

## 学位論文題名

Prognosis of Early Stage Avascular  
Necrosis of the Femoral Head

(早期特発性大腿骨頭壊死症の予後)

## 学位論文内容の要旨

MRIを用いて早期に診断した大腿骨頭壊死症の予後を臨床的かつX線学的に検討し、症状発生の有無に関与する要因を考察した。症例は1985年から1993年までMRIT1強調画像冠状断で band か homogeneous または inhomogeneous pattern を示した、早期特発性大腿骨頭壊死症63例72関節である。アルコール性が9例、ステロイド性が49例、狭義の特発性が5例。MRI使用機種はシーメンス社製で、1988年までは0.5 Tesla、それ以降は超伝導型1.5 Teslaを用いた。骨頭中心を通るT1強調画像冠状断において、Suganoらの方法で臼蓋荷重部を3等分し骨頭健常部の占める割合に応じてType A、B、Cの3つに分類した。Type Aは壊死範囲が臼荷重部の内側1/3以内、Type Bは内側1/3を超え2/3以内、Type Cは2/3を超えるものとした。初回にMR画像で異常所見を示した時の平均年齢は35歳(17~64歳)で、平均経過観察期間は6年1か月(4~12年)であった。X線学的評価は前後像とLowensteinの側面像で行い、大腿骨頭壊死症の病期はSteinbergらの方法で分類した。MR画像でType Cを示しかつ最終経過観察時に症状のなかった症例のX線学的評価項目として、Steinberg病期、帯状硬化像の有無、骨透亮像の有無、壊死部の骨硬化像の有無の4つを検討した。

MR画像をType分類すると、72関節中Type Aが5関節、Type Bが8関節、Type Cが59関節であった。初期のX線病期分類は、Stage 1が35関節、Stage 2が33関節、Stage 3が4関節であった。最終観察時には72関節中46関節(64%)に股関節痛の症状を認めた。手術的治療として4関節に大腿骨転子間内反骨切り術、6関節に大腿骨頭前方回転骨切り術、20関節にBipolar人工骨頭置換術、12関節に人工関節置換術が施行されていた。MR画像のType別に観察時の股関節痛の有無を検討すると、股関節痛を認めた例はType Aはなし、Type Bは8関節中2関節(25%)、Type Cは59関節中44関節(75%)であり、Type AおよびB群とType C群とを比較すると、Type C群で有意に症状発生率が高かった( $p < 0.0001$ )。性別、年齢、初期X線病期と症状の有無との間には有意差を認めなかった。MR画像でType Cを示したにもかかわらず観察時に症状を認めなかった15関節をX線学的に検討した。15関節中9関節はStage 1のままで、6関節はStage 2または3であった。Stage 2または3であった6関節中、厚い帯状硬化像が6関節に、壊死部の骨硬化像が6関節に、骨透亮像が1関節にそれぞれ認められた。

特発性大腿骨頭壊死症の早期診断におけるMRIの高い有用性は世界中で認められている。

大腿骨頭壊死症の予後には壊死病変の局在や広がりが大きく関与するため、MRIによって描出された壊死範囲によってその予後を予測しようとする試みが諸家によってなされている。SuganoらのType分類では、壊死範囲が各々のTypeの間である例があり判定に苦慮することがあるが、分類方法が簡便で用いやすいという長所がある。MRIによる予後予測を行う場合、冠状断のみでなく糸状断など他の断面を含めて3次元的に検討して壊死部位と壊死範囲を総合的に考慮すれば、よりその精度は上がるとする報告も多いが、検討方法がやや煩雑となる欠点があり、撮影肢位の違いや複数の画像観察者の間でその結果が異なる可能性がある。本研究により、Suganoらの分類でType C、すなわち壊死範囲が臼荷重部の2/3を超えるものは有意に臨床成績が劣ることが明らかになった。この分類法はX線病型に準じていて分かりやすく、臨床的予後をある程度予測可能で有用な方法と思われた。

これまでの諸家の報告では、予後予測に用いる壊死部位や範囲の評価方法は様々であっても、骨頭荷重面に対する壊死範囲が広いほど骨頭圧潰が進行し予後不良である点では一致をみている。しかしMRIで異常所見を示してから股関節痛が発生するまでの期間は症例により異なり、壊死部位や範囲がほぼ同等でも早期に症状が出現する例と比較的長期間症状が出現しない例がある。そこで本研究ではType Cを示したにもかかわらず観察時に症状がなかった15関節をX線学的に検討し、病理学的に考察した。壊死部位に対して生じる生物学的修復反応は、壊死周辺部から始まり壊死骨梁が吸収されつつ新しい骨形成反応起こる。しかしその骨吸収と骨形成のバランス、修復速度にはある程度の個体差があり、骨吸収反応が旺盛で骨頭圧潰が早期に進行して症状が出現する例と、添加骨形成反応が比較的強く骨頭圧潰が生じにくい例があることが推測された。15関節中Stage 1のままであった9関節では骨壊死の修復反応が遅いものと思われた。GlimcherとKenzoraは、壊死骨は長期間に渡り構造上の変化を伴わずに機能し、修復反応の遅延や停止が起きると骨頭圧潰は遅れると報告し、修復反応が進行していく過程で圧潰が生じると述べているが、これらは本研究結果と合致する。KopeckyらやMullikenらはMRIを用いた大腿骨頭壊死症の研究で Stage 1 のまま治癒する可能性を示唆したが、彼らの平均経過観察期間はそれぞれ16か月、22か月と本研究より短く、その後の経過中に骨頭圧潰が生じる可能性もあるものと思われる。また、本研究において Type C を示して観察時に症状がなかった15関節中 Stage 2 または3であった6関節では厚い帯状硬化像や壊死部の骨硬化像が認められたが、これらの修復反応では壊死骨吸収に比べて添加骨形成反応が旺盛で力学的に強いため骨頭圧潰が進行しにくいと考えられた。これは我々が以前に報告した、壊死骨梁が肥厚して修復反応に乏しい例や骨吸収反応に乏しく添加骨形成が旺盛である例では骨頭圧潰が進行しにくいという内容と合致するものと思われた。

以上、本研究によって、MR画像で壊死範囲が臼荷重部の2/3以上を占めるにもかかわらずX線学的に異常所見のない Stage 1 のまま経過する例などで、比較的長期間股関節痛が出現しない例があることが判明した。

早期特発性大腿骨頭壊死症においてはその予後予測が重要である。本論文は、早期にMRIを用いて診断した特発性大腿骨頭壊死症を経時的に観察して壊死部位による股関節痛の発現率を明らかにした点で、予後予測に関する重要な情報を提供している。また、壊死域が広範囲に臼荷重部を占めるとその予後は不良なことは従来から知られていたが、壊死域が広範囲

でも症状が出現しにくい例が存在することを報告し、その理由をX線学的に分析して病理学的考察を含めて報告した初の論文である。壊死範囲が広い大腿骨頭壊死症の予後を、X線像による経過観察である程度予測し得ることを明らかにした報告は過去に例がなく、今後より長期の経過観察を行うことで、さらに精度の高い予後予測法の確立が期待される。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 安 田 和 則  
副 査 教 授 金 田 清 志  
副 査 教 授 眞 野 行 生

学 位 論 文 題 名

## Prognosis of Early Stage Avascular Necrosis of the Femoral Head

(早期特発性大腿骨頭壊死症の予後)

MRIの進歩により特発性大腿骨頭壊死症は早期に診断可能となったが、これまでMRIで診断した早期大腿骨頭壊死症を長期に経過観察し、その自然経過を研究した報告は皆無であった。そこで申請者は、予後を明らかにするために、MRIを用いて早期に診断した大腿骨頭壊死症の予後を臨床的かつX線学的に検討し、症状発生の有無に關与する要因を考察した。症例は1985年から1993年までMRIで異常像を示した、早期特発性大腿骨頭壊死症63例72関節である。アルコール性が9例、ステロイド性が49例、狭義の特発性が5例。骨頭中心を通るT1強調画像冠状断において、Suganoらの方法でType A、B、Cの3つに分類した。Type Aは壊死範囲が臼荷重部の内側1/3以内、Type Bは内側1/3を超え2/3以内、Type Cは2/3を超えるものとした。初回にMR画像で異常所見を示した時の平均年齢は35歳(17~64歳)で、平均経過観察期間は6年1か月(4~12年)であった。X線病期はSteinbergらの方法で分類した。

MR画像をType分類すると、72関節中Type Aが5関節、Type Bが8関節、Type Cが59関節であった。初期のX線病期分類は、Stage 1が35関節、Stage 2が33関節、Stage 3が4関節であった。最終観察時には72関節中46関節(64%)に股関節痛の症状を認めた。手術的治療として4関節に大腿骨転子間内反骨切り術、6関節に大腿骨頭前方回転骨切り術、20関節にBipolar人工骨頭置換術、12関節に人工関節置換術が施行されていた。MR画像のType別に観察時の股関節痛の有無を検討すると、股関節痛を認めた例はType Aはなし、Type Bは8関節中2関節(25%)、Type Cは59関節中44関節(75%)であり、Type AおよびB群とType C群とを比較すると、Type C群で有意に症状発生率が高かった( $p < 0.0001$ )。性別、年齢、初期X線病期と症状の有無との間には有意差を認めなかった。MR画像でType Cを示したにもかかわらず観察時に症状を認めなかった15関節をX線学的に検討した。15関節中9関節はStage 1のまま、6関節はStage 2または3であった。Stage 2または3であった6関節中、厚い帯状硬化像が6関節に、壊死部の骨硬化像が6関節に、骨透亮像が1関節にそれぞれ認められた。

本研究により、MRIを用いて診断した早期特発性大腿骨頭壊死症の自然経過が明らかにな

った。これまでの諸家の報告では、骨頭荷重面に対する壊死範囲が広いほど骨頭圧潰が進行し予後不良である点では一致をみている。しかしMRIで異常所見を示してから股関節痛が発生するまでの期間は症例により異なり、壊死部位や範囲がほぼ同等でも早期に症状が出現する例と比較的長期間症状が出現しない例がある。その理由を本結果から考察した。壊死部位に対して生じる生物学的修復反応は、壊死周辺部から始まり壊死骨梁が吸収されつつ新しい骨形成反応起こる。しかしその骨吸収と骨形成のバランス、修復速度にはある程度の個体差があり、骨吸収反応が旺盛で骨頭圧潰が早期に進行して症状が出現する例と、添加骨形成反応が比較的強く骨頭圧潰が生じにくい例があることが推測された。Type Cを示して観察時に症状がなかった15関節中Stage 1のままであった9関節では骨壊死の修復反応が遅いものと思われた。GlimcherとKenzoraは、壊死骨は長期間に渡り構造上の変化を伴わずに機能し、修復反応の遅延や停止が起きると骨頭圧潰は遅れると報告し、修復反応が進行していく過程で圧潰が生じると述べているが、これらは本研究結果と合致する。また、Type Cを示して観察時に症状がなかった15関節中 Stage 2または3であった6関節では厚い帯状硬化像や壊死部の骨硬化像が認められたが、これらでは壊死骨吸収に比べて添加骨形成反応が旺盛で力学的強度が高いため骨頭圧潰が進行しにくいと考えられた。

公開発表に際し、副査の眞野行生教授から壊死発生機序についての質問があった。また副査の金田清志教授からステロイド投与が壊死修復反応へ及ぼす影響についての質問があった。さらに主査の安田和則教授から本疾患における細胞レベルでの骨形成・吸収機構の病態、および本研究から臨床への提言に関する質問があった。申請者は何れに対しても研究成果と文献を応用し、妥当な回答を行った。

特発性大腿骨頭壊死症の予後を、MRIを用いての早期診断と、X線像による経過観察で検討した報告は過去に例がなく、今後より長期の経過観察を行うことで、さらに精度の高い予後予測法の確立が期待される。

審査委員一同はこれらの成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有すると判定した。