

骨壊死境界域における応力解析

～骨頭圧潰メカニズムの解明および予防法の開発を目的とした基礎的研究～

九州大学整形外科

本村悟朗、山本卓明、鳥山和之、園田和彦、久保祐介、岩本幸英

はじめに

大腿骨頭壊死症は、大腿骨頭への血流が阻害され虚血性壊死に陥る疾患である^{1, 2)}。骨壊死の発生自体では痛みを生じないが¹⁻³⁾、関節面が圧潰すると発症し、その後何らかの外科的治療が必要となる¹⁻³⁾。このように、圧潰は大腿骨頭壊死症の予後に大きく影響するが、その発生機序は未だ明らかにされていない。

これまでに、圧潰の機序に関して2つの仮説が報告されている。一つは、壊死部と健全部の境界域に発生するせん断応力が圧潰に影響するという説である^{4, 5)}。BulloughとDicarloは、添加骨形成を伴った肥厚骨梁と壊死骨梁の境界域にせん断応力が生じることにより、同部位にて骨折が生じうると考察した⁴⁾。もう一方は、境界域に骨吸収が生じる結果、圧潰が生じるという説である^{6, 7)}。Kenzoraらは、壊死部と健全部間の外側境界域に存在する軟骨下の壊死骨が破骨細胞により吸収される結果、同部位を起点として骨折が起こるのではないかと推察している⁶⁾。これを受け、いくつかの研究において、ビスフォスフォネート剤により破骨細胞性骨吸収を抑制することで圧潰を回避する試みがなされた⁸⁻¹²⁾が結論は出ておらず、圧潰が破骨細胞による壊死骨吸収ありきかどうかは未だ不明のままである。

近年、三次元的有限要素モデル (FEM) により、荷重と力をシミュレートすることで、

応力分布を解析できるようになった¹³⁻¹⁹⁾。

これまでに、ヒトの骨壊死標本を用いて有限要素解析を行った研究がいくつか報告され¹⁵⁻¹⁹⁾、圧潰を認めない壊死骨頭と正常な骨頭では応力分布が明らかに異なることが示されている¹⁸⁾。Yangらは、壊死域の大きさに着目し、小さい壊死域よりも大きい壊死域の方がより高い応力指数を示すことを報告した¹⁹⁾。一方、境界域に着目した研究として、圧潰骨頭では外側境界域で必ず骨折が生じており、病理組織学的には修復層の肥厚骨梁と壊死層の壊死骨梁との間で骨折が生じていることが報告されているが⁵⁾、境界域における応力分布を検討した研究は、渉猟しえた限りない。

本研究では、有限要素解析を行い、健全域および境界域での応力、ひずみ、および破壊領域の分布を評価した。さらに、各領域における破骨細胞数を計測した。

方法

大腿骨頭壊死症班会議分類 stage3A の大腿骨頭壊死症例 (男性2例・女性1例、平均年齢53歳) の切除骨頭を用いて検討を行った²⁰⁾。

1. 標本作成

骨頭を4%パラホルマリンで3日間固定し、頸部軸と平行に厚さ3mmでカットした。骨頭を用いて有限要素解析を行い、さらに破骨細胞数を評価するために、病理学的検討を行った。骨頭をカットし作

成したスライスより、肉眼およびレントゲン所見を参考にして、1 骨頭より以下の標本（横 20 mm、縦 15 mm、厚さ 3 mm）を作製した：健常域のみからなる 1 標本、圧潰（-）骨硬化性変化（-）の境界域を含む 2 標本（Stage1 に相当）、圧潰（-）骨硬化性変化（+）の境界域を含む 2 標本（Stage2 に相当）、圧潰（+）骨硬化性変化（+）の境界域を含む 2 標本（Stage3 に相当）をそれぞれ作製し（図 1）、3 骨頭より合計 21 標本を作製した。境界域の状態により、圧潰（-）骨硬化性変化（-）の境界域：Stage1、圧潰（-）骨硬化性変化（+）の境界域：Stage2、圧潰（+）骨硬化性変化（+）の境界域：Stage3、の 3 タイプに分類した。

2. 有限要素解析を行い計測した応力、ひずみ、破壊領域の分布

高解像度マイクロ CT (R_mCT T1、リガク、東京、日本) を用いて 21 標本すべてを、電圧 60kV、電流 60 μ A、1 ピクセルあたりの解像度 50 μ m、スライス厚 0.4 mm の条件で撮影し、三次元画像解析システム (TRI/3D BON; ラトックシステムエンジニアリング、東京、日本) を用いて、骨梁の構造指標を計測した。海綿骨の骨密度をファントム (京都化学、京都、日本) を用いて決定し²¹⁾、海綿骨の骨密度を用いて、骨髄内の 300mg/cm³ 以上の領域を抽出した²¹⁾。von Mises の相当応力、8 面体せん断応力、8 面体せん断ひずみの分布を有限要素解析ソフト (TRI/3D-FEM) を用いて計測した。海綿骨のヤング率はカーターの方程式を用いて決定し、海綿骨全体のポアソン比は、0.3 とした。海綿骨全体に均等に荷重をかけるために作成した骨サポーターを関節面に設置し、

海綿骨の内側部を拘束した状態で、関節面より 100N の荷重をかけた (図 2)。骨梁が破断し始める部位を同定するために、破壊解析を行った。von Mises の相当応力が 4.2MPa を越える領域が 1% に達した時点を海綿骨の破壊と定義した²¹⁾。

3. 組織学的評価

有限要素解析を行った後、70%エタノールに 1 日浸して脂肪分を除去し、その後 7 日間 EDTA を用いて脱灰した。全標本にてヘマトキシリンエオジン染色および酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP) 染色を行い、骨梁周囲に存在する 3 核以上の TRAP 陽性多角細胞を破骨細胞と定義した⁷⁾。破骨細胞数は各視野で計測し (4 視野/1 標本、1 視野：40 倍)、4 視野における平均数を 1 標本あたりの破骨細胞数と定義した。

4. 統計解析

Stage1、2、および 3 の各標本における破骨細胞数を、ポアソン回帰分析を用いて比較した。統計学的解析には JMP11.0 ソフトウェア (SAS 研究所、キャリー、ノースカロライナ、USA) を用い、 $P < 0.05$ を統計学的に有意とみなした。

結果

1. 健常域と境界域 (Stage1, 2, 3) における応力、ひずみ、破壊領域の分布

3 つの健常域標本において、von Mises の相当応力、8 面体せん断応力、および 8 面体せん断ひずみは解析範囲全体に均等に分布していた (図 3A①-⑤)。同様に、Stage1 の標本 (n=6) においても壊死域、健常域、および境界域を含めた解析範囲全体に均等に分布していた (図 3B①-⑤)。一方、Stage2 の標本 (n=6) では、肥厚

した骨梁を認める境界域に応力とひずみは集中しており (図 3C①-⑤)、Stage3 の標本 (n=6) においても同様に、境界域に集中していた (図 3D①-⑤)。破壊解析の結果、健常域と Type1 の標本では、破壊領域は解析範囲全体に分布していたが (図 3A⑥、3B⑥)、Stage2 と Stage3 の標本では境界域の肥厚骨梁に沿って集中していた (図 3C⑥、3D⑥)。

2. 健常域と境界域 (Stage1, 2, 3) における破骨細胞数

健常域同様に、Stage1 の標本には肥厚骨梁はなく、破骨細胞数は少数であり (図 4A, B)、Stage2 の標本では肥厚した骨梁周囲においても少数であった (図 4C)。一方、Stage3 の標本では、骨折した骨梁周囲において、破骨細胞数は有意に増加していた (図 4D, 5)。

考察

本研究では、健常域や骨硬化性変化を伴わない境界域を含む領域では応力とひずみが領域全体に均等に分布するのに対し、非圧潰の骨硬化性変化を伴う境界域を含む領域では境界域の肥厚骨梁に応力とひずみが集中することを始めて明らかにした。Stage1 では、von Mises の相当応力、せん断応力、およびせん断ひずみは各領域で均等に分布していたが、Stage2 では境界域に集中しており、両者の結果は全く異なっていた。これらの結果より、応力およびひずみが境界域に集中するかどうかは、骨梁における硬化の進み具合に影響されることが示された。さらに破壊解析の結果、圧潰(-)骨硬化性変化(+)の境界域が骨折の起点となる可能性が示唆された。SPECT/CT を用いた研究におい

て、骨頭壊死では圧潰する前の段階から壊死部周囲で骨芽細胞の活性化が生じていることが報告されている²³⁾。境界域での骨硬化の進み具合により、境界域における応力とひずみの分布が変化し、最終的に硬化性変化を伴う境界域で骨折が発生する可能性が示唆される。また、破骨細胞数を計測した結果、非圧潰の境界域では、破骨細胞数は少数であったが、圧潰後の境界域では増加していた。圧潰前に破骨細胞性骨吸収が起こるかどうかはいまだ不明であるが、逆に圧潰前に骨吸収が生じることを支持する結果も得られなかった。

本研究の結果、von Mises の相当応力、せん断応力、およびせん断ひずみの分布は、骨硬化性変化を伴う境界域に集中していたが、骨頭壊死で見られる“圧潰の範囲”とは必ずしも一致するとは限らない。圧潰は境界域に沿って生じるだけではなく、軟骨下領域に沿って生じる (cr escent sign) ことが知られている^{5, 19)}。我々は過去の研究において、圧潰の範囲は壊死域の大きさによって変化することを示した⁵⁾。従って、von Mises の相当応力、せん断応力、およびせん断ひずみが骨性修復反応の進んだ境界域に集中することで同部が“圧潰の起点”となり、その後の軟骨下骨や壊死域内部への骨折の広がり方 (圧潰の範囲) は、壊死域の大きさや形状などにより影響されると考えられる。

本研究により、von Mises の相当応力、8 面体せん断応力、および 8 面体せん断ひずみが骨性修復反応の進んだ境界域に集中することで、同部が圧潰の起点となりうることを示された。また、境界域に

における破骨細胞数は、圧潰後に増加することが示唆された。境界域における骨硬化性変化には、圧潰発生における重要な役割があると考えている。

成果

本研究結果は2015年にBone誌に掲載された。

Karasuyama K, Yamamoto T, Motomura G, Sonoda K, Kubo Y, Iwamoto Y. The role of sclerotic changes in the starting mechanisms of collapse: A histomorphometric and FEM study on the femoral head of osteonecrosis. Bone 2015;81:644-8.

謝辞

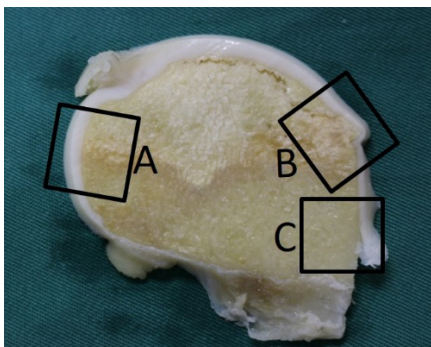
本研究は平成26年度公益財団法人日本股関節研究振興財団の研究助成により行いました。同財団に深謝致します。

参考文献

1. Sugioka Y, Hotokebuchi T, Tsutsui H. Transtrochanteric anterior rotational osteotomy for idiopathic and steroid-induced necrosis of the femoral head. Indications and long-term results. Clin Orthop 1992;277:111-120.
2. Patterson RJ, Bickel WH, Dahlin DC. Idiopathic avascular necrosis of the femoral head of the femur. A study of fifty-two cases. J Bone Joint Surg Am 1964;46:267-82.
3. Ohzono K, Saito M, Sugano N, Takao K, Ono K. The fate of nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. A radiologic classification to formulate prognosis. Clin Orthop 1992;277:73-8.
4. Bullough PG, Dicarolo EF. Subchondral avascular necrosis: a common cause of arthritis. Ann Rheum Dis 1990;49:412-20.
5. Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg Br 2011;93:184-7.
6. Kenzora JE, Glimcher MJ. Pathogenesis of idiopathic osteonecrosis: the ubiquitous crescent sign. Orthop Clin North Am 1985;16:681-96.
7. Li W, Sakai T, Nishii T, Nakamura N, Takao M, Yoshikawa H, et al. Distribution of TRAP-positive cells and expression of HIF-1alpha, VEGF, and FGF-2 in the reparative reaction in patients with osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Res 2009;27:694-700.
8. Astrand J, Aspenberg P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization. A bone chamber study in rats. BMC Musculoskelet Disord 2002;7:19.
9. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. J Bone Joint Surg Am 2005;87:2155-9.
10. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. Rheumatolog

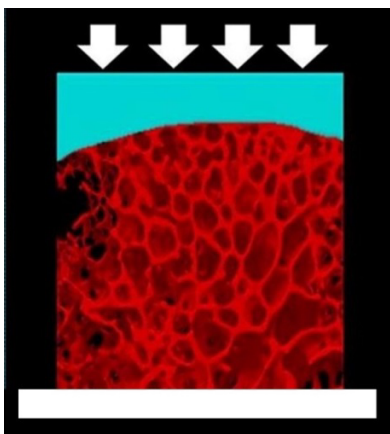
- y (Oxford) 2005;44:352-9.
11. Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa H. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop* 2006;443:273-9.
 12. Chen CH, Chang JK, Lai KA, Hou SM, Chang CH, Wang GJ. Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: a two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1572-8.
 13. Serrano-Fochs S, De Esteban-Trivigno S, Marce-Nogue J, Fortuny J, Farina RA. Finite Element Analysis of the Cingulata Jaw: An Ecological Approach to Armadillo's Diets. *PLoS One* 2015;10:e0120653.
 14. Tai CL, Chen YC, Hsieh PH. The effects of necrotic lesion size and orientation of the femoral component on stress alterations in the proximal femur in hip resurfacing - a finite element simulation. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:262.
 15. Bae JY, Kwak DS, Park KS, Jeon I. Finite element analysis of the multiple drilling technique for early osteonecrosis of the femoral head. *Ann Biomed Eng* 2013;41:2528-37.
 16. Brown TD, Ferguson AB Jr. Mechanical property distributions in the cancellous bone of the human proximal femur. *Acta Orthop Scand* 1980;51:429-37.
 17. Brown TD, Mutschler TA, Ferguson AB Jr. A non-linear finite element analysis of some early collapse processes in femoral head osteonecrosis. *J Biomech* 1982;15:705-715.
 18. Brown TD, Hild GL. Pre-collapse stress redistributions in femoral head osteonecrosis—a three-dimensional finite element analysis. *J Biomech Eng* 1983;105:171-6.
 19. Yang JW, Koo KH, Lee MC, Yang P, Noh MD, Kim SY, et al. Mechanics of femoral head osteonecrosis using three-dimensional finite element method. *Arch Orthop Trauma Surg* 2002;122:88-92.
 20. Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K. The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2002;7(5):601-5.
 21. Inoue K, Hamano T, Nango N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, et al. Multidetector-row computed tomography is useful to evaluate the therapeutic effects of bisphosphonates in glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2014;32:271-80.
 22. Carter DR, Hayes WC. The compressive behavior of bone as a two-phase porous structure. *J Bone Joint Surg Am* 1977;59:954-62.
 23. Motomura G, Yamamoto T, Abe K, Nakashima Y, Ohishi M, Hamai S, et al. Scintigraphic assessments of the reparative process in osteonecrosis of the femoral head using SPECT/CT with 99mTc hydroxymethylene diphosphonate. *Nucl Med*

図1 標本作成



非圧潰の境界域を含む標本 (A)、圧潰を伴う境界域を含む標本 (B)、および健全域のみからなる標本 (C) をそれぞれ作成した。Aにおいて、骨硬化の有無を軟X線撮影にて評価し、骨硬化有および無の標本に分類した。

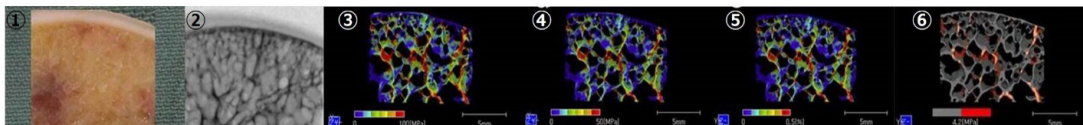
図2 三次元画像解析ソフト (TRI-3D BON) を用いた荷重のシミュレーション



海綿骨(赤)の関節面に骨サポーター(青)を設置し、白矢印の方向に荷重をかけた。

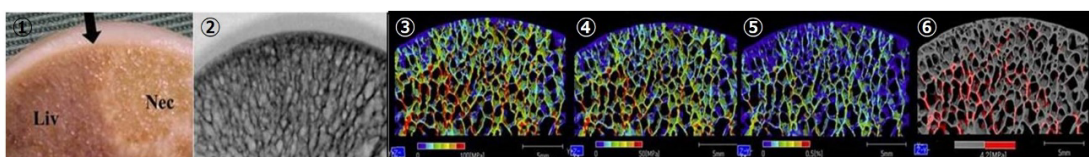
図3 肉眼および軟X線所見と有限要素解析結果

図3A (健常域)



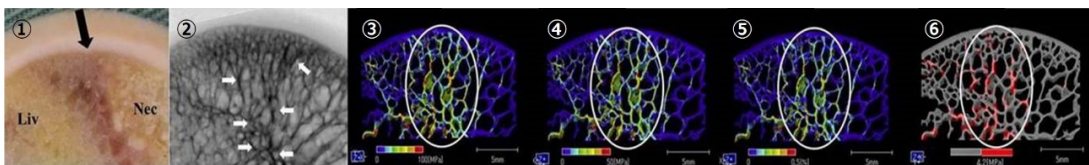
肉眼的に異常所見は認めず (①)、骨梁の配列は規則的であった (②)。von Misesの相当応力 (③)、8面体せん断応力 (④)、8面体せん断ひずみ (⑤)、および破壊領域 (赤い領域 : ⑥) の分布は、解析範囲全体に均等に集中していた。

図3B (Stage1)



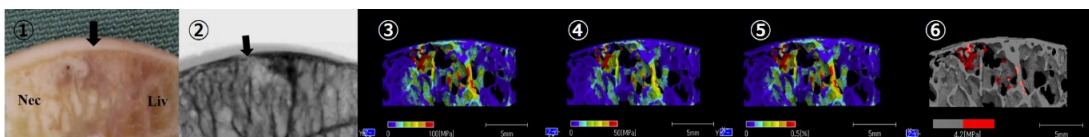
肉眼的に壊死域 (Nec) と健常域 (Liv) の間に境界 (黒矢印) がみられた (①)。骨梁の配列は規則的であり、骨硬化はみられなかった (②)。健常域と同様に、von Misesの相当応力 (③)、8面体せん断応力 (④)、8面体せん断ひずみ (⑤)、および破壊領域の分布 (⑥) は、解析範囲全体に均等に集中していた。

図3C (Stage2)



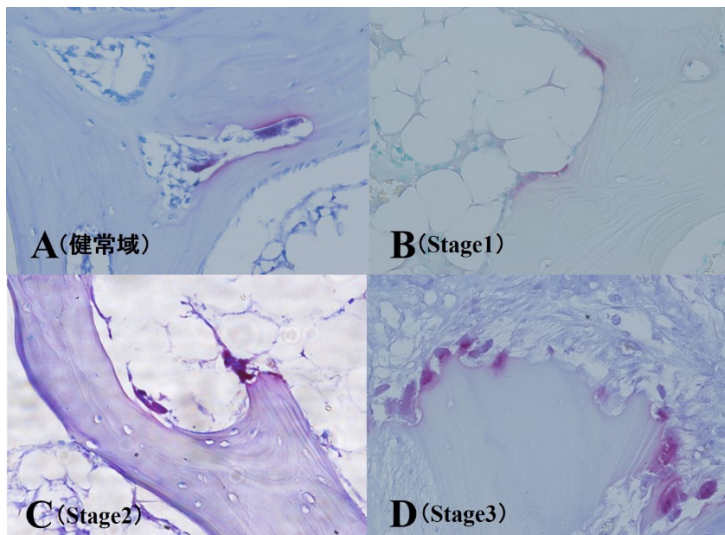
肉眼的に壊死域 (Nec) と健常域 (Liv) の間に境界 (黒矢印) がみられた (①)。骨硬化性変化 (白矢印) が境界域で観察され (②)、同部位にvon Misesの相当応力 (③)、8面体せん断応力 (④)、8面体せん断ひずみ (⑤)、および破壊領域 (⑥) の集中を認めた (白楕円)。

図3D (Stage3)



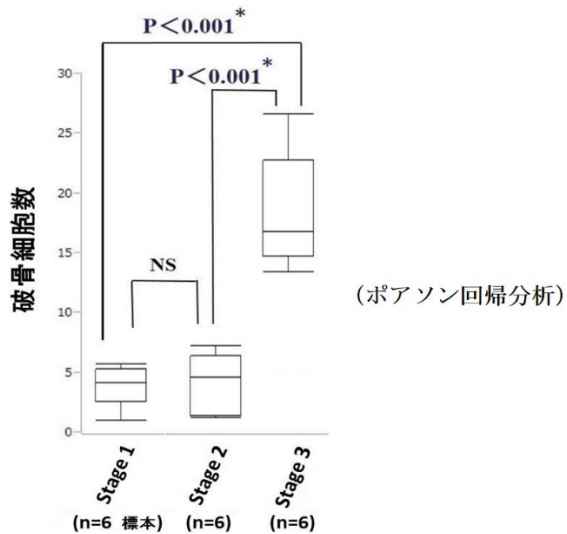
壊死域 (Nec) と健常域 (Liv) の間に境界 (黒矢印) がみられ (①)、骨折線が軟骨下骨部 (黒矢印) に認められた (②)。骨折部の両端に骨硬化がみられ、von Misesの相当応力 (③)、8面体せん断応力 (④)、8面体せん断ひずみ (⑤)、および破壊領域 (⑥) が骨硬化部に集中していた。

図4 酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ染色結果（倍率×200）



健常域 (A)、Stage1 (B)、およびStage2 (C) では、破骨細胞数は少数であったが、破断した骨梁周囲において、破骨細胞数が増加していた (D)。

図5 破骨細胞数の比較



破骨細胞数は圧潰後、有意に増加していた。