

京都大学	博士（人間健康科学）	氏 名	中 原 峻
論文題目	Development of a novel model for intraarticular adhesion in rat knee joint （ラット膝関節における新規癒着モデルの開発）		
（論文内容の要旨）			
【背景】			
手術合併症の一つとして癒着があり、術後癒着を防ぐためのさまざまな工夫が必要である。特に、消化器外科および産婦人科手術では術後癒着において生じる組織の酸化ストレスやコラーゲンの変性など癒着形成に関連するいくつかの因子が特定され、術後癒着を防ぐ方策が検討されている。運動器においては外傷後関節拘縮（PTJC）に伴う術後癒着の報告はわずかに散見されるが、その癒着形成メカニズムは未解明である。そこで、本研究では外科的ラット膝関節癒着モデルを新たに開発し、関節内の癒着形成メカニズム解明の基盤をつくることを目的とした。			
【方法】			
39 匹の Wistar ラットを無処置群（n = 3）と実験群（n = 36）に無作為に分けた。後者は、膝関節を屈曲位にて固定（グループ I）、関節包を切開後に固定（グループ II）、関節包切開および膝蓋骨亜脱臼し、5 分間静置後に固定（グループ III）の 3 つの群に分けた。関節固定期間は 1、2、4 週間とし、その後皮膚や筋を含む膝関節可動域と皮膚や筋を除去した膝関節構成体可動域を測定した。また組織学的評価として、HE 染色、ピクロシリウスレッド染色、走査型電子顕微鏡（SEM）による癒着部の観察および癒着長の定量的解析を実施した。さらに、後方関節包の長さを組織学的に評価した。			
【結果】			
関節可動域制限について、グループ I の 2、4 週を除くすべてのグループで時間経過とともに有意に増加したが、グループ間に有意差は認めなかった。一方で膝関節構成体については、固定 4 週後にグループ II と III はグループ I に比べて可動域制限が有意に増加した。組織学的観察により、癒着部では関節腔は見られず、密で不規則なコラーゲン繊維が蓄積していることが明らかになった。グループ II および III では、固定後 1 週間以内に癒着が確認された。グループ III の癒着長は、固定 2 週で他群よりも有意に長く、それぞれの癒着長は関節可動域と有意に相関していた。後方関節包の長さは、グループ I と III の 2、4 週を除き、すべてのグループで時間経過とともに有意に短縮した。			
【考察】			
PTJC に伴う関節内癒着が観察され、とくに関節切開および組織暴露後に膝蓋骨遠位部に癒着が形成されたことから、脂肪組織によって産生されるサイトカインまたは滑膜炎を介したフィブリン沈着が起こり、これらが膝関節における癒着形成の重要な要因となる可能性が考えられる。また、固定後 1 週間以内に関節切開および関節内暴露により関節内癒着が観察されたことから、予防的治療をできるだけ早期に投与する必要があることが示唆された。			
【結論】			

本研究により、膝関節の PTJC に伴う関節内癒着に関する動物モデルが新たに開発され、PTJC に伴う関節内癒着は外傷後早期に形成され、関節可動域制限に影響を及ぼすことが明らかとなった。これらのモデルは、外傷または外科的侵襲後の癒着形成プロセスの解明と新しい治療法の開発に貢献する可能性がある。 (論文審査の結果の要旨) 手術後の癒着は手術合併症の一つであり、関節可動域の改善困難などのリハビリテーションを遅延させる原因となる。これまでに腹腔内手術後の癒着に関しては動物モデルを用いて防止策に関する研究は進んでいるが、関節などの運動器の手術後癒着防止については動物モデルを含めて十分に検討されていない。そこで本研究においてはラットの術後膝関節癒着モデルを改良することによって、経時的な癒着形成過程を解析することを目的とした。 方法は Wister ラットの膝関節固定、関節包切開後固定、関節包切開膝蓋骨亜脱臼 5 分静置後に固定の三群を比較し、組織学的評価ならびに走査型電子顕微鏡で癒着評価を行った。 この結果、関節包切開後固定群、関節包切開膝関節亜脱臼後固定群では固定後 4 週において有意に可動域の制限と、癒着部では不規則なコラーゲン繊維の蓄積が認められた。関節包切開後固定群、関節包切開膝関節亜脱臼後固定群では固定後 1 週間以内に癒着が確認され、関節包切開膝関節亜脱臼後固定群においては関節包切開後固定群と比較して有意に癒着部位が延長していた。また関節包切開後固定群、関節包切開膝関節亜脱臼後固定群では関節切開部分から離れた部位で癒着を認めたことから、関節内に生じた炎症が関節癒着の原因と考えられた。今回術後膝関節癒着モデルを用いて関節術後の癒着形成過程の病理変化を明らかにする事で、術後癒着を防止する研究の発展に貢献できる可能性が高い。 したがって、本論文は博士（人間健康科学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、2024 年 7 月 1 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			