

- Molecular mechanisms underlying the action of environmental endocrine-disrupting chemicals. *Environmental Sciences*, 9: 057-070, 2002.
- ・ Shimosawa, T., Shibagaki, Y., Ishibashi, K., Kitamura, K., Kangawa, K., Kato, S., Ando, K., Fujita, T.: Adrenomedullin, an endogenous peptide, counteracts cardiovascular damage. *Circulation*, 105: 106-111, 2002.
 - ・ Maillieux, A. A., Spencer-Dene, B., Dillion, C., Ndiaye, D., Savona-Baron, C., Itoh, N., Kato, S., Dichson, C., Thiery, J. P., Bellusci, S.: Role of FGF 10/FGFR2b signaling during mammary gland development in the mouse embryo. *Development*, 129: 53-60, 2002.
 - ・ Harada, H., Toyono, T., Toyoshima, K., Yamasaki, M., Itoh, N., Kato, S., Sekine, K., Ohuchi, H.: FGF10 maintains stem cell compartment in developing mouse incisors. *Development*, 129: 1533-1541, 2002.
 - ・ Suzawa, M., Tamura, Y., Fukumoto, S., Miyazono, K., Fujita, T., Kato, S., Takeuchi, Y.: Stimulation of smad1 transcriptional activity by ras-extracellular signal-regulated kinase pathway: a possible mechanism for collagen-dependent osteoblastic differentiation. *J. Bone Miner. Res.*, 17: 240-248, 2002.
 - ・ Lee, H.-S., Miyauchi, K., Nagata, Y., Fukuda, R., Sasagawa, S., Endoh, H., Kato, S., Horiuchi, H., Takagi, M., Ohta, A.: Employment of the human estrogen receptor b ligand-binding domain and co-activator SRC1 nuclear receptor-binding domain for the construction of a yeast two-hybrid detection system for endocrine disrupters. *J. Biochem.*, 131: 399-405, 2002.

分担研究者：中島滋郎

- ・ Nishimura, K., Shima, M., Tsugawa, N., Matsumoto, S., Hirai, H., Santo, Y., Nakajima, S., Iwata, M., Takagi, T., Kanda, H., Kanzaki, T., Okano, T., and Ozono K.: Long term hospitalization during pregnancy is a risk factor for Vitamin D deficiency of neonates. *J Bone Mineral Metab*, 21: 103-108, 2003.
- ・ Asano, T., Takahashi K., Fujioka M., Inoue, S, Satomi, Y., Nishino, H., Tanaka, T., Hirota, Y., Takaoka, K., Nakajima, S., and Kubo, T.: Genetic analysis of steroid-induced osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci*, 8: 329-333, 2003.
- ・ Jurutka, P.W., MacDonald, P.N., Nakajima, S., Hsieh, J.-C., Thompson, P.D., Whitfield, G.K., Galligan, M.A., Haussler, C.A., and Haussler, M.R.: Isolation of baculovirus-expressed human vitamin D receptor: DNA responsive element interactions and phosphorylation of the purified receptor. *J Cell Biochem*, 85: 435-457, 2002.

分担研究者：小林千益

- ・ Kobayashi S, Takahashi HE, Ito A, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Ohta H, Ito A, Iorio R, Yamamoto N, Takaoka K: Trabecular minimodeling in human iliac bone. *Bone* 32: 163-9, 2003.
- ・ Kobayashi S, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Iorio R, Takaoka K: Total hip arthroplasty with bulk femoral head autograft for acetabular reconstruction in developmental dysplasia of the hip. *J Bone Joint Surg (Am)* 85: 615-621, 2003.
- ・ Iorio R, Kobayashi S: Cemented total hip arthroplasty: Still relevant in the new millennium? *J of Southern Orthop Assoc* 12: 79-82, 2003.
- ・ Ohta H, Kobayashi S, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Takaoka K: Sequential changes in periprosthetic bone mineral density following total hip arthroplasty: a 3-year follow-up. *J Bone Miner Metab* 21: 229-233, 2003.
- ・ 小林千益、高岡邦夫：セメント固定人工股関節の臨床成績。 *New Mook整形外科*, 13: 232-238, 2003.
- ・ 小林千益、高岡邦夫：変形性股関節症。宮坂信之、野田正樹、西岡久寿樹（編）、*骨関節疾患*、pp365-368, 朝倉書店、東京、2003.
- ・ 小林千益：チャンレイ人工股関節。村瀬鎮雄、廣橋賢次（編）、*股関節症：患者と医師のためのガイド 第2版*、pp194-200、金原出版、東京、2003.
- ・ 太田浩史、小林千益、斎藤直人、縄田昌司、薄井勇紀：股関節疾患に合併した腸恥滑液包炎の3例。 *中部整災誌*, 46: 711-112, 2003.
- ・ 小林千益：人工股関節周囲の骨粗鬆症防止へのビスフォスフォネートの効果。 *Clinical Calcium* 13: 177-179,

2003.

- ・ Kojima S, Kobayashi S, Saito N, Nawata M, Horiuchi H, Takaoka K: Three-dimensional computed tomography evaluation of bony birth canal morphologic deformity (small pelvic cavity) after dome pelvic osteotomy for developmental dysplasia of the hip. *Am J Obstet Gynecol* 187: 1591-1595, 2002.
- ・ Horiuchi H, Saito N, Kobayashi S, Ota H, Taketomi T, Takaoka K: Avascular necrosis of the femoral head in Fabry's disease: identification of ceramide trihexoside in the bone by delayed extraction matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum*, 46: 1922-1925, 2002.
- ・ 小林千益、高岡邦夫：セメント固定人工股関節置換術の進歩と限界。 *Pharma Medica*、20: 47-53, 2002.

分担研究者：大橋弘嗣

- ・ H. Ohashi, Y. Kadoya, A. Kobayashi, K. Inui, Y. Yamano: Micro-separation and dislocation after alumina-on-alumina THA -Risk of accelerated wear and fracture. *Materials in Clinical Applications* (Eds, P. Vincenzini, R. Barbucci): Techna, 347-354, 2003.
- ・ 金城養典、大橋弘嗣、格谷義徳、政田俊明、高岡邦夫：特発性大腿骨頭壊死症に対する人工骨頭置換術の中長期成績—特に外骨頭の移動について—。 *日本人工関節学会誌*、33: 35-36, 2003.
- ・ 大橋弘嗣、高岡邦夫：無菌性骨壊死。 *リウマチ科*、29: 455-461, 2003.
- ・ H. Ohashi, Y. Kadoya, A. Kobayashi, K. Inui and K. Takaoka: Unexpected subluxation detected after cemented alumina-on alumina THA. *Bioceramics*, 15: 839-842, 2002.
- ・ 大橋弘嗣、格谷義徳、乾健太郎、山野慶樹、柳田順子、武田絵里、大神泰子、新村聡子、井内郁代：人工股関節置換術に対するクリニカルパスの改良とその効果。 *日本クリニカルパス学会誌*、4: 35-40, 2002.
- ・ 金城養典、大橋弘嗣、五谷寛之、日高典明、山野慶樹：大腿骨頭壊死に対する血管柄付き腓骨移植術の改良法について。 *中部整災誌*、45: 1061-1062, 2002.
- ・ 岡田宏光、田辺裕治、大橋弘嗣、小林章郎、格谷義徳、山野慶樹：Impacted Cancellous Allograftの力学的特性評価（第3報）。 *日本臨床バイオメカニクス学会誌*、23: 29-34, 2002.
- ・ 大橋弘嗣、油谷安孝、格谷義徳、乾健太郎、山野慶樹：人工股関節置換術に対するクリニカルパスにおけるvarianceの検討。 *Hip Joint*、28: 475-479, 2002.
- ・ 大橋弘嗣、格谷義徳、乾健太郎、山野慶樹：人工骨頭置換術、人工股関節置換術に対するクリティカル・パスの実際。 *関節外科*、21: 975-985, 2002.

分担研究者：大園健二

- ・ Nishihara S, Sugano N, Nishii T, Ohzono K, Yoshikawa H.: Measurement of Pelvic Flexion Angle Using Three-Dimensional Computed Tomography. *Clin. Orthop.*, 411: 140-151, 2003.
- ・ Sakai T, Sugano N, Kokado Y, Takahara S, Ohzono K, Yoshikawa H.: Tacrolimus may be Associated with Lower Osteonecrosis Rates After renal Transplantation. *Clin. Orthop.*, 415: 163-170, 2003.
- ・ Kishida Y, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Nishii T, Yoshikawa H.: Stem fracture of the cementless spongy metal Lubeck hip prosthesis. *J Arthroplasty*, 17: 1021-1027, 2002.
- ・ Sakai T, Sugano N, Nishii T, Miki H, Ohzono K, Yoshikawa H.: Bone scintigraphy screening for osteonecrosis of the shoulder in patients with non-traumatic osteonecrosis of the femoral head. *Skeletal Radiol.*, 31: 650-655, 2002.
- ・ Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo T, Hotokebuchi T, Takaoka K.: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.*, 7: 601-605, 2002.
- ・ Sakai T, Sugano N, Fujii M, Nishii T, Ohzono K, Yoshikawa H.: Sciatic nerve palsy after cementless total hip arthroplasty. Treatment by modular neck and calcar shortening: a case report. *J Orthop Sci.*, 7: 400-402, 2002.
- ・ Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H. Progression and cessation of collapse in osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop.*, 400: 149-157, 2002.

- Nishii T, Sugano N, Ohzono K, Sakai T, Sato Y, Yoshikawa H. Significance of lesion size and location in the prediction of collapse of osteonecrosis of the femoral head: a new three-dimensional quantification using magnetic resonance imaging. *J Orthop Res.*, 20: 130-136, 2002.
- Sakai T, Sugano N, Ohzono K, Nishii T, Haraguchi K, Yoshikawa H.: Femoral anteversion, femoral offset, and abductor lever arm after total hip arthroplasty using a modular femoral neck system. *J Orthop Sci.*, 7: 62-67, 2002.

分担研究者：田中良哉

- Tanaka Y, Okada Y, Nakamura T: Inter- and intracellular signaling in secondary osteoporosis. *J Bone Miner Metabolism* 21: 61-66, 2003.
- Okada Y, Pilbeam C, Raisz L, Tanaka Y.: Role for cyclooxygenase-2 in bone resorption. *J UOEH* 25: 185-195, 2003.
- Tamura M, Osajima A, Nakayamada S, Anai H, Kabashima N, Kanegai K, Ota T, Tanaka Y, Nakashima Y. : High glucose levels inhibit focal adhesion kinase-mediated wound healing of rat peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 63: 722-731, 2003.
- Fujii Y, Fujii K, Nakano K, Tanaka Y.: Crosslinking of CD44 on human osteoblastic cells upregulates ICAM-1 and VCAM-1. *FEBS Letters* 539: 45-50, 2003.
- Tabata T, Mine S, Kawahara C, Okada O, Tanaka Y.: Monocyte chemoattractant protein-1 induces scavenger receptor expression and monocyte differentiation into foam cells. *Biochem Biophys Res Commun* 305: 380-383, 2003.
- Nakayamada S, Saito K, Fujii K, Yasuda M, Tamura M, Tanaka Y.: β 1 integrin-mediated signaling induces ICAM-1 and Fas and Fas-mediated apoptosis of rheumatoid synovial cells. *Arthritis Rheum* 48: 1239-1248, 2003.
- Nakazawa T, Koshiba M, Kosaka H, Tsuji G, Nakamachi Y, Saura R, Kurosaka M, Tanaka Y, Kumagai S.: Adenosine downregulates cytokine-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 on rheumatoid synovial fibroblasts independently of adenosine receptor signaling. *Drug Develop Res* 58: 368-376, 2003.
- Mine S, Fujisaki T, Kawahara C, Tabata T, Iida I, Yasuda M, Yoneda T, Tanaka Y.: Hepatocyte growth factor enhances adhesion of breast cancer cells to endothelial cells in vitro through up-regulation of CD44. *Exp Cell Res* 288: 189-197, 2003.
- Yamamoto A, Fukuda A, Seto H, Miyazaki T, Kadono Y, Sawada Y, Nakamura I, Katagiri H, Asano T, Tanaka Y, Oda H, Nakamura K, Tanaka S.: Suppression of arthritic bone destruction by adenovirus-mediated dominant-negative Ras gene transfer to synoviocytes and osteoclasts. *Arthritis Rheum* 48: 2682-2692, 2003.
- Nakayamada S, Okada Y, Saito K, Tamura M, Tanaka Y.: β 1 integrin/focal adhesion kinase-mediated signaling induces intercellular adhesion molecule 1 and receptor activator of nuclear factor κ B ligand on osteoblasts and osteoclast maturation. *J Biol Chem* 278: 45368-45374, 2003.
- Tanikawa T, Abe H, Okada Y, Morita E, Nakashima Y, Tanaka Y.: Cardiac sympathovagal balance and QT dispersion during head-up tilt testing in diabetic patients with and without sensory neuropathy. *Clin Exp Hypertension* (in press).
- Nakayamada S, Saito K, Nakatsuka K, Nakano K, Tokunaga M, Sawamukai N, Tsujimura S, Nawata M, Tanaka Y.: Efficacy of mizoribine treatment in patients with Sjögren's syndrome: an open pilot trial. *Mod Rheumatol* (in press).
- Nakayamada S, Okada S, Saito K, Tanaka T.: Etidronate prevents high-dose glucocorticoid-induced bone loss in premenopausal individuals with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol* (in press).
- Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Nakatsuka K, Adachi T, Tanaka Y.: Detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification in patients with connective tissue diseases: Reevaluation of clinical features of *P. carinii* pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology* (in press).
- 田中良哉：SLE－病態に応じた急性期治療と維持治療の実際。 *Medical Practice*、 20: 568-576, 2003.
- 田中良哉：注射用ステロイド剤のパルス療法。 *薬局*、 54: 1963-1969, 2003.
- Yasuda M, Nakano K, Yasumoto K, Tanaka Y: CD44: functional relevance to inflammation and malignancy. *Histol Histopathol* 17: 945-950, 2002.

- Mine S, Tabata T, Wada Y, Fujisaki T, Iida T, Noguchi N, Niki E, Kodama T, Tanaka Y: Oxidized low density lipoprotein-induced LFA-1-dependent adhesion and transmigration of monocytes via the protein kinase C pathway. *Atherosclerosis* 160: 281-288, 2002.
- Toda Y, Tsukada J, Misago M, Kominato Y, Auron PE, Tanaka Y: Autocrine induction of the human prointerleukin 1 β gene promoter by interleukin 1 β in monocytes. *J Immunol* 168: 1984-1991, 2002.
- Iida T, Mine S, Fujimoto H, Suzuki K, Minami Y, Tanaka Y: Hypoxia-inducible factor-1 α induces cell cycle arrest of endothelial cells. *Genes to Cells* 7: 143-149, 2002.
- Tanaka Y, Nakayamada S, Fujimoto H, Okada Y, Umehara H, Kataoka T, Minami Y: H-Ras/mitogen-activated protein kinase pathway inhibits integrin-mediated adhesion and induces apoptosis in osteoblasts. *J Biol Chem* 277: 21446-21452, 2002.
- Okada Y, Morimoto I, Ura K, Watanabe K, Eto S, Kumegawa M, Raisz L, Pilbeam C, Tanaka Y.: Cell-to-cell adhesion via intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte function-associated antigen-1 pathway is involved in 1 α ,25(OH)2D3, PTH and IL-1 β -induced osteoclast differentiation and bone resorption. *Endocrine J* 49: 483-495, 2002.
- Kamizono J, Okada Y, Shirahata A, Tanaka Y.: Bisphosphonate induces remission of refractory osteolysis in Langerhans cell histiocytosis. *J Bone Miner Res* 17: 1926-1928, 2002.
- Yamamoto S, Morimoto I, Tanaka Y, Yanagihara N, Eto S.: The mutual regulation of arginine-vasopressin and PTHrP secretion in dissociated supraoptic neurons. *Endocrinology* 143: 1521-1529, 2002.
- Kaizu K, Uriu K, Hashimoto O, Mizobe T, Takagi I, Ito A, Suzuta K, Qie YL, Miyamoto H, Tanaka Y.: Clinical profiles and outcomes of end-stage renal failure patients with late initiation of renal replacement therapy based on uremic symptoms under intensive renoprotective therapies. *Am J Nephrology* 22: 521-531, 2002.
- 田中良哉：骨壊死とICAM-1およびHIF-1遺伝子。整形・災害外科、45: 168-169, 2002.

分担研究者：渥美 敬

- 渥美 敬、柁原俊久、平沼泰成、戸嶋 潤、玉置 聡、朝倉靖博、安田知弘：大腿骨頭放射状MRI —大腿骨頭壊死症に対する回転骨切り術の適応決定の補助診断—。 *Hip Joint*、29:254-258, 2003.
- 渥美 敬：大腿骨頭後方回転骨切り術。 *NEWMOOK 整形外科13*、股関節外科、金原出版（編集：渥美敬）、167-174, 2003.
- 渥美 敬、及川雄二：大腿骨頭壊死。 *ゴールドスタンダード整形外科、薬物療法と運動・理学療法*、南光堂、324-329, 2003.
- 渥美 敬：大腿骨頭回転骨切り術の適応および術前検査。 *大腿骨頭壊死症、診断と関節温存手術*（編集；渥美敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、41-55, 2003.
- 渥美 敬、柁原俊久、平沼泰成：大腿骨頭回転骨切り術における大腿骨頭の血行。 *大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術*（編集；渥美敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、56-62, 2003.
- 渥美 敬：大腿骨頭前方回転術の工夫。 *大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術*（編集；渥美 敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、98-102, 2003.
- 渥美 敬：大腿骨頭後方回転骨切り術。 *大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術*（編集；渥美 敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、103-117, 2003.
- 渥美 敬、柁原俊久、平沼泰成：大腿骨頭壊死に対する回転骨切り後のリモデリング。 *大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術*（編集；渥美 敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、118-121, 2003.
- 杉岡洋一、渥美 敬：大腿骨頭回転骨切り術後の後療法、 *大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術*（編集；渥美 敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、122-127, 2003.
- 渥美 敬：大腿骨頸部骨折後壊死。 *大腿骨頭壊死症 診断と関節温存手術*（編集；渥美敬、監修；杉岡洋一）、 *メヂカルビュー*、128-133, 2003.
- Atsumi T, Yoshihara S: Rotational open wedge osteotomy in Patients aged older than seven with Perthes' disease. *Arch*

Orthop Trauma Surg, 22: 346-349, 2002.

- ・ Sugano N, Atsumi T, Ohzono K, Kubo, Hotokebuchi T, Takaoka K: The 2001 revised criteria for diagnosis, classification, and staging of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. J Orthop Sci, 7:801-805, 2002.
- ・ 渥美 敬: ステロイド性大腿骨頭壊死症 —病期・病型と関節温存治療—. Rheumatology —Clinical Update— 7:25-28, 2002.
- ・ 渥美 敬、柁原俊久、平沼泰成: ステロイド性大腿骨頭壊死症に対する関節温存手術。リウマチ科、27:160-164, 2002.
- ・ 渥美 敬: 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術の適応・術式・成績。Hip Joint、28:8-16, 2002.
- ・ 柁原俊久、渥美 敬、平沼泰成、玉置 聡: 大腿骨頭壊死症の壊死域局在と臼蓋の関係。Hip Joint、28:270-273, 2002.
- ・ 平沼泰成、渥美 敬、山野賢一、柁原俊久、武村 康、玉置 聡: 一過性大腿骨頭萎縮症のMRI所見 —病巣の局在に関する検討—. Hip Joint、28:296-299, 2002.
- ・ 玉置 聡、平沼泰成、柁原俊久、山野賢一、武村 康、渥美 敬: 両側性一過性大腿骨頭萎縮症の4症例。Hip Joint、28:300-304, 2002.

分担研究者：長谷川幸治

- ・ 長谷川幸治: 新よくわかる股関節の病気.手術をすすめられたひとのために。名古屋大学出版会、名古屋、2003.
- ・ 長谷川幸治: 偏心性寛骨臼回転骨切り術。骨盤手術の最新手技、OS Newメディカルビュー社、東京、80-90, 2003.
- ・ 長谷川幸治、坂野真士、岩貞勢生、北村伸二、山内健一、岩田 久、鳥居修平: 特発性大腿骨頭壊死症に対する血管柄付骨移植術。NEW MOOK整形外科、金原出版、東京、13: 175-182, 2003.
- ・ 長谷川幸治: 成人股関節疾患における決断分析。EBM時代の整形外科治療戦略。雑誌整形外科増刊号54: 941-950, 2003.
- ・ 増井徹男、長谷川幸治、坂野真士、鳥居行雄、川崎雅史、山口 仁、河邊清晴: 大腿骨頭壊死症に対する大腿骨頭回転骨切り術術後感染の3例。Hip Joint、29: 228-231, 2003.
- ・ 河邊清晴、丸山正吾、岩田佳久、岩貞勢生、長谷川幸治: Impaction bone grafting 法による人工股関節置換術（大腿骨）の経験。中部整災誌、45: 37-38, 2002.

分担研究者：佛淵孝夫

- ・ 重松正森、佛淵孝夫: OA症例におけるヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み。Hip Joint、29: 224, 2003.
- ・ 肥後知子、重松正森、佛淵孝夫: ヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み。西日本整形災害外科学会誌、51 suppl 1: 2, 2002.
- ・ 北島 将、重松正森、佛淵孝夫: ヒト骨髄内脂肪細胞培養の試み～ステロイド濃度変化に対する接着増殖率。西日本整形災害外科学会誌、51: 82, 2002.

分担研究者：進藤裕幸

- ・ 岡野邦彦、榎本 寛、原田真一、伊藤 茂、土井口祐一、進藤裕幸: 進行期変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術の治療成績—術前の骨頭変形の程度と治療成績との関連—. Hip Joint、29: 102-108, 2003.
- ・ 岡野邦彦、榎本 寛、原田真一、伊藤 茂、土井口祐一、進藤裕幸: 臼蓋縁切除術を併用した寛骨臼回転骨切り術の治療成績。Hip Joint、29: 149-153, 2003.
- ・ 岡野邦彦、榎本 寛、原田真一、伊藤 茂、土井口祐一、進藤裕幸、青柳 潔: 変形性股関節症における身体各部位での骨量値の検討—橈骨、腰椎、踵骨骨量値の比較—. Hip Joint、29: 82-84, 2003.
- ・ Kawahara T, Shindo H, et al.: Effects of caloric restriction on development of the proximal growth and metaphysis of the

- caput femoris in spontaneously hypertensive rats: Microscopic and computer-assisted image analysis. *Micro Res Tech*, 59: 306-12, 2002.
- ・ S.Yoshida, H.Shindo, et al: Comparision of the prevalence of radiographic oateoarthritis of the knee and hand between Japan and the United State. *The Journal of Rheumatology* 29: 1354-1358, 2002.
 - ・ K. Furukawa, H.Shindo, et al.: Functinal domains of paired-like homeoprotein Car1 and the relationship between dimerization and transcription activity. *Genes to Cells* 7: 1135-1147, 2002.
 - ・ 光武聖史、進藤裕幸他：慢性関節リウマチ患者における人工関節置換術前後の骨塩量評価。整形外科と災害外科、51(Suppl.1): 60, 2002.
 - ・ 日浦 健、榎本 寛、進藤裕幸他：股関節内に発症した巨大なSynovial osteochondromatosisの1例。整形外科と災害外科、51: 268-273, 2002.
 - ・ 榎本 寛、進藤裕幸：骨移植と関節置換／関節置換の実際---股関節、医学と薬学、48: 945-952、2002.
 - ・ 岡野邦彦、榎本 寛、進藤裕幸他：前、初期変形性股関節症に対する寛骨臼回転骨切り術の長期成績－術前の骨頭変形の程度との関連－。Hip Joint、28: 107-112, 2002.
 - ・ 岡野邦彦、榎本 寛、進藤裕幸他：“進行後期股関節症”に対する寛骨臼回転骨切り術とChiari骨盤骨切り術との比較検討。Hip Joint、28: 186-191, 2002.
 - ・ 岡野邦彦、榎本 寛、進藤裕幸他：セメント使用人工股関節全置換術に対しセメントを使用し再置換をおこなった症例の検討－。日本人工関節学会誌、32: 179-180, 2002.
 - ・ 弦本敏行、進藤裕幸他：THR施行RA患者の長期追跡調査。リウマチ、42: 296, 2002.
 - ・ 田口憲士、榎本 寛、進藤裕幸他：Osteonics hip systemの臨床成績とX線学的変化(術後5年以上経過例)。整形外科と災害外科、51(Suppl.1): 11, 2002.

分担研究者：松野丈夫

- ・ 松野丈夫、伊藤 浩、研谷 智、寺西 正、岡本 巡：亜脱臼性股関節症に対する手術適応と治療。骨・関節・靭帯、16: 293-303, 2003.
- ・ 伊藤 浩、松野丈夫：骨盤環不安定症に対する手術。新OS NOW、19: 172-176, 2003.
- ・ 朝野裕一、福田浩史、松野丈夫、伊藤 浩、熱田裕司、寺西 正、小原和宏、今井 充：ハイブリッドタイプTHA術後のリハビリテーションー下肢荷重練習の意義を中心にー。Hip Joint、29: 18-22, 2003.
- ・ 伊藤 浩、松野丈夫：「変形性関節症に対する関節温存療法」変形性股関節症：内反骨切り術の長期成績。関節外科、22: 16-17, 2003.
- ・ 伊藤 浩、松野丈夫：「人工股関節における摩耗と対策」人工股関節の摩耗と予防metal on polyethylene THAにおける摩耗と対策。関節外科、22: 586-591, 2003.
- ・ 高桑昌幸、松野丈夫、後藤英司：変形性股関節症における臼蓋骨棘 (roof osteophyte) の病理学的検討。Hip Joint 28: 45-50, 2002.
- ・ 高桑昌幸、後藤英司、稲尾茂則、研谷 智、寺西 正、松野丈夫：大腿骨外反骨切り術後 THA移行例のX線学的検討。Hip Joint 28: 223-227, 2002.
- ・ 高桑昌幸、後藤英司、寺西 正、松野丈夫：脳性麻痺股関節症に対する resection-interposition arthroplastyを施行した1例。整形外科53: 1299-1301, 2002.
- ・ 高桑昌幸、松野丈夫、後藤英司：破骨細胞初期分化過程に作用するサイトカインの血中濃度_人工股関節周囲骨溶解例による検討。整形外科、53: 1709-1711, 2002.
- ・ 後藤英司、寺西 正、松野丈夫、安藤御史：Charnley式人工股関節置換術の術後20年におけるX線成績。整形外科、53: 249-254, 2002.
- ・ 松野丈夫、伊藤 浩：「revision THAの遠隔成績」臼蓋骨欠損のrevision 大径ソケット (large socket)を用いた臼蓋再置換術。関節外科、21: 321-326, 2002.
- ・ 比嘉 昌、西村生哉、谷野弘昌、伊藤 浩、松野丈夫、三田村好矩：3次元有限要素解析による人工股関節ス

テム形状最適設計。日本精密工学会誌、68: 98-952, 2002.

- ・比嘉 昌、西村生哉、谷野弘昌、伊藤 浩、石田敏真、松野丈夫：人工股関節ステム形状の骨セメント内応力への影響。日本臨床バイオメカニクス学会誌、23: 167-171, 2002.
- ・浜口英寿、松野丈夫：大腿骨骨幹部骨折の回旋転位の判定と整復固定法。別冊整形外科、41: 186-189, 2002.

分担研究者：松本俊夫

- ・Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, Ohshima Y, Shintani Y, Azuma H, Matsumoto T. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial cells and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res* 92:81-87, 2003.
- ・Kido S, Inoue D, Hiura K, Javier W, Ito Y, Matsumoto T. Expression of RANK is dependent upon differentiation into the macrophage/osteoclast lineage: Induction by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and TPA in a human myelomonocytic cell line, HL60. *Bone* 32:621-629, 2003.
- ・Kitagawa H, Fujiki R, Yoshimura K, Mezaki Y, Uematsu Y, Matsui D, Ogawa S, Unno K, Okubo M, Tokita A, Nakagawa T, Ito T, Ishimi Y, Nagasawa H, Matsumoto T, Yanagisawa J, Kato S. The Chromatin-Remodeling Complex WINAC Targets a Nuclear Receptor to Promoters and Is Impaired in Williams Syndrome. *Cell* 113: 905-917, 2003.
- ・Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N, Kido S, Ito Y, Kato S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Matsumoto T. Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res* 18:1461-1470, 2003.
- ・Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003, in press.
- ・Takamori N, Azuma H, Kato M, Hashizume S, Akaike M, Tamura K, Matsumoto T. High plasma heparin cofactor II activity is associated with reduced incidence of in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2003, in press.
- ・Abe M, Hiura K, Wilde J, Moriyama K, Hashimoto T, Ozaki S, Wakatsuki S, Kosaka M, Kido S, Inoue D, Matsumoto T. Role for macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α and MIP-1 β in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *Blood* 100:2195-2202, 2002.
- ・Akaike M, Azuma H, Kagawa A, Matsumoto K, Hayashi I, Tamura K, Nishiuchi T, Iuchi T, Takamori N, Aihara K, Yoshida T, Kanagawa Y, Matsumoto T. Effect of aspirin treatment on serum concentrations of lipoprotein(a) in patients with atherosclerotic diseases. *Clin Chem* 48:1454-1459, 2002.
- ・Kitagawa H, Yanagisawa J, Fuse H, Ogawa S, Yogiashi Y, Okuno A, Nagasawa H, Nakajima T, Matsumoto T, Kato S. Ligand-selective potentiation of rat mineralocorticoid receptor activation function 1 by a CBP-containing histone acetyltransferase complex. *Mol Cell Biol* 22: 3698-3706, 2002.
- ・Mitsui T, Azuma H, Nagasawa M, Iuchi T, Akaike M, Odomi M, Matsumoto T. Chronic corticosteroid administration causes mitochondrial dysfunction in skeletal muscle. *J Neurol* 249:1004-1009, 2002.
- ・Mitsui T, Umaki Y, Nagasawa M, Akaike M, Aki K, Azuma H, Ozaki S, Odomi M, Matsumoto T. Mitochondrial damage in patients with long-term corticosteroid therapy: development of oculoskeletal symptoms similar to mitochondrial disease. *Acta Neuropathol* 104:260-266, 2002.
- ・Okazaki R, Inoue D, Shibata M, Saika M, Kido S, Ooka H, Tomiyama H, Sakamoto Y, Matsumoto T. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocyte differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) α or β . *Endocrinology* 143: 2349-2356, 2002.
- ・Takeuchi Y, Watanabe S, Ishii G, Takeda S, Nakayama K, Fukumoto S, Kaneta Y, Inoue D, Matsumoto T, Harigaya K, Fujita T. Interleukin-11 as a stimulatory factor for bone formation prevents bone loss with advancing age in mice. *J Biol Chem* 277: 49011-49018, 2002.

分担研究者：谷口俊一郎

- Masumoto J, Theresa A. Dowds, Philip Schaner, Felicia F. Chen, Ogura Y, Katsuyama T, Sagara J, Taniguchi S, Deborah L. Gumucio, Gabriel Nunez, Inohara N.: ASC is an activating for caspase-8-dependent apoptosis. *BBRC* 303: 69-73, 2003.
- Guan X, Sagara J, Yokoyama T, Koganehira Y, Oguchi M, Saida T, Taniguchi S.: ASC/TMS-1, a caspase-1 activating adaptor, is down-regulated by aberrant methylation in human melanoma. *Int. J. Cancer*, 107: 202-208, 2003.
- Yokoyama T, Sagara J, Guan X, Masumoto J, Takeoka M, Komiyama Y, Miyata K, Higuchi K, Taniguchi S.: Methylation of ASC/TMS1, a proapoptotic gene responsible for activating procaspase-1, in human colorectal cancer. *Cancer Letters* (in press).

分担研究者：大橋俊夫

- Momoi, H., Ikomi, F., Ohhashi, T. Estrogen-induced augmentation of endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilation in isolated rat cerebral small arteries. *Jpn. J. Physiol.* 53: 193-203, 2003.
- Tsunemoto, H., Ikomi, F., Ohhashi, T. Flow-mediated release of nitric oxide from lymphatic endothelial cells of pressurized canine thoracic duct. *Jpn. J. Physiol.* 53: 157-163, 2003.
- Hosaka, K., Mizuno, R., Ohhashi, T. Rho-Rho kinase pathway is involved in the regulation of myogenic tone and pump activity in isolated lymph vessels. *Am. J. Physiol.* 284: H2015-H2025, 2003.
- Mizuno, R., Yokoyama, Y., Ono, N., Ikomi F., Ohhashi, T. Establishment of rat lymphatic endothelial cell line. *Microcirculation* 10: 127-131, 2003.
- Kobayashi, M., Tomioka, N., Ushiyama, Y., Ohhashi, T. Arithmetic calculation, deep inspiration or hand grip exercise-mediated pre-operational active palmer sweating responses in humans. *Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical* 104: 58-65, 2003.
- Yashiro, Y., Ohhashi, T. Age-dependent changes in regulatory roles of nitric oxide and prostanoids on mechanical activity of rabbit arterioles. *Jpn. J. Physiol.* in press, 2003.
- 水野理介、堀内博志、高岡邦夫、大橋俊夫：家兎骨頭壊死症モデル動物における骨髄内抵抗血管のサイクロオキシゲナーゼ (COX) 依存性拡張反応の変調。血管、25: 17, 2002.
- Yashiro, Y., Ohhashi, T. Effects of cilostazol, a selective cyclic AMP phosphodiesterase inhibitor on isolated rabbit spinal arterioles. *Jpn. J. Physiol.* 52: 471-477, 2002.
- Shibata, T., Ikomi, F., Ohhashi, T. Plasma-mediated potentiation in prostanoid-induced contractions in isolated canine jugular veins. *Jpn. J. Physiol.* 52: 441-448, 2002.
- Kazama, A., Ikomi, F., Yashiro, Y., Ohhashi, T. Development of pressurized retinal resistance-sized arteriolar preparation with special reference to acetylcholine-induced nitric oxide-mediated vasodilation. *Jpn. J. Physiol.* 52: 285-291, 2002.
- Ikomi, F., Kousai, A., Ono, N., Ohhashi, T. Electrical stimulation-induced α 1- and α 2-adrenoceptors-mediated contractions of isolated canine lymph nodes. *Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical* 96: 85-92, 2002.

分担研究報告書

A) 疫学調査

特発性大腿骨頭壊死症 一定点モニタリング

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～2003年11月までの報告症例数は13施設より新患348例、手術185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46%、アルコール愛飲歴37%、両者あり6%、両者なし11%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38%、アルコール愛飲歴59%、女性ではステロイド投与歴73%、アルコール愛飲歴17%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、無作為抽出した1,056医療施設における1994年の年間受療患者数は4,271人であり、この報告患者数をもとに抽出率等を考慮して、全国年間受療患者数は7,400人と推計された。また二次調査により受療患者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)から2年分(ただし2003年は11月まで)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1～2003年11月までの報告症例数は13施設より新患348例、手術185例であった(表1)。但し2003年12月時点の集計であり、末報告例が存在すると考えられるので、年間実数に関しては次年度の集計を

待たねばならない。1998年以降4年間の新患患者報告数（139～160例／年）と比較すると、2002年は若干少なく、2003年は多い報告数であるが、2003年前半までの290例は、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数448人の43%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数の4割以上を、僅か13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を有する群では、ない群より若い傾向はあるものの、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。

3) 背景因子

新患患者の背景因子の分布は（表3）、ステロイド投与歴46%、アルコール愛飲歴37%、両者あり6%、両者なし11%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38%、アルコール愛飲歴59%、女性ではステロイド投与歴73%、アルコール愛飲歴17%であった。

今回の集計におけるステロイド性IONの割合（46%）

表1. 施設別報告数

	2002. 1～12		2003. 1～11	
	新患	手術	新患	手術
旭川医科大	0	0	4	8
埼玉医科大	12	4	0	0
昭和大藤ヶ丘	0	0	27	0
北里大	0	0	0	0
金沢大・金沢医大	17	12	9	5
名古屋大	15	0	32	0
大阪大	8	3	16	0
国立大阪	0	0	58	44
九州大	53	35	24	29
久留米大	1	7	22	16
京都府立医大	0	0	18	5
信州大	4	0	6	1
佐賀医大	6	7	9	9
長崎大	6	0	1	0
計	122	68	226	117
		計	348	185

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	11 (6)	1 (1)	10 (10)	2 (1)	0 (0)	2 (6)
20-29	33 (19)	17 (22)	16 (17)	16 (10)	12 (9)	4 (12)
30-39	44 (25)	27 (34)	17 (18)	37 (23)	34 (27)	3 (9)
40-49	30 (17)	17 (22)	13 (14)	51 (32)	43 (34)	8 (24)
50-59	30 (17)	10 (13)	20 (21)	29 (18)	25 (20)	4 (12)
60-69	19 (11)	4 (5)	15 (16)	18 (11)	9 (7)	9 (27)
≥70	8 (5)	3 (4)	5 (5)	8 (5)	5 (4)	3 (9)
計	175 (100)	79 (100)	96 (100)	161 (100)	128 (100)	33 (100)

表3. 新患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	158 (45.9)	128 (37.2)	19 (5.5)	39 (11.3)	344 (100)
男	65 (31.0)	110 (52.3)	14 (6.7)	21 (10.0)	210 (100)
女	93 (69.4)	18 (13.4)	5 (3.7)	18 (13.4)	134 (100)

表4. 大腿骨頭壊死以外の骨壊死合併

	他部位の骨壊死合併	
	あり n (%)	なし n (%)
ステロイド投与あり	8 (100)	44 (53)
その他	0 (0)	39 (47)
男性	5 (63)	55 (65)
女性	3 (38)	29 (35)

表5. 術式 (のべ184関節について)

術式	全体 (%)	ステロイド投与	
		あり n (%)	なし n (%)
骨切り術	65 (35)	33 (35)	32 (36)
骨移植術	0 (0)	0 (0)	0 (0)
人工骨頭置換	24 (13)	10 (11)	13 (15)
人工関節置換	85 (46)	46 (49)	39 (44)
人工骨頭再置換	2 (1)	0 (0)	1 (1)
人工関節再置換	4 (2)	3 (3)	1 (1)
その他	4 (2)	2 (2)	2 (2)
計	184 (100)	94 (100)	88 (100)

表6. 確定診断から最初の手術までの期間

期間 (年)	全体 (%)	ステロイド投与	
		あり n (%)	なし n (%)
<1	136 (78)	69 (77)	66 (80)
1-1.9	17 (10)	10 (11)	7 (8)
2-2.9	9 (5)	6 (7)	3 (4)
3-4.9	4 (2)	0 (0)	4 (5)
5<	9 (5)	5 (6)	3 (4)
計	175 (100)	90 (100)	83 (100)

再手術を除く、最長9年

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、アルコール性の割合が上昇しており、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倍の増加を示していた。ただし、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 (21%)、次いでネフローゼ症候群 (7%)、血小板減少性紫斑病 (5%)、と続いた。さらに、その他に分類されたもののうち、白血病11例、および炎症性腸疾患8例と多かった。

4) 大腿骨頭以外の骨壊死合併

新患報告症例のうち92例 (26%) で全身骨シンチが施行され、このうち8例 (9%) に大腿骨頭以外の部位に骨壊死が観察された (表4)。この8例はすべてステロイド性であった。性別による合併割合に差はみられなかった。この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いたが、性差は一致しておらず⁵⁾、今後の詳細な検討が待たれる。

5) 手術

手術が施行されたのべ184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、人工関節置換術が44-49%と最も高く、次いで骨切り術、人工骨頭置換術であった (表5)。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6)。

D. 結論

定点モニタリングシステムは記述疫学の一手法とみなされるが、決して患者数の推定に使うものではない。日本全体のION患者の代表性のあるサンプルを得ることを期待している。したがって、その問題点として、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、報告数が0の施設が散見され、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

- 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) 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) 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。
- 5) 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

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 — A Pilot Case-Control Study —

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学)

特発性大腿骨頭壊死症に関して、1施設におけるpilot case-control studyの成績を報告する。症例は九州大学整形外科において、2002年1月以降初診で、1年以内に初めて診断が確定したものとし、対照は、性、年齢を対応させた他疾患患者5例までとした。最終解析対象数は症例39例、対照137例となった。解析は、マッチングを考慮し、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 (OR) として算出した。単変量解析の結果、ステロイド全身投与歴を有する者でOR 10.5、常習飲酒者においてOR 3.1と有意な上昇がみられた。また、flusherに対するnon-flusherのORが2.2と上昇傾向を認めた。食習慣では、洋菓子摂取が有意なリスクの上昇傾向、緑黄色野菜摂取でリスク低下の傾向がみられた。これらの要因に関してさらに詳細な解析が要求されると同時にpower不足も否定できず、多施設での共同研究の必要性も痛感された。

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、ステロイド、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を考慮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月以降に九州大学整形外科を初診し、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。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。

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は極めて高く、ALDH-2遺伝子型をgold standard とした場合、感度96%、特異度80%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した。

C. 成績および考察

1) 郵送法による回収率

症例候補44例および対照候補209例に対して、調査票および参加拒否はがきを送付した。症例のなかで、参加拒否および非返答例が5例存在した。すなわち症例の回収率は39/44=89%であった。一方、対照は、上記5例の症例にマッチングされた患者は自動的に解析対象から除外されることになり、解析対照候補数は209-(5×5)=184例となる。このうち最終的に解析対象となりえた対照数は137例であり、回収率は137/184=74%となった。この回収率は比較的良好と思われ、郵送法のみを採用した本研究のfeasibilityが確認された。なお、最終的なマッチングセット数は、症例：対照比1:1 が2 セット、1:2が4 セット、1:3 が16セット、1:4 が6 セット、および1:5 が11セットの計39セットである。

2) 症例・対照の一般特性

症例・対照の一般特性を表1に示す。現在の身長、体重、BMI、20歳時の体重は、症例・対照間に有意差はみられなかった。1週間あたりの飲酒量は症例の方が有意に多かったが、1日あたりの喫煙本数は有意差がみられなかった。

表1. 症例、対照の特性比較

	Cases	Controls	*P
症例数 (男/女)	39 (23/16)	137 (72/65)	0.479
平均年齢 (歳)	46.7 (26-81) Med=46	48.1 (22-86) Med=46	0.540
平均身長 (cm)	164.3 (148-186) Med=164	162.6 (138-193) Med=163	0.337
平均体重 (kg)	63.6 (42-151) Med=61	61.8 (28-145) Med=61	0.713
20歳時体重 (kg)	55.5 (40-70) Med=55	56.8 (38-140) Med=55	0.782
Body mass index (kg/m ²)	23.7 (16.1-66.2) Med=22.8	23.1 (11.2-38.9) Med=22.7	0.822
1週間あたりの飲酒量 (g/week)	301.6 (0-2016.0) Med=90.0	139.0 (0-1675.1) Med=26.4	0.039
1日喫煙本数 (本/日)	13.1 (0-80) Med=10	13.1 (0-80) Med=8	0.642

* Statistical analyses were done using chi-squared test, Student's t test, or Wilcoxon rank sums test where appropriate.

3) 喫煙習慣とIONリスク (表2)

喫煙習慣では、非喫煙者に対する現在喫煙者のオッズ比は2.2と上昇したが、有意ではなかった。むしろ、禁煙者でオッズ比3.2 ($p < 0.1$) と上昇傾向を認めた。1日喫煙本数およびpack-yearsに関しては、ION発生との間に有意な関連はなかった。

4) 飲酒習慣とIONリスク (表3)

Flusher/non-flusherでは、non-flusherにおいて、オッズ比が2.2と上昇傾向を認めた。飲酒習慣別では、非

飲酒者に対して毎日飲酒者ではオッズ比3.1と有意な上昇がみられた。1週間あたりのエタノール量でも最大カテゴリーである800g/week以上でオッズ比4.9と上昇傾向を認めた。

つぎに、飲酒の累積効果をみるため、drink-yearsを算出すると、その最大カテゴリーにおいてはオッズ比6.9と有意な上昇を認め、また量反応関係も有意であった。

表2. 喫煙習慣と特発性大腿骨頭壊死

	Cases	Controls	Crude Odds Ratio	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)*	p value
喫煙習慣				
なし	12 (31)	63 (46)	1	
禁煙者	7 (18)	14 (10)	3.24 (0.93-11.3)	0.066
喫煙者	20 (51)	60 (44)	2.21 (0.76-6.40)	0.144
			(trend: $p=0.209$)	
喫煙本数(本/日)				
非喫煙者	19 (49)	77 (56)	1	
<20	8 (21)	17 (12)	1.77 (0.60-5.22)	0.301
20+	12 (31)	43 (32)	1.11 (0.44-2.81)	0.820
			(trend: $p=0.831$)	
Pack-years*				
喫煙歴なし	12 (31)	63 (46)	1	
<10	8 (21)	16 (12)	3.09 (0.89-10.7)	0.075
10-19	7 (18)	13 (9)	2.98 (0.77-11.6)	0.115
20+	12 (31)	45 (33)	1.72 (0.52-5.73)	0.377
			(trend: $p=0.434$)	

*pack-years=パッケ数×喫煙年数

表3. 飲酒習慣と特発性大腿骨頭壊死

	Cases	Controls	Crude Odds Ratio	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)*	p value
Flusher / non-flusher status				
Flusher	20 (51)	85 (65)	1	
Non-flusher	19 (49)	46 (35)	2.18 (0.97-4.90)	0.060
飲酒習慣				
なし	8 (21)	45 (33)	1	
禁酒者	3 (8)	5 (4)	3.54 (0.67-18.9)	0.138
機会飲酒	13 (33)	55 (40)	1.21 (0.42-3.45)	0.726
毎日飲酒	15 (38)	31 (23)	3.07 (1.03-9.12)	0.044
			(trend: $p=0.117$)	
週あたりの飲酒量 (g/week)				
非飲酒者	11 (28)	50 (37)	1	
<320	17 (44)	67 (49)	1.07 (0.45-2.57)	0.872
320-799	7 (18)	14 (10)	2.67 (0.79-9.10)	0.116
800+	4 (10)	5 (4)	4.90 (0.85-28.4)	0.076
			(trend: $p=0.068$)	
Drink-years*				
飲酒歴なし	8 (21)	47 (35)	1	
<3,200	13 (33)	50 (37)	1.23 (0.44-3.46)	0.696
3,200-7,999	4 (10)	18 (13)	1.34 (0.31-5.89)	0.697
8,000+	14 (36)	21 (15)	6.92 (1.83-26.2)	0.004
			(trend: $p=0.006$)	

*drink-years=エタノール(g/week)×飲酒年数

5) 生活習慣要因等を含めた多変量解析 (表4)

最終的に多変量解析に含めた変数は、ステロイド全身投与歴、緑黄色野菜の摂取、洋菓子類の摂取、累積飲酒量、および過去に就いていた主な職業のRMR (エネルギー代謝率) である。

ステロイド全身投与ではオッズ比15.4と著明な上昇を認めた。この数字はステロイドの相対危険を表すものとしては初めての数字である。一方、飲酒もdrink-yearsでみた場合、単変量解析以上のリスクの上昇が明らかとなった。この18.3というオッズ比の大きさは、過去のHirotaらの全

国研究の値と類似したものであった。緑黄色野菜の摂取、洋菓子類の摂取に関しては、本研究のみで関連を論じることは尚早であり、多施設共同研究の結果を待ちたい。また、RMRを指標とした過去の職業がION発生に強く関わっている可能性も示唆された。なお、以上の結果は最終モデルにflusher/non-flusher statusを入れても変化せず、また、flusher/non-flusher statusという変数自身はION発生に対する独立した危険因子ではなく、飲酒を介した見かけ上の関連であったことも判明した。

表4. 特発性大腿骨頭壊死発生に対する危険因子

	Cases	Controls	Crude Odds Ratio		*Adjusted Odds Ratio	
	n (%)	n (%)	OR (95% CI)*	p value	OR (95% CI)*	p value
ステロイド全身投与歴						
-	14 (38)	107 (83)	1		1	
+	23 (62)	22 (17)	10.5 (3.88-28.2)	0.000	15.4 (4.24-56.3)	0.000
緑黄色野菜の摂取頻度						
< 1回/日	34 (87)	92 (70)	1		1	
≥ 1回/日	5 (13)	39 (30)	0.36 (0.13-1.02)	0.055	0.35 (0.06-2.10)	0.250
洋菓子類の摂取頻度						
< 1回/日	34 (87)	126 (95)	1		1	
≥ 1回/日	5 (13)	6 (5)	4.57 (1.01-20.6)	0.048	13.0 (0.65-259.1)	0.093
Drink-years						
飲酒歴なし	8 (21)	47 (35)	1		1	
<3,200	13 (33)	50 (37)	1.23 (0.44-3.46)	0.696	1.88 (0.38-9.27)	0.696
3,200-7,999	4 (10)	18 (13)	1.34 (0.31-5.89)	0.697	4.63 (0.50-43.2)	0.179
8,000+	14 (36)	21 (15)	6.92 (1.83-26.2)	0.004	18.3 (1.95-171.0)	0.011
			(trend: p=0.006)		(trend: p=0.006)	
RMR(エネルギー代謝率)						
< 1.35	14 (36)	68 (51)	1		1	
≥ 1.35	25 (64)	65 (49)	2.15 (0.93-4.97)	0.074	5.84 (1.34-25.4)	0.019

* This model includes all variables in table.

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 —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
- 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 —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
- 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

B) 病態解析

走査型電子顕微鏡を用いた大腿骨骨髓内血管内皮細胞の観察

松本 忠美、福井 清数、兼氏 歩、市堰 徹
杉森 端三、二見 智子 (金沢医科大学整形外科)
篠原 治道 (金沢医科大学解剖学Ⅱ)

大腿骨骨髓内血管内皮細胞の形態について走査型電子顕微鏡を用いて観察した。細動脈、類洞における内皮細胞には形態学的多様性が存在していた。今回の検討では対象家兎数が少なかった為、ステロイド投与後5日における大腿骨内血管内皮細胞の明らかな形態学的変化を捉えることはできなかったが、今後検討を重ねることで何らかの形態学的変化を捉えることができるのではないかと考えている。

A. 研究目的

ステロイド性大腿骨頭壊死症の発生機序は未だ完全には解明されていないが、近年大腿骨頭壊死症の発生要因として血管内皮機能障害が提唱されている^{1,2)}。当科でも静脈系を中心とした血管障害^{3,4)}と酸化ストレスという観点から壊死発生の機序について検討してきた。その結果ステロイド投与家兎における骨内酸化ストレスの発生および骨内の血管透過性亢進を明らかにすると同時に、抗酸化酵素の一つであるグルタチオンの投与により骨壊死が有意に抑制されることを示した。

そこで今回我々はグルタチオンによる壊死発生の抑制機序をより明らかにする為、大腿骨骨髓内血管内皮細胞の形態について走査型電子顕微鏡を用いて観察した。

B. 研究方法

体重約3.5kgの日本白色家兎に対し体重1kgあたり酢酸メチルプレドニゾロン4mgを1回のみ臀筋内に筋注し、5日経過時に犠牲死とした3羽をS5群とした。対照としてステロイドの投与をせず同一条件で飼育した無処置の家兎3羽をコントロール群とした(図1)。

試料の作製はDSMO凍結割断法⁵⁾を用いて以下のように行った。

ネプタール(大日本製薬,大阪)による静脈麻酔下に家兎を仰臥位とし、開腹の上、腹部大動脈を露出した。ここから20Gのサーフロー針を末梢方向に向けて刺入し、約4℃の生理食塩水約800mlで灌流した。

その後2%グルタルアルデヒド-1%リン酸緩衝液(PH7.4)溶液約200mlにて灌流固定を行った。直ちに大腿骨を摘出し、圧迫損傷しないように細心の注意を払いながら骨髓を摘出した。これをカミソリで約5mm角に切り出しさらに同一溶液に24時間浸漬し、その後1%オスミウム酸-リン酸緩衝液(PH7.4)溶液にて3時間後固定を行った。50%-100%の希釈列系のアルコールで脱水した後、50%DSMO-カゴジル酸溶液(PH7.4)にて細胞保護処理を行った後、液体窒素に浮かべて急速凍結し、液体窒素で予め冷却したカミソリで割断した。次に酢酸イソアミルで置換した後、臨界点乾燥を行い、割断面を上にして試料台に載せ、走査型電子顕微鏡にて観察した。

(倫理面への配慮)

本実験のプロトコールは金沢医科大学医学部動物実験倫理委員会の規約に基づいて行われたものである。

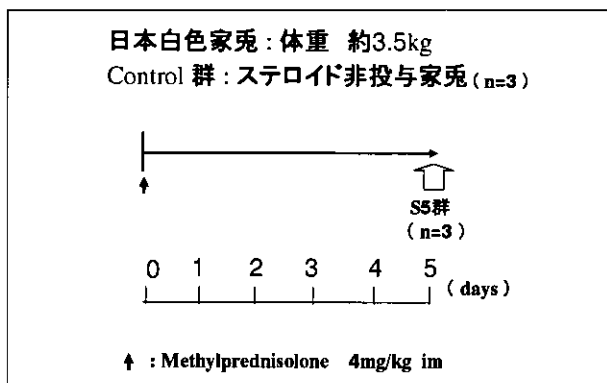


図1. 対象と薬剤の投与方法