

after electromagnetic fields stimulation to the steroid-induced osteonecrosis model. ORS 2014 Annual Meeting, March 15-18,2014

- 2) 池上 徹, 齊藤正純, 上島圭一郎, 生駒和也, 藤岡幹浩, 林 成樹, 石田雅史, 松田 修, 久保俊一: 電磁場刺激を行った家兎ステロイド性骨壊死モデルの大腿骨内血行動態の評価. 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会. 2014.10.8-9

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) Hayashi S, Fujioka M, Ikoma K, et al. Evaluation of femoral perfusion in a rabbit model of steroid-induced osteonecrosis by dynamic contrast-enhanced mri with a high magnetic field MRI system. J Magn Reson Imaging 2014; in press. doi: 10.1002/jmri.24632.
- 2) Ishida M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Kubo T. Electromagnetic fields: a novel prophylaxis for steroid-induced osteonecrosis. Clin Orthop Relat Res 2008; 466: 1068-73.
- 3) Kabata T, Matsumoto T, Yagishita S, Wakayama T, Iseki S, Tomita K. Vascular endothelial growth factor in rabbits during development of corticosteroid-induced osteonecrosis: a controlled experiment. The Journal of rheumatology 2008; 35: 2383-90.
- 4) Ichiseki T, Ueda Y, Katsuda S, Kitamura K, Kaneuji A, Matsumoto T. Oxidative stress by glutathione depletion induces osteonecrosis in rats. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 287-290.
- 5) Goto T, Fujioka M, Ishida M, Kuribayashi M, Ueshima K, Kubo T. Noninvasive up-regulation of angiopoietin-2 and fibroblast growth factor-2 in bone marrow by pulsed electromagnetic field therapy. J Orthop Sci 2010;15: 661-665.

特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイドの検討

長谷川幸治 (名古屋大学大学院医学研究科 下肢関節再建学)

大倉俊昭、関泰輔、天野貴文、竹上靖彦 (名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

カロテノイドは酸化ストレスに保護的に働く微量栄養素であり、内皮細胞障害にも作用する可能性がある。酸化ストレスによりION患者では健常人より血清カロテノイドが低いと推定される。本研究の目的はION患者のカロテノイドの血清値を地域住民と比較することである。対象は当院外来を受診したION患者50名(ION群)である。測定項目はレチノール(Ret), β トコフェロール(bToc), α トコフェロール(aToc), ゼアキサンチン(Zx), カンタキサンチン(Cax), β クリプトキサンチン(Cry), リコペン(Lyc), α カロテン(aCar), β カロテン(bCar)とした。コントロール(C群)として地域住民の正常健診者192名の血清値を用いた。C群の除外基準は股関節疾患, サプリメント使用, 高脂血症, 内分泌代謝疾患, 癌の既往歴とした。ION群の病因はアルコール性19名, ステロイド性27名, 両方2名, 狭義の特発性2名とした。ION群とC群はそれぞれ平均年齢47.7歳と62.3歳, BMIは22.4と23.4で有意にION群が低かった。飲酒歴はION群が有意に多く, 喫煙歴に有意差はなかった。ION群とC群でカロテノイドはaToc, Cry, aCar以外は有意差があった。ION群はC群と比較しCaxとbTocが有意に高値で, 他の項目は有意に低値であった。喫煙歴, アルコール歴のみありの対象でもaToc, aCarは両群で有意差がなかった。総カロテノイドは有意にION群がC群と比べて低値であった。ION群はC群と比較しCaxとbTocが有意に高値で, 他の血清カロテノイドは有意に低値であった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は, 生体内の酸化ストレスによる血管内皮細胞障害が機序の一因と考えられている。カロテノイドは酸化ストレスに保護的に働く微量栄養素で, 内皮細胞障害にも保護的に作用する可能性がある。酸化ストレスによりION患者では健常人より血清カロテノイドが低いと推定される。本研究の目的はION患者のカロテノイドの血清値を健常人と比較することである。

2. 研究方法

対象は当院外来を受診し, 研究同意が得られたION患者50名(ION群)とした。遠心分離後血清を -80°C で凍結保存し, 後日HPLC法で血清カロテノイドを測定した。測定項目はレチノール(Ret), β トコフェロール(bToc), α トコフェロール(aToc), ゼアキサンチン(Zx), カンタキサンチン(Cax), β クリプトキサンチン(Cry), リコペン(Lyc), α カロテン(aCar), β カロテン(bCar)とした。コントロール(C群)として2012年八雲町住民健診Yakumo

studyの正常健診者192名の血清値を用いた。C群の除外基準は股関節疾患, サプリメント使用, 高脂血症, 内分泌代謝疾患, 癌の既往歴とした。

3. 研究結果

ION群の病因はアルコール性19名, ステロイド性27名, 両方2名, 狭義の特発性2名であった。ION群とC群はそれぞれ平均年齢47.7歳と62.3歳, BMIは22.4と23.4で有意にION群が低かった。男:女は27:23名と85:107名で有意差はなかった。飲酒歴はION群が有意に多く, 喫煙歴に有意差はなかった。ION群とC群でカロテノイドはaToc, Cry, aCar以外は有意差があった。ION群はC群と比較しCaxとbTocが有意に高値で, 他の項目は有意に低値であった。喫煙歴, アルコール歴のみありの対象でもaToc, aCarは両群で有意差がなかった。(表1) 総カロテノイドは有意にION群がC群と比べて低値であった。

ION群内の検討ではステロイド性とアルコール性におけるカロテノイドの値は有意差がなかった。

表 1 ION群とコントロール群におけるカロテノイド値

carotenoid	ION	Control	P 値
Ret	1.83	2.23	<0.001
bToc	1.50	1.10	0.001
aToc	25.47	24.97	0.625
Zx	0.94	1.71	<0.001
Cax	0.12	0.06	<0.001
Cry	0.22	0.28	0.068
Lyc	0.40	0.67	<0.001
aCar	0.21	0.24	0.254
bCar	0.48	1.17	<0.001
Tcar	1.08	2.09	<0.001
Tx	1.28	2.06	<0.001
PVA	0.90	1.70	<0.001
TCA	2.37	4.15	<0.001

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症患者における血清カロテノイド値の計測でION群はC群と比較しCaxとbTocのみ高値で、他の血清カロテノイドは有意に低値であった。カロテノイドが低値であったのは酸化ストレスに対して保護的な作用があった可能性がある。しかし大腿骨頭壊死症患者の採血時期が発症から経過していることから他の理由が考えられる。一般的には低栄養状態ではカロテノイドは低くなる。ION群では継続してカロテノイドの定値があると考えられる。研究の問題点としてはC群の年齢が高く厳密にはコントロールと言えないことがあげられる。

5. 結論

ION群はC群と比較しCaxとbTocのみ高値で、他の血清カロテノイドは有意に低値であった。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

大倉俊昭、長谷川幸治、関泰輔、池内一磨、天野貴文、竹上靖彦:特発性大腿骨頭壊死症における血清カロテノイドの検討 第29回日本整形外科基礎学術集会.鹿児島、2014.10.8-9

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) Kazuma Ikeuchi, Yukiahru Hasegawa, Taisuke Seki, Yasuhiko Takegami, Takafumi Amano, Naoki Ishiguro: Epidemiology of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in Japan. Mod Rheumatol. 2014 Jul 18:1-4. [Epub ahead of print]
- 2) Shiro Imagama, Yukiharu Hasegawa, Taisuke Seki, Yukihiko Matsuyama, Yoshito Sakai, Zenya Ito, Naoki Ishiguro, Yoshinori Ito, Nobuyuki Hamajima, Koji Suzuki. The effect of β -carotene on lumbar osteophyte formation. Spine 2011;2293-2298.
- 3) Seki T, Hasegawa Y, Masui T, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N: Association of serum carotenoids, retinol and tocopherols with radiographic knee osteoarthritis: Possible risk factors in rural Japanese inhabitants. J Orthop Sci (2010) 15:477-484.

全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症の

発生に関する背景因子の検討

黒田 毅

中枝武司、和田庸子

中野正明

(新潟大学保健管理センター)

(新潟大学大学院腎・膠原病内科)

(新潟大学医学部保健学科)

単一施設における研究は、ステロイド開始量や減量に関して一定の治療方針で行われ、併用薬に関してもほぼ同じように使用されるため、背景因子が比較的均一な状態での検討が可能である。新潟大学での全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症(ION)の発生に関する背景因子を検討した。IONの発生は初回投与時のSLEの疾患活動性や体格あたりのステロイドの使用量との関連は認められなかったが、開始時に喫煙している症例でIONの発生が多い傾向が認められた。またIONを発生した症例は発生がなかった症例に比べてステロイド開始前の中性脂肪(TG)が有意に上昇していた。ステロイド開始後4週の採血ではIONを発生した症例は発生がなかった症例に比べてTGが有意に上昇しており、総コレステロール値は高い傾向が認められた。

1. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)などの膠原病や各種臓器移植後において、ステロイド剤の大量投与に関連して多くの大腿骨頭に壊死が生じる。この病因として、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能亢進、脂質代謝異常、脂肪塞栓、骨細胞のアポトーシスなどの関与が指摘されている。特にSLEでの大腿骨頭壊死の発生は約30%の症例に認められ^{1,2)}、対策は喫緊の課題である。新潟大学でも多施設共同研究として、ステロイド投与歴がない初発のSLE症例に対して、高脂血症治療薬による特発性大腿骨頭壊死症(ION)予防の可能性が検討された。アトルバスタチンの予防効果は確認できなかったが、スタチンをステロイドより先行投与することにより、IONの予防効果が期待できる可能性が示唆された³⁾。一方、ステロイド治療に関しては単一施設で行った場合には減量法に関しても均一の治療方針で行われ、使用される併用薬に関しても、ほぼ同じように使用されるため、背景因子が比較的そろった状態での検討が可能である。以上を踏まえて体重あたりのステロイド投与量をはじめとする体格指数、患者背景、疾患活動性、脂質検査とステロイド性IONとの発生の関連を検討した。

2. 研究方法

A. 対象

ステロイド開始時16歳から75歳でステロイド投与歴のないSLE患者で、プレドニゾロン0.5mg/kg/日以上の使用量で開始された症例を対象とした。ステロイドの使用法は、初回投与量を4週間維持し、概ね4週間に10%割合で減量した。全例に文書で同意を得たが、未成年の場合はこれに加えて保護者から同意を得た。

B. スタチン投与

スタチンの投与症例はステロイドと同時にアトルバスタチン10mg/日を開始した。スタチン使用群では2症例にピタバスタチン4mg/日が使用された。

C. 画像検査

単純X線と単純MR画像でION発生の有無を確認した。ステロイド治療開始前、ステロイド投与の6ヶ月後に撮影し、最終診断時にも撮影した。

D. 倫理面への配慮

患者には本研究に対する十分な説明を行い、文書による同意を得た。本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を受けて実施した。

E. 解析項目

対象症例をIONの有無で2群に分け、患者背景、血

清学的な疾患活動性、腎機能、体格あたりのステロイドの使用量、ステロイド使用前後の脂質検査のデータを検討した。

F. 統計学的解析

カイ二乗検定とt検定を用いて解析し、 $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

3. 研究結果

A. 患者背景

対象患者は男性8例、女性69例の77例であり、21例(27.3%)にIONの発生を認めた。IONの発生に性差は認められなかった。年齢、PSL初期量、抗リン脂質抗体の有無、ステロイドパルス療法、常習飲酒の有無に関してもIONの発生に差は認められなかった。一部の症例でPSL開始時よりストロングスタチン(アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン)が使用されたが、これらの使用によってもIONの発生に差は認められなかった。喫煙に関しては、IONの発生は喫煙者に多い傾向を認めた(表1)。

表1 患者背景

ION発生	あり	なし	P-Value
症例数	21(M2,F19)	56(M6,F50)	1
平均年齢(Mean±SD)	32.0±14.5	34.6±12.2	0.43
PSL初期量(Mean±SD)	51.0±11.2	46.1±9.6	0.11
ステロイドパルス療法	2	11	0.496
抗リン脂質抗体	4	17	0.398
喫煙者	6	7	0.096
常習飲酒	8	20	1
ストロングスタチン	4	21	0.174

B. SLEの疾患活動性とION発生リスク

IONの発生の有無に関してSLEの疾患活動性との関連を検討した。IONの発生の検討ではC3、C4、CH50、抗dsDNA抗体価、血清クレアチニン値、推算糸球体濾過量(eGFR)、1日蛋白尿との関連は認められなかった(表2)。

表2 疾患活動性とION

ION発生	あり	なし	P-Value
C3 (mg/dl)	54.2±28.1	56.5±29.5	0.753
C4 (mg/dl)	13.1±9.7	12.5±8.6	0.779
CH50 (U/ml)	24.6±14.0	23.9±13.1	0.832
抗dsDNA抗体 (IU/ml)	127.9±177.0	97.7±128.9	0.412
血清Cr値 (mg/dl)	1.08±1.29	1.31±4.9	0.813
eGFR (ml/min)	85.0±35.0	100.7±46.9	0.167
1日尿蛋白 (g/day)	1.11±1.38	1.08±1.95	0.93

C. 体格指標とION発生リスク

IONの発生の有無に関してBMI、BSA、体重あたりのPSL初期投与量、BMIあたりのPSL初期投与量、BSAあたりのPSL初期投与量を検討した。IONの発生の検

討ではこれらすべての指標において関連は認められなかった(表3)。

表3 体格指数とION

ION発生	あり	なし	P-Value
BMI (Kg/m ²)	22.2±4.6	21.3±4.5	0.43
BSA (m ²)	1.57±0.14	1.52±0.17	0.28
PSL/BW(Mean±SD)	0.94±0.3	0.89±0.2	0.4
PSL/BMI(Mean±SD)	2.4±0.77	2.2±0.53	0.247
PSL/BSA(Mean±SD)	32.7±8.2	30.4±6.0	0.286

D. 脂質とION発生リスク

IONの発生の有無に関して総コレステロール(TC)と中性脂肪(TG)のステロイド使用前後の値とを検討した。IONを発生した症例は発生がなかった症例に比べてステロイド開始前のTGが有意に上昇していた。またステロイド開始後4週の採血ではIONを発生した症例は発生がなかった症例に比べてTGが有意に上昇しており、TCは高い傾向が認められた(表4)。LDLコレステロール(HDL-C)、HDLコレステロール(LDL-C)はすべての症例で計測しておらず、HDL-Cのみ計測、LDL-Cのみ計測の症例も多かったため、Friedewaldの計算式を用いて算出した値を用いて統計を行った。IONの発生の有無に関してHDL-C、LDL-Cとの関連は認められなかった。

表4 脂質とION

ION発生	あり	なし	P-Value
TG(ステロイド使用前) (mg/dl)	212.3±142.3	134.9±52.0	0.001
TC(ステロイド使用前) (mg/dl)	214.9±73.5	189.9±89.9	0.364
TG(ステロイド使用后) (mg/dl)	234.0±137.8	168.0±98.9	0.034
TC(ステロイド使用后) (mg/dl)	279.9±99.5	231.9±69.1	0.077

4. 考察

近年、膠原病をはじめとする種々の疾患に対するステロイドの使用に関して、薬物療法の進歩とマネジメントの進歩により安全に使用できるようになった。しかし、ステロイド性IONの発生の予防は困難である。動物モデルにおけるステロイド性IONの発生予防の検討では、スタチン系薬剤、抗凝固薬、血小板凝集抑制薬、抗酸化薬、血管攣縮予防薬等の使用で有効性が報告されているものの、ヒトにおける予防は不十分である。我々もSLE症例でのアトルバスタチンの予防効果を検討したが効果は不十分であった³⁾。我々の今回の検討では喫煙者にIONの発生が多い傾向を認めたが動脈硬化が影響している可能性もある。また投与後のTC上昇による動脈硬化も影響していると考えられる。TGに関しては、動物実験においてビタミンEの投与によりIONの発生が予防された報告があり⁴⁾、ビタミンEにはTG低下作用もあるためTGがIONの発生に関与した可能性も

ある。心血管疾患でも TG 高値群と低値群の検討では低値群において心血管疾患の発生が有意に少ない⁵⁾などの報告もあり、今後 TG に着眼した研究の必要性があると考えられた。

5. 結論

SLE 症例のステロイド初回投与時の ION の発生は喫煙者に多い傾向が認められた。ION の発生症例はステロイド開始時と、ステロイド開始後1ヶ月目の TG 値が発生を認めない症例と比べて有意に上昇し、TC 値は1ヶ月目に上昇する傾向が認められた。ステロイド開始から中性脂肪値を低下させることにより ION の発生が抑えられる可能性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 黒田 毅、若松彩子、佐藤弘恵、中枝武司、和田庸子、中野正明、成田一衛. 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における大腿骨頭壊死症の発生に関する背景因子の検討 中部リウマチ (印刷中)
- 2) 黒田 毅、佐藤弘恵、中枝武司、和田庸子、村上修一、中野正明、成田一衛. 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与におけるスタチン的大腿骨頭壊死予防効果の検討 中部リウマチ 2014;44(1):11-13.

2. 学会発表

- 1) 黒田 毅、佐藤弘恵、中枝武司、和田庸子、村上修一、中野正明、成田一衛: 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与における体格指数と大腿骨頭壊死の検討、第 26 回中部リウマチ学会. 新潟、2013.8.29

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) Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, Ueda A, Yoshizawa S, Ohta

A. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus* 14(5):385-390, 2005

- 2) Nakamura J, Saisu T, Yamashita K, Suzuki C, Kamegaya M, Takahashi K. Age at time of corticosteroid administration is a risk factor for osteonecrosis in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a prospective magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 62(2):609-615, 2010
- 3) 黒田毅、佐藤弘恵、中枝武司、和田庸子、村上修一、中野正明、成田一衛. 全身性エリテマトーデスの初回ステロイド投与におけるスタチン的大腿骨頭壊死予防効果の検討. 中部リウマチ 44(1):11-13, 2014
- 4) Kuribayashi M, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Ishida M, Goto T, Kubo T. Vitamin E prevents steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Acta Orthop.* 81(1):154-160, 2010
- 5) Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med.* 371(1):32-41, 2014

大腿骨頭壊死症における femoral head-neck junction の検討

久保祐介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、福士純一、大石正信、濱井敏、烏山和之、園田和彦、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

近年、femoroacetabular impingement(FAI)の概念が提唱され、変形性股関節症への関与が注目されている。2005年1月から2014年10月までの大腿骨頭壊死症 ARCO 分類 stage I, II およびコントロール群として健常股関節でMRI 頸部軸像およびX線 lauenstein 像が撮影された84症例87股を対象とし、 α -angle と head-neck offset ratio(HNOR)を検討したので報告する。

1. 研究目的

近年 FAI の概念が提唱され、変形性股関節症への関与が注目されている 1)。FAI の概念に基づいて、Christian らは大腿骨頭壊死症発生に cam-type FAI が関与している可能性を報告した 2)。今回非圧潰大腿骨頭壊死患者における FAI の関与について検討した。

2. 研究方法

2005年1月から2014年10月までに大腿骨頭壊死症に対して当院で手術加療を行った症例のうち、対側が ARCO 分類 stage I, II :57股と、control 群として健常股関節:30股を対象とした。壊死群は平均42歳、control 群は46歳。ARCO stage 分類は I が41股、II が16股、type は B が3股、C1 が24股、C2 が30股であった。壊死の要因はステロイドが31股、アルコールが16股であった(表1)。Femoral head-neck junction の形態を単純 X 線 lauenstein 像(図1)およびMRI(図2)で α -angle、HNORを用いて評価した 3)4)5)。

	ON (N=57)	Control (N=30)
<age>	42(22-70)	46(25-72)
<gender>	male 30, female 27	male 19, female 11
<BMI>	23.2±4.6	22.2±3.4
<stage>	I 41、II 16	-
<type>	B 3、C1 24、C2 30	-
<Factor>		
Steroid	31	
Alcohol	16	
Steroid+alcohol	6	
idiopathic	4	

表1 対象の内訳

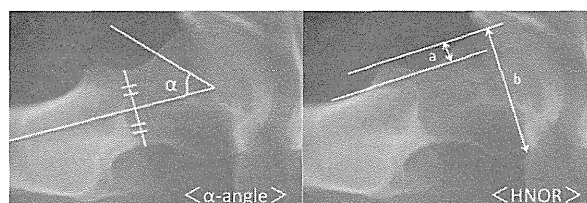


図1 単純 X 線股関節 lauenstein 像

α -angle: 骨頭中心と骨頭曲率変化点と頸部軸とのなす角。HNOR(a/b): 頸部軸に平行な線が頸部前方と大腿骨頭前方に接する点との距離(a)と大腿骨頭径(b)との比。

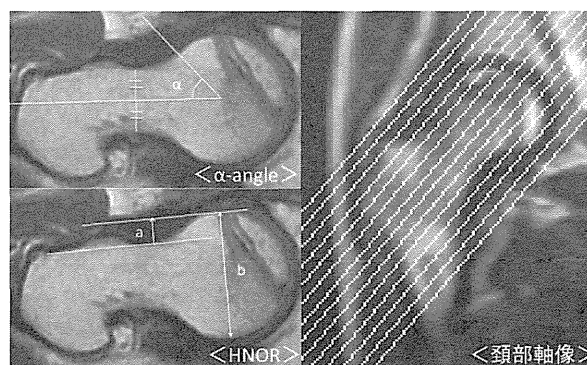


図2 股関節 MRI 頸部軸像

頸部軸に平行なスライス中央を用いて α -angle および HNOR を計測した。

3. 研究結果

表2に結果を示す。ARCO 分類 stage I, II (55症例57股)の α -angle は lauenstein 像で $45.8 \pm 4.5^\circ$ 、MRI 頸部軸像で $45.9 \pm 4.5^\circ$ 、control 群(30症例30股)の α -angle は lauenstein 像で $45.7 \pm 4.5^\circ$ 、MRI 頸部軸像で $44.5 \pm 4.6^\circ$ であり、両群の α -angle は同等である結

果であった(Hodge's g の効果量:g<0.5)。また、ARCO 分類 stage I, II の HNOR は laenstein 像で 0.182±0.017、MRI 頸部軸像で 0.185±0.018 であり、control 群の HNOR は laenstein 像で 0.182±0.016、MRI 頸部軸像で 0.184±0.017 であり、HNOR においても両群の HNOR は同等である結果であった(Hodge's g の効果量:g<0.5)。

α -angle>50°、55° および HNOR<0.145 を FAI の指標として検討を行った6) (表3)。ARCO 分類 stage I, II において α -angle>50° は 9/57 股 (15.8%)、 α -angle>55° は 2/57 股 (3.5%) であり、control 群では α -angle>50° は 4/30 股 (13.3%)、 α -angle>55° は 1/30 股 (3.3%) であり、オッズ比は α -angle>50° で 1.22、 α -angle>55° で 1.05 であった。

	ON (N=57)	Control (N=30)
<age>	42(22-70)	46(25-72)
<gender>	male 30, female 27	male 19, female 11
<BMI>	23.2±4.6	22.2±3.4
<stage>	I 41, II 16	-
<type>	B 3, C1 24, C2 30	-
<Factor>		
Steroid	31	-
Alcohol	16	-
Steroid+alcohol	6	-
idiopathic	4	-

表1 対象の内訳

	ON (N=57)	Control (N=30)	
α -angle:Xp	45.8±4.5°	45.7±4.5°	*0.25(<0.5)
HNOR:Xp	0.182±0.017	0.182±0.016	*0.22(<0.5)
α -angle: MRI	45.9±4.5°	44.5±4.6°	*0.30(<0.5)
HNOR: MRI	0.185±0.018	0.184±0.017	*0.22(<0.5)

* 効果量: Hodges' g

表2 ARCO 分類 stage I, II および control 群における α -angle と HNOR の比較。

	ON (N=57)	Control (N=30)	Odds ratio
α -angle>50°	9/57 (15.8%)	4/30 (13.3%)	1.22 (0.359-4.847)
α -angle>55°	2/57 (3.5%)	1/30 (3.3%)	1.05 (0.097-23.235)
HNOR<0.145	0/57	0/30	

表3 ARCO 分類 stage I, II および control 群における α -angle>50°、55° および HNOR<0.145 の検討。

4. 考察

大腿骨頭壊死症発生と股関節形態異常との関連性が議論されており、近年 FAI の概念に基づいて、2013 年に Christian らは大腿骨頭壊死症発生に cam type FAI が関与している可能性を報告している 2)。彼らは大腿骨頭壊死症患者における femoral head-neck junction の検討において、Ficat I, II 患者 39 股において α -angle (frog-leg lateral view) 68.6±14.8° と control 群の α -angle 47.6±10.3° と統計学的有意差を認めたと報告している (p<0.0001)。

それに対して、本研究では ARCO 分類 stage I, II の α -angle (laenstein 像: 45.8±4.5°、MRI 頸部軸像: 45.9±4.5°)、control 群の α -angle (laenstein 像: 45.7±4.5°、MRI 頸部軸像: 44.5±4.6°) であり、両群の α -angle は同等である結果であった。また、femoral head-neck junction の評価として HNOR の評価も行ったが、ARCO 分類 stage I, II (laenstein 像: 0.182±0.017、MRI 頸部軸像: 0.185±0.018)、control 群 (laenstein 像: 0.182±0.016、MRI 頸部軸像: 0.184±0.017) と比して両群の HNOR は同等である結果であった。

相反する結果となった理由として、人種間の形態学的相違が挙げられるが、健常股関節では本症例 control 群の α -angle は laenstein 像で 45.7±4.5° であり、Christian らの control 群の 47.6±10.3° と比して明らかな差は認めなかった。また、本症例で用いた単純 X 線 laenstein 像および MRI 頸部軸像と、Christian らが用いた単純 X 線 frog-leg lateral view とで撮影方法は異なるが、control 群での値に明らかな差がないことから撮影方法によるバイアスは否定的と考えられた。

Christian らは、骨壊死の発生に FAI による femoral head-neck junction の同部位の血流障害として vascular impingement が関与している可能性を考察しているが、大腿骨頭の主要栄養血管である superior retinacular artery は大腿骨頭の後方を走行しており 7)、vascular impingement により壊死をきたした可能性は低いと考えられる。

5. 結論

非圧潰大腿骨頭壊死症群と control 群において、 α -angle と HNOR に明らかな有意差はなかった。大腿骨頭壊死症の発生に関して femoral-neck junction の構造異常が関与している可能性は低いと考えられた。

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) Ganz R, Gill TJ, Gautier E, Ganz K, Krügel N, Berlemann U. Surgical dislocation of the adult hip a technique with full access to the femoral head and acetabulum without the risk of avascular necrosis. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83(8): 1119-1124.
- 2) Christian R, Thomas K, Annina B, Christian B, Heiko R. Reduced head-neck offset in Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; 133: 1055-1060.
- 3) Notzli HP, Wyss TF, Stoecklin CH, Schmid MR, Treiber K, Hodler J. The contour of the femoral head-neck junction as a predictor for the risk of anterior impingement. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(4): 556-560.
- 4) Eijer H, Myers SR, Ganz R. Anterior femoroacetabular impingement after femoral neck fractures. *J Orthop Trauma* 2001; 15(7): 475-481.
- 5) Akiyama M, Nakashima Y, Kitano T, Nakamura T, Takamura K, Kohno Y, Yamamoto T, Motomura G, Ohishi M, Hamai S, Iwamoto Y. Remodelling of femoral head-neck junction in slipped capital femoral epiphysis: a multicentre study. *Int Orthop* 2013; 37: 2331-2336.
- 6) Pollard TC, Villar RN, NortonMR, Fern ED,WilliamsMR, Simpson DJ,Murray DW, Carr AJ (2010) Femoroacetabular impingement and classification of the cam deformity: the reference interval in normal hips. *Acta Orthop* 81(1): 134-41.
- 7) Atsumi T, Kuroki Y, Yamano K, Muraki M.

Revascularization in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 325: 168-173.

大腿骨頭壊死症における壊死域、健常域、境界域での応力解析

鳥山和之、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、坂本悠磨、園田和彦、久保祐介、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

大腿骨頭壊死症の摘出骨頭を用いて壊死域、健常域、境界域における応力解析を行った。圧潰が及んでいない壊死境界域を含む標本、健常域のみから成る標本、および壊死域のみから成る標本をそれぞれ作成した(2骨頭より合計8標本作成)。micro CTにて撮影を行い、応力解析ソフトを用いて、各領域にかかる応力を解析し、組織学的に検討した。境界域を含む標本では、骨性修復反応層に応力が集中する傾向にあり、壊死域のみまたは健常域のみの標本では、解析範囲全体に均等に応力が集中していた。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症における圧潰に関する過去の報告として、破骨細胞が活性化され骨吸収が進み、骨脆弱性を来した結果圧潰が生じるとの報告がなされている¹⁾。一方、骨性修復反応の結果生じる力学的アンバランスにより、圧潰が生じるとの報告もみられるが²⁾、大腿骨頭にかかる力の分布と圧潰の関連について、直接検討した報告はみられない。

本研究の目的は、大腿骨頭壊死症における壊死域、健常域、境界域での力のかかり具合について検討することである。

2. 研究方法

切除壊死骨頭(2骨頭)を用いて検討した。大腿骨頭を頸部軸と平行に約5mm幅でカットしたスライスより、圧潰が及んでいない壊死境界域を含む標本、壊死域および健常域からなる標本をそれぞれ作製した(図1)。壊死境界域を含む標本は1骨頭あたり2標本作成し(2スライスから2標本)、壊死域および健常域から成る標本は、1骨頭あたり1標本ずつ作製した。2骨頭より合計8標本作成した。

各標本をmicro CTにてボクセルサイズ50 μ mで撮影し、応力解析ソフト(TRI/3D-BON、TRI/3D-FEM)を用いて、壊死域、健常域、境界域それぞれにかかる応力を解析した。関節面から荷重をかけるモデルを作成する際、骨頭表面に骨より硬い材質でできたサポーターを置き、球面全体に均等に荷重がかかるようにした(図2)。解析に用いた標本はHE染色に加え

TRAP染色を行い、破骨細胞の分布について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を開始するにあたり、九州大学における臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

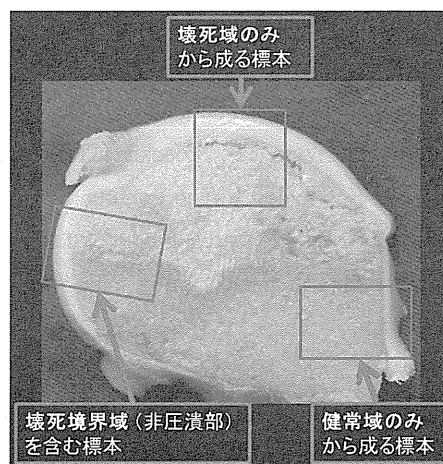


図1 壊死域、健常域、境界域を含む標本作成

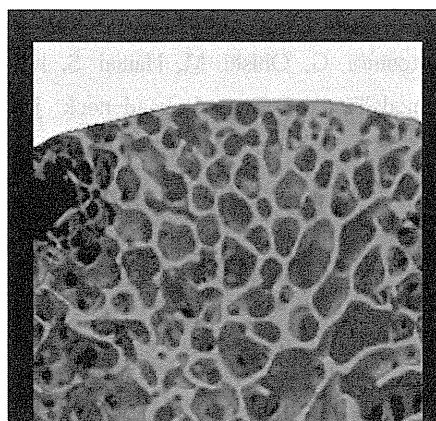


図2 骨頭表面に作製したサポーター(水色)

3. 研究結果

壊死境界域を含む標本では、4 標本すべてにおいて、境界域に応力が集中する傾向にあった(図 3)。一方、壊死域および健常域のみから成る標本では、4 標本すべてにおいて、解析範囲全体に均等に応力が集中しており(図 4、図 5)、境界域の応力分布とは異なっていた。TRAP 染色を 1 骨頭で行った結果、破骨細胞は境界域にはみられず、健常域の軟骨下骨領域にわずかに認められた。

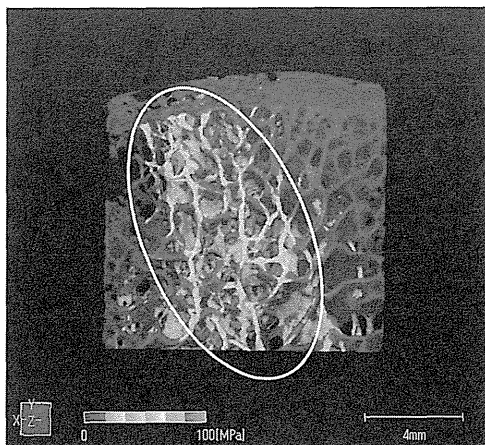


図 3 壊死境界域における応力解析結果

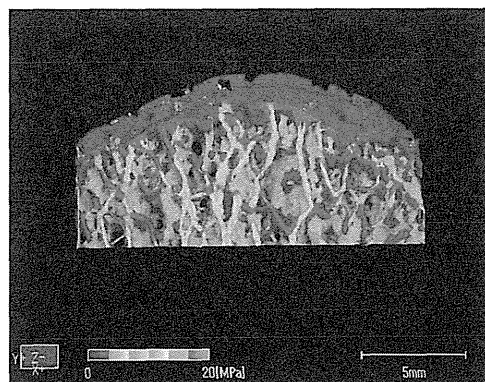


図 4 壊死域における応力解析結果

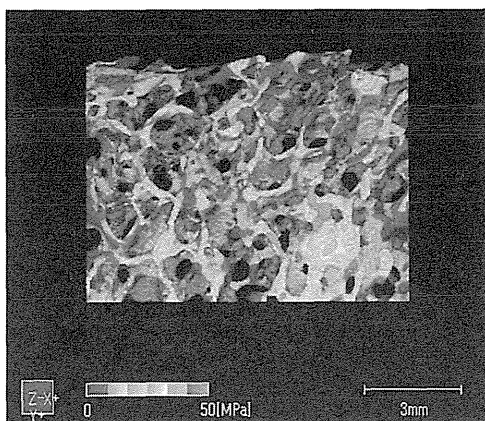


図 5 健常域における応力解析結果

4. 考察

大腿骨頭壊死症における応力分布は、境界域の骨性修復反応層に集中しており、壊死域や健常域における均等な分布とは異なっていた。骨頭圧潰部位に関する過去の報告として、本村らは大腿骨頭外側の壊死境界部を起点に圧潰が生じると報告しており³⁾、壊死境界部に応力が集中した本結果は、外側境界域での圧潰を支持するものであった。境界域に応力が集中した原因として、壊死に対する骨性修復が進行した結果、境界域に応力分布の偏りが発生し、圧潰に至る可能性が示唆される。

5. 結論

大腿骨頭壊死症における壊死域、健常域、境界域での応力解析を行った結果、壊死域と健常域の境界域に応力が集中する傾向にあった。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Sakamoto A, Yamaguchi R, Iwamoto Y. Osteonecrosis of the femoral head with collapsed medial lesion. Clin Med Insights Case Rep. 2014 Sep 3;7:103-106.

2. 学会発表

- 1) Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Sakamoto Y: A history of alcohol abuse is a risk factor for the postoperative complications after transtrochanteric rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head. The 17th International Symposium on Bone Circulation. ARCO 2013 March 18, 2013, Chicago, USA.
- 2) 烏山和之、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、坂本昭夫、山口亮介、趙嘎日達、坂本悠磨、岩本幸英：非典型的な画像所見を呈した大腿骨頭壊死症の 1 例. 第 39 回日本股関節学会学術集会 2012. 12. 7, 8. 新潟
- 3) 烏山和之、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、坂本昭夫、山口亮介、趙嘎日達、坂本悠磨、岩本幸英：特発性大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術後の合併症に関する検

討. 第 40 回日本股関節学会学術集会
2013.11.29,30 広島

- 4) 烏山和之、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、
山口亮介、坂本悠磨、園田和彦、久保祐介、
岩本幸英: 大腿骨頭壊死症における壊死域、
健常域、境界域での応力解析. 第 41 回日本股
関節学会学術集会 2014.10.30,11.1 東京
- 5) 烏山和之、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、園
田和彦、岩本幸英: 大腿骨頭壊死症における
壊死域、健常域、境界域での応力解析. 第 29
回日本整形外科学会基礎学術集会
2014.10.9,10 鹿児島

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) 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.
- 2) Bullough PG. Bullough and Vigorita's
orthopaedic pathology. 3rd edition. 1997.
- 3) Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R,
Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y.
Morphological analysis of collapsed regions in
osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint
Surg B. 2011;93:184-187.

ステロイド投与開始後 18 日目の MRI で骨壊死発生が示唆された

両大腿骨頭壊死症の 1 例

久保祐介、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、福土純一、大石正信、濱井敏、烏山和之、園田和彦、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)
塚本伸章
(佐賀県医療センター好生館 整形外科)

45 歳男性で血球貪食症候群に対して最大 40mg/day のプレドニゾロンを内服された。投与から 13 日目に誘因なく一過性の左股関節痛が出現し、痛み出現から 5 日後に施行した MRI で band 様の高信号域を STIR 画像で両側大腿骨頸部に認めた。ステロイド開始から 3 ヶ月後に MRI T1 で大腿骨頭壊死症に特徴的な低信号 band 像を両側大腿骨に先行した領域に沿って認めた。Retrospective にみると、STIR 画像で認めた band 様の高信号域は早期の壊死像を捉えており、高用量ステロイド治療後 3 週間以内に骨壊死が発生しうる可能性が示唆された。

1. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死症は治療中早期に発生することが報告されているが、その詳細な時期については明らかにされていない¹⁾。高用量ステロイド投与開始後 2 週 4 日で施行した MRI STIR 画像で band 像に先行する高信号域を認めた一例を経験したので報告する。

2. 症例提示

症例:45 歳男性 主訴:左股関節痛
血球貪食症候群に対して最大 40mg/day のプレドニゾロンを内服された(表 1)。アルコール摂取習慣(298g エタノール/週を 20 年間)があり、外傷歴や股関節疾患の既往はなかった。投与から 13 日目に誘因なく一過性の左股関節痛が出現し、特に治療せずに 4 日で痛みは消失した。単純 X 線で大腿骨頭に明らかな異常所見はなく、痛み出現から 5 日後(ステロイド開始 18 日目)に施行した MRI T1 強調画像で明らかな異常所見なく、STIR 画像で軽微な band 様の高信号域を両側大腿骨頸部に認めた(図 1)。ステロイド開始から 3 ヶ月後に、再度左股関節の痛みを認め、MRI T1 強調画像低信号、STIR 画像高信号の大腿骨頭壊死症に特徴的な band 像を両側大腿骨に先行した領域に沿って認めた(図 2)。これらの所見に基づいて、患者は大腿骨頭壊死症と診断された。ステロイド開始 4 ヶ月後の単純 X 線(図 3)で左大腿

骨頭の圧潰を認め、ステロイド開始から 1 年で人工物置換術が施行された。

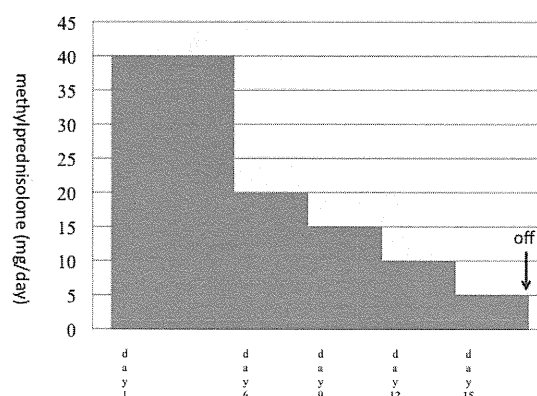


表1 ステロイド治療歴



図1 初回両股関節 MRI(ステロイド開始 18 日目)
MRI T1 強調画像で明らかな異常所見なく、STIR 画像で軽微な band 様の高信号域を両側大腿骨頸部に認めた(矢印)。



図2 両股関節 MRI(ステロイド開始 3 か月後)
MRI T1 強調画像低信号、STIR 画像高信号の大腿骨頭壊死症に特徴的な band 像を両側大腿骨に先行した領域に沿って認めた。

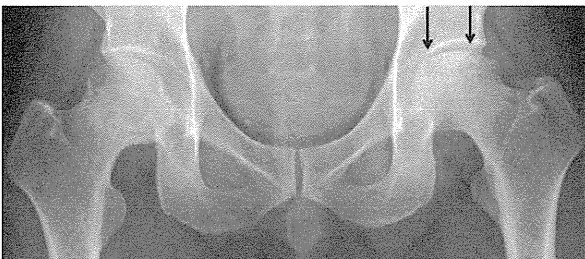


図3 両股関節正面単純 X 線(ステロイド開始 4 ヶ月後)
左大腿骨頭の圧潰像を認めた。

3. 考察

大腿骨頭壊死症に特徴的な低信号 band を最も早い時期に観察されたものでステロイド開始後 6 週という報告がある 2)。一方で、藤岡らは腎移植患者の脂肪抑制 MRI において、後の band 像に一致する軽微な高信号域を骨壊死発生した 20 患者中 4 人(20%)にステロイド開始5~6 週後で認めたと報告した 3)。本症例では、高用量ステロイド投与開始後2週 4 日で施行した STIR MRI で band 像に先行する高信号域を認め、骨壊死発生の超早期の反応を示している可能性が考えられた。

MRI T1 強調画像での低信号 band は大腿骨頭壊死症の特徴的所見であり、診断基準に含まれる 4)。一方で、本症例の STIR 画像で認めた band 様の高信号域は軽微であるため retrospective にしか確認することができなかったため、骨壊死の早期変化として診断するには有用性が低いと考えられる。

近年、動物を用いた研究において抗凝固薬、脂質降下薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、抗血小板薬、Rho キナーゼ阻害薬などのステロイド性骨壊死を予防する薬剤効果の可能性が報告されている 5-8)。これらの薬剤が臨床応用される際には、内服開始時期が骨壊死発生を予防するには重要である。本症例においてステロイド治療開始後数週以内に骨壊死が発生する可能性を考慮すれば、予防薬はステロイド開始時からできるだけ早期に開始されるべきである。

また、本症例で患者はアルコール摂取習慣(298g エタノール/週を 20 年間)がある。廣田らは週間アルコール摂取量と骨壊死との用量依存の関係を報告しているが、本症例は 298g とその中で低用量群に分類される 9)。加えて、福島らは、ケースコントロール研究でステロイド+アルコール素因のある骨壊死患者において、ステロイドによる影響と比してアルコールに付随する影響は少ないと報告している 10)。アルコール量とステロイド使用歴を考えると、本症例ではステロイドによる骨壊死をきたしたと推察される。

4. 結論

STIR で 3 週以内の早期に異常像を認め、骨壊死は 2 週以内に発生する可能性が示された。

5. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

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) Shimizu K, Moriya H, Akita T, Sakamoto M, Suguro T. Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76(2): 215-223.
- 2) 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(9): 1017-1023.
- 3) 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 patterns. *Magn Reson Imaging* 2001; 19(7): 985-991.
- 4) Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. Diagnostic criteria for non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. A multicentre study. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(4): 590-595.
- 5) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (10): 3387-3391.
- 6) Nishida K, Yamamoto T, Motomura G, Jingushi S, Iwamoto Y. Pitavastatin may reduce risk of steroid-induced osteonecrosis in rabbits: a preliminary histological study. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466 (5): 1054-1058.
- 7) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, et al. Effects of an anti-platelet drug on the prevention of

steroid-induced osteonecrosis in rabbits.

Rheumatology (Oxford) 2012; 51 (5): 789-793.

- 8) Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, et al. Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Bone* 2013; 53 (2): 329-335.
- 9) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993; 1; 137(5): 530-538.
- 10) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, et al. Idiopathic ONFH Multicenter Case-Control Study. The effect of alcohol intake and the use of oral corticosteroids on the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a case-control study in Japan. *Bone Joint J Br* 2013; 95(3): 320-325.

無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィーの診断精度について

園田和彦、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、大石正信、濱井 敏、烏山和之、久保祐介、岩本幸英
(九州大学大学院医学研究院 整形外科)

無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィーの診断精度について検討した。対象は特発性大腿骨頭壊死症にて大腿骨骨切り術を行った症例の対側無症状股関節 42 股とした。MRI 上、25 股に無症候性大腿骨頭壊死を認め、17 股では大腿骨頭壊死を認めなかった。骨シンチグラフィー、SPECT/CT の感度・特異度を評価したところ、骨シンチグラフィーでは感度 36%、特異度 94%であり、SPECT/CT では感度 88%、特異度 94%であった。Stage 1、壊死領域が小さいものは骨シンチグラフィーで偽陰性になりやすかった。感度が高いとされる股関節であっても無症候性骨壊死に対する骨シンチグラフィーの感度は低く、全身の無症候性骨壊死スクリーニングにおける有用性は低いと考えられた。

1. 研究目的

骨シンチグラフィーは全身の骨壊死スクリーニングに使用されているが、早期例における有用性については議論の余地がある¹⁾。今回、無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィーの診断精度について評価した。

2. 研究方法

対象は、2009年9月以降に大腿骨頭回転骨切り術を行った症例の対側股関節のうち、未手術かつ無症状の42股である。男性32例、女性10例、平均年齢38.6(15-61)歳で、誘因はステロイド性19股、アルコール性20股、ステロイド性+アルコール性2股、特発性1股であった。42股のうち、MRI 上大腿骨頭壊死の所見を認めたものは25股(無症候性大腿骨頭壊死)で、班会議病期分類ではstage 1が18股、stage 2が7股、病型分類ではtype Aが5股、Bが4股、C1が10股、C2が6股であった。一方、骨壊死を認めなかったのは17股であった。

これらの症例に対し、骨シンチグラフィー、single-photon emission CT/CT(以下 SPECT/CT)の異常所見を評価した。骨シンチグラフィーでは cold-in-hot 像もしくは明らかな集積亢進を認めた場合、SPECT/CT では帯状硬化像に沿った集積を認めた場合に異常所見ありとした²⁾。MRI 所見を大腿骨頭壊死診断の gold standard とし、骨シンチグラフィーと SPECT/CT の感度・

特異度を評価した。また骨シンチグラフィーの感度に影響を与える因子として、年齢・性別・誘因・stage・type について評価した。診断バイアスを減らすため、各画像評価は独立して行った。

3. 研究結果

無症候性大腿骨頭壊死 25 股のうち、8 股は骨シンチグラフィーで異常を認め、17 股では明らかな異常を認めず(偽陰性)、感度は 32%、特異度は 94%であった。一方、SPECT/CT では、感度 88%、特異度 100%であった。

無症候性大腿骨頭壊死のうち、骨シンチグラフィーで真陽性であった 8 股と、偽陰性であった 17 股の比較を行った。年齢・性別・誘因では特に有意差を認めなかったが、stage 1 の場合、type が小さい場合には偽陰性となりやすい傾向を認めた。

4. 考察

早期 stage の骨壊死においては、骨シンチグラフィーの感度が低いことが股・膝・肩関節などで指摘されており、stage 1・2 に限ると、感度は 60%前後と報告されている^{1),3-6)}。今回、無症候性大腿骨頭壊死に絞って骨シンチグラフィーの感度を評価したところ、32%とより低率であった。その要因として、過去の報告では疼痛のある関節を含んでおり、X 線上不明瞭な微小圧潰後の症例が混在している可能性が挙げられる。骨髄浮腫の生じていない圧潰前的大腿骨頭壊死の場合、骨シンチグラ

フィー上の集積異常が明瞭化しない可能性があり、今回感度が低かった要因と考えられた。また、以前の報告と同様、stage 1、壊死領域が小さいものは骨シンチグラフィで偽陰性となりやすい結果であった 1)。

股関節は、骨壊死に対する骨シンチグラフィの感度が比較的高い関節と報告されており 1)、他の関節における無症候性大腿骨頭壊死ではさらに感度が低くなることが予測される。SPECT/CT を併用すると感度は上昇するが、被爆・撮影時間などの患者負担を考えると、無症候性骨壊死スクリーニング目的の核医学検査の有用性は限られると考えられた。

5. 結論

無症候性大腿骨頭壊死に対する骨シンチグラフィの感度は 32%と低かった。全身の無症候性骨壊死スクリーニングにおける骨シンチグラフィの有用性は限られると考えられた。

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. Mont MA, Ulrich SD, Seyler TM, Smith JM, Marker DR, McGrath MS, Hungerford DS, Jones LC. Bone scanning of limited value for diagnosis of symptomatic oligofocal and multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol.* 2008; 35: 2629-2634.
2. Motomura G, Yamamoto T, Abe K, Nakashima Y, Ohishi M, Hamai S, Doi T, Honda H, Iwamoto Y. Scintigraphic assessments of the reparative process in osteonecrosis of the femoral head using SPECT/CT with ^{99m}Tc hydroxymethylene diphosphonate. *Nucl Med Commun.* 2014; 35:

1047-1051.

3. Bassett LW, Gold RH, Reicher M, Bennett LR, Tooke SM. Magnetic resonance imaging in the early diagnosis of ischemic necrosis of the femoral head. Preliminary results. 1987; 214: 237-248.
4. Hauzer JP, Pasteels JL, Schoutens A, Hinsenkamp M, Appelboom T, Chochrad I, Perlmutter N. The diagnostic value of magnetic resonance imaging in non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am.* 1989; 71: 641-649.
5. Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Ohzono K. Bone scintigraphy for osteonecrosis of the knee in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head: comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60: 14-20.
6. Sakai T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Ohzono K, Yoshikawa H. Bone scintigraphy screening for osteonecrosis of the shoulder in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol.* 2002; 31: 650-655.

特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植術の中期成績

山崎琢磨、石川正和、庄司剛士、泉聡太郎、蜂須賀晋、越智光夫
安永裕司

(広島大学大学院 整形外科)
(広島県立障害者リハビリテーションセンター)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)に対する骨壊死部への血管・骨修復を目的として、2005年より骨髄単核球(単核球)移植を導入した。これまでの単核球移植施行後7年以上(平均97ヵ月)経過した22例30関節の術後成績について調査した。単核球移植後に骨頭圧潰の進行を認めなかったのが14関節であり、3mm未満の骨頭圧潰の進行を8関節に、3mm以上の骨頭圧潰の進行を8関節に認めた。圧潰3mm未満の全例および圧潰3mm以上の例のうち3関節で圧潰は非進行性であり、24関節(80%)では臨床経過良好と考えられた。

1. 研究目的

当科では2005年8月より両大腿骨頭壊死症(ION)に対し、片側の骨切り術や人工関節置換術と同時に、反対側の骨頭に対して骨髄単核球移植を試みてきた。また一部の症例において、重篤な既往症のために従来の手術治療が困難な場合に両側の骨頭に細胞移植を行ってきた¹⁻⁷⁾。今回、単核球移植施行後7年以上経過した例の成績について報告する。

2. 研究方法

IONに対して単核球移植を行い術後7年以上経過した22例30関節を対象とした。症例の内訳は、女性8例、男性14例、平均手術時年齢は41才(18~64才)、誘因はステロイド性14例、アルコール性6例、狭義の特発性2例であった。術前病期はStage 1が2関節、Stage 2が25関節、Stage 3Aが3関節、術前病型はType Bが2関節、Type C-1が13関節、Type C-2が15関節であった。平均壊死体積率は21%(3~36%)⁸⁾、平均経過観察期間は97ヵ月(86~112ヵ月)であり、また反対肢には骨切り術を10関節に⁹⁾、THAを1関節に、人工骨頭置換術を1関節に、血管柄付腸骨移植を1関節に同時に行った。

1) 単核球の単離

TRO手術開始前に腸骨稜より骨髓液を700ml採取し、フィルターにて濾過した後細胞遠心分離装置(Spectra, Gambro)を用いて骨髓液より単核球を

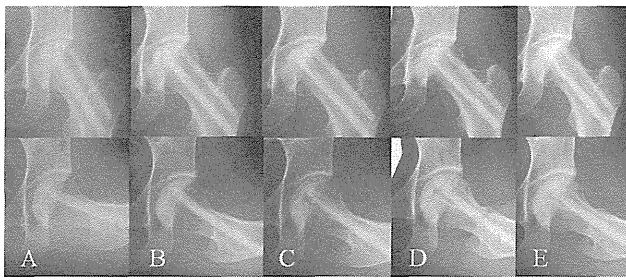
含む分画液(40ml)を抽出した。移植の足場材料として連通気孔を有するhydroxyapatite: Neobone[®](interconnected porous calcium hydroxyapatite: IHA)を用い、分画液をIHAに浸潤させて移植に使用した。

2) 単核球移植

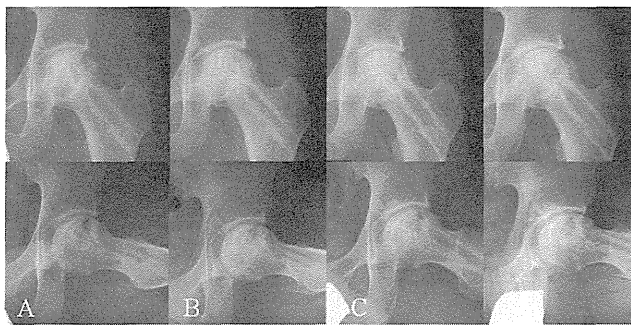
大転子遠位から大腿骨頭の壊死領域に向けて軟骨下骨の直下までイメージ下に6~10mm径でドリリングを2カ所に行い、単核球分画液を浸潤させた円柱状のIHAを骨孔よりに挿入し、骨壊死部へ移植した。

3. 研究結果

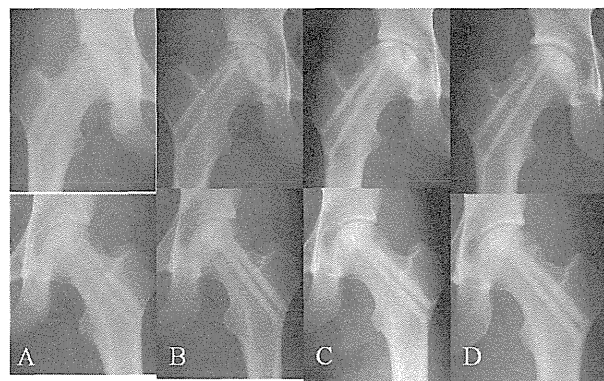
骨頭圧潰は14関節(47%)で進行を認めず、3mm未満の進行を8関節(27%)に、3mm以上の進行を8関節(27%)に認めた。また、THAへの移行を単核球群の4関節(13%)に認めた。圧潰なしと圧潰3mm未満の22関節、及び3mm以上の2関節を含む24関節(80%)では術後3年以降の圧潰は非進行性となり臨床経過良好と考えられた。3mm以上の骨頭圧潰例において最終観察時の病期は、stage 3Bが4関節(13%)、stage 4が4関節(13%)であった。また、最終観察時の病型分類では9関節に改善を認め、21関節には病型の改善まで至らなかったものの、壊死領域の縮小傾向を認めた。このうち、術前病型がC-2であった15関節では、最終病型は7関節にC-1への改善を認め、4関節は圧潰の増悪によりTHAに移行した。



【図 1】18 歳女性、術前右 Stage 3A, Type C-1, 左 Stage 2, Type C-1, 壊死体積率:右 17%, 左 11%
右骨頭回転骨切り術, 左単核球移植を同時施行
A) 術後 1 年 B) 術後 3 年 C) 術後 5 年 D) 術後 9 年



【図 2】19 歳男性、術前右 Stage 3A, Type C-2, 左 Stage 2, Type C-2, 壊死体積率:右 15%, 左 18%
右骨頭回転骨切り術, 左単核球移植を同時施行
A) 術後 1 年 B) 術後 2 年 C) 術後 3 年 D) 術後 7 年



【図 3】18 歳男性、術前右 Stage 2, Type C-2, 左 Stage 2, Type C-1, 壊死体積率:右 24%, 左 20%
両側とも単核球移植を施行
A) 術後 1 ヶ月 B) 術後 1 年 C) 術後 2 年 D) 術後 7 年

4. 考察

単核球移植後 7 年以上経過例において、47%に

圧潰を認めず、3mm 未満の圧潰例も含めると、74%に圧潰進行の抑制効果が得られている。また、壊死範囲の縮小傾向を全例に認め、30%には病型の改善を認めた。本研究の対象症例の 50%が術前 type C-2 の広範囲壊死であったが、このうち 7 関節には type C-1 への改善を認める一方、THA に移行した 4 関節はいずれも術前 type C-2 の症例であった。このことは、以前に報告した骨頭圧潰の進行との関連因子に術前病型が挙げられたことを裏付ける結果となった。

単核球移植の中長期成績として、Hernigou らは Sickle cell disease 後の ION に対する単核球移植後 10 年以上経過例について報告しており、術後 14 年における生存率が 87%であり、自然経過を遥かに凌ぐ成績が得られたことを述べている¹⁰⁾。しかし、各症例の壊死範囲については不明瞭であり、本邦の ION 症例にも同様の効果が得られるかは不明確であった。本研究では 80%の症例で臨床経過良好であり、術前 type C-2 の症例でも 67%は再手術の必要なく安定した術後経過を保っていた。また、術前 type C-2 で術後に type C-1 まで改善したが、その後に圧潰が進行し、大腿骨内反骨切り術の良好な適応となった症例を経験している⁷⁾。単核球移植例では骨頭の反応層や軟骨下骨の陰影増強を認め、この領域での骨修復により圧潰が予防されることが示唆される^{1,6)}。このため骨頭荷重部外側に健全部の残存した症例や骨修復能の良好な若年例が良い適応と考えられ、壊死体積率が 30%を超えるような症例や、骨頭外側健全部の少ない type C-2 症例では本法の適応を慎重に検討する必要がある。しかし、type C-2 の症例でも本法により type C-1 となれば従来の関節温存手術の併用により圧潰進行を抑制し得るため、広範囲壊死に対する治療法のオプションともなり得る術式と考える。

今後の課題として、使用する細胞源の細胞効率を改善することにより長期に及ぶ後療法を短縮する必要がある。また、現状では本法の頻回実施が困難であり、より簡便な移植法を開発すべきであろう。

5. 結論

ION に対し、単核球移植術後平均 7 年経過例の術後成績を報告した。本法により 74%に圧潰進行の抑制効果が得られており、80%で臨床経過良好であった。本法は骨頭荷重部外側に健全部の残存した例

や若年例に対して良い適応となり、適応症例を選択すれば良好な中期成績が期待できる。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

山崎琢磨, 安永裕司, 石川正和, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. 第41回日本股関節学会, 2014.

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) Yamasaki T, Yasunaga Y, Ishikawa M, Hamaki T, Ochi M. Bone marrow-derived mononuclear cells for osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br 2010; 92: 337-341.
- 2) Yamasaki T, Yasunaga Y, Terayama H, Ito Y, Ishikawa M, Adachi N, Ochi M. Transplantation of bone marrow mononuclear cells enables simultaneous treatment with osteotomy for osteonecrosis of the bilateral femoral head. Med Sci Monit 2008; 14: CS23-30.
- 3) 山崎琢磨, 安永裕司, 寺山弘志, 石川正和, 越智光夫. 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. Hip Joint 2007; 33: 35-39.
- 4) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成18年度報告:110-113.
- 5) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成19年度報告:135-138.
- 6) 特発性大腿骨頭壊死症に対する骨髄単核球移植後に組織学的評価を行った一例. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 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21年度報告:138-140.

- 7) 骨髄単核球移植後の早期圧潰に対し大腿骨彎曲内反骨切り術を行った一例. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 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24年度報告:191-193.
- 8) Steinberg ME, Hayken GD, Steinberg DR. A quantitative system for staging avascular necrosis. J Bone Joint Surg Br 1995; 77: 34-41.
- 9) Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Clin Orthop 1992; 277: 111-120.
- 10) Hernigou P, Daltro G, Filippini P, Mukasa MM, Manicom O. Percutaneous implantation of autologous bone marrow osteoprogenitor cells as treatment of bone avascular necrosis related to sickle cell disease. Open Orthop J 2008; 2: 62-65.