

令和元年6月16日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19213

研究課題名(和文) 腱板断裂肩における上腕二頭筋長頭腱由来の痛みと神経支配の特徴

研究課題名(英文) Pain and innervation characteristics of long head of biceps tendon in rotator cuff tear

研究代表者

泉 仁 (IZUMI, Masashi)

高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教

研究者番号：60420569

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：上腕二頭筋長頭腱(long head of biceps tendon: LHBT)は「力こぶ」をつくる筋肉の腱で、肩関節内から出て上腕の前面を走行する。LHBTは肩の疼痛源の一つとして認識されているが、その痛みの特徴には不明な点が多く、各種の肩痛疾患におけるLHBT由来の痛みの関わりは患者によって様々である。本研究では、健常人のLHBTに一時的な痛みを誘発する少量の食塩水を超音波ガイド下に正確に注射することで、その痛みが肩前面だけでなく側面や後面まで広がることや、腱自体の構造的異常がなくても肩・肘を動かす筋力が一時的に約30%低下することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腱板断裂は中高年の肩痛をきたす代表疾患であるが、その痛みにはLHBT由来の痛みが混在している可能性が高い。本研究の成果は、LHBT由来の痛みの広がり方や肩・肘の運動機能に与える重要性、および腱板修復術に際して痛みのためにLHBT切除術などの追加処置を行うことの妥当性、有効性を示唆するものである。

研究成果の概要(英文)：Long head of biceps tendon (LHBT) is originated from shoulder joint and run through anterior upper arm. Though LHBT has been recognized as a pain source of shoulder, its characteristics have not been clarified yet and showing various contribution among patients. In this study, we have developed a new human pain model using ultrasound-guided injection of hypertonic saline into LHBT, which demonstrated spreading pain distribution from anterior to posterior shoulder and approximately 30% reduction of shoulder abduction and elbow flexion force without any structural change of tendon.

研究分野：整形外科学、疼痛学

キーワード：上腕二頭筋長頭腱 痛み

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

1. 研究開始当初の背景

上腕二頭筋長頭腱 (Long Head of Biceps tendon: 以下 LHBT) はその解剖学的特徴から肩関節の運動において絶えず引っ張られたり擦れたりといった機械的ストレスにさらされており、加齢や過負荷によって変性していくことが知られている。肩腱板断裂は中年以降に好発し、肩の痛みと運動障害をきたす代表的疾患である。病院を受診する患者の主訴の多くは痛みであるが、画像上断裂がある症例の3分の2は無症候性であるとの疫学研究があり、さらに手術によって断裂が完全に修復されても痛みが残存する患者が存在するなど、腱板断裂による痛みの発生と増悪のメカニズムは未だ明らかでない。一方、腱板は肩上方におけるスペーサーとしての機能を有しており、これが断裂してしまうと上腕骨頭が上方にシフトするため、前述した LHBT への機械的ストレスはさらに増大することが知られている。この事実は、腱板断裂の痛みに変性した LHBT 自体の痛みが含まれるという理論を支持するものであり、実際高齢者の腱板修復術と同時に、痛み残存の原因となりうる LHBT の肩関節内走行部を切除、摘出する処置 (LHBT 切除術) が併用されることが特に欧州において主流となっている。しかし LHBT がどの程度痛みを感じるのかを示す基礎的データやどの LHBT に切除術を併用すべきかに関する理論的根拠は乏しい。

2. 研究の目的

本研究においては、LHBT 自体に由来する痛みの特徴はどのようなものか、LHBT がどのような腱板断裂の患者においてどれだけ疼痛源となっているのか、の2点を明らかにし、実臨床において痛みの治療のために LHBT 切除術を行う必要性や妥当性をより客観的に評価できるシステムを構築することを目的とした。 に関しては健常人の LHBT に高張食塩水を注射して一時的な痛みを誘発するヒト実験痛モデル研究を、 に関しては腱板修復術時に採取した LHBT の組織における神経支配の特徴を調べる臨床研究を計画した。

3. 研究の方法

(1) LHBT 由来の痛みの特徴を調べるためのヒト実験痛モデル研究

健常成人男性14人を対象とした。超音波ガイド下に高張食塩水 (1mEq/ml、0.4ml) を結節間溝内の LHBT に注射するセッション1と、対側肩の同部位に痛みを惹起しない同量の等張食塩水 (0.16mEq/ml) を注射するセッション2 (コントロール) を行った。注射によって生じた痛みの強度 (10cm VAS) と持続時間を独自に開発したVASメーターで経時的にモニタリングし、痛みの分布範囲は被験者自身がマッピングした。臨床的に用いられている LHBT の疼痛誘発テスト (Speed test, Yergason test) の陽性率も調べた。注射前、注射直後、痛み消失10分後の3点で、両側の結節間溝、三角筋の圧痛閾値をSBMedic社製アルゴメーターで定量評価し、機械的刺激に対する痛覚過敏の亢進程度と広がり調査した。またアニマ社製等尺性筋力測定機器 (μ -tas F1) を用いて肩甲骨面における肩外転筋力および前腕回外位における肘屈曲筋力を定量評価し、痛みそのものが肩・肘の筋力に及ぼす影響を検討した。

(2) 腱板断裂肩における LHBT の神経支配の特徴を調べる臨床研究

腱板断裂に対して関節鏡視下腱板修復術を行う20例を対象とした。反復性肩関節脱臼などの痛みのない肩関節疾患に対し関節鏡視下手術を行う10例をコントロール群とした。術前評価として、圧痛閾値測定の部位・方法、LHBT の疼痛誘発テストおよび痛みのマッピング方法は実験 (1) と同じように行った。手術では LHBT のマクロ所見を関節鏡視下に評価したのち、疼痛源の可能性ありと判断されるものに関して近位端を関節窩付着部で、遠位端を結節間溝入口部で切除し摘出した。摘出した LHBT の表面から尖刃メスで切開を入れ、3mm立方体で腱実質部を採取した。positive

controlとしてLHBT周囲の滑膜も採取した。痛みのないコントロール群では、LHBT周囲の滑膜のみ採取した。各サンプルを固定、凍結保護したのち包埋して-80 で保存し、後日凍結切片を作製して、Peripherin(痛みを伝えるC神経線維のマーカー)、CGRP(炎症性の痛みに関わる神経ペプチド)、TrkA(痛みに関わる神経成長因子NGFの高親和性レセプター)の免疫組織化学染色を行った。

4. 研究成果

(1) LHBT 由来の痛みの特徴を調べるためのヒト実験痛モデル研究

食塩水注射後の痛みVASの最大値は、等張 1.1[0.8-1.5]cm(中央値[四分位範囲])、高張 6.6[4.3-7.2]cm、痛みの持続時間は等張 1.9 [1.3-2.8]分、高張 7.6[6.5-9.9]分であった。高張食塩水注射による痛みは等張食塩水と比べて有意に強く、持続時間も長かった(P< 0.05)。高張食塩水注射によって14例全例が肩前面から上腕前面に分布する痛みを自覚したが、10例は肩外側面、6例は肩後面の痛みも自覚した。等張食塩水の注射では1例を除くほぼ全例が注射部位に限局する痛みを自覚した(図1)。高張 /等張食塩水注射後にSpeed testの手技で痛みが増悪したのはそれぞれ 10例 /1例、Yargason testでは7例 /0例であった。高張食塩水注射によって結節間溝の圧痛閾値は注射前の $68 \pm 4\%$ (平均 \pm 標準誤差)に低下したが、三角筋では変化がなかった。肩外転筋力は注射前の $71 \pm 5\%$ に、肘屈曲筋力は $69 \pm 4\%$ に有意に低下した。圧痛閾値、筋力ともに痛み消失10分後には注射前のレベルまで回復した(図2:P< 0.05)。等張食塩水注射では同様の変化を認めなかった。以上より、LHBT由来の痛みは必ずしも肩前面に限局せず、腱自体に構造的、生体力学的異常がなくても結節間溝の圧痛閾値と肩・肘の運動機能に与える影響の重要性および痛みのために腱切除術や固定術を行うことの妥当性、有効性を示唆するものであった。

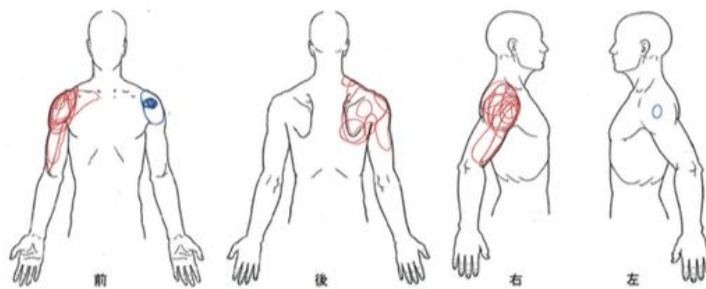


図1 .痛みのマッピング
14例の痛みの分布を重ねあわせている。赤は高張食塩水、青は等張食塩水を示す。

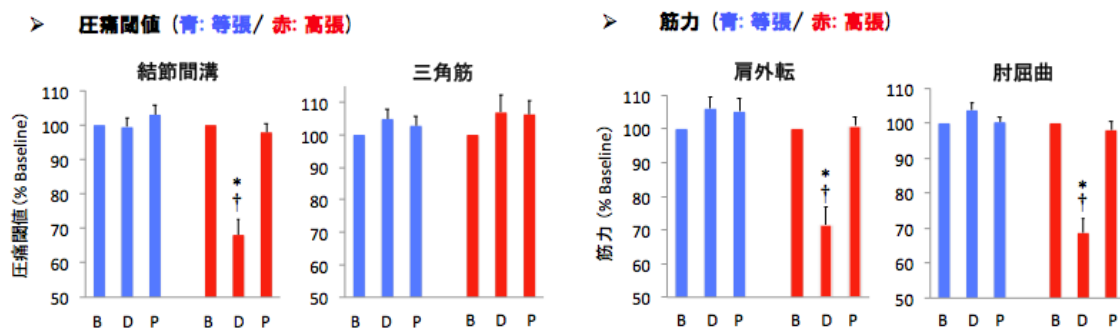


図2 .圧痛閾値と筋力の変化 (B:注射前、D:注射直後、P:痛み消失10分後)*:P<0.05 vs Baseline †:P<0.05 vs 等張

(2) 腱板断裂肩におけるLHBTの神経支配の特徴を調べる臨床研究

過去に行ったヒトの滑膜、靭帯における免疫組織化学染色の経験をもとに、腱板修復術で採取したLHBT、滑膜の染色を行った。当初は組織の抗原性と形態の両者を保持することに難渋し、組織の採取方法、固定および包埋方法、切片の作製方法、抗体の種類や抗原賦活化処理法を含む染色プロトコールを頻回に修正しながら再現性の高い方法を模索したが、これらの要因を排除しても過去の報告から想定したような疼痛関連分子の有意な発現は確認できず、この結果はperipherin、CGRP、TrkAとも同様であった。直近の免疫染色の報告ではLHBTの実質部における神経支配はかなり少ないというものも散見され、手術で採取したサンプルからこれを検出することは難しい可能性も示唆された。そこで、最終年度の中盤からは疼痛関連分子の検出法を免疫染色からELISAに切り換え、組織を十分にホモジナイズして得た抽出液中に発現するSubstance P、神経成長因子、IL-1bを過去の報告に準じて測定した。その結果、Substance Pと神経成長因子に関しては腱板断裂群のLHBTに滑膜と同程度の発現を認めたが、IL-1bについては極めて少ない発現であった。以上のように、実験(2)については当初計画したゴールまで到達できなかったが、ELISAで得られた結果を今後の研究の足がかりにして研究を継続していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

__泉仁、森澤豊、村松由崇、岩堀裕介．上腕二頭筋長頭腱由来の痛みが肩外転・肘屈曲筋力に及ぼす影響．肩関節．査読有．42巻2号，2018，399-403

〔学会発表〕(計 5 件)

__Izumi M. Pain originating form long head of biceps tendon affects pressure pain hypersensitivity and motor function. ORS annual meeting, 2018

__泉仁．上腕二頭筋長頭腱由来の痛みが圧痛閾値と運動機能に及ぼす影響．第91回日本整形外科学会学術総会，2018

__泉仁．Pain characteristics originating from long head of biceps tendon．第102回高知整形外科集談会，2017

__Izumi M. Pain characteristics originating from long head of biceps tendon ;A human experimental pain study. The 10th Congress of the European Pain Federation, EFIC, 2017

__泉仁．上腕二頭筋長頭腱由来の痛みが肩外転・肘屈曲筋力に及ぼす影響．第44回日本肩関節学会，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：なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岩堀裕介
ローマ字氏名：IWAHORI, Yusuke

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。