

東医大誌 53(6): 847~858, 1995

脊柱靱帯骨化症の骨化初期病態に関する病理組織学的研究

—1 剖検例, 及び実験動物モデルによる検討—

東京医科大学整形外科教室 (指導: 三浦幸雄主任教授)

彦 根 亮

【要旨】 後縦靱帯骨化症は本邦において発症頻度が高く、脊髄の重篤な麻痺症状をきたすため、厚生省特定疾患として難病指定を受け、同研究班を中心に病態解析が行われ、めざましい研究成果をあげている。しかし、その成因は尚解明に至っていない。

著者は、後縦靱帯骨化症の1剖検例と脊柱靱帯骨化モデルとして研究を行っている Zucker fatty rat の脊柱靱帯骨化に関して、骨化前駆状態あるいは骨化初期段階、骨化進展過程の病理組織学的検討を行った。

脊柱靱帯骨化症は、その臨床経過から、靱帯肥厚という骨化前駆状態の存在が考えられてきたが、肥厚した靱帯内には機能的、形態的に軟骨細胞の性質を有する細胞の異所性の増殖が観察された。この初期病態には、靱帯骨付着部 (enthesis) の深い関与が推察され、enthesis に元来存在する細胞が軟骨細胞の形態をとるとともに線維軟骨層が拡大し、靱帯内に広く軟骨細胞が増殖して線維軟骨組織が形成され、靱帯肥厚をきたすものと推察された。脊柱諸靱帯の enthesis では、付着形態、構成線維、線維軟骨層の靱帯内へのひろがり、ストレスの作用などに相違があり、線維軟骨組織の形成や骨化巣の形成にも種々の形態が生ずることが推定された。さらに脊柱靱帯骨化の発現は脊柱の生理的な変性を基盤としているが、臨床問題となる hyperostotic な骨形成をきたす症例では、enthesis 近傍での過剰な軟骨細胞増殖や靱帯内に形成された線維軟骨組織の骨化機転を促す素因の関与が推定され、脊柱靱帯骨化の病態解明には、成長因子やホルモンをはじめとする局所的、全身的骨化素因の解明が重要な課題ではないかと思われた。

緒 言

後縦靱帯骨化症は、脊髄の重篤な麻痺症状をきたし、厚生省特定疾患として難病指定を受けているが、その成因は尚解明されていない。1960年、月本¹⁾の報告以来、頸椎後縦靱帯骨化症が注目を集め、我国において次々と症例が報告され、1975年に後縦靱帯骨化症調査研究班が発足した。当初、後縦靱帯骨化症を中心に研究が進められたが、骨化は脊柱諸靱帯に発生する事が明らかとなり、現在では脊柱靱帯骨化症という概念でとらえられるようになった。従って研究班も1978年には骨・靱帯異常調査研究班、1981年には脊柱靱帯骨化症調査研究班と改名され、同研究班を中心にその病態解析が行われ、めざましい研究成果をあげている。

脊柱諸靱帯の骨化の中でも、临床上特に問題とな

るのは後縦靱帯骨化 (以下 OPLL) と黄色靱帯骨化 (以下 OYL) であるが、臨床例では骨化前駆状態や骨化進展過程を画像的、病理組織学的にとらえる事は非常に困難であり、骨化発現の病態解明のため、実験動物モデルが求められてきた。種々の試作モデルが試みられているが、脊柱靱帯骨化発現には複数の因子の関与が想定されており、人体例での脊柱靱帯骨化を顕著に反映する動物モデルはまだ確立されていない。

当教室では脊柱靱帯内に小骨化巣が観察される Zucker fatty rat を、以前より脊柱靱帯骨化モデルとして研究を行ってきた。著者はその実験動物モデルの脊柱靱帯骨化、及び剖検の機会を得て頸椎の一塊標本を採取する事ができた頸椎 OPLL 症例の脊柱靱帯骨化に関して、骨化前駆状態あるいは骨化初期段階、骨化進展過程の病理組織学的検討を行った。

1995年6月5日受付, 1995年8月27日受理

キーワード: 脊柱靱帯骨化症, Zucker 肥満ラット, 骨化初期病態, 脊柱靱帯肥厚, 靱帯骨付着部。

(刷別請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学整形外科教室 彦根 亮)

材料及び方法

1. 剖検例

混合型 OPLL 症例で、転倒により第 5 頸髄以下の知覚、運動麻痺（日整会頸部脊椎症性脊髄症治療判定基準 1 点）をきたし、C3~C7 頸椎椎弓切除術を行って、症状は回復傾向を認めていたが、術後経過観察中約 1 年で合併症にて死亡した、66 歳の男性である。剖検時に得られた、頸椎の一塊標本を使用した。

2. 実験動物

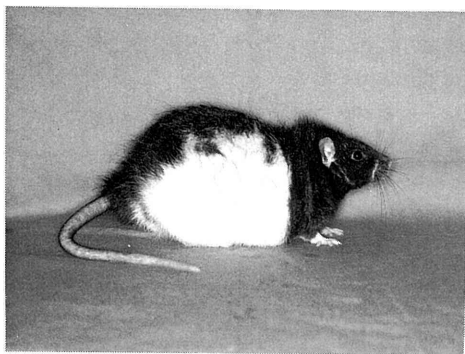
1961 年、Zucker ら²⁾により mutant model として報告された遺伝性肥満 rat (Zucker fatty rat) 70 匹を使用した (図 1)。過食、肥満、高脂血症、高インスリン血症などの脂質代謝異常を示し、寿命は約 20 カ月であるが生後 14 カ月齢頃に体重はピークの 800~900 g に達し瘦せ型 rat (lean rat: FaFa, Fafa) の約 3 倍となる²⁾。常染色体劣性遺伝 (fafa) で、不妊のため、ヘテロ接合体 (Fafa) の交配により 25% の出現率で個体が得られるが、東京医大動物センターで維持、繁殖されている。

対照には lean rat を用いた。

3. 方法

1) 病理組織学的研究

剖検例、動物例のいずれも標本摘出後 X 線撮影を行い、直ちに 0.5% CPC 10% 中性ホルマリンに固定、10% EDTA にて脱灰後、パラフィン包埋にて脊柱矢状断連続切片を作製した。Hematoxylin Eosin (HE) 染色、pH 4.1 Toluidine Blue (pH 4.1 TB) 染色、Azan Mallory (AM) 染色、Elastica van



実験使用月齢

月 齢	5	8	11	14	17	20~	合計
匹 数	5	10	13	16	16	10	70

図 1 実験動物 (Zucker fatty rat)

Gieson (EVG) 染色、各種 GAG 消化酵素処理後 Toluidine Blue 染色の各種染色にて、病理組織学的観察を行った。GAG 消化酵素には、Chondroitinase ABC (Chase ABC)、Streptomyces hyaluronidase (SHase)、Testicular hyaluronidase (THase) を用いた。

Zucker fatty rat は、5 カ月齢より 3 カ月毎に屠殺し、経時的に脊柱靭帯の病理学的観察を行った。

2) 電子顕微鏡的観察

Zucker fatty rat の全脊柱を摘出し、頸椎から上位胸椎部の椎弓切除を行って、後縦靭帯を椎体に付着させたまま採取した後、60 nm 超薄切片を作製して、後縦靭帯 enthesis 近傍の透過電顕による観察を行った。

結 果

1. OPLL 剖検例

1) X 線学的所見

単純 X 線では C4~C5 に連続性、C6 に分節性の

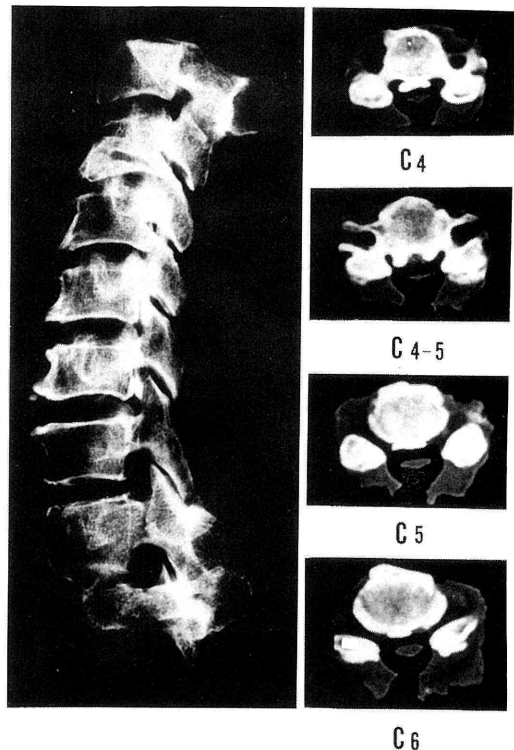


図 2 剖検例 X 線学的所見

C4~C5 に連続性、C6 に分節性の混合型 OPLL を認めた。C4~C5 の連続性の部分では、C4/5 椎間高位正中に島状の非骨化部が存在した。



図 3 剖検例正中矢状断標本全体像
C2 下縁から C6 下縁にかけ後縦靱帯の幅が増大し、C4, C5 椎体後方には明らかな OPLL を認め、C6, C7 椎体後方上隅角部にはいわゆる papillary type の骨化像を認めた。

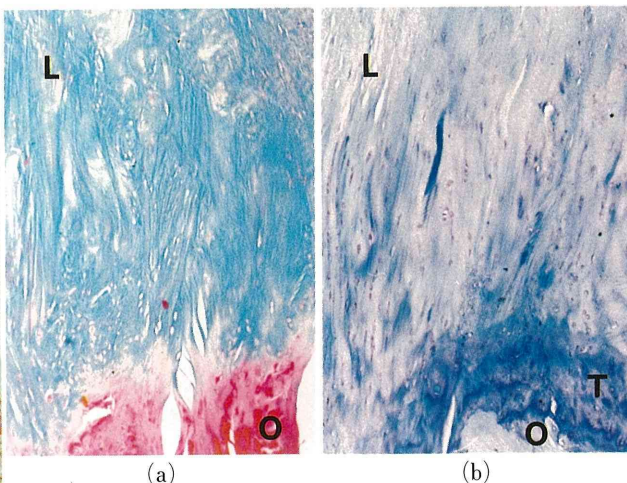


図 4 剖検例 後縦靱帯骨化巣近傍 (C4/5 高位)
(a) AM 染色×25 (b) pH 4.1 TB 染色×25
後縦靱帯 (L) と骨化巣 (O) の移行部には enthesis 構造がみられ、不規則な石灰化前線 (T) が存在した。後縦靱帯深層は著しく肥厚して、軟骨様細胞の増殖も認められた。(a)

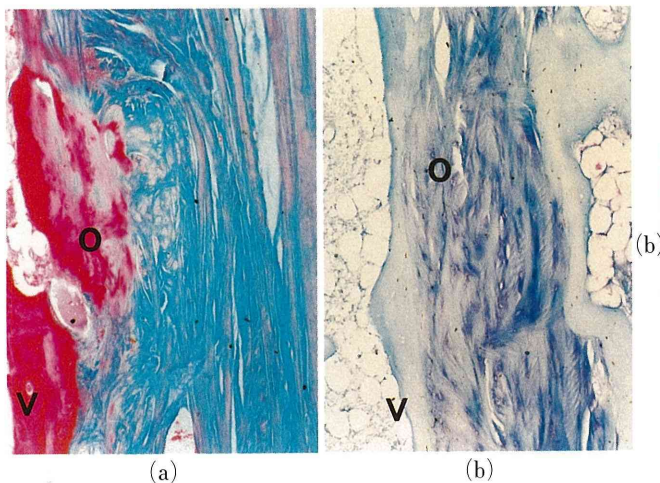


図 5 剖検例 後縦靱帯肥厚部 (C3 高位)
(a) AM 染色×25 (b) pH 4.1 TB 染色×25
C2~C3 高位後縦靱帯深層では、椎間を越えて 2 椎体にわたる軟骨様細胞の増殖を認め、C3 椎体 (V) enthesis 近傍には初期骨化病態を示唆する微小骨化 (O) も観察された。

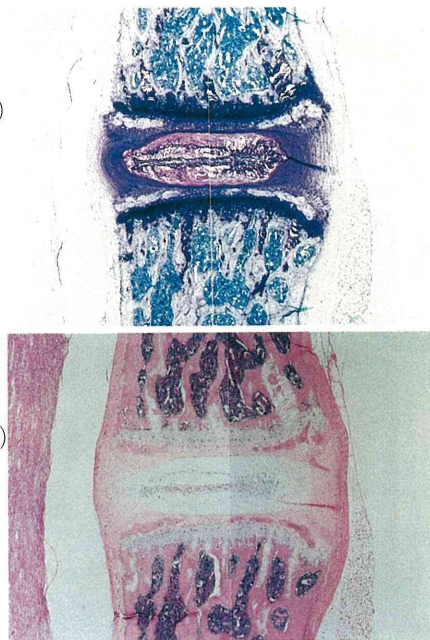
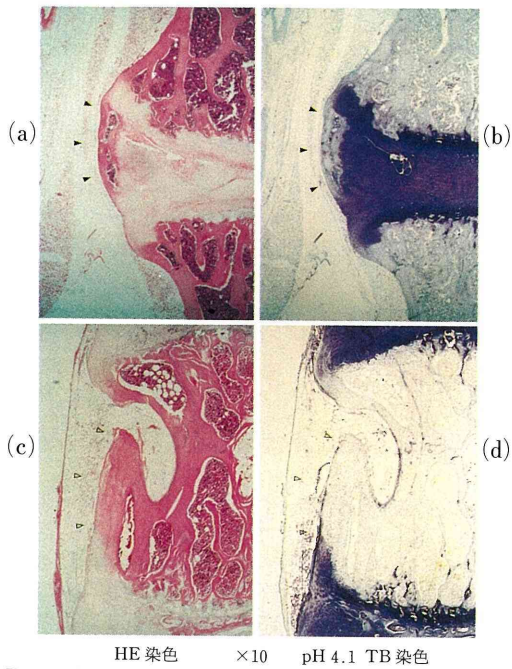
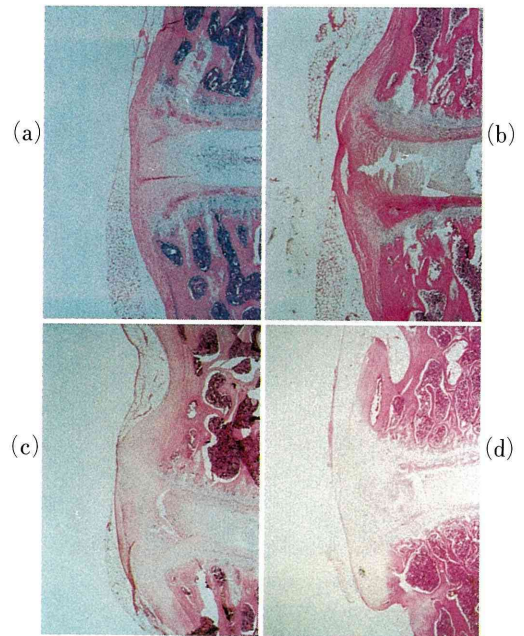


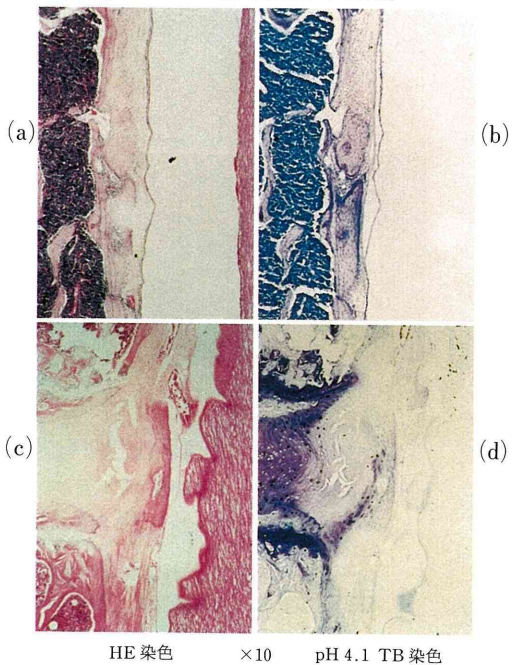
図 6 実験例 前・後縦靱帯 (5 カ月齢)
(a) HE 染色×10 (b) pH 4.1 TB 染色×10
前及び後縦靱帯では、椎体への附着形態、椎間板線維輪との線維交叉、層構造などの点で違いがみられた。



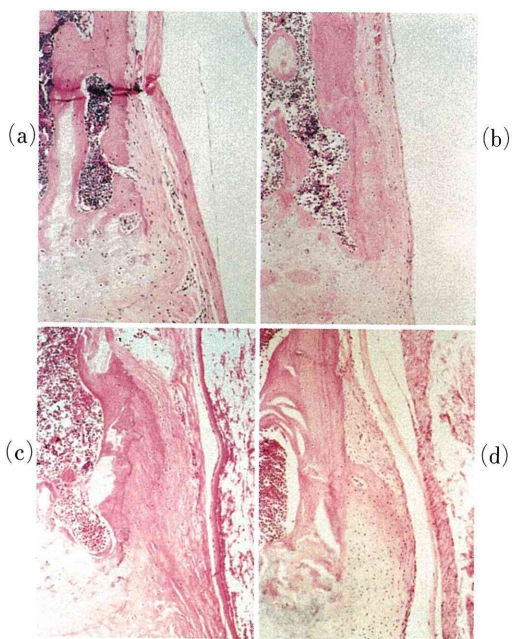
HE 染色 ×10 pH 4.1 TB 染色
図 7 実験例 前縦靱帯骨化像
 (a) (b) 8カ月齢 (c) (d) 11カ月齢
 (a) (b) では棘状の骨化巣が (▶) , (c) (d) では candle flame 状の骨化巣が (▷) 観察された。いずれも椎間板終板軟骨, enthesoperidiscal には強い異染性がみられた。



HE 染色 ×10
図 8 実験例 椎体前方の骨増殖性変化
 (a) 5カ月齢 (b) 8カ月齢 (c) 11カ月齢 (d) 11カ月齢
 enthesoperidiscal での軟骨細胞の増殖が目立ち、椎体前方皮質の厚みが増して椎体前後径が増大するとともに、前縦靱帯構造は菲薄、消失する傾向を認めた。



HE 染色 ×10 pH 4.1 TB 染色
図 9 実験例 後縦靱帯骨化像
 (a) (b) 14カ月齢 (c) (d) 17カ月齢
 骨化巣は後縦靱帯内に存在するが、周囲の靱帯は肥厚し、17カ月齢のように骨化巣周囲に異染性を示す細胞が観察されるものもあった。



HE 染色 ×50
図 10 実験例 後縦靱帯 enthesis 部の限局性肥厚
 (a) 5カ月齢 (b) 8カ月齢 (c) 11カ月齢 (d) 17カ月齢
 追的にみると、enthesis 近傍を中心に軟骨細胞の増殖を伴った限局性肥厚がほぼ全例で観察された。papillary type に相当する骨化も観察された。

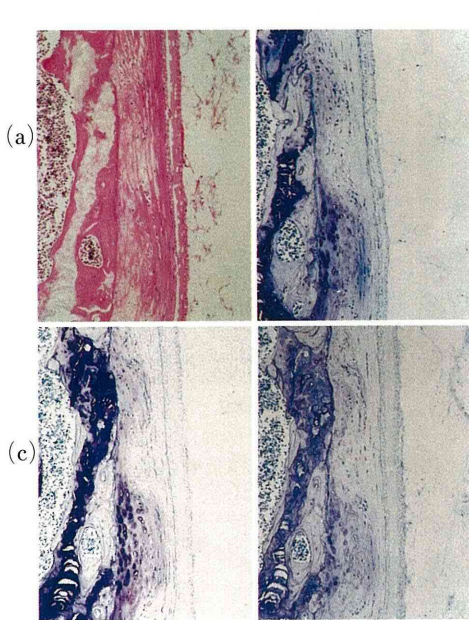


図 11 実験例 後縦靱帯肥厚像 (8 カ月齢)

(a) HE 染色 (b) pH 4.1 TB 染色 (c) SHase (d) Chase ABC
entheses 近傍を中心に異染性を示す細胞の集積的な増殖が観察され、ほぼ 1 椎体にわたり靱帯は肥厚していた。細胞周囲の異染性は Chase ABC での消化が著明であった。

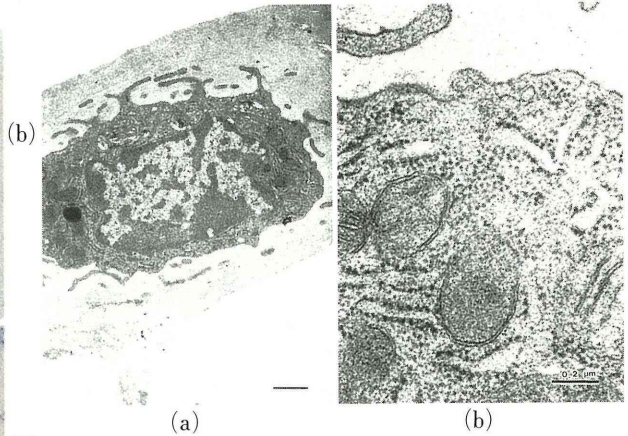


図 12 実験例 後縦靱帯肥厚部 (8 カ月齢)

entheses 近傍で異染性を示し増殖する細胞は、形態的にも lucina を有し、小器官の発達した細胞であり、比較的高い細胞活性を有する軟骨細胞の形態を示した。

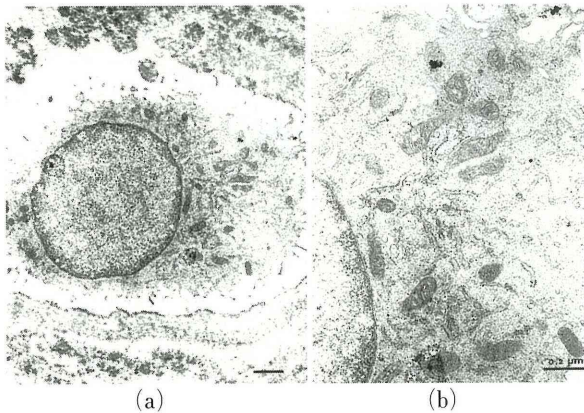


図 13 実験例 後縦靱帯肥厚部 (8 カ月齢)

靱帯肥厚を示す細胞増殖部では、やや変性した軟骨細胞の周囲に基質小胞が散在して基質石灰化機転をうかがわせる部位も存在した。

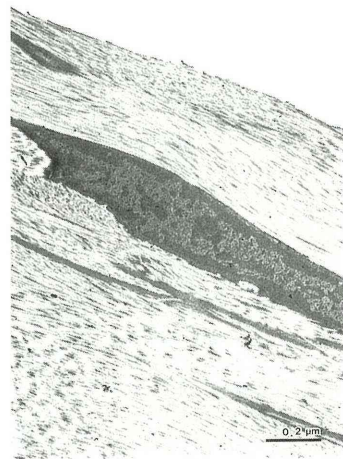


図 14 実験例 後縦靱帯 entheses 近傍 (5 カ月齢)

浅層の細胞は、線維走行に沿った扁平紡錘型の細胞で、線維芽細胞の形態を示した。

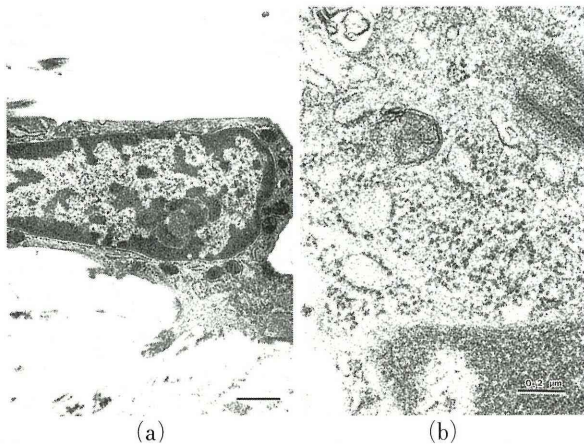


図 15 実験例 後縦靱帯 entheses 近傍 (5 カ月齢)

深層の entheses 部では、浅層の線維芽細胞にくらべて胞体がやや丸みを帯び、小器官が著しく発達した細胞が観察された。分化度は比較的高いものの、非常に高い細胞活性を有していた。

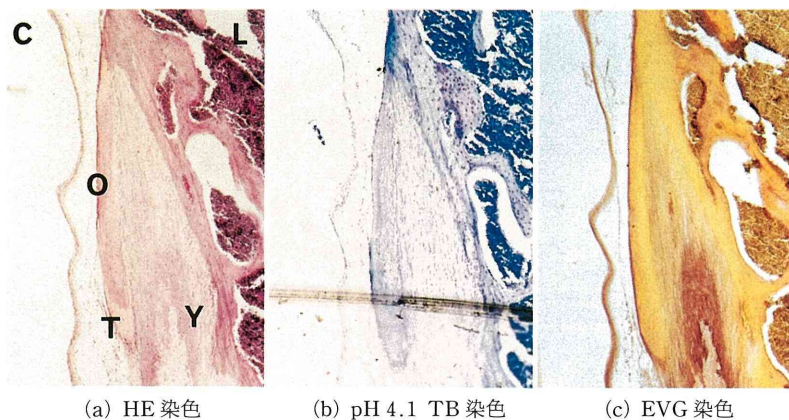


図 16 実験例 黄色靭帯骨化 (14 ヲ月齡) ×25
 脊柱管側 (C) に黄色靭帯 (Y) の走行に沿って上位椎弓 (L) より連続する骨化巣 (O) が認められ、骨化先端部には石灰化前線 (T) が存在した。

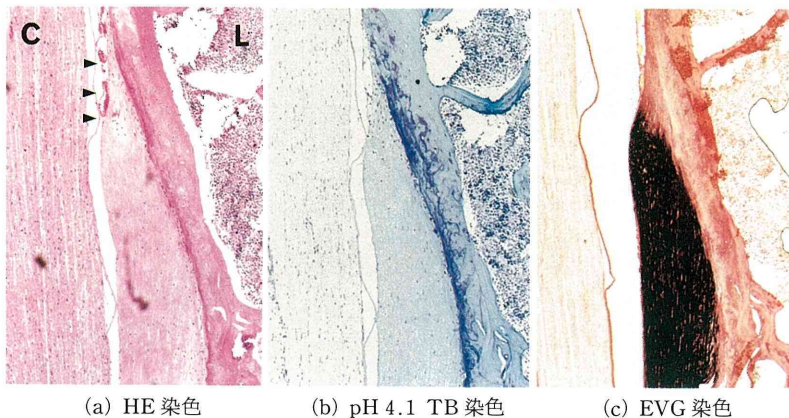


図 17 実験例 黄色靭帯 (5 ヲ月齡) ×25
 弾性線維に富み、椎弓 (L) に enthesis 構造をもって広く附着している。脊柱管側 (C) の附着部 (▶) には後縦靭帯 enthesis 近傍にみられたような胞体がやや丸みを帯びた細胞が多く観察され、弾性線維も欠如していた。

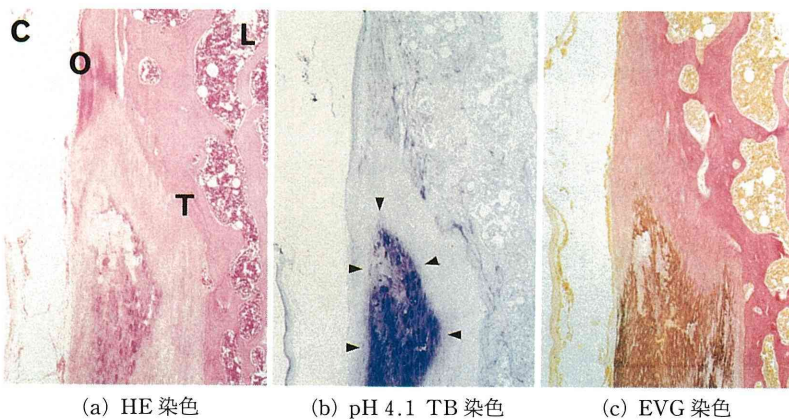


図 18 実験例 黄色靭帯 (11 ヲ月齡) ×25
 弾性線維が減少し、enthesis の石灰化前線 (T) は全般に拡大して椎弓側 (L) から骨化が進展するが、脊柱管側 (C) で著明で棘状の骨化巣 (O) が認められた。enthesis からやや離れた靭帯内に異染性を示す軟骨細胞の集族 (▶) が認められた。

混合型 OPLL を認め、C4~C7 には Forestier³⁾ の stage II にあたる前縦靱帯骨化 (以下 OALL) も認められた。CT 像では、C4, C5, C6 椎体高位では骨化巣は正中に存在するが、C4~C5 の連続性の中で C4/5 椎間高位では正中に島状の非骨化部が存在し、両側の細い骨化巣で連続していた (図 2)。

2) 病理組織学的所見

正中矢状断標本の全体像 (図 3) では、C2 下縁から C6 下縁にかけ後縦靱帯の幅が増大し、C4, C5 椎体後方には明らかな OPLL を認め、C6, C7 椎体後方上隅角部にはいわゆる papillary type の骨化像を認めた。後縦靱帯肥厚部では pH 4.1 TB 染色にて軽度の異染性がみられるが、C4/5 椎間高位 (X 線的に連続性 OPLL の中で島状に存在する非骨化部) では後縦靱帯が著しく肥厚して、異染性も明らかであった。椎間板後方線維輪には亀裂を認めるが椎間高は保たれ、後縦靱帯内への髄核脱出の所見も見当たらなかった。椎体前方では、前縦靱帯の線維構造は失われ、各椎間高位で椎間板の前方膨隆がみられ、C3~C7 で椎体前後径が拡大して下隅角に棘状の骨増殖が認められた。

後縦靱帯骨化部強拡大像では、靱帯線維と骨化巣の移行部に entheses 構造がみられ、不規則な数条の石灰化前線が存在し、pH 4.1 TB 染色で強い異染性を示した。骨化巣近傍の靱帯深層部には著しい軟骨様細胞の増殖を認めた (図 4)。C2~C3 の骨化の無い高位の靱帯深層部でも、広範囲に椎間を越えて軟骨様細胞の増殖がみられ、靱帯線維の走行は乱れて硝子様変性を認めた。浅層に近い部位では、線維構造は保たれているが一部にフィブリノイド変性が観察された。C2, C3 椎体 entheses 近傍では、初期骨化像と思われる、周囲に pH 4.1 TB 染色で濃染する軟骨様細胞を伴った微小骨化巣が観察された (図 5)。

2. 実験動物例

1) X 線学的所見

5 カ月齢の全脊柱側面像では、頸胸椎移行部で前弯、胸腰椎移行部で後弯を示す。月齢とともに、下位頸椎から上位胸椎の彎曲が変化し、S 状の彎曲となるが、それに伴い胸腰椎移行部の後弯も増強する。

8 カ月齢頃より、全例で椎体前後径の増大と、椎体前隅角部に骨増殖像が出現するが、椎体後方では顕著な変化はみられず、臨床例のような累々とした OPLL や OYL を X 線的に確認できたものはなかった。

2) 病理組織学的所見

a) 5 カ月齢の前・後縦靱帯

椎間板の変性所見や椎体の骨増殖性変化を認めないほぼ正常と思われる組織 (図 6) である。後縦靱帯は椎間高位では椎間板線維輪と密に線維交叉して結合し、椎体とは上・下隅角部のやや椎体中央よりで強く結合して、同部は entheses 構造を呈していた。一方、前縦靱帯は椎間板線維輪との線維交叉は緩やかなようで、椎体との結合は中央部で強いが、後縦靱帯にみられるような entheses 構造を示す部位は見当たらなかった。また後縦靱帯は浅層および深層の 2 層構造を示し、細胞が粗な浅層に比べ深層、特に entheses 部には多くの細胞が観察されるが、前縦靱帯は一樣に細胞が粗で、1 層構造を示し、ヒトの前方及び後縦靱帯の構造に類似していた。

b) 前縦靱帯

椎体前方の骨増殖像は比較的早い時期から観察された。図 7 に前縦靱帯骨化像を示したが、8 カ月齢のものでは椎体下隅角に椎間高位へ棘状にのびた骨化巣が、11 カ月齢のものでは candle flame 状の骨化巣が観察された。

椎体前方の組織像を観察すると (図 8)、8 カ月齢 (図 8-b) では椎間板線維輪の亀裂と前方膨隆がみられ、上下椎体 enthesoperidiscal には軟骨細胞の増殖が認められた。前縦靱帯は粗造化するが、靱帯内での細胞増殖は認めなかった。11 カ月齢 (図 8-c) では椎体前方皮質が厚みを増し椎体前後径が増大するが、隅角部に近い程著しい。前縦靱帯の線維構造は失われ、椎間板前方線維輪も破綻して、enthesoperidiscal の間に連続した軟骨細胞の増殖が観察され、強い異染性を示していた。また増殖した骨が candle flame 状を呈し、前縦靱帯は消失して enthesoperidiscal の間の軟骨細胞増殖がさらに著明なものも観察された (図 8-d)。

椎体前方では、enthesoperidiscal の椎間板線維輪と前縦靱帯の交差付近を中心に軟骨細胞が増殖し、椎体前方皮質の厚みが増して椎体前後径が増大するが、前縦靱帯の構造は菲薄、消失する傾向を認めた。

c) 後縦靱帯

下位頸椎から上位胸椎に、14 カ月齢以降 42 例中 10 例 23.8% で後縦靱帯内に顕微鏡的小骨化巣が観察された。しかし、混合型や連続型のような累々とした骨化や脊髄圧迫に至る骨化は観察されなかった。

後縦靱帯内の骨化像をみると、14カ月齢のものである(図9-a, b)、椎体前方の骨増殖像とは異なり、靱帯構造は消失せず骨化巣周囲の靱帯は肥厚していた。17カ月齢の椎間高位にみられた帯状の骨化巣では、骨化巣周囲の靱帯は肥厚し、異染性を示す軟骨様細胞が観察されるものもあった(図9-c, d)。

後縦靱帯では、enthesis 部の変化が顕著で、細胞増殖を伴った靱帯肥厚も enthesis 部を中心にみられた。5カ月齢の enthesis 部(図10-a)では、浅層の線維芽細胞に比較して胞体がやや丸みを帯びた細胞が多く観察された。8カ月齢(図10-b)では、enthesis 近傍に軟骨様細胞が出現し、靱帯の肥厚がみられた。11カ月齢(図10-c)では、軟骨様細胞の増殖と靱帯肥厚が顕著となり、enthesis 部は石灰化して靱帯との境界部には石灰化前線が観察された。17カ月齢の enthesis 部には、papillary type に相当する小骨化を認めるものも観察された(図10-d)。

enthesis 近傍で増殖する細胞の異染性を、組織化学染色を行って検討した。骨化は伴わないが細胞増殖の著しい8カ月齢のものでみると(図11)、後縦靱帯の深層、特に enthesis 近傍を中心に pH 4.1 TB 染色で濃染する細胞が集群的に増殖し、ほぼ1椎体にわたり靱帯肥厚が観察された。この異染性は Chase ABC で著明に消化され、主体はコンドロイチン硫酸であり、増殖した細胞は軟骨細胞の性質を有するものであった。

d) 後縦靱帯 enthesis 近傍の電顕的観察

後縦靱帯内に異所性に増殖し、軟骨細胞の性質を有する細胞増殖部では、lacuna を有する円形の細胞が観察され、細胞突起、ミトコンドリア、粗面小胞体、ゴルジ装置などの小器官がよく発達した細胞がみられ、形態的にも比較的高い細胞活性を有する軟骨細胞の形態を示していた(図12)。一部では、やや変性した軟骨細胞の形態を示す細胞の周囲に基質小胞が散在し、基質石灰化機転をうかがわせる部位も観察された(図13)。

後縦靱帯肥厚部、enthesis 近傍で増殖する軟骨細胞の由来を考察するため5カ月齢のほぼ正常と思われる後縦靱帯 enthesis 近傍の細胞を観察すると、浅層にみられる細胞は collagen の走行に一致した扁平紡錘型の細胞で、N/C 比が高く細胞内小器官も比較的良好に発達した、線維芽細胞の形態を示した(図14)。しかし深層の enthesis 部に観察された細胞は、浅層の線維芽細胞にくらべて胞体はやや丸みを帯び

ており、分化度は比較的高いものの小器官が著明に発達して、非常に高い細胞活性を示していた(図15)。

椎体後方では、後縦靱帯内に異所性に出現し増殖する軟骨細胞が観察されたが、増殖の中心は enthesis 近傍であった。未分化な間葉系細胞は観察されなかったが、enthesis に元来存在する細胞は通常の線維芽細胞とはやや形態が異なり、高い細胞活性を有していた。

e) 黄色靱帯

黄色靱帯では、14カ月齢以降のほぼ全例で胸腰椎移行部を中心に OYL が観察されたが、OPLL と同様に脊髄圧迫を呈するに至るものは観察されなかった。

14カ月齢(図16)にみられた骨化巣を示す。脊柱管側に黄色靱帯の走行に沿って上位椎弓より連続する骨化巣がみられ、骨化先端部には石灰化前線が存在していた。

月齢毎に観察すると、5カ月齢(図17)では黄色靱帯は enthesis 構造をもって広く椎弓に付着し、弾性線維に富むが、脊柱管側の付着部には後縦靱帯 enthesis 近傍にみられたような胞体がやや丸みを帯びた細胞が多く観察され、弾性線維も欠如していた。

8カ月齢では弾性線維が減少し走行が乱れ、脊柱管側の石灰化前線が拡大して enthesis からやや離れた靱帯内に異染性が認められた。11カ月齢(図18)では弾性線維はさらに減少して、enthesis からやや離れた靱帯内には pH 4.1 TB 染色で濃染する軟骨細胞の集族が認められた。enthesis では広く石灰化前線が末梢側へ拡大しているが、脊柱管側で著明で棘状の骨化巣が形成されていた。軟骨細胞増殖部には骨化は観察されなかった。

考 察

1. 剖検例の骨化病態

一般に OPLL 症例は慢性脊髄圧迫の徴候を示し、外傷等の誘因がない限り急性の脊髄圧迫症状を示す事は希である。症状発現時には、X 線的に骨化巣を捕らえる事が可能で、長期経過では骨化進展を認めるがその発育は極めて緩徐である。このような臨床経過から、厚生省研究班の調査、研究が進む中で、靱帯骨化が X 線的に確認できる以前の段階として、靱帯の幅が比較的に長い時間をかけて緩やかに増大し、脊髄を徐々に圧迫する病態、いわゆる靱帯肥厚

が存在するのではないかと考えられるようになった。またこういう状況に骨化機転が生ずると靭帯肥厚部には骨化巣が短期間に形成され、一度形成された骨化巣の進展は緩徐であるため慢性脊髄圧迫の徴候を示すものと推察され、骨化前駆状態として靭帯肥厚が目されるようになった。

大塚ら⁴⁾は X 線的な OPLL 症例の長期調査の結果から分節型、混合型、連続型はともに長期経過においては連続型に帰結する性質を有する事を指摘した。本例は、混合型 OPLL であるが、C4~C5 の連続性の部分では椎間高位において島状の非骨化部が存在し、この部位では著しい軟骨様細胞の増殖を伴った後縦靭帯の肥厚が観察された。また上、下の骨化巣からやや離れた中央部分で異染性を示し、靭帯と骨化巣との境界部には entheses 構造がみられ、強い異染性を示す不規則な数条の石灰化前線が存在する。この事から骨化巣は長軸方向への骨化進展途上である事がうかがわれ、多分節型から混合型への進展過程にあるものと考えられた。しかし、この高位にみられる靭帯肥厚は、既に形成された骨化巣の進展に伴う組織、あるいは骨化形成過程で残存した靭帯組織のどちらともみなすことができ、いわゆる骨化前駆状態としての靭帯肥厚とはとらえにくい。

連続性骨化より上位の後縦靭帯 (C2~C3/4) にも pH 4.1 TB 染色で軽度の異染性を示す靭帯肥厚が観察されるが、最深層部には椎間を越えて広く連続する軟骨細胞の増殖が認められた。C2, C3 椎体後方には papillary type に相当する顕微鏡的な微小骨化もみられ、連続性骨化部の上位長軸方向への椎間をこえた進展、あるいは C2~C3/4 高位での新たな連続性骨化の形成が推察される。C4/5 高位の靭帯肥厚に比べると、骨化前駆状態を反映した病理組織所見ではないかと思われた。

C4/5 高位では骨化巣と後縦靭帯の移行部に形成された entheses の拡大による長軸方向への骨化進展過程を、C2~C3/4 高位では靭帯内での線維軟骨組織の形成を主体とした骨化前駆状態としての靭帯肥厚の組織像の一端を示唆しているものと考察された。

2. 実験動物における脊柱靭帯骨化

Zucker fatty rat の脊柱靭帯では椎体前方の骨増殖が目立ったが、後縦靭帯や黄色靭帯にも微小骨化巣が観察され、その骨化像は臨床例との類似点も多い。本モデルは内因的環境の一つとして、インスリ

ン感受性低下に伴う脂質代謝異常、耐糖能の軽度低下など、ヒト肥満、初期成人発症型糖尿病に類似した性質を有している。これが発症に関与するものであるか否かは言及できないが、脊柱靭帯骨化発現の素因をある程度備えているものと推察された。

後縦靭帯と黄色靭帯では、骨化前駆状態として entheses 近傍での軟骨細胞の増殖を主体とした hyperplasia に伴う靭帯肥厚が存在し、増殖した軟骨細胞周囲での基質石灰化に続き、骨化機転が生ずると内軟骨性骨化を主体とした骨形成が起こるものと推察され、靭帯骨化発現の病態に entheses が大きな役割を持つものと考えられた。

Niepel⁵⁾, Cooper ら⁶⁾が報告したように、entheses は軟部組織と硬組織の接点という特殊な状況下で力学的ストレスが直接加わる部位であり、急激な interface を防ぐ役割をはたすものと言われるが、ストレスが許容限度を越えると修復がおこり、新たな骨形成が招来され、刺激に対して反応性が高く、metaplasia の起こりやすい部位とされている。Buckwalter ら⁷⁾は entheses の付着様式を図 19 の如く a), b) 2 つの type に大別した。Zucker fatty rat の脊柱靭帯では、黄色靭帯の entheses は a) の付着形態に近く、比較的明瞭な石灰化前線が存在したが、後縦靭帯では線維軟骨層や石灰化軟骨層の発達が悪く、石灰化前線もあまり明瞭でなく b) に近い付着形態を示した。

また entheses 近傍に存在する間葉系細胞の動態については、Hirsh ら⁸⁾は骨化の能力を持った細胞の可能性を示唆し、François⁹⁾は軟骨芽細胞へ移行する能力を持った細胞と考えた。後縦靭帯や黄色靭帯の entheses 近傍で靭帯内に異所性に出現し増殖する軟骨細胞の由来は、通常の細胞分化からみれば未分化間葉系細胞の関与が想定される。しかし、元来 entheses は骨形成能を持った部位であり、そこに存在する細胞は entheses の活性化とともに形態的、機能的に軟骨細胞へ移行する能力を有するものと考えられる。軟骨細胞の増殖は、線維軟骨層の拡大を招来し、過剰な増殖がおこると靭帯内に線維軟骨組織を形成するものと推察された。後縦靭帯 entheses に観察される細胞は、図 15 で示したように、形態学的には比較的分化した細胞であるが高い細胞活性を示し、周囲の線維芽細胞とは形態が異なっていた。また、この細胞の増殖した部位に軟骨細胞の異所性増殖が観察されることから、軟骨細胞へ移行する能力

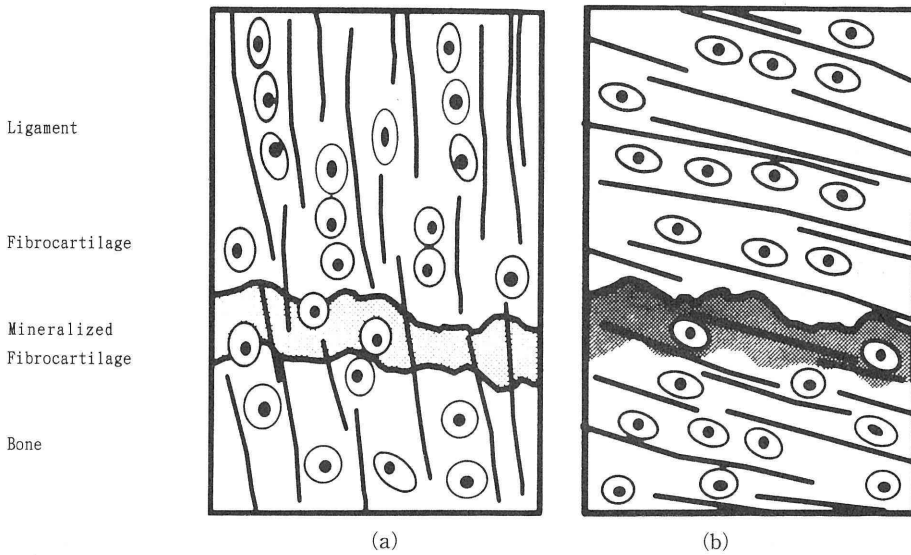


図 19 entheses の模型図 (Buckwalter, J.A. & Cooper, R.R. 1987 より引用)

靭帯・腱の骨への付着形態は (a), (b) の 2 型に大別される。(a) の type では、靭帯膠原線維は骨に進入するさい線維軟骨と石灰化線維軟骨の層を通過する。靭帯膠原線維の大部分は骨表面にほぼ垂直の角度で直接骨に進入する。(b) の type では、靭帯膠原線維は骨に対して斜めに進入し、その多くは骨膜の一部となる。この type では、線維軟骨や石灰化線維軟骨の層は発達が悪くなかったり欠如することもある。

を持つ細胞ではないかと考えられた。したがって脊椎靭帯骨化の発現は metaplasia という病的な概念よりも生理的病態の延長線上にあるものとしてとらえるべきものと考えられる。その過程に線維軟骨組織の形成や骨化を助長する素因が様々に関与することにより、種々の程度の靭帯肥厚や靭帯骨化が発現するものと考えられた。

3. 剖検例および動物例の脊椎靭帯骨化における骨化初期病態像

動物例で観察された後縦靭帯骨化は多分節型 OPLL に類似した骨化と考えられる。一方、剖検例は多分節型から hyperostotic な混合型へ移行する組織像ではないかと考えられた。それゆえ、両者を同一観点でとらえることはできないが、いずれも entheses を中心とした靭帯内での軟骨細胞の増殖が観察され、靭帯骨化の初期病態を示唆しているものと思われた。

Zucker fatty rat の黄色靭帯や後縦靭帯に観察された骨化巣は、脊柱の degenerative な変化に伴随する、生理的にも生じうる微小骨化とも捕らえられる。その意味では、近年報告されている後縦靭帯内への椎間板脱出髓核周囲の線維軟骨組織の形成や骨化機

転も、靭帯骨化の初期病態の 1 つと考えるかもしれない。

しかし脊椎靭帯骨化症が Ankylosing spinal hyperostosis (ASH) や Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) に類似した病態であることを考えると、後縦靭帯に限らず諸靭帯の系統的な骨化機転が想定され、椎間板変性に原因を求めるより entheses に関連した病態と考えるのが妥当ではないだろうか。各靭帯の entheses では骨への付着形態、構成線維、線維軟骨層の細胞の靭帯内へのひろがり、ストレスの作用などには相違があるものと思われ、様々な形態で線維軟骨組織や骨化が生ずる事が推定される。

寺山¹⁰⁾ は靭帯骨化が entheses のみに限定して始まり、そこから連続的に進展すると仮定すればすべての靭帯骨化を証明することは困難であり、靭帯組織内に骨誘導因子が存在するのではないかと考えた。

川口ら¹¹⁾、宮本¹²⁾ は、OPLL や OYL 症例の骨化進展過程を示す骨化巣近傍に成長因子の局在を証明している。

OPLL 症例に対する三浦ら¹³⁾ の双生児調査や、酒

句ら¹⁴⁾のHLAハプロタイプの解析などにより、遺伝的素因の関与も明らかにされつつあるが、どの段階にどういった形で関与するかは解明されていない。

脊柱靭帯骨化の発現には複数の全身的、局所的素因の関与が考えられている。骨化初期病態において、degenerativeな変化に随伴したenthesopathyに、種々の素因が複数に関与する事により、臨床上問題となる靭帯骨化を形成するものと推定される。その重要な因子として、enthesisへの成長因子やホルモン等の関与が想定され、さらにその作用を促す遺伝的素因の関与が存在するものと考察された。

結 語

OPLLやOYLでは骨化前駆状態として靭帯内での軟骨細胞増殖による線維軟骨組織の形成にともなう靭帯肥厚が存在し、その初期病態にはenthesisに元来存在する細胞が関与し、線維軟骨層の拡大によって始まるものと考察された。

脊柱靭帯骨化の発現にはdegenerativeな生理的変化が基盤にあり、hyperostoticな骨形成をきたす症例では成長因子やホルモンをはじめとする複数の素因が、enthesisの細胞増殖や靭帯内に形成された線維軟骨組織の骨化機転へ関与し、臨床上問題となる骨化病態をひきおこすものと推定された。

靭帯内で広範囲な線維軟骨組織の形成をきたすenthesis近傍での過剰な軟骨細胞増殖の原因、あるいは形成された線維軟骨組織に骨化機転を促す原因が、脊柱靭帯骨化を誘発する病因と考えられ、脊柱靭帯骨化症例の内因的環境あるいは素因の解明が重要な課題ではないかと思われた。

稿を終えるに臨み、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師三浦幸雄教授に深甚なる謝意を表します。また本研究に種々御協力いただいた教職員各位に心から感謝致します。本論文の要旨の一部は第19回関東整形災害外科学会および第4, 第5, 第6回日本整形外科学会基礎学術集会上において発表した。

本研究は厚生省特定疾患脊柱靭帯骨化症調査研究班からの研究費の助成および東京医科大学研究助成金の援助を受けた。

文 献

- 1) 日本裕国: 頸部後縦靭帯骨化により脊髄圧迫症候を呈した1剖検例. 日本外科宝函 29: 1003~1007, 1960.
- 2) Zucker, L.M. et al.: Fatty a new mutation in the rat. J. Hered. 52: 275~278, 1961.
- 3) Forestier, J, et al.: Ankylosing hyperostosis of the spine. Clin. Orthop. 74: 63~85, 1971.
- 4) 大塚訓喜: 後縦靭帯骨化症の10年以上経過例の調査結果, 自然経過90例, 術後経過90例. 厚生省特定疾患脊柱靭帯骨化症調査研究班昭和60年度研究報告書: 71~77, 1986.
- 5) Niepel, G.K.: Enthesopathy. Acta Rheum. Balneol. Pistin. 1: 1~64, 1966.
- 6) Cooper, R.R. et al.: Tendon and ligament insertion, a light and electron microscopic study. J. Bone Joint Surg. 52-A: 1~20, 1970.
- 7) Buckwalter, J.A. et al.: Bone structure and function. Instruct. Course Lect. (Ed. by Griffin, P.P.), Vol. 36, American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1987.
- 8) Hirsh, E.F. et al.: Causal significance to traumatic ossification of the fibrocartilage in tendon insertions. Arch. Surg. 39: 824~837, 1939.
- 9) François, R.J.: Ligament insertions into the human lumbar vertebral body. Acta. Anat. 91: 467~480, 1975.
- 10) 寺山和雄: 後縦靭帯骨化症の病態. 日整会誌 62: 679~695, 1988.
- 11) 川口 浩ほか: 骨化後縦靭帯周囲組織におけるBMP-2およびTGF- β の免疫組織化学的検討. 厚生省特定疾患脊柱靭帯骨化症調査研究班平成2年度研究報告書: 92~96, 1991.
- 12) 宮本紳平: Argyrophilic Nucleolar Organizer Region(AgNOR)染色から見た脊柱靭帯骨化. 厚生省特定疾患脊柱靭帯骨化症調査研究班平成3年度研究報告書: 160~165, 1992.
- 13) 三浦幸雄ほか: 後縦靭帯骨化症の双生児調査. 整形外科 44: 993~998, 1993.
- 14) 酒匂 崇ほか: OPLLの遺伝的背景に関する全国調査, HLAハプロタイプの分布調査. 厚生省特定疾患脊柱靭帯骨化症調査研究班平成3年度研究報告書: 8~13, 1992.
- 15) 堀田芳彦: 脊椎黄色靭帯のenthesisとOYL. 整・災外 31: 499~506, 1988.
- 16) 河合 清: Zucker fatty ratの脊柱靭帯骨付着部(enthesis)の病態とethane-1-hydroxy-1, 1-diphosphonate(EHDP)の影響に関する研究. 東医大誌 47: 558~567, 1989.
- 17) 三浦幸雄ほか: 脊柱靭帯骨化の病理. 整形外科MOOK 50: 98~110, 1987.
- 18) 中瀬尚長ほか: マウス脊椎発生過程におけるBMP-4mRNAの発現, in situ hybridization法による解析. 厚生省特定疾患脊柱靭帯骨化症調査研究班平成4年度研究報告書: 29~31, 1993.

- 19) Resnick, D. et al.: Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH): Forestier's diseases with extraspinal manifestations. *Radiology* **115**: 513 ~524, 1975.
- 20) 米田知二: Zucker fatty rat の石灰化アキレス腱基質の病態に関する実験的研究. *東医大誌* **51**: 300 ~310, 1993.

Pathohistological Features of the Early Stages in the Ossification
of Spinal Ligaments based on Autopsy Cases
and Experimental Animal Models

Ryo HIKONE

Department of Orthopaedic Surgery, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Yukio MIURA)

The Japanese Ministry of Public Health and Welfare designated the ossification of the posterior longitudinal ligament as a specific intractable disease because of the resultant severe paralysis of the spinal cord and also because of its high incidence in Japan. The etiology of this intractable disease, however, has not been elucidated.

The author made a pathohistological study of the conditions of spinal ligaments in the preceding, early and progressive stages of ossification. The materials studied included specimens of ossification of posterior longitudinal ligament autopsied in our department and Zucker fatty rats which were used as experimental animal models to examine the ossification of spinal ligaments.

The clinical course of the ossification of spinal ligaments suggested that ligamental thickening is the preceding condition of ossification. In the thickened ligaments, ectopic proliferation of cells with the functional and morphological characteristics of chondrocytes was recognized. This early pathological condition may have a close relationship with entheses of spinal ligaments. The cells which are usually present in entheses take the form of chondrocytes and a fibrocartilage layer spreads over the ligament. These phenomena promote the widespread proliferation of chondrocytes and formation of fibrocartilage tissues in the spinal ligament that may result in thickening of the ligament. In entheses of spinal ligaments, the formation of fibrocartilage tissues and the form of ossification may be related to differences in the forms of attachment, the types of component fiber, the spread of fibrocartilage layer over ligament, the effects of stress, etc. The manifestation of the ossification of spinal ligaments is based on degenerative physiological changes. However, in clinically problematic cases of hyperostotic ossification of spinal ligaments, the involvement of factors which promote the excessive proliferation of chondrocytes around the site of entheses and the ossification mechanism of fibrocartilage tissues formed in ligaments is suggested. In order to clarify the pathogenesis of the ossification of spinal ligaments, we have to face the important task of elucidating local and general factors of ligamental ossification including growth factors, hormones, and other aspects.

<Key words> Ossification of Spinal Ligaments, Zucker Fatty Rat, Early Stages of Ossification, Thickening of Spinal Ligaments, Entesis.
