

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2016

課題番号：24592242

研究課題名(和文) 腱・腱鞘再建に対するヒアルロン酸の効果の生体内研究

研究課題名(英文) Effect of hyaluronic acid on the tendon/tendon sheath reconstruction. An in vivo study

研究代表者

西田 淳(Nishida, Jun)

東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：20198469

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：深指屈筋腱を横切後腱縫合を行い術後ギプス固定3週後に腱剥離を加え以降自動運動を行わせ3週後評価した群(T in vivo群)、3週固定後に腱剥離を行わず自動運動を行わせその3週後評価した群(F群)、3週固定後安楽死させ腱剥離を行った群(T in vitro群)、コントロール群(C群:対側)とした。滑走抵抗はC群とT in vivo群、T in vitro群ではC群が低かった。T in vivo群とT in vitro群間ではT in vivo群が低かった($p<0.05$)。なお、F群では癒着のため滑走抵抗測定ができなかった。腱縫合後腱剥離を追加することで、滑走抵抗の少ない腱再建が実施できる。

研究成果の概要(英文)：To elucidate effect of tenolysis on adhesion between tendon and pulley after tenosuture, measurement of gliding resistance between tendon and annular pulley of fore-paw of canines was performed in five different groups: dogs permitted active exercise under non-load (automatic movement group), dogs performed tenolysis in third week (tenolysis group I), dogs performed tenolysis in sixth week (tenolysis group II), dogs performed tendon suture only (in vitro group), and intact normal tendon of contralateral as a control. The resistance of tenolysis groups I and II was significantly lower than that of automatic movement group. The resistance of tenolysis group II was significantly lower than that of tenolysis group I. The resistance of tenolysis group II was lower than that of tenolysis group I. Sixth week may be a more favorable term for tenolysis to improve the gliding resistance than that of the third week, in which sutured tendon may have not been completely repaired yet in canine.

研究分野：四肢機能再建学

キーワード：腱腱鞘 腱剥離 癒着 滑走抵抗

1. 研究開始当初の背景

屈筋腱損傷時の腱・腱鞘再建では採取が容易なこと、摘出後の機能障害が少ないこと等の理由から、一般に滑膜組織外腱(extra-synovial tendon)である長掌筋腱、足底筋腱移植が行なわれている。

しかし、移植後の創傷治癒は滑膜組織内腱移植(intrasynovial tendon graft)に比し不利であると考えられると同時に、滑膜細胞から分泌される、腱の滑走を円滑にするヒアルロン酸も乏しいと考えられている。我々はこれまでヒトを用いた *in vitro* study を行い、extra-synovial graft に比して intrasynovial graft における腱・腱鞘間滑走抵抗は有意に低く、intra-synovial graft は滑走抵抗の点からも有利と考えられることを報告してきた。滑走抵抗が大きければハビリテーションの阻害因子となり、腱・腱鞘再建の最終目的である十分な指の可動域と十分な握力は得られない。

また腱移植におけるヒアルロン酸の *in vitro* における効果も評価してきた。Extrasynovial graft の腱・腱鞘間滑走抵抗値がヒアルロン酸投与により有意に減少し、intrasynovial graft 間との有意差が消失した。このため *in vivo* study を行ってヒアルロン酸投与の効果を確認し、臨床応用法を検討するのが課題であり、その準備として犬を用いた *in vitro* study も行ってきた(Nishida J et al.: Effect of hyaluronic acid on the excursion resistance of tendon grafts: a biomechanical study in a canine model *in vitro*. J Bone Joint Surg 87-B: 918-924, 2005. Akasaka T et al.: Effect of hyaluronic acid on the excursion resistance of the tendon grafts: a biomechanical *in vitro* study in a human model. Clin Biomechanics 21: 810-815, 2007. Akasaka T et al.: Hyaluronic acid diminishes the resistance to excursion after flexor tendon repair: an *in vitro* biomechanical study. J Biomechanics 38: 503-507 2007.)。

これまでの *in vitro* study と同様 intrasynovial

graft が *in vivo* でも有利な donor なのか、腱・腱鞘再建部へのヒアルロン酸投与は *in vivo* study でも有効なのか、培養滑膜細胞移植は腱・腱鞘間滑走抵抗を減少させるのかを評価し、腱・腱鞘再建に際し、より有利な臨床応用可能な方法を探りたい。

2. 研究の目的

本研究では *in vivo* study を行いこれまでの *in vitro* study による研究成果の臨床応用を検討する。加えて培養した犬滑膜細胞を腱・腱鞘再建部に移植し、臨床応用の可能性を検討する。

1. 屈筋腱再建では、犬の前趾を用いて intrasynovial graft と extrasynovial graft を行い、再建術 8 週後に移植腱と腱鞘間との滑走抵抗を測定して、*in vivo* でも intrasynovial graft が実際に有利なのかを評価する。また同様に intrasynovial graft と extrasynovial graft を行い、移植部位にヒアルロン酸を投与して、ヒアルロン酸の腱・腱鞘間滑走抵抗への *in vivo* での効果を検討する。

2. 腱鞘再建では犬の前趾を用い、intrasynovial graft と extrasynovial によって annular pulley (ヒト A2 pulley に相当)を再建し、再建術 8 週後に屈筋腱間との滑走抵抗を測定して、*in vivo* でも intrasynovial graft が有利なのかを評価する。また同様に intrasynovial graft と extrasynovial graft による腱鞘再建を行い、再建部位にヒアルロン酸を投与して、ヒアルロン酸の *in vivo* での効果を検討する。

3. 培養犬滑膜細胞の影響の評価では、培養した犬滑膜細胞を腱・腱鞘再建部に移植し、移植 8 週後に腱・腱鞘間滑走抵抗を測定して培養滑膜細胞の腱・腱鞘間滑走抵抗への影響を評価したい。

屈筋腱損傷時の腱・腱鞘再建では、一般

に滑膜組織外腱(extrasynovial tendon)である長掌筋腱、足底筋腱移植が行なわれている。しかし移植後の滑走抵抗は滑膜組織内腱(intrasynovial tendon)に比し大きいためリハビリテーションの阻害因子となり、最終目的である十分な指の可動域と握力獲得には不利と推測される。腱移植に対するヒアルロン酸の *in vitro* における効果は報告されてはいるものの、臨床応用が課題である。これに対し我々は、ヒト滑膜細胞を培養して培養滑膜細胞の実験系を確立してきた。腱・腱鞘への滑膜細胞移植によりヒアルロン酸が移植腱周囲に分泌され、機能が改善する可能性がある。そこで培養滑膜細胞移植の *in vivo study* を行い、臨床応用方法を確立したい。

3. 研究の方法

本研究ではまず腱・腱鞘再建術を犬を用いて行い、再建術後8週経過時点での腱・腱鞘間滑走抵抗を測定する。同時に移植腱の癒着の有無、形態学的評価も行い、*in vivo* でも滑膜外腱に比し滑膜内腱が腱移植の donor として有利な移植材料であるのかを評価する。

続いて腱・腱鞘再建部位にヒアルロン酸投与を試みる。再建術後8週経過時点での腱・腱鞘間滑走抵抗を測定して *in vivo* におけるヒアルロン酸投与が腱・腱鞘間滑走抵抗にどのような影響を与えるのかを評価する。同時に移植腱の癒着の有無、形態学的評価も行い、ヒアルロン酸投与の総合的な影響を評価する。また培養犬滑膜細胞を腱・腱鞘再建術部へ移植し腱・腱鞘間滑走抵抗への影響を評価する。

4. 研究成果

実際の実験では、intrasynovial tendon と extrasynovial tendon の移植の *in vivo study* を行う前段階である、屈筋腱縫合後の腱・腱鞘間滑走抵抗の犬による *in vivo study*

をまず実施した。

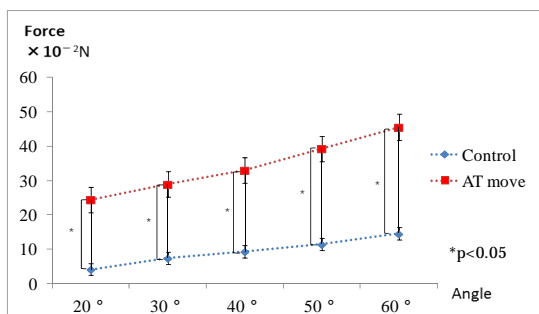
ビーグル犬 12 頭を用い、左前肢の第 2、第 4 指を用いて滑走抵抗の測定を行った。深指屈筋腱を中節骨部の指屈筋腱・腱鞘内を通る部分で横切後 Kessler 変法にて縫合し、皮膚縫合後ギプス固定してから 2 週間後に腱・腱鞘間滑走抵抗を測定した生体内腱縫合群、生体内縫合群と同様に深指屈筋腱を露出し腱ひもを損傷させた後腱は切らずに皮膚縫合しギプス固定 2 週後に腱・腱鞘間滑走抵抗を測定した生体内腱剥離群、犬を安楽死させた後生体内腱縫合群と同様に深指屈筋腱を横切後 Kessler 変法にて縫合して腱・腱鞘間滑走抵抗を測定した非生体腱縫合群、犬を安楽死させた後単純に腱・腱鞘間滑走抵抗を測定した正常(Control)群の 4 群に分けて計測し、各群間で対比した。腱・腱鞘間滑走抵抗は腱・腱鞘間の接触角度 20° 、 30° 、 40° 、 50° 、 60° にて計測した。

Control 群に比し、他の 3 群では全ての角度で滑走抵抗値は高値を示した。生体内腱縫合群は Control 群に比し、全ての角度で滑走抵抗値が有意に高値であった。生体内腱剥離群では Control 群に比し、 20° 、 30° 、 40° で滑走抵抗値が有意に高値であった。非生体腱縫合群は control 群に比し、全ての角度で滑走抵抗値が有意に高値であった。非生体腱縫合群は生体内腱剥離群に比し、全ての角度で滑走抵抗値が有意に高値であった。生体内腱縫合群は生体内腱剥離群に比し、全ての角度で滑走抵抗値が有意に高値であった。非生体腱縫合群と生体内腱縫合群間には有意差がなかった。

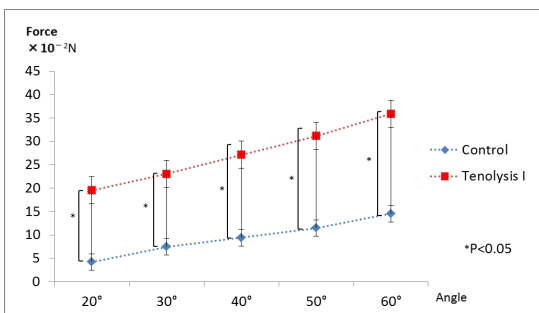
次いで屈筋腱縫合後の癒着に対する腱剥離術の効果を、犬による *in vivo study* を行い、腱・腱鞘間滑走抵抗の観点からを評価した。また、癒着の評価も行った。

ビーグル犬 6 頭の左前肢の第 2~5 指、計 24 指を対象とし、腱・腱鞘間滑走抵抗

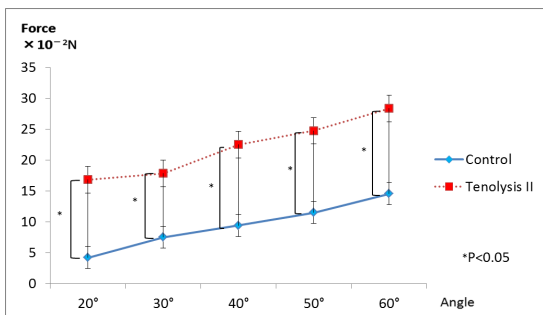
を測定した。腱縫合は深指屈筋腱を中節骨部の指屈筋腱腱鞘内を通る部分で横切後 Kessler 変法にて行った。皮膚縫合後ギプス固定してから 3 週間後に自動運動を行わせ、その 3 週後に安楽死させて評価した自動運動群、皮膚縫合後ギプス固定してから 3 週間後に腱剥離術を行い、その 3 週後に安楽死させて評価した Tenolysis I 群、皮膚縫合後ギプス固定してから 6 週間後に腱剥離術を行い、その 3 週後に安楽死させて評価した Tenolysis II 群 (以上 *in vivo* 群)、犬を安楽死させた後 *in vivo* 群と同様に深指屈筋腱を横切後 Kessler 変法にて腱縫合のみを行い評価した *in vitro* 群、犬を安楽死させた後腱縫合を行わずに単純に腱・腱鞘間滑走抵抗を測定した Control 群を設定した。各群の腱・腱鞘間滑走抵抗を測定し、各群間で対比した。腱・腱鞘間滑走抵抗は腱・腱鞘間の接触角度は 20°、30°、40°、50°、60° にて計測した。癒着は Rothkopf らの adhesion rating scale 0~4 点の 5 段階で評価した。Control 群と *in vivo* 群に比し、他の 3 群では癒着を認めた。



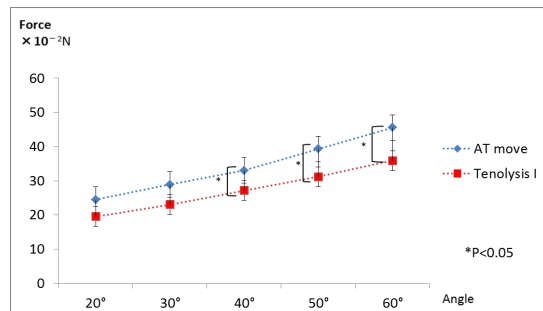
Comparison of the gliding resistance between Automatic movement vs Control groups



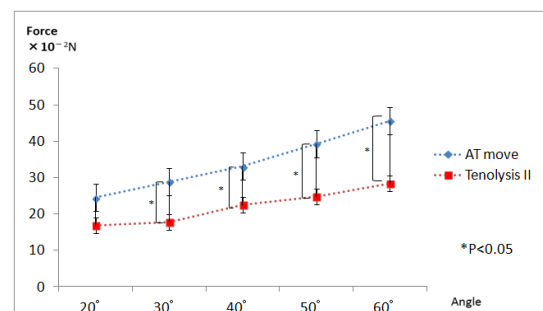
Comparison of the gliding resistance between Tenolysis I vs Control groups



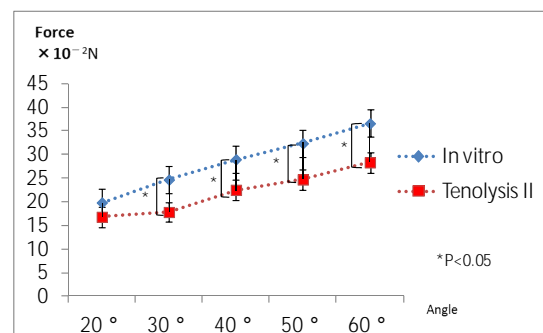
Comparison of the gliding resistance between Tenolysis II vs Control groups



Comparison of the gliding resistance between Tenolysis I vs Automatic movement groups



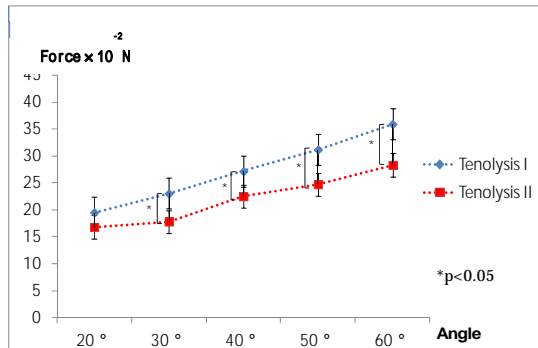
Comparison of the gliding resistance between Tenolysis II vs Automatic movement groups



Comparison of the gliding resistance between Tenolysis II vs *in vitro* groups

滑走抵抗は Control 群とその他の群間で有意差を認め、自動運動群が最も高く、Tenolysis 2 群が最も低かった。Tenolysis 1 群と *in vitro* 群に有意差はなかった。腱縫合後 3 週後よりも 6 週後に腱剥離術を行う

方が滑走抵抗の観点からはより有効と考えられた。



Comparison of the gliding resistance between Tenolysis I vs Tenolysis II groups

屈筋腱癒着に対する腱剥離の効果を生体工学的に評価した報告はこれまでみられず、本研究の成果は、英文雑誌に投稿する予定である。なお、今回実施しえなかったヒアルロン酸および培養滑膜細胞のの腱・腱鞘間滑走抵抗への影響の *in vivo* study を実施していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

1. 松尾有三、川村竜平、西田淳、赤坂俊樹、鈴木忠、嶋村正. イヌの動物モデルにおける屈筋腱縫合後の癒着に対する腱剥離術の検討. 岩手医誌. 2013; 65: 227 ~ 237. (査読あり)
2. 鈴木忠、西田淳、赤坂俊樹、佐藤正義、松尾有三、嶋村正. 屈筋腱縫合術後の癒着に対する腱剥離の効果：イヌの動物モデルによる検討. 岩手医誌. 2013; 65: 307 ~ 14. (査読あり)

[学会発表](計 4件)

1. Nishida J, Mimata Y, Tateiwa T, Yamamoto K. Excursion resistance between tendon and pulley after tenolysis for adhesion after flexor tendon suture in a canine model in

vivo. International Orthopedic Symposium: 2015; Rochester USA.

2. Mimata Y, Nishida J, Matso Y, Akasaka T, Suzuki M. Effect of tenolysis on adhesion after flexor tendon suture in an *in vivo* dog model. 22 nd Brussels international Symposium Advances in Tendon Lesions, Injuries and Repair; 2014; Brussels, Bergium.
3. Mimata Y, Nishida J, Sato M, Akasaka T, Sato K, Doita M. Adhesion and gliding resistance of the flexor tendon after tenosuture: A biomechanical study in a canine *in vivo*. 10th Congress of The Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of The Hand; 2014; Kuala Lumpur, Malaysia.
4. Mimata Y, Nishida J, Matsuo Y, Suzuki M, Akasaka T, Sato K, Doita M. Tenolysis decrease adhesion of flexor tendon after tenosuture: A biomechanical study in a canine model *in vivo*. 10th Congress of The Asian Pacific Federation of Societies for Surgery of The Hand; 2014; Kuala Lumpur, Malaysia.

[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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西田 淳 (NISHIDA, Jun) 東京医科大学・医学部・教授

研究者番号：20198469

(2) 研究分担者

鎌滝 章央 (KAMATAKI, Akihisa) 弘前大学・医学研究科・助教

研究者番号：60360004

研究分担者

立岩 俊之 (TATEIWA Toshiyuki) 東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：00424630

研究分担者

多田 広志 (TADA HIROSHI) 岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：50593638

研究分担者

三又 義訓 (MIMATA Yoshikuni) 岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：40740717

研究分担者

嶋村 正 (SHIMAMURA Tadashi) 岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：90118258

(3) 連携研究者

東儀 李功 (TOGI Toshinori) 東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：60532322

(4) 研究協力者

An K.N (Mayo Clinic)