

図 3

3. 考察

RMO は 1969 年、Duncan らが膝、足関節、足部に移動した骨萎縮例を報告した¹⁾。股関節に多く発症し、次いで膝、足関節、足部に多く、自然治癒するとされている^{2, 3)}。大腿骨内側顆から外側顆に骨萎縮が移動したという報告はあるが⁴⁾、同一部位での再発の報告は極めて少ない。

TOH の病態はいまだ不明である。近年、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との関連が示唆されている^{5, 6)}。本症例においても軟骨下に骨折様所見を MRI 上認めしており、また局所の骨密度は著明に低下していた。一過性の病態であるにも関わらず再発したことは、骨粗鬆症を背景にした軟骨下脆弱性骨折を契機に発生した可能性も示唆している。

4. 結論

一過性大腿骨頭萎縮症の再発と考えられた症例を経験した。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

池村聡、山本卓明、神宮司誠也、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英：一過性大腿骨頭萎縮症の再発と考えられた一例、第 34 回日本股関節学会。金沢、2007.10.11

6. 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

7. 参考文献

- 1) Duncan H, Frame B, Frost H, Arnstein AR. Regional migratory osteoporosis. *South Med J* 1969; 62: 41-4.
- 2) McCord WC, Nies KM, Campion DS, Louie JS. Regional migratory osteoporosis: a denervation disease. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 834-8.
- 3) Lakhanpal S, Ginsburg WW, Luthra HS, Hunder GG. Transient regional osteoporosis: a study of 56 cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1987; 106: 444-50.
- 4) Yamasaki S, Masuhara K, Miki H, Fuji T. Three cases of regional migratory osteoporosis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2003; 123: 439-41.
- 5) Yamamoto T, Kubo T, Hirasawa Y, Noguchi Y, Iwamoto Y, Sueishi K. A clinicopathologic study of transient osteoporosis of the hip. *Skeletal Radiol* 1999; 28: 621-7.
- 6) Miyanishi K, Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y. Subchondral changes in transient osteoporosis of the hip. *Skeletal Radiol* 2001; 30: 255-61.

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の発生頻度に関する病理組織学的検討

山本卓明、岩本幸英 (九州大学 整形外科)

大腿骨頭壊死症(以下 ION)と鑑別を要する疾患に大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(以下 SIF)がある。本骨折の病態を明らかにする目的で、その発生頻度を病理組織学的に検索した。変形性股関節症(以下 OA)または ION の診断にて人工股関節置換術を行なわれた 7,718 骨頭(7,286 症例)(OA:7,349 骨頭、ION:369 骨頭)を再検討した。年齢は 13 -96 才(平均 60 才)であった。SIF は 7,718 例中 501 例 (6.5%)に認められた。年齢は 20 -93 才(平均 68 才)で、79%(394 例)は 60 才以上であった。女性は 305 例、男性は 196 例、右側罹患が 253 例、左は 248 例であった。疾患別では、OA では 6.3%(460/7349)、ION では 11.1%(41/369)に SIF が認められた。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症(以下 ION)と鑑別を要する疾患に大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(以下 SIF)がある¹⁾。IONと診断された症例のうち、約5%は本骨折であったという報告もあるが¹⁾、その発生頻度に関する報告はない。今回、本骨折の病態を明らかにする目的で、その発生頻度を病理組織学的に検索した。

2. 研究方法

変形性股関節症(以下 OA)または ION の診断にて人工股関節置換術を行なわれた連続した 7,718 骨頭(7,286 症例)(OA:7,349 骨頭、ION:369 骨頭)を病理組織学的に再検討した。年齢は 13 -96 才(平均 60 才)で、男性 3507 例、女性 4211 例であった。切除標本のマクロ像およびレントゲン、病理組織像を検討した。

軟骨下脆弱性骨折の病理組織診断は、これまで報告された病理組織像を呈するものとした^{2,3)}。すなわち、肉眼像では不規則な線状の骨折線を認め、その骨折部周囲に仮骨形成や肉芽組織が認められるものとした。また、骨折部周囲に認められる小壊死巣は骨壊死とは考えなかった。

3. 研究結果

SIF は 7,718 例中 501 例 (6.5%)に認められた。年齢は 20 -93 才(平均 68 才)で、79%(394 例)は 60 才以上であった(図 1, 2)。女性は 305 例、男性は 196

例、右側罹患が 253 例、左は 248 例であった(表 1)。疾患別では、OA では 6.3%(460/7349)、ION では 11.1%(41/369)に SIF が認められた。

表 1. SIF の臨床的特徴

	SIF cases
Number	501
Age (average)	20 -93(68)
Gender	Female: 305 Male: 196
Prevalence of elderly over 60s	394(79%)
Affected side	Right: 253 Left: 248
Bilateral involvement	2.7%
Prevalence of SIF in cases with a clinical diagnosis of ION	11.1%
Prevalence of SIF in cases with a clinical diagnosis of OA	6.3%

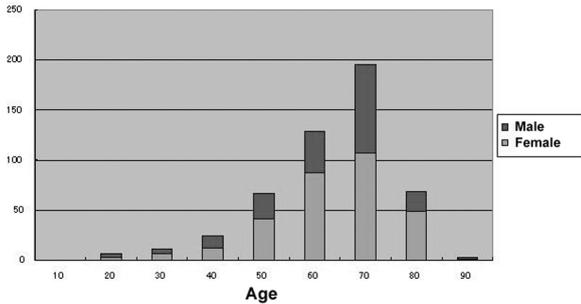


図 1. Age and Gender distribution in SIF

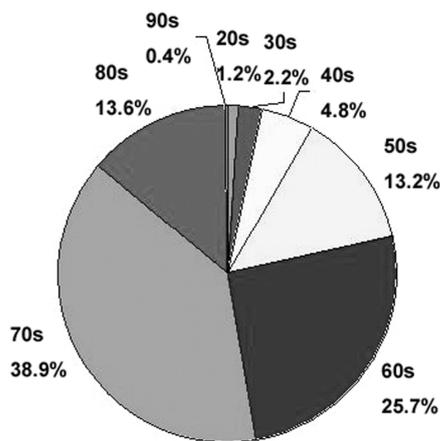


図 2. Age distribution in SIF

4. 考察

今回の検討では、SIF の発生頻度は変形性股関節症と診断された症例では 6.3%であったのに対し、大腿骨頭壊死症と診断されていた症例では 11.1%に認められた。大腿骨頭に圧潰を来している場合は、本骨折を念頭に置いて診断をすすめる必要がある。

SIF は、骨粗鬆症を有する高齢女性に好発するといわれているが、今回の検討では、20 歳から 40 歳にかけての発生もみられた。近年、20 歳台での大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の発生も報告されており⁴⁾、若年であっても本骨折は鑑別疾患に含めておく必要があると考えられた。

5. 結論

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、変形性股関節症の 6.3 % (460 /7349)、大腿骨頭壊死症の 11.1% (41/369)に認められた。

6. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough

PG. Histopathologic prevalence of subchondral insufficiency fracture of the femoral head.

Ann Rheum Dis 2008; 67: 150-153.

2. 学会発表

Yamamoto T, Iwamoto Y. Osteonecrosis, subchondral fractures and bone marrow edema.

The 34th International Skeletal Society Annual Meeting, October 10-14, 2007, Budapest, Hungary.

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) Yamamoto T, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: a differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. Arthritis Rheum 1999; 42: 2719-23.
- 2) Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. Am J Surg Pathol 2000; 24: 464-8.
- 3) Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: histopathologic correlation with MRI. Skeletal Radiol 2001; 30: 247-54.
- 4) Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Iwamoto Y. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in younger adults. Skeletal Radiol 2007; 36: S38-42.

両側の急速破壊型股関節症に認められた骨壊死巣に関する検討

山本卓明、岩本幸英 (九州大学 整形外科)

57才女性の両側の股関節が、10ヶ月の間に急速に破壊が進行した。病理組織学的に骨壊死を認めたが、いわゆる典型的な特発性大腿骨頭壊死症の組織像ではなく、変形性関節症の後に続発して発生した骨壊死と考えられた。本症例はステロイド内服歴、アルコール多飲歴はなかったが、発症後5ヶ月の時点で両側の股関節にステロイド剤注入を行なわれていた。

1. 研究目的

両側の股関節が、10ヶ月の間に急速に破壊が進行した症例において、病理組織学的に骨壊死を認めたので、その臨床像について報告する。

2. 研究方法および結果

症例は57歳女性である。1.5年前より出現した両股関節痛(右>左)を訴えて来院された。ステロイド内服歴、アルコール多飲歴はない。身長164cm、体重53kgでBody mass index(BMI: kg/m²)は19.7と正常範囲であった。

初診時の単純X線では、関節裂隙の軽度の狭小化を認め、初期の変形性股関節症の診断にて内服加療を受けた(図1)。しかしながら、疼痛の軽快傾向がないため、5ヶ月後に来院した。この時点での単純X線では関節裂隙の狭小化が進行し、右はほぼ末期の状態であった(図2)。疼痛が強いため、両股関節内へのステロイド剤の注入(Depo-Medrol 40mg)が行われた。しかしながら1-2週で効果は消失し、再び疼痛憎悪し、歩行困難となった。注入後5ヶ月の単純X線では、両側ともに著明な骨頭圧潰を認めた(図3)。神経学的異常は認めなかった。

股関節破壊の進行のため、人工股関節全置換術を行った。術中、化膿性関節炎を疑わせる所見はなかった。摘出骨頭断面では、黄白色をした比較的広範囲の骨壊死巣を認めたが、骨頭表面には軟骨はなく、象牙質化した骨が壊死に陥っており、いわゆる特発性大腿骨頭壊死とは異なる病像であった(図4)。同部の病理組織学的検索では、象牙質化した骨が壊死に陥っており、変形性股関節症に続発した2次

性の骨壊死と考えられた(図5)。骨髄内には、骨および関節軟骨の小片を含んだ肉芽腫性病変を多数認めた(図6)。病理組織学に感染症を疑わせる所見はなかった。



初診時の単純X線では、関節裂隙の軽度の狭小化を認める。



5ヶ月後の単純X線では関節裂隙の狭小化が進行し、右はほぼ末期の状態である。



図3 57-year-old woman
10 mo. later
両股関節内へのステロイド剤注入後 5 ヶ月の単純 X 線では、両側ともに著明な骨髄圧潰を認める。

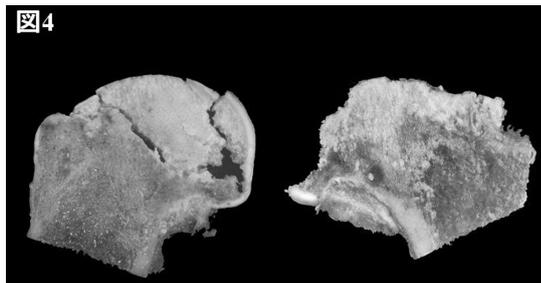


図4
両側ともに、摘出骨頭断面は、黄白色をした比較的広範囲の骨壊死巣を認める。しかしながら、骨頭表面には軟骨はなく、象牙質化した骨が壊死に陥っており、いわゆる特発性大腿骨頭壊死とは異なる病像である。

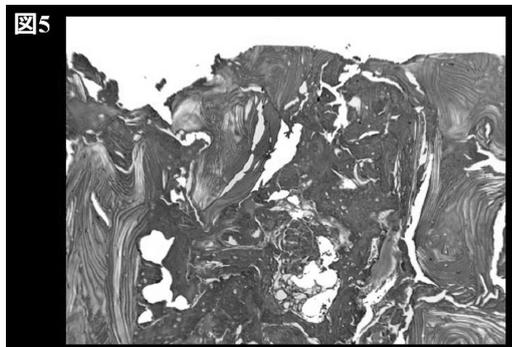


図5
壊死部の病理組織像は、象牙質化した骨が壊死に陥っており、変形性股関節症に続発した 2 次性の骨壊死と考えられる。

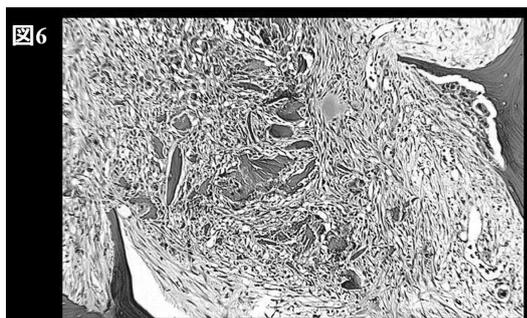


図6

骨髄内には、骨および関節軟骨の小片を含んだ肉芽腫性病変を多数認め、急速破壊型股関節症の病理像を呈している。

3. 考察

急速に股関節破壊を来す疾患としては、軟骨融解、結晶沈着、神経性関節症、感染症、薬剤性関節症、関節リウマチの亜型、などがあるが、今回の症例ではこれらの所見はなかった¹⁻³⁾。近年、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折も急速な関節破壊を来すことが報告されているが⁴⁾、組織学的には軟骨下の部分が破壊のため消失していたこともあり、骨折の証拠は見出せなかった。最終的な病理組織診断は、変形性股関節症に続発した骨壊死巣を伴った急速破壊型股関節症と考えられた。骨壊死の病因に関しては不明であるが、ステロイド剤の関節内注入後の骨壊死発生の報告もあり⁵⁾、その関与も示唆された。

4. 結論

急速に股関節破壊を来した症例において、変形性股関節症に続発して発生した骨壊死巣を認めた。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
Yamamoto T, Iwamoto Y. Osteonecrosis, subchondral fractures and bone marrow edema. The 34th International Skeletal Society Annual Meeting, October 10-14, 2007, Budapest, Hungary.

6. 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

7. 参考文献

- 1) Postel M, Kerboull M. Total prosthetic replacement in rapidly destructive arthrosis of the hip joint. Clin Orthop 1970; 72: 138-44.

- 2) Rosenberg ZS, Shankman S, Steiner GC, Kastenbaum DK, Norman A, Lazansky MG. Rapidly destructive osteoarthritis: Clinical, radiographic, and pathologic features. *Radiology* 1992; 182: 213-6.
- 3) Menkes CJ, Simon F, Delrieu F, Forest M, Delbarre F. Destructive arthropathy in chondrocalcinosis articularis. *Arthritis Rheum* 1976; 19: 329-48.
- 4) Yamamoto T, Bullough PG. The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint: a preliminary study. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2423-7.
- 5) Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG. Rapid destruction of the femoral head after a single intraarticular injection of corticosteroids into the hip joint. *J Rheumatol* 2006; 33: 1701-4.

特発性大腿骨頭壊死症における reparative reaction の免疫組織学的検討

坂井孝司、李 衛哲、西井 孝、中村宣雄、高尾正樹、花之内健仁、中原一郎、塩見俊行、津田晃佑、吉川秀樹、菅野伸彦

(大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症 15 例 17 関節を対象に、修復過程 reparative reaction における angiogenesis の状態を調査するため、HIF-1 と proangiogenic growth factor である VEGF、FGF-2 の発現様式を免疫染色にて調査した。HIF-1、VEGF、FGF-2 のいずれも境界域に存在し、HIF-1 は主に血管内皮細胞や骨細胞で発現が見られ、VEGF は浮腫組織や血管腔に、FGF-2 は血管壁や骨髄細胞に発現が見られ、各々の発現している部位は異なっていた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の reparative reaction における angiogenesis の状態を調査するため、大腿骨頭組織における HIF-1 と proangiogenic growth factor である VEGF、FGF-2 の発現様式を調査した。

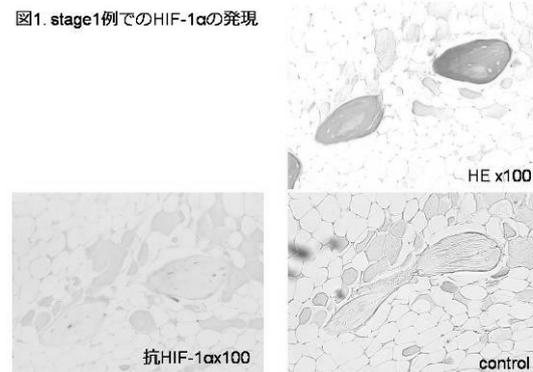
2. 研究方法

当科にて特発性大腿骨頭壊死症と診断した 15 例 17 関節、男性 4 例、女性 11 例、診断時平均 47 歳 (22-79 歳) を対象とした。関連因子はステロイド 12 例、アルコール 1 例、狭義の特発性 2 例であった。X 線学的病期は Stage1 が 1 関節、Stage3A が 4 関節、Stage3B が 4 関節、Stage4 が 8 関節であった。病型は typeC1 が 7 関節、typeC2 が 10 関節であった。手術時に摘出した大腿骨頭組織 17 関節について、ホルマリン固定し冠状断にてスラブを作成し、EDTA による脱灰後、前回報告した HE 染色、TRAP 染色に加え、抗 HIF-1 抗体 (monoclonal rabbit IgG)、抗 VEGF 抗体 (monoclonal rabbit IgG)、抗 FGF-2 抗体 (polyclonal rabbit IgG) による免疫染色を施行し、以下の点について調査した。1. HIF-1、VEGF、FGF-2 各々は壊死域、境界域、正常域といった領域のどの部分に分布するか？ 2. X 線学的病期との関連はあるか？

3. 研究結果

1. 部位との関係。壊死域では HIF-1 が 3 関節 (18%、うち 1 関節は円靭帯付着部周囲)(図 1)、VEGF が 1 関節 (6%)、FGF-2 が 7 関節 (42%、うち 3 関節は円靭帯付着部周囲) で陽性で、骨細胞や骨髄細胞が染色されていた。境界域では、HIF-1 は 16 関節 (94%) が陽性で主に血管内皮細胞に発現が見られ、そのうち 4 関節で骨細胞にも発現がみられた(図 2)。VEGF は 14 関節 (82%) が陽性で境界域の浮腫を呈している領域や血管周囲に陽性域を認めた(図 3)。FGF-2 は 15 関節 (88%) が陽性で血管壁や骨髄細胞に発現が見られ、そのうち 4 関節では浮腫を呈している領域や血管周囲に陽性域を認めた(図 3)。正常域では HIF-1 が 1 関節 (6%)、VEGF が 0 関節、FGF-2 が 4 関節 (24%) で陽性で、骨髄細胞が染色されていた。

図 1. stage1 例での HIF-1α の発現



2. X 線学的病期との関連。stage1 の 1 関節では

HIF-1、VEGF、FGF-2 のいずれもが陽性であった (図1)。stage3A(4 関節)では HIF-1 が 4 関節、VEGF が 2 関節、FGF-2 が 4 関節で陽性であった (図2, 3)。stage3B(4 関節)では HIF-1、VEGF、FGF-2 いずれも陽性であった。stage4(8 関節)では壊死域で骨折を生じていた 1 関節を除いた 7 関節で陽性であった。

図2. stage3A例でのHIF-1αの発現

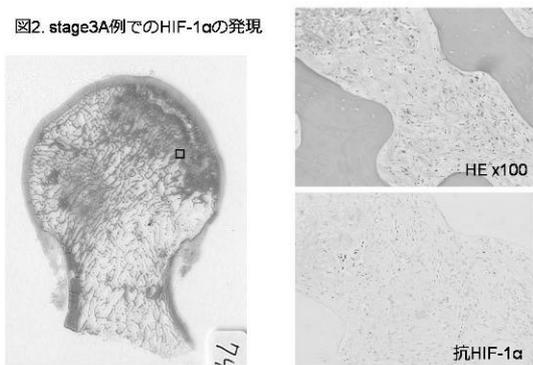
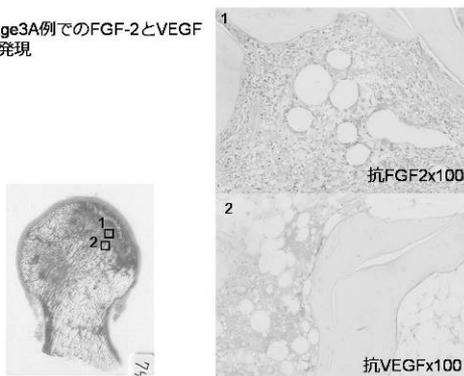


図3. stage3A例でのFGF-2とVEGFの発現



4. 考察

HIF-1 は組織の阻血状態の結果生じる細胞内低酸素状態において誘導される特異的転写因子である¹⁾。大腿骨頭壊死症の抗 HIF-1 抗体による免疫染色では、修復層において Fik-1 陽性の内皮細胞由来の細胞で陽性となる¹⁾。内皮細胞でのアポトーシスを引き起こし、高濃度のグルココルチコイドとともに血管損傷を引き起こして骨壊死発生に関連すると考えられている。本研究では主に境界域の壊死域側に存在する細胞に発現が見られた。血管周囲にもみられ、内皮細胞由来の細胞と考えられた。また stage1 の 1 関節では境界域寄りではあるが明らかに壊死域に存在する骨細胞に陽性を示した (図1)。症例数が 1 関節と限られるので結論的なことはいえないが、虚血に陥った骨細胞で発現しこれに続いてその周囲での血管新生、壊死域側への修復域の拡大が生じる

可能性もあると考えられた。

低酸素条件下では HIF-1、HIF-2 が核へ移行して作用し、VEGF-A の転写を誘導する²⁾。VEGF は proangiogenic growth factor で、骨細胞を刺激し骨の修復を促進する²⁾。Radke らは、特発性大腿骨頭壊死症の core biopsy の組織に対する抗 VEGF 抗体による免疫染色を施行し、21 例中 13 例 (62%) で浮腫領域に陽性であったと報告している³⁾。本研究でも境界域の浮腫を呈する部分に主に VEGF の発現を認めた。浮腫を呈する領域は境界域の中でも正常域側で、HIF-1 の発現を呈する細胞がむしろ境界域の壊死域側に存在したことは異なっていた。

FGF-2 は、虚血条件下で VEGF と同等に血管新生を誘導するが、平滑筋細胞による裏打ちは VEGF よりも多く、成熟度の高い血管新生 (機能的血管新生) が誘導される。Nakamae らは、血管束移植と FGF-2 投与によって壊死骨での angiogenesis が促進されると報告している⁴⁾。本研究では FGF-2 は境界域で、血管壁や骨髄細胞に広く発現が見られた。

HIF-1、VEGF、FGF-2 の発現と X 線学的病期との関連は明確ではなかった。本研究では骨壊死が発生してから、ほとんどの例で圧潰をきたして手術の適応となるまで長期間が経過した症例を対象としており、決して早期からの修復反応 (reparative reaction) をみているわけではない。圧潰をきたす Stage3A 以後の病期では angiogenesis についてはもはや差がないのかもしれない。早期からの修復反応における HIF-1、VEGF、FGF-2 の発現を検討するため、stage1,2 例での core biopsy による組織や、大腿骨頸部骨折例を対象として調査を進めている。

5. 結論

HIF-1、VEGF、FGF-2 のいずれも境界域を中心に存在することが確認された。発現する部位は各々で異なっており、HIF-1 は血管内皮細胞に 16 関節 (94%)、骨細胞に 4 関節、VEGF は浮腫組織や血管腔に 14 関節 (82%)、FGF-2 は血管壁や骨髄細胞に 15 関節 (88%) で発現していた。

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) Okada Y, Tanikawa T, Iida T, Tanaka Y.
Vascular injury by glucocorticoid; involvement of apoptosis of endothelial cells. Clin Calcium 17:872-877, 2007.
- 2) Carano RAD, Filvaroff EH. Angiogenesis and bone repair. Drug Discovery Today 8:980-989, 2003.
- 3) Radke S, Battmann A, Jatzke S, Eulert J, Jakob F, Schutze N. Expression of the angiogenic proteins CYR61, CTGF, and VEGF in osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Res 24:945-952, 2006.
- 4) Nakamae A, Sunagawa T, Ishida O, Suzuki O, Yasunaga Y, Hachisuka H, Ochi M. Acceleration of surgical angiogenesis in necrotic bone with a single injection of fibroblast growth factor-2 (FGF-2). J Orthop Res 22:509-513, 2004.

図1. stage1例でのHIF-1 α の発現

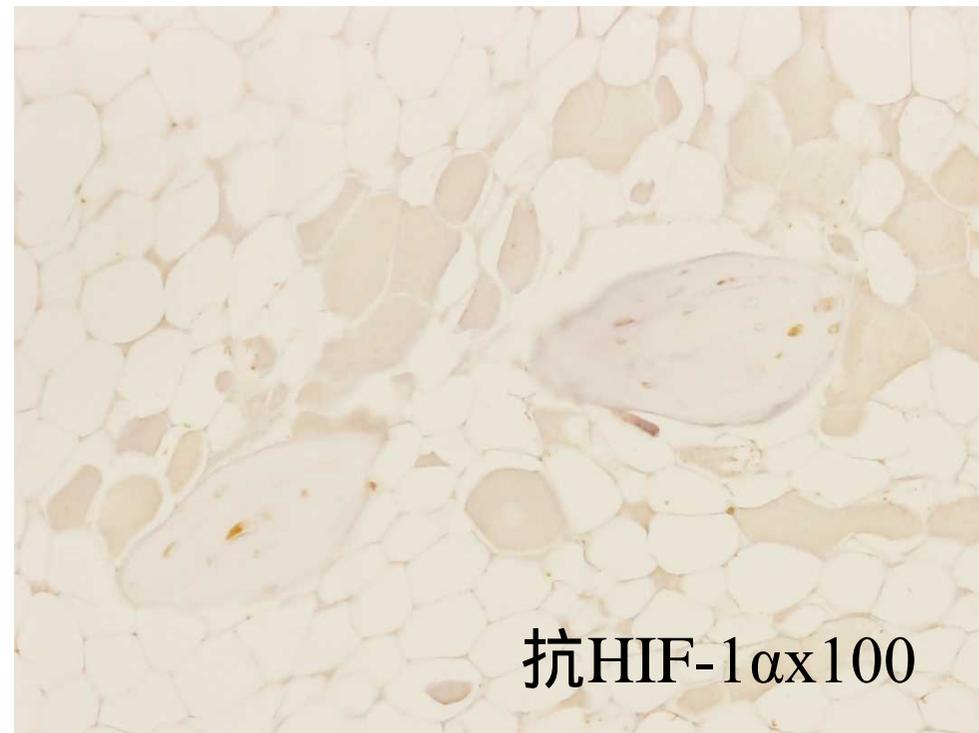
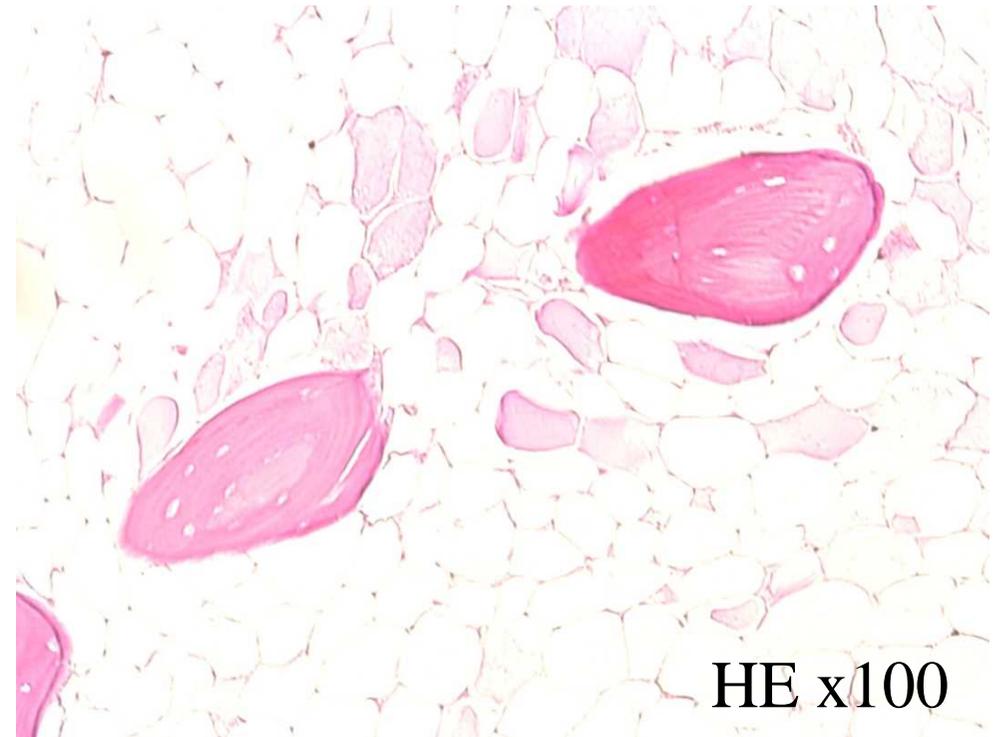


図2. stage3A例でのHIF-1 α の発現

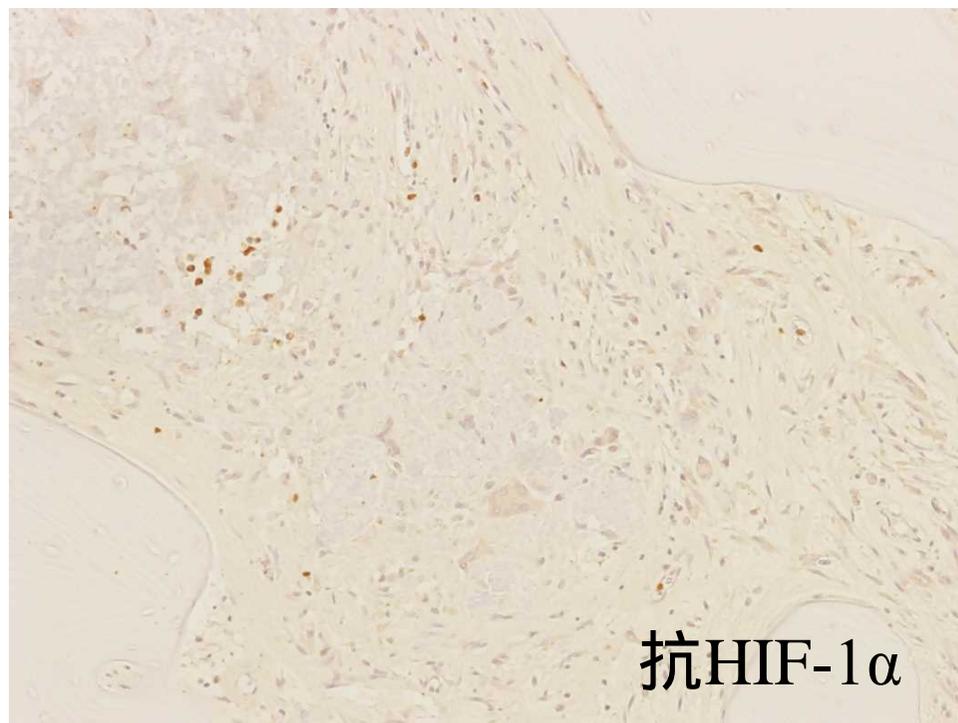
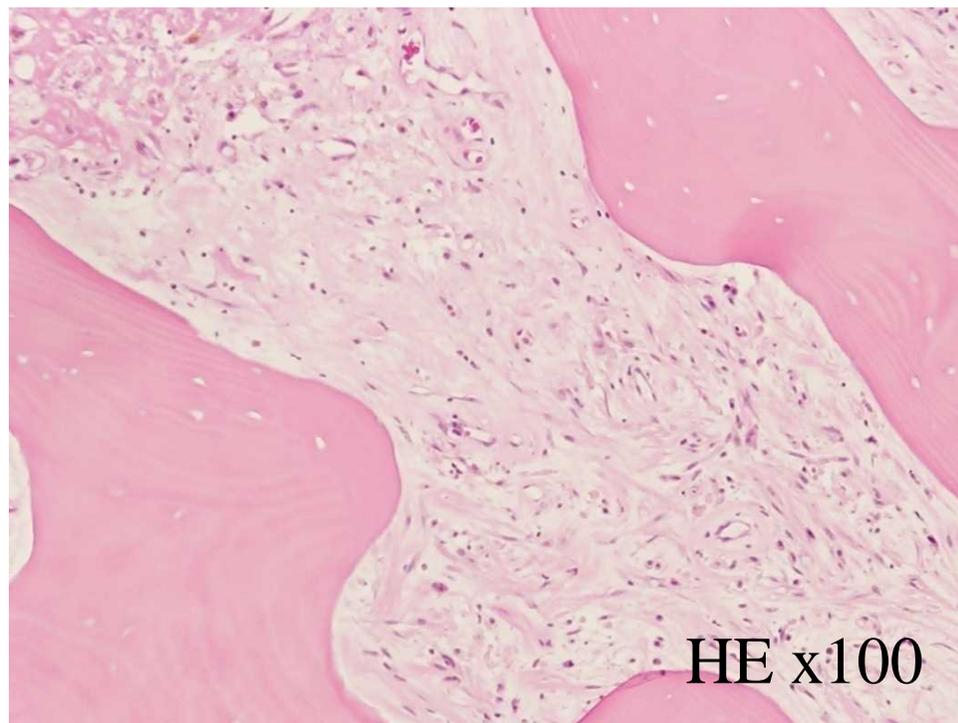
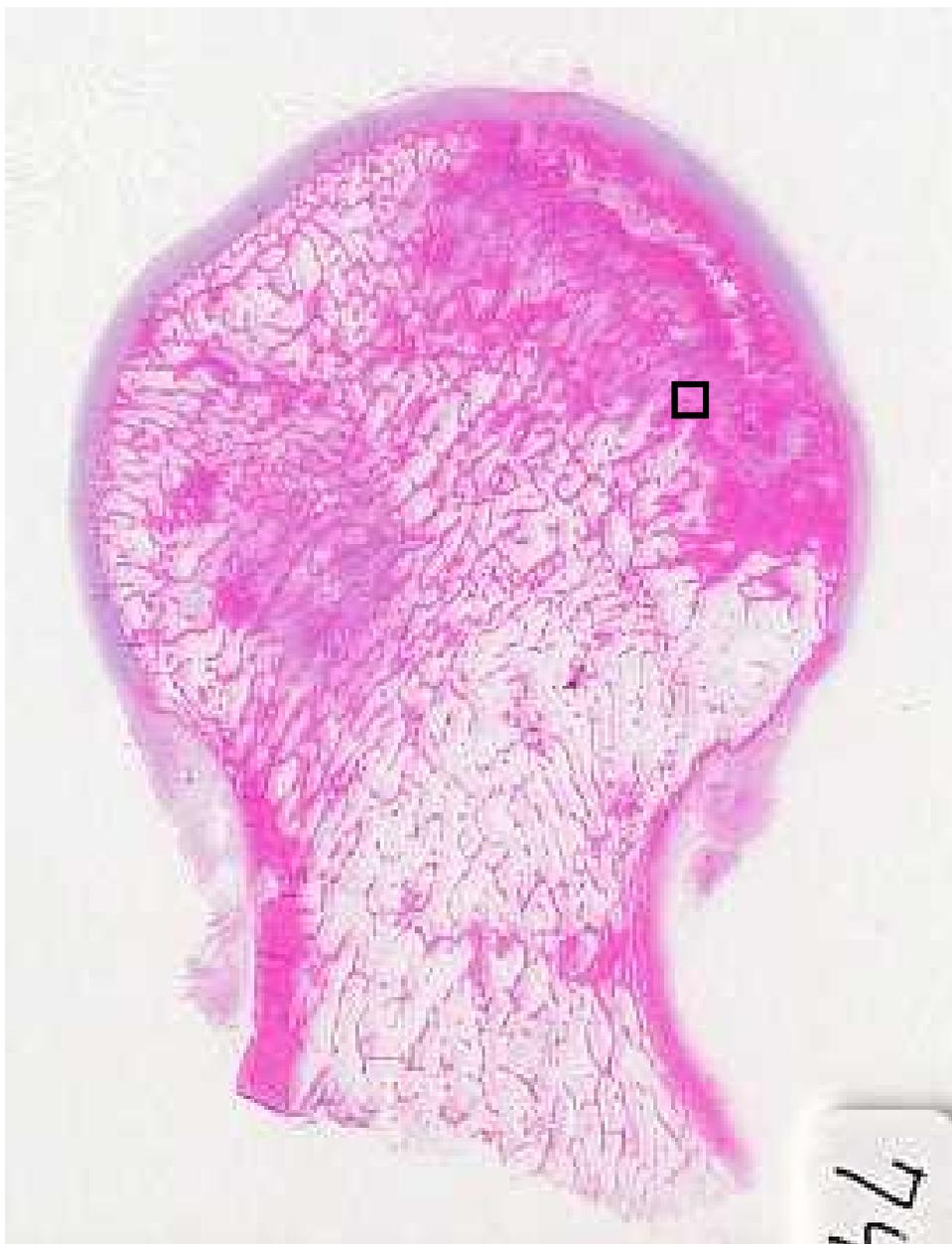


図3. stage3A例でのFGF-2とVEGFの発現

