

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19500558

研究課題名（和文） 離断性骨軟骨炎の病態：罹患関節による相違と病変の組織学的機序解明

研究課題名（英文） Histological analysis of the osteochondritis dissecans

研究代表者

楠美 智巳（KUSUMI TOMOMI）

弘前大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：90322932

研究成果の概要：離断性骨軟骨炎の罹患関節による病因・病態の相違を組織学的に検討した。手術を受けた肘・膝・足関節の病変部から採取された骨軟骨円柱標本を用いた。肘での分離は早期では関節軟骨深層で進行すると軟骨下骨が優位であった。軟骨・骨両方への微小外傷が主因と考えられた。膝は同様に微小外傷による変化と考えられるが、虚血性骨壊死像を呈する症例が少数あり、単一ではなく複合した病因と考えられた。足関節では軟骨損傷の関与は少なく、骨軟骨骨折の遷延が病因と考えられた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	800,000	240,000	1,040,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学、スポーツ科学

キーワード：関節疾患、スポーツ医学、組織学、離断性骨軟骨炎

1. 研究開始当初の背景

(1) 離断性骨軟骨炎は、関節の軟骨と軟骨下骨が損傷され、最終的に骨軟骨片が遊離し、いわゆる関節ねずみを生ずる疾患である。好発部位は、膝、足関節、肘であり、青少年期のスポーツ障害であることが多い。病因としては、関節に対する反復する外傷、あるいは局所の虚血性変化が考えられてい

る。離断性骨軟骨炎の組織像としては、遊離体となった骨軟骨組織を示し、その骨組織には壊死像が示されていることが多く、記述的な記載にとどまっている。

(2) 研究代表者らの施設では、本疾患の手術的治療として骨軟骨移植術を行っている。この手術は、罹患関節の病変部より円柱状の骨軟骨片を切除しているので、関節軟骨と軟骨下骨は移行部が保たれたままの一体

となった組織標本が得られるようになった。
 (3) 研究代表者らは、肘離断性骨軟骨炎の骨軟骨円柱標本を用いた組織学的検討を行った (Kusumi T, Ishibashi Y, Tsuda E, Kusumi A, Sato F, Kijima H, et al. Pathol Int 2006; 56: 604-12)。臨床的病期と組織像との比較により、遊離体が生じていない時期では軟骨損傷が先行し、ついで軟骨下骨の骨折を来すと考えられた。虚血性骨壊死は病因にあまり大きな意味を有しておらず、骨軟骨障害のうち、骨よりも軟骨の損傷のほうが発症に重要な因子であることが示唆された。

2. 研究の目的

肘の他の好発部位として、膝や足関節があるが、膝の病変は必ずしも荷重部ではないことや、足関節は発症年齢が高く、捻挫などの外傷の既往を有していることもあるなど、では別のメカニズムが働いている可能性がある。よって、同じく離断性骨軟骨炎と呼ばれているが、罹患関節によって病因・病態が異なっていると考えられ、組織学的アプローチにより解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)材料

本研究では患者から手術時に採取された離断性骨軟骨炎病変部の骨軟骨標本を用い組織学的解析を行った。1999年9月から2009年3月まで当施設で観血的手術を受けた肘42肢(42人)・膝22肢(21人)・足関節12肢(11人)の計76肢(74人)より得た。また、臨床像、画像所見、手術時肉眼所見についても検討した。

(2)方法

肉眼分類については、The International Cartilage Repair Society (ICRS) の分類(2003)を用いた。

組織学的には、離断部位(C: 関節軟骨深層/B: 軟骨下骨)、軟骨下骨壊死(0: non or minimal/1: mild or focal/2: marked or diffuse)を検討した。

MMP-3/-13の免疫組織化学法を行った。

4. 研究成果

(1) 肉眼像・組織像の結果

数字は症例数である。

		肘(42肢)	膝(22肢)	足関節(12肢)
ICRS	I	0	1	0
	II	23	15	10
	III	11	5	1
	IV	8	1	1
離断部位	C	25	10	0
	B	17	12	12
骨壊死	0	31	8	2
	1	11	11	10
	2	0	3	0

肘における、ICRS 分類と離断部位は相関する ($P=0.008$, chi square test)。すなわち、分離レベルは比較的早期(ICRS II)では軟骨深層で、進行すると(ICRS III, IV)では軟骨下骨が優位となる。以上は前回論文における肘 25 肢での検討と同様であった。肘離断性骨軟骨炎における損傷は、関節軟骨・軟骨下骨の両方に対して、圧迫・剪断力が繰り返される微小外力により引き起こされ、早期では軟骨レベルでの分離を来すことが多いといえる。

一方、膝、足関節では臨床病期と分離レベルは相関しなかった。

各関節とも、大部分の標本に小範囲の骨梁壊死が認められるが、骨折による二次的壊死と考えられる。ただし、膝では3肢に骨髄に壊死組織の堆積を伴う骨壊死像が認められ、虚血性骨壊死が示唆された。

膝離断性骨軟骨炎は単一ではなく複合した病因と考えられる。

足関節では、全例が軟骨下骨レベルでの分離であり、軟骨深層での分離はなかった。外傷機転のエピソードを有する患者がいることから、1回の強力な外力による通常の骨軟骨骨折、あるいは疲労骨折による骨軟骨骨折が遷延したのと考えられた。

MMP-3, -13とも、大部分の骨軟骨円柱標本に陽性細胞が認められた。修復組織の線維芽細胞、軟骨細胞、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、骨芽細胞に陽性であった。ただし、MMP-3陽性細胞は少数であったがMMP-13は多数であった。変性軟骨細胞への陽性は少なかった。

(2) 国内外における位置づけと今後の展望

これまでの離断性骨軟骨炎の病因仮説は、おもに臨床事項（性・年齢、スポーツ歴、発症後経過など）、画像所見（X線写真、MRIなど）、バイオメカニカルな研究などから推定されてきた。そこで、組織学的検索を行い、形態学的根拠を明確にすることは新たなエビデンスを提供することになる。とくに本研究で用いた骨軟骨円柱標本は、遊離体が生じる前の時期（分離期）の標本も含まれ、骨軟骨移行部の変化を観察できるということで利点があった。

離断性骨軟骨炎は青少年期に多いスポーツ障害であり、その後のスポーツ活動を抑制したり、断念することにもなりえる。本研究では、離断性骨軟骨炎が症候群ともいえる複合した障害で、罹患関節において病因が相違することが明らかにした。病態に関する因子を阻害あるいは促進する方法へと研究が進展すれば、各関節に適した予防・治療法の開発に応用することが期待できる。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計7件）

Kusumi T, Kusumi A, Miura A, Tateishi T. Passage-affected competitive regulation of osteoprotegerin synthesis and the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand mRNA expression in normal human osteoblasts stimulated by the application of cyclic tensile strain. J Bone Miner Metab 2009 (in press) 査読有

楠美智巳, 津田英一, 石橋恭之, 楠美昭則, 鬼島宏. 関節遊離体の臨床病理: 離断性骨軟骨炎を中心に. 病理と臨床 2009;27(3): 275-282 査読無

Kusumi T, Koie T, Tanaka T, Matsumoto K, Sato F, Kusumi A, Ohyama C, Kijima H. Immunohistochemical detection of the carcinoma in the specimen obtained radial prostatectomy following hormone therapy. Pathol Int 2008;58(11):687-694 査読有

Nishi T, Kusumi T, Tanaka M, Sato F,

Sasaki M, Kudo H, Kijima H. Establishment of transplantable murine osteosarcoma cell line with endochondral ossification. Anticancer Res 2008;28(3A):1627-1631 査読有
Omi H, Kusumi T, Kijima H, Toh S. Locally administrated low-dose alendronate increases bone mineral density but bone strength during distraction osteogenesis in a rabbit model. J Bone Joint Surg Br 2007; 89(7): 984-948 査読有

Hosono A, Yamaguchi U, Makimoto A, Endo M, Watanabe A, Shimoda T, Kaya M, Mitsunori T, Sonobe H, Kusumi T, Yamaguchi T, Hasegawa T. Utility of immunohistochemical analysis for cyclooxygenase-2 (COX-2) in the differential diagnosis of osteoblastoma and osteosarcoma. J Clin Pathol 2007;60(4):410-414 査読有

Kohno T, Ishibashi Y, Tsuda E, Kusumi T, Tanaka M, Toh S.

Immunohistochemical demonstration of growth factors at the tendon-bone interface in anterior cruciate ligament reconstruction using a rabbit model. J Orthop Sci 2007;12(1):67-73 査読有

〔学会発表〕（計0件）

〔図書〕（計0件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：

種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

6．研究組織

(1)研究代表者

楠美 智巳 (KUSUMI TOMOMI)

弘前大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：90322932

(2)研究分担者

石橋 恭之 (ISHIBASHI YASUYUKI)

弘前大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：80292142

楠美 昭則 (KUSUMI AKINORI)

弘前大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：90332494

鬼島 宏 (KIJIMA HIROSHI)

弘前大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90204859

(3)連携研究者

津田 英一 (TSUDA EIICHI)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00361014

佐藤 冬樹 (SATO FUYUKI)

弘前大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：60400131