

MRIで骨髓浮腫を伴う症候性の圧潰前大腿骨頭壊死症 における軟骨下骨折の病理組織学的な検証

綾部, 裕介

<https://hdl.handle.net/2324/7363683>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



MRI で骨髄浮腫を伴う症候性の圧潰前大腿骨頭壊死症における

軟骨下骨折の病理組織学的検証

Histopathologic confirmation of subchondral fracture

in symptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head

with bone marrow edema on magnetic resonance imaging

九州大学大学院医学系学府 医学専攻 整形外科学分野

博士課程

2021 年度入学

綾部裕介

指導教官

九州大学大学院医学研究院

臨床医学部門外科学講座 整形外科学分野

中島 康晴

目次

タイトルページ.....	1
目次.....	2
要旨.....	3
1. 緒言.....	4
2. 方法	5
3. 結果.....	7
4. 考察.....	8
5. 結論.....	10
参考文献.....	11
図表.....	13

要旨

背景 圧潰前大腿骨頭壊死症の MRI における骨髓浮腫の存在は、潜在的な軟骨下骨折の兆候であることが示唆されているが、我々の知る限り、これを証明する病理組織学的な検証はこれまで行われていない。本研究の目的は、MRI で骨髓浮腫を認める症候性の圧潰前大腿骨頭壊死症における外側壊死境界での軟骨下骨折の存在を病理組織学的に検証することである。

方法 2019 年 1 月から 2024 年 6 月までに当院で人工股関節全置換術を施行した症候性大腿骨頭壊死症 149 骨頭のうち、術前の X 線写真で明らかな圧潰を認めず、MRI で骨髓浮腫を認めた 13 骨頭を対象とした。各大腿骨頭の連続冠状切片のヘマトキシリン・エオジン染色標本を観察し、軟骨下骨折の有無を調査した。Micro-CT 画像を用いて、軟骨下骨折周辺の骨微細構造を計測した。

結果 すべての大腿骨頭において、外側境界域と壊死域との間で、病理組織学的に軟骨下骨折が確認された。Micro-CT では、軟骨下骨折に隣接する境界域の骨量、骨梁幅、骨密度は、軟骨下骨折に隣接する壊死域よりも有意に高かった。

結論 圧潰前大腿骨頭壊死症において、MRI で骨髓浮腫が認められる場合には必ず軟骨下骨折が存在した。MRI で骨髓浮腫が認められる場合、たとえ X 線写真で大腿骨頭の圧潰が明らかでない場合でも、すでに軟骨下骨折が起こっていることを認識しておくべきである。

1. 緒言

大腿骨頭壊死(ONFH)患者において、一般的に持続する股関節痛は軟骨下骨折が起き、骨頭が圧潰することによって起こる考えられている[1]。また単純 X 線における骨頭の圧潰は国際的に使用される Japanese Investigation Committee of Health and Welfare (JIC)分類[2]や Association Research Circulation Osseous (ARCO)分類[3]で ONFH の病期を判別する重要な所見である。単純 X 線において骨頭の圧潰を認めると、圧潰後の stage として判断されるが、圧潰が明らかではない場合は圧潰前の stage として判断される。よって病期の決定には症状は考慮されておらず、実際には単純 X 線で圧潰前 stage に分類された ONFH 患者の中には症候性と無症候性が混在している。

過去の報告によると、圧潰前 ONFH における症候性と無症候性の鑑別には MRI における骨髓浮腫が有用であると報告されている[1]。また急性の骨傷において MRI の骨髓浮腫は骨折と関連があるとされ[4]、大腿骨頭の圧潰と骨髓浮腫を関連付けたいくつかの報告もある[5-8]。更には圧潰前 ONFH に対する関節温存手術である core decompression において MRI で骨髓浮腫を認めることは予後不良因子であることも報告されている[9]。したがって圧潰前 ONFH において骨髓浮腫の有無は重要な所見である。しかしながら、MRI で骨髓浮腫を認める症候性 ONFH において病理組織学的に軟骨下骨折の存在を証明した報告はまだない。

また ONFH の圧潰が起こるメカニズムについての研究で、外側壊死境界が重要であるといった報告が散見される[10-12]。過去の病理学的な報告によると、圧潰後 ONFH 骨頭では必ず外側壊死境界に骨折に伴う大腿骨頭の圧潰が存在していた[10]。また外側境界域における骨硬化性変化に応力が集中し、その結果剪断応力により外側境界域と壊死域の間で軟骨下骨折が起こるといったメカニズムが推察されている[11、12]。

本研究の目的は MRI で骨髓浮腫を認める症候性の圧潰前 ONFH において外側壊死境界に軟骨下骨折を認めることを病理学的に検証することである。

2. 方法

2.1. 患者

2019 年 1 月から 2024 年 6 月までに当院にて ONFH の診断で人工股関節全置換術によって摘出された症候性 ONFH149 骨頭(122 患者)のうち、術前 MRI がない 4 骨頭(3 患者)を除外した。残りの 145 骨頭(119 患者)のうち以下の 2 つの基準を満たす 13 骨頭(13 患者)を本研究の対象とした。(1)JIS 分類 stage 2 (X 線像で帯状硬化像があるが、骨頭の圧潰がない)[2]、(2)MRI で骨髄浮腫を認める。

2.2. X 線における大腿骨頭の圧潰の評価

術前の最新の外来受診時の X 線の正面像、側面像、並びに手術前日に撮影された X 線の正面像を使用した。大腿骨頭の圧潰の有無は過去の報告と同様に、骨頭中心に当てはめた同心円が大腿骨頭の輪郭と一致するかどうかで評価した[11] (図 1)。

2.3. MRI における骨髄浮腫の評価

MRI は、1.5 テスラまたは 3 テスラの磁気共鳴システム (Achieva; Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) を使用して撮影した。冠状断の T1 強調画像 (TR/TE: 300–600/7–25 ms) および脂肪抑制 T2 強調画像 (TR/TE: 2500–7200/60–100 ms) は、5-mm slice thickness、1-mm inter-slice gap、field of view of 360 × 360 mm の条件で仰臥位で撮影した。検査の所要時間は 30~40 分であった。骨髄浮腫は、T1 強調画像ではびまん性の低信号域として、脂肪抑制 T2 強調画像では対応する高信号域として定義した[5-8]。

2.4. Micro-CT を用いた骨頭の圧潰の程度と軟骨下骨折に隣接する領域の骨微細構造の評価

術後に摘出された大腿骨頭を Micro-CT(R_mCT T1; リガク、東京、日本)を用いて分析した。CT スキャンは、管電圧 60 kV、管電流 60 μ A、解像度 50 μ m/ピクセル、スライス厚 0.4 mm で実施した。Micro-CT データは ZedHip (レキシール、東京、日本)を使用して分析し、軟骨下骨の圧潰の程度を測定した。軟骨下骨の圧潰の程度は、以前の報告と同様に、大

腿骨頭に最も適合する同心円と大腿骨頭の最もくぼんだ輪郭の間の大腿骨頭の中心を通る線上における距離として測定した[13]。

また TRI/3D-BON（ラトックシステムエンジニアリング、東京、日本）を使用して軟骨下骨折に隣接する境界域と壊死域における骨微細構造を測定した[14]。3mm voxel を関心領域として設定し、これら2つの領域における骨微細構造を評価した(図2)。測定したパラメータは、骨体積/組織体積 (BV/TV: bone volume/tissue volume)、骨梁幅 (Tb.Th.: trabecular thickness)、骨梁間隙 (Tb.Sp.: trabecular separation)、骨体積骨密度 (vBMD: volumetric bone mineral density) とした。骨折部位周辺の骨梁肥厚を調査するために、これら2つの領域の骨微細構造パラメータを比較した。

2.5. 病理標本の作成とヘマトキシリン・エオジン染色

大腿骨頭は冠状面で5mmの厚さで切断し、4%パラホルムアルデヒド（和光純薬）で2日間固定し、70%エタノールで2日間脱脂した。KCX（ファルマ）で7日間脱灰し、パラフィン包埋して、冠状面で4 μ mの厚さのスライドに切り出した。冠状面の連続切片をヘマトキシリン・エオジン染色し、顕微鏡で観察して、軟骨下骨折の有無を評価した。軟骨下骨折は病理組織学的に骨折線を伴うまたは伴わない軟骨下骨の不連続性として定義した。

すべての画像所見および病理所見は、4人の観察者の合意に基づいて評価した。Y.A.（整形外科医として10年の経験、病理組織学的研究歴3年）、G.M.（整形外科医として27年の経験、病理組織学的研究歴10年以上）、R.Y.（整形外科医として20年の経験、病理組織学的研究歴10年以上）、T.U.（整形外科医として16年の経験、病理組織学的研究歴10年以上）。

2.6. 統計分析

Wilcoxon の順位和検定を用いて、軟骨下骨折に隣接する境界域、壊死域の骨微細構造パラメータを比較した。データは平均値 $\pm$ 標準偏差で表した。統計分析は、JMP 統計分析ソフトウェア（バージョン 17；SAS Institute, Cary, NC, USA）を使用して実施した。統計学的有意性は $P<0.05$ とした。

3. 結果

本研究の患者背景は、人工股関節全置換術時の平均年齢が 54.2 歳(30～75 歳)で、男性 9 骨頭、女性 4 骨頭であった。ONFH の関連因子は、ステロイド関連が 8 骨頭、アルコール関連が 2 骨頭、特発性が 3 骨頭であった。JIC 分類[2]に基づき、1 骨頭は type B(壊死域が寛骨臼荷重面の内側 1/3 以上 2/3 未満の範囲に存在するもの)、12 骨頭は type C1(壊死域が寛骨臼荷重面の内側 2/3 以上に及び、壊死域の外側端が寛骨臼内にあるもの)に分類された。MRI 撮影から手術までの期間は平均 10.7 週間 (3～26 週間) であった。

X 線写真で JIC 分類 stage 2 と分類され、MRI で骨髄浮腫が認められた大腿骨頭すべてにおいて (図 3、4)、病理組織学的に軟骨下骨折が確認された。8 骨頭では、骨梁に骨折線を伴った軟骨下骨の不連続性を認め(図 5)、5 骨頭では軟骨下骨の不連続性のみが認められた(図 6)。さらに軟骨下骨折が観察された部位を調査したところ、すべての大腿骨頭において、外側境界域と壊死域との間で病理組織学的に軟骨下骨折が確認された。(図 5、6)。

Micro-CT では、13 骨頭のうち 12 骨頭で、骨梁の骨折線のあるなしにかかわらず軟骨下骨折が観察され、軟骨下骨の平均の圧潰の程度は 0.76 ± 0.52 mm (0.00-1.81 mm) であった。病理組織学的に骨梁の骨折線が確認された 8 骨頭では、骨折線は以下の 3 つのパターンを示した。軟骨下骨に沿った骨折線、境界域の骨硬化に沿った骨折線、壊死域を通る骨折線。12 骨頭の骨微細構造の評価 (Micro-CT で軟骨下骨折が明らかでない 1 骨頭は除外) では、軟骨下骨折に隣接する境界域の BV/TV(83.1 ± 15.3 %) は、軟骨下骨折に隣接する壊死域 (40.1 ± 11.8 %、 $P < 0.001$) よりも有意に高かった。軟骨下骨折に隣接する境界領域の Tb.Th. (502.8 ± 129.4 μ m) も、軟骨下骨折に隣接する壊死域 (187.6 ± 48.6 μ m、 $P < 0.001$) よりも有意に高かった。軟骨下骨折に隣接する境界域の骨密度 (329.6 ± 83.2 mg/cm³) も、軟骨下骨折に隣接する壊死域 (120.6 ± 27.6 mg/cm³、 $P < 0.001$) よりも有意に高かった。一方、軟骨下骨折に隣接する境界域の Tb.Sp. (94.9 ± 78.1 μ m) は、軟骨下骨折に隣接する壊死域 (298.3 ± 113.8 μ m、 $P < 0.001$) よりも有意に低かった(表 1)。

4. 考察

本研究は、たとえ単純 X 線写真で大腿骨頭の圧潰が明らかでなくても MRI で骨髄浮腫を認める場合は、病理組織学的に軟骨下骨折が存在することを示した初めての研究である。本研究結果は、MRI の骨髄浮腫の有無が症候性または無症候性 ONFH を区別するのに有用であるという過去の報告と一致している[1、5]。さらに、切除した大腿骨頭の Micro-CT においても 1 骨頭で明らかな圧潰が確認されなかったが、病理組織学的には軟骨下骨折が確認された。したがって、MRI の骨髄浮腫は、圧潰前 ONFH における軟骨下骨折の存在を検出するための重要な術前指標となり得る。

したがって、単純 X 線写真で大腿骨頭の圧潰が明らかでなくても、MRI で骨髄浮腫を認める場合はすでに軟骨下骨折が生じていることを示唆しており、治療戦略を立てる際には考慮する必要がある。Zhao らは、MRI の骨髄浮腫は core decompression の治療における予後不良因子であると報告しており[9]、本研究結果から考えると、軟骨下骨折がすでに発生しているためであることが示唆される。軟骨下骨折が起こると骨癒合は期待できないため、免荷による保存的治療をいつまでも続けることはできない。また、骨髄浮腫が認められることは、圧潰前 ONFH に対する core decompression の予後不良因子である。したがって、患者が若く手術治療を希望する場合は、骨切り術などの関節温存手術を考慮し、圧潰の進行を予防することが望ましい。患者が関節温存手術を希望しない場合や高齢の場合は、症状や日常生活動作の制限に応じて疼痛管理を行い、人工関節置換術を考慮すべきだと考える。

本研究では、単純 X 線写真では明らかな大腿骨頭の圧潰を認めない 13 骨頭すべてにおいて、外側境界域と壊死域の間で軟骨下骨折が観察され、Micro-CT での軟骨下骨の平均の圧潰の程度は 0.76mm であった。骨微細構造解析の結果、軟骨下骨折に隣接する外側境界域の骨梁は、軟骨下骨折に隣接する壊死域の骨梁よりも肥厚していることが示された。過去の研究では、圧潰後 ONFH において軟骨下骨折は肥厚骨梁を伴った外側境界域と壊死域の間に必ず発生し[10]、骨梁の肥厚を伴った外側壊死境界に応力が集中することが示されていた[11,12]。本研究では、たとえ僅かな圧潰しか見られない大腿骨頭であっても、肥厚骨梁を伴った外側壊死境界に軟骨下骨折が存在していた。したがって、応力が集中する肥厚骨梁を伴

った外側壊死境界の軟骨下骨折が ONFH における圧潰の始まりである可能性がある。

本研究にはいくつかの限界があった。第一に、骨髓浮腫を認めない圧潰前 ONFH 骨頭を得ることが困難であることである。MRI で骨髓浮腫が認められないことは、患者が無症候であることを意味しており[1]、無症候の患者から臨床的に大腿骨頭を摘出することは困難である。しかし、この研究結果は臨床的に重要であり、骨髓浮腫を認める圧潰前 ONFH 骨頭に軟骨下骨折が存在することを病理組織学的に初めて証明した。第二に、MRI の撮影と大腿骨頭の外科的摘出までの間に時間差があったことである。本研究では、手術前日に撮影した単純 X 線写真では明らかな大腿骨頭の圧潰は認めないことを確認した。さらに、術後の摘出骨頭の Micro-CT において軟骨下骨の圧潰の程度は平均 0.76mm にとどまり、これは大腿骨頭が圧潰後極めて早期であることを示している。したがって、画像診断と手術との間に時間差はあったが今回の研究結果に大きな影響はなかったと考えられる。

5. 結論

圧潰前大腿骨頭壊死症において、MRI で骨髄浮腫が認められる場合には必ず軟骨下骨折が存在した。MRI で骨髄浮腫が認められる場合、たとえ X 線写真で大腿骨頭の圧潰が明らかでない場合でも、すでに軟骨下骨折が起こっていることを認識しておくべきである。

参考文献

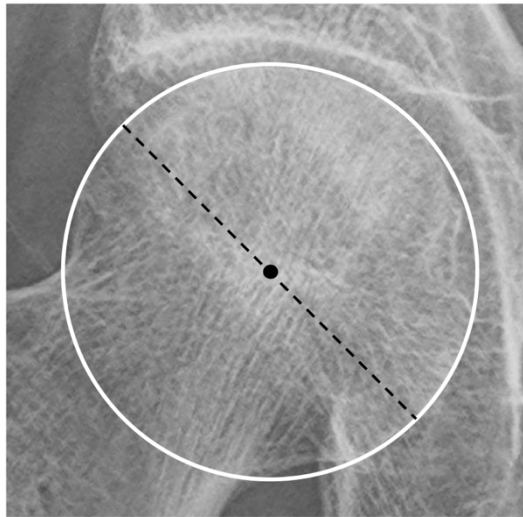
1. Hatanaka H, Motomura G, Ikemura S, et al. Differences in magnetic resonance findings between symptomatic and asymptomatic pre-collapse osteonecrosis of the femoral head. *Eur J Radiol* 2019;112:1-6.
2. Ando W, Sakai T, Fukushima W, et al. Japanese Orthopaedic Association 2019 Guidelines for osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci* 2021;26:46-68.
3. Koo KH, Mont MA, Cui Q, et al. The 2021 association research circulation osseous classification for early-stage osteonecrosis of the femoral head to computed tomography-based study. *J Arthroplasty* 2022;37:1074-1082.
4. Baumbach SF, Pfahler V, Bechtold-Dalla Pozza SB, et al. How we manage bone marrow edema-an interdisciplinary approach. *J Clin Med* 2020;9:551.
5. Meier R, Kraus TM, Schaeffeler C, et al. Bone marrow oedema on MR imaging indicates ARCO stage 3 disease in patients with AVN of the femoral head. *Eur Radiol* 2014;24:2271-2278.
6. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, et al. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997;15:1017-1023.
7. Koo KH, Ahn IO, Kim R, et al. Bone marrow edema and associated pain in early stage osteonecrosis of the femoral head: prospective study with serial MR images. *Radiology* 1999;213:715-722.
8. Stevens K, Tao C, Lee SU, et al. Subchondral fractures in osteonecrosis of the femoral head: comparison of radiography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:363-368.
9. Zhao EZ, Liu ZH, Zeng WN, Ding ZC, Luo ZY, Zhou ZK. Nomogram to predict collapse-free survival after core decompression of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Surg Res* 2021;16:519.
10. Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, et al. Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:184-187.

11. Utsunomiya T, Motomura G, Ikemura S, et al. Effects of sclerotic changes on stress concentration in early-stage osteonecrosis: A patient-specific, 3D finite element analysis. *J Orthop Res* 2018;36:3169-3177.
12. 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;81:644-648.
13. Yamamoto N, Motomura G, Ikemura S, et al. Relationship between the degree of subchondral collapse and articular surface irregularities in osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Res* 2023;41:1996-2006.
14. Kawano K, Motomura G, Ikemura S, et al. Differences in the microarchitectural features of the lateral collapsed lesion T between osteonecrosis and subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Bone* 2020;141:115585.

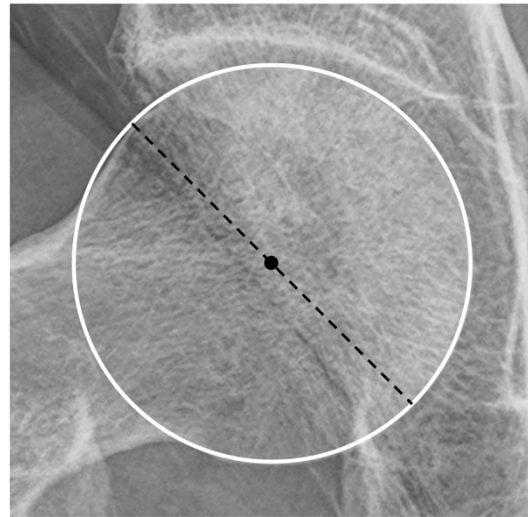
表 1: Micro-CT から計測した軟骨下骨折に隣接する領域の骨微細構造パラメータ

	軟骨下骨折に隣接する境界域	軟骨下骨折に隣接する壊死域	P-value
BV/TV (%)	83.1 ± 15.3	40.1 ± 11.8	<0.001
Tb.Th. (μ m)	502.8 ± 129.4	187.6 ± 48.6	<0.001
Tb.Sp. (μ m)	94.9 ± 78.1	298.3 ± 113.8	<0.001
vBMD (mg/cm ³)	329.6 ± 83.2	120.6 ± 27.6	<0.001

BV/TV: bone volume/tissue volume; Tb.Th.: trabecular thickness; Tb.Sp.: trabecular separation; vBMD: volumetric bone mineral density.



Antero-posterior view



Lateral view

図 1. 単純 X 線写真における大腿骨頭の圧潰の有無の評価

大腿骨頭の圧潰の有無は、各大腿骨頭に当てはめた推定円が X 線写真の前方後方像および側面像における大腿骨頭の実際の輪郭と一致するかどうか評価した。

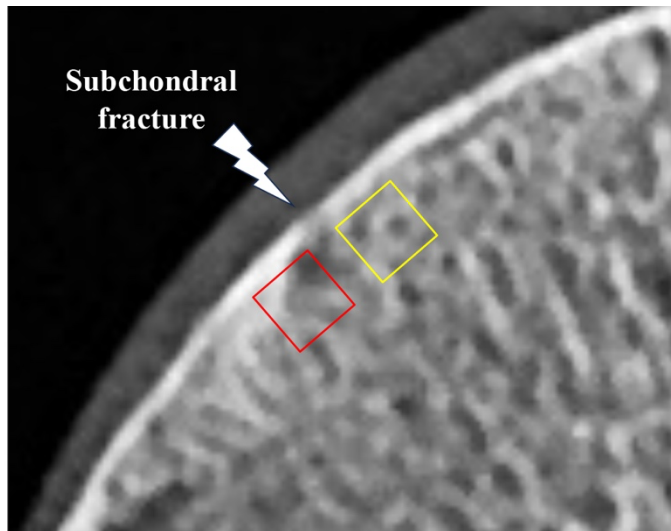


図 2. 軟骨下骨折に隣接する外側境界域および壊死域における骨微細構造の評価

これらの2つの領域における関心領域として、3mm voxelを使用した。赤い立方体は軟骨下骨折に隣接する外側境界域を示し、黄色い立方体は軟骨下骨折に隣接する壊死域を示す。

Antero-posterior view



Lateral view

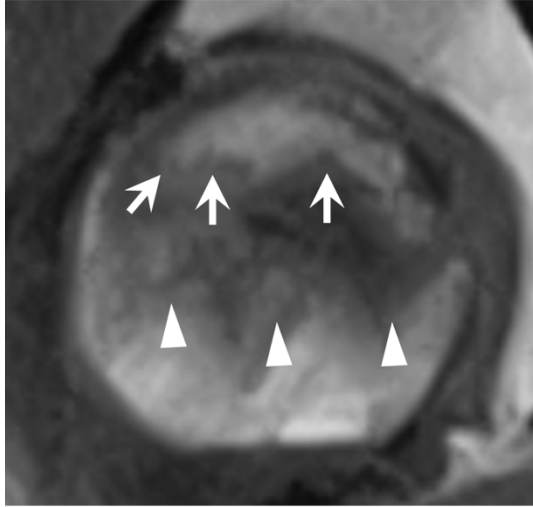


図 3. 55 歳男性の大腿骨頭の術前単純 X 線写真

前後像および側面像では明らかな圧潰は認めず、境界域の硬化性変化が認められ

(白矢印)、JIC 分類 stage 2 と診断された。JIC : Japanese Investigation Committee of Health and Welfare。

T1WI



STIR

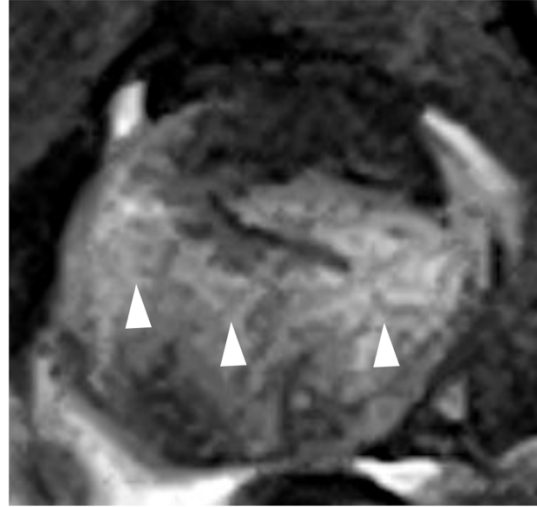


図 4. 55 歳男性の大腿骨頭の術前 MRI(手術 1 ヶ月前)

T1 強調画像で骨髄浮腫に相当するびまん性の低信号域が観察された(白矢印)。脂肪抑制 T2 強調画像で骨髄浮腫に相当する高信号域が観察された(白矢印)。

图 5a

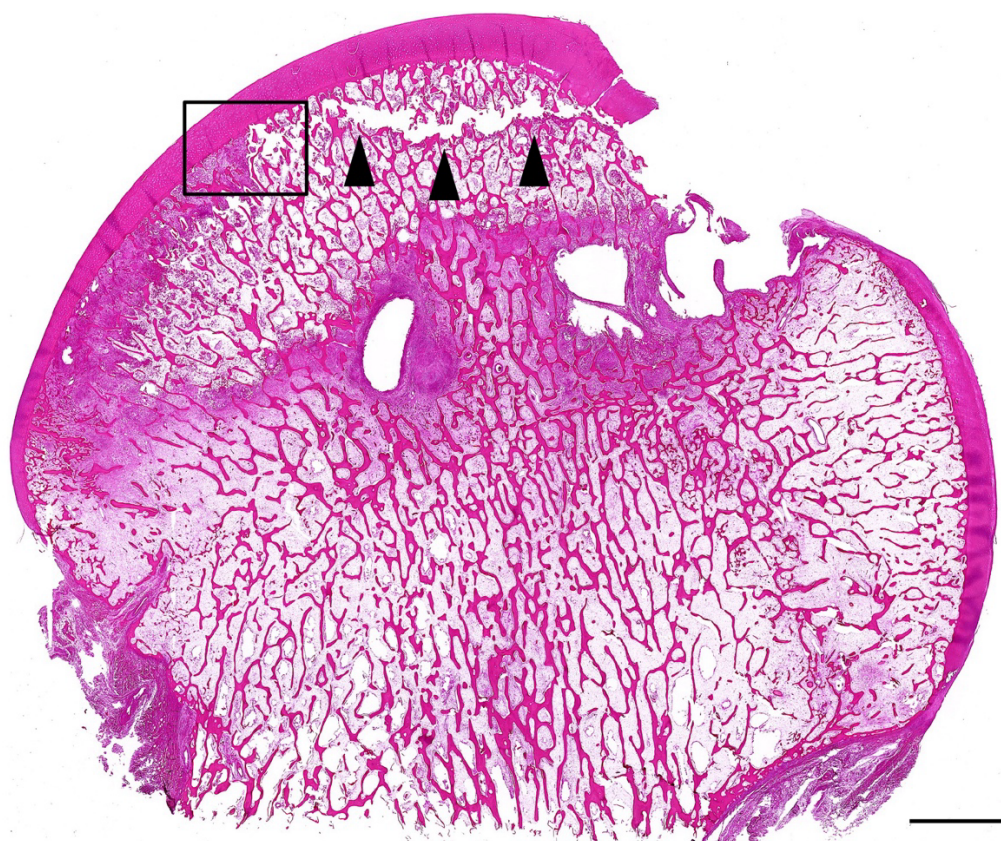


图 5b

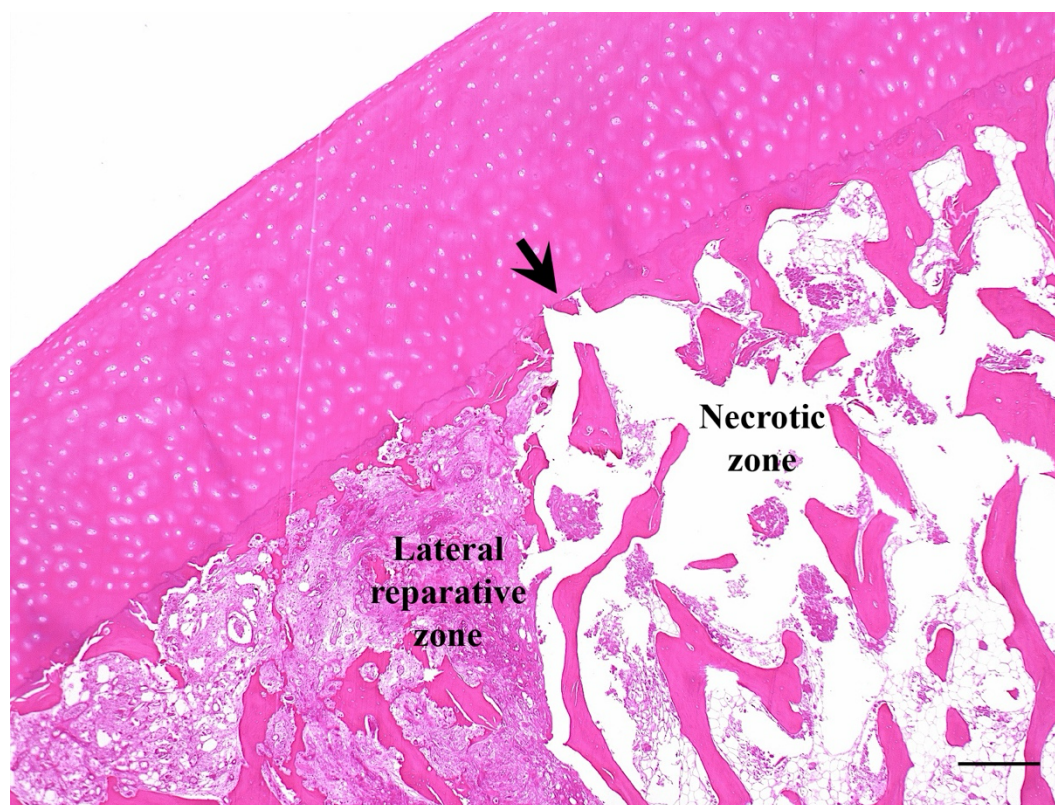


図 5. 55 歳男性の大腿骨頭の病理組織画像

(a)大腿骨頭のヘマトキシリン・エオジン染色の顕微鏡画像(×20、棒線=5mm)。大腿骨頭の頂部に、壊死域を走る明瞭な骨梁の骨折線を認めた(黒矢頭)。(b)(a)の黒い四角で囲まれた領域の顕微鏡画像(×40、棒線=1mm)。外側境界域と壊死域の間で軟骨下骨の不連続が観察された(黒矢印)。

图 6a

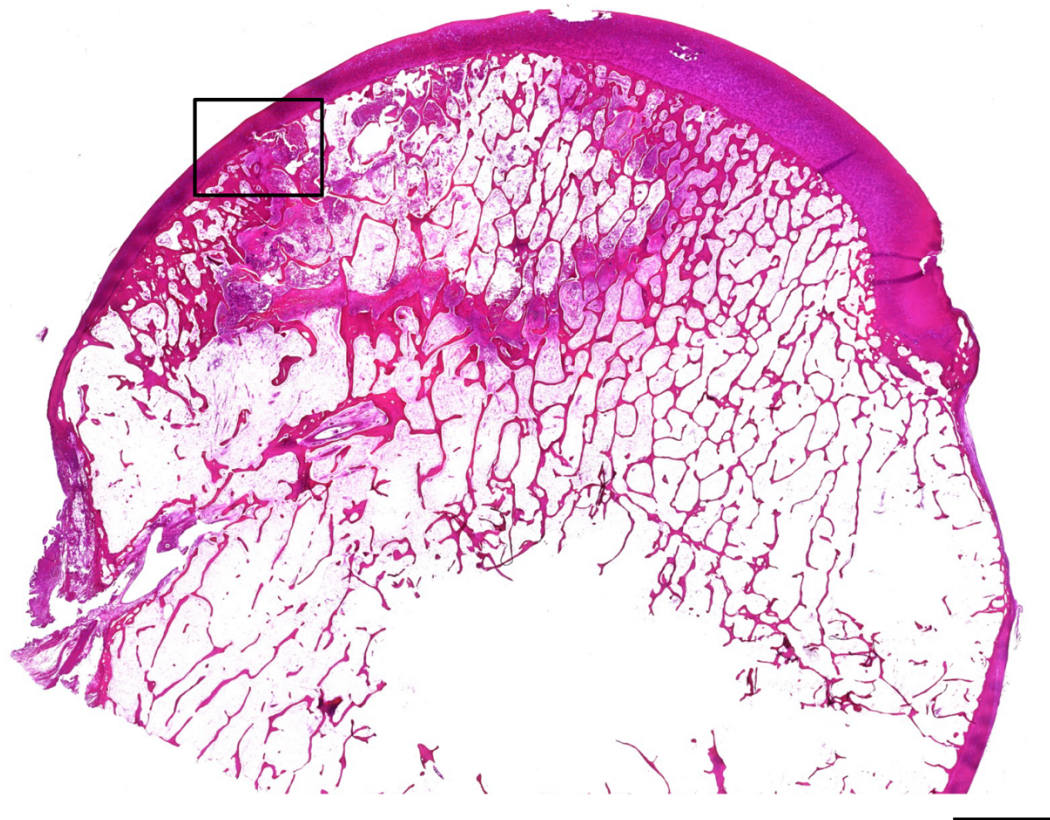


图 6b

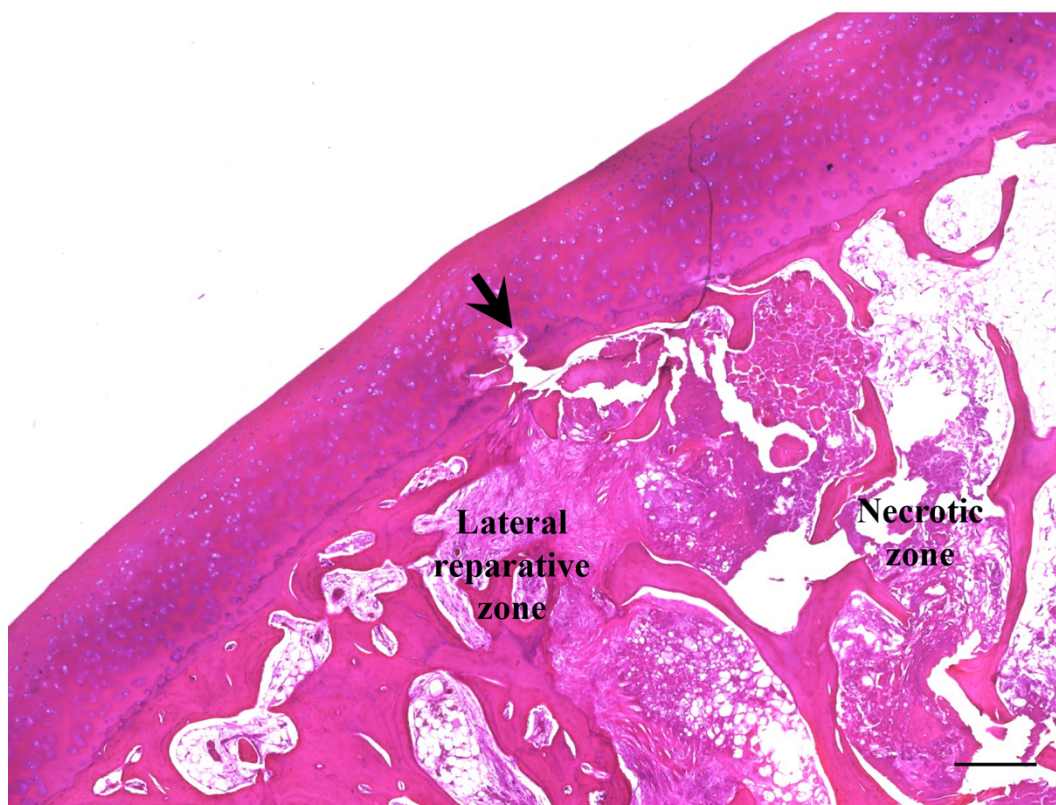


図 6. 75 歳男性の大腿骨頭の病理組織画像

(a)大腿骨頭のヘマトキシリン・エオジン染色の顕微鏡画像(×20、棒線=5mm)。明らかな骨梁の骨折線は観察されなかった。(b)(a)の黒い四角で囲まれた領域の顕微鏡画像(×40、棒線=1mm)。外側境界域と壊死域の間で軟骨下骨の不連続が観察された(黒矢印)。