

学位論文の内容の要旨

論文提出者氏名	王 耀東
論文審査担当者	主 査 関矢 一郎 副 査 秋田 恵一、森田 定雄
論文題目	Potential pathogenic mechanism for stress fractures of the bowed femoral shaft in the elderly: Mechanical analysis by the CT-based finite element method
(論文内容の要旨) <要旨> 非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fracture; AFF) の発症要因としてビスホスホネート製剤長期投与後の骨代謝過剰抑制が一般的に知られているが、当科では大腿骨彎曲変形にともなう骨幹部疲労骨折 (stress fracture of the bowed femoral shaft; SBF) も AFF の発症要因の一つとなりうることを報告してきた。今回、CT 有限要素法 (CT-based finite element method; CT/FEM) による力学解析によって SBF の発症メカニズムを明確にし、AFF の新たな疾患概念を提唱する。前向き臨床研究を行い、以下の 2 群を集積した。彎曲 AFF 群: 彎曲変形を伴う AFF 受傷歴のある患者 (4 例)、大腿部痛群: 大腿部痛を主訴とし圧痛を認めた外来患者 (14 例)。大腿骨骨幹部の応力集中を CT/FEM で解析し、大腿骨彎曲、骨密度、骨代謝マーカーも評価した。彎曲 AFF 群の 4 例全例で、骨幹部前外側面にびまん性の応力集中を認めた。大腿部痛群の 14 例中 13 例には有意な所見を認めなかったが、1 例に彎曲 AFF 群と同様の応力集中パターンを認めた。この 1 例は大腿骨彎曲変形および骨幹部外側皮質の局所肥厚を示した。SBF (5 例) と非 SBF (13 例) に再分類し統計学的検討を行った結果、大腿骨彎曲変形による著明な引張応力は AFF を発症しうると考えられた。SBF は AFF のサブタイプとして認識されるべきであり、大腿部痛と大腿骨彎曲変形を認める患者は AFF 発症の高リスクと考えなければならない。 <緒言> 非定型大腿骨骨折 (atypical femoral fracture; AFF) と呼ばれる低エネルギー外傷による大腿骨骨幹部骨折の発症要因として、ビスホスホネート製剤長期投与後の骨代謝過剰抑制が一般的に知られている。一方、当科では 10 年以上にわたり高齢者に発症する大腿骨彎曲変形にともなう骨幹部疲労骨折 (stress fracture of the bowed femoral shaft; SBF) を研究してきた。特にアジア諸国において SBF が骨代謝過剰抑制による AFF と混同されることが多いため、すでに我々はビスホスホネート製剤投与歴のない SBF 症例シリーズを報告し、SBF が AFF の発症要因の一つとなりうることを示した。CT 有限要素法 (CT-based finite element method; CT/FEM) は患者個別の DICOM データを用いて骨形態および骨密度を構造評価することで、骨強度を定量的かつ巨視的に評価することができる。本研究の目的は、CT/FEM による力学解析によって SBF の発症メカニズムを明確に	

し、AFF の新たな疾患概念を提唱することにある。

<方法>

2012 年 4 月～2014 年 2 月に前向き臨床研究を行い、以下の 2 群を集積した。弯曲 AFF 群：弯曲変形を伴う AFF 受傷歴のある患者（4 例、平均 78.0 歳）、大腿部痛群：大腿部痛を主訴とし圧痛を認めた外来患者（14 例、平均 78.6 歳）。CT/FEM 解析には、計算力学研究センター社製 MECHANICAL FINDER を用いた。下肢全長の 3 次元モデルから荷重軸を設定し、個別体重相当（1 kg; 9.8 N）の荷重拘束条件下に大腿骨の応力解析を行い、視覚的所見およびデータ抽出（骨幹部中央 100mm の最大主応力（maximum principal stress; MPS）と引張応力強度比（tensile stress-strength ratio; TSSR）の最大値）により評価した。さらに、大腿骨弯曲、骨密度、骨代謝マーカーも評価した。統計学的検討には Wilcoxon 順位和検定を用いた。

<結果>

弯曲 AFF 群の 4 例全例で、大腿骨骨幹部前外側面にびまん性の応力集中を認めた。大腿部痛群の 14 例中 13 例には有意な所見を認めなかったが、1 例に弯曲 AFF 群と同様の応力集中パターンを認めた。この 1 例は大腿骨弯曲変形および大腿骨骨幹部外側皮質の局所肥厚を示した。SBF（5 例）と非 SBF（13 例）に再分類し、統計学的検討を行った。MPS ($p = 0.0031$)、TSSR ($p = 0.0022$)、大腿骨弯曲（外弯 $p = 0.0015$ 、前弯 $p = 0.0022$ ）に統計学的優位差を認めた。骨密度 ($p = 0.1392$) および骨代謝マーカー（骨形成マーカー $p = 0.7674$ 、骨吸収マーカー $p = 0.5206$ ）には統計学的優位差を認めなかった。

<考察>

AFF が多因子疾患であることはすでに報告されており、骨粗鬆症、疲労骨折、基礎疾患、薬剤などが発症に関与すると言われている。AFF の骨折型はいわゆる疲労骨折の典型的な骨折型と類似しており、大腿骨外側皮質には曲げによる強い引張応力がかかることから、AFF は最も引張応力がかかる高位に発症するとも考えられている。日本人においては、大腿骨弯曲変形や下肢機能軸が大腿骨への応力集中、そして AFF 発症のリスクファクターになりうると考えられてきた。本研究は大腿骨弯曲変形にともなう著明な引張応力が AFF を発症しうることを示しており、SBF は AFF の新たなサブタイプとして認識されるべきである。

実際の臨床において、大腿部痛を主訴とし圧痛を認める高齢者を診療する際、大腿骨の単純 X 線写真を撮影しなければならない。局所肥厚した外側皮質に骨折線を認めた場合には、AFF と診断される。単純 X 線写真で外側皮質の局所肥厚を認めない場合、弯曲変形の有無を評価するべきである。明らかな弯曲変形を認めた場合には、外側皮質の局所肥厚を探すために CT 検査も行うべきである。骨折線が生じていなくても、弯曲変形と外側皮質の局所肥厚が発見された場合には、発症前 SBF として慎重に経過観察しなければならない。

AFF が若年者に発症することはないため、骨量や骨質の低下、骨再形成の抑制、基礎疾患などが AFF 発症に関与していると推察される。本研究においては骨密度および骨代謝マーカーに統計学的優位差を認めなかったが、症例数が少なかったため、より症例数を増やした検討が必要と考

えられた。

<結論>

大腿骨彎曲変形による著明な引張応力は AFF を発症しうる。SBF は AFF の新たなサブタイプとして認識されるべきであり、大腿部痛と大腿骨彎曲変形を認める患者は AFF 発症の高リスクと考えなければならない。

論文審査の要旨および担当者

報 告 番 号	甲 第 4714 号	王 耀 東
論文審査担当者	主 査 関矢 一郎 副 査 秋田 恵一、森田 定雄	
(論文審査の要旨) 1. 論文内容 外側彎曲変形を有する大腿骨は外側に著明な引張応力が生じることを、CT 有限要素法解析で示した。 2. 論文審査 <u>1) 研究目的の先駆性・独創性</u> 低エネルギー外傷による大腿骨骨幹部骨折(非定型大腿骨骨折)の発症要因として、ビスホスホネート製剤長期投与後の骨代謝過剰抑制が報告されている。申請者はこれまでビスホスホネート製剤投与歴のない非定型大腿骨骨折例を報告し、大腿骨外側彎曲変形が非定型大腿骨骨折の発症要因になることを示した。本研究ではCT 有限要素法により外側彎曲変形を有する大腿骨は外側に著明な引張応力が生じることを初めて示したもので、この成果は評価に値するものである。 <u>2) 社会的意義</u> 本研究で得られた主な結果は以下の通りである。 1. 外側彎曲変形を有する大腿骨は、外側に著明な引張応力が生じる。 2. 大腿骨外側彎曲変形は非定型大腿骨骨折発症の原因になりうる。 以上のように申請者は、大腿骨外側彎曲変形と外側の著明な引張応力との関連を明らかにしている。これは臨床的にも極めて有用な研究成果であると言える。 <u>3) 研究方法・倫理観</u> 本研究は佐久総合病院の倫理審査委員会の承認を得た。承諾を文書で得た大腿骨外側彎曲変形を伴う非定型大腿骨骨折受傷歴のある患者(4例、平均78.0歳)と、大腿部痛を主訴とし圧痛を認めた外来患者(14例、平均78.6歳)を対象とした。大腿骨のCT検査とレントゲン検査を行ない、有限要素法解析により、引張応力を解析した。本手法は十分な整形外科と生体力学の知識のもとに遂行されている。 <u>4) 考察・今後の発展性</u> 本研究は大腿骨外側彎曲変形にともなう著明な引張応力が非定型大腿骨骨折を発症しうることを示しており、大腿骨外側彎曲変形は非定型大腿骨骨折の新たなサブタイプとして認識されるべきであると申請者は主張している。これは先行研究と照らし合わせても極めて妥当な考察であり、今後の研究にてさらに発展することが期待される。		

3. その他

学位審査は主査、副査に加え、4 名の聴衆のもとで開催された。試問では倫理観、方法、過去の報告との整合性、今後の展開等に関する質問に対し、的確な回答を得た。

4. 審査結果

以上を踏まえ、本論文は博士（医学）の学位を申請するのに十分な価値があるものと認められた。