

羽 8 大腿骨)では、骨壊死を75% (6/8 大腿骨)に認めた。12週では修復反応が旺盛で壊死域内に新生血管と新生骨梁の形成を認めた。結局、6 週屠殺群と12週屠殺群で80% (16/20 大腿骨)に壊死を認めた。

MRI study

初回馬血清投与前 (17羽34大腿骨)：全例においてT2WIでは均一な low または intermediate intensity、T1WI、FST1WIでは均一なintermediate またはhigh signal intensityを呈した。Gd-T1WI, Gd-FST1WIでは、22大腿骨で造影効果がなく、12大腿骨で中心静脈のみが造影された。以上を正常パターンと定義した。

2 回目馬血清投与後72時間 (17羽34大腿骨)：非造影MRIでは全例正常パターンを示した。造影MRIでは、9 大腿骨でdiaphysisにsmall focal enhancement areaを認めた。これらは72時間屠殺群で赤血球漏出を呈した10大腿骨中の1 大腿骨、6 週屠殺群で壊死を呈した10大腿骨中の4 大腿骨、12週屠殺群で壊死を呈した6 大腿骨中の4 大腿骨であった。

1 週 (10羽20大腿骨)：非造影MRIでは17大腿骨で正常パターンを示し、3 大腿骨でdiaphysisにinhomogeneous low signal intensity areaを認めた。造影MRIでは9 大腿骨で、metaphysisの大腿骨頸部及び大転子に沿った部分とdiaphysisの血管流入部を中心にfocal homogeneous enhancement areaを認めた。これらは6 週屠殺群で壊死を呈した10大腿骨中の5 大腿骨、12週屠殺群で壊死を呈した6 大腿骨中の4 大腿骨であった。造影域はdiaphysisの方がmetaphysisよりも大きかった。

3 週：非造影MRIでは12大腿骨で正常パターンを示し、8 大腿骨で1 週と同様の異常を認めた。造影MRIでは13大腿骨で、metaphysisとdiaphysisにfocal homogeneous enhancement areaを認めた。これらは6 週屠殺群で壊死を呈した10大腿骨中の9 大腿骨、12週屠殺群で壊死を呈した6 大腿骨中の4 大腿骨であった。1 週と同様に造影域はdiaphysisの方がmetaphysisよりも大きく、また1 週よりも大きかった。

6 週：非造影MRIでは6 大腿骨で正常パターンを示し、14大腿骨でdiaphysisにhigh signal intensityで囲まれたinhomogeneous low signal intensity areaを認めた。造影MRIでは16大腿骨で、metaphysisとdiaphysisにfocal inhomogeneous enhancement areaを認めた。これらは6 週屠殺群及び12週屠殺群で壊死を呈した16大腿骨すべてで認められた。

9 週 (4羽8 大腿骨)：非造影MRIでは4 大腿骨で正

常パターンを示し、4 大腿骨でdiaphysisにinhomogeneous low signal intensity areaを認めた。造影MRIでは6 大腿骨で、metaphysisとdiaphysisにfocal inhomogeneous enhancement areaを認めた。これらは12週屠殺群で壊死を呈した6 大腿骨すべてで認められた。

12週 (4羽8 大腿骨)：非造影MRIでは2 大腿骨で正常パターンを示し、6 大腿骨でdiaphysisにinhomogeneous low signal intensity areaを認めた。造影MRIでは6 大腿骨で、metaphysisとdiaphysisで連続するmarginal enhancement areaを認めた。

結局、metaphysisとdiaphysisでの赤血球漏出または壊死に対する検出感度(metaphysis / diaphysis)は、非造影MRIでは72時間で各々0%/0%、1 週で0%/19%、3 週で0%/50%、6 週で13%/88%、9 週と12週で33%/100%であった。造影MRIでは72時間で各々0%/38%、1 週で38%/56%、3 週で75%/81%、6 週以後は100%/100%であった。

考 察

実験的骨壊死におけるMRI studyでは、Brodyら⁷⁾は通常のT1強調画像で、Nadelら⁸⁾はdynamic MRIにより、処置後1 週間経過すれば壊死検出は可能としている。但しいずれも外科的に処置した外傷性の骨壊死モデルであり、壊死検出にはこれらの侵襲や治癒過程がMRIのsignal intensityに影響している可能性がある。この点を解消するため、前回の横断的研究では非外傷性ウサギ骨壊死モデル¹⁾を用いて、Gd-DTPA造影脂肪抑制T1強調画像を撮像し、最終処置後1 週から壊死が検出されることを報告した²⁾。しかしながら、最終処置後1 週で壊死が検出されなかった場合、その大腿骨が真陰性であるのか擬陰性であるのかは横断的研究ではわからない。そこで今回、同一個体において繰り返し経時的にMRIを撮像し縦断的研究を行った。

この縦断的研究では、まず横断的研究と同様に非造影MRIよりも造影MRIにより壊死領域が早期に検出され、diaphysisの大きな壊死域だけでなくmetaphysisの小さな壊死域に対する検出感度も優れていることがわかった。また壊死の発生から修復過程に至る組織学的変化を、Gd-DTPA造影パターンの変化として捕えるられることがわかった。すなわち、2 回目馬血清投与後72時間、1 週、3 週までの造影効果は、壊死領域に存在する破綻血管からの漏

出により、focal homogeneous patternをとると考えられた。また、6週、9週、12週では線維性組織や新生血管、新生骨梁からなる修復組織の増生が壊死域周囲から内部にかけて見られるようになり、これを反映してinhomogeneous patternから広範なmarginal patternへ変化していくと考えられた。

結 語

血清病ウサギ骨壊死モデルに対し経時的にMRIを施行し2回目馬血清投与後72時間の赤血球の漏出、1週から3週後の壊死所見、6週から12週の修復過程に至る組織学的変化を、Gd-DTPA造影パターンの変化として検出しえた。

文 献

- 1) Matsui M, et al: Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis. Clin. Orthop. 277: 61-72, 1992.
- 2) Sakai T, et al: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging in a nontraumatic rabbit osteonecrosis model. J Orthop. Res. 17: 784-792, 1999.
- 3) Nakata K, et al: Inducible osteonecrosis in a rabbit serum sickness model: deposition of immune complexes in bone marrow. Bone 18: 609-615, 1996.
- 4) Berg BV, et al: Avascular necrosis of the hip: comparison of contrast-enhanced and non-enhanced MR imaging with histologic correlation. Radiology 182: 445-450, 1992.
- 5) Hauzeur JP, et al: Relationship between magnetic resonance imaging and histologic findings by bone biopsy in nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. J Rheumatol. 19:385-392, 1992.
- 6) Li KCP, et al: Contrast-enhanced fat saturation magnetic resonance imaging for studying the pathophysiology of osteonecrosis of the hips. Skeletal Radiol. 21: 375-379, 1992.
- 7) Brody AS, et al: Avascular necrosis: early MR imaging and histologic findings in a canine model. AJR 157: 341-345, 1991.
- 8) Nadel SC, et al: Detection of acute avascular necrosis of the femoral head in dogs: dynamic contrast-enhanced MR imaging vs spin-echo and STIR sequences. AJR 159: 1255-1261, 1992.
- 9) Kubo T, et al: Initial MRI findings of non-traumatic

osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. MRI 15: 1017-1023, 1997.

大腿骨頭壊死の潜在的危険因子：動物モデルによる

宮西 圭太、野口 康男（九州大学大学院医学系研究科、整形外科）
山本 卓明、岩本 幸英（九州大学大学院医学系研究科、整形外科）
入佐 隆彦、山下 彰久（九州大学大学院医学系研究科、病理病態学）
居石 克夫（九州大学大学院医学系研究科、病理病態学）

本研究の目的は、家兎大腿骨頭壊死モデルを用いて、その潜在的危険因子を検討することである。日本白色家兎40羽に対し、ステロイドを1回筋注投与し、4週後に屠殺し壊死の有無を判定した。壊死家兎ではLDL-c/HDL-c比がステロイド投与前に有意に高値を示した ($p<0.05$)。LDL-c/HDL-c比高値により末梢へ優位に脂質が輸送されることが、ステロイドによる脂肪塞栓や脂肪細胞増大を促進し壊死にいたるのではないかと推察された。

はじめに

大腿骨頭壊死症の危険因子としてはこれまでに、骨内圧上昇、plasminogen activator inhibitor高値、anticardiolipin抗体などが提唱されている¹⁾。しかしながら、これらの因子は既に壊死をおこした患者、もしくはステロイドを投与された患者において報告されているため、その異常が壊死の結果であるのか、それともステロイドの影響であるのか明らかでない側面がある。ステロイド投与前の血清データを、ステロイドを投与したなかで壊死を発生した群としなかった群で比較することが、これらの疑問を開明するために必要と思われる。

近年、「末梢への優位なコレステロール輸送」の概念が大腿骨頭壊死の危険因子として提唱されている²⁾。本研究では、この新しい概念をステロイド誘発家兎骨壊死モデルを用い、特にステロイド投与前の血清脂質データに着目して検証した。コレステロール輸送の指標としてLDL-コレステロールとHDL-コレステロールの比 (LDL-c/HDL-c比) を用いた。

対象と方法

体重3.0kgから4.0kgの成熟雄日本白色家兎を用いて、各40羽に対しmethylprednisolone acetate 20mg/kgを右殿筋内に1回筋注投与した。4週後に屠殺し、両大腿骨および両上腕骨採取し、両大腿骨近位と遠位および両上腕骨近位と遠位の合計8部位で組織

標本を作成し、病理組織学的に壊死の有無を判定した。ステロイド投与前(0週)と投与後1、2、2、4週後に採血を施行した。1ヶ所でも壊死を有した家兎を壊死家兎、壊死を全く認めないものを非壊死家兎と定義し、両者で血清脂質データを比較した。また、壊死家兎において、多発壊死数とステロイド投与前血清データの相関を調べた。

結果

ステロイド投与後2週目に2羽が死亡したため除外した。壊死家兎の発生率は、38羽中29羽(76%)であった。壊死家兎と非壊死家兎を比較すると、全経過を通してトリグリセリドやコレステロールに有意差を認めなかった。しかし、壊死家兎ではLDL-c/HDL-c比が0週において有意に高値を示した ($p<0.05$)。LDL-c/HDL-c比は1週から4週目までは有意差を認めなかった(図1)。

壊死家兎では、0週のLDL-c/HDL-c比と多発壊死数に有意な相関を認めた (Spearman correlation coefficients、 $\rho=0.583$, $p=0.0004$) (図2)。

考察

臨床的には、同量のステロイド投与でも壊死を発生する人と発生しない人がいるため、壊死発生にはステロイド投与前の個人の素因が関連していると考えられる。今回の結果は、LDL-c/HDL-c比で示され

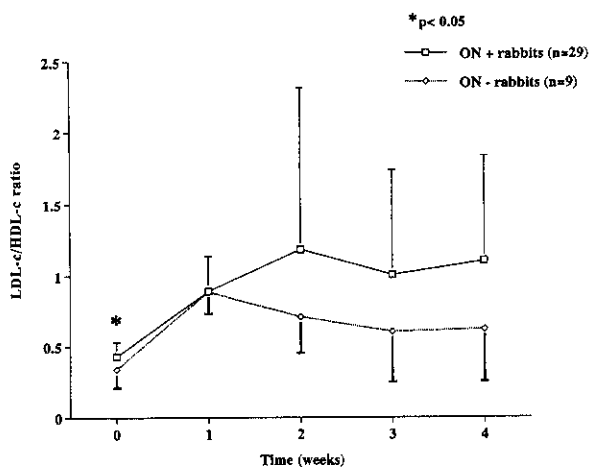


図1：LDL-c/HDL-c比の経時変化。ステロイド投与前(0週)に壊死家兔群で有意に高値を示す ($p < 0.05$)。1～4週では有意差を認めない。

る末梢への優位なコレステロール輸送が、ステロイド投与前の危険因子として有意に壊死発生に関連していることを示唆すると考えられた。

本研究では、トリグリセリドやコレステロールなどの一般的に高脂血症の指標として使われる因子は、壊死群と非壊死群で有意差を認めなかった。これは、脂質量全体には有意差を認めないが、その末梢から肝臓もしくは肝臓から末梢へと流れる方向に有意差があることが意味している。これは、kawai³⁾やBoskey⁴⁾らの動物モデルやHumanでの壊死大腿骨頭に有意に高い脂質沈着を認める報告に一致する。

多発性骨壊死の病因に関して、LaPorte⁵⁾らはステロイド投与との関連を、Egan⁶⁾らはantiphospholipid antibody syndromeとの関連を報告した。これらに共通することは、局所でなく全身的な異常が骨壊死多発に関連しているということである。今回の結果より、全身的な末梢への優位なコレステロール輸送は壊死発生自身のみでなく、多発性にも関与していることが示唆された。

壊死発生メカニズムの仮説として、Zizicらは血栓や脂肪塞栓、骨内脂肪細胞増大により骨内循環が障害され、虚血、壊死にいたると報告した。今回発見したLDL-c/HDL-c比高値や前回報告したApoB/apoA1比高値により末梢へ優位にコレステロールが輸送されることにより、脂肪塞栓や脂肪細胞増大を引き起こし、壊死にいたるのではないかと推察された。

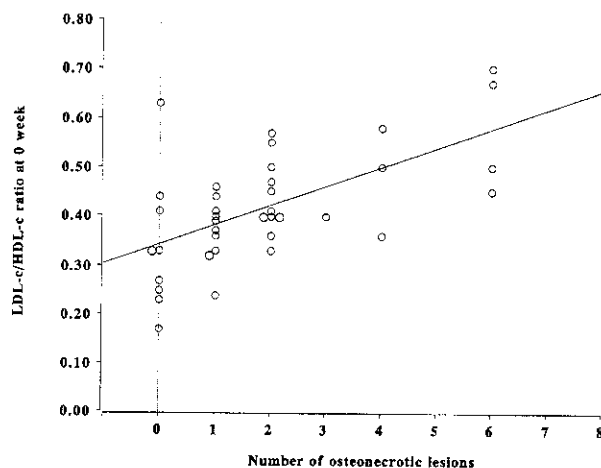


図2：ステロイド投与前のLDL-c/HDL-c比と多発壊死数の相関。有意な相関を認める。(Spearman correlation coefficients、 $\rho = 0.583$ 、 $p = 0.0004$)

参考文献

- 1) Glueck CJ, Freiberg R, Glueck HI, Henderson C, Welch M, Tracy T, et al. Hypofibrinolysis: a common, major cause of osteonecrosis. *Am J Hematol* 1994; 166:156-66.
- 2) Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y. Increased level of apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio as a potential risk for osteonecrosis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:514-6.
- 3) Kawai K, Maruno H, Watanabe Y, Hirohata K. Fat necrosis of osteocytes as a causative factor in idiopathic osteonecrosis in heritable hyperlipemic rabbits. *Clin Orthop* 1980; 153:273-82.
- 4) Boskey AL, Raggio CL, Bullough PG, Kinnett JG. Changes in the bone tissue lipids in persons with steroid- and alcohol-induced osteonecrosis. *Clin Orthop* 1983;172:289-95.
- 5) LaPorte DM, Mont MA, Mohan V, Jones LC, Hungerford DS. Multifocal osteonecrosis. *J Rheumatol* 1998; 25:1968-74.
- 6) Egan RM, Munn RK. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome presenting with multiple thrombosis and sites of avascular necrosis. *J Rheumatol* 1994; 21:2376-9.

SHR 大腿骨頭壊死モデルに於ける血液凝固系の検索； ワーファリンの影響

熊谷 謙治、進藤 裕幸、和田 政浩（長崎大学医学部 整形外科）
丹羽 正美（長崎大学医学部 第一薬理）

大腿骨頭無腐性壊死の原因究明ため血液凝固系に着目し、高血圧自然発症ラットにワーファリンを飲用水（Warfarin potassium濃度：1.2mg/l）として与えた。
生後6週齢より投与開始し、生後10週、生後15週齢で屠殺した。
冠状断の最大断面で組織学的に評価した。
ワーファリン投与群 22骨頭中3骨頭（13.6%）対象群23骨頭中11骨頭（47.8%）で、 χ^2 二乗検定（5%危険率）で有意差がみられた。

高血圧自然発症ラット（以下SHRと略）は青木と岡本等により高血圧を呈したウイスター京都ラットを継代近親交配し、純系化された本態性高血圧の実験モデルで今日、その病態解明などに世界中で研究に使用されている。

SHRには心血管系、自律神経系、腎機能、免疫系などの異常とともにHiranoらは大腿骨頭の無腐性壊死が生じることを報告している⁵⁾。今回、大腿骨頭無腐性壊死の阻血の原因究明の目的で血液凝固系に着目し、ワーファリンを投与しその影響について検討した。

本教室に於いてこのSHRに大腿骨頭に無腐性壊死、骨化障害が起きることに着目し、荷重ストレス、血管の走行などの観点から1988年より調査、研究を行ってきた。その研究によると雄ラットに好発し、15週齢から20週齢にかけ好発し、その頻度は雄ラットで約40から50%で、壊死は繰り返さず1度のみでまた修復機転が働くという人間の大腿骨頭壊死の特徴に類似している。

大腿骨頭の無腐性壊死の原因として血管内皮異常、ステロイドホルモン、高脂血症などの異常のほか血液凝固系の異常も考えられている。

今回壊死の阻血的原因として血液凝固系を検索すべく、ワーファリンをSHRに投与し、大腿骨頭を検索した。

材料 & 方法

ラットはSHRの標準的な系とされているSHRイズモラット（SHR/Izm）を使用し、ワーファリンは水に溶けやすいので飲用水としてワーファリン含有水（Warfarin potassium濃度：1.2 mg/l）を与えた。

このワーファリン濃度は原らの実験報告を参考にした⁴⁾。

今回使用したワーファリン（Warfarin potassium）はエーザイ株式会社より、好意により供与されたものである。

飼育は長崎大学医学部附属動物実験施設で通常ラットケージを使用し、飼料としては船越農場の固形使用（F2）を用いた。生後6週齢よりワーファリン含有水を投与開始し、生後10週、生後15週齢で屠殺し、標本採取観察を計画した（表1参照）。

尚、飼育時定期的観察し各週に血圧、体重、飲水量を検量し、屠殺時に血液凝固能測定、高速液体クロマトグラフィー血中濃度測定を行った。

ラットの 大腿骨頭無腐性壊死には修復機転が働くため以下の1から4のphaseが想定されうる。

- 1 修復反応がみられなく、完全壊死に陥ったもの。
- 2 骨頭外側部から血管に富むが肉芽の侵入したもの。
- 3 類骨形成を伴う肉芽による旺盛な壊死修復が



図1.ワーファリン投与群 10週齢

図1. 骨化障害例；（大腿骨頭壊死：-）

軟X線撮影で大腿骨頭epiphysisに骨透亮像がみられる。組織学的にはepiphysisは大部分が軟骨より成り立ち一部に軟骨の壊死、一部骨梁の壊死肉芽侵入がみられる。

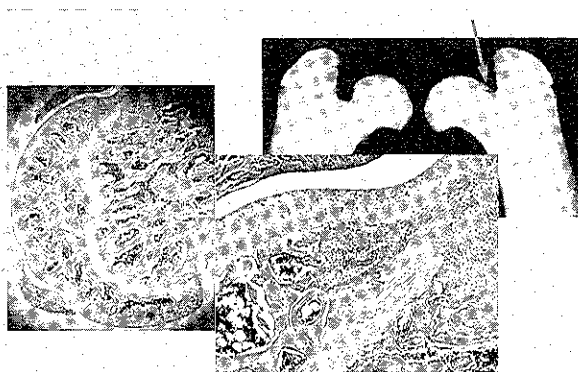


図2.コントロール群 17週齢

図2. 骨頭変形例；（大腿骨頭壊死：+）

軟X線撮影で大腿骨頭外側epiphysisは扁平化している。組織学的に外側より肉芽侵入がみられる。

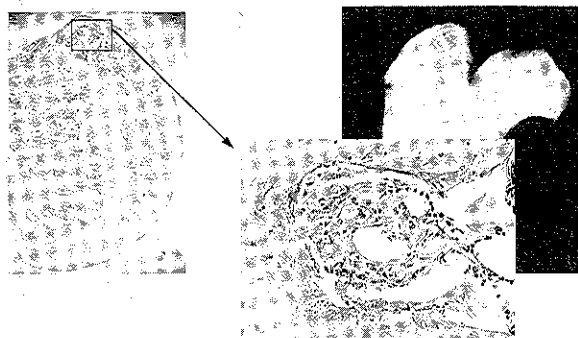


図3.コントロール群 15週齢

図3. 骨頭壊死陳旧例；（大腿骨頭壊死：+）

組織学的に外側epiphysisに骨梁間の拡大、肉芽増生がみられ、apositional bone formationもみられる。

表1 実験計画

使用rats: S H R /Izm	A	B	C	D
ワーファリン水投与開始 (生後6週齢より)	●	●		
屠殺 (生後 週齢で)				
10	★		★	
15		★		★

A、B：ワーファリン含有水（Warfarin potassium濃度：1.2mg/ア）投与C、D：通常水投与開始（コントロール）（A～D各群：7～8匹）

観察法：肉眼的及び組織学的観察
軟X線学的観察（SOFRON）

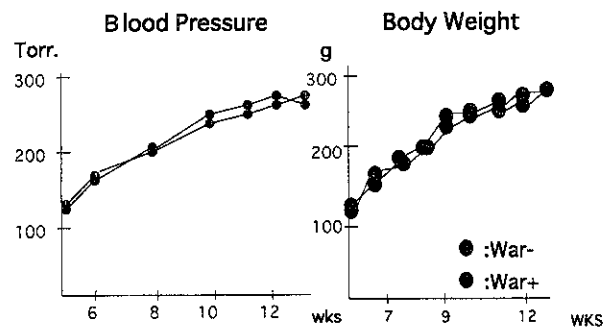


図4 血圧および体重の推移

みられるもの。

4 壊死骨梁のremodelingと正常造血組織による骨髓腔の置換されたもの。大腿骨頭無腐性壊死の組織学的診断基準は従って上記の1から4の所見に加えてその二次的所見と解釈されうる外側骨頭の変形を参考に評価した(図1・3参照)。

組織学的標本は冠状断の最大割面で評価し、外側のepiphysisや組織細胞構築等が不明瞭である標本は除外した。

結果

体重と血圧についてワーファリン投与群、コントロール群の間に差はなかった(図4)。

屠殺時の血中ワーファリン濃度は平均 $3.06 \pm 0.92 \text{ ng/ml}$ であった。

血液凝固能(Thrombotest)はコントロール群に比してワーファリン投与群で延長していた。表2に示すように軟X線撮影(SOFRON)陽性例は大腿骨頭壊死よりは骨化障害を良く反映しているようであった。表3に示すように組織学的に前述の基準で観察すると、ワーファリン投与群 計22骨頭中3骨頭(13.6%)コントロール群計23骨頭中11骨頭(47.8%)で、ワー

表 2 実験結果 (1)

軟X線撮影 (SOFRON)

投与水 屠殺	ワーファリン水	通常水(コントロール)
生後10週齢	2/6 (1) (2)	4/6 (4) (2)
14週齢	5/16 (1) (1)	
15週齢	1/8 (1) (1)	2/12 (3) (2)
17週齢		2/12 (4) (0)

() : 組織学的壊死観察
() : 骨化障害

表 3 実験結果 (2)

組織学的診断

投与水 屠殺	ワーファリン水	通常水(コントロール)
生後10週齢	0/4 (1) (2)	4/4 (2) (2)
14週齢	1/12 (1) (4)	
15週齢	1/4 (1) (2)	3/9 (2) (3)
17週齢		4/10 (0) (2)

() : 骨化障害
() : 判定不可能

ワーファリン投与群、コントロール群の間には χ^2 乗検定 (5%危険率) で有意差がみられた。

考 察

今回の実験からワーファリン投与が大腿骨頭壊死を抑制を示す傾向の結果が得られた。このことは血液凝固機転が何らか壊死発生のメカニズムへの関与の裏付けとなる。

他にこのようなワーファリンを投与した動物実験はないがKataoka等はSHRを用いて高気圧酸素療法で大腿骨頭壊死を抑制することを報告しており¹⁾、我々の実験も考え合わせると骨頭壊死に微小循環や微小の血液凝固機転が関わりが推測される。また人体例では二ノ宮は超早期大腿骨頭壊死剖検例に於いて骨髓内では拡張した静脈が骨髓外では狭窄性の変化を生じていたと入佐等の報告からステロイドホルモンに関連して血液凝固能亢進作用、線溶系抑制作用などでより過凝固状態が生じ、静脈の血栓形成が生じ、静脈の狭窄性変化が惹起されたと推測している³⁾。このことと今回の研究結果と類似し、今後ラットにステロイドホルモン投与実験モデルの必要であろう。

本研究でワーファリン投与が大腿骨頭壊死を抑制することを示唆する結果を得たが諸問題点も列記されよう。まずワーファリン投与期間について人間の年齢とラットの週齢をパラレルには論じられないが、生殖年齢は人間が約20歳から40歳に対してラッ

表 4 Rats とヒトとの年齢比較

	Rats (週齢)	ヒト (歳)
骨端核の出現	7~	1~
骨端線の閉鎖		~20
生殖開始	10~16	20~40
血圧上昇	6~(10)~ SHR	40~

トは10週から16週。血圧の上昇は人間が約40歳からに対してラットは6週から特に顕著なものは10週以降にみられ(表4参照)、ラットの6週から10週または15週かけては人間に換算すると凡そ20歳から40歳に相当すると考えられ大変長期に及んでいる。

次に標本が小さく、薬物負荷で壊死の動態をみる単なる原因追究レベルから進んで、微小小血管検索が困難である。打開策としては組織化学上のマーカーで評価することが考えられるが硬組織を含んでいるためcryostatで切れにくく、通常の脱灰パラフィン切片上で免疫組織学を行うしかない。

更にSHRの系による差が存在する可能性があることが考えられる。Naito等はSHR-SPで通常のSHRよりも壊死発生頻度が高いことを報告しているが²⁾、近年世界中にSHRが広まり、諸臓器の同一の実験でSHRの系が異なると異なる実験結果が出てきており、そのため標準化を目指してSHR/Izmが登場した。今回SHR/Izmを使用したのが以前から当教室内外で使用していたCharles Riverから購入したSHR/CRと大腿骨頭壊死の出現時期、程度といった出現態度は幾分異なるようである⁵⁾。故に今後これらの系の違いも検証する必要がある。このことはまた『何故通常のラットよりもSHRに大腿骨頭壊死が生じるのか?』という疑問の若干の解明が期待される。近年大腿骨頭壊死の原因としてステロイドホルモン投与、高脂血症、血管内皮異常などがクローズアップされている。今回ステロイドホルモンは投与されなく、通常のラットは高脂血症を呈さないが、血管内皮異常に関してワーファリン投与で単に血液凝固機転のみが改善されて大腿骨頭壊死を抑制しているのか、またワーファリンが直接または間接的に血管内皮異常を改善しているのか免疫組織学的な検索も必要となる。

今回の実験はまだ症例数も少なく、追加実験が必

要であるがその際には上記の系間の比較、免疫組織学的な検索も行う予定である。

まとめ

- ・ SHR/1zmにワーファリンを投与し、大腿骨頭壊死の発現が抑制される傾向がみられた。
- ・ 軟X線撮影は、大腿骨近位部の前額面脱灰HE染色標本に比較して壊死の検出率が悪かった。

文 献

- 1) Kataoka Y et al.:Effect of hyperbaric oxygenation on femoral head osteonecrosis in spontaneously hypertensive rats. *Acta Orthop Scand* 63(5):527-30, 1992.
- 2) Naito S et al.: Femoral head necrosis and osteopenia in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSPs). *Bone*, 14(5):745-53, 1993.
- 3) 二ノ宮 節夫：大腿骨頭壊死研究の現状 リウマチ9 (5)：784-788, 1999.
- 4) 原 久仁子：ラット血栓形成モデルでのワーファリンとビタミンK2の相互作用. *日本薬理学雑誌* 113. 185-192, 1999.
- 5) Hirano, T., Iwasaki, K. and Yamane Y.: Osteonecrosis of the femoral head of growing spontaneously hypertensive rats. *Acta Orthop.*, 59: 530-535, 1988.

ラットを用いた大腿骨頭壊死モデル作製の試み

辻 宗啓、池田 仁（北海道大学医学部、病理学第一講座）
 吉木 敬（北海道大学医学部、病理学第一講座）
 松野 丈夫、後藤 英司（旭川医科大学、整形外科）
 寺西 正（旭川医科大学、整形外科）

rat にステロイドを単独投与することによる大腿骨頭壊死モデルの作製を検討した。正常rat（WKAH rat）では20頭中2頭に大腿骨頭のepiphysisに壊死を認めた。今後は自己免疫疾患モデル動物として研究されているHTLV-I LTR-env-pX transgenic ratを用いた骨頭壊死モデル作製を予定している。

はじめに

これまでに報告されてきた骨壊死の動物モデルとしては、代表的なものとして家兎に馬血清を注射して作製した血清病型骨壊死モデル¹⁾、Schwartzman反応を利用して血管内の過凝固状態を作成しこれにステロイドを投与することで骨壊死を誘導するモデル²⁾、ステロイド単独投与による実験的に骨壊死を作成したモデル³⁾などがある。いずれも家兎を用い主にdiaphysisに壊死が見られている。しかし、epiphysisに壊死が見られていないことや、SLE患者に見られるような自己抗体を持つモデルはなく、実際の病態に近いモデルをつくるには解決すべき問題が残っていると思われる。我々は、rat にステロイドを単独投与することによる大腿骨頭壊死モデルの作製を検討しており、その実験のdesignについて報告する。

対象および方法

体重212g～253gの8週齢のLEW ratを用いて3群に分けた。A群はprednisolone acetateを体重100gあたり1 mg、2 mg、3 mgづつを各々3頭に投与した。B群はMethylprednisolone acetateを体重100gあたり1 mg、2 mg、3 mgづつを各々3頭に投与した。C群はphysiological salineを1 mlづつ3頭に投与した。ratは投与後6週で犠牲死させ大腿骨、上腕骨を摘出、ホルマリン固定後EDTAにて脱灰し、骨壊死の有無について病理学的に検討した。

結果

ステロイド投与後3日目で死亡した1例を除く20頭で検討した結果、2頭にepiphysisに壊死を認めた（表1）。組織学的には軟骨下骨のほぼ全域でempty lacunaeを呈しており、その周囲には添加骨形成と、更にその周囲をosteoblastが取り囲んでいる像がみられた。骨髄細胞は消失し一部壊死組織も見られていることから、骨頭壊死像及び壊死の修復反応像と考

表1 LEW rat + steroid

週齢	体重 (g)	投与量 (mg)	犠牲死時体重	肉眼所見		
predonin						
LP-1	1mg/100g	8W	227	2.5	312	LF necrosis
LP-2	1mg/100g	8W	250	2.5	371	
LP-3	1mg/100g	8W	212	2.5	—	† 3 day
LP-4	2mg/100g	8W	240	5	320	
LP-5	2mg/100g	8W	230	4.6	313	
LP-6	2mg/100g	8W	240	4.8	320	
LP-7	3mg/100g	8W	225	6.6	290	
LP-8	3mg/100g	8W	225	6.6	320	
LP-9	3mg/100g	8W	250	7.5	330	
depo-medrolole						
LD-1	1mg/100g	8W	228	2.3	322	
LD-2	1mg/100g	8W	228	2.3	291	
LD-3	1mg/100g	8W	212	2.1	300	
LD-4	2mg/100g	8W	230	4.6	298	LF necrosis
LD-5	2mg/100g	8W	215	4.3	225	
LD-6	2mg/100g	8W	238	4.8	320	
LD-7	3mg/100g	8W	225	6.7	260	
LD-8	3mg/100g	8W	226	6.9	308	
LD-9	3mg/100g	8W	215	6.4	247	
NS						
LS-1	1ml	8W	227	1	340	
LS-2	1ml	8W	230	1	330	
LS-3	1ml	8W	253	1	370	

えられる (図 1, 2, 3)。



図 1 epiphysis の壊死像

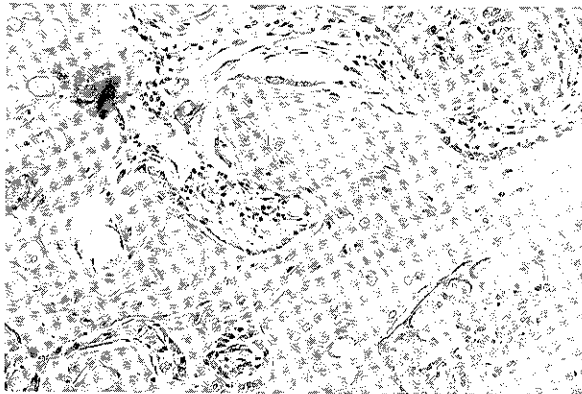


図 2 empty lacunaeを取り囲む添加骨形成と osteoblast

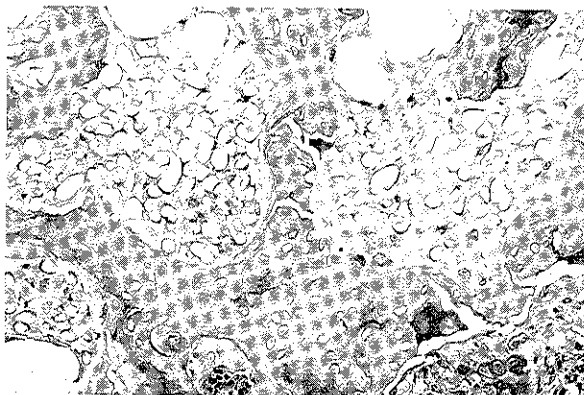


図 3 軟骨下骨でのempty lacunae像と壊死組織

考 察

大腿骨頭壊死モデルを作製する上で我々は、epiphysisに壊死が見られることが重要であると考

えている。これまでのモデルではdiaphysisには再現性のある壊死が見られているがepiphysisには見られたという報告はない。さらに、临床上ではSLEなどの自己免疫疾患患者に多く大腿骨頭壊死が見られていることや、自己免疫疾患を持たない大腿骨頭壊死患者の約40%に何らかの自己抗体が見られたという報告もあることから⁴⁾、自己抗体をもつ動物でモデルを作製するということが重要である。これらの条件を満たしうる動物として、HTLV-I LTR-env-pX transgenic rat (以下env-pX rat) によるモデル作製を検討している。

env-pX rat について簡単に説明する。ヒトT細胞白血病ウイルス (以下HTLV-I) は、成人T細胞白血病 (ATL) の他にも痙性脊髄麻痺を主症状とするHAM/TSPや慢性関節リウマチ類似の関節炎、シェーグレン症候群類似の唾液腺炎などHTLV-I 関連疾患と総称されるさまざまな自己免疫疾患を発症する。我々の教室では、HTLV-I 遺伝子のenvおよびpX領域をLTRプロモーターとともにWKAH rat に導入して、env-pX rat を作製した⁵⁾。このenv-pX rat は、生後5～6週頃から関節炎や血管炎、血栓症、唾液腺炎、皮膚炎などのさまざまな疾患を発症する。また疾患発症後のenv-pX rat の血中では、リウマトイド因子、抗カルジオリピン抗体、抗核抗体といった自己抗体が検出されており、env-pX rat における疾患の発症には自己免疫的機序が関与していると考えられている。env-pX rat に認められる疾患の病理組織像として、関節炎の局所では滑膜の増生や関節腔の狭小化、骨破壊像を伴うパンヌスの形成、CD4陽性T細胞の浸潤が認めらる。またフィブリノイド壊死を伴う血管炎などの発症を認めている。このようなrat を用いて大腿骨頭壊死をつくることで、より近い病態が再現できる可能性があると思われる。

今回はこのenv-pX rat にステロイドを投与する前に、予備実験として様々なstrainのrat に対するステロイドの効果を検討するためLEW rat に投与を行った。その結果2頭ではあるがepiphysis に壊死を観察することができた。しかし、この壊死がステロイドの作用によるものか、strain 固有の自然発症によるものかは判断できない。今後はtransgenic されていないnormal rat での壊死発症を検討するとともに、env-pX rat での壊死作製も併せて行っていく予定である。

文 献

- 1) 高岡邦夫：実験的骨壊死，厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班平成1年度研究報告書：65-67, 1990.
- 2) 居石克夫、山本卓明 他：全身性家兎 Shwartzman反応における骨病変，厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死調査研究班平成4年度研究報告書：25-29, 1993.
- 3) Yamamoto, T et al.: Effect of pulse methyleprednisolone on bone and marrow tissue ; corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum.* 40 : 2055-2064, 1997.
- 4) 李 勝博 他：特発性大腿骨頭壊死における自己抗体，厚生省特定疾患調査研究報告書, 35031, 1997.

C) 疫学調査

特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング —3年間の集計結果—

田中 隆 (大阪市立大学医学部, 公衆衛生学),
廣田 良夫 (大阪市立大学医学部・公衆衛生学),
竹下 節子 (東海大学福岡短期大学・情報処理科)

特発性大腿骨頭壊死症調査研究班構成メンバーを中心として、その所属施設(定点)における定点モニタリングを1997年1月より開始した。1999年12月末までの報告症例数は13施設より新患308例、手術264例であった。確定診断時年齢分布は、ステロイド投与歴の有無に拘らず40歳代にピークを示した。ステロイド投与歴を有する女性では、20歳代から集積を認め、40歳代まで幅広く分布していた。新患患者の背景因子は、ステロイド投与歴50%、アルコール愛飲歴33%、両者あり5%、両者なし13%であった。「両者あり」を含めると、男性ではステロイド投与歴41%、アルコール愛飲歴57%、女性ではステロイド投与歴76%、アルコール愛飲歴6%であった。本モニタリングは全国患者数を推定するには不向きであるが、背景因子の分布等記述疫学特性の経年変化を調べるに限りにおいては、極めて有効な手法と考えられた。

はじめに

特発性大腿骨頭壊死症(以下ION)の年齢・性分布、背景因子の分布、術式の頻度などを明らかにするため、全国調査が過去4回行われている¹⁾。とくに1995年に「難病の疫学調査研究班」と共同で実施した全国疫学調査では、1994年の受療患者総計2,195人(うち新患448人)の個人情報収集している²⁾。これらの調査結果から、IONの記述疫学特性に経年変化が示唆されたため、継続的な調査が必要であるとの結論に達した。

しかしながら、全国調査の実施には多大の労力を要するため、繰り返し実施することは困難である。そこで特定施設の患者に限定して情報を収集するという、定点モニタリングに着手した。本稿では過去3年間に収集した症例についての集計結果を報告する。

対象と方法

定点モニタリングとは、IONの患者が集積する医療施設を定点として、新患および手術例を所定の様式により逐一(あるいは随時)報告してもらうシステムである。1997年6月より開始し、1997年1月以降の症例について報告を得ている。1999年には参加施設

数は北海道から九州まで13施設に達した。

報告の内容については極力簡略化することに努め、最終的には新患用および手術用ともに、各々1枚の調査票にまとめた。新患調査票の主要項目は診断時画像所見、背景因子、手術用調査票の主要項目は、術直前の病型・病期分類、施行した術式、過去の手術施行である。なお施設により、診断確定時あるいは手術施行時に逐一ファックスで受ける場合と、ある程度症例が蓄積した時点で随時報告を受ける場合とがある。

結果と考察

1) 報告数(表1)

1997年1月から1999年12月末までの報告症例数は13施設より新患308例、手術264例であった。但し表の集計は報告日に基づいて整理しており、1999年の症例については未報告例が若干あるものと思われ、実数に関しては次年度の集計を待たねばならない。将来的には、診断確定日または手術実施日に基づいて集計する予定である。

2) 確定診断時年齢分布(表2)

男女計で見ると、ステロイド全身投与歴の有無に拘らず40歳代にピークを示した。しかし、ステロイ

表1 施設別報告数

	1997.1~12		1998.1~12		1999.1~12	
	新患	手術	新患	手術	新患	手術
旭川医科大	0	0	14	8	11	8
埼玉医科大	1	2	10	0	18	3
昭和大藤ヶ丘	0	0	11	11	4	3
北里大	1	8	2	8	0	0
金沢大・金沢医大	0	0	21	10	3	0
名古屋大	13	18	35	23	19	10
大阪大	0	0	12	16	18	17
国立大阪	0	0	3	9	1	3
九州大	0	0	21	23	21	32
久留米大	6	5	5	17	22	4
京都府立医大	0	0	7	3	0	1
信州大	0	0	0	2	20	9
佐賀医大	0	0	0	0	9	11
計	21	33	141	130	146	101

表2 確定診断時年齢分布

年齢	ステロイド投与あり			ステロイド投与なし		
	計(%)	男(%)	女(%)	計(%)	男(%)	女(%)
10-19	8(5)	2(3)	6(7)	0(0)	0(0)	0(0)
20-29	37(23)	15(20)	22(26)	13(9)	13(12)	0(0)
30-39	22(14)	12(16)	10(12)	33(24)	29(26)	4(15)
40-49	45(28)	25(33)	20(23)	41(30)	34(31)	7(27)
50-59	24(15)	15(20)	10(12)	25(18)	21(19)	4(15)
60-69	15(9)	3(4)	12(14)	16(12)	11(10)	5(19)
70-79	7(4)	3(4)	4(5)	8(6)	3(3)	5(19)
80-	0(0)	0(0)	0(0)	1(1)	0(0)	1(4)
計	159(100)	75(100)	84(100)	137(100)	111(100)	26(100)

表3 背景因子

調査年	患者数(特性)	背景因子(%)				男/女	
		ステロイド	アルコール	両者あり	両者なし	ステロイド	その他
① 1955-76	1,155 (I)	31	31	7	31	0.9	3.1
② 1977-82	794 (I)	44	23	-	33	0.7	3.5
③ 1987	1,843 (I)	37	23	-	40	-	-
④ 1994	2,195 (P 計)	50	27	2	21	0.6	2.9
	1,219 (P 男)	33	46	3	18		
	976 (P 女)	71	4	1	24		
	448 (I 計)	44	30	2	24	0.5	2.4
	246 (I 男)	28	48	4	20		
202 (I 女)	64	7	1	28			
⑤ 1997-99	305 (I 計)	50	33	5	13	0.82	3.8
	192 (I 男)	35	51	6	7		
	113 (I 女)	74	4	2	21		

I: incident case (新患) P: prevalent case (新患+旧患)

⑤ 今回集計, 1997.1~1999.12

ド全身投与歴を有する女性では20歳代にもピークを認めた。従来ステロイド全身投与歴を有する女性では、20~30歳代にピークを認め、これは原因疾患の発病時期を反映したものと説明されてきた。今回の検討でも20歳代から集積が認められたが40歳代まで幅広く分布していた。これは、ステロイド投与法の進歩により、原因疾患の発病からION発病までの期間が延長する傾向にあるとも考えられる。

3) 背景因子 (表3)

今回の集計結果を過去の全国調査と対比させて示す。1994年の全国調査では1年間の受療患者2,195人を調べているが(④)、これは有病患者(prevalent case、新患+旧患)である。有病患者について調べた場合は膠原病などの患者が継続受診するため、ステロイド性IONの割合が増加することになる。このような観点から当該症例のうち発生患者(incident case、新患)448人についての結果も表に示している。

今回のデータ(⑤)では、ステロイド投与歴50%、アルコール愛飲歴33%、両者あり5%、両者なし

13%であった。「両者あり」を含めると、男性ではステロイド投与歴41%、アルコール愛飲歴57%、女性ではステロイド投与歴76%、アルコール愛飲歴6%であった。すなわち、今回のデータにおけるステロイド性IONの割合は、男女計でも男女別にみても従来の新患データより大きな値を示していた。たしかにステロイド性IONが増加傾向にあるとも考えられるが、なお報告例数の増加を待って慎重な解釈をすることが必要であろう。

また、ステロイド投与歴、アルコール愛飲歴いずれもなしの者が男女計で13%、女性では21%にみられた。今後、この「両者なし」の未知の誘因解明にむけての検討が必要と思われる。

次に、ステロイド全身投与歴のあった新患163例についてその対象疾患を示す(表4)。膠原病が54例(33%)と最も多く、その中でもSLEが33例(20%)と一番多かった。次いで血小板減少性紫斑病12例(7%)、ネフローゼ症候群11例(7%)、多発性筋炎・皮膚筋炎と気管支喘息が9例(6%)と続いた。

表4 ステロイド対象疾患

疾患名	数(%)
SLE	33 (20)
慢性関節リウマチ	0 (0)
多発性筋炎・皮膚筋炎	9 (6)
MCTD	3 (2)
シェーグレン	2 (1)
その他の膠原病	7 (4)
ネフローゼ症候群	11 (7)
腎炎	5 (3)
腎移植	4 (2)
血小板減少性紫斑病	12 (7)
肝炎	0 (0)
再生不良性貧血	3 (2)
気管支喘息	9 (6)
皮膚疾患	5 (3)
眼疾患	3 (2)
その他	57 (35)
計	163 (100)

4) 手術

手術が施行された296関節についてみると(表5)、全体では人工骨頭・関節置換術が54%と最も多く、次いで骨切り術が40%あった。誘因別にみると、「ステロイド投与あり」群では人工骨頭・関節置換術が多く、「その他」の群では骨切り術が多い傾向がみられた。

初回手術例204例についてみると(表6)、確定診断から手術施行までの期間は概ね1年までが80%、2年までが90%であり、誘因別による手術までの期間に差異は認められなかった。なお、最長は9年であった。

おわりに

1999年の新患については未報告例が若干数あると考えられるが、一応3年間の合計てみると新患数は308例である。これを1年当たり換算すると103例となり、全国疫学調査(1994)で情報が得られた新患数448人の23%に相当する。全国疫学調査が全国の病院より無作為抽出した1,056施設を対象としていることと比較すると^{2),3)}、僅か13施設の調査で全国疫学調査で得られた新患数の1/4近くをカバーできたことになる。

一方定点医療施設に限定しているため、症例の偏りが生ずることに注意が必要である。しかし、元来IONは稀な疾患であり、特定の医療施設に集中する傾向があることを考えれば、患者特性の比較に大きなsampling biasが生じるとは考え難い。全国疫学調査でも報告数の72%が大学病院および特別階層病院

表5 術式 (296 関節について)

術式	全体 (%)	ステロイド投与あり (%)	その他 (%)
骨切り術	117 (40)	55 (34)	62 (46)
骨移植術	0 (0)	0 (0)	0 (0)
人工骨頭置換	54 (18)	34 (21)	20 (15)
人工関節置換	107 (36)	64 (40)	43 (32)
人工骨頭再置換	3 (1)	1 (1)	2 (1)
人工関節再置換	4 (1)	1 (1)	3 (2)
その他	11 (4)	6 (4)	5 (4)
計	296 (100)	161 (100)	135 (100)

表6 確定診断から手術までの期間

期間 (年)	全体 (%)	ステロイド投与あり (%)	その他 (%)
<1	162 (79)	81 (76)	81 (83)
1-1.9	22 (11)	12 (11)	10 (10)
2-2.9	10 (5)	7 (7)	3 (3)
3-4.9	6 (3)	4 (4)	2 (2)
5<	4 (2)	2 (2)	2 (2)
計	204 (100)	106 (100)	98 (100)

再手術を除く、最長9年

(計164施設)に集中しているからである²⁾。いずれにしてもIONの背景因子の分布等記述疫学特性の経年変化を調べる限りにおいては、定点モニタリングは極めて有効な手法と考えられる。また本システムの中で構築されるデータベースは、今後新たな共同研究を企画する際、有用な指針を提供することになるであろう。

文 献

- 1) Hirota Y, Hotokebuchi T, and Sugioka Y: Etiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. Ed by Urbanic JA and Jones Jr JP, Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment. pp51-58, American Academy of Orthopedic Surgeons, Illinois, 1997.
- 2) 青木利恵、大野良之、玉腰暁子、ほか：特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績。厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班平成7年度研究業績集。pp67-71, 1996.
- 3) 川村 孝、玉腰暁子、橋本修二：難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル。大野良之編、厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班。1994年8月。

SLEにおける大腿骨頭壊死の予見調査と予防

長沢 浩平（佐賀医科大学 内科）

多田 芳史（佐賀医科大学 内科）

新たに発症したSLE患者に、ステロイド剤とともに抗凝固薬であるワーファリン（ワ）を投与して大腿骨頭壊死（IONF）の予防を試みた。

MRIの診断によるIONFの発生はワ（-）群で15/44骨頭（34%）であったのに対し、ワ（+）群では11/50骨頭（22%）と少ない傾向を示した。

一方、IONFの発症はワ（-）群で8/38骨頭（21%）に認められたものに対し、ワ（+）群ではわずかに1/40骨頭（2.5%）と著明に抑制された。現時点でワ投与はSLEのIONFの発症を抑えることが示され、有望な薬剤として使用が勧められる。

はじめに

特発性大腿骨頭壊死症（IONF）全体のうち、ステロイド性の占める割合は約50%とされ、その中の基礎疾患ではSLEが最も多い。SLEの経過を通じ、IONFの臨床的な発症は約10%に、そしてMRIのみにより診断できるIONFの発生は約30~40%に起ることが、我々を含めた研究により明らかとなっている。QOLの観点から、IONFを予防することは極めて重要な課題と思われるが、IONFの予防の研究は内外を通じてほとんどなされていないのが現状である。ステロイド性のIONFの発生・発症要因は単純なものではないと思われるが、我々は従来よりSLEにおける初期ステロイド大量投与に起因する血液凝固異常¹⁾や血管障害が、IONFの発生・発症要因の1つであることを示唆してきた。本研究はSLE患者に対し、ステロイド剤投与と同時に抗凝固薬を投与することにより、IONFの発生・発症を予防することを目的としており、数年にわたって予見的に調査研究することを特徴としている。

対象と方法

1992年以降に新たに発症したSLE患者のうち、プレドニゾロン40mg/日以上を必要とした患者を対象とした。ただし、妊婦、高血圧症を有する患者、および血小板減少（ $7 \text{ 万}/\mu\text{l}$ 以下）、出血傾向を有する患者は対象から除外した。抗凝固薬として、ステロ

イド剤治療開始とともにワーファリンを使用し、原則として順番にワーファリン投与群（ワ（+）群）と非投与群（ワ（-）群）とに割付けを行った。ワーファリンはトロンボテストで20~30%を保つように投与量を調節した。ワーファリンの投与期間は初期の3ヵ月間とし、以後はアスピリン81mg/日に変更した。

IONFの診断にはステロイド剤開始後3ヵ月、1年、2年、3年の各時点で股関節のMRIおよびX線撮影を行い、4年目以降はX線検査のみを行った。MRIは主にT1強調画像により、大腿骨頭部に帯状の低信号域を認めた場合、IONFの発生とし、X線像で帯状硬化像や圧潰などの異常を認めるか、あるいはMRI異常に加え持続的な股関節痛を訴えた場合にIONFの発症と診断した。本研究は佐賀医科大学内科を中心とした九州地区の内科6施設の共同研究として行っており、現在もなお新規患者の登録を継続している。

結 果

現在までの登録数は、ワ（+）群25例（女24、男1）、ワ（-）群24例（女23、男1）の計49例である。年齢、ステロイド投与量（パルス療法を含む）、腎症の有無などSLE患者の背景因子は両群間で差を認めなかった。IONFの発生は3ヵ月以上を経過した全体では47例中、15例（32%）に認められた。そのうち、ワ（-）群で22例中8例（36%）であったのに対し、ワ

表 1. 大腿骨頭壊死の発生と発症

大腿骨頭壊死	ワファリン (+)	ワファリン (-)
発生	7/25 例 (28%) 11/50骨頭 (22%)	8/22 例 (36%) 15/44骨頭 (34%)
発症	1/20 例 (5%) 1/40骨頭 (2.5%)	4/19 例 (21%) 8/38骨頭 (21%)

(+) 群では25例中 7 例 (28%) と少ない傾向を示した (有意差なし)。これを骨頭の単位でみると、ワ (-) 群で44骨頭中15骨頭 (34%) にIONF発生がみられたのに対し、ワ (+) 群では50骨頭中11骨頭 (22%) とその差はさらに大きくなったが、有意差を認めるには至っていない (表 1)。またIONFの発症は、2年以上経過した全体では、39例中5例 (13%) に認められた。そのうち、ワ (-) 群では19例中 4 例 (21%)、38骨頭中8骨頭 (21%) にIONF発症がみられたのに対し、ワ (+) 群では20例中 1 例 (5%)、40骨頭中 1 骨頭 (2.5%) と、特に骨頭単位でみると、明らかにIONF発症の抑制がみられた (図 1)。

次にIONFの発生・発症の状況を時間的経過でみた (図 2)。発生は全15例のうち、1 例を除いた14例が 3 ヶ月内の早期に起っていた。一方、発症は2年目に 2 例、3 年目に 2 例、そして 4 年目に 1 例という起り方であった。

IONFの発生、および未発生の両群に分け、主な臨床所見を比較した。最も大きな差異は、IONF未発生群ではステロイドパルス療法がなされていたのは32例中11例 (34%) であったのに対し、発生群では15例中13例 (87%) と極めて高率であった (P<0.05)。その他、有意差は認められないものの、IONF発生群でステロイド初期量、腎症、CNSループス、抗リン脂質抗体陽性などが多い傾向を示し、SLEの重症例がIONFを発生しやすい傾向をうかがわせた。

初期のIONF発生の際の壊死範囲とIONFの発症との関連を検討する目的で、IONFが発生した15例、26骨頭についてMRIでのType分類を行った。その結果、IONF未発症例においてはType I-A、I-Bが各々 3 骨頭ずつ認められたのに対し、IONF発症の9骨頭は全てType I-Cに属していた。従って、IONFの発症まで至る例は、MRIによる発生段階から、壊死範囲が広いことが示唆された。

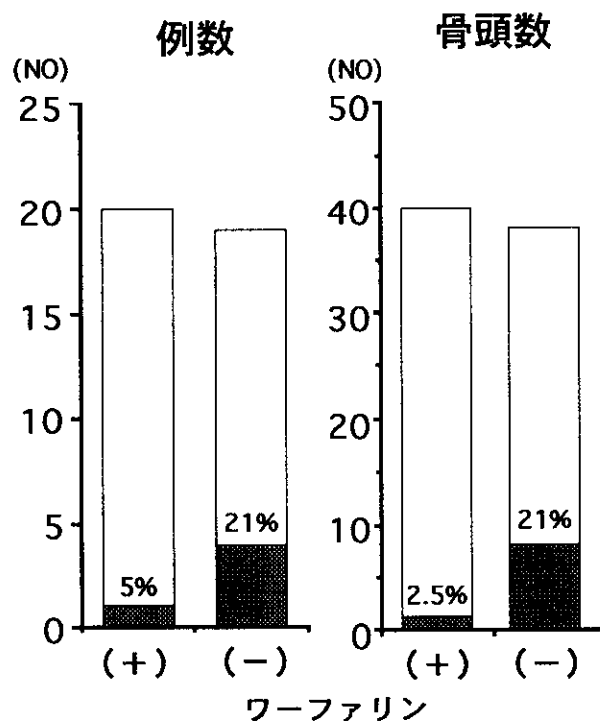


図 1 ワファリン使用と大腿骨頭壊死発症の関係

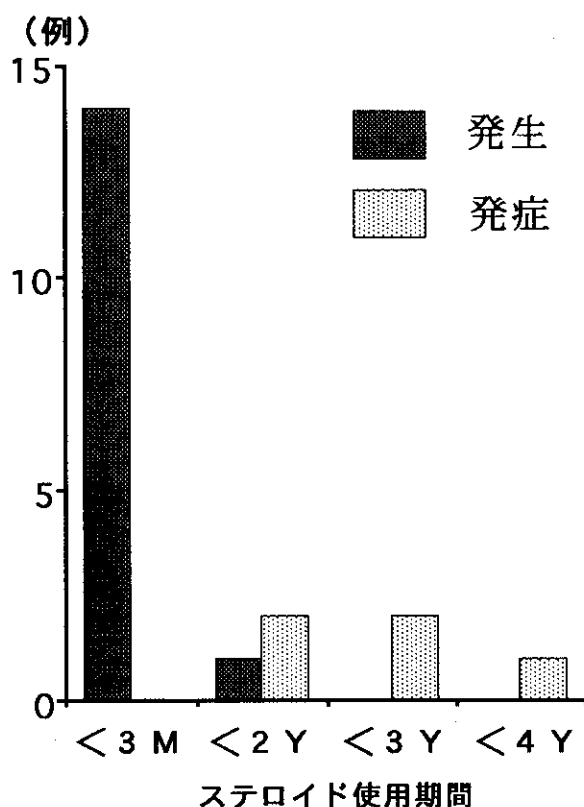


図 2 大腿骨頭壊死の発生・発症の時間的経過

考 察

近年の臨床的、及び動物実験による観察から、ステロイド性のIONFの主な発生・発症要因として、血液凝固系の異常¹⁾と血清脂質の増加²⁾が取り上げられている。われわれはそのうち、血液凝固異常に的を絞って、IONFを予防する試みとして新しいSLE患者に対し、ステロイド治療開始と同時に抗凝固薬としてワーファリンを使用する予見的調査を行ってきた。登録症例が49例まで増加した今回でも、IONFの発生に関しては、ワーファリンは抑制する傾向を示したものの、有意差までには至らなかった。SLEにおけるステロイド性IONFは、その多くが両側骨頭に起る。ところが興味あることに、片側のIONFの発生はワ(-)群で1例のみであったのに対し、ワ(+)群では3例に認められた。このこともワーファリンの抑制効果を示すものかも知れない。IONFの発生時期は1例を除く全てが3ヵ月以内であり、ワーファリンによる差はみられなかった。

IONFの発症に関しては、全症例数がいまだ5例(9骨頭)と少ないため結論的なことはいえないが、骨頭単位で見ると今回初めてワーファリンは有意な抑制効果を示した。ワ(+)群で唯一発症を起した症例も片側だけであった。ただし、IONF発症の時期は発生と異なり、ばらつきが大きいため³⁾、現在未発症の中から発症することも十分に考えられ、今後の注意深い観察が必要である。また、ワーファリン投与が壊死そのものは抑えないが、発症まで至らない程度の壊死を抑えるのか、あるいは発生から発症に進展するどこかの過程をブロックする作用があるのか否か、現在のところ不明である。

ワーファリンの投与、非投与にかかわらず、ステロイドパルス療法がIONFの発生に及ぼす影響が大きいことはこれまでの成績と同様であった。また、IONFの発生、未発生群に分けたいくつかの臨床成績から、パルス療法とも合わせ、IONFはSLEのより重症例に起りやすいこと、および男性に起りやすいことがうかがわれる。これには重症SLEに起りやすい血管炎などの血管病変や微小血栓などの凝固異常などが関与していることが考えられるが、詳細は不明である。

結 語

SLEにおけるIONF発生の原因は単一なものではないと思われるが、骨頭単位でみた場合、今回ともか

くも初めてワーファリンがIONFの発症を抑えることを示すことができた。さらに症例を蓄積することも重要であるが、ステロイド剤を大量に使用する際には病状が許せば、初期にワーファリンを使用することを勧めたい。

なお本調査研究は、佐賀医科大学内科、九州大学第一内科、宮崎医科大学第二内科、宗像医師会病院内科、県立宮崎病院内科、および北九州市立医療センター内科の6施設の共同研究として行っている。

文 献

- 1) Nagasawa, K., Ishii, Y., Mayumi, T., et al: Avascular necrosis of bone in systemic upus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.* 48: 672-676, 1989.
- 2) Cui, Q., Wang, G-J., Su, C-C., et al: Lovastatin prevents steroid induced dipogenesis and osteonecrosis. *Clin. Orthop.* 344: 8-19, 1997.
- 3) Nagasawa, K., Tsukamoto, H., Tada, Y., et al: Imaging study on the mode of development and changes in avascular necrosis of the femoral head in systemic lupus erythematosus: long term observations. *Br. J. Rheumatol.* 33: 343-347, 1994.

膠原病患者における大腿骨頭壊死発症に関する臨床的研究： ステロイド投与量を中心として

金 英俊、金井 美紀、戸叶 嘉明
津田 裕士、橋本 博史（順天堂大学膠原病内科）
野沢 雅彦（順天堂大学整形外科）

昭和62年から平成10年度まで当院に入院したSLEの症例、428名をANの発症に関して比較検討をした。

ANの診断時の平均年齢は34.9±11.1歳で、ANの発症率は約11%であった。ANの危険因子として、男性、高コレステロール血症、IgG高値、LACがその可能性として示唆されたが、SLE診断時のステロイド初期投与量とANの発症に有意な相関はみられなかった。しかし、ANAの危険因子について数々の報告があり、今後更に検討が必要であると考えられた。

はじめに

大腿骨頭壊死（以下ANと記す）は、全身性エリテマトーデス（以下SLEと記す）における主要な罹患疾患である。その原因には、以前から副腎皮質ホルモンの投与が主な因子と考えられ、また、高脂血症などの多くの臨床的所見との関連も数々報告されてきた。そこで我々は、当院でのSLEにおけるANの発症について、今まで言われている危険因子を含めretrospectiveに検討した。

対象および方法

昭和62年から平成10年度まで当院に入院したSLEの症例、428名をRetrospectiveに調査した。428名は全て、1982年のACRのSLE分類基準を4項目以上満たし、18カ月以上疾患が持続した症例を対象とした。

ANの症例は、関節痛などの症状があり、なおかつ一回以上の単純X線検査、骨シンチ、もしくは、MRIによる検査により診断した。

危険因子については、高血圧、高脂血症、糖尿病、血清IgG値、Lupus anticoagulant（以下LACと記す）、SLE診断初期のステロイド投与量において比較検討した。

高血圧は、収縮期血圧が、140mmHg以上もしくは、拡張期圧が80mmHg以上の状態が3カ月以上にわたり存在するか、少なくとも6カ月以上利尿剤を

除く血圧降下剤を投与されている症例を選んだ。高コレステロール血症は、SLEと診断された時のコレステロール値を基に血中コレステロール220mg/dl以上が少なくとも6カ月以上続く症例か高脂血症治療剤の投与を受けている患者を対象とした。同様に、中性脂肪も空腹時、血中中性脂肪の値が150mg/dl以上で少なくとも3カ月以上持続するか、もしくは、高脂血症治療剤の投与を受けている患者を対象とした。糖尿病は、SLE発症以前から糖尿病と診断されているか、SLEと診断されステロイドの投与を受けた後に、糖尿病と診断された症例とした。IgG値は、1800mg/dl以上初回入院時に高値を示している症例とした。LACは、入院時より陽性の所見のある症例を選択した。ただし、SLEと診断されたが、妊娠中の症例は含まれていない。また、SLE診断初期4週間での1日、中等量（30mg）以上でのステロイドの投与についても比較検討を行った。

結 果

SLEにおける年齢別診断年齢 [表-1] では、ANの合併群とANの非合併群とも、10歳代から30歳代が大半をしめた。（AN合併群が、87.2%でAN非合併群が、75%）以前調査した1955年から1990年まで当院にかかったSLE診断時の年齢とも比較したが、754人中616人（82%）とAN合併群におけるSLE診断

表 1 SLE における年齢別診断年齢の比較

	SLE の診断時年齢		1955~1990 年度当院に おける SLE 診断時年齢*
	AN 合併群	AN 非合併群	
~9 歳	0	0	6 (1)
10~19 歳	7 (22.6%)	22 (25.0%)	148 (20%)
20~29 歳	10 (32.3%)	23 (26.1%)	288 (38%)
30~39 歳	10 (32.3%)	21 (23.9%)	180 (24%)
40~49 歳	4 (12.9%)	14 (15.9%)	93 (12%)
50~59 歳	0	4 (4.6%)	26 (3%)
60 歳~	0	4 (4.6%)	13 (2%)
合計	31	88	754

* 1955 年~1990 年度、当院におけるデータに基づく

表 2 AN の平均診断時年齢

	SLE の平均診断時年齢		AN の平均 診断時年齢*
	AN 合併群	AN 非合併群	
年齢 (歳)	28.4 ± 10.1	31.3 ± 13.3	34.9 ± 11.1
P value	P = 0.2722		P = 0.1845

*SLE の診断~AN の診断までの年月: 6.6 ± 4.7 年

時の年齢に関しては、有意差がみられなかった。

SLE 診断時の平均年齢 [表- 2] でも、AN 合併群と AN 非合併群では有意差は認められず (各、31.3 ± 13.3 歳、28.4 ± 10.1 歳)、今回の AN の診断時の平均年齢 (34.9 ± 11.1 歳) とも比較したが、統計学上の有意差は認められなかった。SLE と診断されてから AN の診断されるまでの平均年数は 6.6 ± 4.7 年であった。

また、SLE の診断時の年齢では、20 歳代がピークなのに対し、AN の診断時の年齢では、30 歳代がピークであり [図- 1] AN と診断される年齢に関する分布でも SLE の診断における年齢分布と同じ傾向を示していた。

当院で今回、対象となった総勢 428 名中、AN の合併した症例が 46 名で、発病率は約 10.8% であった [表- 3]。AN の合併した男性は 8 症例で男性総数 37

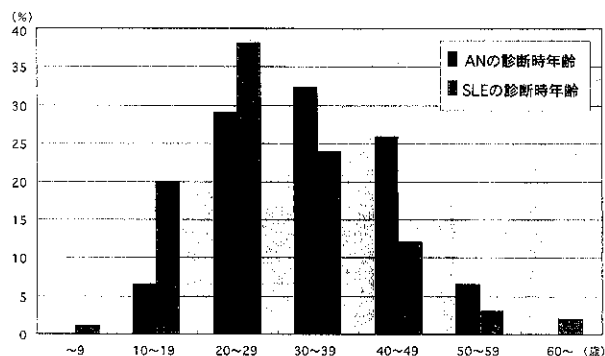


図 1 AN の診断時年齢

表 3 性別と AN 有無に関する比較

	AN 合併群	AN 非合併群	小計	性別での有病率 (%)
男	8	29	37	21.6%
女	38	353	391	9.70%
小計	46	382	428	10.75%

*P < 0.05

名とでの発病率は、21.6%。女性での発病率は 9.70% で、統計学的に SLE の患者でより男性に有意に発症率が高いことを示している。

次に AN を合併した SLE の症例 31 名と対照として選択した AN の合併のない SLE の症例 88 名を、高血圧、高脂血症、糖尿病の合併、IgG 値、LAC、1 日 30mg 以上プレドニンを投与したかしなかったかに分けて検討した [表- 4]。両方の群とも年齢では有意差は

表 4 AN の合併群と非合併群との比較

	AN 合併群 (n = 31) n (%)	AN 非合併群 (n = 88) n (%)	P value
SLE の診断時年齢	29.28 ± 10.33	30.99 ± 13.31	0.4575
男:女	7:26	9:79	0.0745
臨床的所見			
高血圧	7/31 (22.6%)	25/86 (29.1%)	0.1868
高コレステロール血症	18/30 (60.0%)	30/74 (40.6%)	0.087
高 TG 血症	13/29 (44.8%)	23/71 (32.4%)	0.3292
糖尿病の合併	7/28 (25.0%)	11/86 (12.8%)	0.4941
IgG 高値	13/30 (43.3%)	23/74 (31.1%)	0.0342*
LAC 陽性	9/21 (42.9%)	16/55 (29.1%)	0.0925
中等量以上のステロイド投与	19/30 (63.0%)	41/74 (55.4%)	0.257

*P < 0.05

なかった。高血圧に関しては、AN 合併群の発症率が 22.6% で AN 非合併群が 29.1% と有意差は認められなかった。高コレステロール血症では、AN 合併群が 60%、非合併群が 40.6% で AN 合併群がより高コレステロール血症を伴いやすい傾向を示したが、統計的有意差はなく、中性脂肪に関しても、AN 合併群で 44.8%、AN 非合併群で 32.4% で有意差は認められなかった。糖尿病の合併との関係も AN 合併群が 25% なのに対し AN 非合併群が 12.8% と統計的には有意差なかったが、糖尿病の合併率が高い傾向があった。IgG では、AN 合併群が 43.3% であるのに対し、AN 非合併群は 31.1% で、統計学的にも有意差を示した。LAC では、42.9% と 29.1% の結果で、AN 合併群により LAC 陽性率が高いという結果が得られたが、有意差はなかった。今回、SLE の診断時、ステロイド初期量をプレドニン換算で一日投与量 30mg 以上投与されている症例で比較した結果は 63% および