

氏名（本籍）	浅野博美	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1243号	
学位授与日付	令和5年5月24日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Blood flow in the anterior humeral circumflex artery reflects synovial inflammation of the shoulder joint in rotator cuff tears	
審査委員	（主査）教授	竹内 保
	（副査）教授	坂口 裕和                      教授 古家 琢也

## 論文内容の要旨

腱板断裂は肩関節痛の原因となる一般的な病態である。腱板断裂は超音波検査や magnetic resonance imaging (MRI) にて高精度に診断することが可能であるが、断裂サイズは肩関節痛と相関しないと報告されている。滑膜炎は腱板断裂における疼痛の一因であることが示唆されているが、滑膜炎の程度を客観的に評価する方法は確立されていない。我々は先行研究にて超音波ドプラ法を用いて前上腕回旋動脈の収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity: PSV) を測定し、夜間痛のある腱板断裂患者において PSV が上昇していたことを報告した。しかし、前上腕回旋動脈の PSV と肩関節内滑膜炎との関係は明らかとなっていない。本研究の目的は前上腕回旋動脈の PSV と肩関節内滑膜炎の関連性および、前上腕回旋動脈の PSV と肩関節痛の関連性を明らかにすることである。

### 【対象と方法】

2019年8月から2021年2月に腱板断裂に対して鏡視下腱板修復術を行った33例を対象とした。夜間痛は睡眠障害をきたす疼痛と定義し、夜間痛および安静時痛の有無を問診した。術前に患側・健側の前上腕回旋動脈の PSV を測定した。超音波カラードプラ法にて結節間溝内の前上腕回旋動脈の上行枝を同定し、長軸像を描出後、パルスドプラ法を用いて PSV を測定した。術中に腱板疎部より滑膜組織を採取した。採取した組織より RNA を抽出後、reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法、Real-time PCR 法にて血管内皮増殖因子 (*VEGF*)、神経成長因子 (*NGF*)、インターロイキン (*IL1B*, *IL6*, *IL8*)、腫瘍壊死因子 (*TNFA*)、マトリックスメタロプロテイナーゼ (*MMP3*, *MMP13*) の mRNA 発現量を解析した。さらにヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色にて組織学的滑膜炎スコアを評価し、*IL8* と *MMP3* について免疫組織染色を行った。手術所見による鏡視下滑膜炎スコアを評価した。患側の前上腕回旋動脈の PSV と mRNA 発現量、鏡視下・組織学的滑膜炎スコアとの相関を統計学的に検討した。また、PSV と術前夜間痛、安静時痛との関連性も検討した。

### 【結果】

患側の前上腕回旋動脈の PSV は健側の腱板断裂の有無に関わらず、健側よりも有意に上昇していた (健側の腱板断裂あり:  $p=0.005$ , 健側の腱板断裂なし:  $p=0.017$ )。前上腕回旋動脈の PSV と *IL1B*, *IL8*, *MMP3* の発現量に有意な正の相関を認めた (*IL1B*:  $r=0.49$ ,  $p=0.004$ , *IL8*:  $r=0.55$ ,  $p=0.001$ , *MMP3*:  $r=0.39$ ,  $p=0.026$ )。前上腕回旋動脈の PSV と鏡視下滑膜炎スコア、組織学的滑膜炎スコアにも有意な正の相関を認めた (鏡視下滑膜炎スコア:  $r=0.40$ ,  $p=0.022$ , 組織学的滑膜炎スコア:  $r=0.48$ ,  $p=0.005$ )。

免疫組織染色では、前上腕回旋動脈の PSV が上昇している症例において、IL8 は血管周囲に、MMP3 は滑膜表層細胞に発現上昇を認めた。夜間痛を伴う群と夜間痛を伴わない群では両群の前上腕回旋動脈の PSV に有意差を認めなかった。安静時痛を伴う群では、安静時痛を伴わない群よりも有意に前上腕回旋動脈の PSV が上昇していた ( $p=0.048$ )。安静時痛の有無に対する前上腕回旋動脈の PSV のカットオフ値は  $26.7\text{cm/s}$  (曲線下面積  $0.715$ , 感度  $0.636$ , 特異度  $0.773$ ) であった。組織学的滑膜炎スコアは、夜間痛を伴う群では夜間痛を伴わない群よりも、安静時痛を伴う群では安静時痛を伴わない群よりも有意に高値であった (夜間痛:  $p=0.040$ , 安静時痛:  $p=0.023$ )。

### 【考察】

従来の研究から滑膜炎が腱板断裂の病態に関与していることが示唆されており、症候性腱板断裂における肩周囲の血流に関して dynamic MRI を用いた臨床研究が報告されている。本研究では、前上腕回旋動脈の血流速度が滑膜炎と関連していることが示された。また、安静時痛を伴う腱板断裂では前上腕回旋動脈の PSV および組織学的滑膜炎スコアが上昇しており、滑膜炎が安静時痛を伴う腱板断裂の病態に関与している可能性が示された。手術治療を要した患者における夜間痛に関しては、前上腕回旋動脈の PSV に有意差は認められなかったが、夜間痛を伴う腱板断裂において組織学的滑膜炎スコアが上昇していた。夜間痛に関連する因子として、腱板疎部の異常新生血管や肩峰下圧の変化、皮膚温変化、メラトニンなどの報告がある。夜間痛は多因子と考えられているが、滑膜炎はその一因である可能性が示唆された。腱板断裂に対する保存的治療として、ヒアルロン酸やステロイドの関節内注射による抗炎症治療が行われているが、肩関節内の滑膜炎を客観的に評価する方法は確立されていない。超音波パルスドプラ法による前上腕回旋動脈の PSV の測定は非侵襲的であり、簡便に検査が可能であるため、腱板断裂の滑膜炎の状態を評価する有用な方法になりうると考えられる。

### 【結論】

腱板断裂において前上腕回旋動脈の PSV は肩関節内の滑膜炎と関連していた。安静時痛を伴う腱板断裂では前上腕回旋動脈の PSV が上昇していた。前上腕回旋動脈の PSV は腱板断裂の滑膜炎評価に有用と考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 浅野 博美は、腱板断裂に対して鏡視下腱板修復術を行った症例で肩関節痛および肩関節内滑膜炎の程度と、前上腕回旋動脈の収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity: PSV) の関連を検討した。その結果、前上腕回旋動脈の PSV と *IL1B*, *IL8*, *MMP3* の発現量・鏡視下滑膜炎スコアおよび組織学的滑膜炎スコアに有意な正の相関を見出し、さらに安静時痛を伴う群では、安静時痛を伴わない群よりも有意に前上腕回旋動脈の PSV が上昇していること、組織学的滑膜炎スコアは、夜間痛を伴う群では夜間痛を伴わない群よりも、安静時痛を伴う群では安静時痛を伴わない群よりも有意に高値であることを見出した。以上より腱板断裂において前上腕回旋動脈の PSV は肩関節内の滑膜炎と関連していること、安静時痛を伴う腱板断裂では滑膜炎が病態に関与していることを明らかにした。本研究成果は、肩関節痛を含む腱板断裂がもたらす病態理解につながる知見であり、該当整形外科分野の進歩に少なからず寄与するものと認められる。

---

### [主論文公表誌]

Hiroshi Asano, Nobuo Terabayashi, Kenji Kawashima, Atsushi Goto, Tsuneo Watanabe, Takuma Ishihara, Haruhiko Akiyama: Blood flow in the anterior humeral circumflex artery reflects synovial inflammation of the shoulder joint in rotator cuff tears  
JSES International 6, 623-630 (2022). DOI: 10.1016/j.jseint.2022.04.006