

氏 名 (本籍)	こ ばやし しゅん じ 小 林 俊 二
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 1 3 6 9 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 5 6 年 9 月 9 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	昭 和 4 7 年 3 月 東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 慢性関節リウマチの骨萎縮に関する硬組織学的研究—その病態と病因について

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 若 松 英 吉 教 授 京 極 方 久

教 授 笹 野 伸 昭

# 論文内容要旨

## 目 的

慢性関節リウマチ (RA) に骨萎縮が生じることはよく知られているが、その病因については不明な点が多い。本研究は RA の骨萎縮に関して関節周囲骨での硬組織学的検索を行い、骨萎縮のより詳細な病態を知ることが目的とした。

## 方 法

研究材料には人工膝関節全置換術の際に採取された、classical RA 18例21膝関節の脛骨近位端骨片を使用した。対照群として変形性膝関節症 2例3膝関節と切断及び剖検で得られた正常膝関節 3例3関節を使用した。骨片を硬組織学的検索に供するため非脱灰のままメタクリル酸メチルに包埋し、用手研磨手技を用いて厚さ20 $\mu$ の切片に研磨し、ColeのH-E染色を施し非脱灰染色標本を作製した。一般に非脱灰染色標本は通常の脱灰標本に比べ、標本作製の際の組織の歪み・収縮が少ないため組織学的定量に適しており、又骨染表面での骨形成過程を表現する類骨や骨吸収窩などの性質をよく識別できる。本研究でも標本の組織形態的観察に加えて、骨萎縮の程度を知るための骨の組織学的計測と骨形成に關すると思われた骨髓内血流の指標としての血管の狭窄率の計測を行った。

## 結 果

1) 骨髓疎性結合織の変化—骨髓は関節面から深層に第1層 pannus 第2層 fibrofatty bone marrow 第3層 fatty bone marrowに分類された。検索は pannus や荷重による影響の少ない本来の骨組織の残存する第3層で行った。2) 骨髓内血管系の変化—細動脈では内皮細胞の核の突出・fibrinoid 沈着、内弾性板の断裂、内膜平滑筋細胞の増殖による内膜の肥厚と管腔の狭窄、細胞浸潤を伴う perivascular fibrosis などの血管炎が観察された。末梢の毛細血管床においても血漿成分の滲出性変化、lymphocyte・plasma cell・mesenchymal cell などの細胞浸潤、perivascular fibrosis などの炎症性変化が観察され骨髓内血管系にも RA に伴う炎症性血管病変が存在することが知られた。3) 骨梁の形態的变化—骨梁表面は近接する毛細血管からの inflammatory exudationにより産生されたと思われる mesenchymal cell による骨吸収をうけている resorption surface が広汎に観察された。一方骨形成を示す osteoid surface では、osteoblast の過剰な重積傾向、osteoid の石灰化を示す calcification front の不良な染色性、同一 osteoid 内での石灰化の不均一な像などが観察された。4) 組織計測による結果—計測の可能であった RA 10例を正常例 3

例と比較検討した。RA群では全例 bone area が減少しており、組織計測上でも骨萎縮状態にあった。RAの罹病期間と bone area の間には期間が延びるにつれて bone area も減少することが知られた。骨梁表面の構成 surface の比率をみると、RAでは resorption surface の増加が目立ち、骨吸収亢進の状態にあることが知られた。次にRAの細動脈炎による管腔狭窄の程度と osteoid surface の関係では、狭窄傾向が強まるとともに osteoid surface も増加することが知られた。

## 考 察

RAに伴う骨萎縮についての病因を次のように考察した。RAの発症とともに骨髓内の細動脈から毛細血管床にかけて炎症性血管病変が生じ、毛細血管床から浸潤した mesenchymal cell による近隣骨梁の骨吸収のための疾患の期間中石灰化骨の減少が引き起こされる。一方細動脈では疾患の経過とともに炎症性変化が著明となり、管腔の狭窄傾向が増大し血流減少をまねき、個々の osteoblast の osteoid 形成能や骨塩沈着（石灰化）を低下させ、特に石灰化の段階での遅延状態が著明となり、石灰化されない inactive な osteoid のままの状態となり、mesenchymal cell の骨吸収による石灰化骨の減少が回復されず、骨萎縮が恒久的になると推論した。

## 審査結果の要旨

慢性リウマチにおいては、罹患関節周囲に骨萎縮の発生することはよく知られていることである。この現象は関節破壊に関係し、また人工関節置換術の術後の成績を不安定にすることで臨床的に注目されている。この関節周囲の骨萎縮 *juxta-articular osteoporosis* の病態については、従来 X 線学的には観察されているが、病理組織学的に観察はきわめて少ない。著者は *Juxta-articular osteoporosis* の病態の一部を解明すべく、18 例の慢性リウマチ患者について膝関節の人工関節置換術の際に採取した脛骨近位端の骨の非脱灰 H・E 染色標本をつくり、組織学的、並びに組織計測学的に観察している。そもそも非脱灰 H・E 染色標本は骨梁の性質を観察しうるものの、骨髄組織はうまく染め出せないのが一般であるが、著者は骨髄組織をも染め出している。比較的大きな切片で組織学的計測に十分耐え、また骨髄組織の状態をも観察できる染色標本をつくったのは著者がはじめてかと思う。

組織学的並びに組織学的観察の結果、多くの例において *bone area* が正常例の半分に減少していること、*Juxta-articular osteoporosis* は加齢とともに、また罹病期間の長いほど高度になること、骨梁表面の *osteoid* は一般に薄い、ところにより造骨細胞が異常に増殖する場があること、骨吸収面は浅いのが多いが、その分布が増加していること、*osteoid* の石灰化が遅れていること、骨髄内に血管の閉塞性変化や細胞浸潤のある毛細管炎のあること、骨髄内脂肪組織の変性があること、などを見出している。これらの知見は従来指摘されていないものである。

著者は観察にたえうる非脱灰 H・E 染色骨標本をつくり出し、組織学的並びに組織計測学的観察から新しい知見をえており、本論文は学位に該当するものである。