



Inflammatory cell changes in haversian canals : possible cause of osteoporosis in rheumatoid arthritis

高島, 孝之

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1990-04-30

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲0921

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1000921>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	たかしま たかゆき 高島孝之 (大阪府)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博い第693号
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
学位授与の日付	平成2年3月31日
学位論文題目	INFLAMMATORY CELL CHANGES IN HAVERSIAN CANALS A POSSIBLE CAUSE OF OSTEOPOROSIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS (ハバース管内における炎症性細胞の変化) 慢性関節リウマチにおけるオステオポロシスの一成因)
審査委員	主査 教授 山 鳥 崇 教授 廣 畑 和 志 教授 河 野 通 雄

論文内容の要旨

緒 言

慢性関節リウマチ(RA)においては、罹患した関節周囲の海綿骨だけでなく、関節近傍の皮質骨にも骨萎縮が観察される。海綿骨における骨萎縮の発症機序については、形態学的、生化学的、その他の手法を用いて広く研究されているが、皮質骨における骨萎縮については未だ殆ど研究されていない。本研究では、RAの皮質骨における骨萎縮の発症機序を調べる目的で、皮質骨における骨新生と骨吸収の中心部位であるハバース管(HVC)に注目し、RA患者の大腿骨頸部内側の骨皮質におけるHVCを光顕と電顕で観察した。そして変形性股関節症(OA)および外反股(CV)における同部のHVCと形態的に比較した。

研究材料と研究方法

臨床的に活動型で、アメリカリウマチ協会による分類(1958)のⅣ期に相当するRAの女性患者5人、先天性股関節脱臼に続発した、Itoらによる分類(1968)のⅢ、Ⅳ期に相当するOAの女性患者6人をRA群とOA群として選んだ。これら両群における平均年齢は58.4才と51.4才で、骨萎縮はほぼ同じ程度であったが、罹病期間の平均は前群が0.9年、後群が11.2年であった。対照群として、骨萎縮の全く無い、CVの若い女性患者7人を選んだ。人工股関節置換術または骨切り術を行なった際に、これらの患者から骨片を採取したが、骨—パンヌス移行部を避けるために、採取部位を小転子直上で、関節外の骨皮質とした。採取した骨片を棒状に細切し、パラフォルムアルデヒドとグルタルアルデヒドの混液で固定した後、EDTAで脱灰した。続いてオスミウム酸で後固定し、アルコール脱水を経て、エポキシ系樹脂に包埋した。光顕用には厚さ1 μ mの連続切片を作製し、トルイジンブ

ルーで染色した。また電顕用には厚さ70nmの超薄切片を作製し、ウランと鉛で二重染色した。

これらの患者の標本から15個ずつ、合計270個の骨片（RA群158個、OA群93個、CV群97個）について、HVCの形態観察を行なった。そしてHVCの直径についてはStudent T-testで、破骨細胞（OC）や骨芽細胞（OB）、丈の高い血管内皮細胞（TEC）あるいは単核細胞（MNC）の出現頻度についてはChi-Squared testで統計学的に検定した。

研究結果

HVCの骨面は、扁平なLining Cell（LC）や立方形のOB、大型の多核細胞であるOCによって縁取られている。今回の研究では、骨面を縁取る細胞によって、HVCをL-型（骨面がLCのみで縁取られている）、B-型（1個以上のOBが観察されるがOCは観察されない）およびC-型（1個以上のOCが観察される）の3種類に分類した。

RA群におけるHVCの直径は、OA群やCV群のそれよりも有意に大きい（ $p < 0.01$ ）。またRA群では他の群に比べてL-型HVCが有意に少なく、逆にC-型HVCが明らかに多かった（ $p < 0.01$ ）。OA群とCV群との間にはHVCの直径や型に関して、有意の差は認められなかった。

CV群のHVC：L-型が85.6%，B-型が11.4%，C-型が3%であった。HVC内の疎な結合組織には少数の間葉細胞が散在し、扁平な内皮細胞で囲まれた血管が2-3本観察された。血管内皮細胞は細長い核と少量の細胞質よりなっており、時にその外側に扁平な周皮細胞も見られた。内皮細胞の基底膜の厚さは50-100nmで、周皮細胞のそれは50nmであった。これらの所見およびLC、OB、OCの超微形態は正常な皮質骨におけるHVCの組織像と同じであった。

RA群のHVC：第一の特徴は、C-型のHVCが他の群より遥かに多い事である。第二はHVC内へのMNCの浸潤とTECで囲まれた血管の出現で、前者は全HVCの約7%，後者は約26%に認められた。特にC-型HVCではその71.4%にTECの血管が、35.7%にMNCの浸潤が観察されたが、この比率はB-型やL-型HVCにおけるよりも有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。またB-型HVCでも、その42.1%にTECが見られ、これもL-型における11.7%よりも有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

電顕で観察すると、TECは三角あるいは半円形をしており、切れ込みのある明るい大きな核を有し、その細胞質は血管腔や基底膜へ向かって多数の小突起を出し、少数の粗面小胞体や丸い小型のミトコンドリア、いくつかの飲み込み小胞を含んでいた。周皮細胞の多くは扁平で、紡錘形の核と狭小な細胞質を有していたが、時には肥大し、楕円形の核とやや豊富な細胞質を有するものも散見された。内皮細胞と周皮細胞の基底膜は厚さ約600nmで明らかに肥厚しており、多層構造を呈していた。血管周囲に散在しているいくつかのMNCは大食細胞で、不整形の核と、豊富な細胞質には大小の食べ込み小胞が観察された。また円形の核と狭小な細胞質を持つリンパ球や、楕円形の核と多数の電子密度の高い顆粒を有する肥満細胞も観察された。扁平な内皮細胞で囲まれた血管やLC、OB、OCなどの微細構造は、従来から知られているものとはほぼ同じであった。

OA群のHVC：血管内皮細胞や周皮細胞の基底膜は100-150nmとCV群に比べて軽度肥厚し

ていたものの、L-型、B-型、C-型HVCの一般形態はCV群のそれとほぼ同じであった。

考 察

不動や荷重不足によって、関節周囲の海綿骨だけでなく皮質骨にも骨萎縮が発現すると言われている。本研究のRA患者とOA患者においては、関節の痛みと変形のために日常の活動性と正常な荷重は同程度に制限されていたが、OA群における手術までの罹病期間は、RA群よりも遥かに長かった。OA群におけるHVCの一般形態像は、骨萎縮が全く見られないCV群のそれと殆ど同じである。このことから、RAやOA、特にOAにおいては、長期間の不動と荷重不足が罹患股関節周囲の骨萎縮の大きな誘因と推察される。

本研究では、RA群におけるHVCの直径がOA群やCV群に比べて大きく、またC-型HVCの比率が有意に高く、L-型HVCの比率が低かった。これは、RAとOAでは皮質骨における骨萎縮の発症機序が異なっており、RAでは、不動や荷重不足以外にC-型HVCの増加、即ちOCの増加が骨萎縮の原因の一つであることを強く示唆している。関節周囲の海綿骨における骨萎縮の発症機序に関して、Yonedaら（1979）やShellingら（1980）は、炎症が起きている滑膜に大食細胞やリンパ球が浸潤し、これらの細胞がProstaglandin EやLymphokine OC活性因子を放出し、これらによるOCの活性化が一つの原因であろうと考えている。

本研究では、RAの皮質骨のHVCに、多層化した基底膜を持ち、TECで囲まれた血管がしばしば観察されたが、これらはRAの滑膜に見られた血管の像（Iguchiら1986、Matsubaraら1987）と高度に類似している。Dryllら（1977）は、このような形態を示す血管は、炎症反応に巻き込まれた血管であると述べている。大食細胞やリンパ球、肥満細胞などのMNCの浸潤と炎症に反応した血管の出現は密接に関係しており、この両者はRA群の皮質骨の、特にC-型HVCにしばしば観察された。これはRAの炎症が滑膜だけでなく、罹患関節近傍の皮質骨のHVC内にも起こっていることを強く示唆している。そして、浸潤してきた大食細胞やリンパ球から放出される諸因子によってOCが活性化され、これが骨の吸収を高め、骨萎縮を誘発しているものと考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

慢性関節リウマチ（RA）では、罹患関節近傍の海綿骨のみならず皮質骨にも骨萎縮が見られる。前者に関しては様々な方面から研究が行われているが、後者についてはこれまでほとんど研究されていない。本研究は、RAの皮質骨における骨萎縮の発症機序を調べるために、骨新生と骨吸収の中心部位であるハバース管（HVC）に着目し、RA患者の大腿骨頸部内側のHVCを光顕と電顕で観察して、変形性股関節症（OA）や外反股（CV）における同部位の所見と比較したものである。

材料としては臨床的に活動型のRAの女性患者5人と、RA患者とほぼ同年令で同程度の骨萎縮を持つ変形性股関節症（OA）の女性患者6人を選び出した。手術までの罹病期間はRA群で0.9年、

OA群では11.2年であった。対照群として、骨萎縮のないCVの若い女性患者7人を選んだ。これらの患者から、人工股関節置換術や骨切り術の際に骨片を採取し、脱灰標本を作製した。そして各患者から15個ずつ、計270個の骨片のHVC（RA群158個、OA群93個、CV群97個）を光顕と電顕で観察した。

HVCは、HVCの骨面に分布する細胞によってL（Lining Cell）-型、B（Osteoblast）-型、C（Osteoclast）-型に分類した。RA群では、HVCの直径がOAやCV群に比べて有意に大きく、C-型HVCの出現頻度が高く、L-型HVCが少なかった。OA群とCV群との間にはHVCの直径に関して、有意の差は認められなかった。

CV群におけるHVCの形態は、正常な皮質骨のHVCと同じであった。OA群のHVCでは、血管基底膜の軽度肥厚はあるものの、その他の形態像はCV群とほぼ同じであった。一方RA群では、破骨細胞が高頻度に出現し、HVC内への単核細胞（MNC）の浸潤や丈の高い血管内皮細胞（TEC）などが観察された。特にC-型HVCでは、B-型やL-型HVCよりも有意に高い頻度でMNCの浸潤やTECが観察された。電顕観察によると、TECは扁平な内皮細胞より活動的で、基底膜は著明に肥厚して多層構造になっていた。MNCはリンパ球や肥満細胞あるいは大食細胞であった。

RAの皮質骨における骨萎縮の原因の一つとして、痛みや変形による罹患関節の不動や荷重不足が挙げられるが、本研究の所見は、それ以外に破骨細胞の増加も骨萎縮の原因の一つであることを強く示唆している。RA群の、特にC-型HVCにおけるMNCの浸潤やTEC出現は、皮質骨内にも滑膜炎と同様の炎症反応が起きていることを示しており、大食細胞やリンパ球から放出される免疫関連物質が破骨細胞を活性化し、その結果骨の吸収が高まり、骨萎縮が起こるものと考えられる。

本研究は、これまで全く未解決であった、RAの皮質骨における骨萎縮に関するものであり、皮質骨における病変部位の存在を明らかに示している。これは皮質骨萎縮の発症機序を解明してゆく上で貴重な、そして独創性ある研究であり、価値ある集積であると考えられる。よって本研究者は、医学博士の学位を得る資格があると認める。