

サブグループリーダー:小林千益(諏訪赤十字病院 整形外科)

1. 研究目的

ステロイドの微小循環への作用に関し、主として血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化に関し研究を行った。

血管内皮障害に関しては、松本俊夫、赤池雅史らが NO bioavailability 低下で生じる酸化ストレス亢進による血管内皮機能障害をアスピリン、ピタバスタチン、アトルバスタチンで改善できることを示し、その機序に関して検討した。さらに、ステロイドによるミネラルコルチコイド受容体への作用も検討した。田中良哉、岡田洋右らは、高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を C 型ナトリウム利尿剤ペプチド (CNP) で抑制できることを示した。今回の研究では、その機序を検討した。松本忠美らは、抗酸化剤である還元型グルタチオンでステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制できることを示した。さらに、酸化ストレス誘発剤 BSO の投与で家兎に骨壊死が発生するか検討した。神宮司誠也、山本卓明、西田顕二郎らは、家兎ステロイド骨壊死モデルで、NO ドナーである sodium nitroprusside (SNP) を投与することで、骨壊死発生率が低下するか検討した。

脂質代謝障害に関しては、松本忠美、福井清数がステロイド投与後早期に骨髄内細動脈の微小脂肪塞栓を走査電顕で観察した。佛淵孝夫、重松正森らはヒト骨髄組織培養系でステロイドによって脂肪細胞分化の促進を観察し、ピタバスタチンによる効果を調べた。進藤裕幸、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生にともなう脂質代謝障害を調べた。本年度は、各種 adipokine の発現に関して、この動物モデルとヒト脂肪細胞の初代培養系で検討した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、松本俊夫、赤池雅史らがピタバスタチン、アトルバスタチンで、進藤裕幸、熊谷謙治らが Pentosan で、松本忠美らが還元型グルタチオンで、山本卓明、神宮司誠也らがピタバスタチンで実験を行った。

凝固線溶異常に関しては、長沢浩平らが SLE 患者へのステロイド投与に際しワルファリンを併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、ワルファリンとスタチンを併用する前向き研究を行っている。進藤裕幸、熊谷謙治ら

は SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイドによる大腿骨頭壊死発生頻度増加に関して、その機序と発生頻度抑制について研究を行った。さらに、ヒト大腿骨骨髄脂肪細胞の初代培養系にステロイドを投与し、各種 adipokine、特に PAI-1 の変化をみた。

大腿骨開窓による効果に関しては、堀内博志、小平博之らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨骨幹部開窓による骨壊死発生率への影響を調べた。

T2*強調 dynamic MRI による血流評価に関しては、高尾正樹、西井 孝、菅野伸彦らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨近位部の血流評価を行った。

2. 3. 研究方法と研究結果及び考察

血管内皮障害に関しては、松本俊夫、赤池雅史らが NO bioavailability 低下で生じる酸化ストレス亢進による血管内皮機能障害をアスピリン、ピタバスタチン、アトルバスタチンが改善できることを示し、その機序を明らかにした。eNOS プロモーター活性を亢進させ、eNOS 発現を増加し、NO bioavailability を増加させ、ステロイド過剰による血管内皮機能障害を改善することを示した。さらに、ステロイドによるミネラルコルチコイド受容体転写活性、活性酸素産生、VCAM-1 発現の亢進を確認し、それらがスピロラクトン (アルドステロン拮抗薬) で抑制されることを示した。田中良哉、岡田洋右らは、高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を C 型ナトリウム利尿剤ペプチド (CNP) で抑制した。今回は、高濃度ステロイドによる内皮細胞の apoptosis 誘導機序として、Bax 発現誘導、Bcl-2 発現低下が関与することを明らかにした。さらに、CNP の抗 apoptosis 作用が細胞内 cGMP 濃度上昇を介する PKG 活性化によることを明らかにした。松本忠美らは、抗酸化剤である還元型グルタチオンでステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制したが、DNA の酸化傷害の抑制が主な機序であると考えられた。さらに、酸化ストレス誘発剤 BSO の投与で家兎に内因性還元型グルタチオンの低下と骨壊死の発生を確認した。神宮司誠也、山本卓明、西田顕二郎らは、家兎ステロイド骨壊死モデルで、NO ドナーである sodium nitroprusside (SNP) を投与することで、骨壊死発生率が低下する傾向(骨壊死発生率:対照 7/10

羽, SNP 投与群 3/10 羽)を認めた。

脂質代謝障害に関しては、松本忠美、福井清数らがステロイド投与後早期に骨髄内細動脈の微小脂肪塞栓を観察した。佛淵孝夫、重松正森らはヒト骨髄組織培養系でステロイドによって脂肪細胞分化が促進し、**ピタバスタチン**添加で抑制できることを確認した。進藤裕幸、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットの骨頭壊死発生に伴い脂質代謝亢進を確認した。この動物モデルと、ヒトの骨髄脂肪細胞初代培養系で、ステロイド投与によって各種 adipokines、特に PAI-1 の発現亢進を確認した。ステロイドによる脂質代謝障害を改善する薬剤の研究では、松本俊夫、赤池雅史らの**ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**、進藤裕幸、熊谷謙治らによる **Pentosan**、松本忠美らによる**還元型グルタチオン**、山本卓明、神宮司誠也らによる**ピタバスタチン**で、脂質代謝改善効果が確認された。特に、**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**では、骨壊死発生頻度抑制効果も示された。

凝固線溶異常に関しては、長沢浩平らが SLE 患者へのステロイド投与に際し**ワルファリン**を併用する研究を行ってきたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、**ワルファリン**と**スタチン**を併用する前向き研究を行っているが、骨頭壊死発生の抑制の傾向はあるものの統計学的に有意な結果を得るまでには至っていない。なお、長沢浩平らは、SLE 患者の 60%でステロイド投与後に**可溶性血管内皮プロテイン C 受容体 (EPCR)**増加を認め、それによる凝固機能亢進の ION 発生への関与の可能性を示した。進藤裕幸、熊谷謙治らは SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイドによる骨頭壊死発生頻度増加に、酸化ストレス、高脂血症、凝固異常、apoptosis、様々なサイトカイン産生、各種 adipokine、特に PAI-1 発現などが関与していることを示した。このステロイドによる骨頭壊死発生頻度増加は、**ワルファリン**と**Pentosan**によって抑制できた。ヒト大腿骨骨髄脂肪細胞の初代培養系にステロイドを投与すると各種 adipokine、特に PAI-1 が増加するが、これは**シンバスタチン**で抑制できた。

大腿骨開窓による効果に関しては、堀内博志、小平博之らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨骨幹部開窓による骨壊死発生率の有意な低下を確認した。

T2*強調 dynamic MRI による血流評価に関しては、高尾正樹、西井 孝、菅野伸彦らが、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨近位部の血流評価を行ったが、ステロイドによる血流変化は小さかった。

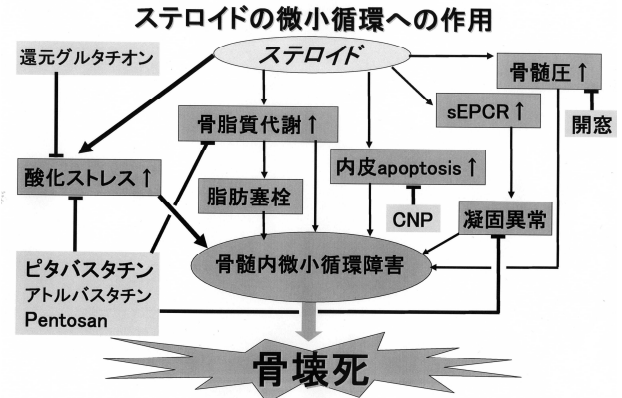


図1. ION 発生機序におけるステロイドによる微小循環への作用のまとめ

4. 評価

(ア) 達成度について

ステロイドの微小循環への作用に関し、主として血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨開窓について研究成果を得た。

血管内皮障害に関しては、主に酸化ストレス亢進による血管内皮障害を**アスピリン**、**ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**で改善できることを示し、予防薬開発へ基礎的根拠を示せた。ステロイドによるミネラルコルチコイド受容体転写活性、活性酸素産生、VCAM-1 発現亢進を、**スピロラクトン (アルドステロン拮抗薬)**で抑制できることも示せた。高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を **C 型ナトリウム利尿剤ペプチド (CNP)**で抑制でき、ステロイドパルス療法などの高濃度ステロイド暴露による障害の予防薬として期待される。抗酸化剤である**還元型グルタチオン**でステロイド投与家兎モデルの骨壊死発生率を抑制できた。酸化誘発剤 BSO 投与で家兎に骨壊死が発生することも示された。NO ドナーである **SNP**で骨壊死発生抑制の傾向を認めた。酸化ストレスが、ステロイド投与による骨壊死発生に主要な役割を果たしているとのエビデンスが集積してきており、それを制御する上記薬剤が骨壊死発生予防薬として期待される。

脂質代謝障害に関しては、ステロイド投与後早期に骨髄内細動脈の微小脂肪塞栓を観察した。ヒト骨髄組織培養系でステロイド投与によって脂肪細胞分化が促進し、**ピタバスタチン**で抑制できた。SHRSP/Nagasaki ラットとヒト骨髄脂肪細胞培養系で、ステロイド投与に伴う各種 adipokines、特に PAI-1 の発現亢進を確認した。**ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**で、脂質代謝改善効果が確認され、本症予防薬としての可能性が示された。特に、**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**では、骨壊死発生頻度

抑制効果も示された。

凝固線溶異常に関しては、SLE 患者へのステロイド投与に際し**ワルファリン**併用を試みたが、有意な予防効果が得られなかった。現在、**ワルファリンとスタチン**を併用する前向き研究で、骨壊死発生の傾向がある。また、SLE 患者の 60%でステロイド投与後に**可溶性血管内皮プロテイン C 受容体 (EPCR)** 増加があることは、それによる凝固機能亢進の ION 発生への関与の可能性を示している。SHRSP/Nagasaki ラットでのステロイドによる骨頭壊死発生増加は、**ワルファリンと Pentosan** で抑制できた。ヒト骨髄脂肪細胞の初代培養系にステロイドを投与すると、PAI-1 発現亢進をきたしたが、**シンバスタチン**で抑制できた。

大腿骨開窓による効果に関し、ステロイド家兎骨壊死モデルで、大腿骨骨幹部開窓による骨壊死発生率の有意な低下を確認した。

T2*強調 dynamic MRI による血流評価では、ステロイド家兎骨壊死モデルのステロイドによる血流変化は小さかった。

血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨開窓は、いずれもステロイド性骨壊死発生に関与していると考えられる。それらの機序に関わる予防薬の候補を見出せた。特に動物モデルでの骨壊死発生予防効果が認められた**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**、**骨開窓**は、ステロイド性骨壊死の予防としての期待度が高い。

(イ) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響が最も強く、脂質代謝障害も関与しており、凝固線溶異常、骨髄内圧変化の関与も否定できないと考えられた。ION 発生予防薬としては、**スタチン (ピタバスタチンやアトルバスタチン)**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**が、抗酸化作用、脂質代謝改善作用、凝固線溶異常改善作用などがあり、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果が示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。検索した範囲では、いずれも ION 発生機序における新知見であり、新しい ION 発生予防薬として臨床応用が期待される。これらの薬剤によってステロイドによる ION の発生が予防できれば、働き盛りの患者が多いだけに社会的意義も大きい。

(ウ) 今後の展望について

血管内皮障害に関しては、主に酸化ストレス亢進による血管内皮障害を**アスピリン**、**ピタバスタチン**、**アトルバスタチン**が改

善し、ION 予防薬としての基礎的根拠を示せたので、臨床応用に向けて発展させる。ミネラルコルチコイド受容体を介するステロイド作用の抑制に、**スピロラクトン**が有効であったので、骨壊死動物モデル等で検討を要する。

高濃度ステロイドによる内皮細胞の増殖抑制と apoptosis 誘導を **C 型ナトリウム利尿剤ペプチド (CNP)** で抑制できたことは、ステロイドパルス療法などの高濃度ステロイド暴露による障害の予防薬として期待されるが、まず骨壊死モデルで骨壊死発生率を抑制できるか検討する。

抗酸化剤である**還元型グルタチオン**でステロイド投与家兎モデルとラットのモデルでも骨壊死発生率の抑制ができ、その機序も示されたので、臨床応用のための研究を推進する。NO ドナーである **SNP** にも同様な効果が期待されるので、これについても研究を推進する。

脂質代謝障害に関しては、ステロイド投与家兎モデルと SHRSP/Nagasaki ラットで骨頭壊死発生に伴う脂質代謝亢進を確認した。**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**で、脂質代謝改善効果を確認し、**ピタバスタチン**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**では、骨壊死発生頻度抑制効果も示された。これらの薬剤は抗酸化作用もあり、予防薬としての期待が高いので、臨床応用に向けた研究を推進する。

凝固線溶異常に関しては、**ワルファリンとスタチン**を併用する前向き研究の結果が待たれる。また、SLE 患者でステロイド投与後に**可溶性血管内皮プロテイン C 受容体 (EPCR)** が増加することの関与については、ION 発生との関連や機序に関しさらなる研究を要する。**ワルファリン**と **Pentosan** が SHRSP/Nagasaki ラットのステロイドによる骨壊死発生増加を抑制できたが、他の家兎などの骨壊死モデルでも確認を要する。また、ステロイド投与に伴う PAI-1 増加の抑制に**シンバスタチン**が有効であったが、骨壊死発生抑制について検討を要する。

骨開創に関しては、従来の core decompression でよいのか、それとも新たな予防方法を要するか検討する。

(エ) 研究内容の効率性について

ステロイドの微小循環への作用に関し、主として血管内皮障害、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨開創に関し研究を行った。それぞれのテーマに関し、サブグループ構成員が、その得意とする手法によって研究を行い、ステロイドによる ION 発生機序に関し、その概要が明らかになりつつある(図1)。各研究者の得意とする手法を駆使することで効率よく実験結果を得ることが出来た。また、班会議によって情報を交換し、相互に

補い合い、効率よく研究を推進できた。

今回の研究結果より、ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響があり、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨髄内圧変化も関与していると考えられた(図1)。ION 発生予防薬としては、**スタチン (ピタバスタチンやアトルバスタチン)**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**が、抗酸化作用、脂質代謝改善作用、凝固線溶異常改善作用などがあり、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果も示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。それらの予防薬によってステロイド使用にとまなう ION 発生が予防できれば、患者にとっても福音であるが、医療経済的にも寄与するところが大きい。

5. 結論

ステロイドの微小循環への作用に関し、主に血管内皮障害(酸化ストレス増加などによる)、脂質代謝障害、凝固線溶異常、骨開創に関する研究を行った。ION 発生機序におけるステロイドの微小循環の関与では、主にステロイドによる酸化ストレス増大による影響があり、脂質代謝障害も関与しており、凝固線溶異常や骨髄内圧変化の関与も否定できないと考えられた(図1)。ION 発生予防薬としては、**スタチン (ピタバスタチンやアトルバスタチン)**、**Pentosan**、**還元型グルタチオン**が、抗酸化作用、脂質代謝改善作用、凝固線溶異常改善作用などがあり、骨壊死モデル動物での骨壊死発生頻度抑制効果も示されており、臨床的 ION 予防薬として今後の発展が期待される。

サブグループリーダー：神宮司誠也(九州労災病院整形外科)

山本卓明 (九州大学整形外科)

1. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因病態を解明し、あわせて骨壊死発生の予防法を開発することである。また、骨壊死発生後の病態解明も行う。

2. 研究方法

各施設において開発された骨壊死動物モデルを用いて、骨頭壊死の病因・病態について、病理組織学的、分子生物学的、血液生化学的に検討した。さらに、同モデルを用いて骨壊死発生の予防法開発にむけた基礎的実験を行った。

(倫理面への配慮)

各施設における動物取扱い基準に基づいて行われたと思われる。

3. 研究結果および考察

1)ステロイド性大腿骨頭壊死の病因および病態解明について
金沢医科大学の中川らは、日本白色家兔に酸化誘発剤を単回投与し、骨壊死が発生するかどうか、そして投与後の壊死発生時期について検討した。単回投与と連日投与で壊死発生率は変わらず、投与から3日目頃までに発生していると推察した。

九州大学の西田らは、ステロイド性骨壊死モデルにおいて、NOの骨壊死発生への影響について検討した。ステロイド剤とNO発生剤を投与した群と、ステロイド剤のみ投与した群を比較した。また、n数が少ない段階であるが、今のところ発生頻度に差はみられていない。

大阪大学の高尾らは、ステロイド家兔骨壊死モデルにて、壊死発生過程に、どの程度血流低下が起こっているか検討する為に、大腿骨近位部の血流をT2*強調dynamic MRIを用いて評価した。虚血パターンを認めたのは骨髄壊死発生した動物6羽のうち1羽のみであり、ステロイド単独投与による家兔の大腿骨近位部の血流変化は少ないと報告した。

札幌医大の名越らは、Wistar系雄ラットにLPSとステロイドを投与することで、ヒトの大腿骨頭壊死と同様に、大腿骨近位骨端部に壊死を生じることを報告した。

長崎大学の熊谷らは、自然発症高血圧ラット(SHR)にみられる大腿骨頭壊死の研究を行い、あわせてヒト大腿骨骨髄脂肪細胞に関する研究を行った。自然発症高血圧ラット(SHR)において、大腿骨頭壊死が発生し、組織学的に人間の大腿骨頭壊死と密接に類似していることが発見されている。以来、骨壊死の病因を調査するモデルとして利用、研究してきた。SHR大腿骨頭壊死の研究は1988年から始まった。当初SHRを使用し、その性状、特質を研究し、性差があること、骨頭流入血管の異常など明らかになり、また無荷重にすることで発生頻度が著減することが判明した。1998年に脳卒中自然発症高血圧ラット(SHRSP)の骨頭研究が始まった。先ず、診断基準を他種の動物実験や国際的に通用するものを作成し応用した。その結果、SHRSPにおいてSHRより高頻度に、かつ定型的な大腿骨頭壊死が発生すること、15週齢から17週齢に好発し、またSteroid Hormoneの負荷で壊死の頻度が増加することも判明した。ほぼ生存限界の40週齢では、大腿骨頭壊死が少数ではあるが約20週齢以後にも壊死生じうることや、また組織学的進展が遅いことも示唆された。大腿骨頭壊死の原因病態の解明に関して、高脂血症のみでは壊死が発生しにくく、臨床研究や他種動物実験と同様に酸化ストレスやapoptosisも関与していた。最近の研究ではSteroid Hormone投与で脂肪細胞が増生するのみでなく、様々なcytokineを産生し、壊死への関与が示唆している。予防に関する研究では、SHRにWarfarin投与すると、骨壊死発生頻度が著減した。また抗凝固剤のpentosan投与が有効であることも判った。大腿骨頭や大腿骨頸部骨幹部から採取されたヒト骨髄脂肪細胞を用いて、脂肪細胞とアディポカイン特にPlasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)の関係、HMG-CoA reductase inhibitor(statin)系の製剤でのPAI-1分泌抑制、脂肪細胞と破骨細胞の相互関係などを検討し、statinで骨髄脂肪細胞のPAI-1分泌は抑制された。また骨髄脂肪細胞は破骨細胞分化を促進することも判明した。

信州大学の小平らは、ステロイドによって骨組織だけに壊死が生じる原因として、骨髄が皮質骨にシールドされた閉鎖空間となっており、人体の中で独特の構造となっている点に注目し

た。今回は、開窓によって骨髄の環境を変化させることで、家兔ステロイド性骨壊死発生の頻度が変化するかを検討した。その結果から壊死発生の一因として骨の解剖学的特徴があげられると考えた。

2)ステロイド性大腿骨頭壊死の予防法開発

京都府立医大の石田らは、ステロイド性骨壊死の予防に電磁場刺激が有用であると報告した。骨折治療に利用されている電磁場刺激が、血管新生作用と血管拡張作用があり、骨壊死発生率と重症度の低下を期待して、ステロイド投与後の動物に電磁場刺激を与えた。電磁場刺激を与えなかった群と比べて、骨壊死発生率が有意に低下した。

金沢医科大学の三上らは、骨壊死発生には酸化ストレスが関与していることに注目し、グルタチオンで骨壊死が抑制されることを報告してきた。今回、抗酸化力の強いとされるビタミン類を家兔に投与し、骨壊死発生予防の可能性に関して検討した。使用した動物モデルは骨壊死の再現性を高くする為に、MPSSL40mg/kgを1回殿筋内に筋注した家兔とし、ステロイド筋注のみをS群、ステロイドに加えてビタミン類を連日静注した群を作製して、病理組織学的、血液生化学的検査を行った。ビタミンE投与群で骨壊死抑制の可能性が示唆された。

京都府立医科大学の栗林らは、ビタミンE(α-トコフェロール)がステロイド性骨壊死の発生頻度を減らすことができるかを動物モデルを用いて調査した。日本白色家兔を、通常の飼料を食べさせるコントロール群、通常の飼料にα-トコフェロールを600mg/kgで添加した強化飼料を食べさせるビタミンE群の2群に分けた。骨壊死を起こすことを目的に、すべての家兔に高容量の酢酸メチルプレドニゾン(MPSSL)(20mg/kg)を右殿筋に筋注した。MPSSLを注射してから4週間後に両大腿骨に骨壊死があるかを病理組織学的に検討した。ビタミンE群は21羽中5羽(23.8%)、コントロール群は20羽中14羽(70%)に骨壊死が発生した。α-トコフェロールは骨壊死の発生頻度を減らした(P=0.0036)。α-トコフェロールは臨床でよく用いられる薬剤であり、ヒトのステロイド性骨壊死に対する予防法として有望である。

大阪大学の坂井らは、Buthionine sulphoximine (BSO)を1回皮下投与した酸化ストレスラット骨壊死モデルについて組織学的検討を行った。1000mg/kg/day投与後1週(6匹)、2週(6匹)、3週(6匹)では各々骨壊死発生が25%、2000mg/kg/day投与後2週(6匹)では骨壊死発生が42%に見られた。骨幹部のみに認める例が多く、骨髄壊死を伴った例は少なかった。

3)骨頭壊死発生後の病態解明

東京大学の田中らは、マウス尾部結紮再還流モデルを用いて、阻血から骨細胞壊死にいたる分子メカニズムを解析し、これまでの研究で、p53が関与していることが示唆された。また、マウス前骨細胞株細胞にp53を強制発現させたところ、アポトーシスが生じた。マウスのモデルで起こっているp53発現誘導も骨細胞アポトーシスに関連することが示唆された。さらに、マウス尾部結紮による骨壊死モデルを用いてスタチン製剤であるシンバスタチンの作用を検討した。シンバスタチンはマウス骨壊死モデルにおける骨細胞アポトーシスおよび骨壊死を抑制した。またシンバスタチン投与によってp53の発現誘導の低下が認められた。

4)骨壊死の組織学的定義に関する検討

大阪大学の高尾らは、骨壊死動物モデル組織学会のまとめを行い、骨壊死動物モデル、および特徴の文獻的検討を行った。以前、家兔骨壊死モデルの組織評価の再現性の検討を大阪市立大学、金沢大学、九州大学、大阪大学の4施設で行い、骨壊死動物モデルでの骨壊死の定義は、すべてヒトでの定義と同じく骨髄壊死を伴う骨梁壊死としたものであり、骨壊死の組織学的定義のgold standardであることが確認されたが、骨壊死と骨髄壊死を区別するかどうかは動物モデルにより異なっていた。特異性大腿骨頭壊死症の予防法確立および前臨床的検証のためには、壊死の起点が明らかな再現性の高い動物モデルによる実験が不可欠である。施設間で骨、骨髄壊死の定義や組織評価基準を一致させることは実験結果の再現性、信頼性の向上の点で重要と考えるが、それぞれの動物モデルにおいて人との相違や、骨、骨髄壊死の様態の特徴を踏まえて結果を解釈することも重要と考えられた。

4. 評価

1) 達成度について

当該期間における目標を達成したと思われる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因・病態解明に関してはこの2年間においてより深く解明され、多くの英文業績が出ていることから、国際的にも高く評価されていると考えられる。さらに、骨壊死の発生予防に関する基礎的研究成果も複数得られており、臨床応用にむけて準備ができたと考えられる。

3) 今後の展望について

各種動物モデルを用いた研究により、骨壊死の病因・病態解明がより進んでいくことが期待される。加えて、これまでの骨壊死発生予防を目的とした基礎的実験の成果を土台として、臨床応用が待たれる段階になったと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

病因・病態解明、予防法開発に関して、多くの成果が得られており、効率的な研究が行われたと考えられる。

5. 結論

骨壊死動物モデルを用いた研究により、ステロイド性大腿骨頭壊死症は、ステロイド投与により過凝固状態、高脂血症、酸化ストレスなどが誘発された結果、骨頭内に虚血性変化が生じ、骨壊死が発生していると推察された。さらに、これらの要因を制御することで骨壊死の発生率を減少させることができることも基礎的実験において確認された。今後は、より詳細な病因・病態の解析に加えて、臨床応用が必要な段階にきていると考えられた。

サブグループリーダー：高橋謙治(京都府立医大大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)の誘因別ではステロイド関連が過半数を占めている。この現状を受け、ステロイド投与に関連したIONの発生を予測し、さらに予防することを目標とする。他の薬剤と同様に、ステロイドの薬剤感受性には個人差が存在する。本サブグループでは、ステロイド性IONの遺伝的素因と発生メカニズムを解明する目的で、ステロイドホルモンの作用発現に関する遺伝子(群)と大腿骨頭壊死症そのものの発生に関する遺伝子(群)について検討した。IONの疾患感受性の患者個体差を判定する方法を確立する目的でステロイド代謝酵素の活性測定方法の確立を行った。遺伝的因子の検討としてゲノム遺伝子を用いたsingle nucleotide polymorphism (SNP)解析を行った。

2 研究方法

ステロイド代謝に深く関与している肝臓でのCYP3A活性とステロイド性ION発生の関連の解析を高岡が、大腿骨頭壊死症そのものの発生に関する様々な因子の遺伝子多型とステロイド性ION発生の関連の解析を藤岡と高橋が行った。

(1) ステロイド誘発特発性大腿骨頭壊死症の発生素因についての研究(高岡邦夫)

CYP3A 酵素活性とステロイド投与量変化による骨壊死発生との関連

家兔の肝臓でのステロイド(glucocorticoid)代謝の主要酵素である、CYP3A の活性と投与ステロイド量と骨壊死発生との関係を明らかにするため、CYP3A の抑制(Itraconazole)または誘導(Phenobarbital)効果を有する薬剤を家兔に投与した後、異なる量のステロイド剤を投与し骨壊死発生の頻度について検索した。またそれぞれのCYP3A 活性抑制剤やCYP3A 活性誘導剤投与前および投与後3週目にMidazolam clearance testを行い、CYP3A 活性を測定した。

CYP3A 活性のヒトでの個体差に関する研究

CYP3A 酵素活性を簡便かつ低侵襲に測定する方法を明らかにするために、健康ボランティアを対象に、ステロイドと同じくCYP3A により代謝されるMidazolam を微量、経口投与した後、

経時的採血を行い、各時間における1'-OH midazolam (Midazolam 代謝物)とMidazolam の比と、CYP3A を反映するMidazolam clearance に最も相関を示す投与後時間を検索した。客観的指標として、Observer's Assessment of Alertness / Sedation (OAA/S) Scale の測定も行った。

(2) 酸化ストレス関連物質の遺伝子多型とステロイド性ION発生の関連の解析(藤岡幹浩、高橋謙治)

近年、生体内酸化ストレスがIONの病態の一端を担っていると報告された。そこで臨床症例を対象に酸化ストレス関連物質の遺伝子とION発生との関連を解析することでIONのハイリスク患者の同定を試みた。対象は、当院移植内分泌外科の腎移植症例で、ION発生群35例および非発生群123例であった。男性112例、女性46例で、移植時年齢は9～64歳(平均34歳)であった。解析候補は虚血性心疾患と関係が報告されている遺伝子のSNPsと酸化ストレス消去系において重要である酵素遺伝子のSNPsで日本人において遺伝子多型の存在が確認されているものとした。今回の研究ではeNOS、quinoid dihydropteridine reductase (QDPR)、6-pyruvoyltetrahydropterin synthase (PTS)、NADH/NADPH oxidase p22 phox、superoxide dismutase (SOD) およびheme oxygenase-1 (HO-1)のSNPsの解析を行った。ゲノマイピングはTaqManPCR法を用いて行った。Fisher's exact probability test またはChi-square for independence test を用いてION発生との関連を調査した。

(倫理面への配慮)

患者および健康人に対して行う研究については、当該施設において倫理委員会およびヒトゲノム研究審査委員会により承認されている。動物実験は当該施設の倫理委員会で承認され、ガイドラインに沿って行われている。

3. 研究結果及び考察

(1) 肝臓でのCYP3A活性とステロイド誘発性ION発生の関連の解析

CYP3A 酵素活性とステロイド投与量変化による骨壊死発生との関連

家兔CYP3A活性抑制剤群と対照群で骨壊死発生の頻度がス

テロイド容量依存性に増加したことから、骨壊死の発生は、過去の臨床研究の結果と同様に、ステロイドの一回投与量に依存することが確認された。CYP3A 活性抑制群は CYP3A 活性誘導群に比べ骨壊死の発生率が有意に高かったことから CYP3A 活性の低下が骨壊死発生の危険因子である可能性が動物実験において確認された。

CYP3A 活性のヒトでの個体差に関する研究

Midazolam clearance と 1'-OH midazolam / midazolam 比の間には 15 ~ 540 分に渡り、相関関係を認めた ($r=0.44 - 0.91, P<.01$)。最も強い相関を示したのは、240 分であった ($r=0.91, P<.0001$)。また、Midazolam 摂取後、15 分での OAA/S Scale と Midazolam clearance の間で相関を認めた ($p=0.04$)。研究結果より、微量の Midazolam を経口摂取後 240 分での血液中の 1'-OH midazolam / midazolam 比から各個体の Midazolam clearance が測定可能であることがわかった。また、同薬剤摂取後 15 分での OAA/S Scale は Midazolam clearance の客観的指標となりえ、すなわち Scale が低値を示せば CYP3A 活性が有意に低いことが示された。

(2) 酸化ストレス関連物質の遺伝子多型とステロイド性 ION 発生の関連の解析

酸化ストレス関連物質である eNOS、QDPR、PTS、NADH/NADPH oxidase p22 phox SOD および HO-1 の SNPs の解析を行い、腎移植後 ION の発生群と非発生群間で比較検討したが、ION 発生と関連がある SNP はなかった。

4. 評価

1) 達成度について

ステロイドホルモンの機能発現機序の解明は非常に順調に達成されている。また、すでに臨床研究で解明していた肝臓 CYP3A 活性と ION 発生の関連について動物実験においても確認することができた。CYP3A 活性の簡便な測定法を考案し、ステロイド投与量のテーラーメイド化へ前進した。ステロイド性 ION の発生に有意に関連する遺伝子多型を新たに発見することはできなかつた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

各々の研究成果は国内外の学会で発表され、また英文学術雑誌に掲載あるいは投稿中である。遺伝子多型解析および肝臓 CYP3A 活性が ION 発生リスクの予想に応用できれば、近年増加しつつあるステロイド性 ION の予防法の確立に大きく寄与すると考える。

3) 今後の展望について

基礎研究としては、ステロイドホルモンの作用、特に骨での作

用発現に関与する因子の探求を続ける。現在のところ、ステロイド性 ION の発生と最も関連が強い肝 CYP3A 活性については、Midazolam clearance に応じた適切なステロイド投与量を明らかにする。遺伝子解析については、酸化ストレス関連遺伝子が今回調査した以外にも重要なものが多数存在する。さらに新規の遺伝子多型を検討するとともに、効率よくリスク評価できる組み合わせを検討する。

4) 研究内容の効率性について

現在のところ、直接に患者を対象とした検討は主として大阪市立大学整形外科教室および京都府立医科大学運動器機能再生外科学で、それぞれ重複なく分担して行っており、極めて効率的であると考えられる。

5. 結論

肝臓 CYP3A 活性が臨床研究と同様に動物実験においても骨壊死の発生に関与していることが示された。CYP3A 活性の簡便な測定法を考案し、ステロイド投与量のテーラーメイド化へ前進した。ステロイド性 ION の発生に関連する遺伝子多型解析では、既報の ABCB1 遺伝子、CBP 遺伝子および ApoB 遺伝子に加え、新たな遺伝子を見出すことはできず、引き続き解析を行う。

サブグループリーダー: 大園健二 (関西労災病院整形外科)

神宮司誠也(九州労災病院整形外科)

1. 研究目的

(はじめに)

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準は平成8年に新基準を策定し、病期分類、病型分類は平成13年6月付けにて改訂案を策定、パンフレットを作成頒布し、現在臨床、行政の現場で広く活用されているところである。平成19~20年度は引き続きこれらの診断基準、病期分類、病型分類の妥当性と、股関節機能の予後予測への有用性の検証、鑑別すべき疾患との差異をより明らかにすることを目的に研究が実施され、今後の診断、治療の精度のさらなる向上を図る成果が得られた。

(現在の診断基準・病期分類・病型の解説)

< 1 > 発性大腿骨頭壊死症診断基準

- 1) X線所見: 骨頭圧潰またはCrescent sign(骨頭軟骨下骨折線)
 - 2) X線所見: 骨頭内帯状硬化像
 - 3) 骨シンチグラム: 骨頭のCold in hot像
 - 4) 骨生検標本: 修復反応層を伴う骨壊死像
 - 5) MRI: 骨頭内帯状低信号域(T1強調画像)
- 以上の5項目のうち2項目以上を満たせば確定診断と判定し、除外項目では腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症を除外することとしている。

< 2 > 病期分類ではStage2と3の境界が明瞭にされている。すなわち骨頭軟骨下骨折(いわゆるCrescent sign)は圧潰早期の所見であるが、かつてはStage2に分類されていて国際的分類との整合性を欠いていた。Crescent signを生じればStage3A、圧潰が3mm以上と著明になればStage3Bと判定することで国際分類との整合性を保ちながら臨床的有用性も向上した。

Stage1: X線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラムまたは病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage2: X線像で帯状硬化像があるが骨頭の圧潰がな

い時期

Stage3 骨頭の圧潰があるが関節裂隙は保たれている時期

Stage3A: 骨頭圧潰が3mm未満の時期(軟骨下骨折線Crescent signを含む)

Stage3B: 骨頭圧潰が3mm以上の時期

Stage4: 明らかな関節症性変化が出現する時期

< 3 > 病型分類はX線・MRIの両方またはいずれか一方でも判定しうる利便性の高いものとして策定されており、壊死域の局在と臼蓋荷重面との位置関係によって分類する。

TypeA 壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

TypeB 壊死域が臼蓋荷重面の内側1/3以上、2/3未満の範囲に存在するもの

TypeC 壊死域が臼蓋荷重面の内側2/3以上におよぶものでC1、C2の2群に分類する

TypeC1 壊死域の外側端が臼蓋縁内にあるもの

TypeC2 壊死域の外側端が臼蓋縁をこえるもの

2. 研究方法

診断基準・病型分類・病期分類の各項目の妥当性を検証するため、診断基準・病型分類・病期分類の各項目に関連して各種症例の研究報告、各項目における課題の検討を継続的、集積的におこなった。その結果、診断基準の妥当性、精度の検証と改訂の可否の検討、追加すべき除外項目の新規策定、病型分類・病期分類についても妥当性、精度の検証および改訂または補足事項の要否などについて検討することとした。またこれら診断基準・病型分類・病期分類に関連して種々の病態に関する臨床研究についても積極的に推進し、疾患の動態に関する理解を深めることとした。

(倫理面への配慮)

臨床研究を行うにあたり患者プライバシーの保護、必要に

応じ倫理委員会の承認を受けて臨床研究を行う方針とした。

3. 研究結果および考察

(研究発表)

< 鑑別診断を要する疾患 >

急速破壊型股関節症 (Rapidly destructive coxopathy=以下 RDC) は特発性大腿骨頭壊死症と鑑別を要する主要疾患である。

< 平成 19 年度 >

「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」(山本卓明ら、九州大学)の研究では 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、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。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。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。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。

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (Subchondral insufficiency fracture of the Femoral Head=以下 SIF) は骨粗鬆症などの骨脆弱性を基盤とする軟骨下骨の破綻による疲労骨折で高齢者に発症しやすいと考えられてきたが、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に格段の検討を要する。

< 平成 19 年度 >

「特発性大腿骨頭壊死を疑われた 60 歳以上症例における X 線および MRI 所見の検討」(池村 聡ら、九州大学)の研究では、ION を疑われ九州大学紹介となった患者で、股関節痛発症時 60 歳以上の 23 例 32 股を対象として MRI T1 low intensity band の形状、臨床的背景および X 線所見が検討された。T1 low intensity band の形状は、ION に典型的な、末梢側に凸で比較的滑らかなものが、22 股 (Group A) 認められ、中枢凸で途絶や蛇行しているものが 10 股 (Group B) 認められたという。両側発生例は Group B で優位に少なく、ステロイド・アルコール歴どちらも無いものが Group B で優位に多かった。X 線に関しては、帯状硬化像・圧潰とも両群で高率に認め、圧潰の進行した症例では両群の鑑

別に X 線があまり有用でないことが明らかにされた。骨粗鬆症の評価として Singh の Index と脊椎圧迫骨折の有無を調査し、B 群で優位に骨粗鬆症を認め、脊椎圧迫骨折も B 群で優位に多かった。今後、MRI 所見と骨頭の病理組織学的所見を対比させ、ION と SIF の鑑別点をより明らかにしていくことが必要であると結論づけている。

現在までに報告されている、SIF と ION の鑑別ポイントの 1 つに、SIF は高齢女性に多い点がある。今回の調査では両群間で性・年齢に関して有意差は認めなかった。肥満傾向に関しては両群ともに女性で肥満傾向を認め、両群間での有意差は認めなかった。骨粗鬆症に関しては、MRI 上 ION と考えにくい Group B で優位に骨粗鬆傾向を認めた。また SIF での両側発生は極めて稀であると報告されており、今回の調査でも Group A で 14 例中 8 例、B は 9 例中 1 例と B 群で優位に少なかった。ステロイド・アルコール歴に関しても、どちらもなしが Group B で優位に多いという結果であった。

しかし、今回の調査では MRI T1 low intensity band の形状のみで分類を行っているため、病理組織学的所見を対比させると、異なった診断となる可能性がある。今後、MRI 所見と大腿骨頭の病理組織学的所見を対比させる必要がある。特発性大腿骨頭壊死を疑われ当科紹介となった股関節痛発症時 60 歳以上の 23 症例における、X 線および MRI 所見の検討を行った結果、MRI T1 band 像の形態上、ION と考えにくい症例を 23 例中 9 例 (39.1%) で認めた。圧潰が進行した症例では、SIF と ION の鑑別に X 線はあまり有用ではなかった。

< 平成 20 年度 >

「60 歳以上で特発性大腿骨頭壊死を疑われた症例の画像および病理組織学的所見の再検討 (第二報)」(池村 聡ら、九州大学 整形外科)の研究では股関節痛発症時 60 歳以上の 37 例 53 股を対象として画像所見および病理組織学的所見の再検討を行った。T1 low intensity band の形状は、ION に典型的な、末梢側に凸で比較的滑らかなものが、25 例:68% (Group A) 認められ、中枢凸で途絶や蛇行しているものが 12 例:32% (Group B) 認められた。患者背景は、Group B では女性が有意に多かった。両側発生例は Group B で有意に少なく、ステロイド・アルコール歴どちらも無いものが Group B で有意に多かった。X 線に関しては、帯状硬化像・圧潰とも両群で高率に認め、圧潰の進行した症例では両群の鑑別に X 線があまり有用でないことが分かった。摘出骨頭の評価が可能であった 11 例の内、5

骨頭がIONで6骨頭がSIFであり、MRIでの分類結果と一致していた。T1バンド像の形態に加え、両側発生病例やステロイド・アルコール歴などの臨床的背景がIONとSIFの臨床的鑑別点の一助に成りえることが示唆された。

「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)の研究では大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の病理標本からの検索が行われた。大腿骨頭壊死症(以下ION)と鑑別を要する疾患である大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)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という。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。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、本骨折を念頭にいれ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、若年であっても本骨折は鑑別診断に含めておく必要があると考えられた。

「大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折における造影MRI所見の比較」(岩崎賢優ら、九州大学 整形外科)の研究では大腿骨頭壊死症(ON)と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)に関して、患者背景および造影MRI所見が調査された。対象は2005年1月から2008年5月まで当科で造影MRIを施行した21例26股、ON群は14例19股、SIF群は6例6股であった。SIFは一般に高齢女性、肥満傾向に多く、片側発生が多いが、今回の調査では十代・二十代の若年発生も3例認めた。SIF例ではlow intensity band(バンド)は中枢凸、蛇行、途絶を認め、造影MRIでバンドの中枢に造影効果を認めた。ON例ではバンドは末梢凸であり、バンド中枢に造影効果は認めないか、認めてもごく狭い範囲であったという。SIFのMRIでの特徴として、MRI T1像でのlow intensity band(バンド)が中枢凸で途絶や蛇行を認める。造影MRIでバンド中枢が造影される、といった事が挙げられる。今研究

においてもONのバンドは末梢凸で比較的滑らかで、SIFでは中枢凸で途絶や蛇行を認めた。ただしバンド像が不鮮明な症例もあり、造影MRIが鑑別に有用であった。SIFにおいてはバンド中枢の病態は骨折部周囲の炎症であり、全範囲あるいは広範囲に造影される。ONにおいてはバンド中枢の病態は壊死巣であるため造影されない。今研究ではONでのバンド中枢にごく一部の造影効果を認める症例があったが、これは圧潰などに伴って、壊死部に炎症反応や出血が波及したためと推測される。SIFは一般的に高齢女性、肥満傾向に多いとされる。本研究でのSIF6例中、10代と20代の若年者の症例が3例あった。この3例にいずれも肥満傾向はなく、精査にて骨脆弱性を示すような基礎疾患を有していなかったが、2例で測定した骨密度検査ではいずれも骨粗鬆症を認めた。若年の骨粗鬆症予防のための生活習慣の要因として、適正体重の維持、カルシウムやビタミンDの豊富な食品の摂取、適度な運動があげられ、BMD維持に悪影響を与える要因としては、過度のダイエット、喫煙習慣、過度の飲酒などがある。このように明らかな骨粗鬆症の危険因子を認めない若年でも、骨粗鬆症があり、SIFの発生する可能性のあることが指摘された。

「肝移植後の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の一例」(岩崎賢優ら、九州大学 整形外科)の研究では肝臓移植後のSIF例が報告された。53歳女性、肝移植後7週から右股関節部痛のため歩行困難となった。股関節単純X線にて骨頭上外側に軽度の圧潰像を認めた。MRIT1強調画像にて、骨頭軟骨下に途絶・蛇行した中枢凸のバンド像を認めた。また造影MRIにてバンドとその中枢部に造影効果を認めた。以上より大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)と考え、保存的加療を行った。現在は症状消失し骨頭の圧潰進行も認めていない。肝移植後の骨折の発生頻度は、Guichelaarらが肋骨・骨盤・大腿骨骨折の合計は、移植から1年以内が30%、8年以内が46%と報告している。慢性肝障害と肝移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性のため、骨折の頻度は高い。SIFについては報告例が少なく、発生頻度は明らかではない。一方で、肝移植後の大腿骨頭壊死症の発生頻度は2%と報告されている。慢性肝障害による骨密度低下については、骨吸収増加と骨形成低下の両方が関与しているとの報告がある。肝移植後患者においては、慢性肝障害と移植後の大量ステロイド投与による骨脆弱性があり、肝移植後の股関節痛については大腿骨頭壊死症に加えてSIFも考慮すべきと考える。両者の鑑別にはMRI T1におけるバンド像の形状と、造影MRIでの造影効果の有無が有用である。すなわち、大腿骨頭壊死ではバンド像は末梢凸で滑らかであるが、SIFでは中

枢凸で途絶や蛇行を認める。また大腿骨頭壊死ではバンドの中枢に造影効果を認めないが、SIF ではバンドの中枢に造影効果を認める。生体肝移植患者は骨脆弱性を有しているため、肝移植後の股関節痛では、大腿骨頭壊死症に加えて、SIF も考慮する必要があることが示された。

一過性大腿骨頭萎縮症 (Transient Osteoporosis of the Hip=TOH) は急激な股関節痛の発生をみる原因不明の病態で X 線にて大腿骨頭の輪郭が不鮮明となるほか MRI にて T1w=low、T2w=high を呈することが特徴である。MRI 所見は骨髓内浮腫を示していることから Bone Marrow Edema Syndrome (BMES) とよばれる。

<平成 19 年度>

「一過性大腿骨頭萎縮症の再発と考えられた症例」(池村 聡ら、九州大学)の研究では、49 歳女性、左股関節痛を主訴に当科初診(1998 年)例が報告された。X 線上左大腿骨頭から頸部に骨萎縮像、MRI で同部に骨髓浮腫像を認めた。左一過性大腿骨頭萎縮症(TOH)と診断され、免荷による保存的加療で症状、画像所見ともに正常化した。2001 年、右股関節痛を認め X 線上、右大腿骨頭に骨萎縮像、MRI で同部に骨髓浮腫像を呈した。右 TOH と診断し、同様の保存的加療で軽快した。2006 年、再び右股関節痛を認め、画像上も前回同様の所見で右 TOH の再発と診断した。RMO(Regional migratory osteoporosis)は 1969 年、Duncan らが膝、足関節、足部に移動した骨萎縮像を報告したのが最初である。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。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、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が近年、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折との関連が示唆されている。本症例においても軟骨下に骨折様所見を MRI 上認めており、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されるという。

<骨化障害など>

<平成 20 年度>

「大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患の臨床病理像」(山本卓明ら、九州大学 整形外科)の研究では、大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患には多くの疾患があるが、骨端異形成症に伴う骨化障害および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の臨床病理像が検討された。

症例 1. 43 歳男性で、数年来の両股関節痛を訴えて来院。ステロイド使用歴はないが、アルコール愛飲歴があった。単純レントゲンでは、両股関節ともに骨頭輪郭の不整像および

大腿骨頭内に帯状硬化像様の所見、骨透亮像を認めた。右股関節は関節裂隙の狭小化を認め、関節症性変化を来していた。ラウエンシュタイン像では、両大腿骨頭の前上方が削り、一見圧潰に陥ったような形態を示し、同部の関節裂隙は他に比べて広がった。MRI では、両側の大腿骨頭内に T1 で不規則な低信号、T2 で高信号領域を認めた。さらに T1 強調像で、単純レントゲンの骨硬化像の部位に一致して、末梢側に凸のバンド像様所見を認めた。また、T2 では島状に高信号を示す部分も認めた。骨化障害が疑われたため、関節造影を施行した。上内側の骨頭輪郭の不整な部位では、軟骨の肥厚が認められ、これはラウエンシュタイン像でより明確であった。左股関節において骨頭が圧潰したようにみえた部分に、厚い軟骨が存在していることがわかる。本症例は膝関節の大腿骨内側顆に低形成を認め、脊椎には異常を認めないことから、多発性骨端異形成症およびそれに伴う大腿骨頭の骨化障害と考えられた。後方の健全な軟骨組織を荷重部に移動させるため、大腿骨頭前方回転骨切り術を行った。その際、MRI で異常が認められた部位から biopsy を行った。HE 染色で骨梁内に未骨化軟骨が島状に残存しており、同部はサフラニン O 染色で赤色に染色されているのがわかる。大腿骨頭壊死症に認められる骨壊死巣は認めなかった。

症例 2. 26 歳男性で、左股関節痛を主訴に来院した。ステロイド使用歴なく、アルコール愛飲歴もない。単純レントゲンでは、左大腿骨頭外側に圧潰像、ラウエン像にても crescent sign を認めた。MRI では bone marrow edema pattern を呈していた。骨頭圧潰の進行予防のため、前方回転骨切り術を施行した。術中に圧潰部より生検を行った結果、骨壊死は認めず、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と診断された。大腿骨頭を含む骨端部に病変を認める骨系統疾患として、多発性骨端異形成症(Multiple epiphyseal dysplasia: MED)、脊椎骨端異形成症(Spondylo-epiphyseal dysplasia: SED)、脊椎骨端骨幹端異形成症(Spondylo-epimetaphyseal dysplasia: SEMD)、進行性偽リウマチ様異形成症(Progressive pseudorheumatoid dysplasia)などがある。これらのほとんどは、股関節に病変を認め、大腿骨頭に種々の程度の骨化障害を来す。骨化障害が高度の場合は、低身長や他の全身所見を伴っており、骨化障害の診断は比較的容易である。しかし、骨化障害が軽度の場合は、全身症状が乏しく、単純 X 線にて骨頭変形や骨頭内硬化像を認めるのみで、骨壊死と類似の単純レントゲン像を呈することがある。大腿骨頭壊死症との鑑別点としては、骨化障害の場合は、単純レントゲン像で関節裂隙の拡大(骨化障害に伴う軟骨の肥厚)、陥没変形の位置(必ずしも骨

頭上外側荷重部ではない)がある。また、関節造影で関節軟骨の肥厚を証明できれば、骨化障害が考えられる。MRI 上、骨化障害においても骨頭内に硬化帯が形成され、これがバンド像を呈するため注意が必要である。この際も、T2 強調像にて未骨化軟骨やそれに伴う骨のう胞などが高信号を呈するため、診断の一助となる。この他、頭部、脊椎、手関節、膝足など他部位の単純レントゲン撮影、家系内調査も重要である。

軟骨下脆弱性骨折も、大腿骨頭壊死との鑑別が重要である。臨床的鑑別点として、高齢女性に多い、骨粗鬆症や肥満傾向にある。発症時は、痛みの度合いに比し単純レントゲン線所見に乏しい、発症初期に MRI 上 bone marrow edema が認められ、T1 強調像で不規則な low intensity band を伴うことが多い、などがある。骨壊死でも MRI 上バンド像を呈するが、骨壊死の場合はバンド像よりも中枢側は、通常は T2 やガドリニウムで造影されないことも鑑別の参考となる。さらに、稀ではあるが若年者でも本症が発生することにも注意しておく必要がある。

< 病態に関する研究 >

< 平成 19 年度 >

「特発性大腿骨頭壊死症における TRAP 陽性細胞の発現様式」(坂井孝司ら、大阪大学)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症 18 例 20 関節を対象に、修復過程 reparative reaction における破骨細胞の分布を調べるため、TRAP 陽性細胞の発現様式を調査された。TRAP 陽性細胞は主に境界領域の正常側に存在し、stage 3A 以後の病期では各々の病期に応じて TRAP 陽性細胞の発現様式の変化が確認された。特発性大腿骨頭壊死症の修復過程において、TRAP 陽性細胞は主に境界領域の正常側に存在し、壊死骨梁、新生骨梁のいずれにも認められたという。Stage 3A 以後の病期では各々の病期に応じて TRAP 陽性細胞の発現様式の変化が確認された。

「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」(坂井孝司ら、大阪大学)の研究では、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 の状態を調べるため、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された。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という。

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り、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 Flk-1 陽性の内皮細胞由来の細胞で陽性となる。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。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。VEGF は proangiogenic growth factor で、骨細胞を刺激し骨の修復を促進する。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。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、大腿骨頭部骨折例を対象とした調査が必要である。

< 平成 20 年度 >

大腿骨頭壊死症に対する単純および造影 MRI 所見の比較検討(池村 聡ら、九州大学 整形外科)の研究では、X 線および単純 MRI で大腿骨頭壊死症の壊死範囲同定が困難で、造影 MRI を施行した 10 例 11 股の単純および造影 MRI 所見について比較検討が行われた。造影 MRI では造影効果により 11 股全例で、単純 T1 像で同定困難であった壊死部と健常部の境界が、正確に同定できた。大腿骨頭壊死症に対する造影 MRI の有用性については過去にも報告されている。また、壊死範囲同定に関しては、MRI を中心とした様々な画像評価法が報告されており、大腿骨頭放射状 MRI や 3 次元構築の有用性が発表されている。外科的治療の必要な大腿骨頭壊死症例では、壊死範囲を正確に同定する事が、手術

法選択にも関与するため重要である。造影MRIではバンドより中枢部は壊死により造影されないため、より鮮明に壊死と健常部の境界が描出される。造影MRIは、X線および単純MRIで壊死範囲同定が困難な大腿骨頭壊死症例の、正確な壊死範囲同定に有用と考えられた。

特発性大腿骨頭壊死症における reparative reaction の組織学的検討(坂井孝司ら、大阪大学 整形外科)の研究では、特発性大腿骨頭壊死症 42 例 51 関節を対象に、修復過程 reparative reaction における TRAP 陽性細胞の分布と angiogenesis の状態を調査するため、TRAP 陽性細胞の発現様式と、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された。TRAP 陽性細胞は、病早期では円靭帯や retinaculum 付着部周囲に見られ、病期の進行に伴い修復域全体にわたり新生骨梁周囲に見られるようになった。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 は浮腫領域に、FGF-2 は修復域から正常域にかけて広く見られ、各々の発現している部位は異なっていたという。特発性大腿骨頭壊死症の骨頭組織に対する臨床例での TRAP 染色の報告はこれまでにない。ブタ外傷性骨壊死モデルにおける TRAP 陽性細胞は、6 週で revascularized area や new bone 周囲に発現してくるが、necrotic area には見られない。これは本研究の結果と一致し、臨床例でも実験的骨壊死モデルでも TRAP 陽性細胞の発現様式は共通しているといえる。また本研究において、Stage3A のような圧潰が軽度のみ生じている例では境界域の軟骨下領域(retinaculum 付着部周囲)や円靭帯付着部周囲のみに TRAP 陽性細胞が存在することから、TRAP 陽性細胞が血流によって recruit され、Stage3B、Stage4 と病期が進むにつれて骨頭中央の境界域へも存在が広がっていくと考えられた。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。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 Flk-1 陽性の内皮細胞由来の細胞で陽性となる。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。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。VEGF は proangiogenic growth factor で、骨細胞を刺激し骨の修復を促進する。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。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、圧潰をきたす Stage3A 以後の病期では angiogenesis については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、大腿骨頭部骨折例を対象として調査を進める計画である。

(考察)

診断基準・病期・病型分類に関する課題に関してはいくつかの課題が明らかとなった。

< 病型分類 >

病型分類については TypeA、TypeB、TypeC1、TypeC2 の 4 分類は関係学会等において十分周知がはかられた結果、臨床研究の分野で十分機能しているものと認められる。しかしながら本病型分類は大腿骨頭の壊死領域と臼蓋との相対的な位置関係で分類しているため、日本人女性に比較的多く認められるところの臼蓋形成不全、亜脱臼またはその傾向が合併した場合などには、本来 TypeB と判定される骨壊死症例でも TypeC 群に分類されることが少なくない。一方で大腿骨頭に占める骨壊死領域の MRI による 2 次元的計測(壊死面積測定)、3 次元的計測(壊死体積測定)のような絶対値と予後との関連が調査されている一方で、本分類は臨床の利便性を考慮してのことではあるものの相対値に基づく分類なのである。広く普及して実用性も認められていることから本分類の改訂を要するか否かはなお十分慎重な検討が必要であるが、本分類のこうした特性についてはなお周知を図ることとする。病型分類は標準的なレントゲン所見や MRI 所見から簡便に分類するものであるため、境界線にある症例の病型判定には一定の限界もある。臨床の場には様々な補助的診断法を推奨して、より精密な予後予測や治療方針の

決定に臨む必要があるだろう。しかしすべて複雑な分類体系とするのはかえって混乱を招くので、現在の病型分類を用いた継続的な運用と検討が望まれるところである。

< 病期分類 >

病期分類については Stage2 と Stage3 の境界線を明確にしたことで臨床的有用性はめざましく向上した。しかしながら Stage3B と Stage4 の境界線にはなお課題が残っている。すなわち Stage3B の後期になると骨頭圧潰の影響で骨頭の変形とともに臼蓋側にも骨棘形成、軽度の関節裂隙狭小化などの初期の関節症性変化が生じるので Stage4 との境界が曖昧となる。研究者によってはそのような関節症性変化が生じれば Stage4 と診断するケースも見受けられる。あくまで本分類は治療方針の決定の根拠となりうることを目標に策定されているものであるから Stage4 とは、たとえば人工股関節全置換術相当など ION 病変が Burn Out した末期変形性股関節症の所見を指すべきではないか、Stage3 は3つへ細分類すべきではないかとの意見もある。今後よりいっそう治療指針の根拠となりうる病期分類の改善または解釈上の基準が議論されるべきであり、Stage3B と Stage4 の区分に関して、まず研究班内でのコンセンサス形成を図るための議論がおこなわれてきた。その結果、病期分類では stage 3A, 3B の区分が予後の相違や治療方針を決定する上で非常に有用であることが確かめられつつある。その一方で stage 3B と stage 4 の境界線が曖昧な点是否めないところである。今後治療方針決定にも有用となるような明確な区分方法を提案する必要がある。神宮司らの「関節裂隙狭小化 + 明らかな臼蓋側の骨棘形成」の所見を以って Stage 4 と判定する方法も検討されている。

< 診断基準 >

現在の診断基準は感度、特異度ともに99%であることが検証された精度の高い基準と言える。しかしながら特発性大腿骨頭壊死症の Stage1 においては MRI 所見の T1 強調画像において低信号の Band に囲まれた高信号の壊死域所見(骨頭内帯状低信号域、いわゆる Band 像)が特異的所見であることが明らかとなっているにも関わらず、X 線はもちろんのこと骨シンチグラフィーでも異常所見を呈さず侵襲的な骨生検を施行しないかぎり他の4項目所見を満たすことが出来ない症例があり、「2 項目以上」という条件に適合せず確定診断と認定されない場合がある。MRI にて典型的 Band 像を呈し、膠原病などの基礎疾患やステロイド投与歴などの背景も有して、明らかに特発性大腿骨頭壊死症の早期例(Stage1)と診断可能であるにも関わらず「2 項目以上」という条件が本疾患の確定診断を阻んでいるのである。ION の予防が重要で

あることはさることながら、それ以上に Stage1 の ION に対する早期治療法の開発の重要性は論を待たない。したがって今後一定の条件を加味した上で「典型的な Band 像」1項目を以って2項目相当とすること、すなわち確定診断とすることが検討された。しかしながら ION と紛らわしい band 像を有する ION 以外の症例も報告されており、現状では病理検査1項目(骨生検標本での修復反応層を伴う骨壊死像)だけでは確定診断としていない厳密な診断基準であるということも認識し、今後さらに慎重に討議を継続する必要があるとの結論に達している。この課題に関しては今後の継続的な研究が必須である。

< 診断基準の除外項目 >

診断基準に付記された除外項目は現在のところ、「腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症は除外する」とされている。しかし研究報告にもあるように本疾患と混同される恐れのある類似疾患が存在する。それらは急速破壊型股関節症(RDC)、一過性大腿骨頭萎縮症(TOH または BMES)、そして大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)などである。それぞれの疾患の特異性・独自性は各疾患症例の十分な症例数の蓄積、臨床的特徴、特異な画像的所見の精査の結果、十二分に検討され ION との差異は極めて明確にされたというべきであり、今後、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別のため除外項目に追加明記すべき疾患であると提言する。ION 発生に関わる様々な基礎疾患についても症例報告を蓄積しており、MRI の診断技術の進歩とともに詳細な病態も明らかにされつつあり、今後の研究発展が期待されるところである。

4. 評価

1) 達成度について

診断基準、病型分類、病期分類の有用性と改訂の必要な課題について十分な臨床データが継続的に集積され、当初の要請基準はある一定レベルまで達成されたものとする。しかしながら、これらの診断基準、分類基準の医学的「高品質」を維持するためには今後も継続的な臨床研究が必須である。

2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

報告された研究結果については国内、海外の関係主要学会等においても報告され、国内、海外の著名誌に論文掲載されたものも多い。今回の研究成果は学術的にも国内のみならず国際的にも高い評価を得ているものと認められる。またこれらの研究結果から当研究班の策定してきた本疾患の診断基準、病期、病

型分類が高い信頼性を有することが明らかとなったことは日常診療において本疾患を有する患者群の適正な診断、適正な予後判定、適正な治療法の選択に十二分に貢献していることは明らかで高い社会的意義を有する成果と考えられる。しかし本難病に対するより精度の高い診療を目指すとき、なお改定すべき課題も明らかとなっているので、さらなる研究計画の継続が望まれるところである。

3) 今後の展望について

いまだ整形外科分野の中にあっても ION 専門家と一般整形外科医師との間には診断基準や病期・病型分類に関するコンセンサスの不一致があり、病態の捉え方にも理解の不一致が存在する。これを解決するためには一般医家への啓蒙のますますの促進のみならず、一般医家にも理解しやすい診断基準・病期病型分類の解説マニュアル作成や、必要に応じた修正が必要となろう。

4) 研究内容の効率性について

膨大な症例の臨床データの継続的な蓄積は本診断基準、病期・病型分類の重要な根幹をなしていることは論を待たない。いずれの臨床データも各項目毎に登録整理され確定診断、病型分類に基づく予後予測、そして診療方針決定のうえの重要なエビデンスとなっているのである。各研究機関に投入された研究資金に対し、きわめて有用性の高い臨床成果を数多く得ており、本疾患患者にもたらした恩恵もまた計り知れないといっても過言ではなく、良好な効率性のみならず質の高い研究を維持しつつあるといえよう。

進めることにより、きわめて完成度の高い国際的にも十分通用するような診断基準、病期・病型分類を策定することが望まれる。

5. 結論

本研究班の〈治療 I: 診断基準・病期病型分類〉サブグループは国際的にも一定の評価を受けうる ION 診断基準・病期・病型分類を策定し、数多くの臨床例の検討から、その有用性を裏付けてきた。したがって本研究の達成度は高いレベルにあるといえるがいまだなお課題も存在する。その理由は、研究成果に前述したように、なお存在する本診断基準、病期・病型分類の種々の課題である。具体的には診断基準における MRI 所見の取り扱い(特異的 Band 像1項目を以って確定診断しうるか?)、病期に関しては Stage IIIB と Stage IV の境界線の定義をどうするか?、病型分類における種々の補助的診断法をどのように位置づけるのかなどである。今後さらに臨床研究を継続し、これらの課題に対する解決策としての診断基準、病期・病型分類の修正もしくは改訂を推し

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

若年者の広範囲壊死病巣を有する特発性大腿骨頭壊死症は、早期に圧潰が進行する。本研究の目的は、このような重篤な症例に対して、治療上極めて重要な骨頭温存手術の向上に対し検討することである。

2. 研究方法

特発性大腿骨頭壊死症の手術療法としての代表的手術法である大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術を中心に有効性の検討が行われた。更に、血行の特殊性を有する大腿骨頭の肢位による血行の変化が研究された。

3. 研究結果及び考察

神宮司らは、術前初期程度の関節症変化を有する Stage4 に対して骨切り術を行った症例経過を調査検討した。33例37関節を対象とし、年齢は平均36歳である。平均経過観察期間8年において、再手術例は5関節(15%)であった。早期再手術例は術後健常部占拠率が低い傾向があり、圧潰進行が原因であった。十分な術後健常部占拠率が得られれば早期に再手術にいたる可能性は低いと結論した。池村らは20歳以下の大腿骨頭壊死症患者に対する大腿骨頭前方回転骨切りの術後成績を報告した。術後平均観察期間が16.1年(6.2-31.7年)の20例24股(follow-up率:85.7%)を対象とした。手術時平均年齢は16歳(10-20歳)であり、基礎疾患はステロイド性9例13股、外傷性9例9股、大腿骨頭すべり症後の骨壊死が2例2股と特発性大腿骨頭壊死症以外の症例も含まれた報告である。術前病期は Stage 3A が10股、3B が10股、4 が4股であり、最終観察時の骨頭温存率は、24股中22股(91.7%)であった。術後健常部占拠率は平均51.2%(35-100%)であった。健常部占拠率が34%を下回る症例は認めなかった。関節裂隙の狭小化を4股で認めたが長期に渡る大腿骨頭前方回転骨切り術の有効性が報告された。

長谷川らは、彎曲内反骨切り術の有効性を多方面

から検討した。彎曲内反骨切り術単独施行群と壊死部を搔爬して自家骨を Bone impaction grafting を併用した群の両群において壊死体積の縮小が MRI 画像上有意差をもって示された。両群の比較は施行していないので自家移植を加えることの意義は明かではない。また、小転子5mm近位部から骨切りする方法にて手術を行い脚短縮が平均6mmに留まると報告した。骨切り術による脚短縮は、疼痛が消失しても満足度の低い要素であり、その面からの意義は少ない。柁原らは、大腿骨頭選択的動脈造影において、股関節の肢位により認められた造影所見の差異につき報告した。対象は特発性大腿骨頭壊死症8関節、外傷性大腿骨頭壊死症1関節、外傷性股関節脱臼1関節、計10関節。方法はカテーテルを大腿内側回旋動脈の起始部に留置した状態で従来の撮影を行い、次いで助手が股関節伸展・最大内旋位にて検肢を保持し撮影を行った。対象とした10関節中9関節で骨頭の主たる栄養動脈である SRA は骨内進入部の手前で途絶を認めた。股関節の肢位により大腿骨頭に一過性の虚血が生じている可能性が示唆された。

特発性大腿骨頭壊死症は若年者が多く罹患するため、骨頭温存手術はきわめて重要である。本症に対する安定した骨頭温存手術である大腿骨頭回転骨切り術、彎曲内反骨切り術に関する研究報告がなされた。骨切り術の短所として荷重部に多くの健常域を移動する必要があるため、脚短縮は広範囲壊死例ほど避けがたく、短縮が大きいと疼痛・可動域に問題がなくても患者の満足度は低いことがある。今回の報告では、彎曲内反骨切り術で短縮を最小限にする手技的な改良が報告された。また、20才以下の症例に極めて有効であることが示された。柁原らの選択的動脈造影の報告は、大腿骨頭の血行が肢位により多大な影響を受けることを示すものであり、可動域の大きい股関節において重要な知見を示した。

4. 評価

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普及、研究が必要である。特に本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、この方面の研究成果は国際的に追従を許さないものである。社会的にも若年罹患者の骨頭を温存することは、人工股関節置換術への移行を長期に遅らせることが可能であり、その後の再置換にも大きく影響し極めて重要な点である。

今回の報告は、その有用性、手術手技の改良において評価に値するものと考え。また、特殊性を有する大腿骨頭の肢位に関するものを含めて再検討が必要である。

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

平成 16-18 年度の研究で、MR 画像取得の 1 手法である三次元 spoiled gradient-echo recalled (3D SPGR) 法による撮像データから骨格と大腿骨頭壊死症病変部の 3 次元表面モデルを作成し、コンピュータ上で各種大腿骨転子間骨切り術のシミュレーションを立体的に数値計算で行う手法を考案し、Type C1 および C2 の症例で大腿骨骨切り術のシミュレーションを行なった。その解析結果から、大腿骨転子間骨切り面のデザインの検討を行い、脚短縮の生じにくい骨切りデザインを考案し、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大腿骨骨切り術を手術ナビゲーション下に施行し、臨床経過を評価した。また、3D SPGR 法による MR 画像データから任意の断面での Multiple Planar Reconstruction (MPR)画像を再構築し、表面モデルを作成しなくても手術シミュレーションができる方法を考案し、表面置換型人工股関節全置換術(RHA)で骨頭壊死部の大きさと設置位置の比較を行った。

平成 19-20 年度は、MPR 画像を用いた方法で、骨切りシミュレーションが表面モデル法と同等に可能で、時間も短縮できるかを検討した。MPR 画像を作成できる DICOM 画像描画ソフト

ウェアとして、Aze 社の Virtual Place™ と JMM 社の 3D テンプレートを用いた。

1) Virtual Place™ 上に両股関節の 3DSPGR 法による MR 画像データを読み込み、まず水平断面で頸部軸に沿った直交断面を作成し大腿骨頸部中心を通る冠状斜断面を描出した。次に骨頭頸部軸に垂直な断面を作成し、頸部軸を中心に任意の角度で回転させた断面を作成した。この時点で頸部軸に任意の角度に回転させた断面像ができるが内反を加える場合は頸部軸の角度を変更する。この段階での断面は頸部軸を通る断面であり、骨頭中心周りに大腿骨頸部前捻角を戻して冠状断面を再構成する。最後に回転前後の画像を重ねあわせ、回転前後の班会議病型分類の変化や、臼蓋荷重部に占める骨頭健全部の割合(荷重部健全率)を評価する。

2) 3D テンプレートを用いて、両股関節の 3DSPGR 法による MR 画像データを読み込み、Virtual Place™ と同様の手順で骨切りシミュレーションを行った。まず水平断面で頸部軸に沿った直交断面を作成し大腿骨頸部中心を通る冠状斜断面を描出する。次に骨頭頸部軸に垂直な断面を作成し、頸部軸を中心に任意の角度で回転させた断面を作成する。この時点で頸部軸に任意の角度に回転させた断面像ができるが内反を加える場合は頸部軸の角度を変更する。この段階での断面は頸部軸を通る断面であり、骨頭中心周りに大腿骨頸部前捻角を戻して冠状断面を再構成する。最後に回転前後の画像を重ねあわせ、回転前後の班会議病型分類の変化や、臼蓋荷重部に占める骨頭健全部の割合(荷重部健全率)を評価する。

3. 研究結果及び考察

今回の MPR 画像を用いた骨切り術シミュレーションは、いずれのソフトウェアを用いても MR 画像から骨格と大腿骨頭壊死部の三次元表面モデルを用いた骨頭回転骨切り術シミュレーションを行なう方法と同様に、任意の回転角度にて術後に予定される荷重部健全率を定量評価することが可能であった。三次元 MR 画像の切り分け(セグメンテーション)によって三次元モデルを抽出した後で骨頭回転骨切り術シミュレーションを行なう方法では、手術シミュレーションを可視化できるという利点がある。