

# 稲富健司郎論文内容の要旨

Histological analysis of the ligamentum flavum of patients  
with dialysis-related spondyloarthropathy

透析性脊椎症患者における頸椎黄色靱帯の組織学的検索

稲富健司郎 松本智子 朝長 匡 衛藤正雄 林 徳眞吉 小西宏昭 進藤裕幸

Journal of Orthopaedic Science Vol 9, No 3, 285-290 2004

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻  
(指導教授：進藤裕幸教授)

## 緒言

長期透析患者にみられる骨・関節合併症として、腎性骨異常栄養症と透析アミロイド - シスが挙げられ、これらの合併症は透析患者のADLを損ないQOLを低下させるため、近年特に注目されている。透析アミロイド - シスの中でも透析性脊椎症は四肢の知覚・運動障害を伴い、一旦脊椎破壊が起こると進行性で、急速に膀胱直腸障害や四肢麻痺を呈し非常に重篤な状態となる。透析性脊椎症発症の病態についてはいまだ不明な点が多いが、アミロイド沈着との関連が考えられている。 $\alpha_2$  ミクログロブリン ( $\alpha_2$ M) はアミロイド線維の主要な構成成分であり、それらの一部は糖とタンパク質の非酵素的反応である Maillard 反応により、advanced glycation end products (AGE) 化することが知られているが、骨・関節組織における組織化学的検索は手根管滑膜の検索を除いて殆どない。AGE は単球を遊走させ、マクロファージに作用して骨吸収性サイトカイン (IL-1, TNF-, IL-6) を産生することが報告されており、透析患者における骨破壊に関与している可能性もある。本研究では透析性脊椎症の患者において頸椎黄色靱帯内  $\alpha_2$ M と AGE の発現を調べ、その発症のメカニズムを探ることを目的とした。

## 対象と方法

対象は平成9年から平成13年までに長崎大学医学部附属病院と長崎労災病院で頸椎手術を施行した透析性脊椎症患者15例(男性9例, 女性6例)である。手術時年齢は38 - 77歳(平均56歳), 透析期間は12 - 27年(平均20年)であった。また15例中13例に頸椎椎弓形成術を、頸椎破壊の著明な2例には頸椎前・後方固定術と椎弓形成術の合併手術を行った。手術時に採取した15例の頸椎黄色靱帯と10例の棘間靱帯の付着した棘突起にコンゴレッド染色を行いアミロイドの沈着を確認した。黄色靱帯については  $\alpha_2$ M と AGE をそれぞれに対する抗体 (Rabbit anti-human  $\alpha_2$ M antibody と Mouse anti-human AGE monoclonal antibody) を用いて免疫組織化学的に検出した。マクロファージの浸潤は

CD68 抗体を用いて免疫組織化学的に検出した。また腎機能の正常なほぼ同年齢の頸椎症性脊髄症の患者 5 例より得られた黄色靭帯を対照とした。染色結果は半定量法を用い、2M と AGE の免疫染色では 100 倍視野で無作為に選択した 5 視野を調べ、染色陽性部位の面積が視野の 5 % 未満を (+), 5 % 以上 20 % 未満を (++) , 20 % 以上を (+++) と標記し、CD68 抗体による免疫染色では 200 倍視野で同様に無作為に選択した 5 視野を調べ、染色陽性細胞数が 0 を (-), 3 以上 49 までを (+), 50 から 100 までを (++) , 101 以上を (+++) と標記し、二人の検者で行った。また、統計学的分析は Mann-Whitney U test を用いて 2M と AGE の染色程度を透析期間で有意差検定を行った。

#### 結果

アミロイドの沈着は 15 例全例の黄色靭帯と 10 例の棘間靭帯にみられたが、その程度は症例により異なっていた。半定量法では 2M は (+) が 5 例, (++) が 5 例, (+++) が 5 例にみられ、AGE は (+) が 9 例, (++) が 5 例, (+++) が 1 例にみられ全例陽性であり、アミロイド沈着部位の大部分は 2M と反応し、その一部は AGE 化していた。また CD68 抗体による免疫染色では、(-) が 5 例, (+) が 5 例, (++) が 3 例, (+++) が 2 例であり、アミロイド沈着部位の周囲にマクロファージの浸潤がみられる症例も存在した。これらの組織所見の結果を統計学的に分析すると、透析期間が長い症例に 2M の沈着と AGE 化の程度が強い傾向があった。

#### 考察

2M には生理活性は少なく、AGE-2M が単球の局所への遊走因子として働き、さらに単球から分化したマクロファージに作用し骨吸収性サイトカイン( IL-1 , TNF- $\alpha$  , IL-6) の産生亢進に働くことやこれらのサイトカインが滑膜細胞に作用しコラゲナーゼ産生が亢進しマトリックス破壊が起こることが報告されている。本研究では、アミロイド沈着は対象全例の黄色靭帯と棘突起近傍の棘間靭帯にみられ、さらには黄色靭帯に沈着したアミロイドが 2M であり、その一部は AGE 化しており周囲にマクロファージの浸潤がみられる例があることを証明した。すなわち長期透析患者では骨周囲結合織に沈着した 2M が AGE 化することにより、サイトカインを導入して靭帯組織等のマトリックス破壊による脊椎支持組織の破綻と骨吸収が引き起こされ、脊椎の骨・関節破壊が進行することが推察された。透析性脊椎症患者 15 例において手術時採取することができた頸椎黄色靭帯を組織学的、免疫組織化学的に調べた結果、2M の沈着とその AGE 化は透析性脊椎症の病態形成に一部関与している可能性が示唆された。