

8 炎症性腸疾患に伴う股関節疾患

徳 永 邦 彦

新潟大学大学院医歯学総合研究科
機能再建医学講座整形外科学分野**Hip Arthropathy Accompanying Ulcerative Colitis**

Kunihiko TOKUNAGA

*Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences
Department of Reconstructive and Transplant Medicine***Abstract:**

Hip arthropathies are relatively rare extra-intestinal complications of inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis or Crohn's disease. We investigated hip arthropathies of six patients accompanying ulcerative colitis. These arthropathies were classified into three categories as follows, "peripheral arthritis", "spondylo-arthropathy", and "steroid-induced idiopathic osteonecrosis of the femoral head". Peripheral arthritis belongs to sero-negative arthritis related to several autoimmune diseases. Spondylo-arthropathy is similar to those of ankylosing spondylitis or diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. These two arthropathies were treated conservatively and healed without any complications. MR images were quite useful to separate these two entities from osteonecrosis or septic arthritis. All two patients with steroid-induced osteonecrosis had to undergo surgical treatments. To make early diagnosis and prevent collapse of the femoral heads, we routinely screen hip MR images of the steroid treated patients at 3 and 6 months after the steroid administration. Vascularized iliac bone graft and anterior rotational intertrochanteric osteotomy are surgical options to prevent progress of the femoral head deformity, which will cause osteoarthritis. We are now making efforts to establish a new promising gene therapy using electroporation to transfect a gene providing neo-vascularization in the osteonecrotic tissues.

Key words: inflammatory bowel disease, hip joint, enthesopathy, arthritis, Osteonecrosis of the femoral head

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis, 以下 UC) や

Crohn 病に代表される炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease) には様々な関節症を合併するが、股関節疾患との関係を述べた報告はこれまで

Reprint requests to: Kunihiko TOKUNAGA
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences, Department of
Reconstructive and Transplant Medicine
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒 951-8510 新潟市旭町通り 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座
整形外科学分野 徳永邦彦

表1 症例一覧

	性別	年齢	股関節疾患	合併症	PSL最大量 (mg/日)	UCの治療	股関節症状	股関節の治療
1	女	15	股関節炎	なし	80	内科的	股関節痛	保存的
2	男	39	股関節炎	Fisher	15	内科的	股関節痛・屈曲拘縮	保存的
3	男	51	股関節炎	脊椎関節症	15	大腸全摘	股関節痛	保存的
4	男	24	股関節炎	脊椎関節症	27	内科的	股関節拘縮	保存的
5	男	32	大腿骨頭壊死	なし	60	内科的	股関節・膝関節痛	骨移植
6	男	26	大腿骨頭壊死	なし	1000	大腸全摘	無症状	大腿骨骨切り術

PSL: プレドニゾロン, UC: 潰瘍性大腸炎

にない。股関節疾患で加療している患者の中で、UCを合併している7例10関節のうち、臼蓋形成不全による変形性股関節症1例を除く6例の臨床像について、ステロイド誘発性大腿骨頭壊死の最近の知見を交えて検討したので報告する。

対象症例

対象症例は、平成12年2月から平成14年4月までに当科で加療した6例8関節で、女性1例2関節、男性5例6関節である。発症時の年齢は15～47歳、平均31.2歳、経過観察期間は3か月～5年1か月、平均2年6か月であった。全例にUCに対するステロイド治療歴を認めた。表1に症例の一覧を示した。以下に症例を呈示する。

症例提示

Case 2: 39歳、男性、診断は左股関節炎。幼少時に腎炎、股関節炎発症の数年前に自己免疫性神経疾患であるFisher症候群の既往を認めた。1998年にUC発症し、同年8月よりプレドニゾロン(以下PSL)80mg/日から開始し、以後投与量は漸減した。1999年8月に、突然、左股関節痛と屈曲拘縮、歩行困難が生じ、9月に近医を受診した。白血球数9200/mm³、血沈52mm/hr、CRP3.9mg/dLと炎症所見を認め、ステロイド投与による大腿骨頭無腐性壊死や腸管化膿創に由来する化

膿性関節炎を疑った。画像診断ではX線写真で左股関節の関節裂隙のわずかな狭小化と、MRI・T2強調画像で左股関節に関節液の貯留を認めるのみで、明らかな大腿骨頭壊死の兆候は認めなかった(図1A, B, C)。著しい股関節痛と屈曲拘縮を認めたため入院し、抗生剤投与と介達牽引、床上安静にて保存的に加療した。入院5日目で疼痛、屈曲拘縮は消失し、関節液細菌培養結果は陰性、発症3週間後の白血球数は9100/mm³、CRP0.1mg/dLと炎症所見はほぼ沈静化した。発症後1年半の現在、X線写真での関節裂隙の狭小化の進行はなく、MRI・T2強調画像で関節液の貯留も認めなかった(図1D, E)。左股関節にわずかに違和感を残しているが、ADLに支障を認めていない。

Case 3: 51歳、男性、診断は脊椎関節症に伴う股関節炎。1979年にUC発症した症例で、1992年に左大腿から膝にかけての疼痛を最初に自覚した。1994～97年にPSL5～15mg/日を服用したが、UCの改善を認めなかったため、1997年に大腸全摘術を施行した。2000年4月から頸項部痛と両股関節に違和感が出現し、当科外来を受診した。頸椎X線写真で頸椎前縦靭帯の骨化像を認め(図2A, B)、股関節X線写真には異常所見を認めない(図2C)が、2001年のMRI・T1強調画像で大腿骨頸部低輝度領域(図2D)と、T2強調画像ならびに脂肪抑制画像にて右股関節に著明な

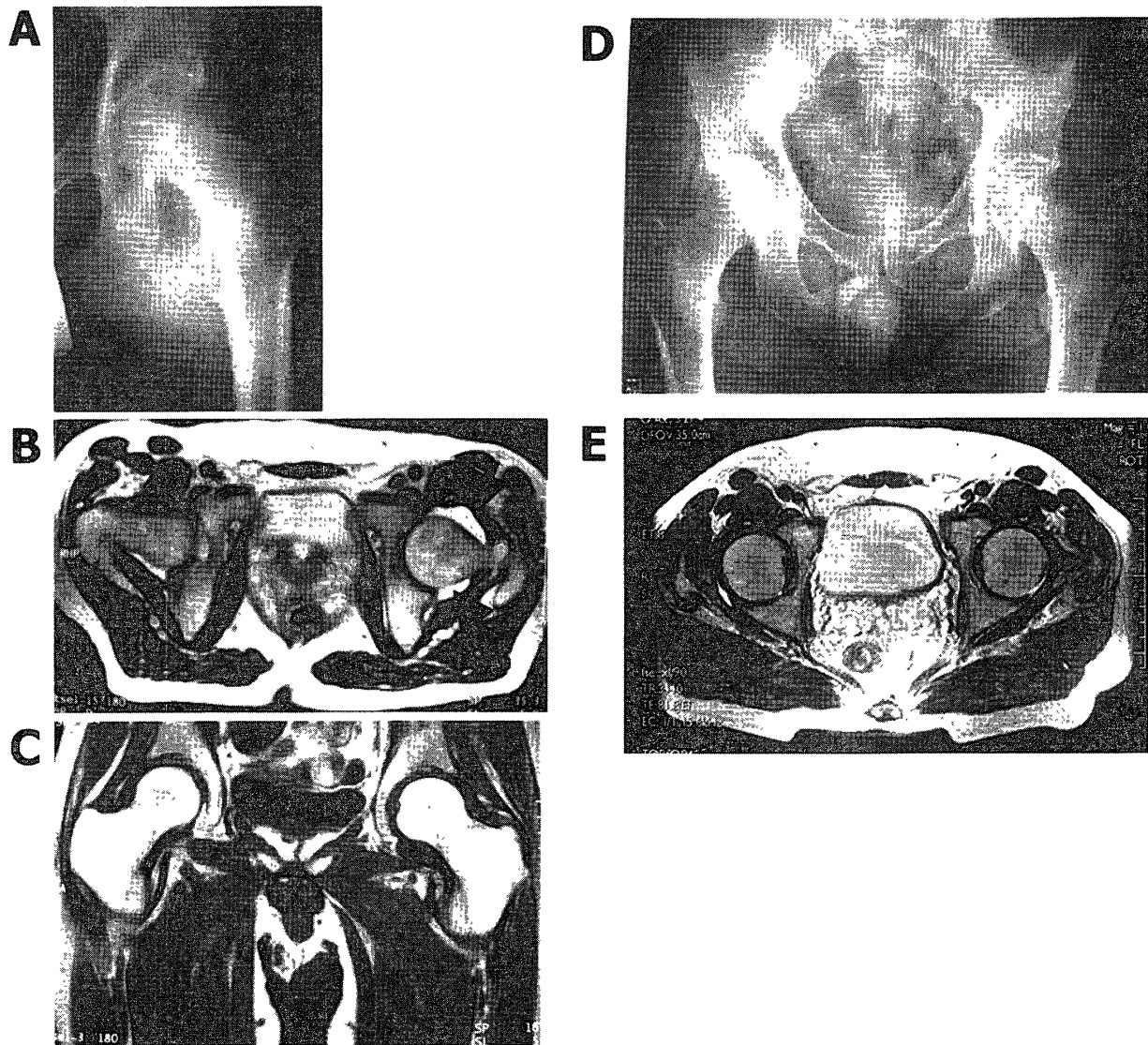


図1 Case 2 39歳, 男性

A: 発症直後のX線写真, B: MRI・T2強調画像. 左股関節に関節液の貯留を認める(矢印).
 C: MRI・T1強調画像. 大腿骨頭壊死は認めない. D: 発症後1年半のX線写真では左股関節の関節裂隙の狭小化を認める. E: MRI・T2強調画像では関節液貯留が消失した.

関節液の貯留を認めた(図2 E, F). 保存的に経過を観察していたところ, 同年4月には股関節痛は消失したが, 現在も頸項部の違和感と背屈困難を訴えている. 検査所見は, 1999年から2001年3月までは白血球数5.8~8.3万/mL, CRP 0.8~3.2 mg/dL, 血沈>80mm/hrで推移した. 頸椎や関節症状と腹部症状との関連はまったく認めなかった.

Case 5: 32歳, 男性, 診断はステロイド誘発性

右大腿骨頭無腐性壊死. 1999年8月にUCが発症し, 10月からPSLの投与を60mg/日から開始した. 2000年9月, 突然右股関節, 膝関節痛が出現し当科を受診した. X線写真(図3 A)やMRI・T1強調画像にて右股関節荷重部の2/3以上に及ぶ大腿骨頭壊死を認めた(図3 B, C). 骨頭の圧潰を認めていなかったことから, 2000年12月深部腸骨回旋動静脈を使用した血管柄付腸骨移植を施行した(図3 D). 術後半年の2001年6月に撮影したガドリニウム造影後のダイナミックMRI

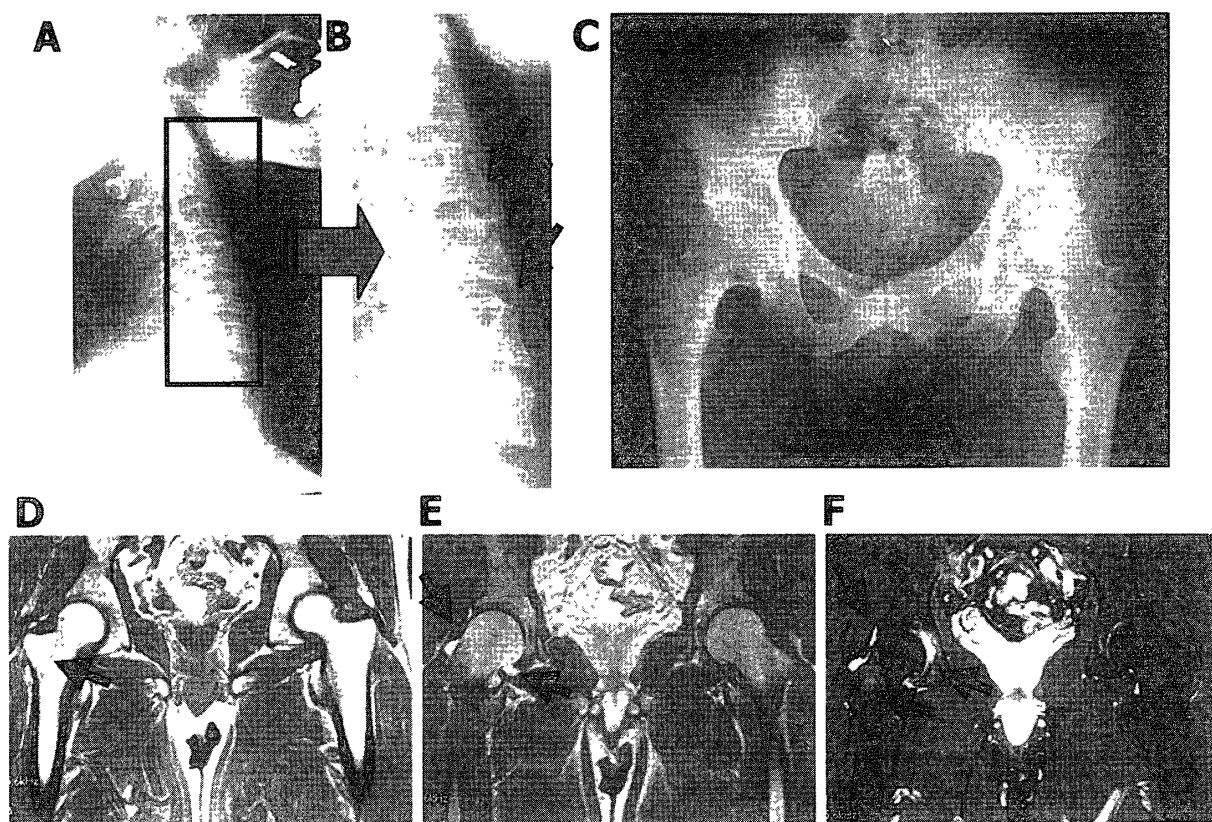


図2 Case 3 51歳, 男性

A: 頸椎 X線写真で前縦靭帯骨化を認める。BはAの四角内の拡大図。C: 股関節 X線写真には特異的所見なし。D: MRI・T1強調画像で右大腿骨近位部に骨髓浮腫を認める(矢印)。E: MRI・T2強調画像で右股関節に関節液の貯留あり(矢印)。F: 脂肪抑制画像では骨髓浮腫と関節液の貯留を認める(矢印)。

では、移植した腸骨内に良好な血流が確認できた(図3 E, F)。術後1年半の現在、右股関節骨移植部に異所性骨化を認めるが(図3 G)、疼痛なく社会復帰している。

表2に、UCに股関節疾患を合併した自験例のうち、大腿骨頭壊死症例を除く4例について、末梢関節炎に属する股関節炎(末梢関節炎)と脊椎関節症に伴う股関節炎(脊椎関節症)とに分けて、その臨床像をまとめた。

考 察

自験例のUCに合併する股関節疾患を整理すると、末梢関節炎、脊椎関節症に伴う関節炎、ステロイド誘発性大腿骨頭無腐性壊死、およびその他に分類することができる。

UCに合併する末梢関節炎の頻度は4～12%¹⁾であり、膝関節や足関節に多く、次いで肘関節、手関節、手指関節に発症するが、股関節の報告は少ない²⁾³⁾。罹患関節数が少ないこと、非対称性に罹患することが特徴である。症状は急性で一過性であり、UC自体の腸炎活動期に関節症状を認め、他覚所見に乏しいことが多い。一般に自然寛解し、関節破壊は稀である³⁾⁴⁾。また、以下に述べる脊椎関節症に伴う関節炎と異なり、HLA-B27との関連は少ない³⁾。

脊椎関節症に伴う関節炎は4～6%であるが、活動性のUCの25.3%に認められるという報告もある³⁾。関節炎の病態は靭帯・腱付着部炎(enthesopathy)である。HLA-B27の陽性率は50～75%と強直性脊椎炎のそれ(>90%)に比べやや低い。B27以外にDRB1やB35, B44などのlocusの関

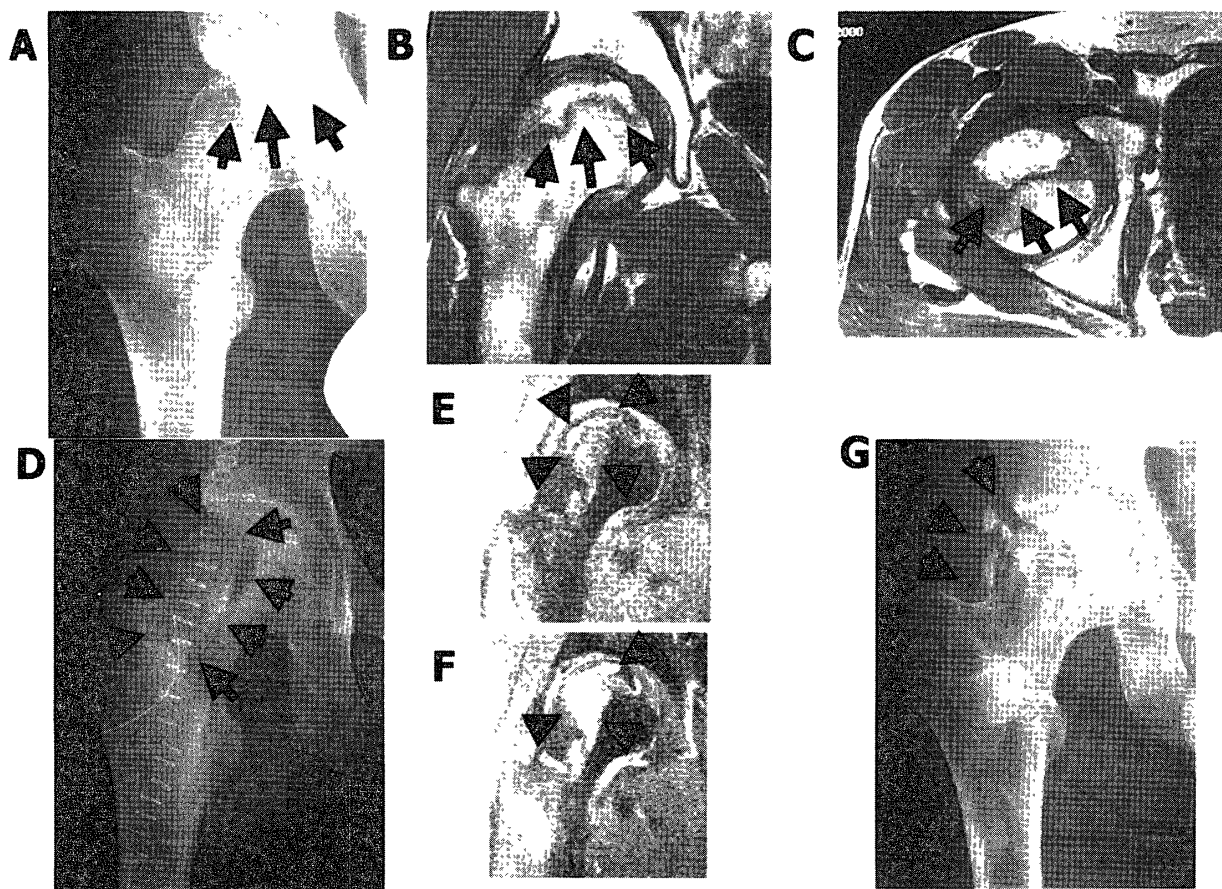


図3 Case 5 32歳, 男性

A: X線写真で骨圧潰を認めない帯状硬化像を認める。B, C: MRI・T1強調画像で早期大腿骨頭壊死の特徴であるバンドパターンを認める。D: 血管柄付き腸骨移植術後。E, F: ガドリニウム造影後ダイナミックMRIで腸骨内への血流を確認できる。G: 移植骨周囲の異所性骨化を認める。

連も指摘されている⁴⁾⁵⁾。この範疇の股関節炎の報告は、渉猟しえる範囲では、両仙腸関節炎、頸椎椎間関節癒合に合併した両側破壊性股関節炎に対し右人工骨頭置換術が施行された1例のみである⁶⁾。一般に腸炎の活動期とは無関係に徐々に進行する。強直性脊椎炎の関節炎と同様に、関節可動域の減少に引き続き関節裂隙の狭小化を生じ、一次性股関節症類似のX線写真を呈する。治療は保存的療法が基本である。

UCに合併する股関節症で特に重要なのはステロイド誘発性大腿骨無腐性壊死である。その正確な発生頻度は不明であるが、国内9施設を対象に行った腎移植患者855名の調査における大腿骨頭壊死の発生頻度は約6%であった⁷⁾。発生機序と

表2 UCに合併した股関節炎(自験例)の臨床ならびに画像所見上の特徴

	末梢関節炎	脊椎関節症
症 例 数	2例3関節	2例2関節
X線写真所見	関節裂隙狭小化	特記事項なし
MRI: 関節液	2 関 節	1 関 節
MRI: 骨髄浮腫	な し	1 関 節
関節可動域制	2 関 節	2 関 節
頸 部 硬 直	な し	2 関 節
仙腸関節炎	な し	な し

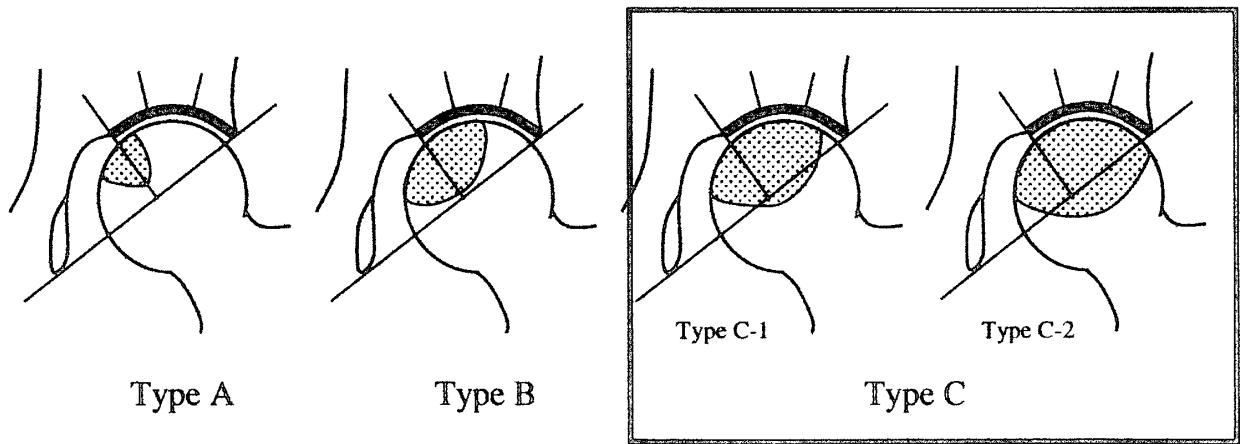


図4 大腿骨頭壊死の壊死範囲によるタイプ分類

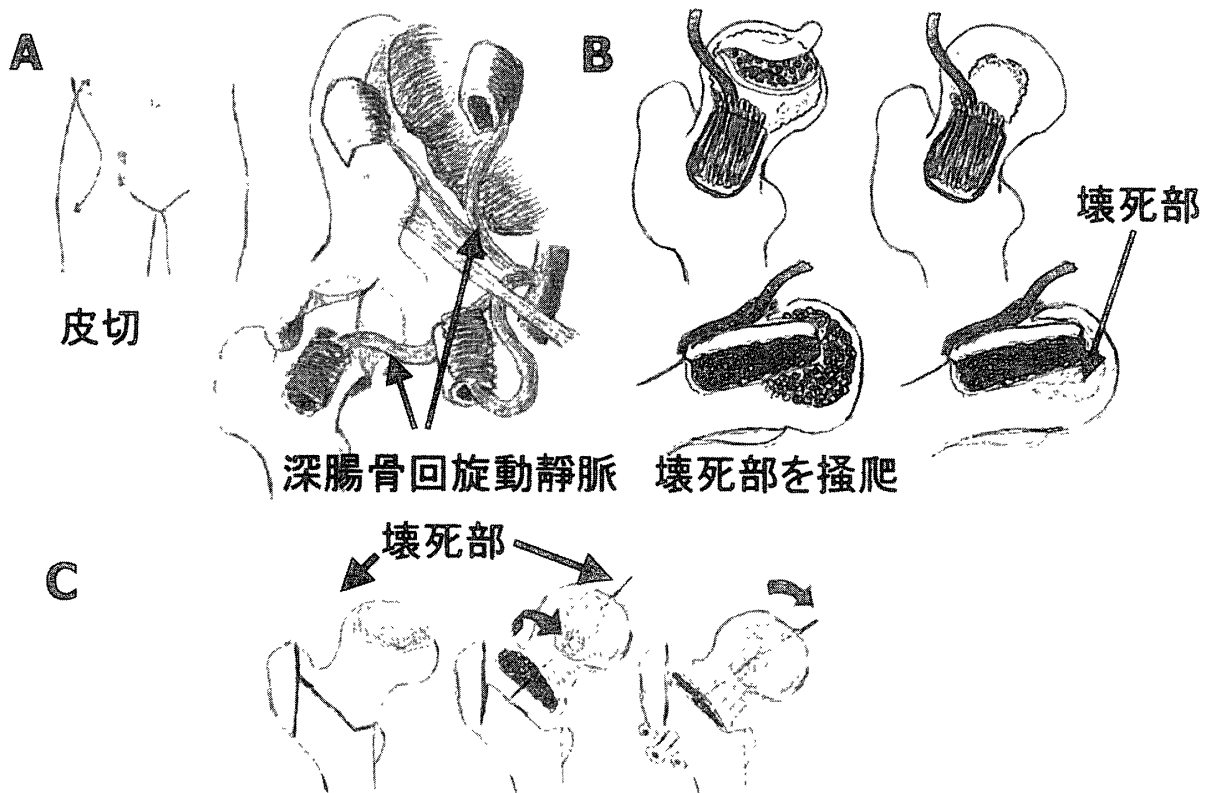


図5 大腿骨頭壊死に対する手術的治療

A, B: 血管柄付腸骨移植術(新大式), C: 大腿骨前方回旋骨切り術(杉岡式)

して血液凝固系の異常や脂質代謝異常, 自己免疫異常などが指摘されているが, 未だに不明である. ステロイド投与量と期間の調査結果から, 大腿骨頭壊死の発生率は1日平均投与量と最も関連があ

ることが判明した. SLE 患者では 16.5 mg/日, 生体腎移植患者では 20.4 mg/日以上で発症率の増加を認めている. その一方で, ステロイドの総投与量や, 1日最高投与量, パルス療法の有無との

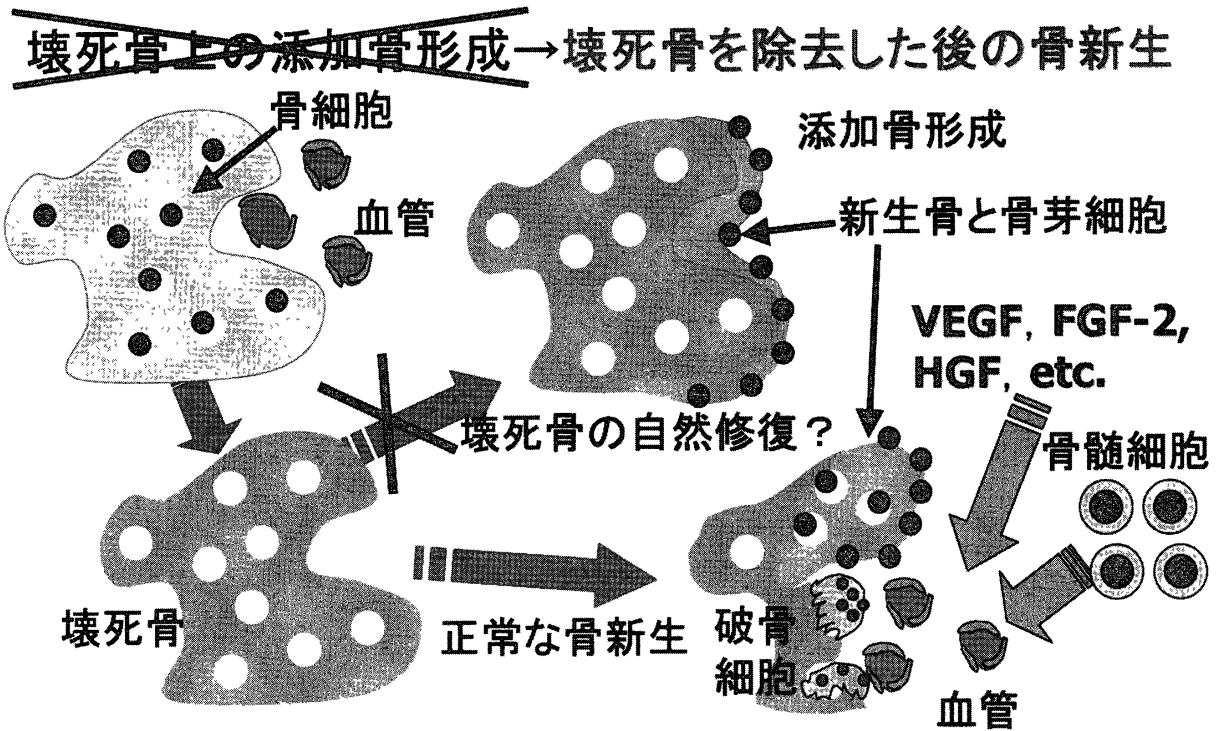


図6 壊死骨髓内の血管新生誘導

関連ははっきりしないことが判明した⁷⁾。骨頭壊死の発生時期は、ステロイド大量投与から3～12週であり、初発で壊死範囲は決定し、経時的に壊死範囲が拡大することはない、同一病変での再発はほとんどないことが分かっている⁸⁾。壊死範囲に荷重が掛からなければ、骨頭内の骨組織はゆっくりと修復され、骨頭変形を残さずにこの修復反応が進めば、後遺症を残さずに本症は治癒する。しかし、骨頭に一度圧潰が生じれば、軟骨病変(変形性股関節症)への進行は避けられない。以上のことから、骨頭壊死を早期に発見し、骨頭圧潰を未然に防ぐ目的で、我々は外来にて大腿骨頭壊死のスクリーニングを行っている。検査手段としては、最も早期に壊死を描出できるMRI・T1強調画像を使用し、大量ステロイド使用後3ヶ月と6ヶ月の2点でチェックしている。壊死の広さに応じて骨頭圧潰の頻度は異なり、図4に示した分類のタイプBでは約5割、タイプC-1では6割、タイプC-2では8割以上の症例で骨頭が圧潰する⁹⁾。発見した骨頭壊死に対しては、壊死の範囲が狭ければ大腿骨内反骨切り術を、壊死が広範

に及ぶが、骨頭圧潰がない場合、血管柄付腸骨移植によって壊死部血行を回復させる手術を行っている¹⁰⁾¹¹⁾。治療開始時にすでに骨頭圧潰を認める例では、骨頭を頸部軸を中心に前方回転することにより、非荷重部の健全骨組織を荷重部に移動させ、逆に壊死骨を前方の非荷重部に移動する杉岡式前方回転骨切り術を行っている(図5)。いずれの手術も、壊死部骨頭の自然修復を期待する治療法であり、全荷重をかけるまでに数ヶ月を要する。1970年代に報告されたこの自然修復について、我々は最近疑問を抱いている。そもそも、骨組織の修復とは、骨を形成する骨芽細胞と骨を吸収する破骨細胞とがバランスを保ちながら古い骨を新しい骨に置換する作業である。骨壊死において認められる自然修復では、壊死に陥り細胞成分を失った既存の骨は破骨細胞に吸収されない。壊死骨の上に新たな骨が形成される“添加骨形成”が修復機序の主体をなす。この場合、新生骨の芯になるのは壊死骨であり、正常な骨より脆弱であるため圧潰する可能性が高い(図6)。そこで、壊死骨周囲に血管新生を促し、破骨細胞による壊死

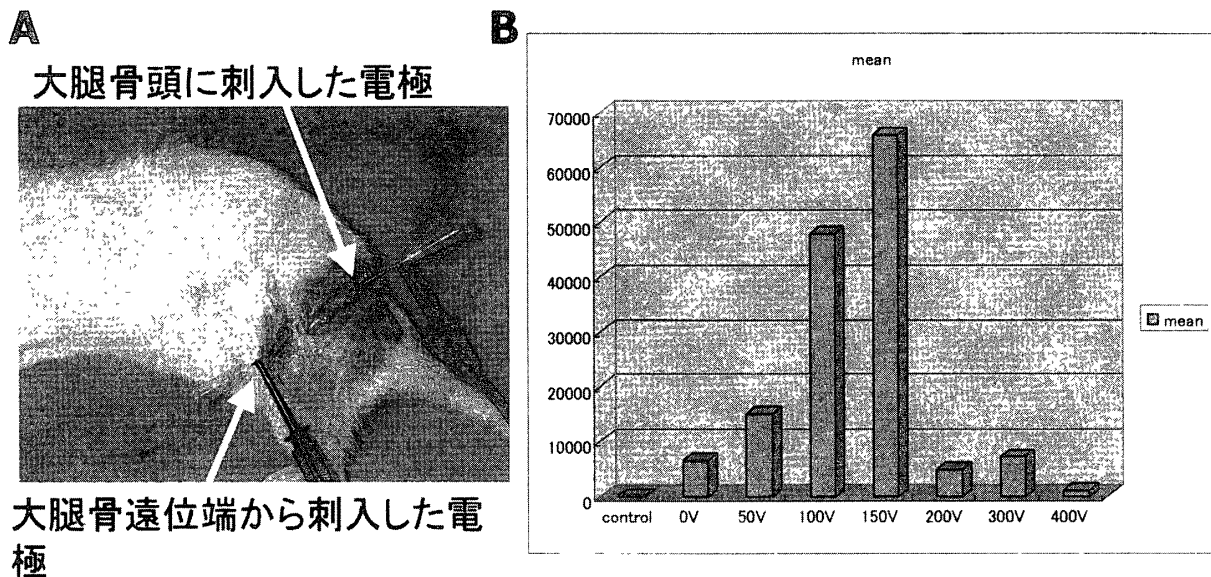


図7 エレクトロポレーション法によるラット大腿骨骨髓内への遺伝子導入（レポーター遺伝子ルシフェラーゼの発現）

A: ラット大腿骨への電極の刺入, B: 電圧とルシフェラーゼ活性との関係. 150Vに遺伝子導入のピークを認める.

骨吸収を起点とした正常な骨修復過程を再現することを目的に、現在我々はラットを用いて大腿骨頭内遺伝子導入法を開発している（図7A）。図7Bに示すグラフは、レポーター遺伝子によって産生された蛋白の量を示す。将来的には強力な血管新生促進因子を遺伝子導入することで、壊死部に新生血管を誘導し、破骨細胞による壊死骨吸収を起点とした骨修復を促進して、骨頭圧潰や関節軟骨変性の阻止、早期の荷重歩行を可能にする治療法を模索中である。

文 献

- 1) 石川秀雄, 粕川礼司: 炎症性腸疾患に伴う関節炎. 内科 71: 455-458 1993.
- 2) McEwen C: Arthritis accompanying ulcerative colitis. Clin Orthop 57: 9-17 1968.
- 3) 市川幸延: 慢性炎症性腸疾患に伴う関節症. 関節外科 16: 426-430 1997.
- 4) 桃原茂樹: 潰瘍性大腸炎の消化管外合併症・骨関節疾患. 日本臨床 57: 2566-2570 1999.
- 5) Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS and Jewell DP: Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 118: 274-278 2000.
- 6) 金村在哲, 西川哲夫, 松原伸明, 日野高睦, 富田佳孝, 三谷 誠, 原田俊彦, 井口哲弘: 潰瘍性大腸炎に破壊性の股関節炎を合併した1例. 臨整外 35: 211-214 2000.
- 7) 廣田良夫, 佛淵孝夫, 竹下節子, 久保俊一, 高岡邦夫, 松井 稔, 横山健郎, 高取吉雄, 糸満盛憲, 坂巻豊教, 松野丈夫, 二ノ宮節夫, 種子田 斎, 飯田 哲: ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生要因 腎移植患者における症例・対照研究. 厚生省特定疾患10年度研究報告書 骨・関節系疾患調査研究班: 169-174 1998.
- 8) Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T and Hirasawa Y: Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. Magn Reson Imaging 15: 1017-1023 1997.
- 9) 西井 孝, 菅野伸彦, 三木秀宣, 中村宣雄, 坂井孝司, 岸田友紀, 吉川秀樹, 大園健二: 病型分類

と壊死体積比率との関連～特発性大腿骨頭壊死症の自然経過予測への有用性. 厚生労働省特定疾患 13 年度研究報告書 骨・関節系疾患調査研究班: 11-13 2001.

- 10) 徳永邦彦, 大川 豊, 遠藤直人, 石坂真樹, 堂前洋一郎, 祖父江牟婁人: 大腿骨頭壊死症に対する血管柄付き腸骨移植術症例の長期成績. Hip Joint 27: 77-81 2001.
- 11) Ishizaka M, Sofue M, Dohmae Y, Endo N and Takahashi HE: Vascularized iliac bone graft for avascular necrosis of the femoral head. Clin Orthop 337: 140-148 1997.

司会 (本間) ありがとうございます。それではこのご演題につきましてご討議お願いいたします。

須田 今回出ているのでステロイドに関係してくるというのは大腿骨頭壊死ということだけなんですか。

徳永 股関節に関してはそれだけだと考えております。あとステロイドですから、骨粗しょう症が大いに関係してきますので、今回お見せしたのは男性ですけど、女性の患者さんには骨粗鬆が認められ、ほとんど二十歳代で椎体、背骨の圧迫骨折を多数持ってらっしゃいます。

須田 あとステロイドを使うことによって例えば骨密度が下がってくるとかそういうことはありますか。

徳永 非常に高度で、例えば二十歳から三十歳代の患者さんを何人か診てますが、骨密度を計ると八十歳の人の骨密度です。とにかく増やさないで閉経後には、多分立ってられないくらいの骨量減少をきたしてしまうと考えられ、非常に困っています。最近アレンドロネイトというビスホスフォネート製剤が発売になりました。これを2年間服用すると5%から8%骨密度が増えるといわれています。ただステロイドによって骨代謝回転が落ちますので、骨代謝回転が落ちたところにビスホスフォネートみたいな骨吸収系の破骨細胞を抑えるような

薬をやれば、全体が死んだ骨になるのではないかという危惧もまだ残っていますので、もっといい薬が出るのを期待しながら慎重に投与していかなければいけないと思っています。

須田 例えばその骨密度が下がった時とか、ステロイド性的大腿骨頭壊死の時とか、ステロイド治療は継続してもかまわないものなんですか。

徳永 ここが非常に議論になるんですが、まず命優先、それから主病変優先ということになっております。大腿骨頭壊死があるからやめてくれということは事実上言えないというのが現実で、ただ早めに見ついたらステロイドを投与されても対処できるようにしていますし、先ほども述べましたがこの病気、例えば大腿骨頭壊死ですと、病変部のひろがりや初発で決まります。例えば積み重ねでずーっとステロイドを使っているとどんどん悪化する病気ではなくて、心筋梗塞と同じでぼーんと一発で壊死範囲が決まって、それ以上ステロイドをやっても病態は変わらないということが最近になって京都府立大学や九州大学の研究からも出てきましたので、そのあとのステロイドは傷の治癒を遅延するおそれがありますけど、壊死そのものには影響してこないと考えております。

徳永 ありがとうございます。

司会 (畠山) 他にございませんでしょうか。時間がだいぶ過ぎてしまって、申し訳ありません。先生、ありがとうございます。

これで炎症性腸疾患の病因と治療の進歩というシンポジウムをこれで終了させていただきたいと思いますが、全体を通じて何かコメントございましたらお願いしたいと思います。ないようですね。それぞれの立場からといたしますか、特徴的なことを今日は色々と言いましたが、このような知識をまた明日からの診療に役立てていただきたいと思います。それでは遅くまでどうもありがとうございました。