抗 BMP-2 抗体を用いて免疫組織化学的検索を行った線維性骨異形成症の 1 例

平田 功・別所和久・楠元貴司
鈴木寿和*・飯塚忠彦

Immunohistochemical examination of fibrous dysplasia using anti-BMP-2 monoclonal antibody: Report of a case

Isao HIRATA・Kazuhisa BESSHO・Takashi KUSUMOTO
Toshikazu SUZUKI*・Tadahiko IIZUKA

Abstract: Surgery for fibrous dysplasia of the maxillofacial region is usually performed after bone growth ceases. However, methods for determining the cessation of bone growth have not been established. We studied a case of fibrous dysplasia, using anti-recombinant human bone morphogenetic protein-2 monoclonal antibody (rhBMP-2-mAb) to assess bone growth activity. The patient was a 25-year-old woman with facial deformity resulting from fibrous dysplasia of the temporal bone, sphenoid bone, maxilla, zygomatic bone, and mandible. She underwent surgery to correct the deformity. Surgical specimens were not reactive for rhBMP-2-mAb. When considered with our previous findings for fibroosseous lesions positive for rhBMP-2-mAb in areas of active bone formation, our present results indicate that the immunohistochemical staining using rhBMP-2-mAb is useful in determining the timing of surgery for fibroosseous lesions.

Key words: fibrous dysplasia (線維性骨異形成症), immunohistochemical examination (免疫組織化学的検索), anti-recombinant human bone morphogenetic protein-2 monoclonal antibody (抗遺伝子組み換え型ヒト BMP-2 モノクローナル抗体), maxillofacial region (顎顔面領域)

緒 言

線維性骨異形成症は未分化の骨形成性間葉組織の異常増殖による骨腫瘍類似疾患である。本症の好発部位は長管骨であり、顔面骨には比較的まれとされている。その治療法は一般に病変の進行が停止した時期に病変部の削除術が施行されている¹⁾。

今回われわれは、側頭骨から蝶形骨、上顎骨、頬骨、下顎骨にかけて広範に発生した線維性骨異形成症の 1

例を経験し、その手術時期の決定について、抗遺伝子組み換え型ヒト bone morphogenetic protein-2 モノクローナル抗体 (抗 BMP-2 抗体) を用いて、免疫組織化学的考察を加えたので報告する。

症 例

患 者: 25歳, 女性。

初 診: 1998年 5月 〇〇。

主 訴: 左側頬部, 下顎部の無痛性膨隆。

家族歴・既往歴: 特記事項なし。

現病歴: 1986年頃から左側頬骨部, 下顎骨部の膨隆を自覚した。1989年頃には膨隆の増大は静止したとのことであった。1998年 5月 〇〇, 精査および治療目的にて当科 (京都大学医学部附属病院口腔外科) 初診となった。

現 症:

全身および顔貌所見: 体格は中等度, 栄養状態は良好であった。左側側頭部および頬部から下顎部にかけて骨膨隆を認めた (写真 1)。また左側眼球に上方への

京都大学大学院医学研究科感覚運動系病態学講座口腔機能病態学領域 (口腔外科学)

(主任: 飯塚忠彦教授)

*金沢医科大学口腔外科学講座

(主任: 瀬上夏樹教授)

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University (Chief: Prof. Tadahiko Iizuka)

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Medicine, Kanazawa Medical University (Chief: Prof. Natsuki Segami)

受付日: 平成11年 3月19日

運動制限があり、複視を認めたが、眼科対診の結果、日常生活に支障がない程度であったため処置は行わず経過観察している。

口腔内所見；2-8 頬側歯槽骨部に骨膨隆を認める。

臨床検査所見；血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値は235 IU/ℓ (当院正常値は118~335 IU/ℓ) で、その他の血液検査所見にも異常は認められなかった。

X線所見；パノラマX線写真にて左側上顎洞内にび慢性の不透過像、また左側下顎骨体部から下顎枝にかけて斑紋状の不均一な像を認めた。それらの境界は明瞭ではなかった。

写真1 初診時顔貌写真

左側側頭部および頬部から下顎部にかけて骨膨隆を認める。

写真2 3D-CT像

左側側頭骨、上顎骨、頬骨、下顎骨の膨隆を認める。咬合平面は左下がりに傾斜している。

写真3 骨シンチグラム
(^{99m}Tc-MDP)

左側側頭骨、蝶形骨、上顎骨、頬骨、下顎骨に高い集積を認める。

CT所見；左側上顎洞、蝶形骨洞、乳突蜂巣には高信号の部位と低信号の部位が混在しており、不均一な像を示していた(写真2)。

骨シンチグラム所見 (^{99m}Tc-MDP)；CT像における病変部と一致する左側側頭骨、上顎骨、頬骨、下顎骨に高い集積を認めた(写真3)。

臨床診断；線維性骨異形成症

処置および経過；1998年12月、全身麻酔下にて左側上顎骨、頬骨、下顎骨の膨隆部減量術を施行した。頬骨部の皮質骨は硬化していた。また、上顎洞前壁の皮質骨を削除すると、シャーベット状の線維性骨を認めた。現在のところ、術後、急激な骨の再膨隆などの異常所見は認めていない。

病理組織所見；線維性骨によって不規則に増生した骨梁には層板構造を認めなかった。骨梁間には線維芽細胞に富んだ線維性結合組織の増生がみられた。骨梁周囲を含め骨芽細胞はほとんど認められず、破骨細胞も乏しく、骨の改造機転の活動性はきわめて低いと思われた。

免疫組織化学的所見；手術により切除した上顎骨片に対して Genetix Institute 社 (Massachusetts, U. S. A.) から供与された抗 BMP-2 抗体 (reagent ID: h3b2/17. 8. 1) を用いた免疫組織化学的染色を行った結果、線維性骨、間質ともに BMP-2 の局在を示唆する陽性所見は認められなかった(写真4)。

病理組織診断；線維性骨異形成症。

考 察

線維性骨異形成症は、Albright 症候群として1937年に報告された²⁾。1938年 Lichtenstein は、本症では皮膚の色素沈着や内分泌異常を必ずしも呈せず、骨病変が本質的なものであって、病理組織像から polyostotic

写真4 免疫組織化学的染色像
(抗 BMP-2 抗体, 25倍)

骨シンチグラムにおいて集積を示した領域であるが、BMP-2 の局在は認められない。

fibrous dysplasia と命名した³⁾。好発部位は長管骨であるが、顎顔面領域においては上顎骨に比較的多くみられる⁴⁾。

治療法としては一般に削除術が行われている¹⁾。本症例に対しても、病変の拡大が広範囲に及んでいたため審美性を考慮した削除術を施行したが、病変の進行は停止していたものの年齢的にも若いことから、長期的に経過観察を行う必要があると考えている。

病変の進行については、思春期に好発し成長期を過ぎると線維性骨の増生が停止傾向を示すことから、性ホルモンの関与が指摘されてきている^{1, 5)}。

手術時期の決定については、線維性骨異形成症の病変の進行が停止した時期が適切であり、成長の停止、血清 ALP 値の減少⁶⁾、骨シンチグラム所見⁷⁾などの臨床診断が一般に参考とされているが、確実な決定方法は未だ報告されていない。今回われわれは、骨形成性疾患の一つである線維性骨異形成症の手術時期の決定に、抗 BMP-2 抗体を用いた免疫組織化学的検索が有用であるか否か検討した。

BMP-2 は 1988 年に骨誘導能をもつサイトカインとして、Wozney らによってクローニングされたタンパク質である⁸⁾。BMP ファミリーは TGF- β スーパーファミリーと同様に、骨の分化、血管の新生などにも関与することから、いくつかの骨、血管系疾患にも関わっているとされており⁹⁾、抗 BMP 抗体を利用した骨形成性疾患の診断には、血清中の BMP 量を測定する方法のほか、免疫組織化学的染色を利用した方法^{9~11)}などが近年試みられている。当科においても、以前からの線維性骨異形成症の増殖期標本に対する抗 BMP-2 抗体を用いた免疫組織化学的染色では、骨形成の見られる活動性部位が著明に染色されている^{9, 11)}。

本症例では、免疫組織化学的染色の結果、線維性骨、間質ともに BMP-2 の局在は認められなかった。つまり骨シンチグラムにおいては著明な集積を認めるものの、血清 ALP 量は正常範囲内で、かつ顔面の膨隆もここ数年変化がなかったことは、本免疫組織化学的染色の所見と一致し、骨の改造機転はなく、病変の進行は停止していたといえる。以上より本症例の手術時期としては適当であったと思われる。骨シンチグラムの骨への集積は一般的に骨病変部の代謝異常や血流増加などによると考えられており、きわめて敏感ではあるが、特異性に乏しいという欠点がある。したがって今回のように偽陽性所見が得られることは、特性として致し方ないことであると考えている。このような症例においては特にこの抗 BMP-2 抗体による診断が有用であることが示唆された。また、病理所見にて骨芽細胞などがほとんど認められないことから、ある程度病変の活動性が低いことは予想されたが、本抗体による染色にて、より確実な診断となりうるであろう。今回は手術時に切除した標本についての検索であったが、

生検で得られた組織に対して抗 BMP-2 抗体を用いる免疫組織化学的検索は、手術時期の決定について、より有用であり、将来有効な検査方法になりうると考えられた。

結 語

1. 25歳女性の側頭骨から蝶形骨、上顎骨、頬骨、下顎骨にかけて広範に発生した線維性骨異形成症の1例を経験した。

2. 骨シンチグラムにおいては著明な集積を認めるも、抗 BMP-2 抗体を用いた免疫組織化学的検索においては骨の改造機転は認めず、手術時期は適当であったと考える。

3. 抗 BMP-2 抗体を利用することにより、骨シンチグラムよりも、より特異的に骨形成性疾患の活動性を的確に知りうる可能性が示唆された。

引用文献

- 1) 高橋庄二郎, 河合 幹, 他: 新口腔外科学通論. 日本醫事新報社, 東京 1982, 247.
- 2) Albright, F., Butler, A. M., et al.: Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. *New Eng J Med* 216: 727-746-1937.
- 3) Lichtenstein, L.: Polyostotic fibrous dysplasia. *Arch Surg* 36: 874-898 1938.
- 4) Powell, J. P. and Rabuzzi, D. D.: Fibrous dysplasia of the ethmoid sinus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 88: 22-24 1980.
- 5) 鶴木美帆, 矢部多加夫, 他: 側頭骨線維性骨異形成症の1症例. *耳喉頭頸* 69: 719-723 1997.
- 6) 井上明, 山田哲司, 他: 下顎骨に発生した単骨性線維性骨異形成症の症例. *日口外誌* 26: 756-760 1980.
- 7) 大塚信昭, 福永仁夫, 他: 線維性骨異形成症の核医学診断. *川崎医学会誌* 15: 481-486 1989.
- 8) Wozney, J. M., Rosen, V., et al.: Novel regulations of bone formation: molecular clones and activities. *Science* 242: 1528 1988.
- 9) 別所和久, 藤村和磨, 他: 体液性因子における骨・血管相互作用. *CLINICAL CALCIUM* 7: 1190-1194 1997.
- 10) Yoshikawa, H., Takaoka, K., et al.: Expression of Bone Morphogenetic Proteins in Human Osteosarcoma. *Cancer* 73: 85-91 1994.
- 11) Bessho, K. and Iizuka, T.: Clinical use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 antibody in diagnosis of osteogenic lesions. Bone morphogenetic proteins: Biology, biochemistry and reconstructive surgery 235-240 1996.