

令和元年6月15日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16436

研究課題名(和文)前十字靭帯再建後の靭帯リモデリングに基づく客観的なリハビリテーション指標の確立

研究課題名(英文) Establishment of objective rehabilitation index based on ligament remodeling after anterior cruciate ligament reconstruction

研究代表者

中川 周士(Nakagawa, Shuji)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30643382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：前十字靭帯(ACL)再建術後の移植腱の生着と造影MRIの所見の関係について明らかにするために、動物腱移植モデルを使用して組織学的変化と造影MRIにおける移植腱周囲の造影効果について評価した。移植腱が生着する過程において、造影MRIでははじめ移植腱の周囲に造影効果がみられるのみであったが、その後経時的に移植腱内部にも造影効果が明らかとなった。本研究結果は、造影MRIの所見が移植腱の生着過程を明瞭に描出していることを明らかとした。造影MRIを用いた評価は前十字靭帯再建術後の移植腱の強度を推定するためのリハビリテーションの指標の礎となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ACL損傷後にアスレチックリハビリテーションが行われているが、復帰への客観的な指標が存在しない。最も重要なことは再断裂などの再受傷を確実に予防することである。本研究によってMRIによる侵襲の少ない評価を行うことで、ACL再建患者さんに、安全なテーラーメイドリハビリテーションを適応することが可能とする基礎的データを構築できたと考える。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the relationship between tendon graft remodeling and contrast-enhanced MRI findings after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction, histological change and enhancement in contrast-enhanced MRI using animal tendon graft model. In the process of remodeling of the transplanted tendon, contrast-enhanced MRI initially showed only around the transplanted tendon, but the contrasting effect also became apparent also inside the transplanted tendon over time. The results of this study revealed that the findings of MRI clearly delineate the grafting process of the transplanted tendon. The use of MRI will be the basis of a rehabilitation index to estimate the strength of the graft tendon after anterior cruciate ligament reconstruction.

研究分野：リハビリテーション、靭帯再建術

キーワード：MRI rehabilitation ACL reconstruction

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前十字靭帯(anterior cruciate ligament: ACL)は膝関節の安定性に重要な支持機構である。スポーツ外傷の中で、ACL 損傷は頻度が高く、一旦受傷すると疼痛や不安定感のためにスポーツの継続が困難となる。一般的に断裂した ACL が修復されることは期待できないため、本法では自家腱を移植する ACL 再建術が行われている。移植腱の材料として、膝屈筋腱(ハムストリング)、骨付き膝蓋腱、大腿四頭筋腱などが用いられているが、これらの中でもハムストリングを用いた再建術が広く行われている。手術方法として大腿骨と脛骨に骨孔を作製して自家腱を誘導し、スクリューや金属ボタンなどで固定される。しかし、このハムストリングには血管が存在しないため移植腱は術後早期に壊死し、手術後 2、3 ヶ月頃に移植腱が最も脆弱になるとされている。徐々に移植腱のリモデリングが開始され、血管新生が、脂肪組織、後方滑膜組織および大腿骨・脛骨の骨孔内から移植腱に生じて、細胞浸潤が移植腱に生じるとともに、移植腱の靭帯化が進行する。最終的に骨孔内と関節内の移植腱が成熟するには 1 年以上必要と考えられている。

現在 ACL 再建術後のスポーツ復帰にはメディカルリハビリテーションに続き、アスレチックリハビリテーションを行う。下肢筋力や敏捷性、競技特性に応じたトレーニングを行い最速では術後 6 ヶ月で競技復帰が理想とされている。しかしこれは移植腱の成熟に関して考慮していない。移植腱の成熟には個人差があり、個々の患者の再建靭帯の成熟の程度を評価しながらリハビリテーションのプロトコルを組むことがより安全な競技復帰が可能であると考えられる。つまり、移植腱の再断裂を予防するために移植腱の再構築過程を非侵襲的に評価できれば、術後リハビリテーションの運動強度を調節したり、スポーツ復帰を許可したり上で有用である。いまだその指標は存在せず、客観的な移植腱の成熟を判定できる方法が望まれる。

一方、ヒトにおける ACL 再建術後の移植腱の再構築過程を評価するための生検は、患者に侵襲を伴い移植腱全体を評価することができない点で、実際の臨床で移植腱の再構築過程の評価法とすることは困難である。そこで移植腱の再構築過程において、移植腱の血管新生に続きリモデリングが行われることが知られており、MRI を用いた移植腱の血流評価が注目されている。しかしこれまでに MRI での画像評価と、実際の移植腱のリモデリングとの関係は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨孔内に自家腱を移植した動物腱移植モデルを作製し、移植腱のリモデリング早期における、血流を造影 MRI を用いて評価を行うことである。さらに組織学的検討を行い MR 画像との対比をすることで、非侵襲的な移植腱のリモデリングについての評価法について基礎データを構築することである。

3. 研究の方法

動物靭帯再建モデルとして 12 週齢の Sprague-Dawley(SD)野生型ラットを用いた。右膝 ACL を切除し、大腿骨顆部にラット用リーマーを用いて骨孔を作成した。別個体の SD ラットのアキレス腱の両端をナイロン糸でマーキングし、骨孔内に挿入した。移植腱の固定のために骨孔掘削時に採取した円柱状の骨片を挿入した。MR 装置は Agilent 社製動物用横置き型 MRI system、7.04T を使用し、移植術後 2 および 4 週で造影 MRI を施行した(図 1)。SD ラットをイソフルラン吸入麻酔下に仰臥位とし、MR 装置に固定した。Spoiled gradient echo 法を用いた DCE-MRI で右膝関節を含む画像を撮像した。0.2mmol/kg の MRI 用造影剤 (gadolinium diethylenetriaminepenta-acetic acid: Gd-DTPA)を尾静脈から投与後 10 分、20 分でそれぞれ撮像した。術後 4 週において犠牲死とし、関節内の肉眼的観察を行った後に、大腿骨の骨孔に並行に組織切片を作製し、hematoxylin eosin 染色を用いて移植腱と骨孔との癒合の状態について組織学的評価を行った。



図 1. 動物用横置き型 MRI

4. 研究成果

造影 MRI では Gd-DTPA を投与後 10 分に比べて、20 分で移植腱の造影効果が明らかになった (図 2)。以後造影 MRI 撮影に際しては造影剤投与後 20 分での評価を行った。術後 2 週での造影 MRI では大腿骨に作製した骨孔内部の移植腱周囲に造影効果を認めたが、移植腱内部の造影効果は明らかでなかった (図 3)。術後 4 週では造影効果は移植腱を含めた骨孔内全体に観察された。

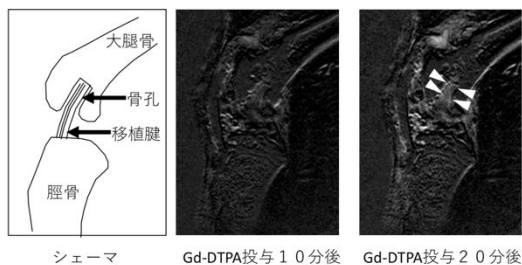


図 2. 造影剤投与後の経時的造影効果

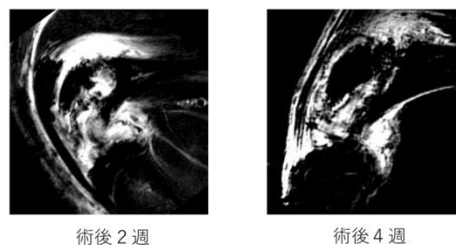


図 3. 骨孔内の造影効果

関節内の肉眼的所見として明らかな関節炎を認めなかった。組織学的検討では術後 2 週では骨組織と移植腱由来のコラーゲン線維を確認できた (図 4)。大腿骨骨組織と移植腱の間に炎症細胞の浸潤を認めたが、骨組織と移植腱の癒合は認めなかった。術後 4 週では大腿骨における移植腱挿入部は線維性組織で被覆されており、骨孔と移植腱が組織学的に癒合傾向を認めた。移植腱の骨化は全群ともに認めなかった。

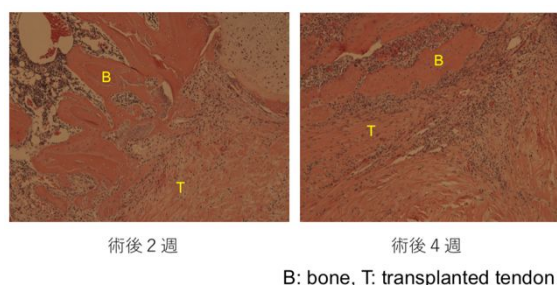


図 4. 骨組織と移植腱の間の生着の組織学的評価

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

Fujii Y, Inoue H, Arai Y, Nakagawa S, Tsuchida S, Shimomura S, Mazda O, Kubo T. Histological evaluation of treadmill running on knee joint of rat arthritis model. 26th Annual Meeting of European Orthopaedic Research Society, 2018.

Shimomura S, Inoue H, Arai Y, Nakagawa S, Tsuchida S, Ichimaru S, Fujii Y, Mazda O, Kubo T. The relationship between treadmill running and HIF-2 on rat knee articular cartilage. 21st World Congress of the Osteoarthritis Research Society International, 2018.

Shimomura S, Tsuchida S, Arai Y, Nakagawa S, Inoue H, Ichimaru S, Fujii Y, Mazda O, Kubo T. Regulation of inflammatory cytokine expression and osteoclastogenesis by gap junctional protein in vitro and in vivo. The 5th annual meeting of the international cytokine and interferon society, 2017.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/orthoped/study/nankotsu.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者
なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：新井 祐志

ローマ字氏名：ARAI Yuji

研究協力者氏名：市丸 昌平

ローマ字氏名：ICHIMARU Shohei

研究協力者氏名：下村 征史

ローマ字氏名：SHIMOMURA Seiji

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。