

原 著 大腿骨頭壊死症の病期・病型と血管形態

昭和大学医学部病理学講座病理学部門

村上 悠人 斎藤 光次 平林 幸大
原田 健司 山岡 桂太 諸星 利男

昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科

国村 利明

昭和大学藤が丘病院整形外科

中西 亮介 渥 美 敬

要約：大腿骨頭壊死症は無腐性、虚血性の壊死病変である。その発生機序は諸説報告があるが不明な点が多い。また病理学的報告も多数なされているが、骨頭の血管形態に関する報告は少ない。今回われわれは大腿骨頭壊死症の摘出骨頭において骨頭の血管形態の観察を行い変形性股関節症との違いについて比較検討したので報告する。対象は人工股関節置換術あるいは人工骨頭挿入術時に摘出した骨頭で、大腿骨頭壊死症 28 症例 28 骨頭とし、コントロール群として変形性股関節症 6 症例 6 骨頭を用いた。摘出骨頭を骨頭中央冠状面で 2 分割し、中央スライスにて HE 標本を作製した。骨頭全体における血管形態の観察、境界領域における血管数および血管径の計測を行い比較検討した。誘因別（アルコール、ステロイド）、性別での比較では血管径、血管数共に有意な差はみられなかった。血管形態の観察に関しては境界領域において 15 症例（53.6%）で血管内腔の『島状隆起』を認めたが、コントロール群ではみられなかった。また、周囲の修復領域では血管に富む肉芽組織や線維性修復反応がみられた。損傷血管は線維芽細胞の遊走および血管内皮細胞の増生・被覆により修復されるが、大腿骨頭壊死症では修復過程の途中で反復性に機械的刺激を受けることになる。この刺激により修復過程にある肉芽組織がさらに内腔に向かって不規則に隆起し、さらに乳頭状隆起となり、乳頭状隆起したものが切れ方により島状隆起として観察されたと考えられる。これは島状隆起内に細小血管がみられることや周囲に修復反応がみられることから裏付けられると考えられる。そしてコントロール群ではみられなかったことから、本疾患に特徴的な所見ではないかと考えられる。次いで血管数に関しては Stage 4 が Stage 2 と Stage 3 を合わせたもの（Stage 2 + 3）に比して有意に多く、血管径に関しては C2 が C1 に比して有意に大きかった。血管数に関して Stage 4 が Stage 2 + 3 に比して有意に多かったのは、本疾患は通常の炎症反応と異なり、修復と壊死が繰り返されるため経過が長く、修復と壊死の反復が多い Stage 4 では血管数がより増加すると考えられる。そしてこの 2 つの所見は本疾患の反復性の修復と壊死を裏付けるものと考えられる。

キーワード：大腿骨頭壊死症、血管形態、島状隆起、血管修復、反復性壊死

大腿骨頭壊死症は骨頭圧潰が出現すると症状が出現し、骨頭変形が進行する。わが国では昭和 50 年に厚生労働省調査班が発足し、研究活動が進められている。本疾患は血流障害を主因として発症するが、そのメカニズムは未だ不明な点が多い。病理組織学的にもすでに多数の報告がなされているが、骨頭の血管形態に関する報告は少ない¹⁻³⁾。今回われわれは大腿骨頭壊死症の摘出骨頭において血管形態

を観察し変形性股関節症との違いについて比較検討した。

研究方法

1. 対象

対象は大腿骨頭壊死症の診断にて人工骨頭置換術あるいは人工股関節置換術により摘出した 28 症例 28 関節である。

Table 1 ARCO staging system for osteonecrosis

Stage 1. There are no specific findings of osteonecrosis on x-ray images. However, specific findings are observed on MRI, bone scintigram, or histology

Stage 2. Demarcating sclerosis is seen without collapse of the femoral head

Stage 3. Collapse of the femoral head, including crescent sign, is seen without joint-space narrowing. Mild osteophyte formation of the femoral head or acetabulum may be seen

Stage 3A. Collapse of the femoral head is less than 3 mm

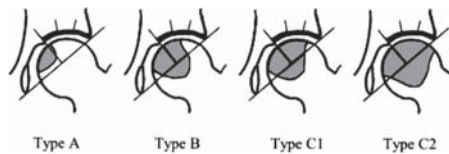
Stage 3B. Collapse of the femoral head is 3 mm or greater

Stage 4. Osteoarthritic changes are seen

a Staging should be based on both anteroposterior and lateral x-ray views of the femoral head. The lateral view of the femoral head should be taken in the anteroposterior direction while the patient is positioned supine with the hip in 90° of flexion, 45° of abduction, and neutral rotation, according to the Sugaioka method

(Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, *et al*: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 7 : 601-605, 2002.)

Table 2 2001 revised classification of osteonecrosis



The classification scheme consists of four types (A, B, C1, and C2) and is based on the central coronal section of the femoral head on T1-weighted images or the anteroposterior x-ray view.

Type A lesions occupy the medial one-third or less of the weightbearing portion. Type B lesions occupy the medial two-thirds or less of the weight bearing portion. Type C1 and type C2 lesions both occupy more than the medial two-thirds of the weight-bearing portion, but, whereas type C2 lesions extend laterally to the acetabular edge, type C1 lesions do not. The weight-bearing portion is defined as the area lateral to the mid-vertical line of the line through the acetabular edge and the teardrop bottom.

(Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, *et al*: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 7 : 601-605, 2002.)

年齢は 27 ~ 66 歳 (平均 46.9 歳), 性別は男性 21 例, 女性 7 例である. 厚生省特発性大腿骨頭壊死症調査班による X 線病期分類では Stage 2 が 1 関節, Stage 3A が 5 関節, Stage 3B が 16 関節, Stage 4 が 6 関節であり, また病型分類では Type C1 が 4 関節, Type C2 は 24 関節であった (Table 1, 2). 誘因の内訳はアルコール群 18 例, ステロイド群 8 例, アルコール + ステロイド群 2 例である. 骨頭全体の血管形状の観察のコントロールとして, 変形

性股関節症の 6 症例 6 骨頭を用いた.

2. 方法

摘出された骨頭を 10%ホルマリンにて固定し, KCL 脱灰後, 骨頭中央冠状面で 2 分割し, 中央スライスで Hematoxylin-eosin (HE) 標本を作製した.

骨頭全体について血管形状について観察し, 血管数・血管径については光学顕微鏡 200 倍下で境界領域のうち血管増生が著明な部分を 1 症例につき 3 視野選択し計測した. 血管の短径を血管径として計測

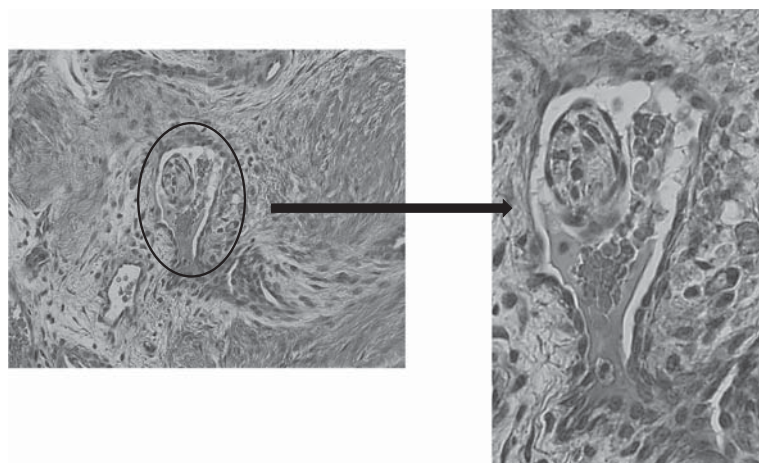


Fig. 1 Island appearance toward into intravascular space

Table 3 Comparison of diameter and number of vessels among classification

	Stage 2 + 3 (n = 22)	Stage 4 (n = 6)
Diameter of vessels (μm)	25.2 (47.9-13.4)	26.3 (43.4-20.7)
Number of vessels	50.5 (100-34)	68.5 (79-62)

Values are expressed as median and range
* $p < 0.05$

Table 4 Comparison of diameter and number of vessels among staging

	C1 (n = 4)	C2 (n = 28)
Diameter of vessels (μm)	18.4 (43.8-13.4)	26.3 (47.9-18.5)
Number of vessels	62 (76-35)	55 (100-34)

Values are expressed as median and range
* $p < 0.05$

し、3視野の血管径の平均を項目毎に比較検討した。また、血管数は3視野の血管数の合計を項目(病期、病型、誘因、性別)毎に比較検討した。血管径の測定は画像解析ソフト(MITANI WinROOF)を用いて解析した。統計学的解析にはMann-Whitney U testを用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

骨頭全体の血管形状の観察では、大腿骨頭壊死症の15症例(53.6%)で境界領域にてFig. 1の様に血管内腔に島状隆起を1症例につき1~3個認め、コントロール群の変形性股関節症の症例ではみられなかった。また、島状隆起の個数に関して、病期、病型、誘因、性別には有意差はみられなかった。

次に境界領域での血管径と血管数の項目毎の比較検討した結果を示す。まず病期間の比較で、血管数はStage 4が68.5(79-62)(median; max-mini:)で

Stage 2 + 3の50.5(100-34)に比して有意に多く、血管径はStage 2 + 3が25.2(47.9-13.4) μm 、Stage 4が26.3(43.4-20.7) μm と両群間で有意差はみられなかった(Table 3)。また、病型間の比較では、血管径はC2が26.3(47.9-18.5) μm でC1の18.4(43.8-13.4) μm に比して有意に大きく、血管数はC1が62(76-35)、C2が55(100-34)と両群間で有意差はみられなかった(Table 4)。誘因別の比較では、血管径はアルコール群23.2(47.9-13.4) μm 、ステロイド群25.7(43.4-18.8) μm と有意差なく、血管径でもアルコール群55(100-34)、ステロイド群54(73-34)と有意差は認めなかった(Table 5)。同様に性別では、血管径は男性25.2(47.9-13.4) μm 、女性26.2(43.4-18.8) μm と有意差なく、血管数でも男性51(100-34)、女性64(79-45)と有意差は認めなかった(Table 6)。

Table 5 Comparison of diameter and number of vessels among incentive

	Alcohol (n = 18)	Steroid (n = 8)
Diameter of vessels (μm)	23.2 (47.9-13.4)	25.7 (43.4-18.8)
Number of vessels	55 (100-34)	54 (73-34)

Values are expressed as median and range

考 察

大腿骨頭壊死症では壊死領域、境界領域、正常領域の3層構造が特徴的な所見である。

特に境界領域では、血管増生、線維性組織、添加骨形成の程度により様々な組織像がみられる^{1,4-7)}。本研究で大腿骨頭壊死症の15症例(53.6%)でみられた血管内腔への島状隆起に関しては、壊死領域、正常領域でも詮索し骨頭全体で数を計測したが、境界領域でしか観察されなかった。島状隆起ができる過程として、血管内皮細胞の傷害が起こると、その治癒過程でフィブロネクチンやフィブリン等が傷害部位に沈着しその表面に新しい血管内皮細胞出現する。本症ではその過程が繰り返される事により血管内腔へ線維芽細胞や血管内皮細胞が徐々に突出してゆき、線維芽細胞の周囲を血管内皮細胞が覆うような形で乳頭状となり、標本作成時の切れ方により島状隆起として観察されると考えられる。よって島状隆起は比較的太い血管に観察されやすく、乳頭状の高い隆起と考える。組織学的に繰り返される修復と壊死を裏付けるものとして、境界領域では血管に富む肉芽組織や線維性修復反応に多様性がみられる事が挙げられる。よってこの血管内腔での島状隆起は肉芽形成の一環と考えられる。この反復性壊死と修復の組織像をInoueら⁷⁾はrecurrent necrosisとして述べている。また大腿骨頭壊死症では疫学的に様々な要因との関連性が検討されているが、血漿フィブロネクチンを測定したものはない。脳血管障害の分野では血漿フィブロネクチンの数値と虚血性脳血管障害の関連性も報告されており^{8,9)}、大腿骨頭壊死症が虚血から起こる事を考えれば、今後血漿フィブロネクチン値との関連性も検討の余地があると考えられる。大腿骨頭壊死症の骨頭の血管形態

Table 6 Comparison of diameter and number of vessels among sex

	Man (n = 21)	Women (n = 7)
Diameter of vessels (μm)	25.2 (47.9-13.4)	26.2 (43.4-18.8)
Number of vessels	51 (100-34)	64 (79-45)

Values are expressed as median and range

に関する報告では、髓内・髓外血管の内膜肥厚や内腔の狭窄等に関する報告はみられるが^{2,3,10)}、今回われわれが発見した血管内腔への島状隆起に関する報告は渉猟し得た範囲では見当たらなかった。島状隆起がみられない症例が約半数あったのは、小血管では血管内腔の基質化を来たし島状隆起とはならないためと考えられる。今回われわれが観察した血管内の島状隆起はAtsumiらのMicroangiographyの研究¹¹⁾で報告されている軟骨下骨折と圧潰の部位で途絶している肥大した血管と類似する所見ではないかと考えられる。また、観察は薄切標本という限られた範囲であることも島状隆起がみられない症例があった原因の1つと考えられる。

血管数と血管径の比較に関しては、壊死領域ではほぼ血管がなく、正常領域に関しては組織像に変化がないため、項目ごとに比較検討しても差は出ないと判断し、境界領域でのみ比較検討した。Stage 4の方がStage 2+3に比して血管数が有意に多かったのは、ある一定期間刺激が反復されなければ線維化のみが進行するが、修復過程の途中で刺激が加わった場合にはさらに肉芽形成が促進され血管数が増加するため、経過が長いStage 4血管数が増加したと考えられる。

以上より血管内腔への島状隆起と病期の進行による血管数増加という2つの結果は、大腿骨頭壊死症では反復性の壊死と修復が起こっている事を裏付ける重要な組織学的所見と考えられる。また、増生した血管の中でも島状隆起がみられる異常血管が本症の主因である血流障害に関与しているのではないかと考えられる。島状隆起の数と予後との関連については症例数を増やして検討していきたい。

文 献

- 1) 居石克夫, 平野 薫, 筒井秀樹, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の臨床病理学的研究. 整・災外 36: 3-12, 1993.
- 2) 安倍吉則, 高橋 新, 船山完一, ほか: 病理組織像からみた特発性大腿骨頭壊死症の病態. 別冊整形外 35: 18-24, 1999.
- 3) 松野丈夫: 大腿骨頭壊死症の発症初期病理像の検討. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 平成10年度研究報告書: 205-207, 1998.
- 4) 加来信広, 福永 拙, 高下光弘, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症のMR画像と病理組織像の比較検討. 整・災外 48: 673-677, 1999.
- 5) 筒井秀樹, 佛淵孝夫, 杉岡洋一, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症のMR画像と組織像の比較検討. 整・災外 40: 1269-1275, 1992.
- 6) 久保俊一, 山本卓明, 居石克夫: 基礎と臨床の接点 特発性大腿骨頭壊死症のMR画像と組織像. 整形外科 48: 761-768, 1997.
- 7) Inoue A and Ono K: A histological study of idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. *J Bone Joint Surg Br* 61: 138-143, 1979.
- 8) 佐藤 敬, 高松 滋, 長内郁子, ほか: 脳血管障害と血漿フィブロンectin. 血と脈管 14: 105-107, 1983.
- 9) 曾根玲子, 内山真一郎, 太田宏平, ほか: 虚血性脳血管障害における血漿 Fibronectin の定量. 血と脈管 18: 155-157, 1987.
- 10) 飯田 哲, 藤塚光慶, 丹野隆明, ほか: 特発性大腿骨頭壊死における骨頭栄養動静脈の病理組織学的検討. 松戸病医誌 16: 40-41, 2006.
- 11) Atsumi T, Kuroki Y and Yamano K: A microangiographic study of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 246: 186-194, 1989.

STAGING, CLASSIFICATION AND VASCULAR FORM OF OSTEONECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

Yuto MURAKAMI, Koji SAITO, Koudai HIRABAYASHI,
Kenji HARADA, Keita YAMAOKA and Toshio MOROHOSHI

Department of Pathology, Showa University School of Medicine

Toshiaki KUNIMURA

Department Clinico-diagnostic Pathology,
Showa University Northern Yokohama Hospital

Ryosuke NAKANISHI and Takashi ATSUMI

Department of Orthopaedic Surgery, Showa University Fujigaoka Hospital

Abstract — Osteonecrosis of the femoral head is largely due to a blood flow disturbance, but the mechanism of occurrence is not well understood. We observed the vascular morphology of the femoral head in the removed head of osteonecrosis cases; the objective group included 28 osteonecrosis cases, and the control group included six osteoarthritis cases. We observed the vessel's shape of the femoral head sectioned on the coronal plane, and the number and diameter of the vessels in the band region. Although we found an 'island-shaped elevation' in the vessel in 15 osteonecrosis cases (53.6%), there was no such elevation in the control group. Necrosis and restoration are very well-known mechanisms of osteonecrosis. Vascular endothelial cells and fibroblastic cells are thought to be shifted to the lumen in the process of restoration, which seems to be a characteristic of osteonecrosis because such structures were not observed in the control group. The total number of vessels in Stage 4 was significantly higher than that in Stages 2 + 3. Unlike a typical inflammatory reaction, the course of the disease is prolonged due to the repetitive necrosis and restoration phases. As a result, the number of vessels increases in Stage 4. Taken together, these two findings (the existence of 'island-shaped elevation' in the vessel and the vessel number dominance in Stage 4) are thought to be proof of the repetitive necrosis and the restoration.

Key words: necrosis of femoral head, vascular form, island appearance, vascular reparation, recurrent necrosis

[受付：5月28日，受理：7月20日，2012]