

氏名	菅原 亮 ^{すがわら りょう}
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 762号
学位授与年月日	平成 31年 2月 21日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	小児大腿骨頭骨端核出現時期の新基準—日本人正常児における出現時期は生後12ヶ月である
論文審査委員	(委員長) 教授 田島 敏広 (委員) 教授 秋山 達 教授 杉本 英治

論文内容の要旨

1 研究目的

乳幼児の成長の指標には、古くより単純エックス線写真による骨年齢の評価が行われている。大腿骨頭骨端核も新生児・乳児期における成長の目安となる重要な単純エックス線写真上の指標であり、早いものでは生後2,3週ごろから出現し、4か月で50%、7-8か月で95%に出現すると報告されている。大腿骨頭骨端核は、甲状腺機能低下症（クレチン病）などの内分泌疾患、骨系統疾患において出現時期が遅くなるだけでなく、発育性股関節形成不全（Developmental Dysplasia of the Hip, 以下DDH）でも出現が遅くなることが知られている。そのため、骨端核出現時期の遅延は、成長障害をきたす基礎疾患や股関節疾患の発見のために見過ごしてはならない重要な所見の一つである。しかしながら、実際には基礎疾患がないにも関わらず、生後7-8か月の時点で大腿骨頭骨端核が出現していない症例に遭遇することは少なくなく、臨床で迷うことがしばしばある。

この研究の目的は、乳児における単純エックス線写真での大腿骨頭骨端核の出現時期を調査し、日本人の乳児における出現時期（normal reference standards）の正常範囲を検討することと、臼蓋の状態が大腿骨頭骨端核の出現時期に影響を及ぼすかを調査することである。

2 研究方法

対象は生後8か月以内に開排制限（Limitation of Abduction in Flexion、以下LA）、臼蓋形成不全、DDHまたはその疑いを主訴に、自治医大とちぎ子ども医療センターを受診した436例とした。初診時に両側の大腿骨頭骨端核が出現しておらず、継時的なフォローアップにより骨端核の出現が確認できた症例で、完全脱臼または明らかな基礎疾患を有する症例を除いた、111症例222股が研究対象となった。

初診時に α 角が 30° 以上である症例をDDH+ group、 α 角が 30° 未満で開排制限がある症例をDDH-/LA+ group、 α 角が 30° 未満で開排制限がない症例をDDH-/LA- groupとし、各群における大腿骨頭骨端核の出現時期、及び初診時の α 角、OE角を調査した。また、各群で大腿骨

頭骨端核の出現時期の 50 パーセントタイルを測定し、50 パーセントタイル以下で出現した症例を早期出現群 (early: E 群)、それ以降に出現した症例を晩期出現群 (late: L 群) と定義し、各群で E 群と L 群の初診時 α 角、OE 角を比較した。

3 研究成果

111 例の患者背景は、初診時月齢は平均 3.6 か月で、男児 26 例、女児 85 例であった。111 例 222 股の内訳は、DDH-/LA- group が 99 股 (左 26 股、右 73 股)、DDH-/LA+ group が 65 例 70 股 (左 46 股、右 14 股、両側 5 例 10 股)、DDH+ group が 46 例 53 股 (左 27 股、右 12 股、両側 7 例 14 股) であった。

DDH-/LA- group、DDH-/LA+ group ではそれぞれ 3 か月、DDH+ group は 4 か月から骨端核が出現しはじめていた。各群の大腿骨頭骨端核の出現時期の中央値 (50 パーセントタイル) は、DDH-/LA- group、DDH-/LA+ group は 6 か月、DDH+ group は 8 か月であった (図 4-6)。DDH+ group と比較し、DDH-/LA- group、DDH-/LA+ group ではいずれも有意に早期に出現していた ($p<0.01$) (表 1)。また、全ての群の大腿骨頭骨端核出現時期の 95 パーセントタイルは 12 か月であった。大腿骨頭骨端核の出現時期が最も遅い症例は、DDH-/LA- group、DDH-/LA+ group がそれぞれ 18 か月、DDH+ group は 16 か月であった。

DDH-/LA- group における E 群、L 群の α 角は、 $25.0\pm 4.4^\circ$ 、 $25.3\pm 3.9^\circ$ 、OE 角は $6.0\pm 3.9^\circ$ 、 $7.3\pm 5.0^\circ$ 、DDH-/LA+ group における α 角は、 $25.9\pm 4.6^\circ$ 、 $25.6\pm 5.7^\circ$ 、OE 角は $4.8\pm 5.7^\circ$ 、 $6.7\pm 5.0^\circ$ 、DDH+ group における α 角は、 $33.0\pm 5.3^\circ$ 、 $33.8\pm 6.0^\circ$ 、OE 角は $1.9\pm 5.5^\circ$ 、 $0.8\pm 7.6^\circ$ であった。E 群・L 群間で初診時 α 角、OE 角に有意差のある群はなかった。

4 考察

今回の研究では、大腿骨頭骨端核の出現時期の 95 パーセントタイルは 12 か月であることが明らかとなった。また、50 パーセントタイルは DDH-/LA- group、DDH-/LA+ group では 6 か月、DDH+ group は 8 か月と、DDH+ group では骨端核出現がやや遅れており、日本人では特に臼蓋が α 角 30° 以上の状態で大腿骨頭骨端核の出現が遅いことが分かった。このことから、日本人における大腿骨頭骨端核の出現時期は生後 12 ヶ月までは正常範囲内であると考えられ、成長曲線の標準を下回るような成長障害がない限り、基礎疾患の存在を疑う必要がないと考えられる。これまで日本人の大腿骨頭骨端核の出現時期の報告はなく、今回の結果が日本人における大腿骨頭骨端核の出現時期の基準になると考えられる。基礎疾患の存在を疑った更なる侵襲的な検査を行うことを回避できること、そして乳児の家族に不安を与えないためにも、整形外科医、小児科医、放射線科医が知っておくべき重要な単純エックス線写真の所見であると考えられる。最近では乳児の股関節のスクリーニングには超音波を用いることが主流となり、被曝の問題から単純エックス線写真による股関節の評価は軽視されるようになってきている。しかし、成長しても経過が追えること、再現性の良さから、現在においても骨の評価は単純エックス線写真が **gold standard** であると考えられる。胸腹部の単純 X 線写真と同時に股関節の評価ができること、また低被曝での撮像が可能な施設も増えていることから、単純エックス線写真による評価は今後も有用であり、今回の研究の結果は臨床的に必要な重要な所見の一つであると考えられる。

5 結論

日本人の乳児では、大腿骨頭骨端核の出現時期は生後 12 か月までは正常である。また、臼蓋が α 角 30° 以上の状態は大腿骨頭骨端核の出現時期が遅れることがあるが、角度との関連は不明である。

論文審査の結果の要旨

1 本論文は正常小児の大腿骨頭骨端核の出現時期について検討した論文である。対象は自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科を受診した開排制限、発育性股関節形成不全を疑われ、股関節の単純エックス線写真が撮影された小児とした。このなかで 99 股が正常股関節と診断され、その大腿骨頭骨端核の出現時期検討を行った。その結果日本人の正常児における大腿骨頭骨端核の出現時期の 95%タイルが 12 か月であることを明らかにした。過去には欧米の報告を基に大腿骨頭骨端核の出現時期の 95%タイルは生後 7-8 か月とされていたが、これよりも日本人では遅いことを明らかにした本邦での初めての論文である。また発育性股関節形成不全では大腿骨頭骨端核の出現時期が遅れることを同時に報告した。

2 過去にこのような報告は世界、日本を含め認められず、非常に有意義な論文である。大腿骨頭骨端核の出現時期の遅れはこどもたちの何らかの成長障害を生じる疾患を疑う一つの徴候と考えられるが、出現時期の正常範囲を明らかにすることは、その診断的意義、価値、精査基準の月齢の判断に非常に有用である。今後広く小児整形外科領域、小児内科領域でこの基準値が引用されるものと思われ、医学的意義、臨床的有用性がきわめて高い。

3 論文内容については全く問題ないと判断された。一点成長の人種差に骨端核の出現時期の遅れが関与する考案がなされた。実際日本人は白人に比較して低身長であるが、これは思春期以前の骨成熟には人種差はそれほどではないが、日本人は白人に比較して、思春期が早く出現、なおかつ急速に進行し、早骨成熟が急速に進展し、骨端線が閉じるため、身長差が生じることが主な要因である点が指摘された。

4 上記 1、2 により申請論文は学問的かつ医学的価値が非常に高く、学位論文にふさわしいと判断した。

試問の結果の要旨

本論文は正常小児の大腿骨頭骨端核の出現時期について検討した論文である。対象は開排制限、発育性股関節形成不全を疑われ自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児整形外科を受診し、

股関節の単純エックス線写真が撮影された小児 111 例 222 股関節とした。このなかで 99 股が正常股関節と診断され、その大腿骨頭骨端核の出現時期検討を行った。その結果日本人の正常児における大腿骨頭骨端核の出現時期の 95%タイルが 12 か月であることを明らかにした。過去には欧米の報告を基に大腿骨頭骨端核の出現時期の 95%タイルは生後 7-8 か月とされていたが、これよりも日本人では遅いことを明らかにした本邦での初めての論文である。また発育性股関節形成不全では大腿骨頭骨端核の出現時期が遅れることを同時に報告した。

質疑

- a 発育性股関節形成不全の診断に必要な α 角、OE 角の測定で診断した医師による差がないかどうか。
- b もともと開排制限、発育性股関節形成不全は女兒に多い。今回の対象症例も女兒が多いが、対象症例が本当に正常な股関節といえるのか。またこども医療センターであり、より重症なこどもが集まるために、大腿骨頭骨端核の出現がおくれたのではないか。
- c 大腿骨頭骨端核に男女差はないか。
- d 大腿骨頭骨端核のヒストグラムでは正常群、発育性股関節形成不全群でも大腿骨頭骨端核の出現時期に 6 か月にひとつのピーク、12 か月に小さいがピークがある。これについては科学的意味があるのか。
- e 大腿骨頭骨端核の出現時期について、栄養状態、身長、体重、出生週数などの因子が影響する可能性を述べているが、実際にそれらの因子の出現時期への影響を解析可能かどうか。

応答

- a 本疾患に熟練した医師数名により診断されているので、測定者間での測定誤差はきわめて少ないと考えられる。
- b 少なからずのバイアスはあるが、栃木県内の発育性股関節形成不全を疑われる殆どのお子様は当院に受診するため、そのバイアスもきわめて低いと考えられる。正常股関節と判定された股関節で、その後発育性股関節形成不全や股関節疾患を発症した症例はいないため、正常股関節と判断して差し支えないと考える。
- c 男女差を比較するほど症例数がなかったが、少ない男児の検討では男女差をみとめなかった。今後症例数を増やして検討したい。
- d 今後症例数を増やし、その医学的意義を検討したい。
- e 今回の検討では十分にこれらの因子の調査をしていない。今後の出現時期へ影響を与える因子の解析ができる研究計画を作成するように努めたい。