

【要約】

Macroscopic and histologic evaluation of long head of biceps tendon
in a rotator cuff tear rat model

(ラット腱板断裂モデルにおける上腕二頭筋長頭腱の
肉眼的および組織学的評価)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任：大鳥精司教授)
梶原大輔

【背景】

上腕二頭筋長頭腱は腱板断裂に伴い肥厚し変性する。この変化は肩の痛みと関連している。臨床では関節鏡視下腱板修復術にて上腕二頭筋長頭腱の病変を認めることが多く、腱の切離・固定を行うことで良好な臨床成績・除痛が得られる。上腕二頭筋長頭腱は腱板断裂に伴い代償性に肥厚し、機械的刺激により変性すると報告があるが、上腕二頭筋長頭腱の病変と腱板断裂との詳細な関連は不明である。基礎研究において、ラット腱板断裂モデルで上腕二頭筋長頭腱の肥厚と変性についてはすでに報告があるが、腱板断裂の種類・肩甲上腕関節内外での上腕二頭筋長頭腱の比較に関する報告はない。また、上腕二頭筋長頭腱の肥厚と変性の相関も不明なままである。

本研究では、ラット腱板断裂モデルにおいて、上腕二頭筋長頭腱の肉眼・画像および組織学的変化を評価することを目標とした。

【方法】

12週齢の Sprague-Dawley ラット 96匹を24匹ずつ以下の4群に分けた：
Anterior (A) 群：肩甲下筋断裂、Anterosuperior (AS) 群：肩甲下筋・棘上筋・棘下筋断裂、Superior (S) 群：棘上筋・棘下筋断裂、Control (C) 群。
上腕二頭筋長頭腱はすべて術後4週または12週に採取した。肉眼・画像評価として、上腕二頭筋長頭腱の患側と健側の断面積を肩甲上腕関節内外でマイクロCTを用いて測定し、患側/健側の比率 (A/N: Affected/ Non-affected) 比を算出した。組織学的評価は、上腕二頭筋長頭腱を Masson's trichrome および Alcian blue 染色し、変性の程度を modified Bonar scale で半定量的に評価した。modified Bonar scale は腱細胞、基質、コラーゲン、血管の4つのサブカテゴリからなり、それぞれ0~3点で半定量的に点数化、その合計点(0~12点)のことを指し、合計点が高い方が変性の程度は進行している。また、肥厚と変性の相関を評価した。

【結果】

<肉眼・画像学的評価>

腱板断裂の種類で比較すると、術後4週のA/N比はC群と比較しAS群のみ有意に大きかった(関節内： $p=0.0251$ 、関節外： $p=0.0212$)、術後12週のA群およびAS群はC群に比べ関節内・関節外(A群：関節内； $p=0.0291$ 、関節外； $p=0.0417$ 、AS群：関節内； $p=0.0191$ 、関節外； $p=0.0211$)において、有意に大きかった。時間経過による比較では、関節内では術後12週のS群、A群、AS群のA/N比、関節外ではA群、AS群のA/N比は術後4週より有意に大きかった(関節内部分：S群： $p=0.0429$ 、A群： $p=0.0421$ 、AS群： $p=0.0326$ 、関節外部分：A群： $p=0.032$ 、AS群： $p=0.0290$)。関節内外での比較では術後4週、12週ともに有意差はなかった。

<組織学的評価>

腱板断裂の種類による Bonar score の群間比較では、S 群が C 群と比べ有意に変性の進行を認め（術後 4 週：関節内； $p=0.0177$ 、術後 12 週：関節内； $p=1.45 \times 10^{-5}$ 、術後 12 週：関節外； $p=0.000487$ ）、A 群と AS 群は有意に変性の進行を認めた（A 群：術後 4 週：関節内； $p=1.96 \times 10^{-5}$ 、術後 12 週：関節内； $p=1.29 \times 10^{-5}$ 、術後 12 週：関節外； $p=4.57 \times 10^{-5}$ 、AS 群：術後 4 週：関節内； $p=8.77 \times 10^{-6}$ 、術後 4 週：関節外； $p=0.0008$ 、術後 12 週：関節内； $p=2.52 \times 10^{-8}$ 、術後 12 週：関節外； $p=9.04 \times 10^{-6}$ ）。経時的に比較すると、A 群および AS 群は術後 4 週から 12 週にかけて関節内・関節外ともに有意な変性の進行を示した（関節内：A 群： $p=0.0238$ 、AS 群： $p=8.63 \times 10^{-5}$ 、関節外：A 群： $p=0.00197$ 、AS 群： $p=0.0233$ ）。関節内と関節外を比較すると、術後 12 週で A 群と AS 群のみ、関節内の変性が関節外に比べて有意に進行していた（A 群： $p=0.0312$ 、AS 群： $p=0.000465$ ）。肥厚と変性の相関について、Bonar スコアの A/N 面積比とサブグループおよび合計点との相関係数は、サブグループの細胞外マトリックス（ $r=0.41989$ ）と合計点（ $r=0.54403$ ）の間にやや強い相関を示した。

<考察>

本研究ではラット腱板断裂モデルにおける上腕二頭筋長頭腱の肉眼・画像および組織学的評価により、関節内・関節外ともに肥厚・変性していることが明らかになった。特に AS 群では関節内の変化が顕著であった。前上方断裂の患者では、中程度の後上方 RCT の患者に比べ、上腕二頭筋長頭腱の断面積が有意に大きいと報告があり、肩甲骨下裂を含む腱板断裂の種類を評価することは、上腕二頭筋長頭腱の解析に重要である。しかし、これまでの研究では AS 群（肩甲下筋・棘上筋・棘下筋）断裂や肩甲下筋単独断裂は評価されていなかった。これらの変化は我々の研究で顕著であった。これまでのラット腱板断裂モデルにおける上腕二頭筋長頭腱の関節内外の画像・組織学的評価の研究報告はあるものの、腱板断裂の種類によって上腕二頭筋長頭腱の断面積を比較した報告は過去にない。A 群、AS 群で断面積が最大であることを示したのは本研究が初めてである。過去の報告で新井と高橋は肩甲下筋の断裂、特に肩甲下筋と棘上筋の前方断裂で上腕二頭筋長頭腱の脱臼と不安定性の増大が起こると報告しており、上腕二頭筋長頭腱の代償性肥厚につながると考えられている。上腕二頭筋長頭腱の不安定性は肩甲下筋断裂によく見られる現象であり、上腕二頭筋長頭腱の脱臼や亜脱臼を伴う腱板断裂 71 例のうち、69 例（97.2%）が肩甲下筋腱の完全断裂または部分断裂を認める報告がある。

本研究では、肩甲下筋断裂に伴い上腕二頭筋長頭腱の不安定性が増加し、時間の経過とともに断面積が増加し、上腕二頭筋長頭腱が肥厚していた。腱板断裂

による上腕二頭筋長頭腱の肥厚は、関節内だけでなく関節外にも生じることが、過去の報告で関節鏡、Cadaver 実験、超音波検査などで確認されている。腱板断裂による上腕二頭筋長頭腱の変化を評価するためには、関節内・関節外の上腕二頭筋長頭腱を評価することが重要である。本研究で断面積の A/N 比が最も大きかったのは AS 群であり、これは過去の臨床研究とよく相関していた。上腕二頭筋長頭腱の断面積が増加した報告は多いが、関節内と関節外を比較した報告はない。今回、上腕二頭筋長頭腱の関節内・関節外の断面積を比較したところ、関節内・関節外ともに肥厚が認められたが、有意差は認められなかった。

術前の画像検査で関節内の上腕二頭筋長頭腱の肥厚を評価することは困難であるが、本研究では関節内の上腕二頭筋長頭腱の肥厚は関節外の上腕二頭筋長頭腱と同程度であり、術前の超音波や MRI 画像による関節外の上腕二頭筋長頭腱の評価で関節内状態を予測できることが示唆された。肩甲下筋は上腕二頭筋長頭腱を下から支え固定し、前方脱臼から守っているため、肩甲下筋断裂は上腕二頭筋長頭腱の安定性に大きく影響する。上腕二頭筋長頭腱の不安定性は関節鏡下腱板修復術の術中所見として、特に肩甲下筋断裂で観察され A 群、AS 群の断面積の A/N 比が他群より高いという我々の研究結果と相関していた。腱障害の組織学的特徴は、過去の報告でもアキレス腱、膝蓋腱、腱板、上腕二頭筋長頭腱を用いて modified Bonar scale で評価されており、腱細胞の形態変化や細胞外マトリックスの増加など、本研究と同様の病理所見を示していた。過去の報告では上腕二頭筋長頭腱病変の発生率は腱板断裂の大きさや重症度と相関し、関節内部分は関節外に比べてコラーゲン組織が乱れ、プロテオグリカンが多く含まれていた。

Leffert らは、上腕二頭筋長頭腱の肥大は腱板断裂がない場合の機能的補償のメカニズムであり、これは上腕二頭筋長頭腱が上腕骨頭を圧迫する能力に寄与し、RCT がある場合には肥厚する可能性があるとして報告している。

ラットの腱板断裂の種類による上腕二頭筋長頭腱の変性の報告は過去になく、棘上筋断裂のみのラット腱板断裂モデルにおいてのみ、術後 8 週に変性が進行することが確認されているのみである。本研究では、腱板断裂の種類の違いにより、A 群、AS 群で術後 12 週に有意な変性の進行が認められた。

上腕二頭筋長頭腱の関節内外の変性は基礎研究では比較されていないが、臨床では関節内側の変性が有意に進行していることが確認されている。臨床では、関節内には関節外よりも圧迫、剪断、摩擦などの機械的刺激が多く、関節内変性に関与していると考えられている。本研究は、ラット上腕二頭筋長頭腱の関節内・関節外における変性を比較した初めての報告であり、A 群・AS 群のみが関節内において有意な変性を示すことを明らかにした。上腕二頭筋長頭腱を

肥大化させる因子は不明であり、変性との関連も報告されていない。今回、上腕二頭筋長頭腱の断面積の A/N 比と Bonar score (変性) の相関を評価したところ、上腕二頭筋長頭腱の断面積の A/N 比と Bonar score (細胞外マトリックスと合計点) の間にやや強い相関が見られた。Joseph らは手術中に摘出した肥厚した上腕二頭筋長頭腱の細胞外マトリックスが有意に増加することを報告しており、我々の結果も同様に、細胞外マトリックスの増加が上腕二頭筋長頭腱の肥厚に最も影響を与えている可能性が示唆された。

<結論>

上腕二頭筋長頭腱の肥厚と変性は、肩甲下筋断裂を含む腱板断裂群において断裂後 4 週から 12 週の間に有意に進行し、特に肩甲上腕関節内での変性が著明であった。腱の肥厚と変性は相関しており、細胞外マトリックスが最も関与している可能性が示唆された。