

# 明日からの診療に役に立つ！ミクロな目で診る整形外科学

中嶋幸生

(岡山理科大学、国立がん研究センター)

## 1. はじめに

何事も基礎となる技術や知識はとても大切である。整形外科手術においては、局所解剖やバイオメカニクス、骨代謝を行う細胞や骨基質の病態を理解することなどが挙げられる。日本整形外科学会(学術総会・基礎学術集会・骨軟部腫瘍学術集会の3学会に分かれている)では、こうした基礎的な知識を習得する機会があるため、臨床医にとって必要な知識の底上げをすることができ、診断や治療を行なう上で一助となっている。本セミナーにおいては、整形外科に関する分子生物学について、日常の臨床を行う上で必要な要点をおさらいしたい。

## 2. ミクロな目で診る！骨折

骨折した部位を経時的に採取して組織学的に観察すると、骨折時の修復過程は段階を経て行われていることがわかる。概ね、骨折の治癒機転には安定度によって大きく2つの様式がある。インプラントによって安定度が高く骨折端が密着している場合には、直接的(一時的)骨癒合を得ることができる。直接的骨癒合の場合には、先行する破骨細胞と後行する骨芽細胞が一単位(カッティングコーンと呼ばれる)となり、骨折端をまたいで通過することにより、皮質骨長軸方向に沿って新しい骨が形成される。一方、骨折端に多少でも血腫が介在する間隙があり歪みが生じる場合には、間接的(二次的)骨癒合が進行することになる：1)炎症期には、骨折端に種々のサイトカインを含む血腫が形成される。次いで、2)修復期には、1型コラーゲンを主体とする肉芽組織が形成され、その後に軟骨性仮骨への置換と鈣質化が起こる。さらに、3)再構築期においては、骨芽細胞による骨沈着と、破骨細胞による外仮骨と内仮骨の吸収を経て、ついには連続性のある皮質骨へと置換される。両方の過程において、骨芽細胞は骨形成の中心的な役割を果たしているため、特に骨癒合の過程を理解するために重要である。骨芽細胞による骨形成に関与する主要な機序には、1) Hedgehog signaling、2) Notch signaling、3) WNT signaling、4) BMP signaling、5) FGF signalingなどが知られている。そのため、難治性の骨癒合不全などでは、これらのパスウェイを制御する試みがなされている。

## 3. ミクロな目で診る！ストレス・シールドイングとインプラント・ルースニング

正常の骨においては、骨芽細胞による骨産生と破骨細胞による骨吸収がバランスを保って代謝が行われている。また、骨は負荷された力を効率よく支持できる形状にリモデリングする性質があり(Wolffの法則)、骨折等の治療において入念に理解する必要がある。これらが臨床的に特に重要視される代表例として、ストレス・シールドイング(応力遮蔽)がある。例えば小型犬の橈尺骨骨折において、比較的剛性と固定力の高いインプラントを使用すると、設置したインプラントへ優先的に荷重が伝達されるようになる。そのため、インプラント周囲の骨代謝としては、骨芽細胞による骨形成に対しては抑制的に働き、破骨細胞による吸収側へとシフトする。結果的に、皮質骨の骨質が脆弱化する現象が生じる。

インプラントのルースニングは比較的長期間設置された創外固定ピンの周囲などに認められることがある。この現象は、インプラントの物理的な動揺や摩擦により生じた炎症反応が引き金となって破骨細胞の分化を促し、骨吸収が助長される。具体的には、免疫系細胞からRANKLなど破骨細胞の活性化因子を介して、細胞内へとTRAF、c-FOS、Srcなどの下流に伝達され、NFATc1、AP-1、NF- $\kappa$ Bなどの転写因子を活性化する機序が知られている。活性化を受けると破骨細胞は細胞融合を繰り返して成熟し、周囲に溶骨性的変化を引き起こすようになる。

このようなインプラント周囲の骨透過性の亢進は悩ましいレントゲン所見の一つである。ストレス・シールドイングの対応策としては、インプラントの部分的/段階的の抜去によるdynamization(軸圧負荷)/destabilization(不安定化)、剛性・ヤング率の適切なインプラントの使用等が挙げられ、治療に伴って変化した骨産生と骨吸収のアンバランスを是正する必要がある。ルースニングを起こしている創外固定ピンなどのインプラントにつ

いては、固定力が維持されているとは考えにくいいため、早期に抜去することが推奨される。

#### 4. ミクロな目で診る！骨格系腫瘍

四肢骨格や脊椎に発生する原発性/転移性骨腫瘍においては、病変部位に溶骨性/造骨性の病変が高い頻度で観察され、骨の脆弱化による疼痛、病的骨折、圧潰などが臨床上問題となる。レントゲン検査やCT検査では似たような画像に見えるかもしれないが、実際には病態は腫瘍別に異なっており、それぞれの腫瘍が発現・分泌する因子によって、骨形成と骨吸収にアンバランスが生じ、異常な骨リモデリングが生じている。例えば、代表的な原発性骨腫瘍である骨肉腫においては、BMPやPTHrPといった骨芽細胞の刺激因子を分泌する一方で、RANKLやM-CSFやTNF- $\alpha$ といった破骨細胞の刺激因子を分泌するため、異常な溶骨性変化と造骨性変化が同時に進行することになる。いずれの癌腫にせよ、腫瘍性による骨リモデリングによって構築された骨組織は、外から負荷された力に対して効率よく支持する構造とはなっていないため、力学的には脆弱である。臨床では病変部における局所的な骨吸収へのシフトを是正する目的で、破骨細胞の阻害剤であるビスフォスフォネート製剤などが内科的治療として使用されている。外科的治療としては、腫瘍自体と前述した腫瘍性の骨リモデリングの生じた部位を切除・再建して、正常な部分の四肢骨や脊椎を極力温存する手術を試みている。

#### 5. さいごに

小動物医療における整形外科は言うまでもなく手術技術が最優先である。そのため、臨床医にとっては骨格器を構成する細胞や分子を実際に取り扱う直接的な経験を得る機会が少なく、小動物の整形外科における分子生物学はどちらかというとおざなりにされてきた経緯がある。日本整形外科学会などの関連学会に参加すると、人医学領域においては難治性疾患に取り組んでいる整形外科医は分子的背景など基礎的な観点からも病態を積極的に理解することに努めていることが多いように感じる。小動物の整形外科診療においても、人医学の医療系研究機関と協力して、もう一步踏み込んで分子的背景など基礎的な観点から病態を理解する実際の力が身につけば、これまで以上に医療技術を飛躍させうる土台が将来的により強固に創られていくのではないかと思う。