

氏名(本籍)	井元政義(東京都)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2383号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	人工股関節ゆるみ発生例の偽関節液中サイトカイン分析
主査	筑波大学教授 医学博士 大塚 藤 男
副査	筑波大学教授 歯学博士 吉田 廣
副査	筑波大学助教授 医学博士 山根 一 秀
副査	筑波大学講師 医学博士 内田 義 之
副査	筑波大学講師 医学博士 藤澤 裕 志

論文の内容の要旨

(目的)

変形、破壊の強い関節の治療には人工関節手術が欠かせないが、長期経過すると骨吸収を起こして人工関節に「ゆるみ」を生ずる。人工関節の材料やデザインの改良、固定法や手術法の改善などの防止策がとられるが、その効果は十分ではない。また、骨吸収、関節の「ゆるみ」の発生機序にも不明な点が多い。

近年、種々のサイトカインの骨、軟骨代謝への関与が明らかにされ、人工関節の「ゆるみ」に関与する可能性も指摘されている。しかし、その多くの研究は軟部組織中のサイトカイン mRNA を測定した結果を根拠にしており、軟部組織に比べて手術時以外にも採取できるなどの利便性がある関節・偽関節液についてはほとんど検討されていない。

本研究は容易に採取できる関節・偽関節液に含まれる種々のサイトカイン濃度を測定してサイトカイン相互およびサイトカインや蛋白質分解酵素との相互関係を検討するとともに、それらが「ゆるみ」の病態進行や治療効果の判定指標として有用か否かを解析した。

(対象と方法)

人工股関節が「ゆるみ」を生じ、且つ偽関節液を採取できた、8例8関節を対象とした(ゆるみ群)。「ゆるみ」は単純X線写真上のインプラントの「ゆるみ」として判定したが、全例骨吸収を伴っていた。7関節で人工股関節再置換術施行時に、1関節では経皮的に穿刺、吸収して偽関節液を採取した。

対照は人工股関節全置換術を施行した18例の末期変形股関節症(変股症)患者より手術時に採取した股関節液である(変股症群)。

採取関節・偽関節液は遠心後、細胞成分を残して、上清のみをマイナス80度にて冷凍保存した。Enzyme linked immunosorbent (ELISA) 法を用いて interleukin (IL) -1 β , tumor necrosis factor (TNF) α , IL-4, 6, 10, 12, interferon (IFN) - γ , matrix metalloproteinase (MMP) -1, 3 を測定した。

(結果と考察)

ゆるみ群の採取偽関節液量は1.2mlから5.5ml, 平均2.7ml, 変股症群の関節液量は0.3ml, から5.4ml, 平均1.8mlで, ゆるみ群がやや多い傾向であったが, 有意差はなかった。IL-1 β , TNF α , IL-4, IFN γ は検出限界以下の症例が多く, 一部の症例でのみ検出できた。IL-6, 10, 12, MMP-1, 3は測定した全例で検出できた。その中でIL-12は変股症群よりゆるみ群に統計学的有意差 ($p < 0.01$) をもって高濃度に検出できた。サイトカイン, 基質分解酵素間の相関関係はゆるみ群でIL-12とMMP-1間に相関係数0.7以上の強い正の相関を認めた ($p < 0.05$)。変股症群では相関関係はなかった。

ゆるみ群で検出された高濃度のIL-12は「ゆるみ」発生に関与している可能性がある。IL-12は抗原刺激によりマクロファージにより分泌され, 1型ヘルパーT細胞への分化やIL-2やIFN γ などのサイトカインの分泌を促進するが, 人工関節長期使用により発生する摩耗粉が異物性肉芽組織形成とIL-12分泌の原因になる可能性が考えられる。MMP-1は主にコラーゲンを分解する基質分解酵素として知られ, 「ゆるみ」をみた人工関節周囲での発現が亢進するとの報告も散見され, 骨吸収を促進する可能性が高い。IL-12とMMP-1の強度の相関性はIL-12がIFN γ を介してマクロファージを活性化することにより, MMP-1の分泌に関与している可能性を示唆している。即ち, ゆるみ群ではIL-12が産生され, インプラント周囲でIFN γ の分泌が亢進し, 骨吸収が生じて「ゆるみ」の発生に至る一連の過程が推測できた。ゆるみ群でのIL-12の関与を示唆した報告は本研究が初めてであり, 「ゆるみ」の進行や治療のマーカーとして利用できる可能性を考えた。

(結論)

人工股関節ゆるみ症例の偽関節液中のIL-12濃度は末期変股症症例の股関節液中の濃度に比べて高く, IL-12が人工関節の「ゆるみ」の発生に関与している可能性が高い。将来, 「ゆるみ」の進行や治療のマーカーとして利用できる可能性も考えた。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は人工関節使用患者に生じた関節の「ゆるみ」例の偽関節液中に有意に高濃度のIL-12を検出し, また同IL-12濃度が蛋白分解酵素の一つであるMMP-1濃度と相関することを見いだした。この研究結果は人工関節の「ゆるみ」にIL-12が強い関連性を有すること, またIL-12の刺激により産生・分泌されるIFN γ が骨吸収を促進して「ゆるみ」の直接の原因になりうる可能性を示唆した点で新しい知見を提供している。「ゆるみ」の進行や治療のマーカーとして利用するためにはさらに多くの症例の検討, 比較が必要であるが, そのような可能性を指摘した点でも価値ある論文である。

よって, 著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格があるものと認める。