

## 4.2 破骨細胞の分化と活性制御

骨吸収は破骨細胞によって担われる。破骨細胞は単球・マクロファージ系の前駆細胞より分化する。この破骨細胞の分化と機能は、骨形成をつかさどる骨芽細胞・骨髄細胞由来間質細胞により調節されている。1998年、破骨細胞の分化と機能を調節する破骨細胞分化因子 (RANKL, OPG, TRANCE, ODF) がクローニングされ、骨吸収の調節メカニズムの一端が分子レベルで明らかにされた。骨吸収は、骨代謝調節ホルモンとともに局所で産生される各種サイトカインにより調節される。骨吸収を促進する因子は骨芽細胞・間質細胞に作用して破骨細胞の分化を促進する。本稿では、破骨細胞分化と活性制御の分子メカニズムについて最近の知見を含めて概説したい。

### a. 破骨細胞分化抑制因子と破骨細胞分化促進因子

破骨細胞の形成を *in vitro* で解析できるマウスの骨芽細胞・間質細胞と造血系細胞の共存培養系が開発され、破骨細胞の分化に骨芽細胞が深く関与することが明らかにされた<sup>1,2)</sup>。この共存培養系に活性型ビタミンD<sub>3</sub>、副甲状腺ホルモン (PTH)、プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)、あるいはインターロイキン11 (IL-11) を添加すると、6~8日後に破骨細胞が出現する。この共存培養系において、造血細胞と骨芽細胞・間質細胞の接触を阻止すると破骨細胞は形成されないことが骨芽細胞・間質細胞が供給する微細環境 (細胞と細胞の接触) が破骨細胞の分化にきわめて重要な役割を演じていることが示された。さらに、ビタミンD<sub>3</sub> レセプター (VDR) を欠損したマウスより得た骨芽細胞と正常マウスより得た脾細胞の共存培養系にビタミンD<sub>3</sub> を添加しても、破骨細胞は形成されない<sup>3)</sup>。一方、VDR欠損マウス由来の脾細胞は、正常マウスの骨芽細胞との共存培養において、ビタミンD<sub>3</sub> の存在下で破骨細胞に分化する。同様に、PTH<sup>4)</sup>、PGE<sub>2</sub><sup>5)</sup>、IL-11<sup>6)</sup> も骨芽細胞に作用して破骨細胞の形成を誘導することが示された。これらの知見をもとに、骨芽細胞は骨吸収促進因子の刺激で破骨細胞の分化を促進する因子をその細胞膜上に発現しているだろうという仮説が提唱された<sup>2,7)</sup>。骨芽細胞に発現する破骨細胞分化因子はどのような分子なのか？ その本態は長いあいだ解明されなかった。

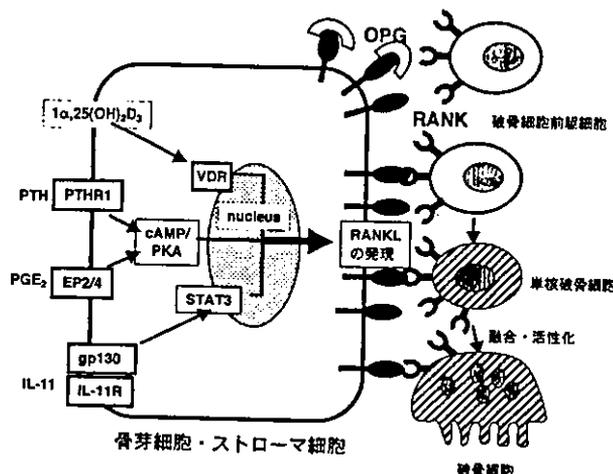


図 4.3 破骨細胞の分化と活性化を調節する骨芽細胞の作用  
骨芽細胞は骨吸収因子の刺激により RANKL を細胞膜上に発現する。単球・マクロファージ系細胞の破骨細胞前駆細胞またはそのレセプターである RANK を発現しており、細胞間接触機構を介して単核破骨細胞に分化する。また、RANKL-RANK の結合により、破骨細胞は活性化される。

1996年、津田らはヒト胎児肺線維芽細胞株 IMR-90 の培養上清から破骨細胞形成を阻害する因子 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF) の単離とその遺伝子のクローニングに成功した<sup>8)</sup>。一方、Simonet らは、ラット胎仔小腸の cDNA ライブラリーから腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF) レセプターに相同性を有する新規の分泌蛋白質をコードする遺伝子をクローニングした<sup>9)</sup>。この分子の生理作用を検討するためにこの蛋白質を高度に発現するトランスジェニックマウスが作成された。その結果、このトランスジェニックマウスは破骨細胞の分化と機能障害に起因する大理石骨病を発症することが判明した。このマウスでは、骨組織以外に著明な異常が認められなかったため、この蛋白質は骨吸収から骨組織を守るという意味で、オステオプロテジェリン (osteoprotegerin, OPG) と名づけられた。その後、OCIF と OPG は同じものであることが確かめられた。

この破骨細胞分化抑制因子の発見をきっかけに、破骨細胞形成促進因子の解明が急速に進んだ。保田らは、破骨細胞の形成を支持するストローマ細胞 ST2 の cDNA ライブラリーより OPG が結合するリガンドの cDNA クローニングに成功した<sup>10)</sup>。この cDNA は、まさに破骨細胞形成促進因子そのものであり、osteoclast differentiation factor (ODF) と命名された。ODF は 316 個のアミノ酸からなる TNF リガンドファミリーに属する II 型の膜結合蛋白質をコードしていた。Lacey らも OPG に結合する蛋白質の発現クローニングに成功し、OPGL として発表した<sup>11)</sup>。これらは

同一の分子であり、ほぼ同時期に発見された TRANCE, RANKL と同一分子である。

骨吸収因子の刺激により骨芽細胞・間質細胞の細胞膜上に発現した RANKL は破骨細胞前駆細胞がもつレセプターである RANK と結合する。これによって、TNF レセプターファミリーメンバーのシグナル伝達因子である TRAFs (TNF receptor associate factor) が活性化される。RANK の細胞内ドメインには、TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF5, TRAF6 と会合することが報告されている<sup>12,13)</sup>。TRAF6 欠損マウスは典型的な大理石骨病を呈することから、なかでも TRAF6 は骨吸収のシグナル伝達において重要な分子であると考えられている<sup>14)</sup>。その後、RANKL のシグナルは TRAFs を介して NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B), JNK (c-Jun N-terminal kinase), p38MAPK (mitogen-activated protein kinase), ERK (extracellular signal regulated kinase)などを活性化する。

最近、Kim らは、破骨細胞特異的に発現する OSCAR という分子を同定した<sup>15)</sup>。OSCAR は 265 個のアミノ酸からなり、分子内に免疫グロブリン様ドメインを 2 つ有する膜貫通蛋白質である。OSCAR の可溶性分子は、骨髄細胞と骨芽細胞・間質細胞の共存培養による破骨細胞形成を特異的にブロックする。一方、可溶性 RANKL による破骨細胞形成は阻害しない。このことから、破骨細胞と骨芽細胞・間質細胞の細胞間接触または微細環境において、なんらかの機能を有していることが推測される。

#### b. T リンパ球による骨吸収の調節

RANKL の発現は、骨組織のほかにも多くの組織で認められる<sup>16,17,18)</sup>。胸腺もその 1 つで、T 細胞が産生する RANKL が関節リウマチ患者の関節・骨破壊に関与している可能性が指摘される。実際に、関節リウマチ患者の関節部位に存在する T 細胞は RANKL を高発現しており、関節液中にも可溶性 RANKL が高濃度検出される<sup>19)</sup>。アジュバント誘発性関節炎ラットに OPG を投与すると炎症の発症は抑制されないが、骨破壊は抑制されることが報告された<sup>20)</sup>。また、若年性歯周炎の患者より得られた CD4<sup>+</sup>T リンパ球を、T リンパ球と B リンパ球が存在しない NOD/SCID マウスに移植し、さらに歯周病菌である *Actinobacillus actinomycetemcomitans* を口腔内へ与えると歯槽骨吸収が誘導されることが報告された<sup>21)</sup>。この歯槽骨吸収は、OPG 投与により一定程度は抑制されたが、完全には抑制されなかった。この知見は、歯周炎における

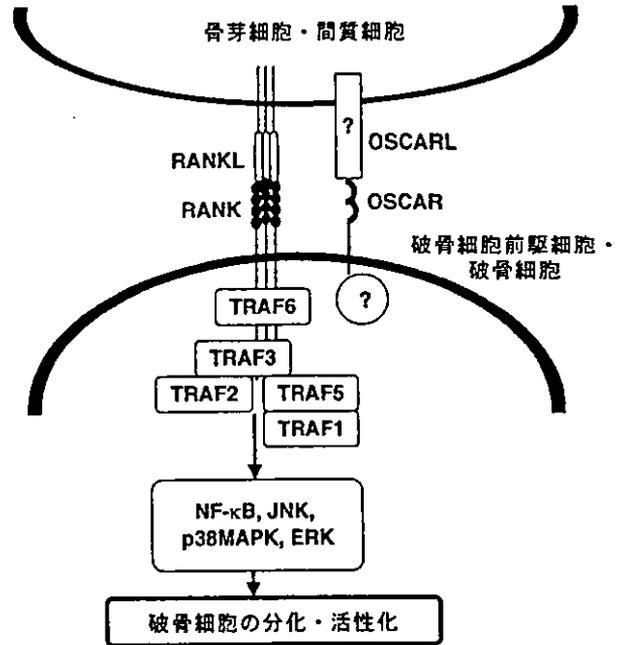


図 4.4 破骨細胞分化における RANKL-RANK 相互作用と RANK シグナル系

RANKL が RANK と結合すると、RANK は TRAF1, 2, 3, 5, 6 と会合する。これらが、さらに NF- $\kappa$ B, JNK, p38MAPK, ERK を活性化する。新規レセプターである OSCAR は、骨芽細胞と破骨細胞前駆細胞の細胞間接触機構において、なんらかの機能を行っていると考えられる。

歯槽骨吸収に T リンパ球が産生する RANKL が重要な役割を演じていること、さらにほかの炎症性サイトカインもこの歯槽骨吸収に関与している可能性を示すものである。一方、活性化された T 細胞は破骨細胞形成抑制因子である interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) を産生する。最近、IFN- $\gamma$  は破骨細胞前駆細胞の TRAF6 をユビキチン-プロテアソーム系で分解することで破骨細胞形成を抑制する可能性が指摘された<sup>22)</sup>。このように T 細胞は骨吸収を促進する一方で、ネガティブフィードバック機構も有しており、炎症の病態において巧妙に骨吸収を調節しているものと考えられる。

#### c. 骨吸収を調節する炎症性サイトカイン

炎症部位で主に活性化マクロファージから産生されるサイトカインである IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 は著明な破骨細胞性骨吸収の促進作用をもつ。IL-1, TNF- $\alpha$  は骨芽細胞に作用し、RANKL の発現を誘導する。さらに、IL-1 は破骨細胞に直接作用し、破骨細胞の骨吸収能を誘導する<sup>23)</sup>。IL-1 によるこの作用は OPG によって抑制されず、IL-1 レセプターアンタゴニストにより特異的に抑制されるため、IL-1 は IL-1 レセプターを介して破骨細胞の骨吸収能を誘導することを示している<sup>24)</sup>。一方、TNF- $\alpha$  は破骨細胞の前駆細

胞である骨髄由来マクロファージに直接作用し破骨細胞への分化を誘導する。このマウス TNF- $\alpha$  による破骨細胞形成促進作用は OPG の添加によって抑制されず、TNF I 型レセプターならびに TNF II 型レセプターに対する中和抗体によって強力に抑制された<sup>20)</sup>。この知見は、TNF I 型レセプターおよび II 型レセプター両者からのシグナルが破骨細胞分化に重要であることを示唆する。また、マウス TNF- $\alpha$  と M-CSF の存在下で骨細胞前駆細胞を象牙切片上で培養すると、破骨細胞は誘導されたが、吸収窩は形成されなかった。IL-1 を同時に添加したときのみ吸収窩が形成された<sup>20)</sup>。以上の知見より、マウス TNF- $\alpha$  は破骨細胞の分化を促進するが、破骨細胞の骨吸収能を誘導しないことが示された。さらに、最近、TNF- $\alpha$  が誘導する破骨細胞の形成を少量の RANKL が強く促進することも報告され、骨吸収に関与するサイトカイン間のクロストークの存在が示唆された<sup>20)</sup>。

生体に炎症を誘起するグラム陰性菌の細胞壁成分リポ多糖 (LPS) のレセプターが、toll-like-receptor 4 (TLR4) であることが示された<sup>20)</sup>。TLR はファミリーを形成しており、現在 TLR1~TLR9 が知られている。興味深いことは、TLR の細胞内ドメインは IL-1 レセプターと類似しており、シグナル伝達因子として MyD88, IRAK, TRAF6 を介する<sup>20)</sup>。LPS は成熟破骨細胞に直接作用し、破骨細胞の延命や吸収窩形成能を誘導する。これらの反応は、TLR4 遺伝子に異常が認められる C3HeJ マウス由来の細胞では起こらないことから、TLR4 を介するシグナルが深くかかわっていることが推察される<sup>20)</sup>。前述のように LPS はマクロファージからの TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカインを介して破骨細胞性骨吸収を誘導する。さらに、IL-1 と類似したシグナル伝達系を介した破骨細胞への直接作用を有している。

#### d. 破骨細胞の延命に影響を及ぼす因子

破骨細胞は分裂能をもたず、いったん分化が終了すると数日で死滅する。このときの細胞死はアポトーシスの過程を経ることが確認されており、核の凝集、DNA ladder の形成などが認められる。IL-1, RANKL, マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF, CSF-1) などのサイトカインやカルシトニン (CT), カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は破骨細胞のアポトーシスを抑制する。一方、骨粗鬆症の治療薬であるビスホスホネートの一部は破骨細胞のアポトーシスを促進することが報告されている。金岡らは、

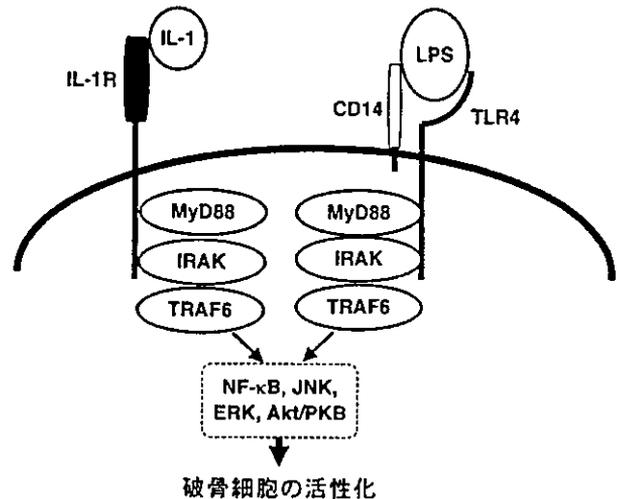


図 4.5 破骨細胞の活性化する IL-1 と LPS のシグナル伝達系  
IL-1 が IL-1 レセプターに結合すると、レセプターの細胞内ドメインに MyD88, IRAK, TRAF6 が会合する。さらに NF- $\kappa$ B, JNK, ERK, Akt/PKB の活性化を介して、破骨細胞は活性化される。  
LPS による破骨細胞活性化機構も IL-1 と同じシグナル伝達系を介する。

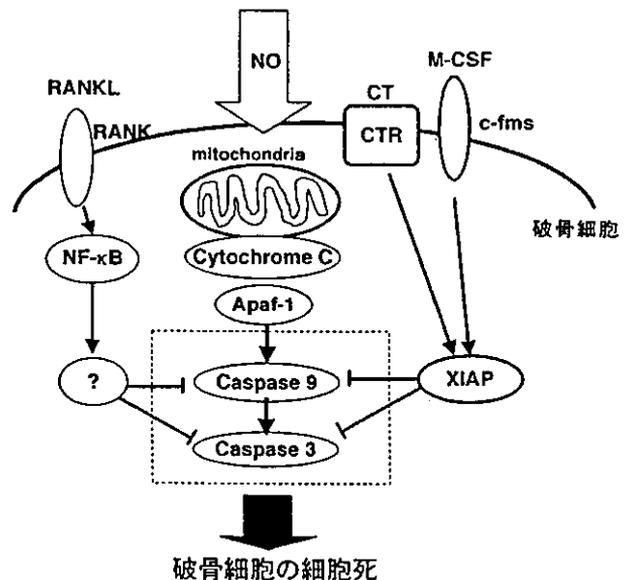


図 4.6 一酸化窒素による破骨細胞のアポトーシスにおける生存因子の作用点

高濃度の一酸化窒素で、破骨細胞の caspase 3 および 9 が活性化され、破骨細胞はアポトーシスを起こす。これに対して、M-CSF, CT は caspase 3, 9 の活性化阻害因子である IAP の発現の充進を介してアポトーシスを抑制する。RANKL は caspase 3, 9 の活性化を抑制するが、その機構はいまのところ不明である。

高濃度の一酸化窒素 (NO) が高効率に破骨細胞のアポトーシスを誘導すること、さらに M-CSF, RANKL, CT はこの NO による破骨細胞のアポトーシスを抑制することを報告している<sup>21)</sup>。この系では、M-CSF, RANKL, CT とともに caspase 3, 9 の活性化を抑制する。

一方、細胞内のアポトーシス抑制因子 (caspase 3, 7, 9 の活性化抑制因子) である XIAP の発現は、M-CSF, CT のみで亢進しており、RANKL では認められない<sup>27)</sup>。これは非常に興味深い知見であり、もしかすると、破骨細胞に対して骨吸収を抑制しつつ延命させる因子と骨吸収を活性化しつつ延命させる因子のシグナル伝達における共通点と相違点を解くきっかけになるかもしれない。

また、基質への接着依存性に増殖または延命する細胞を基質に接着できないようにするとアポトーシスを起こして死滅する。このことを Frisch ら<sup>28)</sup> は、細胞の家なし状態 "anoikis" と呼んだ。成熟破骨細胞を浮遊させた状態で培養すると、これと同様なことが起こり、18 時間以内に約 60% の破骨細胞がアポトーシスを起こす<sup>29)</sup>。この現象は、肺胞マクロファージでは認められない。さらに、 $\alpha$ -VAD-FMK などのカスパーゼ阻害剤、Zn イオンなどの抗アポトーシス因子は、破骨細胞の anoikis を阻害する<sup>30)</sup>。しかし、生体内の破骨細胞延命因子である M-CSF, RANKL, CT は破骨細胞の anoikis を阻害できない。細胞接着分子であるインテグリンとサイトカインシグナルのクロストークが指摘されていると考えあわせると、これらの知見は、破骨細胞の細胞表面のレセプターを介してシグナルを伝達する因子は、細胞が基質に接着し、レセプターの下流因子や細胞骨格などが、きちんと組織化されないとシグナルを伝達できないということを示唆している。

以上はほんの一例であるが、共通の血液系細胞から分化する破骨細胞とマクロファージでは、同じ刺激を入力したにもかかわらず、その出力であるシグナル伝達過程やさまざまな現象において、数多くの相違点が認められる。この1つ1つを解き明かすことで、破骨細胞の分化・活性制御機構がより詳細にみえてくることを期待したい。 [小林泰浩・高橋直之]

#### 文 献

- 1) Takahashi N, Akatsu T, Udagawa N, et al : Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology* 123 : 2600-2602, 1988.
- 2) Suda T, Takahashi N, Martin TJ : Modulation of osteoclast differentiation. *Endocrine Rev* 13 : 66-80, 1992.
- 3) Takeda S, Yoshizawa T, Nagai T, et al : Stimulation of osteoclast formation by 1,25 dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: studies using VDR knockout mice. *Endocrinology* 140 : 1005-1008, 1999.
- 4) Liu BY, Guo J, Lanske B, et al : Conditionally immortalized murine bone marrow stromal cells mediate parathyroid hormone-dependent osteoclastogenesis *in vitro*. *Endocrinology* 139 : 1952-1964, 1998.
- 5) Sakuma Y, Tanaka K, Suda M, et al : Crucial involvement of the EP4 subtype of prostaglandin E receptor in osteoclast formation by proinflammatory cytokines and lipopolysaccharide. *J Bone Miner Res* 15 : 218-227, 2000.
- 6) Udagawa N, Takahashi N, Katagiri T, et al : Interleukin (IL)-6 induction of osteoclast differentiation depends on IL-6 receptors expressed on osteoblastic cells but not on osteoclast progenitors. *J Exp Med* 182 : 1461-1468, 1995.
- 7) Suda T, Udagawa N, Takahashi N : Osteoclast generation. In Principles of Bone Biology (ed by Raisz LG, Rodan GA, Bilezikian JP), p 87-102, Academic Press, San Diego, 1996.
- 8) Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al : Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 234 : 137-142, 1997.
- 9) Simonet WS, et al : Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in regulation of bone density. *Cell* 89 : 309-319, 1997.
- 10) Yasuda H, et al : Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 : 3579-3602, 1998.
- 11) Lacey DL, et al : Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93 : 165-176, 1998.
- 12) Darmay BG, et al : Characterization of the intracellular domain of receptor activator of NF- $\kappa$ B (RANK). Interaction with tumor necrosis factor receptor-associated factors and activation of NF- $\kappa$ B and c-Jun N-terminal kinase. *J Biol Chem* 273 : 20551-20555, 1998.
- 13) Darmay BG, et al : Activation of NF- $\kappa$ B by RANK requires tumor necrosis factor associated factor (TRAF) 6 and NF- $\kappa$ B-inducing kinase. Identification of a novel TRAF6 interaction motif. *J Biol Chem* 274 : 7724-7731, 1999.
- 14) Lomaga MA, et al : TRAF6 deficiency results in osteopetrosis and defective interleukin-1, CD40, and LPS signaling. *Genes Dev* 13 : 1015-1024, 1999.
- 15) Kim N, et al : A novel member of the leukocyte receptor complex regulates osteoclast differentiation. *J Exp Med* 195 : 201-209, 2002.
- 16) Wong BR, et al : TRANCE is a novel ligand of the tumor necrosis factor receptor family that activates c-Jun N-terminal kinase in T cells. *J Biol Chem* 272 : 25190-25194, 1997.
- 17) Anderson DM, et al : A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell formation. *Nature* 390 : 175-179, 1997.
- 18) Kotake S, et al : Activated human T cell directly induce osteoclastogenesis from human monocyte: possible role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 44 : 1003-1012, 2001.
- 19) Kong YY, et al : Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402 : 304-309, 1999.
- 20) Teng YT, et al : Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* 106 : R59-R67, 2000.
- 21) Takayanagi H, et al : T-cell-mediated regulation of

- osteoclastogenesis by signaling cross-talk between RANKL and IFN- $\gamma$ . *Nature* 408 : 600-605, 2000.
- 22) Jimi E, et al : Interleukin 1 induces multinucleation and bone-resorbing activity of osteoclasts in the absence of osteoblast/stromal cells. *Exp Cell Res* 247 : 84-93, 1999.
  - 23) Kobayashi K, et al : Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 191 : 275-286, 2000.
  - 24) Lam J, et al : TNF- $\alpha$  induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 106 : 1481-1488, 2000.
  - 25) Takeda K, et al : Roles of Toll-like receptors in innate immune responses. *Genes Cells* 9 : 733-742, 2000.
  - 26) Suda K, et al : Lipopolysaccharide supports survival and fusion of preosteoclasts independent of TNF $\alpha$ , IL-1 and RANKL. *J Cell Physiol* 190 : 101, 2002.
  - 27) Kanaoka K, et al : A common downstream signaling activity of osteoclast survival factors that prevent nitric oxide-promoted osteoclast apoptosis. *Endocrinology* 141 : 2995-3005, 2000.
  - 28) Frisch SM, et al : Disruption of epithelial cell-matrix interactions induced apoptosis. *J Cell Biol* 124 : 619-626, 1994.
  - 29) Sakai H, et al : Cell adhesion is a prerequisite for osteoclast survival. *Biochem Biophys Res Commun* 270 : 550-556, 2000.

## 4.3 ビタミンDと骨吸収

### a. ビタミンDの骨に対する作用

ビタミンDは20世紀初頭より抗くる病因子としてきわめて有効な治療実績をあげてきた。そして、21世紀を迎えようとしている現在では、骨粗鬆症治療薬として広く使用されていることは衆知のことである。

ビタミンD欠乏動物においては骨形成障害が認められ、くる病 (rachitis) または骨軟化症を呈する。そして、ビタミンDを補充することによりこれらの

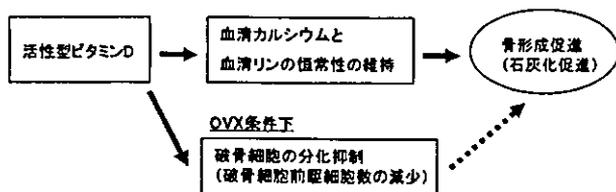


図 4.7 活性型ビタミンDの *in vivo* における骨作用

活性型ビタミンDの骨形成における役割は、骨基質の石灰化に必要なカルシウムを体内に取り込むという間接的な作用である。一方、副甲状腺摘出術 (PTX) や卵巣摘出術 (OVX) を施した高回転型骨病態動物モデルにおいて、活性型ビタミンDは骨吸収抑制に作用することが示された。

骨形成障害は速やかに回復する。また、ビタミンDレセプター遺伝子欠損マウスはくる病と同様の症状を呈し、カルシウムとリンを十分に補給することにより、正常な骨形成が起こることを示唆している。すなわち、ビタミンDの骨形成促進作用は、骨の石灰化に必要なカルシウムとリンを体内に取り込むという間接的なものであることが明らかとなった。一方、ビタミンDが直接骨芽細胞に作用し、骨形成を促進する可能性も報告されている。

破骨細胞形成を解析する *in vitro* の培養系においては、ビタミンDは破骨細胞の分化を強力に促進する。しかしながら、骨吸収亢進がみられる高カルシウム血症モデル動物へのビタミンD投与は骨吸収抑制に作用することも報告されている。このように、骨に対するビタミンDの作用メカニズムはまだ不明であり未解決の課題が山積している。以下現在までに報告された実験結果をまとめた。

### b. ビタミンDの骨形成促進作用

くる病・骨軟化症では、類骨 (骨基質) が増加し石灰化能が低下する。したがって、ビタミンDの特異的な骨作用は、骨芽細胞の骨基質蛋白の合成ではなく、骨基質の石灰化の維持・促進ではないかと考えられてきた。しかしながら、これを否定する実験結果が DeLuca らによって報告された<sup>1)</sup>。彼らは、ビタミンD欠乏動物 (ラット) にカルシウムとリンを投与することによって、血清中のカルシウムとリンの値を正常化させ、ビタミンD欠乏においても正常の骨形成が認められることを示した。つまり、ビタミンDの骨形成促進作用は、血清中のカルシウムとリンの値を適切に維持することに起因し、腸管からのカルシウム吸収に対するビタミンDの直接作用が骨に対するビタミンD効果の主体であることを示唆している (図 4.7)。

一方、ビタミンDの特異的核内レセプターであるビタミンDレセプター (VDR) の遺伝子欠損マウスの作成が加藤らによって報告された<sup>2)</sup>。VDR欠損マウスは正常に誕生するが、VDR欠損マウスの胚体における軟骨および骨の異常は認められなかった。このことは、個体発生における骨形成にはビタミンDは必須ではないことを示している。一方、VDR欠損マウスにおいて、離乳後3週以降に顕著な骨成長障害が認められた。すなわち、長管骨における長さの低下と骨端部分の肥大化が観察され、肥大軟骨細胞の異常、類骨量の増大および石灰化障害が認められた。さらに、

## ● オステオポンチンと骨吸収性疾患

佐伯 行彦



**要 旨**  
 オステオポンチン (osteopontin ; OPN) は、主に組織のリモデリングにかかわる多彩な作用をもつサイトカインであり、これまでに種々の疾患の病態形成との関りが報告されている。とくに、骨代謝においては、OPNは $\alpha v \beta 3$ インテグリンを介して、破骨細胞による骨吸収の促進的な制御に関わっていることが知られていることから、骨吸収性疾患との関わりが予想されていた。最近、閉経後の骨粗鬆症などの非炎症性骨吸収性疾患だけでなく、関節リウマチ (RA) などの炎症性骨吸収性疾患においても骨吸収の責任分子のひとつであることが示唆される報告があり注目されている。

### はじめに

オステオポンチン (osteopontin ; OPN) は、もともと骨の細胞外基質から単離された分泌型のリン酸化糖タンパク分子である [1, 2]。OPNは破骨細胞、マクロファージ、活性化T細胞、平滑筋細胞や上皮細胞などさまざまな細胞により産生され、骨、腎臓、胎盤、平滑筋、腺上皮細胞など多数の組織でその発現が認められる。また、OPNはアルギニン-グリシン-アスパラギン酸 (RGD) 配列を有し、 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ などの複数のインテグリンと結合することができ、さまざまな細胞において接着、遊走やシグナルの伝達にかかわり、骨吸収、血管新生、創傷の治癒など正常組織にみられるリモデリングだけでなく、再狭窄、動脈硬化、腎疾患、腫瘍など病気ともかかわりがあることが最近わかってきた [3]。また、OPNはEta-1 (early T cell activation-1) という分子と同一分子であり、免疫系においてTh1細胞の誘導に関わっていることも知られていて、多彩な作用を持つサイトカインと考えられる (表1) [4-40]。

本稿では、OPNの骨吸収性疾患における関与についての最近の知見を紹介する。

### ● OPNの構造 (図1)

OPNは、約400個のアミノ酸からなる、分子量約32,000のポリペプチドを骨格に持つ分泌型のリン酸化糖タンパクであり、リン酸化や糖付加の程度により、分子量は44,000~75,000と変化する。OPNは、グルタミン、グルタミン酸、アスパラギン、アスパラギン酸が総アミノ酸

表1 オステオポンチンの多彩な生物学的作用と病態・疾患との関わり

| 細胞・組織  | 生物学的作用と病態・疾患との関わり                     | 文献           |
|--------|---------------------------------------|--------------|
| 骨      | 破骨細胞 ミネラルの骨への沈着を制御                    | [4][5]       |
|        | 荷重シグナルの伝達                             | [6]          |
| 破骨細胞   | 破骨細胞の骨への接着に必須                         | [7][8]       |
|        | 骨吸収性疾患 (骨粗鬆症, 関節リウマチ)                 | [9-14]       |
| 免疫系    | TH1免疫の初期誘導                            | [15]         |
|        | IL-12, IFN $\gamma$ の産生亢進, IL-10の産生抑制 |              |
|        | 単球・マクロファージの遊走                         | [12][16][17] |
| 心・血管系  | B細胞の抗体産生を促進                           | [18][19]     |
|        | 再狭窄                                   | [20]         |
|        | 粥状動脈硬化のプラーク形成および石灰化                   | [21-22]      |
|        | 心筋症                                   | [23][24]     |
| 腎臓・尿路系 | 尿酸カルシウム結晶形成の阻止<br>(尿路結石の形成の阻止)        | [25]         |
|        | NO産生の抑制                               | [26]         |
|        | 種々の腎疾患との関わり                           | [27]         |
| 脳      | 虚血 (脳卒中)                              | [28-30]      |
| 肉芽腫形成  | 創傷, 結核, サルコイドーシス                      | [31]         |
| 腫瘍     | 細胞のトランスフォーメーション                       | [32-35]      |
|        | 癌                                     | [36]         |
|        |                                       | [37-40]      |

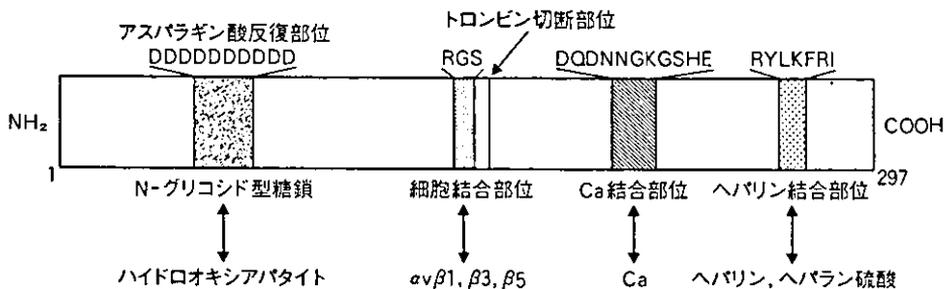


図1 OPNの構造

の半数以上を占める特徴的なタンパクである。また、中央部にはトロンピン切断部位が存在し、そのすぐN末端側には、細胞接着ドメインと考えられる RGD 配列をもつ。さらに、カルシウムに親和性の高いドメインを持ち、骨などの石灰化物質に高い親和性をもつ。

## 破骨細胞による骨吸収過程における OPN の役割

最近、主にノックアウトマウスを用いた研究により破骨細胞の骨吸収の分子機構が明らかになってきた (図2) [41]。それによると骨吸収の最終ステップである、破骨細胞の骨への接着には OPN と  $\alpha v \beta 3$  というインテグリンとの結合が必須であると考えられている。実際に、 $\alpha v \beta 3$  インテグリンに対する抗体によりこの結合を阻害すると破骨細胞の骨吸収は抑制される [42]。また、OPN のノックアウトマウスでは、軽度の大理石病が観察され、 $\beta 3$  インテグリン

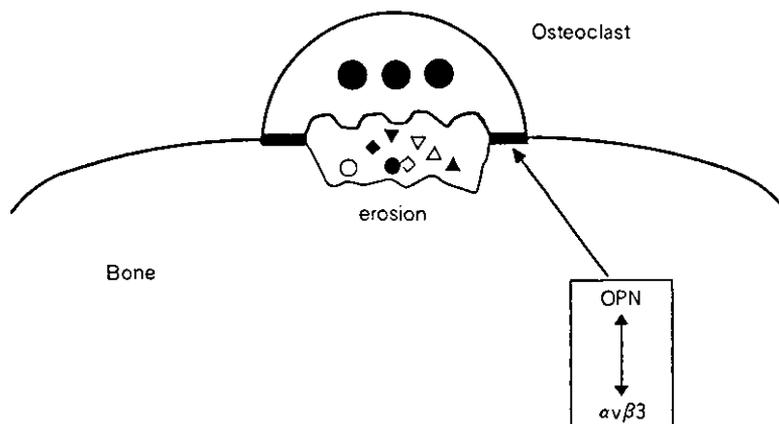


図2 破骨細胞による骨吸収

ノックアウトマウスでも同様に軽度の大理石病が観察され、破骨細胞による骨吸収活性化の低下が起こる。これらの事実から、OPNが $\alpha v \beta 3$ インテグリンを介して、骨吸収の促進的な制御に関わっていることが推察される。

## OPNの骨吸収性疾患における関わり

骨は、絶えず骨形成と骨吸収を繰り返しturn-overされ、維持されている。したがって、正常な骨を維持するためには骨形成と骨吸収のバランスが保たれることが必須である。そのバランスが破綻し、骨吸収へ傾くと病的状態、骨吸収性疾患を生じるものと考えられる。骨吸収疾患（あるいは状態）は、(1)非炎症性のものと、(2)炎症性のもの大きくふたつに分けることができる。前者は、加齢、女性ホルモンの減少などによるもので、代表的なものひとつに女性における閉経後の骨粗鬆症がある。一方、炎症性のものとしては、関節リウマチ(RA)をはじめとするリウマチ性疾患がある。このような非炎症性骨吸収性疾患および炎症性骨吸収性疾患においては、従来から破骨細胞による骨吸収活性の亢進が指摘されていたが、最近、OPNの関与を示唆する報告がみられる。

### 非炎症性骨吸収性疾患（閉経後の骨粗鬆症）

OPNのノックアウトマウスは正常に生まれ、出産し、胎児数や寿命においても野生型とほぼ同等である。しかしながら、野田らのグループにより、閉経後の骨粗鬆症モデルの卵巣摘出マウスでの骨吸収は、野生型に比べて有意にOPNノックアウトマウスでは抑制されることが報告されている[9]。このことから、OPNが骨粗鬆症の骨量の減少に対して促進的機能をもつことが示唆される。

### 炎症性骨吸収性疾患（RA）

我々は、実験的関節炎モデルである、コラーゲン誘導関節炎(CIA)において、破骨細胞がまさに骨吸収をしている、骨びらん部位に限局して、OPNが発現していることをタンパク、mRNAレベルで報告した(図3, 図4)[10]。また、血中のOPNレベルは、関節炎の進行期あ



図3 コラーゲン誘導関節炎 (CIA) の骨びらん部位での破骨細胞と OPN の発現 (免疫組織染色)  
 A: H-E 染色, B: TRAP 染色, C: コントロール抗体による免疫組織染色, D: 抗 OPN 抗体による免疫組織染色  
 (Ohshima S ら, 2002 [10])

るいは増悪期に上昇していることを報告した (図 5) [10]. 一方, 野田らのグループは, タイプ 2 コラーゲンに対するモノクローナル抗体を用いて誘導する実験的関節炎を OPN ノックアウトマウスに誘導し, ノックアウトマウスでは, 野生型に比べ, 骨吸収が抑えられることを報告している [11]. これらの観察から, RA などの炎症性関節炎における骨吸収 (骨びらの形成) には, 非炎症性骨吸収性疾患の場合と同様に OPN が促進的に作用していることが示唆されている. そこで, 実際に, 我々は RA において OPN の発現を検討した. その結果, RA の滑膜 (パンヌス) の先端の細胞には OPN が発現していること (図 6), RA の関節液には健康人の血清の 10~1000 倍の OPN が存在することが判明した (図 7) [12]. つまり, RA の病変部の関節局所では OPN が産生され, 破骨細胞による骨吸収を促進させ, 骨吸収 (骨破壊) を起こしていることが推察される. さらに, この関節液中の OPN の増加が CRP などの炎症のマーカーと相関し (図 8), OPN が *in vitro* で軟骨細胞に働いて MMP-1 (matrix metalloproteinase-1, collagenase-1) の産生を誘導するとの報告 [13] もあり, RA の疾患活動性と関連することが推察される. また, 関節炎において潜在的なエピトープの重要性も指摘されている [14].

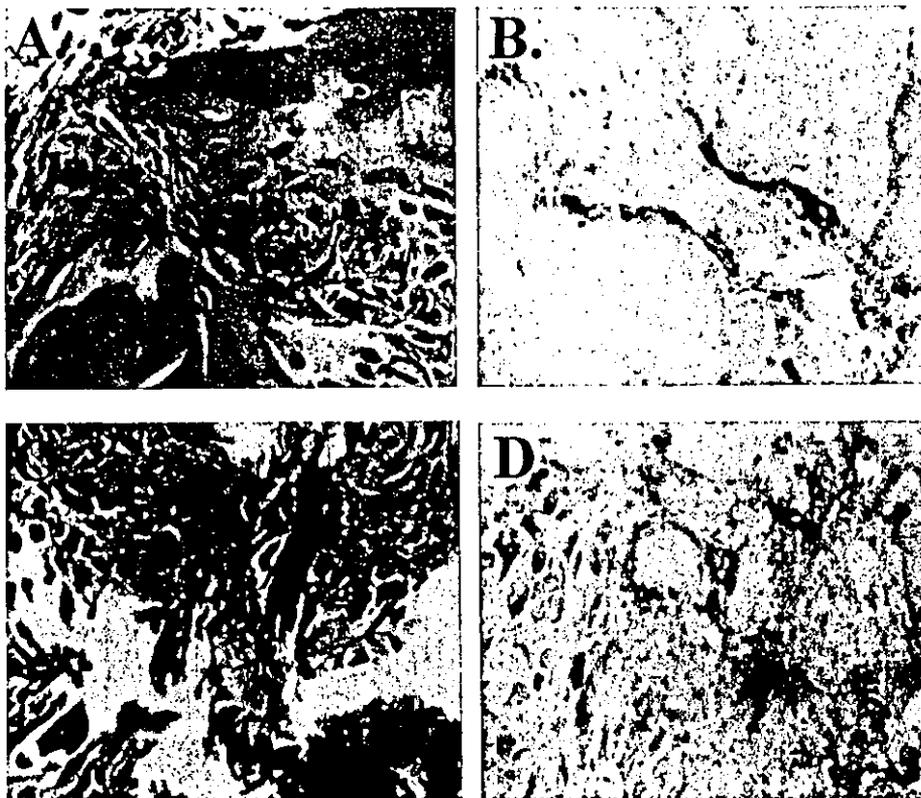


図4 コラーゲン誘導関節炎 (CIA) の骨びらん部位での破骨細胞と OPN の発現 (in situ ハイブリダイゼーション)  
 A, B : H-E 染色, C, D : OPN に対するプローブによる in situ ハイブリダイゼーション  
 (Ohshima S ら, 2002 [10])

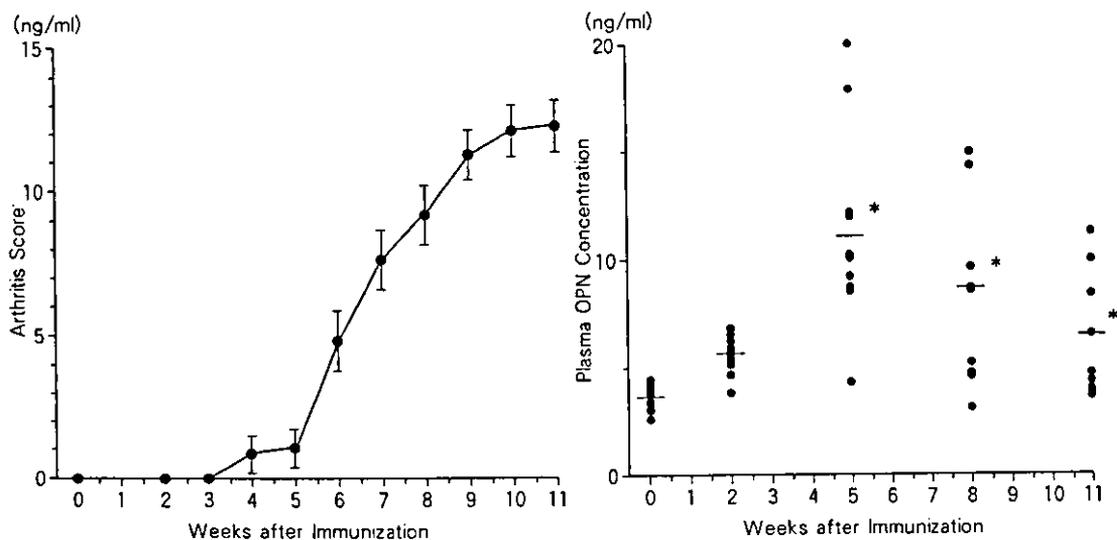


図5 コラーゲン誘導関節炎 (CIA) の関節炎の進行と血中 OPN 濃度  
 (Ohshima S ら, 2002 [10])

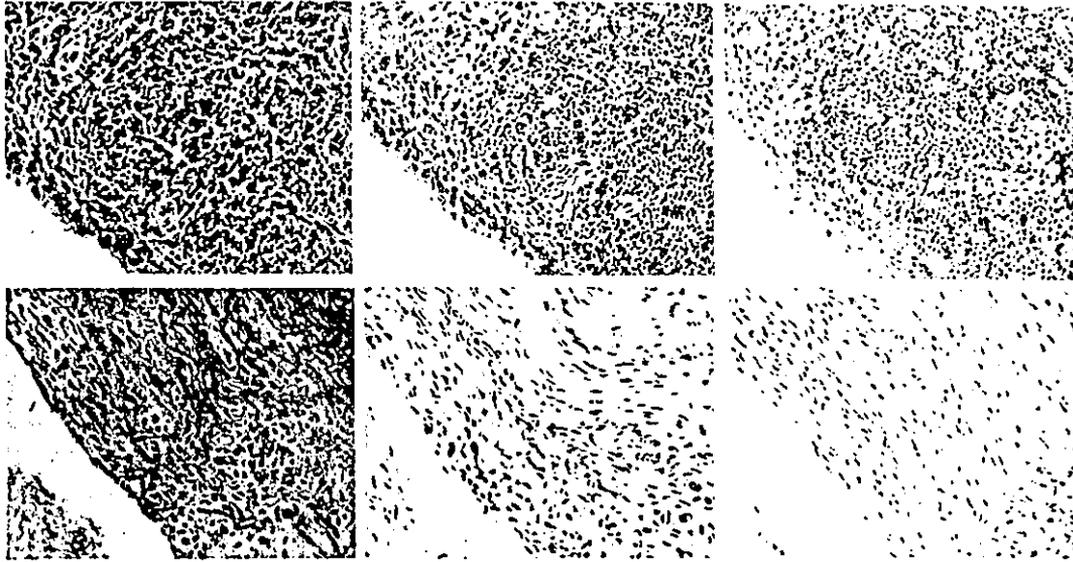


図6 RA患者とOA患者の滑膜におけるOPNの発現  
(Ohshima Sら, 2002 [12])

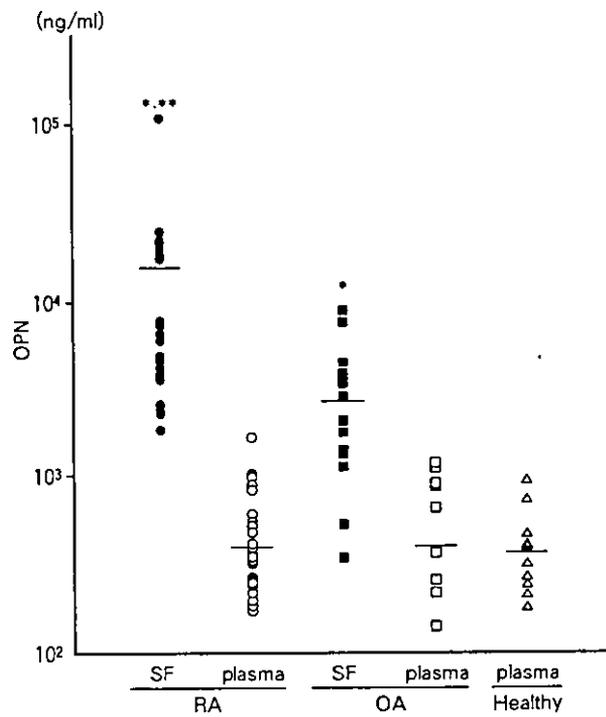


図7 RA患者、OA患者における血中および関節液中のOPN濃度  
(Ohshima Sら, 2002 [12])

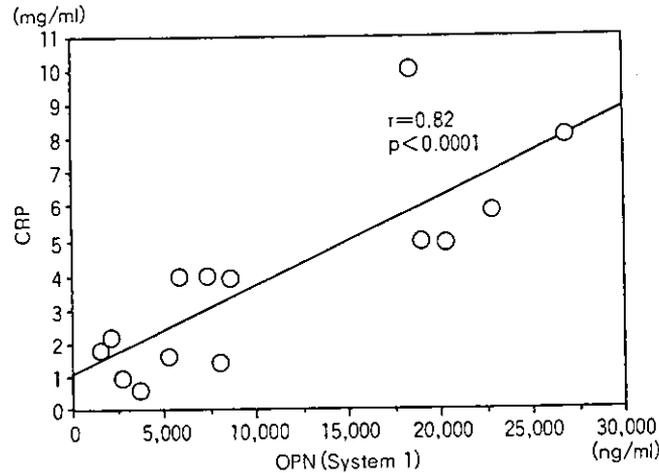


図8 RA患者の関節液中のOPN濃度とCRPの相関  
(Ohshima Sら, 2002 [12])

## おわりに

OPNは、組織のリモデリングにかかわる多彩な作用をもつサイトカインであり、種々の疾患において注目されている。また、前に述べたようにOPNはEta-1と同一分子であり、Th1誘導作用をもつ、いわば、骨代謝系と免疫系の両方にまたがる作用をもつ分子なので、とくにRAなどの骨代謝系と免疫系の両方の側面をもつ疾患においては、重要な診断・活動性の指標や治療上の標的分子となることが期待される。

## 参考文献

- 1) Prince CW, Oosawa T, Butler WT, et al. Isolation, characterization, and biosynthesis of a phosphorylated glycoprotein from rat bone. *J Bio Chem* 262 : 2900-7, 1987
- 2) Oldberg A, Franzen A, Heinegard D. Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell binding sequence. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 8819-23, 1986
- 3) Denhardt DT, Guo X. Osteopontin : a protein with diverse functions. *FASEB J* 7 : 1475-82, 1993
- 4) Bosky AL, Maresca M, Ullrich W, et al. Osteopontin-hydroxyapatite interactions in vitro : Inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin gel. *Bone Miner* 22 : 147-59, 1993
- 5) Hunter GK, Hauschka PV, Poole AR, et al. Nucleation and inhibition of hydroxyapatite formation by mineralized tissue protein. *Biochem J* 317 : 59-64, 1996
- 6) Ishijima M, Rittling SR, Yamashita T, et al. Enhancement of osteoclastic bone resorption and suppression of osteoblastic bone formation in response to reduced mechanical stress do not occur in the absence of osteopontin. *J Exp Med* 193 : 399-404, 2001
- 7) Ross FP, Chappel J, Alvarez JI, et al. Interactions between the bone matrix proteins osteopontin and bone sialoprotein and the osteoclast integrin  $\alpha_v\beta_3$  potentiate bone resorption. *J Biol Chem* 268 : 9901-7, 1993
- 8) Miyauchi A, Alvarez JI, Greenfield EM, et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an  $\alpha_v\beta_3$ . *J Biol Chem* 266 : 20369-74, 1991
- 9) Yoshitake H, Rittling SR, Denhardt DT, et al. Osteopontin-deficient mice are resistant to ovariectomy-induced bone resorption. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 8156-60, 1999
- 10) Ohshima S, Kobayashi H, Yamaguchi N, et al. Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 46 : 1094-1101, 2002
- 11) Yumoto K, Ishijima M, Rittling SR, et al. Osteopontin deficiency protects joints against destruction in anti-type II collagen antibody induced arthritis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 4556-61, 2002

- 12) Ohshima S, Yamaguchi N, Nishioka K, et al. Enhanced local production of osteopontin in rheumatoid joints. *J Rheumatol* 29 : 2061-7, 2002
- 13) Petrow PK, Hummel KM, Schedel J, et al. Expression of osteopontin messenger RNA and protein in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43 : 1597-605, 2000
- 14) Yamamoto N, Sakai F, Kon S, et al. Essential role of the cryptic epitope SLAYGLR within osteopontin in a murine model of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 112 : 181-8, 2003
- 15) Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, et al. Eta-1 (osteopontin) : an early component of type-1 (cell mediated) immunity. *Science* 287 : 860-4, 2000
- 16) Jansson M, Panoutsakopoulou V, Baker J, et al. Cutting edge : Attenuated experimental autoimmune encephalomyelitis in eta-1/osteopontin -deficient mice. *J Immunol* 168 : 2096-9, 2002
- 17) Chabas D, Baranzini SE, Mitchell, et al. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 294 : 1731-5, 2001
- 18) Singh RP, Patarca R, Schwartz J, et al. Definition of a specific interaction between the early T lymphocyte activation 1 (Eta-1) protein and murine macrophages in vitro and its effects upon macrophages in vivo. *J Exp Med* 171 : 1931-42, 1990
- 19) Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, et al. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 152 : 353-8, 1998
- 20) Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, et al. Polyclonal B cell activation by Eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. *J Immunol* 147 : 2902-6, 1991
- 21) Liaw L, Almeida M, Hart CE, et al. Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro. *Cir Res* 74 : 214-24, 1994
- 22) O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Throm* 14 : 1648-56, 1994
- 23) Chiba S, Okamoto H, Kon S, et al. Development of atherosclerosis in osteopontin transgenic mice. *Heart Vessels* 16 : 111-7, 2002
- 24) Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, et al. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 94 : 1597-604, 1994
- 25) Williams EB, Halpert I, Wickline S, et al. Osteopontin increased in the heritable cardiomyopathy of Syrian hamsters. *Circulation* 92 : 705-9, 1995
- 26) Worcester EM, Blumenthal SS, Beshensky AM, et al. The calcium oxalate crystal growth inhibitor protein produced by mouse kidney cortical cells in culture is osteopontin. *J Bone Miner Res* 7 : 1029-36, 1992
- 27) Hwang SM, Lopez CA, Heck DE, et al. Osteopontin inhibits induction of nitric oxide synthetase gene expression by inflammatory mediators in mouse kidney epithelial cells. *J Biol Chem* 269 : 711-5, 1994
- 28) Pichler R, Giachelli CM, Lombardi D, et al. Tubulointerstitial disease in glomerulonephritis : Potential role of osteopontin. *144* : 915-26, 1994
- 29) Pichler R, Franceschini N, Young BA, et al. Pathogenesis of cyclosporine nephropathy : Roles of angiotensin II and osteopontin. *J Am Soc Mephrol* 6 : 1186-96, 1995
- 30) Lan HY, Yu XQ, Yang N, et al. De novo glomerular osteopontin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 53 : 136-45, 1998
- 31) Wang X, Loudon C, Yue TL, et al. Delayed expression of osteopontin after focal stroke in the rat. *J Nerusci* 18 : 2075-83, 1998
- 32) O'Regan A, Berman JS. Osteopontin : a key cytokine in cell-mediated and granulomatous inflammation. *Int J Exp Pathol* 81 : 373-90, 2000
- 33) Nau GJ, Guifoile P, Chupp GL, et al. A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 6414-9, 1997
- 34) Chiba S, Rashid MM, Okamoto H, et al. The role of osteopontin in the development of granulomatous lesions in lung. *Microbiol Immunol* 44 : 319-32, 2000
- 35) O'Regan AW, Hayden JM, Body S, et al. Abnormal pulmonary granuloma formation in osteopontin-deficient mice. *Am J Respir Crit Care Med* 164 : 2243-7, 2001
- 36) Senger DR, Perruzzi CA, Papadopoulos A. Elevated expression of secreted phosphoprotein I (osteopontin,

- 2ar) as a consequence of neoplastic transformation. *Anticancer Res* 9 : 1291-300, 1989
- 37) Brown LF, Papadopoulos-Sergiou A, Berse B, et al. Osteopontin expression and distribution in human carcinomas. *Am J Pathol* 146 : 95-100, 1994
- 38) Yeatman TJ, Chambers AF. Osteopontin and colon cancer progression. *Clin Exp Metastasis* 20 : 85-90, 2003
- 39) Kim JH, Skates SJ, Ueda T, et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 287 : 1671-9, 2002
- 40) Chambers AF, Wilson SM, Kerlvi N, et al. Osteopontin expression in lung cancer. *Lung cancer* 15 : 311-23, 1996
- 41) Rodan GA, Martin TJ. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science* 289 : 1508-14, 2000
- 42) Crippes BA, Engelman VW, Settle SL, et al. Antibody to  $\beta 3$  integrin inhibits osteoclast-mediated bone resorption in the thyroparathyroidectomized rat. *Endocrinology* 137 : 918-24, 1996

[第八版]

総編集

杉本恒明  
小俣政男  
水野美邦

編集

伊藤貞嘉  
岡 芳知  
荻原俊男  
押味和夫  
木村 哲  
曾根三郎  
永井良三  
中尾一和  
日比紀文  
山本一彦

内  
科  
學

internal medicine

朝倉書店

が主流になっている。ワルファリン投与は PT-INR (prothrombin time-international normalized ratio) 3.0 以上で維持してはじめて血栓再発の予防効果があったとされたが、外来治療でこのレベルを維持することは容易でなく、実際には他疾患におけるワルファリン投与と同様の維持量としている例が多い (INR 約 2.0)。

流産の既往のある抗リン脂質抗体症候群患者の妊娠については、血栓症の既往がある場合やアスピリンのみでは妊娠に成功しなかった場合はヘパリンあるいは低分子ヘパリンが使用がされる。ワルファリンは催奇形性のため使用できない。なおかつ妊娠に成功しない場合はステロイド、ガンマグロブリンなどが試みられることがあるが、その効果は明らかでない。

出血の危険のある重症の血小板減少症に対しては ITP に準じて治療が行われる。血小板減少症としての子後や薬剤の反応性については抗リン脂質抗体の有無による差はないとされている。

劇症型抗リン脂質抗体症候群は治療が困難であり、血漿交換療法を含めた多臓器不全に対する集中治療が必要である。 [小池隆夫]

## ■ 文 献

Koike T, Matsuura E: Immunology of anti-phospholipid antibodies. In: Systemic Lupus Erythematosus, 3rd ed (Lahita RG ed), pp 813-827, Academic Press, 1999.

Wilson WA, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*, 42: 1309-1311, 1999.

# 10-10 Behçet病

## 【定義・概念】

Behçet 病 (Behçet's disease) は、再発性口腔内アフタ性潰瘍、皮膚病変、外陰部潰瘍、眼病変を 4 大主症状とする原因不明の炎症性疾患である。特殊な場合を除き、一定の部位の炎症が慢性に持続するのではなく、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である。

## 【分類】

本症は、上記 4 主症状を示す完全型とそうでない不全型に分類される。また特殊病型として、腸管 Behçet 病 (entero-Behçet's disease)、血管 Behçet 病 (vasculo-Behçet's disease)、神経 Behçet 病 (neuro-Behçet's syndrome [disease]) の 3 型がある。

## 【原因・病因】

本症の病因は不明であるが、HLA-B 51 と関連した遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えら

れている。本症患者には扁桃炎・う歯の既往が多く、手術・外傷・抜歯などでの増悪が見られることから、ある種の細菌抗原が外因として作用する可能性が考えられている。

## 【疫学・発生率・統計的事項】

本症はトルコ、中東、中国、日本を結ぶ帯状のシルクロードに沿った地域に多く、欧米では少ない。わが国における推定患者数は疑い例まで含めて約 18,400 人 (人口 10 万対 14.9) である。男女比は 0.98 であり、発病年齢は 30 歳代にピークがある。HLA-B 51 との相関が認められ、その陽性率は約 53.8% (完全型 58.2%, 不全型 51.0%) である。

## 【病理】

Behçet 病の一般的な病理学的所見は、非肉芽腫性の非特異性炎症である。好中球の浸出像が一つの特徴であるが、リンパ球を中心とする反応がより主体的である。

## 【病態生理】

本症の病態形成にあたっては、多少の例外はあるものの、T リンパ球の異常反応に基づくサイトカインの産生による好中球の機能 (活性酸素産生能・遊走能) の亢進が中心的役割を果たすものと考えられている。

## 【臨床症状】

Behçet 病の臨床症状は、診断の決め手として重要な主症状と、重篤な臓器障害をきたしうる副症状に集約される。発症当初からすべての症状がそろふことはまれであり、慎重な病歴の聴取と、経過の観察が重要となる。

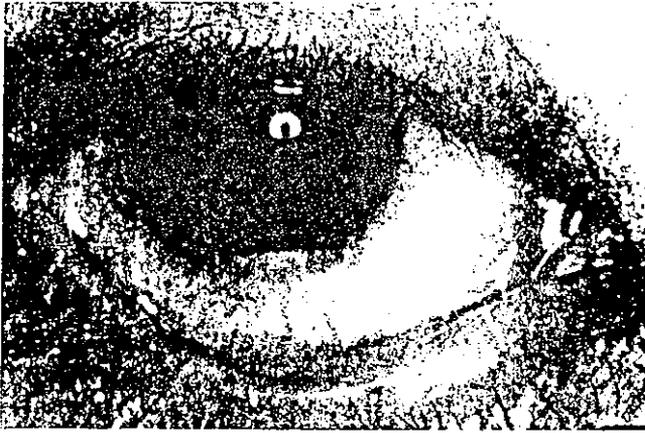
### 1) 主症状

a) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍：口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状である場合が多い。発赤を伴う境界鮮明で白苔を付着する円形または楕円形の潰瘍である。痛みを伴い、口唇・歯肉・頬粘膜・舌・咽頭にみられる。通常は約 1 週間程度で治癒する。

b) 皮膚症状：結節性紅斑と毛嚢炎様皮疹が最も多くみられる。皮下の血栓性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、皮膚の被刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。

c) 眼症状：炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ブドウ膜炎型に大別される。前者では、視力低下・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、時には前房蓄膿 (hypopyon) を生じる (図 10-29)。一方、後者では霧視・飛蚊症をきたし、視力低下の程度が強くなり、時に視力予後を左右する。

d) 外陰部潰瘍：一般に発病初期に多くみられ、陰茎・陰囊・小陰唇・陰壁などに口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる (図 10-30)。時に鼠径部の



〈図 10-29〉前房蓄膿 (hypopyon)  
毛様充血を伴っている。



〈図 10-30〉外陰部潰瘍  
鼠径部の皮膚にも潰瘍が及んでいる。

皮膚にも潰瘍形成が及ぶことがある。

2) 副症状

a. 関節炎：一般に四肢の大小関節に非対称の腫脹・疼痛（時に発赤）をきたし、約1～2週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことはまれである。

b. 副睪丸炎：HLA-B 51 と強く相関する傾向がある。

c. 消化器病変（腸管 Behçet 病）：食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうる。食道潰瘍は比較的発病早期よりみられ、嚥下痛・嚥下困難をきたす。腸管では、典型的には回盲部に深い潰瘍を形成し、腹痛・下血・腹部腫瘤を示し、発熱を伴うこともある。

d. 血管病変（血管 Behçet 病）：動脈系よりも静脈系が侵されやすく、大静脈や主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、特に下肢深部静脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。また、胸腹部大動脈・股動脈での動脈瘤形成や中型主幹動脈の血栓性閉塞が認められる。肺動脈瘤による咯血・心内膜病変・冠動脈病変などもまれにみられる。

e. 神経病変（神経 Behçet 病）：神経病変は約 10



〈図 10-31〉神経 Behçet の MRI (フレア画像)  
病巣が高信号域として描出されている。

%の患者に出現する。定型的には、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことも多い。髄液検査では細胞数・蛋白濃度の上昇を示す。MRIでは、病変部位がT<sub>2</sub>強調画像あるいはフレア画像の高信号域として描出される（図 10-31）。多彩な神経症状が時間的・空間的に多発することから、時に多発性硬化症との鑑別が問題となる。一方、一部の患者では、慢性進行性の痴呆様の精神神経症状がみられ、治療抵抗性で徐々に進行し、ついには人格の荒廃をきたしてしまう。こうした例では持続的に脳脊髄液中のIL-6が高値を示す（Hirohata, 1997）。

【検査成績】

皮膚の被刺激性の亢進を反映する針反応（pathergy test）は本症に特異性が高い。無菌の注射針を前腕部の皮膚に刺入し、24～48時間後に同部の発赤・膿疱の形成を認めれば陽性である。活動期には末梢血白血球数増加・血沈の促進・血清CRP陽性・血清補体価の上昇などがみられる。抗核抗体などの自己抗体は通常陰性である。

【診断】

診断は1987年に改訂された厚生省特定疾患調査研究班の診断基準により行われている（表 10-52）。

【鑑別診断】

Behçet 病の鑑別診断は、1987年の厚生省研究班の診断基準の補遺に詳細に記載されている（表 10-52）。そのなかで Sweet 病は、高熱・末梢血好中球増加・顔面および上肢の境界鮮明な浮腫性隆起性紅斑・真皮中層の好中球浸潤を特徴とする疾患で、口腔内アフタや陰部潰瘍などの Behçet 病の主症状も生じることから鑑別上問題となる。Sweet 病では上記のすべての症状が同時に出現する傾向があり、悪性腫瘍や自己免疫疾患（関節リウマチ・Sjögren 症候群）の合併が多い。

【経過・予後】

口腔内アフタで初発することが多い。発症後は、急性の炎症が反復し、増悪と寛解を繰り返しつつ遷延した経過をとるのが特徴である。神経・血管・腸管の病変は遅発病変であり、Behçet 病発症後数年を経過し

1258

10  
リウマチ性疾患およびアレルギー性疾患

〈表 10-52〉 Behçet 病の診断基準 (1987 年厚生省特定疾患調査研究班)

|  |   |
|--|---|
| <p><b>〔主症状〕</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍</li> <li>2. 皮膚症状             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 結節性紅斑</li> <li>b. 皮下の血栓性静脈炎</li> <li>c. 毛囊炎様皮疹, 痤瘡様皮疹</li> </ol> </li> <li>3. 眼症状             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 虹彩毛様体炎</li> <li>b. 網膜ブドウ膜炎 (網脈絡膜炎)</li> <li>c. a, b を経過したと思われる虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球瘻</li> </ol> </li> <li>4. 外陰部潰瘍</li> </ol> <p><b>〔副症状〕</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 変形や強直を伴わない関節炎</li> <li>2. 副睾丸炎</li> <li>3. 回盲部潰瘍で代表される消化器病変</li> <li>4. 血管病変</li> <li>5. 中等度以上の中樞神経病変</li> </ol> <p><b>〔病型診断の基準〕</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 完全型<br/>主症状 4 つ</li> <li>2. 不全型             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ)</li> <li>b. 眼症状 + 主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)</li> </ol> </li> <li>3. 疑い<br/>主症状の一部が出没</li> <li>4. 特殊病型             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 腸管 (型) Behçet 病</li> <li>b. 血管 (型) Behçet 病</li> <li>c. 神経 (型) Behçet 病</li> </ol> </li> </ol> <p><b>〔参考となる検査所見〕</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 皮膚の針反応</li> <li>2. 炎症反応<br/>赤沈亢進, 血清 CRP の陽性化, 末梢血白血球数の増加</li> <li>3. HLA-B51 (B5) の陽性</li> </ol> | <p><b>〔補遺〕</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 主症状, 副症状とも, 非典型例は取り上げない</li> <li>2. 皮膚症状の a, b, c はいずれでも多発すれば 1 項目でもよく, 眼症状も a, b どちらでもよい。</li> <li>3. 眼症状について<br/>虹彩毛様体炎, 網膜ブドウ膜炎を経過したことが確定である虹彩後癒着, 水晶体上色素沈着, 網脈絡膜萎縮, 視神経萎縮, 併発白内障, 続発緑内障, 眼球瘻は主症状として取り上げてよいが, 病変の由来が不確定であれば参考所見とする。</li> <li>4. 副症状について<br/>副症状には鑑別すべき対象疾患が非常に多いことに留意せねばならない (鑑別診断の項参照)。鑑別診断が不十分な場合は参考所見とする。</li> <li>5. 炎症反応のまったくないものは, Behçet 病として疑わしい。またガンマグロブリンの著しい増量や自己抗体陽性は, 膠原病などをむしろ疑う。</li> <li>6. 主要鑑別対象疾患             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 粘膜, 皮膚, 眼を侵す疾患<br/>多形滲出性紅斑, 急性薬物中毒, Reiter 病</li> <li>b. Behçet 病の主症状の一つをもつ疾患<br/>口腔粘膜症状<br/>慢性再発性アフタ症, Lipschutz 病 (陰部潰瘍もある)</li> <li>皮膚症状<br/>化膿性毛囊炎, 尋常性痤瘡, 結節性紅斑, 遊走性血栓性静脈炎, 単発性血栓性静脈炎, Sweet 病</li> <li>眼症状<br/>転移性眼内炎, 敗血症網膜炎, レプトスピロシス, サルコイドーシス, 強直性脊椎炎, 中心性網膜炎, 青年再発性網膜硝子体出血, 網脈静脈血栓症</li> <li>c. Behçet 病の副症状とまぎらわしい疾患<br/>関節炎症状<br/>RA, SLE, PSS などの膠原病, 痛風</li> <li>消化器症状<br/>急性虫垂炎, Crohn 病, 潰瘍性大腸炎, 急性・慢性痔炎</li> <li>副睾丸炎<br/>結核</li> <li>血管系症状<br/>高安病, Buerger 病, 動脈硬化性動脈瘤, 深部静脈血栓症</li> <li>中樞神経症状<br/>感染性・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎, SLE, 脳・脊髄の腫瘍, 血管障害, 梅毒, 多発硬化症, 精神病, サルコイドーシス</li> </ol> </li> </ol> |
|--|---|

1259  
Behçet 病

て出現することが多い。

眼病変は視力障害を残し患者の QOL を著しく阻害する。生命的予後に影響を及ぼすのは, 神経・血管・腸管の特殊病型である。

**【治療】**

1) 治療の基本方針: 視力障害を残す眼病変, 生命予後に影響を及ぼす特殊病型 (神経・血管・腸管) に対しては積極的な薬物療法を行うが, 口腔内アフ

タ, 外陰部潰瘍, 皮膚病変に対してはステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから, Behçet 病の治療薬としては頻用されるが, 副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇性・筋症状に注意する必要がある。

2) 病態に応じた治療の実際:

眼病変: 眼病変に対しては, 散瞳薬の点眼, 副腎皮質ステロイドの点眼や結膜下注射などに加えて, 発作

予防として薬物の全身投与を行う。この際、コルヒチンで効果が不十分な場合は、シクロスポリンに切り換える。シクロスポリンは、血中トラフレベル（服薬直前の最低値）を100～200 ng/mlに保つように投与量を調節する。副作用として、腎障害、髄膜脳炎様症状に注意が必要である。

神経・血管・腸管病変への対応：コルヒチンに加えて、ステロイドの全身投与が行われる。症状が軽快し安定したらステロイドを減量するが、急激な減量は眼病変の増悪を誘発するので注意が必要である。慢性進行型の神経 Behçet 病に対してはメトトレキサートの少量パルス療法が有効である。

さらに、血管病変に対しては抗凝固療法や抗血小板療法を行う。また腸管病変に対してはサラゾスルファピリジンやメサラジンの投与が有効な場合が多い。血管病変や腸管病変においては外科的治療の適応となる場合がある。

3) 日常生活の管理：本症の増悪因子である気象条件・感染・手術・外傷・月経・ストレスをなるべく避けるよう指導する。また、う歯やその他の感染巣がある場合は必ずその治療を行わせる。さらに、毎食後必ず歯磨きと口腔内の洗浄を欠かさないで行うよう指導する。 [広畑俊成]

## ■文献

Behçet 病—最近の進歩と明日への展望。医学のあゆみ、164 (1), 1993.

Hirohata S, Isshi K, et al: Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*, 82: 12-17, 1997.

## 10-11 再発性多発性軟骨炎

### 【概念】

全身のグルコサミノグリカンとプロテオグリカンが豊富な軟骨組織、眼球、心臓の弁膜、血管壁などに炎症をきたす慢性炎症疾患である。寛解再発を繰り返す、予後は不良である。1923年にWartenhorstとJakschにより最初に報告された (Pearsonら, 1960)。

### 【病理】

最初の変化はグルコサミノグリカンの消失である。やがて軟骨周囲にかけてリンパ球、形質細胞を主体とする単核球細胞の浸潤を伴う炎症性細胞を認め、時に肉芽組織の形成を認める。最終的には石灰化、線維化、ゼラチン様物質に置き換わる。

### 【症状】

発熱、全身性倦怠感、体重減少などの全身症状を伴うことがある。発病早期で最も頻度が高いのは耳介軟

骨で耳介の発赤、腫脹、疼痛を伴う。しかし、軟骨が存在しない耳下垂部では炎症所見がないのが特徴である。進行すると耳介軟骨が消失し、耳介全体が下垂する。内耳症状として耳鳴、難聴や前庭機能障害が認められる。鼻症状として鞍鼻および鼻閉、眼症状として眼球結膜充血（結膜炎、上強膜炎）、咽頭気管支症状として嗄声、喉頭狭窄、閉塞性換気障害、感染症などの症状が認められる。心臓弁膜症や動脈瘤は予後に関与する重要な病変で、特に動脈瘤は破裂する危険があり経過中は注意を払う必要がある。多発性関節炎は非びらん性の関節炎で関節リウマチとの鑑別が必要である。合併症として間質性肺炎、血管炎症候群、糸球体腎炎、関節リウマチ、Behçet 病、Sjögren 症候群、潰瘍性大腸炎、Crohn 病、抗リン脂質抗体症候群、痴呆、精神病、無菌性髄膜炎、Castleman リンパ腫、骨髄異形成症候群、甲状腺機能亢進症などが報告されている。

### 【検査成績】

急性期には赤沈促進、CRP およびフェリチン高値などの炎症所見以外特異的な検査所見はない。慢性期には高ガンマグロブリン血症、低アルブミン血症などを認める。いままでの報告では抗Ⅱ型コラーゲン抗体の陽性率は低く (20%)、診断には用いられない。近年、血管炎合併例に抗好中球細胞核周囲型抗体 (P-ANCA) を認める報告がある。

### 【診断】

McAdamら (1976) の診断基準による。①両側耳介軟骨炎、②非びらん性血清反応陰性多発性関節炎、③鼻軟骨炎、④結膜炎、虹彩炎、強膜炎などの眼症状、⑤気道軟骨炎、⑥めまい、耳鳴、難聴などの内耳炎、の6項目中3項目以上および軟骨炎の病理組織を証明すればよい。しかし典型的な症状があれば病理組織診断は不要とする案がある (Damianiら, 1979)。鑑別すべき疾患は梅毒、真菌症、Hansen 病などの感染症、関節リウマチ、Wegener 肉芽腫などの血管炎、Reiter 症候群などである。

### 【経過、予後】

死因の大半は喉頭気管軟骨の狭窄による窒息と肺炎である。1986年現在、当疾病の5年生存率は約70%、10年生存率は50%である (Michetら, 1986)。

### 【治療】

軽症の場合は、非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) や少量ステロイド薬で軽快するが、重症の場合は大量ステロイド薬やシクロホスファミド、シクロスポリンなどの免疫抑制薬の投与が必要である。興味あることに Hansen 病の治療薬であるダブソンが有用であった報告がある。そのほかミノサイクリン、ペニシラミン、抗 CD4 単クローン抗体などの有用性が報告されている (Michetら, 1986)。現在までの薬剤でも生存率を変えた報告はない。大動脈瘤や心弁膜症、重症

# 今日の臨床検査

監修 忠裕  
河合水島 櫻林郁之介  
編集 中川武正  
星恵子  
板橋明  
広畑俊成  
伊藤要一

# 2003 2004