

## 遠心性運動及び求心性運動が腱に及ぼす影響

|       |                                                                                             |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/4516">http://hdl.handle.net/2297/4516</a>               |

## 遠心性運動および求心性運動が腱に及ぼす影響

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻機能再建学

(旧講座名：整形外科)

(主任：富田勝郎教授)

中 村 立 一

腱炎の治療に遠心性運動の負荷が有効であるとの臨床報告が散見されるようになったが、その有効性を実証した実験的研究はない。そこで本研究では大腿四頭筋の遠心性運動と求心性運動が膝蓋腱の微細構造に与える影響を組織学的に比較検討することを目的とした。まず手術によって膝蓋腱の内外側1/4ずつを切除して腱幅を半分にし、腱にかかる張力を2倍にした12週齢の過負荷モデルラットを作製し、これに対して走行負荷を行った。運動負荷には走行速度と傾斜角が調節可能な小動物用トレッドミルを使用し、手術を施行したラットに対して大腿四頭筋の遠心性運動である下り坂走と求心性運動である上り坂走を負荷した。走行は速度20 m/分、傾斜15度で150分間行い、膝蓋腱に生じた変化を光学顕微鏡を用いて検討した。いずれの運動負荷を行った群にも腱の損傷が認められ、その形態は初期ジャンパー膝の組織像と考えられる膠原線維間の解離と出血および膠原線維の蛇行と微小断裂であった。また、この腱損傷の発生率は遠心性運動を行った群で有意に高く、遠心性運動はより高率に腱の損傷を引き起こすことが示された。続いて両運動が腱の成熟過程に及ぼす影響を明らかにするために、7週齢の幼若ラットに対して速度15 m/分、傾斜15度、30分間の下り坂走と上り坂走を毎日負荷し、膝蓋腱に生じた変化を電子顕微鏡で検討した。運動負荷開始から5週間経過した時点で、両群ともに膠原線維の面積占有率と単位面積あたりの膠原線維の数が運動を負荷しなかった群に比べて有意に増加したこと、両運動とも腱の超微細構造を密にする効果があると考えた。さらに遠心性運動を行った群では腱の修復に関与する小径の膠原線維が求心性運動を行った群および運動を負荷しなかった群に比較して有意に増加したこと、遠心性運動は腱の修復過程を促進する可能性があると考えた。以上より、遠心性運動は求心性運動に比較して腱の損傷を来しやすい一方で、腱炎の修復過程に必要な不可欠な腱の修復強度を増加させる作用を持ち、腱炎の再発率を低下させる有効な運動療法であると結論した。

**Key words** eccentric exercise, concentric exercise, tendon, injury, maturation

ジャンパー膝（膝蓋腱炎）やテニス肘（上腕骨外側上顆炎）に代表される腱炎および腱付着部炎は、日常診療で非常によく遭遇するスポーツ障害でありながら、その病態はいまだに解明されていない部分が多い。治療法には消炎鎮痛剤の投与、ストレッチングやアイシングの指導などが一般的に行われているが、その効果は一時的であり、スポーツ活動への復帰によって再発を繰り返し、長期にわたるスポーツ活動の中止を余儀なくされることも少なくない。その一方で、部活動や中高年層における生涯スポーツの普及によって真剣にスポーツ活動に取り組む人が急増し、いかに再発することなく、かつ早期にスポーツ活動を可能にするかがスポーツ整形外科の取り組むべき重要な課題となっている。

こうした課題を背景として、腱炎に対する新しい治療法である遠心性運動が注目を集めるようになり、その臨床的有効性の報告が散見されるようになった。遠心性運動 (eccentric exercise) とは立位からスクワットをするときの大腿四頭筋の運動のように、負荷が張力より大きいために筋長が延長する運動であり、逆にスクワットから立ち上がる際の大腿四頭筋の運動のように、張力が外部負荷に打ち勝って筋長が短縮する運動

は求心性運動 (concentric exercise) と呼ばれる。しかし両運動が腱に与える影響を動物実験によって比較した報告はなく、遠心性運動の腱炎に対する有効性はあくまでも臨床的経験によるものに過ぎない。一方で遠心性運動時に腱に加わる張力は求心性運動時のそれに比べて非常に大きく、ジャンプやストップ動作時の遠心性過負荷がジャンパー膝の原因であるとする報告も多い。つまり、遠心性運動は腱に対して好影響を与えるのか悪影響を及ぼすのかすら判明していないのが現状である。本研究ではラットに後肢の大腿四頭筋の遠心性運動である下り坂走と求心性運動である上り坂走をトレッドミルを用いて負荷することで遠心性運動と求心性運動を行わせ、両運動が膝蓋腱の損傷と成熟に与える影響を光学顕微鏡 (光顕) および電子顕微鏡 (電顕) を用いて検討した。

### 材料および方法

#### I. 実験1. 一遠心性運動および求心性運動が腱損傷に与える影響一

##### 1. 材料

被験動物には成熟した生齢12週齢のメスのウィスター系ラ

平成14年12月4日受付、平成15年2月3日受理

Abbreviations: 光顕, 光学顕微鏡; 電顕, 電子顕微鏡

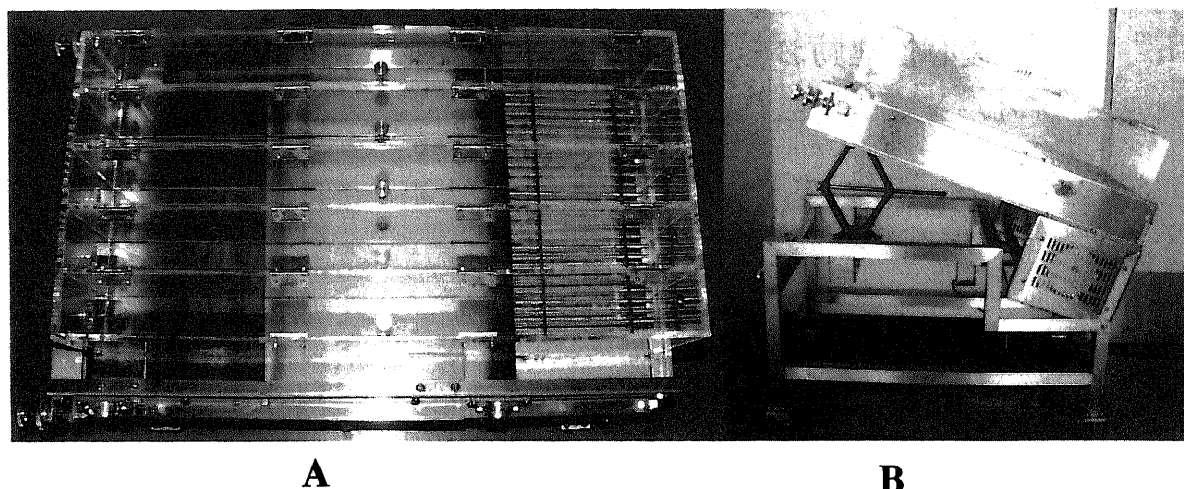


Fig. 1. The treadmill for rats. (A) The iron bars at the right side give rats electrical stimulation to make them run. (B) The velocity and inclination of the treadmill are variable.

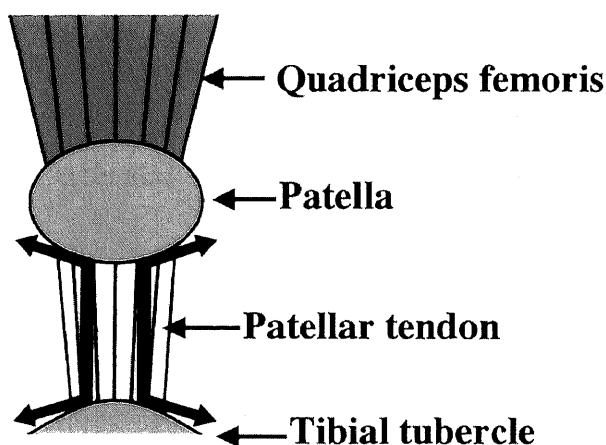


Fig. 2. Operative procedure: The medial and lateral one-fourth of the patellar tendon was removed in order to increase the tensile load. (↔)

ット (日本チャールズリバー, 体重228g~315g) を用い, 運動負荷には走行速度や傾斜角を変えることのできる小動物用トレッドミル (シナノ製作社製, TREAD MILL MODEL-SN460) を使用した (図1A, B). ただし, 同機種は上り坂のみの設定が可能であるため, 下り坂走の負荷は自動車ジャッキアップ用のデバイスを使用し, 同機種の後方部分を挙上して行った.

## 2. 予備実験

まず, 30匹のラットを無作為に10匹ずつの3群に分け, 無負荷群は運動を負荷しないコントロールとし, 遠心群は後肢の大腿四頭筋に対する遠心性運動である下り坂走を負荷する群, 求心群は求心性運動である上り坂走を負荷する群とした.

運動負荷は最初の5分間は速度12 m/分でウォーミングアップをした後に速度20 m/分, 傾斜15度, 30分×5回の150分で行い, 各クールの間には10分の休憩を設け, 十分な水分と食料の補給を行った. なお, トレッドミルの後方に設置された電気刺激装置を利用し (図1A), ラットが規定の運動速度より遅れた場合にはラットの尾部に電気刺激を加えて走行を促した.

## 3. 光顕標本の作製

遠心群と求心群は走行終了後24時間後に屠殺し, 無負荷群も両群と同時に屠殺して各群のラットの両側後肢の膝蓋腱を膝蓋骨と膝蓋腱の複合体として一塊に摘出した. 屠殺は塩酸ザイラジン (xylazine hydrochloride) (Sigma, St. Louis, USA) 5 mg/kg と塩酸ケタミン (三共, 東京) 25 mg/kg の混合溶液を傍脊柱筋内に注射して全身麻酔 (全麻) を得た後に, ペントバルビタール (大日本製薬, 東京) 50 mg/kg の腹腔内注射を併用した深麻酔で安楽的に行った. 摘出標本を10%ホルマリン溶液で固定し, EDTAによる約1週間の脱灰の後にパラフィン包埋した. これを矢状断で厚さ2  $\mu$ m の切片としてHE染色を行い, 光顕で観察した.

## 4. 過負荷モデルラットの作製

30匹のラットに対して手術を行い, 膝蓋腱の幅を半分にして腱にかかる負荷を2倍にした過負荷モデルラットを作製した. 手術は前述の方法による全身麻酔下に行い, 両側膝関節正中切開にて膝蓋腱を露出し, 膝蓋腱の内外側1/4を切除して腱の幅を半分にした後に皮膚を閉創した (図2). この過負荷モデルラットを無作為に非手術群と同様の10匹ずつの3群に分け, 運動を負荷しない手術無負荷群, 下り坂走を負荷する手術遠心群, 上り坂走を負荷する手術求心群に分類した. 運動負荷は術後7日目に非手術群と同様の走行プログラムで行い, 走行終了24時間後に屠殺して両側膝蓋腱を光顕にて観察した. なお, 統計学的処理にはFisherの直接確率計算法を用いた.

## II. 実験2. 一遠心性運動および求心性運動が腱成熟に与える影響一

### 1. 材料

被験動物には生齢7週齢のメスのウィスター系ラット (日本チャールズリバー, 体重155g~197g) 35匹を選択した.

### 2. 運動負荷

35匹のラットから任意の5匹を抽出して生齢7週齢の時点で屠殺し, 運動負荷前のコントロールとした. 残りの30匹を無作為に10匹ずつの3群に分け, 幼若無負荷群は運動を負荷しないコントロールとし, 幼若遠心群は下り坂走を負荷する群, 幼若求心群は上り坂走を負荷する群とした. 運動負荷は毎日施行し, 最初の5分間は速度10 m/分でウォーミングアップをした後に速度15 m/分, 傾斜15度, 30分で行った.

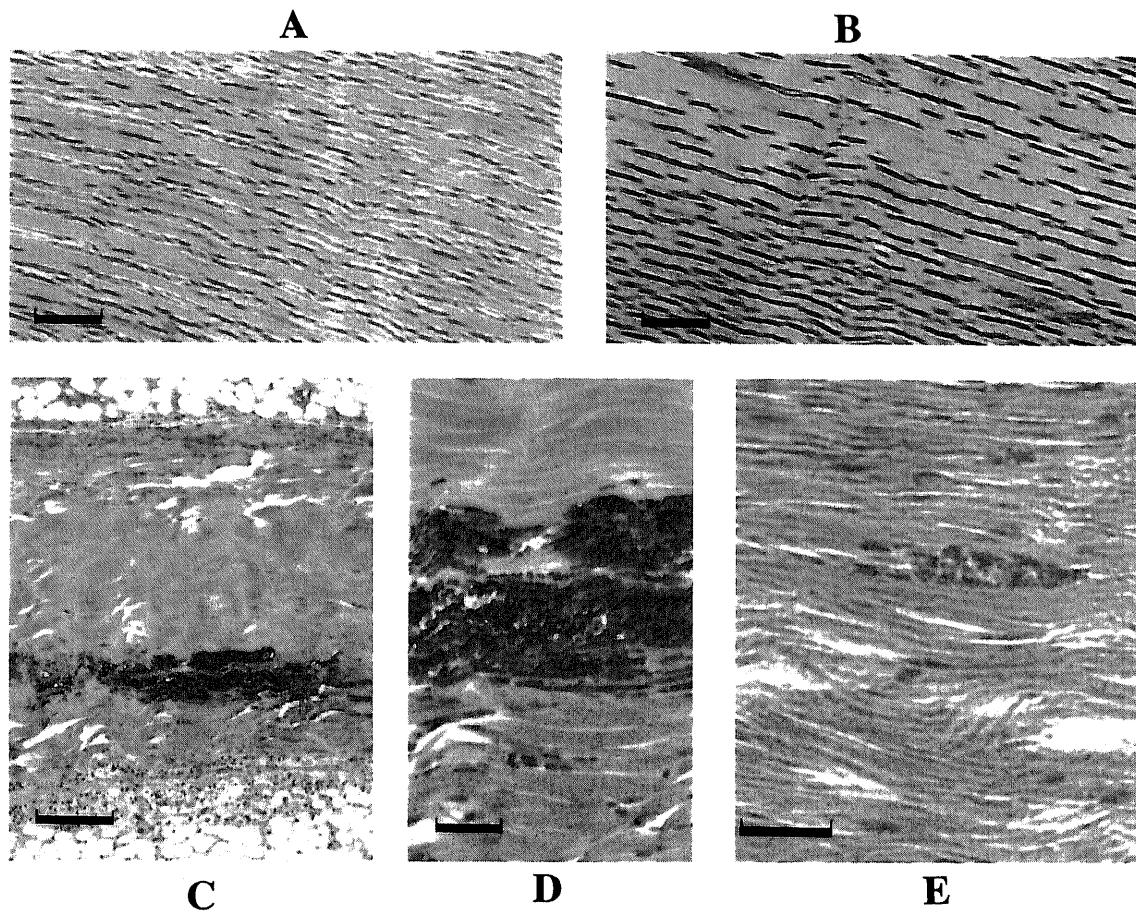


Fig. 3. Histopathological findings of the patellar tendon of the rat. (HE stain) (A) Control. The bar indicates 100  $\mu$ m. (B) 24 hours after eccentric exercise for 150 min. The collagen fibers were arranged regularly in both sections and no histological changes were observed after eccentric exercise. The bar indicates 100  $\mu$ m. (C) (D) Patellar tendon of an operated rat after eccentric exercise. Dissociation and hemorrhage between collagen fascicles were observed in the deep layer of the patellar tendon. The bar indicates 200  $\mu$ m (C) and 50  $\mu$ m (D). (E) Patellar tendon of the operated rat after eccentric exercise. Waviness as well as microrupture of collagen fibers were observed near the bleeding site. The bar indicates 50  $\mu$ m.

### 3. 電顕標本の作製

幼若無負荷群, 幼若遠心群, 幼若求心群のうち各々任意の5匹は2週間の運動負荷を加えた後の9週齢時に屠殺し, 残りの5匹ずつは5週間の運動負荷を加えた後の12週齢時に屠殺して各群のラットの後肢の膝蓋腱を膝蓋骨および脛骨付着部で切離して摘出した。標本はカラノフスキー溶液 (2%パラホルムアルデヒド+2.5%グルタルアルデヒド+0.1Mカコジル酸ナトリウム+5mMカルシウム, pH 7.4) に4℃で24時間固定した後, 0.1Mのカコジル酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) で洗浄し, 2%オスミウム-0.1Mカコジル酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) で2時間固定した。これを再び0.1Mのカコジル酸ナトリウム緩衝液 (pH 7.4) で十分に洗浄し, エタノール系列にて脱水後にスパーレジン (応研, 東京) に包埋し, 膝蓋腱の膝蓋骨付着部より2mm遠方で膝蓋腱の線維方向と垂直な面で超薄切片を作成した。最後に得られた切片を酢酸ウラン液とクエン酸鉛で二重染色し, 透過型電子顕微鏡 (JEM-1210) (日本電子, 東京) にて観察し, 膠原線維の直径の分布, 腱の横断面における膠原線維の占める割合を示す面積占有率, 腱組織1  $\mu$ m<sup>2</sup>あたりの膠原線維の数を示す密度 (numerical density) を計測した。これらの計測は各々の腱組織の断面における任意の3視野について行

い, 画像の解析には画像解析ソフト NIH imageを使用した。なお, 統計学的処理には幼若無負荷群, 幼若遠心群, 幼若求心群の3群間の検定にはKruskal-Wallis検定を用い, このうちの2群間の検定には正規検定とF検定を適宜施行した後, Welchのt検定とMann-Whitney検定を使用した。

### 成 績

#### I. 実験1. 一遠心性運動および求心性運動が腱損傷に与える影響一

予備実験では遠心群, 求心群ともに膠原線維は規則正しい密な束状配列を呈しており, 無負荷群 (図3A) と比べ明らかな組織学的な変化を認めなかった (図3B)。腱幅を半分にする手術を行った手術無負荷群は手術を施行しなかった無負荷群 (図3A) と同様の正常な組織像であったが, 手術遠心群と手術求心群では膝蓋腱中央部よりやや近位部の深層に, ジャンパー膝の初期病理像<sup>14)38)</sup>と考えられている膠原線維束間の解離による出血巣 (図3C, D) および膠原線維の微小断裂とそれに伴う膠原線維の蛇行 (図3E) が認められた。そのいずれかを認めたものをジャンパー膝様の組織学的変化陽性とする, その陽性率は手術遠心群で20膝中14膝 (70%), 手術求心群で20膝中5膝 (25%)

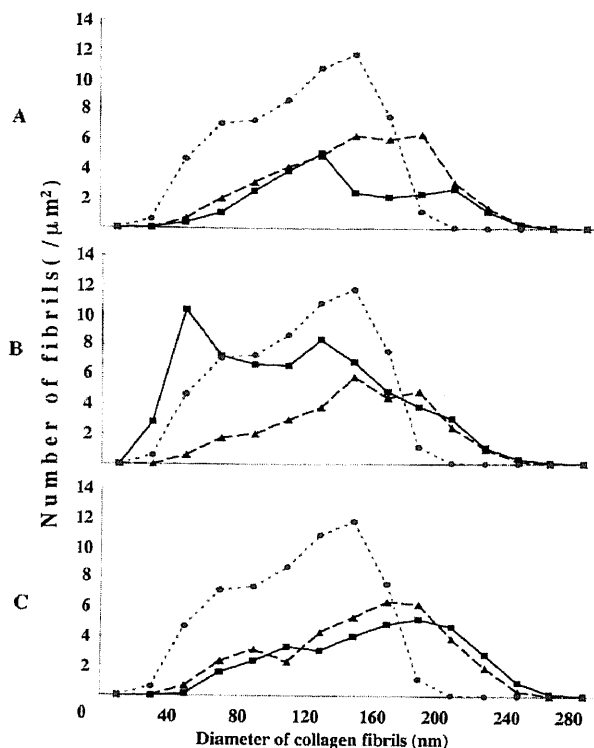


Fig. 4. Frequency distribution of collagen fibril diameter. (A) Non-exercised group: 7 week-old non-exercised rats (●, n=10), 9 week-old non-exercised rats (▲, n=10), 12 week-old non-exercised rats (■, n=10). (B) Eccentric exercised group: 7 week-old non-exercised rats (●, n=10), 2 weeks after eccentric exercise (▲, n=10), 5 weeks after eccentric exercise (■, n=10). (C) Concentric exercised group: 7 week-old non-exercised rats (●, n=10), 2 weeks after concentric exercise (▲, n=10), 5 weeks after concentric exercise (■, n=10).

で、手術遠心群において他の2群に比べ有意に高率だった ( $P<0.01$ ) (表1)。ただし、微小断裂は膠原線維束間の解離を認めた群の一部でその近傍に生じており、微小断裂単独で発生したものはなかった (表1) なお、出血を認めない線維束間の解離や膠原線維のけばだちを伴わない微小断裂は標本の切片作製時に人工的に生じたものと考え、ジャンパー膝様の組織学的変化は陰性と判断した。

## II. 実験2. 一遠心性運動および求心性運動が腱成熟に与える影響

### 1. 直径の分布

膠原原線維の直径の分布は、7週齢から9週齢にかけての2週間ではいずれの群においても直径の増加傾向であるグラフの右方化がみられたが (図4), 9週齢から12週齢にかけては各群で特徴的な膠原原線維の直径分布の変化を呈した。幼若無負荷群では直径140~200 nmの原線維が減少して膠原原線維の配列はやや疎となったが (図4A), 幼若求心群では更なる直径分布の軽度右方化を認めた (図4C)。これに対し、幼若遠心群では小径の膠原原線維が著増して40~60 nmと120~140 nmをピークとした2峰性の分布を呈した (図4B)。

### 2. 面積占有率および密度

5週間の運動負荷を終了した12週齢時における面積占有率と密度はいずれも幼若無負荷群, 幼若遠心群, 幼若求心群の3群間で有意差を認め ( $P<0.01$ , Kruskal-Wallis検定), 運動負荷の有無および運動の種類は膠原原線維の面積占有率と密度に影響を与えたと考えられた。各群間を比較すると、面積占有率は幼若遠心群, 幼若求心群ともに幼若無負荷群に比較して有意に高かったが (幼若遠心群:  $P<0.01$ , Welchのt検定, 幼若求心群:  $P<0.01$ , Mann-Whitney検定), 幼若遠心群と幼若求心群の間に有意差は認められなかった (Mann-Whitney検定)。また、密度は小径の膠原原線維が著増した幼若遠心群で幼若無負荷群に対してのみならず ( $P<0.01$ , Mann-Whitney検定), 幼若求心群に対しても有意に大きかった ( $P<0.01$ , Welchのt検定) (図5)。

Table 1. Incidence of patellar tendinosis

|                     | Microrupture<br>with waviness | Dissociation<br>and bleeding | Patellar<br>tendinosis |                 |
|---------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------|-----------------|
| No exercise         | 0                             | 0                            | 0                      | ***<br>**<br>** |
| Eccentric exercise  | 5                             | 14                           | 14                     |                 |
| Concentric exercise | 1                             | 5                            | 5                      |                 |

\* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$  (Fisher's exact probability test).

Table 2. Surface area and numerical density

|                         | No Exercise | Eccentric Exercise | Concentric Exercise |
|-------------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| *SA (%)                 | 63.2±1.7    | 76.7±7.3           | 77.0±5.2            |
| *ND (/μm <sup>2</sup> ) | 23.4±2.2    | 65.8±23.7          | 33.6±3.5            |

SA: Surface area of the fibrils in relation to the total area of the tendon tissue.

ND: Numerical density of the fibrils.

\* $P<0.01$  (Kruskal-Wallis test).

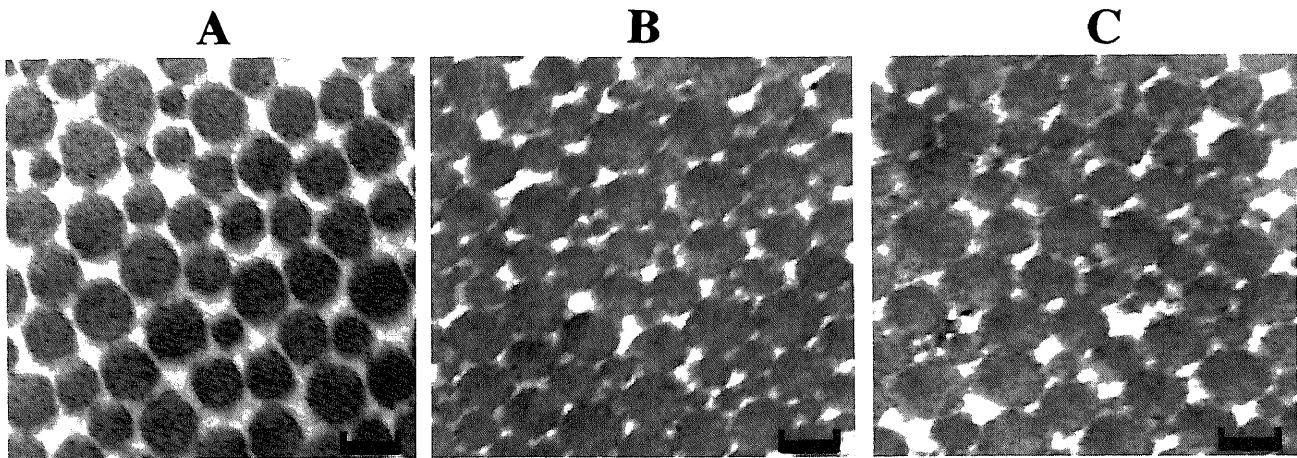


Fig. 5. Electron microscopic findings at twelve week-old. There were few small-diameter fibrils and the interfibrillary substance was relatively abundant in non-exercised group (A), while the interfibrillary space was filled with many small-diameter fibrils in the eccentric exercised group (B). SA of the concentric exercised group (C) was almost the same as that of eccentric exercised tendons, but the number of small-diameter fibrils was a little smaller. The bar indicates 200 nm.

## 考 察

ジャンパー膝（膝蓋腱炎）はバレーボールやバスケットボールの選手に高頻度で発生するスポーツ障害で、ジャンプやストップなどの繰り返される外力がその原因と考えられている。治療法にはスポーツ活動の中止、消炎鎮痛剤の投与、ストレッチングやアイシングの指導などが広く行われているが、その効果は不確実である<sup>11-13</sup>。それゆえ本症は治療に難渋して慢性化することも多く、難治性となった場合には手術が選択されることもあり、様々な術式が報告されてきた<sup>4-7</sup>。このような手術に際して採取された組織標本から粘液変性、硝子変性、フィブリノイド壊死、微小血管の増生、炎症細胞の浸潤を伴わない線維芽細胞の増殖などのジャンパー膝の病理組織像<sup>9-11</sup>が明らかとなったが、これらは難治性となった慢性のジャンパー膝の終末像を見ているに過ぎず、急性期のジャンパー膝の病態は不明であった。しかしながら炎症細胞の浸潤を伴わない線維芽細胞の増殖は、Lawsら<sup>12</sup>が作製した膝の内側側副靭帯部分断裂モデルの修復期に特徴的である、いわゆる線維芽細胞性治癒の像であることや、慢性ジャンパー膝の膝蓋腱の変性した膠原線維にしばしば裂隙がみられることなどから<sup>10</sup>、ジャンパー膝の急性期には腱の微小断裂が生じていると考えられてきた<sup>3-11</sup>。

これに対し小林<sup>14</sup>は、家兔の膝蓋骨および脛骨に空気圧シリンドラー付創外固定器を装着し、破断負荷の30%程度である12kg重の引っ張り刺激を60回/分の周期で合計14400回加えて急性期の家兔ジャンパー膝モデルを作製した。これによりジャンパー膝の急性期像は膠原線維束間の出血と、膠原線維の解離であると考えられた。しかし、このモデルは引っ張り刺激の大きさが定量可能であるという長所を持つ一方で、刺激が創外固定という非生理的な手段によって与えられており、生理的な運動によって同様の病理的变化が生じるかを検討する必要がある。つまり実際の運動時における腱の張力は、収縮要素である筋と非収縮性要素である腱や骨が筋-腱-骨複合体の運動単位として作動する中で生じており、ジャンパー膝の発生を考える上で無視することの出来ない大腿四頭筋の運動様式がこのモデルでは反映されていないことになる<sup>15</sup>。

そこで筋の運動を収縮に伴う筋の長さの変化によって分類すると、張力よりも外部負荷が大きいために筋長が延長する遠心性運動、筋の収縮にも関わらず筋長が変わらない等尺性運動、張力が負荷に打ち勝って筋長が短縮する求心性運動に分類される<sup>15,16</sup>。スポーツ活動時の大腿四頭筋における各運動の具体例を提示すると、走行からの停止やジャンプの着地、下り坂の走行などが遠心性運動、膝の屈曲角度を一定に保ちながらのスキー滑走などが等尺性運動、膝屈曲位からのジャンプや上り坂の走行などが求心性運動にあたる。今回の実験では遠心性および求心性運動を比較するに際して、ラットの走り下り坂走を後肢大腿四頭筋の遠心性運動、上り坂走を求心性運動とした。この点に関してArmstrongら<sup>17</sup>は動物の下り坂走は重心を下方に移動させる運動パターンであるため後肢の伸筋においては遠心性運動になり、逆に上り坂走は重心を上方に移動させる運動パターンであるため求心性運動になると述べており、諸家の報告もこれを支持している<sup>18,19</sup>。

運動負荷の結果、遠心群と求心群のいずれにおいても無負荷群と比べ何ら膝蓋腱の組織学的な変化を認めなかったが、これは走行時にかかる膝蓋腱の張力が不足していたことが組織学的変化が生じなかった理由と考えた。そこで遠心性運動および求心性運動時にかかる負荷をさらに2倍に増幅させるために、両側の膝蓋腱の内外側1/4を切離して腱幅を半分にする手術を施行し<sup>20</sup>、同様の運動負荷を与えた。手術無負荷群の組織像は、膠原線維が密に規則正しく配列しており、何ら組織学的な変化を呈さなかったことから、本手術自体は腱組織に影響を与えないと考えた。一方、手術遠心群と手術求心群には、小林の呈示したジャンパー膝モデル<sup>14</sup>と同様の組織学的変化である膠原線維束間の解離と同部への出血と膠原線維の蛇行と微小断裂を認めた。したがって創外固定器による引っ張り刺激に比べて、より生理的な運動過負荷によってもこのような変化が得られたことは、同モデルの妥当性を強く支持するものといえる。ただし微小断裂を生じたのは膠原線維束間の解離を生じた群の一部であり、ジャンパー膝の急性期における主たる病変は膠原線維束間の解離とそれに伴う出血であり、解離によって脆弱化した部分に繰り返し負荷が加わることで微小断裂が誘発されると考



えた。さらに、このジャンパー膝様の組織像は手術遠心群で手術求心群に比べて有意に高率に生じていたことから、遠心性運動がジャンパー膝の発症に大きく関与していると言えよう。この点に関して Stanish ら<sup>21)</sup> は腱に最大の張力がかかるのは遠心性運動のときであると述べ、Jensen ら<sup>22)</sup> は大腿四頭筋の遠心性収縮による強い張力が膝蓋腱の微小断裂を引き起こすと述べているが、これらはいずれも臨床的経験からの推察に過ぎず、遠心性運動と求心性運動が腱の損傷に及ぼす影響を実験的に検討した報告は今回が初めてである。実際の遠心性運動時に腱にかかる張力について Knuttgen ら<sup>23)</sup> は遠心性運動時の張力は求心性運動時の3~5倍に達することであると述べており、今回の実験からも遠心性運動による強大な張力の繰り返し負荷がジャンパー膝の発症に深く関与していると考えられる。

しかしその一方で、遠心性運動がジャンパー膝やアキレス腱炎などの治療に有効であるとの報告が散見されるようになり、近年注目を集めている。Alfredson ら<sup>24)</sup> は様々な保存加療に抵抗する難治性のアキレス腱炎の15例に対して12週間の遠心性運動を施行し、全例が疼痛なくアキレス腱炎に罹患する前のスポーツレベルに復帰したと述べ、Mafi ら<sup>25)</sup> はアキレス腱炎に対して12週間の遠心性および求心性運動を任意に選択して行い、治療に満足した患者の割合は遠心群で有意に高かったと報告した。また、Niesen-Vertommen ら<sup>26)</sup> は遠心性運動後の平均トルクとピークトルクがともに求心性運動後に比べて有意に増加し、疼痛も遠心性運動群で有意に改善したことから、筋力増強が遠心性運動の腱炎に対する効果の一つではないかと述べているが、Jensen ら<sup>22)</sup> は遠心性運動によって疼痛は軽快したものの、大腿四頭筋の筋力は改善しなかったと報告している。つまり、遠心性運動の腱炎に対する有用性は臨床的には実証されているにも関わらず、その機序に関しては全く不明と行っても過言ではなく、提唱者である Stanish ら<sup>21)</sup> も遠心性運動の必要性については“腱炎の誘因となる遠心性過負荷に耐え得るために、遠心性の要素を含んだトレーニングが必要である”と述べるにとどまっている。

運動が膠原線維の合成に与える影響に関しては、Hansson ら<sup>27)</sup> は運動負荷によって膠原線維合成促進作用をもつインスリン様成長因子 (IGF-1) の発現がアキレス腱の線維芽細胞において増強したと報告し、Curwin ら<sup>28)</sup> は鶏に対する運動負荷は腱の膠原線維の代謝回転を亢進させたことを報告している。さらに Michna ら<sup>29)</sup> はマウスに対して走行運動を負荷したところ、指屈筋腱の単位面積あたりの膠原線維数は運動負荷後1週で有意に増加したと述べ、運動負荷が腱の超微細構造を変化させることを明らかにしている。その一方で Woo ら<sup>30)31)</sup> はブタ指伸筋腱に対する運動負荷は腱の重量と膠原線維の密度を増加させたが、指屈筋腱の膠原線維の密度は有意の変化を示さず、腱の肥厚も認められなかったと報告し、腱によって運動時の負荷のかかり方に差異があるため、その影響が異なることを指摘している。このように、運動が腱に与える影響について未だに一致した見解が得られていないのは、選択した腱の種類や負荷の強度、運動期間などが各々の報告で異なることに加えて、これまで運動の種類が全く考慮されていなかったことにも起因すると考えられる。こうした背景からも、今回遠心性運動と求心性運動を比較して、運動が腱の成熟過程に与える影響を検討したことには大きな意義があると言える。

今回の結果から、まずケージ内で特別な運動負荷を受けるこ

となく飼育された幼若無負荷群では膠原線維の成長はほぼ9週齢で停止し、以後は膠原線維間基質の増加によって腱が成熟したために膠原線維の密度と面積占有率が低下がしたものと推察した。一方、幼若求心群における9週齢から12週齢にかけての腱成熟過程は、膠原線維の径のさらなる増大を伴っていたために、幼若無負荷群に比べて有意に高い面積占有率になったと言える。これに対して幼若遠心群の膠原線維の直径分布は他の2群とは大きく異なる、40~60 nm と120~140 nm をピークとした2峰性を呈しており、通常は損傷された腱の修復過程で増加する小径膠原線維の著増を認めた。片山<sup>32)</sup> は繰り返し引っ張り刺激によって家兎膝蓋腱に微細損傷を発生させた場合、刺激後3週でその間隙に直径50 nm 前後の小径膠原線維が増加すると報告し、さらにその小径膠原線維は免疫染色による実験からⅢ型膠原線維であったと述べている。現在、膠原線維の直径の成長を停止させる蛋白であるデコリンの発現を抑制することで、修復の際に産生される膠原線維の直径を増大させようという試みもあるが、未だ臨床応用には至っておらず<sup>33)</sup>、腱の修復が小径の膠原線維で行われる以上は、その発現量をいかに増加させるかが修復の良否を左右すると言える。一例として膝の靱帯のうち、前十字靱帯は断裂した靱帯を縫合しても十分な修復が起こらないために同靱帯の一次修復術は良好な成績を得難く、靱帯再建術の適応となることが多いが、内側側副靱帯は縫合を行わずとも旺盛な修復機転が働き、早期可動域訓練による保存的療法で十分に対処可能であることが知られている<sup>34)</sup>。その根拠として Hsieh ら<sup>35)</sup> は前十字靱帯と内側側副靱帯の線維芽細胞に繰り返し引っ張り刺激を加えたときの膠原線維の遺伝子発現の差異を検証し、前者ではⅠ型の発現が増加したが後者ではⅢ型の発現が経時的に著増したと報告している。つまり、損傷靱帯に適切な治療過程が起こるためには断裂部にⅢ型膠原線維の架橋形成が必要だが、その修復反応の生じ方が各々の靱帯によって異なり、内側側副靱帯損傷に対する早期可動域訓練が有効なのは、内側側副靱帯の線維芽細胞が可動域訓練の際に生じる靱帯の張力によってⅢ型膠原線維を発現しやすいためと考えられる。したがって、今回遠心性運動の負荷によってⅢ型と考えられる小径の膠原線維が増加したことは、遠心性運動が少なくとも腱の修復に対しては好影響を与える可能性が高いことを示したものと推察できる。ただし今回の実験は腱に損傷を与えずにその成長過程を見たものであり、なぜ正常な腱組織に小径の膠原線維が著増したのかについては明らかではない。しかしⅢ型膠原線維は損傷を受けていない腱や靱帯組織にも少量含まれることが知られており、その増加は必ずしも腱の損傷を意味するものではない。腱と靱帯はしばしば組織学的に同一のものとして扱われるが、Amiel ら<sup>36)</sup> は腱と靱帯の形態的及び生化学的な詳細な比較を行い、靱帯組織は9~12%のⅢ型膠原線維を含有するのに対し、腱組織のそれは5%に満たないと報告している。さらに彼らは組織中のDNA濃度や膠原線維間の架橋形成のパターンから、靱帯組織の方が腱組織よりも活性が高い組織と考え、また修復に関与するⅢ型膠原線維の含有量が多いことは、その腱や靱帯がより活性化された状態であることを示すと述べている。両者の形態学および生化学的相違が生じた原因は明らかではないが、筋という衝撃吸収作用を有する組織を一端に持つ腱に比べて、靱帯は大きな張力負荷がかかることがその一因であろうと彼らは推察している。以上より、幼若遠心群において小径膠原線維が著増した理由

は求心性運動に比べてはるかに大きい張力のかかる遠心性運動を、選択的かつ継続的に負荷したことによって、腱組織がより活性化された状態におかれたためではないかと考えた。

従来の腱炎の治療にはスポーツの中止と局所の安静、ストレッチングやアイシングの指導、消炎鎮痛剤の投与などが行われてきたが、スポーツに復帰すると容易に再発し、難治性の慢性腱炎に移行することも多い。つまり、これらの治療法では初期腱炎の病態である腱の微小断裂に対する修復部の強度が不十分となり、再負荷によって容易に病変部に再度微小断裂が生じ、慢性に移行するものと考えられる。Yamamoto ら<sup>37)</sup> は家兔の膝蓋骨と脛骨粗面の距離を短縮した状態でワイヤーで固定し、膝蓋腱を完全に除負荷の状態にしたところ、3週間でその引っ張り強度が著明に低下したと報告し、膝蓋腱を用いた靱帯再建術には適度な張力負荷が必要であると示唆した。また、靱帯より抽出した線維芽細胞に細胞長の5%および7.5%にあたる繰り返し引っ張り刺激を加えることによって膠原線維の遺伝子発現が促されることが報告されており<sup>38)</sup>、靱帯および腱の修復には適度な張力が必要と考えられる。従って腱炎の治療における局所の安静は、解離した線維束間の出血巣に生じる炎症反応の鎮静には有効と考えられるが、損傷部の修復に関してはむしろ不利であり、何らかの方法によって腱に張力負荷を与えることが必要となる。その点において遠心性運動は腱に大きな張力を負荷することができる有効な手段となり得るが、今回の過負荷モデルラットの実験に示されたように、遠心性運動は腱損傷を悪化させる可能性も伴う。山田らは小林の家兎ジャンパー膝モデル<sup>14)</sup>を使用して損傷の2週後と6週後に繰り返し再刺激を加え、2週後における12キログラム重の繰り返し負荷は損傷腱の修復を遅延させたが、6週後における同様の負荷は修復を遅延させなかったと報告しており<sup>39)</sup>、修復初期の過負荷を回避して適切な負荷を加えれば腱の再損傷は回避できると考えられる。以上より、腱炎の治療における遠心性運動の有効性は、損傷部の小径膠原線維の産生を促すことによって腱の修復強度を増加させ、腱炎の再発率を低下させることによるものと結論した。

## 結 論

遠心性運動と求心性運動が腱に与える影響を明らかにする目的で、ラットに大腿四頭筋の遠心性運動である下り坂走と求心性運動である上り坂走を負荷して膝蓋腱を光顕および電顕で検討し、以下の結論を得た。

1. 初期膝蓋腱炎の病態は膠原線維間の解離と出血、膠原線維の蛇行と微小断裂であった。

2. 遠心性運動は求心性運動に比較して高率に腱炎を発症させた。

3. 遠心性運動は腱の成熟過程において、腱の修復に関与する小径の膠原線維を増加させた。

以上より、遠心性運動は求心性運動に比べて腱の損傷を来しやすい一方で、腱炎の修復過程に必要な腱の修復強度を増加させる作用を持ち、腱炎の再発率を低下させる有効な運動療法であると結論した。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師富田勝郎教授および、直接御指導いただきました北岡克彦講師に深甚なる謝意を表

します。また、本研究の遂行に際して御助言、御協力をいただきました金沢大学整形外科教室の諸先生、技術員各位に感謝いたします。なお、本論文の要旨の一部は第27回臨床バイオメカニクス学会(2000, 筑波)、20th Annual Southern Biomedical Engineering Conference (2001, Birmingham, Alabama)、第16回日本整形外科学会基礎学術集会(2001, 広島)において発表した。

## 文 献

- 1) Blazina ME, Karlan RK, Jobe FW, Carter VS, Carlson GJ. Jumper's knee. *Orthop Clin North Am* 4: 665-678, 1973
- 2) Ferretti A, Ippolito E, Mariani P, Puddu G. Jumper's knee. *Am J Sports Med* 11: 58-62, 1983
- 3) Black JE, Alten SR. How I manage infrapatellar tendinitis. *Phys Sportsmed* 12: 86-92, 1984
- 4) Leadbetter WB, Mooar PA, Lane GJ, Lee SJ. The surgical treatment of tendinitis. *Clin Sports Med* 11: 679-712, 1992
- 5) Popp JE, Yu JS, Kaeding CC. Recalcitrant patellar tendinitis. *Am J Sports Med* 25: 218-222, 1997
- 6) Maffulli N, Binfield PM, Leach WJ, King JB. Surgical management of tendinopathy of the main body of the patellar tendon in athletes. *Clin J Sports Med* 9: 58-62, 1999
- 7) Romeo AA, Larson RV. Arthroscopic treatment of infrapatellar tendonitis. *Arthroscopy* 15: 341-345, 1999
- 8) Khan KM, Maffulli N, Coleman BD, Cook JL, Taunton JE. Patellar tendinopathy: some aspects of basic science and clinical management. *Br J Sports Med* 32: 346-355, 1998
- 9) Khan KM, Bonar F, Desmond PM, Cook JL, Young DA, Visentini PJ. Patellar tendinosis (Jumper's knee): Findings at histopathologic examination, US, and MR imaging. *Radiology* 200: 821-827, 1996
- 10) Maffulli N, Khan KM, Puddu G. Overuse tendon conditions: Time to change a confusing terminology. *Arthroscopy* 14: 840-843, 1998
- 11) Martens M, Wouters P, Burssens A, Mulier JC. Patellar tendinitis: Pathology and results of treatment. *Acta Orthop Scand* 53: 445-450, 1982
- 12) Laws G, Walton M. Fibroblastic healing of grade II ligament injuries. *Histological and mechanical studies in the sheep. J Bone Joint Surg Br* 70: 390-396, 1988
- 13) Roels J, Martens M, Mulier JC. Patellar tendinitis (Jumper's knee). *Am J Sports Med* 6: 362-368, 1978
- 14) 小林尚史. 繰り返し引っ張り刺激に対する靱帯および靱帯付着部の損傷とその修復に関する実験的研究. 金沢大学十全医学会雑誌 106: 236-248, 1997
- 15) Fyfe I, Stanish WD. The use of eccentric training and stretching in the treatment and prevention of tendon injuries. *Clin Sports Med* 11: 601-624, 1992
- 16) Komi PV, Kaneko M, Aura O. EMG activity of the leg extensor muscles with special reference to mechanical efficiency in concentric and eccentric exercise. *Int J Sports Med* 8: 22-29, 1987
- 17) Armstrong RB, Ogilvie RW, Schwane JA. Eccentric exercise-induced injury to rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 54: 80-93, 1983
- 18) McNeil PL, Khakee R. Disruptions of muscle fiber plasma



membranes: Role in exercise-induced damage. *Am J Pathol* 140: 1097-1109, 1992

19) Carter GT, Kikuchi N, Horasek SJ, Walsh SA. The use of fluorescent dextrans as a marker of sarcolemmal injury. *Histol Histopathol* 9: 443-447, 1994

20) Yamamoto N, Hayashi K, Hayashi F, Yasuda K, Kaneda K. Biomechanical studies of the rabbit patellar tendon after removal of its one-fourth or a half. *J Biomech Eng* 121: 323-329, 1999

21) Stanish WD, Rubinovich RM, Curwin S. Eccentric exercise in chronic tendinitis. *Clin Orthop* 208: 65-68, 1986

22) Jensen K, Fabio RD. Evaluation of eccentric exercise in treatment of patellar tendinitis. *Phys Ther* 69: 211-216, 1989

23) Knuttgen HG, Klausen K. Oxygen debt in short-term exercise with concentric and eccentric exercise with concentric and eccentric muscle contractions. *J Appl Physiol* 30: 632-635, 1971

24) Alfredson H, Pietil T, Jonsson P, Lorentzon R. Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis. *Am J Sports Med* 26: 360-366, 1998

25) Mafi N, Lorentzon, Alfredson H. Superior short-term results with eccentric calf muscle training compared to concentric training in a randomized prospective multicenter study on patients with chronic Achilles tendinosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9: 42-47, 2001

26) Niesen-Vertommen SL, Taunton JE, Clement DB, Mosher RE. The effect of eccentric versus concentric exercise in the management of Achilles tendonitis. *Clin J Sports Med* 2: 109-113, 1992

27) Hansson HA, Engstrom AMC, Holm S, Rosenqvist AL. Somatomedin C immunoreactivity in the Achilles tendon varies in a dynamic manner with the mechanical load. *Acta Physiol Scand* 134: 199-208, 1988

28) Curwin SL, Vailas AC, Wood J. Immature tendon adaptation to strenuous exercise. *J Appl Physiol* 65: 297-301, 1988

29) Michna H, Hartmann G. Adaptation of tendon collagen to exercise. *Int Orthop* 13: 161-165, 1989

30) Woo SL, Ritter MA, Amiel D, Sanders TM, Gomez MA, Kuei SC, Garfin SR, Akeson WH. The biomechanical and biochemical properties of swine tendons-long term effects of exercise on the digital extensors. *Connect Tissue Res* 7: 177-183, 1980

31) Woo SL, Gomez MA, Amiel D, Ritter MA, Gelberman RH, Akeson WH. The effects of exercise on the biomechanical and biochemical properties of swine digital flexor tendons. *J Biomech Eng* 103: 51-56, 1981

32) 片山一雄. 繰り返し引っ張り刺激に対する靱帯損傷とその修復について. *金沢大学十全医学会雑誌* 106: 494-504, 1997

33) Nakamura N, Hart DA, Boorman RS, Kaneda Y, Shrive NG, Marchuk LL, Shino K, Ochi T, Frank CB. Decorin antisense gene therapy improves functional healing of early rabbit ligament scar with enhanced collagen fibrillogenesis in vivo. *J Orthop Res* 18: 517-523, 2000

34) Reider B, Sathy MR, Talkington J, Blyznak N, Kollias S. Treatment of isolated medial collateral ligament injuries in athletes with early functional rehabilitation. A five-year follow-up study. *Am J Sports Med* 22: 470-477, 1994

35) Hsieh AH, Cliff Mh, Ma QJ, Tong L, Banes AJ, Villarreal FJ, Akeson WH, Sung KLP. Time-dependent increases in type III collagen gene expression in medial collateral ligament fibroblasts under cyclic strains. *J Orthop Res* 18: 220-227, 2000

36) Amiel D, Frank C, Harwood J, Froned J, Akeson W. Tendons and ligaments: A morphological and biochemical comparison. *J Orthop Res* 1: 257-265, 1984

37) Yamamoto N, Ohno K, Hayashi K, Kuriyama H, Yasuda K, Kaneda K. Effects of stress shielding on the mechanical properties of rabbit patellar tendon. *J Biomech Eng* 115: 23-28, 1993

38) 山田泰士. 繰り返し引っ張り刺激による靱帯損傷の修復過程における再刺激の影響. *日整会誌* 73: S1845, 1999

**Effect of Eccentric and Concentric Exercise on Tendons** Ryuichi Nakamura, Department of Restorative Medicine of Neuro-Musculoskeletal system, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, 920-8640 — J. Jusen Med Soc., **112**, 19 — 27 (2003)

**Key words** eccentric exercise, concentric exercise, tendon, injury, maturation

#### **Abstract**

In recent years some authors have reported good clinical results with eccentric exercise for tendinosis, but no experimental study has been conducted on the effect of eccentric exercise on tendons. Our study aimed to examine the effect of both eccentric and concentric exercises of the quadriceps femoris muscles on the microstructure of the patellar tendon. First, the medial and lateral one-fourth of the patellar tendon of 12 week-old rats were cut off along the longitudinal axis in order to double the maximum tension during running. The operated rats were then exercised by running on a treadmill with variable velocity and inclination on a 15° incline at 20 m/min for 150 minutes. A downhill treadmill was used for the eccentric exercise and an uphill treadmill for the concentric exercise. The patellar tendons were then examined histologically by using HE stain combined with light microscopy. The results showed the dissociation and microrupture of collagen fibers as well as hemorrhage between collagen fascicles which were thought to represent the early stage of patellar tendinosis. The incidence of these histological changes was statistically significantly higher for the eccentric than the concentric group. In order to clarify the effect of both types of exercise on tendon maturation, 7-week-old rats were exercised by running on a treadmill with a 15° incline at 15 m/min for 30 min every day for 5 weeks, after which their patellar tendons were examined with an electron microscope. The surface area of the fibrils in relation to the total area of tendon tissue and the numerical density of the collagen fibrils were significantly higher in both the eccentric and concentric groups than in the non-exercised control group. This indicates that both types of exercise resulted in densification of the ultra-microstructure of the tendon. Moreover, the number of small-diameter fibrils, which play an important role in tendon repair, was increased significantly in the eccentric group compared to the concentric and the non-exercised groups. This indicates that eccentric exercise may reduce the risk of recurrence of tendinosis by supporting the repair process of the injured tendon. In conclusion, eccentric exercise, although more injurious to tendon tissue than concentric exercise, may function as an effective physical therapy for tendinosis.