



# Surface ultrastructure of rheumatoid articular cartilage

木村, 浩

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1979-02-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙0598

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2000598>

※ 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）	き　　むら　　ひろし 木　　村　　浩　　（岡　山　県）
学　位　の　種　類	医　学　博　士
学　位　記　番　号	医博ろ第 515 号
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日付	昭和 54 年 2 月 14 日
学位論文題目	SURFACE ULTRASTRUCTURE OF RHEUMATOID ARTICULAR CARTILAGE ( 関節リウマチにおける関節軟骨表層の微細構造について )

審　査　委　員	主　査	教　授	廣　畑　和　志	
		教　授	溝　口　史　郎	教　授　杉　山　武　敏

## 論　文　内　容　の　要　旨

### I 研究目的

関節軟骨が種々の酵素によって分解されることは、多くの *in vitro* における研究によって明らかにされている。これらの酵素のうち neutral protease および collagenase は関節リウマチ（RA）の関節液中に証明され、acid protease（Cathepsin D）は RA 関節軟骨中に増量していることが証明された。しかし一方では、RA 関節液中に protease ならびに collagenase に対する抑制因子が存在することも明らかにされた。したがって RA において、関節軟骨が関節液中の酵素によって実際分解されているのかどうか充分明らかにされていない。

本研究の目的は pannus に侵食されていない RA 関節軟骨を電顕で観察し、関節液中の酵素が *in vivo* において関節軟骨を分解しているかどうか検討することにある。Mitchell, Muirden は夫々 RA 関節軟骨の微細構造を観察したが、彼等は主として軟骨細胞およびその周辺間質の変化に注目した。今回、著者は関節液と直接に接している関節軟骨の表層に焦点をおき電顕観察をおこなった。

### II 研究材料および研究方法

#### 1. 研究材料

米国リウマチ協会の診断基準で classical RA と診断された 8 患者の膝関節から関節軟骨を採取した。このうち光顕下で pannus の侵食がないことを確認した 6 関節軟骨を電顕観察の対象とした。患者は 21 才から 57 才にわたり、女性 5 人、男性 1 人である。患者は aspirin, gold salts, indomethacin, prednisone, penicillamine を種々に組合わせて薬物療法を受けていた。1 年以上にわたって prednisone の投与を受けた患者はいない。軟骨標本の大きさは直径約 3 mm, 厚さ 0.5 ～ 1 mm で、

pannus の辺縁から約 5 mm 離れ、肉眼で糜爛がない部位から採取した。

対照として関節リウマチ以外の患者 4 人（22 才・女性・メニスクス障害，37 才・男性・メニスクス障害，38 才・女性・変形性膝関節症，75 才・女性・変形性膝関節症）から関節軟骨を採取した。4 標本はいずれも大腿骨関節軟骨で肉眼上正常であった。

## 2. 研究方法

関節軟骨標本を 5% glutaraldehyde および 1% osmic acid で二重固定し，Epon 812 に包埋。LKB ultramicrotome で薄切し，uranyl acetate および lead citrate 二重染色を行い，RCA-EMU 3G または Phillips EM 300 電子顕微鏡で観察した。

## III 結 果

### 正常関節軟骨：

関節軟骨表層は微細線維状物質と無構造物質が混在する薄い層におおわれていた。この層の厚さは  $0.5\text{ }\mu\text{m}$  以内で，この層の下にコラーゲン細線維が密に配列していた。コラーゲン細線維の太さは約  $350\text{ }\text{\AA}$  で，均一で，索状をなし，表層に平行に配列していた。コラーゲン細線維の間，即ち interfibrillar matrix には微細な線維状物質の網状構造が認められた。

### 関節リウマチの関節軟骨：

関節軟骨の表層は肉眼上糜爛が認められないにも拘わらず，電顕下では次の様な明らかな異状が認められた。

1. 関節軟骨の表層に一見無構造に見える物質が瀰漫性に認められた。この物質は形態上の変化が軽度な標本では表層下  $6\text{ }\mu\text{m}$  まで，変化の強い標本では表層下  $25\text{ }\mu\text{m}$  まで観察された。この無構造に見える物質は微細形態上 3 型に分類できた。

第 1 型：索状に配列する微細線維状物質で，コラーゲン細線維が存在しない最表層にみられフィブリンと考えられた。

第 2 型：索状配列を示さない微細線維状物質と微細顆粒状物質からなり，表層下  $25\text{ }\mu\text{m}$  の部位まで認められた。この物質の認められる領域ではコラーゲン細線維の数が減少しており，所々でコラーゲン細線維の端が毛筆の先のように分かれて微細線維状物質に移行していた。これらの所見から第 2 型物質の中にはコラーゲン細線維の分解物が含まれていることが暗示された。

第 3 型：微細顆粒状物質で比較的深層に，多くの場合第 2 型物質より深層の，コラーゲン細線維の間に認められた。第 2 型物質と混在することもあった。コラーゲン細線維に著明な変化がみられない部位に認められるので，proteoglycan の分解物の一部を含んでいると考えられた。

2. RA 関節軟骨表層ではコラーゲン細線維の数が減り，短くなり，また太さがまちまちとなっていた。所々でコラーゲン細線維の端が微細線維状物質に移行していることをうかがわせる所見がみられた。

3. RA 関節軟骨表層には変性した軟骨細胞や，ライソゾームと考えられる細胞小器官が認められた。

### 変形性膝関節症の関節軟骨：

表層の無構造物質は僅かに  $0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$  の厚さで、 $6 \sim 25 \mu\text{m}$  の深部まで瀰漫性に認められた R A 関節軟骨とは明らかに異なっていた。数本のコラーゲン細線維が塊状となり関節腔に直接突出し、関節軟骨表層から離脱しかけている所見が所々に観察された。コラーゲン細線維は長く、太さも均一であり、細胞小器官も殆んど認められなかった。

## VI 結 論

1. 肉眼上正常に見える R A 関節軟骨の表層には、電顕観察により形態的变化があることがわかった。
2. 無構造に見える物質が表層下  $6 \sim 25 \mu\text{m}$  まで認められた。この物質の一部は関節軟骨の表層に沈着したフィブリンと考えられたが、多くは軟骨基質、即ちコラーゲン細線維および proteoglycan が分解した物質と推論された。
3. 退行変性疾患の関節軟骨は R A 関節軟骨と異なる所見を示した。
4. R A 関節軟骨の表層は肉眼上正常とみえる部位においても、関節液中の酵素や関節軟骨表層に接着した多核白血球から遊離された酵素によって分解されている可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチの病因の追求とその関節炎の発生機序を解明するために、1967年以来神戸大学整形外科及び病理学講座とテキサス大学リウマチ科との間で共同研究を続け、申請者も関節構成体のうち軟骨の破壊過程についての研究を担当した。

従来から関節リウマチの軟骨の自由表面は可成り晩期になってから、周辺の滑膜移行部から伸びた aggressive なパンススの侵蝕により破壊されると考えられて来た。その理由の一つとして、たとえ、リウマチの関節液中に neutral protease や collagenase などの酵素が増量していても、同時に抑制因子が存在するので、実際に自由表面がこれ等の酵素で破壊されることはないだろうと云う支配的な見解があったからである。ところで、今迄にパンススより離れた部位のリウマチ軟骨の透過型電顕レベルでの病変については 2 ～ 3 の報告があるが、いずれも破壊の進行した材料についてのもので、観察対象は表層ではなく、中層以下の軟骨細胞とその間質の病変であった。従って今回の申請者の研究目的である関節液と接触したりリウマチ関節軟骨の自由表面の初期変化や晩期の破壊軟骨に観られる immune complex の沈着の機序に関する情報は全く把握されていない。

このことから、申請者自ら手術中に関節液の貯溜していた関節から肉眼的に変化が無いと判定した最表層を含む関節軟骨片を採取した。材料は 8 例の慢性関節リウマチに罹患している膝関節より採取した軟骨で、そのうち光顕観察でパンススの形成が観られた不適当なものを除外し、最終的に 6 例を選んだ。これらを所定の方法で包埋、固定し切片を作製した。又、対照には正常及び変形性関節症の 4 例を選び、同様の方法で軟骨を採取して切片とした。観察には RCA-EMU 3 G 型及び Phillips EM 300 型電顕を用いた。

### 研究成果と結論：

予め光顕観察でパンスス形成のなかったリウマチ軟骨の自由表面には次のような超微形態学的変

化がおこっていることが明にされた。

1. 関節軟骨表層に観察される慢性でdenseな無構造な物質は、深さ25  $\mu\text{m}$ の部位にまで達していた。更にこれらは3型に分類された。1型は最表層にある微細線維状物質でフィブリンと考えられるもの、2型は1型の微細線維状物に微細顆粒状物質が加わりコラーゲン細線維の分解物が含まれるもの、3型はコラーゲン線維間にある微細顆粒状物質よりなるものでproteoglycanの分解物の一部と推定されるものであった。
2. 軟骨表層では対照と比較してコラーゲン細線維の数が減少し、短かく太さも一定せずとところどころで微細線維状物質に移行していた。
3. 軟骨表層には対照に観られない変性した軟骨細胞やライソゾームと考えられる細胞小器官の一部が観察された。

これらの所見は正常並に変形性膝関節症の軟骨表面や表層に観察されなかった。特に無構造物質の形態は今回の電顕観察で明瞭に3型に区別され、表層部のものはフィブリン由来であるが、深層部に達するに連れて軟骨基質が分解されて形成されるものと推定された。

この研究成果から慢性関節リウマチの軟骨自由表面はパヌスの侵蝕によらず、比較的早期から、炎症滑膜の細胞や関節液中の多核白血球から放出される酵素によって破壊されていることが明らかとなった。今まで、このように電顕レベルで詳細に慢性関節リウマチにおける軟骨表面の初期の形態的变化を捉えて考察を加えた研究はない。又、この研究は臨床的には慢性関節リウマチにおける関節破壊の予防や治療に寄与する重要な知見をもたらしたもので、価値ある業績と認められる。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た。