

MRI、術後1年MRIを評価する。

研究機関は骨髄移植術（名古屋大学、名古屋第一赤十字病院、京都第二赤十字病院）、腎移植（京都府立医科大学、名古屋第二赤十字病院）、肝移植（信州大学）を予定している。研究の進捗状況としては骨髄移植では新たな研究を調整中である。腎移植、肝移植では症例を蓄積中である。

骨髄移植などでは臍帯血輸血などの普及で移植方法が大きく変化しているので同一の移植術を集めるのに多施設の協力が必要となる。

移植を行っている施設の協力をえて臓器移植術後の骨頭壊死症の頻度や特徴が解れば、骨頭壊死症の予防対策も可能となり、大いに社会的貢献が可能であると考えている。

C. ステロイドの微小循環への作用 (病態II) (担当：小林千益)

【概要】

徳島大学では、ステロイド過剰によって生じるマウスの大腿動脈の阻血後反応性充血障害と NO bioavailability 低下を、アスピリン投与によって改善できた。信州大学では、ウサギの大腿骨髄内の微小循環を、蛍光物質をトレーサーとして生きた状態(in vivo)で観察できる実験系を開発した。今後、ステロイドや各種薬剤投与による効果を検討する予定である。長崎大学では、SHRSP/Nagasaki ラットにステロイドを投与することで骨頭壊死発生を有意に増加する実験系を確立した。その系で、Pentosan の併用によって、骨頭壊死の発生頻度を有意に減少できた。産業医大では、高濃度ステロイドによる内皮細胞のアポトーシス誘導を、ナトリウム利尿ペプチドである CNP が抑制できた。金沢医科大学では、還元型グルタチオン常用量投与で、ステロイド性骨壊死モデルの骨壊死発生率を有意に抑制できた。佐賀大学内科では、ステロイド投与 SLE 患者で、ワーファリンとスタチンの併用を前向きに調べてきており、これまでのところ、大腿骨頭壊死症(ION)の予防効果が期待される。

本年度の研究ではステロイドに関連した ION の予防薬として以下の候補が挙げられた。即ち、アスピリン、Pentosan、CNP、還元型グルタチオン、ワーファリンとスタチンである。特に、Pentosan と還元型グルタチオンは、骨壊死発生抑制効果も示され、今後の予防薬としての発展が期待される。

【各論】

[松本俊夫、赤池雅史ほか]

マウスの下肢血管で、ステロイドとアスピリン投与による阻血後反応性充血と内皮の NO 変化に及ぼす影響を調べた。ステロイド過剰によって生じる NO bioavailability 低下と血管内皮機能障害は、アスピリン投与によって改善された。

[小林千益、堀内博志ほか]

信州大第一生理と共同で、ウサギの大腿骨髄内の微小循環を、蛍光物質をトレーサーとして生きた状態(in vivo)で観察できる実験系を開発した。今後、ステロイドや各種薬剤投与による効果を検討する予定である。
[進藤裕幸、熊谷謙治ほか]

SHRSP/Nagasaki ラットと WKY/Izm ラットを用いて、ステロイド投与による骨頭壊死発生と酸化ストレスを観察した。SHRSP/Nagasaki ラットで、ステロイド投与によって骨頭壊死の発生頻度が有意に増加した。WKY/Izm ラットでは、そのような効果は見られなかった。ステロイド投与による酸化ストレス増加は、WKY/Izm ラットに比べ SHRSP/Nagasaki ラットでより多く観察された。

SHRSP/Nagasaki ラットにステロイドを投与する実験系で、Pentosan の併用によって、骨頭壊死の発生頻度を有意に減少できた。その作用機序として、主に、ステロイドによる脂質代謝異常の改善(HDL 値、TG 値の上昇抑制)が示され、酸化ストレス抑制効果はわずかであった。

[田中良哉、岡田洋右]

高濃度ステロイドによる内皮細胞のアポトーシス誘導を、ナトリウム利尿ペプチドである CNP が抑制した。

[松本忠美ほか]

抗酸化剤である還元型グルタチオン常用量投与で、ステロイド性骨壊死モデルの骨壊死発生率を有意に抑制した。内皮障害、脂肪代謝異常、凝固亢進などを、総合的に改善した結果と考えられた。

[長沢浩平ほか]

ステロイド投与 SLE 患者で、ワーファリンとスタチンを併用投与する効果を前向きに調べてきている。これまでのところ、14 例中 1 例に ION の発生が見られたのみで、以前行ったワーファリンのみを併用する治療より ION の予防効果が期待される。

[田中 栄]

マウスの尾椎で阻血モデルを作成した。8時間尾部

結紮による阻血後の再灌流によって、1週間後に3～4割の骨細胞 apoptosis と empty lacunae を生じた。このモデルを用いて、遺伝子発現、薬効検定、遺伝子改変マウスでの研究などを行う予定。

[佛淵孝夫、重松正森ほか]

ステロイド投与下での骨髄内脂肪細胞の形態学的変化とアポトーシスについて研究を行った。

D. 動物モデル (病態III) (担当：神宮司誠也、山本卓明)

【研究目標】

病態解明の為の動物モデル作成、及び作成された動物モデルを用いて微小循環系での病態観察、ステロイドの影響についての検討、さらに予防の検討を行うこと。

【方法】

阻血から骨細胞壊死に至る分子メカニズムを明らかにする目的で、すべてのゲノムが明らかにされている種であるマウスの骨壊死モデル作成を試みた(田中栄)。蛍光物質を骨髄内微小循環系のトレーサーとして用いることにより家兎大腿骨髄内の微小循環系を in vivo で観察した(小林千益)。ステロイド単独投与家兎骨壊死モデルを用いて、異なるステロイドの骨壊死発生への影響の違いについて、ステロイド投与量が骨壊死発生に及ぼす影響について、さらに第3世代のスタチン系製剤で強力な総コレステロール低下作用および HDL-コレステロール上昇作用を有するピタバスタチンの骨壊死予防効果について検討した(山本卓明、神宮司誠也)。

【結果】

マウス尾部切断モデルにおいて明らかな empty lacunae の出現は認めなかったが、TUNEL 陽性細胞は多数観察された(田中栄)。蛍光物質を耳静脈から投与後大腿骨髄内において蛍光物質の分布が観察された(小林千益)。ステロイド剤の種類によって壊死発生率が異なった。投与量の違いについては、MPSSL 20mg/kg 投与群での発生率は 70%、40mg/kg 投与群では 96%であり有意差が認められた。ピタバスタチン投与による骨壊死発生率は 43%であった。(山本卓明、神宮司誠也)

【考察】

確実な阻血の誘導および、再灌流の時間も厳密にコントロールが可能なモデルが作成された(田中栄)。

蛍光物質を用いることにより in vivo で家兎骨髄内微小循環系を観察可能なシステムを確立できた(小林千益)。リスクの高い患者に対して適切なステロイド剤を選択することが新たな予防法の一つとなりうるかもしれない。ステロイド投与量により発生率が異なるが動物の種類によっても異なる可能性がある。ピタバスタチンは、これまで予防効果の認められたプロブコールに比べてさらに有意な低下を認めた。(山本卓明、神宮司誠也)

【本年度における目標の達成度】

それぞれの研究において本年度の目標はほぼ達成したと思われる。

【来年度における研究予定】

マウスモデルについては阻血の程度と壊死発生の関係についてより詳細に検討していく(田中栄)。ステロイド投与により骨髄内循環への影響について検討していく(小林千益)。ステロイド感受性や予防について検討を進めていく(山本卓明、神宮司誠也)。

E. 血液凝固能抑制、脂質代謝異常 (予防I) (担当：藤岡幹浩、長澤浩平、津田裕士)

【研究目的】

本研究の目的は骨壊死動物モデルにおいて壊死抑制効果が確認されている高脂血症治療剤、抗凝固剤および抗酸化剤を用い、ヒトにおいても大腿骨頭壊死症発生が予防可能かどうかを検討することである。

【現在までの研究結果、基礎的背景】

1) SLE 患者 60 名を対象としてステロイドとともにワーファリンを投与した結果、骨壊死の発生・発症は共に減少傾向を示したが結局有意ではなかった(平成 13 年度報告書、佐賀医科大学)。ヒトでの検討では、このようにワーファリン単独の効果のみ試されているが、骨壊死の発生予防効果は乏しいことが報告されている。

2) SLE 患者 11 名を対象としてステロイドとともにワーファリン+スタチン(シンバスタチンあるいはアトルバスタチン)を投与した結果、3 ヶ月以上の経過で壊死を認めていない。(平成 14～15 年度報告書、佐賀医科大学)。

3) 家兎を用いた動物実験モデルにおいて、ステロイド性骨壊死の発生率は、高脂血症治療剤 プロブコールの使用により、有意に低下(79%-43%)した(平成 13 年度報告書、九州大学)。

4) 上記において抗凝固剤であるワーファリン併用により、壊死発生率はさらに有意に低下し、1割以下となった(79%-43%-9%) (平成14年報告書、九州大学)。

5) SLE患者10名(初回発症4例、増悪6例)に対して、抗高脂血症薬アトルバスタチンを同時に投与開始し、血漿交換療法の併用をおこなった。高脂血症のコントロールが不良であった1例に骨壊死が発生した(平成15年度報告書、順天堂大学)。

6) 家兎を用いたION動物モデルにおける酸化ストレスについてステロイド投与後3日から5日で発生していることを示した(平成14、15年度報告書、金沢医科大学)。

7) 酸化ストレスの抑制剤としてグルタチオンを500mg/kg/dayを7日間投与することで、壊死発生を有意に低下することを示した。これを体重50kgとすると、25g(125A)になる(平成15年度報告書、金沢医科大学)。

【結果】

1) (長澤浩平、佐賀大学医学部内科)

SLE症例に対して抗凝固薬(ワーファリン)と抗高脂血症薬(シンバスタチンあるいはアトルバスタチン)をステロイド開始と同時に投与した。14例中1例(7%)に大腿骨頭壊死症の発生を認めたが、発症には至っていない。従来のワーファリン投与のみ、あるいは何も投与しなかった時に比べて大腿骨頭壊死症の発生率は少なかった。

2) (藤岡幹浩、京都府立医科大学大学院運動器機能再生外科学)

(津田裕士、山路 健、順天堂大学膠原病内科)

(川人 豊、京都府立医科大学大学院生体機能制御学)

(田中良哉、岡田洋右、産業医科大学第一内科)

(三森経世、京都大学大学院臨床免疫学)

(黒田 毅、新潟大学第二内科)

(竹内 勤、天野宏一、埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科)

患者背景を統一するため、SLE初発患者で過去にステロイド治療を受けていないものを対象として抗高脂血症薬のみを投与して、大腿骨頭壊死症に対する予防効果を検討している。対象をSLEのvirgin caseに限定しており、症例数を集めるため多施設共同研究のかたちをとっている。現在までに抗高脂血症薬を投与し

たSLE症例3例において大腿骨頭壊死症は発生していない。

3) (神宮司誠也、九州大学整形外科)

第3世代のスタチン系製剤であるピタバスタチンは強力な総コレステロール低下作用およびHDLコレステロール上昇作用をもつ。ステロイド性骨壊死モデルを用いて、ピタバスタチンの骨壊死予防効果を検討した。骨壊死発生率は、ステロイド単独投与群で70%であったのに対し、ピタバスタチン投与群では、43%であった。

4) (松本忠美、金沢医科大学整形外科)

ステロイド性骨壊死モデルに還元型グルタチオンを常用量投与し、その壊死抑制効果について検討した。骨壊死モデルに対し還元型グルタチオン(5mg/kg)を5日間連続投与し14日目に犠牲死した家兎をG群、ステロイド単独投与群をS群とした。検討方法は壊死発生の有無を組織学的に検討した。S群で10羽中7羽に骨壊死を認めたのに対し、G群では7羽中骨壊死を認めた家兎は0羽であった。

【考察】

- 1) さらに症例の集積が必要であるが、ワーファリンとスタチンの併用療法は予防法として有望であると考えられる。
- 2) まだ症例数が少なく解析する段階ではないが、多施設共同研究によって症例数を集める準備は完成した。スタチン単独で有意な壊死抑制効果が認められれば、合併症も少なく入院治療も必要としないため臨床診療において福音となる可能性がある。
- 3) 抗高脂血症治療薬のなかでもその作用機序によって壊死発生抑制効果に違いがある可能性がある。
- 4) ステロイド性骨壊死モデルにおいて還元型グルタチオンは常用量でも壊死抑制効果があることが判明した。以前の研究結果では大量投与を行うモデルであったため臨床応用が難しかったが、抗凝固剤、高脂血症治療剤とならんで抗酸化剤も壊死発生の予防法となりうるかもしれない。

【本年度における目標の達成度】

それぞれの研究において本年度の目標はほぼ達成したと考える。

【来年度における研究予定】

高脂血症治療薬による大腿骨頭壊死症発生予防の多施設共同研究を進めていく。

F. 遺伝子解析 (予防II)

(担当：加藤茂明、中島滋郎、高橋謙治)

【研究目標】

ION 発生を予測して予防することを目標とする。このために大腿骨頭壊死症(ION)の疾患感受性に影響を与える因子を発見し、これをマーカーとして感受性の個体差を判定する方法を確立する。

【方法】

ステロイド作用発現に関与する遺伝子と ION そのものの病態に関与する遺伝子の2方面からの SNP 解析を中心としたゲノム遺伝子解析、および各遺伝子発現量と表現型の解析を ION の臨床例を用いて行い、ION 発生予防に有用なマーカーを検索する。ステロイド感受性に関しては候補遺伝子を絞り込むための細胞生物学的研究を行う。

【結果】

候補遺伝子検索のための基盤となるステロイド作用機序の研究において、デキサメタゾン(Dex)をリガンドとするグルココルチコイド受容体(GR)と骨芽細胞促進転写因子 AP1 が Dex 依存的に複合体を形成し、その中にヒストン脱アセチル化酵素 HDAC2 が含まれる可能性を示した。また Dex による AP1 標的遺伝子 mRNA の発現抑制について、HDAC 活性を要する遺伝子群(TNF α 等)と要さない遺伝子群(IL11 等)が存在する事を見出した。

ステロイド代謝酵素の遺伝子多型解析については、主要代謝酵素 CYP3A4 のプロモーター領域の既報の多型について、健常日本人 39 名のゲノムで検討したが認めなかった。ステロイドホルモンの不活化に重要である 11- β hydroxysteroid dehydrogenase type 2 遺伝子の発現をヒトリンパ球で定量的に測定する系を確立した。

ステロイド性 ION の臨床例に対する研究では、CYP3A4 の活性を midazolam clearance を用いて解析した。その結果ステロイド性 ION 患者における CYP3A4 活性は健常人およびアルコール性 ION 患者に比べ統計学的有意に低下していた。多変量解析を行った結果、CYP3A4 活性低値はステロイド性 ION 発生のリスクを高めていた(Odds ratio=15.6)。

ION そのものの病態に関与する遺伝子研究では、凝固・線溶系および脂質代謝に深い関わりを持つとされる Lipoprotein(a)[Lp(a)]に着目した。腎移植後の ION 症例で解析した結果 Low Molecular Weight(LMW)の

Lp(a)を表現型にもつ症例で ION 発生リスクが上昇することが判明した(Odds ratio=6.03)。しかし、ION 発生と、遺伝子多型との間に有意な相関は認められなかった。

【考察】

ステロイド作用機序に関する分子生物学的研究では AP1 活性制御に関与し骨代謝制御を担う GR 複合体の単離、又は他の核内レセプターにおける骨組織特異的な複合体の単離を行うことで、ION に関与する新たな因子が発見できる可能性が示された。

ステロイドの主要な代謝酵素である CYP3A4 活性を遺伝子多型で予測したり、実際に測定可能となれば、ステロイド剤の投与量の調整によって ION 発生を予防できる。CYP3A4 遺伝子の多型は現在のところ確認できていないが、現在までに検索を行った以外の部分の多型、および GR と直接結合する CBP/p300 の遺伝子多型についての検討を行う必要がある。

ION の疾患感受性に影響を与えるマーカーとして CYP3A4 活性と Lp(a)の表現型が有用である可能性が判明した。CYP3A4 活性の評価は現在のところ全身麻酔時の midazolam clearance を用いているが、より簡便な評価法を検討していく必要がある。Lp(a)の表現型が ION の病態における働きが解明できれば信頼性の高い予測マーカーとなりうる。

【本年度における目標の達成度】

CYP3A4 活性、Lp(a)の表現型といった ION 発生予防に利用可能なマーカーとなる因子が発見されつつある。機序解明研究と臨床応用可能とする技術開発研究が未施行である点をふまえても、本年度の目標はほぼ達成した。

【来年度における研究予定】

来年度には症例の積み上げおよび手技の簡便化をはかるとともに、ION の病態におけるマーカーの意義解明と新しいマーカー発見のための研究を引き続き行っていく予定である。

G. 診断基準、病型分類、病期分類 (治療I)

(担当：大園健二、神宮司誠也)

【はじめに】

特発性大腿骨頭壊死症の診断基準に関しては平成 8 年に新基準が策定され、病期分類、病型分類に関しては平成 13 年 6 月付けにて改訂案が策定され、現在臨床、行政の現場で活用されているところである。平成

16 年度はこれらの診断基準、病期分類、病型分類の妥当性と、股関節機能の予後予測への有用性の検証、鑑別すべき疾患との差異をより明らかにすることを目的に研究が実施され、今後の診断、治療の精度の向上を図る上での成果が得られた。

【現在の診断基準・病期分類・病型の解説】

1) 特発性大腿骨頭壊死症診断基準

- a. X 線所見：骨頭圧潰または Crescent sign (骨頭軟骨下骨折線)
- b. X 線所見：骨頭内帯状硬化像
- c. 骨シンチグラム：骨頭の Cold in hot 像
- d. 骨生検標本：修復反応層を伴う骨壊死像
- e. MRI：骨頭内帯状低信号域 (T1 強調画像)

以上の5項目のうち2項目以上を満たせば確定診断と判定し、除外項目では腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症を除外することとしている。

2) 病期分類

Stage2 と 3 の境界が明瞭にされている。すなわち骨頭軟骨下骨折 (いわゆる Crescent sign) は圧潰早期の所見であるが、かつては Stage2 に分類されていた国際的分類との整合性を欠いていた。Crescent sign を生じれば Stage3A、圧潰が 3mm 以上と著明になれば Stage3B と判定することで国際分類との整合性を保ちながら臨床的有用性も向上した。

Stage1：X 線像の特異的異常所見はないが、MRI、骨シンチグラムまたは病理組織像で特異的異常所見がある時期

Stage2：X 線像で帯状硬化像があるが骨頭の圧潰がない時期

Stage3：骨頭の圧潰があるが関節裂隙は保たれている時期

- Stage3A：骨頭圧潰が 3mm 未満の時期 (軟骨下骨折線 Crescent sign を含む)
- Stage3B：骨頭圧潰が 3mm 未満の時期

Stage4：明らかな関節症性変化が出現する時期

3) 病型分類

X 線・MRI の両方またはいずれか一方でも判定する利便性の高いものとして策定されており、壊死域の局在と白蓋荷重面との位置関係によって分類する。

TypeA：壊死域が白蓋荷重面の内側 1/3 未満にとどまるもの、または壊死域が非荷重部のみに存在するもの

TypeB：壊死域が白蓋荷重面の内側 1/3 以上、2/3 未満の範囲に存在するもの

TypeC：壊死域が白蓋荷重面の内側 2/3 以上におよぶもので C1、C2 の 2 群に分類する

- TypeC1：壊死域の外側端が白蓋縁内にあるもの
- TypeC2：壊死域の外側端が白蓋縁をこえるもの

【研究発表】

1) 急速破壊型股関節症 (Rapidly destructive coxopathy=以下 RDC) は特発性大腿骨頭壊死症と鑑別を要する主要疾患である。「RDC における白蓋側における早期 MRI 所見：九大、西田ら」の研究では、RDC 発症後早期に X 線では軽度の関節裂隙狭小化を示すのみであったが、MRI では骨頭および白蓋外側に T1wI=low、T2wI=high を呈する領域を認め、骨壊死とは明らかに異なる病態を示すことが明らかになった。

2) また「大腿骨頭圧潰を契機に急速に股関節破壊が進行した症例：九大、山本ら」の研究ではプレドニン投与歴のある 70 歳女性に軽度の骨頭圧潰、白底骨折線が生じ 1 ヶ月で RDC 様の急速かつ高度の股関節破壊が生じたことが示された。SIF と RDC の因果関係を論じる上で重要な症例と考えられる。

3) 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (Subchondral insufficiency fracture of the Femoral Head=以下 SIF) は骨粗鬆症などの骨脆弱性を基盤とする軟骨下骨の破綻による疲労骨折で高齢者に発症しやすいと考えられてきたが、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別に格段の検討を要する症例もみられる。「大腿骨頭壊死症と鑑別を要した若年成人の SIF 例の検討：九大、山本ら」の研究では 29 歳男性例や 23 歳女性例において大腿骨頭に圧潰を生じ大腿骨頭壊死症との鑑別に難渋する事例が存在することが示された。両症例共に軽度の外傷を契機に発症しており病理標本で骨壊死所見を認めず SIF と確定診断された。特発性大腿骨頭壊死症の診断には比較的若年であっても本疾患の存在を念頭に置いて外傷歴の有無にも留意する必要があることが示された。

4) 一過性大腿骨頭萎縮症 (Transient Osteoporosis of the Hip=TOH) は急激な股関節痛の発生をみる原因不明の病態で X 線にて大腿骨頭の輪郭が不鮮明となるほか MRI にて T1wI=low、T2wI=high を呈するこ

とが特徴である。MRI 所見は骨髄内浮腫を示していることから Bone Marrow Edema Syndrome (BMES) とよばれる。「PET を用いて大腿骨頭内循環動態を測定できた TOH の 2 例：京都府立医大、栗林ら」の研究では TOH と ION は初期に類似した画像所見を呈するも治療方針が異なるため早期鑑別が重要であることが強調された。TOH 病態解明と早期診断のため positron emission tomography=PET を用いて TOH の骨頭内血流を定量化した。その結果罹患側で血流量が増加していることが確認され ION とは明らかに異なる病態が証明された。

5) 「特発性大腿骨頭壊死症の圧潰形態に関する臨床病理学的検討：九大、本村ら」の研究では、人工関節置換術時に得られた 20 大腿骨頭 (Stage3A：10 骨頭、stage3B：10 骨頭) を用いて圧潰部の病理学的検討を行った。軟骨下骨での骨折線 (いわゆる Crescent sign) を呈したものが 70%、壊死部と健常部の分界部付近での圧潰が 20%、壊死部中央を骨折線が走行するものが 10%であった。圧潰に伴う骨折線はいずれも分界部との連続性があることが示され、圧潰のメカニズムの解明に重要な所見が明らかになった。

6) 「特発性大腿骨頭壊死症の長期予後 10 年以上経過例について：国立大阪医療センター、坂井ら」の研究では、10 年以上保存的に経過した 15 例 18 関節について T1 強調画像 coronal 及び axiosagittal 像での病変の大きさと X 線学的病期の変化について調査した。平均経過観察期間は 11 年 1 ヶ月であった。TypeA、B 例 11 関節は Stage2 までにとどまっていた。TypeC1 例 7 関節について、4 関節が Stage2 までにとどまり、3 関節が Stage3A に進行していたが、圧潰の進行はとまっていた。大腿骨頸部軸に平行な axiosagittal MRI 評価では、壊死領域は関節面の 1/2 までにとどまっている例が多く、前方から後方へかけて全範囲にわたって壊死を呈している例はなかった。TypeC1 例で 10 年以上経過しても手術不要な例もあり、axiosagittal MRI 像における評価も重要と考えられた。

7) 「大腿骨頭壊死症の長期的修復過程：阪大、高尾ら」の研究では、10 年以上保存的に経過した 24 例 31 関節 (ステロイド関連 30 関節) を対象に単純 X 線画像の経時的変化と最終診察時の MRI 所見 (T1 強調画像、T2 強調画像、脂肪抑制画像) を調査した。また 5 年以上前の MRI が入手しえた 17 例 24 関節に

ついて T1 強調画像上での病変の大きさの変化を調査した。平均経過観察期間は 14.2 年。初診時の病期は Stage1 が 17 関節、Stage2 が 9 関節、Stage3A が 4 関節、Stage3B が 2 関節であった。病型分類では TypeA が 6 関節、TypeB が 13 関節、TypeC1 が 10 関節、TypeC2 が 3 関節であった。最終診察時、Stage1 が 8 (17) 関節、Stage2 が 4 (9) 関節、Stage3A が 11 (4) 関節、Stage3B が 5 (2) 関節、Stage4 が 4 (0) 関節と進行していた。最終診察時の MRI 所見では無反応性壊死の所見を示す Band Pattern のとどまった例が 10 関節あり、その他は低信号像を示した。壊死域の消失や拡大を示した症例はみられなかった。発生早期の修復反応の旺盛な時期を経過した症例の多くは、骨頭圧潰の発生がなければその修復反応は 10 年以上の長期においても壊死・健常部の分界部辺縁で静止している。壊死範囲が限局していれば圧潰は生じずそのまま長期間安定すること、いったん骨頭圧潰が発生しても軽度にとどまり、その進行が停止した場合は修復反応が促進され、長期予後の良好な症例存在することが明らかにされた。今後、骨壊死修復を促進する要因を追求する上で重要な知見と考えられる。

8) 「特発性大腿骨頭壊死症における多発性骨壊死：国立大阪医療センター、坂井ら」の研究では、特発性大腿骨頭壊死症 200 症例を対象に、症状の有無に関わらず、膝関節、肩関節、および足関節の MRI スクリーニングを施行し多発性骨壊死の頻度および臨床的特徴が調査された。患者背景ではステロイド関連 151 例、アルコール関連 36 例、狭義の特発性が 13 例であった。多発性骨壊死は解剖学的に異なる 2ヶ所以上の部位に生じた骨壊死と定義した。多発性骨壊死例は 107 症例 (54%) で、ステロイド関連では 92 例 (61%)、アルコール関連 15 例 (42%) であった。狭義の特発性では多発性骨壊死は認められなかった。

【今後の課題】

1) 現在の診断基準は感度、特異度ともに 99%であることが検証された精度の高い基準と言える。しかしながら特発性大腿骨頭壊死症の Stage1 においては MRI 所見の T1 強調画像において低信号の Band に囲まれた高信号の壊死域所見 (骨頭内帯状低信号域、いわゆる Band 像) が特異的所見であることが明らかとなっているにも関わらず、X 線はもちろんのこと骨シンチグラフィでも異常所見を呈さず侵襲的な骨生検

を施行しないかぎり他の4項目所見を満たすことが出来ない症例があり、「2項目以上」という条件に適合せず確定診断と認定されない場合がある。MRIにて典型的Band像を呈し、膠原病などの基礎疾患やステロイド投与歴などの背景も有して、明らかに特発性大腿骨頭壊死症の早期例(Stage1)と診断可能であるにも関わらず「2項目以上」という条件が本疾患の確定診断を阻んでいるのである。IONの予防が重要であることはさることながら、それ以上にStage1のIONに対する早期治療法の開発の重要性は論を待たない。したがって今後一定の条件を加味した上で典型的なBand像は1項目=2項目相当とすることを提唱する正当性の検証を行う必要がある。

2) 診断基準の除外項目は現在のところ、「腫瘍、腫瘍性疾患および骨端異形成症は除外する」とされている。しかし研究報告にもあるように本疾患と混同される恐れのある類似疾患が存在する。それらは急速破壊型股関節症(RDC)、一過性大腿骨頭萎縮症(TOHまたはBMES)、そして大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折(SIF)などである。それぞれの疾患の特異性・独自性は各疾患症例の蓄積、臨床的特徴の精査の結果、十二分に検討されIONとの差異は極めて明確にされたというべきであり、今後、特発性大腿骨頭壊死症との鑑別のため除外項目に追加明記すべき疾患であると提言する。

3) 病型分類についてはTypeA、TypeB、TypeC1、TypeC2の4分類は関係学会等において十分周知がはかられた結果、臨床研究の分野で十分機能しているものと認められる。しかしながら本病型分類は大腿骨頭の壊死領域と臼蓋との相対的な位置関係で分類しているため、日本人女性に比較的多く認められるところの臼蓋形成不全、亜脱臼またはその傾向が合併した場合などには、本来TypeBと判定されうる骨壊死症例でもTypeC群に分類されることが少なくない。一方で大腿骨頭に占める骨壊死領域のMRIによる2次元計測(壊死面積測定)、3次元計測(壊死体積測定)のような絶対値と予後との関連が調査されている一方で、本分類は臨床の利便性を考慮してのことではあるものの相対値に基づく分類なのである。広く普及して実用性も認められていることから本分類の改訂を要するか否かは十分慎重な検討が必要であるが、本分類のこうした特性についてはなお周知を図ることとする。

4) 病期分類についてはStage2とStage3の境界線を明確にしたことで臨床的有用性はめざましく向上した。しかしながらStage3BとStage4の境界線にはなお課題が残っている。すなわちStage3Bの後期になると骨頭圧潰の影響で骨頭の変形とともに臼蓋側にも骨棘形成、軽度の関節裂隙狭小化などの初期の関節症性変化が生じるのでStage4との境界が曖昧となる。研究者によってはそのような関節症性変化が生じればStage4と診断するケースも見受けられる。あくまで本分類は治療方針の決定の根拠となりうることを目標に策定されているものであるからStage4とは、たとえば人工股関節全置換術相当などION病変がBurn Outした末期変形性股関節症の所見を指すべきではないか、Stage3は3つへ細分類すべきではないかとの意見もある。今後よりいっそう治療指針の根拠となりうる病期分類の改善または解釈上の基準が議論されるべきであり、Stage3BとStage4の区分に関して、まず研究班内でのコンセンサス形成を図る必要がある。

H. 骨頭温存手術

(治療II)

(担当: 渥美 敬)

【研究目標】

青壮年期に好発する特発性大腿骨頭壊死症の治療に重要である骨頭温存手術による関節温存効果を検討し、合理的な適応を含む治療法の確立、治療の標準化を検証する必要がある。本疾患に対する骨切り術、特に大腿骨頭回転骨切り術は手術手技の難易度が高く熟練を要するため一般化が困難である。よって罹患年齢が若く骨頭温存が適切な治療法でも、手技的な困難さから容易に人工骨頭・関節が選択されることが少なくない。また適応決定の不正確さ、手術手技の問題から不良例が多く生じているのが現状である。米国の報告でも明らかな手術手技の問題から生じたと考えられる骨頭血行障害による成績不良により、大腿骨頭回転骨切り自体が否定されている。大腿骨頭壊死症に対する骨切り術は、海外では行えない手技であり本邦における骨頭温存手術手技の向上、適応決定法を含む治療の標準化が望まれる。

【本年度における成果】

前方回転骨切り術では術前圧潰が著しい例でもリモデリングにより不安定性が解消され、長期関節温存が可能であることが示された。彎曲内反骨切り術では術後壊死範囲が縮小することが示された。これらの結果

から術後のリモデリングによる関節温存効果が生じることが示された。すなわち骨切り術は、適応決定と手技が適切ならば長期関節温存効果を有することが明らかとなった。

【今後必要とされる計画および期待される成果】

骨頭温存手術が行われるべき大腿骨頭壊死症罹患年齢での、実際に行われている頻度の調査が必要とされる。更に、明らかな成績の検証が必要とされる。不良例の原因究明も必要である。手技の難易度が非常に高い手術ゆえ、適応を含む合理的な治療法選択の確立、治療の標準化が必須である。

【来年度における研究予定】

班会議参加施設のみならず全国レベルでの実際に行われている骨頭温存手術の頻度等来年度には症例数の積み上げと適応決定法等その内容の調査が必要である。

1. 人工股関節置換術 (治療III) (担当：松本忠美、小林千益)

【タイトル】

特発性大腿骨頭壊死症(ION)研究班所属整形外科でのIONに対する人工物置換術の実施状況調査

【要旨】

新世代のBipolar(細いpolished neckでoscillation角が70°前後以上[従来のBipolarは50°前後])とTHAの耐用性をStage III以前のIONで比べるために必要な対象があるか調べることを目的として調査を行った。さらに、今後、班としてIONに対する人工物置換術の登録監視体制をとる可能性を検討することも目的とした。

今回ご協力いただいた18施設で1996年1月～2004年12月にIONに対して行った人工物置換術は908例あり、その概況が明らかとなった。IONのStage III以前の症例が471例あり、THAが58%と最も多く、次いでBipolarが36%、全表面置換3%、半表面置換3%となっていた。Bipolarの61%は旧世代の機種であったが、39%で新世代の機種が用いられていた。従って、この対象群で、今後、旧世代のBipolar、新世代のBipolar、THAの間で耐用性などを比較することができると思う。

また、この調査に、両側例の対側症例番号、最近の経過観察日、再手術の要否、要再手術の場合の判断日、要再手術理由、再手術施行の有無、再手術施行日、再手術内容を追加調査することで、今後、班としてION

に対する人工物置換術の登録監視体制をとることができると思われる。

【目的】

先の高岡班での調査では、特発性大腿骨頭壊死症(ION) Stage III以前でもBipolar人工骨頭置換術はTHAと比べ耐用性が劣った。新世代のBipolar(細いpolished neckでoscillation角が70°前後以上[従来のBipolarは50°前後])とTHAの耐用性をStage III以前のIONで比べるために必要な対象があるか調べることを目的として調査を行った。さらに、今後、班としてIONに対する人工物置換術の登録監視体制をとることを検討するも目的とした。新世代のBipolarが市場に出だした1996年以降の手術例を対象とし、ION研究班所属整形外科で調査を行った。

【方法】

ION研究班所属整形外科で1996年1月1日～2004年12月31日手術のIONに対する人工物置換術を調査した。調査項目は表1に示すとおりである。

表1. 調査項目

施設名：JOAの略名で記入。 例)京府医大
手術日：半角入力。西暦は4桁で。 例)2001/01/21
年齢：半角入力。 例)57
性別：MかFを半角入力。 例)F
ION背景：Steroid, Alcohol, Both, None(狭義のION)を半角入力。 例)Both
ION Stage：2, 3a, 3b, 3(aかbか不明の場合は3だけでもOK), 4を半角入力。 例)3b
手術の種類：THA, Bipolar, Unipolar, 表面置換, などを半角入力。 例)THA
白蓋コンポーネントの会社名：製造会社名を記入。 例)Smith & Nephew
白蓋コンポーネントの機種：Bipolarなどの世代等が解るように詳しく記入。 例)Tandem XLPE Bipolar
白蓋セメント使用の有無：N, Y, *(not applicable)を半角記入。 例)N
大腿コンポーネントの会社名：製造会社名を記入。 例)Zimmer
大腿コンポーネントの機種：機種の固定方法等が解るように詳しく記入。 例)VerSys HA/TCP porous Taper
大腿セメント使用の有無：N, Y, *(not applicable)を半角記入。 例)N

人工骨頭径：mm を半角入力。Bipolar は内骨頭径を。

例)22

【結果】

平成 17 年 1 月末までに 18 施設(表 2)より調査結果を頂いた。908 例で、手術時年齢は 14~88 歳平均 49 歳で(図 1)、男性が 53%とやや多く、ION の背景はステロイド剤投与歴 59%、アルコール多飲 22%、両者あり 1%、狭義の特発性が 15%、不明 3%であった。ION の Stage は 65 例では不明であったが、それ以外では、Stage 3 が 51%、Stage 4 が 44%、Stage 2 が 4%、Stage 1 が 0.2%であった(図 2)。手術の種類は THA が 73%と最も多く、次いで Bipolar が 21%となっていた(図 3)。

図 1. 手術時年齢

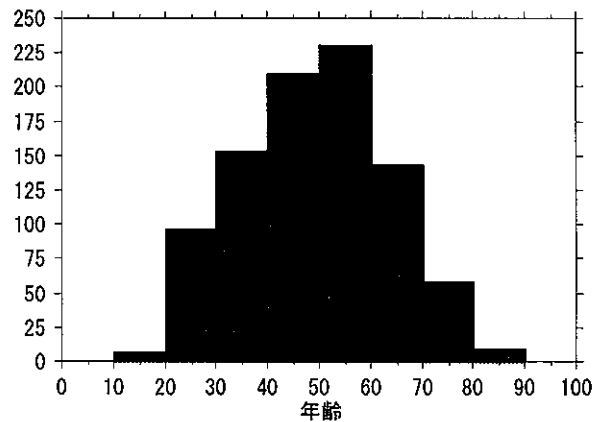


表 2. 今回の調査にご協力いただいた施設と先生方 (地域順、敬称略)

- 旭川医科大学：松野丈夫、伊藤 浩
 - 北海道大学：真島任史、井上正弘
 - 札幌医科大学：名越 智
 - 新潟大学：遠藤直人、徳永邦彦、
 - 東京大学：田中 栄、山本 基
 - 横浜市立大学：稲葉 裕
 - 信州大学：小林千益、堀内博志
 - 金沢大学：加畑多文
 - 金沢医科大学：松本忠美、兼氏 歩
 - 京都府立医科大学：久保俊一、藤岡幹浩、高橋謙治
 - 大阪大学：菅野伸彦、西井 孝
 - 独立法人国立病院機構大阪医療センター：
大園健二、坂井孝司
 - 大阪市立大学：高岡邦夫、岩城啓好
 - 広島大学：安永裕司、田中隆治
 - 長崎大学：進藤裕幸、尾崎 誠
 - 佐賀大学：佛淵孝夫、重松正森
 - 宮崎大学：帖佐悦男、
 - 鹿児島大学：小宮節郎、有島善也
- (本調査に多大なご協力を賜った先生方に深謝申し上げます。)

図 2. ION Stage

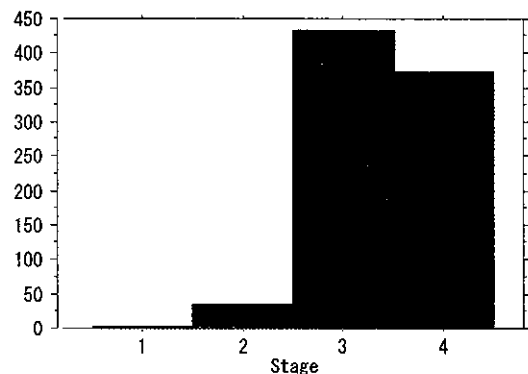
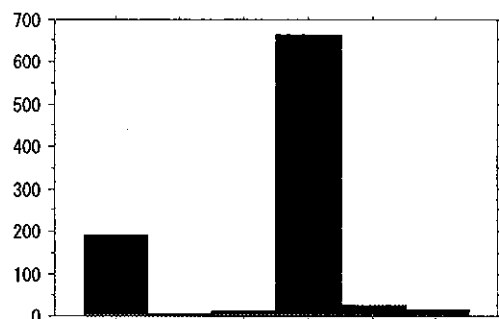


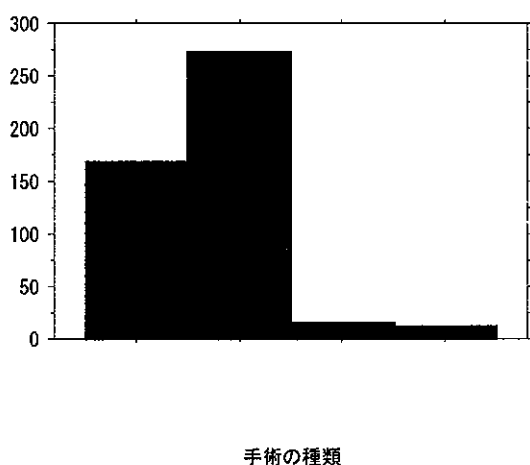
図 3. 手術の種類



手術の種類

Stage 1～3であった 471 例に関しては、手術時年齢は 14～88 歳平均 48 歳で、男性が 55%とやや多く、ION の背景はステロイド剤投与歴 57%、アルコール多飲 26%、両者あり 2%、狭義の特発性が 15%、不明 0.2%であった。手術の種類は THA が 58%と最も多く、次いで Bipolar が 36%、全表面置換 3%、半表面置換 3%となっていた(図4)。Bipolar 施行の 186 例中 61%は旧世代の Bipolar であったが、39%で上記定義に合致する新世代の機種が用いられていた。THA は 274 例であった。

図4. ION Stage 1～3 症例の手術の種類



【考察】

今回のご協力いただいた 18 施設で 1996 年 1 月～2004 年 12 月に ION に対して行った人工物置換術は、908 例であり、その概況が明らかとなった。ION の Stage III 以前の症例が 471 例あり、THA が 58%と最も多く、次いで Bipolar が 36%、全表面置換 3%、半表面置換 3%となっていた。Bipolar の 61%は旧世代の機種であったが、39%で新世代の機種が用いられていた。従って、これらの対象群で、今後、旧世代の Bipolar、新世代の Bipolar、THA の間で耐用性などを比較することができると思う。

また、この調査に、両側例の対側症例番号、最近の経過観察日、再手術の要否、要再手術の場合の判断日、要再手術理由、再手術施行の有無、再手術施行日、再手術内容を追加調査することで、今後、班として ION

に対する人工物置換術の登録監視体制をとることができると思われる(表3)。年 1 回、1 月に 1986 年以降、前年までに ION に対して行った人工物置換術のデータを更新していただくことで、この登録監視体制が維持できるものとする。

表3. 班として ION に対する人工物置換術の登録監視体制をとるために必要な追加調査項目

両側例の対側症例番号：対象群内に対側が含まれる例では対側の各施設の症例番号を記入

最近の経過観察日

再手術の要否：N, Y を記入

要再手術の場合の判断日：再手術を要しない場合は記入不要

要再手術理由：例) Bipolar 骨頭の近位移動、ソケットのゆるみ、ステムの固定破綻、感染など

再手術施行の有無：N, Y を記入

再手術施行日：再手術を行っていない場合は記入不要

再置換術内容：内容が解るように詳しく記入。

例) Bipolar カップを THA ソケットに変更し inner head も交換

J. コンピューター手術支援、シミュレーション

(治療IV)

(担当：菅野伸彦)

【研究背景】

従来特発性骨壊死症 (ION) の自然経過や治療効果判定は 2 次元的な画像をもとに行われてきたため、その正確性や信頼性には限界があった。また転子間骨切り術において、術後の壊死領域と荷重部の相対関係が治療効果を予測する上で重要であることが明らかであったにもかかわらず、3 次元的な精細な術前シミュレーションは行われてこなかった。また術前計画同様、navigation system 等を用いて計画通り手術を行うことも骨切り術のみならず、表面置換術や人工股関節全置換術の治療成績を上げる上で重要であると考えられる。

【研究目的】

ION の画像評価や手術計画、治療にコンピューターシステムを導入し、正確な自然経過や治療効果判定を行い、3 次元的な手術シミュレーションによる手術適応、計画通りの手術に基づいた治療成績の向上を目的とする。

【研究方法】

1) 前年度に正確に MRI 上の壊死領域の変化を評価するために、画像同士を 3 次元的に重ね合わせる image registration 法を導入し、大腿骨頭壊死症の自然経過での変化を評価し、発生早期例での縮小例を報告した。今回この image registration 法を膝周囲骨壊死症に適用しその壊死領域の自然経過での変化を評価した。

2) 大腿骨頭壊死症の転子間骨切り術の 3 次元的シミュレーションシステムを開発し、retrospective に type C2、stage1 の ONFH15 関節におこない、骨頭側の移動方向、量による壊死領域の局在の変化を評価した。

【研究結果】

1) Image registration 法の膝 MRI における精度は cadaver を用いた実験で大腿骨 0.4mm、脛骨 0.6mm で、正確な画像評価に十分な精度であった。18 例 30 膝の解析で 8 例 15 膝に縮小を認め、ステロイド投与後 3 年以内の早期例であった。

2) 大腿骨頭骨切り術のシミュレーションにより、荷重部健全域の割合は、内反のみでは著明には改善せず、骨頭回転と内反の相乗効果により増大した。一方、後方回転 150 度、内反 20 度にては術前の Type C2 の約半数が Type A または Type B に至れなかったことは手術適応の限界を示すものと考えられた。また内反を加えることにより、平均では 20 度内反にて 12mm、30 度内反にて 19mm 脚長が減少していた。

【考察】

近年再生医療の発展に伴い、ION の領域でも bone marrow mononuclear cell の自家移植や BMP2、OP1、bFGF 等の応用例が動物実験のみならず臨床例でも報告されてきている。臨床例での治療効果判定には MRI が使用されているが、その評価法の正確性は検証されていない。Image registration 法はこれらの治療効果の正確な評価に有用であると考えられる。

大腿骨頭骨切り術のシミュレーションにおいて各症例に有効な内反や回転方向、量が評価可能になり、治療効果の向上が望まれる。また手術適応の限界も正確に評価することが可能となった。

【来年度における研究予定】

Image registration 法は自然経過のみならず治療効果判定にも有用であり、すでに報告している大腿骨頭壊死に対するアレンドロネートの MRI 上での治療

効果判定に応用している。骨切り術のシミュレーションについては、すでに京都府立医大、金沢医大と共同にて MRI の撮像プロトコルを調整し、症例を前向きに収集し術前計画を行っている。来年度には症例の積み上げおよび手技の簡便化をはかるとともに、精細な術前計画による手術法、手術適応の決定による治療効果の向上をはかっていく予定である。

さらに表面置換術に関連して、1) 表面置換術の手術シミュレーションによる壊死領域の大きさ、局在とその手術適応の検討、2) 表面置換術のコンピュータ支援手術の開発と成績評価、3) 表面置換術の最大の弱点の頸部骨折と骨頭壊死の関係の検討を予定している。

また、頸部骨折型といわれる大腿骨頭壊死は、おそらく壊死領域のサイズが影響しているが、大きな壊死領域のものでも骨折を起こさない症例もあり、骨折型の壊死の特徴を 3 次元的に解析する予定である。

K. 再生医療、遺伝子治療

(治療 V)

(担当：遠藤直人、安永裕司、徳永邦彦)

【研究目標】

血管新生と骨新生による再生誘導を行うための基礎的データを収集する。骨形成能をもつ成長因子の応用も検討する。再生医療、遺伝子治療を用いた低侵襲治療法の開発を目指す。

【再生医療】

1) 自己骨髄単核細胞移植による血管新生と骨形成

骨髄から血管内皮細胞の population を含む骨髄単核細胞(BMMNC)を採取し、血管新生因子である bFGF を徐放化させた bFGF gelatin hydrogel を加えて兎の大腿骨に作成した骨欠損に移植し、その血管新生と後に続く骨形成を検討した。

兎大腿骨顆部の直径 6mm の骨欠損部にアテロコラーゲン(Col)のみ、Col + BMMNC(5×10^6 cells)、Col + bFGF(10 μ g)、Col + BMMNC + bFGF を充填した 4 群を作製し、術後 2, 4, 8W で屠殺し血管新生と骨形成を評価した。

BMMNC は 10 μ g bFGF gelatin hydrogel との併用にて移植後 2W で血管内皮前駆細胞(EPC)に分化し明らかな血管新生を生じた。移植後 8W では他の群と比較して明らかに骨形成を促進していた。

bFGF gelatin hydrogel と BMMNC との併用は、骨髄内の阻血性変化に対する骨髄内血管新生と骨形成

の可能性を示すものと考えられた。

2) 来年度における研究予定

移植細胞として培養増殖させた骨髄間葉系幹細胞あるいはそれと骨髄単核細胞を併用し、bFGF とともに作用させて血管新生と骨形成を検討し、至適な移植細胞を決定する。また、大腿骨頭壊死症の動物モデルを使用してより臨床例に近似した条件での検討を行う予定である。

【遺伝子治療】

1) ラット大腿骨頭壊死症モデルの作成

遺伝子治療や細胞療法を用いた治療実験モデルの条件は a)扱いやすい小動物、b)再現性がある、c)免疫組織染色が可能、d)遺伝子情報が豊富、e)壊死発生時期が明確、f)壊死発生部位が予測できることなどが挙げられる。Norman らが報告したラット外傷性大腿骨頭壊死症モデルを改良し、上記を満たす骨壊死モデルを樹立した。

本モデルでは、骨細胞と骨髄細胞の apoptosis が壊死に先行して観察され、術後7日で阻血部全域に壊死骨が、術後3週から髓内血管再生と添加骨形成が、術後6週で破骨細胞による modeling が起きるが、大部分の壊死骨は置換されず残存していた。免疫組織染色や mRNA in situ hybridization を用いた骨形成細胞の検討では、添加骨形成を司る細胞が未分化骨形成細胞であり、骨壊死後の再生過程が骨発生や骨折後骨修復とは異なることが示された。骨頭内壊死部の破骨細胞は添加骨形成で作られた新生骨表面にのみ存在し、壊死骨を吸収しないことから、この現象は壊死骨が長期に渡り残存する理由のひとつと考えられた。

2) 遺伝子治療実験

上記のモデルの検討から骨壊死治療の標的を①骨髄内の血管再生と②壊死骨吸収を起点とする正常な骨再生と考え、骨・血管再生に anabolic effect をもつ HGF の遺伝子導入実験を施行した。

脱臼させた骨頭関節面と膝関節から髓内に挿入した針にフック型電極をつなぎ、大転子より大腿骨頸部に挿入した針から plasmid vector を注入しエレクトロポレーションをかけた。luciferase assay で求めた至適導入条件は 100V・50-950ms・12 pulses・30 μ g で、遺伝子発現期間は導入2日目にピークを示し、6週でコントロールレベルにもどった。この条件でラット大腿骨頭壊死モデルに pCAGGS-HGF を導入した。HGF

導入群では早期より導入部位に旺盛な血管新生や骨新生がみられ、6週でコントロール群に比べ有意に添加骨形成を認めた。

エレクトロポレーション法は簡便で安価でありウイルスベクターで懸念される免疫反応などの問題も少ない。その反面、導入効率が低く、さらなる工夫が必要であることが判明した。

3) 来年度における研究予定

より低侵襲でエレクトロポレーションと同等の遺伝子導入効果が期待できる hydrodynamic 法と sonoporation 法による遺伝子導入を検討する。

L. クリティカルパス (クリティカルパス) (担当：佛淵孝夫)

【背景】

クリティカルパスは、ケアプログラムを縦軸に時間軸を横軸にした計画表であり、“医療の系統的な品質の管理・向上、効率的な医療提供のための効果的なツール”とされる。ここ数年でクリティカルパスは全国に普及し、過半数の施設が何らかの形で導入している。しかし、導入自体で目的を達成した、とする施設も多いようである。そもそも、クリティカルパスの最大の効能は医療の標準化が図れることであり、標準化により初めてエビデンスの抽出が可能となるのである。このエビデンスを基に医療の質の向上が可能となる。つまり、導入は通過点に過ぎず、医療の標準化から質の向上までのプロセスを経て初めて、目的を達成したと言えるのである。

一方、特発性大腿骨頭壊死症例に対する骨切り術、特に大腿骨頭回転骨切り術は手術手技の難易度が高く熟練を要する。特発性大腿骨頭壊死症は若い年齢層に多く骨頭温存が望ましいが、手技的な困難さから現実には人工関節が選択されていることも多い。また、術者・施設により後療法が異なる点も骨頭温存術の普及を妨げる一因である。多くの施設では未だに患者、主治医、スタッフが治療の全体像を把握しづらく、その都度術者の判断を仰がなくてはならない。これは患者側のデメリットのみならず、術者、スタッフ育成の面でもマイナスである。骨切り術に関して日本は先進国であり、これを全国に普及させ且つ更なる質の向上が望まれている。

【目的】

本研究の目的は入院治療の標準化を目指してクリテ

ィカルパス（特に骨切り術）を整備し普及させることである。これにより、大腿骨頭壊死症例の骨頭温存の道を残して行きたい。

【必要性および期待される成果】

今回の研究で期待される成果は以下である。

- 1) 全国規模での医療の標準化
- 2) 標準化によるエビデンス抽出とこれに伴う質の向上
- 3) 患者のインフォームドコンセントの充実
- 4) 術者及びスタッフの育成
- 5) 1)～4)による若年症例に対する骨頭温存術の普及

【今後の計画】

骨切り術の症例が豊富で且つクリティカルパス作成可能な施設をモデルケースとして検討を行なう予定である。

**M. 研究成果の普及 (ガイドライン)
(担当：久保俊一)**

【本年度における結果】

「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療に関するガイドライン」は平成 15 年度に初版が作成された。これをもとにして研究者名簿を更新し、平成 16 年度版として配布活動を行った。

【来年度における目標】

Evidence based medicine (EBM)の概念に基づいて「特発性大腿骨頭壊死症の診断・治療のガイドライン」に新しい知見を加えて修正を行い、研究成果の普及に努める。今後 2 年を目途にガイドラインの改訂を行い、up to date な知見を盛り込んで実際の臨床の場での診断、治療の指針となるようにする。

研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧

主任研究者：久保俊一

- Asano T., Takahashi KA., Fujioka M., Inoue S., Ueshima K., Hirata T., Okamoto M., Satomi Y., Nishino H., Tanaka T., Hirota Y., and Kubo T.: Relationship between post-renal-transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to coagulation and fibrinolytic system in Japanese. *Transplantation* 2004 ;77(2):220-225.
- Terauchi, R., Takahashi, KA., Arai, Y., Ikeda, T., Ohashi, S., Imanishi, J., Mazda, O., Kubo, T.: The mechanism of HSP70 protection pathway from apoptosis in chondrocytes. *Transaction of Orthopaedic Research Society* 2004;29: 600.
- Asano T., Takahashi KA., Fujioka M., Inoue S., Hirata T., Okamoto M., Sugioka N., Nishino H., Tanaka T., Hirota Y., Kubo T. : MDR1 C3435T, G2677T/A polymorphism and osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Transaction of Orthopaedic Research Society* 2004; 29: 600.
- Takahashi KA., Aramaki S., Kira Y., Inoue S., Okajima S., Tsuchida Y., Fujioka M., Kuribayashi M., Kubo T. : A surface electromyographic analysis during walking before and after total hip arthroplasty. *New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia, Scientific Proceedings of Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine* 2004; 77.
- Kubo T., Takahashi KA. : Recent topics about intra-articular therapy in osteoarthritis. *New Frontiers of Rehabilitation Medicine in Asia, Scientific Proceedings of Japanese-Korean Joint Conference on Rehabilitation Medicine*2004, 9.
- Tonomura H., Takahashi K. A., Arai Y., Inoue A., Terauchi R., Saito M., Fujita S., Kubo T. : The effect of PPAR ligand on cartilage degeneration during the development of experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12: S40.
- Sakao K., Takahashi KA., Tonomura H., Inoue A., Kunitomo T., Nakamura S., Hiraoka N., Kubo T. : Gene expression of osteoblast from subchondral bone in osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004;12: S95.
- Tonomura H., Takahashi KA., Terauchi R., Arai Y., Inoue A., Ohashi S., Morihara T., Kubo T. : Glutamine protects chondrocytes from heat stress and NO-induced injury. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004 ;12: S108.
- Inoue S., Asano T., Fujioka M., Ogura T., Shibatani M., Kim WC., Nakagawa M., Tanaka T., Hirota Y., Kubo T. : Risk factors for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci* 2004; 8 : 751-756.
- Kishida T., Asada H., Gojo S., Ohashi S., Shin-Ya M., Yasutomi K., Terauchi R., Takahashi KA., Kubo T., Imanishi J. and Mazda O.: Sequence-specific gene silencing in murine muscle induced by electroporation-mediated transfer of short interfering RNA. *J Gene Med* 2004; 6:105-110.
- Takahashi KA., Kubo T: Gene therapy for rheumatoid arthritis. *Frontiers in immuno-gene therapy (Mazda, O., Edt)*, 2004;127-139, Research Signpost, Kerala, India.
- Kishida T., Asada H., Gojo S., Ohashi S., Shin-Ya M., Yasutomi K., Terauchi R., Takahashi KA., Kubo T., Imanishi J., Mazda O.: Sequence-specific gene silencing in murine muscle induced by electroporation-mediated transfer of short interfering RNA. *J Gene Med* 2004; 6(1):105-10.
- Hirakawa H., Okajima S., Nagaoka T., Kubo T., Takamatsu T., Oyamada M.: Regional differences in blood-nerve barrier function and tight-junction protein expression within the rat dorsal root ganglion. *Lippincott Williams & Wilkins* 2004; 15: 405-408.

- Yoshino N., Takai S., Watanabe Y., Nakamura S., Kubo T.: Total knee arthroplasty with long stem for treatment of nonunion after high tibial osteotomy. J Arthroplasty 2004; 19(4):528-31.
- Sakuma K., Nakao R., Inashima S., Hirata M., Kubo T., Yasuhara M.: Marked reduction of focal adhesion kinase, serum response factor and myocyte enhancer factor 2C, but increase in RhoA and myostatin in the hindlimb dy mouse muscles. Acta Neuropathol 2004; 108: 241-249.
- Ogura T., Kira Y., Aramaki S., Nakanishi F., Lee K., Kubo T.: An experimental study on the peripheral autonomic nerve potential in the spinal cord injury model by microneurography. Scand J Lab Anim Sci 2004 ;31: 57-65.
- Ogura T., Kira T., Aramaki S., Kubo T., Lee K., Katayama Y.: Sympathetic skin response in patients with spinal cord injury. Journal of orthopaedic Surgery 2004; 12: 35-39.
- Oshima Y., Watanabe N., Matsuda K., Takai S., Kawata M. and Kubo T.: Fate of transplanted bone-marrow-derived mesenchymal cells during osteochondral repair using transgenic rats to simulate autologous transplantation. Osteoarthritis and Cartilage 2004; 12: 765-849.
- Nishimura A., Ogura T., Hase H., Makinodan A., Hojo T., Katsumi Y., Yagi K., Mikami Y., Kubo T.: A correlative electrophysiologic study of nerve fiber involvement in carpal tunnel syndrome using current perception thresholds. Clinical Neurophysiology 2004; 115: 1921-1924.
- Horii M., Inoue S., Fujioka M., Ueshima K., Suehara H., Kubo T.: Initial change in transient osteoporosis of the hip on magnetic resonance images: a case report. Mod Rheumatol 2004; 14: 264-266.
- 徳永大作、伊藤博敏、久保俊一：関節リウマチのMRI診断、リウマチ科、31(1):107-112、2004.
- 久保俊一：特発性大腿骨頭壊死症、特定疾患介護ハンドブック〔改定第4版〕：33-31、2004.
- 久保俊一、堀井基行：診察・検査・画像診断、4.画像診断3.MRI、ゴールドスタンダード 整形外科：386-399、2004.
- 高橋謙治、井上敦夫、田畑泰彦、久保俊一：細胞増殖因子による変形性関節症治療、遺伝子医学 MOOK、再生医療へのプレイクスルー医学から医療へ（田畑泰彦編）、278-282、メディカルドゥ、大阪、2004.11.10.
- 藤岡幹浩、浅野武志、高橋謙治、平田哲朗、石田雅史、久保俊一：【大腿骨頭壊死症の基礎と臨床 最近の知見】ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子診断法の確立、関節外科、23：1308-1313、2004.
- 濱口裕之、井上重洋、藤岡幹浩、高橋謙治、中村文紀、原田智久、小嶋晃義、久保俊一：急速破壊型股関節症における早期MRI所見、Hip Joint、30・04：378-381、2004.
- 浅野武志、高橋謙治、藤岡幹浩、井上重洋、山添勝一、平田哲朗、久保俊一：ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子解析-薬物輸蛋白を対象として-、Hip Joint、30：206-209、2004.
- 藤田伸弥、新井祐志、森原徹、茶谷賢一、久保俊一：両大腿骨頸部骨折術後に発症した脂肪塞栓症候群に対し経皮的人工心肺補助を行った1例、整形外科、55：1441-1444、2004.
- 濱口裕之、藤岡幹浩、井上重洋、柴谷匡彦、久保俊一、久保田隆生、牛嶋陽、西村恒彦：腎移植前後における大腿骨頭の組織内血液プール量の変化、日リウマチ・関節外会誌、22：229-233、2004.
- 末原 洋、玉井和夫、阪本厚人、八田陽一郎、生駒和也、栗林正明：低侵襲人工股関節全置換術の経験、松仁会医誌、43 (2)：133-137、2004.
- 成田渉、井上重洋、藤岡幹浩、堀井基行、阪尾 敬、高橋謙治、久保俊一：寛骨臼関節唇の放射状 MR 画像と股関節鏡所見を比較した1例、中部整災誌、47：382、2004.
- 上島圭一郎、藤岡幹浩、高橋謙治、浅野武志、平田哲朗、井上重洋、久保俊一：腎移植患者における大腿骨頭壊死症発生とタクロリムスの生体内利用率の関連について、Hip Joint、30：215-218、2004.
- 中島滋郎、田村京子、浅野武志、藤岡幹浩、久保俊一、大蘭恵一：ステロイド投与患者におけるステロイドホルモン感受性の検討、日内分泌会誌、80：417、2004.

分担研究者：高岡邦夫

- Nawata M, Wakitani S, Nakaya H, Tanigami A, Seki T, Nakamura Y, Saito N, Sano K, Hidaka E, Takaoka K : Use of bone morphogenetic protein 2 and diffusion chambers to engineer cartilage tissue for the repair of defects in articular cartilage. *Arthritis & Rheum.* 2005; 52: 155-163.
- Tada M, Inui K, Koike T, Takaoka K: Use of local electroporation enhances methotrexate effects with minimum dose in adjuvant-induced arthritis. *Arthritis & Rheum.* 2005; 52: 637-641.
- Masahiro Yoneda, Hidetomi Terai, Yuuki Imai, Takao Okada, Kazutoshi Nozaki, Hikaru Inoue, Shimpei Miyamoto, Kunio Takaoka: Repair of an Intercalated Long Bone Defect with a Synthetic Biodegradable Bone-inducing Implant. *Biomaterials.* 26.(in press) 2005
- Takashi Namikawa, Hidetomi Terai, Eisuke Suzuki, Masatoshi Hoshino, Hiromitsu Toyoda, Hiroaki Nakamura, Shimpei Miyamoto, Naoyuki Takahashi, Tadashi Ninomiya, Kunio Takaoka: Experimental Spinal Fusion with Recombinant Human Bone Morphogenetic protein-2 Delivered by a Synthetic Polymer and Beta-Tricalcium Phosphate in a Rabbit Model. *Spine.*30. in press .
- Okamoto T, Namikawa K, Asano T, Takaoka K , Kiyama H: Differential regulation of the regulatory subunits for phosphatidylinositol 3-kinase in response to motor nerve injury. *Molecular Brain Research*2004; 131:119-125.
- Isobe M, Shimizu T, Nikaido T, Takaoka K: Low-Voltage Electrochemotherapy with Low-Dose Methotrexate Enhances Survival In Mice with Osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2004; 426:226-231.
- Inui K, Maeno T, Tada M, Takaoka K, Koike T: Open reduction of the dislocated hip in juvenile idiopathic arthritis: a case report. *Mod Rheumatol.* 14:399-401. 2004
- Tokuhara Y, Kadoya Y, Nakagawa S, Kobayashi A, Takaoka K: The flexion gap in normal knees. *J Bone Joint Surgery* 2004; 86B:1133-1136.
- Horiuchi H, Hashikura Y, Hisa K, Saito N, Ikegami T, Nakazawa Y, Karakida O, Kobayashi S, Nawata M, Kawasaki S, Takaoka K: Osteonecrosis of the femoral head in Japanese adults after liver transplantation: a preliminary report. *Journal of Orthopaedic Science* 2004; 9: 119-121.
- Hoshi M, Wanibuchi H, Salim E. I., Morimura K, Murai T, Nomura T, Takaoka K, Fukushima S: Carcinogenic Potential of 2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline (IQ) in Severe Combined Immunodeficient (SCID) Mice. *Journal of Toxicologic Pathology* 2004; 17: 17-23.
- Akita S, Tamai N, Myoui A, Nishikawa M, Kaito T, Takaoka K, Yoshikawa H: Capillary Vessel Network Integration by Inserting a Vascular Pedicle Enhances Bone Formation in Tissue-Engineered Bone Using Interconnected Porous Hydroxyapatite Ceramics. *Tissue Engineering* 2004; 10: 789-795.
- Saito N, Horiuchi H, Murakami N, Takahashi J, Okada T, Nozaki K, Takaoka K: New Synthetic Biodegradable Polymers for Bone Morphogenetic Protein Delivery Systems. *Tissue Engineering And Novel Delivery Systems* 2004; 475-482.
- Saito N, Horiuchi H, Kobayashi S, Nawata M, Takaoka K: Continuous Local Cooling For Pain Relief Following Total Hip Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty* 2004; 19: 334-337.
- Sasaoka,R, Terai,H., Toyoda,H., Imai,Y., Sugama,R. and Takaoka,K.: A prostanoid receptor ER4 agonist enhances ectopic bone formation induced by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2004 318:704-709.
- Matsusita,N., Terai,H., Okada,T., Nozaki,K., Inoue,H. Miyamoto,S. ,Takaoka,K.: A new bone-inducing biodegradable porous beta-tricalcium phosphate. *J Biomed. Mater. Res* 2004 70(A):450-458.
- Horiuchi,H., Saito,N.,Kinoshita,T.,Wakabayashi,S.,Tsutsumimoto,T. ,Otsuru,S. and Takaoka,K:

Enhancement of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2)-induced new bone formation by concurrent treatment with parathyroid hormone and a phosphodiesterase inhibitor, pentoxifylline. *J Bone Miner. Metab* 2004; 22:329-334.

- Toyoda,H., Nakamura,H., Konishi,S., Terai,S. and Takaoka,K.: Does chronic cervical myelopathy affect respiratory function?. *J Neurosurg. Spine* 2004; 2:175-178.
- Isobe,K., Shimizu,T, Nikaido,T and Takaoka,K.: Low-voltage electrochemotherapy with Low-dose methotrexate enhances survival in mice with osteosarcoma.. *Clin. Orthop* 2004; 426:226-231.
- Toyoda,H., Seki,M., Nakamura,H. Inoue,Y., Yamano,Y. and Takaoka,K.: Intradural extramedullary hemangioblastoma differentiated by MR images in the cervical spine. *J Spinal Dis ord.Tech* 2004;4:343-347.
- Minoda,,Y., Sakawa,A., Fukuoka,S., Tada,K. and Takaoka,K.: Blood management for patients with hemoglobin level lower than 130g/l in total knee arthroplasty. *Arch Orthop. Trauma Surg* 2004; 124:317-319.
- Hata Y, Saitoh S, Murakami N, Kobayashi H, Takaoka K: Atrophy of the Deltoid Muscle Following Rotator Cuff Surgery. *J Bone Joint Surgery* 2004; 86A: 1414-1419.

分担研究者：廣田良夫

- Maeda A, Kohdera U, Fujieda M, Kase T, and Hirota Y: Evaluation of inactivated influenza vaccine in children aged 6-36 months.
- International Congress Series (ICS) 2004; 1263: 666-669. ed. Kawaoka K, Elsevier.
- Miyake Y, Ohya Y, Sasaki S, Miyamoto S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y and Oda H: Was the prevalence of Japanese childhood atopic eczema symptoms overestimated in the ISAAC study? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(3): 571.
- Miyake Y, Miyamoto S, Ohya Y, Sasaki S, Matsunaga I, Yoshida T, Hirota Y, Oda H, for the Osaka Maternal and Child Health Study Group: Relationship between active and passive smoking and total serum IgE levels in Japanese women: Baseline data from the maternal and child health study. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 135: 221-228.
- Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Ueshima K, Hirata T, Okamoto M, Satomi Y, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T, Relationship between post-renal-transplant osteonecrosis of the femoral head and gene polymorphisms related to coagulation and fibrinolytic system in Japanese Transplantation 2004; 77:220-225.
- 福井充、廣田良夫：治療成績評価基準に求められる要件。脊椎脊髄ジャーナル。17(1):18-25, 2004.
- 廣田良夫：乳幼児、学童に対するインフルエンザワクチンの予防効果。小児内科 2004; 36(3): 462-466.
- 廣田良夫：感染症。「社会・環境と健康」田中平三、辻一郎、吉池信雄、大賀英史、編。Pp.187-191、南江堂、東京、2004.
- 廣田良夫：インフルエンザワクチン。小児科 2004; 45 (4) : 889-899.
- 田中隆、廣田良夫：ステロイド性大腿骨頭壊死症の発症頻度と予測因子。炎症と免疫 2004; 12(3): 361-364.
- 田中隆、廣田良夫、西口修平：我が国における C 型肝炎ウイルスと肝細胞癌の疫学。日本臨牀 2004; 62(7):611-614.
- 田中隆、福島若葉、大藤さとこ、廣田良夫、西口修平、関守一、塩見進：C型肝細胞癌発生に及ぼす飲酒習慣の関与について。アルコールと医学生物学 2004; 24:127-131.
- 廣田良夫：小児におけるインフルエンザワクチン接種の考え方。保育と保健 2004; 10(2): 29-33.
- 藤枝恵、加地正郎、廣田良夫：乳幼児におけるインフルエンザワクチン有効性に関する研究 (2002/2003 年シーズン)。臨床と研究 1943-1946; 81(12).

- ・ 田中隆、廣田良夫、大腿骨頭壊死症の疫学 関節外科 2004; 23:1265-1268.

分担研究者：長澤浩平

- ・ Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, Horiuchi T, Tsukamoto H, Murai K, Ueda A, Yoshizawa S, and Ohta A.: Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. Lupus In press.
- ・ 長澤浩平：膠原病におけるステロイド治療の実際. 臨床と研究 2004; 81: 747-750.

分担研究者：進藤裕幸

- ・ M Wada, K Kumagai, H Shindo: Warfarin reduces the incidence of osteonecrosis of the femoral head in spontaneously hypertensive rats: Journal of Orthopaedic Science. Volume 9, Number 6. 585-590, 2004.
- ・ Ito S, Matsumoto T, Enomoto H, Shindo H, Histological analysis and biological effects of granulation tissue around loosened hip prostheses in the development of osteolysis. J Orthop Sci 9(5):478-87, 2004.
- ・ 進藤裕幸：高齢者の股関節外科の問題点を中心にして：2003 年度掖済会長崎病院会報. 27-37, 2004.
- ・ 原田真一, 進藤裕幸：人工股関節置換術における standard neck 使用例と long neck 使用例の治療成績の比較：Hip Joint. 30 巻. 551-554, 2004.
- ・ 岡野邦彦, 進藤裕幸：両側変形性股関節症における病型の一貫率についての検討：Hip Joint. 30 巻. 302-304, 2004.
- ・ 千葉恒, 進藤裕幸：変形性股関節症における大腿骨頭の骨棘形成と骨盤傾斜の関連：Hip Joint. 30 巻. 298-301, 2004.
- ・ 岡野邦彦, 進藤裕幸：変形性股関節症における大腿骨頭骨棘の程度と腰椎及び橈骨骨量値との関連：Hip Joint. 30 巻. 294-297, 2004.
- ・ 土井口祐一, 進藤裕幸：変形性股関節症に対する人工股関節全置換術後の骨盤傾斜変化：Hip Joint. 30 巻. 450-453, 2004.
- ・ 川原奈津美, 進藤裕幸：立位 X 線撮影において病期変化を生じた変形性股関節症症例の検討：Hip Joint. 30 巻. 145-149, 2004.
- ・ 岡野邦彦, 進藤裕幸：“骨頭円形指数”を使用した二ノ宮3型における寛骨臼回転骨切り術の適応に関する検討：Hip Joint. 30 巻. 139-144, 2004.
- ・ 安達信二, 進藤裕幸：MRI を用いた RA 股関節骨及び滑膜病変の検討：整形外科と災害外科. 53 巻 2 号. 348-352, 2004.
- ・ 高原智洋, 進藤裕幸：人工股関節置換術における前側方アプローチ(Hardinge 法と Dall 法)の有用性と問題点：整形外科と災害外科. 53 巻 1 号. 101-106, 2004.
- ・ 土井口祐一, 進藤裕幸：【Hip-spine syndrome の現況】 骨盤傾斜異常と股関節症の進展メカニズム 股関節正面像を用いた骨盤傾斜の解析から：関節外科. 23 巻 4 号 . 484-492, 2004.
- ・ 原田真一, 進藤裕幸：【股関節手術手技のポイント】 大腿骨頭壊死症に対する手術のポイント Bipolar 型人工骨頭(BHA)：関節外科. 23 巻 4. 190-194, 2004.
- ・ 進藤裕幸：【股関節手術手技のポイント】 RAO のポイント 寛骨臼回転骨切り術(田川式)：関節外科. 23 巻 4. 108-112, 2004.

分担研究者：松野丈夫

- ・ Ito H, Matsuno T, Aok Y, Minami A, Total hip arthroplasty using an Omniflex modular system: 5 to 12 years followup Clin Orthop 2004 419:98-106.
- ・ Ito H, Matsuno T, Periprosthetic acetabular bone loss using a constrained acetabular component

- ・ Arch Orthop Trauma Surg 2004 124(2):137-9.

分担研究者：松本忠美

- ・ Ichiseki T, Matsumoto T, Nishino M, Kaneuji A, Katsuda S. Oxidative stress and vascular permeability in steroid-induced osteonecrosis model. J Orthop Sci. 2004;9(5):509-15.
- ・ 市堰徹, 西野暢, 兼氏歩, 杉森端三, 松本忠美, 加畑多文, ステロイド性骨壊死発生の予防 生体内酸化ストレスの関与 Hip Joint 2004 30:211-214.
- ・ 市堰徹, 勝田省吾, 西野暢, 兼氏歩, 杉森端三, 松本忠美, 抗酸化剤の投与によるステロイド性骨壊死予防の可能性 日本整形外科学会雑誌 2004 8(8):S774.
- ・ 松本忠美, 特発性大腿骨頭壊死 山口徹編 今日の治療指針(2002年版) 医学書院 2002:663-664.

分担研究者：佛淵孝夫

- ・ 小河賢司, 北島将, 重松正森, 峯光徳, 佛淵孝夫, 急速破壊型股関節症の検討(第5報) THA後に急速な対側骨頭の破壊を来した症例の検討 整形外科と災害外科 2004; 53:25.
- ・ 小河賢司, 北島将, 重松正森, 佛淵孝夫, 急速破壊型股関節症の検討(第2報) 周術期及び術早期の問題点について 整形外科と災害外科 2004; 53(4):895-898.
- ・ 小河賢司, 小峯光徳, 北島将, 重松正森, 佛淵孝夫, 急速破壊型股関節症の関節滑膜内破骨細胞についての検討 日本整形外科学会雑誌 2004; 78(8): S1112.

分担研究者：遠藤直人

- ・ Yoshizawa T, Takizawa F, Iizawa F, Ishibashi O, Kawashima H, Matsuda A, Endo N, Kawashima H, Homeobox protein MSX2 acts as a molecular defense mechanism for preventing ossification in ligament fibroblasts Mol Cell Biol 2004 24(8):3460-72.

分担研究者：松本俊夫

- ・ Yoshida T, Azuma H, Aihara K, Fujimura M, Akaike M, Mitsui T, Matsumoto T.: Vasucular smooth muscle cell proliferation is dependent upon upregulation of mitochondrial transcription factor A (mtTFA) expression in injured rat carotid artery. Atherosclerosis 2005 178:39-47.
- ・ Watanabe Y, Ohshima H, Mizuno K, Sekiguchi C, Fukunaga M, Kohri K, Rittweger J, Felsenberg D, Matsumoto T, Nakamura T. Intravenous pamidronate prevents femoral bone loss and renal stone formation during 90-day bed rest. J Bone Miner Res. 2004 Nov;19(11):1771-8.
- ・ Tanimoto Y, Yokozeki M, Hiura K, Matsumoto K, Nakanishi H, Matsumoto T, Marie PJ, Moriyama K. A soluble form of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) with S252W mutation acts as an efficient inhibitor for the enhanced osteoblastic differentiation caused by FGFR2 activation in Apert syndrome. J Biol Chem. 2004 Oct 29;279(44):45926-34.
- ・ 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, 2004 104:481-486.
- ・ Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 2004. Transcriptional induction of fosB/delta fosB gene by mechanical stress in osteoblasts. J Biol Chem 279(48):49795-803. Epub 2004.
- ・ Iki M, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, et al. 2004. Biochemical markers of bone turnover in a representative sample of the Japanese female population. -JPOS Study-. Osteoporosis International, in press.