

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月 19日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21791402

研究課題名（和文） 血管病の観点から行うステロイド性骨壊死の病態解明

研究課題名（英文） Pathophysiology of steroid-induced osteonecrosis

研究代表者

本村 悟朗（MOTOMURA GORO）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50529857

研究成果の概要（和文）：

大腿骨頭壊死症における圧潰のメカニズムを病理学的に検討した結果、圧潰は分界部外側端を起点として発生することが考えられた。圧潰領域については壊死域の大きさが影響を与える因子の一つであることが示唆された。また、骨壊死の修復過程を SPECT/CT 融合画像を用いて評価したところ、圧潰前の極めて早期より壊死層周辺にはテクネチウムリン酸化合物の集積が見られ、ステージの進行とともに増強していることがわかった。集積の部位については、骨頭圧潰前後では骨頭外側に最も強い集積を認める傾向にあった。

研究成果の概要（英文）：

We assessed which part of the femoral head was the key point of a collapse, and also examined whether a collapsed region was associated with the size of necrotic lesion. Then, the results suggested that a collapse may begin at the lateral boundary of the necrotic lesion, and the size of the necrotic lesion seemed to contribute to the distribution of a collapse. We also examined the reparative process of osteonecrosis using SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc methylene diphosphonate. Then, during the time before collapse, there was a gradual increase in the tracer uptake around the necrotic lesion, shifting the main region from anteriorly to laterally.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
10年度	800,000	240,000	1,040,000
11年度	700,000	210,000	910,000
12年度	600,000	180,000	780,000
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、整形外科学

キーワード：骨壊死

## 1. 研究開始当初の背景

ステロイド性骨壊死の病因は未だ不明であるが、最終的な病態は血栓などによる血管閉

塞に伴う骨梗塞である。当初、循環血管内皮前駆細胞が血管内皮障害の修復や血管新生に対して重要な役割をもつことが明らかと

なり注目を集め、ステロイド性骨壊死の基礎疾患として最も多い全身性エリテマトーデスにおいても循環血管内皮前駆細胞の減少と機能悪化が報告された。ステロイド性骨壊死との関連についての報告はなされていなかった。

臨床的に問題となる骨壊死の病態は、骨頭圧潰であり、骨頭圧潰は骨壊死に対する修復過程と密接な関連があると考えられている。また、修復反応自体は骨壊死周囲の血行動態とも関連する。しかしながら、骨頭圧潰および修復過程について、その詳細な病態は不明であった。

## 2. 研究の目的

ステロイド性骨壊死の病因病態解明を、血管病としての観点を中心に多面的に行う。

## 3. 研究の方法

### (1) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた検討

骨壊死発生個体と非発生個体における血管内皮前駆細胞の経時的変化を解析するために、血管内皮細胞表面に発現されている細胞表面マーカーCD34に対する抗体を用いてフローサイトメトリーにより家兎全血中のCD34陽性細胞数の測定を行った。

### (2) 臨床検体を用いた検討

臨床的に問題となる骨頭圧潰は、骨壊死に対する修復反応と密接に関連し、修復は血流と関連する病態である。本検討では、圧潰の部位および領域の検討を行った。

### (3) 臨床画像を用いた修復過程の検討

核医学画像である Single-photon emission computed tomography / computed tomography (SPECT/CT) を用いて、骨壊死周辺の修復過程を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた検討

本実験では CD34 陽性細胞は実験に用いたどの家兎からも検出されず測定できなかった。CD34 陽性細胞は、人全血中だけでなく、家兎全血中においても検出されると報告されているが、人と兎の持つ抗原性は様々な組織で異なることも多い。

(抗体を変え検討する予定であったが、「Decreased in the number and function of circulation endothelial progenitor cells in patients with avascular necrosis of the femoral head」(Bone 2010 Jan) という、同

内容の論文が他施設より発表されたため、以後の研究へと移った)

### (2) 臨床検体を用いた検討 (図1)

圧潰は壊死領域の外側端を起点として発生していた。壊死領域の内側端が大腿骨頭窩を超えない場合、19 骨頭中 18 骨頭 (94.7%) において軟骨下領域に圧潰を認めた。これに対し、壊死領域の内側端が大腿骨頭窩を超える場合、軟骨下領域に圧潰を認めたのは 11 骨頭中 4 骨頭 (36.4%) であった。本結果は、骨頭圧潰のメカニズムを解明する上で基盤となる重要な見解であり、米国整形外科基礎学会である Orphopaedic Research Society にて発表し、整形外科の代表的な臨床系雑誌である Journal of Bone and Joint Surgery Br に掲載された。

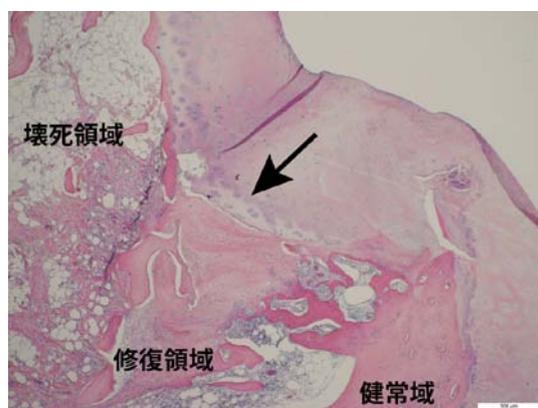


図 1 壊死領域外側端における骨頭圧潰部位 (矢印)

### (3) 臨床画像を用いた修復過程の検討 (図2)

骨シンチ製剤であるテクネチウムリン酸化合物の集積を評価すると、ステージ1では弱いながらも主に骨頭前方に最大集積を呈し、ステージ2では集積は増強し、主に骨頭外側に最大集積を呈すことがわかった。骨頭圧潰後のステージ3Aにおいても最大集積は骨頭外側にあり、骨頭外側が骨壊死修復および骨頭圧潰のキーポイントである可能性が示唆された。従来の骨シンチは空間分解能の低さ故、このような病態評価はできず、主に診断に関する報告が多くを占めている。核医学の機能・代謝画像とCTの解剖学的位置・形態情報を同時に表示することができるSPECT/CTは骨壊死の病態評価を行う上で非常に有用であることがわかった。本内容は、病理学的検索が現実的には困難な早期の壊死骨頭における病態をはじめて明らかにしたものであり、極めて新規性が高い。本内容は骨壊死の国際会議である International Symposium on bone circulation にて発表した。今後、英文論文として投稿予定である。

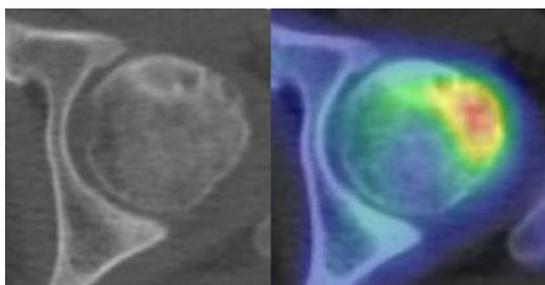


図2 大腿骨頭壊死症における SPECT/CT 融合画像

#### (4) ステロイド性骨壊死の治療評価

ステロイド性骨壊死のもっとも多い基礎疾患である全身性エリテマトーデス症例における大腿骨頭前方回転骨切り術の20年以上の長期経過を調査した。手術時年齢を20-40歳に限定した本調査では、25年関節温存率は73%であった。注目すべきは、7割以上の若年者が人工関節置換術を回避できただけでなく、これらの関節温存患者のなかには健常日本人と変わらないQOLを獲得・維持している患者も複数認められたことである。本調査結果は、人工関節一辺倒の欧米型股関節外科のあり方に警鐘を鳴らす上でも意義のある研究であり、SLE研究の代表的な英文誌であるLupusに掲載された。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計8件)

① Motomura G, Yamamoto T, Nakashima Y, Yamaguchi R, Mawatari T, Iwamoto Y. Midterm results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: a preliminary report. J Orthop Sci. 2012;17:239-43. 査読有 DOI: 10.1007/s00776-012-0205-0.

② Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y. Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy. Orthopedic Research and Reviews. 2012;4: 5-8. 査読有 DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/ORR.S28896>

③ 本村悟朗 特発性大腿骨頭壊死症における圧潰部位の形態学的検討 整形外科 63:1201-1203, 2012 査読無

④ 本村悟朗, 山本卓明, 岩本幸英【運動器疾患の画像診断】その他の画像診断 骨 SPECT/CT 融合画像を用いた大腿骨頭壊死症

の病態評価 別冊整形外科 62:208-210, 2012 査読有

⑤ 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;93:184-7. 査読有 DOI: 10.1302/0301-620X.93B225476.

⑥ Motomura G, Yamamoto T, Suenaga K, Nakashima Y, Mawatari T, Ikemura S, Iwamoto Y. Long-term Outcome of Transtrochanteric Anterior Rotational Osteotomy for Osteonecrosis of the Femoral Head in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Lupus 2010;19:860-5. 査読有 DOI: 10.1177/0961203310361896.

〔学会発表〕(計14件)

① Motomura G, et al. Bone SPECT/CT imaging in osteonecrosis of the femoral head. The 17<sup>th</sup> International Symposium on Bone Circulation ARCO 2013 (Mar18, 2013, Chicago, USA)

② Motomura G, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. The 16<sup>th</sup> International Symposium on Bone Circulation (Jan 12-13, 2012, Brussels, Belgium).

③ 本村悟朗ら 臼蓋形成不全を伴う大腿骨頭壊死症に対する関節温存手術-臼蓋形成術併用大腿骨頭前方回転骨切り術の中期成績- 第85回日本整形外科学会学術集会 (2012.5.17~20 京都)

④ Motomura G, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. 2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society (Jan 13-16, 2011, Long Beach, California, USA)

⑤ 本村悟朗ら 特発性大腿骨頭壊死症に対する圧潰の起点と部位 第84回日本整形外科学会学術集会 (2011.5.12~15 横浜)

⑥ 本村悟朗ら 大腿骨頭前方回転骨切り術の長期結果~SLE症例における検討~ 第83回日本整形外科学会学術集会 (2010.5.27~30 東京)

⑦ 本村悟朗ら SLE症例における大腿骨頭壊死症の治療~大腿骨頭前方回転骨切り術の長期結果~ 第54回日本リウマチ学会総会・学術総会 (2010.4.22~25 神戸)

⑧ Motomura G, et al. Long-term outcome of transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head in patients with systemic lupus erythematosus. The 15<sup>th</sup> International

Symposium on Bone Circuration ARCO 2009  
(Nov 17-19, 2009, Yokohama, Japan)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本村 悟朗 (MOTOMURA GORO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50529857