

谷口龍之論文内容の要旨

主 論 文

Changes of serum levels of osteocalcin, alkaline phosphatase,
IGF- and IGF-binding protein-3 during fracture healing

骨折治癒過程における血清中のオステオカルシン、アルカリフォスファターゼ、
IGF- およびその結合蛋白の推移

谷口龍之 松本智子 進藤裕幸

Injury, International Journal of the Care of the Injured 34: 477-479 2003

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：進藤裕幸教授)

緒 言

骨折後の骨形成にはトランスフォーミング成長因子や骨誘導蛋白など種々の成長因子が関与しているが、インスリン様成長因子(IGF-)も骨芽細胞を増殖させ骨折治癒に重要な因子の1つである。一方 IGF-結合蛋白(IGFBP)-3 は血清中で IGF-I を結合し、IGF-I の作用を調節していることが知られている。骨折後にはこれらの因子が骨折部に作用して骨形成を促進していると思われるが、実際の骨折患者の血清中でこれらの因子がどの程度変動するのか不明である。また血清中のインタクトオステオカルシン(IOC)や骨型アルカリフォスファターゼ(ALP)は 臨床的に測定可能な骨形成マーカーであり主に骨芽細胞の活動性を示している。そこで本研究では、骨折直後から骨癒合が得られるまで経時的にこれらのマーカーを測定し、骨折治癒過程が血清中にどの程度反映されるか知ることを目的とした。

対象と方法

年齢 12~88 歳の骨折患者 10 例について、骨折直後より骨癒合が得られるまで 80~280 日間(平均 180 日間)、経時的に採血した血清を対象とした。3 例はそれぞれ、鎖骨骨折、橈骨骨折、脊椎圧迫骨折で保存的に治療、2 例は脛骨骨折、5 例は大腿骨骨折で、これらの 7 例は、手術的治療をおこなった。骨癒合は、臨床的および X 線学的に評価した。IOC, ALP, IGF-, IGFBP-3 の濃度は、市販のキットを用い ELISA 法により測定した。

結 果

対象患者 10 例すべてについて骨折後の IOC,ALP,IGF- β ,IGFBP-3 値の変化を調べた。IOC 値は、骨折後増加し骨癒合がおこるまでやや高値を維持した。ALP は、骨折後早期に上昇し骨癒合が起こる頃にはもとの値にまで戻る例が多くみられた。IGF- β 値は、1 例を除くすべての症例で骨折後上昇し、仮骨形成の中期から後期に最高値に達する例が多く見られた。しかし IGF- β の変動は、症例により異なっており、長期間高濃度を維持している例もあれば比較的短期間でもとのレベルに戻るものもみられた。IGFBP-3 値は、大部分の症例で骨折後、減少または増加し、その後、受傷時の値に戻った。その変動は一部 IGF-I の変動と関連していた。

考 察

骨折の修復は、全身的因子と局所的因子によって影響される。成長因子の発現は骨折修復の各段階で変化しており、仮骨形成の異なる段階を調整していると思われる。実験動物モデルを用いて、骨折治癒過程における各因子の発現を細胞レベルで証明した多くの研究が行われているが、これらの因子を血清中で測定した報告は少ない。IGF- β は、骨芽細胞の活動性を促進する重要な因子と思われる。この研究で、我々は、IGF- β が骨折後、増加し、仮骨形成の中期から後期に最高値に達するというを示した。IGF- β は、軟骨細胞と骨芽細胞の両者によって分泌されるので、これらの増加した IGF- β 値は内軟骨性骨化を反映すると思われる。IGFBPs は、標的細胞に IGF- β を運び、また、IGF- β を離すことにより、IGF- β の作用を調節するということが知られている。6 種類の IGFBPs(IGFBP-1~6)が確認され、IGF- β の 95%以上が血清の IGFBP-3 と結合する。IGFBP-3 は血清中の最も豊富な IGFBPs であるので、IGFBP-3 値の変化は、IGF- β の活性に影響すると思われる。IGFBP-3 の減少は、IGF- β の生物学的な利用能を増加させることが知られており、本研究において、一部の症例で IGFBP-3 の変動と IGF-I の変動の位相がずれていたのは興味ある所見である。骨芽細胞の活動性を測定するために、我々はまた、IOC と ALP の血清値を調べた。最初のピークに到達する時間が異なっていたとはいえ、IOC と ALP の両者の値が骨折後、増加した。同様な結果が、別の研究者によっても報告されている。Kurdy らは、コラーゲン合成の血清学的な指標を報告し、血清学的な測定は骨折部で起こる事象を反映することを提案している。骨折後の IGF- β と IGFBP-3 値を調べた報告は我々が最初である。

一般に骨折の治癒は、仮骨形成を X 線によって評価している。もしも骨折の治癒と関係するいくらかの血清マーカーが、血清中に発見されるならば、骨折修復を観察するのに役に立つと思われる。この研究で我々は、IGF- β ,IGFBP-3,IOC,ALP は、骨折後数ヶ月間変動し、骨芽細胞の活動性をある程度反映するということを見出した。しかしながら、この研究では一致した結果を得ることは、困難であった。このことは、年齢、骨折のタイプ、治療法が、症例により異なることが原因と思われる。骨芽細胞の活動性と関連する血清マーカーを測定することは、骨癒合の経過を知る上で有用となる可能性を示唆している。