

ステロイド投与による大腿骨近位部の血流変化

—小児 SLE と成人 SLE における Dynamic MRI—

中村 順一¹⁾²⁾・原田 義忠³⁾・亀ヶ谷 真琴¹⁾
西須 孝¹⁾・飯田 哲⁴⁾・三浦 陽子²⁾・高橋 和久²⁾

1) 千葉県こども病院整形外科

2) 千葉大学大学院医学研究院整形外科

3) 千葉県済生会習志野病院関節外科センター

4) 松戸市立病院整形外科

要旨 【目的】 Dynamic MRI を用いて、ステロイド投与開始後早期における、小児全身性エリテマトーデス (SLE) と成人 SLE の大腿骨近位部の血流を評価すること。

【方法】 SLE 17 例 18 股 (小児 8 例, 成人 9 例) に Dynamic MRI を 73 回施行した。Dynamic MRI の検査時期はステロイド投与開始から 1 年以内とし、同一患者を経時的に複数回撮像した。大腿骨頭 (骨端部, 成長軟骨, 骨幹端部), 大腿骨頸部, 内側大腿回旋動脈の血流を peak % enhancement で評価した。

【結果】 ステロイド投与後 4 か月で小児 SLE の大腿骨頭の血流増加は成人 SLE より有意に多かった。特に成長軟骨での血流の違いが大きかった。小児ではステロイド投与後 1 年間で大腿骨近位部の血流は増加した。成人ではステロイド投与後半年間で大腿骨近位部の血流は減少した。

【結論】 小児 SLE では大腿骨頭の血流が豊富で虚血に陥りにくいことが示唆された。大腿骨近位部の血流はステロイドの影響により常に変化していることが示唆された。

はじめに

ステロイド性大腿骨頭壊死症は全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) に好発することが知られている。SLE は診断基準がほぼ確立しており、ステロイド投与量が正確に定量できることから、骨壊死の病態解明を考える上で非常に重要な疾患である⁹⁾。Nakamura らは 20 歳未満の小児 SLE の骨壊死発生率は 31% であり、成人 SLE の 41% と比較して有意に低いと報告している¹⁰⁾。大腿骨頭壊死の最年少は 14.9 歳であり、多変量解析はステロイド投与時年

齢が危険因子であることを示唆していた。

大腿骨頭壊死症の病態はいまだ不明であるが、血流障害が関与しているという説がある。小児 SLE と成人 SLE の大腿骨頭壊死の発生頻度の違いは大腿骨近位部の血行動態の違いによる可能性がある。本研究の目的は Dynamic MRI を用いて、ステロイド投与開始後早期における小児 SLE と成人 SLE の大腿骨近位部の血行動態を比較検討することである。

Key words : systemic lupus erythematosus : SLE (全身性エリテマトーデス), dynamic magnetic resonance imaging (Dynamic MRI), osteonecrosis of the femoral head (大腿骨頭壊死症), blood flow (血流), corticosteroid (副腎皮質ステロイド)

連絡先 : 〒 266-0007 千葉市緑区辺田町 579-1 千葉県こども病院整形外科 中村順一 電話(043)292-2111

受付日 : 平成 21 年 2 月 23 日

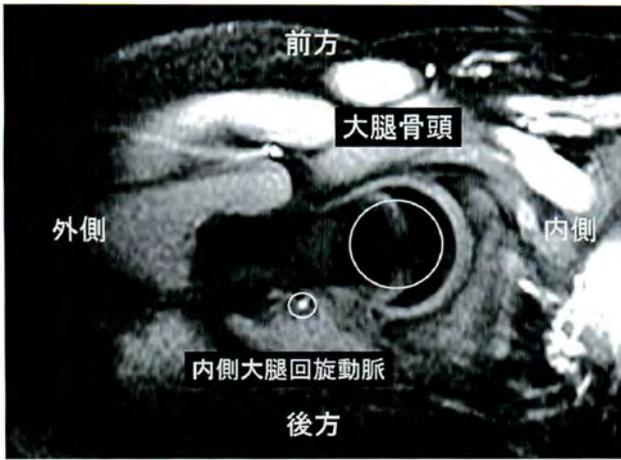


図 1. 大腿骨頭と内側大腿回旋動脈の定義

右大腿骨頸部軸を通る MRI 断面像で Region of Interest (ROI) を設定する。右股関節の場合、画像の上下左右がそれぞれ前方、後方、外側、内側となる。梨状窩の内側に内側大腿回旋動脈を認める。

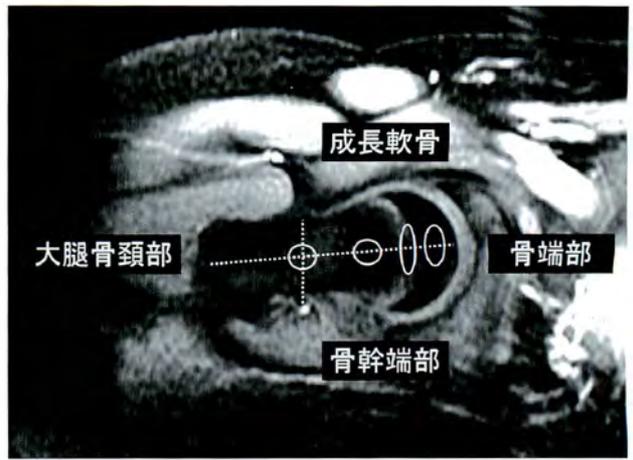


図 2. 大腿骨近位部の定義

右大腿骨頸部軸を通る MRI 断面像で、内側大腿回旋動脈を通る垂線と大腿骨頸部軸との交点を大腿骨頸部とする。頸部軸と骨端線の交点を成長軟骨とし、内外側をそれぞれ骨端部、骨幹端部と定義する。

方法

MRI 撮像条件

GE 社製 1.5 Tesla MRI (Signa Horizon 1.5T ver. 9.1 : GE Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin) にて撮像した。撮像条件は傾斜磁場を応用した高速撮像法である、Spoiled Gradient Recalled acquisition in the steady state (SPGR) を用い、repetition times (TR) 45.0 ms, echo times (TE) 7.1 ms, slice thickness 7.5 mm, flip angle 60°, image matrix 256×128 とした。股関節は中間位で膝蓋骨正向位とした。撮像部位は 1 回の検査につき 1 股関節とし、股関節の冠状断像から大腿骨頸部軸を通る断面像で評価した。造影剤はガドペンテト酸メグルミン(マグネビスト®)を 0.2 ml/kg 投与した。造影剤注入前を 0 秒とし、注入開始から 5 分後までは 30 秒間隔、以後 60 秒間隔で 15 分後まで撮影し、合計 22 スライスを撮像した。データ解析は GE 社製 Advantage workstation 4.0 を用いた。Region of Interest (ROI) については、大腿骨頭の栄養血管である内側大腿回旋動脈と大腿骨頭に設定した(図 1)。大腿骨近位部はさらに細分化し、内側大腿回旋動脈を目印として大腿骨頸部軸との交点を大腿骨頸部とし、頸部軸上に骨幹端部、成長軟骨、骨端部を設定した(図

2)。血流の指標としては % enhancement を採用した。これは造影効果によりベースラインからどれだけ輝度変化を生じたかを示しており、Peak % enhancement は血流を反映するとされている²⁾。Dynamic MRI の検査時期はステロイド投与開始から 1 年以内とし、同一患者を経時的に複数回撮像した。

対象は SLE 患者 17 例 18 股(右 17 股、左 1 股)であり、小児 SLE 8 例、成人 SLE 9 例であった。SLE 発症時年齢はそれぞれ平均 12.2 歳(7~19 歳)と 32.8 歳(23~55 歳)であり、最大ステロイド投与量はプレドニン換算でそれぞれ平均 48.8 mg/日(30~60 mg/日)と 54.4 mg/日(40~60 mg/日)であった。体重換算するとそれぞれ平均 1.4 mg/kg/日と平均 1.0 mg/kg/日であった。Dynamic MRI の総検査回数は 73 回であり、検査時期は小児 SLE はステロイド投与後 14 日から 390 日、成人 SLE はステロイド投与前と投与後 12 日から 175 日であった。

検討項目は小児 SLE と成人 SLE の比較として、ステロイド投与後 1 か月と 4 か月の各部位における Peak % enhancement を Mann-Whitney の U 検定で検討した。またステロイド投与開始からの日数と Peak % enhancement の関係を Spearman の相関係数と単回帰分析で検討した。

表 1. ステロイド投与開始後 1 か月の大腿骨近位部の血流 (% enhancement)

	小児 SLE(7 股)	成人 SLE(9 股)	P 値
大腿骨頭	25.4(0-60.6)	8.3(1.1-14.4)	N. S.
骨端部	18.5(0-42.1)	16.6(2.8-37.0)	N. S.
成長軟骨	38.4(9.6-79.3)	15.5(2.7-25.2)	0.039
骨幹端部	34.2(0-78.9)	20.8(3.4-37.4)	N. S.
大腿骨頸部	37.0(3.7-78.6)	51.4(14.4-107.9)	N. S.
内側大腿回旋動脈	47.5(33.7-62.5)	47.4(26.2-71.4)	N. S.

平均値(範囲)Mann-Whitney の U 検定 N. S. : not significant

表 2. ステロイド投与開始後 4 か月の大腿骨近位部の血流 (% enhancement)

	小児 SLE(5 股)	成人 SLE(5 股)	P 値
大腿骨頭	46.8(23.0-72.5)	10.6(2.7-23.7)	0.0163
骨端部	39.1(16.2-58.7)	20.6(13.0-29.6)	0.0472
成長軟骨	79.1(34.8-108.8)	14.6(9.0-27.9)	0.0090
骨幹端部	53.8(22.4-82.7)	20.8(11.2-45.4)	0.0283
大腿骨頸部	58.2(11.7-112.2)	40.9(18.9-58.3)	N. S.
内側大腿回旋動脈	57.4(40.7-84.8)	58.2(45.5-72.0)	N. S.

平均値(範囲)Mann-Whitney の U 検定 N. S. : not significant

統計ソフトは SPSS 16.0(Chicago, Illinois)を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

ステロイド投与後 1 か月において、小児 SLE は成長軟骨の血流が成人 SLE より有意に多かった(表 1)。またステロイド投与後 4 か月において、小児 SLE の骨頭血流は有意に多く、骨端部、成長軟骨、骨幹端部のすべての部位で成人 SLE を上回っていた(表 2)。特に小児 SLE では成長軟骨の血流が多かった。

ステロイド投与開始からの日数と血流の関係では小児 SLE では大腿骨頭と大腿骨頸部、ともにステロイド投与開始から 1 年間で経時的に血流が増加していた(図 3)。成人 SLE では骨頭血流には有意な変化がなく、大腿骨頸部は半年間で経時的に血流が減少していた(図 4)。

考 察

SLE の好発年齢は 20 歳から 40 歳であり、小児 SLE は比較的稀とされる。小児 SLE について発症年齢による明確な定義はなく、我々は青少年も含めて 20 歳未満を小児 SLE として報告してき

た¹⁰⁾。一般に小児 SLE は成人 SLE より難治例が多く、治療には体重換算でより多くのステロイドが必要とされる。しかし、近年医学の進歩により小児 SLE の生命予後は劇的に改善した。1960 年代は 2 年生存率 44% と極めて予後不良であったが、1980 年代には 5 年生存率 92%、10 年生存率 85% まで向上した³⁾。生命予後の改善により、生活の質(Quality of life: 以下、QOL)に対する意識が高まりつつある⁴⁾。活動性の高い若年齢で骨壊死を生じた場合、QOL の低下は成人より深刻となる可能性があり、小児のステロイド性骨壊死症を正確に評価することは意義深い。

大腿骨頭の血流評価法には髄内圧測定法¹³⁾、電解式水素クリアランス法¹²⁾、血管造影¹⁾、Dynamic MRI²⁾、positron emission tomography(PET)⁵⁾ など、さまざまな方法が報告されている。髄内圧測定法と電解式水素クリアランス法は骨頭内に直接プローブを挿入して測定するため侵襲が大きい。血管造影は栄養血管の走行や途絶の有無など詳細な評価が可能であるが、造影剤の必要性や放射線被曝の問題がある。PET は血流だけでなく血液量を絶対値で求めることができるが、問題点としてリアルタイムに動脈採血が必要

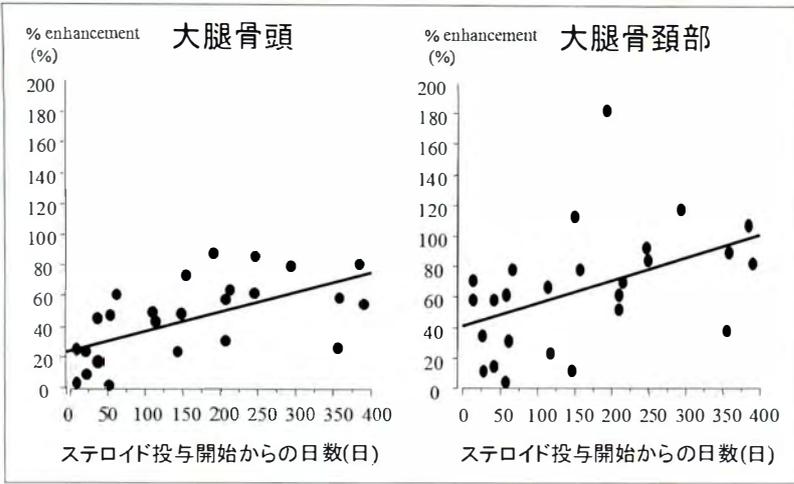


図 3.

ステロイド投与開始からの日数と血流の関係(小児 SLE)
 大腿骨頭と大腿骨頸部の血流はともにステロイド投与開始から 1 年間で経時的に増加している. 単回帰分析; (大腿骨頭の % enhancement) = $23.1 + 0.13 \times$ (ステロイド投与開始からの日数) ($R^2 = 0.354$, $p = 0.001$), (大腿骨頸部の % enhancement) = $40.6 + 0.15 \times$ (ステロイド投与開始からの日数) ($R^2 = 0.214$, $p = 0.017$)

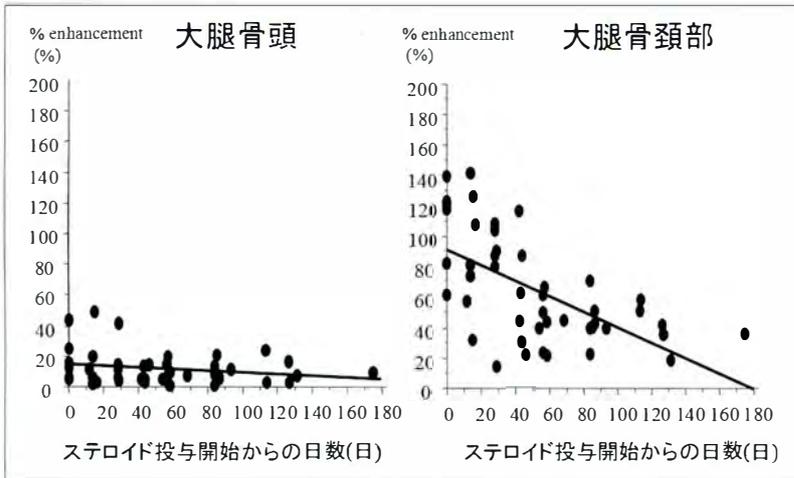


図 4.

ステロイド投与開始からの日数と血流の関係(成人 SLE)
 大腿骨頭の血流は有意な変化を認めない. 大腿骨頸部の血流は半年間で経時的に減少している. 単回帰分析; (大腿骨頸部の % enhancement) = $91.9 + 0.51 \times$ (ステロイド投与開始からの日数) ($R^2 = 0.364$, $p < 0.001$)

であることや、位置決めのために CT を併用すること、放射性同位体を用いることなどがある⁵⁾。Dynamic MRI の長所は被曝の心配なく、経時的に繰り返し評価が可能であることである。造影剤が必要であるため腎不全や全身状態の悪い患者では行えない場合もあるが、現在臨床応用可能な血流評価法の中では最も低侵襲である。大腿骨近位部の peak % enhancement の正常値については、Cova らが成犬の大腿骨頭は平均 63%、大腿骨頸部は平均 83%であったと報告している²⁾。ヒトでは Morita らの健常成人 5 例 (30~48 歳、全例女性) の報告によると、大腿骨頭は約 20%、大腿骨頸部は約 100%とされる⁷⁾。

大腿骨頭は内側大腿回旋動脈 (medial circumflex femoral artery)、外側大腿回旋動脈、閉鎖動脈により栄養される。このうち、内側大腿回旋動脈の分枝である後上部血管束 (posterior column

branch) が最も発達しており、関節包を貫いた後は上被膜動脈 (superior retinacular artery) となり大腿骨頭の栄養血管として最も重要とされる¹¹⁾。Nakamura らは PET で健常成人の大腿骨頭、頸部、転子間部、腸骨の血流を比較し、骨頭が最も血流および血液量が少なかったと報告している。もともと血流に乏しいことが、大腿骨頭に骨壊死が生じやすい一因と示唆された⁸⁾。本研究でも成人 SLE では骨頭の血流は頸部より少なかった。小児 SLE でも骨頭の血流は頸部よりもやや少なかったが、骨頭内では成長軟骨の血流が最も多く、骨端部の血流が最も少なかった。Kubo らは PET で健常成人 (20~78 歳) の骨頭血流を評価し、加齢により骨頭血流は減少すると述べている⁵⁾。本研究でも小児 SLE は骨頭 (骨端部、成長軟骨、骨幹端部)、頸部のすべての部位で成人 SLE よりも血流が多く、特に成長軟骨での血流の違いが大き

かった。成長軟骨閉鎖前の小児では骨頭への血流がより豊富で虚血に陥りにくいこと⁶⁾を示唆していた。

Atsumiらはステロイド歴のある22股の血管造影から、ステロイド投与により大腿骨頭の血流が低下し虚血を生じると述べており、血流が回復しない場合に大腿骨頭壊死を生じる可能性を示唆した¹⁾。本研究では、成人SLEではステロイド投与前から投与後半年までに大腿骨頸部の血流は低下した。一方、小児SLEではステロイド投与直後は大腿骨頭および頸部の血流は少なかったが、投与後1年までに血流は増加していた。私見ではあるが、おそらく小児でも成人でもステロイド大量投与により大腿骨近位部の血流は一旦低下し、ステロイド投与量の減少により血流が回復するものと考えている。ただし小児SLEの方がステロイド減量に伴う血流の回復が早いのではないかと思われる。血流の早期回復が小児SLEにおける大腿骨頭壊死の発生頻度の低さに関与しているのではないかと推測される。

我々は大腿骨頭壊死症の超早期診断や危険因子を探る目的でDynamic MRIを行ってきた。今回の研究では症例数が少なく、骨壊死とPeak % enhancementの相関を示すことができなかった。しかし、骨壊死を生じなかった症例においても大腿骨近位の血流は経時的に変化することが示唆された。このことは骨髓内の血流がステロイドの影響により常に変化していることを意味している。一方、内側大腿回旋動脈の血流は変化がなかった。これらの結果はステロイド性骨壊死症の病態を考える上で非常に興味深い。今後は大腿骨近位部の血流が最も低下する時期や血流障害をきたさないステロイドの安全域などを明らかにしていきたい。

本研究の限界としてはまず小児SLEのステロイド投与前のDynamic MRIと成人SLEのステロイド投与後半年以降のDynamic MRIを撮影できなかったことが挙げられる。また本研究のように大腿骨頸部軸に沿った断面で評価する場合は1

回の検査で1骨頭しか評価できないことが挙げられる。検査時に医師が立会う必要性やデータ解析を手作業で行わなければならない煩わしさなど、ルーチン化するにはいくつか課題がある。今後医療機器やソフトウェアの進歩により解決されることが期待される。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導をいただいた千葉大学大学院医学研究院小児病態学 下条直樹准教授、富板美奈子先生、有馬孝恭先生、井上祐三朗先生、森田慶紀先生、アレルギー・膠原病内科 池田啓先生、岩田有史先生、放射線部 榎田喜正技師、船橋市立医療センター整形外科 池ノ上純男先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Atsumi T, Kuroki Y : Role of impairment of blood supply of the femoral head in the pathogenesis of idiopathic osteonecrosis. *Clin Orthop* 277 : 22-30, 1992.
- 2) Cova M, Kang Y, Tsukamoto H et al : Bone marrow perfusion evaluated with gadolinium-enhanced dynamic fast MR imaging in a dog model. *Radiology* 179 : 535-539, 1991.
- 3) Glidden RS, Mantzouranis E, Borel Y : Systemic lupus erythematosus in childhood : clinical manifestations and improved survival in fifty-five patients. *Clin Immunol Immunopathol* 29 : 196-210, 1983.
- 4) Griffiths ID, Maini RN, Scott JT : Clinical and radiological features of osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 38 : 413-422, 1979.
- 5) Kubo T, Kimori K, Nakamura F et al : Blood flow and blood volume in the femoral heads of healthy adults according to age : measurement with positron emission tomography (PET). *Ann Nucl Med* 15 : 231-235, 2001.
- 6) Moore SG, Dawson KL : Red and yellow marrow in the femur : age-related changes in appearance at MR imaging. *Radiology* 175 : 219-223, 1990.
- 7) Morita F, Nakano Y, Ishii T : Development of detection method of early stage nontraumatic osteonecrosis of the femoral head by dynamic

- MRI. JART 46 : 413-421, 1999.
- 8) Nakamura F, Fujioka M, Takahashi KA et al : Evaluation of the hemodynamics of the femoral head compared with the ilium, femoral neck and femoral intertrochanteric region in healthy adults : measurement with positron emission tomography (PET). Ann Nucl Med. 19 : 549-555, 2005.
 - 9) Nakamura J, Harada Y, Iida S et al : MRI of steroid-induced osteonecrosis in systemic lupus erythematosus : 10-year minimum follow-up. Proceedings of the 75th annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, San Francisco, CA, March 5-9 : p. 745, 2008.
 - 10) Nakamura J, Harada Y, Shimizu K et al : Age at onset is a risk factor of steroid-induced osteonecrosis in SLE—prospective study with MRI—. Proceedings of the 76th annual meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Las Vegas, Nevada, February 25-28 : p. 866, 2009.
 - 11) Sevitt S, Thompson RG : The distribution and anastomoses of arteries supplying the head and neck of the femur. J Bone joint Surg [Br] 47 : 560-573, 1965.
 - 12) Whiteside LA, Lesker PA, Simmons DJ : Measurement of regional bone and bone marrow blood flow in the rabbit using the hydrogen washout technique. Clin Orthop 122 : 340-346, 1977.
 - 13) Zizic TM, Hungerford DS, Stevens MB : Ischemic bone necrosis in systemic lupus erythematosus. I. The early diagnosis of ischemic necrosis of bone. Medicine 59 : 134-142, 1980.

Abstract

Blood Flow Using Dynamic-MRI Around the Femur in SLE Treated with Corticosteroid

Junichi Nakamura, M. D., et al.

Department of Orthopaedic Surgery, Chiba Children's Hospital

We report the blood flow using dynamic MRI around the femur in childhood and in adult systemic lupus erythematosus (SLE) treated with corticosteroid. We performed a total of 73 dynamic MRI for overall 18 hips with SLE, involving 17 patients (8 children and 9 adults). We evaluated the blood flow around the femoral head (including the epiphysis, growth plate, and metaphysis), around the femoral neck, and in the medial circumflex femoral artery, based on peak % enhancement. After 4 months of continuous corticosteroid treatment, the blood flow around the femoral head was significant higher in the children than in the adults, especially around the growth plate. The blood flow around the proximal femur was increased in children at one year, and was decreased in adults at 6 months. These findings suggest that the femoral head in childhood has abundant vascularity and can tolerate ischemia, while the blood flow around the proximal femur seems to depend on corticosteroid treatment.