

理学療法トピックス

シリーズ 「基礎研究の動向と臨床への応用」

連載第3回 変形性関節症に関する基礎的研究の動向と臨床への応用*

南角 学¹⁾ 伊藤明良²⁾

はじめに

変形性関節症 (osteoarthritis: 以下, OA) は理学療法士が臨床で多く出会う疾患のひとつである。進行期または末期のOAには人工関節置換術が適応となり、日本では人工膝関節置換術が年間8万件を超え、世界的には年間150万件にも及ぶ。この件数は次の10年で4～6倍にも増えることが予想されており、社会的にも経済的にも大きな課題を抱えている。

長年OAの治療として、疾患修飾治療薬 (Disease-Modifying Osteoarthritis Drugs: 以下, DMOADs) が精力的に開発されているが、未だ対症療法に留まっているのが現状である。その原因として、OAの発症要因や病態が多様であることや、詳細な病態進行のメカニズムが明らかにされておらず、いつなかにターゲットとしてコントロールすべきか不明なことが挙げられる。

理学療法学分野においても、OAに対して多くの試みがなされているが、疾患修飾作用を有するかどうかについては明らかにされていない。今後、OAに対してより適切かつ効果的な理学療法を開発・提供していくためには、個体スケールから細胞スケールにわたる生物学的およびバイオメカニクス的研究を理学療法の臨床に応用していく必要があると考えられる¹⁾ (図1)。本稿では、膝OAに焦点をあてた基礎研究の動向ならびに理学療法臨床への応用について述べたい。

膝OAの病態と発現機序

1. 膝OAの病態

膝OAは関節軟骨の退行性疾患と捉えられてきたが、

近年では軟骨下骨、半月板、靭帯、滑膜、骨格筋などを加えた、関節構成体すべての退行性変化と捉えられている。これら関節構成体のいずれかに恒常性の破綻が引き起こされるとOAが惹起され、連鎖的に周辺組織の変性が生じていくと考えられている。

2. 膝OAの発現機序と半月板機能

外傷などによる半月板損傷に対して半月板切除術を行うと、膝OAが二次的に引き起こされるリスクとなることはよく知られている。半月板は荷重負荷の分散と伝達、緩衝・安定化作用などの機能を有するが、内側半月板の逸脱が荷重時の膝関節痛、関節軟骨の菲薄化、関節裂隙の狭小化、骨髄病変と関連があることなどが報告され、膝OAと半月板機能不全の関連が注目されている。また、明らかな外傷歴を有さない場合でもスポーツ歴や加齢などなんらかの原因で半月板機能の変化が生じている可能性があり、初期の膝OAの病態に関与していると考えられている。

筆者らのグループは、半月板損傷後における膝OAの発症過程を明らかにするため、内側半月板不安定化 (Destabilization of the Medial Meniscus: 以下, DMM) モデルラットを作成して組織学的に検討している²⁾。ラットの内側半月板を不安定化させると、経時的に関節軟骨の菲薄化および変性が生じ、この変性はラット歩行時の関節接触面と一致していた。そして興味深いことに、その関節軟骨変性部位と一致した部位で、軟骨下骨の微細な損傷が生じていることを明らかにした (図2)。軟骨下骨の損傷部では破骨細胞の増加が認められ、軟骨破壊因子であるマトリックスメタロプロテアーゼの発現が認められた。これらの結果は、関節軟骨の変性は関節軟骨の表層部からの影響だけではなく、軟骨下骨とのクロストークによって、板ばさみ的に引き起こされていることを示唆している。さらに、損傷部位の外側周辺部においては関節軟骨が膨張しており、軟骨表面構造は保たれているものの断片化したコラーゲン線維が表層から深層にかけて存在していた。この部位は、半月板を介して

* Trend of Fundamental Research for Osteoarthritis and Clinical Application

1) 京都大学医学部附属病院リハビリテーション部 (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原54) Manabu Nankaku, PT, PhD: Rehabilitation Unit, Kyoto University Hospital
2) 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻運動機能解析学分野 Akira Ito, PT, PhD: Department of Motor Function Analysis, Human Health Sciences, Graduate School of Medicine, Kyoto University
キーワード: 変形性膝関節症, 基礎研究, 理学療法

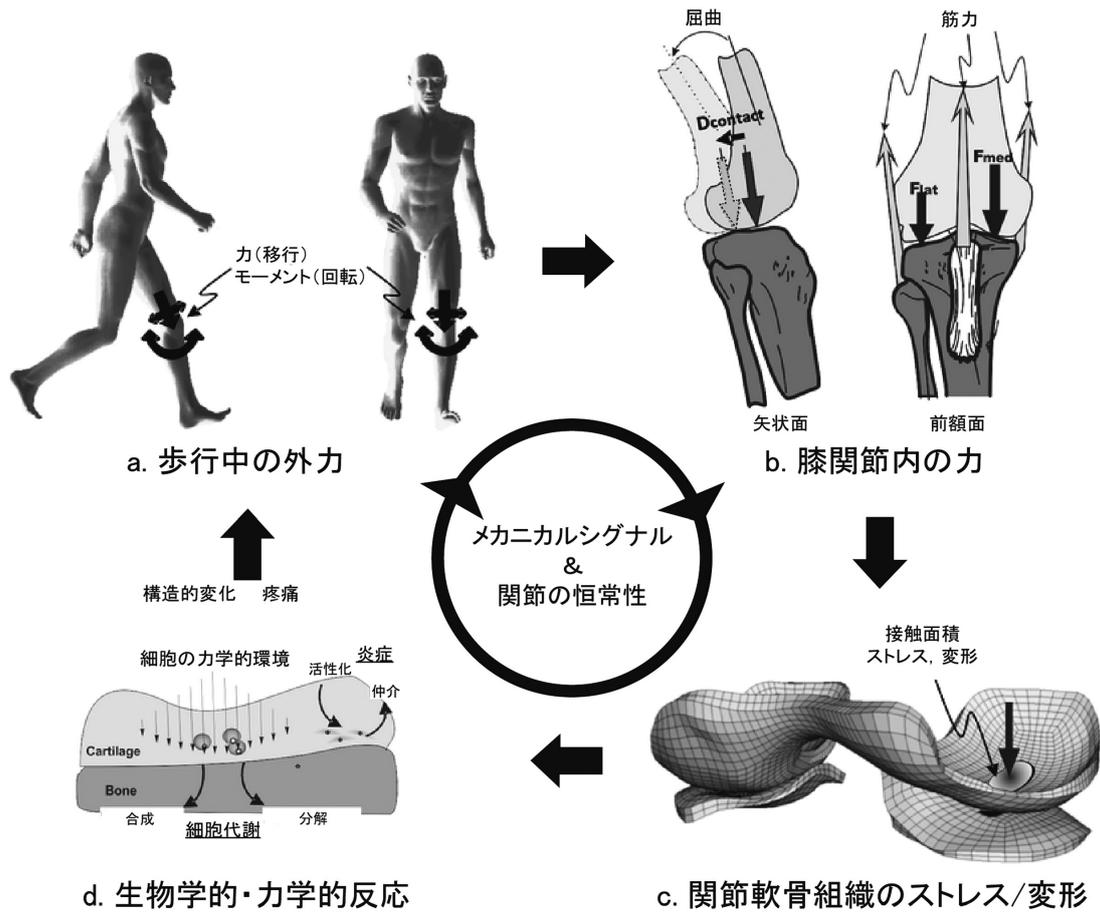


図1 膝 OA における個体スケールから細胞スケールにわたる生物学的およびバイオメカニクスの側面 (文献1より引用, 一部改変)

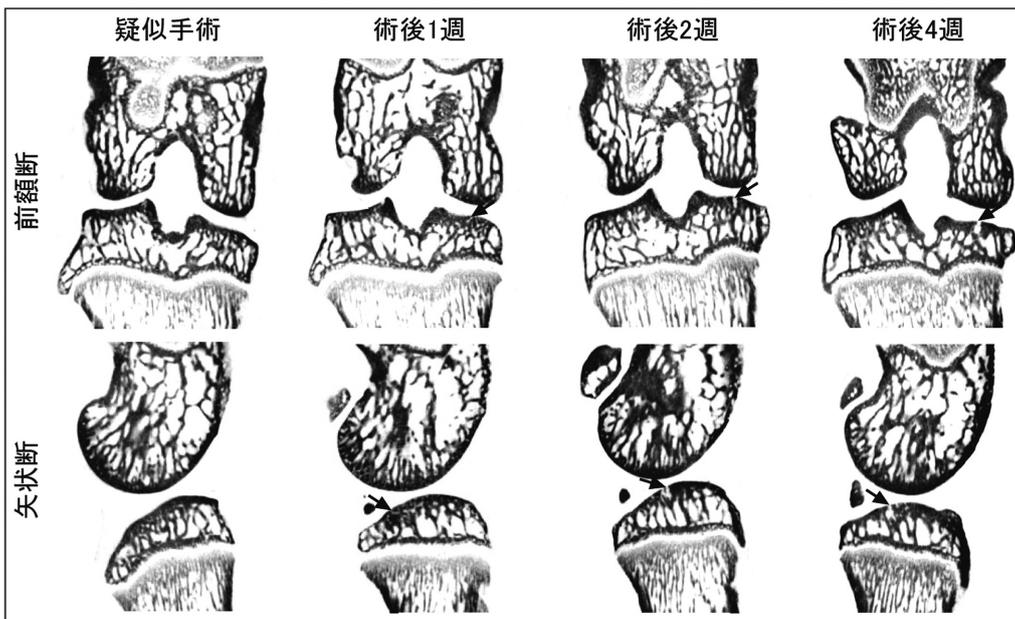


図2 Micro-CT によるラット軟骨下骨観察 (文献2より引用, 一部改変)
 疑似手術および DMM 術後 1, 2, 4 週における micro-CT 画像所見を示す。経時的に内側脛骨関節面の軟骨下骨欠損が拡大した (矢印)。

表1 早期 OA の判断基準

基準	臨床的コメント
1. 膝痛	直近1年において10日間以上続く痛みの経験が2回以上
2. 標準的レントゲン撮影	Kellgren-Lawrence グレード 0 or 1 or 2 (骨棘のみ)
3. 下記の少なくとも一つ:	
関節鏡検査	ICRS* グレード 1-4 (少なくとも2箇所) or ICRS グレード 2-4 (1箇所+周囲の軟化と膨張)
or	
MRI	少なくとも下記の内2つ: 関節軟骨形態スコア (WORMS**) グレード 3-6 関節軟骨欠損スコア (BLOKS***) グレード 2-3 半月板断裂 (BLOKS) グレード 3-4 Bone marrow lesion サイズ (WORMS) グレード 2-3

上記3つの基準を満たした場合早期 OA と判別される。

* International Cartilage Repair Society

** Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score

*** Boston Leeds osteoarthritis knee score

(文献10より引用, 一部改変)

メカニカルストレスを受けていたと想定される部位であり, 半月板の機能不全に伴って受けるメカニカルストレスが変化したことによる影響であると考えられる。

3. 膝 OA の発現機序と歩行中のメカニカルストレス

歩行時のメカニカルストレスの変化が膝 OA の発症および進行に関与していると想定されている¹⁾。膝 OA 患者では, 外部膝関節内反モーメント (External knee adduction moment: 以下, KAM) と関節軟骨厚さの間には負の相関が認められるが³⁾, 健常若年者においては正の相関が認められる⁴⁾。これは健常若年者ではメカニカルストレスの増大に適応して関節軟骨の厚みが増大したものと考えられる。一方, 膝 OA を発症していない高齢肥満者においては, 歩行時 KAM が増大することが報告されている⁵⁾ が, 関節軟骨の適応的肥厚は生じず, 膝 OA 患者で認められたような負の相関関係に近づくことが報告されている⁶⁾。このことは, 本来関節軟骨には OA を発症する前の段階でメカニカルストレスに反応して適応する能力を有しているが, どこかの段階で適応できなくなる可能性を示唆している。

健常者で関節軟骨厚がもっとも厚い部位は, 歩行時初期接地期における関節荷重部位である⁷⁾。たとえば, 前十字靭帯 (Anterior Cruciate Ligament: ACL) 再建後, 膝関節伸展不全によって初期接地時の膝関節荷重面が後方にシフトすると, これまでと異なった新たな関節面で周期的なメカニカルストレスを受けることとなり, 膝 OA 発症につながると想定されている⁸⁾。同様に, 加齢によっても初期接地時の膝関節伸展角度の減少により, 関節荷重部位が変化することで膝 OA の発症に関与することが報告されている⁹⁾。

このように一次性および二次性 OA には共通の運動学的変化が存在し, これらは臨床的症狀が出現する前から OA 進行に関与していると考えられる。歩容の変化は膝 OA の発症を惹起し, さらに膝 OA の痛みなどの症狀が歩容変化を引き起こすといったサイクルが想定されているが (図1), このサイクルにどのように反応・適応していくかの違いが, OA 進行スピードや痛みの程度の多様な個人差を生み出している要因のひとつと考えられる。臨床的な OA 症狀がでる前にうまく対処することが可能であれば, OA 発症の予防もしくは進行を遅らせることができる可能性があると思われる。

早期 OA および pre-OA の探索

1. 早期 OA と pre-OA とは

関節軟骨の自己修復機能は低く, 一度 OA が進行してしまうと回復はきわめて難しくなる。そのため, OA をより軽症な段階で検出して, 発症の予測ならびに進行を予防する方策の重要性が高まっている。早期 OA として, Luyten ら¹⁰⁾ は表1のように定義している。しかしながら, この早期 OA の段階でも痛みの症状および関節軟骨の微細な構造的変化が含まれる。関節軟骨には血管がなく, 神経支配されていないことから, 症状として表にでてきにくい性質があり, 臨床症狀が現れた時点ではすでにかなり病態が進行してしまっている場合が多い。したがって, 予防的観点から考えると早期 OA を発症する前段階の“pre-OA”を定義し, 検出する必要性がでてきている¹¹⁾¹²⁾ (図3)。pre-OA とは, 無痛で運動機能的に問題がなく, 関節鏡視下や MRI 上の構造的変化も認められない膝であり, 細胞レベルにおける影響のみ出現している段階である。

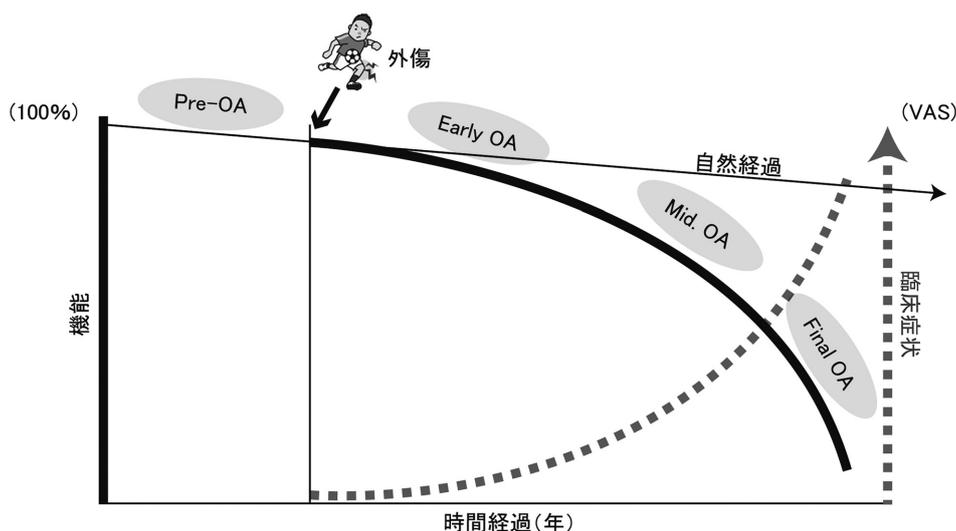


図3 各ステージの膝OAにおける機能低下と臨床症状（文献12より引用，一部改変）

2. 早期OAとpre-OAの診断

現在，開発段階であるが，関節液や血液成分，尿などから得られるバイオマーカーによる診断，delayed Gadolinium-Enhanced MRI，diffusion-weighted imagingなどのMRI技術による診断がpre-OAの診断に期待されている¹¹⁾。しかしながら，無症状であるpre-OAの段階に侵襲的なものや煩雑で高価な診断は応用が難しい。そこで，現在我々は10 MHz以上の高周波帯域の超音波を用いた骨軟骨診断装置を開発し，特定のアルゴリズムを応用することで早期OAの関節軟骨の評価を試みている¹³⁾。非侵襲的に体表から関節軟骨や軟骨下骨評価が可能となれば，早期OAさらにはpre-OAの判別に应用することができると考えられる。

3. Pre-OAから早期OAへの進展と課題

上記で述べたような歩容などの変化がもたらすメカニカルストレスがpre-OAに大きな影響を与える。ACL再建術，加齢や肥満による歩容変化から生じるメカニカルストレスの増大や変位は，関節構成体内の細胞代謝に影響を及ぼし，恒常性の破綻を進めていくと考えられ，10～20年の期間をかけてゆっくりとpre-OAから早期OAへと進展させると推測される。このpre-OAから早期OAへ進展させる詳細なメカニズムを明らかにすることができれば，それを防止する方策が見えてくる可能性がある。そのため，メカニカルストレスの変化がどのように関節構成体の細胞に影響を与えるのか，また，どの段階まで進行してしまうと不可逆的になってしまうのかなどの基礎的研究を推進する必要がある，理学療法士の強みができるテーマだと考えられる。

膝OAのサブグループ化

膝OAは多因子性の疾患であり，膝OA患者は多様な集団である。この多彩な病態を示す疾患に対してひとつの治療方法ですべて高い成果を挙げることは難しいと考えられ，それぞれの特徴に合わせてサブグループ化する試みがなされている¹⁴⁾。これまでのDMOADs開発研究が成功裏に終わっていない要因のひとつとして，このサブグループ化が不十分であり，治療ターゲットとならない患者群が含まれていた可能性が指摘されている¹⁵⁾。

理学療法学分野においても，病態や運動学的特徴によって体系的に膝OA患者をサブグループ化し，グループごとに理学療法効果検証を行っていく必要があるが，未だ明確なサブグループ化の基準は明らかにされていない。Elbazら¹⁶⁾は，歩行分析から膝OAのサブグループ化を試み，ストライド長とケイデンスが4段階のグレードに分類する因子として報告している。さらにIijimaら¹⁷⁾は，日本人を対象として地域在住の内側型膝OA患者を，静的な膝内反変形の有無と動的な外側スラストの有無によって4つにサブグループ化して，疼痛などの臨床症状との関係を検討した。その結果，外側スラストは膝関節痛と関連し，特に静的な膝内反変形と外側スラストの両者を有するグループにおいて，歩行中の膝関節痛と強い関連があったと報告している。これらの指標は臨床的にも容易に導入可能であり，さらに外側スラストという理学療法が得意とする動的なマルアライメントを抽出している。今後はそれぞれのグループに合わせた理学療法の効果検証が期待されている。

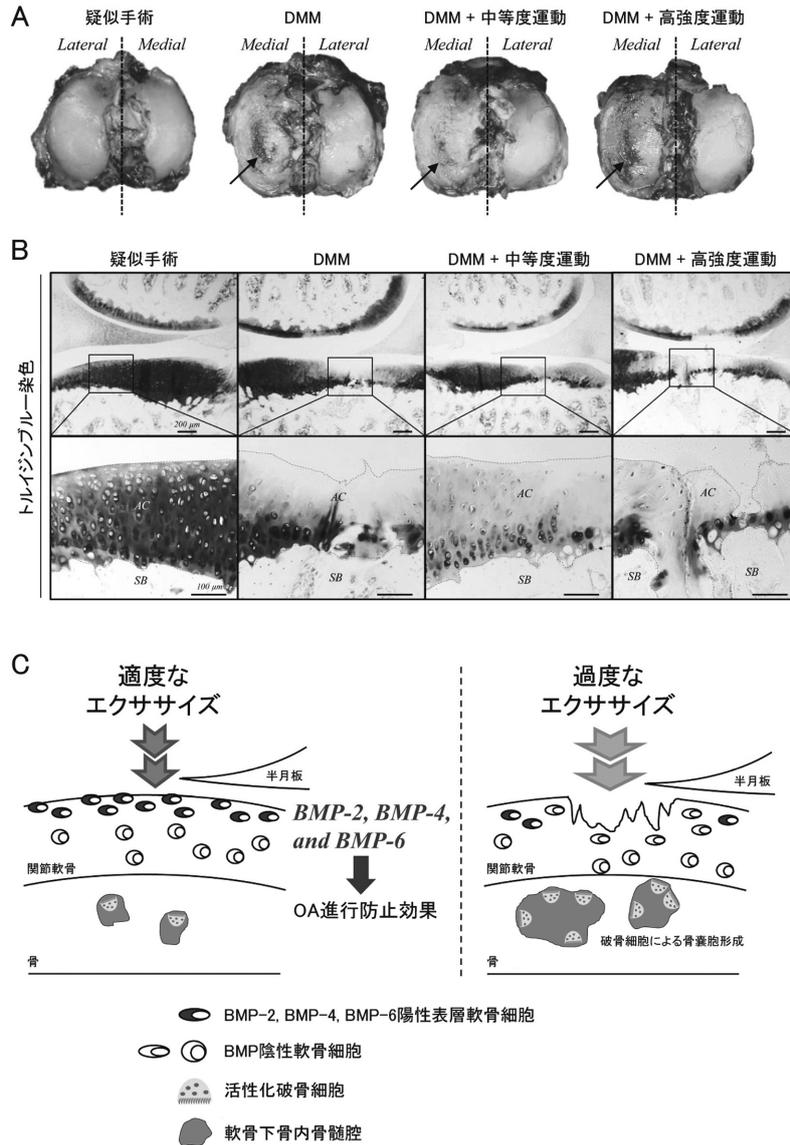


図4 歩行運動負荷の違いが膝OA進行に与える影響(文献18より引用。一部改変) DMM術後4週間は自然飼育にて軽度OAを発症させた後、中等度および高強度なトレッドミル運動を4週間負荷した。その結果、中等度運動群では関節軟骨および軟骨下骨変性を有意に防止した。(A) 脛骨関節軟骨変性を墨汁にて検出〔矢印〕。(B) 関節軟骨をトリンジンブルー染色にて組織学的に観察。AC: 関節軟骨, SB: 軟骨下骨。(C) トレッドミル運動によるOA進行防止メカニズム。関節軟骨表層におけるBMPの発現上昇の関与が示唆された。

膝OAの進行予防に対する運動療法の効果

膝OAのガイドラインにおいて運動療法の推奨グレードは高く¹⁴⁾、保存的治療として日常的に患者に提供されている。運動療法の効果は疼痛軽減や生活機能の改善に有効と報告されているが、膝OAの進行予防に対する運動療法の効果の検証はほとんどなされていなかった。

筆者らのグループでは、DMMラットを用いて歩行運動が膝OA病態に与える影響を検討した¹⁸⁾。DMMラットを作成し、軽度膝OAを発症後に、ラットにおける中等度の歩行負荷(12 m/min)を与えた結果、膝

OAの進行を有意に抑制させることを明らかにした(図4)。関節軟骨の変性抑制だけでなく、軟骨下骨の損傷も歩行運動により減少させることが明らかとなった。また、この膝OAの進行抑制メカニズムを検証するために免疫組織化学染色にて検討したところ、歩行運動群では関節軟骨表層を中心に骨形成タンパク質(Bone Morphogenetic Protein: 以下、BMP)の発現上昇が認められた。BMPは軟骨や骨形成の制御因子として知られている。さらにBMPの発現上昇と膝OAとの関連を確かめるために、BMPの中和剤であるGremlin-1を関節内に注入したところ、歩行運動による膝OA進行抑

制作用は消失することを確認した。以上のことから、適度な歩行運動は関節軟骨表層のBMPの発現上昇を引き起こし、関節軟骨および軟骨下骨の保護作用を示したものと考えられる。しかしながら、過剰な歩行負荷(21 m/min)を同様に与えたところ、膝OAの進行はさらに助長された。運動療法は脆弱化した軟骨、軟骨下骨に対してメカニカルストレスを与える諸刃の剣であり、適切に膝OA患者をサブグループ化し、適切な運動量と質を提供する必要があると考えられる。本研究は動物実験によるものであるが、運動療法が膝OAに対して疼痛軽減や生活機能の改善だけではなく、関節構成体の構造自体に影響を与え得る治療法であることを示している。

また、Azukizawaら¹⁹⁾は、エアロビック運動、筋力トレーニング、柔軟性向上運動を組み合わせたエクササイズを地域在住者に施行した結果、運動が膝OAの進行を助長させることなく運動機能を高めること、さらにpre-OA者においてはII型コラーゲンの産生促進とコラーゲン変性の抑制が図られることを報告し、膝OAに対するより早い段階での運動療法の介入の可能性を示している。

今後の課題として、関節構成体における破壊機序をさらに解明していくとともに理学療法が膝OAの進行に与える影響について基礎と臨床研究と協同して検討していくことが必要である。

膝OAに対する再生医療

前述したとおり、関節軟骨の自己再生能力は非常に限られているため、膝OAに対する細胞移植治療が検討されている。しかしながら、現時点では骨軟骨損傷などの局所的な軟骨欠損に対する細胞移植治療に留まり、軟骨損傷が広範囲にわたる膝OAへの適応は限られているのが現状である。

間葉系幹細胞(Mesenchymal Stem Cell:以下、MSC)を膝関節内注入する臨床試験は多く行われているが、きわめて高い除痛効果は得られているものの、構造的な回復を引き起こすまでの効果には至っていない²⁰⁾。この問題に対する改善策のひとつとして、我々は細胞移植治療と物理的的刺激介入による相乗効果を検討している²¹⁾²²⁾。骨軟骨欠損モデルラットに対してMSCを関節内注入し、さらにトレッドミル歩行運動を負荷すると、MSC注入のみで運動介入しない条件よりも、より早期に関節軟骨の再生が引き起こされることを見出している。詳細な再生促進メカニズムの解明は今後の課題であるが、理学療法の介入は細胞移植治療効果を促進させる可能性を有しており、今後のさらなる発展が期待されている。

膝OAに対する再生治療の研究は急速に発展しているが課題も多い。たとえば、仮に変性した関節軟骨を再

生できたとしても、変性を引き起こした原因を取り除かない限り再発は免れない。膝内反変形による膝内側コンパートメントへの過剰なメカニカルストレスが原因であれば、高位脛骨骨切り術などによるアライメント矯正が必須となると考えられる。しかし、高位脛骨骨切り術自体が高い治療効果を有することから、高いコストをかけて細胞治療を併用するだけの有用性がなければ意味がない。再生医療分野においても、適切なサブグループ化を基に治療選択を行っていく必要があると考えられる。

臨床への応用

山田²³⁾は、膝OAに対する保存的理学療法の目的として、1. 対症療法的理学療法(疼痛を起こしている組織の同定・病態の評価・それに対する理学療法)と、2. 原因療法的理学療法(原因となっているメカニカルストレスの軽減)を提唱している。様々なテクニックを用いて対症療法的理学療法を施行し続けても、それを引き起こす原因を改善しなければ、症状の寛解と増悪を繰り返しながら徐々に悪化していくことが予測される。膝OAの根本的な原因のひとつとして、膝内側コンパートメントへのメカニカルストレスの増大が挙げられ、それを推定するためにKAMが多く用いられている。KAMは有効な指標であることには間違いがないが、筋活動などによる膝内側コンパートメントへのストレスは反映されない問題がある。KAMを減少させるような変化を引き起こしたとしても、相対的に筋活動が変化して膝内側コンパートメントへのストレス自体は変化しない、もしくは増大するといった現象も危惧される²⁴⁾。また、KAMの増加よりも膝内反角度の増加の方が膝内側コンパートメントへのストレス増加に影響するという報告もあり²⁵⁾、KAMを指標に理学療法効果を解釈する際には注意が必要である。また、理学療法によってKAMを減少させることを示した報告はほとんどなく、理学療法による疼痛の軽減は、力学的視点だけで説明することは難しい。関節構成体内で変化するたんぱく質レベルでの変化、骨格筋から放出されるマイオカインの影響、さらには中枢神経系による修飾作用を含めた、個体レベルから細胞レベルまでの影響を考慮していく必要があると考えられる(図1)。

以上のことを踏まえ、膝OAにおける基礎研究を理学療法の臨床に応用していくためには、以下のようなことが求められる。1. 膝OA患者を適切にサブグループ化できる理学療法評価の開発、2. サブグループ化した各グループに特化した理学療法介入方法の検討、効果検証、3. 日本人におけるデータの蓄積、4. pre-OA患者の抽出方法の開発と理学療法介入による予防効果の検証。これらを基礎研究と臨床研究の両輪で並行して進めていき、膝OAに対する理学療法のエビデンスを構築

していく必要があると考える。

文 献

- 1) Andriacchi TP, Favre J: The nature of in vivo mechanical signals that influence cartilage health and progression to knee osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2014; 16(11): 463.
- 2) Iijima H, Aoyama T, *et al.*: Destabilization of the medial meniscus leads to subchondral bone defects and site-specific cartilage degeneration in an experimental rat model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22(7): 1036-1043.
- 3) Andriacchi TP, Koo S, *et al.*: Gait mechanics influence healthy cartilage morphology and osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2009; 91 Suppl 1: 95-101.
- 4) Koo S, Andriacchi TP: A comparison of the influence of global functional loads vs. local contact anatomy on articular cartilage thickness at the knee. *J Biomech.* 2007; 40(13): 2961-2966.
- 5) Blazek K, Asay JL, *et al.*: Adduction moment increases with age in healthy obese individuals. *J Orthop Res.* 2013; 31(9): 1414-1422.
- 6) Blazek K, Favre J, *et al.*: Age and obesity alter the relationship between femoral articular cartilage thickness and ambulatory loads in individuals without osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2014; 32(3): 394-402.
- 7) Koo S, Rylander JH, *et al.*: Knee joint kinematics during walking influences the spatial cartilage thickness distribution in the knee. *J Biomech.* 2011; 44(7): 1405-1409.
- 8) Scanlan SF, Favre J, *et al.*: The relationship between peak knee extension at heel-strike of walking and the location of thickest femoral cartilage in ACL reconstructed and healthy contralateral knees. *J Biomech.* 2013; 46(5): 849-854.
- 9) Favre J, Erhart-Hledik JC, *et al.*: Age-related differences in sagittal-plane knee function at heel-strike of walking are increased in osteoarthritic patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22(3): 464-471.
- 10) Luyten FP, Denti M, *et al.*: Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20(3): 401-406.
- 11) Ryd L, Brittberg M, *et al.*: Pre-Osteoarthritis: Definition and Diagnosis of an Elusive Clinical Entity. *Cartilage.* 2015; 6(3): 156-165.
- 12) Madry H, Kon E, *et al.*: Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016; 24(6): 1753-1762.
- 13) Kiyari W, Ito A, *et al.*: Relationships Between Quantitative Pulse-Echo Ultrasound Parameters from the Superficial Zone of the Human Articular Cartilage and Changes in Surface Roughness, Collagen Content or Collagen Orientation Caused by Early Degeneration. *Ultrasound Med Biol.* 2017; 43(8): 1703-1715.
- 14) McAlindon TE, Bannuru RR, *et al.*: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22(3): 363-388.
- 15) Karsdal MA, Michaelis M, *et al.*: Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016; 24(12): 2013-2021.
- 16) Elbaz A, Mor A, *et al.*: Novel classification of knee osteoarthritis severity based on spatiotemporal gait analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22(3): 457-463.
- 17) Iijima H, Fukutani N, *et al.*: Clinical Phenotype Classifications Based on Static Varus Alignment and Varus Thrust in Japanese Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(9): 2354-2362.
- 18) Iijima H, Ito A, *et al.*: Physiological exercise loading suppresses post-traumatic osteoarthritis progression via an increase in bone morphogenetic proteins expression in an experimental rat knee model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017; 25(6): 964-975.
- 19) Azukizawa M, Ito H, *et al.*: The Effects of Well-Rounded Exercise Program on Systemic Biomarkers Related to Cartilage Metabolism. *Cartilage.* 2018; 1947603518767998 [Epub ahead of print].
- 20) Iijima H, Takuya isho, *et al.*: Effectiveness of mesenchymal stem cells for treating patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis toward the establishment of effective regenerative rehabilitation. *NPJ Rehen Med.* In press.
- 21) Yamaguchi S, Aoyama T, *et al.*: The Effect of Exercise on the Early Stages of Mesenchymal Stromal Cell-Induced Cartilage Repair in a Rat Osteochondral Defect Model. *PLoS One.* 2016; 11(3): e0151580.
- 22) Yamaguchi S, Aoyama T, *et al.*: Effect of Low-Intensity Pulsed Ultrasound after Mesenchymal Stromal Cell Injection to Treat Osteochondral Defects: An In Vivo Study. *Ultrasound Med Biol.* 2016; 42(12): 2903-2913.
- 23) 山田英司: 変形性膝関節症に対する保存的理学療法戦略. *理学療法京都.* 2018; 47: 32-37.
- 24) Andriacchi TP: Valgus alignment and lateral compartment knee osteoarthritis: a biomechanical paradox or new insight into knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 2013; 65(2): 310-313.
- 25) Adouni M, Shirazi-Adl A: Partitioning of knee joint internal forces in gait is dictated by the knee adduction angle and not by the knee adduction moment. *J Biomech.* 2014; 47(7): 1696-1703.