

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	高 梨 哲 生
論文審査担当者	主 査 鈴木龍雄 副 査 加藤博之・樋口京一
論文題目	Synovial deposition of wild-type transthyretin-derived amyloid in knee joint osteoarthritis patients (変形性膝関節症患者の関節滑膜には野生型トランスサイレチン由来のアミロイドが沈着する)
(論文の内容の要旨)	<p>[背景と目的] 野生型トランスサイレチン(transthyretin : TTR)は老人性全身性アミロイドーシス (senile systemic amyloidosis : SSA) の原因となり、高齢者において心臓の障害による緩徐進行性心不全を呈する。野生型 TTR 由来アミロイドは内臓器官への沈着が起こらない場合でも腱や靭帯といった軟部組織への沈着が見られ、手関節では正中神経を圧迫し手根管症候群を引き起こすとされる。この野生型 TTR 由来のアミロイドが軟部組織に優先的に沈着する明確な理由は不明だが、関節滑膜も常に機械的ストレスに曝されている軟部組織の1つであり、機械的ストレスが重要な役割を果たしているかもしれない。老いたサバンナモンキーにおいて、関節滑膜への TTR アミロイド沈着による膝関節での出血性関節炎の報告がある。加齢に関連して関節軟骨と軟骨下骨の変性が起こっている変形性膝関節症患者の手術で得られたヒト検体において、滑膜への TTR アミロイド沈着の有無と組織学的所見、また臨床所見との関連性の有無を調べた。</p> <p>[方法] 丸の内病院で変形性膝関節症に対して関節形成術または人工関節置換術を行った患者 232 名 (男性 31 名, 女性 201 名, 平均 73.0±9.1 歳) を連続的に前向きに登録し調べた。手術で得られたおよそ直径 1cm の滑膜組織をコンゴレッド染色と免疫組織化学染色を施行した。TTR 由来のアミロイド陽性の場合、TTR 遺伝子の 4 つ全てのエクソンについて直接 DNA シークエンス法で塩基配列から変異の有無を調べた。術中の肉眼的な関節内所見や合併症、急性期反応蛋白や心電図・胸部 X 線の異常所見といった対象患者の臨床情報は診療録から検索した。本研究は丸の内病院の倫理委員会承認され (No. 10-01)、各患者にインフォームドコンセントを得て行われた。</p> <p>[結果] 232 名から得た 322 の検体を解析した。21 名 (男性 5 名, 女性 16 名, 平均 79.0±4.6 歳) から得た 26 検体 (8.1%) でアミロイド沈着を認め、これらは抗 TTR 抗体で染色された。18 名は不均一なアミロイドの蓄積を滑膜上皮下の疎性結合組織に認め、時に結節を形成していた。残りの 3 名では脂肪織内の小血管壁への沈着が見られた。これらの患者は臨床経過も検査データも術中の関節内所見にも特記すべきことはなかった。TTR 遺伝子の解析では変異を認めなかった。TTR アミロイド陽性群と陰性群では患者年齢において有意差が見られた (79.0±4.6 歳 vs. 72.4±9.3 歳, $p<0.001$)。ロジスティック回帰分析では加齢が膝関節へのアミロイド沈着に関して独立した危険因子 (オッズ比 71.02, 95%信頼区間 4.25-1831.08) であった。</p> <p>[結論] 野生型 TTR 由来アミロイドの滑膜組織への沈着は長期間の機械的ストレスや SSA の部分症状と考えられ、変形性膝関節症患者のおよそ 8%に認められた。滑膜へのアミロイド沈着による明らかな臨床経過の特徴は認められず、このタイプのアミロイドーシスが変形性膝関節症の進行を加速するか否かは不明であった。</p>