

学位論文題名

骨粗鬆症性外傷後胸・腰椎椎体圧潰の組織学的研究

学位論文内容の要旨

<緒言>骨粗鬆症に起因する脊椎圧迫骨折の一部は、正常な治癒経過をたどらず、椎体が圧潰、扁平化することがある。さらに、まれに椎体の後方が脊柱管内陥入を起し、神経障害を惹起する骨粗鬆症性外傷後椎体圧潰となるため観血的治療が必要となる。しかし、本疾患の病理学的経過は、組織学的検討が不十分なためよくわかっていない。本研究では手術時に一塊として摘出した骨粗鬆症性椎体と、骨粗鬆症のない破裂骨折を組織学的に比較、観察し、外傷後椎体の修復過程の経過に検討を加えた。本論文は、椎体外傷とくに骨粗鬆症と関連する圧潰椎体の外傷後変化を全体的に検索した最初の論文である。

<材料と方法>手術時に一塊として摘出した外傷後椎体47椎体を組織学的に観察した。このうち骨粗鬆症のある椎体36例(男性10例、女性26例)の手術時平均年齢は67.3才であり、受傷から手術までの期間は14日から28カ月(平均7.4カ月)であった。また、骨粗鬆症のない椎体は11例(男性8例、女性3例)では、手術時平均年齢は44.3才であり、手術までの期間は5日から6カ月(平均1.8カ月)であった。摘出後、椎体は直ちにホルマリン固定し、最大断面で前額面断または矢状面断にて切り出した。切り出した椎体は10%の蟻酸で脱灰後、パラフィンに包埋し、厚さ3 μ mの切片として、ヘマトキシリン-エオジン(H-E)染色を行った。染色切片は、まず拡大複写機(ピクトログラフイー:富士フィルム社製)を用いて、10倍の拡大写真を撮影し、断面全体の組織像を観察した。ついで光学顕微鏡を用いて観察した。さらに、骨粗鬆症のある椎体に関しては、帯状に厚く存在していた線維組織を拡大写真を用いて観察して層の厚さを計測した。その際、層の長軸を4等分する3カ所において層の厚さを計測し、その測定値を平均したものを線維組織層の厚さとした

<結果>【I】骨粗鬆症を伴う圧潰椎体の組織像:椎体の切片は、組織学的に多彩な修復過程の像を示したが、受傷から摘出までに経過した期間によって分類すると、一定の規則性を認めた。そこで以下のように分類して、それぞれの組織像の特徴を分析した。各摘出時期の観察椎体数は、1)急性期2椎体、2)修復期4椎体、3)沈静期30椎体であった。それぞれの組織像の特徴は以下のとおりであった。

1)急性期(受傷後2週以内):すべての標本は出血壊死巣を示した。出血壊死巣の周辺部には、マクロファージが侵入し、壊死骨髄細胞を貪食していた。また、マクロファージにより貪食を受けている出血壊死巣の周囲では、大型の線維芽細胞が増生していた。さらに正常骨髄側に近づくにつれ線維芽細胞層の周囲には線維組織が密に増生していた。一方、正常の骨髄と骨梁は、壊死巣の対側で椎体側壁と椎体終板がつくる三角形の領域に観

察された。明らかな骨新生像はなかった。

2) 修復期(受傷後3週~8週の椎体): 細片化した壊死骨梁を含む壊死巣が存在し、壊死巣と正常骨髄の間には、修復線維組織層が帯状に存在していた。層の厚さは、受傷から摘出までの期間に関わらず約2.5mmであった。修復線維組織に接する壊死骨および壊死組織の一部は、吸収されている組織像が観察された。一方、修復線維組織層の正常骨髄側では骨新生像を認めた。また、修復線維組織帯の外側に存在する正常骨髄組織は、椎体側壁と終板とがつくる三角形の領域に存在した。

3) 沈静期(受傷後8週以上): 組織像は基本的に修復期と同じで、細片化した壊死骨梁を含む壊死巣、壊死巣を囲む厚さ約2.5mmの線維組織帯、さらにそれを囲む正常骨梁部分から構成されていた。しかし、壊死組織の吸収像や骨新生像はほとんど認めなかった。

その他、圧潰椎体にみられる特異な組織像として、軟骨組織の出現や破裂腔の存在があった。破裂腔に面する線維組織表面は滑膜様細胞が被覆していた。

【Ⅱ】骨粗鬆症を伴わない圧潰椎体の組織像: 受傷後2週以内に摘出された2椎体の組織学的変化は、基本的に骨粗鬆症のある椎体の初期と同じであった。受傷後3~8週で摘出された6椎体では、壊死骨梁のない修復線維組織帯が存在せず、線維組織中で壊死骨の破骨細胞による吸収像に隣接し、大型の骨芽細胞を持った新生骨梁が観察された。一方、2カ月以上を経過した3椎体では、骨芽細胞は扁平となり、その活動は沈静化していた。

<考察> 椎体の外傷後骨壊死という概念は、椎体には栄養血管が豊富なところから、これまでにほとんど認知されることがなかった。また、現在までになされた組織学的な報告は組織所見を断片的に述べたもので、その全体像については統一した見解が得られていない。そのため、一つの疾患概念として包括されることなく、様々な呼称で報告されてきた。

今回、得られた組織所見から、骨粗鬆症を伴う圧潰椎体の修復過程を推測すると、つぎのようになる。外傷により椎体内部の骨梁、および周囲の骨髄血管が損傷する。出血巣は椎体のほぼ中央部に広がり、この部は虚血となる。壊死巣内の骨梁の骨細胞は壊死して壊死骨となる。つづいて、壊死巣周囲の正常組織では壊死組織の除去のための修復反応を開始する。毛細血管の新生を伴う線維芽細胞の侵入と増殖、壊死産物除去のためのマクロファージの侵入は受傷後2週以内に始まり、壊死巣を囲む肉芽組織の形成へと進行する。壊死巣が肉芽組織化されると同時に、肉芽組織の前線では破骨細胞が壊死骨を吸収し、肉芽組織中の骨梁は消失していく。すなわち、壊死巣のまわりには骨梁をほとんど含まない肉芽組織が形成される。一方、骨折部に隣接する正常骨梁あるいは残存壊死骨の表面には骨添加がなされる。8週以降になると、修復反応は沈静化し、吸収しきれなかった壊死巣は残存する。

つぎに骨粗鬆症の有無による椎体組織の差について述べる。骨粗鬆症のない椎体では、線維組織中に壊死骨を芯とした骨新生像を認めた。これは、壊死骨の吸収と同時に活発な骨形成が進行し、壊死骨が新生骨に取り囲まれて新たに再構築される骨梁の足場となったと考える。しかし、骨粗鬆症のある圧潰椎体では、壊死巣近傍の線維組織中では壊死骨の吸収像が、正常骨梁側では骨新生像が、線維組織層を隔てて認められた。このような違いは、線維芽細胞による線維組織の増生と、同時に起こる線維組織中での壊死骨の消失に、骨添加が追いつかないために生じたと推測する。

線維組織層を形成する修復過程をたどると、骨折部には壊死組織と線維組織が残存し、骨折をまぬがれた骨梁だけでは荷重に耐えることができず、圧潰が徐々に進行すると考

える。骨粗鬆症のある場合とない場合とでは、同じように圧潰している椎体であっても椎体骨梁の状態は同じではないことを確認した。

<結語>骨粗鬆症性椎体圧潰では椎体内に壊死巣、および骨梁を欠く線維組織層が存在した。線維組織層では、壊死巣と正常骨梁部との間で、壊死巣を中心に壊死吸収、線維組織化、骨梁再生像が整然と層状に存在し、椎体内の部位による経時的組織変化を示した。外傷後の椎体は急性期、修復期、沈静期の組織像に分けられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 三 浪 明 男
副 査 教 授 阿 部 和 厚
副 査 教 授 安 田 和 則

学 位 論 文 題 名

骨粗鬆症性外傷後胸・腰椎椎体圧潰の組織学的研究

骨粗鬆症性外傷後椎体圧潰の病態と発現機序解明のため、手術時に摘出した外傷後の胸・腰椎の 47 椎体（骨粗鬆症性椎体圧潰 3 6 椎体、骨粗鬆症のない破骨骨折 11 椎体）を組織学的に検討した。椎体外傷の修復過程は、組織所見の変化から、大きく 3 つに分けられた。受傷後 2 週まで（急性期）は、外傷後変化が主に観察され、血腫の状態であった。受傷後 3～8 週（修復期）では線維化が進行し結合組織の層が確認できた。このような椎体では、マクロファージや破骨細胞、線維芽細胞、骨芽細胞が活動する様子が観察でき、正常骨髄側では新生骨が出現していた。受傷後 2 ヶ月（沈静期）を越えた椎体では、結合組織の層が存在していたが、壊死の吸収や活発な骨新生像のない不活発な組織像となっていた。骨粗鬆症椎体の特徴的な所見は、修復期に破骨細胞による活発な壊死骨の吸収がおこるため、修復期と沈静期に骨梁のない線維組織の層が形成されることであった。一方、骨粗鬆症を伴わない椎体では、骨梁のない線維組織層は認めなかった。外傷後椎体では、壊死部から正常骨梁部に向かって、壊死修復の時間経過を示す層状構造をもち、壊死部から順に壊死除去、壊死骨吸収、線維芽細胞の増生による線維化がおこり、残存した正常骨梁部と線維組織の境界では活発な骨新生像があることがわかった。このことは、一つの椎体の中で壊死の修復に関わる全段階が同時に存在することを示していた。この変化は 3～8 週の修復期で最も活発であったが、2 ヶ月を越えた椎体では、組織が安定し、細胞の働きが不活発な像を示していた。このような椎体では、残存壊死組織や線維組織が椎体を支えられないために、二次的な圧潰がおこると考えられた。

以上のように学位論文内容の発表を行った。その後、副査の安田(和)教授から骨粗鬆症と線維組織層形成の関わりについての質問があった。申請者は、線維組織層の形成は、修復期において破骨細胞による壊死骨の吸収が活発におきるにも関わらず、骨芽細胞による骨形成が不活発なために生じると解答した。つぎに、偽関節椎体の位置づけについての質問があった。申請者は、軟骨や裂腔のない線維組織層を生じた椎体が、圧潰する骨粗鬆症椎体の外傷後変化の基本的組織像であるとしたうえで、裂腔を生じたり、軟骨が発生する椎体はその亜型であると考えている、と解答した。さらに、圧潰現象の生じる部位についての質問があり、壊死部でも線維部でも圧潰現象を示唆する組織所見があったことを、検討した標本から述べた。次いで副査の阿部教授から壊死を生じる原因についての質問があり、検討を行った急性期の椎体では

出血壊死像となっており、外傷後変化により壊死が生じたと考える、と解答した。つぎに、壊死組織層残存の理由についての質問には、壊死吸収が修復期に不活発であった椎体では沈静期に壊死が残存してしまうことを、骨梁が活発に形成され壊死組織を残さなかった椎体と比較して、解答した。また、線維組織層の層状構造の生じる理由についての質問があった。申請者は組織修復が壊死と健常部との境界で開始され、壊死近傍は常に組織修復の最前線で壊死吸収が起こるため、期間が経過すると健常部近くには、組織修復が開始され一定期間の修復過程を経た組織が存在し、壊死近傍は常に修復の開始を示す組織像が存在する、そのため、全体として層状に時間の経過を示す変化となったと考えると解答した。今後の展望についての質問もあり、得られた組織所見を画像所見と対比することや、多くの画像所見を検討することで、患者の予後判断や治療に直接結びつけていきたいと解答した。さらに、主査の三浪教授より、骨粗鬆症の診断根拠について質問され、DEXA 施行例は YAM 値を、施行していない例は骨折の有無と腰椎の単純 X 線写真側面像で、それぞれ判断したことを解答した。骨粗鬆症と骨折治癒の関係に関する質問があったが、骨粗鬆症のなかでこのような圧潰現象を起こす患者はごく一部であり、どのような骨粗鬆症患者でこのような線維組織層をもつ治癒の過程を経るのかは、今後の検討が必要であると解答した。

この論文は骨粗鬆症性椎体圧潰の病態を知る上で高く評価され、今後本研究の組織所見にもとづいて、MRI などの画像所見を検討することによって、患者の予後の判断や治療の方針決定に大いに役立つと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。