

表4. 手術施行の頻度と術式

	関節数	(%)
手術未施行	870	(40)
手術施行	1,323	(60)
不明・記入なし	10	
術式(施行の場合)		
骨切り	330	(25)
骨移植	106	(8)
人工骨頭・人工関節置換	848	(65)
その他	27	(2)
不明・記入なし	12	

解析対象:全対象者1,502人の3,004関節のうち、病型・病期分類ともに「正常」以外の所見記載がある2,203関節。

表5に、「ステロイド全身投与歴を有する者」(ステロイド性ION)に限定した場合の、投与の対象となった疾患を示す。SLEが31%と最多であり、5%前後でネフローゼ症候群、多発性筋炎・皮膚筋炎、気管支喘息、血小板減少性紫斑病が続いた。ステロイド全身投与の対象となった疾患の確定診断からION確定診断までの年数は、3年未満が約半数を占めた。

表5. ステロイド全身投与歴を有する場合:その対象疾患および確定診断からION発生までの期間

	n	(%)
対象疾患(上位5疾患のみ)		
SLE	236	(31)
ネフローゼ症候群	48	(6)
多発性筋炎・皮膚筋炎	37	(5)
気管支喘息	34	(4)
血小板減少性紫斑病	33	(4)
ステロイド対象疾患確定 ～ION確定(年)		
<1	37	(6)
1-	225	(37)
3-	118	(19)
5-	227	(37)
不明・記入なし	153	

解析対象:全対象者1,502人のうち、誘因としてステロイド全身投与歴のみを有する者760人。

医療費に関しては76%が公費負担を受けており、そのうち当該疾患の治療研究費が79%を占めていた。受療形態は「主に通院」が最多であり、87%であった。現在の状態に関しては、本疾患では手術が適応されることもあり、治癒・改善が68%と半数以上を占めていた。

4. 考察および結論

過去に行われたIONの全国疫学調査で、直近の調査は1995年(平成7年)である^{3,5)}。それによると、1994年1年間の推定受療患者数(95%信頼区間)は7,400人(6,700-8,200)であり、そのうち新患数(「1994年の1年間に確定診断された患者」と定義)は1,480人と推定された。今回、一次調査結果から推定された年間受療患者数は11,400人(95%信頼区間:10,100-12,800)、二次調査結果を考慮して推定された年間新患数は2,220人であり、IONによる受療患者数および新患数ともに増加傾向である(表1)。ただし、この10年間でMRIによる診断技術が飛躍的に向上したこと、ステロイド性IONに対する意識の高まりにより、全身投与の際にはION発生に関してより注意深い経過観察をするようになったことなどを加味すると、本調査の結果を、「ION発生の増加」と直ちに結び付けてしまうのは危険である。

二次調査の結果、確定診断時年齢のピークは男性で40代、女性ではより早期の30代であった。この傾向は、ステロイド性IONに限った場合にも同様に認められた。なお、ステロイド全身投与の対象となった疾患の内訳は、女性ではSLEが44%とほぼ半数を占めているのに対し、男性では幅広い疾患が対象となっていた。従って、女性ではSLEの好初年齢の影響が大となり、ピークが若年化したのではないかと考えられる。

本調査は過去1年間の受療患者を対象としているため、新患(new case)と旧患(old case)の両方を含んでいる。膠原病などの患者は継続受診する傾向があると考えられるため、ステロイド性IONの割合を過大評価する可能性が指摘されている⁶⁾。今回の二次調査の結果をみても、誘因の分布(ステロイド全身投与歴あり/アルコール愛飲歴あり/両方あり/両方なし)が、全体では51/31/3/15%、新患に限ると42/35/6/16%であり、その影響を示唆するものである。なお、1995年実施の全国疫学調査における誘因の分布は、全体では50/27/2/21%、新患に限ると44/30/2/24%であった^{5,7)}。従って、受療患者全体でみても新患に限っても、この10年間では、ステロイド性IONおよびステロイド関連IONの割合に明らかな上昇傾向を認めないようである。

5. 謝辞

日常診療、教育、研究にご多忙な中、貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました全国の諸先生方に深く感謝致します。

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) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Etiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. Ed by Urbanic JA and Jones Jr JP, Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment. pp51-58, American Academy of Orthopedic Surgeons, Illinois, 1997.
- 2) 二ノ宮節夫: 日本における特発性大腿骨頭壊死症の実態. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書.
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成 7 年度研究業績集.
- 4) 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二 著, 大野良之 編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 1994 年厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.
- 5) 廣田良夫, 竹下節子, 青木理恵, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学: 1994 年全国疫学調査成績より. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症分科会 平成 8 年度研究報告書.
- 6) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 平成 10 年度研究報告書.
- 7) 竹下節子, 廣田良夫, 青木理恵, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症全国疫学調査解析結果—背景因子に関する受療患者と新患の差について. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 特発性大腿骨

特発性大腿骨頭壊死症 第二次調査個人票

厚生労働省厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

特発性大腿骨頭壊死症に関する調査研究班

特定疾患の疫学に関する研究班

所在地：

貴施設名：

記載者氏名：

担当科名： 1.整形外科 2.その他（

）記載年月日：2005年 月 日

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙:対応表 参照		性別	1. 男	生年月	(1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月
			2. 女	居住地	現在 () 歳 都・道・府・県・不明
推定発症年月	(1.昭和 2.平成) 年 月・不明	貴施設初診年月	(1.昭和 2.平成) 年 月・不明		
診断した医療機関	1.貴施設 2.他施設 3.不明	確定診断年月	(1.昭和 2.平成) 年 月・不明		
診断時 所見		右		左	
	股関節X線	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	骨シンチグラム	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	MR I	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	骨生検	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし	1.正常 2.境界 3.異常 4.検査なし		
	病型分類	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. 正常	1. Type A 2. Type B 3. Type C-1 4. Type C-2 5. 正常		
病期分類	1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. 正常	1. Stage 1 2. Stage 2 3. Stage 3A 4. Stage 3B 5. Stage 4 6. 正常			
手術	手術	1.未施行 2.施行→施行日(年 月)	1.未施行 2.施行→施行日(年 月)		
	術式	1.骨切り術 2.骨移植術 3.人工骨頭・人工関節置換術 4.その他()	1.骨切り術 2.骨移植術 3.人工骨頭・人工関節置換術 4.その他()		
画像診断による大腿骨頭以外の骨壊死	1.なし 2.あり〔部位：a.肩関節 b.膝関節 c.足関節 d.その他()〕 3.不明				
ステロイド・飲酒	1.ステロイド全身投与歴あり 2.アルコール愛飲歴あり 3.両方あり 4.両方なし				
ステロイド全身投与歴がある場合：その対象疾患（複数回答可）	1.SLE 2.RA 3.多発性筋炎・皮膚筋炎 4.MCTD 5.シェーグレン 6.その他の膠原病() 7.ネフローゼ症候群 8.腎炎 9.腎移植 10.その他の臓器移植() 11.血小板減少性紫斑病 12.再生不良性貧血 13.肝炎 14.喘息 15.脈なし病 16.皮膚疾患 17.眼疾患 18.その他()				
	上記対象疾患のうち、確定診断が最も早いもの	疾患番号：上記より選択 ()	確定診断年 (1.昭和 2.平成) 年・不明		
ステロイド全身投与歴がない場合：本疾患の誘因（最も重要なもの1つ）	1.アルコール多飲 2.股関節外傷（大腿骨頭部骨折、外傷性股関節脱臼など） 3.大腿骨頭すべり症 4.ペルテス病 5.血液疾患（鎌状赤血球症、真性多血症など） 6.ゴーシェ病 7.減圧症 8.放射線照射 9.骨端異形成症 10.骨粗鬆症 11.その他()				
医療費の公費負担	1.なし 2.あり→ 3.不明	a.特定疾患治療研究費〔病名：1.特発性大腿骨頭壊死症 2.その他()〕 b.老人医療 c.身障者 d.生活保護 e.その他()			
受療状況(最近1年間)	1.主に入院 2.主に通院 3.入院と通院 4.転院 5.不明				
現在の状況 (*診断時と比較)	1.治癒 2.改善* 3.不変* 4.悪化* 5.死亡(死亡年月日：平成 年 月 日、死因：)				
	最終受診日	平成 年 月 日			

資料 1. 二次調査個人票書式（本報告書用に、レイアウトを若干変更）

定点モニタリングシステムにより収集した 特発性大腿骨頭壊死症の臨床疫学情報の特徴

—全国疫学調査結果との比較—

福島若葉、廣田良夫 (大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)
藤岡幹浩、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)

玉腰暁子 (国立長寿医療センター病院治験管理室)

永井正規 (埼玉医科大学公衆衛生学)

定点モニタリングシステムにより収集した特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の臨床疫学情報の特徴を把握するため、全国疫学調査結果との比較検討を行った。

本システムに 2006 年 6 月現在登録されている新患症例 1,597 人、手術症例 1,139 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた新患症例 224 人、手術症例 124 人を抽出し、本研究の解析対象とした。比較対照群は、2005 年に実施した全国疫学調査の二次調査で報告された ION 症例 1,502 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた者 275 人とした。

定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査結果と比較して、ION 確定診断時年齢が低く、骨切り術施行の頻度が多い傾向を認め、統計学的に少なくとも境界域の有意差を認めた。一方、性比、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患、ION 確定診断時の病期・病型分類に関しては、明らかな相違点は認められなかった。

定点モニタリングシステムによる情報には以上のような偏りが示唆されたものの、その情報の特徴を適切に踏まえた上での一般化は可能と考えられた。

1. 研究目的

本研究班独自で、あるいは「疫学班」と共同で行なわれた、過去 4 回にわたる特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の全国調査¹⁻³⁾の結果をうけ、1997 年 6 月より特定大規模施設を対象とした定点モニタリングシステムが開始された。定点モニタリングシステムとは、ION の患者が集積すると考えられる医療施設を定点として、新患および手術症例を所定の様式により逐一(あるいは随時)報告し、登録するシステムである⁴⁾。1997 年 1 月以降に発生した症例を登録し、新患および手術に関する各データベースを作成している。現在は本研究班員が所属する 23 施設の整形外科が参加し、2006 年 6 月現在、各データベースに新患症例 1,597 人、手術症例 1,139 人を登録している。

本システムの最大の利点は、全国調査のような多大な労力を要することなく、ION の記述疫学特性を継続的に調査可能なところにある。しかし、特定大規模施設を調査対象としているため、病床数が少ない診療科も対象に含める全国調査と比較した場合、収集した情報に特有の偏りがあることが懸念される。

今回、定点モニタリングシステムにより収集した ION の臨床疫学情報の特徴を把握するため、2005 年に実施した全国疫学調査結果との比較検討を行った。

2. 研究方法

定点モニタリングシステムにより 2006 年 6 月現在登録されている新患症例 1,597 人、手術症例 1,139 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた新患症例 224 人、

手術症例 124 人を抽出し、本研究の解析対象とした。比較対照群は、2005 年に実施した全国疫学調査(「特定疾患の疫学に関する研究班」との共同研究)の二次調査で報告された ION 症例 1,502 人のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた者 275 人とした。

統計解析には SAS を使用した。有意水準は 5% とし、カイ 2 乗検定または Mantel-extension 法による検定を行った。

なお、定点モニタリングシステム、2005 年実施分の全国疫学調査の方法の詳細については、過去の研究報告書を参照されたい⁴⁻⁷⁾。

(倫理面への配慮)

定点モニタリングシステムについては、参加施設からの情報を取りまとめる大阪市立大学大学院大医学研究科において、倫理委員会の承認を得た。

2005 年実施の全国疫学調査の一次調査については、受診患者数および性別のみの調査であるため、倫理面で問題は生じない。二次調査の実施にあたっては、京都府立医科大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3. 研究結果

表 1 に、性比および誘因についての比較を示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象は、新患データベースより抽出した 224 人とした。全国疫学調査結果と比較し、定点モニタリングシステムで報告された症例は、男性およびステロイド性 ION の割合が高かったが、統計学的には有意差を認めなかった。

表 1. 性比および誘因

	定点モニタリング ¹⁾ (N=224)	全国疫学調査 (N=275)	P 値 ²⁾
男性	152 (68)	177 (65)	0.413
誘因			
ステロイド全身投与歴あり	107 (48)	116 (42)	
アルコール愛飲歴あり	74 (33)	96 (35)	
両方あり	15 (7)	17 (6)	
両方なし	26 (12)	45 (16)	0.391

注: 表中の数字は n (%) を示す。
1) 新患データベースによる。
2) カイ 2 乗検定。

図 1 に、ION 確定診断時の年齢分布の比較を示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象は、新患データベースより抽出した 224 人とした。全国疫学調査結果と比較し、定点モニタリングシステムで報告された症例の確定診断時年齢は低い傾向を認め、統計学的に

有意であった ($P = 0.007$)。

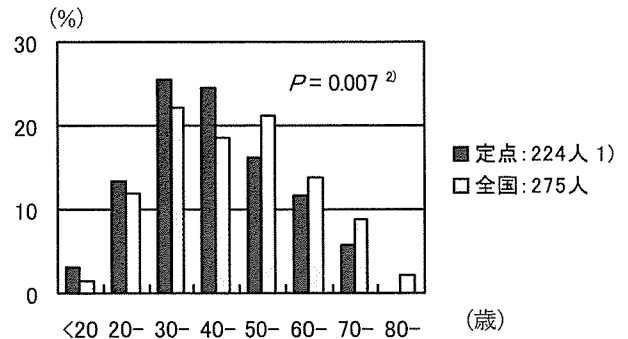


図 1. 確定診断時年齢の分布

1) 新患データベースによる。2) Mantel-extension 法。

男女別に層化すると、対象者を女性に限定した場合にも、有意差をもって同様の傾向を認めたが ($P = 0.010$)、男性に限定すると有意差は消失した(図 2)。

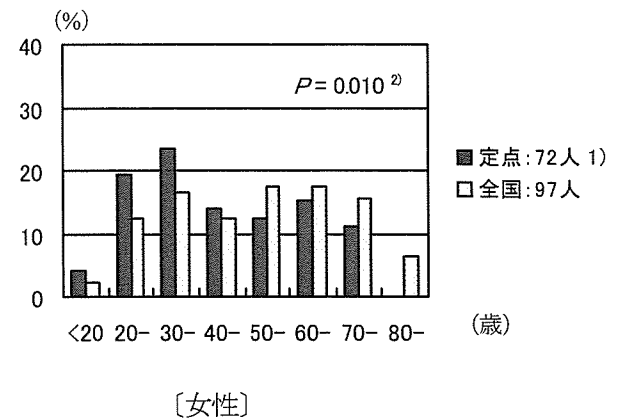
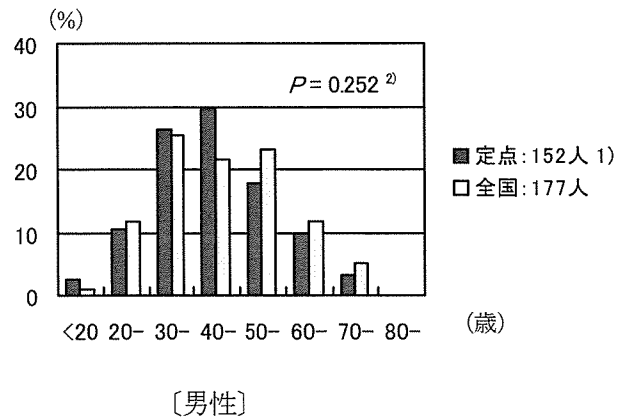
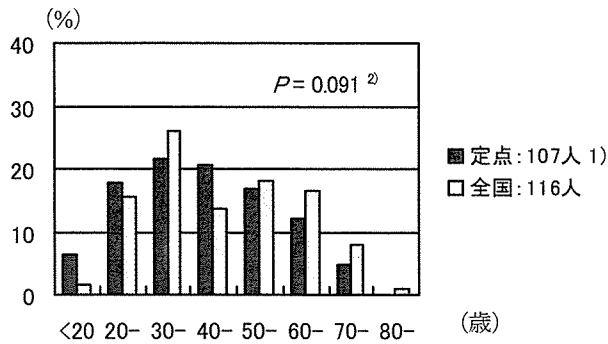


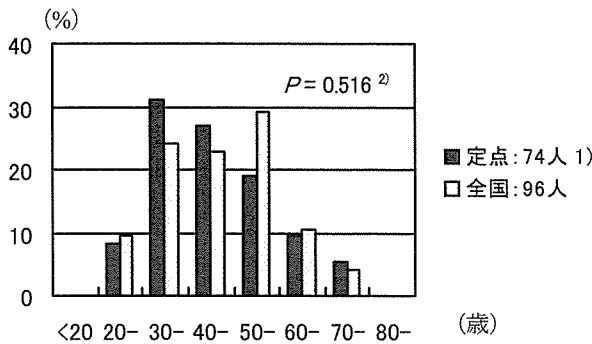
図 2. 確定診断時年齢の分布(男女別)

1) 新患データベースによる。2) Mantel-extension 法。

誘因別に層化した検討では、対象者をステロイド性 ION に限定した場合に、全員における結果と同様の傾向を認めた。 ($P = 0.091$)。しかし、アルコール性 ION に限定した場合は認められなかった(図 3)。



〔ステロイド性〕



〔アルコール性〕

図3. 確定診断時年齢の分布(誘因別)

1) 新患データベースによる。2) Mantel-extension 法。

表2に、「ステロイド全身投与歴を有する者」(ステロイド性ION)に限定した場合の、投与の対象となった疾患の比較を示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象候補は新患データベースより抽出した224人とし、その中で「ステロイド全身投与歴あり」と記載がある107人をさらに抽出した。また、ステロイド投与の対象疾患は、定点モニタリングシステムで高い割合を示した上位6疾患に限定した。定点モニタリングシステムではSLE、全国疫学調査では気管支喘息の割合が高い傾向を認めしたが、統計学的に有意ではなかった。

表2. ステロイド性IONにおけるステロイド全身投与の対象疾患(定点モニタリングにおける上位6疾患での検討)

	定点モニタリング ^{1),2)} (N=107)	全国疫学調査 ²⁾ (N=116)	P値 ³⁾
SLE	24 (23)	22 (19)	0.526
多発性筋炎・皮膚筋炎	7 (7)	6 (5)	
腎炎	6 (6)	6 (5)	
ネフローゼ症候群	5 (5)	6 (5)	
気管支喘息	5 (5)	13 (11)	
眼疾患	5 (5)	3 (3)	

注: 表中の数字はn (%)を示す。
1) 新患データベースによる。
2) 解析対象は、誘因として「ステロイド全身投与歴あり」と記載があった者。
3) カイ2乗検定。

表3に、ION 確定診断時の病期・病型分類(新分類)

の比較を関節単位で示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象候補は新患データベースより抽出した224人とし、定点モニタリング、全国疫学調査ともに、病期・病型分類で「正常」以外の所見記載がある関節をさらに抽出した。分布はほぼ同様であり、有意差も認めなかった。

表3. 確定診断時の病期・病型分類(新分類)

	定点モニタリング ^{1),2)} (関節数:343)	全国疫学調査 ²⁾ (関節数:407)	P値 ³⁾
病型分類			0.946
A	16 (5)	18 (4)	
B	25 (7)	34 (8)	
C-1	106 (31)	128 (31)	
C-2	196 (57)	227 (56)	
病期分類			0.522
1	54 (16)	54 (13)	
2	93 (27)	110 (27)	
3A	90 (26)	101 (25)	
3B	79 (23)	96 (24)	
4	27 (8)	46 (11)	

注: 表中の数字は関節数 (%)を示す。
1) 新患データベースによる。
2) 解析対象は、病期・病型分類ともに新分類で「正常」以外の所見記載がある関節。
3) カイ2乗検定。

表4に、術式に関する比較を関節単位で示す。定点モニタリングシステムにおける解析対象候補は手術データベースより抽出した124人とし、定点モニタリング、全国疫学調査ともに、「手術施行」の記載がある関節をさらに抽出した。定点モニタリングでは骨切り術、全国疫学調査では人工骨頭・人工関節置換術の施行が多く、統計学的にも境界域の有意差を認めた(P = 0.069)。関節温存術の適応年齢を考慮し⁸⁾、60歳以下の者に限って術式の分布(骨切り術/人工骨頭・人工関節置換術/その他)検討すると、定点モニタリングでは46/44/10%、全国疫学調査では42/52/6%であった。対象者数が少ないため有意差には到らなかったものの(P = 0.368)、やはり定点モニタリングでは骨切り術施行の頻度が高い傾向であった。

表4. 術式

	定点モニタリング ^{1),2)} (関節数:143)	全国疫学調査 ²⁾ (関節数:204)	P値 ³⁾
骨切り	54 (38)	65 (32)	0.069
人工骨頭・人工関節置換	76 (53)	130 (64)	
その他	13 (9)	9 (4)	

注: 表中の数字は関節数 (%)を示す。
1) 手術データベースによる。
2) 解析対象は、「手術施行」と記載された関節。
3) カイ2乗検定。

4. 考察および結論

定点モニタリングシステムにより収集した情報は、全国疫学調査結果と比較して、ION 確定診断時年齢が低

く、骨切り術施行の頻度が多い傾向を認めた。一方、性比、誘因、ステロイド全身投与の対象疾患、ION 確定診断時の病期・病型分類に関しては、明らかな相違点は認められなかった。

確定診断時年齢に関しては、女性、あるいはステロイド性 ION に限定した検討でも同様の結果を認めた。定点モニタリングシステムは特定大規模施設を調査対象としているため、膠原病内科なども標榜されている医療施設がほとんどである。従って、原疾患のためステロイド全身投与を受けた後に ION 発症が疑われた場合、同施設内の整形外科で確定診断を受けるような症例も多いと思われる。特に SLE などは若年女性に好発することより、定点モニタリングシステムによる報告症例の確定診断時年齢が低いことの主たる理由と考えられる。

術式に関しては、定点モニタリングシステムによる報告症例において骨切り術施行の割合が高かった。人工骨頭・人工関節置換術は、置換物の耐用年数の問題から施行後約 15～20 年で再置換が必要となるため、若年の ION 症例に対しては骨切り術を推奨する意見も多い。しかし、骨切り術は高度な技術を要するため、広く一般的には行われていないのが現状である。現行の定点モニタリングシステムは本研究班員の所属する医療施設を調査対象としているため、骨切り術施行の傾向が顕著になったのではないかと考えられる。

定点モニタリングシステムによる情報には以上 2 点のような偏りが示唆された。しかし、性比や誘因等、その他の基本的特性に関しては、全国疫学調査結果と比較して明らかな相違点は認められなかったことより、その情報の特徴を適切に踏まえた上での一般化は可能と思われる。

さらに特筆すべき点は、定点モニタリングシステムによる情報収集の効率の良さである。本システムの新患データベースに登録された症例のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた新患症例は 224 人であった。一方、全国疫学調査の二次調査で情報を収集し得た ION 症例のうち、2004 年の 1 年間に確定診断を受けた者は 275 人であり、その手法上、約半数を抽出調査したことを考慮すると⁷⁾、実際には 550 人であったと概算される。従って、本システムにより、全国疫学調査における報告新患症例の情報の約 40% (224/550) をカバーしていると考えられる。全国調査を 1 回実施する際の多大な労力を考えると、より効率的に記述疫学特性を把握可能である本システムは非常に有効であると考えられた。

5. 謝辞

定点モニタリングシステム、全国疫学調査ともに、ご多忙な中にも貴重な時間を割いて調査にご協力くださいました諸先生方に深く感謝致します。

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) Hirota Y, Hotokebuchi T and Sugioka Y: Etiology of idiopathic osteonecrosis of the femoral head: nationwide epidemiologic studies in Japan. Ed by Urbanic JA and Jones Jr JP, Osteonecrosis: Etiology, Diagnosis and Treatment. pp51-58, American Academy of Orthopedic Surgeons, Illinois, 1997.
- 2) 二ノ宮節夫: 日本における特発性大腿骨頭壊死症の実態. 厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 昭和 62 年度研究報告書
- 3) 青木利恵, 大野良之, 玉腰暁子, ほか: 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査成績. 厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班 平成 7 年度研究業績集
- 4) 廣田良夫, 竹下節子: 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究. 厚生省特定疾患骨・関節系疾患調査研究班 平成 10 年度研究報告書
- 5) 川村孝, 玉腰暁子, 橋本修二 著, 大野良之 編: 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル. 1994 年厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班, 1994.
- 6) 福島若葉, 田中 隆, 竹下節子, 廣田良夫, ほか. 定点モニタリングによる特発性大腿骨頭壊死症の記述疫学研究—新患症例に関する 8 年間

の集計・確定診断年別の経年変化一。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成16年度総括・分担研究報告書。

- 7) 福島 若葉, 廣田 良夫, 藤岡 幹浩, 久保 俊一, ほか. 特発性大腿骨頭壊死症の全国疫学調査 — 中間報告 —。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症の予防と治療の標準化を目的とした総合研究 平成 17 年度総括・分担報告書。
- 8) 久保俊一: 大腿骨頭壊死症. 岩本英幸(監), 久保俊一(編) 股関節外科の要点と盲点. pp 62-65, 文光堂, 東京, 2005.

特発性大腿骨頭壊死症の発生要因

一多施設共同症例・対照研究一（進捗状況）

阪口元伸、福島若葉、廣田良夫

（大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学）

田中 隆

（医療法人朋愛会 朋愛病院）

山本卓明、神宮司誠也

（九州大学大学院医学研究院 整形外科学分野）

西井 孝、菅野伸彦

（大阪大学大学院医学研究科 器官制御外科学講座）

大園健二

（独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院）

李 勝博

（独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター）

兼氏 歩、松本忠美

（金沢医科大学 運動機能病態学）

堀内博志、小林千益

（信州大学医学部 運動機能学講座）

川崎雅史、長谷川幸治

（名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科学）

寺西 正、松野丈夫

（旭川医科大学・整形外科）

藤岡幹浩、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）

高岡邦夫

（大阪市立大学大学院医学研究科 整形外科学）

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生要因を検討するため、多施設共同の症例・対照研究を実施した。症例は、協力機関の整形外科を 2002 年 1 月以降に初診し、過去 1 年以内に初めて ION と確定診断された者とした。対照は、同一機関整形外科を受診した患者のうち、性および年齢を対応させた他疾患患者 5 例までとした。症例 73 例、対照 252 例を解析対象とした多変量解析の結果は、昨年度に報告済みである。

上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認める。現在、本研究の質の向上を目的として、欠損データを補完するための再調査を行っている。今後、補完終了後に最終解析を行い、ION 発生に関する各種要因についてより詳細に検討する予定である。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の関連要因については、これまでの症例・対照研究により、アルコール愛飲歴あるいはステロイド全身投与歴を有する者におけるリスクの上昇が報告されている^{1), 2)}。しかし、アルコールとの関連における flusher/ non-flusher status の影響や、ステロイド非投与に対する投与のリスクは未だ不明である。そこで、①飲酒に関して flusher/non-flusher status を考慮すること、②ステロイド非投与に対する投与のリスクを算出すること、を主たる目的とし、多施設共同研究を実施した。なお、1997 年より実施している定点モニタリングシステムにより報告された新患症例をみても、背景

因子にステロイド全身投与歴・アルコール愛飲歴の両方を有しない者が全体の約 13%、女性では約 20%に認め^{3), 4)}。そこで、アルコールおよびステロイド以外の要因の解明にもつなげたい。

2. 研究方法

A. 対象

1) 症例設定

採用基準: 本研究班が運営する「定点モニタリングシステム」にて報告された新患症例のうち、初診日が 2002 年 1 月以降の者とした。すなわち、2002 年 1 月以降に協力機関の整形外科を初診し、特発性大腿骨頭壊死

症診断基準(厚生省特定疾患特発性大腿骨頭壊死症調査研究班、平成7年度報告書)により、初診日の過去1年以内に初めて診断が確定したものとした。

除外基準:①外傷性大腿骨頭壊死症、②アルコール精神病による入院歴を有する者、③潜水病あるいは潜函病などの減圧症が原因と推定される者、とした。

2) 対照設定

採用基準:症例の初診日(または確定診断日)以降、同一機関整形外科を初診した他疾患患者のうちで、性、年齢(5歳階級)が対応する最初の5例までとした。病院対照のみとし、症例1例に対して対照5例までを選定した。

除外基準:症例の除外基準に加え、変形性股関節症を除外した。

B. 方法

1) 情報収集

臨床情報:「特発性大腿骨頭壊死症 患者-対照研究に関する調査票(医師記入)」により情報収集を行った。要約記入者は協力医師または臨床担当医師とした。

疫学情報:「健康と生活習慣についての質問票(本人記入)」により郵送法にて情報収集を行った。flusher/non-flusherの判定はYokoyamaらの開発した2項目からなる質問⁵⁾にて行った。具体的には、少量の飲酒による顔面紅潮の有無を2つの時期(初めて飲んだ頃と現在)について質問し、「初めて飲んだ頃に顔が赤くなった」と答えた者は、現在の回答に拘らず flusher と判定、「両時期ともに顔が赤くならない」と答えた者を non-flusher と判定した。この判定法の reliability は極めて高く、ALDH-2 遺伝子型を gold standard とした場合、感度 96%、特異度 80%とされている⁵⁾。

2) 倫理的配慮

「疫学研究に関する倫理指針」⁶⁾に基づき、参加拒否を可能とする必要があるため、意思表示を示す返信用ハガキを同封するとともに、拒否の場合でも一切不利益はないことを明示した。また、収集した情報の取扱いに当たっては、個人情報保護の観点より十分配慮した。なお、本研究は、大阪市立大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得た。

3) 統計学的解析

Conditional logistic regression model を用いて、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間(95%CI)を算出した。ただし、

flusher/non-flusher 別の解析では、unconditional logistic regression model を用いた。

3. 進捗状況

症例 73 例、対照 252 例を解析対象とした多変量解析の結果は、昨年度に報告済みである。その主要結果は、①経口ステロイド使用(ステロイド全身投与)歴を有する者で OR 28.6 (95%CI: 7.1-115.6)と有意な上昇、②飲酒習慣については、flusher と比較してnon-flusher では有意なリスク上昇を認めなかったが、週当たりの飲酒量 250g 以上のカテゴリーにおいて OR 3.1 (95% CI: 1.09-9.04)、さらに drink-years においても最大カテゴリーで OR 4.4 (95% CI: 1.25-15.3) と有意なリスク上昇、③喫煙習慣については、現在の喫煙および 1 日喫煙本数において有意な正の関連、④既往歴では、肝障害の既往で OR 4.9 (95% CI: 1.13-21.3)と有意なリスク上昇、であった⁷⁾。

上記解析を行った時点における臨床および疫学情報には、一部に記入もれ箇所を認める。現在、本研究の質の向上を目的として、欠損データを補完するための再調査を行っている。今後、補完終了後に最終解析を行い、ION 発生に関する各種要因についてより詳細に検討する予定である。

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) Felson DT, Anderson JJ: A cross-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet, 1987; 1: 902-906.

- 2) Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, et al: Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiology*, 1993; 137: 530-538.
- 3) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子:特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング -5年間の集計結果-. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成13年度研究報告書. 1-3, 2002
- 4) 田中隆、山本博司、廣田良夫、竹下節子:特発性大腿骨頭壊死症定点モニタリング -5年間のまとめ-. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 骨・関節系調査研究班 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 平成11~13年度研究報告書. 1-4, 2002
- 5) Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al: Reliability of flushing questionnaire and the ethanol patch test in screening for inactive aldehyde dehydrogenase-2 and alcohol-related cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 1997; 6: 1105-1107.
- 6) 疫学研究に関する倫理指針. 文部科学省、厚生労働省. 2002年6月
- 7) 田中隆、福島若葉、廣田良夫、ほか:特発性大腿骨頭壊死症の発生要因 -多施設共同症例・対照研究-. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特発性大腿骨頭壊死症調査研究班 平成17年度総括・分担研究報告書. 7-13, 2006

骨髄移植後大腿骨頭壊死に対する人工股関節置換術

山口 仁、長谷川幸治、増井徹男、加納稔也、関 泰輔、坪井真幸、松田達男
(名古屋大学大学院医学系研究科 整形外科)

骨髄移植(BMT)後発症の特発性大腿骨頭壊死(ION)に対し、人工股関節置換術が行われた症例の臨床及びX線評価した。対象は人工股関節置換術(THA)/人工骨頭置換術(BHA)が行われた9例/12股で、初回手術時平均年齢32.6歳(20~51歳)、女性4例/5股・男性5例/7股、平均経過観察期間は9.4年であった。原因疾患の内訳は、急性骨髄性白血病3例・急性リンパ性白血病1例・慢性骨髄性白血病1例・非ホジキン悪性リンパ腫2例・再生不良性貧血1例・骨髄異型性症候群1例であった。セメントレス臼蓋コンポーネントはOsteonics 6股、セメント臼蓋コンポーネントはCharnley 3股、バイポーラーコンポーネントは京セラ製2股・Osteonics 1股、セメントレス大腿コンポーネントはOmniflex 5股・Omnifit2股、セメント大腿コンポーネントはCharnley 3股・京セラ製2股であった。JOAスコアは術前平均56.5点から術後平均86.5点に改善した。X線の破綻は臼蓋カップに1例/1股(1/9, 11.1%)、大腿ステムに2例/2股(2/12, 16.7%)を認めた。再置換症例はなかった。また感染などの合併症の発生もなかった。

1. 研究目的

本研究の目的は、骨髄移植(BMT)後発症の特発性大腿骨頭壊死(ION)に対し、人工股関節置換術が行われた症例の臨床及びX線評価を行うことである。

2. 研究対象

骨髄移植後に特発性大腿骨頭壊死(ION)が発生し、1995年より2005年の間に人工股関節置換術(THA)/人工骨頭置換術(BHA)が行われた9例/12股である。初回手術時平均年齢 32.6 ± 9.9 歳(20~51歳)、女性4例/5股・男性5例/7股、平均経過観察期間は9.4年(11ヶ月~16年11ヶ月)であった。また平均ステロイド総投与量 Σ は10874mg/PSL換算(1430~18100)であった。原因疾患の内訳は、急性骨髄性白血病(AML)3例・急性リンパ性白血病(ALL)1例・慢性骨髄性白血病(CML)1例・非ホジキン悪性リンパ腫(NHML)2例・再生不良性貧血(AA)1例・骨髄異型性症候群(MDS)1例であった。

術式に関して、THAは2例/3股が側方進入で5例/6股が後方進入、BHAは2例/3股が全例後方進入であった。使用機種に関しては、セメントレス臼蓋コン

ポーネントはOsteonics 6股、セメント臼蓋コンポーネントはCharnley 3股、バイポーラーコンポーネントは京セラ製2股・Osteonics 1股、セメントレス大腿コンポーネントはOmniflex 5股・Omnifit 2股、セメント大腿コンポーネントはCharnley 3股・京セラ製2股であった。

3. 評価項目

単純X線股関節正面像で測定した。臼蓋側は臼蓋カップ migration, 臼蓋カップ radio lucent line, 臼蓋周囲 osteolysis, 臼蓋カップ polyethylene wear, 人工骨頭 migration を、大腿骨側はステム subsidence, ステム周囲 radio lucent line, ステム周囲 osteolysis, ステムの内外反偏位変化を評価した。X線の破綻は特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会において小林らが報告している基準に沿った。すなわちセメントカップは4mm以上または 4° 以上の migration, 全周性 demarcation と、セメントレスカップは migration, 全周性または進行性 radio lucent line と、ステムは5mm以上の進行性 subsidence, セメント周囲 radio lucent line, セメントからの debonding, セメント・ステムの破損, ステム周囲の expansile osteolysis と定義した。

4. 結果

JOA スコアは術前平均 56.5 点から術後平均 86.5 点に改善した。X 線的破綻は臼蓋カップに 1 例/1 股 (1/9, 11.1%)、大腿ステムに 2 例/2 股 (2/12, 16.7%) を認めた。再置換症例は 0 例であった。感染などの合併症の発生は 0 例であった。

5. 考察

骨髄移植後発症の大腿骨頭壊死発生頻度は retrospective study では 19% (19/100) (Torii Y, et al. Clin Orthop 382, 2001)、prospective study では 13.3% (4/30) (鳥居, 長谷川ら 特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会 2000) と報告されている。いずれの報告でも 10% 以上と発生頻度は高い。治療方法として骨頭が圧潰した場合は人工関節が選択される。臓器移植後の人工関節置換術の報告は少ない。人工関節の成績を調査することは重要である。ION 全体に対する THA/BHA 手術後の臨床成績は特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会における多施設調査による報告では、ION に対する THA/BHA 成績は術後 16 年で 臼蓋/9.7% 大腿/8.6% が再置換術となり (12 施設・初回 THA/BHA 549 関節)、ION の THA の耐用性は大腿コンポーネントに差は無かったが、ソケットは OA より劣った (9 施設・初回 THA 612 関節/平均経過観察期間 10 年) と報告されている。これらの報告からは臼蓋側骨強度が ION は OA に比べ低値であることや ION 患者は若年者が多いことが原因として示唆された。

また一般に、BMT 後発症 ION は治療に用いるステロイド使用量が多い。例えば個々の症例によりばらつきはあるものの、BMT においては約 3000 ~ 50000mg/PSL 換算のステロイド量を投与するのに対し、SLE では約 500mg ~ 3000mg/PSL 換算のステロイド投与量である。過去の報告では Ebeling らは、同種 BMT 後 骨密度は 10gPSL 使用で 9% 低下し、また同種 BMT は 自家 BMT と比べて有意に骨密度が低下と述べている。(Ebeling PR et al. 1999 JBMR) 更に BMT 後 ION 患者は若年発生が多く活動量が大い。特発性大腿骨頭壊死症調査研究分科会での ION 発症後 THA 患者平均年齢が平均 48.7 歳であるのに対し、本研究平均年齢は 32.6 歳であった。これらの事から BMT 後 ION は THA/BHA 成績は早期に loosening を来す可能性が考えられた。しかしながら、本研究の結果からは BMT 後 ION に対する THA の成績は ION 全

体と変わらなかった。その原因の一つとして、BMT ではステロイド療法は完全寛解すれば投薬中止となる事があるかもしれない。ステロイド投与も長期に及ばなければ骨密度低下への影響も少ない。今回、長期使用例は 2 例/12 例であった。しかし GVHD が発生し、ステロイド・免疫抑制剤投与が長引けば、BMD 低下だけでなく感染のリスクも高くなる。過去に白血病・血液疾患患者に対する BMT 後 ION 症例における THA 成績の報告は非常に少ないが、2 年以上の短・中期報告では良好であったと報告されている。(Bizot P et al. 1996 JBJS Br) しかし、実質臓器移植後に骨粗鬆症は広く認められる (Maalouf NM et al. J Clin Endocrinol Metab 2005) という報告や、前述の同種 BMT 後 10gPSL 使用で BMD 9% 低下 (Ebeling PR et al. JBMR 1999) という報告もあり、長期的 THA 成績には BMD 低下の影響も考えられ、今後も follow が必要と考える。本研究には問題点として Retrospective study であること、現在の基準でいえば骨切りの適応に対し THA を行っている症例があること、多施設・多術者による成績のばらつきがあることなどが挙げられる。

6. 結論

BMT 後 ION に対する THA の成績は ION 全体と変わらなかった。

7. 研究発表

1. 講演
1) 長谷川幸治
MIS による人工股関節置換術、脱臼性股関節症に対する人工関節置換術
中山大学附属第一医院 2005.10.18 [中国広州市]
- 2) 長谷川幸治
特発性大腿骨頭壊死症の診断と治療. 東濃整形外科医会 (多治見市) 2005.10.22
- 3) 長谷川幸治
変形性股関節症に対する偏心性寛骨臼回転骨切り術. 南信整形外科医会 (伊那市) 2005.11.12
- 4) 長谷川幸治
変形性股関節症に対する骨切り術のすすめ. 名東区整形外科医会 (名古屋市) 2006.4.19
- 5) 長谷川幸治
偏心性寛骨臼回転骨切り術の長期成績と問題

点. 第 140 回宮城股関節研究会(仙台市)
2006.7.21

- 6) 長谷川幸治
特発性大腿骨頭壊死症に対する QOL について. 平成 18 年度難病教育講演会(愛知県特定疾患研究協議会)(名古屋市)2006.10.30
- 7) 長谷川幸治
股関節疾患に対する骨切り術のすすめ. 浜松整形外科(浜松市)2006.11.10
2. 学会発表
 - 1) Hasegawa Y, Kawasaki M, Matsuda T, Kitamura S: Eccentric rotational acetabular osteotomy for adult hip dysplasia. 2005.Sep 4 - 9, 第23回国際整形外科災害外科学会(SICOT) Istanbul(Turky)
 - 2) 長谷川幸治: Hip spine syndrome. 2005 年 10 月 15 日～10 月 19 日, 第 3 回中日脊柱外科検討会(中国佛山市)

8. 知的所有権の取得状況

1. 特許
 1. 生体インプラント材及びその作成方法(独立行政法人産業技術総合研究所と共同)2003年6月、2006年6月
 2. 大腿骨彎曲内反骨切りガイド
メイラ株式会社と共同申請 2005 年申請中
 3. 抜くのが容易なチタン性螺子と手術器具一式
メイラ株式会社と共同申請 2005 年申請中

SHRSP 大腿骨頭壊死モデルでの脂肪細胞の検討 ①

熊谷謙治、村田雅和、宮田倫明、穂積 晃、尾崎 誠、進藤裕幸

(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 発生分化機能再建学講座 構造病態整形外科)

丹羽正美 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 病態解析・制御学講座 神経感覚薬理学)

易卒中高血圧自然発症ラット(SHRSP と略す)に Steroid Hormone の投与によって大腿骨頭壊死の生じるが、脂肪細胞が腫大、増生し、一部には脂肪変性や壊死を伴っていることも判ってきた。近年脂肪細胞の血管作用、代謝領域の関与が注目されており、大腿骨頭壊死と脂肪細胞増生の関係を調べるために、adipokines のうち、Adiponectin (Acrp30) と、抗 PPAR γ の抗体を使用し、通常の免疫染色を行った。

その結果、内蔵白脂肪細胞や皮下脂肪の研究論文と同様に大腿骨髄内脂肪細胞に染色性が確認でき、WKY の大腿骨頭では、Steroid Hormone 投与群の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高く、また SHRSP と WKY の大腿骨頭では、SHRSP の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。

SHRSP の Steroid Hormone 無投与群では、骨頭壊死の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。

今後、PAI-1、TNF α などの血管病変や脂肪細胞の変化を相互的に観る各種 adipokines の動態を評価が望まれる。

1. 研究目的

特発性大腿骨頭壊死症は近年疫学、臨床的研究が急速に進歩したため、steroid hormone 治療で一時期に大量投与(12.5 mg以上)で増加し、高脂血症との因果関係、更には細動脈や細静脈の内皮細胞の関与も明らかになってきている。近年腎臓など諸臓器の生体移植や膠原病などの steroid hormone 治療の増加に相まって大腿骨頭壊死症の増加が危惧され、社会問題と成りうるため注目されている。

我々は SHRSP で 15~19 週齢でより従来の高血圧自然発症ラット(SHR と略す)よりも高頻度に早急期の壊死が発生することを発見し、steroid hormone や高脂血症の関与の研究を行ってみると脂肪細胞が腫大、増生し、一部には脂肪変性や壊死を伴っていることも判ってきた。近年 metabolic syndrome の概念の定着など皮下脂肪や内蔵白脂肪細胞の全身的、局所的な役割が注目される。また steroid hormone と脂肪細胞の関係は緊密で、steroid hormone 刺激で種々のサイトカインの放出が生じ、循環動態にも影響しているようである。

そこで今回の目的は SHRSP の大腿骨髄内脂肪細胞の動態と大腿骨頭壊死の関係をみることに着眼し、また他種のラットと異なる steroid hormone への反応を呈するかを形態学的、分子生物学的にみることにある。

2. 研究方法

ラットはわれわれが以前研究で使用したラットの大腿骨近位部のパラフィンブロックを使用し、データベースから SHRSP/Ngsk と WKY/Izm でそれぞれ Steroid Hormone の負荷群(Steroid Hormone 投与群)と未負荷群(control群)の4群、更に SHRSP/Ngsk は大腿骨頭壊死の有無で群を分けた。各々5ブロックから薄切標本を作製した。

adipokines の検出には一次抗体として Santa Cruz Biotechnology 株式会社の抗 Adiponectin (Acrp30) モノクローナル抗体(sc-17044-R)と、抗 PPAR γ モノクローナル抗体(sc-7273)を使用し、通常の免疫染色プロトコールに従って染色検鏡を行った。

大腿骨頭(metaphysis)の免疫染色の評価は、脂肪細胞辺縁と骨髄細胞に着目して染色性のないものを-、染色性のあるものを+ 特に染色性が強く、x20 の各視野で陽性で強染顆粒あるものを++として解析した。

3. 結果

内蔵白脂肪細胞や皮下脂肪の研究論文と同様に大腿骨髄内脂肪細胞に染色性がみられ、adipokine の産生を確認できた。

WKY の大腿骨頭では、Steroid Hormone 投与群の方が

Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。
 SHRSP と WKY の大腿骨頭では、SHRSP の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。
 SHRSP の Steroid Hormone 無投与群では、骨頭壊死の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。
 SHRSP の Steroid Hormone 投与群では、Adiponectin では大差はないが、骨頭壊死の方が PPAR γ の染色性が高かった。
 代表的な組織像を供覧する(図1, 図2, 図3)。

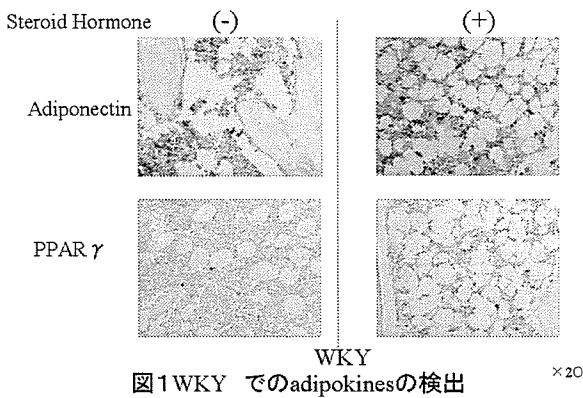


図1 WKY での adipokines の検出

図1:WKY の adipokines の検出

WKY の大腿骨頭では、Steroid Hormone 投与群の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。

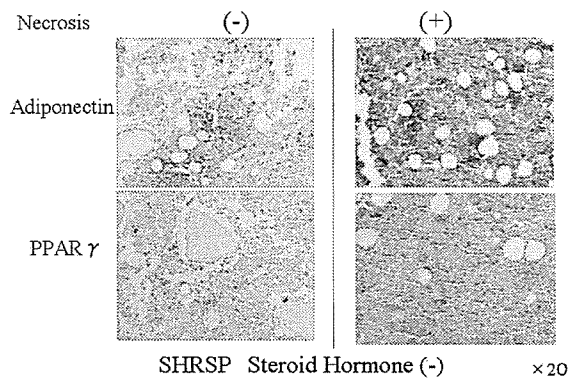


図2 SHRSP Steroid Hormone 非投与群での adipokines の検出

SHRSP の Steroid Hormone 非投与群では、骨頭壊死の方が Adiponectin, PPAR γ の染色性が高かった。

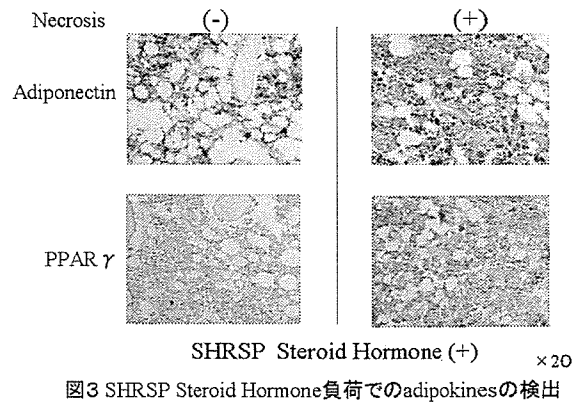


図3 SHRSP Steroid Hormone 投与群での adipokines の検出

SHRSP の Steroid Hormone 投与群では、Adiponectin では大差はないが、骨頭壊死の方が PPAR γ の染色性が高かった。

4. 考察

我々はSHRSPで15~19週齢でより従来のSHRよりも高頻度に早急期の壊死が発生することを発見し、steroid hormone や高脂血症の関与の研究を行ってみると、脂肪細胞が腫大、増生し、一部には脂肪変性や壊死を伴っていることも判ってきた。

近年 metabolic syndrome の概念の定着など脂肪細胞の全身的、局所的な役割が注目される。metabolic syndrome の分野では主にインシュリンの作用を中心とした代謝疾患や高血圧関連で循環器疾患に関係する内科領域の分子生物学的研究が日進月歩で進み、種々の adipokine が発見されている(図4)。

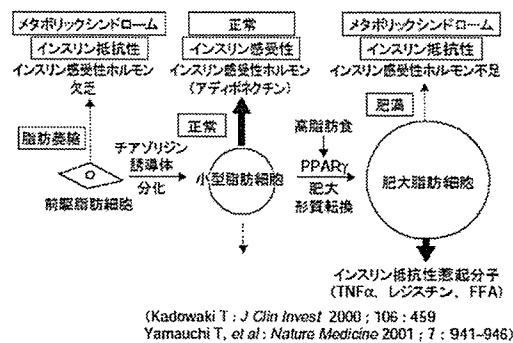


図4 脂肪細胞とインスリンと metabolic syndrome の相互関係

近年 metabolic syndrome の概念の定着など脂肪細胞の全身的、局所的な役割が注目される。metabolic syndrome の分野では主にインシュリンの作用を中心とした代謝疾患や種々の adipokine の関与が注目されている。

代表的なものを列挙してみると Maeda,K.ら (Biochem.Biophys.Res.,1996)が動脈硬化修復作用、Ouchiら (Circulation,2000)がインスリン抵抗性改善作用を報告している Adiponectin Zhang,Yら (Nature,1994)が摂食コントロールやインスリン抵抗性改善作用を報告している Leptin 炎症性サイトカインである TNF α 血栓形成促進因子である PAI-1 Lazar A. Mitchell ら(University of Pennsylvania, 2001)のインスリン抵抗性作用がある Resistin 等があり、PPAR γ peroxisome proliferator-activated receptor, 脂肪細胞に存在する核内レセプター型転写因子, 脂肪分化におけるマスターレギュレーター)もその範疇に入れられている(図5)。

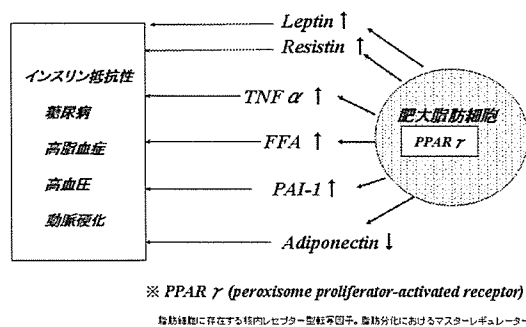


図5 脂肪細胞(内臓)と metabolic syndromeの分子メカニズム

図5:脂肪細胞(内臓)と metabolic syndromeの分子メカニズム
肥大化した脂肪細胞は種々の adipokine を産生し、metabolic syndrome に包括される代謝、循環器疾患に関与することが分かる。

Steroid Hormone と脂肪細胞の関係は緊密で、Steroid Hormone 刺激で種々のサイトカインの放出が生じ、循環動態にも影響していることも判っている。そこで今回の目的は SHRSP の脂肪細胞の動態と大腿骨頭壊死の関係をみることに着目した。

今回は SHRSP と WKY の大腿骨頭骨髄内の Adiponectin , PPAR γ の染色性を観てみたが、内臓白脂肪細胞や皮下脂肪の研究論文と同様に大腿骨髄内脂肪細胞に染色性がみられ、adipokine の産生を確認できた。

WKY の大腿骨頭では、Steroid Hormone 投与群の方が Adiponectin , PPAR γ の染色性が高かったことは Steroid Hormone で壊死を生じない rat でも脂肪細胞の応答が観られることがわかる。SHRSP と WKY の大腿骨頭では、SHRSP の方が Adiponectin , PPAR γ の染色性が高く、脂肪細胞の感受性に差がありそうである。

SHRSP の Steroid Hormone 無投与群では、骨頭壊死の方が Adiponectin , PPAR γ の染色性が高く、骨頭壊死に

Adiponectin , PPAR γ が関与している可能性が考えられるが、Steroid Hormone 投与群での結果が、判然としていなく Steroid Hormone の抗炎症作用等の相互作用も否定できない。

今回はSHRSPとWKYの大腿骨頭骨髄内のAdiponectin ,PPAR γ の染色性を観てみたのみであるが、Steroid Hormone投与に反応して脂肪細胞の増生が著しく、増生した脂肪細胞からは大量のLeptin、PAI-1、TNF α が放出されることは既知の事実である。Leptin、Adiponectinの骨細胞に対する作用もいわれているが、此处ではPAI-1の循環動態への影響 TNF α のapoptosis誘導による脂肪細胞や骨髄細胞の壊死に着眼すると、脂肪細胞の動態と大腿骨頭壊死の関係が結びつきやすい(図6)。

Mechanism of ION

-Adipocyte disfunction?-

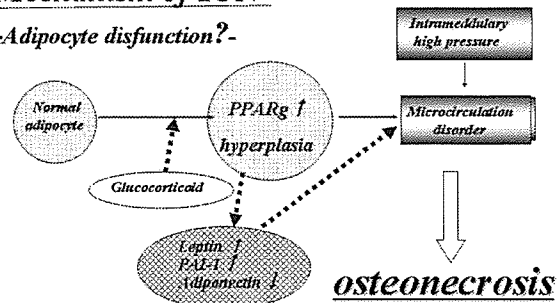


図6 脂肪細胞機能からみた大腿骨頭壊死のメカニズム

図6: 脂肪細胞機能からみた大腿骨頭壊死のメカニズム
大腿骨頭内の脂肪細胞の adipokine 産生動態と骨頭壊死の関係の想定図

Steroid Hormone 投与で脂肪細胞の形態機能が変化し、adipokine (特に PAI-1) の放出で血管内皮の機能や凝固系に影響し、骨頭壊死が生じるという仮説である。

今後、Steroid Hormone誘発性大腿骨頭壊死症(ION)の病態生理について検討や骨髄脂肪細胞の生理機能の解析についての検討や骨髄脂肪細胞のSteroid Hormone投与による機能変化についての検討などの大腿骨頭壊死の主因を検索していく上で、血管病変と脂肪細胞の変化を相互的に観れる各種adipokinesの動態の評価が望まれる。

5. 結論

- 1 SHRSP/Ngsk と WKY/I の大腿骨頭で、Steroid Hormone 投与の有無、骨頭壊死の有無に分け 骨髄脂肪細胞を adipokine の免疫組織化学法により観察した。
- 2 骨髄脂肪細胞からも皮下、腹腔脂肪細胞と同様に

adipokine の産生を確認した。

3 WKY の大腿骨頭では、Steroid Hormone 投与群の方が Adiponectin , PPAR γ の染色性が高かった。

4 SHRSP と WKY の大腿骨頭では、SHRSP の方が Adiponectin , PPAR γ の染色性が高かった。

5 SHRSP の Steroid Hormone 無投与群では、骨頭壊死の方が Adiponectin , PPAR γ の染色性が高かった。

6. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第21回日本整形外科学会基礎学術集会(平成18年10月19-20日 長崎市)

宮田倫明、熊谷謙治、村田雅和、尾崎誠、丹羽正美、進藤裕幸

SHRSP 大腿骨頭壊死に対する Pentosan 投与

2) The 12th International Symposium on SHR

-Genetics of Experimental and Human Hypertension in Relation with Environmental Factors-

The Pentosan for the Avascular Necrosis of Femoral Head in SHRSP

K. Kumagai, M. Osaki, M. Murata, N. Miyata, M. Niwa, H. Shindo

3) 第12回SHR国際シンポジウム

環境因子に関連した実験および臨床高血圧の遺伝学
(平成18年10月20,21日 日本国 京都市)

熊谷謙治、尾崎誠、村田雅和、宮田倫明、丹羽正美、進藤裕幸

—ペントザンの大腿骨頭壊死に対する効果—

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

グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害に対する

HMG-CoA 還元酵素阻害薬の効果: 培養血管内皮細胞を用いた検討

赤池雅史、栗飯原賢一、池田康将、八木秀介、松本俊夫

(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学)

我々はグルココルチコイド過剰マウスを用いた検討により、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるピタバスタチンがグルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害を改善し、本剤がグルココルチコイド過剰による大腿骨頭壊死症の予防・治療薬となる可能性を報告した。そこで本研究では培養血管内皮細胞を用いてグルココルチコイド誘発性血管内皮機能障害に及ぼすピタバスタチンの改善効果の機序について検討した。ピタバスタチンは高濃度グルココルチコイド存在下において培養ヒト臍帯静脈内皮細胞の eNOS プロモーター活性を上昇させ、eNOS 蛋白発現を増加させたが、イソプレノイド中間体であるゲラニルゲラニルピロリン酸の添加により eNOS 蛋白発現増加作用は消失した。ピタバスタチンは血管内皮細胞に対するコレステロール非依存的な多面的作用を介して eNOS 発現を増加させることにより、NO bioavailability を増加させ、グルココルチコイド過剰による血管内皮機能障害を改善することが示唆された。

1. 研究目的

グルココルチコイド過剰による大腿骨頭壊死症の発症機序としては大腿骨頭における循環障害が最も主要なものであると考えられている。我々はこれまでにグルココルチコイド過剰による一酸化窒素 (NO) の生物学的利用率 (bioavailability) の低下による血管内皮機能障害が微小循環の破綻をもたらす結果、大腿骨頭壊死を惹起する可能性を報告し、グルココルチコイド誘発性血管内皮機能障害が本症の予防ならびに治療標的となりうる可能性を提唱してきた¹⁾。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) は強力なコレステロール低下作用だけでなく内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) 発現増加などによる NO bioavailability ならびに血管内皮機能の改善など血管系への多面的直接作用が注目されている²⁾。我々は昨年度にグルココルチコイド過剰マウスにみられる血圧上昇、内皮依存性血管拡張反応の減弱、および大動脈における eNOS 発現の減少が、HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるピタバスタチンの投与により改善することを見出し、本剤がグルココルチコイド過剰による大腿骨頭壊死症の予防・治療薬となる可能性を報告した。そこで本研究では培養血管内皮細胞を用いてグルココルチコ

イド誘発性血管内皮機能障害に及ぼすピタバスタチンの改善効果の機序について検討した。

2. 研究方法

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) の培養系にピタバスタチン 10^{-5} M を添加し、さらにその 12 時間後にデキサメサゾン (DEX) 10^{-5} M を添加し、DEX 添加 16 時間後にウエスタンブロットによる eNOS 蛋白発現および luciferase reporter gene assay による eNOS プロモーター活性を解析した。eNOS 蛋白発現の解析については発現量の解析とともに eNOS の Ser1177 のリン酸化を認識する抗体を用いて eNOS 活性化についても評価し、これらはアトルバスタチン 10^{-5} M 添加による効果についても同様に検討した。また、ピタバスタチンとともにメバロン酸 100 μ M、ゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) 10 μ M、あるいはファルネシルピロリン酸 (FPP) 10 μ M を同時に添加し eNOS 発現に及ぼす影響について解析した。eNOS プロモーター活性の評価は eNOS プロモーター遺伝子の -1193 ~ +109、-1001 ~ +109、-742 ~ +109、-265 ~ +109 を組み込んだ luciferase reporter vector を Lipofectamine plus (Invitrogen) を用いて HUVEC に transfection し、

luciferase assay system により解析した。

(倫理面への配慮)

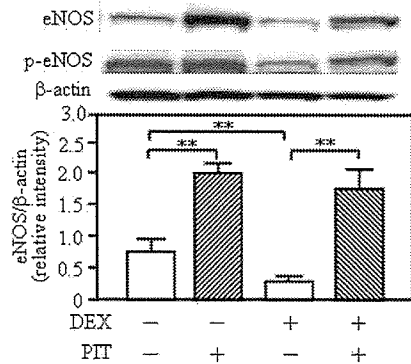
本研究はヘルシンキ宣言、徳島大学遺伝子組み換え実験安全管理委員会規定、徳島大学医学部動物実験委員会規定ならびに徳島大学倫理委員会規定に基づき施行した。

3. 研究結果

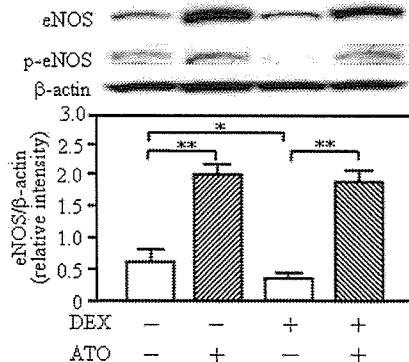
1) eNOS 発現に及ぼすピタバスタチンおよびアトルバスタチンの効果

HUVEC における eNOS 蛋白の発現量はピタバスタチンあるいはアトルバスタチンの添加により有意に増加した。DEX 添加は eNOS 蛋白の発現量を有意に抑制したが、この抑制作用はピタバスタチンあるいはアトルバスタチンの添加により消失した。eNOS 活性の指標である Ser1177 のリン酸化はこれらの eNOS 蛋白発現量と連動していた (図 1)。

A: ピタバスタチンの効果



B: アトルバスタチンの効果



n=6, mean±SD. *p<0.05, **p<0.01.
PIT, ピタバスタチン, ATO, アトルバスタチン,
DEX, デキサメサゾン

図1. 培養ヒト臍帯静脈内皮細胞における一酸化窒素合成酵素の発現に及ぼすスタチンの効果

2) ピタバスタチンによる eNOS 発現増加作用に及ぼすイソプレノイド中間体の影響

DEX 存在下の HUVEC におけるピタバスタチンの eNOS 蛋白発現増加作用はメバロン酸および GGPP の添加によりほとんど消失した。一方、FPP の添加は影響を与えなかった (図 2)。

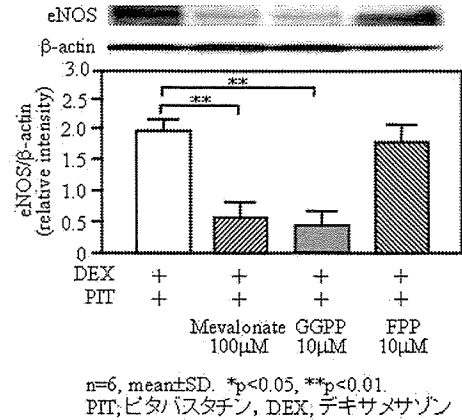
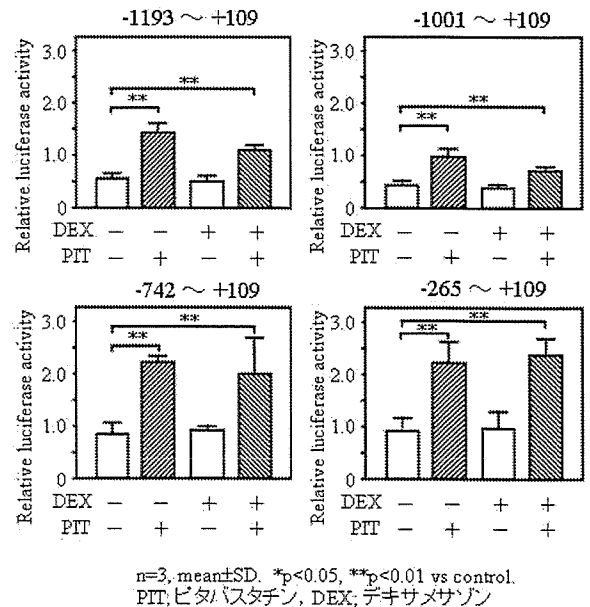


図2. ピタバスタチンによる一酸化窒素合成酵素の発現増加作用に及ぼすイソプレノイド中間体の影響

3) eNOS プロモーター活性に及ぼすピタバスタチンの効果

ピタバスタチンは 4 種類の eNOS プロモーター活性のいずれについてもその活性を増加させ、その効果は DEX 添加群においても同等に認められた。DEX 添加は eNOS プロモーター活性に有意な影響を及ぼさなかった (図 3)。



n=3, mean±SD. *p<0.05, **p<0.01 vs control.
PIT, ピタバスタチン, DEX, デキサメサゾン

図3. 一酸化窒素合成酵素プロモーター活性に及ぼすピタバスタチンの影響