

論文内容要旨

The Subchondral Bone Condition During Microfracture Affects the Repair of the Osteochondral Unit in the Cartilage Defect in the Rat Model

(ラット軟骨欠損モデルにおける
マイクロフラクチャー後の軟骨下骨の状態が
骨軟骨組織の修復に及ぼす影響)

The American journal of sports medicine, 2023, in
press.

主指導教員：安達 伸生 教授

(医系科学研究科 整形外科学)

副指導教員：砂川 融 教授

(医系科学研究科 上肢機能解析制御科学)

副指導教員：味八木 茂 講師

(広島大学病院 未来医療センター)

住井 淳一

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【はじめに】

軟骨損傷に対しては、簡便、一期的手術が可能であることから MF (マイクロフラクチャー) を含む骨髄刺激法が施行されることが多い。しかし、術後早期より軟骨下骨嚢腫の形成や組織内骨化を認めることがあり良好な成績であるとは言えない。軟骨や軟骨下骨板を損傷すると、軟骨下骨に関節液が流入し、破骨細胞を活性化させ溶骨性変化を引き起こす。その後、骨芽細胞が活性化され骨形成が行われる。したがって、軟骨損傷後の軟骨下骨の状態は骨溶解から骨硬化へと変化している。そこで我々は、軟骨損傷後の異なる時期に MF を行うと、異なる軟骨下骨の変化が生じるのではないかと仮説を立てた。骨溶解期の MF はさらに破骨細胞を活性化させ骨溶解を促進させる可能性がある。また、MFhole に骨移植代替物として用いられている β -リン酸三カルシウム (β -TCP) を充填し、関節液の流入を抑制することで骨溶解を抑制できるのではないかと考えた。

【目的】

ラットモデルにて、全層軟骨欠損を作成した後、異なる時期に MF を行い、軟骨下骨の変化と軟骨修復を評価すること、および MFhole に β -TCP を充填することで軟骨下骨への関節液流入抑制効果を評価すること

【方法】

10 週齢の SD ラットの両後肢大腿骨内側顆荷重部に 5 mm × 3 mm の軟骨全層欠損を作成した。軟骨下骨の状態により、正常期、吸収期、硬化期の 3 群を設定し、軟骨欠損を形成してから 0 週間後 (正常期群)、2 週間後 (吸収期群)、4 週間後 (硬化期群) とし MFhole を作成した。また、右膝関節はそのままとし、左膝関節の MFhole には β -TCP を充填した。MFhole 作成後 2 週、4 週で屠殺した。

採取した膝関節を μ CT を用いて撮影し、軟骨下骨の骨量を解析した。組織学的評価として HE 染色、Safranin-O 染色を行い軟骨と軟骨下骨の状態をスコア化した。また各時点での MF hole の直径を計測した。TRAP 染色にて破骨細胞を同定し、各時点での破骨細胞の割合を計測した。

【結果】

MF のみの場合、正常群では、2 週後に MFhole が拡大し、4 週後にさらに拡大したが、深さは浅くなった。吸収群では、2 週後に MFhole が拡大し、MFhole 周囲の梁状骨が薄くなり、4 週間後には、MFhole が拡大し、中央部に嚢胞形成が観察された。硬化群では、2 週後に MFhole は拡大したが、MFhole 周囲の梁状骨は厚くなり、4 週間後には、MFhole は線維組織で覆われ、覆われた組織のすぐ下に梁状骨が観察された。

吸収群では、MFhole の直径は正常群および硬化群よりも 2 週間および 4 週間後に大きくなった。吸収群の軟骨スコアは、MF 後 2 週間および 4 週間において最も悪かった。

β -TCP を充填すると、MF 後 2 週間で MFhole に β -TCP が観察され、関節下骨嚢胞は観察されなかった。各群で MFhole の表面は線維組織で覆われ、4 週間後にも同様の結果が得られた。正常群では、MF 後 2 週間において MFhole は吸収群よりも有意に小さかったが、吸収群

と硬化群との間には有意な差はなかった。吸収群では、MF 後 4 週において MFhole が正常群と硬化群よりも有意に大きかった。軟骨スコアは、MF 後 2 週および 4 週の全ての群で、 β -TCP 充填ありの場合は β -TCP 充填なしの場合よりも有意に低かった。

破骨細胞の割合は、MF 後 2 週の場合、 β -TCP 充填ありの場合は充填なしの場合よりも有意に少なかった。MF 後 4 週では MF の有無で有意な差はなかった。

CT 画像では、正常群の MFhole 周囲には骨吸収性または骨硬化性の変化は観察されなかった。吸収群では、MFhole 周囲の骨吸収性の変化が MF 後 2 週で観察された。4 週後には軟骨下骨嚢胞が発生した。硬化群では、4 週後に骨形成が促進され、病変内骨棘が観察された。吸収群と硬化群の骨量は、MF 後 2 週において β -TCP 充填ありの場合は充填なしの場合よりも有意に高かった。

【考察】

この研究では、骨吸収期の軟骨下骨に MF を行うと軟骨下骨嚢胞を含む軟骨下骨の状態悪化が引き起こされ、MFhole に β -TCP を充填すると軟骨下骨の状態悪化を抑制できることが示された。これにより MF の臨床的な不良因子は軟骨下骨の状態に起因し、MFhole への β -TCP 充填にて改善できることが示唆された。

MF 後の軟骨下骨の組織学的変化を調べた動物研究では、MFhole 周囲に 2 週間以内に破骨細胞が集積し、その後 MFhole の直径が拡大した。したがって、吸収期と同様の破骨細胞の蓄積がある脆弱な軟骨下骨に対する MF は、MFhole のさらなる拡大を引き起こす可能性がある。MFhole の拡大後、軟骨内骨化として骨形成が起こるため、硬化期と同様に骨形成が活性化された軟骨下骨に対する MF は、病変内骨棘を誘発する可能性がある。

本研究では、 β -TCP を MFhole へ充填することにより、MFhole へ流入する関節液の流速が低下し、MFhole の拡大が抑制された。また、MFhole 周囲の破骨細胞の蓄積は β -TCP の吸収と軟骨内骨化を促進した。関節表面の骨形成は線維軟骨による軟骨欠損の被覆を促進し、軟骨スコアは改善した。吸収期の軟骨下骨に対しては、 β -TCP の充填が良好な臨床結果を得るための選択肢となる可能性がある。