

鈴木 暢彦 論文内容の要旨

主 論 文

Osteonecrosis of Femoral Head in the Stroke Prone

Spontaneously Hypertensive Rats-Especially in Old Rats

(脳卒中易発症高血圧自然発症ラットにおける大腿骨頭壊死
－高齢ラットを対象にして－)

鈴木暢彦、熊谷謙治、尾崎誠、村田雅和、富田雅人、宮田倫明、穂積晃、丹羽正美

Clinical and Experimental Hypertension (in press) 2008

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

特発性大腿骨頭壊死は、整形外科領域の原因不明な難治性疾患である。膠原病、腎疾患、臓器移植後などの治療に用いられる多量のステロイドホルモン投与は骨壊死に対する主な危険因子の一つとして特発性大腿骨頭壊死の関連因子であるが、特発性大腿骨頭壊死の発症予防の方策も確定されていない。高血圧自然発症ラット(SHR)の大腿骨頭壊死は、組織学的に人間の大腿骨頭壊死と類似しており、特に、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP)では高頻度に且つ定型的大腿骨頭壊死が15週齢から17週齢(壮齢)に好発し、ステロイドホルモンの負荷で壊死の頻度が増加する。しかし、青壮期以降の壊死の動態、高齢期の壊死発症については調べられていない。今回の研究の目的は、特発性大腿骨頭壊死の病因および発症予防法探索研究の一環として、SHRSPの寿命に近い高齢40週齢時の大腿骨頭壊死の発症状態を把握し、ステロイドホルモンの反応性を明らかにすることである。

対象と方法

長崎大学先端生命科学研究支援センター動物実験施設で継体飼育されている雄性34週齢SHRSP/Ngskの19匹を使用し、ステロイドホルモン投与群(S群:n=8)と対照群(C群:n=11)の2群に分けた。ステロイドホルモンは38週齢で、methylprednisolone acetate 4mg(約12 mg/kg)を背部に筋注投与した。両群とも40週齢で犠牲死解剖した。本研究のプロトコールは、長崎大学動物実験ガイドラインに準拠した。心臓採血により、血液生化学検査を行い、両側大腿骨頭を採取し組織学的な観察評価を行った。大腿骨頭壊死の判定については、Jacques Arletら(1993年)のtype 1

から type 4 に準拠して骨髓脂肪細胞の変性のみみられる Fat++、骨髓細胞の壊死のみがみられる early necrosis、骨髓腔と骨梁の壊死がみられる fresh necrosis、添加骨が出現している old necrosis と定義した。統計的有意差の検討には、Student's *t*-test を用いた。

結果

血液生化学データでは、S 群において血中総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロールおよび中性脂肪値が有意に増加した。血液凝固能は 2 群間に有意な差は認めなかった。

組織学的判定では、大腿骨頭壊死の発生頻度は、C 群で約 40% の old necrosis がみられ、また early necrosis が 20% にみられた。S 群では、壮齢ラットのように骨髓の中の脂肪細胞が増加し、また 20% の fresh necrosis がみられた。old necrosis の所見を呈するものに 20% の脂肪増加、変性 early necrosis を呈するものがみられた。

考察

壮齢の SHRSP/Ngsk を観察し、その壊死の組織所見は early necrosis から fresh necrosis であった。高齢のラットを検討することで大腿骨頭壊死の進展状況、発生状況を推察が可能となる。SHRSP の継体繁殖管理している SHR 等疾患モデル共同研究会によると、一般的に SHRSP の生殖能力は 12 から約 20 週齢まで可能で、標準食で維持した場合、高血圧や脳出血とその合併症のため平均寿命は約 8 ヶ月で、1 年でほぼ死亡とされている。そこで、今回ほぼ生存限界の 40 週齢に犠牲死を設定した。

大腿骨頭壊死の発生頻度は、約 40% の old necrosis と 20% の early necrosis であった。このことから、少数ではあるが約 20 週齢以後にも壊死生じうることが考えられる。また、early necrosis、fresh necrosis、old necrosis への組織学的進展が遅いことも考えられる。ステロイドホルモンが脂肪細胞を変性させうることや骨頭壊死を生じさせ得ること、さらに old necrosis の所見を呈するものの中に脂肪細胞の 20% の増加が観察されたこと、また early necrosis を呈するものが見られたことから、SHRSP に生じる大腿骨頭壊死とステロイドホルモンを投与による壊死は機序が異なる可能性が示唆される。

臨床疫学的には異なる点があるが、ステロイドホルモンによる増悪、脂肪細胞の動態など、特発性大腿骨頭壊死と高齢 SHRSP の大腿骨頭壊死との共通点は多い。特発性大腿骨頭壊死の病態解明に、関連する因子を負荷した高齢 SHRSP の大腿骨頭壊死との異同や類似についての比較応用研究が期待される。