

急速破壊性股関節症における発症因子と進展因子の解明

秋田大学整形外科

渡部 亘

伊丹 これから、財団が毎年差し上げております研究助成金によりまして、どのような結果結果が出てきたかお話いただくことになっていきます。

最初に、秋田大学医学部の渡辺先生にお願いいたします。

まず最初に、研究助成金をくださいました伊丹理事長に深謝いたします。

私の研究テーマは「急速破壊性股関節症における発症因子に関しては、先ほどの発表でだいたい述べたので、進展因子の解明に主眼を置いて発表させていただきます。

急速破壊性股関節症(RDC)では肉芽組織からMMPやサイトカインが放出されることが知られてきて折り、RDCにおける関節破壊に重要な因子となっている。しかし、この肉芽組織の形成過程は不明である。本研究の目的は、(1)肉芽組織の局在を評価し、発症関連因子との関係を検討すること。(2)肉芽組織内の病理組織像から、本症の進展に関連する因子について検討することである。

目 的

1) 骨頭内の肉芽組織の局在から、発症関連因子との関係を検討

2) 肉芽組織内の病理組織像から、本症の進展因子について検討

(研究1)

(試料) 研究1に用いた試料は、急速破壊性股関節症の中で骨頭の形態が比較的保たれている時期にTHAを行った7例7関節である。全例女性で、手術時年齢は平均67.9歳であった。

研究1

試 料

THAを施行した急速破壊性股関節症の骨頭

7例7関節

手術時平均年齢 67.9歳

(評価法) 評価方法は、手術時に摘出した骨頭の表面を観察し、関節面での肉芽組織の局在を記録した。次に、骨頭中央を冠状面で2分割し、骨頭内の肉芽組織の局在について記録した。この中央部分を5mmスライスで切り出し、ソフテックスで撮影し、肉芽組織の骨梁内への侵食状態と周囲の硬化像形成の有無、軟骨下骨折像の有無について検討した。

研究1

方 法

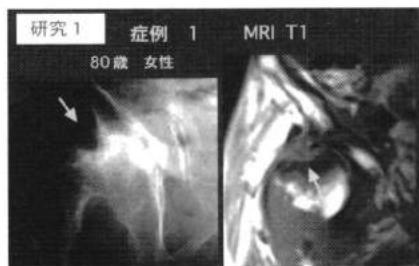
(1) 骨頭関節面での肉芽の局在

(2) 中央冠状断での肉芽の局在

(3) 5mmスライスソフテックス撮影

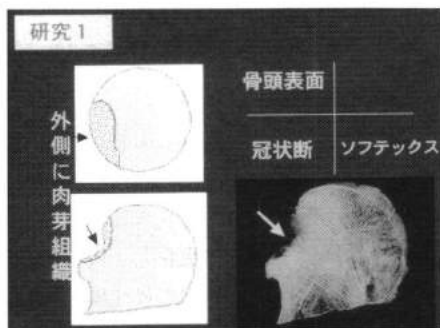
(症例1) 最初に症例を提示してから、それらのまとめを述べることにする。

症例1、80歳の女性。右股関節痛が出現して8カ月で正常股関節からスライドのような、関節列隙の消失と骨頭外上方1/3の大きな侵食像を認めた例である。

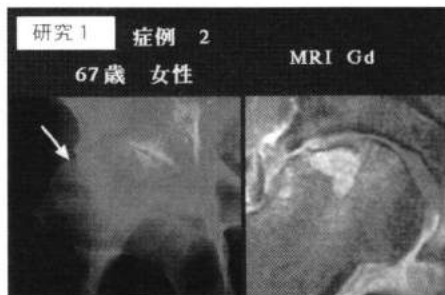


骨頭表面は外側から外前方にかけて肉芽組織の局在を認めた。冠状断では骨頭外側が陥凹しておりその部に肉芽組織の侵食を認めた。

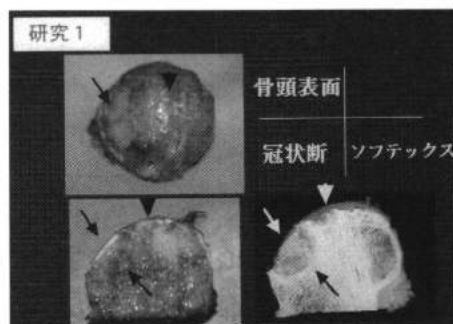
ソフテックスでは、この陥凹部周囲に骨稜の乱れを認めたが、骨頭壊死に見られるような帯状硬化像はなかった。



(症例2) 症例2。67歳の女性。3カ月前より強い股関節痛を訴え歩行困難となり来院。単純レ線像では骨頭の形態は保たれていたものの関節裂隙は狭小化し、骨頭外側に陥没を認めた。造影MRIでは陥没部内部の異常信号を認めた。症状、年齢を考慮してTHAを行った。



骨頭表面は薄い赤色の被膜様の組織で被われており、外側部は陥没による段差がみられた。冠状断では、外側部に喫状の骨片の骨頭内陥没を認めその部分で灰白色の肉芽組織が形成されていた。ソフテックスでは、同部の骨折が明瞭に判断でき、かつ骨折部周囲及び骨頭表面の肉芽組織が描出されている。



(結果) 以上の2例に残りの5例を加えた全7関節についてまとめると、まず骨頭表面における肉芽組織の局在については、外側に局在するもの5関節、骨頭表面全体に膜様に分布するもの1関節、表面には認めなかったもの1関節であった。

研究1

骨頭表面の肉芽の分布

(全7関節)

外側に局在	5関節
表面全体被膜状	1関節
肉芽なし	1関節

冠状断についてみると、外側骨頭内に肉芽が侵入しているもの5関節、骨頭外の外側縁に形成していたもの1関節、陥没骨折部周囲に肉芽が形成されていたもの1関節であった。

研究 1

骨頭冠状断面の肉芽の分布 (全7関節)

外側骨頭内に侵入 (形成)	5 関節
骨頭外側縁に形成	1 関節
軟骨下骨折部に形成	1 関節

ソフテックスについてみると、外側骨頭内骨梁への侵食像を形成したものの5関節、軟骨下骨折が外側に見られたもの3関節、内側にみられたもの1関節、硬化像は2関節で認めたがいずれも骨頭表面の象牙化に伴うもので骨頭壊死にみられるものはなかった。

研究 1

ソフテックス像 (全7関節)

(1) 骨頭外側の erosion	5 関節
中央～外側の erosion	1 関節
(2) 軟骨下骨折	外側 3 関節 内側 1 関節
(3) 硬化像なし あり	5 関節 2 関節 (中央表面の evernation)

(小括) 以上より、肉下組織は主として骨頭外側に位置し、同部への応力集中による microfracture の関与が推察された。

研究 1

研究 1 の小括

肉芽組織は主として骨頭外側に局在し、同部への応力集中による microfracture の関与が推察された。

(研究 2)

ではこの肉芽組織の中あるいはその周囲では股関節の急速破壊の進展に破骨細胞がどのように関与するか？また、骨頭壊死との関連はどうかについて、組織学的に検討を行った。

研究 2

- 1) 肉芽組織中、その周囲で急速骨破壊の進展に破骨細胞が関与するか？
- 2) 骨頭壊死との関連は？

(試料と方法) 試料は研究 1 でソフテックス撮影した7関節にさらに1関節加え、計8関節について、骨頭中央部のスライスを脱灰した後 H E 染色した。この試料の顕微鏡上の画像を Mac SCOPE system に取り込んで計測した。

研究 2

試料と方法

- 1) 研究 1 でソフテックス撮影した試料を脱灰、HE 染色 (8 関節)
- 2) 顕微鏡上の画像を Mac SCOPE system に取り込み計測

(評価領域) 組織中の評価領域としては、各試料ともにスライドのごとく3カ所を選択した。すなわち、1) 肉芽組織中、2) 肉芽と正常部との境界、3) 正常部の3カ所である。それぞれの領域から10視野ずつ、8関節で計80視野ずつを任意に選択し評価した。

研究 2

評価領域

- ①肉芽組織中
 - ②肉芽と正常部との境界
 - ③正常部
- 各領域で10視野抽出



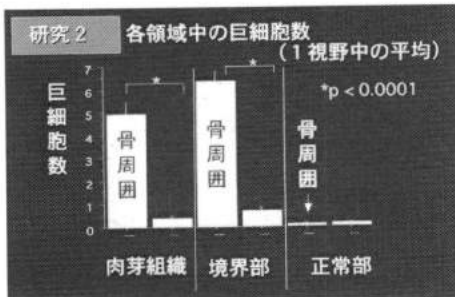
(評価項目) 評価項目は、1)骨組織周囲200 μm 以内に存在する巨細胞数、2)同一視野の中で1)の範囲外に存在する巨細胞数、3)各視野中での壊死骨、生存骨、両者の混在の有無についても評価した。

研究2	評価項目
	1) 骨周囲 (200 μm 以内) の巨細胞数
	2) その範囲外での巨細胞数
	3) 各視野中での壊死骨 (N)、生存骨 (L)、その混在 (LN) の有無

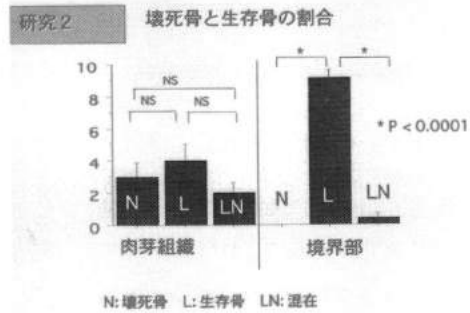
(Scope system) 骨組織周囲200 μm 以内の領域は、各視野ごとにMac SCOPE systemで設定した、設定ラインを示す。



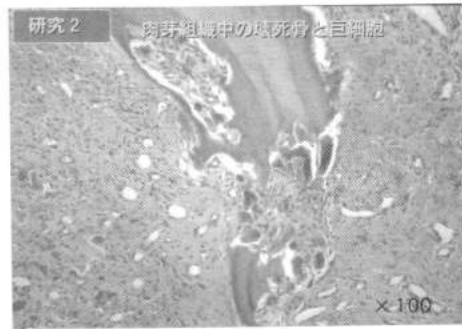
(結果1) 各領域での巨細胞数については、肉芽組織中、境界部いずれも骨周囲に存在する巨細胞数が、その範囲外の巨細胞数より著しく多かった。正常部では骨組織周囲、その範囲外いずれも巨細胞はまれであった。



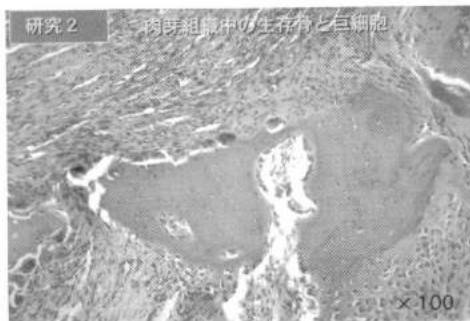
(結果2) 1視野中に認める壊死骨と生存骨との割合に関しては、肉芽組織中では壊死骨、生存骨、その混在には有意差を認めなかった。一方境界部では生存骨がほとんどであった。



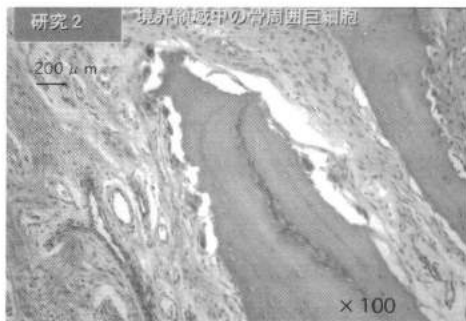
(肉芽組織) 実際の肉芽組織中壊死骨周囲の巨細胞である。



肉芽組織中には、生存骨も同様に多数存在し、その周囲に接するように破骨細胞様の巨細胞を多く認めた。



(境界領域) これは境界領域中の生存骨周囲に認められた巨細胞である。いずれも骨組織に接し、吸収かを形成していることから、大部分が破骨細胞と思われた。



(小括) 研究2の結論として、1) 肉芽組織中、境界部の骨組織周囲には破骨細胞と思われる巨細胞が多数出現し、本疾患の進展に関与していると思われた。

2) 肉芽組織中には壊死骨のほかに生存骨やその混在も同頻度に認められたことより、本疾患は、血行障害を原因とする大腿骨頭壊死とは異なる病態であると推定された。

研究2

研究2の結論

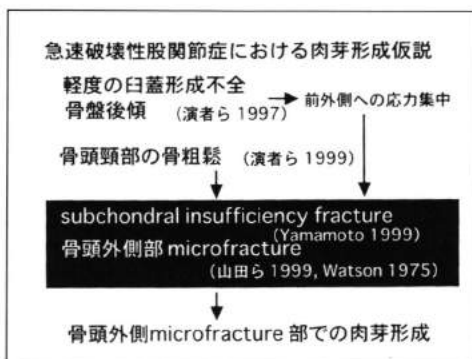
- 1) 肉芽組織中、境界部の骨組織周囲には巨細胞(破骨細胞)が多数出現し、本疾患の進展に関与する。
- 2) 肉芽組織中には、壊死骨のほかに生存骨やその混在もみられ、骨頭壊死とは異なる病態と推定された。

考 察

(肉芽形成仮説) 本日のシンポジウムでも述べたように、急速破壊性股関節症の発症因子として、我々は、軽度の臼蓋形成不全の存在に骨盤後傾が加わることで骨頭前方の被覆不

足が生じ、これに姿勢要素による骨頭合力の増加も加味されて骨頭の前後側への応力が増強すること。さらに骨頭頸部の骨粗鬆が合併することにより、骨頭内にYamamotoらの報告したsubchondral insufficiency fractureや当教室の山田が発症初期のMRIで証明した骨頭前外側のmicrofractureが生じるものと推測している。

その結果として、その部に肉芽組織が形成されると推定した。本研究の(1)において、大部分の例で肉芽組織は主として骨頭の外側に存在し、かつ骨頭内部にまでおよぶことを証明しえたことより、骨頭前外側のmicrofractureと肉芽組織はきわめて密接に関連しているといえる。



(サイトカイン) この肉芽組織による骨軟骨破壊進展への関与については、Komiyaらは急速破壊性股関節症の滑膜や肉芽組織からIL-1 β 、MMPなどのサイトカインや酵素が放出されることを報告している。

肉芽組織による骨軟骨破壊進展への関与

- 1) 骨膜、肉芽組織からのIL-1 β 、MMPs 放出
(Komiya et al 1991)

(ODF) 近年、関節リウマチにおいては滑膜繊維芽細胞がODFすなわち破骨細胞分化誘導因子を介して破骨細胞の形成を促進することが報告されている。また、Tcellリンパ球も単独で破骨細胞の形成を促進することが報告されている。

- ・ 関節リウマチの滑膜繊維芽細胞は ODF を介し破骨細胞形成促進 (Takayanagi H, 2000)
- ・ TcellはRANKL(ODF)を介し破骨細胞形成促進 (Kotake S, 2001)

(RDCとODF) 急速破壊性股関節症の関節破壊進展因子として、肉芽組織中に存在する繊維芽細胞様組織やリンパ球によるOsteoclast differentiating factor (すなわちODF)を介した

破骨細胞の活性化の可能性も考えられる。本研究 (2) で示された広範囲での壊死骨のみならず生存骨の骨組織周囲の破骨細胞の著しい増加は、そのような因子の存在を強く示唆し、その後の骨破壊の進展に重要な役割を果たすと推定された。免疫組織学的検索を含むさらなる研究が必要と思われた。

肉芽組織による骨軟骨破壊進展への関与

(2)

肉芽組織中の繊維芽細胞様組織やリンパ球による Osteoclast differentiating factor(ODF)を介した破骨細胞の活性化？

以上です。ありがとうございました。

伊丹 ありがとうございました。