

- 2006.
- 10) Irie, A. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **308** : 858-865, 2003.
  - 11) Winkler, D. G. et al. : *EMBO J.*, **22** : 6267-6276, 2003.
  - 12) van Bezooijen, R. L. et al. : *J. Exp. Med.*, **199** : 805-814, 2004.
  - 13) van Bezooijen, R. L. et al. : *J. Bone Miner. Res.*, **22** : 19-28, 2007.
  - 14) Li, X. et al. : *J. Biol. Chem.*, **280** : 19883-19887, 2005.
  - 15) Ellies, D. L. et al. : *J. Bone Miner. Res.*, **21** : 1738-1749, 2006.
  - 16) Styrkarsdottir, U. et al. : *PLoS Biol.*, **1** : E69, 2003.
  - 17) Medici, M. et al. : *J. Bone Miner. Res.*, **21** : 845-854, 2006.
  - 18) Fritz, D. T. et al. : *Mol. Endocrinol.*, **20** : 1574-1586, 2006.
  - 19) Kodaira, K. et al. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **345** : 1224-1231, 2006.
  - 20) Tsuji, K. et al. : *Nat. Genet.*, **38** : 1424-1429, 2006.
  - 21) Bandyopadhyay, A. et al. : *PLoS Genet.*, **2** : e216, 2006.
  - 22) Kaplan, F. S. et al. : *Calcif. Tissue Int.*, **47** : 117-125, 1990.
  - 23) Shore, E. M. et al. : *Nat. Genet.*, **38** : 525-527, 2006.
  - 24) Wieser, R. et al. : *EMBO J.*, **14** : 2199-2208, 1995.

週刊 医学のあゆみ

Vol.219 No.9 2006年12月第1土曜特集号

特集テーマ 企画/児玉龍彦

## システム生物医学

### 内容構成

- 座談会/システム生物医学—新しいポストゲノム医学の誕生
- システム生物医学の理論 ■システム生物医学のための方法論 ■疾患のシステム生物医学

B5判・132頁・定価2,100円(本体2,000円 税5%)



医歯薬出版株式会社/☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10/TEL.03-5395-7610 FAX.03-5395-7611

2006年12月作成 TP

## 【BMPの作用と骨疾患】

BMP functions and skeletal disorders

片桐 岳信・福田 亨

Katagiri Takenobu Fukuda Toru

野島 淳也・鹿又 一洋

Nojima Junya Kanomata Kazuhiro

Key words

BMP, bone formation, genetic malformation

## 要約

Bone morphogenetic protein (BMP) は、最も強力な骨形成因子の1つである。培養細胞をBMPで刺激すると、軟骨細胞や骨芽細胞への分化をin vitroで誘導することができる。発見当初から、BMPは生理的な骨格形成に関与すると考えられていたが、初期胚の発生などにもBMPが重要なためにノックアウトマウスが骨格形成以前に死亡するケースが多く、それをin vivoで直接証明することは困難であった。

最近、BMPリガンドや受容体、あるいはBMP活性修飾因子に関する骨組織特異的なコンディショナルノックアウトマウスの作製やヒトの骨系統疾患における責任遺伝子の解析から、BMPシグナルが我々の骨形成に極めて重要であることが証明されつつある。また、生理的骨形成のみならず、病的な骨形成にもBMPシグナルが関与する例が明らかとなりつつある。これらの発見は、骨疾患の発症メカニズムの解明や治療法の確立において、BMPシグナルの制御が重要であることを示唆する。

## はじめに

今日、15種類以上のBone morphogenetic protein (BMP) が同定され、これらがさまざまな細胞の分化や器官発生に重要と考えられている。そもそもBMPは、筋組織や皮下に酸処理した骨基質を移植すると異所性骨形成が誘導される原因物質として1965年Uristによって報告された<sup>1)</sup>。1988年に単離・同定され一次構造が明らかになるまでは、骨からタンパク変性剤で抽出・精製したBMP画分を用いて生物活

性が研究された<sup>2)</sup>。長い間BMPは単離・同定できなかったが、1988年のWozneyらによるcDNAクローニングの成功によって、この骨基質からの抽出物は複数のBMP混合物であることが明らかとなった。その後、1990年頃から遺伝子組み換え品を利用できるようになり、個々のBMPの生物活性が盛んに検討された。

主に培養細胞を用いた研究から、BMPが骨芽細胞や軟骨細胞の形質を持たない前駆細胞からこれら骨格形成細胞への分化を誘導する特殊な活性を持つことが明らかとなった。さらに、BMPを含むTransforming Growth Factor- $\beta$ ファミリーの受容体や細胞内情報伝達因子が同定され、さらに詳細な分子レベルでの骨誘導機構が解析されている。一方、骨格に異常を呈する遺伝性疾患の解析から、その責任遺伝子がBMP自身やBMPの細胞内情報伝達因子である例が見いだされており、BMPの生理的および病的骨形成における役割が明らかとなりつつある。本稿では、最近の骨代謝領域における発見も交えながら、骨形成におけるBMPシグナルの役割を考察する。

## 1. BMPによる細胞分化の制御

BMPの最も特徴的な活性は、筋組織や皮下など、本来骨組織や軟骨組織が存在しない部位でも骨髄を伴う骨形成を誘導できることである。骨以外を含めても、単一の因子を移植するだけで完全な組織を誘導できる例は極めて珍しい。BMPによる異所性骨誘導現象は、BMPがある種の前駆細胞に作用すること

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター 病態生理部門：Division of Pathophysiology, Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical University

〒350-1241 埼玉県日高市山根1397-1 TEL&FAX：042-985-7357 E-mail：katagiri@saitama-med.ac.jp

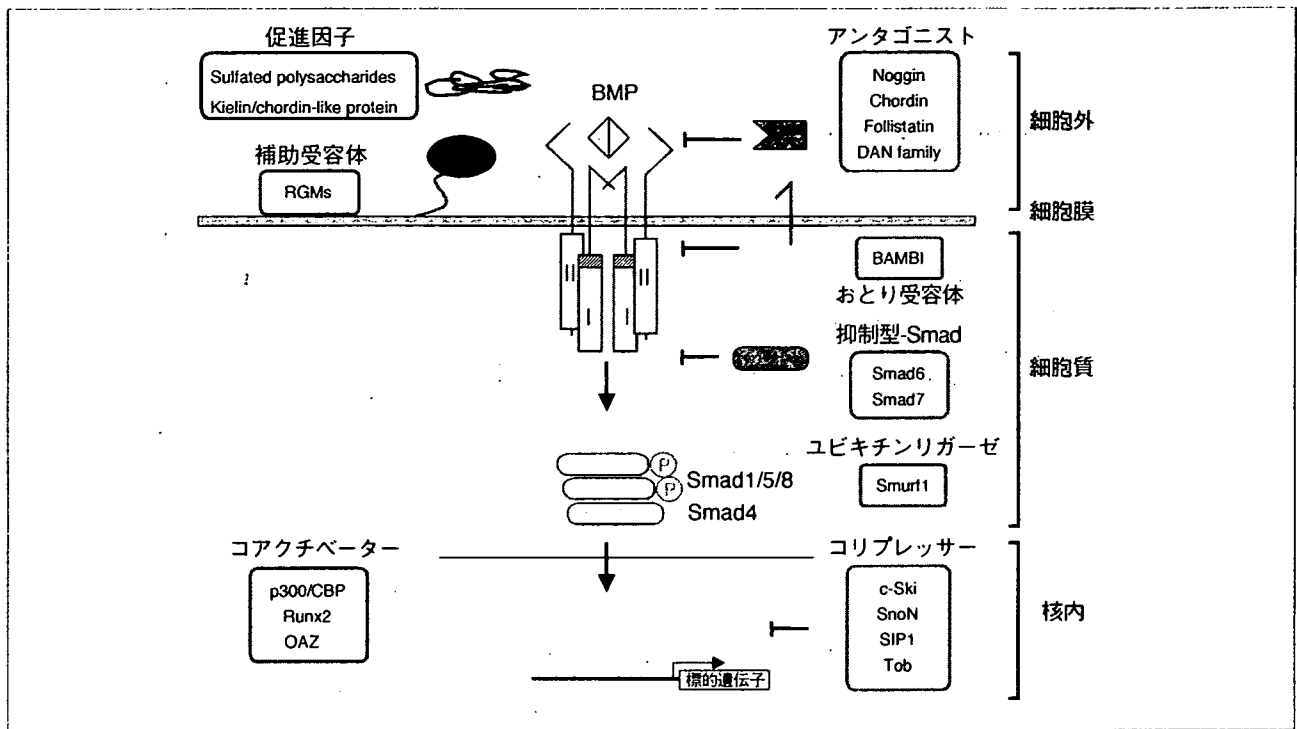


図1 BMPの細胞内情報伝達系とシグナル修飾因子

BMPは、標的細胞のI型とII型受容体に結合し、細胞内で主にSmadと呼ばれる転写因子群を活性化する。BMP活性の修飾因子として、図の左側には活性促進因子、右側には抑制因子を示した(筆者ら作成)。

で、軟骨細胞や骨芽細胞の分化が誘導される可能性を示唆している。

実際、このような細胞分化は培養細胞を用いて再現することが出来る。多分化能を持つことが知られるマウスのC3H10T1/2 (10T1/2) 細胞をBMPで刺激すると、骨芽細胞、軟骨細胞、脂肪細胞などが出現することが知られている。さらに、筋芽細胞として知られるマウスC2C12細胞をBMPで処理すると、筋分化が完全に抑制され、代わりに骨芽細胞の分化が誘導される。筋分化の阻害因子は数多く知られているが、TGF-βを含めて骨芽細胞分化を誘導するのはBMP以外に知られていない。このC2C12細胞における結果は、in vivoの筋組織における異所性骨誘導活性がBMPだけに認められることとよく一致する。BMPは、骨芽細胞や軟骨細胞の前駆細胞に対しても分化促進作用を示す。

## 2. BMPのシグナル伝達調節因子

骨形成促進作用を始めとするBMPの作用は、他のTGF-βファミリーの因子と同様に、膜貫通型のI型およびII型セリン・スレオニンキナーゼ受容体によ

って細胞内に伝達される(図1)。細胞質では、I型受容体が下流の細胞内情報伝達因子としてSmad1/5/8, MAPキナーゼ, PI3キナーゼ等を活性化し、最終的に標的遺伝子の転写を正または負に制御する。BMPによる筋分化の抑制と骨芽細胞分化の誘導には、特にSmad1/5/8を介した情報伝達系が重要な役割を果たす。この他にもBMP活性を調節するさまざまな分子が知られており(図1)、遺伝子改変マウスや遺伝性疾患の解析から、リガンドや受容体のみならずこれらBMP活性修飾因子が骨形成に重要なことが明らかとなりつつある。

## 3. BMPと骨疾患

### (1) BMPリガンドと骨疾患

BMPリガンドの遺伝子変異による骨疾患として、以前から発生段階における骨形成異常が知られている。マウスにおいて発見されたBMP-5の機能喪失型変異によるshort ear (se) や、GDF-5活性の喪失により四肢が短縮するbrachipodysm (bp) などはその典型的な例である。さらに、ヒトでもマウスと同様に四肢が短縮する症例において、GDF-5の機能喪失型

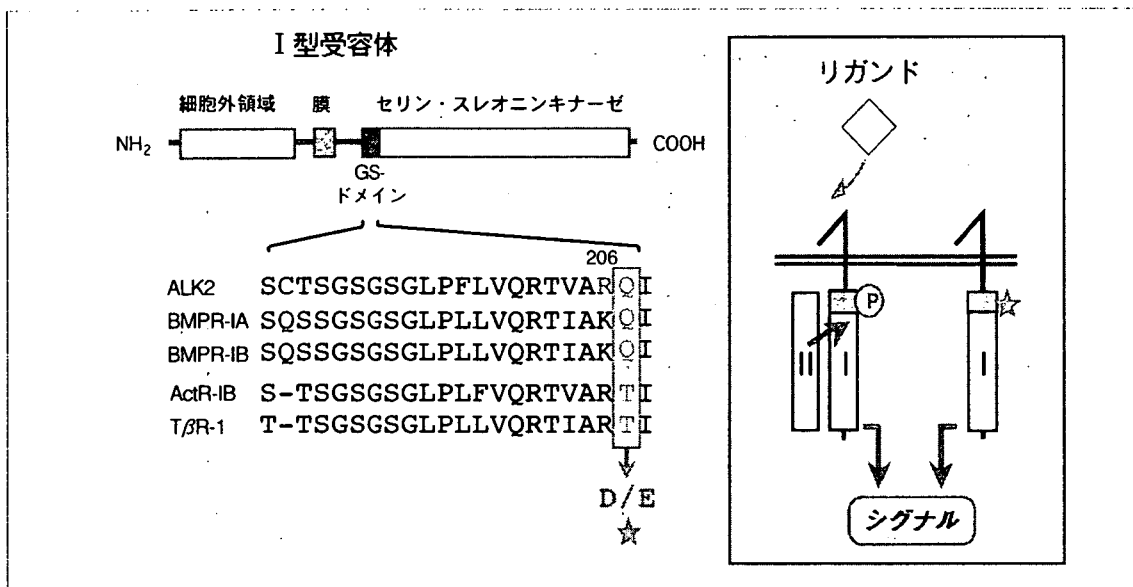


図2 I 型受容体GSドメインの相同性とアミノ酸置換による活性化  
 TGF-βファミリーのI 型受容体の中でGSドメインの一次構造は相同性が高い。進行性骨化性線維異形成症(FOP)で同定されたALK2の変異R206Hは、酸性アミノ酸への置換によって構成的活性化を起こすアミノ酸残基207に隣接していた(筆者ら作成)。

変異やドミナントネガティブ変異が報告されている。さらに、BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7のノックアウトマウスや二重ヘテロ接合マウスで、多指症や肋骨形成異常などが認められている。これらの事実は、BMPがヒトを含めた脊椎動物における骨組織の正常な発生に必須な因子であることを明確に示している。

最近、発生過程のみならず、出生後の骨形成においてもBMPが重要な役割を果たしていることが明らかとなりつつある。骨粗鬆に関連する遺伝子の連鎖解析から、BMP-2のSNPと骨粗鬆症との関連が示唆された。37番のセリンからアラニン残基へ変異するSNPがBMP-2タンパクの安定性や輸送に変化を起こし、骨形成が低下して骨粗鬆症を招く可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。また、BMP-2遺伝子の3'-UTRのSNPがmRNAの安定性を変化させるという報告もある。興味深いことに、BMP-3遺伝子のノックアウトマウスでは、むしろ骨量が増加することから、それぞれのBMPによって骨形成に対する作用が異なる可能性がある。

さらに、骨組織特異的なBMP-2のコンディショナルノックアウトマウスを作製したところ、出生時の骨組織はほぼ正常であるのに、その後成長が進むにつれて骨折が多発することが報告された<sup>10)</sup>。このマウスの骨折部位では、特に修復の初期反応である軟

骨カルスの形成が極度に低下していたという<sup>9)</sup>。BMPは、発見当初から骨折の再生過程で重要であると考えられてきたが、この研究によって初めてその仮説が実証された。

(2) BMP受容体と骨疾患

多種のBMPは、それぞれ受容体に対する親和性が異なることが知られている。GDF-5の場合、BMPに対するI型受容体(ALK1, ALK2, BMPR-IA/ALK3, BMPR-IB/ALK6)の中で、特にBMPR-IBとの親和性が高い。先の述べたように、GDF-5の受容体結合領域の変異で短指症が起こるが、同じ疾患がBMPR-IB側の変異でも確認されている。従って、BMPR-IBを介したGDF-5のシグナルが、ヒトの指の発生に重要と考えられる。

全身の骨組織で異所性骨形成が進行する遺伝性疾患として、進行性骨化性線維異形成症(fibrodysplasia ossificans progressiva, FOP)と呼ばれる疾患がある。本疾患の発症率は、約200万人に1人と極めて低い。FOPの症状は、BMPを筋組織に移植した場合と良く似ていることから、以前からBMPシグナルの亢進が発症原因と予想されていた。最近、家族性FOPの解析が行われた結果、BMP I 型受容体の1種であるALK2に206番のアルギニンがヒスチジン残基に置換する共通の変異が同定された(図2)<sup>11)</sup>。この変異は、多数の弧発性FOPでも同様に確認されており、

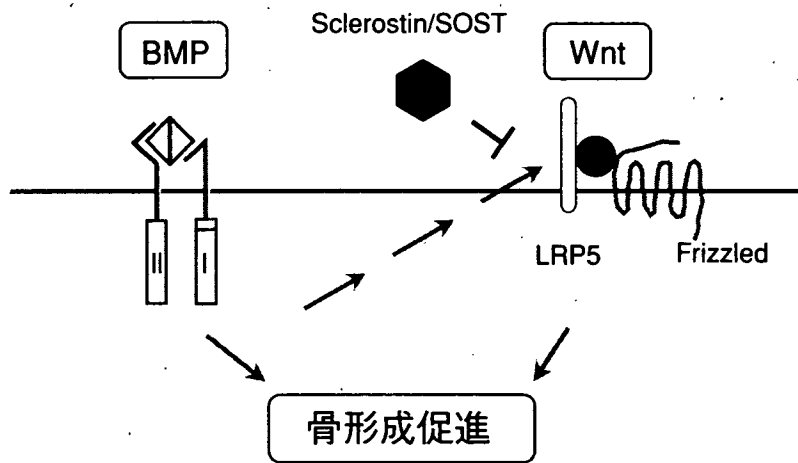


図3 Sclerostinの活性から予想されるBMPとWntの関係

SclerostinによるBMP活性抑制は、BMPリガンドに対する直接作用ではなく、BMPシグナルの下流で活性化されるWntの抑制を介すと考えられる(筆者ら作成)。

世界的なFOPの原因と予想される。変異が同定された部位は、キナーゼ活性を調節する細胞内のGSドメインであったことから、この変異が機能獲得型変異であり、FOPでは構成的にALK2を介したBMPシグナルが活性化されていると考えられる。

一般に、BMPシグナルは骨形成を促進すると考えられるが、BMP受容体のBMPRIIを骨組織特異的にノックアウトすると、予想に反して骨量が増えることが報告された。さらに詳細な解析が待たれるが、生体の骨組織ではBMPシグナルが複雑に機能している可能性を示唆する。

### (3) BMPシグナル修飾因子と骨疾患

最近、BMPのシグナル伝達に参与するI型およびII型受容体の他に、補助受容体として3種類のrepulsive guidance molecule (RGMa, RGMb/DRAGON, RGMc/hemojuvelin/HEF2)がBMPの補助受容体として機能することが明らかとなった<sup>7)</sup>。これらRGM分子は、C端側にGPIアンカーのためのプロペプチドを持つ分泌タンパク質で、細胞膜表面でBMPリガンド及びI型受容体と結合することでBMPシグナルを促進する。この中で、RGMb/DRAGONのノックアウトマウスは身体が極度に小さいことから、骨格形成に重要な分子である可能性が高い。

BMPのアンタゴニストは数多く報告同定されているが、指節癒合症の原因としてNogginの機能喪失型変異が同定されている<sup>8)</sup>。また、別のBMPアンタゴニストとして知られるSclerostin/SOSTは、骨硬化症

(sclerosteosis) 責任遺伝子の解析から発見された分子で、その後、骨基質中の骨細胞が高発現するBMPアンタゴニストであることが報告された<sup>9)</sup>。最近、Sclerostinの中和抗体が開発されており、卵巣摘出による骨粗鬆症モデルにおいて強力な骨形成促進作用を示すという。ところが、SclerostinがBMPの初期反応を阻害せずに骨形成を抑制することが示された。一方、SclerostinがWntを阻害することを示す報告が蓄積しつつある。Wnt受容体であるLRP5のシグナルは、遺伝学的解析からヒトの骨量を調節することが示されており、BMPシグナルの下流で活性化されるWntがSclerostinの標的となっている可能性がある(図3)<sup>10)</sup>。

### おわりに

発見当初から、BMPは骨形成に重要な因子と考えられてきた。しかし、BMPの初期発生における重要性からノックマウスを用いた解析からは、BMPの骨格形成における役割の解明が進まなかった。最近、骨組織特異的なコンディショナルノックアウトや、ヒト骨系統疾患の責任遺伝子の解析が進み、改めてBMPの骨格形成における重要性が証明されつつある。今後の研究によって、BMPによる骨形成調節機構の全体像が明らかとなることが期待される。

### 文献

- 1) Urist MR.: Science, 150: 893-899, 1965.
- 2) Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ et al.: Science, 242: 1528-1534, 1998.
- 3) Katagiri T, Suda T, Miyazono K: The bone morphogenetic proteins. In The TGF- $\beta$  Superfamily Monograph. Miyazono K and Derynck R, editors. Cold Spring Harbor Press, New York, in press.
- 4) Styrkarsdottir U, Cazier JB, Kong A et al.: PLoS Biol, 1: E69, 2003.
- 5) Tsuji K, Bandyopadhyay A, Harfe BD et al.: Nat. Genet., 38: 1424-1429, 2006.
- 6) Shore EM, Xu M, Feldman GJ et al.: Nat. Genet., 38: 525-527, 2006.
- 7) Babbitt JL, Zhang Y, Samad TA et al.: J. Biol. Chem., 280: 29820-29827, 2005.
- 8) Dixon, M. E. Armstrong, P., Stevens, D. B., et al.: Genet. Med. 3: 349-353, 2001.
- 9) Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC et al.: EMBO J., 22: 6267-6276, 2003.
- 10) van Bezooijen RL, Svensson JP, Eefting D et al.: J. Bone Miner. Res., 22: 19-28, 2007.

## ケースについて

### 比が0.5以上なら、 「隠れ肥満」の疑いがあります

ケースの小学2年生は、年齢を8歳と仮定し、性別年齢別身長別標準体重は26.8kgで、BMIは15.5%、ローレル指数は129.7となり、肥満と認められません。一方、体脂肪率は、男児の平均は25%なので、「過脂肪の疑い」となります。

成人用の体脂肪計で測定した場合には、体脂肪率が過大評価されるので、「正常」の可能性が高くなります。しかし、小児用モードで測定したのなら、過体重はないが過脂肪がある、いわゆる「隠れ肥満」と判定されます。

このケースには腹囲のデータがありませんが、

腹囲身長比が0.5以上なら、「隠れ肥満」の疑いがますます強くなります。

### 隠れ肥満の場合は、動物性脂肪のとり過ぎに注意し、からだを動かすよう指導します

#### 指導の必要性

「隠れ肥満」と判定された場合には、個別指導を行なってもよいでしょう。

以前、我々が行なった研究によれば、隠れ肥満の小学生男児は、正常体格群と比べて、血清LDL C (悪玉コレステロール) が高く、HDL C (善玉コレステロール) が低かったことから、それらの改善を目標とした指導をします。

具体的には、動物性脂肪の過剰摂取を控えさせ、体を動かす機会を作るように指導するとよいでしょう。

## Q

### 進行性化骨筋炎とは、どのような病気でしょうか

進行性化骨筋炎の生徒が入学してきました。非常に少ない病気で、治療法もわからないとのこと。相談する人もなく、とても不安です。

進行性化骨筋炎とはどのような病気か、現在どのような治療法があるのか、また、日常生活、特に学校生活で気をつけるべきことなどについて教えてください。

●京都府 K高等学校 A A

埼玉医科大学  
ゲノム医学研究センター  
病態生理部門 片桐 岳信<sup>1</sup>  
琉球大学医学部  
高次機能医科学講座  
整形外科 大灣 一郎<sup>2</sup>

#### 「進行性化骨筋炎」とは

## A

### 全身の筋肉や腱などに余分な骨ができていく病気です

#### 主な症状

正常では骨のないところに、余分な骨ができてしまうことを異所性骨化といいます。この異所性骨化が全身の筋肉や腱、靭帯などに生じ、関節を動かすことが困難になったり、背中などが変形(側

弯症など) したりする病気です。

「進行性化骨筋炎」は古い呼び方で、現在では「進行性骨化性線維異形成症」、あるいは英語名(Fibrodysplasia Ossificans Progressiva) の頭文字を取ってFOP (エフオーピー) と呼ばれています。

FOPは遺伝性の疾患ですが、生まれた時には足の親指の短縮や外反母趾様の変形だけで、異所性骨化などの変化は認められません。異所性骨化

の出現時期や部位は、患者さんによって様々です。多くは2～5歳、遅くても10歳頃までに、後頭部や背中にこぶのような腫瘍として発症します。

このような腫瘍が出現・消退を繰り返しながら、次第に頸部、脊椎、肩などに骨化が生じます。10代から20代にかけて、骨化は次第に股、膝、肘や顎の関節に広がります。骨化の進展とともに関節の可動性が失われ、日常生活での制限が大きくなります。10代後半には実用的な歩行が困難となり、多くの場合、車いすでの生活になります。

一方、心臓や消化管、横隔膜、舌など、内臓の筋肉には、骨化が生じることはありません。

### 遺伝子の変異が発見されたばかり。予防や根本的な治療法はまだありません

#### 原因

多くの患者さんに共通する遺伝子の変異が、昨年発見されました。しかし、なぜこの遺伝子の異常がFOPの症状を引き起こすのか、まだ十分に解明されていません。このため、予防や根本的な治療の方法はまだありません。

突然変異による患者さんが多く、家族内で複数の患者さんがいることはまれです。

### 約200万人に1人のまれな病気で、診断がつくまで数年以上かかるケースも

#### 特徴

この病気にかかる割合は、約200万人に1人とされています。男女差や地域差などはありません。非常にまれな病気のため、この病気の存在を知らない医師も多く、背中の腫瘍を悪性腫瘍と誤診されるケースもあります。

足の親指の変形と背中の腫瘍、その後の異所性骨化によりFOPと診断されますが、診断がつくまでに数年以上かかることがあります。しかし、現在では、上記のように遺伝子の変異が発見されたため、専門の医療機関では、迅速な遺伝子診断が可能になっています。

### 骨化が始まる前に、熱感や痛みを伴う腫れが出現します

#### フレア・アップとは

骨化が始まる前に、フレア・アップと呼ばれる腫張が出現します。フレア・アップは、腫瘍状に出現する場合や、片側の上肢や下肢全体が著明に腫大することがあります。フレア・アップは熱感や疼痛を伴うことが多く、不快感が強い場合には安静が必要になります。症状は1～2カ月続き、フレア・アップの軽快とともに痛みも消失します。

このフレア・アップを繰り返しながら、首や背中から手足の先に向かって骨化が進行します。数年間、フレア・アップがないこともあるし、フレア・アップが連続して起こることもあります。

### 外傷やインフルエンザ感染はフレア・アップの誘因となるので注意が必要です

#### フレア・アップを防ぐために気をつけること

フレア・アップは何の前触れもなく生じることもあります。転倒や打撲による外傷、インフルエンザの感染、筋肉内注射がフレア・アップの誘因になることが知られています。このため、自転車やスケートなど転倒しやすい遊び、バスケットボールやサッカーなど、相手と激しく接触するスポーツは控えるべきです。

関節の動きが悪くなるにつれ転倒しやすくなるため、階段も手すりを利用することが勧められます。筋肉を損傷することがあるため、関節の動きを良くするためなどに、ほかの人にストレッチしてもらってはいけません。自分で関節を曲げ伸ばしする分には問題ありません。

FOPの患者さんがインフルエンザに罹患すると、その6割にフレア・アップが出現するといわれています。インフルエンザによる筋肉痛が関与していると思われます。また、通常の採血や皮下注射では骨化を生じることはありませんが、筋肉内への注射は骨化を誘発するため、予防接種の際

には注意が必要です。インフルエンザの予防接種も、FOPの患者さんでは皮下注射を行いません。

抜歯のときの局所麻酔の注射も骨化を誘発するので、吸入麻酔など他の方法で対処します。歯の治療が必要な場合には、FOPに対する正しい知識を持った歯科医のもとで行いません。

手術も身体にとっては外傷と同じです。骨化した骨を切除しても、さらに大きな骨化を誘発することになるため、手術は禁忌とされています。

## 一度できた骨は消えることなく、日常の動作がだんだん困難になっていきます

### 経過

一度できた骨が消失することはありません。逆に少しずつ増大し、動くことがますます困難になっていきます。

関節が動かなくなったときの角度によって、さまざまな症状が出現します。股関節が90°に曲がった状態で固定されると立ち上がれなくなり、逆に伸びた状態で固定されると、立ったままの状態です座れなくなります。着替えやトイレ動作も、かなり困難になります。

骨化により肋骨の動きが制限されると呼吸機能が低下し、肺炎などが遷延化しやすくなります。顎の関節が骨化し口が開かなくなると、固形物を食べることができなくなり、流動食などが必要になります。

生命予後は比較的良好とされています。

## フレア・アップの症状を緩和させる治療が中心となります

### 治療

診断や治療は、小児科や整形外科で行いません。

現在、異所性骨化への進行を防ぐ有効な治療方法はないため、医療機関では、フレア・アップの症状を緩和させるための治療が主に行なわれています。フレア・アップを引き起こすことがないように、FOPについて正しい知識をもち、日常生活

に注意することが大切です。これには患者本人だけでなく、まわりの人の理解も必要です。

この病気は、平成19年3月に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の対象疾患（難病）に認定されましたが、公費負担の対象疾患には含まれておらず、直接的な治療費の補助はありません。患者さんが身体障害者手帳の1・2級を持っている場合には、住んでいる地域の助成制度に従って治療費の補助が受けられます。

### 学校生活で注意すること

## 病状をよく把握し、緊急時の対応について保護者や主治医と相談しておきましょう

FOPの患者さんが有意義な学校生活を送るためには、学校の先生方の理解が不可欠です。FOPについて正しい知識を持ち、その子の状態をよく把握することが大切です。関節の運動制限の程度も知っておかなければいけません。授業中に手を挙げないのは、肩関節が動かないためかもしれないからです。

転倒の可能性が高い場合には、階段や廊下には手すりがあった方が安全です。人混みを避けて通学できるように、通学時間をずらすなどの対策も必要でしょう。フレア・アップが生じて痛みがある場合には、家庭学習が必要になります。

体育などの運動は原則禁止です。しかし、FOPの進行には個人差があるため、進行が遅く関節の可動域が保たれている場合には、本人が無理せずにできる範囲内の運動であれば、許可してもよいでしょう。

もし怪我をしてしまった場合には、直ちに医療機関を受診させることが勧められます。予めご家族や主治医と、緊急時には、どの医療機関に診せるかを相談しておくことも大切です。

### 回答者連絡先

- 〒350-1241 埼玉県日高市山根1397-1  
埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター病態生理部門
- 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町上原207  
琉球大学医学部 高次機能医科学講座整形外科

(C・Y)



## 骨形成のトピックス

### 3. BMPシグナルと骨疾患： 進行性骨化性線維異形成症(FOP)

BMP signaling and skeletal disorders : Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)

片桐 岳信・福田 亨・鹿又 一洋  
中村 厚・野島 淳也

Takenobu Katagiri(部門長・准教授), Toru Fukuda(助教), Kazuhiro Kanomata(助手),  
Atsushi Nakamura(ポストドクトラルフェロー), Junya Nojima(大学院生)/埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門

## key words

BMP  
骨形成  
受容体  
難病  
進行性骨化性線維異形成症  
(FOP)

BMP (Bone morphogenetic protein)は、さまざまな場面で生理的および病的な骨形成に関与することが明らかとなりつつある。最近、筋組織内で異所性骨化が進行する遺伝性疾患として知られる進行性骨化性線維異形成症(FOP)において、BMP受容体的一种であるALK2にアミノ酸の変異を伴う1塩基の変異が同定された。FOPの発症機序として、アミノ酸変異によるALK2受容体の構成的活性化とともに、筋再生におけるBMPシグナルの相乗的な増強機構が明らかになりつつある。

## はじめに

BMP (bone morphogenetic protein)は、cDNAのクローニング以来、器官・組織の形成に重要な因子であることがさまざまな研究により明らかにされてきた。特に脊椎動物においては、胎生期のBMPやその情報伝達因子の局在などから、BMPシグナルが骨格形成に重要な役割を果たす可能性が示唆されてきた。実際、移植実験や培養細胞を用いた実験から、BMPが未分化間葉系細胞に対する骨芽細胞や軟骨細胞の分化誘導因子として働き、骨格形成を強く促すことが示されている。BMPシグナル関連分子のノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの骨格に色々な異常が認められること

は、適正レベルのBMPシグナルが正常な骨格形成に必須であることを物語っている<sup>1)</sup>。

骨格形成におけるBMPシグナルの重要性は、さまざまな遺伝性疾患における責任遺伝子の同定からも証明されてきた。この中で最も初期に同定されたものとして、*BMP-5*や*GDF(growth and differentiation factor)-5*の機能喪失型変異があげられる。マウス*BMP-5*と*GDF-5*遺伝子は、それぞれ耳と四肢の短縮を示すshort ear (se)とbrachypodism (bp)の責任遺伝子であった。ヒト*GDF-5*遺伝子の変異に基づく同様な骨格形成異常も明らかにされた。また、リガンドのみならず、BMP受容体的一种であるBMPRIIやBMPアンタゴニストであるNogginの機能

喪失型変異も同定されており、それぞれ短指症と指節癒合症として骨格形成異常を呈する。鉄代謝に関与するBMPの補助受容体と考えられるRGM (repulsive guidance molecule)ファミリーの一員である*RGMb/DRAGON*遺伝子を欠失させたマウスは、野生型に比べ体が極度に小さいという。

このように、これまで見出された骨格形成異常を伴うBMPシグナル関連因子の遺伝的変異は、すべて機能喪失型変異であった。しかし、2006年に進行性骨化性線維異形成症 (fibrodysplasia ossificans progressiva : FOP)の責任遺伝子として同定されたBMP受容体ALK2/ACVR1は、機能獲得型変異である点でも非常に興味深い。本稿では、最近、責任遺伝子や発症メ

カニズムが明らかとなりつつある FOP に焦点を当てて概説する。

### FOP の病態

進行性骨化性線維異形成症 (FOP) は、従来、進行性化骨筋炎とも呼ばれた疾患で、全身の筋組織を中心に靭帯や腱で異所性の骨化が進行する疾患である (図 1)。文献的には、すでに 1648 年に FOP 様の症例が報告されている。進行に伴い顔面の咀嚼に必要な筋肉や関節も骨化するため、開口障害を伴う症例が多い。しかし、心臓、横隔膜、舌などの筋組織が骨化した報告例はない。

FOP では、20 代までに全身の筋組織に骨化が進行するが、出生時の筋組織に異所性骨化は認められない。一方、少なくとも半数以上の症例で、出生時から外反母趾や指の短縮などが認めら

れることが知られている<sup>2)</sup>。BMP シグナルが指の発生に関与することから、これらの症状は、後で述べるように、BMP 受容体の変異によって BMP シグナルが過剰になった特徴的表現形質と考えられる。

FOP における異所性骨化は、特別な刺激がなくとも徐々に進行するが、筋組織が外傷を受けると急激に局所的な骨化が進行する。このため、打撲などの危険を可能な限り回避する必要がある。筋肉内注射やバイオプシー (生検)、異所性骨の外科的除去なども筋組織を損傷させ、さらに骨化を招くことが知られているため、FOP ではこれらの医療行為は禁忌とされる<sup>2)</sup>。また、歯科治療で親知らずの抜歯により開口障害を生じた例があり、麻酔を含めた治療にも注意が必要とされる。この他に、インフルエンザウイルスの感

染により骨化が進行した症例も報告されている<sup>3)</sup>。

骨化に先立ち、2~5 歳頃から flare-up と呼ばれる腫脹を繰り返すことが知られている。現時点で、flare-up の原因は明らかでない。主に小児期では首、頭、背中などに腫瘍が形成され、バイオプシーなどによって腫瘍と診断されるケースが約 30% と報告されており、腫瘍の切除によりさらに骨化を招く場合がある<sup>2)</sup>。

### FOP の発症

FOP の発症頻度は、イギリスにおける研究結果に基づき、日本を含めて世界的に約 200 万人に 1 人と推定され、発症に地域差や男女差などは認められていない<sup>4)</sup>。現在、国内で生存が確認されている 30 数例はすべて孤発性で、1 家系に複数の FOP 発症例は認められていない。文献的には、国内にも一卵性双生児の姉妹に FOP に特徴的な外反母趾が認められたとする報告があるが、この姉妹がすでに死亡しているために FOP の確定診断はついていない。一方、海外では一卵性双生児に発症した例や、父親から複数の子供に遺伝した例が確認され、FOP が常染色体優性遺伝の形式を示す疾患であることが明らかとなった<sup>5)6)</sup>。

### FOP の責任遺伝子

FOP における筋組織内での異所性骨化は、BMP を筋組織に移植して誘導される異所性骨化と極めて類似して

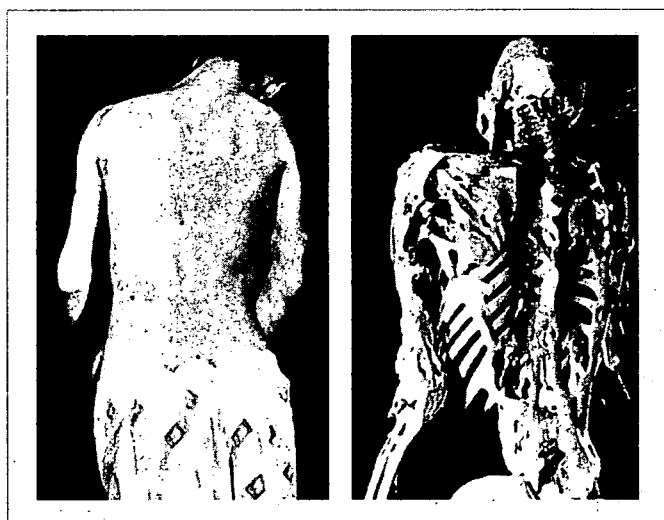


図 1 FOP における異所性骨化  
25 歳時 (左) と、肺炎で 40 歳死亡時 (右) の FOP 患者の骨化の様子。首、肩、肘、背中、脊椎など、全身に異所性の骨化が認められる。  
(文献 8) より転載)

いる。このため、以前から FOP の発症に BMP シグナルが関与する可能性が指摘されていた<sup>7)</sup>。これまでに、リンパ球における BMP-4 の過剰発現<sup>8)</sup>、BMP アンタゴニストである *Noggin* 遺伝子の一部欠失や点変異が報告されている<sup>9)</sup>。また、遺伝学的な連鎖解析から、4 番染色体の *Smad1* を含む領域との関連も指摘された<sup>10)</sup>。

2006 年、米国ペンシルバニア大学の Kaplan を中心とした研究グループは、典型的な家族性 FOP の症例をもとに解析を行い、最終的に BMP 受容体 *ALK2* 遺伝子 617 番において G > A のヘテロの変異を同定した<sup>11)</sup>。彼らは同じ変異を孤発例でも確認している。国内の 15 以上の FOP 症例においても、全く同一の *ALK2* 遺伝子の変異が確認された<sup>12)13)</sup>。最近、Kaplan ら<sup>14)</sup> のグループは、*ALK2* 遺伝子内の他の塩基においても変異を同定したことを報告している。

### ALK2 の変異と FOP

FOP 症例において同定された変異は、206 番のアルギニン残基をヒスチジン残基に変異させるものであった<sup>11)</sup>。この変異は *ALK2* の細胞内領域にあり、セリンスレオニンキナーゼ領域の直上の "GS ドメイン" 内に位置していた (図 2)。すでに 10 年ほど前、GS ドメインの 1 アミノ酸を酸性アミノ酸に置換すると、受容体が構成的に活性化されることが報告されており、FOP で同定された変異はこの隣のアミノ酸で

あることが判明した。

FOP の発症機序を解析するため、変異をもつ *ALK2* (R206H) を培養細胞に過剰発現させると、下流の *Smad1/5/8* のリン酸化が誘導され、BMP シグナル標的遺伝子である *Id1* のプロモーター活性が上昇した。さらに *ALK2* (R206H) は、BMP と同様に筋分化を抑制することも判明した。これらの結果より、FOP の *ALK2* (R206H) は、BMP の構成的活性型変異受容体であると考えられた<sup>12)15)</sup>。

しかし、*ALK2* (R206H) の *in vitro* における骨芽細胞分化誘導活性は非常に弱い。FOP の症例では、筋組織の損傷が骨化を誘発することから、筋再生に伴って BMP シグナルを相乗的に

増幅する機構が存在する可能性が考えられた。そこで、*in vivo* の筋再生モデルにおける BMP シグナルの変化を検討した結果、*ALK2* の発現などは変化しないにもかかわらず、*Smad* 依存的なシグナルが増強されることが判明した<sup>15)</sup>。これらの結果より、FOP は遺伝的に活性化された BMP 受容体と、その下流の *Smad* シグナルが相乗的に働いて骨化を誘導すると予想される (図 2)。

### FOP の診断と治療

従来、FOP の正確・迅速な診断法はなかったが、責任遺伝子が同定されたことで *ALK2* の遺伝子解析が可能と

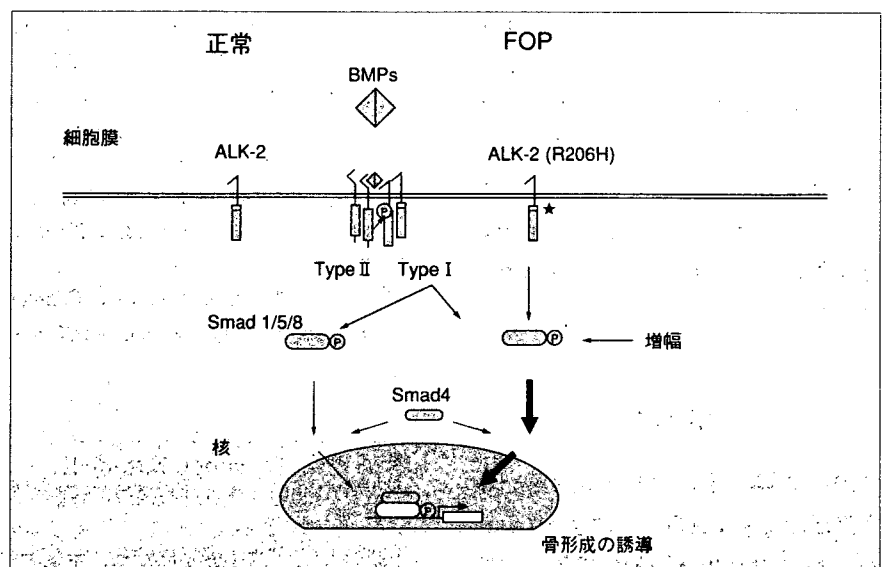


図 2 FOP における BMP シグナルの変異

野生型の *ALK2* 受容体は、BMP と結合したときのみ *Smad1/5/8* を介して骨形成を誘導する。一方、FOP の *ALK2* (R206H) 受容体は、GS ドメインの変異により BMP が結合しなくとも構成的に *Smad1/5/8* を活性化する。*ALK2* を阻害する分子は、FOP の治療に応用できる可能性がある。

(筆者ら作成)

なった。これにより、これまで平均4年以上を要していた FOP の確定診断が数日で可能となった。外反母趾などの所見と併せることで、小児期における早期の確定診断が可能となり、外傷による異所性骨化を少しでも防ぐことが可能になるものと期待される。

現時点では、主に FOP の腫脹に対してステロイドなどの抗炎症薬、さらに異所性骨化に対してビスフォスフォネート製剤などが用いられているが、有効性が確立した治療法はない。

ALK2 を特異的に阻害するような低分子化合物が発見されれば、FOP の有効な治療薬になると期待される。最近、骨髄移植に伴い免疫抑制剤を14年間投与していた FOP の症例が報告された。この症例では、興味深いことに免疫抑制剤投与中は異所性骨化が全く起こらなかったものの、骨髄細胞が野生型 ALK2 の遺伝子型を示すにもかかわらず、投薬中止によって骨化が再発したという<sup>16)</sup>。この報告は、骨髄移植が FOP の骨化を防ぐことはできないことを明確に示すと同時に、ある種の免疫反応が骨化に関与することを示唆している。

### おわりに

BMP の関与する骨格形成異常を伴う遺伝性疾患は数多く報告されていたが、FOP は受容体の機能獲得型変異という点で極めて特徴的な疾患である。ALK2 を含む4種類の I 型 BMP 受容体は、すべてその下流で Smad1/5/8 を介して細胞内情報伝達系が活性化され

る。FOP における骨化は、改めて BMP シグナルの脊椎動物における強力な骨誘導作用を示したものと考えられる。

FOP は、2007年3月に厚生労働省による難治性疾患克服研究事業対象疾患の1つに認定された。ALK2 遺伝子の変異が同定されたことにより、近い将来、FOP に対する根本的な治療法が開発されることが期待される。

### 文 献

- 1) Katagiri T, Suda T, Miyazono K : The bone morphogenetic proteins. in *The TGF- $\beta$  superfamily monograph*, ed by Miyazono K, Derynck R. New York, Cold Spring Harbor Press (in press)
- 2) Kitterman JA, Kantanie S, Rocke DM, et al : Iatrogenic harm caused by diagnostic errors in fibrodysplasia ossificans progressiva. *Pediatrics* **116** : e654-e661, 2005
- 3) Scarlett RF, Rocke DM, Kantanie S, et al : Influenza-like virus illnesses and flare-ups of fibrodysplasia ossificans progressiva. *Clin Orthop Relat Res* **423** : 275-279, 2004
- 4) Connor J, Evans DA : Genetic aspects of fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Med Genet* **19** : 35-39, 1982
- 5) Eaton WL, Conkling WS, Daeschner CW : Early myositis ossificans progressiva occurring in homozygotic twins. *J Pediatr* **50** : 591-601, 1957
- 6) Kaplan FA, McCluskey W, Hahn G, et al : Genetic transmission of fibrodysplasia ossificans progressiva ; report of a family. *J Bone Joint Surg* **75-A** : 1214-1220, 1993
- 7) Kaplan FA, Tabas JA, Zasloff MA : Fibrodysplasia ossificans progressiva ; a clue from the fly? *Calcif Tissue Int* **47** : 117-1125, 1990
- 8) Shafritz AB, Shore EM, Gannon FH, et al : Overexpression of an osteogenic morphogen in fibrodysplasia ossificans progressiva. *New Engl J Med* **335** : 555-561, 1996
- 9) Lucotte G, Semonin O, Lutz P : A de novo heterozygous deletion of 42 base-pairs in the noggin gene of a fibrodysplasia ossificans progressiva patient. *Clin Genet* **56** : 469-470, 1999
- 10) Feldman G, Li M, Martin S, et al : Fibrodysplasia ossificans progressiva, a heritable disorder of severe heterotopic ossification, maps to human chromosome 4q27-31. *Am J Hum Genet* **66** : 128-135, 2000
- 11) Shore EM, Xu M, Feldman GJ,

### 片桐 岳信 (Takenobu Katagiri)

1992年 北里大学大学院薬学研究科博士後期課程修了 博士(薬学)

1996年に昭和大学歯学部から、米国テキサス大学 MD アンダーソン癌センターとマサチューセッツ総合病院に留学。2004年より埼玉医科大学ゲノム医学研究センター病態生理部門。学生時代からの BMP 研究が人の役に立つことを願う。



- et al : A recurrent mutation in the BMP type I receptor ACVR1 causes inherited and sporadic fibrodysplasia ossificans progressiva. *Nat Genet* **38** : 525-527, 2006
- 12) 片桐岳信, 福田 亨, 神田将和, 他 : Fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)におけるBMP受容体ALK2の変異とその機能解析. *日整会誌* **80** : 710, 2006
- 13) Nakajima M, Haga N, Takikawa K, et al : The ACVR1 617G > A mutation is also recurrent in three Japanese patients with fibrodysplasia ossificans progressiva. *J Hum Genet* **52** : 473-475, 2007
- 14) Shore EM, Xu M, Connor JM, et al : Mutations in the BMP type I receptor ACVR1 in patients with fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP). *J Bone Miner Res* **21** (suppl. 1) : S75, 2006
- 15) 福田 亨, 鹿又一洋, 野島淳也, 他 : 筋組織内で異所性骨化が起こるFibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)の発症メカニズムの解析. 第25回日本骨代謝学会学術集会 プログラム抄録集, 218, 2007
- 16) Kaplan FS, Glaser DL, Shore EM, et al : Hematopoietic stem-cell contribution to ectopic skeletogenesis. *J Bone Joint Surg Am* **89** : 347-357, 2007

# 最新整形外科学大系

Integrated Handbook of Orthopaedics

## 11

## 頸椎・胸椎

- 1章 構造と機能
- 2章 バイオメカニクス
- 3章 診察と診断
- 4章 補助診断
- 5章 治療
  - A. 保存療法
  - B. 手術療法
- 6章 外傷性疾患
- 7章 変性性疾患
- 8章 腫瘍性疾患
- 9章 炎症性・破壊性疾患
- 10章 脊柱変形
- 11章 先天性疾患

3章 診察と診断

触診

触診にあたっての基本的事項

診察は問診に始まり注意深い視診，そして触診へと進めていくのが基本である。しかし，現実的には通常多くの患者の診察を一定の時間内に行わなくてはならないため，問診中の患者との会話の過程において信頼関係が確立できれば，視診や触診を問診と併行して行うことが多い。予診が行われる診療体制の場合は診察の前に得られた患者情報からおおよその鑑別すべき疾患を把握しておくといふ。

触診は診断に欠かせない診察手技であるが，患者との信頼関係を確立しその後の診療を円滑に行うためには，触診を行う際に留意すべきいくつかの基本的事項（表1）がある。

- ① 診察する側の姿勢も重要であり，患者に信頼されるような身だしなみや診察態度に心がける。
- ② 診察の開始にあたっては礼節をわきまえた挨拶の後に，予診の不十分な点や重要な点で確認すべきことを追加して問診しながら触診を行う。
- ③ 電子カルテになり診察室に診療用端末機がある場合も必ず患者の顔を見て会話することが大切である。これにより患者に安心感を与えるのみならず質問に対する患者の表情を読み取ることで診断に役立つ重要な情報が得られる場合がある。
- ④ 視診や触診は正しい診断を行うために重要であることは言うまでもない。したがって，診察着に着替えてもらって診察を行うのが基本である。脊椎・脊髄疾患の診察を行うためには一般的に

は膝下が露出した半袖の診察着で背部や腹部を開いて視診や触診ができるようになったもの（図1）を用意する。しかし，このような診察着に着替えることは羞恥心のある患者にとっては決して気持ちの良いものではないので，あらかじめ診察のために必要であることを説明しておくことが好ましい。

- ⑤ 寒冷時期には診察室は快適な室温に保ち，診察医は触診をする場合は手の保温に留意し逆に夏期には空調を整え，患者に不快感を与えない。必ず患者とのコミュニケーションをとりながら触診するようにする。
- ⑥ 異性の患者を診察する際は同性の看護師などを同席させるほうがよい（図2）。これはセクシャルハラスメント予防にもなるが，患者に対する

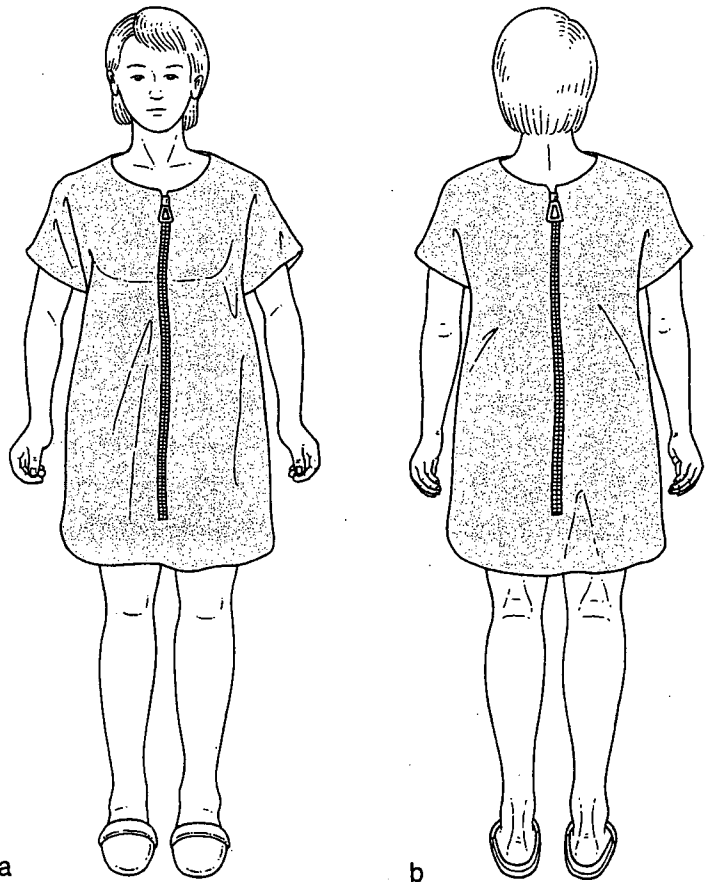


図1 頸椎および胸椎疾患の診察に必要な診察着  
a: 前から見たところ，b: 後ろから見たところ。

表1 触診をする際の基本事項

患者に信頼される身だしなみと態度で診察する
挨拶などの会話を通して患者との信頼関係を確立してから触診を行う
患者の顔を見ながら会話する
触診の際に患者に着替えてもらう
必要に応じて同性を同席させる

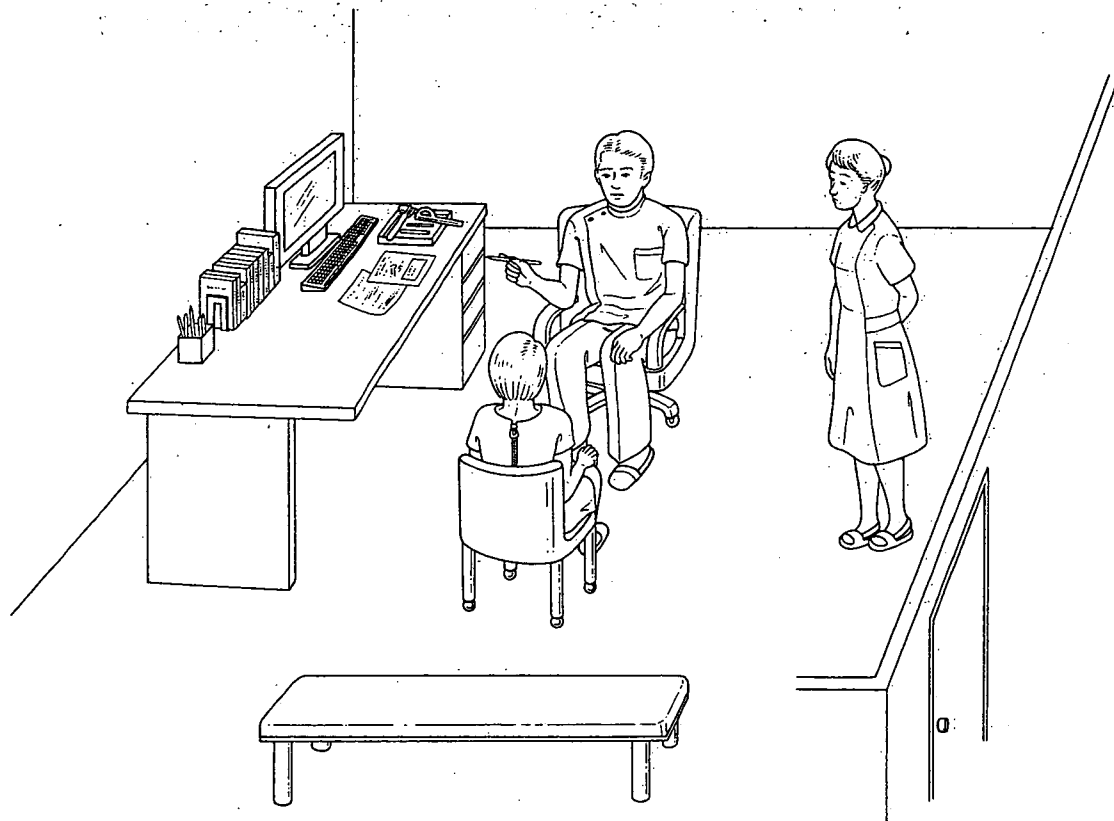


図2 診察室の概観

説明を適切に行ったことに対する第三者確認にもなる。

### 触診上の注意点 (表2)

脊椎・脊髄疾患を診察する際にいきなり圧痛点を調べる医師がいるが、これは医師本位の診察であり患者に優しい医療とはいえない。診察開始時に患者に強い痛みを与えてしまうと患者は恐怖心のため過敏な拒絶反応を示しその後の診察に支障をきたす。触診に際してはまず患者の皮膚を優しく触れることが肝要である。視診上発赤や腫脹がみられた部位では局所の熱感も観察する。視診では見いだせなかった腫瘤なども触診で発見することも多い。触診時の筋肉のスパズムの有無も重要である。転移性脊椎腫瘍などが疑われる場合は女性では必ず乳房の触診を行う。女性の転移性脊椎腫瘍では乳癌の転移が多いからである。しかし、異性の乳房を触診するのは患者、医師とも互いに抵抗があるものである。まず、患者自身に乳房にしこりなどの異常がないかを尋ね、少し疑わしい部分がある場合は触診の目的と必要性を説明し患者の理解を得てから行うとよい。転移性脊椎腫瘍の病理検査の報告で乳癌の転移との報

表2 触診上の注意点

1. 患者に苦痛を与える触診は後に回す
2. 痛みを与える診察は患者への気配りをする
3. 触診で得られる情報を最大限生かす
4. 脈拍も観察する
5. 局所解剖を考えながら触診する
6. 脊椎腫瘍などを疑う場合は乳房の触診も忘れない
7. 関節可動域検査は能動的な可動域から始める

告を得てあわてて触診してみるとはっきりとした乳癌があったというよううっかりミスのないように努めなくてはならない。頸椎や体幹および四肢関節の可動域検査を行う場合はまず能動的検査から始め、制限のある部位は痛みを引き起こさないよう注意して他動的検査を行う。痛みが出る頸椎や体幹の動きは明記しておく。圧痛の検査は病変部位の診断に役立つ重要な検査である。解剖をよく念頭において検査することが重要である。棘突起叩打痛も打診器を使って必ず行う。誘発テストなどの痛みを伴う検査をするときは必ず痛みが生じるかもしれないことを説明して施行し、痛みが出た時点でテストをストップしてそれ以上の痛みを与えない。触診時にいきなり患者に痛みを与えてしまうと患者との信頼関



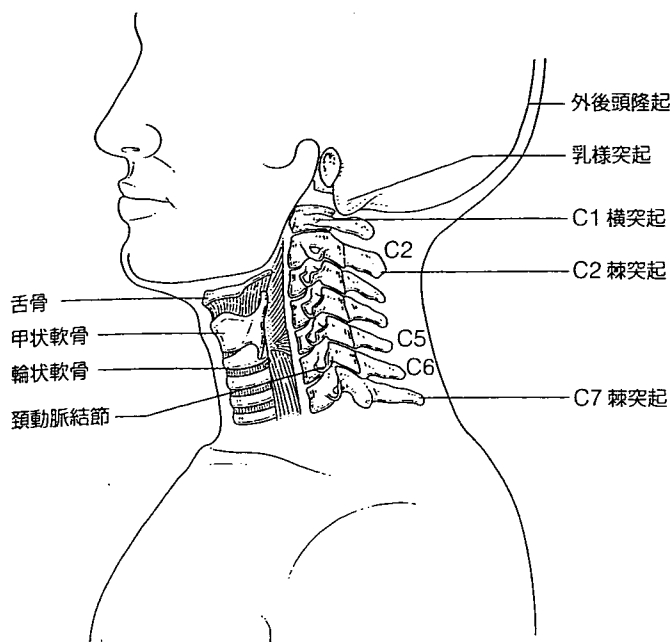


図3 頸椎触診のための landmark

係が崩れ患者に不安感や不快感を与える原因になる。

## 頸椎の触診<sup>1)</sup>

頸椎の触診は一般的には患者を椅子に座らせて頸部の前方、後方、両側方を診察医が移動してくまなく触診する。しかし、強い痛みを有する患者では診察台に仰伏位に寝かせて筋肉の緊張をとって触診したほうがよい。

頸椎の触診に際してはいくつかの landmark (図3) があるので参考にする。頸椎の後方ではまず外後頭隆起と第2, 6および7棘突起を容易に触知できる。棘突起から1.5~3 mm 側方に椎間関節があるので圧痛の有無を確認する。主な圧痛点としては図4にあげたようなものを確認する。側方では乳様突起を触知し下前方にゆっくり指を移動するとC1の横突起を触れることができる。胸鎖乳突筋を触れながら索状物や頸部リンパ節腫脹の有無および頸動脈の拍動を触知する。頸椎の前方では甲状軟骨の上方に舌骨を触れこれは第2-3椎体の landmark になる。甲状軟骨は第4-5椎体の landmark になる。また甲状腺も触診して異常の有無を観察する。頸動脈結節は第6頸椎レベルの landmark になる。頸筋のある場合は鎖骨上窩を注意深く触診すると触知できる。

頸椎の触診を行う際は両側の上肢の触診も必要で

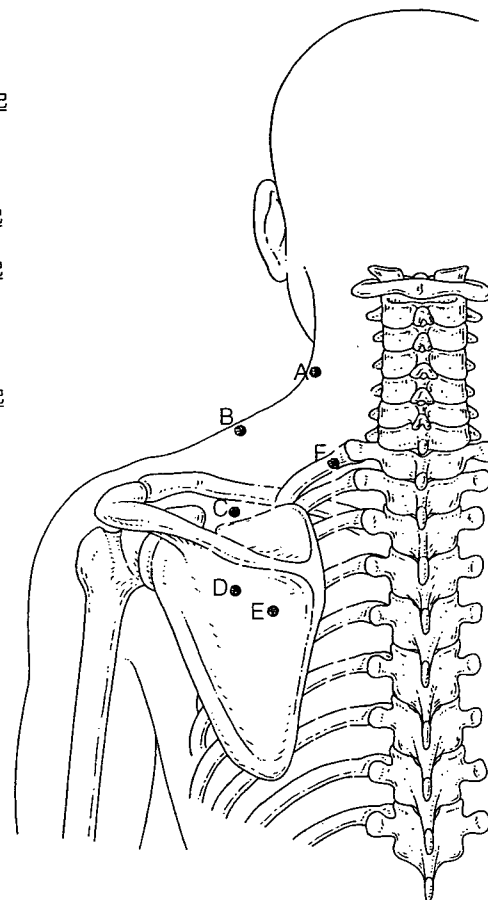


図4 頸部と背部の主な圧痛点

A: 肩甲挙筋, B: 僧帽筋, C: 肩甲上神経,  
D: 棘下筋, E: 肩甲下神経, F: 肩甲背神経.

ある。末梢神経病変の鑑別のための Tinel 徴候の有無も確認する。また橈骨動脈や足背動脈など触知が可能な動脈の触診も忘れてはいけない。胸郭出口症候群や慢性動脈閉塞症の合併などの診断に役立つ。高齢者ではしばしば脈をとってあげるだけで信頼関係の確立につながる。

## 胸椎の触診<sup>2)</sup>

脊柱の後弯や側弯変形は視診でほとんど認知できるが、前屈テスト (図5) をすると側弯による体幹の隆起が強調される。側弯がある場合は重心線の偏位 (図6) も確認する。また、くも状指の有無の確認とともに関節の異常可動性も調べる。胸椎の診察は視診に続いてまず可動性を観察する。前屈、伸展、側屈、回旋運動を指示して制限の有無や痛みの出現の有無を観察する。体幹の動きが極端に制限され強直性脊椎炎が疑われる場合は、患者に深呼吸をさせた際の胸郭の広がり測定する。胸椎の触診はまず前方から行う。前方の landmark は胸骨と鎖骨

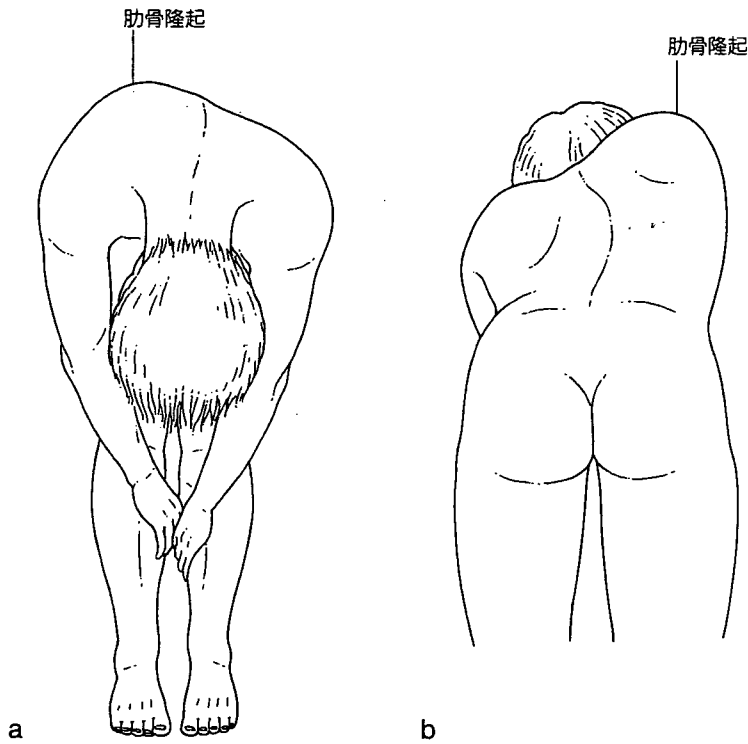


図5 前屈テストによる側弯のチェック

a: 前から見たところ, b: 後ろから見たところ.  
脊柱変形による肋骨隆起を確認する。

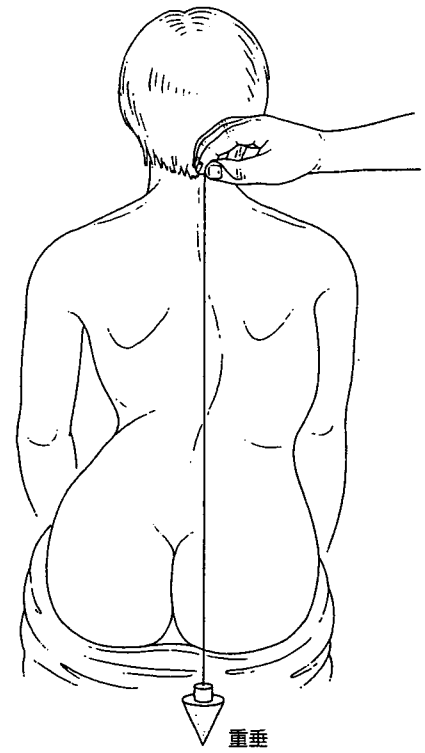


図6 側弯変形による重心線の偏位



図7 胸椎棘突起の触診

および肋軟骨がある。胸鎖関節の肥大の有無などに注意する。胸椎の後方は肩甲骨を触れることができる。脊椎病変のみに注目せず肩甲骨高位や肩甲骨の動きも触診で観察する。また棘上筋や棘下筋の萎縮も観察する。

次に、棘突起をC6からL1まで順次両母指で触れ前方に押す(図7)。側方の胸郭部分は手掌全体で押すようにして診察する。ゆっくり痛みの出現に注意を払って触診する。椎弓や横突起部の圧痛の有無を調べる際は下位胸椎では棘突起の位置と椎体の位置がずれていることに留意する必要がある。胸椎の触診の際は通常腰椎骨盤および両下肢の触診も同時に行うが、これらについては別巻を参考にされたい。

(松永俊二)

## 文献

1. Magee DJ. Cervical spine. In: Magee DJ, editor. Orthopedic Physical Assessment. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1987. p.21-47.
2. Magee DJ. Thoracic spine. In: Magee DJ, editor. Orthopedic Physical Assessment. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1987. p.142-69.

3章 診察と診断

神経学的診察

頰椎および胸椎疾患の診察法として本項では神経学的診察法を中心として述べる。神経学的診察は神経学的局所解剖および機能解剖(図1)<sup>1)</sup>を念頭におきながら系統的に診察を進め、各所見を自分の頭のなかで整理して病変部あるいは病態を突き止める。したがって、各検査は省略せずに順次行うことが肝心である。本項では各々の検査項目について述べる。

徒手筋力検査

徒手筋力検査(manual muscle testing: MMT)は特別の検査器具を必要としない簡便な検査であるが、正しい手法で行えば支配神経の損傷部位や治療効果の判定など重要な情報(表1)が得られる。筋力は抗重力と徒手抵抗によって表2に示した6段階に評価される。この評価は整形外科学会のみならず他学会や身体障害者の障害程度の等級判定にも応用されており有用である。しかし、検査の際に正しい肢位をとらせて行わないと主動作筋以外の筋肉が代償動作をして評価を誤ることがある。また、痛みのために力を出せない場合、ヒステリー患者、詐病を疑う患者の場合は注意して評価しなくてはならない。MMTは一般的には上下肢の各関節の動きに対して抵抗を加え各々検査するが、頰椎の前後屈、側

屈、回旋についても筋力を検査しておくこと、頰椎の手術を行った場合の筋力訓練の効果判定などにも役

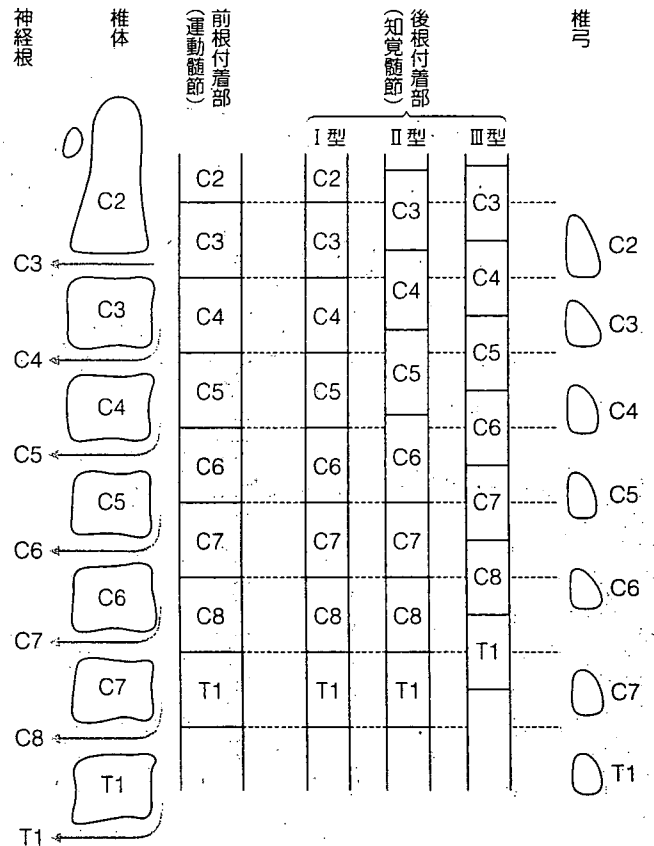


図1 頰椎の診察に必要な機能解剖

脊髄と脊椎の間での高位差がある。

(都築暢之ほか、整形外科 1983; 34: 229-35.)

表1 頰部および上肢の徒手筋力検査における支配神経と筋肉

支配神経	検査動作	主な動作筋
C1, C2	頰部屈曲・伸展	前頭直筋、頭長筋、頰長筋、胸鎖乳突筋、大後頭直筋、小後頭直筋、上頭斜筋、下頭直筋
C3	頰部側屈	僧帽筋、中斜角筋、頭長筋
C4	肩挙上	肩甲挙筋、前斜角筋、中斜角筋、僧帽筋
C5	肩外転	三角筋、菱形筋、棘下筋、棘上筋、小円筋
C6	肘屈曲、手関節伸展	上腕二頭筋、腕橈骨筋、前鋸筋、広背筋、肩甲下筋、大円筋、大胸筋、回外筋、長橈側手根伸筋、短橈側手根伸筋
C7	肘伸展、手関節屈曲、手指伸展	上腕三頭筋、小円筋、回内筋、橈側手根屈筋、指伸筋
C8	手指屈曲、母指伸展	深指屈筋、浅指屈筋、長母指伸筋、方形回内筋、尺側手根屈筋、長母指屈筋、短母指屈筋
T1	手指開閉	背側骨間筋、掌側骨間筋

表2 徒手筋力検査の評価

5	normal (正常)	強い抵抗を加えても重力に打ち勝って関節を動かすことができる
4	good (優)	ある程度の抵抗を加えても重力に打ち勝って関節を動かすことができる
3	fair (良)	抵抗を加えなければ重力に打ち勝って関節を動かすことができる
2	poor (可)	重力を除けば関節を動かすことができる
1	trace (不可)	関節を動かすことはできないが筋肉の収縮はみられる
0	zero (ゼロ)	筋の収縮はまったくみられない

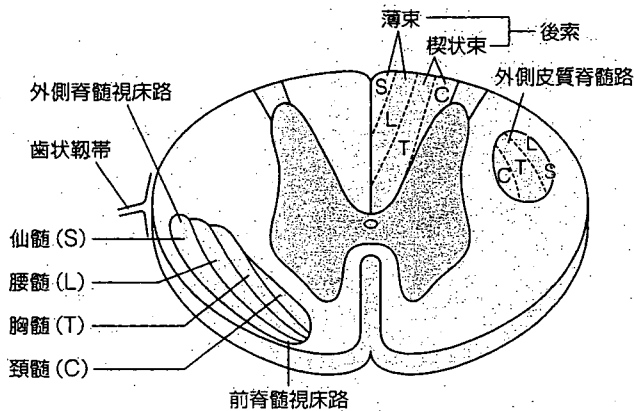


図2 脊髓横断面における索路の層状構造

立つ。

## 知覚検査

知覚検査は定量化しにくく客観性に欠ける検査であるが、高位診断には不可欠な重要な検査である。知覚は触覚、温痛覚の表在知覚と位置覚、振動覚、圧覚などの深部固有知覚に分類される。温痛覚は外側脊髓視床路、触覚の一部は前脊髓視床路を上行し、これら2つの索路は脊髓の外側から内側に向けて層状に仙髄、腰髄、胸髄、頸髄支配の線維が配列している。深部固有知覚や触覚は脊髓では後索(薄[Goll]束、楔状[Burdach]束)を上行し、後索では正中から外側へ仙髄、腰髄、胸髄、頸髄支配の線維が層状に配列している(図2)。このような神経線維の配列により特有な知覚障害を生じることがある。たとえば、髄内腫瘍などで脊髓の中心から周辺に病変が徐々に拡大すると温痛覚脱失が出現しても仙髄由来の温痛覚のみ障害を免れることがあり sacral sparing とよぶ。温痛覚を伝導する外側脊髓視床路は対側の脊髓後角の二次ニューロンから出る軸

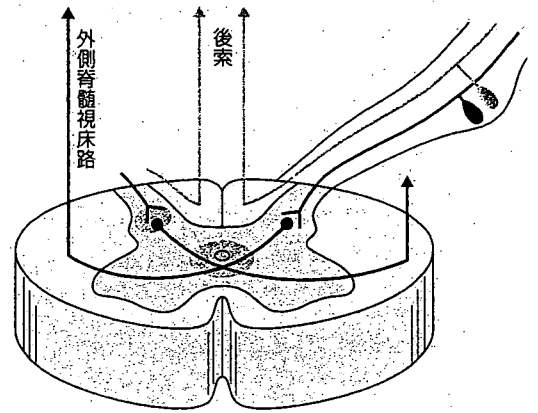


図3 知覚の伝導経路

索が灰白質を交叉して前側索を上行する(図3)。したがって、脊髓の病変の部位により特有な知覚障害がみられる。たとえば、脊髓の片側の病変では病変側の深部固有知覚と運動麻痺、そして反対側の温痛覚が障害されるいわゆる Brown-Séquard 症候群を呈し、前脊髓動脈症候群では深部固有知覚が保たれ温痛覚が障害される解離性感覚障害が生じる。頸髄の脊髓空洞症では主に脊髓灰白質が侵されるため、宙吊り型の解離性感覚障害がみられる(図4)。脊髓病変の高位診断には皮膚髄節支配の知識が役立つ。皮膚分節(dermatome)は研究者により多少の差異がある。頸椎、胸椎については図5に示した程度の髄節支配は知っておく必要がある。脊髓横断性麻痺では知覚障害の頭側境界が明瞭に現れることが多い。知覚の検査は触覚は筆や毛などで皮膚を触れて脱失、鈍麻、過敏を判定する。二点識別覚検査はコンパスで皮膚に触れ二点として識別できる最小の距離を測定する。温度覚はアルコール綿などを用いて検査する。痛覚は鈍針などで検査されることが多いが皮膚を損傷させないように注意する必要がある。振動覚は音叉を使用して検査する。

## 反射、クローヌスの検査

知覚検査と異なり、反射、クローヌスは客観性のある検査である。表在反射、深部反射、病的反射を検査する。表在反射として腹壁反射、肛門反射、球海綿体反射、足底筋反射を検査する。側弯症患者で腹壁反射の左右差や消失がある場合は特発性側弯症ではなく脊髓空洞症である場合があるので、注意すべきである。脊髓が高度に損傷され反射が一過性に消失し、数時間から48時間くらい後に肛門反射、