

特発性大腿骨頭壊死症と小児大腿骨頭壊死症(ペルテス病)

における共通点と相違点

山口亮介、本村悟朗、池村 聡、中島康晴

(九州大学大学院医学研究院 臨床医学部門 外科学講座 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症は青壮年期に好発するが、14歳以前の発生は非常に稀である。一方で小児の大腿骨頭壊死症であるペルテス病は5-8歳を好発年齢とし、14歳まで発生が認められる。どちらも原因不明に生じた大腿骨頭の虚血性壊死が本態と考えられているが、ステロイド・アルコールとの関連性や示す画像所見は大きく異なる。また壊死骨が恒久的に遺残する特発性大腿骨頭壊死症に対して、ペルテス病では数年の経過で完全に修復され予後が大きく異なる。両者の共通点と相違点を明らかとし、大腿骨頭壊死症の病態を考察した。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症(以下 ONFH)は、青壮年期に好発する大腿骨頭の虚血性壊死疾患であり、その原因は未だ不明であるが、ステロイド使用歴、アルコール多飲歴が誘因となることが報告されている。X線、MRIによる特徴的所見が認められ、骨頭圧潰による痛みを生じ、手術を要することが多い。

一方で小児の大腿骨頭壊死症である Legg-Calvé-Perthes disease (以下ペルテス病)は、2-14歳の小児期に発生する大腿骨頭の虚血性壊死疾患であり、その原因は未だ不明で、誘因も明らかとなっていない。X線、MRIによる特徴的所見が認められ、骨頭圧潰による跛行が生じるものの、多くの症例では保存的に治癒し、予後不良例でのみ手術が必要となる。

本研究では、ONFHとペルテス病の様々な共通点と相違点を明らかとし、大腿骨頭壊死症の病態や治療展望を考察することを目的とした。

2. 検討項目および結果

病態

ONFH、ペルテス病とも、大腿骨頭の虚血性壊死であると考えられているが、虚血が起きる原因が不明であるという点も含めて両疾患の共通点である。

発生年齢

ONFHは青年期以降40代、50代を好発年齢としているが、20歳未満での発生は非常に稀であると報告

されている¹⁾。また小児SLE患者におけるONFH発生率を調査した報告では、14歳未満では発生が認められなかったと報告されている²⁾。一方でペルテス病は5-8歳に好発するが、10歳以降の発生率は低下し14歳まで発生することが報告されている³⁾。このように両疾患で14歳前後を境とするように発生が異なることは大きな相違点である。

誘因

ONFHではステロイドやアルコールが重要な誘因であることが報告されているが^{4, 5)}、ペルテス病での関与は全く報告されていない。また、ペルテス病に特徴的な誘因も明らかとされておらず、両疾患の相違点である。

X線所見

ONFHの骨頭内では様々な帯状硬化像が確認でき、硬化部の内部が骨壊死部であることが判明している。一方ペルテス病では、大腿骨頭骨端全体の硬化像が確認でき、硬化部そのものが骨壊死であると考えられており、両疾患の相違点である。

MRI所見

ONFHではT1強調画像において骨壊死境界を示す境界明瞭なLow intensity bandが確認でき、T2強調画像において骨頭圧潰による骨髄浮腫像と関節液貯留が確認できる。一方ペルテス病ではT1強調画像において確認できることがあるlow intensity band像は軟骨下骨折線を示し、骨頭骨端全体の境界不

明瞭な intensity 変化が認められ、両疾患の相違点である。

保存的治療

ONFH では圧潰前であれば免荷が有効な可能性があるが、一旦圧潰が起きた場合には保存的治療の効果は限定的である。一方ペルテス病では保存的治療が主な治療法であり、若年例であれば経過観察や ROM 訓練、また外転免荷装具などの装具治療も広く行われており⁶⁾、両疾患の相違点である。

外科的治療

ONFH における主な治療法は外科的治療であり、人工股関節置換術を中心として、大腿骨骨切り術(大腿骨頭回転骨切り術、弯曲内反骨切り術)、血管柄付き腓骨移植術、多分化能細胞移植術などが行われている。一方ペルテス病では外科的治療は高齢発症例などの限定した症例に行われるが、大腿骨骨切り術(内反骨切り術、大腿骨頭回転骨切り術、屈曲内反骨切り術)に加え、骨盤骨切り術(Salter 骨盤骨切り術、Triple 骨盤骨切り術)などが行われ、両疾患の相違点である。

予後

ONFH では壊死骨は基本的に恒久的に遺残すると考えられており、壊死骨の部位と大きさによって骨頭圧潰を起こす危険度が異なる。また一旦圧潰すると早期から軟骨変性を中心とした変形性股関節症性変化を示す。一方ペルテス病では、2-4年間と長期間を要するものの基本的に壊死骨は将来的に完全に修復されると考えられており、骨頭圧潰による変形が遺残した場合も小児期に変形性股関節症性変化を来すことはほとんどない。両疾患で骨頭予後が大きく異なることは大きな相違点である。

以上をまとめると、両疾患とも原因不明の大腿骨頭骨頭の虚血性疾患であるという共通点を除けば、ほとんどが相違点である(表1)

表1 ONFH とペルテス病の共通点と相違点

	ONFH	ペルテス病	
病態	原因不明の大腿骨頭の虚血性壊死		共通点
発生年齢	青壮年期 (14歳以上)	5-8歳 (2-14歳)	相違点
誘因	ステロイド、アルコール	なし	相違点
X線	帯状硬化像 内側壊死骨の圧潰	壊死骨の硬化像 全体の圧潰	相違点
MRI	壊死境界のlow band 骨髄浮腫像	軟骨下骨折線のlow band 骨端の不明瞭な変化	相違点
治療	外科的治療が主	保存的治療が主	相違点
予後	恒久的壊死、OA+	壊死骨は修復、OA-	相違点

3. 考察

両疾患の共通点と相違点からいくつかの疑問が浮かぶ。

なぜ14歳を境にするように発生率が異なるのか？

骨端線の存在が影響したり、血行動態が異なっていたりする可能性が考えられるが、現時点では全く理由はわかっていない。

なぜ小児でステロイド関連 ONFH は起きにくいのか？

我々は過去にステロイド性骨壊死家兎モデルを用いて、未成熟家兎では成熟家兎と比べ、ステロイド性骨壊死発生率が有意に低く、ステロイド代謝酵素である CYP3A 活性も有意に異なることを報告した⁷⁾。その他の要因として血行動態などの差があるのかもしれないが、まだわかっていない。

なぜ硬化像や圧潰像が異なるのか？

ONFH では硬化部である壊死境界を起点としてそれより内側の壊死骨部が圧潰する可能性が提唱されている⁸⁾。一方でペルテス病では硬化部である壊死骨が吸収されて圧潰しつつ徐々に骨頭変形していくことが報告されている⁹⁾。両者とも荷重は重要な圧潰進行因子であるが、圧潰メカニズムそのものは両疾患で異なる可能性があり、その詳細はまだわかっていない。

なぜ治療法が大きく異なるのか？

ONFH に対しては、大腿骨骨切りは行われるものの、骨盤側の骨切りが行われることは少ない。ONFH に臼蓋形成不全が合併するような症例に対して骨盤骨切り術が有効な可能性がある。一方ペルテス病では保存的治療法が主であるが治療成績には限界があり⁶⁾、積極的な大腿骨骨切り術で良好な成績が得られる可能性がある。また早期 ONFH に対して有効性が報告されている多分化能細胞移植術は、修復が見込

めるペルテス病では有効である可能性があるが、まだほとんど検討されていない。

なぜペルテス病では骨壊死が修復されるのか？

理由はまだ全くわかっていないが、外傷性骨壊死マウスモデル¹⁰⁾を用いて、年齢の違いによる修復能の検討を予定している。

4. 結論

ONFH とペルテス病の共通点と相違点から大腿骨頭壊死症の病態と治療展望を考察し、考えられる疑問点にアプローチして大腿骨頭壊死症の病態を検討する予定である。

5. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iwamoto M, Nakashima Y, Nakamura T, Kohno Y, Yamaguchi R, Takamura K. Clinical outcomes of conservative treatment with a non-weight-bearing abduction brace for Legg-Calvé-Perthes disease. *J Orthop Sci.* 018 Jan;23(1):156-160.
- 2) Kuroyanagi G, Adapala NS, Yamaguchi R, Kamiya N, Deng Z, Aruwajoye O, Kutschke M, Chen E, Jo C, Ren Y, Kim HKW. Interleukin-6 deletion stimulates revascularization and new bone formation following ischemic osteonecrosis in a murine model. *Bone.* 2018 Aug 17;116:221-231.
- 3) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y. Radiological morphology variances of transient osteoporosis of the hip. *J Orthop Sci.* 2017 Jul;22(4):687-692
- 4) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Kim AJ, Kuroyanagi G, Phipps M, Adapala NS, Feng JQ, Kim HK. Targeted Disruption of NF1 in Osteocytes Increases FGF23 and Osteoid With Osteomalacia-like Bone Phenotype. *J Bone Miner Res.* 2017 Aug;32(8):1716-1726

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) Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y. Incidence of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3169-73.
- 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.* 2010 Feb;62(2):609-15.
- 3) Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S, Lie SA. The epidemiology and aetiology of Perthes' disease in Norway. A nationwide study of 425 patients. *J Bone Joint Surg Br.* 2006 Sep;88(9):1217-23.
- 4) Sakaguchi M, Tanaka T, Fukushima W, Kubo T, Hirota Y; Idiopathic ONF Multicenter Case-Control Study Group. Impact of oral corticosteroid use for idiopathic osteonecrosis of the femoral head: a nationwide multicenter case-control study in Japan. *J Orthop Sci.* 2010 Mar;15(2):185-91.
- 5) Fukushima W, Yamamoto T, Takahashi S, Sakaguchi M, Kubo T, Iwamoto Y, Hirota Y; 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.* 2013 Mar;95-B(3):320-5.
- 6) Iwamoto M, Nakashima Y, Nakamura T, Kohno Y, Yamaguchi R, Takamura K. Clinical outcomes of conservative treatment with a non-weight-bearing abduction brace for Legg-Calvé-Perthes disease. *J Orthop Sci.* 2018

Jan;23(1):156-160.

- 7) 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英. 未成熟家兎は成熟家兎に比ベステロイド性骨壊死発生率が低い. 厚生労働省科学研究費補助金 難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業(難病関係研究分野)特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用 平成 24 年度総括・分担研究報告書:40-44, 2013
- 8) 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 Br.* 2011 Feb;93(2):184-7.
- 9) Kim HK, Stephenson N, Garces A, Aya-ay J, Bian H. Effects of disruption of epiphyseal vasculature on the proximal femoral growth plate. *J Bone Joint Surg Am.* 2009 May;91(5):1149-58.
- 10) Kamiya N, Yamaguchi R, Aruwajoye O, Adapala NS, Kim HK. Development of a mouse model of ischemic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Apr;473(4):1486-98