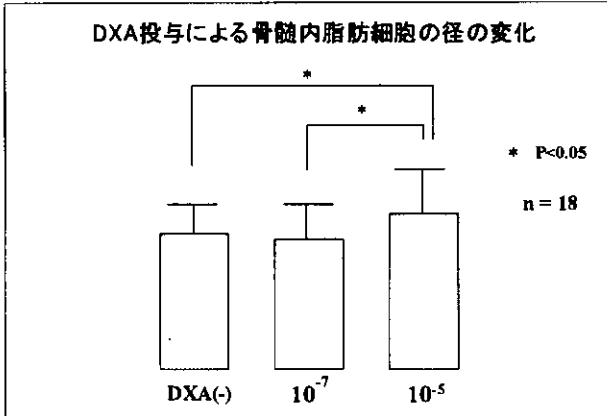
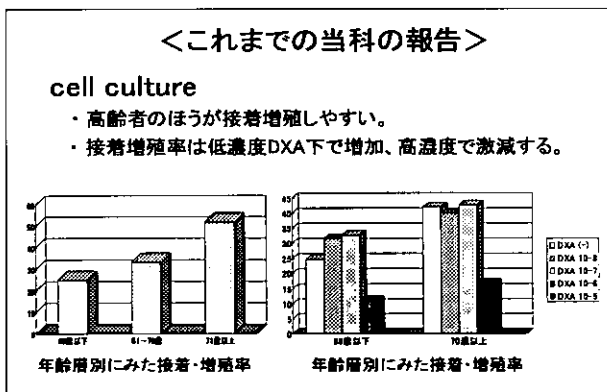


これらの結果を表にすると下図のようになる。
 デキサメタゾン 10^{-7} Mでは径は増大しないが、 10^{-5} の高濃度で径は増大していた。



D. 考察

これまで、我々はcell cultureをおこない、大きく2点について報告している。1つは高齢者のほうが接着増殖しやすいということ、もう1つは、低濃度ステロイド下では接着増殖率は増加するが、高濃度では激減する、ということである。



今回の結果をあわせて表にすると、下図のようになる。

<骨髄内脂肪細胞のステロイドに対する反応>

	低濃度 DXA 10^{-7} M	高濃度 DXA 10^{-5} M
接着・増殖率	↑	↓↓
未熟脂肪細胞	↑↑	↑
脂肪細胞径	→	↑
	増殖 phase	分化 phase

これを見ると、低濃度ステロイド下で 接着・増殖率は上昇、未熟脂肪細胞数は増加、径は変化なしである。これに対し、高濃度では接着・増殖率は激減、未熟脂肪細胞数は微増、径は増大している。つまり、低濃度ステロイド下では増殖phaseに、高濃度ステロイド下では分化phaseに向かうことがわかってきた。

ステロイド性大腿骨頭壊死症は、低用量のステロイドでは発生せず、高用量で発生するという事実から考えると、このphaseの切り替わりと何らかの関わりがあるのかもしれない。今後はこのphaseの切り替わりに注目して研究を継続していく予定である。

E. 結論

1. 骨髄内脂肪細胞は、皮下脂肪細胞とステロイドに対する反応が異なり、また、低濃度ステロイド下と高濃度ステロイド下では異なる挙動を示していた。
2. 高濃度ステロイドが投与された際、ヒト骨髄内ではphaseの切り替わりが起こっているのではないかと推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 石井孝子、セメントレス人工股関節全置換術の早期荷重に関する検討、2000,10,20.日関外誌19 suppl. 2000 : 101
 - 2) 石井孝子、THAにおけるクリニカルパス、第37回日本リハビリテーション医学会、2000, 6, 23.プログラム・抄録集 : 46
 - 3) 釘本康孝、THA術後における自助具の評価、第100回西日本整形災害外科学会、2000年 整形外科と災害外科 50 : 1149-1152、2001年
 - 4) 肥後たかみ、大腿骨側の形態からみたセメントレスTHAの短期成績、第13回日本人工関節学会、2001, 3, 23.抄録集 : 124
 - 5) 古賀俊光、THAにおける自己輸血について、関節外科学会、2001, 10, 21.日関外誌19 suppl : 97
 - 6) 古賀俊光、各種大腿骨骨切り術後に対するTHA、日本リウマチ・関節外科学会、日本リウマチ・関節外科20 suppl : 97
2. 学会発表
 - 1) 肥後たかみ、THAにおける自己輸血の経験、第99回西日本整形災害外科学会、2000年
 - 2) 石井孝子、セメントレス人工股関節全置換術の早期荷重に関する検討、関節外科学会、2000年

- 3) 石井孝子、THAにおけるクリニカルパス、第37回日本リハビリテーション医学会、2000年
- 4) 釘本康孝、THA術後における自助具の評価、第100回西日本整形災害外科学会、2000年
- 5) 肥後たかみ、大腿骨側の形態からみたセメントレスTHAの短期成績、第13回日本人工関節学会、2001年
- 6) 古賀俊光、THAにおける自己輸血について、関節外科学会、2001年
- 7) 肥後たかみ、人工股関節全置換術における自己輸血、整形外科と災害外科 50：536-539、2001年
- 8) 古賀俊光、各種大腿骨骨切り術後に対するTHA、日本リウマチ・関節外科学会、2001
- 9) 重松正森、佛淵孝夫、OA症例におけるヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み、日本股関節学会 29回抄録集 224, 2002
- 10) 重松正森、佛淵孝夫、OA症例におけるヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み、日本整形外科学会基礎学術集会 76 (8) , S1122
- 11) 肥後知子、重松正森、佛淵孝夫、ヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み、西日本整形災害外科学会 51 suppl 1, 2, 2002
- 12) 北島 将、重松正森、佛淵孝夫、ヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み～ステロイド濃度変化に対する接着増殖率、西日本整形災害外科学会 51, 82, 2002
- 13) 北島 将、重松正森、佛淵孝夫、ステロイドによる大腿骨頭壊死症の発生機序、日本整形外科学会基礎学術集会 77, S1090, 2003
- 14) 北島 将、重松正森、佛淵孝夫、ヒト骨髄内脂肪細胞と皮下脂肪細胞の電顕的比較、日本臨床電子顕微鏡学会 S115, 2003

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者におけるステロイド大量投与後の高脂血症が大腿骨頭壊死症発症に及ぼす影響に関する研究

津田 裕士、金井 美紀、金 英俊

木田 一成、橋本 博史 (順天堂大学医学部膠原病内科)

全身性エリテマトーデス (SLE) に合併する大腿骨頭壊死症の病因として、ステロイドの副作用である高脂血症の関与が考えられ、高脂血症の治療により、大腿骨頭壊死症の発症を低下させることが可能と考えられる。そこで、ステロイド投与を行うSLE患者に高脂血症の治療として、スタチン系薬剤の投与および血漿交換療法の併用を行い、大腿骨頭壊死症の発症が抑制されるかを検討する。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者において、大腿骨頭壊死症 (ION) の発症は機能的予後を左右する大きな問題となっている。その発症の原因と考えられる因子がこれまでいろいろと報告されており、SLEそのものの病態の一つとして発症するとも考えられているが¹⁻³⁾、ステロイドの副作用としてIONが発症するとの認識が一般的である⁴⁻⁶⁾。その中でもステロイドによる高脂血症が関与しているとの報告も認められている。

今回、我々は高脂血症について注目し、SLEの治療にとしてステロイドを大量投与する症例において、高脂血症をコントロールすることがIONの発症の危険性を抑制する可能性があるのではないかと考えられ、検討を行った。

B. 研究方法

〈対象〉

倫理委員会にて承認を得て、インフォームドコンセントの得られたSLE患者のうち、初発でステロイド治療の既往がない患者、あるいはステロイドの維持量にて経過中に増悪を認め、ステロイドを増量する患者とする。これらの患者は股関節痛などの自覚症状がなく、単純X線、MRIにてIONを認めないことを確認する。

〈方法〉

ステロイド剤の投与基準

1. 初回ステロイド治療開始患者

プレドニゾロン換算で30mg/日以上、あるいは

0.5mg/Kg/日以上ステロイド投与を開始する患者。

2. ステロイド剤増量患者

維持量よりプレドニゾロン換算で40mg/日以上、あるいは1.0mg/Kg/日以上ステロイドを増量する患者。

3. ステロイドパルス療法患者

ステロイド治療の既往がなく、パルス療法が初回の患者。あるいは維持量よりパルス療法を開始する患者。パルス療法はメチルプレドニゾロン500mg、1,000mg/日のどちらでも良いこととする。

高脂血症の治療法

今回、ステロイドを開始あるいは増量とともにスタチン系薬剤としてアトルバスタチンを10mg/日より投与開始し、その後血漿交換療法として血漿吸着療法を施行する。

血漿交換療法の方法

血漿交換療法として選択的にLDLコレステロール、抗DNA抗体および抗カルジオリピン抗体を吸着するデキストラン硫酸をリガンドとしたカラムを使用した血漿吸着療法 (LDL吸着療法) を行う。

一回の血漿処理量は2Lとし、2週に一回の割合で行う。

大腿骨頭MRI

治療開始前、治療開始3ヶ月後、6ヶ月後、1年後、以後1年毎に検査を行い、経過中に股関節痛を訴えれば、その時点で検査を施行する。

〈研究対象者へのこの研究における医学倫理的配慮について〉

研究等の対象となる個人及びその家族等の関係者に対する人権の擁護策として、対象患者に対して、

本研究の目的、方法、予測される結果と副作用等について、事前に十分な説明を行い、患者本人及びその家族の理解と自由意志による同意を得た後に治療を施行することとする。また、一旦同意した後にその同意を撤回した場合は、直ちに本研究を中止する。同意しない場合や同意を撤回した場合にも、その後の診療においていかなる不利益も受けることがないように十分配慮する。研究成果の発表にあたっては、患者個人の氏名は一切公表せず、個人の人権が確実に守られるよう注意を払う等配慮する。

C. 研究結果

当科入院中のSLE患者で、ステロイド大量投与を行った10例に対し検討を行った(表1)。年齢は15~40歳、性別は男性1例、女性9例であった。SLE経過中の増悪は6例、初回発症が4例であった。今回のSLEの主な病態の内訳は、汎血球減少が1例、ループス腎炎が5例、CNSループスが1例、自己免疫肝炎が1例、ループス腎炎とCNSループスの合併が2例に認められた。ステロイドの増量はPSL換算で40~75mg/日、メチルプレドニゾロンのパルス療法は2例あった。

MRIによるIONの発生は1例(症例5)にみられ、6

ヶ月後より認められた(表2)。なお、3例についてはまだ3ヶ月後までの結果である。IONの発生が認められた1例では1年6ヶ月後において、症状の発現には至っていない。

血清総コレステロール値の変化(図1)はステロイド増量前で平均289.0mg/dlと上昇を認めていた。これはSLEの経過中の高脂血症に対するコントロールが十分でなかったこと、またネフローゼ症候群に伴う血清総コレステロール値の上昇によることが考えられた。ステロイド増量1ヶ月後の血清総コレステロール値は平均311.0mg/dlとさらに上昇を認めたが、3ヶ月後は平均206.3mg/dlと低下し、6ヶ月後以降もコントロールされていた。

IONの発生が認められた1例の経過(図2)であるが、ベタメサゾン0.6mg/日(PSL換算6mg/日)で経過中にループス腎炎によるネフローゼ症候群を呈したため、血清総コレステロール値は354mg/dlと著明高値を認めていた。ベタメサゾン5.0mg/日(PSL換算50mg/日)に増量と同時にアトルバスタチン10mg/日を投与したが、1ヶ月後の血清総コレステロール値は379mg/dlとさらに上昇を認めたため、アトルバスタチンを20mg/日に増量とし、2週に1回の割合で

表1. 症例

症例	年齢	性別	病態	ステロイド投与量 (PSL換算)	ステロイド パルス療法
1	23	女	汎血球減少	10mg → 50mg	(-)
2	18	女	ループス腎炎 (WHO IV)	10mg → 60mg	(+)
3	26	女	ループス腎炎	0 → 50mg	(-)
4	33	女	ループス腎炎	10mg → 40mg	(-)
5	40	女	ループス腎炎 (WHO V)	6mg → 50mg	(-)
6	31	女	CNSループス	0 → 60mg	(-)
7	29	女	ループス腎炎, CNSループス	0 → 75mg	(-)
8	15	女	ループス腎炎, CNSループス	0 → 50mg	(-)
9	21	男	ループス腎炎	15mg → 40mg	(+)
10	19	女	自己免疫性肝炎	0 → 40mg	(-)

表2. MRIによる大腿骨頭壊死症の発生

症例	前	3ヶ月	6ヶ月	1年	1年6ヶ月
1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
6	(-)	(-)	(-)	---	---
7	(-)	(-)	(-)	---	---
8	(-)	(-)	---	---	---
9	(-)	(-)	---	---	---
10	(-)	(-)	---	---	---

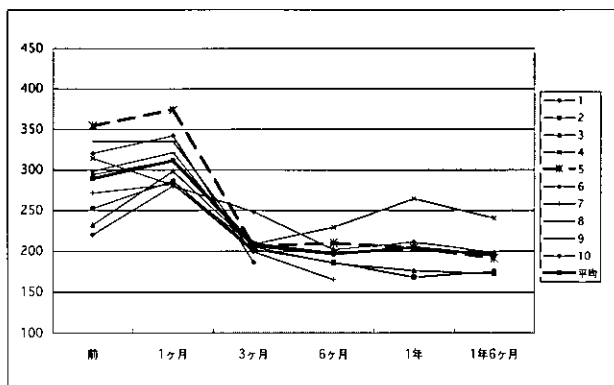


図1. T-CHOの変化

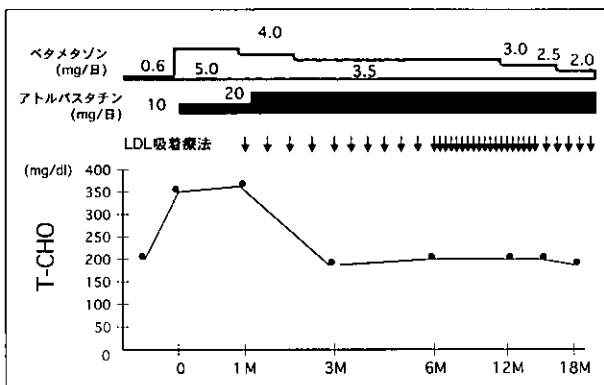


図2. 経過 症例5 40才 女性 ループス腎炎(WHO V)

LDL吸着療法を行い、3ヶ月後の血清総コレステロール値は206mg/dlと改善を認めていた。しかし、蛋白尿が持続し、血清学的にも十分な改善がみられず、ステロイドの減量ができなかったため、LDL吸着療法を1週に1回の割合に増やして行った。以後改善を認め、ステロイドの減量が可能となった。

D. 考察

SLE患者に大量のステロイドを初回投与を行う場合や増量する場合に、高脂血症がみられることが多く、大腿骨頭壊死症の発生の危険因子を増幅することになり得る。

また大腿骨頭壊死症の発生はステロイド投与開始より3~6ヶ月といわれており⁷⁾、その期間に高脂血症を予防するための治療も必要と考えられる。

今回、ステロイドを初回投与あるいは増量する症例に対し、抗高脂血症薬アトルバスタチンを同時に投与開始とし、またインフォームドコンセントにより血漿吸着療法（LDL吸着療法）の併用を行った。

IONの発生が認められた1例では、ステロイドを増量する前にネフローゼ症候群を呈したため、血清総コレステロール値が著明高値を示し、さらにステロイド増量により長期にわたり血清総コレステロール値の著明高値が持続していた。大腿骨頭壊死症の発生がステロイド投与開始より3~6ヶ月と考えると、血清総コレステロール値のコントロールが十分でなかった可能性が考えられた。

今後のSLE患者においてステロイド大量投与に伴う高脂血症の治療について十分な治療が必要と考えられた。

E. 結論

SLE患者における大腿骨頭壊死症の発症の危険因子であるステロイド剤投与、高脂血症に関して、さらに検討していく必要がある。

F. 参考文献

- 1) Velayos EE, Lordholt JD, Smyth CJ, Priest R: Arthroplasty associated with steroid therapy. *Ann Intern Med* 64: 759-771, 1966
- 2) Leventhal GH, Dorfman HD: Aseptic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Theum* 4: 73-93, 1974
- 3) Mok CC, Lau CS, Cheng PW, Ip WY: Bilateral

Kienbock's disease in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 26: 485-487, 1997

- 4) Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, et al: Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24: 654-662, 1997
- 5) Zizix TM, Marcoux C, Hungerford DS, Dansereau J-Y, Stevens MB: Corticosteroid therapy associated with ischemic necrosis of bone in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 79: 596-604, 1985
- 6) Mok CC: Risk factors for avascular bone necrosis in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 37: 895-900, 1998
- 7) Nagasawa K, Tsukamoto H, Tada Y, et al: Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: Long-term observation. *Br J Rheumatol* 33: 343-347, 1994

ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因について

山本 卓明、本村 悟朗、宮西 圭太
神宮司誠也、岩本 幸英（九州大学整形外科）

ヒト病理標本、動物モデル、臨床での血液生化学的検査などから得られた所見を基に推察される大腿骨頭壊死症の病態は、主として動脈系に由来した梗塞性病変であり、病因としては脂質代謝異常、凝固異常など複数の因子が互いに影響し、最終的にはおそらく塞栓性病変により骨壊死が引き起こされることが示唆された。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の病因に関しては、脂肪塞栓説、骨内圧上昇説、骨細胞脂肪変性説、血栓性塞栓説などが提唱されているが、未だ病因は不明である。

これまで我々は剖検時および人工関節置換術時に大腿骨頭を摘出し、無症候期・超早期における病態を含めた病理組織学的検討を行ってきた。今回は、それらの標本を用いて本症の病因・病態を再検討した。

また、我々が開発したステロイド単独投与による骨壊死動物モデルを用いて、本症の病態・病因を検討し、さらに骨壊死発生の予防法についても検討を行った¹⁾。

B. 研究方法

〈人体標本の検索〉

剖検時に、生前は無症状でステロイド投与歴を有す大腿骨頭を採取し、ホルマリン固定、脱灰、中和の後、骨頭頸部軸に垂直な2mmスライス標本を作成し光顕的に検索した。更に一部の症例にはMRI撮影を行い、病理組織像と比較検討した。また、人工関節置換術の際に摘出された大腿骨頭標本も同様の手法で検索した。

〈動物モデルでの検索〉

28週齢以上の成熟雄日本白色家兔に、methylprednisolone acetate (MPSL)20mg/kgを1回のみ右臀筋内に筋注して骨壊死動物モデルを作成し¹⁾、血液生化学的、病理組織学的検索を行った。また、予防法の検討として、本モデルにおいて脂質代謝改善剤（プロブコール）および抗凝固剤（ワーファリン）を予防的に投与することで骨壊死発生率に変化がみられるか否かを検討した。

C. 研究結果

〈人体標本の検索結果〉

剖検時の検索において、4例の無症状期の超早期大腿骨頭壊死症例を見出した。これらに共通の組織像は、壊死層・修復反応層・健全層の層状構造を示すことであった。壊死層は、empty lacunaeおよび骨髄組織の壊死からなり、これを取り囲むように修復反応層が種々の程度に認められ、早期にあつては脂肪細胞壊死、泡沫細胞の集簇、マクロファージの浸潤等からなる帯状の修復反応から構成されていたが、添加骨形成などの骨性修復反応は認めなかった。また、前駆状態として骨髄内出血巣、bone marrow edemaや骨梁の非薄化、血管炎などの像は認めなかった。また栄養血管である内側大腿回旋動脈には明らかな器質的変化を認めなかったが、ステロイド使用群では静脈壁の肥厚が認められた²⁾。しかしながら、病理組織学的には出血性梗塞の像は呈していないことから、最終的には動脈系の障害が重要であると推察している。

また606例の大腿骨頭壊死症の病理標本を検討した結果、骨壊死の再発はわずか2例（0.3%）にしか認めず、虚血エピソードは大多数の場合は一回であることが示唆された³⁾。

〈動物モデルでの検索結果〉

本モデルでは再現性よく約70-80%に骨壊死発生を認めた。血液生化学的検索において、ステロイド投与後2週において有意な高脂血症および凝固亢進を認めた。さらに病理像にて、小動脈内血栓や脂肪塞栓を認めた（図1-3）。以上より、本モデルの病因として脂質代謝異常および凝固亢進が重要であると考えられた。

肉眼像

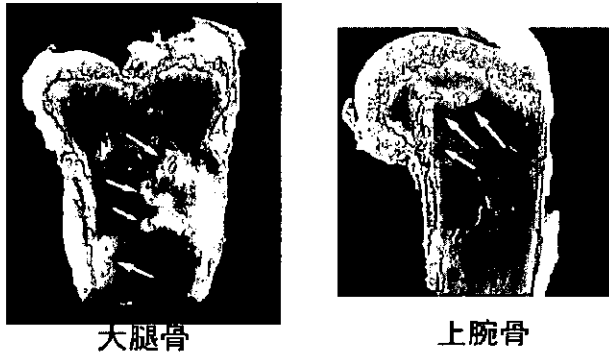


図1. ステロイド単独投与モデルにおける骨壊死の肉眼像
骨幹端部を中心に黄白色をした壊死巣を認める。

小動脈内血栓形成

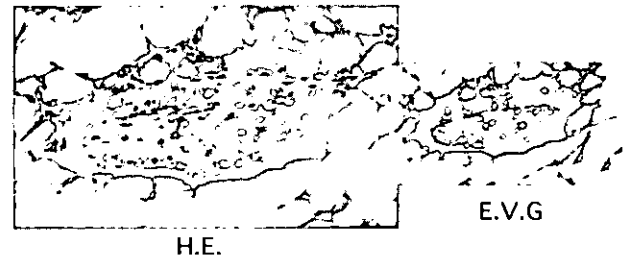


図2. 細動脈内血栓
器質化されつつある血栓形成を認める。

脂肪塞栓

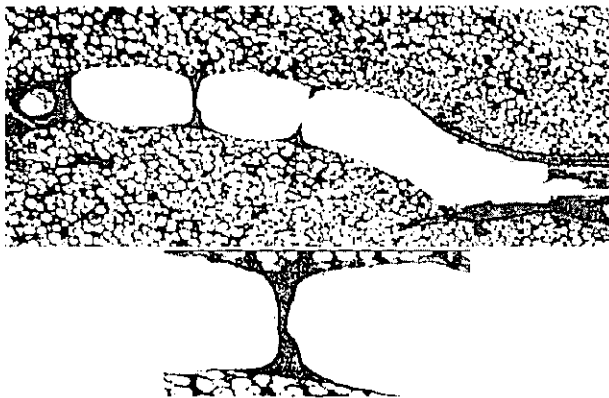


図3. 血管内での脂肪塞栓
周囲に血小板の凝集を伴った脂肪塞栓形成を認める。

骨壊死発生率

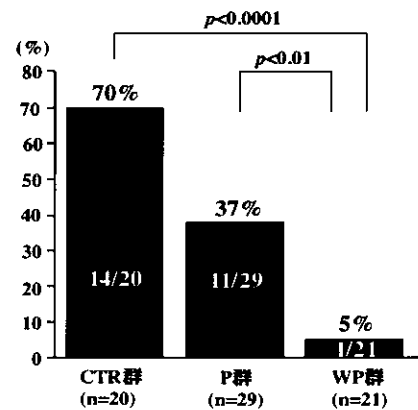


図4. 骨壊死発生予防実験結果

予防法の検討では、MPSL 20mg/kgを一回のみ筋注した群 (20羽) をコントロール群 (C群)、これにプロブコール (300mg/kg/day) を経口投与した群 (29羽) をP群とした。C群、P群における骨壊死発生率はC群：70%、P群：37%、平均骨壊死巣数はC群：3.2、P群：1.8で、ともにプロブコール投与群が有意に ($P < 0.01$) 低い値を示した。さらに、プロブコールに加え抗凝固剤であるワーファリンを併用投与した場合、骨壊死発生率は5%まで有意に低下した (図4) ^{4,5)}。

D. 考察

人体病理標本の検索によれば、骨壊死は虚血による梗塞性病変であり、形態としては出血性梗塞の像は呈していなかった。また、虚血のエピソードは一回であり、同一箇所での壊死の再発は極めて稀であることが示唆された。

動物モデルの検討では、ステロイドによる凝固系活性化と脂質代謝異常がステロイド性骨壊死発生の重要な要因の一つと考えられた。さらに、ステロイド投与後にみられる脂質代謝異常や過凝固状態を抑制することは、骨壊死発生予防の一助となる可能性が示唆された。

E. 結論

ヒト病理標本、動物モデル、臨床での血液生化学的検査などから得られた所見を基に推察される大腿骨頭壊死症の病態は、主として動脈系に由来した梗塞性病変であり、病因としては脂質代謝異常、凝固異常など複数の因子が互いに影響し、最終的にはおそらく塞栓性病変により骨壊死が引き起こされることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Iwamoto Y.:
Combination treatment with Warfarin plus Probuco
prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits.
The 12th ARCO Annual Meeting, October 9-11, 2003,
Jeju Island, South Korea

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Irida T, Sugioka Y, Sueishi K.: Effects of pulse methylprednisolone on bone and marrow tissue. Corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 40: 2055-2064, 1997
- 2) Hirano K, Tsutsui H, Sugioka Y, Sueishi K. Histopathologic alterations of retinacular vessels and osteonecrosis. *Clin Orthop* 342: 192-204, 1997
- 3) Yamamoto T, DiCarlo EF, Bullough PG. The prevalence and clinicopathological appearance of extension of osteonecrosis in the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 81B: 328-332, 1999
- 4) 山本卓明、野口康男、入佐隆彦、宮西圭太、本村悟朗、山下彰久、居石克夫、岩本幸英：ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試み
平成13年度厚生労働省特定疾患調査班特発性大腿骨頭壊死症研究分科会研究報告書: 86-88、2002
- 5) 本村悟朗、山本卓明、宮西圭太、神宮司誠也、岩本幸英：プロブコール及びワ-ファリンを併用したステロイド性骨壊死予防実験
平成14年度厚生労働省特定疾患調査班特発性大腿骨頭壊死症研究分科会研究報告書: 53-55、2003

C) 治療指針・予防

特発性大腿骨頭壊死症、軟骨下不全骨折と鑑別を要した大腿骨頭圧潰を呈した1例

大園 健二、有光小百合、坂井 孝司、李 勝博
(国立病院大阪医療センター整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症、軟骨下不全骨折と鑑別を要した、骨頭圧潰を呈した1例を経験した。病理組織学的には、骨粗鬆を背景に大腿骨軟骨下骨折及び骨頭圧潰を生じ、その組織反応の一つとして骨壊死が加わった可能性が高く、両者のどちらとも異なる病態であると考えられた。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症と鑑別を要した骨頭圧潰を呈した1例を経験したので報告する。

B. 症例

76歳女性、平成14年3月特に誘因無く左殿部痛が出現し近医MRIにて特発性大腿骨頭壊死症と診断された。平成15年1月当科紹介受診となった。JOA scoreは左45点で、アルコールの多飲・ステロイド投与歴はなく、骨密度は $0.304\text{g}/\text{cm}^2$ と低値であった。平成14年8月のXpでは骨頭上外側のflattening、骨頭頸部の境界領域に硬化像を認めた。平成14年12月のXpでは骨頭表面に硬化像を認めた。MRIでは、均一にT1、T2強調像ともにlow signal intensity areaを認め、脂肪抑制像で同部位にhigh signal intensity areaを認めた。骨シンチグラフィでは骨頭部に集積の増加を認めた。平成15年1月31日に左人工骨頭置換術を施行した。

C. 組織所見

大腿骨頭は骨頭前外側部分で圧潰を呈し、骨頭前方の頸部との境界部分、また、円靭帯付着部とそれに連続する部分に、趨壁の形成を認めた。骨頭の最前面スライスの組織標本で、関節軟骨の下層に亀裂を認め、骨折の修復反応と思われる肉芽組織の形成と矢印に示すような破骨細胞の存在を認めた。その下層で内軟骨骨化の像、辺縁不正で細胞質の大きな幼弱な骨組織の形成を認め、さらにその下層で成熟骨髄が存在し、これは骨折の所見と考えられた。骨折部に連続した壊死所見は認められなかった。後方

のスライスで、骨頭表面の軟骨層の下層にempty lacnaを呈する壊死層と、その下層に肉芽組織の形成を認めた。

D. 考察

今回の症例の病態について、骨粗鬆を背景に骨折及び骨頭の圧潰が生じ、組織反応の一つとしてnecrosisが生じた、もしくは、特発性大腿骨頭壊死後、組織の脆弱性を背景に骨折および骨頭の圧潰が生じた、これら2つの可能性を考えた。本症例においてMRIにて壊死領域は上方に凸の形状を示し、特発性大腿骨頭壊死症としては非典型的である点、病理組織学的に大腿骨頭前外側に骨折及び骨折に対する旺盛な骨形成が存在することが確認された点、しかし明らかな骨折部のdetachmentは存在しなかった点、また骨折部に壊死領域は存在せず、壊死が生じていたのは骨頭表面の別の部位であり、連続性は認められなかった点、これらから、骨脆弱性を背景に生じた骨折・骨頭圧潰後、組織反応として壊死が加わった可能性が高いのではないかと考え、本症例を特発性大腿骨頭壊死症とも軟骨下不全骨折とも異なる病態と考えた。

E. 結論

本症例では重度の骨粗鬆を背景に大腿骨軟骨下に骨折及び骨頭の圧潰が生じ、その組織反応の一つとして壊死が加わった可能性が高く、特発性大腿骨頭壊死症、軟骨下不全骨折のどちらとも異なる病態であると考えた。

F. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 有光小百合ら：特発性大腿骨頭壊死症と鑑別を要した大腿骨頭圧潰を呈した1例.第27回大阪整形外科症例検討会.平成15年7月大阪.

特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋軟骨変性

大園 健二、坂井 孝司、李 勝博、森本 大樹
(国立病院大阪医療センター整形外科)
吉川 秀樹、菅野 伸彦、西井 孝、三木 秀宣
(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)

特発性大腿骨頭壊死症と診断し人工股関節全置換術を施行した30例34関節を対象に、新病期・病型分類を用いて臼蓋軟骨変性との関係を調査した。組織学的に34関節すべての臼蓋軟骨に変性を認めた。X線学的病期が進行するほど臼蓋軟骨の変性も重度になる傾向があった。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋軟骨変性を組織学的に検討し、新病期・病型分類との関係を調査する。

B. 研究方法

特発性大腿骨頭壊死症と診断し人工股関節全置換術を施行した30例34関節を対象とした。男性12例、女性18例で、平均診断時年齢は49歳(19-78歳)、関連因子はステロイド性18例、アルコール性10例、狭義の特発性が2例であった。単純レントゲン像にて病期を、MRIT1強調像にて病型を判定し、TypeC1でStage3Aは2関節、Stage3Bは4関節、TypeC2でStage3Aは6関節、Stage3Bは15関節、Stage4は7関節であった。

手術時に採取した臼蓋荷重部の軟骨及び軟骨下骨を脱灰後HE染色とsafranin-O染色を施行し、表層fibrillationの有無、cleftの程度、軟骨細胞の増殖所見、関節軟骨のthinningの程度について調査し、変性の程度を軽度、中等度、重度の3つに分類して評価した。

C. 研究結果

組織学的には34関節すべての臼蓋軟骨に変性を認めた。病期との関連について、Stage3Aの6関節が軽度、2関節が中等度であった。Stage3Bの5関節が軽度、6関節が中等度、8関節が重度であった。Stage4は7関節全例重度で、病期が進行するほど臼蓋軟骨の変性も重度になる傾向が見られた。病型と臼蓋軟骨変性との比較では、TypeC1の6関節は軽度、中等度、重度

2関節ずつで、TypeC2の9関節は軽度、6関節は中等度、13関節は重度であった。TypeC2にはStage3B、Stage4が多いためか重度例が多く見られた。

D. 考察

特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋軟骨の状態について、今回の検討ではこれまでの報告と同様に、Stage3A以上の症例では、組織学的に全ての症例で臼蓋軟骨変性を認めた。組織学的な臼蓋軟骨変性という観点から、bipolar人工骨頭置換術や骨切り術の長期治療成績を論じた報告はなく、今後注意が必要である。なお本研究は、Stage3A以上の症例のみを対象としていること、50歳以上の症例も対象に含むこと、また臼蓋上方の荷重部のみを評価していることが、研究の限界となっている。臼蓋軟骨の肉眼的所見とMRI所見ではStage2でも前上方の変性は見られたとの報告しており、組織学的にも変性が示唆される。今後は若年例の臼蓋軟骨について、組織学的に評価していく必要がある。

E. 結論

Stage3A以上の症例では組織学的に全ての症例で臼蓋軟骨変性を認め、X線学的病期が進行するほど臼蓋軟骨の変性も重度となる傾向があった。

F. 研究発表

- 学会発表
- 坂井孝司ら：特発性大腿骨頭壊死症患者における

臼蓋軟骨変性の検討.第30回日本股関節学会学術
集会.平成15年10月東京.

- 2) Sakai T et al: Histological degeneration of the acetabular
cartilage in osteonecrosis of the femoral head. ARCO
2003.10 Jeju

Stage 1特発性大腿骨頭壊死症壊死域縮小例の検討

渥美 敬、朝倉 靖博、平沼 泰成、柘原 俊久
武村 康、玉置 聡、鈴木 淳
(昭和大学藤が丘病院整形外科)

A. はじめに

MRIにおける特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）壊死縮小に関する報告は散見されるが^{5,7,8)}、これらは病期の進行例も含んでいる。今回我々はMRI上壊死域がStage 1のまま縮小した症例に対し、壊死範囲と修復様式について検討したので報告する。

B. 対象

ステロイド加療を開始し、投与後早期からMRIにて経過観察が可能であった症例のうち、経過中にband patternが確認され、最終調査時もStage 1のまま、かつ無症候であった6症例11骨頭を対象とした。性別は男性3例6骨頭、女性3例5骨頭。初診時年齢は22歳から47歳、平均40.2歳。経過観察期間は1年2カ月から5年5カ月、平均4年3カ月だった。

C. 方法

band patternの局在は、厚生労働省改訂分類を用いMRIT1強調冠状断中央スライス像にて壊死域が白蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるものをType A、壊死域が白蓋荷重面の内側1/3から2/3の範囲に存在するものをType B、壊死域が白蓋荷重面の内側2/3を越え、外側端が白蓋縁内にあるものをType C-1、壊死域の外側端が白蓋縁内を越えるものをType C-2とし、分類した(図1)。尚、壊死域はband patternの外側縁とした。壊死域の

広がりには、Shimizu分類⁴⁾を参考に、骨頭の1/4未満のものをExtent a、1/4以上1/2未満のものをExtent b、1/2以上広がるものをExtent cとした(図2)。以上の分類を用いて壊死範囲を経時的に評価した。

病巣の修復様式については、修復方向を病巣の前方から後方スライス像に至る全スライスを参考に検討を加えた。

D. 結果

初回観察時Type Aの3骨頭は、最終観察時、壊死域は骨頭表面から修復されつつ縮小し、band patternは荷重部に存在せず、非荷重部にのみ観察された。分類上はType Aである。Type Bの3骨頭は全例Type Aへ縮小していた。Type C-1の4骨頭は、3骨頭がType Aへ、1骨頭がType Bに縮小していた。Type C-2の1骨頭もType Aに縮小した(表1)。

病巣の広がりに関しては、band pattern初回観察時、骨頭の表層型であるExtent aが8骨頭、骨頭の1/2未満であるExtent bが2骨頭であった。広がりの深いExtent cは1骨頭のみを観察されたが、これは骨頭表面に病変が少ないType Aの症例であった。最終観察時Extent b,cの3骨頭はそれぞれ一段階縮小しExtent a,bとなっていた、Extent aの8骨頭は、分類上はExtent aのままであるが明らかに修復されていた(表2)。

病巣の縮小様式に関しては、骨頭後方スライス像より縮小する様子が観察され、図3に示すシェーマのごとく、病巣は骨頭外側の関節面側より縮小していた。

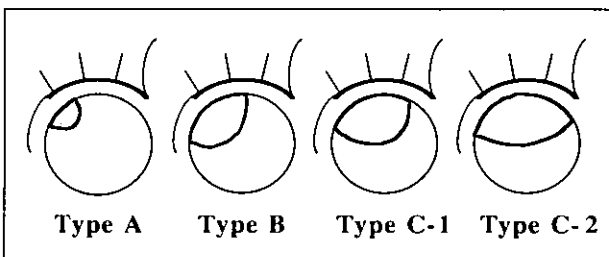


図1. 壊死域の局在 MRIT1強調冠状断中央スライス

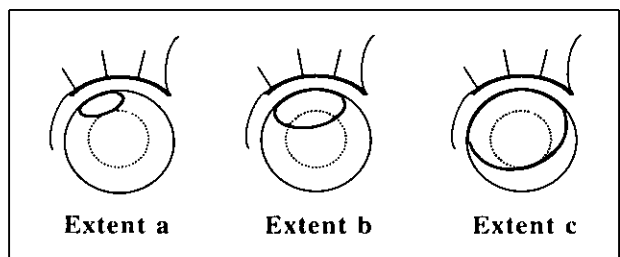


図2. 壊死域の広がり Shimizu(1994JBJS)より

表1. band出現時および最終調査時のMRI上の局在の変化

	band出現時	最終調査時
Type A	3	10
Type B	3	1
Type C-1	4	
Type C-2	1	




表2. band出現時および最終調査時のMRI上の壊死域の広がりの変化

	band出現時	最終調査時
Extent a	8	10
Extent b	2	1
Extent c	1	


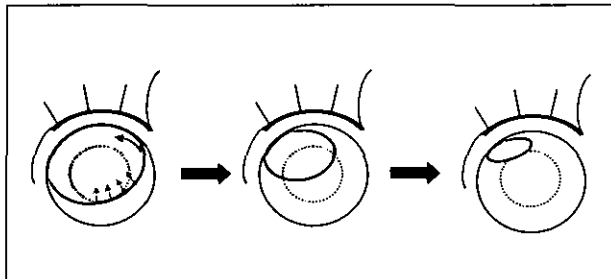



図3. 縮小様式:病巣を骨頭外側の関節面側より包み込むように縮小していた

E. 症例供覧

症例1: 45歳男性、皮膚筋炎に対し平成12年11月よりステロイド大量投与を開始し、平成13年1月ION精査目的で当科初診となる。初診日と同月施行したMRIにて、両側大腿骨頭にband patternが確認された。右側はType C-1、Extent a、左側はType C-1、Extent bであった。ステロイド投与後2年の最終観察時、右側は骨頭外側から病巣を関節面側より包み込むようにして修復され壊死域はほぼ消失した。左側も同様な修復様式であったが、骨頭非荷重部に壊死域が残存した。分類は両側Type A、Extent aであった(図4)。

骨頭の前方および後方スライスを経時的に観察してみると、骨頭の後方および外側から修復されている様子が観察できる(図5)。

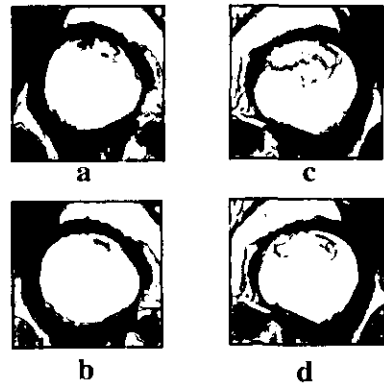


図4. 症例1 Y.T 45歳 男性。MRI T1強調冠状断中央スライス像
右側a: H13.1 Type C-1 Extent a→b: H15.1 Type A Extent a
左側c: H13.1 Type C-1 Extent a→d: H15.1 Type A Extent a

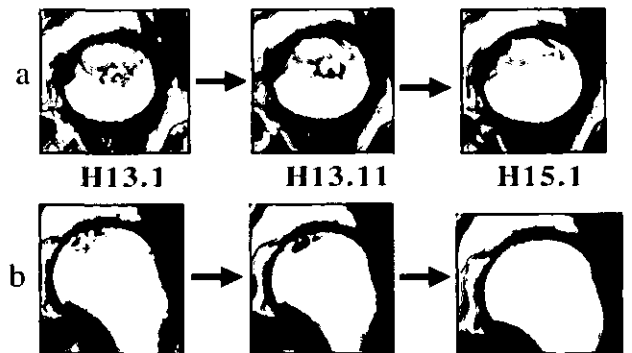


図5. MRIの前方および後方スライスの検討
骨頭の後方および外側から修復されている様子が観察できる
a: 前方スライス b: 後方スライス

症例2: 45歳女性、SLEに対し平成11年12月よりステロイド治療が開始された。同月ION精査目的で当科初診となる。平成12年5月に施行したMRIにて両側大腿骨頭にband patternが確認された。右側はType C-2、Extent a、左側はType C-2、Extent bであった。2年5ヶ月後のMRIにて両側共にType A、Extent aに縮小していた。広範囲壊死が縮小した症例である(図6)。

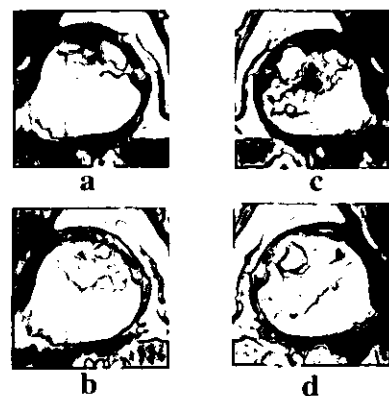


図6. 症例2 K.K 45歳 女性。MRI T1強調冠状断中央スライス像
右側a: H12.5 Type C-2 Extent a→b: H15.10 Type A Extent a
左側c: H12.5 Type C-2 Extent b→d: H15.10 Type A Extent a

F. 考案

特発性大腿骨頭壊死症の壊死範囲は、縮小も拡大もされないとされている^{6,9)}が、早期壊死例の中には壊死範囲が経時的に縮小する症例が報告されている^{7,8)}。Kopecky⁵⁾や山添¹⁰⁾らは腎移植後の骨壊死病変の縮小例を報告し、また清水⁴⁾らは早期壊死症例の自然修復例について報告している。

今回の報告例では、病型と壊死域の広がりから、局在が狭く、広がりも浅い症例ほど縮小されやすい傾向にあった。しかしながら、なかには病型がType C-2、広がりがExtent bのような広範囲壊死の縮小例も観察された。

飯田らは、壊死範囲の経時的縮小はステロイド投与開始後約1年半以内に限られる^{1,2,7,8)}。と報告しているが、今回我々は1年半を越え、最高9年にもおよび経時的に壊死範囲が縮小した症例を経験した。

壊死域の縮小は、骨頭後外側から病巣を関節面側より前内側に向かい修復されている様子が観察された。この修復様式は、骨頭の後外側は非荷重部であり、またTrueta³⁾らが明らかにした後頸動脈から大腿骨頭骨端部に至る髓内血行の解剖学的走行の特徴に起因するもの思われた。hyper pressior zoneである前上方部の壊死領域が残存することより壊死域縮小の要因として荷重が関与しているものと考えられた。

G. まとめ

1. ステロイド加療を開始し、投与後早期からMRIにて経過観察が可能であった症例のうち、経過中にband像が確認され、最終調査時もStage 1のままで、かつ無症候であった症例のMRI像を経時的に検討した。
2. 病型、広がり共に小さいものほど縮小する傾向にあるが、広範囲壊死でも縮小する症例が存在した。
3. 病巣を骨頭後外側の関節面側より前内側に向かい修復されている様子が観察された。

H. 文献

- 1) 飯田哲ほか：MRIを用いたステロイド性骨壊死のProspective study.日整会誌,69：s498,1995.
- 2) 飯田哲ほか：ステロイド性骨壊死のProspective study－早期MR画像の検討－.Hip Joint,21:525-530,1995.
- 3) I.Trueta et al.：The normal anatomy of the femoral head in adult man, J.Bone and Joint Surg.,35-B:442-461,1953.

- 4) K.Shimizu et al.：Prediction of Collapse with Magnetic Resonance of Avascular Necrosis of the Femoral head, J.Bone and Joint Surg.,76-A(2):215-223,1994.
- 5) K.Kopecky et al.：Apparent necrosis of the Hip: Appearance and spontaneous resolution of MR findings in Renal allograft recipient ,Radiology,179:523-527,1997.
- 6) N.Sugano et al.：Prognostication of osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus by magnetic resonance imaging :Clin.orthop305: 1190-199,1994.
- 7) 坂本雅昭：MRIスクリーニングによるステロイド性骨壊死のProspective study,日整会誌,68:367-378,1994.
- 8) 坂本雅昭：Prospective studyによる早期MR画像の検討,Hip Joint,19:253-256,1993.
- 9) T.Kubo et al.：Initial MRI finding of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients, Magn Reson Imaging,15:1017-1023,1997.
- 10) 山添勝一：MRIによる大腿骨頭壊死症の検討－腎移植症例に対する追跡調査－.Hip Joint,19:250-252,1993.

3D-MR volume registrationによる大腿骨頭壊死症の経時的評価

高尾 正樹、菅野 伸彦、西井 孝

三木 秀宣、小山 毅、吉川 秀樹

(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)

大腿骨頭壊死症のMRI上でのband像に囲まれた領域の大きさの変化については、縮小例の報告や不変であるとした報告もあり意見が分かれている。以前より我々は病変の変化を正確に評価するためには画像同士を3次元的に重ね合わせ同一スライス面で評価することが重要であることを示し、3D-MR volume registration法を導入しその大腿骨における重ね合わせの精度の検証と共に、臨床例の蓄積を行ってきた。前回その精度が0.42mmで臨床応用に十分であることを示した。今回Stage1,2の大腿骨頭壊死症15例18関節を対象に平均3年の撮影間隔でMRIを撮影し、MRI上のband像で囲まれた領域の変化を定量的に検討した。結果、発生後1年以内の3関節にband像に囲まれた領域の縮小を認め、その領域の大きさや部位では明かな傾向は認めなかった。

A. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (ONFH) のMRI上でのband像に囲まれた領域の大きさの変化については、縮小例の報告や不変であるとした報告もあり意見が分かれている¹⁻³⁾。病変の変化を正確に評価するためには画像同士を3次元的に重ね合わせ同一スライス面で評価することが重要であり、今回高解像度の3D-MRIと画像同士を3次元的に重ね合わせる手法 (volume registration法) を用いて、ONFHにおいてband像に囲まれた領域が縮小しうるかどうかを検討した。

B. 研究方法

対象は骨頭圧潰の認められなかった15例18関節で年齢は平均44才、ステロイド関連が15関節、アルコール関連が3関節、MRI撮影間隔は平均3.4年であった。スライス厚1mm、平面解像度1.25mmで3D-SPGR法にてT1強調画像を撮影し、これによりband像に囲まれた領域の変化を検討した。同時にT2強調SE画像、脂肪抑制SPGR画像も性状評価のため撮影した。Volume registration後、同一スライス面を作成し、それぞれband像に囲まれた領域を抽出し、抽出した病変を引き算する事で、拡大部分、縮小部分を求めた。それぞれ各スライスで面積を計測し、これをスライス厚で積算し、骨頭に対する比率をVolume to femoral

head ratio (VFR) として計測した。

C. 研究結果

VFRで3%の拡大または縮小を有意とし、結果3関節が3%以上の縮小をしめた。この3関節の縮小前の体積、VFRは、不変群にくらべ平均値は小さいものの有意な差はなかった。部位をType A,BとType C1,C2に分けて傾向をみたが特に有意な傾向は認めなかった。縮小を認めた3関節ともにステロイド関連であり、ステロイド群についてステロイド治療開始から1回目のMRI撮影の期間をみたところ、縮小群はすべて1年以内の症例であった。縮小群ではT2強調画像で病変内に広がる幅の広い高輝度帯を認めた。

D. 考察

画像間の比較の誤差を可能な限り廃した本研究においてMRI上のband像に囲まれた領域の縮小をステロイド群の3関節で認めた。すべてステロイド投与後1年以内の症例で、大きさや部位では明かな特徴は認めなかった。MRI上band像に囲まれた領域が縮小する症例が特に発生早期において認められることが明らかとなったが、band像の縮小が壊死巣の縮小を意味しているのかどうかは不明である。これまでの病理組織像とMRIとの比較の研究でband像が線維性の

癒痕様組織と添加骨形成をしめすことが明らかとなっているが、発生早期の組織については検討されおらず、このような発生早期に病変中枢に移動するようなband像がどのような組織像を反映するのかは明らかではない。発生早期のband像の病変中枢への移動は最終的に壊死領域が決定されその境界に線維性組織が形成されるまでの過程を見ているとも考えられた。

T2強調画像において縮小例では病変内に広がる幅の広い高輝度帯を認めたのは注目すべきおもしろい点であった。これはband像が変化しうることを示し、発生早期のband像が壊死領域の境界をかならずしも反映していないことをしめすものとも考えられた。

E. 結論

ステロイド投与後1年以内のONFHの症例でT1強調画像上band像に囲まれた領域の縮小を認めた。縮小例においてband像の部位や大きさには明らかな特徴は認めなかった。縮小例では初期にT2強調画像で幅の広い高輝度帯を認めた。

F. 参考文献

- 1) Aranow C et al. Clinically occult avascular necrosis of the hip in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1997;24:2318-22.
- 2) Kopecky KK et al. Apparent avascular necrosis of the hip: appearance and spontaneous resolution of MR findings in renal allograft recipients. *Radiology.* 1991;179:523-7.
- 3) Sakamoto M et al. Osteonecrosis of the femoral head: a prospective study with MRI. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:213-9.

Stage 1特発性大腿骨頭壊死症の壊死体積について

渥美 敬、朝倉 靖博、平沼 泰成、山野 賢一
 柘原 俊久、武村 康、玉置 聡
 (昭和大学藤が丘病院整形外科)

A. はじめに

我々は、前回の班会議（平成15年7月）にてMRIT1強調冠状断像での特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）の壊死域縮小例に対する検討を報告した。

方法としては、厚生労働省改訂分類を参考とした「壊死域の局在」と、清水らの分類¹⁾を参考とした「壊死域の広がり」を用いて検討を行った（図1）。結果は表1に示すごとく「壊死域の局在」も「壊死域の広がり」も壊死域が縮小する様子が観察された。しかしながら、MRI撮像に際し、常に同じスライスで撮像することは困難であり、客観的評価としては、説得力に欠くため、今回我々は、壊死域局在および壊死体積を測定し検討したので報告する。

B. 対象

ステロイド加療を開始し、投与後早期からMRIにて経過観察が可能であった症例のうち、経過中にband像が確認され、最終調査時もStage 1のまま、かつ無症候であった症例15症例26骨頭である。性別は男性5例10骨頭、女性10例16骨頭。年齢は、平均49

歳、band像出現時からの経過観察期間は平均2年8ヶ月であった。

C. 方法

band像の局在は、厚生労働省改訂分類を用いMRIT1強調冠状断中央スライス像にて、壊死域が白蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるもの、または壊死域が白蓋荷重部のみに存在するものをType A、壊死域が白蓋荷重面の内側1/3から2/3の範囲に存在するものをType B、壊死域が白蓋荷重面の内側2/3を越え、外側端が白蓋縁内にあるものをType C-1、壊死域が白蓋荷重面の内側2/3を越え、外側端が白蓋縁を越えるものをType C-2とし分類した（図1）。尚、壊死域はband patternの外側縁とした。

壊死体積は、5mm間隔、Gap0.5mmで撮影したMRIT1強調冠状断像をイメージソフト(Adobe Photoshop)に取り込み、MacSCOPE Ver2.5を用いて壊死面積を測定し、各スライスにおける壊死面積を積分、算出し、壊死域を骨頭体積に対する割合として検討を行った（図2）。

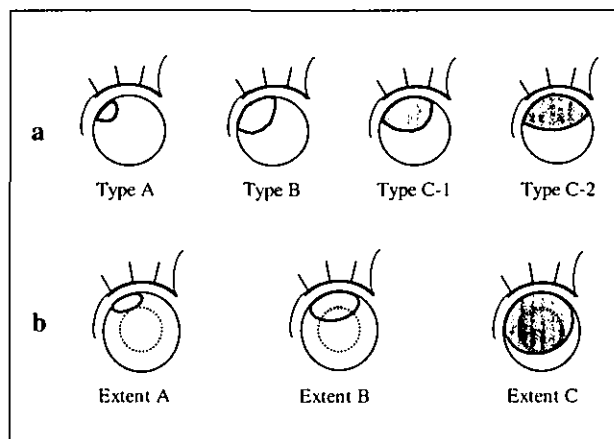


図1. 壊死域の局在および広がり
 a:壊死域の局在（厚生労働省改訂分類）
 b:壊死域の広がり（Shimizu 1994JBJS）

表1. 壊死域の局在および壊死域の広がり
 a:壊死域の局在 b:壊死域の広がり

		Band出現時	最終調査時
a	Type A	3	10
	Type B	3	1
	Type C-1	4	
	Type C-2	1	
Extent a		8	10
b	Extent b	2	1
	Extent c	1	

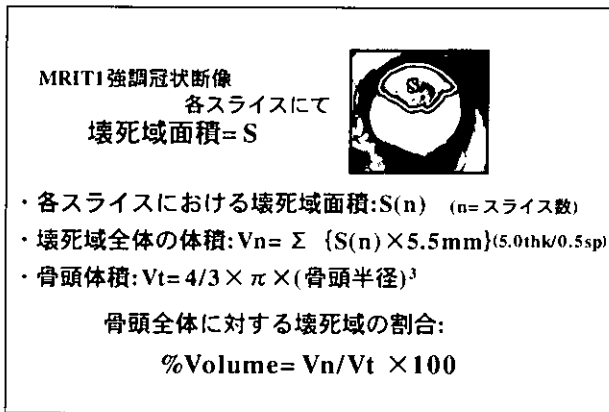


図2. 壊死体積測定

表2. 壊死域縮小例6症例11骨頭の局在別壊死体積推移

	初回観察時	最終観察時
Type A (n=3)	23.5%	4.7%
	6.0%	4.0%
Type B (n=2)	12.7%	5.2%
	32.5%	12.4%
Type C-1 (n=3)	19.8%	4.1%
	9.2%	3.1%
Type C-2 (n=3)	46.8%	26.1%
	53.8%	22.5%
	13.5%	1.2%
	22.8%	8.8%

D. 結果

1) 前回症例(Stage 1壊死縮小例)に対する客観的評価

我々が前回の班会議にて報告したStage 1壊死縮小例6症例11骨頭について壊死体積測定を行った。Type Aの1骨頭を除き明らかに壊死体積の縮小を認め、客観的な評価は可能であった(表2)。

2) Stage 1症例に対する病型および壊死体積測定

今回の対象での評価では、Band像初回観察時の病型がType Aの7骨頭は、最終観察時Type Aのままであったが確実に壊死範囲は縮小していた。また、Type Bの2骨頭は1例がType Aに縮小、1例がType Bのままであった。Type C-1の6骨頭は全例Type Aに縮小していた。Type C-2の11骨頭は、5骨頭がType Aに縮小、1骨頭がType C-1に縮小していたが、6骨頭はType C-2のままであった(表3)。

表3. Stage 1症例壊死域局在の推移

	Band出現時	最終調査時
Type A	7	7
Type B	2	1
Type C-1	6	1
Type C-2	11	6

表4. Stage 1症例局在別平均壊死体積推移

	Band出現時平均体積	最終調査時平均体積
Type A (n=7)	縮小(n=5)18.8%	6.1%
	非縮小(n=2)7.3%	5.86%
Type B (n=2)	縮小(n=1)12.7%	5.1%
	非縮小(n=1)34.7%	30.0%
Type C-1 (n=6)	縮小(n=5)15.2%	4.3%
	非縮小(n=1)41.0%	37.3%
Type C-2 (n=11)	縮小(n=5)28.6%	12.9%
	非縮小(n=6)34.5%	29.3%

壊死体積については、Type A壊死縮小群の平均壊死体積はband出現時18.8%から最終観察時6.1%に減少した。Type Bでは平均壊死体積12.7%から5.1%に減少した。Type C-1では平均壊死体積15.2%から4.3%に減少した。Type C-2では平均壊死体積28.6%から12.9%に壊死域の縮小を認めた。壊死域が縮小せずStage 1まま経過した症例が10骨頭(平均壊死体積:27.2%)あった(表4)。

E. 症例供覧

症例1:45歳男性、皮膚筋炎に対し平成12年11月よりステロイド大量投与を開始し、平成13年1月ION精査目的で当科初診となる。初診日と同月施行したMRIにて両側大腿骨頭にBand像が確認された。右側はType C-1、壊死体積は13.5%、左側はType C-1、壊死体積は22.7%であった。ステロイド投与後2年の最終観察時両側共に骨頭外側から病巣を関節面側より包み込むようにして修復された。右側はほぼ消失、左側はわずかに骨頭非荷重部に壊死域が残存した。分類は両側Type Aで、壊死体積は右側は1.2%、左側は8.8%に縮小していた(図3)。