

【319】

氏 名（本籍）	わた 渡	なべ 辺	あらた 新（茨 城 県）
学 位 の 種 類	博 士（医 学）		
学 位 記 番 号	博 甲 第 5470 号		
学位授与年月日	平成 22 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審 査 研 究 科	人間総合科学研究科		
学 位 論 文 題 目	膝前十字靱帯各線維束の意義と変形性膝関節症における関連についての研究		
主 査	筑波大学教授	博士（医学）	南 学
副 査	筑波大学教授	医学博士	松 村 明
副 査	筑波大学准教授	博士（医学）	一 條 裕 之
副 査	筑波大学助教	博士（神経科学）	小金澤 禎 史

論 文 の 内 容 の 要 旨

（目的）

膝関節内には、前十字靱帯（ACL）と呼ばれる靱帯が存在し、大腿骨に対する脛骨の前方制動の役割を担っている。近年 ACL の形態解剖・機能解剖が解明され、ACL は前内側線維束（AM）と後外側線維束（PL）の 2 つの線維束からなり、膝の屈曲伸展に伴い異なった機能を有していることが知られてきた。

変形性膝関節症（膝 OA）は一次性と二次性に分類され、一次性膝 OA においては、その進行にともない ACL が変性し断裂していく。一方、ACL 損傷は二次性膝 OA のリスクファクターと言われ、動物モデルにおいては、ACL 全損傷モデルは再現性の良い二次性の OA モデルとして広く利用されている。著者は、異なる解剖・機能を有する ACL の AM 束・PL 束は、変形性膝関節症において異なる結果や影響を示すのではないかと考え、以下の 2 つの目的から研究を進めた。

- ①一次性膝 OA 患者における ACL を AM 束と PL 束とに分け組織学的評価を行い、AM 束と PL 束が異なった変性を呈するのかを明らかにする。
- ②動物（家兎）を用いて ACL を AM 束・PL 束毎に切除した部分損傷を作り、二次性 OA 変化が膝関節にどのようにあられるかを検討する。

（対象と方法）

- ①人工膝関節置換術にて ACL を得た一次性膝 OA 患者 39 例（男性 10 例、女性 29 例）49 膝を対象とした。ACL を AM と PL に分離した後、HE、Masson's Trichrome、Alcian Blue にて染色後、組織学的評価を行った。変性度の組織学的評価は Kleinbart らの方法に準じ、normal、slight、mild、moderate、marked の 5 段階に分けて行った。加えて 28 例 35 膝について、大腿骨顆間窩狭小化の指標である顆間窩横径の大腿骨顆部に対する比 Notch Width Index（NWI）を術前の画像より計測した。
- ②体重約 3kg の日本白色家兎を用い、sham 群、AM 切除群、PL 切除群、ACL 全切除群の 4 群に分け手術を施行し、6・12・24 週で安楽死させた。1）滑膜は HE 染色を用い Yoshimi らのスコアを用いて炎症の程度を評価、2）大腿骨遠位・脛骨近位の海綿骨骨密度（mg/cm³）を小動物用 CT を用いて測定、3）大腿骨・

脛骨それぞれの内外側関節面を採取しサフラニン O 染色を行い、modified Mankin スコアを用いて軟骨変性を評価した。

(結果)

- ①組織学的評価にて AM 束は normal が 6 膝に見られ、26 膝が moderate 以上の高度変性を呈していた。一方 PL 束は normal が 2 膝にのみ見られ、38 膝が moderate 以上の高度変性を示し、PL 束が AM 束より有意に高度変性を呈していた。高度変性群は軽度変性群と比較して小さい NWI を示し、特に PL 束において有意差を認めた。
- ② 1) 滑膜組織スコアは、6 週で sham 群と ACL 群との間に有意差を認め、12 及び 24 週では sham 群と AM 群・PL 群間にも差を認めた。 2) 骨密度は、6 週では大腿骨・脛骨ともに ACL 群は他の群と比較して有意に低値を示した。6・12 週ともに sham 群・部分切除群との間に明らかな有意差を認めなかった。また 24 週では、大腿骨・脛骨ともに 4 群間に有意差を認めなかった。3) 軟骨組織変性スコアは、6・12・24 週ともに ACL 群は有意に変性を呈していた。また 6 週では sham 群と部分切除群との間に差を認めなかったが、12 週で sham 群と AM 群との間に有意差を認め、さらに 24 週では PL 群との間にも有意差を認めた。

(考察)

- ①一次性膝 OA 患者における ACL の組織学的評価は、PL 束が AM 束より変性を呈していた。その理由として、PL 束は AM 束に比べて解剖学的位置関係により大腿骨顆間窩外側の骨棘による衝突を受けやすく、また膝の屈曲進展に伴う AM 束と PL 束の長さ変化の違いも関与するのではないかと考える。
- ②家兎 AM 損傷群は 12 週より二次性の OA 変化を呈し、PL 損傷群も 24 週では二次性の OA 変化を来した。これは膝関節に軽度不安定性が出現するためではないかと考える。また家兎 ACL 部分損傷モデルは、軽度の滑膜炎と軽微な軟骨変性を示し、初期 OA モデルになり得ると考える。

(結論)

異なる解剖と機能を有する ACL の線維束、AM 束と PL 束、を分けて検討する事により、ヒト一次性膝 OA においては PL 束がより強い靱帯変性を示し、家兎を用いての ACL 部分損傷モデルにおいては、AM 損傷は PL 損傷より早い時期から二次性の OA 変化を示すという新たな知見が得られた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

著者は膝 ACL の AM 束・PL 束の解剖的・機能的差異に着目して、ヒト手術検体を用いた一次性 OA においては PL 束の変性がより強いこと、また家兎を用いて ACL 部分損傷モデルを新たに作成しそのモデルにおいて二次性 OA 変化は AM 損傷群でより早期に出現することを明らかにした。ヒト手術検体での結果は、ACL 部分損傷において今後の部分再建術の適応・術式の決定に重要な知見を与えてくれる。また家兎では前進運動での膝にかかる重力の影響という点でヒトと大きな違いがあるが、早期の OA 変化に対する診断・治療法の開発において有効に利用できると思われるモデルを作成された点は非常に有意義である。これらの点について、基礎的研究および臨床応用をさらに発展させることができると考えられ、今後も継続的な研究が期待される。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。