

令和 5 年 4 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18534

研究課題名(和文) ペルテス病の関節予後に発症時年齢が強く関与する機序の検討

研究課題名(英文) Exploratory study on mechanism of influence of age at the onset to prognostic femoral head deformity in patients with Perthes disease

研究代表者

山口 亮介 (Yamaguchi, Ryosuke)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30826152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ペルテス病では発症時年齢が非常に重要な大腿骨頭変形の予後因子であるが、なぜこれほどまで重要なのかそのメカニズムはほとんどわかっていなかった。本研究では、年齢によって虚血性骨壊死後の修復過程における軟骨形成能や骨形成能が異なるためではないかという仮説をたて、ペルテス病MRIの三次元的軟骨性大腿骨頭の検討、骨壊死マウスモデルの修復過程における軟骨形成能、骨形成能の検討を行った。ペルテス病患者では、全周性の軟骨肥厚が生じており、年齢による違いや最終的な骨頭変形との違いと強く相関していた。また骨壊死マウスモデルでは若年齢であるほど骨壊死修復能が高いことがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、ペルテス病では軟骨肥厚による骨頭肥大が生じ、その軟骨肥厚の部位と程度により将来的な骨頭変形が生じている可能性が示唆された。ペルテス病に対する基本的治療コンセプトとされているcontainment(封じ込め)療法の基礎的メカニズム解明につながる世界で初めての研究成果である。また若年齢であるほど、虚血性骨壊死修復が速やかであることがわかり、そのメカニズム解明に向けて今後の発展が期待される結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Age at the onset is important prognostic factor for femoral head deformity in patients with Perthes disease. However, its mechanism has still been unknown. In this study, three-dimensional analysis of cartilage hypertrophy of the femoral head using Perthes MRI, and assessment of repair process of cartilage and bone using a mouse model of ischemic osteonecrosis were conducted. In patients with Perthes disease, multidirectional hypertrophy of the femoral head cartilage was observed and that was well correlated with age and femoral head deformity at bone maturity age. Also, ischemic osteonecrosis was significantly well repaired in younger age of the mouse model.

研究分野：小児整形外科

キーワード：ペルテス病 骨壊死 軟骨肥厚 成長 加齢

## 1. 研究開始当初の背景

ペルテス病では、発症時の年齢が非常に重要な大腿骨頭変形の予後因子である。他の患者背景と比較しても、なぜこれほどまで発症時年齢が骨頭変形予後に関わるのか、そのメカニズムはほとんどわかっていない。

近年、動物実験によって、大腿骨頭の虚血性壊死が発生した後も骨頭表面の関節軟骨細胞は生存しており、正常軟骨細胞では認められない旺盛な細胞分裂や細胞外マトリックス形成の活性化が認められ、関節軟骨が肥厚するという知見が得られた。またマウスを用いた虚血性骨壊死モデルが開発され、様々な年齢で虚血性骨壊死を誘導し、その後の修復過程の評価が容易な状況となっている。

## 2. 研究の目的

ペルテス病による大腿骨頭変形遺残に発症時年齢が強く関与する理由は、年齢によって虚血性骨壊死後の修復過程における軟骨形成能や骨形成能が異なるためではないかという仮説をたて、以下の二つのアプローチで検討することを目的とした。

ペルテス病 MRI の三次元的軟骨性大腿骨頭の検討

骨壊死マウスモデルの修復過程における軟骨形成能、骨形成能の検討

## 3. 研究の方法

ペルテス病 MRI の三次元的軟骨性大腿骨頭の検討

当院および関連施設において、診断および病勢評価目的に MRI 画像を撮影され、治療効果判定が可能な骨成熟年齢まで長期経過観察できたペルテス病患者を対象とし、患者因子および MRI による軟骨性大腿骨頭を評価する。

骨壊死マウスモデルの修復過程における軟骨形成能、骨形成能の検討

年齢の異なる C57BL/6 マウス (4-5 週齢 Skeletal growth stage、12 週齢 Skeletal maturity stage、24 週齢 Adult stage、48 週齢以上 Senescent stage) を用いて、骨形成能、軟骨肥厚や活性化を評価する。

## 4. 研究成果

ペルテス病 MRI の三次元的軟骨性大腿骨頭の検討

ペルテス病の大腿骨頭では健側に比較して全周性に骨頭肥大が生じており、その要因としては骨成分ではなく軟骨成分の増加、すなわち軟骨肥大によるものであることがわかった。また軟骨厚の患側/健側比は 1.1-1.5 倍であり、全周性の軟骨肥厚であるものの、特に骨頭外側にて強く肥厚していた。年齢による比

較では、発症時 6 歳以上の症例では 6 歳未満と比較して外側および内側の軟骨がより肥厚しており、軟骨肥厚の程度の違いが年齢による骨頭変形の予後に関与している可能性が示された。さらに、外側および内側の軟骨肥厚の程度は、数年後の骨製熟時の骨頭変形とよく相関しており、新たな骨頭変形の予測に有用である可能性が示された。

#### 骨壊死マウスモデルの修復過程における軟骨形成能、骨形成能の検討

年齢の異なる C57BL/6 マウス (4-5 週齢 Skeletal growth stage、12 週齢 Skeletal maturity stage、24 週齢 Adult stage、48 週齢以上 Senescent stage) に虚血性骨壊死を誘導し、4 週後に病理学的に評価したところ、4-5 週齢では 90%以上の領域で修復反応が見られるのに対して、週齢があがるとともに修復反応は低下し、22 週齢、48 週齢以上のマウスでは修復反応は 30%以下であった。骨形成能は 4-5 週齢で有意に高値であり、破骨細胞活性の増加とあわせて考えると骨代謝が非常に亢進することで骨壊死修復反応が進んでいることがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamaguchi Ryosuke, Nakamura Tomoyuki, Yanagida Haruhisa, Yamaguchi Toru, Takamura Kazuyuki, Wada Akifusa, Nakashima Yasuharu	4. 巻 42
2. 論文標題 Hip Prognosis in Patients With Congenital Diastasis of the Pubic Symphysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pediatric Orthopaedics	6. 最初と最後の頁 246 ~ 252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/BPO.0000000000002114	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 該当する
1. 著者名 Yamaguchi Ryosuke, Kamiya Nobuhiro, Kuroyanagi Gen, Ren Yinshi, Kim Harry K. W.	4. 巻 -
2. 論文標題 Development of a murine model of ischemic osteonecrosis to study the effects of aging on bone repair	5. 発行年 2021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.25006	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 該当する
1. 著者名 Nakamura Tomoyuki, Yamaguchi Ryosuke, Wada Akifusa, Takamura Kazuyuki, Yanagida Haruhisa, Yamaguchi Toru	4. 巻 -
2. 論文標題 A longitudinal study for the prediction of the mature acetabular morphology using childhood magnetic resonance imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	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) 10.1016/j.jos.2020.05.002	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 Yamaguchi Ryosuke, Nakamura Tomoyuki, Yamamoto Takuaki, Takamura Kazuyuki, Yanagida Haruhisa, Yamaguchi Toru, Nakashima Yasuharu	4. 巻 28
2. 論文標題 Subchondral fracture of the femoral head in children: Differential diagnosis of pediatric hip pain	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Surgery	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) 10.1177/2309499020937862	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 Iwamoto Miho, Fujii Masanori, Komiyama Keisuke, Sakemi Yuta, Shiomoto Kyohei, Kitamura Kenji, Yamaguchi Ryosuke, Nakashima Yasuharu	4. 巻 25
2. 論文標題 Is lateral acetabular rotation sufficient to correct anterolateral deficiency in periacetabular reorientation osteotomy? A CT-Based simulation study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	6. 最初と最後の頁 1008 ~ 1014
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2019.12.014	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 Shoji, Motomura Goro, Ikemura Satoshi, Yamaguchi Ryosuke, Hamai Satoshi, Fujii Masanori, Kawano Koichiro, Nakashima Yasuharu	4. 巻 31
2. 論文標題 Risk factors for radiological changes after bipolar hemiarthroplasty for osteonecrosis of the femoral head	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Modern Rheumatology	6. 最初と最後の頁 725 ~ 732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1775959	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 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 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 Ikemura Satoshi, Motomura Goro, Yamaguchi Ryosuke, Utsunomiya Takeshi, Hamai Satoshi, Fujii Masanori, Kawahara Shinya, Sato Taishi, Hara Daisuke, shimoto Kyohei, Yamamoto Takuaki, Nakashima Yasuharu	4. 巻 12
2. 論文標題 The influence of bone marrow edema for the assessment of the boundaries of necrotic lesions in patients with osteonecrosis of the femoral head	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-022-23427-y	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 Nakamura Tomoyuki, Wada Akifusa, Yamaguchi Ryosuke, Iwamoto Miho, Takamura Kazuyuki, Yanagida Haruhisa, Yamaguchi Toru, Ishikawa Chinatsu	4. 巻 481
2. 論文標題 Does Flexion Varus Osteotomy Improve Radiographic Findings Compared With Patients Treated in a Brace for Late-onset Legg-Calv?-Perthes Disease?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Orthopaedics & Related Research	6. 最初と最後の頁 808 ~ 819
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CORR.0000000000002450	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 Utsunomiya Takeshi, Motomura Goro, Yamaguchi Ryosuke, Hamai Satoshi, Sato Taishi, Kawahara Shinya, Hara Daisuke, Kitamura Kenji, Nakashima Yasuharu	4. 巻 -
2. 論文標題 Effects of the location of both anterior and lateral boundaries of the necrotic lesion on collapse progression in osteonecrosis of the femoral head	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Orthopaedic Science	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) 10.1016/j.jos.2023.01.011	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Ryosuke Yamaguchi, Tomoyuki Nakamura, Goro Motomura, Satoshi Hamai, Satoshi Ikemura, Masanori Fujii, Shinya Kawahara, Taishi Sato, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Management of AVN after unstable SCFE
3. 学会等名 APSS-APPOS 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryosuke Yamaguchi, Masanori Fujii, Goro Motomura, Satoshi Hamai, Satoshi Ikemura, Shinya Kawahara, Taishi Sato, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Role of periacetabular osteotomy
3. 学会等名 APSS-APPOS 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryosuke Yamaguchi, Tomoyuki Nakamura, Akifusa Wada, Kazuyuki Takamura, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Closed repositioning following lower-extremity traction for developmental dysplasia of the hip in walking age
3. 学会等名 APSS-APPOS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hidenao Tanaka, Ryosuke Yamaguchi, Tomoyuki Nakamura, Akifusa Wada, Goro Motomura, Satoshi Ikemura, Koichiro Kawano, Mingjian Xu, Noriko Yamamoto, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 3D-MRI analysis of articular cartilage thickness in the femoral head of children with Legg-Calve-Perthes disease
3. 学会等名 APSS-APPOS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takashi Hatano, Ryosuke Yamaguchi, Mitsuru Saeki, Kiyoyuki Torigoe, Yoshika Kawamura, Mihoko Hatano, Ken Sugita, Keisuke Matsuo
2. 発表標題 Long-term outcomes of soft tissue surgery for the prevention of hip displacement in children with severe cerebral palsy: Comparison with the natural course
3. 学会等名 APSS-APPOS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yoshika Kawamura, Keisuke Matsuo, Takashi Hatano, Mihoko Hatano, Ken Sugita, Ryosuke Yamaguchi, Kiyoyuki Torigoe
2. 発表標題 Surveillance study on reasons for the cessation of Botulinum toxin-A therapy in spastic patients
3. 学会等名 APSS-APPOS 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Hidenao Tanaka, Ryosuke Yamaguchi, Tomoyuki Nakamura, Akifusa Wada, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Multidirectional hypertrophy of the femoral head cartilage in Legg-Calve-Perthes disease
3. 学会等名 第32回日本小児整形外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村幸之、和田晃房、山口亮介、高村和幸、柳田晴久、山口徹、李容承、高橋宗志、石川千夏、川口健悟
2. 発表標題 小児期MRIを用いた軟骨性臼蓋の評価 - 予後予測と術前評価について -
3. 学会等名 第30回日本小児整形外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩本美帆、山口亮介、中村幸之、和田晃房、高村和幸、中島康晴
2. 発表標題 股関節MRIを用いた乳児股関節脱臼における軟骨性寛骨臼形態の検討
3. 学会等名 第30回日本小児整形外科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryosuke Yamaguchi, Yasuharu Nakashima
2. 発表標題 Transtrochanteric rotational osteotomy (Sugioka Osteotomy)
3. 学会等名 第61回日本小児股関節研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口亮介、山本典子、田中秀直、本村悟朗、宇都宮健、綾部裕介、坂本幸成、中島康晴
2. 発表標題 虚血性骨壊死マウスモデルを用いた骨壊死修復過程における年齢の影響の検討
3. 学会等名 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班「特発性大腿骨頭壊死症の医療水準及び患者 QOL向上に資する大規模多施設研究」 令和4年度第1回班会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryosuke Yamaguchi, Nobuhiro Kamiya, Gen Kuroyanagi, Yinshi Ren, Harry KW Kim
2. 発表標題 The effect of aging on bone repair against ischemic osteonecrosis in a mouse model
3. 学会等名 ARCO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022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 ARCO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Multidirectional hypertrophy of the femoral head cartilage in Legg-Calve-Perthes disease
2. 発表標題 Hidenao Tanaka, Ryosuke Yamaguchi, Tomoyuki Nakamura, Akifusa Wada, Goro Motomura, Takeshi Utsunomiya, Noriko Yamamoto, Yusuke Ayabe, Kosei Sakamoto, Yasuharu Nakashima
3. 学会等名 ARCO 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山口亮介、神谷宣広、田中秀直、中島康晴
2. 発表標題 虚血性骨壊死マウスモデルを用いた骨壊死修復過程における年齢の影響の検討
3. 学会等名 第33回日本小児整形外科学会学術集会
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