

The histopathology of the joint contracture

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-08-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Hosono, Masahiro メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066958

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



関節拘縮の病理

細 正博

KEY WORDS

contracture, joint, pathology, histology, rat

滑膜関節の組織学

滑膜関節は、関節包、滑膜、関節軟骨、関節腔、脂肪体などにより構成されている。関節軟骨は、一部の例外（胸鎖関節、肩鎖関節、顎関節の関節軟骨は線維軟骨）を除いて硝子軟骨からなる。軟骨組織は軟骨細胞と細胞外基質から構成されるが、細胞成分は全容積の5%に満たず、大半が細胞外基質からなる。細胞外基質は主にⅡ型コラーゲンとプロテオグリカン、および湿重量の70～80%を占める水分からなる。なお、胸鎖関節、肩鎖関節、顎関節の関節軟骨は例外的に線維軟骨からなっている。関節軟骨は関節腔に面する部分から順に表層、中間層、深層、タイドマークを挟んで石灰下層となり、軟骨下骨へと連続する。関節軟骨は神経および血管、リンパ管の走行を欠くという著しい特徴を有する。滑膜は関節軟骨以外の関節腔の内側面に存在する。滑膜組織は0～3層の滑膜表層細胞からなる滑膜内膜からなり、細胞外基質としてフィブロネクチン、テネイシン、ラミニン、エンタクチン、Ⅲ型コラーゲンなどを含むが、基底膜はない。その直下には血管の豊富な結合織あるいは脂肪織からなる滑膜下組織があり、境界を定義されることなく関節包へと連続する。滑膜表層細胞は楕円形ないし多型の細胞で、マクロファージに類似したA細胞（あるいはM細胞）と、線維芽細胞に類似したB細胞（あるいはF細胞）の区別がある。A細胞は種々の酵素分泌や貪食能を有し、B細胞はヒアルロン酸、糖タンパクの産生能を有する。関節包内の滑膜下に豊富な脂肪織が蓄積したものを脂肪体と呼び、関節近傍の空間を満たすとともに関節の柔軟性や安定性を担保している。関節腔は滑膜が産生する少量の滑液により満たされている。その量は人体最大の関節である膝関節でも1～4ml

程度である。その成分は基本的に血漿に由来するが、分子量16万を超える巨大分子の血漿成分はほとんど含まれず、一方ヒアルロン酸が豊富に含まれている。滑液は機能的に関節の潤滑と血流のない関節軟骨への栄養路を担っている^{1, 2, 3, 4, 5)}。

滑膜関節の特殊性

滑膜関節の可動性は、関節腔と関節軟骨により担保されている¹⁾。組織の存在しない空隙である関節腔もまた神経および血管、リンパ管を欠いているという視点を取るなら、運動機能を担保している関節腔および関節軟骨は、ともに神経および血管、リンパ管を欠くという共通した特徴を有すると見なせることになる。このように神経、血管、リンパ管を欠く臓器は、関節および軟骨組織以外では眼球の一部（硝子体、水晶体、角膜）しかなく^{6, 7)}、その眼球もまた一つの見方として運動体であるという類似性を有することになる。さらに関節腔および関節軟骨は、単に神経および血管、リンパ管を欠くというだけに留まらず、免疫系からも隔離されていることが示唆されている。発生段階で滑膜組織に移行した滑膜マクロファージのサブセットにより形成される膜様構造により、滑膜毛細血管網と関節腔の間に免疫障壁が形成され、関節空間を外部から隔離していることが、マウスを用いた研究により明らかにされている⁸⁾。このような免疫系からの隔離は、血液脳関門および血液脳脊髄液関門⁹⁾、妊娠時の胎盤¹⁰⁾等に類例が見られるのみであり、関節という臓器が体内において特異な地位を占めていることが示唆されるときともに、様々な関節疾患においても、これら滑膜関節の特異性が病態へと関与する可能性が考えられる。

関節拘縮の病理

1. 拘縮という用語について

まず最初に、整形外科学領域とリハビリテーション領域では、「拘縮」という言葉の意味が厳密には異なっていることを確認しておきたい。関節可動域制限に関わる専門用語として、拘縮 contracture, 強直 ankylosis, 関節硬着 joint stiffness 等が用いられるが、整形外科領域では、可動域制限の責任部位が関節包外であれば拘縮、関節包内であれば強直、両者にまたがれば関節硬着と呼び、原因による分類となっている。これに対しリハビリテーション領域では、関節可動域制限がある場合を拘縮、関節不動を強直と呼び、症状による分類となっている。整形外科領域とリハビリテーション領域は、医学の中でも密接に隣接する分野であり、この言葉の定義におけるカテゴリーエラーには自覚的であることが求められる¹¹⁾。本総説では、リハビリテーション領域の定義に従って、拘縮という言葉関節可動域制限と同義として用いることとする。

2. 拘縮の責任部位

拘縮の種類は、その責任部位から関節性、軟部組織性、筋性、外因性、混合性に分類される¹²⁾。外傷や関節炎といった原因疾患および部位の明らかなものとはもかく、長期臥床やギプス固定により発症する拘縮は、関節性、筋性、軟部組織性のどの要素が責任部位としてより重要かについてはなお不明な点が多い。文献史的に明確に責任部位について言及したものは少なく、古典的には筋性がより重要であるとする説^{13, 14)}と、逆に関節性が重要とする説^{15, 16, 17)}の両方が見られる。Trudelら¹⁸⁾は、ラット膝関節屈曲固定実験を2, 4, 8, 16, 32週間にわたっておこない、拘縮に対する筋性及び関節性の関与の変化を検討した。その結果、関節性拘縮は $12.6 \pm 6.7^\circ$, $34.3 \pm 6.2^\circ$, $44.9 \pm 5.2^\circ$, $51.7 \pm 5.7^\circ$, $51.4 \pm 5.4^\circ$ と増加したのに対し、筋性拘縮は $20.1 \pm 8.4^\circ$, $9.1 \pm 7.4^\circ$, $12.3 \pm 6.5^\circ$, $8.4 \pm 7.4^\circ$, $0.8 \pm 7.2^\circ$ と逆に減少したことを報告している。この研究は精緻な方法論がとられており、現状、初期は筋性拘縮がメインだが、固定期間が延びるにつれて関節構成体による拘縮が急激に進行し、逆に筋の関与は減少するとする見方が有力となっていると考えられる¹⁹⁾。

3. ラット膝関節拘縮モデルによる病理組織学的検討

筆者らのグループはラット膝関節拘縮モデルを用いて、関節構成体の病理組織学的変化を検討してきた。固定手技としては、当初は先行研究でよく用いられていた、バルフォームで作製した自家製ジャケットを装

着させバルクロで背面を固定しギプス固定を行っていた^{20, 21)}。しかしこの手技は安定性を欠き、かつ皮膚の炎症や浮腫、時に潰瘍を併発することから改善が必要となり、金網にて作製した固定用の部品を大腿部と下腿部に巻きつけ、その上からギプス包帯を巻き付ける手技へと移行した²²⁾が、それでもなお固定の安定性に問題があった。その後、大腿骨中央部と脛骨遠位端にKirschner鋼線を刺入し、長ネジとナットを使用して創外固定を行う手技を確立した^{23, 24)}。その結果、安定した実験結果を得られるようになり、ラット膝関節モデルにおける関節構成体の病理組織学的な変化を明らかにすることが可能となった。拘縮時の関節構成体の病理学的変化として、関節包では、線維性結合組織が疎性から密性へと変化するとともに、全体として肥厚を示した。関節軟骨では、関節腔に面する軟骨表面に、滑膜側から連続する線維芽細胞と推定される紡錘形細胞と毛細血管からなる肉芽組織に類似した組織が出現した。滑膜組織では、滑膜表層細胞の萎縮と増生がおり、軟骨表面を覆う肉芽様組織との間で癒着を形成した。脂肪体では、脂肪細胞の萎縮と線維増生、うっ血を認めた²⁵⁾。これらの病的変化はいずれも進行性であり、関節固定期間を延長するとともにより正常から逸脱し悪化を示した。一方で、関節構成体のいずれの部位にも炎症細胞浸潤は見られず、拘縮時の病態は炎症（つまり関節炎）とは異なっていた。

これらの結果は、初期の先行研究とは一致しない所見が少なくなかったが、近年の研究結果では一致することが多くなっており、拘縮時の関節構成体の病理組織学的変化については、概ね妥当な知見に到達して来ていると考えられた。初期の研究によれば、関節包の組織構築が疎性から密性へ変わったことについては、Ely²⁶⁾らおよびEvans²⁷⁾らによる古典的な研究報告において類似ととれなくもない記述が見られるが、両論文ともに組織写真は掲載されていない。また、滑膜の変化については、Trudel^{28, 29, 30)}らの一連の研究による指摘が比較的近似したものと思われるが、こちらも組織写真の提示はない。ちなみに同一の研究グループと思われるMatsumoto³¹⁾らの報告によれば、その掲載組織写真を見る限りにおいて私たちのグループと近似した結果を得ているものと考えられた。関節軟骨表面の肉芽様組織については、Finsterbushら³²⁾、Fieldら³³⁾の指摘したものと類似しているとも考えられた。近年の研究では、Sasabeら³⁴⁾によるラット膝関節拘縮モデルを用いた報告で、関節包のコラーゲン密度の増加、I型コラーゲンおよびIII型コラーゲンのmRNA陽性細胞数の増加および筋線維芽細胞数の増加を報告してお

り、この結果は筆者らのグループの結果とよく一致していると考えられる。また Tokuda ら³⁵⁾によるマウス膝関節拘縮モデルを用いた関節包の病理組織学的所見は、実験動物の種類を超えて私たちのグループと同様の結果を得ており、なおかつ複数の線維症関連遺伝子レベルの発現量の増加についても報告している。

ラット膝関節の固定を32週まで延長し、ラット膝関節拘縮モデルにおける病理組織像の自然史を検討したところ、関節軟骨表面を覆う肉芽様組織と増生滑膜の癒着が増加し、このため関節腔は狭小化、関節軟骨は周囲の滑膜側から蚕食されるようにして減少し、脂肪体の脂肪細胞は速やかに減少するとともに線維組織に置換、以上のような進行性的変化を観察した。また、全実験期間を通じて炎症細胞浸潤は観察されなかった。この結果から、関節性の拘縮は、当初は関節包や脂肪体の組織としての硬化、柔軟性の低下によって引き起こされ、さらなる長期固定では関節軟骨と増生滑膜の癒着を来し、これが進行することで関節腔の狭小化を招き、最終的には線維性強直（線維性硬着）へと至ることが示唆された³⁶⁾。この実験結果は、Zhou ら³⁷⁾によるウサギ膝関節伸展拘縮モデルを用いた、8週間までの延長実験における関節包の組織学的変化とも矛盾しないと考えられた。また Zhou ら³⁷⁾は拘縮時の関節包における TGF- β の mRNA 発現量の増加についても報告している。

4. 関節拘縮時の坐骨神経周囲の変化

筆者らのグループは、ラット膝関節固定時の坐骨神経周囲の病理組織学的変化についても検討を行っている。正常コントロールでは、HE染色にて坐骨神経束と神経周膜との間にスペースが観察される一方、膝関節の固定を行ったラット群ではこのスペースが観察されず、神経束と神経周膜は全周性に密着する像が観察された³⁸⁾。このスペースは固定時あるいは標本作成過程において、神経束組織と神経周膜組織の収縮率が異なる等の原因により発生する人工像である可能性があるが、当初は考えられていた。しかし、関節固定を行うことでこのスペースは観察されなくなることから、少なくともこの「人工像」が出現しなくなる何らかの変化が坐骨神経周囲に生じていると考えられた。このような神経周囲のスペースについては解剖学的な記述はない一方で、膵癌、胃癌、大腸癌、前立腺癌等で自律神経周囲への腫瘍浸潤（神経周囲浸潤 Perineural invasion）が問題となり、臨床の場合等ではこのスペースは神経周囲腔 Perineural space として認識されてきた³⁹⁾。近年では麻酔学領域で坐骨神経ブロックの研究

から、ヒト坐骨神経周囲腔の存在が超音波イメージングにより確認されており⁴⁰⁾、このスペースが人工像ではないこと、及びこの消失が有意の所見であることが示唆される。また、この実験に加えてラミニンの免疫染色を行った結果、関節固定によりミエリン鞘と神経周膜のラミニンが減少したことが示され、膝関節固定が坐骨神経束および神経周膜に何らかの分子病理学的な変化をもたらしている可能性が示唆された⁴¹⁾。

5. 関節拘縮時の大腿部筋間脂肪織の変化

長期固定や安静臥床により発生する関節拘縮の責任部位としては、既述の如く筋性及び関節性の関与が大きいですが、もう一つの重要な責任部位となり得る軟部組織性の関与については不明な点が多い。市橋ら⁴²⁾によるラット膝関節屈曲固定を30日間行った後、皮膚および筋を順次切除して膝関節可動域を測定した実験では、関節構成体の関与が45%、筋性の関与が40%、そして軟部組織を含む皮膚の関与が15%と報告されており、関節拘縮の責任部位として軟部組織性の関与は十分に大きい可能性が考えられる。既述の如く、関節固定により膝蓋下脂肪体が急速に萎縮、線維化を来すことから、関節拘縮時の軟部組織の中でも脂肪組織は重要な実験観察対象と考えられる。ヒトの場合は豊富な皮下脂肪が存在しており、この変化がどのようなものかを明らかにすることが重要と考えられるが、ラットには皮下脂肪がほとんど存在しないため、ラットを用いて皮下脂肪を対象とした実験を行うことはできない。そこで筆者らのグループは、ヒトと同様にしてラットにも豊富に存在する大腿部筋間脂肪織に着目し、その変化を観察することとした。その結果、ラット膝関節拘縮モデルによる2週間の関節固定により、筋間脂肪織は急速に萎縮、線維化を示した⁴³⁾。本研究により拘縮時の筋間脂肪織の病理組織学的変化は、やはり拘縮時の膝蓋下脂肪体の病理組織学的変化に類似していることが示されたが、筋間脂肪織と膝蓋下脂肪体の生理的な振る舞いは異なっていると報告^{44, 45)}もあり、この変化の意義についてはなお不明な点が多く、今後の研究の進展を待ちたい。

6. 関節拘縮に対する理学療法的介入の病理学

関節拘縮に対する理学療法的介入の効果については、ヒトを対象としたものでは関節可動域制限の改善の程度や、VAS (Visual Analogue Scale) を用いた疼痛軽減効果についての検討等が多く行われている⁴⁶⁾。しかし病理組織学的な検討については、動物実験を用いた研究が試みられてはいるが、なお十分に解明されて

いるとは言いがたいのが現状である。物理療法に関するものでは、温熱療法⁴⁷⁾、温熱療法と短時間伸張刺激の併用⁴⁸⁾、寒冷浴⁴⁹⁾、超音波⁵⁰⁾等についての検討し、運動療法に関するものでは、ストレッチ^{51, 52)}、関節可動域運動⁵³⁾、関節可動域運動と自由飼育の比較⁵⁴⁾、拘縮後自由飼育による32週までの自然史観察⁵⁵⁾、関節固定期間中の関節可動域運動^{56, 57)}等の検討を行った。しかしこれらの研究結果に共通してみられる傾向として、関節可動域制限の改善の程度に比して、関節構成体に観察される病的な変化が十分には正常化していない、病的な状態が維持され続けている傾向にあることが上げられる。

拘縮により発生した関節構成体の病的な変化を正常化へと促す治療法については、なお不明とするしかないと考えられる。

関節疾患についての一仮説

以上、関節拘縮の病理についてレビューしてきたが、最後に関節疾患全般の病理学的変化に見られる傾向について指摘し、一つの仮説を提示してみたい。関節疾患を代表するものとして変形性関節症（以下OA）と関節リウマチ（以下RA）が上げられる。OAは、最も発症頻度の高い関節疾患であり、病理形態学的あるいはX線学的にみれば、成人の人口の半分以上でいずれかの関節にOAの所見があるとされる。また、X線検査において65歳以上の人の大部分に何らかの所見が見られ、75歳以上では80%の人にOAの症状が見られるとされる。本症は関節軟骨、関節構成体の退行性変化と、それに続発する軟骨、骨の破壊および増殖性変化の結果起こる疾患と考えられている。病理組織学的にOAは、関節軟骨の細線維化、亀裂、再生軟骨細胞の集簇像、関節軟骨の浸食による象牙化、骨棘形成、滑膜の絨毛状過形成、軟骨下骨の硬化、偽嚢胞形成等を呈し、一般に進行性の経過を辿り、関節の機能障害へと至る^{58, 59, 60)}。RAは、免疫応答反応により生じる滑膜の炎症の結果、多発性破壊性関節障害をきたす自己免疫疾患である。HLA-DR4遺伝子の過剰発現やT細胞関連タンパクであるPTPN22の異常が知られているが、発症機序はなお明らかではない。遺伝的背景、液性免疫、細胞性免疫、感染性病原体等、複合的要因により発症するものと考えられている。20歳以降の女性に好発し、高齢者では男性の比率が高くなる。全身の関節に罹患する可能性があるが、手指、足趾、手、膝、環軸椎関節好発する。病理組織学的には、血管増生を伴う乳頭状あるいは絨毛状の滑膜増生、高度のリンパ球、プラズマ細胞浸潤とリンパ濾胞の形成、関節面へ

のフィブリンの析出、米粒体の形成、関節軟骨面にびらんを生じ、肉芽組織からなる膜状のパンヌスの被覆による関節軟骨や軟骨下骨の吸収破壊を生じる。病変が進行すると関節の変形、脱臼、強直を生じ、二次性変形性関節症の所見を伴う。関節破壊が進行すると、破碎骨軟骨片沈着性滑膜炎をきたす^{61, 62, 63)}。

OAとRAは明らかに原因が異なるが、病理組織学的には類似した組織所見と異なった組織所見の両方が指摘されている。類似した所見としては、滑膜の絨毛状増生像やパンヌス形成、軟骨組織の摩耗～消失があり、異なった所見としては炎症細胞浸潤の強弱が強調される。しかし実際に病理組織像のみからの鑑別には難渋する場面もしばしば見られ、敢えて言い切るならOAとRAの組織所見は類似している点が少なくない。同様のことは、やはり明らかに原因の異なる細菌感染による感染性関節炎、尿酸塩やピロリン酸カルシウムなどの結晶沈着による結晶性関節炎でも当てはまり、一般論として関節疾患は、原因は様々であっても、とりわけ病態が進行するにつれて、それぞれの病理組織像は近似してくると考えられる⁶⁴⁾。振り返って関節拘縮においても、やはり関節軟骨を覆う滑膜と連続する肉芽様組織の増生と滑膜との癒着、軟骨組織の蚕食像が観察され、これはOAやRAに見られる滑膜の絨毛状増生と軟骨組織の摩耗～消失と対比されるべき所見とも考えられ、ここでも関節疾患における病理組織像の類似性に行き当たることになる。

ここで病理学の原点に立ち返って、肉芽組織とは何かについてあらためて考えてみる。肉芽組織とは創傷治癒の過程で生じる血管、線維芽細胞などから構成される組織であり、感染などを伴うと炎症性細胞浸潤が混在する⁶⁵⁾。創傷とは身体の内外を問わず組織が損傷することであり、肉芽組織は損傷による組織傷害を置換しあるいは組織欠損を埋めるようにして増生する新生組織である。「滑膜関節の特異性」でも触れたように、関節腔には組織が存在せず、かつ関節軟骨を含めて関節の可動性を担う構造体には神経、血管、リンパ管を欠くという際だった特徴がある。もし仮にこの「神経、血管、リンパ管を欠く組織欠損部」の概念だけを取り出して見るなら、それは創傷と本質的に異ならないのではないとも考えられる。人体（多細胞生物）を構成する細胞には、体表を覆うことで外界に面する上皮細胞と、その上皮細胞に被覆された内側に存在する非上皮細胞という本質的な役割分担があり、上皮細胞の直下には通常基底膜が存在する⁶⁶⁾。このルールは体内においても守られており、外界と連続する腸管内面は腸上皮細胞が、腺組織には腺上皮細胞が被覆し、やは

り基底膜を伴っている。このルールはかなり厳密に維持されており、発生段階では体外に相当し、その後体内空間となった体腔や神経管にも適用されていて、前者には中皮細胞が、後者には上皮細胞が被覆細胞として存在している（ただし前者には基底膜があるものの後者では基底膜を欠いている）。またこのルールは外界に面しない体内の空所であるところの血管にも適用されており、血管内腔は血管内皮細胞に被覆され基底膜を有する。同様にして外界に面さない体内の空所であるところの関節腔は、滑膜表層細胞が被覆細胞のようにも見えるが、この細胞は上皮ではなく間葉系由来である上にしばしば被覆は欠損し、なおかつ基底膜は存在しない。となるとますます関節腔（そして関節軟骨）は組織欠損（傷害）との区別が判然としなくなる。

仮に関節腔と関節軟骨が組織欠損（傷害）相当であると見なした場合、これを修復するはずの創傷治癒機転は実際には働いていない。体内において言わばデフォルトであるところの創傷治癒機転が働かない臓器

が滑膜関節であるとする逆転の発想を採用すれば、これを働かせないための分子病理学的機構が機能していると考えられ、実際、荷重や運動負荷の存在下で滑膜関節が分子病理学的に維持されると報告されている⁶⁷⁾。この考え方を再度逆転すれば、荷重や運動負荷が失われた状態すなわち関節拘縮では、創傷治癒機転を止める仕組みが働かなくなり、関節腔及び関節軟骨は「創傷」として再認識され、肉芽組織によって置換され、組織欠損（傷害）を埋める対象となることになる。関節拘縮で見られる病的変化の一部（肉芽組織増生と癒着形成、軟骨の蚕食）は正にこれに相当すると考えることは可能と思われる。さらには同様の考え方はOAやRAといった他の関節疾患にも一定程度有効であり、OAは過負荷と老化、RAは免疫異常を原因とする、それぞれ関節という特殊な環境の恒常性の破綻による「正常化」要請により、創傷治癒機転が働いた結果として捉え直すことができるのではないだろうか。

References

- 1) Susan Standring (2008): GRAY'S Anatomy (40th ed.), 81-85, CHURCHIL LIVINGSTONE ELSEVIER, London, UK.
- 2) 梶原博毅 (2017): 標準理学療法学・作業療法学 専門基礎分野 病理学第4版 5 運動器 関節とその付属器, 210-210, 医学書院.
- 3) Anthony L. Mescher (2018): JUNQUEIRA'S Basic Histology Text & Atlas (15th ed.), 129-137, McGraw-Hill Education, USA.
- 4) 奈良勲 (2008): 拘縮の予防と治療 第2版 3章 関節構成体による拘縮の病理と病態, 23-37, 医学書院.
- 5) Stacey E. Mills (2012): Histology for Pathologists (4th ed.), 107-130, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- 6) Susan Standring (2008): GRAY'S Anatomy (40th ed.), 675-688, CHURCHIL LIVINGSTONE ELSEVIER, London, UK.
- 7) Anthony L. Mescher (2018): JUNQUEIRA'S Basic Histology Text & Atlas (15th ed.), 490-500, McGraw-Hill Education, USA.
- 8) Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila JA, et al. (2019): Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint, *Nature*. Aug 1; 572 (7771): 670-675, doi: 10.1038/s41586-019-1471-1.
- 9) Obermeier B, Verma A, Ransohoff RM (2016): Handbook of Clinical Neurology, 39-59, ELSEVIER, USA.
- 10) Alexander G. Betz (2012): Tolerating pregnancy, *Nature*. Oct 4; 490 (7418), 47-48.
- 11) 奈良勲 (2008): 拘縮の予防と治療第2版 3章 関節構成体による拘縮の病理と病態, 19-22, 医学書院.
- 12) DeLisa JA (1998): Rehabilitation Medicine, Principles and Practice (3rd ed.), 1015-1034, Lippincott-Raven, Philadelphia, USA.
- 13) Schollmeier G, Uhthoff HK, Sarkar K, et al. (1994): Effects of Immobilization on the capsule of the Canine Glenohumeral Joint, *Clin Orthop*, 304: 37-42.
- 14) Schollmeier G, Uhthoff HK, Sarkar K, et al. (1996): Structural and Functional Changes in the Canine Shoulder After Cessation of Immobilization, *Clin Orthop*, 323: 310-315.
- 15) Trudel G, Jabi M, Uhthoff HK (1998): Intraarticular Tissue Proliferation After Immobility: Methods of Assessment and Preliminary Results in Rat Knee Joint, *J Rheumatology*, 25: 945-950.
- 16) Trudel G, Uhthoff HK (2000): Contracture Secondary to Immobility: Is the Restriction Articular or Muscular? An Experimental Longitudinal Study in the Rat Knee, *Arch Phys Med Rehabil*, 81: 6-13.
- 17) Trudel G, Seki M, Uhthoff HK (2000): Synovial Adhesion Are More Important Than Pannus Proliferation in the Pathogenesis of Knee Joint Contracture After Immobilization:

- An Experimental Investigation in the Rat, *J Rheumatology*, 27 : 351-357.
- 18) Trudel G, Uhthoff HK (2000) : Contracture Secondary to Immobility : Is the Restriction Articular or Muscular ? An Experimental Longitudinal Study in the Rat Knee, *Arch Phys Med Rehabil*, 81, 6-13.
 - 19) 沖田実 (2014) : 関節可動域制限の発生メカニズムとその治療戦略, *理学療法*, 41, 8, 523-530.
 - 20) 武村啓住, 細正博, 由久保弘明, 他 (2001) : ラット膝関節拘縮 2 週後における関節包及び関節軟骨の組織病理学的変化, *理学療法科学*, 16, 71-76.
 - 21) 渡邊晶規, 細正博, 由久保弘明, 他 (2007) : 間接拘縮における関節構成体の病理組織学的変化—ラット膝関節長期固定モデルを用いた検討—, *理学療法科学*, 22, 67-75.
 - 22) 松崎太郎, 細正博 (2008) : ラット膝関節拘縮モデルを簡便に作成する新たな試みと関節構成体の変化, *金沢大学つるま保健学会誌*, 32, 2, 43-47.
 - 23) Matsuzaki T, Yoshida S, Kojima S, et al. (2013) : Influence of ROM Exercise on the Joint Components during Immobilization, *J Phys Ther Sci.*, 25, 12, 1547-1551.
 - 24) Matsuzaki T, Yoshida S, Ikeda A, et al. (2018) : Changes in joint components after knee immobilization associated with hindlimb unweighting in rats, *Journal of Wellness and Health Care*, 42, 2, 33-40.
 - 25) 松崎太郎, 小島聖, 渡邊晶規, 他 (2012) : ラット膝関節拘縮モデルにおける膝蓋下脂肪体の病理学的変化, *石川県理学療法学雑誌*, 12, 1, 11-14.
 - 26) Ely LW, Mensor MC (1933) : Studies on the Immobilization of the Normal Joints, *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 57, 212-215.
 - 27) Evans EB, Eggers GWN, Butler JK, et al. (1960) : Experimental Immobilization and Remobilization of Rat Knee Joints, *J. Bone and Joint Surgery*, 42-A, 737-758.
 - 28) Trudel G, Jabi M, Uhthoff HK (1998) : Intraarticular Tissue Proliferation After Immobility : Methods of Assessment and Preliminary Results in Rat Knee Joint, *J Rheumatology*, 25, 945-950.
 - 29) Trudel G, Seki M, Uhthoff HK (2000) : Synovial Adhesion Are More Important Than Pannus Proliferation in the Pathogenesis of Knee Joint Contracture After Immobilization : An Experimental Investigation in the Rat, *J Rheumatology*, 27, 351-357.
 - 30) Trudel G, Jabi M., Uhthoff HK (2003) : Localized and Adaptive Synoviocyte Proliferation Characteristics in Rat Knee Joint Contractures Secondary to Immobility, *Arch Phys Med Rehabil*, 81, 6-13.
 - 31) Matsumoto F, Trudel G, Uhthoff HK (2002) : High collagen type I and low collagen type III levels in knee joint contracture : An immunohistochemical study with histological correlation, *Acta Orthop Scand*, 73, 335-343.
 - 32) Finsterbush A, Friedman B (1973) : Early Changes in Immobilized Rabbits Knee Joints : A Light and Electron Microscopic Study, *Clin Orthop Rel Res*, 92, 305-319.
 - 33) Field PL, Hueston JT (1970) : Articular Cartilage Loss in Long-Standing Immobilisation of Interphalangeal Joints, *Br J Plast Surg*, 23, 186-191.
 - 34) Sasabe R, Sakamoto J, Goto K, et al. (2016) : Effects of joint immobilization on changes in myofibroblasts and collagen in the rat knee contracture model, *J Orthop Res*, 35, 9, 1998-2006.
 - 35) Tokuda K, Yamanaka Y, Kosugi K, et al. (2022) : Development of a novel knee contracture mouse model by immobilization using external fixation, *Connect Tissue Res*, 63, 169-182.
 - 36) 渡邊晶規, 細正博, 武村啓住, 他 (2007) : 関節拘縮における関節構成体の病理組織学的変化—ラット膝関節長期固定モデルを用いた検討—, *理学療法科学*, 22, 1, 67-75.
 - 37) Zhou Y, Zhang QB, Zhong HZ et al. (2020) : Rabbit Model of Extending Knee Joint Contracture : Progression of Joint Motion Restriction and Subsequent Joint Capsule Changes after Immobilization, *J Knee Surg*, 33, 01, 015-021.
 - 38) Yoshida S, Matsuzaki T, Kamiyo A, et al. (2013) : Histopathological Changes in the Periphery of the Sciatic Nerve of Rats after Knee Joint Immobilization, *J Phys Ther Sci*, 25, 5, 623-626.
 - 39) Larson DL, Rodin AE, Roberts DK, et al. (1966) : Perineural lymphatics : myth or fact, *Am J Surg*, 112, 488-491.
 - 40) Karmakar M, Li X, Li J, Sala-Blanch X, et al. (2012) : Three-dimensional/four-dimensional volumetric ultrasound imaging of the sciatic nerve, *Reg Anesth Pain Med*, 37, 1, 60-66.
 - 41) Yoshida S, Matsuzaki T, Hosono M (2016) : An immunohistochemical study of the sciatic nerve in a rat knee immobilization model, *J Phys Ther Sci*, 28, 4, 1116-1119.
 - 42) 市橋則明, 武富由雄, 金子翼, 他 (1991) : 膝関節可動域制限に関与する皮膚と筋の影響, *理学療法*, 18, 1, 45-47.
 - 43) 松崎太郎, 細正博, 阪本誠, 他 (2009) : ラット膝関節拘縮モデルにおける大腿部筋間脂肪織の病理組織学的変化, *理学療法学*, 24, 6, 901-905.
 - 44) Diepold J, Ruhdorfer A, Dannhauer T, et al. (2015) : Sex-differences of the healthy infrapatellar (Hoffa) fat pad in relation to intermuscular and subcutaneous fat content--data from the Osteoarthritis Initiative, *Ann Anat*, 200, 30-36.

- 45) Chang J, Liao A, Lu M, et al. (2018) : Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis, *Osteoarthritis Cartilage*, 36, 7, 864-871.
- 46) 村田健児, 久保和也, 藤井貴弘, 他 (2013) : 肩関節拘縮の理学療法効果 : システムティック・レビューによる検討, *理学療法—臨床・研究・教育*, 20, 51-56.
- 47) 小島聖, 細正博, 武村啓住, 他 (2009) : ラット膝関節 2 週間固定後の拘縮に対する温浴が関節構成体に及ぼす病理組織学的影響, *理学療法科学*, 24, 2, 161-166.
- 48) 小島聖, 細正博, 松崎太郎, 他 (2009) : ラット膝関節拘縮モデルに対する温浴と短時間伸張刺激が関節軟骨に及ぼす病理組織学的影響, *理学療法科学*, 24, 3, 359-364.
- 49) 小島聖, 細正博, 永井智, 他 (2010) : ラット膝関節 2 週間後の拘縮に対する寒冷浴が関節軟骨に及ぼす病理組織学的影響, *臨床理学療法研究*, 27, 5-9.
- 50) Watanabe, M, Kojima, S, Hosono M (2017) : Effect of low-intensity pulsed ultrasound therapy on a rat knee joint contracture model, *J Phys Ther Sci*, 29, 9, 1567-1572.
- 51) 武村啓住, 細正博, 由久保弘明, (2004) : ラット膝関節 2 週間固定後の拘縮に対するストレッチが関節構成体に及ぼす病理組織学的影響, *理学療法科学*, 31, 1, 76-85.
- 52) 渡邊晶規, 細正博, 由久保弘明, (2009) : 拘縮に対するストレッチが関節包に及ぼす病理組織学的影響, *理学療法科学*, 24, 3, 403-409.
- 53) Matsuzaki T, Yoshida S, Kojima S, et al. (2013) : Influence of ROM Exercise on the Joint Components during Immobilization, *J Phys Ther Sci*. 25, 12, 1547-1551.
- 54) Watanabe M, Hosono M, Kojima S, Hibino I, et al. (2013) : Histopathological Changes in Joint Components in a Rat Knee Joint Contracture Model Following Mobilization, *J. Phys. Ther. Sci*, 24, 11, 1199-1203.
- 55) Kojima S, Hosono M, Watanabe M, et al. (2014) : Experimental Joint Immobilization and Remobilization in the Rats, *J Phys Ther Sci*, 26, 6, 865-871.
- 56) Takeda K, Takeshima E, Kojima S, et al. (2019) : Daily and short-term application of joint movement for the prevention of infrapatellar fat pad atrophy due to immobilization, *J Phys Ther Sci*, 31, 11, 873-877.
- 57) Matsuzaki T, Yoshida S, Kojima S, et al. (2013) : Influence of ROM Exercise on the Joint Components during Immobilization, *J Phys Ther Sci*, 25, 12, 1547-1551.
- 58) 鳥巢岳彦 (2006) : 標準整形外科学 (9 版), 228-229, 医学書院.
- 59) Davis S. Strayer (2015) : Rubin's PATHOLOGY (7th ed.), 1359-1360, Walters Kluwer Health, Philadelphia, USA.
- 60) 深山正久 (2020) : 外科病理学 (5 版), 1528-1529, 文光堂.
- 61) 鳥巢岳彦 (2006) : 標準整形外科学 (9 版), 206-223, 医学書院.
- 62) Davis S. Strayer (2015) : Rubin's PATHOLOGY (7th ed.), 1360-1364, Walters Kluwer Health, Philadelphia, USA.
- 63) 深山正久 (2020) : 外科病理学 (5 版), 1531-1532, 文光堂.
- 64) 宇月三和, 澤井高志, 徳永勢二, 他 (2006) : 関節病変の病理, *臨床リウマチ*, 18, 103-113.
- 65) Davis S. Strayer (2015) : Rubin's PATHOLOGY (7th ed.), 106-118, Walters Kluwer Health, Philadelphia, USA.
- 66) Susan Standring (2008) : GRAY'S Anatomy (40th ed.), 23-40, CHURCHIL LIVINGSTONE ELSEVIER, London, UK.
- 67) Salva JE, Merrill AE (2017) : Signaling networks in joint development, *Dev Dyn*, 246, 4, 262-274.