

氏名	高村昌樹
(ふりがな)	(たかむら まさき)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 号
学位審査年月日	平成29年6月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	The effect of platelet-rich plasma on Achilles tendon healing in a rabbit model (多血小板血漿が家兎断裂アキレス腱の腱修復に与える影響)
論文審査委員	(主) 教授 佐 浦 隆 一 教授 上 田 晃 一 教授 廣 瀬 善 信

学位論文内容の要旨

《背景》

一般的に軟部組織の修復は inflammatory phase、proliferative phase、remodeling phase を経て治癒するとされる。近年、アキレス腱断裂の治療では早期からアキレス腱に負荷をかけると腱修復が促進されることが報告されたが、それに加えて種々の成長因子などを利用して腱修復を促進させる治療法の開発も期待されている。

本研究の目的は、多血小板血漿 (platelet rich plasma ; PRP) を投与した家兎断裂アキレス腱の修復過程を組織学的に評価して、PRP が腱修復過程に与える影響を検討することである。

《対象と方法》

PRP は市販の Cascade® Autologous Platelet System(MTF Sports Medicine, Cascade Medical Enterprises, Wayne, NJ, USA)を使用し double spin 法(first spin : 1100g・6分、second spin : 1450g・15分)で精製した。

日本白色家兎の成熟雄 50羽を以下の 2群に分けて評価した。Control 群はアキレス腱の切離のみを行った群(25羽)、PRP 群はアキレス腱の切離を行い、その直後に切離部に PRP を 0.3g 投与した群(25羽)である。両群とも処置 1、2、3、4、6 週後にアキレス腱を採取し、Hematoxyline-Eosin(H-E)染色と抗 CD31 抗体および抗 Type I collagen 抗体を用いた免疫組織化学染色を行い組織学的に検討した。さらに、経時的に線維芽細胞数と観察切片内での CD31 陽性部位の面積率を計測した。

《結果》

HE 染色で観察したところ、PRP 群は断裂後早期から膠原線維が密に増殖し、腱の remodeling も早く生じて早期に正常腱の組織像に近づいていた。線維芽細胞数は処置 1、2 週後では Control 群と比較して PRP 群で有意に多かったが、処置 2 週後をピークに減少し処置 6 週後では PRP 群で有意に少なかった。CD31 陽性部位の面積率は処置 1、2 週後では Control 群と比較して PRP 群において有意に高かったが、PRP 群では処置 2 週後をピークに減少し処置 3、4、6 週後では両群間に有意な差はなかった。Control 群では線維芽細胞数および CD31 陽性部位の面積率は処置後経時的に増加し続け、処置 6 週後でまだ増加傾向を示していた。

Type I collagen の染色態度は両群とも処置 1 週後では染色されなかったが、処置 2 週後より両群とも膠原線維に沿って染色強度が増加しはじめた。処置 3 週後以降は PRP 群の染色強度が特に増しており、PRP 群の修復組織での Type I collagen の産生増強が推察された。

《考察》

PRP には様々な液性因子が含まれることが明らかとなっている。本研究の結果からは PRP 存在下での腱修復の促進メカニズムとして、inflammatory phase では PRP が含有する growth factor を含む液性因子により線維芽細胞と血管内皮細胞の増加が促進され、続く proliferative phase では線維芽細胞により Type I collagen が合成されて膠原線維が増加し、proliferative phase で腱に張力が作用したことにより、Control 群と比較して PRP 群では remodeling phase 早期から膠原線維の配列が整い、腱の成熟が進んだと推察された。

《結論》

PRP の投与は腱修復過程における inflammatory phase を短縮し、proliferative phase での腱修復を促進させた。その後、PRP の直接的な作用は失われるが、早期からの remodeling phase の開始の結果、より早期に腱の配列が整い、Control 群よりも短期間で正常な腱の形態に近づいたと考えられる。

損傷腱の修復過程を促進させる可能性のある PRP の局所投与と早期運動療法の併用は、腱修復過程を短縮させる可能性が大きく、早期のリハビリテーションやスポーツ復帰での腱の伸長や再断裂を起こす危険性を減らして早期の社会復帰が期待できる治療法となりうることを期待される。

論文審査結果の要旨

近年、整形外科領域で腱修復過程を促進させる多血小板血漿 (PRP) が治療に用いられている。自己由来の血小板を濃縮して生成する PRP は比較的安価に作製することができ、感染症や免疫反応のリスクも低いため臨床応用の報告が増加している。

腱損傷実験動物モデルへの PRP の投与も数多く報告されている。腱修復の治癒過程では inflammatory phase, proliferative phase などでの PRP の影響が明らかにされているが、remodeling phase における PRP の効果はまだ不明であり、また、PRP 投与時の腱修復経時的変化を詳細に検討した研究はない。

申請者は、家兎断裂アキレス腱モデルに PRP を投与して断裂腱の修復過程の組織学的評価を行い、inflammatory phase, proliferative phase, remodeling phase の各 phase で PRP が腱修復に及ぼす影響を検討した。

研究結果より、PRP は腱修復過程の inflammatory phase を短縮し、proliferative phase での線維芽細胞や血管内皮細胞のリクルートを増加させて腱修復を促進し remodeling phase の開始を早めることが示された。また、この過程に適度な張力が加わると、修復腱の線維芽細胞や膠原線維の配列が正常腱の形態に近づくことも明らかになった。

これらの知見は、断裂腱の修復を促進する PRP 療法と早期運動療法の併用が、腱修復の治癒過程を促進しスポーツ復帰や仕事復帰までの期間を短縮するものである可能性を示しており、生物学的因子と力学的因子による腱断裂の治癒促進効果を利用した新たな治療法の確立に大きく寄与するものである。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Acta orthopaedica et traumatologica turcica 51(1): 65-72, 2017