

令和 2 年 8 月 28 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 30 年度

受付番号 201860296

氏 名 山本 孝夫

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地（派遣先国名）用務地：ピッツバーグ/ペンシルバニア州（国名：アメリカ合衆国）
2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。
膝靱帯損傷のバイオメカニクス的研究-治療法の改善に関する検討-
3. 派遣期間：平成 30 年 8 月 1 日 ~ 令和 2 年 7 月 31 日
4. 受入機関名及び部局名
University of Pittsburgh, Department of Bioengineering, Orthopaedic Robotic Laboratory
5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入も可)**
(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)
(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

派遣期間中は、研究計画に沿って研究を進めるとともに受入研究者である Dr. Debski の助言を受けつつ、新たなアプローチによる手法を加え、研究テーマに対する多角的な検討を行った。

本研究は、膝関節外傷に着目し、アウトプットとして治療法の改善につながるようなデータを得ることを目標に研究を開始した。そこで、最初にとりかかったのが正常膝に対する検討である。

前十字靱帯の変形挙動解析

膝関節外傷の中でも特に損傷の多い前十字靱帯（以下、ACL）を対象に正常 ACL の力学機能を詳細に検討した。手法としては、関節力学試験ロボットシステム（Fujie et al, 2011, Debski et al, 2017）と当該研究員が過去に開発した Rotational Stereoscopic Imaging Method（Yamakawa et al, SB3C, 2017）を併用し、膝関節運動中の正常 ACL の変形挙動を定量化することを試みた。試料は、未固定凍結人体標本を用いた。ロボットシステムを用いて膝関節に任意の負荷を与え、その際の運動軌跡を記録し、正常 ACL の変形挙動を上記の方法によりひずみとして定量化した。その結果、伸展位においては、どの負荷に対しても ACL 全体が緊張していることが分かった（Figure 1）。一方で、屈曲するのに伴い、緊張する線維とそうでない線維が混在するようになることがわかった。しかしながら、過去の報告では膝屈曲時にも外負荷に対して部位により大小はあるものの ACL 全体に張力が生じていることが明らかとなっており、線維が緊張しないことを張力が生じていないと解釈すると本研究結果と矛盾する。ただし、本研究におけるひずみ分布は、ACL を内側より撮影し、その撮影像に対して画像解析を行っているため、ACL の内側表面のものとなる。つまり、ACL の内側線維は部位によっては屈曲位で機能していないことが示唆された。過去の報告はいずれも解剖学的線維束について言及したものであり、内側と外側で線維を分けて検討したデータは少ない。本結果は新たに ACL の線維が内外側方向の分布によっても異なる機能を有することを明らかにした。このことは、ACL 損傷膝において、正常 ACL の機能再建を目指す ACL 再

建術の方針を決めるためにも非常に重要なデータである。これらのデータは、派遣期間中に整形外科領域の学会にて発表済みであり、整形外科医からも今後の発展に重要な様々な意見を得ることができた。

半月損傷が膝関節安定性に及ぼす影響

膝関節損傷は、複数の組織の損傷を併発する複合損傷を示すことが多い。そのため、単一組織の治療はもちろん、他の組織を同時に治療することも多い。そこで、ACL 損傷と併発することの多い半月損傷とその治療が ACL 損傷治療に及ぼす影響の検討を行った。

ACL 損傷後に見られる膝不安定性を改善するために行われるのが ACL 再建術であるが、複合損傷を示す症例の場合、この手術を行っても膝不安定性が残存する症例が一定数存在する。その中で、注目されているのが外側半月である。外側半月は、ACL 損傷と同時に損傷すること多いことで知られている。半月は、大腿骨と脛骨に挟まれるように存在し、主に衝撃吸収の役割を担うが、平面である脛骨関節面と球面である大腿骨関節面の隙間を埋めるようなクサビ型をしているため、大腿骨が脛骨関節面の端まで変位した際に受け止めるような形で制動にも寄与する。損傷した半月に対しては、切除することが推奨されていた時代もあるが、上記のように生体力学的に非常に重要であるため、組織をできるだけ温存させつつ適切に治療することが近年では推奨されている。しかしながら、半月はある程度の面積を持ち、どの部位にも荷重を受け、損傷形態も多岐にわたるためどのように修復するかについて、ACL 再建術とはまた別の複雑さを持ち合わせる。本研究では、この中で外側半月後角断裂に着目した。この損傷形態は、スポーツ選手に多く見られるものであるとともに、ACL 損傷と複合することも多く、不安定性残存の原因としても注目されている。後角を断裂した場合、半月自身を制動している靱帯とのつながりが断たれるため、半月が本来持つ機能を破綻してしまう。そこで、そのつながりを修復するための治療が行われるわけだが、後角という位置の特性から大きく分けて2つの提案がされている。1つは、断裂により2分された組織の両断端を縫い合わせる半月縫合術、もう1つは、断裂した組織の長く残っている側の断端に縫合糸を繋ぎその縫合糸を後角付着部に作成した骨孔に通して引き込む pull out 法である。両者とも半月の機能を温存するために行われる手法であるが、この2つの手技に対して機能が再建されているかバイオメカニクスの観点から検討した研究は現在までに行われていない。そこで、この両者を比較するため、関節力学試験ロボットシステムを用いた実験を行った。

実験には、未固定凍結人体標本を用いた。ロボットシステムを用い、膝関節に対して前方力と複合荷重（内旋トルク＋外反トルク）をそれぞれ負荷した状態で屈曲伸展させる荷重下屈曲試験を行い、その際の前方向移動量を計測した。正常膝関節に対して試験を行った後、ACL 切除膝、ACL＋外側半月断裂膝、ACL 再建術施行（半月断裂残存）膝、ACL 再建術＋半月縫合術施行膝、ACL 再建術＋pull out 法施行膝に対してそれぞれ同様の試験を繰り返し行った。その結果、ACL 切除により膝不安定性が増加し、外側半月を断裂させることでさらに不安定性が増加した。このことより、外側半月が膝安定性に関与していることが本実験からも確認された。その後、ACL 再建術により不安定性は改善され、半月断裂に対する治療を加えることでさらに改善された。この結果より、半月断裂に対して適切に治療することで膝不安定性は改善されることが示された。これらのデータは、ACL 損傷と併発する半月損傷治療の有用性をバイオメカニクスの観点から明らかにしたものであり、術前計画などに有益なデータであると言える。今後、医学系雑誌に論文を投稿すべく準備中である。

ここまでで、任期の約半分を費やした。これらのデータは、計画通り未固定人体標本を用いて行った実験で得られたものであり、海外特別研究員として米国にて研究ができたからこそ得られたものである。ヒトのデータであるため臨床へ直にフィードバックできる有益なデータである。また、各データは学会などに発表済みであるとともに論文化すべく共著者とともに準備中である。任期後半は、これらのデータを精査すべく追加で実験を行うとともに後述の新規診断ツール開発に着手した。

軟骨損傷診断のための新規ツールの開発

研究目的のもう1つの軸となる損傷メカニズムの解明に関して、多角的検討を行うためにコンピュータシミュレーションを用いた膝関節外傷の診断ツールの開発にも着手した。なお、この検討は、変形挙動解析同様に当該研究員より提案し、主導している新規のプロジェクトである。

軟骨損傷は、前述の靱帯や半月損傷と深く関係しており、それ自身が関節運動に支障をきたすだけでなく、それに起因して変形性関節症などの2次的な疾患を誘発することでも知られている。軟骨に過度な衝撃が加わると多くの場合、目に見える組織損傷が引き起こされ、その場合にはMRIや手術時の肉眼所見でその損傷が確認できるため、適切に処置が行われる。しかしながら、中にはoccult lesionと呼ばれる肉眼で確認できない損傷を負うことがある。このoccult lesionは、目に見えないだけでなくMRIでも特定できないことが多いため、事前の診断が難しく、術中にも見つけることが難しい。処置が行われないままoccult lesionが放置されるとその部位より組織の変性が進み、いずれ組織自体が目に見える形として損傷したり、変形性関節症を誘発したりする。そのため、たとえ目に見えない損傷であっても処置することが望まれるが、現在の診療方法では見つけることが難しいのが現状であり、新規の診断ツールが必要とされている。そこで、本研究では、コンピュータシミュレーションに着目した。コンピュータシミュレーションでは、損傷時の外負荷が推定できればその際に各組織にかかった負荷も計算することができ、その負荷が組織にとって過大であったかどうかを判定することができる。また、その過程で損傷時の外負荷の推定を行うため、損傷メカニズムの解明にも寄与できる。損傷時の外負荷の推定にはbone bruise (図1)を用いることとした。このbone bruiseは、靱帯損傷などの急性外傷時において骨と骨が衝突することで引き起こされる衝撃により海綿骨内に微小な破壊が起こり、出血などを生ずることで疼痛などといった症状をきたす関節外傷である。ここで特筆すべき点は、損傷時の状況と骨内の出血の分布や体積が深く関係している点である。過去の報告では、bone bruiseの分布領域と軟組織の損傷部位には関連性があるということがわかっている。これは、特定の軟組織を損傷しうる肢位や状況にある程度の一貫性があり、骨と骨が衝突する部位も自ずと一貫するためだと推測されている。そこで、本研究では、bone bruiseの分布とシミュレーションで得られる応力分布とを比較することで適当な外負荷を推定し、その際の組織の負荷を応力として算出し、組織が損傷しうる応力が発生したかどうかを判定することとした。

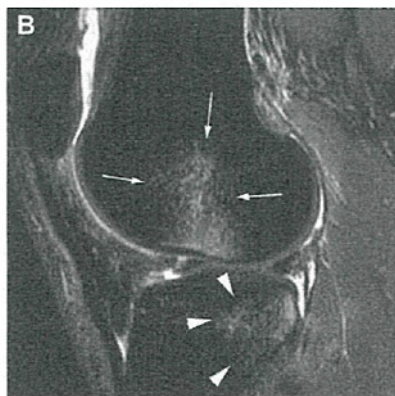


図1 骨挫傷のMRI所見 (矢印で示している白くモヤのようになっている部位が患部, Roemer et al., Osteoarthritis and Cartilage, 2009)

モデル作成にあたっては、ピッツバーグ大学整形外科においてACL損傷で受診した患者のうち、診断のために撮影したMRI画像でbone bruiseが明瞭に観察された患者をランダムに選定した。その患者のMRI画像を用いて、画像上で各組織の形状を抽出し、二次元モデルを作成した。また、成人と小児患者で差があるのか、ひいては損傷メカニズムの差異を検討するため、成長板が明確に開いている患者も同様にモデルを作成した(図2)。それぞれの組織の材料特性は、文献を参照し設定した。脛骨の遠位端を完全固定し、大腿骨に任意の速度を付与して脛骨に衝突させ、その際の各組織内に発生する主応力を解析した。

解析の結果、衝突直後に衝突点に応力が発生し、その応力が組織内を伝播し広がっていく様子が捉えられた(図3)。また、その応力分布は、膝の肢位に依存し変化することがわかった。このことより、以前より言われてきた外負荷の状況とbone bruiseの分布は相関するということを力学

的に検証することができた。また、成人と小児を比較するとその応力分布が異なることがわかった。これは、成長板が存在するためであると考えられる。成長板は、軟骨様組織であり、衝撃に対して緩衝材のような役割を果たすため、これが成人と小児の応力分布の違いを生んでいると考えられる。また、このことで高応力の分布や高応力が得られる肢位などにも差が出ており、外傷に伴う骨組織の損傷に関しても両者で状況が異なることが考えられ、それらの予測にもこの手法は有用である可能性がある。加えて、軟骨内の応力分布も両者で異なっていた。これは前述の成長板の影響もあるが、軟骨の厚さが異なることも要因であると考えられる。軟骨は、加齢によりその厚さが変化することが知られており、これも衝撃を受けた際の緩衝に影響しているはずである。このことは、同じ衝撃を受けたとしても成人と小児で異なる損傷パターンを示すことを示唆しており、臨床での新たな知見となりうるデータである。以上より、骨の衝突による応力伝播はその構成組織の位置関係や構造で異なることが明らかになった。これらの情報より、bone bruiseの分布と応力分布をマッチングさせることで、損傷時の肢位や衝撃が推測できるはずである。軟骨損傷の推測のための診断ツールではあるものの、副次的に損傷肢位も推測できることで、術後のリハビリテーション計画にも重要な情報を抽出することができる。

実際に同じような外傷であってもその影響は患者一人一人で異なるということは周知の事実であるが、臨床では損傷時の様子を患者本人からの聞き取りで推測するのが主である。スポーツ競技者であれば、ビデオ撮影されている場合もあり、その場合には明確に損傷時の状況を把握できるが、全体数の中ではごく少数である。本手法は、患者個人のMRI画像よりモデルを作成し、個別のモデルにより解析を行うことが可能であるだけでなく、validationもMRI画像で得られるbone bruiseの分布で行うため、患者一人一人の状況を詳細に理解することができる。任期内では、validationなどを完了させることはできなかったが、今後、このツールの開発が進めば、外傷後の後遺症に悩む患者の希望となるはずである。

ここまで得られた結果は、今後、学会や論文などで発表予定である。

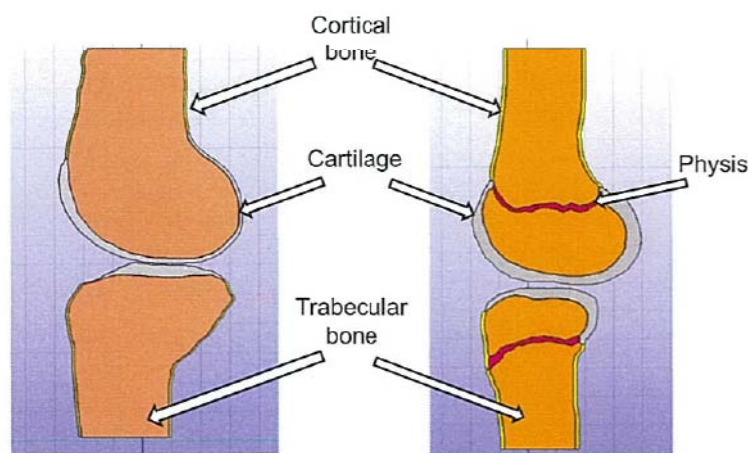


図2 成人モデル（左）と小児モデル（右）

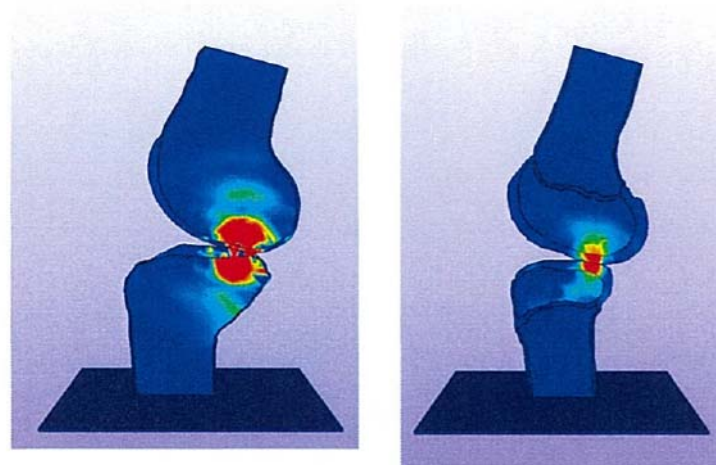


図3 応力分布の例（左：成人，右：小児）

2年という限られた時間しかない中、2020年初頭より始まった世界的な新型コロナウイルスの流行により、研究室を一時的に閉鎖しなければならなくなった。同時期に派遣されていた方々も同様の苦労があったと思うが、アメリカはウィルスの蔓延が特にひどく、研究室の閉鎖期間は約4カ月にも及んだ。再開後も建物には入れる人数の制限などが設けられ、予定していた実験は再開のめどが立たず、研究計画時に思い描いていた終わり方はできなかった。しかしながら、在宅勤務の期間でも任期半ばより取り入れたコンピュータシミュレーションを最大限活用し、決して研究活動が停滞しないよう努力した。そのおかげもあり、シミュレーションでの結果で一定の成果を得ることができ、論文作成の準備が整っている。