

主論文の要旨

Expression of colony-stimulating factor 1 is associated with occurrence of osteochondral change in pigmented villonodular synovitis

コロニー刺激因子 1 の発現は色素性絨毛結節性滑膜炎の骨軟骨変化の発生と関連する

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
運動・形態外科学講座 整形外科学分野

(指導：西田 佳弘 准教授)

大田 剛広

【緒言】

色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）は膝関節や股関節など大関節を中心に発生する稀な軟部腫瘍である。組織学的に良性であるが関節発生では骨軟骨破壊を生ずることが臨床上の問題となる。治療として外科的治療が施行されるが再発率は高く、関節機能低下を来し、人工関節置換術などの侵襲的な治療が必要となる症例も散見される。

PVNS の病因は長期にわたり不明であり、反応性の滑膜増殖性疾患とする報告も認められたが、近年 t(1;2)(p13;q17)遺伝子転座が確認され、現在では当該領域に含まれるコロニー刺激因子 1 (CSF1)の過剰発現が本疾患の病因と考えられている。CSF1 は単球/マクロファージの分化と増殖に関与し、本疾患の病理学的特徴である炎症細胞、破骨細胞様巨細胞、泡沫細胞、組織球浸潤を引き起こすと考えられているが、本疾患の骨軟骨破壊や再発といった臨床経過と CSF1 発現の関連について調査した報告は認めない。

本研究の目的は CSF1 とその関連蛋白である CSF1 受容体、破骨細胞を介した骨吸収に関与している NF- κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) について組織中の発現を確認し骨軟骨破壊や腫瘍の再発との関連を調査することである。

【対象及び方法】

1987 年から 2014 年の間に当院で病理学的に PVNS と診断し、手術治療が実施され、採取した検体が利用可能であった 40 例を対象とした。年齢、性別、罹患関節、骨軟骨破壊、切除後再発の有無について後ろ向きに調査した。手術時検体を用いて CSF1, CSF1 受容体, RANKL に対する免疫染色を施行し、顕微鏡下に陽性細胞数を計測し視野中の全細胞数と陽性細胞の割合を算出することで発現率を評価した。また検体中の巨細胞数は HE 染色を施行し、顕微鏡下に視野中の複数の核を有する巨細胞数を計測することで評価した。さらに、29 例において術前 MRI 画像の軸位断、矢状断、冠状断を用いて腫瘍体積を計測した。

染色性は ROC 曲線を基に低発現、高発現の 2 群に、巨細胞数と腫瘍径については平均値を基に 2 群に分類し骨軟骨破壊、再発との関連について統計解析ソフトを用いて検討を行った。発生頻度がもっとも高い膝関節は術後再発率が高いが、骨軟骨破壊を生じにくいと報告されている。膝関節発生についてサブグループ解析を行った。

【結果】

症例は男性 14 例、女性 26 例、手術時平均年齢は 35 歳であった。発生部位は膝発生が 25 例と最多であった。骨軟骨破壊は 13 例（32.5%）に認められ膝関節 6 例、股関節 5 例、足部又は足関節 2 例であった。再発は 10 例（25%）に認められ膝関節 8 例、足部又は足関節 2 例であった。

CSF1 は低発現 18 例、高発現 22 例であり CSF1 の高発現は骨軟骨破壊の出現と有意に関連していた ($p=0.009$) 一方、再発との関連は認めなかった。CSF1 受容体は低発現 13 例、高発現 27 例であり、RANKL は低発現 25 例、高発現 15 例であった。巨細

胞数は少数 19 例、多数 21 例であり、腫瘍体積は小 22 例、大 7 例であった。CSF1 受容体、RANKL の発現ならびに巨細胞数、腫瘍体積と骨軟骨破壊、再発には関連を認めなかった。

膝関節発生 25 例のサブグループ解析において、CSF1 は低発現 11 例、高発現 14 例であり CSF1 の高発現は全症例での解析と同様に骨軟骨破壊の出現と有意に関連していた ($p=0.02$) が、再発との関連は認めなかった。CSF1 受容体は低発現 6 例、高発現 19 例であり骨軟骨破壊との関連は認めなかった。一方、再発例では全例で CSF1 受容体高発現であったが有意差は認めなかった ($p=0.129$)。RANKL は低発現 15 例、高発現 10 例であった。巨細胞数は少数 13 例、多数 12 例であり、腫瘍体積は小 13 例、大 4 例であった。RANKL の発現、巨細胞数、腫瘍体積と骨軟骨破壊、再発には明らかな関連を認めなかった。

【考察】

PVNS の骨軟骨破壊に関連する因子として股関節、足関節など関節腔の限られた部位での発生や度重なる手術侵襲などが報告されている。また再発は膝発生で多いことが明らかとなっている。本研究においても股関節、足関節では高率に骨軟骨破壊を認め、膝発生例での再発が最多であり諸家の報告と同様であった。

本研究において我々は臨床上問題となる骨軟骨破壊や再発といった臨床経過が組織検体の蛋白発現と関連している可能性を示した。過去に病理組織所見と臨床経過の関連について検討した報告はなく、本研究は PVNS における CSF1 と骨軟骨破壊との関連を示した初めての報告である。CSF1 は RANKL とともに破骨細胞形成に関与するが必須の因子ではないとされている。本研究の結果から RANKL や破骨細胞ではなく、CSF1 の過剰発現そのものが PVNS の病勢に関与していることが示唆された。また、関節腔が大きく骨軟骨破壊が少ない膝関節においても CSF1 の発現は骨軟骨破壊と関連しており、CSF1 発現解析が臨床経過や予後の指標となる可能性が示唆された。また有意差は認めなかったものの CSF1 受容体の染色性は再発率の高い膝発生症例において高い傾向にあった。近年難治性 PVNS における CSF1 受容体拮抗薬の臨床研究がなされており、CSF1 受容体の発現と再発との関連についてはさらなる研究が必要である。

なお本研究のリミテーションは稀な疾患であるために限られた症例数の後ろ向き研究であること、腫瘍体積の計測不能症例があったこと、蛋白発現の評価を免疫染色で行っていることが挙げられる。

【結論】

PVNS における CSF1 や CSF1R の発現を解析することは骨軟骨破壊を初めとする臨床経過、治療成績を予測する有用な方法である。