

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09601

研究課題名(和文) 骨頭圧潰の予防法開発を念頭においた骨壊死修復過程の病態解析

研究課題名(英文) Analysis of the repair process of osteonecrosis of the femoral head with a view to developing preventive methods for femoral head collapse

研究代表者

本村 悟朗 (Motomura, Goro)

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：50529857

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)：大腿骨頭壊死症では、骨壊死の発生とともに修復反応が生じ、壊死境界域には骨硬化性変化が見られるようになる。この修復過程こそが骨頭圧潰(骨頭が潰れること)の引き金になるという観点から多面的に病態解析を行い、骨硬化性変化の有無により境界域にかかる応力分布は異なり、力学的負荷により生じる骨折型も異なること、修復反応の有無により圧潰形態は異なること、骨頭圧潰前には壊死域の骨密度は低下していないこと、骨頭外側の壊死境界域における修復反応の程度がその後の圧潰発生に関連すること、などを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

特発性大腿骨頭壊死症の臨床における最大の課題は骨頭圧潰の予防であり、世界中で圧潰予防法の開発に凌ぎを削っている状況である。しかしながら、肝心の圧潰メカニズムは未だ不明であり、メカニズム解明のないままに細胞移植などによる再生治療が試みられているのが現状である。本研究成果は壊死境界域に骨硬化性変化を生ずる生体の修復反応こそが圧潰メカニズムの根幹であるという仮説を支持するものであり、圧潰予防法開発に向けた重要な知見が得られたと考えている。

研究成果の概要(英文)：In osteonecrosis of the femoral head, a repair reaction starts after the occurrence of osteonecrosis, and osteosclerotic changes are observed in the necrotic boundary zone. The pathological analyses were conducted from the viewpoint that this repair process is the trigger of femoral head collapse, and we found that the stress distribution applied to the boundary zone differs depending on the presence or absence of osteosclerotic changes, and the fracture type caused by mechanical loading also differs, that collapse form differs depending on the presence of repair reaction, that bone mineral density in the necrotic zone is not reduced before collapse, and that the degree of repair reaction at the outer necrotic boundary of the head is related to the occurrence of subsequent collapse.

研究分野：股関節外科

キーワード：大腿骨頭壊死 骨頭圧潰

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特発性大腿骨頭壊死症 (ONFH) の臨床における最大の課題は骨頭圧潰 (陥没) の予防であり、世界中で圧潰予防法の開発に凌ぎを削っている状況である。しかしながら、肝心の圧潰メカニズムは未だ不明であり、メカニズム解明のないままに細胞移植などによる再生治療が試みられているのが現状である。圧潰骨頭では壊死骨梁と修復反応により肥厚した骨梁の間で必ず骨折を生じていること、骨壊死に対する生体の修復反応の結果生じる骨硬化性変化が骨頭関節面の応力集中を招くことから、壊死境界域に骨硬化性変化を生ずる生体の修復反応こそが圧潰メカニズムの根幹であるとの観点のもと、本研究を立案した。

2. 研究の目的

(1) 壊死境界域における応力集中と軟骨下骨折との関連

応力集中の有無がその後の圧潰形態に及ぼす影響について評価する。

(2) 修復反応の有無による骨頭圧潰形態の違い

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (SIF) は ONFH と同様に骨頭の圧潰をきたすが、壊死領域は存在しないため修復反応は生じていない。両者の圧潰形態を比較することにより、修復反応の有無による骨頭圧潰形態の違いを明らかにする。

(3) 未圧潰骨頭における修復反応の程度に影響を及ぼす臨床的因子

未圧潰骨頭における壊死域の骨密度は低いのか、単純 CT の Hounsfield unit (HU) 値を用いて評価する。

未圧潰骨頭における骨頭外側の壊死境界域における骨密度はその後の圧潰発生に関連するのか検討すること。

3. 研究の方法

(1) 壊死境界域における応力集中と軟骨下骨折との関連

手術で摘出した ONFH 骨頭 20 骨頭の非圧潰部から壊死域・境界域・健常域の 3 層から成る骨片 (縦 10mm × 横 15mm × 幅 5mm) を作成。マイクロ CT にて圧潰 (骨折) がいないことを確認した後、有限要素法を用いた応力解析を行い、境界域における応力集中の有無を評価。続いて、圧縮試験機 (SHIMADZU) を使用し検体が破断するまで力学的負荷をかけ、再度マイクロ CT を撮像し圧潰形態を評価。

(2) 修復反応の有無による骨頭圧潰形態の違い

病理組織学的に SIF 及び ONFH と診断可能であった SIF10 骨頭および ONFH10 骨頭を対象とした。マイクロ CT を用いて、骨頭外側の軟骨下骨の破断 (外側圧潰部と定義) の有無を評価し、外側圧潰部の内外側それぞれの骨微細構造評価ならびに病理組織学的評価を行った。

(3) 未圧潰骨頭における修復反応の程度に影響を及ぼす臨床的因子

大腿骨頭の CT 冠状断像で関心領域 (骨頭の前・関節面側 1/3 の皮質骨を含まない海綿骨領域) を設定し、前後 3 スライスに関心領域の HU 値の平均を骨頭 HU 値と定義した。壊死域内に上記の関心領域が設定できた圧潰前 ONFH 27 骨頭と正常 101 骨頭を対象に、患者因子で propensity score matching を行い、両者の骨頭 HU 値を比較した。

未圧潰 ONFH19 症例を対象とし、CT データを用いて患者特異的有限要素解析モデルを作成した。骨頭外側の壊死境界域と隣接する壊死域それぞれに関心領域を設定し、骨密度ならびに応力を測定、CT 撮影から 3 ヶ月以内に圧潰が生じた 9 例とその他の 10 例間で比較検討した。

4. 研究成果

(1) 境界域に応力集中が生じると、力学的負荷により境界域と隣接壊死骨との間で骨折が生じることが実験的に示された (図 1)。応力集中を認めた検体では全例境界域に骨硬化性変化を認め、硬化に隣接する壊死域との間で骨折を認めた。これは ONFH 骨頭の外側壊死境界域における圧潰形態と同じであり、境界域に骨硬化性変化を生ずる生体の修復反応が骨頭圧潰の引き金となる可能性が示唆された。今後、圧潰予防法確立に向け、修復反応のメカニズムを解明する必要がある。なお、本研究成果は現在英文論文として投稿準備中である。

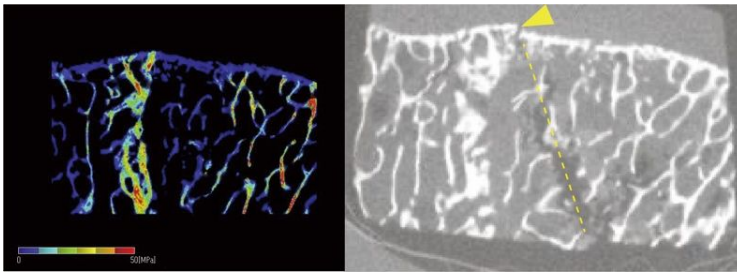


図 1 有限要素解析により境界域の骨硬化部に応力集中を認める (左) 圧縮試験後のマイクロCT 像 (右、矢頭は軟骨下骨折、点線は骨折線を示す)。

(2) ONFH では、圧潰部内側の骨体積、骨梁幅、骨密度が隣接する圧潰部外側よりも有意に小さく (低く)、圧潰部外側では添加骨形成に伴う肥厚骨梁が必ず観察された。一方、SIF では骨微細構造パラメータのいずれにおいても圧潰部内外側で有意差はみられず、組織学的には軟骨下骨折を覆う仮骨形成が外側圧潰部の周囲に様々な程度で見られた (図 2)。以上より、ONFH と SIF では外側圧潰部の形態的特徴は異なっており、修復反応の有無により骨頭圧潰メカニズムが異なることが示唆された。本研究成果は国際的英文誌である *Bone* に掲載された。

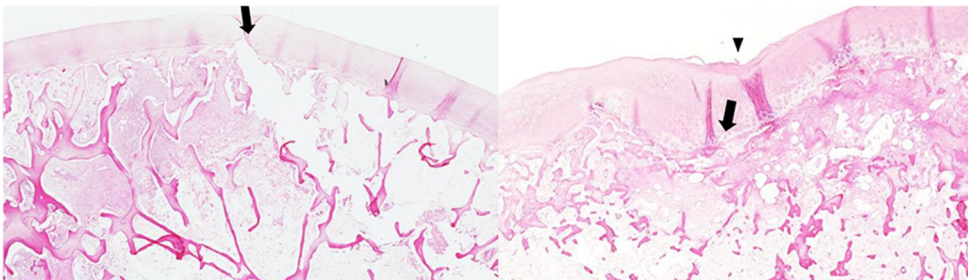


図 2 大腿骨頭壊死症 (左、矢印は軟骨下骨折部) と大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (右、矢印は軟骨下骨折部、矢頭は軟骨陥凹部) の骨頭外側圧潰部の病理組織像

(3)

年齢、BMI、および性別で調整した Propensity score matching で選択された 25 骨頭同士の HU 値の比較では、正常骨頭 (n=13) が平均 300.8 ± 75.1 、圧潰前 ONFH 骨頭 (n=13) が平均 312.2 ± 53.9 であり、2 群間に有意差は認めなかった ($p=0.54$)。以上より、骨頭圧潰前に壊死域の骨密度が低下していることは考えにくいことが示唆された。本研究成果は国際的英文誌である *Journal of Orthopaedic Research* に掲載された。

CT 撮影から 3 ヶ月以内に圧潰が生じた症例群は骨頭外側の骨密度比 (壊死境界域の骨密度/壊死域の骨密度) および応力が有意に高く、骨密度比は圧潰予測に有用であることが示された。以上より、骨頭外側の壊死境界域における修復反応の程度がその後の圧潰発生に関連することが示唆された。本研究結果は英文論文として投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7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 Kawano Koichiro, Motomura Goro, Ikemura Satoshi, Yamaguchi Ryosuke, Baba Shoji, Xu Mingjian, Nakashima Yasuharu	4. 巻 141
2. 論文標題 Differences in the microarchitectural features of the lateral collapsed lesion between osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the femoral head	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bone	6. 最初と最後の頁 115585 ~ 115585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bone.2020.115585	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 Xu Mingjian, Motomura Goro, Ikemura Satoshi, Yamaguchi Ryosuke, Utsunomiya Takeshi, Baba Shoji, Kawano Koichiro, Nakashima Yasuharu	4. 巻 106
2. 論文標題 Proximal femoral morphology after transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head: A three-dimensional simulation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research	6. 最初と最後の頁 1569 ~ 1574
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.otsr.2020.07.003	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 Kubo Yusuke, Motomura Goro, Utsunomiya Takeshi, Fujii Masanori, Ikemura Satoshi, Sonoda Kazuhiko, Nakashima Yasuharu	4. 巻 215
2. 論文標題 Distribution of Femoral Head Subchondral Fracture Site Relates to Contact Pressures, Age, and Acetabular Structure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Roentgenology	6. 最初と最後の頁 448 ~ 457
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2214/AJR.19.21895	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 Baba Shoji, Motomura Goro, Ikemura Satoshi, Yamaguchi Ryosuke, Utsunomiya Takeshi, Hatanaka Hiroyuki, Kawano Koichiro, Xu Mingjian, Nakashima Yasuharu	4. 巻 38
2. 論文標題 Is bone mineral density lower in the necrotic lesion in pre collapse osteonecrosis of the femoral head?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 2434 ~ 2442
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.24674	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 Baba S, Motomura G, Ikemura S, Kubo Y, Utsunomiya T, Hatanaka H, Kawano K, Nakashima Y.	4. 巻 87
2. 論文標題 Quantitative evaluation of bone-resorptive lesion volume in osteonecrosis of the femoral head using micro-computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Joint Bone Spine.	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbspin.2019.09.004	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 Yamamoto Noriko, Motomura Goro, Ikemura Satoshi, Yamaguchi Ryosuke, Utsunomiya Takeshi, Kawano Koichiro, Xu Mingjian, Tanaka Hidenao, Ayabe Yusuke, Nakashima Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship between the degree of subchondral collapse and articular surface irregularities in osteonecrosis of the femoral head	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jor.25539	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 Xu Mingjian, Motomura Goro, Ikemura Satoshi, Yamaguchi Ryosuke, Kawano Koichiro, Yamamoto Noriko, Tanaka Hidenao, Ayabe Yusuke, Nakashima Yasuharu	4. 巻 14
2. 論文標題 Posterior Pelvic Tilt in the Standing Position Might Be Associated with Collapse Progression in Post Collapse Stage Osteonecrosis of the Femoral Head	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Orthopaedic Surgery	6. 最初と最後の頁 3201 ~ 3208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/os.13544	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 -

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Xu Mingjian, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Ryosuke Yamaguchi, Koichiro Kawano, Noriko Yamamoto, Hidenao Tanaka, Yusuke Ayabe, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Sagittal Pelvic posture in the standing position in patients with post-collapse stage osteonecrosis of the femoral head
3. 学会等名 ORS 2022 annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 本村悟朗、藤井政徳、瀧井 敏、池村 聡、畑中敬之、野口康男、中島康晴
2. 発表標題 特発性大腿骨頭壊死症における臼蓋側の変性は大腿骨頭回転骨切り術の予後に重要か？
3. 学会等名 第48回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Koichiro Kawano, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Satoshi Hamai, Masanori Fujii, Ryosuke Yamaguchi, Takeshi Utsunomiya, Hiroyuki Hatanaka, Shoji Baba, Mingjian Xu, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Morphological difference between Subchondral Insufficiency Fracture and Osteonecrosis: Evaluation of Microarchitecture at the Subchondral Collapsed Lesion
3. 学会等名 American Academy of Orthopaedic Surgeons 2020 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Koichiro Kawano, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Ryosuke Yamaguchi, Shoji Baba, Mingjian Xu, Noriko Yamamoto, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Differences in subchondral bone microarchitecture at the lateral collapsed lesion between subchondral insufficiency fracture and osteonecrosis of the femoral head
3. 学会等名 The 66th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本典子、本村悟朗、池村聡、藤井政徳、山口亮介、馬場省次、河野紘一郎、徐明剣、中島康晴
2. 発表標題 壊死骨頭の圧潰の程度と骨頭軟骨の形態評価-マイクロCTを用いた検討-
3. 学会等名 第35回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shoji Baba, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Ryosuke Yamaguchi, Koichiro Kawano, Mingjian Xu, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Is the bone mineral density of necrotic area decreased in pre-collapse osteonecrosis of the femoral head? A propensity-matched study using CT Hounsfield unit values.
3. 学会等名 The 105th Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河野紘一郎、本村悟朗、池村聡、山口亮介、馬場省次、徐明剣、中島康晴
2. 発表標題 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と大腿骨頭壊死症の圧潰形態の違い
3. 学会等名 第46回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場 省次、本村 悟朗、池村 聡、山口 亮介、宇都宮 健、畑中 敬之、河野 紘一郎、徐 明剣、中島 康晴
2. 発表標題 骨壊死領域の骨密度は低下しているのか? CT Hounsfield値を用いたpropensity-matched study
3. 学会等名 第46回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場省次、本村悟朗、池村聡、山口亮介、宇都宮健、畑中敬之、河野紘一郎、徐明剣、中島康晴
2. 発表標題 CT Hounsfield値を用いた大腿骨頭における骨密度分布の三次元的検討
3. 学会等名 第92回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大腿骨頭壊死の疾患モデルと治療ターゲット
2. 発表標題 本村悟朗、山口亮介、池村聡、中島康晴
3. 学会等名 第34回日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noriko Yamamoto, Goro Motomura, Ryosuke Yamaguchi, Takeshi Utsunomiya, Xu Mingjian, Hidenao Tanaka, Yusuke Ayabe, Kosei Sakamoto, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Morphological analysis of articular surface of the femoral head with osteonecrosis
3. 学会等名 The 21st International Meeting of Association Research Circulation Osseous (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------