

岩手医科大学
審査学位論文
(博士)

腰椎椎間関節軟骨変性の評価 - 病理組織像と T2 マッピング法 MRI との比較 -

山部大輔¹⁾, 村上秀樹¹⁾, 宇月美和²⁾,
吉田知史¹⁾, 山崎 健¹⁾, 嶋村 正¹⁾

¹⁾ 岩手医科大学医学部, 整形外科学講座

²⁾ 岩手医科大学医学部, 病理学講座: 先進機能病理学分野

(Received on February 13, 2013 & Accepted on February 28, 2013)

要旨

椎間関節軟骨変性の局在を明らかにすることを目的とし, 20 例の腰椎変性すべり症における摘出標本の病理組織学的手法及び術前の T2 マッピング法 MRI を用いて比較検討した. HE 染色では, 上関節突起部より下関節突起部の軟骨変性度が強く, 上・下関節突起部ともに背側部と腹側部の変性度は中央部に比し強かった. 免疫組織染色では, II 型コラーゲンとアグリカンコアプロテインは上関節突起部より下関節突起部での染色強度が弱く, 上・下関節突起部

ともに背側部と腹側部の染色強度は中央部に比し弱かった. T2 値は MRI で評価した変性の進行に伴い上昇し, 免疫組織学的定量値と強い負の相関を認めた (II 型コラーゲン $p < 0.001$, アグリカンコアプロテイン $p < 0.001$). 椎間関節軟骨変性の局在が病理組織学的に明らかとなり, 細胞外基質成分量の減少は T2 値の上昇として捉えられたため, 画像所見により細胞外基質成分量を評価できる可能性が示唆された.

Key words: zygapophysial joint, cartilage degeneration, extracellular matrix, T2 mapping

I. 緒 言

加齢に伴い脊椎の構成要素である椎骨, 椎間板, 椎間関節, 支持靭帯などに変性・変形が生じる. なかでも椎間関節は, 椎体の前方転位や回旋転位を防止する役割を担っているため¹⁾, その関節構成体の退行性変化と, それに続発する軟骨・骨破壊および増殖性変化の結果生じる変形性関節症は²⁾, 各椎体間の不安定性を引き起こす. 特に腰椎椎間関節の変形性関節症性変化は腰痛を惹起し, 進行すれば椎体が隣接椎体の前方あるいは後方にずれる, いわゆる変性すべりや, 椎間関節の増殖性変化に伴う黄色靭帯の肥厚, 椎間板の膨隆などにより脊柱管狭窄が生じるため, 脊柱管や椎間孔を走行する馬尾・神経根圧迫により下肢の痛みやしびれなどの症状を呈するこ

ととなる. 腰椎椎間関節軟骨変性の程度や局在を評価することは腰痛のメカニズムを考えるうえで重要であり, その早期診断が可能となれば腰痛や下肢痛・しびれなどの発症防止, 軽減の可能性が想定される. 本研究では, 腰椎の変性すべりにおける椎間関節軟骨変性を病理組織学的に評価し, 細胞外基質構成成分であるアグリカン, コラーゲンの局在を明らかにし, 椎間関節軟骨変性度の MRI との相関から, 非侵襲的な評価の可能性を追求することを目的とする.

II. 研究材料及び方法

本研究は, 岩手医科大学医学部倫理委員会の承認のもと (承認番号 H23-19), 岩手医科大学医学部倫理規定に基づいて実施された.

また, 生体試料採取や測定に関しては対象者から書面による同意を得て実施された。

1. 対象

平成23年5月から平成25年3月の研究期間において, 腰椎変性前方すべり症により保存治療が著効せず手術適応と判断し, 1椎間の後方進入椎体間固定術を行った20例(男性9例, 女性11例)の手術時に採取した椎間関節40関節(第2/3高位:1例2関節, 第3/4高位6例12関節, 第4/5高位13例26関節)を対象とした。平均年齢は70.75 ± 7.1歳(57-82歳), 今回検討した症例のすべりの程度は, 腰椎単純X線による評価法であるMeyerding分類³⁾に基づいて判定した。これは単純X線側面像ですべり高位における下位椎体上縁を4等分し, 上位椎体の後下縁の位置ですべりの程度を示すもので, 今回検討した症例は全例I度であった。

2. MRI

1) 椎間関節変性度

対象患者は手術の前日に腰椎単純MRIを撮影した。全例, 岩手医科大学附属病院内1.5T MRI (Signa HDxt, Ver15, M4A, GE, JAPAN)を使用した。撮影条件は矢状断T1強調画像ではrepetition time (TR): 480ms, echo time (TE): 12.8ms, field of view (FOV): 32cm, section thickness: 5.0mm, space: 2.0 mm, matrix: 512 × 256, number of excitations (NEX): 3.00, 矢状断T2強調画像ではTR: 3000ms, TE: 130ms, FOV: 32 cm, section thickness: 5.0 mm, space: 2.0 mm, matrix: 512 × 256, NEX: 4.00, 水平断T2強調画像ではTR: 3300ms, TE: 130ms, FOV: 22cm, section thickness: 5.0mm, space: 3.0mm, matrix: 384 × 192, NEX: 4.00とした。すべり高位の椎間板に平行で, 椎間板高位中央のT2強調像にて椎間関節の変性度をDominikらの分類⁴⁾に基づき判定した。すなわち, 変性度0: 正常椎間関節, 変性度1: 2mm以下の椎間関節裂隙の狭小化と軽度の

骨棘形成や椎間関節肥厚を認めるもの, 変性度2: 明白な椎間関節裂隙の狭小化と中等度の骨棘形成や椎間関節肥厚, または軽度の軟骨下骨侵食を認めるもの, 変性度3: 明白な椎間関節裂隙の狭小化と大きな骨棘形成, 重度の椎間関節肥厚や軟骨下骨侵食を認めるもの, とした。

2) T2マッピング法MRI

ついで, 同椎間関節に対してT2マッピング法による撮影を行った。撮像条件は, TR: 2000ms, TE: 13, 26, 39, 51, 64, 77, 90, 103ms, FOV: 24 cm, section thickness: 5.0 mm, space: 1.2mm, matrix: 256 × 256, NEX: 1.00とした。撮影された画像をもとに画像解析ソフトImage J (National Institutes of Health, USA)を用い, 椎間関節軟骨をカラーマップ化した。カラーマップ化した上・下関節突起の椎間関節軟骨全体を関心領域(regions of interest, ROIs)として設定し, T2値を測定した^{5, 6)}。

3. 病理組織学的評価

1) 組織切片の作製

手術時に, すべり椎間の両側の椎間関節をそれぞれ一塊として採取した標本を4% paraformaldehyde (PFA) / phosphate buffered saline (PBS) (pH7.4) (Merck, Germany)にて室温で3時間固定した。次に100%エタノール(和光純薬工業株式会社, 大阪)により室温で十分に(約1週間かけて)脱脂・脱水を行った後, 10%EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid) 溶液 (pH7.4) (関東化学株式会社, 東京)を用いて4℃で約3週間(検体の大きさによって異なる)脱灰した。これらの試料をパラフィンに包埋し, 2.0 μmの厚さで薄切してシランコーティングスライドガラスに載せ, 組織切片を作成した。

2) Hematoxyline Eosin (HE) 染色による軟骨変性度評価

作製した組織切片でHE染色をおこない, 関節軟骨の変性度をPritzkerらの分類⁷⁾に

に基づいて評価した。すなわち変性度0: 正常軟骨、変性度1: 軟骨浅層に軽度線維化を認めるもの、変性度2: 軟骨浅層において線維化が進行し、浅層の連続性が絶たれているもの、変性度3: 軟骨中間層まで垂直亀裂を認めるもの、変性度4: 軟骨の一部が深層まで欠損しているもの、変性度5: 軟骨の一部が石灰化層直上まで完全に欠損しているもの、変性度6: 軟骨の一部が全層欠損し、欠損部に骨リモデリングを認めるもの、とした。変性度の評価は、上関節突起部と下関節突起部の関節軟骨を腹側部、中央部、背側部にそれぞれ3等分した6領域を評価した。

3) 免疫組織染色による軟骨変性度評価

(1) 免疫組織染色

免疫組織染色は、SAB (streptavidin-biotin)-PO (peroxidase) Multiキット(ニチレイバイオサイエンス、東京)を用いて、Horseradish peroxidase (HRP) 染色法に準じて行った。組織切片を脱パラフィンした後、3%過酸化水素加メタノール溶液(和光純薬工業株式会社、大阪)を滴下して30分間、室温で反応させ、内因性ペルオキシダーゼ活性を除去した。PBSで洗浄後、以下のマウスモノクロナル一次抗体に対応する二次抗体作成動物(ヤギ)の10%正常血清を室温で30分間反応させて非特異的な蛋白質の吸着反応を阻止した。次に、染色に用いる各種抗体(Col1A (COL-1) / mouse anti-bovine native collagen type I antibody, sc-59772, Santa Cruz Biotechnology, inc, USA. Clo2A1/mouse anti-Alpha-1 type II collagen antibody, AF5710, Acris Antibodies, Germany. ACAN/Aggrecan Mouse anti-Human Monoclonal Antibody-LS-C121349-LsBio Lifespan Biosciences, USA.)、すなわち1次抗体を4℃・16時間反応させ、PBSで洗浄後、それぞれの一次抗体に対応するビオチン化抗マウス2次抗体を室温で30分間反応させた。PBSで再洗浄

後、ペルオキシダーゼ標識ストレプトアビジンを用いて streptavidin-biotin (SAB) 反応を室温で30分間行い、PBSで洗浄後0.3% diaminobenzidine tetrahydrochloride (DAB) (和光純薬工業株式会社、大阪) 溶液で発色させた。その後、切片を洗浄し、脱水、透徹後、組織切片を封入した。

(2) 免疫染色強度測定

I型コラーゲン、II型コラーゲン、アグリカンコアプロテイン免疫組織染色標本の組織像をそれぞれ対物レンズ4倍で観察した。顕微鏡用デジタルカメラはOlympus DP70 (オリンパス株式会社、東京)を用い4080×3072の画素数のjpeg画像を撮影した。撮影した写真をPhotoshop CS5 Extended (Adobe, USA)を用いて二値化後に染色領域の吸光度として測定した。染色強度は染色領域の吸光度を背景領域(スライドガラスの部分)の吸光度を基準とし、(染色領域の吸光度-背景領域の吸光度)/(背景領域の吸光度)の数式で算出し、算出し得た染色強度はarbitrary unit (u)を用いて数値化した⁸⁾。測定は、上関節突起部と下関節突起部の関節軟骨を腹側部、中央部、背側部にそれぞれ3等分した6領域でおこなった。

4. 統計学的検討

測定結果は椎間関節のT2マッピング法でのT2値及びHE染色による関節軟骨変性度、各種免疫組織染色での染色強度を平均値±標準偏差として示した。上関節突起と下関節突起の関節軟骨および、それにおける腹側部、中央部、背側部の各測定領域間の有意差は、Wilcoxonの符号付順位検定を用いて検定した。T2値と各免疫染色の染色強度との相関は、Spearmanの順位相関係数検定を用いて検定した。有意水準は $p < 0.05$ 未満とした。p値が0.001未満の場合は $p < 0.001$ と示した。

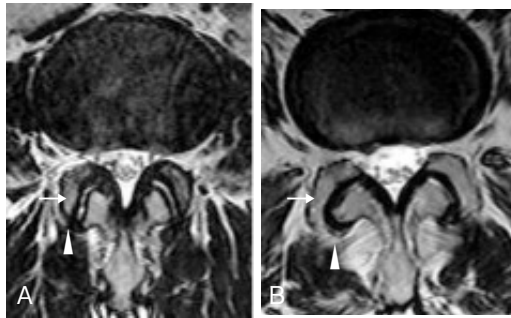


図1. 椎間関節単純MRI 水平断像
A. 変性度2 (57歳, 女性, 第3/4腰椎間)
椎間関節腔の狭小化 (矢印) と中等度の骨棘形成や椎間関節の肥厚 (矢頭) を認めた。
B. 変性度3 (72歳, 女性, 第3/4腰椎間)
明白な椎間関節腔の狭小化 (矢印) と大きな骨棘形成, 強度の椎間関節の肥厚 (矢頭) を認めた。

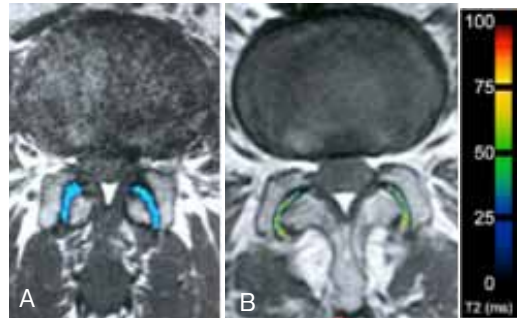


図2. 椎間関節軟骨 T2 マッピング法撮像画像
A. 単純MRI 変性度2 (57歳, 女性, 第3/4腰椎間)
B. 単純MRI 変性度3 (72歳, 女性, 第3/4腰椎間)
変性のより強い椎間関節 (B) で T2 値が上昇しており, また, 椎間関節軟骨の辺縁部で, T2 値が上昇していた (矢頭)。図1の症例 A, B と図2の症例 A, B は同一症例である。

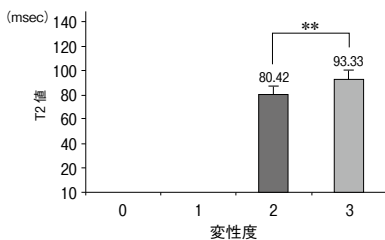


図3. MRIによる椎間関節変性度と T2 値
T2 値は, 変性度2の群に比較して, 変性度3の群で有意に高かった (** $p < 0.01$).

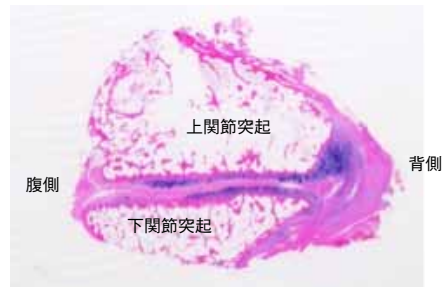


図4. HE 染色 第3/4右側椎間関節 (ルーベ像)
手術時に図の如く椎間関節を一塊にして摘出した。

III. 結 果

1. 単純MRIでの椎間関節変性度(Dominikらの分類⁴⁾に基づく)

変性度0と変性度1の関節は認めなかった。変性度2が15関節(第2/3高位:2関節, 第3/4高位:5関節, 第4/5高位:8関節), 変性度3が25関節(第3/4高位:7関節, 第4/5高位:18関節)であった。(図1) 図1に示す通り変性度2では, 椎間関節腔の狭小化と中等度の骨棘形成や椎間関節肥厚を認め, 変性度3では, 明白な椎間関節腔の狭小化と大きな骨棘形成, 強度の椎間関節肥厚を認めた。

2. T2マッピング法MRIのT2値

図1で示した変性度2の症例(A)と変性度3の症例(B)をT2マッピング法画像で比較すると, 図2のように変性のより強い椎間関節でT2値が上昇しており, また, 椎間関節軟骨の辺縁部で, T2値が上昇していた。全40関節のT2値の平均は 88.49 ± 10.99 msecであった。MRIで変性度2の15関節のT2値は 80.42 ± 9.45 msecであり, 変性度3の25関節では 93.33 ± 8.49 msecであった。変性度3の群のT2値は変性度2の群に比し高値を示した。 $(p = 0.006)$ (図2, 3)

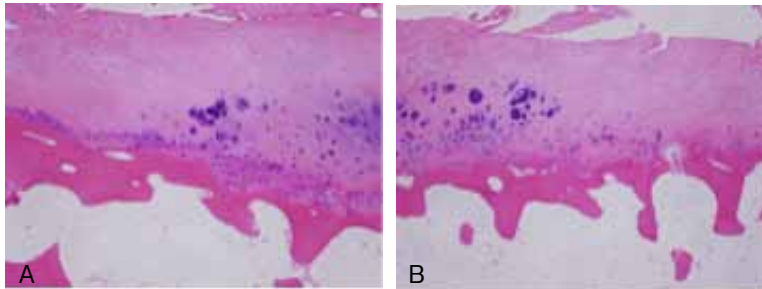


図5. HE染色 上関節突起および下関節突起の背側部

- A. 上関節突起, 変性度2
- B. 下関節突起, 変性度3

上関節突起に比べ (A), 下関節突起は浅層の線維化が著しく, 一部に垂直亀裂を認め, 変性が進行していた (B).

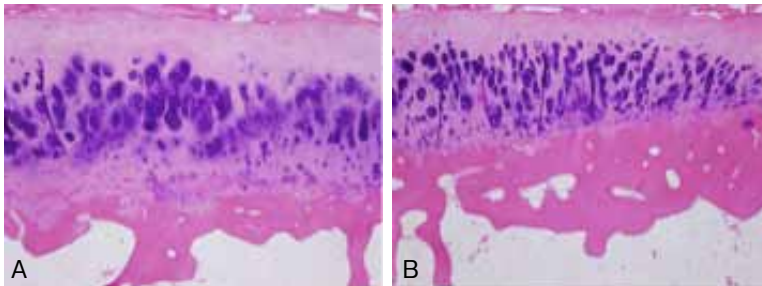


図6. HE染色 上関節突起および下関節突起の中央部

- A. 上関節突起, 変性度2
- B. 下関節突起, 変性度3
- C. 関節裂隙

上関節突起に比べ (A), 下関節突起は浅層の線維化が著しく, 一部に中間層まで垂直亀裂を認め, 変性が進行していた (B). また, 上下間の関節裂隙は狭小化していた (C).

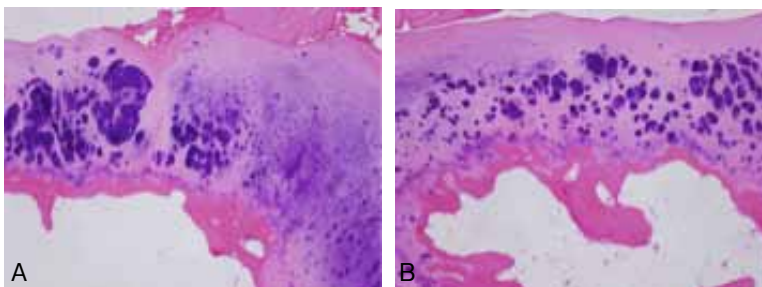
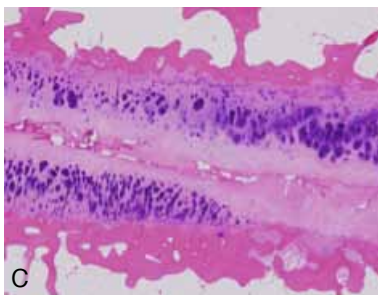


図7. HE染色 上関節突起および下関節突起の腹側部

- A. 上関節突起, 変性度1
- B. 下関節突起, 変性度2

下関節突起では, 軟骨浅層において線維化が進行し, 浅層の連続性が絶たれていた (B).

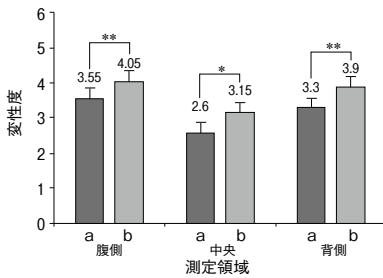


図8. HE染色による病理組織学的軟骨変性度
a: 上関節突起部, b: 下関節突起部. 腹側部, 中央部, 背側部のいずれにおいても下関節突起部の変性が強かった (** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).
また, 中央部は腹側部, 背側部に比較して変性が弱かった.

3. HE染色による病理組織学的軟骨変性度

椎間関節の各領域の変性度を HE 染色で評価した. 同一症例で上関節突起, 下関節突起をそれぞれ腹側部, 中央部, 背側部と分け, 合計6カ所を評価した. その結果, 測定値は上関節突起・腹側部が 3.55 ± 0.51 , 中央部が 2.6 ± 0.50 , 背側部が 3.3 ± 0.73 , 下関節突起・腹側部が 4.05 ± 0.51 , 中央部が 3.15 ± 0.75 , 背側部が 3.9 ± 0.45 であった. 上関節突起と下関節突起を比較すると, 腹側部, 中央部, 背側部いずれも下関節突起の変性が強かった (腹側部 $p = 0.004$, 中央部 $p = 0.022$, 背側部 $p = 0.011$). また, 上関節突起側では, 腹側部は中央部に比べて変性が強

く ($p < 0.001$), 背側部も中央部に比べて変性が強かった ($p = 0.002$). 同様に, 下関節突起側でも, 腹側部は中央部に比べて変性が強く ($p = 0.003$), 背側部も中央部に比べて変性が強かった ($p = 0.003$). 上関節突起と下関節突起のいずれにおいても, 腹側部と背側部の間の変性度に有意差は認めなかった. (図4, 5, 6, 7, 8)

4. 染色強度

1) I型コラーゲン免疫染色強度

免疫染色では, I型コラーゲンは骨組織にびまん性に染色されたが, 軟骨層はほとんど染色されなかった. 染色強度を定量化すると, 上関節突起・腹側部が $0.45 \pm 0.17u$, 中央部が $0.45 \pm 0.18u$, 背側部が $0.44 \pm 0.19u$, 下関節突起・腹側部が $0.48 \pm 0.2u$, 中央部が $0.47 \pm 0.18u$, 背側部が $0.47 \pm 0.21u$ で

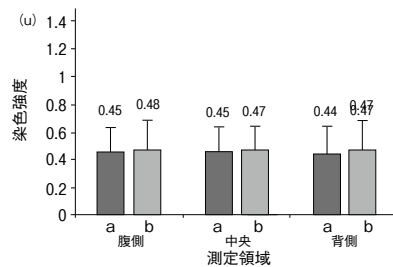


図10. I型コラーゲンの免疫組織染色強度
a: 上関節突起部, b: 下関節突起部.
上関節突起部と下関節突起部間及び, 腹側部, 中央部, 背側部の各領域間で染色強度に有意差は認めなかった.

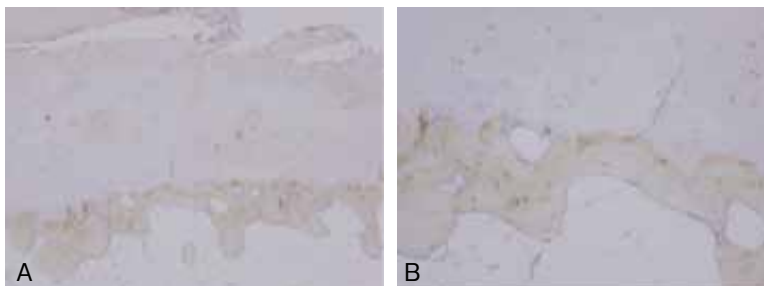


図9. I型コラーゲンの免疫組織染色
骨組織がびまん性に染色され, 軟骨層はほとんど染色されなかった.

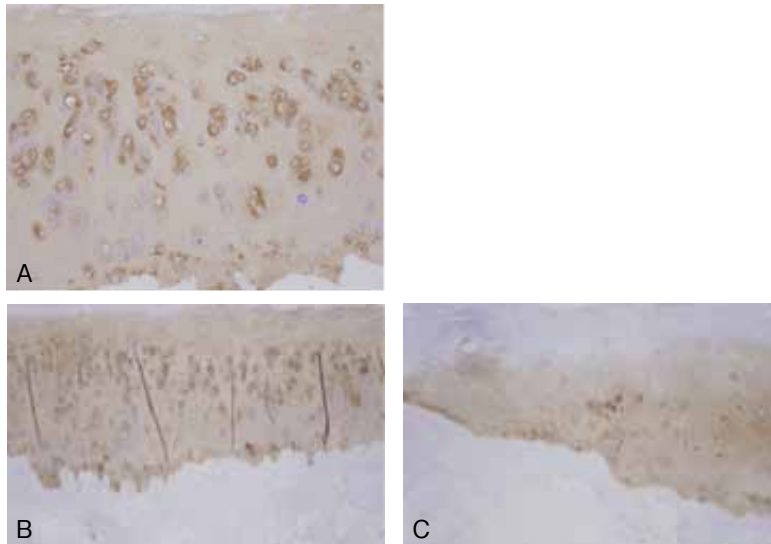


図 11. II型コラーゲンの免疫組織染色

A. 軟骨層全層の拡大像

B. 上関節突起中央部

C. 上関節突起背側部

II型コラーゲンは軟骨基質に染色され (A), 中央部では全層が染色されているが (B), 変性の強い部位では表層が染色されなかった (C).

あった。上関節突起と下関節突起間及び、腹側部、中央部、背側部の各領域間に有意差は認めなかった。(図 9, 10)

2) II型コラーゲン免疫染色強度

免疫染色では、II型コラーゲンは軟骨基質に染色され、部位によって染色強度が異なっていた。染色強度を定量化すると、上関節突起・腹側部が $1.01 \pm 0.27u$ 、中央部が $1.11 \pm 0.22u$ 、背側部が $1.02 \pm 0.24u$ 、下関節突起・腹側部が $0.90 \pm 0.17u$ 、中央部が $0.98 \pm 0.19u$ 、背側部が $0.91 \pm 0.04u$ であった。上関節突起側と下関節突起側を比較すると、腹側部、中央部、背側部いずれも上関節突起側の染色強度が強かった (腹側部 $p = 0.045$ 、中央部 $p = 0.004$ 、背側部 $p < 0.001$)。また、上関節突起側では、中央部は腹側部に比べて染色強度が強く ($p = 0.022$)、背側部に比べても染色強度が強かった ($p = 0.035$)。同様に、下関節突起側でも、中央部は腹側部に比べて染色強度が強く ($p = 0.023$)、背側部に

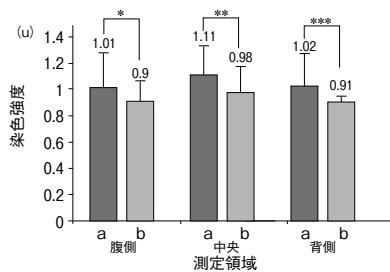


図 12. II型コラーゲンの免疫組織染色強度

a: 上関節突起部, b: 下関節突起部.

腹側部, 中央部, 背側部のいずれにおいても上関節突起部の染色強度が強かった

(*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$).

また、中央部は腹側部, 背側部に比較して

染色強度が強かった。

比べても染色強度が強かった ($p = 0.023$). 上関節突起と下関節突起のいずれにおいても、腹側部と背側部の間の染色強度に有意差は認めなかった。(図 11, 12)

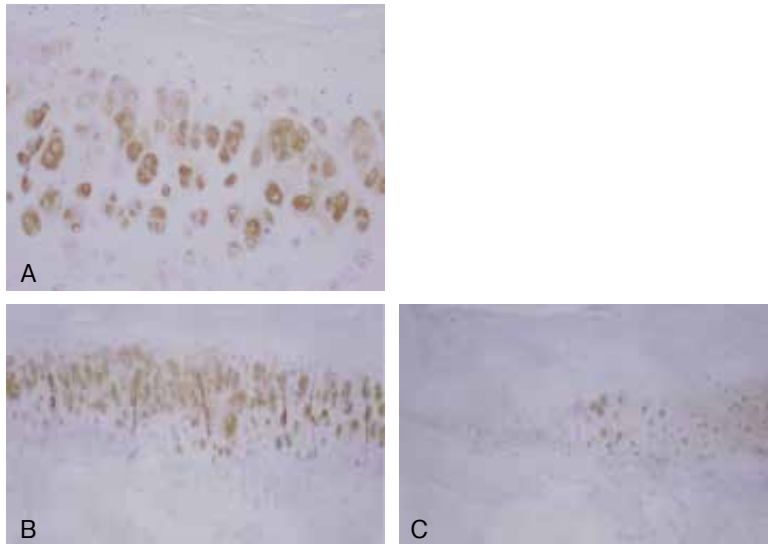


図13. アグリカンコアプロテイン免疫組織染色

A. 軟骨層全層の拡大像

B. 上関節突起中央部

C. 上関節突起背側部

アグリカンコアプロテインは軟骨細胞周囲の基質に染色され(A), 中央部では細胞の形態が保たれ, 染色されているが(B), 変性の強い部位では染色されなかった(C).

3) アグリカンコアプロテイン免疫染色強度

免疫染色では, アグリカンコアプロテインは軟骨細胞周囲の軟骨基質に染色され, 部位によって染色強度が異なっていた. 染色強度を定量化すると上関節突起・腹側部が $0.82 \pm 0.15u$, 中央部が $0.89 \pm 0.13u$, 背側部が $0.83 \pm 0.04u$, 下関節突起・腹側部が $0.77 \pm 0.04u$, 中央部が $0.85 \pm 0.05u$, 背側部が $0.78 \pm 0.03u$ であった. 上関節突起側と下関節突起側を比較すると, 腹側部, 中央部, 背側部いずれも上関節突起側の染色強度が強かった. (腹側部 $p = 0.038$, 中央部 $p = 0.046$, 背側部 $p < 0.001$). また, 上関節突起側では, 中央部は腹側部に比べて染色強度が強く ($p < 0.001$), 背側部に比べても染色強度が強かった ($p < 0.001$). 同様に, 下関節突起側でも, 中央部は腹側部に比べて染色強度が強く ($p = 0.012$), 背側部に比べても染色強度が強かった ($p = 0.003$). 上関節突起と下

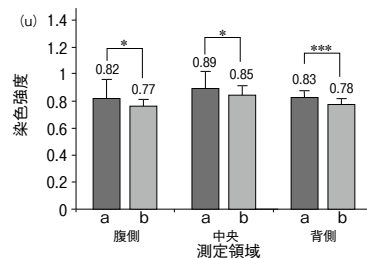


図14. アグリカンコアプロテインの免疫組織染色強度

a: 上関節突起部, b: 下関節突起部.

腹側部, 中央部, 背側部のいずれにおいても上関節突起部の染色強度が強かった (** $p < 0.001$, * $p < 0.01$, $p < 0.05$). また, 中央部は腹側部, 背側部に比較して染色強度が強かった.

関節突起のいずれにおいても, 腹側部と背側部の間の染色強度に有意差は認めなかった. (図13, 14)

5. T2値と基質の免疫染色強度間の相関

T2値とI型コラーゲン染色強度との間には相関を認めなかったが, II型コラーゲン染

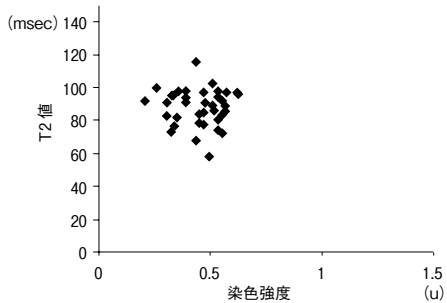


図 15. T2 値と I 型コラーゲンの免疫染色強度との相関
T2 値と I 型コラーゲンの染色強度の間に相関は認めなかった。

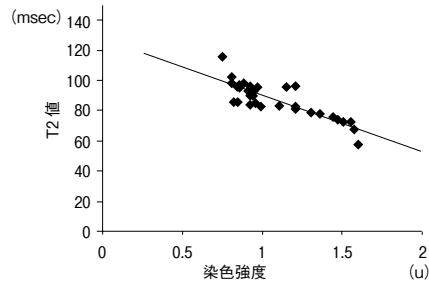


図 16. T2 値と II 型コラーゲンの免疫染色強度との相関
T2 値と II 型コラーゲンの染色強度の間に強い負の相関を認めた ($r = -0.839$, $p < 0.001$).

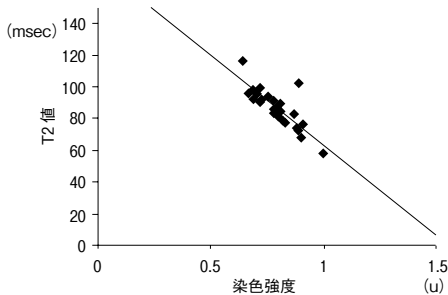


図 17. T2 値とアグリカンコアプロテインの免疫染色強度との相関
T2 値とアグリカンコアプロテインの染色強度の間に強い負の相関を認めた ($r = -0.78$, $p < 0.001$).

色強度との間に $r = -0.839$ ($p < 0.001$), アグリカンコアプロテイン染色強度との間に $r = -0.78$ ($p < 0.001$) の強い負の相関を認めた。(図 15, 16, 17)

IV. 考 察

腰椎椎間関節は荷重に対する支持機能とともに、腰部の運動時には多種の動きを強いられ、また同時にその動きを制限する役割を担っている。すなわち、腰椎屈伸時には椎体の前・後方へのすべりと共に下関節突起と上関節突起が衝突し前・後方移動が制限される。また、回旋時にも、上位椎の下関節突起がそれと対峙する上関節突起に衝突することで軸性回転が制限される¹⁾。このような

制動の機能を有する腰椎椎間関節は、関節軟骨の形態にもいくつかの特徴があり、上下関節突起の関節面は凹または凸のカーブ、もしくは、平面を呈し、関節軟骨の中央部が最も厚い構造を呈する¹⁾。関節の変性・変形に関して Tanno らは、(1) 関節面がカーブしているため、中央部より辺縁部で変性が強い、(2) 下位椎ほど腰椎の各可動域が大きいため、変性が強い、(3) 上関節突起より下関節突起の変性が強い、(4) 関節表面では、背側部や腹側部よりも頭側部及び尾側部の変性が強い、と報告している⁹⁾。また、Eckstein らは下関節突起の変性の優位性について、形態学的に下関節突起は上関節突起より小さく、上関節突起に比べ、関節軟骨に対しての負荷を分散できないためと報告している¹⁰⁾。本研究においても HE 染色評価の軟骨変性は上関節突起部より下関節突起部の変性が強く、また、上・下関節突起関節軟骨ともに、背側部や腹側部の関節軟骨の変性は中央部に比し強いという結果が得られ、諸家の報告⁹⁻¹¹⁾と一致していた。さらに、この特徴的な椎間関節軟骨変性を詳細に検討するため、免疫組織学的に軟骨の細胞外基質成分のコラーゲンとプロテオグリカンの局在を調べ、変性度を染色強度として定量化した結果、I 型コラーゲンでは上・下関節突起・腹側部、中央部、背側部の

関節軟骨間で染色強度に有意差は認めなかったが、II型コラーゲンとアグリカンコアプロテインでは、HE染色による検討と同様に上関節突起部より下関節突起部では基質の変性のため免疫染色強度が弱く、また、上・下関節突起関節軟骨ともに、背側部と腹側部の基質の変性のため染色強度が弱いという結果が得られた。腰部の運動時に上・下関節突起部が衝突する際、椎間関節の形状がカーブしているため、その先端や辺縁により大きなストレスが加わることや、関節辺縁部の軟骨の厚さが中央部に比べて薄いことが背側部、腹側部の関節軟骨の変性が強い理由であると考えられた。一方、変形性膝関節症患者の膝関節軟骨内のI型コラーゲンは、変性の進行に伴い軟骨表層での染色強度が増加するとの報告があるが¹²⁾、この点は本研究の結果とは合致せず、大きな荷重関節である膝関節と比較して、I型コラーゲンの発現に違いがあることが示唆された。以上の病理組織学的検討を踏まえ、非侵襲的な椎間関節軟骨変性評価の可否をT2マッピング法にて検討した。T2マッピング法MRIでは、組織のT2値は水素原子核のスピン位相分散の速さによって決定されるが、水分子はその構造特性から位相分散が非常に遅く、T2値は高値となるため、T2値は組織の水分量により変動する¹³⁻¹⁵⁾。また、コラーゲン線維は変性の進行に伴うコラーゲン配列の異方性によって、コラーゲン線維と静磁場方向との角度が54.7度の時にmagic angle effectと呼ばれる現象がおきT2値が上昇する¹³⁻¹⁵⁾。これらの水分、コラーゲン変化によるT2値の変動をもとに、T2マッピング法では軟骨内の水分、コラーゲンの状態を定量評価することが可能となり、変性軟骨ではコラーゲン配列の不整化による水分含有量の増加により、T2値は上昇すると報告されている¹⁶⁾。また、本法は造影などの必要もなく非侵襲的であるため、関節軟骨変性の評価に多用されており¹⁷⁾、

膝関節軟骨では病理組織所見における変性度の進行に伴い、T2値が上昇したと報告されている^{18, 19)}。このT2マッピング法を椎間関節軟骨に対して使用したSanalらの報告では、ヒト解剖献体におけるT2値は、健常軟骨では 40.75 ± 11.17 msec、変性軟骨では 53.67 ± 12.85 msecであり、変性軟骨のT2値は高値を示したと報告されていた²⁰⁾。本研究でも、変性の進行に伴いT2値が上昇していた。さらに、病理組織学的に免疫組織染色で関節軟骨変性度を定量化したII型コラーゲン、アグリカンコアプロテインの染色強度とT2マッピング法MRIによる画像的定量値は強い負の相関を示し、関節軟骨変性の進行による細胞外基質構成成分量の減少はT2マッピング法MRIにより定量化したT2値の上昇として捉えられ、椎間関節軟骨においても画像所見により細胞外基質成分量と変性の程度を評価できる可能性が示唆された。また、T2マッピング法MRIは、椎間関節軟骨変性が進行し、MRIで可視化できるようになる前に軟骨変性を数値化し評価できるため、その早期診断が可能となる可能性が示唆された。

稿を終えるにあたり、本研究の御指導、御校閲を賜りました諸先生方に心から深謝するとともに、本研究に際し御指導と御協力を賜りました岩手医科大学附属病院中央放射線部・早川 勸先生と佐藤裕一先生、並びに岩手医科大学病理学講座先進機能病理分野・柴田祐二技師に心から深謝致します。

文 献

- 1) 四宮謙一：腰椎の臨床解剖，医学書院，東京，1989.
- 2) 佛淵孝夫：腰椎変性疾患．標準整形外科学（石井清一，平澤泰介監修），p. 206，医学書院，東京，2004.
- 3) 小林 明：整形外科カンファレンス必携，新版，第2版，協和企画，東京，2008.
- 4) Dominik W, Marco Z, Norbert B, et al.: MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar facet joints. *Skeletal Radiol* **28**, 215-219, 1999.
- 5) 菅原 敦，村上秀樹，吉田知史，他：遅延相軟骨造影 MRI 法および T2 マッピング法を用いた腰椎椎間板変性の定量的評価．*岩手医誌* **62**, 255-263, 2010.
- 6) 八重樫幸典，田島吾郎，村上秀樹，他：関節軟骨変性の MRI 画像解析と生化学的定量との比較検討．*岩手医誌* **63**, 181-191, 2011.
- 7) Pritzker KPH, Gay S, Jimenez SA, et al.: Osteoarthritis cartilage histopathology ; grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* **14**, 13-29, 2006.
- 8) 徳永勢二，宇月美和，鎌滝章央，他：関節リウマチ患者の関節内でのヒアルロン酸分解酵素 (hyaluronidase) の発現と分布について．*岩手医誌* **59**, 89-98, 2007.
- 9) Tanno I, Oguma H, Murakami G, et al.: Which portion in a facet is specifically affected by articular cartilage degenerative with aging in the human lumbar zygapophysial Joint? *Okajimas Folia Anat Jpn* **80**, 29-34, 2003.
- 10) Eckstein F, Merz B, Muller-Gerbl M, et al.: Morphomechanics of the humero-ulnar joint: II. Concave incongruity determines the distribution of load and subchondral mineralization. *Anat Rec* **243**, 327-335, 1995.
- 11) Lewit T: Osteoarthritis in lumbar synovial joints. *Acta Orthop Scand (Suppl)* **73**, 1-112, 1964.
- 12) 窪川経茂：変形性関節症における関節軟骨の破壊機構に関する研究．*日整会誌* **68**, 415-425, 1994.
- 13) Watanabe A, Benneker LM, Boesch C, et al.: Classification of intervertebral disc degeneration with axial T2 mapping. *AJR* **189**, 936-942, 2007.
- 14) Donahue KM, Burstein D, Manning WJ, et al.: Studies of Gd-DTPA relaxivity and proton exchange rates in tissue. *Magn Reson Med* **32**, 66-76, 1994.
- 15) Nieminen MT, Rieppo J, Toyras J, et al.: T2 relaxation reveals spatial collagen architecture in articular cartilage; a comparative quantitative MRI and polarized light microscopic study. *Magn Reson Med* **46**, 487-493, 2001.
- 16) Burstein D, Velyvis J, Scott KT, et al.: Protocol issues for delayed Gd (DTPA2-) enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* **45**, 36-41, 2001.
- 17) 渡辺淳也，大久保敏之，山下剛司，他：遅延相軟骨造影 MRI および T2 マッピングによる変性軟骨の質的評価．*関節外科* **27**, 81-86, 2008.
- 18) 久保晴司，黒田良祐，岩間祐基，他：3T - MRI における関節軟骨変性の定性的，定量的評価 - 病理組織像との比較 - . *JOSKAS* **35**, 4-5, 2010.
- 19) 虎谷達洋，中瀬順介，高橋竜平，他：変性膝関節軟骨における MRI T2 マッピング像と病理組織像の比較．*JOSKAS* **37**, 130-131, 2012.
- 20) Sanal HT, Mett T, Statum S, et al.: Evaluation of articular cartilage of lumbar facet joints with UTE MR imaging and multi-echo SE T2mapping techniques. *Mag Reson Med* **17**, 79, 2009.

Pathological and MR imaging evaluation of
articular cartilage degeneration
in the human zygapophysial joint

Daisuke YAMABE¹⁾, Hideki MURAKAMI¹⁾, Miwa UZUKI²⁾,
Satoshi YOSHIDA¹⁾, Ken YAMAZAKI¹⁾ and Tadashi SHIMAMURA¹⁾

¹⁾ Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,
Iwate Medical University, Morioka, Japan

²⁾ Department of Pathology, Division of Leading Pathophysiology,
School of Medicine, Iwate Medical University, Yahaba, Japan

(Received on February 13, 2013 & Accepted on February 28, 2013)

Abstract

To elucidate on the localization of lumbar zygapophysial joint cartilage degeneration in patients with degenerative spondylolisthesis, histopathological evaluation of articular cartilage and T2 mapping magnetic resonance imaging were performed. Results of hematoxylin and eosin staining showed that the degree of cartilage degeneration of the inferior articular process was greater than that of the superior articular process, and the degree of degeneration at the ventral and dorsal aspects was greater than at the middle for both the superior and inferior articular processes. Immunohistochemical staining revealed that type-II collagen and aggrecan core protein were more weakly stained in the inferior articular

process than the superior articular process, and staining at the ventral and dorsal aspects was less intense in both the superior and inferior articular processes than at the middle. T2 values were higher as degeneration progressed ($p < 0.01$), and a strong negative correlation with quantitative immunohistochemical values was observed ($p < 0.001$). In this present study localization of zygapophysial joint cartilage degeneration was determined using histopathological evaluation. The decrease in extracellular matrix component levels was well correlated with an elevation in T2 values. The extracellular matrix component levels could possibly be assessed by MR imaging findings.
