

Title	Spinal Kyphosis Causes Demyelination and Neuronal Loss in the Spinal Cord A New Model of Kyphotic Deformity Using Juvenile Japanese Small Game Fowls
Sub Title	脊柱後弯変形は脱髄と脊髄神経細胞の脱落を生じさせる： 小軍鶏を用いた新しい後弯変形の動物モデル
Author	清水, 健太郎
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.26-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0026">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0026</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Spinal Kyphosis Causes Demyelination and Neuronal Loss in the Spinal Cord

## A New Model of Kyphotic Deformity Using Juvenile Japanese Small Game Fowls

(脊柱後弯変形は脱髄と脊髄神経細胞の脱落を生じさせる：小軍鶏を用いた新しい後弯変形の動物モデル)

清水 健太郎

### 内容の要旨

脊柱変形による選発性脊髄麻痺は臨床上しばしば経験する病態である。麻痺発生のメカニズムはなお不明な点が多いが、その一因は今まで適切な動物モデルがなかったために基礎的研究ができなかったことが挙げられる。本研究では、幼若動物を用いて手術的に頸椎の局所後弯変形を発生させる新しい動物モデルを確立し、このモデルを用いて後弯変形に伴う脊髄の組織学的変化を検討した。

研究には、生後5週齢(約200~300g)の小軍鶏75羽を用いた。全身麻酔下に、C4-5高位の傍脊柱筋を剥離横切したのち当該高位の椎弓切除及び椎間関節破壊を行った。術後、経時的に4%パラホルムアルデヒドを用いた経心臓的灌流固定を行い、脊椎と脊髄を一塊として摘出した。画像評価として、頸椎部の側面単純X線を撮影した。後弯の頂点をはさむ椎体長軸のなす角度を計測し後弯角とした。病理組織学的評価として、脊髄のみを取り出し、最大圧迫部の横断切片を作製しHE染色、Toluidine blue染色を行った。さらに電子顕微鏡による観察を行った。画像解析としては、コンピュータ画像解析装置(WinRoof)を用い、前角細胞、髄鞘を定量化した。後弯角と脊髄扁平率(前後径/横径)、脱髄の程度(髄鞘面積率)ならびに前角細胞数の相関を検討した。また微細血管の検討のために、手術8週後に、10%ゼラチン加墨汁(0.5ml/kg体重)を造影剤として用いた経心臓的全身血管造影を行った。

術後、全例で頸椎に進行性の後弯変形が生じた。後弯変形は術後3週まで進行し、その後は固定した角度のまま安定化した。脊髄は後弯の頂点で最も高度に扁平化し、腹側より圧迫されていた。後弯角と脊髄扁平率に強い相関( $r=-0.91$ )が認められた。灰白質の前角細胞は萎縮、脱落し、前索部に軸索の脱髄と空胞変性が認められた。脱髄は、後弯がより高度になるにつれて、前索、側索、後索の順に進行した。後索部では後弯変形が顕著で脊髄が扁平化しても髄鞘は温存されていた。血管造影では扁平化した脊髄の血管網の途絶、血管数の減少、尿管の縮小などの変化を認めた。これらの所見は脊髄の腹側に顕著で、後弯が高度になるほど顕著であった。

慢性脊髄圧迫の動物モデルとしてtwymouseがよく知られているが、自然発症モデルであるため、圧迫方向や再現性に問題がある。また過去に報告された動物実験における脊髄麻痺はほとんどが急性圧迫によるものであった。本モデルは二足動物である幼若鳥類を用いて、頸椎に手術的操作を加えることにより成長と共に再現性のある進行性の後弯変形を生じるもので、後弯に伴う脊髄の病態を解明する上で極めて有用なモデルといえる。本研究では、頸椎後弯変形の進行に伴い脊髄の扁平化が顕著になり、灰白質では前角細胞の脱落、白質では脱髄、空胞変性が生じ、脱髄変化は前索→側索→後索へと進行することを明らかにした。これらの脊髄内の組織学的変化は腹側からの持続的な機械的圧迫に加え血流障害によるものと考えられた。

本研究の結果は、カリエス、骨粗鬆症などに臨床みられる選発性脊髄麻痺の病態解明に大きな一助となるものと考えている。

### 論文審査の要旨

脊髄は一般に慢性圧迫に対して強い抵抗性を示すが、脊椎カリエスや骨粗鬆症性脊椎圧迫骨折後に生じる選発性脊髄麻痺は、臨床上しばしば経験する病態である。しかし、このメカニズムを解明するための適切な動物モデルはこれまで存在しなかった。過去の研究は、急性の脊髄圧迫による動物モデルがほとんどであり、twymouseなど他の慢性圧迫モデルも圧迫の再現性、臨床例との類似性などで問題点を有していた。本研究では、幼若鳥類の頸椎に手術的に進行性の局所後弯変形を発生させる新しい動物モデルを作製し、このモデルを用い、変形による脊髄圧迫障害の病態を検討した。実験には生後5週齢の小軍鶏75羽を使用した。全身麻酔下にC4~C5高位の頸椎に椎弓切除及び椎間関節破壊を行うと、術後、同部に再現性のある進行性の後弯変形が生じ、脊髄圧迫を来した。脊髄は頸椎後弯の頂点で腹側より圧迫され扁平化し、後弯変形の進行にともない脊髄の扁平化も顕著になり、それに伴い前角細胞の脱落、脱髄、空胞変性などの組織変化が生じ、その変化が前索→側索→後索の順に進行することが明らかになった。また微細血管造影では、扁平化した脊髄の血管数の減少、尿管径の縮小などの変化を認め、圧迫を受けた脊髄の組織学的変化には、持続的な機械的圧迫に加え、血流障害も関与している可能性が示唆された。

審査では、まず小軍鶏の脊髄の解剖について質問がなされた。これに対して、基本的にはヒトと同じであり、血流も前脊髄動脈、分節動脈が脊髄に還流していると回答された。このモデルの将来の応用についての質問には、慢性圧迫には急性圧迫と異なる代償作用が存在する筈で、今後はヒトの脊髄障害における病態、たとえば高度な圧迫や後弯を呈しMRIでT2高輝度変化を認めてもしばしば無症状の症例が存在する原因の解明等につなげたいと回答された。実験方法と再現性についての質問には、後方の支持組織のみを破壊し脊髄に侵襲を加えない点が原則であり、手術操作により後弯変形は容易に再現できると回答された。また運動麻痺の起きなかった理由について質問がなされた。これに対して、鳥類の運動伝導路の局在が不明で圧迫部位と異なる可能性、圧迫のみならず不安定性やtetheringが関与する可能性が考えられること、また小軍鶏が羽根(上肢)を動かさない鳥であることが運動評価を困難にしていると回答された。临床上、脱髄の修復や治療効果の評価などにもこのモデルは有用と考えられ、今後の発展として、MRIの画像などを取り入れた評価や、最大圧迫部より上下での組織血流評価も行うべきだと指摘がなされた。

以上のように、本研究はなお検討すべき課題を残しているものの、二足動物である鳥類を実験動物に選び、後弯変形による緩徐な脊髄圧迫を来す有意義なモデルを開発し、今後の臨床例の病態解明につながる研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 整形外科 戸山 芳昭  
内科学 鈴木 則宏 解剖学 仲嶋 一範  
外科学 河瀬 敏  
学力確認担当者: 池田 康夫、鈴木 則宏  
審査委員長: 鈴木 則宏

試問日: 平成18年2月7日