

bipolar 人工骨頭:

機種: ストライカー-universal head

3M Bateman

京セラ アルミナヘッド

その他 _____

外径: _____ mm just fit in the acetabulum undersize oversize

Inner head 径: 22、 26、 その他 _____ mm

臼蓋リーミング: なし、 あり

臼蓋軟骨残存: なし、 あり

cemented socket:

機種: _____

使用セメント: Simplex、 CMW1、 その他 _____

外径: _____ mm

内径(mm): 22、 26、 28、 32、 その他 _____ mm

uncemented socket:

機種: _____

固定方法: porous coating スクリュー _____ 本

HA-coating

HA-coating on porous-coating

その他: _____

外径: _____ mm

内径(mm): 22、 26、 28、 32、 その他 _____ mm

4) 大腿骨側インプラント:

cemented stem:

機種: _____

使用セメント: Simplex、 CMW1、 その他 _____

髄腔セメント栓: 非使用、 使用

セメントガン: 非使用、 使用

uncemented stem:

機種: _____

固定方法: porous coating

HA-coating

HA-coating on porous-coating

その他: _____

E] 合併症(人工骨頭近位移動とコンポーネントの固定破綻を除く):

- なし
- 単回脱臼
- 反復性脱臼(2回以上脱臼)
- 深部感染
- 神経麻痺
- DVT
- 肺梗塞
- その他 _____

F] 経過観察X線像でのレントゲンの破綻:

- a)人工骨頭近位移動(軟骨消失から4mm以上): なし
あり → X線上の発生(同定)時期: =西暦_____年___月___日

- b)THA ソケットのゆるみ: なし
あり → X線上の発生(同定)時期: =西暦_____年___月___日

- c)Ballooning pelvic osteolysis: なし
あり → X線上の発生(同定)時期: =西暦_____年___月___日

- d)ステムのゆるみ: なし
あり → X線上の発生(同定)時期: =西暦_____年___月___日

- e)Ballooning femoral osteolysis: なし
あり → X線上の発生(同定)時期: =西暦_____年___月___日

G] Re-operation:

- 非施行

- Bipolar 人工骨頭 outer head の THA ソケットへの conversion:
施行時期=西暦_____年___月___日(術後 年 カ月)
理由: 人工骨頭近位移動 pelvic osteolysis その他 _____

- THA ソケットの revision:
施行時期=西暦_____年___月___日(術後 年 カ月)
理由: socket loosening pelvic osteolysis その他 _____

ステムの revision:

施行時期=西暦_____年___月___日(術後 年 ヵ月)

理由: stem loosening femoral osteolysis その他 _____

その他の re-operation: 手術内容: _____

施行時期=西暦_____年___月___日(術後 年 ヵ月)

理由: 感染、 脱臼、 その他 _____

H] ソケット摩耗:

計測不可 (理由: 人工骨頭、 metal backing、
 その他 _____)

計測可能 年摩耗=_____mm/year (拡大率を補正した線摩耗率)

計測法=Livermore 法 (下記の方法)

X 線像を scan しコンピューター上で骨頭中心の移動を計測

その他の拡大率を補正した線摩耗率計測法:下記に方法をご記入下さい

I] Follow-up 出来ていない症例の電話連絡:

電話変わり連絡不能

来院する(200_____年___月___日 曜日予定)

死亡(_____年___月___日、死因 _____)

生前、再置換:なし あり(_____年___月___日)

来院できない→理由:病弱なため、その他(_____)

再置換:なし あり(_____年___月___日)

JOA score:疼痛_____点、歩行_____点

大腿骨頭壊死症に対する人工物置換術の術後成績調査

Key Films 選択カード

施設名: _____

注)両側手術例は左右別々の袋に

カルテ番号: _____

氏名 _____ 殿

手術: ・人工骨頭置換 ・THA

右・左

手術日 / /

Key Films	撮影年月日	備考
術前	/ /	
術後退院前	/ /	
人工物の経過観察最終時	/ /	

レントゲンの破綻を生じた例では下記を追加:

レントゲンの破綻:(いずれかに○をし、下記()内へ記号で記入)

- a)人工骨頭近位移動 b)ソケットゆるみ c)pelvic osteolysis
 d)ステムゆるみ e)femoral osteolysis

Key Films(破綻内容)	撮影年月日	備考
破綻()直前	/ /	
破綻発生(同定)時	/ /	
破綻()直前	/ /	
破綻発生(同定)時	/ /	
破綻()直前	/ /	
破綻発生(同定)時	/ /	
破綻()直前	/ /	
破綻発生(同定)時	/ /	

再手術例では下記を追加:

再手術日 / /

再手術内容: _____

Key Films	撮影年月日	備考
再手術直前	/ /	
再手術後退院前	/ /	

注)このカードは Key Films 選択用袋に入れてご利用ください。

60歳以上の大腿骨頭壊死に関する研究

—治療費の検討—

佛淵 孝夫（佐賀医科大学整形外科教授）

若年者では、特発性大腿骨頭壊死は特定疾患として加療されることがほとんどである。しかし、60歳以上の高齢者の場合、急性破壊型股関節症（RDC）との鑑別が問題となり、更正医療で治療されている例もある。このことにより、医療費に差を生じていないか検討したので報告する。

A. 研究目的

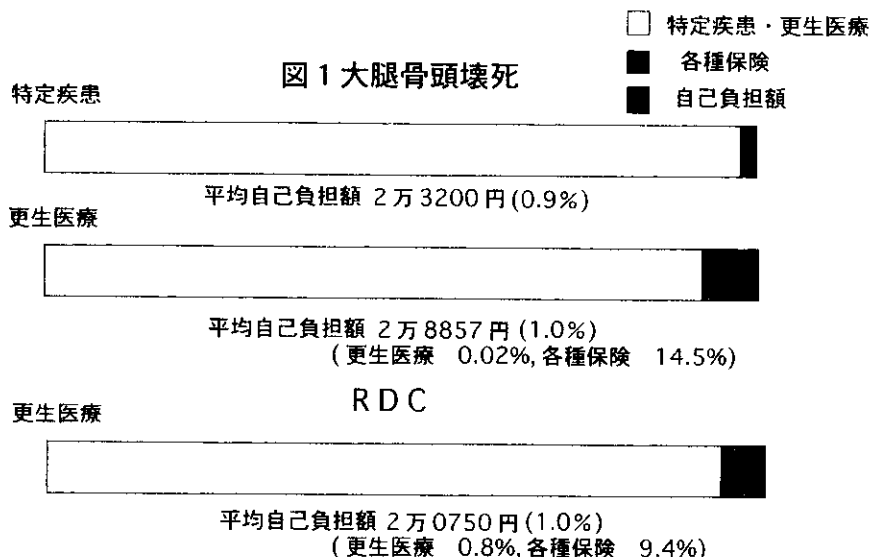
若年者では、特発性大腿骨頭壊死は特定疾患として加療されることがほとんどである。しかし、60歳以上の高齢者の場合、急性破壊型股関節症（RDC）との鑑別が問題となり、更正医療で治療されている例もある。このことにより、医療費に差を生じていないか検討したので報告する。

B. 研究方法

1998年9月より2000年5月までに当科でTHAもしくは人工骨頭を施行した60歳以上の患者133例のうち大腿骨頭壊死もしくはRDCと診断された15例17関節について保険の種類を調べ、医療費および自己負担額の調査をおこなった。
(倫理面への配慮)

C. 研究結果

大腿骨頭壊死5例7関節のうち、特定疾患を使用したものは2例3関節であった。更正医療を使用したものは3例4関節であった。RDCと診断された10例10関節は全て更正医療で治療されていた。これら三群間で比較検討した。大腿骨頭壊死と診断されたもののうち特定疾患で治療されたものの平均自己負担額は2万3200円で総額に占める割合は0.9%であった。更正医療で治療されたものの平均自己負担額は2万8957円で総額に占める割合は1.0%であった。一方、RDCと診断されたものの平均自己負担額は2万0750円で総額に占める割合は1.0%であった。これら三群間に自己負担額の明らかな差を認めなかった。(図1)



D. 考 察

更正医療では0円から4万6650円とまちまちでありこれは所得によるものである。一方、特定疾患は入院患者の一部負担限度額が1医療機関につき月額1万4,000円以内と定められている。これら2群間で治療されたものを比較して両群間に差を認めなかったのは、個々の所得格差はあるが全体として平均すると、ある一定の所得になることを示している。特定疾患を利用するしないに関わらず支払額はほぼ同じであり、両群間に今回の研究では、差異を認めなかった。また、当科では入院当初の治療費が各種保険で支払われており、この点がやや割高になっていた。

E. 結 論

今回、我々の調査では、60歳以上の特発性大腿骨頭壊死と診断されものは5例7関節であった。このうち特定疾患で治療されたものは2例3関節であった。更正医療を利用したものと比べ明らかな差は認めなかった。また、RDCと診断され更正医療を利用したものと比べても明らかな差はなかった。

大腿骨頭壊死における前方回転骨切り術後19年経過症例の 病理組織学的検索

— 症例報告 —

山下 彰久、入佐 隆彦、居石 克夫 (九州大学大学院病理病態学)
山本 卓明、野口 康男、岩本 幸英 (九州大学整形外科)

我々は以前に、前方回転骨切り術 (Anterior rotational osteotomy: 以下ARO) 後に荷重を免れた大腿骨頭壊死 (Aseptic necrosis of the femur: 以下ANF) 病巣は経年的に修復される可能性を報告した。今回、ARO施行後19年経過した症例を観察し得たので報告する。組織学的には、変形性関節症 (osteoarthritis: 以下OA) による変化の他に、レ線および手術記録により元壊死巣に相当すると考えられる部位に、偽性嚢胞と周囲の層状骨梁配列を認めたが、明らかな壊死骨髄ならびに骨梁は認めなかった。本例の組織所見について、以前の症例と比較検討し報告する。

【目的】

我々は以前に、ANFに対するARO施行後、OAに至り人工関節置換術 (Total hip replacement: 以下THR) を余儀なくされた症例の摘出骨頭を病理組織学的に検索し、荷重を免れたANF病巣は経年的に修復される可能性を報告した。今回、新たにARO施行後19年経過した症例を検索し得たので、その病理組織学的所見について以前の症例と比較検討し報告する。

【これまでの自験例のまとめ】

我々は平成元年度及び二年度厚生省班会議において、ANFに対して回転骨切り術を施行し、その後のOA進行のためTHRを余儀なくされた4症例の摘出骨頭を病理組織学的に検索し報告した^{1,2)}。術後1.3年、1.5年では、組織破壊産物、壊死骨梁の吸収像、あるいは添加骨形成といった骨壊死所見を認めるが、術後6.5年、8.2年で、もとの骨壊死領域は大部分が菲薄な骨梁および脂肪組織によって充填されており、回転骨切り術により荷重を免れた壊死巣は、年の単位で修復が進行し術後6年及び8年を経て新生骨ならびに脂肪組織に置換され修復に至ることが示唆された (表1)。

【今回の症例】

(臨床経過)

症例は51歳、男性。ステロイド使用歴はないが、アルコール摂取量は純アルコールに換算すると1週間に約1000mlに達していた。昭和56年、両ANFの診断を受け、同年7月に左ARO、8月に右AROを施行された。術後は、疼痛及び高度のADL障害などなく経過良好であった。平成11年5月 (ARO後18年)、誘因なく右股痛が出現し、レ線では高度のOA変化を認めた。その後、徐々に疼痛が増悪するため、平成12年4月 (ARO施行後19年) 右THRが施行された。(レ線経過)

術前股関節レントゲンでは、両側にANF所見が存在し、右骨頭荷重部関節面の2mmの陥没、および帯状硬化帯を認めた。また嚢胞様透過陰影も認められ、病型分類はType I -C + III -B、病期分類はStage IIであった (図1)。75度のAROにより、骨壊死巣は前下方に移動し、荷重部は健常部によって置換された (図2)。術後3年では、壊死巣周囲の骨硬化帯がより明瞭となり、また壊死巣は骨密度が低下し嚢胞様陰影を呈していた (図3)。過去の病理組織学的報告例より、この時点では壊死巣における旺盛な壊死骨吸収と境界部における添加新生骨形成が生じていたものと推測された。術後19年では、骨頭および臼蓋全体に著明なOA変化を認めるが、壊死領域は骨梁によって置換されており、レ線的には再生骨によりリモデリングされたことを示唆する所見と考えら

表1. 過去の報告例のまとめ

症例	51歳、男	49歳、男	40歳、男	65歳、男	
手術	PRO	ARO	ARO	ARO(2回)	
病型分類	I-C	III-B	I-C	-	
病期分類	3	4	3	-	
THRまで	1.3年	6.5年	8.2年	10年①、1.5年②	
病理組織学的所見	ANF病変	元壊死領域 ①線維性肉芽組織による壊死骨の吸収と骨形成 ②組織破砕物と新生骨梁	元壊死領域 非薄で不規則な骨梁、一部に骨吸収像と骨新生が混在	元壊死領域 非薄な骨梁と周囲の線維組織、一部に骨吸収と骨新生が混在	元壊死領域 新生骨梁、組織破砕物と線維組織
	OA修飾	元境界領域 添加骨形成により骨梁肥厚	元境界領域 軽度の骨梁の肥厚	元境界領域 古い線維化巣、偽性嚢胞	元境界領域 不明瞭
	骨棘形成	なし	軽度あり	軽度あり	軽度あり
	骨-軟骨関節面	著変なし	軟骨の菲薄化、亀裂	軟骨の菲薄化、亀裂	軟骨の菲薄化、亀裂

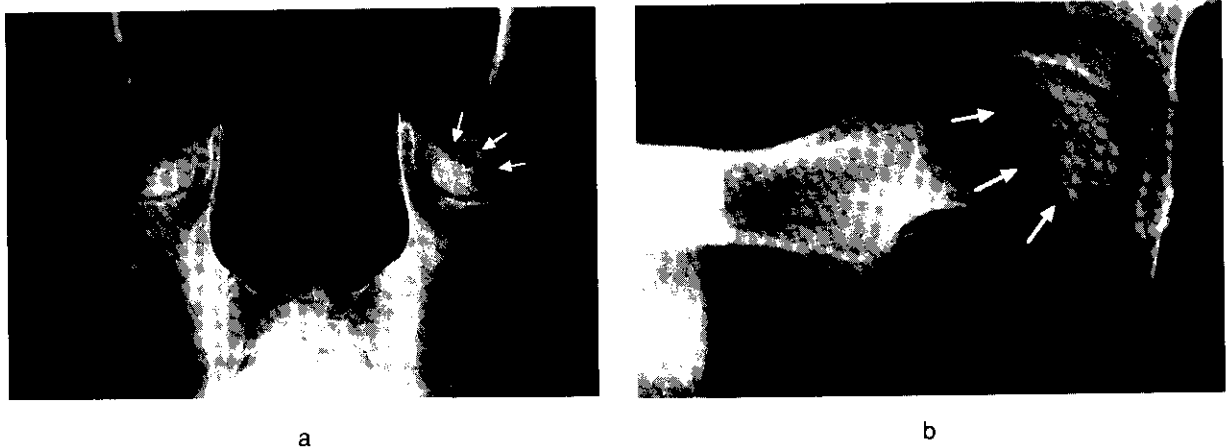


図1. 術前股関節 X-p

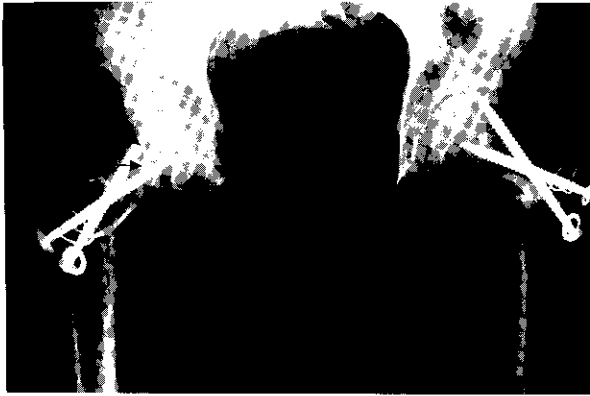
- a. 正面像. 骨頭関節面は2mmの陥没を来し、明瞭な帯状硬化帯(↑)を認める。また、嚢胞様透過性陰影も認められる。
 b. 側面像. 壊死巣は前方に存在し、後方1/3は保たれている。

れる(図4)。

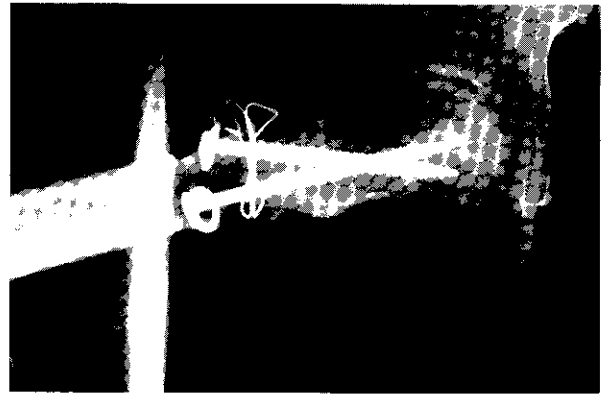
(摘出骨頭の肉眼的所見)

摘出骨頭を観察するにあたり、はじめにレントゲン前後像及び側面像を用いて壊死巣のおおよその局在を把握した。壊死部は骨頭の上前方に広く存在し、軟骨下骨梁骨折及び嚢胞様透過陰影は骨頭上方の荷重部接触面に認められた(図5)。前方回転により壊死部は骨頭内側前下方部に移動し、嚢胞様透過陰影

は骨頭前下方、軟骨下骨梁骨折は前方やや上方よりそれぞれ移動したものと考えられた(図6)。図7は、頸軸に垂直な平面で、骨頭先端より22mmの推定される骨頭断面図である。実際の摘出骨頭は、OA変化により著明に変形し、断面は白色の線維性組織を混じて黄色髓を呈していた。また、推定されたもとの壊死領域に明らかな壊死巣は認めなかった(図8)。



a



b

図 2. ARO 後 X-p

- a. 正面像. 荷重部関節面は正常部により置換され、帯状硬化帯(↑)および嚢胞様透過性陰影は骨頭内側下方に移動した。
 b. 側面像. 術前正面像で骨頭上方に存在した嚢胞様透過性陰影は、骨頭前方に認められる。

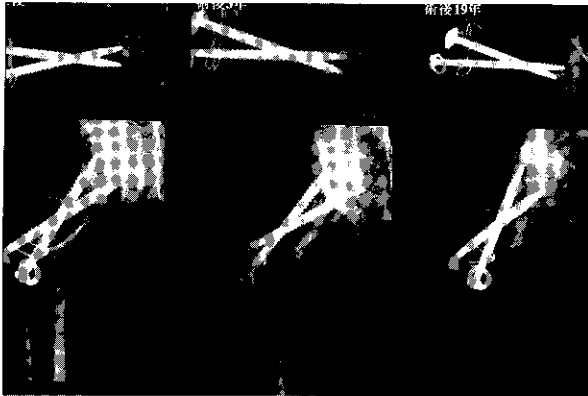
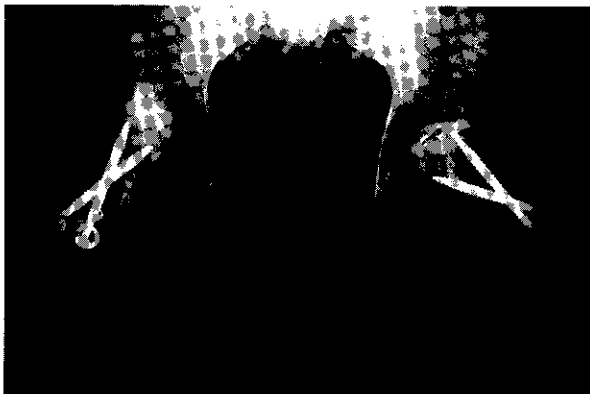


図 3. X-p による術後経過

上段は股関節側面像、下段は正面像で、左より術直後、術後3年、術後19年である。
 術後3年では、壊死巣の骨密度が低下し嚢胞状陰影を為し、また周囲の骨硬化が進行している。

(病理組織学的所見)

脱灰後、組織標本を作製しHE染色にて光顕下に組織学的検索を行った。元壊死領域と推定される部に、壊死骨梁および骨髓、添加骨形成といった骨壊死の所見は認めらず、菲薄な骨梁と成熟した脂肪組織髓、および偽性嚢胞から成っていた(図 9-a, b)。また、偽性嚢胞の周囲に層状に配列する肥厚した骨梁を認めた(図 9-c)。本症例の病理組織学的所見のまとめを表 2 に示す。このように、AROにより荷重を免れた壊死巣は完全に修復、再構築されているものと考えられた。また、これらの所見は、過去に我々が報告した、症例 1 (ARO後6.5年)、症例 2 (ARO後8.2年) の摘出骨頭で認められた病理組織像とほぼ同様の所見であった。



a



b

図 4. 術後19年における股関節 X-p

- a. 正面像, b. 側面像. 著明なOA変化を来たしているが、壊死巣は骨梁により置換されており、レ線的には再生骨によりリモデリングされたことを示唆する所見である。

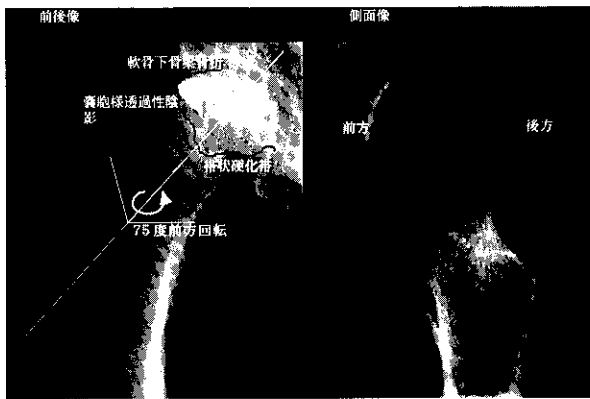


図 5. 壊死巣の局在 (術前)
壊死部は骨頭の上前方に存在していた。

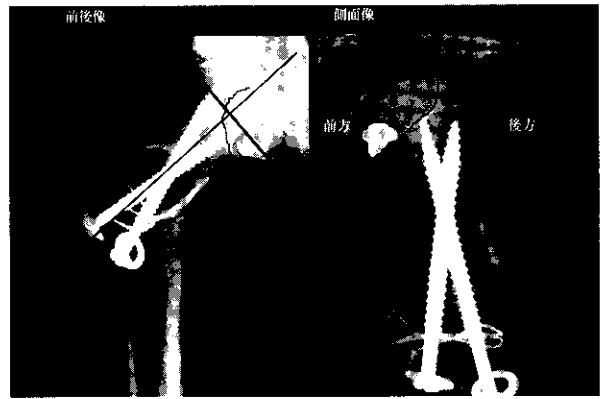


図 6. 壊死巣の局在 (ARO後)
AROにより壊死部は骨頭内側前下方に移動した。

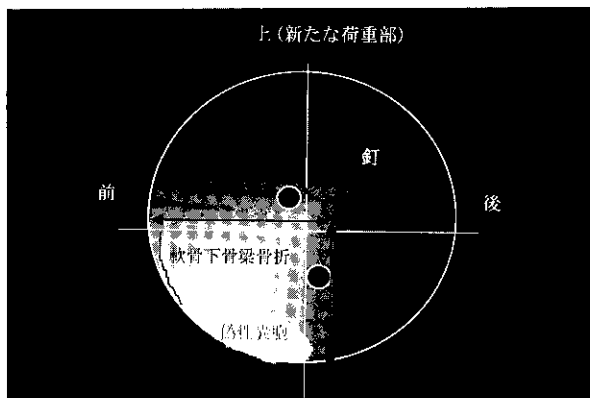


図 7. 骨頭矢状面で内側より22mmにおける推定される断面図
現在の摘出骨頭では、元の壊死巣は←→で規定される範囲内に存在すると推定される。

【結語】

1. ANFに対してARO施行後19年経過した症例の摘出骨頭を病理組織学的に検索した。その結果、壊死骨梁や添加骨形成といった明らかな骨壊死ならびにその修復像は認められなかった。

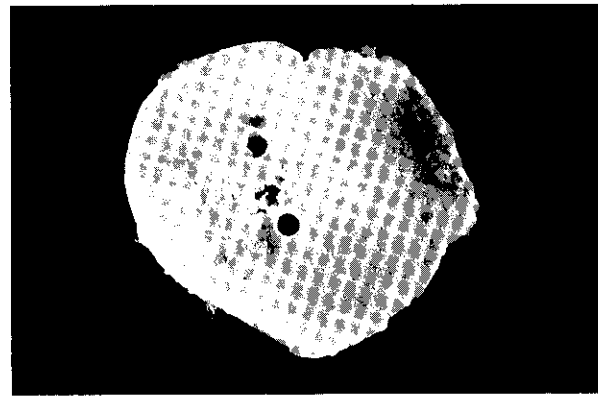
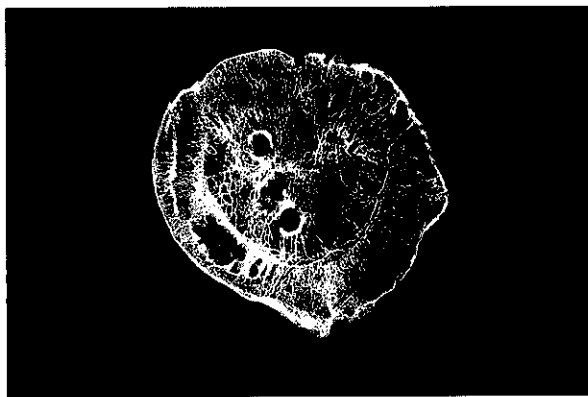


図 8. 摘出骨頭
骨頭矢状面で内側より22mmにおけるSoftex像(左)および肉眼所見(右)を示す。明らかな骨壊死巣は認められず、図7でもとの骨壊死巣と推定される部分にも偽性囊胞を認めるのみである。

2. 本症例による病理組織学的所見は、19年という経過の中でリモデリングおよびOA変化によって様々に修飾され、より複雑な解釈を要した。
3. AROによって荷重を免れた骨壊死領域は、経時的に修復反応が進行し、その様相は検索時期あるいは症例により若干異なるものの、再生骨梁ならびに脂肪組織によって置換され病理組織学的にも修復され得ることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 居石克夫ほか：大腿骨頭壊死における前方回転骨切り術後2症例の病理組織学的検索。厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班 平成1年度研究報告書 1990：41-45.
- 2) 居石克夫ほか：大腿骨頭壊死における回転骨切り術後の病理組織学的検索Ⅱ。厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班 平成2年度研究報告書 1991：87-91.

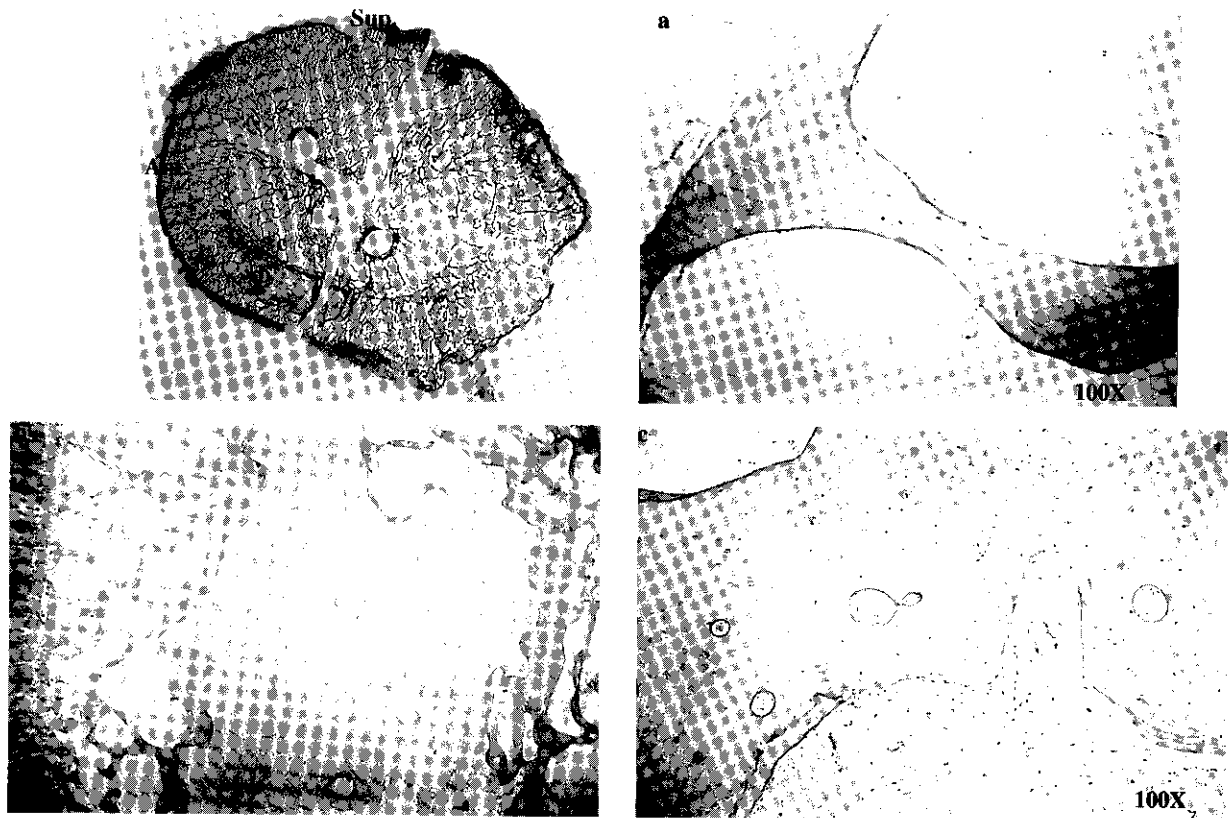


図9. 病理組織学的所見

a. はもとの骨壊死巣と考えられる領域の軟骨下骨の組織像である。非薄化した骨梁と成熟した脂肪組織髄からなり骨壊死の所見は認めない。また、b.およびc.に示す通り、線維性結合組織を含む偽性嚢胞と、その周囲に層状に配列する肥厚した骨梁も認められた。

表2. 病理組織学的所見のまとめ

-
1. ANF 病変およびその修復と推定される部に認めた所見
 - ① 壊死骨梁、添加骨形成、肉芽組織は認めない
 - ② 旺盛な骨吸収像は認めない
 - ③ 骨梁は菲薄
 - ④ 随伴していた偽性嚢胞の結合織及び脂肪織による置換
 - ⑤ 軟骨下骨梁骨折線の遺残及び同部における軟骨化生
 - ⑥ 一部の肥厚した骨梁

 2. OA によると考えられる所見
 - ① 関節軟骨の破壊または消失
 - ② 軟骨下の結合組織による置換
 - ③ 偽性嚢胞
 - ④ 線維化
-

Stage IV 大腿骨頭壊死症に対する回転骨切り術の 5 年以上成績

渥美 敬、山野 賢一、柁原 俊久、武村 康
平沼 泰成、戸嶋 潤（昭和大学藤が丘病院整形外科）

大腿骨頭回転骨切り術を行った Stage IV 大腿骨頭壊死症 24 関節の 5 年以上成績を検討した。年齢は平均 37 才であり、壊死発症誘因はステロイド投与 8 関節、狭義の特発性 8 関節、アルコール多飲 2 関節、外傷性 5 関節である。最終観察時に再圧潰、関節裂隙の再狭小化が共にみられなかったのは 17 関節（71%）であった。再圧潰、関節裂隙の再狭小化がみられなかった例では JOA score は平均 90 点であった。

大腿骨頭壊死症は特発性、外傷性を問わず青壮年期に好発する為、関節温存治療が望ましい方法である。杉岡¹¹⁻¹⁴⁾により考案された大腿骨頭回転骨切り術は関節温存手術として優れた術式であり、特に圧潰が進行した症例にも良い適応がある。しかし、一般的には病期が進行した Stage IV¹⁰⁾（関節裂隙の狭小とか、臼蓋側の変化がみられ変形性関節症に進行した時期）の症例には適応がないと認識されている。我々は、前方回転骨切り術以外に原法の後方回転の角度を変更し、広範囲壊死に対し高度後方回転 11-14) を行い良好な結果を得ている。後方回転では栄養血管が障害されない為、高度後方回転が可能となる^{5,6,7)}。

今回大腿骨頭回転骨切り術を行った Stage IV 大腿骨頭壊死症の 5 年以上成績を X 線学的、臨床的に検討したので報告する。

対象および方法

大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術を 1983 年末から 2000 年 5 月までに 176 関節に行ったが、Stage IV は 49 関節であった。このうち 5 年以上経過した 24 関節（21 例）を対象として検討した。年齢は 20-54 才、平均 37 才であり、男性 11 例女性 10 例である。壊死発症の誘因はステロイド投与 8 関節、狭義の特発性 8 関節、アルコール多飲 2 関節、大腿骨頭部骨折 3 関節、股関節後方脱臼 3 関節である。前方回転は 12 関節、後方回転（高度後方回転を含む）は 12 関節に行った。経過観察期間は 5 年から 14 年平均

7 年 3 ヶ月である。尚、深部感染 1 関節、経過観察不能 3 関節、5 年未満経過例 21 関節、5 年未満の人工関節置換例 1 関節を対象から除外した。検討の方法は単純 X 線正面像の臼荷重部健全域の外側からの広さを Group I: 1/3 未満、Group II: 1/3 以上 2/3 未満、Group III: 2/3 以上の 3 群に分け再圧潰の有無、関節裂隙の再狭小化を観察し、臨床的検討も行った。Group I は 2 関節、Group II は 9 関節、Group III は 13 関節であった。尚、術後に生じた頸部骨折（1 関節）は再圧潰例に含めて検討した。

結 果

全例において術後に臼荷重部健全域は術前に較べ広く観察され、関節裂隙の拡大もみられた（図）。最終観察時に再圧潰、関節裂隙の再狭小化が共にみられなかったのは 17 関節（71%）であった。再圧潰は 22 / 24 関節（92%）に防止され、関節裂隙の再狭小化は 7 関節（29%）にみられた。このうち、Group I（2 関節）では再圧潰、関節裂隙の再狭小化は共にみられなかった。Group II（9 関節）では、再圧潰は 2 関節にみられ、関節裂隙の再狭小化は 4 関節に観察された。Group III（13 関節）では再圧潰はみられなかったが、関節裂隙の再狭小化が 3 関節にみられた。（表）

術後可動域は、再圧潰、関節裂隙の再狭小化がみられなかった例の可動域は、屈曲は平均 98 度（70-130 度）、外転は平均 19 度（10-25 度）であった。再圧潰、関節裂隙の再狭小化が生じた例では、屈曲は

	Group I Less than 1/3	Group II More than 1/3 Less than 2/3	Group III More than 2/3
	2 Hips	9 Hips	13 Hips
Re-Collapse		2 Hips	
Re-Joint Space Narrowing		4 Hips	3 Hips

表 術後 X 線正面像における健全域、再圧潰と再関節裂隙狭小化

平均80度（45-120度）、外転は平均16度（0-25度）であった。JOA hip score は JOA hip score は、全例では平均86点（47-100点）であった。このうち、再圧潰、関節裂隙の再狭小化がみられなかった例では、平均90点（74-100点）であり、再圧潰、関節裂隙の再狭小化が生じた例では平均77点（47-97点）であった。70点以上が21関節であり、60点未満3関節のうち1関節がbipolar型人工骨頭に、1関節が人工関節に置換された。

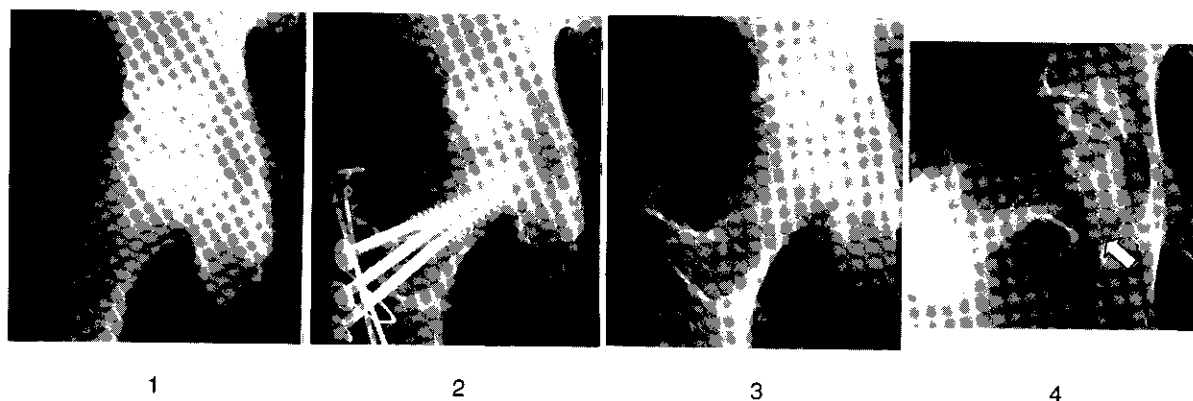
考案

青壮年期に好発する大腿骨頭壊死症の治療は関節を温存することが重要である。杉岡による前方回転骨切り術の長期成績の報告¹⁴⁾では、stage IVにおいても適応があることが示されている。治療上stageが早いのに越したことはないが、実際にはstageが進んでから受診する場合が少なくない。今回の結果から

stage IVにおいても長期にわたり関節が温存されることが示された。その理由は、術後に荷重部に健全域が移動することにより関節裂隙が拡大し、良い意味での骨棘形成等により関節は安定し、骨軟骨の改変が生じる為である（図）。壊死範囲が非常に広い症例でも高度後方回転により荷重部に健全域を移動すれば、リモデリングが生じ術後に壊死は縮小し、かつ骨頭は球形化する⁴⁾。後方回転骨切り例では、日常生活動作の中で多い屈曲位動作で前方健全域が臼荷重部に移動することも関係している^{3,5,7,8,9)}。今回の結果より、stage IV 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術は、早期例に対するものと異なり、術後のリモデリングを促進しやすくする手術と解釈した。また、成績はおおむね良好であり青壮年期に対して有効な術式である。

文献

- 1) 渥美 敬、黒木良克、山野賢一ほか：大腿骨頭壊死症に対する130度以上後方回転骨切り術一獲得健全域と骨変化について。Hip Joint 20:198-201, 1994.
- 2) 渥美 敬、黒木良克、山野賢一ほか：青壮年期大腿骨頭壊死症に対する高度後方回転骨切り術一術後2年以上経過例のX線学的検討。Hip Joint 22:276-278, 1996.
- 3) 渥美 敬、黒木良克、山野賢一ほか：大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭後方回転骨切り術の成績と適応。東日本臨整会誌 9:430-433, 1997.
- 4) 渥美 敬、平沼泰成、柁原俊久ほか：特発性大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術：単純



31才 男性 脳下垂体腫瘍の治療の為多量ステロイド投与

1. 術前正面像では関節裂隙の狭小化、臼蓋の硬化像がみられる。
2. 前方回転骨切り術後1年6ヶ月。臼蓋硬化像が不明瞭化した。
3. 術後12年正面像。再圧潰は生ぜず臼蓋は再構築され、良好な関節が形成されている。
4. 術後12年側面像。骨頭後方に臼蓋との適合性の為の二重像形成骨棘（矢印）が形成されている。

X線正面像における骨頭内側壊死域の修復に関する検討. 厚生省特定疾患対策研究事業. 骨・関節系調査研究班特発性大腿骨頭壊死症調査研究班分科会 平成11年度報告書: 65-67, 2000.

- 5) Atsumi T, Kuroki Y: Modified Sugioka's osteotomy: more than 130 degree posterior rotation for osteonecrosis of the femoral head with large lesion. Clin Orthop 334: 98-107, 1997.
- 6) Atsumi T, Yamano K: Superselective angiography in osteonecrosis of the femoral head. Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis, and Treatment, ed. By J. R. Urbaniak, J. P. Jones. American Academy of Orthopaedic Surgeons, pp 247-252, 1997.
- 7) 渥美 敬: 大腿骨頭壊死症の治療における選択的動脈造影の意義. 日整会誌 72:407-417, 1998.
- 8) Atsumi T, Muraki M, Yoshihara S, et al: Posterior rotational osteotomy for the treatment of femoral head osteonecrosis. Arch Orthop Trauma Surg 119: 388-393, 1999.
- 9) 渥美 敬、村木稔、吉原哲ほか: 大腿骨頭壊死症に対する後方回転骨切り術 — 適応と成績に対する考察. 別冊整形外科 35: 133-138, 1999.
- 10) 小野啓郎: 大腿骨頭壊死の診断基準, 病型分類, 病期. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 1987.
- 11) Sugioka Y: Transtrochanteric anterior rotational osteotomy of the femoral head in the treatment of osteonecrosis affecting the hip; a new osteotomy operation. Clin Orthop 130:191-201, 1978.
- 12) Sugioka Y: Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head. The Hip, ed. by L. H. Riley, Jr. Proceedings of the Eighth Open Scientific Meeting of the Hip Society, C.V. Mosby, St. Louis, PP3-23, 1980.
- 13) Sugioka, Y.: Transtrochanteric rotational osteotomy of the femoral head osteonecrosis, Perthes' disease, slipped capital femoral epiphysis and osteoarthritis of the hip; indication and results. Clin Orthop 184: 12-23, 1984.
- 14) Sugioka Y, Hotokebuti T, Tsutui H: Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head; indication and long-term results. Clin Orthop 227:111-120, 1992.

C) 病態解析

ステロイドホルモン負荷による骨細動脈標本の COX 誘導現象

—易炎症準備状況の形成—

大橋 俊夫 (信州大学医学研究科、医学部第一生理)

水野 理介 (信州大学医学部第一生理)

堀内 博志、高岡 邦夫 (信州大学医学部整形外科)

メチルプレドニゾロン (MPSL 20mg/kg/day) を 3 日間連続して筋肉注射した家兎の骨髄内抵抗血管は、対処群 (無負荷群) に比較して明らかにアラキドン酸 (AA) による血管拡張反応の増強してくることが判明した。一方、外因性のプロスタサイクリンによる血管拡張反応には両群間に明らかな差異は認められなかった。すなわちMPSL処置によって骨細動脈にサイクロオキシゲナーゼ (COX) が誘導され、易炎症状態の形成されることが判明した。この事実は、ステロイド高負荷状態の患者さんは高脂血症状態などによって骨髄内に炎症性充血、水分透過性亢進、浮腫、骨髄内静水圧上昇、骨髄内細静脈圧平現象などの誘起される可能性を示唆している。

A. 研究目的

生体各組織の局所血流量は、各組織に分布する抵抗血管である細動脈の収縮や拡張によって直接的に調節されていることが知られている。しかしながら骨内微小循環を規定する骨髄内を走行する細動脈ならびに抵抗血管の機能的構築は、全く明らかにされていない。平成11年の本班会議において、我々は、骨髄内から摘出したヒト、家兎ならびにラット抵抗血管の生理・薬理的機能構築を解明できる実験系を確立し、興味ある新知見を得てきた¹⁾。今回は、ステロイドホルモン負荷家兎の骨髄内抵抗血管のCOX誘導現象に着目し実験を行った。また、大腿骨を灌流する主幹栄養血管である大腿動脈を用いてCOX誘導現象の部位差すなわちCOX誘導現象が骨髄抵抗血管に特異的なものであるかを合わせて検討した。

B. 研究方法

本実験系は、信州大学医学部実験動物に関する指針に沿って行われた。日本白色家兎 (雄) をメチルプレドニゾロン投与群 (MPSL、20mg/kg/day、3 日間筋肉内投与) と非投与群 (コントロール) に設定した。各々の群から大腿骨内の抵抗血管 (内径 ~ 200 μ m) と大腿動脈 (外径 ~ 1mm) を摘出し実験

に用いた。大腿骨内抵抗血管灌流標本作製方法は、平成11年本班会議報告書に準じた¹⁾。摘出した大腿動脈は、8-0 の絹糸を用いて長さ 5mm のリング状標本とした。作製したリング状標本は、10ml の灌流型臓器槽内に懸垂しクレブス液 (37 $^{\circ}$ C、pH7.4、PO₂ 150mmHg) を 4ml/min の速度で持続的に灌流した。リング状標本の発生張力は、トランスジューサーを用いて連続的に測定し、ペンレコーダーに記録した。リング状標本に、至的基本張力500mgを負荷し1時間の安定時間を経過した後、実験を行った。標本に対して、80mMKCl、ノルエピネフリン (NE)、アラキドン酸 (AA)、プロスタサイクリンのアナログであるイソカルバサイクリン (ICC) を投与して反応を検討した。AAならびにICCの反応は、NE (10⁻⁶M) にて前収縮を負荷した条件で実験を行った。

C. 研究結果

ICC (10⁻⁸ ~ 10⁻⁵M) は用量依存的にコントロール群ならびにMPSL群の骨髄内抵抗血管に拡張反応を誘起した。10⁻⁵MのICCによる弛緩反応は、コントロール群は80%、MPSL群は80%であり、各々の反応量において両群間に有意な差は見られなかった。AA (10⁻⁸ ~ 10⁻⁵M) は、MPSL群の骨髄内抵抗血管に対して用量依存的な拡張反応 (10⁻⁵MAA、80%) を誘起

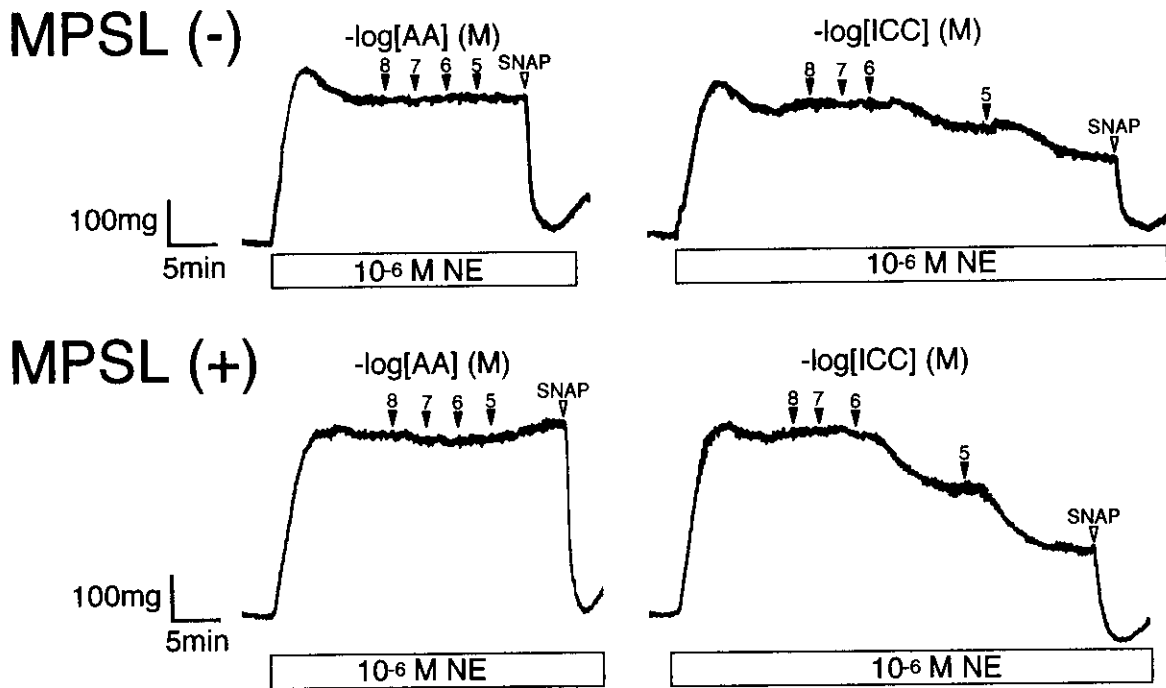


図1.AAとICCによる摘出家兎大腿動脈の典型的反応例。上段はコントロール群を下段はMPSL投与群を示す。各々の標本は 10^{-6} Mのノルエピネフリン (NE) によって前収縮を負荷した。各実験の最後に 10^{-5} MのSNAPを投与して最大弛緩反応を得た。

したが、コントロール群に対しては、収縮ならびに拡張反応を誘起しなかった。MPSL群におけるAAの拡張反応は、COX阻害薬であるインドメタシン (10^{-5} M) 存在下で完全に抑制された。

図1は、本実験で得られたNE (10^{-6} M) にて前収縮を負荷した摘出家兎大腿動脈標本におけるAAとICCの典型的反応例を示す。AAはコントロール群の大腿動脈標本に対して収縮ならびに弛緩反応を誘起しなかった。一方、AA (10^{-5} M) はMPSL投与群において僅少な収縮反応を誘起した。高濃度 ($<10^{-6}$ M) ICCは用量依存的にコントロール群ならびにMPSL群の大腿動脈に弛緩反応を誘起し、その反応量において両群間に有意な差は見られなかった。

D. 考察

本実験によって次の事が判明した、1) MPSL投与によって家兎摘出骨髄内抵抗血管は、AAに対して用量依存的に拡張反応を誘起したが、非投与群では拡張ならびに収縮反応を示さなかった。このMPSL投与群におけるAAの拡張反応は、COX阻害薬であるインドメタシンによって完全に抑制された。2) ICCは、コントロール群ならびにMPSL群の摘出骨髄内抵抗血管に対して同程度の拡張反応を誘起し

た。3) 大腿骨の主幹栄養血管である大腿動脈標本に対して、高濃度のICCは両群ともに同程度の弛緩反応を誘起したが、AAは有意な弛緩反応を誘起しなかった。従って、MPSL投与によって、家兎摘出骨髄内抵抗血管は特異的にCOXを誘導しその活性化を介して内因性の拡張性プロスタグランジン (PG) を産生することが示唆された。本実験系で得られた結果から、我々はMPSL投与による家兎の骨髄内抵抗血管におけるCOX-拡張性プロスタグランジン産生系による骨髄内微小循環環境変化と浮腫形成を中心とした病態生理学的意義において次のような作業仮説を建てた(図2)。すなわち、ステロイド投与によって骨髄内抵抗血管においてCOXが誘導される。COXは、アラキドン酸からPGG₂産生を触媒する律速酵素でありCa²⁺依存性に活性化される。外因性のアラキドン酸によるCOX依存性の血管拡張反応は、ラット骨格筋の細動脈²⁾や家兎脊髄の抵抗血管³⁾においても報告されている。よって、COX-拡張性PGによって骨髄内抵抗血管の拡張が骨髄内に充血性の血流増加が誘起される。骨髄内の毛細血管床は、肝臓や脾臓同様に類洞構造であるため、毛細血管床の入り口である抵抗血管の拡張は、直接的に顕著な血管透過性を充進し骨髄内の組織間隙には浮腫

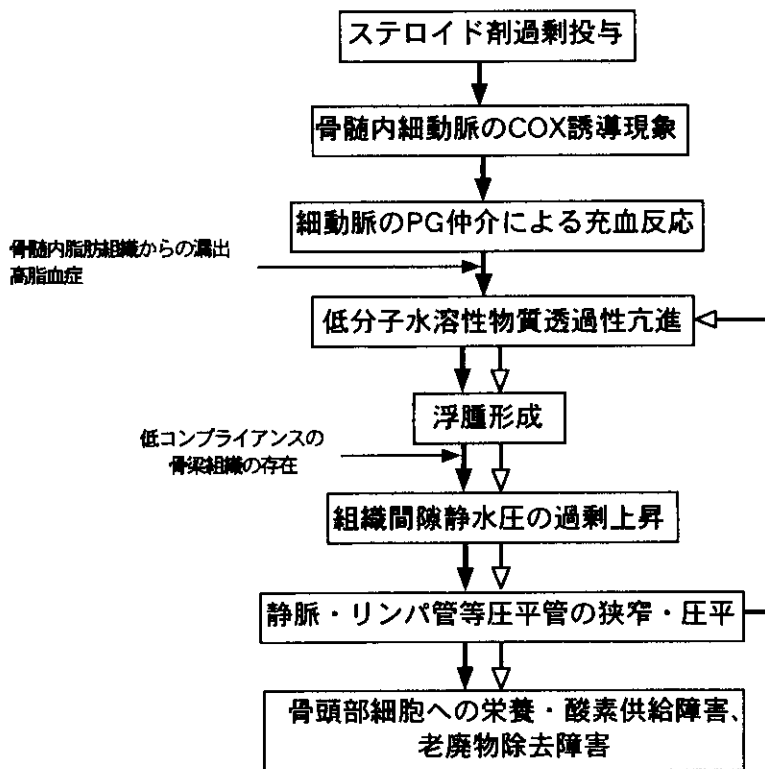


図2.ステロイド過剰投与によって誘起されるCOX-拡張性PGによる骨髄内微小循環環境異常。→は一次的反応系を →▷二次的反應系を示す。

が形成される。骨髄は、頭蓋同様に骨組織によって保定されている臓器であるため組織間隙の圧上昇は、経壁圧の影響を直接受ける骨髄内に分布する細静脈やリンパ管の狭窄・圧平を引き起こし二次的に浮腫を増悪させる。骨髄内の浮腫は、組織間隙における物質交換の拡散距離を延長し、骨細胞への栄養・酸素供給障害、老廃物除去障害を引き起こし、骨髄内の微小循環環境の恒常性維持の破綻を起こすことが想定される。ステロイド投与によって誘起されるこれら微小循環障害は、浮腫像がステロイド投与初期に観察されるという病理学的所見⁴⁾や、ステロイド投与による血清脂質の増加等の血液学的所見からも支持される⁵⁾。

参考文献

1) 水野理介ほか.: 摘出骨細動脈標本の薬物反応評価実験装置の試作と応用. 厚生省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会 平成11年度研究報告書. 1999; 11-15

2) Yashiro Y et al. : Flow- and agonist-mediated nitric oxide- and prostaglandin-dependent dilation in spinal arteries. 1997. American Journal of Physiology. 273 ; H2217-H2223

3) Messina EJ et al. : Role of endothelium-derived prostaglandins in hypoxia-elicited arteriolar dilation in rat skeletal muscle. 1992. Circulation Research. 71 ; 790-796

4) 加畑多文ほか.: ステロイド投与家兎における骨病変の病理組織学的検討 (第3報) ~ステロイド継続投与による影響~. 厚生省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死調査研究分科会 平成11年度研究報告書. 1999; 19-23

5) Yamamoto T et al. : Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissues. 1997. Arthritis & Rheumatology. 40 ; 2055-2064

グルココルチコイド過剰による血管内皮細胞でのperoxynitriteの産生

赤池 雅史、井内 貴彦、三ツ井貴夫、
東 博之、松本 俊夫（徳島大学医学部第一内科）

ヒト臍帯静脈内皮細胞の培養系にdexamethazone (DEX) を添加し、superoxideと一酸化窒素(NO)との反応により生成されるperoxynitriteについて、蛍光法と抗 3-nitrotyrosine抗体を用いたウエスタンブロット法により解析した。DEX添加による活性酸素の産生増加に伴いperoxynitriteは増加し、NOは減少した。グルココルチコイド過剰は血管内皮細胞において活性酸素によるNOの消去を亢進する結果、血管内皮機能を障害し、大腿骨頭壊死を引き起こす可能性がある。

A. 研究目的

グルココルチコイド過剰による大腿骨頭壊死の発症には大腿骨頭の血行終末部における循環障害が重要な役割を果たしていると考えられている。我々はグルココルチコイド過剰症では内皮依存性血管弛緩反応が著明に低下していることを見だし、このような血管内皮機能の低下による微小循環の破綻が大腿骨頭壊死の重要な発症要因のひとつである可能性を指摘してきた。血管平滑筋の弛緩作用ならびに増殖抑制作用、および抗血栓作用などの血管内皮機能は主として血管内皮細胞からの一酸化窒素(NO)の産生・放出により維持されているが、活性酸素種のひとつであるsuperoxide (O_2^-) はNO availabilityの低下をもたらし、血管内皮機能を障害すると考えられている。我々はすでに、培養細胞を用いた検討により、グルココルチコイド過剰は血管内皮細胞においてミトコンドリア電子伝達系での活性酸素の産生を亢進させることを報告した。本研究の目的は、グルココルチコイド過剰による血管内皮細胞での活性酸素の産生亢進がNOの消去を亢進し、NO availabilityの低下を引き起こすことを明らかにすることである。

B. 研究方法

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) (Cell systems, USA) の培養系にdexamethasone (DEX) $10^{-7}M$ を添加し、3 時間後、6 時間後、12時間後および24時間後に H_2O_2 、peroxynitrateおよびNOの産生を蛍光法に

より測定した。蛍光プローブとしては、 H_2O_2 の測定には2', 7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (H2DCFDA) (Molecular Probes, USA)、peroxynitrateの測定にはdihydrorhodamine123 (DHR123) (Molecular Probes, USA)、NOの測定にはdiaminofluorescein-2 diacetate (DAF-2 DA) (第一化学薬品、東京)を用い、蛍光強度は蛍光プレートリーダーにより測定した。それぞれの測定値はDEX添加前の蛍光強度を100%とした比率により表示した。

また、HUVECをDEX $10^{-7}M$ 添加にて4日間培養後、蛋白を抽出し、SDSポリアクリルアミドゲルで電気泳動後、抗 3-nitrotyrosine抗体 (HyCult biotechnology b.v., Netherlands) を用いたウエスタンブロット法によりニトロ化チロシン含有蛋白を検出し、peroxynitrate生成の指標とした。なお、3-morpholinosydnonimine (SIN-1)を1時間添加したものをperoxynitrate生成の陽性コントロールとして用いた。

C. 研究結果

蛍光法を用いた検討では、 H_2O_2 およびperoxynitriteはDEX添加 3 時間後に有意に増加し、添加 6 時間、12時間および24時間後ではさらに増加した (H_2O_2 ; 3 時間後 $104.0 \pm 7.5\%$ 、 $p < 0.05$ 、6 時間後 $106.4 \pm 9.7\%$ 、12時間後 $130.2 \pm 13.2\%$ 、24時間後 $155.0 \pm 16.6\%$ 、mean \pm SD、いずれも $p < 0.01$ 、 $n=24$) (peroxynitrite; 3 時間後 $140.8 \pm 34.0\%$ 、6 時間後 $153.1 \pm 32.6\%$ 、12時間後 $189.3 \pm 45.4\%$ 、24時間後 $191.6 \pm 75.7\%$ 、いずれも $p < 0.01$ 、 $n=24$)。一方、NOはこれらの経時的増加

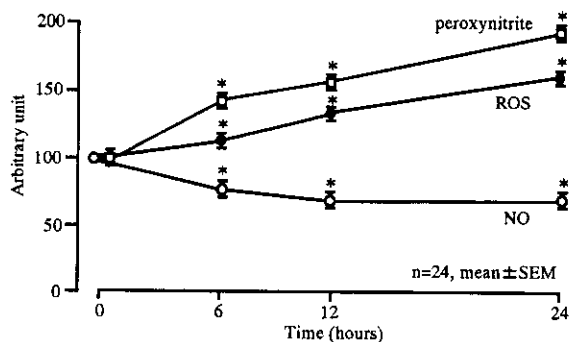


図1. 活性酸素 (ROS), peroxynitrite 及び nitric oxide (NO) 産生に及ぼすdexamethasone の影響

とは対照的に、DEX添加3時間後に有意に減少し、添加6時間、12時間および24時間後ではさらに減少した(3時間後85.5±18.2%、6時間後76.1±19.5%、12時間後67.6±17.3%、24時間後69.4±16.4%、いずれもp<0.01, n=24)(図1)。

抗3-nitrotyrosine抗体を用いたウエスタンブロット法による検討では、DEX添加によりニトロ化チロシン含有蛋白が著明に増加していた(図2)。

D. 考察

今回の蛍光法による検討では、HUVECにおいてDEXの添加によりH₂O₂、すなわち活性酸素の産生が経時的に増加し、これに伴ってperoxynitriteの生成が増加していた。さらに、DEXの添加によりニトロ化チロシン含有蛋白も著明に増加していた。Peroxynitriteは蛋白のチロシン残基をニトロ化し、3-nitrotyrosineを形成するため、DEX添加によるニトロ化チロシン蛋白の増加は、peroxynitrite生成の亢進を示唆している。また、peroxynitriteは活性酸素種のひとつであるsuperoxideがNOと反応する結果、形成されることが知られている。すなわち今回の結果は、グルココルチコイド過剰により産生が亢進した活性酸素が、同様に血管内皮細胞で産生されるNOと反応し、これを消去していることを示唆している。さらに蛍光法による検討では、DEX添加により活性酸素およびperoxynitriteの産生が増加するのと対照的に、経時的にNO生成が低下することが確認された。したがって、グルココルチコイド過剰は血管内皮細胞での活性酸素の産生亢進によりNO availabilityの低下をもたらすと考えられる。

我々はこれまでに、反応性充血による前腕での内皮依存性血管弛緩反応がグルココルチコイドの投与

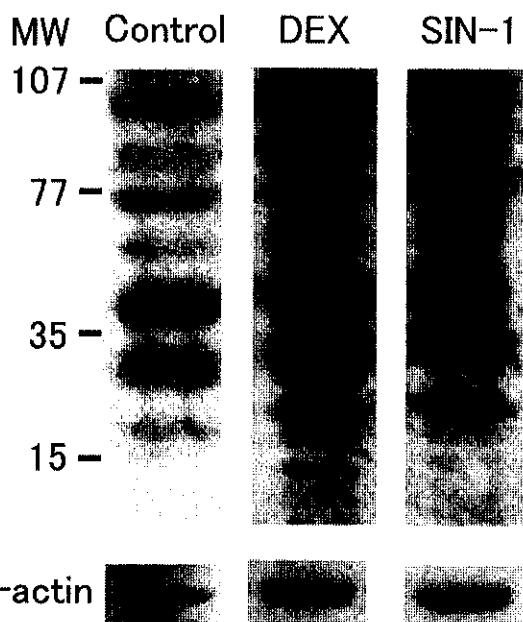


図2. Dexamethasone (DEX) によるニトロ化チロシン含有蛋白の増加

により著明に低下し、この低下は抗酸化薬であるビタミンCの投与によりほぼ回復することを見出ししている。内皮依存性血管弛緩反応は主として血管内皮細胞からのNOの産生・放出によるものであるため、グルココルチコイド過剰症患者の血管組織では活性酸素種の産生亢進によりNO availabilityが低下していると考えられる。今回の血管内皮細胞の培養系における成績は、このような臨床所見に合致するものであり、グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害に活性酸素の産生亢進が重要な役割を果たしていることを示すものである。

今後、大腿骨頭壊死症の発症における血管内皮機能障害の重要性をさらに明確にするためには、グルココルチコイド過剰症における血管内皮機能と大腿骨頭壊死症の発症率および重症度との関係を明らかにすることが必要である。また、グルココルチコイド過剰に伴う大腿骨頭壊死症例の大腿骨頭栄養血管を用いて、DNAの過酸化指標である8-hydroxy-deoxyguanosineおよび脂質の過酸化指標である4-hydroxy-nonenalとともに3-nitrotyrosineの免疫組織化学による検討を行い、大腿骨頭血管組織における活性酸素の産生亢進とそれによるNO availabilityの低下を明らかにする予定である。

E. 結論

グルココルチコイド過剰は血管内皮細胞において