

Effects of steroids on intraosseous pressure and nutrient vessels in the rabbit femur

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9351

ステロイド投与家兎における大腿骨骨内圧と栄養動静脈の変化

金沢大学医学部整形外科学講座 (主任：富田勝郎教授)

藤 井 秀 人

ステロイドは大腿骨頭壊死症の発生に関与していると考えられているが、その発生機序に関しては未だ不明である。従来ステロイド性大腿骨頭壊死はステロイドにより動脈が傷害される虚血性の病態であるといわれてきたが、近年静脈が傷害されるうっ血性の病態であると考えられるようになってきた。本研究では、ステロイド性大腿骨頭壊死の病因、病態を知る目的で、家兎を対照群のA群とメチルプレドニゾロンを4週間投与したB群、8週間投与したC群の3群に分け、大腿骨の骨頭、大転子部、骨幹部における骨内圧、大腿骨栄養動静脈の内腔面積の測定、ならびに大腿骨内微小血管造影を行った。その結果大腿骨頭の骨内圧はA群で19.6mmHg、B群で37.8mmHg、C群で43.9mmHg、大転子部の骨内圧はA群で32.8mmHg、B群で50.3mmHg、C群で59.8mmHg、骨幹部の骨内圧はA群で39.2mmHg、B群で62.7mmHg、C群で72.8mmHgであった。以上よりステロイド投与により大腿骨内の骨内圧は部位に関係なくほぼ一様に、かつ投与期間が長くなるにつれて上昇し、大腿骨頭内にはコンパートメントは存在せず、骨内全体にうっ血が起こっていると考えた。一方大腿骨内微小血管造影では、C群ではステロイドを投与していないA群と比べ、大腿骨栄養静脈が狭小化して大腿骨栄養動脈が拡大していることが示され、組織学的に大腿骨の栄養管、ならびに大腿骨栄養動静脈を検討したところ、A群に比較してC群では、動脈内腔は拡大し、静脈内腔は狭小化しており、動静脈周囲の線維性組織の増生が認められた。血管内腔断面積は、静脈はA群では $2.80 \times 10^{-1} \text{mm}^2$ 、B群では $2.25 \times 10^{-1} \text{mm}^2$ 、C群では $1.74 \times 10^{-1} \text{mm}^2$ であり、動脈はA群では $3.11 \times 10^{-2} \text{mm}^2$ 、B群では $6.98 \times 10^{-2} \text{mm}^2$ 、C群では $7.06 \times 10^{-2} \text{mm}^2$ であった。栄養管内に占める動脈、静脈、線維性組織の断面積の比は、A群では動脈が9.6%、静脈が59.4%を占め、線維性組織が31.0%であるのに対し、B群ではそれぞれ16.3%、43.3%、40.4%で、C群はそれぞれ21.9%、39.3%、38.8%であった。以上の結果からステロイド投与により栄養管内の線維性組織が増生し、大腿骨栄養静脈が増生した線維性組織により圧排されて内腔狭窄を起こし、大腿骨内全体にうっ血が起こるものと考えた。

Key words avascular necrosis, steroid, vein, nutrient canal, intraosseous pressure

大腿骨頭壊死の発症原因は、外傷性を除けばステロイド性、アルコール性、及び狭義の特発性に分類される。ステロイド投与による大腿骨頭壊死は1957年にPietrograndeら¹⁾によって最初に報告されているが、近年全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)などの膠原病に対する治療、臓器移植後の免疫抑制剤としてステロイドの使用が増加しており、これに対応してステロイド性大腿骨頭壊死の割合が増加している²⁾。

大腿骨頭への血液供給に何らかの異常が生じることにより大腿骨頭壊死が発症すると考えられるが、この血液供給異常の原因としてこれまではステロイドの動脈側に対する影響が重要視されてきた。すなわち大腿骨頭内外の動脈、細動脈の変性、破壊や、細動脈内の脂肪血栓などが原因となって虚血が生じることによって壊死が発生すると考えられてきた。しかし松本らは動物実験³⁾、ならびに臨床例⁴⁾でステロイド投与により大腿骨頭内の血流量が低下し、骨内圧が上昇することから、これまでいわれてきた虚血性の病態では骨内圧の上昇は説明できず、大腿骨頭壊死発症の環境因子として大腿骨頭血液循環の流出部、すなわち静脈側に障害が起きることが原因であるといううっ血性の病態を主張してきた。それ以後、被膜下静脈⁵⁾や骨内静脈⁶⁾を検索した報告も見られ、静脈側の因子が注目されるようになってきた。またこれまではステロイド投与により静脈には変化は生じないといわれてきたが^{7,8)}、西村⁹⁾はステロイド投与により

静脈が障害されることを病理組織学的に証明したことから、大腿骨の静脈流出部にも変化が起きている可能性が十分考えられるようになってきた。以上をふまえて、ステロイド投与による大腿骨の血液循環の中で大腿骨栄養静脈に注目し、骨内圧との関連を検討する目的で、大腿骨の部位別の骨内圧と大腿骨栄養動静脈の内腔面積の測定、ならびに骨内微小血管造影を行った。

対象および方法

I. 実験動物の作成

体重3～3.5kgの雌性の日本白色家兎を用いて実験を行なった。ステロイドの投与をせずに同一条件下で飼育したコントロール群をA群とし、体重1kgあたり4mgのメチルプレドニゾロン(日本アップジョン、東京)を週1回筋肉内に注射し、4週間投与したB群、8週間投与したC群の2群のステロイド投与家兎モデルを作成した。注射操作による血管等への影響をなくするために、ステロイドの筋肉内注射は全て右背筋内へ行ない、骨内圧測定、骨内微小血管造影、大腿骨栄養動静脈の検討は全て左大腿骨について行なった。このようなA、B、Cの3群について以下の実験を行なった。

II. 実験項目

1. 骨内圧 (実験1)

A群、B群、C群の各6羽の家兎を使用し、大腿骨頭、大転子部、大腿骨骨幹部の3部位において骨内圧を測定した。麻酔は

耳介静脈からネブタール (大日本製薬, 大阪) 25mg/kg を緩徐に投与して行ない, 以後耳介動脈で血圧をモニターしながら経時的に 4mg/kg の投与を行なって, 収縮期血圧を 85 ~ 100mmHg に保った. 大腿骨頭, 大転子部についてはまず左側股関節外側の大転子上に約 5cm の皮膚切開を加え, 大腿筋膜を切開したところで大転子部を露出した. さらに浅殿筋, 中殿筋の一部, 外旋筋群の一部を大転子付着部で切離して股関節の後方関節包に達し, 関節包を大腿骨頸部付着部より約 1mm 頭側から近位方向へ血管損傷に注意しながら約 5mm の切開を加えて大腿骨頭を露出した. 骨幹部については, 大腿中央部に長軸方向に沿って約 2cm の切開を加え, 大腿筋膜を切開し, 筋間中隔に沿って大腿骨に達した. 各 3 部位を直径 1.5mm のドリルで穴を開け, この穴に 16G 静脈留置針 (ベニユーラ針) の外筒を刺入し, 留置針と骨の間を密着させるためにノベクタンスプレー (吉富製薬, 大阪) を刺入部周囲へ噴霧した (図 1). 留置針内をヘパリン加生食 (生食水 100ml にヘパリン 1000 単位を混入) で満たし, 留置針を圧トランスデューサー増幅器 AP601G (日本光電社製, 東京) を接続して圧を導出し, 記録装置 U-228-2P (ユニークメディカル社製, 東京) にて記録を行なった. 大腿骨各 3 部位の骨内圧は一定になるまでに約 5 分を要し, この一定になった圧を測定値とした.

2. 骨内微小血管造影 (実験 2)

A 群, C 群の各 6 羽の家兎を使用した. 造影剤としてマイクロフィル (Canton Bio-Medical Products, Boulder, USA) を使用した.

実験 1 と同様の静脈麻酔下に家兎を仰臥位にして正中部を開腹し, 腹部大動脈と下大静脈を露出した. 鳥嶋¹⁰⁾の方法を一部

改変し, 腎動脈分岐部から約 2 ~ 3cm 末梢部分の腹部大動脈に遠位方向に向かって 19G 静脈留置針 (ベニユーラ針) の外筒を刺入し, 同時に下大静脈を切離した. 留置針より約 38℃ に加温したヘパリン加生理食塩水 (生理食塩水 100ml にヘパリン 1000 単位を混入) を用いて一定圧下毎分 25ml で両下肢を灌流し, 家兎を脱血死せしめた. 灌流は下大静脈より血液成分が認められなくなるまで継続した. 次に 10% ホルマリンを同流速, 同圧で流して灌流固定を行なった. 左大腿骨内の血管が十分に造影されるように, 右鼠径動静脈, 大腿中央レベルの左大腿動静脈を結紮した後, マイクロフィルを注射器を用いて留置針より手動的に注入して, 下大静脈より流出することを確認し, さらに下大静脈をクランプして数回拍動的に圧を加えた. 大腿骨の上約 1/3 を貫通する大腿骨栄養動脈周囲の軟部組織を一部つけたのみで, 其他の大腿骨周囲の軟部組織を完全に除去して大腿骨を摘出し, ブランクリュクロ液で脱灰したのち軟 X 線撮影を行なった.

3. 大腿骨栄養動脈内腔, ならびに栄養管の断面積測定 (実験 3)

A 群, B 群, C 群の各 12 羽の家兎を使用した. 実験 2 と同様に血管の形態をそのままに保つ目的でヘパリン加生理食塩水を灌流したのちにホルマリンで灌流固定を行ない, 左大腿骨を周囲に軟部組織をつけたまま摘出した. 大腿骨栄養動脈はどの個体でもほぼ一定して大腿骨長軸方向に対して 30 ~ 40° の角度をなして骨皮質を直線的に貫通する (図 2). この骨皮質貫通部 (nutrient canal, 栄養管) が存在する小転子下端の下約 2 ~ 3 mm のレベルを中心に, 組織切断機 (Exakt, Hamburg, Germany) を用いて大腿骨軸に垂直に厚さ約 1cm 分を軟部組織をつけたま

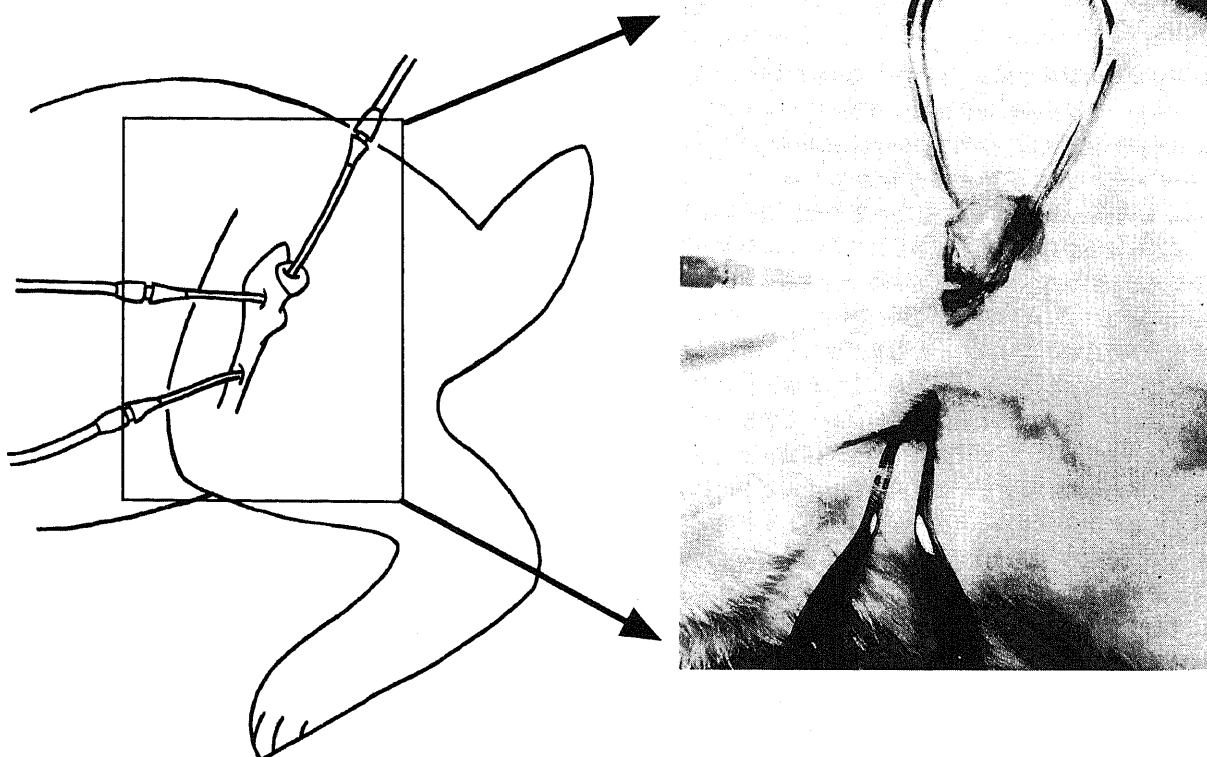


Fig. 1. The method of measuring intraosseous pressure of the femur in rabbits. 16-gauge needles are inserted into the left femoral head, greater trochanter, and femoral shaft.

ま切り出した。これをEDTAで脱灰してパラフィン包埋ののち連続切片を作製し、血管が骨皮質中央を通る切片についてHE染色、エラスチカワンギーソン染色にて検討した。

また、この部位に関しては、解剖学的に血管が骨皮質をほぼ一定の角度で貫通し、動脈、静脈が直線的に存在している状態であるので、形態計測に適していると考えられ、マッキントッシュコンピュータ上で、画像解析装置であるパブリックドメインソフトのNIHイメージ (U. S. National Institutes of HealthのWayne Rasband作) を用い、栄養管、動静脈内腔の断面積の測定を行なった。

Ⅲ. 統計学的処理

得られた数値は全て平均値±標準偏差 ($\bar{x} \pm SD$) で示した。骨内圧、大腿骨栄養動静脈内腔断面積については2元配置分散分析ののちScheffeの多重比較を行ない、栄養管内に占める線維性組織、動脈、静脈の断面積の比については、Kruskal-

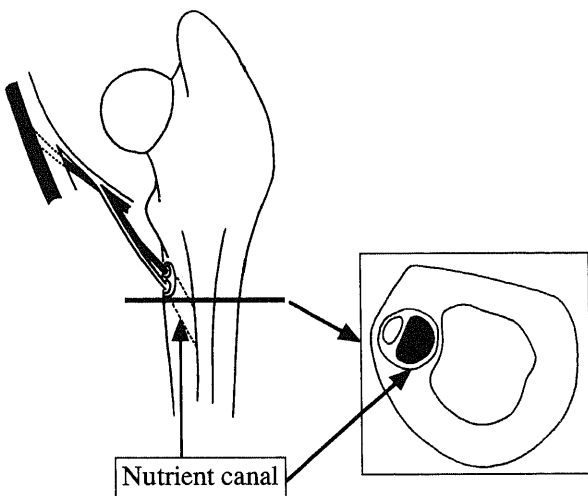


Fig. 2. A diagram showing the femoral nutrient vessels and nutrient canal. □, artery; ■, vein. The nutrient vein lies deeper than the nutrient artery in the nutrient canal.

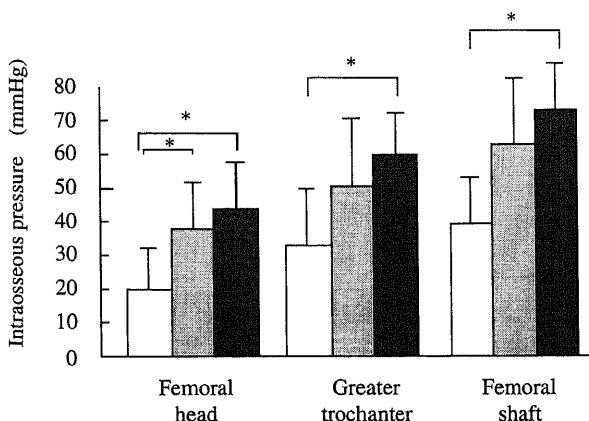


Fig. 3. Results of intraosseous pressure in three sites in the three rabbit groups. □, group A; ▨, group B; ■, group C. In the steroid-treated rabbits (groups B and C) intraosseous pressure increased in the three sites. As the period of steroid administration continued, intraosseous pressure increased uniformly at each location. Values are expressed as $\bar{x} \pm SD$. *, $p < 0.05$.

Wallis検定ののちMann-Whitney U検定を行なった。 $p < 0.05$ を有意とした。

成 績

Ⅰ. 骨内圧 (実験1)

大腿骨頭の骨内圧はA群 (対照群, ステロイド非投与群) で 19.6 ± 12.5 mmHg, B群 (4週間ステロイド投与群) で 37.8 ± 14.2 mmHg, C群 (8週間ステロイド投与群) で 43.9 ± 14.5 mmHgであり、A群に比べB群、C群で有意に骨内圧の上昇を認めた。

大転子部の骨内圧はA群で 32.8 ± 17.4 mmHg, B群で 50.3 ± 20.4 mmHg, C群で 59.8 ± 12.8 mmHgであり、A群に比べてC群で有意に骨内圧の上昇を認めた。

骨幹部の骨内圧はA群で 39.2 ± 17.2 mmHg, B群で 62.7 ± 19.2 mmHg, C群で 72.8 ± 14.7 mmHgであり、A群に比べてC群で有意に骨内圧の上昇を認めた (図3)。

これらのことから、ステロイドの投与期間が長くなるにつれて各部位で骨内圧が上昇することが判明した。また、各群における大腿骨頭、大転子部、骨幹部の骨内圧を見てみると、各群共に大腿骨頭が一番圧が低く、大転子部、骨幹部と順に圧が上昇していき、上昇率はほぼ同様であった。

Ⅱ. 骨内微小血管造影 (実験2)

A群では骨内に数本の太い血管が写し出されたが、C群では、骨内全体に血管の描出が悪く、血流量の低下が示唆された (図4)。

栄養管内の大腿骨栄養動静脈に関しては、静脈が常に動脈よりも近位に存在するという解剖学的特徴により区別が可能であった。栄養管内において、大腿骨栄養動静脈はA群、C群ともにほぼ一定の太さで直線上に存在しており、A群では細い動脈と太い静脈として映し出されたのに対し、C群では動脈が太く

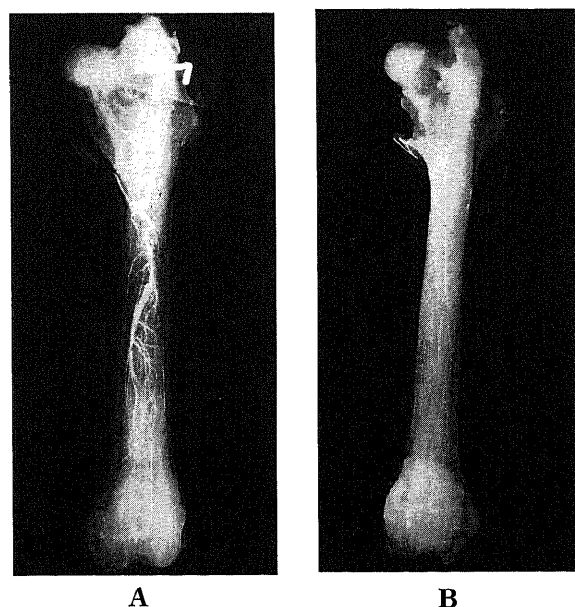


Fig. 4. Microangiograms of the femur. (A) Group A (control group). (B) Group C (steroid-treated group). Compared with the control group, steroid-treated group showed poorly filled microangiogram.

静脈は細く変化していた (図5).

Ⅲ. 大腿骨栄養動静脈内腔, ならびに栄養管の断面積測定 (実験3)

コントロール群では, 動脈は径が小さいのに対し, 静脈は非

常に内腔が大きく, これらの血管周囲には薄い粗な線維性組織の層が認められた. 一方ステロイド投与群では, 動脈内腔は拡大し, 静脈内腔は狭小化しており, 動静脈周囲の線維性組織の増生が認められた (図6). この線維性組織は線維芽細胞とエラ

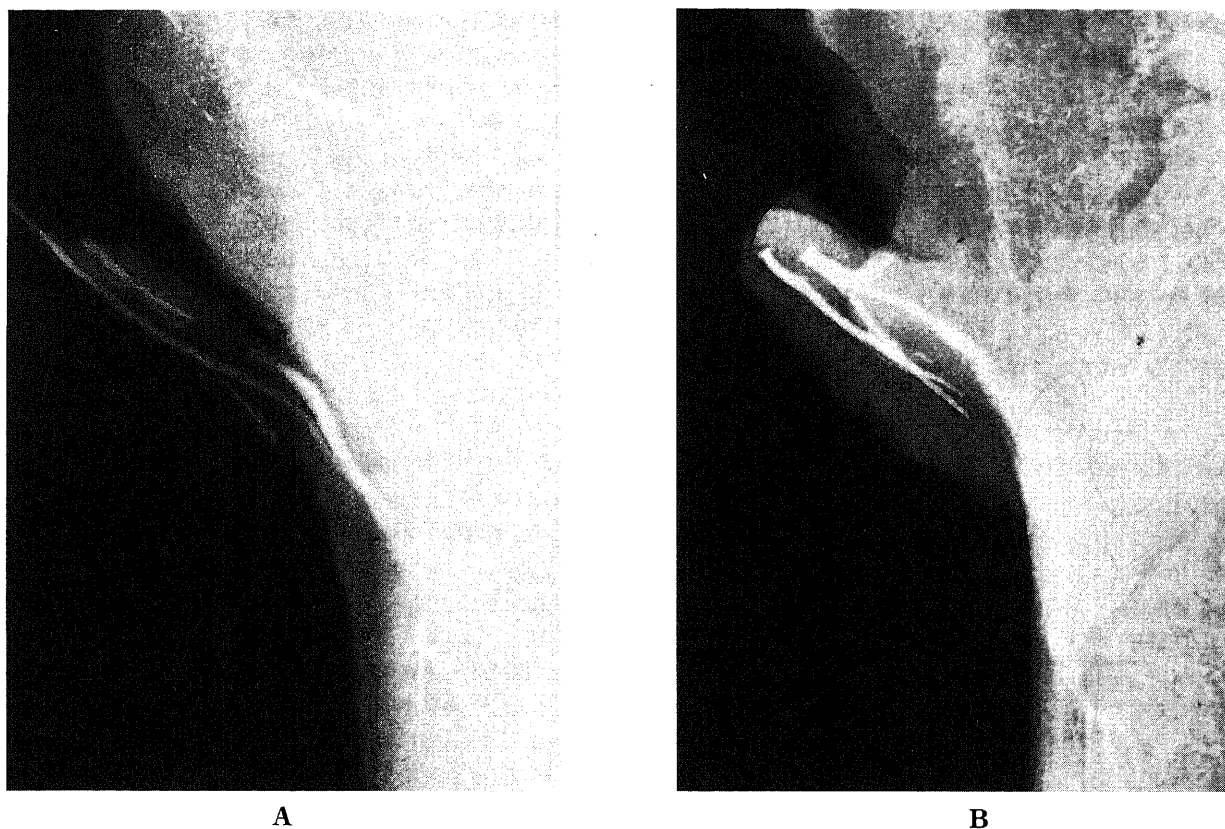


Fig. 5. Microangiograms around the femoral nutrient canal. (A) Group A (control group). (B) Group C (steroid-treated group). In the nutrient canal, the control group showed a narrow artery and a wide vein, whereas the steroid-treated group showed a narrow vein.

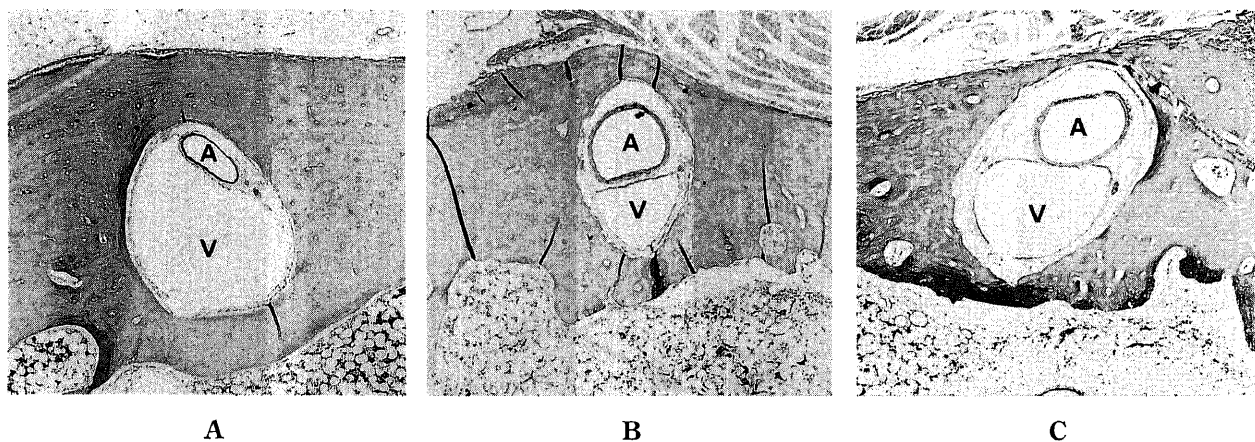


Fig. 6. Histology of the nutrient canal (by Elastica van Gieson stain). (A) Group A (control group). (B) Group C (steroid-treated group). (C) Group C (steroid-treated group). A, artery; V, vein. Compared with group A, most samples from the steroid-treated group showed a narrow venous lumen, wide arterial lumen, and thick fibrous tissue around the nutrient vessels as shown in B. In some cases, there was marked perivascular fibrous thickening as shown in C.

スチカワンギーソン染色で赤色に染まるコラーゲン線維からなっており、これらのコラーゲン線維は肥厚してやや不規則であり、マトリックスはやや浮腫様であった(図7)。

画像解析装置を用いて断面積を測定すると、静脈内腔断面積はA群では $(2.80 \pm 0.80) \times 10^{-1} \text{mm}^2$ 、B群では $(2.25 \pm 0.56) \times 10^{-1} \text{mm}^2$ 、C群では $(1.74 \pm 0.69) \times 10^{-1} \text{mm}^2$ であり、A群とC群との間に有意差を認めた。動脈内腔断面積はA群では

$(3.11 \pm 1.50) \times 10^{-2} \text{mm}^2$ 、B群では $(6.98 \pm 2.56) \times 10^{-2} \text{mm}^2$ 、C群では $(7.06 \pm 2.09) \times 10^{-2} \text{mm}^2$ であり、A群とB群、ならびにA群とC群との間に有意差を認めた(図8)。栄養管内ではステロイド投与により静脈が狭小化し、動脈が拡大することが示された。

また、栄養管内に占める動脈、静脈、線維性組織の断面積の比は、A群では動脈が $9.6 \pm 2.8\%$ 、静脈が $59.4 \pm 7.7\%$ を占め、

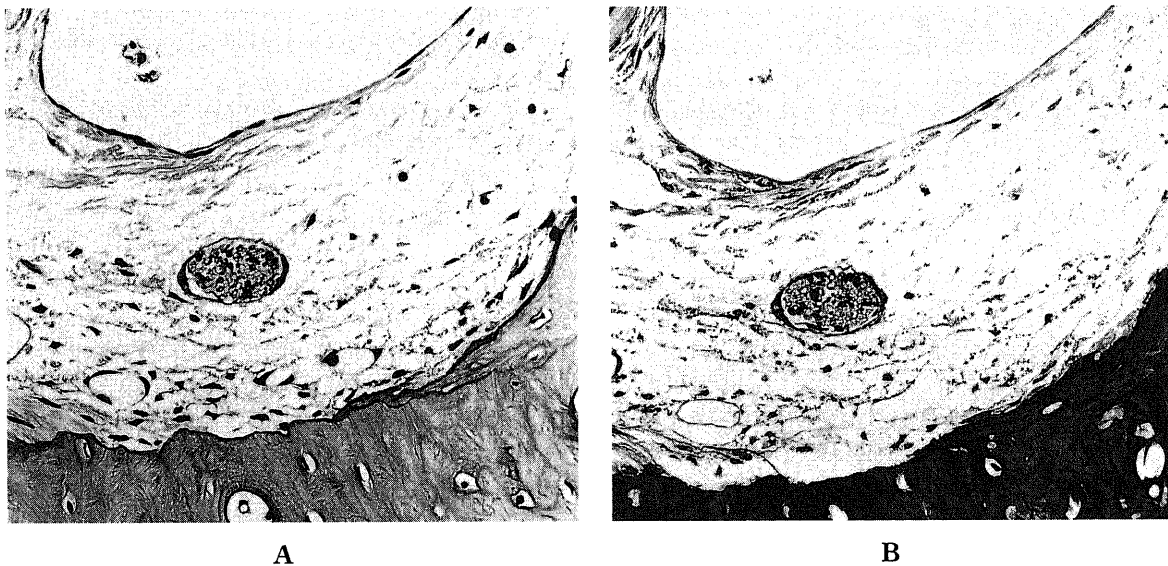


Fig. 7. Photomicrographs of perivascular fibrous tissue in the nutrient canal in group C. (A) HE stain. (B) Elastica van Gieson stain. In the steroid treated group, the tissue around the vessels consisted of fibroblast and collagen fibers which were stained red by the Elastica van Gieson method. These collagen fibers were thickened and irregular; and the matrix appeared myxomatous, compared with the control group.

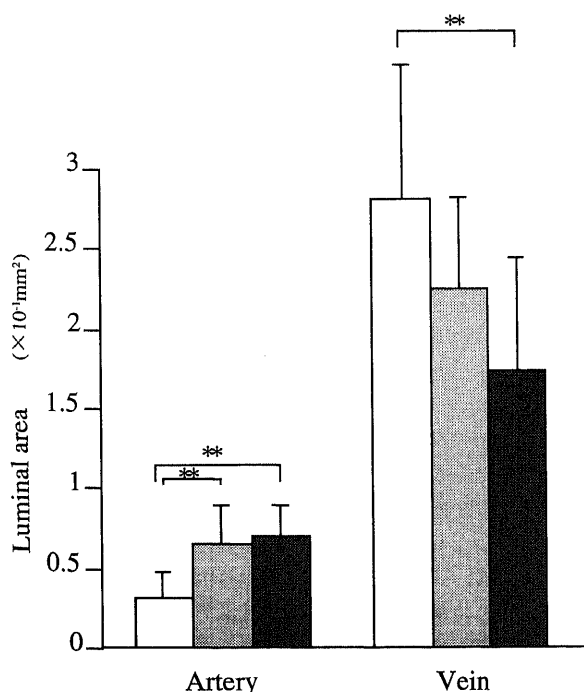


Fig. 8. Luminal areas of the nutrient artery and vein in the three rabbit groups. □, group A; ▨, group B; ■, group C. A double asterisk is used in the case of $p < 0.01$, and T bars represent their SD. The arterial lumen widened and the venous lumen narrowed in the steroid-treated rabbits (groups B and C), compared with the untreated group (group A).

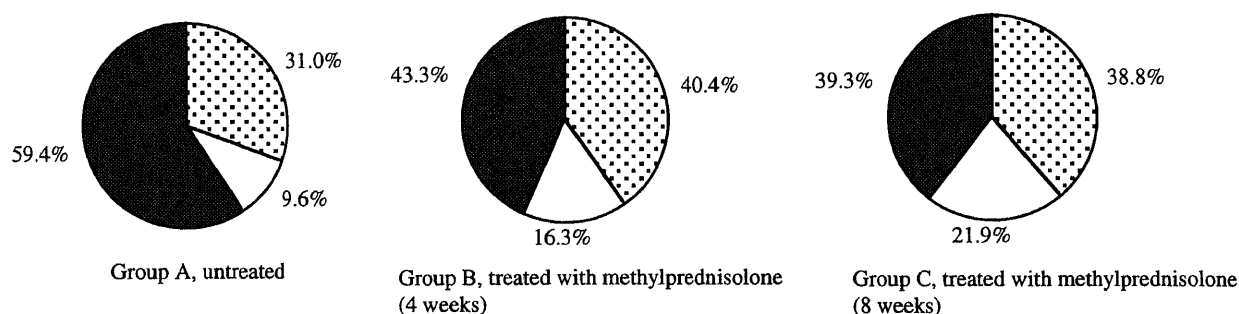


Fig. 9. Circle graphs showing the rates of spaces occupied by vein, artery, and fibrous tissue in the femoral nutrient canal. ▨, fibrous tissue; □, artery; ■, vein. The arterial lumen widened, the venous lumen narrowed, and the fibrous tissue proliferated in the steroid-treated rabbits (groups B and C).

Table 1. Comparison of spaces occupied by vein, artery, and fibrous tissue in the femoral nutrient canal

Group	No. of animals	Rate (%) of spaces in the femoral nutrient canal		
		Vein	Artery	Fibrous tissue
A	12	59.4±7.7	9.6±2.8	31.0±7.3
B	12	43.3±10.2	16.3±4.2	40.4±8.8
C	12	39.3±10.5	21.9±5.5	38.8±7.2

*p<0.05; **p<0.01.

線維性組織が $31.0 \pm 7.3\%$ であるのに対し、B群ではそれぞれ $16.3 \pm 4.2\%$ 、 $43.3 \pm 10.2\%$ 、 $40.4 \pm 8.8\%$ で、C群はそれぞれ $21.9 \pm 5.5\%$ 、 $39.3 \pm 10.5\%$ 、 $38.8 \pm 7.2\%$ であった。動脈に関しては各群間、静脈と線維性組織に関してはA群とB群、ならびにA群とC群との間に有意差を認め、栄養管内ではステロイド投与により線維性組織が増生することが示された(図9, 表1)。

考 察

ステロイドの投与が大腿骨頭壊死の発症と密接な関係があることは周知の事実であり、病因についてはこれまで多くの実験的ならびに臨床的報告が認められているが、未だに壊死の発症機序については明らかになっていない。

これまで病因については、コンパートメント説^{11)~13)}、脂肪塞栓説¹⁴⁾¹⁵⁾、動脈障害説¹⁶⁾などが提唱され、特にわが国では厚生省特発性大腿骨頭壊死症調査研究班を中心に、組織学的所見や硫酸バリウムを用いた微小血管造影による研究により、動脈障害説^{17)~19)}が支持されてきた。しかし造影剤として硫酸バリウムの粒子を用いる微小血管造影は、硫酸バリウムの粒子が大きく、動脈側から注入する場合には静脈系まで到達できないために、この異常所見のみから直ちに動脈障害説を唱えることには疑問が残る。

一方、松本らは動物実験⁹⁾、ならびに臨床例⁹⁾でステロイド投与により大腿骨頭内の血流量が低下し、骨内圧が上昇することを確認し、大腿骨頭壊死発症の環境因子として大腿骨頭血液循環の流出部において障害が起きている可能性を報告した。それ以後これを支持する所見が相次ぎ、現在ステロイド投与による静脈側への影響が注目されてきている。居石ら²⁰⁾は症状のない超早期の大腿骨頭壊死の剖検例を検索した結果、壊死巣部を還流する被膜下静脈の髓外流出部から髓外領域にかけて高度の内腔狭窄が見られたが、同部の動脈系には著明な変化を認めな

かったと報告している。Starklintら⁸⁾は人工股関節置換術を施行するにいたった大腿骨頭壊死症例の14個の大腿骨頭を検索し、壊死部と正常部との移行帯における静脈閉塞が骨頭壊死の原因であると報告している。

ステロイドを投与することにより大腿骨頭に生じる変化としてもっとも報告が多いものは骨内圧の上昇であり、これまで臨床的に³⁾¹¹⁾¹²⁾、あるいは実験的に¹³⁾²¹⁾²²⁾骨内圧が上昇するという報告は多数認められる。骨内圧の上昇と大腿骨頭壊死との関連について、Hungerford²³⁾はFicatの分類¹⁾でステージ0である症状のない27股のうち、17股で骨内圧が上昇しており、このうち11股に大腿骨頭壊死が発症し、骨内圧が正常である10股のうちからは1股のみに壊死が発症したと報告している。このことから、骨内圧の上昇は何らかの点で大腿骨頭壊死の発症に関与していると思われる。骨内圧の上昇が循環動態上意味するところについては、Jensen²⁴⁾はキーンベック病(月状骨壊死)患者の月状骨の骨内圧上昇の原因としては動脈閉塞よりは静脈性のうっ血が考えやすいと考察し、またAzuma²⁵⁾とPetrakis²⁶⁾は骨内圧は静脈圧と密接な関係があると述べている。さらに教室の西村²⁷⁾はステロイドが静脈にも変化を及ぼすことを報告しており、これらのことから骨内圧の上昇はステロイドによる静脈の障害によって生じたうっ血に起因するものと考えた。

ステロイドが骨内循環上静脈系であるジヌソイドから流出静脈の間で、いかなる部位にもっとも作用するかについては、前出のStarklintら⁸⁾は、壊死発生の原因部位として重要であるのは骨内静脈であると報告している。しかしこの報告は、臨床的に病期がかなり進行し、人工股関節置換術を施行するにいたった例を検索したものであり、二次性的変化を含んでいる可能性も考えられる。一方骨頭壊死の初期から生じると考えられる骨内圧の上昇という点からみると、Wilkesら²⁸⁾は実験的に骨循環動態上、骨内圧と静脈圧について検討し、静脈流出部で骨皮質内、あるいは皮質の近くに高い抵抗を示す部分があつて、骨髓

からの出口の部分で静脈抵抗をコントロールしていると報告し、Arnoldi²⁸⁾は変形性股関節症患者における大腿骨頭内圧の上昇は、骨髄から皮質を横切る部分の静脈抵抗が増すことによって生じると報告している。これらのことから骨皮質における静脈流出路が骨内圧に影響を及ぼす最も重要な部位であり、この部位にステロイドが作用して骨内圧の上昇をきたすと考えられる。

本研究では、大腿骨頭、大転子部、骨幹部の3部位においてA群(コントロール群)に比べ、C群(8週間ステロイド投与群)では3部位ともに有意に骨内圧の上昇を認め、B群(4週間ステロイド投与群)では大腿骨頭で有意に骨内圧の上昇を認めた。同一群における大腿骨頭、大転子部、骨幹部における骨内圧の差について検討すると、Stein²⁹⁾が骨幹部の骨内圧は骨端部の圧より高いと報告しているのと同様に、A群では骨幹部、大転子部、大腿骨頭の順に骨内圧が高かったが、B群、C群でも同様に骨幹部が最も圧が高く骨頭の圧が低いという結果であり、大腿骨頭に対する大転子部、骨幹部での骨内圧の上昇率は3群ともほぼ同様であった。このことから、ステロイド投与により大腿骨頭のみで特異的に骨内圧の上昇をきたすのではなく、大腿骨内全体に骨内圧の上昇をきたしているのであり、大腿骨頭内にはいわゆるコンパートメントは存在しないと考えられた。

つぎに骨内循環を静脈系まで含めて検索する目的で、マイクロフィルを用いて骨内微小血管造影を行なった。広く用いられている硫酸バリウムを使用する方法では、毛細血管径は5~10ミクロンであるのに対してバリウム粒子が数十ミクロンと大きいので、動脈から注入しても粒子が静脈系へ到達することは不可能である。しかし、マイクロフィルの粒子は0.1~2ミクロンと小さいために、動脈側から注入してもジグソイドを越えて静脈系へ流れることができる。この性質を利用して実際にDautel³⁰⁾もマイクロフィルを動脈側から注入して手掌部の静脈のネットワークを検索している。本研究では、A群では数本の骨内血管が造影されたのに対し、C群では全体的に骨内血管が十分に造影されなかった。この結果については、西村は本研究と同条件であるステロイド8週投与家兎の大腿骨頭内の血流は、コントロール群に比べて約40%に落ちると報告しており²⁹⁾、これを反映している造影所見であると考えられた。一方注目すべき大腿骨栄養動静脈の骨皮質貫通部、すなわち栄養管においては、大腿骨栄養動静脈は十分に造影されており、その解剖学的特徴から動脈と静脈の区別が可能であった。結果としてA群、C群のいずれにおいても栄養管内では動脈、静脈共に直線的にほぼ均一の太さで走行し、C群はA群に比べると動脈径が太く静脈径が細いということがわかった。

この栄養管内の大腿骨栄養静脈の狭小化を定量化するために、本研究では灌流固定により血管を循環時に近い状態にし、得られた標本の血管内腔断面積をコンピューターを用いて測定した。灌流固定をするための灌流圧については、Lee³¹⁾は血管形態の検索に関する文献をまとめてラットの腸間膜血管を検索する場合は低圧で灌流するのがよいとして、16~24mmHgの灌流圧を推奨している。家兎の大腿骨栄養動静脈に関しては、この灌流圧では血管壁が部分的に収縮していたため、灌流は25~35mmHgの圧で行なった。血管内腔断面積を計測する方法については、通常血管径や断面積を測定する場合、血管に対し垂直に切った断面で評価しなければならないが、実際には目的とする血管は走行が一定せず、また蛇行している場合、評価し

ようとする血管を常に垂直に切ることはほとんど不可能である。しかし今回特に注目したのは、大腿骨栄養血管の骨皮質貫通部、すなわち栄養管である。この部位に関しては、解剖学的に血管が骨皮質を直線的に、ほぼ一定の角度で貫通している。すなわち骨皮質という硬い直線のトンネル内に、動脈、静脈も直線的に存在している状態であるので、形態計測に適していると考えて血管の断面積を測定した。

その結果栄養管が骨皮質中央部に存在するレベルにおいて、大腿骨栄養静脈の内腔断面積は、A群では $2.80 \times 10^{-1} \text{mm}^2$ 、B群では $2.25 \times 10^{-1} \text{mm}^2$ 、C群では $1.74 \times 10^{-1} \text{mm}^2$ であった。解剖学的位置関係により特に関連があると考えられる大転子部、骨幹部の骨内圧と比べて見ると、大転子部ではA群、B群、C群それぞれで32.8, 50.3, 59.8mmHg、骨幹部ではA群、B群、C群それぞれで39.2, 62.7, 72.8mmHgであり、ステロイド投与期間が長くなるにつれて静脈内腔が狭小化して骨内圧が上昇し、また動脈内腔面積と繊維性組織の占める面積はステロイド投与期間が長くなるにつれて拡大するという結果であった。

前述のように骨皮質における静脈流出路が骨内圧に影響を及ぼす最も重要な部位であることと合わせて考えると、ステロイド投与により栄養管内で動脈内腔が拡大し静脈内腔が狭小化するという結果から、狭小化した栄養管部の静脈がWilkes³²⁾のいう静脈流出部の高い抵抗を示す部位であり、骨内圧が上昇する原因部位であると思われる。ステロイドが作用した栄養管部で静脈内腔が狭小化し、静脈流出部として高い抵抗を示すことにより骨内にうっ血が生じ、循環動態上、静脈より近位にある動脈の内腔が拡大したと考えられた。

静脈内腔が狭小化する原因については、栄養管内での線維性組織の増生が考えられる。通常ステロイドは組織増殖抑制の方向へ作用すると言われているが、近年試験管内の研究では議論のあるところであり、線維芽細胞の増殖促進³²⁾、あるいは抑制³³⁾の両方の報告が見られる。栄養管は、骨という硬組織と周囲の筋などの軟組織との接合部分の近くであり、機械的刺激を受けやすい部分である。このような解剖学的特徴も誘因となって、栄養管内においてはステロイドは線維芽細胞を増殖させるように働き、この増生した線維性組織により静脈が周囲より圧排され、静脈内腔の狭小化が生じる、という機序を考えた。

以上よりステロイド性大腿骨頭壊死の病因、病態として、ステロイド投与により骨外流出部静脈周囲の線維性組織が増生し、流出静脈内腔が狭小化することにより、大腿骨内にうっ血が起こり、この結果として骨内圧が上昇して壊死が起こりやすくなる環境を生じさせるという機序を考えている。

結 論

ステロイドが大腿骨の血液循環に及ぼす影響、ひいてはステロイド性大腿骨頭壊死の病因、病態を探る目的で、ステロイド投与家兎を用いて大腿骨の骨端、骨幹部、骨幹における骨内圧、大腿骨内微小血管造影、ならびに大腿骨栄養動静脈の内腔断面積を測定し、次のような知見を得た。

1. 大腿骨頭の骨内圧はステロイド投与により大腿骨頭、大転子部、骨幹部でほぼ一様に、かつ投与期間が長くなるにつれて上昇し、大腿骨頭内にはコンパートメントは存在しないと考えた。

2. 大腿骨内微小血管造影により、ステロイドを8週間投与したC群では、ステロイドを投与していないA群に比べ、大腿

骨栄養静脈が狭小化して大腿骨栄養動脈が拡大することが示された。

3. 大腿骨の栄養管, ならびに大腿骨栄養動静脈を組織学的に検討したところ, A群では, 動脈径が小さいのに比べ, 静脈は非常に内腔が大きく, これらの血管周囲には薄い粗な線維性組織の層が認められた。一方C群では, 動脈内腔は拡大し, 静脈内腔は狭小化しており, 動静脈周囲の線維性組織の増生が認められた。栄養管内に占める動脈, 静脈, 線維性組織の面積の比は, A群では動脈が9.6%, 静脈が59.4%を占め, 線維性組織が31.0%であるのに対し, B群ではそれぞれ16.3%, 43.3%, 40.4%で, C群はそれぞれ21.9%, 39.3%, 38.8%であった。

4. ステロイド性大腿骨頭壊死の病因, 病態として, ステロイド投与により栄養管内の線維性組織が増生し, 大腿骨栄養静脈が増生した線維性組織により圧排され, 内腔狭窄を起こすことによって大腿骨内にうっ血が生じ, 骨内圧が上昇して壊死が起こりやすくなる環境を生じさせるという機序を考えた。

謝 辞

稿を終えるに臨み, 御指導と御校閲を賜りました恩師富田勝郎教授に深甚の謝意を捧げるとともに, 直接の御助言と多大なる御指導をいただきました松本忠美助教授に深謝いたします。なお本論文の要旨は, 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成6年度第2回班会議(東京, 1995), ARCO 6th International Symposium on Bone Circulation (Vienna, 1995), および第11回日本整形外科学会基礎学術集会(鹿児島, 1996)において発表した。本研究の一部は厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成6年度研究費の援助を受けたことを付記し, 謝意を表します。

文 献

- 1) Pietrogrande V, Mastromarino R. Osteopatia da prolungato trattamento cortisonico. *Ortop Traum Appar Mot* 25: 791-810, 1957
- 2) 小野啓郎, 西塔 進. 大腿骨頭壊死症研究の進歩. *日整会誌* 61: 1323-1341, 1987
- 3) 松本忠美, 西村一志, 川北 哲, 勝木保夫, 西野 暢, 富田勝郎. 大腿骨頭血流および骨内圧に対するステロイドの影響. 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 平成2年度研究報告書, 53-56頁, 1991
- 4) 松本忠美, 勝木保夫, 西野 暢, 中村琢哉, 柳瀬茂樹, 武田秀之. ステロイド投与下における大腿骨頭内圧. 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 平成3年度研究報告書, 87-89頁, 1992
- 5) 居石克夫, 平野 薫, 筒井秀樹, 杉岡洋一. 剖検時採取大腿骨頭の病理組織学的研究—骨頭栄養血管(静脈系)の検索—. 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 平成2年度研究報告書, 93-97頁, 1991
- 6) Starklint H, Lausten GS, Arnordi CC. Microvascular obstruction in avascular necrosis. *Acta Orthop Scand* 66: 9-12, 1995
- 7) Nashelsky GM, Smyth CJ. Subcutaneous haemorrhages in rheumatoid patients treated with prednisone. *Ann Rheum Dis* 17: 76-82, 1958
- 8) Lorenzen I, Hansen LK. Effect of glucocorticoids on human vascular connective tissue. *Vasc Dis* 4: 335-341, 1967
- 9) 西村立也. ステロイド投与家兎における静脈病変—ステロイド性大腿骨頭壊死症の病因病態に注目して—. *十全医会誌* 104: 121-131, 1995

誌 104: 121-131, 1995

- 10) 鳥嶋康充. Total en bloc spondylectomyの脊髄循環に及ぼす影響について. *日整会誌* 67: 1070-1080, 1993
- 11) Ficat RP. Idiopathic bone necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 67: 3-9, 1985
- 12) Hungerford DS, Zizic TM. Pathogenesis of ischemic necrosis of the femoral head. *In* Hungerford DS, (ed), *The hip*, p249-262, The C. V. Mosby Company, St. Louis, 1983
- 13) Wang GJ, Sweet DE, Reger SI, Thompson RC. Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 59: 729-735, 1977
- 14) Fisher DE. The role of fat embolism in the etiology of corticosteroid-induced avascular necrosis. Clinical and experimental results. *Clin Orthop* 130: 68-80, 1978
- 15) Jones JP, Engleman EP, Steinbach HL, Murray WR Rambo ON. Fat embolization as a possible mechanism producing avascular necrosis. *Arthritis Rheum* 8: 449, 1965
- 16) Ohzono K, Takaoka K, Saito S, Saito M, Matsui M, Ono K. Intraosseous arterial architecture in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 277: 79-88, 1992
- 17) 小野啓郎, 高岡邦夫, 大園健二, 仁科哲彦, 西塔 進, 清水信幸. 特発性大腿骨頭壊死症の早期病理における血管病変. 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 昭和60年度研究報告書, 143-147頁, 1986
- 18) 小野啓郎, 高岡邦夫, 大園健二, 仁科哲彦, 西塔 進, 清水信幸. ステロイド投与家兎における骨頭栄養血管の組織学的研究. 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 昭和62年度研究報告書, 49-52頁, 1988
- 19) 黒木良克, 渥美 敬, 吉田雅之, 山野賢一, 吉原 哲, 東郷泰久: ステロイド投与家兎大腿骨の血行変化, 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 平成3年度研究報告書, 77-80頁, 1992
- 20) 居石克夫, 平野 薫, 筒井秀樹, 杉岡洋一. SLEに合併した超早期大腿骨頭壊死の1例. 特発性大腿骨頭壊死調査研究班, 平成2年度研究報告書, 79-85頁, 1991
- 21) 広瀬哲司, 川井和夫, 広畑和志. ステロイド投与による骨内血流量と骨内圧に関する研究. *臨床リウマチ* 3: 185-191, 1990
- 22) 西村一志. ステロイド投与家兎における大腿骨頭内血液循環に関する研究. *十全医会誌* 101: 817-826, 1992
- 23) Hungerford DS. Bone marrow pressure, venography and core decompression in ischemic necrosis of the femoral head. *In* *The hip: Proceedings of the seventh open scientific meeting of The Hip Society*, p218-237, CV Mosby, St. Louis, 1979
- 24) Jensen CH. Intraosseous pressure in Kienböck's disease. *J Hand Surg [Am]* 18: 355-359, 1993
- 25) Azuma H. Intraosseous pressure as a measure of haemodynamic changes in bone marrow. *Angiology* 15: 396-406, 1964
- 26) Petrakis NL. Bone marrow pressure in leukemic and non-leukemic patients. *J Clin Invest* 33: 27-34, 1954
- 27) Wilkes CH, Visscher MB. Some physiological aspects of bone marrow pressure. *J Bone Joint Surg Am* 57: 49-57, 1975
- 28) Arnordi CC, Linderholm H, Müssbichler H. Venous

- engorgement and intraosseous hypertension in osteoarthritis of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 54: 409-421, 1972
- 29) Stein AH, Morgan HC, Reynolds FC. Variations in normal bone marrow pressures. *J Bone Joint Surg Am* 39: 1129-1134, 1957
- 30) Dautel G, Merle M. The blood supply of digital nerves: A microanatomical study of superficial and deep palmar venous networks. *J Hand Surg [Br]* 17: 632-637, 1992
- 31) Lee RMKW. Preservation of in vivo morphology of blood vessels for morphometric studies. *Scanning Microsc* 1: 1287-1293, 1987
- 32) Cristofalo VJ, Rosner BA. Modulation of cell proliferation and senescence of WI-38 cells by hydrocortisone. *Fed Proc* 38: 1851-1856, 1979
- 33) Durant S, Duval D, Homo-Delarche F. Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids: a review. *Endocr Rev* 7: 254-269, 1986

Effects of steroids on intraosseous pressure and nutrient vessels in the rabbit femur Hideto Fujii, Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — *J. Jusen Med Soc.*, **106**, 485 — 493 (1997)

Key words avascular necrosis, steroid, vein, nutrient canal, intraosseous pressure

Abstract

Steroids are considered to have some connection with the occurrence osteonecrosis of the femoral head, and it has been proposed that steroids affect the arterial blood supply to the femoral head, causing ischemia. However, it has recently been proposed that they may cause stasis in bone. To clarify the pathogenesis of avascular necrosis of the femoral head, in the present study rabbits were organized into three groups: group A, non-treated (control); group B, treated with methylprednisolone by weekly intramuscular injection (4 mg/kg) for 4 weeks; group C, treated for 8 weeks. Measurement of intraosseous pressure in three sites of the femur, those of the luminal areas of the femoral nutrient artery and vein, and intraosseous microangiography were carried out. Intraosseous pressures in the femoral head were 19.6mmHg in group A, 37.8mmHg in group B, and 43.9mmHg in group C. In the greater trochanter they were 32.8mmHg, 50.3mmHg, 59.8mmHg, respectively, and in the femoral shaft they were 39.2mmHg, 62.7mmHg, and 72.8mmHg, respectively. As the period of steroid administration continued, intraosseous pressure increased uniformly at each location. These results showed that there was no compartment in the femoral head, and that intraosseous stasis occurred in the whole femur. The intraosseous microangiography showed narrowing of the nutrient vein and widening of the nutrient artery, and the microscopic findings from the femoral nutrient canal and femoral nutrient vessels indicated narrowing of the venous lumen, widening of the arterial lumen, and proliferation of the perivascular fibrous tissue in the steroid-treated groups, as compared with the control group. Luminal areas of the nutrient vein were $2.80 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$ in group A, $2.25 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$ in group B, and $1.74 \times 10^{-1} \text{ mm}^2$ in group C, and those of the nutrient artery were $3.11 \times 10^{-2} \text{ mm}^2$, $6.98 \times 10^{-2} \text{ mm}^2$, and $7.06 \times 10^{-2} \text{ mm}^2$, respectively. In group A the artery occupied 9.6% of the whole luminal space of the femoral nutrient canal; the vein, 59.4%; and the fibrous tissue, 31.0%, while in the steroid-treated group the artery occupied 16.3% in group B and 21.9% in group C; the vein, 43.3% in group B and 39.3% in group C; and the fibrous tissue, 40.4% in group B and 38.8% in group C. Thus the perivascular fibrous tissue proliferated by steroids, and the narrowing of the nutrient vein induced by the proliferation of the fibrous tissue may have caused pooling of blood in the femur, resulting in an increase in intraosseous pressure.