

骨形態計測を用いた大腿骨頭壊死領域の骨微細構造の評価

庄司剛士、山崎琢磨

泉聡太郎、澤幹也、大田悠貴、坂英樹、安達伸生

安永裕司

(広島大学大学院 人工関節・生体材料学)

(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)

大腿骨頭壊死症患者の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法による骨微細構造評価を行った。対象は8症例8関節(男;3関節, 女;5関節, 平均年齢; 49.5歳)で、1症例で約1ヶ月間のテリパラチド投与歴があった。これらの症例を対象に、手術時摘出大腿骨頭の骨形態計測評価を行った。骨形態計測の結果から、壊死骨周辺領域では骨量、類骨、石灰化関連パラメータが高値であったが、吸収関連パラメータは低値であり、テリパラチドによる骨形成、骨吸収の亢進は認めなかった。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(ONFH)の発生には、酸化ストレスや血管内皮機能障害、血液凝固能異常、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が、その詳細な機序については完全には解明されていない。

近年、大腿骨頭における構造学的、生体力学的変化がONFHの発生、発症に関与するとする報告がなされ、ONFHの骨微細構造にも注目が集まっている¹⁾。

骨形態計測法は骨組織を非脱灰のまま直接的に解析する方法で、形成された骨組織が類骨か石灰化骨か、正常な層状構造か未熟構造かなど組織レベルでの質的な評価が可能である。また海綿骨の骨梁構造や組織量、皮質骨の形状などミクロからマクロまでの骨強度についての情報が得られる²⁾。

今回、ONFH患者の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法により骨微細構造を定量的に解析し、ONFHにおける臨床像と各パラメータとの関連を評価した。

2. 研究方法

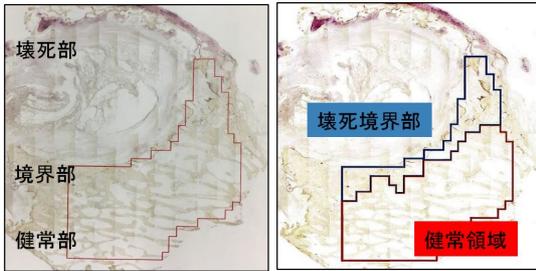
ONFH患者に対して手術を施行し、手術時に大腿骨頭の骨組織を摘出可能であった8症例8関節を対

象とした。症例の内訳は、男性3例3関節、女性5例5関節で、平均手術時年齢は49.5才(45~69才)、関連因子としてステロイド関連4関節、アルコール関連1関節、関連因子なし3関節であった。術前病型はtype C1;4関節, type C2;4関節, また術前病期はtype 3A;4関節, type 3B;4関節であった。(表1)なお、これらの症例のうち、1例(症例3)のみ術前1ヶ月前よりテリパラチドの皮下投与を各週で行った。

骨形態計測は、術前に骨の標識剤としてアクロマイシンV(250mg)4Vを1日投与、6日休薬、1日投与、6日休薬の間隔で投与し、骨組織の評価は新潟骨の科学研究所に解析を依頼した。関心領域(ROI)は壊死境界部~健全部とし、症例に応じて壊死境界部と健全領域に細分化し評価を行った。(図1)(表2)以上より、大腿骨頭壊死周辺領域の各パラメータの特徴、またONFH患者特性との関連について評価した。なお、各パラメータの基準として腸骨の基準値を参考値とした。統計検定として、ピアソンの積率相関を使用し、 $p<0.05$ を有意水準とした。

【表1】 対象症例

| | 年齢 | 性別 | 誘因 | Type分類 | Stage分類 | 術式 |
|---|----|----|---------|--------|---------|-----|
| 1 | 55 | F | 特発性(狭義) | 3B | C2 | BHA |
| 2 | 42 | F | ステロイド | 3A | C1 | VO |
| 3 | 47 | M | ステロイド | 3A | C1 | VO |
| 4 | 69 | M | 特発性(狭義) | 3B | C2 | THA |
| 5 | 46 | M | ステロイド | 3B | C2 | BHA |
| 6 | 47 | F | 特発性(狭義) | 3A | C1 | VO |
| 7 | 45 | F | ステロイド | 3A | C1 | VO |
| 8 | 45 | F | アルコール | 3B | C2 | BHA |



【図 1】 関心領域の設定

【表 2】 計測項目

| 計測項目 | | 計測項目 | |
|------|---------------|------|---------------|
| 骨量 | 骨量体積密度 BV/TV | 骨吸収 | 浸食面 ES/BS |
| | 骨梁幅 Tb.Th | | 破骨細胞面 Oc.S/BS |
| | 骨梁単位壁幅 W.Th | | 繊維量 Fb.V/TV |
| 類骨量 | 類骨量 OV/TV | 石灰化 | 骨石灰化速度 MAR |
| | 類骨量 OV/BV | | 標識面 s LS/BS |
| | 類骨面 OS/BS | | 標識面 sdL/BS |
| | 類骨幅 O.Th | | 骨石灰化面 MS/BS |
| | 骨芽細胞面 Ob.S/BS | | 骨形成速度 BFR/BS |
| | | | 骨形成速度 BFR/BV |

3. 研究結果

各パラメータの平均計測値を示す(表 3, 4, 5)。壊死境界部～健全部まで含めた各パラメータの計測値は骨量関連、石灰化関連パラメータは基準値と比較し高値であったが、類骨・骨吸収パラメータは基準範囲内であった。また、壊死境界部と健全部の比較では、壊死境界部においては骨量・類骨関連パラメータ、また石灰化関連パラメータが高値であったが、骨吸収パラメータは低値であった。一方、テリパラチド使用例では、非使用群と比較し石灰化関連パラメータは高値であったが、類骨関連パラメータは低値であった。また骨組織標本では他の標本と比較し osteocyte が多く認められた。(図 2)

症例毎に各パラメータの比較を行ったが、病型 (Type C1 群 vs C2 群)、病期 (stage 3A 群 vs 3B 群)、関連因子 (狭義の ION vs ステロイド)それぞれの群

間で有意差を認めなかった。また、患者特性とパラメータの関連では、患者年齢と骨石灰化速度とのみ強い正の相関を認めた。(r; 0.94, P=0.02)

【表 3】 壊死境界部～健全部の各パラメータの計測値

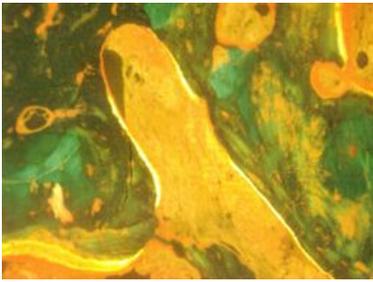
| | 骨量 | | | 類骨量 | | | | 吸収 | | | |
|-----|------------|---------------|--------------|-------------|--------------------------------------|--------------|---------------|---------|-------|---------|---------|
| | BV/TV | Tb.Th | W.Th | OV/TV | OV/BV | OS/BS | O.Th | Ob.S/BS | ES/BS | Oc.S/BS | Fb.V/TV |
| 単位 | % | μm | μm | % | % | % | μm | % | % | % | |
| 基準値 | 18.7±7.6 | 122.7±7.3 | 41±3.2 | 2.8±0.7 | | 23.1±9.8 | 9.8±2.1 | 4.0±1.3 | | | 0 |
| 平均 | 39.664 | 221.65 | 31.9025 | 0.884 | 2.47 | 29.694 | 6.766 | 9.2275 | 1.916 | 0.23 | 0.414 |
| 石灰化 | | | | | | | | | | | |
| | 骨石灰化速度 MAR | 1重標識面 s LS/BS | 2重標識面 sdL/BS | 骨石灰化面 MS/BS | 骨形成速度 BFR/BS | 骨形成速度 BFR/BV | 骨梁単位活性化率 Ac.f | | | | |
| 単位 | μm/day | % | % | % | mm ³ /mm ² /yr | %/yr | N/yr | | | | |
| 基準値 | 0.65±0.1 | | | 5.79±4.38 | 0.01±0.008 | 16.2±12.5 | 0.35 | | | | |
| 平均 | 0.855 | 11.02 | 4.62 | 10.1325 | 0.032 | 26.135 | 1.035 | | | | |

【表 4】 壊死境界部と健全部の計測値の比較

| | 骨量 | | | 類骨量 | | | | 吸収 | | | |
|-------|------------|-------------|------------|-------------|--------------------------------------|--------------|---------------|---------|-------|---------|---------|
| | BV/TV | Tb.Th | W.Th | OV/TV | OV/BV | OS/BS | O.Th | Ob.S/BS | ES/BS | Oc.S/BS | Fb.V/TV |
| 単位 | % | μm | μm | % | % | % | μm | % | % | % | |
| 壊死境界部 | 44.48 | 294.36 | 34.45 | 2.4 | 5.34 | 58.6 | 12.96 | 35.75 | 3.37 | 0.65 | 2.97 |
| 健全領域 | 37.81 | 229.54 | 34.45 | 0.37 | 0.99 | 19.92 | 5.76 | 3.56 | 4.29 | 0.82 | 0.15 |
| 石灰化 | | | | | | | | | | | |
| | 骨石灰化速度 MAR | 標識面 s LS/BS | 標識面 sdL/BS | 骨石灰化面 MS/BS | 骨形成速度 BFR/BS | 骨形成速度 BFR/BV | 骨梁単位活性化率 Ac.f | | | | |
| 単位 | μm/day | % | % | % | mm ³ /mm ² /yr | %/yr | N/yr | | | | |
| 壊死境界部 | 1.23 | 17.06 | 16.8 | 25.32 | 0.113 | 77.03 | 1.08 | | | | |
| 健全領域 | 0.86 | 3.94 | 2.57 | 4.54 | 0.014 | 12.41 | 0.41 | | | | |

【表 5】 テリパラチド使用例における各計測値

| | 骨量 | | | 類骨量 | | | | 吸収 | | | |
|----------|------------|-------------|------------|-------------|--------------------------------------|--------------|---------------|---------|-------|---------|---------|
| | BV/TV | Tb.Th | W.Th | OV/TV | OV/BV | OS/BS | O.Th | Ob.S/BS | ES/BS | Oc.S/BS | Fb.V/TV |
| 単位 | % | μm | μm | % | % | % | μm | % | % | % | |
| 非使用群 | 39.664 | 221.65 | 31.9025 | 0.884 | 2.47 | 29.694 | 6.766 | 9.2275 | 1.916 | 0.23 | 0.414 |
| テリパラチド使用 | 47.62 | 270.6 | 33.39 | 0.44 | 0.93 | 26.64 | 5.16 | 0.35 | 2.56 | nm | 0 |
| 石灰化 | | | | | | | | | | | |
| | 骨石灰化速度 MAR | 標識面 s LS/BS | 標識面 sdL/BS | 骨石灰化面 MS/BS | 骨形成速度 BFR/BS | 骨形成速度 BFR/BV | 骨梁単位活性化率 Ac.f | | | | |
| 単位 | μm/day | % | % | % | mm ³ /mm ² /yr | %/yr | N/yr | | | | |
| 非使用群 | 0.855 | 11.02 | 4.62 | 10.1325 | 0.032 | 26.135 | 1.035 | | | | |
| テリパラチド使用 | 0.89 | 15.69 | 5.72 | 13.57 | 0.044 | 32.48 | 1.32 | | | | |



【図 2】骨組織標本；テリパラチド使用例

4. 考察

ONFH の大腿骨頭における組織学的特徴として、壊死領域、修復層、健全部の 3 層構造をなしており、修復層には壊死骨梁の周囲を新生骨が取り巻く添加骨形成が認められる。この壊死領域と健全部の境界領域においては細胞性修復反応あるいは血管を豊富に含む肉芽組織や線維性修復反応が生じていると考えられており、骨芽細胞誘導による壊死骨梁への新生骨の添加や置換、破骨細胞による骨吸収反応などが生じている³⁾。これまで、骨頭圧潰の初期病態として、壊死部の骨髄・骨梁壊死による力学的強度の低下に伴う全体的な骨梁連続性の破断よりも、骨頭辺縁の修復層での旺盛な骨吸収反応が起点となった軟骨下骨折の発生と続発する修復反応の拡大が主要なメカニズムと考えられてきた⁴⁾。

しかし、今回の結果からは、大腿骨頭壊死境界部では骨量、石灰化関連パラメータが高値であった一方で骨吸収関連パラメータは低値であったことから、骨硬化性変化を呈していると考えられ、これまでの考え方とは異なる結果であった。Karasuyama⁵⁾らは修復過程の結果生じた骨硬化性変化が骨頭圧潰の起点となると述べており、我々の研究結果と同様の報告をしており、今後さらなる検討が必要と考えられる。これまで薬剤による骨頭壊死の発生予防、骨頭圧潰の報告が散見されるが、今回の結果が正しければ、Bisphosphonate 製剤の骨頭圧潰抑制効果は期待できないことになる。一方で、1 例ではあるがテリパラチドを使用した症例の検討においても、境界領域では石灰化関連パラメータが亢進しており、骨硬化性変化を惹起しているとも考えられるが、組織像では骨芽細胞の増殖も認めており、さらに症例数を増やし評価が必要であると考えられる。

大腿骨頭の力学強度には、骨密度のほか、骨特有の 3 次元構造特性が複雑に関わっていると考えられ、

ONFH における骨頭の圧潰、さらには発生機序にこれらの 3 次元的構造特性が関与していることがわかれば、新たな治療ターゲットになる可能性があると考えられる。

本検討の limitation として、骨動態には多様性が存在し、標本採取部位により異なった骨形態を呈する可能性があること、また症例数が少ないことなどあり、今後症例数を増やして検討を行う必要があると考えている。

5. 結論

ONFH 患者の大腿骨頭標本を用いて、骨形態計測法により骨微細構造を評した。特発性大腿骨頭壊死症の壊死境界領域においては、骨形成反応が亢進、骨吸収反応は抑制されていることが示唆された。

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) Jian-xiong M. et al. Bone Microarchitecture and Biomechanics of the Necrotic Femoral Head. Scientific reports. 2017,7;13345
- 2) Ishii M, Fujimori S, Kaneko T, Kikuta J. Dynamic live imaging of bone: opening a new era 'bone histodynametry'. J Miner Metab, 2013, 31; 507-11.
- 3) 筒井秀樹ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の MRI 画像と組織像の比較検討. 整形外科と災害外科, 40(3);1269-1275, 1992.
- 4) 豊島洋一, 宮岡英世, 中村正則ほか: 大腿骨頭壊死症に対し回転骨切り術施行後の摘出骨頭病理学的検討. Hip Joint 3: 395-398, 2004.
- 5) Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Sonoda K, Kubo Y, Iwamoto Y. The role of sclerotic changes in the starting mechanism of collapse: A histomorphometric and FEM study on

the femoral head of osteonecrosis.

Bone.2015,81;644-648