

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09635

研究課題名(和文) 関節内脆弱性骨折による関節破壊のメカニズムの解明

研究課題名(英文) The pathomechanism of joint destruction in subchondral insufficiency fracture

研究代表者

山本 卓明 (Yamamoto, Takuaki)

福岡大学・医学部・教授

研究者番号：20336035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：股・肩・膝関節の脆弱性骨折に伴う関節破壊のメカニズムに関して、臨床病理学的検討を行った。臨床像では、股・肩関節は、急速な関節裂隙狭小化を伴いながら骨頭と関節窩に破壊が生じていた。病理組織学的には、骨折像に加え、骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変を全例に認めた。膝関節では、MRI上bone marrow lesion (BML)が認められ、同部は造影MRIでは、造影されていた。BMLの病理組織像は、脆弱性骨折に伴って発生した骨髓内浮腫、うっ血像、新生血管などを反映していることが分かった。さらに、MRI上のバンド像に該当する部位には肥厚骨梁を認め、一部は骨折に対する仮骨形成など修復反応を呈していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

骨粗鬆症性軟骨下脆弱性骨折と関節破壊に関する検討を行った報告は国内外を問わずこれまでになく、新しい病態を世界に先駆けて解析するものである。今回の研究結果より、早期にSIFを診断し、適切な治療を行うことで、関節破壊を防止できる可能性が示唆された。また、関節内における軟骨下脆弱性骨折の代表的疾患である大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、われわれが世界で初めてその発生を病理組織学的に報告しており、引き続いて典型的画像所見、合併症などを報告した。本分野に関しては検討症例が多く、このような豊富な症例数と経験に基づいた環境のもとに行われる本研究は、世界最先端のものである。

研究成果の概要(英文)：Subchondral insufficiency fracture (SIF) often results in the rapid destruction of the joints. In this study, SIF in the hip, shoulder, and knee joints are clinicopathologically investigated. On plain radiographs, the normal joint space had undergone rapid narrowing and/or disappeared within 9 months. Histopathologically, all cases showed evidence of subchondral insufficiency fracture and, in the marrow space, there were several round to oval granulomatous foci, which consisted of amorphous debris, fragmented bone and articular cartilage surrounded by reactive histiocytes and giant cells. SIF resulting from osteopenia may lead to a rapid breakdown of the joints.

研究分野：整形外科学

キーワード：脆弱性骨折 股関節 肩関節 関節破壊

1. 研究開始当初の背景

以下の3つの点が、研究開始にあたり重要な背景として挙げられる。

(1) なぜ、骨粗鬆症による脆弱性骨折が重要なのか？

現在日本は、世界トップの長寿を実現した反面、高齢化に伴い骨粗鬆症により骨折を来す患者数が増加の一途を辿っている。さらに、骨粗鬆症に伴う骨折による身体機能障害は、寝たきりの原因の第2位を占めており、本骨折は我が国において解決されるべき喫緊の医学的課題である。平均寿命と健康寿命の差が男女とも10歳程度あり、これを縮めるべく多くの国家的施策が行われている中、歩行能力に大きな影響を及ぼす大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の予後改善は、解決が待たれる重要な課題の一つである。

(2) なぜ、関節破壊を来すのか？

骨粗鬆症に伴って発生する骨折としては、大腿骨では大腿骨近位部骨折が知られているが、通常は、関節破壊は来さない。ところが、我々は近年、股関節の大腿骨頭軟骨直下に脆弱性骨折が発生し、一部の症例では、急速な関節破壊を引き起こすことを、世界に先駆けて提唱した (Page 5, 業績 2)。一旦、関節破壊を来した場合は、人工関節置換術などの外科的加療を余儀なくされ、入院、手術などに伴う医療経済的な観点からも多大な損失を来し、早急に対策を講じる必要がある。

(3) 各関節における疾患群の病態解明もすすむ

骨粗鬆症に伴って股関節に発生する大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、これまでは大腿骨頭壊死症と誤って診断されてきており、我々は、既に大腿骨頭壊死症と診断された症例の約5-10%は本骨折であることを報告した (Yamamoto et al. Ann Rheum Dis 67:150-3, 2008)。また膝関節の破壊を来す代表疾患である特発性膝骨壊死の原因も本骨折である可能性が高いことを世界で初めて病理学的に報告した (Yamamoto et al. JBJS Am 85A:858-66, 2000)。したがって、本疾患概念に基づいた各関節での症例収集とその解析は、それぞれの関節における関節破壊の病態解明にも極めて有用である。

2. 研究の目的

脆弱性骨折により引き起こされる関節破壊のメカニズムを多角的に解明すること

3. 研究の方法

(1) 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の予後を規定する因子の検討

本骨折は、全ての症例で圧潰が進行し、関節破壊を来すわけではない。一部の症例は、保存的治療により、治癒することが報告されている (症例 1)。一方で、骨折を来した後、関節破壊が進行した症例も報告されている (症例 2)。

この予後の違いを規定する因子の解析を行う。具体的には、MRI、マイクロCT、骨塩量の測定を行い (手術に至った症例では摘出骨頭を画像解析する)、かつ身長、体重、骨粗鬆症の程度、MRI、CTでの骨折の範囲、骨盤の傾斜の程度を計測し、予後との相関を多変量解析を用いて検討する。病理標本においては、骨梁の厚み、破骨細胞の多寡、滑膜、軟骨表面における破骨細胞の有無と活性、骨組織破壊の際にみられる骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変の有無、などを病理的に検討する。さらに、関節液・血液生化学検査と共に、免疫組織化学的検索を行い、MMP-3,9などの軟骨融解酵素の発現の多寡と発現細胞を検討する。

(2) 軟骨骨下脆弱性骨折の関与が指摘されている他関節も臨床病理学的に検討する。

急破壊型肩関節症：股関節のみならず肩においても同様の所見が認められる。以下のようにわずか一カ月で急速に肩関節の破壊を来している。本関節破壊に関与している因子を、1と同様に、臨床病理学的、血液生化学的、免疫組織学的に検討する。

特発性膝骨壊死：特発性膝骨壊死症例の早期例のMRI像と病理組織像の比較を行い、本疾患の病因を確定する。その上で、圧潰が進行し関節破壊を来す症例と、保存療法にて治癒する症例の違いを、多角的に検討し、膝関節における関節破壊のメカニズムを解明する。

4. 研究成果

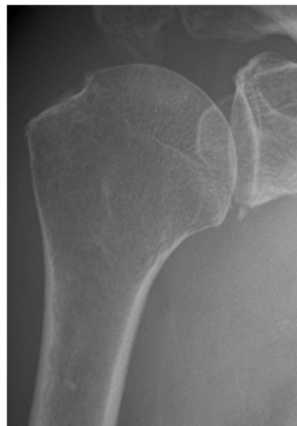
股関節については、人工股関節置換術を施行され、病理組織学的に SIF と診断された症例のうち、発症直後と手術直前の経時的レントゲン変化の検討が可能であった大腿骨頭を対象とし、肩関節については、当科において SIF と診断され、急速な関節破壊を呈した症例を対象とした。膝関節については、大腿骨内側顆の軟骨下脆弱性骨折と診断された症例のうち、発症後早期の症例で、造影MRIおよび生検が可能な症例を対象とした。SIF の病理診断は、骨折線とその周囲に仮骨・肉芽組織が認められるものとした。

股関節では、発症後6カ月以内に骨頭外側を中心に圧潰変形を来していた。発症から手術までの期間は、1-9 カ月（平均 5.6 カ月）、関節裂隙は 0.4-2.0 mm/month（平均 0.7mm/month）の速さで急速に狭小化していた。病理組織学的には、骨折像に加え、骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変を全例に認めた。

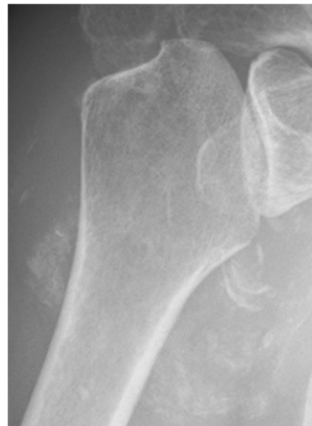
肩関節も股関節と同様の臨床経過であり、急速な関節裂隙の狭小化を伴いながら骨頭とともに関節窩にも破壊が生じており、わずか2カ月間で関節破壊が急速に進行していた（図1）。

膝関節では、MRI上認められる bone marrow lesion (BML) が大腿骨内側顆部に認められ、さらに同部は造影MRIでは、造影されていた。レントゲン所見では、発症後2カ月以内に大腿骨内側顆部は圧潰変形を来していた。病理組織学的には、骨折像に加え、骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変を全例に認め、さらに関節軟骨の破砕片も骨髓内に認められた。BML の病理組織像は、骨折に伴って発生した骨髓内浮腫、うっ血像、新生血管などを反映していることが分かった。さらに、MRI上のバンド像に該当する部位には、病理組織学的には、肥厚した骨梁を認め、一部は骨折に対する仮骨形成など修復反応を呈する症例もあった。

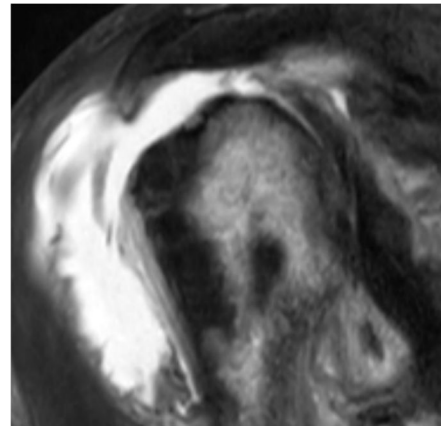
図1 肩関節における急速な関節破壊を来した症例のレントゲン経過とMRI像および病理像



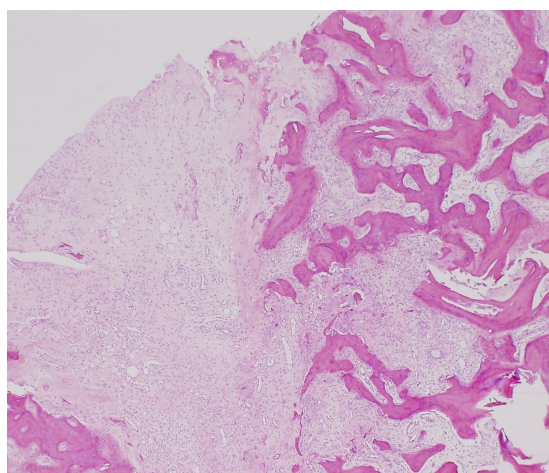
初診時



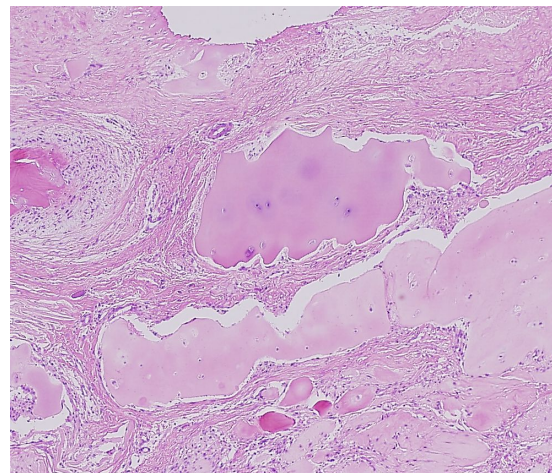
発症後1か月



MRI 像



軟骨下には肉芽組織や仮骨形成を認める



肥厚した滑液包内には骨軟骨破砕片を認める

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Motomura G, Yamamoto T, Kubo Y, Utsunomiya T, Hamai S, Ikemura S, Fujii M, Nakashima Y.	4. 巻 36
2. 論文標題 Transstrochanteric Anterior Rotational Osteotomy Combined with Re-Sphericalization of the Collapsed Femoral Head Using Calcium Phosphate Cement Filling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Surg Technol Int .	6. 最初と最後の頁 347-350
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, Sonoda K, Kubo Y, Utsunomiya T, Nakashima Y, Yamamoto T.	4. 巻 26
2. 論文標題 Effect of a Specific Questionnaire Sheet on Subclassification of Osteonecrosis of the Femoral Head	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med Sci Monit.	6. 最初と最後の頁 e921327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.12659/MSM.921327.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Xianyong Yin, Yamamoto T, et al.	4. 巻 80(5)
2. 論文標題 Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 632-640
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/annrheumdis-2020-219209.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ohtsuru T, Yamamoto T, Murata Y, Morita Y, Munakata Y, Kato Y, Okazaki K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Incidence of osteonecrosis and insufficiency fracture of the hip and knee joints based on MRI in 300 renal transplant patients.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hip Int	6. 最初と最後の頁 319-321
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1120700018808693.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki M, Kinoshita K, Sakamoto T, Seo H, Kinoshita S, Yamamoto T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Leg Length Change After Curved Periacetabular Osteotomy and Its Impact on the Clinical Outcomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Arthroplasty.	6. 最初と最後の頁 3089-3096
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arth.2021.04.019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsunaga T, Kamachi Y, Kinoshita K, Sakamoto T, Yamamoto T.	4. 巻 36
2. 論文標題 Magnetic Resonance Imaging Assessment of Abductor Muscles Shortly After Curved Periacetabular Osteotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Arthroplasty.	6. 最初と最後の頁 429-433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.arth.2020.08.041.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinoshita S, Ishimatsu T, Suzuki M, Seo H, Sakamoto T, Kinoshita K, Yamamoto T.	4. 巻 21
2. 論文標題 Femoral nerve status during the anterolateral approach for total hip arthroplasty: Motor-evoked potential analysis and an influencing factor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Orthop Sci.	6. 最初と最後の頁 S0949-2658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2021.09.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Doi N, Kinoshita K, Sakamoto T, Minokawa A, Setoguchi D, Yamamoto T.	4. 巻 103(B)
2. 論文標題 Incidence and clinical outcome of lateral femoral cutaneous nerve injury after periacetabular osteotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Joint J.	6. 最初と最後の頁 659-664
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1302/0301-620X.103B4.BJJ-2020-0990.R2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamachi Y, Kinoshita K, Sakamoto T, Matsunaga T, Yamamoto T.	4. 巻 107
2. 論文標題 Bone union status of all osteotomy sites one year after curvedperiacetabular osteotomy based on computed tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orthop Traumatol Surg Res.	6. 最初と最後の頁 102955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.otsr.2021.102955.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suetsugu H, Kim K, Yamamoto T, et al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Novel susceptibility loci for steroid-associated osteonecrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hum Mol Genet.	6. 最初と最後の頁 1082-1095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/hmg/ddab306.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山本卓明
2. 発表標題 教育研修講演：特発性大腿骨頭壊死症の診断と治療
3. 学会等名 第93回日本整形外科学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本卓明
2. 発表標題 高齢者脆弱性骨折に対する診断と治療：大腿骨軟骨下脆弱性骨折の診断と治療
3. 学会等名 第46回日本股関節学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takuaki Yamamoto
2. 発表標題 Differentiation diagnosis between Osteonecrosis of the femoral head and Subchondral insufficiency fracture of the femoral head
3. 学会等名 European Orthopaedic Research Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本卓明
2. 発表標題 日本で培われた骨切り術とその魅力「大腿骨頭回転骨切り術
3. 学会等名 第48回日本股関節学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本卓明
2. 発表標題 特発性大腿骨頭壊死症の病態と治療戦略
3. 学会等名 第94回日本整形外科学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------