

A) 疫学調査

大腿骨頭壊死症定点モニタリング新患 症例における他部位の骨壊死合併について

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・情報処理科)

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。2001年12月までの報告症例数は14施設より628例であった。得られた情報をもとに、背景因子の分布と他部位の骨壊死合併に及ぼす要因を検討した。背景因子は、5年間の合計では、ステロイド投与歴51%、アルコール愛飲歴31%であり、過去の全国疫学調査に比して男女ともステロイド性の割合が増加していた。他部位の骨壊死合併に及ぼす性差およびステロイド投与の影響を検討したところ、男性に対する女性のオッズ比が2.4、ステロイド投与のオッズ比が2.4と有意もしくは境界域の上昇を認めた。一方、年齢および病期との関連はみられなかった。本モニタリングは、背景因子の分布等記述疫学特性の経年変化を知るのみならず、分析疫学研究にも応用可能なシステムと考えられた。

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「特定疾患に関する疫学研究班」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）の個人情報を収集している^{2),3)}。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。しかし全国調査を繰り返し実施することは困難であり、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。

一方、大腿骨頭以外の骨壊死合併、すなわち多発性骨壊死は、ステロイド性大腿骨頭壊死の症例に多い傾向があるといわれている⁴⁾。本モニタリング新患用調査票には、他部位の骨壊死についても記載する項目があるため、これらと背景因子との関連を検討することにより、多発性骨壊死の要因解明に利用できる可能性がある。

今回、定点モニタリングにおける2001年末までの新患報告例について得られた情報をもとに、多発性骨壊死との関連要因を検討した。

B. 研究方法

定点モニタリングはIONの患者が集積する医療施設を定点として、新患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。2001年には参加施設数は北海道から九州まで14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と背景因子である。背景因子については5年間の集計を過去の全国疫学調査結果と比較検討した。さらに、全身骨シンチにより確認された大腿骨頭以外の部位の骨壊死合併に及ぼす要因、すなわち、性別、年齢、病期分類、およびステロイド全身投与歴の影響をlogistic regression modelを用いて解析し、オッズ比（OR）とその95%信頼区間（CI）を算出した。

C. 結果と考察

1) 新患患者報告数

1997年1月から2001年12月までの5年間の報告症例数は14施設より628例であった。とくに最近4年間の新患報告数は毎年139～160例と安定しており、本シ

ステムが十分機能していることを示唆している。1年当りに換算すると149例となり、全国疫学調査(1994)で個別情報が得られた新患数448人の33%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14施設の調査で全国疫学調査で得られた新患数の3分の1近くをカバーできたことになり、記述疫学特性の経年変化をみるには極めて有効な手法といえる。

2) 背景因子

5年間の合計でみると、新患者の背景因子の分布は、ステロイド投与歴51%、アルコール愛飲歴31%、両者あり5%、両者なし13%であった。なお女性では、両者なしの割合が20% (16~25%) も存在し、今後狭義のIONの発生要因解明につなげなければならない。

過去の全国疫学調査と比較する際には患者特性がincidentかprevalentかに注意する必要がある。そこで、同じincident caseであり、かつ性別に集計している1994年の調査結果と比較した(表1)。まずステロイド性の割合は男女とも今回の定点モニタリングの方が高値を示していた。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。アルコール性の割合は今回の集計結果と過去の全国調査でほぼ同様の値が得られた。なお、男女比に関して今回の定点モニタリング0.9であり、全国調査に比して高い値を示したことも注目に値する。

3) 他部位の骨壊死合併との関連要因

全身骨シンチが施行された症例は229例(37%)、施行されなかった症例は399例(63%)である。まずこの両群間で特性比較を行ったところ、両群間で性、年齢、病型分類、病期分類、および誘因(背景因子)別分類に関して有意差はみられなかった。全身骨シンチが施行された症例229例のうち、他部位の骨壊死合併を認めた症例は38例(17%)であり、部位別では膝関節が23例(61%)と最も多く、以下、肩関節11例(29%)、足関節8例(21%)と続いた。

他部位の骨壊死合併の有無別に特性比較を行った結果(表2)、有意差がみられた要因は性別と誘因別分類であった。関連の強さをORでみると(表3)、まず単変量解析では、男性に対する女性のORは2.59(1.27-5.29)、誘因がステロイド以外に対するステロイドのORは2.32(1.04-5.18)といずれも有意な上昇を認めた。さらに上記2要因に年齢と病期分類をモデルに含めた多変量解析を行った結果も同様の傾向がみられた。すなわち、男性に対する女性のORは2.41(1.14-5.10)と有意な上昇を認め、ステロイド全身投与歴のORは2.37(0.98-5.70)と境界域の有意差を認めた。ステロイド全身投与が多発性骨壊死を起こしやすいという結果は従来の見解を裏付けるものであったが、性差に関しては興味深い結果であった。すなわち、多変量解析においては、年齢、病期、およびステロイド投与の影響を同時に考慮しているので、女性であることは多発性骨壊死の独立した危険因子であると解釈できる。この機序に関しては、今後の詳細な検討が必要である。

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		
	246 (I 男)	28	48	4	20		
	202 (I 女)	64	7	1	28	0.5	2.4
⑤ 1997-2001	608 (I 計)	51	31	5	13	0.9	3.4
	381 (I 男)	39	45	7	9		
	227 (I 女)	72	7	1	20		

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

⑤ 今回集計, 1997. 1-2001. 12

表1. 背景因子の全国疫学調査との比較

		他部位の骨壊死		p
		あり	なし	
男/女		15/23	120/71	0.008
年齢		41±12 Med=43	44±15 Med=43	0.440
病型分類		n (%)	n (%)	0.660
	I-A	0 (0)	7 (4)	
	I-B	3 (8)	8 (4)	
	I-C	26 (68)	143 (74)	
	II	8 (21)	27 (14)	
	III-A	0 (0)	2 (1)	
病期分類				0.072
	I	8 (21)	19 (10)	
	II	8 (21)	70 (37)	
	III	15 (39)	83 (44)	
誘因				0.136
	ステロイド	27 (71)	100 (52)	
	アルコール	8 (21)	57 (30)	
	両者あり	2 (5)	11 (6)	
	両者なし	1 (3)	23 (12)	
誘因				0.036
	ステロイド その他	29 (76) 9 (24)	111 (58) 80 (42)	

Statistical analyses were done by Student's t-test or χ^2 test.

表2. 他部位の骨壊死の有無別特性比較

		他部位の骨壊死		Odds Ratios (95%CI)			
		あり	なし	Crude	p	*Adjusted	p
		n (%)	n (%)				
性別	男性	15 (39)	120 (63)	1		1	
	女性	23 (61)	71 (37)	2.59 (1.27-5.29)	0.009	2.41 (1.14-5.10)	0.022
年齢	1歳毎			0.99 (0.97-1.02)	0.438	0.99 (0.97-1.01)	0.389
病期分類	I, II	16 (42)	90 (47)	1		1	
	III, IV	22 (58)	100 (53)	1.24 (0.61-2.50)	0.553	1.56 (0.71-3.39)	0.267
誘因	ステロイド	29 (76)	111 (58)	2.32 (1.04-5.18)	0.039	2.37 (0.98-5.70)	0.055
	その他	9 (24)	80 (42)	1		1	

*This model includes all the valuables in table.

表3. 大腿骨頭壊死以外の骨壊死と諸要因との関連 一単変量および多変量解析一

D. 文献

- 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.
- 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.

- 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。
- 杉岡洋一：標準整形外科、廣畑和志、寺山和雄編、医学書院、東京、第4版、pp470-474、1991.

特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング —平成14年分集計報告—

田中 隆、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)

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。

2002年1月～12月までの報告症例数は8施設より新患121例、手術61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30～40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、60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45%、アルコール愛飲歴33%、両者あり8%、両者なし15%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55%、女性ではステロイド投与歴69%、アルコール愛飲歴19%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「特定疾患に関する疫学研究班」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、定点モニタリングを1997年6月より着手した。とくに、1998年以降4年間の新患患者については139～160例と毎年安定した報告数が得られており、本システムが十分機能していることを示唆している³⁾。

今回は2002年(平成14年)分の集計結果をまとめ、一部を過去5年間のデータと比較検討した。

B. 研究方法

定点モニタリングは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。2002年には参加施設数は北海道から九州まで14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報告を受ける場合と、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. 結果と考察

1) 報告数

2002年1～12月までの報告症例数は8施設より新患121例、手術61例であった(表1)。但し2002年12月時点の集計であり、未報告例が存在すると思われる

るので、年間実数に関しては次年度集計を待たねばならない。1998年以降4年間の新患者報告数（139～160例／年）と比較すると、若干少ない報告数であるが、全国疫学調査における2次調査（1994）で個人情報を得られた新患者448人の27%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を考慮すると^{2) 4)}、全国疫学調査で個人情報を得られた新患者数の3分の1近くを、僅か8施設の調査でカバーできたことになる。

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拘らず30～40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20～60歳代に幅広く分布しており、これは原因疾患の発病時期を反映したものと思われる。なお、この傾向は男性にもみられるようになった。

3) 背景因子

新患者の背景因子の分布は（表3）、ステロイド

	2002. 1-12	
	新患	手術
旭川医科大	0	0
埼玉医科大	12	3
昭和大藤ヶ丘	0	0
北里大	0	0
金沢大・金沢医大	17	12
名古屋大	15	0
大阪大	8	3
国立大阪病院	0	0
九州大	53	35
久留米大	0	0
京都府立医大	0	0
信州大	4	1
佐賀医大	6	7
長崎大	6	0
計	121	61

表1. 施設別報告数

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 (%)
0-9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
10-19	2 (3)	0 (0)	2 (6)	1 (2)	0 (0)	1 (7)
20-29	12 (19)	6 (21)	6 (18)	4 (7)	3 (8)	1 (7)
30-39	13 (21)	7 (24)	6 (18)	14 (26)	12 (30)	2 (14)
40-49	12 (19)	8 (28)	4 (12)	14 (26)	9 (23)	5 (36)
50-59	10 (16)	5 (17)	5 (15)	10 (19)	9 (23)	1 (7)
60-69	9 (15)	3 (10)	6 (18)	10 (19)	6 (15)	4 (29)
70-79	4 (6)	0 (0)	4 (12)	1 (2)	1 (3)	0 (0)
80-	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
計	62 (100)	29 (100)	33 (100)	54 (100)	40 (100)	14 (100)

表2. 確定診断時年齢分布

	ステロイド	アルコール	両者あり	両者なし	合計
計	53 (44.5)	39 (32.8)	9 (7.6)	18 (15.1)	119 (100)
男	22 (31.0)	32 (45.1)	7 (9.9)	10 (14.1)	71 (100)
女	31 (64.6)	7 (14.6)	2 (4.2)	8 (16.7)	48 (100)

表3. 新患者における背景因子

投与歴45%、アルコール愛飲歴33%、両者あり8%、両者なし15%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55%、女性ではステロイド投与歴69%、アルコール愛飲歴19%であった。

今回の集計におけるステロイド性IONの割合は、男女計でも過去5年間の新患データ(51%)より小さい値を示していた。逆に、女性のアルコール性の割合が過去5年間新患データ(7.1%)の約2倍の増加を示した。しかし、本集計は参加14施設中、8施設のみ

疾患名	2002.1-12 n (%)
SLE	17 (26)
慢性関節リウマチ	0 (0)
多発性筋炎・皮膚筋炎	2 (3)
MCTD	0 (0)
シェーグレン	2 (3)
その他の膠原病	0 (0)
ネフローゼ症候群	4 (6)
腎炎	2 (3)
腎移植	2 (3)
血小板減少性紫斑病	5 (8)
肝炎	1 (2)
再生不良性貧血	0 (0)
気管支喘息	3 (5)
皮膚疾患	7 (11)
眼疾患	3 (5)
その他	18 (27)
計	66

表4. ステロイド対象疾患

の集計であり、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。

ステロイド全身投与の対象疾患は、従来のデータと同様の傾向がみられ、膠原病とくにSLEが一番多く(26%)、次いで皮膚疾患(11%)、血小板減少性紫斑病(8%)、ネフローゼ症候群(6%)、と続いた(表4)。

4) 病型分類および病期分類

病型分類では、I-Cが86例(72%)と最も多く、以下I-B 19例(16%)、III-A 5例(4%)と続いた。以上の分布に対して、性差および背景因子による差はみられなかった。

一方、病期分類は、III型が52例(43%)と最も多く、以下、II型41例(34%)、IV型16例(13%)、I型10例(8%)と続いた(表5)。男女別にみると、女性の方に病期が軽い傾向がみられ、統計学的にも有意差を認めた($p=0.019$)。また、ステロイド全身投与歴の有無別にみた場合、ステロイド全身投与歴がある症例の方に病期が軽い傾向がみられ、統計学的にも有意差であった($p=0.047$)。原因疾患およびステロイド投与に関連した追跡検査により、早期に診断を受ける可能性が示唆される。

5) 大腿骨頭以外の骨壊死合併

新患報告症例のうち20例(17%)で全身骨シンチが施行され、このうち4例(20%)に大腿骨頭以外の部位に骨壊死が観察された(表6)。この4例はすべてステロイド性である。男女別の合併率は2/15(13%) vs 2/5(40%)であり、女性でその割合が高かった。この女性もしくはステロイド性に多いという観察は、過去5年間の解析結果に一致しており⁵⁾、興味深い

	stage	I	II	III	IV	p^*
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全体		10 (8)	41 (34)	52 (43)	16 (13)	
性別	男	4 (6)	19 (26)	40 (56)	8 (11)	0.019
	女	6 (12)	22 (45)	12 (24)	8 (16)	
ステロイド投与	あり	9 (15)	22 (35)	25 (40)	6 (10)	0.047
	なし	1 (2)	18 (32)	26 (46)	10 (18)	

*Statistical analysis was done using χ^2 test

表5. 新患患者における病期分類

	他部位の骨壊死合併	
	あり n (%)	なし n (%)
ステロイド投与あり	4 (100)	6 (40)
その他	0 (0)	9 (60)
男性	2 (50)	13 (81)
女性	2 (50)	3 (19)

表6. 大腿骨頭壊死以外の骨壊死合併

所見である。

部位は4例とも足関節に、うち2例は肩関節にも骨壊死がみられた。

6) 手術

手術が施行されたのべ59関節について、施行術式を背景因子別にみると、ステロイド全身投与歴の有無に拘らず、骨切り術が約40%と最も高く、次いで人工関節置換術、人工骨頭置換術であった(表7)。

術式	全体 (%)	ステロイド投与	
		あり n (%)	なし n (%)
骨切り術	24 (41)	14 (44)	10 (37)
骨移植術	0 (0)	0 (0)	0 (0)
人工骨頭置換	13 (22)	8 (25)	5 (19)
人工関節置換	17 (29)	8 (25)	9 (33)
人工骨頭再置換	1 (2)	0 (0)	1 (4)
人工関節再置換	0 (0)	0 (0)	0 (0)
その他	4 (7)	2 (6)	2 (7)
計	59 (100)	32 (100)	27 (100)

表7. 術式 (のべ59関節について)

期間 (年)	全体 (%)	ステロイド投与	
		あり n (%)	なし n (%)
<1	47 (80)	25 (78)	22 (81)
1-1.9	6 (10)	3 (9)	3 (11)
2-2.9	3 (5)	1 (3)	2 (7)
3-4.9	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5<	3 (5)	3 (9)	0 (0)
計	59 (100)	32 (100)	27 (100)

再手術を除く、最長9年

表8. 確定診断から手術までの期間

確定診断から手術施行までの期間は、再手術例を除き、初回手術例のみについてみると、ステロイド全身投与歴の有無に拘らず1年までが約80%、2年までが約90%であり、最長は9年であった(表8)。

D. 結論

本モニタリングシステムの問題点として、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があげられる。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。実際、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⁾。しかし、本年度の報告施設は参加14施設中8施設のみであり、本モニタリングシステムの意義や、重要性について理解を喚起する必要があると思われる。

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、予後調査や症例・対照研究等、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

- 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.
- 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.
- 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング -5年間の集計結果-。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。1-3, 2002
- 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。
- 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子: 特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング -5年間のまとめ-。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11~13年度研究報告書。1-4, 2002

特発性大腿骨頭壊死症症例・対照研究の進捗状況

田中 隆、廣田 良夫

(大阪市立大学大学院医学研究科・公衆衛生学)

山本 卓明 (九州大学大学院医学研究院・整形外科)

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構成メンバーを中心として、その所属施設における定点モニタリングを1997年1月より開始した。その新患報告をもとに記述疫学特性をまとめてきた。その背景因子別分類は、5年間の合計では、ステロイド投与歴51%、アルコール愛飲歴31%であったが、両方の要因を有しない者が約13%、女性では約20%にもみられている。

その成因解明のため、新たに症例・対照研究を計画してきた。とくに、性差を含めたアルコール代謝の個人差に着目するとともに、ステロイドの真の相対危険を算出できる初めての分析疫学研究である。現在までの進捗状況として、分科会構成メンバーにて討議を重ね、実施要領、生活習慣に関する調査票、および臨床情報調査票が完成した。これらをもとに、本研究は大阪市立大学医学部倫理委員会の承認が得られた。現在、本研究、とくに対照者の選出に関する実行可能性をみるため、1施設にてfeasibility studyを行っているところである。

キーワード：特発性大腿骨頭壊死症、症例対照研究、背景因子、アルコール

A. はじめに

特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）の成因については、これまでの症例・対照研究により、アルコール愛飲歴あるいはステロイド全身投与歴を有する者でION発生のリスクが上昇することが判明している^{1), 2)}。しかし、1997年より実施している定点モニタリング報告例での新患患者の背景因子別分類をみても、これらの要因を有しない者が約13%、女性では約20%にもみられる^{3), 4)}。そこで、性差を含めたアルコール代謝の個人差に注目し、とくに日本人では約50%に存在するaldehyde dehydrogenase 2 (ALDH 2) 活性欠損者 (flusher) ではより少量のアルコール摂取量でもION発生のリスクが上昇する可能性がある。したがって、ION発生に及ぼすアルコールの影響をflusher/non-flusher別に解析、さらに、flusher/non-flusherを調整した解析を行うことにより、アルコールを含めた薬物代謝能の個人差の一端を明らかにしたい。またその結果は、今後のステロイド代謝能の個人差におけるmolecular biologyの発展にも大きく貢献することが期待できる。さらに、本研究はステロイド投与/非投与に拘らない全ION患者を対象とし

ているため、ステロイドの真のリスク（ステロイド非投与に対するステロイド投与のリスク）が算出できる初めての症例・対照研究である。

B. 対象と方法

1) 症例および対照の設定

症例・対照研究は以下のように症例および対照を設定する。症例設定：実施中の定点モニタリング（新患）にて報告された新患症例のうち、初診日が2001年1月以降の者。すなわち、2001年1月以降に協力（参加）機関整形外科を初診し、大腿骨頭壊死症診断基準（厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成7年度報告書）によって確定診断を受けた日本人で、過去1年以内（初診日からみて）に初めて診断が確定したもの。対照設定：病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定する。その採用基準は、症例の初診日（または確定診断日）以降、同一機関整形外科を初診した他疾患患者（日本人）のうちで、性、5歳階級で年齢が対応する最初の5例までとする。

2) 情報収集

以上の症例・対照の候補に対して、以下の情報収

集を行う。すなわち、臨床情報は、「特発性大腿骨頭壊死症 患者－対照研究に関する調査票（医師記入用）」により情報収集を行う。要約記入者は協力医師または臨床担当医師とする。一方、疫学情報は、「健康と生活習慣についての質問票（本人記入用）」により郵送法にて情報収集を行う。

今回の着目点のひとつであるflusher/non-flusherの判定はYokoyamaらの開発した、わずか2項目からなる質問紙法⁵⁾にて行う。すなわち、少量の飲酒による顔面紅潮の有無を2つの時期（初めて飲んだ頃と現在）に問うものである。初めて飲んだ頃に顔が赤くなったと答えた者は、現在の回答に拘らずflusherと判定、両時期ともに顔が赤くならないと答えた者をnon-flusherと判定する。この判定法のreliabilityは、ALDH-2遺伝子型をgold standardとした場合、感度96%、特異度80%と極めて高いとされている⁵⁾。

3) 倫理的配慮

収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報の保護という点に十分配慮する。インフォームドコンセントに関しては、2002年6月に出された「疫学研究に関する倫理指針」⁶⁾に照らし合わせると、人体試料を使用しない観察研究ではインフォームドコンセントは必ずしも要しないとされている。ただし、参加拒否の可能性を残す必要があり、本研究においても参加拒否の意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、参加拒否の場合でも一切不利益はないことを明記している。なお、2002年10月、本研究は、大阪市立大学医学部倫理委員会にて審議の上、承認が得られた。

4) 統計学的解析

マッチングを考慮して、conditional logistic regression modelを用いて、ION発生に及ぼす各種要因の相対危険の推定値をオッズ比として算出する。なお、flusher/non-flusher statusを考慮する際には、flusher/non-flusher別に解析、さらに、flusher/non-flusherを調整した解析を行う。これにより、アルコールとIONとの関連がより鮮明になるものと思われる。

C. 現在までの進捗状況

「特発性大腿骨頭壊死症 患者－対照研究に関する調査票（医師記入用）」と「健康と生活習慣についての質問票（本人記入用）」の各質問項目について、分科会構成メンバーにて十分検討した上で2種類の調査票を完成させた。これらをもとに、本研究は大阪

市立大学医学部倫理委員会の承認が得られた。本研究は、対照選択の困難さおよび郵送法を採用するための返送率（参加率）の問題が残っており、定点モニタリングで一番報告数の多かった1施設（九州大学整形外科）によるfeasibility studyを開始したところである。

D. 文献

- 1) Felson DT, Anderson JJ: A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet*, 1987; 1: 902-906.
- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiology*, 1993; 137: 530-538.
- 3) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：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。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。1-3, 2002
- 4) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子：特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング ー5年間のまとめー。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11～13年度研究報告書。1-4, 2002
- 5) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1997; 6: 1105-1107.
- 6) 疫学研究に関する倫理指針。文部科学省、厚生労働省。2002年6月

同一家系内に生じた狭義の特発性大腿骨頭壊死症の3症例

森本 大樹、安藤 渉、李 勝博、大園 健二
(国立大阪病院整形外科)

母、娘、母の妹の3名に、時を違えて狭義の特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）の発症がみられた。3症例ともにアルコール摂取歴、ステロイド投与歴はない。またIONの診断は厚生労働省研究班診断基準を満たしている。第1例は26歳、女性で平成3年に右IONと診断されAROを施行した。第2例は55歳、女性で第1例の伯母に当たる。平成5年に両側IONと診断され平成6年に左人工骨頭置換術、平成7年に右人工骨頭置換術を施行した。第3例は67歳、女性で第1例の母親、第2例の姉である。平成14年2月、両側IONと診断され、6月に右THAを施行した。以上の3症例について、自己抗体、免疫グロブリン、補体などの免疫系および脂質代謝異常、その他の共通項の有無について検討した。

A. はじめに

今回当科で母、娘、母の妹の3名の同一家系内に異なる時期に狭義の特発性大腿骨頭壊死症（以下ION）の発症が見られたので、若干の背景の検索を加えて報告する。

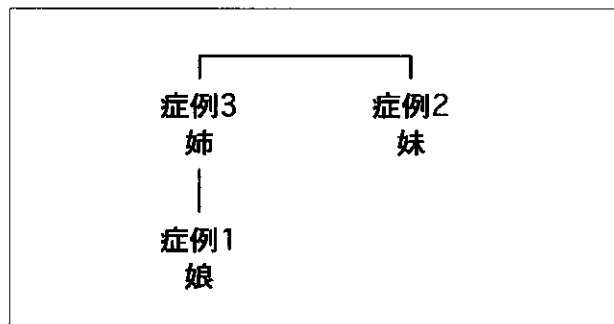


図1. 家系図

B. 対象

対象はすべて同一家系内の3症例で、姉妹とその娘である（図1）。3症例いずれもアルコール過量摂取、ステロイド投与歴は認めなかった。IONの診断は厚生労働省研究班診断基準に従っておこなった。

C. 方法

一般検血、生化学、抗核抗体、ENA抗体、SS-A、SS-B、抗平滑筋抗体などの自己抗体、IgG、IgAなどの免疫グロブリンについても血液検査をおこなった。

D. 症例呈示

症例1は26歳女性。平成3年6月右股関節痛が生じ11月当科初診し、右IONと診断された。Type C1 stage 3Aであり平成4年1月右大腿骨骨頭回転骨切り術を施行した。平成8年抜釘術施行した。

初診時の検査では抗核抗体陽性、IgG2010、IgA379、ASO740と高値を示したが、膠原病の症状は認めなかった。

術前レントゲン像（図2-1）、MRI T1強調像（図2-2）で Type C1、Stage 3Aと判定した。術後11年経過レントゲン像（図2-3）では、経過良好である。

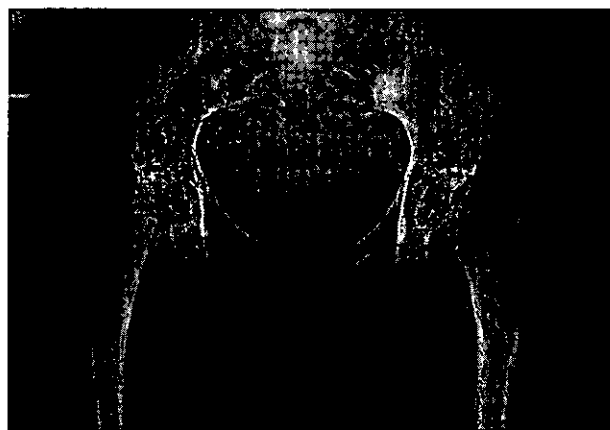


図2-1



図 2-2



図 3-2



図 2-3

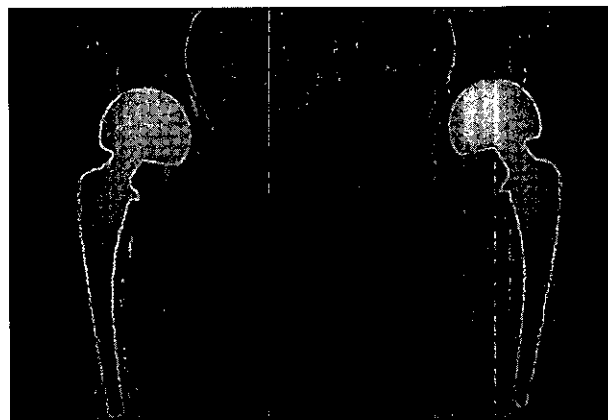


図 3-3

症例2は55歳女性 第1例の叔母にあたる。平成5年8月左股関節痛を生じ、11月初診した。両側IONと診断され、平成6年左人工骨頭置換術、平成7年9月右人工骨頭置換術を施行した。

初診時の検査で、nucleolar patternの抗核抗体陽性で、IgG1150、IgA278で、T-cho236、TG368とTG高値であった。術前レントゲン像(図3-1)、術前MRI T1強調像(図3-2)でTypeC2、Stage3Bと判定した。現在のレントゲン像(図3-3)では両側ともに経過良好である。

症例3は67歳女性で、第1例の母親、第2例の姉にあたる。平成14年2月より右股部痛出現し、4月に当科初診し、両側IONと診断された。平成14年6月に右THA施行した。初診時検査では、抗核抗体陰性、Ig-G964、IgA381でT-cho229、TG302とTG高値であった。

右股関節は術前レントゲン像(図4-1)、術前MRI T1強調像(図4-2)で、TypeC2、stage3Bと判定した。現在のレントゲン像(図4-3)は経過良好である。



図 3-1

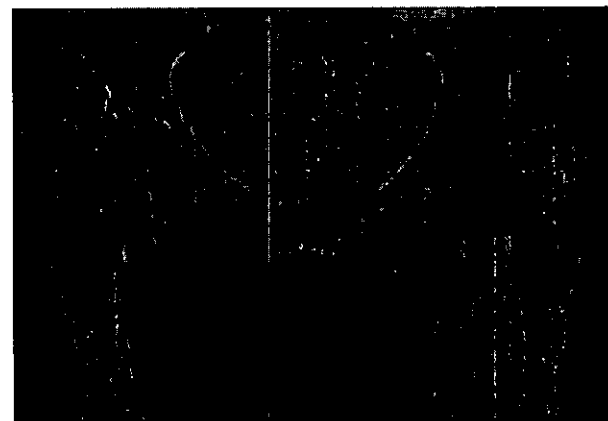


図 4-1



図 4-2



図 4-3

E. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の関連因子にはいろいろなものがあげられている。Glueckら¹⁾によると、Hypofibrinolysis, Hyperlipemia, Familial Thrombophiliaなどがあげられている。また、松井ら²⁾は、アレルギー反応が関与していると考え自己抗体陽性、免疫グロブリン異常を示すと報告している。

今回の症例は3症例ともにステロイド内服、アルコール愛飲歴はなく狭義の特発性大腿骨頭壊死症と診断した。

3症例のうち2症例で自己抗体陽性で、免疫グロブリン高値を示し、3症例のうち残り2症例では高脂血症を認めていた。3症例のIONの発症時期、年齢は異なっていた。

全例に共通した異常は認められなかったが、検査時期がION発症時期とtime lagがあるため異常が認められなかった可能性がある。

今回の検討では、これら3症例のあいだでION発症の原因となる共通因子は見いだせなかったが、自己抗体陽性、高脂血症の関与の可能性が示唆された。

F. 結語

今回、同一家族内発症のION3例を経験した。現時点で3症例すべての共通因子は認められなかったが、そのうち2症例ずつに自己抗体陽性、高脂血症を認めた。

今後IONに関して検討する際に自己抗体、高脂血症の検査が重要と考えられた。

G. 参考文献

- 1) Glueck CJ et al. Clin Orthop 2001;386: 19-33
Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis
- 2) Matsui M et al. Clin Orthop 1992;277:61-72
Experimental steroid-induced osteonecrosis in adult rabbits with hypersensitivity vasculitis.

特発性大腿骨頭壊死患者における足関節の骨壊死に関する研究

吉川 秀樹、三木 秀宣、菅野 伸彦、西井 孝
 高尾 正樹、小山 毅、岸田 友紀（大阪大学整形外科）
 中村 宣雄（協和会病院整形外科）
 坂井 孝司（市立池田病院整形外科）

特発性大腿骨頭壊死患者における足関節周囲の骨壊死の発生状況をMRIにて調査した。60例の特発性大腿骨頭壊死の患者（ステロイド関連性41,アルコール関連性14,狭義特発性5）のうち11%(7例)に骨壊死の発生を認めた。全例ステロイド関連性大腿骨頭壊死の女性患者であった。発生部位は脛骨遠位が7関節、距骨9関節であった。病変は距骨では距骨体部後外側に偏在していた。骨シンチは距骨骨壊死のスクリーニングには有用であると思われた。

A. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症に伴う足関節の骨壊死の発生頻度、臨床像を明らかにすること

B. 研究方法

当科に特発性大腿骨頭壊死症の診断をうけた患者60例120関節（男性：女性=28：32、ステロイド関連性：アルコール関連性：狭義特発性=41：14：5）を対象とした。足関節MRI（3D-SPGR法）を撮像し脛骨遠位から距骨の3D再構成冠状面、矢状面において低信号帯に囲まれた領域が存在したものを骨壊死ありとした。足関節の骨壊死の発生頻度、発生部位、症状の有無、患者背景として性別、ステロイド使用歴、アルコール多飲歴、単純レ線所見としてFicat and ArletのStage分類、骨シンチグラム有用性を検討した。

C. 研究結果

発生頻度は13関節（7例）で11%であった。全例女性でかつステロイド関連性の患者であった。調査時は初診から平均4.0（2.1-8.1）年経過していたが、症状を有したものは1関節で0.8%であった。単純レ線上Stage1が12関節、Stage3が1関節であり症状を有した1関節はStage3であった。発生部位は脛骨遠位が7関節、距骨が9関節でこの9関節は全例距骨体部後外側部を含んでいた（図1）。骨シンチは距骨の骨壊死を判定する上では感度87.5%、特異性89.7%であつ

たが脛骨の骨壊死判定では感度16.7%、特異性80.0%と劣っていた。

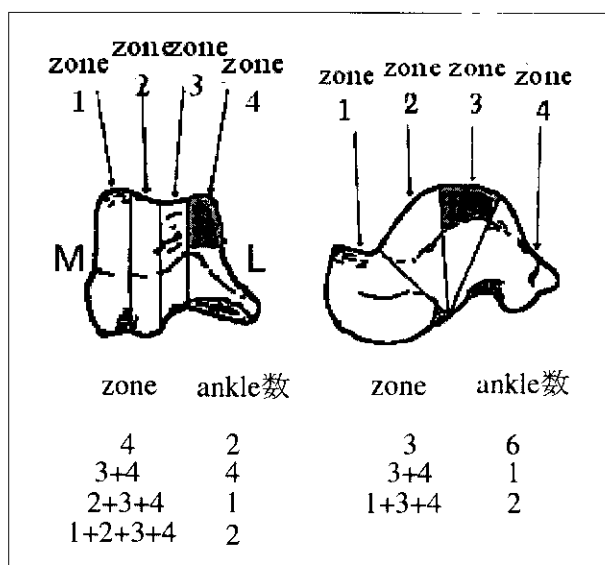


図1. 距骨の骨壊死領域

D. 考察

足関節の骨壊死の発生頻度はSLE患者の8.6%、ステロイド使用患者の21.4%との報告があるが特発性大腿骨頭壊死患者でもこれに相当するものであった。過去の報告例をまとめると足関節骨壊死は女性：男性=44：5、ステロイド関連性：アルコール関連性：狭義特発性=20：4：0であり女性でステロイド関連

性に多いことは本研究と一致していた。今回の検討で症状を有した1関節は距骨由来であったが過去の文献でも距骨の圧傷に伴う症状は34例報告されているが脛骨遠位の骨壊死が症状を發した例の報告はなく距骨が症状の原因部位となることが多いと思われた。距骨の骨壊死の96%は距骨体部後方とする1報告があるが今回の検討でもこれを支持する結果となった。骨シンチの足関節骨壊死の診断有用性を検討した文献はなく、今回の検討では臨床上症状を有することが多い距骨の骨壊死の診断には有用であると思われた。

E. 結論

特發性大腿骨頭壊死患者に伴う足関節骨壊死は

1. 全足関節の11%に發生していた。
2. 女性、ステロイド関連性の患者に多かった。
3. 距骨壊死の好發部位は体部後方外側。
4. 骨シンチは距骨骨壊死のスクリーニングには有用と思われた。

B) 病態解析

Ratを用いた大腿骨頭壊死モデル作製の試み (骨頭壊死時のosteocyteの変化に関する病理学的検討)

辻 宗啓、松野 丈夫、伊藤 浩、寺西 正
(旭川医科大学整形外科)

池田 仁、吉木 敬
(北海道大学大学院医学研究科、病態分子病理)

A. はじめに

これまで我々は、各種自己免疫疾患を発症する HTLV-I LTR-env-pX transgenic rat (以下env-pX rat) を用いて、骨頭壊死モデル作製の可能性について検討を加えてきた。しかし、env-pX ratにsteroidを1回大量投与、2回投与、パルス療法に準じた回数で投与し検索したが壊死の発生は確認出来なかった。それではratでは骨頭壊死は出来ないのかということ、spontaneously hypertensive rat(SHR)や観血的に骨頭周囲の血管を剥離して血行を途絶させたモデル¹⁾ではepiphysisに壊死が発生している。我々もLEW ratにLipopolysaccharide (LPS) を投与したところ、3頭中1頭で壊死を確認出来ている。再現性のある壊死が確認出来ない要因として、血流が途絶する程度や時間などratの血管が関与している可能性、steroidの反応性が人間とは異なっている可能性、あるいはratでは壊死の修復が早いためにその変化をとらえることが出来ていない、などいくつか考えることができる。

そこで今回は、阻血状態に置かれたosteocyteが時間経過とともにどのように変化していくかを病理組織学的に検討した。

B. 対象および方法

8週齢のWKAH rat 雄の大腿骨を摘出し、その近位約1/3の部分をも別のWKAH ratの背部皮下に埋め込む。12時間ごとに埋め込んだ大腿骨を摘出、ホルマリン固定後EDTAにて脱灰して標本作製、epiphysis内の骨小腔に対するviableなosteocyteの経時的変化を観察する。

C. 結果

(図1~8)

osteocyteは阻血後96~108時間で変性または消失し始め、2週間後には完全な壊死となっていた。

D. 考察

阻血状態に置かれたosteocyteがどのような経過で変性、壊死していくかについて、これまでいくつかの報告がある。Cattoら²⁾は骨折症例で検討を行い、osteocyte nucleiの消失は受傷後4,5日から始まるとし、Bauerら³⁾は大腿骨頭壊死患者のcore biopsyの検討でosteocyteの消失までに48時間から4週間かかるとした。Animal modelを用いた検討では¹⁾5日目以降でosteocyteの核の変性や消失が確認出来るとしている。また、Satoら⁴⁾は阻血後12時間よりosteocyteのapoptosisが始まり96時間以降empty lacunaeとなったと報告している。今回の我々の検討でもviableなosteocyteの数は96から108時間頃より減少し始めており、諸家の報告と同様の結果となった。よって、osteocyteは阻血状態に置かれるとおよそ96から108時間後より徐々に変性、壊死に陥ると推察される。ただし、今回は形態学的な評価のみを行っているため、今後はosteocyteの壊死(もしくはapoptosis)に伴う機能的な評価が必要であると考えている。

E. 参考文献

- 1) D Norman, D Reis et al : Vascular deprivation-induced necrosis of the femoral head of the rat. An experimental model of avascular osteonecrosis in the skeletally immature individual or Legg-Perthes disease. Int.J.Exp.Path., 79: 173-181, 1998.
- 2) Mary Catto : A Histological Study of Avascular Necrosis of the Femoral Head after Transcervical Fracture. J.Bone and Joint Surg., 47-B(4): 749-776, 1965.
- 3) Thomas W. Bauer et al : Osteonecrosis of the Femoral Head:Histologic Diagnosis and Findings After Core Biopsy. Osteonecrosis-Etiology, Diagnosis, and Treatment, Chapter10:73-80, AAOS, 1997.

- 4) M. Sato et al : Apoptosis and expression of stress protein (ORP150, HO1) during development of ischaemic osteonecrosis in the rat. . J.Bone and Joint Surg., 83-B(5): 751-759, 2001.

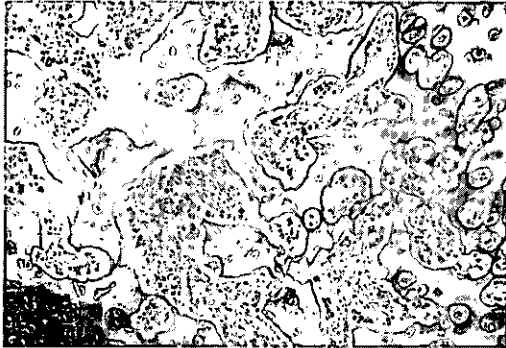


図 1 . 12時間後



図 2 . 84時間後

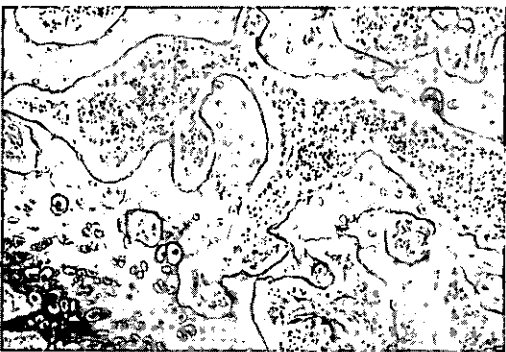


図 3 . 96時間後



図 4 . 108時間後

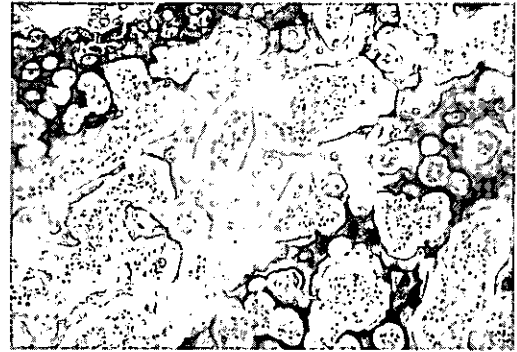


図 5 . 120時間後

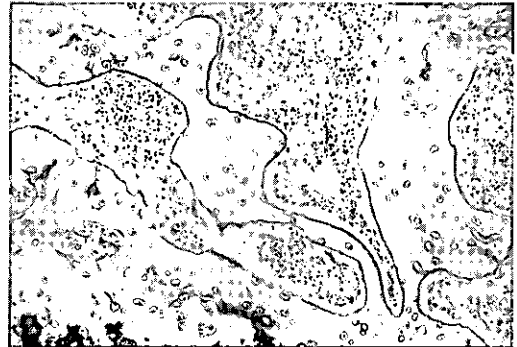


図 6 . 7日後



図 7 . 13日後

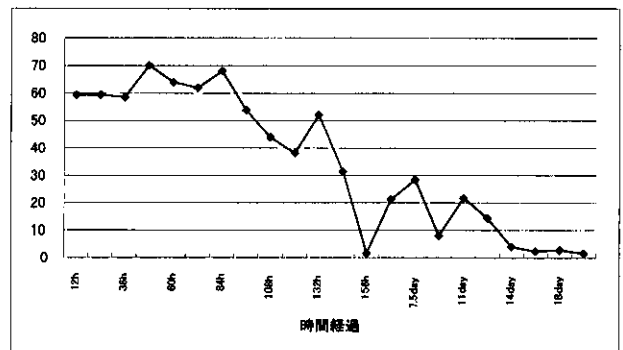


図 8 . viable osteocyteの割合の経時的変化

SHRSPを利用した大腿骨頭壊死研究 —NOS阻害薬とステロイドホルモン負荷—

熊谷 謙治、鈴木 暢彦、村田 雅和
進藤 裕幸（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）

SHRSP/NagasakiにNOS阻害剤含有高コレステロール飼料（HFC食）とSteroid Hormoneを投与し、大腿骨頭壊死の動態を観察した。

HFC食群では総コレステロール値とLDL値が著高したのに対し、Steroid Hormone投与群では総コレステロール値の上昇は軽度であったがHDL値、トリグリセライド値は上昇していた。組織学的には壊死発生頻度はcontrol群に比べ、HFC食群、Steroid Hormone投与群、HFC食+Steroid Hormone投与群で高い傾向があった。

control群に比べ Steroid HormoneやHFC食投与でepiphysis、metaphysis骨髄内の脂肪細胞の増加、膨化が著しく、骨髄内を脂肪細胞が広く占拠していた。その脂肪細胞は変性した部分もあり壊死への移行を示唆していた。

骨壊死の有無と脂肪細胞の増生、変性に注目したStage検討ではcontrol群、HFC食群、Steroid Hormone投与群、HFC食+Steroid Hormone投与群で有意差がみられた。

A. 研究目的

われわれの究極の目的はSHRSPを用いた大腿骨頭壊死の病態解析である。

その前段階としてより安定した高頻度の壊死発生を生じさせることを当面の研究目的としている。高血圧自然発症ラット（以下SHRと略）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大腿骨頭の無腐性壊死が生じることが知られており、これまでの研究でSHRより易卒中高血圧自然発症ラット（以下SHRSPと略）に壊死発生率が高いこと、15週齢から17週齢に好発することが判明している。臨床的及び疫学的に大腿骨頭の無腐性壊死の原因として血液凝固系の異常、血管内皮異常、Steroid Hormone、高脂血症などの異常が考えられている。今回の目標は従来の目標であるSHRSPにNOS阻害薬含有高コレステロール食投与し高脂血症形成またSteroid Hormoneの負荷を行い、大腿骨頭を観察することを発展させ、また実験数を増やすことにある。

B. 研究方法

〈材料&方法〉

ラットは長崎大学アニマルセンターで系代飼育されている15週齢牡SHRSP/Nagasakiを使用した。（表1）に示すように15週齢で処置を開始したSP飼料のみ投

（♂ SHRSP/Nagasaki）

処置	骨頭数	週齢 (Wks)		壊死	
		15	19	壊死数	%
control群	58	→	×	24	41.3
HFC食群	40	→	×	17	42.5
Steroid Hormone投与群	44	→	×	22	50
HFC食 + Steroid Hormone投与群	32	→	×	18	56.3

HFC食群: → Steroid Hormone : (MPSL) 5mg bolus im : ↓
SP食: → sacrificed : ×

表1. 実験群の内訳及び結果

control群、HFC食群、Steroid Hormone投与群、HFC食 + Steroid Hormone投与群の4群を設定し各々29匹、20匹、22匹、15匹使用した。Steroid Hormoneは17週齢でメチルプレドニゾン5mgを筋注した。control群、HFC食群、Steroid Hormone投与群Steroid Hormone + HFC飼料投与群の順で有意差はないが壊死率に増加傾向がみられた。

与群 (control群)、HFC食のみ投与した群 (HFC食群)、SP飼料を投与しSteroid Hormoneを負荷した群 (Steroid Hormone 投与群)更にHFC食を投与しSteroid Hormoneを負荷した群 (HFC食 + Steroid Hormone投与群) 4群を設定し、各々29匹、20匹、22匹、15匹使用した。HFC食のレジメはL-NNA (NG-nitro-L-arginine) を使用し (表2) に示すように作成した。

HFC食	
SP飼料	68%
コレステロール	5%
コール酸	2%
牛脂粉末	25%
L-NNA	0.006%

表2. HFC食の内容

従来HFC固形飼料とSP飼料を等量混合したものを一体化し、SHRSP用のSP飼料にコレステロール、コール酸、牛脂粉末を加え高脂食とし、L-NNAの量を1/4とした。このことでHFC食の4週間投与が可能となった。

Steroid Hormoneは17週齢でメチルプレドニゾン5mgを背部に筋注した。

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、定期的観察し各週に血圧と体重を測定した。屠殺解剖後、生化学検査、薄切永久標本を作製し、壊死の頻度、壊死の程度を観察評価した。組織学的に大腿骨頭壊死の発生頻度についてR.P. Ficatの組織学的診断基準に準じて診断し、更にepiphysisの脂肪細胞の増生、変性の動態と骨頭壊死に関しても解析した。

(倫理面への配慮)

長崎大学実験動物委員会の認可を得た。

C. 結果

体重について: HFC食やSteroid Hormone を投与すると体重は減少し、HFC食 + Steroid Hormone投与群では著減していた。

〈血液生化学検査では〉

HFC食群では総コレステロール値やLDL値が対照群に比して著増し高脂血症を呈したが、HDL値、トリグリセライド値は正常であったのに対し、Steroid Hormone投与群では総コレステロール値の上昇は軽度であったがHDL値、トリグリセライド値は上昇し

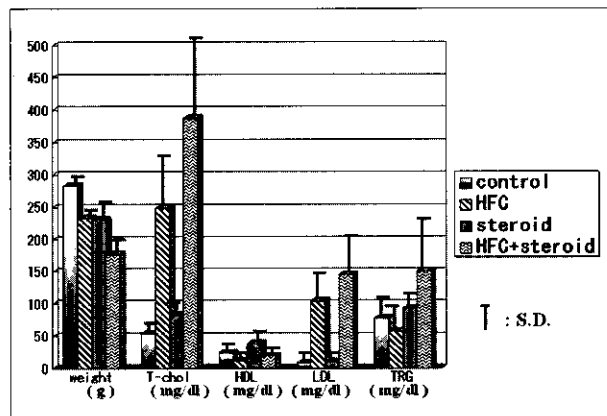


図1. 体重及び生化学検査値

体重について: HFC食やSteroid Hormone を投与すると体重は減少し、HFC食 + Steroid Hormone投与群では著減していた。

血液生化学検査ではHFC食群では総コレステロール値やLDL値が対照群に比して著増したが、HDL値、トリグリセライド値は正常であった。Steroid Hormone投与群では総コレステロール値の上昇は軽度であったがHDL値、トリグリセライド値は上昇していた。HFC食 + Steroid Hormone投与群では総コレステロール値とLDL値とトリグリセライド値は更に上昇していた。いずれも電解質は正常であった。

ていた。HFC食 + Steroid Hormone投与群では総コレステロール値とLDL値とトリグリセライド値は更に上昇していた。いずれも電解質は正常であった(図1)。

大腿骨頭の壊死の頻度はcontrol群に比べ、HFC食群、Steroid Hormone投与群、HFC食 + Steroid Hormone投与群で有意ではないが高い傾向があった。またその壊死像は修復反応の少ない典型的なものが大部分であった(図2)。大腿骨頭血管の光顕観察 (H&E染色) ではNOS inhibitor投与による影響は見出せなかったが大腿骨頭骨端の骨髓腔の脂肪細胞に着目するとcontrol群に比べ Steroid Hormone投与群とHFC食群ではepiphysis、metaphysis骨髓内の脂肪細胞の増加、膨化が著しく、HFC食 + Steroid Hormone投与群では更に著しい傾向があった。更にEpiphysisの骨髓内の脂肪細胞に着目すると広く占拠するだけでなく、その脂肪細胞は変性した部もあり壊死への移行を示唆していた(図3)。このことはSHRSPの大腿骨頭のある種の特別な血流環境があり、そこにHFC食やSteroid Hormone投与により高脂血症を呈すことで脂肪細胞が著しく膨張、増加し骨髓内コンパートメント圧が上昇し、虚血性変化が生じ始め、脂肪細胞の変性膨化 壊死の状態ひいては骨頭壊死が生じるというR.P. Ficat等の仮説が想定される(図4)。そこで大腿骨頭epiphysis内の脂肪細胞が増生に注目して正常をStage1、明らかな骨壊死を5とし脂肪細胞の占有面積が50%以下の増加をStage2、占有面積50%以上の増