




学位論文審査の結果の要旨

令和元年5月14日

審査委員	主査	三光 実 		
	副主査	荒木 伸一 		
	副主査	永年 智久 		
願出者	専攻	機能構築医学	部門	医用工学
	学籍番号	15D708	氏名	寫村 将志
論文題目	Accumulation of microdamage in subchondral bone at the femoral head in patients with end-stage osteoarthritis of the hip			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	・	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)

[要 旨]

<目的> 変形性関節症 (OA) は加齢とともに関節機能の低下を引き起こす疾患である。OAにおける関節軟骨や軟骨下骨の変化については多くの報告があり、マイクロダメージとの関連性も指摘されているがその全容は不明である。初期および進行期OAの軟骨下骨に生じたマイクロダメージは骨リモデリングを惹起することが報告されているが、末期OAの軟骨下骨についてマイクロダメージとの関連は明らかではない。本研究の目的は、末期変形性股関節症患者 (Hip OA) における軟骨残存部と軟骨消失部の軟骨下骨において、骨形態計測とマイクロダメージの評価を行い末期OAの骨代謝を調査することである。

<方法> 対象はHip OAに対し当科で人工股関節全置換術を行った10例10関節 (全例女性、平均73.7歳) について摘出した大腿骨頭におけるChondral thickness (以下C.Th) とSubchondral bone plate thickness (以下SBP.Th) および軟骨下骨海綿骨の骨形態計測とマイクロダメージの評価を行い9屍体標本より採取した大腿骨頭 (CNT、男性4例、女性5例、平均83.1歳) と比較した。計測部位は大腿骨頭の軟骨消失部 (A領域) と軟骨残存部 (B領域)、CNTの荷重部についてそれぞれ評価を行った。

<結果> C.Th (μm) はA領域81.4 μm 、B領域が1248.7 μm 、CNTが1411.6 μm とA領域では他に比べ有意 ($P < 0.0001$) に減少し、SBP.Th (μm) はA領域が841.3 μm 、B領域で287.1 μm 、CNTが215.6 μm とA領域では他に比べ有意 ($P < 0.0001$) に増加していた。軟骨下の海綿骨において、骨量 (BV/TV (%)) はA領域が41.3%、B領域が21.2%、CNTが21.8%とA領域では他に比べ有意 ($P < 0.0001$) に増加し、骨梁数 (Tb.N (N/mm)) はB領域に比べA領域で有意 ($P = 0.033$) に増加していた。骨梁間隙 (Tb.Sp (μm)) はB領域と比べA領域で有意 ($P = 0.014$) に減少していた。類骨量 (OV/TV (%)) について、A領域が2.1%、B領域が1.1%、CNTが0.58%であり、A領域で他に比べ有意 ($P = 0.0008$) に増加を認めた。吸収面 (ES/BS (%)) は、A領域が2.3%、B領域が0.6%、CNTが4.1%であり、B領域がCNTと比べ有意 ($P = 0.0008$) に低値であったが、CNTとA領域間に有意差を認めなかった。マイクロダメージの評価は、平均のク

ラック長 (Cr. Le. (μm)) は有意差を認めなかったが、マイクロラックの密度 (Cr. Dn. ($\#/\text{mm}^2$)) がA領域では5.2、B領域では1.5、CNTは0.6とA領域で他に比べ有意 ($P < 0.0001$) に高値であった。両者の積であるCrack surface density (Cr. S. Dn. ($\#/\mu\text{m}/\text{mm}^2$)) はA領域が475.2、B領域が110.2、CNTが35.6とこちらもA領域で他と比べ有意 ($P < 0.0001$) に高値であった。

<考察> 本研究の結果から軟骨消失部では、軟骨残存部とコントロールと比較しC. Thの減少に伴いSBP. Thが増加し、加えて軟骨下海綿骨量の増加とマイクロダメージの蓄積を認めていた。軟骨消失部では軟骨下海綿骨量の増加に加え類骨量の増加を認めたが、吸収面の増加を認めず、これは正常の骨リモデリングのカップリング機構とは異なる結果であった。マイクロダメージは骨組織において荷重負荷によって生じるマイクロラックとして観察され、生体内ではそれによって惹起された骨リモデリングがマイクロラックを修復する役割を担っている。今回調査した末期変形性股関節症の軟骨消失部でマイクロダメージが蓄積していたことは、軟骨の消失によりその直下の軟骨下骨に対する荷重負荷が増えたことを示唆している。マイクロダメージが蓄積した場合は上記の通り修復機構である骨リモデリングが亢進するべきであるが、本研究では骨リモデリングの亢進は認められなかった。このことは、初期もしくは進行期OAでマイクロダメージの蓄積と共に骨リモデリングが亢進していたという過去の報告とは異なる。本研究の結果から、末期OAの軟骨下骨では、軟骨消失による荷重負荷の増大により骨リモデリングではなくモデリングによる骨量の増加が生じていると考えられる。モデリングは機械的な負荷により骨の形状を変化させる反応であり、末期OAでは同様の変化が生じていると考察される。

本研究に関する学位論文審査委員会は令和元年5月13日に行われた。

本研究は末期変形性股関節症の軟骨消失部においてマイクロダメージの蓄積とモデリングによる骨量増加の可能性を指摘したもので、結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は変形性関節症の病態の解明に関して意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士 (医学) の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては、

1. 変形性股関節症の骨粗鬆症に関連があるのか
2. 性別の違いは変形性関節症に関与するのか
3. 一般的にマイクロラックが増えると疼痛が増加するのか
4. CNT群をcadaverから採取しているが軟骨は健全なのか
5. マイクロラックが多いと臨床的にどのような影響がでるのか
6. 軟骨下層の肥厚があるようだが、変形性関節症に対する治療の影響はあるのか
7. 大腿骨頭におけるA領域、B領域の分布について
8. この研究の成果に立脚し、どのように臨床につながっていくか
9. 末期関節症の時期にモデリングが起こることは、モデリングが成長に関与すると考えると逆説的ではないのか
10. 骨吸収面の増加がみられなかったというのは、どのようなことを解釈したのか

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

掲 載 誌 名	Journal of Bone and Mineral Metabolism		
		第	卷, 第 号
(公表予定) 掲 載 年 月	2019/1/30 On lineにて公表	出版社 (等) 名	Springer

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。