

5)MRI の撮影回数と ION 診断との関係
ステロイド治療後 3・6 か月目の計 2 回 MRI 撮影をしていた 63 関節中、2 回目の MRI で始めて ION と診断された症例は無かった。つまり、ION 発生例は全例ステロイド治療後 3 か月、1 回目の MRI で ION と診断されていた。

4. 考察

我々は疾患の種類に関わらず、一日投与量がプレドニン換算で 30mg 以上の症例に対してスクリーニングを行ってきたが、その ION 発生率は 9.4%だった。このように多岐にわたる疾患における ION 発生率の報告は我々が渉猟しえた範囲ではなかった。基礎疾患別の prospective study における ION 発生率は、RT 後は 0.9~41%¹⁾、SLE は 33%²⁾、膠原病は 32%³⁾であり、本研究でもそれぞれ 2.9%、33%、28.6%と、ほぼ近い値だった。全体として約 11 人に 1 人の割合で、また特に SLE を含めた膠原病を基礎疾患に持つ患者では約 3 人に 1 人という高い頻度で未発症の ION が発見できたことを考えると、スクリーニングを施行する意義は十分にあると考えている。一方、眼疾患に対する大量ステロイド治療後の ION 発生率は 0%だったことより、今後、基礎疾患によってスクリーニングの対象を絞っていく必要がある。

腎移植後のパルス療法と ION 発生について、廣田らは有意な関連はないと報告し、Inoue らはパルス療法時のステロイド投与量とも関連がないと報告している⁴⁾。本研究では腎移植後症例で ION 発生を認めただのはパルス療法を施行した 2 例のみであったことから、今後もパルス療法の有無に関わらずスクリーニングを施行するべきと考えている。

SLE を基礎疾患にもつ症例について、廣田らは 1 回目のパルス療法で ION 発生の Odds 比は 3.2 と報告している⁶⁾。SLE に対するパルス療法施行例の ION 発生率は本研究では 50%、Nagasawa らの報告では 54%と高頻度で、非施行例においても 33%であった²⁾。したがって、SLE を基礎疾患に持つ症例に対するスクリーニングは必須であり、特にパルス療法後では ION 発生を早期に発見する可能性が高いと認識しておくべきである。

本研究で ION 発生を確認した症例は全例大量ステロイド治療開始後 3 か月目の MRI で発見されており、6 か月目の MRI で発見された症例はなかった。イソモデルを用いた Nakamura らの報告によると、ION 発生

から MRI 上のバンド像を認めるまでは約 4 週間を要する⁷⁾。また、久保らは腎移植後症例の MRI において、全例 16 週以内にバンド像を確認し、12 か月以降に新たな異常信号の出現はなかったと述べている⁸⁾。しかし Marston の報告の中には腎移植直後と 4 か月目の MRI で診断がつかなかった 2 例で、それぞれ 8・10 か月後の MRI で診断がしたという症例があった⁹⁾。従って、早期 ION を発見する目的でステロイド治療開始後 3~4 か月目に 1 回目、遅発例の見落としを予防する目的でステロイド治療開始後 10 か月以降に 2 回目の MRI を施行する方法が理想的な方法だと考えた。現在はプロトコールを変更してスクリーニング実施を継続している。

コスト面では股関節造影無しの MRI 撮影料が 1160 点、その 3 割の患者負担は 3480 円であり、比較的リーズナブルであると考えている。

5. 結論

プレドニン換算 30 mg 以上開始直後症例に対してのスクリーニングは有意義で、特に膠原病を基礎疾患にもつ症例に対しては必須と考える。また、MRI 撮影時期はステロイド治療開始後 3~4 か月目に 1 回目、10 か月以降に 2 回目の MRI を施行する方法が理想的な方法だと考えた。

6. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Fink B, et al. Early detection of avascular necrosis of the femoral head following renal transplantation. Arch Orthop Trauma Surg 116:151-156,1997
- 2) Nagasawa K, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head

- in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus* 14:385-390, 2005
- 3) Sakamoto M, et al. Osteonecrosis of the femoral head -Aprospective study with MRI: *JBJS(Br)*79-B:213-219
 - 4) 廣田良夫ほか:ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因:腎移植患者における症例・対照研究。厚生省特定疾患対策研究事業:骨・関節系調査研究班:平成10年度報告書 169-174,1999
 - 5) Inoue S, et al. Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation: *J Orthop Sci* 8:751-756, 2003
 - 6) 廣田良夫ほか:特発性大腿骨頭壊死症の分析易学:症例・対照研究によるリスク因子と予後因子の検討。別冊整形外科 35:特発性大腿骨頭壊死症、二ノ宮節夫(編)、南江堂、東京、8-15、1999
 - 7) Nakamura T, et al. Early magnetic resonance imaging and histologic findings in a model of femoral head necrosis: *Clin Orthop* 334:68-72,1997
 - 8) Kubo T, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients: *Magn Reson Imaging*19:985-991,2001
 - 9) Marston BS, et al. Osteonecrosis of the femoral head after solid organ transplantation. A prospective study: *J Bone Joint Surg* 84-A:2145-2151,2003

特発性大腿骨頭壊死症におけるbone marrow edemaと臨床症状悪化の関連

伊藤 浩、平山光久、谷野弘昌、松野丈夫

(旭川医科大学整形外科)

早期IONの61例83関節を3～4ヶ月毎に単純X線像で、6ヶ月～1年毎にMRIで経過観察した。経過観察期間は平均5年(3ヶ月～14年)。36関節(43%)で症状が増悪し、Harris Hip scoreが70点未満となるか手術を受けていた。Bone marrow edemaは28関節(34%)に認められ、うち27関節(96%)で症状が増悪していた。Bone marrow edemaを認めた例の壊死体積は、認めなかった例と比べ有意に大きかった($p < 0.0001$)。Bone marrow edemaの発生は、症状増悪に最も強く関連する要因であった。

1. 研究目的

近年のMRIを用いた報告では、壊死が発生した後に股関節痛が増悪する率は、23%～62%とされる¹⁻⁴⁾。また、ION患者におけるbone marrow edemaの出現と、圧潰の発生および股関節痛の増悪との強い関連が報告されている^{1-3,5-7)}。

今回の研究では、早期ION患者の予後予測において、bone marrow edemaの出現や壊死体積など、MRIのrisk factorの重要性を検討することを目的としている。

2. 研究方法

(1) 対象

1990年～2002年まで、MRIでband像等が確認された早期ION例の61例97関節を検討した。14例は診断後2年以内に骨切り術などの手術を受け、体内金属のためMRIでの経過観察が不可能となった。これら14例では、経過観察中にbone marrow edemaが出現したかどうかの判定が困難であるため、これら14例を除外した、61例83関節を対象とした。狭義の特発性が6例、アルコール性7例、ステロイド性48例。診断時年齢は15才～74才(平均35才)。経過観察期間は3ヶ月～14年(平均5年)。診断時の病期分類は、stage 1が55関節、stage 2が15関節、stage 3Aが13関節。

(2) 評価方法

壊死部を超えて骨頭から頸部に達する、T1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を呈する異常信号域をbone marrow edemaとした^{1-3,5-7)}。壊死体積の測定は、イメージ解析ソフト(NIH image, National Institute of

Health)を用いて画像上の壊死面積を測定し、各々の画像の壊死面積を積分して壊死体積(%)を算出した。Harris hip score 70点未満あるいは手術を受けた時をend pointとした。臨床評価と単純X線像による評価は3ヵ月ごとに行った。MRIは6ヶ月から1年ごとに撮影した。

(3) 統計解析

統計的有意差の検討には、Chi square test、もしくはMann-Whitney U testを用いた。多変量解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。

3. 研究結果

Harris hip scoreは診断時平均96点(85-100点)で、観察時は平均78点(28-100点)であった。観察時に83関節中36関節(43%)がend pointに達し、不良群に属していた。これらのうち、22関節に手術が施行されていた。(大腿骨内反骨切り術5関節、大腿骨頭回転骨切り術4関節、bipolar人工骨頭5関節、THA8関節)。X線学的stageの進行は、42関節(51%)に認められた。

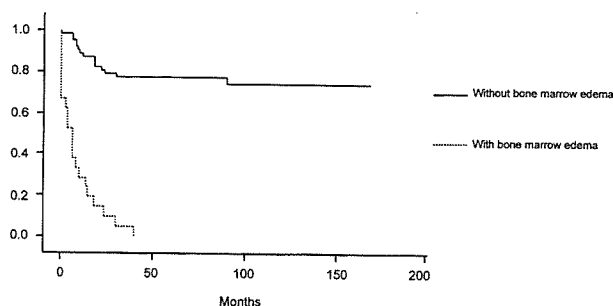
全体の累積生存率は1年で72.3%、2年で61.4%、10年で54.7%であった。

Bone marrow edemaは83関節中28関節(34%)に認められた。Bone marrow edemaが認められた28関節中27関節(96%)が不良群で、認められなかった55関節中9関節(16%)が不良群であった(Chi-square test, $p < 0.0001$)。28関節中21関節ではION診断時にbone marrow edemaが認められていた。他の7関節において、ION診断からbone marrow edema出現までの期間は、平均16ヶ月

(6-24ヶ月)であった。

全体の累積生存率は1年で72.3%、2年で61.4%、10年で54.7%であった。

図1 累積生存率



Bone marrow edema を認めたstageは、stage 1が3関節(11%)、stage 2が5関節(18%)、stage 3Aが18関節(64%)、stage 3Bが2関節(7%) であった。Bone marrow edemaが認められた群は、認められなかった群と比べ、壊死体積が大きい傾向にあった(Mann-Whitney U test, $p < 0.0001$)。Bone marrow edemaを認めた群における観察時のstageは、有意に進行していた (Chi-square test, $p < 0.0001$)。

表 1. Bone marrow edema の有無と観察時の stage との関連

観察時の Stage	Bone marrow edema	
	あり (n=28)	なし (n=55)
Stage 1	0	27
Stage 2	0	17
Stage 3A	18	9
Stage 3B	7	2
Stage 4	3	0

壊死体積は平均28.5% (3.0-70.2%)で、良好群47関節では平均19.9 ± 16.5%、不良群36関節では平均39.5 ± 13.3%であった。壊死体積が30%以上であった35関節中25関節(71%)が不良群であったが、30%未満であった48関節では11関節(23%)が不良群であった (Chi-square test, $p < 0.0001$)。MRIにおけるType分類では、Type Aの18関節は全例良好群で、Type Bの13関節中5関節(38%)、Type Cの52関節中31関節(60%)が不良群であった。

Coxの比例ハザードモデルでは、男性 ($p = 0.0054$)、アルコール性 ($p = 0.0086$)、最初のX線stage ($p = 0.0005$)、X線正面像における壊死部面積($p < 0.0001$)、MRIにおけるbone marrow edema ($p < 0.0001$)、壊死体

積 ($p < 0.0001$)、T1強調画像骨頭中央を通る冠状断での壊死部面積 ($p < 0.0001$)、壊死域局在によるType分類 ($p = 0.0008$)がpossible risk factorであった。これら8つのfactorをCox modelで解析したところ、bone marrow edemaの発生が症状増悪に最も強く関連する要因であった ($p < 0.0001$)。

4. 考察

Bone marrow edemaの他、壊死体積も予後に関連する要因であったが、体積が大きくとも骨頭圧潰が進行しない例や、中等度の壊死体積でも骨頭圧潰が進行する例が認められた。

Bone marrow edemaの発生機序は、軟骨下骨折に対する2次的反応であるという多くの報告があるが^{1,3,6-9}、その発生機序はいまだ十分に明らかにはされていない。

Kooら²⁾は、bone marrow edema発生機序に関して、脳虚血と同じように壊死部に隣接する組織の虚血に対する2次的変化であると述べている。しかしこの説明では、なぜすべての骨頭壊死がbone marrow edemaを示さないか、なぜ壊死の発生からbone marrow edema出現までの期間が一定していないのかが、明らかでない。

またKooら²⁾は、bone marrow edemaの出現と骨頭圧潰の発生率とは相関がなかったと述べており、FicatとArlet¹⁰⁾は、bone marrow edemaは骨髄内の静脈うっ血によって圧潰の発生なしに生じると述べている。今回の検討結果との違いの理由は明らかではないが、KooらとFicatらが治療にcore decompressionを用いていることと等との関連が考えられた。

5. 結論

- Bone marrow edemaの発生は、圧潰の進行中に発生する炎症を伴う反応性変化を表していると思われ、症状増悪に最も強く関連する要因であった。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997;15:1017-23.
- 2) Koo KH, Ahn IO, Kim R, et al. Bone marrow edema and associated pain in early stage osteonecrosis of the femoral head: prospective study with serial MR images. *Radiology* 1999;213:715-22.
- 3) Iida S, Harada Y, Shimizu K, et al. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR* 2000;174:735-43.
- 4) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H. Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic resonance imaging. *J Orthop Res* 2002;20:130-6.
- 5) Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecourvet FE, Jamart J, Maldague BE. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology* 1999;212:527-35.
- 6) Fujioka M, Kubo T, Nakamura F, et al. Initial changes of non-traumatic osteonecrosis of femoral head in fat suppression images: bone marrow edema was not found before the appearance of band pattern. *Magn Reson Imaging* 2001; 19:985-991.
- 7) Huang GS, Chan WP, Chang YC, Chang CY, Chen CY, Yu JS. MR imaging of bone marrow edema and joint effusion in patients with osteonecrosis of the femoral head: relationship to pain. *AJR* 2003;181:545-549.
- 8) Kim YM, Oh HC, Kim HJ. The pattern of bone marrow oedema on MRI in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:37-841.
- 9) Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K. MR findings of necrotic lesions and the extralesional area of osteonecrosis of the femoral

head. *Skeletal Radiol* 2000;29:133-141

- 10) Ficat RP, Arlet J. Necrosis of the femoral head. In: Hungerford DS, ed. *Ischemia and necrosis of bone*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1980:53-74.

特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下骨折の鑑別を要した1例

小平博之、小林千益、堀内博志、脇谷滋之、天正恵治、青木哲宏
(信州大学医学部運動機能学講座)
斎藤直人 (信州大学医学部保健学科)

症例は45歳男性。明らかな外傷の既往がなく左股関節痛が出現、歩行困難となった。X線像では明らかな異常がなかったが、疼痛出現から3ヵ月後のMRIで、骨頭内にT1強調画像で帯状低信号域様像を骨頭前上方の広範囲があり、IONが疑われた。骨シンチでは、同部位に集積増加があった。その後疼痛は軽減した。2ヵ月後のMRI再検では、骨頭頂部に関節面の不整と狭い範囲の低信号域があり、前回の低信号域が改善していた。また、腰椎正面のDXAではBMD 0.796g/cm²、T値76.0%、Z値80.3%と骨量減少があった。発症後半年の現在、疼痛は消失している。画像所見、臨床経過等より、骨脆弱性に伴った大腿骨頭軟骨下骨折とも考えられた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下骨折は早期のMRIにて鑑別に難渋することがある。今回我々は受傷3ヵ月後のMRIにてT1強調画像にてlow signal band 様の変化をきたし、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別を要した大腿骨頭軟骨下骨折の1例を経験したので報告する。

2. 症例

45歳男性。既往歴は特記すべき事項なし。ステロイド歴は無く、アルコールは1日2~3合。仕事は製造業。2005年3月より特に誘引無く強い左股関節痛が出現。疼痛のため歩行困難となり、近医よりNSAIDsを処方されていたが疼痛は改善しなかった。X線検査では特に異常を認めず、2005年6月MRI上特発性大腿骨頭壊死症を疑われ、2005年7月当科紹介受診となった。初診時現症は、身長171cm、体重64kg、BMI21.9kg/m²、歩容はlimping。Trendelenburg現象は左で軽度陽性。左股関節可動域内旋0°で可動域制限を認めた。JOA scoreは67点であった。疼痛出現から3ヵ月後、2005年6月、前医での単純X線では特に異常所見を認めなかった。2005年6月のMRIでは、T1強調画像で骨頭中央部を横切るように蛇行したlow intensity band 様の像を認め、それより近位はlow high intensity の混在したareaを示した。(図1)

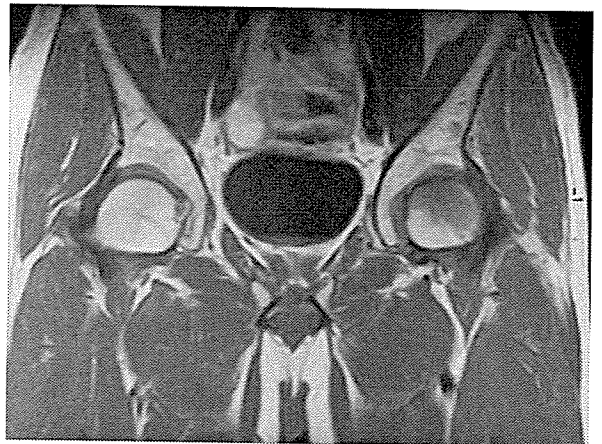


図1 発症後3ヶ月のMRI、T1強調画像。骨頭中央部に蛇行したlow intensity band 様の像を認め、これより近位はlow intensity と high intensity の混在を認めた。

T2強調画像では大腿骨頸部から転子間に広がるびまん性のhigh intensity areaを認めた。(図2) T1強調画像のAxial像でも、coronal像と同様にlow intensity band と low high intensity の混在したareaを認めた。7月の骨シンチグラフィでは大腿骨頭から転子間に集積の増加を認めた。

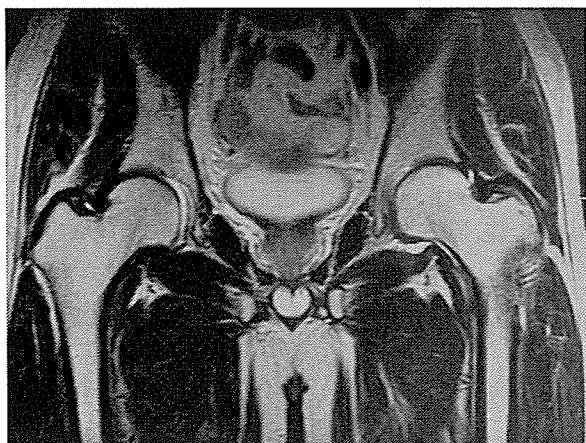


図2 発症後3ヶ月のMRI、T2強調画像。大腿骨頸部から転子間に広がるびまん性の high intensity area を認めた。

発症後5ヶ月、2005年8月の腰椎正面DXAではBMD0.796g/cm²、T score -1.8(76%)、Z score -1.4(80%)と骨密度の低下を認めた。また、8月のMRI再検では、T1強調画像で low intensity band と広範囲の low high intensity の混在した area は消失し、骨頭荷重面の low intensity area を認めた。また骨頭荷重面は irregular となっていた。(図3)



図3 発症後5ヶ月のMRI、T1強調画像。low intensity band と広範囲の low high intensity の混在した area は消失し、骨頭荷重面の low intensity area を認め、また骨頭荷重面は irregular となっていた。

T2強調画像では、びまん性の high intensity area は消失し、骨頭荷重面の T1 low intensity area に一致して high intensity area が認められた。(図4)

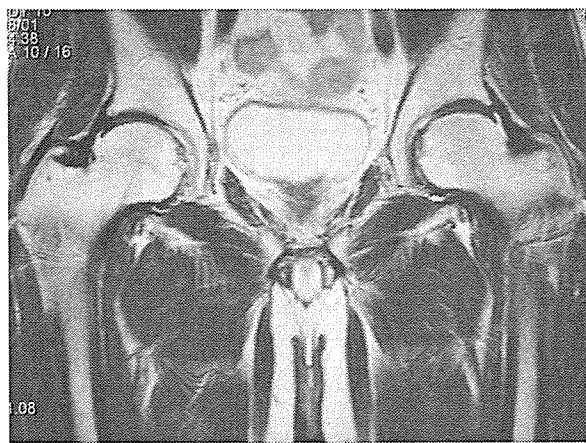


図4 発症後5ヶ月のMRI、T2強調画像。びまん性の high intensity area は消失し、骨頭荷重面の T1 low intensity area に一致して high intensity area が認められた。

11月のX線像でも特に異常所見は認めなかった。(図5)



図5 受傷後8ヶ月、単純X線

臨床症状の経過を記す。当院受診時より松葉杖歩行を開始。7月より松葉杖歩行時の疼痛が軽減した。10月からは疼痛が消失し、杖なし歩行も可能となり、仕事も行えるようになった。

3. 考察

SIFのMRI所見の特徴はT1で bone marrow edema に付随する low intensity band があげられる。一般に特発性大腿骨頭壊死症の low band はスムーズで関節面に対して mirror image となっていることが多く、一方SIFでの low band は不整で蛇行しており、しばしば関節面に平行であると報告されている。しかし実際には初期のMRIでは鑑別困難なこともあり、今回の症例も当初MRI画像より特発性大腿骨頭壊死症などの

検討も行ったが、臨床経過や MRI の推移より subchondral insufficiency fracture と考えられた。2005 年 8 月の MRI にて骨頭荷重部の軟骨下骨に不整像を認め、今後経過観察を要すると考え、また今後大腿骨頭回転骨切り術等の必要性を視野に入れていく必要もあると考える。

4. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

5. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

6. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Robert S, Peter G. B.:
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathological correlation with MRI. Skeltal Radiol 30:247-254, 2001
- 2) M. Buttaro, Gonzalez DV, A. Morandi, M. Sabas, M. Pietrani, F, Piccaluga.: insufficiency subchondral fracture of the femoral head. The journal of arthroplasty vol.18 No.3: 377-382, 2003
- 3) 山本卓明ほか. 骨粗鬆症に伴う大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折. Osteoporosis Japan vol.12 no.4: 511-514, 2004

サブグループリーダー: 渥美 敬 (昭和大学藤が丘病院整形外科)

1. 研究目的

若年罹患者が少なくない特発性大腿骨頭壊死症の治療に重要な骨頭温存手術の標準化に向けて有効性および普及程度等を検討すること。

2. 研究方法

班会議参加施設における特発性大腿骨頭壊死症の手術治療の実施状況を把握し、その方法、頻度等の検討を行った。特発性大腿骨頭壊死症の手術療法は大別すると、(1)残存する生存域を骨切りにより荷重部に移動する方法と、(2)壊死病巣の位置を変えずに、同部に骨移植(単純骨移植、血管柄付き骨移植)を行うものがある。(1)に代表されるのは、大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術である。(2)には、海綿骨移植、血管柄付腓骨・腸骨移植術である。これらの手術療法は自然経過を変えるものでなくてはならず、圧潰の進行しない小範囲壊死症例に行っても有効性は高い。各種の骨頭温存手術に対して、多方面からの有効性の検討を行った。

3. 研究結果及び考察

班会議所属施設における特発性大腿骨頭壊死症に対する手術実施状況:3年間(2004-6)における班会議所属施設(20施設)での特発性大腿骨頭壊死症に対する手術実施状況(2004-6)では、全体では人工物置換は58%、骨頭温存手術は42%に行われていた。しかし、各施設における頻度では骨頭温存手術は0-71%と幅があり、骨頭温存手術が普及しているとは言えない現状であった(表1)。行われた手術法については

各施設において適応等の差があるため一貫性は高いが、大腿骨頭前方回転骨切り術が55%と最も多く、彎曲内反骨切り術が22%、後方回転骨切り術が13%であった。(表2)。

血管柄付腸骨移植術:名越による深腸骨回旋動静脈を有茎とした血管柄付き腸骨移植術の長期経過からの有効性の報告がなされ、術前 Type C-1 においては、術後 17 関節中 13 関節で骨頭圧潰が防止されたが、術前 Type C-2 では、18 関節中 15 関節に骨頭圧潰が生じており、本手術の適応が術前 Type C-1 以下の範囲の壊死病巣に限られることが示された。ま

た、病期に関する適応は Stage 2, 3A のあまり進行していない症例に限られることが報告された。藤原は、52 例の血管柄付腸骨移植術の成績の検討から 10 年生存率は 57% であり、成績は術前 Type C-1 では良好、Type C-2 では不良と報告された。これらの報告から血管柄付腸骨移植術に適応の限定が示された。

大腿骨頭回転骨切り術・転子間彎曲内反骨切り術:骨切り術後は、安定した股関節を得るために内反が必要になることが少なくなく、よって脚長差が生じやすい。池村らは転子間彎曲内反骨切り術後の脚長差が平均 25.3° の内反角度で、脚短縮が平均 13.2mm であることを報告し、跛行は 39.0%(41 例中 16 例)に認め、補高使用率は 24.4%(41 例中 10 例)であり、跛行を認める患者の平均脚長差は 16.1±2.2 であるとした。神宮司らは転子間彎曲内反骨切り術の低侵襲性について大腿骨頭前方回転骨切り術との比較検討を行った。総出血量は、彎曲内反骨切り術が 344(190-600)ml であるのに対し前方回転骨切り術では 904(210-1655)ml であり、術中出血量では彎曲内反骨切り術は 169(80-300)ml、前方回転骨切り術は 419(140-1000)ml であった。適応が異なるが転子間彎曲内反骨切り術が低侵襲な手術治療であることが示された。

玉置らは転子間彎曲内反骨切り術の工夫として、内反に前方回転を(平均 23°、15~30°)を加え、作図上内反のみを行った場合が平均 67%(56~89%)、実際に内反に前方回転を加えた場合は平均 88%(74~105%)であったと報告した。この方法は彎曲内反骨切り術においてより広い健康域を術後に得ることができる方法であることが示された。

新しい工夫として菅野らはナビゲーションを用いた大腿骨頭回転彎曲骨切り術を、長谷川らは自家骨移植を併用した大腿骨転子間彎曲内反骨切り術、大腿骨彎曲内反骨切り術の MRI 評価を報告した。

大腿骨頭回転骨切り術:平沼らは前方回転骨切り術後に圧潰が関節前方に位置することから生じる術後関節不安定性と骨棘形成に関する検討を行い、本術式の術後経過に関する要因を検討した。神宮司らは骨切り術後 25 年以上経過した症例を検討し、術前 stage が早いほど予後が良好なことを報告した。

このほか、関らは特発性大腿骨頭壊死症の治療に対するQOL 評価を骨切り群と THA 群、保存群に分けて行った。JOA スコア平均値は、骨切り群 86.7、THA 群 81.3、保存群 78.4 であり骨切り群が最も高いスコアであった。神宮司らは特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋形成不全について壊死域との関連を報告した。中村らは特発性大腿骨頭壊死症における骨頭前下方の骨変化から、頭頂部の圧潰後に骨頭は臼蓋内移動するため前後方向が修復されることを報告した。

4. 評価

特発性大腿骨頭壊死症は若年者が多く罹患し骨頭温存手術はきわめて重要である。各種の骨頭温存手術に対する報告がなされたが、班会議参加施設においても、その実施状況には極めて差があることが明らかとなった。

達成度に関しては不十分であり若年者罹患患者に対す骨頭温存手術の実施状況、更にはその成績調査が必要である。

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨頭温存手術は大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術を代表として本邦が先進している分野である。手技的な問題を含めて追従を許さない分野であり、この方面の更なる研究が必要である。社会的にも若年罹患患者の骨頭を温存することは極めて重要である。

今後特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化を目的として更なる検討を行う必要がある。骨頭温存手術が普及しない理由として、人工物は手術が容易で入院期間も短いことに比べ、骨頭温存手術は手技的な難易度が高く入院期間も長いことがあげられる。これに対し、技術の普及、習得の促進、または治療のセンター化等が治療の標準化に必要である。誰でもどこでもできる治療ではないため容易ではないが、適応・手技の理解、習得が必要である。骨頭温存手術施行の実施状況に対する若年者罹患患者を中心とした調査、更にはその成績調査が必要である。その為には年齢別、Type、Stage 別に調査する必要がある。研究内容の効率性について有効かつ簡便な方法について検討し実行する必要がある。

若年者特発性大腿骨頭壊死症の治療における骨頭温存手術の標準化に向けて更なる研究が必要である。

表1 3年間(2004-6)の班会議所属施設における特発性大腿骨頭壊死症に対する手術実施状況(手術件数順)

施設No	手術総数	人工物置換	骨頭温存
1	119	48 (40%)	71 (60%)
2	107	31 (29%)	76 (71%)
3	83	37 (45%)	46 (55%)
4	66	35 (53%)	31 (57%)
5	61	53 (87%)	8 (13%)
6	54	26 (48%)	28 (52%)
7	53	53 (100%)	0
8	41	23 (56%)	18 (44%)
9	37	13 (35%)	24 (65%)
10	37	25 (68%)	12 (32%)
11	36	22 (61%)	14 (39%)
12	36	36 (100%)	0
13	35	31 (89%)	4 (11%)
14	31	21 (68%)	10 (32%)
15	29	20 (69%)	9 (31%)
16	23	11 (48%)	12 (52%)
17	20	9 (45%)	11 (55%)
18	18	14 (78%)	4 (22%)
19	15	13 (87%)	2 (13%)
20	12	10 (83%)	2 (17%)
合計	913	531(58%)	382(42%)

表2 3年間（2004-6）の班会議所属施設における特発性大腿骨頭壊死症に対する各種骨頭温存手術実施状況（骨頭温存手術件数順）

骨頭温存	前方回転骨切り	後方回転骨切り	内反骨切り	彎曲内反骨切り	腸骨移植	血管柄付き腸骨移植	血管柄付き腓骨移植	骨セメント充填	Core decompression	間葉系細胞移植
76 (71%)	18 (24%)	4 (5%)		54 (71%)						
71 (60%)	34 (48%)	29 (41%)		8 (11%)						
46 (55%)	37 (80%)	1 (2%)		8 (17%)						
31 (57%)	16 (52%)			6 (19%)		2 (7%)			4 (13%)	3 (10%)
28 (52%)	13 (46%)	8 (29%)		3 (11%)			5 (18%)			
24 (65%)	21 (88%)	1 (4%)					1 (4%)		2 (8%)	
18 (44%)	11 (61%)		7 (39%)							
14 (39%)	10 (71%)	2 (14%)		2 (14%)						
12 (32%)	11 (92%)	1 (8%)								
12 (52%)	9 (75%)	2 (17%)		1 (8%)						
11 (55%)			4 (36%)		1 (9%)	1 (9%)		5 (45%)		
10 (32%)	10 (100%)									
9 (31%)	9 (100%)									
8 (13%)	5 (63%)	1 (13%)	2 (25%)							
4 (11%)	4 (100%)									
4 (22%)	1 (25%)		3 (75%)							
2 (13%)		2 (100%)								
2 (17%)	2 (100%)									

サブグループリーダー：小林千益(信州大学医学部 運動機能学講座)

松本忠美 (金沢医科大学 運動機能病態学)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する人工股関節置換術(THA)や Bipolar 人工骨頭置換術(BP)では、新世代のインプラントが開発され使用されてきている。Bipolar 人工骨頭は、従来はネックが polished 加工ではなく、oscillation 角が 50° 前後で、osteolysis や骨頭の近位移動などが問題となっていた。新世代の Bipolar 人工骨頭は、細い(径が約 10mm)polished neck で oscillation 角が 70° 前後以上となっており、1996 年頃より使用されてきている。また、最近では、THA や Bipolar 人工骨頭ばかりではなく、Thrust Plate や新世代の表面置換術(SR)なども出てきている。これらも含めて、ION 調査研究班として ION に対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、その実態を把握していくべきであるとの結論に達した。最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

2. 研究方法

ION 調査研究班として ION に対する初回人工物置換術の登録監視システムを整備し、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定し調査を行った。

[研究対象] 現在も用いられている THA や Bipolar 人工骨頭の新世代のインプラントが使用可能になりだした 1996 年 1 月初め以降に、ION 調査研究班所属整形外科で行った ION に対する初回人工物置換術を対象とした。人工物置換術とは、人工物による関節の部分もしくは前置換術であり、THA、人工骨頭置換術、SR などを含む。ION に続発した二次性股関節症に対する手術も含み、関節温存後の人工物置換術も含む。破綻した人工物置換術に対する手術(人工物再置換術(再除外)や、関節切除後(Girdlestone)後の手術は除外する。

[調査方法と調査項目] 毎年 12 月末～翌年 1 月中旬に、報告書の表 1 に示す項目をそこに示す手順に従って各施設で調査し、結果を「各施設の ION に対する初回人工物置換術のエクセルファイル」に入力し提出していただく。

調査項目は、患者背景、手術関連、術後経過の 3 セクションからなる。前 2 者はそれぞれ、患者と手術に関連する項目を含む。術後経過のセクションでは、人工物置換術で最も問題となっている術後脱臼と、再手術を要する臨床的破綻について調べる。術後脱臼に関しては、その有無と、生じた場合は単回か反復性(2 回以上)かを調査する。臨床的破綻とは経過観察中に再手術を要すると判断した場合であり、その判定日、判定理由(破綻内容)、再手術の施行の有無、再手術施行日、再手術施行内容(人工物を再置換した場合は、置換した部品を入力)、臨床的破綻にも関わらず再手術未施行の場合はその理由を入力する。

(倫理面への配慮)

本研究は既存資料のみを使用する観察研究であるが、個人情報保護等に十分配慮する。患者氏名や施設内 ID など、個人が特定できる項目は削除し、代わり登録順の「症例番号」をつけ、前記エクセルファイルで調査結果を提出していただく。なお、「症例番号」と「各施設内患者 ID 番号」の対照表は各施設で保管する。従って、登録された情報には個人を特定するデータは含まれない。本研究は、代表して信州大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施する。

3. 研究結果及び考察

[2006 年までの調査結果] 2006 年までの調査では、ION 調査研究班参加整形外科 24 施設の過去 10 年間(1996 年 1 月～2005 年 12 月)に行われた ION に対する初回人工物置換術 1370 関節を登録し、その概要を明らかにした。患者背景では、男性が 53% を占め、手術時年齢が平均 49 歳、ION の背景はステロイド剤使用が 56%、アルコール多飲が 28% で、ION の病期は 3 が 56%、4 が 39% であった。手術関連では、後側方進入法が 73% で、手術の種類としては THA が 72%、BP が 24%、SR が 5% で、様々な機種的人工物が使われていた。術後経過観察期間は平均 3.2 年(0～10 年)で、術後脱臼は 5%(単回 2.6%、反復性 2.4%)で、再手術を要する臨床的破綻は 3.2% であり、その 68% が

再手術が行われていた。これらに関して危険因子の検討を行った。

[術後脱臼の危険因子]術後脱臼は手術の種類によって差があったので(THAで6.8%、BPで0.6%、SRで0%)、THA群に絞って危険因子の検討を行った。その結果、手術進入法と骨頭径が術後脱臼に有意に関連していた。前外側進入法が後側方進入法より脱臼率が有意に低かった。32mm以上の大骨頭は、それより小さなものより有意に脱臼率が低かった。また、骨頭径22、26、28mmの間には脱臼率の有意な差がなかった。

[耐用性に関する危険因子]臨床的破綻(要再手術)を生じた44関節より反復性脱臼、感染、異所性骨化による8関節を除いたmechanical failureの36関節(82%)について、股臼コンポーネントと大腿骨コンポーネントに分けて検討を行った。臨床的破綻を終点とした生存率は、股臼コンポーネントでは5年で93%、9年で91%で、大腿骨コンポーネントでは5年で99%、9年で99%であった。股臼コンポーネントの臨床的破綻には、手術進入法と機種が関連していた。前外側進入法は他の進入法と比べ股臼コンポーネントの耐用性が劣った。耐用性が劣った股臼コンポーネントは、PSLソケット、AMS-HAソケット、使用頻度が少ない機種(10例未満の使用頻度の機種の寄せ集めの群)であった。AMS-HAソケットの破綻7例中6例は、セラミック股臼ライナーの破損であった。大腿骨コンポーネントの破綻には、手術の種類が関連しており、大腿骨コンポーネントの機種も関連の傾向を示した。SRはTHAやBPより耐用性が劣った。耐用性が劣った大腿骨コンポーネントは、Spongiosa metal II、Birmingham SR、使用頻度が少ない機種(10例未満の使用頻度の機種の寄せ集めの群)であった。

[本登録監視システムの意義]このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。これまでの調査で、過去10年間に行われたIONに対する初回人工物置換術1370関節の情報が得られ、最近のIONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子が明らかとなった。これらは、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。変形性股関節症でTHAを行う患者と比べ若く活動性が高いION患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

4 評価

1) 達成度について

ION調査研究班としてIONに対する人工物置換術の登録監視システムを整備し、過去10年までさかのぼって調査を行い、

24施設の初回人工物置換術1370関節の情報が得られた。IONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)とその危険因子を明らかにでき、当初の目的をほぼ達成できたと考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回の調査対象は1370関節と、IONに対する人工物置換術に関する調査研究としては、検索した範囲では報告がなく、国際的にも類を見ない大規模な調査研究と言える。変形性股関節症でTHAを行う患者と比べ若く活動性が高いION患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録監視システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

3) 今後の展望について

今回整備したION調査研究班としてIONに対する人工物置換術の登録監視システムは、前述のような成果を挙げ、学術的・国際的・社会的意義が大きいので、今後もION調査研究班として継続していく予定である。その際、今回問題点として同定されたTHAの脱臼、再手術を要するmechanical failureの問題と、それらの危険因子については特に注意深く監視していく予定である。

4) 研究内容の効率性について

IONに対する人工物置換術では、新しいインプラントが次から次へと開発され使用されてきている。これらも含めて、IONに対する人工物置換術の実態を把握し、問題点とその危険因子を同定するために、ION調査研究班としてのIONに対する人工物置換術の登録監視システムは、有効かつ効率のよい調査方法である。本登録監視システムの整備に際しては、最小限の労力で、実態把握に必要な情報を得ることを念頭に調査項目と手順を決定した。研究対象は、現在も用いられているインプラントが使用された1996年1月初め以降に限定した。それらの結果、効率よく必要な情報が得られた。

5 結論

本研究によって、ION調査研究班参加整形外科でのIONに対する初回人工物置換術の登録監視システムが整備された。このシステムには、全国各地の代表的医療施設(報告書の表2)が参加しており、我国の実態を反映できるものと考えられる。

これまでの調査で、過去10年間に行われたIONに対する初回人工物置換術1370関節の情報が得られ、最近のIONに対する人工物置換術の実態と問題点(術後脱臼と臨床的破綻)

とその危険因子が明らかとなった。

IONに対する人工物置換術は、一般のTHAの対象者(股関節症が大部分を占める)と比べ手術時年齢が平均49歳と若く、男性が多く、ステロイド全身投与例が過半数を占め、アルコール多飲が約1/4を占めた。これらは、耐用性を制限する危険因子としてよく知られており人工物置換術に関しハイリスク群であるといえる。

手術関連では、最近の股関節外科の潮流を反映していた(進入法でMIS7%、手術の種類で表面置換術5%、股臼コンポーネント摺動面の材質が高度架橋ポリエチレン32%、アルミナ11%、CoCr8%、大腿骨コンポーネント摺動面の材質がセラミック47%など)。

平均3.2年(最長10年)の術後経過観察で、脱臼(5.0%)と再手術を要する臨床的破綻(3.2%)が問題点としてクローズアップされた。それらに関する多変量解析で、危険因子が同定された。脱臼には後側方進入法が危険因子となっており、骨頭径に関し脱臼予防のためには径32mm以上の大骨頭を用いることが必要であることが明らかとなった。臨床的破綻の大部分を占めたmechanical failureについては、股臼コンポーネントの危険因子は前外側進入法と特定の機種であり、大腿骨コンポーネントでは表面置換術と特定の機種の耐用性が劣った。これらの危険因子に関しては、今後とも注意を要する。

本調査結果は、単施設もしくは数施設の調査では得がたい情報である。人工物置換術に関しハイリスク群であるION患者での人工物置換術の実態を把握し、問題点をいち早く同定するのに本登録システムは有用であり、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。引き続き調査研究班としての登録監視行っていく予定である。

サブグループリーダー: 菅野伸彦 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症の確実な診断法と機能回復・再生を目指した合理的な治療法を確立して患者の QOL 向上を図ることが全体研究の目的である。合理的な治療法の確立のためには治療の標準化が重要である。さらに、早期診断により見いだされた病変に対する低侵襲治療法の開発も必要である。そこで、本サブグループの研究目的は、治療の標準化のために特発性大腿骨頭壊死症の MR 画像評価の標準化をはかり、コンピュータ手術シミュレーションによる適切な手術法の決定方法や、手術を安全で正確に行うためのコンピュータ手術支援システムを開発することで、3 次元的な骨壊死病変の位置と大きさの評価から骨切り術や人工関節における手術計画にコンピュータシミュレーションを導入し、この 3 次元的に立案した治療計画を実際に実行できる手術ナビゲーション法を確立することである。

2 研究方法

3 次元的に再構築できる MR 画像の撮像法で、従来骨壊死の診断基準に用いていた Spin Echo 法 T1 強調画像に相当する Gradient Echo 法の 3D-SPGR 法を用いて骨壊死領域の位置と大きさの経時的変化を評価できる方法を考案した。これは、骨壊死病変のある骨全体の形態から異なる時期に撮像した MR 画像データセットを位置あわせ (Registration) し、再度任意の部位の同一断面 (MPR 画像) で骨壊死像の変化を評価できる方法である。この Registration 法が、骨壊死の好発部位である股関節部 (大腿骨頭) と膝関節部 (大腿骨顆部および脛骨近位部) で、精度が実用的レベルであるかの精度検証実験を行った。遺体大腿骨および脛骨に MR 画像用マーカーをつけた精度検証モデルで撮像方向を変化させて MR 画像を取得し、このデータセットを実験に使用した。

臨床的には、圧潰のない病期の大腿骨頭壊死症 30 関節において 1 年以上間隔をあけて 3D-SPGR 法による MR 画像が撮像できた画像データセットで、従来の MR 画像冠状断像による骨壊死病変の変化と Image Registration を行った骨壊死病変の変化を比較検討した。また、膝関節部骨壊死症の 30 関節にお

いても、Image Registration 法で骨壊死病変の経時的変化を評価した。

次に、3D-SPGR 法から大腿骨頭壊死症の転子間骨頭回転骨切り術のシミュレーションを行う手法を考案した。DICOM 描画ソフトウェア (Virtual Place TMM; Aze Ltd., Tokyo, Japan) を用いて MR 画像から大腿骨、壊死領域および寛骨臼を抽出し (segmentation)、それらの三次元ポリゴンモデルをコンピュータ上で作成した。モデルでの頸部軸は、骨頭の中心を通るように定めた。大腿骨頭回転骨切り術のシミュレーションでは、頸部軸を中心にして骨頭回転を前方には 80 度まで、後方には 150 度まで行なった。さらに骨頭回転に加えて、頸部の内反を 30 度まで行なった。内反の角度は、股関節正面方向の投影角とした。シミュレーション後に荷重部健全域の割合および脚長減少量を、股関節正面方向の平面投影像上にて計測した。荷重部健全域の割合は厚生労働省の分類に従って計測し、Type A, Type B, Type C1, Type C2 に分類した。このシミュレーションを用いて、Type C1 および C2 の症例で、骨頭の回転や内反でどの程度病型が変化できるかを検討した。

最後に、上述の大腿骨頭壊死症の転子間骨頭回転骨切り術のシミュレーションで、手術適応のあると判断された症例で、脚短縮が起りにくいように骨切りデザインを球状にし、大転子切離や腸腰筋切離をしないでよい前方および後側方進入による骨切り術を手術ナビゲーション下に施行し、経過を評価した。症例は 37 歳女性で、SLE に対するステロイド治療歴のある両側大腿骨頭壊死症例である。右側は Type C2, Stage 3A であった。MR 画像データから、骨盤、大腿骨、壊死病変部のコンピュータモデルを作成し、回転骨切り術のシミュレーションを行った。手術ナビゲーションは、われわれが開発した CT ベースのシステムを用い、骨切りツールは寛骨臼回転骨切り用のものを用いた。3 次元画像を用いた手術ナビゲーションによる臨床での使用は、当施設の倫理委員会で承認され、書面による説明と同意のもと施行された。

3 研究結果及び考察

Image Registration の精度を遺体大腿骨モデルで検証したとこ

ろ、近位大腿骨、遠位大腿骨、近位脛骨とも 0.6mm 以下であり、MR 画像の画素値レベルであることから、極めて高い精度であることが確認できた。この方法により、大腿骨頭および膝関節部の骨壊死の自然経過を MR 画像で定量的に評価したところ、いずれにおいても Stage 1 で骨壊死発生早期の症例のなかにも MR 画像で描出される骨壊死範囲の縮小する症例があることが明らかとなった。特に膝関節部では縮小を示す症例の頻度が高かった。縮小例の部位は、大腿骨頸部 25 膝中 10 膝、大腿骨骨幹 14 膝中 10 膝、脛骨骨幹 10 膝中 8 膝、脛骨プラトー 6 膝中 2 膝に認められたが、縮小率は部位による有意な差は認めなかった ($p=0.36$, Kruskal-Wallis test)。ステロイド群についてステロイド初期投与からの時期を検討したが、縮小例はすべて大腿骨頭の場合、投与開始後 1 年以内、膝関節部の場合、投与開始後 3 年以内の症例であった。Image Registration 法により、MR 画像から 3 次元的に骨壊死病変部の変化を正確に捉えられることから、本法は、今後自然経過のみならず各種治療法の評価にも活用できるものと期待できる。

三次元 MR 画像データを用いた骨頭回転骨切り術シミュレーションにより任意の骨頭回転・内反の角度に対して術後に予定される荷重部健全率を定量的に評価する手法を確立し、Type C の MR 画像データセットで、最適な回転角度の検討を行った。Type C2 では前方回転よりも後方回転により荷重部健全率が增大する例が多かったのに対し、Type C1 では後方回転よりも前方回転により荷重部健全率が增大する例が多かった。Type C2 の場合、内反のみでは術後に Type B には至らず、後方回転 120 度および内反 20 度の組み合わせでは 50% が術後に Type B または A に至り、後方回転 150 度および内反 20 度の組み合わせでは 65% が術後に Type B または A に至った。Type C1 の場合、内反 20 度のみでも 63% が術後に Type B となったが、さらに前方回転 60 度を加えれば 95% が術後に Type B または A に至った。本研究により、骨頭回転と内反の相乗効果により荷重部健全率が改善することが定量的に実証された。Type C2 の ION では前方回転よりも後方回転が適していることが多いが、後方回転・前方回転・内反の全てを合わせても、骨頭回転骨切り術の適応があるのは 50-65% 程度であると考えられた。Type C1 の ION では、20 度までの内反を加えれば、大部分の例において前方回転骨切り術の適応があると考えられたが、適応がないと考えられる例も存在した。これらのことから、骨頭回転骨切り術では症例選択と術前計画が極めて重要であり、このシミュレーション手法が有用であると考えられた。

術前シミュレーションにもとづき、骨切りデザインを最適化し、ナビゲーションで計画に従って手術が施行できた。骨頭回転彎曲骨切り術は、全身麻酔下で左側臥位にて、小切開前方進

入と後側方進入を組み合わせた進入法で行なった。内固定は AA Hip Plate を 110 度にて固定し、ラグスクリューを 1 本追加した。術後 3 週にて、右下肢の自動挙上や外転が可能となり、術後 3 ヶ月の時点にて、X 線写真では骨切り部の骨癒合は良好であり、疼痛なく荷重可能となった。1 年 3 ヶ月の経過で X 線学的に圧潰の進行はなく、大腿骨頸部の良好なリモデリングを認めた。ION に対して、MR 画像データからの骨切りシミュレーションおよび手術ナビゲーションを組み合わせることで実際の臨床で用いた報告は、本報が最初である。骨頭中心を中心とした球面と頸部軸を軸とした円筒面の組み合わせによる転子間での三次元骨切りは、大転子を切離することなく、また腸腰筋を温存できるので、術後の筋力回復が早く、また骨頭前方回転に内反を加えても脚短縮や大腿骨頸部前捻の変化を最小限にできる。CT ベースの手術ナビゲーションを用いることで、立案した手術計画通りに骨切りを行なうことが容易となり、術中に X 線コントロールをするよりも三次元的に正確な術具の位置を誘導するのに有効であった。

4. 評価

1) 達成度について

平成 16 年から 18 年度で、Image Registration による異なる MR 画像データセットの骨の形態を 3 次元的に位置合わせして、正確に骨壊死病変の経時的変化を評価可能とした。これにより、大腿骨頭壊死症や膝関節部壊死症の自然経過中骨壊死病変の縮小する症例の存在とその特徴を明らかにできた。また、3 次元 MR 画像から、大腿骨頭壊死症に対する骨切り術のシミュレーションを可能とし、手術適応決定に役立たせるとともに、脚長に影響を与えにくい骨切り法を考案できた。このシミュレーションをもとに、手術ナビゲーションで忠実に手術計画を再現し、良好な結果が得られることを示せた。以上より、当初の目標は達成できた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

大腿骨頭壊死症や膝の骨壊死症に Image Registration 法を用いて経時的に MR 画像で骨壊死病変を定量評価したものは過去になく、学術的にも意義は大きく国際学術雑誌に論文発表している。MR 画像からの手術シミュレーション法も他になく、現在、際学術雑誌に論文投稿中である。大腿骨頭壊死症例に対し、3 次元的な MR 画像から手術シミュレーションで最適な手術計画を立案し、手術ナビゲーションで骨切り術を施行した例は他になく、これらのコンピュータ支援手術技術が大腿骨頭壊死症の治療の標準化に寄与する可能性を示せたことは社会的にも意義深いと思われる。

3) 今後の展望について

骨切りシミュレーションとナビゲーションが開発できたので、次に、表面置換型などの新しい人工関節や骨壊死部再生術へのコンピュータ支援手術の開発研究を行う予定である。

また、骨切りシミュレーションがどの施設でも可能にするため、MPR 画像でのシミュレーション法を開発し、ソフトを配布できるようにしていく予定である。

4) 研究内容の効率性について

Image Registration、MR 画像による手術シミュレーション、手術ナビゲーションは、一連のコンピュータ手術支援技術であり、研究内容の効率性は高いと思われる。

5. 結論

特発性大腿骨頭壊死症の治療の標準化において、コンピュータ手術支援およびシミュレーションが有用であることが示せた。

サブグループリーダー:安永裕司(広島大学大学院医歯薬学総合研究科 人工関節・生体材料学)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) は青壮年期に発症することが多いため、可能な限り関節温存に努力するべきである。本邦では大腿骨頭回転骨切り術や内反骨切り術、血管柄付き腸骨移植術などが主に行われてきたが、両側罹患例では長期の療養期間を要するため、青壮年期の患者では治療方針の決定に難渋することが多い。

近年、再生医療はあらゆる分野において注目を集めており、運動器疾患においても骨、軟骨、神経などの基礎的研究や臨床応用が行われている。Pittenger らにより骨髄細胞中の多分化能を持つ間葉系幹細胞の存在が報告されて以来、骨再生において重要な細胞源として利用されている。当科においても Ito らはラットモデルにて連通孔性ハイドロキシアパタイト: Neobone[®] (interconnected porous calcium hydroxyapatite: IP-CHA) を足場材料として用いた骨髄間葉系細胞 (MSC) 移植を行い、良好な骨形成が得られたことを報告した。この結果に基づいて、我々は ION 発生後に低侵襲な方法で骨頭圧潰の進行を防ぎ、骨再生を促すことを目的に、2003 年 4 月より IP-CHA を用いた MSC 移植による細胞治療を開始した。以後、実験的研究により骨髄内の血管・骨再生のための細胞源として骨髄単核球 (BMMNC) の有用性が確認され、2005 年 7 月からは BMMNC 移植の臨床応用を開始している。このように ION に対して最も有用かつ臨床応用に適した細胞源を模索しながら骨髄細胞移植による低侵襲治療の開発を目指してきた。

2. 研究方法

(1) MSC 移植による治療効果の臨床研究

IP-CHA を足場材料とした MSC 移植を 3 例 3 関節に行った。平均手術時年齢は 39 歳 (26～51 歳) で、病因はステロイド性 2 例、アルコール性 1 例、病期は Stage 2:2 関節、Stage 3A:1 関節で、病型は Type C-1:2 関節、Type C-2:1 関節、平均経過観察期間は 3 年 (2 年 9 ヵ月～3 年 8 ヵ月)、Steinberg の方法による壊死体積率は、症例 1:14%、2:13%、3:95%であった。

いずれも両側罹患例で、片側に THA を施行した際に骨髄細胞を採取・培養し、4 週後対側に移植した。対照として IP-CHA の単独移植を 3 例 4 関節に行い、平均手術時年齢は 53 歳 (28～73 歳)、病因はステロイド性 1 例、アルコール性 2 例、病期は全例とも Stage 2、病型は全例とも Type C-2、平均経過観察期間は 1 年 9 ヵ月 (1 年 6 ヵ月～2 年)、平均壊死体積率は 28% (14～55%) であった。1 例に両側への IP-CHA 移植を施行した。

MSC は、片側に THA を行った際、腸骨より骨髄液を採取し、15% 自家血清及び抗生剤を添加した DMEM 培地にて 4 週間単層培養後、ディッシュに付着した細胞を回収し使用した。移植の足場材料として用いた IP-CHA は、連通気孔を有する多孔体 HA (気孔率:75%、平均気孔径:150 μ m、気孔間連通率:90%以上) で、培養増殖した MSC を術中に播種して移植に使用した。手術は大転子遠位から大腿骨頭の壊死領域に向けて軟骨下骨の直下までイメージ下に 6～10mm 径でドリリングを 2 カ所に行い、MSC を浸潤させた円柱状の IP-CHA を骨孔より挿入し、骨壊死部へ移植した。

(2) BMMNC による血管新生・骨形成の基礎研究

日本白色家兎の腸骨より骨髄液を 10ml 採取し、BMMNC を Ficoll 法にて抽出した。血管新生因子である bFGF を徐放化させた 10 μ g bFGF gelatin hydrogel を用意し、家兎大腿骨内顆に作成した直径 6mm × 深さ 7mm の骨欠損部にアテロコラーゲン (Col) のみ、Col+BMMNC (5×10^6 cells)、Col+bFGF、Col+bFGF+BMMNC (5×10^6 cells) の 4 群の移植モデルを作成し、移植後 2,4,8 週で屠殺し血管新生と骨新生を評価した。

(3) CD34 陽性 BMMNC による血管新生・骨形成の基礎研究

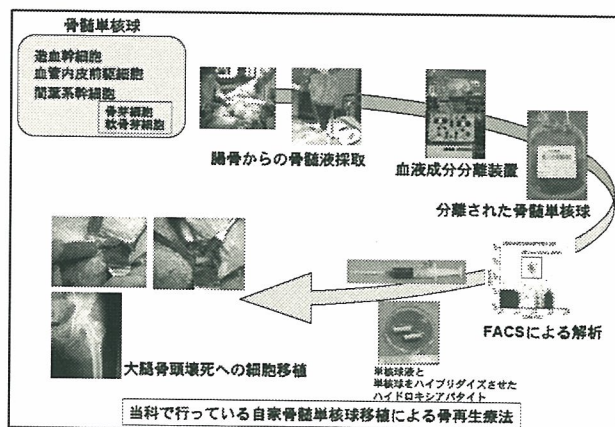
日本白色家兎より前述の方法にて BMMNC を抽出した。さらに磁気細胞分離システムを用いて CD34 陽性細胞と CD34 陰性細胞に分離した。それらの細胞

10 μ g bFGF gelatin hydrogel と溶解し Col に混和した後、家兔大腿骨内顆に作成した直径 6mm \times 深さ 7mm の骨欠損部に移植した。Col+bFGF+BMMNC (5×10^6 cells) (BMMNC 群)、Col+bFGF+ CD34 陽性細胞 (5×10^5 cells) (CD34 陽性群)、Col+bFGF+ CD34 陰性細胞 (4.5×10^6 cells) (CD34 陰性群)、Col+bFGF (FGF 群) の 4 群の移植モデルを作成し、移植後 2,4,8 週で屠殺し血管新生と骨新生を評価した。

(4) BMMNC 移植による治療効果の臨床研究

2005 年 7 月から 2006 年 10 月までに IP-CHA を足場材料とした BMMNC 移植を 11 例 14 関節に、TRO に細胞移植の併用を 11 例 11 関節に行った。このうち術後 6 ヶ月以上経過した BMMNC 単独移植例 10 関節、TRO+BMMNC 移植例 8 関節を対象とした。BMMNC 単独移植例の平均手術時年齢は 38 才 (18 ~ 64 才)、術前病期は Stage 2 8 関節、Stage 3A 2 関節、術前病型は Type C-1 4 関節、Type C-2 6 関節、平均経過観察期間は 10 ヶ月 (7 ヶ月 ~ 1 年 3 ヶ月)、平均壊死体積率は 20.2% であり、反対股には同時に血管柄付き腸骨移植を 1 関節に、TRO に BMMNC 移植の併用を 5 関節に行った。TRO に BMMNC 移植を併用した例の平均手術時年齢は 30 才 (18 ~ 40 才)、術前病期は Stage 2 2 関節、Stage 3A 5 関節、Stage 3B 1 関節、術前病型は Type C-1 3 関節、Type C-2 5 関節、平均経過観察期間は 1 年 (7 ~ 1 年 5 ヶ月)、平均壊死体積率は 23% であった。反対股には同時に血管柄付き腸骨移植を 2 関節に、BMMNC 単独移植を 3 関節に、人工骨頭置換術を 2 関節に行った。

手術開始時に腸骨稜より骨髓液を約 700ml 採取し、フィルターにて濾過した後に細胞遠心分離装置 (Spectra, Gambro) を用いて骨髓液より BMMNC を含む分画液を抽出した。分画液中の総単核球数は約 2×10^9 cells であった。分画液を IP-CHA に浸潤させて移植に使用した (図 1)。手術は MSC 移植の手技と同様にして骨壊死部に BMMNC を移植した。また TRO を行った症例には前方に移動した壊死部に対し、まず骨頭下 ~ 骨頭軟骨の断裂部或いは皺形成部より 1cm 大の開窓を行い、可及的に壊死骨を搔爬した後には BMMNC 分画液を IP-CHA 顆粒に浸潤させて壊死部に移植した。



【図 1】

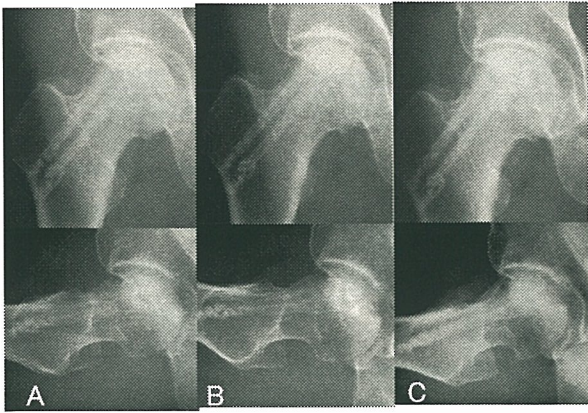
(倫理面への配慮)

当施設にて行った動物実験は全て広島大学動物実験施設の承認の下、施設使用規則に遵守して行っている。また、臨床治療研究については広島大学病院倫理委員会の承認の下に行っている。

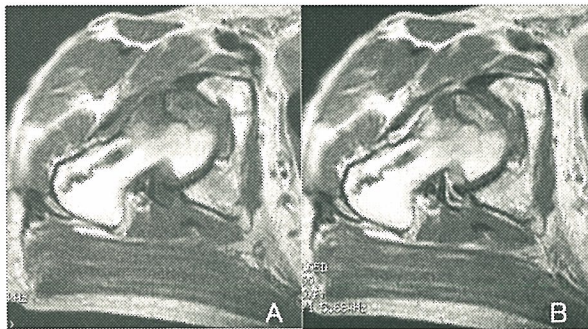
3. 研究結果及び考察

(1) MSC 移植による治療効果の臨床研究

MSC 移植群のうち 2 例では術後 3 ~ 6 ヶ月頃より単純 X 線にて壊死部の骨陰影の増強を認めた。症例 1 は骨頭圧潰を認めず術後 12 ヶ月頃より MRI にて壊死領域の造影効果を認めた (図 2,3)。症例 2 は術後 1 年より軽微な骨頭圧潰が生じたが非進行性であり、術後 6 ヶ月頃より MRI にて壊死領域の造影効果を認めた。また症例 3 には術後 1 年より骨頭圧潰が進行し術後 1 年 9 ヶ月時に THA を行った。対照群では 4 関節中 2 関節で 3mm 以上の骨頭圧潰の進行を認めた。圧潰の生じなかった 2 関節も術後 12 ヶ月頃より壊死部の骨陰影の緩徐な増強及び壊死部の軽度の造影効果を認めるのみであった。骨頭圧潰の防止効果については両群で明らかな差を認めなかったが、X 線ならびに MRI 所見から MSC 移植群がより早期の骨形成を示す傾向にあった。



【図2】50歳男性 ステロイド性 ION
A:術後6ヵ月 B:1年 C:3年

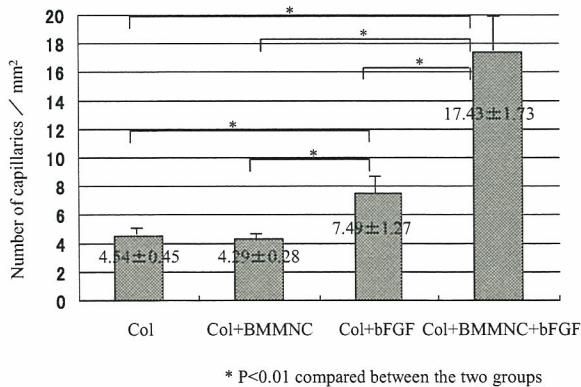


【図3】術後1年 MRI A:T1 B:T1造影

(2) BMMNCによる血管新生・骨形成の基礎研究

BMMNCは10 μg bFGF gelatin hydrogelとの併用にて移植後2週より血管内皮前駆細胞への分化及び著明な血管新生を認め(図4)、移植後8週では他の群と比較して明らかな骨形成の促進を認めた。

(Hisatome et al: Biomaterials, 2005)

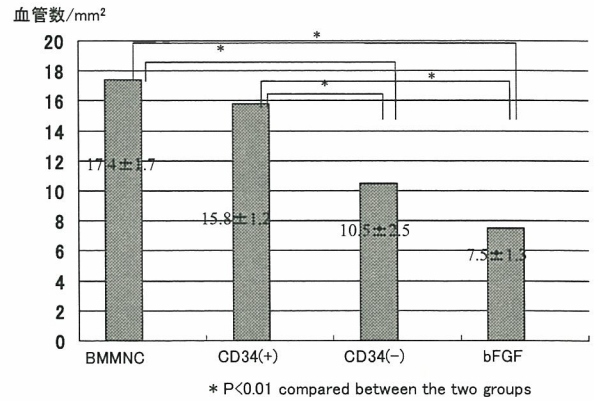


【図4】BMMNC及びbFGFによる血管密度の比較

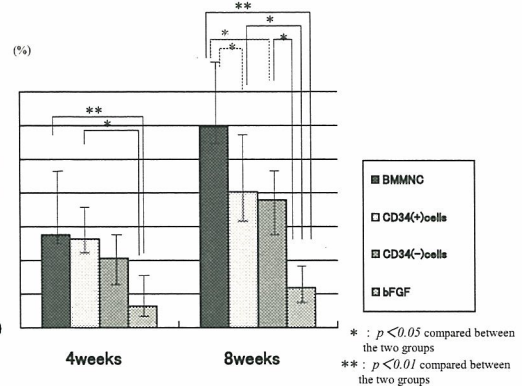
(3) CD34陽性BMMNCによる血管新生・骨形成の基礎研究

移植後2週にてCD34陽性群とBMMNC群はCD34陰性群やbFGF群に比し有意に血管新生の増加を

認めた(図5)。移植後4週と8週で各群の骨形成率を計測すると、移植後4週にてCD34陽性群とBMMNC群はbFGF群に比し有意に骨形成の増加を認めた。また移植後8週にてCD34陽性群、BMMNC群及びCD34陰性群はbFGF群に比し有意に骨形成の増加を認めた。特にBMMNC群はCD34陽性群やCD34陰性群に比し有意に骨形成の増加を認めた(図6)。



【図5】CD34(+)細胞の有無による血管密度の比較



【図6】CD34(+)細胞の有無による骨形成の比較

(4) BMMNC移植による治療効果の臨床研究

骨髓液より得られたBMMNC分画液の質的評価では、フローサイトメーターを用いた解析にて、末梢血や骨髓液に比し血管内皮前駆細胞を含むCD34陽性細胞が多く存在していた。

BMMNC単独移植例では、8関節とも最終観察時まで骨壊死部に圧潰の進行を来したものは認めなかった。全例に術後3-6ヵ月頃より移植部及び修復層の骨陰影の増強を認め(図7)、造影MRIにて移植部周囲及び骨壊死領域の一部に造影効果を認めた(図8)。TROとBMMNC移植の併用例でも、移動した骨壊死領域に圧潰の進行を認めなかった。細胞移植を小範囲にしか行えない例が多く明確な画像評価が困難な例が多かったが、2関節に術後3ヵ月頃より移植部での骨陰影の増強を認めた(図9)。