



Title	骨セメントに対する免疫反応：細胞免疫学的検討
Author(s)	米田, 稔
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35398">https://hdl.handle.net/11094/35398</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	米 田 稔
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 7425 号
学位授与の日付	昭和61年8月5日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	骨セメントに対する免疫反応 —細胞免疫学的検討—
論文審査委員	(主査) 教授 小野 啓郎 (副査) 教授 井上 公蔵 教授 杉本 侃

## 論文内容の要旨

### [目 的]

人工関節置換術は高度に破壊された関節に対する再建術として長足の進歩を示している。この手術に伴う合併症として、手術手技による問題、感染などの問題の他、人工関節を固着する骨セメント (Bone Cement : BC) と骨との間の組織破壊を伴う“ゆるみ (loosening)”の問題がある。“ゆるみ”の原因として原因不明のものがあり、人工関節の材質やBCに対する過敏症の可能性が示唆され続けてきたが、これに関する検討は組織学的手段を用いての推測のみで、免疫反応の関与を述べ得る根拠となる研究はなされていない。

そこで本研究では、in vitroでの直接的な細胞免疫学的検討方法であるリンパ球幼若化反応及びplaque formationを用いてBC粒子のもつ末梢血単核球 (PBM) に対する免疫原性の有無につき検討することを目的とした。

### [対 象]

BC使用者群は変形性関節症に対してBCを用いて人工関節置換術を施行された20名で、術後経過年数は1年から12年(平均7.7年)であった。これら20名のうち“ゆるみ”と判断できた症例は11名であった。対照としての健常者群は16名であった。

### [方 法]

細胞分離 BC使用者及び健常者のヘパリン加末梢血よりFicoll-Paque比重遠沈法にてPBMを分離、glass adherent法にてadherent cellを除きnon-adherent (NAC) とした。

培養  $1 \times 10^5 / 0.2\text{ml}$ に調整したPBM, NACそれぞれに $0.5\text{mg/ml}$ のBC粒子(直径 $100 \sim 150 \mu\text{m}$ )

懸濁液を添加し培養を行った。尚、対照としてBC粒子非添加についても行った。非特異的幼若化反応の実験においては、stimulantとして最終濃度 $5\mu\text{g}/\text{ml}$ のpokeweed mitogen (PWM)を使用した。

リンパ球幼若化反応 72時間培養の最後の6時間での $^3\text{H}$ -thymidineの取込み(dpm)を測定し、backgroundとの差を求めた。刺激指数(SI)はBC粒子添加時の $^3\text{H}$ -thymidineの取込みを非添加時の取込みで除して求めた。

免疫グロブリン産生細胞数の測定 6日間培養後、reverse hemolytic plaque assay法によりplaque forming cell数を測定した。

#### [結果]

Mitogenicity PWM非存在下で健常人PBMを用いての幼若化反応において、SIは $1.132\pm 0.210$  ( $n=16$ )で有意の反応はみられず、BCは特異的幼若化反応を引き起すだけのmitogenicityは有していないと考えられた。

#### BC粒子の免疫原性

i) 特異的幼若化反応 BC使用者のPBMを対象としてPWM非存在下で特異的幼若化反応をみた場合、SIは $1.086\pm 0.330$  ( $n=20$ )であり対照群(SI= $1.132\pm 0.210$ ;  $n=16$ )と比較して有意差はなく、又、“ゆるみ”症例と非“ゆるみ”の症例との間においても全体としてみたとき有意差は無かった。すなわち、BC粒子は特異的幼若化反応を示すほどの強い免疫原性を有していないと考えられた。

ii) 非特異的幼若化反応 PWM存在下での非特異的幼若化反応に対するBC粒子による亢進があるかを調べた。BC使用群のSIは $1.050\pm 0.278$  ( $n=20$ )であり対照群(SI= $1.163\pm 0.356$ ;  $n=16$ )と比較しても有意差を認めなかった。同様に“ゆるみ”群と非“ゆるみ”群の間においても全体としてみたとき有意差を認めなかった。しかし、rangeの巾は大きく有意に高い例を数列認めた。つまり、統計学的にみると、BC粒子の免疫原性は確認されなかったが、数列において有意の免疫原性が示唆された。NACでみた場合も非特異的幼若化反応では、PBMの場合と同様に、統計学的には有意差はなかったが個々の例ではPBMより更に有意の亢進を認めるものが存在した。

iii) plaque forming cell数の測定 リンパ球幼若化反応で有意差を認めなかった症例において、reverse hemolytic plaque assayを行うと、より鋭敏に検索でき更に有意の免疫原性を示すことが可能であった。

iv) 症例別検討 個々のSIの中には反応の促進を示すものもあり症例を個別に検討してみた。非特異的幼若化反応において、SIが30%以上の変化を示すものを有意の亢進とすると、個々の症例は3つのグループに分類された。すなわち、PBM, NAC共に不変で有意差なしのもの(グループI)、PBM, NACどちらか一方で反応促進が有意にみられM $\phi$ 関与の反応と考えられるもの(グループII)、PBM, NAC共に有意な促進を示すがM $\phi$ のみの関与の反応とはいえないもの(グループIII)である。その結果、健常者群に比してBC使用者群においてグループIIが多い傾向(6/20名)にあり、又、そのうちの5名までが“ゆるみ”症例であった。すなわち、30%以上という軽度の反応変化を有意とした検討であるが、BC使用者群においてM $\phi$ 関与の反応促進が多くみられる傾向にあり、

その多くは“ゆるみ”症例が占めていた。

[総括]

1. BCに対する免疫反応を幼若化反応、免疫グロブリン産生細胞数より検討した。
2. 統計学的にBC粒子には免疫原性は認められなかった。
3. しかし、症例を個別に検討するとBC使用者群においてBC粒子によるMφ関与の反応の軽度促進が多くみられ、それらの多くを“ゆるみ”症例が占めていた。
4. 健常者群の中でBC粒子に対し反応を示した例もあり、体質的にBC粒子に対し反応を示しやすい素因のある例で“ゆるみ”が起きやすいのか、又は、BC粒子で感作され“ゆるみ”が起きるのかは不明であり、研究を続けている。

### 論文の審査結果の要旨

人工関節置換術後の“ゆるみ”の原因として不明なものがあり、従来より人工関節の骨組織への固着材である骨セメントに対する過敏症の存在が組織学的検索により示唆されてきた。本研究では、この点を細胞免疫学的方法（特異的・非特異的幼若化反応、immunoglobulin secreting cell assay）により究明した。即ち、統計学的には骨セメント粒子の免疫原性を認めなかったが、症例の中には骨セメント粒子によるマクロファージ関与の免疫反応を示すものがあり、その多くが“ゆるみ”症例であった。

本研究は原因不明の人工関節の“ゆるみ”に骨セメントに対する過敏症が関与していることを示した重要な研究であり、博士論文として価値あるものと認める。