

特発性ステロイド性大腿骨頭壊死症の病態解明と予防開発

九州大学医学部整形外科

山本卓明

入佐隆彦

【伊丹】では次に九州大学の山本先生よろしくお願いたします。

【入佐】初めにお断りさせていただきますけれども、本来教室の山本が研究の報告をさせていただき予定でしたけれども、事情によりまして代わりに私入佐が報告させていただきます。

当財団から研究助成をいただきましたテーマは「ステロイド性大腿骨頭壊死症の病態解明と予防法の開発」です。この観点からまずステロイド誘発骨壊死モデルを作成しましてその病因・病態解析を行うことを目標としました。以前この場でステロイドとエンドトキシン併用投与による骨壊死モデルについてはご報告させていただきましたので、本日はステロイド単独投与モデルについてご報告します。

これまでのステロイド単独投与では骨壊死は発生したという報告はほとんどございません。そのためわれわれはどこに問題点があったかということを中心に考えました。その結果、ほとんどの報告が陥没病変中心として大腿骨頭のみ検索しておりました。それからステロイドの投与量、投与方法など問題があったのではないかと考えました。さらに検索時期によって骨頭壊死の場合修復像を伴ってきますので、そのあたりの変化についても検討を加えて今回実験を行いました。

使用した動物は日本白色家兎31羽です。両大腿骨・上腕骨すべてを見るために摘出して

おります。実験の方法は、メチルプレドニゾロン・アセテート20mg/kgを1回筋注しております。これは量としては人間のほぼステロイド、パルス療法に匹敵する量と考えて使っております。それを筋注して4週、6週、8週、10週の時点で観察をしております。

今回骨壊死の定義として、骨髓造血細胞壊死、それに骨梁壊死をともなったものと定義させていただき、骨壊死を判定しました。

まず4週の時点の骨壊死の結果です。大腿骨を近位と遠位、つまり骨頭と膝に分けて示しています。近位側に64.7%。さらに遠位側、膝のほうにも44.1%骨壊死を見いだしました。上腕骨も同様に肩と肘の近位、遠位に分けていますが近位側に38.2%の骨壊死を認めましたが、遠位側のほうにはまったく壊死は見られませんでした。

つづいて大腿骨近位部に発生した壊死を、そのどこの場所に壊死が発生したかを見ました。それによりますと、エピフィジスの部分には発生しておりません。メタフィジス、ディアフィジスのほうに発生をみております。これは上腕骨頭でも同じようで、エピフィジスに発生ありませんでした。ここの部分が少し人間の大腿骨頭壊死と比べると異なる分布をしておりました。さらに骨の中にどれぐらいの割合で壊死が存在したかを見ましたが、パーセンテージでいいますと0.75と非常に狭い範囲です。上腕骨についても0.69%と同様でした。

実際のマクロの組織の所見です。こちらの大腿骨では、骨頭にはほとんどできておりません。メタフィジスからディアフィジスといったところに多発しておりました。上腕骨でも同様です。

実際の組織標本ですけれども、これは4週の時点でみたものです(図1)。健全組織、壊死骨髄、それから壊死骨梁がみられております。拡大しますと、周りの骨髄造血細胞、脂肪細胞を含めて壊死に陥りまして、骨梁のほうはいわゆるempty lacunaeといったような像を呈しております。しかし4週の時点で修復反応ははっきりしませんでした。

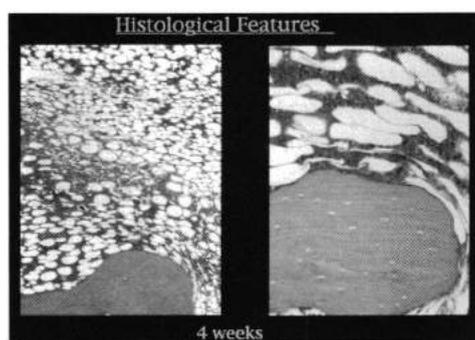


図1 4週時の病理組織像

- (左) 弱拡大像。右上の正常組織に比べ、左下の壊死組織は染色性が低下している。
 (右) 強拡大像。骨梁内細胞は、emptyまたはpyknoticで骨壊死の状態であり、周囲の骨髄造血細胞および脂肪細胞も壊死に陥っている。

6週の時点ですけれども、壊死組織と正常組織の間に線維性の肉芽組織による修復反応がみられております(図2)。しかしこの6週の時点でもあまり添加骨形成というのははっきりしませんでした。

10週になりますと壊死骨梁の周りに明らかに添加骨形成というものが見いだされてきておりました。

さらに4週の時点ですが、フィブリンの浸出をともなった器質化した血栓、あるいは脂

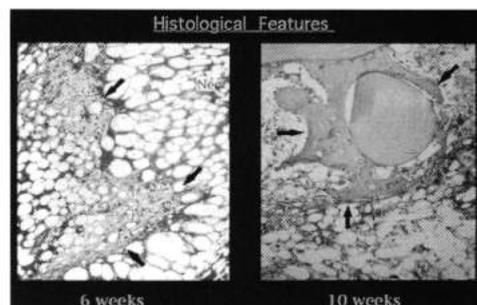


図2 6週、10週時の病理組織像

- (左) 6週時。壊死組織と正常組織の間に線維性肉芽組織の修復反応が認められる。
 (右) 10週時。壊死骨に対する典型的な添加骨形成が認められる。

肪血栓、赤色血栓といったものが壊死の周囲に見られることもありました。

血小板の変化をみたものですが、壊死を認めた群、壊死を認めなかった群の2群の間には特に差異はございませんでした。しかしいずれの群も2週を中心に血小板の減少がありました。

脂質代謝ですが、トリグリセイドの変化を示しています。やはり同じように2週を中心に、1週あたりから著明な高脂血症を呈しておりました。こちらも骨壊死群、骨壊死なし群との間では特に差異はありませんでした。

さらに今度は肝機能をみております。GOT, GPTそれぞれやはり1週、2週の時点で著明に肝機能異常が生じております。いままでみた血液生化学検査より1週、2週の時点でステロイドが何か異常を引き起こしているというような結論を得ました。

さらに人間との相違点、類似点を比べてみますと、類似点としては全身性骨壊死といった観点からみると非常に類似しておりました。多発性の骨壊死を大腿骨遠位、さらに上腕骨など大腿骨頭以外にもいろいろ認めました。さらに組織像としてはいわゆるempty lacunaeに陥った骨梁とそれに対する修復反応を伴うということでした。ところが大腿骨頭壊死のモデルとして考えるとまだ異なる部分

がありまして、人間の場合はエピフィジスを中心として下凸のかなり大きな領域を単独で形成するのですけれども、このモデルの場合はエピフィジスにはできなくて、それ以外に多発性に小さな範囲で不規則な形で壊死ができておりました。

今回のステロイド性大腿骨頭壊死のまとめですけれども、先ほどお話ししましたように、組織学的には非常に大腿骨頭壊死と類似しておりまして、週数とともに修復反応が明らかになっております。血液生化学的には2週後を中心に肝障害、高脂血症、軽度の血小板減少などを認めておりました。

これまでに私たちは2つモデルをつくっております。ステロイド単独、いまお話ししたモデルと、それから以前お話ししましたステロイドとエンドトキシン併用投与を行ったモデルです。いずれについてもやはり凝固系活性化・低線溶状態、脂質代謝異常などが観察

されております。これからの研究としては、このような各因子について予防的観点からさらに検討をすすめていきたいと思っております。スライドは以上です。

最後になりましたけれども、本研究に対してご援助いただきました伊丹理事長に深く感謝を申し上げ、報告を終わらせていただきます。

[伊丹] ありがとうございます。

当財団からお渡しいたしました研究助成金によりまして、どういう結果になったかということをご発表いただいたわけですが、財団からの研究助成金を非常に有効に使っていただきまして、立派なご研究をご発表いただきましてありがとうございます。演者の方のますますのご研究の発展を祈っております。どうぞ今後とも頑張ってくださいと思います。