

家兎骨壊死モデルにおけるステロイド投与後早期の血管攣縮関連蛋白の発現

—骨壊死発生、非発生群間での比較—

池村 聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

平成 22 年度第 2 回本会議において、血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生率の抑制効果について報告した。ステロイド+ファスジル群における骨壊死発生家兎 4 羽、非発生家兎 4 羽をランダムに抽出し、ステロイド投与後 48 時間の血清を、エンドセリン A 受容体抗体および eNOS 抗体を用いてプロテオーム解析を行った。Phospholipase A2、Thrombin、Apolipoprotein E4、Fibrinogen 等の蛋白が骨壊死発生群にのみ認められた。本アプローチはステロイド投与後早期の病態検索に有用な手法の 1 つであると考えられた。

1. 研究目的

我々は平成 22 年度本会議において血管攣縮予防薬がステロイド性家兎骨壊死モデルの骨壊死発生率を抑制する事を報告した¹⁾。本研究の目的は血管運動性の経路におけるステロイド投与後超早期の病態について検討する事である。

2. 研究方法

実験 1) 血管攣縮予防薬 Fasudil(ファスジル)を用いた骨壊死発生率の検討

45 羽の成熟日本白色雄家兎を 2 群に分類した。Fasudil 投与群(25 羽)には、メチルプレドニゾロン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil(15mg/kg)+生理食塩水を 7 日間、1 日 2 回 30 分かけて点滴静注を行った MPSL 単独投与群(20 羽)をコントロールとした。2 週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った。

実験 2) ステロイド投与後早期の血管攣縮関連蛋白の検討

MPSL 筋注後 48 時間の血清を採取し遠心分離後凍結保存し病理組織学的に骨壊死あり家兎 4 羽、なし家兎 4 羽をランダムに抽出した。免疫沈降によりタンパク質複合体を溶出、酵素消化を行いペプチド溶液を回収、多次元液体クロマトグラフィー、質量分析測定を行い、得られたピークファイルを NCBINR および Swiss-Prot の最新版に対して検索を行った。抗体には Endothelin_A receptor 抗体、Anti Human eNOS 抗体を用い、免疫沈降およびショットガンプロテオ-

ム法で行った。

(倫理面への配慮)

本実験は、九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設倫理委員会の承認を得て行われた。

3. 研究結果

実験 1) MF 群の骨壊死発生率は 32%(8/25 羽)であり、M 群(75%:15/20 羽)に比し有意に抑制されていた(P<0.01)。

実験 2) Endothelin_A receptor 抗体、Anti Human eNOS 抗体を用いた検討で、骨壊死発生群にのみそれぞれ 10 蛋白、12 蛋白が検出された(表 1、2)。

No.	Gene ID	Protein name
1	49868	beta-actin
2	2493273	Apoptosis regular BAX
3	223130	frbrinogen betaB
4	6685052	beta-globin
5	189030	nonmuscle myosin heavy chain-A
6	29727	cardiac beta myosin heavy chain
7	1460	apolipoprotein A-I
8	122299	Hemoglobin subunit alpha-3
9	149755849	similar to CD48 molecule
10	194044328	similar to CSRP2 binding protein

表 1. Endothelin_A receptor 抗体

No.	Gene ID	Protein name
1	291399380	phospholipase A2, group IIA
2	149641710	similar to AHNAK nucleoprotein
3	291388454	collection sub-family member 10
4	291384932	THROMBIN protein
5	188586	myosin light chain 2
6	291389910	myosin heavy chain
7	283972751	apolipoprotein E4
8	113996	apolipoprotein A-I
9	296230301	epoxide hydrolase 1
10	31217360	Cenpe protein
11	239741260	hypothelial protein XP 002342108
12	194226774	similar to LOC512905 protein

表 2. Anti Human eNOS 抗体

4. 考察

骨壊死リスクのマーカーとして、高 apoB/apoA1 ratio、高 LDL/HDL ratio などの脂質系マーカー、8-OHdG 発現上昇といった酸化ストレスに関するものが報告されている^{2,3)}。本研究でもステロイド投与早期に発現した蛋白から新たなターゲットとなり得るバイオマーカーや予防研究に有用と考えられる情報が得られた。Fibrinogen(表 1. No3)に関しては冠動脈疾患分野の研究において、虚血発作誘発試験後に、冠攣縮性狭心症群のみフィブリノペプチド A が上昇したという報告がある⁴⁾。また、Thrombin(表 2. No4)に関しては近年、骨壊死と同じく難治性疾患である急性膵炎の重症化機序に Thrombin の発現亢進による血管攣縮が病態に関与しているという事が示唆されている⁵⁾。

5. 結論

- ① ステロイド投与後早期の血管攣縮関連蛋白に関して、プロテオーム解析を行った。
- ② ステロイド投与後早期の病態検索に有用な手法の 1 つであると考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y. Preventive effects on the anti-vasospasm agent via the regula-

tion of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Bone. 2013 (in press)

2. 学会発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y. Gender difference in the cytochrome P4503A activity and its correlation with the development of osteonecrosis in steroid-treated rabbits. The 58st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (February 4-7, San Francisco, CA, USA)

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) 池村聡、他。ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討。平成 22 年度特発性大腿骨頭壊死症班会議報告書:109-111.
- 2) Miyanishi K, et al. Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. Ann Rheum Dis. 1999; 58: 514-516.
- 3) Ichiseki T, et al. DNA oxidation injury in bone early after steroid administration is involved in the pathogenesis of steroid-induced osteonecrosis. Rheumatology (Oxford). 2005; 44: 456-460.
- 4) Oshima S, et al. Fibrinopeptide A is released into the coronary circulation after coronary spasm. Circulation. 1990; 82: 2222-2225.
- 5) Nagato M, et al. Recombinant human soluble thrombomodulin decreases the plasma high-mobility group box-1 protein levels, whereas improving the acute liver injury and survival rates in experimental endotoxemia. Crit Care Med. 2009; 37: 2181-2186.

ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける血管攣縮が

骨壊死発生に及ぼす影響に関する検討 ー第3報ー

池村 聡、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、趙嘎日達、岩崎賢優、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

ステロイド+血管攣縮予防薬ファスジル投与群(MF 群)、ステロイド単独投与群(M 群)で比較検討を行った。骨壊死発生率は M 群 75%に対し MF 群は 32%であり、MF 群で有意に抑制されていた($P<0.01$)。血管平滑筋でのエンドセリン A 受容体発現は MF 群で抑制されていた(免疫染色)。血清、骨髄中の eNOS、リン酸化 eNOS 発現は M 群で低下していた(Western blot)。本研究結果から骨壊死発生の病因に関して血管運動性の経路で血管攣縮が関与していると考えられた。

1. 研究目的

大量ステロイド投与が血管に及ぼす影響として、NO の産生低下を介した血管内皮障害や、endothelin-1(ET-1)などの血管平滑筋収縮物質が惹起される事が報告されている^{1,2)}。我々は平成 22 年度本会議において血管攣縮予防薬がステロイド性家兎骨壊死モデルの骨壊死発生率を抑制する事を報告した³⁾。本研究の目的は血管運動性に関連する因子について検討する事である。

2. 研究方法

実験 1) 血管攣縮予防薬 Fasudil(ファスジル)を用いた骨壊死発生率の検討

45 羽の成熟日本白色雄家兎を 2 群に分類した。Fasudil 投与群(MF 群:25 羽)には、メチルプレドニゾン(MPSL)20mg/kg 筋注直前より、Fasudil (エリル®旭化成ファーマ)(15mg/kg)+生理食塩水 50ml を 7 日間、1 日 2 回 30 分かけて点滴静注を行った MPSL 単独投与群(M 群:20 羽)をコントロールとした。2 週で犠牲死とし、病理組織学的検討を行った。

実験 2) 早期病変における免疫組織学的検討

成熟日本白色雄家兎 10 羽を MF 群(5 羽)、M 群(5 羽)に分類した。MPSL 筋注後 24 時間で犠牲死とし、大腿骨・上腕骨近位部の骨髄を摘出し、ET-1 と親和性が高く主に血管平滑筋に存在する、ET_A 受容体の発現を検討した。

実験 3) 早期病変における Western blot による検討

成熟日本白色雄家兎 6 羽を MF 群(3 羽)、M 群(3 羽)に分類した。MPSL 筋注後 24 時間で血清を採取後犠牲死とし、大腿骨近位部の骨髄を摘出し、血清および骨髄の eNOS、リン酸化 eNOS の発現を検討した。また、Rho-kinase inhibitor である Fasudil の効果を評価するためにミオシン軽鎖リン酸化体の発現を検討した。

(倫理面への配慮)

本実験は、九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設倫理委員会の承認を得て行われた。

3. 研究結果

実験 1)

MF 群の骨壊死発生率は 32%(8/25 羽)であり、M 群(75%:15/20 羽)に比し有意に抑制されていた($P<0.01$)。

実験 2)

血管平滑筋における ET_A 受容体の発現は、MF 群は M 群に比し ET_A 受容体の発現が抑制されていた(図 1)。

実験 3)

血清および骨髄中の eNOS、リン酸化 eNOS の発現は M 群に比し MF 群で有意に亢進していた(図 2)。また、ミオシン軽鎖リン酸化体の発現は M 群に比し MF 群で有意に抑制されていた(図 3)。

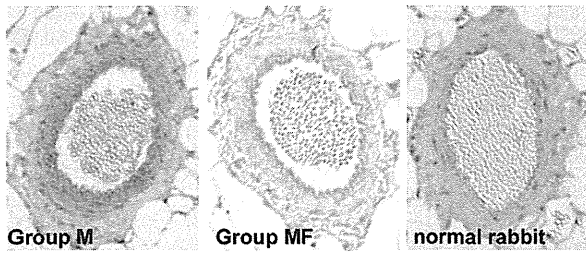


図1 免疫組織化学的染色

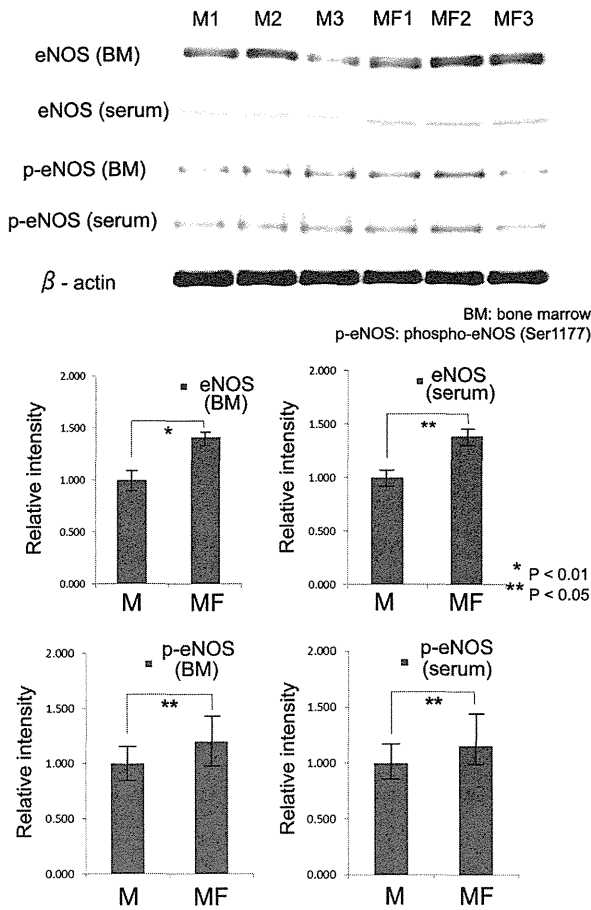


図2 Western blot (eNOS、リン酸化 eNOS)

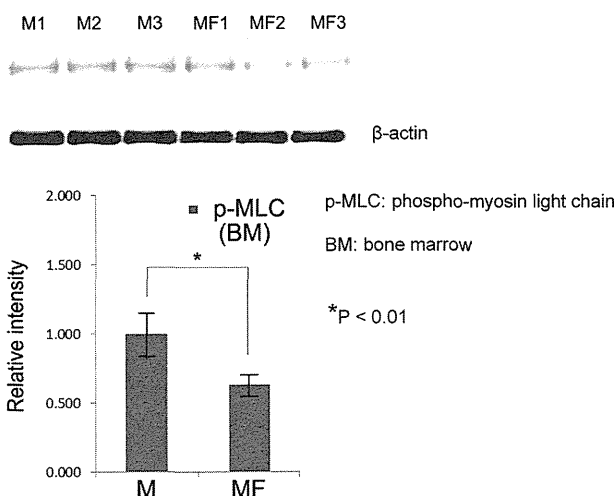


図3 Western blot (ミオシン軽鎖リン酸化体)

4. 考察

本研究における Fasudil 投与群(M 群)の骨壊死発生率は32%であった。これは、過去の単剤投与による骨壊死予防実験の結果と同程度であった^{4,6)}。従って、脂質代謝異常、凝固能亢進、血管運動性障害といった多面的作用により骨壊死に至ることが推察されている中で、本研究では、Fasudil により血管運動性障害をある程度予防できたことより、骨壊死発生率を半分程度(75%→32%)に抑制できたと考えられた。

骨壊死の病因に関しては、大量ステロイド投与により血管内皮障害が起こり、血管運動性障害の経路に vasospasm が関与していると考えられた。

5. 結論

- ① 血管攣縮予防薬 Fasudil 投与により有意に骨壊死発生率が抑制された。
- ② Fasudil 群に比しコントロール群は、ステロイド投与後早期に ET_A 受容体の発現亢進、eNOS、リン酸化 eNOS 発現の抑制が認められた。
- ③ 両群間でミオシン軽鎖リン酸化体の発現に有意差を認め、Rho-kinase pathway の関与が示唆された。
- ④ 血管攣縮が骨壊死発生メカニズムに関与していると考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y. Preventive effects on the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. Bone. 2013 (in press).

2. 学会発表

- 1) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y. Gender difference in the cytochrome P4503A activity and its correlation with the development of osteonecrosis in steroid-treated rabbits. The 58st Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (February 4-7, San Francisco, CA, USA)

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) Iuchi T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res.* 2003; 92: 81-87.
- 2) Drescher W, et al. Endothelin-1-induced femoral head epiphyseal artery constriction is enhanced by long-term corticosteroid treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88: 173-179.
- 3) 池村聡、他。ステロイド性家兎骨壊死モデルにおける血管攣縮予防薬ファスジルを用いた骨壊死発生抑制効果の検討。平成 22 年度特発性大腿骨頭壊死症班会議報告書:109-111.
- 4) Motomura G, et al. Combined effects of an anti-coagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3387-3391.
- 5) Nishida K, et al. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res.* 2008; 466: 1054-1058.
- 6) Kuribayashi M, et al. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 2010; 81: 154-160.

大腿骨頭前方回転骨切り術後の骨 SPECT/CT 融合画像

～大腿骨頭壊死症と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折症例の比較検討～

本村悟朗、山本卓明、中島康晴、大石正信、濱井敏、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

大腿骨頭壊死症 (ONFH) および大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (SIF) に対して施行された大腿骨頭前方回転骨切り術後の骨 SPECT/CT 融合画像を比較検討した。ONFH 群 (27 例 32 股、平均年齢 39.7 歳) では、30 股 (94%) において、前方に移動した壊死部は cold で周辺部にのみ uptake を認めた。一方、SIF 群 (4 例 4 股、平均年齢 27.0 歳) では 4 股中 3 股 (75%) に、前方に移動した病変部の high uptake を認めた。

1. 研究目的

Single-photon emission CT/CT (SPECT/CT) とはガンマカメラとマルチスライス CT が一体となった装置であり、融合画像 (核医学画像と CT 画像を重ね合わせて表示すること) を作成することにより、核医学の機能・代謝画像と CT の解剖学的位置・形態情報を同時に表示することができる。骨 SPECT/CT は、骨シンチグラフィ製剤である ^{99m}Tc -HMDP 静注後約 4 時間で全身骨検査の一連として撮像される。集積は骨シンチ同様、骨造成 (骨芽細胞の活動度) と局所血流量に依存するとされている。当科では、これまで大腿骨頭回転骨切り術後の回転骨片の血流確認目的にルーチンで骨シンチ検査を施行していたが、当院に SPECT/CT 機器が導入されて以降、融合画像が同時に得られるようになった。

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (SIF) は若年にも発生し、我々は若年症例に対して前方回転骨切り術 (ARO) を適用している¹⁾。本研究では、大腿骨頭壊死症 (ONFH) および SIF に対して施行された ARO 後の骨 SPECT/CT 融合画像を比較検討したので報告する。

2. 研究方法

対象は 2010 年 1 月以降に当科にて施行された ARO 症例のうち、診断が未確定の 1 股を除いた全 36 股である。ONFH 群は全 32 股、男性 24 股女性 8 股、平均年齢 39.7 歳であった。一方の SIF 群は全 4 股、

全例男性、平均年齢 27.0 歳であった。

骨 SPECT/CT 融合画像において、前方に移動した病変部の tracer uptake の有無を評価した。

3. 研究結果

ONFH 群では 30 股 (94%) において前方に移動した壊死部には uptake は認めず、周辺部を中心に uptake を認めた。一方、SIF 群では 4 股中 3 股 (75%) で、前方に移動した病変部を中心に明らかな uptake を認めた。病変部の uptake pattern には統計学的有意差を認めた ($p=0.0053$)

ONFH の uptake pattern を示さなかった 2 例では、前方に移動した壊死層部に明らかな uptake を認めた。一方、SIF の uptake pattern を示さなかった 1 例では、前方に移動した病変部に明らかな uptake を認めなかった。

4. 考察

ONFH および SIF に対する ARO 後の骨 SPECT/CT 融合画像において、両者の uptake pattern は正反対であり、“壊死”と“骨折”という異なる病態を明瞭に反映しているものと思われた。

ONFH の uptake pattern を示さなかった 2 例では、MRI において壊死部が完全なる無血管領域ではないことが示唆され、壊死部の修復がある程度進んだ状態であった可能性が考えられた。

SIF の uptake pattern を示さなかった 1 例では、発症から骨 SPECT/CT 検査までの期間が 4 年以上経過していた。他の 3 例では発症から平均 6.3 ヶ月で骨 SPECT/CT 検査が施行されていたことを考慮すると、非典型であった 1 例では発症からの経過が長かったために、骨折に対する反応を示唆する SIF の uptake pattern を呈さなかった可能性が考えられた。

5. 結論

ARO 後の骨 SPECT/CT 融合画像において、ONFH と SIF とでは異なる uptake pattern を呈す傾向にあり、病態の違いを反映しているものと思われた。

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) Yamamoto T, Iwasaki K, Iwamoto Y. Transtrochanteric rotational osteotomy for a subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults. Clin Orthop Relat Res. 2010; 468: 3181-5.

大腿骨頭壊死症における骨 SPECT/CT 融合画像の定量的評価

本村悟朗、山本卓明、中島康晴、大石正信、濱井敏、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院 整形外科)
阿部光一郎、本田浩 (九州大学大学院医学研究院 放射線科)

壊死骨頭における ^{99m}Tc -HMDP の uptake について、uptake が最大となる部位およびその程度を SPECT/CT 融合画像を用いて定量的に評価した。対象は、大腿骨頭回転骨切り術を施行された両側 ONFH 症例の中で、術後ルーチンの骨 SPECT/CT 検査時に対側股関節が未手術であった 20 例(男性 13 例、女性 7 例)である。Stage 1: 12 例、Stage 2: 4 例、Stage 3A: 4 例であった。融合画像において、骨頭内の最大 count 値をとる部位を同定し、最大 count 値を小転子遠位端高位の骨幹部 Axial 断面の平均 count 値で除した比 (count 比) で uptake の程度を評価した。Stage 1 では内側も含めて骨頭前方に最大 count 値をとる傾向にあり (11/12 例)、Stage 2 および 3A では骨頭外側に最大 count 値をとる傾向にあった (それぞれ 3/4 および 4/4 例)。Stage 2 および 3A は Stage 1 と比べて統計学的に有意に count 比が高く、Stage と count 比の間には有意な正の相関関係を認めた。

1. 研究目的

Single-photon emission CT/CT (SPECT/CT) とはガンマカメラとマルチスライス CT が一体となった装置であり、融合画像(核医学画像と CT 画像を重ね合わせて表示すること)を作成することにより、核医学の機能・代謝画像と CT の解剖学的位置・形態情報を同時に表示することができる。

骨 SPECT/CT は、骨シンチグラフィ製剤である ^{99m}Tc -HMDP 静注後約 4 時間で全身骨検査の一連として撮像される。集積は骨シンチ同様、骨造成(骨芽細胞の活動度)と局所血流量に依存するとされている。当科では、これまで大腿骨頭回転骨切り術後の回転骨片の血流確認目的にルーチンで骨シンチ検査を施行していたが、当院に SPECT/CT 機器が導入されて以降、融合画像が同時に得られるようになった。これまでに、この際に得られる対側骨頭の融合画像を用いて壊死層周辺を評価し、壊死層周辺には早期よりトレーサー (^{99m}Tc -HMDP) の uptake がみられること、および圧潰後には壊死層周辺には強いトレーサーの uptake が見られる傾向にあったこと、を報告してきたが¹⁾、視覚的評価に基づくものであったため、部位別の比較や個体間の評価は厳密には行えていなかった。

本研究の目的は、大腿骨頭壊死症 (ONFH) における SPECT/CT 融合画像を用いて、壊死骨頭におけ

るトレーサーの uptake が最大となる部位およびその程度を定量的に評価することである。

2. 研究方法

対象は大腿骨頭回転骨切り術を施行された両側 ONFH 症例の中で、術後ルーチンの骨 SPECT/CT 検査時に対側股関節が未手術であった 20 例(男性 13 例、女性 7 例)である。平均年齢 39.1 歳、Stage 1: 12 例、Stage 2: 4 例、Stage 3A: 4 例であった。

融合画像の解析は画像診断ワークステーション (VINCENT, Fujifilm) において行った。まず、もともと uptake が強い部位における axial slice を選定、同 slice において骨頭を 4 分割 (anteromedial, anterolateral, posteromedial, posterolateral) し、4 領域それぞれを ROI と設定し各領域の最大 count 値を測定した。また、reference point として同側小転子遠位端高位の axial slice において、骨幹部断面の平均 count 値を測定した。

Uptake が最大となる部位は、4 領域それぞれの最大 count 値のうち、もともと大きな count 値を示した部位とした。Uptake の程度は、reference point との count 比で評価した。

3. 研究結果

Uptake が最大となる部位を stage 別に評価すると、stage 1 では 12 例中 11 例において骨頭前方 (anteromedial, anterolateral) に最大 count 値を認めた。一方、stage 2 および 3A においてはそれぞれ 3/4 および 4/4 例において骨頭外側 (anterolateral, posterolateral) に最大 count 値を認めた。

Uptake の程度については、stage 1 に比して stage 2 および 3A においてそれぞれ有意に大きな count 比を認めた (それぞれ $P=0.0091$, 0.0064)。また、Spearman の順位相関係数は 0.7883 で有意なものであり、stage と count 比の間には正の相関関係が示唆された。

4. 考察

これまでの ONFH における骨シンチに関する報告のほとんどは診断に関するものであり、病態解析目的に骨シンチを用いた報告は数少ない。Miki らは ONFH の修復過程を解析する目的に 14 股の骨シンチの経時的変化を報告し、このうち発症前に経時的に検査しえた 1 股では normal から increased uptake へと増強を認めたことを報告している²⁾。本研究では、stage 1 では弱いながらも主に骨頭前方に最大 uptake を呈し、stage 2 では uptake は増強し、主に骨頭外側に最大 uptake を呈すことがわかった。これらのことより、壊死発生から圧潰までの間、骨芽細胞活性は次第に増強し、骨頭前方から外側にかけて最も強くなることが示唆された。骨 SPECT/CT 融合画像の定量的解析は ONFH の病態、特に修復過程の病態解析を行う上で有用であると思われる。

5. 結論

1. 骨 SPECT/CT 融合画像を定量的に評価した。
2. 壊死骨頭における ^{99m}Tc -HMDP の uptake は、stage 1 では主に前方に、stage 2 および 3A では主に外側に最大 uptake を認めた。
3. Uptake の程度は、stage 1 に比して stage 2 および 3A でそれぞれ有意に増強しており、uptake の程度と stage の間には正の相関関係が示唆された。

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) 本村悟朗、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、大石正信、岩本幸英. 骨SPECT/CTによる壊死層周辺の評価. 特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療・予防法の開発を目的とした全国学際的研究 平成23年度総括・分担研究報告書.2012: 187-188.
- 2) Miki T, Yamamuro T, Okumura H, et al. Scintigraphy in nontraumatic femoral head necrosis. Acta Orthop Scand. 1987; 58: 375-8.

特発性大腿骨頭壊死症における大腿骨頭頸部の骨密度検討

田村 理、西井 孝、菅野伸彦（大阪大学大学院医学系研究科運動器医工学治療学）
高尾正樹、坂井孝司（大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学）

表面置換型人工股関節置換術（以下、SHR）は、若年者に好発する特発性大腿骨頭壊死症（以下、ION）により適応であるが、その術後成績に関しては、母床骨の骨質が重要な因子の一つである。本研究の目的は、qCTを用いて、IONの大腿骨頭頸部の骨密度と病期との関係を調査することである。2008年以降のIONに対する手術症例63症例126関節で、手術既往のある42関節、骨頭圧潰が著しく骨頭中心が再現できない2関節、非壊死骨頭12関節を除いた、47例70関節を対象とした。術前qCTを3次元構築し、大腿骨頭頸部を2分割し、大腿骨頭側、頸部側の海綿骨骨密度を計測した。全70関節を病期別に比較すると、病期の進行と共に、大腿骨頭側骨密度の上昇が認められた。一方、頸部側骨密度は病期による差はなかった。圧潰骨頭（Stage3, 4）と非圧潰骨頭（Stage 1, 2）を有する17例で圧潰骨頭側と非圧潰骨頭側で比較すると、大腿骨頭側骨密度は圧潰骨頭側で非圧潰骨頭側に比して有意な上昇を認めたが、頸部側骨密度に差はなかった。このことから、IONにおいて病期の進行による大腿骨頭頸部の骨密度の低下はなく、骨密度の観点からは、SHRの適応を考える上で、病期の影響は少ないと考えられた。

1. 研究目的

表面置換型人工股関節置換術（以下、SHR）は、骨温存、低摩耗性、脱臼抵抗性の観点から、活動度の高い若年者に好発する特発性大腿骨頭壊死症（以下、ION）により適応とされ、実際に良好な臨床成績が報告されている¹⁻⁴⁾。

SHRの合併症として、骨頭圧潰による大腿骨コンポーネントの緩みや、大腿骨頸部骨折が挙げられ、SHRの適応、手術成績を考える上で、母床骨の骨質は重要な因子である。しかし、IONにおける大腿骨頭や大腿骨頸部の骨密度の詳細な検討はない。病期によって骨密度が変化するならば、SHRの適応を考える上で、病期を考慮に入れる必要がある。

本研究の目的は、IONにおいて、病期の進行により、大腿骨頭頸部の骨密度が変化しないかをqCTを用いて評価することである。

2. 研究方法

2008年1月以降、当院にて、IONに対して手術を施行した63症例126股関節のうち、手術既往のある42関節、骨頭が消失している2関節、非壊死骨頭12関節

を除いた、47例70関節を対象とした。18例は、左右で病期の異なる症例であった。組み合わせは、Stage1-3が8例、Stage1-4が1例、Stage2-3が4例、Stage2-4が4例、Stage3-4が1例であった。

術前qCTを再構築し、頸部軸に沿ったoblique coronal plane、oblique axial planeを作成し、骨頭に近似球をあてはめることで骨頭中心を定義した。解析領域は、頸部軸に垂直な骨頭中心を通る平面とneck saddleの平面との間の領域とし、頸部軸より上方、下方、前方、後方の4領域を設定し、その領域をさらに2分割し、大腿骨頭側4領域、頸部側4領域を設定した(図1)。各領域の海綿骨骨密度を測定した。

また、手術時ビスフォスフォネート内服の有無、ステロイド内服の有無を調査した。

検討項目は、①全70関節で各領域の骨密度の病期間比較、②両側解析症例でStage1,2-Stage3,4の組み合わせの17症例での各領域の骨密度の、骨頭圧潰側、非圧潰側の間での比較である。

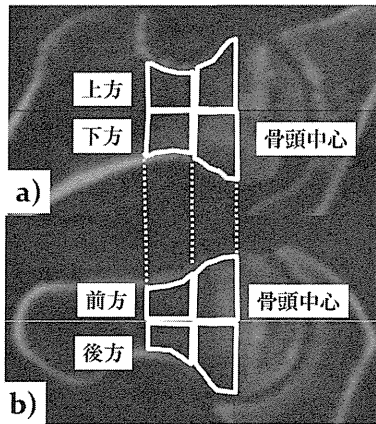


図1. 解析領域の設定

a) oblique coronal plane b) oblique axial plane

3. 研究結果

① 全 70 関節での比較

Stage1 は 10 例 10 関節(男性 5 例女性 5 例、平均年齢 46.7 ± 17.1 歳)、Stage2 は 10 例 10 関節(男性 6 例女性 4 例、平均年齢 53.4 ± 14.0 歳)、Stage3 は 24 例 29 関節(男性 12 例、女性 12 例、平均年齢 44.3 ± 16.3 歳)、Stage4 は 21 例 21 関節(男性 6 例女性 15 関節、平均年齢 52.0 ± 14.7 歳)であった。ステロイド性大腿骨頭壊死症の割合は、Stage1/2/3/4 で各々、80/70/79/76%であった。手術時ステロイド内服症例は Stage1/2/3/4 で 5/4/15/10 例で、そのうちビスフォスフォネート内服併用症例は、Stage1/2/3/4 で 5/4/14/9 例であった。各病期間で、年齢、性別、ステロイド性大腿骨頭壊死症の割合、ステロイド内服率、ビスフォスフォネート内服率に有意差はなかった。

大腿骨頭骨密度において、Stage1と 2 で各領域に差はなく、Stage1,2 に比べ、Stage3 は前方、上方、下方では、有意に高い骨密度であった。Stage3と4の比較では、前方で Stage4での骨密度の有意な低下を認めたが、他の領域では有意差はなかった(図 2)。頸部骨密度は、病期での差を認めなかった(図 3)。

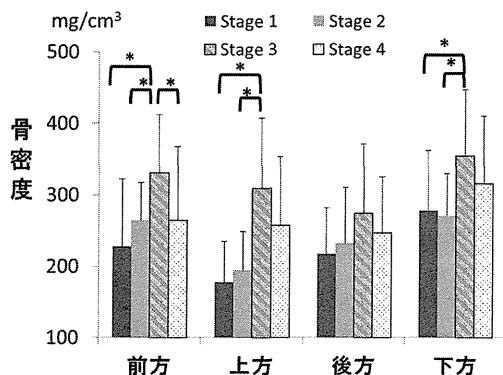


図 2. 病期別大腿骨頭頸部骨密度 (*:p<0.05)

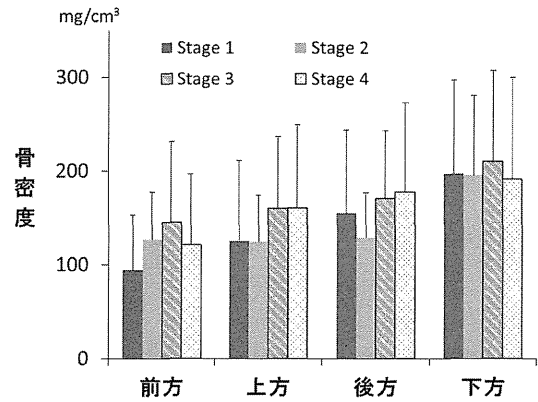


図 3. 病期別大腿骨頭頸部骨密度

② 圧潰骨頭側と非圧潰骨頭側の比較

平均年齢 51.1 ± 16.0 歳、男性 9 例女性 8 例、ステロイド性大腿骨頭壊死症が 14 例、手術時ステロイド内服症例は 8 例で、そのうち 7 例はビスフォスフォネート内服を併用していた。

前方、上方、下方において、圧潰骨頭側の骨密度は、非圧潰骨頭側よりも有意に高かった。また、後方においてもその傾向が認められた(図 4)。一方、頸部骨密度においては、各領域で、骨頭圧潰の有無で差はなかった(図 5)。

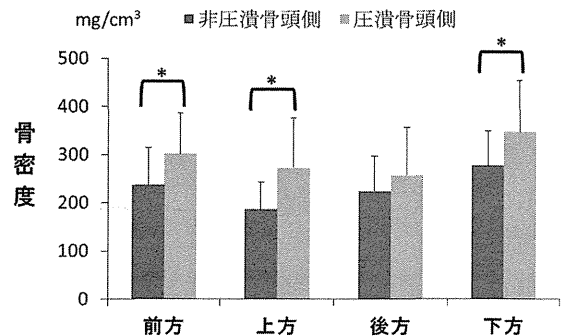


図 4 大腿骨頭頸部骨密度の比較(非圧潰骨頭側 vs 圧潰骨頭側、*: p<0.05)

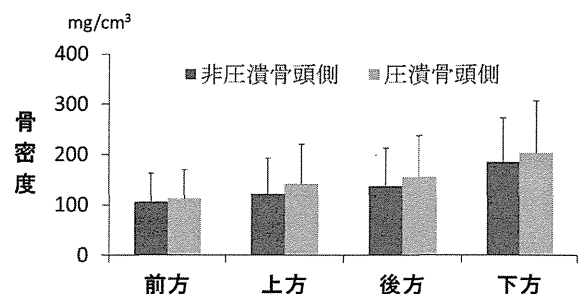


図 5 大腿骨頭頸部骨密度の比較(非圧潰骨頭側 vs 圧潰骨頭側)

4. 考察

IONにおける大腿骨頭頸部の骨質評価の報告は少ない。μCTを用いた報告では、大腿骨頭の骨量は、変形性関節症とIONで差はなかったとする報告されている⁵⁾。しかし、IONでの病期別の検討はなされていない。

骨密度に影響を与える因子としては、ステロイドによる骨吸収亢進/骨形成抑制、ビスフォスフォネートによる骨吸収抑制が挙げられる。本研究では、病期間の比較では、大腿骨頭骨密度は病期進行により上昇した。ステロイド、ビスフォスフォネートの内服期間などの骨密度変化への影響も考えられが、本研究ではステロイド内服時に、ほとんどの症例でビスフォスフォネートを内服していたため、それら薬剤の影響は検討できていない。

しかし、同一個体内でも、骨頭圧潰側の大腿骨頭密度は非骨頭圧潰側に比して上昇しており、頸部骨密度においても、低下は認めなかった。従って、IONでは、病期の進行による、大腿骨頭、頸部の骨密度の低下はなく、SHRの適応を考える上で、病期の影響は少ないと考えられた。

5. 結論

大腿骨頭頸部の骨密度は、病期の進行で低下せず、骨密度の観点からは、SHRの適応を考える上で、病期の影響は少ないと考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 田村理、高尾正樹、坂井孝司、西井孝、菅野伸彦：特発性大腿骨頭壊死症における骨頭圧潰とHead neck junctionの骨密度の関係 第39回日本股関節学会. 新潟. 2012. 12. 8.

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) Amstutz HC, Beaulé PE, Dorey FJ, Le Duff MJ, Campbell PA, Gruen TA. Metal-on-metal hybrid surface arthroplasty: two to six-year follow-up study. *JBJS-Am* 2004; 86: 28-39.
- 2) Mont MA, Seyler TM, Marker DR, Marulanda GA, Delanois RE. Use of metal-on-metal total hip resurfacing for the treatment of osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 2006; 88 Suppl 3:90-97.
- 3) Nishii T, Sugano N, Miki H, Takao M, Koyama T, Yoshikawa H. Five-year results of metal-on-metal resurfacing arthroplasty in Asian patients. *J Arthroplasty.* 2007; 22:176-83
- 4) Amstutz HC, Le Duff MJ. Hip Resurfacing Results for Osteonecrosis Are as Good as for Other Etiologies at 2 to 12 Years. *CORR* 2010; 468: 375-381.
- 5) Beckmann J, Matsuura M, Grassel S, Köck F, Grifka J, Tingart M. A muCT analysis of the femoral bone stock in osteonecrosis of the femoral head compared to osteoarthritis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009; 129: 501-505.

大腿骨頭壊死症における骨頭圧潰と大腿骨近位部骨密度の関連

久保田 聡、稲葉 裕、小林直実、雪澤洋平、池 裕之、阿多由梨加、齋藤知行

(横浜市立大学 整形外科)

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)を用いて大腿骨頭壊死症(ON) 34例 56関節の骨密度(BMD)を計測し、骨頭圧潰の有無と大腿骨近位部での BMD の関連について検討した。転子部および転子間部での BMD は骨頭圧潰群(stage3、4)で非圧潰群(stage1、2)に対して有意に低値を示し($p < 0.05$)、転子部および転子間部での T-score においても骨頭圧潰群で有意に低値を示した($p < 0.01$)。頸部での BMD、T-score は骨頭圧潰群と非圧潰群で有意差を認めなかった。

1. 研究目的

Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA)を大腿骨頭壊死症(ON)に応用し、骨頭圧潰の有無と大腿骨近位部での骨密度(BMD)の関連について検討する。

2. 研究方法

対象は、片側または両側性の ON 34 例 56 関節である。ステロイド性 31 関節、アルコール性 19 関節、外傷性 2 関節、狭義の特発性 4 関節であった。平均年齢は 47.5 歳(23-98 歳)であった。そのうち、ON 病期分類が stage3、4 であった 20 例 38 関節を骨頭圧潰群とし、ON 病期分類が stage1、2 であった 14 例 18 関節を非圧潰群とした。

X 線学的評価項目として、厚生労働省研究班 ON 病期分類を用いた。DEXA では大腿骨頸部、大転子部、転子間部、ワード三角部、大腿骨近位部全体の BMD と T-score を計測した(図 1)。臨床評価項目として疼痛程度を疼痛なし、軽度(長時間歩行時の疼痛、休息により軽快)、中等度(常に歩行時痛あり、安静時痛なし)、重度(安静時痛あり)の 4 段階に分類した。

大腿骨近位部での BMD、T-score と骨頭圧潰の有無の関連について検討した。また、大腿骨近位部での BMD と痛みの程度の間について検討した。

3. 研究結果

大転子部での BMD は骨頭圧潰群が 0.57 ± 0.11 、非

圧潰群が 0.63 ± 0.08 で、転子間部での BMD は骨頭圧潰群が 0.9 ± 0.13 、非圧潰群が 0.99 ± 0.11 であり、大転子部および転子間部での BMD は骨頭圧潰群で有意に低値を示した($p < 0.05$) (図 2)。大転子部での T-score は骨頭圧潰群が -1.74 ± 1.16 、非圧潰群が -0.84 ± 1.08 で、転子間部での T-score は骨頭圧潰群が -1.63 ± 0.9 、非圧潰群が -0.88 ± 0.93 であり、大転子部および転子間部での T-score は骨頭圧潰群で有意に低値を示した($p < 0.05$) (図 3)。大腿骨頸部での BMD は骨頭圧潰群が 0.77 ± 0.14 、非圧潰群が 0.75 ± 0.1 で、大腿骨頸部での T-score は骨頭圧潰群が -0.63 ± 1.16 、非圧潰群が -0.65 ± 0.82 であり、大腿骨頸部での BMD、T-score は骨頭圧潰群と非圧潰群を比較して有意差を認めなかった(図 2、3)。

大腿骨頸部での BMD は疼痛なしが 0.76 ± 0.11 、軽度が 0.71 ± 0.23 、中等度が 0.75 ± 0.1 、重度が 0.8 ± 0.15 であった。大転子部での BMD は疼痛なしが 0.64 ± 0.1 、軽度が 0.59 ± 0.15 、中等度が 0.56 ± 0.09 、重度が 0.58 ± 0.11 であった。転子間部での BMD は疼痛なしが 0.96 ± 0.13 、軽度が 0.99 ± 0.16 、中等度が 0.88 ± 0.13 、重度が 0.94 ± 0.13 であった。大腿骨頸部、大転子部、転子間部での BMD は何れの部位で痛みの程度による有意差を認めなかった(図 4、5、6)。

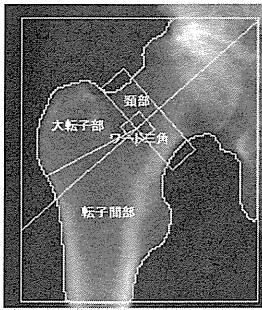


図1 大腿骨近位部の regions of interest

大腿骨頸部、大転子部、転子間部、ワード三角部、大腿骨近位部全体の5か所で測定した。

BMD (g/cm ²)	骨頭圧潰群 (N=38)	非圧潰群 (N=18)	P値
大腿骨頸部	0.77±0.14	0.75±0.10	N.S
大転子部	0.57±0.11	0.63±0.08	P<0.05
転子間部	0.90±0.13	0.99±0.11	P<0.05
ワード三角	0.57±0.16	0.58±0.13	N.S
近位部全体	0.78±0.12	0.85±0.09	N.S

図2 大腿骨近位部での BMD と骨頭圧潰の有無の関連

大転子部および転子間部でのBMDは骨頭圧潰群で有意に低値を示す。

T-score	骨頭圧潰群 (N=38)	非圧潰群 (N=18)	P値
大腿骨頸部	-0.63±1.16	-0.65±0.82	N.S
大転子部	-1.74±1.16	-0.84±1.08	P<0.01
転子間部	-1.63±0.90	-0.88±0.93	P<0.01
ワード三角	-1.48±1.15	-1.37±0.94	N.S
近位部全体	-1.22±0.92	-0.54±0.91	P<0.05

図3 大腿骨近位部での T-score と骨頭圧潰の有無の関連

大転子部および転子間部での T-score は骨頭圧潰群で有意に低値を示す。

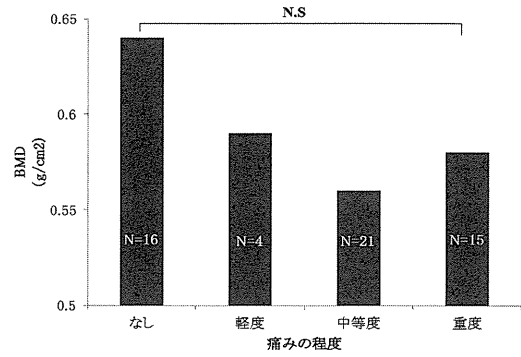


図4 大転子部での BMD と痛みの程度の関連
大転子部での BMD は痛みの程度による有意差を認めない。

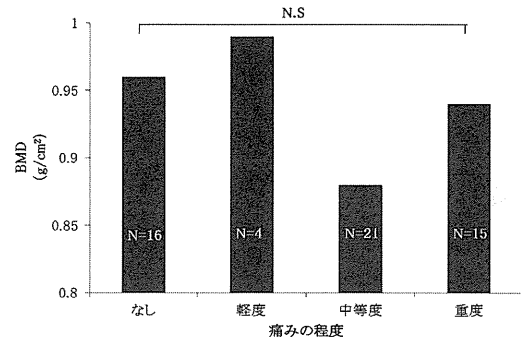


図5 転子間部での BMD と痛みの程度の関連
転子間部での BMD は痛みの程度による有意差を認めない。

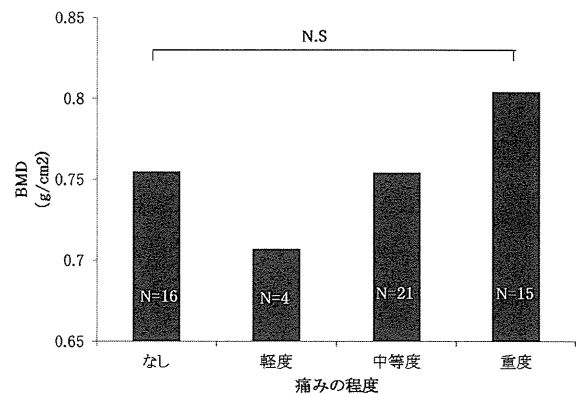


図6 大腿骨頸部での BMD と痛みの程度の関連
大腿骨頸部での BMD は痛みの程度による有意差を認めない。

4. 考察

ON における大腿骨近位部の BMD に関する評価では、奥秋²⁾らは頸部での BMD は壊死群が対照群と比べて有意に高値を示したとし、Beckmann ら¹⁾は骨頭部および頸部での BMD は ON 群と変形性股関節症群とを比べて有意差を認めなかったと報告したが、ON における大転子部および転子間部での BMD に関する報告は見られない。

本研究では大転子部および転子間部での BMD、T-score の低下を認めたが、その原因として、廃用性骨萎縮が挙げられる。しかし、大転子部および転子間部での BMD は痛みの程度による有意差を認めず、大腿骨頸部およびワード三角部での BMD、T-score は骨頭圧潰群と非圧潰群を比較して有意差を認めなかったことより大転子部および転子間部での BMD、T-score の低下の原因として、廃用性骨萎縮以外の病態に起因する可能性も考えられる。

5. 結論

大腿骨頸部での BMD、T-score は骨頭圧潰群と非圧潰群を比較して有意差を認めなかったが、大転子部および転子間部での BMD、T-score は骨頭圧潰群で有意に低値を示した。

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) Beckmann J, Matsuura M, Grassel S, Kock F, Grifka J, Tingart T. A μ CT analysis of the femoral bone stock in osteonecrosis of the femoral head compared to osteoarthritis. Arch Orthop Trauma Surg 2009; 129: 501-505.
- 2) 奥秋 保、中村秀紀、長谷川和寿、渡辺行彦、北川七也、勝呂 徹、他. 大腿骨頭壊死症に対するpQCTを用いた骨密度の検討. Hip Joint 2005; 31: 379-382.

μ CT を用いた大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰進行過程の検証

高尾正樹、坂井孝司、西井孝、菅野伸彦（大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学）
中村宣雄（協和会病院 人工関節センター）

特発性大腿骨頭壊死症の骨頭圧潰進行過程を調査するため、摘出骨頭の μ CT 撮影を行い骨吸収領域の分布と軟骨下骨折との関係の評価を行った。特発性大腿骨頭壊死症 24 骨頭(Stage 3A 12 関節、Stage 3B 12 関節、発症から摘出までの期間の中央値 11 カ月)の骨吸収領域の分布と軟骨下骨折との関連を調査した。前方の軟骨下の壊死境界部での骨吸収が先行し、圧潰の進行に伴い増大していた。軟骨下骨折は前方の骨吸収部を起点としていた。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(以下 ION)の骨頭圧潰は骨頭前方の壊死境界部に発生することが多く、股関節痛があり骨頭圧潰を疑う場合には単純X線側面像の撮影が重要であることはよく知られている^{1,2)}。一方骨頭圧潰の発生の機序についてはその詳細は不明で、修復反応により脆弱となった壊死境界部を起点に発生するとの説や³⁾、壊死骨そのものの力学的脆弱性による骨梁構築の破綻により発生するとの説があり⁴⁾、その詳細は不明である。以前の班会議にて ION30 関節の 3D-CT data を用いて壊死境界域の骨吸収領域の定量的評価を行い、前方の retinaculum 付着部と壊死境界部が交錯する部分での骨吸収が圧潰の進行に伴い増大し、後方に進展していることをしめしたが、軟骨下骨折との位置関係の評価は通常の CT 撮影では限界があった。本研究の目的は ION の摘出骨頭の μ CT 画像にて、骨吸収領域の分布と軟骨下骨折との関係を検証することである。

2. 研究方法

対象は THA にて骨頭切除した 21 例 24 関節で、ステロイド関連 ION が 18 例 20 関節、アルコール関連 ION が 2 例 3 関節、特発性 ION が 1 例 1 関節であった。班会議病期分類で Stage 3A が 12 関節、Stage 3B が 12 関節であった。病型分類は Type C1 が 12 関節、Type C2 が 12 関節であった。発症から手術までの期間は中央値 11ヶ月(3-29ヶ月)であった。摘出骨頭の μ CT を行い、骨吸収領域と、軟骨下骨折の segmentation を行

い、骨吸収領域の体積計測と 3 次元的に骨吸収領域と軟骨下骨折の位置関係の評価した。また骨頭を冠状面で 5 分割し、前方、前中央、中央、後中央、後方の 5 部位にて、骨吸収領域の体積を評価した。また骨頭を球近似し、骨頭体積に対する骨吸収領域の割合を骨頭比として求めた。

3. 研究結果

骨吸収体積は平均 2.9 cm³(0.3-9.8 cm³)、骨頭比では 5.8 %(0.8-13.8 %)であった。骨吸収領域の総量では体積、骨頭比ともに Stage3A、3B 間で有意差はなかった。発症からの手術までの期間と骨吸収との間に相関はなかった。Stage 3A、3B ともに部位により骨吸収領域は体積、骨頭比ともに有意に異なり、前方の骨吸収領域が大きく、骨頭中心方向に移動するにつれてその体積は縮小し骨頭比でも同様であった(図 1,2)。Stage 3A、3B 間の部位ごとの比較では、骨頭後方の後中央、後方の冠状断で有意に Stage 3B で骨吸収領域が大きかった。骨頭圧潰の形式は Stage 3A、3B ともに全例軟骨下骨折を伴い、Stage 3B の 3 関節(25%)では壊死境界部におよぶ多発性の骨折像を認めた。Stage 3A では全例、前方の骨吸収領域を起点とした軟骨下骨折を認めている一方骨頭中央部位では骨吸収は乏しかった(図 3)。Stage 3B では骨頭中央部まで骨吸収が増強していた(図 4)。

4. 考察

Stage 1, 2 の ION に対してビスホスホネートが骨頭圧潰の発生に予防効果があるという報告がいくつかなされている⁶⁻⁹⁾。骨吸収抑制が ION の骨頭圧潰の発生の抑制に効果があるということは、修復反応による壊死境界部の骨吸収が骨頭圧潰発生の機転として重要であることを示している。一方、骨壊死境界部の修復組織での骨吸収領域の 3 次元的な評価や、骨頭圧潰の発生、進行との関連は渉猟しうる範囲では報告がない。前回 3D-CT を用いて、壊死境界部の骨吸収と骨頭圧潰の発生、進行との関連を調査したが、圧潰早期の Stage 3A の症例に骨頭前方の壊死境界部を中心に骨吸収が起こっていることが確認できた。今回摘出骨頭の μ CT 画像を解析することで、3D-CT にて骨吸収領域の確認が困難であった症例でも μ CT では骨頭前方の壊死境界部に骨吸収を認め、軟骨下骨骨折との交通を確認できた。われわれは ION の摘出骨頭の TRAP 染色を行い、TRAP 陽性細胞が初期では retinaculum 附着部周囲の壊死境界域に出現し、圧潰の進行とともに骨頭中央の壊死境界域にも拡大していることを報告している¹⁰⁾。今回の CT による骨吸収領域の分布とあわせて骨頭前方の壊死境界部での骨吸収が骨頭圧潰発生の起点として重要であることが示唆された。

一旦発生した骨頭圧潰の進行であるが、本研究では Stage 3B では 3A に比べて壊死境界域の骨吸収が骨頭中心へ拡大しており、壊死境界域の骨吸収の拡大が骨頭圧潰の進行機転の一因子と考えられた。Stage 3 の ION に対してはビスホスホネートの効果も限定的になることも報告されており⁷⁾、症例ごとの圧潰の程度や骨吸収程度の相違によりビスホスホネートの効果もばらつくことが予想された。

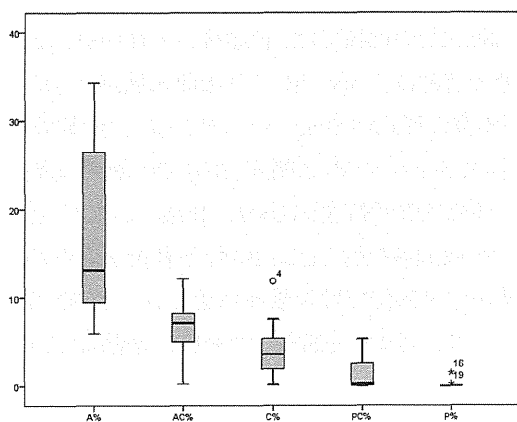


図 1. Stage 3A の骨頭の冠状断部位別の骨吸収領域の比率(%)

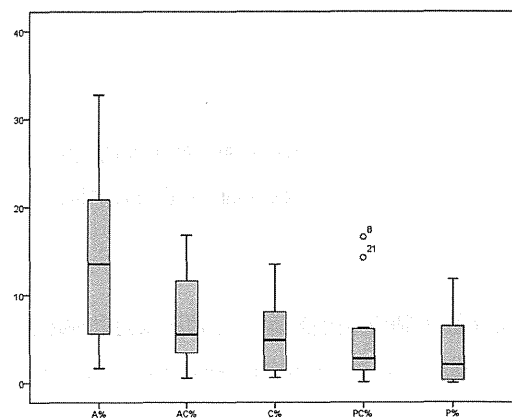


図 2. Stage 3B の骨頭の冠状断部位別の骨吸収領域の比率(%)

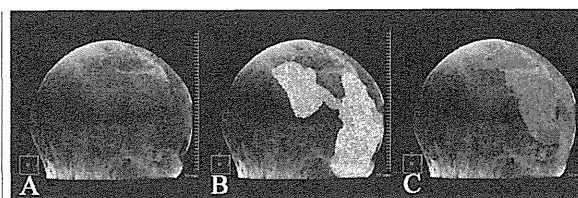


図 3. 骨吸収領域と軟骨下骨骨折との関係 (Stage 3A)。A. 骨頭側面像、B. 骨吸収領域、C. 軟骨下骨折

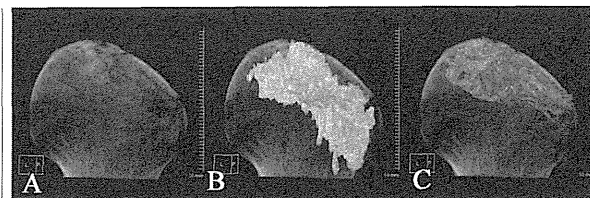


図 4. 骨吸収領域と軟骨下骨骨折との関係 (Stage 3B)。A. 骨頭側面像、B. 骨吸収領域、C. 軟骨下骨折

5. 結論

ION の圧潰進行過程を調査するため、摘出骨頭の μ CT 撮影を行い、骨吸収領域の分布と軟骨下骨骨折との関係の評価した。前方の軟骨下の壊死境界部での骨吸収が先行し、圧潰の進行に伴い増大していた。軟骨下骨骨折は前方の骨吸収部を起点としていた。

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) Sugano N, Takaoka K, Ohzono K, Matsui M, Masuhara K, Ono K. Prognostication of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Significance of location and size of the necrotic lesion. *Clin Orthop Relat Res.* 1994;303:155-64.
- 2) Stevens K, Tao C, Lee SU, Salem N, Vandevenne J, Cheng C, Neumann G, Valentin-Opran A, Lang P. Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:363-8.
- 3) Glimcher MJ, Kenzora JE. Nicolas Andry award. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: 1. Tissue biology. *Clin Orthop Relat Res.* 1979;138:284-309.
- 4) Brown TD, Baker KJ, Brand RA. Structural consequences of subchondral bone involvement in segmental osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res.* 1992;10:79-87.
- 5) Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res.* 2002;400:149-57.
- 6) Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa H. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res.* 2006;443:273-9.
- 7) Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br.* 2009;91:1013-8.
- 8) Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Oct;87(10):2155-9.
- 9) Ramachandran M, Ward K, Brown RR, Munns CF, Cowell CT, Little DG. Intravenous bisphosphonate therapy for traumatic osteonecrosis of the femoral head in adolescents. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89:1727-34.
- 10) Li W, Sakai T, Nishii T, Nakamura N, Takao M, Yoshikawa H, Sugano N. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1alpha, VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res.* 2009;27:694-700.

有限要素法解析を用いた大腿骨頭壊死症患者ごとの骨頭圧潰進行予測の試み

富岡政光、稲葉 裕、小林直実、池 裕之、雪澤洋平、大庭真俊、久保田 聡、阿多由梨加、齋藤知行
(横浜市立大学 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症における患者ごとの大腿骨頭圧潰進行の予測に向けて、大腿骨頭壊死症患者 4 例の三次元有限要素解析モデルを作成した。CT および MRI 画像を基に、臼蓋・大腿骨・軟骨・壊死領域を約 300,000 個の 4 面体要素で構成した。解析では、壊死領域に生じる応力分布を評価した。大腿骨遠位を拘束部位とし、骨盤近位鉛直方向に 620N の荷重を作用させた。壊死領域の境界部において応力集中を認め、圧潰起点となる可能性が考えられた。

1. 研究目的

本研究の目的は大腿骨頭壊死症症例において CT および MRI を用いた有限要素解析を行い症例ごとの壊死領域の応力分布を検討することである。

2. 研究方法

対象は、2011 年 10 月から 2012 年 7 月までに CT および MRI を施行した大腿骨頭壊死症 4 例 4 股で、男性 2 例 2 股、女性 2 例 2 股であった。平均年齢は 27.0 歳 (17~34 歳) で、3 例はステロイド性、1 例は狭義の特発性大腿骨頭壊死症であった。症例ごとに生体構造解析ソフトウェアメカニカルファインダー ver. 6.1(株式会社計算力学研究センター)を用いて三次元有限要素解析モデルを作成した(図 1)。CT および MRI 画像を基に、臼蓋・大腿骨・軟骨・壊死領域を約 300,000 個の 4 面体要素で構成した。CT より臼蓋・大腿骨を、CT より作製した大腿骨頭を 1.4 倍に拡大して軟骨を作製した。壊死領域は MRI より作製し、手動で重ね合わせた。壊死領域の材料特性については、Keyak¹⁾²⁾の式および Brownら³⁾のヒト大腿骨頭壊死の力学的実験データを基に CT 値より算出した材料特性値を用いた。壊死領域のヤング率は正常骨組織のヤング率の 28%の値とし、ポアソン比は 0.15 とした。荷重・拘束条件は大腿骨遠位を拘束部位とし、骨盤近位より鉛直方向に 620N の荷重を作用させた(図 2)。解析では、壊死領域の応力分布とヤング率分布を評価した。

3. 研究結果

解析の結果、4 例とも壊死領域の境界部において応力集中を認め、圧潰起点となる可能性が考えられた(図 3)。最大値を示す領域は症例により異なっていた。また、4 例ともヤング率が高い領域と相当応力の応力集中部位とは異なる分布を示した(図 4)。

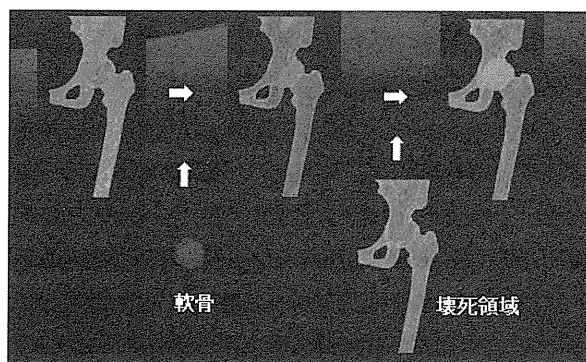


図 1. 有限要素解析モデル作製



図 2. 荷重拘束条件

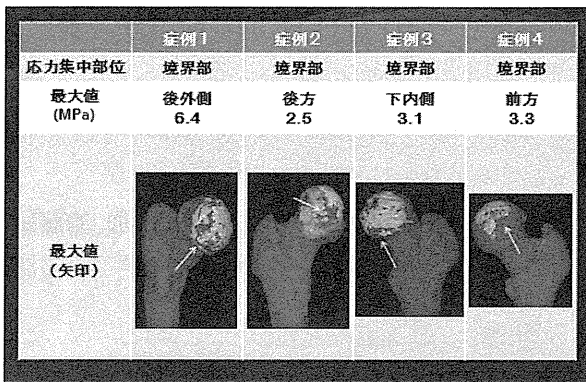


図3. 解析結果(応力分布)

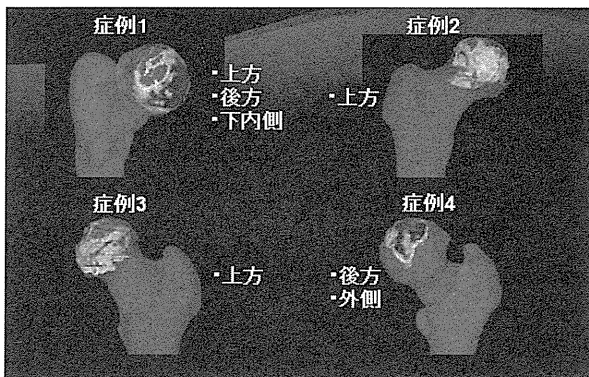


図4 解析結果(ヤング率分布)

4. 考察

圧潰の起点と部位に関して、本村ら⁴⁾は、特発性大腿骨頭壊死症患者の手術で切除された30骨頭について検討し、30骨頭すべてにおいて、圧潰は壊死領域の外側端を起点として発生し、圧潰は肥厚骨梁と壊死骨梁との間で発生していたと報告した。今回我々は、有限要素解析の結果で壊死領域の境界部で相当応力の高値を認め、圧潰の起点部位となっている可能性があると考えた。壊死領域の応力分布は境界部において応力集中を認めたが、最大値を示す領域は症例により異なっていた。また、壊死領域の応力分布とヤング率分布は異なる分布を示した。すなわち壊死領域の相当応力分布はヤング率の影響とともに壊死領域の大きさなど形態学的な影響も受けるため、応力分布が境界部で応力が集中しているという共通点は認めたが、最大値を示す領域は異なるという結果が得られたと考えられる。今後の解析における検討事項としては、壊死部の適切な材料特性の選択、臼蓋の形状や肢位、大腿骨頭への荷重条件の違いで壊死部周辺の応力分布が変わるかどうかなどが挙げられる。

5. 結論

今回我々は、大腿骨頭壊死症4例の有限要素法解析を行った。解析の結果、壊死領域の境界部において応力集中を認め圧潰起点となることが考えられた。壊死形状の抽出、材料特性、結果の評価、正当性の検討など問題点は多いが症例ごとの圧潰予測に有用な可能性がある。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 富岡政光、稲葉 裕、小林直実、池 裕之、雪澤洋平、大庭真俊、久保田 聡、阿多由梨加、齋藤知行:CT およびMRIを用いた大腿骨頭壊死症の有限要素解析. 第39回日本股関節学会.新潟、2012.12.7~12.8

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) Keyak JH, Meagher JM, Skinner HB, Mote CD Jr: Automated three-dimensional finite element modeling of bone: a new method. Journal of Biomechanics 1990; 12: 389-397.
- 2) Keyak JH, Rossi SA, Jones KA, Skinner HB: Prediction of femoral fracture load using automated finite element modeling. Journal of Biomechanics 1998; 31: 125-133.
- 3) Brown TD, Way ME, Ferguson AB. Jr: Mechanical Characteristics of Bone in Femoral Capital Aseptic Necrosis. Clinical Orthopaedics & Related Research 1981; 156: 240-247.
- 4) 本村悟朗, 山本卓明, 山口亮介, 池村聡, 中島康晴, 岩本幸英: 特発性大腿骨頭壊死症における圧潰の起点と部位. 日本整形外科学会雑誌 85巻3号: S722, 2011.03