Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Changes in bone marrow blood flow with aging

北, 潔

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
1988-09-28
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙1206
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001206

※ 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)　北　潔　(岡山県)

学位の種類　医学博士
学位記番号　医博ろ第1011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63年9月28日

学位論文題目　Changes in Bone Marrow Blood Flow with Aging
(加齢に伴なう骨髄内血流量の変化)

審査委員　主査　教授　廣畑和志
教授　岡田安弘　教授　藤田拓男

論文内容の要旨

緒言

近年の老年化現象に伴ない骨の加齢に対しても認識が高まってきた。加齢に伴なう骨組織の変化は多様であるが、中でも骨粗鬆症では骨量の減少とともに骨髄の脂肪髄化が生じる。これらの変化は加齢による骨形成能の低下と深く関連しており、近年骨代謝の面から多くの研究がなされている。しかし骨髄の脂肪髄化や骨形成能の低下などの原因についてはいまだ十分に解明されていない。特に組織中の血流量の低下は加齢現象の大きな特徴の一つであるにもかかわらず、加齢に伴なう骨組織の血流量の変化についての検討はMac Phersonらの報告を見るにすぎない。そしていままで血流量の変化と骨の組織像の変化を対比して経年的に検索した研究はなされていない。そこで我々は各年齢層の家兎を用い骨髄内血流量を測定し、測定部位から骨組織を採取し病理組織標本を作成した。

実験材料及び方法

実験材料として生後3ケ月から42ケ月の雌性日本白色家兎18羽を用いた。これらの家兎を年齢別に渡辺の分類に従いpremature (生後6ケ未満) mature (6〜17ケ月) middle age (18〜29ケ月), advanced age (30ケ月以上) に分けた。それらのうちわけは順に4, 6, 4, 4羽である。血流量の測定は水素クリアランス法に順じて行なった。電極は不関電極として皿型銀塩化銀電極を使用し、関電極として 0.3mm径の針状白金電極を用いた。

その方法は次の如くである。ペントバルビタールナトリウム30mg/kgにて静脈麻酔を施し、呼吸状態を観察した。また血圧トランスデューサーを用い耳介中心動脈より血圧をモニターリングした。測定部位は脛骨近位端とし、膝関節前方に縦切開を加え、膝蓋靱帯を縦割し脛骨近位関節

面を展開した。この脛骨近位関節面より関節軟骨を貫通し、0.6mm径の外筒を骨髄内に約5mm刺入した。この外筒を通じヘパリン加生食水を少量注入したあと、0.3mm径の白金電極をこの外筒内に刺入した。これにより白金電極の良好な固定が得られ、血液の漏出を防ぐことができた。一方、不関電極は他側の大腿内側部の皮下に挿入した。次に約50%の水素ガスを経鼻的に吸入式で投与した。その結果組織中の水素ガス濃度が上昇し、その後水素ガスの投与を中止するとペングラフ上に水素ガスのクリアランス曲線が得られた。

骨髄内血流量を測定後、脛骨近位端を採取した。中央でほぼ半分に分割し、一方を70%アルコール溶液、残りを10%緩衝ホルマリン液で固定した。また他側の脛骨の同部位を凍結切片標本用に採取した。実験に先立ち骨形成能を知る目的でテトラサイクリンをまず3日間投与し、一週間の間をあけて再度3日間投与し二重標識した。アルコール固定後硬組織標本を作成し、ホルマリン固定した組織よりH－E標本を作成した。これらの標本を用いて各群における骨髄内脂肪組織の占める割合、骨芽細胞数、empty lacunaeの数、骨形成能、骨細胞の脂肪変性像などを比較検討した。

結　果

水素クリアランス曲線から半減期を求め、血流量を算出した。組織 100gあたりの平均骨髄内血流量はimmature群では平均53.4ml／minと非常に豊富であったが、mature群では22.7ml／min、middle age群では15.4ml／min、advanced age群では12.4ml／minと加齢とともに減少し、1%の危険率で有意の負の相関係数が認められた。

一方、骨組織の定量的観察ではまず骨髄内の脂肪組織の占有率はimmature群で平均56%、mature群で78%、middle age群で79%、advanced age群で78%とimmature群に比し成熟期を過ぎると骨髄内の脂肪組織の占有率は高い傾向にあった。次に骨梁上に観察された1mmあたりの骨芽細胞数はimmature群で平均22個、mature群で30個、middle age群で22個、advanced age群で7個とadvanced ageでは有意に骨芽細胞数の減少が認められた。骨梁内のempty Lacunaeの比率では、immature群で平均 1.4%、mature群で 2.4%、middle age群で 9.4%、advanced age群で16.0%と加齢とともに有意にempty Lacunaeの数の増加が認められた。一方、テトラサイクリンラベルによる骨形成能の観察ではimmature群でmineral appositional rateは 0.8μm／dayと測定されたが、advanced age群では測定は不能で著しい骨形成能の低下が認められた。又、凍結標本より骨細胞の脂肪変性で程度を観察したが、骨細胞の脂肪変性像は観察されなかった。

考　察

加齢に伴ない骨にも多くの病的状態が生じることが知られている。それらの代表として変形性関節症や骨粗鬆症、また老人の骨折などがある。これらは骨形成能や骨代謝能の低下等に起因すると言われているがその原因は明確でない。今回我々はこれらの加齢的変化を骨髄内の血流量及び組織像の面から対比検討した。

骨髄内血流量を定量的に測定しようとする試みは数多くなされている。その方法としてradioisotope clearance法、hydrogen washout法及びmicrosphere法などがある。この中で、hydrogen washout法は繰り返し局所の血流量が測定でき、臨床応用も可能である。この水素クリアランス法は1964年Aucklandらにより報告され、1976年Whitesideらにより初めて骨の血流量の測定に応用された。これらの研究により種々の病的状態にともなって骨内血流量が変動することが知られている。しかし、加齢に伴なう骨内血流量に関しての報告はMac Pherson らがmicrosphere法でratのtotal bone blood flowを観察したにすぎない。それによると長管骨では加齢とともに血流量が減少するが、扁平骨では差異はなかったと述べている。そこで水素クリアランス法を用い脛骨近位端の骨髄内血流量を測定したところ、加齢に伴ない骨髄内血流量が有意に減少することが判明した。

組織学的検索では諸家の述べる如く、加齢に伴ない骨芽細胞数の減少、empty lacunaeの増加及び骨形成能の低下が認められ、骨髄の脂肪髄化の傾向が伺われた。

以上の結果より，骨髄内血流量と骨髄の組織学的変化との間に何らかの因果関係が示唆されるが、血流量の低下が組織に変化を生じさせるのか、組織の変化から血流量が低下するのかは不明である。一方、Cummingらは骨内血流量と造血能は密に関連するとし、骨内の血流量の変化は大腿骨頭壊死及び急速破壊性股関節症等の病態に深く関与しているとされている。そのため、血流量を増加させることにより加齢に伴なう骨変化を改善できるものか否か、今後更に研究を進める必要があると考えられる。

結　語

家兎を用い加齢に伴なう骨髄の変化を検索し、以下の結果を得た。

1. 加齢に伴ない骨髄内血流量は有意に低下していた。
2. 加齢に伴ない骨芽細胞の減少、empty lacunaeの増加及び骨形成能の低下が認められ、骨髄の脂肪髄化の傾向が明らかにされた。

論文審査の結果の要旨

加令によって結合組織における血流は減少すると考えられてきたが骨内血流量の変化について詳細に研究した報告はほとんどない。今回研究者は実験動物を用いて測定した骨内血流量と同時に観察した骨の組織所見とを対比しながら両者間の経年的変化の関連性について検討した。

実験材料及び方法：材料としては生後3ケ月より42ケ月後メスの白色家兎18羽を使用し年令別に4群に分けた。即ち生後6ケ月未満のものimmature age、6～17ケ月をmature age、18ケ月～29ケ月をmiddle ageと30ケ月以上のものをadvanced ageとした。血流量の測定は水素クリアランス法に順じ電極には、不感電極としてIII型塩化銀電極を感電極として 0.3mm径の針状白金電極を使用した。まづ静脈麻酔下でそれぞれの実験家兎の呼吸状態、耳介中心動脈からのトランスジ

ューサーによる血圧モニターリングを施行した。骨内血流量の測定部位は頚骨近位端に定めて、この部位を手術的に展開した。その際近位関節面より 0.6mm径の外筒を軟骨を経て穿孔して 0.3mmの白金電極を骨髄内に刺入して設置すると血流の漏出を防ぐことが出来た。一方の不感電極は反対側の大腿内側の皮下に挿入した。その後に約50%の水素ガスを経昇的吸入法で投与した。これにより組織中の水素ガス濃度が上昇した後にその投与を中止するとペングラフ上に水素ガスのクリアランス曲線が画かれて骨髄内血液量が測定された後に頚骨近位端の一定部位の骨組織を採取した。これらと夫々アルコール及びホルマリン固定による普通組織標本の他骨形成能を測定するためのテトラサイクリン二重標識のための凍結標本を作製して前述の3群についてそれぞれ骨髄内脂肪組織と骨組織の占有率、骨芽細胞、empty lacunaeの数、骨形成能、骨細胞の脂肪変性を比較した。

結果とまとめ：水素クリアランス曲線から骨髄内血流量を算出したところ、組織 100gあたりの平均血流量は最も幼若なpremature群で平均53.4ml／min、第2群のmature ageで22.7ml／min、middle age群で15.4ml／min、第4群のadvanced ageでは12.4ml／minで1群の1／4以下、2群の1／2近くに減少していた。この結果、加令と共に明らかに局所における骨内血流量は減少し、1%の危険率で有意の負の相関係数がみられた。

組織学的に骨組織の定量計測では骨髄内における脂肪組織の占有率は第1群のimmature ageで平均56%、2群で78%、3群で79%、4群のadvanced ageで78%であった。この結果生後6ケ月を過ぎると骨髄内の脂肪組織は増加する傾向のあることが明らかになった。又1mm²あたりの骨芽細胞数は1群で平均22個、2群で30個、3群で22個であったがadvanced ageの4群ではわずか7個と有意に減少している。骨細胞死を示すempty lacunaeの数は加令と共に増加した。テトラサイクリン標識による骨形成能の観察でもadvanced ageにおいて著しい低下を示す所見が得られた。

以上の結果より加令に伴う骨髄内血流量と骨髄の組織学的変化の間には関連性のあることが証明された。しかし血流量の低下によって組織変化が生じたのか組織の加令変化が先行して血流低下が2次的に起こったのか、この点についての結論は出せなかった。

今回のこのような研究成果は治療に難渋する高令者のOsteopovosis、病的骨折及び骨壊死の発生機序の解明やその予防法の確立に関して重要な知見を得たものとして評価され、価値ある集積と認められる。よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があると判定した。