

椎間板におけるアミロイド沈着

津嘉山朝達, 中川 定明*

椎間板におけるアミロイド沈着の頻度を剖検症例を用いて検索してみた。沈着は若年者では30歳代からみられ、加齢とともに頻度およびその量ともに増加の傾向がみられた。椎間板アミロイドは従来のAA, ALとは異なり、prealbumin由来とも考え難く、senile amyloidosisのsubtypeの可能性が示唆された。その発生のメカニズムについては解明できなかったが、軟骨細胞と基質が椎間板のアミロイド発生に何らかの役割を有しているようにみえる。

(昭和62年7月31日採用)

Amyloid Deposition in Intervertebral Disk

Chotatsu Tsukayama and Sadaaki Nakagawa*

We examined the intervertebral disk of autopsy cases in Kawasaki Medical School Hospital to evaluate the frequency of deposits of amyloid. Amyloid was observed to increase in frequency and severity in the older age group. Amyloid revealed no reaction for anti-AA, anti-AL, and anti-prealbumin antibody. It seemed to be a subtype of senile amyloidosis. The cartilage cells and cartilage stroma may play a role in the formation of amyloid with an unknown mechanism in the intervertebral disk. (Accepted on July 31, 1987) *Kawasaki Igakkaishi* 14(1):45-51, 1988

Key Words ① Amyloid ② Intervertebral disk

はじめに

加齢に伴って起こるアミロイド沈着は、現在、下垂体、心臓、肺、大動脈、膵臓、精囊腺等の各臓器にみられている。^{1)~5)} 一般にこれらは微量なもので通常のH-E染色での検出は困難でこれが見つかることも偶然的なことが多い。今回我々は、椎間板ヘルニアで摘出された椎間板組織にアミロイドが沈着していることを見だし、これが加齢的な現象か否かを剖検材料から調べてみた。

方 法

1984年1月から、1985年11月までの川崎医大附属病院における剖検症例のうち、椎間板の検索可能な214症例について検索を行った。0歳から88歳までの男148例、女66例の各椎間板から約1cm²の切片を採取した。各切片は、パラフィン包埋、薄切後、congo red染色を行い、偏光顕微鏡によって観察した。アミロイドの沈着量を、便宜的に1度から3度までに分け、これと年齢との関係について調べた。3度

川崎医科大学 人体病理学教室Ⅱ
〒701-01 倉敷市松島577

Department of Human Pathology II, Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Okayama, Japan

* 同 医療短期大学

Department of Medical Technology, Kawasaki College of Allied Health Professions

Table 1. Age distribution of amyloid deposition in the intervertebral disk.

年齢別	剖検数	アミロイド沈着症例数 (%)
0-9	4	0
10-19	2	0
20-29	4	0
30-39	12	1 (8.3)
40-49	19	6 (31.6)
50-59	48	35 (72.9)
60-69	56	42 (75.0)
70-79	43	35 (81.4)
80<	27	22 (81.5)

を示した切片については、過マンガン酸カリ処理後、congo red 染色を行った。1度または2度しか示さない切片は沈着量が少ないので、薄切によってアミロイドが消失する可能性のあることから、3度の切片だけを使用した。3度を示す症例の一部を、PAP法で抗AA、抗AL、抗prealbumin抗体による染色を行った。またパラフィンブロックからアミロイド沈着の部を摘出し、オスミウムによる固定後、型通りの包埋をし、電顕的観察を行った。

結 果

沈着の量は各症例に差はあるものの、214例中141例(66%)にアミロイドの沈着がみられた。年齢別にみると、Table 1に示すように30歳代1、40歳代6、50歳代35、60歳代42、70歳代35、80歳代以上22例で若年者では既に30歳代から沈着をみた。これを年齢別に百分率でみると30歳代8.3%、40歳代31.8%、50歳代75.0%、60歳代75.0%、70歳代81.4%、80歳代以降81.5%であった。

アミロイド沈着を持つ症例の基礎疾患を調べてみるとTable 2のとおりで、肝癌の22例を最高に、肺癌、肝硬変症とつづいた。アミロイドがある椎間板の位置を調べてみると、L₅、L₄の部に多く見いだされた(Table 3)。線維輪、髄核の位置で調べてみると、アミロイドは主に線維輪の方に多く見いだされた(Table 4)。

次に沈着の量を、1度から3度に分けた。1

Table 2. Underlying lesions which shows amyloid deposit in the intervertebral disk.

悪性腫瘍		慢性疾患	
肝 癌	22	肝硬変症	9
肺 癌	12	肺線維症	3
胆嚢, 胆管癌	8	弁膜症	2
膵 癌	6	肺結核	2
胃 癌	5	肺気腫	2
骨 髄腫	4	萎縮腎	2
白血 病	3	再生不良性貧血	1
膀胱 癌	3	巨核球性骨髄腫	1
直腸 癌	2	骨髄線維症	1
腎 癌	1	潰瘍性大腸炎	1
卵 巣 癌	1	パーキンソン氏病	1
回腸 癌	1	関節炎	1
乳 癌	1	紅皮症	1
リンパ腫	1		

Table 3. The number of amyloid-positive paraffin block in each intervertebral disk.

	1 (S ₁ L ₅)	2 (L ₅ ・4)	3 (L ₄ ・3)	4 (L ₃ ・2)	5 (L ₂ ・1)
1 度	6	14	5	5	9
2 度	9	25	3	9	11
3 度	3	9	7	5	4
計	18	48	15	19	24

Table 4. The number of amyloid-positive paraffin block of the nucleus pulposus and annulus fibrosus.

	線 維 輪	髄 核
1 度	61	15
2 度	69	17
3 度	16	18
計	146	50

度は軟骨細胞大、またはそれより幾分大きい結節を成す場合、あるいは軟骨細胞周辺にリング状に沈着する場合の量で、注意深く観察して見いだされるものとした(Fig. 1 arrows)。2度は、沈着の結節自体が大きく、またその数も増してきた場合をいい(Fig. 2 arrows)、3度



Fig. 1. Amyloid deposition around the cartilage cells (congo red, $\times 800$).

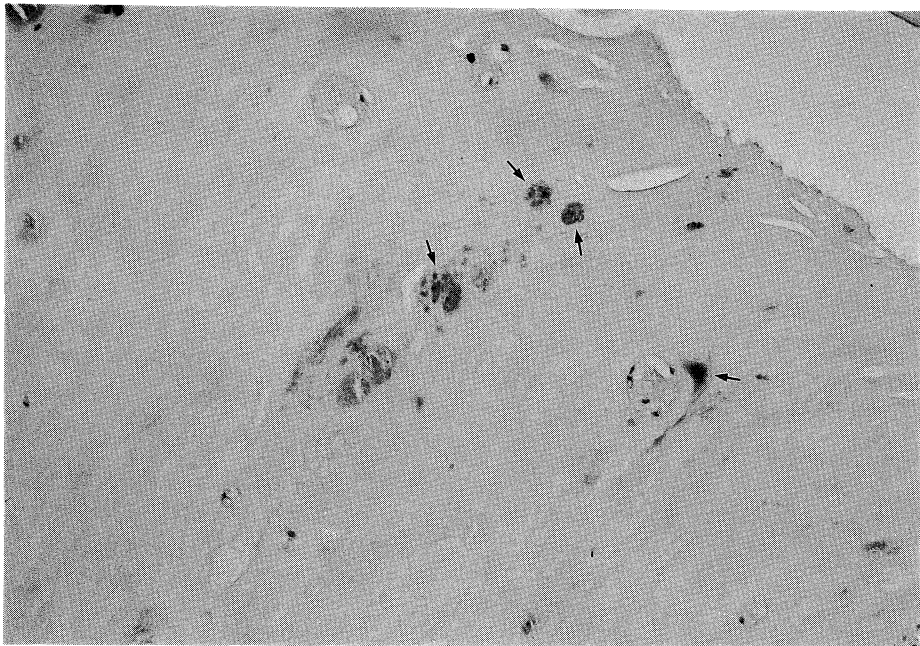


Fig. 2. Aggregation of amyloid around the cartilage cells and in the cartilage stroma (congo red, $\times 400$).

は、さらに高度の沈着で幅広い band 状または massive な沈着を示すものとした (Fig. 3). このように分けて年齢との関係をみた場合、1度の例は50歳代から60歳代を中心に多くみら

れ、2度は、50歳代から70歳代に特に差はないものの、やや70歳代に多い傾向があった。3度については加齢とともに強くなる傾向が一層著明であった (Fig. 4a, b, c).

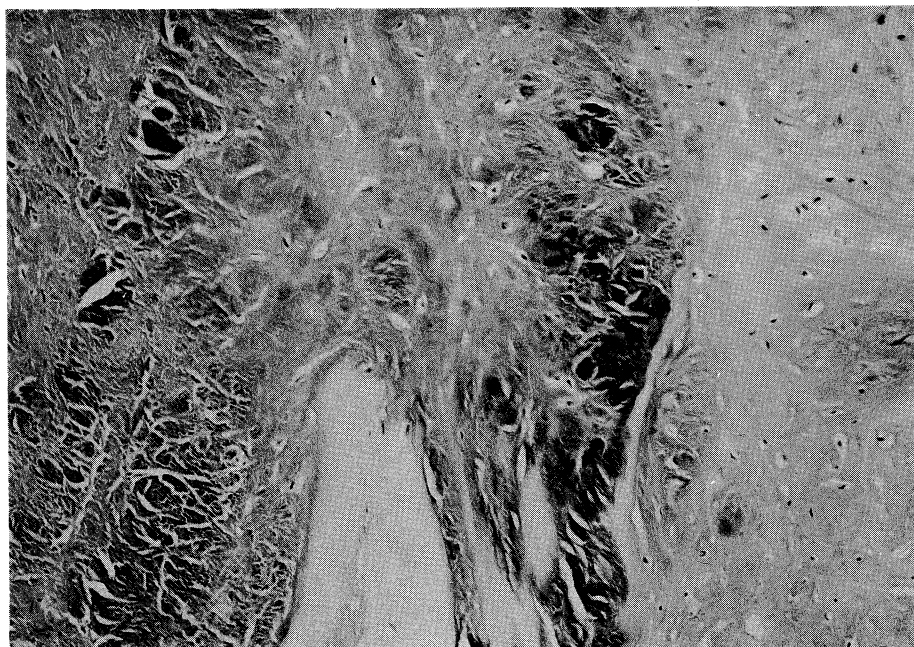


Fig. 3. Massive deposits of amyloid (congo red, $\times 400$).

3度の沈着を示す例について、過マンガン酸カリ処理をして、congo red 染色を行ったところ全例が処理に対して抵抗性を示した。またPAP法による抗AA抗体、抗AL抗体、抗prealbumin抗体染色はいずれも陰性であった。

電顕所見：アミロイドは約10nmの幅をもったfibrilの集積から成り、これらが集まって多数の小結節塊をつくっていた(Fig. 5)。結節塊と接して存在する軟骨細胞は圧迫性の萎縮を伴っていた。一部の軟骨細胞に invagination を形成していたが(Fig. 6)、胞体内にアミロイドfibrilを思わせる構造物は存在しなかった。

考 察

椎間板のアミロイド沈着については、手術材料を用いた竹田らの報告がある。⁶⁾ 彼らは椎間板ヘルニアで摘出された組織を検索し、52%にアミロイド沈着を見だし、これが高齢になるほど高頻度なることを述べている。

Nakamuraも、腰部椎間板に56%の頻度でアミロイド沈着を見だしているが、若年者では46歳から現れていたと報告している。⁷⁾ 我々

の例ではごく微量ではあるものの若年者では、既に30歳代からアミロイドの沈着がみられた。アミロイド沈着の頻度は50歳代になると急激に増加し、高齢になるに従ってその量も増加していた。しかし3度の沈着を示した症例においてさえも生前に腰部に特別の症状を訴えた例はなく、椎間板のアミロイド沈着自体は臨床的には特別の意味を持つとは思われない。こういった点から、加齢に伴う一種の生理的現象と推定される。

腰部椎間板の各位置から平均1cm²大の切片を作製し、この中にアミロイドが見いだされるブロック数を調べてみるとL₅, L₄間に特に多く、それ以外では少ない(Table 3)。我々は今回胸椎、頸椎についての検索は行っていないが、動物ではむしろ頸椎、胸椎を中心として沈着しやすい。⁸⁾ このことはヒトでは腰部椎間板に及ぼす負担が大きいので変性が起こりやすいことを示唆する。ただし同じように採取した仙骨部(S₁L₅)にはアミロイドが見いだされるブロック数は少ない。この点は上述のことは矛盾する。しかし仙骨部は脊椎骨を採取する際、後方に彎曲しているため、椎間板採取は他に比べ

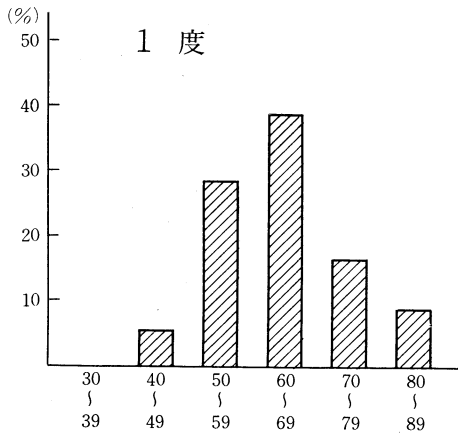


Fig. 4 a. The first degree of amyloid deposit with relation to the age distribution.

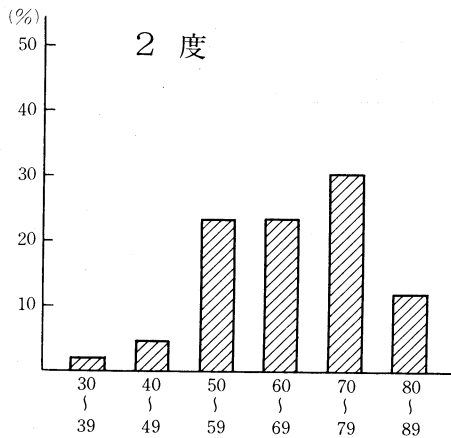


Fig. 4 b. Second degree of amyloid deposit with relation to the age distribution.

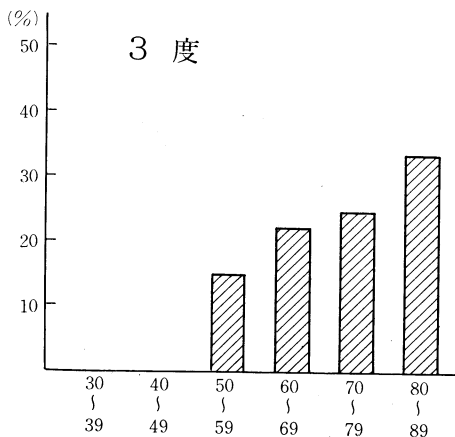


Fig. 4 c. Third degree of amyloid deposit with relation to the age distribution.

て量的に少ないという技術的なハンディキャップがある。当然検索範囲は他の切片に比べて少ないので今回の検索が仙骨部沈着の頻度をまともにも反映するものとは考え難い。同様なことは線維輪、髄核のアミロイド沈着の差についてもいえる。採取される椎間板の大半は線維輪であるため、頻度の上からみれば髄核より高くなるのは当然である。ただ3度の沈着を示す切片において、主にアミロイドが見られるのは線維輪であり、傾向としては線維輪に沈着しやすいといえる。Nakamura⁷⁾が検索した症例ではアミロイド沈着は髄核には見られなかったと述べているが、我々の検索からすればこの点是否定的である。ただ前述のように髄核に少ない点は、Nakamuraの報告からも逆に裏付けられると考える。微小なアミロイド沈着は、検索の方法によって頻度にある程度の差を生じさせることは否めない。切片の大きさを大きくするほど、また検索の枚数を増やすほど頻度が高くなるのは当然であり、報告者によって若干の頻度差が出ることも予想される。

現在、アミロイドは構成蛋白の違いによって数多くの型に分類されている。⁹⁾ その中で老化に伴って起こるアミロイド蛋白をAsと命名し、これにはさらに心臓にみられるAsc、脳にみられるAsbがある。各々にわずかずつ免疫組織化学的差異、蛋白成分の違いがあるといわれているが、¹⁰⁾ 椎間板に生じるアミロイドは過マンガン酸カリに抵抗性を示し、抗AL、抗AA、抗prealbumin抗体のどれも陰性であった。これらの所見から判断する限り、従来のAL、AAとも異なり、prealbumin由来と考えられるAscとも異なるものようである。生化学的分析は行っていないので具体的なことは全く推測の域をでないが、senile amyloidosisのsubtypeの可能性はある。

Glenner⁹⁾はアミロイドは単一の疾患ではなくて、種々な前駆蛋白から種々の異なった過程で β -fibrilをつくる一種の疾患群であるといった。senile amyloidosisの発生病理については、現在ほとんど何もわかっていない。特に椎間板は本来、無血管性の組織として知られ

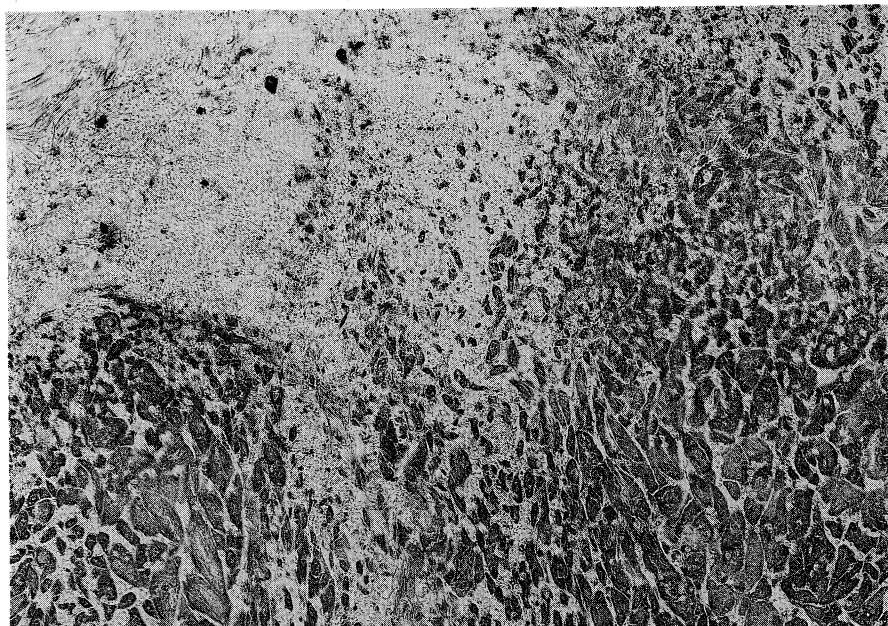


Fig. 5. Amyloid fibril clusters ($\times 4000$).

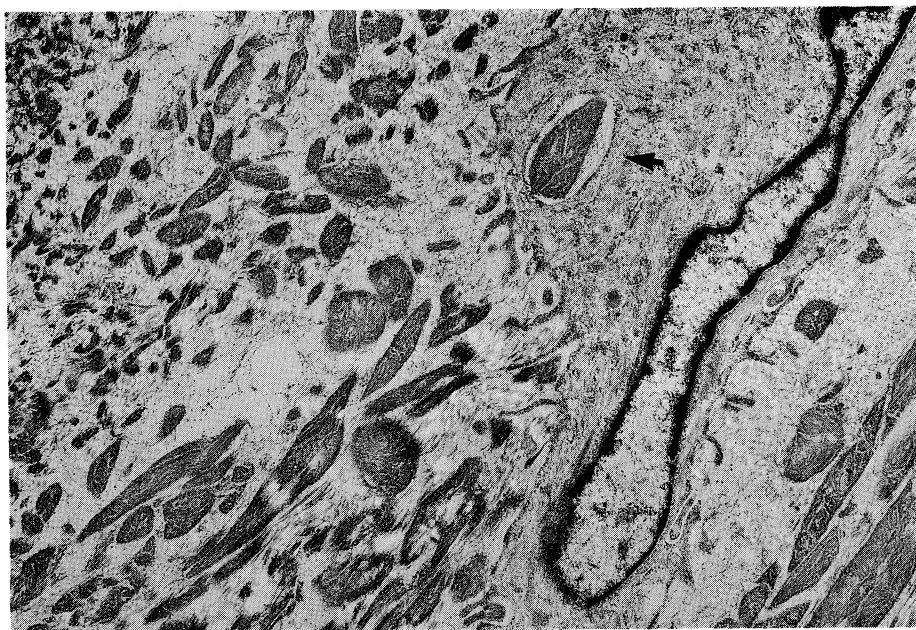


Fig. 6. Atrophic cartilage cells pressed by the amyloid. Cytoplasmic invagination with amyloid fibrils is seen (arrow) ($\times 10000$).

ており、アミロイドが沈着するにしても血液からの由来は考えにくい。1度の沈着ではアミロイドが軟骨細胞周辺にリング状に出現するのが組織切片でみられる。沈着の度が増すにつれ

て、軟骨細胞との関係は不明瞭になるが、この場合は軟骨組織に亀裂を伴っていることがしばしばである。しかしこの亀裂は、組織切片作製過程でできた一種の人工的な産物の可能

性が高い。電顕的にアミロイドは約10 nmのfilamentの集積として確認できるが、周辺に存在する軟骨細胞は圧迫された変化を示すだけで少なくとも軟骨細胞からアミロイドが産生される像はみられない。また、Nakagawa¹¹⁾がsystemic amyloidosisの電顕的検索で記したpreamyloid的なgranuleも見いだされない。軟骨細胞胞体内にinvaginationを形成したものが観察されたが、これは沈着したアミロイドが軟骨細胞を圧迫性の萎縮に陥らせるとともに、軟骨細胞に接して存在したアミロイドの繊維が切片の切れ方により一見胞体内に取り込まれたように見えたのであろう。椎間板組織における軟骨細胞はその分布の状態からしてすべてを電顕的に観察することは極めて困難で、アミロイド沈着の度合いと軟骨細胞の変化との関係についての電顕的観察は行っていない。しかしこれまでの光顕、電顕的所見から考えあわせるなら軟骨細胞とアミロイドの出現は全く無関

係というわけにもいかない。Nakagawa¹¹⁾はsystemic amyloidosisに関する限り、アミロイド産生に関与する特別な細胞はなくて、上皮性、非上皮性を問わず、生体内の様々な細胞の細胞膜の蛋白分解酵素がアミロイド産生に何らかの関係をもっている可能性を考えている。こういう点から椎間板のアミロイドは、軟骨細胞と基質との間にinteractionが起こり、軟骨基質の構成蛋白に何らかのdegradationが起こってそこにアミロイドが沈着しやすい状態をつくりだす可能性も考えられる。ともあれ椎間板におけるアミロイド沈着の発生機構は、今後に残された課題である。

稿を終えるにあたり、アミロイドの免疫染色にご協力いただいた山口大学第一病理学教室に感謝いたします。

また標本採取や作製にご協力いただいた病院病理部の関係の方々にも感謝いたします。

文 献

- 1) Storkel, S., Bohl, J. and Schneider, H-M.: Senile amyloidosis: Principles of localization in a heterogeneous form of amyloidosis. *Virchows Arch. [Pathol. Aant.]* 44: 145—161, 1983
- 2) Ishii, T., Hosoda, Y., Ikegami, N. and Shimada, H.: Senile amyloid deposition. *J. Pathol.* 139: 1—22, 1983
- 3) Pitkanen, P., Westermarck, P., Cornwell, G.G. and Murdoch, W.: Amyloid of seminal vesicles. *Am. J. Pathol.* 110: 64—69, 1983
- 4) Kunze, W.P.: Senile pulmonary amyloidosis. *Pathol. Res. Pract.* 164: 413—422, 1979
- 5) Iwata, T., Nakamura, H., Nagasawa, T., Kamei, T., Fujihara, S., Yokota, T. and Uchino, F.: Amyloid deposits in heart valves. *Acta Pathol. Jpn.* 32: 23—29, 1982
- 6) 竹田俊夫, 真田浩幸, 石井正治, 松下 睦, 山室隆夫, 清水克時: ヒト椎間板アミロイド沈着について.
1. 椎間板ヘルニア摘出材料を用いての観察. *結合組織* 15: 152, 1984
- 7) Nakamura, H.: Pathological study on amyloidosis. Localized deposition of amyloid; dystrophic or age-dependent amyloid. *Bull. Yamaguchi Med. School* 28: 1—9, 1981
- 8) Shimizu, K., Ishii, M., Yamamuro, T., Takeshita, S., Hosokawa, M. and Takeda, T.: Amyloid deposition in intervertebral discs of senescence-accelerated mouse. *Arthritis Rheum.* 25: 710—712, 1982
- 9) Glenner, G.G.: Amyloid deposits and amyloidosis. The β -fibrillosis. *N. Engl. J. Med.* 302: 1283—1292 and 1333—1343, 1983
- 10) 篠田友孝: アミロイド蛋白の生化学. *臨と病* 3: 131—140, 1985
- 11) Nakagawa, S.: Ultrastructural investigation of amyloidosis. Pathogenesis of systemic amyloidosis. *Appl. Pathol.* 2: 328—340, 1984