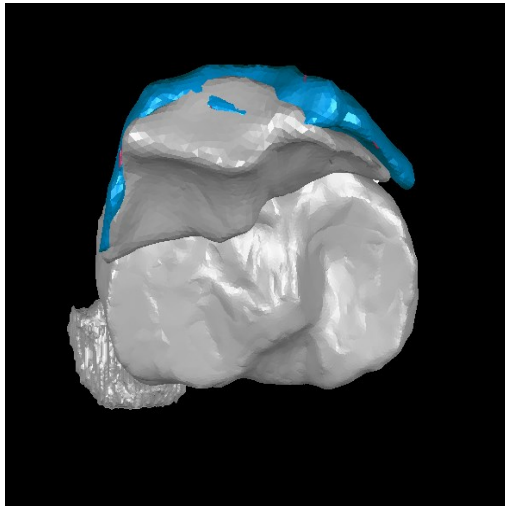


図1 膝屈曲 30° から 0° における IPFP 前方偏位量

a:若年健常者 b:膝 OA

青:膝屈曲 0° における IPFP モデル 灰色:膝屈曲 30° における IPFP モデル

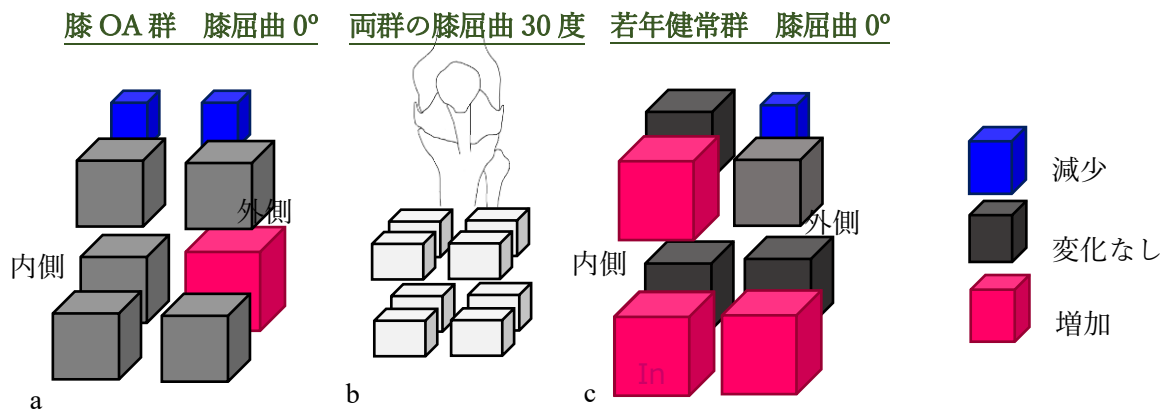


図2 8分割したIPFPモデル

各8つのパーツにおいて膝屈曲30度から屈曲0度への相対的な増減を示す(30度における各モデルが0度においてどう変化したか)。

- a. 膝OA群の屈曲0度.
- b. 両群の膝屈曲30度(コントロール)。
- c. 若年健常群の屈曲0度.

若年健常群では膝関節屈曲30°と0°の2肢位間において、前方-上方-内側と前方-下方の内側パーツが有意な増加を示し、後方-上方-外側が有意な減少を示した。膝関節屈曲30°と0°の2肢位間において、前方-上方-内側のIPFP体積は6,182.4 [4,484.9 7,879.9]mm³から8,175.9 [6,416.9 9,934.9]mm³ (p<0.001)へ、前方-下方-内側は602.7 [454.9 750.5]mm³から2,161.5 [1,338.5 2,984.5]mm³へ (p=0.004)へ、前方-下方-外側は1,650.6 [1,015.9 2,285.2]mm³から2,797.8 [2,017.1 3,578.4]mm³へと有意な増加(p=0.015)を示した。後方-上方-外側は6,926.2 [5,219.6 8,632.8]mm³から3,283.8 [1,910.5 4,657.1]mm³ (p<0.001)へ有意な減少を示した。

両群において、膝屈曲30°と0°の2肢位間において膝蓋骨は有意に前方偏位、上方偏位、前傾した。膝蓋骨は、若年健常群では膝関節屈曲30°と0°の2肢位間において内側偏位したが、膝OA群では有意差はなかった。膝蓋骨の内側-外側偏位量(正の数値は内側偏位を示す)は、若年健常群では-6.6 [-9.6 -3.6]mmから-3.2 [-6.1 0.1]mm (p=0.003)となり、膝関節伸展に伴って3.5mm内側偏位した。膝OA群では-4.1 [-6.4 -1.8]mmから-5.1 [-8.8 -1.4]mm (p=0.401)となり、膝関節伸展に伴って1.0mm外側へ偏位した。膝OA群と若

年健常群の両群において、膝蓋骨の可動性と IPFP 前方偏位量との間に有意な相関を認めなかった。

膝蓋腱角度も脛骨座標系に基づいて測定した。膝 OA 群の膝関節屈曲 30°および 0°における膝蓋腱角度は、それぞれ 30.8 [25.7 35.8]°および 30.1 [26.1 34.1]°であった (p=0.834)。若年健常群では、それぞれ 29.7 [26.6 32.8]°、35.5 [31.4 39.5]°であった (p=0.014)。したがって、若年健常群では膝屈曲 30°から 0°における膝蓋腱の角度が 5.8°有意に増加した。膝 OA 群 (r=0.418、p=0.121)、若年健常群 (r=-0.129、p=0.872) において、膝蓋腱角度と IPFP 前方移動量との間に有意な相関関係は認めなかった。

膝 OA 群の膝関節屈曲 30°および 0°における膝蓋腱の表面長は、それぞれ 52.3 [47.8 56.9]mm および 48.2 [45.8 50.6]mm であった (p=0.035)。若年健常群ではそれぞれ 53.4 [48.5 58.5]mm から 49.9 [46.3 53.5]mm であった (p=0.016)。有意差が認められたのは若年健常群のみであった。膝 OA 群 (r=0.039、p=0.891) および若年健常群 (r=0.332、p=0.466) において、膝蓋腱の表面長と IPFP 前方偏位量との間に有意な相関関係は認めなかった。

膝 OA 群の膝関節屈曲 30°および 0°における膝蓋骨下極から脛骨結節までの距離は、それぞれ 50.2 [46.2 54.2]mm、47.2 [44.8 49.6]mm (p=0.083) であった。若年健常群ではそれぞれ 76.3 [68.7 83.9]mm と 68.1 [63.5 72.7]mm であった (p=0.108)。膝 OA 群 (r=0.114、p=0.685)、若年健常群 (r=0.069、p=0.872) のいずれにおいても、膝蓋骨下極から脛骨結節までの距離と IPFP 前方偏位量との間に有意な相関関係は認めなかった。

膝関節伸展時の脛骨に対する大腿骨上方移動、内旋、伸展は両群で有意差が認められたが、群間差は認められなかった。若年健常群では膝屈曲 30°で -1.1 [-1.9 -0.3]mm、膝屈曲 0°で 1.5 [0.2 2.8]mm (p=0.012) と膝関節伸展に伴って有意な 2.6°の外転を示したが、膝 OA 群では有意差はなかった。膝 OA 群の大腿骨回旋可動性は、膝屈曲 30°で -3.8 [-6.0 -1.6]°であったものが、膝屈曲 0°では -0.5 [-1.3 0.5]°と有意に 3.3°内旋した (p=0.004)。膝 OA 群における大腿骨上方偏位量は 3.0mm で、膝屈曲 30°で 22.2 [20.5 23.9]mm から膝屈曲 0°で 25.2 [24.2 26.2]mm となった (p=0.005)。大腿骨の前方偏位と内側偏位に差は認められなかった。膝 OA 群でも若年健常群でも、脛骨大腿関節の動きと IPFP の前方偏位量との間に有意な相関を認めなかった。

5-4 考察

本研究の第一の仮説は、膝関節屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における IPFP の形状変化が若年健常膝に比べて、膝 OA では小さいというものであった。全体として、膝 OA 群では膝関

節屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における IPFP の前方偏位量は有意に小さかった。膝 OA 群では、IPFP の後方-下方-外側のパーツにおける IPFP 体積が有意に増加し、後方-上方-外側および後方-上方-内側の IPFP 体積が有意に減少したことから、膝 OA 群の IPFP は後上方から後下方に移動したことが示唆され、前方への動きが乏しかった。一方、若年健常者群では、膝関節屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において、前方-上方-内側、前方-下方-内外側のパーツで有意に増加し、後方-上方-外側パーツの体積は有意に減少した、つまり若年健常者の IPFP は上外側後方から前下方に移動したことが示唆された。

第二の仮説は、IPFP の形状変化と膝蓋骨の可動性、膝蓋腱の角度、膝蓋腱の形状変化、脛骨大腿関節の可動性ととの相関は、若年健常膝よりも膝 OA の方が制限されるというものであった。膝蓋腱の角度は、若年健常群では有意に増加したが、膝 OA 群では有意な変化を認めなかった。若年健常群では、膝 OA 群よりも IPFP の前方偏位量が有意に大きく、膝蓋腱の角度の変化も大きかった。しかし、両群において IPFP の前方偏位量と膝蓋腱角度との間に有意な相関関係は認めなかった。

無症候性の初期膝 OA（健康な高齢者を指す）と X 線により診断された膝 OA（初期膝 OA を指す）は所見に大きな差がなく、IPFP の動きの変化が膝 OA の原因や結果になりうるかどうかかわからないため、対照群として若年の健常者を選んだ。今回は、炎症を有する膝 OA の IPFP が、そもそも正常と異なっているかを調査する必要があると考えた。よって、もしレントゲン上、膝 OA と診断されるほどの加齢変性よりも、炎症による IPFP 形状変化の低下が先に発生するのであれば、年齢をマッチさせたグループ間の比較では研究課題の答えにはならない。加齢は、筋肉、靭帯、皮膚などの身体構造の線維性変化と動きの減少を引き起こす¹⁴³⁻¹⁴⁵ことから、IPFP 周囲の線維性結合組織は加齢により動きが減少すると考えられた。一方、若年健常者と膝 OA 患者を比較することで、IPFP の動態や形状変化が正常な膝からどのように変化するかを評価することができる。

膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間（膝関節伸展時）に IPFP は両群とも前方偏位し、膝 OA 群では若年健常群に比べ IPFP の前方偏位量が有意に少なかった。また、膝 OA 群では IPFP の後上方から後下方への動きが認められたが、若年健常群では IPFP は後外側上方から前方への動きが認められた。IPFP を含む筋膜は、膝蓋骨下極、大腿骨顆間、膝蓋腱近位部、半月板横靭帯、両半月板に付着している¹³⁶。膝蓋骨、大腿骨、脛骨、膝蓋腱に囲まれた膝関節前方の空間形状は、膝関節運動中に変化することが報告されている⁸⁰。したがって、膝前部の空間を満たす IPFP は、膝関節屈曲・伸展時に変化する膝前部の空間形状の変化に合わせて形状を変化させる必要がある。線維化により IPFP の形状変化が制限されると、膝蓋大腿関節や脛骨大腿関節の運動学的異常や可動性制限を引き起こす可能性がある。IPFP の拘縮または「膝蓋下拘縮症候群」は、膝関節拘縮の原因のひとつと考えられている

129。膝 OA 群では IPFP の形状変化が乏しく、IPFP 拘縮の存在が示唆された¹⁴¹。以上から、IPFP の可動性制限が膝 OA における膝拘縮の原因の 1 つになるかもしれない。

膝 OA 群では、膝蓋骨と膝蓋腱の動きが制限され、膝蓋骨の下極と脛骨結節の間の距離が短かった。これらの所見は、IPFP の形状変化が制限されていたことに起因しているのかもしれない。文献的には、膝蓋骨低位と膝 OA の関係は不明である。Ahmand ら¹³³は、屍体膝で IPFP と膝蓋腱の癒着を人工的に作成し、IPFP の拘縮をシミュレートしたところ、膝角度 0°から 60°の間で膝蓋骨低位が観察された。Paulos ら¹²⁹は、膝前部痛の患者において膝蓋骨低位がみられたと報告している。したがって、膝蓋骨低位は IPFP 拘縮の指標となり、膝前部痛と関連する可能性がある。一方、膝 OA は特徴的な膝関節運動を示す。Farrokhi ら¹⁴⁶は、膝 OA 患者の歩行時の膝関節運動学的特徴を明らかにするために、X 線による動態撮影を用いた。重度膝 OA 患者の定常歩行では、立脚初期に膝関節の内転と側方移動の運動がみられた^{147,148}。内側型膝 OA 患者におけるスクワット時の特異的な運動学的特徴は、脛骨外旋、後方移動、内転であった¹⁴⁹。一方、Bastiaansen-Jenniskens ら¹⁵は、炎症と IPFP 線維化は関連している可能性があり、そしてそれらは癒着を促進すると報告している。したがって、膝蓋下拘縮症候群は、膝 OA もしくは膝前部痛に伴う炎症によって誘発され、膝蓋大腿および脛骨大腿の可動性低下を伴う運動学的変化をさらに引き起こす可能性がある。

スライス幅 1mm で撮影した MRI 画像を用いて、マニュアルセグメンテーションにより 3D モデルを作成した。膝関節 2 肢位から作成した 3D モデルを重ね合わせ、その差異を解析した。本研究で用いた解析方法は、以前の研究で高い信頼性が証明されている¹⁴⁰。若年健常者群の対象者は、両下肢に膝痛や手術歴のない人であったが、膝 OA 群の被験者は、当院の整形外科医によって X 線上の膝 OA (KL 分類 1~4) と診断された患者から募集した。したがって、本研究の外的妥当性は膝 OA 患者に限定された。本研究は、膝 OA 患者と若年健常対照者において、膝関節屈曲 30°と 0°における IPFP の動態、形状変化を定量化し、比較した初めての研究である。IPFP 前方偏位量の結果から、本研究の効果量は 1.45 であった。効果量とはデータの差が、解釈にどの程度反映できるかを示す指標であり、一般的には 0.8 以上で効果量が大きい、つまりデータの差は十分大きいといえることを示す。以上から本研究の効果量は十分であるといえる。事後検出力分析を行った結果、必要なサンプルサイズは 14 であったため、本研究の結果には β エラーの可能性がある。

この研究には 5 つの限界があった。第一に、サンプル数が少なかったため、 β エラーが生じた可能性がある。第二に、膝関節屈曲 30°と 0°の関節位置はゴニオメーターで測定したため、測定誤差が生じた可能性がある。座標系を用いた膝 OA 群と若年健常者群の正確な膝伸展角は、それぞれ 21.9°と 26.9°であった。第 3 に、若年健常群と膝 OA 群を横断的

に比較したため、両群間の差が縦断的な経過によって生じたものかどうかは判断できない。第4に、2群間で異なる年齢を比較したため、IPFPの容積と可動性の変化の原因が変形性関節症の過程だけであるかどうかを判断するには限界があった。しかし、我々は、IPFPの理想的な状態を基準として、介入後にIPFPの動きをどの程度回復させることができるかを明らかにするために、若年健常者と膝OA患者の間にIPFPにどの程度の差があるかを明らかにしたかった。第5に、MRI検査中、参加者は仰臥位で膝周囲の筋肉が弛緩した状態であった。したがって、本研究の結果は受動的膝関節運動のみに適用されるべきであり、能動的膝関節運動や体重負荷状態には適用されない。以上の限界にもかかわらず、結論を無効にするような明らかなバイアスの原因はなかった。

5-5 結論

膝関節屈曲30°と0°の2肢位間において膝OA前方偏位量は若年健常者に比べ、少なかった。膝関節屈曲30°と0°の2肢位間における膝蓋腱角度の変化についても、若年健常者と比べ、膝OAにおいて変化が乏しかった。これらの結果から、膝OA患者ではIPFP拘縮が存在し、その動きを回復させることが治療戦略に含まれることが示唆された。これらの知見は、臨床医がIPFPの動きを含め、治療するのに役立つはずであり、膝OAの症状の改善に役立つかもしれない。

第6章 変形性膝関節症に対する徒手療法が膝蓋下脂肪体の形態、形状変化に及ぼす影響

6-1 背景

変形性膝関節症（Osteoarthritis 以下；膝 OA）は不可逆的な退行性変性疾患であり、主訴は歩行時などの荷重時痛である¹³⁸。膝 OA による疼痛と機能低下は、日常生活動作（Activities of Daily Living 以下；ADL）に悪影響を及ぼす¹³⁹といわれている。二次的な ADL 低下を伴う膝 OA の罹患率は加齢とともに増加し、患者や社会にとって大きな負担となっている⁹³。そのため、膝 OA の治療法の改善が求められている。膝 OA では膝蓋下脂肪体（Infrapatellar fat pad 以下；IPFP）に炎症が生じ、線維芽細胞の産生が亢進するため、IPFP は膝 OA の進行に関連すると考えられている¹⁵。我々は、膝 OA 患者では、若年健常人と比較して、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における IPFP の動きが低下していることを報告した¹⁵⁰。しかし、膝 OA 患者の IPFP の形状変化が治療によって改善するかどうか、またそれが患者の臨床症状を改善するかどうかは不明である。

理学療法を含む保存治療は、初期から中等度における膝 OA 治療の第一選択であり、運動療法、徒手療法、装具療法、薬物療法が含まれる¹⁵¹。中等度の症状に対しては保存的治療が有効であり、機能向上効果があることは多くの論文で証明されているが¹⁵²⁻¹⁵⁴、痛みや機能障害が残ることも多い¹⁵⁵。IPFP が存在する膝の前方空間は、膝の運動中に形状と体積が変化する必要がある⁸⁰、それに伴って IPFP も形状変化することが必要である。膝 OA で生じる IPFP の線維化は、IPFP 周囲の解剖学的構造の動きを制限する可能性がある。しかしこれまで IPFP の線維化を改善させることを目的とした治療法は検証されていない。したがって、この研究の目的は、1) 徒手療法と運動療法を組み合わせた膝 OA に対する治療が、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における膝 OA の IPFP 形状変化を改善させるかどうか調査すること、2) この治療法が膝の痛みを軽減し機能を改善するのに有効であるかどうかを判断することであった。

IPFP に対する徒手療法は先行研究では提案されていない。拘縮による組織間の滑走性不全是筋膜や隣接する組織への徒手介入により改善する可能性がある。Tozzi ら¹⁵⁴は、筋膜リリースにより筋膜層の滑走性と腰痛が改善されることを示した。Kain ら¹⁵³は、肩甲上腕関節と、鎖骨下の前胸部への間接的筋膜リリースを 3 分間実施した結果、肩の可動域が増加したと報告した。両方の研究の筋膜リリースは皮下組織の筋膜をターゲットにしており、これにより皮膚と筋肉の滑走性が改善された可能性がある。したがって、膝 OA に対する IPFP 周囲への筋膜リリースは、IPFP と周囲構造との滑走性を改善し、IPFP へのスト

レスを軽減し、形状変化を改善させる可能性がある。一方、ストレッチは、軟部組織の柔軟性を改善させる運動療法のひとつである。Aokiら¹⁵⁶は、膝OAにおける静的ストレッチにより膝屈曲可動域が $9.5 \pm 16.2\%$ 改善され、膝痛が有意に軽減されたと報告した。膝OAには、膝屈曲時の下腿内旋減少を伴う病態が関与している^{135, 157, 158}。吉田ら¹⁵⁵は、膝OAを対象に脛骨内旋を伴う運動プログラムを実施した結果、膝の痛みと機能が改善したと報告している。私たちの未発表の研究では、同じ運動プログラムを使用した結果、客観的に痛みを評価する指標（ウェスタンオンタリオ大学とマクマスター大学の変形性関節症指数）のスコアが大幅に減少したことが示された。膝OA患者における筋力トレーニングの利点は系統的レビュー¹⁵²で文書化されており、その中でほとんどの研究では筋力トレーニングが膝OAの症状を改善し、臨床的に意味のある改善効果があったと報告している。これらの介入を組み合わせると、膝OAにおけるIPFPの形状変化が改善され、機能改善する可能性があると考えた。

この研究の最初の仮説は、徒手療法と運動療法を組み合わせた治療によって膝屈曲 30° と 0° の2肢位間におけるIPFPの形状変化は改善される、とした。第二の仮説は、IPFPの形状変化が膝OA患者の膝蓋骨の可動性とアライメント、さらには脛骨大腿関節の可動性に関連する、とした。第三の仮説は、徒手療法と運動療法を組み合わせると膝OA患者の痛みが軽減する、とした。この研究の目的は、膝OAの保存的治療におけるIPFP形状変化の役割とその治療効果、影響を調査することであった。

6-2 方法

これは小規模なランダム化比較対照試験であり、エビデンスレベルはIIであった。医療法人慧明会貞松病院の倫理委員会の承認を得た後、膝OA患者をリクルートした。膝OA患者の包含基準は、1) 募集時の年齢が40~79歳であること、2) Kellgren-Laurence（以下；KL）分類が1~4であることであった。患者の除外基準は、1) いずれかの下肢に手術歴または骨折歴があること、2) コミュニケーションに問題があること、3) 研究内容に理解、同意しなかった者、4) 妊娠の可能性があること、5) 医学的リスクを有すること、6) 関節リウマチがあること、とした。この研究の説明を受け、参加に同意した14人の患者は、コンピュータ生成のランダムテーブルを使用して、徒手療法と運動療法を組み合わせたグループ（Release群 以下；R群 平均年齢： 63.6 ± 6.5 歳）またはストレッチと運動療法を組み合わせたグループ（Stretch群 以下；S群 平均年齢： 65.1 ± 8.5 歳）のいずれかにランダムかつ均等割り当てられた（表1）。

表 1 対象者の統計データ

	徒手療法(R)群	ストレッチ(S)群	P 値
男性	1	2	-
女性	6	5	-
年齢(歳) *	63.6±6.5	65.1±8.5	0.363‡
BMI (kg/m ²) *	22.8±3.7	25.1±2.4	0.371‡
膝屈曲角度(度) *	146.1±8.6	146.9±6.7	0.438‡
膝伸展角度(度) *	6.3±2.4	1.4±4.0	0.012‡
Q-angle*	20.6±4.5	21.1±6.0	0.428‡
KL I	1	0	-
KL II	6	4	-
KL III	0	1	-
KL IV	0	2	-

*:データは平均値±標準偏差で示す.

‡: t test

BMI: body mass index

KL: Kellgren Lawrence grade

KL I:レントゲン上、大きな変化はないが、骨棘や軟骨下硬化像がみられる状態

KL II: 関節裂隙が若干狭小化(25%以下)しており、骨棘形成がある状態

KL III: 関節裂隙が半分以上狭小化(50~75%)しており、骨棘や軟骨下硬化像がはっきり確認できる状態

KL IV: 関節裂隙の狭小化がかなり進行(75%以上)しており、骨変形も顕著に認められる状態

Q-angle: quadriceps angle

書面による同意を得た後、磁気共鳴画像 (Magnetic Resonance Imaging 以下 ; MRI) 撮像を含むすべての介入前の測定を実施した。介入は週に 2 回、4 週間 (計 8 回) 実施した。すべての介入は研究者によって監督され、介入後の測定は 4 週間目に実施された。測定と分析を行った研究者は、患者グループの割り当てについて盲検化されていたが、介入を実施したセラピストと参加者は盲検化されていなかった。

介入セッションは計 40 分間であり、10 分間の共通介入として運動療法、10 分間の各グループの介入 (徒手療法もしくはストレッチ)、最後に 20 分間のアイシングが実施された。共通介入には、レッグプレストレーニングデバイス (ReaLine Legpress、GLAB Corp.) を使用した脛骨内旋運動と、大腿四頭筋セッティング¹⁵⁹を指導、実施した (図 1)。次に、R 群は理学療法士による膝前面への徒手療法を、S 群は理学療法士による下肢の静的

ストレッチをそれぞれ 10 分間実施した。アイシングは、ビニール袋に入れた氷を膝の前面に当てて行われた。



図1 レッグプレストレーニングデバイス (ReaLine Legpress, GLAB Corp.)

下腿内旋運動を他動的もしくは自動介助運動で誘導しながら実施した。

徒手療法は 6 年以上徒手療法の訓練を受けた理学療法士によって、膝前部の表層筋膜に実施された。この操作は、スキンローリングテクニックと同様に、遠位節骨の先端（またはリリースポイント）を IPFP 周囲の表層筋膜に正確に当て、親指と人差し指でつまむことで介入を実施した（図 2）。私たちは、この方法により皮膚と IPFP の間の滑りが改善され、IPFP の可動性が向上すると期待した。IPFP は強い負荷により損傷して炎症を起こす可能性があるため、治療者は IPFP への圧迫を避け、慎重に実施した^{20, 93}。



図2 徒手療法群の徒手介入

徒手療法は、IPFP 上の皮膚を親指と人差し指でつまむことから構成された。皮膚の皮下組織と膝蓋腱および IPFP 周囲の表層筋膜との間を正確につまむよう努めた。

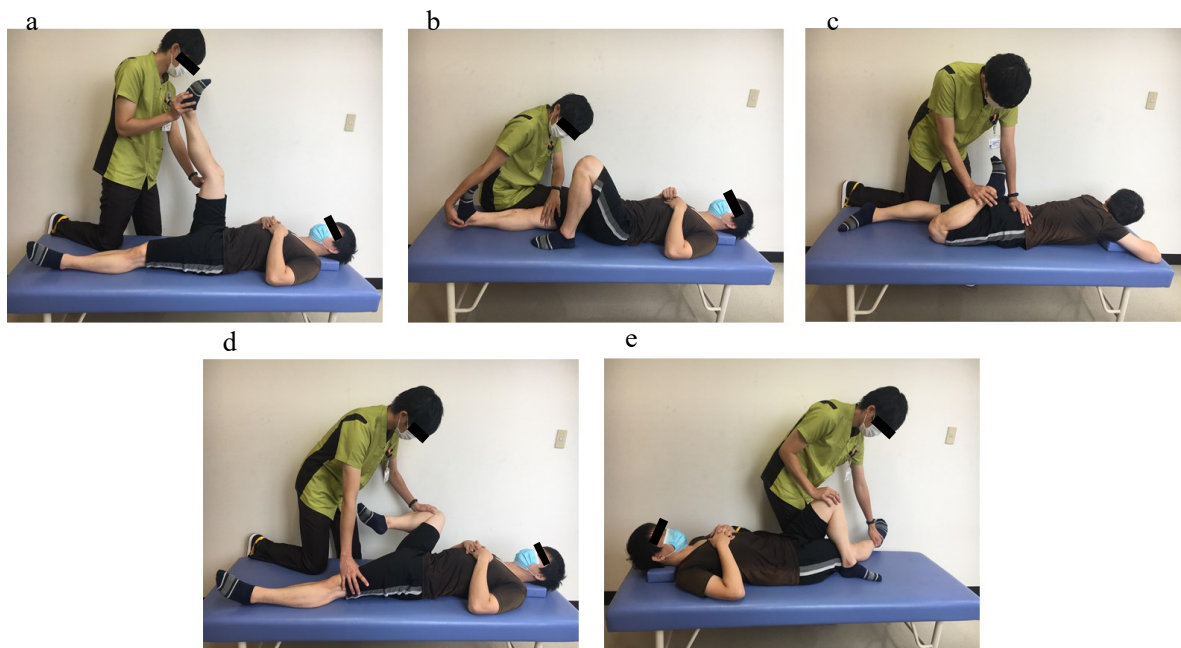


図3 ストレッチ群の介入

セラピストは膝 OA 患者に静的ストレッチを実施した。静的ストレッチは、ハムストリングス (a)、下腿三頭筋 (b)、大腿四頭筋 (c)、内転筋 (d)、および外転筋 (e) に対して実施された。

別の理学療法士により、ハムストリングス、下腿三頭筋、大腿四頭筋、内転筋、外転筋の静的ストレッチが行われた(図3)。患者は仰臥位または腹臥位となり、各筋肉群に対して30秒間受動的ストレッチを受けた。各筋肉群に加える力は、痛みを伴わずに対象部位が伸びる感覚を引き起こす程度に調整された。

介入前に、年齢、肥満指数(Body Mass Index 以下; BMI)、KL分類を評価した。介入前後に膝の可動域(Range of Motion 以下; ROM)、Visual Analog Scale(以下; VAS)、Q-angle、膝のアライメント、3次元(3 Dimensions 以下; 3D)モデルを用いてIPFPの形状変化を評価した。ROM、Q-angle、VASは、盲検化された理学療法士2名がゴニオメーターを用いて評価した。膝のアライメントとIPFPの形状変化の評価には、膝屈曲30°および0°で撮像したMRIから作成した3Dモデル(膝蓋骨、膝蓋腱、大腿骨、脛骨およびIPFP)を用いて解析され、(1)IPFPの前方偏位量、(2)IPFPの体積の変化、(3)膝蓋骨の可動性、(4)膝蓋腱の表面長、(5)脛骨に対する膝蓋腱の角度、(6)脛骨大腿関節の可動性が評価された。これらの測定値は盲検化された解析者によって分析された。

簡単に、MRIに基づくモデルの作成方法の概略を説明する。詳細な方法論は、我々の以前の発表に記載されている¹⁴⁰。膝のMRIは、0.3T APERTO(日立メディコ製、東京都日立市)を用い、仰臥位で膝関節屈曲30°と0°で撮像した(撮影シーケンスは、膝関節250mmにわたって1mmのスライス幅でT1矢状面画像(TR:3700 TE:90))。3次元座標系(X軸、Y軸、Z軸)は、市販の3D-Alignerソフトウェア(GLAB社、東広島市)を用いて大腿骨、脛骨、膝蓋骨に埋め込んだ。

骨モデルとIPFPの動きは以下のように算出した¹⁴⁰。IPFPの前方偏位量については、IPFPの表面における点の座標を脛骨に埋設した座標系を用いて算出し、0°のIPFP位置から30°のIPFP位置を引いた値とした。IPFPの体積変化は、IPFPモデルを3平面(矢状面、水平面、冠状面)において8分割し、30°で分割したIPFPモデルを0°で分割したIPFPモデルから差し引くことで、各パーツの相対的な体積変化を求めた。膝蓋骨の可動性は、脛骨座標系を用いて、0°と30°における膝蓋骨の6自由度を計算、算出された。膝蓋腱の表面長は、3Dモデルを用いて膝蓋腱の表面上の距離を測定した。膝蓋骨下極から脛骨結節までの距離は3Dモデルを用いて求めた(膝蓋骨の高さ)。膝蓋腱角度はImage Jを用いて矢状面から算出し、0°のものから30°のものを差し引いた。大腿骨の可動性については、脛骨座標系を用いて、大腿骨の6自由度と0°のときの向き、30°のときの向きに対応する大腿脛骨関節の位置と向きを計算した。

カイ二乗検定は、グループ間の男性と女性の差を評価するために使用された。有意水準は0.05とし、各アウトカムの95%信頼区間を算出した。膝屈曲0°と膝屈曲30°の2肢位の

比較は、Shapiro-Wilk 検定に基づく Bonferroni 補正を加えた対の t 検定を用いて行った。両群の群内比較を含む 3 つの対比較と、膝関節伸展 30°と 0°の間で変化した値の群間比較を行った。したがって、補正後の最終的な有意水準は 0.0167 であった。IPFP の前方偏位量および体積と他の因子との関連は、Pearson の相関係数または Spearman の相関係数を用いて比較した。相関の有意水準は 0.05 とした。統計検定には SPSS Ver.14 (IBM, Chicago, IL, USA) を使用した。

6-3 結果

研究参加に同意した 19 名の参加者のうち、4 名は個人的な理由で介入を継続できなかったため脱落し、1 名はデータが不完全だったために除外された。最終的に 14 名の参加者（各群 7 名）が分析された。R 群と S 群の平均年齢は、それぞれ 63.6 [95%信頼区間 58.8 68.4]歳（男性:女性=1:6）と 65.1 [58.8 71.4]歳（男性:女性=2:5）であった（表 1）。介入前では、膝伸展角度は S グループよりも R グループの方が大きかったが、つまり R 群において屈曲拘縮が強かったが、その他アウトカムでの有意差を認めた項目はなかった。

表 2 IPFP 前方偏位量および IPFP 体積の結果

	徒手療法群 (R 群)						ストレッチ群 (S 群)					
	介入前			介入後			介入前			介入後		
	0°	30°	P 値	0°	30°	P 値	0°	30°	P 値	0°	30°	P 値
IPFP 前方偏位量 (mm)	38.8	37.1	0.172	39.3	35.2	0.003	37.9	34.9	0.020	37.3	34.5	0.003
IPFP 体積*1												
前方-上方-内側(mm ³)	4146.2	3932.4	0.309	4169.3	3755.4	0.721	5500.8	4688.7	0.055	3566.9	3723.5	0.847
後方-上方-内側(mm ³)	554.9	994.6	0.188	699.2	1537.2	0.072	815.4	2121.6	0.020	477.6	1172.5	0.089
前方-上方-外側(mm ³)	4133.1	3943.8	0.488	3805.7	3733.0	0.834	5103.8	4924.6	0.663	3545.6	4662.2	0.237
後方-上方-外側(mm ³)	2532.9	3839.5	0.191	2118.0	3870.8	0.010	2555.8	4813.2	0.003	2154.9	4146.2	0.002
前方-下方-内側(mm ³)	825.5	734.1	0.829	999.2	521.5	0.145	1042.8	457.9	0.033	762.0	402.5	0.060
後方-下方-内側(mm ³)	271.6	222.5	0.163	385.4	271.1	0.708	382.7	368.9	0.721	311.8	228.0	0.253
前方-下方-外側(mm ³)	1262.2	1139.4	0.757	1369.9	920.4	0.120	1642.9	889.6	0.012	1297.7	811.5	0.038
後方-下方-外側(mm ³)	2509.9	2342.3	0.344	2593.2	2026.7	0.050	2316.2	1862.6	0.017	2354.8	1943.8	0.053

IPFP: infrapatellar fat pad

*1: IPFP は脛骨座標系を用いて 3 平面で 8 分割された。8 分割された各パーツの値を示す。

R 群と S 群において介入前では IPFP の前方偏位量が膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において有意に前方偏位しなかったのに対し、介入後では両群ともに有意に前方偏位した。R 群と S 群の IPFP 前方偏位量は、それぞれ 4.1 [2.4 5.8] mm (p=0.003) と 2.8 [1.7 3.9] mm (p=0.003) で、有意な群間差は認めなかった (図 4、表 2)。

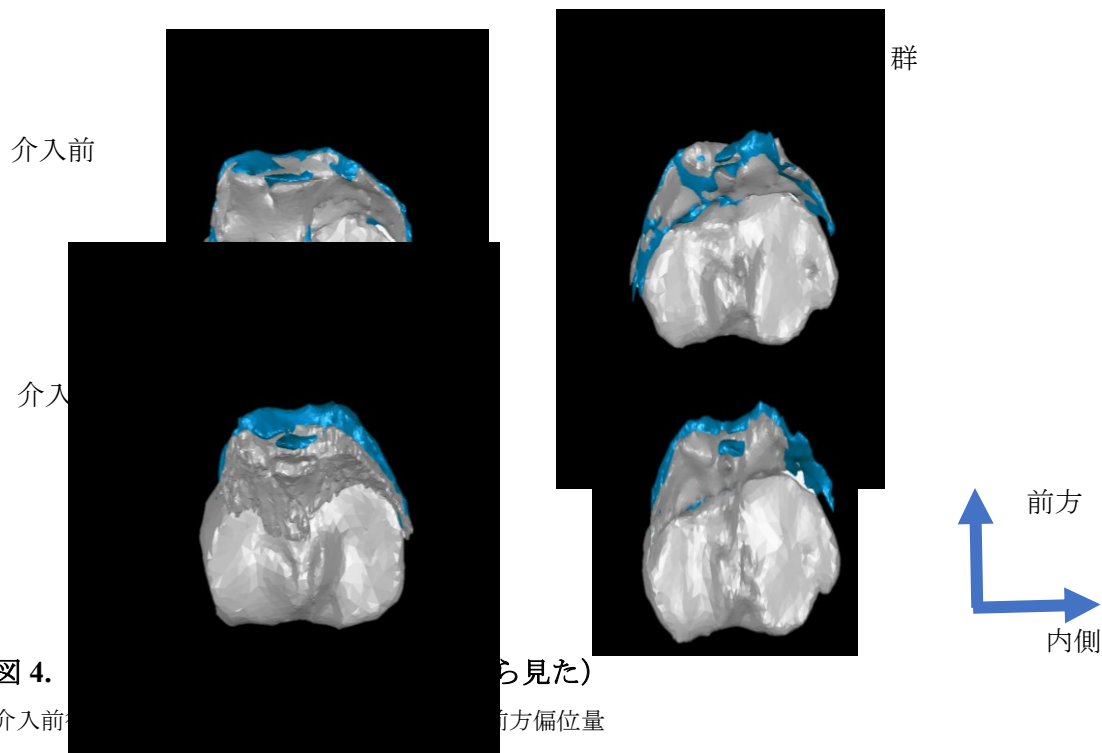


図 4. 介入前後の IPFP 前方偏位量 (矢印から見た)

介入前 (上) 介入後 (下) 前方偏位量

青：屈曲 0 度における IPFP モデル 灰色：屈曲 30 度における IPFP モデル

R 群は介入前において 8 分割した IPFP モデルのすべてのパーツで膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間において有意な増減を認めなかった。介入後、8 つ中 1 つのパーツにおいて有意な減少を認め、後方-上方-外側の IPFP 体積は膝屈曲 30 度 (3,870.8 [3,173.9 4,568.0] mm³) から 0 度 (2,118.0 [1,514.7 2,721.2] mm³) (p=0.010) において有意に減少した (図 5、表 2)。S 群は介入前において 8 つ中 2 つのパーツに有意な増減を認め、後方-上方-外側パーツは有意な減少、前方-下方-外側は有意な増加を示した。それぞれ後方-上方-外側は膝屈曲 30 度から 0 度において 4,813.2 [3,180.4 6,446.1] mm³ から 2,555.8 [1,278.8 3,832.8] mm³ (p=0.003) へ有意な減少を示し、前方-下方-外側は 889.6 [442.8 1,336.3] mm³ から 1,624.9 [944.5 2,341.3] mm³ (p=0.012) へ有意な増加を認めた。介入後、有意な増減を示したのは 8 つ中 1 つのパーツのみで、後方-上方-外側が膝屈曲 30 度 (4,146.2 [2,796.6 5,495.8] mm³) から 0 度 (2,154.9 [1,409.2 2,900.6] mm³) (p=0.002) において有意に減少した。

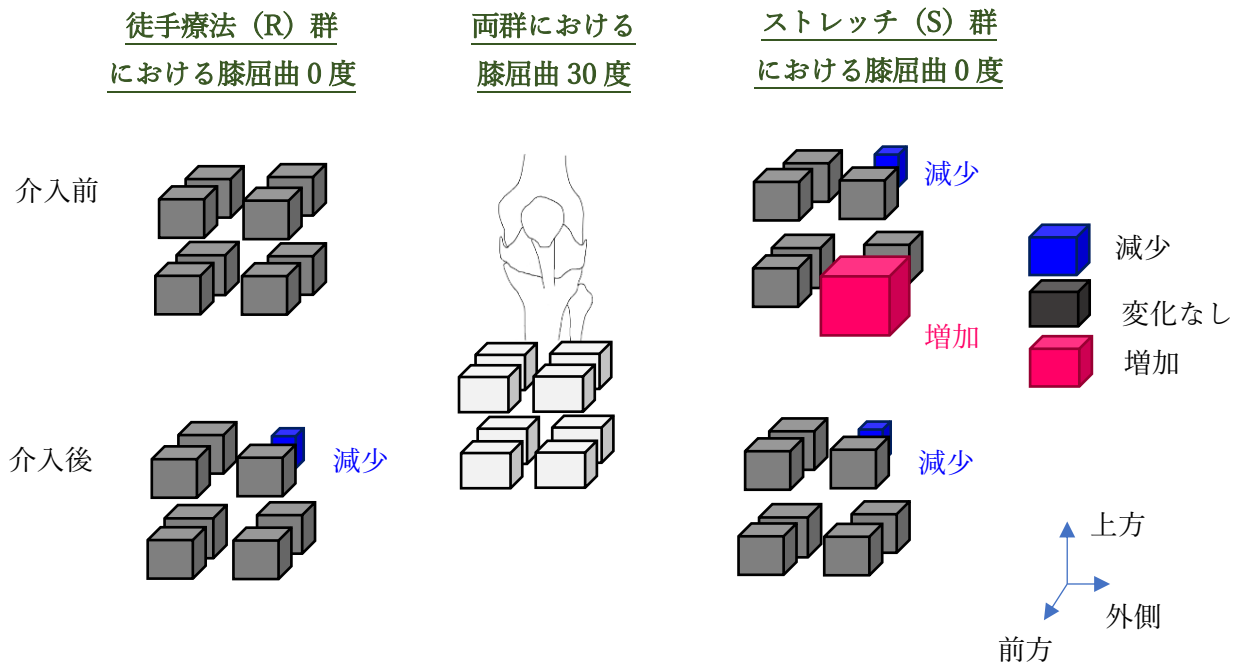


図5 徒手療法群とストレッチ群における8分割されたIPFPモデル

膝屈曲30度における分割モデルに対し、屈曲0度における相対的な増減を示す。

青：有意な減少 ピンク：有意な増加 灰色：変化なし

脛骨座標系に対する膝蓋骨の可動性は、介入前または介入後における膝屈曲30°と0°の2肢位間において、両群どちらも有意な変化を示さなかった。

介入前には、両群どちらも膝屈曲30°と0°の2肢位間における膝蓋骨下極から脛骨結節までの距離に有意な変化を認めなかった。介入後、R群は膝蓋骨距離が膝屈曲30°(62.7 [58.0 67.3]mm)から膝屈曲0°(50.0 [47.4 52.2]mm)へ有意に減少(p=0.003)した。S群における膝蓋骨距離は膝屈曲30°(64.5 [58.1 70.9]mm)から膝屈曲0°(57.4 [50.0 64.8]mm)において有意差はなかった(p=0.080)(表4)。

介入前、両群ともに膝屈曲30°と0°における膝蓋腱角度は有意な変化を示さなかった。介入後、両群ともに膝屈曲30°と0°の2肢位間において膝蓋腱角度は増加した。R群では、膝屈曲30°と0°の膝蓋腱角度はそれぞれ26.6 [24.1 29.1]°から35.9 [32.9 38.9]°(p=0.002)であった。S群はそれぞれ25.9 [23.9 27.9]°から30.7 [28.4 33.1]°(p<0.001)であった(表4)。

介入前および介入後において、両群ともに屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における膝蓋腱の表面長は有意な変化を示さなかった。介入後の R 群の膝屈曲 30°および 0°における膝蓋腱の表面長は、それぞれ 50.5 [46.5 54.5] mm および 44.0 [39.7 48.2] mm ($p=0.044$) であった。S 群はそれぞれ 54.2 [47.8 60.6] mm と 50.1 [43.1 57.2] mm ($p=0.168$) であった (表 4)。

介入前および介入後において、両群ともに膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における脛骨大腿関節の可動性は有意な変化を示さなかった (表 5)。S 群は Q-angle が膝屈曲 30°から 0°まで、それぞれ 21.1 [16.3 26.0]° から 16.4 [12.0 20.9]°へ有意に減少 ($p=0.015$) を示した。R 群の結果は、膝屈曲 30°から 0°まで、それぞれ 20.6 [17.0 24.2]° から 15.3 [11.1 19.5]°へ変化したが無意な変化は示さなかった ($p=0.104$)。膝関節の ROM と VAS は、両群ともに、介入後に有意な変化は認めなかった。

表 4 介入前後における膝蓋腱の表面長、膝蓋骨高さ、膝蓋腱角度

	徒手療法群 (R 群)						ストレッチ群 (S 群)					
	介入前			介入後			介入前			介入後		
	0°	30°	P 値	0°	30°	P 値	0°	30°	P 値	0°	30°	P 値
膝蓋腱 表面長 (mm)	47.3	48.9	0.533	44.0	50.5	0.044	47.5	52.0	0.086	50.1	54.2	0.168
膝蓋腱距離 (mm)*1	48.5	50.8	0.544	50.0	62.7	0.003	50.2	58.8	0.093	57.4	64.5	0.080
膝蓋腱角度 (°)	28.1	28.4	0.940	35.9	26.6	0.002	33.4	27.6	0.075	30.7	25.9	<0.001

*1: 膝蓋腱距離は膝蓋骨下極と脛骨粗面間の距離を示す

6-4 考察

この研究の最初の仮説は、膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間における膝 OA 患者の IPFP 形状変化は徒手療法と運動療法を組み合わせた結果、改善される、であった。全体として、膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間において介入後、両群において IPFP の前方偏位量が増加した。R 群の 8 分割された IPFP 体積は、介入前の 2 肢位間で有意な変化を示さなかったが、介入後、後方-上方-外側の IPFP 体積は有意に減少した。S 群は介入前、8 分割された IPFP モデルのうち、2 つのパーツにおいて有意な IPFP 体積増減を示したが、介入後は 1 つパーツだけが有意な変化を示した。2 番目の仮説は、IPFP の形状変化が膝 OA 患者の膝蓋骨の可動性とアライメント、脛骨大腿関節の可動性に関連する、であった。しかし、IPFP の形状変化は膝 OA 患者における膝蓋骨の可動性、膝蓋骨のアライメント、または脛骨大腿関節の可動性と有意な相関を認めなかった。3 番目の仮説は、徒手療法と運動療法を組み合わせると膝 OA 患者の痛みが軽減される、であった。しかし両群ともに介入前後の VAS に有意差を認めなかった。

徒手療法後、脛骨大腿関節の動きに適応するために、膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間における IPFP の後外側部分の形状変化が大きくなったが、ストレッチ後は、介入前と比べ、介入後に有意な変化を示した IPFP パーツは減少した。IPFP は大腿骨、膝蓋骨、膝蓋腱、脛骨で囲まれた膝関節の前方空間に存在し、前方空間容積が膝屈伸に伴って変化するのに対応するために、IPFP も形状変化する必要がある。Bohnsack ら⁸⁰は、IPFP が位置する膝前方空間の形状と容積は膝屈伸運動中に変化した、と報告した。膝前方空間の体積は完全伸展および膝屈曲 120°で最小となり、最大体積は 50°で測定された。IPFP の炎症と線維症の発症との関連を調査した論文も散見^{15,18,60}され、炎症により IPFP の線維芽細胞増加、弾性特性が低下した、と報告された。以上から、炎症と IPFP 線維症の発生との間には明らかな関連性があった。Paulos ら^{27,141}は、「膝蓋下拘縮症候群」は膝蓋骨の可動性、特に上方への可動性を低下させると結論付けた。我々は、膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間における IPFP の前方偏位量が、若年健常者と比較して膝 OA 患者において有意に減少したことを報告¹⁵⁰した。したがって、線維症を伴う長期にわたる炎症により、膝 OA 患者では IPFP だけでなく膝蓋骨の動きも制限されている可能性がある。Kitagawa ら²⁷は前十字靭帯再建後の正座可能群、不可能群に分け、IPFP の動態を超音波によって調査した。結果、正座可能群は不可能群に比べ、膝屈曲 10°~90°の間で IPFP 厚の変化率が有意に大きかった。本研究では、徒手療法後およびストレッチ後、IPFP の前方偏位量が増加し、膝 OA 患者の膝の可動性を改善する可能性があることを示唆した。

介入前の R 群において膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における膝蓋骨距離や膝蓋腱角度に有意差はなかった。介入後、IPFP は前方偏位し、膝蓋腱角度が有意に増加した。したがって、徒手療法は膝 OA 患者の IPFP の前方偏位を改善させた。S 群においても同様の傾向が

みられ、介入前に IPFP 前方偏位量に有意差は見られなかったが、介入後は IPFP 前方偏位量および膝蓋腱角度が有意に増加した。IPFP の形状変化が向上すると、膝屈曲角度や正座が可能になるなど他の身体パラメーターを改善させる可能性がある²⁷。我々は、若年健常者において膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間において IPFP が前方偏位し、膝蓋腱角度が増加したと報告した¹⁴⁰。以上から、膝 OA 患者の IPFP は、徒手療法およびストレッチ介入後、若年健常者の IPFP 挙動に近づいたといえる。Kim ら¹⁶⁰は、IPFP 症候群患者の膝蓋骨-膝蓋腱角度 ($137.3 \pm 4.9^\circ$) が、膝に病変のない集団 ($141.4 \pm 2.9^\circ$) よりも小さいと報告した ($p < 0.001$)。対照群の膝機能が良好であると仮定すると、膝 OA 患者の IPFP の可動性を改善することが、膝機能の改善に役立つ可能性がある。

解析方法は過去に検証された方法を利用した¹⁴⁰。3D モデルは、スライス幅 1 mm で撮像された MRI 画像を使用してマニユアルセグメンテーションによって作成された。2 肢位（膝屈曲 30 度と 0 度）において作成した 3D モデルを重ね合わせ、その違いを分析した。膝 OA 群の対象者は当院整形外科医によって膝 OA と診断され、X 線検査に基づいて KL 分類が 1~4 に当てはまった患者から募集した。したがって、この研究の妥当性は膝 OA 患者に限定される。この研究は膝 OA 患者における膝屈曲 30 度と 0 度の 2 肢位間の IPFP 形状変化を改善するための徒手療法の効果を調査した最初の研究である。今後、IPFP 形状変化が臨床症状に及ぼす影響を調査することで、IPFP 形状変化が膝機能に及ぼす効果が解明できると考える。

本研究には 4 つの限界が挙げられる。第 1 に、サンプルサイズが小さいため、 β エラーが生じた可能性がある。第 2 に MRI 画像を使用して IPFP をセグメント化する場合、IPFP の正確な輪郭、辺縁を決定することが難しい場合があった。第三に、MRI 撮像肢位である膝屈曲 30°と 0°での膝の位置はゴニオメーターを使用して調整されたが、これも多少の誤差をもたらした可能性がある。第 4 に、介入方法として徒手療法、ストレッチ、トレーニング運動、アイシングなどのいくつかの方法を使用して膝 OA 患者を治療したため、我々の結果はそれぞれの治療戦略の影響を受けた。よって単一の治療法が最も効果的であると結論付けることはできない。上記の制限にもかかわらず、結論を無効にする明らかなバイアスにはならなかった。

6-5 結論

膝 OA 患者の膝屈曲 30°と 0°の 2 肢位間における IPFP の形状変化、膝蓋骨距離、膝蓋腱角度は、徒手療法によって改善可能であった。これらの結果は、臨床医が患者の膝を治療するために IPFP の形状変化を改善する必要があることを示唆する。将来的には、より効果的な治療法立案と、IPFP の形状変化が膝の機能、臨床症状に及ぼす効果を調査することで、医療発展の一助になると考える。

第7章 総括／総論

第1章では変形性膝関節症（Osteoarthritis 以下；膝 OA）と、膝蓋下脂肪体（Infrapatellar fat pad 以下；IPFP）の関与が示唆されていることについて述べた。膝 OA は痛みによる活動性低下や医療コストなど社会的負担が大きい、外科的治療以外に有効な治療法はないといえる。膝 OA に対する理学療法の効果を調査したレビューでは、痛み軽減、筋機能改善効果はあると結論付けられているが、いまだに膝 OA 罹患率は高く、有効な治療方法の確立が必要である。近年、膝 OA と IPFP との関連を示唆する論文が散見されている。IPFP は痛みと強く関連し、IPFP に炎症を有する場合、膝 OA 発症及び進行と関連したと報告された。以上から、より詳細に IPFP についての知見を整理する必要があると述べた。

第2章では IPFP についての文献レビューによって得られた知見をまとめた。いくつかの先行研究では IPFP は膝屈伸時において形状変化する必要があることを支持している。また IPFP は炎症により線維化することは強いエビデンスがあるといえる。以上から、膝屈伸時における IPFP の形状変化は、炎症による線維化で阻害される可能性がある。他にも強いエビデンスがある知見として、磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging 以下；MRI）上の IPFP 信号強度変化（つまり炎症反応）がある場合、膝 OA の発症および進行に関連するようである。一方、IPFP の形態、具体的には面積や体積などが、膝 OA の病態や痛みなどの臨床症状に及ぼす影響は現状意見がわかれており、不明である。よって、大きな IPFP が膝によって良い（もしくは悪い）影響を及ぼすかどうかはまだ不明であった。

IPFP が膝に影響を及ぼす一因として炎症による IPFP 線維化が挙げられる。炎症により線維化した IPFP の存在は意外にも以前から知られており、最初は 1904 年に Hoffa らによって提唱された。線維化した IPFP を客観的に示した論文は近年少しずつ発表されているが、現在も詳細は分かっていない。しかし、それより以前に臨床レベルで IPFP 線維化が及ぼす膝の機能低下、痛みについては多く知られており、線維化した IPFP を外科的に切除した場合、膝の機能、痛みは軽減した、という報告も散見される。一方、人工膝関節全置換術実施時に IPFP 切除をした場合、長期的な痛み増加、膝蓋腱短縮を起こした、という合併症も報告されている。以上から、IPFP は膝屈伸時に形状を変化する必要があるが、炎症による線維化で形状変化が阻害され、膝の機能、痛みに影響している可能性がある。IPFP の形状変化改善は膝機能および痛みを改善させるために必要であるが、侵襲を伴う治療（外科的切除）は効果も高いがリスク（合併症）もあるといえる。よって、侵襲を伴わず、IPFP 形状変化を改善させる治療法確立が必要である。

IPFP の形状変化の有無を調査するためには2 肢位以上での評価が必要であるが、2 肢位以上で IPFP を調査した論文は少なく、超音波で IPFP の一部を描出して評価した論文や、体表から一部を評価した論文など、いずれも二次元的評価かつ、IPFP の一部のみの評価であり、IPFP 全体を描出した上で形状変化するかを明らかにした論文はなかった。IPFP 全体を MRI もしくは3 次元モデルで調査した論文はいくつか散見されたが、いずれも1 肢位のみの評価であった。以上から、IPFP 全体を描出し、かつ2 肢位以上で IPFP の形状変化を調査する必要があると述べた。

IPFP は炎症により線維化するため、線維化した IPFP は形状変化が阻害されている可能性があった。炎症による IPFP 形状変化への影響を明らかにするため、まずは正常と思われる若年健常者における IPFP の形状変化を調査し、その後、炎症を伴う疾患である膝 OA と若年健常者を比較する必要があることを述べた。その後、線維化した IPFP に対する外科的切除の効果は高いが、膝蓋腱短縮や痛み増悪などのリスクもあるため、侵襲を伴うことなく、IPFP の形状変化を改善させる治療法の影響を調査する必要があると述べた。

第3章では IPFP についての文献レビュー結果を踏まえ、知識のギャップを埋めるような研究目的を提案した。IPFP の形状変化を捉えるために2 肢位以上で評価すること、IPFP 全体を捉えることができる評価方法を用いること（今回は MRI）、これらの2 条件を満たす評価方法を用いた研究はこれまで実施されていなかった。よって、我々は1つ目の研究目的として、これらの条件を満たす研究をまずは正常と思われる若年健常者を対象に実施することとした。2つ目の研究目的として、炎症に伴う IPFP 線維化と IPFP 形状変化における影響を明らかにするために、炎症を伴う膝 OA と若年健常者における IPFP 形状変化を比較することとした。3つ目の研究目的として、膝 OA に対する保存的治療が IPFP 形状変化を改善させるかを明らかにすることとした。

第4章では正常膝における IPFP 形状変化を調査するため、膝屈曲 30 度と 0 度の2 肢位間における IPFP の形状変化を、IPFP 全体を描出した上で3 次元的に評価し、若年健常者を対象に調査した。その結果、膝屈曲 30 度位に比べ、0 度において IPFP は有意に前方偏位し、後外側上方から前下方へ移動した、つまり形状変化するという知見を得た。本研究は IPFP 全体を3 次元的に評価し、2 肢位以上で評価し、IPFP の形状変化を調査した初めての研究である。IPFP の形状変化を超音波や体表から調査した先行研究では、IPFP 全体像は明らかになっていないが、膝屈伸に伴い、IPFP は形状変化すると報告した。本研究でも、膝屈曲 30°から 0°の2 肢位間で IPFP は形状変化したと結論付け、3 次元的に後外側上方から前下方に移動したことを初めて明らかにした。

第5章ではIPFP線維化がIPFPの形状変化に及ぼす影響を調査するため、IPFPの形状変化を若年健常者、膝OAを対象に比較、調査した。その結果、若年健常者に比べ膝OAにおいてIPFPの形状変化が乏しいという知見を得た。膝屈曲30°と0°の2肢位間において、若年健常者は後外側上方から前下方に移動したのに対し、膝OAは後上方から下方への移動に留まった。どちらもIPFPは前方偏位したが、膝OAに比べ、若年健常者におけるIPFP前方偏位量は有意に大きかった。本研究は膝OAと若年健常者において3次的に2肢位を比較してIPFP形状変化を調査し、その違いを明らかにした初めての研究である。先行研究では炎症によりIPFPは線維化し、弾性線維が低下したと報告され、IPFP拘縮症候群に対する外科的切除によって、膝の可動性・痛みが改善したと報告された。よって線維化したIPFPは形状変化が阻害され、膝の機能や症状に影響している可能性が指摘されていた。本研究では若年健常者に比べ、膝OAにおいてIPFP形状変化が乏しいことを初めて明らかにした。

第6章では膝OAに対する徒手療法およびストレッチによってIPFPの形状変化は影響を受けるかを調査した。その結果、治療によって膝屈曲30°と0°の2肢位間におけるIPFP形状変化は改善するという知見を得た。IPFP前方偏位量は介入前、どちらも有意差がなかったが、治療介入後はどちらのグループもIPFPは有意に前方偏位した。以上から徒手療法およびストレッチはIPFP形状変化を維持、改善させる効果があることが示唆された。本研究では膝OAを対象に行った治療がIPFPの形状変化を改善しうることを初めて明らかにした研究である。先行研究ではIPFP拘縮症候群や膝外傷後に膝の可動域制限が残存しているものを対象にIPFP切除を行ったところ、膝の機能・痛みは改善したと報告された。一方、人工膝関節全置換術をする患者を対象にIPFP切除と温存を比較した結果、IPFP全切除の場合、膝蓋腱短縮や長期的な痛み増加などのリスクがあると報告された。本研究では侵襲の少ない徒手療法やストレッチによってIPFPの形状変化が改善される可能性があることを初めて明らかにした。

以上の知見から膝屈伸に伴いIPFPは形状変化をする必要があるが、炎症により線維化したIPFPは形状変化が阻害されている可能性がある、といえる。形状変化が阻害されたIPFPが臨床症状に及ぼす影響はまだ不明だが、今回の解析方法を用い、引き続き調査を進めることで、IPFPの機能およびIPFPの形状変化が臨床症状に及ぼす影響が明らかになると考える。また形状変化が阻害されたIPFPは徒手療法およびストレッチによって形状変化が改善される可能性がある。今後、IPFPの形状変化と臨床症状との関連について、引き続き調査していきたい。これらの知見により、IPFPの役割、膝に及ぼす影響が明らかになることで膝に対する有効な治療方法発展の一助になると考える。

第8章 謝辞

本学位論文をまとめるにあたり、多大なるご指導を賜りました公立大学法人県立広島大学保健福祉学部保健福祉学科 小野武也教授、GLAB 株式会社 蒲田和芳先生に厚く御礼申し上げます。

また、大変お忙しい中、副査として本学位論文へのご貢献を賜るとともに、ご教示を頂きました公立大学法人県立広島大学生物資源科学部 原田浩幸教授、公立大学法人県立広島大学保健福祉学部 飯田忠行教授、公立大学法人県立広島大学保健福祉学部 金井秀作教授に心より感謝申し上げます。

そして本研究の進行に際し、多くのご理解、ご協力、ご支援を頂いた慧明会貞松病院 貞松俊弘院長ならびにリハビリテーション科スタッフの皆様、研究にご協力いただいた慧明会貞松病院 秋山寛治先生、川原俊夫先生、放射線科の皆様、被験者の皆様に深く感謝の意を表します。

第9章 参考文献

1. DALYs GBD, Collaborators H. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016 Oct 8;388(10053):1603-58. Epub 2016/10/14 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
2. Malanga G, Niazi F, Kidd VD, Lau E, Kurtz SM, Ong KL, et al. Knee Osteoarthritis Treatment Costs in the Medicare Patient Population. *Am Health Drug Benefits*. 2020 Sep;13(4):144-53. Epub 2020/12/22
3. King LK, Marshall DA, Faris P, Woodhouse LJ, Jones CA, Noseworthy T, et al. Use of Recommended Non-surgical Knee Osteoarthritis Management in Patients prior to Total Knee Arthroplasty: A Cross-sectional Study. *J Rheumatol*. 2020 Aug 1;47(8):1253-60. Epub 2019/11/17 10.3899/jrheum.190467.
4. Raposo F, Ramos M, Lucia Cruz A. Effects of exercise on knee osteoarthritis: A systematic review. *Musculoskeletal Care*. 2021 Dec;19(4):399-435. Epub 2021/03/06 10.1002/msc.1538.
5. Wu Q, Zhao J, Guo W. Efficacy of massage therapy in improving outcomes in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract*. 2022 Feb;46:101522. Epub 2021/12/11 10.1016/j.ctcp.2021.101522.
6. Jansen MJ, Viechtbauer W, Lenssen AF, Hendriks EJ, de Bie RA. Strength training alone, exercise therapy alone, and exercise therapy with passive manual mobilisation each reduce pain and disability in people with knee osteoarthritis: a systematic review. *J Physiother*. 2011;57(1):11-20. Epub 2011/03/16 10.1016/S1836-9553(11)70002-9.
7. Xu Q, Chen B, Wang Y, Wang X, Han D, Ding D, et al. The Effectiveness of Manual Therapy for Relieving Pain, Stiffness, and Dysfunction in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2017 May;20(4):229-43. Epub 2017/05/24
8. Dye SF, Vaupel GL, Dye CC. Conscious neurosensory mapping of the internal structures of the human knee without intraarticular anesthesia. *Am J Sports Med*. 1998 Nov-Dec;26(6):773-7. Epub 1998/12/16 10.1177/03635465980260060601.
9. Han W, Aitken D, Zheng S, Wluka AE, Zhu Z, Blizzard L, et al. Association Between Quantitatively Measured Infrapatellar Fat Pad High Signal-Intensity Alteration and Magnetic Resonance Imaging-Assessed Progression of Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 May;71(5):638-46. Epub 2018/07/26 10.1002/acr.23713.
10. Davis JE, Ward RJ, MacKay JW, Lu B, Price LL, McAlindon TE, et al. Effusion-synovitis and infrapatellar fat pad signal intensity alteration differentiate accelerated knee osteoarthritis.

Rheumatology (Oxford). 2019 Mar 1;58(3):418-26. Epub 2018/10/23 10.1093/rheumatology/key305.

11. Wang K, Ding C, Hannon MJ, Chen Z, Kwok CK, Hunter DJ. Quantitative Signal Intensity Alteration in Infrapatellar Fat Pad Predicts Incident Radiographic Osteoarthritis: The Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):30-8. Epub 2018/04/13 10.1002/acr.23577.

12. Li J, Zhu Z, Li Y, Cao P, Han W, Tang S, et al. Qualitative and quantitative measures of prefemoral and quadriceps fat pads are associated with incident radiographic osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Apr;28(4):453-61. Epub 2020/02/18 10.1016/j.joca.2020.02.001.

13. Ruhdorfer A, Haniel F, Petersohn T, Dorrenberg J, Wirth W, Dannhauer T, et al. Between-group differences in infra-patellar fat pad size and signal in symptomatic and radiographic progression of knee osteoarthritis vs non-progressive controls and healthy knees - data from the FNIH Biomarkers Consortium Study and the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Jul;25(7):1114-21. Epub 2017/02/22 10.1016/j.joca.2017.02.789.

14. Hart HF, Culvenor AG, Patterson BE, Doshi A, Vora A, Guermazi A, et al. Infrapatellar fat pad volume and Hoffa-synovitis after ACL reconstruction: Association with early osteoarthritis features and pain over 5 years. *J Orthop Res*. 2022 Jan;40(1):260-7. Epub 2021/01/19 10.1002/jor.24987.

15. Bastiaansen-Jenniskens YM, Wei W, Feijt C, Waarsing JH, Verhaar JA, Zuurmond AM, et al. Stimulation of fibrotic processes by the infrapatellar fat pad in cultured synoviocytes from patients with osteoarthritis: a possible role for prostaglandin f2alpha. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(8):2070-80. Epub 2013/05/15 10.1002/art.37996.

16. Jiang LF, Fang JH, Wu LD. Role of infrapatellar fat pad in pathological process of knee osteoarthritis: Future applications in treatment. *World J Clin Cases*. 2019 Aug 26;7(16):2134-42. Epub 2019/09/19 10.12998/wjcc.v7.i16.2134.

17. Hodges PW, Mellor R, Crossley K, Bennell K. Pain induced by injection of hypertonic saline into the infrapatellar fat pad and effect on coordination of the quadriceps muscles. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):70-7. Epub 2009/01/01 10.1002/art.24089.

18. Onuma H, Tsuji K, Hoshino T, Inomata K, Udo M, Nakagawa Y, et al. Fibrotic changes in the infrapatellar fat pad induce new vessel formation and sensory nerve fiber endings that associate prolonged pain. *J Orthop Res*. 2020 Jan 5. Epub 2020/01/07 10.1002/jor.24580.

19. Belluzzi E, Stocco E, Pozzuoli A, Granzotto M, Porzionato A, Vettor R, et al. Contribution of Infrapatellar Fat Pad and Synovial Membrane to Knee Osteoarthritis Pain. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6390182. Epub 2019/05/03 10.1155/2019/6390182.

20. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJ, Van Offel JF,

Verhaar JA, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jul;18(7):876-82. Epub 2010/04/27 10.1016/j.joca.2010.03.014.

21. Murakami S, Muneta T, Ezura Y, Furuya K, Yamamoto H. Quantitative analysis of synovial fibrosis in the infrapatellar fat pad before and after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am J Sports Med*. 1997 Jan-Feb;25(1):29-34. Epub 1997/01/01 10.1177/036354659702500106.

22. Steadman JR, Dragoo JL, Hines SL, Briggs KK. Arthroscopic release for symptomatic scarring of the anterior interval of the knee. *Am J Sports Med*. 2008 Sep;36(9):1763-9. Epub 2008/08/30 10.1177/0363546508320480.

23. Calloway SP, Soppe CJ, Mandelbaum BR. Clinical Outcomes After Arthroscopic Release of Patellofemoral Arthrofibrosis in Patients With Prior Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Arthroscopy*. 2018 May;34(5):1603-7. Epub 2018/02/06 10.1016/j.arthro.2017.12.011.

24. Kitagawa T, Ozaki N, Aoki Y. Effect of physical therapy on the flexibility of the infrapatellar fat pad: A single-blind randomised controlled trial. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265333. Epub 2022/03/18 10.1371/journal.pone.0265333.

25. Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, Shimozaki K, Asai K, Yoshimizu R, et al. Flexibility of infrapatellar fat pad affecting anterior knee pain 6 months after anterior cruciate ligament reconstruction with hamstring autograft. *Sci Rep*. 2020 Dec 7;10(1):21347. Epub 2020/12/09 10.1038/s41598-020-78406-y.

26. Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, Shimozaki K, Asai K, Tsuchiya H. Use of ultrasonography to evaluate the dynamics of the infrapatellar fat pad after anterior cruciate ligament reconstruction: a feasibility study. *J Med Ultrason (2001)*. 2019 Jan;46(1):147-51. Epub 2018/11/21 10.1007/s10396-018-0917-7.

27. Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, Shimozaki K, Asai K, Toyooka K, et al. Relationship between the deep flexion of the knee joint and the dynamics of the infrapatellar fat pad after anterior cruciate ligament reconstruction via ultrasonography. *J Phys Ther Sci*. 2019 Jul;31(7):569-72. Epub 2019/08/17 10.1589/jpts.31.569.

28. Naredo E, Canoso JJ, Vinh J, Salomon-Escoto K, Kalish RA, Pascual-Ramos V, et al. Dynamic changes in the infrapatellar knee structures with quadriceps muscle contraction. An in vivo study. *Ann Anat*. 2021 May;235:151663. Epub 2021/01/03 10.1016/j.aanat.2020.151663.

29. A. HOFFA MD. THE INFLUENCE OF THE ADIPOSE TISSUE WITH REGARD TO THE PATHOLOGY OF THE KNEE JOINT. *JAMA*. 1904;2(12):795-6.

30. Richmond JC, al Assal M. Arthroscopic management of arthrofibrosis of the knee, including infrapatellar contraction syndrome. *Arthroscopy*. 1991;7(2):144-7. Epub 1991/01/01

10.1016/0749-8063(91)90099-j.

31. Ogilvie-Harris DJ, Giddens J. Hoffa's disease: arthroscopic resection of the infrapatellar fat pad. *Arthroscopy*. 1994 Apr;10(2):184-7. Epub 1994/04/01 10.1016/s0749-8063(05)80091-x.
32. Krebs VE, Parker RD. Arthroscopic resection of an extrasynovial ossifying chondroma of the infrapatellar fat pad: end-stage Hoffa's disease? *Arthroscopy*. 1994 Jun;10(3):301-4. Epub 1994/06/01 10.1016/s0749-8063(05)80117-3.
33. Han W, Aitken D, Zhu Z, Halliday A, Wang X, Antony B, et al. Hypointense signals in the infrapatellar fat pad assessed by magnetic resonance imaging are associated with knee symptoms and structure in older adults: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2016 Oct 12;18(1):234. Epub 2016/10/13 10.1186/s13075-016-1130-y.
34. Han W, Aitken D, Zhu Z, Halliday A, Wang X, Antony B, et al. Signal intensity alteration in the infrapatellar fat pad at baseline for the prediction of knee symptoms and structure in older adults: a cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Oct;75(10):1783-8. Epub 2015/11/28 10.1136/annrheumdis-2015-208360.
35. Roemer FW, Jarraya M, Felson DT, Hayashi D, Crema MD, Loeuille D, et al. Magnetic resonance imaging of Hoffa's fat pad and relevance for osteoarthritis research: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016 Mar;24(3):383-97. Epub 2015/10/13 10.1016/j.joca.2015.09.018.
36. Fontanella CG, Belluzzi E, Pozzuoli A, Scioni M, Olivotto E, Reale D, et al. Exploring Anatomic-Morphometric Characteristics of Infrapatellar, Suprapatellar Fat Pad, and Knee Ligaments in Osteoarthritis Compared to Post-Traumatic Lesions. *Biomedicine*. 2022 Jun 9;10(6). Epub 2022/06/25 10.3390/biomedicine10061369.
37. Wallace KG, Pfeiffer SJ, Pietrosimone LS, Harkey MS, Zong X, Nissman D, et al. Changes in Infrapatellar Fat Pad Volume From 6 to 12 months Following Anterior Cruciate Ligament Reconstruction and Associations with Patient-Reported Knee Function. *J Athl Train*. 2021 Mar 31. Epub 2021/04/01 10.4085/1062-6050-0458.20.
38. van der Heijden RA, de Vries BA, Poot DHJ, van Middelkoop M, Bierma-Zeinstra SMA, Krestin GP, et al. Quantitative volume and dynamic contrast-enhanced MRI derived perfusion of the infrapatellar fat pad in patellofemoral pain. *Quant Imaging Med Surg*. 2021 Jan;11(1):133-42. Epub 2021/01/05 10.21037/qims-20-441.
39. Bai HX, Lee AM, Wang Z, Tang H, Yang L. Infrapatellar fat pad maximal area and changes in knee symptoms: gender-related difference or gender difference in reporting? *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):e3. Epub 2015/10/16 10.1136/annrheumdis-2015-208620.
40. Faming Pan^{1, 3}, Weiyu Han^{1,4}, Xia Wang¹, Zhenhua Liu^{1,4}, Xingzhong Jin¹, Benny Antony¹, Flavia Cicuttini⁵, Graeme Jones¹, Changhai Ding^{1,3,5}. A longitudinal study of the association between infrapatellar fat pad maximal area and changes in knee symptoms and structure in older adults. 2014 10.1136/annrheumdis-2013-205108.

41. Leese J, Davies DC. An investigation of the anatomy of the infrapatellar fat pad and its possible involvement in anterior pain syndrome: a cadaveric study. *J Anat.* 2020 Mar 11. Epub 2020/03/12 10.1111/joa.13177.
42. Mikkilineni H, Delzell PB, Andrish J, Bullen J, Obuchowski NA, Subhas N, et al. Ultrasound evaluation of infrapatellar fat pad impingement: An exploratory prospective study. *Knee.* 2018 Mar;25(2):279-85. Epub 2018/03/12 10.1016/j.knee.2018.01.008.
43. Macchi V, Stocco E, Stecco C, Belluzzi E, Favero M, Porzionato A, et al. The infrapatellar fat pad and the synovial membrane: an anatomo-functional unit. *J Anat.* 2018 Aug;233(2):146-54. Epub 2018/05/16 10.1111/joa.12820.
44. Mace J, Bhatti W, Anand S. Infrapatellar fat pad syndrome: a review of anatomy, function, treatment and dynamics. *Acta Orthop Belg.* 2016 Mar;82(1):94-101. Epub 2016/03/18
45. Edama M, Otsuki T, Yokota H, Hirabayashi R, Sekine C, Maruyama S, et al. Morphological characteristics of the infrapatellar fat pad. *Sci Rep.* 2022 May 27;12(1):8923. Epub 2022/05/28 10.1038/s41598-022-12859-1.
46. Nakanishi S, Morimoto R, Kitano M, Kawanishi K, Tanaka A, Kudo S. Difference in Movement between Superficial and Deep Parts of the Infrapatellar Fat Pad during Knee Extension. *J Funct Morphol Kinesiol.* 2021 Aug 14;6(3). Epub 2021/08/28 10.3390/jfmk6030068.
47. Vera-Perez E, Sanchez-Bringas G, Ventura-Rios L, Hernandez-Diaz C, Cortes S, Gutierrez M, et al. Sonographic characterization of Hoffa's fat pad. A pilot study. *Rheumatol Int.* 2017 May;37(5):757-64. Epub 2017/01/31 10.1007/s00296-016-3647-4.
48. Ladenhauf HN, Schlattau A, Burda B, Wirth W, Eckstein F, Metzger R, et al. Association of infra-patellar fat pad size with age and body weight in children and adolescents. *Ann Anat.* 2020 Jul 2;232:151533. Epub 2020/07/06 10.1016/j.aanat.2020.151533.
49. Diepold J, Ruhdorfer A, Dannhauer T, Wirth W, Steidle E, Eckstein F. Sex-differences of the healthy infra-patellar (Hoffa) fat pad in relation to intermuscular and subcutaneous fat content--data from the Osteoarthritis Initiative. *Ann Anat.* 2015 Jul;200:30-6. Epub 2015/02/28 10.1016/j.aanat.2014.12.004.
50. Brooker B, Morris H, Brukner P, Mazen F, Bunn J. The macroscopic arthroscopic anatomy of the infrapatellar fat pad. *Arthroscopy.* 2009 Aug;25(8):839-45. Epub 2009/08/12 10.1016/j.arthro.2009.01.020.
51. Eman Ragab DS. Infrapatellar fat pad area on knee MRI: does it correlate with the extent of knee osteoarthritis? 2021
52. Burda B, Steidle-Kloc E, Dannhauer T, Wirth W, Ruhdorfer A, Eckstein F. Variance in infra-patellar fat pad volume: Does the body mass index matter?-Data from osteoarthritis initiative participants without symptoms or signs of knee disease. *Ann Anat.* 2017 Sep;213:19-24. Epub 2017/05/30 10.1016/j.aanat.2017.04.004.

53. Macchi V, Porzionato A, Sarasin G, Petrelli L, Guidolin D, Rossato M, et al. The Infrapatellar Adipose Body: A Histotopographic Study. *Cells Tissues Organs*. 2016;201(3):220-31. Epub 2016/01/23 10.1159/000442876.
54. Katayama N, Noda I, Fukumoto Y, Kawanishi K, Kudo S. Effects of isometric contraction of the quadriceps on the hardness and blood flow in the infrapatellar fat pad. *J Phys Ther Sci*. 2021 Oct;33(10):722-7. Epub 2021/10/19 10.1589/jpts.33.722.
55. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):761-5. Epub 2009/06/03 10.1136/ard.2008.106930.
56. Zapata-Linares N, Eymard F, Berenbaum F, Houard X. Role of adipose tissues in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 Jan;33(1):84-93. Epub 2020/11/14 10.1097/BOR.0000000000000763.
57. Eymard F, Chevalier X. Inflammation of the infrapatellar fat pad. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):389-93. Epub 2016/04/14 10.1016/j.jbspin.2016.02.016.
58. Witonski D, Wagrowska-Danilewicz M, Keska R, Raczynska-Witonska G, Stasikowska-Kanicka O. Increased interleukin 6 and tumour necrosis factor alpha expression in the infrapatellar fat pad of the knee joint with the anterior knee pain syndrome: a preliminary report. *Pol J Pathol*. 2010;61(4):213-8. Epub 2011/02/04
59. Bohnsack M, Meier F, Walter GF, Hurschler C, Schmolke S, Wirth CJ, et al. Distribution of substance-P nerves inside the infrapatellar fat pad and the adjacent synovial tissue: a neurohistological approach to anterior knee pain syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2005 Nov;125(9):592-7. Epub 2005/05/14 10.1007/s00402-005-0796-4.
60. Kitagawa T, Nakase J, Takata Y, Shimosaki K, Asai K, Tsuchiya H. Histopathological study of the infrapatellar fat pad in the rat model of patellar tendinopathy: A basic study. *Knee*. 2019 Jan;26(1):14-9. Epub 2018/08/29 10.1016/j.knee.2018.07.016.
61. Zeng N, Yan ZP, Chen XY, Ni GX. Infrapatellar Fat Pad and Knee Osteoarthritis. *Aging Dis*. 2020 Oct;11(5):1317-28. Epub 2020/10/06 10.14336/AD.2019.1116.
62. Salomoni SE, Ejaz A, Laursen AC, Graven-Nielsen T. Variability of three-dimensional forces increase during experimental knee pain. *Eur J Appl Physiol*. 2013 Mar;113(3):567-75. Epub 2012/07/31 10.1007/s00421-012-2461-2.
63. Park J, Denning WM, Pitt JD, Francom D, Hopkins JT, Seeley MK. Effects of Experimental Anterior Knee Pain on Muscle Activation During Landing and Jumping Performed at Various Intensities. *J Sport Rehabil*. 2017 Jan;26(1):78-93. Epub 2016/09/17 10.1123/jsr.2015-0119.
64. Shiozawa S, Hirata RP, Jeppesen JB, Graven-Nielsen T. Impaired anticipatory postural adjustments due to experimental infrapatellar fat pad pain. *Eur J Pain*. 2015 Oct;19(9):1362-71.

Epub 2015/02/25 10.1002/ejp.667.

65. Poortvliet PC, Tucker KJ, Hodges PW. Experimental pain has a greater effect on single motor unit discharge during force-control than position-control tasks. *Clin Neurophysiol.* 2015 Jul;126(7):1378-86. Epub 2014/12/04 10.1016/j.clinph.2014.10.139.
66. Seeley MK, Park J, King D, Hopkins JT. A novel experimental knee-pain model affects perceived pain and movement biomechanics. *J Athl Train.* 2013 May-Jun;48(3):337-45. Epub 2013/05/17 10.4085/1062-6050-48.2.02.
67. Hirata RP, Arendt-Nielsen L, Shiozawa S, Graven-Nielsen T. Experimental knee pain impairs postural stability during quiet stance but not after perturbations. *Eur J Appl Physiol.* 2012 Jul;112(7):2511-21. Epub 2011/11/15 10.1007/s00421-011-2226-3.
68. Inomata K, Tsuji K, Onuma H, Hoshino T, Udo M, Akiyama M, et al. Time course analyses of structural changes in the infrapatellar fat pad and synovial membrane during inflammation-induced persistent pain development in rat knee joint. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019 Jan 5;20(1):8. Epub 2019/01/07 10.1186/s12891-018-2391-1.
69. Seeley MK, Denning WM, Park J, Croft K, Horton WZ, Hopkins JT. Anterior knee pain independently alters landing and jumping biomechanics. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2021 Oct;89:105458. Epub 2021/08/30 10.1016/j.clinbiomech.2021.105458.
70. Salomoni S, Tucker K, Hug F, McPhee M, Hodges P. Reduced Maximal Force during Acute Anterior Knee Pain Is Associated with Deficits in Voluntary Muscle Activation. *PLoS One.* 2016;11(8):e0161487. Epub 2016/08/26 10.1371/journal.pone.0161487.
71. Asaki T, Wang K, Luo Y, Arendt-Nielsen T, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Acid-induced experimental knee pain and hyperalgesia in healthy humans. *Exp Brain Res.* 2018 Feb;236(2):587-98. Epub 2017/12/19 10.1007/s00221-017-5155-5.
72. Denning WM, Woodland S, Winward JG, Leavitt MG, Parcell AC, Hopkins JT, et al. The influence of experimental anterior knee pain during running on electromyography and articular cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Aug;22(8):1111-9. Epub 2014/06/08 10.1016/j.joca.2014.05.006.
73. Park J, Hopkins JT. Induced anterior knee pain immediately reduces involuntary and voluntary quadriceps activation. *Clin J Sport Med.* 2013 Jan;23(1):19-24. Epub 2012/10/30 10.1097/JSM.0b013e3182717b7b.
74. Henriksen M, Rosager S, Aaboe J, Graven-Nielsen T, Bliddal H. Experimental knee pain reduces muscle strength. *J Pain.* 2011 Apr;12(4):460-7. Epub 2010/12/15 10.1016/j.jpain.2010.10.004.
75. Henriksen M, Graven-Nielsen T, Aaboe J, Andriacchi TP, Bliddal H. Gait changes in patients with knee osteoarthritis are replicated by experimental knee pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Apr;62(4):501-9. Epub 2010/04/15 10.1002/acr.20033.

76. Sorensen TJ, Langberg H, Hodges PW, Bliddal H, Henriksen M. Experimental knee joint pain during strength training and muscle strength gain in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jan;64(1):108-16. Epub 2011/09/10 10.1002/acr.20618.
77. Rice DA, Lewis GN, Graven-Nielsen T, Luther R, McNair PJ. Experimental Hand and Knee Pain Cause Differential Effects on Corticomotor Excitability. *J Pain*. 2021 Jul;22(7):789-96. Epub 2021/02/07 10.1016/j.jpain.2021.01.006.
78. Bennell KL, Hinman RS. Effect of experimentally induced knee pain on standing balance in healthy older individuals. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):378-81. Epub 2004/12/02 10.1093/rheumatology/keh493.
79. Bennell K, Wee E, Crossley K, Stillman B, Hodges P. Effects of experimentally-induced anterior knee pain on knee joint position sense in healthy individuals. *J Orthop Res*. 2005 Jan;23(1):46-53. Epub 2004/12/21 10.1016/j.orthres.2004.06.008.
80. Bohnsack M, Hurschler C, Demirtas T, Ruhmann O, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. Infrapatellar fat pad pressure and volume changes of the anterior compartment during knee motion: possible clinical consequences to the anterior knee pain syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005 Mar;13(2):135-41. Epub 2005/03/10 10.1007/s00167-004-0561-1.
81. Liu Z, Wu J, Xiang W, Wu J, Huang S, Zhou Y, et al. Correlation between the Signal Intensity Alteration of Infrapatellar Fat Pad and Knee Osteoarthritis: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *J Clin Med*. 2023 Feb 7;12(4). Epub 2023/02/26 10.3390/jcm12041331.
82. Yu K, Ying J, Zhao T, Lei L, Zhong L, Hu J, et al. Prediction model for knee osteoarthritis using magnetic resonance-based radiomic features from the infrapatellar fat pad: data from the osteoarthritis initiative. *Quant Imaging Med Surg*. 2023 Jan 1;13(1):352-69. Epub 2023/01/10 10.21037/qims-22-368.
83. Cen H, Yan Q, Meng T, Chen Z, Zhu J, Wang Y, et al. Quantitative infrapatellar fat pad signal intensity alteration as an imaging biomarker of knee osteoarthritis progression. *RMD Open*. 2023 Jan;9(1). Epub 2023/01/26 10.1136/rmdopen-2022-002565.
84. Ruan G, Lu S, Zhang Y, Zhu Z, Cao P, Wang X, et al. Quantitatively Measured Infrapatellar Fat Pad Signal Intensity Alteration is Associated with Joint Effusion-synovitis in Knee Osteoarthritis. *Curr Med Imaging*. 2023 Mar 10. Epub 2023/03/11 10.2174/1573405619666230310093402.
85. Widjajahakim R, Roux M, Jarraya M, Roemer FW, Neogi T, Lynch JA, et al. Relationship of Trochlear Morphology and Patellofemoral Joint Alignment to Superolateral Hoffa Fat Pad Edema on MR Images in Individuals with or at Risk for Osteoarthritis of the Knee: The MOST Study. *Radiology*. 2017 Sep;284(3):806-14. Epub 2017/04/19 10.1148/radiol.2017162342.
86. Kim JH, Lee SK, Jung JY. Superolateral Hoffa's fat pad oedema: Relationship with

- cartilage T2* value and patellofemoral maltracking. *Eur J Radiol*. 2019 Sep;118:122-9. Epub 2019/08/24 10.1016/j.ejrad.2019.07.012.
87. Bohnsack M, Klages P, Hurschler C, Halcour A, Wilharm A, Ostermeier S, et al. Influence of an infrapatellar fat pad edema on patellofemoral biomechanics and knee kinematics: a possible relation to the anterior knee pain syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009 Aug;129(8):1025-30. Epub 2006/10/21 10.1007/s00402-006-0237-z.
88. Zhou S, Maleitzke T, Geissler S, Hildebrandt A, Fleckenstein FN, Niemann M, et al. Source and hub of inflammation: The infrapatellar fat pad and its interactions with articular tissues during knee osteoarthritis. *J Orthop Res*. 2022 Jul;40(7):1492-504. Epub 2022/04/23 10.1002/jor.25347.
89. Stocco E, Belluzzi E, Contran M, Boscolo-Berto R, Picardi E, Guidolin D, et al. Age-Dependent Remodeling in Infrapatellar Fat Pad Adipocytes and Extracellular Matrix: A Comparative Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:661403. Epub 2021/05/28 10.3389/fmed.2021.661403.
90. Braun S, Zaucke F, Brenneis M, Rapp AE, Pollinger P, Sohn R, et al. The Corpus Adiposum Infrapatellare (Hoffa's Fat Pad)-The Role of the Infrapatellar Fat Pad in Osteoarthritis Pathogenesis. *Biomedicines*. 2022 May 5;10(5). Epub 2022/05/29 10.3390/biomedicines10051071.
91. He J, Ba H, Feng J, Peng C, Liao Y, Li L, et al. Increased signal intensity, not volume variation of infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: A cross-sectional study based on high-resolution magnetic resonance imaging. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2022 Jan-Apr;30(1):10225536221092215. Epub 2022/04/16 10.1177/10225536221092215.
92. Steidle-Kloc E, Culvenor AG, Dorrenberg J, Wirth W, Ruhdorfer A, Eckstein F. Relationship Between Knee Pain and Infrapatellar Fat Pad Morphology: A Within- and Between-Person Analysis From the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Apr;70(4):550-7. Epub 2017/07/14 10.1002/acr.23326.
93. Cowan SM, Hart HF, Warden SJ, Crossley KM. Infrapatellar fat pad volume is greater in individuals with patellofemoral joint osteoarthritis and associated with pain. *Rheumatol Int*. 2015 Aug;35(8):1439-42. Epub 2015/03/19 10.1007/s00296-015-3250-0.
94. Culvenor AG, Cook JL, Warden SJ, Crossley KM. Infrapatellar fat pad size, but not patellar alignment, is associated with patellar tendinopathy. *Scand J Med Sci Sports*. 2011 Dec;21(6):e405-11. Epub 2011/06/04 10.1111/j.1600-0838.2011.01334.x.
95. Wallace KG, Pfeiffer SJ, Pietrosimone LS, Harkey MS, Zong X, Nissman D, et al. Changes in Infrapatellar Fat Pad Volume 6 to 12 Months After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction and Associations With Patient-Reported Knee Function. *J Athl Train*. 2021 Nov 1;56(11):1173-9. Epub 2021/04/01 10.4085/1062-6050-0458.20.

96. Cai J, Xu J, Wang K, Zheng S, He F, Huan S, et al. Association Between Infrapatellar Fat Pad Volume and Knee Structural Changes in Patients with Knee Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2015 Oct;42(10):1878-84. Epub 2015/08/16 10.3899/jrheum.150175.
97. Fontanella CG, Belluzzi E, Rossato M, Olivotto E, Trisolino G, Ruggieri P, et al. Quantitative MRI analysis of infrapatellar and suprapatellar fat pads in normal controls, moderate and end-stage osteoarthritis. *Ann Anat*. 2019 Jan;221:108-14. Epub 2018/10/08 10.1016/j.aanat.2018.09.007.
98. Hannon J, Bardenett S, Singleton S, Garrison JC. Evaluation, Treatment, and Rehabilitation Implications of the Infrapatellar Fat Pad. *Sports Health*. 2016 Mar-Apr;8(2):167-71. Epub 2015/10/27 10.1177/1941738115611413.
99. Zhao J. Arthroscopic Release of Severe Flexion- and Extension-Impeding Knee Stiffness With Inaccessible Joint. *Arthrosc Tech*. 2021 Dec;10(12):e2753-e65. Epub 2022/01/11 10.1016/j.eats.2021.08.023.
100. Machida T, Watanabe A, Miyazawa S. A New Procedure for Ultrasound-Guided Hydrorelease for the Scarring After Arthroscopic Knee Surgery. *Cureus*. 2020 Dec 31;12(12):e12405. Epub 2021/02/04 10.7759/cureus.12405.
101. Doner GP, Noyes FR. Arthroscopic resection of fat pad lesions and infrapatellar contractures. *Arthrosc Tech*. 2014 Jun;3(3):e413-6. Epub 2014/08/16 10.1016/j.eats.2014.04.002.
102. Rooney A, Wahba AJ, Smith TO, Donell ST. The surgical treatment of anterior knee pain due to infrapatellar fat pad pathology: A systematic review. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015 Jun;101(4):469-75. Epub 2015/05/04 10.1016/j.otsr.2015.01.019.
103. Kim YM, Joo YB. Arthroscopic Treatment of Infrapatellar Fat Pad Impingement between the Patella and Femoral Trochlea: Comparison of the Clinical Outcomes of Partial and Subtotal Resection. *Knee Surg Relat Res*. 2019 Mar 1;31(1):54-60. Epub 2019/03/16 10.5792/ksrr.18.026.
104. Bohnsack M, Wilharm A, Hurschler C, Ruhmann O, Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. Biomechanical and kinematic influences of a total infrapatellar fat pad resection on the knee. *Am J Sports Med*. 2004 Dec;32(8):1873-80. Epub 2004/12/02 10.1177/0363546504263946.
105. An JS, Tsuji K, Onuma H, Araya N, Isono M, Hoshino T, et al. Inhibition of fibrotic changes in infrapatellar fat pad alleviates persistent pain and articular cartilage degeneration in monoiodoacetic acid-induced rat arthritis model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Mar;29(3):380-8. Epub 2021/01/04 10.1016/j.joca.2020.12.014.
106. Tang T, Muneta T, Sekiya I. Fibrous change of the infrapatellar fat pad due to strenuous running exercise and its treatment with intraarticular hyaluronan injection in a rat model. *J Med Dent Sci*. 2008 Mar;55(1):163-73. Epub 2008/03/01

107. House CV, Connell DA. Therapeutic ablation of the infrapatellar fat pad under ultrasound guidance: a pilot study. *Clin Radiol*. 2007 Dec;62(12):1198-201. Epub 2007/11/06 10.1016/j.crad.2007.07.005.
108. Crossley K, Bennell K, Green S, Cowan S, McConnell J. Physical therapy for patellofemoral pain: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Sports Med*. 2002 Nov-Dec;30(6):857-65. Epub 2002/11/19 10.1177/03635465020300061701.
109. Dragoo JL, Johnson C, McConnell J. Evaluation and treatment of disorders of the infrapatellar fat pad. *Sports Med*. 2012 Jan 1;42(1):51-67. Epub 2011/12/14 10.2165/11595680-000000000-00000.
110. Takeda K, Takeshima E, Kojima S, Watanabe M, Matsuzaki T, Hosono M. Daily and short-term application of joint movement for the prevention of infrapatellar fat pad atrophy due to immobilization. *J Phys Ther Sci*. 2019 Nov;31(11):873-7. Epub 2019/12/25 10.1589/jpts.31.873.
111. Zeng N, Liao T, Chen XY, Yan ZP, Li JT, Ni GX. Treadmill running induces remodeling of the infrapatellar fat pad in an intensity-dependent manner. *J Orthop Surg Res*. 2021 Jun 1;16(1):354. Epub 2021/06/03 10.1186/s13018-021-02501-7.
112. Kwon S, Bruening DA, Morrin SJ, Kunz DM, Hopkins JT, Seeley MK. Simultaneous ice and transcutaneous electrical nerve stimulation decrease anterior knee pain during running but do not affect running kinematics or associated muscle inhibition. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2020 Feb;72:1-7. Epub 2019/11/26 10.1016/j.clinbiomech.2019.11.011.
113. Pogacnik Murillo AL, Eckstein F, Wirth W, Beavers D, Loeser RF, Nicklas BJ, et al. Impact of Diet and/or Exercise Intervention on Infrapatellar Fat Pad Morphology: Secondary Analysis from the Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) Trial. *Cells Tissues Organs*. 2017;203(4):258-66. Epub 2017/02/22 10.1159/000449407.
114. Wen Y, Xu F, Liu Y, Zhi K, Tan J, Jiang Y, et al. Outcome analysis of infrapatellar fat pad partial resection or preservation in patients with anterior cruciate ligament reconstruction. *Sci Rep*. 2023 Apr 28;13(1):6945. Epub 2023/04/29 10.1038/s41598-023-30933-0.
115. Asai K, Nakase J, Oshima T, Shimozaki K, Yoshimizu R, Tsuchiya H. Partial resection of the infrapatellar fat pad during anterior cruciate ligament reconstruction has no effect on clinical outcomes including anterior knee pain. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2020 Nov;140(11):1751-7. Epub 2020/06/23 10.1007/s00402-020-03520-5.
116. Yao B, Samuel LT, Acuna AJ, Faour M, Roth A, Kamath AF, et al. Infrapatellar Fat Pad Resection or Preservation during Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review. *J Knee Surg*. 2021 Mar;34(4):415-21. Epub 2019/09/11 10.1055/s-0039-1696692.
117. Sun C, Zhang X, Lee WG, Tu Y, Li H, Cai X, et al. Infrapatellar fat pad resection or preservation during total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2020 Aug 5;15(1):297. Epub 2020/08/08 10.1186/s13018-020-01823-2.

118. Nisar S, Lamb JN, Somashekar N, Pandit H, van Duren BH. Preservation vs. resection of the infrapatellar fat pad during total knee arthroplasty part II: A systematic review of published evidence. *Knee*. 2019 Mar;26(2):422-6. Epub 2019/02/11 10.1016/j.knee.2019.01.007.
119. Michalak S, Lapaj L, Witkowska-Luczak A, Chodor P, Zabrzynski J, Kruczynski J. Resection of Infrapatellar Fat Pad during Total Knee Arthroplasty Has No Impact on Postoperative Function, Pain and Sonographic Appearance of Patellar Tendon. *J Clin Med*. 2022 Dec 10;11(24). Epub 2022/12/24 10.3390/jcm11247339.
120. Tsokanos A, Livieratou E, Billis E, Tsekoura M, Tatsios P, Tsepis E, et al. The Efficacy of Manual Therapy in Patients with Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 7;57(7). Epub 2021/08/07 10.3390/medicina57070696.
121. Laufer Y, Dar G. Effectiveness of thermal and athermal short-wave diathermy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Sep;20(9):957-66. Epub 2012/06/05 10.1016/j.joca.2012.05.005.
122. Bosomworth NJ. Exercise and knee osteoarthritis: benefit or hazard? *Can Fam Physician*. 2009 Sep;55(9):871-8. Epub 2009/09/16
123. Gupta S, Hawker GA, Laporte A, Croxford R, Coyte PC. The economic burden of disabling hip and knee osteoarthritis (OA) from the perspective of individuals living with this condition. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Dec;44(12):1531-7. Epub 2005/08/11 10.1093/rheumatology/kei049.
124. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998 May;41(5):778-99. Epub 1998/05/20 10.1002/1529-0131(199805)41:5<778::AID-ART4>3.0.CO;2-V.
125. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am*. 2004 Jan;42(1):1-9, v. Epub 2004/03/31 10.1016/S0033-8389(03)00161-1.
126. Silverwood V, Blagojevic-Bucknall M, Jinks C, Jordan JL, Protheroe J, Jordan KP. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Apr;23(4):507-15. Epub 2014/12/03 10.1016/j.joca.2014.11.019.
127. Distel E, Cadoudal T, Durant S, Poignard A, Chevalier X, Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor. *Arthritis Rheum*. 2009 Nov;60(11):3374-7. Epub 2009/10/31 10.1002/art.24881.
128. Jacobson JA, Lenchik L, Ruhoy MK, Schweitzer ME, Resnick D. MR imaging of the infrapatellar fat pad of Hoffa. *Radiographics*. 1997 May-Jun;17(3):675-91. Epub 1997/05/01 10.1148/radiographics.17.3.9153705.
129. Paulos LE, Rosenberg TD, Drawbert J, Manning J, Abbott P. Infrapatellar contracture

syndrome. An unrecognized cause of knee stiffness with patella entrapment and patella infera. *Am J Sports Med.* 1987 Jul-Aug;15(4):331-41. Epub 1987/07/01 10.1177/036354658701500407.

130. English A, Jones EA, Corscadden D, Henshaw K, Chapman T, Emery P, et al. A comparative assessment of cartilage and joint fat pad as a potential source of cells for autologous therapy development in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Nov;46(11):1676-83. Epub 2007/09/29 10.1093/rheumatology/kem217.

131. Teichtahl AJ, Wulidasari E, Brady SR, Wang Y, Wluka AE, Ding C, et al. A large infrapatellar fat pad protects against knee pain and lateral tibial cartilage volume loss. *Arthritis Res Ther.* 2015 Nov 10;17:318. Epub 2015/11/12 10.1186/s13075-015-0831-y.

132. Jonsson H, Karrholm J, Elmqvist LG. Kinematics of active knee extension after tear of the anterior cruciate ligament. *Am J Sports Med.* 1989 Nov-Dec;17(6):796-802. Epub 1989/11/01 10.1177/036354658901700613.

133. Ahmad CS, Kwak SD, Ateshian GA, Warden WH, Steadman JR, Mow VC. Effects of patellar tendon adhesion to the anterior tibia on knee mechanics. *Am J Sports Med.* 1998 Sep-Oct;26(5):715-24. Epub 1998/10/24 10.1177/03635465980260051901.

134. Yamaguchi S, Gamada K, Sasho T, Kato H, Sonoda M, Banks SA. In vivo kinematics of anterior cruciate ligament deficient knees during pivot and squat activities. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2009 Jan;24(1):71-6. Epub 2008/11/05 10.1016/j.clinbiomech.2008.08.007.

135. Ikuta F, Yoneta K, Miyaji T, Kidera K, Yonekura A, Osaki M, et al. Association between stages of medial compartment osteoarthritis and three-dimensional knee alignment in the supine position: A cross-sectional study. *J Clin Orthop Trauma.* 2020 Feb;11(Suppl 1):S130-S6. Epub 2020/01/30 10.1016/j.jcot.2019.10.011.

136. Stephen JM, Sopher R, Tullie S, Amis AA, Ball S, Williams A. The infrapatellar fat pad is a dynamic and mobile structure, which deforms during knee motion, and has proximal extensions which wrap around the patella. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018 Apr 20. Epub 2018/04/22 10.1007/s00167-018-4943-1.

137. Ellen MI, Jackson HB, DiBiase SJ. Uncommon causes of anterior knee pain: a case report of infrapatellar contracture syndrome. *Am J Phys Med Rehabil.* 1999 Jul-Aug;78(4):376-80. Epub 1999/07/27

138. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Apr;18(4):476-99. Epub 2010/02/23 10.1016/j.joca.2010.01.013.

139. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000 Oct 17;133(8):635-46. Epub 2000/10/18

140. Okita Y, Oba H, Miura R, Morimoto M, Gamada K. Movement and volume of infrapatellar fat pad and knee kinematics during quasi-static knee extension at 30 and 0 degrees flexion in young healthy individuals. *Knee*. 2020 Jan 7. Epub 2020/01/11 10.1016/j.knee.2019.10.019.
141. Paulos LE, Wnorowski DC, Greenwald AE. Infrapatellar contracture syndrome. Diagnosis, treatment, and long-term followup. *Am J Sports Med*. 1994 Jul-Aug;22(4):440-9. Epub 1994/07/01 10.1177/036354659402200402.
142. Andriacchi TP JT, Hurwitz DE, et al. Musculoskeletal dynamics, locomotion, and clinical applications. *Basic Orthopaedic Biomechanics*. 2005;91-121.
143. Brack AS, Conboy MJ, Roy S, Lee M, Kuo CJ, Keller C, et al. Increased Wnt signaling during aging alters muscle stem cell fate and increases fibrosis. *Science*. 2007 Aug 10;317(5839):807-10. Epub 2007/08/11 10.1126/science.1144090.
144. Mahdy MAA. Skeletal muscle fibrosis: an overview. *Cell Tissue Res*. 2019 Mar;375(3):575-88. Epub 2018/11/14 10.1007/s00441-018-2955-2.
145. Zhou Y, Lovell D, Bethea M, Yoseph B, Poteracki J, Soker S, et al. The Impact of Age on Skeletal Muscle Progenitor Cell Survival and Fate After Injury. *Tissue Eng Part C Methods*. 2017 Dec;23(12):1012-21. Epub 2017/11/03 10.1089/ten.TEC.2017.0216.
146. Farrokhi S, Tashman S, Gil AB, Klatt BA, Fitzgerald GK. Are the kinematics of the knee joint altered during the loading response phase of gait in individuals with concurrent knee osteoarthritis and complaints of joint instability? A dynamic stereo X-ray study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2012 May;27(4):384-9. Epub 2011/11/11 10.1016/j.clinbiomech.2011.10.009.
147. Hamai S, Okazaki K, Ikebe S, Murakami K, Higaki H, Nakahara H, et al. In Vivo Kinematics of Healthy and Osteoarthritic Knees During Stepping Using Density-Based Image-Matching Techniques. *J Appl Biomech*. 2016 Dec;32(6):586-92. Epub 2016/10/06 10.1123/jab.2016-0112.
148. Kenji Hoshi GW, Yasuo Kurose, Ryuji Tanaka, Jiro Fujii, Kazuyoshi Gamada. New Findings in Six-degrees-of-freedom Kinematics during Stationary Stepping in Patients with Knee Osteoarthritis. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2016;4(6)
149. Saari T, Carlsson L, Karlsson J, Karrholm J. Knee kinematics in medial arthrosis. Dynamic radiostereometry during active extension and weight-bearing. *J Biomech*. 2005 Feb;38(2):285-92. Epub 2004/12/16 10.1016/j.jbiomech.2004.02.009.
150. Okita Y, Miura R, Morimoto M, Sadamatsu T, Toshihiro K, Gamada K. Three-dimensional volume and shape of the infrapatellar fat pad during quasi-static knee extension: Comparisons of patients with knee osteoarthritis and young, healthy individuals. *Journal of Physical Therapy Science*. 2023;35(7):507-14 doi.org/10.1589/jpts.35.507.
151. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd

- edition. *J Am Acad Orthop Surg*. 2013 Sep;21(9):571-6. Epub 2013/09/03 10.5435/JAAOS-21-09-571.
152. Lange AK, Vanwanseele B, Fiatarone Singh MA. Strength training for treatment of osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Arthritis Rheum*. 2008 Oct 15;59(10):1488-94. Epub 2008/09/30 10.1002/art.24118.
153. Kain J, Martorello L, Swanson E, Segó S. Comparison of an indirect tri-planar myofascial release (MFR) technique and a hot pack for increasing range of motion. *J Bodyw Mov Ther*. 2011 Jan;15(1):63-7. Epub 2010/12/15 10.1016/j.jbmt.2009.12.002.
154. Tozzi P, Bongiorno D, Vitturini C. Fascial release effects on patients with non-specific cervical or lumbar pain. *J Bodyw Mov Ther*. 2011 Oct;15(4):405-16. Epub 2011/09/29 10.1016/j.jbmt.2010.11.003.
155. Daisuke Yoshida YN, Taisuke Hori, Momoko Tanabe, Kotaro Imamura, Kazuyoshi Gamada. Immediate effect of tibial internal rotation exercise on medial knee osteoarthritis. *Journal of Japanese Society of Clinical Orthopedic Surgery*. 2013;38 10.14900/cjpt.2011.0.Ca0231.0.
156. Aoki O TN, Kimura A, Okuyama S, Takikawa S, Hirata S. Home stretching exercise is effective for improving knee range of motion and gait in patients with knee osteoarthritis. *JOPhys Ther Sci*. 2009;21(2):113-9
157. Ikuta F, Yoneta K, Miyaji T, Kidera K, Yonekura A, Osaki M, et al. Knee kinematics of severe medial knee osteoarthritis showed tibial posterior translation and external rotation: a cross-sectional study. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Sep;32(9):1767-75. Epub 2019/10/11 10.1007/s40520-019-01361-w.
158. Kei Yoneta TM, Akihiko Yonekura, Takashi Miyamoto, Kenichi Kidera, Hiroyuki Shindo, Kenji Hoshi and Kazuyoshi Gamada. In vivo Kinematics in Primary Medial Osteoarthritic and ACL Deficient Knees During a Leg Press Activity. *International Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2015;3(5) 10.4172/2329-9096.1000300.
159. Hanada K, Hara M, Hirakawa Y, Hoshi K, Ito K, Gamada K. Immediate effects of leg-press exercises with tibial internal rotation on individuals with medial knee osteoarthritis. *Physiother Res Int*. 2018 Oct;23(4):e1725. Epub 2018/07/03 10.1002/pri.1725.
160. Kim YM, Joo YB, Lee WY, Park IY, Park YC. Patella-patellar tendon angle decreases in patients with infrapatellar fat pad syndrome and medial patellar plica syndrome. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2020 Mar 3. Epub 2020/03/04 10.1007/s00167-020-05892-y.

第10章 付録

付録1

Study	Design	Participation	Tasks	Outcomes	Results
Seely et al 2021	横断	健常者 (n=13)	ジャンプ動作	垂直床反力 膝角度 モーメント	床反力 減少 (0.1 Body Weigh) 膝屈曲角度 減少 (3 度) 内部膝モーメント 減少 (0.006Nm/Weight × Body Height)
Rice et al 2021	横断	健常者 (n=13)	経頭蓋磁気刺 激	外側広筋筋電図	筋電図促進 (p=0.003)
Asaki et al 2018	横断	健常者 (n=28)	膝伸展	痛み 膝伸展筋力	膝伸展筋力 減少 (p<0.001)
Park et al 2017	横断	健常者 (n=13)	ジャンプ動作	痛み 筋電図	筋電図は変化：抑制される場面と促進され る場面あり
Salomoni et al 2016	横断	健常者 (n=22)	膝屈伸	最大随意収縮 筋電図 痛み	最大随意収縮 減少 (9.3±14%) 筋電図 変化なし
Shinozawa et al 2015	横断	健常者 (n=12)	肩挙上 踵上げ	反応時間 最大角度・各速度 筋電図	膝周囲の筋活動開始 遅延・低下 (p<0.05) 対側の広背筋筋活動 早期
Poortvliet et al 2015	横断	健常者 (n=13)	位置制御・力 制御タスク	筋内・表面筋電図	痛みの影響 位置制御<力制御

Denning et al 2014	横断	健常者 (n=12)	ランニング	表面筋電図	筋電図 振幅減少 (5~10%)
Seely et al 2013	横断	健常者 (n=12)	歩行・ランニング	床反力 角度 モーメント	床反力 減少 膝屈曲・足底屈角度 減少 膝伸展・股外転モーメント 減少
Salomoni et al 2013	横断	健常者 (n=15)	膝伸展	表面筋電図	力成分の変動増加
Park et al 2013	横断	健常者 (n=13)	膝伸展	痛み 膝伸展トルク 筋電図	膝伸展トルク 減少 (34% p<0.01) 大腿四頭筋反応 減少 (12%)
Sorensen et al 2012	RCT	健常者 (n=27)	トレーニング 3回/週:8 週間	等速性筋力	痛みあり群で膝伸展改善 膝屈曲は有意差なし
Hirata et al 2012	横断	健常者 (n=12)	立位保持	圧中心 下肢筋電図 関節角度	前後動揺 増加 膝屈曲角度 増加 筋電図変化 増加 内外側の揺れ・速度 増加
Henriksen et al 2011	横断	健常者 (n=18)	膝屈伸	痛み 等速性筋力	筋力 減少 (5~15%) 痛みと正の相関あり
Henriksen et al 2010	横断	健常者 (n=34) 膝 OA (n=161)	歩行	最大モーメント	最大モーメント 減少 軽度膝 OA の歩行パターンと類似

Hodges et al 2009	横断	健常者 (n=10)	階段昇降	筋電図	昇段時の VMO 発現が遅延 VL の筋電図振幅減少
Bennell et al 2005	横断	膝の既往がない 50~60 歳 (n=12)	ステップ動作 立位バランス	痛み バランステスト	バランステスト 変化なし
Bennell et al 2005	横断	膝の既往がない 50~60 歳 (n=16)	関節位置覚テ スト	膝関節角度	関節位置覚 変化なし

付録 2

Study	Design	Participation	Methods	Details of MRI	Results
Hart et al 2022	コホー ト	ACLR1 年後 n=111 対側膝 n=20	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション 5 年間フォローア ップ	3.0T 幅：0.35mm	群間差なし ACLR：34.72±7.65cm ³ 対側膝：32.51±6.82cm ³ IPFP 体積と IPFP 炎症反応は ACLR5 年後の OA 変化と関連 ACLR1 年後の IPFP 体積が大きい 1 年後の PF 関節の BML OR:1.104 5 年後の FT 関節の軟骨病変 OR:1.234 ACLR1 年後の IPFP に炎症あり 5 年後の PF 関節の BML OR:7.465
Edama et al 2022	横断	屍体膝 n=25, 41knees	屍体膝を解剖し評 価	—	タイプ 1：24±5ml タイプ 2：19±4ml タイプ 3：18±3ml
Fontanella et al 2022	横断	半月板切除膝 n=32 ACLR 膝 n=29 末期膝 OA n=28	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	テスラ不明 (各施設の MRI 装置で 撮像) 幅：4mm	末期膝 OA<半月板切除膝、ACLR 膝 半月板：32113 [35460 23943] mm ³ ACLR 後：35073 [38249 28536] mm ³ 末期膝 OA：21552 [23111 18017] mm ³

Wallance et al 2021	コホー ト	ACLR 膝 (平均 21.88±3.9 歳) n=26 対側膝	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	3.0T 幅: 0.5mm	ACLR 6 か月後<12 か月後 p=0.001 6 か月: 19.7±6.3cm ³ 12 か月: 21.3±6.9cm ³ ACLR<対側膝 p=0.03 20.8±9.0cm ³ /22.7±7.9cm ³
Van et al 2021	横断	PF 関節有痛者 n=35 健常膝 n=43	MRI 画像からアプ リを用いて自動算 出	3T 幅: 0.4mm	群間差なし p=0.10 PF 関節痛群 27.52ml 健常膝 26.04ml
Stocco et al 2021	横断	若年膝 (中央 32.5 歳) n=24 高齢膝 (中央 74 歳) n=23	採取したサンプル から細胞学的所見 を評価	—	若年膝<高齢膝 屍体膝 144.981μm ³ 若年膝 60.011μm ³ p<0.0001)
Ladenhauf et al 2020	コホー ト	健常小児~青年期 (4~18 歳) n=30	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	1.5 or 3T 幅: 3.0mm	男女とも年齢増加に伴い IPFP 体積増加 IPFP 体積と体重比率は年齢に関わらずほぼ一 定 <男性
Fontanella et al 2019	横断	末期膝 OA n=12 健常膝 n=17	MRI 矢状面から IPFP 体積を自動算 出	未統一 対象者によ って条件異 なる	末期膝 OA<健常膝 p=0.0554 末期膝 OA 23108mm ³ コントロール群 33504mm ³

Steidle et al 2018	横断	慢性膝痛 n=46, 92knees 対照 (膝痛なし) n=43, 43knees	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	3.0T 幅 : 3.0mm	群間差なし p=0.51 慢性膝痛 25.7±5.5cm ³ 膝痛なし 26.3 ±6.7cm ³
Steidle et al 2018	コホー ト	膝 OA 体重減少群 n=38 体重増加群 n=34	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	幅 : 3.0mm	体重変化は皮下脂肪に関連したが IPFP は有 意差なし 体重増加 : 24.0±3.9cm ³ 体重減少 : 24.8±4.7cm ³
Ruhdoreger et al 2017	コホー ト	膝 OA 進行群 n=110 膝 OA 非進行群 n=118 健常膝 n=88	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	3.0T 幅 : 3.0mm	群間差なし 膝 OA 進行 : 29.0±7.97cm ³ 2年後 : 0.003cm ³ 膝 OA 非進行 : 28.5±8.00cm ³ 2年後 : -- (0.21cm ³)
Burda et al 2017	横断	膝 OA のない中高 年 (平均 56±7 歳) n=152	MRI 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	3.0T 幅 : 3.0mm	IPFP 体積は BMI に依存する 標準 27.1±6.7cm ³ pre 肥満 29.3±6.9cm ³ 肥満度 I 31.0±6.9cm ³ 肥満度 II 30.4±6.6cm ³
Cowan et al 2015	横断	健常膝 n=11 PF 関節 OA n=35	MR 画像からマニ ュアルセグメンテ ーション	3.0T 幅 : 1mm	健常膝 < PF 関節 OA 平均の差 5.0 [0.2 9.7] cm ³ p=0.04

Cai et al 2015	横断	膝 OA (平均 55.5 歳) n=174	MRI 画像からマニュアルセグメンテーション	1.5T 幅 : 4.0mm	平均 20.46±5.02 cm ³ IPFP 体積と総軟骨体積 : r=0.497 p<0.001 IPFP 体積大きい群と小さい群の比較 内側 : IPFP 体積小 1.10cm ³ /IPFP 体積大 1.34cm ³ p<0.001 外側 : IPFP 体積小 1.04cm ³ /IPFP 体積大 1.26cm ³ p<0.001
Diepold et al 2015	横断	健常膝 女性 n=59 男性 n=40	MRI 画像からマニュアルセグメンテーション	3.0T 幅 : 3.0mm	女性 : 21.0±3.4cm ³ /男性 : 29.7±4.3cm ³ 有意に女性<男性
Culveno et al 2011	横断	健常膝 n=18 慢性膝蓋腱炎 n=26	IPFP 面積からアプリを用いて体積算出	1.5T 幅 : 3.5mm	健常膝<慢性膝蓋腱炎 慢性膝蓋腱炎 : 21.64±3.64cm ³ 健常者 : 19.53±3.64cm ³ p=0.04
Chuckpaiwong et al 2010	コホート	膝 OA n=15 健常膝 n=15	MRI 画像からアプリを用いて算出	3.0T 幅 : 1.5mm	群間差なし 膝 OA 21.45±3.08cm ³ 健常膝 20.70±3.30cm ³

付録 3

Study	Design	Participation	Assesments	Details of assesment	Intervention	Results
Kitawaga et al 2022	RCT	健常者 n=64	IPFP 厚比率 (超音波)	肢位：10 度と 90 度	徒手療法 ホットパック コントロール	有意差なし
Naredo et al 2021	横断	健常者 n=7	IPFP 横径 IPFP 厚さ	肢位：0 度と 60 度 条件：大腿四頭筋弛緩位と収縮位	—	IPFP 厚さ 弛緩位<大腿四頭筋収縮 0 度：弛緩 4.25cm 収縮 4.67cm p=0.018 60 度：弛緩 3.4cm 収縮 3.73cm p=0.028
Kitagawa et al 2020	横断	ACLR 後 n=32	IPFP 厚比率 (超音波) AKP スコア	肢位：10 度と 90 度	—	IPFP 厚変化率が大きいほど AKP スコア良好 r=0.72 標準回帰係数=0.42
Kitagawa et al 2019	横断	ACLR 後 n=28 正座可能群 正座不能群	IPFP 厚比率 (超音波)	肢位：10 度と 90 度	—	IPFP 厚変化率 正座不能群<正座可能群 可能群：234±129% 不可能群：156±42% p<0.01

Kitawaga et al 2019	横断	ACLR 膝 n=31 対側膝	IPFP 厚比率 (超音波)	肢位：10 度と 90 度	—	IPFP 厚変化率 対側膝に比べ ACLR 膝で小さい 可能群：234±129% 不可能群：156±42% p<0.01
------------------------	----	-----------------------	-------------------	------------------	---	---

付録 4

Study	Design	Participation	Groups	Assesments	Follow up	Results
Wen et al 2023	ケースコント ロール	ACLR n=104	切除 n=55 温存 n=49	KOOS 合併症の有無	Baseline 3・6・12・ 24months	保存において3・6・12か月後有意に改善 24か月時点は群間差なし 3か月後：65.96/68.68（切除/温存） 6か月後：70.96/75.66 12か月後：77.74/80.84 24か月後：85.78/86.66 合併症は群間差なし
Rajbhandari et al 2023	ケースコント ロール	TKA n=67	切除 n=46 温存 n=50	OKC（オックスフォード膝スコアリング） SF-12	切除 平均 3.41years 温存 平均 3.44years	OKC 温存<切除 p=0.011 温存：42.86±2.63 切除：44.22±2.4 SF-12 は群間差なし
Michalak et al 2022	RCT	TKA n=65	切除 n=32 温存 n=33	NRS ROM KOOS 膝蓋腱長	baseline 6months	群間差なし 論文中には p 値の記載のみ

Asai et al 2020	RCT	ACLR n=42	切除 n=21 温存 n=21	IPFP 体積 IKDC KOOS ROM 膝前面痛	baseline 2 years	群間差なし 温存／切除 IPFP 体積：78.9±6.7%/88.9±12.0% IKDC：93.0±8.2/94.3±7.3 KOOS：96.4±4.8/95.7±5.8 ROM：両群ともに制限残存者 0 名 膝前面痛：0/21 名 / 2/21 名
Yao et al 2021	レビュー	11 件	—	—	—	差なし：満足度、IS 比、膝関節学会スコア 短期研究：IPFP 切除は痛み改善 長期研究：IPFP 切除で痛み増加 →どちらが優れているか結論づけられない
Sun et al 2020	レビュー	9 件	—	—	—	差なし：IS 比、膝前面痛、KSS、ROM IPFP 切除：術後 6・12 か月で有意に膝蓋腱短縮
Nisar et al 2019	レビュー	7 件 (3312 膝)	—	—	—	差なし：機能スコア IPFP 切除：膝蓋腱短縮 1~2 か月の術後疼痛低下、3~6 か月での術後疼痛増加

Kim et al 2019	ケースコントロール	IPFP インピンジメント症 状がある者 n=55	亜切除 n=29 全切除 n=26	VAS IKDC Lysholm スコア	baseline 2 years	両群ともに有意に改善 群間差なし 部分切除群/全切除群 (術後) VAS:1.4±0.63/1.8±0.77 IKDC : 70.9±6.15/71.9±9.33 Lysholm : 82.2±7.61/82.3±6.01 部分切除群/全切除群 (術前) VAS:5.6±0.61/5.7±0.43 IKDC:47.5±7.41/47.7±9.09 Lysholm:42.5±7.17/45.2±4.18
Calloway et al 2018	ケースシリーズ	ACLR 後、関節線維症を起 こし、鏡視下 切除した 32 名 (平均 32.8 歳)	—	IKDC WOMAC	最小 12months	IKDC、WOMAC ともに有意に改善 IKDC : 49.6 → 69.4 WOMAC : 74 → 85.3
Fujita et al 2017	ケースコントロール	イヌ 5 匹	右膝 : 切除 左膝 : 関節切 開のみ	膝蓋腱長 L : P 比 Patella ligament : Patella	baseline 4weeks	群間差なし 温存 : 1.59±0.42 → 1.57±0.44 切除 : 1.59±0.22 → 1.58±0.43
Rooney et al 2015	レビュー	24 件	—	—	—	AKP に対する IPFP の外科的切除は有効 エビデンスレベルは低い

Steadman et al 2008	ケースシリーズ	鏡視下切除した 25 名 (平均 39 歳)	—	Lysholm スコア IKDC 患者満足度	3months	臨床効果は高い Lysholm スコア : 59 → 81 p<0.0001 IKDC : 49 → 70 p<0.001 満足度 : 術後 8/10 合併症なし
Takatou et al 2005	RCT	ウサギ 84 羽	切除 切除後再移植 無手術	膝蓋骨高さ 膝蓋腱長 PPH (Percent Patella Height)	Post op 3・ 6・12・ 24weeks	PPH 切除<温存 切除 : 74.7%/移植 : 88.9%

