

令和 4 年 9 月 3 日現在

機関番号：10105

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06411

研究課題名(和文) ひざ関節術後拘縮の新たな予防薬開発に向けた不溶化ヒアルロン酸の有効性の基礎的検証

研究課題名(英文) Basic validation of the efficacy of insoluble hyaluronic acid for the development of new prophylactic agents for postoperative contracture of knee joints

研究代表者

上村 暁子 (Uemura, Akiko)

帯広畜産大学・畜産学部・准教授

研究者番号：60823721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：各年度ごとに、被験物質を用いた実験群とコントロール群とでラットの膝関節手術前後を比較検討した。初年度は大腿部長、膝上長、ROMにおいて有意差が認められた。2年度目は膝上長、膝下長、ROMにおいては実験群とコントロール群で有意差は認められなかったが、大腿部長において実験群とコントロール群とで有意差が認められた。最終年度の結果は、膝下長においては実験群とコントロール群で有意差は認められなかったが、大腿部長、膝上長、ROMにおいて実験群とコントロール群とで有意差が認められた。以上から、不溶化ヒアルロン酸膜をラット関節内外に使用することにより、大腿部周囲筋群の萎縮低減に有効である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膝関節手術は人工膝関節置換術だけでも国内で年間80,000件を超えており、術後高率に関節拘縮が生じる。関節拘縮の主な治療法は、関節鏡を用いた癒着の剥離手術とリハビリテーション等の理学療法であるが、患者が正常な膝関節機能を再び得るのは容易ではない。最も重要なことは発症後の治療ではなく、術後の膝関節拘縮そのものの予防が求められている。本研究ではラットの膝関節手術に不溶化ヒアルロン酸を使用することで、術後の膝関節可動域低下や大腿部長低下を有意に低減させる可能性が示唆された。今後の膝関節術後拘縮予防に向けて、学術的にも社会的にも1つの有用な知見になり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In the first year, there were significant differences between the experimental and control groups in thigh length, above-knee length, and ROM. The results of the second year showed no significant differences between the experimental and control groups in above-knee length, below-knee length, and ROM, but significant differences were found in thigh length between the experimental and control groups. In the final year, there were no significant differences between the experimental and control groups in below-knee length, but significant differences in thigh length, above-knee length, and ROM between the experimental and control groups. However, there were significant differences in thigh length, above-knee length, and ROM between the experimental and control groups. These results suggest that the use of insoluble hyaluronic acid membrane inside and outside rat joints may be effective in reducing disuse atrophy of the perifemoral musculature.

研究分野：獣医外科学

キーワード：術後癒着 ヒアルロン酸 膝関節

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ひざ関節手術は、関節内・関節外ともに術後高率に関節拘縮が生じる。関節拘縮は線維芽細胞による線維化が原因の 1 つとされており、疼痛や関節可動域減少等を惹起して生活の質を大きく損なうため、整形外科領域において最も重要な術後合併症の 1 つである。これまで関節術後癒着の予防剤として様々な研究が行われてきたが、有効性と安全性を兼ね備えた術後関節拘縮予防薬は存在せず、現在もなお研究途上である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ラットの膝関節手術に不溶化ヒアルロン酸を応用し、関節術後拘縮の予防効果についての基礎的データを構築することである。部位別の効果判定を行うことで、膝関節術後拘縮予防に対して原因部位に対してどの程度の有効性がみられるのかといった基礎的知見を集積することを目的としている。

3. 研究の方法

本研究では、不溶化ヒアルロン酸使用の実験群と未使用の陰性対照群とに分割した。膝関節術後癒着に対する予防効果について、動物を用いた先行研究での評価項目を参考に、下記項目を数値化しデータを集積した。実験群では、無水酢酸により不溶化処理を行った不溶化ヒアルロン酸をラットの関節内、関節外、関節内外の 3 グループに分けて挿入した。

2019 年度はまず関節内へ適応させ、2020 年度に関節外、2021 年度に関節内外と順次適応させた。関節内と関節外のそれぞれの部位における術後癒着に対する不溶化ヒアルロン酸の予防効果とその程度を検証した。

4. 研究成果

関節癒着・拘縮の予防効果検証を主目的として、健常 WI ラット(雄、15 匹、体重 440 ~ 470g)の膝関節内・関節外・関節内外における不溶化ヒアルロン酸をそれぞれ適用した実験群と、対側には関節手術のみで不溶化ヒアルロン酸膜を適用させないネガティブコントロールとした。

大腿円周長・膝関節上部および下部における膝関節周囲筋群の廃用性萎縮程度について、不溶化ヒアルロン酸適応側およびネガティブコントロールとして不溶化ヒアルロン酸非適応側肢の術後変化を計測した。さらにゴニオメーターを使用し、関節の屈曲角度と伸展角度を不溶化ヒアルロン酸使用側とネガティブコントロール側とで計測し、ROM (関節可動域) についても検証した。

(1) 関節内

大腿部長、膝上長、ROM において、実験群とコントロール群とで有意差が認められた。

以上から、不溶化ヒアルロン酸膜をラット関節内に使用することにより、大腿部および膝上周囲筋群の廃用性萎縮の低減と ROM 減少軽減に有効である可能性が示唆された。

(A: 実験群; B: コントロール群) (統計使用: Mann-Whitney U)

大腿部長 (Median A, 80.00mm, B, 71.00mm; P=0.0397*)、膝上長 (Median A, 65.00mm, B, 55.00mm; P=0.0159*)、膝下長 (Median A, 40.00mm, B, 38.00mm; P=0.6429)、膝関節 ROM (Median A, 114.0 度, B, 70.00 度; P=0.0079**)

(2) 関節外

膝上長、膝下長、ROM においては実験群とコントロール群で有意差は認められなかったが、大腿部長において実験群とコントロール群とで有意差が認められた。

以上から、不溶化ヒアルロン酸膜をラット関節内に使用することにより、大腿部周囲筋群の廃用性萎縮の低減に有効である可能性が示唆された。

(A: 実験群; B: コントロール群) (統計使用: Mann-Whitney U)

大腿部長 (Median A, 85.00mm, B, 73.00mm; P=0.0079**)、膝上長 (Median A, 65.00mm, B, 60.00mm; P=0.1667)、膝下長 (Median A, 56.00mm, B, 53.00mm; P=0.2222)、膝関節 ROM (Median A, 101.0 度, B, 93.00 度; P=0.4206)

(3) 関節内外

膝下長においては実験群とコントロール群で有意差は認められなかったが、大腿部長、膝上長、ROM において実験群とコントロール群とで有意差が認められた。

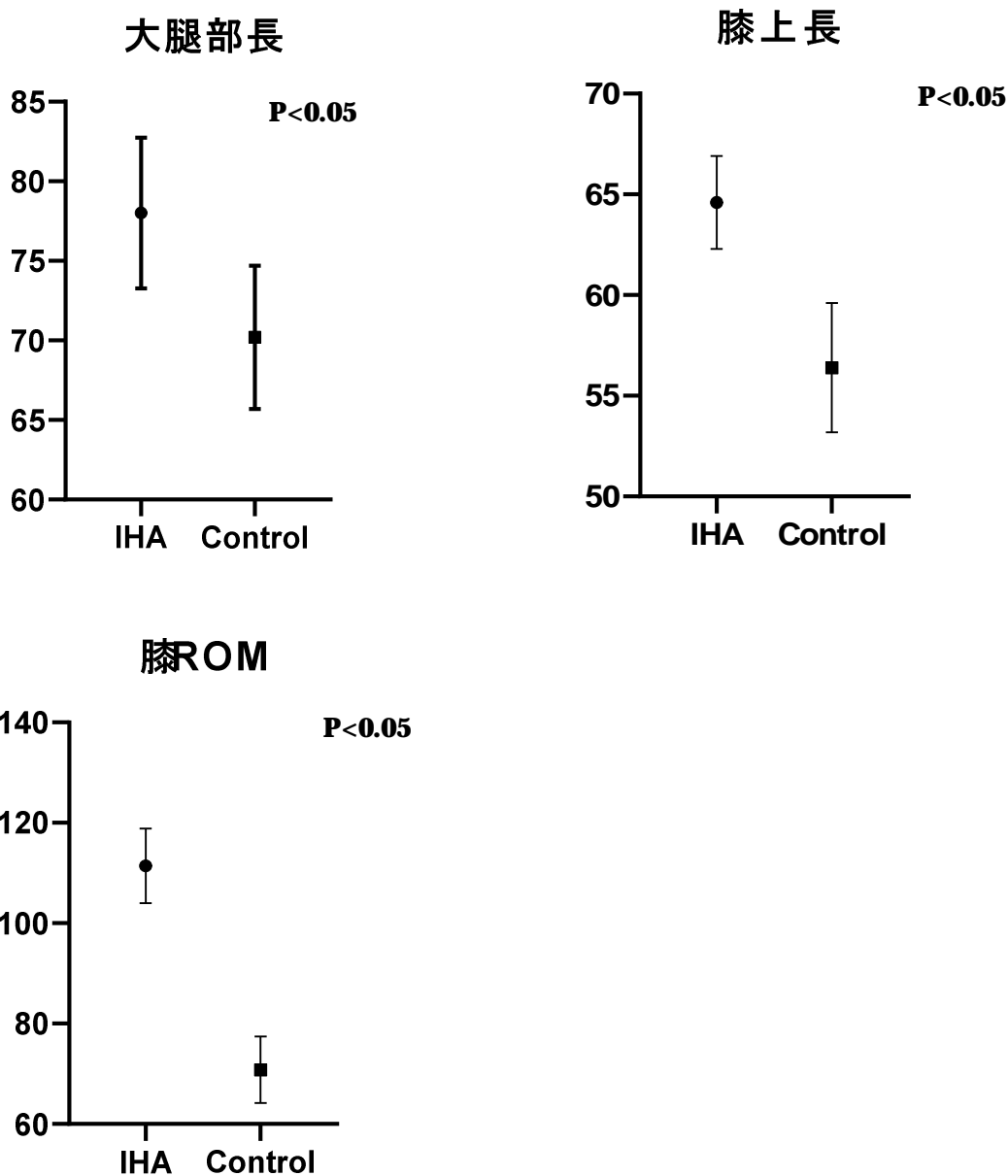
(A: 実験群; B: コントロール群) (統計使用: Mann-Whitney U)

大腿部長 (Median A, 99.00mm, B, 85.00mm; P=0.0397*)、膝上長 (Median A, 86.00mm, B,

74.00mm; P=0.0397*)、膝下長 (Median A, 70.00mm, B, 64.00mm; P=0.1429)、膝関節 ROM (Median A, 109.0 度, B, 75.00 度; P=0.0079**)

以上から、不溶化ヒアルロン酸膜をラット関節内外に使用することにより、大腿部周囲筋群の廃用性萎縮の低減に有効である可能性が示唆された。

本研究遂行と同時に被検膜として使用している不溶化ヒアルロン酸膜の経時的分解過程の解明についても協力企業と共同して進めてきたが、これら関連した研究が論文として査読付き国際学術誌に受理・掲載された (引用文献参照)



< 引用文献 >

Elucidation of the time-dependent degradation process in insoluble hyaluronic acid formulations with a controlled degradation rate, Akiko Uemura, Shingo Ogawa, Yasuyuki Isono, Ryou Tanaka, Journal of Tissue Engineering, 10, 2041731419885032, 2019

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uemura, A.; Ogawa, S; Isono, Y.; Tanaka, R.	4. 巻 10
2. 論文標題 Elucidation of the time-dependent degradation process in insoluble hyaluronic acid formulations with a controlled degradation rate	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Tissue Eng	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/2041731419885032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	田中 綾 (Tanaka Ryou) (70334480)	東京農工大学・（連合）農学研究科（研究院）・教授 (12605)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関