

藤山大祐 論文内容の要旨

主 論 文

Observation of apoptosis and bone lamella structures in the human mastoid
(ヒト乳突蜂巣におけるアポトーシスと層板構造の観察)
(藤山大祐 福田智美 高橋晴雄 柴田恭明 池田通)

(Otology & Neurotology, 34, 1534-1542, 2013)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻耳鼻咽喉・頭頸部外科
(主任指導教員：高橋晴雄教授)

緒 言

乳突蜂巣の発育は中耳炎の罹患に深く関与し、乳突蜂巣の発育が障害されると中耳炎に罹患しやすいことは広く知られている。ヒト乳突蜂巣は5歳頃まで急速に発育した後、10歳頃まで緩やかに発育し、15歳頃までには発育停止する (Rubensohn, 1965, O'Donoghue GM, et al. 1986)。幼少児期中耳炎の罹患により乳突蜂巣の発育が抑制されることは経験的によく知られているが、この分野の研究は、CTなどの画像的なものや実験での組織学的なものを除いて多くはない。すなわち中耳炎による乳突蜂巣の発育抑制に関しては詳細な組織細胞化学的な機序は解明されておらず、治療につながるような手がかりはまだ得られていない。

我々はその機序を解明するために、手術の際に採取したヒト乳突蜂巣骨組織を用いて、ヒト乳突蜂巣発育でのアポトーシス細胞の関与と蜂巣周囲での破骨細胞と骨芽細胞の関与について検討を行った。

対象と方法

対象は当科で手術を行った炎症耳（乳突蜂巣発育不良耳）57耳と人工内耳手術例などの非炎症耳（乳突蜂巣発育正常耳）55耳の計112耳、側頭骨皮質から乳突洞まで連続して円柱状に採取した骨組織を脱灰せずに4 μ m厚の凍結切片を作成した。アポトーシス細胞については、Tunel染色を用いAI (apoptotic index-細胞500個中に含まれるアポトーシス細胞の割合) を症例ごとに算出し、炎症耳40耳と非炎症耳39耳で比較した。

また、炎症耳21耳と非炎症耳19耳について偏光顕微鏡で蜂巣骨の層板構造の観察を行い、破骨細胞による骨吸収の典型的な所見である蜂巣腔表面の骨吸収面が占める長さの比率 (E/C比) を両群で比較した。

結 果

AIの結果では、非炎症耳が 13.8 ± 13.5 、炎症耳が 1.2 ± 3.7 で、非炎症耳でアポトーシスが有意に多くみられた(Mann-Whitney U test, $p < 0.001$)。またこれらのTUNEL陽性細胞は主に骨組織中に認められ、局在から骨細胞と考えられた。非炎症耳ではAIは15歳以上の例(12耳、 $\text{mean} \pm \text{SD} = 2.3 \pm 3.4$)より15歳未満の小児例(28耳、 18.3 ± 13.3)で有意に高かった(Mann-Whitney U test, $P = 0.001$)。一方、小児例では、AIは炎症耳(9耳、 4.45 ± 6.8)よりも非炎症耳(28耳、 18.3 ± 13.3)で有意に高値を示した(Mann-Whitney U test, $P = 0.005$)。

層板構造の観察において、非炎症耳では一定方向に走行する層状構造とその切断面が顕著にみられ、蜂巢の全周のうちこの切断面が占める長さの比率(E/C比)は 73.33 ± 8.69 と高かった。一方、乳突蜂巢発育不良(炎症耳)では、複雑な層状構造と骨芽細胞による骨新生を表わすオステオン構造とのオーバーラップが顕著にみられ、骨組織の度重なるリモデリングの歴史が伺われ、反面層状構造の切断面は明確には見られず、E/C比はわずか 23.35 ± 19.6 で、非炎症耳に比べると有意に低いことがわかった(Student's t-test, $P < 0.001$)。これらのことから、非炎症耳では破骨細胞による骨吸収が優位にみられ、炎症耳では骨芽細胞による骨新生の活動がより顕著にみられることが分かった。また、炎症耳ではE/C比が15歳未満の小児例(6耳、 42.06 ± 10.57)よりも15歳以上の例で有意に低く(15耳、 18.66 ± 18.47 、Student's t-test, $p = 0.009$)、炎症耳では年齢が進むに従い、より一層蜂巢のリモデリングや骨新生、すなわち硬化性変化が旺盛になることが考えられた。

考 察

発育不良な乳突蜂巢において骨細胞のアポトーシスが有意に抑制されており、正常の乳突蜂巢では骨細胞のアポトーシスが盛んに生じていた。また、骨吸収の低下と骨が添加された層板が炎症耳で認められた。正常発育の蜂巢(非炎症耳)では、骨吸収面が有意に多く、破骨細胞による骨吸収で蜂巢構造ができる可能性が高いことを示していた。

今回の結果から、アポトーシス細胞が何らかのシグナルを発して破骨細胞を誘導し形成された層板骨を内側から吸収して蜂巢構造が広がって正常乳突蜂巢が発育していくことが考えられた。これに中耳炎などが加わると、プログラムされた骨細胞のアポトーシスが何らかのシグナルで抑制され、それにより破骨細胞の活動も抑制されるため、蜂巢発育が減速ないしは停止することが考えられた。骨細胞のアポトーシスが乳突蜂巢の発育のプロセスの中で重要なシグナルの可能性が考えられた。