

- 本純子、加藤茂明
- 2) MAPkinaseNLK による新たな核内レセプター PPAR γ 転写抑制機構の解析
高田伊知郎、須沢美幸、武山健一、松本邦弘、加藤茂明
 - 3) 組み換えヒストンタンパクを用いたクロマチンアッセイ系の構築
佐々木康匡、藤木亮次、北川浩史、高田伊知郎、加藤茂明
 - 3) 破骨細胞特異的性ステロイドホルモンレセプター遺伝子欠損マウス作出の試み
中村 貴、渡辺資之、福田 亨、山本陽子、松本高広、吉村公宏、宮本純子、椎名博子、田中佐依子、盛 真友、中道裕子、佐藤隆史、Daniel Metzger、Pierre Chambon、加藤茂明
 - 4) ショウジョウバエにおけるエクダイソン/幼若ホルモンによるエクダイソンレセプター転写制御メカニズムの解明
真木彰郎、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、城出裕子、趙 越、山形 薫、Alexander Kouzmenko、武山健一、加藤茂明
 - 5) アフィニティーカラムを用いた FXR 新規転写共役因子複合体の精製の試み
馬場敦史、大竹史明、高田伊知郎、加藤茂明
 - 6) マウス Y 染色体ライブラリー作製および機能遺伝子群同定の試み
秋本千央、池 郁生、盛 真友、松本高広、加藤茂明
 - 7) 1 α -水酸化酵素遺伝子発現調節機構の研究
藤木亮次、金 美善、佐々木康匡、北川浩史、加藤茂明
 - 3) アンドロゲンレセプターを介した E2F-1/Rb 転写制御機構の解析
鈴木絵里子、武山健一、伊藤紗弥、沢津橋俊、城出裕子、真木彰郎、山形 薫、趙 越、Alexander Kouzmenko、相垣敏郎、多羽田哲也、加藤茂明
 - 4) 分子遺伝学的アプローチによるヒト性ステロイドホルモンレセプター新規転写制御因子の網羅的 Screening 系の構築
伊藤紗弥、武山健一、沢津橋俊、Alexandre Kouzmenko、城出裕子、鈴木絵里子、真木彰郎、Yue Zhao、山形 薫、相垣敏郎、多羽田哲也、加藤茂明
 - 5) ダイオキシン受容体とエストロゲン受容体のクロストークを制御するユビキチンリガーゼ複合体の精製
大竹史明、馬場敦史、三木ひろみ、高田伊知郎、藤井義明、加藤茂明
 - 6) 脳の性差とその性分化を誘導するアンドロゲン受容体の機能
松本高広、佐藤隆史、渡辺資之、中村 貴、椎名博子、宮本純子、武山健一、加藤茂明
 - 7) アンドロゲン受容体は卵胞発育必須因子である
椎名博子、佐藤隆史、五十嵐勝秀、松本高広、宮本純子、高田伊知郎、中村 貴、盛 真友、菅野 純、吉川裕之、加藤茂明
 - 8) non-canonical Wnt pathway による核内レセプター PPAR γ 転写抑制機構の解析
高田伊知郎、須沢美幸、松本邦弘、加藤茂明
 - 9) *Drosophila* CBP Involves in Transcriptional Repression in Pericentric Heterochromatin
Yue Zhao, Ken-ichi Takeyama, Saya Ito, Eriko Suzuki, Shun sawatubashi, Yuko Shirode, Akio Maki, Kaoru Yamagata, Alexander Kouzmenko, Shunsuke Ishii, Tetsuya Tabata, Shigeaki Kato
 - 10) Cross-talk *in vivo* between Wnt/b-catenin and estrogen signaling pathways
Alexander P. Kouzmenko, Ken-ichi Takeyama, Saya Ito, Takashi Furutani, Shun Sawatubashi, Akio Maki, Eriko Suzuki, Yoshihiro Kawasaki, Tetsu Akiyama, Tetsuya Tabata, Shigeaki Kato

2004 年度日本分子生物学会

- 1) ビタミンDの骨芽細胞への直接作用の分子機構
山本陽子、吉澤達也、福田 亨、加藤茂明
- 2) ショウジョウバエエクダイソンレセプター転写制御を介したエクダイソン/幼若ホルモン拮抗的作用メカニズムの解明
真木彰郎、沢津橋俊、伊藤紗弥、鈴木絵里子、城出裕子、趙 越、山形 薫、Alexander Kouzmenko、武山健一、加藤茂明

核内ステロイドレセプター転写共役因子の骨組織での機能

¹東京大学・分子細胞生物学研究所・核内情報研究分野

²東京大学・医学部・整形外科

加藤茂明¹、河野博隆^{1, 2}、川口浩²、山田高嗣^{1, 2}

グルココルチコイドをはじめとした、ステロイドホルモン受容体機能には、共通の転写共役活性化因子、SRC-1/TIF-2/AIB-1 p160 ファミリータンパクが必須である。SRC-1 遺伝子欠損マウスを用い、骨変異およびグルココルチコイドの応答性について検討した結果、性ホルモン投与と異なり、明確な効果は見出されなかった。このことから、グルココルチコイドが骨組織で作用する場合、GR は SRC-1 よりも他の転写共役因子を必須とするものと考えられた。

1. 研究目的

グルココルチコイドの骨組織での生理作用およびその受容体 (GR) の機能を明らかにすることにより、グルココルチコイドによって惹起される大腿骨頭壊死の分子機構を解明する。今回は、特に GR の転写制御能を担う主要な転写共役因子である SRC-1 の骨組織での機能について解析した。

2. 研究方法

SRC-1 の遺伝子欠損マウスは、CreLoxP システムを利用し、全身に SRC-1 遺伝子を欠損したマウスを作出した。このマウスを用い、SRC-1 欠損時での骨の状態を評価するとともに、SRC-1 によって共役される GR や性ステロイドホルモン受容体群の機能活性を評価する目的に受容体リガンドを投与し、骨組織でのホルモン応答について調べた。

3. 研究結果

SRC-1 遺伝子欠損マウスでは、明らかな骨量の減少を認めることができた。性ホルモン投与実験から、このマウスでは性ホルモンの応答性が著しく減少していることが立証された。従って、SRC-1 は骨組織における性ホルモン受容体の高次機能を支える主要因子であると結論した。一方、グルココルチコイド投与による反応性を検討した結果、性ホルモン投与と異なり、明確な効果は見出されなかった。このことから、グルココルチコイドが骨組織で作用する場合、GR は SRC-1

よりも他の転写共役因子を必須とするものと考えられた。今後は GR に結合する新たな転写共役因子の同定が、本研究において重要であると考えられた。

4. 参考文献

1) Yamada et al., *JBMR*, 19, 1452, 2004

核内ステロイドレセプターGR 転写共役因子群の探索

高田伊知郎、藤木亮次、清水崇史、加藤茂明

(東京大学分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野)

我々はデキサメタゾン(Dex)をリガンドとする核内ステロイドレセプター型転写因子であるグルココルチコイド受容体(GR)の恒常的発現細胞を樹立し、生化学的手法による転写共役因子複合体の単離を試みた。その結果、骨芽細胞促進転写因子 AP1 と GR 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 が含まれる可能性が示唆された。また Dex による AP1 標的遺伝子 mRNA の発現抑制について培養細胞を用いて検討した結果、HDAC 活性を要する遺伝子群と要さない遺伝子群が存在する事を見出した。

1. 研究目的

グルココルチコイドの骨組織での生理作用およびその受容体 (GR) の機能を明らかにすることにより、グルココルチコイドによって惹起される大腿骨頭壊死の分子機構を解明する。特に骨芽細胞促進作用をもたらす転写因子 AP-1 の活性を GR が抑制する作用に着目する。

2. 研究方法

Flag タグを付加したグルココルチコイド受容体(GR)を恒常的に発現する浮遊 HeLa 細胞を樹立を試みた。その後大量培養を行い、生化学的手法を用いた精製を行った。方法としては核抽出液を調製し Flag 抗体カラムと接触、溶出する事で GR と相互作用する因子群の取得を試みた。更にグリセロール密度勾配遠心法を用いて分子量で分画し、AP1 と GR 複合体を形成する因子について同定を行った。更にその因子が GR による AP1 活性抑制に機能する可能性を検討した。

3. 研究結果

FlagGR の強制発現細胞の樹立に成功し、上記精製法によってヒストン脱アセチル化酵素 HDAC2 が GR と AP1 と複合体を形成する事を見出した。更に HeLa 細胞において Dex 処理 12 時間後に脱アセチル化酵素阻害剤 TSA を加え、AP1 標的遺伝子の mRNA 発現変化を検討した。標的遺伝子として c-fos、IL6、IL11、TNF α を用いた。その結果、Dex 依存的な抑制に TNF α は HDAC 活性を要したが、IL11 は HDAC 活性を

要さない事が観察された。

今後、骨関連細胞株における Dex 依存的抑制の分子機構の解明、更なる 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い、大腿骨頭壊死に関与する新たな因子の解明を目指す。

ステロイド性大腿骨頭壊死症発生に關与する遺伝子の検討

中島滋郎

(大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学 小児科)

田村京子

(大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学小児発達医学)

我々は従来より、ステロイドホルモン作用発現に關与する遺伝子について、SNP 解析を中心としたゲノム遺伝子解析、および実際の各遺伝子発現量の解析を行っている。今回は、CYP3A4 遺伝子プロモーター領域の SNP の日本人での出現頻度解析と、末梢血単核球における 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2(11 β -HSD2)遺伝子発現について検討した。健常日本人39名での検討では、CYP3A4 遺伝子プロモーター領域の遺伝子多型は認めなかった。現在、グルココルチコイド受容体の重要なコファクターである CBP/p300 遺伝子の多型について、健常者および腎移植患者で解析を進めている。また、ヒト末梢血単核球での 11 β -HSD type 2 mRNA 発現をリアルタイム RT-PCR で測定する系を確立したので、今後ステロイドホルモン投与患者での解析を行う予定である。

1. 研究目的

ステロイドホルモン薬の作用あるいは副作用の出現には個人差が存在し、それには何らかの遺伝的因子が影響していると考えられる。本研究班では、ステロイド誘発性的大腿骨頭壊死症の遺伝的素因と発生のメカニズムを解明する目的で、ステロイドホルモン作用発現に關与する遺伝子(群)と大腿骨頭壊死症そのものの発症に關与する遺伝子(群)について検討を進めている。遺伝的因子の検討としてはゲノム遺伝子を用いたSNP解析を、また、その因子が実際に疾患に關与しているかの検討はmRNAレベルでの発現解析として行っている。このうち我々は、主にステロイドホルモン作用発現に關与する遺伝子(群)について解析している。

グルココルチコイドの生体内での代謝および作用発現には様々な蛋白が關与しており(図1)、それらの遺伝子多型がステロイドホルモン薬の反応性を規定している可能性が考えられる。昨年度までに我々は、健常日本人および腎移植後の大腿骨頭壊死症発症患者においてグルココルチコイド受容体(GR)遺伝子、CYP3A4 遺伝子、p-糖タンパクをコードする MDR-1

遺伝子および 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2(11 β -HSD 2)遺伝子の多型について解析してきた。今回は、CYP3A4 遺伝子プロモーター領域の SNP の日本人での出現頻度解析と、リンパ球における 11 β -HSD 遺伝子発現について検討したので報告する。

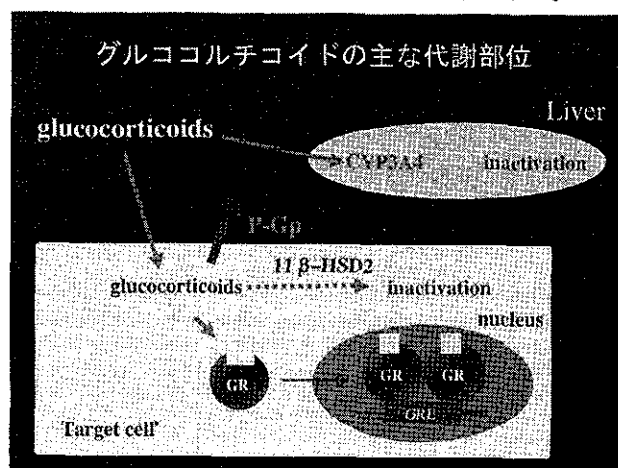


図1

2. 研究方法

A. CYP3A4 遺伝子プロモーター領域にプライマーを設定し、健常日本人より得たゲノムDNAを用いてPCR

反応を行った。PCR 産物を精製の後、ダイレクトシークエンス法により DNA 配列を検討した。

B. ヒト末梢血より単核球を分離し、dexamethasone(DEX)あるいはエタノールを添加した培地で3日間培養した後に回収し、Isogen を用いて total RNA を抽出した。11 β -HSD 2 遺伝子のイントロンをはさむ2個のエクソン上にプライマーを設定し、RT-PCR を行った。コントロールサンプルとして、ヒト胎児腎細胞由来の HEK 細胞でも検討した。さらに、LightCycler を用いて、リアルタイム RT-PCR の条件を検討した。

3. 研究結果

A. 健常人39名出の検討ではA/Aが39/39、A/Gが0/39、G/Gも0/39であった。従って、日本人ではこの部位の多型は全くないか非常に少ないものと考えられた。

B. HEK 細胞および DEX 添加した末梢血単核球では11 β -HSD 2 遺伝子の発現を認めた(図2)。一方、エタノールのみ添加した末梢血単核球では11 β -HSD 2 遺伝子の発現は見られなかった。また、既知の濃度の11 β -HSD 2 遺伝子断片をスタンダードに用いて、LightCycler でリアルタイム RT-PCR 法を行い、測定条件を設定した。

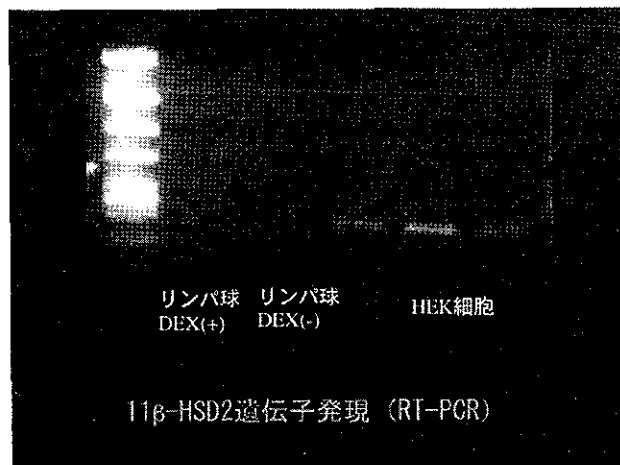


図2

4. 考察

CYP3A4 遺伝子多型のうち、今回検討したプロモーター領域の SNP は日本人患者に用いることはできなかった。最近、肝臓での CYP3A4 活性との相関を認めるイントロン部の多型も報告されており(Hirota T et al. Hum Mol Pharmacol 13: 2959, 2004)、今後は

出現頻度を確認の上、患者サンプルでの検討を進める予定である。また、GR の重要なコファクターである CBP/p300 遺伝子(図3)についても、既報の多型のうち、日本人での出現頻度の判明しているものについての検討を始めている。

11 β -HSD 2 は標的細胞でのステロイドホルモンの不活化において重要な酵素と考えられる。一方、末梢血単核球はステロイドホルモン薬の重要な標的細胞の一つである。今回、ヒト末梢血単核球での11 β -HSD 2 遺伝子発現を定量化できる系を確立したので、今後はステロイドホルモン投与患者における本酵素の誘導の有無、あるいは誘導の程度とステロイドホルモン作用あるいは副作用の発現の程度の間接的関係について検討を進める。

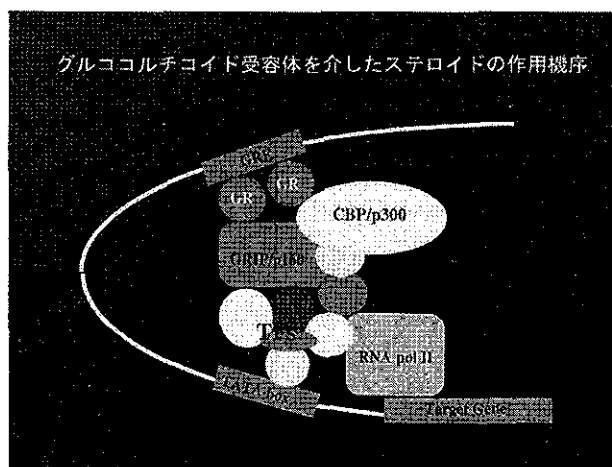


図3

5. 結論

今回の検討では本症と関連のある SNP は見いだせなかったが、今後 CBP 遺伝子あるいは CYP3A4 遺伝子についてさらに解析を進める。また、ヒト末梢血単核球での11 β -HSD 2 遺伝子発現の測定系を確立したので、今後は健常人およびステロイドホルモン投与患者での解析を行う予定である。

6. 参考文献

A. 論文発表

- 1) 中島滋郎:ステロイドホルモン感受性と遺伝子. 腎と骨代謝 17:61-66, 2004

B. 学会発表

- 1) 中島滋郎, 田村京子, 浅野武志, 藤岡幹浩, 久保俊一, 大藪恵一: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. 第12回

日本ステロイドホルモン学会 2004年1
1月

- 2) 窪田拓生、道上敏美、国府力、中島滋郎、大藪
恵一：ポジショナルクロニングを用いた自然
発症変異マウス ringelschwanz における LRP6
遺伝子変異の同定と骨代謝の解析. 第22回 日
本骨代謝学会学術集会 2004年8月

ステロイド性大腿骨頭壊死症の遺伝子多型解析 -Lipoprotein(a)を対象にして-

平田哲朗、藤岡幹浩、高橋謙治、浅野武志、石田雅史、久保俊一
(京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学)
里見佳子、西野輔翼 (京都府立医科大学大学院医学研究科 分子生化学)
秋岡清一、岡本雅彦、吉村了勇
(京都府立医科大学大学院医学研究科 移植・再生制御外科学)
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)

特発性大腿骨頭壊死症(ION)は大腿骨頭が阻血性壊死に陥り、股関節機能が失われる難治性疾患である。病態についてはいまだ明らかではないが、凝固・線溶系、脂質代謝の異常の関与が報告されている。われわれは、凝固線溶系、脂質代謝に深い関わりを持つとされる Lipoprotein(a)[Lp(a)]と、ION 発生について検討した。腎移植後の症例を対象に、Lp(a)の濃度に影響を与えているとされる 3 つの single nucleotide polymorphisms(SNPs)[-914(G/A), -49(C/T), and -21(G/A)]、Lp(a) phenotype、そして Lp(a)血中濃度を測定し、ION 発生との関連性を検討した。Lp(a) phenotype と ION 発生との間に強い関連を認め、分子量の小さい phenotype で ION 発生の risk が上昇することが判明した (adjusted odds ratio=6.03, p=0.0018)。ステロイド投与前に Lp(a) phenotype を解析することは、ION 発生の予測に有用である。

1. 研究目的

臨床で使用されるステロイド剤は、高い抗炎症効果と免疫抑制作用を有するため、さまざまな疾患に対して頻用される薬剤である。しかし、その反面、多くの合併症が存在する。骨・関節関係の合併症で大きな問題となるのが、特発性大腿骨頭壊死症 (Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION)である。ION の好発年齢は、基礎疾患を反映して青壮年期に多く、一旦壊死部が潰潰を起こすと、強い痛みを生じ骨頭温存が困難になる。

血中に存在する Lipoprotein(a)[Lp(a)]粒子 (図1)は、LDL 類似粒子に、apolipoprotein(a)[apo(a)] と apolipoproteinB-100[apoB-100]という2つの高分子蛋白質が disulfide 結合した構造を有する脂質粒子であり、動脈硬化惹起性と血栓惹起性とを併せ持つリポ蛋白質として注目されている¹⁾。また、plasminogen と apo(a)の構造がよく似ていることから、plasminogen receptor において plasminogen と拮抗

し²⁾、線溶系を阻害する³⁾とされている。今回の研究では、Lp(a)血中濃度に影響を与えているとされている3つの single nucleotide polymorphisms (SNPs)、Lp(a) phenotype および Lp(a)血中濃度を、腎移植後 ION の発生群(症例)と非発生群(対照間)で比較検討し、ステロイド性 ION の危険予測因子を明らかにし、予防に役立てていくことを目的とした。

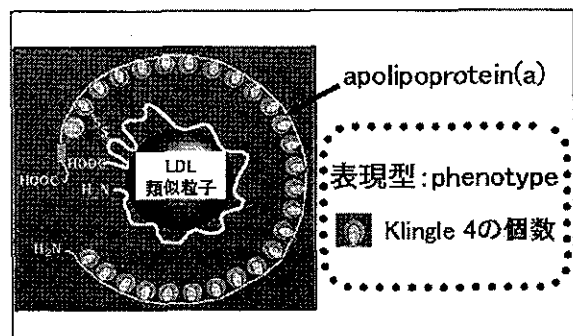


図1: Lipoprotein (a)

2. 研究方法

A. 対象

京都府立医科大学では1970年から現在までに600例以上の腎移植が施行されている。これらの患者のうち、移植後にION発生が確認され、定期的に当院に通院している34例のION患者を症例とし、移植後1年以上経過例で定期的に単純X線写真、磁気共鳴画像法(MRI)、骨シンチグラムで全身に骨壊死が発生していないことを確認している患者124例を対照とした。IONの診断には厚生労働省特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会の診断基準を用いた⁴⁾。

なお以下の患者は除外した。1)移植腎の機能が廃絶し、透析にいたっている患者 2)移植前からION発生が確認された患者 3)臼蓋形成不全や変形性股関節症など移植前から股関節疾患を有する患者 4)研究に対する同意が得られなかった患者。

B. 方法

1) 臨床情報

性別、移植時年齢、移植腎の種別(生体腎あるいは死体腎)、急性拒絶反応の有無、移植後に用いた免疫抑制剤の種類(Cyclosporine, Tacrolimus)、ステロイド投与プロトコールについての情報を収集した。当院ではCyclosporineを1982年から導入し、それによりステロイド投与量を大幅に減量することができた。さらに1996年を境に、ステロイド投与量を減量するプロトコールを導入した。本検討ではCyclosporine導入後の3つのプロトコール(大量、中等量、少量)別に患者を分類した。

2) apo(a)遺伝子のプロモーター領域のSNPs解析

遺伝子解析は、保存中のヌクレオチドが解析可能であった150例(症例33例、対照117例)に対して行った。同意を得た患者の末梢血より、ゲノムDNAをDNeasy™Tissue Kit (QIAGEN GmbH, Hilden, Germany)を用いて抽出した。PCRに用いたプライマーは5' side- CTTGAATCCCAAAGTGCTGGGATTACAGAG および 3' side- TAAGGATCCGGCATATGTATTTTACATTGTGGGAGである。PCR条件は94° 5分の熱変性の後、94° 1分の熱変性、56° 1分のannealing, 72° 1分の伸長反応を1サイクルとして35サイクルおこなった。ABI PRISM377 シークエンサー(Applied Biosystems, PerkinElmer, Inc., MA)を用い、塩基配列決定をおこなった。シークエンス反応時のプライマーは、G(-914)Aに対して

は5'-TCGAGACATTCTTTCCTGT-3' (f)と5'-GGGATTATAGGCATGAGCCA-3' (r)で、C(-49)TとG(-21)Aに対しては5'-GCATCTATTGACATTGC ACT-3' (f)と5'-AGGAAGTGGTTCTTCTACTT-3' (r)である。さらに、この3つのSNPの組合せから、過去の報告に準じてhaplotypeをA[G(-914),C(-49),G(-21)], B[A(-914),C(-49),G(-21)], C[A(-914),C(-49),A(-21)], D[A(-914),T(-49),G(-21)]に分類し^{5,6)}、ION発生との関連を検討した。

3) apo(a) phenotype分類

採血に同意が得られた112例(症例20例、対照92例)に対して、apo(a) phenotypeの測定を行った。Utermann et.al⁷⁾の方法に準じてapo(a) moleculeをF, B, S1, S2, S3, S4の6つのisoformに分類し、F, B, S1, S2を含む群をLow Molecular Weight(LMW)群、S3, S4のみの群をHigh Molecular Weight(HMW)群とした。apo(a) phenotypeとION発生について統計学的に検討した。採血時期は、腎移植後13から268ヵ月(平均106ヵ月、steady state)で行い、採血時間は朝食前の午前中に行った。

4) Lp(a)血中濃度

上記のphenotype測定と同時にLp(a)血中濃度をlatex agglutination immunoassay⁸⁾を用いてを計測した。Lp(a)血中濃度とION発生について統計学的に検討した。

5) 統計解析

統計的有意差の検討には、Chi square test、Fisher's exact test、Wilcoxon's ranks sum test、Student T test、もしくはMantel extension methodを用いた。

また、単変量および多変量解析にはlogistic regression model (SAS software ver 8.0)を用いた。apo(a) phenotypeとION発生との関連をOdds ratio (OR) および、95%信頼区間(CI)を算出することから評価した。

多変量解析を、性別、移植時年齢、移植後に用いた免疫抑制剤の種類(Cyclosporine, Tacrolimus)、ステロイド投与プロトコール(少量、中等量、大量)、そしてapo(a) phenotypeに基づき施行し、ION発生との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究を開始するにあたり、京都府立医科大学におけるヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。また、患者に対して専用の同意書を作成し、

文書による同意を得た。

3. 研究結果

1) 対象の一般特性

表 1 に対象の一般特性を示す。性別、移植時年齢、移植腎の種類（生体腎、死体腎）、急性拒絶反応の有無については、症例、対照間で有意差は認められなかった。免疫抑制剤の種類と ION 発生との比較($p=0.027$)、またはステロイド投与プロトコールと ION 発生との比較($p=0.021$)で有意な関連を見いだした。

2) apo(a) haplotype と ION 発生との関連

本検討での haplotype の頻度は、A: 31.3%, B: 0.7%, C: 41.3%, D: 26.7%であり、日本人での過去の報告とほぼ一致した⁹⁾。図 2 に apo(a) haplotype と ION 発生についての検討結果を示す。各グラフは症例、対照のそれぞれにおける haplotype の出現頻度を示すが、統計学的有意差を認めなかった。

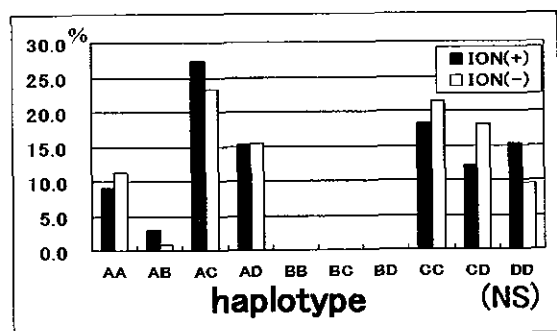


図2:haplotype と ION発生

3) apo(a) phenotype と ION 発生との関連

apo(a) phenotype と ION 発生との関連を表 2 に示す。isoform の F, B, S1, S2 を 1 つでも含む phenotype LMW では症例 10 例(50.0%), 対照 14 例(15.2%)に対し、S3, S4 のみを含む phenotype HMW では症例 10 例(50.0%), 対照 78 例(84.8%)であった。apo(a) phenotype と ION 発生との間に統計学的に有意な強い関連性を認めた($p=0.0016$)。 Logistic regression analysis では、HMW に対して、LMW では単変量、多変量ともに OR の有意な上昇を認めた(crude OR=5.57, 95% CI: 1.96-15.8, $p=0.0013$, adjusted OR=6.03, 95% CI: 1.95-18.6, $p=0.0018$)。

4) Lp(a) 血中濃度と ION 発生との関連

表 3 に、Lp(a) 血中濃度と ION 発生との関連を示す。Lp(a) 血中濃度は、対照で平均 12.9 mg/dl に対し、症例は 18.8 mg/dl と上昇傾向を認めた ($p=0.058$)。

4. 考察

現在までに、冠動脈疾患、脳梗塞などの血管病変と、Lp(a) 血中濃度や apo(a) phenotype との関連が数多く報告されている^{9,14)}。

本検討では、apo(a) の isoform の情報をもとに LMW と HMW とに phenotype 分類を行い、ION 発生との関連を検討した結果、多変量解析で LMW が ION 発生の独立した危険因子であることが判明した。

Hervio らは、in vitro で分子量 540Kd と 590Kd と 610Kd の 3 つの apo(a) isoform を用いた実験系で、今回の LMW に相当する 540Kd, 590Kd では、Lp(a) 濃度依存的に plasminogen に拮抗するが、HMW に相当する 610Kd になると濃度に関係なく、plasminogen に拮抗しなくなると報告している¹⁵⁾。本検討では F から S2 までを含む、つまり 580kD 以下の isoform を含む phenotype(LMW)で有意に ION 発生リスクが上昇するという事実が判明したが、この結果は Hervio らの結果と矛盾しないと考える。

Glueck らは Caucasian を対象として、Lp(a) 血中濃度と ION 発生との関連について検討を行った。その結果 ION 発生例で Lp(a) 血中濃度が、有意に高値を示した¹⁶⁾。Lp(a) 血中濃度は主に apo(a) isoform をはじめとする遺伝的因子によって決定される。しかし、炎症、estrogen、および progestin などの環境因子の影響を受けることが報告されている。本研究では Glueck et al. の報告とほぼ一致して Lp(a) 血中濃度が症例で高値をとる傾向を示したが、十分に統計学的有意といえるものではなかった($P=0.058$)。この理由としてこれらの環境因子が影響を与えた可能性がある。

よって、このような環境因子に左右されずに遺伝的に各個人で規定されている Lp(a) phenotype の方が、Lp(a) 血中濃度よりも ION 発生の予測に有用であると考えた。

表 1. 対象の一般特性

		ION		P value
		症例 (n=34)	対照 (n=124)	
性別	男性 :	23例 (67.6%)	91例 (73.4%)	0.509*
	女性 :	11例 (32.4%)	33例 (26.6%)	
移植時年齢	中央値 (範囲)	38.5歳 (20-64)	35歳 (9-63)	0.157**
	平均	40.0歳	36.1歳	
免疫抑制剤	Cyclosporine	28例 (82.4%)	77例 (62.1%)	0.027*
	Tacrolimus	6例 (17.6%)	47例 (37.9%)	
移植腎	生体腎	28例 (82.4%)	110例 (88.7%)	0.382**
	死体腎	6例 (17.6%)	14例 (11.3%)	
急性拒絶反応	なし	29例 (85.3%)	103例 (83.1%)	0.757*
	あり	5例 (14.7%)	21例 (16.9%)	
ステロイドプロトコール				
	大量	20例 (58.8%)	44例 (35.5%)	0.021 [§]
	中等量	12例 (35.3%)	66例 (53.2%)	
	少量	2例 (5.9%)	14例 (11.3%)	

*Chi square test, **Fisher's exact test, **Wilcoxon Rank Sums test, or [§]Mantel extension method.

表2. apo(a) phenotypeとION発生との関連性

	ION		P value	Odds Ratio			
	症例 (n=34)	対照 (n=124)		Crude OR(95% CI)	P value	*Adjusted OR(95% CI)	P value
phenotype							
LMW:	10例 (50.0)	14例 (15.2)	0.0016**	5.57 (1.96-15.8)	0.0013	6.03 (1.95-118.6)	0.0018
HMW:	10例 (50.0)	78例 (84.8)		1		1	

* This model includes Sex, Age, Immunosuppressant, and Steroid Administration and phenotype.

** Fisher's exact test.

LMW(Low Molecular Weight): F, B, S1, S2を1つでも含む群

HMW(High Molecular Weight): S3, S4のみを含む群.

表3. Lp(a) 血中濃度とION発生との関連性

	ION		P value
	症例 (N=20) median (range)	対照 (N=93) median (range)	
Lp(a) (mg/dl)	14.0 (1-66) (mean = 18.8)	6.0 (1-85) (mean = 12.9)	0.058*

Statistical analysis were done by using *Wilcoxon Rank Sums test

5. 結論

本検討から、Lp(a) phenotype が LMW であるとステロイド性 ION 発生の risk が上昇することが明らかになった。ステロイド投与前から Lp(a) phenotype を検査することは、ION 発生予測に有用と考えた。

6. 参考文献

- McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987; 330: 132-7.
- Gonzalez-Gronow M, Edelberg JM, Pizzo SV. Further characterization of the cellular plasminogen binding site: evidence that plasminogen 2 and lipoprotein a compete for the same site. *Biochemistry* 1989; 28: 2374-7.
- Miles LA, Fless GM, Levin EG, Scanu AM, Plow EF. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein(a). *Nature* 1989; 339: 301-3.
- 特発性大腿骨頭壊死症 診断基準・病型分類・病期分類 (平成 13 年 6 月改定案). 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 年度報告書 :131-135.
- Suzuki K, Kuriyama M, Saito T, Ichinose A. Plasma lipoprotein(a) levels and expression of the apolipoprotein(a) gene are dependent on the nucleotide polymorphisms in its 5'-flanking region. *J Clin Invest* 1997; 99: 1361-6.
- Ichinose A, Kuriyama M. Detection of polymorphisms in the 5'-flanking region of the gene for apolipoprotein(a). *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 209: 372-8.
- Utermann G, Kraft HG, Menzel HJ, Hopferwieser T, Seitz C. Genetics of the quantitative Lp(a) lipoprotein trait. I. Relation of Lp(a) glycoprotein phenotypes to Lp(a) lipoprotein concentrations in plasma. *Hum Genet* 1988; 78: 41-6.
- Gaw A, Gourlay CW, Brown EA, Bell MA. Evaluation of a new automated latex agglutination assay for lipoprotein(a): comparison with a manual ELISA. *Clin Chim Acta* 1997; 261: 175-83.
- Wild SH, Fortmann SP, Marcovina SM. A prospective case-control study of lipoprotein(a) levels and apo(a) size and risk of coronary heart disease in Stanford Five-City Project participants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 239-45.
- Geethanjali FS, Jose VJ, Kanagasabapathy AS. Lipoprotein (a) phenotypes in south Indian patients with coronary artery disease. *Indian Heart J* 2002; 54: 50-3.
- Kalina A, Csaszar A, Fust G, Nagy B, Szalai C, Karadi I, Duba J, Prohaszka Z, Horvath L, Dieplinger H. The association of serum lipoprotein(a) levels, apolipoprotein(a) size and (TTT)(n) polymorphism with coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 2001; 309: 45-51.
- Kraft HG, Lingenhel A, Kochl S, Hoppichler F, Kronenberg F, Abe A, Muhlberger V, Schonitzer D, Utermann G. Apolipoprotein(a) kringle IV repeat number predicts risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 713-9.

- 13) Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K, Trenkwalder E, Auinger M, Pribasnik A, Meisl T, Konig P, Dieplinger H. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. J Am Soc Nephrol 1999; 10: 1027-36.
- 14) Chimienti G, Lamanuzzi BL, Nardulli M, Colacicco AM, Capurso A, La Gioia R, Scrutinio D, Pepe G. APO(a) variants and lipoprotein(a) in men with or without myocardial infarction. Exp Mol Pathol 2002; 73: 28-34.
- 15) Hervio L, Chapman MJ, Thillet J, Loyau S, Angles-Cano E. Does apolipoprotein(a) heterogeneity influence lipoprotein(a) effects on fibrinolysis? Blood 1993; 82: 392-7.
- 16) Glueck CJ, Freiberg RA, Fontaine RN, Tracy T, Wang P. Hypofibrinolysis, thrombophilia, osteonecrosis. Clin Orthop 2001; 386:19-33.

7. 研究発表

A. 論文発表

なし

B. 学会発表

なし

8. 知的所有権の取得状況

A. 特許の取得

- | | |
|-----------|----|
| 1) 特許取得 | なし |
| 2) 実用新案登録 | なし |
| 3) その他 | なし |

急速破壊型股関節症における臼蓋側の早期 MRI 所見

西田顕二郎、山本卓明、本村悟朗、首藤敏秀、
中島康晴、神宮司誠也、岩本幸英
(九州大学整形外科)

急速破壊型股関節症(RDC)において、発症早期の臼蓋側の変化に関する報告は少ない^{1)~3)}。今回我々は、発症後早期の MRI において、臼蓋外側に異常所見を認めた症例を報告する。

(症例) 74 歳女性、特に誘因なく右股関節痛出現。初診時 Xp では関節裂隙は健側に比して軽度の狭小化を呈するのみであったが、発症後 11 ヶ月には関節裂隙の消失を認めた。発症後 2 ヶ月の MRI において、臼蓋外側に T1 low, T2 high の線上陰影を認めた。

1. 研究目的

発症後早期の MRI において、臼蓋外側に異常所見を認めた急速破壊型股関節症 (RDC) の症例を報告する。

2. 3. 症例

74 歳女性。身長 148cm、体重 50kg。主訴は右股関節痛。誘因なく股関節痛出現。既往歴として骨粗鬆症があり、外傷歴、アルコール多飲歴、ステロイド治療歴はない。

発症後 1 ヶ月のレントゲンにおいて軽度の関節裂隙の狭小化、臼蓋形成不全を認めた。(図 1)



図 1 発症後 1 ヶ月のレントゲン。軽度の関節裂隙の狭小化と臼蓋形成不全を認める。

その後、消炎鎮痛剤投与、一本杖使用による保存的加療が行われた。

発症後 2 ヶ月の MRI で、骨頭では荷重部やや内側に、T1 low、T2 high~iso を呈する領域を認めた。また臼蓋外側縁で健側と比べると T1 low を呈しており、T2 強調画像で高信号を呈する線状領域を認めた。(図 2、3)

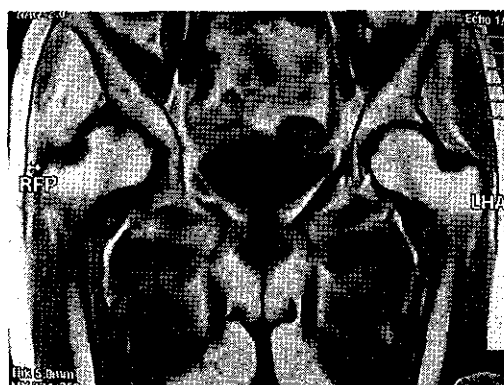


図 2 発症後 2 ヶ月の MRI、T1 強調画像。骨頭荷重部やや内側に低信号領域を認め、また臼蓋外側縁においても低信号領域を認める。



図 3 発症後 2 ヶ月の MRI、T2 強調画像。骨頭荷重部やや内側に high

～iso を呈する領域を認める。また臼蓋外側において、高信号を呈する線状陰影を認める。

発症 11 ヶ月のレントゲンでは、関節裂隙が消失し、骨頭の亜脱臼を認めた。(図 4)



図 4 発症後 11 ヶ月のレントゲン。関節裂隙は消失し、骨頭の外方化を認める。

発症後一年半のレントゲンでは、骨頭の荷重部を中心とした破壊および臼蓋外側の破壊を呈し、骨頭はさらなる外方への脱臼を呈した。(図 5)



図 5 発症後一年半のレントゲン。骨頭、臼蓋ともに MRI で異常所見を呈した部分を中心に、著大な破壊を認める。骨頭はさらに外方へ脱臼している。

その後疼痛強度のため、人工股関節置換術が施行された。

4. 考察

急速破壊型股関節症 (RDC) の病態を解明する上で、発症後早期の MRI が非常に有用であることが報告されている¹²⁾。本症例では、大腿骨頭および臼蓋において早期 MRI で異常を認め、さらに同部位での破壊が著明であった。この MRI での異常所見は、なんら

かの初期病変を描出している可能性があると考えられ、RDC の病態を解明する上で大変興味深い。本症例の特徴として骨粗鬆症を伴う高齢女性である、臼蓋形成不全がある、また急激な股関節破壊を呈している。そして早期 MRI において臼蓋に異常陰影を認めている、という点があげられる。明らかな誘因なく急激な股関節痛を訴える高齢女性では、早期に MRI を施行し、大腿骨頭のみならず臼蓋部の変化にも注意が必要であると思われる。

5. 結論

今回われわれは、RDA 発症後早期の MRI で臼蓋外側に異常所見を認めた症例を経験した。

6. 研究発表

A. 論文発表

なし

B. 学会発表

第 31 回日本股関節学会学術集会 (2004.10.15-16 長崎)

急速破壊型股関節症における臼蓋側の早期 MRI 所見

西田顕二郎、山本卓明、本村悟朗、首藤敏秀、中島康晴、神宮司誠也、岩本幸英

7. 知的所有権の取得状況

A. 特許取得

なし

B. 実用新案登録

なし

C. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Sugano N, Ohzono K, Nishii T, Sakai T, Haraguchi K, Yoshikawa H, Kubo T. Early MRI findings of rapidly destructive coxopathy. Magn Reson Imaging. 2001;19:47-50
- 2) Watanabe W, Itoi E, Yamada S. Early MRI findings of rapidly destructive coxarthrosis. Skeletal Radiol. 2002;31:35-8
- 3) Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Shirasawa K, Noguchi Y, Iwamoto Y. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head and acetabulum : J Bone Joint Surg Am. 2002;84-A:1205-9

大腿骨頭壊死症と鑑別を要した

若年成人の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の検討

山本卓明、中島康晴、首藤敏秀、神宮司誠也、岩本幸英
(九州大学整形外科)

大腿骨頭に圧潰を来し、大腿骨頭壊死症との鑑別を要した若年成人例 (29 才男性と 23 才女性) を報告する。両症例ともに、明らかな外傷なく発症し、大腿骨頭に圧潰変形を来した。圧潰部からの生検では骨壊死巣を認めず、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と考えられた。両症例ともに前方回転骨切り術が行われ、術後経過は良好である。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死症 (以下 ION) と鑑別を要する疾患に大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 (subchondral insufficiency fracture of the femoral head : SIF) がある。本骨折は、骨頭に圧潰変形を来すことがあり、同様の所見を呈する ION との鑑別に難渋することがある¹⁾。特に圧潰変形を来した後は、画像のみでの両者の鑑別は困難な場合が多い。

SIF に関するこれまでの報告では、主に骨粗鬆症を有する高齢女性に好発するとされている。今回、比較的若年に発生した SIF 症例を経験したので、その臨床病理学的特徴について報告する。

2. 3. 研究方法および結果

<症例 1>29 歳男性。特に誘因なく右股関節痛出現した。疼痛は次第に増大し、1 カ月後に受診となる。初診時、疼痛性の跛行を呈しており、また夜間痛も訴えていた。単純 X 線にて異常を認めなかったため、消炎鎮痛剤の投与と松葉杖使用にて経過をみた。しかしながら、疼痛改善せず、3 ヶ月後の単純 X 線では骨頭圧潰を来した。身長 184cm、体重 91kg、で、BMI (body mass index: kg/m^2) は 26.8 と、肥満傾向にあった。術前の右股関節の可動域は、屈曲 95、伸展-5、外転 15、内転 30、外旋 20、内旋 15 であった。ステロイド投与歴、アルコール愛飲歴はない。職業は荷物運搬業で、日整会スコアは 48 点であった。

発症後 1 カ月 (初診時) の単純 X 線では異常を認めなかったが、発症後 3 ヶ月で骨頭圧潰像を認め、側面像では crescent sign を伴っていた。明らかな帯状硬化像は認めなかった。(図 1)



図 1. 29 歳男性。

発症後 3 ヶ月で骨頭圧潰像を認め、側面像では crescent sign を伴っている。明らかな帯状硬化像は認めない。

発症後 3 カ月の MRI では、骨頭から転子下にかけてびまん性の T1 強調画像で低信号、T2 強調画像にて高信号を呈す骨髄浮腫像 (bone marrow edema) を認めた。骨壊死に特徴的な T1 強調画像でのバンド像は認めなかったが、一部の T1 強調画像にて骨頭軟骨下に中枢凸のバンド様所見を認めた。(図 2)



図 2. 発症後 3 カ月の MRI では、骨頭から転子下にかけてびまん性の T1 強調画像で低信号、T2 強調画像にて高信号を呈す骨髄浮腫像 (bone marrow edema) を認めた。また、骨壊死に特徴的な T1 強調画像でのバンド像は認めなかった。

骨シンチグラムは骨頭内にびまん性の取り込みを認めた。両側の大腿骨頸部の骨密度は正常範囲 (88 % YAM) であった。

大腿骨頭の圧潰の進行予防のため、大腿骨頭前方回転骨切り術を行った。術中所見では、大腿骨頭は前上方にて圧潰を来し、しわ形成を認め外観は大腿骨頭壊死症と同様の印象であった。(図 3)

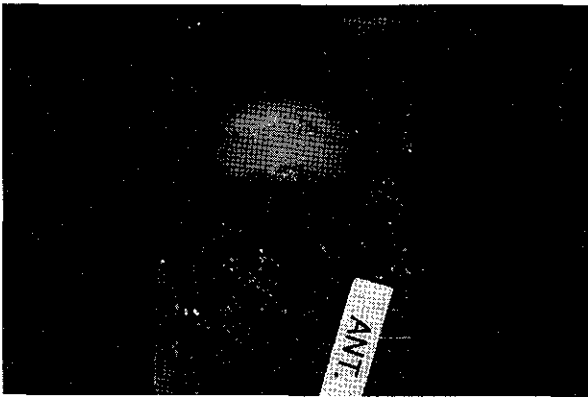


図 3. 術中所見では大腿骨頭は前上方にて圧潰を来しており、しわ形成を認めた。外観は大腿骨頭壊死症と同様の印象であった。

診断確定のため、圧潰部の中心より生検を行った。標本は、全体的に赤褐色で軟骨下で骨折を来していた。黄白色を呈する骨壊死巣や層状構造は認めなかった。(図 4)

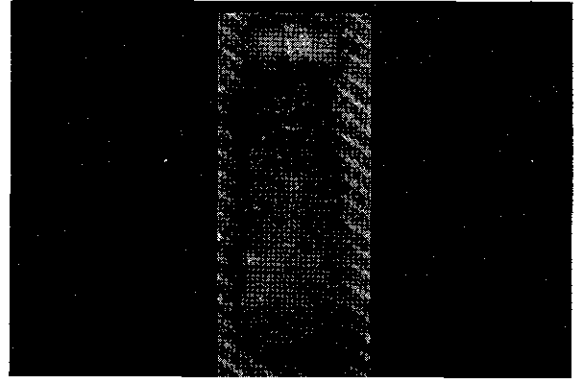


図 4. 標本は全体的に赤褐色で軟骨下で骨折を来している。黄白色を呈する骨壊死巣は認めない。

組織学的には、軟骨下には骨折像と修復反応である仮骨や肉芽組織を認めたが、骨壊死巣は認めなかった。骨髄内には浮腫性の変化を伴っており、骨梁は全体的に非薄化していた。(図 5)



図 5. 組織学的には、軟骨下には骨折像と修復反応である仮骨や肉芽組織を認めるが、骨壊死巣は認めない。骨髄内には浮腫性の変化を伴っており、骨梁は全体的に非薄化していた。

以上の病理組織学的所見より、本症例は大腿骨頭壊死症ではなく、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と考えられた。

大腿骨頭前方回転骨切り術後 3 年の時点で圧潰進行を認めず、日整会スコアは 87 点である。

<症例 2> 23 歳女性。荷物を持ち上げた際に左股関節痛が出現した。疼痛は次第に増大した。初診時、歩行は困難で夜間痛も伴っていた。消炎鎮痛剤の投与と松葉杖使用にて経過をみるも疼痛改善せず、2 ヶ月後の単純 X 線では骨頭圧潰を認めた。身長 165cm、体重 55kg、で、BMI (body mass index: kg/m^2) は 20.2 と正常範囲であった。術前の左股関節の可動域は、屈曲 110° 、伸展 0° 、外転 30° 、内転 20° 、外旋 40° 、内旋 20° であった。ステロイド投与歴、アルコール

愛飲歴はない。日整会スコアは26点であった。

発症後2カ月の単純X線では、骨頭上方に圧潰像を認め、側面像では骨頭前方を中心に圧潰とその周囲に骨透梁像を認め、帯状硬化像様の所見も伴っていた。

(図6)

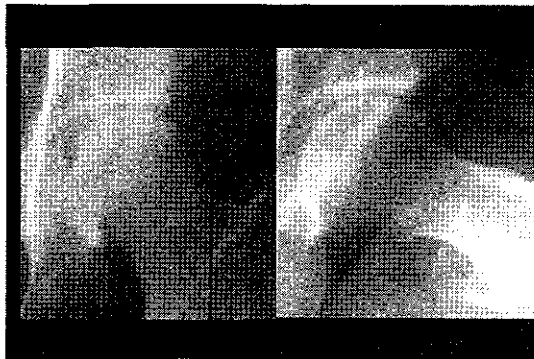


図6. 23歳女性。発症後2カ月の単純X線で骨頭上方に圧潰像を認め、側面像では前方を中心に圧潰とその周囲の骨透梁像を認め、帯状硬化像様所見も伴っている。

発症後2カ月のMRIでは、骨頭から転子下にかけてびまん性のT1強調画像で低信号、T2強調画像にて高信号を呈す骨髄浮腫像 (bone marrow edema) を認めた。またT1強調像で末梢側に凸のバンド像を認めた。造影MRIでは、このバンド像とそれより中枢部は造影されており骨壊死とは異なる所見であった。

(図7)

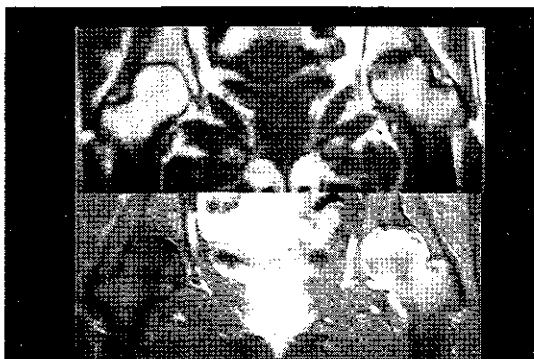


図7. 発症後2カ月のMRIでは、骨頭から転子下にかけてびまん性のT1強調画像で低信号、T2強調画像にて高信号を呈す骨髄浮腫像 (bone marrow edema) を認めた。また、T1強調像で末梢側に凸のバンド像様の所見を認めた。造影MRIでは、このバンド像とそれより中枢部は造影されている。

骨シンチグラムは骨頭内にびまん性の取り込みを認めた。両側の大腿骨頸部の骨密度は正常範囲 (77%YAM、T-score: -0.64SD、Z-score: -1.03SD) であった。

大腿骨頭の圧潰の進行予防のため、大腿骨頭前方回転骨切り術を行った。術中所見では、大腿骨頭は前上方にて圧潰を来しており、しわ形成を認め外観は大腿骨頭壊死症と同様の印象であった。(図8)



図8. 術中所見では、大腿骨頭は前上方にて圧潰を来しており、しわ形成を認めた。圧潰部の中心より生検を行ったが生検部位より出血を認めた。

診断確定のため、圧潰部の中心より生検を行った。生検した部位より著明な出血を認めた。標本は、全体的に赤褐色を呈しており、軟骨下で骨折を来していた。黄白色の骨壊死巣は認めなかった。組織学的には、軟骨下には骨折像と修復反応である仮骨や肉芽組織を認めたが、骨壊死巣は認めなかった。骨髄内には浮腫性の変化を伴っており、骨梁は全体的に非薄化していた。

(図9)



図9. 組織学的には、軟骨下には骨折と修復反応である仮骨や肉芽組織を認めたが、骨壊死巣は認めなかった。

以上の病理組織学的所見より、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と考えられた。

大腿骨頭前方回転骨切り術後4年で、経過良好で圧潰進行も認めず、日整会スコアは100点である。

4. 考察

大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折は、骨頭に圧潰変形を来すことがあり、大腿骨頭壊死症との鑑別を要する。大腿骨頭における脆弱性骨折の概念はこれまであまり認識されておらず、大腿骨頭壊死症として加療されているものが相当数あると考えられる。本骨折の臨床上的特徴として、高齢女性に多いこと、基礎疾患として骨粗鬆症を伴うこと、ステロイドやアルコール歴がないこと、発症時の X 線所見に乏しいが MRI では、発症初期に bone marrow edema が認められ、T1 強調像で low intensity band 様像を伴うことが多いとされている¹²⁾。

今回の症例はともに若年であり、かつ外傷歴もなく骨粗鬆症の既往もないことから、当初は大腿骨頭壊死症と考えた症例である。しかしながら、大腿骨頭壊死症としてあわない点も幾つか認められた。臨床的にはステロイドやアルコールなどの既往が全くないこと、MRI にてバンド像がはっきりしない点、T2 あるいは造影 MRI にて、バンド像およびその中枢部が造影されていた点、などである。造影 MRI を行った場合、骨壊死の場合はバンド像自体は修復反応を反映しており造影されることがあるが、バンド像よりも中枢部は骨壊死に陥っており、通常は造影されないはずである。

バンド像の形態も鑑別に有用との報告がある。骨壊死の場合は、比較的滑らかに壊死巣全体を囲むような線を形成し、末梢に凸の形態をとることが多いとされている。一方、SIF におけるバンド像は骨折線を反映しているため、不規則で関節面に平行で中枢側に凸の形をとる場合が多い¹²⁾。

比較的若年者に発生した大腿骨頭軟骨下骨折としては、腎移植後や軍人におけるいわゆるストレス骨折などの報告がある³⁴⁾。しかしながら、本症例のように明らかな基礎疾患がなく、しかも非外傷性に発生した症例は報告がない。なぜこのような若年者に外傷なく骨折が発生したかは不明であり、今後さらなる検討が必要と考えられた。

5. 結論

大腿骨頭に圧潰を来した若年発生の大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の 2 例を報告した。若年例でも稀ではあるが本骨折が発生することがあり、MRI による詳細な検討が鑑別の一助となる。

6. 研究発表

A. 論文発表

なし

B. 学会発表

- 1) Yamamoto T, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Iwamoto Y.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in younger patients. The 30th International Skeletal Society Annual Meeting, September 15-19, 2003, San Francisco, USA.
- 2) Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Shuto T, Jingushi S, Iwamoto Y.: Osteonecrosis, subchondral fracture and bone marrow edema. The 31st International Skeletal Society Annual Meeting, October 4-9, 2004, St. Julian, Malta.

7. 知的所有権の取得状況

A. 特許取得

なし

B. 実用新案登録

なし

C. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Yamamoto T, Bullough PG.: Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. A differential diagnosis in acute onset of coxarthrosis in the elderly. *Arthritis Rheum* 42: 2719-23, 1999
- 2) Yamamoto T, Schneider R, Bullough PG. Subchondral insufficiency fracture of the femoral head. Histopathologic correlation with MRI. *Skeletal Radiol* 30: 247-54, 2001
- 3) Vande Berg B, Malghem J, Goffin EJ, Duprez TP, Maldague BE. Transient epiphyseal lesions in renal transplant recipients: presumed insufficiency stress fractures. *Radiology* 191:403-7, 1994
- 4) Visuri T. Stress osteopathy of the femoral head: 10 military recruits followed for 5-11 years. *Acta Orthop Scand*. 68:138-41, 1997

PET を用いて大腿骨頭内循環動態を測定できた

一過性大腿骨頭骨萎縮症の 2 例

平田哲朗、藤岡幹浩、栗林正明、中村文紀、石田雅史

今井寛、牧之段淳、高橋謙治、久保俊一

(京都府立医大大学院運動器機能再生外科学)

渡部浩司、飯田秀博

(国立循環器病センター研究所 放射線医学部)

一過性大腿骨頭骨萎縮症 (transient osteoporosis of the hip: TOH) の病因論として、反射性交感神経性ジストロフィー説、静脈還流障害説、軟骨下脆弱性骨折説、骨代謝異常説などがあるが、いまだ一定の見解はない。今回 TOH の 2 症例に対して positron emission tomography (PET) を施行し、大腿骨頭の循環動態を解析した。発症後 6 週、12 週の段階で血管床容積の増大と血流量の増加を認めた。これは静脈還流障害説におけるうっ血の所見ではなく、逆に充血の所見であった。この充血所見は、TOH の自然経過のどの時点を観察しているのかによって解釈が異なってくるため、今後は TOH における経時的な循環動態の推移を観察する必要がある。

1. 研究目的

一過性大腿骨頭骨萎縮症 (transient osteoporosis of the hip: TOH) は一過性に大腿骨頭の骨量減少をきたす疾患である。特発性大腿骨頭壊死症 (idiopathic osteonecrosis of the femoral head: ION) に類似した画像所見を示すことが多い。ION は大腿骨頭の圧壊を生じ手術療法を要することが多い難治性の疾患である。ION とは異なり、TOH は適切な免荷療法を行うことで通常数ヵ月の経過で自然に消退する。よって ION と TOH を早期に鑑別しそれぞれに対して最適な治療を行うことが重要である。

本研究では、positron emission tomography (PET) を用いて TOH の骨内循環動態を明らかにし、TOH の病態を解明することを目的とする。TOH の病態が解明できれば、ION との鑑別点も明らかになり、難病である ION の病態解明や診断治療にも福音となると考える。

2. 研究方法

A. 対象

対象は TOH 症例 2 例であった。TOH の診断は 1973 年の Pantazopoulos の報告¹⁾を基準とした。

症例 1: 43 歳男性。TOH による股関節部痛は 2 ヶ月間の入院安静で軽快した。発症後経時的に、単純 X 線撮影、MRI、および骨シンチグラムを施行した。有症状期である発症後 6 週と症状が完全に消失してから 1 年後に PET 検査を施行した。2 回目の PET 検査時には定量解析も施行した。

症例 2: 38 歳男性。TOH と診断し、約 6 ヶ月で症状は軽快した。発症後経時的に、単純 X 線撮影、MRI、および骨シンチグラムを施行した。有症状期である発症後 12 週に PET 検査を施行し、定量解析を行った。

B. 方法

PET は、独・シーメンス社製 PET 装置「ECAT ACCEL」(京都市上京区、西陣病院)を用いた。使用核種は¹⁵Oとし、ベビーサイクロトロンでH₂¹⁵OとC¹⁵Oを合成した。H₂¹⁵Oを用いたdynamic study法で血流量を測定し、C₁₅Oによるstatic study法で血管床容積を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究を開始するにあたり、西陣病院ポジトロン核医学安全管理委員会の承認を得ている。

3. 結果

症例1：発症後6週のPET画像では、 $H_2^{15}O$ 、 $C^{15}O$ でそれぞれ左大腿骨頭に集積の増加を認めた(図1)。画像上、血流量と血管床容積は患側で著明に増加していると考えられる。症状消退後1年のPET画像では、患側に異常集積を認めず(図2)、定量結果も大腿骨頭内の血流量(ml/dl/min)は患側で1.84、健側で1.94、血管床容積(ml/100ml)は患側で1.31、健側で1.27と左右差を認めなかった(表1)。

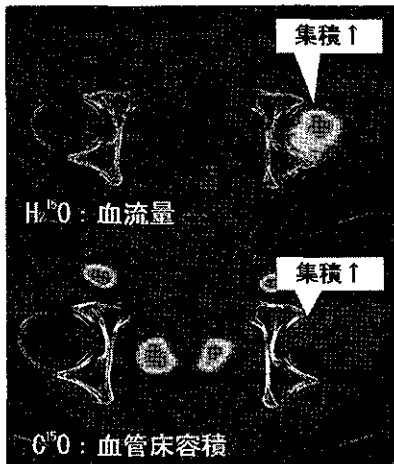


図1：PET画像 発症6週間後

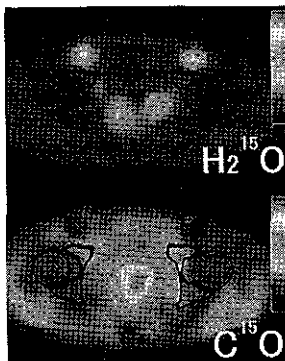


図2：症例1 PET画像 症状消退後1年

血流量(ml/dl/min)	
R 1.94	L 1.84
血管床容積(ml/100ml)	
R 1.31	L 1.27

表1：症例1 定量結果

症例2：発症後12週でのPET画像では、 $H_2^{15}O$ 、 $C^{15}O$ でそれぞれ左大腿骨頭に集積の増加を認めた(図3)。定量結果においても血流量(ml/dl/min)は右2.19、左3.51、血管床容積(ml/100ml)では右1.05、左1.77と左大腿骨頭で約1.5倍に増加した(表2)。

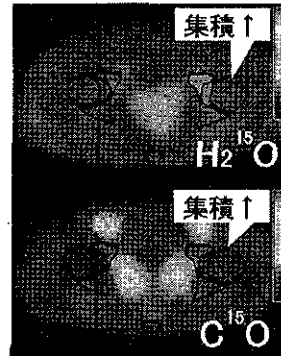


図3：症例2 PET画像 (発症後12週)

血流量(ml/dl/min)	
R 2.19	L 3.51
血管床容積(ml/100ml)	
R 1.05	L 1.77

表2：症例2 定量結果

4. 考察

一過性大腿骨頭骨萎縮症(TOH)の病因論として、閉鎖神経圧迫説²⁾、反射性交感神経性ジストロフィー説³⁾、一過性股関節炎説⁴⁾、静脈還流異常説⁵⁾、軟骨下脆弱性骨折説⁶⁾などがあるが、いまだ一定の見解はない。組織学的に骨髓内赤血球数の増加が報告され、静脈還流異常説ではこれを血管床容積の増大と血流量の低下、すなわちうっ血として捉え、阻血性変化が病因としている。しかし、今回のPETによる測定では、有症状期の発症後6週、12週の段階では、従来考えられているような阻血性変化を確認できず、血流量と血管床容積がともに増加していることが判明した。これはうっ血とは逆の流入が増加した状態であり、充血の所見である。また、症状消退後1年での、血流量、血管床容積の左右差の消失も確認した。その他のTOHの循環動態の研究で、高木らは選択血管造影で肥大したsuperior retinacular arteryを認めたと報告している⁷⁾。村田らは血管造影で大腿骨頭内部にhypervascularityとpoolingを認めたと報告している⁸⁾。これらは今回のPETの所見と同じ病態を捉えている可能性がある。

今回の測定ではうっ血ではなく逆に充血の所見を得たが、これがTOHの自然経過のどの時点を観察しているのかによって解釈が異なってくる。充血がTOHの病態自体に関連したものであれば阻血性変化が病因とは考えにくい。阻血からの修復機転などの2次性の変化を見ている可能性は否定できない。反射性交感神経性ジストロフィー説に関連した病態では初期に一過性に血流が増加する場合もある。また、脆弱性骨折の治癒過程としても矛盾しない。今後はTOHにおける経時的な循環動態の推移を観察して、充血所見が病