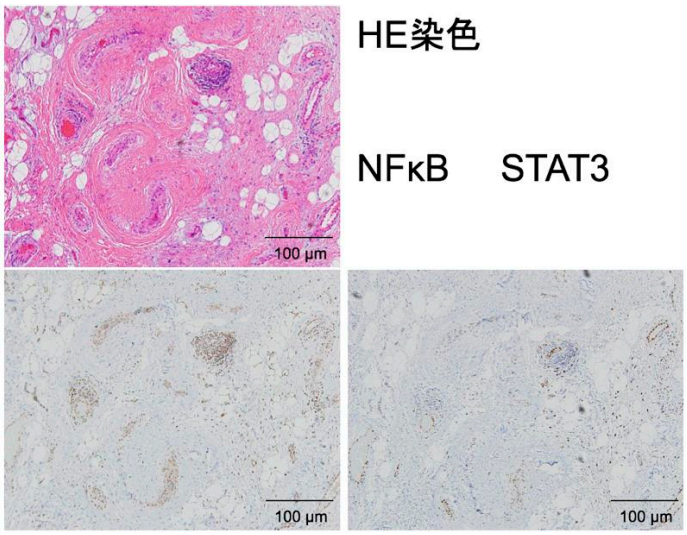
173　骨、関節破壊を引き起こす炎症の慢性化機構の解明	清水　智弘

【目的】関節リウマチのような全身性の免疫異常炎症が慢性化することや局所の感染が制御できず炎症が慢性化することに対する病態の理解や治療法はある程度確立されてきている。一方で、炎症が慢性化および重症化することによって、軟骨の変性進行や広範囲に関節破壊が引き起こされることがあるが、病態のメカニズムが不明であるため予防法及び治療法がないために人工関節などの侵襲の大きい手術療法以外治療選択肢がないというのが現状である。大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折（SIF）は、特発性大腿骨頭壊死症と鑑別な必要な骨脆弱性を背景とした骨折の一つである。軟骨下骨の骨折後、関節軟骨の変性の進行する症例と急速破壊型股関節症（RDC）に移行する症例が存在するが、予後不良因子や関節内の分子生物学的な要因は明らかではない。本研究では、SIF に焦点をあて、予後不良因子の解明と RDC に移行した症例の滑膜の免疫染色を行い、骨、関節破壊を引き起こす炎症の慢性化機構の解明をすることを目的とした。

【方法】2010 年から 2018 年において、MRI で大腿骨頭に band pattern を呈した 238 名 353 股のうち、SIF と診断した 41 名 44 股を対象として、臨床情報、骨密度、骨代謝マーカー、縦断的な X 線学的な関節裂隙の狭小化、MRI における Band 長、信号変化の部位を調査した。関節裂隙の継時的な変化と MRI 画像評価、骨代謝マーカーの関連、人工股関節（THA）をエンドポイントとして、予後不良因子を探索した。RDC に移行した症例で著しく、機能障害を来した症例には人工股関節全置換術（THA）を行った症例に対して、滑膜をホルマリン固定後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色（HE 染色）と nuclear factor-kappa B（NF-κB）及び signal transducer and activator of transcription 3（STAT-3）の免疫染色を行った。

【結果】最終経過観察時の関節裂隙幅は初診時と比較して有意に減少していた（P＜0.001）。年齢、性別、骨粗鬆症治療の有無、初期の関節裂隙幅を調整した多変量解析を行ったところ、関節裂隙の狭小化と関連した因子として、MRI の band 長と骨代謝マーカーが有意な因子であった。骨密度は関節裂隙の狭小化とは関連しなかった。SIF 診断後に関節の変性変化を来す症例がある一方で、急速破壊型股関節症に移行する症例が存在した。滑膜を組織学的に検討すると、リンパ球の浸潤などの炎症所見を呈しており、NF-kB と STAT-3 が同部位に発現していた。それゆえ、骨折後に関節リウマチ等同様の病態である炎症の増幅回路が誘導されている可能性が示唆された。

RDC 滑膜の組織所見



173. 骨、関節破壊を引き起こす炎症の慢性化機構の解明

清水　智弘

北海道大学病院 整形外科

Key words：大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折，急速破壊型股関節症，軟骨変性，滑膜

緒　言

骨、関節破壊をきたす疾患の代表例として、関節リウマチ、転移性骨腫瘍、感染などが挙げられる。これらの骨、関節破壊の治療戦略は原疾患治療による病勢コントロールと生体内唯一の骨破壊（＝吸収）を担う破骨細胞の制御である。実際に、破骨細胞分化に重要な役割を担う Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand（RANKL）をターゲットとした治療は関節リウマチや転移性骨腫瘍などの治療に保険適応となっており、実臨床に広く用いられている。

関節リウマチのような全身性の免疫異常炎症が慢性化することや局所の感染が制御できず炎症が慢性化することに対する病態の理解や治療法はある程度確立されてきている。一方で、炎症が慢性化および重症化することによって、軟骨の変性進行や広範囲に関節破壊が引き起こされることがあるが、病態のメカニズムが不明であるため予防法及び治療法がないために人工関節などの侵襲の大きい手術療法以外治療選択肢がないというのが現状である。

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折（SIF）は、特発性大腿骨頭壊死症と鑑別な必要な骨脆弱性を背景とした骨折の一つである。軟骨下骨の骨折後、関節軟骨の変性の進行する症例と急速破壊型股関節症（RDC）に移行する症例が存在するが、予後不良因子や関節内の分子生物学的な要因は明らかではない。本研究では、SIF に焦点をあて、予後不良因子の解明と RDC に移行した症例の滑膜の免疫染色を行い、骨、関節破壊を引き起こす炎症の慢性化機構の解明をすることを目的とした。

方　法

1.　SIF 症例の予後不良因子の解析

2010 年から 2018 年において、MRI で大腿骨頭に band pattern を呈した 238 名 353 股のうち、SIF と診断した 41 名 44 股を対象として、臨床情報、骨密度、骨代謝マーカー、縦断的な X 線学的な関節裂隙の狭小化、MRI における Band 長、信号変化の部位（図 1）を調査した。関節裂隙の継時的な変化と MRI 画像評価、骨代謝マーカーの関連、人工股関節（THA）をエンドポイントとして、予後不良因子を探索した。

2.　RDC における滑膜の組織学的検討

RDC に移行した症例で著しく、機能障害を来した症例には人工股関節全置換術（THA）を行う必要がある。手術の際に摘出した滑膜をホルマリン固定後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色（HE 染色）と nuclear factor-kappa B（NF-κB）及び signal transducer and activator of transcription 3（STAT-3）の免疫染色を行った。

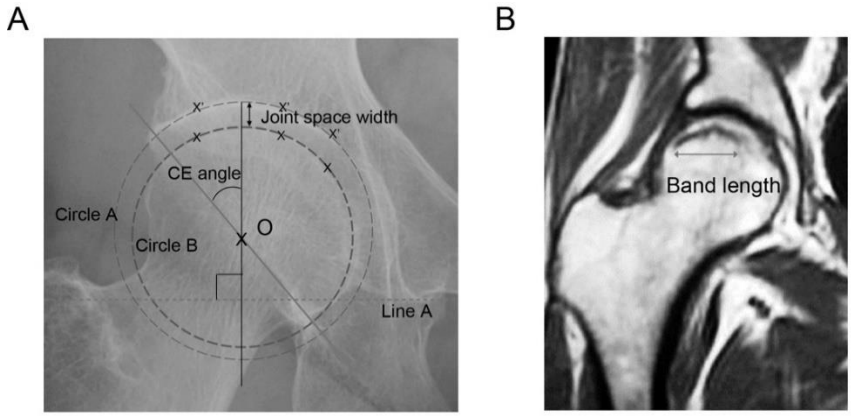


図 1. 画像評価

A) 大腿骨頭中心（O）から臼蓋の関節面を通る同心円（Circle A）と大腿骨頭の関節面を通る同心円（Circle B）を作成し、O 点を通る両側の涙痕を結ぶ線（Line A）の垂線との交点の長さを関節裂隙として測定した。

B) MRI T1 強調像。Band の長さを測定した。

結果および考察

1. SIF によって関節裂隙が有意に減少する

縦断的な関節裂隙の評価を図 2 に示す。健側では変化がなかったが、患側では対応のある t 検定を行ったところ、有意に関節裂隙の狭小化が出現していた（P<0.001）。MRI の Band の長さ、骨形成マーカーである P1NP、骨吸収マーカーである TRACP-5b は、年齢、性別、骨粗鬆症治療の有無、初期の関節裂隙幅を調整した多変量解析行なったところ、関節裂隙の狭小化と関連した因子であった（図 3）。このことから、これらの因子は SIF の予後予測因子になりうると考えられた。これまでの報告された MRI の画像所見と臨床経過が関連すること［1］を支持する結果であったが、骨代謝マーカーも SIF の予後に関連することが本研究で明らかとなった。骨代謝マーカーと MRI のバンド長が相関する傾向を呈していたため（図 4）、骨代謝マーカーが SIF の病勢を反映する可能性が示唆された。THA をエンドポイントした場合に、MRI の信号変化の局在が独立した予後不良因子であった。本研究では、骨密度、臼蓋形成不全［2］と予後が関連しなかった。SIF は骨脆弱性のある高齢者に多い疾患と報告されているが、必ずしも骨密度とは関連しなかった。本研究では MRI における関節唇損傷［3］の評価がシークエンス上困難であったため、臼蓋形成不全に伴う関節不安定性などの評価が不可能であり、研究の限界であると考えられる。

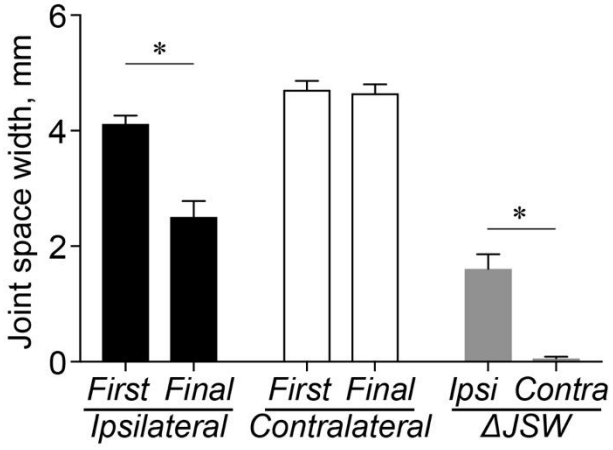


図 2. 関節裂隙の縦断的評価

初診時、最終経過観察時の関節裂隙の長さを示す。グラフは平均（標準語差）で表している。Paired t test を用いて検証した。＊は P<0.05 を意味する。

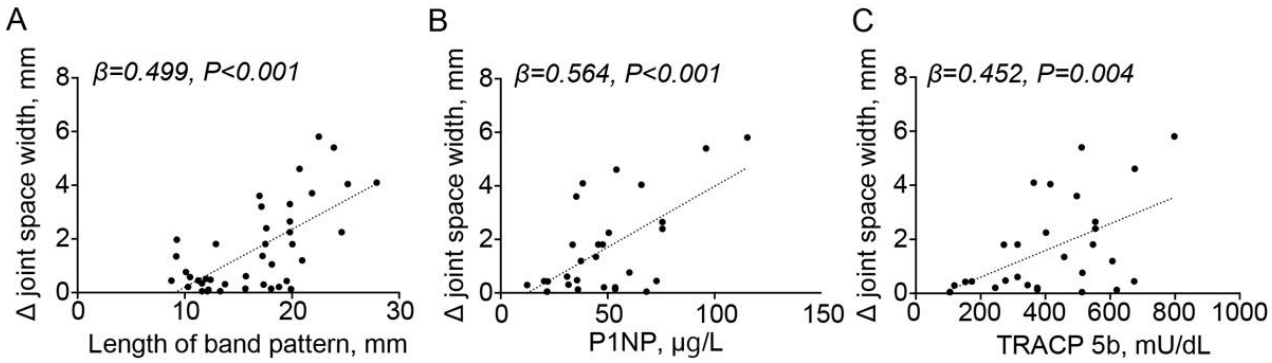


図 3. 関節裂隙狭小化との関連性

年齢、性別、BMI、骨粗鬆症使用の有無、発生から診断までの期間を調整した多変量解析を用いて検証した。

A) MRI における Band 長と関節裂隙狭小化との関連。

B) P1NP 濃度と関節裂隙狭小化との関連。

C) TRACP-5b 濃度と関節裂隙狭小化との関連。

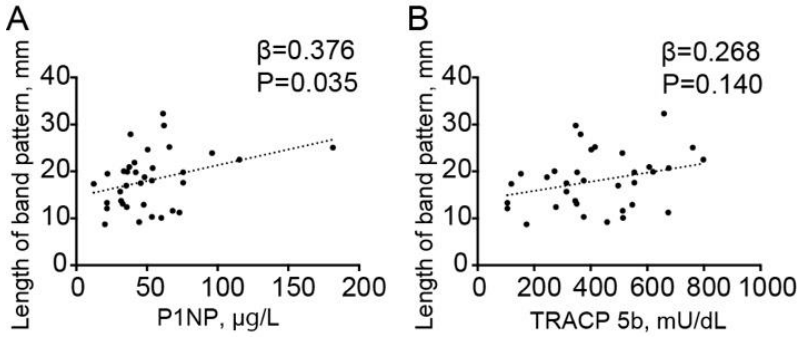


図 4. MRI における Band 長と骨代謝マーカーの関連性

年齢、性別、BMI、骨粗鬆症使用の有無、発生から診断までの期間を調整した多変量解析を用いて検証した。

A) MRI における Band 長と P1NP との関連。

B) MRI における Band 長と TRACP-5b との関連。

2. RDC 滑膜には慢性炎症機構が存在する

SIF 診断後に関節の変性変化を来す症例がある一方で、急速破壊型股関節症に移行する症例が存在した。滑膜を組織学的に検討すると、リンパ球の浸潤などの炎症所見を呈しており、NF-κB と STAT-3 が同部位に発現していた（図 5）。それゆえ、骨折後に関節リウマチ等同様の病態である炎症の増幅回路が誘導されている可能性が示唆された。

3. 特発性大腿骨頭壊死症との相違点と発展

特発性大腿骨頭壊死症は国の難病指定疾患となっており、原因がまだ特定されておらず若年者でも発生する疾患である。興味深い点としては、発生（画像診断上明らかとなること）は、大腿骨頭内でとどまり骨頭への血流異常などが病態としては考えられるが、発症（疼痛など症状が出現）する場合は圧潰が出現し、大腿骨頭のみ軟骨、骨破壊が出現する。圧潰するメカニズムは不明であり、急速破壊性股関節症と異なる病態と考えられる。それゆえ、本研究では特発性大腿骨頭壊死症の圧潰メカニズム解明へ発展しうる可能性を秘めている。

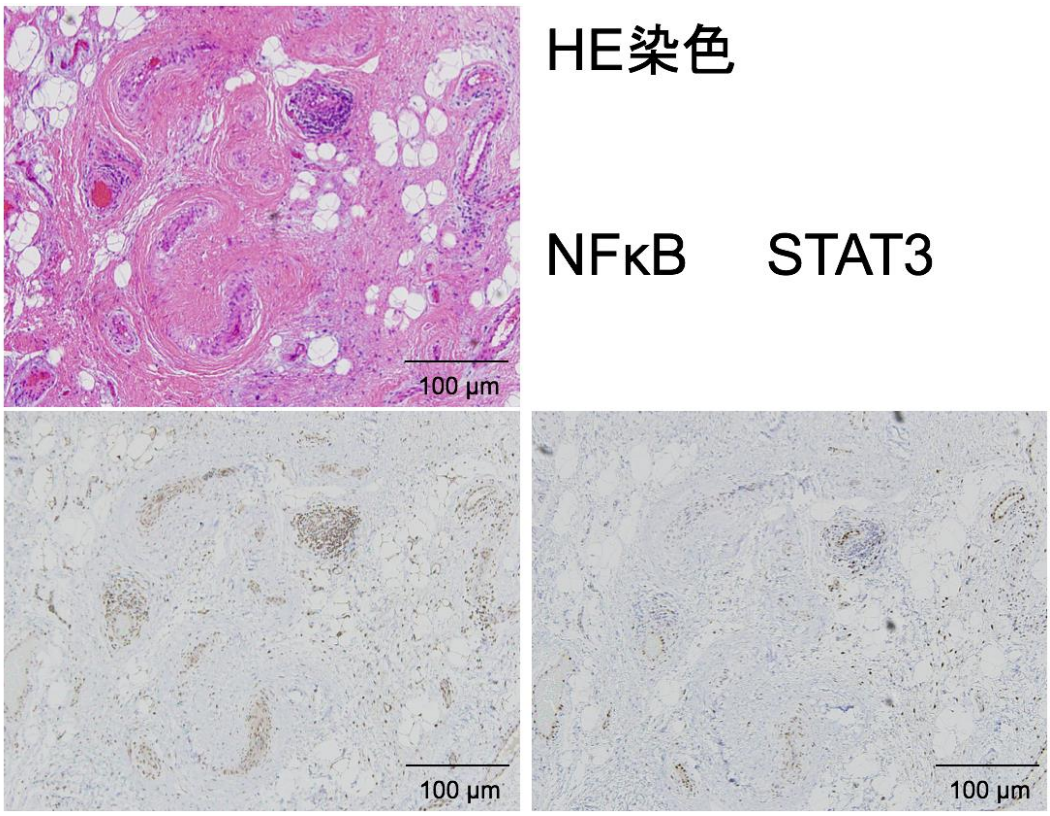


図 5. RDC 滑膜の組織所見

ヘマトキシリン・エオジン染色、NF-κB 染色、STAT-3 染色をそれぞれ示す。NF-κB と STAT-3 が共に発現しており炎症回路が存在していることが示唆された。スケールバー：100μm。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、北海道大学大学院医学研究院整形外科学研究室のアラー・テルカウィ、横田隼一である。

文　献

1) Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Mawatari T, Nakashima Y, Iwamoto Y. Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Br J Radiol. 2012 Mar;85(1011):214-8. doi: 10.1259/bjr/44936440. Epub 2010 Dec 15. PMID:21159802

2) Ishihara K, Miyanishi K, Ihara H, Jingushi S, Torisu T. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head may be associated with hip dysplasia: a pilot study. Clin Orthop Relat Res. 2010 May;468(5):1331-5. doi: 10.1007/s11999-009-1213-z. Epub 2010 Jan 8. PMID:20058110

3) Uchida S, Noguchi M, Utsunomiya H, Kanezaki S, Mori T, Matsuda DK, Sakai A. Hip arthroscopy enables classification and treatment of precollapse subchondral insufficiency fracture of the femoral head associated intra-articular pathology. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018 Aug;26(8):2527-2535. doi: 10.1007/s00167-017-4722-4. Epub 2017 Sep 23. PMID: 28942460