

transcription factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 269: 410-414.

- Tai H, Kubota N, Kato S: Involvement of nuclear receptor coactivator SRC-1 in estrogen-dependent cell growth of MCF-7 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 267: 311-316.
- ・ Hasegawa Y, Fujii K, Yamada M, Igarashi U, Tachibana K, Tanaka T, Onigata K, Nishi Y, Kato S, Hasegawa T: Identification of novel human *GH-1* gene polymorphisms that are associated with growth hormone secretion and height. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 85: 1290-1295.

分担研究者：中島滋郎

- Nakajima S, Yamagata M, Sakai N, Ozono K. Effect of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and protein kinase A on the ligand-dependent transactivation via the vitamin D receptor. *Mol Cell Endocrinol* 2000 159:45-51.
- ・ Shima M, Tanae A, Miki K, Katsumata N, Matsumoto S, Nakajima S, Harada T, Shinagawa T, Tanaka T, Okada S. Mechanism for the development of ovarian cysts in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2000 142: 274-279.
- ・ Honda A, Shima M, Onoe S, Hanada M, Nagai T, Nakajima S, Okada S. Botryoid Wilms tumor: case report and review of literature. *Pediatr Nephrol* 2000 14: 59-61.
- ・ Akagi M, Inui K, Nakajima S, Shima M, Nishigaki T, Muramatsu T, Kokubu C, Tsukamoto H, Sakai N, Okada S. Mutation analysis of two Japanese patients with Fanconi-Bickel syndrome. *J Hum Genet* 2000 44: 60-62.
- ・ 沢田 敦、下野卓爾、平井治彦、志水信彦、虫明聡太郎、中島滋郎、島 雅昭、田尻 仁、岡田伸太郎：ACTH-ADH放出群を疑われ超音波検査で水腎症を認めた反復性腹痛の3例。日本小児栄養消化器病学会誌 2000 14: 21-24.
- ・ 宮脇久子、平井治彦、志水信彦、中島滋郎、島 雅昭、岡田伸太郎、神尾範子、田中能久、阿部治郎、吉岡 昭、小林めぐみ、田川哲三：乳児期にビタミンD欠乏によりテタニーをきたした3例。第17回小児代謝性骨疾患研究会報告書 2000 31-32.
- ・ 平井治彦、中島滋郎、島 雅昭、山岡完次：小児慢性腎不全患者における成長障害と骨病変。小児PD研究会誌 2000 13: 43-46.
- Yamagata M, Nakajima S, Tokita A, Sakai N, Yanagihara I, Yabuta K, Ozono K: Analysis of the Stable levels of messenger RNA derived from different polymorphic Alleles in the vitamin D Receptor gene. *J Bone Miner Metab* 1999 17: 164-170.
- Ozono K, Saito M, Miura D, Michigami T, Nakajima S, Ishizuka S: Analysis of the molecular Mechanism for the antagonistic action of a novel $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D3 analogue toward Vitamin D receptor function. *J Biol Chem* 1999 271: 5143-5149.

研究協力者

- ・ 樋口富士男：Metal-on-metal（メタズール）・新しい人工股関節置換術と再置換術。MEDICAL VIEW社、東京、高岡邦夫編集、2000 新OS NOW6・63-72
- 柁原 俊久、平沼泰成、戸嶋 潤、武村 康、渥美 敬：CTを用いた大腿骨頭壊死症における関節不安定性の検討。別冊整形外科 2000 38：44-50.
- 柁原 俊久、村木 稔、平沼泰成、戸嶋 潤、渥美 敬：デジタルX線画像診断装置を用いた大腿骨頭栄養動脈の選択的動脈造影法。別冊整形外科 2000 38：51-57.
- ・ T. Miyazaki, H. Takayanagi, M. Isshiki, T. Takahashi, M. Okada, Y. Fukui, H. Oda, K. Nakamura, H. Hirai, T. Kurokawa, and S. Tanaka. In vitro and in vivo suppression of osteoclast function by adenovirus vector-induced csk gene. *J. Bone Miner. Res.* 2000 15:41-51.
- ・ H. Takayanagi, H. Iizuka, T. Juji, T. Nakagawa, A. Yamamoto, T. Miyazaki, Y. Koshihara, H. Oda, K. Nakamura, and S. Tanaka. Receptor activator of nuclear factor κ B ligand/ Osteoclast differentiation factor is involved in

- osteoclastogenesis from synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 43 :259-269.
- T. Miyazaki, H. Katagiri, Y. Kanegae, H. Takayanagi, Y. Sawada, A. Yamamoto, M.P. Pando, T. Asano, I.M. Verma, H. Oda, K. Nakamura, and S. Tanaka. Reciprocal Role of ERK and NF- κ B pathways in survival and activation of osteoclasts. *J. Cell Biol.* 2000 148: 333-342.
 - T. Miura, S. Tanaka, A. Seichi, M. Arai, T. Goto, H. Katagiri, T. Asano, H. Oda, and K. Nakamura. Partial functional recovery of paraplegic rat by adenovirus-mediated gene delivery of constitutively active MEK1. *Exp. Neurol.* 2000 166:115-126.
 - Nakagawa T, Tanaka S, Suzuki H, Takayanagi H, Miyazaki T, Nakamura K, and Tsuruo T. Overexpression of the csk gene suppresses tumor metastasis in vivo. *Int. J. CANCER* 2000 88:384-391.
 - 田中 栄：c-Src欠損マウス. *医学のあゆみ* 2000 292:716-720.
 - 田中 栄：人工肩関節の現況. *リウマチ科* 2000 24:179-183.
 - 門野夕峰、田中 栄：骨粗鬆症研究の最前線. *今月の治療* 2000 8:885-889.
 - 高柳 広、田中 栄、中村耕三：RAと破骨細胞の活性化と制御.RA &セラピー 2000 Vol.6 No.4 40-49.
 - 田中 栄：慢性関節リウマチと骨・関節破壊. *治療学* 2000 Vol.34 No.11 1176-1179.
- Suehiro M, Hirano T, Mihara K, Shindo H: Etiologic factor in femoral head osteonecrosis in growing rats · *Journal of Orthopaedic Science.* 2000·2000, 5: 52 - 56.
- Yoshida G, Hirano T, Shindo H: Deformation and vascular occlusion of the growing rats femoral head induced by mechanical stress. *Journal of Orthopaedic Science* 2000 5:495 - 502.
- Ogawa S, Fujita M, Tsurukami H, et. al.: Impaired estrogen sensitivity in bone by inhibiting both estrogen receptor alpha and beta pathways. *J Biol Chem.* 2000 Jul 14; 275(28):21372-9.
 - Montero A, Okada Y, Tsurukami H, et. al.: Disruption of the fibroblast growth factor-2 gene results in decreased bone mass and bone formation. *J Clin Invest.* 2000 Apr; 105(8):1085-93.
 - 鶴上 浩、中村利孝：先端医療シリーズ 8 整形外科 診断と治療の最先端 第10章 骨粗鬆症の診断と治療の進歩 5. ビスフォスフォネートによる治療 2000年10月30日 先端医療技術研究所 Page323-331
 - 鶴上 浩、中村利孝：慢性関節リウマチの治療 —21世紀にむけて— 慢性関節リウマチ患者における股関節手術の適応：整形・災害外科 2000 43巻 4号 Page463-471.
- 兼氏 歩、松本忠美、西野 暢、杉森端三、小川原雅隆：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工関節手術の成績. *関節外科* 2000 19 : 605-612.
- 兼氏 歩、松本忠美、西野 暢、杉森端三：特発性大腿骨頭壊死症に対するセメントレス人工関節手術の長期成績. *中部整災誌* 2000 43: 417-418.
- Kabata T, Matumoto T, Nishino M, Horii T, Kubo T, Kitajima I, Tomita K: Histopathological and Immunohistochemical Study of Femoral Bone and Bone Marrow Tissue in Steroid Treated Rabbits. *J Neurol Orthop Med Surg* 2000 20:41-46.
- Kabata T, Kubo T, Matumoto T, Nishino M, Tomita K, Katsuda S, Horii T, Uto N, Kitajima I: Apoptotic Cell Death in Steroid Induced Osteonecrosis : an Experimental Study in Rabbits. *THE JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 2000 27 : 2166-2171
- Uchida S, Doi Y, Kudo H, Furukawa H, Nakamura T, Fujimoto S: Transient expression of activin β A mRNA on osteoprogenitor cells in rat bone regeneration after drill-hole injury. *Bone* 2000 27(1): 81-90.
 - Shiraishi A, Takeda S, Masaki T, Higuchi Y, Uchiyama Y, Kubodera N, Sato K, Ikeda K, Nakamura T, Matsumoto T, Ogata E: Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *Journal of Bone and Mineral Research* 2000 15(4): 770-8.
 - Inoue D, Matsumoto T: Parathyroid hormone-related peptide and bone: pathological and physio-logical aspects. *Biomed & Pharmacother* 54 Suppl 2000 1: 32-41.
 - Ohnishi T, Takeda E, Yogita S, Miyake H, Kinoshita T, Terashima Y, Matumoto T, Tashiro S: Effects of alendronate

- on bone metastases and hyper-calcemia after surgery for hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2000 30(9): 410-413.
- Shigekiyo T, Kanazuka M, Aihara K, Azuma H, Ohshima Y, Horie H, Nakahira H, Takeichi T, Matsumoto T: No increased risk of thrombosis in heterozygous congenital dysplasmino-genemia. *International Journal of Hematology* 2000 72: 247-252.
 - Shigekiyo T, Yoshida H, Kanagawa Y, Satoh K, Wakabayashi S, Matsumoto T, Koide T: Histidine-rich glycoprotein (HRG) Tokushima 2: novel HRG deficiency, molecular and cellular characterization. *Thromb Haemost* 2000 84: 675-9.
 - Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasyga M, Yanagawa H, Ohno Y: Prevalence of idiopathic hypoparathyroidism and pseudo-hypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiology* 2000 10(1): 29-33.
 - Chikatsu N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Suzawa M, Obara T, Matsuoto T, Fujita T: Cloning and characterization of two promoters for the human calcium-sensing receptor (CaSR) and changes of CaSR expression in parathyroid adenomas. *J Biological Chemistry* 2000 275(11): 7553-7.
 - Matsumoto T, Kubodera N, and ED-71 Study Group: $1\alpha, 25$ -dihydroxy- 2β -(3-hydroxypropoxy) vitamin D₃ (ED-71): a promising candidate for the treatment of osteoporosis. In, *Vitamin D Endocrine System: Structural, biological, genetic and clinical aspects*. Proceedings of the 11th workshop on vitamin D (Nashville, Tennessee, USA), 2000 985-991.

分担研究報告書

A) 疫学調査

特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング

－ 4年間の集計報告－

田中 隆、山本 博司、廣田 良夫

(大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学)

竹下 節子 (東海大学福岡短期大学・情報処理学科)

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。

2000年11月までの報告症例数は13施設より新患401例、手術343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。

新患者の背景因子は、ステロイド投与歴51%、アルコール愛飲歴32%、両者あり4%、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43%、アルコール愛飲歴54%、女性ではステロイド投与歴74%、アルコール愛飲歴5%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、極めて有効な手段と考えられた。

A. 研究目的

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人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4年間に収集した症例についての集計結果を報告する。

B. 研究方法

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、新患及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。2000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。

C. 研究結果および考察

1) 報告数

1997年1月から2000年11月までの報告症例数は13施設より新患401例、手術343例であった（表1）。但し2000年の症例については未報告例があるはずであり、実数に関しては次年度集計を待たねばならない。

2) 確定診断時年齢分布

男女計でみると、ステロイド全身投与歴の有無に

表 1. 施設別報告数

	1997. 1~12		1998. 1~12		1999. 1~12		2000. 1~11		
	新患	手術	新患	手術	新患	手術	新患	手術	
旭川医科大	0	0	14	8	11	8	0	0	
埼玉医科大	1	2	10	0	18	3	0	0	
昭和大藤ヶ丘	0	0	11	11	4	3	0	0	
北里大	1	8	2	8	0	0	0	0	
金沢大・金沢医大	0	0	21	10	3	0	10	9	
名古屋大	13	18	35	23	19	10	7	0	
大阪大	0	0	12	16	19	17	27	11	
国立大阪	0	0	3	9	1	3	0	0	
九州大	0	0	21	23	21	32	31	34	
久留米大	6	5	5	17	22	6	5	15	
京都府立医大	0	0	7	3	0	1	9	4	
信州大	0	0	0	2	20	9	0	0	
佐賀医大	0	0	0	0	9	11	3	4	
計	21	33	141	130	147	103	92	77	
							計	401	343

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	9 (4)	2 (2)	7 (6)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
20-29	50 (24)	20 (20)	30 (27)	19 (11)	17 (12)	2 (5)
30-39	32 (15)	18 (18)	14 (13)	46 (26)	40 (29)	6 (16)
40-49	53 (25)	28 (28)	25 (23)	48 (27)	41 (29)	7 (19)
50-59	38 (18)	24 (24)	14 (13)	32 (18)	25 (18)	7 (19)
60-69	20 (9)	6 (6)	14 (13)	18 (10)	13 (9)	5 (14)
70-79	9 (4)	3 (3)	6 (5)	11 (6)	3 (2)	8 (22)
80-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	2 (5)
計	211 (100)	101 (100)	110 (100)	177 (100)	140 (100)	37 (100)

表 3. 新患者における背景因子

	ステロイド	アルコール	両者あり	両者なし	合計
計	203 (51.1)	125 (31.5)	16 (4.0)	53 (13.4)	397 (100)
男	93 (37.7)	120 (48.6)	14 (5.7)	20 (8.1)	247 (100)
女	110 (73.3)	5 (3.3)	2 (1.3)	33 (22.0)	150 (100)

拘らず40歳代にピークを示した(表 2)。しかし、ステロイ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歳~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るが40歳代まで幅広く分布していた。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

新患者の背景因子の分布は表 3 に示すように、ステロイド投与歴51%、アルコール愛飲歴32%、両者あり4%、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43%、アルコール愛飲歴54%、女性ではステロイド投与歴74%、アルコール愛飲歴5%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、男女計でも従来の新患データより大きな値を示してい

表 4. ステロイド対象疾患

疾患名	数 (%)
SLE	45 (21)
慢性関節リウマチ	1 (0)
多発性筋炎・皮膚筋炎	14 (7)
MCTD	4 (2)
シェーグレン	3 (1)
その他の膠原病	8 (4)
ネフローゼ症候群	16 (7)
腎炎	7 (3)
腎移植	8 (3)
血小板減少性紫斑病	15 (7)
肝炎	0 (0)
再生不良性貧血	4 (2)
気管支喘息	13 (6)
皮膚疾患	6 (3)
眼疾患	10 (5)
その他	65 (30)
計	215

表 5. 術式 (377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	143 (38)	64 (32)	79 (44)
骨移植術	0 (0)	0 (0)	0 (0)
人工骨頭置換	69 (18)	48 (24)	21 (12)
人工関節置換	137 (36)	74 (37)	63 (35)
人工骨頭再置換	6 (2)	1 (1)	5 (3)
人工関節再置換	5 (1)	1 (1)	4 (2)
その他	17 (5)	10 (5)	7 (4)
計	377 (100)	198 (100)	179 (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	211 (76)	106 (75)	105 (77)
1-1.9	29 (10)	15 (11)	14 (10)
2-2.9	16 (6)	11 (8)	5 (4)
3-4.9	8 (3)	4 (3)	4 (3)
5<	14 (5)	5 (4)	9 (7)
計	278 (100)	141 (100)	137 (100)

再手術を除く、最長9年

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。なお、ステロイド全身投与の対象疾患は、膠原病とくに SLE が一番多く (21%)、次いでネフローゼ症候群 (7%)、血小板減少性紫斑病 (7%) と続いた (表 4)。

4) 手術

手術が施行された 377 関節についてみると (表 5)、骨切り術が 38%、人工骨頭・関節置換術 54% であった。なお、誘因別による術式の差異は認められなかった。

初回手術例 278 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 1 年までが 76%、2 年までが 86% 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。

D. おわりに

2000 年の新患については末報告例が相当数あると考えられるので、2000 年前半までの 3 年半についてみると新患数は 373 例である。これを 1 年当たり換算すると 107 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 24% 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 4 分の 1 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 (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段と考えられる。

また本システムの中で構成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。

E. 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, Illion, 1997.

- 2) 青木利恵、大野良之、玉腰暁子、他：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、1996：67-71.
- 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患者におけるステロイド代謝能の評価

－効果、副作用との関連性評価の基礎検討－

長沢 浩平（佐賀医大内科）
浦江 明憲（医療法人相生会）
堀内 孝彦（九大一内）
橋口 正行（明治薬科大）

SLE患者における特発性大腿骨頭壊死症（IONF）発生/発症例においては、投与薬物（ステロイド）の代謝能が非発生/発症例よりも低下していることが示唆された。この結果は、すでに本研究班によって報告済みの平均投与量と本症発症に関連する疫学調査の結果とも一致するものであり、さらには本症発症予防のためのより個別的な処方設計の可能性を示唆するものと考えられた。

はじめに

本研究班の疫学研究の結果、SLE患者のステロイド1日平均投与量とIONF発症の関連性が明確にされた事は、本疾患の予防を考える上で臨床的に有益かつ大きな成果である。今回の研究は、この疫学研究の結果に基づいて、個別症例での処方設計を考える上で、副作用としてのIONF発症予防の参考、指針となるよう、投与量と反応の間に存在するさまざまな要因を分析することにある。投与量と反応の間には大きく分けてBioavailability（BA：生物学的利用率－体循環への移行を基準にした利用率－）や代謝、排泄などのいわゆる薬物動態（PK：Pharmacokinetics）と本研究班でも検討されているレセプターの多型を含めたレセプターと薬物の相互作用を示す薬力学（PD：Pharmacodynamics）が介在している。今回の研究と関連するステロイドの薬物動態に関する過去の報告には、「PrednisoloneのCL（clearance）低下と副作用に関連あり」¹⁾、「Prednisoloneは用量増加に伴ってVd（Volume distribution）、CL、T1/2（半減期）の増加を認める」²⁾、「腎移植患者のIONF発症例は非発症例に比してPrednisoloneのT1/2が33%延長、CLが33%低下を示した」³⁾等があり、IONFに関連したものでは、上述の通り発症例でT1/2の延長、CLの低下を示すことが報告されている。今回の研究においては、この一連の要因中の主として薬物動態、つまり各種PKパラメーターと本症発症との関

連性について検討した。本症発症との関連性を考える上で重要と思われる薬物動態に関する評価項目は、F値（BA）、Vd、CL、AUC（血中濃度曲線下面積）、T1/2、MR（Metabolic ratio－代謝能－）であるが、今回この中のAUC、T1/2、MR（代謝能）について検討を行った。

対象および方法

佐賀医科大学内科、九州大学第一内科において治療中のSLE患者でステロイド服用中の18名（IONF発生/発症例6例、非発生/発症例12例）を対象とし、検査当日のステロイド服薬前、服薬後30、60、90、180、360分後に採血を行い、血中のprednisolone、prednisoneをHPLCにて測定した。薬物動態の各パラメーターの算出については、下記の方法に従って実施した。

1) $AUC_{0-\infty} = AUC_t + C_{pt} / k_{el}$

2) AUC_t ；投与時から測定最終時点までのAUCの実測値（台形法）

C_{pt} ；最終測定時点の血中濃度実測値

k_{el} ；排泄相から求めた消失速度定数

3) M/P_{ratio} ；prednisolone（親化合物（P））とprednisone（代謝物（M））それぞれの上記に示した $AUC_{0-\infty}$ の比に100を乗じたもの。

4) T1/2；計算は $T1/2 = \ln 2 / k_{el}$ で計算を実施。

結果と考察

各患者の薬物動態パラメーターを表1に、発生発症群、非発生/発症群の平均値を表2に示した。表に示す通り、発生/発症群では非発生/発症群に比して代謝能がやや低下しており、 $T_{1/2}$ については有意な延長が認められた。これらの結果より発生/発症群では、非発生/発症群に比して単位投与量当りの薬剤の暴露量が多いと考えられ、これらの症例では疫学調査の結果、発生/発症のリスクが増大すると報告⁴⁾された1日平均投与量16.6mgよりも低い用量でIONFが発現する可能性が高いと考えられた。つまり、我々は⁵⁾、過去に大量のステロイドが投与されていても、その後のSLEの疾患活動性が低く、少ない量のステロイドで維持されている状態であれば、新たなMRI異常が出現することは少ないことを報告しているが、ステロイドの代謝能の低い患者においては、投与量そのものは比較的低用量であっても、代謝の低下、半減期の延長を通じて暴露量という側面からは高用量での維持療法を実施しているのと同様の状態が生体内に生じている可能性

があり、そのことがIONFの発生/発症の危険性を高めている可能性が考えられた。

また、ステロイドの主たる代謝酵素はCYP3A4であるが、この酵素を主代謝酵素とする薬物においては、消化管での吸収における相互作用（薬物-エリスロマイシン等、食品-グレープフルーツジュース等）や肝機能が比較的大きな影響を及ぼすことが報告されており、CYP3A4activityの低い患者だけでなく、多剤併用時（特にCYP3A4阻害を示す薬物）や肝機能低下時にも、比較的低用量でもIONF発生/発症を惹起する可能性が考えられる。逆に酵素誘導を惹起するとされているリファンピシンやデキサメタゾン併用時には、酵素誘導に伴うCYP3A4activityの増大によって、IONF発症のリスクが軽減されている可能性があるものと考えられる。

以上のような結果・考察から、患者のCYP3A4activityの把握ができれば、治療効果を考慮しながらIONF発症という副作用の発現を低減させる個別の治療法、いわゆるテーラーメイド医療に準じた治療が可能になるものと思われる。CYP3A4activityの測

表 1. Pharmacokinetic parameters (1)

Subject No	Patient's Name	Prednisolone (P)	Prednisone (M)	P+M	M/P ratio	T _{1/2} h
		AUC 0-∞ (ng · h/ml)	AUC 0-∞ (ng · h/ml)	AUC 0-∞ (ng · h/ml)	Metabolic ratio (%)	
1 *	TU	1212.45	273.69	1486.14	22.4	1.5
2 *	SY	2967.95	321.95	3289.90	10.8	5.8
3	NY	1371.62	512.25	1883.87	37.3	1.9
4 *	SK	3758.16	286.47	4044.63	7.6	8.0
5	YY	1414.86	122.74	1537.60	8.7	2.3
6	NF	1137.48	414.50	1551.98	36.4	1.9
7	YK	1795.66	169.08	1964.74	9.4	2.7
8	SK	2339.14	384.34	2723.48	16.4	3.0
9	TS	1155.89	138.26	1294.15	12.0	1.6
10 *	NY	2629.75	412.51	3042.26	15.7	4.0
11 *	MM	1908.89	310.61	2219.50	16.3	2.2
12	YS	1647.63	297.94	1945.57	18.0	3.0
13	KM	2049.99	406.41	2456.40	19.8	3.1
14	YS	3453.38	908.20	4361.58	26.3	3.7
15	KK	1387.34	181.00	1568.34	13.0	1.7
16	SS	1916.65	309.88	2226.53	16.2	2.7
17	KI	1808.53	225.02	2033.55	12.4	3.4
18 *	RI	1762.65	518.25	2280.90	18.8	6.0

* IONF 発生/発症

表 2. Pharmacokinetic parameters (2)

IONF 発生/発症	Prednisolone (P)	Prednisone (M)	P+M	M/P ratio	T1/2
	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)	Metabolic ratio (%)	h
+ (n=6)	2373.3 ± 924.5	353.9 ± 94.2	2727.2 ± 910.9	15.3 ± 2.2	4.6 ± 2.5
- (n=12)	1789.8 ± 638.1	339.1 ± 218.0	2128.9 ± 813.4	18.8 ± 2.8	2.6 ± 0.2

Data expressed as means ± SD. * p<0.05

定には、erythromycin breath test, imidazolam clearance, endogenous cortisol metabolism (cortisol index) などが従来より用いられているが、中でも cortisol index は非侵襲的かつ測定が比較的容易という点で、臨床的応用には適しているものと考えられる。したがって、今後今回検討したPKパラメーター (MR, T1/2) と cortisol index の相関を検討し、cortisol index によって IONF 発生/発症のリスクが事前に予測できる可能性があると考えられる。

また今後の課題としては、具体的に注意を要する併用薬物や日安となる具体的肝機能検査値の検索等の要因分析によって、より具体的個別的な処方設計時に有用な指針の作成が可能になると考えられる。

文 献

- 1) Kozower, M et. al. Decreased clearance of prednisolone, a factor in the development corticosteroid side effects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974, 38., 407-412
- 2) Gambertoglio, J.G., et. al. Pharmacokinetics and bioavailability of prednisone and prednisolone in healthy volunteers and patients. A review. J. Pharm. Biopharm. 1980b, 8, 1-53
- 3) Lausten G.S. et. al., Metabolism of prednisone in kidney transplanted patients with necrosis of the femoral head. Pharmacology and Toxicology 1993, 72, 78-83
- 4) 廣田良夫 ほか、特発性大腿骨頭壊死症の分析疫学、別冊整形外科 1999, 35, 8-15
- 5) 長沢浩平 ほか MRI にて大腿骨頭壊死発生

を認めたSLE症例の検討. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班平成4年度研究報告書, 1993, 95-97

ワーファリンによるSLE大腿骨頭壊死の予防に関する研究

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) の予防を試みているが、登録数が53例に達した。

MRIの診断によるIONFの「発生」はワ (-) 群で15/50骨頭 (30%) であったのに対し、ワ (+) 群では11/56骨頭 (20%) と、有意差はないものの少ない傾向を示した。

一方、IONFの「発症」はワ (-) 群で8/50骨頭 (16%) に認められたのに対し、ワ (+) 群では1/56骨頭 (1.8%) と著明に抑制された。IONF発症に対し確立された予防法がない現在、抗凝固療法はSLEにおいて有望な予防法の1つと考えられる。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (IONF) は、SLEのステロイド治療に伴って起る重大な副作用の1つである。MRIによってほぼ診断できる病理学的な壊死は、SLE症例の30~40%もの多くに起り、しかもそれはステロイド剤開始後3~6ヵ月の早期に起ることが明らかになっている¹⁾。そして、そのうちの1/4~1/3、すなわち全体のSLE症例の約10%がIONFを臨床的に発症し、生活に支障を来すようになる。整形外科的な手術の向上もIONFの治療に重要なことではあるが、患者にとってはIONFの発症を予防することがより一層重要なことである。ところが、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。我々は従来より、SLEにおける初期ステロイド剤大量投与に起因する血液凝固異常や血管障害がIONFの発生・発症要因の1つになりうることを示唆してきた。この点に着目し、本研究はステロイド剤の大量投与を必要とするSLE患者に対し、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いる。IONFの発生・発症を予見的に調査し、条件を満たす症例が50例を越えたので報告する。

B. 研究方法

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。ステロイド剤治療開始とともに、抗凝固薬としてワーファリンの投与を開始した。原則として各施設で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。ワーファリンの投与量は、トロンボテストで20~30%を保つように調節した。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の発生の診断はMRIにより、また発症の診断はX線撮影によった。すなわち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1年毎にX線検査のみを行った。MRIのT1強調画像にて、大腿骨頭部に帯状の低信号域を認めた場合、IONFの「発生」と診断した。また、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の異常に加え、持続的な股関節痛を認めた場合にIONFの「発症」と診断した。

ワーファリンの使用に関しては、口頭で患者の了解を得た。本研究は佐賀医科大学内科を中心として、九州地区の内科6施設の共同研究として行い、現在もなお新規患者の登録を継続している。

C. 研究結果

現在までに、ワ (+) 群28例 (女27、男1)、ワ (-) 群25例 (女24、男1) の計53例のSLE患者の登

録を終えた。ほぼ交互に割付けたために、年齢、ステロイド投与量、腎症の有無、SLEの重症度など、患者の背景因子は両群間で差を認めなかった。IONFの発生は全体で15例（28%）に認められた。そのうち、ワ（-）群で25例中8例（32%）であったのに対し、ワ（+）群では28例中7例（25%）であり、両群間に差を見い出せなかった。これを骨頭単位でみると、ワ（-）群で50骨頭中15骨頭（30%）に発生がみられたのに対し、ワ（+）群では56骨頭中11骨頭（20%）とやや抑制される傾向がみられた（有意差なし）（図1）。また、IONFの発症は現在のところ、全53例中5例（9.4%）に認められている。その中で、ワ（-）群では25例中4例（16%）、50骨頭中8骨頭（16%）にIONFの発症がみられたのに対し、ワ（+）群では28例中1例（3.6%）、56骨頭中1骨頭（1.8%）と明らかな低値を示した。このように、ワーファリンの使用により、IONFの発生の抑制は著明ではないものの、発症に関しては有意に抑制されることが示された。

次にワーファリンの使用、非使用とは無関係にIONFの発生の危険度を検討すべく、IONFの発生、非発生群に分けて主な臨床的特徴を検討した（表1）。これで最も顕著な差異は、ステロイドパルス療法であることがわかる。すなわち、IONF非発生群

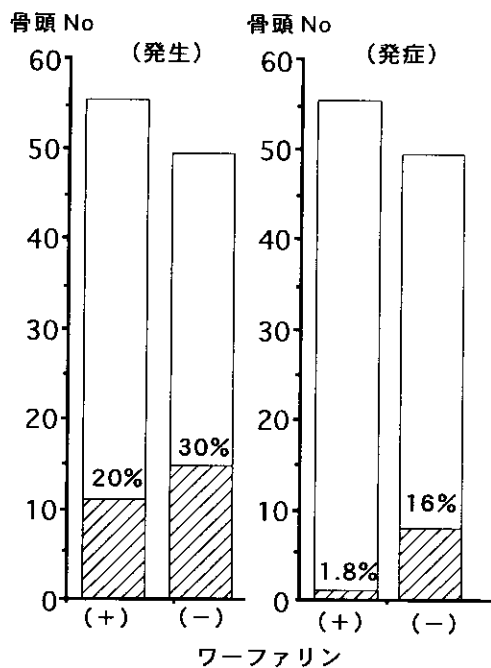


図1. IONF発生・発症に及ぼすワーファリンの影響

表1. IONF発生の有無と臨床所見の比較

	IONF(+) 15例 (28%)	IONF(-) 38例 (72%)
年齢(歳)	29.1	30.6
ステロイド初期量	56.7mg/d	49.2mg/d
ステロイドパルス	13 (87%)	11 (29%)*
腎症	12 (80%)	24 (63%)
CNSループス	5 (33%)	3 (8%)
抗リン脂質抗体	4 (27%)	6 (16%)

*: P<0.05

でパルス療法がなされていたのは、38例中11例（29%）であったのに対し、IONF発生群では15例中13例（87%）もの多くにのぼった。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、および抗リン脂質抗体陽性などが多い傾向を示し、SLEの中でも重症例や血管障害の多い例がIONFを起しやすいことが示唆された。

D. 考察

SLEにおけるステロイド性IONFの発生・発症の主な要因として、血液凝固系の異常や²⁾、脂質代謝の急激な変化が重要視されている。我々はこのうち、前者に的を絞り、抗凝固療法を行うことによってIONFの発生・発症の予防を試みてきた。今回、登録症例数が53例まで増加した。これまでの成績と同様、ワーファリンはIONFの発生を抑制する傾向をわずかにみせたものの、有意には至らなかった。ただ、ステロイド性IONFは両側性に発生することが一般的であるが、ワ（+）群では3例において片側性にのみ発生していたのは興味深い。症例数をさらに増せば、これらの差が明らかになるかも知れない。本研究においてIONFの発症は5例（9骨頭）と少ないため、断定的なことは差し控えたいが、ワーファリンはIONFの発症を抑制することが示唆された。このように、発生と発症で抑制の程度に差があるように見えるが、この理由は明らかではない。発生の際の壊死の範囲に差があるのではないかと考えられたが、我々の以前のMRIによる検討では、ワーファリン使用による有意な差は見出しえなかった。また、IONFの発生はステロイド投与開始後3～6ヵ月以内という早期に起る反面、発症の時期はばら

つきが多く、数年から中には10年以後に起ることもあるため、今後の注意深い観察が必要である。

これまでの成績と同様、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 の発生に大きく影響していることが示された。我々の施設では最近、SLE に対してはステロイドパルス療法は減る傾向にある。このことが原因であるかどうか定かではないが、最近 SLE における IONF の発生が減る傾向にある。例えば全体で見ると、3 年前の統計の44%から、今回は28%に減少している。パルス療法の頻度も72%から45%に減少しているのである。また、我々の別の研究では、ステロイド剤投与により、血清脂質、アルブミン値、白血球数などの臨床検査マーカーがより大きく変化する例に IONF の発生が多いことが示された³⁾。このことは、IONF の発生がステロイドに対する感受性やステロイド代謝と関連していることを示唆すると思われる。これに関しては別項でふれたい。

E. 結 論

ワーファリンを用いた抗凝固療法は SLE におけるステロイド性 IONF の発症を予防できる可能性を示すことができた。ステロイド性 IONF の発症要因は単一のものではないと考えられているが、特に予防法がない現在、SLE においてステロイド剤を使用する場合は、抗凝固療法は試みるべき 1 つの方法であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Nagasawa, K., Ishii, Y., Mayumi, T., et al: Avascular necrosis of bone in systemic lupus erythematosus: possible role of haemostatic abnormalities. *Ann. Rheum. Dis.* 48: 672-676, 1989.
- 3) 長沢浩平：ステロイド性骨壊死症。日内会誌 89: 2122-2127, 2000.

**B) 診斷基準、病型分類、
病期分類、治療指針**

特発性大腿骨頭壊死症の病型分類の見直しに関する研究

吉川 秀樹、西井 孝、菅野 伸彦、中村 宣雄、
 坂井 孝司、原口 圭司、岸田 友紀（大阪大学整形外科）
 大園 健二（国立大阪病院整形外科）

特発性大腿骨頭壊死症非圧壊症例55例76関節の2年以上の自然経過を追跡し、圧壊発生と2方向MRIでの病型分類との関連性を検討した。76関節中43関節に圧壊が発生した。Coronal MRIによる病型分類での圧壊発生率（Type A：16%、Type B：50%、Type C：76%）に比べ、2方向MRI病型分類を組み合わせた分類では、圧壊発生率がType 1：8%、Type 2：49%、Type 3：92%と、圧壊発生の危険性の低い群と高い群の識別精度が向上し、予後評価に有用と考えられた。

A. 研究目的

現行の病型分類による特発性大腿骨頭壊死症（ON）の圧壊発生などの精度の高い予後予測は未だ得られてはいない。新しい病型分類により、ONの正確な病態の把握と予後予測が向上するかを検討した。

B. 研究方法

ON非圧壊症例55例76関節の2方向MRIでの病型分類（図1）と2年以上の自然経過における圧壊発生との関連性を評価した。病型分類はmid-coronal像では壊死部が荷重部の内側3/1以下、1/3から2/3、2/3から臼蓋外側縁まで、臼蓋外側縁をこえるものの4 typeに、mid-sagittal像では臼蓋前側縁より前方、臼蓋前側縁から骨頭中央点鉛直軸まで（A角とする）、中央鉛直軸からA角後方まで、A角以上後方にひろがるものの4 typeに分類した。

C. 研究結果

76関節中43関節に経過観察中に圧壊が発生した。圧壊発生と、年齢・病因・初診時X線病期とに有意な関連性はなかった。Coronal, Sagittal 各1方向MRIによる病型分類では壊死領域が大きくなるとともに圧壊の発生率が上昇した（表1）。Coronal MRI分類のType B、C（C-B、C）症例でも、Sagittal MRI分類の違いにより、つまり壊死部の骨頭内前後の広がりにより、圧壊の発生率が異なっていた。2方向MRI病型分類を組み合わせた分類（図2）では、圧

MRIによる2方向病型分類

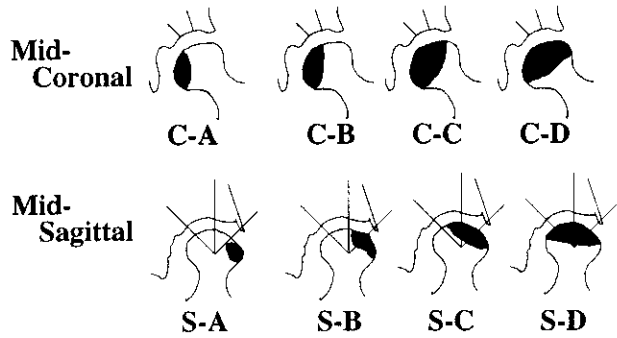


図1

表1

		S-A	S-B	S-C	S-D	圧潰率
Coronal MRI	C-A ○	11	5			3/19
	X	1(8%)	2(29%)			(16%)
	C-B ○		4	2	0	6/12
	X		2(33%)	3(60%)	1(100%)	(50%)
C-C ○			9	0	14/23	
X			12(57%)	2(100%)	(61%)	
C-D ○		0	1	1	20/22	
X		1(100%)	11(92%)	8(89%)	(91%)	
圧潰率		1/12 (8%)	5/14 (36%)	26/38 (68%)	11/12 (92%)	

壊発生率はそれぞれType 1：8%、Type 2：49%、Type 3：92%であった。現行のCoronal MRIによる

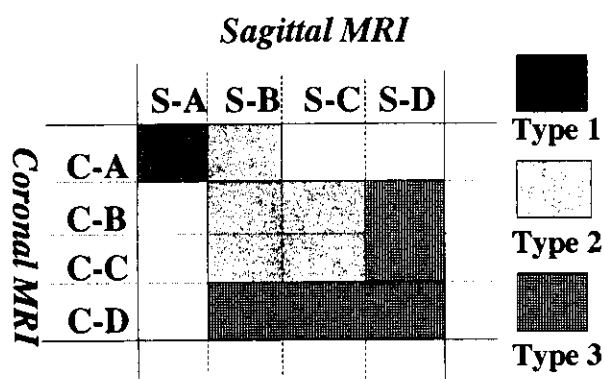


図 2

病型分類での圧壊発生率（Type A：16%、Type B：50%、Type C：76%）に比べ、圧壊発生の危険性の低い群と中間群、高い群の識別精度が向上した。

D. 考 察

2方向MRIによる病型分類により、ONの圧壊発生に対し安全な群と危険性の高いグループの予後予測の精度が向上した。圧壊発生には壊死部の体積、位置のおよぼす影響が高いことが報告されている⁽¹⁻³⁾。現行のCoronalMRIによる病型分類が主に位置情報を反映しているのに対し、本分類は体積因子も反映することにより、予後予測精度が向上したと考えられる。

E. 結 論

壊死部の体積、位置などの評価をとりいれた2方向MRI病型分類は、正確な予後予測に有用であった。

F. 参考文献

- 1) Steinberg ME et al: Does lesion size affect the outcome in avascular necrosis? Clin Orthop 367: 262-271, 1999
- 2) Koo KH, et al: Quantifying the extent of osteonecrosis of the femoral head: a new method using MRI. J Bone Joint Surg [Br] 77: 875-880, 1995.
- 3) Shimizu K, et al: Prediction of collapse with magnetic resonance imaging of avascular necrosis of the femoral head. J Bone Joint Surg [Am] 76: 215-223, 1994.

特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死に関する研究

吉川 秀樹、坂井 孝司、菅野 伸彦、中村 宣雄、
西井 孝、原口 圭司、岸田 友紀（大阪大学整形外科）
大園 健二（国立大阪病院整形外科）

特発性大腿骨頭壊死症375例中、症状を有する多発性骨壊死を87例23%に認め、部位別では膝関節81例、肩関節21例、足関節6例、手根骨2例であった。関連因子についてはステロイド性75例（29%）、アルコール性10例（14%）、両者の関与2例の順に多く、両側例もステロイド性で多かった。狭義の特発性では発症例はなかった。圧潰は膝関節32%、肩関節29%、足関節33%に見られた。

A. 研究目的

ステロイド性、アルコール性、及び狭義の特発性大腿骨頭壊死症例（ONFH）における、多発性骨壊死の特徴を調査し、異なる病態の可能性を検討する。

B. 研究方法

ONFH375症例（女性197例、男性178例、平均42歳）を対象とした。ステロイド性255例、アルコール性73例、両方の関与3例、狭義の特発性44例で、両側性の割合はステロイド性78%、アルコール性63%、両方の関与67%、狭義の特発性43%であった。多発性骨壊死について、発症の頻度及び臨床的特徴をretrospectiveに調査した。

C. 研究結果

多発性骨壊死発症を87例（23%）に認め、ステロイド性75例（29%）、アルコール性10例（14%）、両方の関与が2例で、狭義の特発性では認めなかった。膝関節が81例（22%）と最多で、肩関節21例（6%）、足関節6例（2%）、手根骨2例（0.5%）の順であった。非多発性骨壊死例288例との比較では、ステロイド性で若年の女性に多い傾向が見られた。ステロイド性における多発例と非多発性例の比較でも若年者に多い傾向が見られたが、性別と基礎疾患については有意差を認めなかった。各部位における両側性の割合は、ステロイド性で多い傾向にあった。圧潰の頻度は膝関節32%、肩関節29%、足関節33%で、主に

保存療法にて対処していたが、膝関節4例に関節鏡下の遊離体除去、9例にcore decompression、2例に人工膝関節全置換術を、肩関節1例にcore decompression、1例に人工肩関節全置換術を施行した。

D. 考察

多発性骨壊死の部位は膝、肩、足関節の順に多くこれまでの報告と同様の結果であった。関連要因は、ステロイド性、アルコール性の順に多く、狭義の特発性では認めなかった。狭義の特発性ではONFHについても片側例が多く、ステロイド性やアルコール性と比較して局所的な病態が示唆された。圧潰率は30%程度と高いが、これは発症例に対する割合ではなく、発症例に限ったためと考えられた。

E. 結論

ONFH症例における多発性骨壊死はステロイド性に多く狭義の特発性では発症例はなかった。狭義の特発性ではONFHについても片側例が多く、ステロイド性やアルコール性と比較して局所的な病態が示唆された。

F. 研究発表

学会発表

坂井孝司ら：特発性大腿骨頭壊死症患者における多発性骨壊死.第27回日本股関節学会学術集会.平成12年11月名古屋.

急速破壊型股関節症とsubchondral insufficiency fracture

山本 卓明、野口 康男、宮西 圭太、末永 英慈、
岩本 幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)

Subchondral insufficiency fracture (SIF) には、急速に股関節破壊を来たすものがある。SIFと急速破壊型股関節症 (RDC) の臨床病理像を比較検討した結果、両疾患は高齢女性に多いなど臨床像が類似しており、また骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変が病理学的に共通していた。RDCにおける初期病変はSIFである可能性が考えられた。

A. 研究目的

大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患である大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (Subchondral insufficiency fracture of the femoral head: SIF) と急速破壊型股関節症 (RDC) の臨床病理像を比較検討し、RDCの病因・病態について考察する。

B. 研究方法

人工股関節置換術を施行され、病理組織学的にSIFと診断された44例のうち、発症直後と手術直前の経時的レントゲン変化の検討が可能であった11大腿骨頭を対象とした。内訳は、男性2例、女性9例、年齢は61-78歳 (平均年齢69歳) であった。

C. 研究結果

11例全例において発症後6カ月以内に骨頭外側を中心に圧潰変形を来した。さらに、関節裂隙は月平均0.4-1.0 mm/monthと急速に狭小化していた。病理組織学的には、骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変を全例に認めた。

D. 考察

RDCにおける特徴的病理所見の一つに、骨軟骨破壊産物を含む肉芽腫性病変が報告されている。これは、今回のSIF全例に認められた。今回の症例は画像的にもRDCの診断基準に当てはまる。両疾患は高齢女性に多いなど臨床像が類似しており、SIFは急速破壊型股関節症の病因として重要と考えられた。

E. 結論

RDCにおける初期病変はSIFである可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto T, Bullough PG. The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2423-2427.
- 2) Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 464-468.

2. 学会発表

- 1) Yamamoto T, Bullough PG, Iwamoto Y. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. A differential diagnosis in Osteonecrosis. The ARCO Meeting. October 4-6, 2000, Baltimore, USA.
- 2) Yamamoto T, Sugioka Y, Bullough PG, Iwamoto Y. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. International Hip Society. October 11-14, 2000, Los Angeles, USA.