

ステロイドホルモン受容体への組織特異的作動リガンド創出の可能性

加藤茂明（東京大学分子細胞生物学研究所、科学技術振興機構（ERATO））

合成エストロゲン的一种である SERM は、組織特異的にアゴニスト/アンタゴニスト作用を発揮することで、骨粗鬆症等の更年期以降の病態改善薬として、現在大変脚光を浴びている。SERM は、エストロゲン受容体(ER)を介し、その作用を発揮すると考えられているが、その分子基盤は、リガンド種特異的な ER の立体構造変化によるものと考えられている。グルココルチコイド受容体(GR)に関連する合成リガンドの性質は未だ開発途上であるが、今後骨関連培養細胞を用いた精製系や組織特異的 GR 合成リガンドの開発に伴い、GR の骨組織特異的な相互作用因子の取得と、分子機構の解明が期待できる。

1. 研究目的

大腿骨頭壊死因子の一つであるグルココルチコイドは男性ホルモンであるアンドロゲンや女性ホルモンであるエストロゲンと同様に、ステロイド型核内受容体(グルココルチコイド受容体;GR)と結合する事でその機能を発揮する。近年合成エストロゲン的一种である SERM は、組織特異的にアゴニスト/アンタゴニスト作用を発揮することで、骨粗鬆症等の更年期以降の病態改善薬として、現在大変脚光を浴びている。グルココルチコイドにおいても同様な組織特異的に作用する合成リガンドの存在が考えられる。しかしながら SERM の組織特異的の分子機構についてさえ未解明な部分が多いのが現状である。そこで組織特異的なステロイド型受容体作用の分子機構を、SERM 依存的に結合する ER α 転写共役因子を単離する事で行う事にした。

2. 研究方法

ステロイド型核内受容体 ER α の SERM 依存的な転写共役因子の取得法として、まずタグを付加した ER α の浮遊 HeLa 細胞の Stable 細胞を樹立した。次に大量培養を行いタグ抗体カラムを用いた生化学的的な精製手法を行う事で、SERM リガンド依存的な ER α 転写共役因子の取得を試みた。更に因子同定後、SERM 依存的な ER α 活性化分子機構についてヒストン修飾やクロマチンリモデリング複合体因子との相互作用等に着目し、解析を行った。

3. 研究結果

ER α の Stable 浮遊 HeLa 細胞の樹立に成功し、質量分析計(MALDI TOF MS)を用いる事で SERM 依存的な ER α 転写共役因子の候補を単離・同定する事に成功した。更にこの因子は特定の修飾ヒストンに結合し、自らも ER α やヒストンの修飾能を有する事を見出した。更にクロマチンリモデリング複合体と相互作用した事から、取得した因子が SERM 依存的なヒストン修飾とそれに伴うクロマチン構造変換に関与する可能性が示唆された。更に培養細胞株を用いた実験系で、実際に ER α 標的遺伝子 DNA 配列の周辺で、SERM 依存的に特定のヒストン修飾が維持される事を見出した。

4. 考察

今回の結果からグルココルチコイドを初めとするステロイド型核内受容体において、リガンド・組織選択的な転写活性化共役因子の存在が考えられた。GR に関連する合成リガンドの性質はまだ開発途上であるが、今後骨関連培養細胞を用いた精製系や組織特異的 GR 合成リガンドの開発に伴い、GR の骨組織特異的な相互作用因子の取得と、分子機構の解明が期待出来る。

5. 結論

骨組織特異的に作用する合成リガンド依存的なステロイド型核内受容体の転写共役因子の取得に成功した。今後、GR においても組織特異的な転写共役因子のシ存在と取得が期待出来る可能性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masuhiro, Y., Mezaki, Y., Sakari, M., Takeyama, K., Yoshida, T., Inoue, K., Yanagisawa, J., Hanazawa, S., O'Malley, B. W., Kato, S.: Splicing potentiation by growth factor signals via estrogen receptor phosphorylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102, 8126-8131, 2005.
- 2) Fujiki, R., Kim, M., Sasaki, Y., Yoshimura, K., Kitagawa, H., Kato, S.: Ligand-induced transrepression by VDR through association of WSTF with acetylated histones. *EMBO J.*, 24, 3881-3894, 2005.
- 3) Ogawa, S., Oishi, H., Mezaki, Y., Kouzu-Fujita, M., Matsuyama, R., Nakagomi, M., Mori, E., Murayama, E., Nagasawa, H., Kitagawa, H., Yanagisawa, J., Kato, S.: Repressive domain of unliganded human estrogen receptor α associates with Hsc70. *Genes to Cells*, 10, 1095-1102, 2005.
- 4) Oishi, H., Kitagawa, H., Wada, O., Takezawa, S., Tora, L., Kouzu-Fujita, M., Takada, I., Yano, T., Yanagisawa, J., Kato, S.: An hGCN5/TRRAP HAT complex coactivates BRCA1 transactivation function through histone modification. *J. Biol. Chem.*, 2005, in press.
- 2) 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.
- 3) Yamamoto, Y., Wada, O., Takada, I., Yogiashi, Y., Shibata, J., Yanagisawa, J., Kitazato, K., Kato, S.: Both N- and C-terminal transactivation functions of DNA-bound ER α are blocked by a novel synthetic estrogen ligand. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 312, 656-662, 2003.

2. 学会発表

- 1) なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

8. 参考文献

- 1) Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Yanagida, M., Wada, O., Ogawa, S., Nakagomi, M., Oishi, H., Yamamoto, Y., Nagasawa, H., MacMahon, S. B., Cole, M. D., Tora, L., Takahashi, N., Kato, S.: Nuclear receptor function requires a TFIIIC-type histone acetyl transferase complex. *Mol. Cell*, 9, 553-562, 2002.

ステロイド股関節内注入後に急速に骨頭圧潰が進行した症例

山本卓明、神宮司誠也、岩本幸英（九州大学整形外科）

股関節内にステロイド注入後に急速に骨頭圧潰が進行した症例を報告する。50 才女性で、10 年来の左股関節痛があり、最近憎悪した。単純 X 線で軽度の関節裂隙の狭小化、MRI にて左股関節水腫と腸恥滑液包炎を認めたが、骨頭内には異常所見はなかった。メチルプレドニゾロンの股関節内注入で症状は一時的に軽減したが、その後急速に股関節痛が憎悪した。注入後 3 ヶ月の単純 X 線で骨頭の著明な圧潰を認めた。感染症の所見はなく、病理組織像では骨壊死巣を認めた。

1. 研究目的

ステロイド股関節内注入後に急速に骨頭圧潰が進行した症例を経験したので、その臨床病理像を報告する。

2. 研究方法および結果

症例は 50 歳女性である。職業は看護師で、10 年前より左股関節の疲労感、違和感を自覚していたが、最近憎悪してきたため受診となった。ステロイド内服歴、アルコール多飲歴はない。身長 163cm、体重 78kg で Body mass index (BMI: kg/m²) は 29.4 と肥満傾向にあった。

初診時の単純 X 線では、関節裂隙の軽度の狭小化を認めたが、骨頭圧潰像は認めなかった (図 1)。初期の変形性股関節症と考えられ、保存的に経過をみた。しかしながら、疼痛の軽快傾向がないため、2 ヶ月後に来院した。この時点で単純 X 線で大きな異常はなかった。MRI の T1 強調像では大腿骨頭内には異常を認めず、脂肪抑制像にて腸腰筋の bursitis および軽度の関節内水腫を認めた (図 2)。この 1 週間後に、股関節内へのステロイド剤の注入が行われた。注入時の単純 X 線では軽度の関節裂隙の狭小化を認める程度であった (図 3)。関節液は黄色透明で、細胞数は正常、培養は陰性、結晶沈着も認めず、感染症の所見もなかった。Depo-Medrol (methylprednisolone acetate) 80mg を関節内注入により、疼痛は半分程度になった。しかしながら 1-2 週で効果は消失し、再び疼痛憎悪し、歩行困難となった。注入後 3 ヶ月の単純 X 線では、骨頭外側に著明

な圧潰と骨頭の外側への亜脱臼を認めた (図 4)。可動域制限も著しく、屈曲 30 度、伸展 0 度、他は痛みのため不可であった。検査所見では、WBC:7860、CRP (-)、各種培養 (-)、TG: 237 (150-200)、神経学的異常はなかった。

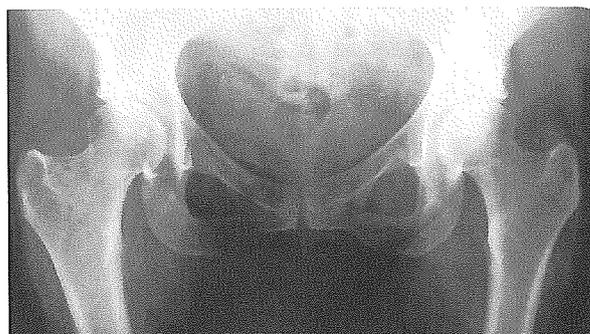


図1. 初診時の単純 X 線では、関節裂隙の軽度の狭小化を認めるが、骨頭に明らかな圧潰像は認めない。



図2a

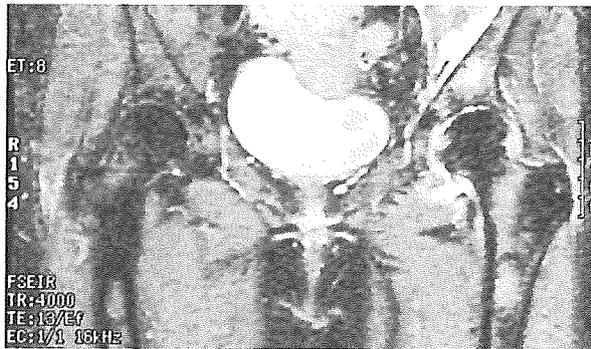


図2b

図 2 MRI の T1 強調像では大腿骨頭内に異常を認めず(図 2a)、脂肪抑制像にて腸腰筋の bursitis および軽度の関節内水腫を認める(図 2b)。

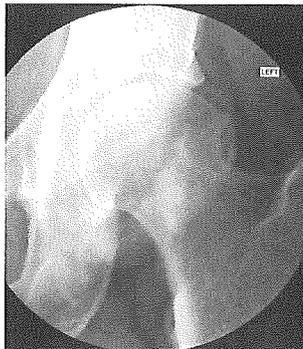


図 3 ステロイド剤注入時の単純 X 線で軽度の関節裂隙の狭小化を認める。



図 4 注入後 3 ヶ月の単純 X 線では、骨頭外側に著明な圧潰と骨頭の外側への亜脱臼を認める。

骨頭破壊の進行のため、人工股関節全置換術を行った。術中、化膿性関節炎を疑わせる所見はなかった。摘出骨頭は、病理組織学的には、約 2.5x2cm 程度のフラップを骨頭上外側に認めた。断面では、黄白色をした骨壊死巣はフラップ部に認めたが、骨

頭部分には壊死巣は認めなかった(図 5)。骨髓内には、骨および関節軟骨の小片を含んだ肉芽腫性病変を多数認めた(図 6)。病理組織学に感染症を疑わせる所見はなかった。

図 5a

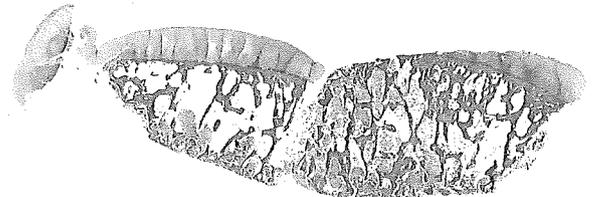


図 5b

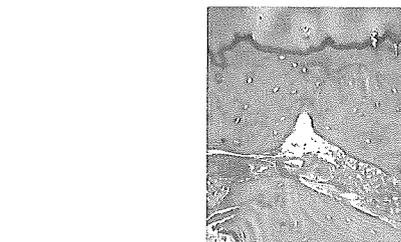


図 5c

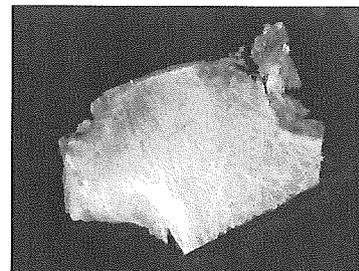


図 5 約 2.5x2cm 程度のフラップ(図 5a)を骨頭上外側に認め、同部は骨梁は empty lacunae を呈しており、骨壊死に陥っている(図 5b)。骨頭部分には明らかな骨壊死は認めない(図 5c)。

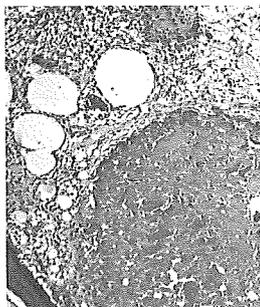


図6 骨髄内には、骨および関節軟骨の小片を含んだ肉芽腫性病変を多数認める。組織学に感染を疑わせる所見はない。

3. 考察

急速に股関節破壊を来す疾患としては、軟骨融解、結晶沈着、神経性関節症、感染症、薬剤性関節症、関節リウマチの亜型、などがあるが、今回の症例では

これらの所見はなかった(1-5)。近年、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折も急速な関節破壊を来すことが報告されているが(4)、組織学的には軟骨下の部分が破壊のため消失していたこともあり、骨折の証拠は見出せなかった。最終的な病理組織診断は、骨壊死巣を伴った急速破壊型股関節症と考えられた。ただし、骨壊死の病因に関しては不明であった。ステロイド剤の関節内注入後の骨壊死発生は、これまで2例(J Rheum 1990)および1例(J Rheum 1991)の報告がある(表1)(6,7)。しかしながら、一回のみの注入での骨壊死発生の報告はない。

表 1 ステロイド剤の関節内注入後に発生した骨壊死の報告例

	Patient (age-gender)	Drug	Dose (mg) × No. (Total Dose)	Injection Site	Period* (month)	ON	Histology	Outcome
Ref. 6	42-female	Triamcinolone (80)	40 × 2	bil. shoulder	6	bil. hips	biopsy (ON)	N.A.
	78-female (RA**)	Triamcinolone (740) ***	40 × 8	shoulder, knee, ankle	5	bil. hips & shoulders	done (ft. FH:ON)	lt. THA
Ref. 7	67-female	Triamcinolone (408) ****	40 × 6	bil. Knee and tibial plateau	13	bil. femoral condyles	N.A.	N.A.
Present	50-female	Methylprednisolone (80)	80 × 1	lt. hip	3	lt. hip	done (ON)	rapid collapse and THA

*: from the first corticosteroid injection until the radiographic confirmation of osteonecrosis

** : history of seronegative rheumatoid arthritis

***: Oral prednisone (420mg) was also taken

****: Oral prednisone (168mg) was also taken

Ref: reference number, No.: Number of injection, ON: osteonecrosis, lt.: left, THA: total hip arthroplasty, bil.: bilateral, FH: femoral head, N.A.: not available

骨壊死の病因として数多く報告されているが(8, 9)、今回の症例ではステロイド内服歴はなく、アルコール多飲歴もなく、凝固線溶系も正常で、肝機能異常も認めなかった。股関節内へのステロイド注入前のMRIでは異常を認めていないことから、今回の骨壊死はおそらくステロイド剤注入後の非常に早期に発生したか、あるいは急速な股関節破壊の一過程ないし一部分症状として発生したことが推測される。一日平均ステロイド投与量が16.6mg以上の場合、骨壊死発生の危険率が有意に増加することが報告されている(10)。さらに、最近の実験的報告によれば、methylprednisoloneを使用した場合の骨壊死発生率はtriamcinoloneよりも高いとの報告がある(11)。今回は、80mgという比較的少量のmethylprednisoloneを使用していることは、骨壊死発生と何らかの関連がある可能性が考えられた。

今回、比較的長期間にわたり股関節痛を有していた症例において、股関節内にステロイド注入後に急速に股関節破壊が進行した。この病因ははっきりとは解明できなかったが、股関節内へのステロイド注入と何からの関連があることが示唆された(12)。

4. 結論

股関節内にステロイド剤注入後に、急速に股関節破壊を来した症例を報告した。

5. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG.: Rapid Destruction of the Femoral Head after a Single Intraarticular Injection of Corticosteroids into the Hip Joint. *J Rheumatol* (in press)

2. 学会発表

Yamamoto T, Iwamoto Y.: Osteonecrosis and Bone Marrow Lesions around the Hip. The 32nd International Skeletal Society Annual Meeting, September 26-30, 2005, Singapore.

6. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

7. 参考文献

- 1) Postel M, Kerboul M. Total prosthetic replacement in rapidly destructive arthrosis of the hip joint. *Clin Orthop* 1970;72:138-44.
- 2) Rosenberg ZS, Shankman S, Steiner GC, Kastenbaum DK, Norman A, Lazansky MG. Rapidly destructive osteoarthritis: Clinical, radiographic, and pathologic features. *Radiology* 1992;182:213-6.
- 3) Menkes CJ, Simon F, Delrieu F, Forest M, Delbarre F. Destructive arthropathy in chondrocalcinosis articularis. *Arthritis Rheum* 1976;19:329-48.
- 4) Yamamoto T, Bullough PG. The role of subchondral insufficiency fracture in rapid destruction of the hip joint. A preliminary study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2423-7.
- 5) Ryu KN, Kim EJ, Yoo MC, Park YK, Sartoris DJ, Resnick D. Ischemic necrosis of the entire femoral head and rapidly destructive hip disease: potential causative relationship. *Skeletal Radiol*. 1997;26(3):143-9.
- 6) Laroche M, Arlet J, Mazieres B. Osteonecrosis of the femoral and humeral heads after intraarticular corticosteroid injections. *J Rheumatol*. 1990 Apr;17:549-51.
- 7) McCarty DJ, McCarthy G, Carrera G. Intraarticular corticosteroids possibly leading to local osteonecrosis and marrow fat induced synovitis. *J Rheumatol*. 1991;18:1091-4.
- 8) Mankin HJ. Nontraumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992; 326:1473-9.
- 9) Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*. 1995;77:459-74.
- 10) Hirota Y, Hotokebuchi T, Sugioka Y. Idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. In: Urbaniak JR, Jones JP, editors. *Osteonecrosis: Etiology,*

diagnosis, and treatment. Illinois: The American Orthopaedic Association, 1997:51-8.

- 11) Miyanishi K, Yamamoto T, Irida T, Motomura G, Jingushi S, Sueishi K, Iwamoto Y. Effects of different corticosteroids on the development of osteonecrosis in rabbits. *Rheumatology* 2005;44:332-6.
- 12) Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG.: Rapid Destruction of the Femoral Head after a Single Intraarticular Injection of Corticosteroids into the Hip Joint. *J Rheumatol* (in press)

片側の特発性大腿骨頭壊死と診断後、 5年経過して反対側に骨頭壊死が発生した一例

大園健二、上杉彩子、坂井孝司、李 勝博、西原俊作、小橋潤己
(国立大阪医療センター 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症の片側発生例では、MRIで異常を認めなかった反対側の大腿骨頭に遅れて壊死が発生する症例は稀である。今回我々は右アルコール性特発性大腿骨頭壊死症と診断されてから5年後にMRIにて左大腿骨頭壊死の発生を認めた稀な症例を経験した。発生時期から反対側の大腿骨頭壊死の発生にBeurger病が関与している可能性も考えられた。

1. 研究目的

右アルコール性特発性大腿骨頭壊死症と診断されてから5年後にMRIにて左大腿骨頭壊死の発生を認めた、稀な症例を経験したので報告する。

2.3. 症例

38歳男性、身長171cm、体重50kg。主訴は右股部痛である。平成10年10月頃より(32歳時)臀部から右股部にかけて疼痛が出現。平成11年10月近医受診し、単純レントゲン検査にて右特発性大腿骨頭壊死症と診断され、平成12年5月当科紹介受診し、単純レントゲン検査、MRI、飲酒歴より右アルコール性大腿骨頭壊死症と診断された。アルコール歴は2合/日×11年、喫煙歴は20本/日×11年で、既往歴として高脂血症、肝機能障害があった。右股関節で屈曲110度、外転5度と可動域制限を認めた。JOA scoreは右股関節で、疼痛0点の合計32点であった。検査所見はG-GTP、TG、UA値の高値を認めた。平成13年6月単純レントゲン検査では右大腿骨頭で5mm圧潰を認め、stage3Bであり(図1)、平成13年6月のMRIではT1強調画像で右大腿骨頭に低信号域を認め、Type C2であった。左大腿骨頭は正常であった(図2)。骨シンチグラフィーでは右大腿骨頭の方に強い集積を認めた(図3)。平成13年6月22日右THAを施行した。



図1) H13/6 両股単純レントゲン像

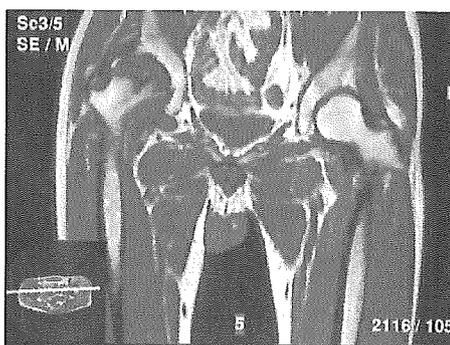


図2) H13/6 TIWI coronal



図3) H13/6 骨シンチ

平成 15 年 5 月 1 日(右アルコール性大腿骨頭壊死症と診断後 3 年 7 ヶ月)、誘因なく両下腿の疼痛、しびれが出現、5 月 20 日両足関節の疼痛、しびれが出現、8 月 15 日には左股部、左大腿外側後面、左膝関節にかけて疼痛が出現し、疼痛部位が移動した。RSD 疑いにて精査入院となり、平成 15 年 6 月 19 日から 46 日間ノイロトロピン、プレドニン 5mg/日を内服治療後、疼痛消失し退院となった。この時平成 15 年 6 月の MRI で右距骨、舟状骨、踵骨、左脛骨、距骨、踵骨、右大腿骨、左脛骨に、多発性に骨壊死像を認めたが、平成 15 年 8 月股関節 MRI で左大腿骨頭に壊死を示す所見は認めなかった(図 4)。

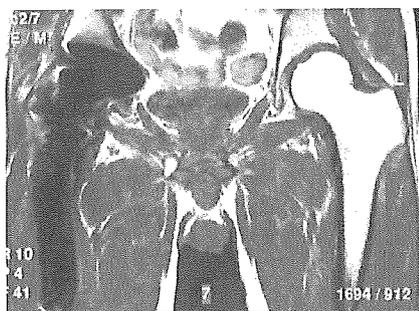


図 4)H15/8 T1WI

平成 16 年 11 月(右アルコール性大腿骨頭壊死症と診断後 5 年 1 ヶ月)、誘因なく左下腿後面の疼痛が出現した。症状は左下腿後面に安静時痛を認め、左足関節以下の色調不良、左第 1 趾に潰瘍形成を認め、左足背動脈の拍動を触れなかった。両股関節の症状は認めなかった。検査所見では ANA 陰性、プロテイン C、プロテイン S、IG-G、IG-A、IG-M は正常、ループスアンチコアグラント陰性であった。飲酒、喫煙は右アルコール性大腿骨頭壊死症と診断後も変わらず続けており、この時点でアルコール歴:2 合/日×15 年、喫煙歴:20 本/日×15 年であった。血管造影(図 5)、エコーにて左膝窩動脈の閉塞を認め、Buerger 病と診断され、当院内科にて禁煙、プロスタグランジン製剤による治療を行った。その際単純レントゲン検査にて左大腿骨頭に帯状硬化像を認め(図 6)、MRI にて、左大腿骨頭に T1 強調画像にて band pattern を認め(図 7)、Stege 2、TypeC2 の左特発性大腿骨頭壊死症と診断し、現在経過観察中である。



図 5)H16/11 血管造影



図 6)H16/11 両股単純レントゲン像

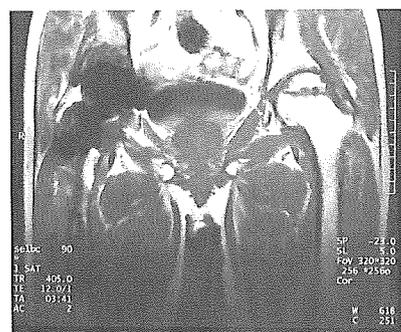


図 7)H16/11 T1WI

4. 考察

特発性大腿骨頭壊死症の片側発生例に対して MRI を施行し経過観察した症例研究では、反対側に大腿骨頭壊死発生を認めたのは 46 例中 1 例(2%)と稀である。その 1 症例は 47 歳男性、左アルコール性大腿骨頭壊死症で、10 年後 MRI にて対側の大腿骨頭に band pattern を呈した¹⁾。本症例の経過は右アルコール性大腿骨頭壊死症と診断された MRI では右大腿骨頭壊死を示す所見のみで、左大腿骨頭の異常はなかった。3 年 7 ヶ月後両下肢の移動性疼痛が出現し RSD の診断にて、プレドニン 1 日 5mg を 40 日間内服した。MRI では多発性の骨壊死を認めたが、左大腿骨頭の異常はなかった。5 年 1 ヶ月後左下腿

後面痛が出現し、左膝窩動脈の閉塞を認め、Buerger 病と診断され、その際両股関節 MRI で初めて左大腿骨頭に骨壊死の発生を認めた。

反対側の大腿骨頭に壊死が発生した原因として、アルコール多飲、プレドニン投与、Buerger 病が考えられる。特に本症例では、飲酒習慣は毎日飲酒、飲酒量 $\geq 400\text{ml/週}$ 、累積飲酒量 $\geq 4000\text{drink-years}$ とアルコール多飲についてはすべて high risk であった²⁾。

Buerger 病とは四肢の末梢動脈にみられる血管炎を主体とした慢性閉塞性動脈疾患であり、20~40 歳代、男性、喫煙者に好発する。虚血症状が主体となり、患肢のしびれ、冷感、色調異常、安静時痛、間欠性跛行、指趾潰瘍を認め、疼痛、発赤、硬結を伴う遊走性静脈炎を認めることがある。四肢末梢の主幹動脈が多発性分節的に閉塞し、下肢に好発し、下肢では主に膝関節より末梢の主幹動脈が閉塞する^{3),4)}。本症例は左膝窩動脈の閉塞であり、同側に発生した左大腿骨左大腿骨頭壊死については、血管造影では大腿内側回旋動脈の途絶が確認されている(図 8)。大腿内側回旋動脈の閉塞は骨壊死に至った結果にすぎないが、発生時期から Burger 病による大腿骨頭の栄養血管の閉塞の可能性も考えられた。



図 8) 大腿内側回旋動脈の途絶

5. 結論

片側のアルコール性大腿骨頭壊死症と診断後、5 年後 MRI にて反対側に大腿骨頭壊死が発生した稀な症例を経験した。大腿骨頭壊死の発生に Buerger 病が関与している可能性も考えられた。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Sugano N, et al.: Contralateral Hip in Patients With Unilateral Nontraumatic Osteonecrosis of Femoral Head. Clin Orthop 334: 85-90, 1997
- 2) Hirota Y, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. Am. J. Epidemiol. 137: 530-538, 1993
- 3) Burger L: Thrombo-angiitis obliterans; a study of the vascular lesion leading to presenile spontaneous gangrene. Am. J. Med. Sci. 136: 567-580, 1908
- 4) Shigematsu H: Factors affecting the long-term outcome of Buerger's disease (thromboangiitis obliterans). Int. Angiol. 18: 1-7, 1999

非常に稀な Inflammatory pseudo-tumor of the lung の治療後

両側大腿骨頭壊死症を発症した症例

高尾正樹、菅野伸彦、西井 孝、三木秀宣、小山 毅、花之内健仁、中村宣雄、吉川秀樹
(大阪大学大学院医学研究科 整形外科)

非常に稀な inflammatory pseudo-tumor of the lung の患者の肺炎様症状に対し、ステロイド治療した後両側大腿骨頭壊死症を発症した症例を経験したので報告する。

1. はじめに

呼吸器疾患に発生する骨壊死については、喘息がよく知られ^{1,2)}、近年 SARS 症例の5%に認めたとする報告があるが³⁾、文献上の報告は少ない。今回非常に稀な inflammatory pseudo-tumor of the lung^{4,5)} のステロイド治療後に両側 ONFH を発症した症例を経験したので報告する。

2. 症例

39歳の女性。01年10月に感冒様症状が出現した後、健診の胸部単純X線画像で異常指摘され、CTにて肺の多発の結節陰影を発見された(図1矢印)。02年1月左肺舌区の胸腔鏡視下生検術を施行され inflammatory pseudo-tumor of the lung と診断された。その後微熱と胸痛が出現し02年8月からPSL30mgからステロイド内服を開始したが、症状軽減とともに漸減され02年12月に中止。03年4月38度台の発熱と胸痛が出現し03年5月PSL45mgよりステロイド治療再開され、CT上結節陰影の縮小を認めたことから漸減され5mg前後で維持されていた。05年1月に左鼠径部痛出現し同年2月に当科受診し両側 ONFH と診断された(図2、図3)。ステロイドパルス治療は行なわれず、最大ステロイド投与量は45mg、総ステロイド投与量が8.3gであった。2回目のステロイド治療開始後血清コレステロール値の上昇を認め、プラバスタチンの投与が行われていた(図4)。凝固系の異常は経過中認められなかった。

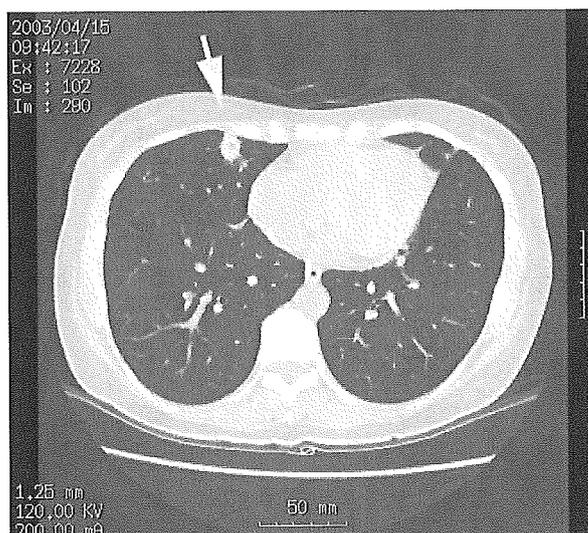


図1 胸部CT像

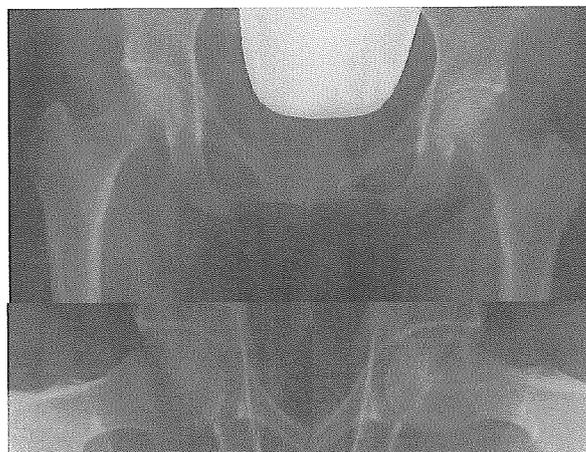


図2.初診時単純X線像



図 3.初診時MRI 画像

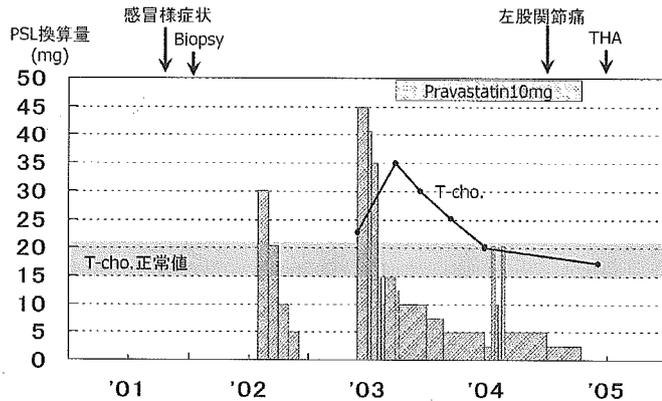


図 4. 全経過

3. 考察

Inflammatory pseudo-tumor of the lung は肺切除手術の 0.04-0.7%に認められる非常に稀な疾患で、CT 上局限性、孤立性の非腫瘍性の占拠性病変で病理組織的には膠原繊維、炎症細胞、間葉細胞が種々の程度に混在しているものとされている^{4,5)}。予後は非腫瘍性病変ながら再発、浸潤、転移また悪性化を認め 5 年生存率で 74-91%とする報告もあり、治療としては radial resection がもっとも良い治療とされている。その一方一部にステロイド治療に反応するものがあると報告され、本症例もステロイド治療に反応した症例であった。

ステロイド投与と骨壊死との関連と同時に、基礎疾患の骨壊死発生への影響は以前から臨床研究や動物実験にて指摘されているが、呼吸器疾患に発生する骨壊死については報告が少ない。今回、非常に稀な inflammatory pseudo-tumor of the lung のステロイド治療後に両側 ONFH を発症した症例を経験したので報告した。

4. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

なし

5. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

6. 参考文献

- 1) Colwell CW Jr, Robinson CA, Stevenson DD, Vint VC, Morris BA. Osteonecrosis of the femoral head in patients with inflammatory arthritis or asthma receiving corticosteroid therapy. *Orthopedics*. 1996;19:941-6.
- 2) Kalliel JN, Weltman JK, Mandell CH, Rahman A. Osteonecrosis as a complication of steroid dependent asthma: a case report and review. *N Engl Reg Allergy Proc*. 1987;8:108-12.
- 3) Griffith JF, Antonio GE, Kumta SM, Hui DS, Wong JK, Joynt GM, Wu AK, Cheung AY, Chiu KH, Chan KM, Leung PC, Ahuja AT. Osteonecrosis of hip and knee in patients with severe acute respiratory syndrome treated with steroids. *Radiology*. 2005;235:168-75.
- 4) Melloni G, Carretta A, Ciriaco P, Arrigoni G, Fieschi S, Rizzo N, Bonacina E, Augello G, Belloni PA, Zannini P. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:426-32.
- 5) Agrons GA, Rosado-de-Christenson ML, Kirejczyk WM, Conran RM, Stocker JT. Pulmonary inflammatory pseudotumor: radiologic features. *Radiology*. 1998;206:511-8.

ステロイド多量投与後短期における股関節液貯留に関する検討

加藤英治、渥美 敬、平沼泰成、柘原俊久、玉置 聡、中村健太郎、朝倉靖博、中西亮介、渡辺 実
(昭和大学藤が丘病院整形外科)

ステロイドの多量投与は、特発性大腿骨頭壊死症(以下ION)の危険因子の1つであり、当科では基礎疾患の治療としてステロイドを多量投与された患者に対し、IONのスクリーニングとして投与後早期からMRI撮影を行っている。今回我々は、ステロイド投与後早期のMRIにて股関節液の貯留を認める症例が観察されたので、股関節液貯留に関し若干の文献的考察を加え検討したので報告する。

1. 対象

基礎疾患の治療としてステロイドを多量投与され、投与後3ヶ月以内にMRI撮像し得た14症例28関節を対象とした。基礎疾患はネフローゼ症候群8例、SLE4例、IgA腎症、シェグレン症候群、慢性糸球体腎炎、結節性多発性動脈炎がそれぞれ1例であった(合併含む)。性別は男性3例、女性11例。年齢は17歳から72歳、平均38.2歳であった(表1)。

14例28関節

基礎疾患 (n=14)

ネフローゼ	8	シェグレン症候群	1
SLE	4	慢性糸球体腎炎	1
IgA腎症	1	結節性多発性動脈炎	1

(合併も含む)

年齢：平均38.2歳(17~72歳)

性別：男性 3症例 女性 11症例

MRI撮像時期：ステロイド多量投与後3ヵ月以内

全例骨頭内信号域は正常信号を示した。ステロイド投与量についてはプレドニゾン(PSL)40mg/day以上を多量投与とした。その内訳はPSL40mg/day以上が9例、mPSL1g/dayパルス療法が2例、mPSL0.5g/dayハーフパルス療法が3例であった。

2. 方法

ステロイド投与後3ヶ月以内に撮像されたMRIにて、MRI T2強調像あるいはT2脂肪抑制像において、股関節液貯留をMitchellらのGrade分類(表2)に従い評価した。Grade 0は関節液を認めないもの、Grade 1は少量認めるものであり、いわゆる正常像である。Grade 2は大腿骨頸部の全周にわた

り貯留しているもの、Grade 3はcapsule recessesまで十分に

Mitchellによる股関節液貯留の評価

Grade 0 non visible

1 minimal

2 enough to surround the femoral neck

3 enough to distend the capsule recesses

貯留しているものとした。

3. 結果

少量の関節液を認めるGrade 1は11関節、大腿骨頸部の全周にわたり貯留しているGrade 2は15関節、明らかな関節液貯留を認めるGrade 3は2関節が観察された。Grade 0以上貯留しているもの、Grade 2および3は9例17関節(60%)認め

(N=28)

	R	L	total
Grade 0	0	0	0
1	6	5	11
2	7	8	15
3	1	1	2

Grade 2および3: 9例17関節(60%)

めなかった(表3)。

4. 症例提示

72歳男性。結節性多発性動脈炎に対し、mPSL1g/day パルス療法施行後8週のMRIである。両股関節頸部の全周にわたる股関節液が観察され Grade 2 と判定した(図1)。

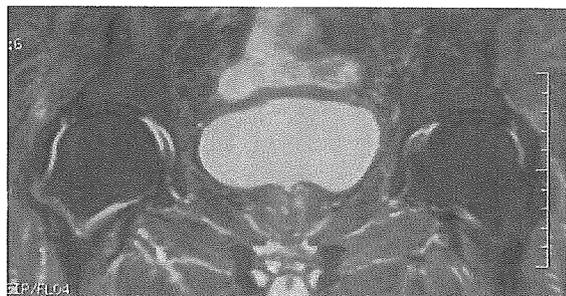


図1:72歳男性。MPSL1g/dayパルス療法後8週のMRI画像。

23歳女性。SLEに対し、PSL40mg/day投与後2ヶ月のMRIである。両股関節capsule recessesまで十分に股関節液が観察され Grade 3 と判定した(図2)。



図2:23歳女性。PSL40mg/day投与後2ヶ月のMRI画像。

5. 考察

ステロイド性IONの病因としては、動脈硬化、血栓、脂肪塞栓、静脈系還流障害、骨髄内圧上昇による血行障害、血管内皮障害、血液凝固機能亢進など、多くの説が考えられているがまだ結論は得られていない⁹⁾。

Woodhouse⁷⁾は犬の股関節腔内に生理食塩水を注入することで骨頭壊死が発生したと報告している。Kemp⁸⁾はウサギと子犬を用いて股関節内タンポナーデをつくり、Perthes病モデルを作成し、この報告のなかでタンポナーデ効果による血管の閉塞が発病に関与するとしている。渥美⁶⁾は大腿骨頭の栄養血管が関節包を通過する部付近において血行障害が生じることをsuper selective angiographyにて示した。またMartin⁴⁾は人体の股関節内に生理食塩水を注入し、関節内圧を上昇させ骨頭内の血流が低下することをレーザー

ドップラーを用い証明した。これらの報告より関節内圧の上昇が大腿骨頭の血行障害の一因となり得ると考える。

今回の調査において Grade 2 以上を有意な関節液増加と見た場合、9症例17関節(60%)で関節液の増加が見られた。我々は股関節液増加が、関節内圧の上昇をおこし大腿骨頸部での栄養血管の流入障害、あるいは静脈還流を障害することで骨頭の虚血を導き、結果的にIONの発生に関与する要因の1つではないかと推測した(表4)。

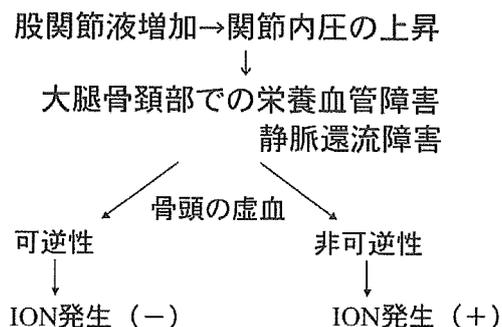


表4:股関節液増加によるION発生機序

Hisanori³⁾は人工心肺装置を使用した手術においてステロイド多量投与が晩発性の心タンポナーデを引き起こすと報告した。関節液貯留に対するステロイドの影響を考えるうえで、我々は股関節においても同じ機序が考えられるのではないかと考察している。

以上から、ステロイド多量投与後短期に股関節液貯留の増加を認める症例があり、タンポナーデ効果がIONの発生要因の1つではないかと推測しており、今後更なる検討を行っていきたいと考えている。

6. まとめ

1. ステロイド多量投与後短期での股関節液貯留をMRIにて評価した。
2. MitchellらのMRI関節液Grade分類において、Grade2以上の症例が17関節(60%)に認められた。
3. ステロイド性IONの発生要因の1つに関節液貯留増加に伴う関節内圧の上昇(タンポナーデ効果)が関与している可能性があるかと推測した。

7. 参考文献

- 1) Donald G.Mitchell, et al.:Magnetic Resonance Imaging of the Ischemic Hip.Clinical Orthopaedics and Related Reserch.,244:60-77,1989.
- 2) H.B.S.Kemp:Perthes' Disease in Rabbits and

- Puppies. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch.*,209:139-159,1986.
- 3) H.Mayumi.,et al.:Risc Factors for Posttransfusion Graft versus Host Disease,Mediastinitis,and Late Cardac Tamponade in Heart Surgery. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.*,48:47-55,2000.
 - 4) Martin Beck.,et al.:Increased Intraarticular Pressure Reduces Blood Flow to the Femoral Head. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch.*,424:149-152,2004.
 - 5) 高岡邦男:特発性大腿骨頭壊死症の病因解明への展望. *関節外科*,vol.23,no.10:35-39,2004.
 - 6) T.Atsumi.,et al.:Role of Impairment of Blood Supply of the Femoral Head in the Pathogenesis of Idiopsthic Osteonecrosis. *Clinical Orthopaedics and Related Reserch.*,277:22-30,1992.
 - 7) Woodhause,C.F.:An instrument for the measurement of oxygen tension in bone. *J Bone Joint Surg.*,43-A:819,1961.

造影 MRI による特発性大腿骨頭壊死症の

反応性組織と圧潰進行の関連性の検討

西井 孝、菅野伸彦、三木秀宣、小山 毅、花之内健仁、吉川秀樹
(大阪大学大学院医学研究科 整形外科)
坂井孝司、大園健二 (国立大阪医療センター 整形外科)

特発性大腿骨頭壊死症 29 例 47 関節 (Stage 1/2/3A/3B, 19/3/19/6 関節) のガドリニウム造影後脂肪抑制 MRI 所見より、圧潰進行と反応性組織反応との関連性について検討した。Stage 1/2 の全症例で MRI 上壊死部境界に限局性の線状造影効果を認めたのに対し、Stage 3A/3B の 84/83% で壊死部境界に拡大した線状または結節状の造影効果を認めた。7 症例での術前造影 MRI 所見と摘出骨頭組織所見の対比では、MRI 造影効果部位は血管組織と細胞成分に富む線維性組織が侵食した領域に相当していた。軟骨下骨骨折線にそって細胞成分に富む線維性組織の介在や MRI 上造影所見を認めた例はなかった。圧潰の進行と壊死部境界の反応性組織の活動性亢進との関連性が示唆された。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) にて股関節機能の予後に大きな影響を及ぼす圧潰発生・進行には、壊死部周囲の反応性組織の活動性が深く関与していることは示唆されてきた^{1,2)}。しかし圧潰が進行した摘出骨頭標本の検討より推察された機序であり、反応性組織が軟骨下骨折の発生や圧潰進行の誘引となっているかをあきらかにするには、骨頭圧潰前の病態の検討が必要である。低侵襲性に骨頭内反応性組織の評価が可能なガドリニウム造影後脂肪抑制 MRI³⁾ を用いて反応性組織の活動性と圧潰発生・進行との関連性について検討した。

2. 研究方法

A: 予備調査

ガドリニウム造影後脂肪抑制 MRI (F-Gd MRI) の所見と病理所見との関連性について予備調査をおこなった。人工股関節全置換術を施行した ION 症例 7 関節において、術前 F-Gd MRI と摘出骨頭の病理所見 (脱灰 HE 染色標本) を対比した。術前病期 3A/4: 6/1 関節で全例病型 Type C-2 であり、以下の所見が得られた。

1) 組織標本では、壊死部境界部にて細胞成分に

富む線維性組織の介在を認めるも、軟骨下骨骨折線にそって線維性組織の侵入は認めなかった。

2) MRI 所見と病理像の関連性

ガドリニウム非造影壊死領域部: necrotic trabecular bone without viable fibrous tissue

ガドリニウム線状造影部: necrotic trabecular bone with viable fibrous tissue

ガドリニウム結節状造影部: little necrotic trabecular bone with extensive viable fibrous tissue or fibrocartilage

B: 本調査

ION 症例 29 例 47 関節に F-Gd MRI を施行した。男性 14 例、女性 15 例、病因はステロイド性/アルコール性/狭義の特発性: 36/9/2 関節、病期 Stage 1/2/3A/3B: 19/3/19/6 関節、病型 Type A/C-1/C-2: 11/14/22 関節である。F-Gd MRI における造影位置、造影パターン (Liner /Lateral /Wide pattern: 図1) を評価した。Liner pattern が予備調査 A の線状造影像、Lateral/Wide pattern が結節状造影像に該当する。Stage1/2 の症例は 2 年間経過観察し、圧潰の発生・病期進行の有無を調査した。

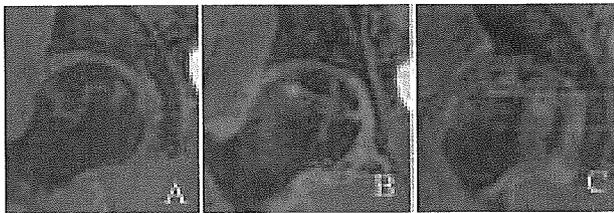


図1. A: Liner, B: Lateral, C: Wide pattern

3. 研究結果

造影位置は全例壊死分界部にみられ、軟骨下骨部にみられたものはなかった。造影パターンは Liner/Lateral/Wide pattern がそれぞれ 23/11/13 関節にみられた。Stage 1/2 の症例は Liner pattern の 91%を占めるのに対し、Lateral/Wide pattern では1例のみにしかみられず、造影パターンと病期の関連性は高かった(表1)。

	造影パターン		
	Linear (N=23)	Lateral (N=11)	Wide (N=13)
診断後期間(ヶ月)	17.8 (1-118)	14.1 (1-47)	11.9 (1-47)
性別(男)	8 (35%)	9 (82%)	7 (54%)
ステロイド性	21 (91%)	6 (55%)	9 (69%)
病期 (1/2/3A/3B) Stage1/2	18/3/1/1 (91%)	1/0/9/1 (9%)	0/0/9/4 (0%)

表1:各造影パターンを示す症例の背景

Stage 1/2 の症例の2年間の経過では、Liner pattern を示していた症例で病期が進行した症例はなかったが、Lateral pattern を示していた1症例(図2)は1年6ヵ月後より病期の進行と圧潰が認められた。

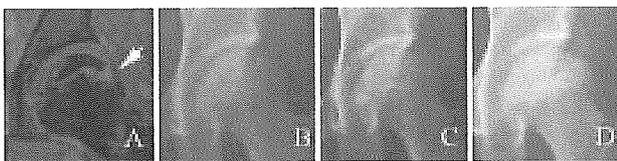


図2:36歳女性。MRI撮影時、Lateral pattern (A:矢印)を示し、X線ではStage 1であった(B)。1年3ヶ月後より疼痛出現し、X線では1年6ヵ月後Stage 2 (C)、1年10ヶ月後Stage 3A(D)と進行した。

4. 考察

圧潰の進行した Stage 3A/3B の症例は全例 F-Gd MRI で Lateral/Wide pattern の結節状造影効果をみると、壊死骨部への旺盛な血管組織に富む線維性組織の侵入が圧潰の進行と関連していることが示唆された。ただし、造影効果は壊死分界部にみられ軟骨下骨骨折部には認められなかったことより、Glimcherらの提唱する機序¹⁾とは異なり軟骨下骨骨折部への反応組織の侵入よりは壊死分界部からの反応組織の拡大により圧潰が進行することが推察された。

Stage 1/2 の圧潰のない症例のほとんどが F-Gd MRI で Liner pattern を示し、2年間の経過観察でも圧潰を示さなかった。しかし Stage 1 で Lateral pattern を示した1症例でその後圧潰が認められたことは、骨頭外上方部の壊死分界部での反応性組織活動性の亢進が先行し、関節面周囲骨構造部の力学的強度の低下をきたし軟骨下骨骨折の発生を誘起する機序に合致する結果であった。

今回の検討では反応性組織の活動性と圧潰発生・進行との時系列的な関連性については明らかにすることはできなかったが、壊死分界部の反応性組織活動を全身・局所的な interventional therapy により制御することができれば、圧潰の発生・進行を防止できる可能性が示唆された。

5. 結論

F-Gd MRI を用い反応性組織と圧潰発生・進行の関連性を検討した。圧潰の進行と壊死部分界部の反応性組織の活動性の亢進との関連性が示唆された。

6. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

7. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

8. 参考文献

- 1) Glimcher MJ, Kenzora JE. The biology of osteonecrosis of the human femoral head and its clinical implications: II. The pathological changes in the femoral head as an organ and in the hip joint. Clin Orthop 139:283-312, 1979
- 2) Plenk H Jr, Gstettner M, Grossschmidt K, Breitenseher M, Urban M, Hofmann S. Magnetic resonance imaging and histology of repair in femoral head osteonecrosis. Magnetic resonance imaging and histology of repair in femoral head osteonecrosis. Clin Orthop 386:42-53, 2001
- 3) Sakai T, Sugano N, Nishii T, Haraguchi K, Ochi T, Ohzono K. MR findings of necrotic lesions and the extralesional area of osteonecrosis of the femoral head. Skeletal Radiol. 29:133-41, 2000

PET を用いて大腿骨頭内循環動態を測定した一過性大腿骨頭骨萎縮症

～追加症例の検討～

平田哲朗、藤岡幹浩、石田雅史、中村文紀、牧之段淳、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)

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)の病態はいまだ明らかにされておらず一定の見解はない。TOHの病態解明のため、当科では positron emission tomography (PET)を用いて大腿骨頭の血行動態の解析を行ってきた。前回の報告ではTOHの2症例に対してPETを施行し、大腿骨頭の循環動態を解析した。その結果、血管床容積の増大と血流量の増加を確認したが、今回さらに3症例を追加解析し、TOHの経時的な循環動態の推移を観察した。血流量および血管床容積の増加時期は有症状期に一致していることが判明した。

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。MRIで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が、TOHは適切な免荷療法を行うことで通常数カ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。

平成16年度の報告書で、われわれはPETを用いてTOH2症例の大腿骨頭内血行動態を観察し、血流量と血管床容積がともに増加しているという充血所見を認めたことを報告した。しかし、充血所見自体がTOHの自然経過のどの時点の病態を観察しているかによってその解釈が異なるため、充血所見が病態そのものを示しているのか、もしくは二次性変化を表しているのかを検討する必要がある。今回は、充血の時間的経過を明らかにするため、症例数を増やしてTOHにおける循環動態の推移を観察した。

2. 研究方法

A. 対象

対象はTOH症例で、前回の症例に3例を追加して、合計5例について検討した。TOHの診断は1973年のPantazopoulosと1995年のGuerraの報告^{1,7)}に基づいて行った。

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。

PETの撮像時期を図1に示す。各症例の有症状期を黒い帯で示す。症例1は発症後5ヵ月と7ヵ月、

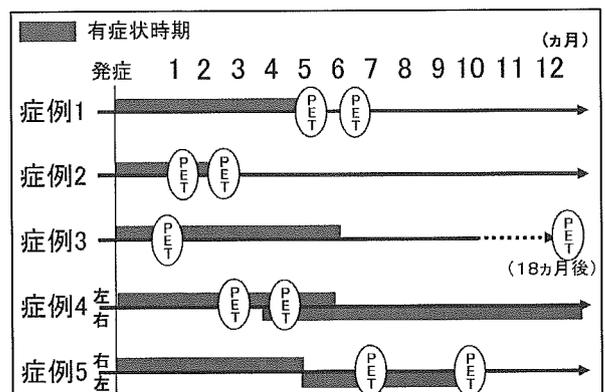


図1 PETの撮像時期

症例2は発症後1ヵ月と2ヵ月、症例3は発症後1ヵ月と18ヵ月にPETを施行した。症例4と5は両側発症例であり、症例4は左側発症後3ヵ月と4ヵ月に、後から発症した右側では発症前に施行した。症例5は右側で症状消退後1ヵ月と5ヵ月に、後から発症した左側では発症後1ヵ月と5ヵ月にPETを行った。(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. 研究結果

PETの結果を示す。

症例1(図2):有症状期の5.5ヵ月では、血流量は患側で7.1 ml/dl/min、健側で3.2 ml/dl/min、血管床容積は患側1.9ml/100ml、健側1.2 ml/100mlと患側で著明な上昇を認めた。症状消退後、約1ヵ月では、血流量・血管床容積ともに健側と同じレベルまで低下した。

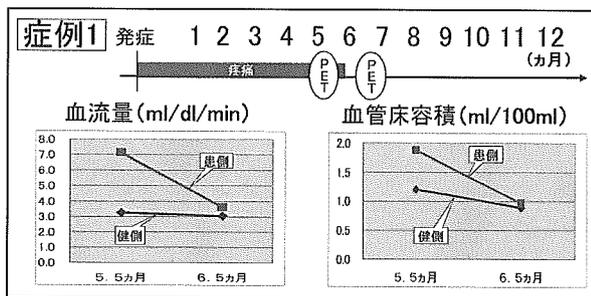


図2 症例1のPET定量結果

症例2(図3):PETの施行時期は2回とも有症状期間内であった。血流量、血管床容積ともに患側の高値が続いた。

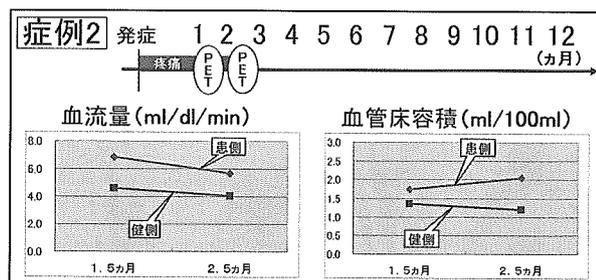


図3 症例2のPET定量結果

症例3(図4):発症後1ヵ月のPETでは、撮像装置が旧式であったため、定量は行っていないが、 $H_2^{15}O$ 、 $C^{15}O$ でそれぞれ右側に比べ左大腿骨頭に集積の増加を認めた。症状消退後1年にPETを施行する機会

があった。この際は撮像装置が新しくなっており、定量的に検査ができた。左右差は消失していた。

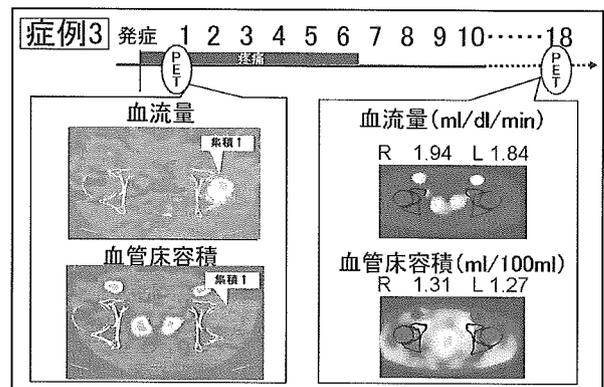


図4 症例3のPET結果

症例4(図5):上段にMR画像の経過を示す。左側で有症状期に一致して Bone marrow edema(以下BME)を認めた。右側は左側の発症から11ヵ月後に発症し、発症直後のMRIでBMEを認めた。

下段にPETの結果を示す。左側では1回目と2回目のPETでは、ともに症状がある時期であり血流量・血管床容積ともに増加した。右側ではPET1回目は無症状期であった。2回目のPETの時点で右側の血流量は増加し血管床容積も軽度増加していた。この時点で右側にも軽度の疼痛があったが、直後のMRIでは異常を認めず、criteriaも十分には満たさなため明らかなTOHとは考えにくい。その後、右側は約6ヵ月後(右側の発症11ヵ月後)に再び著明な疼痛の増強を認め、MRIでもBMEを確認しTOHと診断した。

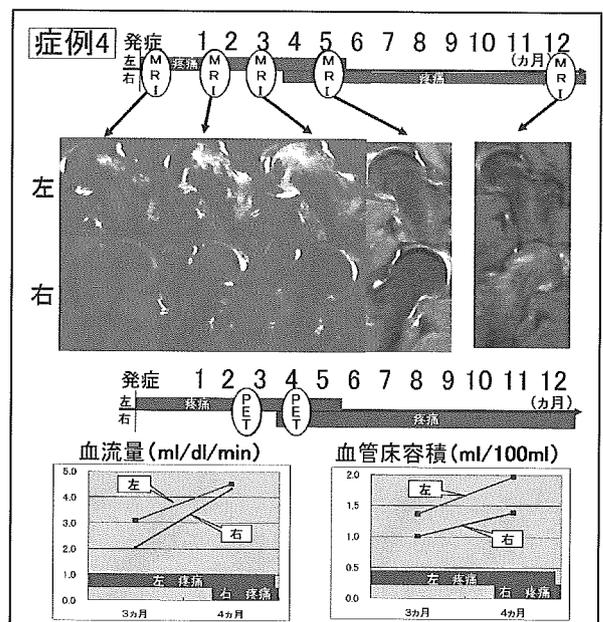


図5 症例4のPET結果