

Acknowledgments

This study was supported by health and Labor Science Research Grants for Research on Allergic Disease and Immunology from the Ministry of Health, Labor and Welfare (Grant No. 10103190). We thank J. Toguchida, T. Aoyama, and K. Yamamoto for technical support.

Figure legends

Fig. 1. The concentration of IL-27 in plasma or synovial fluid of RA or OA patients.

The concentrations of IL-27 in plasma of RA (RAPB) patients, OA (OAPB) patients and healthy volunteers (HVPB) (n = 15 per group) or synovial fluid of RA (RASF) and OA (OASF) patients were measured by ELISA. Vertical bars represent the means \pm SD. Significant differences between RASF and RAPB are indicated by $***P < 0.0005$.

Fig. 2. MNCs but not FLSs produce IL-27.

(A) RA FLSs were incubated for 48 h with vehicle or the indicated cytokine at a concentration of 2 or 10 ng/ml and the concentration of IL-27 in the triplicate supernatants was measured by ELISA. Recombinant IL-6 was added together with 100 ng/ml sIL-6R, because FLSs express little membranous IL-6R. (B) The concentrations of IL-27 in the culture supernatants of MNCs from peripheral blood of RA (RAPB, n=26) and OA (OAPB, n=17) patients and synovial fluid of RA (RASF, n=16) patients were measured by ELISA. Vertical bars represent the means \pm SD. Significant differences are indicated by $**P < 0.005$. N.S. not significant. N.D. not detectable.

Fig. 3. CD14⁺ cells in MNCs and synovium produce IL-27.

(A) Following PMA/ionomycin and GolgiStop stimulation, MNCs of healthy volunteers were stained with antibodies to the indicated surface antigens and IL-27 and analyzed by flow cytometry. The results represent three independent experiments. (B) RA or OA synovial synovium was stained with anti-CD14 (red) and IL-27 (green) antibodies and observed by confocal microscopy. In these images, CD14⁺IL-27⁺ cells are depicted as yellow. The upper left or right panel is the image of RA synovium with anti-CD14 or anti-IL-27 antibodies, respectively. The lower left or right panel is the image of RA synovium or OA synovium, stained with anti-CD14 and anti-IL-27 antibodies, respectively. Representative staining of each group is shown.

Fig. 4. WSX-1 is ubiquitously expressed on RA FLSs or synovium.

The expression of WSX-1 was analyzed by immunohistochemical staining of RA FLSs (A, B) and RA synovium (C, D). The left panels (A, C) show WSX-1 staining, and the right panels (B, D) show staining with isotype-matched control IgG. Representative staining of each group is shown.

Fig. 5. IL-27 suppresses the production of IL-6 and CCL20 from RA FLSs via WSX-1.

(A) FLSs of RA were incubated for 48 h with IL-27 at the indicated concentration and the

concentrations of TNF- α , IL-1 β or IL-6 in the triplicate supernatants were measured by ELISA. (B) FLSs of RA were incubated for 48 h with 2 ng/ml TNF- α or IL-17A in combination with IL-27 at the indicated concentration, and the IL-6 level in the triplicate supernatants was measured by ELISA. (C) FLSs of RA were incubated for 48 h with 10 ng/ml TNF- α in combination with IL-27 at the indicated concentration, and the CCL20 level in the quadruplicate supernatants was measured by ELISA. (D) FLSs of RA were incubated for 48 h with 2 ng/ml TNF- α in the presence or absence of 2 ng/ml IL-27 in combination with 10 μ g/ml IgG control or 10 μ g/ml WSX-1 Fc chimera and the IL-6 level in the quadruplicate supernatants was measured by ELISA. Vertical bars represent the means \pm SD. Significant differences compared with samples without the addition of IL-27 are indicated by * $P < 0.05$. N.D. not detectable.

Fig. 6. The correlation of IL-27 with IFN- γ or IL-17A in the synovial fluid of RA.

The concentrations of IFN- γ or IL-17A in the synovial fluid of RA patients analyzed in figure 1 were measured by ELISA (n=15). Pearson product-moment correlations of the IL-27 level with the IFN- γ level or the IL-17A level are shown. Correlation coefficients (r) and p values are shown.

References

- [1] Hirota K, Yoshitomi H, Hashimoto M, Maeda S, Teradaira S, Sugimoto N, et al. Preferential recruitment of CCR6-expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J Exp Med*. 2007;204:2803–12.
- [2] Nakae S, Saijo S, Horai R, Sudo K, Mori S, Iwakura Y. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:5986–90.
- [3] Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005;6:1133–41.
- [4] Yago T, Nanke Y, Ichikawa N, Kobashigawa T, Mogi M, Kamatani N, et al. IL-17 induces osteoclastogenesis from human monocytes alone in the absence of osteoblasts, which is potently inhibited by anti-TNF- α antibody: a novel mechanism of osteoclastogenesis by IL-17. *J Cell Biochem*. 2009;108:947–55.
- [5] Tanida S, Yoshitomi H, Nishitani K, Ishikawa M, Kitaori T, Ito H, et al. CCL20 produced in the cytokine network of rheumatoid arthritis recruits CCR6+ mononuclear cells and enhances the production of IL-6. *Cytokine*. 2009;47:112–8.
- [6] Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, et al. A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Nat Genet*. 2010;42:515–9.
- [7] Pflanz S, Timans JC, Cheung J, Rosales R, Kanzler H, Gilbert J, et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4(+) T cells. *Immunity*. 2002;16:779–90.
- [8] Stumhofer JS, Hunter CA. Advances in understanding the anti-inflammatory properties of IL-27. *Immunol Lett*. 2008;117:123–30.
- [9] Niedbala W, Cai B, Wei X, Patakas A, Leung BP, McInnes IB, et al. Interleukin 27 attenuates collagen-induced arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:1474–9.
- [10] Shibata S, Tada Y, Kanda N, Nashiro K, Kamata M, Karakawa M, et al. Possible roles of IL-27 in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1034–9.
- [11] Larousserie F, Pflanz S, Coulomb-L'Hermine A, Brousse N, Kastelein R, Devergne O. Expression of IL-27 in human Th1-associated granulomatous diseases. *J Pathol*. 2004;202:164–71.
- [12] Batten M, Li J, Yi S, Kljavin NM, Danilenko DM, Lucas S, et al. Interleukin 27 limits autoimmune encephalomyelitis by suppressing the development of interleukin 17-producing T cells. *Nat Immunol*. 2006;7:929–36.
- [13] Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, et al. Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system. *Nat Immunol*. 2006;7:937–45.

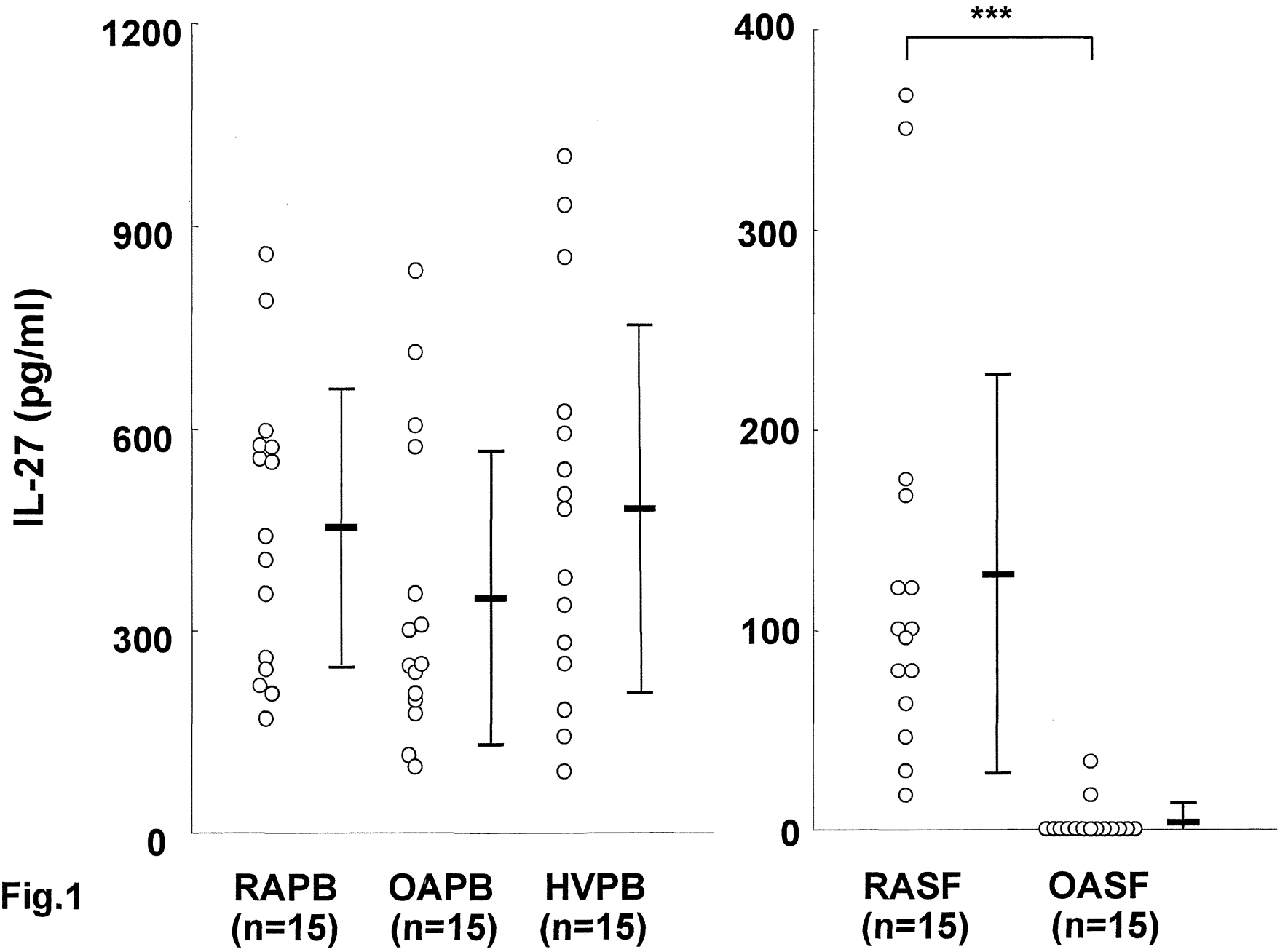
- [14] Diveu C, McGeachy MJ, Boniface K, Stumhofer JS, Sathe M, Joyce-Shaikh B, et al. IL-27 blocks RORC expression to inhibit lineage commitment of Th17 cells. *J Immunol.* 2009;182:5748–56.
- [15] Murugaiyan G, Mittal A, Lopez-Diego R, Maier LM, Anderson DE, Weiner HL. IL-27 is a key regulator of IL-10 and IL-17 production by human CD4+ T cells. *J Immunol.* 2009;183:2435–43.
- [16] Sprecher CA, Grant FJ, Baumgartner JW, Presnell SR, Schrader SK, Yamagiwa T, et al. Cloning and characterization of a novel class I cytokine receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246:82–90.
- [17] Pflanz S, Hibbert L, Mattson J, Rosales R, Vaisberg E, Bazan JF, et al. WSX-1 and glycoprotein 130 constitute a signal-transducing receptor for IL-27. *J Immunol.* 2004;172:2225–31.
- [18] Yoshida H, Miyazaki Y. Regulation of immune responses by interleukin-27. *Immunol Rev.* 2008;226:234–47.
- [19] Kalliolias GD, Zhao B, Triantafyllopoulou A, Park-Min KH, Ivashkiv LB. Interleukin-27 inhibits human osteoclastogenesis by abrogating RANKL-mediated induction of nuclear factor of activated T cells c1 and suppressing proximal RANK signaling. *2010 Arthritis Rheum.* 62:402–13.
- [20] Furukawa M, Takaishi H, Takito J, Yoda M, Sakai S, Hikata T, et al. IL-27 abrogates receptor activator of NF-kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis of human granulocyte-macrophage colony-forming unit cells through STAT1-dependent inhibition of c-Fos. *J Immunol.* 2009;183:2397–406.
- [21] Cao Y, Doodes PD, Glant TT, Finnegan A. IL-27 induces a Th1 immune response and susceptibility to experimental arthritis. *J Immunol.* 2008;180:922–30.
- [22] Goldberg R, Zohar Y, Wildbaum G, Geron Y, Maor G, Karin N. Suppression of ongoing experimental autoimmune encephalomyelitis by neutralizing the function of the p28 subunit of IL-27. *J Immunol.* 2004;173:6465–71.
- [23] Wong CK, Chen da P, Tam LS, Li EK, Yin YB, Lam CW. Effects of inflammatory cytokine IL-27 on the activation of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12:R129.
- [24] Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol.* 2006;80:227–36.
- [25] Genovese MC, Van den Bosch F, Roberson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P, et al. LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum.* 62:929–39.
- [26] Seta N, Kuwana M. Human circulating monocytes as multipotential progenitors. *Keio J Med.* 2007;56:41–7.
- [27] Rivollier A, Mazzorana M, Tebib J, Piperno M, Aitsiselmi T, Roubardin-Combe C, et al. Immature

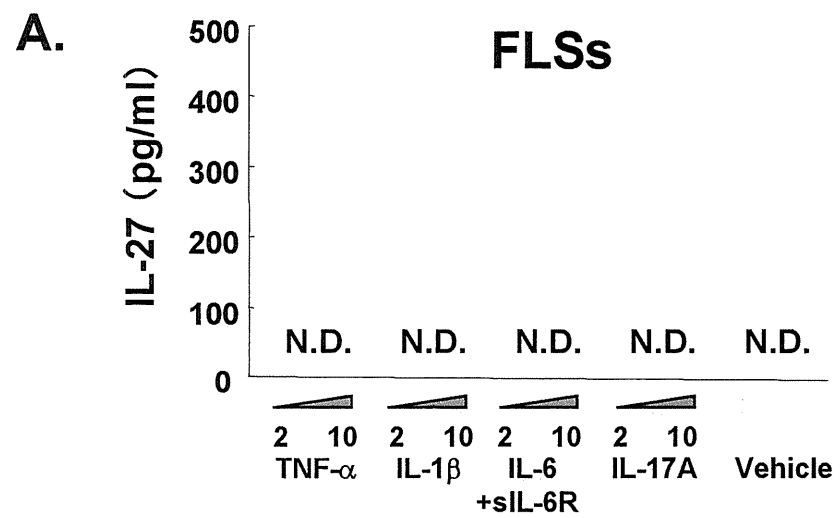
dendritic cell transdifferentiation into osteoclasts: a novel pathway sustained by the rheumatoid arthritis microenvironment. *Blood*. 2004;104:4029-37.

Table 1: Clinical features of the participants

| Characteristics | RA | OA | HV |
|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|-----------------|
| Number of participants | 28 | 26 | 15 |
| Sex, male/female | 7/21 | 3/23 | 7/8 |
| Age, mean (range) | 59.2 (22 to 80) | 74.7 (60 to 85) | 43.9 (32 to 58) |
| Duration of RA (year), mean (range) | 11.8 (0.5 to 46) | NA | NA |
| ESR (mm/hr), mean (range) | 48.1 (4 to 119) | NA | NA |
| CRP (mg/dl), mean (range) | 2.69 (0.0 to 9.6) | NA | NA |
| MMP3 (ng/ml), mean (range) | 320 (87.1 to 800) | NA | NA |
| DAS28, mean (range) | 4.43 (2.23 to 7.13) | NA | NA |
| Kellgren/Lawrence grade, n | NA | I :0, II :4, III :12, IV :10 | NA |
| Medication, n (%) | | | |
| Prednisolone | 20 (71%) | NA | NA |
| Methotrexate | 18 (67%) | NA | NA |
| Infliximab | 2 (7.1%) | NA | NA |
| Eternercept | 2 (7.1%) | NA | NA |
| Tocilizumab | 2 (7.1%) | NA | NA |
| Tacrolimus | 4 (14%) | NA | NA |
| Salazosulfapyridine | 6 (21%) | NA | NA |
| Bucillamine | 3 (11%) | NA | NA |
| Gold | 1 (3.5%) | NA | NA |

RA: rheumatoid arthritis, OA: osteoarthritis, HV: healthy volunteers, ESR: erythrocyte sedimentation rate, CRP: C-reactive protein, MMP-3: metalloproteinase-3, DAS28: 28-joint Disease Activity Score, NA: not applicable





B.

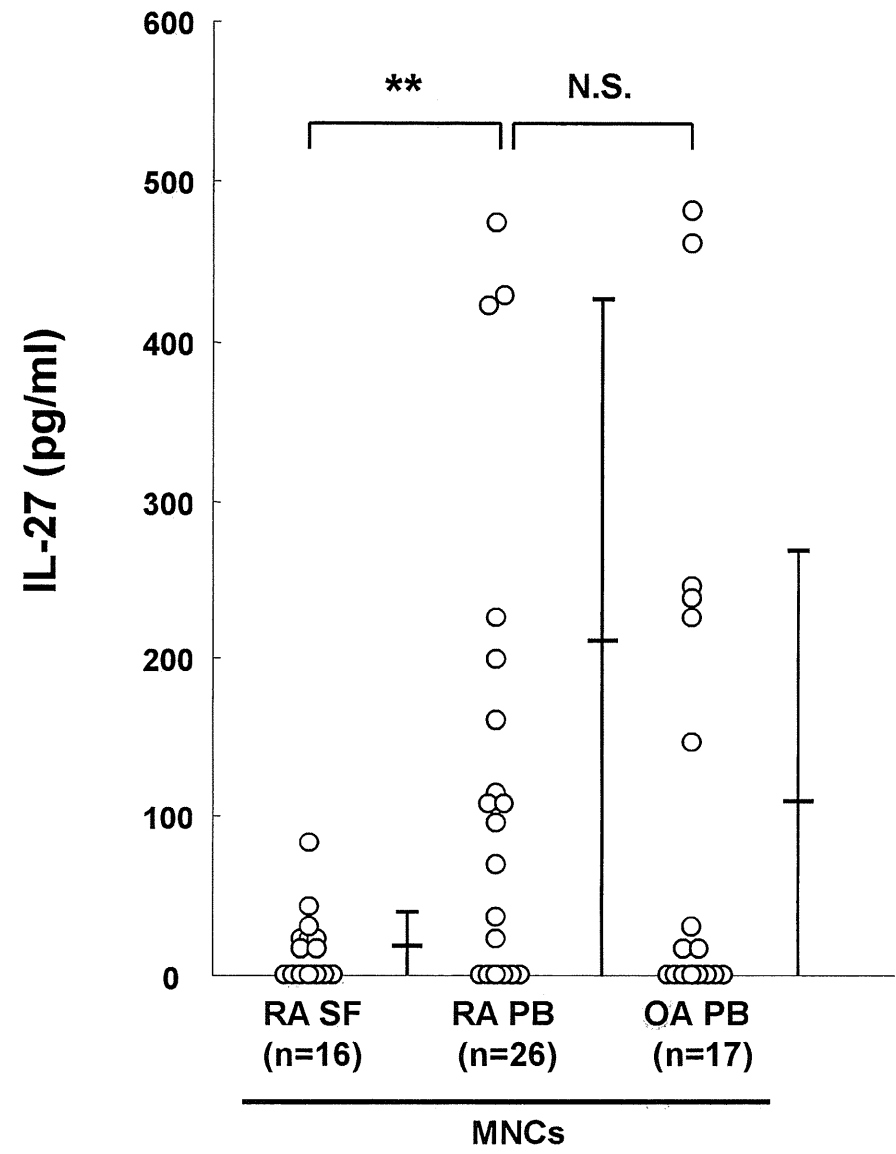
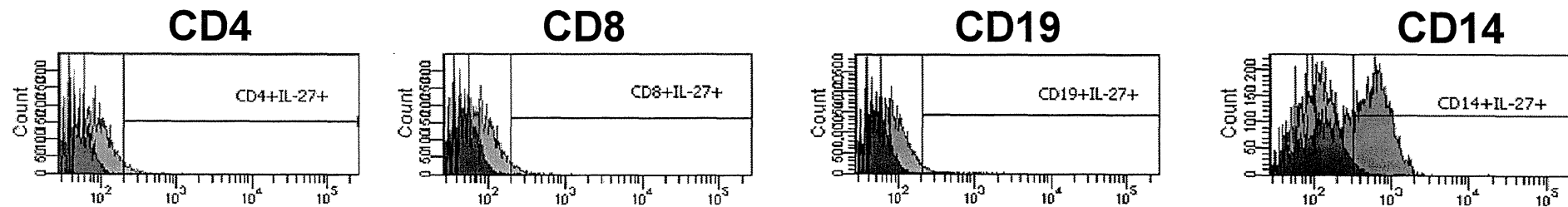


Fig.2

A.  IL-27  IgG control

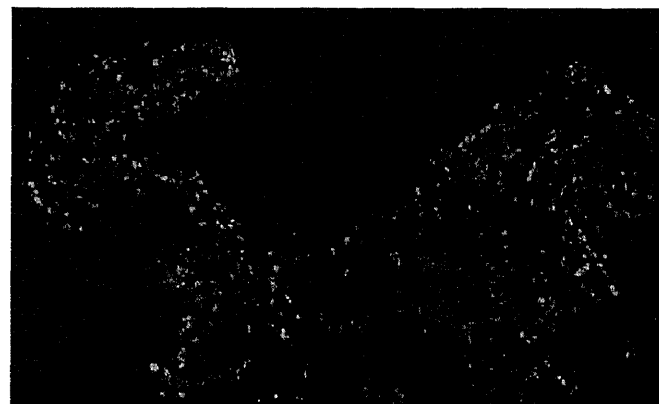


B.

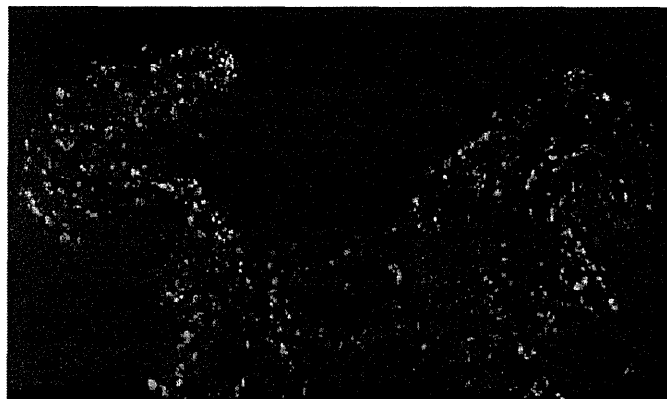
RA synovium (CD14)



RA synovium (IL-27)



RA synovium (merged)



OA synovium (merged)

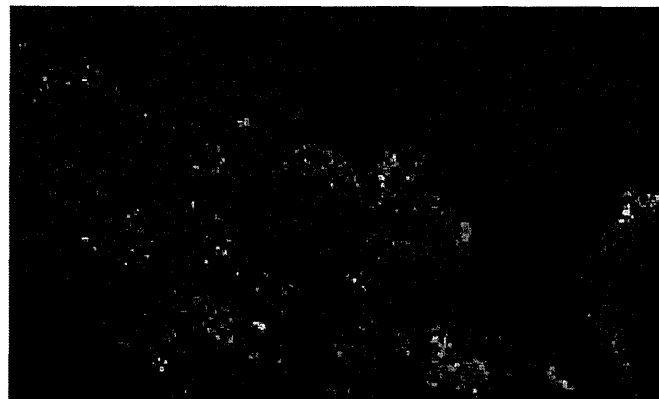
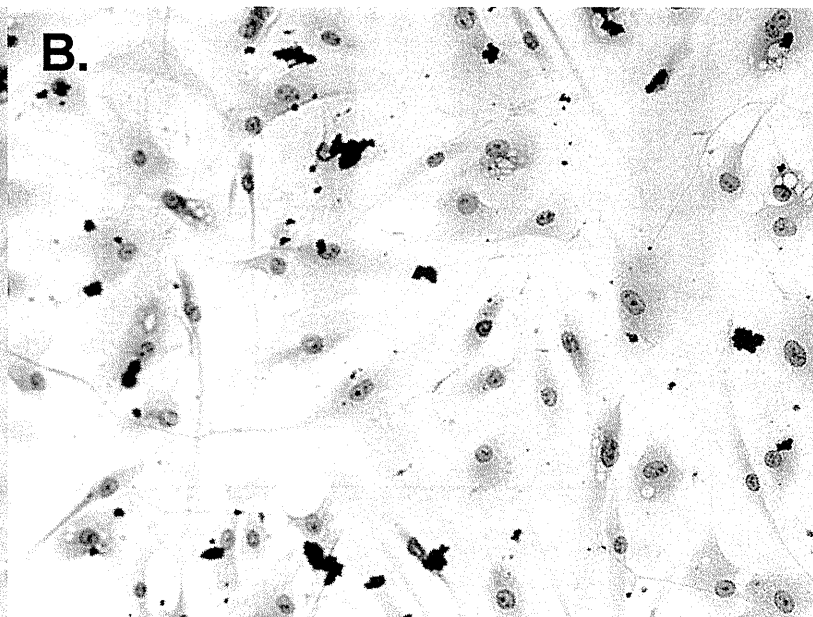
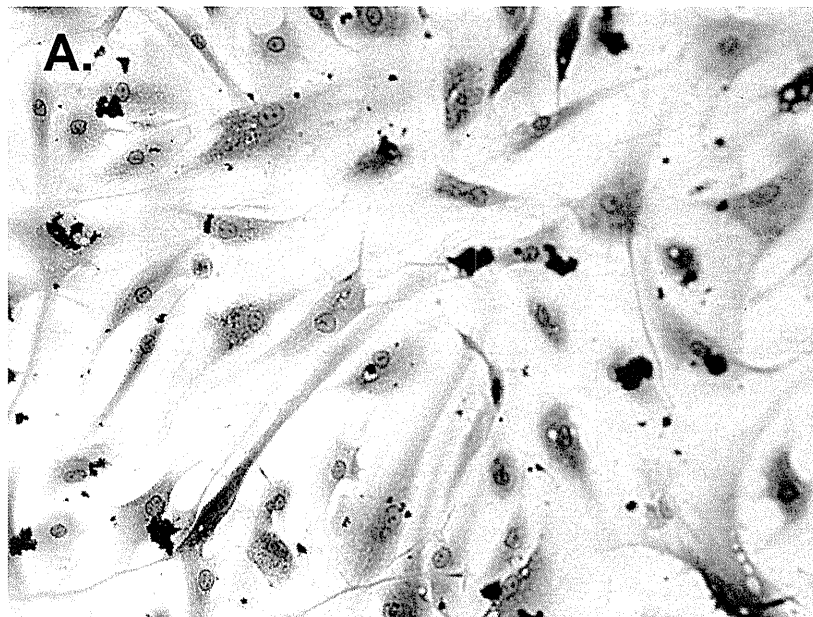


Fig.3

WSX-1 (IL-27R α)

IgG

RAFLSs



**RA
Synovium**

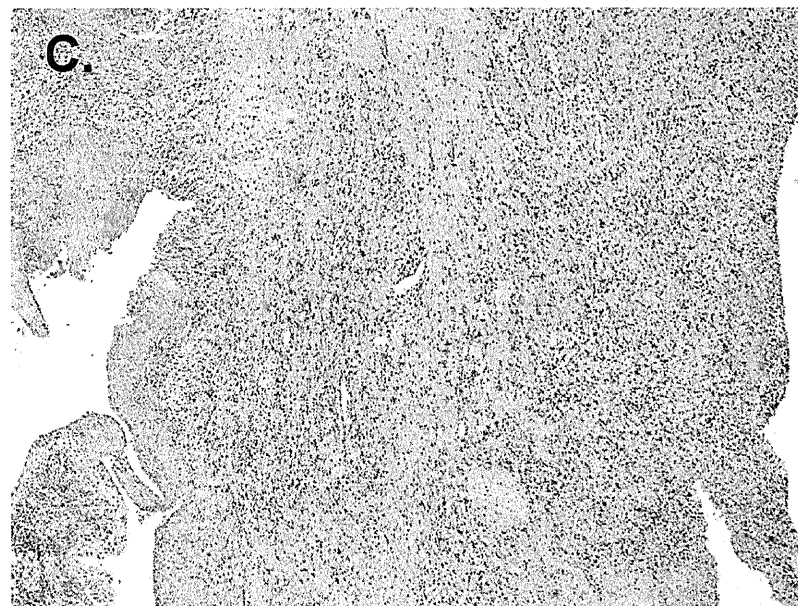


Fig.4

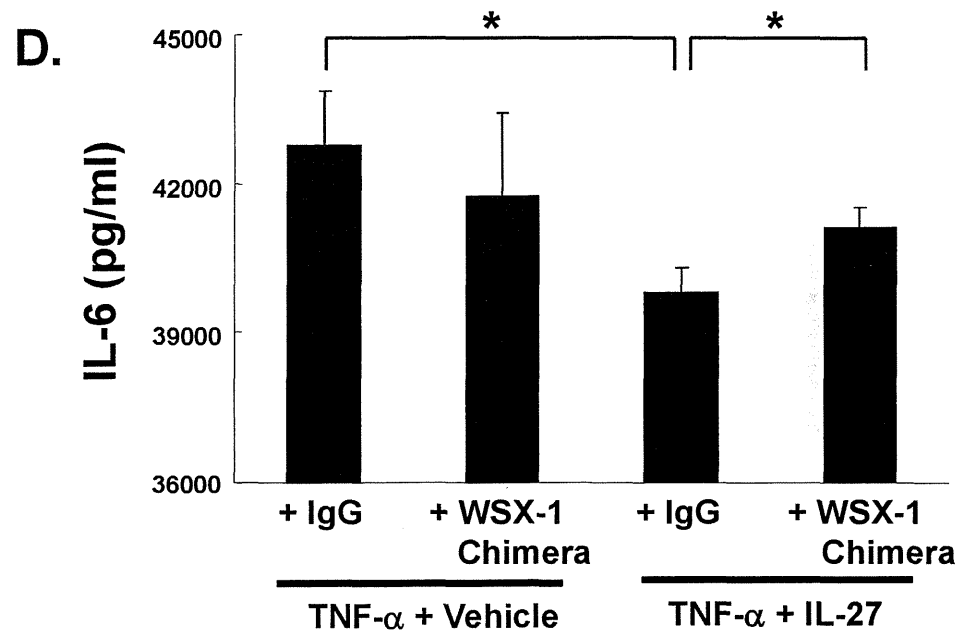
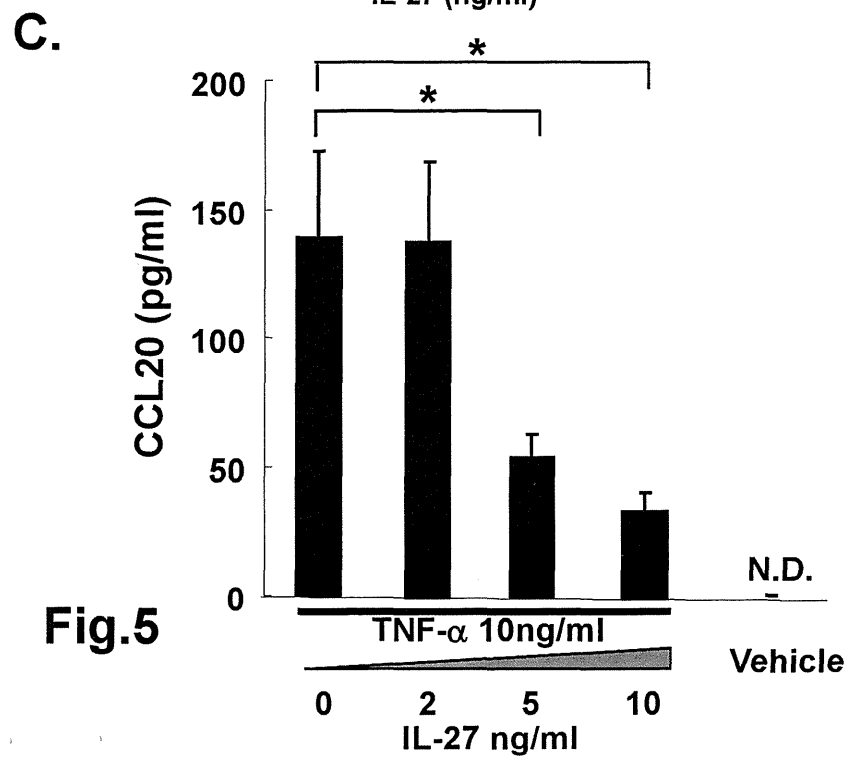
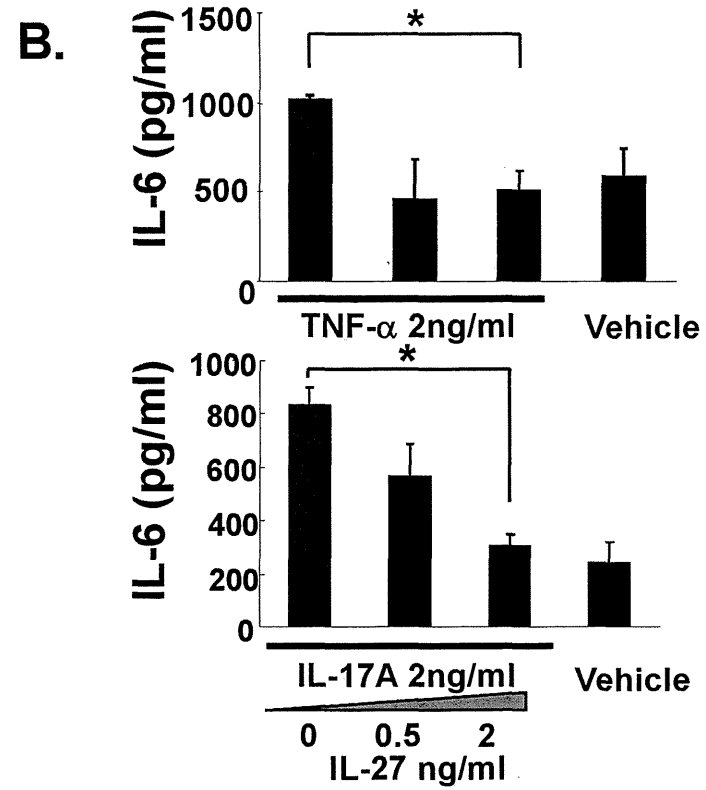
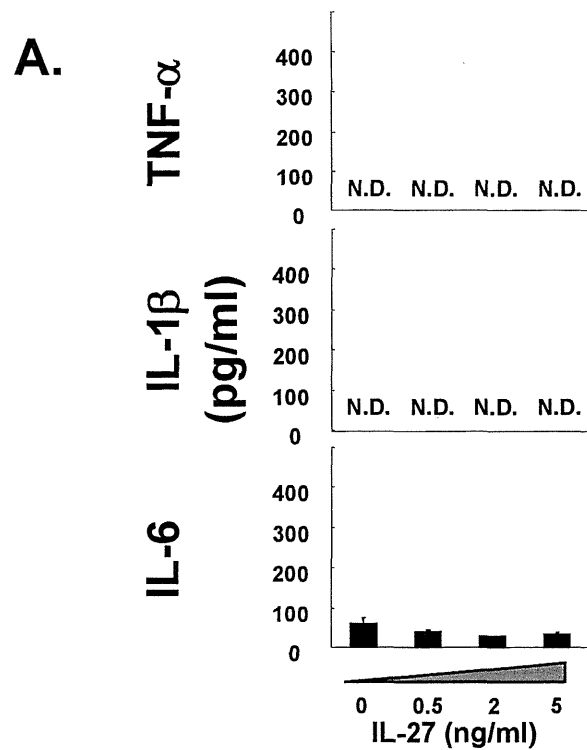


Fig.5

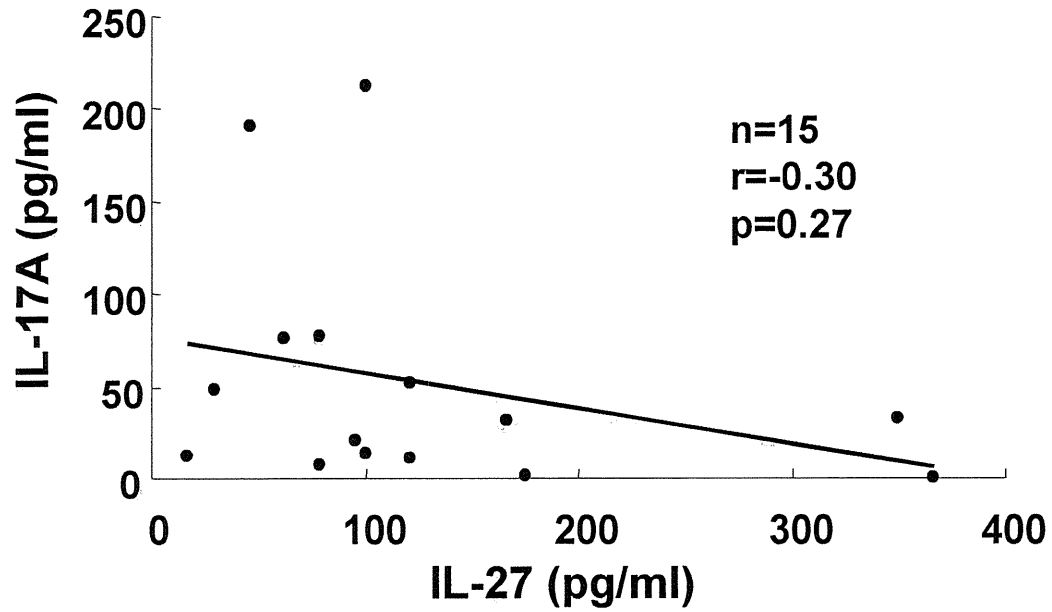
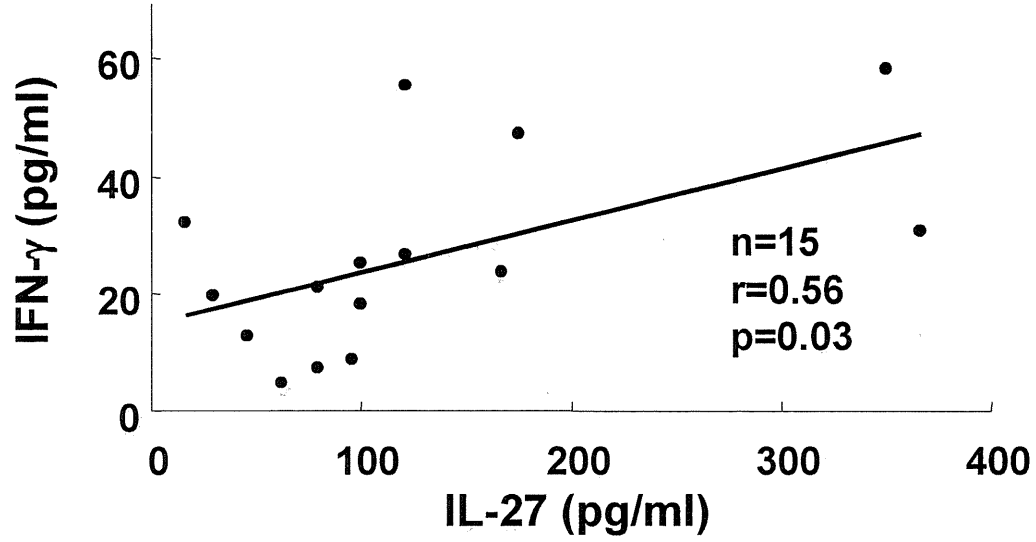


Fig.6

整形外科

はじめに

整形外科は運動器の外科であり、四肢骨椎の外傷と疾患を対象としている。高齢化社会の中で運動器の機能を維持していくことは、生活の質の維持という点だけでなく、寿命にも大きな影響を与えることが明らかにされてきている。高齢者の運動器の機能低下の多くは変形性関節症に起因する。これに筋力の低下や骨粗鬆に伴う骨折などが加わり運動器の機能低下となってくる。最近のコホート研究や横断的研究により疫学的研究が進み、頻度の高さが明らかにされ、その解決が国民的課題になると言われている。

運動器を構成する軟骨や骨、筋肉などの基礎研究は、遺伝子改変動物や大規模なヒト遺伝子解析により急速に解明が進み新発見が得

られた。今後、これら成果に基づく新しい診断や治療が期待されている。また、医工連携や産学連携により画像診断や人工関節、脊椎手術などにおいて技術革新が進められている。

運動器の治療にはリハビリテーションや介護など、病診連携やチーム医療として対応することが不可欠であり、地域を中心に新しい取り組みがなされている。一方、世界の流れでは、人工関節のアウトカム評価が施設レベルからnational registryに基づく国レベルで、数万症例からの評価として出されている。我が国においても国全体をコホートにした評価が必要であり、そのための体制整備が求められている。

1. 骨・軟部腫瘍

日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)に

ング肉腫治療の標準化につながることを期待したい。

(中山 富貴)

□□文 軟部腫瘍

(年報の記載は2010年11月21日現在)
1) <http://www.umh.nagasaki-u.ac.jp/cfr/index-j.htm> 2) Demetri, GD: J Clin Oncol 27: 4188, 2009. 3) 日本臨床腫瘍学 84: 795 など。

2. 骨折

非常に多くの分野にまたがり、かつ数限りない論文や発表の中から、最近の動向を主にJ Bone Joint Surg誌のreview(1)と2010年の関連学会発表から概括する。

2009年の本稿でも記したように、骨粗鬆性骨折は現在大きな社会問題であることは周知の事実である。2010年の第36回日本骨折治療学会では、その主題六つのうち四つが骨粗鬆性ないし骨脆弱性骨折を扱っており、またJ Bone Joint Surg誌のreview(2)でも多くをこの問題に割いている。世界の骨折治療のfocusがそこに回っていることを窺わせる。骨折治療学会はgeriatric fractureのシンポジウムから演者を招き招待講演を行ったことも、その一つの証左であろう。特に大腿骨転子部骨折では周術期合併症や死亡率、術後ADLについての報告が散見され、社会に対する影響についてのevidence作りが急が

京都大学大学院医学研究科感覚運動系
外科学講座整形外科学教授

中村 孝志
なかむら たかし

る骨肉腫化学療法の実施共同研究臨床試験が、国内の26施設が参加して2010年2月から開始された(1)。これは、術前化学療法をMAP(methotrexate, doxorubicin, cisplatin)療法で行い、術前化学療法の治療効果不良群(standard responder)を無作為に二分し、術後化学療法にhormonalを加えることでの治療成績改善の有無を検証する無作為割り付け比較試験である。発生数が少ないため、登録期間6年間で200名の患者登録を目標としている。骨・軟部腫瘍のような稀少疾患では多施設共同試験でのエビデンスの確立は必須であるが、日本初の無作為割り付け試験であり、登録期間6年、総研究期間16年という長期試験の成否が注目される。

成人軟部肉腫は一般的に薬物療法の有効性が低く、現在主に使用されているdoxorubi-

れている。

深部静脈血栓症(DVT)/肺塞栓症(PE)についての報告も多いが、英国から報告された5300例のhip fractureの解析(2)では、転子部、転子下骨折は頸部骨折の2倍の有症性DVTを発生したと報告しており、骨折予防法、治療法と併せて、DVT/PE予防も転子部骨折により注目すべきであろう。

また、骨折治療学会では人工関節周囲骨折が主題として取り上げられた。人工関節の手術件数、長期生存患者数は増加している。数は多くないものの、治療困難なこの骨折に対する本格的な取り組みとevidence作りを急ぐ必要がある。

骨折の分類についてはAO分類を代表に多々あり、治療法と併せて分類の評価は数多くなされてきた。そのうちで足関節骨折に対するLauge-Hansen分類はスタンダードと思われていたが、Haraguchi(3)は、これまで多いと思われていたsupination-external rotation型を見直し、これがpronation位で起こることを示した。このように、ありふれた骨折で常識と思われている骨折分類、治療法でも、新たな視点や基礎的な研究により、より真実に近い分類や根本的な治療法を見出すことがある。日本の教育で重視されている「科学的な思考」の重要性が示唆されている。基礎研究については(4)、間葉系幹細胞と発生生物学研究の発展が骨折研究にも大きな影

響を及ぼしている。これまであまり基礎的研究が多くなかった腱、靭帯の基礎研究の発展に伴い、tendon (ligament)-bone junction の治療に関する研究が多く見られるようになってきている。また、世界的に研究が盛んになっ

(伊藤 宣)

□□文 要□□

1) Weinlein J, et al: J Bone Joint Surg Am 92: 2247. 2) Mchamara I, et al: Acta Orthop 80: 687, '09. 3) Hareguchi N, et al: J Bone Joint Surg Am 91: 821, '09. 4) Rodeo SA, et al: J Bone Joint Surg Am 92: 2491.

3. 小児整形外科

2010年の第21回日本小児整形外科学会(11月、徳島)において、現在日本で内反足の標準的な治療法として受け入れられているPonsseti法をメインテーマとして、内外の研究者により正しい手法のチェックポイントと治療成績が論じられた。発表では、従来法は比較的高率に広範な離断手術を必要としていたが、Ponsseti法はそれを大幅に回避できる

事実の報告が続いた。

Ponsseti法は、内反足の病理に基づき、矯正手術とその順序を理論的に説明している。またその効果やビットフォールを膨大な過去の症例数とIowa大学の綿密な長期経過観察に基づいて述べている点が強みである。日本の専門施設ですでに手術の導入はほぼ終了段階にあり、今後、新たな視点での研究と治療法のさらなる発展が期待される。

小児整形外科の代表的疾患の一つであるPerthes病は、1910年にLegg(米)・Cave(仏)・Perthes(独)の3者の報告により疾患の概念および定義が確立した疾患である。2010年で100周年を迎え、第5回国際小児整形外科学会(IFPOS, 9月、ソウル)において「Past, Present and the Future of LCPD」として集中的なレビューが行われた。

100年の歴史を有するPerthes病であるが、最も効果的な治療法と適応、正確な予後判定、成績判定などの重要項目においても必ずしもコンセンサスには至っていない。我が国においても同様であり、例えば治療に関して、器具を用いないで長期免荷治療を入院(所)で行う施設や、器具による保存的治療のみを行う施設、積極的に手術療法を行う施設などが存在し、専門医間で治療に対するコンセンサスが未だにかなり異なる状況にある。今後、専門学会などを通して十分な検証と明確な治療のガイドラインの確立が必要であると

思われる。

Ganzが記載したsurgical dislocationによる大腿臼蓋インパインメント(femoral acetabular impingement: FAI)の治療が欧米を中心として徐々に広まっている。小児整形外科の分野では骨頭沈下後のFAIについて、成人期での変形性関節症(OA)発症との関連より、高度沈下症後やremodelingが不十分になどが原因であるとの報告がある。また軽度沈下症(沈下角30度以下)症例の約3分の1にFAIが存在しているとの報告や、Perthes病修復後にも潜在的にFAIが存在し、長期成績に影響しているという見解もある(2010年北米小児整形外科学会: PONSNA, 5月、ハワイ)。

骨頭変形によるcam impingementが成人期でのOA発症の一つの原因になりうるため、今後、小児股関節疾患の長期成績には従来の球面性の評価や臼蓋による被覆の程度に加えてFAIの有無が重要な役割を持つ可能性があると思われる。

(二見 徹)

4. 脊椎外科

2011年は担当の最終年であり、2009年、2010年の展望に挙げたトピックを振り返り、その動向について分析する。2009年の展望では、「安全性の比重増

09. 2) Kalines DE et al: N Engl J Med 361: 569, '09. 3) Wadlaw D, et al: Lancet 373: 1016, '09. 4) Kazan CA, et al: Lancet 376: 1085.

5. 股関節外科

日本における代表的な股関節疾患は変形性股関節症である。変形性股関節症は関節軟骨の変性を主病変とする疾患であり、先天性股関節脱臼や臼蓋形成不全症など幼少時からの股関節の適合障害を基礎疾患として、加齢とともに進行する軟骨の退行性変化による軟骨の変性、消失、骨棘の形成と大腿骨頭および臼蓋の形態異常を惹起する。これらの病態によって、股関節可動域の制限や疼痛により日常生活上の制限や歩行障害を来す。

現在のところ、変性軟骨や変形した骨の形態を保存的治療で改善することはできず、疼痛に対する対症療法や筋力増強を図る運動療法で症状が改善しない場合は、人工股関節置換術の適応となる。日本では、人工股関節置換術は年間約4万例、大腿骨人工骨頭置換術は年間約5万例施行されており、それらの手術数は毎年増加している。

日本の変形性股関節症は、かつて先天性股関節脱臼に伴う二次性股関節症がその大半を占めていたが、おむつの改良、抱き方などの指導により、先天性股関節脱臼の発症頻度は激減している。しかし、日本では女性の臼蓋形成不全症が多く、40~50歳代で変形性股関

大「低侵襲化」「画像診断技術の進歩」が軸となつて脊椎外科が進んでいくであろうことを述べた。実際、当時日本にはなかった高分解能の術中CTが導入され始め、より正確で安全な螺子設置が可能となり、それによりさらに離断手術が可能となり、それによりさらに手術ができるようになってきた。

低侵襲化の代表である内視鏡手術は、ハイビジョンの導入により安全性がさらに増した。内視鏡手術を行う施設、脊椎外科医の数も増加して、脊椎外科における一大分野となっている。また、低侵襲腰椎固定術もいくつかの機種が新しく発売され、市場が拡大している。ライニングカーブの問題、どこまで適応を拡大するか、長期成績が不明であること、費用対効果など、解決せねばならぬ問題はいくつ

また、脊椎圧迫骨折(偽関節)に対する椎体形成術も、低侵襲で、技術的にも比較的容易であり、疼痛改善効果も大きいことから放射線科、脳外科なども含めて急速に普及してきた。しかし、2009年にN Engl J Med誌に椎体形成術の効果を否定する論文が二つ立て続けに掲載された^{1) 2)}。これについては反対意見も多く、Lancet誌には効果を肯定する論文も掲載されている^{3) 4)}、無分別な適応の拡大には警鐘を鳴らすものであった。

一方、日本でもバルーン椎体形成術(Balloonoplasty)用の器具とセメントが2010年認可され、2011年は保険収載される予定である。今後ますます椎体形成術の手術症例が増えるとともに、手術適応、治療効果に対する研究が深まっていくものと予想される。さらに、2010年の第39回日本脊椎脊髄病学会では、脊椎圧迫骨折(偽関節)による変性性麻痺に対しては椎体形成術が有効であることが示された。これは、除圧が必須とされてきた脊椎圧迫骨折変性性麻痺に対して、無除圧固定術が有効であるとする発表とともに、不安定性こそが麻痺の主原因であることを主張しており、既成の病態概念を変える可能性がある。

(根尾 昌志)

□□文 要□□

1) Buchinder R, et al: N Engl J Med 361: 557,

節症へと病態が進行する場合が多い。人工股関節置換術の実施年齢は人工膝関節置換術に比して低年齢である。また近年、高齢化が進んだため、先天性股関節脱臼や白蓋形成不全症を伴わない変形性股関節症を来す病態が増加している。従来は先行する明らかな疾患がない一次股関節症として分類されていたものであるが、現在、FAIと言われる疾患概念として欧米や日本で注目されている。

最近の股関節治療の話題としては、未だ広く普及してはいないものの、股関節鏡を用いた検査および手術が注目されている。前述のFAIをはじめ関節唇損傷、関節内遊離体、軟骨損傷、大腿骨頭軟骨損傷などに対して1cm程度の創2-3カ所から鏡視下手術を行うもので、術後の安静期間も短く、リハビリテーションも容易である。今後、手技や関節鏡自体の改良により幅広く実施される治療法となる可能性がある。

人工股関節置換術のトピックとしては、セメントレス人工股関節インプラントの小型化がある。大腿骨ステムが短くなり、インプラントの固定性を損なわずに最小侵襲手術に対応した簡便な手術操作性を確保しており、今後の普及が予想されている。また人工股関節インプラントは、より早期に、より強固に骨に安定して固定される材質と表面加工の開発が進んでおり、近々の実用化が待たれている。(秋山 治彦)

〇〇〇文 〇〇〇文
〇〇〇林整形外科診療センター(〒100-0001 東京都千代田区千代田、03-5561-08、<http://www.kanagawa-ortho.com>)

6. 膝関節外科・スポーツ整形外科

この分野における主な学会は、日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会(JOSKAS)、日本整形外科スポーツ医学会、日本臨床スポーツ医学会である。また、隔年開催の第14回ヨーロッパスポーツ・膝・関節鏡学会(ESSKA)が6月にノルウェーのオスロで開催され、7月にはアメリカスポーツ整形外科学会(AOSSM)がロッドアイランド州プロヴィデンスで開催された。2010年のそれぞれの学会でのトピックスから本年度のこの分野における進歩を顧みる。

関節軟骨は損傷すると完全な修復は期待できず、軟骨再生について引き続き精力的な研究が行われている。アスリートにとっても膝外傷後の軟骨損傷ひいては変形性膝関節症(膝OA)は克服すべき重要な課題である。移植細胞として軟骨細胞、骨髄間葉系幹細胞、滑膜由来幹細胞などが用いられている。今後はES細胞を利用したさらに効率の良い軟骨細胞治療の開発・実用化が待たれる。軟骨の評価法に関しては、2010年度に引き続きMRI、光超音波などを用いた方法がより詳細に研究され、膝OAの初期変化の同定などに応用されつつある。

成長期の子どもの骨髄炎は、スプリント障害の一つに、野球肘による上腕骨小頭離断性骨軟骨炎がある。初期であれば投球禁止で治療するため検診などによる早期発見が重要ではあるが、進行期になり初めて医療機関を受診することも多い。その際、手術療法として病巣摘除や骨軟骨片固定術が行われ、さらに晩期のものには膝関節からの骨軟骨移植が行われる。これらの短期成績は比較的良好であるが、長期成績の報告が待たれる。

スポーツヘルニア・恥骨痛などとも呼ばれる鼠径部痛(groin pain)は、サッカー選手などを悩ませる病態である。疼痛のために十分なプレーができなくなる。正確な診断、治療、そして再発予防が必要であり、そのための処方箋は個々人によって異なり、個別の対応を必要とする。股関節唇損傷やFAIとは異なる病態で、これらの股関節疾患については、股関節鏡下手術が行われつつあり、成績良好例が報告されている。(小林 雅彦)

〇〇〇文 〇〇〇文
1) Ruchelsman DE, et al. J. Am Acad Orthop Surg 18: 557.

7. 関節リウマチ

関節リウマチ(RA)の治療は生物学的製剤の登場により劇的に改善し、関節破壊の生じ始める前の早期治療が求められるようになった。一方、1987年にアメリカリウマチ学会(AACR)から発表された関節リウマチの診断基準は早期診断には不向きであり、新しい診断基準の登場が待たれていた。2009年10月のAACRにて発表となったACR/EULAR合同のRA新診断基準の正式論文が、2010年9月にArthritis & Rheumatism誌に発表された。できるだけ早期からRAを診断し、メトトレキサートを開始することで関節破壊を阻止することを目的としている。ACRへの発表と同時に提案された、X線での骨びらん所見によってスコアリングシステムを用いるかどうかを決定する部分は、今回は採用されていない。また、腫脹関節数にはDIP関節、CMC関節、第1MTP関節が含まれない点も注意が必要である。

ACR/EULARのRA新診断基準は、他の疾患により説明されない1カ所以上の関節腫脹を認める場合に適用される。腫脹関節数、血清学的因子(リウマチ因子(RF)と抗CCP抗体(ACPA))、炎症持続期間、急性炎症蛋白の4群にそれぞれ5点、3点、1点、1点までのスコアを与え、合計6点以上をRAと診断する。

関節病変は、0点・大関節に1カ所の腫脹、1点・大関節に2-10カ所の腫脹、2点・小関節に1-3カ所の腫脹、3点・小関節に4

10カ所の腫脹、5点・大小問わず10カ所以上の腫脹と分類される(DIP関節、CMC関節、第1MTP関節が含まれない)。血清学的因子は0点・RF、ACPAともに陰性、2点・RFまたはACPAが低力価で陽性、3点・RFまたはACPAが高力価で陽性(高力価は正常上限値の3倍以上)である。罹病期間は6週未満で0点、6週以上で1点が与えられる。炎症マーカーは0点・正常、1点・異常に分類される。この分類基準の日本の妥当性について、日本リウマチ学会の新基準検証委員会において現在検討されており、発表が待たれる。

新たな生物学的製剤として2010年9月にT細胞の共刺激を遮断するアバタセプトが認可された。炎症性サイトカインを標的とする従来の生物学的製剤とは作用機序が大きく異なり、効果が長期にわたって増強することが報告されていることから、従来薬の無効例への効果が期待される。(吉富 啓之)

〇〇〇文 〇〇〇文
1) Alekha D, et al. Arthritis Rheum 52: 2569.

8. 整形外科における再生医療

2010年の整形外科領域における再生医療の最も大きな話題の一つは、米国でいよいよ

よ開始された脊髄損傷に対する胚性幹細胞(ES細胞)の臨床試験であろうか。米国の政権交代で促進されたこの事例からも明らかに再生医療は未だ法制度、国民の議論を必要とする段階である。日本においても「ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会」で多くの実施計画が審議され、新たに「重症低ホスファターゼ症に対する骨髄移植併用同種間葉系幹細胞移植」「若壮年者の四肢長性骨髄炎および骨髄炎類似疾患掻爬後の骨欠損に対するβ-リン酸三カルシウムを担体としたヒト培養自己骨髄間葉系細胞移植による骨欠損修復研究」などが承認され、新たな臨床試験が開始された。また、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」そのものの見直しが行われ、今年度中に改訂が行われることから、より再生医療を促進するきっかけになることが期待される。

臨床経過が報告されたもののうち注目されるのが、島根大学と産業技術総合研究所が実施した先天性低ホスファターゼ症児に対する他家(父親)由来の骨髄間葉系幹細胞移植の報告例である。この報告例は指針発布前に実施されたものであるため指針に沿っていないが、前述のように改めて指針に準じた臨床試験として申請し承られている。この治療は、細胞の由来が自家のものでなく他家から移植治療のスキームであること、疾患が生命予後に関わること、対象が小児であること

などから、これまでよりも少し進んだ議論に再生医療の段階も進んだと考えられるかもしれない。

また、指針以前から実施されてきた骨髄間葉系幹細胞移植治療の中期経過が解析され、懸念されていた腫瘍形成や感染を認めずに安全であることが確認された。

もう一つ再生医療を促進する際に障壁になっていたのが、細胞調製施設と移植施設が同一施設でない培養が困難という点であった。このことについて「再生医療における制度的枠組み検討会」で議論が重ねられ、厚生労働省医政局から「医療機関における自家細胞・組織を用いた再生細胞医療の実施について」の通知が出され、複数医療機関での実施が可能になった。現時点ではこれは医療機関に限られ、産業界は含まれないが、今後、その実施対象施設が拡大することにより再生医療はさらに発展することが期待される。

(青山 朋樹)

□□文 敬□□

1) Tadokoro M, et al: J Pediatr 154: 924, '09, 2) Wakitani S, et al: J Tissue Eng Regen Med 5: 146, '11, 3) 医政発0330第2号.

9. 手の外科

日本手の外科学会は、2010年、専門医認定機構の認定を受け、その名称も日本手外

科学会となった。また近い将来、手外科医が公に認められるように、学会内で様々な調整、変更がなされた。

鏡視下手根管開放術に関しては従来の手根管開放術と比較して、術後疼痛の軽減、職業復帰期間の短縮など、その長所に関する報告が多数見受けられた。しかし、近年、その技術の習熟に時間を要することや神経、腱、血管損傷などの重大な合併症の報告など、その術式の欠点に関する発表も散見されるようになった。

鏡視下手根管開放術に関しては、2010年の第53回日本手の外科学会学術集会のシンポジウムでも話題となったが、そのシンポジウムを視察していた医師のうち約20%前後しか鏡視下手根管開放術を行っていないことが分かった。最近、肘部管症候群に対しても内視鏡下での神経剝離術の報告が増加してきたが、今後その適応の絞り込みと重大合併症のない術式の完成が急がれる。

橈骨遠位端骨折の治療に関しては、掌側ロッキングプレートの有効性を報告するものが依然多い。不安定な手関節内骨折を含むAO分類のC3に属する骨折に対し、掌側ロッキングプレートはnon-bridging型創外固定器を併用した術式や、locking screwで関節面と遠位背側骨片の2カ所を支える方法、プレートとbutress効果を併用した術式のsubchondral supportを併用した術式が報告され、橈骨遠

位端骨折に対する治療成績のますますの向上が期待される。

末梢神経分野では、腕神経叢損傷患者に対する肩関節機能再建のコンセプトが変化してきた。従来、肩関節機能再建では肩甲上神経、腋窩神経再建が優先されてきたが、Yamadaらにより、実用的な肩関節機能を獲得するには肩甲骨の安定化を図るために前鋸筋機能が重要で、前鋸筋の支配神経である長胸神経の再建が腋窩神経再建に優先されることが提唱された¹⁾。

Zone 2での屈筋腱縫合に関しては、Anderson 6-strand法と呼ばれる腱縫合面を4、6本の糸が横切る強固な縫合法と、直後からの早期運動療法が推奨されている。早期運動療法では、Kleinert法で代表されるゴムバンドを用いた自動伸展、他動屈曲運動のみならず、伸展制限を加えたスプリントの中での自動伸展屈曲運動が提唱された。ただし、術後の早期運動療法は医師、セラピスト、看護師の監視下でなされる必要がある、術後の長期入院の欠点指摘された。

第54回日本手外科学会学術集会は、弘前大学整形外科教授・藤 哲会長の下、青森市で2011年4月15、16日に開催される。

(神木 良介)

□□文 敬□□

1) Yamada T, et al: J Hand Surg Am 35: 1427.

臨床放射線医学—治療面—

はじめに

腫瘍に限局した高精度な放射線治療の普及より正確に腫瘍を標的として決定できる機能イメージングの発展、さらに抗腫瘍効果を高める化学療法併用や分子標的薬と放射線治療の至適な組み合わせの探求などによって、集学的治療における放射線治療(RT)の役割はますます増大しつつある。

2010年4月に診療報酬が改定されたが、がん診療均てん化政策、RTに対する政治的支援、需要増大や高評価などが反映された。新型の密封小線源治療、全身照射、放射性同位元素内用療法、放射線治療病室管理加算などに対する点数増加、さらに画像誘導放射線治療(IGRT)や強度変調放射線治療(IMRT)の適用拡大などが特筆される¹⁾。

また、放射線治療専門医制度が改革され、統一された放射線治療専門医への名称変更が決定された。従来、日本医学放射線学会(JRS)の旧試験による合格者は、診断と治療を問わず放射線科専門医とされてきたが、新制度の二次試験では、放射線診断専門医と放射線治療専門医に分かれるようになった。一方、日本放射線腫瘍学会(JASTRO)が独自に認定したsubspecialtyとしての認定医があり、認定医の常勤がJASTRO認定施設に必要とされてきた。このような放射線治療専門医の二重性を解消するべく、放射線治療に高い質を保証し、かつ社会に分かりやすい制度を新たに創設しようとして、JRS放射線治療専門医とJASTRO認定医を統合して、放射線治療専門医とする方向が決められたわけである。

本稿では、2010年の注目すべき発表論文および学会報告などから精選して、放射線治療における基礎の進歩と各臓器別進歩のトピックとなる報告を取り上げる。

1. 放射線治療の基礎

(1)放射線物理学
諸外国では強度変調放射線治療(Intensity modulated radiotherapy: IMRT)による治療が標準化しつつあり、実務的問題の取り扱いや治療機と治療計画の精度検証には多数の報告が続いている。

頭頸部IMRTの固定精度では、van Herkの式でセットアップエラーを評価し、切り抜きを行なったシエールでもセットアップマージンを変更せずに精度を確保できたという報告がある²⁾。固定精度と有害事象への対応のパラ

自治医科大学放射線医学講座・
腫瘍センター放射線腫瘍部教授
なかざわ まさのり
仲澤 聖則

Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Signal Is a Potent Biomarker and Therapeutic Target for Human Rheumatoid Arthritis

Masahiro Ishikawa,¹ Hiromu Ito,¹ Miki Akiyoshi,¹ Noriaki Kume,¹ Hiroyuki Yoshitomi,¹ Hirokazu Mitsuoka,¹ Shimei Tanida,¹ Koichi Murata,¹ Hideyuki Shibuya,¹ Takashi Kasahara,¹ Akemi Kakino,² Yoshiko Fujita,² Tatsuya Sawamura,² Tadashi Yasuda,³ and Takashi Nakamura¹

Objective. To determine whether lectin-like oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) receptor 1 (LOX-1) and the soluble form of LOX-1 (sLOX-1) are novel target molecules for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis (RA).

Methods. Expression of ox-LDL and LOX-1 proteins in human RA synovium was evaluated by immunohistochemistry. Human RA fibroblast-like synoviocytes (FLS) were assessed for ox-LDL-induced expression of LOX-1 and ox-LDL-induced production of matrix metalloproteinase 1 (MMP-1) and MMP-3. Levels of sLOX-1 in the plasma and synovial fluid of patients with RA, compared with patients with osteoarthritis (OA), were determined by a specific chemiluminescence enzyme-linked immunoassay. In animal experiments, ox-LDL was injected into the knee joints of mice, with or without an anti-LOX-1 neutralizing antibody or sLOX-1, and the severity of arthritis was analyzed by histology and immunohistochemistry.

Results. Oxidized LDL and LOX-1 proteins were detected in the RA synovial tissue. Levels of MMP-1 and

MMP-3 were enhanced by stimulation of RA FLS with ox-LDL, and the production of both MMPs was inhibited by blockade of the ox-LDL-LOX-1 interaction with the anti-LOX-1 neutralizing antibody or sLOX-1. Levels of sLOX-1 in the plasma and synovial fluid of RA patients were significantly higher than those in OA patients and healthy controls and were positively correlated with inflammation markers and the extent of RA disease activity. In the knees of mice, blockade of the ox-LDL-LOX-1 interaction suppressed arthritic changes and reduced the expression of MMP-3 induced by ox-LDL.

Conclusion. These findings strongly indicate that sLOX-1 is a novel biomarker that may be useful for the diagnosis of RA and for the evaluation of disease activity in RA. Furthermore, the results suggest that LOX-1 may be a potent therapeutic target for RA.

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by inflammatory synovitis, ultimately leading to the destruction of articular cartilage and the subchondral bone. The use of biologic agents that target proinflammatory cytokines and lymphocytes has revolutionized the treatment of RA, producing significant improvements in clinical, radiographic, and functional outcomes (1). Although these biologic treatments have achieved a marked reduction in disease progression, the rate of remission induction has not been as high as promised (1), and the inhibitory effects of the treatments on joint destruction are far from satisfactory, especially in large joints such as the knee. Thus, early diagnosis and aggressive treatment have become the fundamental strategy to suppress inflammation before irreversible joint destruction develops (1,2).

Supported by the Ministry of Education of Japan (grant 16591488).

¹Masahiro Ishikawa, MD, Hiromu Ito, MD, PhD, Miki Akiyoshi, MD, Noriaki Kume, MD, PhD, Hiroyuki Yoshitomi, MD, PhD, Hirokazu Mitsuoka, MD, PhD, Shimei Tanida, MD, PhD, Koichi Murata, MD, Hideyuki Shibuya, MD, Takashi Kasahara, MD, Takashi Nakamura, MD, PhD: Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan; ²Akemi Kakino, MS, Yoshiko Fujita, PhD, Tatsuya Sawamura, MD, PhD: National Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Japan; ³Tadashi Yasuda, MD, PhD: Tenri University, Tenri, Japan.

Address correspondence to Hiromu Ito, MD, PhD, Department of the Control for Rheumatic Diseases and Department of Orthopaedic Surgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo, Kyoto 606-8507, Japan. E-mail: hiromu@kuhp.kyoto-u.ac.jp.

Submitted for publication April 24, 2011; accepted in revised form October 25, 2011.

However, to make a diagnosis and to evaluate the severity of disease activity, physicians still depend on general biomarkers of inflammation, such as the C-reactive protein (CRP) level and erythrocyte sedimentation rate (ESR), together with physical findings and patient-reported clinical data. Recently, matrix metalloproteinase 3 (MMP-3) and other molecules have been shown to be potent biomarkers of joint destruction (3). However, the reliability of these markers as diagnostic and prognostic tools in RA remains insufficient.

The destruction of articular cartilage in RA is mediated mainly by a series of proteinases. Among these, the MMPs, especially MMP-1 and MMP-3, play pivotal roles in the degradation of cartilage matrices. MMPs are up-regulated by proinflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF α) and interleukin-1 β (IL-1 β), in RA joints, which has led to the assumption that anticytokine treatment could sufficiently block the destruction of cartilage. However, treatment with these agents, which are represented by anti-TNF α biologic therapy, has failed to result in complete inhibition of articular cartilage degradation. This has prompted researchers to develop new agents for the control of joint cartilage degradation, although such research has thus far been based on unknown pathogenic mechanisms related to inflammation.

Accumulating evidence indicates that patients with RA have higher morbidity and mortality related to cardiovascular diseases (CVDs) compared with patients with osteoarthritis (OA) (4,5). A recent study even demonstrated that patients with RA and patients with diabetes mellitus are equally at risk of developing a CVD (6). Similar to RA, atherosclerosis, an important causative factor in CVD, is closely related to systemic inflammation (7), thus suggesting that there is a common pathophysiologic mechanism in RA and atherosclerosis.

Low-density lipoprotein (LDL) is a well-known key risk factor for atherosclerosis. Oxidized LDL (ox-LDL), which is produced by oxidative modification of LDL at the site of oxidative stress and inflammation, plays a central role in the pathogenesis of atherosclerosis (8,9). Furthermore, ox-LDL induces a variety of autoimmune responses and contributes to other inflammatory conditions, such as RA (10). We previously reported that lectin-like ox-LDL receptor 1 (LOX-1) is the major receptor of ox-LDL (11). In the last decade, findings from several studies have supported the emerging notion that ox-LDL-LOX-1 signaling plays a pivotal role in various inflammatory and atherosclerotic diseases (12,13). LOX-1 is expressed in various cells, including endothelial cells, macrophages, and chondro-

cytes, and its expression is enhanced by proinflammatory cytokines (12–14).

In a previous study, we demonstrated that treatment with an anti-LOX-1 antibody suppressed articular cartilage degeneration in rat zymosan-induced arthritis (14), and that ox-LDL can penetrate the cartilage matrix via LOX-1 and via the enhancement of MMP-3 production in explant cultures of articular cartilage from patients with RA (15). Thus, the importance of LOX-1 in RA has been suggested. However, little is known regarding whether LOX-1 is expressed in human joint synovium, which is a major site of inflammation in RA, or whether anti-LOX-1 treatment can block the articular cartilage degradation caused by ox-LDL *in vivo*.

Previous studies have shown that activation of LOX-1 by its ligands leads to a positive feedback loop in which the ligand-receptor interaction up-regulates the receptor itself at the cell surface, in addition to inducing its expression via proinflammatory cytokines (16,17), which leads to cleavage and release of LOX-1 from the cell surface as soluble LOX-1 (sLOX-1) (18). Several recent studies demonstrated that sLOX-1 is a diagnostic and prognostic biomarker for acute coronary syndrome (19–21), probably because the abundance of LOX-1 and enhanced protease activity, leading to cleavage of LOX-1 from the cell surface, in these lesions are reflective of the extent of disease activity. Considering the similarity between atherosclerosis and RA, it appears reasonable to hypothesize that sLOX-1 is also a potent biomarker for RA. However, the production and function of sLOX-1 remain largely unknown.

Here, we demonstrated that LOX-1 is expressed in the lining layer of human joint synovium. We also showed that sLOX-1 is a useful biomarker for the diagnosis and evaluation of disease activity in human RA. Furthermore, we showed that sLOX-1, as well as an anti-LOX-1 antibody, can block the uptake of ox-LDL and the production of MMPs in human RA fibroblast-like synoviocytes (FLS) *in vitro*, leading to protection against the articular cartilage degradation caused by ox-LDL *in vivo*. Thus, these results clearly showed that the ox-LDL-LOX-1 interaction is involved in the pathogenesis of accelerated joint inflammation and cartilage destruction in RA, that sLOX-1 is a useful biomarker in RA, and that LOX-1 is a potent therapeutic target for RA.

PATIENTS AND METHODS

Reagents. The antibodies and reagents used were as follows: monoclonal antibodies against recombinant human IL-1 β and TNF α , an anti-human LOX-1 monoclonal antibody, anti-human MMP-1 and MMP-3 polyclonal antibodies (R&D