

## 論文内容の要旨

腰椎椎間関節軟骨変性の評価 - 病理組織像と T2 マッピング法の比較 -  
(山部大輔, 村上秀樹, 宇月美和, 吉田知史, 山崎健, 嶋村正)  
(岩手医学雑誌 65 巻, 4 号 平成 25 年 10 月掲載 (予定))

### I. 研究目的

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. なかでも腰椎椎間関節の変形性関節症性変化は椎間不安定性や軟骨変性による腰痛をひきおこし, 進行すれば変性すべりや脊柱管狭窄が生じるため, 馬尾・神経根圧迫による下肢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.

本研究の目的は, 腰椎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するとともに, 椎間関節軟骨変性度の MRI 画像診断の可否について検討することである.

### II. 研究対象ならび方法

本研究は, 岩手医科大学医学部倫理委員会の承認のもと, 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.

腰椎変性前方すべり症に対し, 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  $70.75 \pm 7.1$  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 分類に基づいて判定した.

単純 MRI による椎間関節変性度は, 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 らの分類に基づき判定した. T2 マッピング法は, 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, 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.

病理組織学的評価は, 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 らの分類に基づいて, 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. 免疫組織学的評価は, 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観察し, 鏡検写真を Photoshop CS5 Extended (Adobe, USA) を用いて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,  $(\text{染色領域の吸光度} - \text{背景領域の吸光度}) / (\text{背景領域の吸光度})$  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. 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。

### Ⅲ. 研究結果

#### 1. 単純MRIでの椎間関節変性度 (Dominikらの分類に基づく)

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。

#### 2. T2マッピング法MRIのT2値

全40関節のT2値の平均は $88.49 \pm 10.99$  msecであった。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。

#### 3. HE染色による病理組織学的軟骨変性度

上関節突起・腹側部が $3.55 \pm 0.51$ , 中央部が $2.60 \pm 0.5$ , 背側部が $3.30 \pm 0.73$ , 下関節突起・腹側部が $4.05 \pm 0.51$ , 中央部が $3.15 \pm 0.75$ , 背側部が $3.90 \pm 0.45$ 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( $p=0.003$ )。

#### 4. 各免疫染色の染色強度

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。II型コラーゲンでは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( $p=0.023$ ), 背側部に比べても染色強度が強かった( $p=0.023$ )。アグリカンコアプロテインでは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( $p=0.003$ )。

#### 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相関を認めなかったが, II型コラーゲン染色強度との間に $r=-0.839$  ( $p<0.001$ ), 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。

#### IV. 結 語

我々は、腰椎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するとともに、椎間関節軟骨変性度の MRI 画像診断の可否について検討した。病理組織学および、免疫組織学的に椎間関節軟骨変性の局在が明らかとなった。さらに、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。

## 論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 柏 克彦 (形成外科学講座)

副査 准教授 山崎 健 (整形外科科学講座)

副査 講師 古町 克郎 (整形外科科学講座)

腰椎椎間関節の変形性関節症性変化は椎間不安定性や軟骨変性による腰痛をひきおこし、進行すれば変性すべりや脊柱管狭窄が生じ馬尾・神経根圧迫による下肢症状を呈する。本研究論文は、腰椎変性前方すべり症患者における腰椎椎間関節軟骨の病理組織学的変化と MRI 画像所見との関連性に着目し、細胞外基質構成成分であるコラーゲン、アグリカンの局在と変化を明らかにするとともに、T2 マッピング法 MRI を用いた椎間関節軟骨変性度判定の可能性について検証した論文である。

Meyerding 分類 I 度の腰椎変性前方すべり症 20 症例に対する後方進入椎体間固定術時に採取した椎間関節 40 関節を対象とした。HE 染色による病理組織学的検討では、上、下関節突起いずれにおいても腹側部、背側部の変性が中央部より強く、腹側、中央、背側いずれの部位においても下関節突起の変性が上関節突起より強いことが有意性を持って示された。免疫染色を用いた一型コラーゲンとアグリカンコアプロテインの染色強度の解析でも、上、下関節突起いずれにおいても腹側部、背側部と比較して中央部で有意に強く、腹側、中央、背側いずれの部位においても下関節突起で上関節突起より有意に強いことが確認された。放射線学的検討で、T2 マッピング法 MRI の T2 値が椎間関節軟骨の辺縁部で上昇し、T2 値と II 型コラーゲンならびにアグリカンコアプロテインの染色強度が強い負の相関を示すことが明らかとなった。

椎間関節変性の病態を解明する上で重要な新知見が含まれており、臨床的な画像診断の立場からも極めて高い意義を有する研究といえる。学位に値する論文である。

## 試験・試問の結果の要旨

腰椎椎間関節の解剖学的構造、変形性関節症の病態と治療、病理学的・放射線学的研究手法について試問し、適切な回答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。

## 参考論文

- 1) 特発性側弯症における患者アウトカム評価の検討(島谷剛美, 他 4 名と共著)  
岩手医学雑誌, 62 巻, 5 号 (2011)
- 2) 脊柱側弯症術後の血液・毛髪内チタン濃度に関する検討 (内村瑠里子, 他 6 名と共著)  
岩手医学雑誌, 63 巻, 4 号 (2011)