

厚生労働省特定疾患対策研究事業

骨・関節系調査研究班

特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会

平成13年度研究報告書

平成14年3月

分科会長 高岡邦夫

# 目 次

## 分科会員構成

## 総括研究報告書

特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 会長 高岡 邦夫

## 分担研究報告書

### A) 免疫調査

研究グループリーダー： 廣田 良夫

- 1) 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリングー5年間の集計結果ー…………… 1  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
田中 隆、山本博司、廣田良夫  
東海大学福岡短期大学情報処理学科  
竹下節子
- 2) 臨床調査個人票を用いた特発性大腿骨頭壊死症の疫学像の検討…………… 4  
東海大学福岡短期大学情報処理学科  
竹下節子  
大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学  
田中 隆、近藤亨子、廣田良夫

### B) 診断基準、病型分類、病期分類、資料指針

研究グループリーダー： 大園 健二

- 1) 新しい病期・病型分類を用いた大腿骨頭壊死症の自然経過…………… 9  
大阪大学整形外科  
西井 孝、菅野伸彦、三木秀宣、中村宣雄、坂井孝司、原口圭司  
岸田友紀、吉川秀樹  
国立大阪大学整形外科  
大園健二
- 2) 病型分類と壊死体積比率との関連性…………… 11  
ー特発性大腿骨頭壊死症の自然経過予測への有用性ー…………… 11  
大阪大学整形外科  
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  
国立大阪大学整形外科  
大園 健二
- 3) 特発性大腿骨頭壊死症の壊死域局在の決定因子に関する研究…………… 14  
昭和大学藤が丘病院整形外科  
渥美 敬
- 4) 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折早期例の臨床病理像…………… 16  
九州大学大学院医学研究院整形外科  
本村悟朗、山本卓明、宮西圭太、野口康男、岩本幸英  
下関市立大学中央病院整形外科  
白澤建蔵
- 5) Painful hips in older males…………… 18  
九州大学大学院医学研究院整形外科  
山本卓明、野口康男、本村悟朗、岩本幸英
- 6) 大腿骨頭回転骨切り術における栄養血液血流の術中超音波検査に関する研究…………… 20

	九州大学大学院医学系研究科整形外科 末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明 岩本幸英	
7)	大腿骨頭壊死症に対するバイポーラ型人工骨頭置換術の短期成績と股関節鏡所見 九州大学大学院医学研究院整形外科 末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明 岩本幸英	22
8)	特発性大腿骨頭壊死の術後調査に関する研究 佐賀医科大学整形外科 佛淵孝夫	24
9)	金属・金属人工股関節置換術の早期成績から見た 特発性大腿骨頭壊死症に対する手術適応に関する研究 久留米大学医学部、久留米大学医療センター整形外科 樋口富士男	30
10)	特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工関節置換術の術後成績：多施設共同研究 信州大学整形外科 小林千益、高岡邦夫 大阪大学整形外科 菅野伸彦、西井 孝、吉川秀樹 九州大学医学部整形外科 山本卓明、野口康男 国立大阪病院整形外科 高尾正樹、大園健二 久留米大学医学部整形外科 熊谷 優、樋口富士男 京都府立医科大学整形外科 井上重洋、末原 洋、久保俊一 金沢医科大学整形外科 杉森端三、兼氏 歩、松本忠美 長崎大学医学部整形外科 原田真一、榎本 寛、進藤裕幸 産業医科大学整形外科 大西英生、中村利孝 昭和大学藤が丘病院整形外科 山野健一、平沼泰成、渥美 敬 名古屋大学医学部整形外科 鳥居行雄、長谷川幸治 旭川医科大学整形外科 寺西 正、松野丈夫 大阪市立大学医学部公衆衛生 廣田良夫	35
11)	特発性大腿骨頭壊死症に関する研究 旭川医科大学整形外科 松野丈夫	42

C) 病態解析

研究グループリーダー： 松本 俊夫

- 1) グルココルチコイド投与家兔骨髄内抵抗血管におけるCOX 2 依存性拡張反応の検討 ..... 43  
 信州大学医学部第一生理  
 水野理介、大橋俊夫  
 信州大学医学部整形外科  
 堀内博志、斎藤直人、小林千益、高岡邦夫
- 2) HIF-1  $\alpha$  誘発性血管内皮細胞アポトーシスにおけるステロイドの影響に関する研究 ..... 45  
 産業医科大学医学部第一内科  
 田中良哉、飯田 武、福島あゆみ、峯信一郎  
 神戸大学大学院医学研究科生体防御学  
 南 康博、藤本浩子
- 3) グルココルチコイド過剰症における大腿骨細動脈での活性酸素の産生亢進 ..... 47  
 徳島大学医学部第一内科  
 赤池雅史、東博之、松本俊夫  
 信州大学医学部整形外科  
 堀内博志、高岡邦夫  
 信州大学医学部第一生理  
 大橋俊夫、水野理介
- 4) LPS家兔骨壊死モデルに及ぼすNOの影響に関する研究 ..... 50  
 九州大学大学院医学研究院病理病態学  
 居石克夫
- 5) SHR大腿骨頭壊死に関する研究 -NOS inhibitor及びステロイドホルモン負荷の試み ..... 57  
 長崎大学医学部整形外科  
 進藤裕幸、熊谷謙治、和田政浩、鈴木暢彦、村田雅和  
 長崎大学医学部第一薬理教授  
 丹羽正美
- 6) 特発性大腿骨頭壊死症における修復血行のvariation ..... 64  
 昭和大学藤が丘病院整形外科  
 柁原俊久、渥美 敬、平沼泰成、戸嶋 潤、玉置 聡
- 7) 壊死域局在と白蓋の三次元的位置関係 ..... 67  
 昭和大学藤が丘病院整形外科  
 柁原俊久、渥美 敬、平沼泰成、戸嶋 潤、玉置 聡
- 8) ステロイド投与家兔骨壊死モデルにおける  
 末梢血流改善薬および抗凝固薬の効果に関する研究 ..... 72  
 金沢医科大学整形外科  
 松本忠美、二見智子、西野 暢、  
 金沢大学整形外科  
 堀井健志、加畑多文、柳下信一
- 9) 特発性大腿骨頭壊死症の凝固・線溶系の検討 ..... 78  
 大阪大学整形外科  
 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  
 国立大阪病院整形外科  
 大園健二

10) 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者におけるステロイド大量投与後の 高脂血症が大腿骨頭壊死症発症に及ぼす影響に関する研究	80
順天堂大学医学部膠原病内科	
津田裕士、金井美紀、金 英俊、木田一成、橋本博史	
11) 早期ステロイド性大腿骨頭壊死症における骨髓脂肪細胞の増大	84
九州大学医学部整形外科	
本村悟朗、山本卓明、野口康男、宮西圭太、岩本幸英	
九州大学医学部第一病理	
山下彰久、居石克夫	
12) ステロイド性大腿骨頭壊死症予防の試み	86
九州大学医学部整形外科	
山本卓明、野口康男、入佐隆彦、宮西圭太、本村悟朗、岩本幸英	
九州大学医学部第一病理	
山下彰久、居石克夫	
13) 骨髓内脂肪培養に関する研究	89
佐賀医科大学整形外科	
沸淵孝夫	
14) ORP150とHO1 による骨組織の虚血性変化の評価	93
大阪大学医学部整形外科	
菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、中村宣雄、原口圭司、坂井孝司	
岸田友紀、吉川秀樹	
井上病院整形外科	
佐藤宗彦	
国立大阪病院整形外科	
大園健二	
15) 大腿骨骨髓損傷再生過程に関する研究	95
産業医科大学整形外科	
大西英生	
16) ラットを用いた大腿骨頭壊死モデル作製の試みに関する研究	97
旭川医科大学整形外科	
辻 宗啓、松野丈夫、後藤英司、寺西 正	
北海道大学大学院医学研究科病態分子病理	
池田 仁、吉木 敬	
17) ステロイド誘発性大腿骨頭壊死における骨細胞アポトーシスと 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor ,TNF) - $\alpha$ の役割に関する研究	100
東京大学医学部附属病院整形外科・脊椎外科	
田中 栄	

#### D) 遺伝子解析

研究グループリーダー 高岡 邦夫

1) ノックアウトマウスを用いた核内受容体の骨代謝における機能解析	103
東京大学分子細胞生物研究所	
加藤茂明	
2) SNPデータベースを用いたステロイドホルモン関連遺伝子多型の検索	105
大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学講座 (小児科)	
中島滋郎	

3) 特発性大腿骨頭壊死症におけるグルココルチコイド受容体の遺伝子多型性解析	108
信州大学医学部整形外科	
高岡邦夫、堀内博志、五明広樹、若林真司、斎藤直人、小林千益	
縄田昌司、四本直樹	
信州大学医学部加齢適応センター環境適応分野	
谷口俊一郎	
大阪大学大学院医学系小児科	
中島滋郎	
順天堂大学医学部膠原病内科	
橋本博史、津田裕士、深沢 徹	
4) 特発性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析 CYP450を対象にして	111
京都府立医科大学整形外科学教室	
久保俊一、浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、上島圭一郎、井上重洋	
柴谷匡彦、中村文紀、小嶋晃義、末原 洋	
京都府立医科大学生化学教室	
里見佳子、西野輔翼	
信州大学整形外科	
高岡邦夫	
大阪大学小児科	
中島滋郎	
大阪市立大学公衆衛生	
田中 隆、廣田良夫	

**E) 臓器移植**

研究グループリーダー： 久保 俊一

1) 臓器移植での特発性大腿骨頭壊死症の発症頻度と危険因子に関する研究	117
腎移植におけるタクロリウムスの薬物動態と大腿骨頭壊死症	
京都府立医科大学整形外科教室	
上島圭一郎、久保俊一、藤岡幹浩、浅野武志、柴谷匡彦、濱口裕之	
京都府立医科大学移植・内分泌外科	
岡本雅彦、吉村了勇	
京都府立医科大学薬剤部	
杉岡信彦、国府孝敏、西田克次	
2) 小児骨髄移植後の大腿骨頭壊死症	122
名古屋大学整形外科	
長谷川幸治、北小路隆彦、鳥居行雄、坂野真士、川崎雅史、藁科秀紀	
金子真理子	
京都府立医科大学整形外科	
久保俊一	
3) 肝移植後の特発性大腿骨頭壊死症 -MRIによる検討-	126
信州大学医学部整形外科	
高岡邦夫、堀内博志、小林千益、斎藤直人、縄田昌司	
信州大学医学部第1外科	
橋倉泰彦、中澤勇一、池上俊彦、川崎誠治	

特発性大腿骨壊死症の診断基準、病型分類、病期分類 (平成13年6月改定案)	131
---------------------------------------	-----

## 分科会員構成

厚生労働省特定疾患対策研究事業名簿

(特発性大腿骨頭壊死)

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	高岡 邦夫	信州大学医学部整形外科	教 授
分担研究者	津田 裕士 加藤 茂明 松本 忠美 久保 俊一 吉川 秀樹 中島 滋郎 廣田 良夫 野口 康男 居石 克夫 長沢 浩平	順天堂大学医学部膠原病内科 東京大学分子細胞生物学研究所 金沢医科大学整形外科学 京都府立医科大学整形外科学 大阪大学医学部整形外科学 大阪大学医学部小児科学 大阪市立大学医学部公衆衛生学 九州大学医学部整形外科学 九州大学医学部第1病理学 佐賀医科大学内科学	助教授 教 授 教 授 教 授 教 授 助 手 教 授 助教授 教 授 教 授
研究協力者	松野 丈夫 田中 栄 渥美 敬 大橋 俊夫 谷口俊一郎 長谷川幸治 白倉 良太  大園 健二 松本 俊夫 田中 良哉 大西 英生 樋口富士男  佛淵 孝夫 進藤 裕幸	旭川医科大学整形外科学 東京大学医学部附属病院整形外科 昭和大学藤が丘病院整形外科 信州大学医学部第1生理学 信州大学医学部加齢適応センター 名古屋大学医学部整形外科学 大阪大学バイオメディカルセンター 臓器制御部門臓器移植学 国立大阪病院整形外科 徳島大学医学部第一内科学 産業医科大学第一内科学 産業医科大学整形外科学 久留米大学医学部附属医療センター 整形外科 佐賀医科大学整形外科学 長崎大学医学部整形外科学	教 授 助 手 助教授 教 授 教 授 助教授 教 授  医 長 教 授 教 授 講 師 助教授  教 授 教 授
(事務局) 経理事務連絡 担当責任者	小林 千益	信州大学医学部整形外科 〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1 TEL : 0263-37-2659 FAX : 0263-35-8844	助教授



## 研究グループ

(○リーダー)

- A) 疫学調査（特発性大腿骨頭壊死症の患者数推計と危険因子）
  - 廣田 良夫、大園健二、吉川秀樹、松野丈夫、長沢浩平、樋口富士男、野口康男
- B) 臓器移植（臓器移植での本症の発症頻度と危険因子）
  - 久保 俊一、大園健二、吉川秀樹、白倉良太、長谷川幸治
- C) 病態解析（動物モデル、臨床病態）
  - 松本 俊夫、松本忠美、居石克夫、野口康男、田中良哉、大橋俊夫、進藤裕幸、田中 栄、大西英生
- D) 診断基準、病型分類、病期分類、治療指針
  - 大園 健二、渥美 敬、高岡邦夫、佛淵孝夫、吉川秀樹
- E) 遺伝子解析（特発性大腿骨頭壊死の発生要因）
  - 高岡 邦夫、加藤茂明、長沢浩平、津田裕士、谷口俊一郎、中島滋郎

# 総括研究報告書

## 特発性大腿骨頭壊死症の予防を目的とした疫学的 病態生理学的遺伝学的総合研究 (H11-特疾-35)

主任研究者 高岡 邦夫 信州大学医学部整形外科教授  
〒390-8621 松本市旭3-1-1

特発性大腿骨頭壊死症の疫学的調査を続行し、わが国での本疾患発症患者の背景の把握を行った。近年の傾向はSLE、腎疾患、臓器移植後など種々の基礎疾患治療の目的でステロイド剤が使われた患者の割合が増加していることであり、全患者の約半数がステロイド剤に誘発されたと推測される。特に女性では70%に相当している。臓器移植後患者にも本疾患が約10%前後に発生していることを明らかにできた。また本研究班は本疾患の診断基準、病型分類、病期分類を確立し、それらに基づいた治療指針の作成も目的としている。平成13年度には病型分類、病期分類の改訂を行って全国の医療機関に普及させるために冊子を作成して配布した。またEBMに基づいた治療指針作成の基礎資料作成の目的で、本疾患の治療に用いるべき人工股関節の特徴を明らかにするための調査し明らかな結果を得た。一方でステロイド剤による特発性骨頭壊死症の発生防止のための基礎研究にも努力している。すなわち本疾患は骨の阻血性壊死とされるためにステロイド剤の骨微小循環への影響を中心課題とした。最近の研究結果からステロイド剤は骨組織血管の内皮細胞での活性酸素の産生亢進による内皮依存性弛緩反応を減弱させる作用があることが初めて明らかにでき、壊死発生機序解明、さらに本疾患の予防法開発の手がかりになることが期待される。またステロイド剤に対する感受性（過敏症）についての遺伝的素因の同定から本疾患罹患リスク予知を可能とするための遺伝学的研究に着手した。ステロイド受容体、ステロイド剤代謝酵素の遺伝子多型と本疾患発生との相関について倫理的配慮のもとに研究を行っている。

### 1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は壮年期成人に好発し、その罹患によって股関節が破壊され起立歩行障害によりQOLが著しく侵される疾患である。全国調査によれば、本疾患の年間新規罹患患者数は3000人と推計され、年々増加傾向にある。本疾患の病因は必ずしも明らかではないが、本疾患は年々増加傾向にある。特にステロイド剤使用後の本疾患患者が次第に増加し、大腿骨頭壊死症患者の半数を占めている現状は問題である。ステロイド剤が本疾患を誘発する機序は不明であり、したがってその予防措置がとれないのが現状である。骨の微小循環障害に起因する阻血性骨壊死が本疾患の本態とされるが、ステロイド剤が骨微小循環にどのような機序で障害をきたすかがいまだに明解でない。また、血液凝固能の亢進や脂質代謝異常の病態への関与も指摘されている。また、

例えばステロイド剤が投与されたSLE患者の10%前後に本疾患が発症する。これらの患者ではステロイドに対する感受性が亢進しているか、ステロイド剤の代謝機能が低下している可能性がある。すなわちステロイド剤に対する反応の個体差または本疾患罹患素因が存在することが窺われる。また、最近、わが国でも移植医療が注目されるようになったが、臓器移植後に汎用されるステロイド剤による大腿骨頭壊死症の発生も危惧される。臓器移植にともなう本疾患の発生状況の監視と予防法の開発が急務である。そのため本研究班では、すでに普及している腎移植に限らず、骨髄移植、肝移植、心移植患者での本疾患の発生についても調査を要する。本疾患に罹患した患者については、正確に診断し有効かつ能率的に治療を進めるための診断基準、病型・病期分類と適切な治療指針が必要であり、その確立も本研究

班の大きな使命である。このような現状認識のもとに、平成11年度からの厚生省特定疾患対策研究事業一骨関節系調査研究班一特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会を新しく組織した。要約すると本研究班の目的を以下のごとくである。

- A. わが国での特発性大腿骨頭壊死症発生状況の年次推移の調査監視
- B. 診断基準、病型分類、病期分類の確立
- C. 効果的な治療指針の確立と普及
- D. 本疾患の病態解明
- E. 予防法の確立と普及

## 2. 研究方法

具体的な研究課題に取り組むために、班に以下の5作業グループ(遺伝子解析、病態解析、疫学調査、診断治療ガイドライン、臓器移植の骨頭壊死調査)を組織し共同研究を行った。

### A. 疫学調査(1): 本症の発生状況調査監視:

班員が属する13医療施設での定点モニタリングを継続して行い。ステロイド剤投与に関連した患者数の動向を調査する。(担当: 廣田)

### B. 診断基準、病型分類、病期分類の確立:

本疾患の診断基準、病型分類、病期分類についてその妥当性を検討し病型分類、病期分類の改訂を行い冊子作製して全国に配布(担当: 吉川)

### C. 診断治療ガイドラインの確立:

病型病期分類に基づいた外科的治療の適応治療成績をEBMの観点から調査する。(担当: 吉川、大園、渥美、佛淵、野口、高岡)

### D. 病態解析

病因病態解明のための研究は以下のE1~E3に細分して行う。

#### D1. 微小循環に対するステロイド剤の作用についての基礎および臨床研究:

血管の運動機能(収縮、弛緩)へのステロイド剤の影響を動的に観察するために、実験動物の骨内微小血管の運動をex vivoで直接観察できる実験系を用いる。(担当: 大橋) 血管内皮依存性弛緩反応を観察できる臨床検査法plethysmographyでステロイド効果を検索した。(担当: 松本俊夫 田

中良哉)

#### D2. 血液凝固能抑制による大腿骨頭壊死症の予防効果についての臨床研究:

ステロイド投与が必要なSLE患者にワーファリンを同時に投与し、非投与の対照群と本疾患の発生および発症頻度を比較した。(担当: 野口、長沢)

#### D3. 脂質代謝異常の本症発生への関与に関する研究:

薬物療法、血漿交換療法を組み合わせた治療法で高脂血症を防ぐことで、大腿骨頭壊死症の発症が抑制可能かを検討する。(担当: 津田)

### E. 大腿骨頭壊死症発症素因の遺伝子解析

本疾患罹患素因の同定のためにステロイドの対する感受性を高めるステロイド受容体の遺伝子多型、11 beta-hydroxy-steroid dehydrogenase type 2 遺伝子、さらにCYP450の各分子種の遺伝子多型と本症発生との関連をGene Chipを用いて解析している。(担当: 高岡、中島、久保)

### F. 臓器移植後の特発性大腿骨頭壊死症

腎移植、肝移植、骨髄移植患者での本疾患発生状況を調査する。

## 3. 研究結果及び考察

### A. 疫学調査: 本症の発生状況調査監視:

1994年に本研究班でおこなった全国アンケート調査の回答で得られた患者実数の1/4がこの定点モニタリングで得られた。約半数の患者は、膠原病などでステロイド剤による治療が行われていた。(担当: 廣田)

### B. 診断基準、病型分類、病期分類の確立:

病型分類、病期分類はMRIにも応用可能なものに改訂し冊子として全国に配布した。

### C. 診断治療ガイドラインの確立:

病型病期分類を基準として過去の治療成績の集積から外科的治療の適応適切な手術法の選択について治療ガイドラインを作成している。本年度末までに試案を作成する。(担当: 吉川、野口、高岡)

### D. 病態解析

#### D1. 微小循環に対するステロイド剤の作用について

## の基礎および臨床研究：

血管内皮依存性弛緩反応を観察できる臨床検査法plethysmographyでステロイド効果の検索を行った。その結果、ステロイド投与によって血管内皮依存性弛緩反応が抑制されることが明らかになった。ヒト臍帯静脈内皮細胞培養系にステロイドを添加することにより、活性酸素とperoxynitriteの産生が増加し、NO産生は減少することを観察した。

## D2. 血液凝固能抑制による大腿骨頭壊死症の予防効果についての臨床研究：

ワーファリン投与群での本疾患の発生率には有意差が見られなかったが、従って、血液凝固能の亢進は本疾患の主な病因ではない推測された。

## E. 大腿骨頭壊死症発症素因の遺伝子解析

ステロイド受容体の遺伝子多型の一つである点変位(N363S)について検索したが、この遺伝子多型は日本人には極めて稀であることが明らかになり、本疾患との関連性が否定された。ステロイド感受性を高める別の遺伝子多型であるBcl-1消化断片の多型について壊死群と非壊死群で差はなかった。11 beta-hydroxy-steroid dehydrogenase type 2 遺伝子の日本人での多型については進行中。

## F. 臓器移植後の特発性大腿骨頭壊死症

腎移植後患者では、5%前後に術後約3ヶ月以内に大腿骨頭壊死症が発生。新しい免疫抑制剤であるFK506、ステロイドの併用によってステロイド投与量を減らすことで本疾患の発生率が低下するとの結果を得た。

骨髄移植後10%の患者に壊死が発生していたが、壊死発生群では非発生群と比べて血清脂質(総コレステロール、TG)が有意に高値であった。

**結論** 本年度の成果は以下のとおりである。本症の発生状況を把握し罹患危険因子を同定するために行った疫学的調査では、近年、ステロイド剤の使用に関連して本症を生じる症例が増加傾向にあり、本症の約半数を占めていることが明らかになった。本疾患の診断基準、病型分類、病期分類についてその妥当性を検討し、病型分類と病期分類の改訂を行った。本疾患の病因病態は未だ不明であるが、その解明のために、多岐に渡る研究を行った。その主なものは、

骨内微小循環に対するステロイド剤の作用の研究、血液凝固能亢進に関する研究、脂質代謝異常の本症への関連についての研究などである。さらに、本疾患への罹患素因についての遺伝子解析を行った。また、近年、注目を浴びている臓器移植に合併する本症の実態調査と、危険因子に関する研究を行った。

## 4. 評価

### 1) 達成度について

疫学的調査については計画通りに行われた。診断基準、病型分類、病期分類は本年度の改訂によってほぼ完成した。治療ガイドラインはほぼ完成した。

予防をめざした病態解析ではステロイド剤の骨微小循環への効果は血液凝固系ではなく血管運動系を介していることがほぼ明らかになった。罹患素因の遺伝子解析については期待された結果は得られていない。

### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

特発性大腿骨頭壊死症についての研究から骨微小循環に関する研究が発展してきた。わが国のこの領域の研究は国際的に高い評価を得ている。ステロイド剤投与による本疾患の予防は是非とも行わなければならない課題である。

### 3) 今後の展望について

ステロイド剤による本疾患発生の機序についての基礎的臨床的研究の方向性がほぼ明らかになりつつあると考える。今後の骨循環へのステロイド剤作用の制御が可能となれば本疾患の予防が可能になるであろう。

## 5. 結論

本症の発生状況を把握し罹患危険因子を同定するために行った疫学的調査では、近年、ステロイド剤の使用に関連して本症を生じる症例が増加傾向にあり、本症の約半数を占めていること。また臓器移植に合併する本症の実態調査を行った。本疾患の診断基準、病型分類と病期分類を確立した。本疾患の病因病態は未だ不明であるが、その解明のために、多岐に渡る研究を行った。その主なものは、骨内微小循環に対するステロイド剤の血液凝固能亢進ではなく血管運動への効果が壊死発生に関与しているらしい。解明を急ぎたい。

## 研究発表

主任研究者：高岡邦夫

- Saitou N., Okada T., Horiuchi H., Murakami N., Takahashi J., Nawata M., Ota H., Nozaki K. and Takaoka K.: A biodegradable polymer as a cytokine delivery system for inducing bone formation. *Nature Biotechnology*, 19; 332-335, 2001
- Horiuchi H., Saito N., Kinoshita T., Wakabayashi S., Tsutsumimoto T., and Takaoka K.: Enhancement of bone morphogenetic protein-2-induced new bone formation in mice by phosphodiesterase inhibitor Pentoxifylline. *Bone* 28: 290-294, 2001.
- Saito N., Ebara S., Fukushima Y., Wakui K. and Takaoka K.: Progressive scoliosis in Cri-Du-Chat syndrome over a 20-year follow-up period. -A case report- *Spine* 26: 835-837, 2001.
- Saito N., Okada T., Horiuchi H., Murakami N., Takahashi J., Nawata M., Ota H., Miyamoto S., Nozaki K. and Takaoka K.: Biodegradable poly-D-L-lactic acid-polyethylene glycol block copolymers as a BMP delivery system for inducing bone. *J Bone and Joint Surgery* 83-A, supplement, 92-98, 2001.
- Yoshimura Y., Nomura S., Kawasaki S., Tsutsumimoto T., Shimizu T. and Takaoka K.: Colocalization of noggin and bone morphogenetic protein-4 during fracture healing. *J. Bone and Mineral Research*, 16: 876-884, 2001.
- Kobayashi S., Eftekhari N. S., Terayama K., Iorio R. and Takaoka K. Primary Charnley total hip arthroplasty :A comparison of American and Japanese cohorts followed for 10-20 years. *J. Arthroplasty* 16: 340-350, 2001.
- Saitoh T., Seki H., Murakami N., Hata Y., Takaoka K.: Tardy ulnar tunnel syndrome caused by Galeazzi fracture-dislocation: A neuropathy with a new pathomechanism. *J Orthop Trauma* 2000 14:66-70.
- Kobayashi S., Saito N., Horiuchi H., Iorio R., Takaoka K.: Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total hip arthroplasty. *Lancet* 2000 355: 1499-1504.
- Mehdi R., Shimizu T., Yoshimura Y., Gomyou H., Takaoka K.: Expression of bone morphogenetic protein and its receptors in osteosarcoma and malignant fibrous histiocytoma. *Jpn J Clin Oncol* 2000 30:272-275.
- Murakami N., Saitoh S., Hata Y., Seki H., Takaoka K.: Multiple telescoping anastomosis on an artery. *Microsurgery* 2000 20: 337-342.
- Kinoshita T., Kobayashi S., Ebara S., Yoshimura Y., Horiuchi H., Tsutsumimoto T., Wakabayashi S., Takaoka K.: Phosphodiesterase inhibitors, pentoxifylline and rolipram, increase bone mass mainly by promoting bone formation in normal mice. *Bone* 2000 27:811-817.
- Saitoh S., Hata Y., Murakami N., Seki H., Miyauchi S., Takaoka K.: Ectopic calcification following tibial fracture: property analysis. *Skeletal Radiology* 2000 29: 609-612.
- Yamazaki H., Saitoh S., Seki H., Murakami N., Misawa T., Takaoka K.: Peroneal nerve palsy caused by interneural agglutination. *Skeletal Radiology* 1999 28: 52-56.
- Hidai Y., Ebara S., Kamimura M., Tateiwa Y., Itoh H., Kinoshita T., Takaoka K., Ohtuka K.: Treatment of cervical compressive myelopathy with a new dorsolateral decompressive procedure. *Journal of Neurosurgery (Spine 2)* 1999 90:178-185.
- Arai N., Saitoh S., Seki H., Takaoka K.: Long-term result of arterial grafts interposed for arterial defect using the telescoping anastomosis technique: Histological and angiographic study. *Microsurgery* 1999 19:189-195.
- Kamimura M., Ebara S., Itoh H., Tateiwa Y., Kinoshita T., Takaoka K.: Accurate pedicle screw Insertion under the control of a computer-assisted image guiding system: Laboratory test and clinical study. *Journal of Orthopaedic Science* 1999 4:197-206.
- Tsutsumimoto H., Takaoka K.: IL-1 and TNF- $\alpha$  suppress N-cadherin expression in MC3T3-E1 cells. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999 14:1751-1760.
- Saito N., Okada T., Toba S., Miyamoto S., Takaoka K.: New synthetic absorbable polymers as BMP carriers: Plastic properties of poly-D,L-lactic acid-polyethylene glycol block copolymers. *Journal of Biomaterial Research*. 1999

47:104-110.

- Nakamura I, Ikekawa S., Okawa A., Okuda S., Koshizuka Y., Kawaguchi H., Nakamura K., Koyama T., Goto S., Toguchida T., Matushita M., Ochi T., Takaoka K., Nakamura Y.: Association of the human NPPS gene with ossification of the posterior longitudinal ligament of the spine. *Human Genetics* 1999 104:492-497.
- Kawasaki S., Ebara S., Nakamura K., Takaoka K.: The E-box motif, recognized by tissue-specific nuclear factor(s), is important for BMP-4 gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 1999 263:560-565.
- Kinaohsita T., Ebara S., Kamimura M., Tateiwa Y., Itoh H., Yuzawa Y., Takahashi J., Takaoka K.: Nontraumatic lumbar vertebral compression fracture as a risk factor for femoral neck fractures in involutional osteoporotic patients. *Bone Miner. Metab.* 1999 17:201-205.
- Saitoh S., Hata Y., Murakami B., Nakatuchi Y., Seki H., Takaoka K.: Scaphoid non-union and flexor pollicis longus tendon rupture. *Hand Surg* 1999 24A:1211-1219.
- Kobayashi S., Shimizu T., Mehdi R., Nawata M., Kojima S., Tutumimoto T., Iorio R., Takaoka K.: Advantage of concurrent use of anabolic and antiresorptive agents over single use of these agents in increasing trabecular bone volume, connectivity, and biochemical competence of rat vertebrae. *Bone* 1999 25:703-712.

分担研究者：加藤茂明

- Yagishita, N., Yoshizawa, T., Yamamoto, Y., Sekine, K., Uematsu, Y., Murayama, H., Nagai, Y., Krezel, W., Chambon, P., Matsumoto, T., Kato, S.: Aberrant growth plate development in VDR/RXR $\gamma$  double-null mutant mice. *Endocrinology*, 142, 5332-341, 2001.
- Yamamoto, Y., Wada, O., Suzawa, M., Yogiashi, Y., Yano, T., Kato, S., Yanagisawa, J.: A tamoxifen responsive estrogen receptor alpha mutant D351Y shows reduced tamoxifen-dependent interaction with corepressor complexes. *J. Biol. Chem.*, 276, 42684-42691, 2001.
- Yahata, T., Shao, W., Endoh, H., Hur, J., Coser, K. R., Sun, H., Ueda, Y., Kato, S., Isselbacher, K. J., Brown, M., Shioda, T.: Selective coactivation of estrogen-dependent transcription by CITED1 CBP/p300-binding protein. *Genes Dev.*, Oct. 1st, 2001 (in press).
- Kitanaka, S., Takeyama, K., Murayama, A., Kato, S.: The molecular basis of vitamin D-dependent rickets type I. *Endocrine J.*, 48, 427-432, 2001.
- Inui, N., Murayama, A., Sasaki, S., Suda, T., Chida, K., Kato, S., Nakamura, H.: Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1 $\alpha$ -hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am. J. Med.*, 110, 687-693, 2001.
- Watanabe, M., Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Takeyama, K., Arao, Y., Suzawa, M., Kobayashi, Y., Ogawa, S., Yano, T., Yoshikawa, H., Masuhiro, Y., Kato, S.: A subfamily of RNA binding DEAD-box proteins acts as an estrogen receptor  $\alpha$  coactivator through the N-terminal activation domain (AF-1) with an RNA coactivator, SRA. *EMBO J.*, 20, 1341-1352, 2001.
- Masuyama, R., Nakaya, Y., Tanaka, S., Tsurukami, H., Nakamura, T., Watanabe, S., Yoshizawa, T., Kato, S., Suzuki, K.: Dietary phosphorus restriction reverses the impaired bone mineralization in vitamin D receptor knockout mice. *Endocrinology*, 142, 494-497, 2001.
- Li, M., Indra, A. K., Warot, X., Brocard, J., Messaddeq, N., Kato, S., Metzger, D., Chambon, P.: Skin abnormalities generated by temporally-controlled RXR $\alpha$  mutations in adult mouse epidermis. *Nature*, 407, 633-636, 2000.
- Adachi, M., Takayanagi, R., Tomura, A., Imasaki, K., Kato, S., Goto, K., Yanase, T., Ikuyama, S., Nawata, H.: Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N. Engl. J. Med.*, 343, 856-862, 2000.
- Kodera, Y., Takeyama, K., Murayama, A., Suzawa, M., Masuhiro, Y., Kato, S.: Ligand-type specific interactions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma with transcriptional coactivators. *J. Biol. Chem.*, 275, 33201-33204, 2000.

- Tajima, T., Kitagawa, H., Yokoya, S., Tachibana, K., Adachi, M., Nakae, J., Suwa, S., Kato, S., Fujieda, K.: A novel missense mutation of mineralocorticoid receptor gene in one Japanese family with a renal form of pseudohypoaldosteronism type I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **85**, 4690-4694, 2000.
- Kato, S.: Molecular mechanism of transcriptional control by nuclear vitamin receptors. *British J. Nutrition*, **84** (suppl. 2), 229-233, 2000.
- Kato, S., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Missense mutations in 25(OH)vitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene causes vitamin D dependent type I rickets. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, **9** (suppl. 14), 1-5, 2000.
- Ohuchi, H., Hori, Y., Yamasaki, M., Harada, H., Sekine, K., Kato, S., Itoh, N.: FGF10 acts as a major ligand for FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **277**, 643-649, 2000.
- Yamamoto, A., Hashimoto, Y., Kohri, K., Ogata, E., Kato, S., Ikeda, K., Nakanishi, M.: Cyclin E as a coactivator of the androgen receptor. *J. Cell Biol.*, **150**, 873-879, 2000.
- Kato, S., Masuhiro, Y., Watanabe, M., Kobayashi, Y., Takeyama, K., Endoh, H., Yanagisawa, J.: Molecular mechanism of a cross-talk between oestrogen and growth factor signalling pathways. *Genes to Cells*, **5**, 593-601, 2000.
- Kato, S.: The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *J. Biochem.*, **127**, 717-722, 2000.
- Haraguchi, R., Suzuki, K., Murakami, R., Sakai, M., Kamikawa, M., Kengaku, M., Sekine, K., Kawano, H., Kato, S., Ueno, N., Yamada, G.: Molecular analysis of external genitalia formation: the role of *fibroblast growth factor (Fgf)* genes during genital tubercle formation. *Development*, **127**, 2471-2479, 2000.
- Kobayashi, Y., Kitamoto, T., Masuhiro, Y., Watanabe, M., Kase, T., Metzger, D., Yanagisawa, J., Kato, S.: p300 Mediates functional synergism between AF-1 and AF-2 of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  by interacting directly with the N-terminal A/B domains. *J. Biol. Chem.*, **275**, 15645-15651, 2000.
- Fuse, H., Kitagawa, H., Kato, S.: Characterization of transactivational property and coactivator mediation of rat mineralocorticoid receptor AF-1. *Mol. Endocrinol.*, **14**, 889-899, 2000.
- Kinuta, K., Tanaka, H., Moriwake, T., Aya, K., Kato, S., Seino, Y.: Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, **141**, 1317-1324, 2000.
- Endre, B., Kato, S., DeLuca, H. F.: Metabolism of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vitamin D receptor-ablated mice in vivo. *Biochemistry*, **39**, 2123-2129, 2000.
- Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Mori, M., Yanagisawa, J., Kato, S.: p300/CBP Acts as a coactivator of the cone-rod homeobox transcription factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **269**, 410-414, 2000.
- 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.*, **267**, 311-316, 2000.
- 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.*, **85**, 1290-1295, 2000.
- Kitanaka, S., Kato, S.: Vitamin D-dependent rickets type I and type II. In *The Genetics of Osteoporosis and Metabolic Bone Disease*, ed. by M. J. Econs, Humana Press Inc., Totowa, NJ, pp. 95-109, 2000.
- Kato, S., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Missense mutations in 25(OH) vitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene causes vitamin D dependent type I rickets. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, **9**, 1-5, 2000.
- Sekine, K., Ohuchi, H., Fujiwara, M., Yamasaki, M., Yoshizawa, T., Sato, T., Yagishita, N., Matsui, D., Koga, Y., Itoh, N., Kato, S.: FGF10 is essential for limb and lung formation. *Nature Genetics*, **21**, 138-141, 1999.
- Takeyama, K., Masuhiro, Y., Fuse, H., Endoh, H., Murayama, A., Kitanaka, S., Suzawa, M., Yanagisawa, J., Kato, S.: Selective interaction of vitamin D receptor with transcriptional coactivators by a vitamin D analog. *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 1049-1055, 1999.
- Endoh, H., Maruyama, K., Masuhiro, Y., Kobayashi, Y., Goto, M., Tai, H., Yanagisawa, J., Metzger, D., Hashimoto, S., Kato, S.: Purification and identification of p68 RNA helicase acting as a transcriptional coactivator specific for the



- activation function 1 of human estrogen receptor  $\alpha$ . *Mol. Cell. Biol.*, **19**, 5363-5372, 1999.
- Yanagisawa, J., Yanagi, Y., Masuhiro, Y., Suzawa, M., Toriyabe, T., Kashiwagi, K., Watanabe, M., Kawabata, M., Miyazono, K., Kato, S.: Convergence of transforming growth factor- $\beta$  and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science*, **283**, 1317-1321, 1999.
  - Yanagi, Y., Suzawa, M., Kawabata, M., Miyazono, K., Yanagisawa, J., Kato, S.: Positive and negative modulation of vitamin D receptor function by transforming growth factor- $\beta$  signaling through Smad proteins. *J. Biol. Chem.*, **274**, 12971-12974, 1999.
  - Kato, S., Sekine, K.: FGF-FGFR signaling in vertebrate organogenesis. *Cell. Mol. Biol.*, **45**, 631-638, 1999.
  - Kitanaka, S., Murayama, A., Sakaki, T., Inouye, K., Seino, Y., Fukumoto, S., Shima, M., Yukizane, S., Takayanagi, M., Niimi, H., Takeyama, K., Kato, S.: No enzyme activity of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene product in pseudovitamin D deficiency rickets, including that with mild clinical manifestation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 4111-4117, 1999.
  - Sasaki-Iwaoka, H., Maruyama, K., Endoh, H., Komori, T., Kato, S., Kawashima, H.: A trans-acting enhancer modulates estrogen-mediated transcription of reporter genes in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.*, **14**, 248-255, 1999.
  - Kato, S.: Genetic mutation in the human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene causes vitamin D-dependent rickets type I. *Mol. Cell. Endocrinol.*, **156**, 7-12, 1999.
  - Murayama, A., Takeyama, K., Kitanaka, S., Kodera, Y., Kawaguchi, Y., Hosoya, T., Kato, S.: Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 $\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in intact animals. *Endocrinology*, **140**, 2224-2231, 1999.
  - Suzawa, M., Takeuchi, Y., Fukumoto, S., Kato, S., Ueno, N., Miyazono, K., Matsumoto, T., Fujita, T.: Extracellular matrix-associated bone morphogenetic proteins are essential for differentiation of murine osteoblastic cells in vitro. *Endocrinology*, **140**, 2125-2133, 1999.
  - Takeda, S., Yoshizawa, T., Nagai, Y., Yamato, H., Fukumoto, S., Sekine, K., Kato, S., Matsumoto, T., Fujita, T.: Stimulation of osteoclast formation by 1, 25-dihydroxyvitamin D requires its binding to vitamin D receptor (VDR) in osteoblastic cells: Studies using VDR knockout mice. *Endocrinology*, **140**, 1005-1008, 1999.
  - Sawada, N., Sakaki, T., Kitanaka, S., Takeyama, K., Kato, S., Inouye, K.: Enzymatic properties of human 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase coexpression with adrenodoxin and NADPH-adrenodoxin reductase in *Escherichia coli*. *Eur. J. Biochem.*, **265**, 950-956, 1999.
  - Sakaki, T., Sawada, N., Takeyama, K., Kato, S., Inouye, K.: Enzymatic properties of mouse 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -hydroxylase expressed in *Escherichia coli*. *Eur. J. Biochem.*, **259**, 731-738, 1999.
  - Kato, S., Takeyama, K., Kitanaka, S., Murayama, A., Sekine, K., Yoshizawa, T.: In vivo function of VDR in gene expression-VDR knock-out mice. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **69**, 247-251, 1999.
  - Kato, S.: Function of estrogen receptor (ER) in gene expression. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, **29**, 321-322, 1999.

分担研究者：松本 忠美

- Kabata T, Kubo T, Matsumoto T, Nishino M, Horii T, Tomita K, Katsuda S, Uto N, and Kitajima I. : Apoptotic cell death in steroid-induced osteonecrosis: An experimental study in rabbits. *J. Rheumatology* 27 (9): 2166-2171. 2000
- Kabata T, Matsumoto T, Nishino M, Horii T, Kitajima I, Kubo T, and Tomita K. Histopathological and immunohistochemical study of femoral bone and bone marrow tissue in steroid treated rabbits. *J. Newrol. Orthop. Med. Surg.* 20 (2): 41-46. 2000
- 松本忠美 特発性大腿骨頭壊死症. 中村耕三 (編).  
リウマチナビゲーター メディカルビュー社, 東京, pp260-261, 2001
- 松本忠美, 二見智子, 西野 暢, 堀井健志, 加畑多文, 柳下信一 : ステロイド投与家兎モデルにおける末梢血液循環改善剤の効果に関する研究. 平成12年度研究報告書 : 64-68, 2001

- ・松本忠美、柳下信一、堀井健志、加畑多文、西野 暢、二見智子：ステロイド投与家兎の大腿骨における血管内皮増殖因子（VEGF）の発現について（第2報）Northern blot法によるVEGF-mRNAの解析について。平成12年度研究報告書：61-63, 2001
- ・松本忠美、柳下信一、堀井健志、加畑多文、西野 暢、二見智子：ステロイド投与家兎の大腿骨における血管内皮増殖因子（VEGF）の発現について（第1報）骨壊死とVEGFの関連について。平成12年度研究報告書：58-60, 2001
- ・松本忠美、柳下信一、堀井健志、加畑多文、西野 暢、二見智子：ステロイド投与家兎の骨病変における病理組織学的検討（第4報）骨壊死とアポトーシスの関連について。平成12年度研究報告書：55-57, 2001
- ・兼氏 歩、松本 忠美：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭、人工股関節置換術。Orthopaedics 14：47-53, 2001
- ・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、43：417-418, 2000
- ・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（特集）19：605-612, 2000
- ・加畑多文、松本忠美、西野 暢、堀井健志、柳下信一、二見智子：ステロイド投与家兎における骨病変の病理組織学的検討（第3報）ステロイド継続投与による影響。平成11年度研究報告書：19 ミ 23, 2000
- ・加畑多文：ステロイド性骨壊死モデルの作成とその病理組織学的検討。十全医学会雑誌109：262-278, 2000
- ・松本忠美、兼氏 歩、西野 暢、二ノ宮節夫、高岡邦夫、糸満盛憲、松野丈夫、渥美 敬、樋口富士男、久保俊一、佛淵孝夫、大園健二、廣田良夫：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工股関節置換術の長期成績。多施設共同追跡調査による10年以上経過例の検討。別冊整形外科 35：175-179, 1999
- ・松本忠美：ステロイド投与家兎における大腿骨頭内血液循環。骨頭血流量と骨内圧からみて。別冊整形外科 35：65-68, 1999
- ・松本忠美、西野 暢：股関節関節炎、関節症の診断と治療：Orthopaedics12：24-31, 1999

#### 分担研究者：中島滋郎

##### 【平成13年度】

- ・H. Hirai, S. Nakajima, A. Miyauchi, K. Nishimura, N. Shimizu, M. Shima, T. Michigami, K. Ozono, S. Okada: A novel activating mutation (C129S) in the calcium-sensing receptor gene in a Japanese family with autosomal dominant hypocalcemia. Journal of Human Genetics 46: 41-44, 2001
- ・A. Honda, M. Shima, H. Hirai, N. Shimizu, K. Nakamura, S. Nakajima, T. Nagai, T. Yamamoto, S. Okada: A patient with Shiga toxin-associated hemolytic uremic syndrome who developed hyperkalemia in the recovery period. Clinical and Experimental Nephrology 5: 44-46, 2001
- ・中島滋郎：薬物療法と骨代謝異常 小児内科 33: 233-237, 2001
- ・中島滋郎：Fanconi症候群 腎と透析 50: 853-856, 2001
- ・島 雅昭、西村久美、平井治彦、志水信彦、中島滋郎、岡田伸太郎、安井夏生：生直後に発症したCaffey病の臨床経過 第18回小児代謝性骨疾患研究会報告書 7-10, 2001
- ・島 雅昭、平井治彦、志水信彦、中島滋郎、西村久美、小林めぐみ、田川哲三、田中能久、安部治郎、岡田伸太郎：低カルシウム血症を主所見とした乳児早期のビタミンD欠乏症。母親のビタミンD欠乏の関与。日本小児科学会雑誌 105: 964-869, 2001
- ・中島滋郎、田村京子、平井治彦、山藤陽子、島 雅昭：ステロイドホルモン感受性に関与する遺伝子多型の検討 ホルモンと臨床 49 (増刊号): 87-89, 2001

##### 【平成12年度】

- ・M. Akagi, K. Inui, S. Nakajima, M. Shima, T. Nishigaki, T. Muramatsu, C. Kokubu, H. Tsukamoto, N. Sakai, S. Okada: Mutation analysis of two Japanese patients with Fanconi-Bickel syndrome. Journal of Human Genetics 45: 60-

62, 2000

- ・ A. Honda, M. Shima, S. Onoe, M. Hanada, T. Nagai, S. Nakajima, S. Okada: Botryoid Wilms tumor: case report and review of literature. *Pediatric Nephrology* 14: 59-61, 2000
  - ・ S. Nakajima, M. Yamagata, N. Sakai, K. Ozono: Effect of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate and protein kinase A on ligand-dependent transactivation via the vitamin D receptor. *Molecular and Cellular Endocrinology* 159: 45-51, 2000
  - ・ M. Shima, A. Tanae, K. Miki, N. Katsumata, S. Matsumoto, S. Nakajima, T. Harada, T. Shinagawa, T. Tanaka, S. Okada: Mechanism for the development of ovarian cysts in patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *European Journal of Endocrinology* 142: 274-279, 2000
  - ・ S. Matsumoto, S. Nakajima, K. Nakamura, Y. Etani, H. Hirai, N. Shimizu, H. Yokoyama, Y. Kobayashi, H. Tajiri, M. Shima, S. Okada: Interferon treatment on glomerulonephritis associated with hepatitis C virus. *Pediatric Nephrology* 15: 271-273, 2000
  - ・ 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研究会雑誌 13: 43-46, 2000
  - ・ 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、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 31-32, 2000
  - ・ 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放出症候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学会雑誌 14: 21-24, 2000
- 【平成11年度】
- ・ K. Miki, T. Harada, Y. Ozaki, S. Nakajima, H. Tajiri, Y. Iwatani, H. Tamaki, N. Amino, N. Mitsuda, Y. Murata, S. Nishino, S. Okada: Long-term outcome in physical growth, intellectual development and thyroid function of five patients with transient neonatal thyroid dysfunction born to mothers with Grave's disease. *Clinical Pediatric Endocrinology* 8: 43-49, 1999
  - ・ K. Ozono, M. Saito, D. Miura, T. Michigami, S. Nakajima, S. Ishizuka: Analysis of the molecular mechanism for the antagonistic action of a novel 1a, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analogue toward vitamin D receptor function. *The Journal of Biological Chemistry* 274: 32376-32381, 1999
  - ・ 中島滋郎、志水信彦、平井治彦、島 雅昭、赤木幹弘、乾 幸治、岡田伸太郎：Fanconi-Bickel症候群（糖原病型）における腎病変の検討 日本小児腎臓病学会雑誌 12: 131-134, 1999
  - ・ 平井治彦、中島滋郎、志水信彦、島 雅昭、岡田伸太郎、山岡完次、道上敏美、大藪恵一：副甲状腺機能低下症家系の遺伝子解析 第16回小児代謝性骨疾患研究会報告書 39-41, 1999.

#### 分担研究者：廣田良夫

- ・ 田中 隆、廣田良夫：特発性大腿骨頭壊死症の疫学. *Monthly Book Orthopaedics*. 14 (7): 1-5, 2001
- ・ 柴谷匡彦、藤岡幹浩、中村文紀、上島圭一郎、濱口裕之、浅野武志、久保俊一、田中 隆、廣田良夫：腎移植後大腿骨頭壊死症における薬剤投与量と壊死発生との関係. *Hip Joint*. 27: 341-344, 2001
- ・ 浅野武志、井上重洋、藤岡幹浩、高橋謙治、中村文紀、上島圭一郎、柴谷匡彦、濱口裕之、久保俊一、田中 隆、廣田良夫：腎移植後大腿骨頭壊死症の症例・対照研究. *Hip Joint*. 27: 348-352, 2001
- ・ 廣田良夫：疫学研究の手法. *骨・関節・靭帯*. 13 (4): 297-301, 2000
- ・ 田中 隆、廣田良夫：大腿骨頭壊死症の原因と疫学. *関節外科*. 19 (5): 560-564, 2000
- ・ 廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学－頻度と分布. 別冊整形外科－特発性大腿骨頭壊死症. 35: 2-7, 1999
- ・ 廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症の分析疫学－症例対照研究によるリスク因子と予測因子の検

討. 別冊整形外科—特発性大腿骨頭壊死症. 35: 8-15, 1999

- ・松本忠美、兼氏 歩、廣田良夫：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭・人工股関節置換術の長期成績. 35: 175-179, 1999
- ・三浦裕正、高杉紳一郎、岩本幸英、廣田良夫：変形性膝関節症の疫学. 骨・関節・靭帯. 13 (4): 303-310, 2000
- ・廣田良夫：特発性大腿骨頭壊死症—疫学. 難病の最新情報：疫学から臨床・ケアまで. 南山堂, 376-384, 2000
- ・Ide S, Hirota Y, Hotokebuchi T, Takasugi S, Sugioka Y, Hayabuchi H: Osteoporosis and years since menopause. *European Journal of Epidemiology*. 15 (8): 739-745, 1999

#### 分担研究者：野口康男

- ・Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. *Histopathologic correlation with MRI Skeletal Radiol* 30: 247-254, 2001
- ・Yamamoto T, Takabatake K, Iwamoto Y.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head resulting in rapid destruction of the hip joint. *AJR* (in press), 2001
- ・Irisa T, Yamamoto T, Miyanishi K, Yamashita A, Iwamoto Y, Sugioka Y, Sueishi K.: Osteonecrosis induced by a single administration of low-dose lipopolysaccharide in rabbits. *Bone* 28: 641-649, 2001
- ・Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Sugioka Y, Iwamoto Y.: A high low-density lipoprotein cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a potential risk factor for corticosteroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology* 40: 196-201, 2001
- ・Miyanishi K, Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Noguchi Y, Iwamoto Y.: Subchondral changes in transient osteoporosis of the hip. *Skeletal Radiol* 30: 255-261, 2001
- ・Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y.: Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application *J Orthop Science* 6: 92-94, 2001
- ・Miyanishi K, Yamamoto T, Irisa T, Yamashita A, Jingushi S, Noguchi Y, Sueishi K, Iwamoto Y.: Histomorphometric changes of bone marrow fat cells in corticosteroid-treated rabbits with osteonecrosis. *Bone* (in press), 2001
- ・野口康男：大腿骨頭壊死症に対する大腿骨骨切り術 *Monthly Book Orthopaedics* 14(7): 31-38, 2001.
- ・末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明、宮西圭太、岩本幸英：超音波検査による深部静脈血栓症に伴う血行動態の検討 *Hip Joint* 27: 549-552, 2001
- ・片山愛子、末永英慈、野口康男、神宮司誠也、首藤敏秀、中島康晴、山本卓明、宮西圭太、岩本幸英：大腿骨頭壊死症における単純X線Look-up像の有用性 *整形外科と災害外科* 50 (3) : 666-669, 2001
- ・山本卓明、岩本幸英：大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 *Hip Joint* 27: 257-259, 2001
- ・山本卓明、岩本幸英、居石克夫：骨壊死動物モデルの開発とその病態解析 —Lipopolysaccharideおよびステロイドを用いた骨壊死モデル— *MB Orthopaedics* 14(7):62-68, 2001
- ・Yamamoto T, Bullough PG.: Spontaneous osteonecrosis of the knee - The result of Subchondral Insufficiency Fracture *J Bone Joint Surg Am* 82A: 858-866, 2000.
- ・Yamamoto T, Bullough PG.: The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint. A preliminary report. *Arthritis Rheum* 43: 2423-2427, 2000.
- ・Yamamoto T, Yamaguchi T, Lee KB, Bullough PG.: A clinicopathologic study of osteonecrosis in the osteoarthritic hip. *Osteoarthritis and Cartilage* 8: 303-308, 2000.
- ・Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG.: Insufficiency subchondral fracture of the femoral head. *Am J Surg Pathol* 24: 464-468, 2000.
- ・Yamamoto T, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head and medial femoral condyle. *Skeletal Radiol* 29: 40-44, 2000