

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

福武勝典より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 536 号

学位申請者 : 福 武 勝 典

学位審査論文: Investigation of ossification in the posterior longitudinal ligament using micro-focus X-ray CT scanning and histological examination

(マイクロ CT および組織学的検索による後縦靭帯内骨化の解析)

著 者 : Katsunori Fukutake, Takao Ishiwatari, Hiroshi Takahashi, Kazuaki Tsuchiya, Yoichiro Okubo, Minoru Shinozaki, Naobumi Tochigi, Megumi Wakayama, Tetsuo Nemoto, Kazutoshi Shibuya, Akihito Wada

公 表 誌 : Diagnostic Pathology 10 : 205 (DOI 10.1186/s13000-015-0440-8, 2015)

論文内容の要旨 :

背景: 後縦靭帯骨化症は、靭帯骨化が進行すると脊髄を圧迫して脊髄症を来す疾患で、本邦では厚生労働省指定難病の一つとなっている。過去に多くの研究がなされており、骨化に関連する因子として年齢、性別、body mass index (BMI)、インスリン、耐糖能異常、筋ジストロフィー、VitD抵抗性くる病、副甲状腺機能異常などが示されている。組織学的には、靭帯付着部(enthesis)における線維軟骨層の拡大に伴う靭帯肥厚や、椎間板線維輪の微小な破綻による後縦靭帯の軟骨様組織形成などが観察されている。その初期過程で enthesis が重要な役割を果たすとされるが、詳細はいまだ明らかではない。本研究の目的は、非後縦靭帯骨化症剖検例の後縦靭帯に出現する微小な骨化を観察し、骨化メカニズムの一端を明らかにすることである。

方法: 2009年1月から2013年12月までに東邦大学医療センター大森病院で行われた連続した病理解剖例を対象とした。脊椎が摘出されていない症例、後縦靭帯の観察に適さない症例は除外した。試料は正中断でホルマリン固定された第10胸椎～第5腰椎の中から、その中で最も後縦靭帯骨化の頻度が高いとされるL1/2椎間板を含むL1、L2椎体を摘出した。後縦靭帯から椎体までの厚さ10mm、正中矢状断面から外側10mmの部位を使用し、放射線学的、組織学的検索に供した。マイクロCT画像および再構築した3D画像により後縦靭帯に見られる微細な骨化を観察した。また各検体を脱灰処理した後に正中矢状断面をパラフィ

ン包埋し、マイクロCTで観察された高吸収域に一致する切片を作成してHE染色を施した。石灰化、骨化、靭帯近傍組織の変化を光学顕微鏡下に観察し、病理組織学的考察を行った。さらに、過去に報告されている骨化関連因子として年齢、性別、BMI、HbA1c、糖尿病、悪性腫瘍との関係を調査した。本研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認を得て行った(#260242600825093)。

結果：観察期間中に施行された全267剖検例のうち、後縦靭帯が観察可能であった103例を対象とした。生前に後縦靭帯骨化症の診断を受けた症例は無かった。103例中48例(46.6%)の症例で後縦靭帯内に0.1 mm²以上の骨化を認め、その半数で成熟した骨梁構造が観察された。マイクロCTで観察された高吸収域は大きく3つの形態に分類された。椎間板後方椎体連続型(23例)は椎体隅角部から延長するように進展する形状であり、高吸収域内部には骨梁構造を認めることが多く、骨化率も高い傾向にあった。椎間板後方椎体遊離型(11例)は椎間板高位に遊離して存在し、一塊とした高吸収域というよりは、小さな病変の集まりとしてとらえることができた。椎体後方型(29例)は最も靭帯の厚さや面積に変化がなく、靭帯内に限局して長軸方向に沿った高吸収域として認め、いずれの症例も骨との連続性は認めなかった。それぞれを組織学的に観察すると、椎間板後方連続型はenthesisとの連続性を認め、骨皮質、骨髄は既存骨と連続して延長するように存在し、その先端部では軟骨様組織への化生、石灰化を認めた。椎間板後方遊離型では、椎間板線維輪の破綻部や椎間板線維輪と軟骨終板の亀裂に脱出した髄核を認める他、線維化、石灰化、骨化を認めた。椎体後方型では、後縦靭帯内に長軸方向に伸びる線状の石灰化を認め、症例によってはその内部に骨組織を認めた。骨化関連因子では、骨化あり48例で年齢、HbA1c値がそれぞれ有意に高かった($p < 0.01$)。骨化率と骨化関連因子との相関では、年齢との間に正の相関(Pearson $r = 0.265$, $p < 0.01$)、HbA1c値との間に正の相関(Pearson $r = 0.294$, $p < 0.01$)を認めた。

結論：剖検例103例をマイクロCT画像、組織切片を用いて解析を行い、以下の結論を得た。

1. 0.1 mm²以上の微細な後縦靭帯内骨化は48例(46.6%)で観察され、その半数では成熟した骨梁構造を認めた。
2. 後縦靭帯骨化症との関連が指摘されている加齢、耐糖能異常と骨化率との間に関連を認めた。
3. 3つの骨化メカニズムが想定された。椎間板後方に認める2つの骨化形態はenthesisの進展や椎間板線維輪の破綻によるものと捉えられた一方、椎体後方型は異栄養型の石灰化を介して化生骨が形成されたものであり、石灰化から異所性骨化への進展による骨化機序が想定された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 536 号	氏 名	福 武 勝 典
学位審査担当者	主 査	武 者 芳 朗
	副 査	周 郷 延 雄
	副 査	佐 藤 二 美
	副 査	赤 坂 喜 清
	副 査	高 橋 啓

学位審査論文の審査結果の要旨 :

後縦靭帯骨化症は、後縦靭帯骨化が進行し脊髄を圧迫して脊髄症を来す疾患である。その成因については多くの研究がなされており、遺伝的素因をはじめ多因子の関与が考えられている。組織学的には、靭帯附着部 (enthesis) における線維軟骨層の拡大に伴う靭帯肥厚や、椎間板線維輪の微小な破綻による後縦靭帯の軟骨様組織形成などが観察されている。その初期過程で enthesis が重要な役割を果たすとされるが、詳細はいまだ明らかではない。本研究は、あえて非後縦靭帯骨化症剖検例の後縦靭帯に出現する微小な骨化を観察し、靭帯骨化のメカニズムの一端を明らかにすることを目的としている。

本研究は、東邦大学医学部倫理委員会の承認 (#260242600825093) を得ている。2009年1月から2013年12月までに東邦大学医療センター大森病院で行われた病理解剖例のうち、後縦靭帯が観察可能であった103例を対象としている。生前に後縦靭帯骨化症の診断は認めなかった。L1/2 椎間板を含む L1、L2 椎体を摘出し、マイクロ CT による放射線学的検索および HE 染色した切片標本の病理組織学的観察を実施した。さらに骨化関連因子として年齢、性別、BMI、HbA1c、糖尿病、悪性腫瘍の合併との関係を検討している。

103 例中 48 例 (46.6%) に後縦靭帯内に微小骨化を認め、その半数で成熟した骨梁構造が観察された。後縦靭帯骨化症でない症例でも、高い頻度で後縦靭帯内に微小ではあるが骨化を有することが明らかになり、新たな知見と強調された。

観察された骨化は、椎間板後方連続型、椎間板後方遊離型、椎体後方型の 3 つに分類された。椎間板後方型は enthesis と連続し、骨皮質、骨髄は既存骨と連続して延長するように存在した。その先進部では軟骨様組織への化生、石灰化を認め、enthesis から進展したものとみなされた。椎間板後方遊離型は椎間板線維輪の破綻に起因するもので、椎間板変性が基盤となっており動的因子の影響が優位と考察された。椎体後方型は後縦靭帯内に長軸方向に伸びる線状の石灰化を認め、症例によってはその内部に骨組織を認めた。これは靭帯内での異所性骨化による骨化進展であり、メカニカルストレスの影響が少ない部位である事、加齢との関連が弱いことなどから静的因子による作用が主体と結論した。

骨化関連因子では年齢、HbA1c 値が骨化ありの症例に有意に高く、骨化率とも相関しており、背景因子として重要と考えられた。特に椎体後方型では加齢との関連が強かった。

審査会は、平成 28 年 2 月 23 日 20 時から医学部 3 号館 2 階第 2 セミナー室で 5 名の審査担当者の出席のもと行われた。研究要旨のプレゼンテーションの後、活発な質疑応答がなされた。主な質問と回答を述べる。頸椎と腰椎でメカニカルストレスの違いがあると思うが、なぜ L1、L2 を用いたのか。回答：本院での剖検例が、Th10~L4 の検体であったため、最も骨化を多く認めるとされる L1/2 椎間を用いた。頸椎と腰椎では当然メカニカルストレスの違いはある。10 例ではあるが頸椎も並行して観察したが、半数近くに骨化を認めており、発生率では極端な相違はないと考えられた。連続型か遊離型かの評価は正確に判定できたのか。回答：椎体との連続性の評価は 30 スライスだけではなく、全体を 3D 再構築し評価しており精度は高いと思われる。病理組織学的には、連続型では椎間板線維輪の破綻はなく、遊離型では全ての症例で線維輪もしくは終板軟骨の破綻を認め、区別、分類できた。骨化の進展により、時間経過で分類が変わることがあるのではないのか。回答：後縦靭帯骨化は経時的に進展し、遊離型が骨化進展に伴い椎体骨と連続する可能性はある。また頸椎後縦靭帯骨化症の分類でも、分類間で変化、移行する可能性が指摘されているが、同一症例での長期経過の報告は少なく、不明である。HbA1c で関連性があるが、糖尿病と関連しなかった理由はなにか。回答：糖尿病の既往歴よりは、糖尿病のコントロールによる血糖値、血中インスリン濃度などが強く関連するためこのような結果が出たのではないかと考えている。腎不全、透析歴などはなかったのか。異所性石灰化の概念と共通する部分があるのではないのか。回答：最終入院時の血液 data では異常値を示すものが多く、腎機能などは評価の対象外としている。統計学的考察についても主査・副査から意見が投げかけられた。全ての質問に対し申請者は、適切かつ理論的に回答し理解が得られた。以上の審議結果より、本研究は臨牀的に意義の高い研究であり、学位授与に値すると判定し審査を終了した。