

# Experimental Study of Femoral Head Blood Flow in Rabbits Treated with Steroids

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	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8394">http://hdl.handle.net/2297/8394</a>

## 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

金沢大学医学部整形外科学講座 (主任: 富田勝郎教授)

西 村 一 志

(平成4年8月24日受付)

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、その機序に関しては不明である。本研究では、ステロイドが大腿骨頭の血液循環に如何なる影響を及ぼすかを知る目的で、家兎を対象群の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、大腿骨頭の骨内圧と血流量の測定を行い検討した。股関節中間位での骨内圧および血流量はA群では  $19.6 \pm 12.5$  mmHg (平均値  $\pm$  標準偏差),  $102.9 \pm 31.1$  ml/min/100ml であり、B群では  $37.8 \pm 14.2$  mmHg,  $62.7 \pm 18.3$  ml/min/100ml であり、C群では  $43.9 \pm 14.5$  mmHg,  $43.9 \pm 16.6$  ml/min/100ml であり、ステロイドが大腿骨頭の骨内圧を上昇させ、血流量を減少させる作用を持っていることが明らかとなった。このことから、ステロイドによる初期の循環障害が動脈系に比べて静脈系に強く及ぼされ、大腿骨頭内のうっ血による骨内圧の上昇と血流量の減少が引き起こされていると考えられた。また、正常家兎であるA群の股関節内旋位での骨内圧と血流量はそれぞれ  $35.8 \pm 14.2$  mmHg,  $60.3 \pm 32.5$  ml/min/100ml であり、股関節への外力が大腿骨頭の血液循環を障害することが明らかとなった。次に、股関節に外力を加え大腿骨頭を一旦虚血状態とした後に、大腿骨頭の血流量を経時的に測定し、各群の血行回復力について検討した。A群では3時間の経過にて有意な血行回復が認められたが、ステロイドを投与したB群C群では有意な血行回復は認められず、ステロイドが大腿骨頭の血行回復力を低下させ、大腿骨頭の虚血状態を持続させることが明らかとなった。ゆえに、ステロイドは大腿骨頭の血流量を低下させ、また虚血状態からの血行回復力をも低下させることにより、大腿骨頭壊死症の発症しやすい状態を形成する一つの環境因子であると考えられた。

**Key words** avascular necrosis, blood flow, femoral head, intraosseous pressure, steroid

ステロイド療法によって大腿骨頭壊死症が生じることは、1957年に最初に報告されており<sup>1)</sup>、大腿骨頭壊死症の発症にステロイドホルモンの投与が何らかの形で関連していることは、現在意見の一致しているところである。また、ステロイドによる大腿骨頭壊死症の発症要因やその機序についてもこれまでに数多くの臨床的<sup>2)~13)</sup>ならびに基礎的な研究<sup>14)~18)</sup>が報告されている。しかし、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE) や慢性関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) などの患者がステロイド療法を受けても、その一部にしか大腿骨頭壊死症が発症しないことや、動物実験においてステロイド投与のみでは明らかな大腿骨頭壊死症が発症しないことも事実である<sup>14)7)</sup>。また、Dubois<sup>19)</sup>がSLEに合併した大腿骨頭壊死症の発症には、必ずしもステロイドが関連しているわけではないと報告するなど、その成因に関してはステロイドの持つ副作用と関連した多くの説があり<sup>4)7)10)~12)15)~17)</sup>、未だ定説はない。これらのことから、著者はステロイドの投与のみにて大腿骨頭壊死症が発症するのではなく、ステロイドは股関節肢位の変化によって生じる虚血状態<sup>20)</sup>やその他の大腿骨頭循環障害因子が加わった際に、大腿骨頭壊死の発症しやすい状態を形成する環境因子の1つではないかと考えた。今回、ステロイド性大腿骨頭壊死症の成因を明らかにするため、ステロイドが大腿骨頭の血液循環に及ぼす影響、および虚血状態に陥った大腿骨頭の血行回復に及ぼす影響を検討する目的で、大腿骨頭内

の血流量を電気分解式水素クリアランス法を用いて定量的に測定し検討した。また、大腿骨頭壊死症の病態を Ficat<sup>21)</sup>や Hungerford<sup>10)</sup>や泊ら<sup>22)</sup>は区画説 (compartment theory) にて説明している。すなわち骨内外での血管の閉塞、あるいは血管外からの圧迫などにより骨内の血液循環障害が発生し、骨内のうっ血をきたす。これが骨内圧の上昇をまねき、さらに大腿骨頭内の循環障害を増強するという悪循環が成立し、大腿骨頭壊死症が発症すると報告している。これに対し、紫藤<sup>23)24)</sup>は大腿骨頭壊死症例にて大腿骨頭の骨内圧を測定し、大腿骨頭壊死症での骨頭内圧は正常よりも低いと報告し、区画説に対し疑問を示している。また、大園<sup>25)</sup>は、特発性大腿骨頭壊死症の摘出骨頭に微小血管造影を行うことにより、血行途絶部位の推定を行い、特発性大腿骨頭壊死症の病因は、栄養動脈の骨頭内分枝における多発性の血管障害による血行途絶の発生であると報告しており、大腿骨頭壊死症の病態に関しては、意見の一致をみていない。そこで今回の実験のもう1つの目的は、ステロイド性大腿骨頭壊死症における血液循環障害が、動脈系あるいは静脈系のいずれにおいて強く引き起こされているかを検討することであり、そのために大腿骨頭内の血流量を測定する際、まず先に大腿骨頭の骨内圧測定を施行した。

## 対象および方法

実験の概略としては、まず家兎の股関節中間位における大腿

骨頭内の血流量を測定した。次に、家兎の大腿骨頭を虚血状態にすることを目的として股関節を内旋し大腿骨頭内の血流量の測定を行い、股関節肢位の変化と大腿骨頭内の血流量の関係を検索した。次に、一定期間のステロイド投与を行った後の大腿骨頭内の血流量を測定し、ステロイド投与と大腿骨頭内の血流量の相関を検討した。最後に、股関節を内旋することによって生じる虚血状態からの大腿骨頭内の血流量の回復過程をステロイド投与群と非投与群と比較検討した。また、常に大腿骨頭内の血流量の測定を行う前に大腿骨頭の骨内圧を測定し、血液循環障害が動脈系あるいは静脈系のいずれの部位において強く引き起こされているかを検討した。

### 1. 実験動物

体重3~3.5Kgの雌性の日本白色家兎を用いて実験を行った。ステロイドの投与をせず同一条件で飼育した対象群のA群と、体重1Kg当たり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回右側股筋内に注射し、4週間投与したB群, 8週間投与したC群の2つの実験群の計3群を作成した(図1)。ステロイドの投与は股筋への筋肉内注射にて行つた

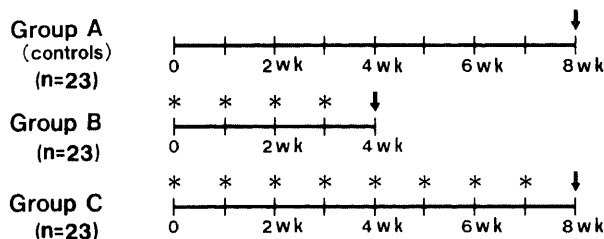


Fig. 1. Experimental methods. \*, Intramuscular injections of methylprednisolone (4mg/kg); ↓, measurement of femoral head blood flow and intraosseous pressure; wk, week. Group A contained twenty-three animals that served as controls. Group B contained twenty-three animals that received weekly intramuscular injections of methylprednisolone for four weeks. Group C contained twenty-three animals that received weekly intramuscular injections of methylprednisolone for eight weeks. In Group A, femoral head blood flow and the intraosseous pressure were measured at eight weeks. In Group B they were measured at four weeks and in Group C at eight weeks.

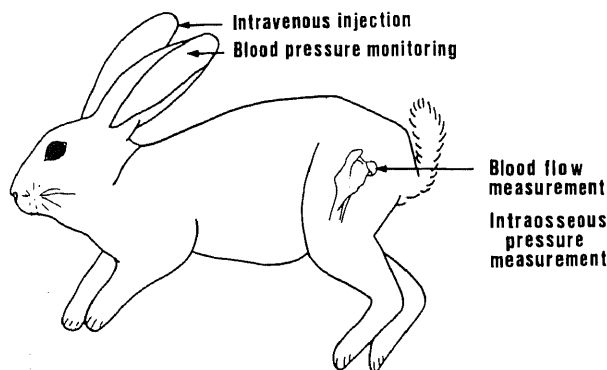


Fig. 2. Diagram of the experiments. The rabbit is strapped in a right lateral position and is anesthetized by intravenous injection of nembutal (25mg/kg). Blood pressure is monitored throughout the experiments and is maintained between 85 and 100mmHg by intravenous injection of isotonic sodium chloride solution. Blood flow and intraosseous pressure are measured in the left femoral head.

め、注射操作による血管損傷などの大腿骨頭内の血流に影響を及ぼす危険因子をなくするために、ステロイドの投与は右股筋に限定し、骨内圧測定及び血流測定は左側大腿骨頭のみにて行った。

### II. 実験方法

大腿骨頭内の血流量および大腿骨頭の骨内圧の測定は、耳介静脈から初回ネブタール(大日本製薬, 大阪) 25mg/kgを緩徐に投与し、以後経時的に4mg/kgの投与を行う静脈麻酔下に行った。測定中の血圧は耳介動脈にてモニタリングし、収縮期圧を常に85~100mmHgに保った(図2)。手術室の室温は20~22℃にはほぼ一定に保った。

#### 1. 大腿骨頭測定部の展開

まず左側股関節外側の大転子上に約7cmの皮切を加え、浅殿筋, 中殿筋の一部, 外旋筋群を大転子附着部にて切離し後方関節包に達した。次に、後方関節包に大腿骨頭部附着部より約1mm頭側から近位方向へ血管損傷に注意して約5mmの切開を加え大腿骨頭軟骨面を露出した。次にX線コントロール下

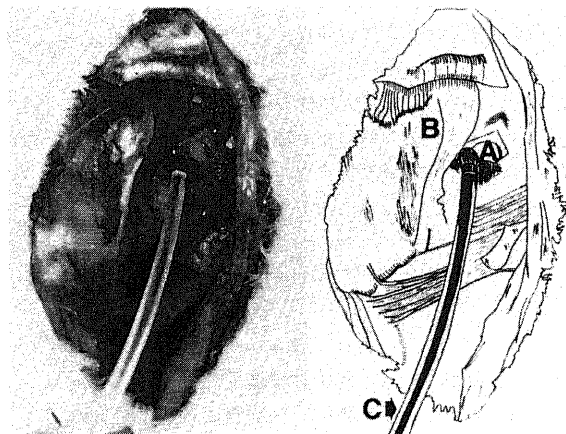


Fig. 3. Photograph of lateral view of the left hip. The 16-gauge needle is inserted into the left femoral head for measurement of blood flow and intraosseous pressure. Its position was confirmed by roentgenoscopy. A, femoral head; B, greater trochanter; C, 16-gauge needle.

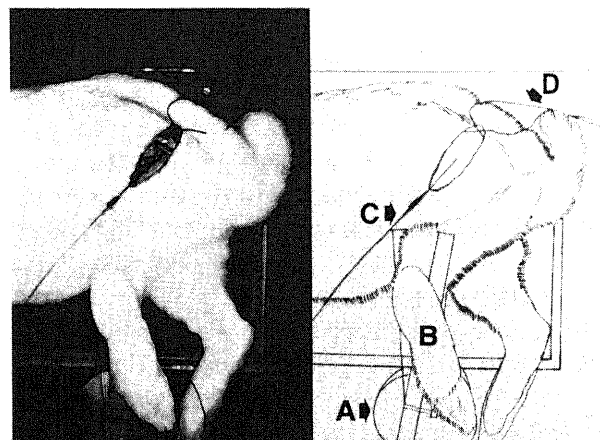


Fig. 4. Equipments for measuring blood flow on internal rotation of the hip joint. The position of left hip is maintained in 90° internal rotation by a special device. A, special device; B, left foot; C, measuring probe; D, reference electrode.

に、露出した大腿骨頭に直径1.5mmのドリルにて骨頭中心に向け穴をあけ、この穴に16G静脈留置針(ベニユーラ針)の外筒を刺入した(図3)。次に、留置針と骨頭の間を密着させるためにノバクタンスプレー液(吉富製薬、大阪)をこの間に塗布した。

## 2. 実験1

ここではステロイド投与が、大腿骨頭の骨内圧および大腿骨頭内の血流量に対しどのような影響を及ぼすか、股関節の肢位の変化が、大腿骨頭の骨内圧および大腿骨頭内の血流量に対しどのような影響を及ぼすかの2つの点について検索した。

実験は、ステロイドの投与を行っていないA群、ステロイドを4週間投与したB群、ステロイドを8週間投与したC群の家兎それぞれ13羽13股を用いて次の手順で測定を施行した。

- 1) 股関節中間位にて左大腿骨頭の骨内圧および大腿骨頭内の血流量の測定を施行した。
- 2) 股関節を90°内旋し、同様に左大腿骨頭の骨内圧および大腿骨頭内の血流量の測定を行った(図4)。
- 3) 股関節を中間位に戻し、ネブタールを急速に静注し、血圧モニターにて心停止を確認した後、直ちに血流のない状態での骨頭骨髄内拡散値を測定した。

## 3. 実験2

大腿骨頭の虚血状態からの血行回復力に対しステロイドがいかなる影響を及ぼすかを知る目的で、A、B、C群それぞれ家兎10羽10股を用いて次の手順で測定を施行した。

- 1) 左側股関節を90°内旋位に3時間保持した後、左大腿骨頭の骨内圧の測定および血流量の測定を行った。
- 2) 股関節を中間位に戻し、その直後に左大腿骨頭の骨内圧の測定および血流量の測定を行った。
- 3) 股関節を中間位に戻してから1時間経過した後、左大腿骨頭の骨内圧の測定および血流量の測定を行った。
- 4) 股関節を中間位に戻してから3時間経過した後、左大腿骨頭の骨内圧の測定および血流量の測定を行った。
- 5) 最後に、ネブタールを急速に静注し、血圧モニターにて心停止を確認した後、直ちに血流のない状態での骨頭骨髄内拡散値を測定した。

## 4. 大腿骨頭の骨内圧測定法

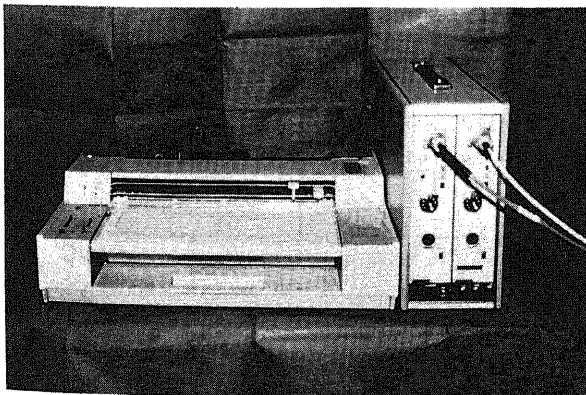


Fig. 5. Photograph of the apparatus for intraosseous pressure measurement. The intraosseous pressure is measured using a pressure transducer (Carrier amplifier AP 601 G, Nihon Kohden Co., Tokyo) (right) and a recorder (U-228-2P, Unique Medical Co., Tokyo) (left).

大腿骨頭の骨内圧は留置針内をヘパリン生食水(生食水100ml+heparin sodium 1000単位)にて満たし、留置針と骨頭の間隙より生食水の流出のないことを確認したうえで、留置針に圧トランスデューサーCarrier Amplifier 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)にて経時的に記録を行った(図5)。

大腿骨頭の骨内圧は、測定開始後一定圧となった値を求めた。骨内圧が一定になるためには約5分間を要した。

## 5. 血流測定法および血流計算

大腿骨頭内の血流量測定はStosseckら<sup>20)</sup>の方法に準じて電気分解式水素クリアランス法を用いて行った。本法は、松本<sup>21)</sup>や篠田<sup>20)</sup>や吉水<sup>20)</sup>らにより骨髄の血流測定法として優れた方法であることが証明されている。また同一個体において経時的に何度でも測定でき、吸入式水素クリアランス法に比べ、水素ガスの準備が不要であり且つ安全であることから、電気分解式水素クリアランス法は大腿骨頭内の血流測定に最も適した測定法であることが松本ら<sup>21)</sup>により示されている。

大腿骨頭内に刺入された留置針をガイドとして長さ20cmの

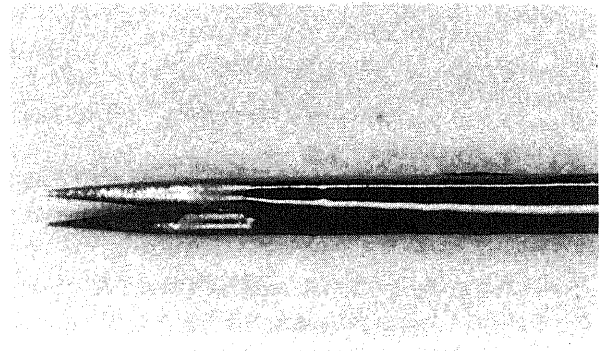


Fig. 6. Photograph of the measuring probe. The measuring probe consists of a hydrogen generating electrode and a measuring electrode. These electrodes are made of platinum black with an acute angle point. The diameter of each electrode is 300 micrometers, and a point-to-point separation is 300 micrometers using teflon insulation.

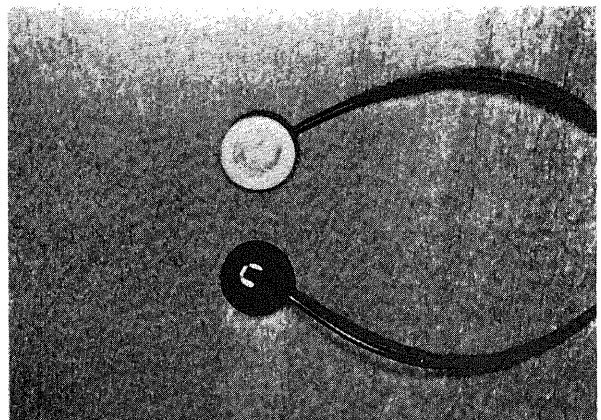


Fig. 7. Photograph of the reference electrodes. Two reference electrodes, Ag/AgCl, are buried in the subcutaneous tissue near the femoral head.

関電極を挿入し、2個の不関電極は股関節外側の皮切部で骨頭より約3cm離れた皮下に埋め込み、水素ガスが流失されるのを測定した。使用した関電極は水素ガスを発生させる電極と測定用関電極をテフロンで絶縁し合わせた双極の円錐形電極で、先端は白金黒でコーティングを行い、先端間距離は300 $\mu$ mである(図6)。また不関電極として銀/塩化銀皿型電極を用いた(図7)。このうちの一個と水素発生用電極との間で水素ガス発生回路Iを形成し、他の一個と測定用関電極との間で水素ガス濃度測定用の回路IIを形成した。回路Iでは低電流直流電気刺激装置 SEN-3201(日本光電社製、東京)を更に微小電流用に改良したものを用い、8 $\mu$ Aの微小電流を関電極周囲の水素濃度が一定に達するまで流した。回路IIでは水素ガスの量を調べるため、ポーラログラフィックメーター-PHG-201(ユニークメディカル社製、東京)を用いて、水素ガスのポーラロ電流の変化を測定し、記録装置 J-228-2P(ユニークメディカル社製、東京)で記録した(図8)。大腿骨頭内の血流量は甲州ら<sup>30)</sup>の計算方法に従い、生存中及び心停止状態で得られる水素ガス減衰曲線のグラフから両者の半減期を求め、下記の計算式より大腿骨頭内局所血流量を求めた。

$$F = 69.3 \times \left( \frac{1}{T_c} - \frac{1}{T_d} \right)$$

ただし、

F : 血流量 (ml/min/100ml)

Tc : 血流のある状態、即ち生存中に測定し、得られた水素ガス減衰曲線の半減期

Td : 血流のない状態、即ち心停止直後に測定し、得られた水素ガス減衰曲線の半減期

### Ⅲ. 統計学的処理

得られた数値はすべて平均値±標準偏差(mean±SD)で示した。多群間の平均値の差の検討には2元配置分散分析の後Scheffeの多重比較を行った。p<0.05を有意とした。

## 成 績

### 1. 実験1の成績

#### 1. 大腿骨頭の骨内圧測定結果

1) 股関節中間位での大腿骨頭の骨内圧は、A群(対象群、ス

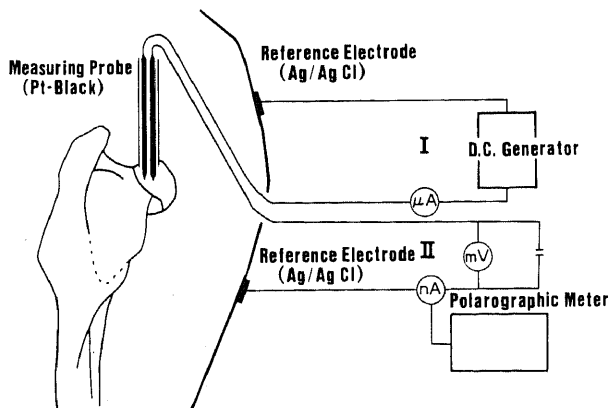


Fig. 8. Diagram of the circuit for measuring blood flow in the rabbit femoral head. Circuit I is for the generation of hydrogen pulses and circuit II is for the polarographic measurement of hydrogen gas.

テロイド非投与群)では19.6±12.5mmHg(平均値±標準偏差)であった。B群(4週間ステロイド投与群)の大腿骨頭の骨内圧は37.8±14.2mmHgで、A群に比べて有意差を認めた。C群(8週間ステロイド投与群)の大腿骨頭の骨内圧は43.9±14.5mmHgで、A群に比べて有意差を認めた。すなわち、ステロイド投与により大腿骨頭の骨内圧の有意な上昇を認めた(図9)。

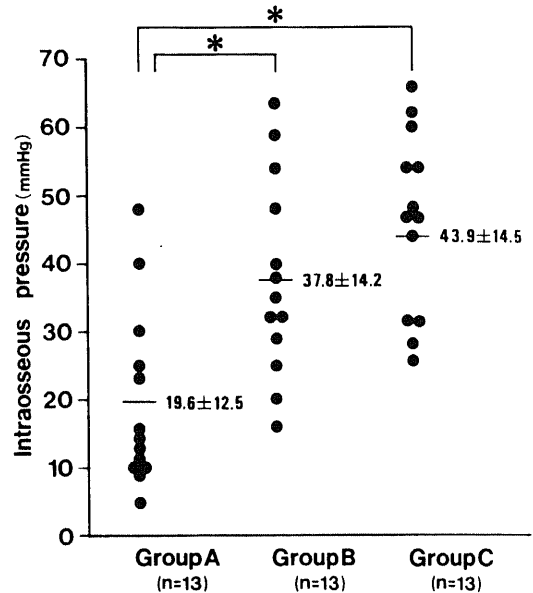


Fig. 9. Results of intraosseous pressure measurement in the femoral head in the three groups. Pressure was measured while the left hip was maintained in the neutral position. The values are shown as means±SD (n=13). \*, p<0.05. In the steroid-treated rabbits (Groups B and C) intraosseous pressure increased in the femoral head.

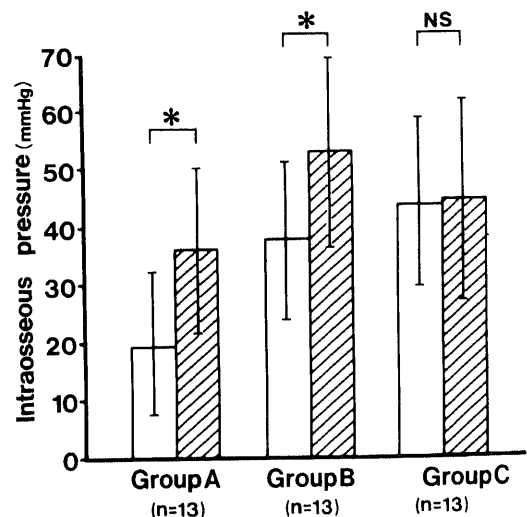


Fig. 10. Results of intraosseous pressure measurement in the femoral head. Pressure was measured with the hip in the neutral position and in 90° internal rotation. The values are shown as means±SD (n=13). \*, p<0.05; NS, not significant. Position of the left hip: □, neutral position; ▨, internal rotation. In untreated control rabbits (Group A) and steroid-treated rabbits (Group B) intraosseous pressure increased in the femoral head after internal rotation to 90°.

2) 股関節 90° 内旋位における, A 群の大腿骨頭の骨内圧は  $35.8 \pm 14.2 \text{ mmHg}$  で, 中間位での大腿骨頭の骨内圧に比べて有意差を認めた. B 群の股関節内旋位での大腿骨頭の骨内圧は  $52.7 \pm 16.7 \text{ mmHg}$  で, 中間位での大腿骨頭の骨内圧に比べて有意差を認めた. C 群の股関節内旋位での大腿骨頭の骨内圧は  $44.4 \pm 17.8 \text{ mmHg}$  で, 中間位での大腿骨頭の骨内圧に比べて

有意差は認められなかった (図10). 即ち, 対象群の A 群とステロイドを 4 週間投与した B 群では, 股関節を内旋することにより大腿骨頭の骨内圧は有意に上昇した. しかし, ステロイドを 8 週間投与した C 群では, 中間位での骨内圧がすでに上昇しているため, 上昇傾向は認めるも有意な上昇ではなかった.

2. 血流測定結果

1) 股関節中間位での大腿骨頭内の血流量は, A 群では  $102.9 \pm 31.1 \text{ ml/min/100ml}$  であった. B 群の大腿骨頭内血流量は  $62.7 \pm 18.3 \text{ ml/min/100ml}$  で, A 群に比べて有意差を認めた. C 群の大腿骨頭内血流量は  $43.9 \pm 16.6 \text{ ml/min/100ml}$  で, A 群に比べて有意差を認めた. また, B 群に比べても有意差を認めた. 即ち, ステロイドの投与により家兎の大腿骨頭内の血流量は減少し, またステロイドの投与量が多くなると減少量も多くなった (図11).

2) 股関節 90° 内旋位における, A 群の大腿骨頭内血流量は  $60.3 \pm 32.5 \text{ ml/min/100ml}$  で, 中間位での大腿骨頭内血流量に比べて有意差を認めた. B 群の股関節内旋位での大腿骨頭内血流量は  $33.5 \pm 21.2 \text{ ml/min/100ml}$  で, 中間位での大腿骨頭内血流量に比べて有意差を認めた. C 群の股関節内旋位での大腿骨頭内血流量は  $24.6 \pm 15.8 \text{ ml/min/100ml}$  で, 中間位での大腿骨頭内血流量に比べて有意差を認めた. 即ち, 各群とも中間位に比べ内旋位では, 大腿骨頭内の血流量は有意に減少した (図12).

II. 実験 2 の成績

1. 大腿骨頭の骨内圧測定結果

1) A 群では, 股関節を 90° 内旋位に 3 時間保持した後の大腿骨頭の骨内圧は  $36.6 \pm 14.4 \text{ mmHg}$  であった. 股関節を中間位に戻した直後の骨内圧は  $27.5 \pm 16.4 \text{ mmHg}$  であり, 股関節を中間位に戻してから, 1 時間経過後の骨内圧は  $25.3 \pm 16.2 \text{ mmHg}$  であり, 3 時間経過後の骨内圧は  $24.2 \pm 15.3 \text{ mmHg}$  で

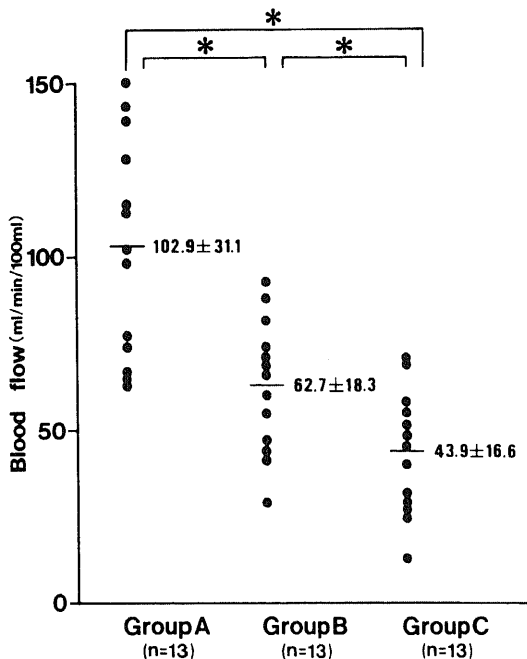


Fig. 11. Results of blood flow measurement in the femoral head in the three groups. Flow was measured while the left hip was maintained in the neutral position. The values are shown as means  $\pm$  SD (n=13). \*,  $p < 0.05$ . Blood flow decreased in the steroid-treated rabbits (Groups B and C).

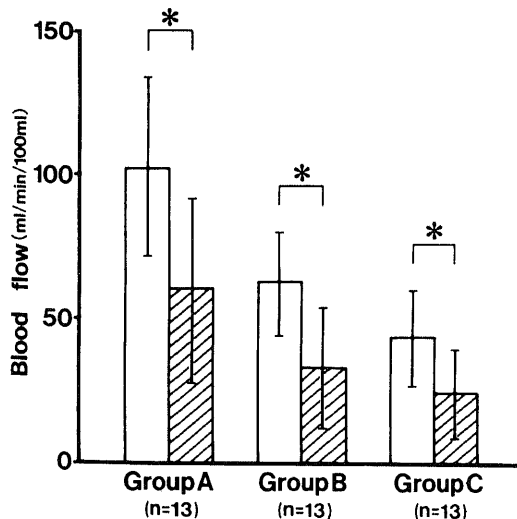


Fig. 12. Results of blood flow measurement in the femoral head. Flow was measured with the hip placed in the neutral position and in 90° of internal rotation. The values are shown as means  $\pm$  SD (n=13). \*,  $p < 0.05$ . Position of left hip: □, neutral position; ▨, internal rotation. Blood flow decreased after internal rotation to 90° in all three groups.

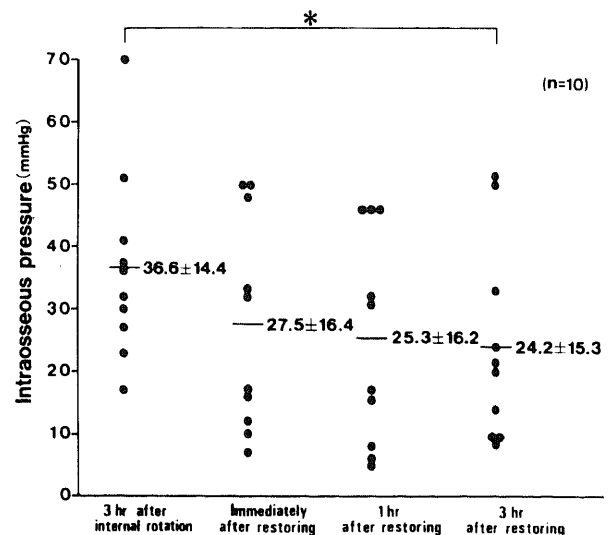


Fig. 13. Changes in intraosseous pressure after 3 hours of internal rotation, immediately after restoring to the neutral position, and 1 hour and 3 hours after restoring to the neutral position in Group A. The values are shown as means  $\pm$  SD (n=10). \*,  $p < 0.05$ . In Group A, intraosseous pressure tended to be lower 3 hours after restoring to the neutral position than after 3 hours of internal rotation. Intraosseous pressure decreased significantly when the hip was restored to the neutral position.

あった(図13).

2) B群では, 股関節を90°内旋位に3時間保持した後の大腿骨頭の骨内圧は $41.1 \pm 15.8$  mmHgであった. 股関節を中間位に戻した直後の骨内圧は $34.8 \pm 16.5$  mmHgであり, 股関節を中間位に戻してから, 1時間経過後の骨内圧は $31.0 \pm 12.3$  mmHgであり, 3時間経過後の骨内圧は $31.7 \pm 9.3$  mmHgであった(図14).

3) C群では, 股関節を90°内旋位に3時間保持した後の大腿骨頭の骨内圧は $44.4 \pm 12.8$  mmHgであった. 股関節を中間位に戻した直後の骨内圧は $35.5 \pm 10.0$  mmHgであり, 股関節を中間位に戻してから, 1時間経過後の骨内圧は $33.6 \pm 12.8$  mmHgであり, 3時間経過後の骨内圧は $38.0 \pm 15.0$  mmHgであった(図15).

股関節を中間位に戻してから3時間経過後の大腿骨頭の骨内圧は, A群では, 股関節を内旋位としてから3時間経過後の大腿骨頭の骨内圧と比較して有意差を認めた. これに対しB群C群では, 両群とも股関節を内旋位としてから3時間経過後の大腿骨頭の骨内圧と比較して有意差を認めなかった. すなわち, A群では大腿骨頭の骨内圧が上昇している股関節内旋位の状態から中間位に戻すことにより有意な大腿骨頭の骨内圧の回復を認めた. しかし, ステロイドの投与を行ったB群とC群では股関節を中間位に戻し, 血行阻害因子を除去しても大腿骨頭の骨内圧の回復は認めなかった.

## 2. 血流測定結果

1) A群では, 股関節を90°内旋位に3時間保持した後の大腿骨頭内の血流量は $40.0 \pm 18.9$  ml/min/100mlであった. 股関節を中間位に戻した直後の大腿骨頭内の血流量は $52.5 \pm 21.2$  ml/min/100mlであり, 股関節を中間位に戻してから, 1時間経過後の大腿骨頭内の血流量は $65.0 \pm 28.1$  ml/min/100mlであ

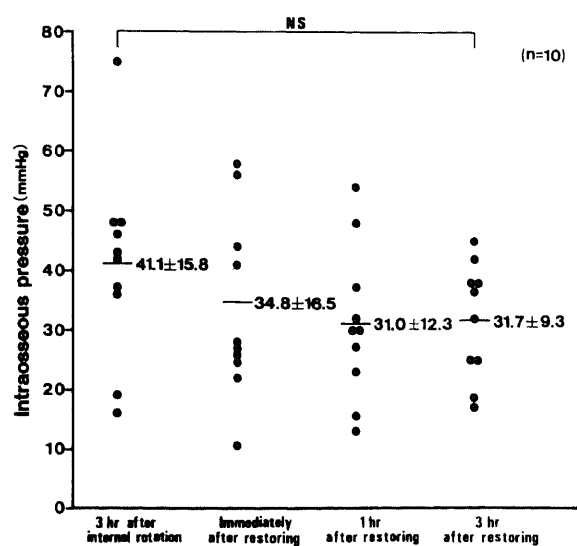


Fig. 14. Changes in intraosseous pressure after 3 hours of internal rotation, immediately after restoring to the neutral position, and 1 hour and 3 hours after restoring to the neutral position in Group B. The values are shown as means  $\pm$  SD ( $n=10$ ). NS, not significant. Intraosseous pressure did not decrease significantly when the hip was restored to the neutral position. No statistically significant difference was noted between intraosseous pressure after 3 hours of internal rotation and 3 hours after restoring.

り, 3時間経過後の大腿骨頭内の血流量は $71.8 \pm 22.3$  ml/min/100mlであった(図16).

2) B群では, 股関節を90°内旋位に3時間保持した後の大腿骨頭内の血流量は $29.4 \pm 17.2$  ml/min/100mlであった. 股関節を中間位に戻した直後の大腿骨頭内の血流量は $44.9 \pm 24.5$  ml/min/100mlであり, 股関節を中間位に戻してから, 1時間経過後の大腿骨頭内の血流量は $49.8 \pm 21.8$  ml/min/100mlであり, 3時間経過後の大腿骨頭内の血流量は $36.6 \pm 24.5$  ml/min/100mlであった(図17).

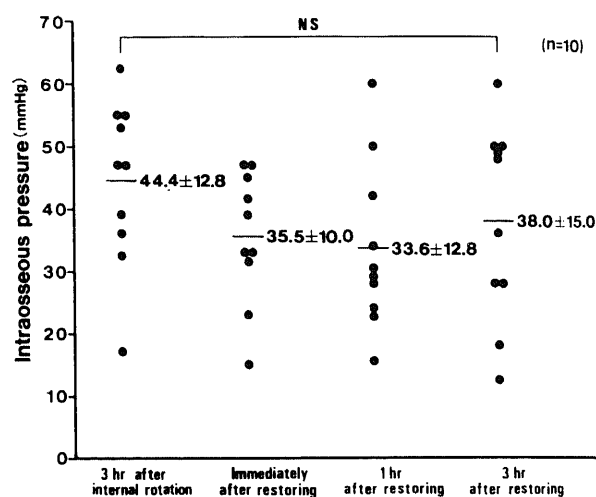


Fig. 15. Changes in intraosseous pressure after 3 hours of internal rotation, immediately after restoring to the neutral position, and 1 hour and 3 hours after restoring to the neutral position in Group C. The values are shown as means  $\pm$  SD ( $n=10$ ). NS, not significant. Intraosseous pressure did not decrease significantly when the hip was restored to the neutral position. No statistically significant difference was noted between intraosseous pressure after 3 hours of internal rotation and 3 hours after restoring.

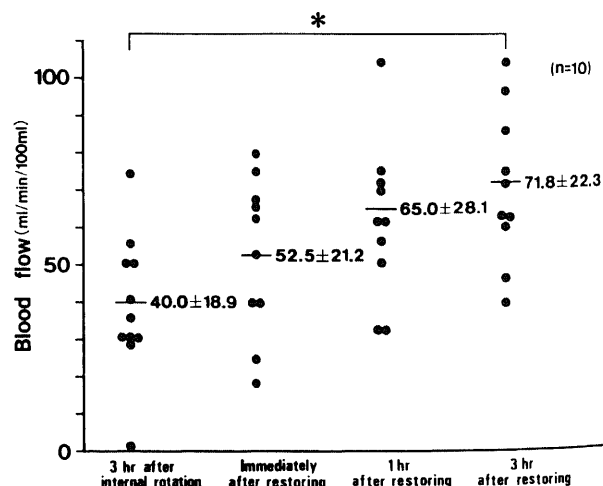


Fig. 16. Changes in blood flow after 3 hours of internal rotation, immediately after restoring to the neutral position, and 1 hour and 3 hours after restoring to the neutral position in Group A. The values are shown as means  $\pm$  SD ( $n=10$ ). \*,  $p < 0.05$ . Blood flow increased significantly when the hip was restored to the neutral position.

3) C群では、股関節を90°内旋位に3時間保持した後の大腿骨頭内の血流量は $23.9 \pm 18.0$  ml/min/100mlであった。股関節を中間位に戻した直後の大腿骨頭内の血流量は $35.7 \pm 18.2$  ml/min/100mlであり、股関節を中間位に戻してから、1時間経過後の大腿骨頭内の血流量は $43.3 \pm 22.2$  ml/min/100mlであり、3時間経過後の大腿骨頭内の血流量は $26.1 \pm 21.0$  ml/min/100mlであった(図18)。

股関節を中間位に戻してから3時間経過後の大腿骨頭内の血流量は、A群では、股関節を内旋位としてから3時間経過後の大腿骨頭内血流量に比較して有意差を認めた。これに対しB群C群では、両群とも股関節を内旋位としてから3時間経過後の

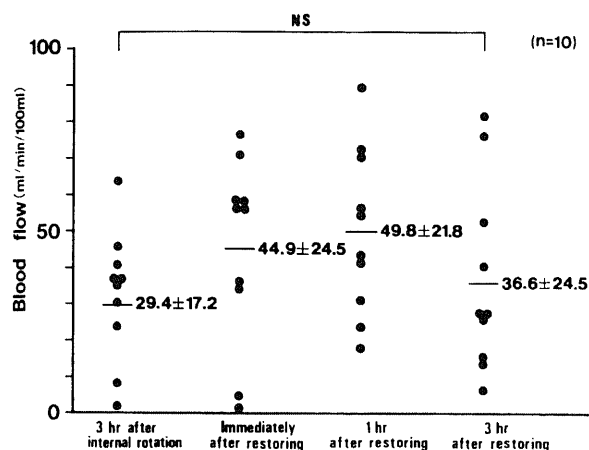


Fig. 17. Changes in blood flow after 3 hours of internal rotation, immediately after restoring to the neutral position, and 1 hour and 3 hours after restoring to the neutral position in Group B. The values are shown as means  $\pm$  SD ( $n=10$ ). NS, not significant. Blood flow did not increase significantly when the hip was restored to the neutral position. No statistically significant difference was noted between blood flow after 3 hours of internal rotation and 3 hours after restoring.

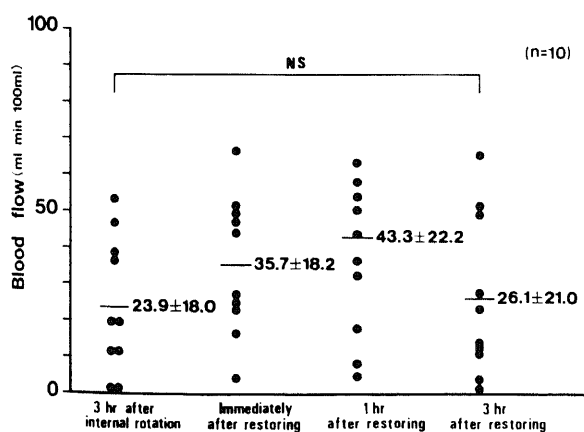


Fig. 18. Changes in blood flow after 3 hours of internal rotation, immediately after restoring to the neutral position, and 1 hour and 3 hours after restoring to the neutral position in Group C. The values are shown as means  $\pm$  SD ( $n=10$ ). NS, not significant. Blood flow did not increase significantly when the hip was restored to the neutral position. No statistically significant difference was noted between blood flow after 3 hours of internal rotation and 3 hours after restoring.

大腿骨頭内血流量に比較して有意差を認めなかった。すなわち、A群では大腿骨頭内の血流量が減少している股関節内旋位の状態から中間位に戻すことにより有意な大腿骨頭内血流量の回復を認めた。しかし、ステロイドの投与を行ったB群とC群では、股関節を中間位に戻し血行阻害因子を除去しても、大腿骨頭内の血流量の回復は認めなかった。

## 考 察

ステロイドの投与が大腿骨頭壊死症の発症と密接な関係があることは周知の事実であるが、その発症の機序については未だ不明な点が多い。これまでにも、動物実験においてステロイドによる大腿骨頭内血液循環への影響を検討した論文は散見される<sup>15)16)</sup>。しかし、今回の実験のように同一個体において、大腿骨頭の骨内圧と血流量を測定し、血液循環の変化について検討した報告はない。

本実験では、B群C群の股関節中間位における大腿骨頭の骨内圧は、A群に比較して有意に上昇した(図9)。また、股関節中間位での大腿骨頭内の血流量はA群に比較して有意に減少した(図11)。この結果から、ステロイドの投与が大腿骨頭の骨内圧を上昇させ大腿骨頭内の血流量を減少させると結論できる。これまでの臨床研究において、大腿骨頭壊死症では大腿骨頭の骨内圧が上昇していること<sup>10)21)22)</sup>や血流量が減少していること<sup>31)</sup>が報告されており、この結論を裏付けるものである。

Harrington<sup>32)</sup>は腎移植後のステロイド投与量を減量することにより大腿骨頭壊死症の発症が激減したと報告している。今回の実験においても、ステロイドを8週間投与したC群の血流量はステロイドを4週間投与したB群の血流量に比べて有意に減少していることから(図11)、ステロイドの投与量が多くなると大腿骨頭内の血液循環障害は増強し、大腿骨頭壊死症の発生率が増加することが示唆された。

大腿骨頭壊死症において、線路上異常所見を認める以前に虚血が先行することは松本ら<sup>27)</sup>や渥美<sup>33)</sup>により証明されているが、ステロイドが大腿骨頭の血液循環障害を引き起こす機序は明確ではない。その循環障害の原因としては、骨頭内細動脈の内弾性板の変性による脆弱化に力学的ストレスが加わり血管の破壊が惹き起され虚血状態となるという報告<sup>25)</sup>、大腿骨頭小血管に脂肪栓塞像が認められたという報告<sup>23)35)37)11)17)</sup>、脂質代謝異常が骨頭内の脂肪細胞の増殖や肥大を招き骨内圧を上昇させ静脈うっ血性の虚血を引き起こすという報告<sup>10)21)</sup>がある。今回の実験ではステロイドを投与することにより大腿骨頭の骨内圧が上昇し血流量が減少した。このことから、大腿骨頭壊死発生の前段階においては、大腿骨頭血液循環の流出部での障害が起きていると考えられる。なぜならば、動脈が障害された場合には、大腿骨頭内の血流量は減少するが、同時に骨内圧も低下するのが妥当であると考えられるからである。Saitoら<sup>34)</sup>は無症候性の大腿骨頭壊死症の病理学的検索を行い、大腿骨頭の虚血が血栓や脂肪栓塞によって生じたと考えられる証拠はなかったと報告しており、脂肪栓塞説にも疑問が残る。

居石らは<sup>35)36)</sup>、ステロイド投与症例の剖検において大腿骨頭の超早期の壊死病変を認め、病理学的に、壊死巣部を還流する上頸部被膜下静脈の髓外流出部から髓外領域にかけての範囲に高度の内膜狭窄が見られ、同部の動脈系には著明な変化がなかったことから、静脈系の還流障害が大腿骨頭壊死発生の一因となった可能性があるとして報告している。今回の実験では、ステ



ロイドを投与することにより大腿骨頭の骨内圧は上昇し血流量は減少した。このことは、静脈系の還流障害が起きている可能性を示唆している。また、ステロイドを投与していないA群において、股関節を内旋することにより大腿骨頭の骨内圧は股関節中間位時に比べ有意に上昇し、大腿骨頭内の血流量は有意に減少したが、ステロイドを8週間投与したC群では、内旋操作を加えても骨内圧の有意な上昇は認められなかった(図10, 図12)。Lawら<sup>20)</sup>も動物実験を行って、股関節の外転が大腿骨頭内の血流量を減少させることを報告している。これらのことから股関節位の変化が大腿骨頭の血液循環に影響を及ぼしていると考えられる。しかも内旋操作にて正常家兎の骨内圧が上昇し血流量が減少したことから、内旋による循環障害の作用機序を流体力学的に考えると、まず最初に静脈系への障害が起きていることは明らかである。しかし、C群では静脈を強く障害する内旋操作を加えても骨内圧が有意に上昇しなかった。このこともステロイドがすでに静脈系を強く障害して大腿骨頭の骨内圧を上昇させていることを示唆していると考えられた。

従って、これらの結果から、ステロイドを投与された家兎の大腿骨頭では、初期には少なくとも流出系すなわち静脈系に障害が発生し、骨内圧が上昇し血流量が減少している環境が形成されていることが明らかとなった。

しかし、既に行われている大量のステロイド剤を投与した成熟家兎の大腿骨頭の組織学的検討において、骨細胞の脂肪変性所見は認められるが、骨細胞壊死の所見は認められないと報告されており<sup>21,22)</sup>、ステロイド投与による虚血状態のみでは大腿骨頭壊死症が発生しない可能性が高い。だが、臨床では健常者よりもステロイド投与患者の方が大腿骨頭壊死症の発生率が高いことも事実である。よって、外的障害因子が加わった大腿骨頭の組織修復や血行回復にステロイドが何らかの影響を与えて、壊死の発生しやすい環境を形成していることが推察された。

そこで次に、ステロイド以外の環境因子によって虚血状態となった大腿骨頭の血行回復に、ステロイドが如何なる影響を与えているかについて検討した。今回の実験において、対象群であるA群では、股関節を3時間内旋した後の大腿骨頭の骨内圧は正常中間位に比べて上昇し、血流量は減少した(図13, 図16)。その後、股関節を中間位に戻すと、その直後から骨内圧は低下し、3時間経過した後の骨内圧は、股関節内旋位での骨内圧に比べて有意に低下し回復した。また、大腿骨頭内の血流量も中間位に戻した直後から増加し、股関節を中間位に戻し3時間経過した後の血流量は、股関節内旋位での血流量に比べて有意に増加し回復した。これらのことから、正常な大腿骨頭では、たとえ外力により大腿骨頭の静脈系が障害され、血液のうっ滞とそれによる骨内圧の上昇および血流量の減少が起きている、その外力が除去されれば、静脈系の障害は徐々に改善し、骨内圧の低下と血流量の増加が時間の経過とともに進行し、大腿骨頭の循環は正常な状態に回復していくことが明らかとなった。

これに対しステロイドを投与したB群とC群では、中間位に戻してから1時間経過後には骨内圧および血流量の回復傾向は低下し、中間位に戻してから3時間経過しても骨内圧および血流量の回復は認められず、逆に悪化傾向が認められた(図14, 15, 17, 18)。このことから、ステロイドが外力により虚血状態になった大腿骨頭の血行回復能力を低下させると結論できる。

血行の回復が障害される理由として、2つのことが考えられ

る。第一の理由としては、ステロイドにより血液凝固能が亢進し血管内に血栓が形成されることである。東島ら<sup>23)</sup>やCosgriff<sup>24)</sup>はステロイドが血液凝固能を亢進させることを報告している。また居石ら<sup>25)</sup>はステロイドを投与されていた剖検症例において、血栓由来を示唆させる完全閉塞や再疎通像を呈する静脈が認められたと報告している。これらのことから、ステロイドによる血液凝固能の亢進と外力による血流量の減少のために、血管内に血栓が形成され血行回復が障害されたのではないかと推測された。第二の理由としては、浮腫の発生による循環の悪化である。Zizicら<sup>13)</sup>は大腿骨頭壊死の発生機序として大腿骨頭が虚血状態になると細胞障害による浮腫が起これ、その為に虚血状態が更に悪化すると報告しており、またステロイドの副作用として血管透過性亢進<sup>26)</sup>やナトリウム水貯留による浮腫も知られている。このことから大腿骨頭が虚血状態になると、ステロイドが持つ血管透過性亢進作用やナトリウム水貯留作用のために浮腫が発生し、循環が更に障害されたのではないかと考えられた。

今回の実験結果からステロイドを投与されている患者では、少なくとも初期には静脈系が障害され骨内圧が上昇し、股関節中間位での大腿骨頭内血流量が減少しており、更には大腿骨頭の血行回復力が低下していると考えられる。このため股関節に加わった外力やその他の血行障害因子に影響されて大腿骨頭が一旦虚血状態に陥ると、その後股関節に加わった血行障害因子が消失しても虚血状態が持続し、修復過程における血行障害が繰り返し引き起こされやすくなっており、大腿骨頭壊死症が多く発症すると考えられる。以上の結果から、ステロイドを投与された者の大腿骨頭では、虚血による大腿骨頭壊死症が発症しやすい環境が形成されており、ステロイドは大腿骨頭壊死症の直接原因ではなく環境因子であると結論した。

## 結 論

ステロイドが大腿骨頭の血液循環に及ぼす影響を知る目的で、家兎を用いた動物実験で大腿骨頭の骨内圧と血流量の測定を行った。

1. 股関節中間位での大腿骨頭の骨内圧および血流量はそれぞれステロイドを投与していないA群では $19.6 \pm 12.5$  mmHg,  $102.9 \pm 31.1$  ml/min/100mlであり、ステロイドを4週間投与したB群では $37.8 \pm 14.2$  mmHg,  $62.7 \pm 18.3$  ml/min/100mlであり、8週間投与したC群では $43.9 \pm 14.5$  mmHg,  $43.9 \pm 16.6$  ml/min/100mlであった。即ちステロイドが大腿骨頭の骨内圧を上昇させ、血流量を減少させることが明らかとなった。また、このことからステロイドは初期の循環障害を動脈系よりも静脈系に強く及ぼし、大腿骨頭内のうっ血を引き起こし骨内圧を上昇させ血流量を減少させていることも明らかとなった。

2. 正常家兎の股関節内旋位での大腿骨頭の骨内圧および血流量はそれぞれ $35.8 \pm 14.2$  mmHg,  $60.3 \pm 32.5$  ml/min/100mlであり、股関節を内旋することにより大腿骨頭の骨内圧は上昇し血流量が減少したことから、股関節位の変化が静脈系に強い影響を及ぼし、大腿骨頭の血液循環を障害していることが明らかとなった。

3. 外力にて虚血状態となった大腿骨頭の血流量が、A群では3時間の経過にて有意に回復したがB群C群では有意に回復しなかったことから、ステロイドは一旦虚血状態に陥った大腿骨頭の血行回復力を低下させ、大腿骨頭の虚血状態を持続し、

大腿骨頭壊死症の発症しやすい状態を形成する一つの環境因子であることが明らかとなった。

### 謝 辞

稿を終えるに臨み、終始御懇篤なる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。また、本研究遂行に際して御助言、御協力をいただきました金沢大学整形外科血流班の先生方に感謝いたします。

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2年度第1回班会議および第5回日本整形外科学会基礎学術集会において発表した。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1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) Cruess, R. L.: Steroid-induced osteonecrosis: A review. *Can. J. Surg.*, 24, 567-571 (1981).
- 3) Cruess, R. L., Blennerhassett, J., Macdonald, F. R., Maclean, L. D. & Dossetor, J.: Aseptic necrosis following renal transplantation. *J. Bone Joint Surg.*, 50-A, 1577-1590 (1968).
- 4) 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).
- 5) Fisher, D. E., Bickel, W. H. & Holley, K. E.: Histologic demonstration of fat emboli in aseptic necrosis associated with hypercortisonism. *Mayo Clin. Proc.*, 44, 252-259 (1969).
- 6) Fisher, D. E. & Bickel, W. H.: Corticosteroid-induced avascular necrosis. *J. Bone Joint Surg.*, 53-A, 859-873 (1971).
- 7) Fisher, D. E.: The role of fat embolism in the etiology of corticosteroid-induced avascular necrosis: Clinical and experimental results. *Clin. Orthop.*, 130, 68-80 (1978).
- 8) Glimcher, M. J. & Kenzora, J. E.: The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications. III. Discussion of the etiology and genesis of the pathological sequelae: Comments on treatment. *Clin. Orthop.*, 140, 273-312 (1979).
- 9) Kenzora, J. E.: Ischemic necrosis of the femoral head. *Am. Acad. Orthop. Surg.*, 32, 242-252 (1983).
- 10) Hungerford, D. S. & Zizic, T. M.: Pathogenesis of ischemic necrosis of the femoral head. *Hip*, 249-262 (1983).
- 11) Jones, J. P.: Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop. Clin. North Am.*, 16, 595-633 (1985).
- 12) Zizic, T. M., Lewis, C. G., Marcoux, C. & Hungerford, D. S.: The Predictive value of hemodynamic studies in preclinical ischemic necrosis of bone. *J. Rheumatol.*, 16, 1559-1564 (1989).
- 13) Zizic, T. M., Marcoux, D., Hungerford, D. S. & Stevens, M. B.: The early diagnosis of ischemic necrosis of bone. *Arthritis Rheum.*, 29, 1177-1186 (1986).
- 14) Wang, G. J., Sweet, D. E., Reger, S. I. & Thompson, R. C.: Fat-cell changes as a mechanism of avascular necrosis of the femoral head in cortisone-treated rabbits. *J. Bone Joint Surg.*, 59-A, 729-735 (1977).
- 15) Wang, G. J., Hubbard, S. L., Reger, S. I., Miller, E. D. & Stamp, W. G.: Femoral head blood flow in long-term steroid therapy: Study of rabbit model. *South. Med. J.*, 76, 1530-1532 (1983).
- 16) Wang, G. J., Rawles, J. G., Hubbard, S. L. & Stamp, W. G.: Steroid-induced femoral head pressure changes and their response to lipid-clearing agents. *Clin. Orthop.*, 174, 298-302 (1983).
- 17) 川井和夫, 玉木昭彦, 広畑和志: ステロイド投与家兔にみられた大腿骨頭骨細胞の脂肪壊死. *臨整外*, 19, 292-300 (1984).
- 18) 増田武志: ハイドロコチゾンの骨組織代謝に及ぼす影響. *日整会誌*, 52, 641-648 (1978).
- 19) Dubois, E. L. & Cozen, L.: Avascular (Aseptic) bone necrosis associated with systemic lupus erythematosus. *J. A. M. A.*, 174, 966-971 (1960).
- 20) Law, E. G., Heistad, D. D., Marcus, M. L. & Mickelson, M. R.: Effect of hip position on blood flow to the femur in puppies. *J. Pediatr. Orthop.*, 2, 133-137 (1982).
- 21) Ficat, R. P.: Idiopathic bone necrosis of the femoral head. *J. Bone Joint Surg.*, 67-B, 3-9 (1985).
- 22) 泊 真二, 内藤正俊, 杉岡洋一, 内藤英俊, 村川義康: 大腿骨頭壊死における大腿骨循環機能検査. *整形外科と災害外科*, 35, 557-561 (1986).
- 23) 紫藤徹郎: 骨内圧からみた大腿骨頭無腐性壊死. *日整会誌*, 61, S27 (1987).
- 24) 紫藤徹郎: 骨内圧からみた大腿骨頭壊死症. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 昭和62年度研究報告書, 139-141 (1988).
- 25) 大園健二: Microangiography からみた特発性大腿骨頭壊死の病態. *Orthopaedics*, 8, 15-21 (1988).
- 26) Stossek, K., Lubbers, D. W. & Cottin, N.: Determination of local blood flow (microflow) by electrochemically generated hydrogen. Construction and application of the measuring probe. *Pflugers Arch.*, 348, 225-238 (1974).
- 27) 松本忠美, 辻 俊一, 宮森邦夫, 藤田国政, 川北 哲, 沢口 毅, 富田勝郎, 吉水典彰, 島 巖: 股関節脱臼骨折整復後の骨頭壊死発生の予知に関して—電気分解式水素クリアランス法を用いて—. *日整会誌*, 62, 747-753 (1988).
- 28) 篠田耕三: 電気分解式水素クリアランス法による骨髄内局所血流量の測定. *十全医会誌*, 94, 678-688 (1985).
- 29) 吉水典彰: Electrochemically generated hydrogen 法を用いた骨髄血流測定法の基礎的研究. *日整会誌*, 61, 943-957 (1987).
- 30) 甲州啓二, 遠藤俊朗, 高久 晃, 斉藤建夫: 電気分解法により発生させた水素ガスを利用しての局所血流量測定を試み. *脳神経外科*, 9, 1261-1266 (1981).
- 31) 松本忠美, 西村一志, 辻 俊一, 宮森邦夫, 川北 哲: 大腿骨頭壊死における骨頭血流測定結果. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 昭和63年度研究報告書, 55-60 (1989).
- 32) Harrington, K. D., Murray, W. R., Kountz, S. L. &

Belzer, F. O.: Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *J. Bone Joint Surg.*, 53-A, 203-215 (1971).

33) 渥美 敬: 特発性大腿骨頭壊死の血行動態の研究—選択的動脈造影を用いて—. *日整会誌*, 57, 353-372 (1983).

34) Saito, S., Inoue, A. & Ono, K.: Intramedullary haemorrhage as a possible cause of avascular necrosis of the femoral head: The histology of 16 femoral heads at the silent stage. *J. Bone Joint Surg.*, 69-B, 346-351 (1987).

35) 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—病理組織学的検索を中心に—. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 平成2年度研究報告書, 79-85 (1991).

36) 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—. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 平成2年度研究報告書, 93-97 (1991).

37) 東島利夫, 塩川優一: 膠原病における無菌性骨壊死(AN)の発生と成因に関する調査報告書. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班, 昭和58年度研究報告書, 87-93 (1984).

38) Cosgriff, S. W.: Thromboembolic complications associated with ACTH and cortisone therapy. *J. A. M. A.*, 147, 924-926 (1951).

**Experimental Study of Femoral Head Blood Flow in Rabbits Treated with Steroids** Hitoshi Nishimura, Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—*J. Juzen Med Soc.*, 101, 817—826 (1992)

**Key words** avascular necrosis, blood flow, femoral head, intraosseous pressure, steroid

#### Abstract

Previous reports have shown that the histological changes in the femoral head associated with steroid treatment are consistent with avascular necrosis of the femoral head. The purpose of this study was to determine the effects of steroid treatment on femoral head blood flow. Animals were divided into three groups: Group A: non-treated (control) [n=23], Group B: weekly intramuscular injections of methylprednisolone for 4 weeks, 4 milligrams/kg [n=23], Group C: weekly intramuscular injections of methylprednisolone for 8 weeks, 4 milligrams/kg [n=23]. Intraosseous pressure and blood flow of the femoral head were measured in each group. With the hip joint in the neutral position the values for intraosseous pressure and blood flow were  $19.6 \pm 12.5$  mmHg (mean $\pm$ SD) and  $102.9 \pm 31.1$  ml/min/100 ml, respectively, in Group A;  $37.8 \pm 14.2$  mmHg and  $62.7 \pm 18.3$  ml/min/100 ml, respectively, in Group B; and  $43.9 \pm 14.5$  mmHg and  $43.9 \pm 16.6$  ml/min/100 ml, respectively, in Group C. The results indicate that steroid treatment increases intraosseous pressure in the femoral head, but decreases femoral head blood flow. It is thus concluded that the venous system is more affected by steroid treatment than the arterial system, and that congestion in the femoral head causes the increase in intraosseous pressure and the decrease in femoral head blood flow. Upon internal rotation of the hip joint the values for intraosseous pressure and femoral head blood flow in Group A were  $35.8 \pm 14.2$  mmHg and  $60.3 \pm 32.5$  ml/min/100 ml, respectively. This finding means that stress on the hip joint significantly impairs blood circulation in the femoral head. To assess recovery of blood circulation, femoral head blood flow was measured after restoring the hip joint to the neutral position. In Group A significant recovery of blood circulation was observed 3 hours after restoring, but in Groups B and C, the steroid-treated groups, there was no recovery of blood circulation. It can be said that steroids decrease the potential for blood circulation recovery and maintain the ischemic status of the femoral head. Based on all of these findings it can be concluded that steroids not only decrease femoral head blood flow directly but also arrest recovery from the ischemic state, and that they are one of the important environmental factors responsible for avascular necrosis of the femoral head.